

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101541747 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 14

(21) 申请号 200780014316. 4

(22) 申请日 2007. 04. 19

(30) 优先权数据

60/745, 311 2006. 04. 21 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 10. 21

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/066921 2007. 04. 19

(87) PCT申请的公布数据

W02007/124337 EN 2007. 11. 01

(73) 专利权人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 T·D·艾歇尔 陈招根

R·J·欣克林 G·A·希特

A·P·克拉苏特斯基 李仁华

J·R·麦科万 A·萨伊德

N·J·斯奈德 J·L·托思

O·B·怀莱士 L·L·小温纳罗斯基

徐彦平 J·S·约克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

代理人 周铁 李连涛

(51) Int. Cl.

C07D 207/12(2006. 01)

C07D 401/10(2006. 01)

C07D 401/12(2006. 01)

C07D 403/10(2006. 01)

C07D 413/10(2006. 01)

C07D 417/10(2006. 01)

C07D 417/14(2006. 01)

C07D 471/04(2006. 01)

C07D 487/04(2006. 01)

C07D 487/08(2006. 01)

C07D 491/08(2006. 01)

C07D 491/10(2006. 01)

C07D 498/04(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

A61K 31/4015(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2006/104280 A1, 2006. 10. 05, 权利要求 1-16.

WO 2005/108361 A1, 2005. 11. 17, 权利要求 1-9.

WO 2006/049952 A1, 2006. 05. 11, 权利要求 1-19.

审查员 杨杰

权利要求书 10 页 说明书 109 页

(54) 发明名称

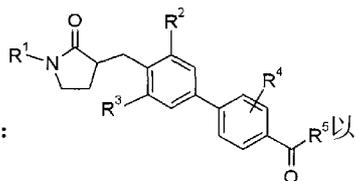
作为 11-β-羟基甾族化合物脱氢酶 1 的抑制剂的联苯基酰胺内酰胺衍生物

肥胖症、高血压、高血脂症、代谢综合征、认知障碍

和与 11β-HSD1 型活性相关的其它状况的方法。

(57) 摘要

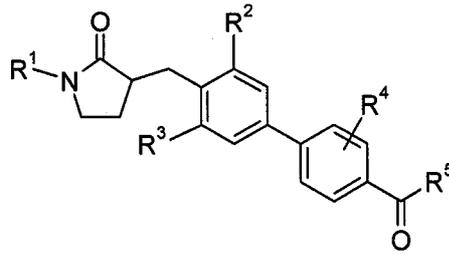
本发明公开了具有 11β-HSD1 型拮抗活性的



(I)

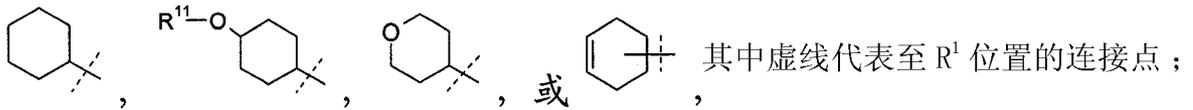
及制备这类化合物的方法。在另一实施方案中, 本发明公开了包含式 I 的化合物的药物组合物, 以及使用该化合物和组合物治疗糖尿病、高血糖症、

1. 化合物,在结构上由下式代表:



其中:

R¹ 是



R² 是

-H, - 卤素, 任选被 1-3 个卤素取代的 -CH₃, 或

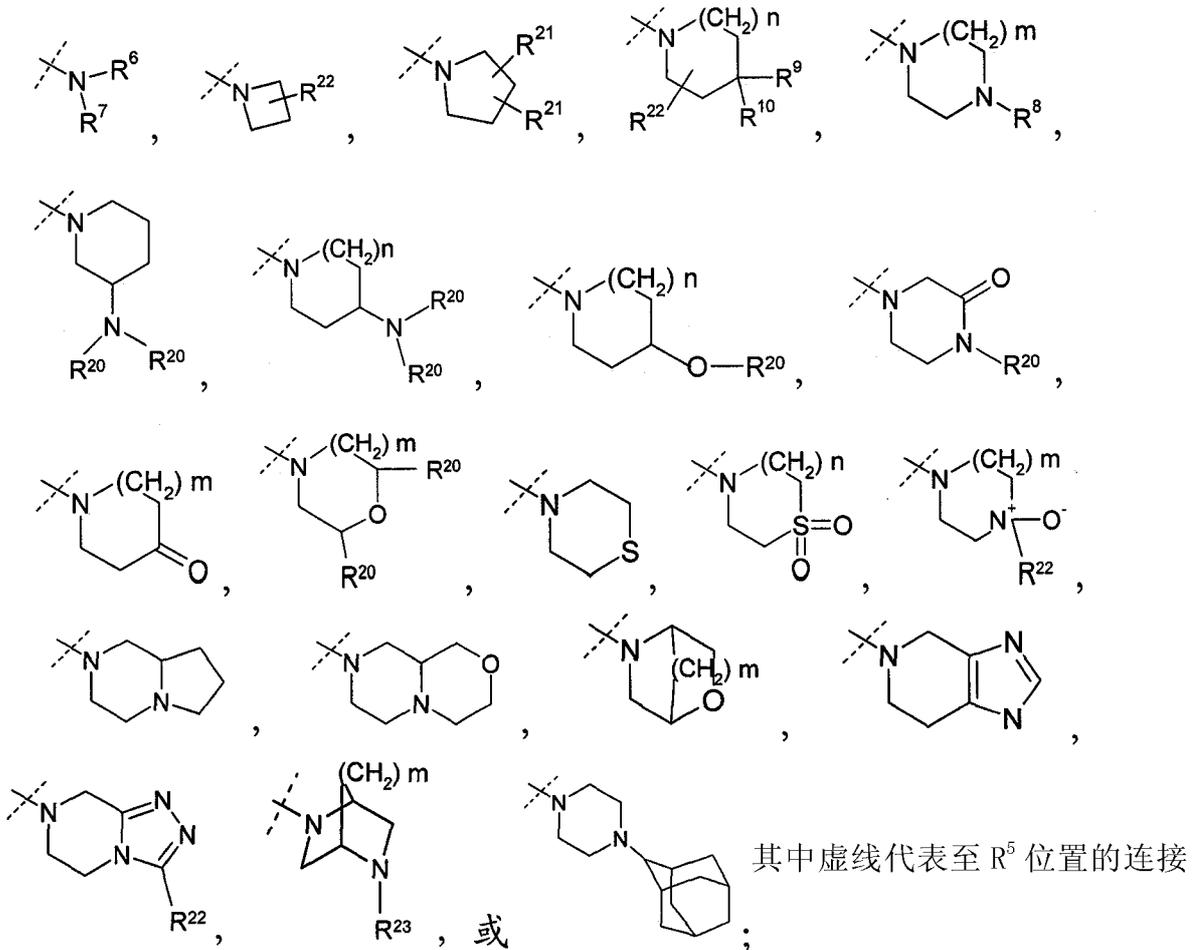
任选被 1-3 个卤素取代的 -O-CH₃;

R³ 是

- 卤素, 任选被 1-3 个卤素取代 -CH₃, 或任选被 1-3 个卤素取代的 -O-CH₃;

R⁴ 是 -H 或 - 卤素;

R⁵ 是



点;

其中 n 是 1；

其中 m 是 1 或 2；

R⁶ 是

-H, 任选被 1-3 个卤素取代的 -(C₁-C₃) 烷基,

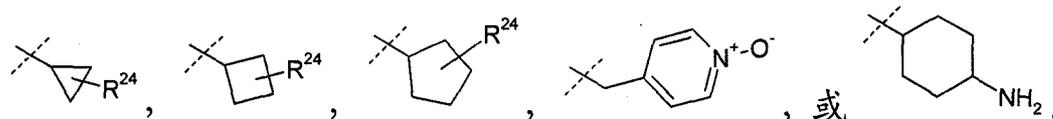
-(C₁-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -(C₁-C₃) 烷基 -吡咯烷基, -HET²,

-CH₂-HET²,

-(C₁-C₃) 烷基 -N(R²⁰) (R²⁰), -(C₁-C₃) 烷基 -N⁺(O⁻) (CH₃)₂,

-(C₁-C₃) 烷基 -C(O)N(R⁴¹) (R⁴¹),

-(C₁-C₃) 烷基 -C(O)O-R²⁰,



其中虚线表示至 R⁶ 所示位置的连接点；

HET² 是



R⁷ 是

-H, 任选被 1-3 个卤素取代的 -(C₁-C₃) 烷基, 或

-(C₁-C₃) 烷基 -O-R²⁰；

R⁸ 是

-H, 任选被 1-3 个卤素取代的 -(C₁-C₆) 烷基,

-(C₁-C₃) 烷基 -O-R²⁰, 任选被 1-3 个卤素取代的 -C(O)-(C₁-C₄) 烷基, 或 -C(O)-N(R²⁰) (R²⁰)；

R⁹ 是

-H, - 卤素, 任选被 1-3 个卤素取代的 -CH₃, 或

任选被 1-3 个卤素取代的 -O-CH₃；

R¹⁰ 在每种情况下独立地是 -H, 或 - 卤素；

R¹¹ 在每种情况下独立地是 -H 或 -CH₃；

R²⁰ 在每种情况下独立地是 -H, 或任选被 1-3 个卤素取代的 -(C₁-C₄) 烷基；

R²¹ 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或任选被 1-3 个卤素取代的 -(C₁-C₄) 烷基；

R²² 在每种情况下独立地是 -H, 或任选被 1-3 个卤素取代的 -(C₁-C₆) 烷基；

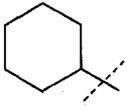
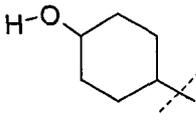
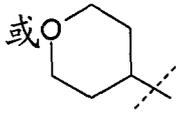
R²³ 在每种情况下独立地是 -H, -(C₁-C₄) 烷基, 或 -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基；

R²⁴ 在每种情况下独立地是 -H；

R⁴¹ 在每种情况下独立地是 -H, 或任选被 1-3 个卤素取代的 -(C₁-C₆) 烷基；

条件是该化合物不是 {[3' - 氯 -4' -(1-环己基 -2-氧代 -吡咯烷 -3-基甲基) - 联苯基 -4-羰基] - 氨基} - 乙酸, 4- {[3' - 氯 -4' -(1-环己基 -2-氧代 -吡咯烷 -3-基甲基) - 联苯基 -4-羰基] - 氨基} - 丁酸, 或 3-[3-氯 -4' -(4-甲基 -哌嗪 -1-羰基) - 联苯

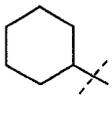
基-4-基甲基]-1-环己基-吡咯烷-2-酮；
或其药物上可接受的盐。

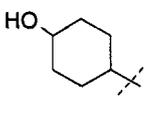
2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 是 , , 或 , 或其

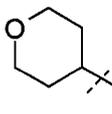
药物上可接受的盐。

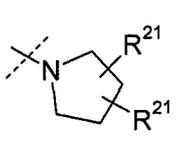
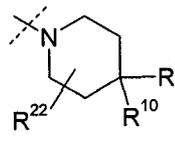
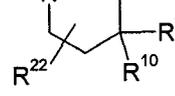
3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R² 和 R³ 是氯, 或其药物上可接受的盐。

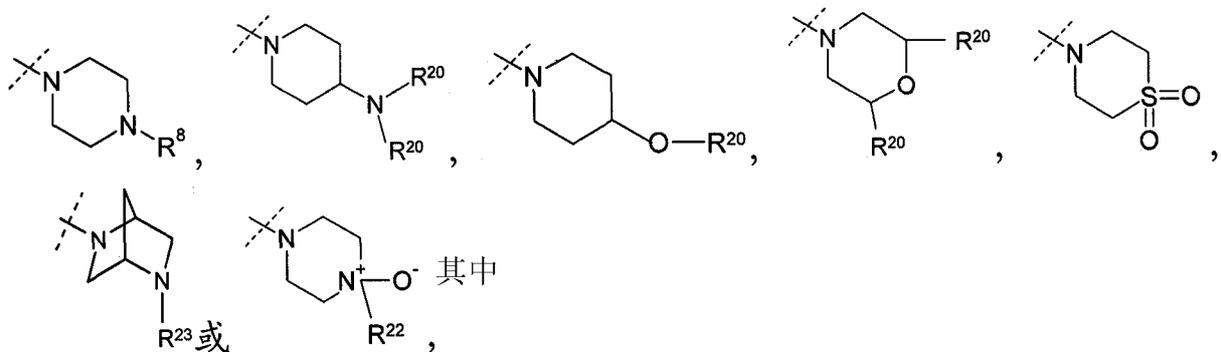
4. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R⁴ 是氢, 或其药物上可接受的盐。

5. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R¹ 是 , 或其药物上可接受的盐。

6. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R¹ 是 , 或其药物上可接受的盐。

7. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R¹ 是 , 或其药物上可接受的盐。

8. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R⁵ 是 , , ,



R⁸ 是 -H, 任选被 1-3 个卤素取代的 -(C₁-C₄) 烷基,
-(C₂-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄) 烷基, 或
-C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

R⁹ 是 -H, - 卤素, 任选被 1-3 个卤素取代的 -CH₃, 或
任选被 1-3 个卤素取代的 -O-CH₃;

R¹⁰ 在每种情况下独立地是 -H 或 - 卤素;

R²⁰ 在每种情况下独立地是 -H, 或任选被 1-3 个卤素取代的 -(C₁-C₃) 烷基;

R²¹ 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 -(C₁-C₃) 烷基;

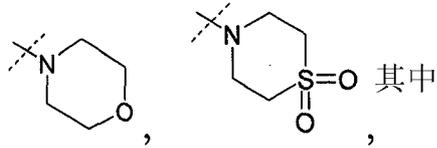
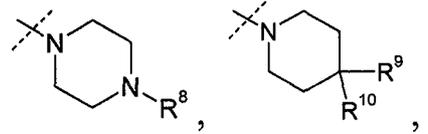
R²² 在每种情况下独立地是 -H 或任选被 1-3 个卤素取代的 -(C₁-C₃) 烷基; 和

R²³ 在每种情况下独立地是 -H, -(C₁-C₃) 烷基,

或 -C(O)-O-(C₁-C₄) 烷基;

或其药物上可接受的盐。

9. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^5 是



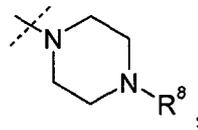
R^8 是任选被 1-3 个卤素取代的 $-(C_1-C_4)$ 烷基;

R^9 是 $-H$, $-$ 卤素, 任选被 1-3 个卤素取代的 $-CH_3$; 和

R^{10} 在每种情况下独立地是 $-H$ 或 $-$ 卤素;

或其药物上可接受的盐。

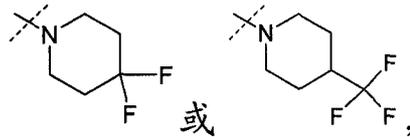
10. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^5 是



其中 R^8 是任选被 1-3 个卤素

取代的 $-(C_1-C_3)$ 烷基, 或其药物上可接受的盐。

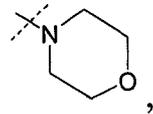
11. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^5 是



或其药物上可

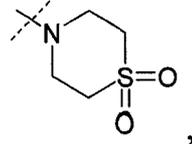
接受的盐。

12. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^5 是



或其药物上可接受的盐。

13. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R^5 是



或其药物上可接受的盐。

14. 权利要求 1 的化合物, 其是 1-环己基-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-吡咯烷-2-酮, 或其药物上可接受的盐。

15. 权利要求 1 的化合物, 其是 (R)-3-[3,5-二氯-4'-[4-(三氟甲基)-哌啶-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮, 或其药物上可接受的盐。

16. 化合物, 选自:

3', 5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-3-氟-联苯基-4-羧酸酰胺;

1-环己基-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-吡咯烷-2-酮;

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

3', 5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸

双-(2-羟基-乙基)-酰胺；

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮；

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(2-二甲基氨基-乙基)-酰胺；

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-酰胺；

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮；

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-羟基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮；

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺；

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(硫代吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮；

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(2,2-三氟-乙基)-酰胺；

1-环己基-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-吡咯烷-2-酮；

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸甲基酰胺；

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸二甲基酰胺；

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸异丙基酰胺；

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸乙基酰胺；

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(吡啶-4-基甲基)-酰胺；

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸环丙基酰胺；

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸环丁基酰胺；

3-[4'-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3,5-二氯-联苯基-4-基甲基]-1-环己基-吡咯烷-2-酮；

1-[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-哌啶-4-酮；

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(4-氨基-环己基)-酰胺；

4-[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-哌嗪-1-羧酸二甲基酰胺;

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(六氢-吡咯并[1,2a]吡嗪-2-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(六氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(1,4,6,7-四氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

5-[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁基酯;

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(吡咯烷-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

{[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-氨基}-乙酸;

(S)-2-{[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-氨基}-3-羟基-丙酸;

(R)-2-{[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-氨基}-3-羟基-丙酸;

2-{[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-氨基}-3-二甲基氨基-丙酸;

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸甲基-(1H-四唑-5-基)-酰胺;

3-[4'-(4-叔丁基-哌嗪-1-羰基)-3,5-二氯-联苯基-4-基甲基]-1-环己基-吡咯烷-2-酮;

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸氮杂环丁烷-3-基酰胺;

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(3-氨基-环己基)-酰胺;

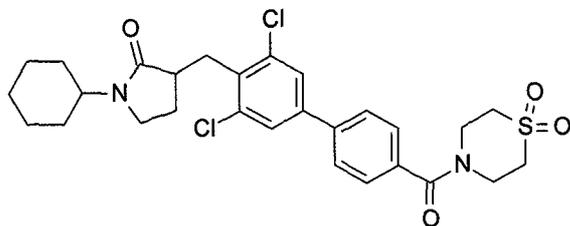
1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(2-二甲基氨基-乙基)-酰胺 N-氧化物;

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(1-氧基-吡啶-4-基甲基)-酰胺;

3-[4'-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-3,5-二氯-联苯基-4-基甲基]-1-环己基-吡咯烷-2-酮;

4-[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-哌嗪-1-羧酸酰胺;



;

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(2-氨基-乙基)-酰胺;

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸哌啶-4-基酰胺;

4-[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-1-甲基-哌嗪-2-酮;

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-((1S,4S)-5-异丙基-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

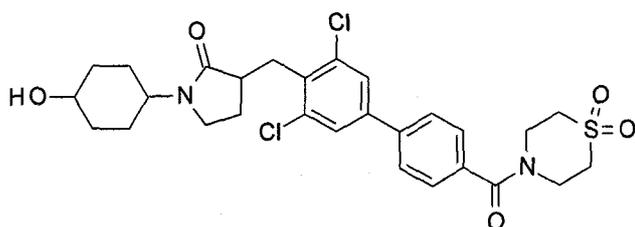
1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-甲基-4-氧基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-异丙基-4-氧基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

3-[3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮;



;

(R)-3-[3,5-二氯-4'-(吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮;

(R)-3-[3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮;

(R)-3-[3,5-二氯-4'-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮;

(R)-3-[4'-(4-叔丁基-哌嗪-1-羰基)-3,5-二氯-联苯基-4-基甲基]-顺

式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮；

(R)-3-[3,5-二氯-4'-([1,4]氧氮杂环庚烷-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮；

(R)-3-[3,5-二氯-4'-(4,4-二氟-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮；

(R)-3-[3,5-二氯-4'-(3,3-二氟-吡咯烷-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮；

(R)-3-[3,5-二氯-4'-(4-甲氧基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮；

(R)-3-[3,5-二氯-4'-(2,6-顺式-二甲基-吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮；

(R)-3-[3,5-二氯-4'-(哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮；

(R)-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮；

(R)-3-[3,5-二氯-4'-(2-氧杂-5-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-5-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮；

(R)-3-[3,5-二氯-4'-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮；

(R)-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮；

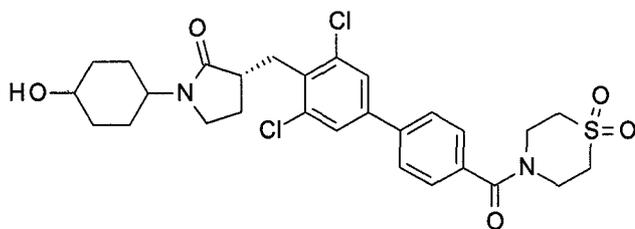
(R)-3-[3,5-二氯-4'-(吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮；

(R)-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮；

(R)-3-[4'-(4-叔丁基-哌嗪-1-羰基)-3,5-二氯-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮；

(R)-1-环己-3-烯基-3-[3,5-二氯-4'-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮；

(R)-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-4-氧基-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮；



；

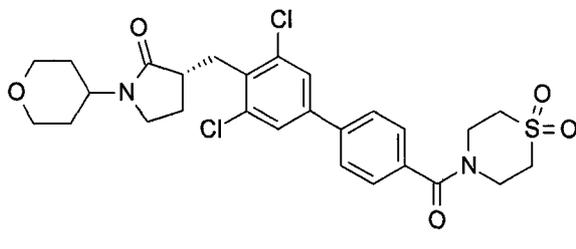
(R)-3-[3,5-二氯-4'-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮；

(R)-3-[3,5-二氯-4'-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-1-(四氢-吡

喃-4-基)-吡咯烷-2-酮;

(R)-3-[3,5-二氯-4'-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮;

(R)-3-[3,5-二氯-4'-(吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮;



(R)-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮;

(R)-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮;

(R)-3-[4'-(4-金刚烷-2-基-哌嗪-1-羰基)-3,5-二氯-联苯基-4-基甲基]-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮;

(R)-3-[3,5-二氯-4'-(4,4-二氟-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮;

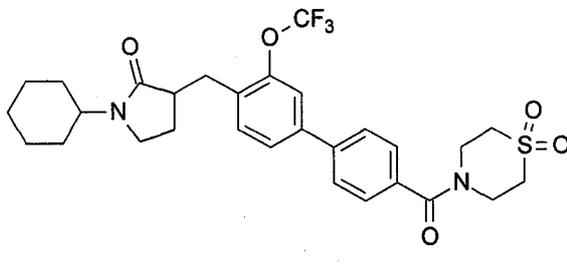
(R)-3-[3,5-二氯-4'-(4,4-二氟-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮;

1-环己基-3-[4'-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

1-环己基-3-[4'-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

1-环己基-3-[4'-(吗啉-4-羰基)-3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

1-环己基-3-[3-三氟甲氧基-4'-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;



3-[4'-(4-叔丁基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基]-1-环己基-吡咯烷-2-酮;

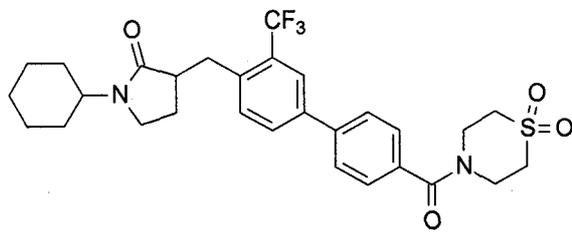
1-环己基-3-[4'-(4,4-二氟-哌啶-1-羰基)-3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮;

1-环己基-3-{4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-3-三氟甲氧基-联苯基-4-基

甲基}-吡咯烷-2-酮；

1-环己基-3-[4'-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮；

3-[4'-[4-金刚烷-2-基-哌嗪-1-羰基]-3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基]-1-环己基-吡咯烷-2-酮；



3-[4'-[4-叔丁基-哌嗪-1-羰基]-3-三氟甲基-联苯基-4-基甲基]-1-环己基-吡咯烷-2-酮；

1-环己基-3-[4'-[哌嗪-1-羰基]-3-三氟甲基-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮；

1-环己基-3-[4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-3-三氟甲基-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮；

1-环己基-3-[3-三氟甲基-4'-[4-三氟甲基-哌啶-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮；

1-环己基-3-[4'-[4-甲基-哌嗪-1-羰基]-3-三氟甲基-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮；

3',5'-二氯-4'-[(R)-反式-1-(4-羟基-环己基)-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸甲基氨基甲酰基甲基-酰胺；

(R)-3-[3,5-二氯-4'-[4-甲基-哌啶-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮；

3',5'-二氯-4'-[(R)-反式-1-(4-羟基-环己基)-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸二甲基氨基甲酰基甲基-酰胺；

3',5'-二氯-4'-[(R)-反式-1-(4-羟基-环己基)-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸氨基甲酰基甲基-酰胺；

(R)-3-[3,5-二氯-4'-[4-三氟甲基-哌啶-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-甲氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮；和

(R)-3-[3,5-二氯-4'-[4,4-二氟-哌啶-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-甲氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮；

或其药物上可接受的盐。

17. 包含如权利要求 1 至 16 任一项所述的化合物或其药物上可接受的盐,和药物上可接受的载体的药物组合物。

18. 如权利要求 1 至 16 任一项所述的化合物或其药物上可接受的盐在制备用于治疗代谢综合征、2 型糖尿病或动脉粥样硬化的药物方面的用途。

作为 11- β -羟基甾族化合物脱氢酶 1 的抑制剂的联苯基酰胺内酰胺衍生物

[0001] 本申请要求 2006 年 4 月 21 日提交的美国临时申请 No. 60/745, 311 的权益。

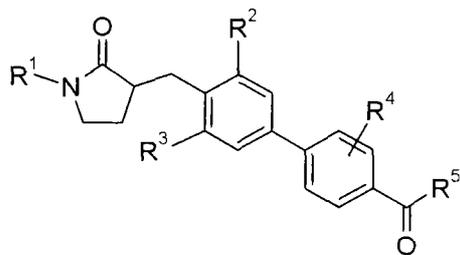
[0002] 本发明涉及作为 11- β -羟基甾族化合物脱氢酶 1 型 (“11- β -HSD1”) 的抑制剂的化合物, 并涉及其药物组合物, 和这些化合物和组合物在人体或动物体治疗中的用途, 并涉及可用于制备该抑制剂的新型中间体。本化合物表现出 11- β -HSD1 的有力和选择性抑制, 并因此可用于治疗响应 11- β -HSD1 的调节的失调症, 例如糖尿病、代谢综合征、认知障碍等。

[0003] 在肝、脂肪组织和肌肉中发挥作用的糖皮质激素是葡萄糖、脂质和蛋白质代谢的重要调节剂。慢性糖皮质激素过量与胰岛素抵抗、内脏肥胖、高血压和血脂异常相关, 它们也代表了代谢综合征的典型标志。11- β -HSD1 催化无活性可的松向活性氢化可的松的转化, 并参与代谢综合征的发展。啮齿动物和人类体内的证据将 11- β -HSD1 与代谢综合征联系在一起。证据表明, 在 2 型糖尿病患者体内特异性抑制 11- β -HSD1 的药物可以通过降低肝糖原异生来降低血糖, 降低中心肥胖, 改进致动脉粥样化的脂蛋白表型, 降低血压, 并降低胰岛素抵抗。肌肉内的胰岛素效应增强, 并且也可能增加来自胰岛的 β 细胞的胰岛素分泌。来自动物和人类研究的证据也表明, 过量糖皮质激素损害认知功能。最近的结果表明, 11- β -HSD1 的失活在人和小鼠体内均增强记忆功能。11- β -HSD 抑制剂生胃酮表明改善了健康中老年人的认知功能和 2 型糖尿病, 且 11- β -HSD1 基因的失活预防小鼠体内的年龄诱发受损。用药剂选择性抑制 11- β -HSD1 最近表明改善了小鼠的记忆维持。

[0004] 近年来出现了许多报道抑制 11- β -HSD1 的药剂的出版物。参见国际申请 WO2004/056744, 其公开了作为 11- β -HSD 的抑制剂的金刚烷基乙酰胺; 国际申请 WO2005/108360, 其公开了作为 11- β -HSD 的抑制剂的吡咯烷-2-酮和哌啶-2-酮衍生物; 和国际申请 WO2005/108361, 其公开了作为 11- β -HSD 的抑制剂的金刚烷基吡咯烷-2-酮衍生物。尽管涉及 11- β -HSD1 的疾病有许多疗法, 但现有疗法具有一种或多种不足, 包括差的或不完整的效力、不可接受的副作用、和对某些患者种群的禁忌征。因此, 仍然需要使用抑制 11- β -HSD1 并治疗可获益于 11- β -HSD1 抑制的疾病的替代性的或改进的药剂的改进疗法。本发明基于下述发现对本领域作出这一贡献, 该发现是, 一种新型类型的化合物对 11- β -HSD1 具有有力和选择性抑制活性。本发明在特定结构及其活性方面是截然不同的。仍然需要治疗糖尿病、代谢综合征和认知障碍的新型方法, 且本发明的目的是满足这些和其它需要。

[0005] 本发明提供了在结构上如式 I 所示的化合物:

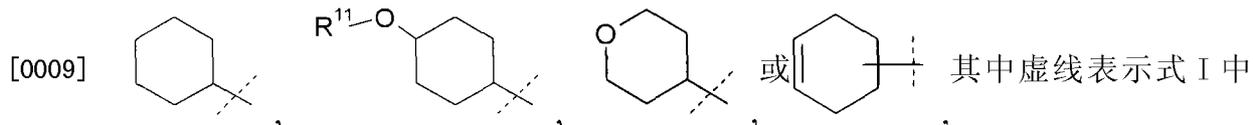
[0006]



(I)

[0007] 或其药物上可接受的盐,其中

[0008] R^1 是



R^1 位置的连接点;

[0010] R^2 是

[0011] -H, -卤素, $-\text{CH}_3$ (任选被 1-3 个卤素取代), 或 $-\text{O}-\text{CH}_3$ (任选被 1-3 个卤素取代);

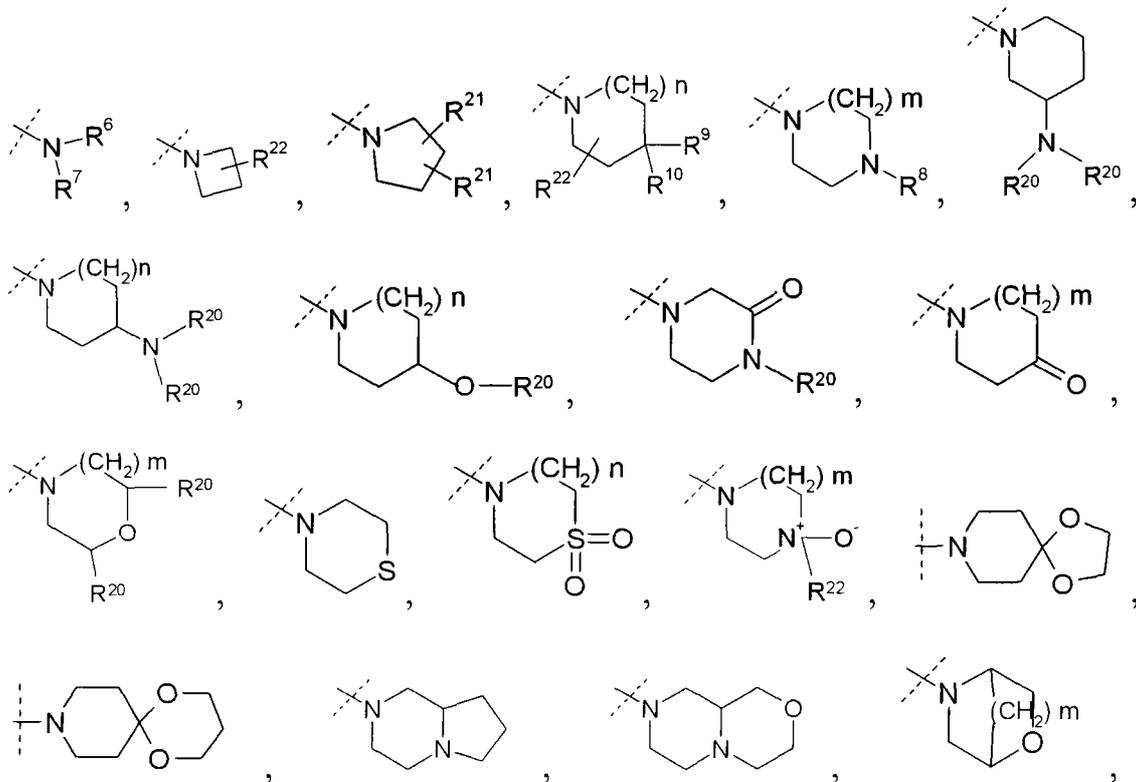
[0012] R^3 是

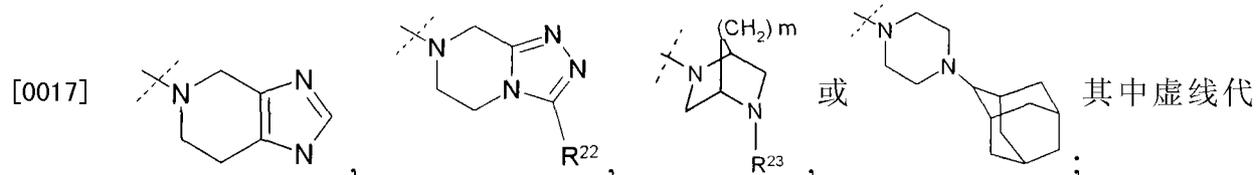
[0013] -卤素, $-\text{CH}_3$ (任选被 1-3 个卤素取代), 或 $-\text{O}-\text{CH}_3$ (任选被 1-3 个卤素取代);

[0014] R^4 是 -H 或 -卤素;

[0015] R^5 是

[0016]





表式 I 中 R⁵ 位置的连接点；

[0018] 其中 n 是 0, 1, 或 2, 和其中当 n 是 0 时, 则“(CH₂)_n”是一个键；

[0019] 其中 m 是 1 或 2；

[0020] R⁶ 是

[0021] -H, -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),

[0022] -(C₁-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -(C₁-C₃) 烷基 -吡咯烷基, 苯基, -HET¹,

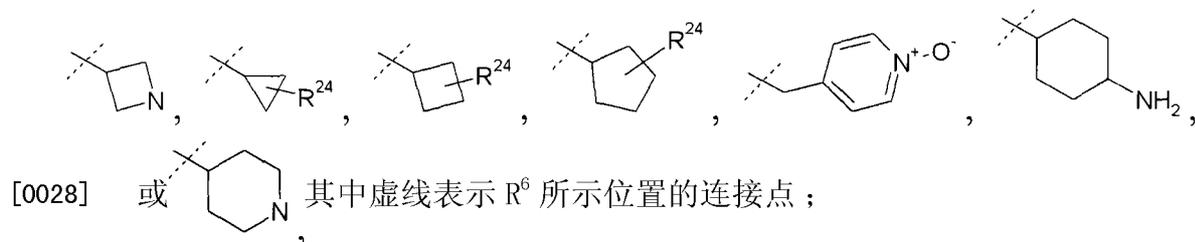
[0023] -HET², -CH₂- 苯基, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET²,

[0024] -(C₁-C₃) 烷基 -N(R²⁰) (R²⁰), -(C₁-C₃) 烷基 -N⁺(O⁻) (CH₃)₂,

[0025] -(C₁-C₃) 烷基 -C(O)N(R⁴¹) (R⁴¹), -CH(C(O)OH) (CH₂OR²⁰),

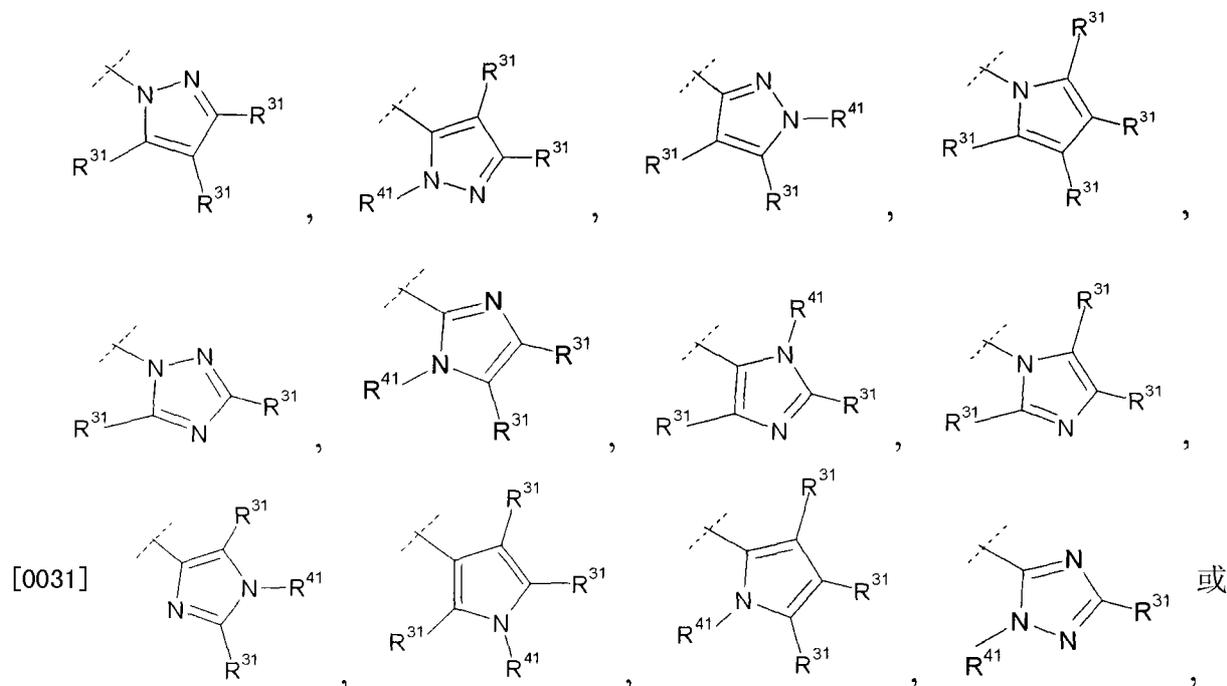
[0026] -CH(C(O)OH) (CH₂N(R²⁰) (R²⁰)), -(C₁-C₃) 烷基 -C(O)O-R²⁰,

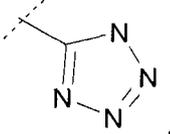
[0027]



[0029] HET¹ 是

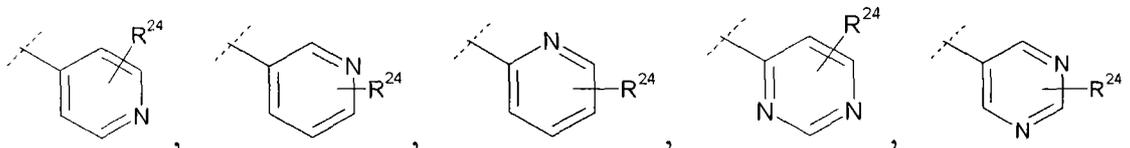
[0030]

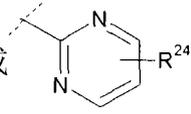


[0032]  其中虚线表示 HET¹ 所示位置的连接点；

[0033] HET² 是

[0034]



[0035] 或  其中虚线表示 HET² 所示位置的连接点；

[0036] R⁷ 是

[0037] -H, -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代), 或

[0038] -(C₁-C₃) 烷基 -O-R²⁰ ;

[0039] R⁸ 是

[0040] -H, -OH, -(C₁-C₆) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),

[0041] -(C₁-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),

[0042] -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代), 或

[0043] -C(O)-N(R²⁰) (R²⁰) ;

[0044] R⁹ 是

[0045] -H, - 卤素, -CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代), 或

[0046] -O-CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0047] R¹⁰ 在每种情况下独立地是 -H, 或 - 卤素 ;

[0048] R¹¹ 在每种情况下独立地是 -H, -CH₃ 或 -CH₂-CH₃ ;

[0049] R²⁰ 在每种情况下独立地是 -H, 或 -(C₁-C₄) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0050] R²¹ 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 -(C₁-C₄) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0051] R²² 在每种情况下独立地是 -H, 或 -(C₁-C₆) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0052] R²³ 在每种情况下独立地是 -H, -(C₁-C₄) 烷基, 或 -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基 ;

[0053] R²⁴ 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 -(C₁-C₆) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0054] R³¹ 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 -(C₁-C₆) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

和

[0055] R⁴¹ 在每种情况下独立地是 -H, 或 -(C₁-C₆) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0056] 条件是化合物不是 {[3' - 氯 -4' -(1-环己基 -2-氧代 -吡咯烷 -3-基甲基) -联苯基 -4-羰基] -氨基} -乙酸, 4-{[3' - 氯 -4' -(1-环己基 -2-氧代 -吡咯烷 -3-基甲基) -联苯基 -4-羰基] -氨基} -丁酸, 3' - 氯 -4' -(1-环己基 -2-氧代 -吡咯烷 -3-基甲基) -联苯基 -4-羧酸哌啶 -4-基酰胺, 或 3-[3-氯 -4' -(4-甲基 -哌嗪 -1-羰基) -联苯基 -4-基甲基] -1-环己基 -吡咯烷 -2-酮。

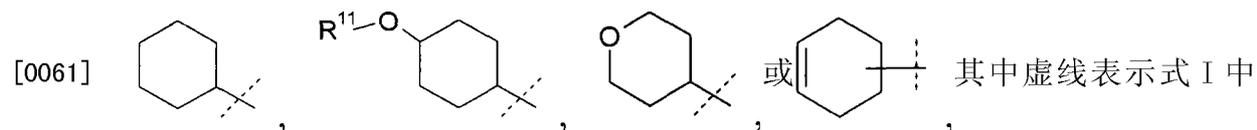
[0057] 本发明提供了可用作 11-β-HSD1 的有力和选择性抑制的式 I 的化合物。本发明进一步提供了包含式 I 的化合物或其药用盐和药物上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药

物组合物。此外,本发明提供了代谢综合征和相关失调症的治疗方法,其包括对有此需要的患者施用有效量的式 I 的化合物或其药物上可接受的盐。

[0058] 在一个实施方案中,本发明提供了如上文详述的式 I 的化合物或其药物上可接受的盐。尽管本发明的所有化合物都是可用的,但某些化合物特别有意义并且是优选的。下列名单列出优选化合物的一些组。

[0059] 在本发明另一实施方案中,提供了在结构上由式 I 代表的化合物,或其药物上可接受的盐,其中

[0060] R^1 是



R^1 位置的连接点;

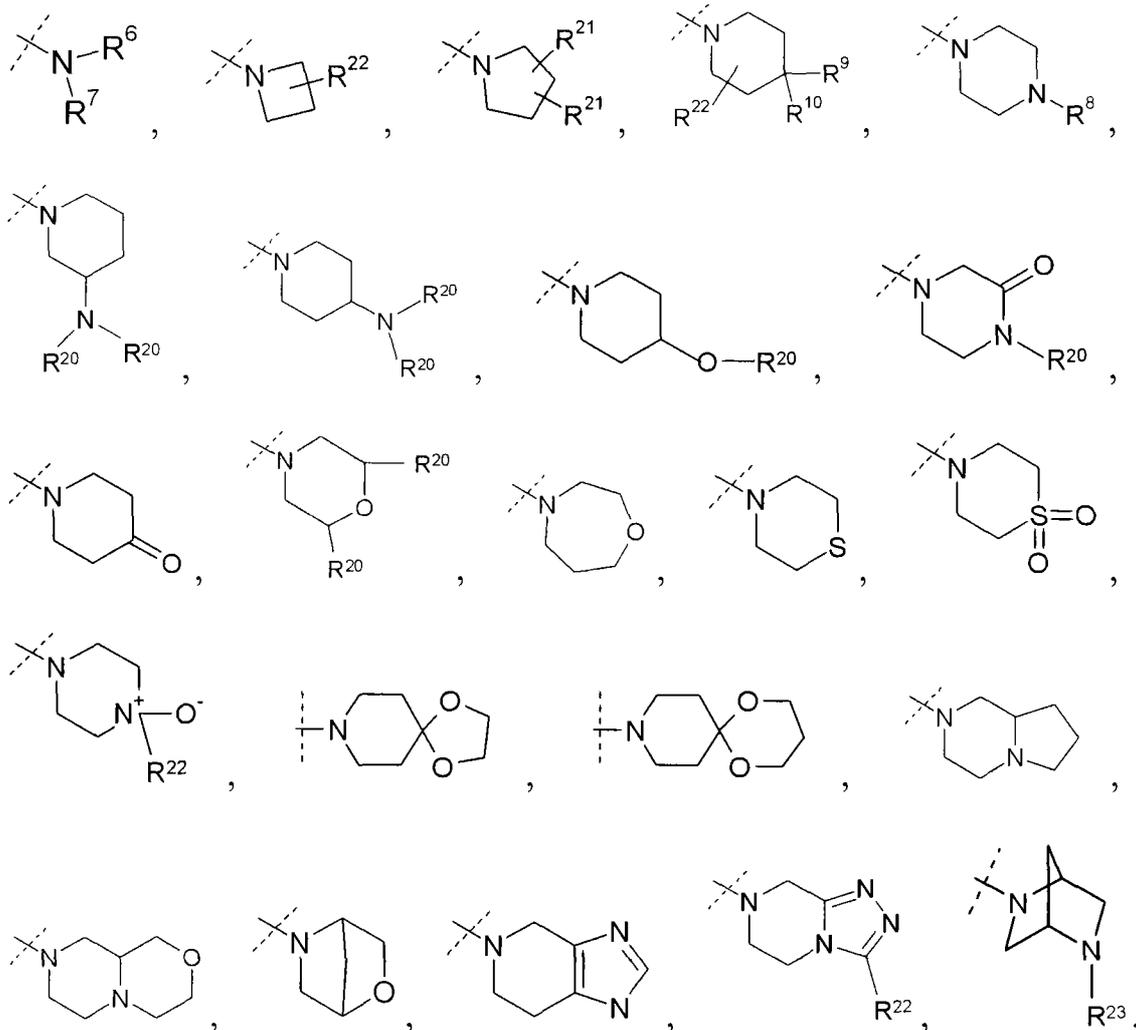
[0062] R^2 是 - 卤素;

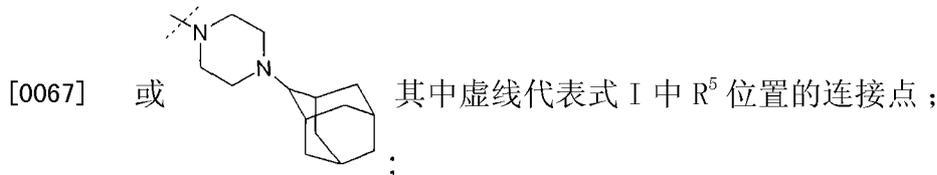
[0063] R^3 是 - 卤素;

[0064] R^4 是 -H 或 - 卤素;

[0065] R^5 是

[0066]





[0068] R⁶ 是

[0069] -H, -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),

[0070] -(C₁-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -(C₁-C₃) 烷基 -吡咯烷基, 苯基, -HET¹,

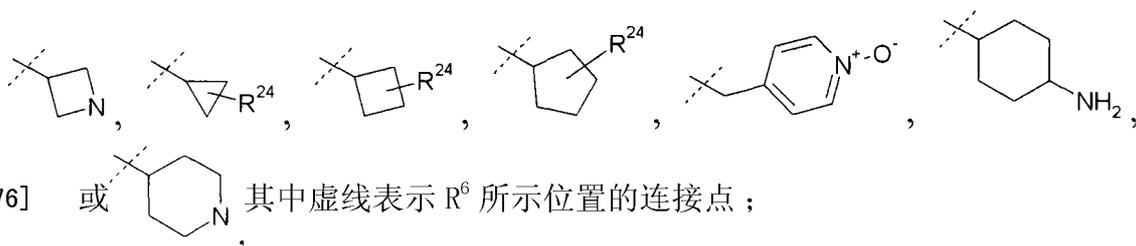
[0071] -HET², -CH₂- 苯基, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET²,

[0072] -(C₁-C₃) 烷基 -N(R²⁰) (R²⁰), -(C₁-C₃) 烷基 -N⁺(O⁻) (CH₃)₂,

[0073] -(C₁-C₃) 烷基 -C(O)N(R⁴¹) (R⁴¹), -CH(C(O)OH) (CH₂OR²⁰),

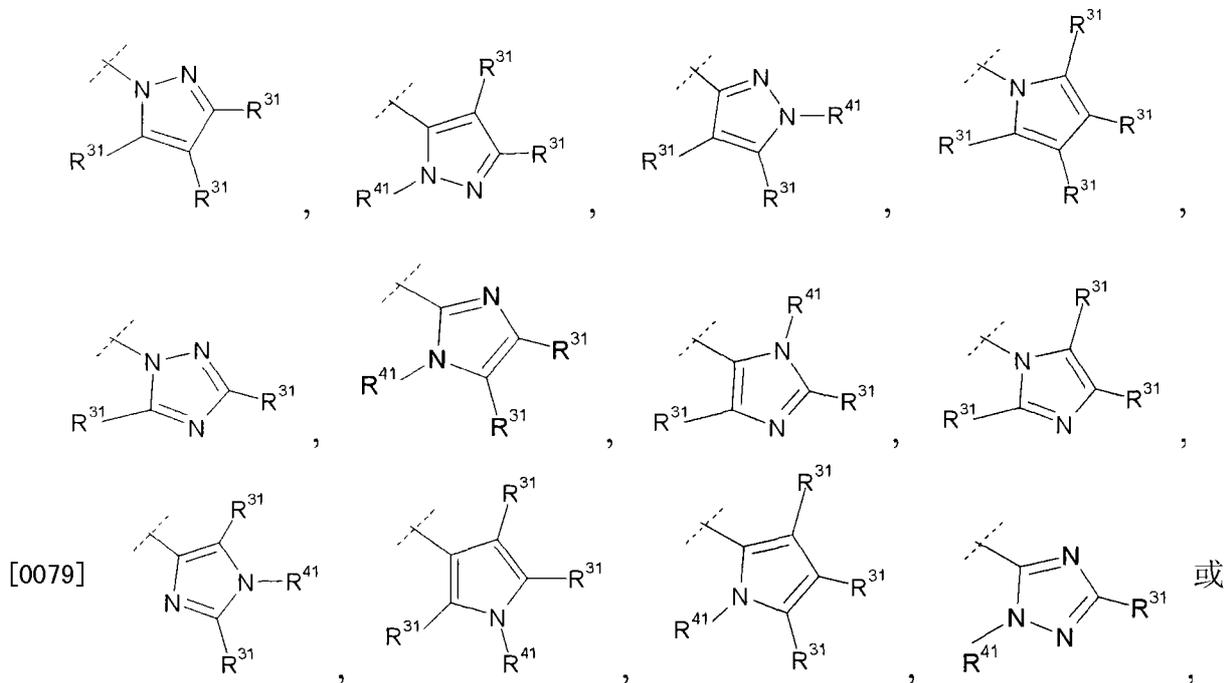
[0074] -CH(C(O)OH) (CH₂N(R²⁰) (R²⁰)), -(C₁-C₃) 烷基 -C(O)O-R²⁰,

[0075]



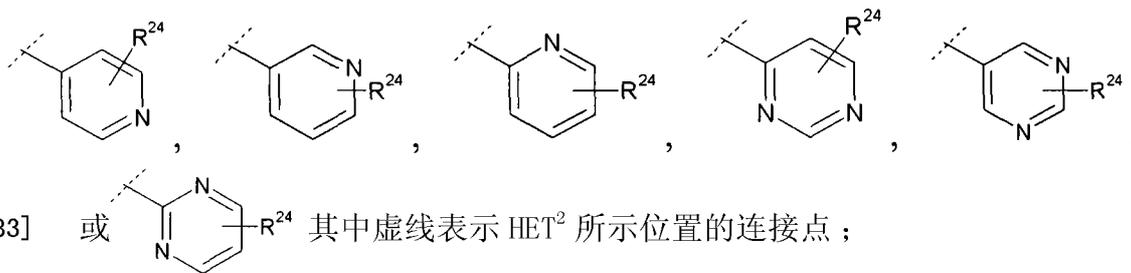
[0077] HET¹ 是

[0078]



[0081] HET² 是

[0082]



[0084] R⁷ 是

[0085] -H, -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代), 或

[0086] -(C₁-C₃) 烷基 -O-R²⁰ ;

[0087] R⁸ 是

[0088] -H, -OH, -(C₁-C₆) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),

[0089] -(C₁-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),

[0090] -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代), 或

[0091] -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰) ;

[0092] R⁹ 是

[0093] -H, - 卤素, -CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代), 或

[0094] -O-CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0095] R¹⁰ 在每种情况下独立地是 -H 或 - 卤素 ;

[0096] R¹¹ 在每种情况下独立地是 -H, -CH₃, 或 -CH₂-CH₃ ;

[0097] R²⁰ 在每种情况下独立地是 -H 或 -(C₁-C₄) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0098] R²¹ 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 -(C₁-C₄) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0099] R²² 在每种情况下独立地是 -H, 或 -(C₁-C₆) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0100] R²³ 在每种情况下独立地是 -H, -(C₁-C₄) 烷基, 或 -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基 ;

[0101] R²⁴ 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 -(C₁-C₆) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

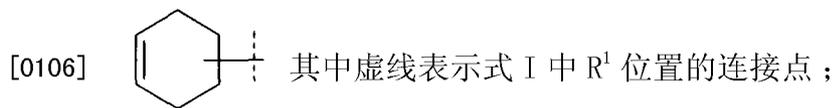
[0102] R³¹ 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 -(C₁-C₆) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

和

[0103] R⁴¹ 在每种情况下独立地是 -H 或 -(C₁-C₆) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代)。

[0104] 在另一实施方案中, 本发明提供了在结构上由式 I 表示的化合物, 或其药物上可接受的盐, 其中

[0105] R¹ 是



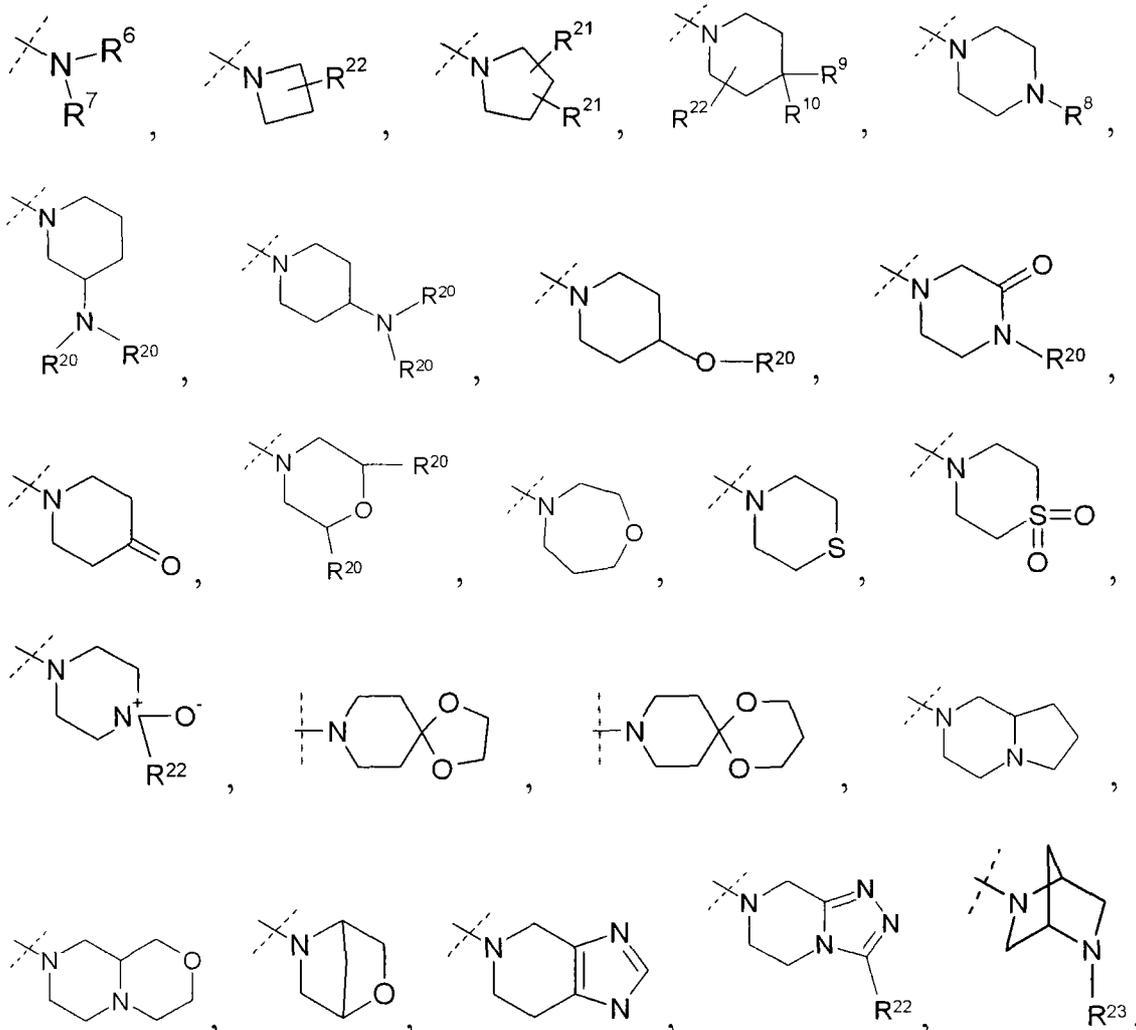
[0107] R² 是 - 卤素 ;

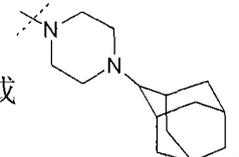
[0108] R³ 是 - 卤素 ;

[0109] R⁴ 是 -H 或 - 卤素 ;

[0110] R⁵ 是

[0111]



[0112] 或  其中虚线代表式 I 中 R⁵ 位置的连接点；

[0113] R⁶ 是

[0114] -H, -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),

[0115] -(C₁-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -(C₁-C₃) 烷基 -吡咯烷基, 苯基, -HET¹,

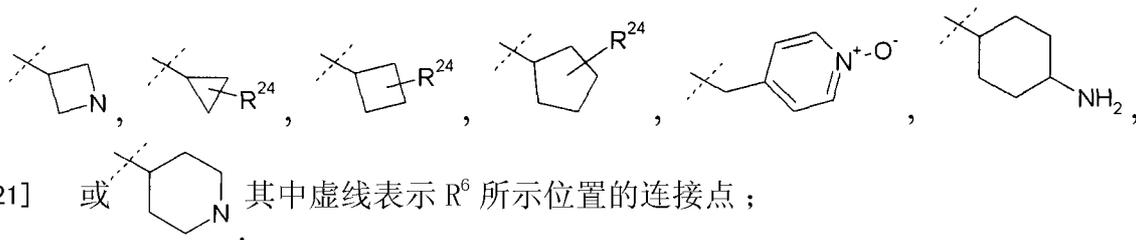
[0116] -HET², -CH₂- 苯基, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET²,

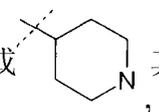
[0117] -(C₁-C₃) 烷基 -N(R²⁰)(R²⁰), -(C₁-C₃) 烷基 -N⁺(O⁻)(CH₃)₂,

[0118] -(C₁-C₃) 烷基 -C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰),

[0119] -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰)(R²⁰)), -(C₁-C₃) 烷基 -C(O)O-R²⁰,

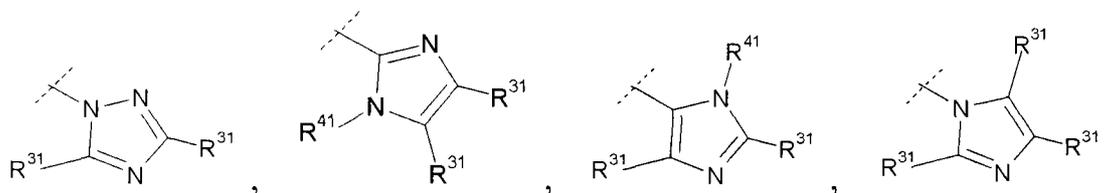
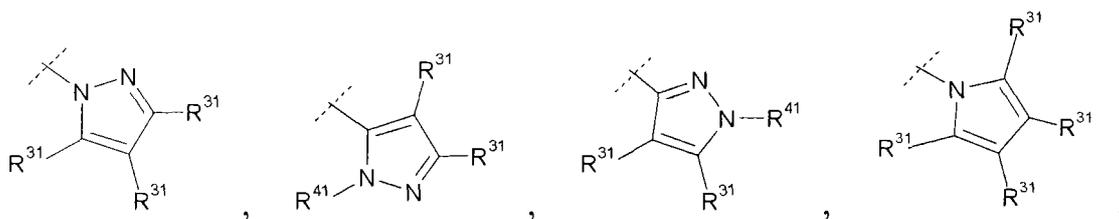
[0120]



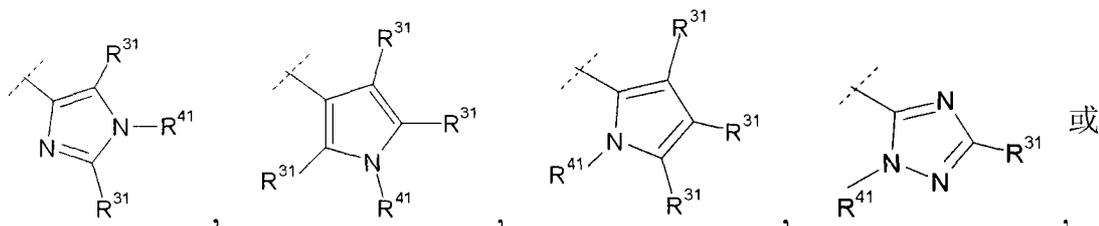
[0121] 或  其中虚线表示 R⁶ 所示位置的连接点；

[0122] HET¹ 是

[0123]



[0124]

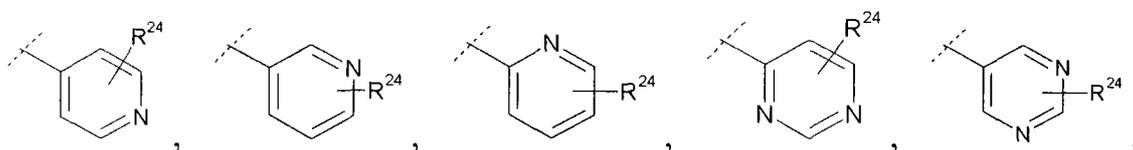


[0125]

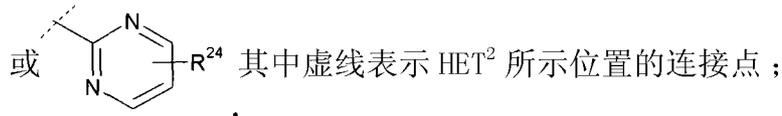


[0126] HET² 是

[0127]



[0128]



[0129] R⁷ 是

[0130] -H, -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代), 或

[0131] -(C₂-C₃) 烷基 -O-R²⁰ ;

[0132] R⁸ 是

[0133] -H, -OH, -(C₁-C₄) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),

[0134] -(C₂-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄) 烷基, -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基, 或

[0135] -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰) ;

[0136] R⁹ 是

[0137] -H, - 卤素, -CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代), 或

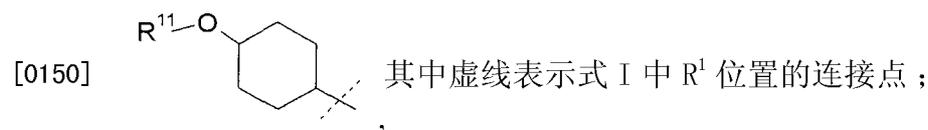
[0138] -O-CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0139] R¹⁰ 在每种情况下独立地是 -H 或 - 卤素 ;

[0140] R¹¹ 在每种情况下独立地是 -H, -CH₃, 或 -CH₂-CH₃ ;

- [0141] R^{20} 在每种情况下独立地是 -H 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;
- [0142] R^{21} 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基 ;
- [0143] R^{22} 在每种情况下独立地是 -H 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;
- [0144] R^{23} 在每种情况下独立地是 -H, $-(C_1-C_3)$ 烷基, 或 $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基 ;
- [0145] R^{24} 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;
- [0146] R^{31} 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基 ; 和
- [0147] R^{41} 在每种情况下独立地是 -H 或 $-CH_3$.
- [0148] 在另一实施方案中, 本发明提供了在结构上由式 I 表示的化合物, 或其药物上可接受的盐, 其中

[0149] R^1 是



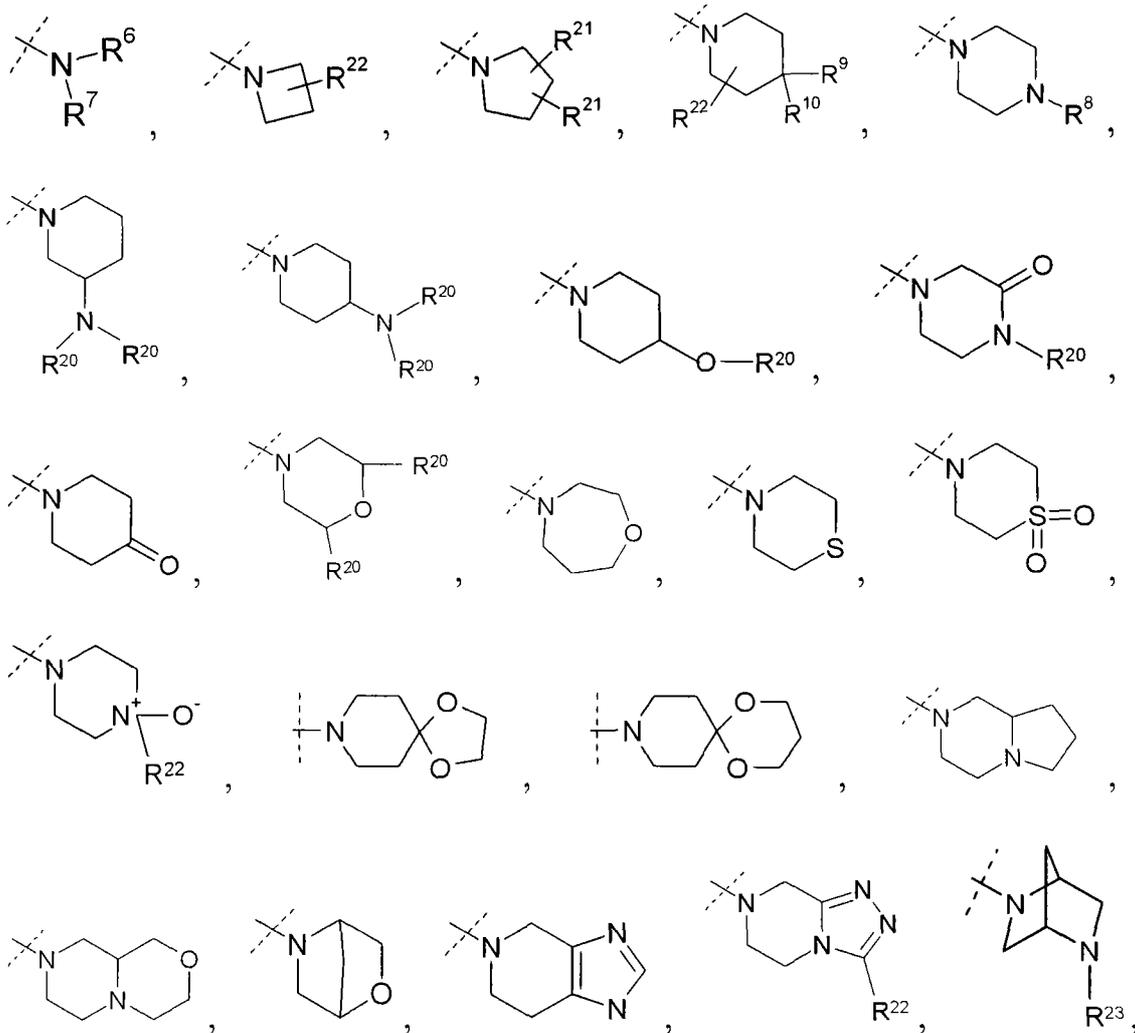
[0151] R^2 是 - 卤素 ;

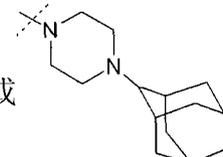
[0152] R^3 是 - 卤素 ;

[0153] R^4 是 -H 或 - 卤素 ;

[0154] R^5 是

[0155]



[0156] 或  其中虚线代表式 I 中 R⁵ 位置的连接点；

[0157] R⁶ 是

[0158] -H, -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),

[0159] -(C₁-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -(C₁-C₃) 烷基 -吡咯烷基, 苯基, -HET¹,

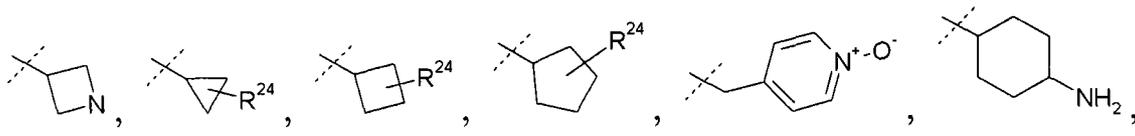
[0160] -HET², -CH₂- 苯基, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET²,

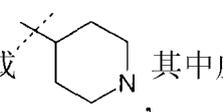
[0161] -(C₁-C₃) 烷基 -N(R²⁰)(R²⁰), -(C₁-C₃) 烷基 -N⁺(O⁻)(CH₃)₂,

[0162] -(C₁-C₃) 烷基 -C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰),

[0163] -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰)(R²⁰)), -(C₁-C₃) 烷基 -C(O)O-R²⁰,

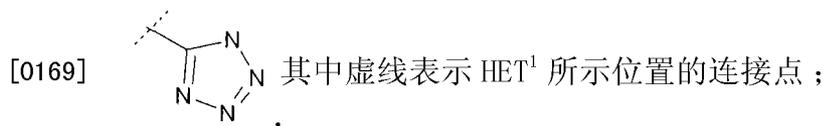
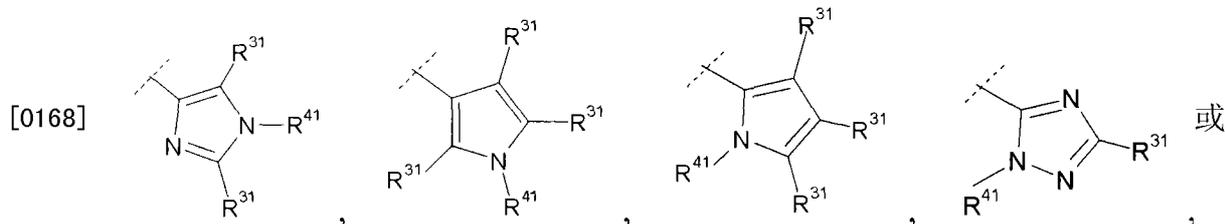
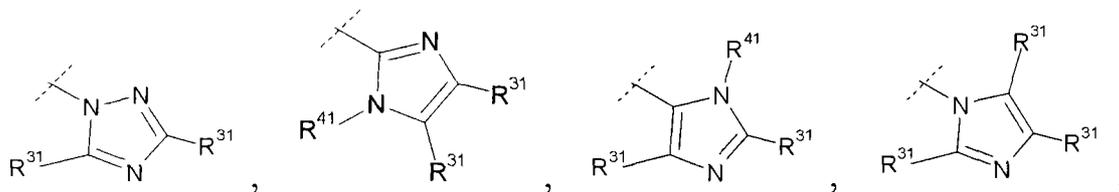
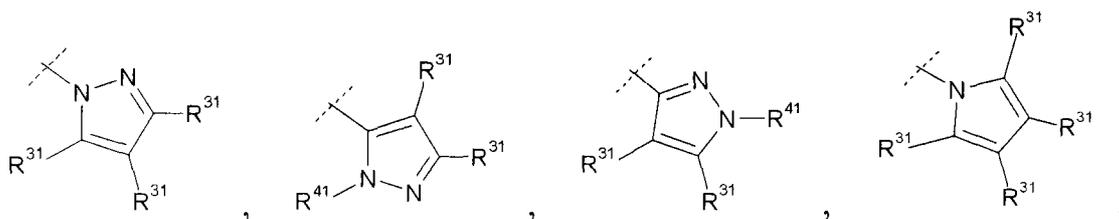
[0164]



[0165] 或  其中虚线表示 R⁶ 所示位置的连接点；

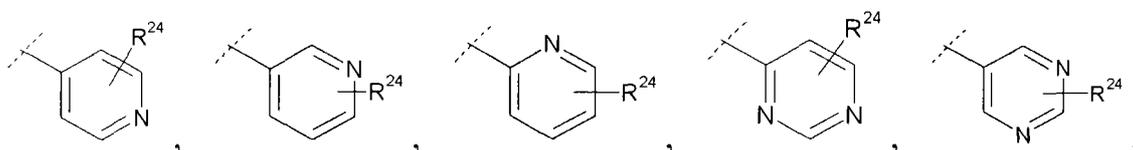
[0166] HET¹ 是

[0167]



[0170] HET² 是

[0171]



[0173] R⁷ 是

[0174] -H, -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代), 或

[0175] -(C₂-C₃) 烷基 -O-R²⁰ ;

[0176] R⁸ 是

[0177] -H, -OH, -(C₁-C₄) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),

[0178] -(C₂-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄) 烷基, -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基, 或

[0179] -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰) ;

[0180] R⁹ 是

[0181] -H, - 卤素, -CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代), 或

[0182] -O-CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代) ;

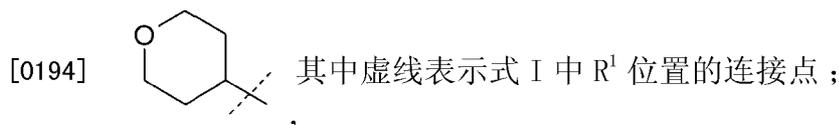
[0183] R¹⁰ 在每种情况下独立地是 -H 或 - 卤素 ;

[0184] R¹¹ 在每种情况下独立地是 -H, -CH₃, 或 -CH₂-CH₃ ;

- [0185] R^{20} 在每种情况下独立地是 -H 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;
 [0186] R^{21} 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基 ;
 [0187] R^{22} 在每种情况下独立地是 -H, 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;
 [0188] R^{23} 在每种情况下独立地是 -H, $-(C_1-C_3)$ 烷基, 或 $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基 ;
 [0189] R^{24} 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;
 [0190] R^{31} 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基 ; 和
 [0191] R^{41} 在每种情况下独立地是 -H 或 $-CH_3$ 。

[0192] 在另一实施方案中, 本发明提供了在结构上由式 I 表示的化合物, 或其药物上可接受的盐, 其中

[0193] R^1 是



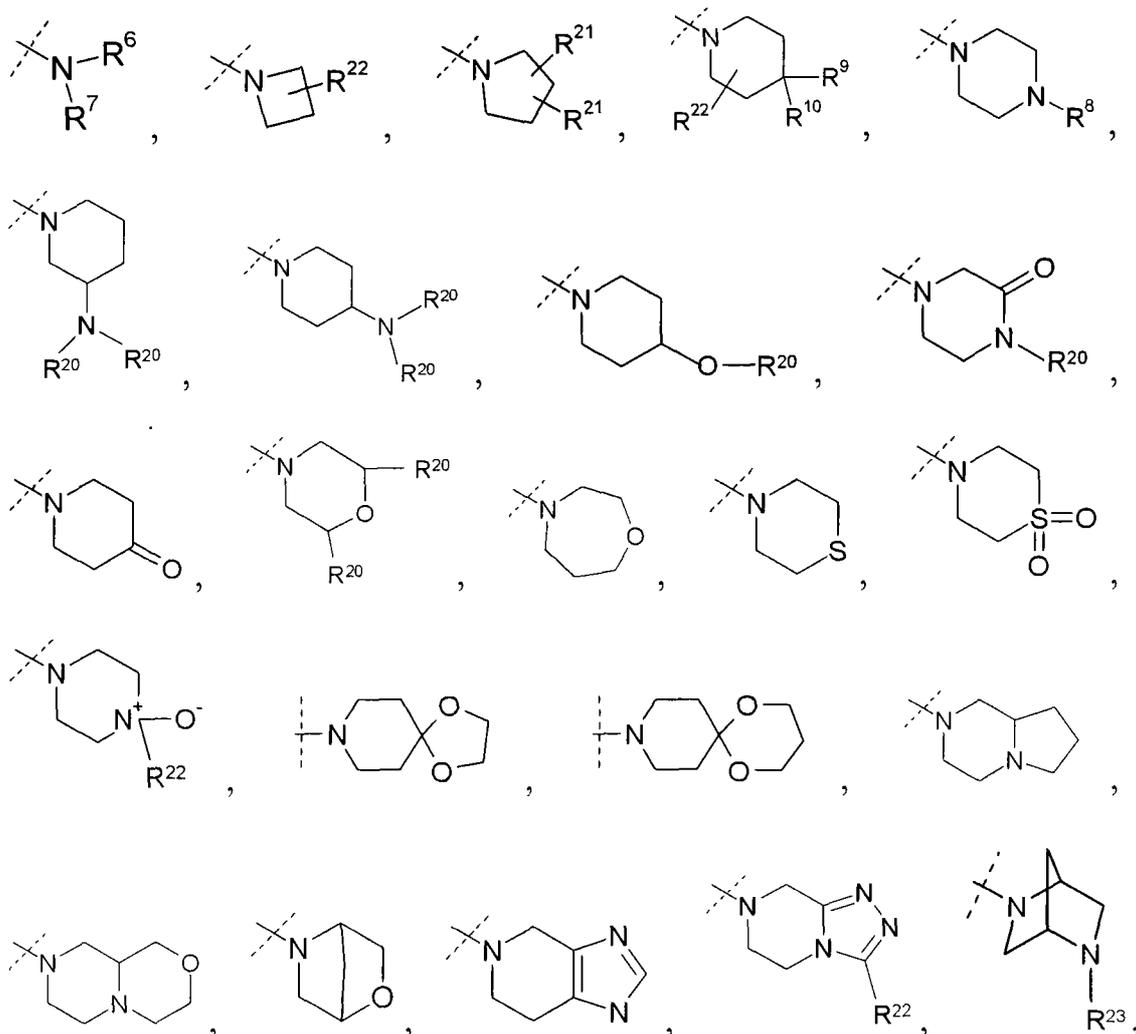
[0195] R^2 是 - 卤素 ;

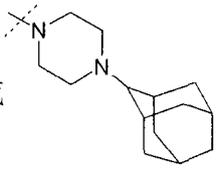
[0196] R^3 是 - 卤素 ;

[0197] R^4 是 -H 或 - 卤素 ;

[0198] R^5 是

[0199]



[0200] 或  其中虚线代表式 I 中 R⁵ 位置的连接点；

[0201] R⁶ 是

[0202] -H, -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),

[0203] -(C₁-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -(C₁-C₃) 烷基 -吡咯烷基, 苯基, -HET¹,

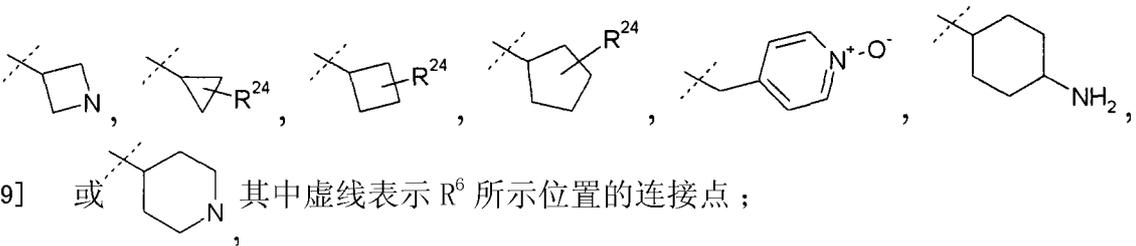
[0204] -HET², -CH₂- 苯基, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET²,

[0205] -(C₁-C₃) 烷基 -N(R²⁰)(R²⁰), -(C₁-C₃) 烷基 -N⁺(O⁻)(CH₃)₂,

[0206] -(C₁-C₃) 烷基 -C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰),

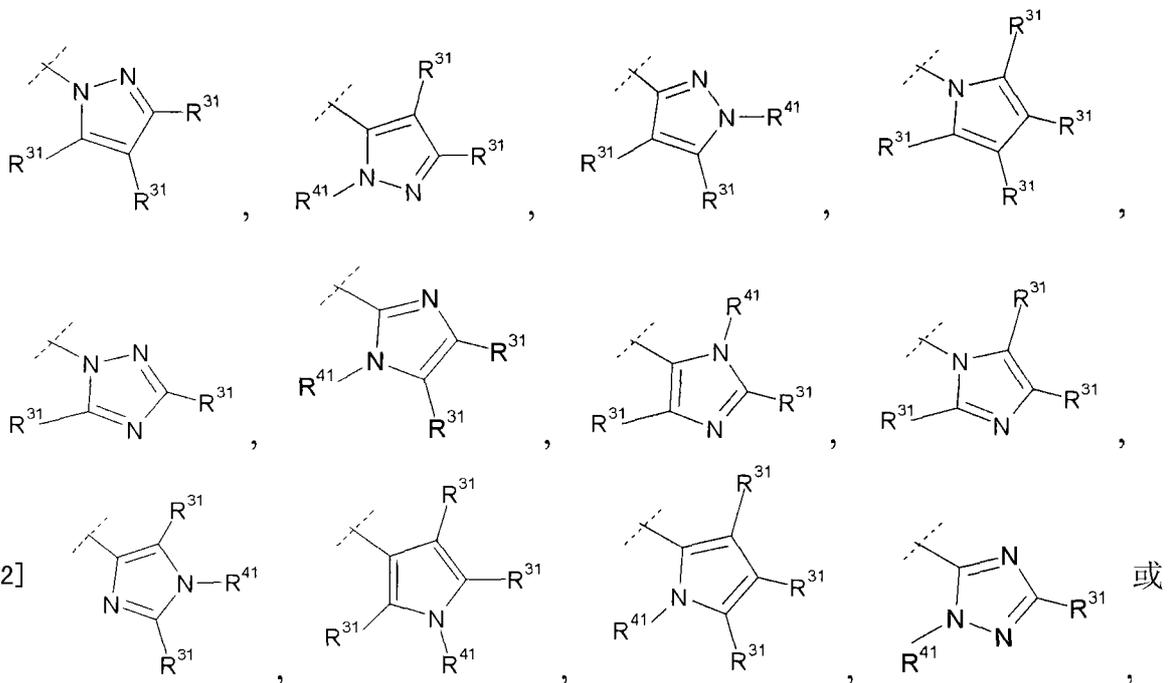
[0207] -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰)(R²⁰)), -(C₁-C₃) 烷基 -C(O)O-R²⁰,

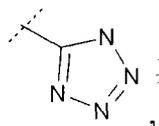
[0208]

[0209] 或  其中虚线表示 R⁶ 所示位置的连接点；

[0210] HET¹ 是

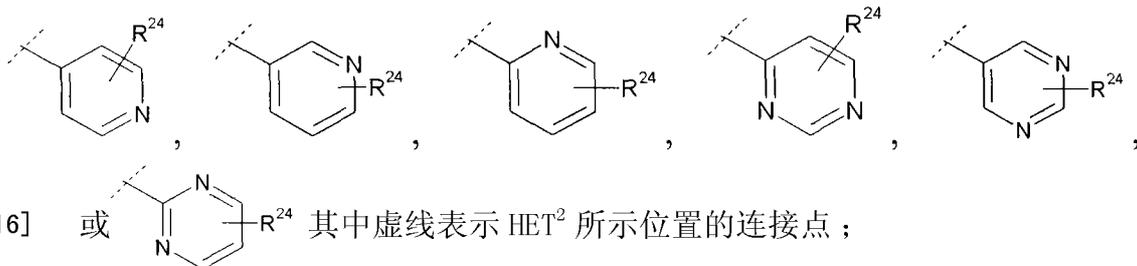
[0211]

[0212]  或

[0213]  其中虚线表示 HET¹ 所示位置的连接点；

[0214] HET² 是

[0215]



[0217] R⁷ 是

[0218] -H, -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代), 或

[0219] -(C₂-C₃) 烷基 -O-R²⁰ ;

[0220] R⁸ 是

[0221] -H, -OH, -(C₁-C₄) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),

[0222] -(C₂-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄) 烷基, -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基, 或

[0223] -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰) ;

[0224] R⁹ 是

[0225] -H, - 卤素, -CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代), 或

[0226] -O-CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0227] R¹⁰ 在每种情况下独立地是 -H 或 - 卤素 ;

[0228] R²⁰ 在每种情况下独立地是 -H 或 -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0229] R²¹ 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 -(C₁-C₃) 烷基 ;

[0230] R²² 在每种情况下独立地是 -H 或 -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0231] R²³ 在每种情况下独立地是 -H, -(C₁-C₃) 烷基, 或 -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基 ;

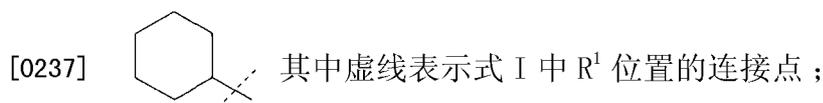
[0232] R²⁴ 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0233] R³¹ 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 -(C₁-C₃) 烷基 ; 和

[0234] R⁴¹ 在每种情况下独立地是 -H 或 -CH₃。

[0235] 在另一实施方案中, 本发明提供了在结构上由式 I 表示的化合物, 或其药物上可接受的盐, 其中

[0236] R¹ 是



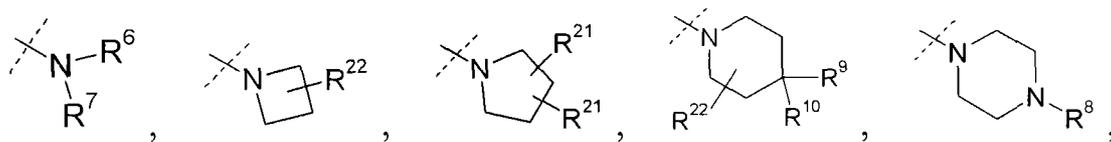
[0238] R² 是 - 卤素 ;

[0239] R³ 是 - 卤素 ;

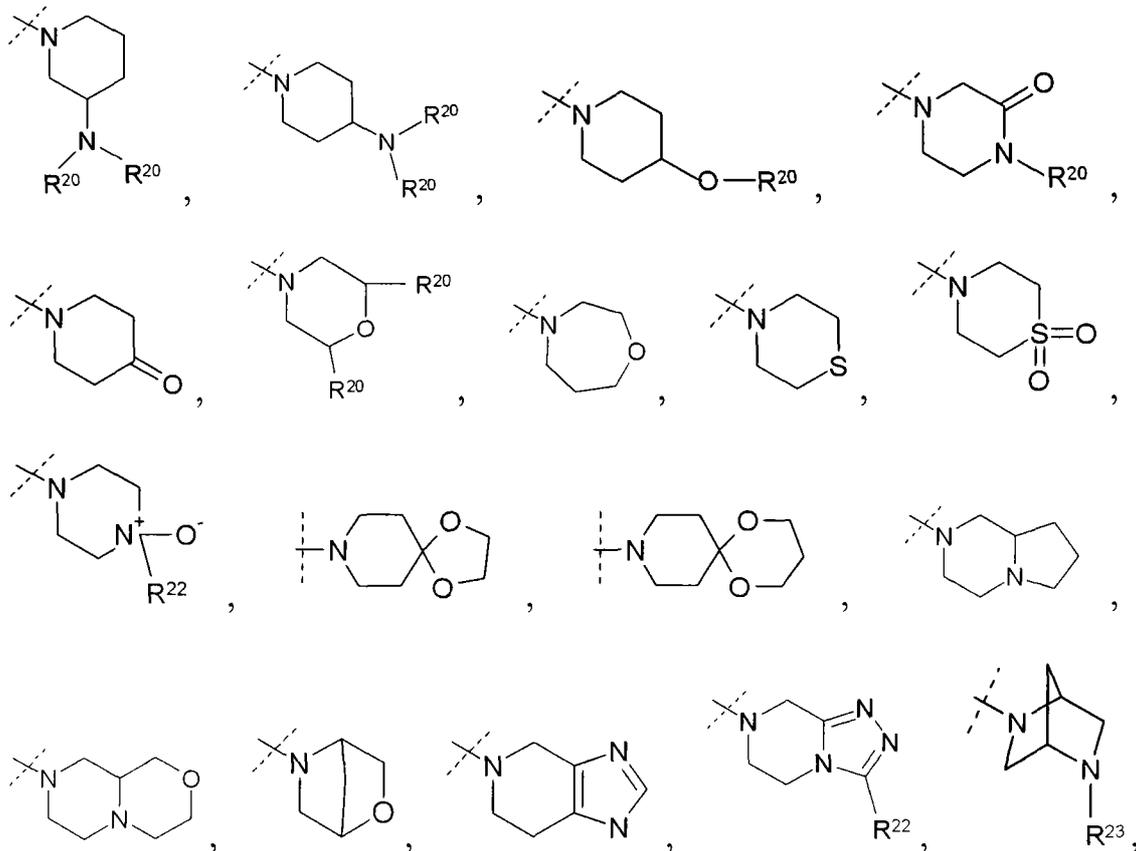
[0240] R⁴ 是 -H 或 - 卤素 ;

[0241] R⁵ 是

[0242]



[0243]



[0244] 或 其中虚线代表式 I 中 R⁵ 位置的连接点；

[0245] R⁶ 是

[0246] -H, -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),

[0247] -(C₁-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -(C₁-C₃) 烷基 -吡咯烷基, 苯基, -HET¹,

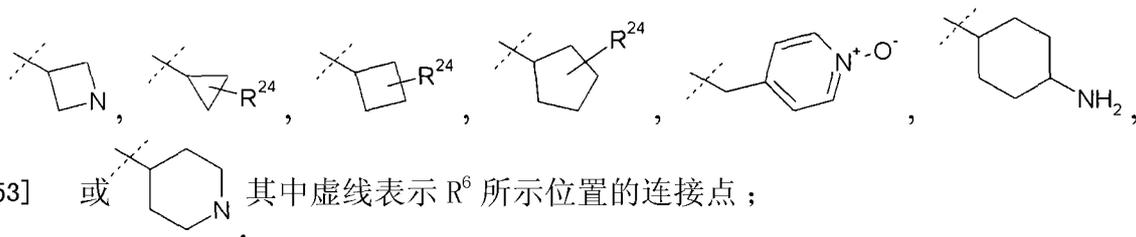
[0248] -HET², -CH₂- 苯基, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET²,

[0249] -(C₁-C₃) 烷基 -N(R²⁰)(R²⁰), -(C₁-C₃) 烷基 -N⁺(O⁻)(CH₃)₂,

[0250] -(C₁-C₃) 烷基 -C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰),

[0251] -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰)(R²⁰)), -(C₁-C₃) 烷基 -C(O)O-R²⁰,

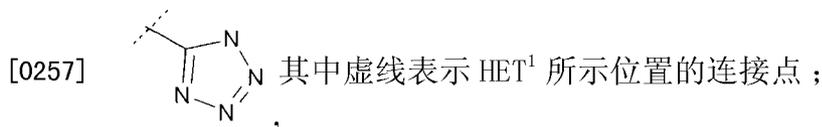
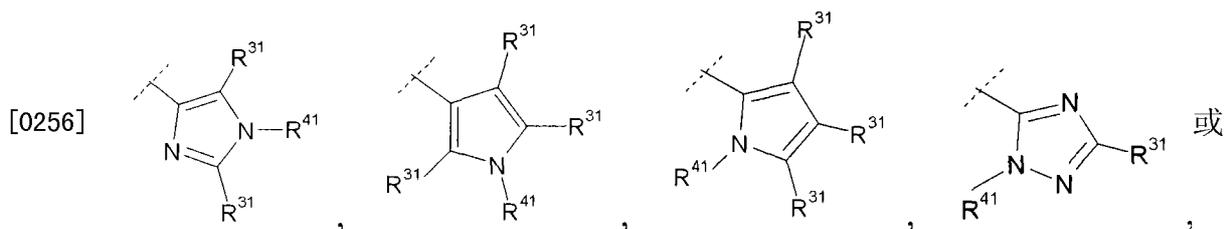
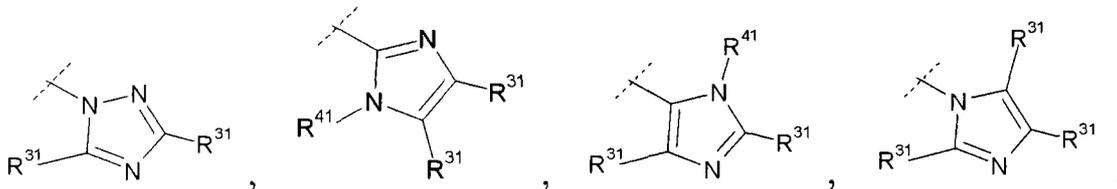
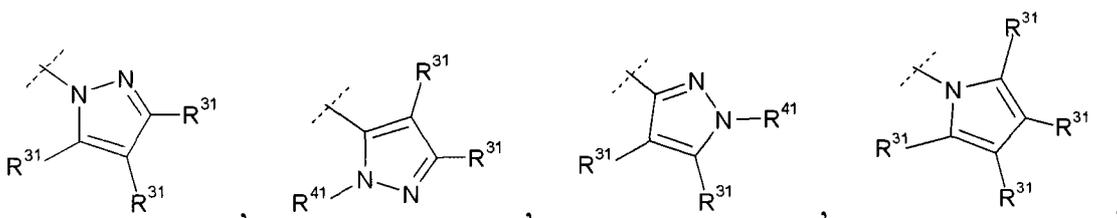
[0252]



[0253] 或 其中虚线表示 R⁶ 所示位置的连接点；

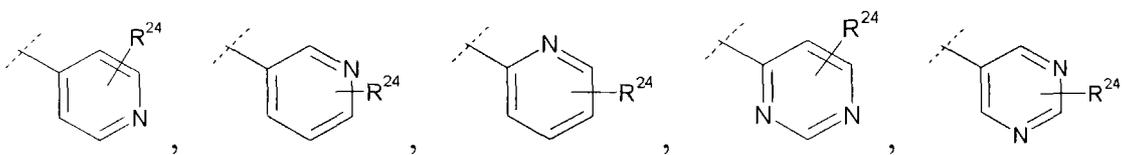
[0254] HET¹ 是

[0255]



[0258] HET² 是

[0259]



[0261] R⁷ 是

[0262] -H, -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代), 或

[0263] -(C₂-C₃) 烷基 -O-R²⁰ ;

[0264] R⁸ 是

[0265] -H, -OH, -(C₁-C₄) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),

[0266] -(C₂-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄) 烷基, -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基, 或

[0267] -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰) ;

[0268] R⁹ 是

[0269] -H, - 卤素, -CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代), 或

[0270] -O-CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0271] R¹⁰ 在每种情况下独立地是 -H 或 - 卤素 ;

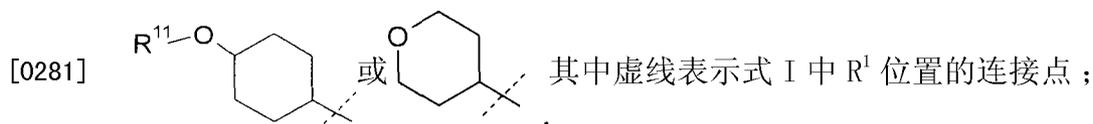
[0272] R²⁰ 在每种情况下独立地是 -H 或 -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0273] R²¹ 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 -(C₁-C₃) 烷基 ;

[0274] R²² 在每种情况下独立地是 -H 或 -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

- [0275] R^{23} 在每种情况下独立地是 -H, $-(C_1-C_3)$ 烷基, 或 $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基 ;
 [0276] R^{24} 在每种情况下独立地是 -H, -卤素, 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;
 [0277] R^{31} 在每种情况下独立地是 -H, -卤素, 或 $-(C_1-C_3)$ 烷基 ; 和
 [0278] R^{41} 在每种情况下独立地是 -H 或 $-CH_3$ 。
 [0279] 在另一实施方案中, 本发明提供了在结构上由式 I 表示的化合物, 或其药物上可接受的盐, 其中

[0280] R^1 是



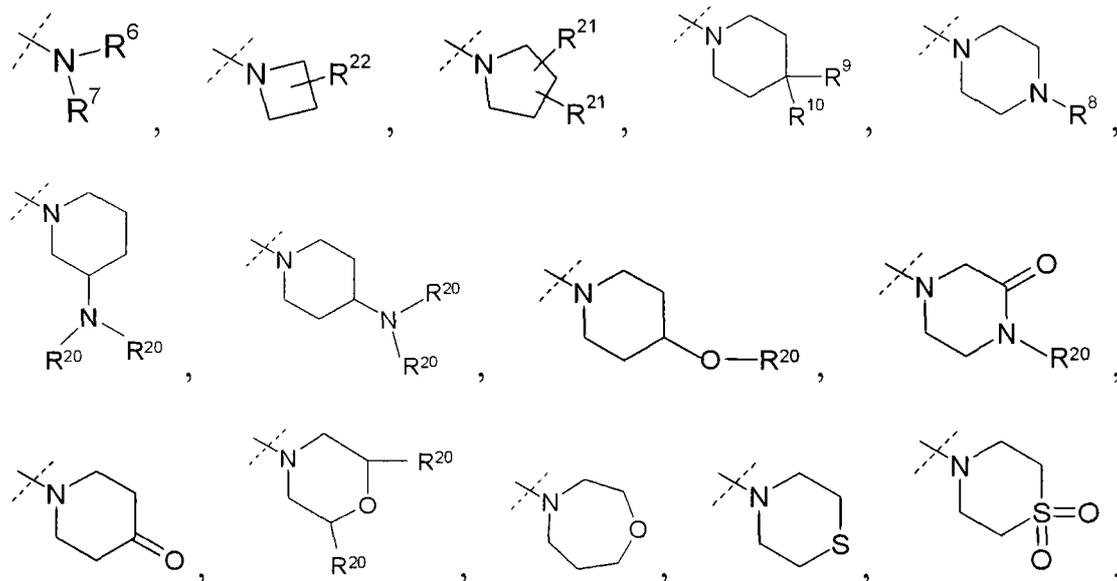
[0282] R^2 是 -氟, -氯, 或 -溴 ;

[0283] R^3 是 -氟, -氯, 或 -溴 ;

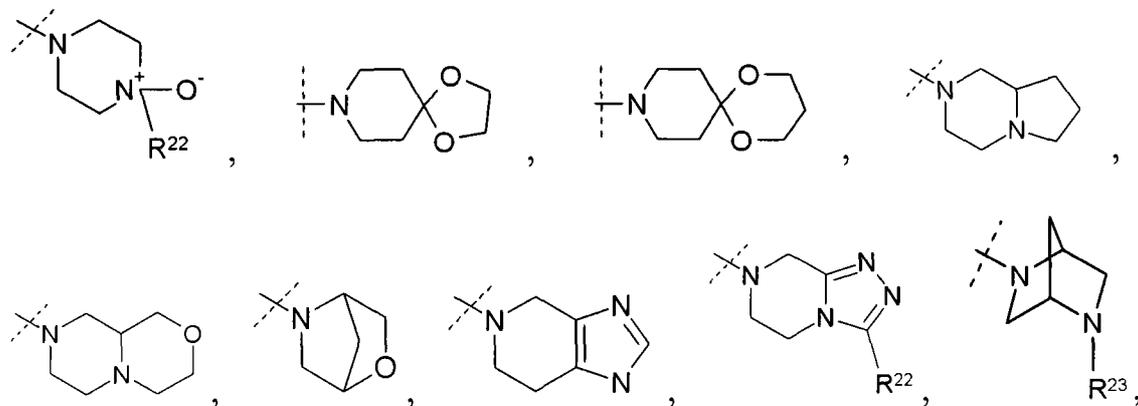
[0284] R^4 是 -H 或 -卤素 ;

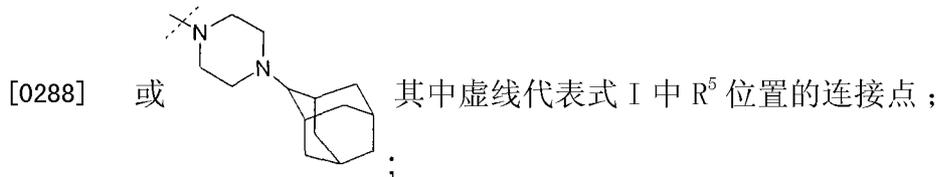
[0285] R^5 是

[0286]



[0287]





[0289] R⁶ 是

[0290] -H, -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),

[0291] -(C₁-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -(C₁-C₃) 烷基 -吡咯烷基, 苯基, -HET¹,

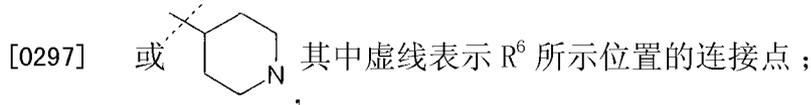
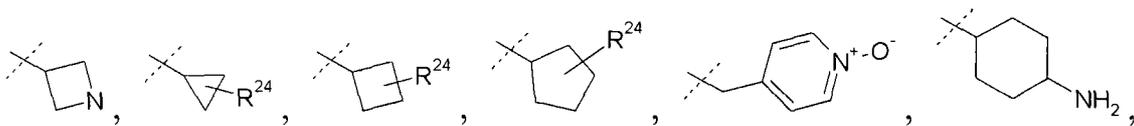
[0292] -HET², -CH₂- 苯基, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET²,

[0293] -(C₁-C₃) 烷基 -N(R²⁰) (R²⁰), -(C₁-C₃) 烷基 -N⁺(O⁻) (CH₃)₂,

[0294] -(C₁-C₃) 烷基 -C(O)N(R⁴¹) (R⁴¹), -CH(C(O)OH) (CH₂OR²⁰),

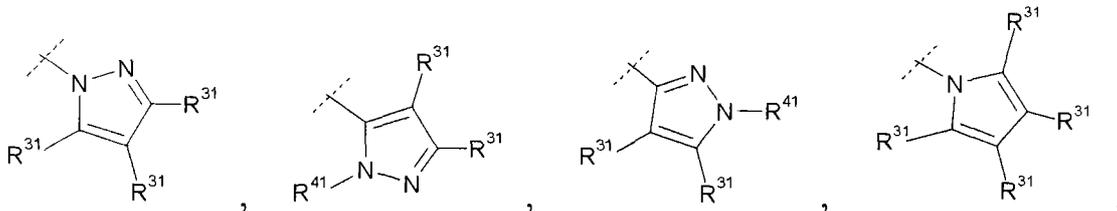
[0295] -CH(C(O)OH) (CH₂N(R²⁰) (R²⁰)), -(C₁-C₃) 烷基 -C(O)O-R²⁰,

[0296]

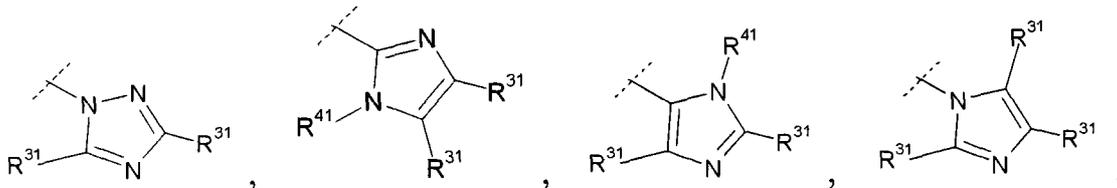


[0298] HET¹ 是

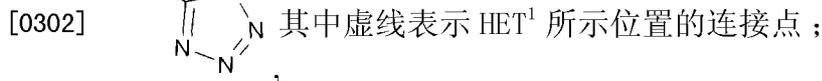
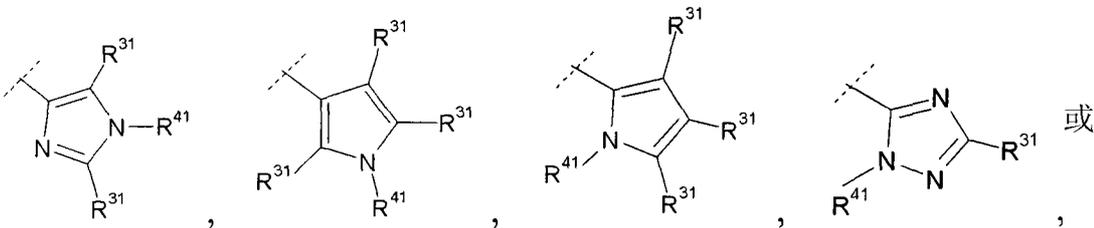
[0299]



[0300]

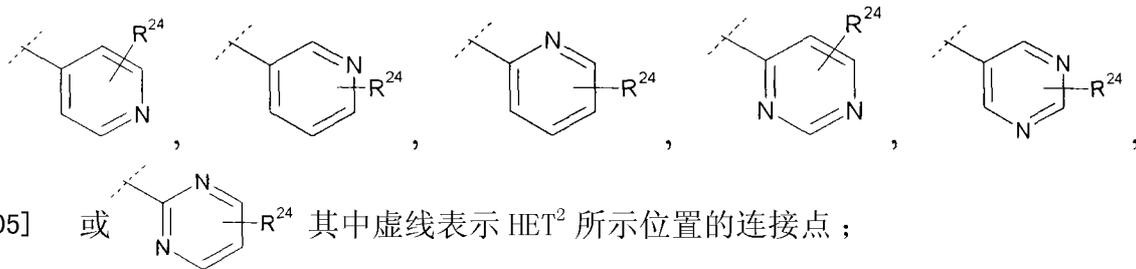


[0301]



[0303] HET² 是

[0304]



[0306] R⁷ 是

[0307] -H, -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代), 或

[0308] -(C₂-C₃) 烷基 -O-R²⁰;

[0309] R⁸ 是

[0310] -H, -(C₁-C₄) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),

[0311] -(C₂-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄) 烷基, -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基, 或

[0312] -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

[0313] R⁹ 是

[0314] -H, - 卤素, -CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代), 或

[0315] -O-CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代);

[0316] R¹⁰ 在每种情况下独立地是 -H 或 - 卤素;

[0317] R¹¹ 在每种情况下独立地是 -H 或 -CH₃;

[0318] R²⁰ 在每种情况下独立地是 -H 或 -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代);

[0319] R²¹ 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 -(C₁-C₃) 烷基;

[0320] R²² 在每种情况下独立地是 -H 或 -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代);

[0321] R²³ 在每种情况下独立地是 -H, -(C₁-C₃) 烷基, 或 -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基;

[0322] R²⁴ 在每种情况下独立地是 -H;

[0323] R³¹ 在每种情况下独立地是 -H; 和

[0324] R⁴¹ 在每种情况下独立地是 -H。

[0325] 在另一实施方案中, 本发明提供了在结构上由式 I 表示的化合物, 或其药物上可接受的盐, 其中

[0326] R¹ 是



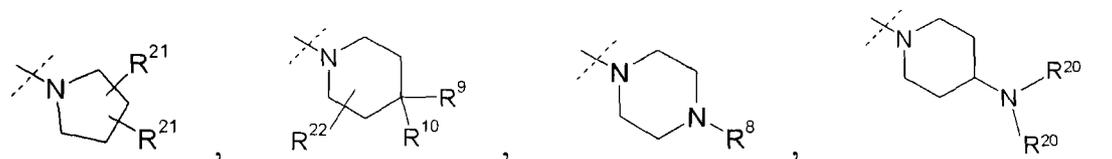
[0328] R² 是 - 氟, - 氯, 或 - 溴;

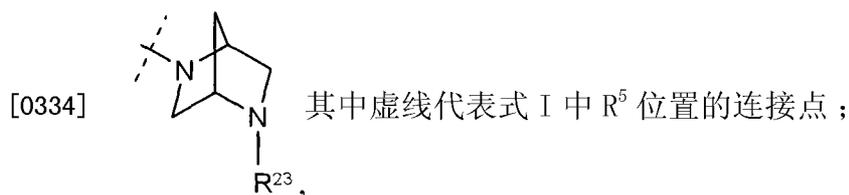
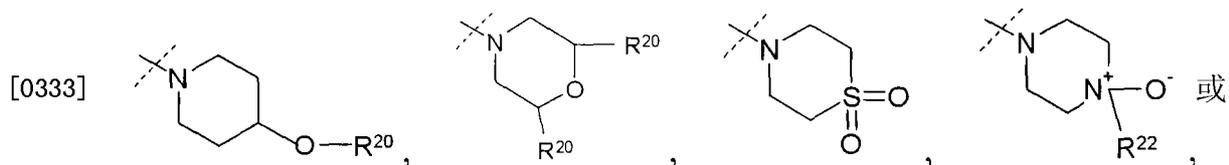
[0329] R³ 是 - 氟, - 氯, 或 - 溴;

[0330] R⁴ 是 -H;

[0331] R⁵ 是

[0332]





[0335] R⁸ 是

[0336] -H, -(C₁-C₄) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代),

[0337] -(C₂-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄) 烷基, -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基, 或

[0338] -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

[0339] R⁹ 是

[0340] -H, - 卤素, -CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代), 或

[0341] -O-CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代);

[0342] R¹⁰ 在每种情况下独立地是 -H 或 - 卤素;

[0343] R¹¹ 在每种情况下独立地是 -H;

[0344] R²⁰ 在每种情况下独立地是 -H, 或 -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代);

[0345] R²¹ 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 -(C₁-C₃) 烷基;

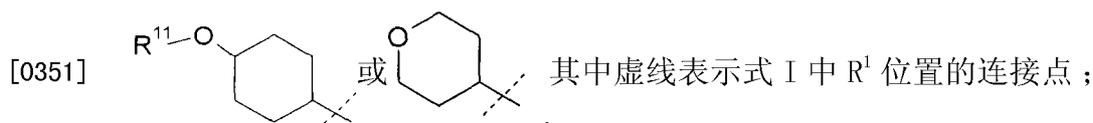
[0346] R²² 在每种情况下独立地是 -H 或 -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代);

[0347] 和

[0348] R²³ 在每种情况下独立地是 -H, -(C₁-C₃) 烷基, 或 -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基。

[0349] 在另一实施方案中, 本发明提供了在结构上由式 I 表示的化合物, 或其药物上可接受的盐, 其中

[0350] R¹ 是



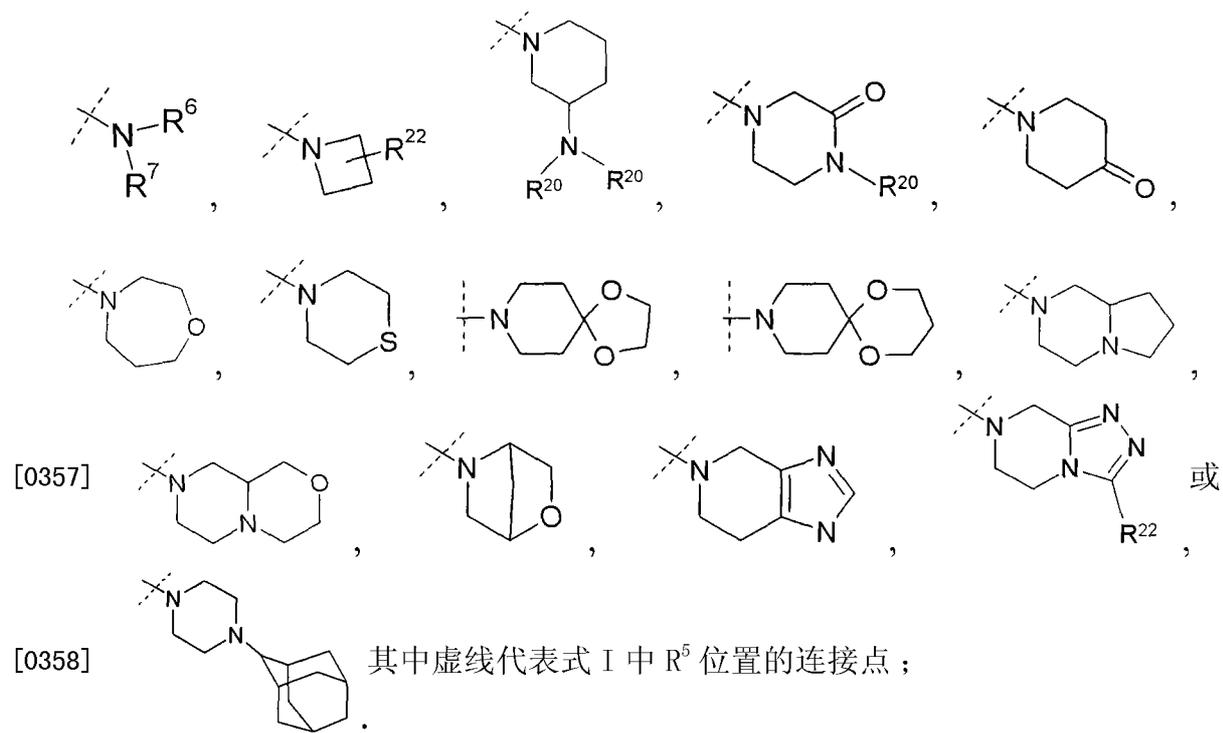
[0352] R² 是 - 氟, - 氯, 或 - 溴;

[0353] R³ 是 - 氟, - 氯, 或 - 溴;

[0354] R⁴ 是 -H;

[0355] R⁵ 是

[0356]



[0359] R⁶ 是

[0360] -H, -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ,

[0361] -(C₁-C₃) 烷基 -O-R²⁰ , -(C₁-C₃) 烷基 - 吡咯烷基, 苯基, -HET¹ ,

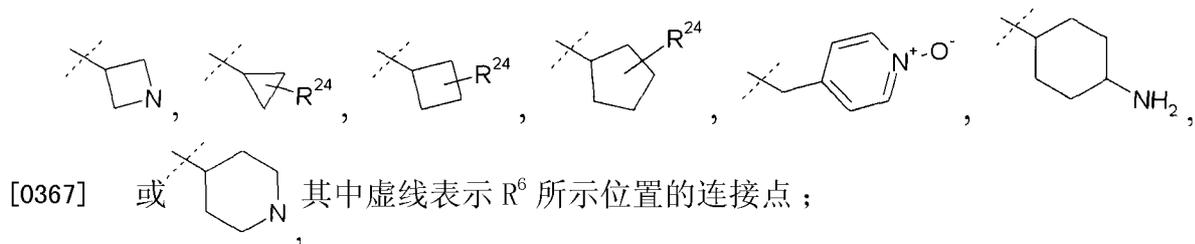
[0362] -HET² , -CH₂- 苯基, -CH₂-HET¹ , -CH₂-HET² ,

[0363] -(C₁-C₃) 烷基 -N(R²⁰)(R²⁰) , -(C₁-C₃) 烷基 -N⁺(O⁻)(CH₃)₂ ,

[0364] -(C₁-C₃) 烷基 -C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹) , -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰) ,

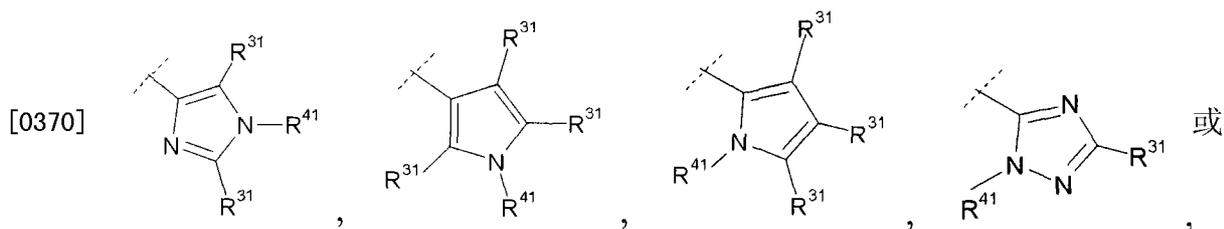
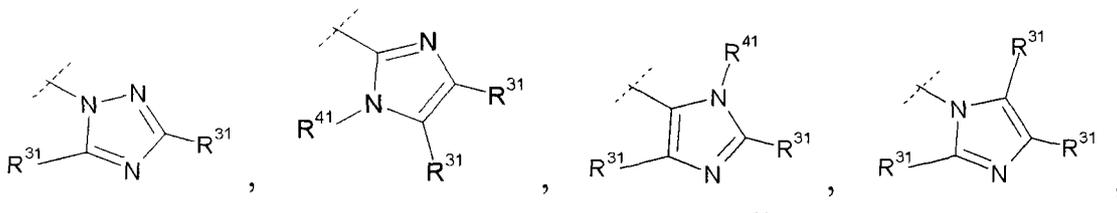
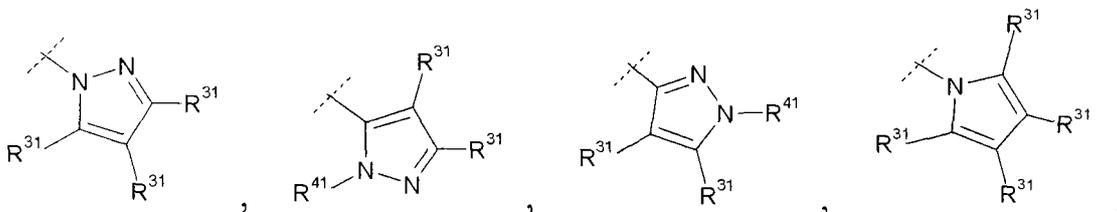
[0365] -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰)(R²⁰)) , -(C₁-C₃) 烷基 -C(O)O-R²⁰ ,

[0366]



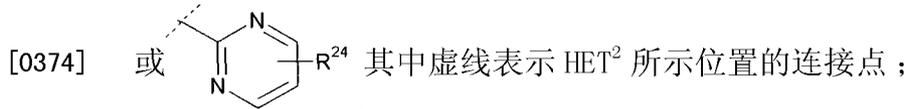
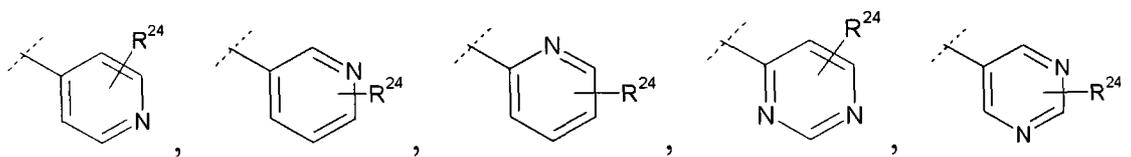
[0368] HET¹ 是

[0369]



[0372] HET² 是

[0373]



[0375] R⁷ 是

[0376] -H, -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代), 或

[0377] -(C₂-C₃) 烷基 -O-R²⁰ ;

[0378] R¹¹ 在每种情况下独立地是 -H 或 -CH₃ ;

[0379] R²⁰ 在每种情况下独立地是 -H 或 -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0380] R²¹ 在每种情况下独立地是 -H, - 卤素, 或 -(C₁-C₃) 烷基 ;

[0381] R²² 在每种情况下独立地是 -H 或 -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代) ;

[0382] R²³ 在每种情况下独立地是 -H, -(C₁-C₃) 烷基, 或 -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基 ;

[0383] R²⁴ 在每种情况下独立地是 -H ;

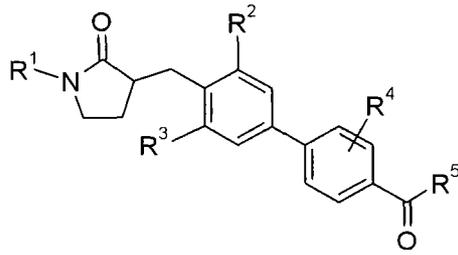
[0384] R³¹ 在每种情况下独立地是 -H ;和

[0385] R⁴¹ 在每种情况下独立地是 -H.

[0386] 提供了本发明的其它实施方案, 其中上文所述的各实施方案如下列优选情况中所述进一步缩窄。具体而言, 下列各优选情况独立地与上述各实施方案组合, 且具体组合提供了另一实施方案, 其中该优选情况中所示的变量根据该优选情况缩窄。

[0387] 优选地,本发明的实施方案在结构上由下式表示:

[0388]



[0389] 其中 R¹ 是 或 优选地 R¹ 是 优选地 R¹ 是

优选地 R¹ 是 优选地 R¹ 是 优选地 R¹ 是 。

优选地 R¹ 是 , , 或 。

[0390] 优选地 R² 是 - 卤素, -CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代), 或 -O-CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代)。优选地 R² 是 - 卤素。优选地 R² 是 -CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代)。优选地 R² 是 -O-CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代)。优选地 R² 是 - 氯, - 氟, 或 - 溴。优选地 R² 是 - 氯。优选地 R³ 是 - 卤素, -CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代), 或 -O-CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代)。优选地 R³ 是 - 卤素。优选地 R³ 是 -CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代)。优选地 R³ 是 -O-CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代)。优选地 R³ 是 - 氯, - 氟, 或 - 溴。优选地 R³ 是 - 氯。优选地 R³ 是 - 氟。优选地 R² 是 - 氯, - 氟, 或 - 溴, 和 R³ 是 - 氯, - 氟, 或 - 溴。优选地 R² 和 R³ 是氯。优选地 R⁴ 是 -H。

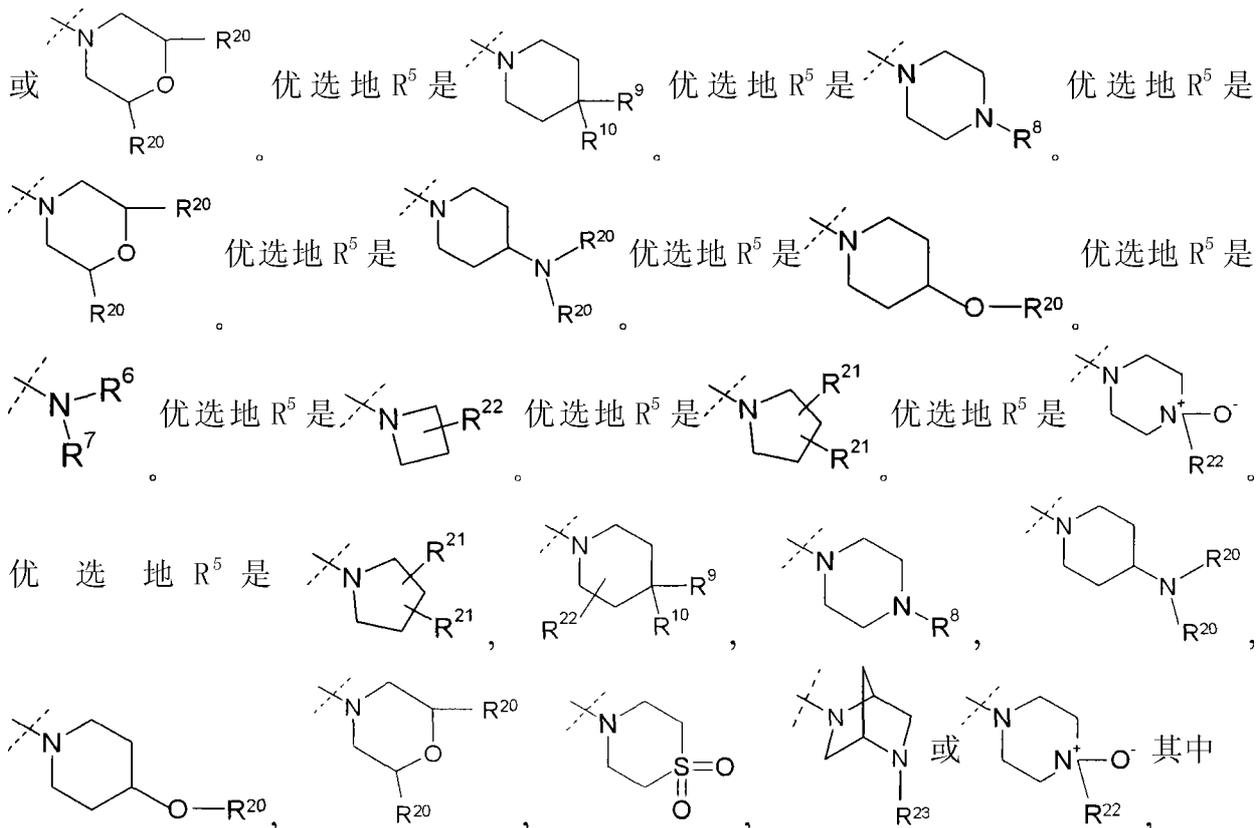
优选地 R⁴ 是 - 卤素。优选地 R⁴ 是 - 氟或 - 氯。优选地 R⁵ 是 , ,

, , , , ,

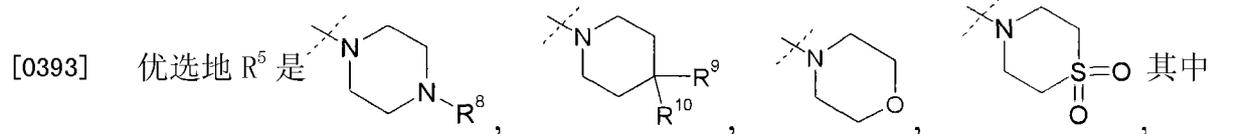
或 。

[0391] 优 选 地 R⁵ 是

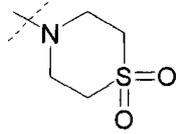
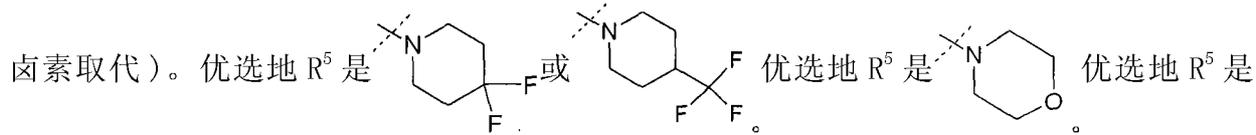
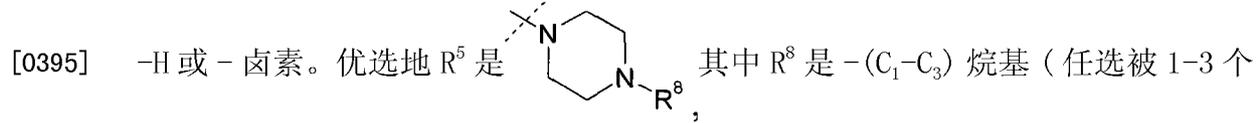
, , , , ,



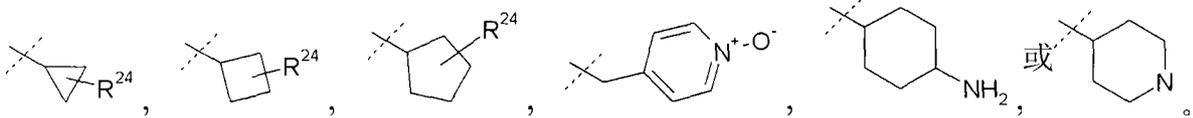
[0392] R⁸ 是 -H, -(C₁-C₄) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代), -(C₂-C₃) 烷基 -O-R²⁰, -C(O)-(C₁-C₄) 烷基, -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基, 或 -C(O)-N(R²⁰) (R²⁰); R⁹ 是 -H, -卤素, -CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代), 或 -O-CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代); R¹⁰ 在每种情况下独立地是 -H 或 -卤素; R²⁰ 在每种情况下独立地是 -H, 或 -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代); R²¹ 在每种情况下独立地是 -H, -卤素, 或 -(C₁-C₃) 烷基; R²² 在每种情况下独立地是 -H 或 -(C₁-C₃) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代); 和 R²³ 在每种情况下独立地是 -H, -(C₁-C₃) 烷基, 或 -C(O)O-(C₁-C₄) 烷基。



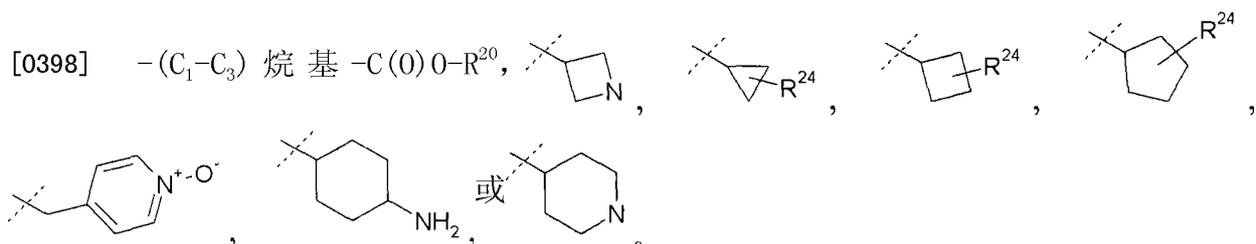
[0394] R⁸ 是 -(C₁-C₄) 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代); R⁹ 是 -H, -卤素, -CH₃ (任选被 1-3 个卤素取代); 和 R¹⁰ 在每种情况下独立地是



[0396] 优选地 R^6 是 $-(C_1-C_3)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代), $-(C_1-C_3)$ 烷基 $-O-R^{20}$, $-(C_1-C_3)$ 烷基-吡咯烷基, 苯基, $-HET^1$, $-HET^2$, $-CH_2-$ 苯基, $-CH_2-HET^1$, $-CH_2-HET^2$, $-(C_1-C_3)$ 烷基 $-N(R^{20})(R^{20})$, $-(C_1-C_3)$ 烷基 $-N^+(O^-)(CH_3)_2$, $-(C_1-C_3)$ 烷基 $-C(O)N(R^{41})(R^{41})$, $-CH(C(O)OH)(CH_2OR^{20})$, $-CH(C(O)OH)(CH_2N(R^{20})(R^{20}))$, $-(C_1-C_3)$ 烷基 $-C(O)O-R^{20}$, 



[0397] 优选地 R^6 是 $-(C_1-C_3)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代), $-(C_1-C_3)$ 烷基 $-O-R^{20}$, $-(C_1-C_3)$ 烷基-吡咯烷基, $-(C_1-C_3)$ 烷基 $-N(R^{20})(R^{20})$, $-(C_1-C_3)$ 烷基 $-N^+(O^-)(CH_3)_2$, $-(C_1-C_3)$ 烷基 $-C(O)N(R^{41})(R^{41})$, $-CH(C(O)OH)(CH_2OR^{20})$, $-CH(C(O)OH)(CH_2N(R^{20})(R^{20}))$,



[0399] 优选地 R^7 是 $-H$ 。优选地 R^7 是 $-(C_1-C_3)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代)。优选地 R^7 是 $-(C_2-C_3)$ 烷基 $-O-R^{20}$ 。

[0400] 优选地 R^8 是 $-H$ 。优选地 R^8 是 $-(C_1-C_4)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代), $-(C_2-C_3)$ 烷基 $-O-R^{20}$, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基, 或 $-C(O)-N(R^{20})(R^{20})$ 。优选地 R^8 是 $-(C_1-C_4)$ 烷基 (任选被 1-3 个卤素取代)。优选地 R^8 是 $-(C_2-C_3)$ 烷基 $-O-R^{20}$, $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基, $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基, 或 $-C(O)-N(R^{20})(R^{20})$ 。优选地 R^8 是 $-(C_2-C_3)$ 烷基 $-O-R^{20}$ 。优选地 R^8 是 $-C(O)-(C_1-C_4)$ 烷基。优选地 R^8 是 $-C(O)O-(C_1-C_4)$ 烷基。优选地 R^8 是 $-C(O)-N(R^{20})(R^{20})$ 。

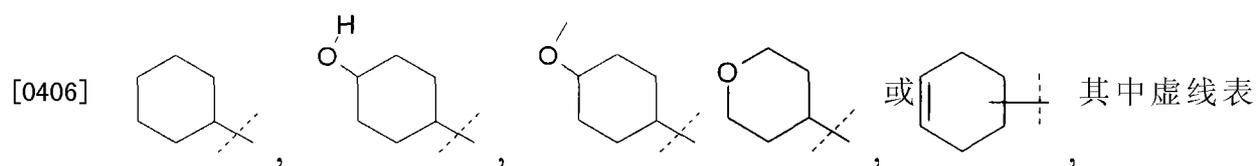
[0401] 优选地 R^9 是 $-H$ 。优选地 R^9 是 $-$ 卤素。优选地 R^9 是 $-CH_3$ (任选被 1-3 个卤素取代), 或 $-O-CH_3$ (任选被 1-3 个卤素取代)。

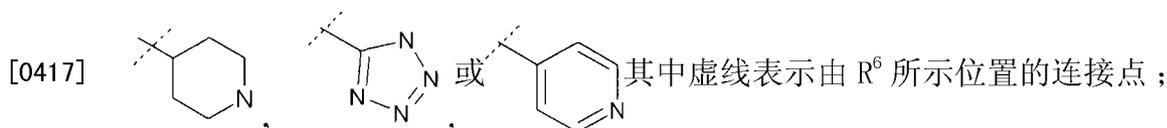
[0402] 优选地 R^{10} 是 $-H$ 。优选地 R^{10} 是 $-$ 卤素。优选地 R^9 是 $-H$ 和 R^{10} 是 $-H$ 。优选地 R^9 是 $-$ 卤素和 R^{10} 是 $-$ 卤素。

[0403] 优选地 R^{11} 是 $-H$ 。优选地 R^{11} 是 $-CH_3$ 或 $-CH_2-CH_3$ 。优选地 R^{11} 是 $-CH_3$ 。优选地 R^{11} 是 $-CH_2-CH_3$ 。

[0404] 在另一实施方案中, 本发明提供了在结构上由式 I 表示的化合物, 或其药物上可接受的盐, 其中

[0405] R^1 是





[0418] R⁷ 是 -H, -CH₃, 或 -CH₂-CH₂-O-CH₃；

[0419] R⁸ 是 -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-O-H, -CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂F,

[0420] -CH₂-CF₃, -C(O)CH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, 或 -C(O)O-CH₃；

[0421] R⁹ 是 -H, -氟, 或 -CF₃；R¹⁰ 是 -H 或 -氟；R¹¹ 是 -H 或 -CH₃；

[0422] R²⁰ 在每种情况下独立地是 -H 或 -CH₃；

[0423] R²¹ 在每种情况下独立地是 -H 或 -氟；

[0424] R²² 在每种情况下独立地是 -H, -CH₃, 或 -CF₃；和

[0425] R²³ 是 -H。

[0426] 本发明的实施方案包括式 I 化合物的所有立体异构形式和构象形式以及上述更窄的实施方案。

[0427] 本发明的优选实施方案是下式的化合物 1-环己基-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-吡咯烷-2-酮和 (R)-3-[3,5-二氯-4'-[4-(三氟甲基)-哌啶-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮。本发明进一步的实施方案是本文所述的新颖中间体制品,其适用于制备根据式 I 和本文所述实施方案的 11-β-HSD1 抑制剂。本发明进一步的实施方案是本文所述的新颖中间体制品,其适用于制备 1-环己基-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-吡咯烷-2-酮和 (R)-3-[3,5-二氯-4'-[4-(三氟甲基)-哌啶-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮,或其药物上可接受的盐。

[0428] 2 型糖尿病患者经常产生“胰岛素抵抗”,这造成异常葡萄糖体内平衡和高血糖,从而造成提高的发病率和过早死亡率。异常葡萄糖体内平衡与肥胖、高血压、和脂质、脂蛋白和载脂蛋白代谢的变化相关。2 型糖尿病是处于产生心血管并发症,例如动脉粥样硬化、冠心病、中风、周围性血管疾病、高血压、肾病、神经病和视网膜病的增加的危险。因此,葡萄糖体内平衡、脂质代谢、肥胖和高血压的治疗性控制在糖尿病的管理和治疗中是重要的。许多具有胰岛素抵抗但尚未发展成 2 型糖尿病的患者也处于产生“X 综合征”或“代谢综合征”的危险中。代谢综合征以胰岛素抵抗以及腹部肥胖、高胰岛素血症、高血压、低 HDL、高 VLDL、高血压、动脉粥样硬化、冠心病和慢性肾衰竭为特征。这些患者处于更高的产生上列心血管并发症的危险中,无论他们是否产生显性糖尿病。

[0429] 由于它们的 11-β-HSD1 抑制,本发明的化合物可用于治疗获益于 11-β-HSD1 抑制的多种状况和失调症。这些失调症和状况在本文中定义为“糖尿病失调”和“代谢综合征失调”。本领域技术人员能够通过 11-β-HSD1 活性在失调症的病理生理学中或在对失调症的体内平衡响应中的参与来识别“糖尿病失调”和“代谢综合征失调”。因此,这些化合物可用于例如预防、治疗或减轻“糖尿病失调”和“代谢综合征失调”的疾病或状况或相关状况或后遗症。

[0430] “糖尿病失调”和“代谢综合征失调”包括,但不限于,糖尿病、1 型糖尿病、2 型糖尿病、高血糖、高胰岛素血症、β-细胞休息 (rest)、通过修复第一阶段响应而改善的 β-细

胞功能、膳食高血糖、预防细胞凋亡、空腹血糖受损 (IFG)、代谢综合征、低血糖症、高钾血 / 低钾血、使胰高血糖素水平正常化、改善的 LDL/HDL 比率、减少零食 (reducingsnacking)、进食失调、减重、多囊卵巢综合征 (PCOS)、糖尿病引起的肥胖、成人隐匿性自身免疫性糖尿病 (LADA)、胰岛炎、胰岛移植、小儿糖尿病、妊娠糖尿病、糖尿病后发症、微量 / 大量蛋白尿、肾病、视网膜病、神经病、糖尿病足溃疡、胰高血糖素给药引起的降低的肠运动性、短肠综合征、止泻、增加胃液分泌、血流降低、勃起功能障碍、青光眼、术后应力、改善由局部缺血后的血流再灌注引起的器官组织损伤、局部缺血性心脏病、心功能不全、充血心力衰竭、中风、心肌梗塞、心律失常、早亡、抗细胞凋亡、伤口愈合、糖耐量低减 (IGT)、胰岛素抵抗综合征、代谢综合征、X 综合征、高脂血症、血脂异常、高甘油三酯血症、高脂蛋白血、高胆甾醇血症、动脉硬化症包括动脉粥样硬化、胰升糖素瘤、急性胰腺炎、心血管病、高血压、心脏肥大、肠胃失调、肥胖、由肥胖引起的糖尿病、糖尿病血脂异常等。因此,本发明还提供了“糖尿病失调”和“代谢综合征失调”的治疗方法,同时降低和或消除与现有疗法相关的一种或多种不想要的副作用。

[0431] 此外,本发明提供了式 I 的化合物或其药用盐,或包含式 I 的化合物或其药用盐和药物上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物:用于抑制 11- β -HSD1 活性;用于抑制 11- β -HSD1 活性介导的哺乳动物细胞响应;用于降低哺乳动物的血糖水平;用于治疗由过度 11- β -HSD1 活性引起的疾病;用于治疗哺乳动物的糖尿病和其它代谢综合征失调;和用于治疗糖尿病、代谢综合征、肥胖、高血糖、动脉粥样硬化、缺血性心脏病、中风、神经病和伤口愈合。因此,本发明的方法包括式 I 的化合物的预防性和治疗性给药。

[0432] 本发明进一步提供了式 I 的化合物或其药用盐用于制造抑制 11- β -HSD1 活性用的药物;用于制造抑制 11- β -HSD1 活性介导的哺乳动物细胞响应的药物;用于制造降低哺乳动物的血糖水平用的药物;用于制造治疗由过度 11- β -HSD1 活性引起的疾病用的药物;用于制造治疗哺乳动物的糖尿病和其它代谢综合征失调用的药物;和用于制造预防或治疗糖尿病、代谢综合征、肥胖、高血糖、动脉粥样硬化、缺血性心脏病、中风、神经病和不适当伤口愈合用的药物的用途。

[0433] 本发明进一步提供了治疗哺乳动物的由过度 11- β -HSD1 活性引起的状况的方法;抑制哺乳动物的 11- β -HSD1 活性的方法;抑制 11- β -HSD1 活性介导的哺乳动物细胞响应的方法;降低哺乳动物的血糖水平的方法;治疗哺乳动物的糖尿病和其它代谢综合征失调的方法;预防或治疗糖尿病、代谢综合征、肥胖、高血糖、动脉粥样硬化、缺血性心脏病、中风、神经病和不适当伤口愈合的方法;所述方法包括对需要这类治疗的哺乳动物施用 11- β -HSD1 活性抑制量的式 I 的化合物或其药物上可接受的盐或包含式 I 的化合物或其药用盐和药物上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。

[0434] 此外,本发明提供了包含式 I 的化合物或其药用盐和药物上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物:其适用于抑制 11- β -HSD1 活性;适用于抑制 11- β -HSD1 活性介导的细胞响应;适用于降低哺乳动物的血糖水平;适用于治疗哺乳动物的糖尿病和其它代谢综合征失调;和适用于预防或治疗糖尿病、代谢综合征、肥胖、高血糖、动脉粥样硬化、缺血性心脏病、中风、神经病和伤口愈合。

[0435] 在本发明的又一方面中,本发明的化合物与一种或多种其它活性物质以任何合适的比率联合给药。这样的其它活性物质可以例如选自抗糖尿病药、抗肥胖药、抗高血压药、

用于治疗由糖尿病引起的或与其相关的并发症的药剂、和用于治疗由肥胖引起的或与其相关的并发症和失调症的药剂。下列名单列出几类组合。要理解的是，所提到的各药剂可以与提到的其它药剂联合以产生附加组合。

[0436] 由此，在本发明的另一实施方案中，本发明的化合物可以与一种或多种抗糖尿病药联合给药。

[0437] 合适的抗糖尿病药包括胰岛素、胰岛素类似物和衍生物，如 EP792290 (Novo Nordisk A/S) 中公开的那些，例如 N^εB29-十四酰基 des(B30) 人胰岛素；EP 214 826 和 EP705275 (Novo Nordisk A/S) 中公开的那些，例如 Asp^{B28} 人胰岛素；US5, 504, 188 (Eli Lilly) 中公开的那些，例如 Lys^{B28}Pro^{B29} 人胰岛素；EP 368 187 (Aventis) 中公开的那些，例如 Lantus[®]、GLP-1 和 GLP-1 衍生物，例如 W098/08871 (Novo Nordisk A/S) 中公开的那些，以及口服活性降血糖药。

[0438] 口服活性降血糖药优选包含咪唑啉、磺酰脲、双胍、格列奈类、噁二唑烷二酮 (oxadiazolidinediones)、噁唑烷二酮、胰岛素增敏剂、胰岛素促分泌素例如格列美脲， α -葡萄糖苷酶抑制剂、作用于 β -细胞的依赖于 ATP 的钾通道的药剂，例如钾通道开放剂，例如 W097/26265、W099/03861 和 W000/37474 (Novo Nordisk A/S) 中公开的那些，或米格列奈，或钾通道阻断剂，例如 BTS-67582、那格列奈、胰高血糖素拮抗剂，如 W099/01423 和 W000/39088 (Novo Nordisk A/S and Agouron Pharmaceuticals, Inc.) 中公开的那些，GLP-1 拮抗剂、DPP-IV (二肽基肽酶-IV) 抑制剂、PTPase (蛋白酪氨酸磷酸酶) 抑制剂、参与糖原异生和 / 或糖原分解的激发的肝酶的抑制剂、葡萄糖摄取调节剂、葡萄糖激酶 (GK) 活化剂，例如 W000/58293、W001/44216、W001/83465、W001/83478、W001/85706、W001/85707 和 W002/08209 (Hoffman-La Roche) 中公开的那些或 W003/00262、W003/00267 和 W003/15774 (AstraZeneca) 中公开的那些，GSK-3 (糖原合成酶激酶-3) 抑制剂、改进脂质代谢的化合物，例如降血脂药，如 HMG CoA 抑制剂 (他汀类)、降低食物摄取的化合物、PPAR (过氧化物酶体增植物激活受体) 配体，包括 PPAR- α 、PPAR- γ 和 PPAR- δ 亚型和 RXR (维生素 A 类 X 受体) 激动剂，如 ALRT-268、LG-1268 或 LG-1069、

[0439] 在另一实施方案中，本发明的化合物与胰岛素或胰岛素类似物或衍生物，例如 N^εB29-十四酰基 des(B30) 人胰岛素、Asp^{B28} 人胰岛素、Lys^{B28}Pro^{B29} 人胰岛素、Lantus[®] 或包含这些中的一种或多种的混合制剂联合给药。

[0440] 在本发明的另一实施方案中，本发明的化合物与磺酰脲，如格列本脲、格列甲脲、甲苯胺丁脲 (tolbautamide)、chloropamide、妥拉磺脲、格列美脲、格列齐特和优降糖联合给药。

[0441] 在本发明的另一实施方案中，本发明的化合物与双胍，例如二甲双胍联合给药。

[0442] 在本发明的再一实施方案中，本发明的化合物与格列奈类，例如瑞格列奈或那格列奈联合给药。

[0443] 在本发明的又一实施方案中，本发明的化合物与噁唑烷二酮胰岛素增敏剂，例如曲格列酮、环格列酮、吡格列酮、罗格列酮、isaglitazone、达格列酮、恩格列酮、CS-011/CI-1037 或 T174 或 W097/41097、W097/41119、W097/41120、W000/41121 和 W098/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation) 中公开的化合物联合给药。

[0444] 在本发明的再一实施方案中，本发明的化合物可以与胰岛素增敏剂，例如

GI262570、YM-440、MCC-555、JTT-501、AR-H039242、KRP-297、GW-409544、CRE-16336、AR-H049020、LY510929、MBX-102、CLX-0940、GW-501516 或 W099/19313、W000/50414、W000/63191、W000/63192、W000/63193 中公开的化合物，如 ragaglitazar (NN622 或 (-) DRF2725) (Dr. Reddy's Research Foundation) 和 W000/23425、W000/23415、W000/23451、W000/23445、W000/23417、W000/23416、W000/63153、W063196、W000/63209、W000/63190 和 W000/63189 (Novo Nordisk A/S) 中公开的化合物联合给药。

[0445] 在本发明的又一实施方案中，本发明的化合物与 α -葡萄糖苷酶抑制剂，例如伏格列波糖、乙格列酯、米格列醇或阿卡波糖联合给药。

[0446] 在本发明的另一实施方案中，本发明的化合物与作用于 β -细胞的 ATP- 依赖的钾通道的药剂，例如甲苯磺丁脲、格列本脲、格列甲嗪、格列齐特、BTS-67582 或瑞格列奈联合给药。

[0447] 在本发明的又一实施方案中，本发明的化合物可以与那格列奈联合给药。

[0448] 在本发明的再一实施方案中，本发明的化合物与降血脂药或抗高血脂药，例如降胆敏、考来替泊、氯贝丁酯、吉非罗齐、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、瑞舒伐他汀、普罗布考、右旋甲状腺素、非诺贝特或阿托伐他汀联合给药。

[0449] 在本发明的再一实施方案中，本发明的化合物与降低食物摄取的化合物联合给药。

[0450] 在本发明的另一实施方案中，本发明的化合物与多于一种的上述化合物联合给药，例如与二甲双胍和磺酰脲，如优降糖；磺酰脲和阿卡波糖；那格列奈和二甲双胍；瑞格列奈和二甲双胍、阿卡波糖和二甲双胍；磺酰脲、二甲双胍和曲格列酮；胰岛素和磺酰脲；胰岛素和二甲双胍；胰岛素、二甲双胍和磺酰脲；胰岛素和曲格列酮；胰岛素和洛伐他汀；等联合给药。

[0451] 本文所述的化合物的描述中所用的一般术语具有其普通含义。

[0452] 本文所用的术语“(C₁-C₃) 烷基”、“(C₁-C₄) 烷基”或“(C₁-C₆) 烷基”是指具有所示碳原子数的直链或支链饱和脂族基团，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。术语“(C₁-C₆) 烷氧基”代表经由氧连接的 C₁-C₆ 烷基并包括如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基之类的部分。术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。术语“(C₃-C₈) 环烷基”是指具有 3 至 8 个碳原子，通常 3 至 7 个碳原子的饱和或部分饱和碳环。(C₃-C₈) 环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。

[0453] 本文所用的术语“任选取代的”或“任选取代基”意味着所述基团是未取代的或被一个或多个指定取代基取代。当所述基团被多于一个的取代基取代时，取代基可以相同或不同。此外，当使用术语“独立地”、“独立地为”和“独立地选自”时，是指所述基团可以相同或不同。本文指定的某些术语可以在结构式中出现多于一次，并且在这样出现时，各术语应该彼此独立地定义。

[0454] 要理解的是，豚鼠、狗、猫、大鼠、小鼠、仓鼠和灵长类动物，包括人，是在术语“患者”的含义范围内的患者的实例。优选患者包括人。术语“患者”包括牲畜动物。牲畜动物是为生产食物而饲养的动物。反刍动物，例如奶牛、公牛、小母牛、阉牛、绵羊、水牛、野牛、山羊和羚羊是牲畜的实例。牲畜的其它实例包括猪和鸟类（家禽），如鸡、鸭、火鸡和鹅。要治疗的患者优选为哺乳动物，特别是人类。

[0455] 本文所用的术语“治疗”包括它们的公认含义,即以预防、降低指定状况或疾病的发病或发展危险、抑制、阻遏、减轻、改善、延缓、阻止、推迟或逆转本文所述的疾病、失调症或病理状况的发展或严重性和控制和 / 或治疗本文所述的疾病、失调症或病理状况的现有特性,包括减轻或缓解症状或并发症,或以治愈或消除该疾病、失调症或状况为目的患者管理和护理。本方法视需要包括医学治疗和 / 或预防性治疗。

[0456] 本文所用的术语“治疗有效量”是指能够减轻本文所述各种病理状况的症状的本发明的化合物的量。根据本发明给药的化合物的具体剂量当然由具体情况决定,包括例如,要给药的化合物、给药途径、患者状况、和要治疗的病理状况。

[0457] “组合物”是指药物组合物,并且意在包括包含活性成分(包括式 I 的化合物(一种或多种))和构成载体的惰性成分(一种或多种)的药物产品。相应地,本发明的药物组合物包括通过将本发明的化合物和药物上可接受的载体混合而制成的任何组合物。

[0458] 术语“基本纯净”是指包含多于大约 90% 所需晶型,优选多于大约 95% 所需晶型的化合物的纯晶型。

[0459] 术语“合适的溶剂”是指对正在进行的反应呈惰性的任何溶剂或溶剂混合物,它们充分溶解反应物以提供在其中实现所需反应的介质。

[0460] 术语“单位剂型”是指适合作为单一剂量用于人类对象和其它非人类动物的物理上分离的单位,各单位含有经计算产生所需治疗效果的预定量的活性材料,以及合适的药物载体。

[0461] 本发明的化合物可以具有一个或多个手性中心,并且可以以各种立体异构构型存在。由于这些手性中心,本发明的化合物可以作为外消旋物、作为单独的对映体或对映体混合物以及非对映体和非对映体混合物存在。所有这样的外消旋物、对映体、非对映体和混合物都在本发明的范围内,无论是纯净的、部分提纯的还是未提纯的混合物。对于本文提供的实施例,当列出含有手性中心或具有已知构型的中心的分子时,其立体化学以分子的名称和结构示意图标明。如果立体化学是未知或未指定的,其立体化学不以分子的名称或结构示意图标明。本发明的实施方案包括本文提供的实施例,且尽管所提供的实施例可以是一种手性或构象形式或其盐,但本发明的其它实施方案包括所述实施例的所有其它立体异构和或构象形式以及其药物上可接受的盐。这些实施方案包括这些结构的任何分离的对映体、非对映体和或构象异构体,以及含有多于一种形式的任何混合物。

[0462] 此外,当在分子中存在双键或完全或部分饱和的环体系或多于一个不对称中心或具有受限旋转性的键时,可能形成非对映体。分离出的任何非对映体,纯净或部分提纯的非对映体或其混合物包括在本发明的范围内。此外,本发明的一些化合物可以以不同的互变异构形式存在并且这些化合物能够形成的任何互变异构体也在本发明的范围内。

[0463] 本文所用的术语“对映体富集”是指一种对映体的量与另一种相比提高。表达所实现的对映体富集的方便方法是对映体过量或“ee”的概念,其使用下列公式得出:

$$[0464] \quad ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

[0465] 其中 E^1 是第一对映体的量, E^2 是第二对映体的量。因此,如果两种对映体的初始比率为 50 :50,例如外消旋混合物中存在的那样,并实现足以产生 70 :30 最终比率的对映体富集,相对于第一对映体的 ee 为 40%。但是,如果最终比率为 90 :10,相对于第一对映体

的 ee 为 80%。大于 90% 的 ee 是优选的,大于 95% 的 ee 最优选,且大于 99% 的 ee 尤其优选。本领域普通技术人员使用标准技术和程序,例如带有手性柱的气相或高效液相色谱法容易测定对映体富集。实现对映体对的分离所必须的适当手性柱、洗脱剂和条件的选择完全在本领域普通技术人员的知识范围内。此外,本领域普通技术人员采用公知的技术和方法,例如 J. Jacques 等人, " Enantiomers, Racemates, and Resolutions ", John Wiley and Sons, Inc., 1981, 和 E. L. Eliel 和 S. H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994), 和 1998 年 4 月 29 日公开的欧洲专利申请 No. EP-A-838448 中公开的那些可以制备式 I 的化合物的具体立体异构体和对映体。拆分的实例包括重结晶技术或手性色谱法。

[0466] 本领域普通技术人员可以根据各种程序制备式 I 的化合物,其中一些程序显示在下列程序和方案中。制造式 I 的化合物所需的步骤的特定次序取决于要合成的特定化合物、原料化合物和被取代部分的相对不稳定性。试剂或原材料是本领域技术人员易得的,并在不可购得的情况下,可以由本领域普通技术人员根据本领域中常用的标准程序以及下示各种程序和方案容易地合成。

[0467] 提供下列方案、制品、实施例和程序以更好地阐明本发明的实践,并且不应该以限制其范围的任何方式解释。本领域技术人员会认识到,可以在不背离本发明的精神和范围的情况下作出各种修改。说明书中提到的所有出版物指示了本发明所属领域技术人员的水平。

[0468] 通过经由传统色谱技术监测反应进程,可以测定用于实施这些方案、制品、实施例和程序的反应的最佳时间。此外,优选在惰性气氛,例如氩气、氮气下进行本发明的反应。溶剂的选择通常不是关键的,只要所用溶剂对正在进行的反应呈惰性并充分溶解反应物以实现所需反应。这些化合物优选在其用在后继反应中之前分离和提纯。一些化合物可以在其形成过程中从反应溶液中结晶出来,然后通过过滤收集,或反应溶剂可以通过萃取、蒸发或透析来除去。如果需要,中间体和式 I 的最终产物可以通过常见技术,例如在固体载体,如硅胶或氧化铝上的重结晶或色谱法进一步提纯。

[0469] 技术人员会认识到,并非所有取代基都与所有反应条件相容。这些化合物可以在合成中的方便时刻通过本领域中公知的方法保护或改性。

[0470] 除非另行指明,本方案、制品、实施例和程序中所用的术语和缩写具有其普通含义。例如,本文所用的下列术语具有所示含义:"eq"指当量;"psi"是指磅/平方英寸;"min"指分钟;"h"或"hr"指小时。"TLC"是指薄层色谱法;"HPLC"是指高效液相色谱法;"R_f"是指保留系数;"R_t"是指保留时间;"δ"是指距四甲基硅烷左位移的 ppm (part per million down-field from tetramethylsilane);"MS"是指质谱法,观察到的质量是指 [M+H], 除非另行指明。"MS (FD)"是指场解吸质谱法,"MS (IS)"是指离子喷雾质谱,"质谱(离子喷雾)"是指离子-喷雾电离模式。"MS (FIA)"是指流动注射分析质谱,"MS (FAB)"是指快速原子轰击质谱,"MS (EI)"是指电子碰撞质谱,"MS (ES)"是指电子喷雾质谱,"MS (EI)"是指电子碰撞质谱-电喷射电离,"MS (ES+)"是指质谱-电喷射离子化。"MS (APCi)"是指大气压化学电离质谱法,"UV"是指紫外线光谱法,"¹H NMR"是指质子核磁共振谱。"LC-MS"是指液相色谱-质谱法。"GC/MS"是指气相色谱/质谱法。"IR"是指红外光谱法,对于 IR 光谱所列的吸收最大值仅是有兴趣的那些而非观察到的所有最大值。"RT"是指室温。

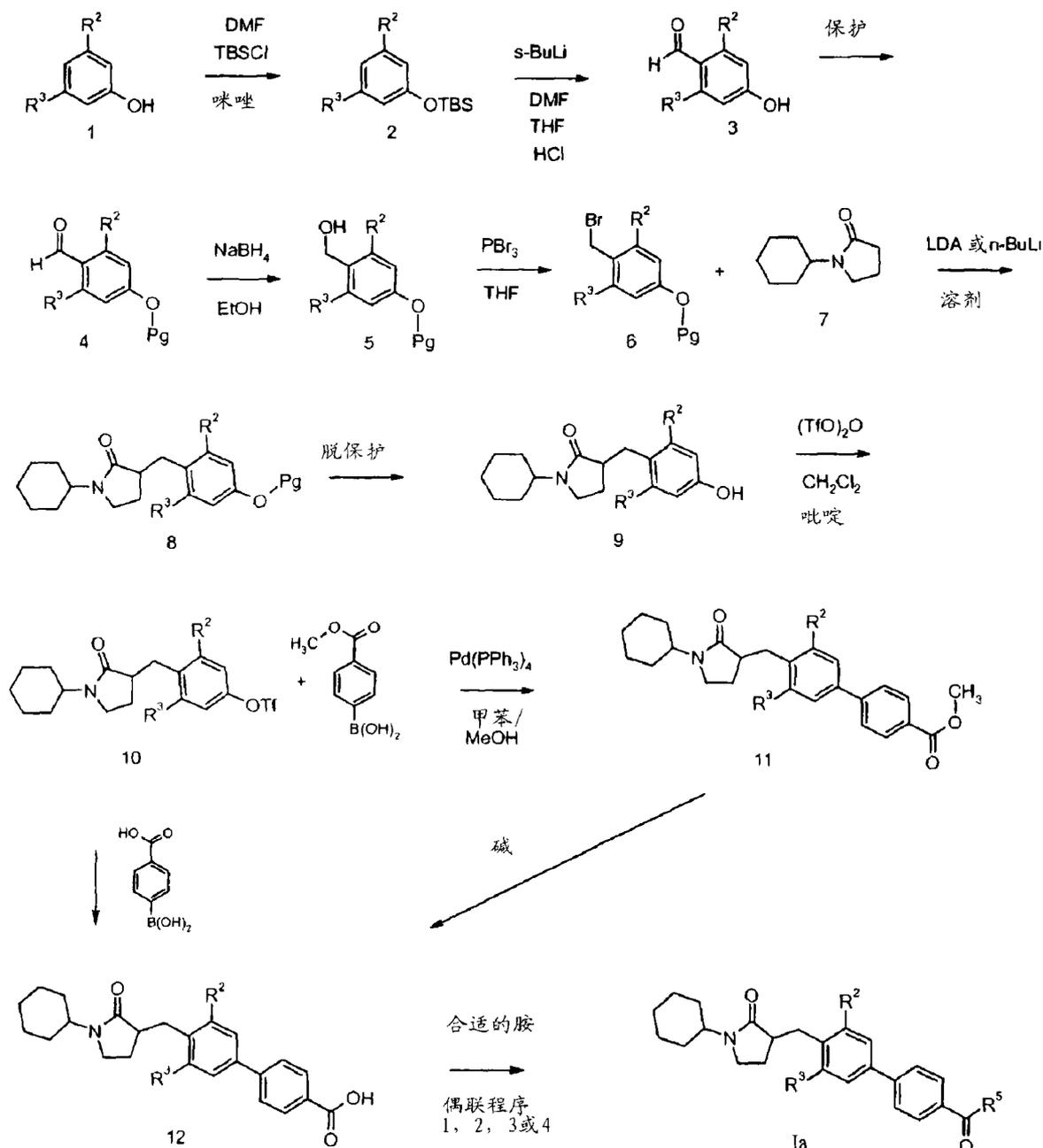
[0471] “THF”是指四氢呋喃,“LAH”是指氢化锂铝,“LDA”是指二异丙基氨基锂,“DMSO”是指二甲亚砜,“DMF”是指二甲基甲酰胺,“EtOAc”是指乙酸乙酯,“Pd-C”是指碳载钯,“DCM”是指二氯甲烷,“DMAP”是指二甲基氨基吡啶,“LiHMDS”是指六甲基二硅氧烷 (silisane) 锂,“TFA”是指三氟乙酸,“EDAC”是指 N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐,“HOBT”是指 1-羟基苯并三唑,“Bn-9-BBN”是指苄基-9-硼杂双环 [3.3.1] 壬烷,“Pd(dppf)Cl₂”是指 [1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II),“EDCI”是指 N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐,“DBU”是指 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳烯-7,“TBSCl”是指叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基甲基氯,“NBS”是指 N-溴代琥珀酰亚胺,“TsOH”是指对甲苯磺酸,“DCE”是指二氯乙烷,“DAST”是指(二乙基氨基)三氟化硫,“EA/H”是指乙酸乙酯/己烷混合物,“Pd₂(dba)₃”是指双(二亚苄基丙酮)钯,“BINAP”是指 2,2'-双(二苯基膦基-1,1'-联萘),“NMP”是指 N-甲基吡咯烷,“TMSCN”是指三甲基甲硅烷基氰化物,“TBAF”是指四丁基氟化铵,“Tf₂O”是指三氟甲烷磺酸酐,“TBSO”是指叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基,“OTf”是指三氟甲烷磺酸酯,MeTi(Oi-Pr)₃是指三异丙醇甲基钛,“BBr₃”是指三溴化硼,“PBr₃”是指三溴化磷,“Pd(PPh₃)₄”是指四(三苯基膦)钯(0),“OAc”是指乙酸盐,“DME”是指二甲基乙烷,“Et₂O”是指二乙醚,“(Ph₃P)₄Pd”是指四(三苯基膦)钯(0),“DMFDMA”是指 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛,“Et₃N”是指三乙胺,“tBu”是指叔丁基,“DIPEA”是指二异丙基乙胺,“EDC”是指-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐,“HOAc”是指乙酸,“boc”是指叔丁氧基羰基。在结构中,“Ph”是指苯基,“Me”是指甲基,“Et”是指乙基,“Bn”是指苄基,“MeOH”是指甲醇,“OTf”是指三氟甲烷磺酸酯,“TIPSO”是指三异丙基甲硅烷氧基,“TBSO”是指叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基。

[0472] 本文提供的实施例例示本文请求保护的本发明而不是要以任何方式限制请求保护的本发明的范围。制品和实施例使用来自 MDL Information Systems, Inc. 的 ChemDraw Ultra 中 AutoNom 2.2 或 MDLISIS/Draw2.5 版本 SP1 中 AutoNom 2000 命名或由 Chemical Abstracts Services 提供。

[0473] 使用 Varian INOVA400MHz 光谱仪在所示溶剂中获得 ¹H NMR 谱。使用配有质谱仪的 Agilent HP1100 仪器 (Agilent MSD SL) 获得 LCMS。使用 Waters Xterra C18(2.1X50 毫米,3.5 微米) 作为固定相,且标准方法是含有 0.2% 甲酸铵的 5-100% 乙腈/甲醇 (50:50) 梯度经过 3.5 分钟,然后在 100% B 下在 50°C 柱温度和 1.0 毫升/分钟流速下保持 0.5 分钟。另一标准方法是含有 0.2% 甲酸铵的 5-100% 乙腈/甲醇 (50:50) 梯度经过 7.0 分钟,然后在 100% B 下在 50°C 柱温度和 1.0 毫升/分钟流速下保持 1.0 分钟。经由 Agilent MSD(环路机器)的另一 MS 分析是标准流注射分析 (FIA),不存在柱,且流速为 0.5 毫升/分钟 80% MeOH,6.5mM 乙酸铵,30 秒运行时间。

[0474] 方案 A

[0475]



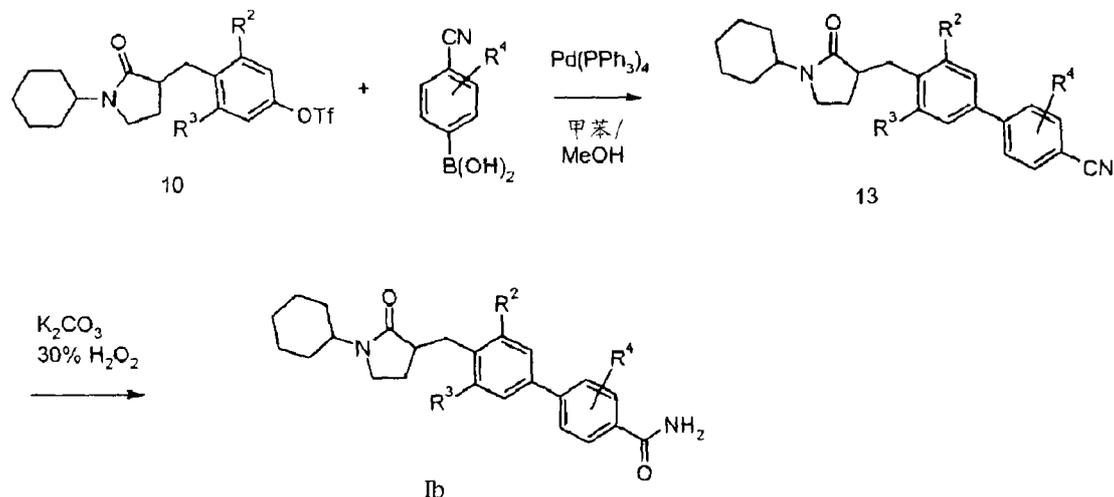
[0476] 在方案A中,任选取代的酚(1)被保护(例如用TBSCl)以形成化合物2,然后将化合物2转化成醛(3)。使化合物3与含有保护基团(Pg)和离去基团(Lg)的化合物反应以产生醚化合物4。Pg可以是-CH₃或-CH₂-苯基且Lg可以是甲磺酸基或卤素基团。优选地,Lg-Pg化合物是I-CH₃或Br-CH₂-苯基。将醛还原形成醇(5)和然后转化成化合物6,可以用来与化合物7反应的合适形式。优选地,用PBr₃卤化化合物5得到2-溴-甲基化合物。内酰胺(7)与碱比如LDA,n-BuLi,或叔丁醇钾(优选LDA)起反应然后在非质子溶剂(优选地THF)中用化合物6烷基化以形成化合物8。化合物8通过通过合适的方法脱保护,比如使用BBr₃或氢与催化剂,以形成苯酚(9)。化合物9通过与三氟甲磺酸酐(三氟甲烷磺酸酐)和碱,例如吡啶反应转化为(10)。偶联反应在(10)上进行,使用苯基硼酸反应剂和催化剂,比如四(三苯基膦)钯。苯基硼酸可以是对羧基苯基硼酸或对羧甲基苯基硼酸。如果使用对羧基苯基硼酸,形成化合物12。然而,如果使用对-羧甲基苯基硼酸,获得化合物11。因此,甲酯的水解必需的,使用合适的碱比如氢氧化钾。酰胺(Ia)可以使用偶联程序

如偶联程序 1、2、3、或 4 所述形成，如制品和实施例中所述。

[0477] 这些化合物保护和脱保护形成式 Ia 的化合物和其它化合物是技术人员公知的并描述在文献中。（例如，参见：Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley and Sons Inc., 1999）。

[0478] 方案 B

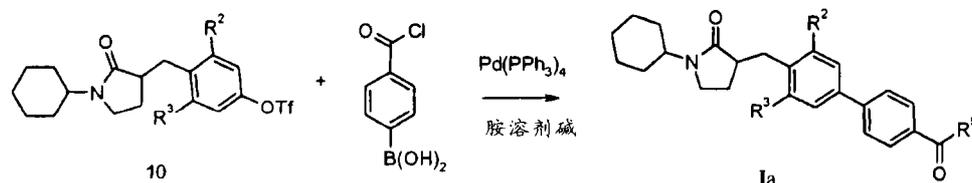
[0479]



[0480] 方案 B 中，酰胺 (Ib) 可以由化合物 10 形成，通过与任选地取代的 4- 氰基苯基硼酸反应以形成化合物 13。化合物 13 然后被氧化以形成酰胺 Ib。

[0481] 方案 C

[0482]



[0483] 方案 C 中，化合物 10 可以在合适的溶剂比如二甲氧基乙烷中使用催化剂比如钯，对氯羰基苯基硼酸、碱和胺以一锅法 (one pot) 转化为 Ia。

[0484]

制品 1

[0485] 2,6-二氯-4-羟基-苯甲醛

[0486] 将 3,5-二氯酚 (1 千克, 6.13 摩尔) 溶解在 3 升二甲基甲酰胺 (DMF) 中并冷却至 0°C。加入咪唑 (918.74 克, 6.75 摩尔)，然后加入四丁基二甲基甲硅烷基氯 (1017.13 克, 6.75 摩尔)。将该混合物升至室温并搅拌 15 分钟。倒入水 (6 升) 中并用醚 (4 升) 萃取。将有机层用水洗涤 2 次，再用 10% 氯化锂水溶液随后盐水洗涤，然后在硫酸钠上干燥。过滤并在真空下浓缩以获得油状的叔丁基-(3,5-二氯-苯氧基)-二甲基-硅烷 (1700 克)。

[0487] 将叔丁基-(3,5-二氯-苯氧基)-二甲基-硅烷 (425 克, 1.5 摩尔) 溶解在 4 升无水四氢呋喃中并冷却至 -68°C。在 -68°C 下缓慢加入 1.1 当量的仲丁基锂 (103.1 克, 1.61 摩尔) (~ 1.75 小时)。在添加完成后，将该反应在 -70°C 下搅拌 30 分钟。加入二甲基甲酰胺 (168.5 克, 2.3 摩尔) 并将该反应在 -70°C 下搅拌 1 小时。加入在水中的 1M 盐酸 (3.5 升) 并使该反应升温至室温。

[0488] 将反应混合物倒入醚 (5 升) 中，用水然后盐水洗涤。在硫酸钠上干燥并在真空下

浓缩成橙色固体。用冷二氯甲烷研制并过滤回收 250 克 (80%) 浅黄色固体。

[0489]

制品 2

[0490] 2,6-二氯-4-甲氧基-苯甲醛

[0491] 将 2,6-二氯-4-羟基-苯甲醛 (120 克, 628.24 毫摩尔) 和碳酸钾 (173.65 克, 1256.5 毫摩尔) 在 900 毫升二甲基甲酰胺中合并并用碘甲烷 (107 克, 753.9 毫摩尔) 处理。将该反应在室温下搅拌 3 小时。滤出固体并倒入 6 升水中。过滤固体, 用水洗涤几次, 风干并溶解在乙酸乙酯中。用水然后盐水洗涤, 然后在硫酸钠上干燥。过滤并在真空下浓缩成 ~100 毫升体积, 此时固体开始坠落出来。过滤然后浓缩滤液以产生第二批。用己烷洗涤, 合并所有固体并真空干燥以产生 112.3 克灰白色固体: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.41 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)。

[0492]

制品 3

[0493] 2,6-二氯-4-苄氧基-苯甲醛

[0494] 在 2 升二甲基甲酰胺中用苄基溴 (268.64 克, 1.57 摩尔) 处理 2,6-二氯-4-羟基-苯甲醛 (250 克, 1.3 摩尔) 和碳酸钾 (361.8 克, 2.62 摩尔) 的混合物。将反应在室温下搅拌 1 小时。滤出固体并倒入 12 升水中。滤出固体, 用水洗涤几次, 风干并溶解在乙酸乙酯中。在硫酸镁上干燥, 过滤并在真空下浓缩至 ~1.5 升。使其静置过夜, 然后过滤。用极少量的己烷洗涤固体并真空干燥。在真空下浓缩滤液并用己烷研制以产生第二批产物, 其在与第一批结合时产生 245 克白色晶体。重复以获得第三批 80 克浅褐色粉末 (88% 总收率): $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 7.43 (m, 5H), 7.28 (s, 2H), 5.25 (s, 2H)。

[0495]

制品 4

[0496] (2,6-二氯-4-甲氧基-苯基)-甲醇

[0497] 将 2,6-二氯-4-甲氧基-苯甲醛 (112 克, 546 毫摩尔) 悬浮在 1500 毫升乙醇中并在冰浴中冷却至 7°C。逐份加入硼氢化钠 (20.67, 546 毫摩尔) 以获得溶液。移除冰浴并搅拌 2 小时。将反应混合物小心加入饱和氯化铵溶液 (~4 升) 中并搅拌直至完全猝灭。用二氯甲烷 (3x1 升) 萃取并将合并的有机萃取物在硫酸钠上干燥。过滤并在真空下浓缩以产生 113 克浅褐色固体: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.86 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.07 (s, 1H)。

[0498]

制品 5

[0499] (2,6-二氯-4-苄氧基-苯基)-甲醇

[0500] 基本通过制品 4 的方法制备标题化合物。NMR (DMSO-d_6) δ 7.38 (m, 4H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.05 (t, 1H), 4.59 (d, 2H)。

[0501]

制品 6

[0502] 2-溴甲基-1,3-二氯-5-甲氧基-苯

[0503] 将 (2,6-二氯-4-甲氧基-苯基)-甲醇 (113 克, 545.76 毫摩尔) 溶解在 1200 毫升无水 THF 中并在氮气下冷却至 0°C。在氮气下加入 PBr_3 (59.1 克, 218.3 毫摩尔) 并在 0°C 下搅拌 30 分钟。倒入饱和含水 NaHCO_3 并用 EtOAc 萃取。干燥并在真空下浓缩以获得 129.4 克灰白色固体产物。NMR (CDCl_3) δ 6.88 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)。

[0504]

制品 7

[0505] 2-溴甲基-1,3-二氯-5-苄氧基-苯

[0506] 基本通过制品 6 的方法以 89% 收率制备标题化合物。ES MS(m/z) :347(M+1)。

[0507] 制品 8

[0508] 1-环己基-3-(2,6-二氯-4-甲氧基-苄基)-吡咯烷-2-酮

[0509] 在 2500 毫升四氢呋喃中溶解市售可得的 1-环己基-吡咯烷-2-酮 (88.2g, 527.9mmol) 并且冷却至 -78℃。添加 176 毫升 2M LDA 并且搅拌 ~ 5 分钟。添加 2-溴甲基-1,3-二氯-5-甲氧基-苯 (95g, 351.9mmol) 并且允许反应温热到室温。倾倒混合物入饱和氯化铵并且用二氯甲烷萃取两次。用硫酸钠干燥, 过滤并且在真空条件下浓缩, 获得棕褐色固体。添加己烷并且在过滤之前迅速地搅拌。用冷的己烷洗涤滤饼若干次, 获得 86g (69%) 的浅-棕褐色固体 :MS(m/z) :356(M+)。

[0510] 制品 9

[0511] 1-环己基-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-吡咯烷-2-酮

[0512] 在 1300 毫升二氯甲烷中溶解 1-环己基-3-(2,6-二氯-4-甲氧基-苄基)-吡咯烷-2-酮 (86g, 241.4mmol) 然后在氮气下冷却至 0℃。慢慢地添加 BBr₃ (120.9g, 482.75mmol) 至搅拌的冷溶液, 保持内部温度低于 3.5℃。搅拌冷溶液 ~ 2 小时, 然后倾入 4L 的饱和碳酸氢钠并且迅速地搅拌 ~ 20 分钟。过滤并且用水洗涤固体, 然后在漏斗上风干。分离该滤液的有机物部分并且用水然后盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 过滤并且在真空条件下浓缩。悬浮所得二氯甲烷中的棕褐色固体, 过滤, 用二氯甲烷洗涤固体并且干燥, 得到 10.5g 的灰白色固体。合并全部固体并且在真空烘箱中在 45℃ 干燥过夜, 得到 78.6g (95%) 的浅-棕褐色固体 :MS : (m/z) 342(M+)。

[0513] 制品 10

[0514] 三氟-甲磺酸 3,5-二氯-4-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-苯酯

[0515] 在 1200 毫升二氯甲烷中悬浮 1-环己基-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-吡咯烷-2-酮 73.5g, 214.75mmol) 并且冷却至 0℃。添加吡啶 (169.9g, 2147.5mmol), 随后添加三氟甲磺酸酐 (90.9g, 322.12mmol)。

[0516] 倾倒混合物入 2L 的水, 并且分离各层。用饱和 CuSO₄ 洗涤, 获得乳状液。添加固体 NaCl 以得到具有乳状液的固体蓝色沉淀物。添加水以制备混物流体并滤出固体。用水然后用二氯甲烷冲洗固体并且从红色有机层分离蓝色含水层。用硫酸钠干燥, 过滤并且在真空条件下浓缩, 得到粘性的红油。通过硅胶色谱法使用 2kg 的硅胶和 25% 乙酸乙酯 / 己烷纯化, 获得 78.4g (77%) 的灰白色固体 :¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.8(s, 2H), 3.7(m, 1H), 3.3(m, 2H), 3.15(m, 1H), 2.85(m, 1H), 2.67(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.7(m, 3H), 1.58(m, 3H), 1.4-1.2(m, 4H), 1.15(m, 1H)。

[0517] 制品 11

[0518] 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯-4-羧酸甲酯

[0519] 在 50 毫升甲苯中溶解三氟-甲磺酸 3,5-二氯-4-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-苯酯 (5g, 10.54mmol), 添加含水的 2M 碳酸钠并且用氮气排空 / 吹扫 3 次。添加对-羧甲基苯基硼酸 (2.85g, 15.81mmol), 再次脱气, 然后添加 Pd(PPh₃)₄ (1.22g, 1.05mmol)。再一次脱气 / 吹扫, 然后回流过夜。分离各层, 用水洗涤有机层两次, 然后用盐水洗涤。用硫酸钠干燥, 过滤并且在真空条件下浓缩, 得到褐色泡沫。添加乙酸乙酯以得到棕褐色固体并过滤以得到 3.8g 产物。经硅胶色谱使用 25% 乙酸乙酯纯化后浓缩该滤液以

回收 0.4g 另外的产物 :MS(m/z) :460(M⁺)。

[0520]

制品 12

[0521] 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸

[0522] 将 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸甲酯 (45g, 97.74mmol) 放入 2L 的乙醇中并且添加 KOH(27.42g, 488.7mmol)。加热混合物至 50°C 达 ~ 4 小时。在仍然热的时候过滤暗色的混合物通过 Celite®。用 ~ 3L 的水稀释并且容许至冷却至室温。用 1N 盐酸酸化至 pH 为 2, 同时迅速地搅拌。过滤, 用水冲洗并且真空干燥, 得到 42g (96%) 的浅-棕褐色固体 :MS(m/z) :446(M⁺)。

[0523] 合成 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-3-氟-联苯-4-腈。

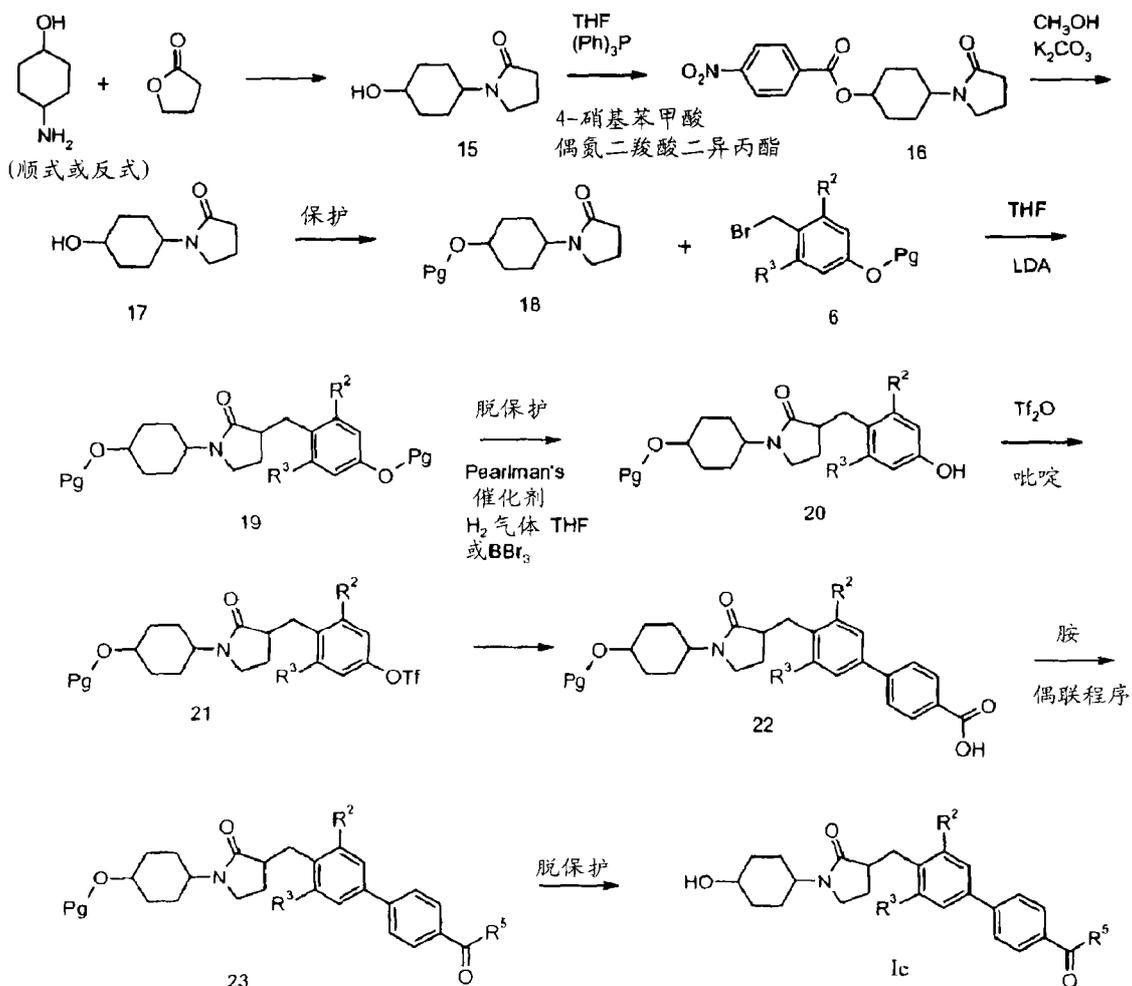
[0524]

制品 13

[0525] 在圆底烧瓶中合并制品 10(三氟-甲磺酸 3,5-二氯-4-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-苯酯) (1.85g, 3.90mmol), THF (40 毫升), 4-氰基-3-氟苯基硼酸 (0.77g, 4.68mmol), 碳酸钠 (1.24g, 11.70mmol) 和水 (10 毫升)。在 60°C 搅拌混合物 5 分钟并随后添加四(三苯基膦)钯 (0.225g, 0.20mmol)。在 80°C 温热混合物并且搅拌 3 小时。冷却并且在乙酸乙酯和含水盐酸 (1N) 之间分配。分离有机相, 用水洗涤然后用盐水洗涤。通过硫酸钠干燥液体, 过滤, 并且在真空条件下浓缩。通过硅胶 (25% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 1.07g (62%) 的产物 :MS(m/z) :445.0(M⁺)。

[0526] 方案 D

[0527]



[0528] 在方案 D, 内酰胺 (15) 由内酯与顺式或反式 4-氨基环己醇反应而形成。然后, 硝基-苯甲酸 4-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-环己基酯 (16) 由 (15) 与 4-硝基苯甲酸反应形成。在这些反应中, 如果 15 是顺式羟基化合物, 那么 16 是反式硝基-苯甲酸 4-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-环己基酯并且在化合物 Id 中 4-羟基是反式的。如果 15 是反式羟基化合物, 那么 16 是顺式硝基-苯甲酸 4-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-环己基酯并且在化合物 Id 中的 4-羟基是顺式的。4-羟基化合物 (17) 适当地被保护 (参见 Greene), 优选地用 TBSCl, 并且保护的內酰胺 (18) 用 6 烷基化 (参见方案 A) 以形成化合物 19。醚 (19) 被脱保护以形成 20 并且与三氟甲磺酸酐起反应以形成 21。羧酸 (22) 由硼酸偶联反应形成。形成酰胺 (23) 并随后脱保护以形成式 Ic 的化合物。

[0529]

制品 14

[0530]

1-(反式-4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮

[0531] 添加反式-4-氨基环己醇 (230g, 2.0 摩尔) 至在装备有大型磁力搅拌器, 温度计和冷凝器/氮气鼓泡器的 1L 圆底烧瓶中的 γ -丁内酯 (140ml, 1.82 摩尔)。在 190°C 加热混合物 68 小时。冷却至环境温度并且与水 (1 升) 混合。萃取入二氯甲烷 (10x1.5 升)。通过硫酸镁干燥萃取物, 过滤并且蒸发至褐色固体。用二乙醚研制, 得到 144.7g (43%) 的标题化合物: MS (m/z): 184 (M+1)。

[0532]

制品 15

[0533]

顺式-4-硝基-苯甲酸 4-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-环己基酯

[0534] 在干燥四氢呋喃 (5 升) 中溶解 1-(反式-4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮 (144g, 0.79 摩尔) 并且在氮气下冷却至 -5°C 。添加三苯膦 (310g, 1.185 摩尔) 和 4-硝基苯甲酸 (198g, 1.185 摩尔)。逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯 (230 毫升, 1.185 摩尔) 并且在室温搅拌过夜。添加饱和含水碳酸氢钠 (1 升) 并且在 20L 分液漏斗中萃取入二氯甲烷 (2x2.5 升)。通过硫酸镁干燥合并的有机层, 过滤并且浓缩。通过硅胶 (异己烷 / 乙酸乙酯 50-100% 然后在乙酸乙酯中 10% 甲醇) 纯化, 得到 163g (62%) 的标题化合物。

[0535] 制品 16

[0536] 顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮

[0537] 在甲醇 (1.35 升) 和水 (150 毫升) 中溶解顺式-4-硝基-苯甲酸 4-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-环己基酯 (87.9g, 264mmol) 并且用碳酸钾 (109.5g, 800mmol) 处理。在室温搅拌过夜而得到白色沉淀物。蒸干。通过与乙醇混合除去过量水并在真空条件下浓缩至干燥。重复该程序。在四氢呋喃 (1 升) 中搅拌 1 小时然后过滤。蒸发该滤液至油和从二乙醚 (100 毫升) 结晶, 得到 40g (83%) 的标题化合物。

[0538] 制品 17

[0539] 顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-吡咯烷-2-酮

[0540] 在干燥二氯甲烷 (1 升) 中溶解顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮 (40g, 220mmol)。添加咪唑 (22.5g, 330mmol) 随后添加叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (50g, 330mmol)。在氮气下在室温搅拌过夜。用水 (250 毫升) 和饱和含水碳酸氢钠 (250 毫升) 洗涤。通过硫酸镁干燥, 过滤和蒸发至油。用异己烷 / 乙酸乙酯 (0-50%) 通过硅胶衬垫, 得到 51g (79%) 标题化合物, 为透明的, 浅黄色油; MS (m/z): 298 (M+1)。

[0541] 制品 18

[0542] 3-(4-苄基氧基-2,6-二氯-苄基)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-吡咯烷-2-酮

[0543] 基本上通过制品 8 方法 (1-环己基-3-(2,6-二氯-4-甲氧基-苄基)-吡咯烷-2-酮) 制备标题化合物, 53% 收率, 起始于 2-溴甲基-1,3-二氯-5-苄氧基苯和顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-吡咯烷-2-酮。

[0544] 制品 19

[0545] 顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-吡咯烷-2-酮

[0546] 添加 3-(4-苄基氧基-2,6-二氯-苄基)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-吡咯烷-2-酮 (8.5g 15.1mmol) 在 25 毫升四氢呋喃中的溶液至 0.5g Pearlman's 催化剂和在氢气球下氢化所得的混合物 2 小时。滤过 Celite® 和浓缩以得到固体。通过硅胶色谱法使用己烷 / 乙酸乙酯纯化以回收 4.4g (61%) 的产物。

[0547] 制品 20

[0548] 三氟-甲磺酸 4-{顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基}-3,5-二氯-苯酯

[0549] 基本上通过制品 10 方法制备标题化合物, 88% 收率, 起始于顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-吡咯烷-2-酮。

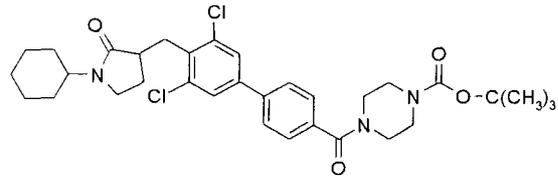
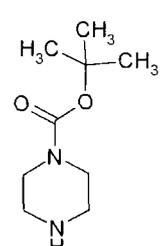
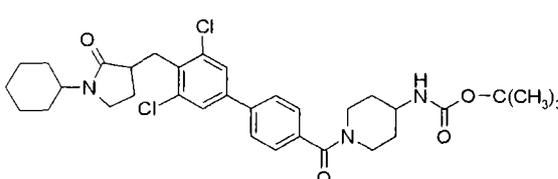
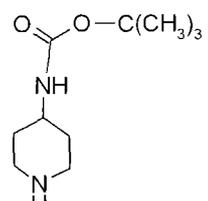
[0550] 制品 21

[0551] 4'-{顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基}-3',5'-二氯-联苯基-4-羧酸

[0552] 基本上通过制造制品 11 的方法制备标题化合物,88%收率,起始于三氟-甲磺酸 4-{顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基}-3,5-二氯-苯酯和 4-羧基苯基硼酸。

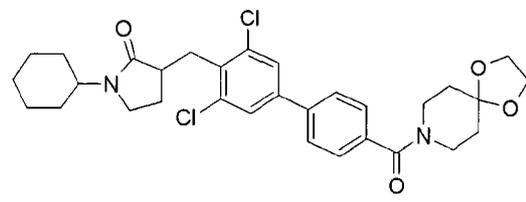
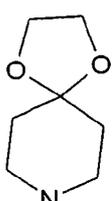
[0553] 表 1:在表 1 中的制品可以基本上如实施例 3 所述来制备,除胺替换为如所示的胺。

[0554]

| 制品 | 结构和名称 | 胺 | 质谱 |
|----|--|--|----------------------|
| 22 |  <p>4-[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯</p> |  | MS (m/z) 614 (M+) |
| 23 |  <p>1-[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯</p> |  | MS (m/z) 628 (M+) |

[0555] 表 2:在表 2 中的制品可以基本上如制品 8a 所述,除胺替换为如所示的胺之外。

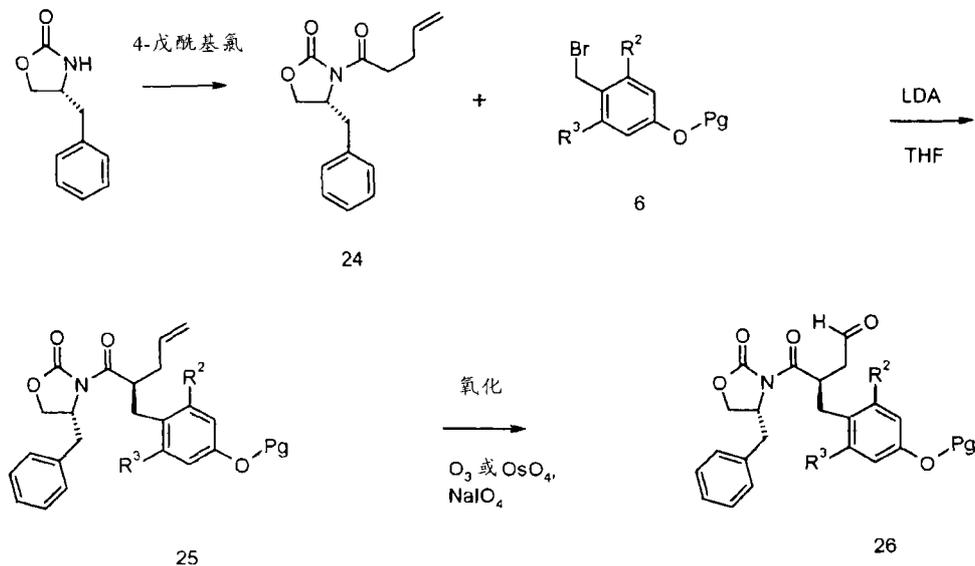
[0556]

| 制品 | 结构和名称 | 胺 | 数据 |
|----|---|--|------------|
| 24 |  <p>1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷-8-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮</p> |  | *NMR 如下 |

[0557] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.8-7.75 (m, 4H), 7.45 (d, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.6-3.55 (m, 2H), 3.4-3.2 (m, 5H), 3.15 (q, 1H), 2.9-2.8 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.75-1.5 (m, 10H), 1.45-1.15 (m, 4H), 1.1-1.0 (m, 1H)。

[0558] 方案 E

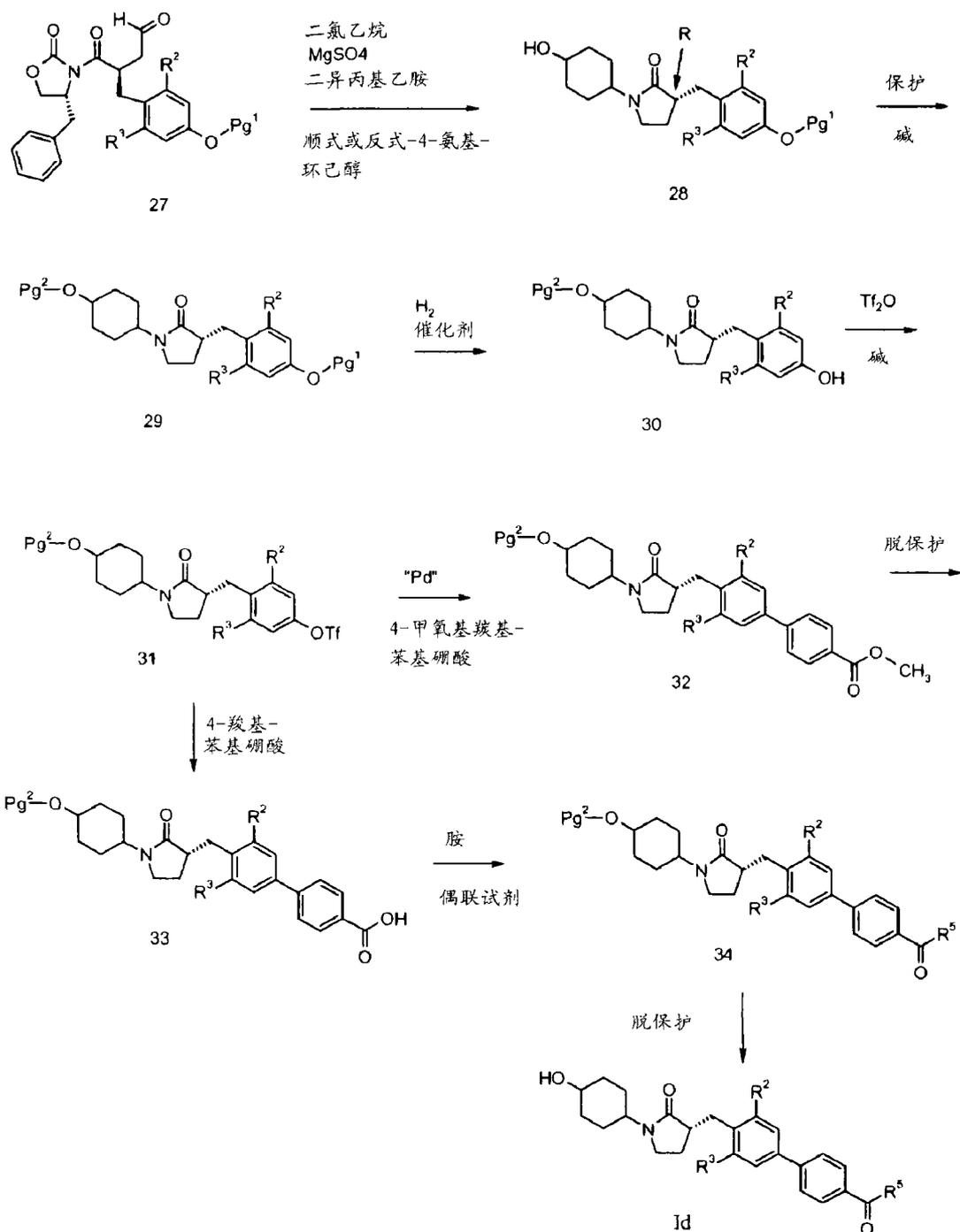
[0559]



[0560] 方案 E 显示立体选择性合成以形成中间体化合物 26。化合物 24 由用 4-戊烯酰基氯酰化市售可得的 (R)-4-苄基-噁唑烷-2-酮形成。其然后用任选地取代的化合物 6 (参见方案 A) 烷基化而得到化合物 25。使用臭氧和三苯膦或四氧化钨和氧化剂比如偏高碘酸钠, 化合物 25 被氧化以形成醛中间体化合物 26。

[0561] 方案 F

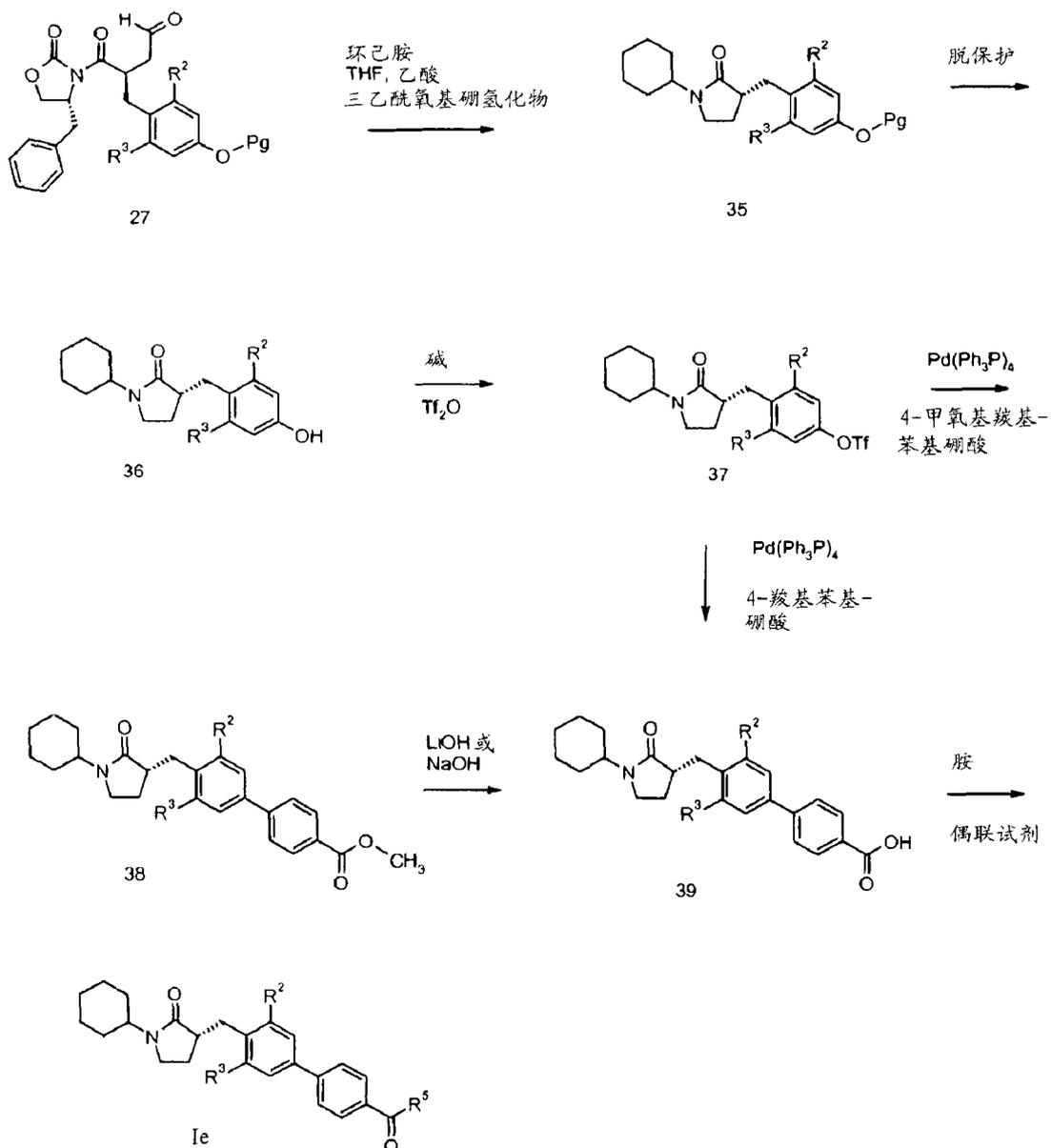
[0562]



[0563] 在方案 F 中, 中间体 (27) 转化为内酰胺化合物 28, 其为 " R " 构型。在环己基上的醇被合适的保护基保护 (参见 Greene), 例如通过与 TBSCl 或三异丙基甲硅烷基三氟甲烷磺酸盐反应形成化合物 29。进行脱保护而得到化合物 30, 其然后被 triflated 形成化合物 31。形成羧酸酯化合物 (32) 和经水解转化为酸 (33)。任选地, 化合物 31 可以直接通过使用 4-羧基苯基硼酸转化为羧酸 33。酰胺 (34) 用酸与合适的包含氨基的化合物反应而形成并随后脱保护以形成式 Id 的化合物。

[0564] 方案 G

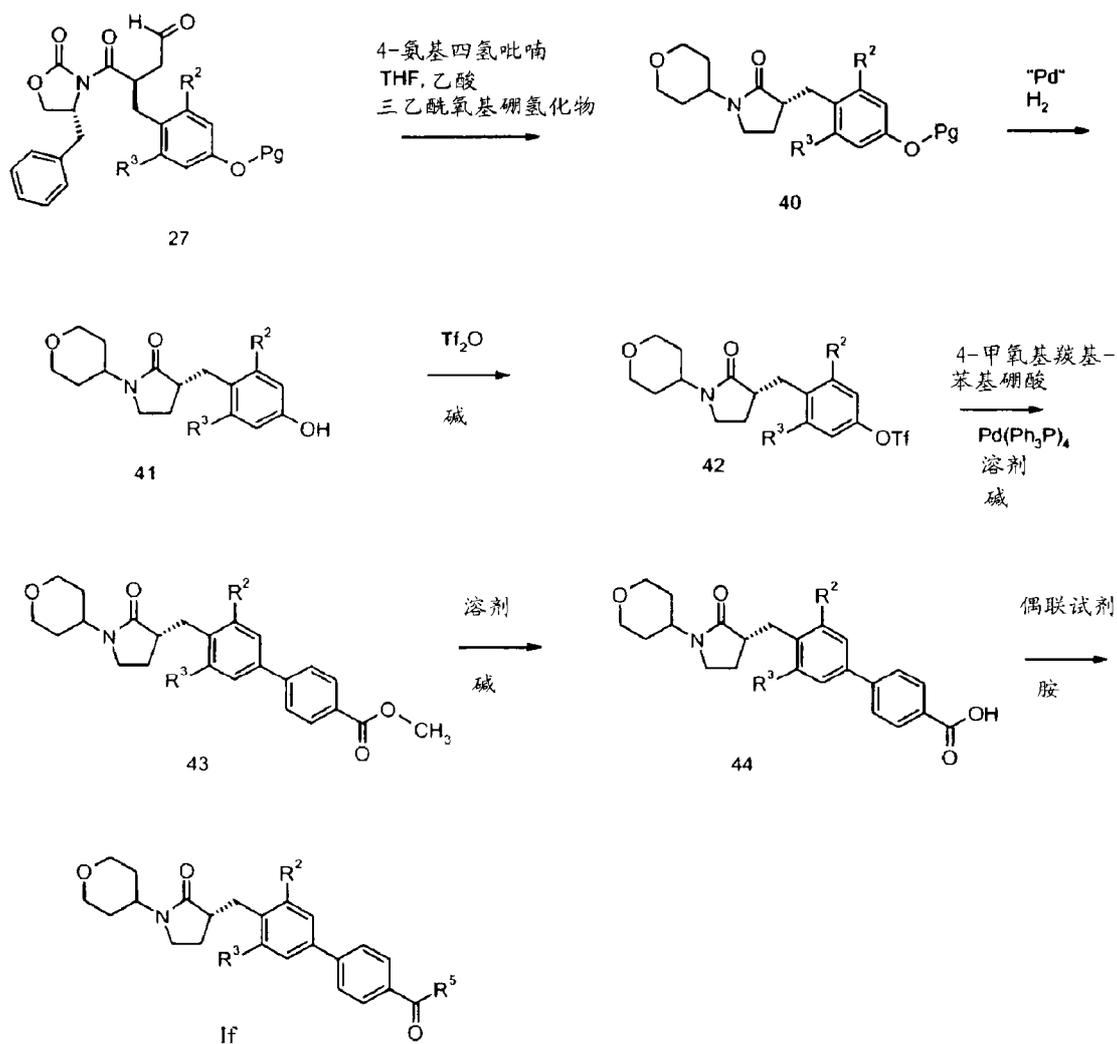
[0565]



[0566] 在方案 G, 醛 (27) 被转化为内酰胺 (35), 具有立体命名“R.” 苄基被除去以形成 36, 随后 36 被三氟甲基磺酸化以形成 37。羧酸酯 (38) 被形成并随后酸被形成。酰胺 (Ie) 由合适的包含胺的化合物与酸 (39) 反应形成。

[0567] 方案 H

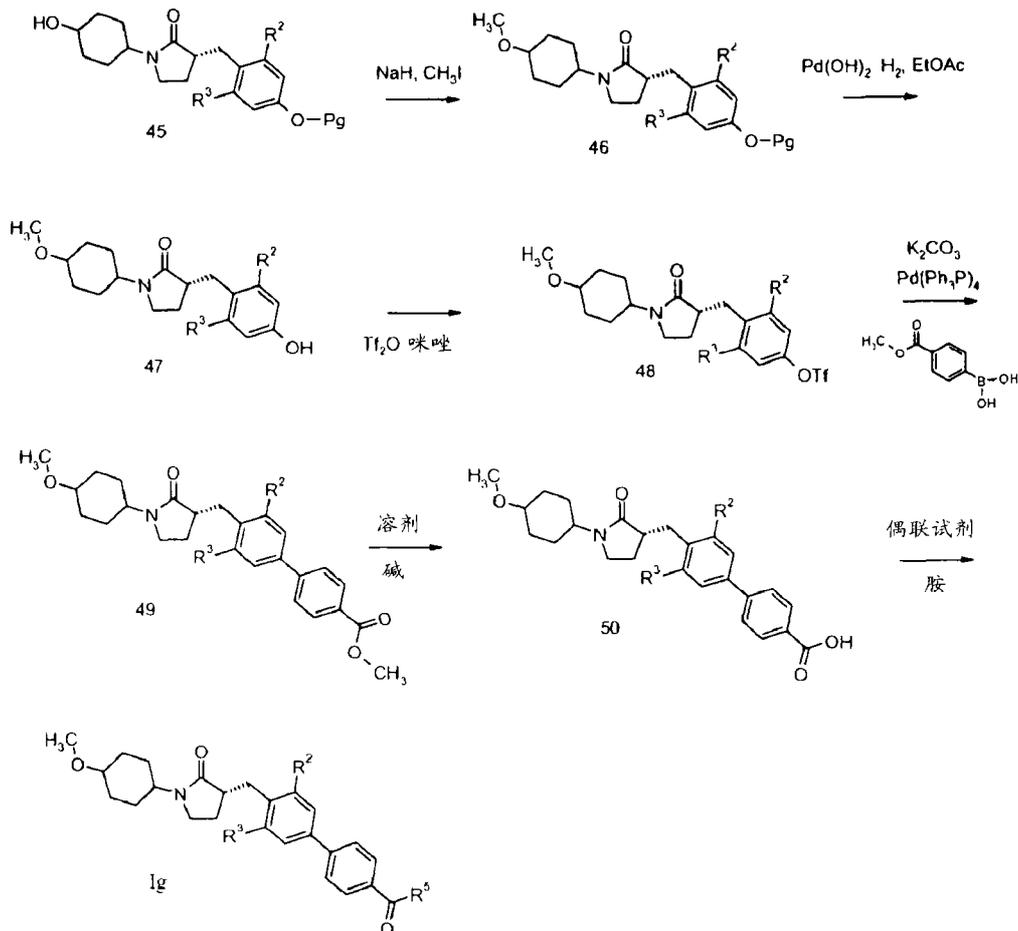
[0568]



[0569] 在方案 H, 四氢吡喃内酰胺 (40) 由 27 的醛与 4-氨基四氢吡喃反应形成。反应使得化合物 40 处于 " R " 立体构型。在 40 上的苄基被除去以形成 41 的醇。化合物 41 被三氟甲基磺酸化以形成 42, 并且然后羧酸酯 (43) 通过与 4-甲氧基羰基苯基硼反应而形成。酸 (44) 被形成并随后合适的包含胺的化合物与酸 (44) 起反应以形成化合物 If 的酰胺。

[0570] 方案 I

[0571]



[0572] 在方案 I, 甲氧基化合物 (46) 由羟基化合物 (45) 与碘代甲烷反应形成。然后, 化合物 46 被脱保护以形成化合物 47, 其被三氟甲基磺酸化以形成化合物 48。羧酸酯 (49) 通过与 4- 甲氧基羰基苯基硼酸反应形成。形成酸 (50), 并随后合适的含胺的化合物与酸 (50) 起反应以形成化合物 Ig。

[0573]

制品 25

[0574] (R)-4- 苄基 -3- 戊 -4- 烯酰基 - 噁唑烷 -2- 酮

[0575] 用氮气吹扫 12 升装备有机机械搅拌器, 内部温度探针 / 氮气入口, 和 1L 加料漏斗的 3- 颈圆底烧瓶 20 分钟并随后添加 (R)-4- 苄基 -2- 噁唑烷酮 (250 克, 1.41 摩尔)。用四氢呋喃 (THF) (1.8 升) 稀释并且在干冰 / 丙酮浴中冷却直到内部温度为 -74°C 。经套管转移正丁基锂的 1.6M 己烷溶液 (970 毫升, 1.552 摩尔) 到加料漏斗, 并且加入噁唑烷酮溶液, 加入速度使得内部温度不到达 -65°C 上。添加完成后, 使反应在冷却浴中搅拌 30 分钟。转移 4- 戊烯酰基氯 (175 毫升, 1.585 摩尔) 至加料漏斗并且在 25 分钟时期内滴加至阴离子溶液。冷却浴中搅拌反应 45 分钟。除去冷却浴并且随着其慢慢地到达室温搅拌反应 18 小时。用 1N 含水盐酸 (1.5 升) 和二乙醚 (1 升) 稀释混合物。分离层和用水 (2X1 升) 然后盐水 (1 升) 洗涤有机相。用醚 (1 升) 萃取合并的含水洗液。经无水硫酸镁干燥合并的有机物相, 过滤, 并且浓缩至 390g 的淡棕褐色的油。通过硅胶色谱法使用己烷 : 乙酸乙酯纯化该材料, 获得 345 克 (94.5%) 的透明, 黄色油。

[0576]

制品 26

[0577] (R)-4- 苄基 -3-[2-(4- 苄氧基 -2,6- 二氯 - 苄基) - 戊 -4- 烯酰基] - 噁唑烷 -2- 酮

[0578] 具有内部温度探针 / 氮气入口和加料漏斗的 12 升 3- 颈圆底烧瓶中, 在氮气氛下搅拌 (R)-4- 苄基 -3- 戊 -4- 烯酰基 - 噁唑烷 -2- 酮 (345 克, 1.33 摩尔) 和 THF (1.8 升) 的混合物, 并且冷却至 -75°C 。转移 1M LiHMDS (1.6 升) 到加料漏斗并且添加速度使得内部温度不到达 -60°C 以上。添加完成后, 允许反应在 -25°C 搅拌 30min, 然后冷却到约 -60°C 。此时在 5 分钟内逐份添加固体 2- 溴甲基 -1,3- 二氯 -5- 苄氧基 - 苯。添加完成后, 转移反应容器到 -10°C 丙酮浴并且保持内部反应温度低于 10°C 达 1 小时。冷却混合物至 0°C 然后用 2 升含水 1N 盐酸猝灭。转移混合物至 22 升分液漏斗并且用 2.5 升水和 2 升醚稀释。分离各层并且用醚萃取含水层。经无水硫酸镁干燥合并的有机相, 过滤并且浓缩为 800g 的稠油。通过硅胶色谱法使用己烷 : 乙酸乙酯纯化, 获得 597 克, (86%) 的无色的油。

[0579]

制品 27

[0580] 4-(4-(R)-苄基 -2- 氧代 - 噁唑烷 -3- 基) -3-(4- 苄氧基 -2,6- 二氯 - 苄基) -4- 氧代 - 丁醛

[0581] 冷却 (R)-4- 苄基 -3-[2-(4- 苄氧基 -2,6- 二氯 - 苄基) - 戊 -4- 烯酰基] - 噁唑烷 -2- 酮 (100 克, 190.68mmol) 和二氯甲烷 (800 毫升) 的混合物至 -74°C 。鼓泡臭氧, 经由 A-113 臭氧发生器以 75% 的速率产生, 以 5CFM 速率经由载体空气通过反应直到溶液呈现蓝色 (大约 3 小时)。添加为 200 毫升二氯甲烷中的溶液的三苯膦 (60 克, 228.8mmol), 并且允许反应搅拌同时到达室温过夜。在真空条件下浓缩溶液并且使用己烷中 20-50% 乙酸乙酯梯度通过硅胶色谱法纯化, 获得 82.1 克 (82%) 的产物, 为白色泡沫 : MS(m/z) : 526 (M+)。

[0582] 对于制备 4-(4-(R)-苄基 -2- 氧代 - 噁唑烷 -3- 基) -3-(4- 苄氧基 -2,6- 二氯 - 苄基) -4- 氧代 - 丁醛的替代程序 :

[0583] 用在叔丁醇 (46mg, 0.18mmol) 中的 2.5% 四氧化钨处理 (R)-4- 苄基 -3-[2-(4- 苄氧基 -2,6- 二氯 - 苄基) - 戊 -4- 烯酰基] - 噁唑烷 -2- 酮 (0.96 克, 1.8mmol), THF (21 毫升) 和水 (7 毫升) 的混合物。添加高碘酸钠 (1.17 克, 5.5mmol) 和在室温搅拌反应 4 小时。用水猝灭反应并且用乙酸乙酯萃取。用含水 1N 硫代硫酸钠然后盐水洗涤有机相。经过硫酸镁干燥有机层, 过滤, 并且在真空条件下浓缩。通过硅胶色谱法纯化粗制材料, 使用己烷 : 乙酸乙酯以洗脱纯的产物。在真空条件下浓缩含该级分的产物, 得到 0.46 克 (48%) 的期望的产物。MS(m/z) : 526 (M+)。

[0584]

制品 28

[0585] 3-(R)-3-(4- 苄氧基 -2,6- 二氯 - 苄基) - 顺式 -1-(4- 羟基 - 环己基) - 吡咯烷 -2- 酮

[0586] 在氮气鼓泡器下, 在氮气吹扫烧瓶中, 在室温搅拌二氯乙烷 (600 毫升), 硫酸镁 (100g), 二异丙基乙胺 (20.26 克, 156.7mmol), 顺式 -4- 氨基 - 环己醇 (11g, 95.5mmol), 和 4-(4-(R)-苄基 -2- 氧代 - 噁唑烷 -3- 基) -3-(4- 苄氧基 -2,6- 二氯 - 苄基) -4- 氧代 - 丁醛 (32 克, 62.69mmol) 的混合物 24 小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (80g) 并且搅拌 1 小时。在加热混合物至 50°C 前添加 50 毫升二异丙基乙胺和 20 克三乙酰氧基硼氢化钠, 同时在环境压力旋转。1 小时后加热混合物至内部温度 70°C 。冷却反应至 35°C , 添加水并过滤。用醚稀释滤液并且分离各层。用 1 : 1 水 : 盐水洗涤有机层, 然后用醚萃取合并的含水层。经过硫酸钠干燥合并有机物相, 并且浓缩为约 48g 的油。使用 9 : 1, 然后 9 : 5 乙酸乙酯 : 甲醇的阶式梯度, 经由二氧化硅柱纯化, 获得 22 克 (78%) 的产物, 为白色泡沫 : MS(m/z) :

448(M⁺)。

[0587]

制品 29

[0588] 3-(R)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮

[0589] 基本上通过制品 28 中方法制备标题化合物,54%收率,起始于反式-氨基环己醇和 4-(4-(R)-苄基-2-氧代-噁唑烷-3-基)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-4-氧代-丁醛:MS(m/z):448(M⁺)。

[0590]

制品 30

[0591] 3-(R)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-1-顺式-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮

[0592] 在冰/丙酮浴中搅拌 3-(R)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮(20.3克,45.27mmol)和 30 毫升二氯甲烷的混合物。添加吡啶(4.3克,54.33mmol),随后为三异丙基甲硅烷基三氟甲烷磺酸盐(15.3,49.8mmol)。除去冷浴并且搅拌反应 30 分钟。倾入 500mL 水,分离各层并且用 50 毫升二氯甲烷萃取水相。经过硫酸钠干燥合并的有机相,过滤,并且浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物,通过用 9:1 至 7:3 己烷:乙酸乙酯洗脱,而得到 24.3 克(88.8%)的产物,为象牙色的苍白泡沫:MS(m/z):604(M⁺)。

[0593]

制品 31

[0594] 3-(R)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮

[0595] 基本上通过制品 31 中方法制备标题化合物,99%收率,起始于 3-(R)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮:MS(m/z):604(M⁺)。

[0596]

制品 32

[0597] (R)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-吡咯烷-2-酮

[0598] 在 50 毫升干燥二甲基甲酰胺中合并 10.8 克 (R)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮,5.4 克叔丁基二甲基甲硅烷基氯,和 2.7 克咪唑并且在环境温度搅拌过夜。倾入 300 毫升盐水并且用 200 毫升二乙醚萃取两次。用盐水洗涤合并的萃取物,通过硫酸镁干燥并且在真空条件下浓缩至干燥。通过硅胶色谱法纯化,使用己烷中 10-15%乙酸乙酯以回收 11.5g 的油状产物。

[0599]

制品 33

[0600] (R)-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-顺式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮

[0601] 添加 250 毫升乙酸乙酯中 3-(R)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-1-顺式-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮(24.3克,40.18mmol)的溶液至 5 克 Pearlman's 催化剂并且在氢气气氛中氢化所得的混合物 2 小时。滤过 Celite® 并且浓缩成 20.7 克(100%)的泡沫:MS(m/z):515(M+1)。

[0602]

制品 34

[0603] (R)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-反式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧

基)-环己基]-吡咯烷-2-酮

[0604] 基本上通过制品 32 中方法制备标题化合物,起始于 3-(R)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮(制品 29)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯。

[0605] 制品 35

[0606] (R)-反式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-吡咯烷-2-酮

[0607] 基本上通过制品 34 方法制备标题化合物,起始于 (R)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-反式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-吡咯烷-2-酮。

[0608] 制品 36

[0609] (R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-吡咯烷-2-酮

[0610] 基本上通过制品 34 方法制备标题化合物,起始于 (R)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-吡咯烷-2-酮。

[0611] 制品 37

[0612] (R)-反式-1-[4-(三异丙基-硅烷基氧基)-环己基]-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-吡咯烷-2-酮

[0613] 基本上通过制品 35 的方法制备标题化合物,91%收率,起始于 (R)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-反式-1-[4-(三异丙基-硅烷基氧基)-环己基]-吡咯烷-2-酮:MS(m/z):514(M⁺)。

[0614] 制品 38

[0615] 三氟-甲磺酸 3,5-二氯-4-[(R)-2-氧代-顺式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-苯酯

[0616] 在冰/水浴中搅拌 (R)-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-顺式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮(20.7克,40.22mmol)在150毫升吡啶中的溶液10分钟,然后经注射器在5分钟内添加三氟甲磺酸酐(12.48克,44.25mmol)。除去冷却浴并且在室温搅拌反应18小时。冰/盐水浴中冷却至0℃并且慢慢地添加500mL水以便内部温度不上升超过5℃。转移到分液漏斗,用300毫升醚稀释,分离各层并随后用150毫升醚萃取含水层。用水洗涤合并的有机层,用硫酸钠干燥,过滤并且在真空条件下浓缩。通过用40-50%乙酸乙酯/己烷洗脱经硅胶色谱纯化以回收25克(96%)的产物:MS(m/z):646(M⁺)。

[0617] 制品 39

[0618] 三氟-甲磺酸 3,5-二氯-4-[(R)-2-氧代-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-苯酯

[0619] 基本上通过制品 38 的方法制备标题化合物,起始于 (R)-反式-1-[4-(三异丙基-硅烷基氧基)-环己基]-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-吡咯烷-2-酮。

[0620] 制品 40

[0621] 三氟-甲磺酸 4-[(R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基]-3,5-二氯-苯酯

[0622] 基本上通过制品 38 的方法制备标题化合物,起始于 (R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二

甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-吡咯烷-2-酮。

[0623]

制品 41

[0624] 三氟-甲磺酸 4-{(R)-反式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基}-3,5-二氯-苯酯

[0625] 搅拌 (R)-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-反式-1-(4-叔丁基二甲基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮 (4.2 克, 8.9mmol) 和 N-苄基-双三氟甲烷磺酰亚胺 (3.2 克, 8.9mmol) 在 50 毫升二氯甲烷中的溶液。添加三乙胺 (1.8 克, 17.8mmol) 并且在室温搅拌反应 18 小时。用 5% 柠檬酸水溶液洗涤混合物, 通过硫酸镁干燥, 过滤并且在真空条件下浓缩。通过用 hex-30% 乙酸乙酯洗脱经硅胶色谱纯化以回收 4.3 克 (79%) 的产物。

[0626]

制品 42

[0627] 4'-{(R)-反式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基}-3',5'-二氯-联苯基-4-羧酸

[0628] 基本上通过制品 44 的方法制备标题化合物, 起始于三氟-甲磺酸 4-{(R)-反式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基}-3,5-二氯-苯酯和 4-羧基苯基硼酸。

[0629]

制品 43

[0630] 3',5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-顺式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸甲酯

[0631] 在室温鼓泡氮气通过三氟-甲磺酸 3,5-二氯-4-[(R)-2-氧代-顺式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-苯酯 (12.2 克, 18.87mmol), 4-甲氧基羰基苯基硼酸 (4.1 克, 22.64mmol), 碳酸钠 (6 克, 56.6mmol), 50 毫升水, 和 150 毫升四氢呋喃的混合物 30 分钟。通过称重添加四(三苯膦)钼 (1.7g, 147mmol) 入充氮的小瓶并转移为干固体的材料至反应烧瓶。喷雾另外的 5 分钟, 然后在 80°C 加热 1 小时。用各 50 毫升水和乙酸乙酯稀释, 分离各层并且用 25 毫升乙酸乙酯萃取含水层。在合并有机层以后, 用 50 毫升盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥并且在真空条件下浓缩。通过用己烷中 10-30% 乙酸乙酯洗脱在二氧化硅上纯化而得到 11.1 克 (93%) 的产物, 为象牙色泡沫: MS(m/z): 632 (M+)。

[0632]

制品 44

[0633] 3',5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸甲酯

[0634] 基本上通过制品 43 的方法制备标题化合物, 80% 收率, 起始于三氟-甲磺酸 3,5-二氯-4-[(R)-2-氧代-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-苯酯: MS(m/z): 632 (M+)。

[0635]

制品 45

[0636] 3',5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-顺式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸

[0637] 在冰/水浴中在氮气下搅拌 3',5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-顺式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸甲酯 (35.6 克, 56.26mmol), 150 毫升 THF 和 100 毫升甲醇的混合物。添加氢氧化锂 (4.04 克, 168.79mmol) 在 100 毫升水中的溶液。在室温搅拌混合物 4 小时。在冰/丙酮浴中冷却溶液到约 1°C, 用

500ml 水稀释,然后用 0.5M 含水盐酸调节 pH 到约 2-3。用乙酸乙酯 (3X150 毫升) 萃取,用各 100 毫升水和盐水洗涤然后通过硫酸镁干燥。过滤,并且浓缩至 34.6 克 (99%) 的泡沫。

[0638]

制品 46

[0639] 3',5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸

[0640] 基本上通过制品 42 的方法制备标题化合物,74% 收率,起始于 3',5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸甲酯和氢氧化钠:MS(m/z):617(M-H)。

[0641]

制品 47

[0642] 4'-{(R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基}-3',5'-二氯-联苯基-4-羧酸

[0643] 用三苯膦 (525mg, 2mmol) 处理三氟-甲磺酸 4'-{(R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基}-3,5-二氯-苯酯 (3 克, 4.96mmol) 在 90 毫升二甲氧基乙烷中的溶液。通过置在真空条件下脱气并用氮气替换气氛若干次。添加 Pd(OAc)₂ (150mg, 0.67mmol), 4-苯基硼酸 (0.82 克, 4.96mmol), 15 毫升甲醇然后 12 毫升 2N 碳酸钠。回流 2 小时。在真空条件下浓缩和用 100 毫升 5% 含水柠檬酸和 100 毫升乙酸乙酯稀释残余物。分离各层,经过硫酸镁干燥有机层和在真空条件下浓缩。使用氯仿中 70% (己烷/乙酸乙酯 90/10) 通过硅胶色谱法纯化以回收 2.62 克固体。

[0644]

制品 48

[0645] (R)-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-顺式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮

[0646] 用 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (3.1 克, 16.16mmol) 处理 3',5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-顺式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸 (4 克, 5.46mmol), 1-(2-氟-乙基)-哌嗪 (2.97 克, 12.12mmol) 和二异丙基乙胺 (3.13 克, 24.24mmol) 在 125 毫升二氯甲烷中的混合物并且在室温搅拌过夜。用 150 毫升饱和碳酸氢钠稀释并且分离各层。用 150 毫升水然后 100 毫升盐水洗涤有机层。用 100 毫升二氯甲烷萃取合并的含水层并且与原有有机层合并。用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并且经二氧化硅色谱纯化以得到 4 克 (67%) 产物,为泡沫:MS(m/z):732(M+)。

[0647]

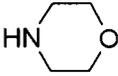
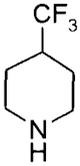
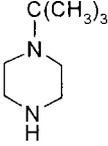
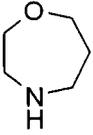
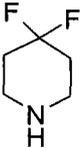
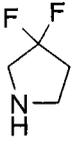
制品 49

[0648] (外消旋)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[3,5-二氯-4'-(硫代吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

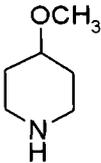
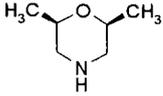
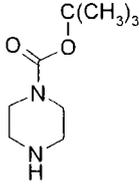
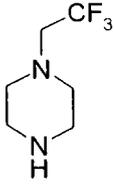
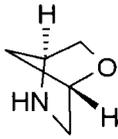
[0649] 标题化合物可以基本上如制品 8a 所述制备,除了使用 4'-{(R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基}-3',5'-二氯-联苯基-4-羧酸和硫代吗啉。

[0650] 表 1:表 1 中制品可以是基本上如制备 6a 所述制备,除了使用 4'-{(R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基}-3',5'-二氯-联苯基-4-羧酸 (制品 44) 和胺为替换为如所示的胺。

[0651]

| 制品 | 化学名称 | 胺 |
|----|---|---|
| 50 | (R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[3,5-二氯-4'-(吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 |  |
| 51 | (R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[3,5-二氯-4'-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 |  |
| 52 | (R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[4'-(4-叔丁基-哌嗪-1-羰基)-3,5-二氯-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 |  |
| 53 | (R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[3,5-二氯-4'-([1,4]-氧氮杂环庚烷(oxazepane)-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 |  |
| 54 | (R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[3,5-二氯-4'-(4,4-二氟-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 |  |
| 55 | (R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[3,5-二氯-4'-(3,3-二氟-吡咯烷-1-羰基)-联苯 |  |

[0652]

| 制品 | 化学名称 | 胺 |
|----|--|--|
| 56 | 基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 (R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[3,5-二氯-4'-(4-甲氧基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 |  |
| 57 | (R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[3,5-二氯-4'-((2R,6S)-2,6-二甲基-吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 |  |
| 58 | 4-(4'-{(R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基}-3',5'-二氯-联苯基-4-羰基)-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯 |  |
| 59 | (R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-吡咯烷-2-酮 |  Lit ref 对 于哌嗪 JOC 31, 11, 3867 (1966) |
| 60 | (R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[3,5-二氯-4'-((S)-2-氧杂-5-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-5-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 |  |

[0653]

制品 61

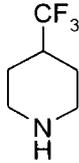
[0654] 顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[3,5-二氯-4'-(1,

1- 二氧代 -1 λ *6*- 硫代吗啉 -4- 羰基)- 联苯基 -4- 基甲基]- 吡咯烷 -2- 酮

[0655] 混合外消旋顺式 -1-[4-(叔丁基 - 二甲基 - 硅烷基氧基)- 环己基]-3-[3,5- 二氯 -4'- (硫代吗啉 -4- 羰基)- 联苯基 -4- 基甲基]- 吡咯烷 -2- 酮 (320mg, 0.5mmol) 与 25 毫升二氯甲烷并且用间氯代过苯甲酸 (2 当量) 处理。搅拌混合物 3 小时然后使用 SAX 筒和二氯甲烷通过离子交换色谱法纯化以回收 310mg (92%) 固体。

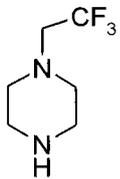
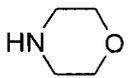
[0656] 表 2: 表 2 中的制品可以是基本上如实施例 3 所述制备, 除了使用 3', 5' - 二氯 -4'- [(R)-2- 氧代 - 反式 -1-(4- 三异丙基硅烷基氧基环己基)- 吡咯烷 -3- 基甲基]- 联苯基 -4- 羧酸和胺被替换为如所示的胺。

[0657]

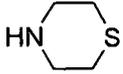
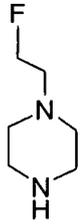
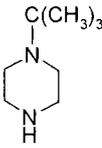
| 制品 | 化学名 | 胺 | 注释 |
|----|--|---|--------|
| 62 | (R)-3-[3,5-二氯-4'-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)吡咯烷-2-酮 |  | 偶联程序 1 |

[0658] 表 3: 表 3 中的制品可以基本上如制品 8a 所述制备, 除了使用 4' -{(R)- 反式 -1-[4-(叔丁基 - 二甲基 - 硅烷基氧基)- 环己基]-2- 氧代 - 吡咯烷 -3- 基甲基}-3', 5' - 二氯 - 联苯基 -4- 羧酸 (制品 39b) 和胺为替换为如所示的胺。

[0659]

| 制品 | 化学名称 | R | 注解 |
|----|---|---|--------|
| 63 | (R) -反式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基} - 吡咯烷-2-酮 |  | 偶联程序 2 |
| 64 | (R) -反式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[3,5-二氯-4'-(吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 |  | 偶联程序 2 |

[0660]

- | | | | |
|----|--|--|---------------|
| 65 | (R) -反式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[3,5-二氯-4'-(硫代吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 |  | 偶联 程序 2 |
| 66 | (R) -反式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-吡咯烷-2-酮 |  | 偶联 程序 2 |
| 67 | (R) -反式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[4'-(4-叔丁基-哌嗪-1-羰基)-3,5-二氯-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 |  | 偶联 程序 2 |

[0661]

制品 68

[0662] 反式-甲磺酸 4-{(R)-3-[3,5-二氯-4'-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-2-氧代-吡咯烷-1-基}-环己基酯

[0663] 在 0°C 在 10ml 的干燥二氯甲烷中溶解 (R)-3-[3,5-二氯-4'-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮 (0.419 克, 0.70mmol)。添加三乙胺 (0.18 毫升, 1.41mmol) 随后甲磺酸酐 (0.06ml, 0.77mmol)。在室温搅拌 5 小时。用含水 1N 盐酸猝灭和用乙酸乙酯萃取。用含水 1N 盐酸, 饱和含水碳酸氢钠然后盐水洗涤萃取物。通过硫酸镁干燥, 过滤, 并且在真空条件下浓缩。滤过二氧化硅短塞以回收 0.45 克 (95%) 的标题化合物: MS(m/z): 675 (M+)。

[0664]

制品 69

[0665] (R)-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮

[0666] 用乙酸 (1 毫升, 20mmol) 处理 4-(4-(R)-苄基-2-氧代-噁唑烷-3-基)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-4-氧代-丁醛 (制品 27) (10.4 克, 20mmol) 和 4-氨基四氢吡喃 (2 克, 20mmol) 在二氯甲烷 (100 毫升) 中的溶液。在室温搅拌反应 1 小时然后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (12.6 克, 60mmol) 和在室温搅拌另外的 4 小时。用水猝灭和分离有机层。用盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 过滤, 并且在真空条件下除去溶剂。使用己烷: 乙酸乙酯通过硅胶柱色谱法纯化, 得到 4.93 克 (57%) 的期望的产物: MS(m/z): 434 (M+)。

[0667]

制品 70

[0668] (R)-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮

[0669] 用在碳上 20% 重量氢氧化钡 (0.5g) 和 1 个大气压的氢来氢化 (R)-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮 (4.9 克, 11mmol) 在乙酸乙酯 (50 毫升) 中的溶液。滤过 Celite® 而除去催化剂和在真空条件下浓缩, 得到 3.8 克 (97%) 的期望的产物。MS(m/z): 344 (M+)。

[0670] 制品 71

[0671] 三氟-甲磺酸 3,5-二氯-4-[(R)-2-氧代-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-3-基]-苯酯

[0672] 冷却 (R)-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮 (3.8 克, 11mmol) 在吡啶 (50 毫升) 中的溶液至 0℃ 和用三氟甲烷磺酸酐 (2.8 毫升, 16.6mmol) 处理。允许反应在室温搅拌 2 小时然后用 1N 盐酸猝灭和用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层, 通过硫酸镁干燥, 并且过滤。在真空条件下浓缩, 得到 4.58 克 (87%) 的期望的产物: MS(m/z): 475 (M+)。

[0673] 制品 72

[0674] 3',5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸甲酯

[0675] 用 2M 含水碳酸钾 (9.5 毫升) 处理三氟-甲磺酸 3,5-二氯-4-[(R)-2-氧代-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-3-基甲基]-苯酯 (3.0 克, 6.3mmol), 4-甲氧基羰基苯基硼酸 (2.3 克, 13mmol), 和四(三苯膦)钯 (0) (0.73 克, 0.63mmol) 在二甲氧基乙烷 (40 毫升) 中的溶液。加热混合物至 80℃ 过夜。冷却至室温, 用 1N 盐酸猝灭和用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层, 通过硫酸镁干燥, 并且过滤。通过硅胶色谱法使用己烷: 乙酸乙酯纯化粗制材料, 得到 2.56 克 (88%) 的期望的产物: MS(m/z): 462 (M+)。

[0676] 制品 73

[0677] 3',5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸

[0678] 用 5N 含水氢氧化钠 (5.5 毫升) 处理 3',5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸甲酯 (2.56 克, 5.5mmol) 在甲醇 (25 毫升) 中的溶液。加热反应至 60℃ 并且搅拌 1 小时。冷却至室温, 用 1N 盐酸猝灭并且用乙酸乙酯萃取含水物。用盐水洗涤有机层, 通过硫酸镁干燥, 并且过滤。在真空条件下除去溶剂, 得到 2.48 克 (100%) 的期望的产物: MS(m/z): 448 (M+)。

[0679] 制品 74

[0680] (R)-3-[3,5-二氯-4'-(4,4-二氟-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮

[0681] 以定量的收率制备标题化合物, 通过偶联程序 1, 起始于 3',5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸和 4-二氟哌啶盐酸盐。

[0682] 在 CH₂Cl₂ (15 毫升) 中混合 3',5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸 (0.15 克, 0.24mmol), N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (0.058 克, 0.3mmol), N-甲基吗啉 (0.1 毫升, 0.9mmol), 羟基苯并三唑 (0.041 克, 0.3mmol) 和 4-二氟哌啶盐酸盐 (0.08 克, 0.49mmol)。在室温搅拌反应 12 小时然后用 1N 盐酸水溶液猝灭且用乙酸乙酯萃取。用饱和含水碳酸氢钠然后盐水洗涤萃取物。通过硫酸镁干燥, 过滤, 并且浓缩。通过硅胶色谱法纯化以回收 0.175 克 (100%) 的标题化合物。

[0683] 制品 75

[0684] (R)-3-[3,5-二氯-4'-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮

[0685] 以 51% 的收率制备标题化合物, 通过偶联程序 1, 起始于 3', 5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸和 4-三氟甲基-哌啶盐酸盐。

[0686] 在 CH_2Cl_2 (15 毫升) 中混合 3', 5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸 (0.94 克, 1.52mmol), N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (0.358 克, 1.83mmol), N-甲基吗啉 (0.50 毫升, 4.57mmol), 羟基苯并三唑 (0.511 克, 1.52mmol) 和 4-三氟甲基-哌啶盐酸盐 (0.466 克, 3.05mmol)。在室温搅拌反应 12 小时然后用 1N 盐酸水溶液猝灭且用乙酸乙酯萃取。用饱和含水碳酸氢钠然后盐水洗涤萃取物。通过硫酸镁干燥, 过滤, 并且浓缩。通过硅胶色谱法纯化以回收 0.586 克 (51%) 的标题化合物: MS(m/z): 753 (M+)。

[0687] 制品 76

[0688] 3-[3-氯-2'-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-1-环己基-吡咯烷-2-酮盐酸盐

[0689] 向小瓶装入 3'-氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-2-羧酸 (70mg, 0.17mmol), EDCI (65mg, 0.34mmol) 和 HOBt (23mg, 0.17mmol)。溶于 DMF (0.1M) 和添加三乙胺 (95 μL , 0.68mmol) 和 N-甲基哌嗪 (34mg, 0.34mmol)。在室温搅拌过夜。倾入水和用醚萃取。用硫酸钠干燥, 过滤和浓缩。通过硅胶纯化。将残余物溶解在二氯甲烷之中和用 4N HCl (二噁烷中) 酸化。在真空中浓缩, 其提供 57mg (63%) 的标题化合物: 质谱 $m/z = 494.3$ (M+H-HCl)。

[0690] 制品 77

[0691] 4-溴-2-三氟甲氧基-苯甲醛

[0692] 添加 4-溴-1-碘代-2-(三氟甲氧基)苯 (22.04 克, 60mmol) 至装备有磁力搅拌棒, 热电偶, 加料漏斗, 和氮气入口的 1000 毫升 3-颈烧瓶且以氮气替换烧瓶中气氛。在添加无水的 THF (300mL) 以后, 冷却混合物至 -74°C 且用叔丁基锂 (70ml 的 1.7M 溶液, 120mmol) 的溶液逐滴处理。搅拌所得溶液 90 分钟然后用 N-乙酰基吗啉 (14.52 克, 126mmol) 在 THF (15 毫升) 中的溶液逐滴处理。在 -74°C 另外搅拌混合物 15 分钟然后在 1 小时内温热到 0°C 。通过添加 0.25M 柠檬酸 (200 毫升) 猝灭反应和用乙酸乙酯 (1 \times 300 毫升) 萃取。用饱和氯化钠溶液 (1 \times 200 毫升) 洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥, 滤过 Celite $\text{\textcircled{R}}$, 且浓缩成油。用己烷洗脱经硅胶色谱纯化粗产物, 得到 8.24 克 (51%) 的产物, 白色晶体: $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 10.32 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H)。

[0693] 制品 78

[0694] (4-溴-2-三氟甲氧基-苯基)-甲醇

[0695] 基本上通过制品 4 中的方法制备标题化合物, 98% 收率, 起始于 4-溴-2-三氟甲氧基-苯甲醛: $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.44 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.74 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 1.79 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 1H)。

[0696] 制品 79

[0697] 4-溴-1-溴甲基-2-三氟甲氧基-苯

[0698] 添加(4-溴-2-(三氟甲氧基)苯基)甲醇(9.757克,36mmol)和二氯甲烷(180毫升)至500ml装备有磁力搅拌棒和氮气入口的烧瓶。冷却溶液至0℃然后用三苯膦(11.33克,43mmol)和四溴化碳(14.26克,43mmol)处理。在0℃搅拌反应45分钟,温热到室温和搅拌另外的1小时。用水(2×180毫升)和饱和氯化钠溶液(1×180毫升)洗涤反应,然后用无水硫酸镁干燥。滤过Celite®和在真空条件下浓缩至干燥。将残余物溶解在己烷之中,过滤而除去三苯膦氧化物,并且浓缩至无色的油。用己烷洗脱经硅胶色谱纯化粗产物,得到10.5克(88%)的产物,为无色的油:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.46-7.40(m,2H), 7.38-7.33(m,1H),4.46(s,3H)。

[0699] 制品 80

[0700] 4-溴-1-二溴甲基-2-三氟甲基-苯

[0701] 添加4-甲基-3(三氟甲基)溴代苯(5.0克,20.9mmol),N-溴代琥珀酰亚胺(9.308克,52.3mmol),过氧苯甲酰(200mg,0.84mmol),和四氯化碳(100毫升)至500ml装备有磁力搅拌棒,回流冷凝器,和氮气入口的烧瓶。在搅拌下回流反应16小时然后冷却至室温。在真空条件下浓缩混合物至橙残余物且添加己烷。滤过硅胶小柱塞且在真空条件下浓缩该滤液而得到7.6克(92%)的产物,白色固体:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.08(d,1H, J = 8.3Hz),7.80(dd,1H, J = 1.8Hz, J = 8.6Hz),7.70(d,1H, J = 1.9Hz),7.91(s,1H)。

[0702] 制品 81

[0703] 4-溴-2-三氟甲基-苯甲醛

[0704] 在装备有磁力搅拌棒,回流冷凝器,和氮气入口的500ml烧瓶中合并4-溴-1-(二溴甲基)-2-(三氟甲基)苯(6.66克,16.8mmol),硝酸银(14.8g,87.3mmol),THF(250毫升),和水(35毫升)。回流混合物同时搅拌2.5小时然后冷却至室温。反应滤过Celite®,添加乙酸乙酯(250毫升)和用水(2×200毫升)然后饱和氯化钠水溶液(1×200毫升)洗涤。用无水硫酸镁干燥,浓缩至橙油,并且用己烷洗脱经硅胶色谱纯化粗产物,得到3.46克(81%)的产物,为透明的油:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 10.35-10.33(m,1H),8.0(d,1H, J = 8.3Hz),7.93(d,1H, J = 1.4Hz),7.86(dd,1H, J = 1.2Hz, J = 8.3Hz)。

[0705] 制品 82

[0706] 4-溴-1-溴甲基-2-三氟甲基-苯

[0707] 在500ml烧瓶中用硼氢化钠(778mg,20.6mmol)处理4-溴-2-(三氟甲基)苯甲醛(6.52克,25.8mmol)和甲醇(250毫升)的混合物。在室温搅拌反应1小时然后用乙酸乙酯(300毫升)稀释。用水(2×200毫升)和饱和氯化钠溶液(1×200毫升)洗涤,然后用无水硫酸镁干燥。过滤后,在真空条件下浓缩溶液至干燥。把二甲基甲酰胺(250毫升)加到残余物且冰浴中冷却,之后用四溴化碳(12.78克,38.5mmol)和三苯膦(10.11克,38.5mmol)处理3小时。添加乙酸乙酯和用水(2×200毫升)然后饱和氯化钠溶液(1×200毫升)洗涤。用无水硫酸镁干燥和在真空条件下浓缩。用己烷洗脱经硅胶色谱纯化粗产物,得到6.02g(74%)的产物,为透明的油:¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.78(d,1H, J = 1.9Hz),7.68(dd,1H, J = 1.9Hz, J = 8.3Hz),7.47(d,1H, J = 8.3Hz),4.57(s,2H)。

[0708] 表4:表4中的制品基本上通过制品8方法来制备,除了替换2-溴甲基-1,3-二氯-5-甲氧基-苯为栏3所示反应剂。

[0709]

| 制品 | 化学名称 | 使用的反应剂 | 物理数据 |
|----|----------------------------------|--------|------------------------|
| 83 | 3-(4-溴-2-三氟甲氧基-苄基)-1-环己基-吡咯烷-2-酮 | 制品 79 | MS(m/z) : 421(M+1) |
| 84 | 3-(4-溴-2-三氟甲基-苄基)-1-环己基-吡咯烷-2-酮 | 制品 82 | MS(m/z) : 404(M+1)。 |

[0710]

制品 85

[0711] 4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-3'-三氟甲氧基-联苯基-4-羧酸甲酯

[0712] 在1升装备有磁力搅拌棒,回流冷凝器,和氮气入口的烧瓶中合并3-(4-溴-2-(三氟甲氧基)苄基)-1-环己基吡咯烷-2-酮(9.68克,23.0mmol),4-(甲氧羰基)苯基硼酸(8.29克,46.1mmol),二氯[1,1'-双(二苯基膦基(diphenylphosphino))二茂铁]钨(II)(2.87克,3.9mmol),二氧杂环己烷(400毫升)和DMSO(8毫升)。添加乙酸钾(9.04克,92.1mmol)和加热至80℃同时搅拌2小时。冷却至室温,滤过硅胶和用乙酸乙酯(400毫升)冲洗。用水(2×400毫升)和饱和氯化钠溶液(1×400毫升)洗涤,然后用无水硫酸镁干燥和浓缩至油。用己烷中10%至20%乙酸乙酯洗脱经硅胶色谱纯化粗产物,得到9.86克(90%)的产物,白色固体。MS(m/z):476(M+1)。

[0713]

制品 86

[0714] 4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-3'-三氟甲基-联苯基-4-羧酸甲酯

[0715] 基本上通过针对制品 85 所述方法制备标题化合物,除使用 3-(4-溴-2-三氟甲基-苄基)-1-环己基-吡咯烷-2-酮(制品 84)外。MS(m/z):460(M+1)。

[0716]

制品 87

[0717] 4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-3'-三氟甲氧基-联苯基-4-羧酸

[0718] 在500mL装备有磁力搅拌棒的烧瓶中合并4'-(1-环己基-2-氧代吡咯烷-3-基)甲基)-3'-(三氟甲氧基)联苯基-4-羧酸甲酯(9.15克,19.2mmol),THF(175毫升)和水(175毫升)。搅拌的同时在冰浴中用氢氧化锂一水合物(2.42克,57.7毫摩尔)处理混合物。搅拌反应30分钟,温热到室温和搅拌另外的16小时。用乙酸乙酯(250毫升)稀释和用水(250毫升)洗涤。把盐酸(2N)加到含水层直到其为酸性,然后用乙酸乙酯(2x300毫升)萃取。用含水饱和氯化钠溶液(1×250毫升)洗涤萃取物,用无水硫酸镁干燥和浓缩,得到6.98克(79%)的产物,白色固体:MS(m/z):462(M+1)。

[0719]

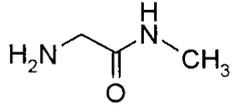
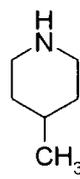
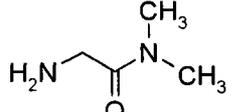
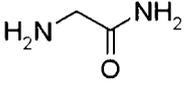
制品 88

[0720] 4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-3'-三氟甲基-联苯基-4-羧酸

[0721] 基本上通过针对制品 87 所述方法制备标题化合物,除使用 4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-3'-三氟甲基-联苯基-4-羧酸甲酯外。MS(m/z):446(M+1)。

[0722] 表 5:基本上通过制品 74 方法制备表 5 中的制品,除替换 4-二氟哌啶盐酸盐为如栏 3 所示反应剂。

[0723]

| 制品 | 结构和化学名称 | 使用的反应剂 | 物理数据 |
|----|---|--|-----------------------|
| 89 | 3',5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸甲基氨基甲酰基甲基-酰胺 |  | MS (m/z): 688 (M+) |
| 90 | (R)-3-[3,5-二氯-4'-(4-甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮 |  | MS (m/z): 699 (M+) |
| 91 | 3',5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸二甲基氨基甲酰基甲基-酰胺 |  | MS (m/z): 702 (M+) |
| 92 | 3',5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸氨基甲酰基甲基-酰胺 |  | MS (m/z): 674 (M+) |

[0724]

制品 93

[0725] (R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-吡咯烷-2-酮

[0726] 标题化合物的制备是通过在制品 6a 中的程序使用 4'-{(R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基}-3',5'-二氯-联苯基-4-羧酸和 1-(2-氟-乙基)-哌嗪。

[0727]

制品 94

[0728] (R)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-反式-1-(4-甲氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮

[0729] 在 0°C 悬浮氢化钠 (0.45 克, 11.15 毫摩尔) 在 10ml 的干燥二甲基甲酰胺中。在搅拌 10 分钟以后, 添加 (R)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-反式-1-(4-羟基-环己

基)-吡咯烷-2-酮(2.50克,5.58毫摩尔)在5ml的干燥二甲基甲酰胺中的溶液。在0℃搅拌所得的混合物15分钟。添加碘代甲烷(1.40毫升,22.32毫摩尔)和使得混合物温热到室温。在室温搅拌反应另外的12小时然后用水猝灭并过滤白色沉淀物。在真空条件下干燥以回收2.59g的标题化合物:MS(m/z):462(M⁺)。

[0730] 制品 95

[0731] (R)-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-反式-1-(4-甲氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮

[0732] 搅拌100ml的乙酸乙酯中的(R)-3-(4-苄氧基-2,6-二氯-苄基)-反式-1-(4-甲氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮(2.59克,5.61毫摩尔)和氢氧化钡(20%在碳上)(0.300g,10wt%)。鼓泡氢气通过溶液同时在室温搅拌5分钟。氢气气氛下搅拌混合物5小时。滤过Celite®和在真空条件下浓缩以回收2.08g的标题化合物(99%)。MS(m/z):372(M⁺)。

[0733] 制品 96

[0734] 三氟-甲磺酸3,5-二氯-4-[(R)-反式-1-(4-甲氧基-环己基)-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基]-苯酯

[0735] 在0℃在15ml干燥吡啶中溶解(R)-3-(2,6-二氯-4-羟基-苄基)-反式-1-(4-甲氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮(2.08克,5.63毫摩尔)。逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(1.42毫升,8.45毫摩尔)。在室温搅拌2小时。用1N HCl猝灭和用乙酸乙酯萃取。用1N HCl,饱和含水碳酸氢钠然后盐水洗涤萃取物。通过硫酸镁干燥,过滤,并且在真空条件下浓缩。通过快速柱色谱法纯化回收2.134克(76%)的标题化合物:MS(m/z):504(M⁺)。

[0736] 制品 97

[0737] 3',5'-二氯-4'-[(R)-反式-1-(4-甲氧基-环己基)-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸甲酯

[0738] 混合三氟-甲磺酸3,5-二氯-4-[(R)-反式-1-(4-甲氧基-环己基)-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基]-苯酯(2.134克,4.24毫摩尔),(4-甲氧基羰基苯基)硼酸(0.926克,5.09毫摩尔),四(三苯膦)钯(0)(0.490克,0.42毫摩尔)和6.36ml的碳酸钾在DME(10毫升)中的2M溶液。在80℃搅拌12小时。用水猝灭反应并且用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤萃取物和通过硫酸镁干燥。通过快速色谱法纯化以回收1.68克(81%)的标题化合物:MS(m/z):490(M⁺)。

[0739] 制品 98

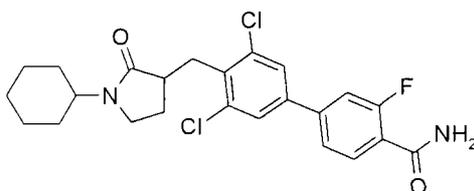
[0740] 3',5'-二氯-4'-[(R)-反式-1-(4-甲氧基-环己基)-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸

[0741] 合并3',5'-二氯-4'-[(R)-反式-1-(4-甲氧基-环己基)-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸甲酯(1.60克,3.3毫摩尔),甲醇(15毫升)和1N NaOH溶液(15毫升)。在70℃搅拌3小时。在真空条件下浓缩和用1N HCl猝灭。过滤该白色沉淀物和用水冲洗固体。在真空条件下干燥以回收1.32克(86%)的标题化合物:MS(m/z):476(M⁺)。

[0742] 实施例 1

[0743] 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-3-氟-联苯基-4-羧酸酰胺

[0744]



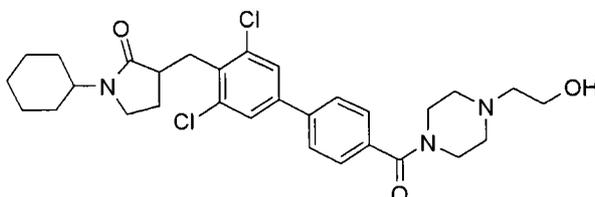
[0745] 添加碳酸钾 (83mg, 0.6 毫摩尔) 和过氧化氢 (30%, 在水中, 0.5 毫升) 到制品 13 (3', 5' - 二氯 -4'- (1-环己基 -2-氧代 -吡咯烷 -3-基甲基) -3-氟 -联苯基 -4-腈) (88mg, 0.2 毫摩尔) 在 DMSO (3 毫升) 的溶液中。在室温搅拌反应 12 小时。在乙酸乙酯 (20 毫升) 和水 (20 毫升) 之间分配混合物。分离有机层, 用水 (各 15 毫升) 洗涤三次然后用盐水 (15 毫升) 洗涤。经过硫酸钠再次干燥有机层, 过滤和在真空条件下浓缩。用 1:1 乙酸乙酯 / 己烷通过硅胶色谱法纯化残余物, 得到标题化合物: MS (m/z): 463 (M+)

[0746]

实施例 2

[0747] 1-环己基 -3- {3,5-二氯 -4'- [4- (2-羟基 -乙基) -哌嗪 -1-羰基] -联苯基 -4-基甲基} -吡咯烷 -2-酮盐酸盐

[0748]



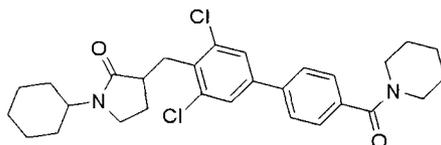
[0749] 合并制品 10 (三氟 - 甲磺酸 3,5-二氯 -4- (1-环己基 -2-氧代 -吡咯烷 -3-基甲基) -苯酯) (250mg, 0.53 毫摩尔), 4-氯羰基苯基硼酸酐 (263mg, 0.53 毫摩尔) 和 Pd(PPh₃)₄ (61mg, 0.053 毫摩尔) 且用氦气吹扫。添加 2- (哌嗪 -1-基) 乙醇 (0.32 毫升, 2.6 毫摩尔), 随后迅速地添加二甲氧基乙烷 (5 毫升) 和 2M 碳酸钠 (1 毫升) 且加热至 80°C 1 小时。冷却至室温和倾入 1N 氢氧化钠。用乙酸乙酯萃取和用水洗涤有机层两次, 随后用盐水洗涤。用硫酸钠干燥和在真空中浓缩。在 SCX 柱上纯化 (用甲醇负载和洗涤, 用甲醇中 2M 氨洗脱)。在二氯甲烷中溶解所得油。添加醚 (1 毫升) 中的 2M 盐酸和在真空条件下浓缩。再溶于少量的二氯甲烷且滴加至强烈搅拌的醚。过滤沉淀物和真空烘箱中干燥, 得到 231mg (74%) 的标题化合物: MS (m/z): 558 (M+)

[0750]

实施例 3

[0751] 1-环己基 -3- [3,5-二氯 -4'- (哌啶 -1-羰基) -联苯基 -4-基甲基] -吡咯烷 -2-酮

[0752]



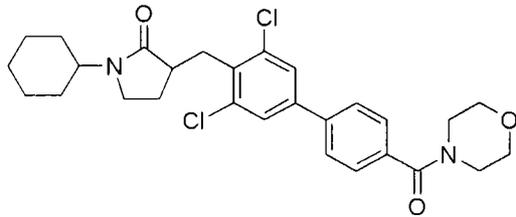
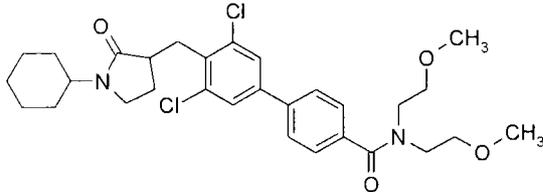
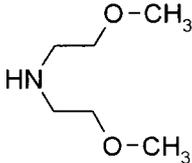
[0753] 偶联程序 1

[0754] 惰性气氛下在二氯甲烷 (5 毫升) 中溶解 3', 5' - 二氯 -4'- (1-环己基 -2-氧代 -吡咯烷 -3-基甲基) -联苯基 -4-羧酸 (0.200g, 0.448 毫摩尔) 且添加哌啶 (50mg, 0.582 毫摩尔) 以及二异丙基乙胺 (0.26 毫升, 1.48 毫摩尔)。在冰浴 (0°C) 上冷冻反应且添加 (N-乙基 -N' - (3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺) 盐酸盐 (0.112 克, 0.582 毫摩尔)。

2 小时内使得反应达到室温,用二氯甲烷 (50 毫升) 稀释和用 1.0N 氢氧化钠 (30 毫升) 和盐水 (30 毫升) 洗涤。收集有机相,用无水硫酸镁干燥和在减压下浓缩。通过硅胶色谱法纯化,获得 109mg (47%) 的产物,为米白色固体 :MS(m/z) :513 (M+)。

[0755] 表 6 :表 6 中的实施例可以基本上通过实施例 3 中所述偶联程序 1 制备,除胺替换为如所示的胺之外。

[0756]

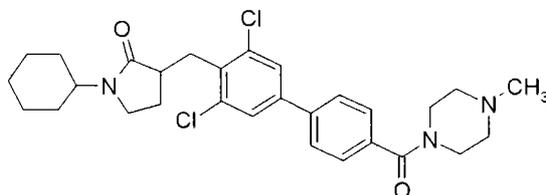
| 实施例 | 结构和名称 | 胺 | 质谱 |
|-----|--|--|----------------------|
| 4 |  <p>1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮</p> | 吗啉 | MS (m/z) 515 (M+) |
| 5 |  <p>3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸双(2-羟基-乙基)-酰胺</p> |  | MS (m/z) 561 (M+) |

[0757]

制品 6a

[0758] 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

[0759]



[0760] 偶联程序 2

[0761] 在二氯甲烷 (100 毫升) 中溶解 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸 (10 克, 22.40 毫摩尔) 且添加 1,1'-羰基-二咪唑 (3.81 克, 23.5 毫摩尔)。在室温在氩气氛下搅拌 1 小时然后添加 N-甲基哌嗪 (2.36 克, 23.5 毫摩尔)。搅拌 1 小时,用水稀释反应,分离各层然后顺序地用 1.0N 氢氧化钠,水和盐水洗涤。收集有机相,用无水硫酸镁干燥和在减压下浓缩。使用二氯甲烷中 5% 甲醇经快速色谱法纯

化以回收 10.8 克 (78%) 的产物, 白色固体 :MS(m/z) :528 (M+)。

[0762] 表 7 :表 7 中的实施例或制品可以基本上通过在制品 6a 中的偶联程序 2 所述来制备, 除胺替换为如所示的胺之外。

[0763]

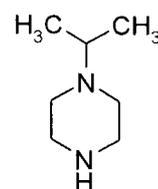
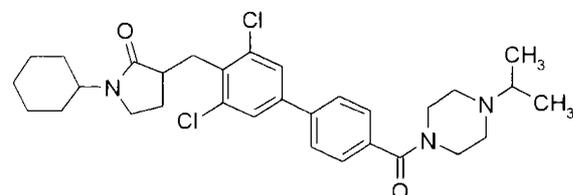
实施例
或制品

结构和名称

胺

质谱

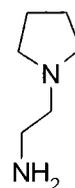
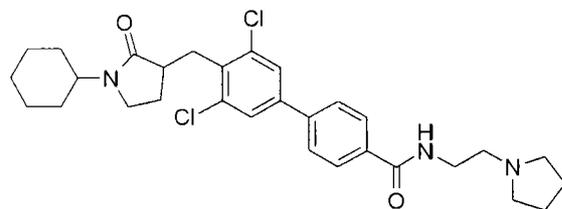
7



MS (m/z)
556 (M+)

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

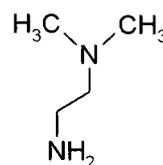
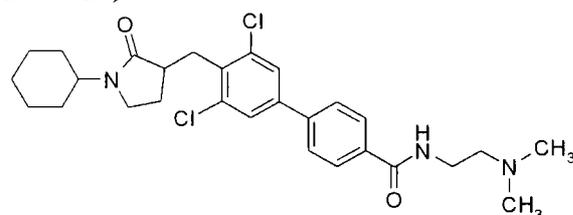
制品 8a



MS (m/z)
542 (M+)

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺

9



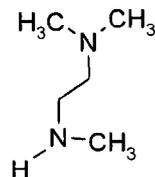
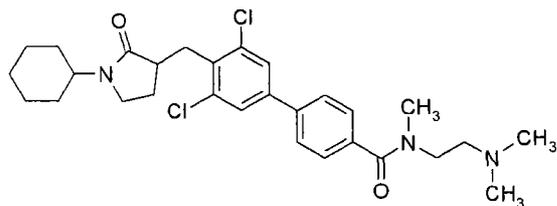
MS (m/z)
516 (M+)

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(2-二甲基氨基)

[0764]

基-乙基)-酰胺

10

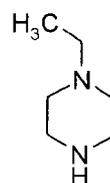
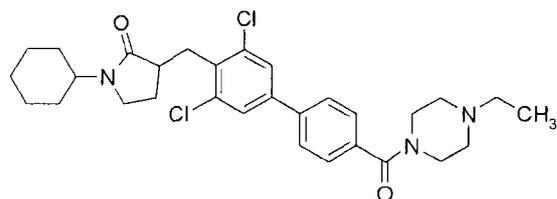


MS (m/z)

530 (M+)

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-酰胺

制品 11a

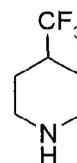
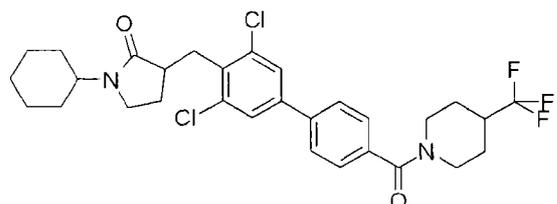


MS (m/z)

542 (M+)

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-乙基-哌嗪-1-羧基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

12

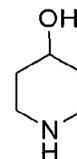
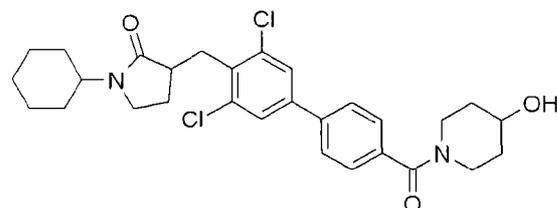


MS (m/z)

581 (M+)

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-三氟甲基-哌啶-1-羧基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

13



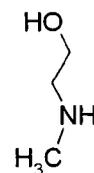
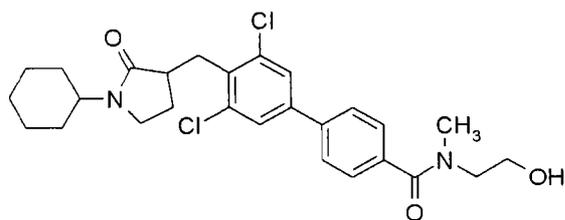
MS (m/z)

529 (M+)

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-羟基-哌啶-1-羧基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

[0765]

14

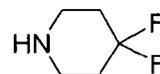
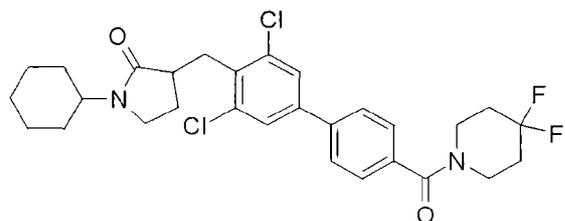


MS (m/z)

503 (M+)

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺

制品 15a

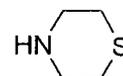
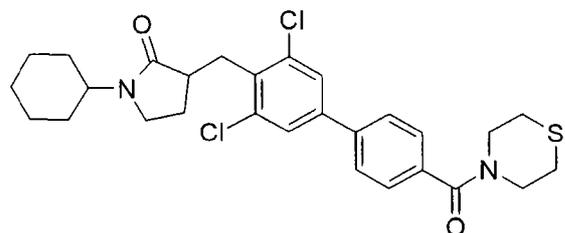


MS (m/z)

549 (M+)

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4,4-二氟-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

16

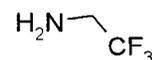
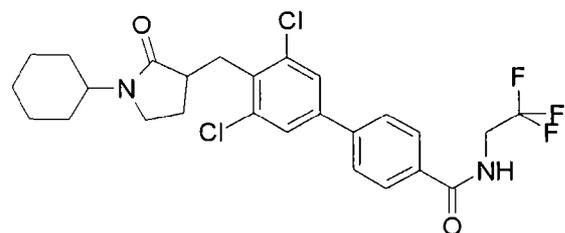


MS (m/z)

531 (M+)

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(硫代吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

17



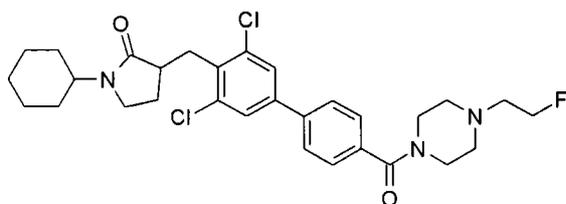
MS (m/z)

527 (M+)

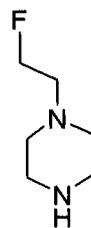
3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺

[0766]

18

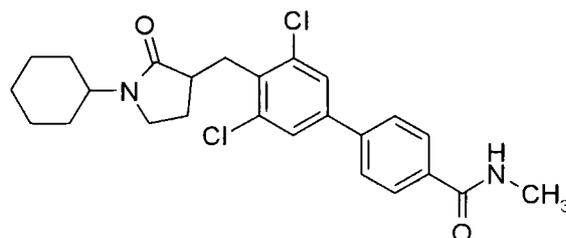


1-环己基-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-吡啶-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-吡咯烷-2-酮



MS (m/z)
560 (M+)

19

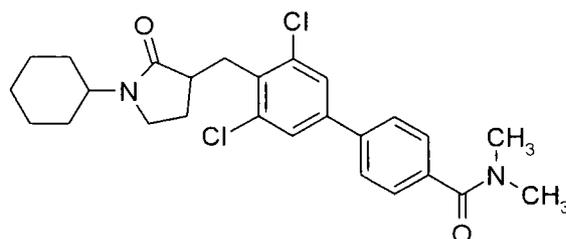


3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸甲酰胺

NH₂CH₃

MS (m/z)
459 (M+)

20

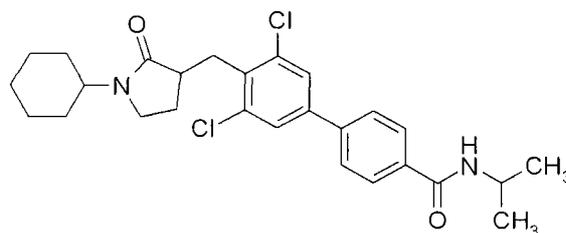


3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸二甲基酰胺

NH(CH₃)₂

MS (m/z)
475 (M+)

21



3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸异丙基酰胺

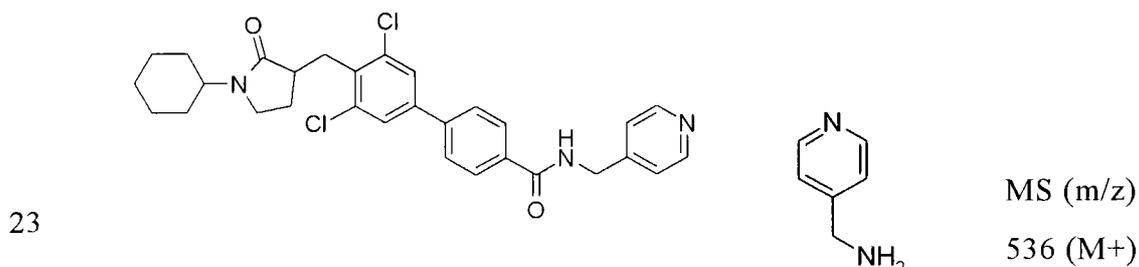
NH₂CH(CH₃)₂

MS (m/z)
487 (M+)

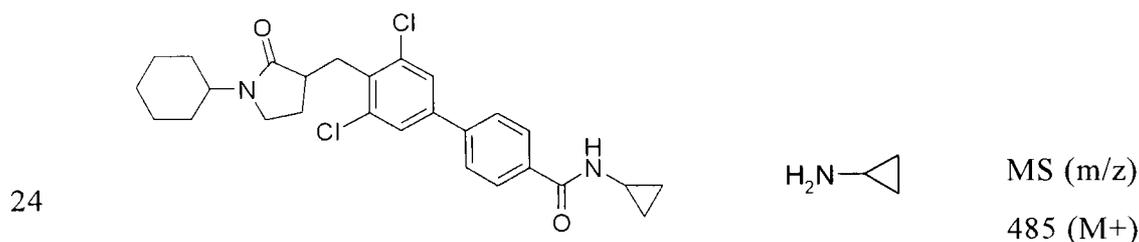
[0767]



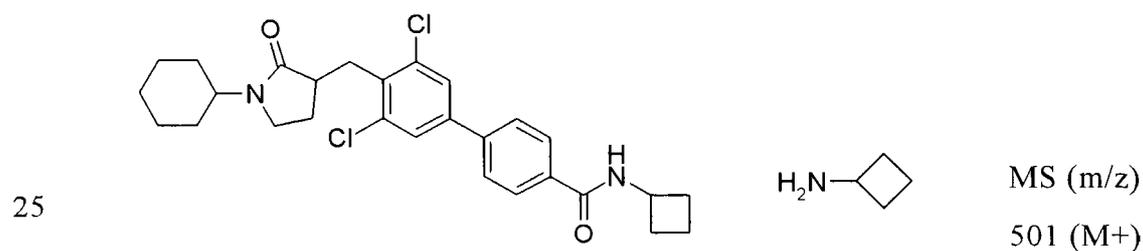
3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷
-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸乙基酰胺



3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷
-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(吡啶-4-基甲
基)-酰胺



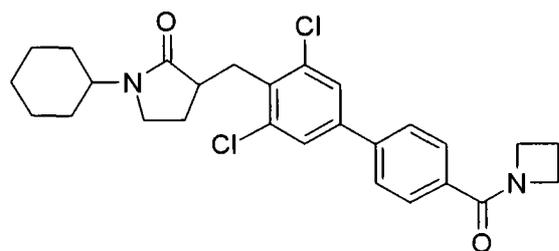
3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷
-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸环丙基酰胺



3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷
-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸环丁基酰胺

[0768]

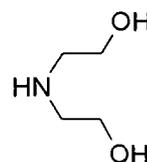
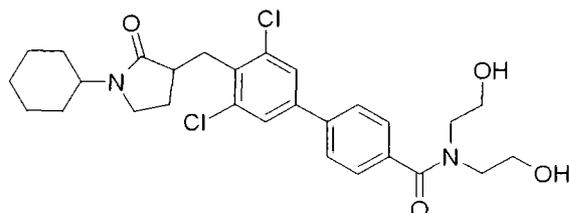
26



MS (m/z)
485 (M+)

3-[4'-(氮杂环丁烷-1-羰基)-3,5-二氯-联苯基-4-基甲基]-1-环己基-吡咯烷-2-酮

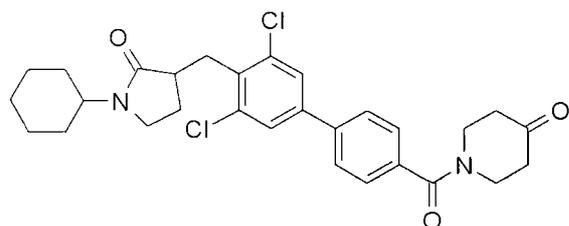
27



MS (m/z)
533 (M+)

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸双(2-羟基-乙基)-酰胺

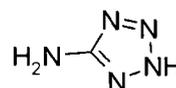
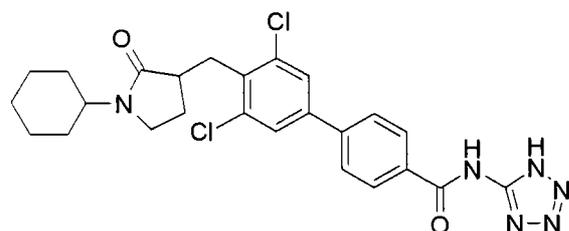
28



MS (m/z)
527 (M+)

1-[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-哌啶-4-酮

制品 29a

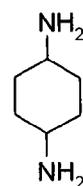
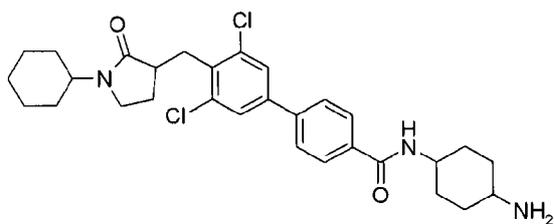


MS (m/z)
513 (M+)

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(2H-四唑-5-基)-酰胺

[0769]

30

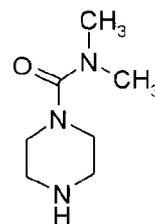
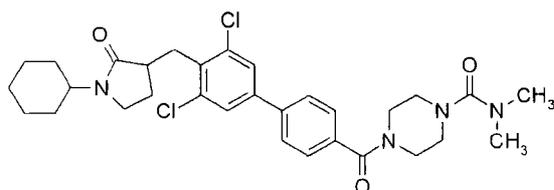


MS (m/z)

542 (M⁺)

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸(4-氨基-环己基)-酰胺

31

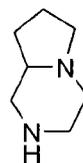
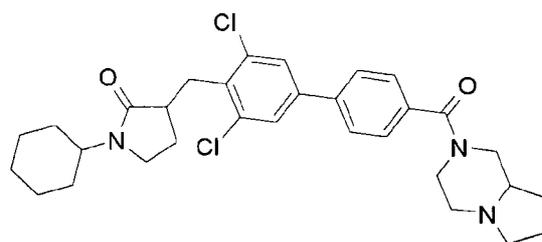


MS (m/z)

585 (M⁺)

4-[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧基]-哌嗪-1-羧酸二甲基酰胺

32



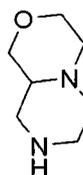
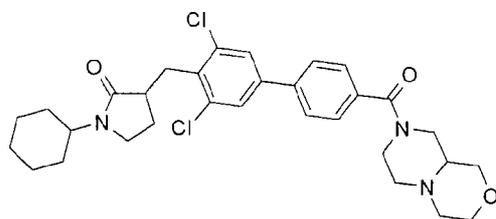
MS (m/z)

554

(M⁺)

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(六氢-吡咯并[1,2a]吡嗪-2-羧基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

33



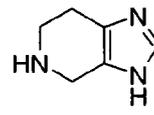
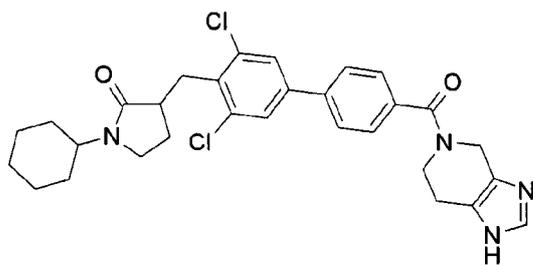
MS (m/z)

570 (M⁺)

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(六氢-吡嗪并[2,1-c][1,4]吡嗪-8-羧基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

[0770]

34

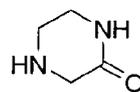
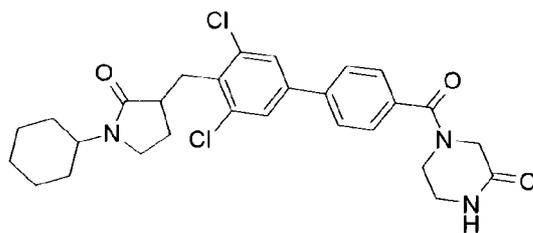


MS (m/z)

551 (M+)

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(1,4,6,7-四氢-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

35

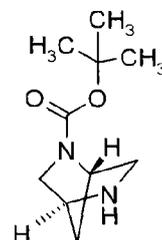
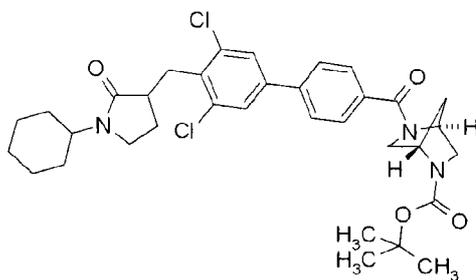


MS (m/z)

528 (M+)

1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

36



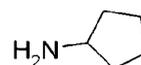
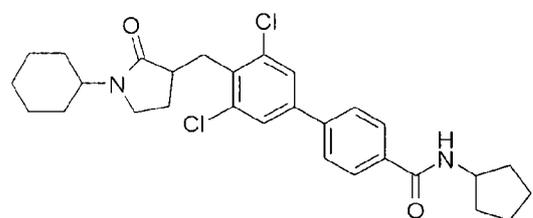
MS (m/z)

626

(M+)

5-[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-2,5-二氯杂-双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁基酯

制品 37a

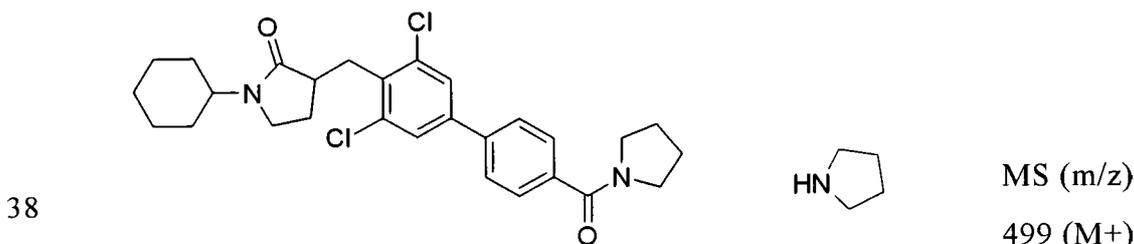


MS (m/z)

513 (M+)

3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸环戊基

[0771]



1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(吡咯烷-1-基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

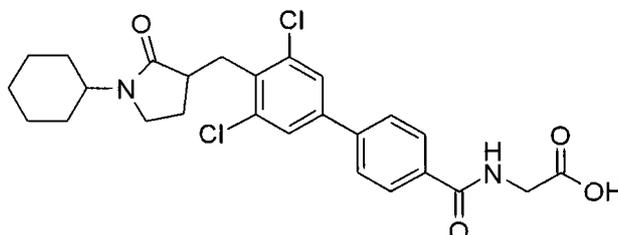
[0772] 制备实施例 7 和其 HCl 盐的替代程序:放置 3', 5' - 二氯 -4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸 (2.277 克, 5.1 毫摩尔) 于干燥二氯甲烷 (50 毫升) 中且添加草酰氯 (647mg, 5.1 毫摩尔), 并且搅拌 1 小时。浓缩而得到 3', 5' - 二氯 -4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-酰基氯。溶于 THF (20 毫升) 且添加 1-甲基哌嗪 (1.2 克, 12.4 毫摩尔) 且搅拌 16 小时。添加二氯甲烷和用 1M NaOH 和水洗涤。用硫酸钠干燥, 过滤, 并且浓缩。溶于二氯甲烷 (10 毫升) 且添加在醚中的 HCl (2M, 1 毫升) 且浓缩而得到 67mg (36%) 的标题化合物, 为棕褐色固体。质谱 (apci)m/z = 556.2 (M+H)。

[0773]

实施例 39

[0774] { [3', 5' - 二氯 -4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧基]-氨基 }-乙酸

[0775]



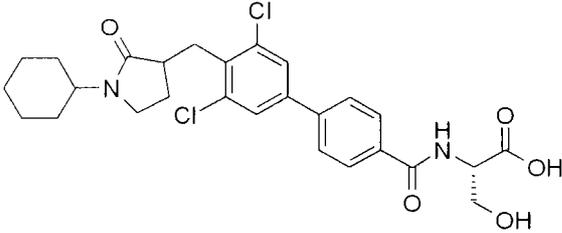
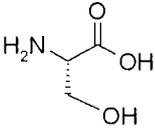
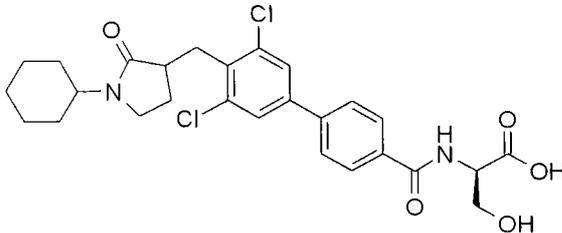
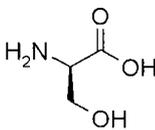
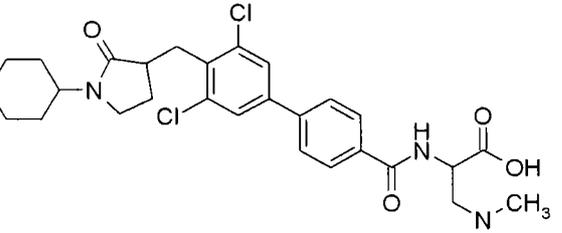
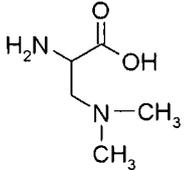
[0776] 偶联程序 3

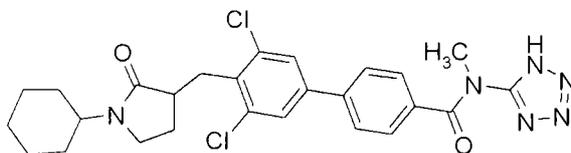
[0777] 悬浮 3', 5' - 二氯 -4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸 (0.25g, .56 毫摩尔) 和 N-羟基琥珀酰亚胺 (0.078g, .67 毫摩尔) 于无水的二氧杂环己烷 (5 毫升) 中。在室温搅拌且添加溶于无水二氧杂环己烷 (5 毫升) 的 N,N' - 二环己基碳二亚胺 (0.138g, .67 毫摩尔), 逐滴, 在 20 分钟内。搅拌反应过夜。滤出白色沉淀物 (脬) 和用冷的二噁烷 (10 毫升) 洗涤。

[0778] 添加甘氨酸 (0.057g, 0.75 毫摩尔) 和碳酸氢钠 (0.063g, 0.75 毫摩尔) 到溶液 (10ml, 0.56 毫摩尔)。搅拌密封的反应, 在室温过夜。在降低的真空下浓缩反应混合物体积的 2/3, 在 0°C 用浓盐酸酸化且经过滤收集所得白色固体。通过用 5% 异丙醇 / 93% 二氯甲烷 / 2% 乙酸至 20% 异丙醇 / 78% 二氯甲烷 / 2% 乙酸的梯度洗脱经快速色谱法纯化以回收 0.097g (35%) 产物, 白色固体 :MS(m/z) :503 (M+)。

[0779] 表 8 :表 8 中实施例可以是基本上如通过实施例 39 中偶联程序 3 所述制备, 除胺替换为如所示的胺之外。

[0780]

| 实施例 | 结构和名称 | 胺 | 质谱 |
|--------|---|--|-----------------------------------|
| 40 |  |  | MS (m/z) 533 (M ⁺) |
| | (S) -2- {[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基) -联苯基-4-羰基]-氨基}-3-羟基丙酸 | | |
| 41 |  |  | MS (m/z) 533 (M ⁺) |
| | (R) -2- {[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基) -联苯基-4-羰基]-氨基}-3-羟基丙酸 | | |
| [0781] | | | |
| 42 |  |  | MS (m/z) 560 (M ⁺) |
| | 2- {[3',5' -二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基) -联苯基-4-羰基]-氨基}-3-二甲基氨基-丙酸 | | |
| [0782] | <u>实施例 43</u> | | |
| [0783] | 3' ,5' -二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸 | | |
| [0784] | (1H-四唑-5-基)-酰胺 | | |

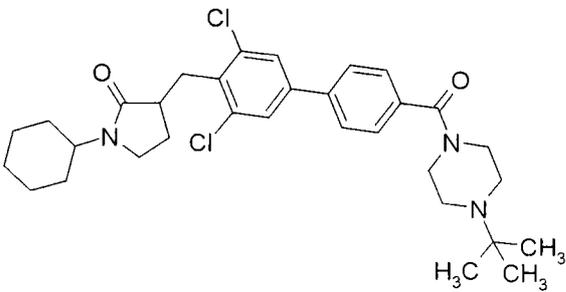
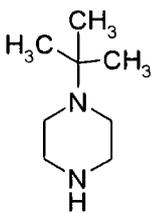
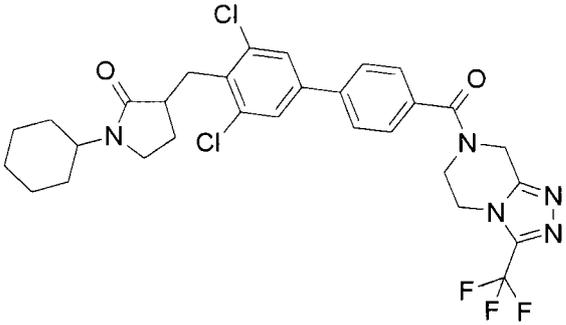
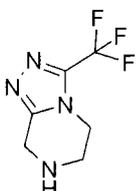


[0785] 偶联程序 4

[0786] 用 3 滴二甲基甲酰胺然后草酰氯 (0.14 克, 1.14 毫摩尔) 处理 3', 5' - 二氯 - 4' - (1- 环己基 - 2- 氧代 - 吡咯烷 - 3- 基甲基) - 联苯基 - 4- 羧酸 (0.50 克, 1.12 毫摩尔) 在二氯甲烷 (15 毫升) 中的溶液且在室温搅拌 1 小时。在 0°C 将该溶液逐滴添加到甲基 - (1H- 四唑 - 5- 基) - 胺 [Finnegan, W. G. 等, JOC, 1953, 18, 770] (0.166 克, 1.67 毫摩尔), 三乙胺 (0.34 克, 3.36 毫摩尔) 和 DMAP (0.014 克, 0.114 毫摩尔) 在四氢呋喃 (10 毫升) 中的另一溶液。温热反应至室温且在氮气下搅拌 16 小时。用 1N 盐酸猝灭反应, 用水稀释且用二氯甲烷萃取。用硫酸钠干燥有机层和通过 HPLC 纯化粗产物, 得到 188mg (32%) 的标题化合物: MS (m/z): 527 (M+).

[0787] 表 9: 表 9 中实施例可以基本上通过如实施例 43 中偶联程序 4 所述来制备, 除胺为替换为如所示的胺之外。

[0788]

| 实施例 | 结构和名称 | 胺 | 质谱 |
|-----|--|---|----------------------|
| 44 |  <p>3- [4'-(4-叔丁基-哌嗪-1-羰基) -3,5-二氯-联苯基-4-基甲基]-1-环己基-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z) 570 (M+) |
| 45 |  <p>1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(3-三氟甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z) 620 (M+) |

[0789]

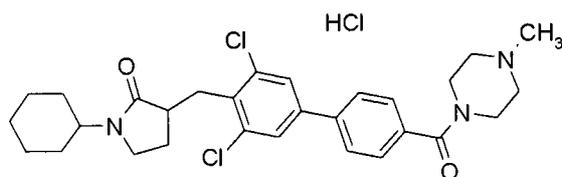
实施例 46

[0790] 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡

咯

烷-2-酮盐酸盐

[0791]



[0792] 溶解 10.6 克 (20.07 毫摩尔) 外消旋 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮于二氯甲烷中 (~20 毫升) 且,同时迅速地搅拌,慢慢地添加 21ml 的二乙醚中 1N 盐酸。迅速地搅拌 ~15 分钟,过滤和用二乙醚冲洗固体。真空干燥,得到 11.2 克 (100%) 的白色固体:MS(m/z):528。

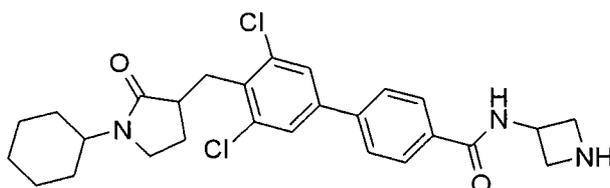
[0793] 制备实施例 46 的替代程序:使用程序以合成制品 76 并使用反应剂 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸 (350mg,0.78 毫摩尔) 和 N-甲基哌嗪 (157mg,1.6 毫摩尔) 提供 103mg (23%) 的标题化合物:质谱 (apci)m/z = 528.2 (M+H-HCl)。

[0794]

实施例 47

[0795] 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸
氮杂
环丁烷-3-基酰胺

[0796]



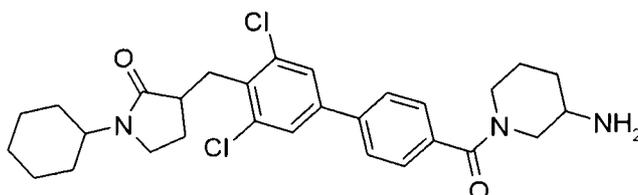
[0797] 溶解外消旋 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸 (0.200g,0.448mmol) 于二氯甲烷 (5 毫升) 中且添加 1,1'-羰基-二咪唑 (0.110g,0.670 毫摩尔)。在室温在氩气氛下搅拌和经薄层色谱法检查反应发展。添加 3-氨基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁基酯 (0.093g,0.538 毫摩尔) 且继续搅拌,经 LC/MS 检验进度。一旦原材料已经完全地消耗,用二氯甲烷 (50 毫升) 稀释反应且用 1.0N 氢氧化钠 (30 毫升) 然后盐水 (30 毫升) 洗涤反应。收集有机相,用无水硫酸镁干燥和在减压下浓缩。将残余物溶解在二氧杂环己烷 (20 毫升) 之中,添加 4N 盐酸-二噁烷 (10 毫升) 且搅拌 1/2 小时,反应容器中获得油状残余物。浓缩然后用二氯甲烷 (100 毫升) 稀释。用饱和碳酸氢钠溶液 (50 毫升) 猝灭,硫酸镁干燥有机相且浓缩成泡沫。经快速色谱法纯化,用梯度 100%二氯甲烷至 10%氨甲醇/90%二氯甲烷洗脱,获得 0.014g (7.6%) 的白色泡沫:MS(m/z):500 (M+)。

[0798]

实施例 48

[0799] 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸
(3-
氨基-环己基)-酰胺

[0800]



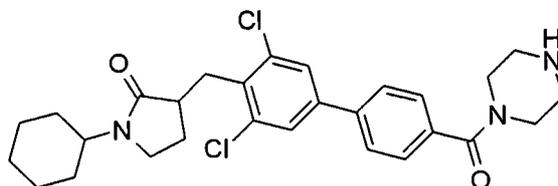
[0801] 溶解外消旋 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸 (1.00 当量) 于二氯甲烷 (5-10 毫升) 中并且添加 1,1'-羰基-二咪唑 (1.50 当量)。在室温在氩气氛下搅拌和经薄层色谱法检查反应发展。添加 (3-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁基酯 (1.05-2.0 当量) 并且继续搅拌,经 LC/MS 检验进度。一旦原材料已经完全地消耗,用二氯甲烷 (50 毫升) 稀释反应且用 1.0N 氢氧化钠 (30 毫升) 和盐水 (30 毫升) 洗涤。收集有机相,用无水硫酸镁干燥和在减压下浓缩。经快速色谱法纯化,通过用梯度 100%二氯甲烷至 10%氨甲醇/90%二氯甲烷洗脱以回收 {1-[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-哌啶-3-基}-氨基甲酸叔丁基酯。溶解 {1-[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-哌啶-3-基}-氨基甲酸叔丁基酯 (0.40, 0.65mmol) 于二氧杂环己烷 (20 毫升) 中,添加二噁烷中 4N 盐酸 (10 毫升) 并且搅拌 30 分钟。在真空条件下浓缩,二氯甲烷 (100 毫升) 中稀释并且添加饱和含水碳酸氢钠 (50 毫升)。用硫酸镁干燥有机相并且浓缩成泡沫: MS(m/z): 528 (M+)

[0802]

实施例 49

[0803] 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

[0804]



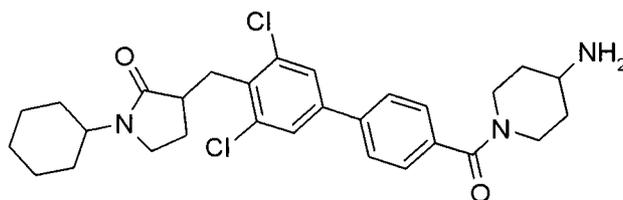
[0805] 溶解外消旋 4-[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (0.843g, 1.37 毫摩尔) 于二氯甲烷 (25 毫升) 中并且冰浴中冷却至 0°C 同时惰性气氛下搅拌。添加三乙基硅烷 (0.5 毫升) 和三氟乙酸 (5.0 毫升) 至混合物并且允许温度上升到室温。经薄层色谱法监控反应。一旦原材料消耗,用二氯甲烷稀释反应并且用饱和碳酸氢钠猝灭。收集有机相并且用二氯甲烷 (2x50 毫升) 萃取水相。合并有机物相并且通过硫酸镁干燥。用树脂结合的酸性介质 (SCX) 萃取所需材料,获得 0.656 克 (93%) 的白色固体: MS(m/z): 514.0 (M+1)。

[0806]

实施例 50

[0807] 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸 (4-氨基-环己基)-酰胺

[0808]

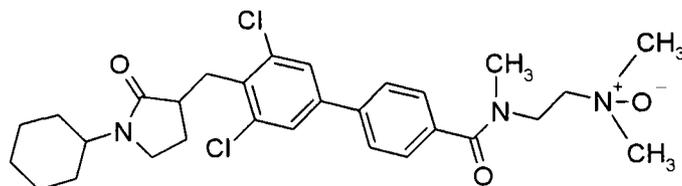


[0809] 溶解外消旋 1-[3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-哌啶-4-基}-氨基甲酸叔丁基酯 (1.21g, 1.92 毫摩尔) 于二氯甲烷 (25 毫升) 中并且冰浴 (0°C) 中冷却同时惰性气氛下搅拌。添加三乙基硅烷 (0.5 毫升) 和三氟乙酸 (5.0 毫升) 至混合物并且允许温度上升到室温。一旦原材料消耗, 用二氯甲烷稀释反应并且用饱和含水碳酸氢钠猝灭。分离各层并且用二氯甲烷 (2x50 毫升) 萃取水相。合并有机物相并且通过硫酸镁干燥。用树脂结合的酸性介质 (SCX) 萃取所需材料, 获得 0.945 克 (93%) 的泡沫 (93%) :MS(m/z) 528 (M+)。

[0810] 实施例 51

[0811] 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸 (2-二甲基氨基-乙基)-酰胺 N-氧化物

[0812]

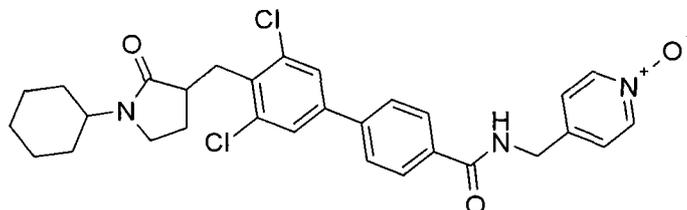


[0813] 在氩气氛下溶解外消旋 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸 (2-二甲基氨基-乙基)-甲基-酰胺 (0.097g, 0.183 毫摩尔) 于二氯甲烷 (5 毫升) 中。添加 3-氯过氧苯甲酸 (0.045g, 0.200 毫摩尔) 并且在室温搅拌 1 小时。在减压下浓缩并且经快速色谱法纯化通过 (100%) 二氯甲烷至 25% 甲醇 / 75% 二氯甲烷梯度洗脱, 获得 0.086g (87%) 的白色固体 :MS(m/z) :546 (M+)。

[0814] 实施例 52

[0815] 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸 (1-氧基-吡啶-4-基甲基)-酰胺

[0816]

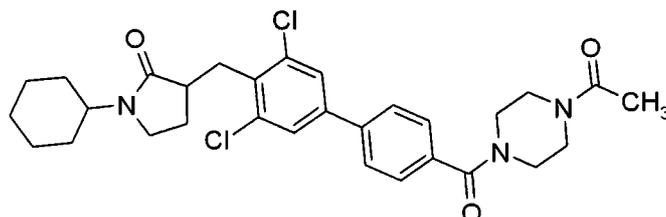


[0817] 在氩气氛下溶解外消旋 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸 (吡啶-4-基甲基)-酰胺 (0.100g, 0.186 毫摩尔) 于二氯甲烷 (5 毫升) 中。添加 3-氯过氧苯甲酸 (0.055g, 0.233 毫摩尔) 并且在室温搅拌 1 小时。在减压下浓缩。通过 100% 二氯甲烷至 25% 甲醇 / 二氯甲烷的梯度洗脱经快速色谱法纯化, 获得 0.089 克 (86%) 的产物, 白色固体 :MS(m/z) :552 (M+)。

[0818] 实施例 53

[0819] 3-[4'-(4-乙酰基-哌嗪-1-羰基)-3,5-二氯-联苯基-4-基甲基]-1-环己基-吡咯烷-2-酮

[0820]



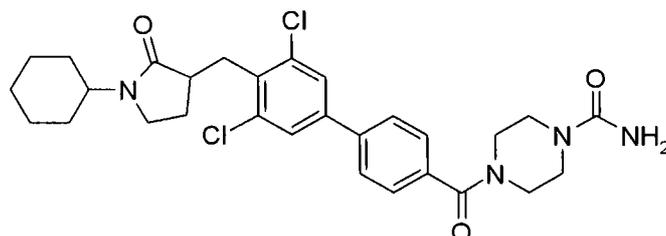
[0821] 溶解外消旋 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 (0.082g, 0.158 毫摩尔) 于二氯甲烷 (5 毫升) 中, 添加 1.0N 氢氧化钠溶液 (0.5 毫升) 和乙酰氯 (0.020 毫升, 0.281 毫摩尔)。搅拌混合物, 密封, 在室温过夜。用二氯甲烷 (20 毫升) 稀释反应并且用 1.0N 氢氧化钠 (10 毫升) 然后盐水 (5 毫升) 洗涤。收集有机相, 用无水硫酸镁干燥和在减压下浓缩。通过用 (100%) 二氯甲烷至 5% 氨甲醇 / 95% 二氯甲烷梯度洗脱经快速色谱法纯化, 获得 0.065 克 (74%) 的产物, 为白色泡沫 :MS(m/z) :556 (M+)。

[0822]

实施例 54

[0823] 4-[3', 5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-哌嗪-1-羧酸酰胺

[0824]



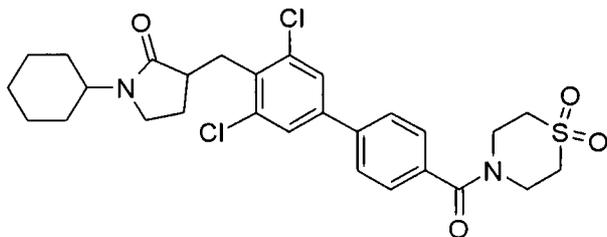
[0825] 溶解外消旋 4-[3', 5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-哌嗪-1-羧酸叔丁基酯 (0.40, 0.65mmol) 于二氧杂环己烷 (20 毫升) 中, 添加二噁烷中的 4N 盐酸 (10 毫升) 并且搅拌 30 分钟, 以在反应容器中获得橙色残余物。在真空条件下浓缩, 用水 (10 毫升) 稀释残余物并且添加氰酸钾 (0.55g, 0.68 毫摩尔)。在室温搅拌反应, 获得白色沉淀物。滤出固体并且用水洗涤。在二氯甲烷中溶解固体并且在真空条件下浓缩, 得到透明的泡沫。使用树脂结合的固相酸性介质 (SCX) 而除去残余原材料并且获得 0.168 克 (46%) 的产物, 白色固体 :MS(m/z) :557 (M+)。

[0826]

实施例 55

[0827] 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(1,1-二氧化-1λ⁶-硫代吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

[0828]



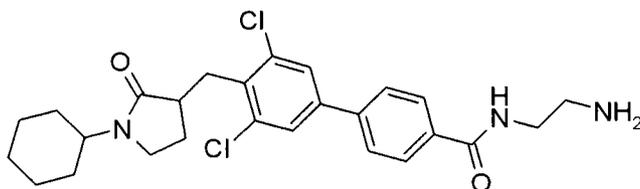
[0829] 溶解外消旋 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(硫代吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 (0.185g, 0.349 毫摩尔) 于 THF (10 毫升) 中并且添加间氯-过苯甲酸 (0.135 克, 0.785 毫摩尔)。视需要添加另外的间氯-过苯甲酸以驱动反应完成。用乙酸乙酯稀释反应, 用 1.0N 氢氧化钠洗涤两次, 经过硫酸镁干燥有机相并且在减压下浓缩, 得到白色泡沫。通过用 100% 二氯甲烷至 10% 异丙醇 / 二氯甲烷的梯度洗脱经快速色谱法纯化粗制材料, 获得 0.21 克 (94%) 的产物, 为白色泡沫 :MS(m/z) :563 (M+)

[0830]

实施例 56

[0831] 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸
(2-氨基-乙基)-酰胺

[0832]



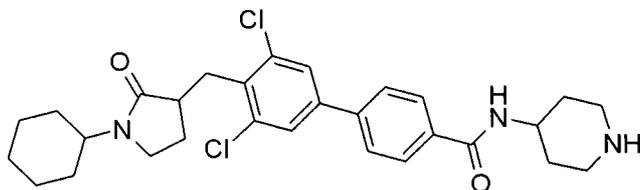
[0833] 溶解外消旋 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸 (0.200g, 0.448mmol) 于二氯甲烷 (5 毫升) 中且添加 1,1'-羰基-二咪唑 (0.125g, 0.760 毫摩尔)。在室温在氩保护气氛下搅拌混合物并且经薄层色谱法检查反应发展。添加叔丁基 N-(2-氨基乙基) 氨基甲酸酯 (0.140 毫升, 0.896 毫摩尔) 并且继续搅拌, 经 LC/MS 检验进度。一旦原材料已经完全地消耗, 用二氯甲烷 (50 毫升) 稀释反应且用 1.0N 氢氧化钠 (30 毫升) 然后盐水 (30 毫升) 洗涤反应。收集有机相, 用无水硫酸镁干燥和在减压下浓缩。通过用二氯甲烷至 10% 氨甲醇 / 90% 二氯甲烷梯度洗脱经快速色谱法纯化。在二氧杂环己烷 (20 毫升) 中溶解回收材料 (0.40, 0.65mmol), 添加 4N 盐酸-二噁烷 (10 毫升) 并且搅拌 30 分钟, 反应容器中获得油状残余物。在真空条件下浓缩混合物然后用二氯甲烷 (100 毫升) 稀释。用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 毫升) 猝灭, 分离各层, 用硫酸镁干燥有机相并且浓缩至 0.155 克 (71%) 的产物, 为白色泡沫 :MS(m/z) :490 (M+2)。

[0834]

实施例 57

[0835] 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羧酸
哌啶-4-基酰胺

[0836]



[0837] 溶解外消旋 3',5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯

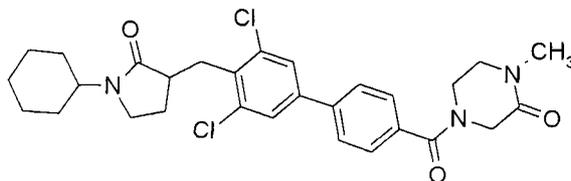
基-4-羧酸 (0.200g, 0.448mmol) 于二氯甲烷 (5 毫升) 中且添加 1,1'-羰基-二咪唑 (0.125g, 0.760 毫摩尔)。在室温在氩气氛下搅拌和经薄层色谱法检查反应发展。添加 4-氨基-哌啶-1-羧酸叔丁基酯 (0.180g, 0.90 毫摩尔) 并且继续搅拌直到原材料已经完全地消耗。用二氯甲烷 (50 毫升) 稀释反应并且用 1.0N 氢氧化钠 (30 毫升) 然后盐水 (30 毫升) 洗涤。收集有机相, 用无水硫酸镁干燥和在减压下浓缩。通过用 (0-100%) 二氯甲烷至 15% 氨甲醇 / 85% 二氯甲烷梯度洗脱经快速色谱法纯化。浓缩后, 溶解 4-[[3', 5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁基酯于二氧杂环己烷 (20 毫升) 中, 添加 4N 盐酸-二噁烷 (10 毫升) 并且搅拌 1/2 小时, 反应容器中获得油状残余物。在真空条件下浓缩混合物然后在二氯甲烷中 (100 毫升) 稀释。用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 毫升) 猝灭, 经过硫酸镁干燥有机相并且浓缩, 获得 0.195g (82%) 的黄色泡沫: MS (m/z): 530 (M+2)。

[0838]

实施例 58

[0839] 4-[3', 5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-1-甲基-哌啶-2-酮

[0840]



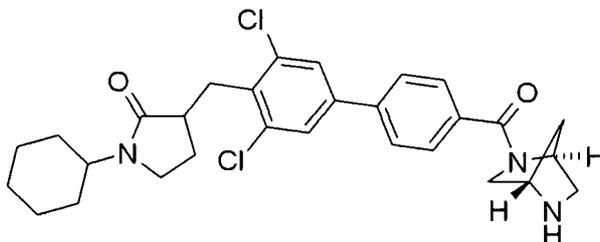
[0841] 用 60% 氢化钠 (0.037 克, 0.93 毫摩尔) 处理外消旋 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(六氢-吡咯并[1,2-a]吡啶-2-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 (0.245 克, 0.46 毫摩尔) 在二甲基甲酰胺 (6 毫升) 中的溶液并且在室温在氩气氛下搅拌 15 分钟。冷却反应至 0°C, 用碘代甲烷 (0.25 克, 1.76 毫摩尔) 处理然后在室温在氩气氛下搅拌 16 小时。用 1N 盐酸猝灭反应, 用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。用硫酸钠干燥有机层并且使用二氯甲烷中 0-10% 甲醇的梯度通过硅胶色谱法纯化得到产物。从丙酮/二乙醚再结晶得到 81mg (32%) 的标题化合物: MS (m/z) 542 (M+)。

[0842]

制品 59a

[0843] 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

[0844]



[0845] 溶解手性 5-[3', 5'-二氯-4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-联苯基-4-羰基]-2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁基酯 (0.119 克, 0.19 毫摩尔) 于二氯甲烷 (3 毫升) 中, 用三氟乙酸 (1 毫升) 处理并且在室温搅拌 1 小时。在真空条件下除去溶剂, 将残余物溶解在乙酸乙酯中并且用饱和含水碳酸氢钠然后水洗涤。用硫

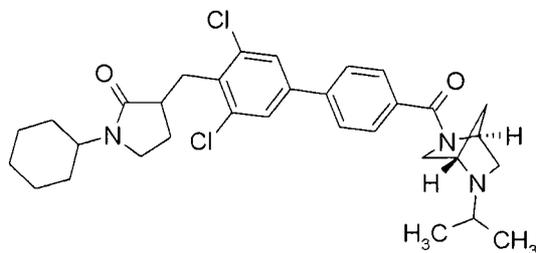
酸钠干燥有机层,在真空条件下浓缩并且使用二氯甲烷中 0-10% 甲醇的梯度通过硅胶色谱法纯化粗产物得到 100mg(100%) 的标题化合物 :MS(m/z) :526 (M+)

[0846]

实施例 60

[0847] 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

[0848]



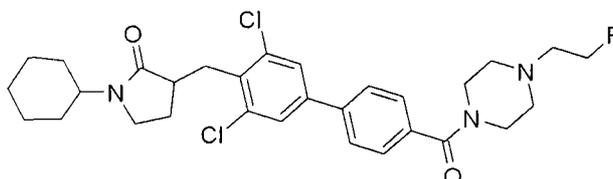
[0849] 用氰基硼氢钠 (0.055 克,0.88 毫摩尔) 然后乙酸 (0.057 克,0.94 毫摩尔) 处理手性 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷-2-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 (0.096 克,0.18 毫摩尔) 在甲醇 (3 毫升) 和丙酮 (0.105 克,1.81 毫摩尔) 中的溶液。在室温在氮气氛下搅拌混合物 3 小时,用乙酸乙酯稀释并且用饱和碳酸氢钠然后水洗涤。用硫酸钠干燥有机层并且使用二氯甲烷中 0-10% 甲醇的梯度通过硅胶色谱法纯化粗产物,得到 71mg(68%) 的标题化合物 :MS(m/z) :568 (M+)

[0850]

制品 61a 和实施例 62

[0851] 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

[0852]



[0853] 用 1-溴-2-氟代乙烷 (0.99 克,7.80 毫摩尔) 处理 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 (0.67 克,1.30 毫摩尔) 在二甲基甲酰胺 (7 毫升) 中的溶液并且在氮气氛下加热至 55°C 16 小时。冷却反应,用乙酸乙酯稀释并且用饱和含水碳酸氢钠然后水洗涤。用硫酸钠干燥有机层并且使用二氯甲烷中 0-10% 甲醇的梯度通过硅胶色谱法纯化粗产物,得到 0.47 克 (64%) 的标题化合物,以其外消旋形式。通过手性 HPLC 分离成对映体 (Chiralpak AD8x33cm 柱,等浓度的 90:103A 乙醇:乙腈,具有 0.2% 二甲基乙胺,400mL/min,300nm UV), 得到 286mg 的异构体 1 (>99% ee) 和 283 毫克的异构体 2 (98.9% ee) :MS(m/z) :560。使用手性 HPLC (Chiralpak AD-H4.6x150mm 柱,等浓度的 90:103A 乙醇:乙腈,具有 0.2% 二甲基乙胺,0.6mL/min,270nm) 检查各异构体纯度。

[0854] 制品 61a :在 8.2 分钟洗脱异构体 1

[0855] 实施例 62 :在 12.6 分钟洗脱异构体 2。

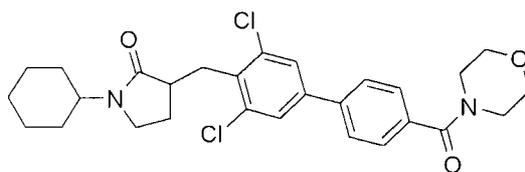
[0856]

实施例 63 和 64

[0857] 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯

烷-2-酮

[0858]



[0859] 通过手性 HPLC(Chiralpak AD8x33 厘米柱, 等浓度的 90 :103A 乙醇 :乙腈, 具有 0.2% 二甲基乙胺, 400mL/min, 300nM UV) 分离 1.2g 的外消旋标题化合物 (实施例 4) 成为其对映体, 得到 528 毫克的对映体 1 (98.8% ee) 和 560 毫克的对映体 2 (98.7% ee) :MS(m/z) :515(M⁺)。通过手性 HPLC(Chiralpak AD-H4. 6x150mm 柱, 等浓度的 90 :103A 乙醇 :乙腈, 具有 0.2% 二甲基乙胺, 0.6mL/min, 270nM) 检查各异构体纯度。

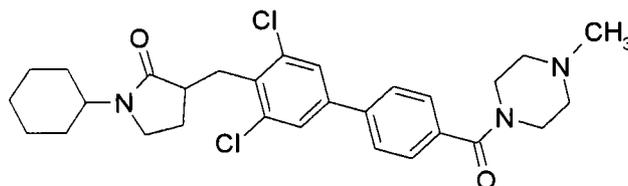
[0860] 实施例 63 异构体 1 在 8.5 分钟洗脱,

[0861] 实施例 64 异构体 2 在 11.7 分钟洗脱。

[0862] 实施例 65 和 66

[0863] 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮盐酸盐

[0864]



[0865] 通过手性 HPLC(Chiralpak AD8x33 厘米柱, 等浓度的 90 :103A 乙醇 :乙腈, 具有 0.2% 二甲基乙胺, 400mL/min, 300nM UV) 分离 5.5g 的外消旋化合物盐酸盐 (实施例 46) 成为对映体, 得到 2.57g 的对映体 1 (>99% ee) 和 2.85g 的对映体 2 (99% ee) :MS(m/z) :528(M⁺)。使用手性 HPLC(Chiralpak AD-H4. 6x150mm 柱, 等浓度的 90 :103A 乙醇 :乙腈, 具有 0.2% 二甲基乙胺, 0.6mL/min, 270nM) 检查纯度。

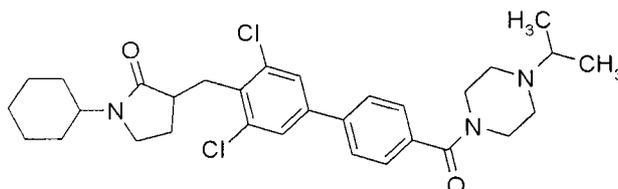
[0866] 实施例 65 异构体 1 在 8.8 分钟洗脱。

[0867] 实施例 66 异构体 2 在 13.5 分钟洗脱。

[0868] 实施例 67 和 68

[0869] 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮盐酸盐

[0870]



[0871] 通过手性 HPLC(Chiralpak AD-H4. 6x150mm 柱, 等浓度的 90 :103A 乙醇 :乙腈, 具有 0.2% 二甲基乙胺, 0.6mL/min, 270nM UV) 分离 8.06g 的外消旋化合物盐酸盐成为它的对映体, 得到 2.56g 的对映体 1 (>94% ee) 和 3.6g 的对映体 2 (99% ee) :MS(m/z) :556(M⁺)。使用手性 HPLC(Chiralpak AD-H4. 6x150mm 柱, 等浓度的 90 :103A 乙醇 :乙腈, 具有 0.2% 二甲

基乙胺, 0.6mL/min, 270nm) 检查纯度。异构体 1 在 6.6 分钟洗脱。异构体 2 在 8.9 分钟洗脱。通过溶于 EtOH, 用一当量的乙酰氯处理并在真空条件下浓缩至干燥将各异构体转换为它的盐酸盐。

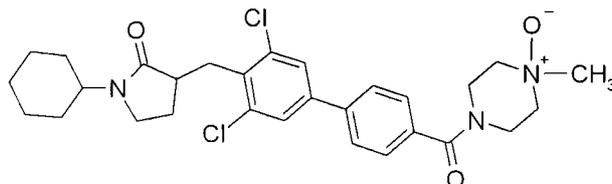
[0872] 实施例 67 为异构体 1 的 HCl 盐。

[0873] 实施例 68 为异构体 2 的 HCl 盐。

[0874] 实施例 69

[0875] 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-甲基-4-氧基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

[0876]

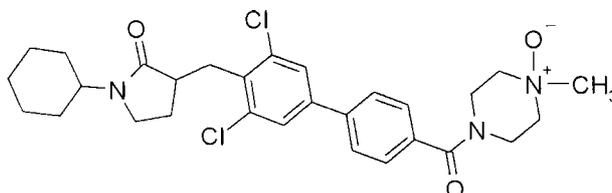


[0877] 基本上通过实施例 51 的方法制备标题化合物, 56% 收率, 起始于外消旋 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮: MS(m/z): 544(M⁺)。

[0878] 实施例 70

[0879] 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-甲基-4-氧基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

[0880]

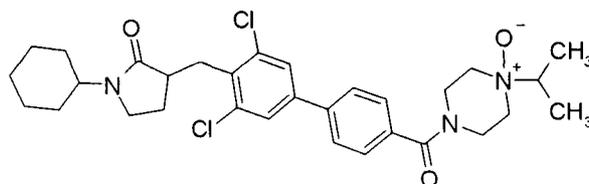


[0881] 基本上通过实施例 51 的方法制备标题化合物, 95% 收率, 起始于 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 (异构体 2, 实施例 66): MS(m/z): 544(M⁺)。

[0882] 实施例 71

[0883] 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-异丙基-4-氧基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

[0884]

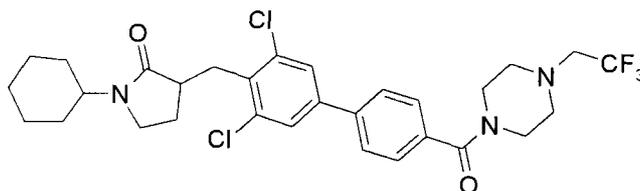


[0885] 基本上通过实施例 51 的方法制备标题化合物, 起始于外消旋 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 (实施例 7): MS(m/z): 572(M⁺)。

[0886] 实施例 72

[0887] 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

[0888]



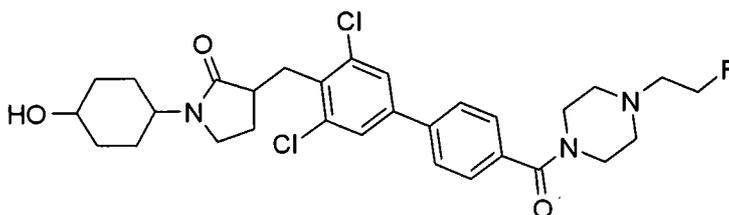
[0889] 用三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙基酯 (0.41 克, 1.77 毫摩尔) 处理 1-环己基-3-[3,5-二氯-4'-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 (0.182 克, 0.35 毫摩尔) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.32 克, 2.47 毫摩尔) 在 THF (10 毫升) 中的溶液且在氮气下加热至回流 3 小时。加入更多 N,N-二异丙基乙胺 (0.13 克, 1.03 毫摩尔) 和三氟甲烷磺酸 2,2,2-三氟乙基酯 (0.24 克, 1.03 毫摩尔) 和继续在回流加热 2 个多小时。冷却反应至室温, 用乙酸乙酯稀释并且用饱和含水碳酸氢钠然后水洗涤。用硫酸钠干燥有机层和通过反相 HPLC 纯化粗产物, 得到 91 毫克 (43%) 的标题化合物: MS(m/z): 596 (M+)

[0890]

实施例 73

[0891] 3-[3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮盐酸盐

[0892]



[0893] 脱保护程序 1:

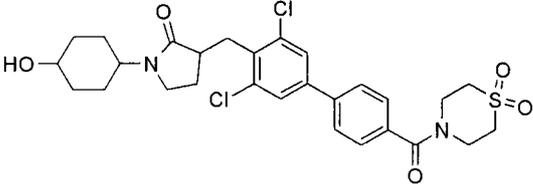
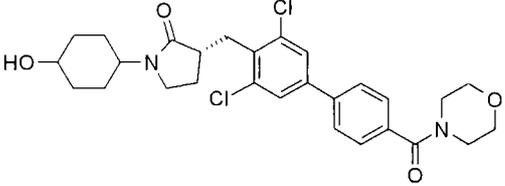
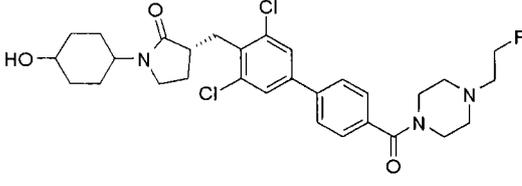
[0894] 在室温搅拌 3-[3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮 (26.2 克, 35.75 毫摩尔), 100 毫升四氢呋喃和 71.5 毫升 1M 四丁基氟化铵的混合物过夜。在真空条件下浓缩和用 500 毫升饱和碳酸氢钠, 500 毫升水, 250 毫升己烷和 250 毫升乙酸乙酯稀释。在分离各层以后, 洗涤有机物, 300 毫升 1:1 饱和碳酸氢盐:水, 250 毫升水然后 100 毫升盐水。通过硫酸镁干燥, 过滤和浓缩至 20.5g 的泡沫。溶于 100 毫升 3:1 乙醇:乙酸乙酯的混合物, 并且用 45 毫升 1N 盐酸 (在醚中) 处理。在真空条件下浓缩和用 150 毫升乙酸乙酯稀释。过滤固体和在真空条件下干燥 1 小时。与 150 毫升乙酸乙酯混合, 洗涤, 并且过滤, 获得白色固体。在真空条件下在 35-37°C 干燥 72 小时以回收 19.2 克 (87%) 的产物: MS(m/z): 576 (M+)

[0895] 脱保护程序 2:

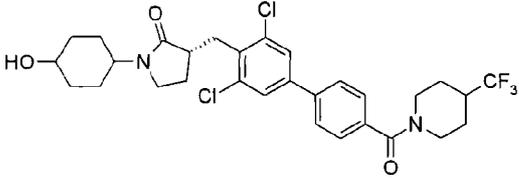
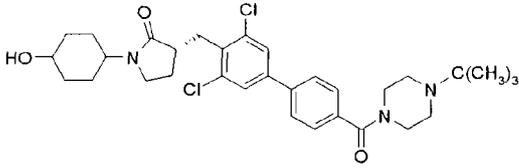
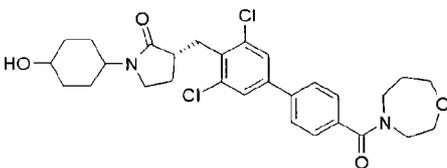
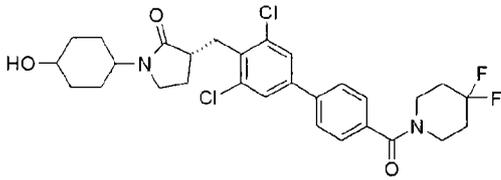
[0896] 或者, 混合 250 毫克的顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮与 15 毫升甲醇和 0.8 毫升 1N 盐酸。然后, 温热到 40°C 4 小时。在真空条件下浓缩至干燥和使用氯仿中 10% 甲醇通过硅胶色谱法纯化以回收 105 毫克固体。任选地, 为制备 HCl 盐, 溶于 20 毫升二氯甲烷和添加 1 当量的 1N 盐酸 (二乙醚中)。在真空条件下浓缩至干燥: MS(m/z): 576 (M+)

[0897] 表 10 :表 10 中实施例可以基本上如通过实施例 73 中脱保护程序 2 所述制备,除脱保护的制品显示在栏 3 之外。

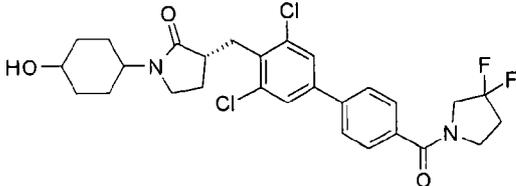
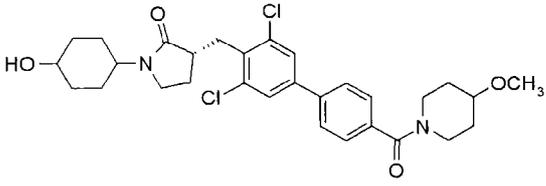
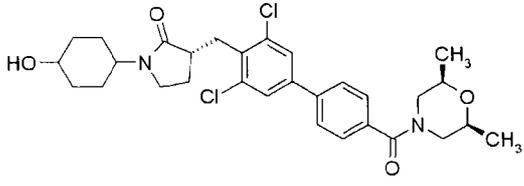
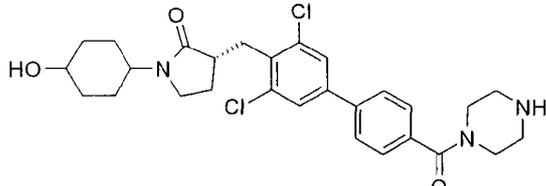
[0898]

| 实施例 | 化学名称 | 脱保护的 制品 | 数据 |
|-----|--|------------|-----------------------------------|
| 74 |  <p>3-[3,5-二氯-4'-(1,1-二氧化-1-λ*6*-硫代吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮</p> | 61 | MS (m/z) 579 (M ⁺) |
| 75 |  <p>(R)-3-[3,5-二氯-4'-(吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮</p> | 50 | MS (m/z) 531 (M ⁺) |
| 76 |  <p>(R)-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮盐酸盐</p> | 48 | MS (m/z) 576 (M ⁺) |

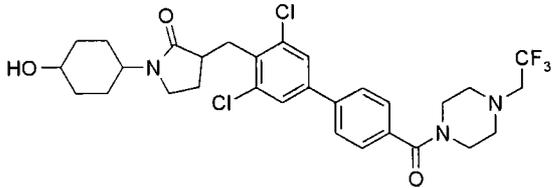
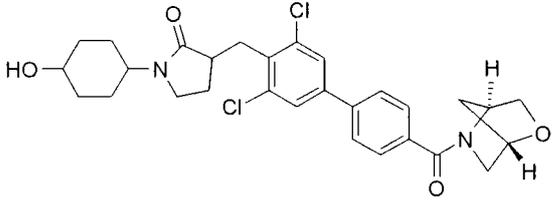
[0899]

| 实施例 | 化学名称 | 脱保护的 制品 | 数据 |
|-----|--|------------|----------------------|
| 77 |  <p>(R)-3-[3,5-二氯-4'-(4-三氟甲基-吡咯啉-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮</p> | 51 | MS (m/z) 597 (M+) |
| 78 |  <p>(R)-3-[4'-(4-叔丁基-吡咯啉-1-羰基)-3,5-二氯-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮盐酸盐</p> | 52 | MS (m/z) 586 (M+) |
| 79 |  <p>(R)-3-[3,5-二氯-4'-([1,4]氮杂环庚烷(oxazepane)-4-基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮</p> | 53 | MS (m/z) 545 (M+) |
| 80 |  <p>(R)-3-[3,5-二氯-4'-(4,4-二氟-吡咯啉-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮</p> | 54 | MS (m/z) 565 (M+) |

[0900]

| 实施例 | 化学名称 | 脱保护的 制品 | 数据 |
|-----|---|------------|----------------------|
| 81 |  <p>(R)-3-[3,5-二氯-4'-(3,3-二氟-吡咯烷-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮</p> | 55 | MS (m/z) 551 (M+) |
| 82 |  <p>(R)-3-[3,5-二氯-4'-(4-甲氧基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮</p> | 56 | MS (m/z) 559 (M+) |
| 83 |  <p>(R)-3-[3,5-二氯-4'-(2,6-顺式-二甲基-吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮</p> | 57 | MS (m/z) 559 (M+) |
| 84 |  <p>(R)-3-[3,5-二氯-4'-(哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮盐酸盐</p> | 58 | MS (m/z) 530 (M+) |

[0901]

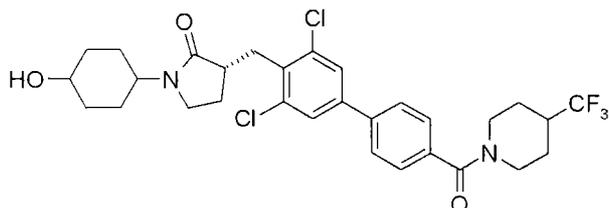
| 实施例 | 化学名称 | 脱保护的 制品 | 数据 |
|-----|---|------------|----------------------|
| 85 |  (R)-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2,2,2-三氟乙基)-哌啶-1-羰基]联苯基-4-基甲基}-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮 | 59 | MS (m/z) 612 (M+) |
| 86 |  (R)-3-[3,5-二氯-4'-(2-氧杂-5-氮杂-双环[2.2.1]庚烷-5-羰基)-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮 | 60 | MS (m/z) 543 (M+) |

[0902] 实施例 76, 78 和 84 为 HCl 盐。

[0903] 实施例 87

[0904] (R)-3-[3,5-二氯-4'-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮

[0905]

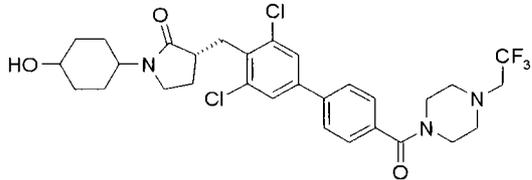
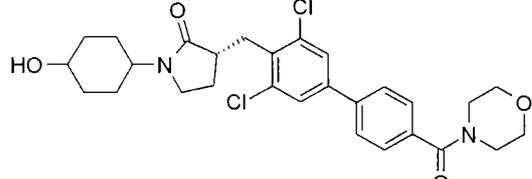


[0906] 通过使用如实施例 73 所述脱保护程序 1 制备标题化合物并使用制品 62 以脱保护。MS(m/z) 596 (M+)。

[0907] 用四丁基氟化铵 (1.55 毫升, 1.55 毫摩尔) 的 1M 四氢呋喃溶液处理 3-[3,5-二氯-4'-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮 (0.548 克, 0.78 毫摩尔) 在 15 毫升干燥四氢呋喃中的溶液并且在室温搅拌 2 小时。用饱和含水碳酸氢钠猝灭反应并且用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤萃取物, 通过硫酸镁干燥, 过滤, 并且在真空条件下浓缩至干燥。通过硅胶色谱法纯化残余物以回收 0.448g (97%) 的标题化合物: MS(m/z) : 596 (M+)。

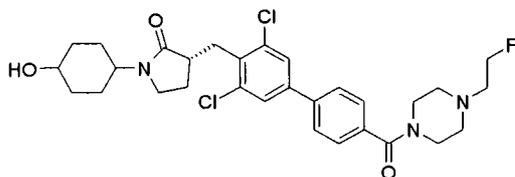
[0908] 表 11 :表 11 中实施例可以基本上如通过实施例 73 中脱保护程序 2 所述制备,除脱保护的制品显示在栏 3 之外。

[0909]

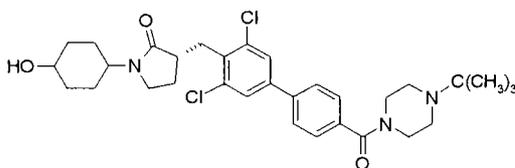
| 实施例 | 化学名称 | 脱保护的 制品 | 物理数据 |
|-----|--|------------|-----------------------------------|
| 88 |  <p>(R)-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮</p> | 63 | MS (m/z) 612 (M ⁺) |
| 89 |  <p>(R)-3-[3,5-二氯-4'-(吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮</p> | 64 | MS (m/z) 531 (M ⁺) |

[0910]

| 实施例 | 化学名称 | 脱保护的 制品 | 物理数据 |
|-----|------|------------|------|
|-----|------|------------|------|



| | | | |
|----|---|----|-----------------------------------|
| 90 | (R)-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮盐酸盐 | 66 | MS (m/z) 576 (M ⁺) |
|----|---|----|-----------------------------------|



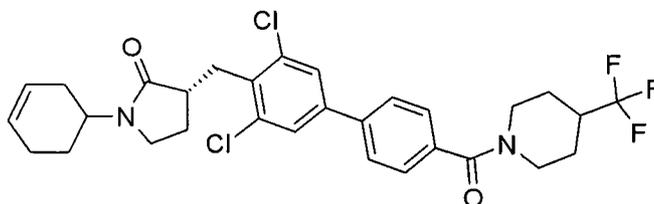
| | | | |
|----|--|----|-----------------------------------|
| 91 | (R)-3-[4'-(4-叔丁基-哌嗪-1-羰基)-3,5-二氯-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮盐酸盐 | 67 | MS (m/z) 586 (M ⁺) |
|----|--|----|-----------------------------------|

[0911] 实施例 90 和 91 为 HCl 盐。

[0912] 实施例 92

[0913] (R)-1-环己-3-烯基-3-[3,5-二氯-4'-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮

[0914]



[0915] 溶解四丁基氟化铵三水合物 (0.436g, 1.36 毫摩尔) 于 5ml 的乙腈。添加水 (0.05ml, 2.72mmol) 且搅拌 10 分钟。添加反式-甲磺酸 4-[(R)-3-[3,5-二氯-4'-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]-环己基酯 (0.458 克, 0.68 毫摩尔)。在 80°C 搅拌 12 小时。用饱和含水碳酸氢钠猝灭和用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤萃取物。经过硫酸镁干燥有机层, 过滤, 并且在真空条件下浓缩。通过硅胶色谱法

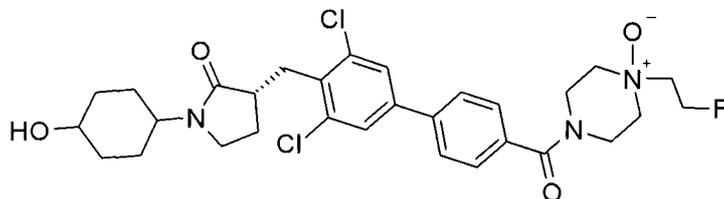
纯化回收 0.036 克 (9%) 的标题化合物 :MS(m/z) :579 (M+)

[0916]

实施例 93

[0917] (R)-3-[3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-4-氧基-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-顺式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮

[0918]



[0919] 添加 (R)-顺式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-4-氧基-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 (制品 93) (0.193 克, 0.28 毫摩尔) 到 10ml 的干燥二氯甲烷, 冰浴中冷却和用间氯过氧苯甲酸 (0.075g 的 77% 商品级, 0.335 毫摩尔) 处理。搅拌 30 分钟和浓缩反应至干燥。在二氧化硅上用氯仿中 10% 甲醇纯化, 得到 0.171g 的 (R)-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-4-氧基-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 :MS(m/e) :707 (M+1)。

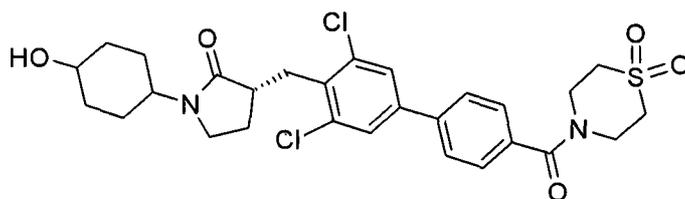
[0920] 溶解 (R)-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-4-氧基-哌嗪-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 于 15ml 的乙醇中和用含水 1N 盐酸溶液处理。在 40°C 加热反应过夜然后在真空条件下浓缩, 得到定量收率的标题化合物 :MS(m/z) :592 (M+)。

[0921]

实施例 94

[0922] (R)-3-[3,5-二氯-4'-(1,1-二氧化-1-λ⁶-硫代吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮

[0923]



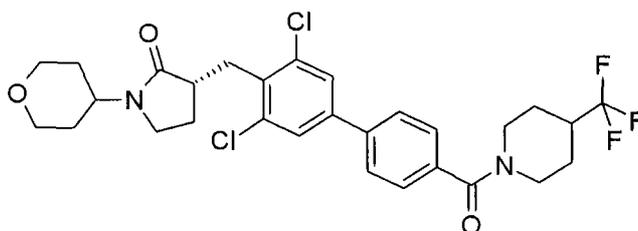
[0924] 溶解 (R)-反式-1-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基]-3-[3,5-二氯-4'-(硫代吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 (制品 65) (0.366 克, 0.55 毫摩尔) 于 25ml 甲醇中且在冰浴中冷却。用溶于 5ml 的水中的过氧一硫酸钾 (0.694 克, 1.13 毫摩尔) 处理溶液。在室温搅拌反应 16 小时然后加热至 45°C 2 小时。在真空条件下除去溶剂, 用水稀释和用乙酸乙酯萃取两次。用盐水洗涤有机层, 合并和通过硫酸镁干燥。在真空条件下浓缩, 得到定量收率的产物 :MS(m/z) :579 (M+)。

[0925]

实施例 95

[0926] (R)-3-[3,5-二氯-4'-[4-(三氟甲基)-哌啶-1-羰基]-联苯基-4-基甲基]-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮

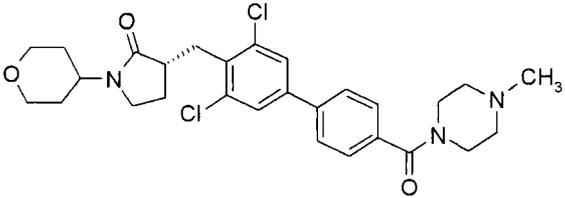
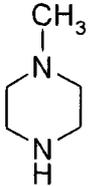
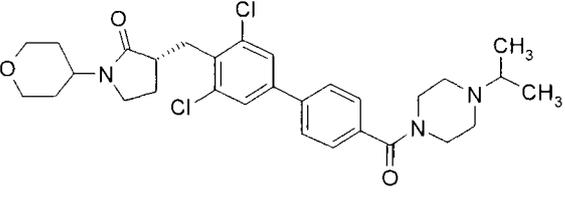
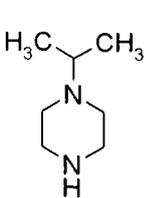
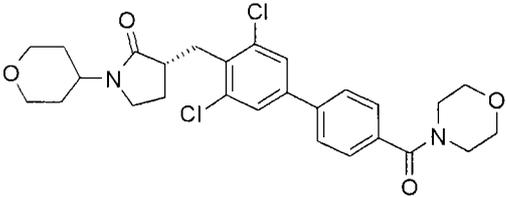
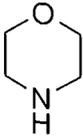
[0927]



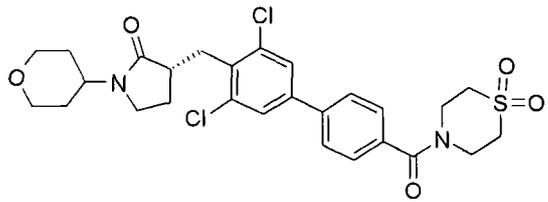
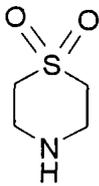
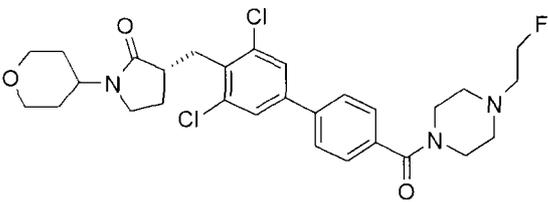
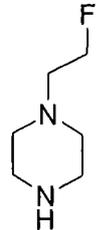
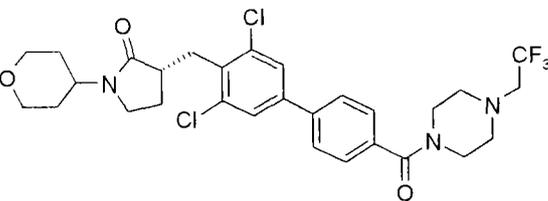
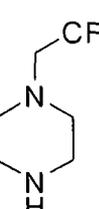
[0928] 用N-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.13克,0.67毫摩尔)处理3',5'-二氯-4'-[(R)-2-氧代-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸(0.25克,0.56毫摩尔),4-(三氟甲基)哌啶盐酸盐(0.13克,0.67毫摩尔),1-羟基苯并三唑(0.23克,0.67毫摩尔),和4-甲基吗啉(0.18毫升,1.67毫摩尔)在二氯甲烷(10毫升)中的溶液且在室温搅拌6小时。用1N盐酸猝灭反应且用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层,通过硫酸镁干燥,并且过滤。使用己烷:乙酸乙酯通过硅胶柱色谱法纯化粗制材料,得到0.23克(72%)的期望的产物:MS(m/z):583(M⁺)。

[0929] 表12:表12中实施例可以基本上如实施例95所述制备,除胺为替换为如所示的胺之外。

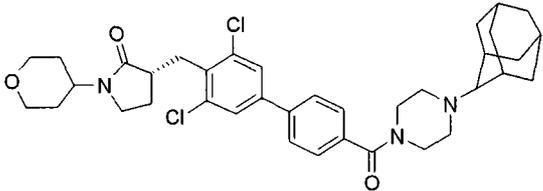
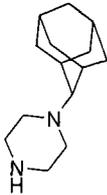
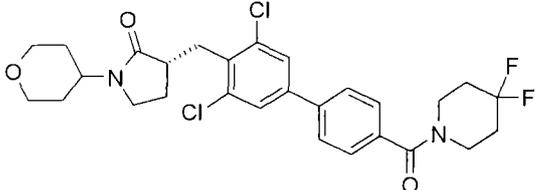
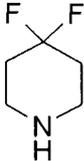
[0930]

| 实施例 | 化学名称 | 胺 | 物理数据 |
|-----|--|---|-----------------------------------|
| 96 |  <p>(R)-3-[3,5-二氯-4'-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z) 530 (M ⁺) |
| 97 |  <p>(R)-3-[3,5-二氯-4'-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z) 558 (M ⁺) |
| 98 |  <p>(R)-3-[3,5-二氯-4'-(吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z) 517 (M ⁺) |

[0931]

| | | | |
|-----|--|---|----------------------|
| 99 |  <p>(R)-3-[3,5-二氯-4'-(1,1-二氧代-116 - 硫代吗啉-4-羰基)-联苯基-4-基甲基]-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z) 565 (M+) |
| 100 |  <p>(R)-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2-氟-乙基)-吡啶-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z) 562 (M+) |
| 101 |  <p>(R)-3-{3,5-二氯-4'-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-吡啶-1-羰基]-联苯基-4-基甲基}-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z) 598 (M+) |

[0932]

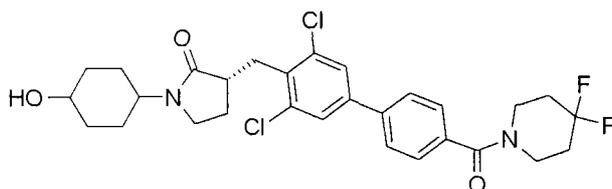
| | | | |
|-----|--|---|----------------------|
| 102 |  <p>(R)-3-[4'-(4-金刚烷-2-基-哌嗪-1-羰基)-3,5-二氯-联苯基-4-基甲基]-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z) 650 (M+) |
| 103 |  <p>(R)-3-[3,5-二氯-4'-(4,4-二氟-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z) 551 (M+) |

[0933]

实施例 104

[0934] (R)-3-[3,5-二氯-4'-(4,4-二氟-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮

[0935]



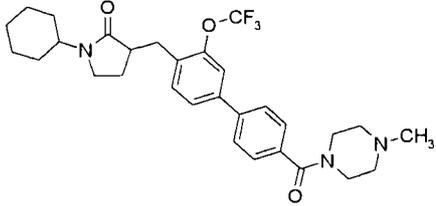
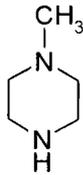
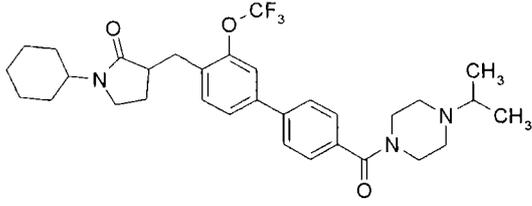
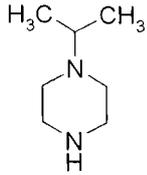
[0936] 通过脱保护程序 1 制备标题化合物,97%收率,起始于 (R)-3-[3,5-二氯-4'-(4,4-二氟-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮。

[0937] 用四丁基氟化铵 (0.7 毫升,0.7 毫摩尔) 的 1M 四氢呋喃溶液处理 (R)-3-[3,5-二氯-4'-(4,4-二氟-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-三异丙基硅烷基氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮 (0.175 克,0.24 毫摩尔) 在 15 毫升干燥四氢呋喃中的溶液并且在室温搅拌 2 小时。用饱和含水碳酸氢钠猝灭反应并且用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤萃取物,通过硫酸镁干燥,过滤,并且在真空条件下浓缩至干燥。通过硅胶色谱法纯化残余物回收 0.097 克 (71%) 的标题化合物:MS(m/z):565 (M+)。

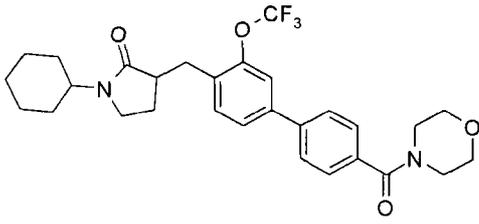
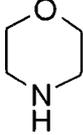
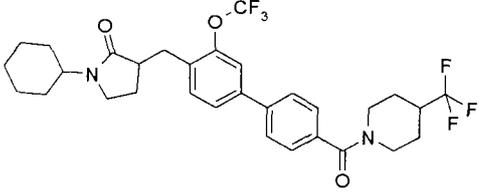
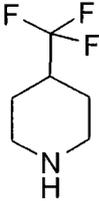
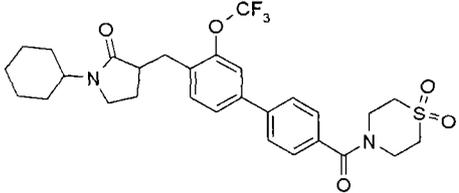
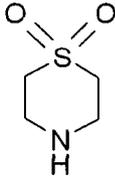
[0938] 表 13:表 13 中实施例可以基本上如实施例 3 所述制备,除使用 4'-(1-环己

基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-3'-三氟甲氧基-联苯基-4-羧酸(制品87)和以如所示的胺替换胺外。

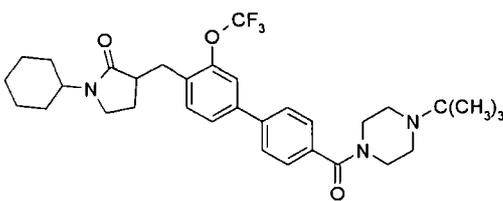
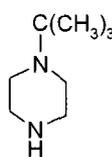
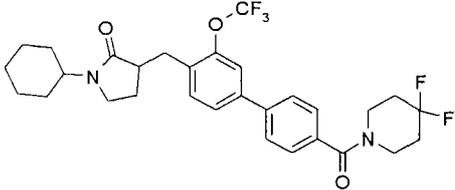
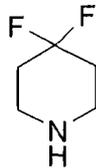
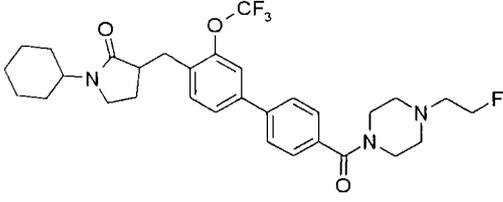
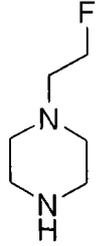
[0939]

| 实施例 | 结构和化学名称 | 胺 | 物理数据 |
|-----|--|--|------------------------|
| 105 |  <p>1-环己基-3-[4'-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/e): 544 (M+1) |
| 106 |  <p>1-环己基-3-[4'-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z): 572 (M+1) |

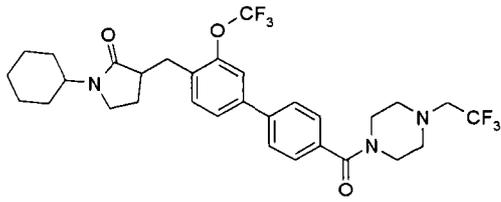
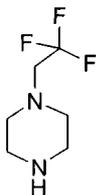
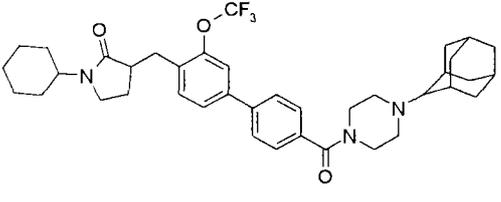
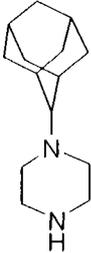
[0940]

| | | | |
|-----|---|---|------------------------|
| 107 |  <p>1-环己基-3-[4'-(吗啉-4-羰基)-3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z): 531 (M+1) |
| 108 |  <p>1-环己基-3-[3-三氟甲氧基-4'-(4-三氟甲基-吡啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z): 597 (M+1) |
| 109 |  <p>1-环己基-3-[4'-(1,1-二氧化-1,4-硫代吗啉-4-羰基)-3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z): 579 (M+1) |

[0941]

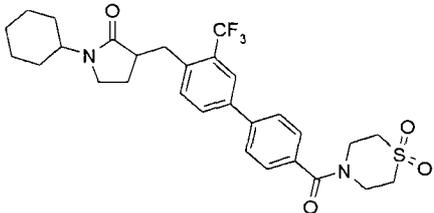
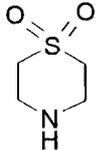
| | | | |
|-----|--|---|------------------------|
| 110 |  <p>3-[4'-(4-叔丁基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基]-1-环己基-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z): 586 (M+1) |
| 111 |  <p>1-环己基-3-[4'-(4,4-二氟-哌啶-1-羰基)-3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z): 565 (M+1) |
| 112 |  <p>1-环己基-3-{4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基}-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z): 576 (M+1) |

[0942]

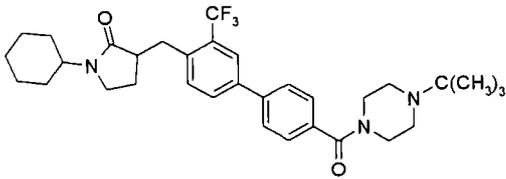
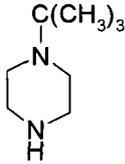
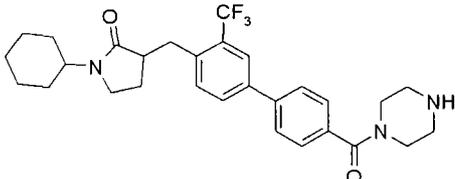
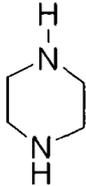
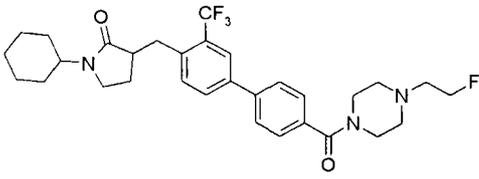
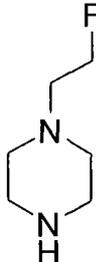
| | | | |
|-----|---|--|------------------------|
| 113 |  <p>1-环己基-3-{4'-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基}-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z): 612 (M+1) |
| 114 |  <p>3-[4'-(4-金刚烷-2-基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲氧基-联苯基-4-基甲基]-1-环己基-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/z): 664 (M+1) |

[0943] 表 14:表 14 中实施例可以基本上如实施例 3 所述制备,除使用 4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-3'-三氟甲基-联苯基-4-羧酸(制品 88)和以如所示的胺替换胺外。

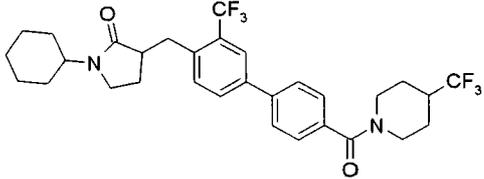
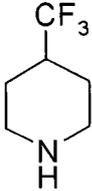
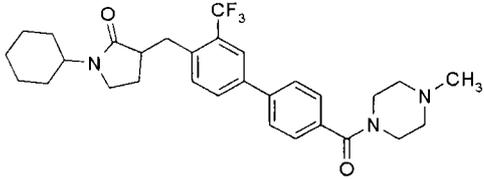
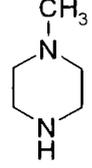
[0944]

| 实施例 | 结构和化学名称 | 胺 | 物理数据 |
|-----|---|---|------------------------|
| 115 |  <p>1-环己基-3-[4'-(1,1-二氧化-1λ⁶-硫代吗啉-4-羰基)-3-三氟甲基-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮</p> |  | MS (m/e): 563 (M+1) |

[0945]

| | | | |
|-----|---|---|------------------------|
| 116 |  <p>3- [4'-(4-叔丁基-哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-联苯基-4-基甲基]-1-环己基-吡咯烷-2-酮三氟乙酸</p> |  | MS (m/z): 570 (M+1) |
| 117 |  <p>1-环己基-3-[4'-(哌嗪-1-羰基)-3-三氟甲基-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮三氟乙酸</p> |  | MS (m/z): 515 (M+1) |
| 118 |  <p>1-环己基-3-{4'-[4-(2-氟-乙基)-哌嗪-1-羰基]-3-三氟甲基-联苯基-4-基甲基}-吡咯烷-2-酮三氟乙酸</p> |  | MS (m/z): 560 (M+1) |

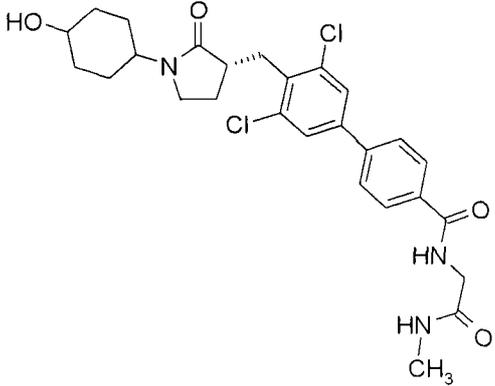
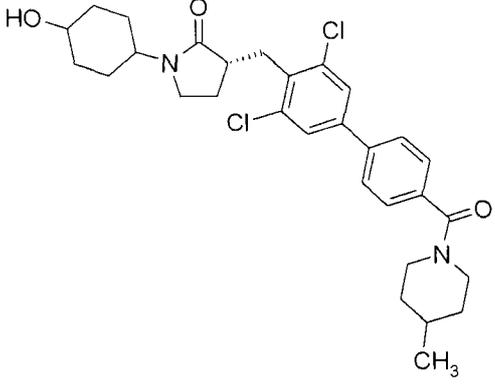
[0946]

| | | | |
|-----|--|--|------------------------|
| 119 |  <p>1-环己基-3-[3-三氟甲基-4'-(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 三氟乙酸</p> |  | MS (m/z): 581 (M+1) |
| 120 |  <p>1-环己基-3-[4'-(4-甲基-哌啶-1-羰基)-3-三氟甲基-联苯基-4-基甲基]-吡咯烷-2-酮 三氟乙酸</p> |  | MS (m/z): 528 (M+1) |

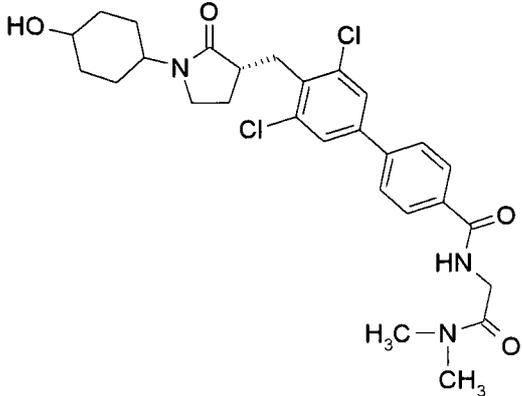
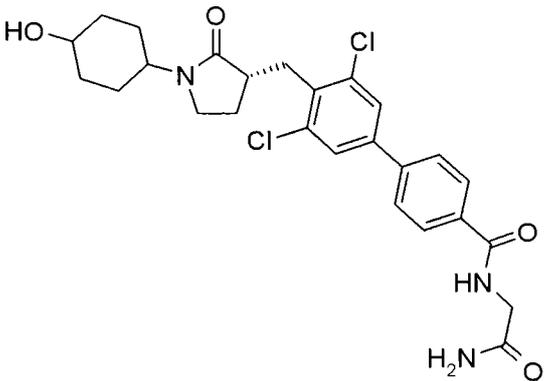
[0947] 实施例 116-120 为 TFA 盐, 因为 TFA 用于通过反相 HPLC 提纯。

[0948] 表 15: 表 15 中实施例可以基本上如实施例 3 所述制备, 除使用 4'-(1-环己基-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基)-3'-三氟甲基-联苯基-4-羧酸(制品 88) 和以如所示的胺替换胺外。

[0949]

| 实施例 | 结构和化学名称 | 制品 | 物理数据 |
|-----|---|----|------------------------|
| 121 |  <p data-bbox="368 725 1013 936">3',5'-二氯-4'-[(R)-反式-1-(4-羟基-环己基)-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸甲基氨基甲酰基甲基-酰胺</p> | 89 | MS (m/z): 533 (M+1) |
| 122 |  <p data-bbox="368 1435 1013 1594">(R)-3-[3,5-二氯-4'--(4-甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-羟基-环己基)-吡咯烷-2-酮</p> | 90 | MS (m/z): 545 (M+1) |

[0950]

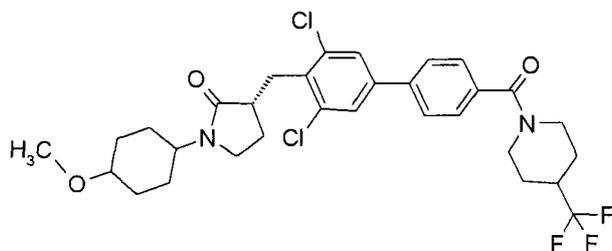
| | | | |
|-----|---|----|------------------------|
| 123 |  <p>3',5'-二氯-4'-[(R)-反式-1-(4-羟基-环己基)-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸二甲基氨基甲酰基甲基-酰胺</p> | 91 | MS (m/z): 548 (M+1) |
| 124 |  <p>3',5'-二氯-4'-[(R)-反式-1-(4-羟基-环己基)-2-氧代-吡咯烷-3-基甲基]-联苯基-4-羧酸氨基甲酰基甲基-酰胺</p> | 92 | MS (m/z): 520 (M+1) |

[0951]

实施例 125

[0952] (R)-3-[3,5-二氯-4'-[(4-三氟甲基-哌啶-1-羰基)-联苯基-4-基甲基]-反式-1-(4-甲氧基-环己基)-吡咯烷-2-酮

[0953]



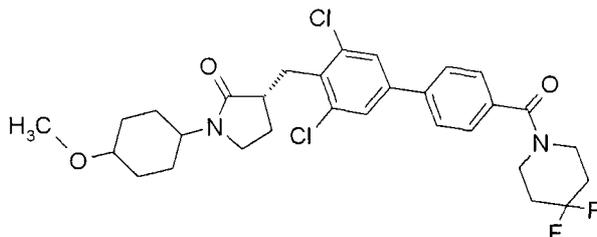
[0954] 在 CH_2Cl_2 (10 毫升) 中混合 3', 5' - 二氯 -4'-[(R)-反式 -1-(4-甲氧基 - 环己基) -2-氧代 - 吡咯烷 -3-基甲基] - 联苯基 -4-羧酸 (0.350 克, 0.74 毫摩尔), 1-(3-二甲氨基丙基) -3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.216 克, 1.11 毫摩尔), N-甲基吗啉 (0.33 毫升, 2.95 毫摩尔), 羟基苯并三唑 (0.247 克, 0.74 毫摩尔) 和 4-三氟甲基 - 哌啶盐酸盐 (0.226 克, 1.47 毫摩尔)。在室温搅拌 12 小时。用 1N HCl 猝灭和用乙酸乙酯萃取。用饱和含水碳酸氢钠盐水洗涤萃取物。通过硫酸镁干燥, 过滤, 并且在真空条件下浓缩。通过快速柱色谱法纯化以回收 0.350 克 (78%) 的标题化合物: MS(m/z): 611 (M+)。

[0955]

实施例 126

[0956] (R)-3-[3,5-二氯 -4'-(4,4-二氟 - 哌啶 -1-羰基) - 联苯基 -4-基甲基] - 反式 -1-(4-甲氧基 - 环己基) - 吡咯烷 -2-酮

[0957]



[0958] 基本上如制品 48 所述制备标题化合物, 起始于 3', 5' - 二氯 -4' - [(R)-反式 -1-(4-甲氧基 - 环己基) -2-氧代 - 吡咯烷 -3-基甲基] - 联苯基 -4-羧酸和 4,4-二氟哌啶。MS(m/z): 580 (M+)。

[0959] 在下面部分描述用于评估本发明的化合物的酶和功能试验。

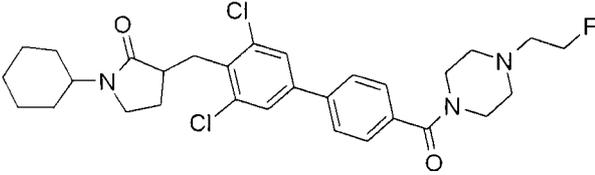
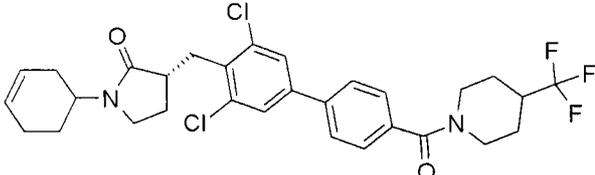
[0960] 11 β -HSD1 型酶化验

[0961] 通过荧光化验法检验 NADPH 生成, 由此测量人 11 β -HSD1 型活性。将固体化合物溶解在 DMSO 中至 10mM 的浓度。然后将各 20 微升转移到 96 孔聚丙烯 Nunc 板的柱中, 在此使用 Tecan Genesis200 自动系统用附加 DMSO 将它们进一步稀释 50 倍, 然后 2 倍滴定, 在整个板上 10 次。然后将板转移到带有附加的 Tecan Temo96-孔头和 Ultra 384 板读数器的 Tecan Freedom 200 系统中。在 96 孔聚丙烯 Nunc 板中供应试剂并以下列方式单独分配到黑色 96-孔 Molecular Devices HighEfficiency 化验板 (40 微升 / 孔容积) 中: 9 微升 / 孔底物 (2.22mM NADP, 55.5 μ M Cortisol, 10mM Tris, 0.25% Prionex, 0.1% TritonX100), 3 微升 / 孔水到化合物孔中或 3 微升到对照和标准孔中, 6 微升 / 孔重组人 11 β -HSD1 型酶, 2 微升 / 孔化合物稀释液。对于抑制百分比的最终计算, 添加代表化验最小值和最大值的一系列孔: 一组含有底物以及 667 μ M 生胃酮 (背景), 另一组含有底物和酶且不含化合物 (最大信号)。对于所有化合物、对照物和标样, 最终 DMSO 浓度为 0.5%。然后通过 Tecan 的机器人臂将板置于振荡器上 15 秒钟, 然后在室温下覆盖和堆叠三小时培养期。在该培养完成后, Tecan 机器人臂将各板独立地从堆叠器 (stacker) 上移除并将它们放置就位以另

外加入 5 微升 / 孔的 250 μ M 生胃酮溶液以终止酶促反应。然后将板再摇振 1 次 15 秒, 然后放入 Ultra384 微板读数器 (355EX/460EM) 中以检测 NADPH 荧光。

[0962] 实施例化合物在 11- β HSD1 化验中的数据如下所示:

[0963]

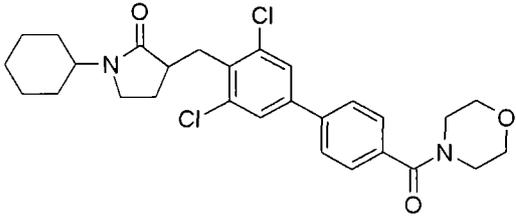
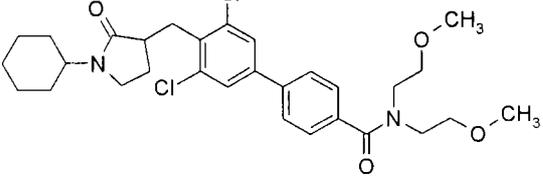
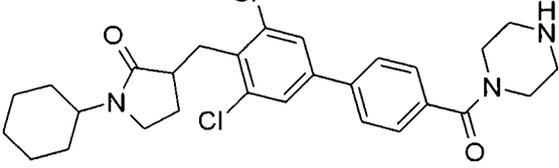
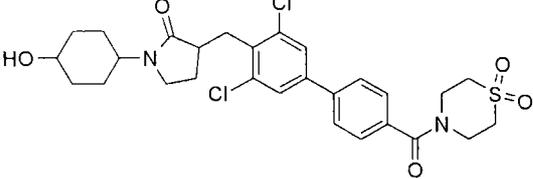
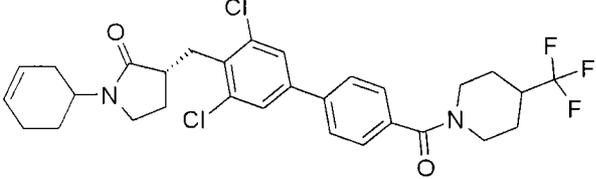
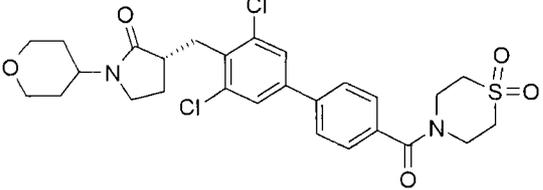
| 实施例 | 结构 | 人 11- β HSD1 IC ₅₀ (nM) |
|-----|--|--|
| 62 |  | 115 |
| 92 |  | 633 |

[0964] 人主动脉平滑肌细胞化验

[0965] 将人主动脉平滑肌细胞 (AoSMC) 在 5% FBS 生长培养基中培养至 6 传代数, 然后通过离心制丸, 并以 9×10^4 个细胞 / 毫升的密度再悬浮在含有 12 纳克 / 毫升 hTNF α 的 0.5% FBS 化验介质中以诱发 11 β -HSD1 的表达。将细胞以 100 微升 / 孔 (9×10^3 个细胞 / 孔) 接种到 96 孔组织培养化验板中并在 37°C, 5% CO₂ 下培养 48 小时。在培养后, 将细胞在含有试验化合物的化验介质中在 37°C, 5% CO₂ 下培养 4 小时, 然后用溶解在化验介质中的 10 微升 / 孔 10 μ M 可的松处理, 并在 37°C, 5% CO₂ 下培养 16 小时。将来自各孔的介质转移到板中以便随后使用竞争性荧光共振时间分辨免疫化验法分析氢化可的松。在溶液中, 别藻蓝蛋白 (APC) - 氢化可的松缀合物和游离氢化可的松被分析物竞争结合到鼠 - 抗氢化可的松抗体 / 铕 (Eu) - 抗鼠 IgG 络合物上。较高含量的游离氢化可的松造成从铕 - IgG 到 APC - 氢化可的松络合物的能量转移变小, 这导致更少的 APC 荧光。使用 LJL Analyst AD 测量铕和 APC 的荧光强度。分别使用 360 纳米激发和 615 纳米和 650 纳米发射过滤器测量铕和 APC 激发。对于铕, 时间分辨参数为 1000 μ s 积分时间, 以及 200 μ s 延迟。在 150 μ s 积分时间以及 50 μ s 延迟下设置 APC 参数。通过除以 Eu 荧光 (APC/Eu), 改变对 APC 测得的荧光强度。该比率随后用于通过与 4 参数逻辑公式拟合的使用氢化可的松标准曲线的内插法确定未知的氢化可的松浓度。这些浓度随后用于通过绘制浓度相对于抑制% 并与 4 参数曲线拟合和报道 IC₅₀ 来确定化合物活性。

[0966] 本文公开的实施例具有人主动脉平滑肌细胞化验中的活性为小于 300nM 的 IC₅₀。实施例化合物在人主动脉平滑肌细胞化验中的数据如下所示:

[0967]

| 实施例 | 结构 | IC ₅₀ (nM) |
|-----|--|--------------------------|
| 4 |  | 4.3 |
| 5 |  | 6.4 |
| 49 |  | 11.4 |
| 74 |  | 6.0 |
| 92 |  | 36.8 |
| 99 |  | 72.8 |

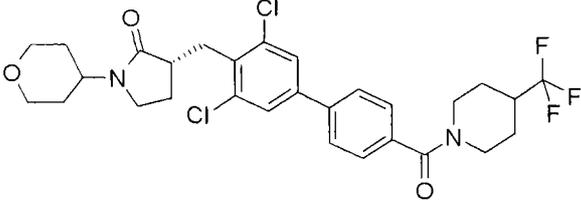
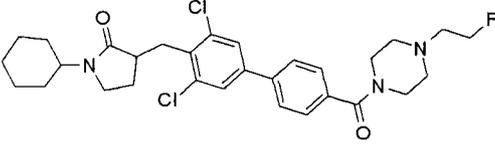
[0968] 急性体内可的松转化化验

[0969] 一般而言,使小鼠口服化合物,且小鼠在化合物注射后的设定时间点通过皮下注射可的松来激发,并在一段时间后收集各动物的血液。然后将分离的血清分离并通过 LC-MS/MS 分析可的松和氢化可的松含量,然后计算各给药组的平均氢化可的松和抑制百分比。具体而言,雄性 C57BL/6 小鼠以 25 克的平均体重获自 Harlan Sprague Dawley。在到达后称量精确体重,并将小鼠随机分成具有类似体重的组。化合物在 1% w-w HEC、0.25%

w-w 聚山梨酯 80、0.05% w-w Dow Corning 防沫剂 #1510-US 中根据 25 克的假定平均体重以各种剂量制备。化合物以 200 微升 / 动物口服给药,然后在化合物给药后 1 至 24 小时皮下给药 200 微升 / 动物的 30 毫克 / 千克可的松。在可的松激发后 10 分钟,在 CO₂ 室中对各动物施以安乐死 1 分钟,然后经由心脏穿刺将血液收集到血清分离管中。一旦充分凝结,将管在 2500xg, 4°C 下旋转 15 分钟,将血清转移到 96 孔板 (Corning Inc, Costar#4410, 管簇 (cluster tubes), 1.2 毫升, 聚丙烯) 的孔中,并将板在 -20°C 下冷冻直至通过 LC-MS/MS 进行分析。为了分析,将血清样品解冻并通过加入含乙腈的 d4- 氢化可的松内标来使蛋白质沉淀。将样品涡旋混合并离心。除去上清液,并在温氮气流下干燥。萃取物在甲醇 / 水 (1:1) 中重构并注射到 LC-MS/MS 系统上。通过三重四极质谱分光光度计上遵循正性 APCI 离子化的选择性反应监测模式,检验可的松和氢化可的松的含量。

[0970] 实施例化合物在急性体内可的松转化化验中的数据如下所示:

[0971]

| 实施例 | 结构 | 16 小时后的抑制 % (10 (mg/kg 剂量)) |
|-----|---|-----------------------------------|
| 95 |  | 80 |
| 62 |  | 85 |

[0972] 药物上可接受的盐及其常用制备方法是本领域中公知的。参见例如 P. Stahl 等人, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S. M. Berge 等人, " Pharmaceutical Salts, " Journal of Pharmaceutical Sciences, 第 66 卷, No. 1, 1977 年 1 月。本发明的化合物优选作为通过各种途径给药的药物组合物配制。最优选地,这类组合物用于口服。这类药物组合物及其制备方法是本领域中公知的。参见例如 REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro 等人, eds., 第 19 版, Mack Publishing Co., 1995)。

[0973] 构成本发明的有效量所需的式 (I) 的化合物或其药物上可接受的盐的具体剂量取决于要治疗的状况的具体情况。如剂量、给药途径和给药频率之类的考虑因素最好由主治医师决定。通常,用于口服或肠道外给药的公认有效剂量范围为大约 0.1 毫克 / 千克 / 天至大约 10 毫克 / 千克 / 天,这对于人患者而言相当于大约 6 毫克至 600 毫克,更通常为 30 毫克至 200 毫克。将这些剂量每天 1 至 3 次或按需要的频率施用于需要治疗的患者以有效治疗选自上述那些的疾病。

[0974] 制剂制备领域的技术人员可以容易地根据所选化合物的特定特性、要治疗

的失调症或状况、失调症或状况的阶段和其它相关情况选择适当的剂型和给药模式。(Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing Co. (1990))。本文所要求保护的化合物可以通过各种途径给药。在治疗患有本文所述的失调症或可能产生本文所述的失调症的患者时, 式 (I) 的化合物或其药物上可接受的盐可以以使该化合物在有效量下生物有效的任何剂型或模式给药, 包括口服和肠道外途径。例如, 活性化合物可以经直肠、口服、通过吸入或通过皮下、肌肉内、静脉内、经皮、鼻内、直肠、眼部 (ocular)、局部、舌下、颊部或经其它途径给药。口服给药对于本文所述的失调症的治疗可以是优选的。在口服给药不可能或不优选的那些情况下, 该组合物可以以适合肠道外给药的形式, 例如静脉内、腹膜内或肌肉内利用。