

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/04



[12] 发明专利说明书

C07D401/06 C07D401/12

C07D405/04 C07D405/06

C07D405/12 C07D409/04

C07D409/06 C07D409/12

C07D211/58 A61K 31/445

[21] ZL 专利号 96192015.7

[43] 授权公告日 2003 年 5 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1108301C

[22] 申请日 1996.2.1 [21] 申请号 96192015.7

[30] 优先权

[32] 1995. 2. 21 [33] US [31] 08/391,901

[32] 1995. 6. 6 [33] US [31] 08/472,067

[86] 国际申请 PCT/US96/00824 1996. 2. 1

[87] 国际公布 WO96/26205 英 1996. 8. 29

[85] 进入国家阶段日期 1997. 8. 19

[71] 专利权人 布里斯托尔 - 迈尔斯斯奎布公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 J·R·韦特罗二世 D·Y·夏普

R·E·格雷格 S·A·比勒

J·A·狄克逊 R·M·罗伦斯

D·R·马格宁 M·A·普斯

J·A·罗比尔 R·B·苏尔斯基

J·A·廷诺

J·E·罗森

H·M·霍拉法 R·A·帕提卡

审查员 曾武宗

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

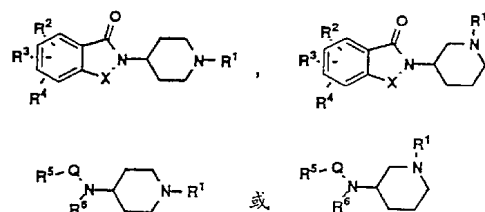
代理人 关立新 谭明胜

权利要求书 15 页 说明书 278 页

[54] 发明名称 微粒体甘油三酯转移蛋白的抑制剂和方法

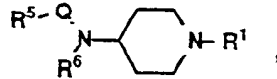
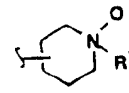
[57] 摘要

提供了能抑制微粒体甘油三酯转移蛋白、从而能用于降低血清脂质和治疗动脉粥样硬化及有关疾病的化合物。该化合物具有以下结构或其中 R¹ 至 R⁶、Q 和 X 的定义与文中相同。



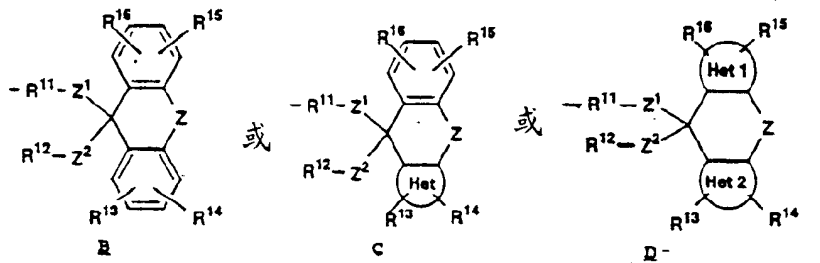
ISSN 1008-4274

1. 具有以下结构式的化合物及其 N-氧化物 和可药用的盐



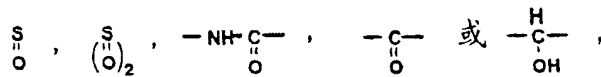
5 其中 Q 是 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ 或 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{S}-$;

R¹ 是一个结构如下的芳基型基团:



Z¹ 和 Z² 相同或不同, 它们各自独立地是一个键、S、

10

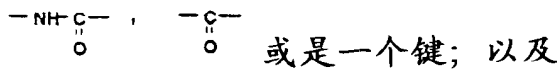


条件是: 对于 B 来说, Z¹ 和 Z² 中至少有一个不是键;

R¹¹ 是最多达 10 个碳原子的亚烷基或亚烯基;

15 R¹² 是氢、烷基、卤代烷基、三卤烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、或环烷基烷基, 条件是:

(1) 当 R¹² 是 H 时, Z² 是



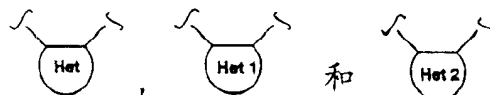
(2) 当 Z² 是一个键时, R¹² 不能是杂芳基烷基;

Z 是一个键、O、S、或是 1-5 个碳原子的亚烷基或亚烯基;

20 R¹³、R¹⁴、R¹⁵ 和 R¹⁶ 各自独立地为氢、烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、或氨基;

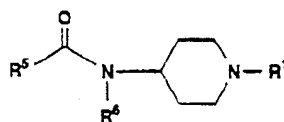
- R^5 独立地是烷基、链烯基、芳基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、多环烷基烷基、环烯基、环杂烷基、烷氨基、芳氨基、它们均可任选地通过适合的碳原子被 1、2、3 或 4 个基团取代，这些基团选自：氢、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、链烯基、环烷基、环烷基烷基、环杂烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、芳氧基、芳基烷氧基、杂芳基氧代基、杂芳基烷基、杂芳氧基、羟基、硝基、氨基、取代的氨基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳硫基烷基、芳基羰基、芳氨基羰基、烷氧羰基、氨基羰基、炔氨基羰基、烷氨基羰基、烷基羰氨基、芳基羰氨基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰烷基、烷基磺酰基或芳基磺酰氨基；

R^6 是氢或者 C_1-C_4 烷基或 C_1-C_4 链烯基；

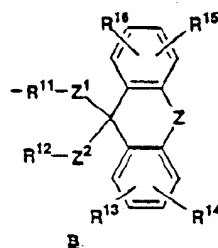


彼此相同或不同，各自独立地选自吡啶、吡咯和噻唑。

2. 权利要求 1 中定义的以下化学式的化合物：



3. 权利要求 1 中定义的化合物，其中 R^1 是



20

Z 是一个键、O 或 S；

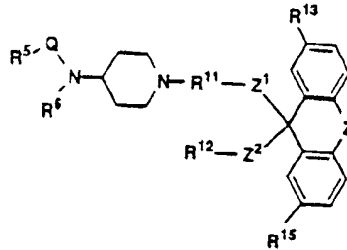
R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 各为 H、或者 R^{15} 与 R^{16} 中的一个以及 R^{13} 和 R^{14} 中的一个为卤素；

Z^1 是一个键或 $C=O$ ；

$R^{12}-Z^2$ 是 $R^{12a}-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$; 或 $R^{12a}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$;

R^{12a} 是烷基、氟化低级烷基或多氟化低级烷基。

4. 权利要求 1 中定义的以下结构的化合物:



5

Z 是一个键、O 或 S;

R^5 是环烷基、苯基、芳基、杂芳基, 在邻位被以下基团独立地取代: 烷基、烷氧基、卤代烷基 (可任选地被多达 5 个卤原子取代)、三氟甲基、芳基、芳氧基、卤代烷氧基 (可任选地被多达 5 个卤原子取代)、芳基烷基或芳基烷氧基;

10

R^6 是 H 或 CH_3 ;

R^{13} 和 R^{15} 各自独立地为 H 或 F;

Z^1 是一个键;

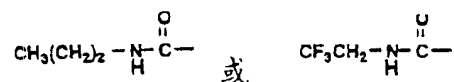
R^{11} 是亚烷基;

15

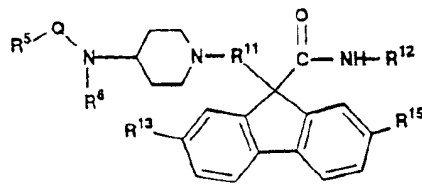
$R^{12}-Z^2$ 是 烷基 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{N}H-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ 或 CF_3 烷基 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{N}H-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$, 或者 Z^2 是一个键, R^{12} 是烷基。

5. 权利要求 4 中定义的化合物, 其中 R^{11} 是 $-(CH_2)_4-$, Z^1 是一个键, $R^{12}-Z^2$ 是

20

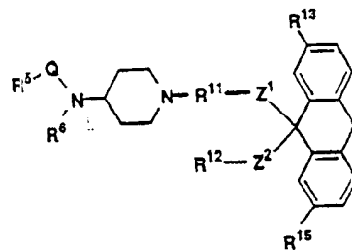


6. 权利要求 4 中定义的化合物, 它具有以下结构



R¹² 是三氟甲基烷基或烷基。

7. 权利要求 1 中定义的以下结构的化合物



5

Z 是一个键、O 或 S;

R⁵ 是环烷基、苯基、芳基、杂芳基，在邻位被以下基团独立取代：
烷基、烷氧基、卤代烷基（可任选地被多达 5 个卤原子取代）、三氟
甲基、芳基、芳氧基、卤代烷氧基（可任选地被多达 5 个卤原子取代）、
10 芳基烷基或芳基烷氧基；

R⁶ 是 H 或 CH₃;

R¹³ 和 R¹⁵ 各自独立地为 H 或 F;

Z¹ 是一个键;

R¹¹ 是亚烷基;

15 R¹²-Z² 是 烷基-S(=O)₂- , R^{12a}-S(=O)₂- , 烷基-C(=O)- 或 R^{12a}-C(=O)- ,

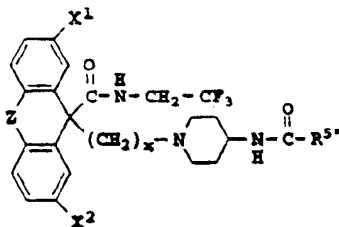
R^{12a} 是烷基、氟化低级烷基或者多氟化低级烷基; 或者 Z² 是一个键, R¹² 是烷基。

8. 权利要求 1 或 14 中定义的化合物在制备防止、抑制或治疗哺乳动物中动脉粥样硬化、胰腺炎或肥胖症药物中的用途, 该药物含有
20 对需要治疗的患者在治疗上有效量的权利要求 1 或 14 中定义的化合物。

9. 权利要求 1 或 13 中定义的化合物在制备降低血清脂质含量、胆固醇和/或甘油三酯、或者抑制和/或治疗高脂血、高脂蛋白血、高

胆固醇血和/或高甘油三酯血药物中的用途, 该药物含有对需要治疗的患者在治疗上有效量的权利要求 1 或 13 中定义的化合物。

10. 具有以下结构的化合物及其哌啶 N-氧化物或可药用的盐



5

其中 Z 是一个键、O 或 S;

X^1 和 X^2 各自独立地选自 H 或卤素;

X 是一个从 2 到 6 的整数;

$R^{5'}$ 是杂芳基、芳基、杂环烷基或环烷基, 各 $R^{5'}$ 基团均可任选地被
10 1、2、3 或 4 个取代基取代, 这些取代基可以相同或不同, 它们是卤素、单环杂芳基、双环杂芳基、杂芳基烷基、环杂烷基、烷基、烷氧基、环烷基、芳基、芳氧基、取代的芳基、芳基烷氧基、杂芳氧基、氨基、烷氨基、烷基(芳基)氨基、杂芳氨基、芳氨基、烷硫基、芳硫基、芳硫基烷基、杂芳硫基、芳基亚磺酰基或酰基。

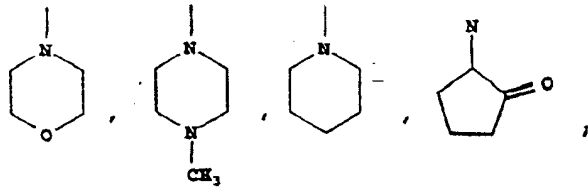
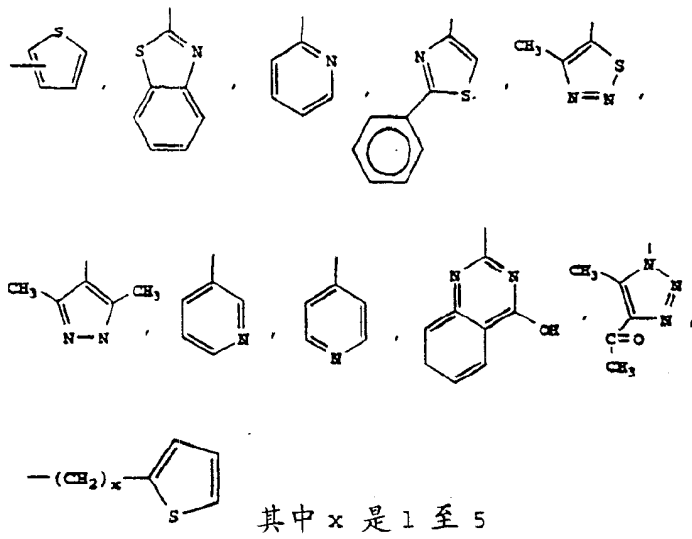
15 11. 权利要求 10 中定义的化合物, 其中 Z 是一个键, X^1 和 X^2 均为 H。

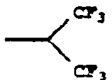
12. 权利要求 10 中定义的化合物, 该化合物是一种哌啶 N-氧化物。

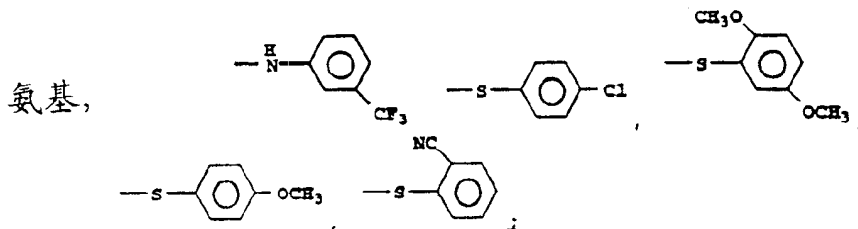
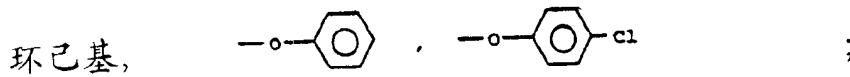
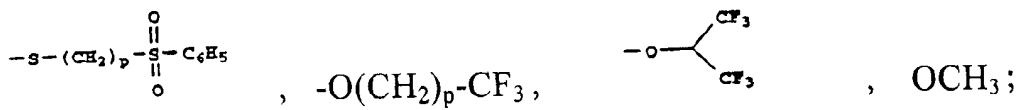
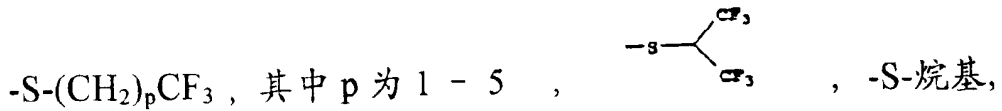
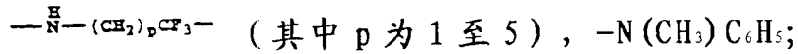
20 13. 权利要求 10 中定义的化合物, 其中 $R^{5'}$ 上的取代基与连接到 C=O 基上的碳原子相邻。

14. 权利要求 13 中定义的化合物, 其中 $R^{5'}$ 被 1、2、3 或 4 个下述的一种或多种基团取代:

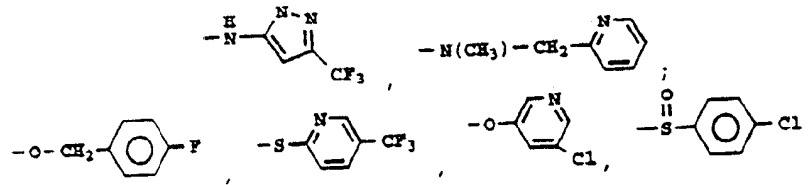
I、Cl、F、CF₃;



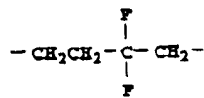
烷基, 苯基, 被卤素、烷基、CF₃O、烷氧基、, CF₃ 或苯基取代的苯基;



烷酰基, 烷氧羰基, 芳酰基, 杂芳基氨基羰基, 芳基烷氧基羰基,
 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_5$,



5 15. 权利要求 14 中定义的化合物, 其中 $(\text{CH}_2)_x$ 是 $(\text{CH}_2)_4$ 或

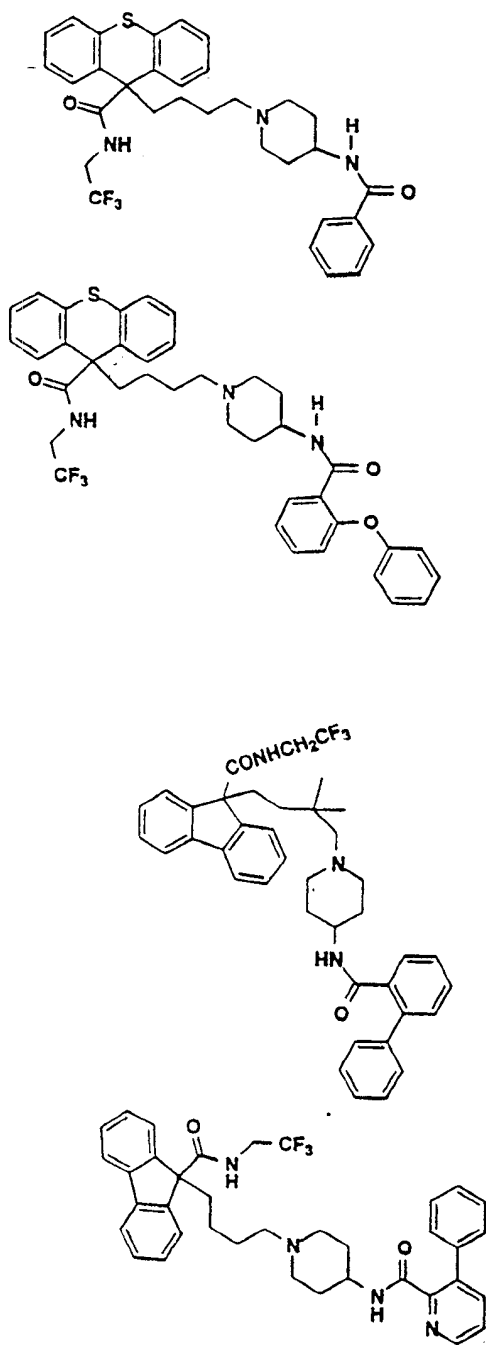


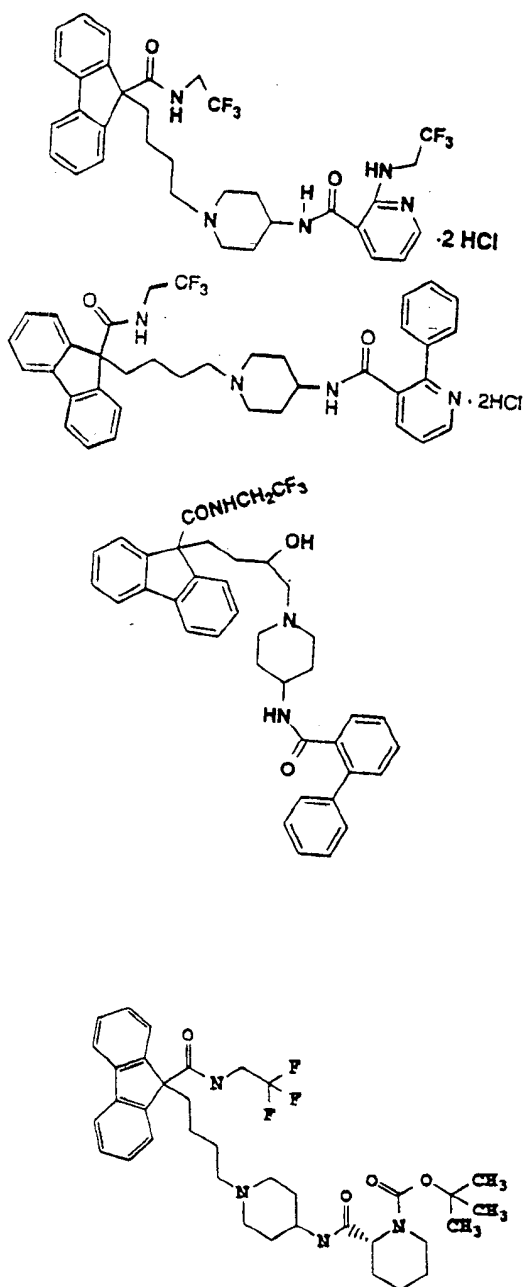
Z 是一个键;

X^1 和 X^2 是 H;

10 $R^{5'}$ 是被三氟甲基苯基、杂芳基、卤素和/或芳基取代的芳基, 或者 $R^{5'}$ 是杂芳基, 其中 $R^{5'}$ 包含一个取代基, 该取代基所连接的碳原子与和 $\text{C}=\text{O}$ 连接的碳原子相邻。

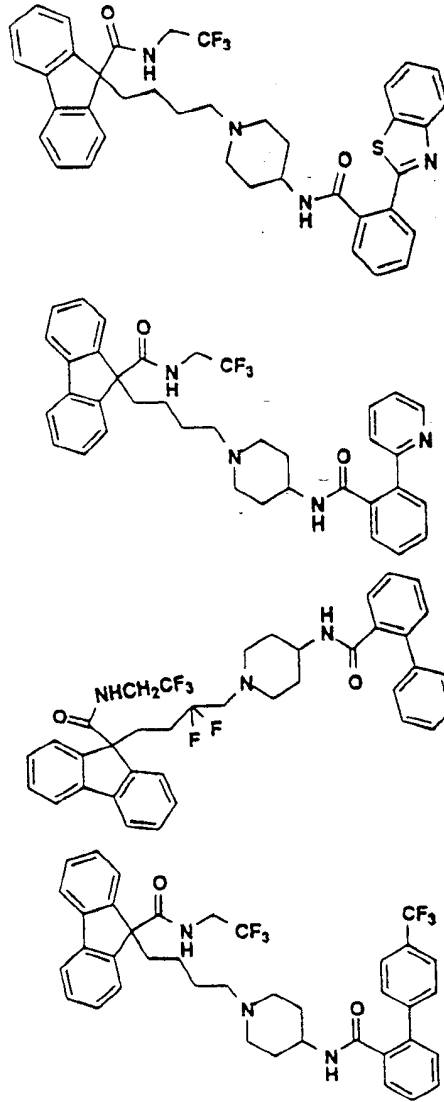
16. 权利要求 10 中定义的化合物, 它们是

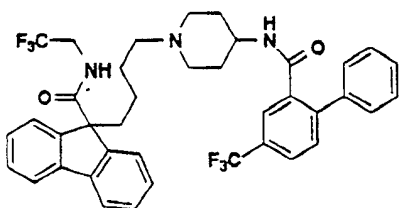
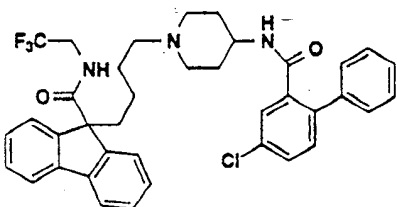
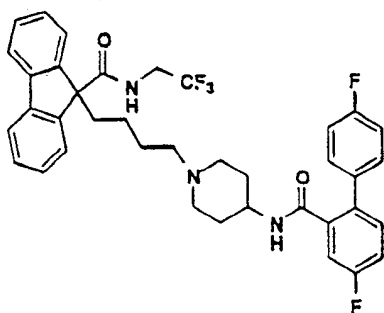
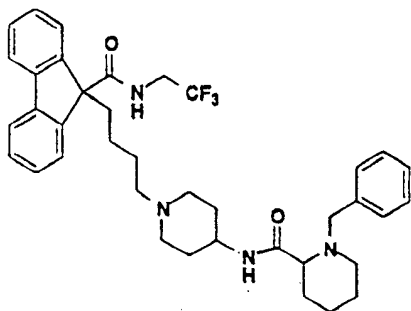
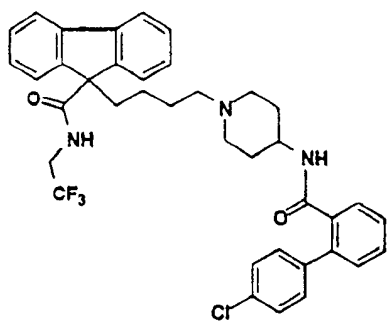


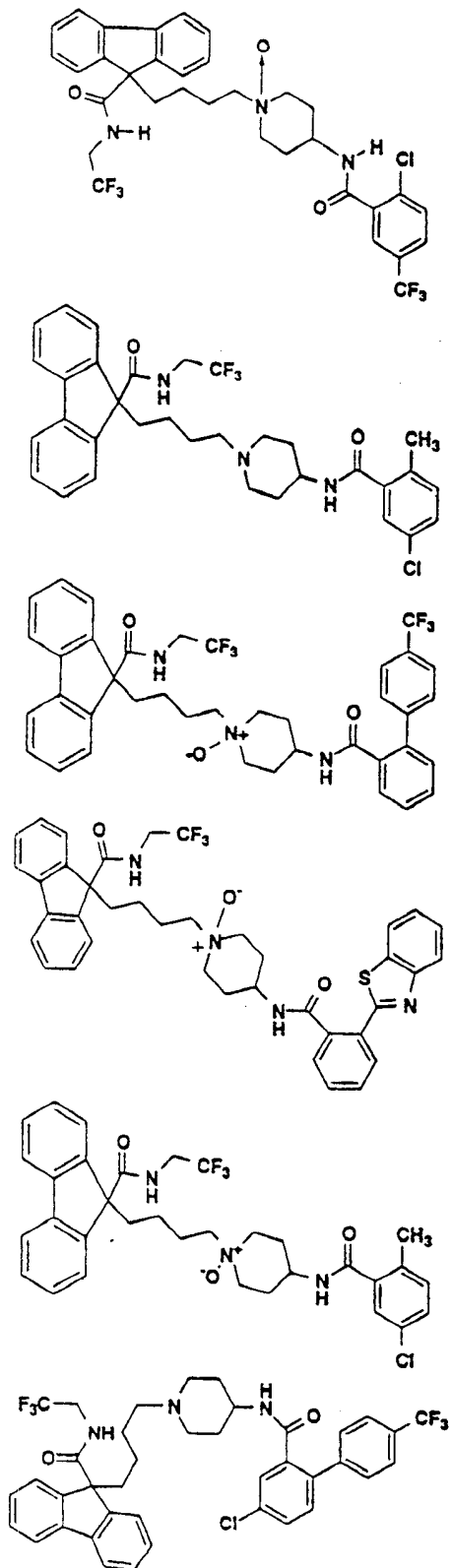


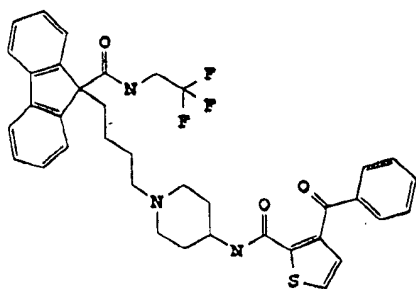
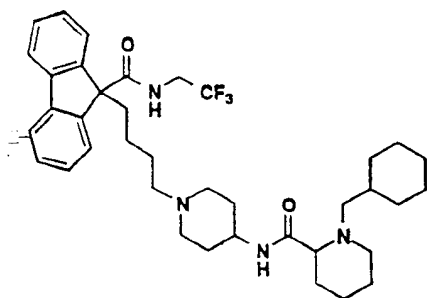
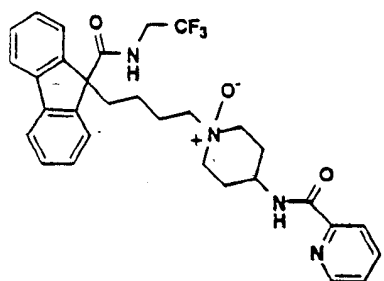
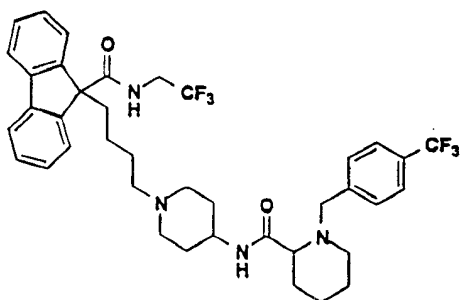
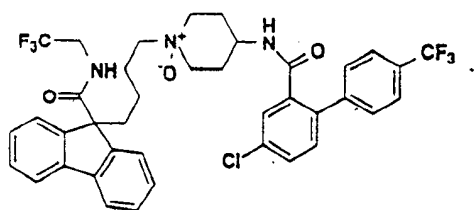
以及它们的一氢氯化物、二氢氯化物或可药用的盐。

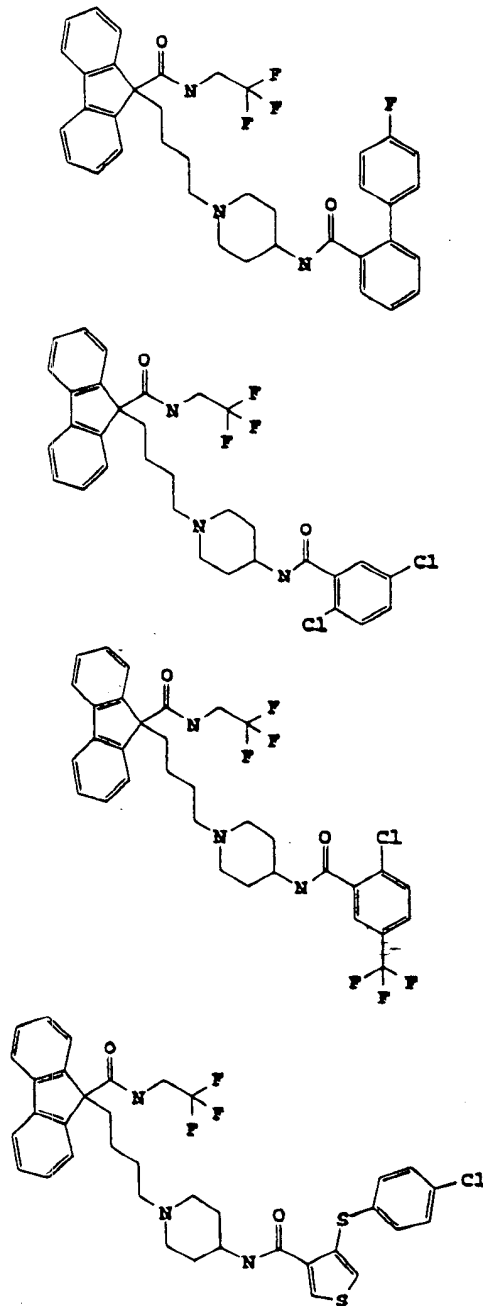
17. 权利要求 10 中定义的化合物，它们是：





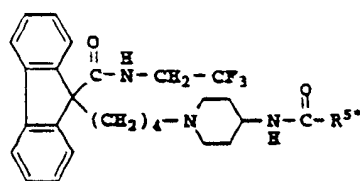






以及它们的一氯化物、二氯化物或其它的可药用的盐。

18. 具有以下结构的化合物，包括其吡啶 N-氧化物或可药用的盐，

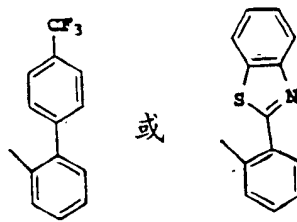


其中 $R^{5'}$ 是杂芳基、芳基、杂环烷基或环烷基，各 $R^{5'}$ 基团均可任选地被 1、2、3 或 4 个相同或不同的取代基取代，它们是卤素、单环杂芳基、双环杂芳基、杂芳基烷基、环杂烷基、烷基、烷氧基、环烷基、芳基、芳氧基、取代的芳基、芳基烷氧基、杂芳氧基、氨基、烷氨基、烷基（芳基）氨基、杂芳氨基、芳氨基、烷硫基、芳硫基、芳硫基烷基、杂芳硫基、芳基亚磺酰基或酰基。

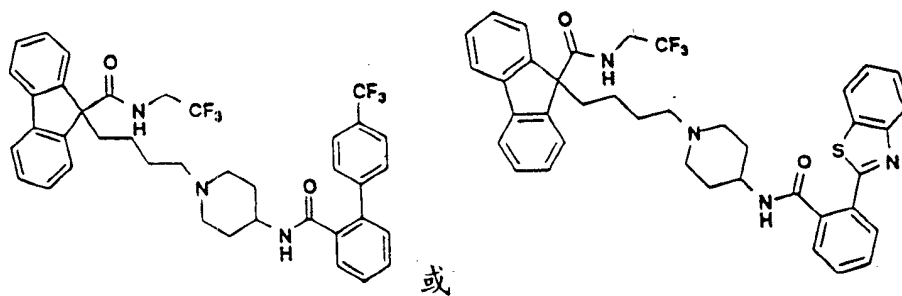
19. 权利要求 18 中定义的化合物，其中 $R^{5'}$ 上的取代基与和 C=O 基相连的碳原子相邻。

20. 权利要求 18 中定义的化合物，其中 $R^{5'}$ 是被卤代烷基苯基或杂芳基取代的苯基。

21. 权利要求 20 中定义的化合物，其中 $R^{5'}$ 是



22. 权利要求 18 中定义的化合物，它们是



15

微粒体甘油三酯转移蛋白的抑制剂和方法

本发明涉及抑制微粒体甘油三酯转移蛋白的新化合物，以及用这类
5 化合物减少血清脂质和治疗动脉粥样硬化的方法。

微粒体甘油三酯转移蛋白 (MTP) 对于甘油三酯 (TG)、胆固醇酯 (CE) 和磷脂酰胆碱 (PC) 在小单层泡囊 (SUV) 之间的转运起催化作用。 Wetterau 和 Zliversmit , 脂质的化学与物理 (Chem.Phys.Lipids) 38, 205 - 22 (1985)。在用单位时间内供
10 体脂质被转运的百分数来表示转运速度时, MTP 对于中性脂质 (TG 和 CE) 的转运比对于磷脂的转运表现出明显的优越性。牛肝中的蛋白已被分离和鉴定。 Wetterau 和 Zilversmit , 脂质的化学与物理, 38, 205 - 22 (1985)。纯化过的蛋白的聚丙烯酰胺凝胶电泳 (PAGE) 分析表明, 转移蛋白是表观分子量为 58,000 和 88,000 的两个亚单位的
15 复合物, 因为当纯化过的 MTP 在未变性的条件下电泳时呈现单独一个带, 而在十二烷基硫酸钠 (SDS) 存在下进行电泳时则鉴别出表观分子量 58,000 和 88,000 的两个条带。以后将这两种多肽分别称作 58kDa 和 88kDa, 或 MTP 的 58 kDa 和 88kDa 组分, 或者 MTP 的低分子量亚单位和高分子量亚单位。

20 牛 MTP 的 58,000 分子量组分的鉴定表明, 它是先前鉴定过的多功能蛋白, 蛋白质二硫键异构酶 (PDI)。 Wetterau 等, 生物化学杂志 (J.Biol.Chem.) 265, 9800 - 7 (1990)。PDI 在转移蛋白中的存在有以下证据支持: (1) 牛 MTP 的 58,000 kDa 组分的 N - 末端 25 个氨基酸与牛 PDI 的相同, (2) 二硫键异构酶活性在 58 kDa - 88kDa
25 蛋白质复合物解离后由牛 MTP 表达。此外, 对抗中 PDI 产生的抗体是本身没有 TG 转移活性的蛋白质, 它能从含有纯化的牛 MTP 的溶液中免疫沉淀牛 TG 转移活性。

PDI 通常在内质网的腔内新合成的二硫键蛋白的折叠与装配中起某种作用。 Bulleid 和 Freedman , 自然 (Nature) 335, 649 - 51
30 (1988)。它对半胱氨酸基向二硫键的合适配对起催化作用, 从而催化二硫键蛋白的合适折叠过程。此外, 已报道 PDI 与人类脯氨酰 4 - 羧基化酶的 β 亚单位相同。 Koivu 等, 生物化学杂志, 262, 6447 - 9

(1987)。PDI在牛转移蛋白中的作用仍不清楚。但它确实象是转移蛋白的一个基本组分，因为牛MTP的88kDa组分中的PDI在借助低浓度的变性剂（盐酸胍）、离液剂（高氯酸钠）或非变性的洗涤剂（辛基葡糖苷）解离时，会造成转移活性的损失。Wetterau等，生物化学 5 (Biochemistry) 30, 9728 - 35 (1991)。分离出的牛PDI没有明显的脂转移活性，表明88kDa多肽是转移蛋白或者它使蛋白质复合物具有转移活性。

曾经对大鼠中MTP活性的组织分布和亚细胞分布作过研究。Wetterau和Zilversmit，生物化学与生物物理学报 (Biochem.Biophys. Acta) 875, 610 - 7 (1986)。在肝和肠中发现了脂质转移活性。而在血浆、大脑、心或肾中的转移活性很小或没有。在肝内，MTP是位于微粒体部分的腔体内的一种可溶性蛋白。在平滑和粗糙的微粒体中浓度大致相等。

无 β 脂蛋白血是一种常染色体隐性疾病，其特征是基本上不存在含有载脂蛋白B (apoB)的血浆脂蛋白。Kane和Havel在“遗传疾病的代谢基础 (The Metabolic Basis of Inherited Disease)”第6版，1139 - 64 (1989)。血浆TG浓度可低至几个mg/dL，而且在脂肪消化后不能提高。血浆胆固醇含量常常只有20 - 45mg/dL。这些反常是肝中的很低密度脂蛋白 (VLDL)和肠中乳糜微粒的装配与/或分泌的遗传缺陷造成的。这一缺陷的分子基础先前尚未确定。在所检查的对象中，甘油三酯、磷脂和胆固醇合成出现反常。在尸体解剖时，解剖对象无动脉粥样硬化。Schaefer等，临床化学 (Clin. Chem.) 34, B9 - 12 (1988)。在几个家族中已排除了apoB基因和无 β 脂蛋白血之间的联系。Talmud等，临床研究杂志 (J.Clin. Invest.) 82, 1803 - 6 (1988)和Huang等，美国人类遗传学杂志 (Am. J. Hum. Genet.)，46, 1141 - 8 (1990)。

患有无 β 脂蛋白血的对象受多种疾病的折磨。Kane和Havel，同上文献。患者在其肠细胞和肝细胞中存在脂肪吸收障碍和TG累积。由于不存在富TG的血浆脂蛋白，所以在脂溶性维生素（如维生素E）的转运中存在缺陷。这造成了红细胞的棘红细胞增多症，脊髓小脑动作失调并伴有外侧楔状束和薄束变性、周边神经病、变性色素视网膜病和蜡样质肌病。无 β 脂蛋白血的患者的治疗包括饮食上限制脂肪摄入和按规

定饮食补充维生素 A、E 和 K。

在体外试验中，MTP 对脂质分子在磷脂膜之间的转运起催化作用。它在体内大概起类似的作用，从而在脂质代谢中起某种作用。MTP 的亚细胞（微粒体部分的腔体）和组织（肝和肠）分布导致关于它在血浆脂蛋白的装配中起某种作用的推测，因为这些是血浆脂蛋白装配的部位。Wetterau 和 Zilversmit, 生物化学与生物物理学报, 875, 610 - 7 (1986)。MTP 催化 TG 在膜之间转运的能力与这一设想一致，并且暗示 MTP 可能对 TG 从其在内质网（ER）膜中的合成部位向 ER 腔内新生脂蛋白粒子的转运起催化作用。

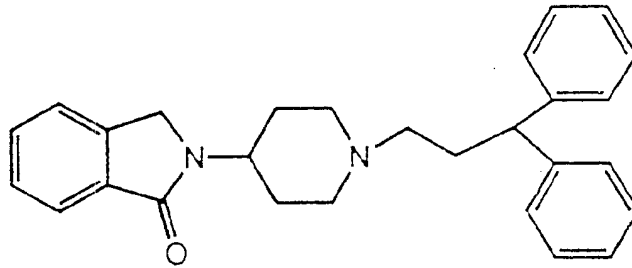
10 Olofsson 及其同事研究了在 HepG2 细胞内的脂蛋白装配。Bostrom 等, 生物化学杂志, 263, 4434 - 42 (1988)。它们的结果暗示小的前体脂蛋白随时间变大。这与新生的脂蛋白装配过程中脂质分子的加入或转移是一致的。MTP 在这一过程中可能起某种作用。作为对这一设想的支持, Howell 和 Palade [细胞生物学杂志 (J.Cell. Biol.), 92, 15 833 - 45, 1982] 从大鼠肝的肝高尔基体中分离出新生的脂蛋白。随脂质和蛋白质成分的改变, 粒子大小存在一个范围。发现了仍含有 apoB 的高密度脂蛋白 (HDL) 的粒子。Higgins 和 Hutson [脂质研究杂志 (J. Lipid Res.) 25, 1295 - 1305 (1984)] 报道说, 由高尔基体中分离出的脂蛋白总是比从内质网中分离出的大, 这又一次表明脂蛋白的装配 20 是一个渐进的过程。

近来的报道 [科学 (Science), 258, 999 (1992); D. Sharp 等, 自然 (Nature), 365, 65 (1993)] 证实, 造成无 β 脂蛋白血的缺陷是在 MTP 基因中, 因此是在 MTP 蛋白中。由于 MTP 基因中变异的结果, 患有无 β 脂蛋白血的个体没有 MTP 活性, 它们中有一些已 25 被鉴定。这些结果表明, 对于合成含 apoB 的脂蛋白, 例如 LDL 的前体 VLDL 需要 MTP。因此, MTP 的抑制剂将抑制 VLDL 和 LDL 的合成, 从而降低动物和人体中的 VLDL 浓度、LDL 浓度、胆固醇浓度和甘油三酯浓度。

1994 年 3 月 2 日公布的加拿大专利申请 2,091,102 (相应于 1993 30 年 9 月 3 日提交的美国专利申请 117,362 (分类号 DC 21b)) 报道了 MTP 抑制剂, 它也阻断了人类肝细胞系 (Hep G2 细胞) 中含 apoB 的脂蛋白的产生。这对于 MTP 抑制剂降低体内含 apoB 的脂蛋白和脂含量

的假设提供了另一证据。这一加拿大专利申请公开了一种方法，用来鉴别以下两种 MTP 抑制剂：

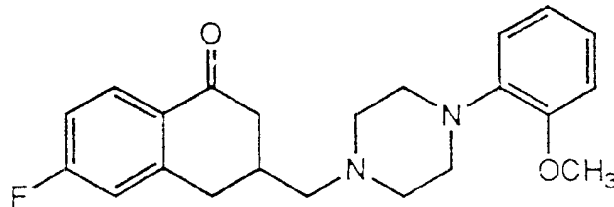
5



10

该化合物称为 2 - [1 - (3, 3 - 二苯基丙基) - 4 - 哌啶基] - 2, 3 - 二氢 - 3 - 氧代 - 1H - 异吲哚氢氯化物, 和

15

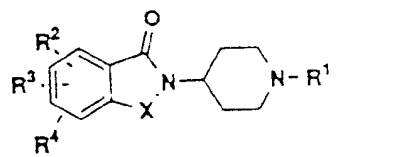


该化合物称为 1 - [3 - (6 - 氟 - 1 - 四氢萘基) 甲基] - 4 - 0 - 甲氧苯基哌嗪。

20

根据本发明，提供了作为 MTP 抑制剂的新化合物，它们具有以下结构：

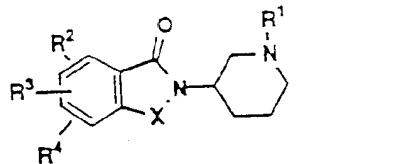
I



或

25

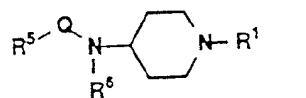
Ii



或

30

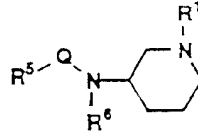
II



或

IIIi

5



其中 Q 是 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ or $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}(\text{O})-$;

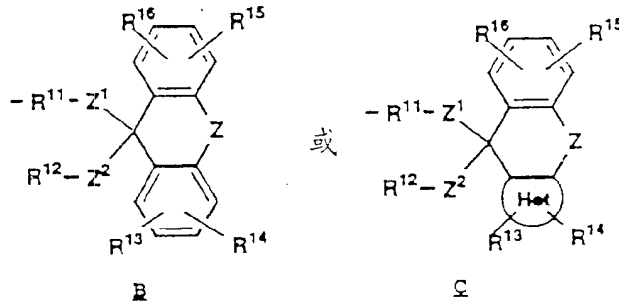
10

X 是 CHR^8 , $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, $-\underset{\text{R}^9}{\text{CH}}-\underset{\text{R}^{10}}{\text{CH}}-$ or $-\underset{\text{R}^9}{\text{C}}=\underset{\text{R}^{10}}{\text{C}}-$;

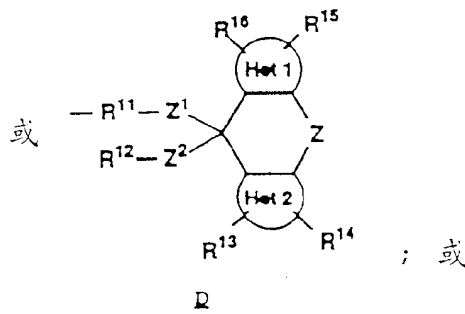
R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自独立地为氢、烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基或环烷基烷基；

R^1 是一个结构如下的茚基型基团：

15



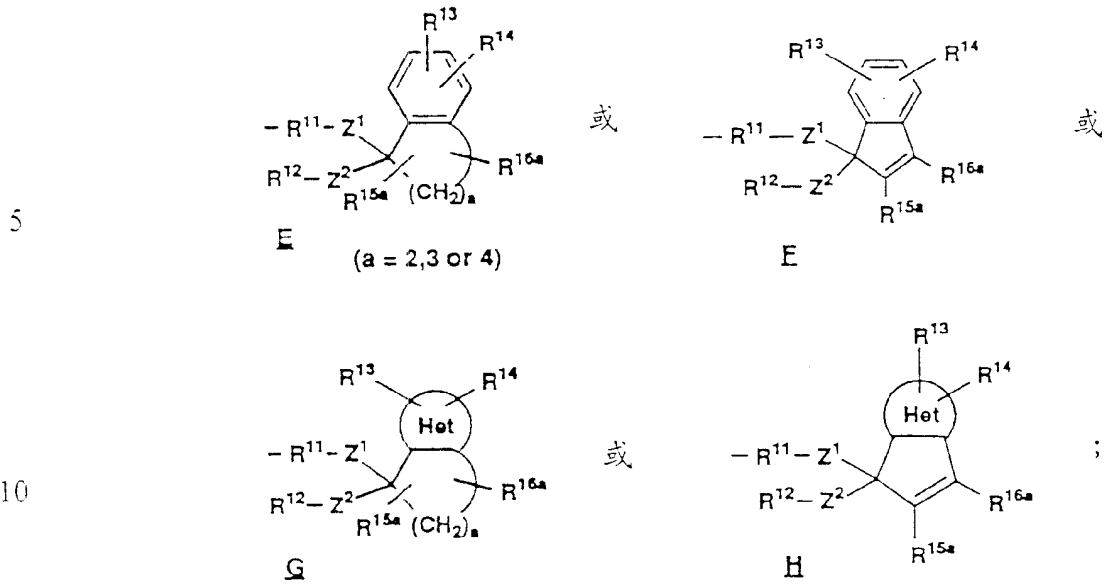
20



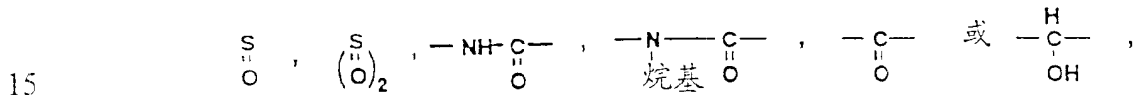
25

或者 R^1 是一个结构如下的茚基型基团：

30

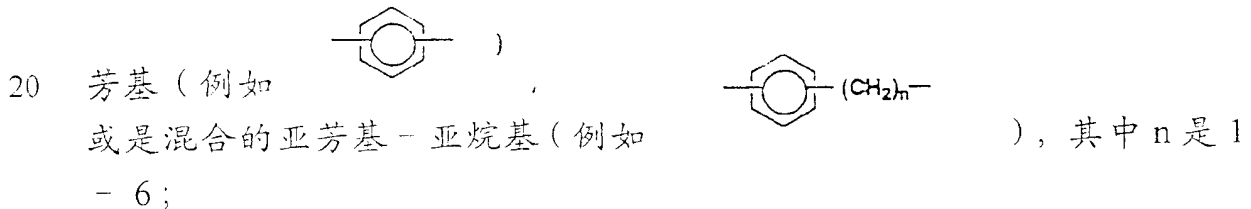


Z^1 和 Z^2 彼此相同或不同，它们各自独立地是一个键、O、S、

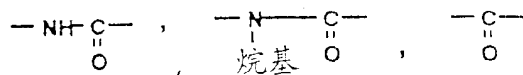


条件是，对于 **B** 来说， Z^1 和 Z^2 中至少有一个不是键；

R^{11} 是一个键，最多达 10 个碳原子的亚烷基、亚烯基或亚炔基，亚



25 R^{12} 是氢、烷基、链烯基、芳基、卤代烷基、三卤烷基、三卤烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基烯基、环烷基、芳氧基、烷氧基、芳基烷氧基或环烷基烷基；条件是：（1）当 R^{12} 是 H、芳氧基、烷氧基或芳基烷氧基时， Z^2 是



或是一个键；（2）当 Z^2

30 是一个键时， R^{12} 不能是杂芳基或杂芳基烷基；

Z 是一个键、O、S、N - 烷基、N - 芳基，或是 1 - 5 个碳原子的亚烷基或亚烯基；

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 各自独立地为氢、烷基、卤素、卤代烷基、芳基、环烷基、环杂烷基、链烯基、炔基、羟基、烷氧基、硝基、氨基、硫基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷硫基、芳硫基、氨基羰基、烷基羰氧基、芳基羰氨基、烷基羰氨基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基或芳氧基；

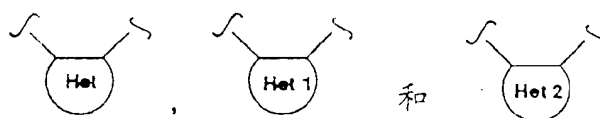
R^{15a} 和 R^{16a} 各自独立地是 R^{15} 或 R^{16} 基团中的任何一个，但羟基、硝基、氨基或硫基除外；

R^2 、 R^3 、 R^4 各自独立地为氢、卤素、烷基、链烯基、烷氧基、芳氧基、芳基、芳烷基、烷硫基、芳硫基、环烷基、环烷基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基或卤代烷基；

R^5 是烷基、链烯基、炔基、芳基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、环杂烷基、杂芳氧基、环烷基烷基、多环烷基、多环烷基烷基、环烯基、环烯基烷基、多环烯基、多环烯基烷基、杂芳基羰基、氨基、烷氨基、芳氨基、杂芳氨基、环烷氧基、环烷氨基，所有的 R^5 取代基和 R^6 取代基（后文叙述）均可任选地通过适合的碳原子被1、2、3或4个基团取代，这些基团选自：氢、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、链烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、环杂烷基、环杂烷基烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、芳基环烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基烷氧基、芳基偶氮基、杂芳基氧代基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳氧基、羟基、硝基、氰基、氨基、取代的氨基（其中氨基包括1或2个取代基，它们是烷基、芳基或杂芳基，或是在定义中叙述的任何其它的芳基化合物）、硫羟基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳硫基烷基、烷基羰基、芳基羰基、芳氨基羰基、烷氧羰基、氨基羰基、炔氨基羰基、烷氨基羰基、烯氨基羰基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷基羰氨基、芳基羰氨基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰烷基、芳基磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰氨基、杂芳基、羰氨基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基硫基、杂芳基磺酰基或烷基亚磺酰基。在 R^5 是苯基、芳基、杂芳基或环烷基的场合，该基团优选含有一个邻位疏水取代基，例如烷基、卤代烷基（最多达5个卤基）、烷氧基、卤代烷氧基（最多达5个卤基）、芳基、芳氧基或芳基烷基；

R^6 是氢或 $C_1 - C_4$ 烷基或 $C_1 - C_4$ 链烯基，

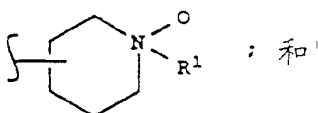
5



彼此相同或不同，它们各自独立地选自含 5 或 6 个环原子的杂芳基；

本发明的新化合物还包括式 I、Ii、II 和 III 化合物的 N-氧化物，
即

10

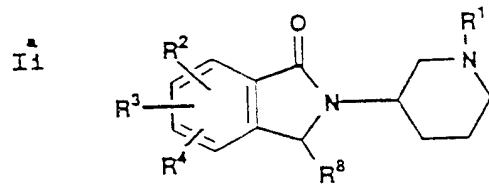
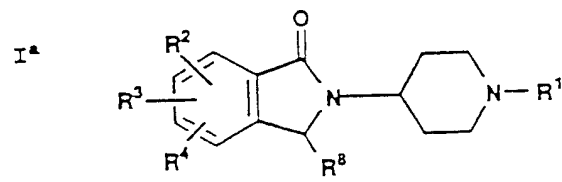


15

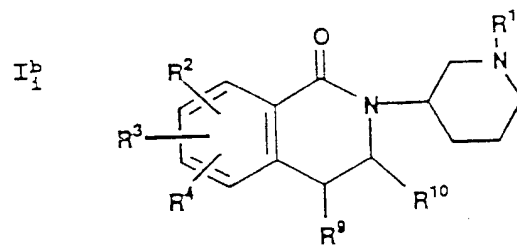
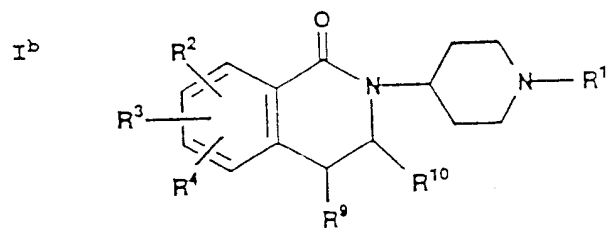
以及它们的可药用的盐，例如碱金属盐，如锂、钠或钾盐；碱土金属盐，如钙或镁盐；以及锌或铝盐和其它的阳离子（例如铵、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、叔丁胺、叔辛胺、脱氢枞胺）的盐，以及可药用的阴离子的盐，例如氯化物、溴化物、碘化物、酒石酸盐、乙酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐、丁二酸盐、戊二酸盐和天然存在的氨基酸（例如精氨酸、赖氨酸、丙氨酸等）的盐，以及它们的前体药物酯。

因此，本发明的式 I 和式 II 化合物包括结构式如下的化合物：

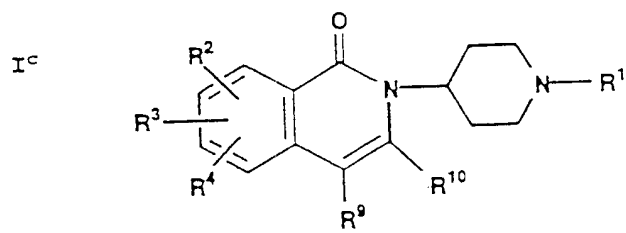
20

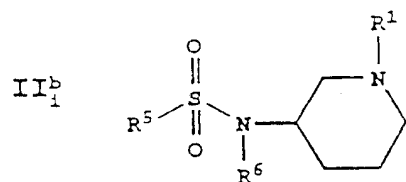
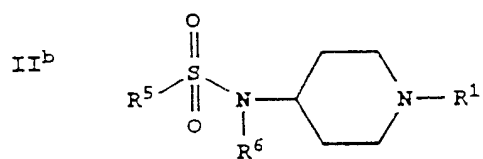
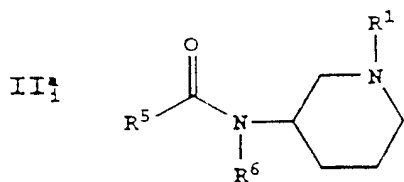
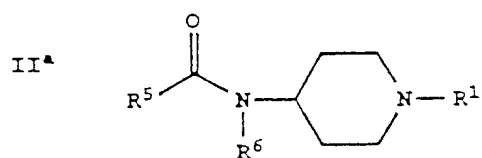
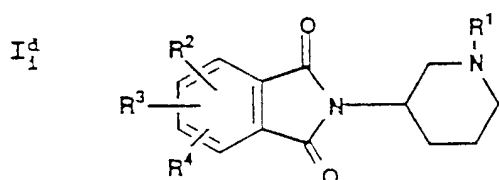
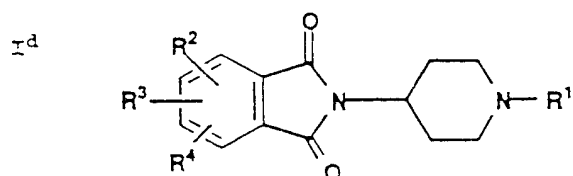
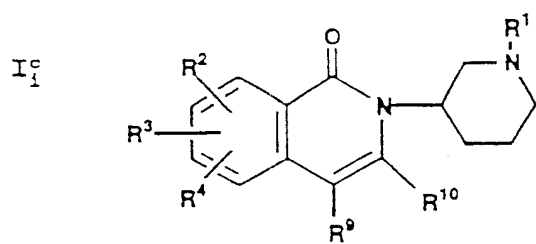


10



15





此外, 根据本发明, 提供了一种防止、抑制或治疗动脉粥样硬化、胰腺炎或肥胖症的方法, 其中要服用能减小微粒体甘油三酯转移蛋白活性的一定数量上述定义的式 I、Ii、II 或 Iii 化合物。

再者, 根据本发明, 提供了一种降低血清脂含量、胆固醇和/或甘油三酯或者抑制和/或治疗高脂血、高脂血症、高脂蛋白血、高胆固醇血和/或高甘油三酯血的方法, 其中要服用能减小微粒体甘油三酯转移蛋白活性的一定数量上述定义的式 I、Ii、II 或 Iii 化合物。

除非在特殊情形下加以限制, 以下的定义适用于在整篇说明书中使用的术语。

10 术语“MTP”是指多肽或蛋白质复合物, (1) 如果它是由生物体得到(如牛、人等), 则可以与均化的组织的微粒体级分中分离出来; (2) 它激发甘油三酯、胆固醇酯或磷脂从合成的磷脂泡囊、膜或脂蛋白向合成的泡囊、膜或脂蛋白的转运, 而且它与可能有类似催化性质的胆固醇酯转移蛋白截然不同 [Drayna 等, 自然 (Nature) 327, 632
15 - 634 (1987)]。但是, 本发明的 MTP 分子不一定必须有催化活性。例如, 无催化活性的 MTP 或其片段在使蛋白质产生抗体方面可能有用。

在本申请中使用的短语“稳定”动脉粥样硬化, 是指减慢动脉粥样硬化病灶的发展和/或抑制新病灶的形成。

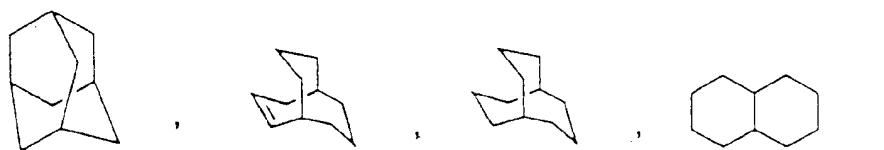
20 本申请中使用的短语“造成动脉粥样硬化的消退”, 是指减小和/或消除动脉粥样硬化病灶。

除非另外说明, 本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“低级烷基”、“烷基”或“烷”, 包括在直链中含 1 - 40 个碳原子、优选 1 - 20 个碳原子、更优选 1 - 12 个碳原子的直链和支链烃基, 25 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4, 4 - 二甲基戊基、辛基、2, 2, 4 - 三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基, 它们的各种支链异构体等, 以及含 1 - 4 个取代基的上述基团, 这些取代基的实例有卤素(例如 F、Br、Cl 或 I 或 CF₃)、烷氧基、芳基、芳氧基、芳基(芳基)或二芳基、芳基烷基、芳基烷氧基、链烯基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、氨基、羧基、酰基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳氧基烷基、芳氧基芳基、烷基酰氨基、烷酰基氨基、芳基羰基氨基、

硝基、氰基、硫羰基、卤代烷基、三卤代烷基和/或烷硫基，以及对 R^5 和 R^6 定义的任何其它取代基。

除非另外指出，本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用的“环烷基”一词，包括含 1 - 3 个环的饱和或部分不饱和的（含 1 或 2 个双键）环烃基团，其中包括总计有 3 - 20 个成环碳原子、优选 4 - 12 个成环碳原子的单环烷基、双环烷基和三环烷基，它们可以与 1 或 2 个对芳基叙述的芳香环稠合，这包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基和环十二烷基、环己烯基、

10



15

这些基团均可任选地被 1 - 4 个取代基取代，例如卤素、烷基、烷氧基、羧基、芳基、芳氧基、芳基烷基、环烷基、烷基酰胺基、烷酰基氨基、氧基、酰基、芳基羰基氨基、氨基、硝基、氰基、硫羰基和/或烷硫基，以及对于 R^5 或 R^6 定义的任何其它取代基。

20

本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“环烯基”是指含 5 - 20 个碳原子、优选 6 - 12 个碳原子和 1 或 2 个双键的环烃基。环烯基的实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环己二烯基和环庚二烯基，它们可以象对环烷基定义的一样被任选取代。

25

本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“多环烷基”是指含 5 - 20 个碳原子和 0 - 3 个桥键、优选含 6 - 12 个碳原子和 1 或 2 个桥键的桥连的多环基团。多环烷基的实例包括 [3.3.0] - 双环辛基、金刚烷基、[2.2.1] - 双环庚烷基、[2.2.2] 双环辛烷基等，它们可以象对环烷基定义的一样被任选取代。

30

本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“多环烯基”，是指含有 5 - 20 个碳原子、0 - 3 个桥键和 1 或 2 个双键的桥连的多环基团，优选含 6 - 12 个碳原子和 1 或 2 个桥键。多环基的实例包括 [3.3.0] - 双环辛烯基、[2.2.1] 双环庚烯基、[2.2.2] 双环辛烯基等，它们可以象对环烷基定义的一样被任选取代。

本文单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“芳基”或“芳”是指在环的部分含 6 - 10 个碳原子的单环或双环芳族基团（如苯基或

萘基),它可以任选地包含1-3个与芳基稠合的另外的环(例如芳基、
 环烷基、杂芳基或环杂烷基环),并且可以任选地通过合适的碳原子被
 1、2、3或4个基团取代,这些基团选自:氢、卤素、卤代烷基、烷
 基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、链烯基、三氟甲基、三氟甲氧基、
 5 炔基、环烷基烷基、环杂烷基、环杂烷基烷基、芳基、杂芳基、芳基烷
 基、芳氧基、芳氧基烷基、芳基烷氧基、芳硫基、芳基偶氮基、杂芳基
 烷基、杂芳基烯基、杂芳基杂芳基、杂芳氧基、羟基、硝基、氰基、氨
 基、有1或2个取代基(如烷基、芳基或在定义中叙述的任何其它芳基
 化合物)的氨基、硫羟基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳硫基烷基、
 10 烷氧基芳硫基、烷基羰基、芳基羰基、烷氨基羰基、芳氨基羰基、烷氧
 基羰基、氨基羰基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷基羰氨基、芳基羰氨
 基、芳基亚磺酰基、芳基亚磺酰基烷基、芳基磺酰氨基或芳基磺酰氨基
 羰基,或者上面对 R^5 或 R^6 基定义的任何取代基。

本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“芳烷基”、
 15 “芳基-烷基”或“芳基低级烷基”,是指上面讨论的烷基带有芳基取
 代基,例如苄基、苯乙基或萘基丙基或上面定义的芳基。

本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“低级烷氧
 基”、“烷氧基”、“芳氧基”或“芳烷氧基”,包括连接着一个氧原
 子的任何上述的烷基、芳烷基或芳基。

本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“氨基”可以
 20 任选地被一或二个取代基如烷基和/或芳基取代。

本文中单独使用或作为另一基团一部分使用的术语“低级烷硫
 基”、“烷硫基”、“芳硫基”或“芳烷硫基”,包括连接着一个硫原
 子的任何上述的烷基、芳烷基或芳基。

本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“低级烷氨
 基”、“烷氨基”、“芳氨基”或“芳基烷氨基”,包括连接着一个氮
 25 原子的任何上述的烷基、芳基或芳基烷基。

本文中单独使用或作为本文定义的另一基团的一部分使用的“酰
 基”一词,是指连接着羰基($C=O$)的一个有机基团,酰基的实例包括
 30 烷酰基、烯酰基、芳酰基、芳烷酰基、杂芳酰基、环烷酰基等。

本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“烷酰基”是
 指连接着羰基的烷基。

除非另外指明，本文所用的术语“低级链烯基”或“链烯基”本身或作为另一基团的一部分，是指在直链中有2 - 20个碳原子、优选3 - 12个碳原子、最优选是1 - 8个碳原子的直链或支链基团，在直链中含有1 - 6个双键，例如乙烯基、2 - 丙烯基、3 - 丁烯基、2 - 丁烯基、4 - 戊烯基、3 - 戊烯基、2 - 己烯基、3 - 己烯基、2 - 庚烯基、3 - 庚烯基、4 - 庚烯基、3 - 辛烯基、3 - 壬烯基、4 - 癸烯基、3 - 十一烯基、4 - 十二烯基、4, 8, 12 - 十四碳三烯基等，它可以任选地有1 - 4个取代基，即，卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、环烷基、氨基、羟基、杂芳基、环杂烷基、烷酰基氨基、烷基酰胺基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、硫羟基和/或烷硫基，以及对于R⁵或R⁶定义的任何其它取代基。

除非另外指明，本文中使用的“低级炔基”或“炔基”本身或作为另一基团的一部分，是指在直链中有2 - 20个碳原子、优选2 - 12个碳原子、最优选是2 - 8个碳原子的直链或支链基团，直链中含有一个三键，例如2 - 丙炔基、3 - 丁炔基、2 - 丁炔基、4 - 戊炔基、3 - 戊炔基、2 - 己炔基、3 - 己炔基、2 - 庚炔基、3 - 庚炔基、4 - 庚炔基、3 - 辛炔基、3 - 壬炔基、4 - 癸炔基、3 - 十一炔基、4 - 十二炔基等，它们可以任选地有1 - 4个取代基，即，卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、氨基、杂芳基、环杂烷基、羟基、烷酰基氨基、烷基酰胺基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、硫羟基和/或烷硫基，以及对R⁵或R⁶定义的任何其它的取代基。

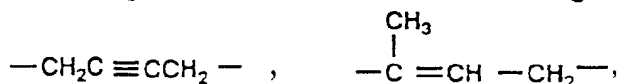
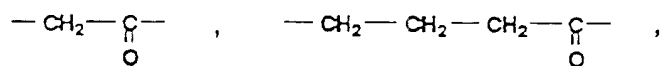
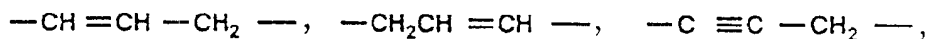
本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“亚烷基”(它也包括作为另一基团如芳烷基或杂芳烷基的一部分的“烷基”)，是指上述定义的烷基在两个不同的碳原子上带有与其它基团连接的单键，并且可以象上面对“烷基”的定义一样任选地被取代。亚烷基的定义适用于将一个官能基与另一个相连接的烷基，例如芳基烷基取代基。

本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“亚烯基”和“亚炔基”(它也包括作为另一基团如芳烯基或芳炔基的一部分的“烯基”或“炔基”)，分别表示上面定义的烯基和炔基在两个不同的碳原子上带有单键。

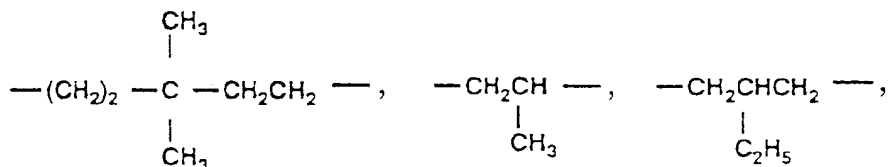
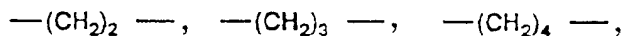
本文中定义的合适的亚烷基、亚烯基或亚炔基或者(CH₂)_n或(CH₂)_p(它可以包括亚烷基、亚烯基或亚炔基)，可以任选地带有1、2或3

个烷基、烷氧基、芳基、杂芳基、环杂烷基、烯基、炔基、氧基、芳氧基、羟基、卤素取代基，以及对于 R^5 或 R^6 定义的任何取代基，此外，链中的碳原子有一个可以被氧原子、N-H、N-烷基或N-芳基置换。亚烷基、亚烯基、亚炔基、 $(CH_2)_n$ 和 $(CH_2)_p$ 基团的实际包括：

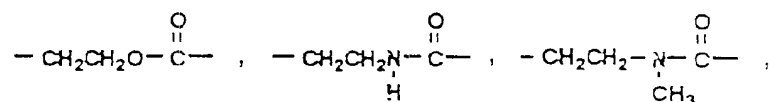
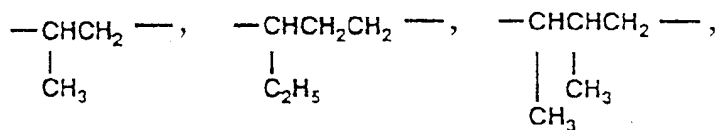
5



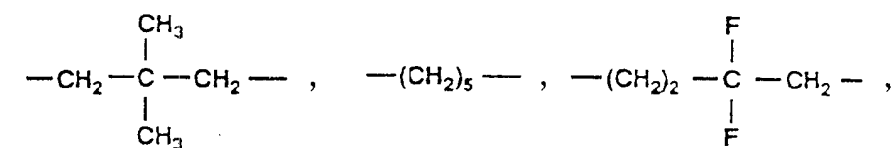
10



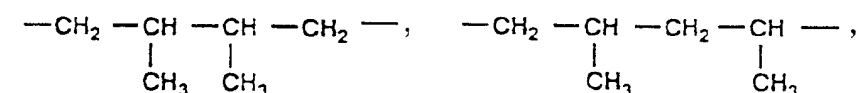
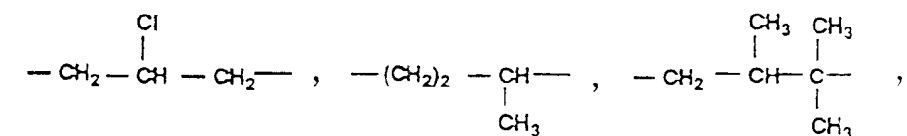
15



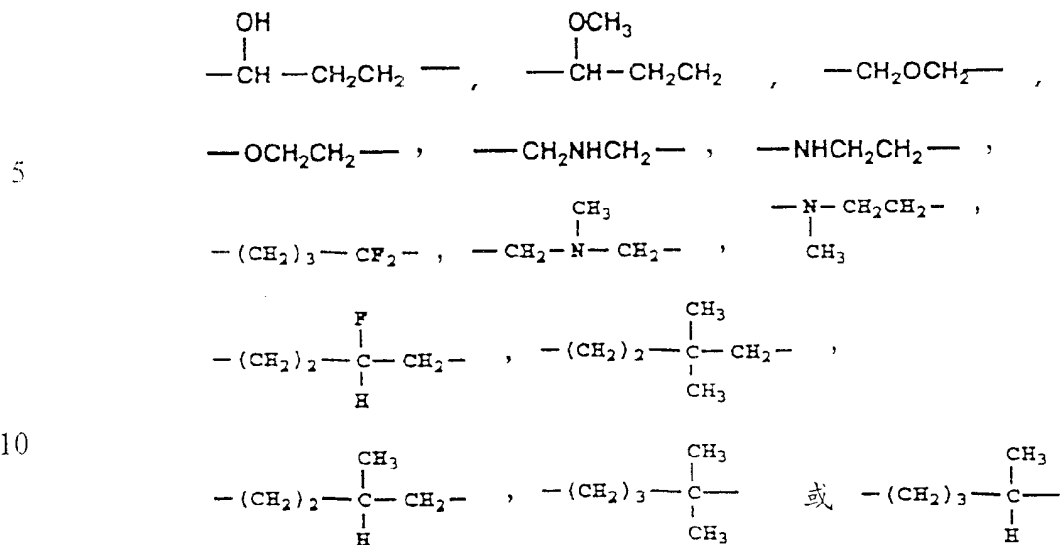
20



25



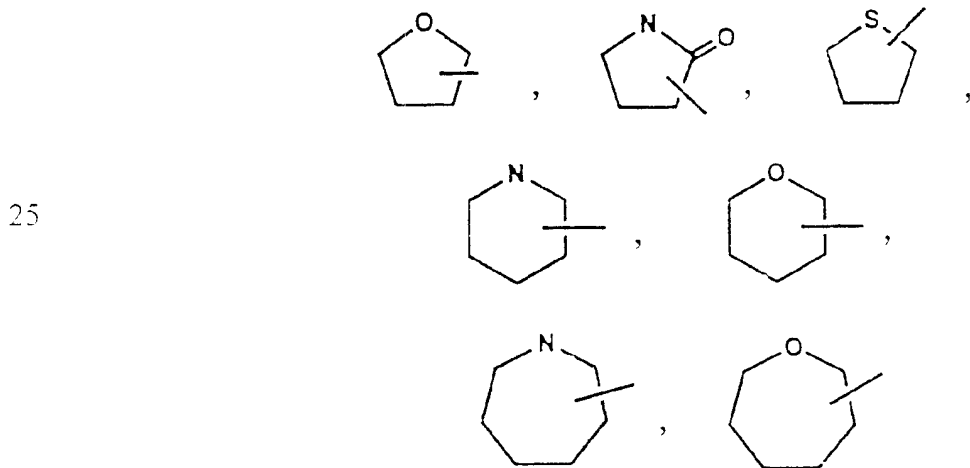
30



本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“卤素”或“卤”，是指氯、溴、氟和碘以及 CF_3 ，优选氯或氟。

15 术语“金属离子”是指碱金属离子例如钠、钾或锂，碱土金属离子例如镁和钙，以及锌和铝。

本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“环杂烷基”，是指5、6或7元的饱和或部分不饱和的环，环中含有1-2个杂原子，例如氮、氧和/或硫，该环通过碳原子或杂原子连接，在可能
20 时可任选地通过连接基团 $(\text{CH}_2)_p$ （定义如上）连接，例如

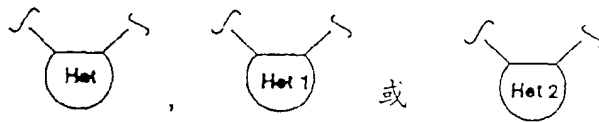


上述基团可以含有1-3个取代基，例如上面定义的 R^1 、 R^5 或 R^6 基团的任何一个。此外，上述的任何环均可与1或2个环烷基、芳基、杂芳

基或环杂烷基环稠合。

本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“杂芳基”或

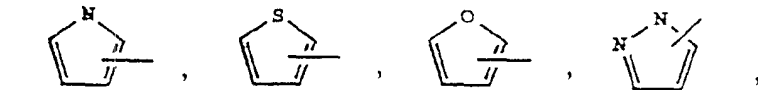
5



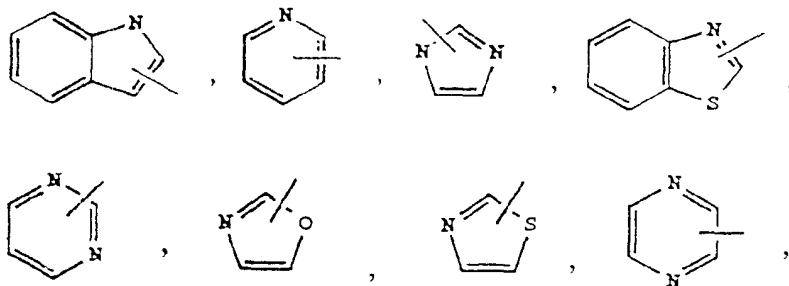
10

(也称作杂芳基)是指其中含有1、2、3或4个诸如氮、氧或硫等杂原子的5或6元芳香环基,以及与芳基、环烷基、杂芳基或环杂环基环稠合的这类环(例如苯并噻吩基、吲哚基),它们通过碳原子或杂原子连接,在可能时任选地通过连接基 $(CH_2)_p$ (其定义如上)连接,例如下列基团等,

15

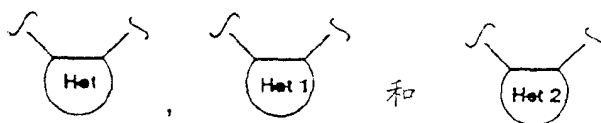


20



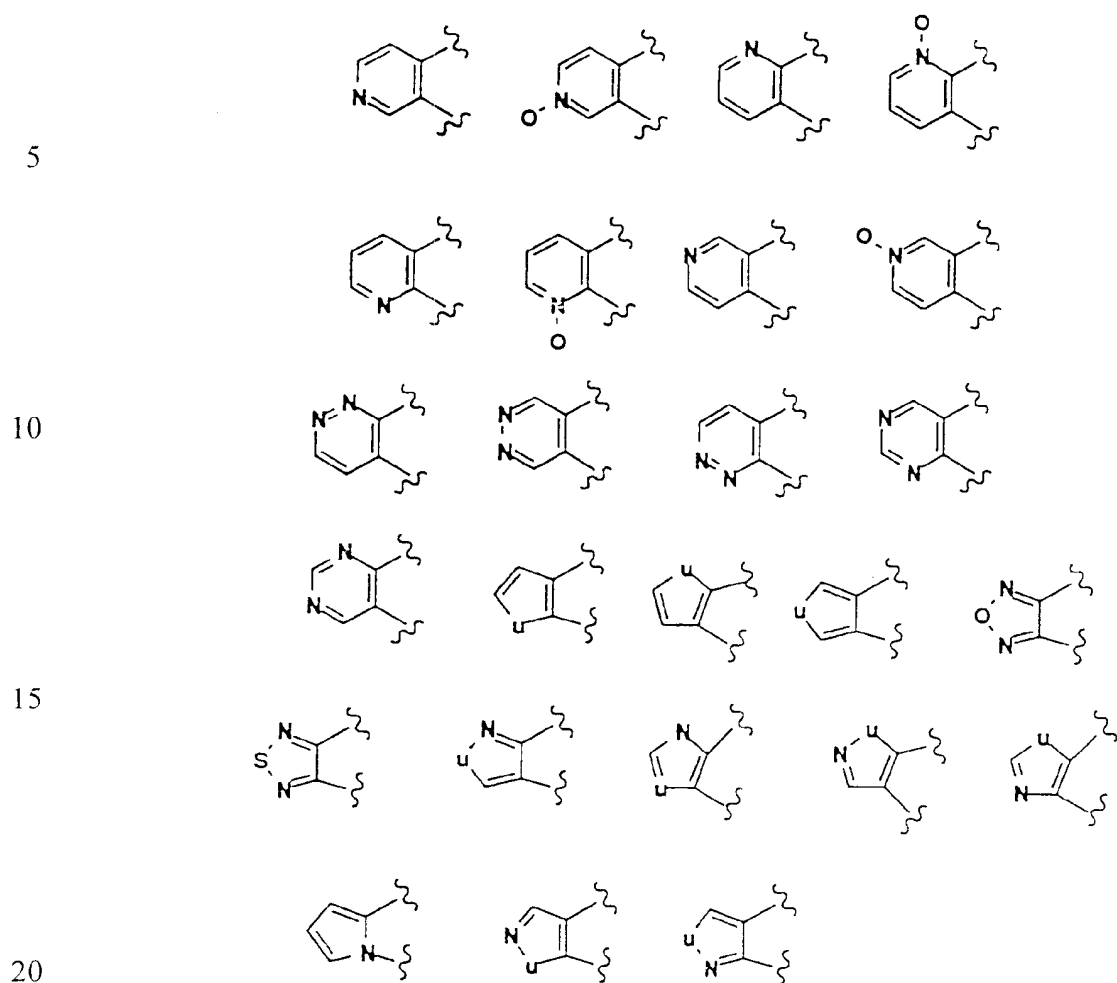
还包括所有可能的N-氧化物衍生物。

25



30

象先前定义的那样可以相同或不同,它们在相邻的位置(即邻位或1,2-位)上连接到苄基或苄基类型的基团环上。这些基团的实例包括



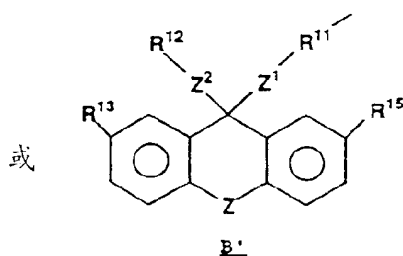
以及所有可能的 N - 氧化物衍生物，其中 u 选自 o、s 和 NR^{7a} ； R^{7a} 是 H、低级烷基、芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7b}$ ； R^{7b} 是烷基或芳基。

包括上述基团在内的杂芳基可任选地包含 1 - 4 个取代基，例如对于芳基列出的任何取代基，或者上面对 R^5 或 R^6 所定义的那些取代基。此外，上述任何环均可与环烷基、芳基、杂芳基或环杂烷基环稠合。

本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“环杂烷基烷基”，是指上面定义的环杂烷基通过一个 C 原子或杂原子与一个 $(\text{CH}_2)_p$ 链连接。

本文中单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“杂芳基烷基”或“杂芳基烯基”，是指通过碳原子或杂原子与上面定义的 $-(\text{CH}_2)_p-$ 链、亚烷基或亚烯基连接的上述定义的杂芳基。

5



(包括其中 Z^1 是一个键, R^{11} 是亚烷基或亚烯基, Z^2 是 $\begin{array}{c} \text{—NH—C—} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, $S=O$ 、 $(S=O)_2$ 或 $C-O$, R^{12} 是 $C_1 - C_3$ 烷基或 1, 1, 1-三氟乙基, R^{13} 是 H 或 F, R^{15} 是 H 或 F, Z 是一个键或 O, 以及其中 R^{11} 是亚烷基或亚烯基或被氧取代的亚烷基, R^{12} 是烷基、烯基、芳烷基、芳烯基, Z 是 O、S 或一个键)。

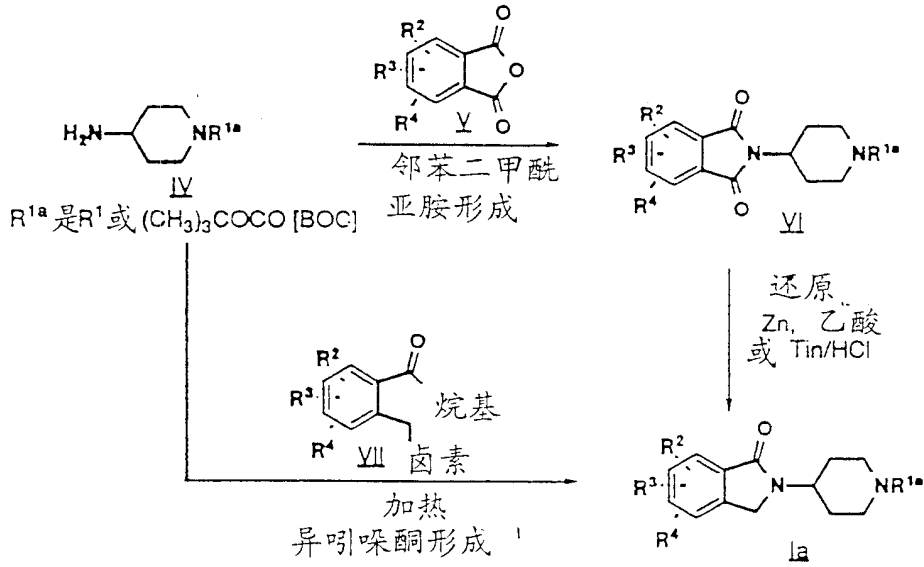
10 在结构式 I 中, 优选 R^2 、 R^3 和 R^4 均为 H, X 为 CH_2 、 $CH_2=CH_2$ 或 $CH=CH$ 。

15 在结构式 II 中, 优选 R^6 是 H 或 CH_3 , R^5 为环烷基、苯基、芳基或杂芳基, 或者是有一个邻位疏水取代基的环烷基。苯基和芳基杂芳基, 该取代基是烷基、烷氧基、卤代烷基 (含最多 5 个卤基)、三氟甲基、芳基、芳氧基、芳烷基、芳基烷氧基、卤代烷氧基 (含最多 5 个卤基)。

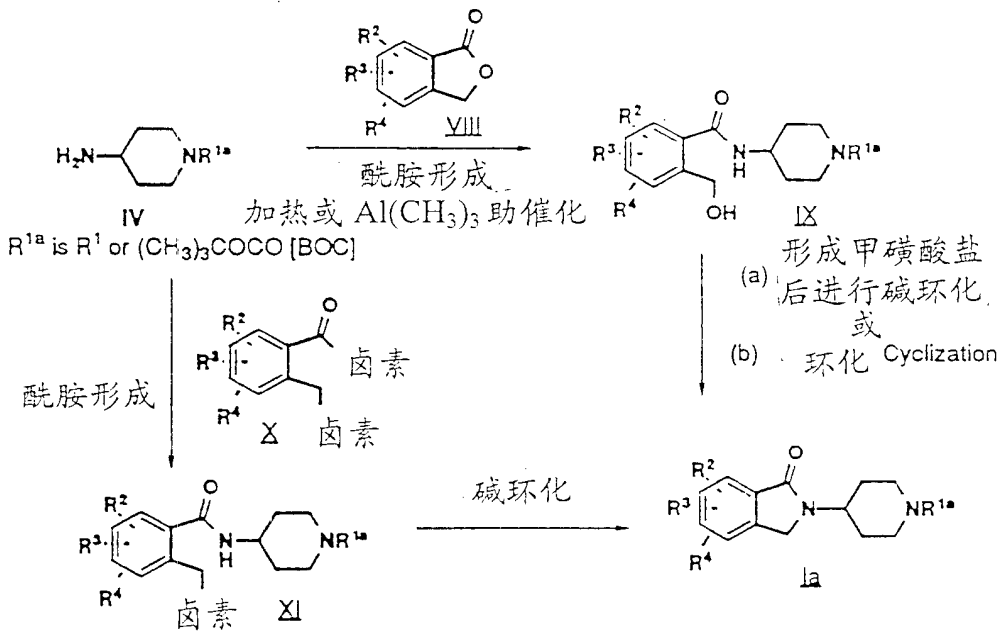
20 应该清楚, 若是取代基的组合会导致化学上不稳定的分子, 则不包括在本发明的范围内; 例如, 本发明的化合物不包括 $-O-O-$ 、 $-O-C-OH$ 、 $N-C-OH$ 和 $-S-C-OH$ 键。

式 I、Ii、II 和 Iii 化合物可以用在以下反应方案中叙述的示例性方法来制备。这些反应的试剂和步骤实例出现在下文和工作实施例 2 中。

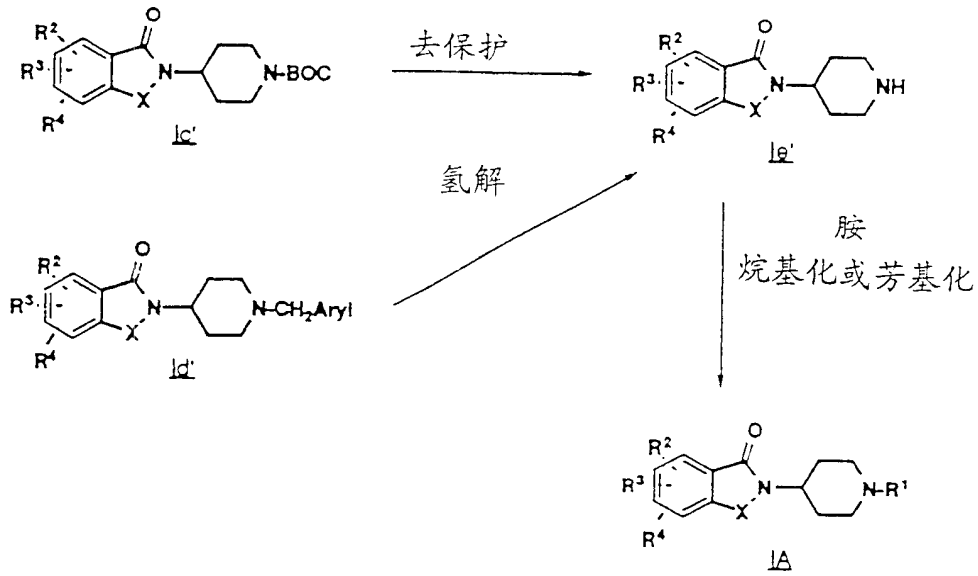
方案 I 生成异二氢吲哚酮哌啶 I 的途径



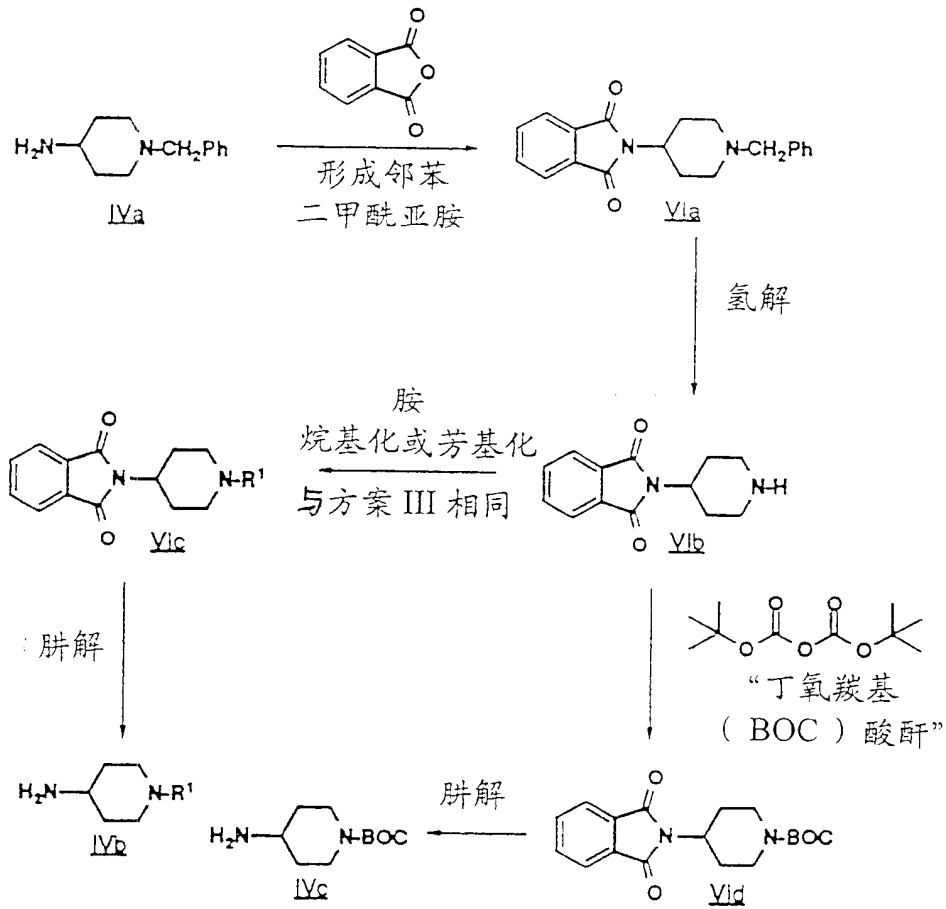
方案 II 生成异二氢吲哚酮哌啶 I 的另一途径

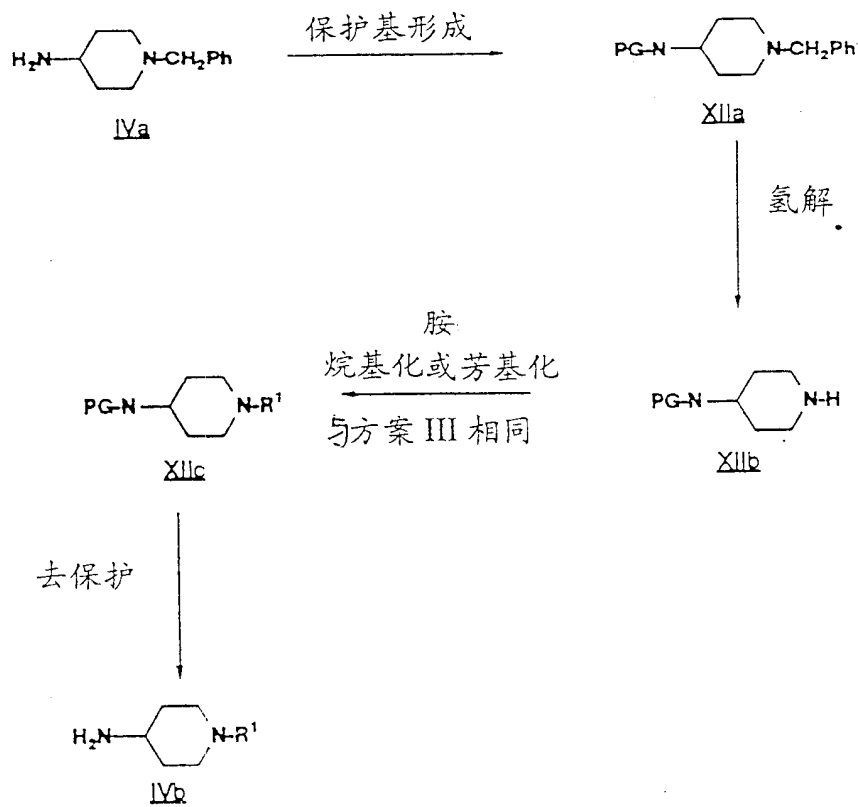


方案 III 利用烷基化或芳基化引入 R¹

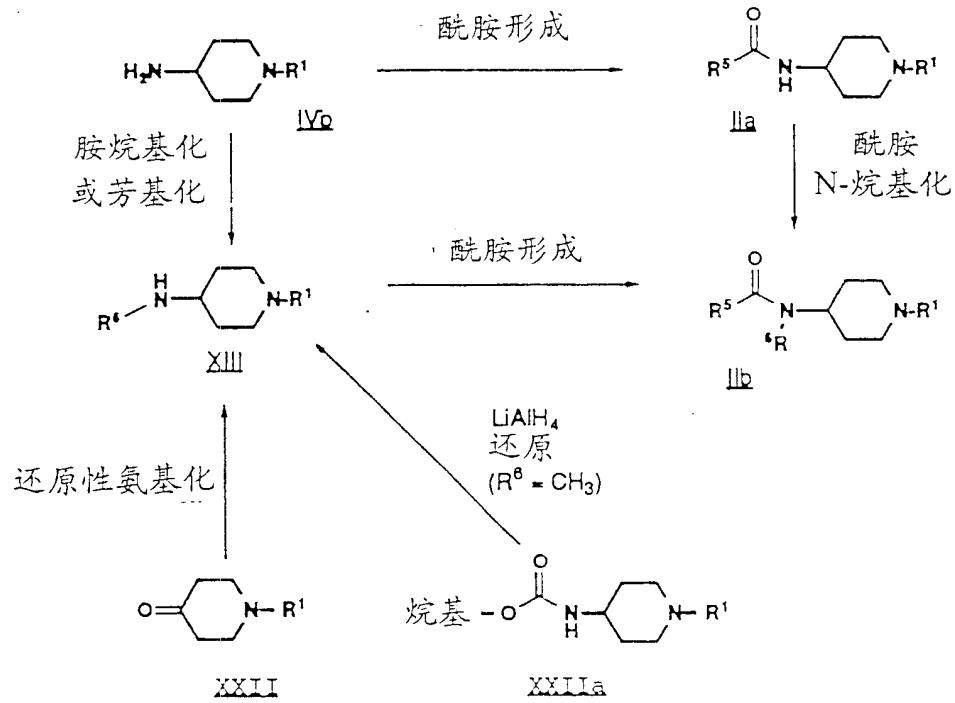


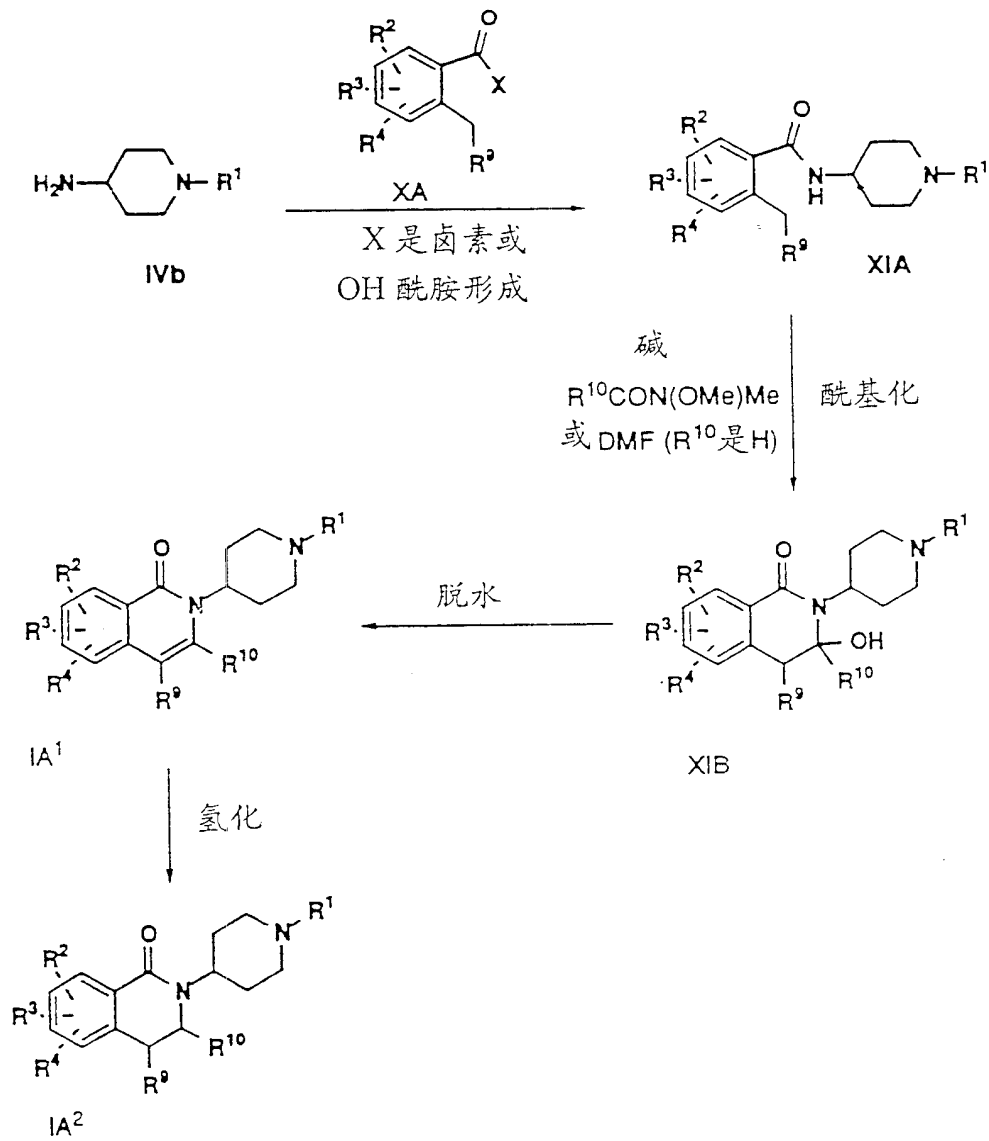
方案 IV 生成起始物 IVb 和 IVc 的途径

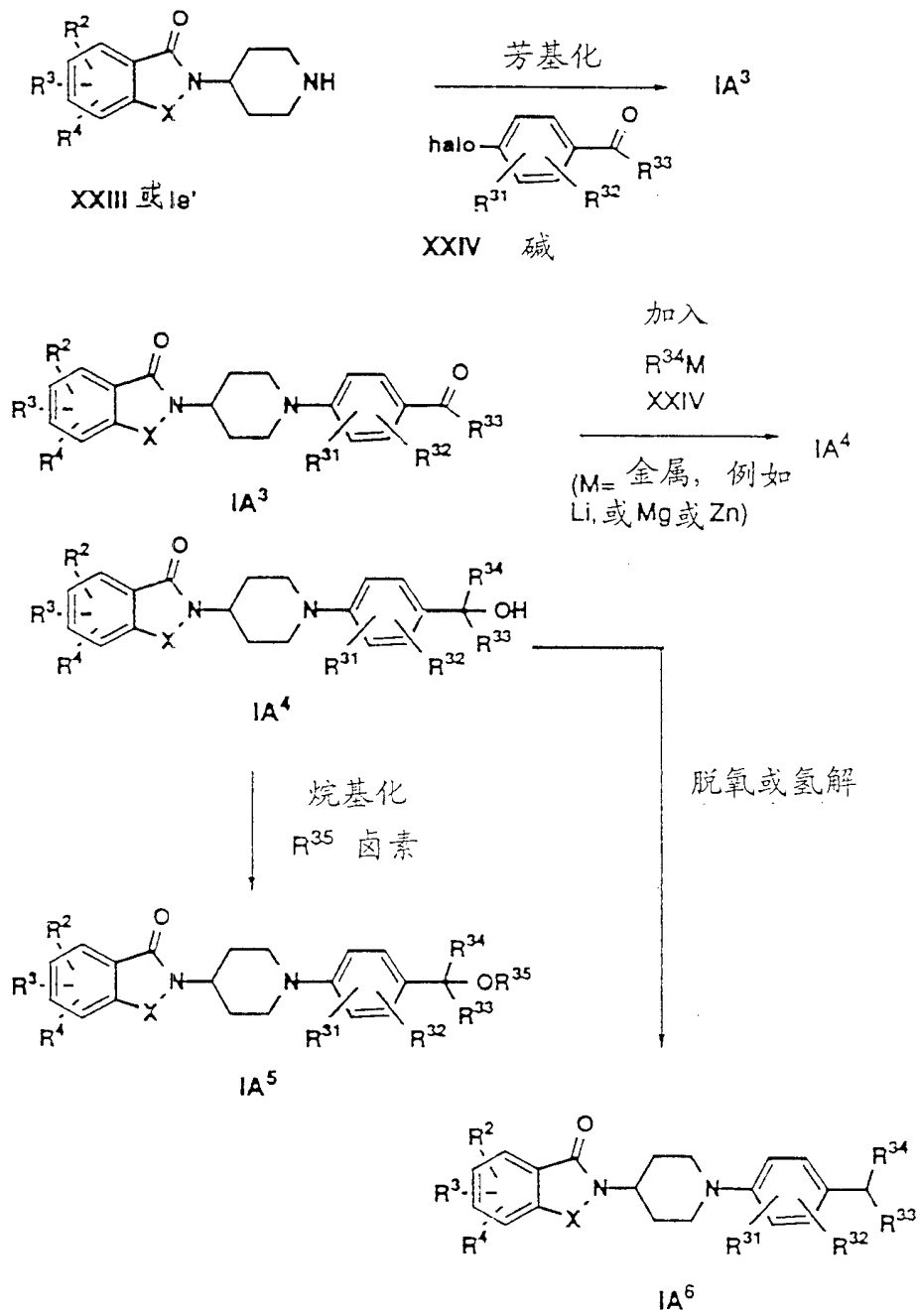


方案 V 生成起始物 IVb 的一般途径

方案 VI 和 VII 生成 II 的一般途径



方案 VIII 化合物 IA¹、IA² 的制备

方案 IX 化合物 IA³、IA⁶ 的制备

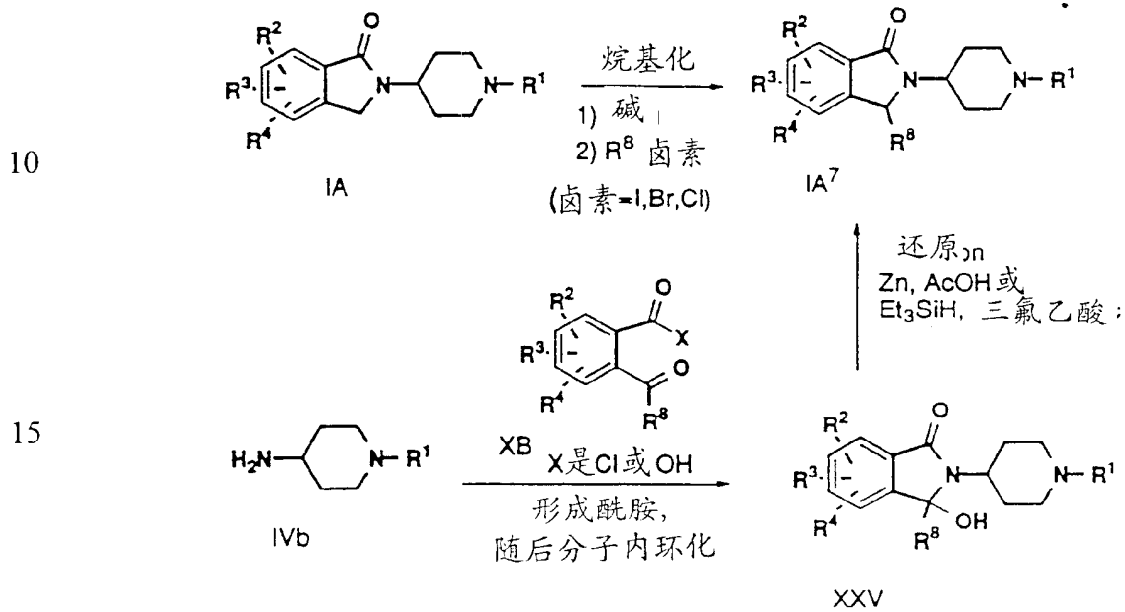
R^{31} 和 R^{32} 各自独立地选自任何 R^2 、 R^3 或 R^4 基团；

R^{33} 和 R^{34} 各自独立地选自任何 R^1 基团以及芳氧基、烷氧基、芳基烷氧基、杂芳基烷氧基和杂芳氧基、 R^{33} 和 R^{34} 中至少一个是 R^1 基团；

R^{35} 可以是任何 R^1 基团。

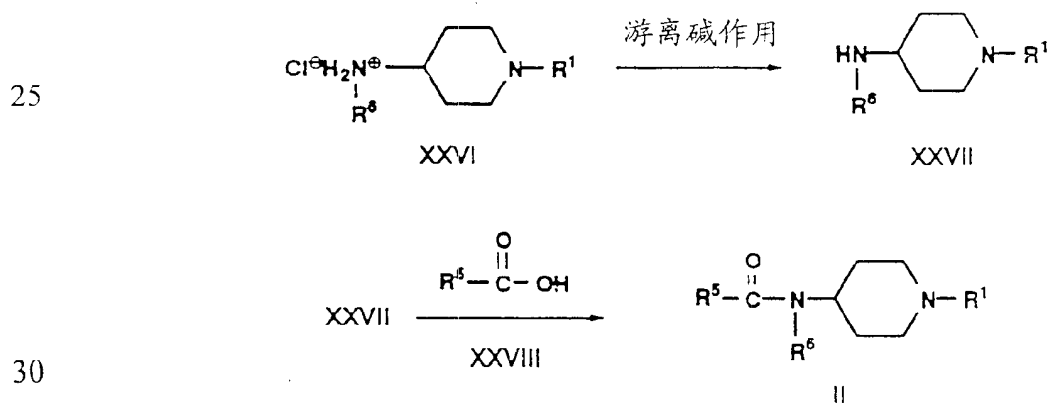
5

方案 X 和 XI 化合物 IA^7 的制备

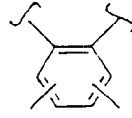


20

方案 XII 化合物 II 的制备
(自动机酰胺偶合)



在以下的方案 XII 等等中，苄基环或苄基类似物中的稠合的芳基环：

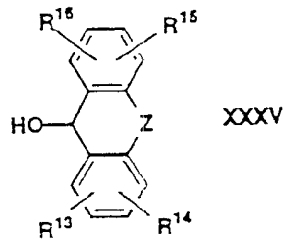


5

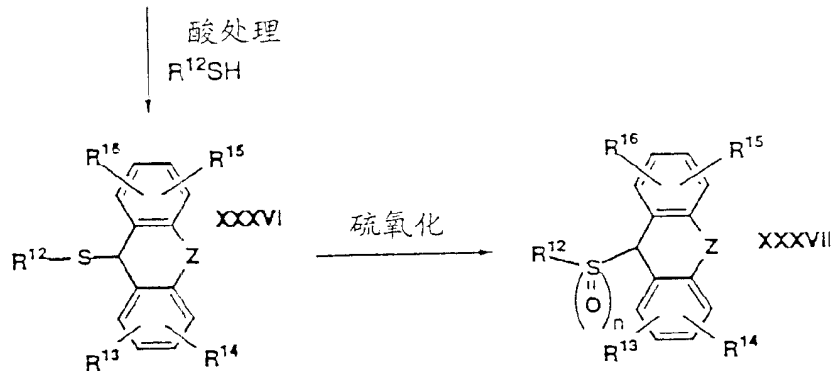
均可任选地被本文定义的 5 或 6 元杂芳环置换。

方案 XIII - 其中的 Z² 是 S、SO 或 SO₂ 的中间体的制备

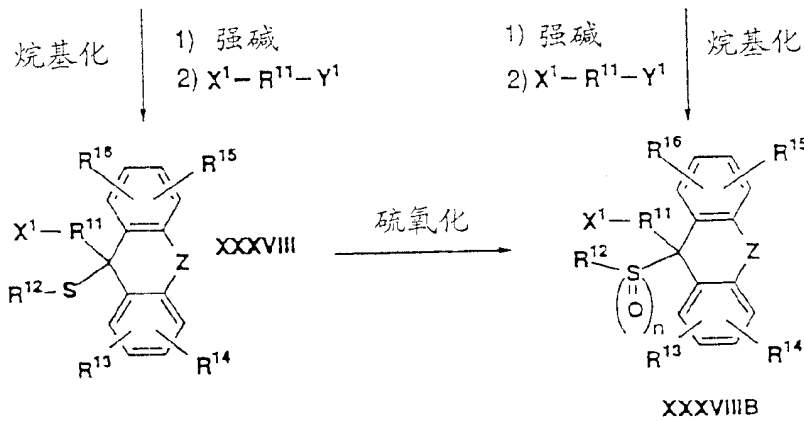
10



15



20

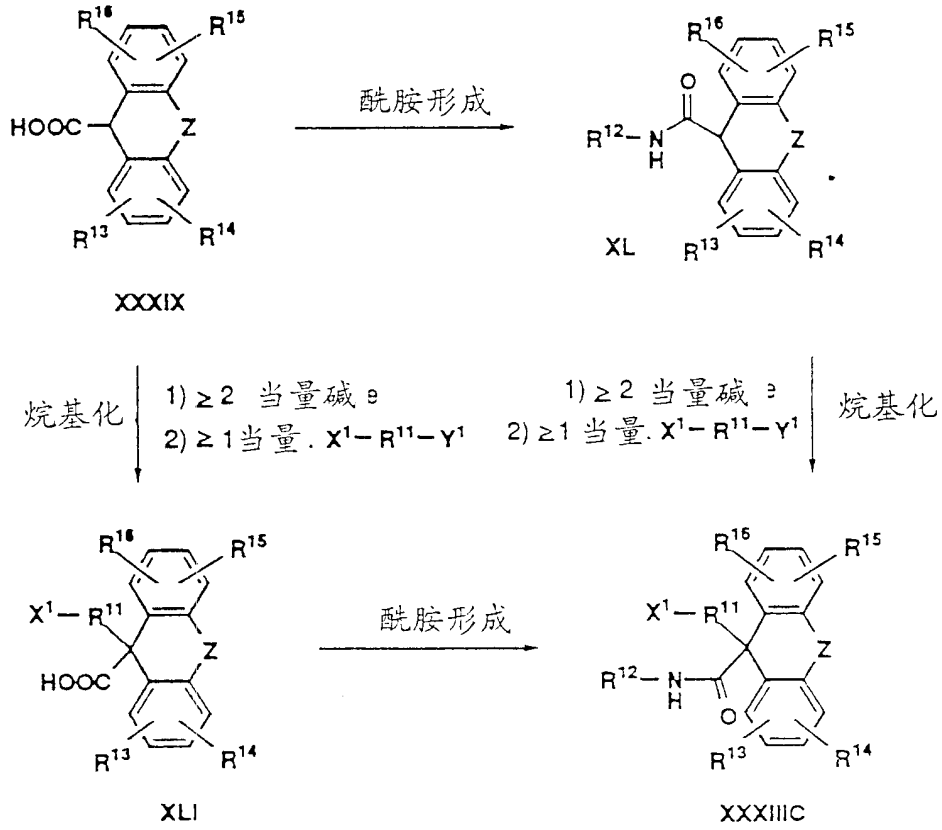


25

30

X¹, Y¹ 是相同或不同的卤素或 O-磺酸基
n = 1 或 2

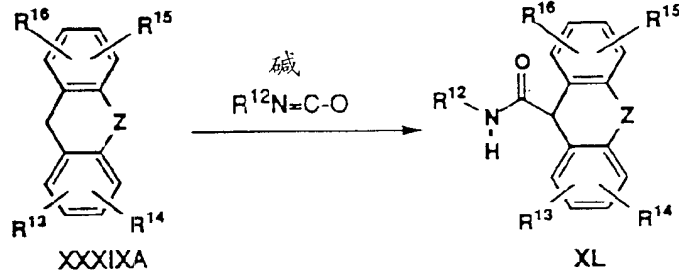
方案 XIV-A 的制备
 (其中 Z^2 是 NHCO 的中间体)



X^1, Y^1 是相同或不同的卤素或 O-磺酸基

方案 XIVA 制备中间体 XL 的另一步骤
(示于方案 XIV 中)

5



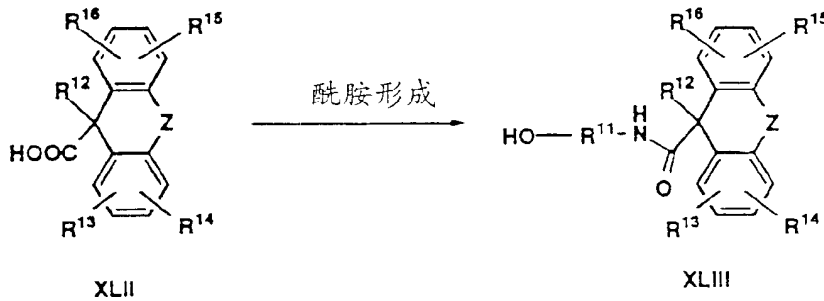
10

在进行以上反应时,可以在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至 $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下于非质子溶剂如 THF (四氢呋喃) 中使用碱,例如正丁基锂、二(三甲硅烷基)氨基锂和二(三甲硅烷基)氨基钠。

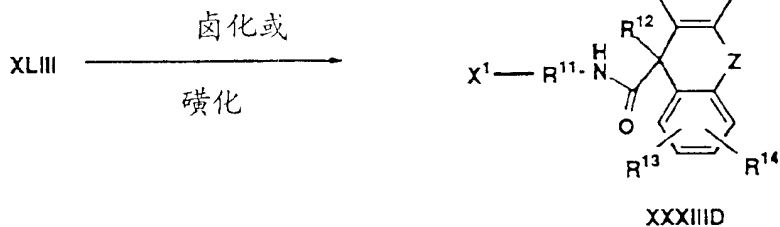
最好是使起始物和异氰酸酯 ($\text{R}^{12}\text{N}=\text{C}=\text{O}$) 在溶剂中混合,然后加入碱,随后可任选地加入过量的异氰酸酯

方案 XV-其中 Z^1 是 $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-$ 的中间体的制备

20



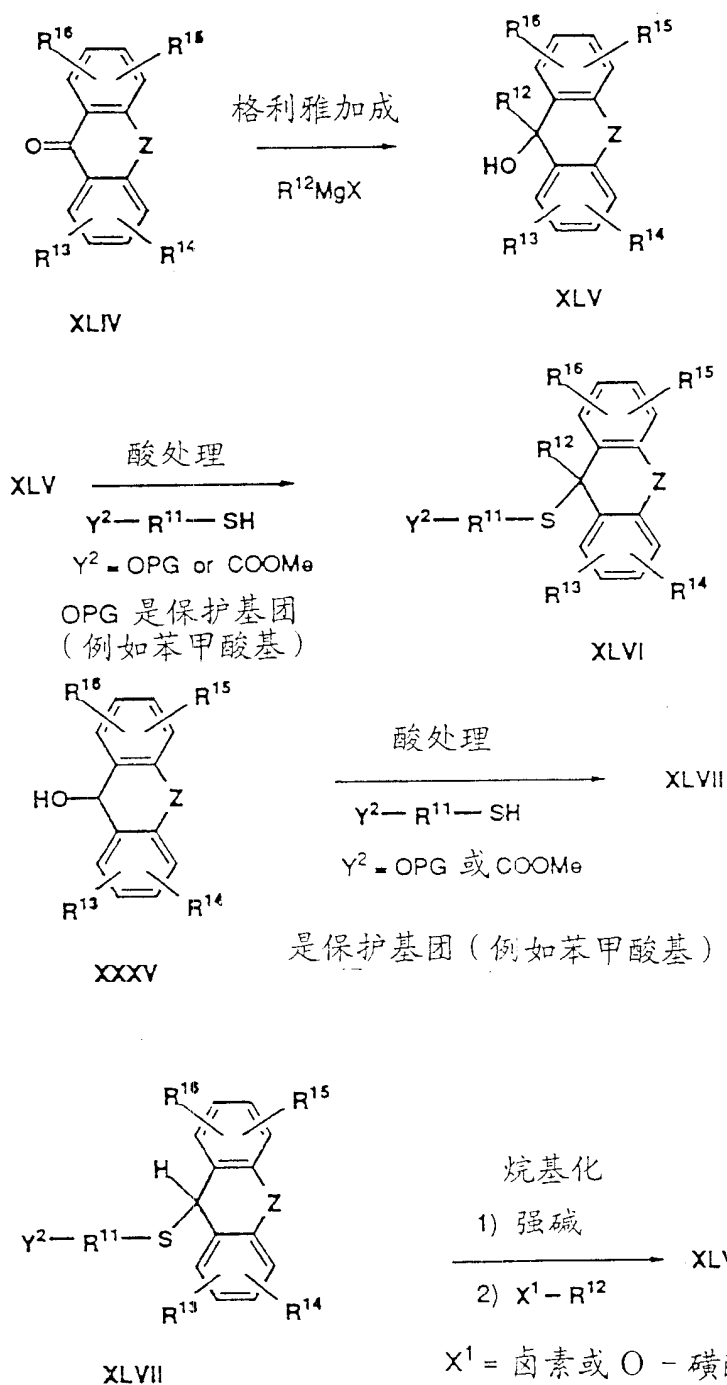
25

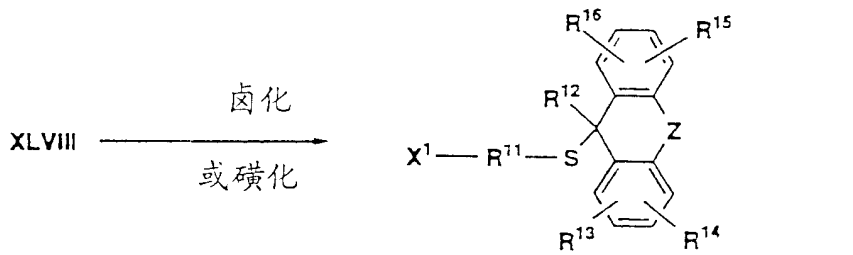
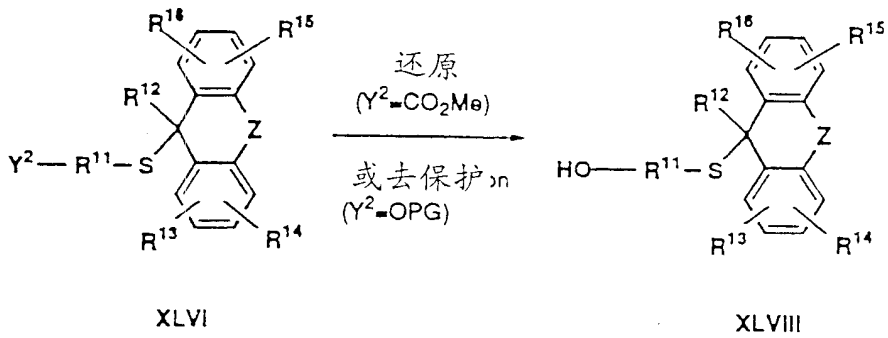


30

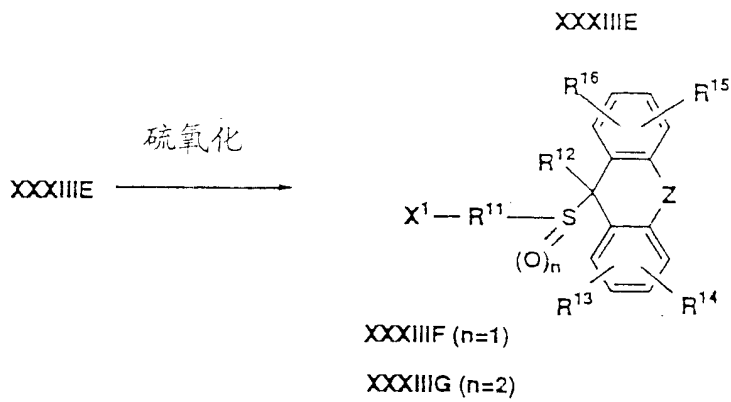
X^1 是卤素或 O-磺酸基

方案 XVI

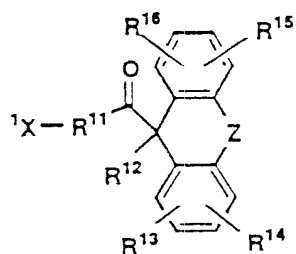
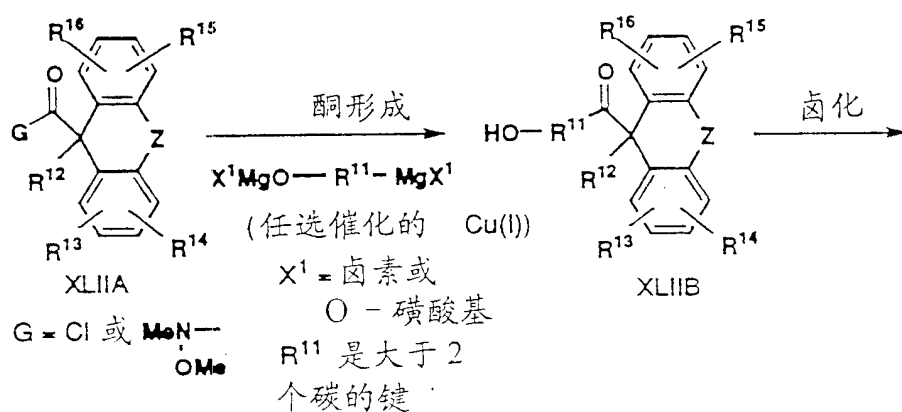
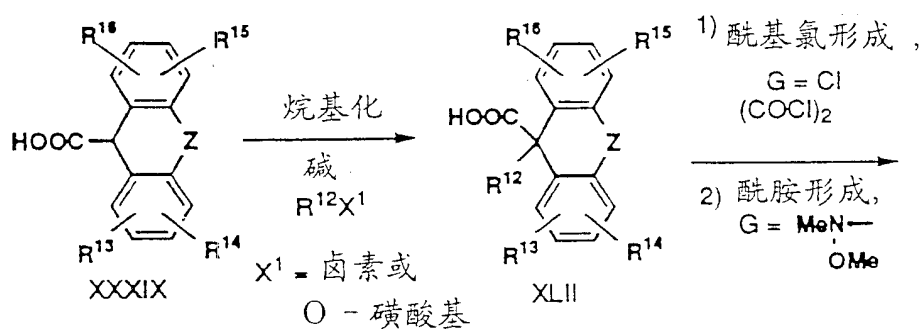




X¹ 是卤素或 O - 磺酸基

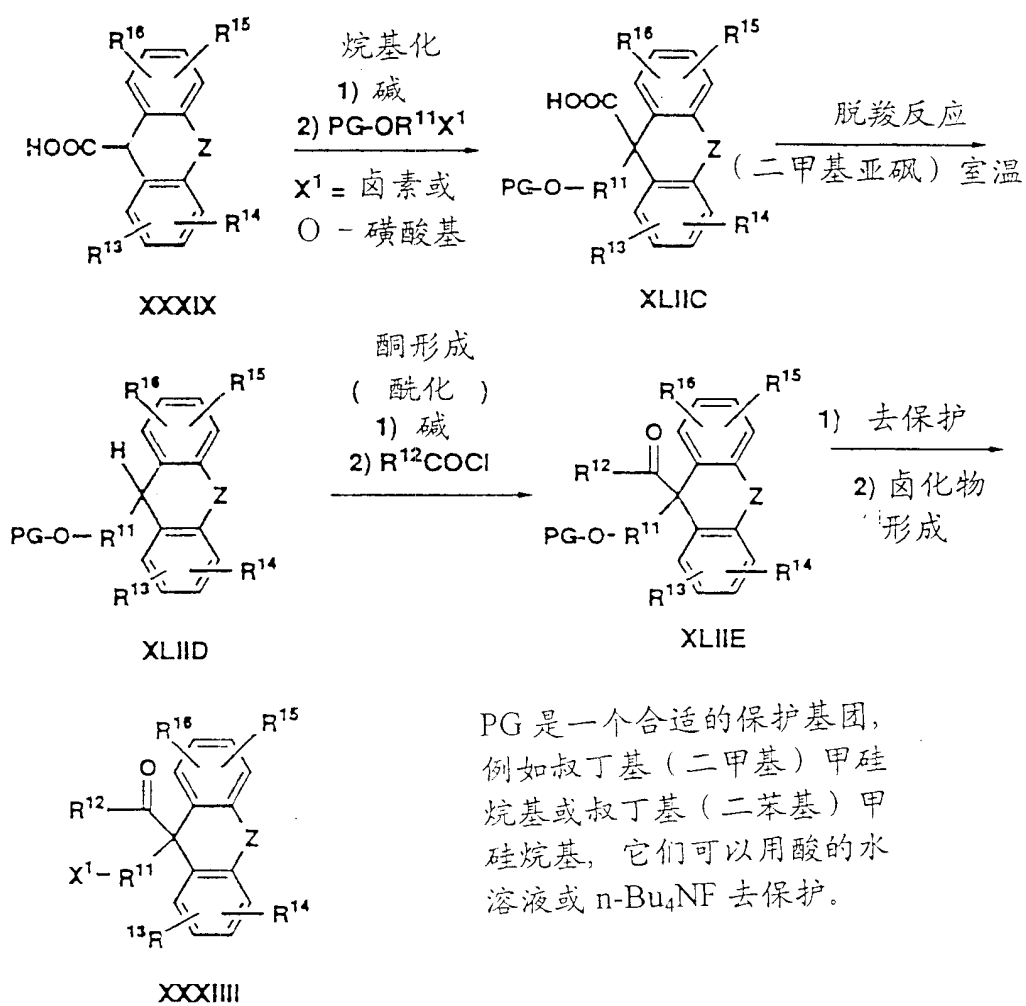


方案 XVIA 酮的制备

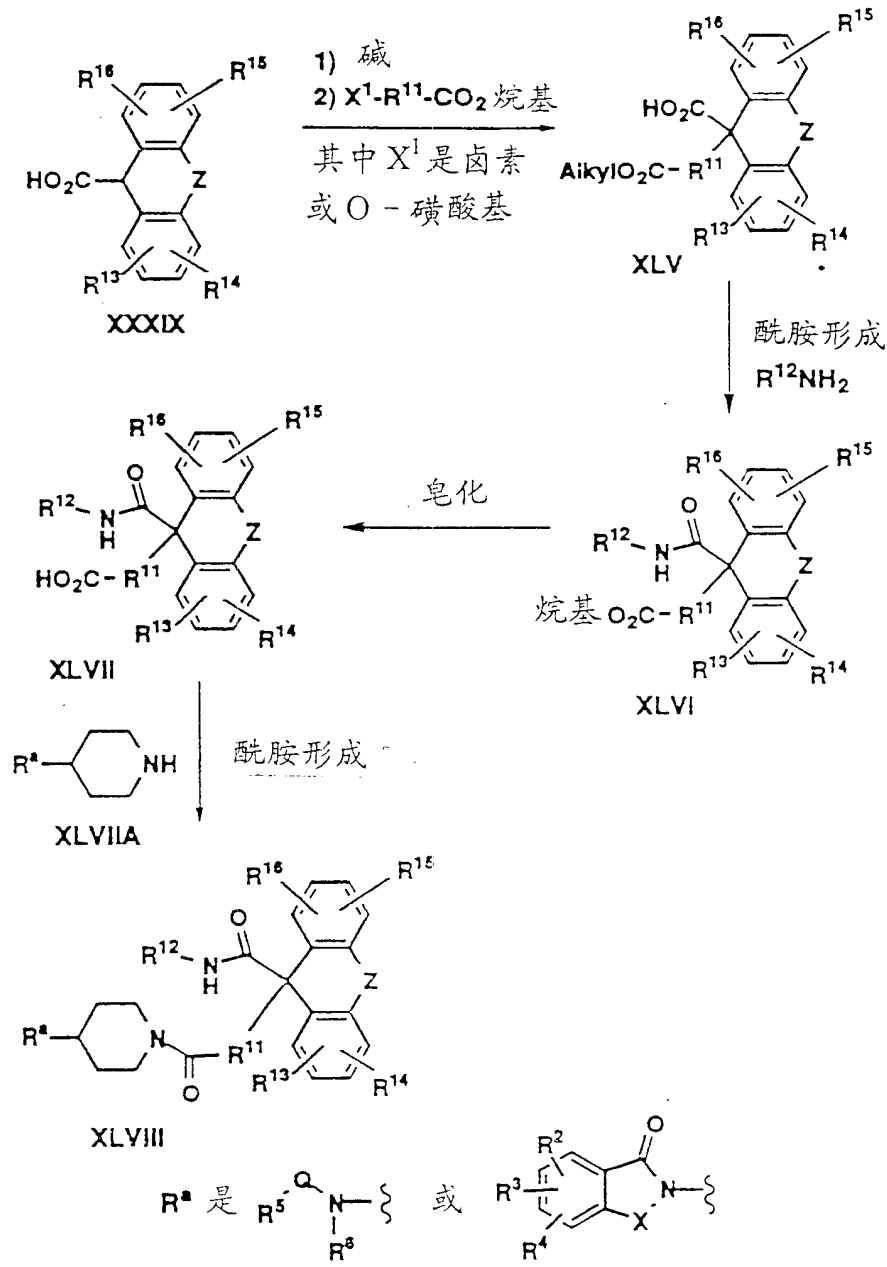


$X^1 = \text{卤素或 O-磺酸基}$

方案 XVIB 酮的制备 (优选途径)

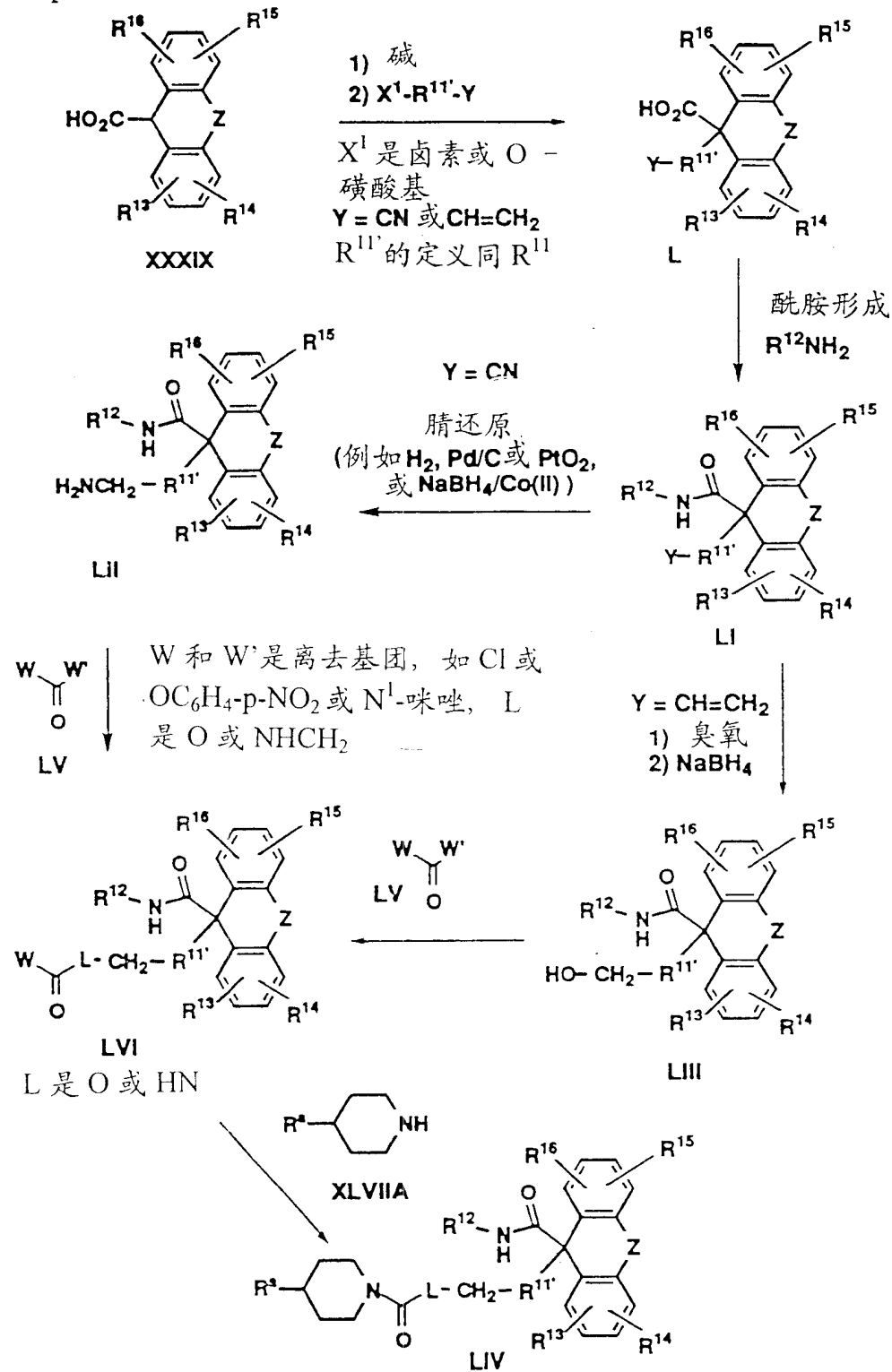


方案 XVIIA - 酰胺连接的化合物的制备

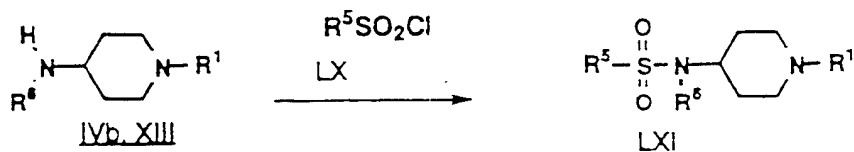


方案 XVIIIB-氨基甲酸酯及尿素连接的化合物的制备

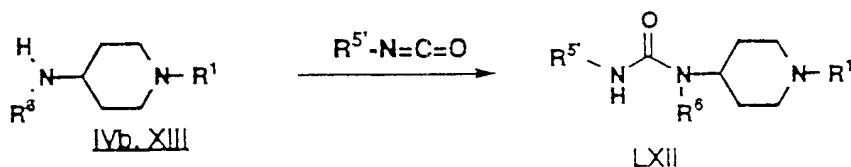
Compounds



方案 XVIII A-磺酰胺的形成

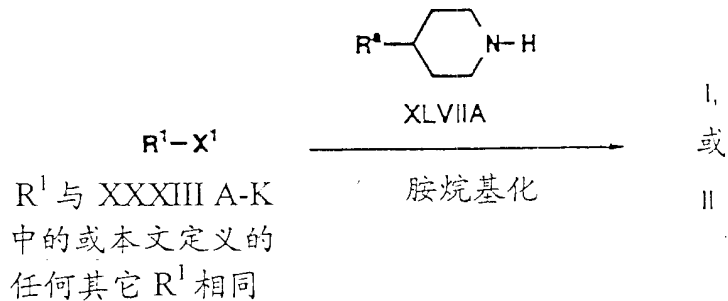


反应在各种溶剂 (CH₂Cl₂、THF、吡啶) 和任选地有叔胺碱 (如吡啶或三乙胺) 存在下进行

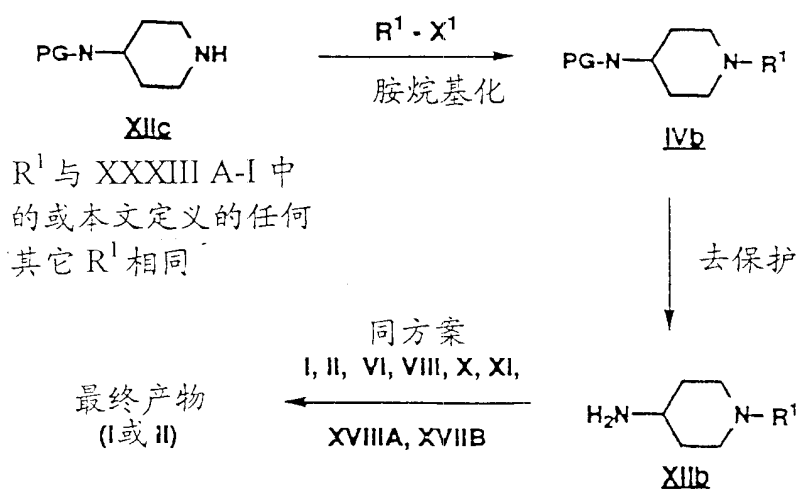
方案 XVIII B-尿素的形成 (R⁵ 是氨基) (R⁵ is Amino)

(1 - 10 当量 R⁵-N=C=O, 在非质子溶剂如甲苯中, 0 °C - 150 °C)
(R⁵ 是烷基、芳基、杂芳基或芳烷基)

方案 XIX A-生成最终产物的一般途径

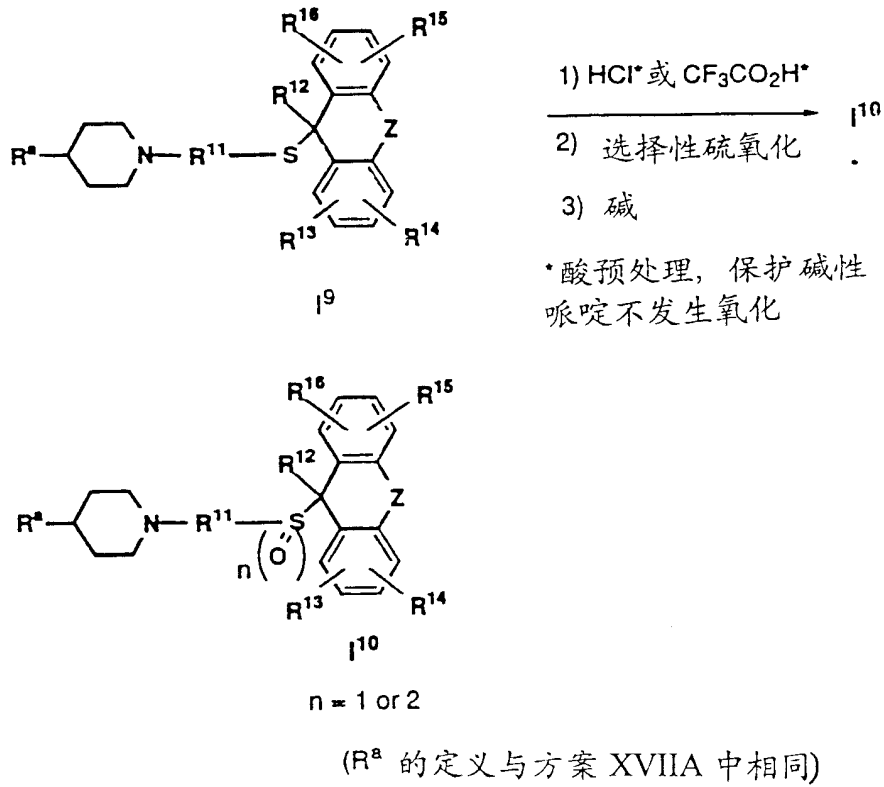


方案 XIXB 生成最终产物 (I 或 II) 的一般途径

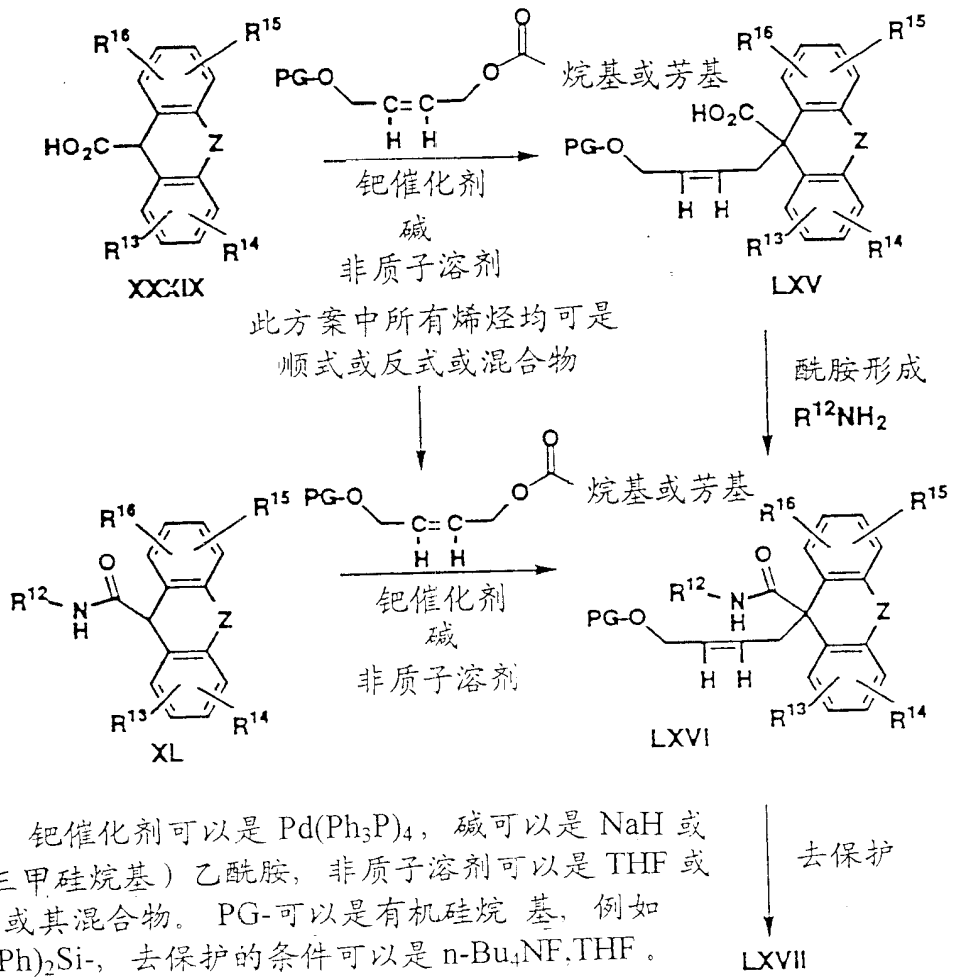


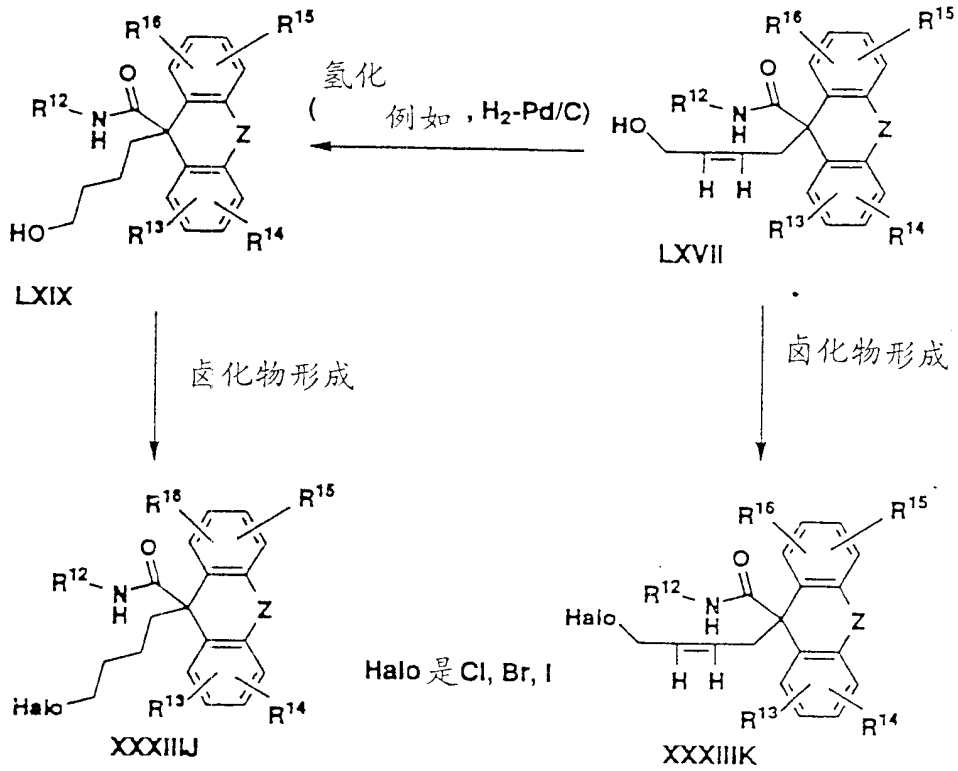
(被保护的氮(PG-N)的实例是 t-BuOC(=O)NH(BOC 氨基)基团, 它可以在温和的条件下去保护, 例如无水 HCl 在二噁烷中或纯的三氟乙酸)。

方案 XX-反应序列结束时硫的氧化

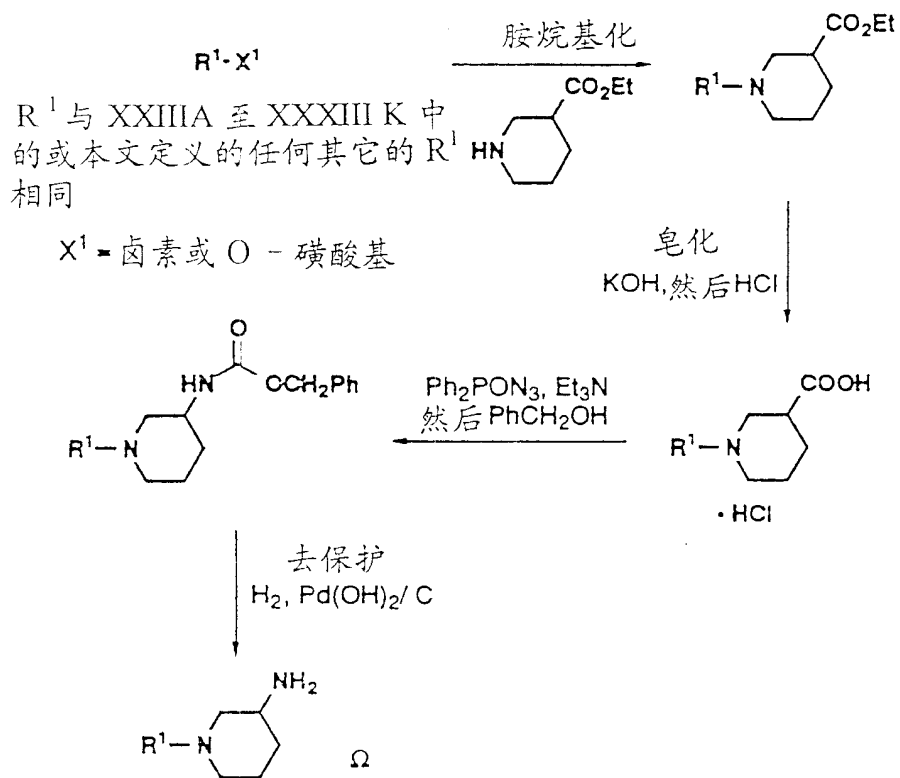


方案 XXI-卤化物中间体的制备





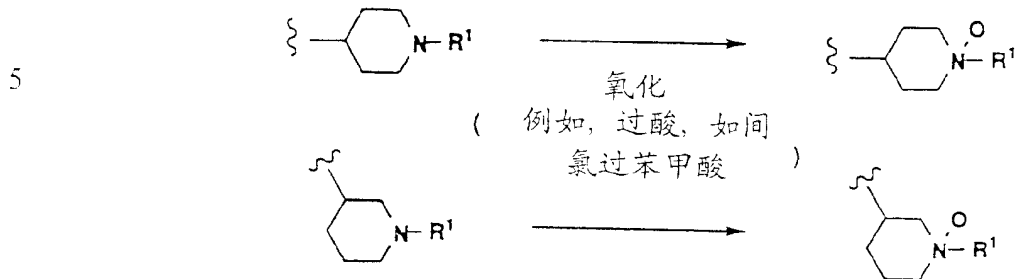
方案 XXII - 3 - 取代的哌啶起始物的制备



5

中间体 Ω 可以作为起始物, 利用在本文各方案中, 尤其是方案 I、II、IV、V、VI、VII、VIII、X、XI、XII、XVIII A、XVIII B、XIX B、XX、XXIII 中概述的同样方法, 制备 3 - 取代的异构体 Ii 和 Iii。

方案 XXIII-式 I 和 II 化合物的 N - 氧化物的制备



10 应该清楚, 在方案 I 至 VI、VIII 至 XII、XVIIA、XVIIIB、XVIIIA、XVIIIB、XIXA、XIXB、XX 和 XXI (它们涉及本发明式 I 或 II 化合物的制备) 中, 被称作 4 - 取代哌啶异构体的起始化合物可以用相应的 3 - 取代哌啶异构体取代, 以便生成包括 3 - 取代的哌啶异构体在内的相应的本发明式 II 或式 III 化合物。

15 在以上的反应方案 XII 至 XXI 中, 起始物苄基型的酸 XXVIII、醇 XXXV、酸 XXXIX 和 XLII、酮 XLIV、氢化物 XXXIXA 和酰胺 XL, 可以用含有在 B、C 和 D 中提到的苄基型基团或在 E、F、G 及/或 H 中提到的苄基型基团的相应的酸、醇、酮、氢化物及酰胺代替, 以便如反应方案 I 至 XXIII 一样, 形成用来制备本发明的式 I、I'、II 或 II' 化合物的中间体化合物。

20

邻苯二甲酰亚胺的形成 (反应方案 I、IV) 可以通过在油浴内任选地于惰性溶剂中加热到约 80 - 150 °C 或者用工艺上已知的各种其它步骤来进行。

25 还原反应 (反应方案 I) 可以通过在惰性气氛下 (例如氩气) 用还原剂处理来完成, 例如锌在乙酸存在下或锡在盐酸存在下。

异吲哚酮的形成 (反应方案 I) 可以通过在有机溶剂 (如甲苯、乙醇、二甲基甲酰胺) 中于约 50 - 150 °C 下加热来完成, 可以任选地有盐 (如碳酸钾) 或叔胺碱 (如 2, 6 - 二叔丁基吡啶或三乙胺) 存在。

30 酰胺形成 (反应方案 II、VI、VII、VIII、X、XI、XII、XIV、XIVA、XV、XVI、XVI、XVIA、XVIIA、XVIIIB、XXI) 可以利用工艺上已知的许多方法进行。例如, 可以用以下物质处理胺底物, (1) 酰基卤化物 R⁵C(O)卤素或化合物 X 或 XA 在非质子溶剂中, 可

任选地有一种叔胺碱（如三乙胺）存在；（2）酰基卤化物在碱性水溶液中于 Schotten-Baumann 条件下；（3）游离的羧酸（ R^5COOH ）在例如二环己基碳化二亚胺（DCC）、二异丙基碳化二亚胺（DIC）或 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳化二亚胺盐酸盐（WSC）等偶联剂存在下，可任选地有 1 - 羟基苯并三唑（HOBT）存在；（4）游离酸在 N, N - 羰基二咪唑存在下于非质子有机溶剂中，随后用胺底物处理；（5）三烷基铝（例如 $Al(CH_3)_3$ ）在非质子溶剂中，随后用酯（如 $R^5COO - 烷基$ 或化合物 VIII）处理，或（6）混合酸酐形成，使酸与酰基氯，例如氯甲酸异丁酯或双（2 - 氧代 - 3 - 咪唑烷基）次磷酰氯（Bop-Cl）在叔胺碱（如三乙胺）存在下反应，随后用胺底物处理。

甲磺酸酯的形成（反应方案 II）可以通过用甲磺酰氯和三乙胺或吡啶或在非质子溶剂（如二氯甲烷）中处理胺醇底物来完成。

碱环化（反应方案 II、VIII）可以通过在惰性溶剂（如二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲氧基甲烷或甲苯）中用碱（如叔丁醇钾或氢氧化钠）处理来完成。Mitsunobu 环化（反应方案 II）可以利用工艺上通常已知的步骤进行。例如见 R.K.Olsen, 有机化学杂志 (J.Org. Chem.) 49, 3527 (1984); Genin, M. J. 等 有机化学杂志, 58, 2334 - 7 (1993)。

或者是，化合物 IV 和 VIII 的混合物可以通过在质子溶剂（如水、甲醇、乙醇（ethenyl）或异丙醇或它们的混合物）中于 100 - 200 °C 下加热，在单个的釜中转化成化合物 Ia。例如见，欧洲专利申请 81/26,749，法国专利 2,548,666(1983)。

保护和去保护（反应方案 III、IV、V、XVI、XVIB、XIXB、XXI）可以按照工艺上通常已知的步骤进行。例如见，T. W. Greene “有机合成中的保护基（Protecting Groups in Organic Synthesis）”第二版，1991。反应方案 V 中的 PG 代表一个保护氮的基团。一种特别适用的基团是叔丁氧羰基（BOC），它能如方案 IV 所示由缔合的酸酐衍生得到。BOC 保护的胺通常可以按照本领域普通技术人员都了解的步骤利用酸（如三氟乙酸或盐酸）处理来去保护。

氢解（反应方案 III、IV、V）可以使用气瓶装置或 Parr 摇荡器在催化剂（如钯/活性炭）存在下用 H_2 进行。

胺烷基化和芳基化 (C 反应方案 III 、 IV 、 V 、 IX 、 XII 、 XIXA 、 XIXB) 可以按照工艺上已知的方法进行。在 Cortizo, L., 医学化学杂志 (J. Med. Chem.) 34, 2242 - 2247 (1991) 中叙述了适用的步骤。例如, 烷基化或芳基化可以用卤化物 (如 R^1 - 卤素) 或氧化
5 化甲苯磺酸酯 (如 R^1 -O-甲苯磺酸) 在非质子溶剂 (如二甲基甲酰胺) 中处理胺底物来完成, 可以任选地有叔胺 (如三乙胺) 或无机碱 (如碳酸钾) 存在。

当 R^1 、 R^6 或 R^7 是 $R^9R^{10}CH-$, R^9 和 R^{10} 各自独立地是氢、烷基、烯基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基或环烷基烷基,
10 或者 R^9 和 R^{10} 一起是亚烷基 (即, $R^9R^{10}CH-$ 形成一个环烷基) 时, 可以利用还原性氨基化作为上述胺烷基化和芳基化步骤的另一方法。这一还原性氨基化可以通过用以下物质处理胺来进行: (a) 酮或醛 (R^9 -C(O)- R^{10}), (b) $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ 或 NaB (乙酰氧基) $_3H$, (c) 一种质子溶剂 (如甲醇) 或偶极非质子溶剂 (如乙腈), 以及任选地 (d) 一种酸 (如乙酸、三氟乙酸、盐酸或异丙醇钛)。当 R^1 是芳基或杂芳基时, 可以用过渡金属 (例如钯或铜盐或络合物) 促进芳基化反应。
15

异吲哚酮的烷基化 (反应方案 X) 可以通过在惰性溶剂 (例如四氢吡喃或二甲氧基乙烷) 中先后用强碱 (即, 二 (三甲硅烷基) 氨基钠或二异丙基氨基锂) 和烷基卤化物 (例如 R^8 - 卤素) 或烷基磺酸酯 (例如 R^8 - 甲苯磺酸酯) 处理异吲哚酮来完成。或者是, 如由反应方案 X
20 和 XI 可见, 胺 IVb 可以在酰胺形成条件下用具有结构式 XB 的酮处理, 得到羟基内酰胺 XXV, 它可以在用例如锌在乙酸中或三乙基硅烷在三氟乙酸中这样的还原剂还原, 生成 IA⁷。

邻苯二甲酰亚胺的胍解可以用工艺上已知的标准方式进行。例如见
25 T. W. Greene, “有机合成中的保护基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)”, 第二版, 1991。

酰胺的 N - 烷基化 (反应方案 VI) 可以利用碱 (例如 NaH 、 KH 、 $KN[Si(CH_3)_3]_2$ 、 K_2CO_3 、P4 - 磷杂氮烯碱或丁基锂) 在非质子有机溶剂中进行处理, 随后用 R^6 - 卤素或 R^6 -O-甲苯磺酸酯处理来完成。P -
30 磷杂氮烯碱的使用在 T. Pietzonka, D. Seebach, 应用化学, 国际版 (Angew. Chem, Int. Ed. Engl), 31, 1481, 1992 中有说明。

脱水 (反应方案 VIII) 可以用例如盐酸、硫酸或三氟乙酸等强酸进

行。

氢化(反应方案 VIII)可以在 H_2 气氛和常规催化剂(如 Pd/C 或 Pt 或 Rh)存在下进行。

示于反应方案 IX 中的加成反应可以用有机金属试剂 XXIV 处理 IA^3 来完成, 例如有机锂或有机镁化合物, 其中有机部分是烷基或芳基。

脱氧或氢化反应(反应方案 IX)在强酸(如三氟乙酸或三氟化硼乙醚合物)和氢化物源(如三乙基硅烷或三(三甲硅烷基)硅烷)存在下进行。

反应方案 XIII、XIV、XVI、XVIA、XVIB 中的烷基化在例如 10 丁基锂或二(三甲硅烷基)氨基钠等碱的存在下进行。应该理解, $R^{12}Q$ 中的 R^{12} 可以是此前定义的任何 R^{12} 基团。

或者是, 上述反应方案中的烷基化反应, 在 Z^1 或 Z^2 中的一个或两个均是键时, 可以利用钯催化的烯丙型烷基化步骤来完成。在这一反应中, 苄型或茛型前体(化合物 XXVIII、XXXVI、XXXVII、XXXIX、 15 XL、XLVII)与碱(氢氧化钠、二(三甲硅烷基)氨基钠或二(三甲硅烷基)乙酰胺)、钯催化剂(例如 $Pd(Ph_3)_4$)和烯丙基乙酸酯

($CH_3CO_2CH_2-CH=CH_2$ 或 $CH_3CO_2\overset{\uparrow}{C}H-CH=CH_2$) 在惰性溶剂(如 THF)中反应。此反应是引入 $-R^{12}$ (反应方案 XII)或 $-R^{11}-X^1$ (反应方案 XIII、XIV、XVI、XVIA)或 $-R^{11}-OPG$ (反应方案 XVIB、 20 XXI)。此反应的产物含有 $-R^{12}$ 基或 $-R^{11}-X^1$ (或 $-R^{11}-OPG$ 基), 后者从 $-CH_2-CH=CH_2$ 开始。 R^{11} 或 R^{12} 中的烯烃的饱和可以用标准的催化加氢条件来完成。

反应方案 XIII、XVI 和 XVIII 中的硫的氧化进行如下。

结构式 XXXVI、XXXVIII、XXXIIE 和 I^9 中的硫醚可以用 1 摩 25 尔当量的工艺上已知的试剂, 例如 30% H_2O_2 、 $NaIO_4$ 和过酸(如间氯过苯甲酸)选择性地氧化成亚砷。所形成的亚砷可以再用一摩尔当量的或过量的 30% H_2O_2 、 $KMnO_4$ 、 $KHSO_5$ 或过酸(如间氯过苯甲酸)进一步转化成相应的砷。或者是, 可以由亚砷与 2 摩尔当量或更多的氧化剂如 30% H_2O_2 和过酸(如间氯过苯甲酸)直接制备砷。如果在氧化期 30 间存在一种胺(例如 I^9 中的哌啶), 则碱性的氮可以通过用酸(如 HCl 或 CF_3COOH)预处理进行保护(见反应方案 XIX)。

为制备其中 Z^1 或 Z^2 是 $-CHOH$ 的实施例, 其中的 Z^1 或 Z^2 是 $C=O$

的化合物 I、Ii、II 和 Iii 可以用氢化物试剂（例如 NaBH_4 ）还原。

本发明化合物可用来防止、稳定或消退哺乳动物中的动脉粥样硬化。其作法是施用治疗上有效量的一种化合物以减小 MTP 的活性。

5 本发明化合物可以用 1993 年 9 月 3 日提交的美国专利申请 117,362 中叙述的步骤试验其 MTP 抑制活性，采用由以下来源之一分离出的 MTP：

- (1) 牛肝微粒体，
- (2) HepG2 细胞（人肝癌细胞）或
- (3) 在杆状病毒中表达的重组的人 MTP。

10 本发明化合物还可用于降低哺乳动物中的血清脂质浓度，例如胆固醇或甘油三酯（TG）浓度，其方法是施用治疗上有效数量的一种化合物以减小 MTP 的活性。

本发明化合物可用于使用减小 MTP 活性的药剂对各种症状或疾病的治疗中。例如，本发明化合物减小 MTP 的数量或活性，从而减小血清胆固醇和 TG 浓度以及 TG、脂肪酸和胆固醇的吸收，因此可用于治疗高胆固醇血、高甘油三酯血、高脂血、胰腺炎、高血糖和肥胖症。

本发明化合物是减小 MTP 的药剂，可以施用于需要这种治疗的各种哺乳动物，例如猴、狗、猫、鼠、人等。这些药剂可以全身用药，例如口服或非肠道用药。

20 这种减小 MTP 的活性或数量的药剂可以掺混到常规的系统剂型中，例如片剂、胶囊、酞剂或可注射的制剂。以上剂型还包括必要的生理上可接受的载体物质、赋形剂、润滑剂、缓冲剂、抗菌剂、填充剂（如甘露醇）、抗氧化剂（抗坏血酸或亚硫酸氢钠）等。优选口服剂型，但非肠道用药的型式也相当令人满意。

25 服用的剂量必须根据患者的年龄、体重和状况以及用药途径、剂型和方案以及所期望的结果小心地调节。一般来说，上述各种剂型可以按照每天约 5 - 约 500mg 的数量服用，每天 1 - 4 次按单次剂量或均分剂量用药。

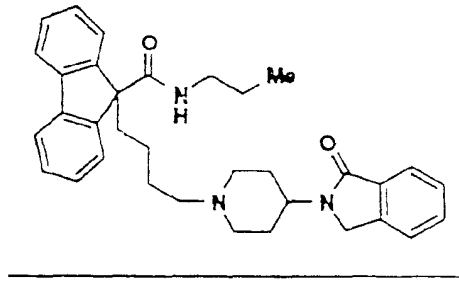
30 以下实施例代表了本发明的优选实施方案。除非另外指明，所有的温度均为 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 1

9 - [3 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吡啶 - 2 - 基)

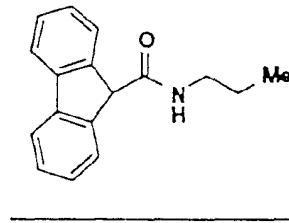
- 1 - 哌啶基] 丙基] - N - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

5



A.

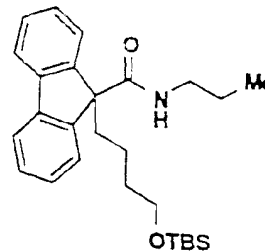
10



在氩气和 0 °C 下，向 10g (47.57 mmol) 9 - 芴羧酸 (Aldrich) 在 80 ml CH₂Cl₂ 中的悬浮液里加入催化数量的二甲基甲酰胺 (DMF , 15 0.5 ml) ， 随后逐滴加入 36ml (71.35 mmol) 草酰氯 (2M CH₂Cl₂ 溶液) 。 将反应物温热至室温， 搅拌 45 分钟 (反应混合物变成透明的黄色溶液) ， 此时将它蒸干， 在高真空下抽气 0.5 小时。 将黄色残余物溶在 50 ml CH₂Cl₂ 中， 冷却到 0 °C ， 逐滴加 7.8 ml (95.14 mmol) 丙胺 (激烈放热) ， 随后加 7 ml 吡啶以吸收过量的 HCl 。 反应物固化， 用 1 : 20 1 的 CH₂Cl₂/水 (200ml) 处理， 搅拌至全部溶解。 有机物用水洗 (2X) ， 干燥 (NaSO₄) ， 蒸发后得到黄色固体。 自热甲醇中结晶纯化， 生成 4.0 g (33 %) 标题化合物， 为浅黄色固体。 熔点 198 - 200 °C 。

B.

25



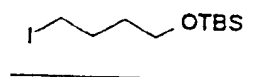
30

B(1).



在氩气和 0 °C 下向 49ml (0.55 mol) 1, 4 - 丁二醇在 25 ml DMF 中的溶液里加入 10.5 g (0.15 mol) 咪唑, 随后加入 20.7g (0.14 mol) 叔丁基二甲基氯硅烷。将反应物缓慢地温热到室温, 搅拌 18 小时, 用乙醚稀释反应物, 依次用 NH₄Cl、水、Na₂CO₃ 和盐水洗, 用 MgSO₄ 干燥。形成的无色标题化合物为液体, 50g, 含约 15 % 二甲硅烷基化合物。

B(2).

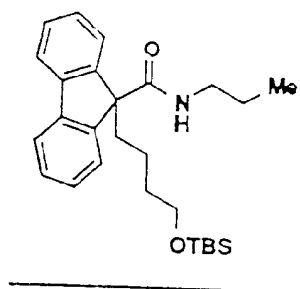


10

在氩气和 0 °C 下向 8.5g (42 mmol) 部分 B(1) 的化合物在 50ml THF (四氢呋喃) 中的溶液中加入 7.3g (108 mmol) 咪唑和 16.7g (64 mmol) 三苯膦。将此混合物搅拌 45 分钟 (溶液变均匀), 此时在 20 分钟内逐滴加入 16.2g (64mmol) 碘在 50ml THF 中的溶液。将反应混合物搅拌 1 小时, 用己烷稀释, 用 1M 碳酸氢钠、Na₂CO₃、盐水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥。所形成的残余物与乙醚 (3 ×) 一起研磨, 过滤除去三苯膦氧化物, 蒸发后得到 10g (61 %) 标题化合物, 为浅黄色油状物。

20

B(3).



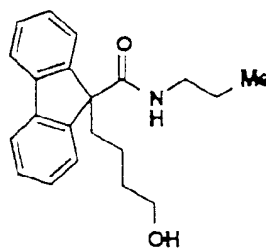
25

向 300mg (1.20 mmol) 部分 A 的化合物在 10ml THF 的混合物中于氩气和 0 °C 下逐滴加入 960ml (2.40 mmol) 正丁基锂 (2.5M 己烷溶液)。将所形成的橙色二价阴离子在 0 °C 下搅拌半小时, 此时逐滴加入 452mg (1.44 mmol) 部分 B(2) 的化合物。将反应混合物温热至室温, 搅拌 18 小时, 此时用 1 : 1 的乙酸乙酯/水混合物处理。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 蒸发, 在 50g 硅胶上快速层析, 用 4 : 1 的己烷/乙酸乙

酯洗脱, 得到 460 mg (87%) 标题化合物, 为浅黄色固体。

C.

5

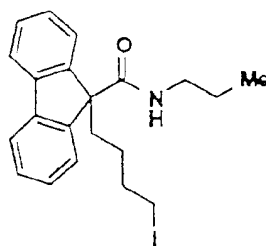


向 5.6g (12.8 mmol) 部分 B 的化合物加入 14.1ml (14.10 mmol) 四丁基氯化铵在 THF 中的 1M 溶液。在氩气和室温下搅拌反应混合物 18 小时, 随后用乙醚稀释, 用 NH_4Cl 使反应停止。有机相用水和盐水洗, 干燥 (Na_2SO_4), 蒸发。在 250g 硅胶上进行快速层析, 用 95: 5 的二氯甲烷/异丙醇洗脱, 得到 4.09g (99%) 标题化合物, 为白色固体。熔点 73 - 75 °C。

15

D.

20



在氩气和 0 °C 下向 1g (3.10 mmol) 部分 C 的化合物在 20ml THF 中的溶液里加入 463mg (6.81 mmol) 咪唑, 随后加入 1.0g (4.03 mmol) 三苯膦。15 分钟后混合物变均匀, 此时在 20 分钟内逐滴加入在 20ml THF 中的 1.0g (4.03 mmol) 碘。将反应混合物温热至室温, 搅拌 1 小时, 用己烷稀释, 有机相依次用亚硫酸氢钠、 NaHCO_3 和盐水洗, 干燥 (Na_2SO_4)。在 100g 硅胶上快速层析, 用 1: 1 的己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到 1.1g (85%) 无色油状的标题化合物。

E. 2 - [1 - (苯甲基) - 4 - 哌啶基] - 1H - 异吲哚 - 1, 3 - (2H) - 二酮

30

将邻苯二甲酸酐(15.0g, 101 mmol) 和 4 - 氨基 - 1 - 苄基哌啶 (19.3g, 101 mmol) 的混合物在油浴中搅拌加热直到混合物熔化 (约

125 °C)。将反应混合物在该温度下保持到混合物再次固化(约 30 分钟)。将反应混合物冷却到室温。在 1kg 硅胶上快速层析纯化,用 30 % 的乙酸乙酯/己烷溶液承载和洗脱。将纯级分合并,蒸发后得到化合物 A(25 g, 77%)。为白色固体,熔点 151 - 154 °C

5 F. 2, 3 - 二氢 - 2 - [1 - (苯甲基) - 4 - 哌啶基] - 1H - 异吲哚 - 1 - 酮

在氩气下向化合物 E (20.0g, 62.5 mmol) 在乙酸 (248 ml) 中的溶液里加入锌粉 (28.6 g, 438 mmol)。将反应混合物在机械搅拌下回流过夜。反应混合物经硅藻土过滤,然后蒸干。加入二氯甲烷 (500ml),
10 有机层用饱和的碳酸氢钠 (2 × 100ml)和盐水 (100ml)洗,用 MgSO₄ 干燥。蒸发后得到粗制油状物。所形成的残余物与甲苯 (2 × 30ml) 共沸蒸馏,得到白色固体。将产物自异丙醇中重结晶,得到白色固体的化合物 B (16g, 80%)。熔点 130 - 133 °C。

15 G. 2 - (4 - 哌啶基) - 2, 3 - 二氢 - 1H - 异吲哚 - 1 - 酮

向部分 F 的化合物 (8.5g, 26.4 mmol) 在乙醇 (65ml) 中的溶液里加入乙酸 (3.5 ml, 52.8 mmol), 随后在氩气下加入 10 % 的钨/活性炭 (0.7g)。将该浆体用氮气清洗,在 45 psi 的氩气下搅动 48 小时。将反应混合物经过硅藻土过滤,用乙醇洗。滤液蒸发至干。所形成的残余物溶在氯仿 (100ml) 中,用饱和了 NaCl 的 1N KOH 溶液洗 (2 ×
20 30ml), 用 MgSO₄ 干燥。将所形成的透明溶液蒸发至干,与甲苯共沸蒸馏 (2 × 30ml), 得到白色固体的化合物 G (5.9g, 77%), 熔点 137 - 140 °C。

25 H. 9 - [3 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 丙基] - N - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

在氩气和室温下向 330mg (0.76 mmol) 部分 D 化合物在 5ml DMF 中的溶液里加入 210 mg (1.52 mmol) K₂CO₃, 随后加入 198 mg (0.76 mmol) 部分 G 化合物。将混合物在室温下搅拌 72 小时,随后用乙醚稀释,用水、盐水洗,用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发之。从己烷中重结晶,得到
30 270mg (68%) 白色固体的标题化合物。熔点 136 - 138 °C。

mp 136-138°C.

元素分析理论值 $C_{34}H_{39}N_3O_2$:

C, 78.28; H, 7.53; N, 8.05

实验值: C, 78.11; H, 7.62; N, 8.09.

5

实施例 1A

实施例 310 盐酸盐的另一合成方法

向实施例 5 游离胺 (12g, 23.1mmol) 在无水乙醇 (400 ml) 中的溶液里加入 10% 钨/活性炭 (1.2 g)。将该混合物在 Parr 装置中于 40 psi 下氢化 2 小时, 然后经硅藻土过滤。将滤液真空浓缩成无色的油状物。将产物溶在甲醇 (100ml) 中, 逐滴加入 1.0M 的 HCl/乙醚溶液 (20ml, 20 mmol)。将反应混合物搅拌 10 分钟, 然后真空浓缩。将残余物溶在 CH_3CN (2 ml) 中, 加入 25ml 水。将略呈混浊的溶液冷冻干燥过夜, 得到作为白色冷冻产物的标题化合物 (11.1g, 86%)。

15

元素分析理论值 $C_{34}H_{39}N_3O_2 \cdot 1.3HCl \cdot 1.6H_2O$:

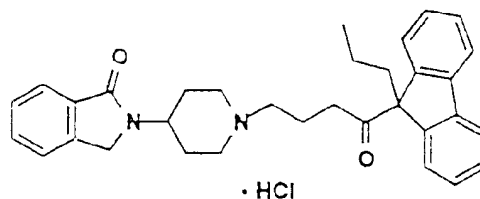
C, 68.24; H, 7.33; N, 7.02; Cl, 7.76

实验值: C, 68.27; H, 7.31; N, 6.99; Cl, 7.77.

实施例 2

2, 3 - 二氢 - 2 - [1 - [4 - 氧代 - 4 - (9 - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 基) 丁基] - 4 - 哌啶基] - 1H - 异吲哚 - 1 - 酮, - 氢氯化物

25



A.



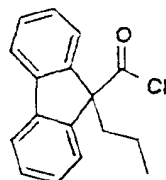
30

在 $-20^\circ C$ 和氩气下, 于 20 分钟内向 28.55 g (301.9mmol) 3 - 氯 - 1 - 丙烷 (Aldrich) 在 300 ml THF 中的溶液于搅动下逐滴加入 101 ml

(303 mmol) 的氯化甲基镁在 THF 中的 3.0M 溶液。在 -20 °C 下半小时后，将反应混合物温热至室温，加入 11.0 g (452.8 mmol) 镁屑，将反应混合物加热回流。在回流开始时，加入 0.6 ml (6.94 mmol) 1, 2 - 二溴乙烷，回流 1 小时后再加入 0.6 ml。回流 2 小时后令反应混合物冷却至

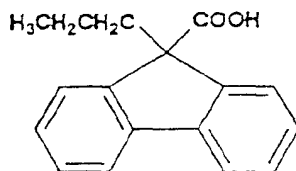
5 室温。

B.



10

B(1). 9 - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 羧酸



15

将 9 - 芴羧酸 (12g , 57 mmol) 在 250 ml THF 中的溶液在氩气下

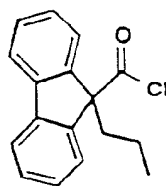
20 冷却到 0 °C，依次加入 2 当量 (71.25 ml) 1.6M 的正丁基锂/己烷溶液和正丙基碘 (7.5ml , 13.1g, 77 mmol)。将反应混合物在 0 °C 下搅拌 6 小时。再加入 1 ml 正丙基碘，将反应混合物在 0 °C 下搅拌 4 小时。通过加入 75ml 水使反应停止，用 3N 盐酸将 pH 调节到 1。将反应混合物

25 用己烷 (3 × 200ml) 萃取，己烷萃取液用水和盐水洗，用无水硫酸钠干燥。将溶剂蒸发，得到黄色油状的粗产品，将其溶在约 250 ml 乙醇中，与 Darco G-60 (一种活性炭) 一起加热回流，经硅藻土过滤，浓缩至原始体积的大致一半。慢慢加入水，直到混合物变混。将混合物再加热，慢慢冷却至室温，生成 10.5 g (73%) 无色晶体的标题化合物。熔点 120 - 122 °C。

30

B(2).

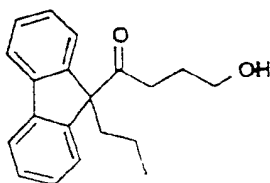
5



将草酰氯 (4.5 ml, 8.93 mmol) 溶液在 5 分钟内加到部分 B(1) 化合物在含 2 滴 DMF (二甲基甲酰胺) 的 CH_2Cl_2 (10 ml) 溶液中。在室温下搅拌反应混合物 2 小时, 然后真空浓缩, 得到 1.6g 粗制的酰基氯, 为黄色固体。

C.

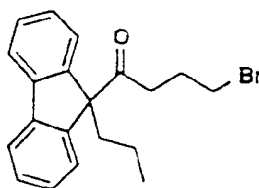
15



将部分 B 的化合物 (1.07g, 3.97 mmol) 在 THF (10 ml) 中的溶液在氩气下冷却到 0°C 。加入碘化亚铜 (38 mg, 0.20 mmol), 随后在 10 分钟内逐滴加入部分 A 化合物 (14.5 ml, 0.3M THF 溶液, 4.37 mmol)。在加入时出现深红色, 但随着搅拌迅速退色。将不透明的黄色反应混合物在 0°C 下搅拌 45 分钟, 然后加入饱和的 NH_4Cl (10 ml) 使反应停止。用水 (10 ml) 稀释反应混合物, 用乙酸乙酯 (3×30 ml) 萃取。合并的有机层用饱和的 NH_4Cl 、水和盐水 (各 10 ml) 洗, 然后用 MgSO_4 干燥。蒸发后得到 1.3g 黄色油状物, 将其在硅胶 (150g) 上用快速层析法纯化, 加入到 50 % 乙酸乙酯/己烷中, 用 25 % 的乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到无色油状的标题化合物 (885 mg, 76 %)。

D.

30



将 N - 溴代丁二酰亚胺 (431 mg , 2.42 mmol) 在 0 °C 和氩气下加入到部分 C 化合物 (647 mg , 2.20 mmol) 和三苯膦 (6.34 mg , 2.42 mmol) 在 CH₂Cl₂ (7 ml) 中的溶液里。将反应混合物在 0 °C 下搅拌 1 小时, 用 CH₂Cl₂ (20 ml) 稀释, 用 10 % 的亚硫酸氢钾水溶液 (5 ml)、水 (5ml) 和盐水 (5 ml) 洗, 然后用 MgSO₄ 干燥。将混合物过滤, 向滤液中加硅胶 (3 g)。蒸发后得到绿色粉末, 将其在硅胶 (50 g) 上快速层析, 用 30 % CH₂Cl₂ / 己烷洗脱, 得到无色油状的标题化合物 (733 mg, 93%)。

E. 2, 3 - 二氢 - 2 - [1 - [4 - 氧代 - 4 - (9 - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 基) 丁基] - 4 - 哌啶基] - 1H - 异吲哚 - 1 - 酮, 一氢氯化物

将部分 D 化合物 (336 mg , 0.941 mmol) 和实施例 1 部分 G 化合物 (225 mg , 1.04 mmol) 在无乙醇 (3 ml) 中的溶液在氩气下回流过夜 (20 小时), 冷却到室温, 此时有白色固体沉淀。将该混合物真空浓缩, 形成的残余物分配在乙酸乙酯 (20 ml) 和饱和 NaHCO₃ (10ml) 之中。将有机层用 5ml 水和 5ml 盐水洗, 然后用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发后得到 415 mg 无色油状物, 将其在硅胶 (50g) 上快速层析, 用 25 % 丙酮/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 205 mg 所要的游离胺, 为无色油状物。

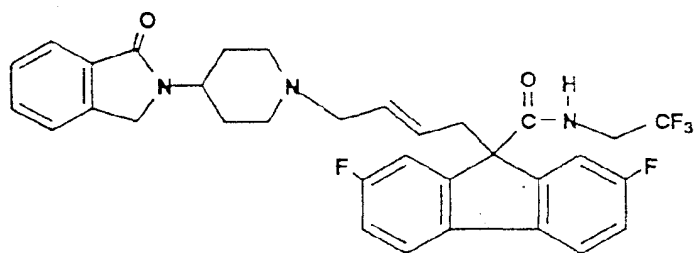
向上面制得的胺在乙醚 (3ml) 中的溶液里加入 1N HCl/乙醚 (3ml , 3 mmol)。将含有胶状固体的混合物真空浓缩得到胶状玻璃体。将产物溶在 2 ml 异丙醇中, 加入 15ml 己烷使产物沉淀。将混合物真空浓缩, 得到泡沫状固体, 将其在 60 °C 下于高真空中干燥, 得到白色泡沫状的标题化合物 (206 mg , 41 %)。

元素分析理论值 C₃₃H₃₇ClN₂O₂ · H₂O:
C, 72.27; H, 7.19; N, 5.11; Cl, 6.46
实验值: C, 72.36; H, 7.21; N, 5.02; Cl, 6.59.

实施例 3

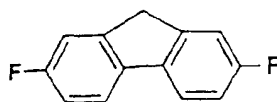
(E) - 9 - [4 - [4 - (1, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 2H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] - 2 - 丁烯基 - 2, 7 - 二氟 - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

5



A.

10

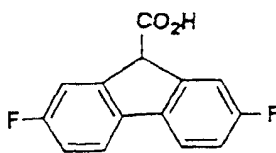


在 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和氩气下向 2, 7 - 二氨基芴 (Aldrich) (7.17 g, 0.036 mol) 的 THF (25ml) 悬浮液中加入 HBF_4 水溶液 (71ml, 1.13mol, 48-50%)。快要加完时由于形成了固体搅拌变得困难, 但是在完全加完酸后大部分固体进入溶液。加入亚硝酸钠饱和水溶液 (7.1 g 在 11ml 中, 0.103 mol), 1.5 小时后将混合物过滤, 依次用 5% HBF_4 水溶液、甲醇和乙醚洗, 收集的固体在吸滤瓶上短时间干燥。所得的褐色固体 (9.7 g) 用于后继反应。

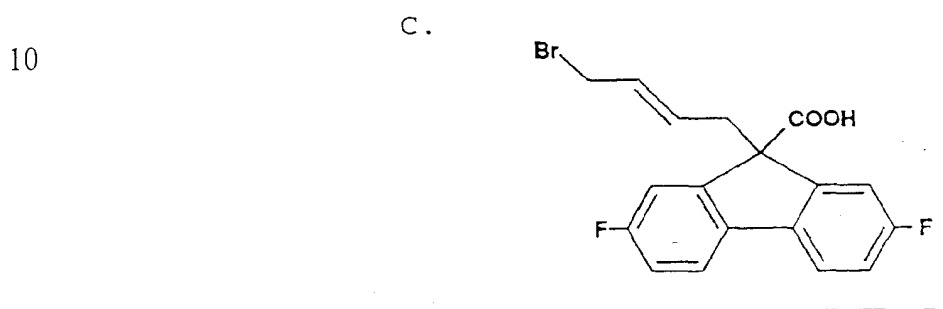
将上述固体悬浮在二甲苯 (10ml) 中, 在 $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下加热 2 小时, 观察到气体放出, 然后再回流 2 小时。用倾倒法使反应瓶中的溶液与黑色的焦油分离, 在高真空下除去挥发物, 得到深棕色固体 (7.5g)。将固体自热乙醇中重结晶, 得到无色固体的标题化合物 (1.4g)。将黑色焦油的乙醚洗涤液与母液合并, 真空浓缩。用快速层析法 (SiO_2 , $9 \times 16\text{cm}$) 将油质固体残余物 (4.3g) 纯化, 依次用己烷和 2.5% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到无色固体的标题化合物 (2.44g, 总计 3.84g, 52% 产率)。

B.

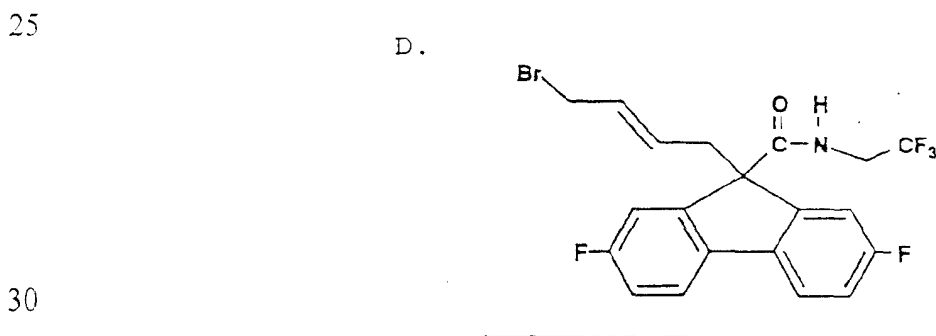
30



在 $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (冰/盐水浴) 和氩气下向部分 A 化合物 (1.38g, 6.82 mmol) 的 THF (15ml) 溶液中逐滴加入正丁基锂 (3.4 ml, 8.50 mmol, 2.5M 己烷溶液)。1.15 小时后, 加入碎的固体 CO_2 (过量), 随后加入约 5ml 乙醚, 在室温下搅拌反应混合物 19 小时。将褐色的反应混合物冷却到 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 用 2N HCl 使反应停止, 水层用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 真空蒸发, 得到粗制的标题化合物 (1.64 g), 为无色固体, 适合用于下一反应。与己烷一起研磨可以除去未反应的起始物部分 A 化合物。



将部分 B 化合物 (2, 7-二氟茚-9-羧酸) (500mg, 2.05 mmol) 在 5 ml THF 中的溶液于氩气氛下冷却到 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 加入 2 当量的 2.5M 正丁基锂/己烷溶液 (1.64 ml, 4.1 mmol)。将混合物在 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 5 分钟, 然后加入到 1, 4-二溴-2-丁烯 (2.14g, 1-mmol) 在 4 ml THF 中的冷 ($-30\text{ }^{\circ}\text{C}$) 溶液里。将反应混合物在 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 30 分钟, 然后用 1N HCl 使反应停止, 用乙酸乙酯 ($3 \times 10\text{ ml}$) 萃取。乙酸乙酯萃取液用水、盐水洗, 用无水硫酸钠干燥。粗物质在 Merck EM 硅胶柱上纯化, 用 5% 异丙醇/二氯甲烷洗脱, 得到 480 mg (62%) 标题化合物, 为无色固体, 熔点 $142 - 146\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

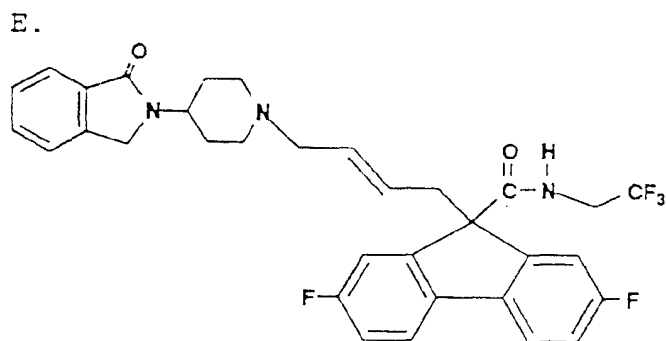


将部分 C 的羧酸 (465mg, 1.23 mmol) 溶在 10 ml 二氯甲烷中,

加入 50 ml DMF。将混合物在氩气氛下冷却至 0 °C，加入草酰氯 (165 mg, 1.3 mmol)，令混合物温热至环境温度，搅拌 2.5 小时。将混合物自二氯甲烷中蒸发几次，得到粗制的酰基氯，为浅黄色固体。

将该酰基氯在氩气氛下溶于 5 ml THF 中，冷却到 0 °C。加入三乙胺 (142 mg, 1.4 mmol)，随后加入 2, 2, 2 - 三氟乙胺 (139 mg, 1.4 mmol)。将反应混合物温热至环境温度并搅拌过夜。加入饱和的碳酸氢钠溶液使反应停止，用乙酸乙酯萃取 (3 × 20ml)。粗产物在 Merck EM 硅胶柱上纯化，用 10 % 乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 230 mg (38%) 标题化合物，为浅黄色固体。

10



15

将部分 D 化合物 (184mg, 0.4 mmol) 在二甲基甲酰胺 (3ml) 中的溶液于氩气氛下搅拌，依次加入碳酸钾 (55mg, 0.4 mmol) 和实施例 1 部分 G 化合物 (95mg, 0.44 mmol)，将所形成的混合物在环境温度下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释该反应混合物，依次用水、盐水洗，用无水硫酸钠干燥。蒸走溶剂，粗制的残余物在 Merck EM 硅胶柱上纯化，用 5 % 异丙醇/二氯甲烷洗脱，得到 230mg (96%) 标题化合物，为无色固体。

25

元素分析理论值 $C_{33}H_{30}N_3F_5O_2 + 1.7 H_2O$:
 C, 63.35; H, 5.37; N, 6.72; F, 15.18
 实验值: C, 63.24; H, 5.34; N, 6.45; F, 15.14.

m.p. 168-170°C.

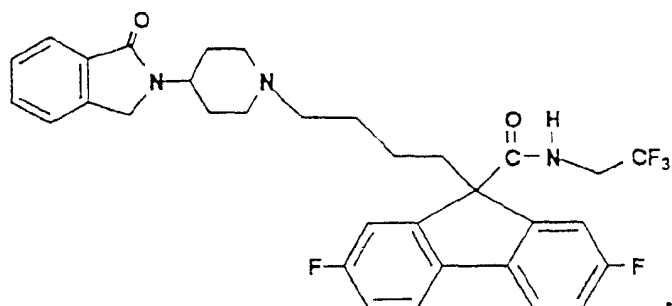
30

实施例 4

9 - [4 - [4 - (1, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 2H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - 2, 7 - 二氟 - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基)

- 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

5



将实施例 3 化合物 (100mg , 0.17 mmol) 在 2ml DMF 和 2ml 含
10 30mg 10% Pd/C 的甲醇中的溶液在氢气氛 (气瓶) 下搅拌 18 小时。将
反应混合物经 0.2mm 的尼龙滤器过滤以除去催化剂, 将溶剂蒸发, 得
到无色油状的粗产物。将该产物在 Merck EM 硅胶柱上纯化, 用 5 % 异
丙醇/二氯甲烷洗脱, 得到 91mg (90%) 标题化合物, 为无色固体。

m.p. 150-152°C.

15

元素分析理论值 $C_{33}H_{32}N_3F_5O_4 + 1.75 H_2O$:

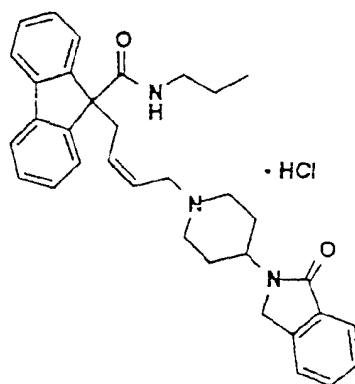
C, 63.01; H, 5.69; N, 6.68; F, 15.10

实验值: C, 63.05; H, 5.50; N, 6.48; F, 14.99.

实施例 5

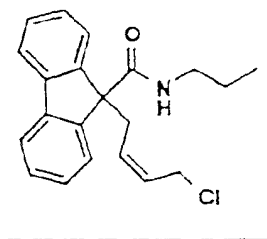
20 (Z) - 9 - [4 - [4 - (2 , 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吲哚
- 2 - 基) - 1 - 哌啶基] - 2 - 丁烯基] - N - 丙基 - 9H - 芴 - 9
- 甲酰胺, 一氢氯化物

25



30

A.



5

在 0 °C 和氩气下将丁基锂 (8.4 ml, 2.5M 己烷溶液, 21 mmol) 于 10 分钟内滴加到茛羧酸 (Aldrich 化学公司) (2.10g, 10 mmol) 的 THF (50ml) 溶液中。在加入第一当量丁基锂时, 反应混合物变稠并形成白色沉淀, 在加入第二当量后沉淀变黄最后溶解。将反应混合物在 0 °C 搅拌 20 分钟, 然后在 5 分钟内逐滴加入顺 - 1, 4 - 二氯 - 2 - 丁烯 (1.2 ml, 11 mmol)。在加料时反应混合物的颜色变浅, 在 0 °C 搅拌 3 小时, 随后倒入 1N HCl (50ml) 中, 用 CH₂Cl₂ (3 × 50ml) 萃取。合并的有机层用盐水 (30ml) 洗, 然后用 MgSO₄ 干燥。蒸发后得到 3.5 g 含晶状固体的黄色油状物。将粗制的残余物与己烷 (20ml) 一起研磨, 倒掉上清液, 残余物在高真空下抽气, 得到 2.93g 棕色固体。

在室温和氩气下向上面制得的粗制酸 (1.42g, 4.77 mmol) 和 N, N - 二甲基甲酰胺 (5 滴) 在 CH₂Cl₂ (15ml) 中的悬浮液里加入草酰氯 (3.6ml, 2.0M CH₂Cl₂ 溶液, 7.16 mmol)。反应混合物气泡 10 分钟, 然后在室温下搅拌反应混合物 1.5 小时, 此时所有的固体溶解。将反应混合物减压浓缩, 得到橙色油状物。将粗制的酰基氯溶在 CH₂Cl₂ (15ml) 中, 冷却到 0 °C。在 1 分钟内逐滴加入丙胺 (1.2ml, 14.3 mmol), 将反应混合物在 0 °C 下搅拌 10 分钟。将混合物分配在乙酸乙酯 (50ml) 和水 (20ml) 之中。有机层用 1N HCl (2 × 20ml) 和盐水 (20ml) 洗, 然后用 MgSO₄ 干燥。蒸发后得到 1.7g 橙色油, 将其在硅胶 (150g) 上用快速层析法纯化, 用 CH₂Cl₂ 洗脱, 得到标题化合物 (1.38g, 84%), 为浅黄色油状物。

B. 9 - [4 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] - 2 - 丁烯基] - N - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

在氩气下将部分 A 化合物 (440mg, 1.30 mmol) 和实施例 1 部分

G 化合物 (337mg , 1.56 mmol) 在 DMF (3ml) 中的混合物在 50 °C 下加热过夜, 冷却到室温, 然后在室温和高真空下蒸走溶剂。残余物分配在 CH₂Cl₂ (20ml) 和饱和 NaHCO₃ (7ml) 之间。有机层用盐水 (5ml) 洗, 用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发后得 900mg 浅黄色油状物, 将其在 5 硅胶 (75g) 上快速层析, 用 3 % 甲醇/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 467mg 游离碱, 为白色泡沫状物。

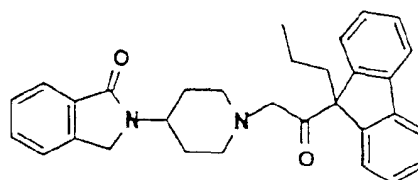
将上面制得的游离胺溶在 3ml 甲醇中, 用 1N HCl/乙醚 (3ml) 处理, 然后真空浓缩。所形成的泡沫状物在 50 °C 和高真空下加热过夜, 然后在 60 °C 再加热 6 小时, 得到标题化合物 (420mg , 58 %), 为白 10 色泡沫状固体。

元素分析理论值 C₃₄H₃₈ClN₃O₂ · 0.7H₂O:
C, 71.81; H, 6.98; N, 7.39; Cl, 6.23.
实验值: C, 71.86; H, 7.34; N, 7.34; Cl, 6.16.

15 按照实施例 1 - 5 的步骤, 制备了以下的其它化合物。

6. 2, 3 - 二氢 - 2 - [1 - [2 - 氧代 - 2 - (9 - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 基) 乙基] - 4 - 哌啶基] - 1H - 异吲哚 - 1 - 酮, 一氢氯化物

20



MS (电喷雾电离(ES)) 465 (M+H)
mp 146-149°C

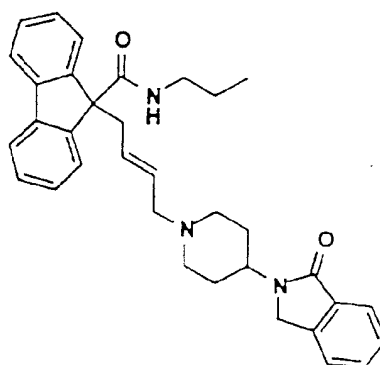
25

元素分析结果. C₃₁H₃₃ClN₂O₂ · 0.95 H₂O:
理论值: C, 71.85; H, 6.79; N, 5.41
实验值: C, 72.29; H, 7.22; N, 5.37.

30

7. (E) - 9 - [4 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] - 2 - 丁烯基] - N - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

5



MS [化学电离 (Cl)] 520 (M+H)

mp 115-116.5°C

10

元素分析结果. C₃₄H₃₇N₃O₂

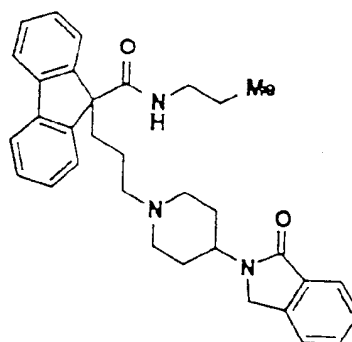
理论值: C, 78.58; H, 7.18; N, 8.09

实验值: C, 78.49; H, 7.26; N, 8.06.

8. 9 - [3 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 丙基] - N - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

15

20



M.S. (ES, + 离子) m/e 508 (M+H)

mp 172-175°C

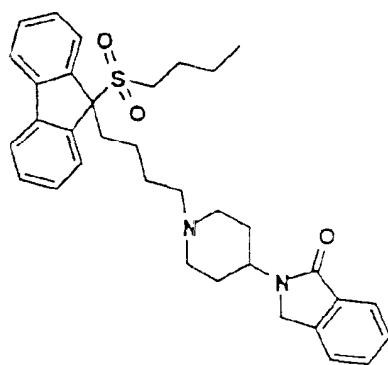
25

理论值: C, 78.07; H, 7.34; N, 8.28

实验值: C, 77.80; H, 7.50; N, 8.10.

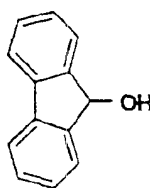
实施例 9

5



A.

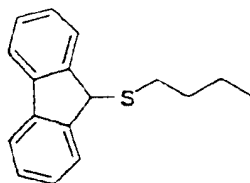
10



15

此标题化合物购自 Aldrich 化学公司。

B.

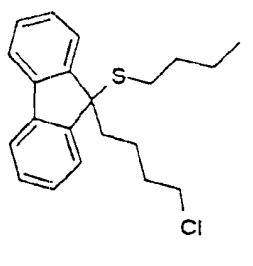


20

将部分 A 的醇 (1.59g, 10.0 mmol) 和丁硫醇 (0.72g, 8.00 mmol) 在 10ml 二氯甲烷中的溶液于 - 20 °C 下用三氯化硼乙醚合物 (1.28g, 9.00 mmol) 处理。将反应混合物在 - 20 °C 下搅拌 1 小时, 温热至室温。在搅拌 18 小时后将反应混合物真空浓缩, 粗产物在硅胶 (100g) 上层析纯化, 依次用己烷和 1: 9 的二氯甲烷/己烷洗脱, 得到 1.54g (75%) 无色油状的标题化合物。

30

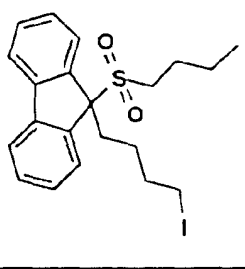
C.



将部分 B 化合物 (1.0g , 3.93 mmol) 在 10ml THF 中的溶液于 -78 °C 下依次用正丁基锂/己烷 (1.75ml , 4.40 mmol) 和 1 - 氯 - 4 - 溴丁烷 (0.81g , 4.70 mmol) 处理。将反应混合物搅拌 0.5 小时, 温热至室温并保持 18 小时。将反应混合物用 30ml NH₄Cl 水溶液和 30ml 乙酸乙酯稀释。将有机级分干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。粗产物在硅胶 (50g) 上层析纯化, 依次用 2 : 98 的丙酮/二氯甲烷 (500ml) 和 15 : 85 的二氯甲烷/己烷洗脱, 得到 1.00 (73%) 标题化合物, 为无色油状物。

D.

10



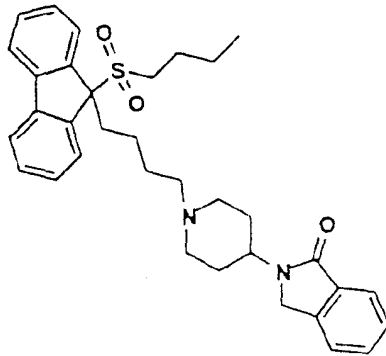
15 在 0 °C 下向部分 C 的硫醚 (0.30g , 0.86 mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 中的溶液里一次加入 3 - 氯过苯甲酸 (0.37g , 80% 重量浓度 \approx 0.172 mmol)。将混合物搅拌 1 小时, 然后分配在 0.1M K₂CO₃ (20ml) 和乙醚 (30ml) 之中。将有机级分干燥 (Na₂SO₄), 浓缩。粗产物在硅胶 (50g) 上层析纯化, 用 15 : 85 的乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 0.24g 砒, 为无色油状物。

20 在室温下向氯化砒 (0.24g , 0.64 mmol) 在 2 - 丁酮 (10ml) 中的溶液里一次加入碘化钠 (1.00g , 6.66mmol)。将混合物回流 30 小时, 然后用水 (20ml) 和乙醚 (30ml) 稀释。将有机级分干燥 (Na₂SO₄), 浓缩。粗产物在硅胶 (50g) 上柱层析纯化, 用 15 : 85 的乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 0.24g (81 %) 无色油状标题化合物。

25

E.

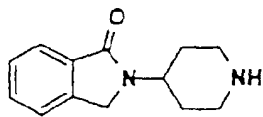
5



10

在室温和搅拌下向 0.70g (1.49 mmol) 部分 D 化合物在 6ml DMF 中的溶液里加入 0.38g (1.80 mmol)

15



20

(按实施例 1 部分 G 中所述制备)。将反应混合物温热至 55 °C 并搅拌 24 小时。将混合物用 NaHCO₃ 溶液 (50ml) 和乙酸乙酯 (50ml) 稀释。分离各层, 有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。剩余物在硅胶 (100g) 上用快速层析法纯化, 依次用 5: 95 的甲醇/二氯甲烷 (700ml) 和 5: 95: 0.5 的甲醇/二氯甲烷/NH₃ (1L) 洗脱。将纯级分合并, 浓缩, 得到 0.70g (85%) 标题化合物, 为粘稠的油状物, 它在放置时固化。

熔点 128 - 131 °C。

25

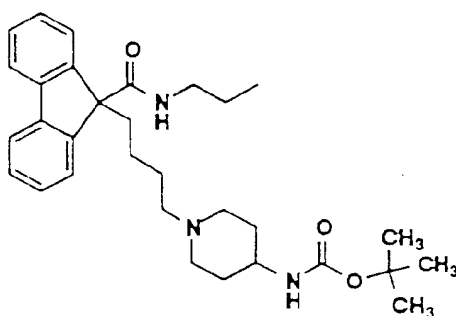
元素分析理论值 C₃₄H₄₀N₂O₃S · 0.45 H₂O:
C, 72.29; H, 7.30; N, 4.96; S, 5.76
实验值: C, 72.25; H, 7.15; N, 5.00; S, 5.69.

实施例 10

30

9 - [4 - [4 - [[(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

5



10

A. [1-(1-(1-(4-(哌啶基)氨基甲酸, 1, 1-二甲基乙基酯

15

在 0 °C 下向 4-氨基-1-苄基哌啶 (20.0g, 105 mmol) 在二氯甲烷 (150ml) 中的溶液里逐滴加入二碳酸二叔丁酯 (25.2g, 116 mmol) 在二氯甲烷 (50ml) 中的溶液。加完后, 将反应混合物温热至室温。将反应混合物在此温度保持 2 小时。然后蒸发至干。所形成的残余物自乙醚中重结晶, 得到化合物 A (23.5g, 76%), 为白色固体 (熔点 119 - 121 °C)。

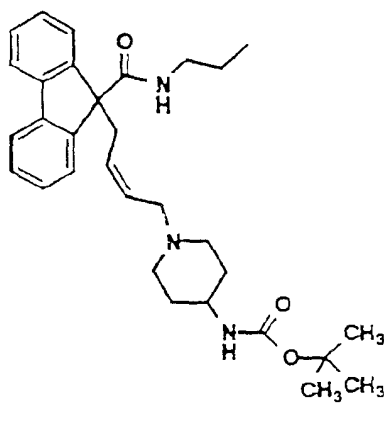
20

B. 4-哌啶基氨基甲酸, 1, 1-二甲基乙基酯

25

将 64.94g (0.224 mol) 化合物 A 和 25.6 ml (0.447 mol) 乙酸在 500ml 无水乙醇中的悬浮液温热至所有固体溶解。冷却后加入 6.5g (1% 重量) 的 10% Pd/C, 将该混合物在 Parr 装置上于初始氢压力 40 psi 下摇荡 23 小时。过滤除去催化剂, 将溶液浓缩或透明的油状物, 溶在 1.5L 氯仿中。用饱和了 NaCl 的 3N KOH 溶液洗该有机相 (2 × 75ml)。水层再用氯仿 (5 × 200ml) 萃取。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 浓缩, 得到 65g 白色固体, 将它溶在 1.5L 氯仿中, 用盐水 (2 × 200ml) 洗以除去残余的乙酸酯。将合并的水层反萃取, 合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 得到 40.15g (90%) 化合物 B, 为白色固体 (熔点 156 - 159 °C)。

C.



5

10

将实施例 5 部分 A 的化合物 (6.0g , 17.6 mmol) 和部分 B 的化合物 (2.88g , 16.0 mmol) 在 DMF (3ml) 中的溶液在 50 °C 下搅拌过夜。加入乙酸乙酯 (150ml) , 有机层用饱和的碳酸氢钠溶液 (2 × 30ml) , 水 (2 × 50ml) , 盐水 (2 × 50ml) 洗, 用 MgSO₄ 干燥。在硅胶 (300g) 上用快速层析法纯化, 用 2.5 % 的甲醇/二氯甲烷承载和洗脱。将纯级分

15

D. 9 - [4 - [4 - [[(1 , 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

20

在室温下向部分 C 化合物 (3.0g , 5.89 mmol) 在甲醇 (10ml) 中的溶液中加入钯/活性炭 (10 % , 300mg) 。将反应物在室温下氢化(气瓶) 18 小时。将反应混合物过滤, 滤液蒸发, 得到白色固体。将所形成的固体自乙酸乙酯/己烷中重结晶, 得到标题化合物 (2.90g , 98%) , 为白色固体,

m.p. 118-120 °C.

25

元素分析理论值 C₃₁H₄₃N₃O₃ · 2.4 H₂O:

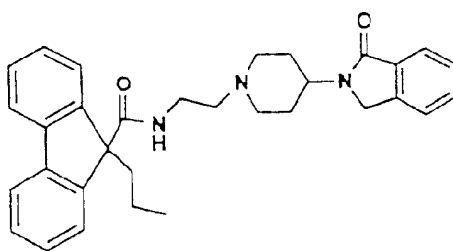
C, 67.83; H, 8.78; N, 7.65

实验值: C, 67.45; H, 8.33; N, 7.52

实施例 11

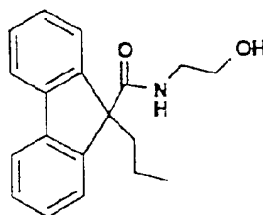
30 N - [2 - [4 - (1 , 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 2H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 乙基] - 9 - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

5



A.

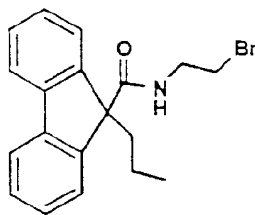
10



在氮气下向实施例 2 部分 B(1)化合物 (2g , 7.93 mmol) 的
 15 CH_2Cl_2 (30ml) 溶液中加入 1, 1'-羰基二咪唑 (1.35g, 8.32 mmol)。
 1 小时后加入乙醇胺 (0.486g, 7.95 mmol) , 随后加入 DMF (1.5ml)
 以促进胺溶解, 将反应混合物在室温下搅拌过夜。 24 小时后将反应混
 合物用饱和 NaHCO_3 溶液稀释, 水层用 CH_2Cl_2 萃取 2 次。合并的有机
 相用水洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空蒸发, 得到油状残余物 (2.55g) 。
 20 将残余物用快速柱层析法纯化 (SiO_2 , 350ml) , 用 30 % 乙酸乙酯:
 CH_2Cl_2 洗脱, 得到标题化合物 (1.73g, 74%产率) , 为无色固体。

B.

25



在 0 °C 和氩气下向部分 A 化合物 (1.4g , 4.74 mmol) 的 CH_2Cl_2
 30 (30ml) 溶液中加入三苯膦 (1.39g, 5.30 mmol) 和 N - 溴丁二酰亚
 胺 (0.930g, 5.22 mmol) , 将反应混合物搅拌 2 小时。用 CH_2Cl_2 稀释
 反应混合物, 倒入 10 % 的亚硫酸氢钠水溶液中。水层用 CH_2Cl_2 萃取 4

次，合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥，真空蒸发，得到油状的褐色残余物（3.4g）。将残余物用快速柱层析法（ SiO_2 ， $5 \times 18.5\text{cm}$ ）纯化，用4:1的 CH_2Cl_2 : 己烷洗脱，得到标题化合物（1.52g，产率89.5%），为无色固体。

5 C. N - [2 - [4 - (1, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 2H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 乙基] - 9 - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

将部分 B 化合物（520mg，1.45 mmol）和实施例 1 部分 G 化合物（315 mg，1.45 mmol）的 DMF（1.5ml）溶液在氩气下搅拌 1 小时，
10 随后加入 K_2CO_3 （200mg，1.45 mmol）和 DMF（0.5ml）。24 小时后，将反应混合物分配在饱和 NaHCO_3 溶液和乙酸乙酯之间。水层依次用乙酸乙酯、 CHCl_3 和 CH_2Cl_2 （二次）萃取。将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥，减压去除挥发物，得到油质的固体残余物（720mg）。将残余物用快速柱层析法纯化（ SiO_2 ， $5 \times 8\text{cm}$ ），依次用 1% 甲醇： CH_2Cl_2
15 和 5% 甲醇： CH_2Cl_2 洗脱，得到标题化合物（184mg，25%产率），为无色固体。熔点 $219 - 221^\circ\text{C}$ 。

元素分析理论值： $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.32 \text{H}_2\text{O}$ ：

C, 76.97 H, 7.19; N 8.42

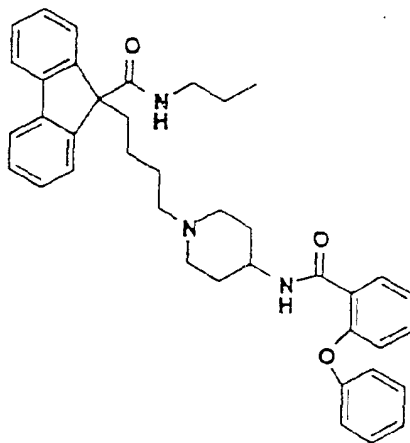
实验值：C, 76.88; H, 7.16; N, 8.51.

20

实施例 12

9 - [4 - [4 - [[2 - (苯氧苯基) 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

25



30

元素分析理论值 $C_{39}H_{43}N_3O_3 \cdot 0.2 H_2O$:

C, 77.38; H, 7.23; N, 6.94

实验值: C, 77.37; H, 7.39; N, 6.89.

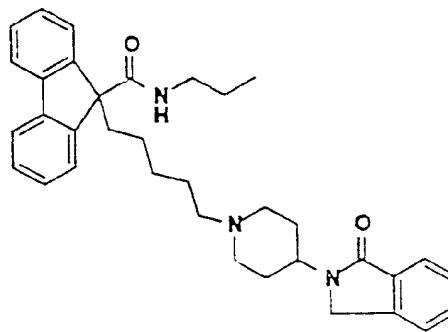
5

实施例 13 - 20

按照实施例 1 - 12 中所述的步骤, 制备以下的本发明化合物。

13.

10



15

9 - [5 - [4 - (1, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 2H - 异吲哚 - 2 - 基)
- 1 - 哌啶基] 戊基] - N - 丙基 - 6H - 芴 - 9 - 甲酰胺

m.p. 146-148°C

20

MS (ES, + 离子): 536 (M+H)

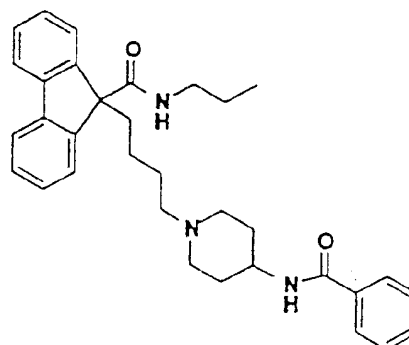
元素分析理论值 $C_{35}H_{42}ClN_3O_2 \cdot 1.8 H_2O$:

C, 69.76; H, 7.29; N, 6.97; Cl, 5.88

实验值: C, 69.70; H, 7.39; N, 7.00; Cl, 5.74.

14.

25



30

9 - [4 - [4 - (苯甲酰氨基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

m.p. 157-160°C

5

MS (Cl, + 离子) (M+H) 510

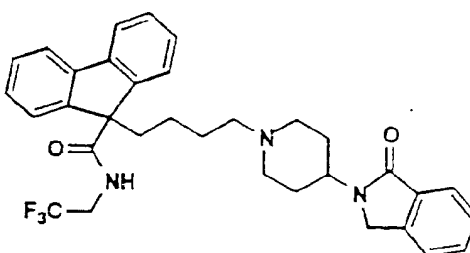
元素分析理论值 $C_{33}H_{39}N_3O_2 \cdot 0.5 H_2O$:

C, 76.41; H, 7.77; N, 8.10

实验值: C, 76.37; H, 7.70; N, 8.02.

10

15.



15

9 - [4 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

m.p. 143-146°C

20

MS (ES, + 离子) m/z 562 (M+H)

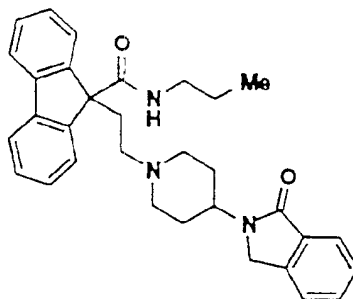
元素分析理论值 $C_{33}H_{34}N_3F_3O_2$:

C, 70.57; H, 6.10; N, 7.48; F, 10.15

实验值: C, 70.04; H, 6.18; N, 7.34; F, 9.87.

25

16.

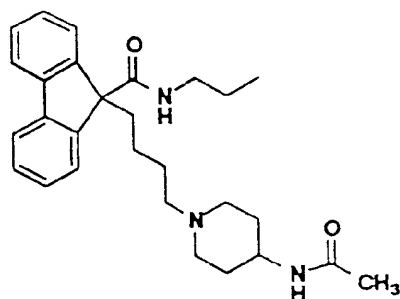


30

9 - [2 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 乙基] - N - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氯化物

17.

5



10 9 - [4 - [4 - (乙酰氨基) - 1 - 吡啶基] 丁基] - N - 丙基
- 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

m.p. 133-135°C

MS (Cl, + 离子) (M+H) 448

元素分析理论值 for $C_{28}H_{37}N_3O_2 \cdot 1.0 H_2O$:

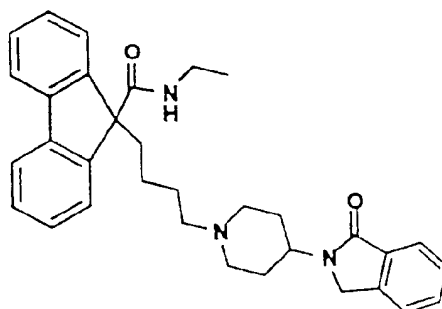
C, 72.23; H, 8.44; N, 9.02

15

实验值: C, 71.94; H, 7.90; N, 8.88.

18.

20



25 N - 乙基 - 9 - [4 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吲
啉 - 2 - 基) - 1 - 吡啶基] 丁基] - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

m.p. 137-140°C

MS (Cl, M+H+) m/z 508+

元素分析理论值 $C_{33}H_{37}N_3O_2 \cdot 0.29 H_2O$:

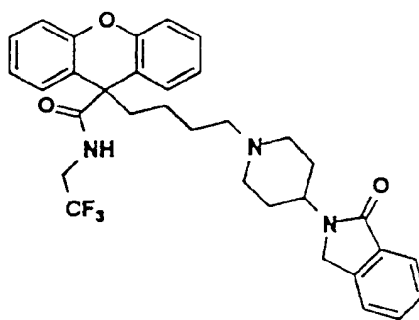
30

C, 77.27; H, 7.39; N, 8.19

实验值: C, 77.05; N, 7.38; N, 8.41.

19.

5



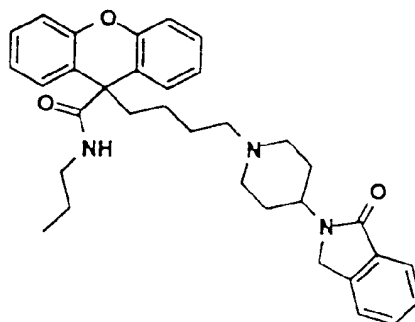
10 9 - [4 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吲哚 - 2 - 基)
- 1 - 哌啶基] 丁基] - N - 2, 2, 2 - 三氟乙基 - 9H - 占吨 - 9
- 甲酰胺

m.p. 164-166 °C (分解)

15 M.S. (FAB(快原子轰击)) m/z 578 (M+H)

20.

20



25 9 - [4 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吲哚 - 2 - 基)
- 1 - 哌啶基] 丁基] - N - 丙基 - 9H - 占吨 - 9 - 甲酰胺

m.p. 62-65°C

元素分析理论值 $C_{34}H_{39}O_3N_3 + 0.5 H_2O$:

30

C, 74.70; H, 7.37; N, 7.69

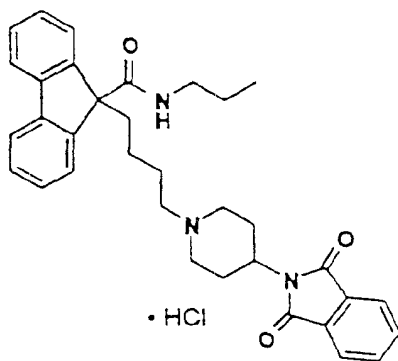
实验值: C, 74.45; H, 7.32; N, 7.56

实施例 21

9 - [4 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1, 3 - 二氧代 - 1H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

5

10



15 将实施例 12 部分 A 化合物 (500mg , 1.05mmol)、二异丙基乙胺 (0.4ml , 2.31mmol) 和邻苯二甲酸酐 (170mg , 1.15mmol) 在甲苯 (3ml) 中的溶液回流 5 小时, 然后冷却到室温。加入二氯甲烷 (80ml), 溶液用水 (2 × 30ml) 和盐水 (2 × 30ml) 洗, 用 MgSO₄ 干燥。在硅胶 (50g) 上用快速层析法纯化, 用 2.5 % 甲醇/二氯甲烷承载和洗脱。将纯级分合并, 蒸发, 得到白色固体。将所得的产物溶在乙醚 (5ml) 中, 加入盐酸的乙醚溶液 (0.77 m , 2.0ml)。在室温下搅拌反应物 10 分钟, 然后蒸发至干。将产物在真空烘箱中干燥 (50 °C , 18 小时), 得到白色固体的标题化合物 (440mg , 73%)。熔点 125 - 130 °C。

25

元素分析理论值 $C_{34}H_{38}ClN_3O_3 \cdot 1.3 H_2O$:

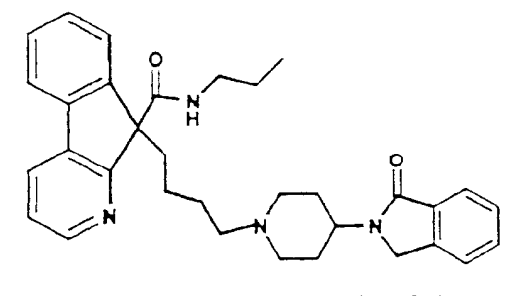
C, 68.57; H, 6.87; N, 7.06; Cl, 5.95

实验值: C, 68.71; H, 6.66; N, 7.01; Cl, 5.82.

实施例 22

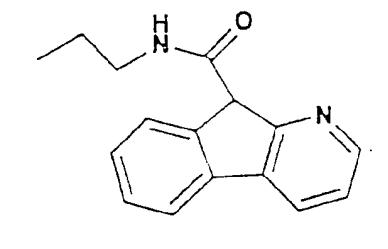
30 9 - [4 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - 丙基 - 9H - 茛并[2, 1-b]吡啶 - 9 - 甲酰胺

5



A.

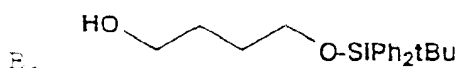
10



15

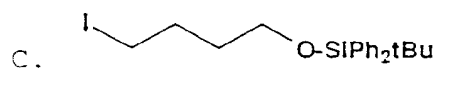
将 1 - 氮杂芴 (233mg, 1.39 mmol; 按已知步骤由苯并 (f) 喹啉
 制备, Kloc, k. 应用化学杂志 (Journal f. prakt. Chemie), 319959
 - 967 (1977) 和 Kloc. k. 杂环化合物 (Heterocycles), 9, 849 -
 852 (1978)) 和异氰酸正丙酯 (0.13ml, 1.39 mmol) 的 THF (5ml)
 溶液冷却到 - 78 °C, 抽气, 温热到室温, 最后用氩气清洗, 这样共脱
 气三次。在 - 10 °C 下向脱过气的溶液中逐滴加入双 (三甲硅烷基) 氨
 基钠 (1.4ml, 1M THF 溶液)。5 分钟后, 向该红色溶液中加入第二份
 20 异氰酸正丙酯 (0.13ml, 1.39 mmol) 再过 15 分钟后用饱和 NH₄Cl 溶液
 使现在为绿色的反应混合物停止反应。水层用乙酸乙酯萃取, 有机层用
 盐水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸发, 得到红色的油状固体残余物 (535
 mg)。残余物用快速柱层析法纯化 (Silic AR "缓冲的硅胶, 5 ×
 7cm), 用 20 % 乙酸乙酯: CH₂Cl₂ 洗脱, 用 5 % 甲醇: CH₂Cl₂ 冲洗,
 25 得到标题化合物 (202mg, 产率 58 %), 为橙色固体, 熔点 121 - 133
 °C。

30



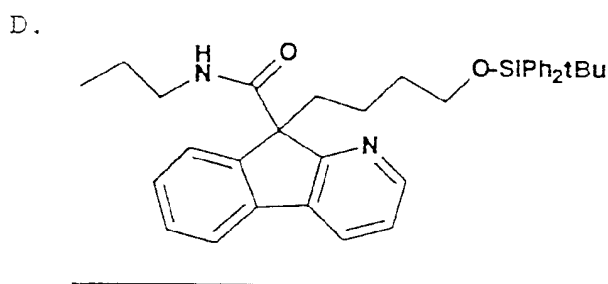
在 18 °C 和氩气下向氢化钠 (4g, 60% 有分散体, 0.10 mol) 的 THF
 悬浮液 (100ml) 加入 1, 4 - 丁二醇。在室温下搅拌 14 小时后, 快

速滴加叔丁基氯二苯基甲硅烷 (26ml, 0.1 mol)。30 分钟后用水使反应停止, 水层用己烷萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发成油状物 (33g)。残余物用快速柱层析法纯化 (硅胶, $10 \times 26\text{cm}$), 依次用 CH_2Cl_2 及 5 %、7.5 % 和 10 % 的乙酸乙酯: CH_2Cl_2 洗脱, 得到标题化
5 合物 (24.5g, 74 %), 为无色油状物。



10 在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下于 10 分钟内向部分 B 化合物 (5.48g, 0.0167 mol)、三苯膦 (4.3g, 0.0164mol) 和咪唑 (2.49g, 0.036 mol) 的 THF (70ml) 溶液中加入碘 (4.23g, 0.0167 mol) 的 THF 溶液。在室温下 1 小时后
15 将反应混合物冷却到 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 用 5 % 的亚硫酸氢钠使反应停止。混合物用水和己烷稀释, 有机层用水、饱和 NaHCO_3 和盐水洗。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发成油状固体。残余物与己烷一起研磨, 冷却到 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 过滤, 减压除去挥发物, 得到油状物 (7.35g)。此残余物用快速柱层析法纯化 (SilicAR[®] 缓冲的硅胶, $5 \times 10\text{cm}$) 用 30 % CH_2Cl_2 : 己烷洗脱, 得到无色油状的标题化合物 (6.2g, 84%)。

20

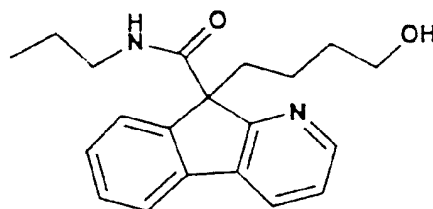


25

将部分 A 化合物 (400mg, 1.58 mmol) 的 THF (9ml) 溶液冷却到 $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 抽气, 温热到室温, 最后用氩气吹洗, 这样脱气三次。在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下向脱过气的溶液中逐滴加入正丁基锂 (1.3ml, 2.5M 己烷溶液)。几分钟后, 向该红色溶液中加入部分 C 化合物 (0.63 ml, 1.82
30 mmol)。再过 1 小时后用饱和 NH_4Cl 溶液使现在褐色的反应混合物停止反应。水层用乙酸乙酯萃取 2 次, 有机层用 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸发得到橙色油状物 (1.07g)。残余物用快速柱层析法纯化 (SilicaAR[®]

缓冲的硅胶, 5 × 8.5 cm), 用 8% 乙酸乙酯: CH₂Cl₂ 洗脱, 得到标题化合物 (817mg, 92%), 为无色油状物。

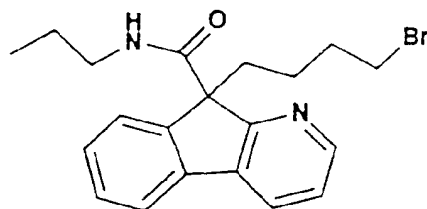
5 E.



10 在氩气下向部分 D 化合物 (800mg, 1.42 mmol) 的 THF (3.5 ml) 溶液中逐滴加入氟化四丁铵 (1.5 ml, 1M THF 溶液)。2 小时后, 加入第二份氟化四丁铵 (0.15ml, 1M THF 溶液), 再搅拌反应混合物 1 小时。将反应混合物分配在水和乙酸乙酯之中。水层用乙酸乙酯萃取 3 次, 有机层用盐水洗。第一份有机层含铵盐较少, 将其用 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸发得到油状物 (885mg), 残余物用快速柱层析法纯化 (SilicAR[®] 缓冲的硅胶, 90g), 用 4.5% 甲醇: CH₂Cl₂ 洗脱, 得到无色油状的标题化合物 (437mg, 95%)。

15

20 F.



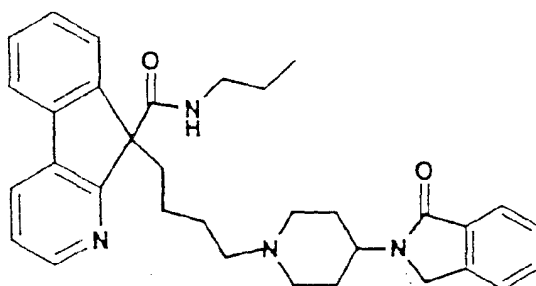
25 在 0 °C 和氩气下向部分 E 化合物 (231mg, 0.712 mmol) 和三苯膦 (285mg, 1.09 mmol) 的 CH₂Cl₂ (5ml) 溶液中加入 N - 溴丁二酰亚胺 (153mg, 0.860 mmol)。2.15 小时后, 加入第二份 N - 溴丁二酰亚胺 (18mg, 0.101 mmol), 在 0 °C 下搅拌反应混合物 45 分钟, 室温下搅拌 15 分钟。然后用 10% 的亚硫酸氢钠溶液使反应停止, 水层用 CH₂Cl₂ 萃取 2 次。合并的有机相用盐水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸发, 得到油状的固体残余物 (653mg)。将残余物用快速柱层析法纯化 (Silic AR[®] 缓冲的硅胶, 68g), 用 10.5% 乙酸乙酯: CH₂Cl₂ 洗脱,

30

得到不稳定的标题化合物 (217mg, 78%), 为无色油状物。

G.

5



10 在氩气下向部分 F 化合物 (180mg, 0.465 mmol) 和实施例 1 部分 G 化合物 (135mg, 0.624 mmol) 的 DMF (1.6ml) 溶液中加入 K_2CO_3 (65mg, 0.47 mmol)。18.15 小时后, 将紫色的反应混合物分配在稀 $NaHCO_3$ 溶液和乙酸乙酯之中。水层用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并的有机层用水和盐水洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压去除挥发物, 得到紫色的油状物 (230mg)。残余物用快速柱层析法纯化 (Silic AR[™] 缓冲的硅胶, 26.5g), 依次用 5 % 和 6 % 的甲醇: CH_2Cl_2 洗脱, 得到标题化合物 (83mg, 34% 产率), 为无色泡沫状物。另外还得到混合物形式的标题化合物 (96mg, HPLC 鉴定纯度为 92 %, 产率 72 %)。

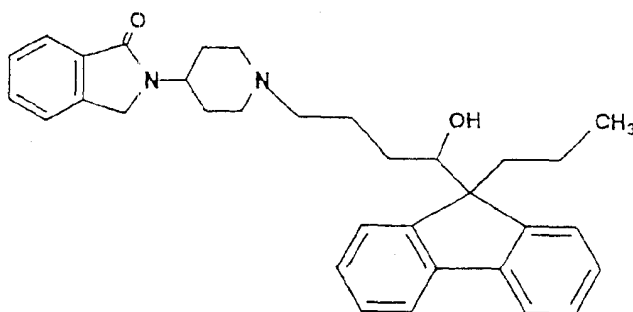
15 熔点 52 - 54 °C。

20 质谱 (MS): (电喷雾, $M+H^+$): m/z 523⁺

实施例 23

2, 3 - 二氢 - 2 - [1 - [4 - 羟基 - 4 - (9 - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 基) 丁基] - 4 - 哌啶基] - 1H - 异吲哚 - 1 - 酮

25



30

在氩气氛下将实施例 2 部分 D 的游离胺 (300mg , 0.61 mmol) 在 12ml 甲醇中的溶液冷却到 0 °C , 加入 2 当量的硼氢化钠 (48.5mg , 1.28 mmol) 。 将此反应混合物在 0 °C 下搅拌 45 分钟。用 1N 盐酸使反应停止, 用乙酸乙酯 (3 × 20ml) 萃取。萃取液用盐水洗, 用硫酸钠干燥。蒸发后得到油状残余物, 将其溶在二氯甲烷中, 用硫酸钠干燥, 蒸发得到 550mg 无色固体。将粗产物在 Merck EM 硅胶柱上纯化, 用 5 % 的甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到 290mg (96%) 标题化合物, 为无色固体。

熔点 75 - 78 °C

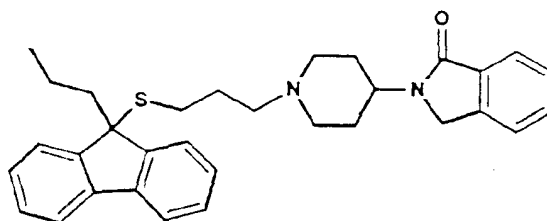
质谱 (化学电离) m/z 495(M+H)

10

实施例 24

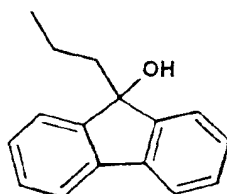
2, 3 - 二氢 - 2 - [1 - [3 - [(9 - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 基) 硫代] 丙基] - 4 - 哌啶基] - 1H - 异吲哚 - 1 - 酮

15



A.

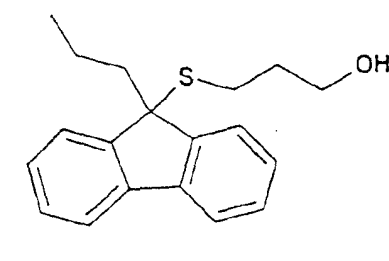
20



在氩气和 - 10 °C 下向芴 - 9 - 酮 (9.12g , 0.051 mol) 的 THF (100ml) 溶液中逐滴加入氯化正丙基镁 (25.4ml , 2M , 乙醚溶液) 。 1.15 小时后, 用饱和 NH₄Cl 溶液使橙色的反应混合物停止反应。水层用乙酸乙酯萃取 2 次。有机相用盐水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压蒸发, 得到油状的固体残余物 (11.1g) 。残余物自乙醇水溶液中结晶纯化, 得到沾染了 14 % 重量的 9 - 羟基芴的标题化合物 (4g , 30% 产率) , 为 30 无色固体。此物质对于后继反应已足够纯。

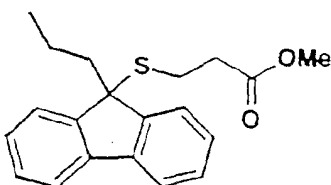
B.

5



在氩气下向部分 A 化合物 (3.64g , 0.014 mmol) 和 3 - 巯基丙酸甲酯 (1.62ml , 0.015 mol) 的乙酸 (25ml) 溶液中加入浓 H_2SO_4 (7 滴) 。
 10 在室温下搅拌 24 小时后, 将反应混合物浓缩至原始体积的 1/3 , 用水稀释。水层用乙酸乙酯萃取, 有机层用 1N NaOH 洗。该碱性洗液用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并的有机相用盐水洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发后得到结构式 B(1) 的油状固体 5.55g 。

15

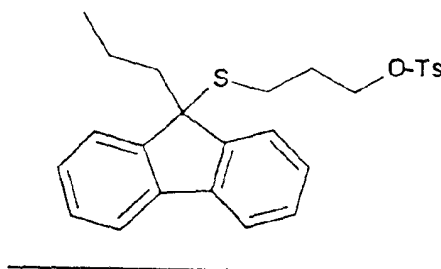


化合物 B(1) 对于后继反应已足够纯, $R_f=0.49$ (25 % 乙酸乙酯: 己烷) 。
 20

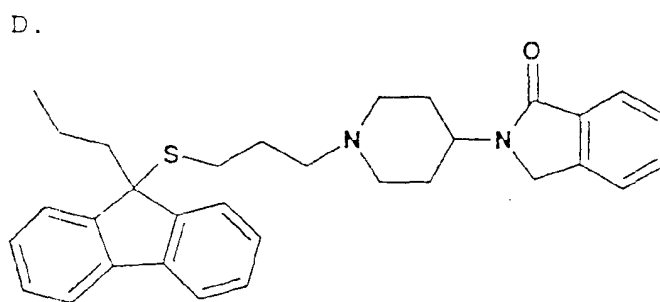
向化合物 B(1) (385mg , 0.956 mmol) 的乙醇 (15ml) 溶液中加入 $NaBH_4$ (470mg , 0.012 mol) 。搅拌过夜后, 将反应混合物冷却到 0 $^{\circ}C$, 用饱和 NH_4Cl 溶液使反应停止。水层用乙酸乙酯萃取, 有机层用盐水洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发成油状残余物 (390mg) 。此残余物用快速柱层析法纯化 (硅胶, $3 \times 10cm$) , 用 3 % 的乙酸乙酯: CH_2Cl_2
 25 洗脱, 得到标题化合物 (110mg , 自部分 A 化合物计算, 产率 38 %) , 为无色油状物。

C.

30



在 0 °C 下向部分 B 化合物 (110mg , 0.369mmol) 的吡啶 (0.75ml) 溶液中加入对甲苯磺酰氯 (80mg , 0.42mmol) , 令反应混合物缓慢地达到室温。在 4 小时和 7.5 小时后, 在室温下加入更多的对甲苯磺酰氯 (60 和 40mg , 0.52mmol) , 将反应混合物在 5 °C 下搅拌过夜。随后加入最后一份对甲苯磺酰氯 (40mg , 总计 1.15 mmol) , 在室温下搅拌反应混合物 8 小时。将反应混合物分配在乙酸乙酯和饱和的 NaHCO₃ 溶液之中。水层用乙酸乙酯萃取 3 次, 有机层用盐水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发得到油状固体 (200mg) 。将此残余物预先吸收在硅藻土上, 用快速柱层析法纯化 (硅胶, 3 × 8cm) , 用 15 % 乙酸乙酯: 己烷洗脱, 得到标题化合物 (110mg , 66% 产率) , 为无色油状物。



将部分 C 化合物 (102mg , 0.227 mmol) 、 实施例 1 部分 G 化合物 (64mg , 0.296 mmol) 和 K₂CO₃ (34mg , 0.246 mmol) 在异丙醇 (1.5ml) 中的混合物在氩气下回流 6 小时。冷却后将反应混合物分配在饱和 NaHCO₃ 溶液与乙酸乙酯之中。水层用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 减压去除挥发物, 得到油状物 126mg 。将此残余物与利用 48.6 mmol 部分 C 化合物进行同一反应得到的另一份粗制的残余物合并 (总计 146mg) 。将混合物用快速柱层析法纯化 (硅胶, 3 × 5.5cm) , 用 4 % 甲醇: CH₂Cl₂ 洗脱, 得到不纯的标题化合物 (108mg) 。将混合物用快速柱层析法进一步纯化 (硅胶; 12g) , 用 4 % 的甲醇: CH₂Cl₂ 洗脱, 得到标题化合物 (101mg , 产率 74 %) , 为油状泡沫体。

30

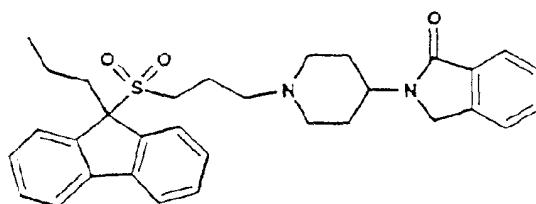
MS: (电喷雾, $M+H^+$): m/z 497⁺.
 元素分析理论值 $C_{32}H_{36}N_2OS \cdot 0.26 H_2O$:
 C, 76.64; H, 7.34; N, 5.59
 实验值: C, 76.73; H, 7.27; N, 5.51.

5

实施例 25

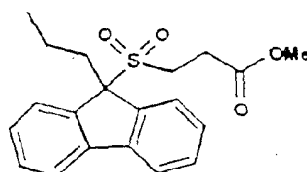
2, 3 - 二氢 - 2 - [1 - [3 - [(9 - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 基)
 磺酰基] 丙基] - 4 - 哌啶基] - 1H - 异吲哚 - 1 - 酮

10



15

A.



20 在氩气下向实施例 24 部分 A 化合物 (3.64g , 0.014 mol) 和 3 -
 巯基丙酸甲酯 (1.62ml , 0.015 mol) 的 AcOH (25ml) 溶液中加入浓
 硫酸 (7 滴) 。 室温下搅拌 24 小时后, 将反应混合物浓缩至原始体积
 的 1/3 , 用水稀释。水层用乙酸乙酯萃取, 有机层用 1N NaOH 洗。将
 碱洗液用乙酸乙酯萃取 3 次, 合并的有机相用盐水萃取, 用 Na_2SO_4 干
 25 燥, 蒸发, 得到油状固体 (5.55g , 回收率 >100%) 。

在 0 °C 和氩气下向上面制备的粗产物 (1g , 2.63 mmol) 的 CH_2Cl_2
 (25ml) 溶液中加入 3 - 氯过苯甲酸 (1.41g , 6.13 mmol , 75%) , 使
 反应混合物升至室温。在 1.45、4.1 和 6 小时后, 加入更多的 3 - 氯过
 苯甲酸 (0.25、0.3 和 0.2g , 总计 9.39 mmol) 。 8 小时后将反应混合
 30 物在 - 80 °C 下贮存。在温热之后, 将反应混合物分配在 1N NaOH 和乙
 酸乙酯之中。水层用乙酸乙酯萃取 2 次, 有机层用盐水洗, 用 Na_2SO_4
 干燥, 蒸发, 得到油状固体残余物。将此残余物用快速柱层析法纯化 (硅

胶, 5 × 9cm), 用 18 % 乙酸乙酯: 己烷洗脱, 得到标题化合物 (630mg, 自实施例 24 部分 A 化合物计算, 产率 67%), 为无色固体, 熔点 74 - 77 °C。

5

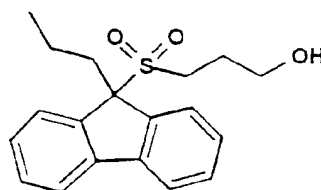
元素分析理论值 $C_{20}H_{22}SO_4 \cdot 0.29 H_2O$:

C, 66.04; H, 6.26; S, 8.81

实验值: C, 66.04; H, 6.11; S, 8.45.

B.

10



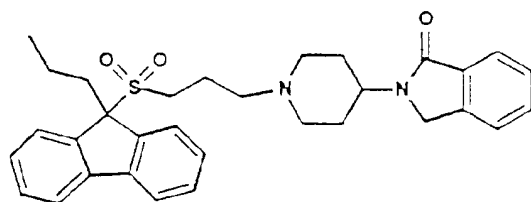
15

在氩气和 0 °C 下向部分 A 化合物 (559mg, 1.56 mmol) 的乙醇 (14ml) 悬浮液中加入 $NaBH_4$ (80mg, 3.36 mmol), 令混合物升至室温。1 小时后, 将反应混合物冷却到 0 °C, 加入第二份 $NaBH_4$ (80mg, 3.36 mmol)。在室温下 5 小时后, 用饱和 NH_4Cl 溶液使反应混合物停止反应, 将混合物在室温下搅拌 30 分钟。水层用乙酸乙酯萃取 2 次, 将合并的有机层蒸发得到油状残余物。将此残余物与甲醇一起共蒸发 3 次, 得到 500mg 油状固体。在硅藻土上预吸收之后, 将残余物用快速柱层析法纯化 (硅胶, 5 × 7cm), 用 3 % 甲醇: CH_2Cl_2 洗脱, 得到标题化合物 (328mg, 产率 64%), 为无色固体, 熔点 111.5 - 112.5 °C。

20

25

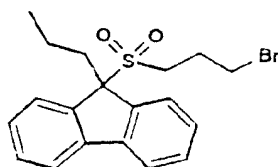
C.



30

在 0 °C 和氩气下向部分 B 化合物 (308mg, 0.933 mmol) 和三苯膦 (490mg, 1.87 mmol) 的 CH_2Cl_2 (5ml) 溶液中加入 N - 溴丁二酰亚胺 (210mg, 1.18 mmol)。2 小时后, 加入第二份 N - 溴丁二酰亚胺 (40mg, 0.34 mmol), 将反应混合物再搅拌一小时。然后用 10 % 的

亚硫酸氢钠溶液反应停止，水层用乙酸乙酯萃取二次。合并的有机相用水和盐水洗，用 Na_2SO_4 干燥，减压蒸发，得到油状固体残余物。残余物用快速柱层析纯化（Silic AR"缓冲的硅胶， $5 \times 9\text{cm}$ ），依次用 6.7% 的己烷： CH_2Cl_2 和 CH_2Cl_2 洗脱，得到不稳定的化合物 C(1)（283mg，产率 77%），它是无色固体，熔点 $83 - 86^\circ\text{C}$ ，结构式如下：



10

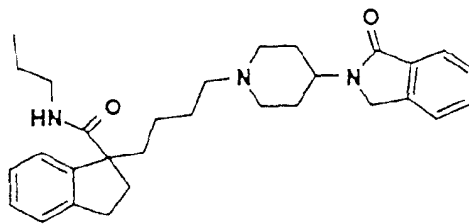
在氩气下将化合物 C(1)（234mg，0.595 mmol）和实施例 1 部分 G 化合物（155mg，0.717 mmol）的 DMF（2ml）溶液搅拌 15 小时，然后加入第二份实施例 1 部分 G 化合物（17mg，0.078 mmol），随后在 4 小时内加入 K_2CO_3 （33mg，0.239 mmol）。24 小时后，将冷却的混合物分配在饱和 NaHCO_3 和乙酸乙酯之中。水层用乙酸乙酯萃取，有机相用盐水洗，用 Na_2SO_4 干燥，减压除去挥发物，得到 357mg 油状物。将混合物用快速柱层析法纯化（硅胶， $3 \times 12.5\text{cm}$ ），用 5% 的甲醇： CH_2Cl_2 洗脱，得到不纯的标题化合物（222mg）及纯的标题化合物（76mg，沾染了 10% DMF）。将纯的标题化合物自乙醇：己烷中结晶，得到标题化合物（39mg），为无色固体。不纯的标题化合物用快速柱层析法（硅胶，24g）进一步纯化，用 5% 甲醇： CH_2Cl_2 洗脱，得到标题化合物（153mg，共 192mg，61% 产率）。熔点（分解）： $138 - 141^\circ\text{C}$ 。质谱（电喷雾， $\text{M}+\text{H}^+$ ）： m/z 529⁺。

25

元素分析理论值 $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 1.01 \text{H}_2\text{O}$ ：
 C, 70.29; H, 7.01; N, 5.12
 实验值：C, 70.45; H, 6.60; N, 4.96.

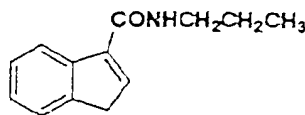
实施例 26

5



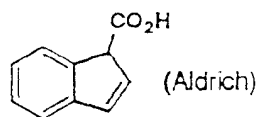
2, 3 - 二氢 - 1 - [4 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - 丙基 - 1H - 茛 - 1 - 甲酰胺

A.



15

在室温和氩气下向



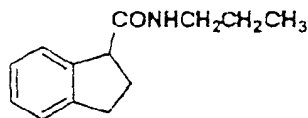
20

(3.20g , 20.0 mmol) 在 20ml 二氯甲烷中的浆体于搅拌下依次加入草酰氯溶液 15.0ml (30.0 mmol , 2M 二氯甲烷溶液) 和 0.1ml DMF 。激烈放气后形成浅黄色溶液。1 小时后, 在低于 25 °C 的温度将反应混合物蒸发, 残余物溶在 10ml THF 中。

25

然后在 15 分钟内于 - 10 °C 和氩气下将此溶液逐滴加入到 3.5ml 正丙胺 (46mmol) 在 25ml THF 中的溶液。一小时后, 将反应混合物分配在乙酸乙酯和 10 % 柠檬酸溶液之中。将有机萃取液干燥 (MgSO₄), 蒸发。在硅胶上用快速层析法纯化 (5 × 20cm 柱, 1 : 2 的乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂), 得到 2.36g (59 % 产率) 黄色固体状标题化合物, 熔点 123 - 125 °C 。

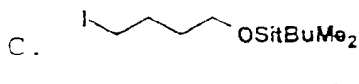
B.



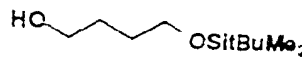
30

将部分 A 化合物 (1.10g, 5.47 mmol) 和 330mg 10% Pd/C 在 25ml 乙酸乙酯中的脱气浆体在室温和大气压力的氢气下搅拌 16 小时。将反应混合物经硅藻土过滤, 蒸发, 得到白色固体标题化合物 894mg (产率 81%), 熔点 61 - 63 °C。

5



在氩气和 0 °C 下, 向 49ml (0.55mol) 1, 4 - 丁二醇在 25ml DMF 中的溶液里加入 10.5g (0.15mol) 咪唑, 随后加入 20.7g (0.14mol) 叔丁基二甲基氯硅烷。将反应混合物慢慢地温热到室温, 搅动 18 小时, 此时用乙醚稀释反应混合物, 依次用 NH₄Cl、水、Na₂CO₃、盐水洗, 用 MgSO₄ 干燥。所形成的 50g 无色液体

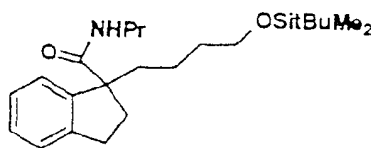


含有约 15% 的二甲硅烷基化的化合物。

15 在 0 °C 和氩气下向 8.5g (42mmol) 上述醇在 50ml THF 中的溶液里加入 7.3g (108mmol) 咪唑和 16.7g (64mmol) 三苯膦。将此混合物搅拌 45 分钟 (溶液变均匀), 然后在 20 分钟内逐滴加入在 50ml THF 中的 16.2g (64mmol) 碘。将反应混合物搅拌 1 小时, 用己烷稀释, 用 1M 的亚硫酸氢钠、Na₂CO₃、盐水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥。所形成的残余物与乙醚一起研磨 (3 ×), 过滤除去氧化三苯膦, 蒸发后得到 10g (61%) 标题化合物, 为浅黄色油状物。

25

D.

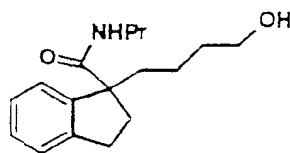


30 在 - 5 °C 和氩气下, 向二异丙胺 (0.95ml, 6.8mmol) 在 10ml THF 中的溶液里于搅拌下加入正丁基锂溶液 (2.70ml, 6.75 mmol, 2.5M 己烷), 搅拌 15 分钟。于 10 分钟内加入部分 B 化合物 (593mg, 3.38 mmol) 在 5ml THF 中的溶液。将所形成的深橙色溶液搅拌 30 分钟, 加入部分 C 的 1 - 叔丁基二甲基甲硅烷氧基 - 4 - 碘丁烷 (1.03g, 3.31

mmol) 在 5ml THF 中的溶液。1 小时内形成浅黄色的溶液。用饱和的碳酸氢钠溶液使反应混合物停止反应，用乙酸乙酯萃取两次。将有机萃取液合并，用 Na_2SO_4 干燥，蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化，得到无色油状的标题化合物 680mg (58%)。

5

E.

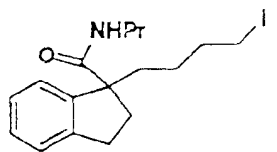


10

在室温和氩气下向部分 D 化合物 (675mg, 1.73 mmol) 在 5ml THF 中的溶液中加入氯化四丁铵溶液 (3ml, 3 mmol, 1M THF 溶液)。1 小时后，将反应混合物分配在乙酸乙酯和 10% 柠檬酸溶液萃取。将有机萃取液干燥 (MgSO_4)，蒸发。在硅胶上用快速层析法纯化 (2.5 × 15cm 柱, 1:4 己烷/乙酸乙酯)，得到无色油状标题化合物 (380mg, 80%)。

15

F.



20

在室温和氩气下向部分 E 化合物 (380mg, 1.38 mmol) 在 5ml THF 中的溶液里加入三苯膦 (365mg, 1.39 mmol) 和咪唑 (210mg, 3.0 mmol)，然后加入在 5ml THF 中的碘 (360mg, 1.39 mmol)。15 分钟后，用 5% 的 NaHCO_3 溶液使反应停止，用乙醚萃取。有机萃取液用 MgSO_4 干燥，蒸发。在硅胶上用快速层析法纯化 (5 × 15cm 柱, 5:7 乙酸乙酯/己烷)，得到无色油状标题化合物 442mg (83%)。

25

G. 2, 3 - 二氢 - 1 - [4 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吡啶 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - 丙基 - 1H - 茛 - 1 - 甲酰胺

30

在室温和氩气下向部分 F 化合物 (430mg, 1.12mmol) 在 5ml DMF

中的溶液于搅拌下加入实施例 1 部分 G 化合物 (265mg, 1.23 mmol)。将反应混合物加热至 50 °C。14 小时后, 用 10 % NaHCO₃ 使反应停止, 用乙酸乙酯萃取。有机萃取液用 MgSO₄ 干燥, 蒸发, 自甲苯中再蒸发两次。用快速层析法在硅胶上纯化 (2.5 × 15cm 柱, 1: 9 甲醇/乙酸乙酯), 得到 425mg (88 %) 标题化合物, 为无色的无定形固体。

IR (薄膜) 3470, 2940, 1680, 1560, 1530, 1510, 1470, 1455, 740 cm⁻¹.

元素分析理论值 C₃₀H₃₉N₃O₂·0.94 H₂O:

10 C, 73.45; H, 8.30; N 8.57

实验值: C, 73.44; H, 8.11; N 8.47.

MS (电喷雾, + 离子) m/e 474 (M+H).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

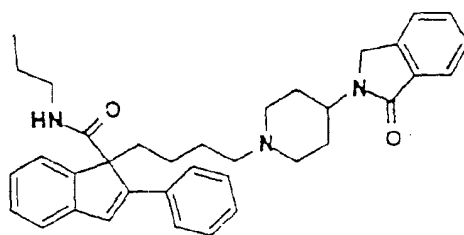
15	δ	7.83 (d, 1H, J = 7.3 Hz)
		7.52-7.44 (m, 3H)
		7.30-7.23 (m, 4H)
		5.53 (t, 1H, J = 5.5 Hz)
		4.35 (s, 2H)
		4.30 (5-plet, 1H, J = 5.3 Hz)
20		4.01 (dd, 1H, J = 7.2, 7.8 Hz)
		3.13 (m, 2H)
		3.04 (d, 2H, J = 9.8 Hz)
		2.92 (t, 2H, J = 6.7 Hz)
		2.50 (5-plet, 1H, J = 5.5 Hz)
		2.38 (t, 4H, J = 7.7 Hz)
25		2.18-1.84 (m, 9H)
		1.56-1.35 (m, 6H)
		0.81 (t, 3H, J = 7.4 Hz) ppm.

实施例 27

30

实施例 27

5



10 1 - [4 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吲哚 - 2 - 基)
- 1 - 哌啶基] - 丁基] - 2 - 苯基 - N - 丙基 - 1H - 茛 - 1 - 甲酰
胺



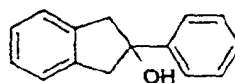
15 在室温和氩气下向氯化钠 (6.975g , 60%矿物油分散体, 0.174
mol) 在 200ml THF 中的浆体里于 20 分钟内加入 2 - 丁烯 - 1, 4 -
二醇 (15.36g , 0.174 mol) 。有气体放出并形成稠厚的沉淀。将浆体搅
拌 16 小时, 然后迅速用叔丁基二苯基氯硅烷 (47.82g , 0.174 mol) 处
理。反应混合物自动地温热至 40 °C, 形成透明的溶液。15 分钟后, 用
20 水使反应停止, 用己烷萃取 2 次。将有机层合并, 干燥 (Na₂SO₄) 并
蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化 (12 × 30cm 柱, 二氯甲烷), 得到
无色油状标题化合物 46.6g (82 %) 。



25

在室温和氩气下向搅拌着的部分 A 化合物 (6.53g , 20.0 mmol) 和
三乙胺 (3.53ml , 25.3mmol) 在 50ml 二氯甲烷中的溶液加入乙酸酐
(2.4ml , 22.5 mmol) 和 4 - 二甲基氨基吡啶 (20mg , 0.16 mmol) 。
在低于 30 °C 的温度将反应混合物蒸发, 残余物分配在 10 % 柠檬酸和己
30 烷之中。有机层用水和饱和碳酸氢钠溶液洗, 用 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发。
分离出的无色油状物 (7.02g , 95%) 不经进一步纯化直接用于部分 F
中。

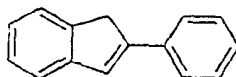
C.



- 5 将无水氯化铈 (16.00g , 64.9 mmol) 在一只于油浴中加热到 145 °C 的抽空烧瓶中搅拌 2 小时。将烧瓶充注氩气, 冷却到室温, 然后在冰浴中冷却到 0 °C。向此粉末中加入 150ml THF。将搅拌的浆体温热至室温。14 小时后, 将烧瓶再冷却到 0 °C, 加入氯化苯基镁溶液 (21.2ml , 63.6mmol , 3M 乙醚溶液)。将所形成的黄色浆体搅拌 1.5 小时, 然后
- 10 加入 2 - 二氢茚酮 (5.45g , 41.2 mmol , 刚层析得到)。30 分钟后用 10 % 柠檬酸使反应混合物停止反应, 用乙醚萃取 2 次。将有机萃取液干燥 (MgSO₄) 并蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化 (5 × 20cm 柱, 17: 3 二氯甲烷/己烷) , 得到无色油状标题化合物 6.66g (77 %)。

15

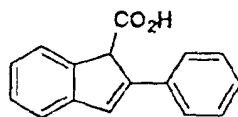
D.



- 20 向纯的部分 C 化合物 (6.40g , 30.4 mmol) 中加入硫酸氢钾 (6.4g , 47 mmol)。将该混合物在氩气下搅拌, 在油浴中加热到 160 °C 20 分钟。将所形成的固体物质冷却, 分配在二氯甲烷和水之中。将有机层干燥 (MgSO₄) , 蒸发, 得到白色固体的标题化合物 (5.84g , 100 %) , 熔点 163 - 164 °C。

25

E.

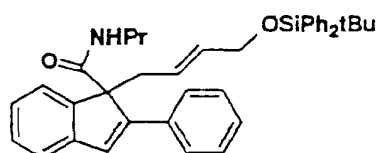


- 30 在 0 °C 和氩气下向部分 D 化合物 (1.481g , 7.70 mmol) 在 20ml THF 中的溶液里于 10 分钟内加入正丁基锂 (3.0ml , 7.50 mmol , 2.5M 己烷溶液)。将形成的深橙色溶液搅拌 1 小时。用几小片用 THF 洗过的干冰使反应停止。将形成的黄色稠浆体搅拌 1 小时, 然后用 20ml 2M KOH

溶液处理。将此溶液用乙醚萃取 2 次，水基残余物用 3N 硫酸调节至 pH2。将混合物用乙酸乙酯萃取 3 次，将萃取液合并，干燥 (MgSO₄)，蒸发，得到浅黄色粉末状的标题化合物 (1.50g, 82%)，熔点 212 - 215 °C。

5

F.



10 将部分 E 化合物 (890mg, 3.77 mmol)、部分 B 化合物 (2.55g, 3.77 mmol) 和三苯膦 (190mg, 0.724 mmol) 的混合物自甲苯中蒸发两次。将该混合物溶在 20ml THF 中，于氩气下搅拌并用双(三甲硅烷基)乙酰胺 (BSA) (3.8ml, 15 mmol) 处理。30 分钟后，加入四(三苯膦)钨 (O) (430mg, 0.39 mmol)，令反应混合物回流。16 小时

15 后将该橙色溶液冷却，蒸发，自甲醇中再蒸发两次。将胶状的残余物溶在乙醚中，用 10% 的柠檬酸洗一次。将有机萃取液干燥 (MgSO₄)，蒸发，自甲苯中再蒸发一次。

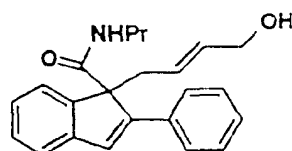
在室温和氩气下向此产物在 10ml 的二氯甲烷中的溶液于搅拌下依次加入草酰氯 (0.9ml, 7.0 mmol) 和 DMF (0.05ml)。1 小时后将

20 反应混合物蒸发，得到橙色油状物，将其溶在 10ml THF 中。

在 0 °C 和搅拌下于 10 分钟内将此溶液加到正丙胺 (1.4 ml, 16 mmol) 在 10ml THF 中的溶液里。1 小时后将反应混合物用乙醚稀释，用 10% 的柠檬酸洗一次。将有机萃取液干燥 (MgSO₄) 并蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化 (5 × 20cm 柱，二氯甲烷)，得到橙色油状的

25 标题化合物 1.50g (77%)。

G.

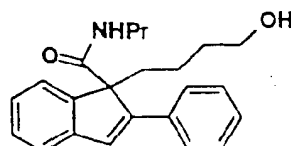


30

在室温和氩气下向部分 F 化合物 (2.15g, 4.18 mmol) 在 15ml THF

中的溶液里于搅拌下加入氯化四丁铵 (10ml , 10 mmol , 1M THF 溶液) 。 1 小时后, 用盐水使反应停止, 用乙酸乙酯萃取 3 次。将有机萃取液干燥 ($MgSO_4$), 蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化 ($5 \times 15cm$ 柱, 3: 2 己烷/乙酸乙酯), 得到无色玻璃状的标题化合物 1.09g (75 %) 。

H.

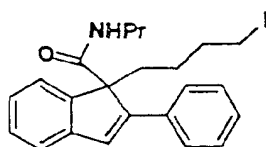


10

在室温下用氩气吹洗部分 G 化合物 (209mg , 0.60 mmol) 在 10ml 乙醇中的溶液, 加入 5 % 的 Pd/C (45mg) 。 将烧瓶抽真空, 用氩气吹洗二次, 用气瓶氩气吹洗, 在氩气氛下搅拌 30 分钟。将反应混合物经硅藻土过滤, 将滤液蒸发。用快速层析法纯化 ($2.5 \times 15cm$ 柱, 1: 1 己烷/乙酸乙酯), 得到白色泡沫状标题化合物 92mg (44 %) 。

20

I.



在室温和氩气下向搅动着的部分 H 化合物 (90mg , 0.26 mmol) 在 2ml THF 中的溶液里依次加入三苯膦 (68mg , 0.26 mmol) 、咪唑 (40mg , 0.57 mmol) 和在 2ml THF 中的碘 (65mg , 0.26 mmol) 。 10 分钟后, 用 10 % $NaHCO_3$ 溶液使反应停止, 用乙醚萃取。有机萃取液用 $MgSO_4$ 干燥, 蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化 ($2.5 \times 15cm$ 柱, 二氯甲烷), 得到标题化合物 87mg (73 %), 为白色固体, 熔点 $125 - 127^\circ C$ 。

J. 1 - [4 - [4 - (2 , 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - 2 - 苯基 - N - 丙基 - 1H - 茚 - 1 - 甲酰胺

在室温和氩气下向部分 I 化合物 (74mg, 0.161 mmol) 在 2ml DMF 中的溶液于搅拌下加入实施例 1 部分 G 化合物 (40mg, 0.181 mmol)。将反应混合物加热至 50 °C。14 小时后, 用 10 % NaHSO₃ 溶液使反应停止, 用乙酸乙酯萃取。将有机萃取液干燥 (MgSO₄), 蒸发, 自甲
5 苯中再蒸发二次。在硅胶上用快速层析法纯化 (2.5 × 15cm 柱, 1 : 12 甲醇/乙酸乙酯), 得到 80mg (91 %) 白色固体的标题化合物, 熔点 156 - 57 °C。

IR (KBr 压片 et) 3326, 2942, 2863, 1678, 1622, 1512, 1454, 1302, 737 cm⁻¹.

10

微量分析理论值 $C_{36}H_{41}N_3O_2 \cdot 1.17 H_2O$:

C, 76.02; H, 7.68; N 7.39

实验值: C, 76.02; H, 7.43; N 7.30.

MS (电喷雾, + 离子) m/e 548 (M+H).

15

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

δ 7.83 (d, 1H, J = 7.6 Hz)

7.56 (d, 2H, J = 7.6 Hz)

7.40 (s, 1H)

7.54-7.2 (m, 9H)

20

5.32 (t, 1H, J = 5.8 Hz)

4.30 (d, 1H, J = 7.3 Hz)

3.05 (m, 2H)

2.85 (d, 2H)

2.62 (dt, 1H, J = 4.2, 9.2 Hz)

2.31 (dt, 1H, J = 4.5, 9.2 Hz)

25

2.06 (m, 2H)

1.94 (m, 2H)

1.71 (m, 4H)

1.26 (m, 4H)

0.59 (t, 3H, J = 7.3 Hz)

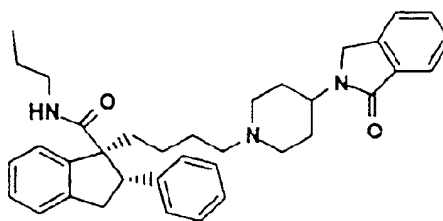
0.6 (m, 1H)

30

0.43 (m, 1H) ppm.

实施例 28

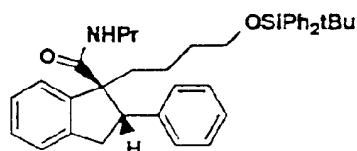
5



反-2,3-二氢-1-[4-[4-(2,3-二氢-1-氧代
10 -1H-异吲哚-2-基)-1-哌啶基]丁基]-2-苯基-N-丙
基-1H-茛-1-甲酰胺

A.

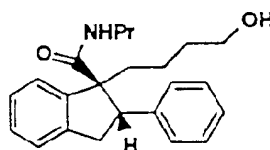
15



在室温下向 682mg (1.34 mmol) 实施例 27 部分 F 化合物在 10ml
乙醇中的溶液里加入 2g (32 mmol) 甲酸铵。将浆体搅拌并用氮气吹
洗 20 分钟。在加入 10% Pd/C (1g) 后, 将反应混合物在氩气下搅拌
20 16 小时。反应混合物经硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗。滤液用水洗二次,
盐水洗一次, 用 MgSO₄ 干燥, 蒸发。在硅胶上用快速层析法纯化 (5
× 15cm 柱, 1: 99 乙醚/二氯甲烷), 得到无色油状的标题化合物 354mg
(52%)。

B.

25

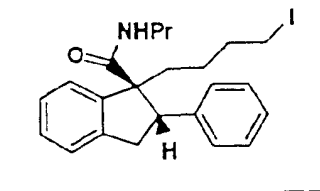


30 在室温和氩气下向部分 A 化合物 (315mg, 0.534 mmol) 在 3ml
THF 中的溶液于搅拌下加入氟化四丁铵 (1.0ml, 1.9 mmol, 1M THF 溶
液)。1 小时后用盐水使反应停止, 用乙酸乙酯萃取 3 次。将有机萃取

液干燥 (MgSO₄)，蒸发。用快速层析法纯化 (2.5 × 15cm 柱, 3:5 己烷/乙酸乙酯)，得到白色泡沫状标题化合物 135mg (72%)。

C.

5



在室温和氩气下向搅动着的部分 B 化合物 (127mg, 0.361 mmol) 在 2ml THF 中的溶液加入三苯膦 (95mg, 0.36 mmol) 和咪唑 (60mg, 0.86 mmol)，然后加入在 1ml THF 中的碘 (92mg, 0.36 mmol)。15 分钟后，用 5% NaHSO₃ 溶液使反应停止，用乙醚萃取。有机萃取液用 MgSO₄ 干燥并蒸发，快速层析法纯化 (2.5 × 15cm 柱, 二氯甲烷)，得到无色玻璃状标题化合物 101mg (61%)。

15 D. 反-2, 3-二氢-1-[4-[4-(2, 3-二氢-1-氧代-1H-异吲哚-2-基)-1-哌啶基]丁基]-2-苯基-N-丙基-1H-茛-1-甲酰胺

在室温和氩气下向搅动着的部分 C 化合物 (100mg, 0.217 mmol) 在 3ml DMF 中的溶液加入实施例 1 部分 G 化合物 (54 mg, 0.244 mmol)。将反应混合物加热至 50 °C。14 小时后，用 10% NaHCO₃ 溶液使反应停止，用乙酸乙酯萃取。将有机萃取液用 MgSO₄ 干燥，蒸发，自甲苯中再蒸发二次。用快速层析法在硅胶上纯化 (2.5 × 15cm 柱, 1:9 己烷/乙酸乙酯)，得到 105mg (88%) 标题化合物，为浅黄色无定形玻璃体。

25 IR (KBr 压片) 3432, 2934, 2872, 1676, 1516, 1470, 1454, 766, 737 cm⁻¹.

微量分析理论值 C₃₆H₄₃N₃O₂·1.54 H₂O:

C, 74.87; H, 8.04; N 7.64

实验值: C, 74.88; H, 7.82; N 7.33.

30

MS (电喷雾, + 离子) m/e 550.5 (M+H).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz)

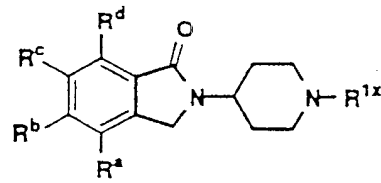
	δ	
	7.82	(d, 1H, J = 7.3 Hz)
	7.51-7.14	(m, 12H)
	5.66	(t, 1H, J = 5.2 Hz)
	4.33	(m, 2H)
5	4.26	(dd, 1H, J = 0.7, 3.6 Hz)
	4.01	(dd, 1H, J = 7.2, 7.8 Hz)
	3.28	(m, 4H)
	2.95	(d, 2H, J = 10.7 Hz)
	2.24	(m, 2H)
	2.12	(t, 2H, J = 11.1 Hz)
10	1.80	(m, 4H)
	1.53-1.16	(m, 8H)
	0.88	(t, 3H, J = 7.3 Hz) ppm.

属于本发明范围内的其它化合物用以下结构式表示。各实施例的取代基列在各结构式之后的表中。

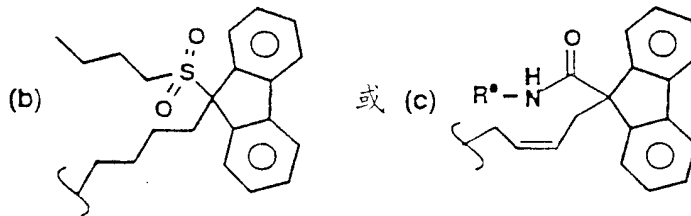
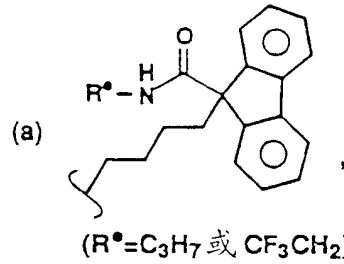
15

实施例

表 A



其中 R^{1x} 是



R^a	R^b	R^c	R^d
H	H	H	F
H	H	H	$\xi-O$
H	H	F	Cl
H	H	CF_3	H
H	OCH_3	H	H
H	H	H	$\xi-CH_2$
$\xi-OCH_2$	H	H	H
H	H	ξ	H
F	Cl	H	H
H	H	H	$\xi-S$

表 A (续)

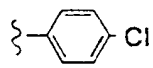
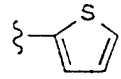
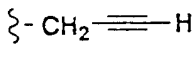

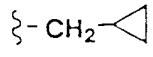
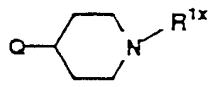
R^a	R^b	R^c	R^d
H	H	Cl	H 
H	H	H	H
H	H	H	H
H	H	H	Cl
H	H	CH ₃	H
H	CH ₃	H	
SCH ₃	H	H	H
H	H	OCH ₃ H	H
H	H	H	SCH ₃
H	H	H	H
H	H	H	
H		H	H
H	H	H	

表 B



其中 R^{1x} 与表 A 中一样, 是(a)、(b)或(c)

Q 的实例

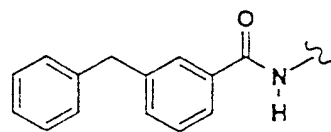
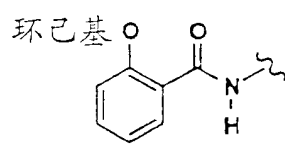
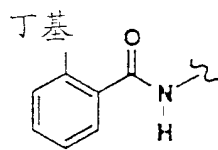
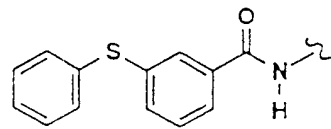
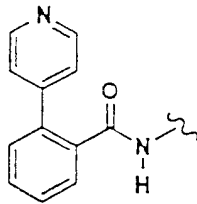
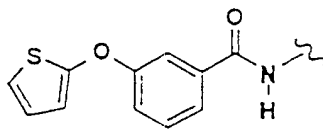
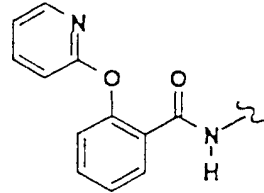
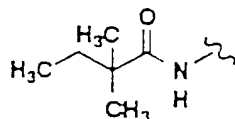
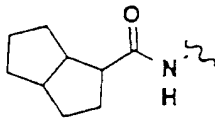
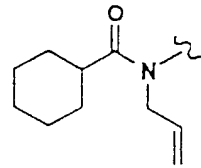
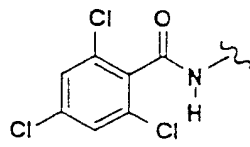
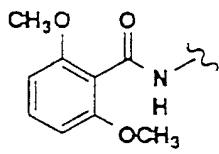
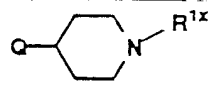


表 B (续)



Q 的实例

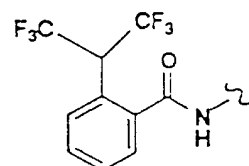
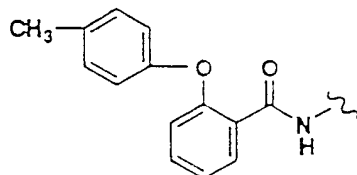
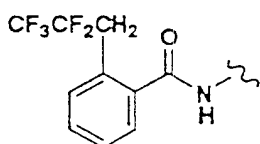
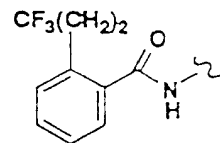
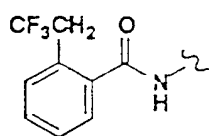
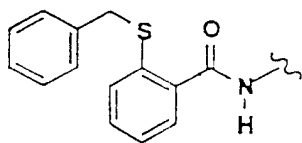
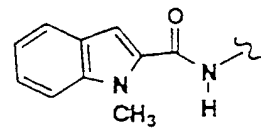
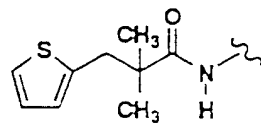
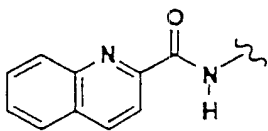
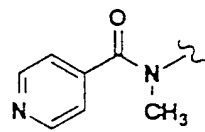
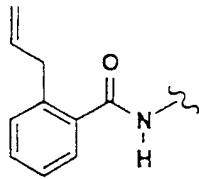
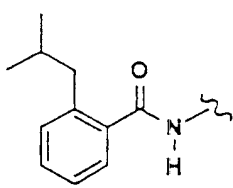
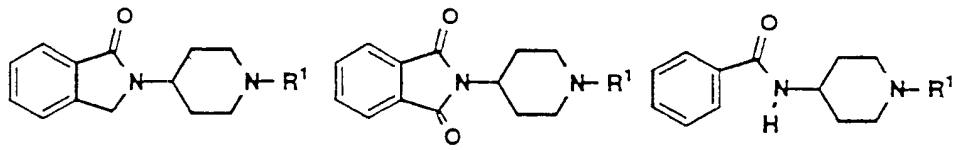
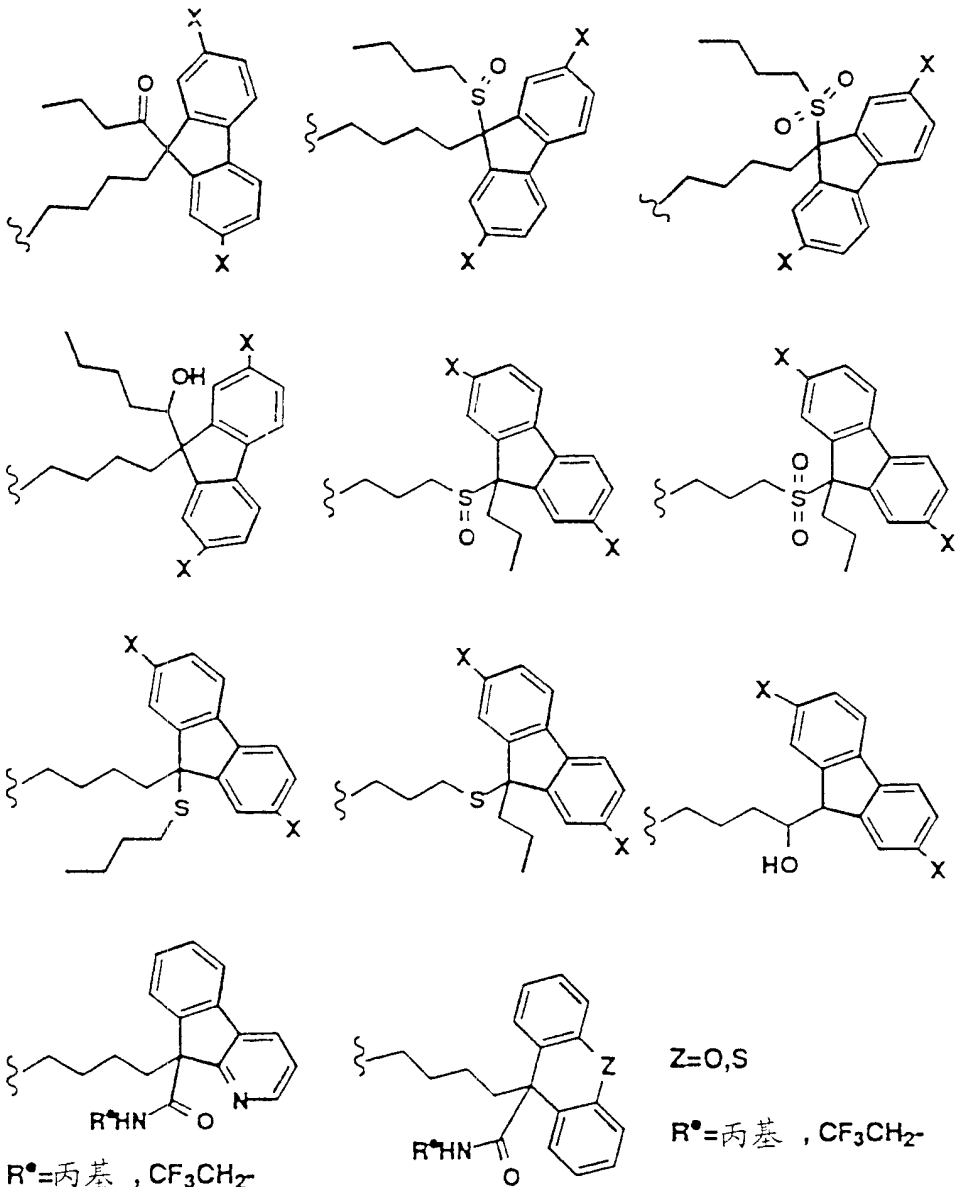


表 C

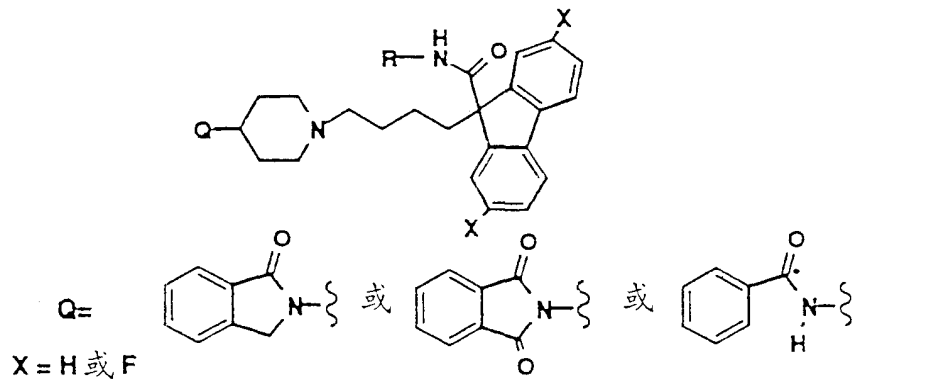


R¹ 的实例

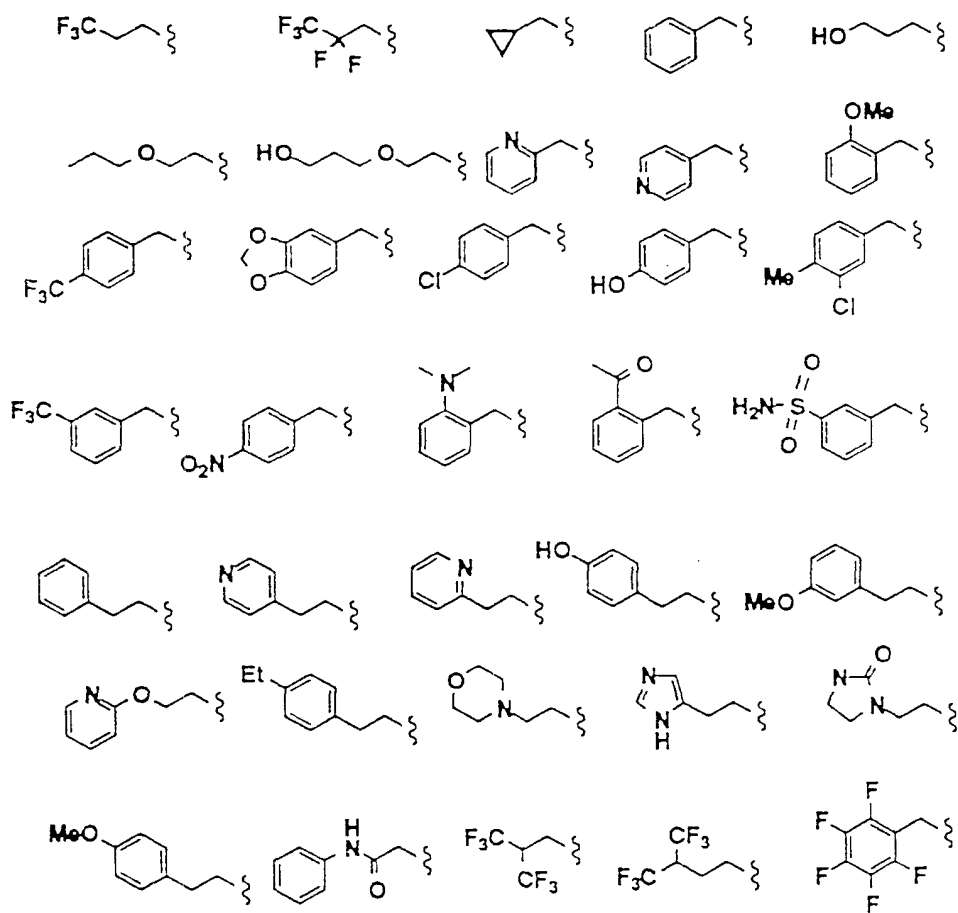


对于表 C, X=H 或 F

表D



R 的实例



表E (续)

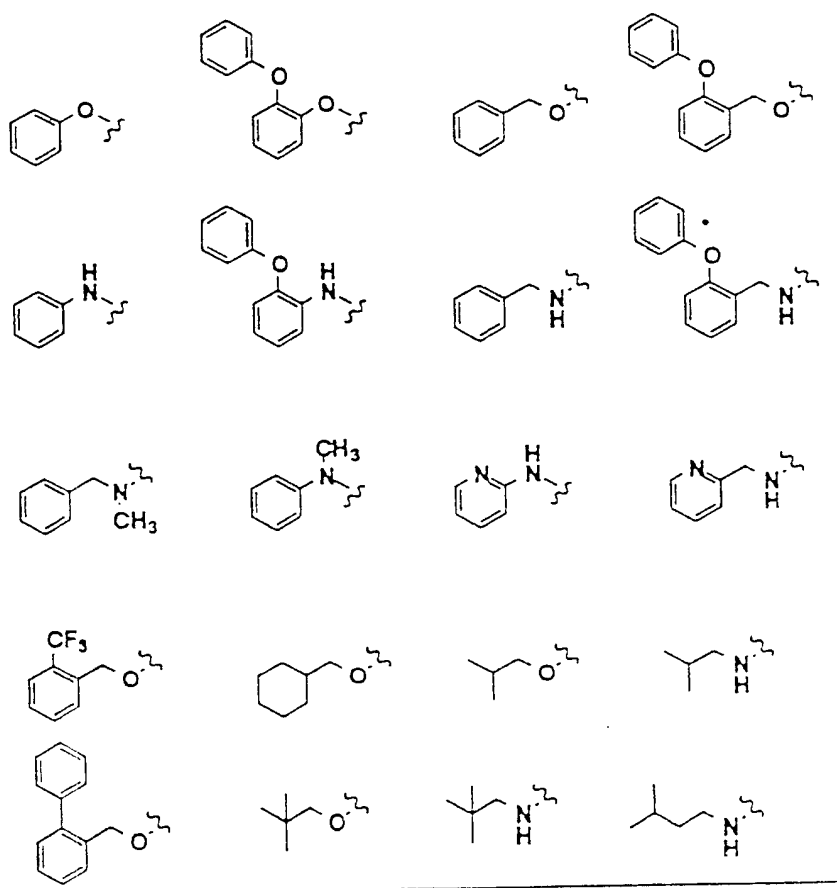
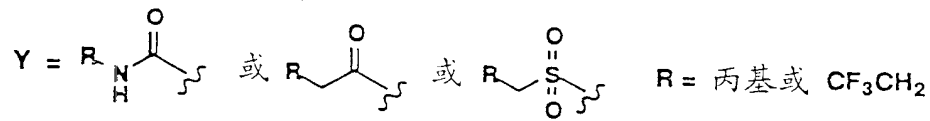
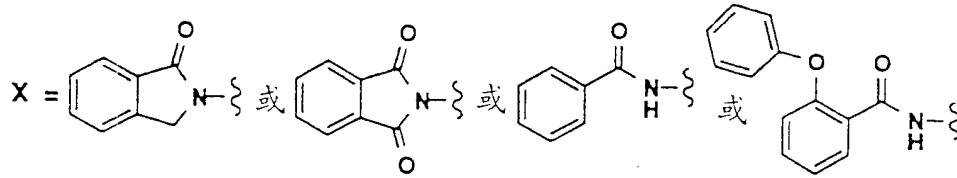
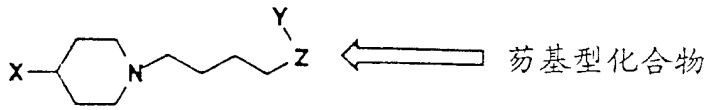


表 F



芴基型环: Z =

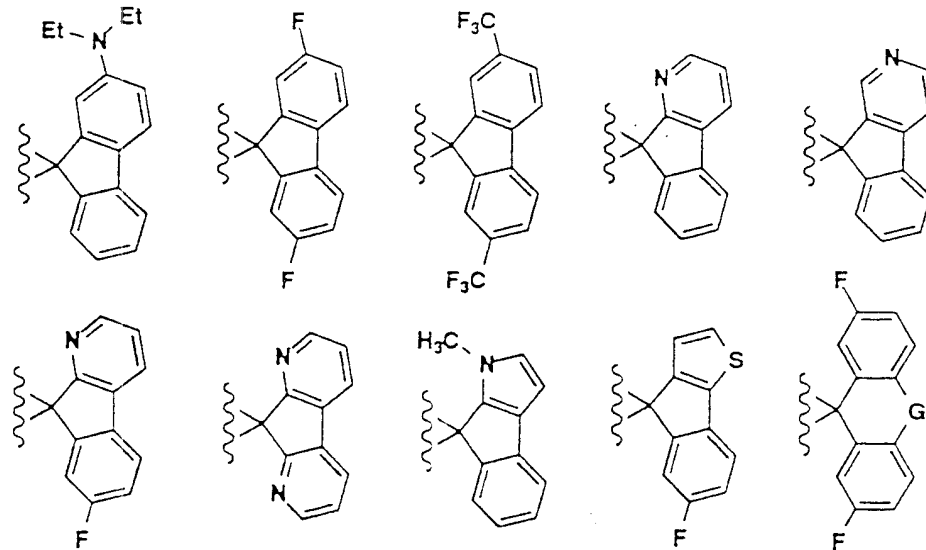
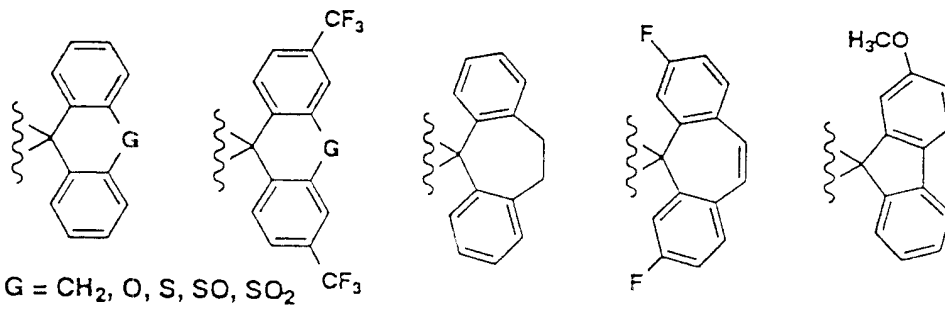
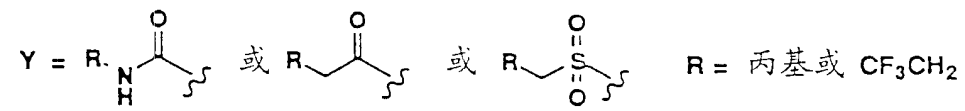
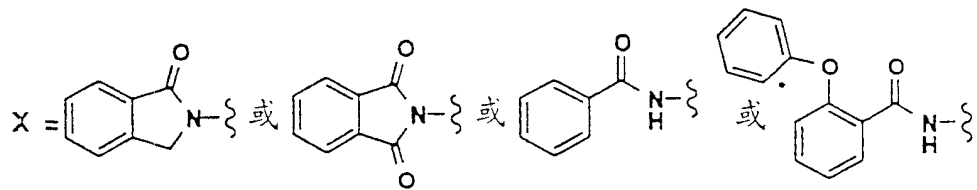
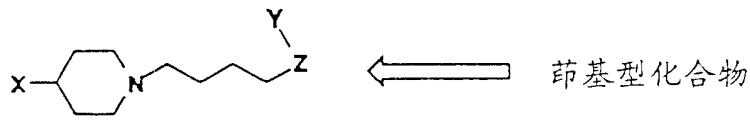


表 G



茛菪基型环: Z =

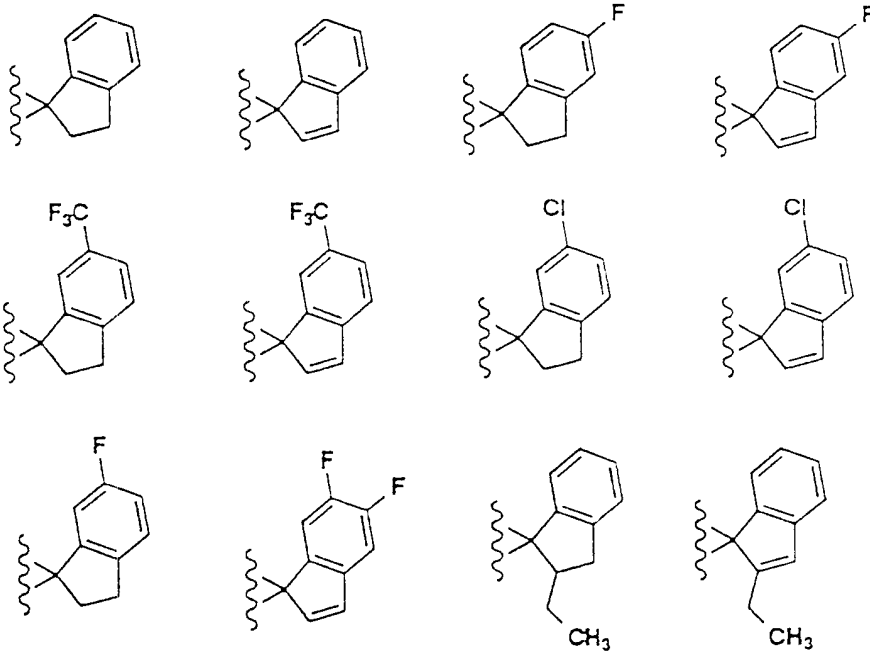


表 G (续)

茚基型环: Z =

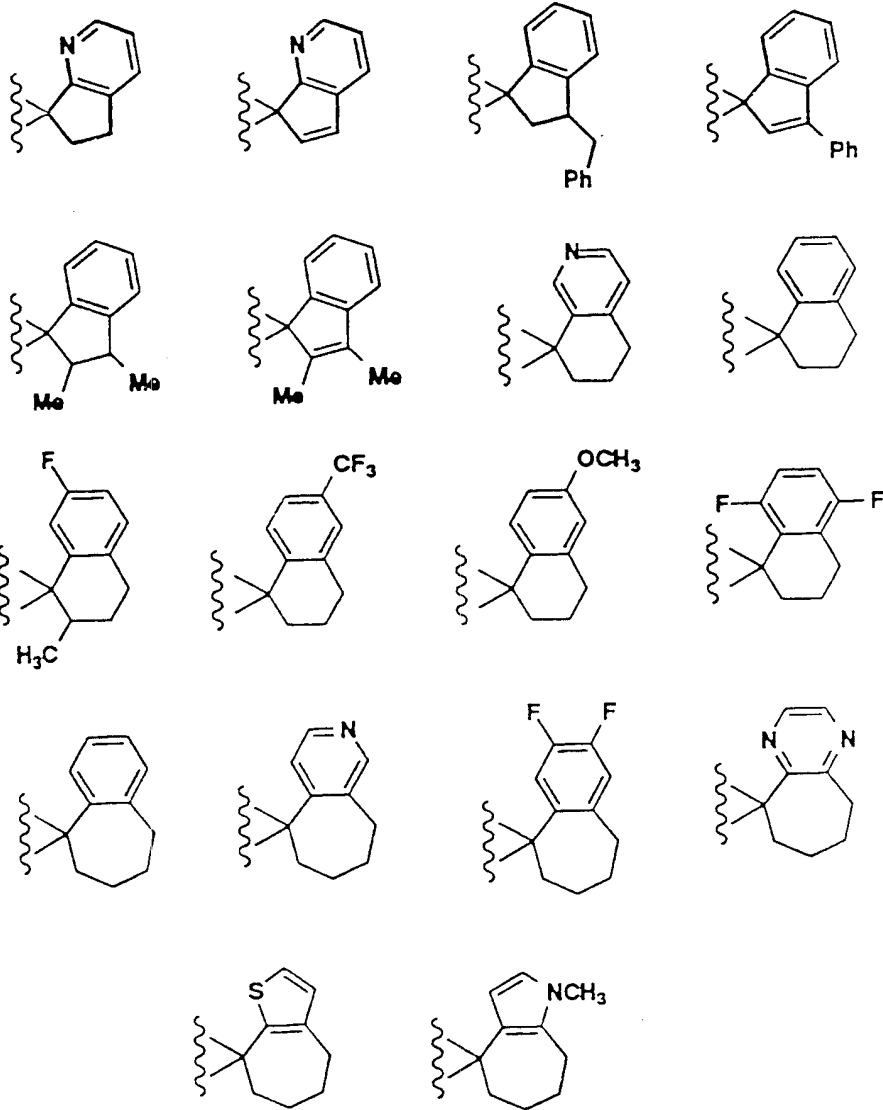
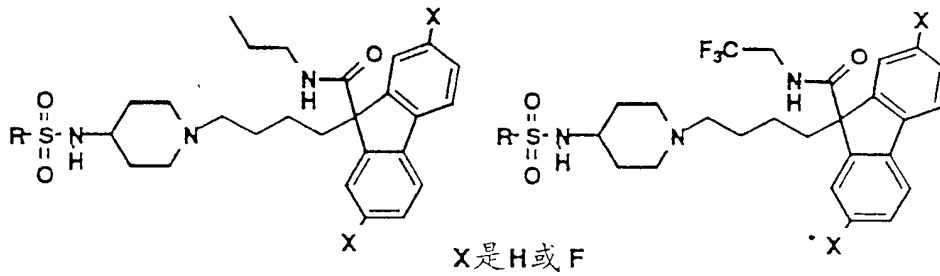
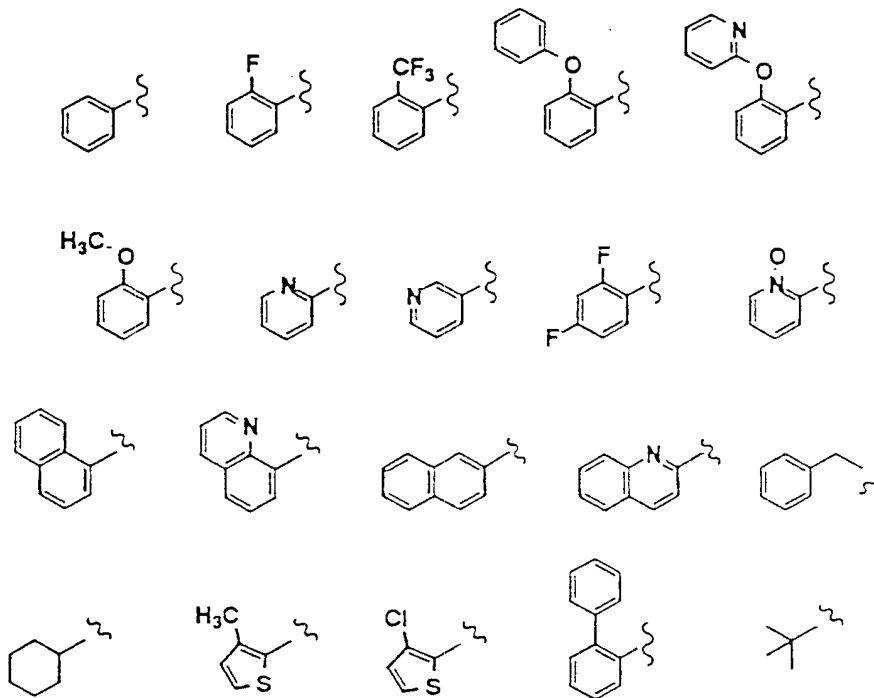


表 H



R 的实例



在以上各表中列出了其中包括4-取代哌啶异构体的本发明式I和II化合物,应该清楚,这些式I和II化合物可以用其中包含3-取代哌啶异构体的本发明式Ii和Iii化合物代替。

实施例 29

5 顺-9-[4-[4-(2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)-1-哌啶基]丁基]-N-丙基-9H-芴-9-甲酰胺, N-氧化物

在0℃和氩气下将3-氯过苯甲酸(约50%, 341mg, 0.99 mmol)在CH₂Cl₂(1ml)中的浆体逐滴加到实施例1化合物(524mg, 0.99 mmol)在CH₂Cl₂(1ml)中的溶液里。将反应混合物在0℃下搅拌20
10 分钟,用CH₂Cl₂(15ml)稀释,用饱和NaHCO₃(5ml)和盐水(5ml)洗,然后用MgSO₄干燥。蒸发后得到612mg白色泡沫状物,将其用快速层析法在硅胶(75g)上纯化,用4%-5%-7%-10%的阶式梯度的甲醇/CH₂Cl₂洗脱,得到标题化合物(308mg, 58%),为白色泡沫状物。

15 MS (ES): 538 [M+H]

元素分析理论值 for C₃₄H₃₉N₃O₃ · 1.5 H₂O:

C, 72.29; H, 7.50; N, 7.44

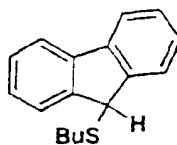
实验值: C, 72.32; H, 7.28; N, 7.41.

20 实施例 30

2-[1-[4-[9-(丁基磺酰基)-9H-芴-9-基]丁基]-4-哌啶基]-2,3-二氢-1H-异吲哚-1-酮

A.

25



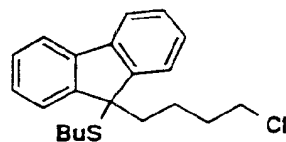
将9-羟基-(9H)-芴(1.58g, 10.0mmol)和丁硫醇(0.72g, 8.00 mmol)在10ml二氯甲烷中的溶液于-20℃下用三氟化硼乙醚合物(1.28g, 9.00 mmol)处理。将反应混合物在-20℃下搅拌1小时,温热至室温。搅拌18小时后,将烧瓶中的内容物在硅胶(100g)上用柱层析法纯化,依次用己烷和1:9的二氯甲烷/己烷洗脱,得到1.54g
30

(75%) 无色油状的标题化合物。

薄层色谱: 硅胶 (1: 9 二氯甲烷/己烷) $R_f = 0.5$ 。

B.

5

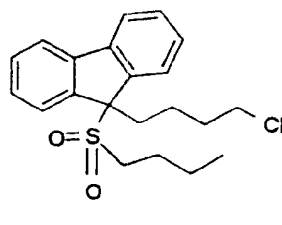


将部分 A 化合物 (1.0g, 3.93 mmol) 在 10ml THF 中的溶液于 -78 °C 下依次用在己烷中的正丁基锂 (1.75ml, 4.40 mmol) 和 1-氯-4-溴丁烷 (0.81g, 4.70 mmol) 处理。将反应混合物搅拌 0.5 小时, 温热至室温保持 18 小时。将烧瓶内容物用 30ml NH_4Cl 水溶液和 30ml 乙酸乙酯稀释。有机级分用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物用柱层析法在硅胶 (50g) 上纯化, 依次用 2: 98 丙酮/二氯甲烷 (500ml) 和 15: 85 二氯甲烷/己烷洗脱, 得到 1.00 (73%) 无色油状的标题化合物。

15 薄层色谱: 硅胶 (2: 8 二氯甲烷/己烷) $R_f=0.4$, 质谱 (ES, + 离子) m/e 255 ($\text{M}-\text{SC}_4\text{H}_9$)。

C.

20



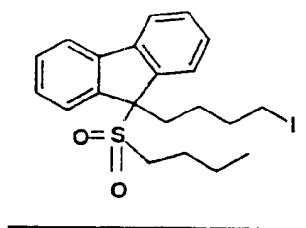
在 0 °C 下向部分 B 化合物 (0.30g, 0.86mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 中的溶液里一次加热 3-氯过苯甲酸 (m-CPBA) (0.37g, 80%重量, 约 0.172 mmol)。将混合物搅拌 1 小时, 然后用 0.1M K_2CO_3 (20ml) 和乙醚 (30ml) 稀释。将有机级分干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。残余物用柱层析法在硅胶 (50g) 上纯化, 用 15: 85 的乙酸乙酯/己烷, 得到 0.24g (75%) 标题化合物, 为无色油状物。

薄层色谱: 硅胶 (2: 8 二氯甲烷/己烷) $R_f=0.07$ 。

30

D.

5



在室温下向部分 C 化合物 (0.24g , 0.64 mmol) 在 2 - 丁酮 (10ml) 中的溶液一次加入 NaI (1.00g , 6.66mmol)。将混合物回流 10 30 小时, 然后用水 (20ml) 和乙醚 (30ml) 稀释。将有机级分干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。残余物用柱层析法在硅胶 (50g) 上用 15 : 85 乙酸乙酯/己烷纯化, 得到 0.24g (81 %) 无色油状标题化合物。

E. 2 - [1 - [4 - [9 - (丁磺酰) - 9H - 芴 - 9 - 基] 丁基] - 4 - 哌啶基] - 2 , 3 - 二氢 - 1H - 异吲哚 - 1 - 酮

15 在室温和搅动下向 0.70g (1.49 mmol) 部分 D 化合物在 6ml DMF 中的溶液加入 0.38g (1.80 mmol) 实施例 1 部分 G 化合物。将反应混合物温热至 55 °C , 搅拌 24 小时。用 NaHCO₃ 溶液 (50ml) 和乙酸乙酯 (50ml) 稀释该混合物。分离开两层, 将有机层干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩。残余物用快速柱层析法在硅胶 (100g) 上纯化, 用 5 : 95 的甲 20 醇/二氯甲烷 (700ml) 和 5 : 95 : 0.5 的甲醇/二氯甲烷/NH₃ (1L) 依次洗脱。将纯级分合并, 浓缩, 得到 0.70g (85 %) 标题化合物, 为粘稠油状物, 放置时固化。

mp: 130-132°C.

25 薄层色谱: 硅胶 (5:95:1 甲醇/二氯甲烷/NH₃ R_F= 0.35.

元素分析理论值 C₃₄H₄₀N₂SO₃ + 0.5 H₂O:

C, 72.79; H, 7.30; N, 4.96; S, 5.68

实验值: C, 72.25; H, 7.15; N, 5.00; S, 5.69.

30

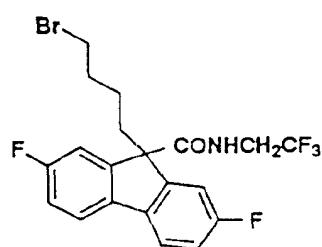
实施例 31

9 - [4 - [[4 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羧基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - 2 , 7 - 二氟 - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) -

9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

A.

5



将实施例部分 B 化合物 (8.00g , 32.5 mmol) 在 100ml THF 中的
 10 溶液在室温下小心地抽气, 然后用氩气吹洗四次。将溶液在搅拌下冷却
 到 - 25 °C, 在 15 分钟内加入正丁基锂溶液 (26.5ml , 2.5M 己烷溶液,
 66.3 mmol)。将形成的浆体搅拌 1 小时, 冷却到 - 78 °C。一次加入纯
 的二溴丁烷 (6.0ml , 50.0mmol) , 于 6 小时内将反应混合物温热到室
 15 温。再过 14 小时后, 将反应混合物倒入 1M 的盐酸 (70ml) 中, 用乙
 酸乙酯萃取两次。将合并的有机萃取液干燥 (Na₂SO₄) , 蒸发。将半
 固体的残余物与己烷一起研磨, 过滤, 得到 11.32g 灰白色固体。

在室温和氩气下向以上固体 (11.0g) 在 25ml 二氯甲烷中的浆体
 依次加入草酰氯 (25ml , 2.0M 二氯甲烷溶液, 50mmol) 和 0.5ml (6.0
 mmol) DMF。1 小时后, 将反应混合物在 25 °C 以下的温度蒸发, 残
 20 余物重新溶在 30ml THF 中。在 - 10 °C 和氩气下将此溶液在 20 分钟
 内加到 2, 2, 2 - 三氟乙胺 (6.10g , 61.5 mmol) 在 25ml THF 中的溶
 液里。2 小时后, 用 10 % 的柠檬酸溶液使反应停止, 用乙酸乙酯萃取 2
 次。将有机萃取液干燥 (Na₂SO₄) , 蒸发。用快速色谱法 (12 × 20cm
 25 柱, 7 : 3 二氯甲烷/己烷作为洗脱剂) 在硅胶上纯化, 得到白色固体
 的标题化合物 9.03g, 自实施例 3 部分 B 化合物计算产率为 60 % , 熔
 点 147 - 148 °C。

B. 9 - [4 - [[4 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基]
 - 1 - 哌啶基] 丁基] - 2, 7 - 二氟 - N - (2, 2, 2 -
 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

30 在室温和氩气下向搅动着的部分 A 化合物 (5.48g , 11.9 mmol) 在
 20ml DMF 中的溶液加入实施例 10 部分 B 化合物 (2.85g , 14.2
 mmol)。将反应混合物加热至 50 °C。14 小时后, 用 10 % NaHSO₃

溶液使反应停止，用乙酸乙酯萃取。将有机萃取液干燥（ MgSO_4 ）蒸干，自甲苯中再蒸发两次。用快速层析法在硅胶上纯化（ $2.5 \times 15\text{cm}$ 柱，乙酸乙酯洗脱剂），得到白色固体标题化合物 6.23g（90%），熔点 $152 - 154^\circ\text{C}$ 。

5

实施例 32

9 - [4 - [4 - [(2 - 苯氧苯甲酰) 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺，一氯化物

按照实施例 12 部分 B 中的步骤，将 2 - 苯氧苯甲酸（2.0g，9.34 mmol）转移到酰基氯中然后与实施例 36 部分 D 化合物（4.84g，9.34 mmol）反应，得到白色固体（5.0g）。将此产物溶于甲醇（5ml）中，然后加入 0.77M 的 HCl 在乙醚（15ml）中的溶液。将溶液蒸干，在 55°C 的真空烘箱中加热过夜，得到白色固体的标题化合物（5.1g，82%）。熔点 $123 - 127^\circ\text{C}$ 。

15

MS (ES, + 离子): 656 (M+H).

元素分析理论值 $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.7 \text{H}_2\text{O}$:

C, 66.07; H, 5.90; N, 6.08; F, 8.25

实验值: C, 66.05; H, 5.97; N, 5.96; F, 8.21.

20

实施例 33

9 - [4 - [[4 - (苯甲酰氨基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - 2, 7 - 二氟 - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

将实施例 31 化合物（2.07g，3.56 mmol）在 10ml 4N HCl/二噁烷中的溶液于氯化钙干燥管保护下搅拌 3 小时。将溶液在 30°C 下蒸发，所形成的固体重新溶在 20ml THF 中。将此溶液在氩气和搅拌下冷却到 -10°C ，在 10 分钟内依次加入三乙胺（1.24ml，8.9 mmol）和苯甲酰氯（0.46 mmol，4.0 mmol）。1 小时后，用饱和的碳酸氢钠溶液使反应停止，用乙酸乙酯萃取二次。将有机萃取液干燥（ Na_2SO_4 ），蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化（ $5 \times 20\text{cm}$ 柱，1: 19 甲醇/乙酸乙酯作为洗脱剂），在自乙酸乙酯/己烷中重结晶之后，得到白色固体标题化合物 1.83g（87% 产率），熔点 $177 - 179^\circ\text{C}$ 。

30

元素分析理论值 $C_{32}H_{32}F_5N_3O_2 \cdot 0.25 H_2O$:

C, 65.13; H, 5.55; F, 16.10; N, 7.12

实验值: C, 65.10; H, 5.49; F, 15.85; N, 7.12.

5 MS (电喷雾, + 离子) m/e 586 (M+H).

实施例 34

9 - [4 - [[4 - (1, 3 - 二氢 - 1, 3 - 二氧代 - 2H - 异吡啶
- 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - 2, 7 - 二氟 - N - (2, 2, 2
- 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

10 在氯化钙干燥管保护下将实施例 31 化合物 (2.02g, 3.47 mmol)
在 10ml 4N HCl/二噁烷中的溶液搅拌 3 小时。将溶液在 30 °C 下蒸发,
分配在饱和碳酸氢钠溶液与二氯甲烷之中。分离出有机层, 干燥
(Na_2SO_4), 蒸发, 得到白色固体。在氩气氛下向此残余物中加入 550mg
(3.71 mmol) 邻苯二甲酸酐。将固体在 150 °C 下一起熔化 6 小时。冷
15 却后, 所形成的固体自乙酸乙酯/己烷中重结晶, 得到白色固体标题化
合物 1.71g (产率 80 %), 熔点 186 - 188 °C。

元素分析理论值 $C_{38}H_{36}F_5N_3O_3 \cdot 0.13 H_2O$:

C, 64.56; H, 4.94; N 6.87

实验值: C, 64.56; H, 5.03; N 6.81.

20 MS (电喷雾, + 离子) m/e 612.2 (M+H).

实施例 35

2, 7 - 二氟 - 9 - [4 - [[4 - [(2 - 苯氧基苯甲酰) 氨基] -
1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9
25 - 甲酰胺

在氩气下向 565mg (2.64mmol) 2 - 苯氧基苯甲酸 (Aldrich) 在
10ml 二氯甲烷中的溶液里加入 2ml 草酰氯 (2.0M 二氯甲烷溶液, 4.0
mmol), 随后加入 0.1ml DMF。1 小时后, 将反应混合物蒸发, 残余
物 2 - 苯氧基苯甲酰氯重新溶在 10ml THF 中。

30 用氯化钙干燥管保护, 将实施例 31 化合物 (1.00g, 1.76 mmol)
在 10ml 4N HCl/二噁烷中的溶液搅拌 3 小时。将该溶液在 30 °C 下蒸发,
所形成的固体重新溶在 10ml THF 中。在氩气和搅拌下于 10 分钟内向冷

却到 - 10 °C 的这一溶液里依次加入三乙胺 (0.95ml , 6.5mmol) 和上面制备的 2 - 苯氧基苯甲酰氯溶液。 1 小时后, 用饱和碳酸氢钠溶液使反应停止, 用乙酸乙酯萃取二次。将有机萃取液干燥 (Na₂SO₄), 蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化 (5 × 20cm 柱, 1 : 19 甲醇/乙酸乙酯为洗脱剂), 自乙酸乙酯/己烷中重结晶后, 得到白色固体的标题化合物 1.01g (产率 85 %), 熔点 168 - 169 °C。

元素分析理论值 C₃₈H₃₆F₅N₃O₃:

C, 67.35; H, 5.35; F, 14.02; N 6.20

实验值: C, 67.20; H, 5.35; F, 14.33; N 6.08.

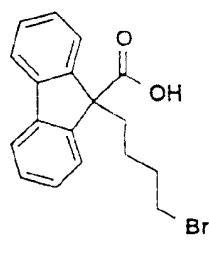
MS (电喷雾, - 离子) m/e 676.3 (M-H).

实施例 36

9 - [4 - [4 - (苯甲酰氨基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

15

A.

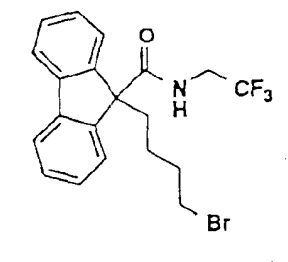


20

在 0 °C 下向 9 - 芴羧酸 (50g , 240 mmol) 的 THF (1200ml) 溶液中逐滴加入正丁基锂的 THF 溶液 (2.5M , 211ml , 530 mmol)。将黄色的反应混合物在 0 °C 下搅拌 1 小时, 然后在 30 分钟内逐滴加入 1 , 4 - 二溴丁烷 (31.3ml , 260 mmol)。将反应混合物在 0 °C 下搅拌 30 分钟, 然后温热至室温 30 小时。用水 (3 × 750ml) 萃取反应混合物。将合并的水层用乙醚 (800ml) 萃取。用盐酸溶液 (1N , 500ml) 使水层呈酸性, 然后用二氯甲烷 (3 × 750ml) 萃取。合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 蒸发后得到白色固体状标题化合物 (71g , 85%)。

30

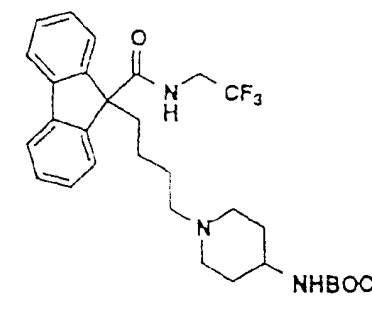
B.



5

在氩气和 0 °C 下向部分 A 的酸 (60g , 173 mmol) 和 DMF
 10 (100μl) 在 CH₂Cl₂ (600ml) 中的溶液里逐滴加入草酰氯 (104ml ,
 2.0M CH₂Cl₂ 溶液, 208mmol) 。 将反应混合物在 0 °C 下搅拌 10 分钟,
 然后温热到室温, 搅拌 1.5 小时。 将反应混合物真空浓缩, 得到黄色油
 状的粗制酰基氯。 在 0 °C 和氩气下向 2, 2, 2 - 三氟乙胺盐酸盐
 (25.9g , 191 mmol) 的 CH₂Cl₂ 溶液 (500ml) 中加入三乙胺 (73ml ,
 15 521mmol) , 随后逐滴加入粗制的酰基氯在 CH₂Cl₂ (15ml) 中的溶液。
 在 0 °C 下搅拌反应物 1 小时, 用 500ml CH₂Cl₂ 稀释, 用水 (2 × 300ml) 、
 1N HCl (2 × 300ml) 、 饱和 NaHCO₃ (2 × 300ml) 和盐水 (2 ×
 300ml) 洗, 随后用 MgSO₄ 干燥。 蒸发后得到 80g 油状物, 用快速层析
 20 法在硅胶 (2.5kg) 上纯化。 将粗制的产物加入 CH₂Cl₂ 和己烷的混合物
 中, 用 10 % 乙酸乙酯/己烷 (4L) - 15 % 乙酸乙酯/己烷 (2L) - 20
 % 乙酸乙酯/己烷 (4L) 的阶式梯度洗脱。 将纯级分合并, 蒸发, 得到
 白色固体的标题化合物 52.5 g (产率 71 %) , 熔点 88 - 92 °C 。

C.



25

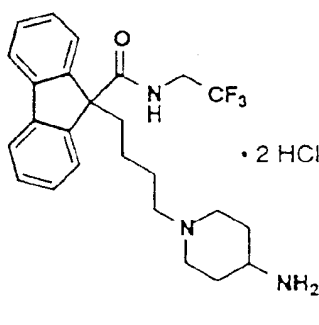
30

将部分 B 化合物 (29.5g , 69.2 mmol) 、 实施例 10 部分 B 化合物
 (14.5g , 72.7 mmol) 和无水碳酸钾 (11.5g , 83.0 mmol) 在 DMF

(100ml) 中的混合物于 50 °C 下搅拌 48 小时, 浓缩至干, 溶于 CH₂Cl₂ (500ml) 中。该溶液用饱和 NaHCO₃ (3 × 80ml) 和盐水 (2 × 80ml) 洗, 然后用 MgSO₄ 干燥。蒸发后得到黄色油状物, 将其用快速层析法在硅胶 (600g) 上纯化, 加到 CH₂Cl₂ 中, 用 2 % 甲醇/CH₂Cl₂ (3L) 至 3 % 甲醇/ CH₂Cl₂ (4L) 的阶式梯度洗脱。将纯级分合并, 蒸发, 得到白色泡沫胶状的标题化合物 (30g , 86%)。

D.

10



15 向部分 C 化合物 (30.5g , 60.4 mmol) 的二噁烷 (120ml) 溶液中加入 4N HCl/二噁烷溶液 (121ml , 483 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 4 小时, 然后真空浓缩, 得到白色泡沫状固体标题化合物 (30g) , 其中含有残留数量的二噁烷。

20 E. 9 - [4 - [(4 - 苯甲酰氨基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氯化物

25 在 0 °C 下向部分 D 化合物 (1.6g , 3.08 mmol) 和三乙胺 (1.5ml , 10.8 mmol) 在二氯甲烷 (10ml) 中的溶液里逐滴加入苯甲酰氯 (0.4ml , 3.40 mmol)。在 0 °C 下搅拌反应混合物 30 分钟。加入二氯甲烷 (200ml) , 溶液用水 (2 × 50ml) 、盐水 (2 × 50ml) 洗, 用 MgSO₄ 干燥。用快速层析法在硅胶 (100g) 上进行纯化, 用 2.5% 甲醇/二氯甲烷承载和洗脱。将纯级分合并, 蒸发, 得到白色固体。将产物溶于 5ml 甲醇中, 加入 HCl 的乙醚溶液 (0.77N , 5.19ml)。反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后蒸干。在真空烘箱 (65 °C , 72 小时) 中干燥后, 30 得到白色固体状标题化合物 (1.3g , 72%)。

m.p. 132-137°C.

MS (Cl, 离子): 550 (M+H).

元素分析理论值 $C_{32}H_{35}ClF_3N_3O_2 \cdot 0.2 H_2O$:

C, 65.18; H, 6.05; N, 7.13; Cl, 6.01;

F, 9.66

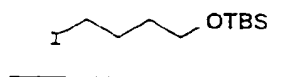
实验值: C, 65.45; H, 6.06; N, 6.88; Cl, 5.16;

F, 9.30.

实施例 37

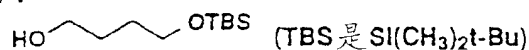
2, 3 - 二氯 - 2 - [1 - [4 - [9 - (1 - 氧戊基) - 9H - 芴 - 9 - 基] 丁基] - 4 - 哌啶基] - 1H - 异吲哚 - 1 - 酮, 一氢氯化物

A.



15

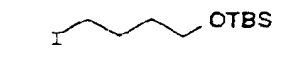
A(1).



在氩气和 0 °C 下向 49ml (0.55 mol) 的 1, 4 - 丁二醇在 25ml DMF 中的溶液里依次加入 10.5g (0.15mol) 咪唑和 20.7g (0.14mol) 叔丁基二甲基氯硅烷。将反应混合物慢慢温热至室温, 搅拌 18 小时, 然后用乙醚稀释反应, 用 NH₄Cl、水、Na₂CO₃ 和盐水洗干燥 (MgSO₄)。所形成的标题化合物为无色液体 50g, 其中含约 15 % 二甲硅烷基化的化合物。

25

A(2).



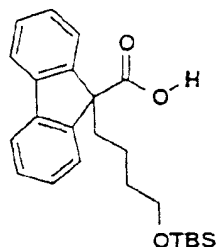
在氩气和 0 °C 下将 8.5g (42mmol) 部分 A(1) 化合物在 50ml THF 中的溶液里加入 73.g (108mmol) 咪唑和 16.7g (64 mmol) 三苯膦。将此混合物搅拌 45 分钟 (溶液变均匀), 然后在 20 分钟内逐滴加入在 50 ml THF 中的碘 16.2g (64 mmol)。将反应混合物搅拌 1 小时, 用己烷稀释, 用 1M 亚硫酸氢钠、Na₂CO₃、盐水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥。所形

成的残余物与乙醚一起研磨三次, 过滤除去氧化三苯膦, 蒸发后得到 10g (61%) 浅黄色油状标题化合物。

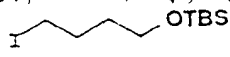
薄层色谱: 硅胶 (4: 1 己烷/乙酸乙酯) $R_f=0.60$

5

B.



10

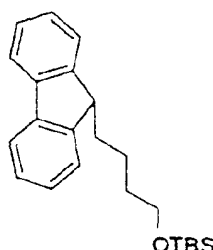
在 0 °C 和氩气下, 向 5g (23.78 mmol) 9 - 芴羧酸 (Aldrich) 在 20ml THF 中的溶液里逐滴加入 20.6ml (52.32mmol) 正丁基锂 (2.5M 己烷溶液)。将次橙红色阴离子溶液搅拌 0.5 小时, 随后逐滴加入 7.5g (23.78 mmol) 按部分 A 所述制备的 。将反应混合物逐

15 渐地温热到室温, 搅拌 36 小时, 随后用 1: 1 的乙酸乙酯/水混合物 (250ml) 稀释。有机相用 NaHCO_3 和盐水洗, 用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发。在 250g 硅胶上进行快速层析, 用 9: 1 的二氯甲烷/异丙醇洗脱, 得到 4.9g (52%) 黄色油状标题化合物

薄层色谱: 硅胶 (9: 1 二氯甲烷/异丙醇) $R_f=0.50$

20

C.

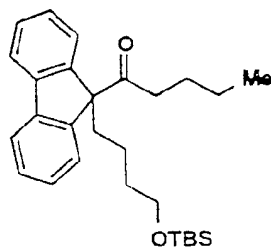


25

向 550mg (1.38 mmol) 部分 B 化合物中加入 5ml 二甲基亚砜 (DMSO)。将反应混合物在室温和氩气下搅拌 18 小时, 随后用乙醚稀释, 用水洗 3 次, 在 100g 硅胶上快速层析, 用 95: 5 的己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到浅黄色油状的标题化合物 340mg (70%)。

薄层色谱: 硅胶 (95.5 己烷/乙酸乙酯) $R_f=0.31$

D.



5

在 0 °C 和氩气下向部分 C 化合物在 3ml THF 中的溶液里逐滴加入 462ml (1.16 mmol) 正丁基锂 (2.5M 己烷) 溶液 340mg (0.96 mmol)。将所形成的阴离子溶液搅拌 0.5 小时, 随后逐滴加入新蒸馏的戊酰氯 (Aldrich) 140ml (1.16mmol)。将反应混合物搅拌 2 小时, 随后用乙醚稀释, 用 NaHCO₃ 使反应停止。有机相用水和盐水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发。在 100g 硅胶上进行快速层析, 用 95 : 5 的己烷/二氯甲烷洗脱, 得到 290mg (69%) 浅黄色油状标题化合物。

15

TLC: (薄层色谱): 硅胶 (95 : 5 己烷/乙酸乙酯):

R_f = 0.36.

MS (CI-NH₃, + 离子) m/e 397 (M+H).

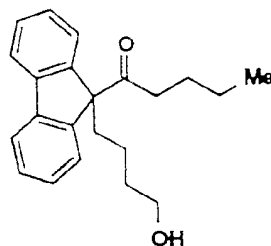
元素分析理论值 C₂₄H₃₂O₃Si + 0.15 mol H₂O:

C, 72.20; H, 8.15

20

实验值: C, 72.20; H, 7.88.

E.



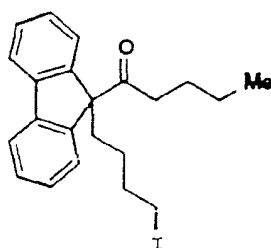
25

向 200mg (0.46 mmol) 部分 D 化合物中加入 1ml 5 : 95 的 HF 水溶液/乙腈。将反应混合物在室温和氩气下搅拌 3 小时, 随后用乙醚稀释, 用 NaHCO₃、水 (3 ×)、盐水洗, 用 MgSO₄ 干燥, 蒸发。在 50g 硅胶上进行快速层析, 用 7 : 3 的己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到 120g (81%) 浅黄色油状标题化合物。

TLC: 硅胶 (8:2 己烷 / 乙酸乙酯)
 $R_f = 0.15$.

F.

5



10 在 0 °C 和氩气下向 120mg (0.37 mmol) 部分 E 化合物在 1.5ml THF 中的溶液里依次加入 55mg (0.81 mmol) 咪唑和 126mg (0.48 mmol) 三苯膦。将混合物搅拌 0.5 小时, 随后逐滴加入在 1ml THF 中的 122mg (0.48 mmol) 碘。反应混合物在 0 °C 下搅拌 1 小时, 室温下 1 小时, 然后用己烷稀释, 依次用新鲜的亚硫酸氢钠溶液、NaHCO₃、水和盐水洗, 用
 15 MgSO₄ 干燥, 蒸发。在 25g 硅胶上进行快速层析, 用 9:1 的己烷/乙酸乙酯洗脱, 得到 130mg (81%) 无色油状的标题化合物

TLC: 硅胶 (9:1 己烷 / 乙酸乙酯)
 $R_f = 0.40$.

20 G. 2, 3 - 二氢 - 2 - [1 - [4 - [9 - (1 - 氧代戊基) - 9H - 芴 - 9 - 基] 丁基] - 4 - 哌啶基] - 1H - 异吲哚 - 1 - 酮, 一氢氯化物

在室温和氩气下向 130mg (0.30 mmol) 部分 F 化合物在 1.5ml DMF 中的溶液里加入 20mg (0.15 mmol) K₂CO₃ 和 84mg (0.39mmol) 实施例 1
 25 部分 G 化合物。将反应混合物搅拌 18 小时, 然后倒入水中。收集沉淀, 将其溶在乙醚中, 用 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发后得到浅黄色固体。将该固体溶在乙醚中, 用 305ml (0.30 mmol) 1M HCl/乙醚处理。倒掉乙醚, 收集固体, 干燥 18 小时 (真空下 50 °C), 得到 115mg (74%) 浅黄色固体的标题化合物。

30

mp 96-100°C.

TLC: 硅胶 (95:5 二氯甲烷 / 异丙醇 +
1% NH₄OH) R_f = 0.46.

MS (ES; NH₄OH, + 离子) m/e 521 (M+H).

5

元素分析理论值 C₃₅H₄₀N₂O₂ HCl + 0.5 mol H₂O:

C, 74.25; H, 7.48; N, 4.95 .

实验值: C, 74.24; H, 7.45; N, 4.98.

实施例 38

10 2, 3 - 二氢 - 2 - [1 - (1 - 氧代 - 3, 3 - 二苯基丙基) - 4 -
哌啶基] - 1H - 异吲哚 - 1 - 酮

在室温下向 3, 3 - 二苯基丙酸 (500mg, 2.21mmol) 和 DMF (1
滴) 在二氯甲烷 (5ml) 中的溶液里逐滴加入草酰氯/二氯甲烷溶液
(2.0M, 1.66ml, 3.32mmol)。加完后放出的气体起泡持续 10 分钟。

15 将反应混合物在室温下搅拌 60 分钟, 然后真空浓缩, 得到粗制的油状
物。在 0 °C 和氩气下向粗制的酰基氯和三乙胺 (1.4ml, 10.0 mmol) 在
二氯甲烷 (10ml) 中的溶液里逐滴加入实施例 1 部分 G 化合物 (434mg,
2.00 mmol) 在二氯甲烷 (2ml) 中的溶液。将反应混合物在 0 °C 下搅
拌 10 分钟。加入 100ml 二氯甲烷将反应混合物稀释, 所形成的溶液依
20 次用水 (40ml)、饱和碳酸氢钠溶液 (40ml) 和盐水 (40ml) 洗,
用 MgSO₄ 干燥。蒸发后得到粗制的胶状物。在硅胶 (100g) 上用快速
层析法进行纯化, 用 2.5% 甲醇/二氯甲烷承载和洗脱。将纯级分合并,
蒸发, 得到灰白色固体的标题化合物 (610mg, 72%)。

25 m.p. 166-169°C.

MS (快原子轰击+离子) 425 (M+H)

元素分析理论值 C₂₈H₂₈N₂O₂ · 1.1 H₂O:

C, 75.68; H, 6.85; N, 6.30

实验值: C, 75.50; H, 6.45; N, 6.24.

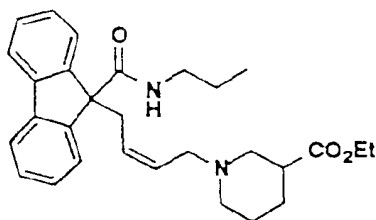
30

实施例 39

[1 - [4 - [9 - [(丙氨基) 羧基] - 9H - 芴 - 9 - 基] 丁基]
- 3 - 哌啶基] 氨基甲酸, 苯基甲基酯, 一氯化物

5

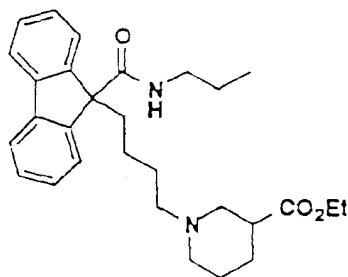
A.



将实施例 5 部分 A 化合物 (2.34g , 6.90 mmol) 和 3 - 哌啶甲酸乙酯 (1.3ml , 8.28 mmol) 在 DMF (3.5ml) 中的混合物在氩气下于 60 °C 加入 22 小时, 然后冷却到室温。减压除去溶剂。将形成的橙色残余物溶在 CH₂Cl₂ (50ml) 中, 用饱和 NaHCO₃(2 × 15ml) 和盐水 (20ml) 洗, 然后用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发后得到 3.6g 橙色胶状物, 将它溶在最小量的 CH₂Cl₂ 中, 用快速层析法在硅胶 (175g) 上纯化, 用 2 % 甲醇/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 2.65g 沾染了约 20mol % DMF 的产物。将产物溶在乙酸乙酯 (60ml) 中, 用水 (3 × 20ml) 和盐水 (20ml) 洗, 然后用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发后得到标题化合物 (2.38g , 75%), 为琥珀色油状物。

20

B.



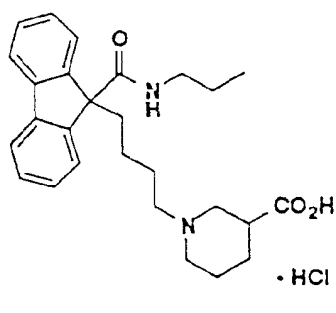
25

将钯/碳 (10 % , 273mg , 0.258 mmol) 加到部分 A 化合物 (2.37g , 5.15 mmol) 在乙酸乙酯 (10ml) 和乙醇 (15ml) 的混合物中。将该混合物在室温下氢化 (用气瓶) 1.5 小时, 经硅藻土过滤, 用乙酸乙酯洗 (3 × 20ml) 。将滤液真空浓缩, 得到浅黄色油状的标题化合物 (2.42g , 100%) 。

30

C.

5



在氩气下将 KOH 水溶液 (5.6ml , 1N, 5.6mmol) 加到部分 B 化
 10 合物 (2.17g , 4.70 mmol) 的 THF (10ml) 溶液中。将双相混合物在
 室温下搅拌 4 小时, 然后在 50 °C 加热 48 小时。将反应混合物冷却至室
 温, 用 1N HCl 酸化至 pH1.5。用水 (30ml) 稀释混浊的反应混合物,
 用 CHCl₃ (3 × 100ml) 萃取, 然后用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发后得到标题
 化合物 (2.2g , 100%粗品), 为白色泡沫状固体。

15 D. [1 - [4 - [9 - [(丙氨基) 羰基] - 9H - 芴 - 9 - 基]
 丁基] - 3 - 哌啶基] 氨基甲酸, 苯基甲酸酯, 一氢氯化物

在氩气下向部分 C 化合物 (336mg , 0.714 mmol) 和三乙胺
 (238μl , 1.71 mmol) 在二噁烷中的混浊悬浮液中加入二苯基磷酰叠
 氮化物 (184μl , 0.857 mmol)。将混合物在 80 °C 下加热 2 小时 (在
 20 开始加热不久观察到 N₂ 气放出)。加入苯甲醇 (367μl , 3.57 mmol),
 将反应混合物在 80 °C 下加热过夜。将混合物冷却至室温, 减压蒸走溶
 剂。所形成的残余物分配在 CH₂Cl₂ (20ml) 和饱和 NaHCO₃ (5ml)
 之中。用盐水 (5ml) 洗有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥。蒸发后得到 760mg
 25 浅黄色油状物, 将它在硅胶 (50g) 上用快速层析法纯化, 用 3 % 甲醇
 /CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 215mg 无色油状物。

将游离胺溶在 Et₂O (3ml) 中, 用 0.77N 的 HCl/Et₂O (3ml) 处
 理。滤出白色沉淀, 用乙醚洗 (2 × 3ml), 然后在高真空下于 50 °C
 干燥过夜, 得到标题化合物 (173mg , 42%), 为白色泡沫状固体。

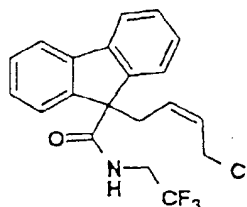
30 MS (ES) 540 [M+H]
 元素分析理论值 C₃₄H₄₂ClN₃O₃ · 0.3 H₂O:
 C, 70.22; H, 7.38; N, 7.23.
 实验值: C, 70.11; H, 7.24; N, 7.09.

实施例 40

9 - [4 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 盐酸盐

5

A.



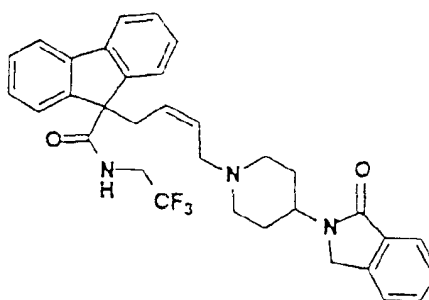
10

在室温和搅拌下向 10.0g (33.5mmol) 实施例 5 部分 A 第一段中制备的化合物在 100ml 的二氯甲烷中的溶液里依次加入 20.0ml (40 mmol) 2M 草酰氯/二氯甲烷和 30ml DMF。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 随后蒸发溶剂, 将半固态的残余物抽气 (约 1mm 压力) 0.5 15 小时。将残余物溶在 300ml 乙醚中, 冷却至 0 °C。混合物用 7.30g (67mmol) 2, 2, 2 - 三氟乙胺处理, 温热至室温。将混合物用 150ml 乙酸乙酯和 100ml 0.5M HCl 稀释。分离出各层, 有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。残余物用快速层析法在硅胶 (250g) 上纯化, 依次用 1: 9 的乙酸乙酯/己烷 (800ml) 和 1: 5 的乙酸乙酯/己烷 (1L) 洗脱。收集 20 纯级分, 浓缩得到 9.25g (73 %) 白色固态状标题化合物。

熔点: 87 - 89 °C。

B.

25



在搅拌下向 6.54g (17.22mmol) 部分 A 化合物在 6ml DMF 中的 30 溶液里加入 4.00g (18.51 mmol) 实施例 1 部分 G 化合物和 2.41g (17.50mmol) K₂CO₃。将反应混合物温热到 40 °C 并搅拌 20 小时。用 200ml 水和 2ml 2M NaOH 溶液将混合物稀释 (pH = 11)。过滤收集

白色固体, 干燥, 得到 10.0g (100 %) 标题化合物。

TLC 硅胶 (5 : 95 : 1

甲醇/二氯甲烷/ NH_3) $R_f=0.35$ 。

5

C. 9 - [4 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吡啶
- 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟
乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

10 将 10.00g (约 17mmol) 的部分 B 化合物在 80ml 乙醇中的悬浮液
用 0.5g 10% Pd/C 处理并置于 H_2 气氛下 (气瓶压力)。将反应混合物搅
拌 25 小时, 随后经硅藻土垫过滤并浓缩。残余物与温水一起研磨, 得
到 9.0g (93 %) 白色固体标题化合物。

mp:143 - 146 °C

15

TLC 硅胶 (5 : 95 : 1

甲醇/二氯甲烷/ NH_3) $R_f=0.35$ 。

20

D. 9 - [4 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吡啶
- 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟
乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 盐酸盐

将部分 B 化合物 9.00g ($\approx 16\text{mmol}$) 在 200ml 乙醚中的悬浮液在氮
气下用 8ml (32mmol) 4M HCl/二噁烷处理并将反应混合物搅拌 1 小
时。将反应混合物过滤, 收集白色固体。将固体在 40 °C 下真空干燥,
得到 9.0g (93 %) 白色固体标题化合物。

25

熔点: 139 - 141 °C。

TLC 硅胶 (5:95:1

甲醇 / 二氯甲烷 / NH_3) $R_f= 0.35$ 。

MS (ES, + 离子) m/z 562 (M+H)。

30

元素分析理论值 $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3\text{Cl}$:

C, 66.27; H, 5.90; N, 7.03; F, 9.53

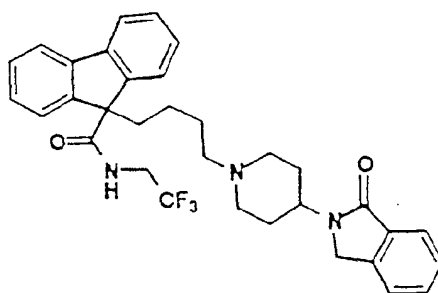
实验值: C, 66.53; H, 5.82; N, 6.78, F, 8.99.

实施例 41

9 - [4 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 盐酸盐

5

A.



10

在室温和搅拌下向 4.00g (9.38 mmol) 实施例 36 部分 B 化合物在 6ml DMF 中的溶液加入 2.44g (18.51 mmol) 实施例 2 部分 A 化合物和 15 1.59g (11.30 mmol) K_2CO_3 。将反应混合物温热至 50 °C, 搅拌 18 小时。用 200ml 水和 2ml 1M NaOH 溶液将混合物稀释 (pH = 11)。过滤收集白色固体, 干燥, 得到 4.50g 标题化合物。

B. 9 - [4 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吲哚 - 2 - 基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 盐酸盐

20

将 4.00g (约 9.00mmol) 部分 A 化合物在 200ml 乙醚中的悬浮液用 8ml (32 mmol) 4M HCl/二噁烷处理, 并将反应混合物在氮气氛下搅拌 1 小时。将反应混合物过滤, 收集奶油色的固体。将固体在 40 °C 下真空干燥, 得到 3.8g (73 %) 标题化合物。

25

mp: 139-141°C.

MS (ES, + 离子) m/z 562 (M+H).

元素分析理论值 $C_{33}H_{35}N_3O_2F_3Cl$:

C, 66.27; H, 5.90; N, 7.03

30

实验值: C, 65.87; H, 6.14; N, 6.71.

实施例 42 - 50

按照本文所述的步骤, 制备以下化合物。

实施例 42

9 - [4 - [3 - (苯甲酰氨基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - 丙基 -
5 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

MS (ES) 510 (M+H)

元素分析理论值 $C_{33}H_{39}N_3O_2 \cdot 0.2 H_2O$:

C, 77.22; H, 7.74; N, 8.19

实验值: C, 77.12; H, 7.58; N, 8.16.

10

实施例 43

9 - [4 - [3 - (1, 3 - 二氢 - 1, 3 - 二氧代 - 2H - 异吡啶 - 2
- 基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - 丙基 - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

15

MS (ES) 536 (M+H)

元素分析理论值 $C_{34}H_{37}N_3O_3 \cdot 0.2 H_2O$:

C, 75.72; H, 6.99; N, 7.79

实验值: C, 75.68; H, 6.78; N, 7.68.

20

实施例 44

9 - [4 - [4 - (2, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 1H - 异吡啶 - 2 - 基)
- 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 3, 3, 4, 4, 4 - 七氟丁
基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氯化物。

25

mp: 122-132°C

MS (ES, + 离子) m/z 662 (M+H)

元素分析理论值 $C_{35}H_{35}O_2N_3F_7Cl \cdot 0.8 H_2O$:

C, 59.04; H, 5.17; N, 5.90

实验值: C, 59.04; H, 5.04; N, 5.90.

30

实施例 45

9 - [4 - [[4 - [(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 1 -
哌啶基] 丁基] - 3, 6 - 二氟 - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) -

9H - 苈 - 9 - 甲酰胺

mp: 59-64°C

MS (快原子轰击, $M+H$)⁺ = m/z 582⁺元素分析理论值 $C_{30}H_{36}F_5N_3O_3 \cdot 0.2$ 当量己烷:

5 C, 62.58; H, 6.53; N, 7.02

实验值: C, 62.41; H, 6.55; N, 6.84.

实施例 461 - [4 - [4 - (1, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 2H - 异吲哚 - 2 - 基)
- 1 - 哌啶基] 丁基] - 2 - 甲基 - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) -

10 1H - 苈 - 1 - 甲酰胺

mp: 124-126°C

MS m/z (ES, + 离子) 526.3 (M+H)

元素分析理论值 $C_{30}H_{34}F_3N_3O_2$:

C, 67.55; H, 6.52; N, 7.99; F, 10.84

15 实验值: C, 67.80; H, 6.53; N, 7.89; F, 10.75.

实施例 479 - [4 - [4 - (1, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 2H - 异吲哚 - 2 - 基)
- 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 3, 3, 3 - 五氟丙基) -
9H - 苈 - 9 - 甲酰胺, 一氯化物。

20

mp: 130-144°C

MS (ES, + 离子) m/z 578 (M+H)

元素分析理论值 $C_{34}H_{35}N_3O_2F_5Cl + 1.2 H_2O$:

C, 60.98; H, 5.63; N, 6.27; F, 14.18

实验值: C, 61.34; H, 5.48; N, 6.08; F, 13.69.

25

实施例 481 - [4 - [4 - (1, 3 - 二氢 - 1 - 氧代 - 2H - 异吲哚 - 2 - 基)
- 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 1H - 苈 -
1 - 甲酰胺。

mp: 62-65°C

30 MS m/z (ES, - 离子) 510 (M-H), 556 (M+HCO₂⁻)元素分析理论值 $C_{29}H_{32}F_3N_3O_2 \cdot 0.16 H_2O$:

C, 67.70; H, 6.33; N, 8.17; F, 11.08

实验值: C, 67.70; H, 6.26; N, 7.94; F, 10.62.

实施例 49

9 [4 - [4 - (苯甲酰氨基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - 3, 6 - 二氟 - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺。

MS (快原子轰击, $M+H^+$ m/z 586⁺)

5

元素分析理论值 $C_{32}H_{32}F_5N_3O_2 \cdot H_2O \cdot 0.15 CH_2Cl_2$:

C, 62.65; H, 5.61; N, 6.82

实验值: C, 62.52; H, 5.56; N, 6.67.

实施例 50

10 3, 6 - 二氟 - 9 - [4 - [4 - [(2 - 苯氧基苯甲酰) 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺。

mp: 124-26°C

MS (FAB(快原子轰击), $M+H$) m/z 678⁺

15

元素分析理论值 $C_{38}H_{36}F_5N_3O_3$:

C, 67.35; H, 5.35; N, 6.20

实验值: C, 67.38; H, 5.62; N, 5.92.

实施例 51 至 167

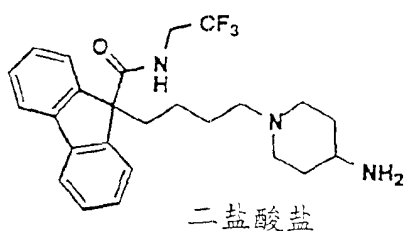
以下化合物按照下述的自动机步骤制备。

自动机步骤

20

制备酰胺的自动机方法

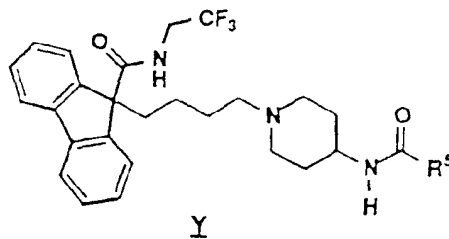
25



X

A. KOH 水溶液 / $CHCl_3$
 B. R^5CO_2H , DIC, HOBT, DMF
 C. 任选用 HPLC 纯化

30



A. 二胺起始物的制备:

将二胺二盐酸盐(化合物 X) (10g, 19.3mmol) 在氯仿(400ml) 中的溶液用 1N KOH 溶液洗(3 × 100ml)。将有机层用水(2 × 100ml) 和盐水(2 × 100ml) 洗, 用 MgSO₄ 干燥。蒸发得到无色油状的游离胺(8.8g, 100%)。

B. 自动机化合物的通用实验方法

下面是根据以上反应式通过羧酸和二胺偶合合成酰胺的通用步骤。这些酸-胺偶合和随后的纯化是用一台 Zymark Benchmate[®] 自动机系统进行的, 使用 IBM 个人计算机运行操作程序和写入 Benchmate 步骤。

在一只 16mm × 100mm 的管中装入 1.6mmol、4 当量的 R³COOH 酸, 用塑料盖/柱支架松松地盖住。Benchmate 系统随后对该管进行以下操作步骤:

1) 加入 1ml (81mg, 0.6 mmol, 1.5 当量) 浓度为 81mg/ml 的 1-羟基苯并三唑水合物在 DMF 中的溶液。

2) 加入 1ml (75mg, 0.6 mmol, 1.5 当量) 浓度为 75mg/ml 的二异丙基碳化二亚胺在 CH₂Cl₂ 中的溶液。

3) 加入 1ml (178mg, 0.4 mmol, 1 当量) 浓度为 178mg/ml 的二胺在 CH₂Cl₂ 中的溶液。

4) 用 3ml CH₂Cl₂ 洗针筒。

5) 在第 3 档速度下涡动混合管中的内容物 15 秒。

12 - 48 小时后反应完全(用 TLC 测定无剩余的起始物胺; 10% 甲醇 + 1% NH₄OH 在 CH₂Cl₂ 中, I₂)。

然后用 Benchmate[®] 自动机媒体驱动的离子交换色谱法将反应混合物内含物纯化。下面是为用 Benchmate[®] 系统纯化偶合产物所研制的标准步骤:

1) 用 10ml 甲醇以 0.25ml/sec 的速度调节一台 Varian 固相萃取柱(1.5g, SCX 阳离子交换)。

2) 将反应内含物以 0.05ml/sec 的速度装在柱上。

3) 用 2 × 10ml 的甲醇以 0.1 ml/sec 的速度洗柱。

4) 用 10ml 0.1M 氨/甲醇以 0.1ml/秒的速度洗柱。

5) 用 4ml 2M 的氨/甲醇以 0.1 ml/sec 的速度洗脱柱子并收集到一个

已称皮重的接收管中。

6) 用 1ml 2M 的氨/甲醇以 0.1ml/sec 的速度洗脱柱子并收集到同一个已称皮重的接收管中。

7) 用 5ml 甲醇冲洗针筒。

5 在每次传送溶液/溶剂后均传送 1.8ml 空气, 并且在将反应内含物装在离子交换柱上之后延缓 10 秒钟推进。

产物溶液在一台 Savant Speed Vac 上浓缩(约 2mm Hg, 5 小时), 最后残留的溶剂在高真空下(0.015 mm Hg, 4 小时)除去, 得到产物 Y, 用 HPLC 和 MS 进行鉴定。

10 MS (ES, +离子) m/z 619 (M+H)

C. 制备型 HPLC 纯化

假如偶合反应是用带有碱性取代基(如吡啶基或氨基)的羧酸进行, 则按上面部分 B 分离出的产物会沾染起始物酸。这些物质用制备型 HPLC 进一步纯化。

15 将自 SCX 柱中洗脱并经 Speed Vac 浓缩的样品重新溶在甲醇中, 各加少量的三氟乙酸(1 滴)。采用以下条件用制备型色谱将产物 Y 纯化:

溶剂 A: 10 % 甲醇, 90 % 水, 0.1 % 三氟乙酸

溶剂 B: 90 % 甲醇, 10 % 水, 0.1 % 三氟乙酸

柱: YMC ODS-A, SH-363-5, 30 × 250mm 内径。S-5 μ m,
20 120A, No. 3025356A。

B 的起始%: 0 %

B 的最终%: 100 %

梯度时间: 30 分钟

流速: 25ml/分

25 波长: 220nm

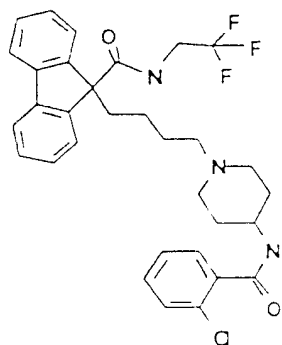
衰减: 9 (1.28 满刻度吸光度单位(AUFS))

将纯级分合并, 浓缩, 得到纯化过的产物 Y, 用 HPLC+MS 鉴定。

应该指出, 在实施例 51 - 167 中, 对于结构式中的氮只有两个单键结合的取代基的情形, 第三个取代基总是氢, 但在结构式中没有明确
30 标出。另外要注意, 在实施例 51 - 167 中, 对于结构式中的氧和硫只有一个单键结合的取代基的情形, 第二个取代基总是氢, 但在结构式中未明确标出。

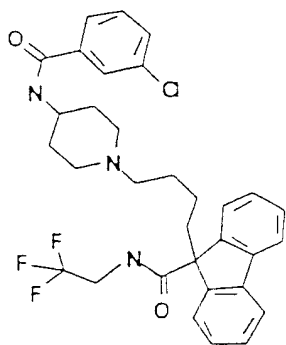
实施例号 分子结构 分析数据

51



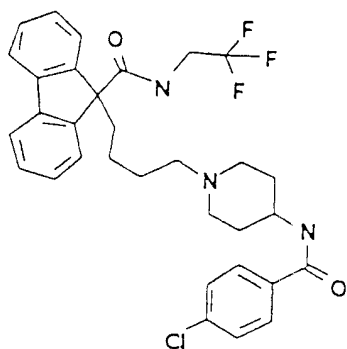
m/z 585
(M+H)

52

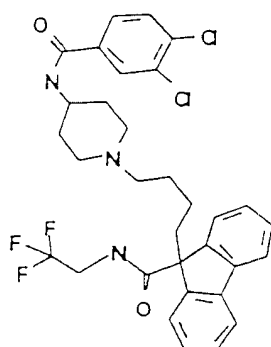


m/z 585
(M+H)

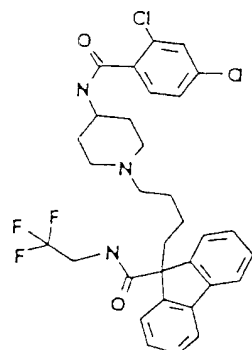
53

 m/z 585
(M+H)

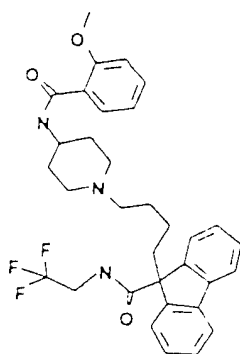
54

 m/z 619
(M+H)

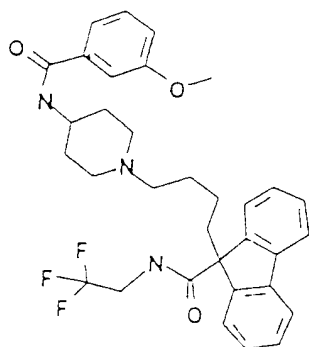
55

 m/z 619
(M+H)

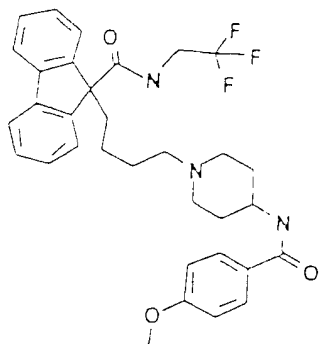
56

 m/z 580
(M+H)

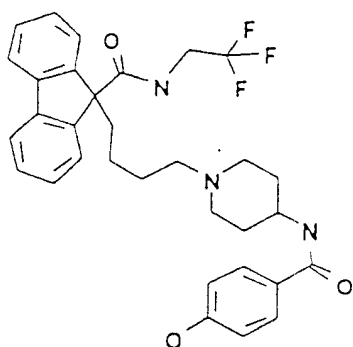
57

 m/z 580
(M+H)

58

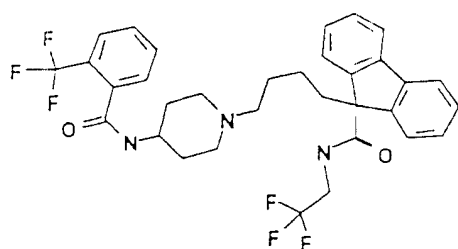
 m/z 580
(M+H)

59



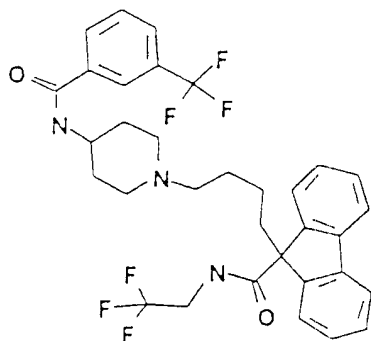
m/z 563 (M-H)

60

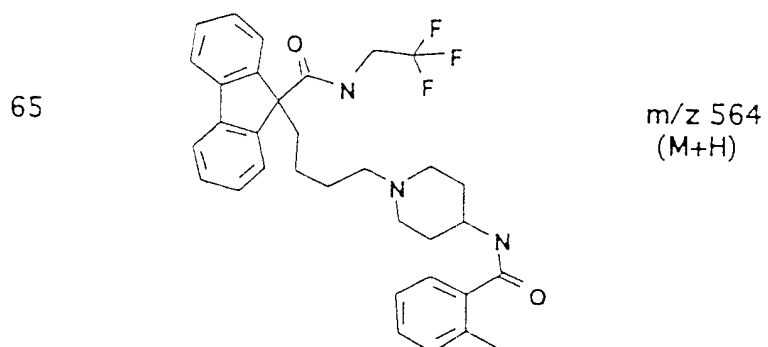
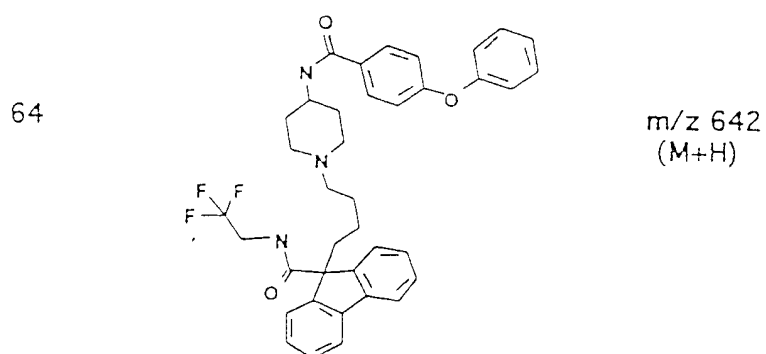
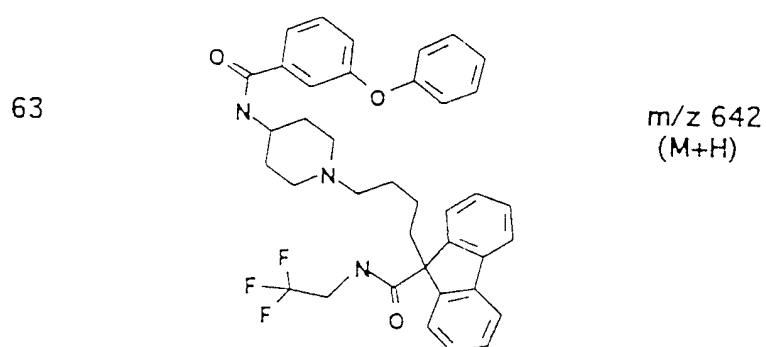
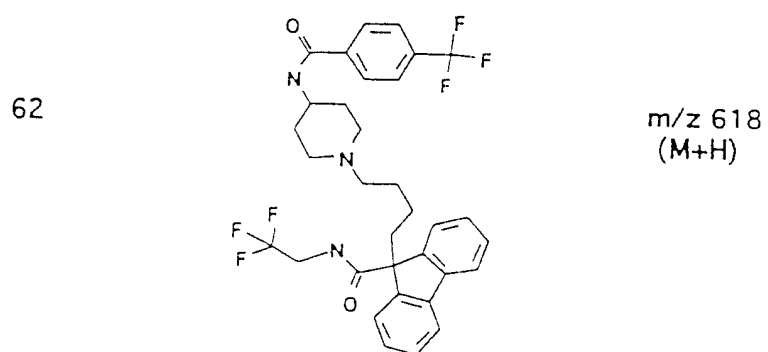


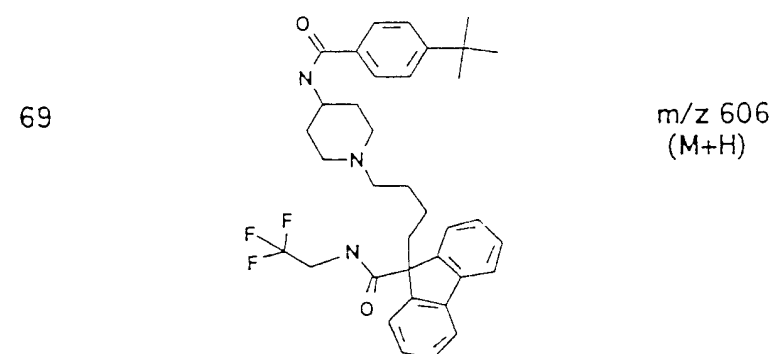
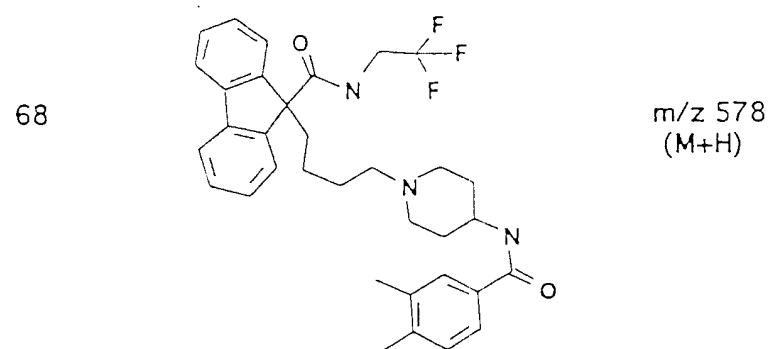
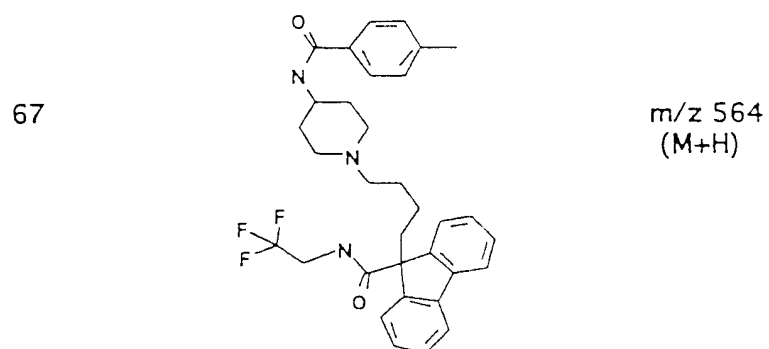
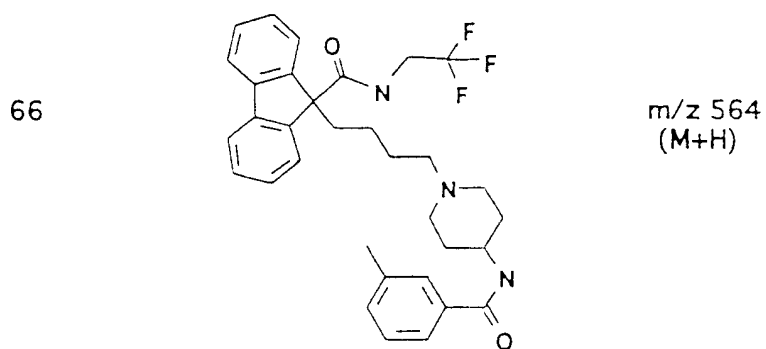
m/z 618 (M+H)

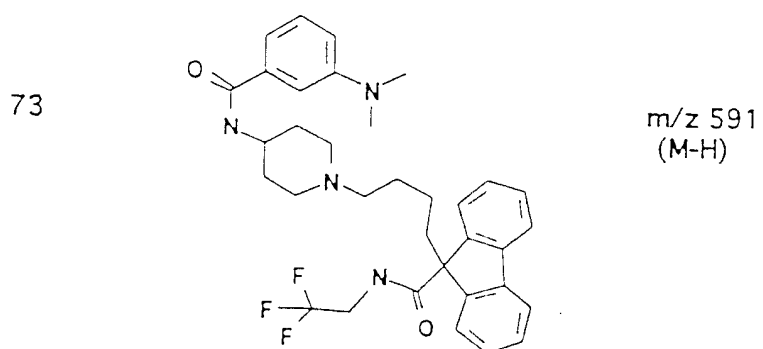
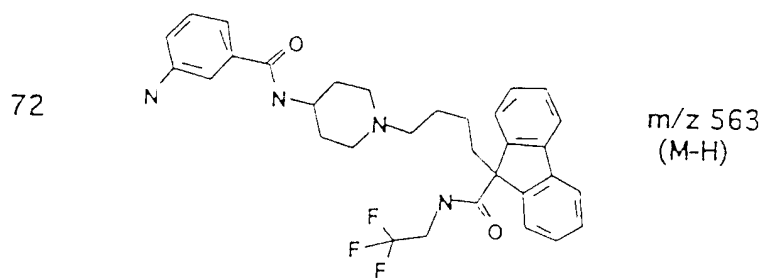
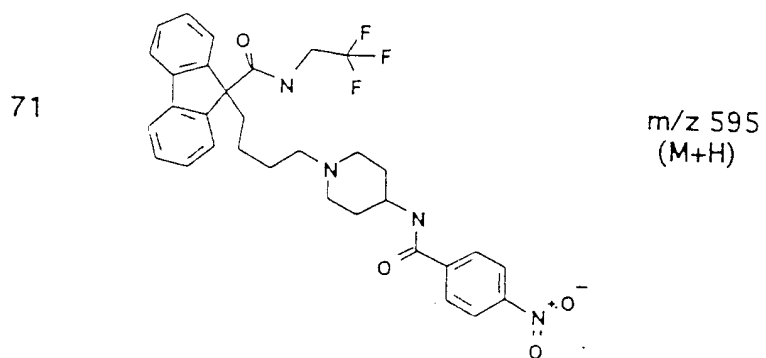
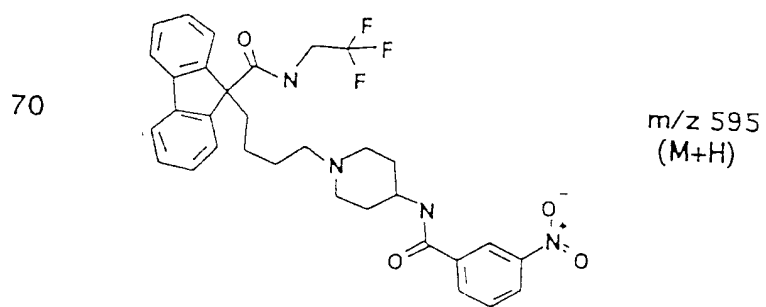
61



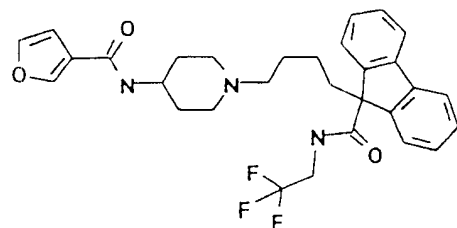
m/z 618 (M+H)



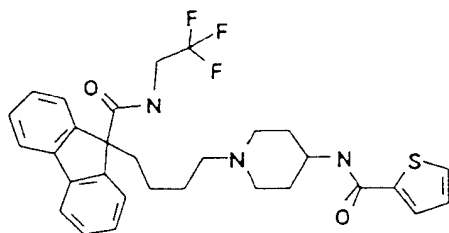




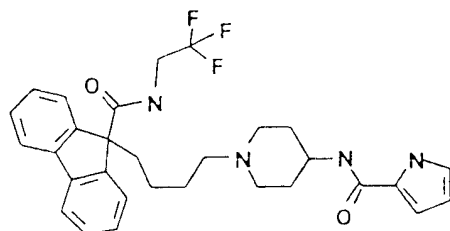
74

m/z 540
(M+H)

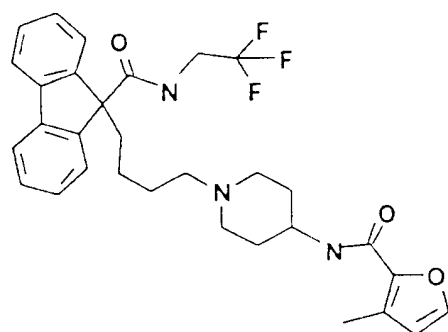
75

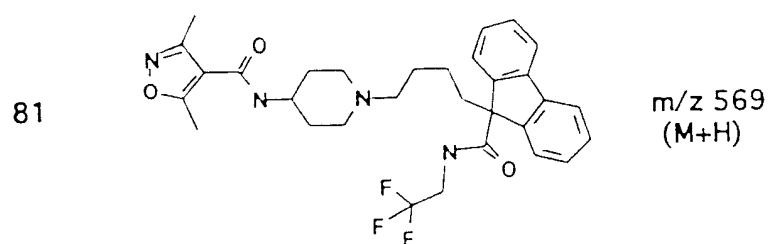
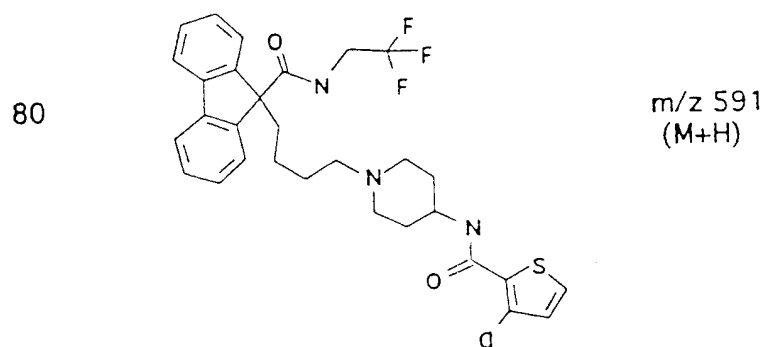
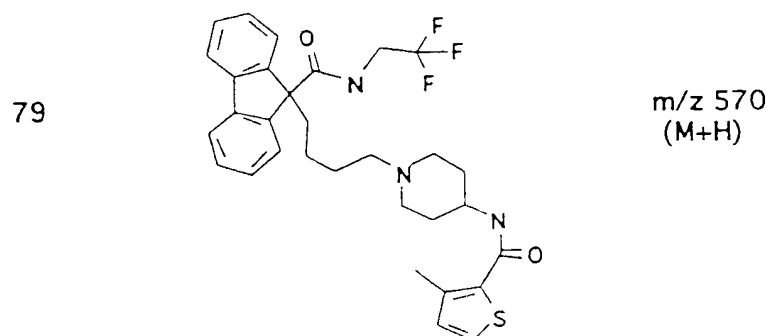
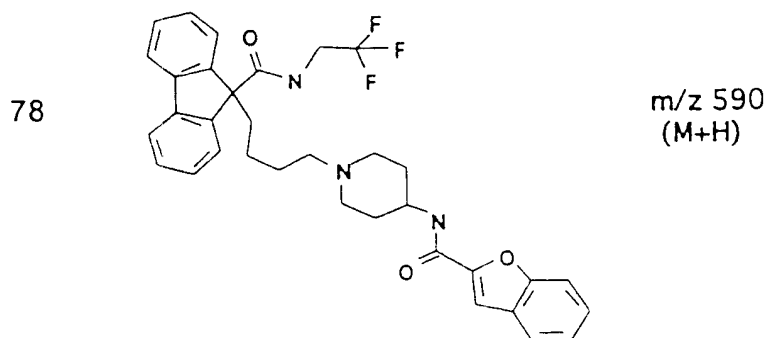
m/z 556
(M+H)

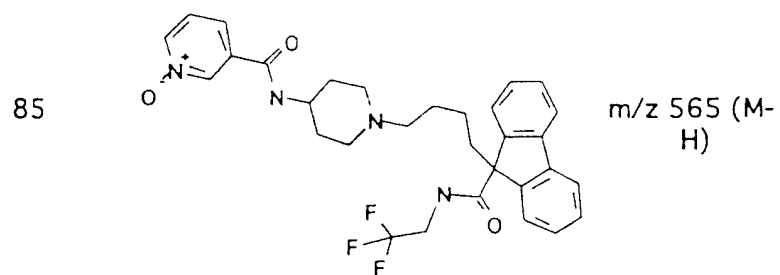
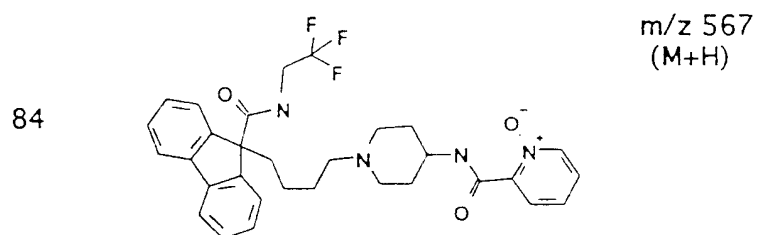
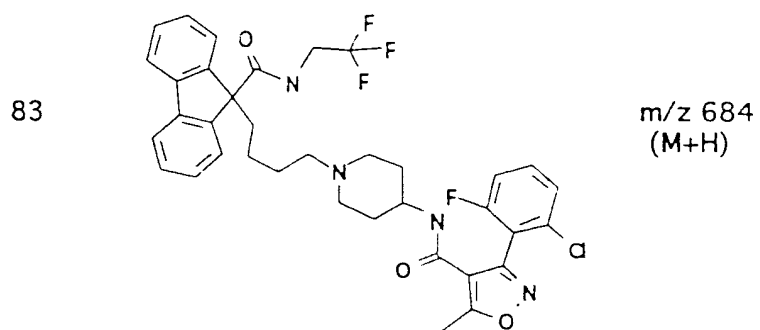
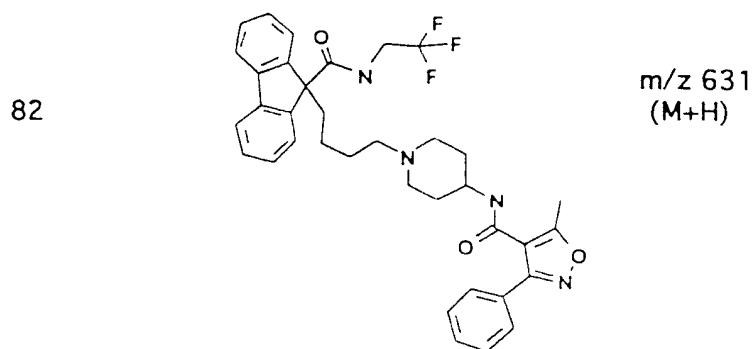
76

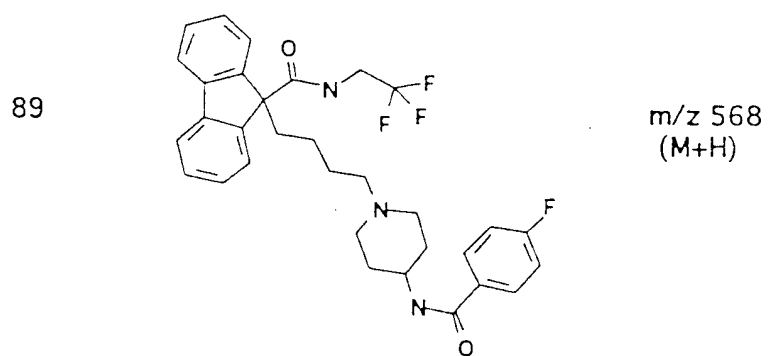
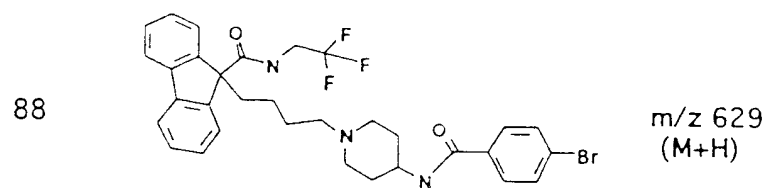
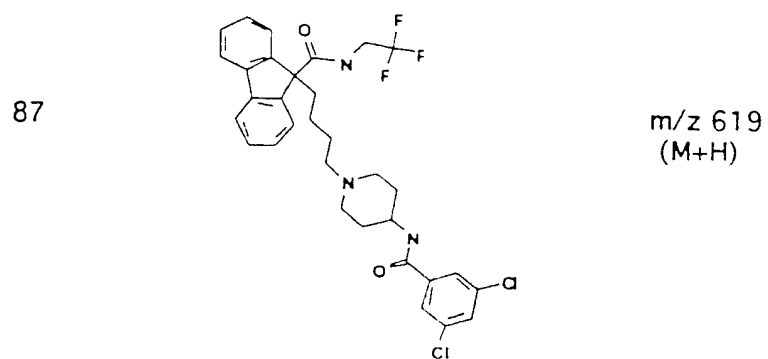
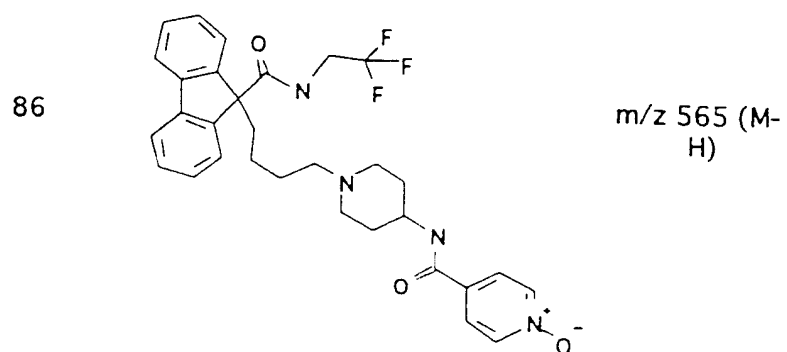
m/z 539
(M+H)

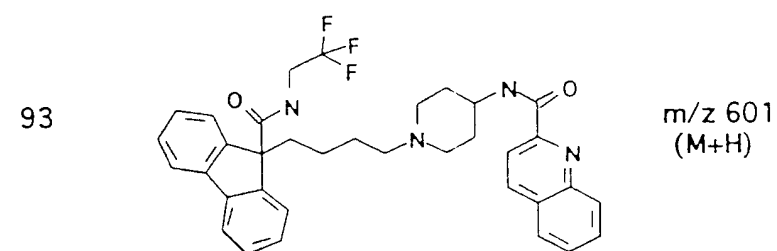
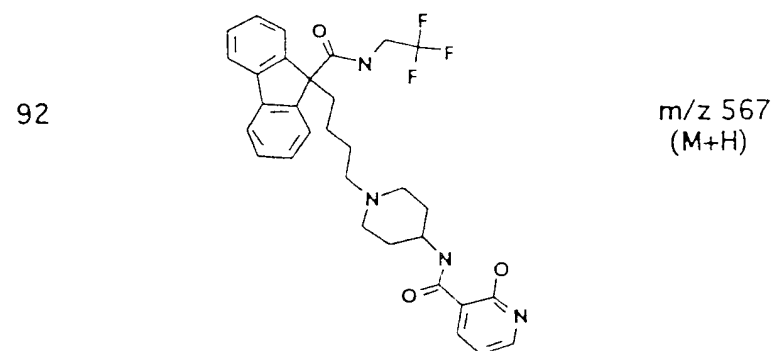
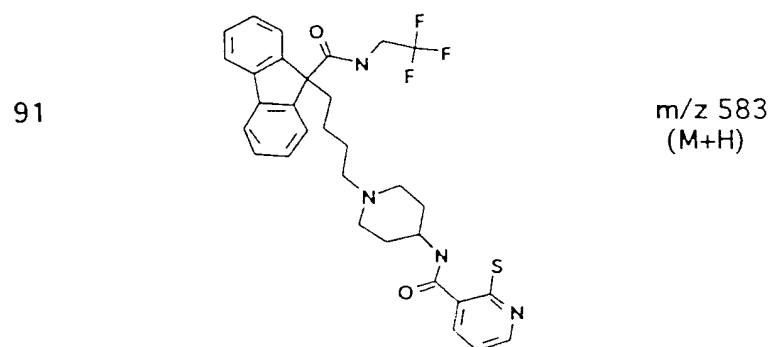
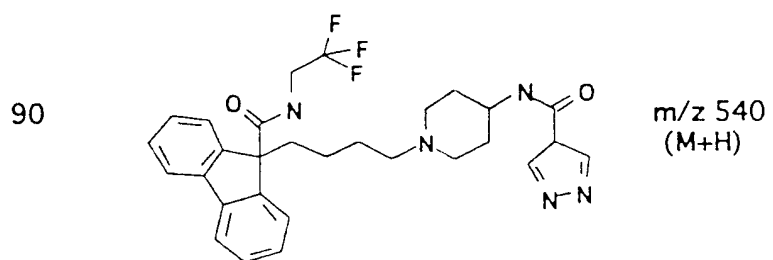
77

m/z 554
(M+H)

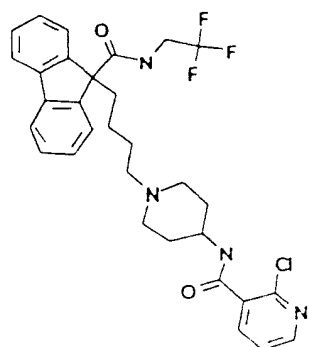




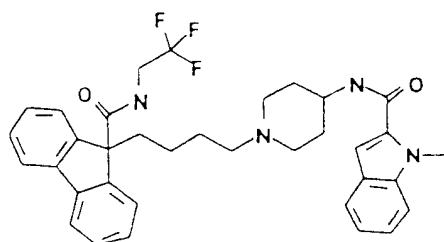




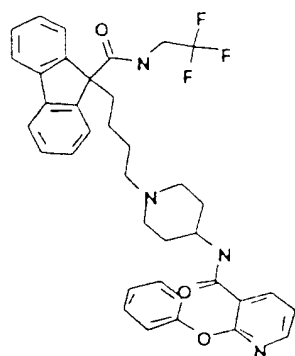
94

m/z 586
(M+H)

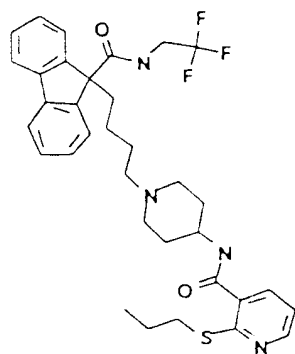
95

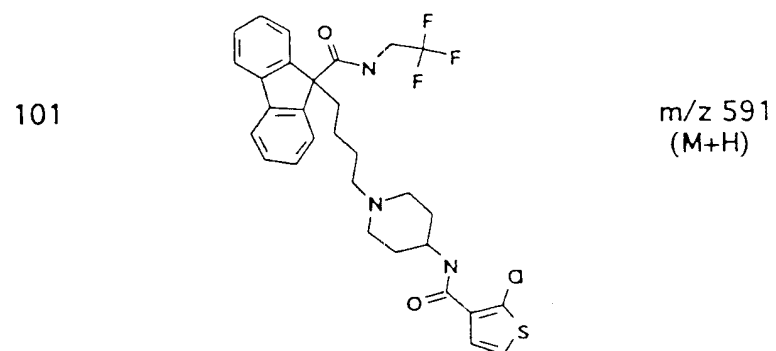
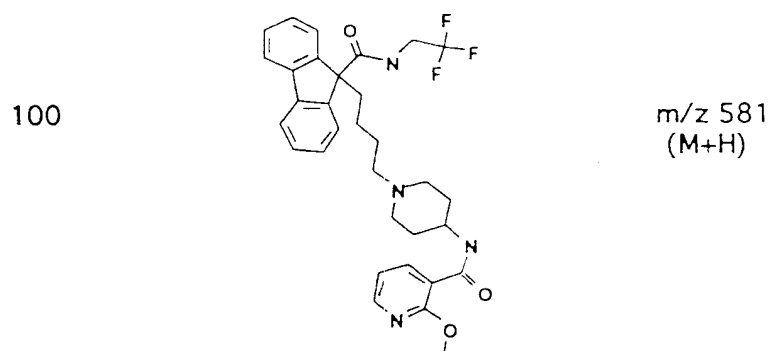
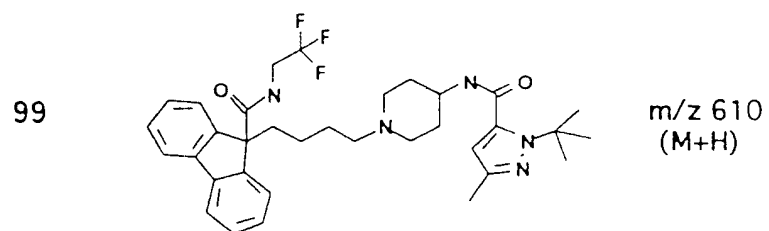
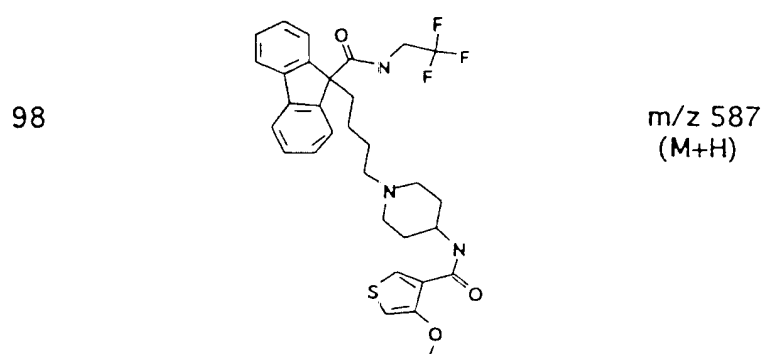
m/z 603
(M+H)

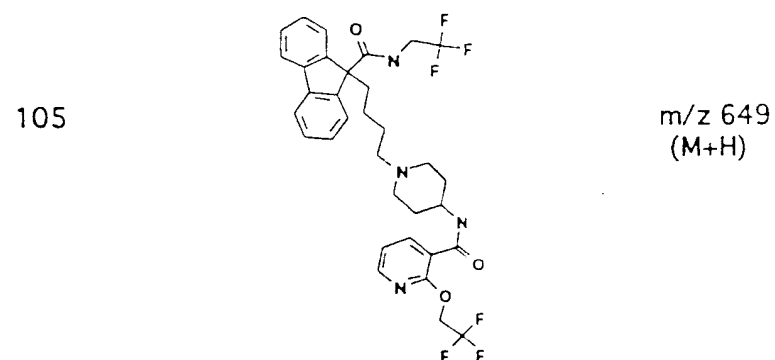
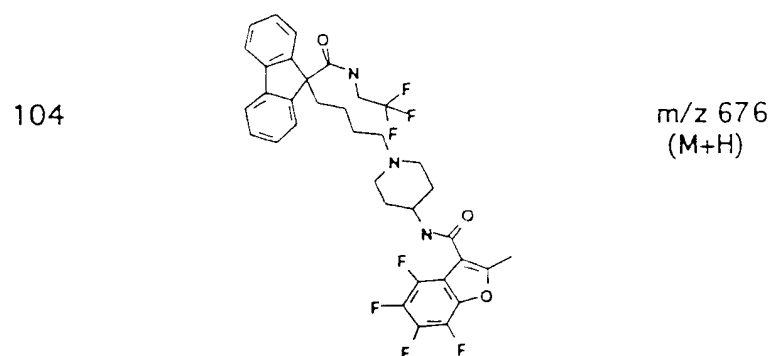
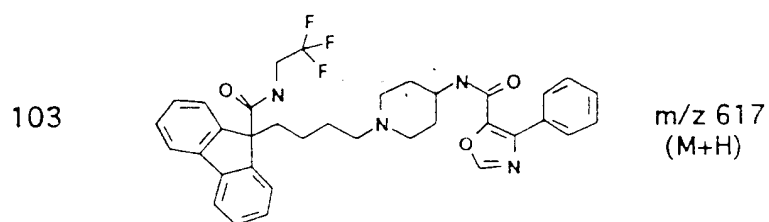
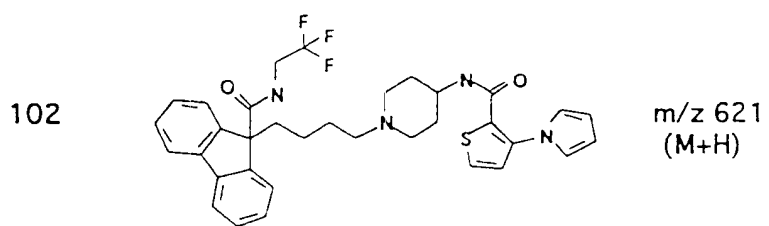
96

m/z 643
(M+H)

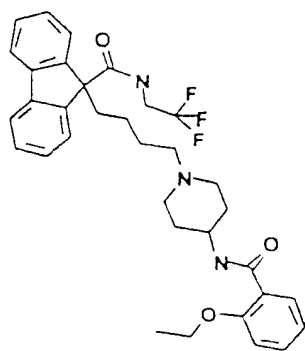
97

m/z 625
(M+H)

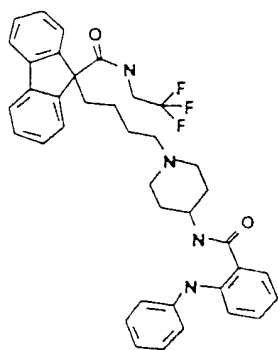




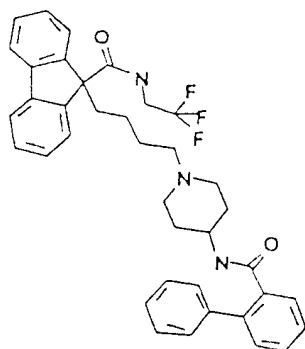
106

m/z 594
(M+H)

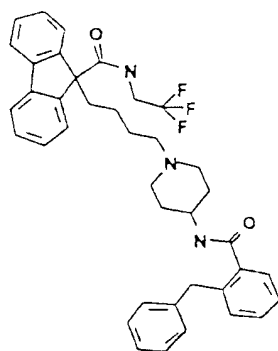
107

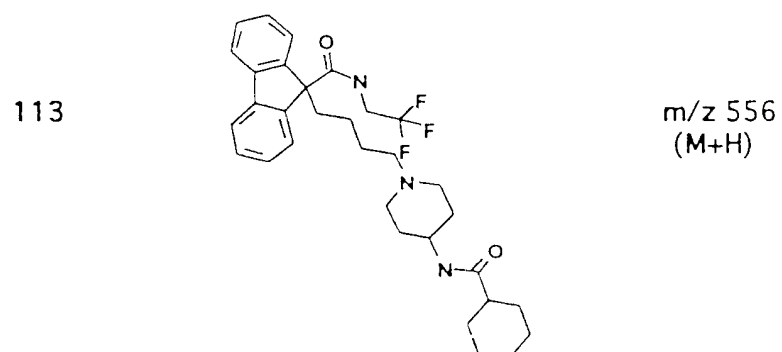
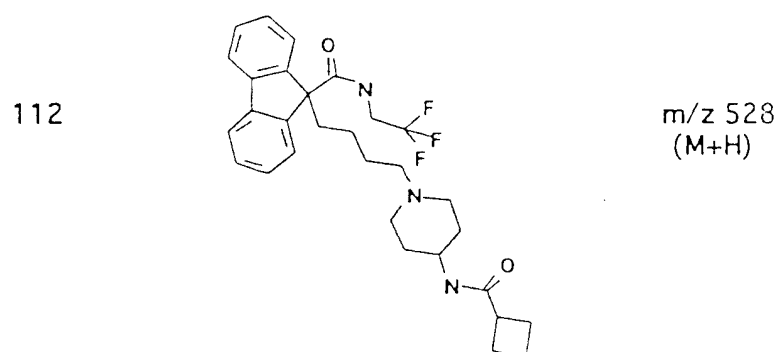
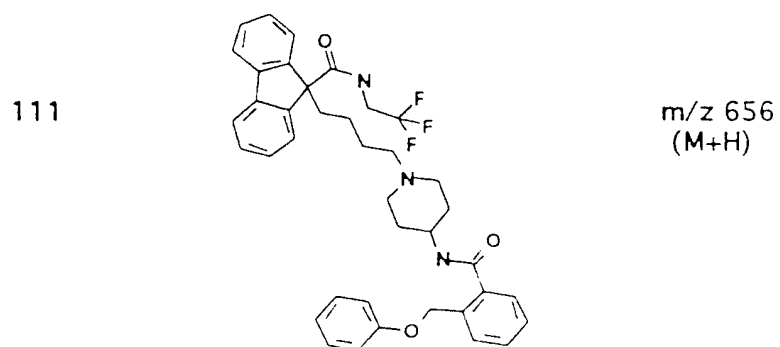
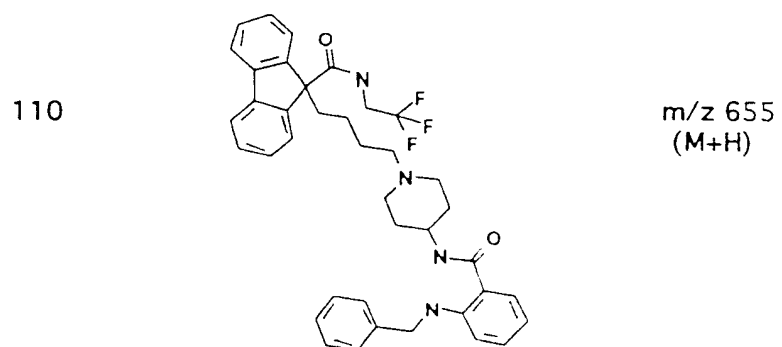
m/z 641
(M+H)

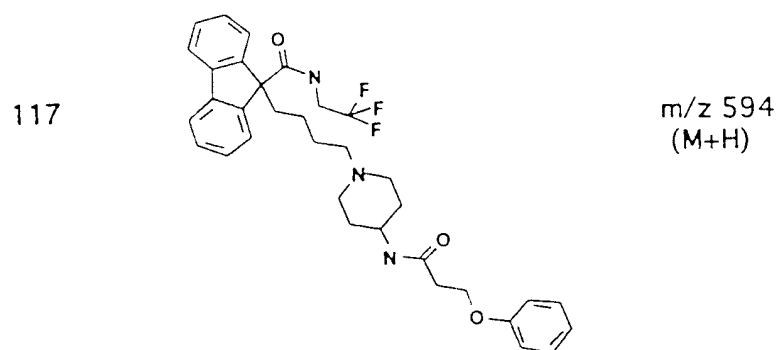
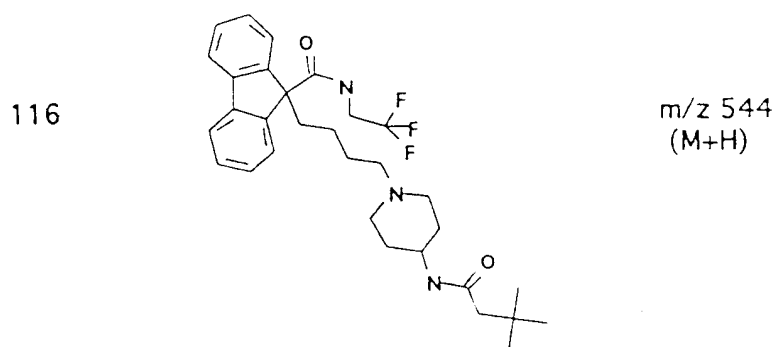
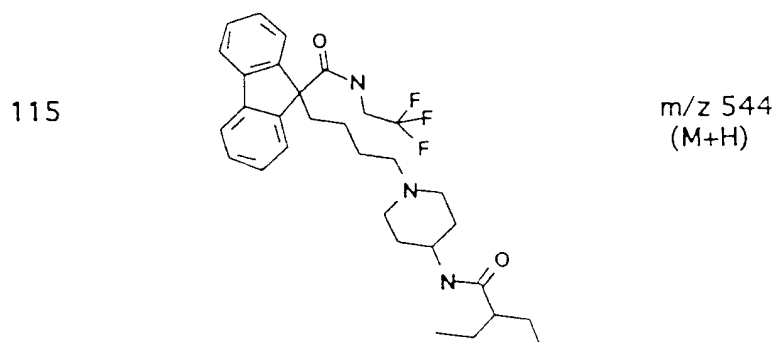
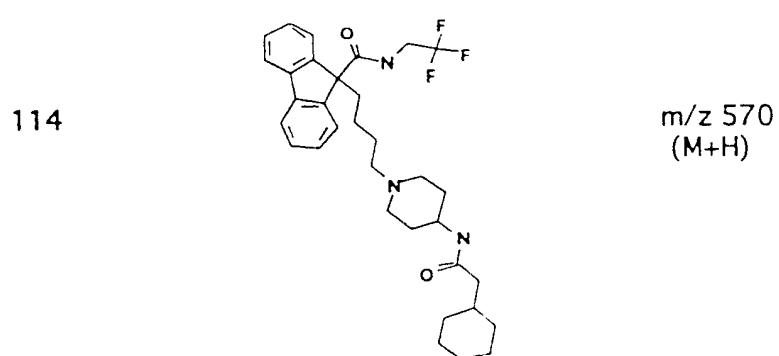
108

m/z 626
(M+H)

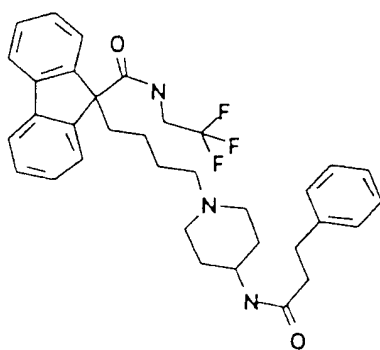
109

m/z 640
(M+H)

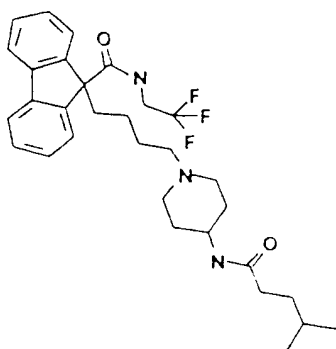




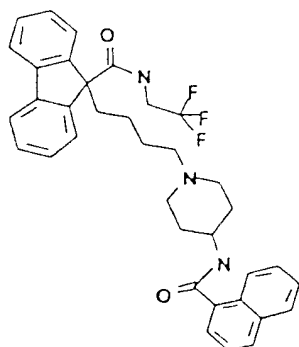
118

m/z 578
(M+H)

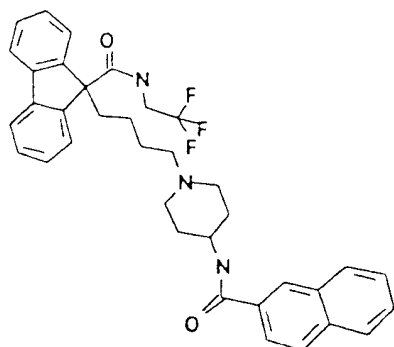
119

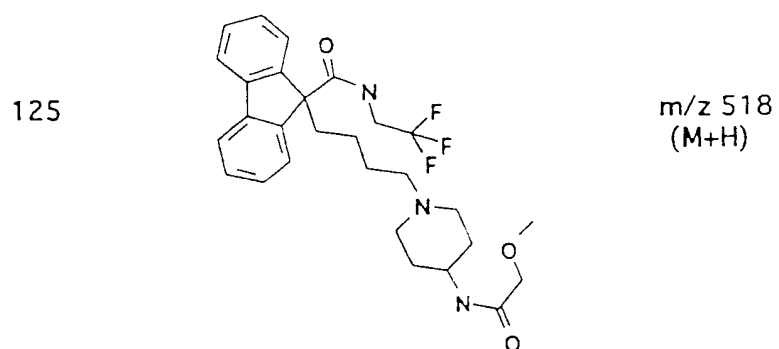
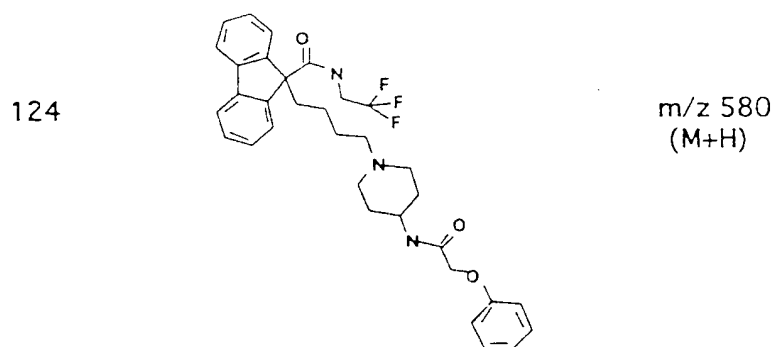
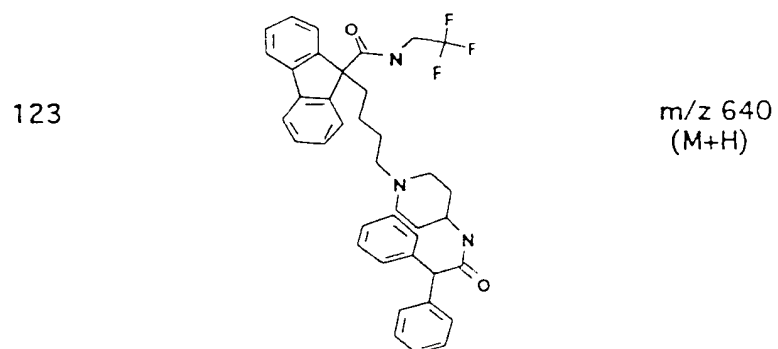
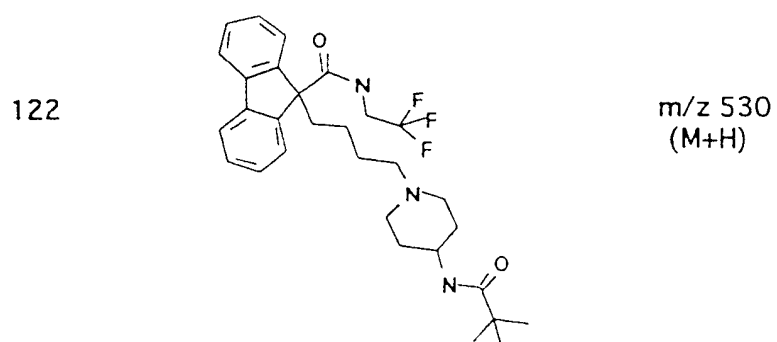
m/z 544
(M+H)

120

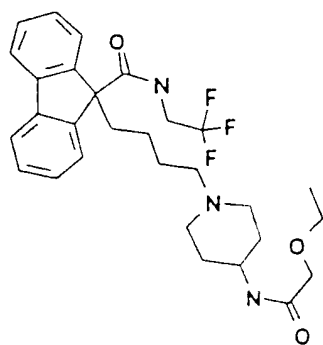
m/z 600
(M+H)

121

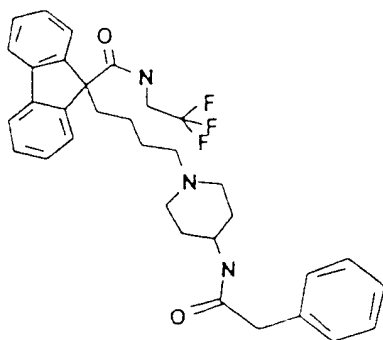
m/z 600
(M+H)



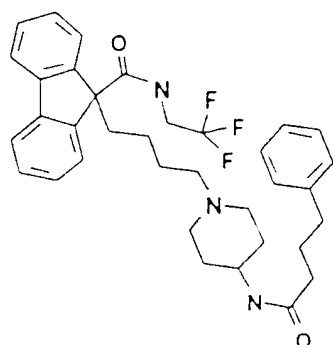
126

m/z 532
(M+H)

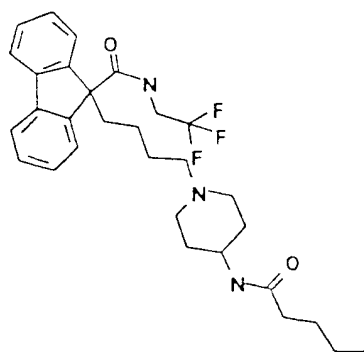
127

m/z 564
(M+H)

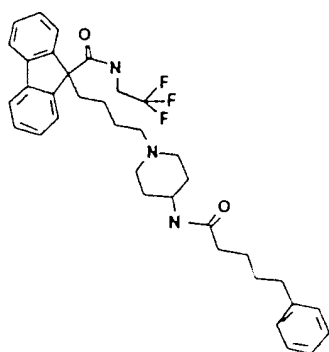
128

m/z 592
(M+H)

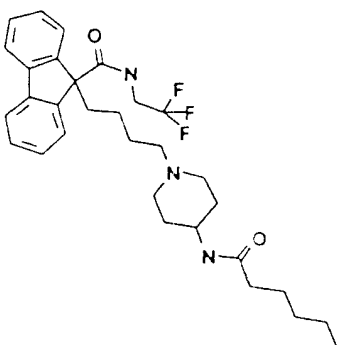
129

m/z 530
(M+H)

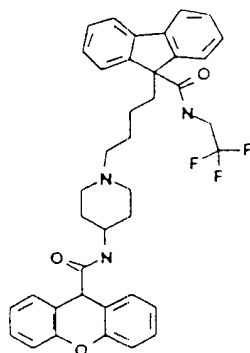
130

m/z 606
(M+H)

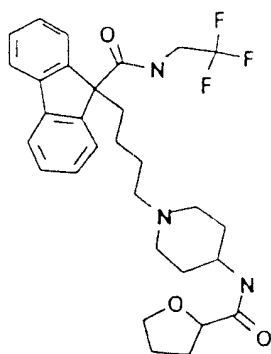
131

m/z 544
(M+H)

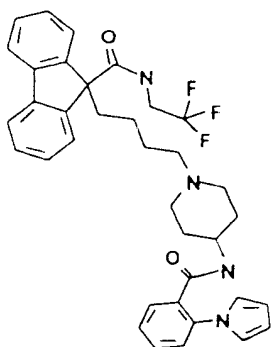
132

m/z 654
(M+H)

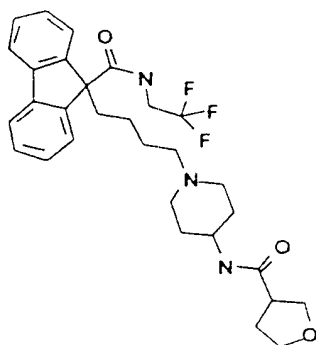
133

m/z 545
(M+H)

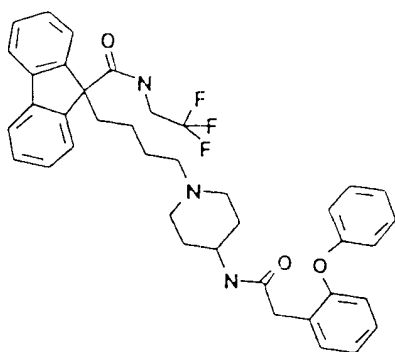
134

m/z 615
(M+H)

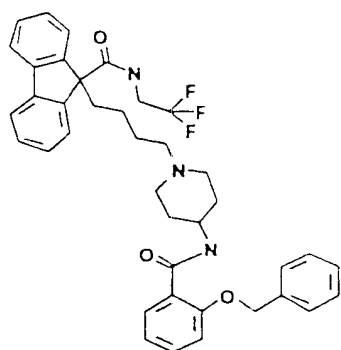
135

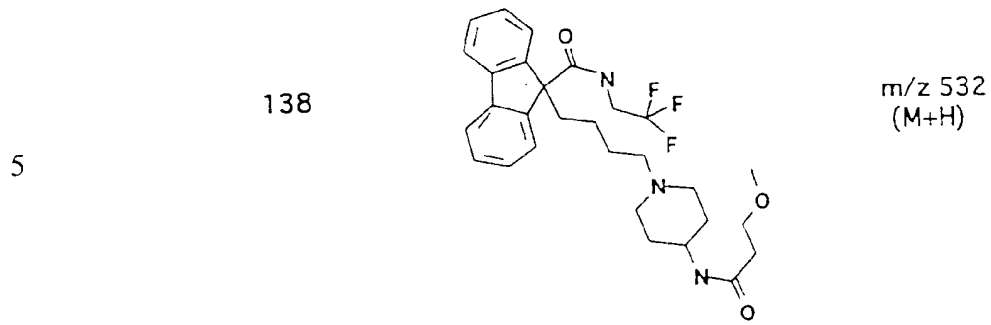
m/z 544
(M+H)

136

m/z 656
(M+H)

137

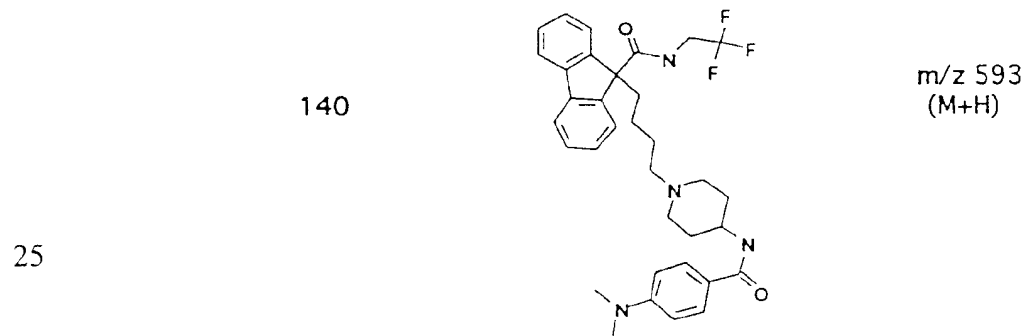
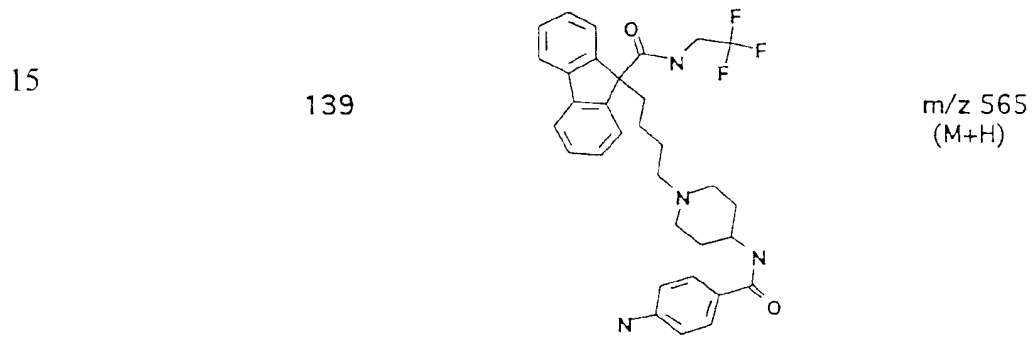
m/z 656
(M+H)

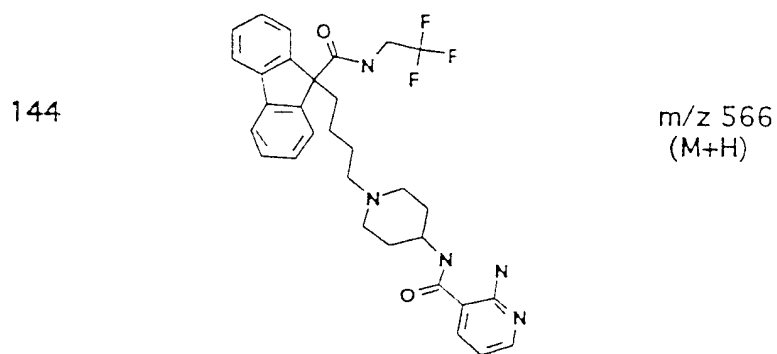
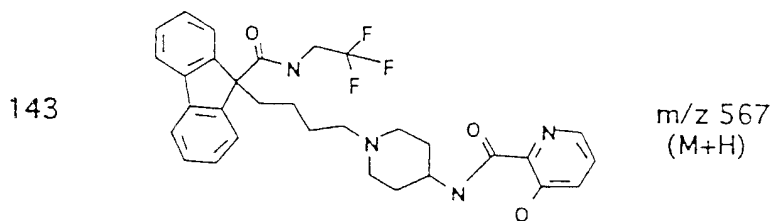
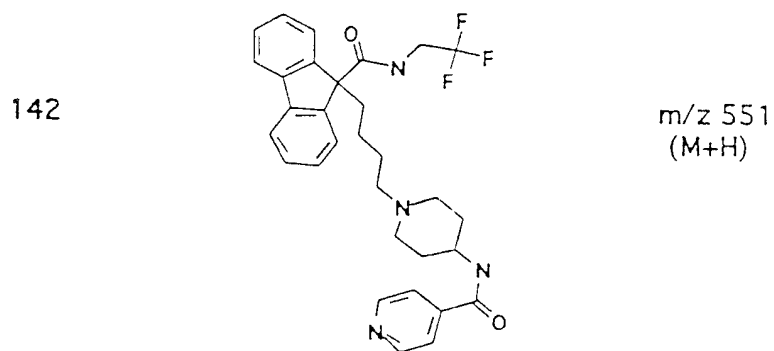
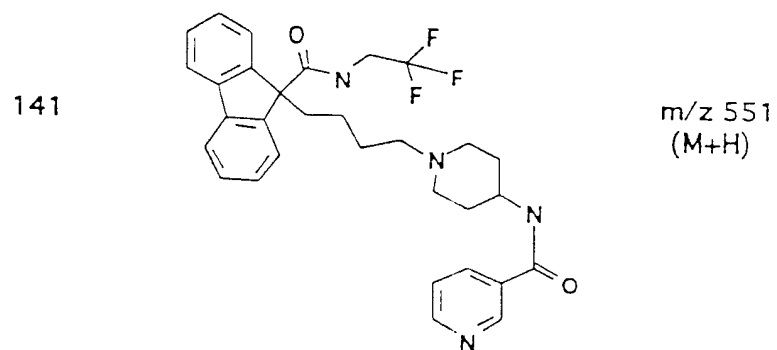


10

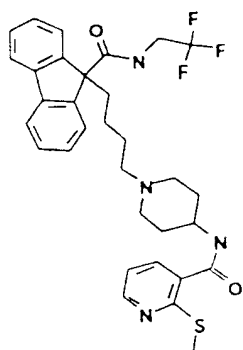
实施例 139 - 167

在以下实施例中，制得的化合物用制备型 HPLC 纯化（方法 C）并以三氟乙酸盐的形式分离。

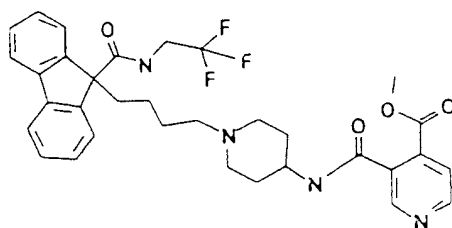




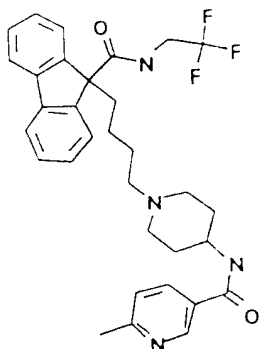
145

m/z 597
(M+H)

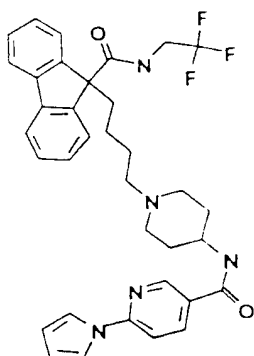
146

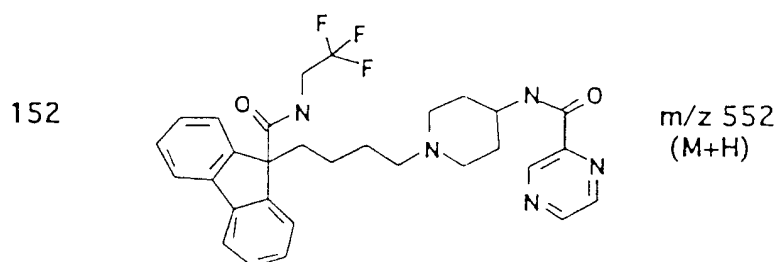
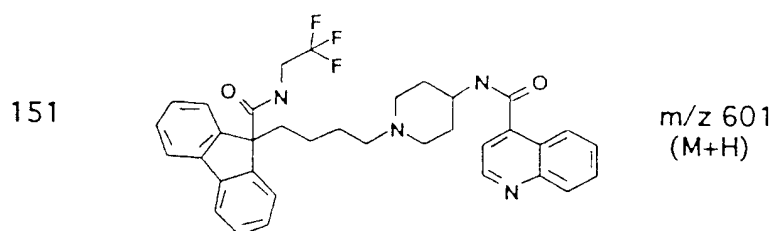
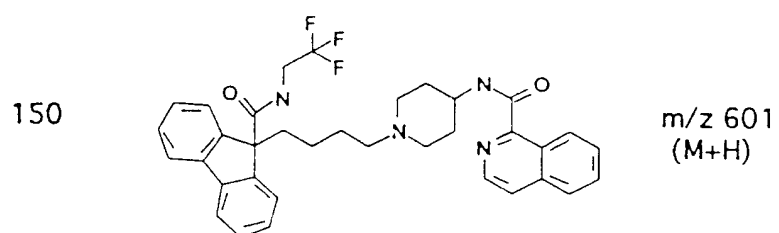
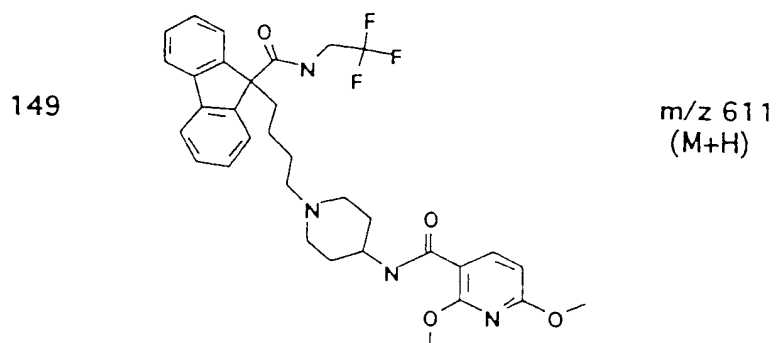
m/z 609
(M+H)

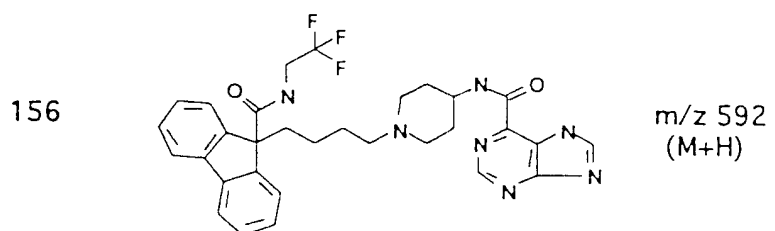
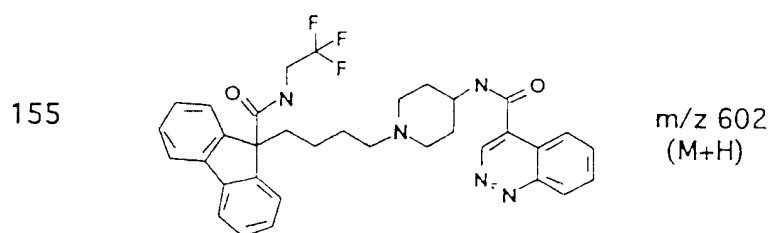
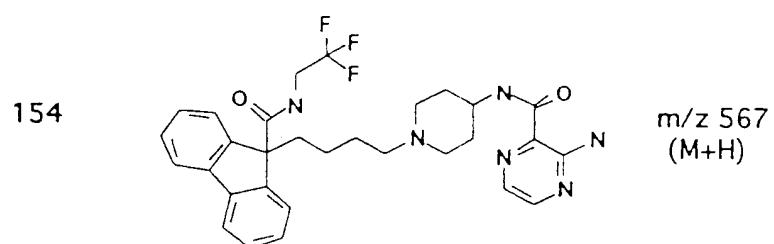
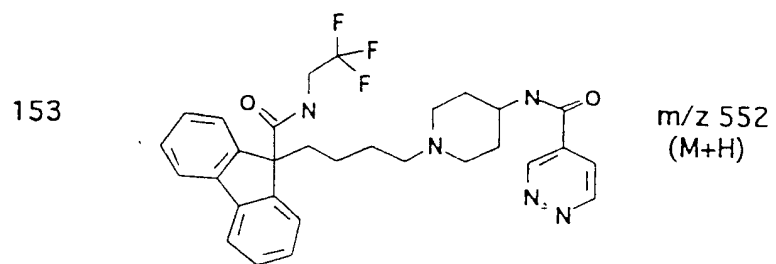
147

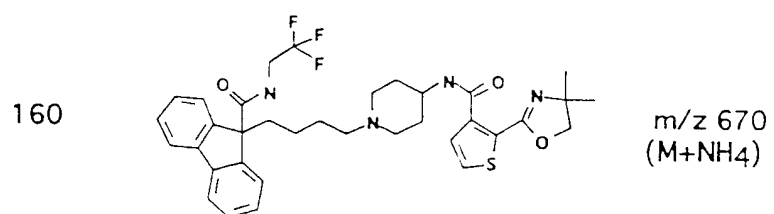
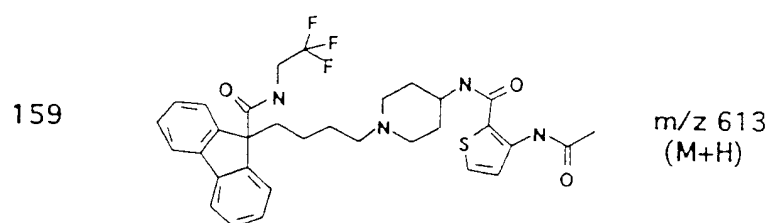
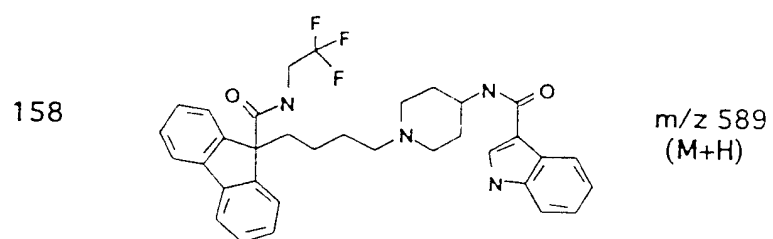
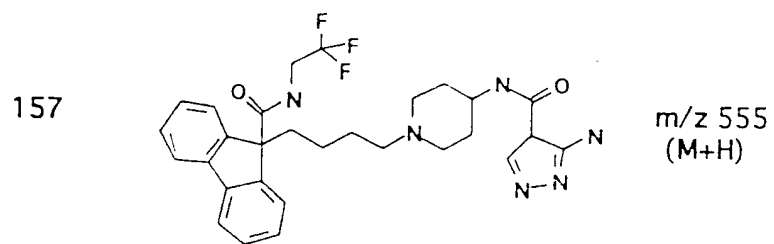
m/z 565
(M+H)

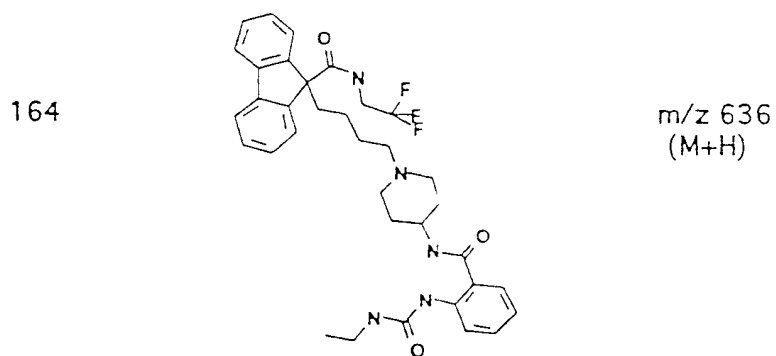
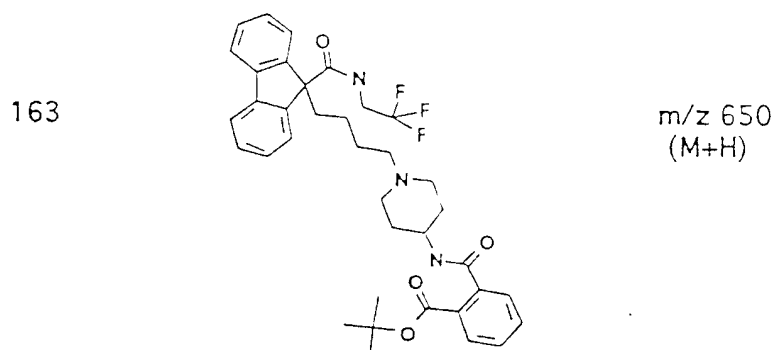
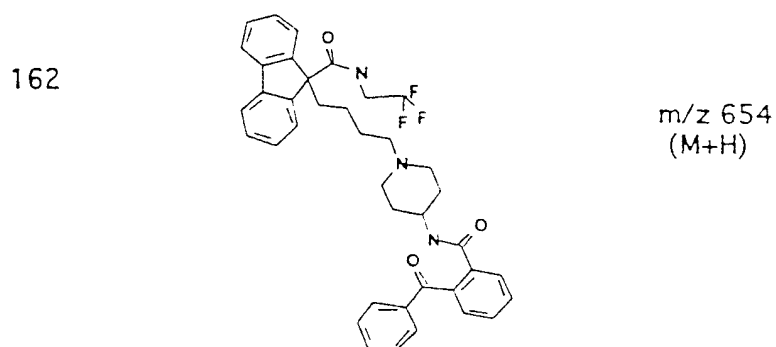
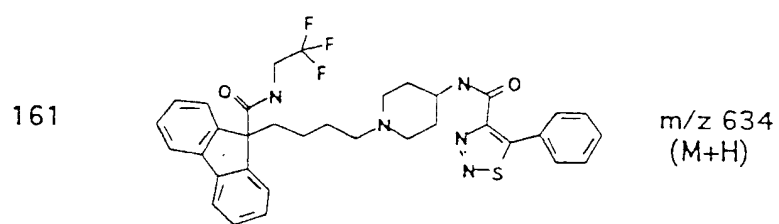
148

m/z 616
(M+H)

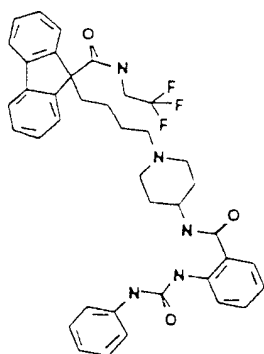




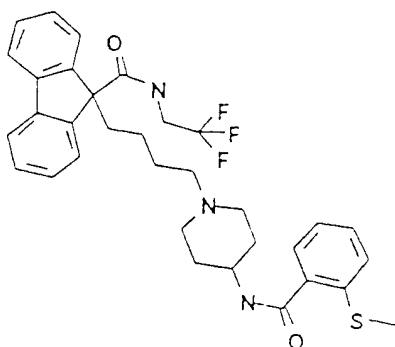




165

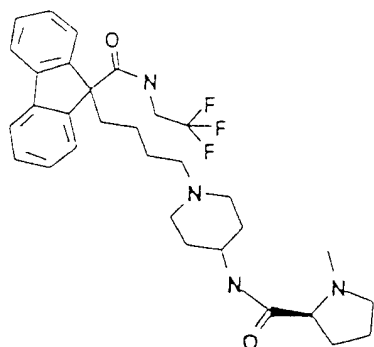
m/z 684
(M+H)

166

m/z 596
(M+H)

手性

167

m/z 557
(M+H)

实施例 168

9 - [4 - [4 - [(苯氧羰基) 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N -
 (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

在 0 °C 下向实施例 36 部分 D 的胺 (500mg, 0.96 mmol) 和三乙胺
 5 (0.33ml, 2.4 mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 中的溶液里逐滴加入氯甲酸
 苯酯 (0.14ml, 1.06 mmol)。将反应混合物温热至室温, 继续搅拌 1
 小时。加入二氯甲烷 (100ml), 溶液用饱和碳酸氢钠 (2 × 30ml)、
 水 (2 × 30ml) 和盐水 (2 × 30ml) 洗, 用 MgSO₄ 干燥。蒸发后得
 到黄色油状物。在硅胶 (100g) 上用快速层析法进行纯化, 用 5 % 的
 10 甲醇/二氯甲烷承载和洗脱。将纯级分合并, 蒸发, 得到无色油状物。
 将形成的产物溶在甲醇 (1ml) 中, 加入盐酸乙醚溶液 (1.1M, 1.1ml)。
 将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后蒸发至干。将产物在真空烘
 箱中于 50 °C 干燥 24 小时, 得到白色固体的标题化合物 (300mg ,
 53%)。

15

m.p. 197-200°C

MS (ES, +离子): 566 (M+H)

元素分析理论值 C₃₂H₃₅ClF₃N₃O₃ · 0.6 H₂O:

C, 62.71; H, 5.95; N, 6.86; F, 9.30

实验值: C, 62.79; H, 5.88; N, 6.50; F, 9.10

20

实施例 169

9 - [4 - [4 - [[(苯氨基) 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基]
 - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化
 物

在 0 °C 下向实施例 36 部分 D 的胺 (500mg, 0.96mmol) 和三乙胺
 25 (0.33ml, 2.4mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 中的溶液里逐滴加入异氰酸
 苯酯 (0.10ml, 1.06mmol)。将反应混合物温热至室温, 继续搅拌 1
 小时。加入二氯甲烷 (100ml), 溶液依次用饱和 NaHCO₃ (2 × 30ml)、
 水 (2 × 30ml) 和盐水 (2 × 30ml) 洗, 用 MgSO₄ 干燥。蒸发后得
 到黄色油状物。用快速层析法在硅胶 (100g) 上纯化, 用 5 % 的甲醇/
 30 二氯甲烷承载和洗脱。将纯级分合并, 蒸发, 得到无色油状物。将形成
 的产物溶在甲醇 (2ml) 中, 加入盐酸乙醚溶液 (1.1M, 1.1ml)。将
 反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后蒸发至干。产物在真空烘箱中

于 55 °C 干燥 24 小时, 得到白色固体标题化合物 (200mg , 40%) 。

m.p. 145-150°C

MS (CI, + 离子): 565 (M+H)

元素分析理论值 $C_{32}H_{36}ClF_3N_4O_2 \cdot 0.6 H_2O$:

5 C, 62.81; H, 6.13; N, 9.16; F, 9.31

实验值: C, 62.83; H, 6.05; N, 9.20; F, 9.27

实施例 170

9 - [4 - [4 - [(苯磺酰) 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氯化物

10 在 0 °C 下向实施例 36 部分 D 的胺 (500mg , 0.96mmol) 和三乙胺 (0.46ml , 3.36mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 中的溶液里逐滴加入苯磺酰氯 (0.13ml , 1.06mmol) 。 将反应混合物温热至室温, 继续搅拌 1 小时。加入 100ml 二氯甲烷, 溶液用饱和 $NaHCO_3$ (2 × 30ml) 、水 (2 × 30ml) 和盐水 (2 × 30ml) 洗, 用 $MgSO_4$ 干燥。蒸发后得到

15 黄色油状物。用快速层析法在硅胶 (100g) 上进行纯化, 用 5 % 的甲醇/二氯甲烷承载和洗脱。将纯级分合并, 蒸发, 得到无色油状物。将形成的产物溶在甲醇 (2ml) 中, 加入盐酸乙醚溶液 (1.1M , 1.1ml) 。在室温下搅拌反应混合物 10 分钟, 然后蒸发至干。将产物在真空烘箱中于 55 °C 干燥 24 小时, 得到白色固体标题化合物 (400mg , 71%) 。

20 m.p. 130-134°C

MS (ES, + 离子): 586 (M+H)

元素分析理论值 $C_{31}H_{35}ClF_3N_3SO_3 \cdot 0.8 H_2O$:

C, 58.59; H, 5.65; N, 6.61; Cl, 5.58;

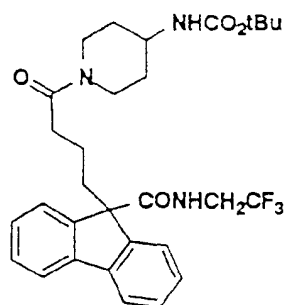
F, 8.97

实验值: C, 58.77; H, 5.66; N, 6.40; Cl, 5.95;

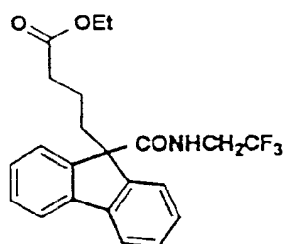
25 F, 9.03.

实施例 171

30



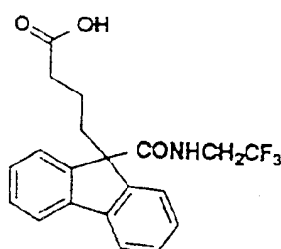
A.



5

在 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和氩气（抽真空并用氩气吹洗三次）下向 1.05g
 （5.00mmol）9-芴羧酸在 15ml THF 中的溶液里于 10 分钟内加入
 10 4.0ml 正丁基锂（10.0mmol，2.5M 己烷溶液）。最初形成粘稠的浆体，
 随后成为黄色溶液。30 分钟后，加入 0.75ml（7.0mmol）溴丁酸乙酯。
 将反应混合物温热到室温。24 小时后，用 10% 柠檬酸溶液使反应停
 止，用乙酸乙酯萃取二次。将有机萃取液干燥（ Na_2SO_4 ），蒸发。残余物溶在 15ml 二氯甲烷中，在室温和氩气下搅拌，其间依次加入 7.5ml
 15 草酰氯溶液（2M 二氯甲烷溶液，15mmol）和 DMF（100 μl ）。1
 小时后将所形成的溶液在 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下的温度蒸发，残余物重新溶在 15ml
 THF 中。在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和氩气下将此溶液加到 2, 2, 2-三氟乙胺（1.1g，
 11mmol）在 10ml THF 中的溶液里。1 小时后，用 10% 柠檬酸溶液使
 反应停止，用乙酸乙酯萃取 2 次。将萃取液合并，干燥（ MgSO_4 ）并
 20 蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化（ $5 \times 15\text{cm}$ 柱，3: 97 乙醚/二氯
 甲烷作为洗脱剂），得到白色固体标题化合物 956mg（产率 47%），
 熔点 $108 - 110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

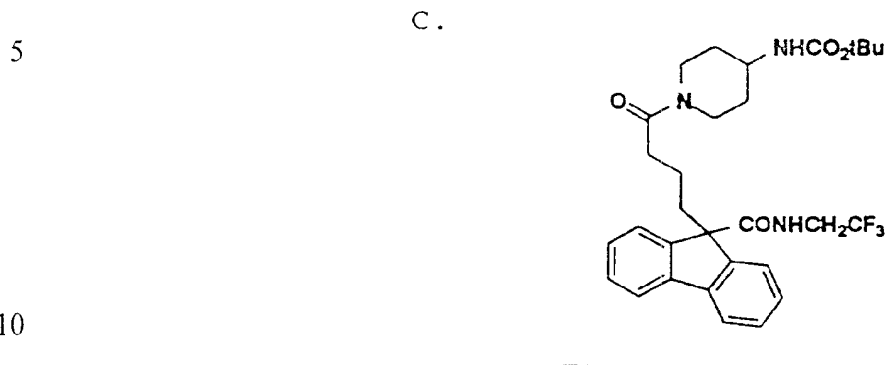
B.



25

30 在室温和氩气下向部分 A 化合物（580mg，1.43mmol）在 5ml 甲
 醇中的溶液里加入氢氧化锂水合物（130mg，3.0mmol）在 5ml 水中的
 溶液。将反应混合物搅拌 14 小时，然后部分蒸发以除去甲醇。用 10%

柠檬酸溶液使反应停止，用乙酸乙酯萃取 2 次。将萃取液合并，干燥 (MgSO₄)，蒸发，得到白色固体的标题化合物 540mg。此化合物不经进一步纯化，直接用于下一步骤。



在室温和氩气下向部分 B 化合物 (530mg, 1.41 mmol)、实施例 10 部分 B 的胺 (280mg, 1.41 mmol) 和 HoAt (210mg, 1.5 mmol) 在 5ml THF 中的溶液中加入 DCC (双环己基碳化二亚胺, 295mg, 1.43 mmol)。15 小时后，用 10% 柠檬酸使反应停止，用乙酸乙酯萃取二次。将萃取液合并，用水洗一次，用饱和的碳酸氢钠溶液洗一次。干燥 (Na₂SO₄)，蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化 (5 × 15cm 柱, 1:2 乙酸乙酯/二氯甲烷作为洗脱剂)，得到白色固体状标题化合物 625mg (79% 产率)，熔点 90 - 92 °C。

20

元素分析理论值 C₃₀H₃₆F₃N₃O₄·H₂O:

C, 62.38; H, 6.63; F, 9.87; N 7.27

实验值: C, 62.41; H, 6.24; F, 9.78; N 7.14.

MS (电喷雾, - 离子) m/e 558 (M-H).

实施例 172

25 顺 - 9 - [4 - [4 [(2 - 苯氧基苯甲酰) 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, N - 氧化物

在 0 °C 和氩气下于 5 分钟内向实施例 32 游离胺 (290mg, 0.452mmol) 在 CH₂Cl₂ (5ml) 中的溶液慢慢加入 3 - 氯过苯甲酸 (80 - 85%) (82mg, 0.407mmol) 在 CH₂Cl₂ (1.5ml) 中的溶液。将反应混合物在 0 °C 下搅拌 10 分钟，然后加入饱和的 NaHCO₃ 水溶液 (1ml)。将反应混合物在 0 °C 下激烈搅拌 1 小时，用 CH₂Cl₂ (10ml)

稀释，用 5ml 盐水洗，然后用 Na_2SO_4 干燥。蒸发后得到 320mg 白色泡沫体，将其用快速层析法在硅胶（50g）上纯化，用阶式梯度的 3% - 5% 甲醇/ CH_2Cl_2 洗脱，得到白色泡沫状固体标题化合物（74mg，25%）。

5 MS (ES, + 离子) m/z 658 (M+H)
 元素分析理论值 $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}_2\text{O}$:
 C, 67.54; H, 5.97; N, 6.22; F, 8.43
 实验值: C, 67.61; H, 5.65; N, 6.18; F, 8.21.

实施例 173

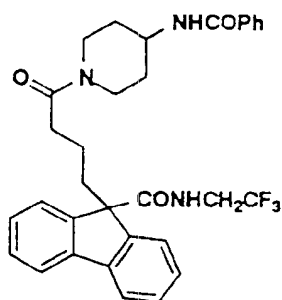
10 9 - [4 - [4 - [(2 - 苯氧基苯甲酰) 氨基] - 1 - 哌啶基] - 4 - 氧丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺
 在氯化钙干燥管保护下，将实施例 171 化合物（2.00g，3.59 mmol）在 10ml 4N HCl/二噁烷中的溶液搅拌 3 小时。将溶液在 30 °C 下蒸发，所形成的固体溶在 10ml 二氯甲烷中。将此溶液的 = 半（按重量）
 15 在氩气下冷却到 - 10 °C，在 10 分钟内向其中依次加入三乙胺（0.75ml，5.4mmol）和 500mg 2 - 苯氧基苯甲酰氯（2.15mmol）。1 小时后，用饱和碳酸氢钠溶液使反应停止，用乙酸乙酯萃取一次。将有机萃取液干燥（ Na_2SO_4 ），蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化（5 × 15cm 柱，1 : 9 己烷/乙酸乙酯作洗脱剂），自乙酸乙酯/己烷中重结晶后，得到
 20 白色固体标题化合物 745mg（产率 63 %），熔点 96 - 98 °C。

元素分析理论值 $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}_2\text{O}$:
 C, 67.74; H, 5.69; F, 8.46; N, 6.24.
 实验值: C, 67.84; H, 5.61; F, 8.63; N, 6.00.
 MS (电喷雾, + 离子) m/z 656.3 (M+H), 673.3
 25 (M+ NH_4).

实施例 174

30

5



在氯化钙干燥管保护下, 将实施例 171 化合物 (2.00g, 3.59mmol)
 10 在 10ml 4N HCl/二噁烷中的溶液搅拌 3 小时, 将溶液在 30 °C 下蒸发,
 所形成的固体重新溶在 10ml 二氯甲烷中。将此溶液的一半 (按重量)
 于氩气下冷却到 - 10 °C, 向其中于 10 分钟内依次加入三乙胺 (0.75ml,
 5.4mmol) 和 0.25ml 苯甲酰氯 (2.2mmol)。1 小时后用饱和的碳酸
 氢钠溶液使反应停止, 用乙酸乙酯萃取 2 次。将有机萃取液干燥
 15 (Na₂SO₄), 蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化 (5 × 15cm 柱, 1:
 9 己烷/乙酸乙酯作洗脱剂), 自乙酸乙酯/己烷中重结晶后, 得到白色
 固体标题化合物 725mg (产率 71 %), 熔点 204 - 206 °C。

元素分析理论值 C₃₂H₃₂F₃N₃O₃:

C, 68.19; H, 5.72; F, 10.11; N, 7.46.

20 实验值: C, 68.14; H, 5.73; F, 10.33; N, 7.40.

MS (电喷雾, - 离子) m/z 437 (M-CF₃CH₂NHCO),

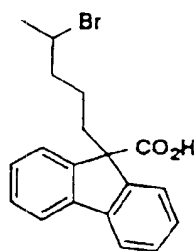
562 (M-H).

实施例 175

9 - [4 - [4 - [[(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 1 -
 25 哌啶基] 戊基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲
 酰胺

A.

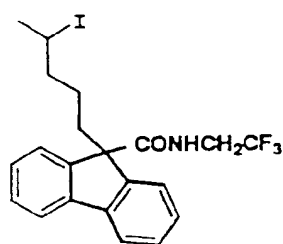
30



在 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和氩气下（抽空并用氩气吹洗 3 次）向 2.50g（11.9mmol）9-茛羧酸在 25ml THF 中的溶液里于 10 分钟内加入 10.0ml 正丁基锂（25.0mmol, 2.5M 己烷溶液）。最初形成粘稠的浆体，随后成为黄色溶液。40 分钟后加入 2.05ml（15.0mmol）1, 4-二溴戊烷。将反应混合物温热至室温。60 小时后，用 10% 柠檬酸溶液使反应停止，用乙酸乙酯萃取 2 次。有机萃取液用 MgSO_4 干燥，蒸发。残余物在乙酸乙酯/己烷中研磨，得到白色固体标题化合物 3.72g（87%）。

10

B.



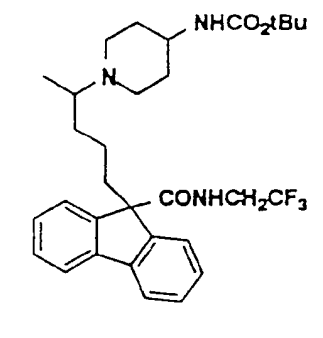
15

在室温和氩气下向搅动着的 1.80g（约 5.0mmol）部分 A 化合物在 10ml 二氯甲烷中的溶液里依次加入 0.65ml 草酰氯（7.5mmol）和 DMF（100 μl ）。1 小时后将所形成的溶液在低于 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的温度下蒸发，然后将残余物重新溶在 15ml 二氯甲烷中。将此溶液在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和氩气下加到 2, 2, 2-三氟乙胺盐酸盐（820mg, 6.0mmol）和 2.1ml 三乙胺（15mmol）在 20ml 二氯甲烷中的溶液里。1 小时后，用 10% 的柠檬酸溶液使反应停止，用乙酸乙酯萃取 2 次。将萃取液合并，用 MgSO_4 干燥，蒸发。将粗产物溶解在 25ml 的 2-丁酮中，加入 7.7g（52mmol）碘化钠，将反应混合物在氩气下回流 48 小时。将溶液冷却，蒸发，残余物分配在乙酸乙酯和 10% 亚硫酸氢钠溶液之中。有机萃取液用 MgSO_4 干燥，蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化（ $5 \times 15\text{cm}$ 柱，3:7 己烷/二氯甲烷作为洗脱剂），得到白色固体标题化合物 1.42g（产率 58%），熔点 $102 - 106\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

30

C.

5



在室温和氩气下，将部分 B 化合物（1.27g, 2.60mmol）、实施例
10 部分 B 的胺（680mg, 3.38 mmol）和碳酸钾（420mg, 3.0mmol）
在 5ml DMF 中的溶液加热到 50 °C。15 小时后，用水使反应停止，倾
倒，油状残余物用乙酸乙酯萃取 2 次。将萃取液合并，用水洗一次，用
饱和的碳酸氢钠溶液洗一次，干燥（Na₂SO₄），蒸发。用快速层析法
在硅胶上纯化（5 × 15cm 柱，1: 99 甲醇/乙酸乙酯作为洗脱剂），
15 得到白色固体标题化合物 1.20g，产率 82%，熔点 58 - 60 °C。

元素分析理论值 C₃₁H₄₀F₃N₃O₃ + 0.25 H₂O:

C, 66.00; H, 7.24; F, 10.18; N, 7.45.

实验值: C, 66.00; H, 7.14; F, 10.39; N, 7.60.

MS (电喷雾, + 离子) m/e 560.3 (M+H).

20

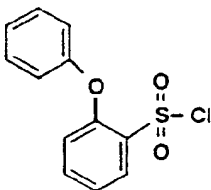
实施例 176

9 - [4 - [4 - [[(2 - 苯氧苯基) 磺酰] 氨基] - 1 - 哌啶基]
丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一
氢氯化物

向 2 - 苯氧基苯胺（5.0g, 27.0mmol）在浓盐酸（20ml）和冰乙
25 酸（6ml）中的 - 10 °C 的溶液里逐滴加入亚硝酸钠（2.01g, 29.2
mmol）的水（3.5ml）溶液，加入速度应使反应温度不超过 - 5 °C。
将反应混合物在 - 5 °C 下搅拌 1 小时。在完成重氮化反应期间，向冰乙
酸（15ml）中鼓入二氧化硫直至饱和，然后加入氯化亚铜（0.75g），
继续通入二氧化硫直到黄绿色的悬浮液变成蓝绿色（30 分钟）。随后
30 将此混合物冷却到 10 °C，在 15 分钟内逐滴加入含重氮盐的溶液。将绿
色的反应混合物温热到室温，再搅拌 30 分钟，然后倒入冰水（300ml）
中。加入 200ml 乙醚，有机层用水（2 × 100ml）、饱和碳酸氢钠溶液

(6 × 100ml) 和盐水 (2 × 100ml) 洗, 用 MgSO₄ 干燥。蒸发后得到褐色油状物 2.5g (36%), 它是含以下物质的混合物:

5



按照实施例 480 中的步骤, 使以上的磺酰氯 (2.5g, 9.3mmol) 与实施例 36 部分 D 的胺 (0.62g, 1.2mmol) 反应, 随后用 HCl 处理, 得到白色固体标题化合物 (210mg, 26%)。

10

m.p. 142-146°C

MS (ES, + 离子): 678 (M + H)

元素分析理论值 C₃₇H₃₉ClF₃N₃SO₄ + 0.4 H₂O:

C, 61.60; H, 5.56; N, 5.82; Cl, 4.91;

15

S, 4.44; F, 7.90.

实验值: C, 61.67; H, 5.55; N, 5.62; Cl, 4.66;

S, 4.31; F, 7.95.

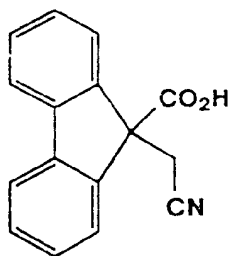
实施例 177

[1 - [[[2 - [9 - [(2, 2, 2 - 三氟乙基) 氨基] 羧基] - 9H - 芴 - 9 - 基] 乙基] 氨基] 羧基] - 4 - 哌啶基] 氨基甲酸, 1, 1 - 二甲基乙基酯

20

A.

25



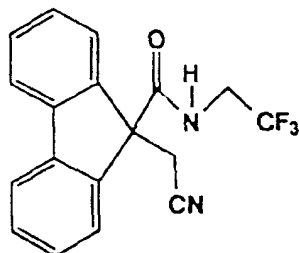
在氩气和 0 °C 下于 15 分钟内向 9 - 芴羧酸 (10.5g, 50mmol) 在 THF (500ml) 中逐滴加入正丁基锂 (44ml 2.5M 己烷溶液, 110mmol) 溶液。将这一深黄色的溶液在 0 °C 下搅拌 30 分钟, 然后在 3 分钟内逐滴加入氯乙腈 (3.8ml, 60mmol)。在 0 °C 下搅拌深橙色的反

30

应混合物 10 分钟，温热到室温，搅拌 3 小时。将反应混合物用水（250ml）和乙醚（250ml）稀释，真空浓缩至 300ml。加入水（200ml）和 CH_2Cl_2 （500ml）。将混合物用 1N HCl 酸化至 pH1.85，用 CH_2Cl_2 （6 × 250ml）萃取。合并的有机萃取液用 MgSO_4 干燥，过滤。真空
5 浓缩，得到粗制的标题化合物固体（10.45g，76.7%）。

B.

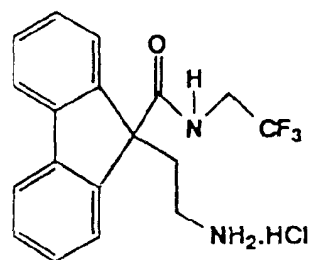
10



在氮气下向部分 A 化合物（6.7g，26.9mmol，与 THF/甲苯一起浓
缩干燥）和 DMF（120 μ l，1.36mmol）在 CH_2Cl_2 （80ml）中的溶液
15 里加入草酰氯（20.5ml 的 2.0M CH_2Cl_2 溶液，40.6mmol）。将反应混
合物在室温下搅拌 1.5 小时，真空浓缩，然后在高真空下干燥，得到粗
制的酰基氯。在 0 °C 和 N_2 气下向 2, 2, 2 - 三氟乙胺盐酸盐（4.38g，
32.4mmol）在 CH_2Cl_2 （50ml）中的悬浮液里加入三乙胺（11.3ml，
81.0mmol）。将所形成的粘稠浆体在 0 °C 下搅拌 5 分钟，然后在 5 分
20 钟内逐滴加入粗制的酰基氯在 30ml CH_2Cl_2 中的溶液。将反应混合物在
0 °C 下搅拌 10 分钟。加入 100ml 二氯甲烷，溶液用 1N HCl（2 × 30ml）
洗，用 80ml 饱和 NaHCO_3 洗，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，真空浓缩得到泡
沫状固体 8.3g。将此物质与另一批粗制的固体（4.4g）合并，合并的
25 混合物用快速层析法在硅胶（1200ml）上纯化，用 CH_2Cl_2 洗脱，得到
标题化合物固体（10.5g，83.3%）。

C.

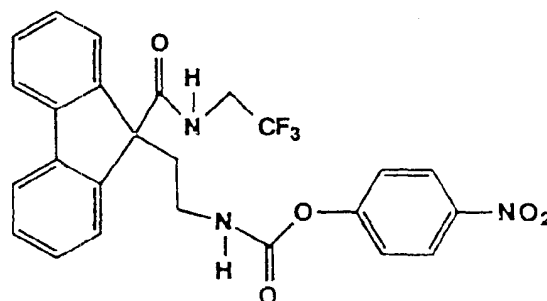
30



将部分 B 化合物 (4.5g, 13.6mmol) 在无水乙醇 (400ml) / CHCl_3 (7ml) 中的溶液在 50psi 下于 10 % Pd/C (2.1g) 上氢化 3 天。经过尼龙 66 滤器去除催化剂, 滤液真空浓缩得到粗制的固体标题化合物 4.8g。

D.

5



10

在室温下向粗制的部分 C 化合物 (4.0g) 在 THF (80ml) 和吡啶 (3.5ml, 43.4mmol) 中的溶液加入氯甲酸 4 - 硝基苯酯 (1.46g, 7.22mmol) 在 THF (25ml) 中的溶液。将该混合物在室温下搅拌过夜, 真空浓缩除去 THF, 用乙酸乙酯稀释 (700ml), 依次用 5 % NaHCO_3 (4 × 50ml)、水 (4 × 50ml)、0.2N HCl (5 × 50ml)、水 (2 × 40ml) 和盐水 (40ml) 洗, 然后用 Na_2SO_4 干燥。蒸发后得到 3.1g 泡沫状物, 将其在硅胶 (500ml) 上用快速层析法纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (20 : 80 至 35 : 75) 洗脱, 得到标题化合物 (1.59g, 41.6%), 为浅黄色固体, 熔点 138 - 140 °C。

20

E. [1 - [[[2 - [9 - [[(2, 2, 2 - 三氟乙基) 氨基] 羧基] - 9H - 芴 - 9 - 基] 乙基] 氨基] 羧基] - 4 - 吡啶基] 氨基甲酸, 1, 1 - 二甲基乙基酯

在 N_2 气下向部分 D 化合物 (1.59g, 3.18mmol) 在 CH_2Cl_2 (30ml) 中的溶液中依次加入实施例 10 部分 B 的酯 (1.27g, 6.36mmol) 在 CH_2Cl_2 (20ml) 中的溶液和 4 - 二甲基氨基吡啶 (56mg, 0.46mmol)。在室温下搅拌过夜后, 将反应混合物用 CH_2Cl_2 (50ml) 稀释, 用 0.1N NaOH (3 × 40ml)、水 (2 × 40ml)、1 % KHSO_4 (2 × 40ml)、水 (40ml)、5 % NaHCO_3 (2 × 40ml)、水 (40ml) 和盐水 (40ml) 洗, 然后用 Na_2SO_4 干燥。将 CH_2Cl_2 蒸发, 得到 1.8g 泡沫状物, 将其用快速层析法在硅胶 (100ml) 上纯化, 用乙酸乙酯/己烷 (60 : 40 至 100 : 0) 洗脱, 得到白色固体标题化合物 (1.43g, 80.1%)。熔点 77 - 80 °C。

30

MS (ESI (电喷雾电离), +离子) m/z 561 (M + H),
1121 (2M+H); (-离子) 559 (M - H).

元素分析理论值 $C_{29}H_{35}N_4O_4F_3 + 0.15CH_2Cl_2 +$
5 $0.4CH_3CO_2C_2H_5$:

C, 60.69; H, 6.38; N, 9.21; F, 9.36

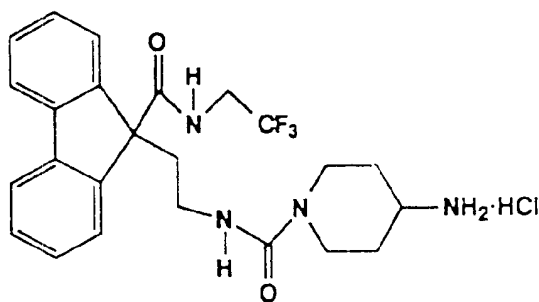
实验值 C, 60.83; H, 6.36; N, 9.29; F, 9.61.

实施例 178

9 - [2 - [[[4 - (苯甲酰氨基) - 1 - 哌啶基] 羧基] 氨基]
10 乙基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

A.

15



向实施例 177 化合物 (1.1g , 1.97mmol) 在 THF (4ml) 中的溶
20 液加入 4N HCl/二噁烷 (9ml , 36.4mmol) 。 将反应混合物在室温下搅
拌 3 小时, 真空浓缩, 然后自二噁烷 (3 × 10ml) 中浓缩, 得到白色
泡沫状固体标题化合物 (1.46g) 。

B. 9 - [2 - [[[4 - (苯甲酰氨基) - 1 - 哌啶基] 羧基]
氨基] 乙基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 -
25 9 - 甲酰胺

在 0 °C 下向粗制的部分 A 化合物 (730mg , 0.98mmol) 和三乙胺
(615 μ l , 4.41mmol) 在 CH_2Cl_2 (10ml) 中的溶液逐滴加入苯甲酰氯
(172 μ l , 1.47mmol) 。 将反应混合物在 0 °C 下搅拌 30 分钟, 用 CH_2Cl_2
(30ml) 稀释。溶液依次用 0.1N NaOH (2 × 40ml) 、 H_2O (40ml) 、
30 0.2N HCl (2 × 40ml) 、 H_2O (40ml) 和盐水 (40ml) 洗, 然后用
 $MgSO_4$ 干燥, 浓缩, 得到白色固体 (1.6g) 。 将此固体在硅胶 (100ml)
上纯化, 用 5 % 甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到白色固体标题化合物 (427mg ,

77.2%)。

m.p. 220-222°C.

MS (ESI, + 离子) m/z 565 (M + H), 582 (M + NH₄);

(-离子) 563 (M - H).

5

元素分析理论值 C₃₁H₃₁N₄O₃F₃:

C, 65.95; H, 5.53; N, 9.92; F, 10.09.

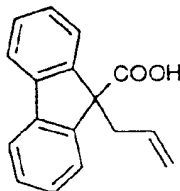
实验值: C, 65.80; H, 5.41; N, 9.84; F, 9.98.

实施例 179

4 - [[(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶羧酸,
10 2 - [9 - [[(2, 2, 2 - 三氟乙基) 氨基] 羰基] - 9H - 芴 - 9
- 基] 乙酯

A.

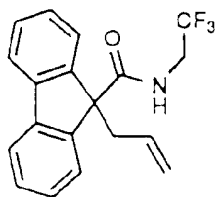
15



在 0 °C 和氩气下于 15 分钟内向搅动着的 8.41g (40mmol) 9 - 芴
羧酸在 400ml 无水 THF 中的溶液加入 35.2ml 2.5M 正丁基锂/己烷溶液
20 (88mmol)。将反应混合物在 0 °C 搅拌 30 分钟, 然后在 15 分钟内加入
烯丙基溴 4.2ml (48.5mmol)。将反应混合物在 0 °C 下搅拌 15 分钟,
室温下 1 小时, 然后加入 80ml 水使反应停止。真空除去 THF, 用乙醚
(2 × 100ml) 萃取此水基混合物。水层用 CH₂Cl₂ (150ml) 萃取,
然后用 1N HCl 酸化至 pH < 2。萃取后, 水相再用 CH₂Cl₂ (2 × 100ml)
25 萃取, 合并的 CH₂Cl₂ 萃取液用水洗, 干燥 (MgSO₄), 浓缩, 得到 9.41g
(94 %) 标题化合物, 为无定形固体。

B.

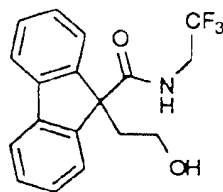
30



将部分 A 化合物 (9.30g) 自无水 THF 和无水甲苯的混合物中真空浓缩两次, 进行干燥。在氮气和搅拌下向此酸在 100ml 无水 CH_2Cl_2 和 143ml DMF 中的溶液小心地加入 28ml 2.0M 草酰氯/ CH_2Cl_2 溶液 (55.8mmol)。在室温下搅拌反应混合物 1.5 小时, 真空浓缩, 然后在 0.5mm 压力下干燥 1 小时, 得到粗制的部分 A 酸的酰基氯。在 0 °C 和氩气下将三乙胺 (15.6ml , 112mmol) 于搅拌下加到 6.04g (44.6mmol) 2, 2, 2 - 三氟乙胺盐酸盐在 75ml 无水 CH_2Cl_2 中的溶液里。将此浆体在 0 °C 下搅拌 10 分钟, 然后在 10 分钟内加入粗制的酰基氯在 35ml CH_2Cl_2 中的溶液, 保持内部温度低于 12 °C。将反应混合物在 0 °C 搅拌 15 分钟, 室温下搅拌 1 小时, 然后用 150ml CH_2Cl_2 稀释。此 CH_2Cl_2 溶液依次用 1N HCl (2 × 75ml)、水 (80ml)、5 % NaHCO_3 (120ml) 和水 (2 × 180ml) 洗, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩成残余物 (12.67g)。将此残余物在 500g 硅胶上层析, 得到 10.74g (87 %) 标题化合物, 为无定形白色固体, 熔点 84 - 86 °C。

15

c.



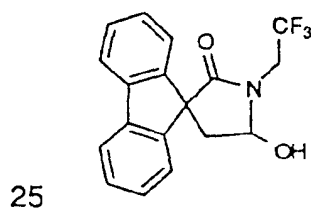
20

在 - 55 °C 和搅拌下向 5.30g 部分 B 化合物在 80ml 无水甲醇中的溶液通入臭氧 (在氧气中) 1 小时。在 - 55 °C 下向反应物中鼓入 N_2 气 10 分钟, 然后将反应物温热至 - 30 °C。加入冷却到 0 °C 的 NaBH_4 (908mg , 24mmol) 在 20ml 50 % 甲醇水溶液中的溶液, 将反应混合物在 - 30 °C 下搅拌 70 分钟。撤除冷却浴, 用 3N 盐酸将 pH 调至 2 以下, 将反应混合物浓缩以去除 CH_3OH 。将残余物分配在乙酸乙酯和水之中, 乙酸乙酯层用水洗 4 次, 用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩得到残余物 (6.67g)。此残余物在 475g 硅胶上层析, 用己烷/乙酸乙酯 (6 : 4) 和己烷/乙酸乙酯 (1 : 1) 依次洗脱, 得到 2.77g (49 %) 标题化合物, 为无定形固体。

自较早洗脱下的级分得到 1.97g 以下化合物

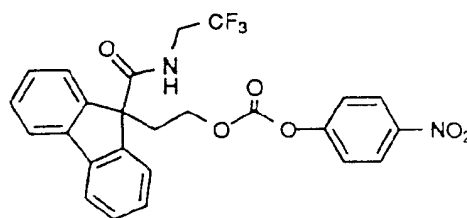
30

5



D.

10



15 在室温和氩气下将氯甲酸 4 - 硝基苯酯 (1.2g, 6mmol) 于搅拌下加到 1.34g (4mmol) 部分 C 化合物和 0.97ml (12mmol) 无水吡啶在 15ml 无水 CH_2Cl_2 中的溶液里。将反应混合物在室温下搅拌 20 分钟, 然后用 CH_2Cl_2 稀释。该 CH_2Cl_2 溶液用 5 % NaHCO_3 (4 \times)、水、稀盐酸 (2 \times) 和水 (3 \times) 洗, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩得到粗制的标题化合物, 为泡沫状残余物 (2.30g)。

20 E. 4 - [[(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶羧酸, 2 - [9 - [[(2, 2, 2 - 三氟乙基) 氨基] 羰基] - 9H - 芴 - 9 - 基] 乙酯

25 在室温和氩气下向 2.29g 上面制备的部分 D 化合物在 30ml 无水 CH_2Cl_2 中的溶液里于搅拌下加入 4 - 丁氧羰基氨基哌啶 (1.58g, 7.90mmol) 在室温下搅拌反应混合物 2 小时, 然后用 CH_2Cl_2 稀释。 CH_2Cl_2 溶液依次用稀 NaOH (2 \times)、水 (2 \times)、稀 KHSO_4 (2 \times) 和水 (3 \times) 洗, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩, 得到 2.63g 油状残余物。将此残余物用己烷/乙酸乙酯 (6 : 4) 在 230g 硅胶上层析, 随后自乙酸乙酯/己烷中结晶, 得到 2.07g (94 %) 标题化合物, 为白色固体, 30 熔点 120 - 122 $^\circ\text{C}$ 。

元素分析理论值 $C_{29}H_{34}F_3N_3O_5 + 0.5 CH_3CO_2C_2H_5$:

C, 61.48; H, 6.32; N, 6.94; F, 9.41

实验值: C, 61.25; H, 6.39; N, 6.85; F, 9.42.

MS (ESI-NH₃, + 离子) 562 (M+H), 579 (M+NH₄);

(- 离子) 560.

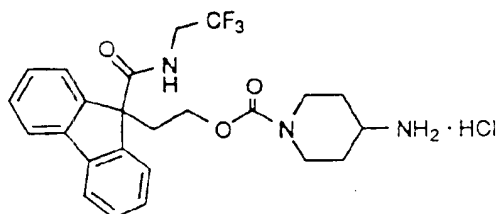
5

实施例 180

4 - [(2 - 苯氧基苯甲酰)氨基] - 1 - 哌啶羧酸, 2 - [9 - [[(2, 2, 2 - 三氟乙基)氨基]羧基] - 9H - 芴 - 9 - 基] 乙酯

10

A.

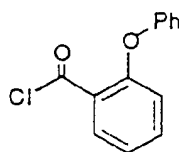


15

在室温和氩气下向 898mg (1.6mmol) 实施例 179 化合物在 3ml 无水 THF 中的溶液加入 6ml 4N HCl/二噁烷 (24mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后在 5 °C 下存放过夜。将反应混合物真空浓缩, 然后自无水二噁烷 (2 × 5ml) 中浓缩, 再在 0.5mm 压力下干燥 2 小时, 得到无定形残余物形式的粗制标题化合物。

20

B.



25

在 0 °C 和氩气下向 428mg (2.0mmol) 2 - 苯氧基苯甲酸和 10μl DMF 在 4ml 无水 CH₂Cl₂ 中的溶液里加入 1.5ml 2.0M 草酰氯/ CH₂Cl₂ (3.0mmol)。在室温下搅拌反应物 1.5 小时, 真空浓缩, 然后在 0.5mm 压力下干燥 1 小时, 得到粗制的标题酰基氯, 为浅黄色油状物。将此油状物溶在 3.2ml CH₂Cl₂ 中。

30

C. 4 - [(2 - 苯氧基苯甲酰)氨基] - 1 - 哌啶羧酸, 2 - [9 - [[(2, 2, 2 - 三氟乙基)氨基]羧基] - 9H - 芴 -

9-基]乙酯

在 0 °C 和氩气下将 0.46ml (4mmol) 三乙胺于搅拌下加到上面制得的部分 A 化合物粗品的一半 (约 0.8mmol) 在 4ml 无水 CH₂Cl₂ 中的
 5 溶液里。将溶液在 0 °C 下搅拌 5 分钟, 然后加入 2.0ml 的一份部分 B 化合物在 3.2ml CH₂Cl₂ 中的溶液 (约 1.2mmol 粗制的部分 B 化合物)。将反应混合物在 0 °C 下搅拌 2.5 小时, 然后用 CH₂Cl₂ 稀释。CH₂Cl₂ 溶液依次用稀 NaOH (2 ×)、水 (2 ×)、稀盐酸 (2 ×) 和水 (3 ×) 洗, 用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩得到粘稠的油 (577mg)。此油在 45g 硅胶
 10 上用己烷/乙酸乙酯 (1 : 1) 层析, 得到 414mg 标题化合物 (79 %), 为泡沫状物, 熔点 68 - 73 °C。

元素分析理论值 C₃₇H₃₄F₃N₃O₅ + 0.2 CH₃CO₂C₂H₅:

C, 67.23; H, 5.31; N, 6.22; F, 8.44

实验值: C, 67.04; H, 5.20; N, 6.18; F, 8.70.

15 MS (ESI-NH₃, + 离子) 658 (M+H), 675 (M+NH₄).

实施例 181

9 - [4 - [4 - [(2 - 苯氧基苯甲酰) 氨基] - 1 - 哌啶基] 戊基]
 - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

20 在用氯化钙干燥管保护下, 将实施例 175 化合物 (1.25g , 2.23 mmol) 在 10ml 4N HCl/二噁烷中的溶液搅拌 3 小时。将溶液在 30 °C 下蒸发, 所形成的固体重新用二氯甲烷溶解至总体积为 20.0ml。在 - 10 °C 和氩气下, 于 10 分钟内向上述 10.0ml 溶液于搅拌下依次加入三乙胺 (0.4ml , 2.9mmol) 和 2 - 苯氧基苯甲酰氯 (320mg , 1.38mmol) 的
 25 二氯甲烷 (10ml) 溶液。1 小时后, 用饱和的碳酸氢钠溶液使反应停止, 用乙酸乙酯萃取二次。将有机萃取液干燥 (Na₂SO₄), 蒸发。用快速层析法纯化 (5 × 20cm 柱, 乙酸乙酯作洗脱剂), 得到无色油状物 603mg , 77%。将该油状物溶在 5ml 乙酸乙酯中, 然后加入 0.25ml 4N HCl/二噁烷。加入乙醚直到形成胶状的沉淀。倾倒掉液体, 真空干燥,
 30 得到白色固体标题化合物 650mg, 熔点 136 - 138 °C。

元素分析理论值 $C_{39}H_{40}F_3N_3O_3+HCl+H_2O$:

C, 65.95; H, 6.10; Cl, 4.99; F, 8.02;
N, 5.92

5 实验值: C, 65.87; H, 6.08; Cl, 5.13; F, 7.96;
N, 5.92.

MS (电喷雾, + 离子) m/e 654 (M + H).

实施例 182 - 187

按照前面和工作实施例中所述步骤, 制备下列的其它化合物。

10

实施例 182

9 - [2 - [[[4 - [(2 - 苯氧基苯甲酰) 氨基] - 1 - 哌啶基] 羰基] 氨基] 乙基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺

MS (ESI, + 离子): 657 (M+H)

15

元素分析理论值 $C_{37}H_{35}N_4O_4F_3+0.2 CH_2Cl_2+0.1 CH_3CO_2C_2H_5$:

C, 66.17; H, 5.35; N, 8.21; F, 8.35

实验值: C, 66.14; H, 5.29; N, 8.13; F, 8.47.

mp 84-87°C.

20

实施例 183

4 - (苯甲酰氨基) - 1 - 哌啶羧酸, 2 - [9 - [[(2, 2, 2 - 三氟乙基) 氨基] 羰基] - 9H - 芴 - 9 - 基] 乙酯

MS (ESI-NH₃, + 离子) 566 (M+H)

25

元素分析理论值 $C_{31}H_{30}F_3N_3O_4+0.2 CH_3CO_2C_2H_5+0.25 H_2O$:

C, 64.99; H, 5.51; N, 7.04; F, 9.70

实验值: C, 64.77; H, 5.45; N, 7.15; F, 10.10.

mp 75-85°C.

实施例 184

9 - [4 - [4 - (苯甲酰氨基) - 1 - 哌啶基] 戊基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氯化物

30

MS (电喷雾, + 离子) m/z 564 (M+H)
 元素分析理论值 $C_{33}H_{36}F_3N_3O_2 + HCl + H_2O$:
 C, 64.12; H, 6.36; Cl, 5.74; F, 9.22;
 N, 6.80
 实验值: C, 64.17; H, 6.27; Cl, 5.65; F, 9.65;
 N, 6.60.
 mp 130-132°C.

5

实施例 185

9 - [4 - [4 - [[(1, 1 - 二甲基乙氧基) 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 噻吨 - 9 - 甲酰胺

10

mp 76-79 °C
 MS(ES,+离子, NH₃) m/z 578(M+H)

15

实施例 186

9 - [4 - [4 - (苯甲酰氨基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 噻吨 - 9 - 甲酰胺

20

mp 167-169 °C
 MS(ES,+离子, NH₃) m/z 582(M+H)

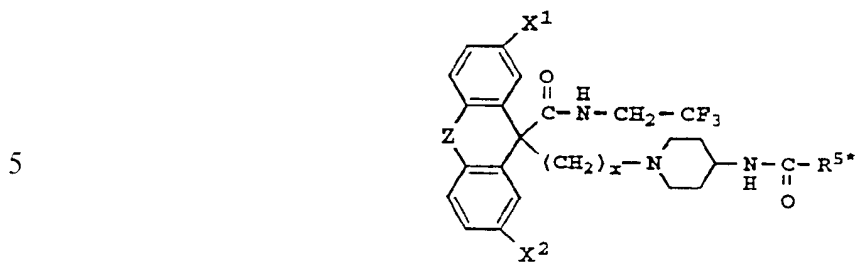
实施例 187

9 - [4 - [4 - [[(2 - 苯氧基苯基) 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 噻吨 - 9 - 甲酰胺

25

mp 164-166 °C
 MS(ES,+离子, NH₃) m/z 674(M+H)

根据本发明, 提供了另一类优选化合物, 它们是 MTP 的抑制剂并
 30 具有式 I* 结构



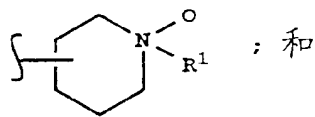
其中 Z 是一个键、O 或 S；

X^1 和 X^2 各自独立地是 H 或卤素，优选 f；

10 X 是从 2 到 6 的整数，优选 3 - 5， $(CH_2)_x$ 可以任选地带有 1、2 或 3 个相同或不同的取代基，它们是烷基或卤素；

R^{5*} 是杂芳基、芳基、杂环烷基或环烷基，各 R^{5*} 基可以任选地被 1、2、3 或 4 个取代基取代，这些取代基如后文定义的可以相同或不同；还包括式 I 化合物的吡啶 N - 氧化物，即

15



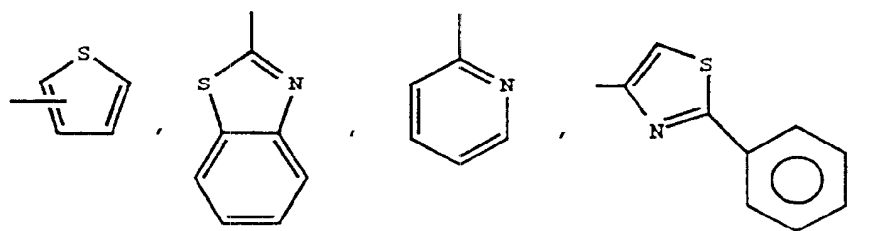
20 以及它们的可药用的盐，例如碱金属盐，如锂、钠或钾盐，碱土金属盐，如钙或镁盐；以及锌或铝盐及其它的阳离子（例如铵、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、叔丁胺、叔辛胺、脱氢枞胺）的盐，以及可药用的阴离子的盐，例如氯化物、溴化物、碘化物、酒石酸盐、乙酸盐、甲磺酸盐、马来酸盐、丁二酸盐、戊二酸盐和天然存在的氨基酸（如精氨酸、赖氨酸、丙氨酸等）的盐，以及它们的药物前体酯。

R^{5*} 基团可以被 1、2、3 或 4 个取代基取代，包括

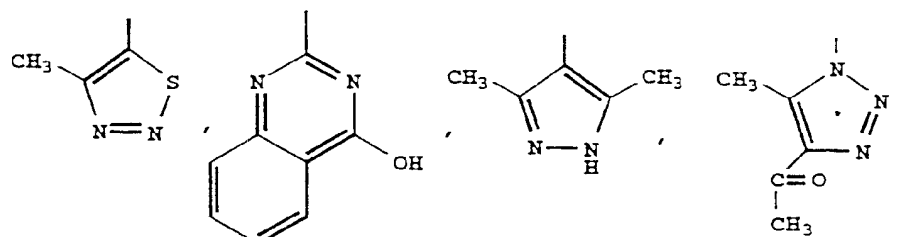
(1) 卤素，如 Cl、F、 CF_3 和 I，

(2) 杂芳基，包括含 1、2 或 3 个 S、N 和/或 O 等杂原子的单环或双环体系，在环或环体系中含有 2 - 10 个碳原子，例如

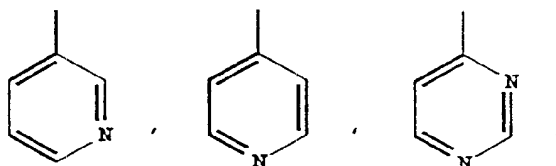
30



5

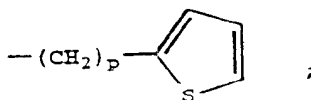


10



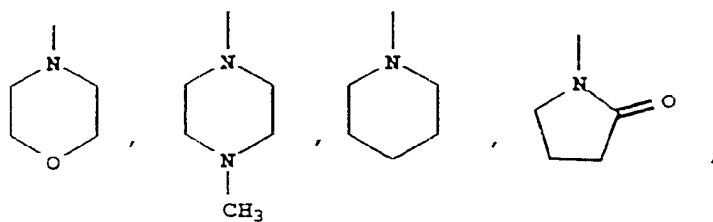
(3) 杂芳基烷基, 其中杂芳基的定义如上, 例如

15



(4) 在单环或双环系统中含有 1、2 或 3 个 N、S 或 O 等杂原子的环杂烷基, 例如

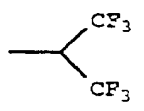
20



25

(5) 烷基;

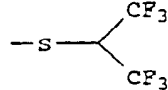
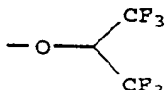
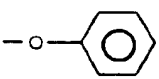
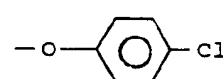
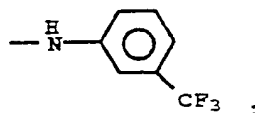
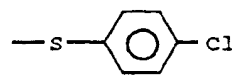
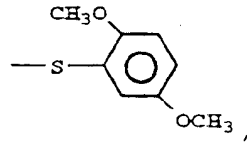
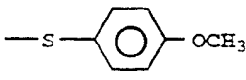
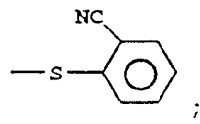
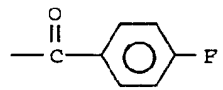
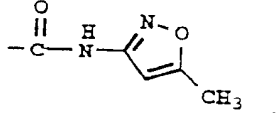
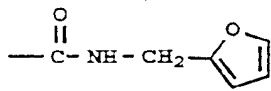
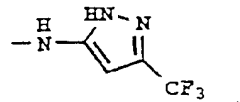
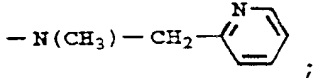
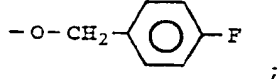
(6) 芳基, 例如苯基, 被以下基团取代的苯基: (a) 卤素、(b) 烷

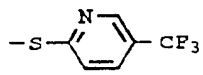
基、(c) CF_3O 、(d) 烷氧基、(e) , (f) CF_3 或 (g) 苯基;

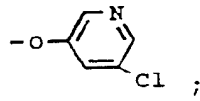
30

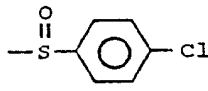
(7) 烷氨基, 例如 $-\overset{\text{H}}{\text{N}}-(\text{CH}_2)_p\text{CF}_3-$;

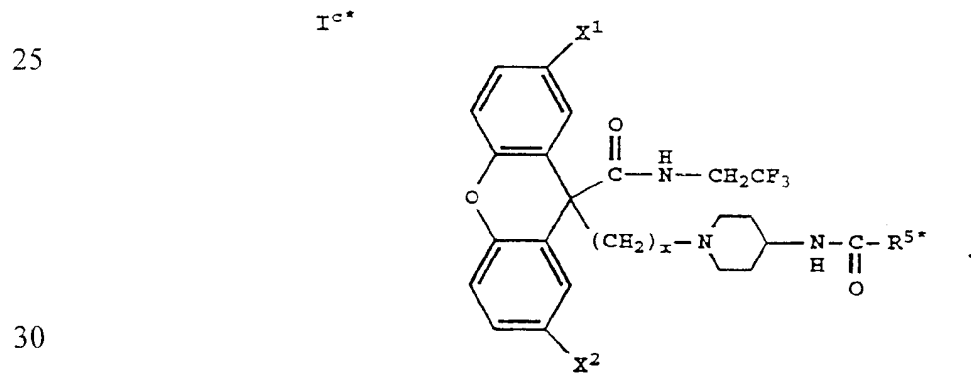
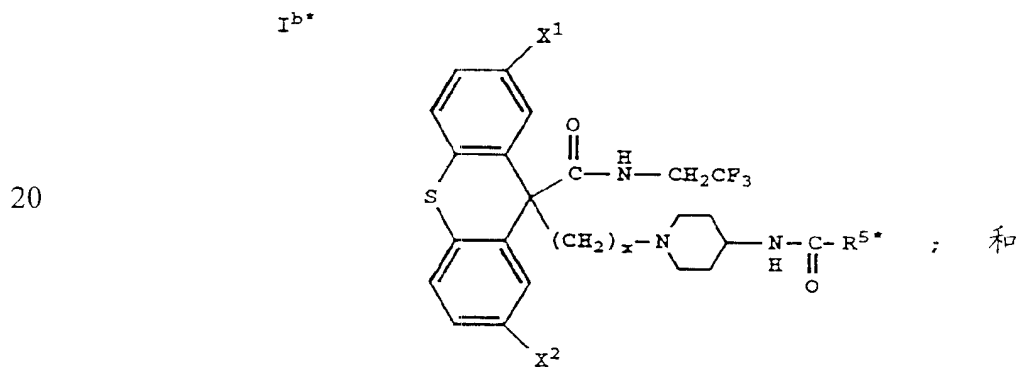
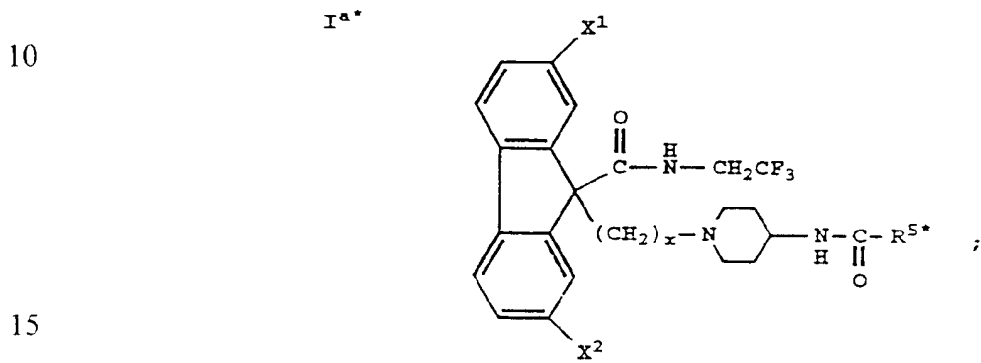
(8) 烷基(芳基)氨基, 例如 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$;

- (9) 烷硫基, 例如 $-S-(CH_2)_pCF_3$, 、 $-S-$ 烷基、
 $-S-(CH_2)_p-\overset{\overset{O}{\parallel}}{S}-C_6H_5$; 
- 5 (10) 烷氧基, 例如 $-O-(CH_2)_p-CF_3$ 、 OCH_3 ;
 (11) 环烷基, 例如环己基;
 (12) 芳氧基, 例如 、 ;
- (13) 氨基;
- 10 (14) 芳氨基, 例如  ;
 (15) 芳硫基, 例如 
- 15 、、 ;
- (16) 酰基, 例如(a)烷酰基, 如 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}CH_3$, (b)烷氧羰基, 如
 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-CF_3$, (c)芳酰基, 如 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_6H_5$, 
- 20 (d)杂芳基氨基羰基, 如 、
- 25 (e) 芳基烷氧基羰基, 如 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-CH_2C_6H_5$;
 (17) 芳硫基烷基, 例如 $CH_2-S-C_6H_5$;
 (18) 杂芳基氨基, 例如 、 ;
- 30 (19) 芳基烷氧基, 例如  ;

(20) 杂芳硫基, 例如  ;

(21) 杂芳氧基, 例如  ; 和

(22) 芳基亚硫酸基, 例如  。
 因此, 本发明的式 I* 化合物包括以下结构的化合物



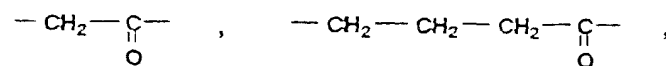
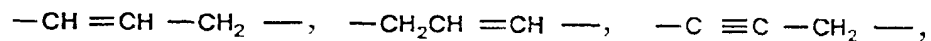
此外, 根据本发明, 提供了一种用来防止、抑制或治疗动脉粥样硬化、胰腺炎和肥胖症的方法, 其中包括施用能减小微粒体甘油三酯转移蛋白活性的一定数量上述定义的式 I* 化合物。

再者, 根据本发明, 提供了一种方法, 用于降低血清脂含量、胆固醇和/或甘油三酯, 或者抑制和/或治疗高脂血、高脂蛋白血、高胆固醇血和/或高甘油三酯血, 其中包括施用能减小微粒体甘油三酯转移蛋白活性的一定数量上述定义的式 I* 化合物。

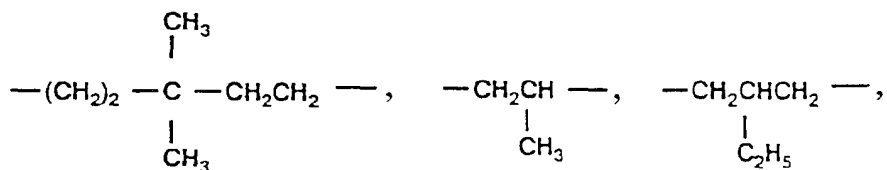
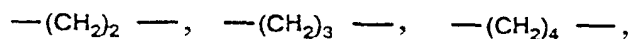
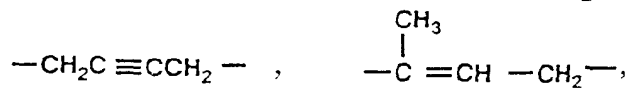
本文定义的合适的 $(\text{CH}_2)_x$ 基团 (其中 x 是 2 - 6, 优选 3 - 5) (可以包括亚烷基、亚烯基或亚炔基), 可以任选地含 1、2 或 3 个烷基或卤原子, 另外, 链中的一个碳原子可以被氧原子、N-H、N - 烷基或 N - 芳基代替。

$(\text{CH}_2)_x$ 基团的实例包括

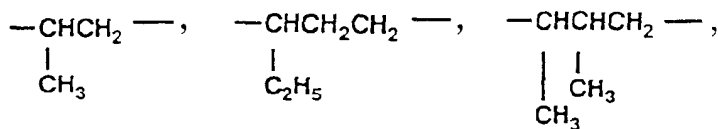
15



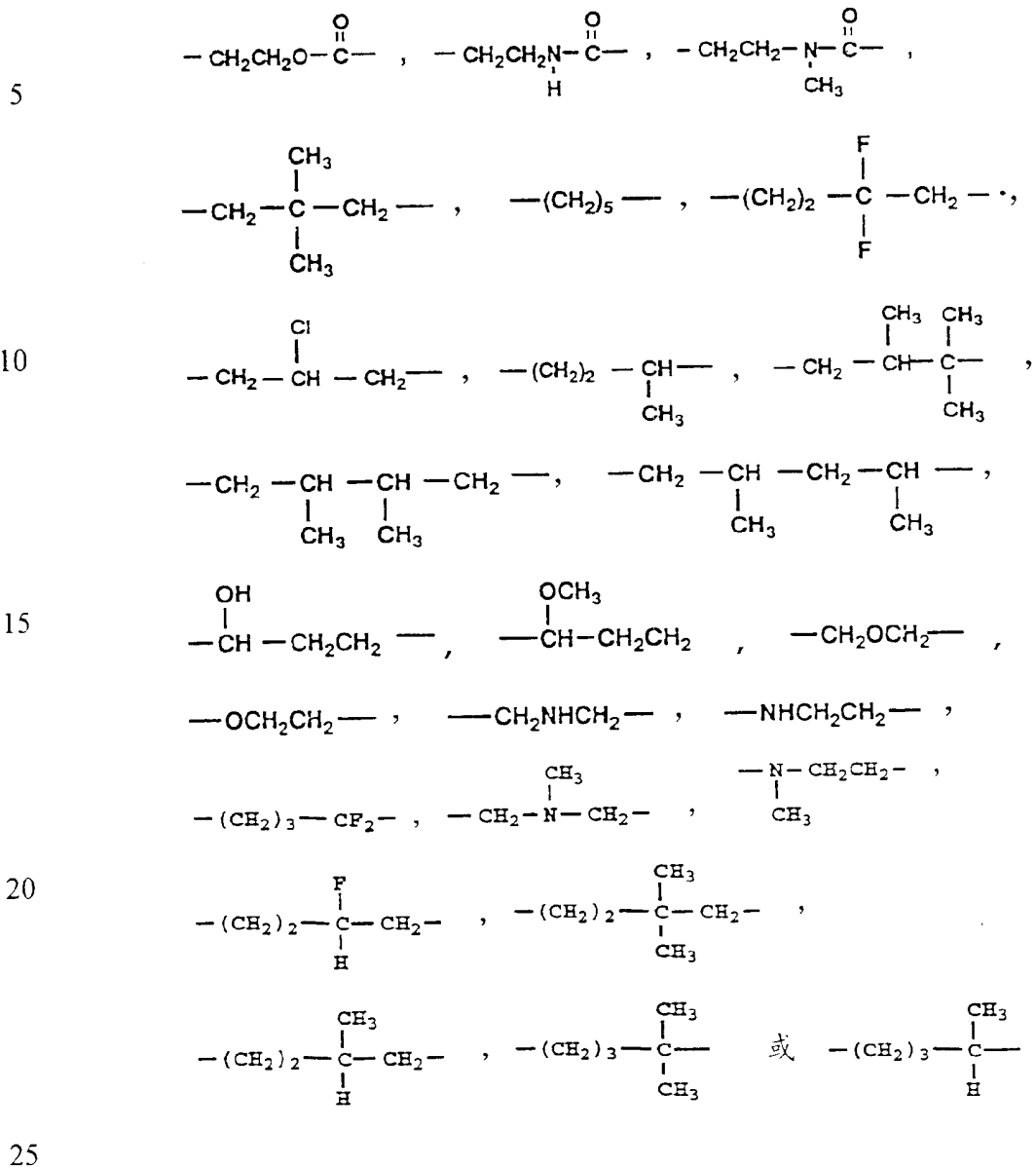
20



25

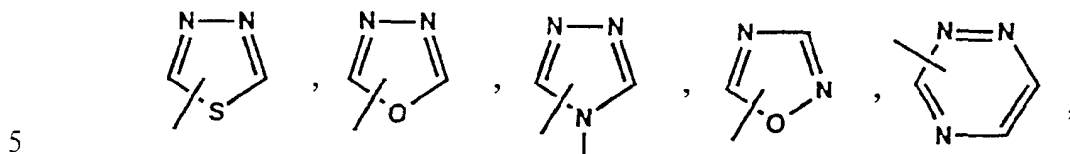


30



在这里单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“杂芳基”的定义如前。“杂芳基”的其它实例则陈述如下。





及类似结构，并包括所有可能的 N - 氧化物衍生物。

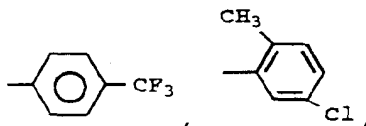
优选这样的式 I* 化合物，其中：

Z 是一个键；

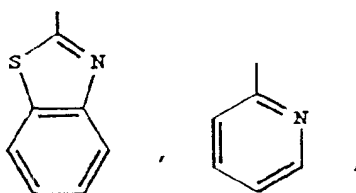
10 X¹ 和 X² 是 H；

R^{5*} 是芳基，例如被以下基团取代的苯基：

(1) 芳基，如苯基、

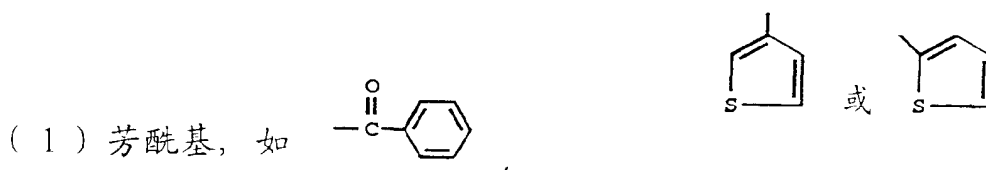


15 (2) 杂芳基，如



20 (3) 卤素，如 Cl；

R^{5*} 是杂芳基，例如带有以下取代基的

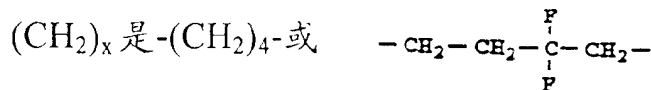


25

(2) 芳硫基，如

30

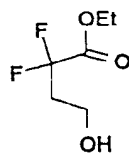
其中 R^{5*} 取代基优选在与 C=O 连接的 C 原子的邻位。



以下实施例表示了本发明另外的优选实施方案。除非另外指明，所有的温度均为 °C。

B.

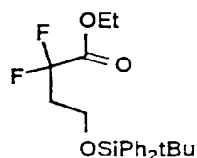
5



在室温和氩气下向搅动着的部分 A 化合物 (1.82g, 10.0mmol) 在 THF (10ml) 中的溶液加热硼烷 - 二甲硫醚复合物 (1.25ml, 13.2mmol) 在二氯甲烷 (14ml) 中的溶液。将反应混合物回流。24 小时后, 将反应混合物冷却, 加入 20ml 甲醇, 使反应混合物再次回流。1 小时后, 在大气压下蒸馏除去溶剂。残余物在减压下逐泡蒸馏, 得到无色油状的标题化合物 1.45g (86 %)。

C.

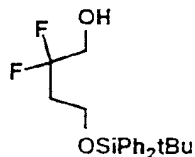
15



在室温和氩气下向搅动着的部分 B 化合物 (1.40g, 8.33mmol) 在 DMF (10ml) 中的溶液加入二苯基叔丁基氯硅烷 (2.6ml, 9.2mmol) 和咪唑 (1.4g, 21mmol)。2 小时后, 用水使反应停止, 用乙醚萃取 3 次。将有机萃取液合并, 干燥 (Na_2SO_4), 蒸发, 得到褐色油状物。用快速层析法在硅胶上纯化 ($5 \times 20\text{cm}$ 柱, 2: 7 二氯甲烷/己烷) 得到无色油状标题化合物 1.83g (54 %)。

D.

25

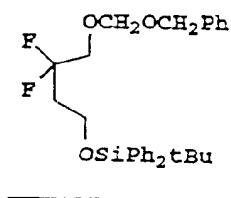


在室温和氩气下向搅动着的部分 C 化合物 (1.73g, 4.26mmol) 在 THF (5ml) 中的溶液里加入硼氢化锂溶液 (1.2ml, 2.4mmol, 2M THF 溶液)。16 小时后, 用饱和的碳酸氢钠溶液使反应停止, 用乙酸乙酯萃取 3 次。将有机萃取液干燥 (Na_2SO_4), 蒸发, 得到无色油状

标题化合物 1.51g (97 %)。此化合物不经进一步纯化直接用于后继反应。

E.

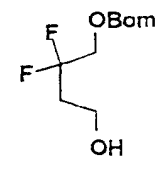
5



在 10 °C 和氩气下向搅动着的部分 D 化合物 (1.50g , 4.12mmol) 在二异丙基乙胺 (5ml) 中的溶液一次加入苄氧基甲基氯 (0.7ml , 4.9mmol)。10 分钟内开始形成沉淀。1 小时后, 向反应混合物中加入己烷, 所形成的浆体用 10 % 盐酸 (20ml) 洗, 用水洗一次。有机层用 MgSO₄ 干燥, 蒸发, 得到浅黄色油状物。用快速层析法在硅胶上纯化 (5 × 20cm 柱, 2 : 3 二氯甲烷/己烷), 得到无色油状的标题化合物 1.77g (89 %)。

15

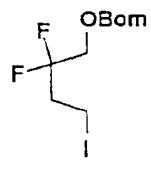
F.



在室温和氩气下向搅动着的部分 E 化合物 (1.72g , 3.55mmol) 在 THF (5ml) 中的溶液加入氟化四丁铵 (TBAF , 7.5ml , 7.5mmol , 1M THF 溶液)。1 小时后, 用盐水使反应停止, 用乙酸乙酯萃取 2 次。将合并的萃取液用 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化 (5 × 12cm 柱, 1 : 9 乙酸乙酯/二氯甲烷), 得到无色油状标题化合物 774mg (89 %)。

25

G.

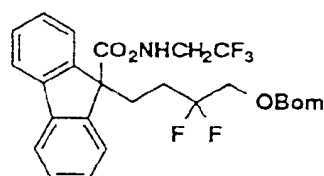


30

在室温和氩气下向搅拌着的部分 F 化合物 (770mg , 3.13mmol)、三苯膦 (826mg , 3.15mmol) 和咪唑 (470mg , 6.9mmol) 在 THF

(10ml) 中的溶液里于 10 分钟内逐滴加入碘 (800mg, 3.15mmol) 的 THF (5ml) 溶液。将反应混合物用乙醚稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液 (含 5% NaHSO₃) 洗一次。将有机萃取液干燥 (Na₂SO₄), 蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化 (5 × 10cm 柱, 二氯甲烷), 得到无色油状标题化合物 935mg (84%)。

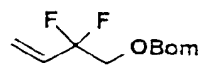
H.



10

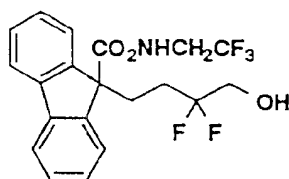
在 -10 °C 和氩气下向 9-芴羧酸 (631mg, 3.0mmol) 在 5ml THF 中的溶液里于 10 分钟内加入双(三甲硅烷基)氨基钠溶液 (6.2ml, 6.2mmol, 1M THF 溶液)。将形成的浆体搅拌 60 分钟, 然后加入部分 G 化合物 (930mg, 2.61mmol) 的 THF (5ml) 溶液。将反应混合物温热至室温并搅拌之。48 小时后, 用 10% 柠檬酸溶液使反应停止, 用乙酸乙酯萃取二次。将有机萃取液合并, 干燥 (MgSO₄), 蒸发。将油状残余物溶在 10ml 二氯甲烷中, 在室温下用草酰氯 (0.52ml, 6.0mmol) 和 DMF (0.1ml) 处理。1 小时后将反应混合物蒸发, 然后重新溶在 5ml 二氯甲烷中。在 0 °C 和氩气下将此溶液于 10 分钟内逐滴加到搅拌着的三氟乙胺盐酸盐 (502mg, 3.70mmol) 和三乙胺 (1.12ml, 8mmol) 在二氯甲烷 (10ml) 中的溶液里。一小时后, 用 10% 柠檬酸溶液使反应停止, 用乙酸乙酯萃取 2 次。将有机萃取液合并, 干燥 (MgSO₄) 和蒸发。用快速层析法纯化 (5 × 20cm 柱, 1L

二氯甲烷, 然后 5: 95 乙醚/二氯甲烷), 得到



(375mg, 47%), 然后得到标题化合物 120mg (9%), 为无色油状物。

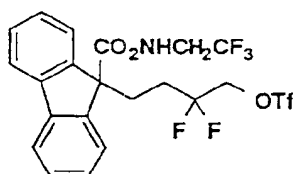
I.



30

在氩气和搅拌下将部分 H 化合物 (108mg , 0.208mmol) 和 20 % Pd(OH)₂/C (200mg) 在环己烯 (2ml) 和乙醇 (5ml) 中的浆体回流 2 小时。将反应混合物冷却, 蒸发, 用乙酸乙酯稀释, 干燥 (MgSO₄), 经 0.75m 的尼龙滤器过滤。蒸发得到无色油状的标题化合物 53mg (64 %) 。

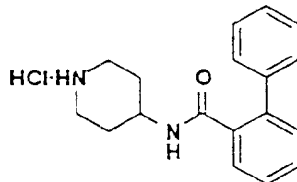
J.



10

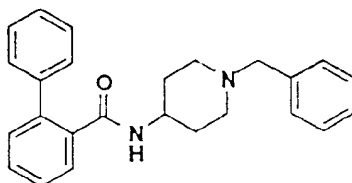
在 0 °C 和氩气下于 2 分钟内向部分 I 化合物 (50.9mg , 0.128mmol) 和吡啶 (68ml , 0.8mmol) 在二氯甲烷 (1ml) 中的溶液加入三氟甲磺酸酐 (40ml , 0.15mmol) 。 1 小时后, 用 1M 盐酸使反应停止, 用乙酸乙酯萃取 2 次, 将有机萃取液合并, 干燥 (MgSO₄), 蒸发, 得到 15 橙色结晶状固体标题化合物 68mg (100 %) 。

K.



20

K(1).



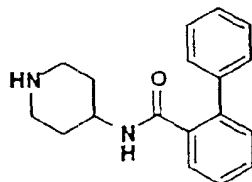
25

向 2 - 联苯羧酸 (31.2g , 160mmol) 在二氯甲烷 (300ml) 中的溶液里加入草酰氯 (21ml , 280mmol), 随后加几滴 DMF。反应物激烈起泡, 在室温和氩气下搅拌 2 小时。在低于 25 °C 的温度下真空蒸发 30 溶剂, 残余物溶在 250ml 二氯甲烷中。将此溶液在 - 5 °C 逐滴加到 4 - 氨基苄基哌啶 (Aldrich , 25.0g , 130mmol) 和三乙胺 (46ml , 330mmol) 在二氯甲烷 (200ml) 中的溶液里。加完后在该温度搅拌反

应物 30 分钟。将反应混合物用水洗二次，用盐水洗一次。将有机层干燥 (Na_2SO_4)，真空除去溶剂，得到浅黄色固体的标题化合物 (56.6g, 95.4%产率)。

K(2).

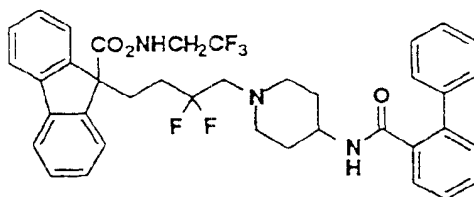
5



10 向部分 K(1)化合物 (55.5g, 150mmol) 在乙醇 (500ml) 中的溶液里加入环己烯 (167ml, 1.6mol) 和 20% 氢氧化钡/碳 (11.1g)。将反应混合物加热回流，在该温度下搅拌 2.75 小时。将温热的反应混合物经硅藻土过滤，用乙醇和甲醇淋洗。将滤液真空浓缩，得到浅黄色油状物。将此油与乙醚一起研磨二次，得到浅黄色固体 (30.1g)。

15

L.



20

25 在室温和氩气下将部分 K 化合物 (84mg, 0.3mmol) 在 DMF (0.5ml) 中的溶液于搅拌下加到部分 J 化合物 (68mg, 0.126mmol) 的甲苯 (2ml) 溶液中。将此溶液加热至 50 °C。14 小时后，将反应混合物冷却，用乙醚稀释，用饱和碳酸氢钠溶液洗一次。将有机层干燥 (Na_2SO_4)，蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化 (1 × 10cm 柱，乙酸乙酯)，得到游离碱形式的标题化合物 57mg (68%)，为白色泡沫状物。将此泡沫状物用二氯甲烷和 0.1ml 4N 盐酸稀释。蒸发后得到标题化合物的盐酸盐 59mg，熔点 115 - 118 °C。

30

薄层色谱: $R_f=0.20$ (游离碱, 乙酸乙酯, 硅胶 60)

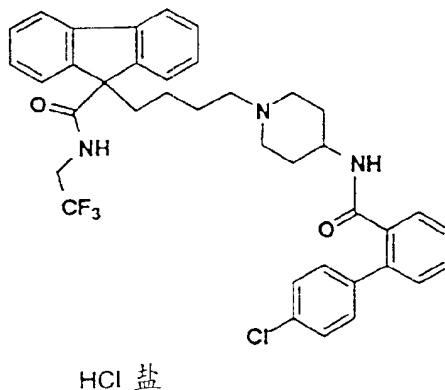
质谱: (电喷雾, + 离子)

m/z 662 (M+H)

实施例 2*

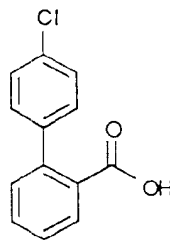
9 - [4 - [4 - [[(4' - 氯 - [1, 1' - 联苯] - 2 - 基) 羰基]
5 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H
- 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氯化物

10



15

A.



20

标题化合物按照 Meyers 的方法通过对氯苯基溴化镁与间甲氧基苯基 - 1, 1 - 二甲基异噁唑的格利雅加成并用 6N HCl 水解来制备。

B. 9 - [4 - [4 - [[(4' - 氯 - [1, 1' - 联苯] - 2 - 基)
羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三
25 氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氯化物

25

30

向部分 A 的酸 (2.0g , 8.6mmol) 在二氯甲烷 (35ml) 中的溶液里依次加入 2M 草酰氯在二氯甲烷中的溶液 (6.0ml , 12mmol) 和 2 滴 DMF 。此反应混合物激烈起泡, 在室温和氩气下搅拌 2 小时。在低于 25 °C 下真空蒸走溶剂, 残余物溶在 THF (50ml) 中。在 0 °C 下将此溶液逐滴加到实施例 11*部分 C 的二胺 (4.45g , 8.6mmol) 和三乙胺 (3.54g , 35mmol) 在 TNF (150ml) 中的溶液里。将反应混合物在一个熔化的冰浴中搅拌 1 小时, 温热到室温再搅拌 48 小时。将反应混合物用 200 乙酸乙酯稀释, 用水洗一次。有机层用 MgSO₄ 干燥, 真空

除去溶剂，得到灰白色泡沫状固体，将它与乙酸乙酯一起研磨纯化，得到白色固体。

将该固体用 100ml 乙醚稀释，用 1M 的 HCl/乙醚 (10ml, 10mmol) 处理，得到白色粉末，将其过滤。收集固体，在 55 °C (20mm Hg) 下干燥过夜，得到 3.95g (67 %) 白色粉末标题化合物。

mp: 140-150°C

MS (ES, + 离子): m/z 660 (M + H); 1 Cl 同位素图谱

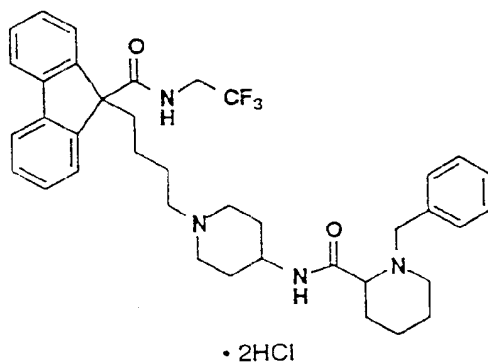
元素分析理论值 C₃₈H₃₇N₃O₂F₃Cl + HCl:

C, 63.07; H, 5.71; N, 5.81

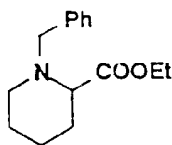
实验值: C, 62.79; H, 5.62; N, 6.05.

实施例 3*

9 - [4 - [4 - [[[1 - (苯甲基) - 2 - 哌啶基] 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺，二氯化物



A.

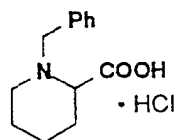


将苄基溴 (700ml, 5.7mmol) 在氩气下逐滴加到 2 - 哌啶酸乙酯盐酸盐 (1.0g, 5.2mmol) 和碳酸钾 (1.5g, 11.4 mmol) 在 DMF (10ml) 中的浆体里。将反应物在室温下搅拌 2.5 小时，然后真空除去溶剂。残余物分配在二氯甲烷 (10ml) 和水 (10ml) 之中，水层用二氯甲烷 (3 × 10ml) 萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥，然后真空

浓缩，得到混浊的油状物，将其在硅胶（60g）上层析（10% 乙酸乙酯/己烷）。将纯级分合并，蒸发，得到无色油状的标题化合物（1.24g, 97%）。

B.

5



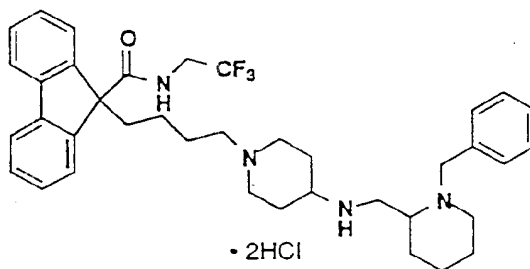
10

将部分 A 化合物（600mg, 2.4mmol）和 1N KOH（7.2ml）在二噁烷中的双相混合物于室温下搅拌过夜，然后将反应混合物在 50 °C 加热 2 天。将反应混合物冷却至室温，然后用 1N 盐酸调节至 pH2。将混浊的混合物真空浓缩，然后在高真空下抽气过夜。将固体产物与氯仿（10ml）一起搅拌 15 分钟，然后过滤。将滤液真空浓缩，得到黄色泡沫状的标题化合物（411mg, 67%）。

15

C.

20



25

30

将乙基 3 - (3 - 二甲氨基) 丙基碳化二亚胺（164mg, 0.86mmol）于氩气下加到实施例 11* 部分 C 化合物（404mg, 0.78mmol）、部分 B 化合物（200mg, 0.78mmol）、羟基苯并三唑（105mg, 0.78mmol）和 4 - 甲基吗啉（300ml, 2.7mmol）在二氯甲烷（3ml）中的混合物里。在室温下搅拌反应混合物 24 小时，用 20ml 二氯甲烷稀释，用饱和的碳酸氢钠溶液（5ml）洗。有机层用水（2 × 5ml）洗，然后用硫酸钠干燥。蒸发后得到黄色胶状物。用快速层析法（4% 甲醇/二氯甲烷）在硅胶（50g）上纯化。将纯级分合并，蒸发，得到无色油状物。所形成的产物溶在 1ml 甲醇中，加入盐酸乙醚溶液（1.1M, 1.1ml）。将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟，然后蒸干。产物在 55 °C 下于真空烘箱中干燥 24 小时，得到白色固体标题化合物

(302mg , 54%) 。

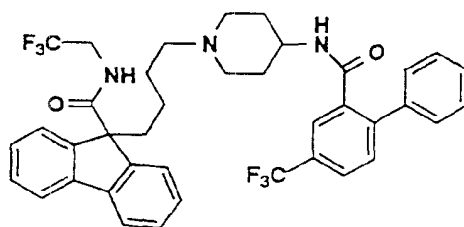
m.p. 161-165°C

MS (ESI, +离子): 647 (M+H)

5 元素分析理论值 $C_{38}H_{47}Cl_2F_3N_4O_2 \cdot 1.5 H_2O$:
C, 61.12; H, 6.75; N, 7.50; Cl, 9.50; F, 7.63
实验值: C, 60.97; H, 6.77; N, 7.40; Cl, 9.18; F, 7.34

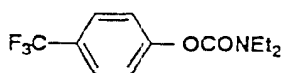
实施例 4*

10 N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9 - [4 - [4 - [[4 - (三
氟甲基) [1, 1 - 联苯] - 2 - 基] 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁
基] - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

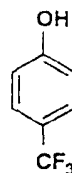


15

A.



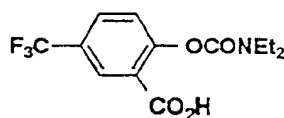
20



25 在室温和氩气下向搅动着的 (3.08g ,
19.0mmol) 在 THF (20ml) 中的溶液中加入三乙胺 (2.80ml ,
20.0mmol)、二乙基氨基甲酰氯 (2.50ml , 19.5mmol) 和二甲氨基吡
啶 (100mg)。将反应混合物加热至 50 °C 18 小时。然后冷却, 用乙
醚稀释, 用 10 % 柠檬酸溶液、盐水洗, 用 $MgSO_4$ 干燥。用快速层析法
在硅胶上纯化 (5 × 15cm 柱, 55 : 45 己烷/二氯甲烷), 得到无色油
状标题化合物 4.35g, 89%。

30

B.



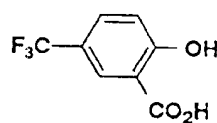
5

在氩气氛下向一只装有滴液漏斗和温度计的火焰干燥的三口烧瓶中装入 THF (100ml) 和 N, N, N, N - 四甲基乙二胺 (TMEDA, 4.4ml, 29.2mmol)。将所形成的溶液冷却到 - 73 °C, 在 1 分钟内逐滴加入仲丁基锂的己烷溶液 (22.0ml, 1.25M, 27.5 MMOL)。30 分钟

10 后, 于 20 分钟内加入部分 A 化合物 (5.90g, 22.6mmol) 的 THF (20ml) 溶液。再过一小时后, 向溶液中鼓入干燥的二氧化碳气 30 分钟。撤除冷浴, 将反应混合物温热到 0 °C。用 10 % 的柠檬酸溶液使混浊的溶液立即停止反应, 用乙酸乙酯萃取两次, 干燥 (MgSO₄), 蒸

15 发, 得到白色固体状标题化合物, 熔点 124 - 126 °C, 5.88g, 85%。

C.

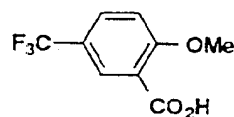


20

将部分 B 化合物 (2.28g, 7.47mmol) 在 6M 盐酸 (25ml) 中的浆体于氩气下加热回流一小时。将反应混合物冷却, 用水稀释, 洗涤, 过滤。将湿的滤饼溶在乙酸乙酯中, 干燥 (MgSO₄), 蒸发, 得到白色固体标题化合物 1.52g (99 %), 熔点 148 - 149 °C。

25

D.



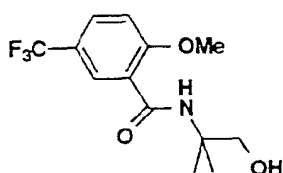
30 在室温和氩气下向搅拌着的部分 C 化合物 (1.50g, 7.28mmol) 在 DMF (20ml) 中的溶液加入碳酸钾 (2.8g, 20mmol)。将该浆体加热至 50 °C, 然后加入硫酸二甲酯 (1.9ml, 20mmol)。一小时后, 用

10 % 柠檬酸溶液 (20ml) 使反应混合物停止, 用乙醚萃取 2 次。合并的萃取液用水洗, 干燥 (MgSO_4), 蒸发, 得到标题化合物的甲酯 1.71g (100 %), 为无色油状物。

将此油溶在 THF (10ml) 中, 加入 3M 氢氧化钠溶液 10ml, 将混合物在氩气下加热回流 1 小时。将溶液冷却, 倒入冷的 1M 盐酸中, 用二氯甲烷萃取二次。将萃取液合并, 干燥 (MgSO_4), 蒸发, 得到白色固体标题化合物 1.45g (91 %), 熔点 105 - 107 °C。

E. .

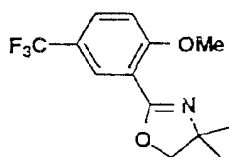
10



在用装有燥石膏的干燥管保护的部分 D 化合物 (1.40g , 6.36mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液中于室温和搅拌下加入草酰氯 (1.00ml , 11.5mmol) 和 DMF (50ml) 。 2 小时后, 将溶液蒸发, 重新溶解在二氯甲烷 (20ml) 中。在室温和氩气下向此溶液中依次加入三乙胺 (1.02ml , 7.33mmol) 和 2 - 氨基 - 2 - 甲基 - 1 - 丙醇 (0.70ml , 7.33mmol) 。 放热的结果形成橙色溶液。 13 小时后, 将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用 10 % 柠檬酸溶液洗 2 次, 干燥 (MgSO_4), 蒸发, 得到白色泡沫状标题化合物 2.08g , >100 % 物料平衡。

F.

25

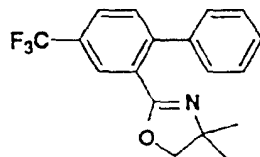


在室温和用装有燥石膏的干燥管保护下, 向部分 E 化合物 (2.08g) 的二氯甲烷 (20ml) 溶液加入亚硫酸氯 (1.9ml , 23.6mmol) 。 将溶液搅拌 2 小时, 然后用二氯甲烷稀释, 倒入冰和饱和碳酸氢钠溶液的 1 : 1 混合物中。水层用 1M 氢氧化钾溶液调节至 pH8, 用二氯甲烷萃取 2 次。将有机萃取液合并, 干燥 (Na_2SO_4), 蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化 (5 × 10cm 柱, 1 : 9 乙酸乙酯/二氯甲烷), 得到白

色固体标题化合物 1.56g, 自部分 D 化合物计算产率为 90%, 熔点 55 - 57 °C。

G.

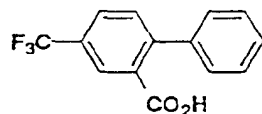
5



在 0 °C 和氩气下于 5 分钟内向搅动着的部分 F 化合物 (1.17g , 4.28mmol) 在 THF (10ml) 中的溶液加入苯基溴化镁 (1.7ml , 3M 乙醚溶液 , 5.1mmol) 。再搅拌 10 分钟后, 撤除冰浴, 在室温下搅拌反应混合物。2 小时后, 用饱和氯化铵溶液使反应停止, 用乙酸乙酯萃取 2 次。将萃取液合并, 干燥 (Na₂SO₄), 蒸发, 得到褐色油状物。用快速层析法在硅胶上纯化 (5 × 15cm 柱, 0.5L 己烷, 随后用二氯甲烷), 得到无色油状标题化合物 1.36g (100%) 。

15

H.

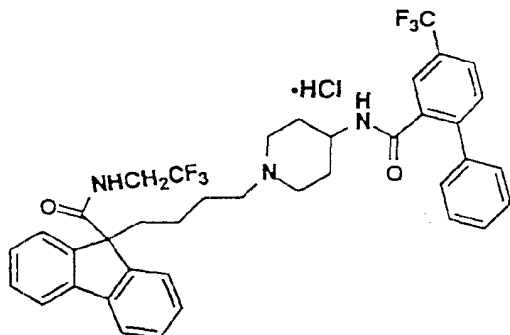


将部分 G 化合物 (1.25g , 3.91mmol) 在 6M 盐酸 (25ml) 中的浆体加热回流 13 小时。将反应混合物冷却, 用二氯甲烷萃取二次。将萃取液合并, 干燥 (MgSO₄), 蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化 (5 × 15cm 柱, 乙酸乙酯), 得到白色固体标题化合物 395mg (38%), 熔点 120 - 122 °C。

25

I.

30



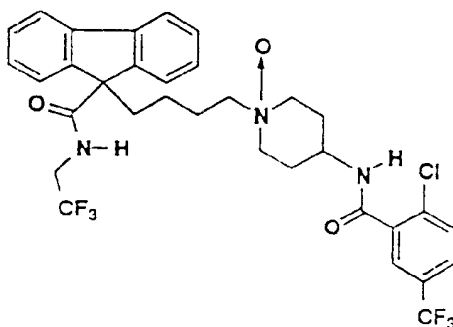
在用装有燥石膏的干燥管保护下，将部分 H 化合物（380mg，1.43mmol）在亚硫酸氯（3ml）中的溶液于室温下搅拌。2 小时后将反应混合物蒸发，然后再自二氯甲烷中蒸发。将半固态的残余物溶在二氯甲烷（5ml）中，在 0 °C 和氩气下逐滴加到实施例 11* 部分 C 化合物（816mg，1.57mmol）、三乙胺（0.7ml，5mmol）和 4 - 二甲基氨基吡啶（50mg，0.4mmol）在 10ml 二氯甲烷中的溶液里。加完后，将反应混合物温热至室温，搅拌 3 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释，用饱和碳酸氢钠溶液洗一次，干燥（Na₂SO₄），蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化（5 × 15cm 柱，3：17 己烷/乙酸乙酯），得到标题化合物（游离碱形式）640mg（65 %），为白色泡沫状物。将该泡沫体溶在二氯甲烷（5ml）中，用 4M 的氯化氢/二噁烷（0.3ml）处理。蒸发后得到盐酸盐形式的标题化合物，670mg，熔点 129 - 134 °C。

质谱：（电喷雾，+ 离子）

m/z 694 (M+H)

实施例 5*

9 - [4 - [4 - [[2 - 氯 - 5 - (三氟甲基) 苯甲酰] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺，N - 氧化物



向实施例 111* 的胺游离碱（8.50g，13.0mmol）在二氯甲烷（35ml）中的溶液里加入 35 % 的过乙酸在乙酸中的溶液（3.7ml，15mmol）。1 小时后再加 3.7ml 过乙酸溶液（15mmol）。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时，用 200ml 甲苯稀释，将内含物汽提去除。残余物抽气至恒重。将无色的残余物用 CHCl₃/甲醇（100ml，9：1）稀

释，浓缩，得到灰白色泡沫状物，将其自二氯甲烷/甲醇的 10: 1 混合溶液 (10ml) 中重结晶，得到 2.3g 物质。母液用快速层析法在硅胶上用 7: 93 的甲醇/二氯甲烷纯化，得到 4.2g 纯物质。将固态合并，得到 6.5g (75 %) 标题化合物，为白色固体。

5 熔点: 131 - 136 °C; 物质随后再固化:

熔点: 198 - 200 °C 分解

MS (ES, + 离子) m/z 668 (M+H). 一氯同位素图谱.

元素分析理论值 $C_{33}H_{32}N_3O_3F_6Cl + H_2O$:

10

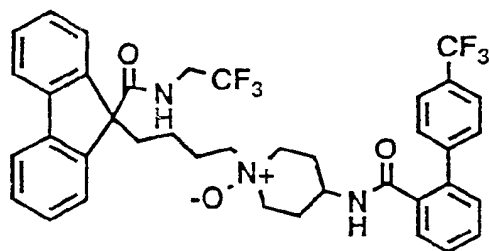
C, 57.77; H, 5.00; N, 5.78; Cl, 5.06

实验值: C, 57.44; H, 5.11; N, 5.78; Cl, 5.06.

实施例 6A*

N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9 - [4 - [4 - [[4' - (三氟
15 甲基) [1, 1 - 联苯] - 2 - 基] 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基]
- 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, N - 氧化物。

20



将实施例 10A* 化合物 (200mg, 0.274mmol) 的二氯甲烷 (5ml)
溶液加到 0 °C 的饱和 $NaHCO_3$ 溶液 (5ml) 中。几分钟后，加入间氯过
苯甲酸 (63mg, 80%, 0.292mmol) 的 CH_2Cl_2 (2ml) 溶液。在随后
25 的一小时内分三批加入更多数量的间氯过苯甲酸 (23mg, 80%,
0.107mmol)，其间反应混合物达到室温。1.45 小时后将反应混合物分
配在 CH_2Cl_2 和饱和 $NaHCO_3$ 之中。水层用 CH_2Cl_2 萃取 2 次，有机相用
 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩成无色的泡沫状物 (200mg)。残余物用快速
层析法纯化 (硅胶, 50ml), 依次用 5 % 甲醇: CH_2Cl_2 和含 1 % NH_4OH
30 的 10 % 甲醇: CH_2Cl_2 洗脱，得到无色固体的标题化合物，熔点 136 -
142 °C [收缩 115 °C]。

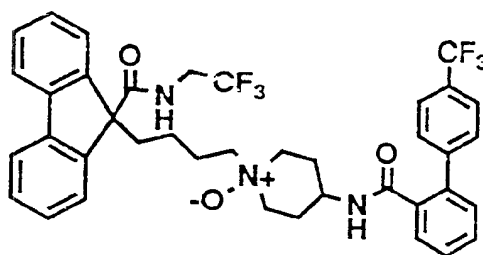
Rf = 0.38 (10% MeOH:CH₂Cl₂). MS: (电喷雾, +
离子) m/z 710⁺(M+H).

5

实施例 6B

N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9 - [4 - [4 - [[4' - (三氟
甲基) [1, 1 - 联苯] - 2 - 基] 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基]
- 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, N - 氧化物

10



15

(另一种制备方法)

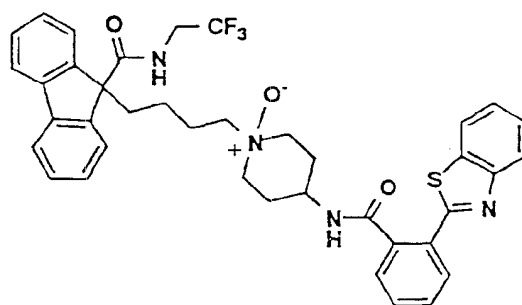
向在绝热水浴中的实施例 10A*化合物 (5.3g , 7.64mmol) 的
CH₂Cl₂ (20ml) 溶液中加入过乙酸 (1.7ml , 32% AcOH , 8.08mmol) 。
在随后 1.5 小时内分三批加入更多量的过乙酸 (0.9ml , 32% AcOH ,
4.28mmol , 12.3mmol 总量) 。将反应混合物分配在 CH₂Cl₂ 和 1N KOH
20 之中, 水层用 CH₂Cl₂ 萃取 2 次, 合并的有机相用水洗, 用 Na₂SO₄ 干燥,
真空浓缩成泡沫状物 (4.95g) 。残余物自然乙醇和水中重结晶, 得到
仍含杂质的无色固体。该粗物质 (5.5g , 与由 0.93mmol 实施例 10A*
化合物出发的同一反应产物合并) 可以用快速层析法 (硅胶, 200g)
纯化, 用 10 % 甲醇: CH₂Cl₂ 洗脱, 得到无色固体的标题化合物 (3.5g ,
25 57% 产率) 。

30

实施例 7*

9 - [4 - [4 - [[2 - (2 - 苯并噻唑基) 苯甲酰] 氨基] -
1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 甲
酰胺, N - 氧化物

5



实施例 9* 化合物 (游离碱, 14,589g, 21.3mmol) 的 CH_2Cl_2 (约
 10 300ml) 溶液在室温下用 4.40ml 32% 的过乙酸/稀 HOAc 处理。2 小时
 后加入另外的过乙酸溶液 (1.2ml), 继续搅拌 1 小时。用饱和碳酸氢
 钠溶液使反应停止, 分离出 CH_2Cl_2 层。有机萃取相用半饱和的 NaCl 溶
 液洗, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤。溶液用乙酸乙酯 (约 200ml) 稀释,
 15 放置生成白色沉淀, 过滤收集沉淀物, 用乙酸乙酯和乙醚洗, 真空干燥,
 得到标题化合物 (8.582g, 校正溶剂后产率 55%), 熔点 189 - 191
 $^\circ\text{C}$ 。

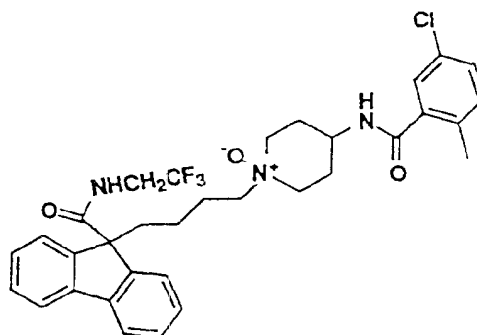
MS:ESI (M+H)⁺699;(M-H)⁻697

20

实施例 8*

9 - [4 - [4 - [(5 - 氯 - 2 - 甲基苯甲酰) 氨基] - 1 - 哌啶基]
 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, N'
 - 氧化物

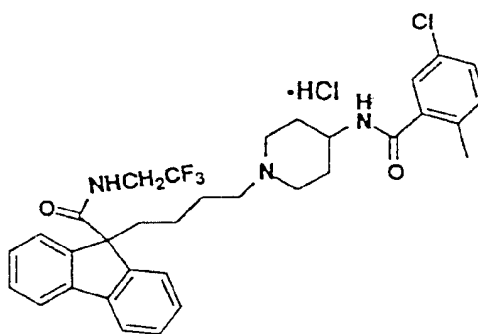
25



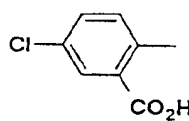
30

A.

5



10



在室温和氩气下向搅拌着的 (2.05g ,
12.0mmol)、实施例 11*部分 C 化合物 (6.22g , 12.0mmol)、N - 甲
基吗啉 (3.30ml , 30.0mmol) 和 HOBt。 H₂O (1.80g , 12.0mmol) 在
二氯甲烷 (100ml) 中的溶液里加入乙二胺碳酸酯 (EDAC , 2.61g ,
15 13.7mmol)。一小时内形成透明的黄色溶液。3 小时后将反应混合物
分配在乙酸乙酯和饱和的碳酸氢钠溶液之中。有机萃取液用盐水洗, 用
Na₂SO₄ 干燥, 蒸发。所形成的固体自乙酸乙酯/己烷中重结晶, 得到游
离碱形式的标题化合物 6.56g (91%), 熔点 201 - 202 °C。将此游
离碱溶在二氯甲烷 (25ml) 中, 用 4M HCl/二噁烷 (3ml) 处理。蒸
20 发后得到盐酸盐形式的标题化合物, 为无定形固体, 7.15g , 100%。

微分析结果。 自 C₃₃H₃₅ClF₃N₃O₂ + HCl + 0.4 H₂O +

0.22 二噁烷计算:

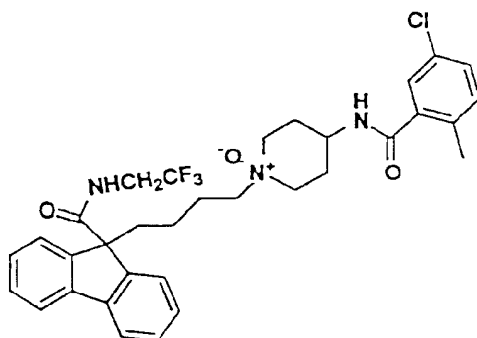
C, 61.55; H, 5.88; N, 6.36; Cl, 10.72

实验值: C, 61.56; H, 5.86; N, 6.28; Cl, 10.95

25

B.

30



在室温和氩气下向快速搅拌的部分 A 化合物 (635mg , 1.00mmol) 和碳酸氢钠 (100mg , 1.2mmol) 在二氯甲烷 (20ml) 和饱和碳酸氢钠溶液 (5ml) 中的浆体里于 20 分钟内分批加入间氯过苯甲酸 (mCPBA , 220mg , 纯度 80 % , 1.05mol) 。 1 小时后, 反应物
5 用二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液洗 2 次。有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 蒸发。用快速层析法在硅胶上纯化 ($5 \times 15cm$ 柱, 3 : 17 甲醇/乙酸乙酯), 随后将蒸发得到的残余物重新溶解在二氯甲烷中, 经过 2mM 的尼龙滤器过滤, 得到白色固体标题化合物 450mg (73 %), 熔点 $124 - 127^\circ C$

10 微分析理论值 $C_{33}H_{35}ClF_3N_3O_3 \cdot 1.5 H_2O + 0.6$

EtOAc:

C, 61.27; H, 6.22; N, 6.22; Cl, 5.11; F, 8.21

实验值: C, 61.33; H, 6.38; N, 6.09; Cl, 5.19; F, 8.21

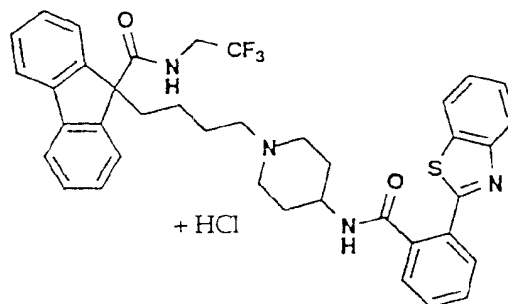
质谱: (电喷雾, + 离子)

15 m/z 614 (M+H)

实施例 9*

9 - [4 - [4 - [[2 - (2 - 苯并噻唑基) 苯甲酰] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氯化物

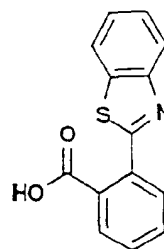
20



25

A.

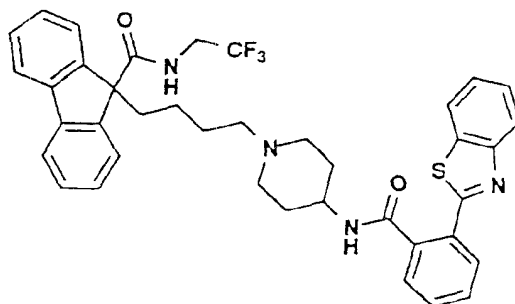
30



将邻苯二甲酸酐 (7.1g , 47.9mmol) 和 2 - 氨基苯硫酚 (7.0ml , 8.2g , 65.4mmol) 在冰乙酸 (50ml) 中的浆体回流加热 3 小时。将冷却的反应混合物倒入约 400ml 冰水中形成胶状沉淀。该混合物用乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯萃取液用 1N HCl 和水洗。有机层用饱和的 NaHCO₃ 萃取 3 次, 合并的 NaHCO₃ 萃取液用 6N HCl 酸化, 形成沉淀, 过滤收集, 用水洗, 真空干燥得到标题化合物 (11.27g , 92%), 为白色固体, 熔点 188 - 189 °C。

B.

10



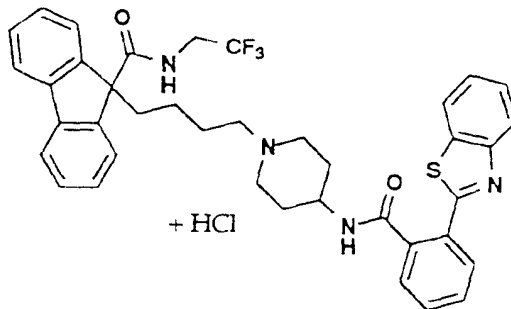
15

将部分 A 的酸 (2.048g , 8.0mmol) 和实施例 11* 部分 C 的二胺 (3.960g , 7.64mmol) 在 CH₂Cl₂ (80ml) 中的浆体用 N - 甲基吗啉 (2.1ml , 1.93g , 19.1mmol) 和 DMF (6ml) 处理。然后此浆体依次用 HOBT 水合物 (1.12g , 8.3mmol) 和碳酸化乙二胺 (EDAC , 1.630g , 8.5mmol) 处理。混合物在 3 小时内变均匀。4 小时后将溶液分配在乙酸乙酯/乙醚与饱和 NaHCO₃ 溶液之中。分离出有机层, 用水和盐水洗两次, 然后干燥 (Na₂SO₄), 过滤和汽提脱除。经快速层析 (Merck SiO₂ , 8/92 - 甲醇/CH₂Cl₂), 得到白色泡沫状标题化合物 (5.369g , 理论值的 103 % , 校正溶剂后为 96 %)。

25

C.

30



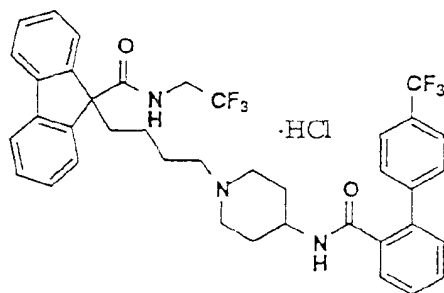
将部分 B 化合物（游离碱，校正溶剂后为 5.254g，7.16mmol）溶解在约 25ml 1,4-二噁烷中用 2.2ml 4N HCl/1,4-二噁烷在室温下处理。所形成的均匀混合物通过插管在快速摇动下加到约 350ml 乙醚中。过滤收集沉淀，用乙醚洗，在 45 °C 下真空干燥，得到白色固体标题化合物（校正溶剂后为 5.113g，95%）。

MS (ESI): (M+H)⁺ 683; (M-H)⁻ 681

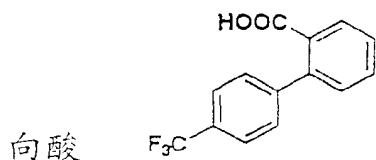
实施例 10A*

10 9 - [4 - [4 - [[2 - (2, 2, 2 - 三氟乙氧基) 苯甲酰] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺，一氢氯化物

15



20



(3.2g , 12mmol) 在二氯甲烷 (35ml) 中的溶液中依次加入草酰氯 (1.8ml , 21mmol) 和几滴 DMF。此反应激烈起泡，在氩气和室温下搅拌 2 小时。在低于 25 °C 的温度下真空蒸发溶剂，残余物溶在二氯甲烷 (50ml) 中。将此溶液在 - 5 °C 下逐滴加到实施例 11*部分 C 的二胺 (5.0g , 9.6mmol) 和三乙胺 (6.7ml , 48mmol) 在二氯甲烷 (50ml) 中的溶液里。将反应混合物在熔化的冰浴中搅拌 1 小时，用二氯甲烷稀释反应混合物，并用水洗一次。将有机层干燥 (Na₂SO₄)，真空除去溶剂得到灰白色泡沫状固体，将其用快速层析法纯化 (SiO₂ , 800G)，用 5 % 甲醇 : 0.5% NH₄OH : 二氯甲烷洗脱，得到透明油状物 (5.23g , 纯度 91.5%)。将此油用快速柱层

25

30

析法 (SiO_2 , 500g) 再次纯化, 用 3 % 甲醇: 二氯甲烷洗脱, 得到透明油状物 (4.11g, 61.4% 产率)。将此油 (4.07g) 溶在 25ml 甲醇中, 加入 1.1N 的盐酸乙醚溶液 8.0ml。真空除去溶剂, 得到白色固体泡沫状标题化合物 (4.17g)。

5

mp 129-142°C

MS (ESI, + 离子) m/z 694 (M+H)

元素分析理论值 $\text{C}_{39}\text{H}_{37}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} + 1\text{H}_2\text{O}$:

C, 62.61; H, 5.39; N, 5.62

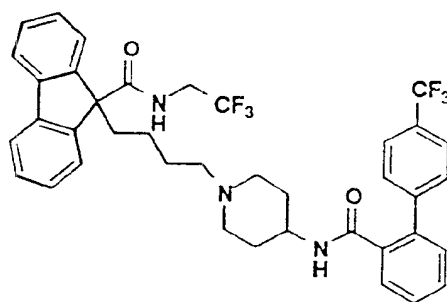
实验值: C, 62.48; H, 5.19; N, 5.60

10

实施例 10B*

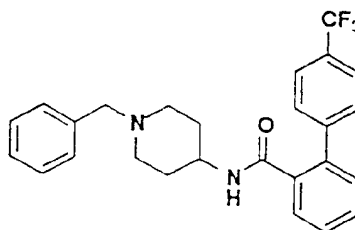
9 - [4 - [4 - [[2 - (2, 2, 2 - 三氟乙氧基) 苯甲酰] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

15



20

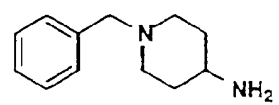
A.



25

向 4' - (三氟甲基) - 2 - 联苯基羧酸 (50.0g, 190mmol) 在二氯甲烷 (500ml) 中的浆体里依次加入草酰氯 (28.7ml, 330mmol) 和 DMF (5 滴)。此反应激烈起泡, 在室温和氩气下搅拌 2 小时。此时所有的固体均已溶解, 气体已停止放出。真空除去溶剂, 残余物溶在二氯甲烷 (400ml) 中。将此溶液逐滴加到化合物

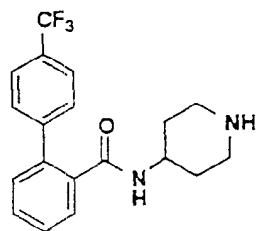
30



4 - 氨基 - 1 - 苄基哌啶 (36.4ml , 180mmol) 和三乙胺 (65.4ml , 470mmol) 在用冰/盐浴冷却的 300ml 二氯甲烷中的溶液里。加完后, 溶液中形成大量沉淀。再加入 200ml 二氯甲烷。将反应混合物在室温和氩气下搅拌 18 小时。用二氯甲烷 (600ml) 将反应混合物稀释, 用饱和 NaHCO_3 洗二次, 用盐水洗一次, 1N KOH 洗一次。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 真空除去溶剂得到白色固体。将此固体自热乙醇 (1L) 中重结晶, 用庚烷洗, 得到白色固体标题化合物 (59.1g , 产率 75.6%)。将母液浓缩至干, 自 300ml 热乙醇中重结晶, 用庚烷洗, 得到第二批白色固体标题化合物 (12.7g , 产率 16.2%)。

10

B.

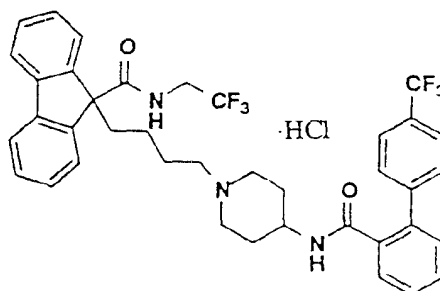


15

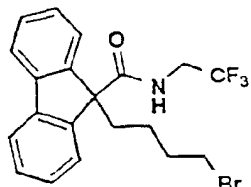
向部分 A 化合物 (59.0g , 130mmol) 在甲醇 (300ml) 和乙醇 (300ml) 中的溶液里加入环己烯 (150ml , 1.5mol) 和 20 % 氢氧化钡/碳 (11.8g)。将反应混合物在氩气氛下加热至回流 (80 °C), 此温度下搅拌 2.5 小时。将热的混合物经硅藻土过滤, 用甲醇洗, 真空除去溶剂, 得到白色固体标题化合物 (46.7g , 产率 99.6%)。

25

C.



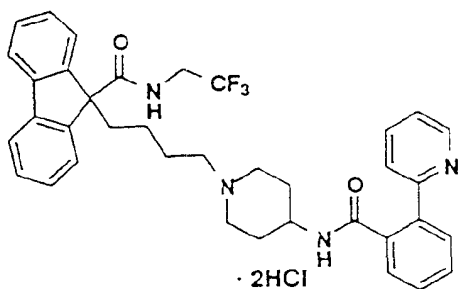
30 在室温和氩气下向搅拌着的部分 B 化合物 (18.9g , 49mmol) 在 DMF (100ml) 中的溶液里依次加入碳酸钾 (12.6g , 49mmol) 和化



- 5 合物 (按实施例 11*部分 C(2)中所述制备, 21.0g, 49mmol)。将反应混合物热至 50 °C, 在此温度于氩气下搅拌 24 小时。冷却后将反应混合物过滤以除去碳酸钾, 滤饼用乙酸乙酯冲洗。将滤液分配在 20 % 庚烷/乙酸乙酯和水之中。有机层用水洗 5 次, 用盐水洗 1 次。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 真空除去溶剂得到棕灰色固体 30g。
- 10 将此固体自 300ml 25%的乙酸乙酯/庚烷中重结晶, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (27.0g, 产率 78.9 %), 熔点 164 - 168 °C。

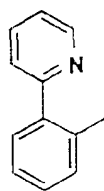
实施例 11*

- 9 - [4 - [4 - [(2 - 哌啶基苯甲酰) 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 二氢氯化物
- 15 物



20

A.



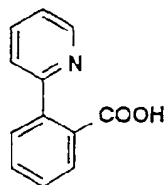
25

- 在氩气下向 2 - 溴吡啶 (1.9ml , 20mmol) 在乙二醇二甲醚 (60ml) 中的脱过气的溶液里加入四 (三苯基膦烷) 钯⁰ (700mg , 0.6mmol) 搅拌 10 分钟后, 依次加入 2 - 甲基苯基硼酸 (2.9g , 22mmol) 和碳酸氢钠 (5.04g , 60mmol 在 60ml 水中)。将混合物加热至回流 (~ 85 °C), 在该温度下搅拌过夜。冷却到室温后, 真空除去
- 30

溶剂，残余物分配在水和乙醚之中，水层用乙醚萃取2次。将合并的有机层干燥（ Na_2SO_4 ），真空除去溶剂得到黑色油状物。将此油在高真空下于约 $95\text{ }^\circ\text{C}$ 蒸馏，得到透明油状的标题化合物（ 2.75g ，产率 81.6% ）。

5

B.

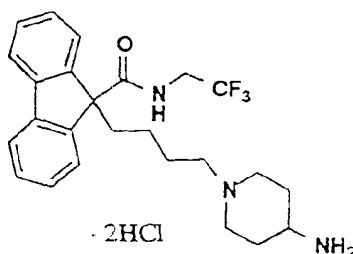


10

将部分 A 化合物（ 850mg ， 5.0mmol ）和高锰酸钾（ 1.9g ， 12.0mmol ）在 25ml 水中的溶液加热至回流（ $\sim 100\text{ }^\circ\text{C}$ ），在该温度下保持 1 小时。将热的反应混合物过滤，滤液蒸发至干。将固体残余物溶于水（ 5ml ）中，用乙酸酸化至 $\text{pH}4 - 5$ 。过滤分离出所形成的沉淀，用水冲洗，得到白色固体（ 800mg ），将它自热乙醇（ 12ml ）中重结晶，得到白色固体的标题化合物（ 453mg ，产率 45.3% ）。

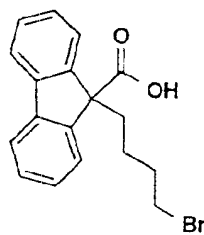
15

C.



20

C(1).



25

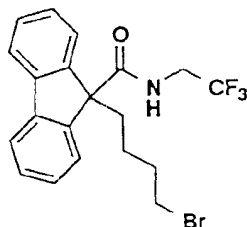
在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下向 9-芴羧酸（ 50g ， 240mmol ）在 THF（ 1200ml ）中的溶液里逐滴加入正丁基锂（ 2.5M ， 211ml ， 530mmol ）的 THF 溶液。将黄色的反应混合物在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌 1 小时，然后在 30 分钟内逐滴加入 1, 4-二溴丁烷（ 31.3ml ， 260mmol ）。将反应混合物在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 30

30

分钟，然后温热至室温 30 小时。反应混合物用水（ $3 \times 750\text{ml}$ ）萃取。将合并的水层用乙醚（ 800ml ）萃取。水层用盐酸（ 1N , 500ml ）调成酸性，然后用二氯甲烷（ $3 \times 750\text{ml}$ ）萃取。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥。蒸发后得到白色固体标题化合物（ 71g , 85% ）。

5

C(2).

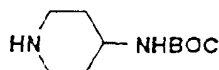


10

在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 和氩气下向部分 C(1) 的酸（ 60g , 173mmol ）和 DMF（ $100\mu\text{l}$ ）在 CH_2Cl_2 （ 600ml ）中的溶液里逐滴加入草酰氯（ 104ml , 2.0M CH_2Cl_2 溶液, 208mmol ）。将反应物在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌 10 分钟，然后温热至室温，搅拌 1.5 小时。将反应混合物真空浓缩，得到黄色油状的酰基氯粗品。在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 和氩气下向 2, 2, 2-三氟乙胺盐酸盐（ 25.9g , 191mmol ）在 CH_2Cl_2 （ 500ml ）中的悬浮液里加入三乙胺（ 73ml , 512mmol ），随后逐滴加入在 15ml CH_2Cl_2 中的酰基氯粗品。将反应混合物在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌 1 小时，用 CH_2Cl_2 （ 500ml ）稀释，依次用水（ $2 \times 300\text{ml}$ ）、 1N HCl （ $2 \times 300\text{ml}$ ）、饱和 NaHCO_3 （ $2 \times 300\text{ml}$ ）和盐水（ $2 \times 300\text{ml}$ ）洗，然后用 MgSO_4 干燥。蒸发后得到 80g 油状物，将其用快速层析法在硅胶（ 2.5kg ）上纯化。粗制的产物溶在 CH_2Cl_2 和己烷的混合物中，用 10% 乙酸乙酯/己烷（ 4L ）到 15% 乙酸乙酯/己烷（ 2L ）到 20% 乙酸乙酯/己烷（ 4L ）的阶式梯度洗脱。将纯级分合并，蒸发后得到白色固体标题化合物（ 52.5g , 71% ），熔点 $88 - 92\text{ }^\circ\text{C}$ 。

25

C(3).



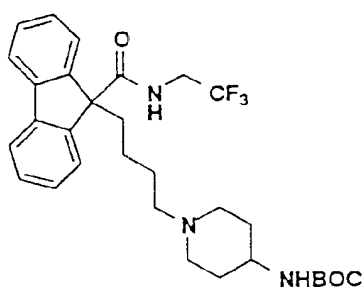
在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下向 4-氨基苄基哌啶（ 20g , 105mmol ）在二氯甲烷（ 200ml ）中的溶液于约 30 分钟逐滴加入二碳酸二叔丁酯（ 25.2g , 115mmol ）在二氯甲烷（ 50ml ）中的溶液。将反应混合物在室温下搅

30

拌 2 小时，然后蒸发得到灰白色固体。将产物与乙醚一起研磨（ $2 \times 20\text{ml}$ ），得到的白色固体（ 26.5g ， 90% ）。将产物溶在乙醇（ 200ml ）中。在室温下向所形成的溶液中加入冰乙酸（ 10ml ， 177mmol ）和 10% 钨/活性炭（ 2.6g ）。在一台 Parr 装置上氢化（初始压力 40psi ） 19 小时。将反应混合物经硅藻土过滤，滤液浓缩至干。将残余物溶在氯仿（ 500ml ）中，用饱和了氯化钠的 1N KOH 洗（ $3 \times 100\text{ml}$ ）。将水层合并，用氯仿萃取（ $3 \times 80\text{ml}$ ）。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥，蒸发得到白色固体的标题化合物（ 16g ， 90% ），熔点 $157 - 159^\circ\text{C}$ 。

C(4).

10



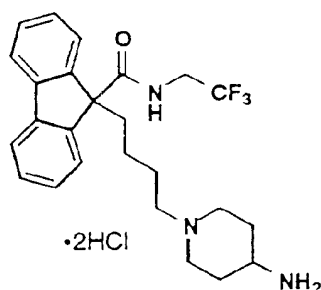
15

将部分 C(2)化合物（ 29.5g ， 69.2mmol ）、部分 C(3)化合物（ 14.5g ， 72.7mmol ）和无水碳酸钾（ 11.5g ， 83.0mmol ）在 DMF（ 100ml ）中的混合物于 50°C 下搅拌 48 小时，浓缩至干，溶在 CH_2Cl_2 （ 500ml ）中。溶液用饱和碳酸氢钠（ $3 \times 80\text{ml}$ ）和盐水（ $2 \times 80\text{ml}$ ）洗，然后用 MgSO_4 干燥。蒸发后得到黄色油状物，将它用快速层析法在硅胶（ 600g ）上纯化，加在 CH_2Cl_2 中，用 2% 的甲醇/ CH_2Cl_2 （ 3L ）至 3% 甲醇/ CH_2Cl_2 （ 4L ）的阶式梯度洗脱液。将纯级分合并，蒸发，得到白色泡沫状胶状物的标题化合物（ 30g ， 86% ）。

20

C(5).

25



30

向部分 C(4)化合物（ 30.5g ， 60.4mmol ）的二噁烷（ 120ml ）溶液中加入 4N HCl /二噁烷（ 120ml ， 483mmol ）溶液。在室温下搅拌反应

混合物 4 小时，然后真空浓缩，得到标题化合物 30g，为白色泡沫状固体，其中含有残余数量的二噁烷。

5 D. 9 - [4 - [4 - [(2 - 吡啶基苯甲酰) 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺，二氢氯化物

10 向部分 B 的酸 (145mg, 0.7mmol) 在二氯甲烷 (2ml) 中的溶液里依次加入草酰氯 (110 μ l, 1.3mmol) 和几滴 DMF。此反应混合物激烈起泡，变黄，在室温和氩气下搅拌 2 小时。在低于 25 $^{\circ}$ C 的温度下减压除去溶剂，将残余物溶在 5ml 二氯甲烷中。将此溶液在 - 5 $^{\circ}$ C 下逐滴加到部分 C 的二胺 (300mg, 0.6mmol) 和三乙胺 (400 μ l, 2.9mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 中的溶液里。将反应混合物在熔化的冰浴中搅拌过夜。用二氯甲烷将反应混合物稀释，用水洗一次。有机层用 1N 盐酸萃取 2 次。合并的酸萃取液用 1N NaOH 调至碱性，用乙酸乙酯萃取 2 次。合并的乙酸乙酯层用 Na₂SO₄ 干燥，真空除去溶剂，得到褐色油状物，

15 将其用快速柱层析法纯化 (SiO₂, 90g)，用 5 % 甲醇 : 0.5% NH₄OH : 二氯甲烷洗脱，得到透明的油状物 (170mg, 产率 46.8%)。将 160mg 这种油溶在 2ml 甲醇中，加入 1.1N HCl 乙醚溶液 (800 μ l)。真空除去溶剂，得到浅黄色固体的标题化合物 (173mg)。

mp 146-50 $^{\circ}$ C (分解)

20 MS (ESI, + 离子) m/z 627 (M+H)

元素分析理论值 C₃₇H₃₇F₃N₄O₂ · 2HCl + 2H₂O:

C, 60.41; H, 5.89; N, 7.62

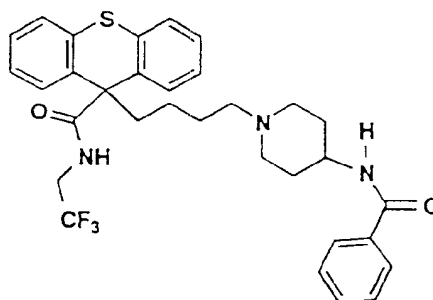
实验值: C, 60.38; H, 5.86; N, 7.50

下列的其它化合物用前面叙述的步骤制备。

25

实施例 11a*

30



1:1 HCl 盐

9 - [4 - [4 - (苯甲酰氨基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 噻吨 - 9 - 甲酰胺, 一氯化物

M.P. 145-150°C

MS (ES, + 离子) m/z 582 (M+H)

元素分析理论值 $C_{32}H_{34}N_3O_2F_3S + 1.0 HCl + 0.75 H_2O$:

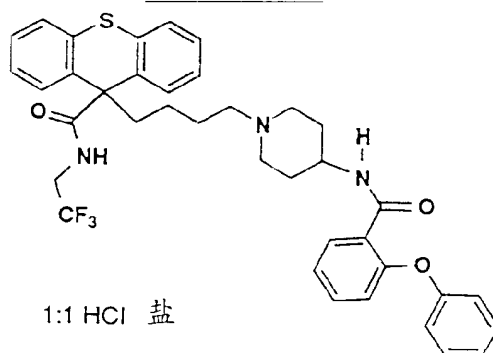
5

C, 50.94; H, 5.67; N, 6.66; F, 9.04

实验值: C, 50.97; H, 6.00; N, 6.26; F, 9.15.

实施例 12*

10



15

9 - [4 - [4 - [(2 - 苯氧基甲酰) 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 噻吨 - 9 - 甲酰胺, 一氯化物

M.P. 204-208°C

MS (ES, + 离子) m/z 578 (M+H)

20

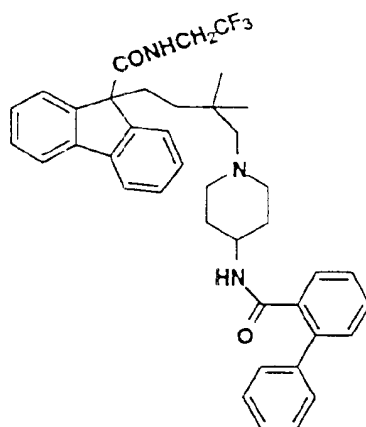
元素分析理论值 $C_{38}H_{38}O_3SF_3N_3 + 1 HCl + 0.5 H_2O$:

C, 63.46; H, 5.61; N, 5.84; S, 4.46

实验值: C, 63.45; H, 5.51; N, 5.72; S, 4.15.

实施例 13*

25



30

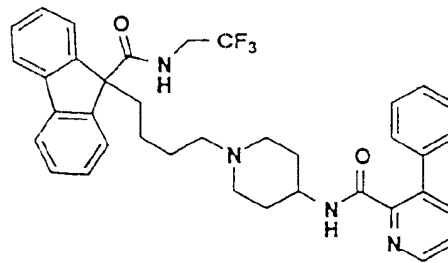
9 - [4 - [4 - [([1, 1 - 联苯] - 4 - 基羰基) 氨基] - 1 - 哌啶基] - 3, 3 - 二甲基丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

5 M.P.95-101 °C

MS (电喷雾, - 离子) m/z 654 (M+H)

实施例 14*

10



15

二盐酸盐

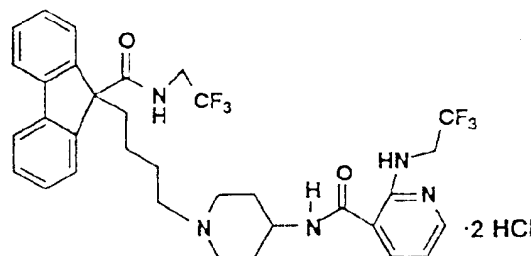
9 - [4 - [4 - [[(3 - 苯基 - 2 - 哌啶基) 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] - 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 二氢氯化物

20

MS (ESI, + 离子) m/z 627 (M+H)⁺; (ESI, - 离子) m/z 625 (M-H)⁻

实施例 15*

25



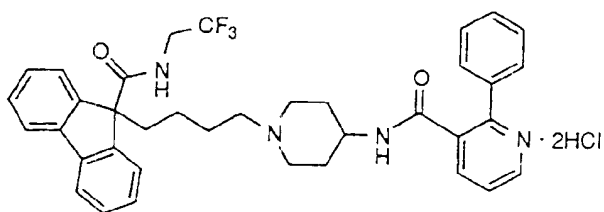
30

N - [1 - [4 - [9 - [[(2, 2, 2 - 三氟乙基) 氨基] 羰基] - 9H - 芴 - 9 - 基] 丁 - 1 - 基] 哌啶 - 1 - 基] - 2 - [N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) 氨基 [哌啶 - 3 - 甲酰胺, 氢氯化物

MS (ESI, +离子) m/z 648 (M+H)⁺; (ESI, -离子) m/z 646 (M-H)⁻

实施例 16*

5



10

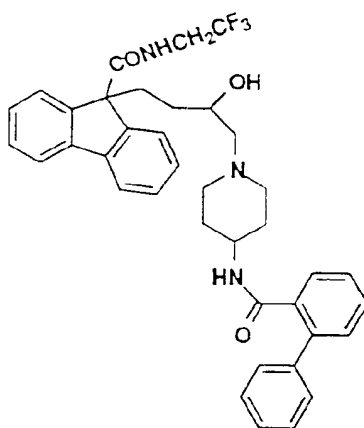
含 0.1mole 乙醚

N - [1 - [4 - [9 - [[(2 , 2 , 2 - 三氟乙基) 氨基] 羧基]
- 9H - 芴 - 9 - 基] 丁 - 1 - 基] 哌啶 - 4 - 基] - 2 - 苯基哌啶 -
15 3 - 甲酰胺, 氢氯化物

MS (ESI-NH₃, +离子) 627 (M+H)

实施例 17*

20



25

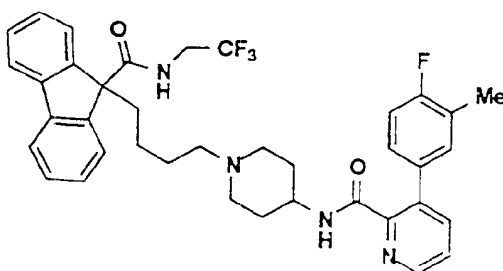
9 - [4 - [4 - [([1 , 1 - 苯基] - 4 - 基羧基) 氨基] - 1 -
30 哌啶基] - 3 - 羟丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴
- 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

M.P. 163-165 °C

MS (电喷雾, + 离子) m/z 642 (M+H)

实施例 18*

5



10

二氢氯化物

9 - [4 - [4 - [[[3 - (4 - 氟 - 3 - 甲基苯基) - 2 - 吡啶基]
 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基)
 15 - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 二氢氯化物

MS (ESI, + 离子) m/z 659 (M+H)⁺; (ESI, - 离子) m/z
 657 (M-H)⁻

元素分析理论值

$C_{38}H_{38}F_4N_4O_2 + 2 HCl + 1.5$

$H_2O + 0.2$ 乙醚 + 0.2 二噁烷

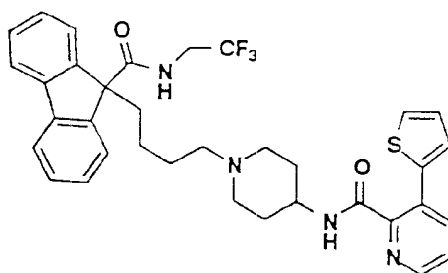
20

C, 60.12; H, 5.94; N, 7.08; F, 9.61; Cl, 8.96

实验值: C, 60.17; H, 5.89; N, 7.24; F, 10.48; Cl, 8.91

实施例 19*

25



30

二氢氯化物

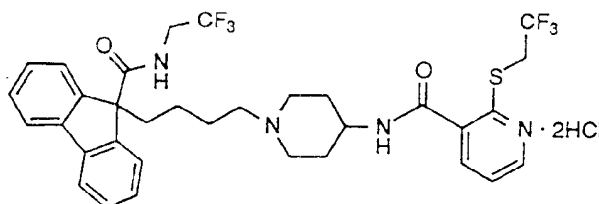
9 - [4 - [4 - [[[3 - (2 - 噻吩基) - 2 - 吡啶基] 羰基] 氨基]
 基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H -

芴-9-甲酰胺, 二氢氯化物

MS (ESI, +离子) m/z 633 (M+H)⁺; (ESI, -离子) m/z 631 (M-H)⁻

5

实施例 20*



10

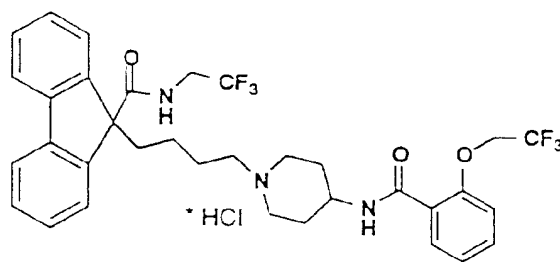
含 0.15 mole 乙醚

N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9 - [4 - [4 - [[[2 - [(2, 2, 2 三氟乙基) 硫代] - 3 - 吡啶基] 羧基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 二氢氯化物

15

MS (ESI - NH₃, +离子) 665 (M+H); 663 (M-H)

实施例 21*



20

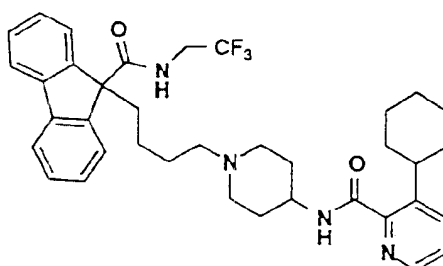
25

9 - [4 - [4 - [[2 - (2, 2, 2 三氟乙氧基) 苯甲酰] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

30 MS (电喷雾, +离子) m/z 648 (M+H)

实施例 22*

5



二氢氯化物

10 9 - [4 - [4 - [[(3 - 环己基 - 2 - 吡啶基) 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 二氢氯化物

MS (ESI, + 离子) m/z 633 (M+H)⁺; (ESI, - 离子) m/z 631 (M-H)⁻

15

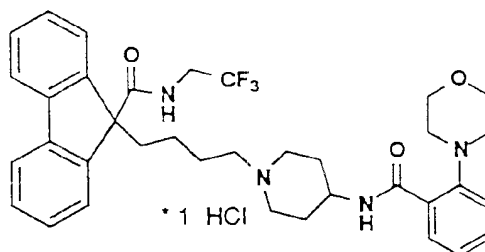
元素分析理论值 C₃₇H₄₂F₃N₄O₂ + 2 HCl + 1.5 H₂O + 0.25 Et₂O:

C, 60.69; H, 6.60; N, 7.45; F, 7.58; Cl, 9.43

实验值: C, 60.89; H, 6.98; N, 7.51; F, 7.25; Cl, 9.83

实施例 23*

20



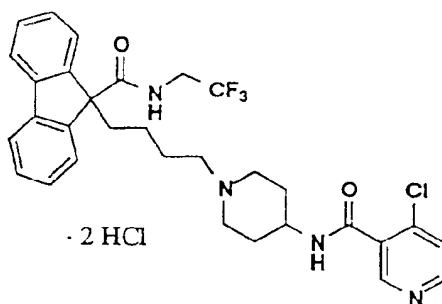
25 9 - [4 - [4 - [[2 - (4 - 吗啉基) 苯甲酰] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

MS (电喷雾, + 离子) m/z 635 (M+H)

30

实施例 24*

5



9 - [4 - [4 - [(4 - 氯 - 3 - 吡啶基) 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶
基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺,
10 二氢氯化物

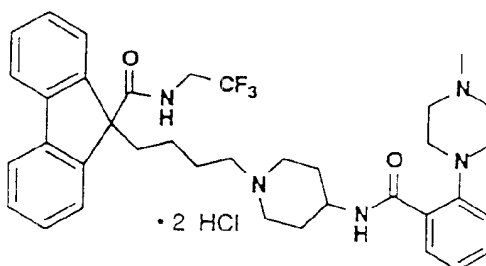
M.P.165-73 °C

MS (ESI , + 离子) m/z 585 (M+H)

15

实施例 25*

20



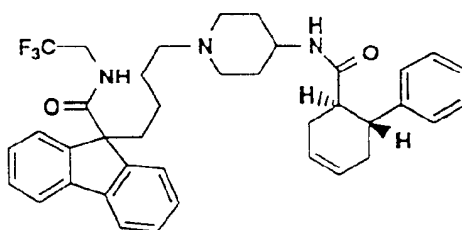
9 - [4 - [4 - [[2 - (4 - 甲基 - 1 - 哌啶基) 苯甲酰] 氨基]
- 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 -
25 9 - 甲酰胺, 二氢氯化物

MS (电喷雾 , + 离子) m/z 648 (M+H)

实施例 26*

30

5



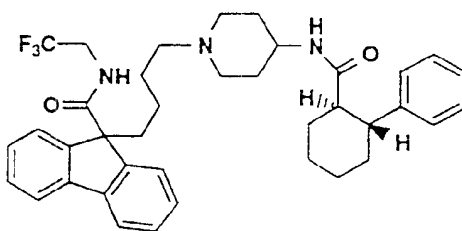
反-9-[4-[4-[[(1-苯基-3-环己烯-1-基)羰基]氨基]-1-哌啶基]丁基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-9H
10 - 芴-9-甲酰胺, 一氢氯化物

M.P. 160-163 °C

MS (电喷雾, + 离子) m/z 630 (M+H)

15

实施例 27*



20

反-9-[4-[4-[[(2-苯基环己基)羰基]氨基]-1-哌啶基]丁基]-N-(2,2,2-三氟乙基)-9H-芴-9-甲酰胺, 一氢氯化物

25

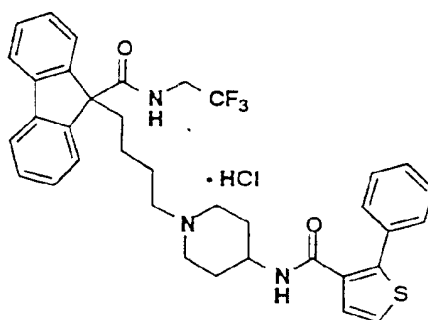
M.P. 156-159 °C

MS (电喷雾, + 离子) m/z 632 (M+H)

实施例 28*

30

5

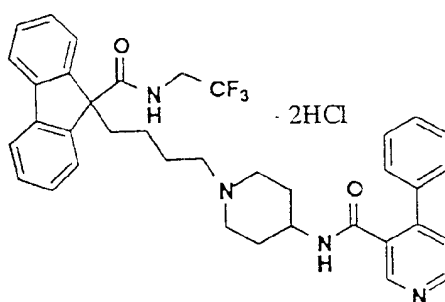


9 - [4 - [4 - [[(2 - 苯基 - 3 - 噻吩基) 羧基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

MS (ES , + 离子) m/z 632 (M+H)

实施例 29*

15



20

9 - [4 - [4 - [(4 - 苯基 - 3 - 吡啶基) 羧基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 二氢氯化物

25

M.P. 144-50°C

MS (ESI, + 离子) m/z 627 (M+H)

元素分析理论值

$C_{37}H_{37}F_3N_4O_2 + 2 HCl + 1.2$

H₂O:

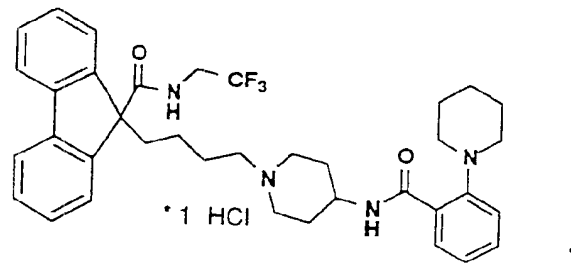
C, 61.62; H, 5.79; N, 7.77

30

实验值: C, 61.64; H, 5.80; N, 7.32

实施例 30*

5



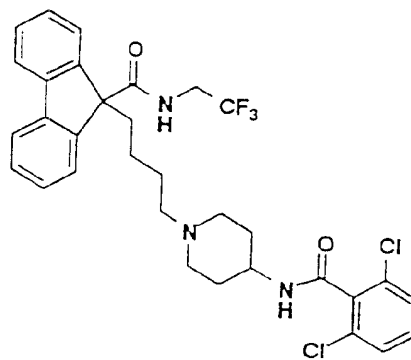
9 - [4 - [4 - [[2 - (1 - 哌啶基) 苯甲酰] 氨基] - 1 - 哌啶
10 基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺,
一氢氯化物

MS (电喷雾, + 离子) m/z 633 (M+H)

15

实施例 31*

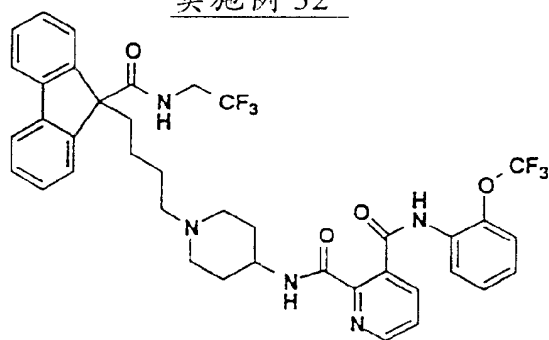
20



• TFA

25 MS (ESI, + 离子) m/z 618 (M+H)

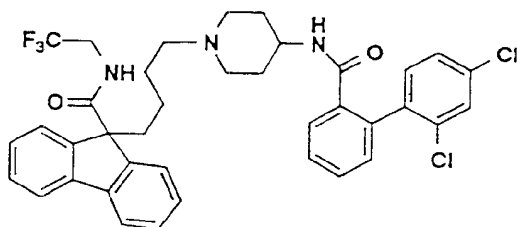
5 实施例 32*



MS (ESI, + 离子) m/z 754 (M+H) • TFA

10

15 实施例 33*



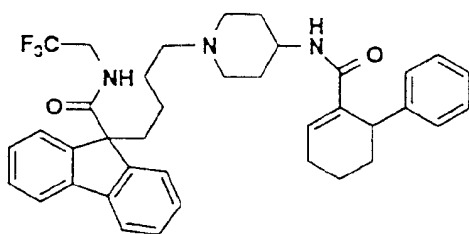
9 - [4 - [4 - [[2 - (2, 4 - 二氯苯基) 苯甲酰] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氯化物

20

M.P. 123-128 °C

MS (电喷雾, - 离子) m/z 694 (M+H)

25 实施例 34*



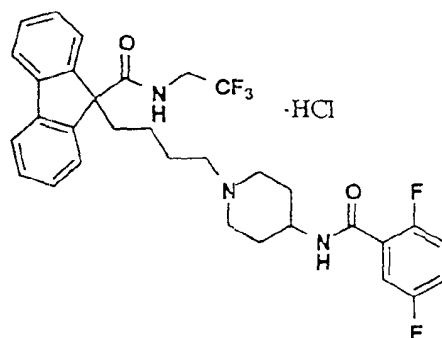
30 9 - [4 - [4 - [[(6 - 苯基 - 1 - 环己烯 - 1 - 基) 羧基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氯化物

M.P. 110-114 °C

MS (电喷雾, - 离子) m/z 630 (M+H)

实施例 35*

5



10

9 - [4 - [4 - [(2 , 5 - 二氟苯甲酰) 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺 , 一氯化物

15

M.P. 80-84°C

MS (ESI, + 离子) m/z 586 (M+H)

元素分析理论值

$C_{32}H_{32}F_5N_3O_2 + 1 HCl + 1.2$

H₂O:

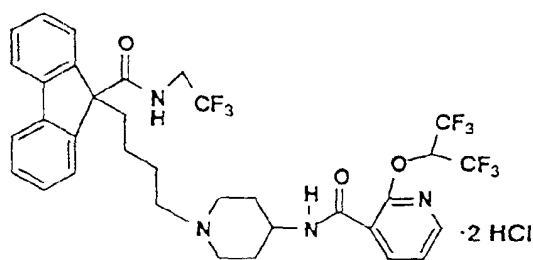
C, 59.71; H, 5.54; N, 6.53

20

实验值: C, 59.68; H, 5.53; N, 6.44

实施例 36*

25



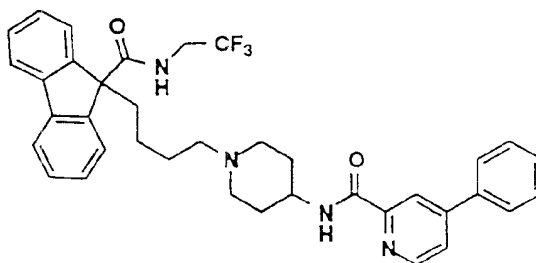
30

9 - [4 - [4 - [[[2 - [2 , 2 , 2 - 三氟 - 1 - (2 , 2 , 2 - 三氟甲基) 乙氧基] - 3 - 吡啶基] 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺 , 二氯化物

MS (ESI, + 离子) 717 (M+H); (- 离子) 715 (M-H)

实施例 37*

5



10

二氢氯化物

9 - [4 - [4 - [[(4 - 苯基 - 2 - 吡啶基) 羧基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 二氢氯化物

15

MS (ESI, + 离子) m/z 627 (M+H)⁺; (ESI, - 离子) m/z 625 (M-H)⁻

元素分析理论值

$C_{37}H_{37}F_3N_4O_2 + 2 HCl + 0.44$

$Et_2O + 3.0 H_2O$:

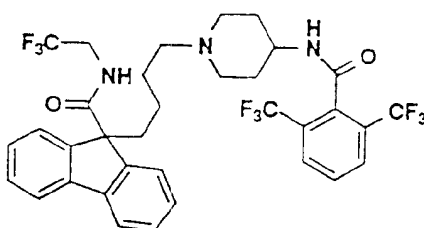
C, 59.21; H, 6.33; N, 7.13; F, 7.25; Cl, 9.02

实验值: C, 59.59; H, 6.01; N, 6.97; F, 7.10; Cl, 9.17

20

实施例 38*

25



9 - [4 - [4 - [[2, 6 - 双 (三氟甲基) 苯甲酰] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

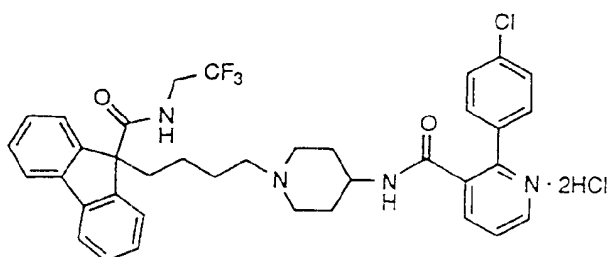
30

M.P. 145-150 °C

MS (电喷雾, - 离子) m/z 686 (M+H)

实施例 39*

5



含 0.05mole 乙醚

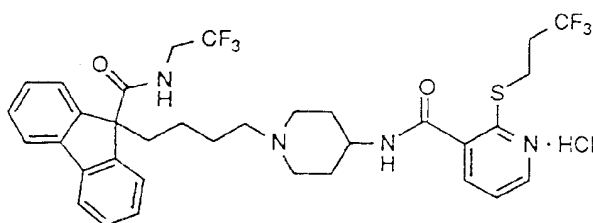
10 9 - [4 - [4 - [[[2 - (4 - 氯苯基) - 3 - 吡啶基] 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 二氢氯化物

MS (ESI-NH₃, +离子) (M+H) 661

15

实施例 40*

20



含 0.12mole 乙醚

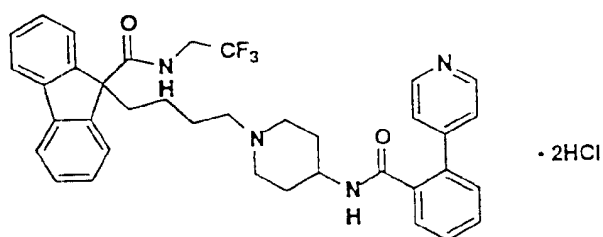
25 N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9 - [4 - [4 - [[[2 - [(3, 3, 3 - 三氟丙基) 硫代] - 3 - 吡啶基] 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

MS (ESI-NH₃, +离子) (M+H) 679

30

实施例 41*

5



9 - [4 - [4 - [[2 - (4 - 吡啶基) 苯甲酰] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 二氢氯化物

M.P. 140-150°C (在 115 °C 发生收缩)

MS (电喷雾, - 离子) m/z 627 (M+H)⁺

元素分析理论值 $C_{37}H_{37}F_3N_4O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2.14$

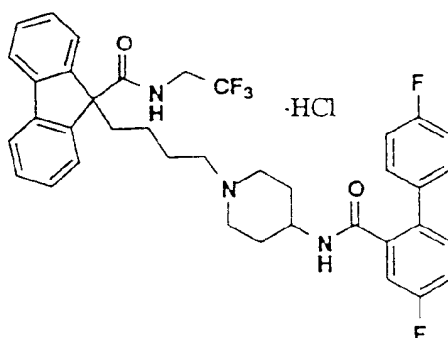
H₂O:

C, 60.21; H, 5.91; N, 7.59; Cl, 9.60; F, 7.72

15 实验值: C, 60.21; H, 6.08; N, 8.01; Cl, 9.23; F, 7.37

实施例 42*

20



25 9 - [4 - [4 - [[(4 , 4 ' - 二氟 [1 , 1 ' - 联苯] - 2 - 基) 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

M.P. 131-34°C

MS (ESI, + 离子) m/z 662 (M+H)

元素分析理论值 $C_{38}H_{36}F_5N_3O_2 + HCl + 1.7$

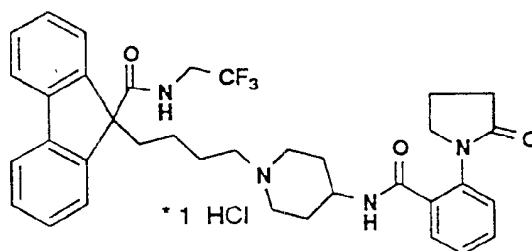
30 H₂O: .

C, 62.63; H, 5.59; N, 5.77

实验值: C, 62.59; H, 5.29; N, 5.82

实施例 43*

5

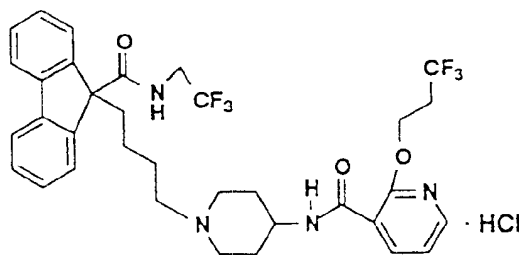


9 - [4 - [4 - [[2 - (2 - 氧代 - 1 - 吡咯烷基) 苯甲酰] 氨基]
 - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 -
 10 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

MS (电喷雾, + 离子) m/z 633 (M+H)

实施例 44*

15



20

含: 1.25H₂O · 0.12H₅C₂OC₂H₅

N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9 - [4 - [4 - [[[2 - (3,
 3, 3 - 三氟丙氧基) - 3 - 吡啶基] 羧基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁
 25 基] - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

MS (ESI, + ion) m/z 663 (M+H); (-离子) 661 (M-H)

元素分析理论值 C₃₄H₃₆N₄O₃F₆ · HCl · 1.25

H₂O · 0.12 H₅C₂OC₂H₅

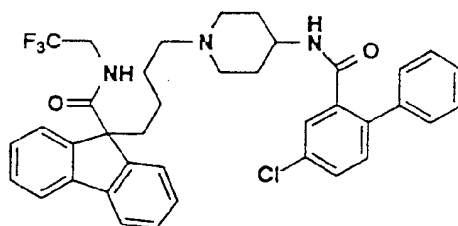
C, 56.69; H, 5.62; N, 7.67; Cl, 4.85; F, 15.60

30

实验值: C, 56.98; H, 5.52; N, 7.63; Cl, 4.74; F, 15.31

实施例 45*

5



9 - [4 - [4 - [[(4 - 氯 - [1 , 1 - 联苯] - 2 - 基) 羰基]
 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H
 10 - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

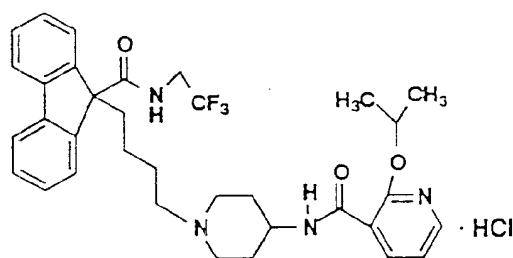
M.P. 123-128 °C

MS (电喷雾, -离子) m/z 661 (M+H)

15

实施例 46*

20



含: 0.8H₂O

9 - [4 - [4 - [[[2 - (1 - 甲基乙氧基) - 3 - 吡啶基] 羰基]
 25 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H
 - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

MS (ESI, +离子) m/z 609 (M+H); (-离子) 607 (M-H)

元素分析理论值

C₃₄H₃₉N₄O₃F₃ · HCl · 0.8

H₂O:

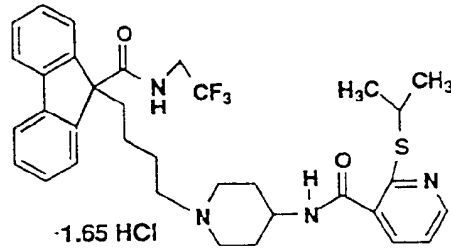
30

C, 61.91; H, 6.36; N, 8.49; Cl, 5.38; F, 8.64

实验值: C, 61.63; H, 6.45; N, 8.31; Cl, 5.80; F, 8.50

实施例 47*

5



含 : 1.5H₂O

9 - [4 - [4 - [[2 - (1 - 甲基乙基) 硫代] - 3 - 吡啶基] 羧基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 二氢氯化物

MS (ESI, + 离子) m/z 625 (M+H); (-离子) 623 (M-H)

元素分析理论值 1. Calc'd for C₃₄H₃₉N₄O₂SF₃ · 1.65 HCl ·

1.5 H₂O:

15

C, 57.36; H, 6.18; N, 7.87; Cl, 8.22; F, 8.01;

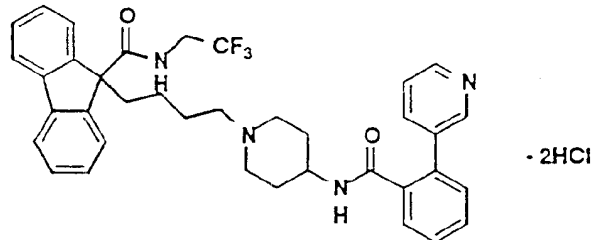
S, 4.50

实验值: C, 57.56; H, 6.37; N, 7.74; Cl, 8.12; F, 8.06

S, 4.47

实施例 48*

20



25

含 2.14 moles H₂O
有效分子量 = 738.105

9 - [4 - [4 - [[2 - (3 - 吡啶基) 苯甲酰] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 二氢氯化物

30

M.P. 120-130°C (在 110 °C 发生收缩)

MS (电喷雾, - 离子) m/z (M+H)⁺ = 627

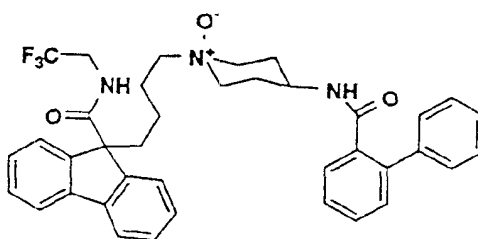
元素分析理论值 a1.

 $C_{37}H_{37}F_3N_4O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2.14$ H₂O:

C, 60.21; H, 5.91; N, 7.59; Cl, 9.60; F, 7.72;

实验值: C, 60.26; H, 6.26; N, 7.04; Cl, 9.09; F, 7.15

5

实施例 49*

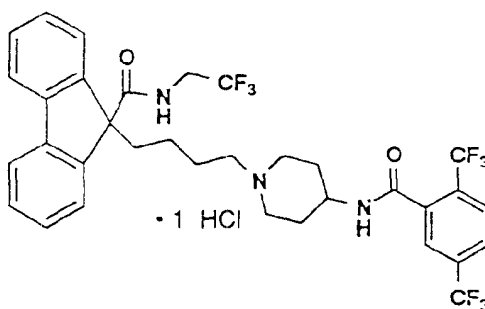
10

9 - [4 - [4 - [([1, 1 联苯] - 4 - 基羰基) 氨基] - 1 - 哌
 15 啉基] - 3, 3 - 二氟丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H
 - 芴 - 9 - 甲酰胺, N - 氧化物

M.P. 185-188 °C

MS (电喷雾) (M+H)⁺ 642; (M-H)⁻ 640

20

实施例 50*

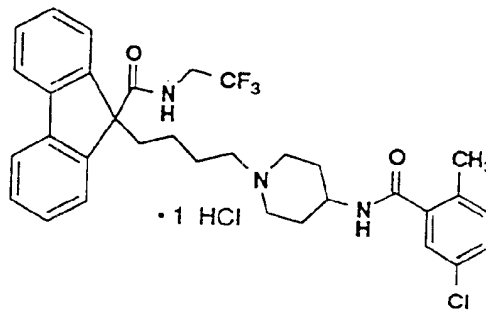
25

9 - [4 - [4 - [[2, 5 - 双 (三氟甲基) 苯甲酰] 氨基] - 1 -
 哌啉基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲
 30 酰胺, 一氢氯化物

MS (电喷雾, + 离子) m/z 696 (M+H)

实施例 51*

5

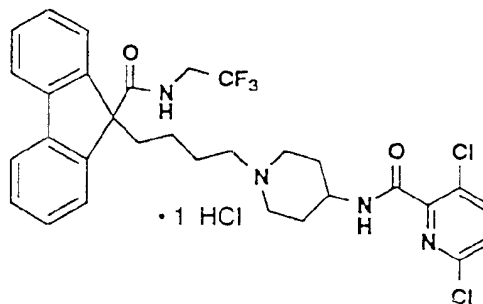


9 - [4 - [4 - [(5 - 氯 - 2 - 甲基苯甲酰) 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺 , 一
10 氢氯化物

MS (电喷雾, + 离子) m/z 598 (M+H)

实施例 52*

15



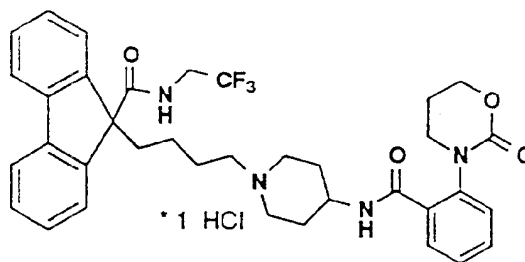
20

9 - [4 - [4 - [[(3 , 6 二氯 - 2 - 吡啶基) 羧基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 -
甲酰胺 , 一氢氯化物

25 MS (电喷雾, + 离子) m/z 619 (M+H) [2 Cl 同位素图谱]

实施例 53*

30

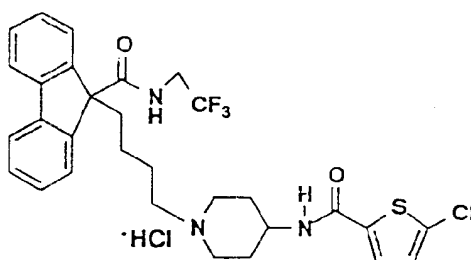


9 - [4 - [4 - [[2 - (四 氢 - 2 - 氧 代 - 2H - 1, 3 - 噁 嗪 - 3 - 基) 苯 甲 酰] 氨 基] - 1 - 哌 啶 基] 丁 基] - N - (2, 2, 2 - 三 氟 乙 基) - 9H - 芴 - 9 - 甲 酰 胺, 一 氢 氯 化 物

5

实施例 54*

10



含 : 0.6 H₂O · 0.2 H₅C₂OC₂H₅

15 9 - [4 - [4 - [[(5 - 氯 - 2 - 噻 吩 基) 羧 基] 氨 基] - 1 - 哌 啶 基] 丁 基] - N - (2, 2, 2 - 三 氟 乙 基) - 9H - 芴 - 9 - 甲 酰 胺, 一 氢 氯 化 物

MS (ESI, + 离子) m/z 590 (M+H) 1Cl 同位素图谱

元素分析理论值 C₃₀H₃₁N₃O₂ClSF₃ · HCl · 0.6

H₂O · 0.2 H₅C₂OC₂H₅:

20

C, 56.72; H, 5.44; N, 6.44; Cl, 10.87; F, 8.74

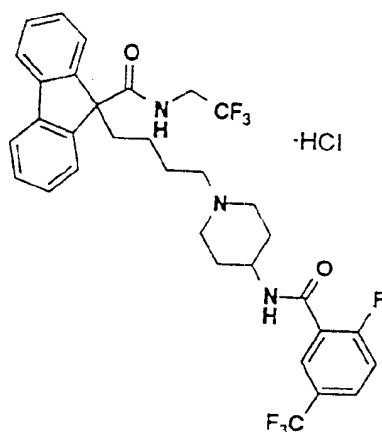
S, 4.92

实验值: C, 56.43; H, 5.37; N, 6.38; Cl, 10.70; F, 8.73

S, 5.36

实施例 55*

25



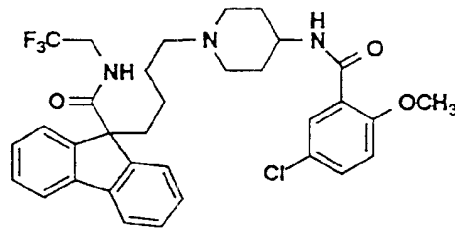
30

9 - [4 - [4 - [[2 - 氟 - 5 - (三氟甲基) 苯甲酰] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

5 (M+H)⁺ 636; (M-H)⁻ 634

实施例 56*

10



15 9 - [4 - [4 - [(5 - 氯 - 2 - 甲氧苯甲酰) 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

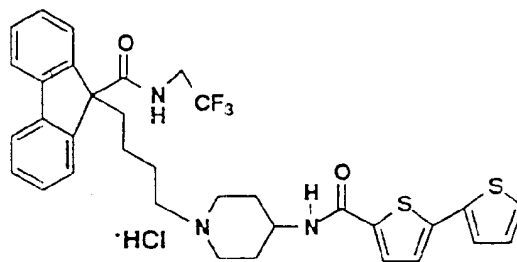
M.P. 108-113 °C

MS (电喷雾, -离子) m/z 615 (M+H)

20

实施例 57*

25



含: H₂O · 0.15 H₅C₂OC₂H₅

30 9 - [4 - [4 - [[(2, 2' - 二硫代苯 - 5 - 基) 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

MS (ESI, + 离子) m/z 638 (M+H)

元素分析理论值

$C_{34}H_{34}N_3O_2S_2F_3 \cdot HCl \cdot H_2O$

• 0.15 $H_5C_2OC_2H_5$:

C, 59.08; H, 5.52; N, 5.97; Cl, 5.04; F, 8.10

S, 9.12

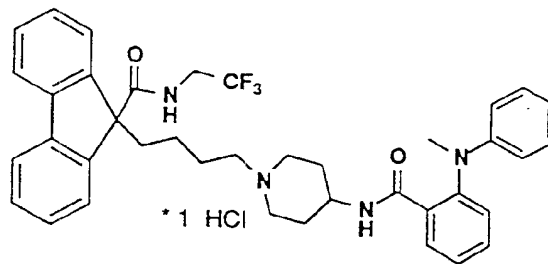
5

实验值: C, 58.88; H, 5.41; N, 5.90; Cl, 4.97; F, 8.24

S, 9.22

实施例 58*

10



15

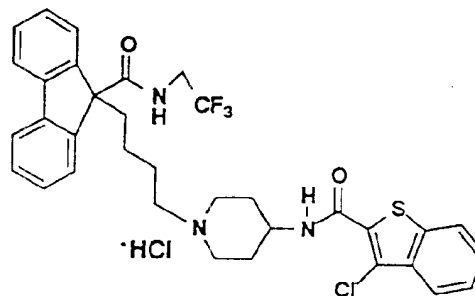
9 - [4 - [4 - [[2 - (苯甲基氨基) 苯甲酰] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氯化物

ESI (M+H)⁺ 655

20

实施例 59*

25



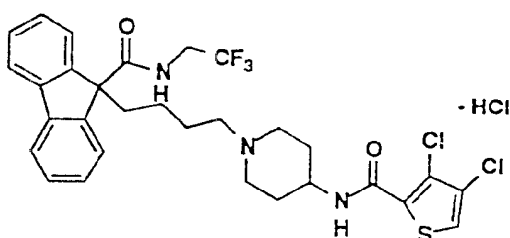
30

9 - [4 - [4 - [[(3 - 氯苯并 [6] 苯硫酚 - 2 - 基) 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, 一氯化物

MS (ESI, + 离子) m/z 640 (M+H) 1 Cl 同位素图谱

实施例 60*

5



9 - [4 - [4 - [[(3 , 4 - 二氯 - 2 - 噻吩基) 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺，一氢氯化物

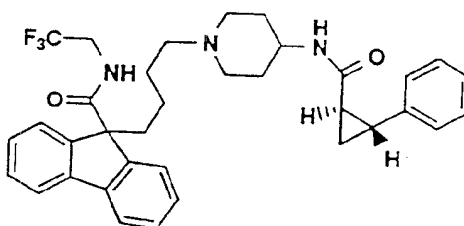
M.P. 110-120 °C (在 90 °C 发生收缩)

MS (电喷雾, - 离子) m/z (M+H) 624; 2 Cl 同位素图谱

15

实施例 61*

20



反 - 9 - [4 - [4 - [[(2 - 苯基环丙基) 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺，一氢氯化物

25

M.P. 118-126°C

MS (电喷雾, - 离子) m/z 590 (M+H)

元素分析理论值

$C_{35}H_{38}F_3N_3O_2 + HCl + 0.82$

$H_2O + 0.36$ 二噁烷

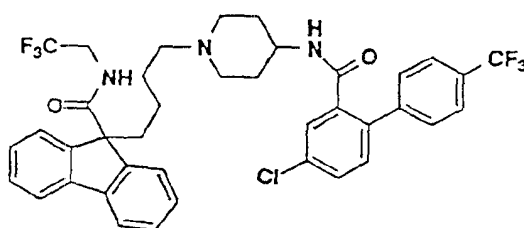
C, 65.07; H, 6.52; N, 6.25; Cl, 5.27; F, 8.47

30

实验值: C, 65.07; H, 6.50; N, 6.12; Cl, 5.36; F, 8.25

实施例 62*

5



9 - [4 - [4 - [[[4 - 氯 - 4' - (三 氟 甲 基) [1 , 1' 联 苯] - 2 - 基] 羰 基] 氨 基] - 1 - 哌 啶 基] 丁 基] - N - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 基) - 9H - 芴 - 9 - 甲 酰 胺 , 一 氢 氯 化 物

10

M.P. 123-128°C

MS (电 喷 雾 , - 离 子) m/z 728 (M+H)

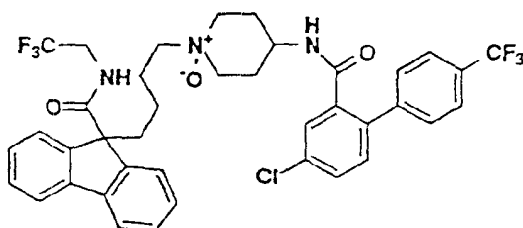
元素分析理论值 $C_{39}H_{36}ClF_6N_3O_2 + HCl + 0.5 H_2O$:

C, 60.55; H, 4.95; N, 5.43; Cl, 9.17

实验值: C, 60.54; H, 4.84; N, 5.22; Cl, 8.91

15

实施例 63*



20

9 - [4 - [4 - [[[4 - 氯 - 4' - (三 氟 甲 基) [1 , 1' 联 苯] - 2 - 基] 羰 基] 氨 基] - 1 - 哌 啶 基] 丁 基] - N - (2 , 2 , 2 - 三 氟 乙 基) - 9H - 芴 - 9 - 甲 酰 胺 , N - 氧 化 物

25

M.P. 142-144°C

MS (电 喷 雾 , - 离 子) m/z 743 (M-H)

元素分析理论值 $C_{39}H_{36}ClF_6N_3O_3 + 0.88 H_2O$:

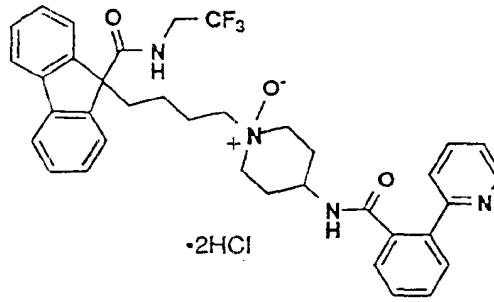
C, 61.63; H, 5.01; N, 5.53; Cl, 4.66

实验值: C, 61.64; H, 5.05; N, 5.42; Cl, 5.02

30

实施例 64*

5



9 - [4 - [4 - [(吡啶基苯甲酰) 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] -
 N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺 , N - 氧化物 ,
 10 二氢氯化物

MS (M+H)⁺ 643; (M-H)⁻ 641

元素分析理论值: $C_{37}H_{37}F_3N_4O_3 + 2 HCl + 1.94$

H₂O:

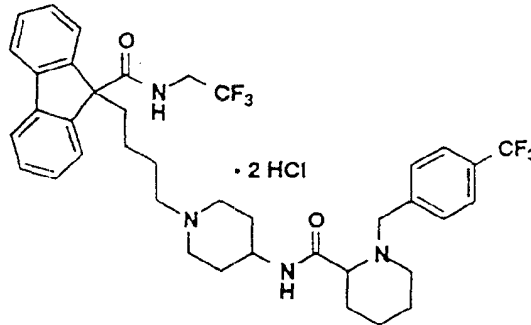
C, 59.21; H, 5.76; N, 7.46; F, 7.59; Cl, 9.45

实验值: C, 59.61; H, 5.81; N, 7.25; F, 7.19; Cl, 9.05

15

实施例 65*

20



N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9 - [4 - [4 - [[[1 - [[4
 25 - (三氟甲基) 苯基] 甲基] - 2 - 哌啶基] 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶
 基] 丁基] - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺 , 二氢氯化物

MS (ES, + 离子) m/z 715 [M+H]

元素分析理论值 $C_{39}H_{44}F_6N_4O_2 + 2 H_2O + 2 HCl$:

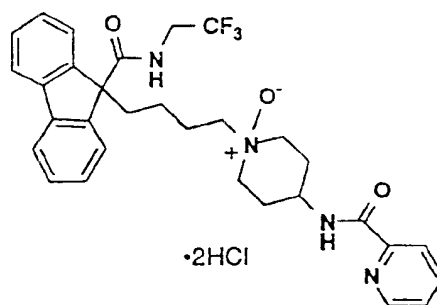
C, 56.87; H, 6.12; N, 6.80

实验值: C, 57.01; H, 6.01; N, 6.74

30

实施例 66*

5



10 N - [1 - [4 - [9 - [[(2, 2, 2 - 三氟乙基) 氨基] 羰基] - 9H - 芴 - 9 - 基] 丁基] - 4 - 哌啶基] - 2 - 吡啶甲酰胺, N - 氧化物, 二氢氯化物

MS (M+H)⁺ @ 567; (M-H)⁻ @ 565; (2M+H)⁺ @ 1133

元素分析理论值 $C_{31}H_{33}F_3N_4O_3 + 2 HCl + 1.7 H_2O$:

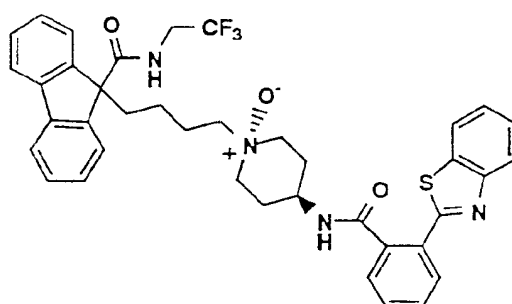
C, 55.56; H, 5.78; N, 8.36; F, 8.50; Cl, 10.58

实验值: C, 55.89; H, 5.81; N, 8.18; F, 8.66; Cl, 10.18

15

实施例 67*

20



25 反 - 9 - [4 - [4 - [[2 - (2 - 苯并噻唑基) 苯甲酰] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺, N - 氧化物

MS (M+H)⁺ @ 699; (M-H)⁻ @ 697

元素分析理论值 $C_{39}H_{37}F_3N_4O_3S + 1.5 H_2O + 0.3$

C_6H_{14} :

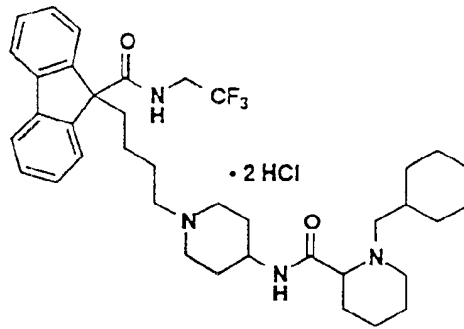
C, 65.19; H, 5.93; N, 7.45; F, 7.58; Cl, 4.27

30

实验值: C, 65.12; H, 5.85; N, 7.29; F, 7.23; Cl, 4.29

实施例 68*

5



9 - [4 - [4 - [[[1 - (环己基甲基) - 2 - 哌啶基] 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9H -
10 芴 - 9 - 甲酰胺 , 二氯化物

MS (ES, + 离子) m/z 653 [M+H]

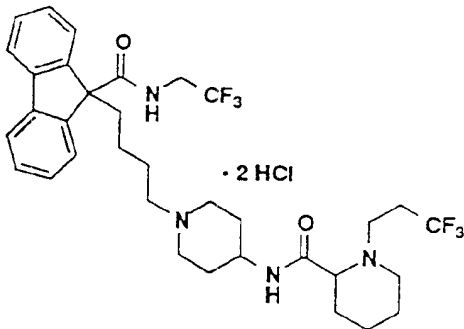
元素分析理论值 $C_{38}H_{53}Cl_2F_3N_4O_2 + 1.5 H_2O$:

C, 60.63; H, 7.50; N, 7.44; F, 7.57; Cl, 9.42

实验值: C, 60.73; H, 7.74; N, 7.65; F, 7.22; Cl, 9.85

15

实施例 69*



20

N - (2 , 2 , 2 - 三氟乙基) - 9 - [4 - [4 - [[[1 - (3 ,
3 , 3 - 三氟丙基) - 2 - 哌啶基] 羰基] 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基]
25 - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺 , 二氯化物

MS (ES, + 离子) m/z 653 [M+H]

元素分析理论值 $C_{34}H_{44}Cl_2F_6N_4O_2 + 1.5 H_2O$:

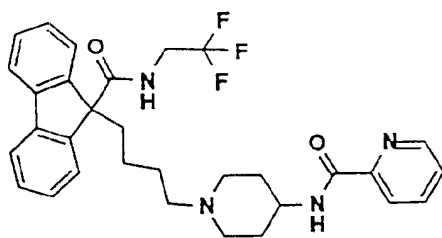
C, 54.26; H, 6.29; N, 7.44; F, 15.14

实验值: C, 54.40; H, 6.21; N, 7.38; F, 15.53

30

实施例 70*

5

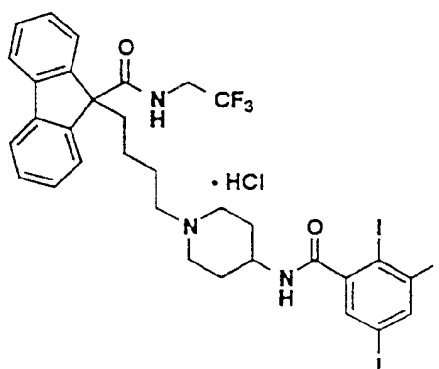


MS (ESI+离子) m/z 551(M+H)

10

实施例 71*

15



N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9 - [4 - [4 - [(2, 3, 5 -
三碘苯甲酰) 氨基] - 1 - 哌啶基] 丁基] - 9H - 芴 - 9 - 甲酰胺,
一氯化物

20

M.P. 178-182°C

MS (ES, + 离子) m/z 928 (M+H)

元素分析理论值 $C_{32}H_{32}ClF_3I_3N_3O_2 + 0.5 H_2O$:

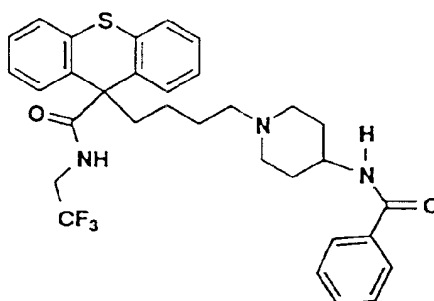
C, 39.51; H, 3.42; N, 4.32; Cl, 3.64

实验值: C, 39.40; H, 3.25; N, 4.27; Cl, 3.61

25

实施例 72*

30



1:1 HCl Salt

9 - [4 - [4 - (苯甲酰氨基) - 1 - 哌啶基] 丁基] - N - (2, 2, 2 - 三氟乙基) - 9H - 噻吨 - 9 - 甲酰胺, 一氢氯化物

M.P. 或 B.P. 145-150°C

MS (ES, + 离子) m/z 582 (M+H)

5

元素分析理论值 $C_{32}H_{34}N_3O_2F_3S + 1.0 HCl +$

$0.75 H_2O:$

C, 60.94; H, 5.67; N, 6.66; F, 9.04

实验值: C, 60.97; H, 6.00; N, 6.26; F, 9.15.

实施例 73* 至 159*

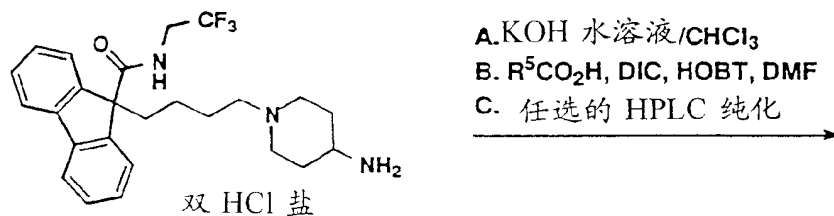
以下化合物用下述的自动机程序制备

10

自动机程序

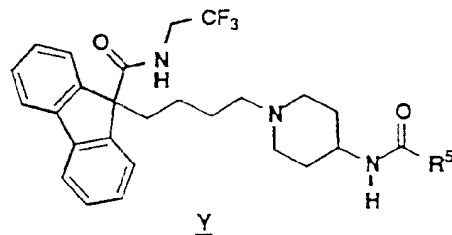
制备酰胺的自动机方法

15

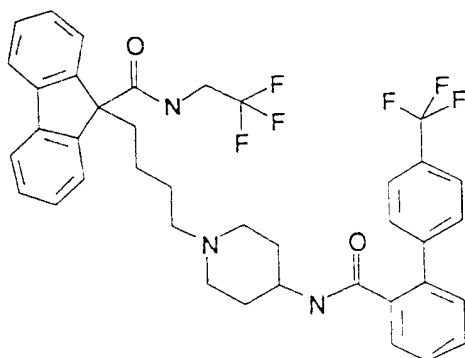


X
实施例 11 部分 C

20

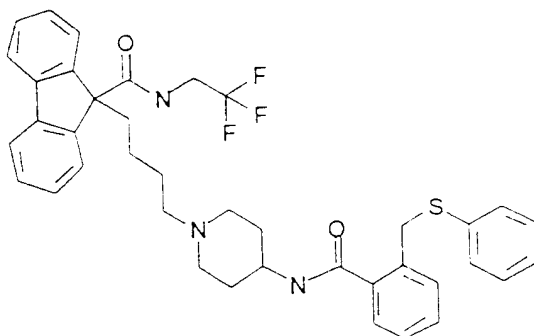


25 请注意, 在实施例 73* 至 159* 中, 对于其中的氮只有两个单键键合的取代基的结构, 第三个取代基总是氢, 但未在结构式中明确标出。同样请注意, 在实施例 73* 至 159* 中, 对于其中的氧和硫只有一个单键键合的取代基的结构, 第二个取代基总是氢, 但未在结构式中明确标出。

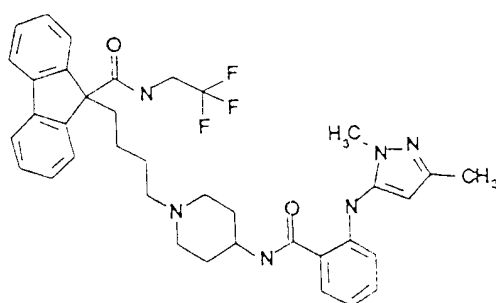
实施例 73*

m/z 694 (M+H)

5

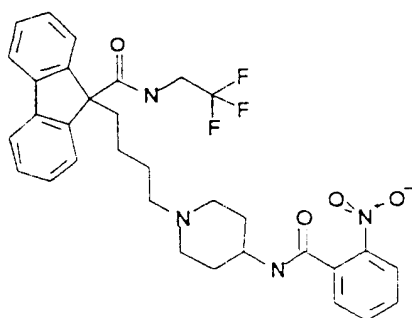
实施例 74*

m/z 672 (M+H)

实施例 75*

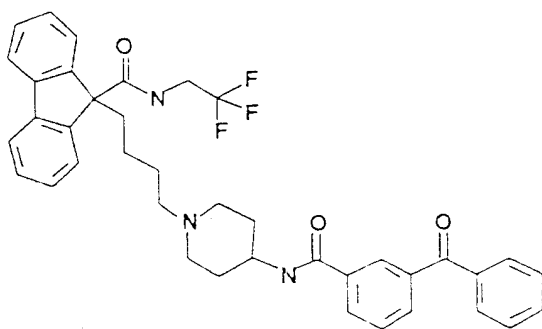
10

m/z 659 (M+H)

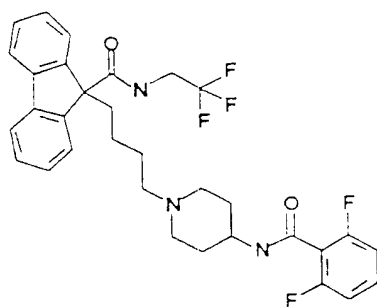
实施例 76*

m/z 595 (M+H)

5

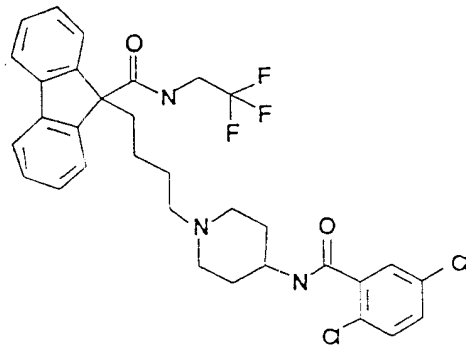
实施例 77*

m/z 654 (M+H)

实施例 78*

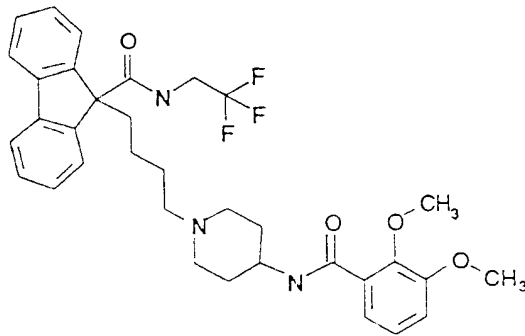
10

m/z 586 (M+H)

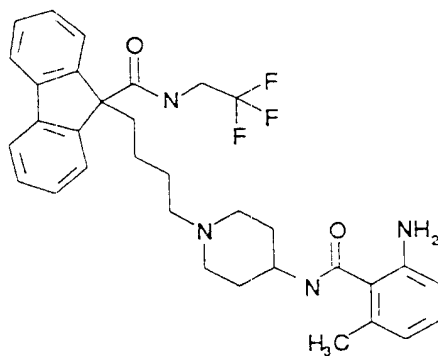
实施例 79*

m/z 619 (M+H)

5

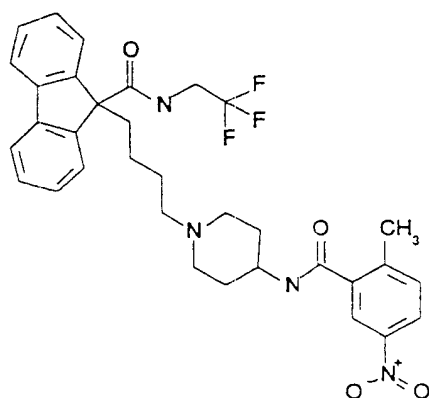
实施例 80*

m/z 610 (M+H)

实施例 81*

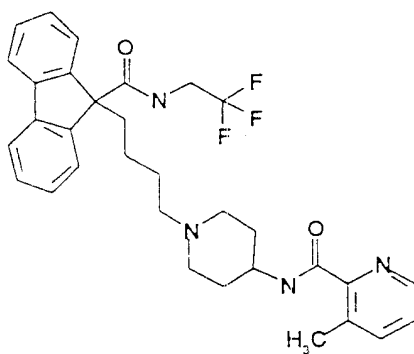
10

m/z 579 (M+H)

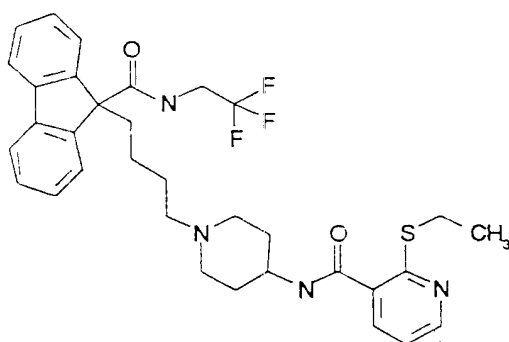
实施例 82*

m/z 609 (M+H)

5

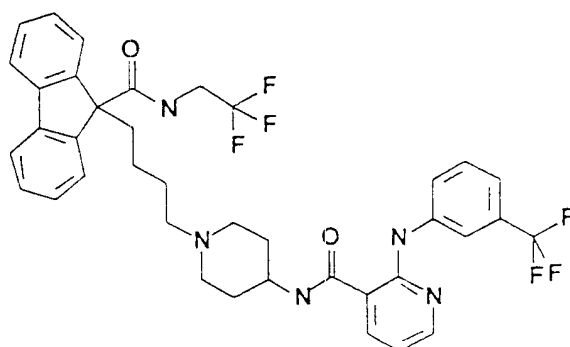
实施例 83*

m/z 565 (M+H)

实施例 84*

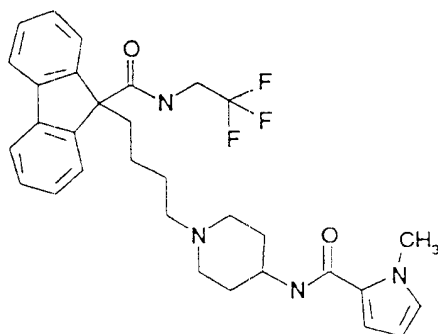
10

m/z 611 (M+H)

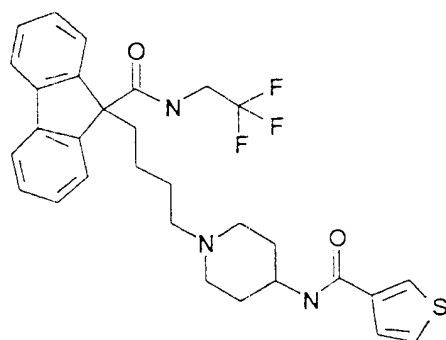
实施例 85*

m/z 710 (M+H)

5

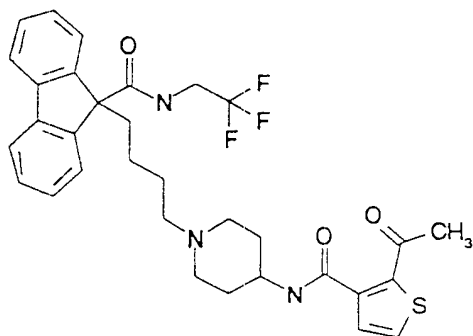
实施例 86*

m/z 553 (M+H)

实施例 87*

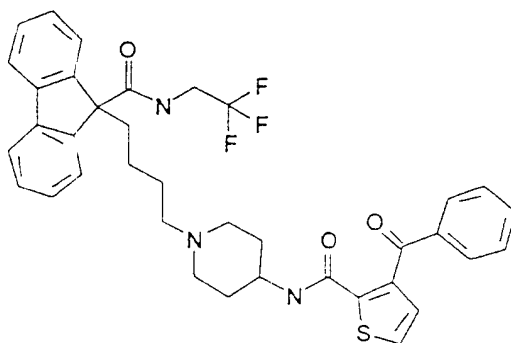
10

m/z 556 (M+H)

实施例 88*

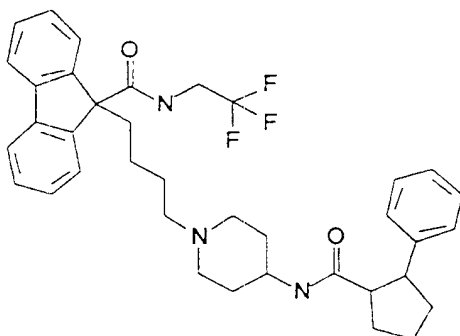
m/z 598 (M+H)

5

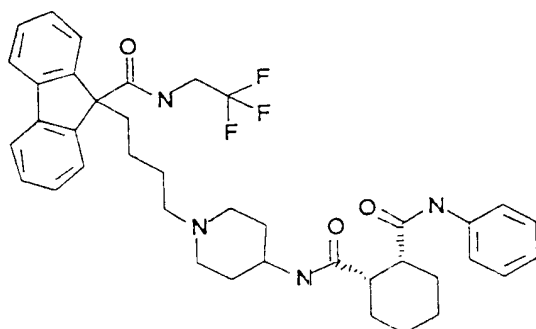
实施例 89*

m/z 660 (M+H)

10

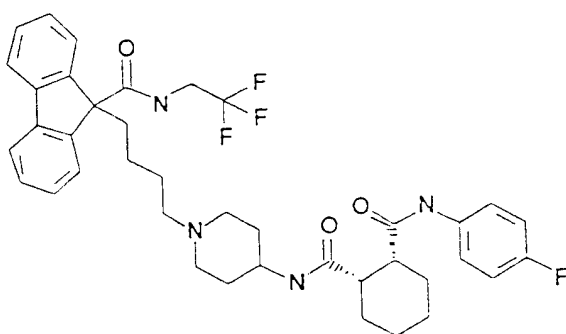
实施例 90*

m/z 618 (M+H)

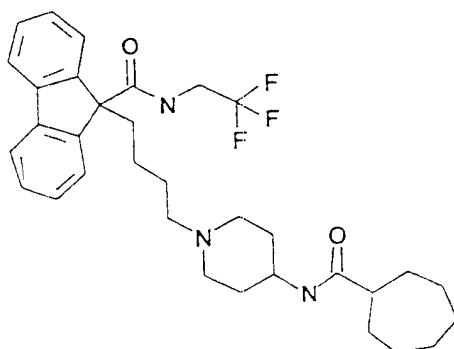
实施例 91*

m/z 675 (M+H)

5

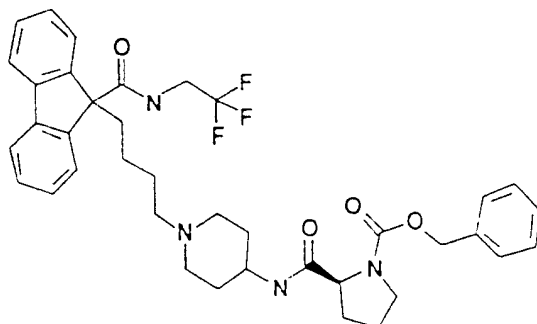
实施例 92*

m/z 693 (M+H)

实施例 93*

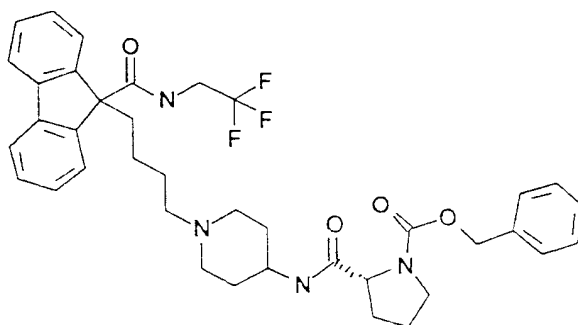
10

m/z 570 (M+H)

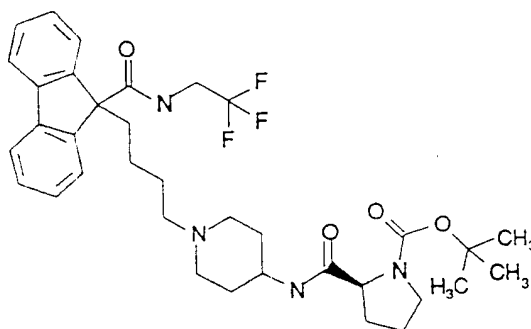
实施例 94*

m/z 677 (M+H)

5

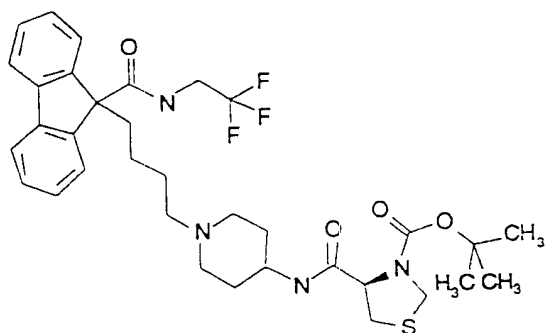
实施例 95*

m/z 677 (M+H)

实施例 96*

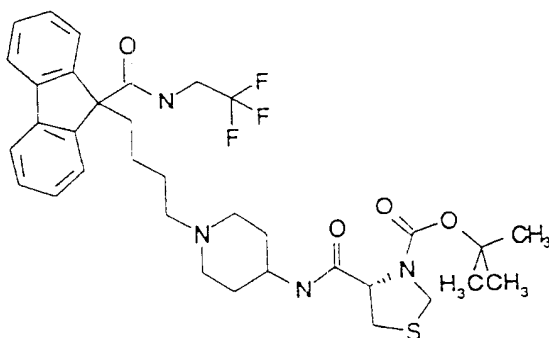
10

m/z 643 (M+H)

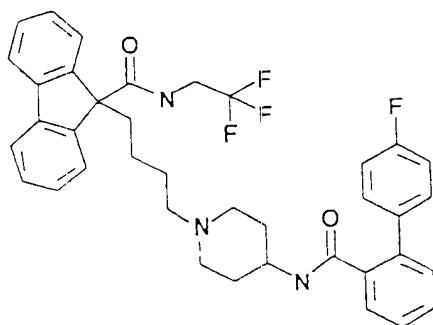
实施例 97*

m/z 661 (M+H)

5

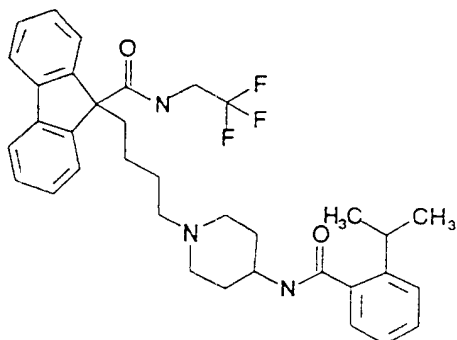
实施例 98*

m/z 661 (M+H)

实施例 99*

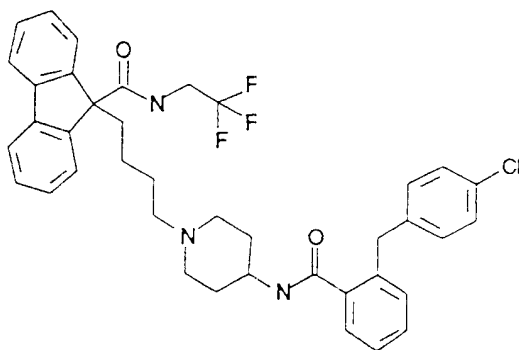
10

m/z 644 (M+H)

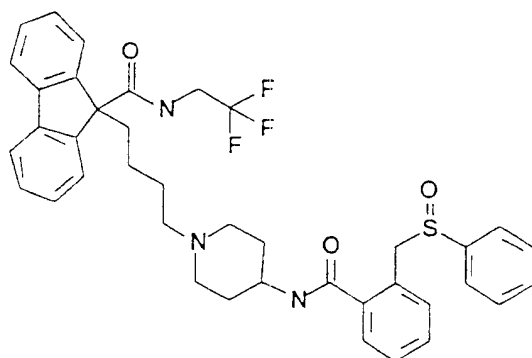
实施例 100*

m/z 592 (M+H)

5

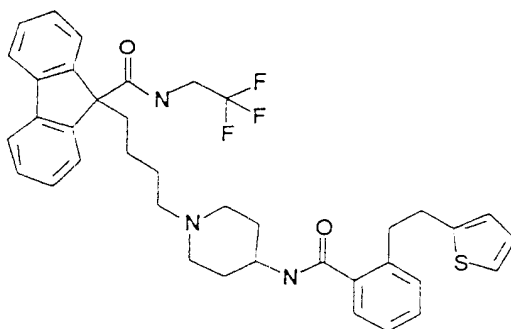
实施例 101*

m/z 675 (M+H)

实施例 102*

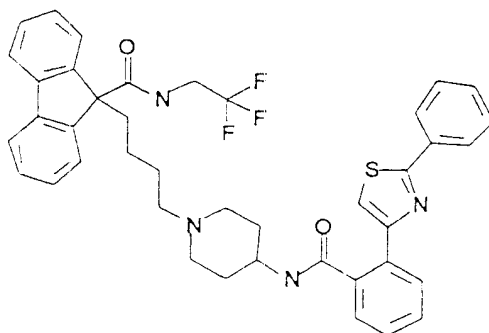
10

m/z 688 (M+H)

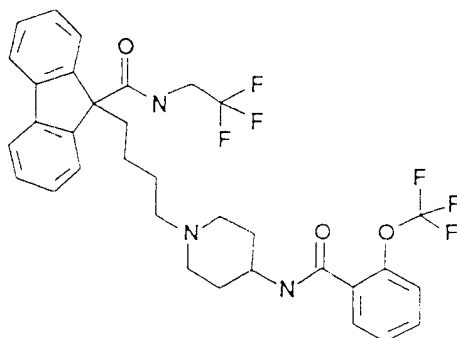
实施例 103*

. m/z 660 (M+H)

5

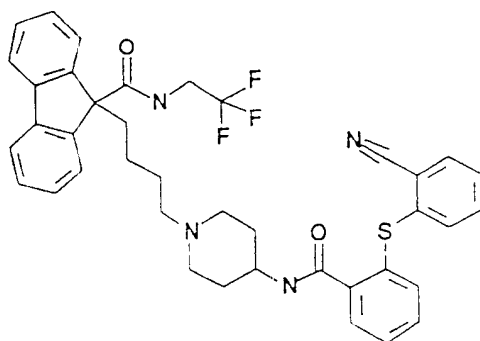
实施例 104*

m/z 709 (M+H)

实施例 105*

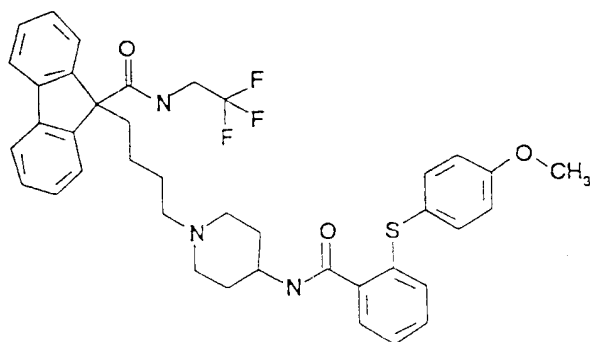
10

m/z 634 (M+H)

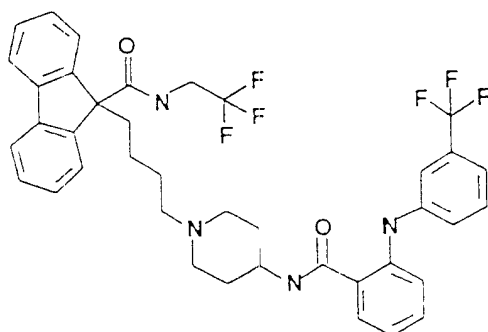
实施例 106*

m/z 683 (M+H)

5

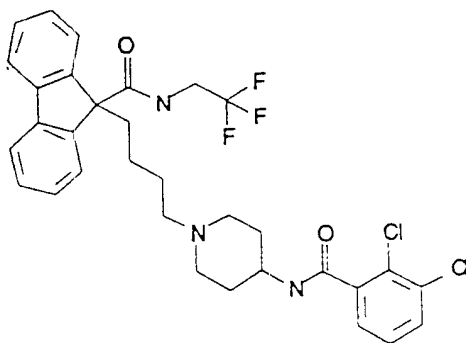
实施例 107*

m/z 688 (M+H)

实施例 108*

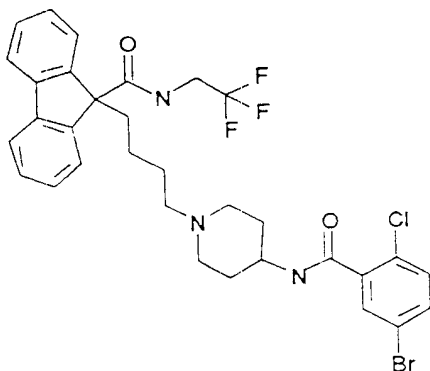
10

m/z 709 (M+H)

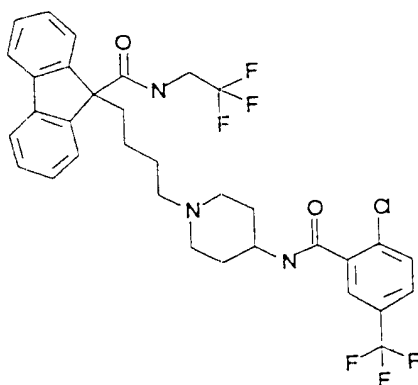
实施例 109*

m/z 619 (M+H)

5

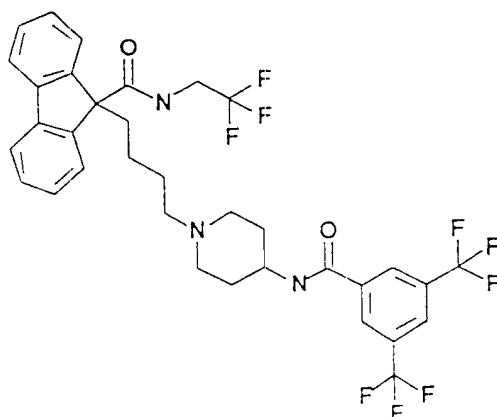
实施例 110*

m/z 663 (M+H)

实施例 111*

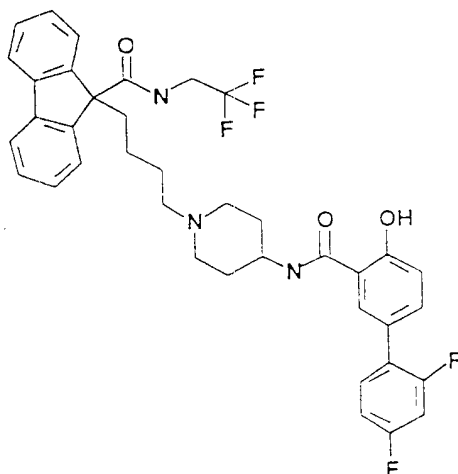
10

m/z 653 (M+H)

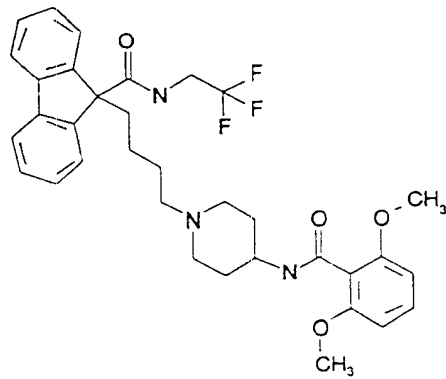
: 实施例 112*

m/z 686 (M+H)

5

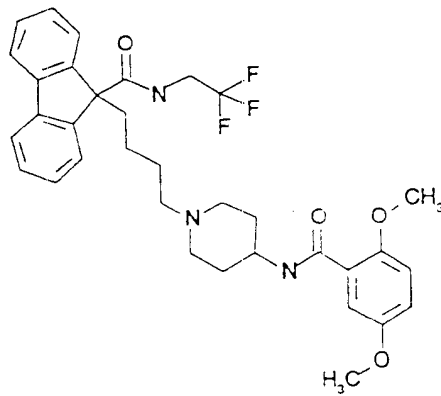
实施例 113*

m/z 678 (M+H)

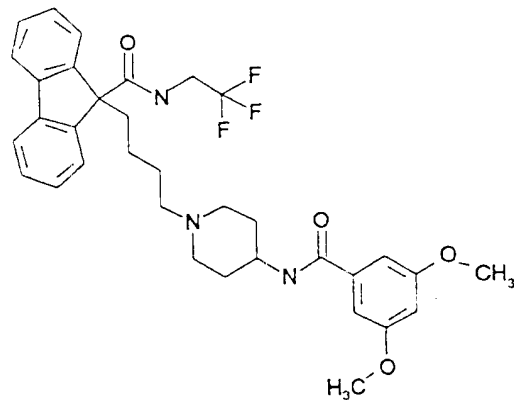
实施例 114*

m/z 610 (M+H)

5

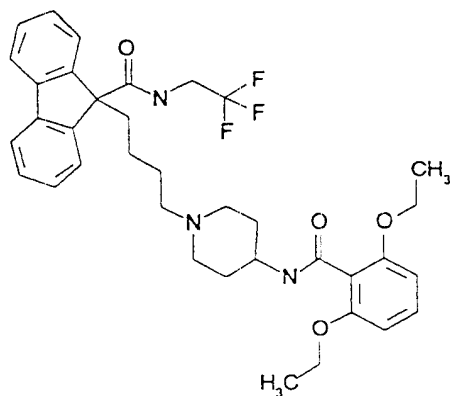
实施例 115*

m/z 610 (M+H)

实施例 116*

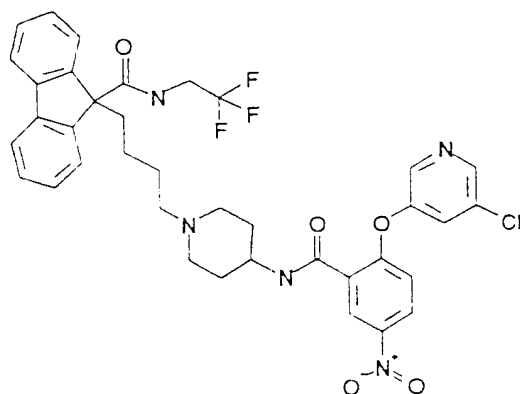
10

m/z 610 (M+H)

实施例 117*

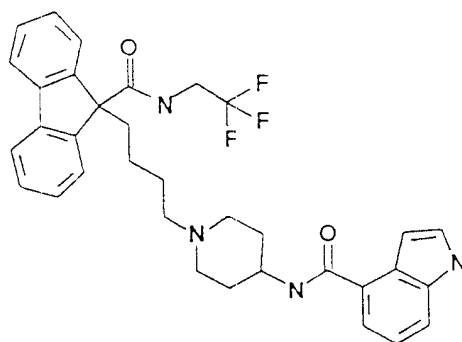
m/z 638 (M+H)

5

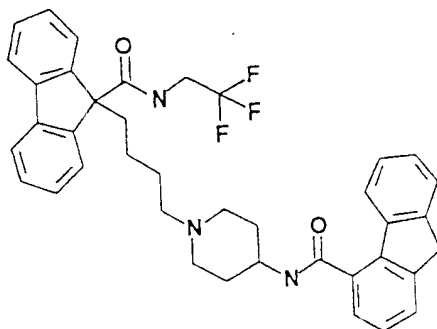
实施例 118*

m/z 723 (M+H)

10

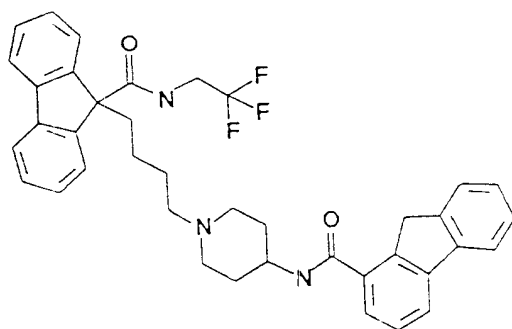
实施例 119*

m/z 589 (M+H)

实施例 120*

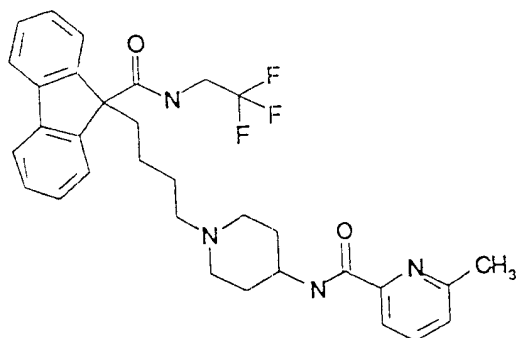
m/z 638 (M+H)

5

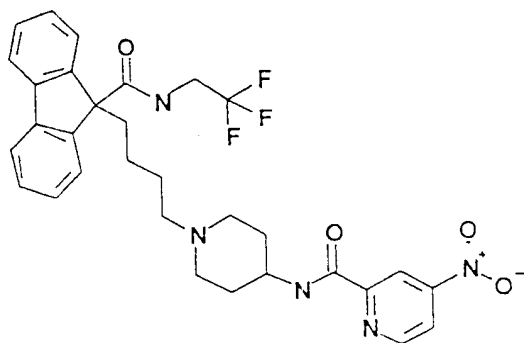
实施例 121*

m/z 638 (M+H)

10

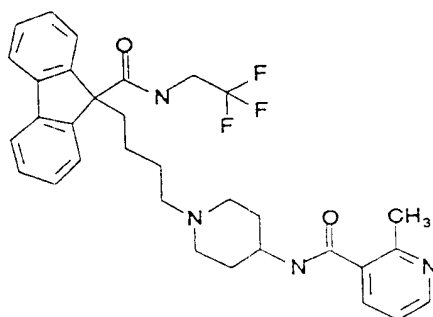
实施例 122*

m/z 565 (M+H)

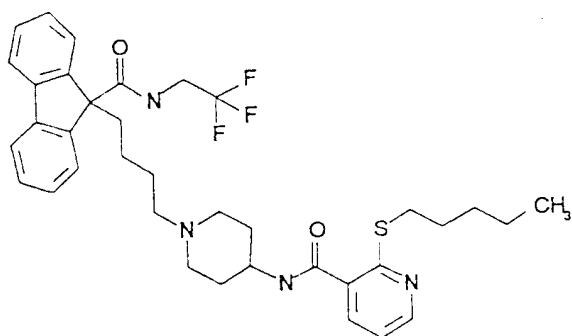
实施例 123*

m/z 596 (M+H)

5

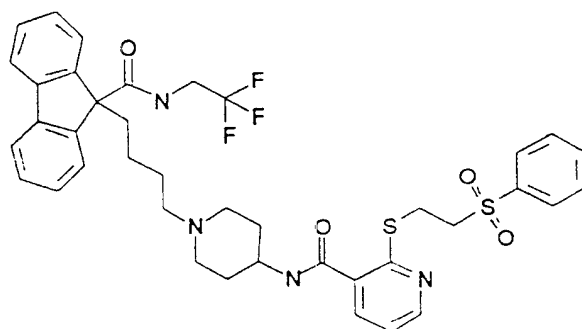
实施例 124*

m/z 565 (M+H)

实施例 125*

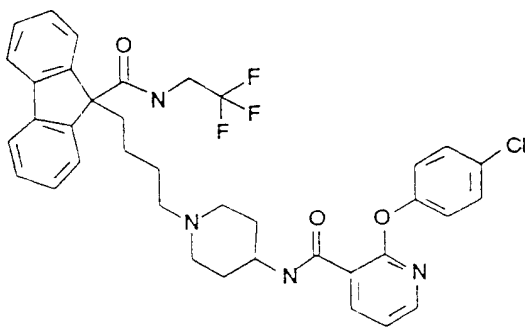
10

m/z 653 (M+H)

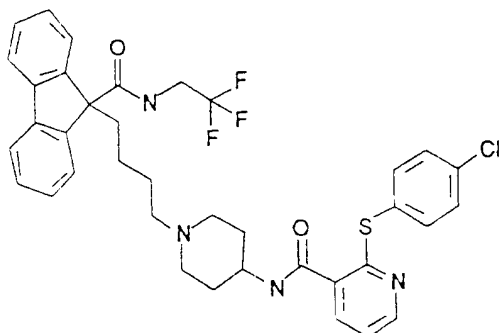
实施例 126*

m/z 751 (M+H)

5

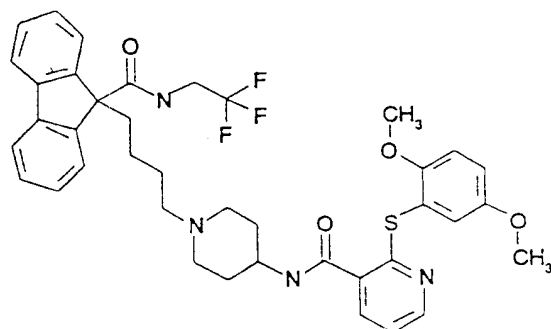
实施例 127*

m/z 678 (M+H)

实施例 128*

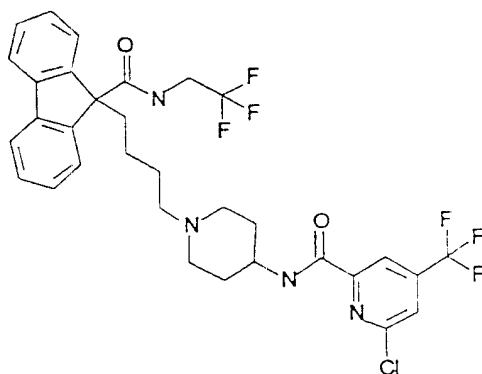
10

m/z 694 (M+H)

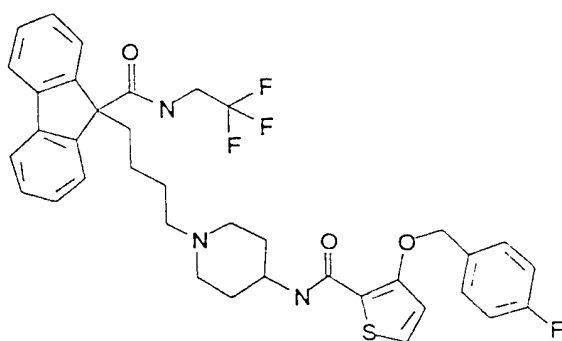
实施例 129*

m/z 719 (M+H)

5

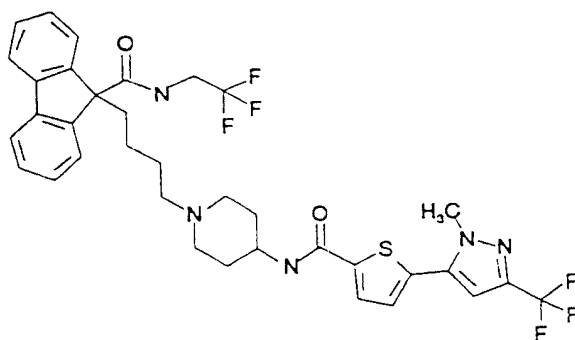
实施例 130*

m/z 654 (M+H)

实施例 131*

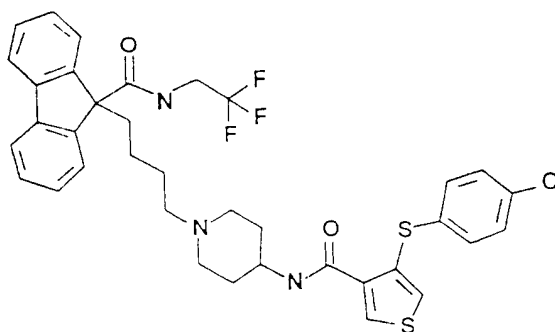
10

m/z 680 (M+H)

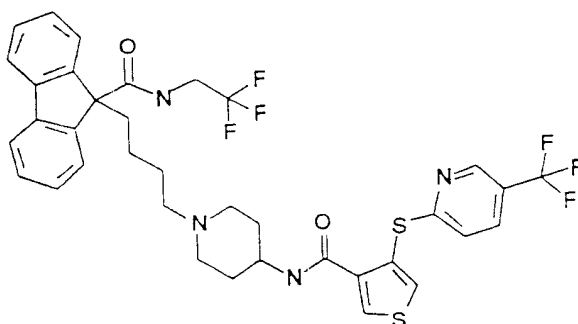
实施例 132*

m/z 704 (M+H)

5

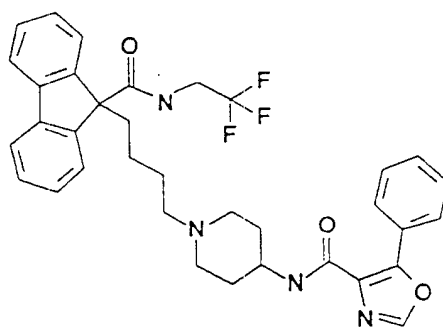
实施例 133*

m/z 699 (M+H)

实施例 134*

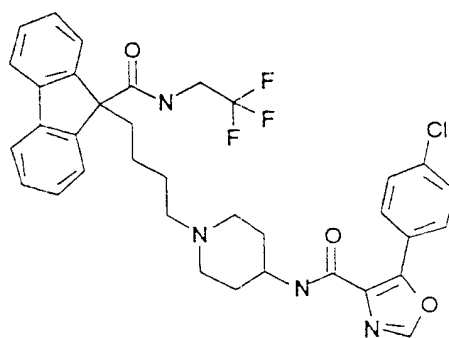
10

m/z 733 (M+H)

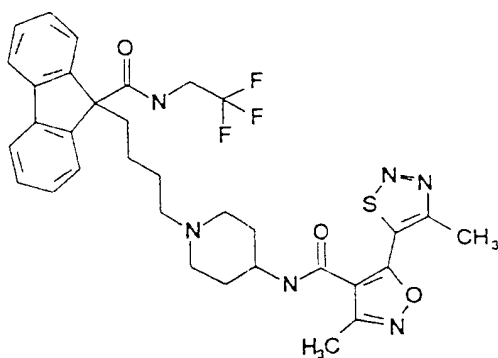
实施例 135*

m/z 617 (M+H)

5

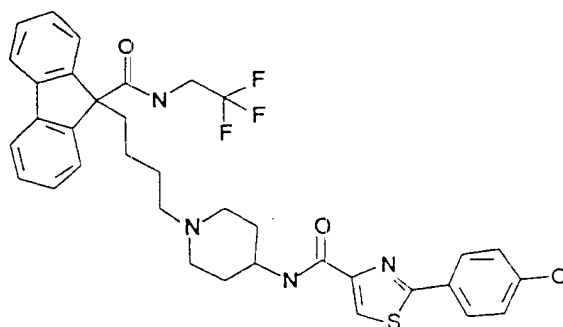
实施例 136*

m/z 652 (M+H)

实施例 137*

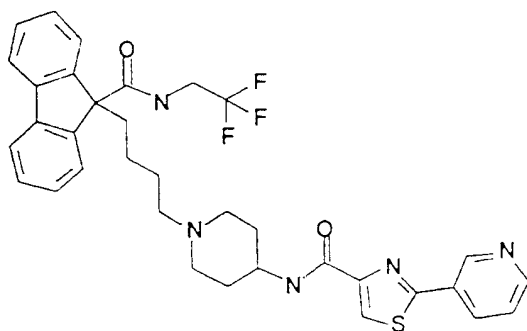
10

m/z 653 (M+H)

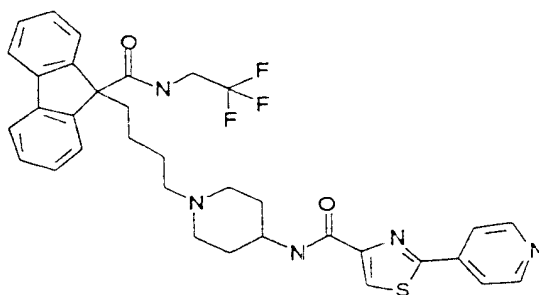
实施例 138*

m/z 668 (M+H)

5

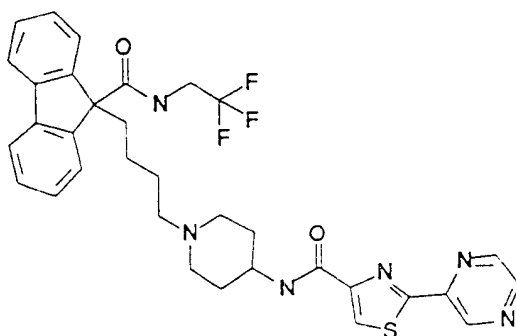
实施例 139*

m/z 634 (M+H)

实施例 140*

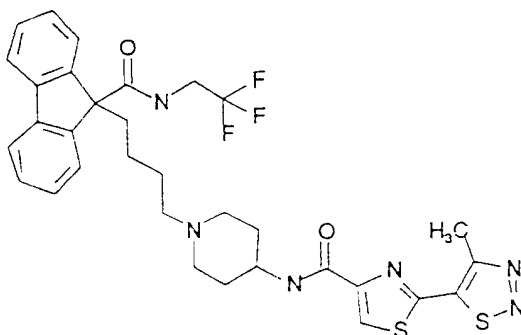
10

m/z 634 (M+H)

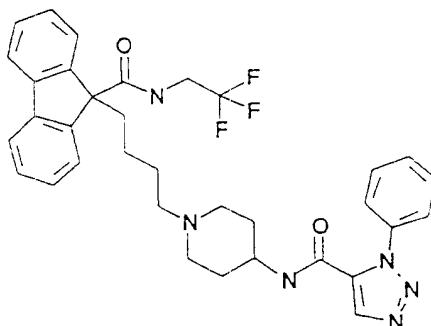
实施例 141*

m/z 635 (M+H)

5

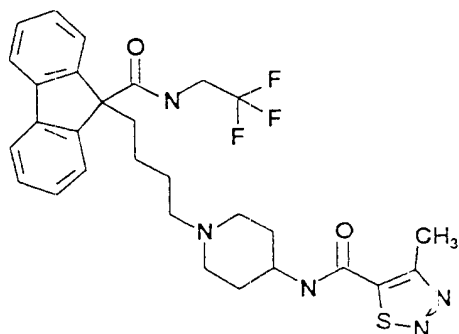
实施例 142*

m/z 655 (M+H)

实施例 143*

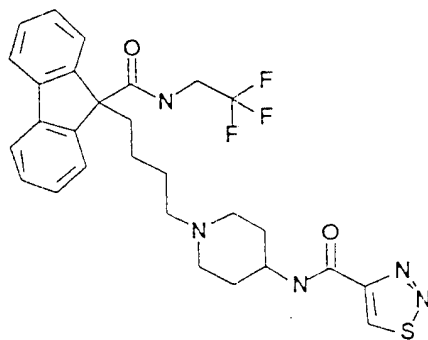
10

m/z 617 (M+H)

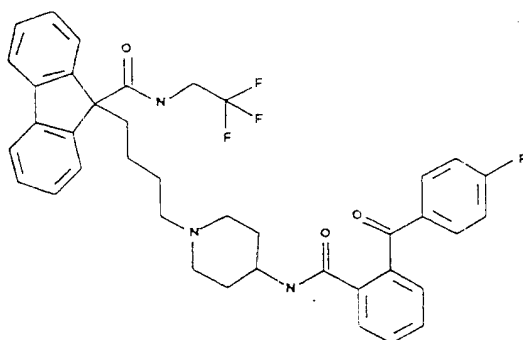
实施例 144*

m/z 572 (M+H)

5

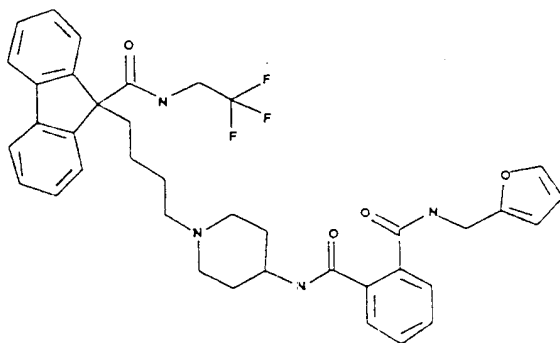
实施例 145*

m/z 558 (M+H)

实施例 146*

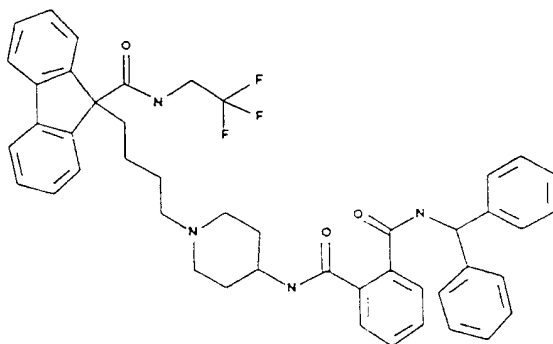
10

m/z 672 (M+H)

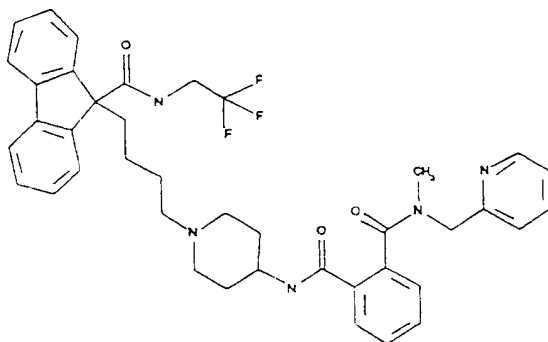
实施例 147*

m/z 673 (M+H)

5

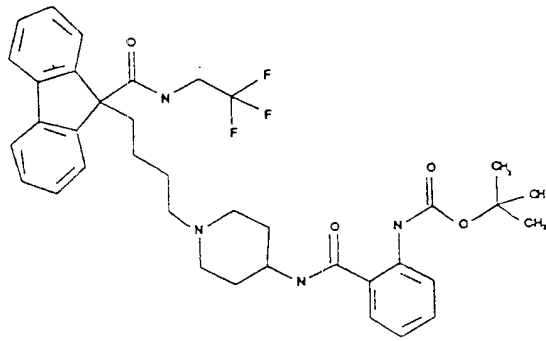
实施例 148*

m/z 759 (M+H)

实施例 149*

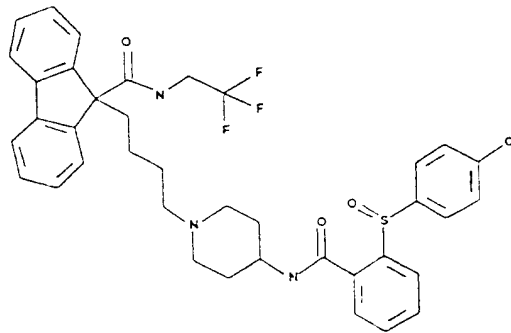
10

m/z 698 (M+H)

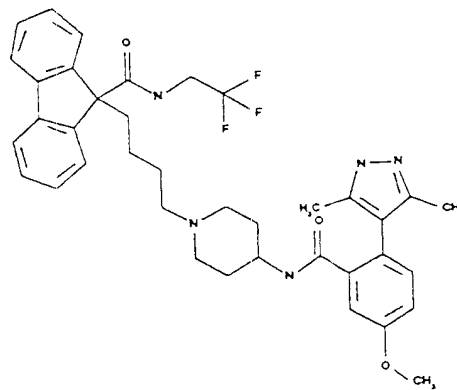
实施例 150*

m/z 665 (M+H)

5

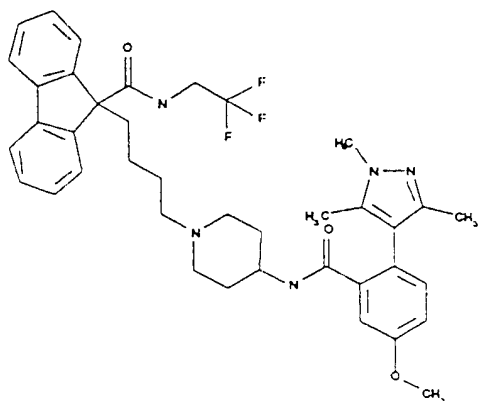
实施例 151*

m/z 709 (M+H)

实施例 152*

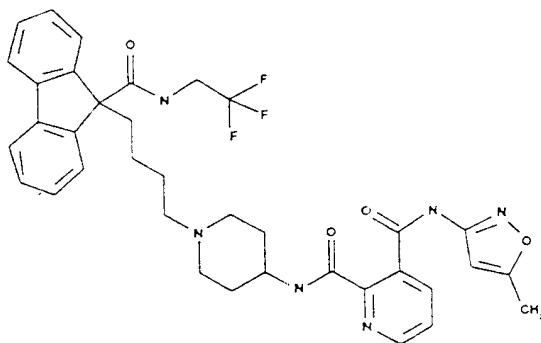
10

m/z 674 (M+H)

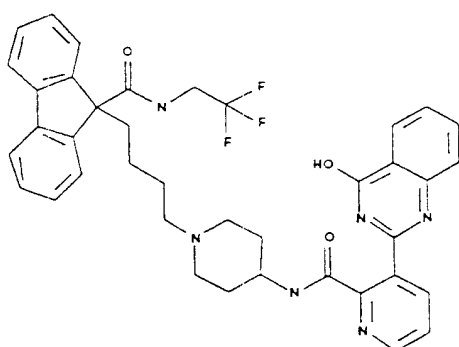
实施例 153*

m/z 688 (M+H)

5

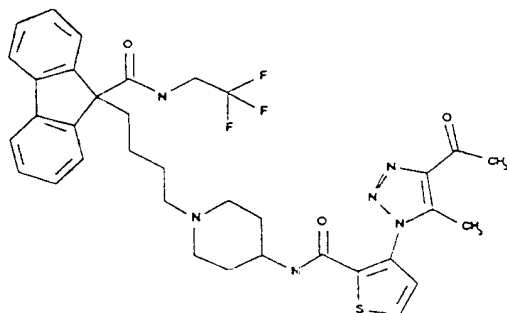
实施例 154*

m/z 675 (M+H)

实施例 155*

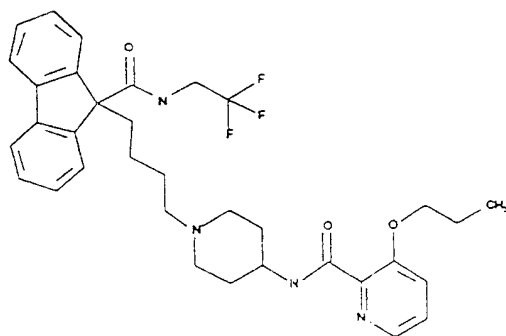
10

m/z 695 (M+H)

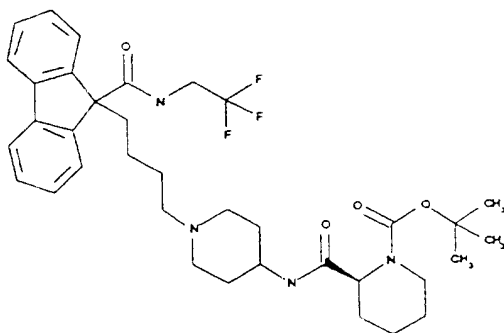
实施例 156*

m/z 679 (M+H)

5

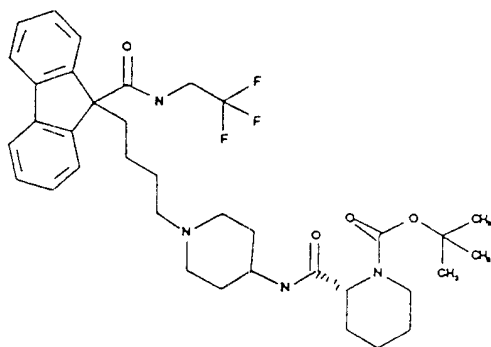
实施例 157*

m/z 609 (M+H)

实施例 158*

10

m/z 657 (M+H)

实施例 159*

m/z 657 (M+H)