

作为 DPP-4 抑制剂的苯并六元环衍生物及其应用

技术领域

5 本发明涉及药物化学领域；具体地说，本发明涉及新型的苯并六元环衍生物，其合成方法及其在制备治疗 2 型糖尿病以及相关疾病的药物中的应用。

背景技术

10 糖尿病 (Diabetes Mellitus, DM) 是一种血液中葡萄糖(血糖)水平增高为特征的代谢疾病，是由遗传因素与环境因素共同作用而引起的一种缓慢进展性疾病。随着人们生活水平的提高，糖尿病患者人数快速增加。据国际糖尿病联盟统计，2012 年全球约有 3.71 亿糖尿病患者，而中国糖尿病患者人数达到 9000 万，成为全球患病人数最多的国家 (Wild, S.; Roglic, G.; Green, A.; Sicree, R.; King, H. Diabetes Care. 2004, 27, 1047-1053.)。每年全世界约有 380 万人死于糖尿病，与艾滋病一起并列排在仅次于肿瘤、心血管疾病之后第三位。

15 根据发病机制，糖尿病可分为 1 型和 2 型。1 型糖尿病主要由于自身免疫对胰岛 β 细胞破坏后造成内源性胰岛素分泌不足，即胰岛素绝对缺乏，患者需要通过胰岛素来治疗。2 型糖尿病是由于胰岛 β 细胞功能障碍等原因引起胰岛素分泌减少或者是胰岛素抵抗(Insulin Resistance)，即，胰岛素相对缺乏而导致糖、蛋白质和脂肪代谢异常。

20 对糖尿病的治疗临床上主要采用多种口服降糖药和胰岛素补充来延缓糖尿病进程。然而，这些方法有时无法达到预期治疗效果，且存在诱发低血糖、心血管疾病等副作用，对损伤的胰岛细胞也没有保护作用。随着对糖尿病的发病机制的深入了解，依据发病关键靶点作用机制寻找有效的降糖药物成为研究热点。

25 二肽基肽酶-4 (Dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 已经证明是治疗 2 型糖尿病的有效靶点，它能迅速降解肠胰岛素血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 和葡萄糖依赖性胰岛素释放肽 (glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP) 等多种重要的肠促胰岛素(Incretin)，从而导致胰岛素分泌不足。因此，DPP-4 抑制剂可以提高 GLP-1 和 GIP 的活性，促进胰岛素分泌，降低血糖。

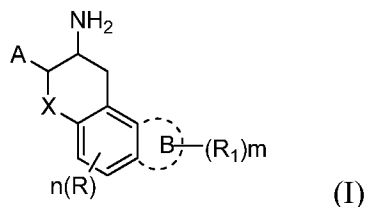
30 临床试验表明，DPP-4 抑制剂可以降低血糖水平，增加葡萄糖耐量，且没有出现体重增加和低血糖等副作用。目前，已应用于临床的 DPP-4 抑制剂有西格列汀 (Sitagliptin)、沙格列汀 (Saxagliptin)、维格列汀 (Vildagliptin)、阿格列汀 (Alogliptin) 和利格列汀 (Linagliptin) (Havale, S. H.; Pal, M. Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 1783-1802; Gupta, R.; Walunj, S. S.; Tokala, R. K.; Parsa, K. V.; Singh, S. K.; Pal, M. Curr. Drug. Targets, 2009, 10, 71-87.)。作为 DPP-4 抑制剂的降糖药物已经是降糖药物市场的主导，例如默沙东公司的西格列汀在 2009 年销售额达到 131 亿美元，是唯一突破百亿元降糖药物。

35 然而，目前所有上市的 DPP-4 抑制剂都处于专利保护期内，还有多种新型 DPP-4 抑制剂处于临床前研究阶段。因此，本领域急需研发新型、高效、低毒性的 DPP-4 抑制剂。

发明内容

本发明的目的在于提供一种具备全新结构的、高效、低毒、能够作为新型 DPP-4 抑制剂的化合物, 包含所述化合物的药物组合物、所述化合物的制备方法以及所述化合物在制备预防或治疗 DPP-4 相关疾病的药物中的用途。

- 5 在第一方面, 本发明提供通式 I 所示化合物, 或其药学上可接受的盐或前药, 或其光学活性异构体或溶剂化物:



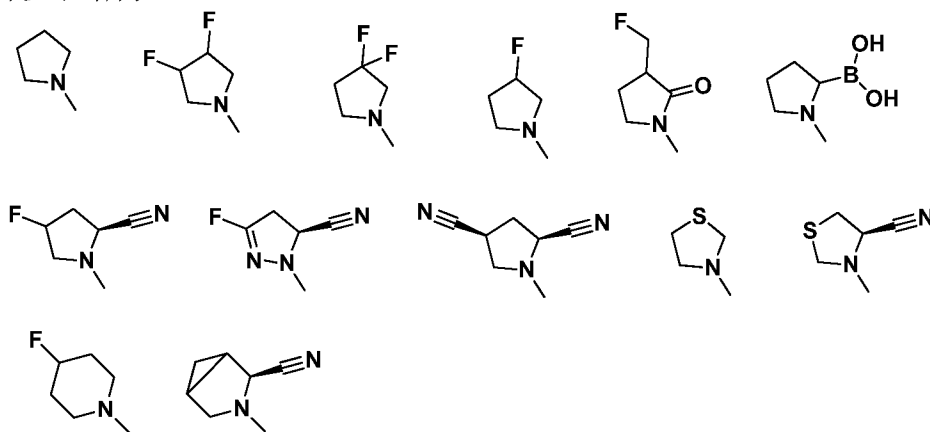
式中:

X 选自 CH₂、O、S、NH;

- 10 A 是未取代的苯环或带有 1~5 个取代基的苯环, 每个取代基独立的选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基或被卤素、优选 F, 更优选 1~5 个 F 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或被卤素、优选 F, 更优选 1~5 个 F 取代的 C₁₋₆ 烷氧基;

A 还可选自具有 1-4 个取代基的含氮、硫五元或六元饱和或不饱和杂环, 各取代基独立选自卤素、氰基、硼酸基;

- 15 A 杂环选自以下结构:

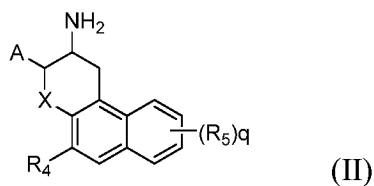


R 为 H、卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基或含 1~5 个 F 原子 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或含 1~5 个 F 原子 C₁₋₆ 烷氧基, n = 1-2;

- 20 环 B 不存在或选自芳香苯环、芳杂环、饱和或不饱和的五元六元环、含氮、氧和硫的五元或六元饱和或不饱和杂环, 其取代基 R₁ 独立选自羰基、卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基 (优选 C₁₋₆ 烷氧基)、C₂₋₁₀ 含烯键、炔键的烷氧基、任选取代的苄氧基、C₁₋₁₀ 烷基甲酰氧基、C₁₋₃ 烷氧基甲氧基、双取代基 OCH₂CH₂O 和 OCH₂O、COOH、C₁₋₆ 烷氧甲酰基、氨基甲酰基、氨基、NR²R³、C₁₋₅ 烷基甲酰胺基、C₃₋₅ 烷基内酰胺基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺基、C₃₋₅ 烷基内磺酰胺基、巯基、C₁₋₅ 烷基巯基、C₁₋₅ 烷基磺酰基、C₃₋₅ 环烷基磺酰基、C₁₋₅ 烷基亚磺酰基, m = 1~4;

R²、R³ 独立选自 C₁₋₆ 烷基, 或者, R²、R³ 一起形成取代或未取代的五元或六元环烷基、或含 N、O 的取代或未取代的五元或六元杂环基。

在优选的实施方式中，本发明提供通式(II)所示化合物，或其药学上可接受的盐或前药，或其光学活性异构体或溶剂化物：



其中，

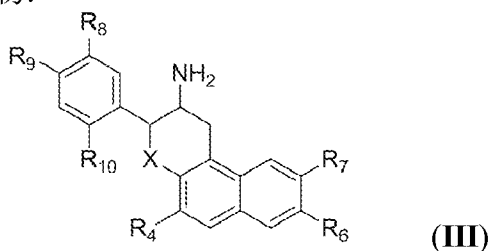
5 X 选自 CH₂、O、S、NH；

A 是带有 1~5 个取代基的苯环，每个取代基独立的选自卤素、氰基、羟基、C_{1~6} 烷基或被卤素、优选 F，更优选 1~5 个 F 取代的 C_{1~6} 烷基、C_{1~6} 烷氧基或被卤素、优选 F，更优选 1~5 个 F 取代的 C_{1~6} 烷氧基；

R⁴ 独立选自 H、羟基、F、氰基；

10 R⁵ 为卤素、氰基、羟基、巯基、C_{1~6} 烷基或含 1~5 个 F 原子 C_{1~6} 烷基、C_{1~6} 烷氧基、羟基、C_{1~10} 烷基甲酰氧基、C_{1~3} 烷氧基甲氧基、COOH、C_{1~6} 烷氧甲酰基、氨基甲酰基、氰基甲基甲酰基、乙酰氨基甲基甲酰基、2-吡咯甲酰基、甲氧基甲酰甲基、4-吡喃甲酰基、4-吗啡啉甲酰基、1-哌嗪甲酰基、C_{1~6} 烷硫基或含 1~5 个 F 原子 C_{1~6} 烷硫基、C_{1~6} 烷亚磺酰基、C_{1~6} 烷磺酰基、氨基、乙酰氨基、甲磺酰胺基、甲氨基甲酰胺基、N-丙磺酰内胺、N-丁磺酰内胺、4-吗啡
15 啉基、N-甲基哌嗪-4-基、哌嗪基、3-甲磺酰基哌嗪基、3,3-二氟四氢吡咯基、2-氨基甲酰基哌啶基、3-吡啶氨基，q = 1~4。

在优选的实施方式中，本发明提供通式(III)所示化合物，或其药学上可接受的盐或前药，或其光学活性异构体或溶剂化物：



20 其中，

X 选自 O、S、NH；

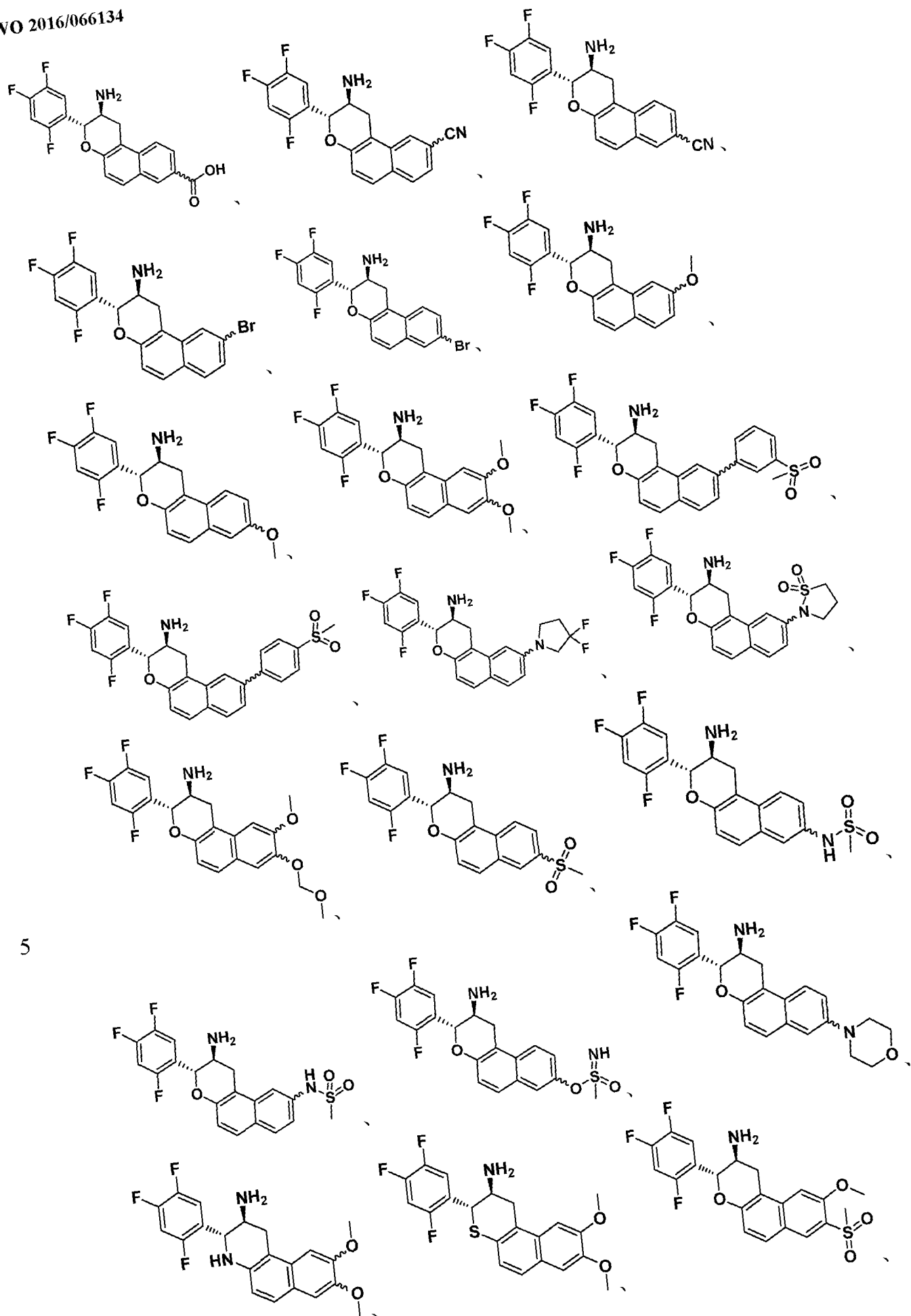
R⁴ 独立选自 H、羟基；

R⁶、R⁷ 为独立选自氢、卤素、氰基、羟基、巯基、C_{1~2} 烷氧基、C_{1~2} 烷基甲酰氧基、C_{1~3} 烷氧基甲氧基、COOH、C_{1~2} 烷氧甲酰基、氨基甲酰基、氰基甲基甲酰基、乙酰氨基甲基甲酰基、2-吡咯甲酰基、甲氧基甲酰甲基、4-吡喃甲酰基、4-吗啡啉甲酰基、1-哌嗪甲酰基、甲硫
25 基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、氨基、乙酰氨基、甲磺酰胺基、甲氨基甲酰胺基、N-丙磺酰内胺、N-丁磺酰内胺、4-吗啡啉基、N-甲基哌嗪-4-基、哌嗪基、3-甲磺酰基哌嗪基、3,3-二氟四氢吡咯基、2-氨基甲酰基哌啶基、3-吡啶氨基；

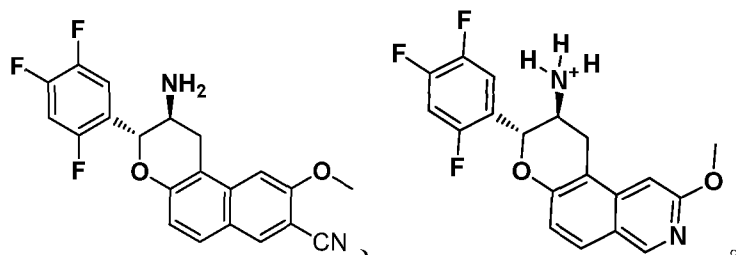
R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 独立选自氢、Cl、F、氰基。

30 在另一优选的实施方式中，本发明提供选自下组的化合物或其药学上可接受的盐或前药：

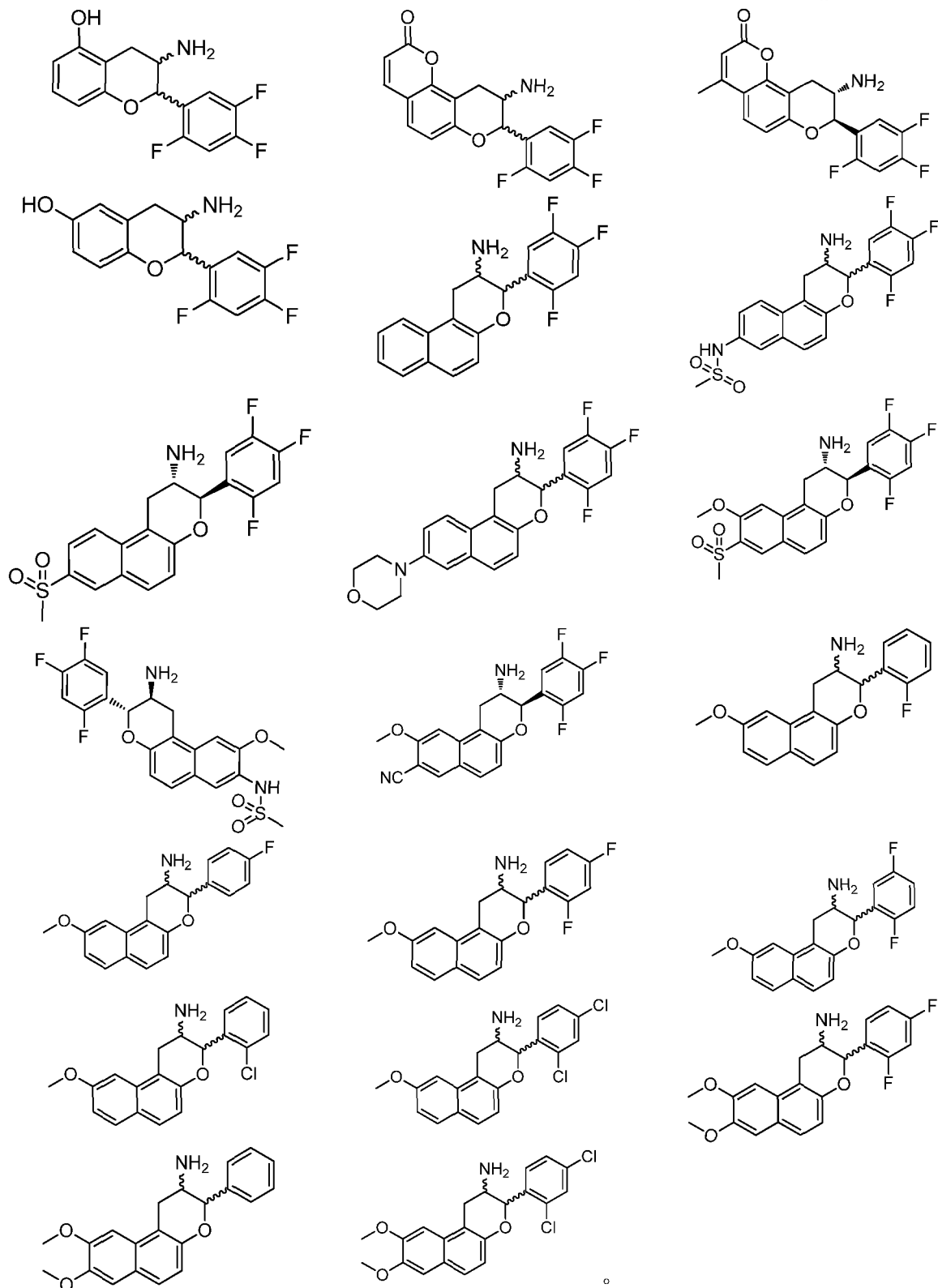
WO 2016/066134



5



在其它优选的实施方式中，本发明提供选自下组的化合物或其药学上可接受的盐或前药：



在第二方面,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物含有本发明第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐或前药,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

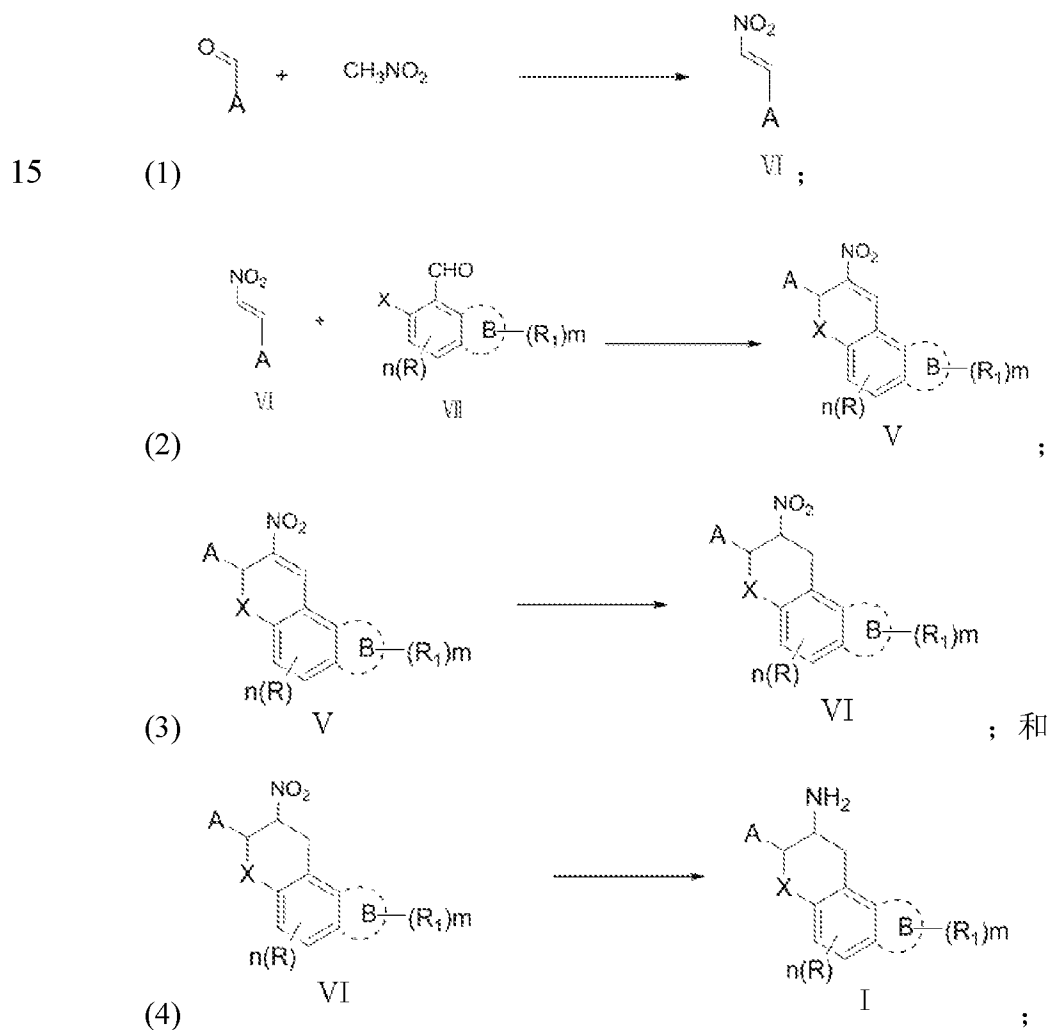
在优选的实施方式中,所述药物组合物是适于口服的剂型,包括但不限于片剂、溶液剂、
5 混悬液、胶囊剂、颗粒剂、粉剂。

在第三方面,本发明提供本发明第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途,所述化合物或其药学上可接受的盐用于制备抑制 DPP-4 的药物、治疗或预防二肽基肽酶-4 (DPP-4)相关疾病的药物,或作为利尿剂或治疗和预防炎症的药物。

10 在优选的实施方式中,所述二肽基肽酶-4 (DPP-4)相关的疾病是糖尿病、糖耐量异常、肠道病、溃疡性结肠炎、克隆氏病、肥胖或代谢综合征。

在进一步优选的实施方式中,所述糖尿病是非胰岛素依赖的 2-型糖尿病。

在第四方面,本发明提供本发明第一方面所述化合物的制备方法,所述方法包括以下步骤:



其中, X、A、R、B、R₁ 如上文所定义。

20

应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的

各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

具体实施方式

5 发明人经过广泛而深入的研究，出乎意料地发现一批具有 DPP-4 抑制活性的新型苯并六元环衍生物；经分子水平活性评价，本发明化合物对 DPP-4 的抑制活性 IC_{50} 值达到 nM 级别；从而得到结构全新、活性优异的新 DPP-4 抑制剂；经过动物实验研究，发现本发明的化合物相比于现有技术中具有类似活性的化合物还能具备非常有益的体内效果，例如优异的长效性。在此基础上完成了本发明。

10

基团定义

本文中涉及到的一些基团定义如下：

本文中，“烷基”指碳链长度为 1-10 个碳原子的饱和的支链或直链烷基，优选的烷基包括 2-8、1-6、1-4 个碳原子、3-8 个碳原子、1-3 个碳原子不等的烷基。烷基的例子包括但不限于
15 于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、庚基等。

烷基可以被 1 个或多个(例如 2、3、4 或 5 个)取代基取代，例如被卤素或卤代烷基取代。例如，烷基可以是被 1-5 个氟原子取代的烷基，或者烷基可以是被氟代烷基取代的烷基。

本文中，“烷氧基”指被烷基取代的氧基。优选的烷氧基是 1-6 个碳原子的烷氧基，更优选为 1-4 个碳原子的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基等。

20 本文中，“卤素原子”或“卤素”指氟、氯、溴和碘。

“芳基”指含有 6 到 14 个碳原子的单环、双环或三环芳族基团，包括苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基、茱基、茱基、四氢化萘基、二氢化茱基等。芳基可任选地被 1-4 个 (例如，1、2、3 或 4 个)选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-4} 醛基、 C_{1-6} 烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、卤素取代的烷基(例如三氟甲基)、羧基、 C_{1-4} 烷氧基、乙氧甲酰基、 $N(CH_3)$ 和 C_{1-4} 酰基等、杂
25 环基或杂芳基等。

本文中，“芳烷基”指被芳基取代的烷基，例如被苯基取代的 C_{1-6} 烷基。芳烷基的例子包括但不限于芳基甲基、芳基乙基等，例如苄基、苄乙基等。

例如，芳基可以被 1-3 个选自以下的基团取代：卤素、-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、-NO₂、-NH₂、-N(CH₃)₂、羧基、和乙氧甲酰基等。

30 本文所用的“5 元或 6 元饱和或不饱和杂环”包括但不限于含有 1-3 个选自 O、S 和 N 的杂原子的杂脂环或杂芳环，包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯烷基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噁唑基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哌啶基、吗啉基等。

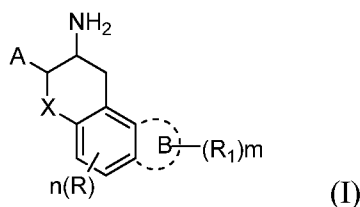
本文所用“杂芳环”或“杂芳基”是指含有 5-14 个环原子，并且有 6 个，10 个或 14 个电子在环体系上共用。而且所含环原子是碳原子和从氧、氮、硫中任选的 1-3 个杂原子。有用的
35 杂芳基包括哌嗪基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、噻吩基、呋喃基、吡喃基、吡咯基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、包括但不限于 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基、吡嗪基、嘧啶基等。

5 元或 6 元杂环可任选地被 1-5 个(例如，1、2、3、4 或 5 个)选自以下的取代基取代：卤

素、 C_{1-4} 醛基、 C_{1-6} 直链或支链烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、卤素取代的烷基(例如三氟甲基)、羧基、 C_{1-4} 烷氧基、乙氧甲酰基、 $N(CH_3)$ 和 C_{1-4} 酰基。

本文中,“任选取代的”指其所修饰的取代基可任选地被 1-5 个(例如, 1、2、3、4 或 5 个)选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-4} 醛基、 C_{1-6} 直链或支链烷基、氰基、硝基、氨基、羟基、羟甲基、卤素取代的烷基(例如三氟甲基)、羧基、 C_{1-4} 烷氧基、乙氧甲酰基、 $N(CH_3)$ 和 C_{1-4} 酰基。

本发明所述苯并六元环衍生物是通式 I 所示化合物或其药学上可接受的盐或前药, 或其光学活性异构体或溶剂化物:



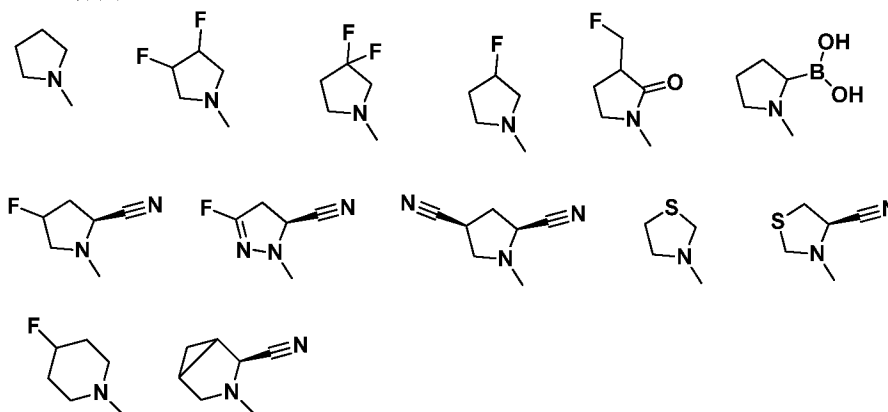
式中:

X 选自 CH_2 、O、S、NH;

A 是未取代的苯环或带有 1~5 个取代基的苯环, 每个取代基独立的选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基或被卤素、优选 F, 更优选 1~5 个 F 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或被卤素、优选 F, 更优选 1~5 个 F 取代的 C_{1-6} 烷氧基;

A 还可选自具有 1-4 个取代基的含氮、硫五元或六元饱和或不饱和杂环, 各取代基独立选自卤素、氰基、硼酸基;

A 杂环选自以下结构:



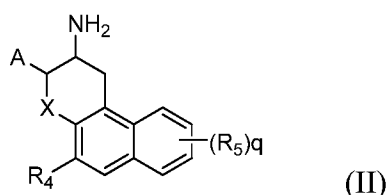
R 为 H、卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基或含 1~5 个 F 原子 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或含 1~5 个 F 原子 C_{1-6} 烷氧基, $n = 1-2$;

环 B 选自不存在或芳香苯环、芳杂环、饱和或不饱和五元六元环、或含氮、氧和硫的五元或六元饱和或不饱和杂环, 其取代基 R_1 独立选自羰基、卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基 (优选 C_{1-6} 烷氧基)、 C_{2-10} 含烯键、炔键的烷氧基、任选取代的苄氧基、 C_{1-10} 烷基甲酰基、 C_{1-3} 烷氧基甲氧基、双取代基 OCH_2CH_2O 和 OCH_2O 、 $COOH$ 、 C_{1-6} 烷氧甲酰基、氨基甲酰基、氨基、 NR^2R^3 、 C_{1-5} 烷基甲酰胺基、 C_{3-5} 烷基内酰胺基、 C_{1-6} 烷基磺酰胺基、 C_{3-5} 烷基内磺酰胺基、巯基、 C_{1-5} 烷基巯基、 C_{1-5} 烷基磺酰基、 C_{3-5} 环烷基磺酰基、 C_{1-5} 烷基亚磺酰

基, $m = 1 \sim 4$;

R^2 、 R^3 独立选自 C_{1-6} 烷基, 或者, R^2 、 R^3 一起形成取代或未取代的五元或六元环烷基、或含 N、O 的取代或未取代的五元或六元杂环基。

在具体实施例中, 本发明的化合物是通式(II)所示化合物或其药学上可接受的盐或前药, 或其光学活性异构体或溶剂化物:



其中,

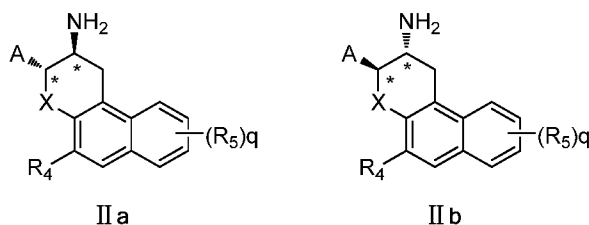
X 选自 CH_2 、O、S、NH;

A 是带有 1~5 个取代基的苯环, 每个取代基独立的选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基或被卤素、优选 F, 更优选 1~5 个 F 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或被卤素、优选 F, 更优选 1~5 个 F 取代的 C_{1-6} 烷氧基;

R^4 独立选自 H、羟基、F、氰基;

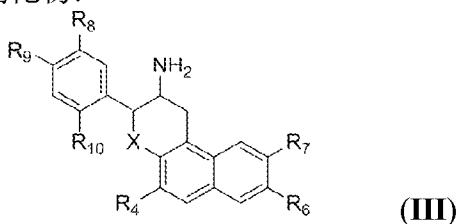
R^5 为卤素、氰基、羟基、巯基、 C_{1-6} 烷基或含 1~5 个 F 原子 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基甲氧基、羟基、 $COOH$ 、 C_{1-6} 烷氧甲酰基、氨基甲酰基、氰基甲基甲酰基、乙酰氨基甲基甲酰基、2-吡咯甲酰基、甲氧基甲酰甲基、4-吡喃甲酰基、4-吗啡啉甲酰基、1-哌嗪甲酰基、 C_{1-6} 烷硫基或含 1~5 个 F 原子 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷亚磺酰基、 C_{1-6} 烷磺酰基、氨基、乙酰氨基、甲磺酰胺基、甲氨基甲酰胺基、N-丙磺酰内胺、N-丁磺酰内胺、4-吗啡啉基、N-甲基哌嗪-4-基、哌嗪基、3-甲磺酰基哌嗪基、3,3-二氟四氢吡咯基、2-氨基甲酰基哌啶基、3-吡唑氨基, $q = 1 \sim 4$ 。

在结构通式(II)中, 化学构型如 IIa 和 IIb 所示, A 和 NH_2 为反式构型, 饱和六元环上两个手性碳以*标记:



在优选的实施方式中, 绝对构型为 IIa。

在具体的实施方式中, 本发明的化合物是通式(III)所示化合物或其药学上可接受的盐或前药, 或其光学活性异构体或溶剂化物:



其中,

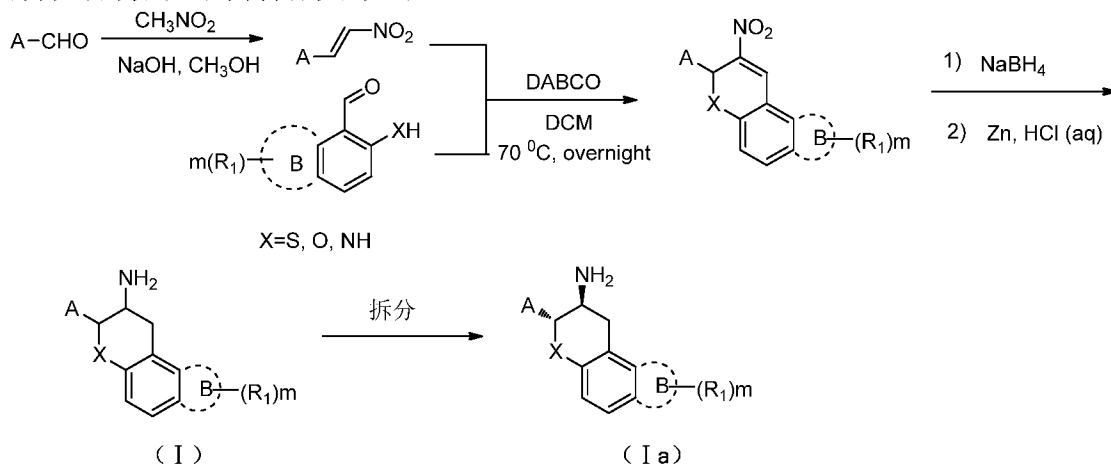
X 选自 O、S、NH;

R^4 独立选自 H、羟基；

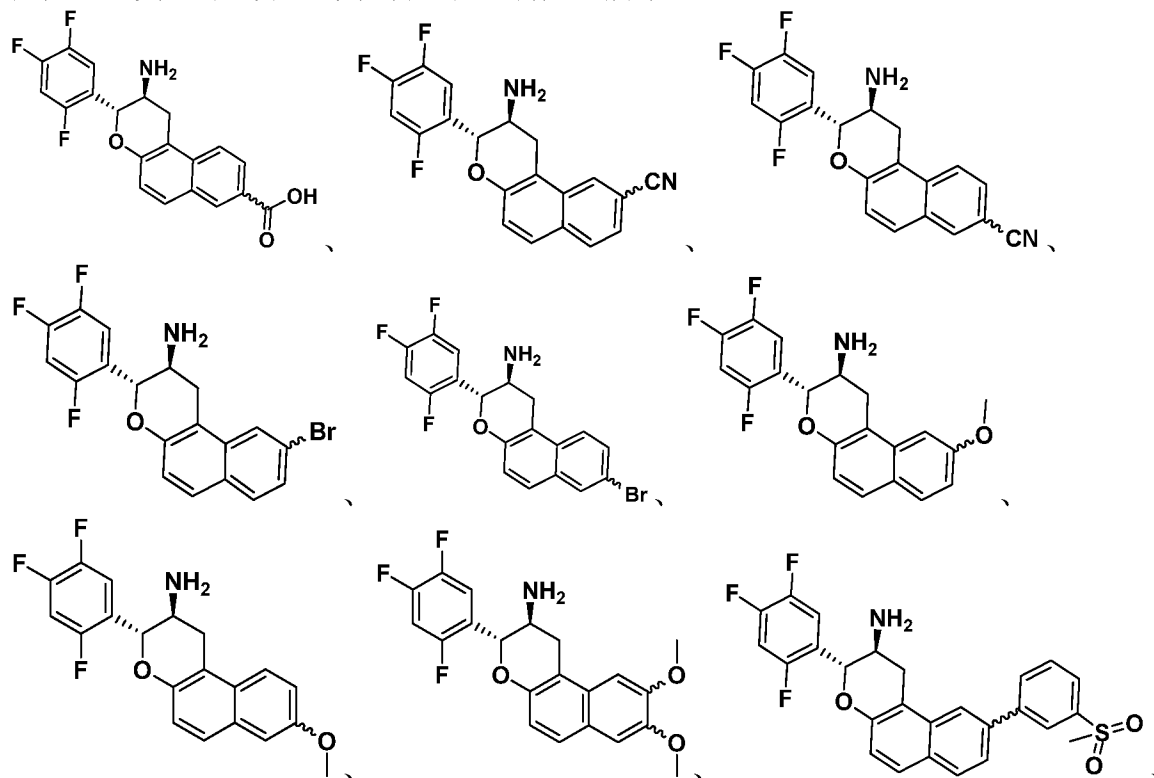
R^6 、 R^7 为独立选自氢、卤素、氰基、羟基、巯基、 C_{1-2} 烷氧基、 C_{1-2} 烷基甲酰氧基、 C_{1-3} 烷氧基甲氧基、 $COOH$ 、 C_{1-2} 烷氧甲酰基、氨基甲酰基、氰基甲基甲酰基、乙酰氨基甲基甲酰基、2-吡咯甲酰基、甲氧基甲酰甲基、4-吡喃甲酰基、4-吗啡啉甲酰基、1-哌嗪甲酰基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、氨基、乙酰氨基、甲磺酰胺基、甲氨基甲酰胺基、N-丙磺酰内胺、N-丁磺酰内胺、4-吗啡啉基、N-甲基哌嗪-4-基、哌嗪基、3-甲磺酰基哌嗪基、3,3-二氟四氢吡咯基、2-氨基甲酰基哌啶基、3-吡唑氨基；

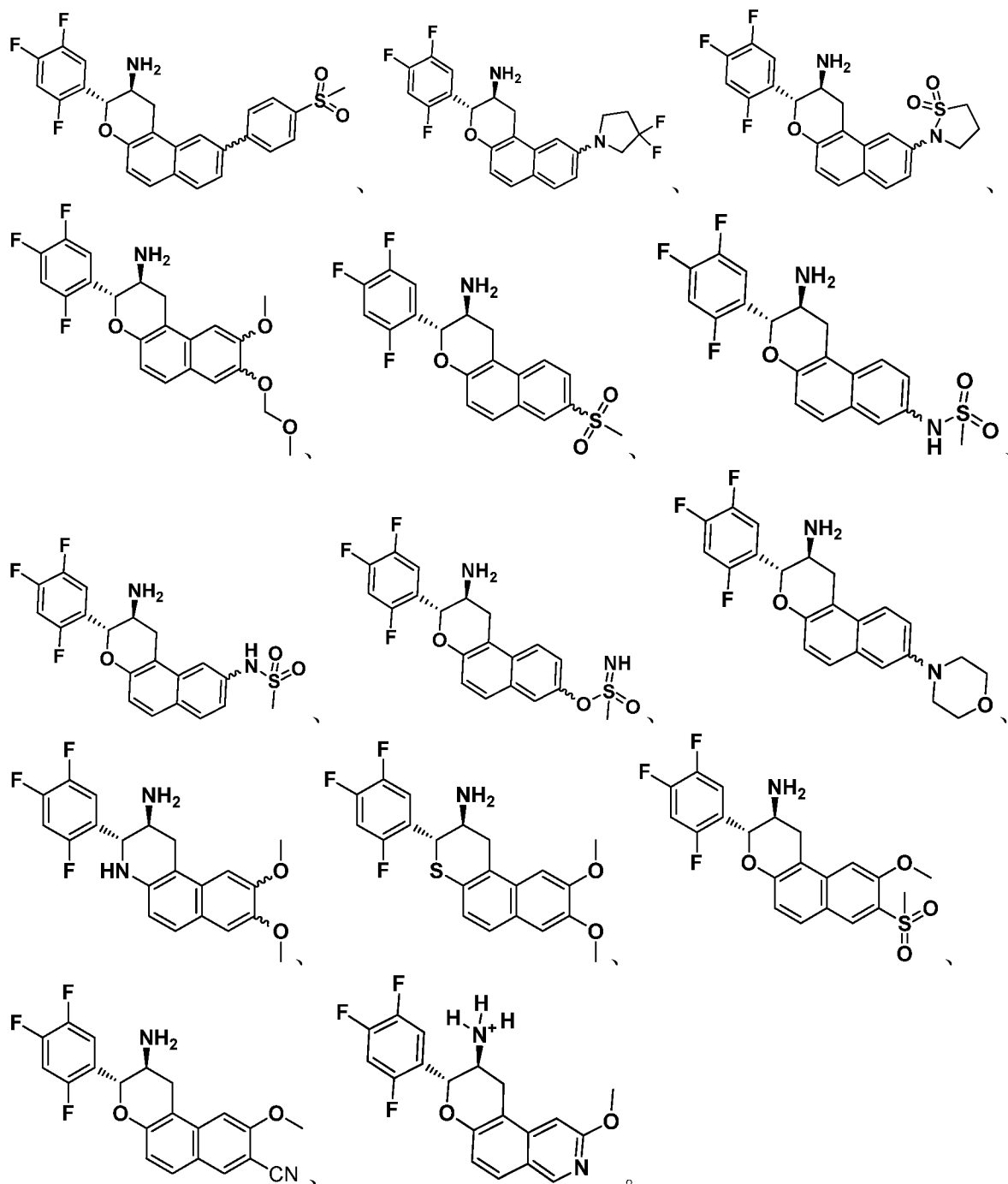
R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立选自氢、Cl、F、氰基。

10 本发明化合物的通用制备方法如下：

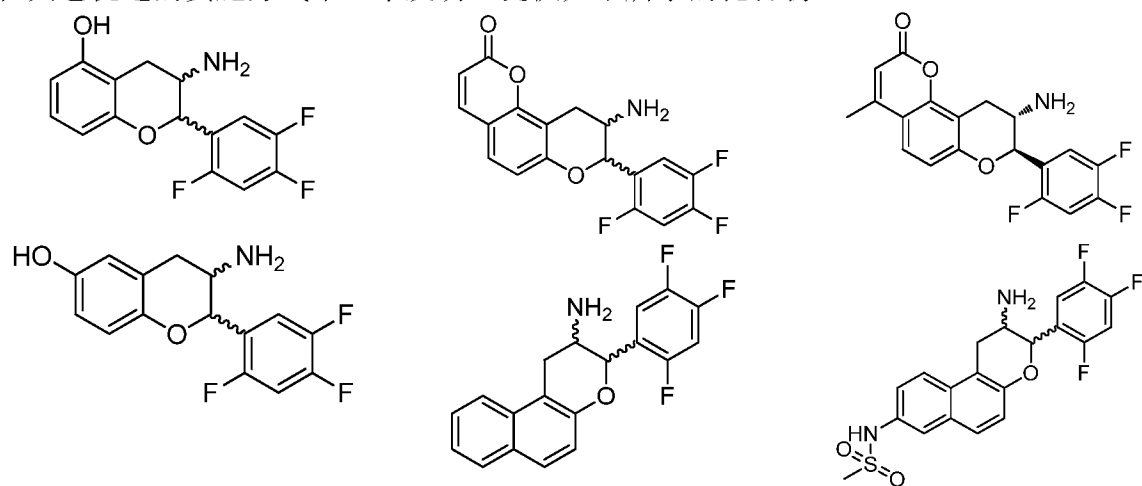


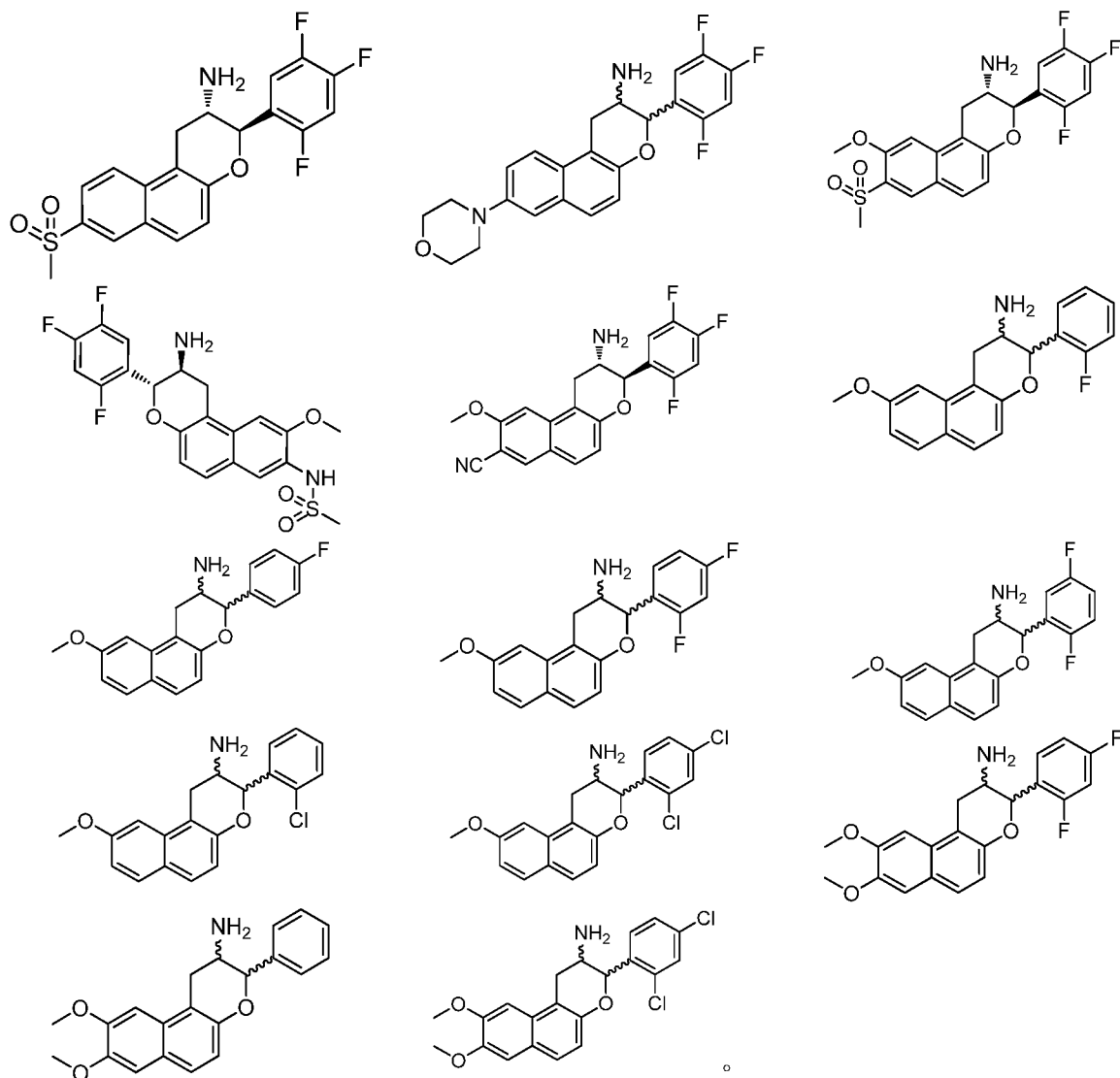
在优选的实施方式中，本发明的化合物如下所示：





在其它优选的实施方式中，本发明还提供如下所示的化合物：

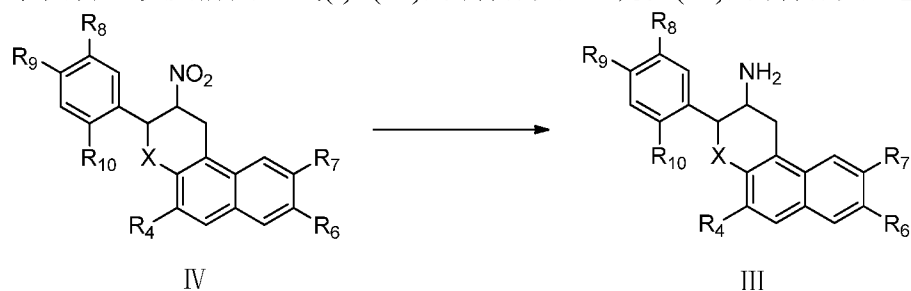




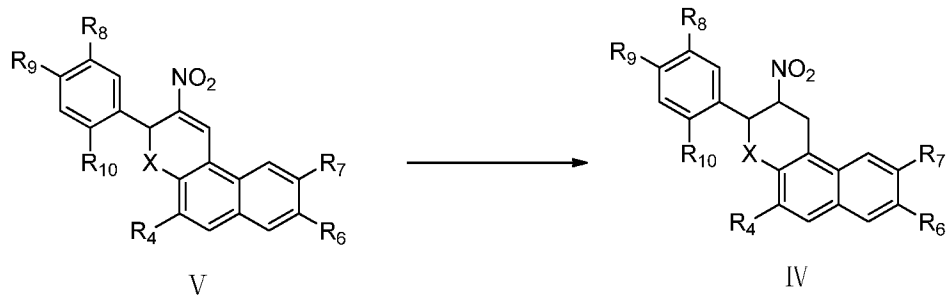
化合物都含一个以上手性碳，可以以光学纯异构体和对映异构体存在，本发明包括所有形式。

本领域技术人员鉴于本发明的教导以及现有技术知识可以知晓，可以在本发明化合物的官能团上进行衍生，从而得到能在体内转化为母体化合物的衍生物。

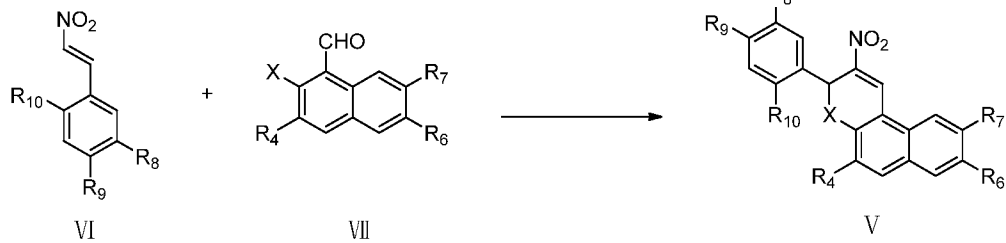
本发明也涉及前面通式(I)~(III)的制备方法，现以(III)的制备方法进行描述：



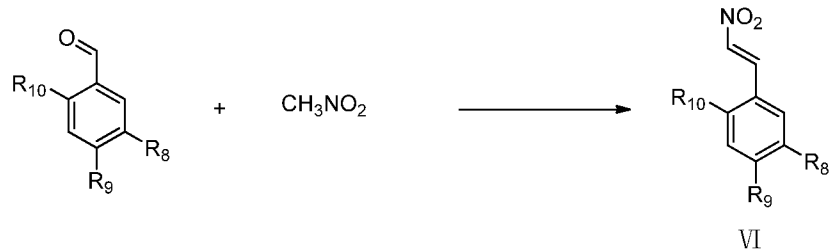
氨基化合物(III)的还原采用通常的还原工艺，比如在溶剂如甲醇、乙醇中的催化加氢还原反应，催化剂采用雷尼镍、金属 Pd 或金属铂等；常规的金属和酸及酸式盐还原条件，常用金属包括 Zn、Fe，所用酸包括盐酸、硫酸、醋酸，酸式盐如氯化铵等。还原反应温度在 20~80°C。



硝基化合物(IV)由硝基双键化合物(III)还原制备, 采用硼氢化钠在混合溶剂中进行, 混合溶剂为 THF 和甲醇, 比例 20: 1~1: 1; 还原反应温度在 20~80°C。



- 5 硝基双键化合物(III)(X=S, O, NH, CH₂)的制备采用类似迈克尔加成方法, 在中性~碱性条件下由硝基乙烯基苯(VI)和相应邻位富电子基团 X 的醛基化合物(VII)缩合而得。碱性催化剂包括有机碱三乙胺、二异丙基乙胺、三乙烯基二胺, 金属碱包括格式试剂、丁基锂、LDA 等。反应温度-80°C ~80°C。



- 10 硝基乙烯基苯(VI)由取代苯甲醛和硝基甲烷缩合制备, 所用碱包括无机碱 NaOH、KOH, 有机碱包括三乙胺、二异丙基乙胺、三乙烯基二胺。

在本发明的结构全新的化合物的基础上, 本发明还提供了一种药物组合物, 该组合物含有治疗有效量的本发明式 I、II 或 III 所示化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明化合物的药学上可接受的盐的例子包括但不限于无机和有机酸盐, 例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐和草酸盐; 以及与碱例如钠羟基、三(羟基甲基)胺基甲烷(TRIS, 胺丁三醇)和 N-甲基葡糖胺形成的无机和有机碱盐。

- 20 虽然每个人的需求各不相同, 本领域技术人员可确定本发明药物组合物中每种活性成分的最佳剂量。

本发明的药物组合物可被配制成适合各种给药途径的制剂形式, 包括但不限于被配制成用于口服, 肠外, 皮下, 静脉, 肌肉, 腹腔内, 透皮, 口腔, 鞘内, 颅内, 鼻腔或外用途途径给药的形式, 用于治疗 DPP-4 相关疾病。在优选的实施方式中, 本发明的化合物配制成口服给

药形式。给药量是有效地改善或消除一个或多个病症的药量。对于特定疾病的治疗，有效量是足以改善或以某些方式减轻与疾病有关的症状的药量。这样的药量可作为单一剂量施用，或者可依据有效的治疗方案给药。给药量也许可治愈疾病，但是给药通常是为了改善疾病的症状。一般需要反复给药来实现所需的症状改善。药的剂量将根据病人的年龄，健康与体重，并行治疗的种类，治疗的频率，以及所需治疗效益来决定。

本发明的药物制剂可以给予任何哺乳动物，只要他们能获得本发明化合物的治疗效果。在具体的实施方式中，所述哺乳动物中是人。

本发明的化合物或其药物组合可用于治疗与预防二肽基肽酶-4 (DPP-4)相关的疾病。在具体的实施方式中，DPP-4 相关的疾病主要包括：糖尿病，尤其是非胰岛素依赖的 2-型糖尿病、糖耐量异常、肠道病、溃疡性结肠炎、克隆氏病、肥胖或代谢综合征。本发明化合物还可以用于利尿剂或炎症的预防和治疗。

本发明的药物制剂可用已知的方式制造。例如，由传统的混合，制粒，制锭，溶解，或冷冻干燥过程制造。制造口服制剂时，可结合固体辅料和活性化合物，选择性研磨混合物。如果需要或必要时加入适量助剂后，加工颗粒混合物，获得片剂或锭剂芯。

合适的辅料特别是填料，例如糖类如乳糖或蔗糖，甘露醇或山梨醇；纤维素制剂或钙磷酸盐，例如磷酸三钙或磷酸氢钙；以及粘结剂，例如淀粉糊，包括玉米淀粉，小麦淀粉，大米淀粉，马铃薯淀粉，明胶，黄芪胶，甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，或聚乙烯吡咯烷酮。如果需要，可增加崩解剂，比如上面提到的淀粉，以及羧甲基淀粉，交联聚乙烯吡咯烷酮，琼脂，或褐藻酸或其盐，如海藻酸钠。辅助剂特别是流动调节剂和润滑剂，例如，硅石，滑石，硬脂酸盐类，如镁硬脂酸钙，硬脂酸或聚乙二醇。如果需要，可以给锭剂核芯提供可以抵抗胃液的合适包衣。为此，可以应用浓缩糖类溶液。这个溶液可以含有阿拉伯树胶，滑石，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙二醇和/或二氧化钛，漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了制备耐胃液的包衣，可使用适当的纤维素溶液，例如醋酸纤维素邻苯二甲酸或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸。可向药片或锭剂核芯的包衣加入染料或色素。例如，用于识别或为了表征活性成分剂量的组合。

基于本发明的化合物，本领域技术人员可以知晓本发明化合物的前药也应该包括在本发明的范围内。本文所用的术语“前药”具有与本领域普通技术人员通常理解的相同的含义，即，具有药理学活性的化合物经过化学结构修饰后得到的在体外无活性或活性较小、在体内经酶或非酶的转化释放出活性药物而发挥药效的化合物。前药本身没有生物活性或活性很低，经过体内代谢后变为有活性的物质，从而能够增加药物的生物利用度、加强靶向性、降低药物的毒性和副作用。在具体的实施方式中，本发明化合物的前药包括对本发明化合物进行化学修饰得到的酯、酰胺等衍生物。

在本发明的化合物以及药物组合物的基础上，本发明还提供一种治疗或预防二肽基肽酶-4 (DPP-4)相关的疾病的方法，所述疾病包括(但不限于)糖尿病，尤其是非胰岛素依赖的 2-型糖尿病、糖耐量异常、肠道病、溃疡性结肠炎、克隆氏病、肥胖或代谢综合征。该方法包括给

予需要的对象以本发明的式 I、II 或 III 所示化合物获取药学上可接受的盐，或本发明的药物组合物。

给药方法包括但不限于本领域周知的各种给药方法，可根据患者的实际情况加以确定。这些方法包括但不限于肠外，皮下，静脉，肌肉，腹腔内，透皮，口腔，鞘内，颅内，鼻腔或外用途给药。

进一步地，本发明包括本发明的式 I、II 或 III 所示化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗或预防二肽基肽酶-4 (DPP-4) 相关的疾病，包括(但不限于)糖尿病，尤其是非胰岛素依赖的 2-型糖尿病、糖耐量异常、肠道病、溃疡性结肠炎、克隆氏病、肥胖或代谢综合征 DPP-4 介导的疾病的药物中的用途；制备抑制 DPP-4 的药物中的用途；以及制备作为利尿剂和治疗和预防炎症的药物中的用途。

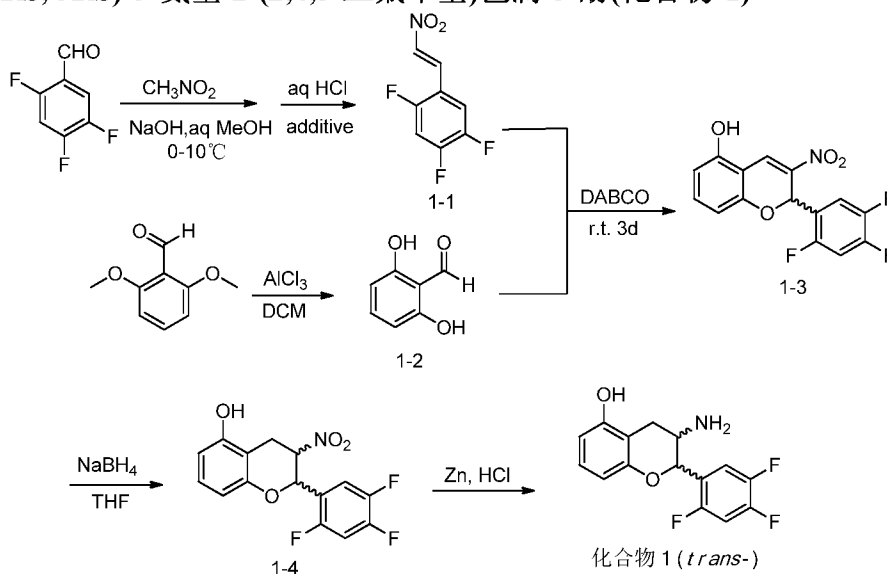
本发明的优点：

1. 本发明的化合物是一种结构全新的 DPP-4 抑制剂；
2. 本发明的化合物对 DPP-4 的抑制活性优异；
3. 本发明的化合物能够替代现有的降血糖药物，具备极大的产业化和商品化前景以及市场价值，经济效益显著。

以下结合具体实施案例对本发明的技术方案进一步描述，但以下实施案例不构成对本发明的限制，所有依据本发明的原理和技术手段采用的各种施用方法，均属于本发明范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

实施例

1、*trans*- (2RS, 3RS)-3-氨基-2-(2,4,5-三氟苯基)色满-5-酚(化合物-1)



中间体 1-1 的合成：

将 2, 4, 5 - 三氟苯甲醛(10 g, 62.46 mmol)，硝基甲烷(4 mL)，甲醇(10 mL)制备成溶液；将

甲醇(60 mL), 水(30 mL), 氢氧化钠(2.5 N, 30 mL)制备成溶液, 保持温度在 5 °C; 将前一种溶液逐滴加入到后一种溶液中, 滴加约 30-60 min, 始终保持溶液温度在 5-10 °C; 滴加完后将上述溶液滴入到氯化锌(42.6 g, 31.25 mmol), 浓盐酸(13 mL), 水(17 mL)的混合溶液中, 滴加时保持温度 0-10 °C, 滴完常温反应 2 - 4 h; 反应完后, 减压抽滤, 用 40 %的甲醇溶液多次洗涤滤饼, 即得产物 9.8 g, 产率为 77 %。GC-MS : 203.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.95(d, J=14.0Hz, 1H), 7.65(d, J=14.0Hz, 1H), 7.36(d, J=7.2Hz, J=16.0Hz, 1H), 7.09 (d, J=6.4 Hz, J=16.0Hz, 1H)。

中间体 1-2 的合成:

称取 AlCl₃(82.9g, 600mmol)于 1 L 的圆底烧瓶中, 加入 500mL 的二氯甲烷溶解, 室温条件下搅拌。称取 2,6-二甲氧基苯甲醛(19.92g, 120mmol)溶解于 200ml 的二氯甲烷中, 缓慢滴加到上述圆底烧瓶中(滴加 1h), 滴加完毕后继续搅拌 12h, TLC 跟踪待反应结束后加入稀盐酸(2mol/L, 600mL)淬灭, 分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干溶剂, 柱层析分离(PE:EA=9:1), 得到 12.5g 黄色固体, 产率 78.3%。GC-MS, 138.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.37(s, 1H), 7.32(t, J=8.4Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 6.41(d, J=8.0 Hz, 1H).

中间体 1-3 的合成:

称取中间体 1-1(0.88g, 4mmol)和中间体 1-2(0.5g, 3.6mmol)于 50ml 的圆底烧瓶中, 加入二氧六环溶解(15mL)后加入 DABCO (0.2g, 1.8mmol), 并氩气保护。在室温条件下搅拌 24h, TLC 跟踪直到原料化合物 5 反应完全, 用饱和氯化铵溶液(30mL)淬灭反应, 然后用乙酸乙酯(3*30ml)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 然后用无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂, 粗品直接快速柱层析分离(PE:EA=4: 1), 得到深黄色油状液体 230mg, 产率 19.6%。GC-MS, 323.

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.94(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.70(m, 1H), 6.46 (m, 1H), 7.21(t, J=8.4Hz, 1H), 6.80(s, 1H), 6.54(d, J=8.4Hz, 1H), 6.32(d, J=8.0Hz, 1H)。

中间体 1-4 的合成:

称取中间体 1-3(3.2 g, 10 mmol)于 500 mL 的圆底烧瓶中, 加入 THF/CH₃OH (10:1) 220 ml 混合溶液溶解, 磁力搅拌。加入硼氢化钠(NaBH₄)(490 mg, 13 mmol)室温搅拌 20min, 反应结束后加入 10ml 的水淬灭反应, 旋干溶剂后加入 100ml 的水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 柱层析分离(PE:EA=10: 1)得到 1.4g 淡黄色固体, 产率 43.7%。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.89(s, 1H), 7.73-7.64(m, 2H), 7.00(t, J=8.0Hz, 1H), 6.51 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.40(t, J=8.0Hz, 1H), 5.71 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.64-5.59(m, 1H), 3.31(dd, J=8.8 Hz, J=16.8Hz, 1H), 3.22 (dd, J=5.6 Hz, J=16.8Hz, 1H)。

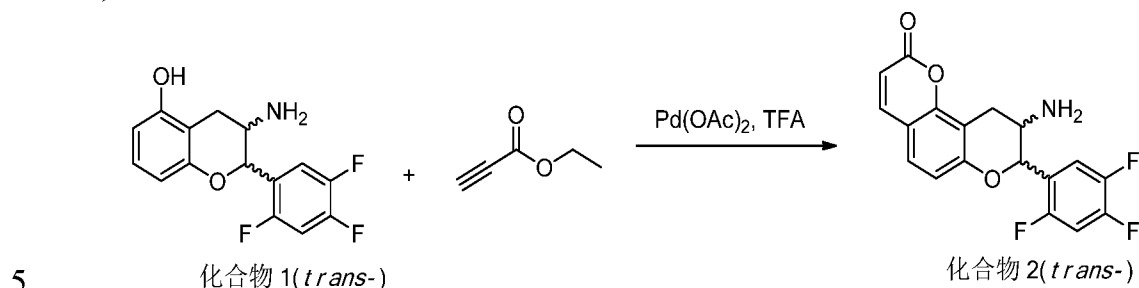
(2RS, 3RS)-3-氨基-2-(2,4,5-三氟苯基)色满-5-酚(化合物-1)的合成:

称取化合物 6(325mg, 1mmol)和锌粉(780mg, 12mmol)于 10mL 的乙醇溶液中, 加入 6N 的盐酸溶液 3.2mL 反应 1 小时。反应结束后过滤, 滤液用饱和碳酸氢钠中和到 PH=8, 水相用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 柱层析分离(PE:EA=2:1)得到 230mg 的白色固体粉末, 产率 77.9%。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.50(s, 1H), 7.61-7.53(m, 2H), 6.88(t, J=8.0Hz, 1H), 6.40 (d,

$J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.26(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.74 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.23-3.17(m, 1H), 2.93(dd, $J=5.2\text{Hz}$, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 2.36(dd, $J=10.4\text{Hz}$, $J=16.4\text{Hz}$, 1H). LCMS (M+1)⁺ 296.06。

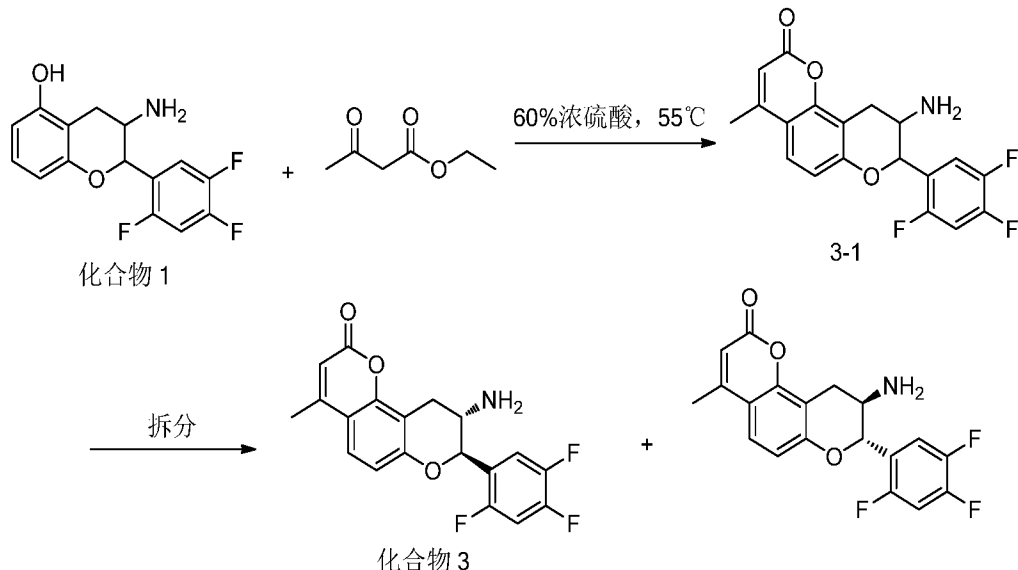
2、trans-(8RS, 9RS)-9-氨基-8-(2,4,5-三氟苯基)-9,10-二氢吡喃[2,3-f]色满-2(8H)-酮(化合物-2)



称取化合物 7(177mg, 0.6 mmol)于三氟乙酸(1mL)中,加入 Pd(OAc)₂(1.68 mg, 0.0075 mmol)和丙炔酸乙酯(117mg, 1.8mmol),冰浴搅拌 5min 后,继续室温搅拌 22h,反应结束后用 10% 的碳酸氢钠溶液中和,水相用乙酸乙酯萃取,有机相无水硫酸钠干燥,旋干溶剂,柱层析分离得到 35mg 白色固体粉末,产率 18.5%。

10 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.00(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.69-7.60(m, 2H), 7.49(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.86(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.31(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.96 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.30(m, 1H), 3.17 (dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 2.65(dd, $J=10.4\text{Hz}$, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 1.72(m, 2H)。LCMS (M+1)⁺ 348.18。

3、(8R, 9S)-9-氨基-4-甲基-8-(2,4,5-三氟苯基)-9,10-二氢吡喃[2,3-f]色满-2(8H)-酮(化合物-3)

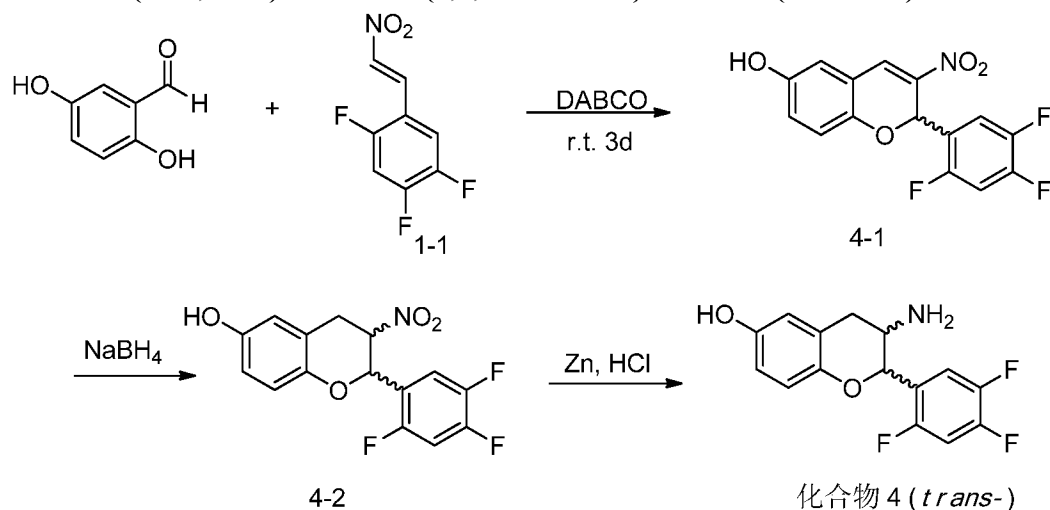


称取化合物 7(1.7 g, 5.26 mmol)于 100ml 的圆底烧瓶中,用 50 ml 60% 的硫酸溶液溶解,加入乙酰乙酸乙酯(2.55 g, 23.67 mmol)后于 55 摄氏度条件下继续搅拌 24 小时,反应结束后加入 40mL 的冰水化合物,用饱和碳酸氢钠中和,乙酸乙酯萃取,柱层析分离 (CH₃OH:CH₂Cl₂=1:8),得到 1.02 g 白色粉末固体,产率 54%。

20 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.68-7.59(m, 2H), 7.55(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.23(s, 1H), 4.96(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.39-3.34(m, 1H), 3.17 (dd, $J=5.6\text{Hz}$, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 2.67(dd, $J=10.0\text{Hz}$, $J=16.8\text{Hz}$, 1H)。LCMS (M+1)⁺ 362.04。

手性柱拆分达到化合物-3。

4、*trans*-(2*RS*, 3*RS*)-3-氨基-2-(2,4,5-三氟苯基)色满-6-酚(化合物-4)



中间体 4-1 的合成:

- 5 称取化合物 2,5-二羟基苯甲醛(1.38 g, 10 mmol), 中间体 1-1(6.09 g, 30 mmol), DABCO (0.56 g, 5 mmol) 于 25ml 的圆底烧瓶中, 氩气保护 60℃ 条件下搅拌过夜, 得到 2.4g 红色固体, 产率 74%。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.14(s, 1H), 7.72-7.65(m, 2H), 7.76-6.74(m, 2H), 6.61-6.60(m, 2H), 5.66(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 5.63-5.58(m, 1H), 3.51(dd, *J*=8.4 Hz, *J*=12.4 Hz, 1H), 3.3(d, *J*=5.6Hz, 1H)。

10

中间体 4-2 的合成:

- 称取 4-1(167 mg, 0.5 mmol)于 25mL 的圆底烧瓶中, 加入 THF/CH₃OH (10: 1) 27.5mL 溶解后室温搅拌, 分批加入硼氢化钠继续搅拌 20min。反应结束后, 加入 0.1ml 的水淬灭反应, 减压旋干溶剂, 余下水后加入 2ml 的饱和氯化铵溶液, 乙酸乙酯萃取, 柱层析分离(PE:EA=5: 1)得到 50mg 的红色固体, 产率 31%。
- 15

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.14(s, 1H), 7.72-7.65(m, 2H), 7.76-6.74(m, 2H), 6.61-6.60(m, 2H), 5.66(d, *J*=7.6Hz, 1H), 5.63-5.58(m, 1H), 3.51(dd, *J*=8.4Hz, *J*=12.4Hz, 1H), 3.3(d, *J*=5.6Hz, 1H)。

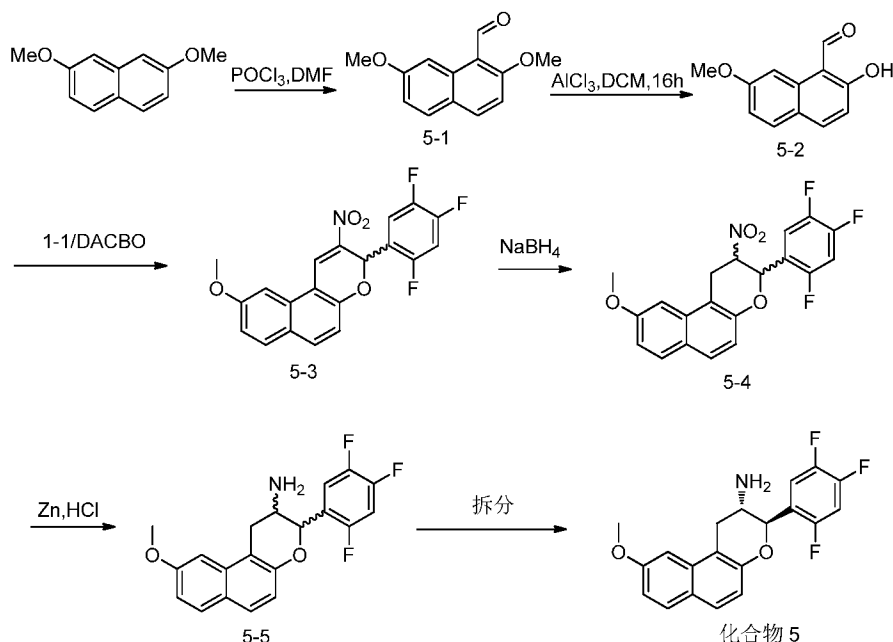
(2*RS*, 3*RS*)-3-氨基-2-(2,4,5-三氟苯基)色满-6-酚(化合物-4)的合成:

- 20 称取 4-2(975mg, 3mmol)和 Zn 粉(2.34g, 36mmol)于 17ml 的乙醇溶液中, 搅拌加入 6N 的 HCl 溶液 11ml, 反应 1h 后, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 柱层析分离(PE:EA=1: 1), 得到 439mg 产物, 产率 49.6%。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.50(s, 1H), 7.61-7.53(m, 2H), 6.88(t, *J*=8.0Hz, 1H), 6.40(d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.26(t, *J*=8.0Hz, 1H), 4.74(d, *J*=9.2Hz, 1H), 3.23-3.17(m, 1H), 2.93(dd, *J*=5.2 Hz, *J*=16.4Hz, 1H), 2.36(dd, *J*=10.4 Hz, *J*=16.4Hz, 1H)。LCMS (M+1)⁺ 296.11。

25

5、(2*S*, 3*R*)-9-甲氧基-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1*H*-苯并[f]色满-2-胺(化合物-5)



中间体 5-1 的合成:

称取化合物 2,7-二甲氧基萘(870 mg, 4.62 mmol)于 2mL 的 DMF 溶剂中, 加入 POCl₃(796 mg, 5.2 mmol)后 60 摄氏度条件下搅拌过夜, 形成了棕色溶液。反应结束后加入 20ml 的冰水, 混合物室温条件下继续搅拌过夜, 反应完全后过滤, 滤饼用甲醇重结晶。得到 690mg 灰色晶体。产率 75.5%。LC-MS: 217.10 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.76(s, 1H), 8.69(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.22(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.40 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.12(d, J=9.2 Hz, J=1.6 Hz 1H), 4.04(s, 3H), 3.88(s, 3H)。

中间体 5-2 的合成:

称取 2,7-二甲氧基-1-萘甲醛(6.0g, 27.9mmol)于 45ml 干燥的二氯甲烷中。分批加入 AlCl₃(11.1g, 83.4mmol)。室温条件下搅拌 16h, 反应结束后反应液倒入到 150ml 的食盐水中, 乙酸乙酯萃取(2*150ml)有机相用食盐水继续洗涤两遍(2*150ml)无水硫酸钠干燥真空旋干固体, 乙醇重结晶得到 3.2g 淡黄色晶体。产率 61.3%。LC-MS: 203.05 (M+1)⁺, 201.05 (M-1)⁻。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.93(s, 1H), 10.81(s, 1H), 8.46(d, J=2.0 Hz, 1H), 8.04(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.79(d, J=8.8Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 3.89(s, 3H), 4.04(s, 3H), 3.88(s, 3H)。

中间体 5-3 的合成:

称取化合物 7-甲氧基-2-羟基-1-萘甲醛(101mg, 0.5mmol), 中间体 1-1(506mg, 2.5mmol, 5eq), DABCO (56mg, 0.5mmol)于 50ml 的圆底烧瓶中, 氩气保护条件下加热到 80℃搅拌过夜, 反应结束后加入 20ml 的二氯甲烷溶解, 直接柱层析分离(PE:EA=6: 1), 得到 51mg 的淡黄色固体, 产率 26.4%。LC-MS: 388.10 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.82(s, 1H), 7.78(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.69(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.12(dd, J=2.4 Hz, J=8.8Hz, 1H), 7.07-6.99(m, 2H), 6.98(s, 1H), 6.90(d, J=9.2Hz, 1H), 4.04(s, 3H)。

中间体 5-4 的合成:

称取化合物 5-3 (38.7mg, 0.1mmol)于 10mL 的圆底烧瓶中, 加入 THF/CH₃OH(10:1)的混合

液 5.5ml 溶解, 加入硼氢化钠(10mg, 0.26mmol)后磁力搅拌室温条件下搅拌 20min。反应结束后加入少量的水淬灭反应。旋干溶剂, 加入饱和氯化铵溶液 10ml, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 得到 20mg 的灰白色固体, 产率 51.4%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.73(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.66(d,

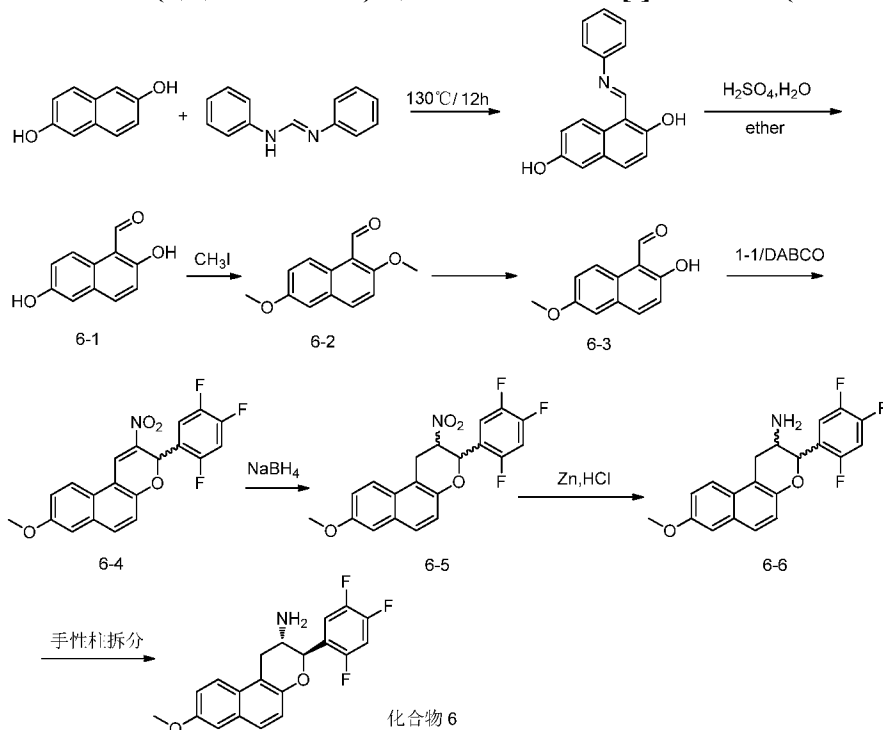
5 $J=9.6$ Hz, 1H), 7.31-7.25(m, 1H), 7.10 (dd, $J=2.4$ Hz, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.05-6.98(m, 3H), 5.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.31-5.26(m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85(dd, $J=8.4$ Hz, $J=16.4$ Hz, 1H), 3.55(d, $J=6.0$ Hz, $J=16.4$ Hz, 1H).

(2S,3R)-9-甲氧基-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-5)合成:

称取中间体 5-4(233.4mg, 0.6mmol)Zn 粉(468mg, 7.2mmol)于 3.4ml 的乙醇溶液中, 搅拌
10 加入 6N 的 HCl 溶液 2ml, 50 摄氏度条件下反应 1h 后, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 柱层析分离(PE:EA=1: 1), 得到 49 mg 产物, 产率 22.8%。手性柱拆分得到化合物 5。LC-MS : 360.10(M+1) $^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.91-7.84(m, 1H), 7.80(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.68(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.64-7.62(m, 1H), 7.17 (dd, $J=4.0$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=2.4$ Hz, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.95(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.08-5.01(m, 1H), 3.77 (dd, $J=16.4$ Hz, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.55(d, $J=5.6$ Hz, $J=16.4$ Hz, 1H).

6、(2S,3R)-8-甲氧基-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-6)



中间体 6-1 的合成:

20 称取 2,6-二羟基萘(5g, 31.2mmol)和二苯甲脒(8.7g, 44.35mmol)于 130 摄氏度条件下氩气保护搅拌 5h, TLC 板跟踪, 待反应冷却到室温后加入 30ml 的丙酮, 沉淀过滤干燥得到红色粉末。得到 5.5g 红色固体粉末, 产率 70%。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 15.37(d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.46(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 9.60(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 9.53(s, 1H), 8.37(d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.59(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.49(t,

$J=7.6\text{Hz}$, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.31(t, $J=7.6\text{Hz}$, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.11(m, 2H), 6.98(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H)。

称取以上化合物(6g, 22.8mmol)于 5ml 水, 4ml 的浓硫酸中, 加入 80ml 的乙醚室温搅拌 4d, 分离得到上层的乙醚层, 用乙醚多次萃取, 合并有机相, 旋干溶剂得到 1.5g 黄色固体。产率 35%。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.76(s, 1H), 8.78(d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.94(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H)。

中间体 6-2 的合成:

- 10 称取 2,6-二羟基-1-萘甲醛(564mg, 3mmol), K_2CO_3 (1.34g, 9mmol)于 6ml 的 DMF 溶剂中, 室温搅拌 1h, 加入碘甲烷(1.28g, 9mmol)后室温搅拌过夜, 反应结束后加入硫代硫酸钠淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 旋干溶剂后乙醇重结晶得到 430mg 固体, 产率 66.4%。LC-MS: 217.10 ($\text{M}+1$) $^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.74(s, 1H), 9.02(d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 8.23(d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31(d, $J=9.6\text{ Hz}$, 1H), 4.03(s, 3H), 3.86(s, 3H)。

中间体 6-3 的合成:

- 15 称取 2,6-二甲氧基-1-萘甲醛(11.50 g, 0.0532 mol)于 250ml 干燥的二氯甲烷中; 分批加入 AlCl_3 (21.3 g, 0.1597 mol), 40 $^\circ\text{C}$ 条件下搅拌 36h, 反应结束后, 反应液倒入食盐水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水继续洗涤两遍, 无水硫酸钠干燥, 真空旋干得固体, 乙醇重结晶得到淡黄色固体。LC-MS: 203.10 ($\text{M}+1$) $^+$, 201.10 ($\text{M}-1$) $^-$ 。

- 20 $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.78 (s, 1H), 8.86 (d, $J=9.2$, 1H), 8.04 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.35(d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J_1=9.2\text{ Hz}$, $J_2=2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.8$, 1H), 3.86 (s, 3H)

中间体 6-4 的合成:

- 25 称取化合物 7-甲氧基-2-羟基-1-萘甲醛(101mg, 0.5mmol), 化合物 1-1(506mg, 2.5mmol, 1.5eq), DABCO (56mg, 0.5mmol)于 50ml 的圆底烧瓶中, 加入适量的 DCM, 70 $^\circ\text{C}$ 搅拌过夜, 反应结束后用二氯甲烷 : 石油醚 = 1 : 2 过柱层析色谱, 即得红色固体产物。LC-MS: 388.10 ($\text{M}+1$) $^+$ 。

$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.82(s, 1H), 8.01(d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.77(d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=9.2\text{ Hz}$, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.12(dd, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.05-7.00(m, 2H), 6.97(s, 1H), 3.93(s, 3H)

中间体 6-5 的合成:

- 30 称取化合物 42(500mg, 1.292 mmol)于 250 mL 的圆底烧瓶中, 向瓶中加入 THF/ CH_3OH (10:1)的混合液 55 ml, 将固体溶解, 分批向溶液中加入硼氢化钠(100 mg, 2.642 mmol), 瓶口加上干燥管, 常温常压的条件下, 反应 20 min ; 反应完全后, 反应液中加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干 溶液, 直接用于下一步反应。

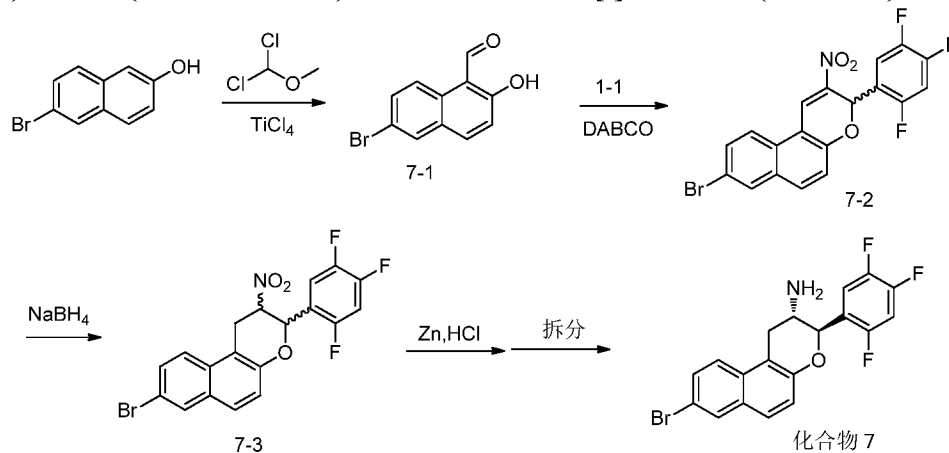
(2S,3R)-8-甲氧基-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-6)的合成:

- 35 将上述所得的化合物溶于 100ml 的乙醇溶液中, 加入 Zn 粉(835mg, 12.85mmol), 加入 6 N 的 HCl 溶液 6 ml, 50 $^\circ\text{C}$ 条件下反应 2 h 后, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 柱层析分离(PE:EA=2 : 1), 得到白色产物 6-6 (175 mg, 37.8%)。

HPLC 手性柱拆分得到化合物 6。LC-MS (M+1)⁺: 360.15。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.70-7.57 (m, 3H), 7.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*₁ = 9.0 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.34 (dd, *J*₁ = 16.2 Hz, *J*₂ = 5.6 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J*₁ = 17.2 Hz, *J*₂ = 10.0 Hz, 1H), 1.76 (s, 2H)。

7、(2S,3R)-8-溴-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-7)



中间体 7-1 的合成:

称取 TiCl₄(7.97 g, 42 mmol)和 1,1, -二氯甲基醚(2.53 g, 22 mmol)于 20 ml 二氯甲烷中 0 摄氏度条件下搅拌 15min。称取 6-溴-2-羟基萘(4.46g, 20mmol)于 60ml 的二氯甲烷中, 逐滴加入 10 到上述反应液中室温搅拌 12 h, 待反应结束后加入 200ml 1N 的盐酸, 二氯甲烷萃取, 有机相用水洗涤干燥直接得到产物 3.4g, 产率 67.7%。 LC-MS: 250.95 (M-1)⁻。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.91(s, 1H), 10.77(s, 1H), 8.93(d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.17(d, *J*=2.0Hz, 1H), 8.11(d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.73(dd, *J*=8.8Hz, *J*=2.0Hz, 1H), 7.31(d, *J*=8.8Hz, 1H)。

15 中间体 7-2 的合成:

称取化合物 6-溴-2-羟基-1-萘甲醛(40mg, 0.16mmol), 化合物 1-1(162.4mg, 0.8 mmol), DABCO (9 mg, 0.08 mmol) 于 10 ml 的圆底烧瓶中, 氩气保护加热到 60℃搅拌过夜, 反应结束后加入 10ml 的二氯甲烷溶解, 直接柱层析分离, 得到 28mg 的淡黄色固体, 产率 40%。LC-MS: 437.95 (M+1)⁺, 436.05 (M-1)⁻。

20 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.00 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J*₁ = 9.2 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H)。

中间体 7-3 的合成:

称取 7-2(217mg, 0.5mmol)于 50ml 的反应瓶中, 加入 THF: CH₃OH=(10: 1, 11ml)溶解, 25 磁力搅拌缓慢加入硼氢化钠(76mg, 2mmol)室温搅拌 20min, 反应结束后, 加入少量水淬灭反应, 减压旋干溶剂, 加入 10ml 水, 用乙酸乙酯(10ml*3)萃取, 合并有机相, 直接柱层析分离, 得到 60mg 淡黄色固体产物, 产率 27.5%。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.99(s, 1H), 7.67-7.64(m, 3H), 7.28-7.22(m, 1H), 7.16(d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.06-7.00(m, 1H), 5.78(d, *J*=7.6Hz, 1H), 5.31-5.26(m, 1H), 3.90(dd, *J*=8.4Hz,

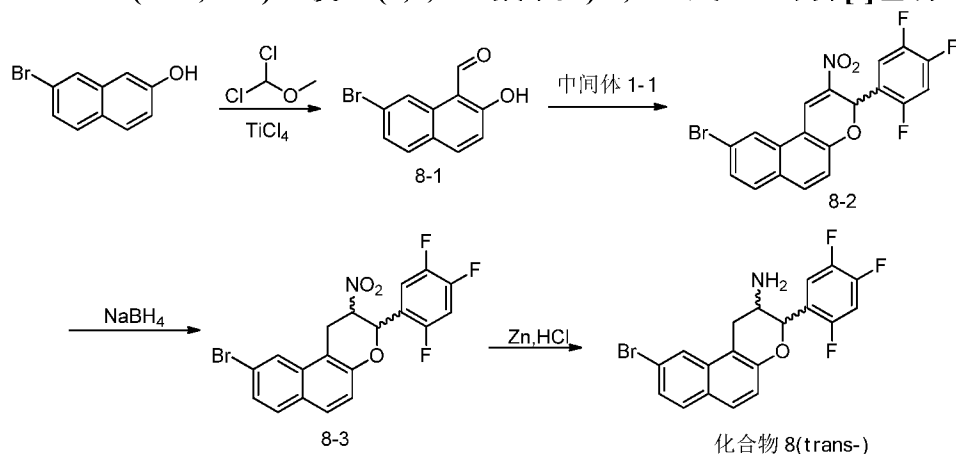
$J=16.8\text{Hz}, 1\text{H}), 3.59(\text{dd}, J=6.0\text{Hz}, J=16.8\text{Hz}, 1\text{H})$.

(2S,3R)-8-溴-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-7)的合成:

称取 7-3(44mg, 0.1mmol)和锌粉(78mg, 1.2mmol)于 6ml 的乙醇溶液中, 加几滴 DMF, 使其溶解, 室温搅拌加入 6N 的盐酸溶液 1.5ml, 升高温度到 50 摄氏度反应过夜, 反应结束后用饱和碳酸氢钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂, 柱层析分离(PE:EA=1:1)得到 17mg 产物, 产率 41.5%。手性拆分得到化合物 7。LC-MS: $408.05 (M+1)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.94(d, $J=2.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.67(d, $J=8.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.59-7.56(m, 2H), 7.38-7.32(m, 1H), 7.12(d, $J=8.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.05-6.98(m, 1H), 5.03(d, $J=8.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.44-3.36(m, 2H), 2.96-2.88(m, 1H), 1.45(s, 2H)。

8、trans-(2RS,3RS)-9-溴-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-8)



中间体 8-1 的合成:

称取 TiCl_4 (797 mg, 4.2 mmol)和 1,1-二氯甲基醚(253mg, 2.2mmol)于 2ml 的二氯甲烷中, 0 摄氏度条件下搅拌 15min。称取 7-溴-2-羟基萘(446mg, 2mmol)于 6ml 的二氯甲烷中, 逐滴加入到上述反应液中, 室温搅拌 12h, 反应结束后加入 20ml 1N 的盐酸溶液, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 直接得到产物 440mg, 产率 87.6%。LC-MS: $253.00 (M+1)^+$, $251.00 (M-1)^-$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.94(s, 1H), 10.74(s, 1H), 8.93(d, $J=2.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 8.14(d, $J=8.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.85(d, $J=8.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.73(dd, $J=8.8\text{Hz}, J=2.0\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.29(d, $J=9.2\text{Hz}, 1\text{H}$)。

中间体 8-2 的合成:

称取化合物 7-溴-2-羟基-1-萘甲醛(300 mg, 1.2 mmol), 化合物 1-1(1.22 mg, 6 mmol), DABCO (134.4 mg, 1.2 mmol) 于 25 ml 的圆底烧瓶中, 氩气保护加热到 70°C 搅拌过夜, 反应结束后加入 50ml 的二氯甲烷溶解, 直接柱层析分离, 得到 212 mg 的淡黄色固体, 产率 40.6%。LC-MS: $438.00 (M+1)^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.77(s, 1H), 8.25(m, 1H), 7.83(d, $J=8.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.76(d, $J=8.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.57(dd, $J=6.0\text{Hz}, J=8.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.07-6.99(m, 4H)。

中间体 8-3 的合成:

称取 8-2(261mg, 0.6mmol)于 50ml 的反应瓶中, 加入 THF: CH_3OH (10: 1, 22ml)溶解, 磁力搅拌缓慢加入硼氢化钠(45.6mg, 1.2mmol)室温搅拌 20min, 反应结束后, 加入少量水淬灭反应, 减压旋干溶剂, 加入 10ml 水, 用乙酸乙酯(10ml*3)萃取, 合并有机相, 直接柱层析分离, 得到 65mg 淡黄色固体产物, 产率 24.8%。

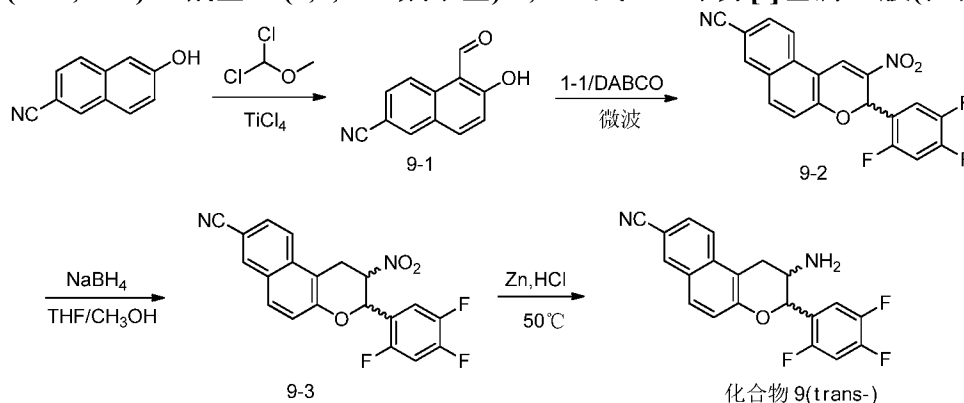
^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.92(s, 1H), 7.72-7.68(m, 2H), 7.52(dd, $J=1.6$, $J=8.8$, 1H), 7.15(d, $J=8.8$, 1H), 7.06-6.95(m, 2H), 5.80 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.31-5.26(m, 1H), 3.87(dd, $J=16.4$ Hz, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.54(dd, $J=5.6$ Hz, $J=16.4$ Hz, 1H).

化合物-8 的合成:

5 称取 8-2(44mg, 0.1mmol)和锌粉(78mg, 1.2mmol)于 6ml 的乙醇溶液中, 加几滴 DMF, 使其溶解, 室温搅拌加入 6N 的盐酸溶液 1.5ml, 升高温度到 50 摄氏度反应过夜, 反应结束后用饱和碳酸氢钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂, 柱层析分离(PE:EA=1:1)得到 20mg 产物, 产率 48.8%。LC-MS ($M+1$) $^+$: 408.00。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.00(s, 1H), 7.84(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.76(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.71-7.59(m, 2H), 7.52(d, $J=8.8$ Hz, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.96(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.49-3.43(m, 1H), 3.36(m, 1H), 2.86(d, $J=10.0$ Hz, $J=10.8$ Hz, 1H), 1.45(s, 2H).

9、*trans*-(2RS,3RS)-8-氰基-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-9)



中间体 9-1 的合成:

15 称取 TiCl_4 (398.5 mg, 2.1mmol)和 1,1-二氯甲基醚(126.5 mg, 1.1 mmol)于 2 ml 二氯甲烷中 0 摄氏度条件下搅拌 15min。称取 6-氰基-2-萘酚(169 mg, 1mmol)于 6ml 的二氯甲烷中, 逐滴加入到上述反应液中室温搅拌 12 h, 待反应结束后加入 20ml 1N 的盐酸, 二氯甲烷萃取, 有机相用水洗涤干燥直接得到产物 350mg, 产率 75.4%。LC-MS: 196.05 ($M-1$) $^-$ 。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.22(s, 1H), 10.76(s, 1H), 9.11(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.50(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.22(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.88(dd, $J=9.2$ Hz, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.39(d, $J=9.2$ Hz, 1H)

中间体 9-2 的合成:

称取化合物 6-氰基-2-羟基-1-萘甲醛(197mg, 1mmol), 化合物 1-1(609mg, 3 mmol), DABCO (112 mg, 1 mmol) 于微波反应加热到 11°C 搅拌 25min, 反应结束后加入 10ml 的二氯甲烷溶解, 直接柱层析分离, 得到 102mg 的淡黄色固体, 产率 26.7%。LC-MS: 381.05 ($M-1$) $^-$ 。

25 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.80(s, 1H), 8.19(m, 2H), 7.93(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=9.2$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.19(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.09-7.00(m, 3H)。

中间体 9-3 的合成:

称取 9-2(176mg, 0.5mmol)于 50ml 的反应瓶中, 加入 THF: CH₃OH(10: 1, 22ml)溶解, 磁力搅拌缓慢加入硼氢化钠(76mg, 2mmol)室温搅拌 20min, 反应结束后, 加入少量水淬灭反应, 减压旋干溶剂, 加入 10ml 水, 用乙酸乙酯(10ml*3)萃取, 合并有机相, 直接柱层析分离, 得到 57mg 淡黄色固体产物, 产率 32.2%。

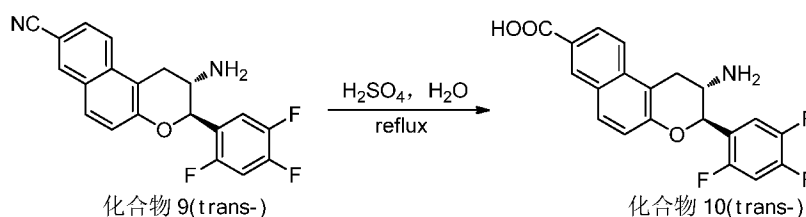
^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.57(d, J =1.6Hz, 1H), 8.09(d, J =8.8Hz, 1H), 7.98(d, J =9.2 Hz, 1H), 7.87(d, J =8.8Hz, J =1.6Hz, 1H), 7.80-7.70(m, 2H), 7.36(s, J =9.2 Hz, 1H), 5.96 (d, J =8.0Hz, 1H), 5.85(dd, J =6.8Hz, J =14.8Hz, 1H), 3.85 (d, J =7.2Hz, 2H).

化合物-9 的合成:

5 称取 9-3(38.4mg, 0.1mmol)和锌粉(78mg, 1.2mmol)于 10ml 的乙醇溶液中, 室温搅拌后加入 6N 的盐酸溶液 1.5ml, 升高温度到 50 摄氏度反应过夜, 反应结束后用饱和碳酸氢钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂, 柱层析分离(PE:EA=1:1)得到 17mg 产物, 产率 48%。LC-MS ($M+1$)⁺: 355.10。

^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.50(d, J =1.6Hz, 1H), 8.00(d, J =8.8Hz, 1H), 7.88(d, J =8.8Hz, 1H), 7.81(d, J =8.8Hz, J =1.6Hz, 1H), 7.72-7.59 (m, 2H), 7.25(d, J =8.8Hz, 1H), 5.00(d, J =9.2Hz, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 2.90(d, J =8.8Hz, J =16Hz, 1H)。

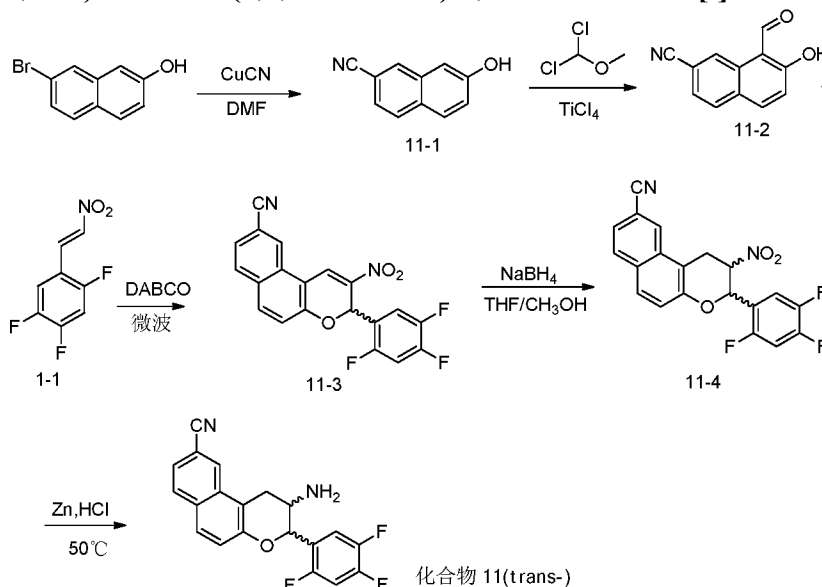
10、trans-(2RS,3RS)-8-羟基甲酰基-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-10)



15 称取化合物 9(35.4mg, 0.1mmol)于 45%硫酸溶液(1.8mL)中, 回流搅拌过夜。反应结束后, 用饱和碳酸氢钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 柱层析分离(DCM: CH₃OH=10:1), 得到 8mg 白色粉末, 产率 22%。LC-MS ($M+1$)⁺: 374.10

^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.49(d, J =1.6Hz, 1H), 8.13(dd, J =8.8Hz, J =1.6 Hz, 1H), 7.87(d, J =8.8Hz, 1H), 7.79(d, J =9.2Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.32-7.25(m, 1H), 7.15(d, J =8.8Hz, 1H), 5.17(d, J =8.4Hz, 1H), 4.6 (s, 1H), 3.64(m, 1H), 3.44(dd, J =8.8Hz, J =16.4 Hz, J =5.6Hz, 1H), 3.05(dd, J =16.4 Hz, J =9.2Hz, 1H)。

11、trans-(2RS,3RS)-9-氰基-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-11)



中间体 11-1 的合成:

称取 7-溴-2-萘酚(2.22g, 10mmol)、CuCN(1.08g, 12mmol)于 3ml 的 DMF 中溶解。氩气保护条件下加热到 160℃回流 3h, 跟踪反应待反应结束后冷却到室温, 加入 20ml 的水, 乙酸乙酯萃取。乙醇-水体系重结晶, 得到 1.4g 棕色粉末, 产率 83%。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.18(s, 1H), 8.35(s, 1H), 7.97(d, *J*=8.0Hz, 1H), 7.91(d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.52(dd, *J*=8.4Hz, *J*=1.6Hz, 1H), 7.29-7.27(m, 2H)

中间体 11-2 的合成:

称取 TiCl₄(3.99 mg, 21mmol)和 1,1-二氯甲基醚(1.265 mg, 11 mmol)于 20ml 二氯甲烷中 0 摄氏度条件下搅拌 15min。称取 7-氰基-2-萘酚(1.69 mg, 10mmol)于 40ml 的二氯甲烷中, 逐滴加入到上述反应液中室温搅拌 12 h, 待反应结束后加入 20ml 1N 的盐酸, 二氯甲烷萃取, 有机相用水洗涤干燥直接得到产物 500mg, 产率 25.3%。LC-MS: 196.10 (M-1)⁻。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.11(s, 1H), 10.77(s, 1H), 8.25(d, *J*=9.2Hz, 1H), 8.22(d, *J*=8.8Hz, 1H), 8.10(d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.74(dd, *J*=8.4Hz, *J*=1.6Hz, 1H), 7.45(d, *J*=9.2Hz, 1H)

中间体 11-3 的合成:

称取化合物 7-氰基-2-羟基-1-萘甲醛(197mg, 1mmol), 1-1 (609mg, 3 mmol), DABCO (112 mg, 1 mmol) 于微波反应加热到 11℃搅拌 25min, 反应结束后加入 10ml 的二氯甲烷溶解, 直接柱层析分离, 得到 112mg 的淡黄色固体, 产率 29.3%。LC-MS: 383.15 (M+1)⁺, 381.00 (M-1)⁻。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.21 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.06 (s, 3H)。

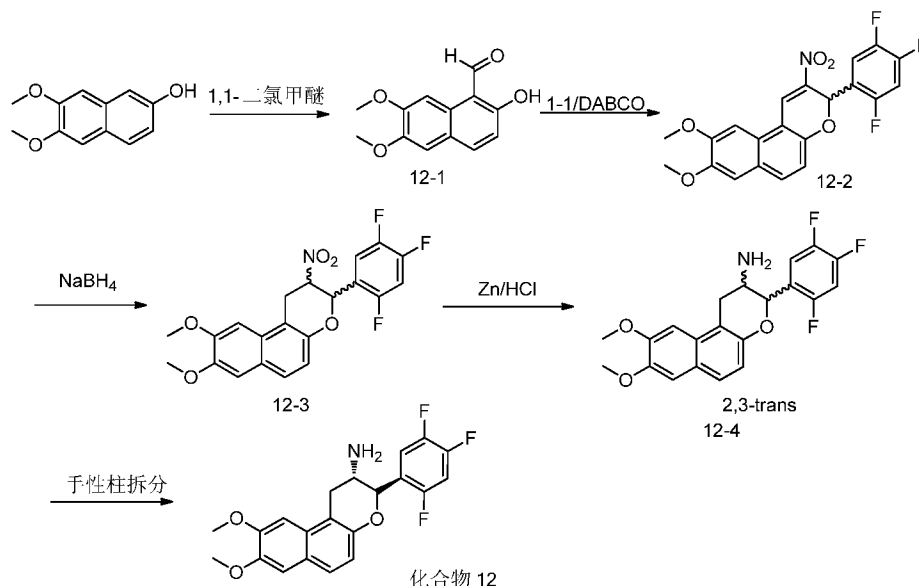
中间体 11-4 的合成:

称取 11-3(176mg, 0.5mmol)于 50ml 的反应瓶中, 加入 THF: CH₃OH(10: 1, 22ml)溶解, 磁力搅拌缓慢加入硼氢化钠(76mg, 2mmol)室温搅拌 20min, 反应结束后, 加入少量水淬灭反应, 减压旋干溶剂, 加入 10ml 水, 用乙酸乙酯(10ml*3)萃取, 合并有机相, 直接柱层析分离, 得到 57mg 淡黄色固体产物, 产率 32.2 %。

化合物 11 的合成:

称取 11-4(38.4mg, 0.1mmol)和锌粉(78mg, 1.2mmol)于 10ml 的乙醇溶液中, 室温搅拌后加入 6N 的盐酸溶液 1.5ml, 升高温度到 50 摄氏度反应过夜, 反应结束后用饱和碳酸氢钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂, 柱层析分离(PE:EA=1:1)得到 17mg 产物, 产率 48%。LC-MS (M+1)⁺: 355.10。

12、(2S,3R)-8,9-二甲氧基-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-12)



中间体 12-1 的合成:

称 1, 1-二氯甲醚(0.62 g, 0.0054 mol)于 250 mL 的圆底烧瓶中, 溶于适量的二氯甲烷中, 在 0 °C 的条件下, 加入四氯化钛(2.0 g, 0.0102 mol), 0 °C 的条件下搅拌 15 min; 称取 6, 7-二甲氧基-2-萘酚(1g, 0.0049 mol)溶于适量的二氯甲烷溶液中, 将其逐滴加入到上述的溶液中, 溶液由淡黄色变为红色, 滴毕, 使溶液在室温的条件下反应过夜; 反应完全后, 将溶液倒入 50 mL 的 1 N 盐酸溶液中, 常温搅拌 1 h, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 柱层析分离, 即得产品。LC-MS: 233.10 (M+1)⁺, 231.10 (M-1)⁻.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.85 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.8, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.99 (s, 3H)

中间体 12-2 的合成:

称取 6, 7-二甲氧基-2-硝基-1-萘醛(200 mg, 0.8618 mmol), 化合物 1-1(875 mg, 4.3103 mmol), DABCO(97 mg, 0.8661 mmol)于耐压管中, 外界的条件下搅匀、压实, 在微波的条件下, 120 °C 反应 30 min; 反应完后, 加入二氯甲烷溶解固体, 柱层析分离(DCM : PE = 1 : 2), 即得产品。

LC-MS: 418.10(M+1)⁺.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.12 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

中间体 12-3 的合成:

称取化合物 47(50 mg, 0.1200 mmol)于 50 mL 的圆底烧瓶中, 向瓶中加入 THF/CH₃OH(10:1) 的混合液 5 ml, 将固体溶解, 分批向溶液中加入硼氢化钠(10 mg, 0.2642 mmol), 瓶口加上干燥管, 常温常压的条件下, 反应 20 min; 反应完全后, 反应液中加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 直接用于下一步反应。

中间体 12-4 的合成:

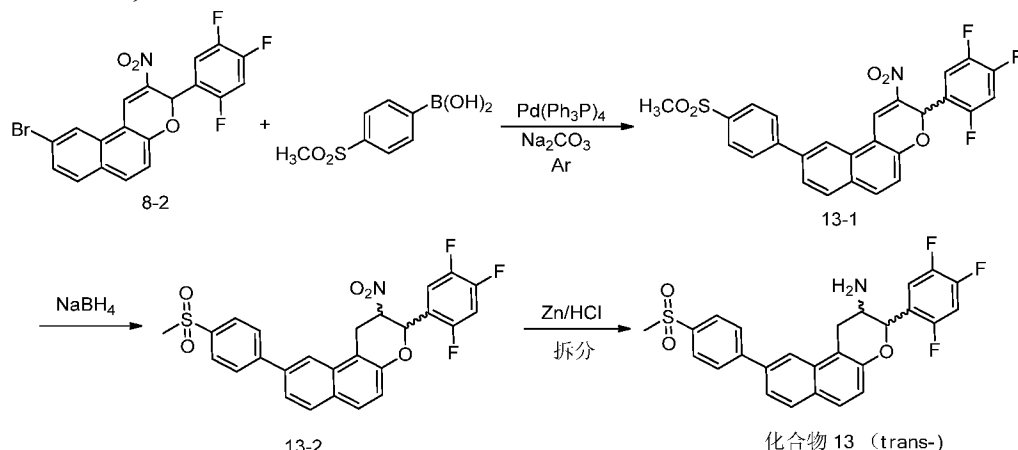
将上述所得的化合物溶于 50ml 的乙醇溶液中, 加入 Zn 粉(8.35 mg, 1.285 mmol), 加入 6 N 的 HCl 溶液 2 ml, 50 °C 条件下反应 2 h 后, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 柱层析分离(PE:EA=2 : 1), 得到白色产物。LC-MS (M+1)⁺:

390.15。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.70-7.57 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.32 (dd, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 5.6$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, 1H), 1.62 (s, 2H).

化合物 12: 反式构型化合物 12-4 手性柱拆分得到化合物 12。

13、trans-(2RS,3RS)-9-(4-(甲磺酰基)苯基)-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-13)



10 中间体 13-1 的合成:

将 8-2(300 mg, 0.69 mmol), 4-甲磺酰基苯硼酸(276 mg, 1.38 mmol)溶于甲苯(2.8 mL); 向溶液中 5%的四三苯基膦钯(39.9 mg); 通氩气 15 min; 在氩气保护下, 80 °C 反应 1h; 用注射器加入 NaHCO_3 溶液(2 M, 1.4 mL)、乙醇(1.4 mL), 继续反应 24 h; 反应结束后, 向溶液中加入适量的水, 用乙酸乙酯萃取, 水多次洗涤有机相, 饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na_2CO_3 干燥, 用石油醚 : 乙酸乙酯 = 2 : 1 的展开剂过柱层析色谱柱, 即得产物 274 mg, 产率为 77.7 %。LC-MS: 512.10 ($\text{M}+1$)⁺.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.30 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.25(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.06(d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.71-7.54 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.30 (s, 3H)

20 中间体 13-2 的合成:

将化合物 7(250 mg, 0.4892 mmol)溶液溶于 3 mL 无水甲醇中, 再加入 30 mL 的无水四氢呋喃, 多次分批加入硼氢化钠(74 mg, 1.955 mmol), 常温下搅拌约 20 min, 反应结束, 将溶剂旋干, 直接进行下一步反应。

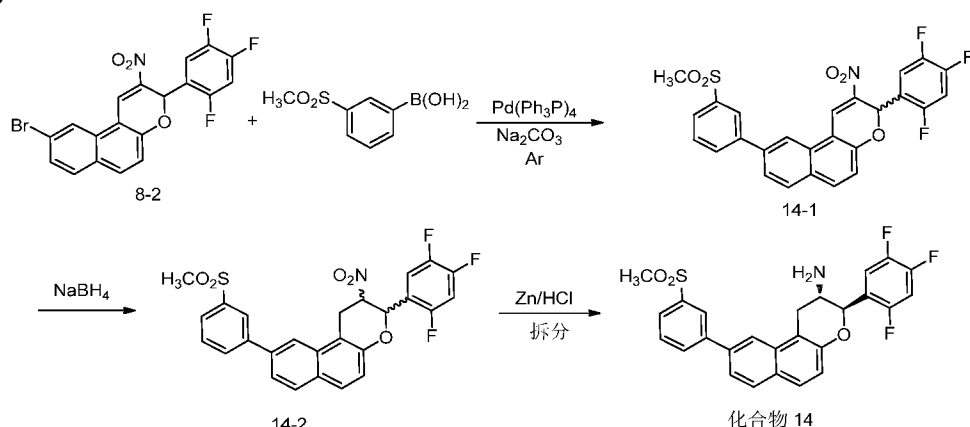
化合物 13 的合成:

25 将化合物 8(250 mg, 0.5175 mmol), 溶于 5 mL 的乙醇溶液中, 向溶液中加入 12 mL 的 6 N 盐酸和锌粉(406.1 mg, 6.210 mmol), 在 55 °C 下加热反应过夜, 直至反应溶液为澄清透明的溶液; 反应完后向溶液中加入饱和的 NaHCO_3 , 中和溶液至中性, 用乙酸乙酯萃取, 饱和盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥; 用乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 2 过柱层析色谱, 即得产物。LC-MS ($\text{M}+1$)⁺ : 484.20。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.08-7.77 (m, 2H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.01-2.95 (m, 1H)

14、(2S,3R)-9-(3-(甲磺酰基)苯基)-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物

5 -14)



中间体 14-1 的合成:

将 8-2 (500 mg, 1.15 mmol), 3-甲磺酰基苯硼酸 (459.8 mg, 2.30 mmol) 溶于甲苯 (4.6 mL); 向溶液中 5% 的四三苯基膦钯 (66.4 mg); 通氩气 15 min; 在氩气保护下, 80 °C 反应 1h; 用注射器加入 NaHCO_3 溶液 (2 M, 2.3 mL)、乙醇 (2.3 mL), 继续反应 24 h; 反应结束后, 向溶液中加入适量的水, 用乙酸乙酯萃取, 水多次洗涤有机相, 饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水 Na_2CO_3 干燥, 用石油醚 : 乙酸乙酯 = 2 : 1 的展开剂过柱层析色谱柱, 即得产物。LC-MS: 512.10 ($\text{M}+1$) $^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.30 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J_1 = 8.0$ Hz, $J_2 = 1.6$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77-7.67 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.36 (s, 3H)

中间体 14-2 的合成:

将 14-1 (250 mg, 0.4892 mmol) 溶液溶于 3 mL 无水甲醇中, 再加入 30 mL 的无水四氢呋喃, 多次分批加入硼氢化钠 (74 mg, 1.955 mmol), 常温下搅拌约 20 min, 反应结束, 加入水萃灭反应, 将溶剂旋干, 乙酸乙酯萃取, 无水 Na_2CO_3 干燥, 旋干, 直接进行下一步反应。

化合物 14 的合成:

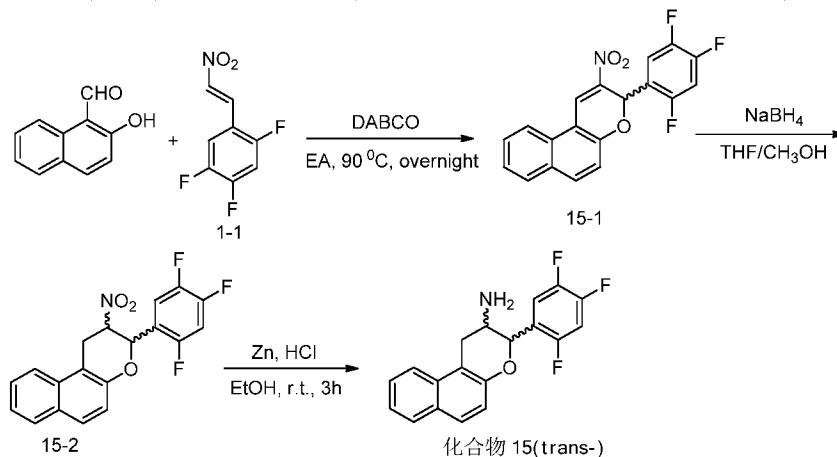
将 14-2 (250 mg, 0.5175 mmol), 溶于 5 mL 的乙醇溶液中, 向溶液中加入 12 mL 的 6 N 盐酸和锌粉 (406.1 mg, 6.210 mmol), 在 55 °C 下加热反应过夜, 直至反应溶液为澄清透明的溶液; 反应完后向溶液中加入饱和的 NaHCO_3 , 中和溶液至中性, 用乙酸乙酯萃取, 饱和盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥; 用乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 2 过柱层析色谱, 即得白色产物。LC-MS : 484.10 ($\text{M}+1$) $^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.32 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 3H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.58-3.52 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H), 3.35 (s, 3H),

2.98 (dd, $J_1 = 16.2$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, 1H)

所得反式构型产物通过手性色谱柱拆分, 得到化合物 14。

15、trans-(2RS,3RS)- 3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-15)



5 中间体 15-1 的合成:

称取化合物 2-羟基-1-萘甲醛(6g, 34.87mmol), 化合物 1-1(6.37g, 31.32 mmol), DABCO (3.9g, 34.87 mmol) 于 250 ml 的圆底烧瓶中, 加入 100mL 的乙酸乙酯, 氮气保护加热到 70 °C 搅拌过夜, 反应结束后, 旋干乙酸乙酯, 加入适量的二氯甲烷溶解, 直接柱层析分离, 得到 1.5g 的红色固体, 产率 13%。LC-MS: 358.10 ($M+1$)⁺。

10 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.02 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H)。

中间体 15-2 的合成:

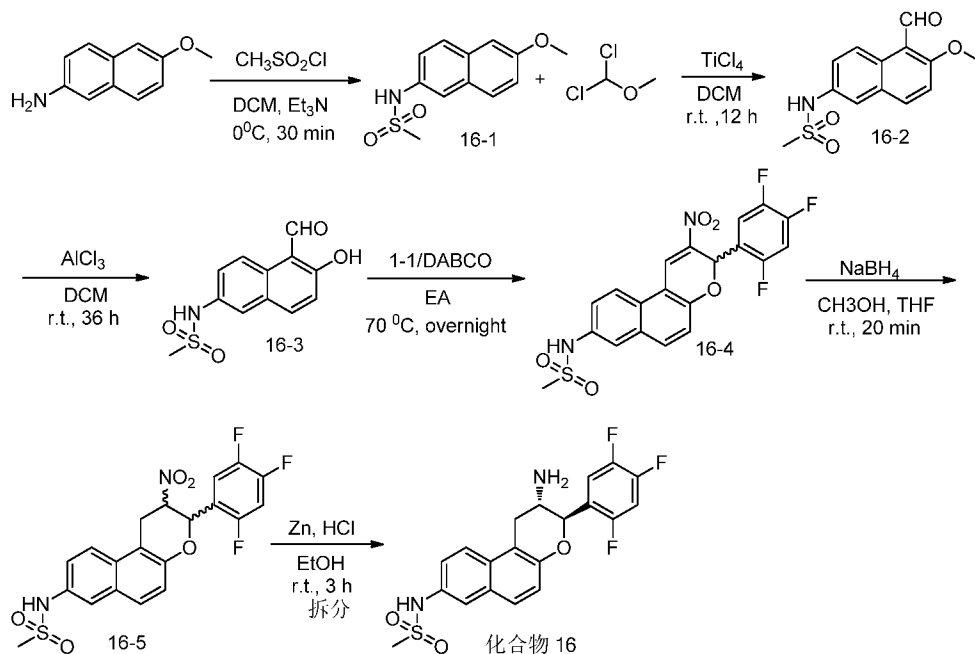
称取 15-1(1.2g, 3.4 mmol)于 100 ml 的反应瓶中, 加入 THF: CH₃OH(10: 1, 55ml)溶解, 磁力搅拌缓慢加入硼氢化钠(0.38 g, 10.1mmol)室温搅拌 20min, 反应结束后, 加入少量水淬灭反应, 减压旋干溶剂, 加入 10ml 水, 用乙酸乙酯(10ml*3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂, 直接用于下一步。

化合物 15 的合成:

将上述所得粗品化合物 15-2 溶于 10 mL 的乙醇溶液中, 向溶液中加入 6 mL 的 6 N 盐酸和锌粉(1.10 g, 1.70 mmol), 常温常压下反应过夜, 直至反应溶液为澄清透明的溶液; 反应完后向溶液中加入饱和的 NaHCO₃, 中和溶液至中性, 用乙酸乙酯萃取, 饱和盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄干燥; 用乙酸乙酯 : 石油醚 = 1 : 2 过柱层析色谱, 即得 920 mg 白色产物, 两步产率为 84 %。LC-MS: 330.10 ($M+1$)⁺。

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7.87 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 2.88 (dd, $J_1 = 15.8$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 1.69 (s, 2H)。

16、N-((2S,3R)-2-氨基- 3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-8)-甲磺酰胺(化合物-16)



中间体 16-1 的合成:

称取化合物 6-甲氧基-2-萘胺(7 g, 0.04044 mol), 三乙胺(6 g, 0.06067 mol)于 100 mL 的反应瓶中, 向反应瓶中加入 15 mL 的二氯甲烷溶液, 在 0 °C 条件下反应 15 min; 逐滴加入甲磺酰氯(7 g, 0.06067 mol), 0 °C 条件下反应 30 min, TLC 板监测, 反应完全后, 加入适量的氢氧化钠水溶液, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析分离(PE : EA = 2 : 1), 得紫色的固体 5.6 g, 产率为 55.2%。LC-MS: 252.10 (M+1)⁺, 250.10 (M-1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.78 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*₁ = 8.8 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*₁ = 8.8 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.00 (s, 3H)。

中间体 16-2 的合成:

称取 1, 1 - 二氯甲基醚(1.374 g, 0.0118 mol)于 250 mL 的茄形瓶中, 加入 30 mL 的二氯甲烷将其溶剂, 向溶液中加入 TiCl₄ (2.2 mL, 0.0199 mol), 0 °C 条件下搅拌 15 min; 称取化合物 16-1(2 g, 0.0080 mol)于适量的二氯甲烷中溶解, 逐滴加入到上述反应液中, 室温搅拌 36 h, 反应结束后加入适量的 1 N 的盐酸溶液, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 柱层析分离(PE : EA = 2 : 1), 即得白色固体 1.515 g, 产率为 68.2 %。LC-MS: 280.10 (M+1)⁺, 278.05 (M-1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.74 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.06 (d, *J* = 9.2, 1H), 8.25 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J*₁ = 9.2 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.06 (s, 3H)。

中间体 16-3 的合成:

称取化合物 16-2(1.5 g, 0.0054 mol)于 250 mL 的反应瓶中, 向反应瓶中加入适量的干燥的二氯甲烷, 直至底物完全溶解; 向反应液中分批加入三氯化铝(4.869 g, 0.03652 mol), 瓶口加上干燥管, 常温常压的条件下反应 36 h; 反应结束后, 向反应液中加入适量的水, 搅拌一段时间, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析分离(PE : EA = 1 : 1), 得橘黄色固体 1.021 g, 产率为 71.6 %。LC-MS: 266.10 (M+1)⁺, 264.00 (M-1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.83 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 9.2 Hz,

1H), 8.09 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.04 (s, 1H).

中间体 16-4 的合成:

称取化合物 2-羟基-6-甲磺酰胺基-1-萘甲醛(900 mg, 3.3957 mmol), 化合物 1-1(1.032 g, 5.0936 mmol), DABCO (380 mg, 3.3957 mmol)于 50ml 的圆底烧瓶中, 加入适量的 EA, 70 °C 搅拌过夜, 反应结束后用二氯甲烷 : 石油醚 = 2 : 1 柱层析分离, 即得深红色固体 850 mg, 产率为 52.7 %。LC-MS: 449.00 (M-1)⁻.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.07 (s, 1H).

中间体 16-5 的合成:

称取化合物 16-4(800 mg, 1.777 mmol)于 250 mL 的圆底烧瓶中, 向瓶中加入 THF/CH₃OH(10:1)的混合液 55 ml, 将固体溶解, 分批向溶液中加入硼氢化钠(673 mg, 17.77 mmol), 瓶口加上干燥管, 常温常压的条件下反应 20 min, 反应液由深红的变为淡黄色; 反应完全后, 反应液中加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 直接用于下一步反应。

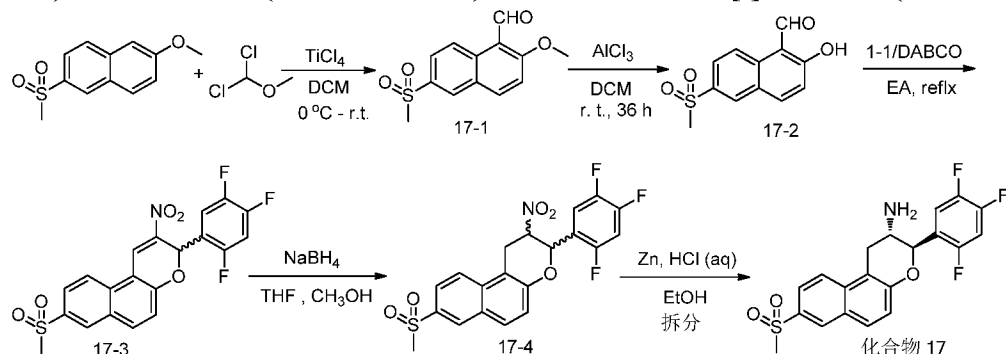
化合物 16 的合成:

将上述所得的化合物溶于 40 ml 的乙醇溶液中, 加入 Zn 粉(1150 mg, 17.692 mmol), 加入 6 N 的 HCl 溶液 10 ml, 常温常压条件下反应 2-3 h 后, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 柱层析分离(PE:EA=1 : 2), 得到白色产物 170 mg, 两步产率为 22.7 %。LC-MS: 423.10 (M+1)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.44 (dd, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.34 (dd, $J_1 = 16.3$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.86 (dd, $J_1 = 16.3$ Hz, $J_2 = 10.5$ Hz, 1H).

所得反式构型产物通过手性色谱柱拆分, 得到化合物 16。

17、(2S,3R)-8-甲磺酰基-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-17)



中间体 17-1 的合成:

称取 1,1-二氯甲基醚(4.8 g, 0.04224 mol)于 500 mL 的茄形瓶中, 加入 30 mL 的二氯甲烷将其溶剂, 0 °C 条件下向溶液中加入 TiCl₄ (14 g, 0.07040 mol), 0 °C 条件下搅拌 15 min;

称取 6-甲氧基-2-甲磺酰基萘(4 g, 0.01693 mol)于适量的的二氯甲烷中完全溶解, 逐滴加入到上述反应液中, 室温搅拌 36 h, TLC 板监测, 反应结束后加入适量的 1 N 的盐酸溶液将反应液调制酸性, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析分离或重结晶, 即得白色(偏微红色)产物 3.275 g, 产率为 73.5 %。

5 中间体 17-2 的合成:

称取 2-甲氧基-6-甲磺酰基萘-1-萘甲醛(3.2 g, 0.01211 mol)于 250ml 干燥的二氯甲烷中; 分批加入 AlCl_3 (18.2529 g, 0.1369 mol), 常温常压条件下搅拌 36 h, 反应结束后, 反应液倒入食盐水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水继续洗涤两遍, 无水硫酸钠干燥, 真空旋干得固体, 柱层析分离(PE : EA = 3 : 1)得白色固体 1.250 g, 产率为 41.25 %。

10 中间体 17-3 的合成:

称取化合物 6-甲磺酰基萘-1-甲酰基-2-萘酚(1.250 g, 0.0062 mol), 化合物 1-1(1.851 g, 0.0074 mol), DABCO(652mg, 6.2 mmol)于 50 mL 的茄形瓶中, 加入适量的乙酸乙酯将固体溶解, 加热回流, 反应完后柱层析分离(DCM : PE = 1 : 1), 即得红色产物 0.5 g, 产率为 18.6 %。

中间体 17-4 的合成:

15 称取化合物(0.5 g, 0.0012 mol)于 250 mL 的圆底烧瓶中, 向瓶中加入 THF/ CH_3OH (10:1) 的混合液 150 mL, 将固体溶解, 分批向溶液中加入硼氢化钠(459 mg, 0.0121 mol), 瓶口加上干燥管, 反应液很快由发亮的橙红色变为淡黄色, 常温常压的条件下, 反应 20 min ; 反应完全后, 反应液中加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液得白色固体, 直接用于下一步反应。

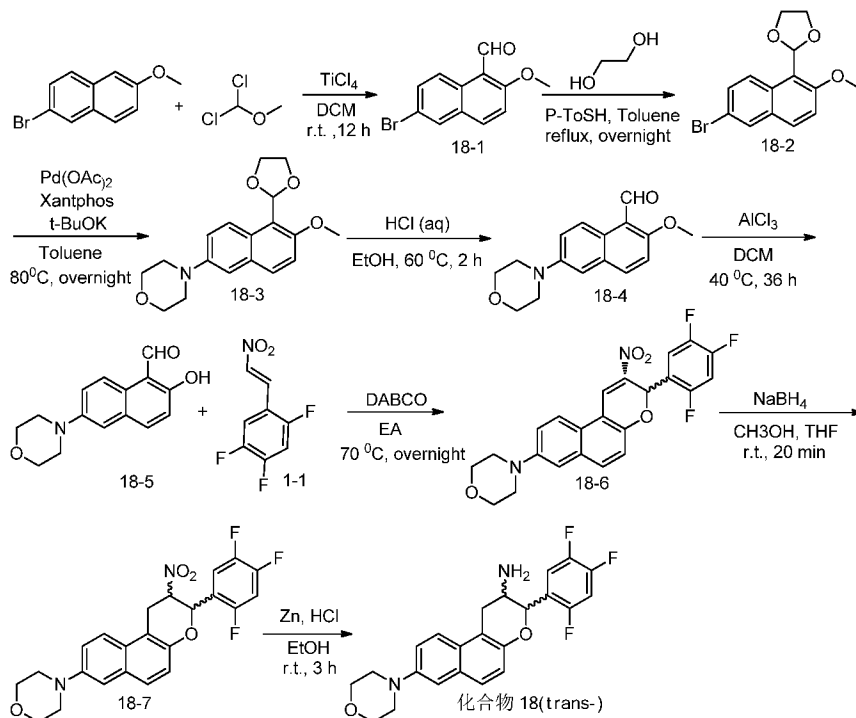
20 化合物 17 的合成:

将上述所得的化合物溶于 30 ml 的乙醇溶液中, 加入 Zn 粉(1.388 g, 21.353 mmol), 加入 6 N 的 HCl 溶液 6 ml, 常温常压条件下反应 2-3 h 后, TLC 板监测, 反应完全后, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液中和, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 柱层析分离(PE:EA=1 : 1), 得到白色产物 450 mg(粗品)。

25 所得反式构型产物通过手性色谱柱拆分, 得到化合物 17。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J_1 = 8.5 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.42 (dd, J_1 = 17.5 Hz, J_2 = 5.5 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.93 (dd, J_1 = 15.8 Hz, J_2 = 10.0 Hz, 1H), 1.74 (s, 2H).

30 **18、trans-(2RS,3RS)-8-吗啉-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-18)**



中间体 18-1 的合成:

称取 1,1-二氯甲基醚(3.65 g, 0.0318 mol)于 500 mL 的茄形瓶中,加入 30 mL 的二氯甲烷将其溶剂,向溶液中加入 TiCl_4 (5.8 mL, 0.0530 mol), 0°C 条件下搅拌 15 min; 称取 6-溴-2-甲氧基萘(5 g, 0.0212 mol)于适量的二氯甲烷中,逐滴加入到上述反应液中,室温搅拌 36 h,反应结束后加入适量的 1 N 的盐酸溶液,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,柱层析分离(PE : EA = 4 : 1),即得浅黄色产物 3.145 g,产率为 56.2 %。LC-MS: 265.00 ($\text{M}+1$)⁺。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.83 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H)。

中间体 18-2 的合成:

称取 6-溴-2-甲氧基-1-萘甲醛 18-1(3.145 g, 0.0119 mol),乙二醇(4.437 g, 0.0715 mol),对甲基苯磺酸(123 mg, 0.0007 mol)于 100 mL 的反应瓶中,向瓶中加入适量的甲苯,加上分水器, 150°C 条件下回流反应过夜,反应完后,向溶液中加入氢氧化钠的水溶液将溶液调成碱性,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,旋干,柱层析分离(PE : EA = 6 : 1),得淡黄色固体 2.275 g,产率为 67 %。LC-MS: 309.05 ($\text{M}+1$)⁺。

中间体 18-3 的合成:

称取化合物 18-2(2.28 g, 0.0074 mol), Xantphos(0.214 g, 0.0004 mol),醋酸钯(0.083 g, 0.0004 mol),碳酸铯(4.824 g, 0.0148 mol)于 100 mL 的二颈瓶中,氩气置换气体,在抽气的情况下,用注射器加入 10 mL 的甲苯,再注入吗啉(0.967 g, 0.0111 mol),继续抽气,氩气置换气体 30 min,氩气保护条件下, 80°C 反应过夜; TLC 板监测,反应完全后,加入适量的水,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,柱层析(PE : EA = 2 : 1)分离,得黄色固体,直接用于下一步。

中间体 18-4 的合成:

称取化合物 27-3 于反应瓶中, 加入适量的乙醇, 向反应液中加入适量的 1N 的盐酸溶液, 在 60 °C 的条件下, 加热回流 2-3 h, 反应完后加入适量的氢氧化钠水溶液, 有亮黄色固体析出, 抽滤, 滤饼柱层析分离(PE : EA = 2 : 1), 得亮黄色固体 1.6 g, 两步产率为 80 %。LC-MS: 272.20 (M+1)⁺.

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.85 (s, 1H), 9.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*₁ = 9.6 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.24 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H).

中间体 18-5 的合成:

10 称取 2-甲氧基-6-吗啉-1-萘甲醛 18-4(1.6 g, 0.0059 mol)于 250 mL 的反应瓶中, 向反应瓶中加入适量的干燥的二氯甲烷, 直至底物完全溶解; 向反应液中分批加入三氯化铝(4.869 g, 0.03652 mol), 瓶口加上干燥管, 常温常压的条件下反应 36 h; 反应结束后, 向反应液中加入适量的水, 搅拌一段时间, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析分离(PE : EA = 1 : 1), 得黄色固体 720 mg, 产率为 47 %。LC-MS: 258.10 (M+1)⁺, 256.15 (M-1)⁻.

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.66 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J*₁ = 9.6 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.79 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.18 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H).

中间体 18-6 的合成:

20 称取化合物 2-羟基-6-吗啉-1-萘甲醛(720 mg, 2.800 mmol), 化合物 1-1(568 mg, 2.798 mmol), DABCO (313 mg, 2.795 mmol)于 50ml 的圆底烧瓶中, 加入适量的 EA, 70 °C 搅拌过夜, 反应结束后用二氯甲烷 : 石油醚 = 1 : 1 柱层析分离, 即得深红色固体 350 mg, 产率为 28.3 %。LC-MS: 443.10 (M+1)⁺.

25 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.96 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.80 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.22 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H).

中间体 18-7 的合成:

30 称取化合物 18-6(350 mg, 0.7917 mmol)于 250 mL 的圆底烧瓶中, 向瓶中加入 THF/CH₃OH(10:1)的混合液 33 ml, 将固体溶解, 分批向溶液中加入硼氢化钠(200 mg, 5.284 mmol), 瓶口加上干燥管, 常温常压的条件下反应 20 min, 反应液由深红的变为淡黄色; 反应完全后, 反应液中加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 直接用于下一步反应。

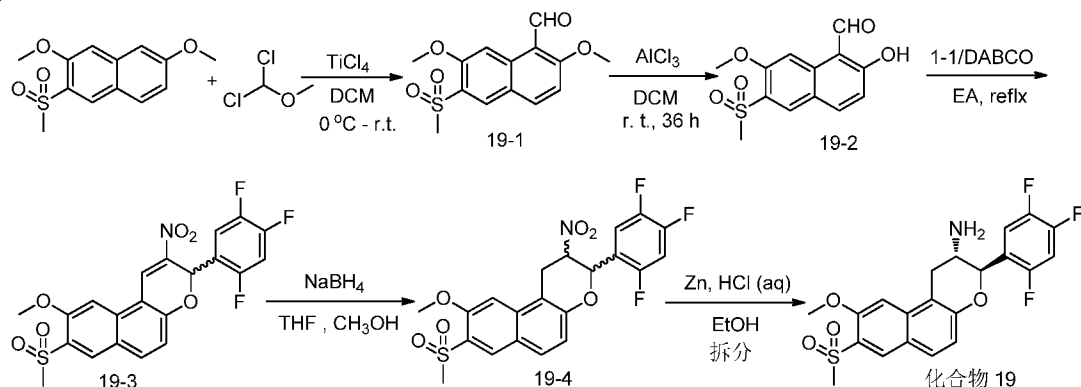
化合物 18 的合成:

35 将上述所得的化合物溶于 30 ml 的乙醇溶液中, 加入 Zn 粉(835mg, 12.85mmol), 加入 6 N 的 HCl 溶液 6 ml, 常温常压条件下反应 2-3 h 后, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 柱层析分离(PE:EA=1 : 2), 得到淡黄色产物 80 mg, 两步产率为 26.7 %。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.72 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.8

Hz, 1H), 7.40 (dd, $J_1 = 9.2$ Hz, $J_2 = 2.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.18 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.83 (dd, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 10.0$ Hz, 1H), 1.74 (s, 2H).

5 **19、(2S,3R)-9-甲氧基-8-甲磺酰基-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物 19)**



中间体 19-1 的合成:

称取 1, 1 - 二氯甲基醚(4.8 g, 0.04224 mol)于 500 mL 的茄形瓶中, 加入 30 mL 的二氯甲烷将其溶剂, 0 °C 条件下向溶液中加入 TiCl_4 (14 g, 0.07040 mol), 0 °C 条件下搅拌 15 min;
10 称取 2, 7-甲氧基-6-甲磺酰基萘(4 g, 0.01693 mol)于适量的二氯甲烷中完全溶解, 逐滴加入到上述反应液中, 室温搅拌 36 h, TLC 板监测, 反应结束后加入适量的 1 N 的盐酸溶液将反应液调制酸性, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析分离或重结晶, 即得白色(偏微红色)产物 3.275 g, 产率为 73.5 %。

中间体 19-2 的合成:

15 称取化合物 19-1(3.2 g, 0.01211 mol)于 250ml 干燥的二氯甲烷中; 分批加入 AlCl_3 (18.2529 g, 0.1369 mol), 常温常压条件下搅拌 36 h, 反应结束后, 反应液倒入食盐水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水继续洗涤两遍, 无水硫酸钠干燥, 真空旋干得固体, 柱层析分离(PE : EA = 3 : 1)得白色固体 1.250 g, 产率为 41.25 %。

中间体 19-3 的合成:

20 称取化合物 19-2(1.250 g, 0.0062 mol), 化合物 1-1(1.851 g, 0.0074 mol), DABCO(652mg, 6.2 mmol)于 50 mL 的茄形瓶中, 加入适量的乙酸乙酯将固体溶解, 加热回流, 反应完后柱层析分离(DCM : PE = 1 : 1), 即得红色产物 0.5 g, 产率为 18.6 %。

中间体 19-4 的合成:

25 称取化合物 19-3(0.5 g, 0.0012 mol)于 250 mL 的圆底烧瓶中, 向瓶中加入 THF/ CH_3OH (10:1)的混合液 150 mL, 将固体溶解, 分批向溶液中加入硼氢化钠(459 mg, 0.0121 mol), 瓶口加上干燥管, 反应液很快由发亮的橙红色变为淡黄色, 常温常压的条件下, 反应 20 min; 反应完全后, 反应液中加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液得白色固体, 直接用于下一步反应。

化合物 19 的合成:

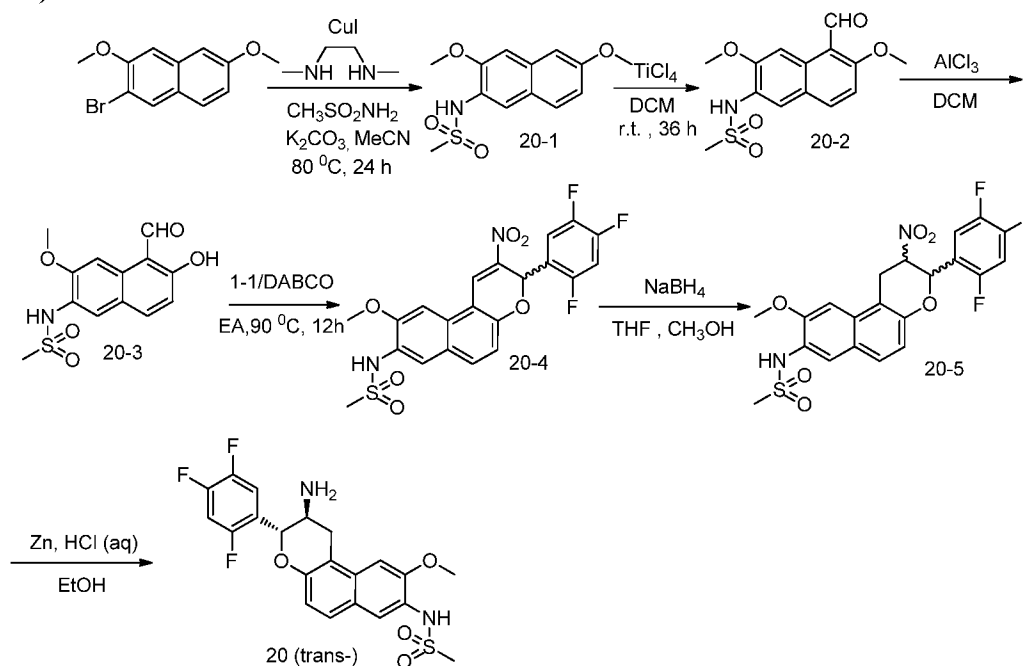
30 将上述所得的化合物溶于 30 ml 的乙醇溶液中, 加入 Zn 粉(1.388 g, 21.353 mmol), 加入 6 N 的 HCl 溶液 6 ml, 常温常压条件下反应 2-3 h 后, TLC 板监测, 反应完全后, 反应液用饱和

碳酸氢钠溶液中和，二氯甲烷萃取，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干溶液，柱层析分离(PE:EA=1 : 1)，得到白色产物 450 mg(粗品)。

所得反式构型产物通过手性色谱柱拆分，得到化合物 19。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.41 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.39 (dd, *J*₁ = 16.3 Hz, *J*₂ = 5.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.86 (dd, *J*₁ = 16.0 Hz, *J*₂ = 9.5 Hz, 1H), 1.67 (s, 2H).

20、N-((2*RS*,3*RS*)-2-氨基-9-甲氧基-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1*H*-苯并[*f*]色满-8)-甲磺酰胺(化合物-20)



中间体 20-1 的合成：

称取化合物 2-溴-3, 6-二甲氧基萘(3 g, 0.0113 mol), N, N'-二甲基乙二胺(0.509 g, 0.00565 mol), 碘化亚铜(0.215 g, 0.0011 mol), 磷酸钾(4.68 g, 0.03384 mol), 甲磺酰胺(1.61 g, 0.0169 mol)于 250 mL 的二颈瓶中，氩气置换气体，在抽气的情况下，用注射器加入 95 mL 的乙腈，继续抽气，氩气置换气体 30 min，氩气保护条件下，80 °C 反应 36 h；TLC 板监测，反应结束后，加水淬灭反应，EA 萃取，饱和食盐水洗涤有机相，无水硫酸钠干燥，旋干，柱层析分离(PE:EA=3:1)，得 1.89g 白色固体，产率为 59.6 %。LC-MS: 282.10 (M+1)⁺, 280.05 (M-1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

中间体 20-2 的合成：

称取 1, 1 - 二氯甲基醚(1.10 g, 0.0096 mol)于 100 mL 的茄形瓶中，加入 15 mL 的二氯甲烷将其稀释，0 °C 条件下向溶液中加入 TiCl₄ (3.02 g, 0.0159 mol)，0 °C 条件下搅拌 15 min；称取 N-(3, 6 - 二甲氧基萘 - 2 -)甲磺酰胺 62(1.79 g, 0.0064 mol)于适量的二氯甲烷中完全溶解，逐滴加入到上述反应液中，室温搅拌过夜，TLC 板监测，反应结束后加入适量的 1 N 的盐酸溶液将反应液调制酸性 PH = 5-6，二氯甲烷萃取，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，

柱层析分离, 即得橘黄色产物 1.5 g, 产率为 76.1 %。LC-MS: 310.10 (M+1)⁺, 308.10 (M-1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.75 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.04 (s, 3H)。

中间体 20-3 的合成:

- 5 称取无水 AlCl₃ (4 g, 0.0299 mol) 于 250 mL 的茄形瓶中, 在冷却的条件下, 向瓶中加入 60 mL 的 DCM, 待固体溶解后, 常温常压的条件下, 向瓶中加入 N-(5-甲酰基-3, 6-二甲氧基萘-2-基)甲磺酰胺 20-2 (1.85 g, 0.0060 mol), 常温常压条件下反应; TLC 板跟踪, 反应结束后, 向反应液中加入适量 1 N HCl, EA 萃取, 柱层析分离, 即得白色的固体 1.3 g, 产率为 73 %。LC-MS: 296.10 (M+1)⁺, 294.10 (M-1)⁻。

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.03 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.50 (s, 3H)。

中间体 20-4 的合成:

- 15 称取 N-(5-甲酰基-3-二甲氧-6-羟基萘-2-基)甲磺酰胺 20-3 (1 g, 0.0034 mol), (*E*)-1-(2, 4, 5-三氟苯基)-2-硝基烯 1-1 (688 mg, 0.0034 mol), DABCO (88 mg, 0.007 mmol) 于 100 mL 的茄形瓶中, 向瓶中加入 35 mL 的 EA, 90 °C 条件下反应过夜, TLC 板跟踪, 反应结束后, 柱层析分离 (PE : DCM = 1 : 3), 得红色固体 420 mg, 产率为 25.8 %。LC-MS: 481.15 (M+1)⁺, 479.10 (M-1)⁻。

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.18 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.06 (s, 3H)。

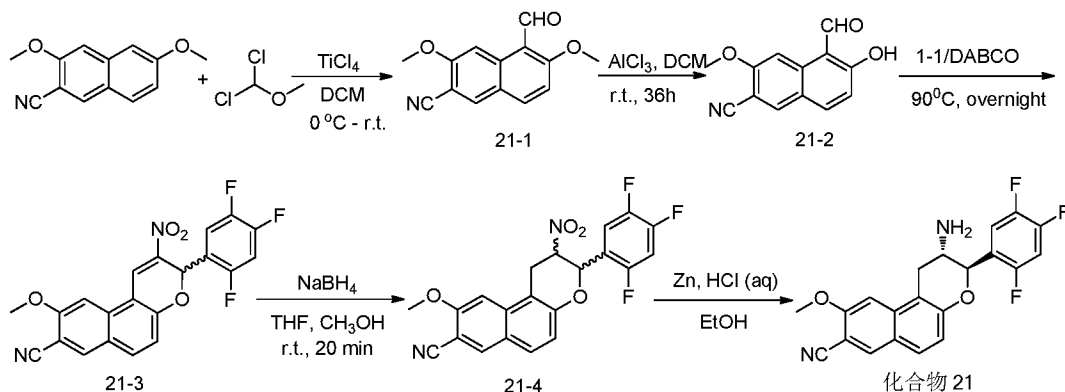
中间体 20-5 的合成:

- 25 称取 N-[2-(2,4,5-三氟苯基)-3-硝基-6-甲氧基-2*H*-苯并[*j*]色满-7-基]甲磺酰胺 65 (420 mg, 0.8749 mmol) 于 100 mL 的圆底烧瓶中, 向瓶中加入 THF/CH₃OH (10:1) 的混合液 35 mL, 将固体溶解, 分批向溶液中加入硼氢化钠 (132 mg, 3.4996 mmol), 反应液很快由橘黄色变为淡黄色溶液, 瓶口加上干燥管, 常温常压的条件下, 反应 20 min; 反应完全后, 反应液中加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 直接用于下一步反应。

化合物 20 的合成:

- 30 将上述所得的 N-[2-(2,4,5-三氟苯基)-3-硝基-6-甲氧基-3,4-二氢-2*H*-苯并[*j*]色满-7-基]甲磺酰胺 66 粗品溶于 20 mL 的乙醇溶液中, 加入 Zn 粉 (2.6 g, 0.040 mol), 加入 6 N 的 HCl 溶液 2.6 mL, 常温常压条件下反应 2-3 h 后, TLC 板监测, 反应完全后, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 柱层析分离 (PE:EA=1 : 2)。

21、(2*S*,3*R*)-2-氨基-9-甲氧基-3-(2,4,5-三氟苯基)-2,3-二氢-1*H*-苯并[*j*]色满-8-腈(化合物-21)



中间体 21-1 的合成:

称取 1, 1 - 二氯甲基醚(4.8 g, 0.04224 mol)于 500 mL 的茄形瓶中, 加入 30 mL 的二氯甲烷将其溶剂, 0 °C 条件下向溶液中加入 TiCl_4 (14 g, 0.07040 mol), 0 °C 条件下搅拌 15 min;

- 5 称取 3, 6 - 二甲氧基萘腈(4 g, 0.02816 mol)于适量的二氯甲烷中完全溶解, 逐滴加入到上述反应液中, 室温搅拌 36 h, TLC 板监测, 反应结束后加入适量的 1 N 的盐酸溶液将反应液调制酸性, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析分离或重结晶, 即得白色产物 4.275 g, 产率为 94.5 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.71 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.98 (s, 3H)。

中间体 21-2 的合成:

- 称取 6 - 氰基 - 2, 7 - 二甲氧基 - 1 - 萘甲醛 21-1(3.3 g, 0.01369 mol)于 250 mL 的反应瓶中, 向瓶中加入 150 mL 干燥的二氯甲烷; 分批加入 AlCl_3 (18.2529 g, 0.1369 mol), 常温常压条件下搅拌 36 h, 反应结束后, 反应液倒入食盐水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水继续洗涤两遍, 无水硫酸钠干燥, 真空旋干得固体, 柱层析分离(PE : EA = 3 : 1)得淡粉红色固体 1.250 g, 产率为 40.2 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.14 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

中间体 21-3 的合成:

- 20 称取化合物 6-氰基-2-羟基-7-甲氧基-1-萘甲醛 21-2(1.250 g, 0.0055 mol), (*E*)-1-(2, 4, 5-三氟苯基)-2-硝基烯 1-1(1.341 g, 0.0066 mol), DABCO(616 mg, 5.5 mmol)于 50 mL 的茄形瓶中, 加入适量的乙酸乙酯将固体溶解, 90 °C 反应过夜, 反应完后柱层析分离(DCM : PE = 1 : 1), 即得橙黄色产物 1 g, 产率为 44.1 %。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.18 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.16 (s, 1H)。

中间体 21-4 的合成:

- 30 称取 2-(2, 4, 5-三氟苯基)-3-硝基-6-甲氧基-3H-苯并[f]色满-7-腈 21-3(2.2 g, 0.0053 mol)于 250 mL 的圆底烧瓶中, 向瓶中加入 THF/ CH_3OH (10:1)的混合液 150 mL, 将固体溶解, 分批向溶液中加入硼氢化钠(606 mg, 0.0160 mol), 反应液很快由发亮的橙红色变为淡黄色, 瓶口加上干燥管, 常温常压的条件下, 反应 20 min; 反应完全后, 反应液中加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液得白色固体, 直接用于下一步反应。

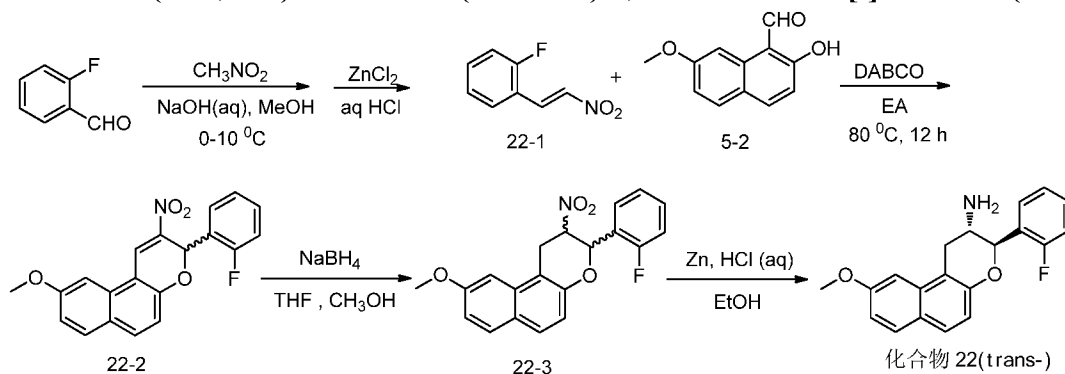
化合物 21 的合成:

将上述方法 1 所得的 2-(2, 4, 5-三氟苯基)-3-硝基-6-甲氧基-3, 4-二氢-2H-苯并[f]色满-7-腈 59 粗品溶于 80 ml 的乙醇溶液中, 加入 Zn 粉(3.45 g, 0.053 mol), 加入 6 N 的 HCl 溶液 16 ml, 常温常压条件下反应 2-3 h 后, TLC 板监测, 反应完全后, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 柱层析分离(PE:EA=1 : 1), 得到白色产物 670 mg, 产率为 32.7 %。

所得反式构型产物通过手性色谱柱拆分, 得到化合物 21, LCMS (M+1)⁺, 384.21。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.41 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.44-3.39 (m, 1H), 3.35 (dd, *J*₁ = 16.5 Hz, *J*₂ = 5.5 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J*₁ = 16.5 Hz, *J*₂ = 10.0 Hz, 1H), 1.72 (s, 2H)。

22、trans-(2RS,3RS)-9-甲氧基-3-(2-氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-22)



中间体 22-1 的合成:

将 2-氟苯甲醛(7.747 g, 62.46 mmol), 硝基甲烷(4 mL), 甲醇(10 mL)制备成溶液; 将甲醇(60 mL), 水(30 mL), 氢氧化钠(2.5 N, 30 mL)制备成溶液, 保持温度在 5 °C; 将前一种溶液逐滴加入到后一种溶液中, 滴加约 30-60 min, 始终保持溶液温度在 5-10 °C; 滴加完后将上述溶液滴入到氯化锌(42.6 g, 31.25 mmol), 浓盐酸(13 mL), 水(17 mL)的混合溶液中, 滴加时保持温度 0-10 °C, 滴完常温反应 2-4 h; 反应完后, 减压抽滤, 用 40 %的甲醇溶液多次洗涤滤饼, 即得淡黄色产物 8.1 g, 产率为 77.7%。GC-MS: 167。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, *J* = 14.0, 1H), 7.74 (d, *J* = 14.0, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H)。

中间体 22-2 的合成:

称取 7-甲氧基-2-羟基-1-萘醛 5-2(4.85 g, 24.003 mmol), 化合物 22-1(6 g, 35.928 mmol), 于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入乙酸乙酯 20 mL, 加热溶解溶解后加入 DABCO(2.7 g, 24.107 mmol), 80 °C 下加热回流 12 h, 溶液变为橙色, 抽滤并用乙酸乙酯洗涤即得产物 2.38 g, 产率为 28%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.18 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.36 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.88 (s, 1H)。

中间体 22-3 的合成:

称取化合物 6(2.38 g, 6.779 mmol)于 50 mL 的圆底烧瓶中, 向瓶中加入 THF/CH₃OH(10:1)

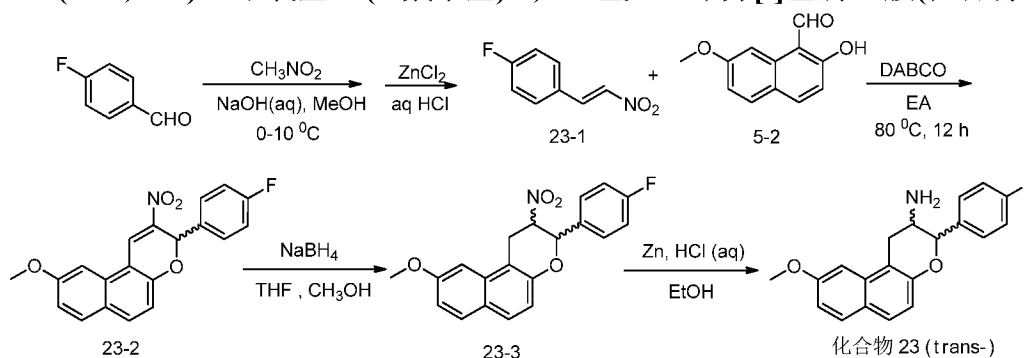
的混合液 20 ml, 将固体溶解, 分批向溶液中加入硼氢化钠(317 mg, 11.391 mmol), 瓶口加上干燥管, 常温常压的条件下, 反应 20 min 至溶液澄清; 反应完全后, 反应液中加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 直接用于下一步反应。

化合物 22 的合成:

- 5 将上述所得的化合物溶于 50ml 的乙醇溶液中, 加入 Zn 粉(4.53 g, 69.692 mmol), 加入 6 N 的 HCl 溶液 8 ml, 50 °C 条件下反应 2 h 后, 用硅藻土抽滤锌粉, 将溶剂悬干溶解于饱和的氢氧化钠溶液中, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 柱层析分离(PE:EA=2 : 1), 得到白色产物 150 mg。LC-MS: 324.15 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.76 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H)。

23、trans-(2RS,3RS)-9-甲氧基-3-(4-氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[*f*]色满-2-胺(化合物-23)



- 15 中间体 23-1 的合成:

将 4-氟苯甲醛(7.747 g, 62.46 mmol), 硝基甲烷(4 mL), 甲醇(10 mL)制备成溶液; 将甲醇(60 mL), 水(30 mL), 氢氧化钠(2.5 N, 30 mL)制备成溶液, 保持温度在 5 °C; 将前一种溶液逐滴加入到后一种溶液中, 滴加约 30-60 min, 始终保持溶液温度在 5-10 °C; 滴加完后将上述溶液滴入到氯化锌(42.6 g, 31.25 mmol), 浓盐酸(13 mL), 水(17 mL)的混合溶液中, 滴加时保持温度 20 度 0-10 °C, 滴完常温反应 2 - 4 h; 反应完后, 减压抽滤, 用 40 %的甲醇溶液多次洗涤滤饼, 即得产物 8.1 g, 产率为 77.7%。GC-MS: 167。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.23 (d, *J* = 13.6, 1H), 8.16 (d, *J* = 13.6, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H)。

中间体 23-2 的合成:

- 25 称取 7-甲氧基-2-羟基-1-萘醛(4.85 g, 24.003 mmol), 化合物 5-2(6 g, 35.928 mmol), 于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入乙酸乙酯 20 mL, 加热溶解溶解后加入 DABCO(2.7 g, 24.107 mmol), 80 °C 下加热回流 12 h, 溶液变为橙色, 抽滤并用乙酸乙酯洗涤即得产物 2.38 g, 产率为 28%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.12 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (dd, *J*₁ = 9.2 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.01 (s, 3H)。

中间体 23-3 的合成:

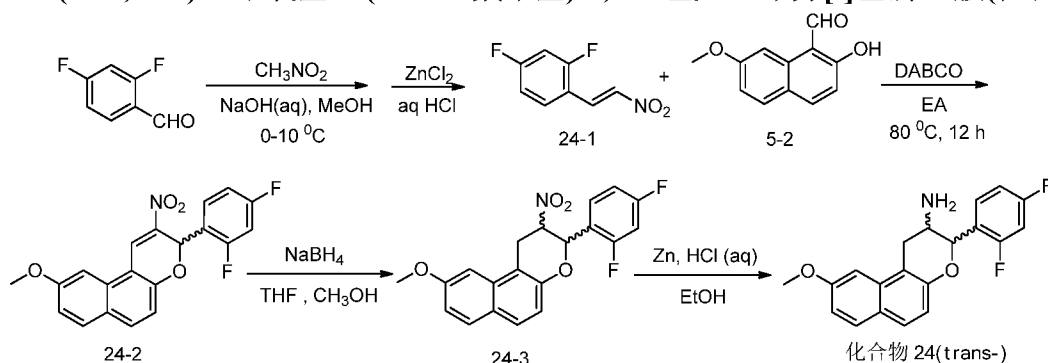
称取化合物 23-2(2.38 g, 6.779 mmol)于 50 mL 的圆底烧瓶中,向瓶中加入 THF/CH₃OH(10:1)的混合液 20 ml,将固体溶解,分批向溶液中加入硼氢化钠(317 mg, 11.391 mmol),瓶口加上干燥管,常温常压的条件下,反应 20 min 至溶液澄清;反应完全后,反应液中加入水淬灭反应,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,旋干溶液,直接用于下一步反应。

5 化合物 23 的合成:

将上述所得的化合物溶于 50ml 的乙醇溶液中,加入 Zn 粉(4.53 g, 69.692 mmol),加入 6 N 的 HCl 溶液 8 ml, 50 °C 条件下反应 2 h 后,用硅藻土抽滤锌粉,将溶剂悬干溶解于饱和的氢氧化钠溶液中,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,旋干溶液,柱层析分离(PE:EA=2 : 1),得到白色产物 150 mg。LC-MS: 324.15 (M+1)⁺。

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.75 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 1.54 (s, 2H)。

24、trans-(2RS,3RS)-9-甲氧基-3-(2, 4-二氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-24)



15 中间体 24-1 的合成:

将 2, 4-二氟苯甲醛(8.871 g, 62.46 mmol), 硝基甲烷(4 mL), 甲醇(10 mL)制备成溶液;将甲醇(60 mL), 水(30 mL), 氢氧化钠(2.5 N, 30 mL)制备成溶液,保持温度在 5 °C;将前一种溶液逐滴加入到后一种溶液中,滴加约 30-60 min,始终保持溶液温度在 5-10 °C;滴加完后将上述溶液滴入到氯化锌(42.6 g, 31.25 mmol),浓盐酸(13 mL),水(17 mL)的混合溶液中,滴加时保持温度 0-10 °C,滴完常温反应 2 - 4 h;反应完后,减压抽滤,用 40 %的甲醇溶液多次洗涤滤饼,即得产物 8.1 g,产率为 77.7%。GC-MS: 185。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.14 (d, *J* = 13.6, 1H), 8.09 (d, *J* = 4.8, 1H), 8.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H)。

中间体 24-2 的合成:

25 称取 7-甲氧基-2-羟基-1-萘醛(2.7 g, 13.362 mmol), 化合物 5-2(3.7 g, 19.997 mmol), 于 50 mL 圆底烧瓶中,加入乙酸乙酯 20 mL,加热溶解溶解后加入 DABCO(1.5 g, 13.393 mmol), 80 °C 下加热回流 12 h,溶液变为橙色,抽滤并用乙酸乙酯洗涤即得产物 1.5 g,产率为 30.4%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.17 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.13 (dd, *J*₁ = 8.8 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.81 (s, 1H)。

中间体 24-3 的合成:

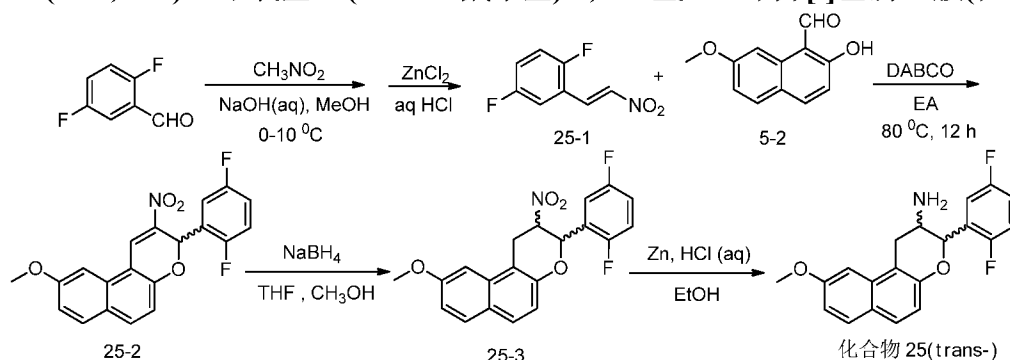
称取化合物 24-2(2.50 g, 6.779 mmol)于 50 mL 的圆底烧瓶中,向瓶中加入 THF/CH₃OH(10:1)的混合液 20 ml,将固体溶解,分批向溶液中加入硼氢化钠(317 mg, 11.391 mmol),瓶口加上干燥管,常温常压的条件下,反应 20 min 至溶液澄清;反应完全后,反应液中加入水淬灭反应,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,旋干溶液,直接用于下一步反应。

5 化合物 24 的合成:

将上述所得的化合物溶于 50ml 的乙醇溶液中,加入 Zn 粉(4.53 g, 69.692 mmol),加入 6 N 的 HCl 溶液 8 ml, 50 °C 条件下反应 2 h 后,用硅藻土抽滤锌粉,将溶剂悬干溶解于饱和的氢氧化钠溶液中,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,旋干溶液,柱层析分离(PE:EA=2 : 1),得到白色产物 160 mg。LC-MS: 342.20 (M+1)⁺。

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05 (dd, *J*₁ = 8.8 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.90 (m, 1H)。

25、trans-(2RS,3RS)-9-甲氧基-3-(2, 5-二氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[*f*]色满-2-胺(化合物-25)



15 中间体 25-1 的合成:

将 2, 5-二氟苯甲醛(8.871 g, 62.46 mmol), 硝基甲烷(4 mL), 甲醇(10 mL)制备成溶液;将甲醇(60 mL), 水(30 mL), 氢氧化钠(2.5 N, 30 mL)制备成溶液,保持温度在 5 °C;将前一种溶液逐滴加入到后一种溶液中,滴加约 30-60 min,始终保持溶液温度在 5-10 °C;滴加完后将上述溶液滴入到氯化锌(42.6 g, 31.25 mmol), 浓盐酸(13 mL), 水(17 mL)的混合溶液中,滴加时保持温度 0-10 °C,滴完常温反应 2-4 h;反应完后,减压抽滤,用 40 %的甲醇溶液多次洗涤滤饼,即得产物 8.1 g,产率为 77.7%。GC-MS: 185。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.21 (d, *J* = 13.6, 1H), 8.04 (d, *J* = 13.6, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.47 (m, 2H)。

中间体 25-2 的合成:

25 称取 7-甲氧基-2-羟基-1-萘醛(2.7 g, 13.362 mmol), 化合物 5-2(3.7 g, 19.997 mmol), 于 50 mL 圆底烧瓶中,加入乙酸乙酯 20 mL,加热溶解溶解后加入 DABCO(1.5 g, 13.393 mmol), 80 °C 下加热回流 12 h,溶液变为橙色,抽滤并用乙酸乙酯洗涤即得产物 1.5 g,产率为 30.4%。

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.17 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.13 (dd, *J*₁ = 9.2 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.78 (s, 1H)。

中间体 25-3 的合成:

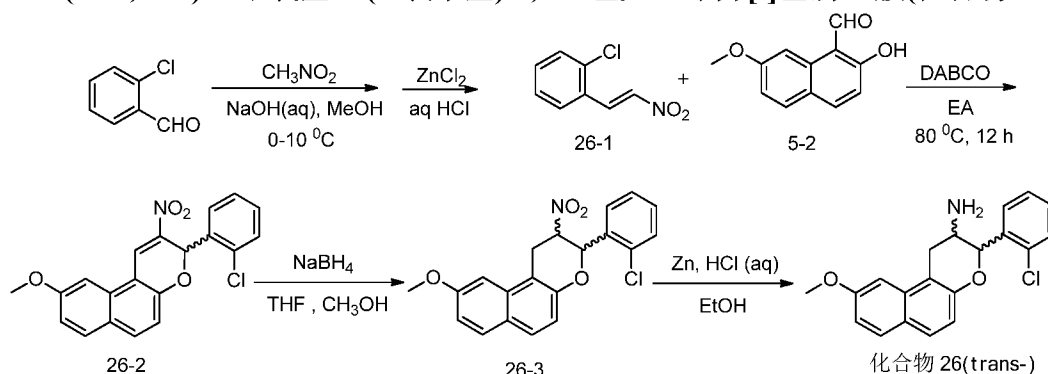
称取化合物 25-2(2.50 g, 6.779 mmol)于 50 mL 的圆底烧瓶中,向瓶中加入 THF/CH₃OH(10:1)的混合液 20 ml,将固体溶解,分批向溶液中加入硼氢化钠(317 mg, 11.391 mmol),瓶口加上干燥管,常温常压的条件下,反应 20 min 至溶液澄清;反应完全后,反应液中加入水淬灭反应,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,旋干溶液,直接用于下一步反应。

5 化合物 25 的合成:

将上述所得的化合物溶于 50ml 的乙醇溶液中,加入 Zn 粉(4.53 g, 69.692 mmol),加入 6 N 的 HCl 溶液 8 ml, 50 °C 条件下反应 2 h 后,用硅藻土抽滤锌粉,将溶剂悬干溶解于饱和的氢氧化钠溶液中,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,旋干溶液,柱层析分离(PE:EA=2 : 1),得到白色产物 170 mg。LC-MS: 342.20 (M+1)⁺。

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (dd, *J*₁ = 8.8 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 2.76 (m, 1H)。

26、trans-(2RS,3RS)-9-甲氧基-3-(2-氯苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[*f*]色满-2-胺(化合物-26)



15 中间体 26-1 的合成:

将 2-氯苯甲醛(8.744 g, 62.46 mmol), 硝基甲烷(4 mL), 甲醇(10 mL)制备成溶液;将甲醇(60 mL), 水(30 mL), 氢氧化钠(2.5 N, 30 mL)制备成溶液,保持温度在 5 °C;将前一种溶液逐滴加入到后一种溶液中,滴加约 30-60 min,始终保持溶液温度在 5-10 °C;滴加完后将上述溶液滴入到氯化锌(42.6 g, 31.25 mmol), 浓盐酸(13 mL), 水(17 mL)的混合溶液中,滴加时保持温
20 度 0-10 °C,滴完常温反应 2 - 4 h;反应完后,减压抽滤,用 40 %的甲醇溶液多次洗涤滤饼,即得产物 8.1 g,产率为 77.7%。GC-MS: 183。

中间体 26-2 的合成:

称取 7-甲氧基-2-羟基-1-萘醛(2.7 g, 13.362 mmol),化合物 5-2(3.7 g, 19.997 mmol),于 50 mL 圆底烧瓶中,加入乙酸乙酯 20 mL,加热溶解溶解后加入 DABCO(1.5 g, 13.393 mmol), 80 °C
25 下加热回流 12 h,溶液变为橙色,抽滤并用乙酸乙酯洗涤即得产物 1.5 g,产率为 30.6%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.21 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*₁ = 8.8 Hz, *J*₂ = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.83 (s, 1H)。

中间体 26-3 的合成:

30 称取化合物 26-2(2.49 g, 6.779 mmol)于 50 mL 的圆底烧瓶中,向瓶中加入 THF/CH₃OH(10:1)的混合液 20 ml,将固体溶解,分批向溶液中加入硼氢化钠(317 mg, 11.391 mmol),瓶口加上

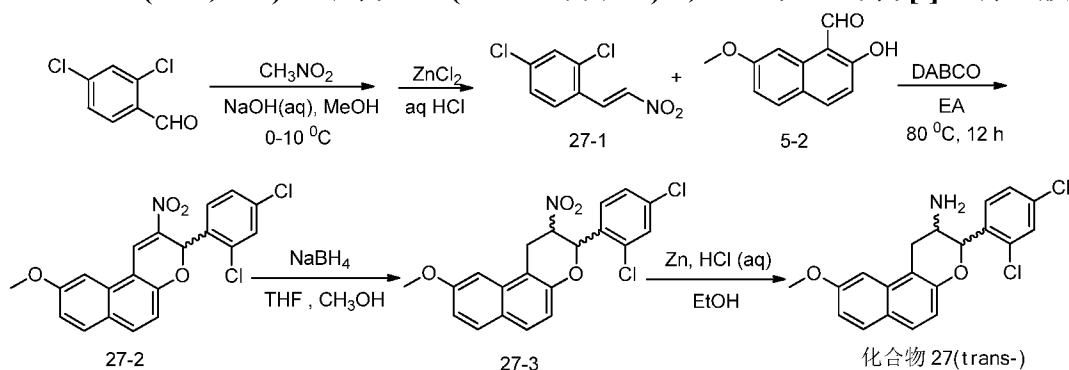
干燥管, 常温常压的条件下, 反应 20 min 至溶液澄清; 反应完全后, 反应液中加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 直接用于下一步反应。

化合物 26 的合成:

将上述所得的化合物溶于 50ml 的乙醇溶液中, 加入 Zn 粉(4.53 g, 69.692 mmol), 加入 6 N 的 HCl 溶液 8 ml, 50 °C 条件下反应 2 h 后, 用硅藻土抽滤锌粉, 将溶剂悬干溶解于饱和的氢氧化钠溶液中, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 柱层析分离(PE:EA=2 : 1), 得到白色产物 170 mg。LC-MS: 340.10 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.33 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (dd, *J*₁ = 8.8 Hz, *J*₂ = 1.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.80 (m, 1H)。

27、trans-(2RS,3RS)-9-甲氧基-3-(2, 4-二氯苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-27)



中间体 27-1 的合成:

将 2, 4-二氯苯甲醛(10.866 g, 62.46 mmol), 硝基甲烷(4 mL), 甲醇(10 mL)制备成溶液; 将 15 甲醇(60 mL), 水(30 mL), 氢氧化钠(2.5 N, 30 mL)制备成溶液, 保持温度在 5 °C; 将前一种溶液逐滴加入到后一种溶液中, 滴加约 30-60 min, 始终保持溶液温度在 5-10 °C; 滴加完后将上述溶液滴入到氯化锌(42.6 g, 31.25 mmol), 浓盐酸(13 mL), 水(17 mL)的混合溶液中, 滴加时保持温度 0-10 °C, 滴完常温反应 2 - 4 h; 反应完后, 减压抽滤, 用 40 %的甲醇溶液多次洗涤滤饼, 即得产物 8.1 g, 产率为 77.7%。GC-MS: 217。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.31 (d, *J* = 13.6, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H)。

中间体 27-2 的合成:

称取 7-甲氧基-2-羟基-1-萘醛(4.0 g, 19.802 mmol), 化合物 5-2(6.5 g, 29.954 mmol), 于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入乙酸乙酯 20 mL, 加热溶解溶解后加入 DABCO(2.2 g, 19.802 mmol), 80 °C 下 25 加热回流 12 h, 溶液变为橙色, 抽滤并用乙酸乙酯洗涤即得产物 3.0 g, 产率为 37.8%。

中间体 27-3 的合成:

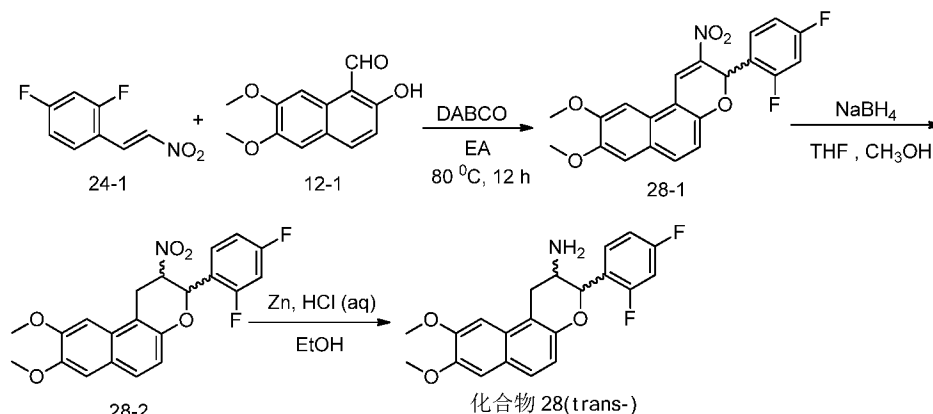
称取化合物 27-2(2.72 g, 6.779 mmol)于 50 mL 的圆底烧瓶中, 向瓶中加入 THF/CH₃OH(10:1) 的混合液 20 ml, 将固体溶解, 分批向溶液中加入硼氢化钠(317 mg, 11.391 mmol), 瓶口加上干燥管, 常温常压的条件下, 反应 20 min 至溶液澄清; 反应完全后, 反应液中加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 直接用于下一步反应。

化合物 27 的合成:

将上述所得的化合物溶于 50ml 的乙醇溶液中, 加入 Zn 粉(4.53 g, 69.692 mmol), 加入 6 N 的 HCl 溶液 8 ml, 50 °C 条件下反应 2 h 后, 用硅藻土抽滤锌粉, 将溶剂悬干溶解于饱和的氢氧化钠溶液中, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 柱层析分离(PE:EA=2 : 1), 得到白色产物 170 mg。LC-MS: 374.15 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J*₁ = 8.8 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.015 (s, 2H), 2.88 (m, 1H)。

28、trans-(2RS,3RS)-8, 9-二甲氧基-3-(2, 4-二氟苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-28)



中间体 28-1 的合成:

称取 6, 7-二甲氧基-2-羟基-1-萘醛(200 mg, 0.862 mmol), 化合物 2(319 mg, 1.724 mmol), 于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入乙酸乙酯 20 mL, 加热溶解溶解后加入 DABCO(97 mg, 0.862 mmol), 80 °C 下加热回流 12 h, 溶液变为橙色, 抽滤并用乙酸乙酯洗涤即得产物 150 mg, 产率为 44%。

中间体 28-2 的合成:

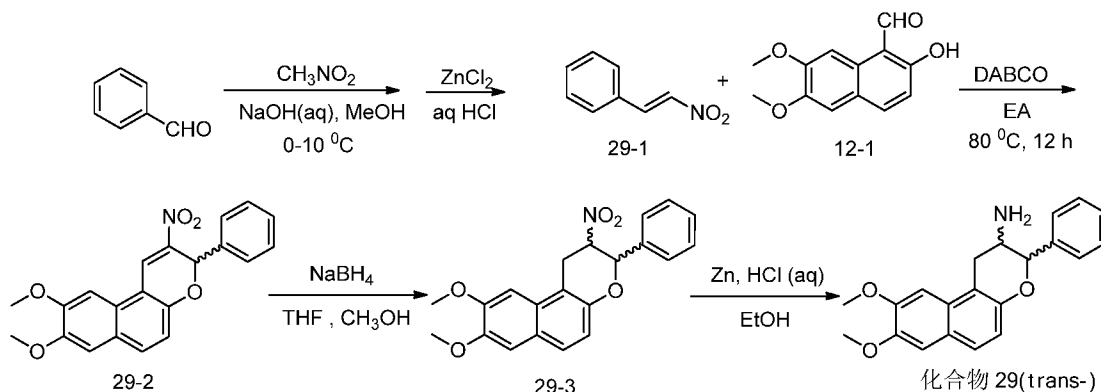
称取化合物 8(48 mg, 0.120 mmol)于 50 mL 的圆底烧瓶中, 向瓶中加入 THF/CH₃OH(10:1) 的混合液 5 ml, 将固体溶解, 分批向溶液中加入硼氢化钠(9.08 mg, 0.240 mmol), 瓶口加上干燥管, 常温常压的条件下, 反应 20 min 至溶液澄清; 反应完全后, 反应液中加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 直接用于下一步反应。

化合物 28 的合成:

将上述所得的化合物溶于 50ml 的乙醇溶液中, 加入 Zn 粉(78 mg, 1.2 mmol), 加入 6 N 的 HCl 溶液 2 ml, 50 °C 条件下反应 2 h 后, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 柱层析分离(PE:EA=2 : 1), 得到白色产物 15 mg。LC-MS: 272.20 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.59 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.83 (q, *J* = 9.6 Hz, 1H)。

29、trans-(2RS,3RS)-8, 9-二甲氧基-3-苯基-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-29)



中间体 29-1 的合成:

将苯甲醛(6.620 g, 62.46 mmol), 硝基甲烷(4 mL), 甲醇(10 mL)制备成溶液; 将甲醇(60 mL), 水(30 mL), 氢氧化钠(2.5 N, 30 mL)制备成溶液, 保持温度在 5 °C; 将前一种溶液逐滴加入到后一种溶液中, 滴加约 30-60 min, 始终保持溶液温度在 5-10 °C; 滴加完后将上述溶液滴入到氯化锌(42.6 g, 31.25 mmol), 浓盐酸(13 mL), 水(17 mL)的混合溶液中, 滴加时保持温度 0-10 °C, 滴完常温反应 2-4 h; 反应完后, 减压抽滤, 用 40 %的甲醇溶液多次洗涤滤饼, 即得产物 6.8 g, 产率为 73%。GC-MS: 149。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.19 (q, $J = 13.6$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.56-7.47 (m, 3H)。

中间体 29-2 的合成:

称取 6, 7-二甲氧基-2-羟基-1-萘醛(200 mg, 0.862 mmol), 化合物 2(257 mg, 1.724 mmol), 于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入乙酸乙酯 20 mL, 加热溶解溶解后加入 DABCO(97 mg, 0.862 mmol), 80 °C 下加热回流 12 h, 溶液变为橙色, 抽滤并用乙酸乙酯洗涤即得产物 150 mg, 产率为 44%。

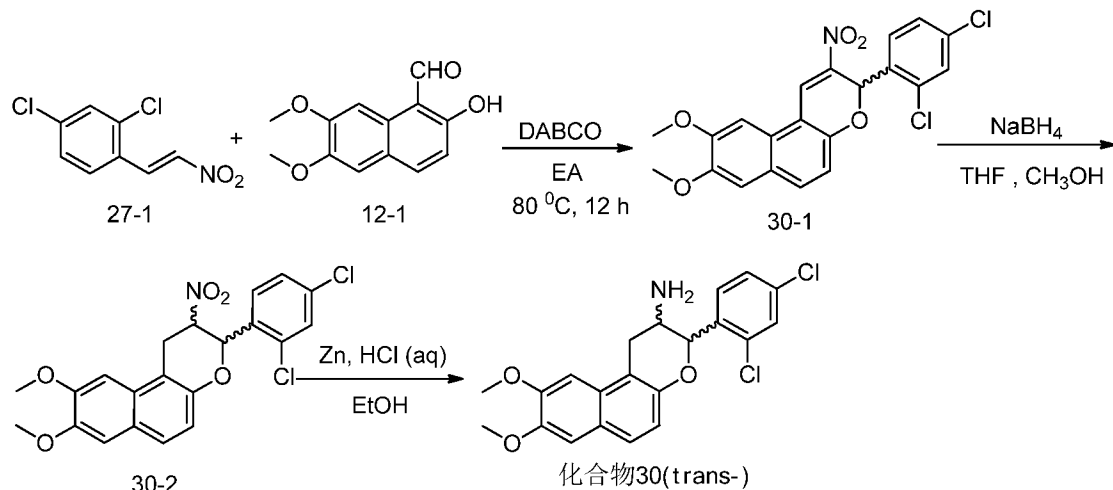
中间体 29-3 的合成:

称取化合物 8(43.57 mg, 0.120 mmol)于 50 mL 的圆底烧瓶中, 向瓶中加入 THF/ CH_3OH (10:1)的混合液 5 mL, 将固体溶解, 分批向溶液中加入硼氢化钠(9.08 mg, 0.240 mmol), 瓶口加上干燥管, 常温常压的条件下, 反应 20 min 至溶液澄清; 反应完全后, 反应液中加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 直接用于下一步反应。

化合物 29 的合成:

将上述所得的化合物溶于 50 mL 的乙醇溶液中, 加入 Zn 粉(78 mg, 1.2 mmol), 加入 6 N 的 HCl 溶液 2 mL, 50 °C 条件下反应 2 h 后, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 柱层析分离(PE:EA= 4: 1), 得到白色产物 14 mg。

30、trans-(2RS,3RS)-8, 9-二甲氧基-3-(2, 4-二氯苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[f]色满-2-胺(化合物-30)



中间体 30-1 的合成:

称取 6, 7-二甲氧基-2-羟基-1-萘醛(200 mg, 0.862 mmol), 化合物 12-1(374 mg, 1.724 mmol), 于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入乙酸乙酯 20 mL, 加热溶解溶解后加入 DABCO(97 mg, 0.862 mmol), 80 °C 下加热回流 12 h, 溶液变为橙色, 抽滤并用乙酸乙酯洗涤即得产物 150 mg, 产率为 44%。

中间体 30-2 的合成:

称取化合物 30-1(52 mg, 0.120 mmol)于 50 mL 的圆底烧瓶中, 向瓶中加入 THF/CH₃OH(10:1)的混合液 5 ml, 将固体溶解, 分批向溶液中加入硼氢化钠(9.08 mg, 0.240 mmol), 瓶口加上干燥管, 常温常压的条件下, 反应 20 min 至溶液澄清; 反应完全后, 反应液中加入水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 直接用于下一步反应。

化合物 30 的合成:

将上述所得的化合物溶于 50ml 的乙醇溶液中, 加入 Zn 粉(78 mg, 1.2 mmol), 加入 6 N 的 HCl 溶液 2 ml, 50 °C 条件下反应 2 h 后, 反应液用饱和碳酸氢钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶液, 柱层析分离(PE:EA=4 : 1), 得到白色产物 16 mg。LC-MS: 404.05 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.47 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.87 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H)。

实施例 31. 本发明化合物的 DPP4 抑制活性

发明人通过以下实验在酶水平检测了本发明化合物对 DPP4 的抑制活性:

酶水平活性评价:

名称: DPP4 (二肽基肽酶 4); 别名: CD26; ADABP; ADCP2; DPPIV; TP103; 英文全称: dipeptidyl-peptidase 4 (CD26, adenosine deaminase complexing protein)。

筛选方法:

方法名称: DPP4 活性测定, 荧光。

仪器: 酶标仪, Envision (PerkinElmer, USA)。

材料: 人源 DPP4, 本实验利用杆状病毒表达系统在昆虫细胞中表达得到。底物为

Gly-Pro-AMC。

过程:

DPP4 可特异性水解底物 Gly-Pro-AMC 生成产物 AMC, AMC 经 355 nm 的紫外光激发产生 460 nm 的发射光, 动态测量单位时间内 460 nm 波长处荧光值线性变化, 计算得到 DPP4 活性。实验采用 MERK-0431 作为对照化合物。

样品处理:

样品用 DMSO 溶解, 低温保存, DMSO 在最终体系中的浓度控制在不影响检测活性的范围之内。

数据处理及结果说明:

初筛选单浓度条件下, 例如 20 $\mu\text{g/ml}$, 对样品的活性进行测试。对于在一定条件下表现出活性的样品, 例如抑制率大于 50%, 测试活性剂量依赖关系, 即 $\text{IC}_{50}/\text{EC}_{50}$ 值, 通过样品活性对样品浓度进行非线性拟合得到, 计算所用软件为 Graphpad Prism 4, 拟合所使用的模型为 sigmoidaldose-response (variable slope), 对于大多数抑制剂筛选模型, 将拟合曲线底部和顶部设定为 0 和 100。一般情况下, 每个样品在测试中均设置复孔($n \geq 2$), 在结果中以标准偏差(Standard Deviation, SD)或者标准误差(Standard Error, SE)表示。

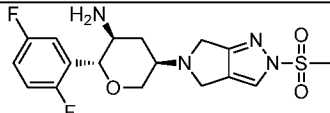
活性数据结果显示本发明化合物对 DPP-4 的抑制 IC_{50} 值达到 nM 级别, 约为 50 nM 左右, 与对照化合物相当; 而其中有些化合物甚至能够达到 10 nM 以下的水平(见下表)。

活性数据: 化合物对 DPP-4 的抑制 IC_{50} 值

化合物	结构式 (包括拆分结构和两个反式构型混合物)	DPP 4 IC_{50} (nM)	化合物	结构式 (包括拆分结构和两个反式构型混合物)	DPP 4 IC_{50} (nM)
1		3320	16		11
2		207	17		6
3		154	18		70
4		282.89	19		2

5		15		20		30
6		20		21		2
7		39		22		564
8		216		23		800
9		9.17		24		78
10		18		25		33
11		205		26		338
12		4		27		678
13		169		28		56
14		74		29		254
15		110		30		55
MK0431		14				

sitagliptin (1)

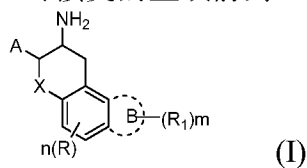
MK3102		2			
--------	---	---	--	--	--

因此，酶水平的活性评价显示本发明化合物的活性能够达到，甚至优于已有的药物。

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1. 通式 I 所示化合物, 或其药学上可接受的盐或前药, 或其光学活性异构体或溶剂化物:



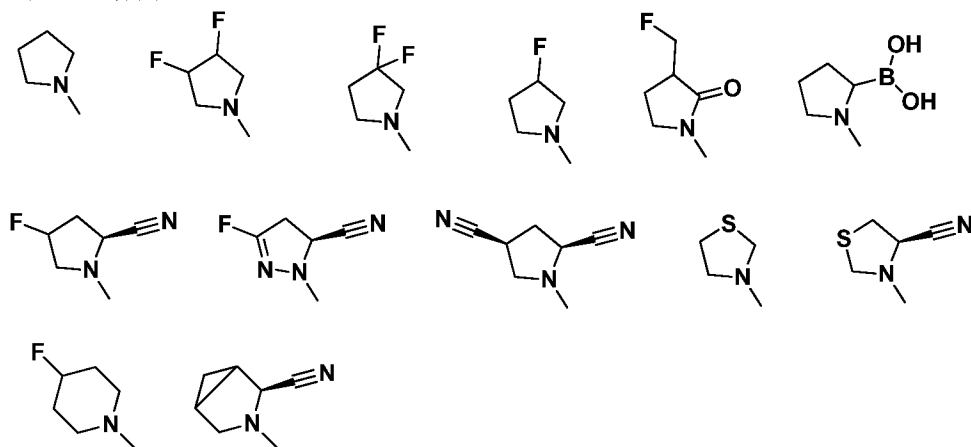
5 式中:

X 选自 CH₂、O、S、NH;

A 是未取代的苯环或带有 1~5 个取代基的苯环, 每个取代基独立的选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基或被卤素、优选 F, 更优选 1~5 个 F 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或被卤素、优选 F, 更优选 1~5 个 F 取代的 C₁₋₆ 烷氧基;

10 A 还可选自具有 1-4 个取代基的含氮、硫五元或六元饱和或不饱和杂环, 各取代基独立选自卤素、氰基、硼酸基;

A 杂环选自以下结构:

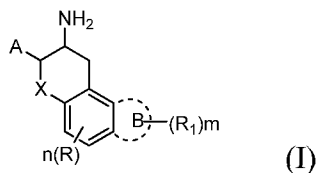


15 R 为 H、卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基或含 1~5 个 F 原子 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或含 1~5 个 F 原子 C₁₋₆ 烷氧基, n = 1-2;

环 B 不存在或选自芳香苯环、芳杂环、饱和或不饱和的五元六元环、含氮、氧和硫的五元或六元饱和或不饱和杂环, 其取代基 R₁ 独立选自羰基、卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基 (优选 C₁₋₆ 烷氧基)、C₂₋₁₀ 含烯键、炔键的烷氧基、任选取代的苄氧基、C₁₋₁₀ 烷基甲酰氧基、C₁₋₃ 烷氧基甲氧基、双取代基 OCH₂CH₂O 和 OCH₂O、COOH、C₁₋₆ 烷氧基甲酰基、氨基甲酰基、氨基、NR²R³、C₁₋₅ 烷基甲酰胺基、C₃₋₅ 烷基内酰胺基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺基、C₃₋₅ 烷基内磺酰胺基、巯基、C₁₋₅ 烷基巯基、C₁₋₅ 烷基磺酰基、C₃₋₅ 环烷基磺酰基、C₁₋₅ 烷基亚磺酰基, m = 1~4;

20 R²、R³ 独立选自 C₁₋₆ 烷基, 或者, R²、R³ 一起形成取代或未取代的五元或六元环烷基、或含 N、O 的取代或未取代的五元或六元杂环基。

25 2. 如权利要求 1 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐或前药, 或其光学活性异构体或溶剂化物:



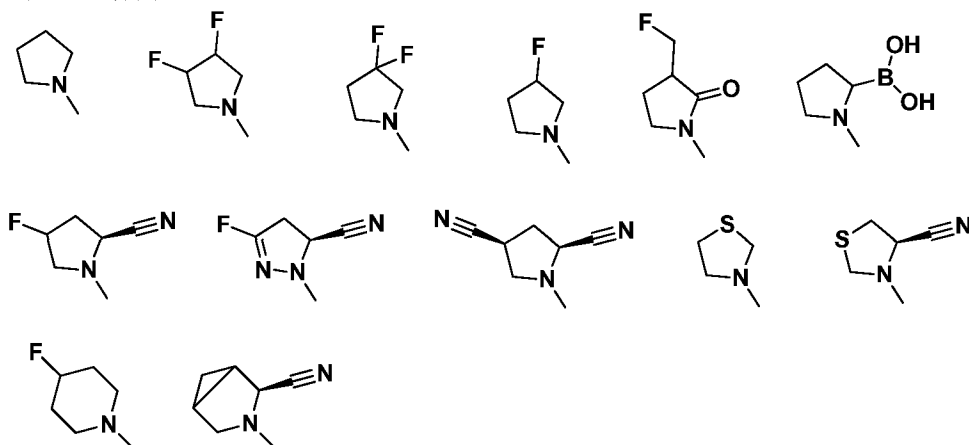
式中:

X 选自 CH₂、O、S、NH;

A 是带有 1~5 个取代基的苯环, 每个取代基独立的选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基或被
5 卤素、优选 F, 更优选 1~5 个 F 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或被卤素、优选 F, 更优选 1~5 个 F 取代的 C₁₋₆ 烷氧基;

A 还可选自具有 1-4 个取代基的含氮、硫五元或六元饱和或不饱和杂环, 各取代基独立选自卤素、氰基、硼酸基;

A 杂环选自以下结构:



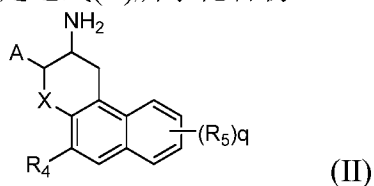
10

R 为 H、卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基或含 1~5 个 F 原子 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或含 1~5 个 F 原子 C₁₋₆ 烷氧基, n = 1-2;

环 B 选自芳香苯环、芳杂环、饱和或不饱和的五元六元环、含氮、氧和硫的五元或六元饱和或不饱和杂环, 其取代基 R₁ 独立选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₃ 烷
15 氧基甲氧基、双取代基 OCH₂CH₂O 和 OCH₂O、COOH、C₁₋₆ 烷氧甲酰基、氨基甲酰基、氨基、NR²R³、C₁₋₅ 烷基甲酰胺基、C₃₋₅ 烷基内酰胺基、C₁₋₆ 烷基磺酰胺基、C₃₋₅ 烷基内磺酰胺基、巯基、C₁₋₅ 烷基巯基、C₁₋₅ 烷基磺酰基、C₃₋₅ 环烷基磺酰基、C₁₋₅ 烷基亚磺酰基, m = 1~4;

R²、R³ 独立选自 C₁₋₆ 烷基, 或者, R²、R³ 一起形成取代或未取代的五元或六元环烷基、或含 N、O 的取代或未取代的五元或六元杂环基。

20 3. 如权利要求 2 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐或前药, 或其光学活性异构体或溶剂化物, 其特征在于, 所述化合物是通式(II)所示化合物:



其中,

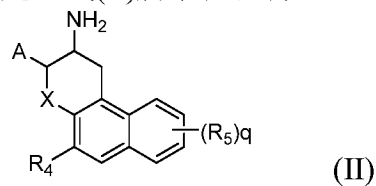
X 选自 CH₂、O、S、NH;

A 是带有 1~5 个取代基的苯环, 每个取代基独立的选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基或被卤素、优选 F, 更优选 1~5 个 F 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或被卤素、优选 F, 更优选 1~5 个 F 取代的 C₁₋₆ 烷氧基;

R⁴ 独立选自 H、羟基、F、氰基;

- 5 R⁵ 为卤素、氰基、羟基、巯基、C₁₋₆ 烷基或含 1~5 个 F 原子 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、C₁₋₁₀ 烷基甲酰氧基、C₁₋₃ 烷氧基甲氧基、COOH、C₁₋₆ 烷氧甲酰基、氨基甲酰基、氰基甲基甲酰基、乙酰氨基甲基甲酰基、2-吡咯甲酰基、甲氧基甲酰甲基、4-吡喃甲酰基、4-吗啡啉甲酰基、1-哌嗪甲酰基、C₁₋₆ 烷硫基或含 1~5 个 F 原子 C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷亚磺酰基、C₁₋₆ 烷磺酰基、氨基、乙酰氨基、甲磺酰胺基、甲氨基甲酰胺基、N-丙磺酰内胺、N-丁磺酰内胺、4-吗啡
10 啉基、N-甲基哌嗪-4-基、哌嗪基、3-甲磺酰基哌嗪基、3,3-二氟四氢吡咯基、2-氨基甲酰基哌啶基、3-吡啶氨基, q = 1~4。

4. 如权利要求 2 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐或前药, 或其光学活性异构体或溶剂化物, 其特征在于, 所述化合物是通式(II)所示化合物:



- 15 其中,

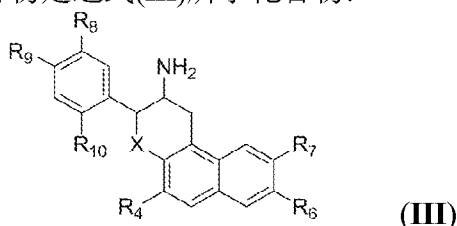
X 选自 CH₂、O、S、NH;

A 是带有 1~5 个取代基的苯环, 每个取代基独立的选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基或被卤素、优选 F, 更优选 1~5 个 F 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或被卤素、优选 F, 更优选 1~5 个 F 取代的 C₁₋₆ 烷氧基;

- 20 R⁴ 独立选自 H、羟基、F、氰基;

R⁵ 为卤素、氰基、羟基、巯基、C₁₋₆ 烷基或含 1~5 个 F 原子 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、C₁₋₃ 烷氧基甲氧基、COOH、C₁₋₆ 烷氧甲酰基、氨基甲酰基、氰基甲基甲酰基、乙酰氨基甲基甲酰基、2-吡咯甲酰基、甲氧基甲酰甲基、4-吡喃甲酰基、4-吗啡啉甲酰基、1-哌嗪甲酰基、C₁₋₆ 烷硫基或含 1~5 个 F 原子 C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷亚磺酰基、C₁₋₆ 烷磺酰基、氨基、乙酰氨基、
25 甲磺酰胺基、甲氨基甲酰胺基、N-丙磺酰内胺、N-丁磺酰内胺、4-吗啡啉基、N-甲基哌嗪-4-基、哌嗪基、3-甲磺酰基哌嗪基、3,3-二氟四氢吡咯基、2-氨基甲酰基哌啶基、3-吡啶氨基, q = 1~4。

5. 如权利要求 2 所述的化合物, 或其药学上可接受的盐或前药, 或其光学活性异构体或溶剂化物, 其特征在于, 所述化合物是通式(III)所示化合物:



- 30 其中,

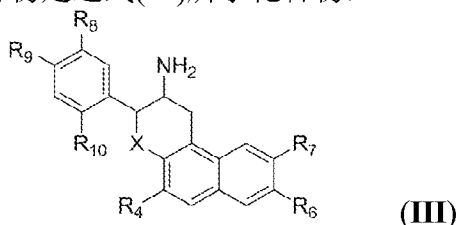
X 选自 O、S、NH;

R^4 独立选自 H、羟基；

R^6 、 R^7 为独立选自氢、卤素、氰基、羟基、巯基、 $C_{1\sim2}$ 烷氧基、 $C_{1\sim2}$ 烷基甲酰氧基、 $C_{1\sim3}$ 烷氧基甲氧基、 $COOH$ 、 $C_{1\sim2}$ 烷氧甲酰基、氨基甲酰基、氰基甲基甲酰基、乙酰氨基甲基甲酰基、2-吡咯甲酰基、甲氧基甲酰甲基、4-吡喃甲酰基、4-吗啡啉甲酰基、1-哌嗪甲酰基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、氨基、乙酰氨基、甲磺酰胺基、甲氨基甲酰胺基、N-丙磺酰内胺、N-丁磺酰内胺、4-吗啡啉基、N-甲基哌嗪-4-基、哌嗪基、3-甲磺酰基哌嗪基、3,3-二氟四氢吡咯基、2-氨基甲酰基哌啶基、3-吡唑氨基；

R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立选自氢、Cl、F、氰基。

6. 如权利要求 2 所述的化合物，或其药学上可接受的盐或前药，或其光学活性异构体或溶剂化物，其特征在于，所述化合物是通式(III)所示化合物：



其中，

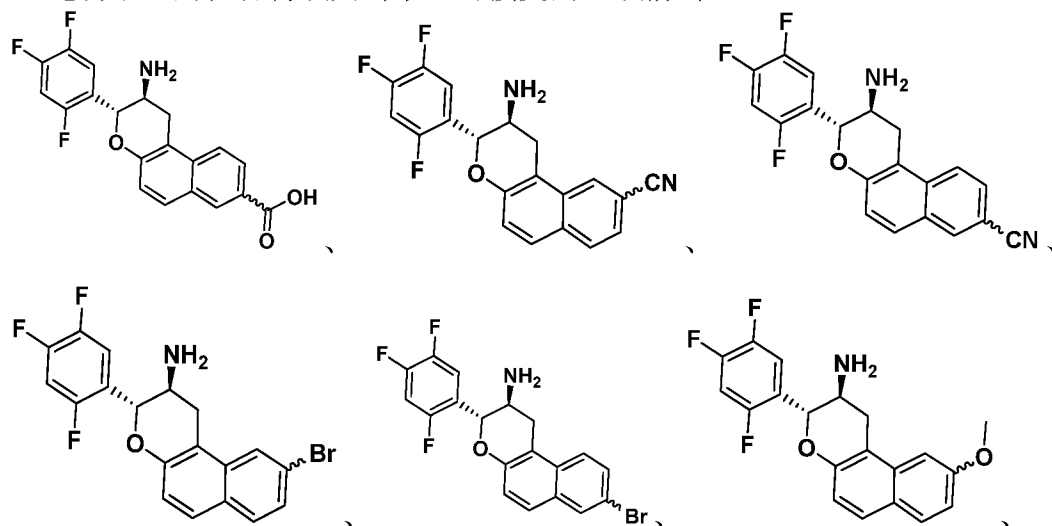
X 选自 O、S、NH；

R^4 独立选自 H、羟基；

R^6 、 R^7 为独立选自氢、卤素、氰基、羟基、巯基、 $C_{1\sim2}$ 烷氧基、 $C_{1\sim3}$ 烷氧基甲氧基、 $COOH$ 、 $C_{1\sim2}$ 烷氧甲酰基、氨基甲酰基、氰基甲基甲酰基、乙酰氨基甲基甲酰基、2-吡咯甲酰基、甲氧基甲酰甲基、4-吡喃甲酰基、4-吗啡啉甲酰基、1-哌嗪甲酰基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、氨基、乙酰氨基、甲磺酰胺基、甲氨基甲酰胺基、N-丙磺酰内胺、N-丁磺酰内胺、4-吗啡啉基、N-甲基哌嗪-4-基、哌嗪基、3-甲磺酰基哌嗪基、3,3-二氟四氢吡咯基、2-氨基甲酰基哌啶基、3-吡唑氨基；

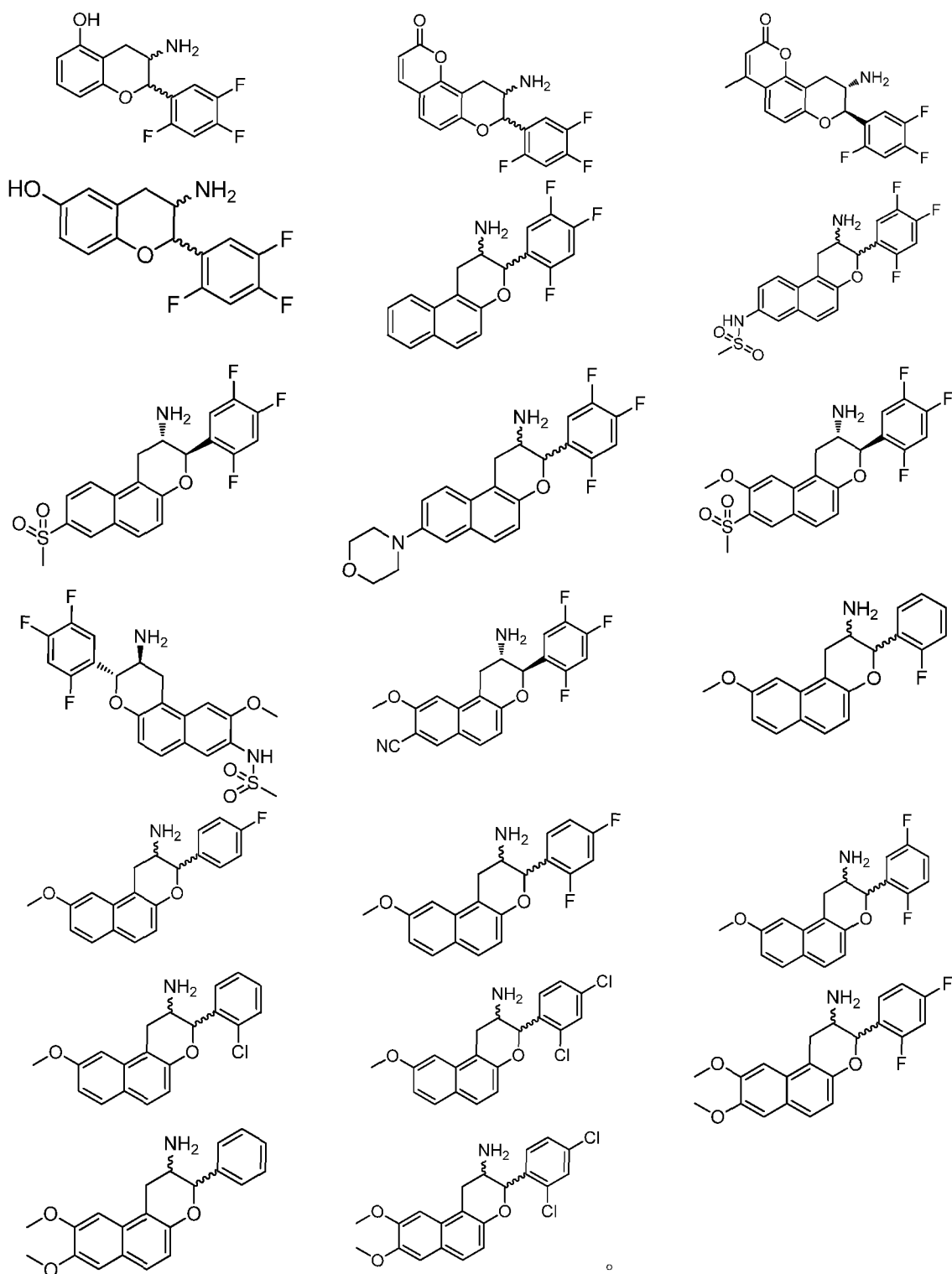
R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立选自氢、Cl、F、氰基。

7. 选自下组的化合物或其药学上可接受的盐或前药：





8. 选自下组的化合物或其药学上可接受的盐或前药:



9. 一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物含权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或前药，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

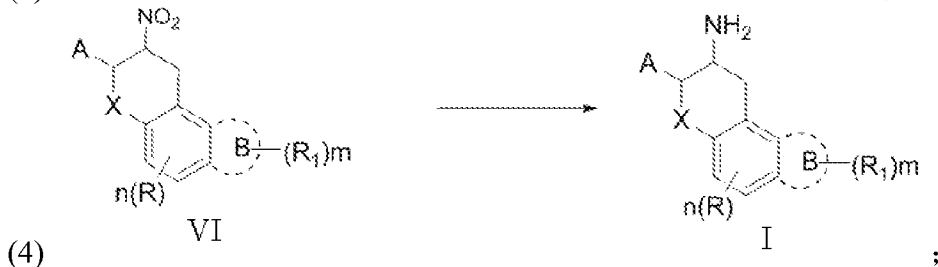
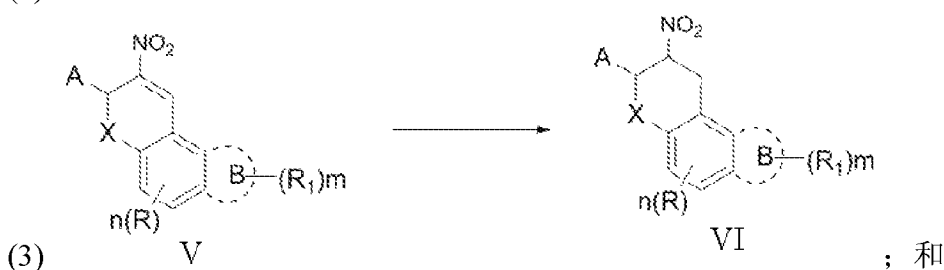
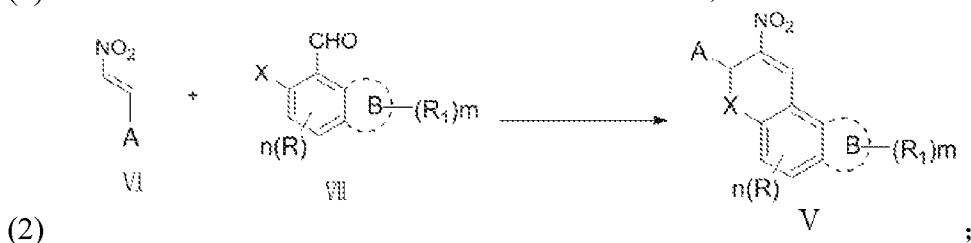
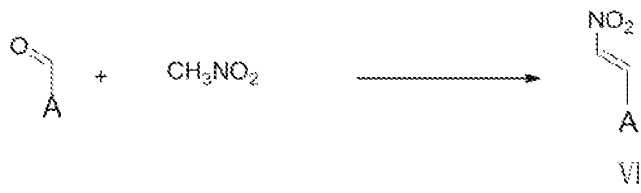
10. 如权利要求 9 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物是适于口服的剂型，包括但不限于片剂、溶液剂、混悬液、胶囊剂、颗粒剂、粉剂。

5 11. 权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途，所述化合物或其药学上可接受的盐用于制备抑制 DPP-4 的药物、治疗或预防二肽基肽酶-4 (DPP-4) 相关疾病的药物，或作为利尿剂或治疗和预防炎症的药物。

12. 如权利要求 11 所述的用途, 其特征在于, 所述二肽基肽酶-4 (DPP-4) 相关的疾病是糖尿病、糖耐量异常、肠道病、溃疡性结肠炎、克隆氏病、肥胖或代谢综合征。

13. 如权利要求 12 所述的用途, 其特征在于, 所述糖尿病是非胰岛素依赖的 2-型糖尿病。

14. 权利要求 1-8 中任一项所述化合物的制备方法, 所述方法包括以下步骤:



其中, X、A、R、B、R₁ 如权利要求 1-8 所定义。