



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103073460 B

(45) 授权公告日 2015. 09. 09

(21) 申请号 201210392237. X

(22) 申请日 2005. 10. 14

(30) 优先权数据

60/618776 2004. 10. 14 US

60/711942 2005. 08. 26 US

(62) 分案原申请数据

200580035284. 7 2005. 10. 14

(73) 专利权人 ABBVIE 德国有限责任两合公司

地址 德国威斯巴登

(72) 发明人 K·德里舍 A·豪普特 L·昂格

S·C·特纳 W·布拉杰

R·格兰德尔 C·亨里

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

代理人 周齐宏 万雪松

(51) Int. Cl.

C07C 311/21(2006. 01)

C07C 303/38(2006. 01)

C07D 215/38(2006. 01)

C07D 311/58(2006. 01)

C07D 239/84(2006. 01)

C07D 277/82(2006. 01)

C07D 491/052(2006. 01)

A61K 31/18(2006. 01)

A61K 31/47(2006. 01)

A61K 31/352(2006. 01)

A61K 31/517(2006. 01)

A61K 31/428(2006. 01)

A61K 31/436(2006. 01)

A61P 25/00(2006. 01)

A61P 25/16(2006. 01)

A61P 25/18(2006. 01)

A61P 25/24(2006. 01)

A61P 25/28(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 9745403 A1, 1997. 12. 04, 说明书第 4 页,  
说明书第 18 页实施例 10-11.

CN 1374863 A, 2002. 10. 16, 全文.

US 4448990 A, 1984. 05. 15, 全文.

US 5639778 A, 1997. 06. 17, 全文.

CN 1154693 A, 1997. 07. 16, 全文.

EP 1048657 A1, 2000. 11. 02, 全文.

审查员 李占成

权利要求书9页 说明书122页

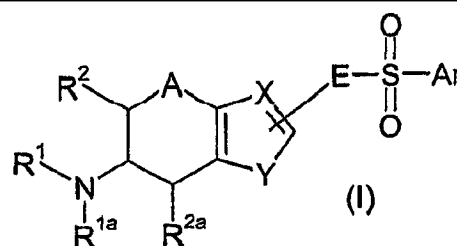
(54) 发明名称

适用于治疗对于多巴胺 D3 受体的调节有反应的疾病的芳基磺酰基甲基或芳基磺酰胺取代的芳族化合物

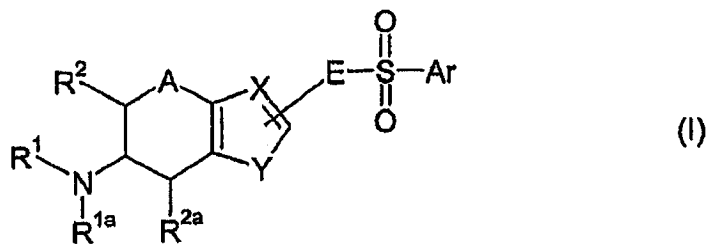
(57) 摘要

本发明涉及适用于治疗对于多巴胺 D3 受体的调节有反应的疾病的芳基磺酰基甲基或芳基磺酰胺取代的芳族化合物。本发明涉及式 I 芳族化合物及其生理耐受酸加成盐,其中 A, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, E, Ar 如说明书中所定义。本发明还涉及式 I 化合物或其可药用盐在制备用于制备对用多巴胺 D3 受体配体治疗敏感的病症的药物组合物方

面的应用。



## 1. 式 I 的芳族化合物



其中

Ar 是苯基,其携带 1 个基团 R<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup>为异丙基;

X 是 CH;

Y 是 -CH = CH- 或 -N = CH-;

A 是 CH<sub>2</sub>或 O;

E 是 NR<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup>是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基羰基;

R<sup>1a</sup>是 H 或 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烷基;

R<sup>2</sup>和 R<sup>2a</sup>彼此独立地是 H;

R<sup>3</sup>是 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基;

和这些化合物的生理耐受的酸加成盐。

2. 权利要求 1 的化合物,其中 Ar 是苯基,所述苯基在苯环的 4 位上携带基团 R<sup>a</sup>。

3. 权利要求 1 的化合物,其中 R<sup>1</sup>是正丙基。

4. 权利要求 2 的化合物,其中 R<sup>1</sup>是正丙基。

5. 权利要求 1 的化合物,其中 R<sup>1a</sup>是氢。

6. 权利要求 2 的化合物,其中 R<sup>1a</sup>是氢。

7. 权利要求 3 的化合物,其中 R<sup>1a</sup>是氢。

8. 权利要求 4 的化合物,其中 R<sup>1a</sup>是氢。

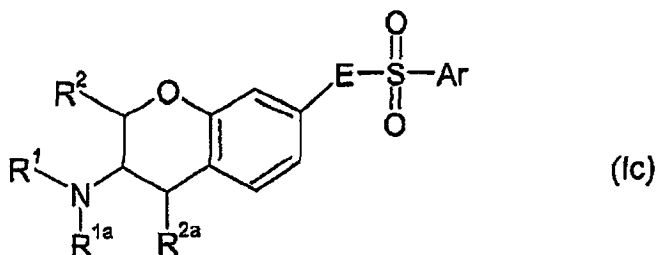
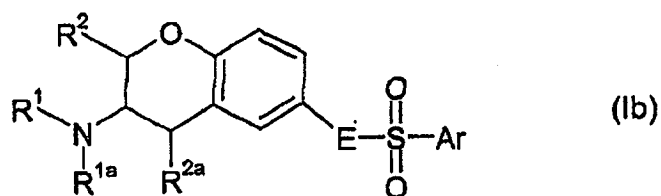
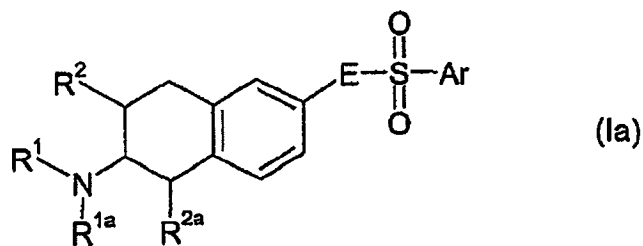
9. 权利要求 1 的化合物,其中 R<sup>1a</sup>是正丙基。

10. 权利要求 2 的化合物,其中 R<sup>1a</sup>是正丙基。

11. 权利要求 3 的化合物,其中 R<sup>1a</sup>是正丙基。

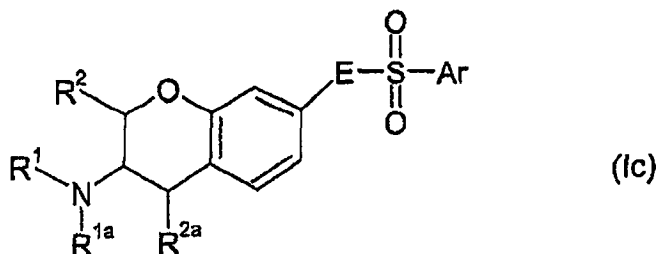
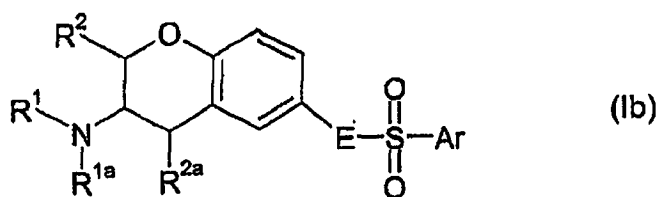
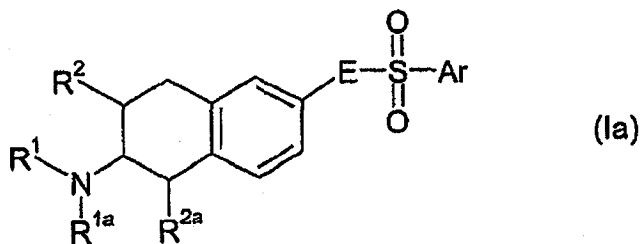
12. 权利要求 4 的化合物,其中 R<sup>1a</sup>是正丙基。

13. 权利要求 1 的化合物,其是式 Ia、式 Ib 或式 Ic 所示的化合物



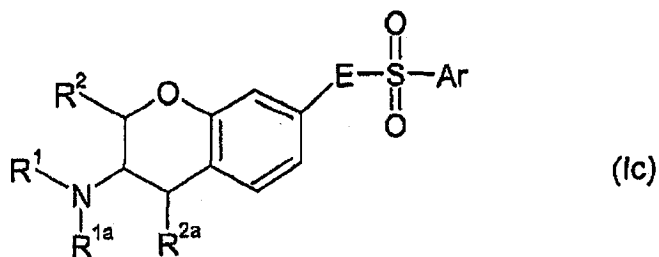
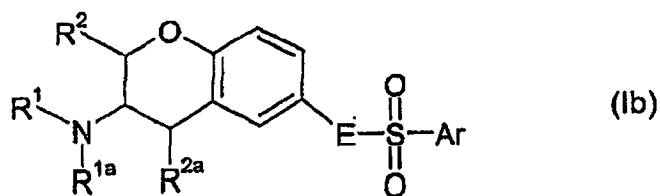
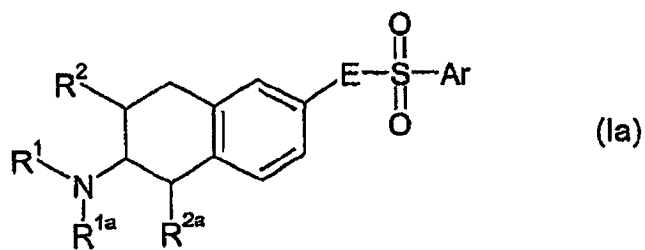
其中  $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、E 和 Ar 具有权利要求 1 中定义的含义,及其生理耐受的酸加成盐。

14. 权利要求 2 的化合物,其是式 Ia、式 Ib 或式 Ic 所示的化合物



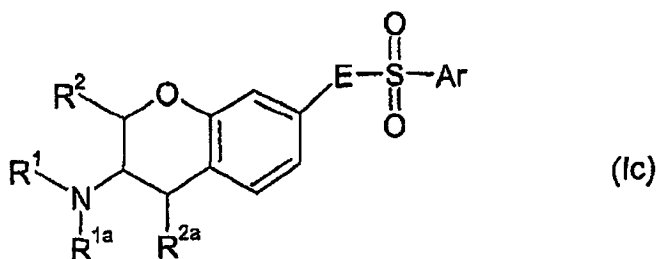
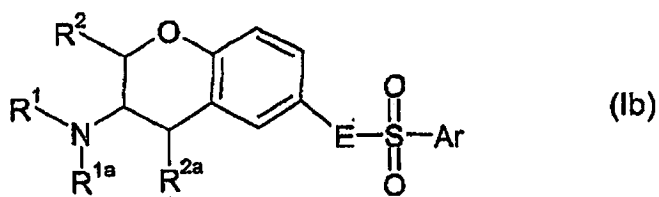
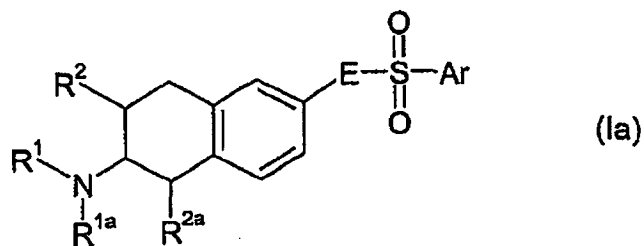
其中  $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、E 和 Ar 具有权利要求 2 中定义的含义,及其生理耐受的酸加成盐。

15. 权利要求 3 的化合物,其是式 Ia、式 Ib 或式 Ic 所示的化合物



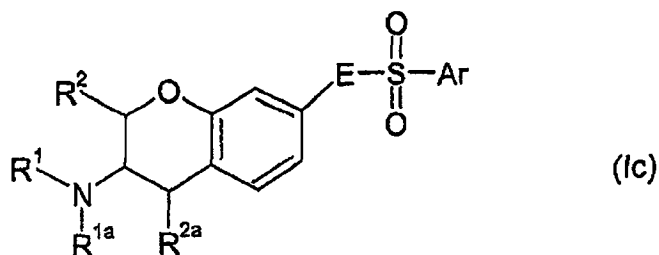
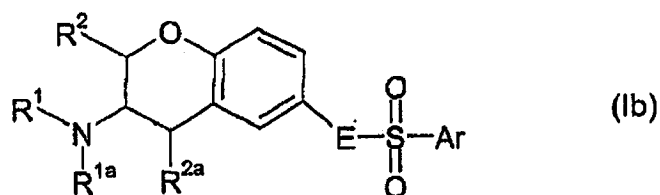
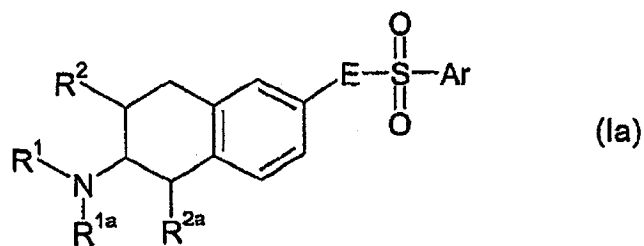
其中  $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、E 和 Ar 具有权利要求 3 中定义的含义,及其生理耐受的酸加成盐。

16. 权利要求 4 的化合物,其是式 Ia、式 Ib 或式 Ic 所示的化合物



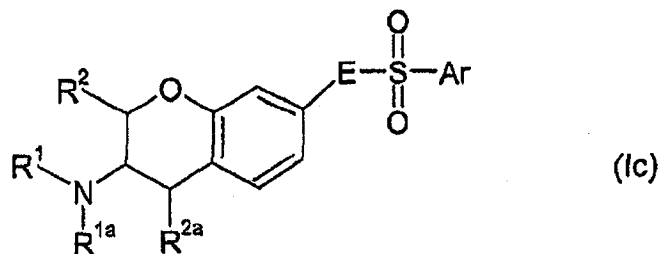
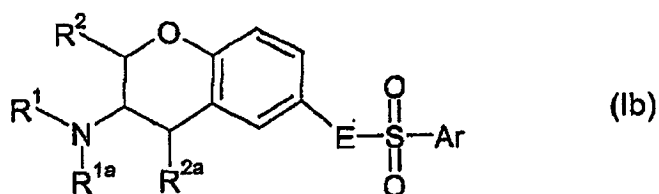
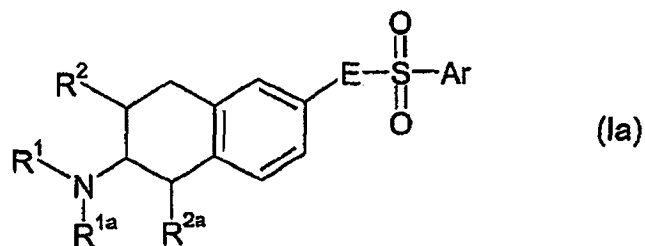
其中  $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、E 和 Ar 具有权利要求 4 中定义的含义,及其生理耐受的酸加成盐。

17. 权利要求 5 的化合物,其是式 Ia、式 Ib 或式 Ic 所示的化合物



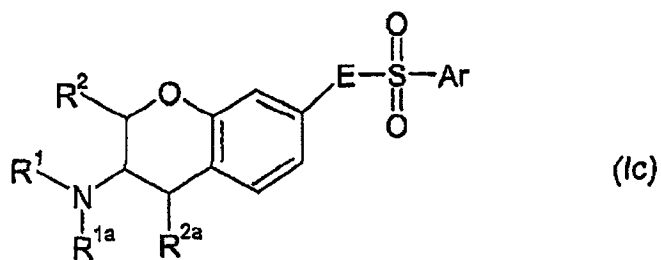
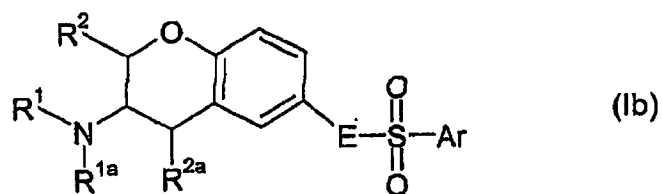
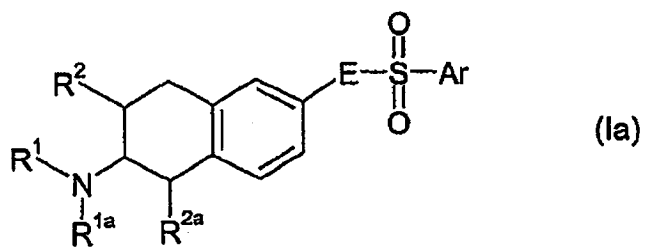
其中  $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、E 和 Ar 具有权利要求 5 中定义的含义,及其生理耐受的酸加成盐。

18. 权利要求 6 的化合物,其是式 Ia、式 Ib 或式 Ic 所示的化合物



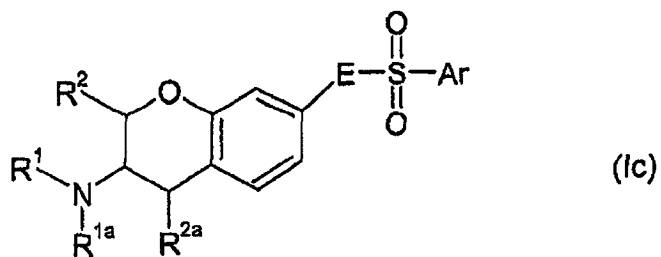
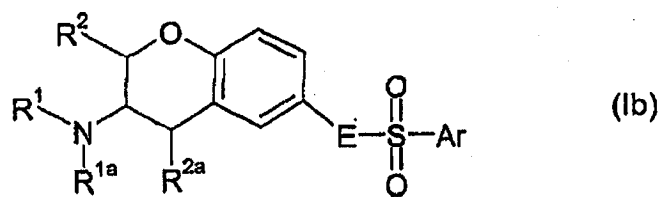
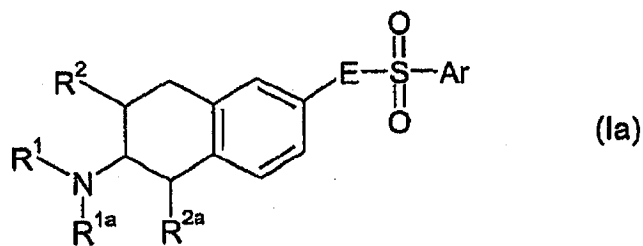
其中  $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、E 和 Ar 具有权利要求 6 中定义的含义,及其生理耐受的酸加成盐。

19. 权利要求 7 的化合物,其是式 Ia、式 Ib 或式 Ic 所示的化合物



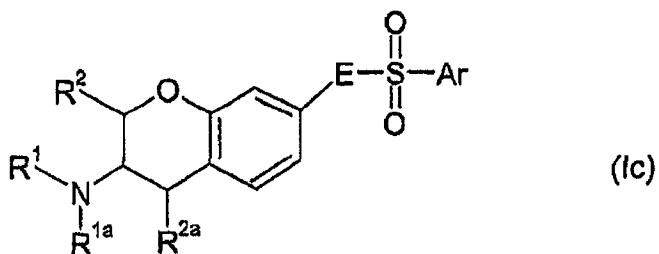
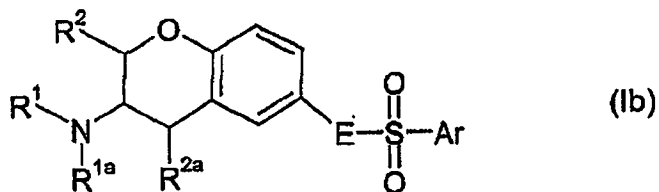
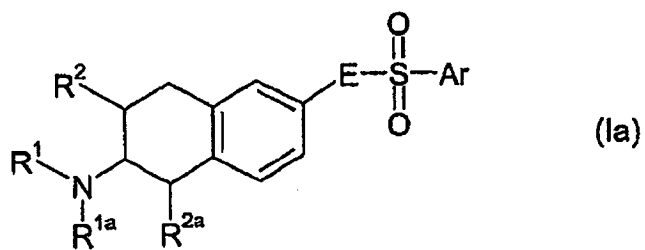
其中  $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、E 和 Ar 具有权利要求 7 中定义的含义,及其生理耐受的酸加成盐。

20. 权利要求 8 的化合物,其是式 Ia、式 Ib 或式 Ic 所示的化合物



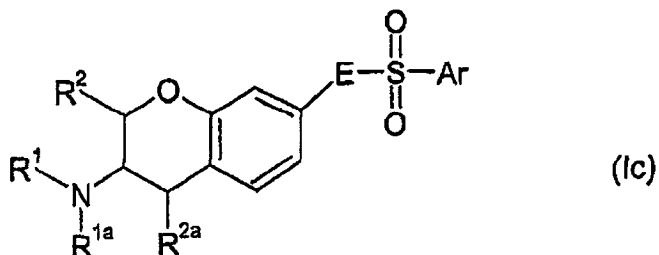
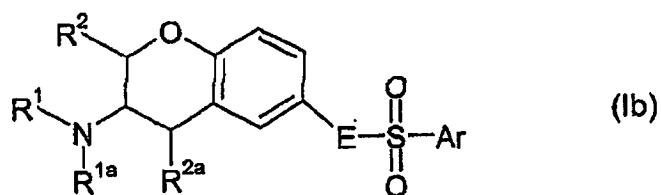
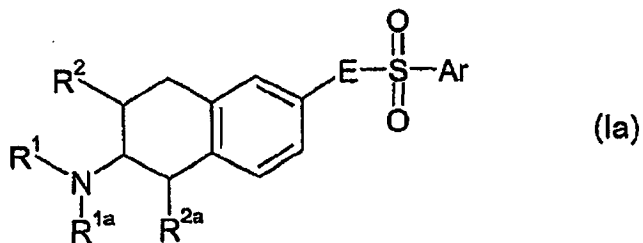
其中  $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、E 和 Ar 具有权利要求 8 中定义的含义,及其生理耐受的酸加成盐。

21. 权利要求 9 的化合物,其是式 Ia、式 Ib 或式 Ic 所示的化合物



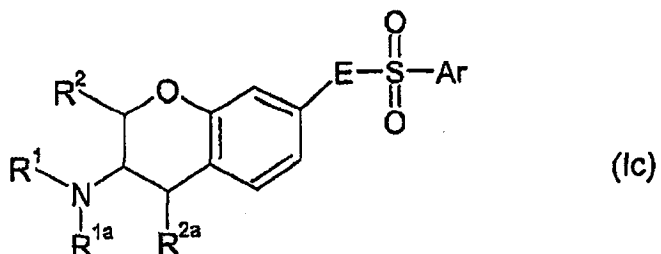
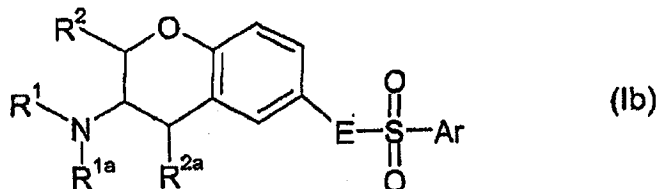
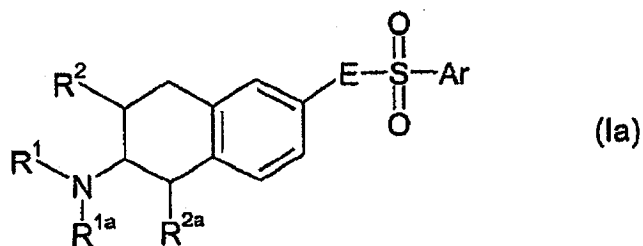
其中  $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、E 和 Ar 具有权利要求 9 中定义的含义,及其生理耐受的酸加成盐。

22. 权利要求 10 的化合物,其是式 Ia、式 Ib 或式 Ic 所示的化合物



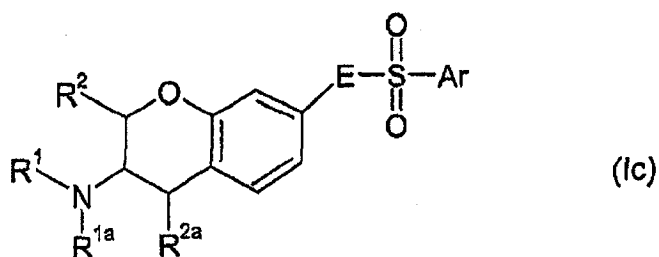
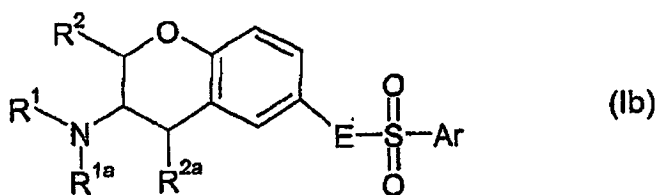
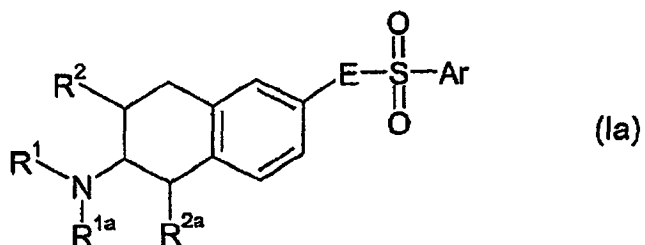
其中  $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、E 和 Ar 具有权利要求 10 中定义的含义,及其生理耐受的酸加成盐。

23. 权利要求 11 的化合物,其是式 Ia、式 Ib 或式 Ic 所示的化合物



其中 R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、E 和 Ar 具有权利要求 11 中定义的含义,及其生理耐受的酸加成盐。

24. 权利要求 12 的化合物,其是式 Ia、式 Ib 或式 Ic 所示的化合物



其中 R<sup>1</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、E 和 Ar 具有权利要求 12 中定义的含义,及其生理耐受的酸加成盐。

25. 权利要求 13、15、17、19、21 和 23 中任一项的化合物,

其中 Ar 是苯基,所述苯基在苯环的 4 位上携带基团 R<sup>a</sup>。

26. 权利要求 13、14、17、18、21 和 22 中任一项的化合物,  
其中 R<sup>1</sup>是正丙基。

27. 权利要求 13、17 和 19 中任一项的化合物,  
其中 Ar 是苯基,所述苯基在苯环的 4 位上携带基团 R<sup>a</sup>,  
其中 R<sup>1</sup>是正丙基。

28. 权利要求 13-16 和 21-24 中任一项的化合物,  
其中 R<sup>1a</sup>是氢。

29. 权利要求 13、15、21 和 23 中任一项的化合物,  
其中 R<sup>1a</sup>是氢,其中 Ar 是苯基,所述苯基在苯环的 4 位上携带基团 R<sup>a</sup>。

30. 权利要求 13、14、21 和 23 中任一项的化合物,  
其中 R<sup>1a</sup>是氢,其中 R<sup>1</sup>是正丙基。

31. 权利要求 13 和 21 中任一项的化合物,  
其中 R<sup>1a</sup>是氢,  
其中 Ar 是苯基,所述苯基在苯环的 4 位上携带基团 R<sup>a</sup>,  
其中 R<sup>1</sup>是正丙基。

32. 权利要求 13-20 中任一项的化合物,  
其中 R<sup>1a</sup>是正丙基。

33. 权利要求 13、15、17 和 19 中任一项的化合物,  
其中 R<sup>1a</sup>是正丙基,  
其中 Ar 是苯基,所述苯基在苯环的 4 位上携带基团 R<sup>a</sup>。

34. 权利要求 13、14、17 和 18 中任一项的化合物,  
其中 R<sup>1a</sup>是正丙基,  
其中 R<sup>1</sup>是正丙基。

35. 权利要求 13 和 17 中任一项的化合物,  
其中 R<sup>1a</sup>是正丙基,  
其中 Ar 是苯基,所述苯基在苯环的 4 位上携带基团 R<sup>a</sup>,  
其中 R<sup>1</sup>是正丙基。

36. 权利要求 1 或 2 的化合物,其选自

N-((R)-6-二丙基氨基-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)-4-异丙基-苯磺酰胺;

N-((S)-6-二丙基氨基-5,6,7,8-四氢化萘-2-基)-4-异丙基-苯磺酰胺;

N-[6-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-色满-3-基]-丙酰胺;

4-异丙基-N-(3-丙基氨基-色满-6-基)-苯磺酰胺;

4-异丙基-N-(3-丙基氨基-色满-7-基)-苯磺酰胺;

4-异丙基-N-(7-丙基氨基-5,6,7,8-四氢喹啉-3-基)-苯磺酰胺;

4-异丙基-N-(3-丙基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-7-基)-苯磺酰胺;  
及其生理耐受的酸加成盐。

37. 药物组合物,所述药物组合物包含权利要求 1-36 中任一项的至少一种化合物或其可药用盐,以及任选至少一种生理可接受的载体或辅助物质。

38. 权利要求 1-36 中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗对用多巴胺 D3 受体配体治疗敏感的疾病的药物组合物方面的应用。

39. 权利要求 38 的应用, 其中疾病是中枢神经系统疾病。

## 适用于治疗对于多巴胺 D3 受体的调节有反应的疾病的芳基磺酰基甲基或芳基磺酰胺取代的芳族化合物

[0001] 本申请是申请日为 2005 年 10 月 14 日的发明名称为“适用于治疗对于多巴胺 D3 受体的调节有反应的疾病的芳基磺酰基甲基或芳基磺酰胺取代的芳族化合物”的 PCT/EP2005/011091 号发明专利申请的分案申请,原申请进入中国国家阶段获得的国家申请号为 200580035284.7.

### [0002] 发明背景

[0003] 本发明涉及新的芳基磺酰基甲基-和芳基磺酰胺取代的芳族化合物。所述化合物具有有价值的治疗性质,并且适用于特别是治疗对于多巴胺 D<sub>3</sub>受体的调节有反应的疾病。

[0004] 神经元通过特别是 G 蛋白偶联受体获得其信息。大量物质通过这些受体施加其作用。其中一种物质是多巴胺。在存在多巴胺及其作为神经递质的生理功能方面存在证实的发现。多巴胺能递质系统中的障碍导致中枢神经系统疾病,包括例如精神分裂症、抑郁症和帕金森病。这些疾病和其它级别是用能够与多巴胺受体相互作用的药物来进行治疗。

[0005] 直到 1990 年,已经在药理学方面清楚地定义了多巴胺受体的两个亚型,即 D<sub>1</sub>和 D<sub>2</sub>受体。最近,已经发现了第三种亚型,即 D<sub>3</sub>受体,其似乎介导抗精神病药物和抗帕金森药物的某些作用(J. C. Schwartz 等人, The Dopamine D<sub>3</sub> Receptor as a Target for Antipsychotics, in Novel Antipsychotic Drugs, H. Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, p. 135-144 ;M. Dooley 等人, Drugs and Aging 1998, 12, 495-514, J. N. Joyce, Pharmacology and Therapeutics 2001, 90, pp. 231-59" The Dopamine D<sub>3</sub>Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs" )。

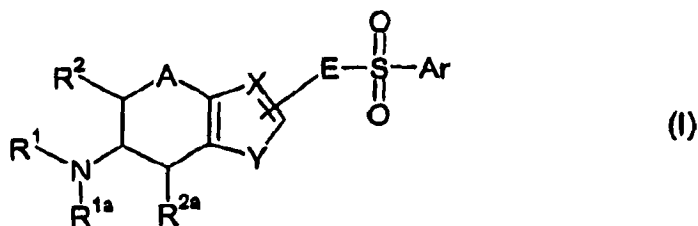
[0006] 从此以后,多巴胺受体已经被分成两个家族。一方面,是 D<sub>2</sub>组,由 D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>和 D<sub>4</sub>受体组成,另一方面,是 D<sub>1</sub>组,由 D<sub>1</sub>和 D<sub>5</sub>受体组成。考虑到 D<sub>1</sub>和 D<sub>2</sub>受体是广泛分布的, D<sub>3</sub>受体似乎是区域选择性表达的。因此,这些受体优先在边缘系统以及半边缘多巴胺系统中发现,尤其是在听神经核中,但是也在其它区域例如扁桃体中也发现了。因为这种相对区域选择性表达, D<sub>3</sub>受体被视为具有很少副作用的靶标,并且有人假定,虽然选择性 D<sub>3</sub>配体将具有已知抗精神病药物的性质,但是其将不具有他们的多巴胺 D<sub>2</sub>受体介导的神经副作用(P. Sokoloff 等人, Localization and Function of the D<sub>3</sub> Dopamine Receptor, Arzneim, Forsch, /Drug Res, 42(1), 224(1992) ;P. Sokoloff 等人. Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor(D<sub>3</sub>) as a Target for Neuroleptics, Nature, 347, 146(1990))。

[0007] WO 97/45403 特别公开了对于多巴胺 D<sub>3</sub>受体具有亲合力的 6-氨基四氢萘化合物。与它们对于 D<sub>2</sub>受体的亲合力相比,这些化合物当中的某一些对于多巴胺 D<sub>3</sub>受体具有一定的选择性。它们因此被提出适于治疗中枢神经系统疾病。遗憾的是,它们朝着 D<sub>3</sub>受体的亲合力和选择性仅是中等的,或者它们的药理特性不令人满意。因此,持续需要提供新化合物,这些新化合物具有高亲合力和改善的选择性。这些化合物应当还具有良好的药理学特性,例如高的脑血浆比例、高的生物利用度、良好的代谢稳定性或降低的线粒体呼吸抑制。

### 发明摘要

[0008] 本发明基于提供作为高度选择性多巴胺 D<sub>3</sub>受体配体的化合物的目的。所述目的出人意料地通过式 I 的芳基磺酰基甲基取代的芳族化合物和通过芳基磺酰胺取代的芳族化合物得以实现

[0009]



[0010] 其中

[0011] Ar 是苯基或芳族 5 或 6 元 C-连接的杂芳基,其中 Ar 可以携带 1 个基团 R<sup>a</sup>并且其中 Ar 亦可以携带 1 或 2 个另外的基团 R<sup>b</sup>;

[0012] R<sup>a</sup>选自 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-链烯基、氟代 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-链烯基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、氟代 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-羟基烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基 -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、COOH、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、CH<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、ONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NHC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基氨基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基氧基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷硫基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基磺酰基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基亚磺酰基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基磺酰基、苯基磺酰基、苯基、苯氧基、苄氧基和 3-7 元杂环基,其中 5 个最后提及的基团可以携带 1、2、3 或 4 个选自卤素、氰基、OH、氧代基、CN 和基团 R<sup>a</sup>的基团。

[0013] R<sup>b</sup>彼此独立地选自卤素、氰基、硝基、OH、甲基、甲氧基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,

[0014] 基团 R<sup>a</sup>和一个基团 R<sup>b</sup>,如果存在并且连接在苯基的两个相邻的碳原子上,可以形成 5 或 6 元杂环或碳环,所述杂环或碳环与苯基稠合并且所述杂环或碳环是未取代的或者携带 1、2 或 3 个选自下列的基团:卤素、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、OH、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、氟代 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基 -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-羟基烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基 -C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基氨基、二 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基氨基羰基、二 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基氨基羰基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基氨基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基氧基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷硫基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基磺酰基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基亚磺酰基和氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基磺酰基;

[0015] 条件是如果 Ar 是苯基,则 R<sup>2a</sup>是氢且 R<sup>2b</sup>是氢且 A 是 CH<sub>2</sub>,Ar 携带一个不同于甲基、甲氧基、三氟甲基和三氟甲氧基的基团 R<sup>a</sup>和任选 1 或 2 个基团 R<sup>b</sup>;

[0016] X 是 N 或 CH;

[0017] Y 是 O、S、-CH=N-、-CH=CH- 或 -N=CH-;

[0018] A 是 CH<sub>2</sub>、O 或 S;

[0019] E 是 CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>或 NR<sup>3</sup>;

[0020] R<sup>1</sup>是 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-环烷基甲基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-链烯基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷

基、氟代  $C_3-C_4$ - 环烷基、氟代  $C_3-C_4$ - 环烷基甲基、氟代  $C_3-C_4$ - 链烯基、甲酰基或  $C_1-C_3$ - 烷基羰基；

[0021]  $R^{1a}$  是  $H$ 、 $C_2-C_4$ - 烷基、 $C_3-C_4$ - 环烷基、 $C_3-C_4$ - 链烯基、氟代  $C_1-C_4$ - 烷基、氟代  $C_3-C_4$ - 环烷基，或者  $R^{1a}$  和  $R^{2a}$  一起为  $n$  是 2 或 3 的  $(CH_2)_n$ ，或者  $R^{1a}$  和  $R^{2a}$  一起为  $n$  是 2 或 3 的  $(CH_2)_n$ ；

[0022]  $R^2$  和  $R^{2a}$  彼此独立地是  $H$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2F$ 、 $CHF_2$  或  $CF_3$ ；

[0023]  $R^3$  是  $H$  或  $C_1-C_4$ - 烷基；

[0024]  $R^4$ 、 $R^5$  彼此独立地选自  $H$ 、 $C_1-C_2$ - 烷基、 $C_1-C_2$ - 烷氧基和氟代  $C_1-C_2$ - 烷基；并且

[0025]  $R^6$ 、 $R^7$  彼此独立地选自  $H$ 、 $C_1-C_2$ - 烷基和氟代  $C_1-C_2$ - 烷基，特别是氢；

[0026] 和这些化合物的生理耐受的酸加成盐。

[0027] 本发明化合物因此涉及式 I 的双环芳族化合物及其生理耐受酸加成盐。

[0028] 本发明还涉及可药用组合物，所述药物组合物包含至少一种式 I 的芳族化合物和 / 或至少一种 I 的生理耐受酸加成盐，以及适当与可药用载体和 / 或辅助物质一起。

[0029] 本发明还涉及治疗对多巴胺  $D_3$  受体拮抗剂或多巴胺  $D_3$  激动剂的影响起反应的病症的方法，所述方法包括向有此需要的个体给药有效量的至少一种式 I 的芳族化合物和 / 或至少一种 I 的生理耐受酸加成盐。

#### [0030] 发明详述

[0031] 对多巴胺  $D_3$  受体拮抗剂或激动剂的影响起反应的病症包括，尤其是，中枢神经系统的疾病和病症，特别是情感障碍、神经症性障碍、应激性障碍 (stress disturbances) 和躯体型障碍和精神病，特别是精神分裂症和抑郁症和，另外，肾功能障碍，尤其是由糖尿病引起的肾功能障碍 (参见 WO 00/67847)。

[0032] 按照本发明，具有开始所述含义的至少一种通式 I 化合物可用于治疗上述适应症。如果给定结构的式 I 化合物可以以不同空间排列存在，例如，如果它们具有一个或多个不对称中心、多取代环或双键或者作为不同的互变异构体，则还能够使用对映体混合物，特别是外消旋体，非对映体混合物以及互变异构体混合物，然而，优选使用式 I 化合物的各个基本上纯的对映体、非对映体以及互变异构体和 / 或其盐。

[0033] 同样能够使用式 I 化合物的生理耐受盐，尤其是与生理耐受酸形成的酸加成盐。合适的生理耐受有机和无机酸的实例是盐酸，氢溴酸，磷酸，硫酸， $C_1-C_4$ - 烷基磺酸例如甲磺酸，芳族磺酸例如苯磺酸和甲苯磺酸，草酸，马来酸，富马酸，乳酸，酒石酸，己二酸和苯甲酸。其它可使用的酸描述在 Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in drug research], Volume 10, p. 224ff., **Birkhäuser** Verlag, Basel and Stuttgart, 1966 中。

[0034] 在上述变量的定义中提及的有机部分 - 像术语卤素一样 - 是单独列出的各个基团成员的通用术语。前缀  $C_n-C_m$  在所有情况下表示基团中可能的碳原子数目。

[0035] 术语卤素在所有情况下表示氟、氯、溴或碘，特别是氟和氯。

[0036]  $C_1-C_4$  烷基 (且同样在  $C_1-C_4$  羟基烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基 -  $C_1-C_4$ - 烷基、 $C_1-C_4$  烷基羰基、 $C_1-C_4$  烷基羰基氨基、 $C_1-C_4$  烷基羰基氧基、 $C_1-C_4$  烷硫基、 $C_1-C_4$  烷基亚磺酰基、 $C_1-C_4$  烷基磺酰基等) 是具有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基。烷基的实例是甲基、乙基、N- 丙基、异丙基、N- 丁基、2- 丁基、异丁基或叔丁基。

[0037]  $C_1-C_6$  烷基 (且同样在  $C_1-C_6$  羟基烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基 -  $C_1-C_4$ - 烷基、 $C_1-C_6$  烷基羰基、

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基等)是具有1-6个碳原子的直链或支链烷基。实例包括上面提及的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基以及戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基-1-甲基丙基和1-乙基-2-甲基丙基;

[0038] 氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基(且同样在氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羰基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羰基氨基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基羰基氧基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基硫基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基亚磺酰基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基磺酰基等)是具有1-6个、特别是1-4个、更优选1-3个碳原子的直链或支链烷基,其中至少一个,例如1、2、3、4个或全部氢原子被氟原子取代,例如在氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、(R)-1-氟乙基、(S)-1-氟乙基、2-氟乙基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、(R)-1-氟丙基、(S)-1-氟丙基、2-氟丙基、3-氟丙基、1,1-二氟丙基、2,2-二氟丙基、3,3-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、(R)-2-氟-1-甲基乙基、(S)-2-氟-1-甲基乙基、(R)-2,2-二氟-1-甲基乙基、(S)-2,2-二氟-1-甲基乙基、(R)-1,2-二氟-1-甲基乙基、(S)-1,2-二氟-1-甲基乙基、(R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基、(S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基、2-氟-1-(氟甲基)乙基、1-(二氟甲基)-2,2-二氟乙基、(R)-1-氟丁基、(S)-1-氟丁基、2-氟丁基、3-氟丁基、4-氟丁基、1,1-二氟丁基、2,2-二氟丁基、3,3-二氟丁基、4,4-二氟丁基、4,4,4-三氟丁基等中;

[0039] 支链C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷基是具有3-6个碳原子且至少一个碳原子是仲或叔碳原子的烷基。实例是异丙基、叔丁基、2-丁基、异丁基、2-戊基、2-己基、3-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基-1-甲基-1-乙基丙基。

[0040] C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基(且同样在C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷氧基中)是具有1-6个、特别是1-4个碳原子的直链或支链烷基,其通过氧原子连接在分子的剩余部分上。实例包括甲氧基、乙氧基、N-丙氧基、异丙氧基、N-丁氧基、2-丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基戊基氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基、己基氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、1-甲基戊基氧基、2-甲基戊基氧基、3-甲基戊基氧基、4-甲基戊基氧基、1,1-二甲基丁基氧基、1,2-二甲基丁基氧基、1,3-二甲基丁基氧基、2,2-二甲基丁基氧基、2,3-二甲基丁基氧基、3,3-二甲基丁基氧基、1-乙基丁基氧基、2-乙基丁基氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,2,2-三甲基丙氧基、1-乙基-1-甲基丙氧基和1-乙基-2-甲基丙氧基;

[0041] 氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基(且同样在氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基羰基中)是具有1-6个、特别是1-4个碳原子的直链或支链烷氧基,其中至少一个,例如1、2、3、4个或所有氢原子被氟原子取代,例如在氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(R)-1-氟乙氧基、(S)-1-氟乙氧基、2-氟乙氧基、1,1-二氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、(R)-1-氟丙氧基、(S)-1-氟丙氧基、2-氟丙氧基、3-氟丙氧基、1,1-二氟丙氧基、2,2-二氟丙氧基、3,3-二氟丙氧基、3,3,3-三氟丙氧基、(R)-2-氟-1-甲基乙氧基、(S)-2-氟-1-甲基乙氧基、(R)-2,2-二氟-1-甲基乙氧基、(S)-2,2-二氟-1-甲基乙氧基、(R)-1,2-二氟-1-甲基乙氧基、(S)-1,2-二氟-1-甲基乙氧基、(R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙氧基、(S)-2,2,2-三氟-1-甲

基乙氧基、2-氟-1-(氟甲基)乙氧基、1-(二氟甲基)-2,2-二氟乙氧基、(R)-1-氟丁氧基、(S)-1-氟丁氧基、2-氟丁氧基、3-氟丁氧基、4-氟丁氧基、1,1-二氟丁氧基、2,2-二氟丁氧基、3,3-二氟丁氧基、4,4-二氟丁氧基、4,4,4-三氟丁氧基等中；

[0042]  $C_3$ - $C_6$ 环烷基是具有 3-6 个 C 原子的环脂族基团，例如环丙基、环丁基和环戊基。环烷基可以是未取代的或者可以携带 1、2、3 或 4 个  $C_1$ - $C_4$ 烷基，优选甲基。一个烷基优选位于环烷基的 1-位上，例如 1-甲基环丙基或 1-甲基环丁基。

[0043] 氟代  $C_3$ - $C_6$ 环烷基是具有 3-6 个碳原子的环脂族基团，例如环丙基、环丁基和环戊基，其中至少一个，例如 1、2、3、4 个或所有氢原子被氟原子取代，例如在 1-氟环丙基、2-氟环丙基、2,2-二氟环丙基、1,2-二氟环丙基、2,3-二氟环丙基、五氟环丙基、1-氟环丁基、2-氟环丁基、3-氟环丁基、2,2-二氟环丁基、3,3-二氟环丁基、1,2-二氟环丁基、1,3-二氟环丁基、2,3-二氟环丁基、2,4-二氟环丁基或 1,2,2-三氟环丁基中。

[0044]  $C_2$ - $C_6$ -链烯基是具有 2、3、4、5 或 6 个 C 原子的单不饱和烃基，例如乙烯基、烯丙基(2-丙烯-1-基)、1-丙烯-1-基、2-丙烯-2-基、甲代烯丙基(2-甲基丙-2-烯-1-基)等。 $C_3$ - $C_4$ -链烯基是，尤其，烯丙基、1-甲基丙-2-烯-1-基、2-丁烯-1-基、3-丁烯-1-基、甲代烯丙基、2-戊烯-1-基、3-戊烯-1-基、4-戊烯-1-基、1-甲基丁-2-烯-1-基或 2-乙基丙-2-烯-1-基。

[0045] 氟代  $C_2$ - $C_6$ -链烯基是具有 2、3、4、5 或 6 个 C 原子的单不饱和烃基，其中至少一个，例如 1、2、3、4 个或所有氢原子被氟原子取代，例如在 1-氟乙烯基、2-氟乙烯基、2,2-氟乙烯基、3,3,3-氟丙烯基、1,1-二氟-2-丙烯基、1-氟-2-丙烯基等中。

[0046]  $C_1$ - $C_6$ 羟基烷基是上文定义的具有 1-6 个碳原子的烷基，其中一个氢原子被羟基取代。实例包括羟基甲基、2-羟基乙基、1-羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基、1-甲基-1-羟基乙基等。

[0047]  $C_1$ - $C_6$ 羟基烷氧基是上文定义的具有 1-6 个、优选 2-4 个碳原子的烷氧基，其中一个氢原子被羟基取代。实例包括 2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基、1-甲基-2-羟基乙基等。

[0048]  $C_1$ - $C_6$ 烷氧基- $C_1$ - $C_4$ -烷基是上文定义的具有 1-4 个碳原子的烷基，其中一个氢原子被  $C_1$ - $C_6$ 烷氧基取代。实例包括甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、1-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、2-甲氧基丙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、乙氧基甲基、2-乙氧基乙基、1-乙氧基乙基、3-乙氧基丙基、2-乙氧基丙基、1-甲基-1-乙氧基乙基等。

[0049]  $C_1$ - $C_6$ 烷氧基- $C_1$ - $C_4$ -烷氧基是上文定义的具有 1-4 个碳原子的烷氧基，其中一个氢原子被  $C_1$ - $C_6$ 烷氧基取代。实例包括甲氧基甲氧基、2-甲氧基乙氧基、1-甲氧基乙氧基、3-甲氧基丙氧基、2-甲氧基丙氧基、1-甲基-1-甲氧基乙氧基、乙氧基甲氧基、2-乙氧基乙氧基、1-乙氧基乙氧基、3-乙氧基丙氧基、2-乙氧基丙氧基、1-甲基-1-乙氧基乙氧基等。

[0050]  $C_1$ - $C_6$ 烷基羰基是式  $R-C(O)-$  基团，其中 R 是上文定义的具有 1-6 个碳原子的烷基。实例包括乙酰基、丙酰基、正丁酰基、2-甲基丙酰基、新戊酰基等。

[0051]  $C_1$ - $C_6$ 烷基羰基氨基是式  $R-C(O)-NH-$  基团，其中 R 是上文定义的具有 1-6 个碳原子的烷基。实例包括乙酰胺基、丙酰胺基、正丁酰胺基、2-甲基丙酰胺基、2,2-二甲基丙酰胺基等。

[0052]  $C_1$ - $C_6$ 烷基羰基氧基是式  $R-C(O)-O-$  基团，其中 R 是上文定义的具有 1-6 个碳原子

的烷基。实例包括乙酰基氧基、丙酰基氧基、正丁酰基氧基、2-甲基丙酰基氧基、2,2-二甲基丙酰基氧基等。

[0053]  $C_1-C_6$ 烷硫基是式  $R-S-$  基团,其中 R 是上文定义的具有 1-6 个碳原子的烷基。实例包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基、戊硫基、1-甲基丁硫基、2-甲基丁硫基、3-甲基丁硫基、2,2-二甲基丙硫基、1-乙基丙硫基、己硫基、1,1-二甲基丙硫基、1,2-二甲基丙硫基、1-甲基戊硫基、2-甲基戊硫基、3-甲基戊硫基、4-甲基戊硫基、1,1-二甲基丁硫基、1,2-二甲基丁硫基、1,3-二甲基丁硫基、2,2-二甲基丁硫基、2,3-二甲基丁硫基、3,3-二甲基丁硫基、1-乙基丁硫基、2-乙基丁硫基、1,1,2-三甲基丙硫基、1,2,2-三甲基丙硫基、1-乙基-1-甲基丙基和 1-乙基-2-甲基丙基;

[0054]  $C_1-C_6$ 烷基亚磺酰基是式  $R-S(O)-$  基团,其中 R 是上文定义的具有 1-6 个碳原子的烷基。实例是包括甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基、丁基亚磺酰基、戊基亚磺酰基、1-甲基丁基亚磺酰基、2-甲基丁基亚磺酰基、3-甲基丁基亚磺酰基、2,2-二甲基丙基亚磺酰基、1-乙基丙基亚磺酰基、己基亚磺酰基、1,1-二甲基丙基亚磺酰基、1,2-二甲基丙基亚磺酰基、1-甲基戊基亚磺酰基、2-甲基戊基亚磺酰基、3-甲基戊基亚磺酰基、4-甲基戊基亚磺酰基、1,1-二甲基丁基亚磺酰基、1,2-二甲基丁基亚磺酰基、1,3-二甲基丁基亚磺酰基、2,2-二甲基丁基亚磺酰基、2,3-二甲基丁基亚磺酰基、3,3-二甲基丁基亚磺酰基、1-乙基丁基亚磺酰基、2-乙基丁基亚磺酰基、1,1,2-三甲基丙基亚磺酰基、1,2,2-三甲基丙基亚磺酰基、1-乙基-1-甲基丙基和 1-乙基-2-甲基丙基;

[0055]  $C_1-C_6$ 烷基磺酰基是式  $R-S(O)_2-$  基团,其中 R 是上面的定义的具有 1-6 个碳原子的烷基。实例包括甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、丁基磺酰基、戊基磺酰基、1-甲基丁基磺酰基、2-甲基丁基磺酰基、3-甲基丁基磺酰基、2,2-二甲基丙基磺酰基、1-乙基丙基磺酰基、己基磺酰基、1,1-二甲基丙基磺酰基、1,2-二甲基丙基磺酰基、1-甲基戊基磺酰基、2-甲基戊基磺酰基、3-甲基戊基磺酰基、4-甲基戊基磺酰基、1,1-二甲基丁基磺酰基、1,2-二甲基丁基磺酰基、1,3-二甲基丁基磺酰基、2,2-二甲基丁基磺酰基、2,3-二甲基丁基磺酰基、3,3-二甲基丁基磺酰基、1-乙基丁基磺酰基、2-乙基丁基磺酰基、1,1,2-三甲基丙基磺酰基、1,2,2-三甲基丙基磺酰基、1-乙基-1-甲基丙基和 1-乙基-2-甲基丙基;

[0056] 氟代  $C_1-C_6$ 烷基羰基是式  $R-C(O)-$  基团,其中 R 是上文定义的具有 1-6 个碳原子的氟代烷基。实例包括氟乙酰基、二氟乙酰基、三氟乙酰基、(R)-1-氟乙基羰基、(S)-1-氟乙基羰基、2-氟乙基羰基、1,1-二氟乙基羰基、2,2-二氟乙基羰基、2,2,2-三氟乙基羰基、(R)-1-氟丙基羰基、(S)-1-氟丙基羰基、2-氟丙基羰基、3-氟丙基羰基、1,1-二氟丙基羰基、2,2-二氟丙基羰基、3,3-二氟丙基羰基、3,3,3-三氟丙基羰基、(R)-2-氟-1-甲基乙基羰基、(S)-2-氟-1-甲基乙基羰基、(R)-2,2-二氟-1-甲基乙基羰基、(S)-2,2-二氟-1-甲基乙基羰基、(R)-1,2-二氟-1-甲基乙基羰基、(S)-1,2-二氟-1-甲基乙基羰基、(R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基羰基、(S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基羰基、2-氟-1-(氟甲基)乙基羰基、1-(二氟甲基)-2,2-二氟乙基羰基、(R)-1-氟丁基羰基、(S)-1-氟丁基羰基、2-氟丁基羰基、3-氟丁基羰基、4-氟丁基羰基、1,1-二氟丁基羰基、2,2-二氟丁基羰基、3,3-二氟丁基羰基、4,4-二氟丁基羰基、4,4,4-三氟丁基羰基等;

[0057] 氟代  $C_1-C_6$ 烷基羰基氨基是式  $R-C(O)-NH-$  基团,其中 R 是上文定义的具有 1-6 个碳原子的氟代烷基。实例包括氟乙酰胺基、二氟乙酰胺基、三氟乙酰胺基、(R)-1-氟乙基羰

基氨基、(S)-1- 氟乙基羰基氨基、2- 氟乙基羰基氨基、1,1- 二氟乙基羰基氨基、2,2- 二氟乙基羰基氨基、2,2,2- 三氟乙基羰基氨基、(R)-1- 氟丙基羰基氨基、(S)-1- 氟丙基羰基氨基、2- 氟丙基羰基氨基、3- 氟丙基羰基氨基、1,1- 二氟丙基羰基氨基、2,2- 二氟丙基羰基氨基、3,3- 二氟丙基羰基氨基、3,3,3- 三氟丙基羰基氨基、(R)-2- 氟-1- 甲基乙基羰基氨基、(S)-2- 氟-1- 甲基乙基羰基氨基、(R)-2,2- 二氟-1- 甲基乙基羰基氨基、(S)-2,2- 二氟-1- 甲基乙基羰基氨基、(R)-1,2- 二氟-1- 甲基乙基羰基氨基、(S)-1,2- 二氟-1- 甲基乙基羰基氨基、(R)-2,2,2- 三氟-1- 甲基乙基羰基氨基、(S)-2,2,2- 三氟-1- 甲基乙基羰基氨基、2- 氟-1-( 氟甲基) 乙基羰基氨基、1-( 二氟甲基)-2,2- 二氟乙基羰基氨基、(R)-1- 氟丁基羰基氨基、(S)-1- 氟丁基羰基氨基、2- 氟丁基羰基氨基、3- 氟丁基羰基氨基、4- 氟丁基羰基氨基、1,1- 二氟丁基羰基氨基、2,2- 二氟丁基羰基氨基、3,3- 二氟丁基羰基氨基、4,4- 二氟丁基羰基氨基、4,4,4- 三氟丁基羰基氨基等；

[0058] 氟代  $C_1-C_6$  烷基羰基氧基是式  $R-C(O)-O-$  基团，其中 R 是上文定义的具有 1-6 个碳原子的氟代烷基。实例包括氟乙酰基、二氟乙酰基、三氟乙酰基、(R)-1- 氟乙基羰基氧基、(S)-1- 氟乙基羰基氧基、2- 氟乙基羰基氧基、1,1- 二氟乙基羰基氧基、2,2- 二氟乙基羰基氧基、2,2,2- 三氟乙基羰基氧基、(R)-1- 氟丙基羰基氧基、(S)-1- 氟丙基羰基氧基、2- 氟丙基羰基氧基、3- 氟丙基羰基氧基、1,1- 二氟丙基羰基氧基、2,2- 二氟丙基羰基氧基、3,3- 二氟丙基羰基氧基、3,3,3- 三氟丙基羰基氧基、(R)-2- 氟-1- 甲基乙基羰基氧基、(S)-2- 氟-1- 甲基乙基羰基氧基、(R)-2,2- 二氟-1- 甲基乙基羰基氧基、(S)-2,2- 二氟-1- 甲基乙基羰基氧基、(R)-1,2- 二氟-1- 甲基乙基羰基氧基、(S)-1,2- 二氟-1- 甲基乙基羰基氧基、(R)-2,2,2- 三氟-1- 甲基乙基羰基氧基、(S)-2,2,2- 三氟-1- 甲基乙基羰基氧基、2- 氟-1-( 氟甲基) 乙基羰基氧基、1-( 二氟甲基)-2,2- 二氟乙基羰基氧基、(R)-1- 氟丁基羰基氧基、(S)-1- 氟丁基羰基氧基、2- 氟丁基羰基氧基、3- 氟丁基羰基氧基、4- 氟丁基羰基氧基、1,1- 二氟丁基羰基氧基、2,2- 二氟丁基羰基氧基、3,3- 二氟丁基羰基氧基、4,4- 二氟丁基羰基氧基、4,4,4- 三氟丁基羰基氧基等；

[0059] 氟代  $C_1-C_6$  烷基硫基是式  $R-S-$  基团，其中 R 是上文定义的具有 1-6 个碳原子的氟代烷基。实例包括氟甲基硫基、二氟甲基硫基、三氟甲基硫基、(R)-1- 氟乙硫基、(S)-1- 氟乙硫基、2- 氟乙硫基、1,1- 二氟乙硫基、2,2- 二氟乙硫基、2,2,2- 三氟乙硫基、(R)-1- 氟丙硫基、(S)-1- 氟丙硫基、2- 氟丙硫基、3- 氟丙硫基、1,1- 二氟丙硫基、2,2- 二氟丙硫基、3,3- 二氟丙硫基、3,3,3- 三氟丙硫基、(R)-2- 氟-1- 甲基乙硫基、(S)-2- 氟-1- 甲基乙硫基、(R)-2,2- 二氟-1- 甲基乙硫基、(S)-2,2- 二氟-1- 甲基乙硫基、(R)-1,2- 二氟-1- 甲基乙硫基、(S)-1,2- 二氟-1- 甲基乙硫基、(R)-2,2,2- 三氟-1- 甲基乙硫基、(S)-2,2,2- 三氟-1- 甲基乙硫基、2- 氟-1-( 氟甲基) 乙硫基、1-( 二氟甲基)-2,2- 二氟乙硫基、(R)-1- 氟丁硫基、(S)-1- 氟丁硫基、2- 氟丁硫基、3- 氟丁硫基、4- 氟丁硫基、1,1- 二氟丁硫基、2,2- 二氟丁硫基、3,3- 二氟丁硫基、4,4- 二氟丁硫基、4,4,4- 三氟丁硫基等；

[0060] 氟代  $C_1-C_6$  烷基亚磺酰基是式  $R-S(O)-$  基团，其中 R 是上文定义的具有 1-6 个碳原子的氟代烷基。实例包括氟甲基亚磺酰基、二氟甲基亚磺酰基、三氟甲基亚磺酰基、(R)-1- 氟乙基亚磺酰基、(S)-1- 氟乙基亚磺酰基、2- 氟乙基亚磺酰基、1,1- 二氟乙基亚磺酰基、2,2- 二氟乙基亚磺酰基、2,2,2- 三氟乙基亚磺酰基、(R)-1- 氟丙基亚磺酰基、(S)-1- 氟丙基亚磺酰基、2- 氟丙基亚磺酰基、3- 氟丙基亚磺酰基、1,1- 二氟丙基亚

磺酰基、2,2-二氟丙基亚磺酰基、3,3-二氟丙基亚磺酰基、3,3,3-三氟丙基亚磺酰基、(R)-2-氟-1-甲基乙基亚磺酰基、(S)-2-氟-1-甲基乙基亚磺酰基、(R)-2,2-二氟-1-甲基乙基亚磺酰基、(S)-2,2-二氟-1-甲基乙基亚磺酰基、(R)-1,2-二氟-1-甲基乙基亚磺酰基、(S)-1,2-二氟-1-甲基乙基亚磺酰基、(R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基亚磺酰基、(S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基亚磺酰基、2-氟-1-(氟甲基)乙基亚磺酰基、1-(二氟甲基)-2,2-二氟乙基亚磺酰基、(R)-1-氟丁基亚磺酰基、(S)-1-氟丁基亚磺酰基、2-氟丁基亚磺酰基、3-氟丁基亚磺酰基、4-氟丁基亚磺酰基、1,1-二氟丁基亚磺酰基、2,2-二氟丁基亚磺酰基、3,3-二氟丁基亚磺酰基、4,4-二氟丁基亚磺酰基、4,4,4-三氟丁基亚磺酰基等；

[0061] 氟代  $C_1-C_6$  烷基磺酰基是式  $R-S(O)_2-$  基团，其中 R 是上文定义的具有 1-6 个碳原子的氟代烷基。实例包括氟甲基磺酰基、二氟甲基磺酰基、三氟甲基磺酰基、(R)-1-氟乙基磺酰基、(S)-1-氟乙基磺酰基、2-氟乙基磺酰基、1,1-二氟乙基磺酰基、2,2-二氟乙基磺酰基、2,2,2-三氟乙基磺酰基、(R)-1-氟丙基磺酰基、(S)-1-氟丙基磺酰基、2-氟丙基磺酰基、3-氟丙基磺酰基、1,1-二氟丙基磺酰基、2,2-二氟丙基磺酰基、3,3-二氟丙基磺酰基、3,3,3-三氟丙基磺酰基、(R)-2-氟-1-甲基乙基磺酰基、(S)-2-氟-1-甲基乙基磺酰基、(R)-2,2-二氟-1-甲基乙基磺酰基、(S)-2,2-二氟-1-甲基乙基磺酰基、(R)-1,2-二氟-1-甲基乙基磺酰基、(S)-1,2-二氟-1-甲基乙基磺酰基、(R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基磺酰基、(S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基磺酰基、2-氟-1-(氟甲基)乙基磺酰基、1-(二氟甲基)-2,2-二氟乙基磺酰基、(R)-1-氟丁基磺酰基、(S)-1-氟丁基磺酰基、2-氟丁基磺酰基、3-氟丁基磺酰基、4-氟丁基磺酰基、1,1-二氟丁基磺酰基、2,2-二氟丁基磺酰基、3,3-二氟丁基磺酰基、4,4-二氟丁基磺酰基、4,4,4-三氟丁基磺酰基等。

[0062] 3-7 元杂环基包括通常具有 3、4、5、6 或 7 个成环原子（环原子）的饱和杂环基、通常具有 5、6 或 7 个成环原子的不饱和非芳族杂环基和通常具有 5、6 或 7 个成环原子的杂芳基。杂环基可以通过碳原子（C-连接的）或氮原子（N-连接的）连接。优选的杂环基包含一个氮原子作为环原子且任选 1、2 或 3 个彼此独立地选自 O、S 和 N 的另外的杂原子作为环原子。同样优选的杂环基包含 1 个选自 O、S 和 N 的杂原子作为环原子且任选 1、2 或 3 个另外的氮原子作为环原子。

[0063] 3-7 饱和杂环基的实例包括 1-或 2-吡丙啉基，1-、2-或 3-氮杂环丁烷基，1-、2-或 3-吡咯烷基，1-、2-、3-或 4-哌啶基，1-、2-或 3-吗啉基，1-、2-或 3-硫代吗啉基，1-、2-或 3-哌嗪基，1-、2-或 4-噁唑烷基，1-、3-或 4-异噁唑烷基，2-环氧乙烷基，2-或 3-氧杂环丁烷基 (oxetanyl)，2-或 3-氧杂环戊烷基，2-、3-或 4-环氧乙烷基 (oxanyl)，1,3-二氧戊环-2-或 4-基等，其可以是未取代的或者其可以携带 1、2 或 3 个前述基团  $R^a$  和 / 或  $R^b$ ；

[0064] 不饱和非芳族杂环基，是通常具有 5-、6-或 7 个成环原子且具有不形成芳族  $\pi$  (p) 电子系统的 1 或 2 个双键的杂环基。实例是 2,3-二氢吡咯基、3,4-二氢吡咯基、2,3-二氢呋喃基、3,4-二氢呋喃基、2,3-二氢噻吩基、3,4-二氢噻吩基、1,2-二氢吡啶基、2,3-二氢吡啶基、3,4-二氢吡啶基、1,2,3,4-四氢吡啶基、2,3,4,5-四氢吡啶基等。

[0065] 5 或 6 元杂芳基是杂芳族环基，其中环基具有 5 或 6 个形成环的原子（环原子），并且其中通常 1、2、3 或 4 个环原子选自 O、S 和 N，其它环原子是碳原子。杂芳基可以通过碳原子（C-连接的）或氮原子（N-连接的）连接。优选的杂芳基包含 1 个氮原子作为环原子且任选 1、2 或 3 个彼此独立地选自 O、S 和 N 的另外的杂原子作为环原子。同样优选的杂

芳基包含 1 个选自 O、S 和 N 的杂原子作为环原子且任选 1、2 或 3 个另外的氮原子作为环原子。5 或 6 元杂芳基的实例包括 2-、3-、或 4- 吡啶基, 2-、4- 或 5- 嘧啶基, 吡嗪基, 3- 或 4- 哒嗪基, 2- 或 3- 噻吩基, 2- 或 3- 呋喃基, 1-、2- 或 3- 吡咯基, 1-、2- 或 4- 咪唑基, 1-、3- 或 4- 吡唑基, 1- 或 3-[1,2,4]- 三唑基, 1- 或 4-[1,2,3]- 三唑基, 1-、2- 或 5- 四唑基, 2-、3- 或 5- 噁唑基, 3-、4- 或 5- 异噁唑基, 2-、3- 或 5- 噻唑基, 3-、4- 或 5- 异噻唑基, 4- 或 5-[1,2,3]- 噁二唑基, [1,2,5]- 噁二唑基 (= 呋咱基), 3- 或 5-[1,2,4]- 噁二唑基, [1,3,4]- 噁二唑基, 4- 或 5-[1,2,3]- 噻二唑基, [1,2,5]- 噻二唑基, 3- 或 5-[1,2,4]- 噻二唑基或 [1,3,4]- 噻二唑基, 其可以是未取代的或者其可以携带 1、2 或 3 个前述基团 R<sup>a</sup>和 / 或 R<sup>b</sup>。

[0066] 技术人员将会理解, 基团 -E-SO<sub>2</sub>-Ar 连接在式 I 双环部分的芳族部分的携带氢原子的一个碳原子上, 从而将所述氢原子取代。优选地, 基团 -E-SO<sub>2</sub>-Ar 不连接在与桥头碳原子相邻的碳原子上。技术人员还将理解, 对于 Y 是 -CH = N-, 则碳原子连接在桥头碳原子上, 而对于 Y 是 -N = CH-, 则氮原子连接在碳原子上。

[0067] 优选地, Ar 是苯基或芳族 5 或 6 元 C- 连接的杂芳基, 所述杂芳基包含 1 个氮原子作为环原子和 0、1、2 或 3 个彼此独立地选自 O、S 和 N 的另外的杂原子作为环原子, 其可以是未取代的或者其可以携带 1、2 或 3 个前述基团 R<sup>a</sup>和 / 或 R<sup>b</sup>。在这些杂芳基中优选的是包含 1、2 或 3 个氮原子且没有另外的杂原子作为环原子, 或者 1 或 2 个氮原子且 1 个选自 O 和 S 的原子作为环原子的杂芳基。然而, 噻吩基和呋喃基同样是优选的。特别优选的基团 Ar 是 2- 或 3- 噻吩基, 2-、3- 或 4- 吡啶基, 2-、4- 或 5- 嘧啶基, 2-、3- 或 5- 噻唑基, 1,2,4- 三唑-3- 基, 1,2,3- 三唑-4- 基, 1,3,4- 噻二唑-2- 基, 特别是 2- 噻吩基, 2- 嘧啶基, 5- 嘧啶基, 2- 吡啶基, 而更特别是苯基, 所述苯基可以是未取代的或可以携带 1、2 或 3 个前述基团 R<sup>a</sup>和 / 或 R<sup>b</sup>。

[0068] 优选地, 芳基 Ar 携带上述一个基团 R<sup>a</sup>和任选一个或两个另外的基团 R<sup>b</sup>, R<sup>b</sup>特别选自甲基、氟代甲基、卤素, 更优选选自氟或氯。

[0069] 前述 5 元杂芳基 Ar 优选在 3- 位 (相对于 SO<sub>2</sub>- 基团的位置) 上携带一个基团 R<sup>a</sup>且任选一个或两个另外的基团 R<sup>b</sup>, 所述基团 R<sup>b</sup>优选选自卤素, 特别是氟或氯。

[0070] 苯基和前述 6 元杂芳基 Ar 优选在 4- 位 (相对于 SO<sub>2</sub>- 基团的位置) 上携带一个基团 R<sup>a</sup>和任选一个或两个另外的基团 R<sup>b</sup>, 所述基团 R<sup>b</sup>优选选自卤素, 特别是氟或氯。

[0071] 在本发明非常优选的实施方案中 Ar 是苯基, 所述苯基在苯基环的 4- 位上携带一个 R<sup>a</sup>和任选 1 或 2 个另外的 R<sup>b</sup>, 所述基团 R<sup>b</sup>优选选自卤素, 特别是氟或氯。

[0072] 在本发明另外优选的实施方案中 Ar 是 2- 嘧啶基, 所述嘧啶基在嘧啶环的 5- 位上携带一个基团 R<sup>a</sup>和任选 1 或 2 个另外的基团 R<sup>b</sup>, 所述基团 R<sup>b</sup>优选选自卤素, 特别是氟或氯。

[0073] 在本发明另外优选的实施方案中 Ar 是 5- 嘧啶基, 所述嘧啶基在嘧啶环的 2- 位上携带一个基团 R<sup>a</sup>和任选 1 或 2 个另外的基团 R<sup>b</sup>, 所述基团 R<sup>b</sup>优选选自卤素, 特别是氟或氯。

[0074] 在本发明另外优选的实施方案中 Ar 是 2- 噻吩基, 所述噻吩基在噻吩环的 3- 位上携带一个基团 R<sup>a</sup>和任选 1 或 2 个另外的基团 R<sup>b</sup>, 所述基团 R<sup>b</sup>优选选自卤素, 特别是氟或氯。

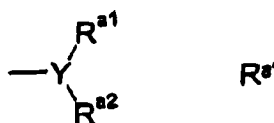
[0075] 优选的 Ar 携带 1 个基团 R<sup>a</sup>; 所述基团 R<sup>a</sup>不同于 CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、乙酰胺基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- 烷氧基或乙酰基。

[0076] 在优选的实施方案中 Ar 携带 1 个基团 R<sup>a</sup>, 所述基团 R<sup>a</sup>选自 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- 环

烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- 烷氧基、氟代 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- 烷基、氟代 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- 环烷基、氟代 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- 烷氧基、NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、1- 吡啶基、氮杂环丁烷 -1- 基、吡咯烷 -1- 基或哌啶 -1- 基, 其中最后四个所述基团可以被氟代, 苯基和芳族 5 或 6 元 C- 连接的杂芳基, 所述杂芳基包含 1 个氮原子作为环原子且 0、1、2 或 3 个彼此独立地选自 O、S 和 N 的另外的杂原子, 其中最后两个所述基团可以携带 1、2、3 或 4 个选自卤素和基团 R<sup>a</sup>的基团, 并且其中 Ar 可以携带 1 或 2 个另外的基团 R<sup>b</sup>, 所述基团彼此独立地选自卤素、氰基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。在该实施方案中 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>彼此独立地优选选自 H、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- 烷基和氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- 烷基。优选地, R<sup>4</sup>或 R<sup>5</sup>中的一个基团不同于氢。R<sup>4</sup>或 R<sup>5</sup>中的一个基团也可以是 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- 烷氧基。

[0077] 在非常优选的实施方案中, 基团 Ar 优选携带一个基团 R<sup>a</sup>, 其具有式 R<sup>a'</sup>

[0078]



[0079] 其中

[0080] Y 是 N、CH 或 CF,

[0081] R<sup>a1</sup>和 R<sup>a2</sup>彼此独立地选自 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- 烷氧基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- 烷基, 条件是针对 Y 是 CH 或 CF, 基团 R<sup>a1</sup>或 R<sup>a2</sup>中的一个基团也可以是氢或氟, 或者

[0082] R<sup>a1</sup>和 R<sup>a2</sup>一起形成基团 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, 其中 1 或 2 个氢原子可以被氟、羟基、氧代基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- 烷基和 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- 烷氧基取代, 其中一个 CH<sub>2</sub>部分可以被 O、S、S = O、SO<sub>2</sub>或 N-R<sup>c</sup>取代, R<sup>c</sup>是氢或 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- 烷基并且其中 m 是 2、3、4、5 或 6;

[0083] 特别是

[0084] R<sup>a1</sup>和 R<sup>a2</sup>彼此独立地选自 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- 烷基, 特别是甲基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- 烷基, 特别是氟甲基、二氟甲基或三氟甲基, 条件是针对 Y 是 CH 或 CF, 基团 R<sup>a1</sup>或 R<sup>a2</sup>中的一个基团也可以是氢或氟, 或者

[0085] R<sup>a1</sup>和 R<sup>a2</sup>形成基团 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, 其中 1 或 2 个氢原子可以被氟取代, 并且其中 m 是 2、3 或 4, 特别是 CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>、CHF-CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>、CHF-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-CHF-CH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>。

[0086] 在 R<sup>a1</sup>和 R<sup>a2</sup>彼此不同的情况下, 前述式 R<sup>a'</sup> 基团可以具有相对于 Y- 部分的 (R)- 或 (S)- 构型。

[0087] 优选的式 R<sup>a'</sup> 基团的实例包括异丙基、(R)-1- 氟乙基、(S)-1- 氟乙基、2- 氟乙基、1,1- 二氟乙基、2,2- 二氟乙基、2,2,2- 三氟乙基、(R)-1- 氟丙基、(S)-1- 氟丙基、2- 氟丙基、3- 氟丙基、1,1- 二氟丙基、2,2- 二氟丙基、3,3- 二氟丙基、3,3,3- 三氟丙基、(R)-2- 氟 -1- 甲基乙基、(S)-2- 氟 -1- 甲基乙基、(R)-2,2- 二氟 -1- 甲基乙基、(S)-2,2- 二氟 -1- 甲基乙基、(R)-1,2- 二氟 -1- 甲基乙基、(S)-1,2- 二氟 -1- 甲基乙基、(R)-2,2,2- 三氟 -1- 甲基乙基、(S)-2,2,2- 三氟 -1- 甲基乙基、2- 氟 -1- (氟甲基) 乙基、1- (二氟甲基) -2,2- 二氟乙基、1- 氟 -1- 甲基乙基环丙基、环丁基、1- 氟环丙基、(R)- 和 (S)-2,2- 二氟环丙基、(R)- 和 (S)-2- 氟环丙基。

[0088] 还优选的是其中 R<sup>a1</sup>或 R<sup>a2</sup>中的一个基团是 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- 烷氧基而 R<sup>a1</sup>或 R<sup>a2</sup>中的另一个选自 H、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- 烷基, 特别是甲基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>- 烷基, 特别是氟甲基、二氟甲基或三氟甲基的基团

$R^{a'}$ 。实例包括 N- 甲氧基 -N- 甲基氨基、N- 甲氧基氨基和 N- 乙氧基氨基。

[0089] 优选的式  $R^{a'}$  基团还包括其中 Y 是氮并且其中  $R^{a1}$  和  $R^{a2}$  形成基团  $(CH_2)_m$  的式  $R^{a'}$  基团, 其中 1 或 2 个氢原子可以被氟、甲基、三氟甲基、甲氧基或氧代基取代, 并且其中 m 是 2、3、4 或 5。实例包括氮杂环丁烷 -1- 基、2- 甲基氮杂环丁烷 -1- 基、(S)-2- 甲基氮杂环丁烷 -1- 基、(R)-2- 甲基氮杂环丁烷 -1- 基、3- 氟氮杂环丁烷 -1- 基、3- 甲氧基氮杂环丁烷 -1- 基、3- 羟基氮杂环丁烷 -1- 基、吡咯烷 -1- 基、(S)-2- 氟吡咯烷 -1- 基、(R)-2- 氟吡咯烷 -1- 基、3- 氟吡咯烷 -1- 基、(S)-3- 氟吡咯烷 -1- 基、(R)-3- 氟吡咯烷 -1- 基、2, 2- 二氟吡咯烷 -1- 基、3, 3- 二氟吡咯烷 -1- 基、2- 甲基吡咯烷 -1- 基、(S)-2- 甲基吡咯烷 -1- 基、(R)-2- 甲基吡咯烷 -1- 基、3- 甲基吡咯烷 -1- 基、(S)-3- 甲基吡咯烷 -1- 基、(R)-3- 甲基吡咯烷 -1- 基、2, 2- 二甲基吡咯烷 -1- 基、3, 3- 二甲基吡咯烷 -1- 基、2- 三氟甲基吡咯烷 -1- 基、(S)-2- 三氟甲基吡咯烷 -1- 基、(R)-2- 三氟甲基吡咯烷 -1- 基、3- 三氟甲基吡咯烷 -1- 基、(S)-3- 三氟甲基吡咯烷 -1- 基、(R)-3- 三氟甲基吡咯烷 -1- 基、2- 氧代吡咯烷 -1- 基、哌啶 -1- 基、2- 甲基哌啶 -1- 基、(S)-2- 甲基哌啶 -1- 基和 (R)-2- 甲基哌啶 -1- 基。

[0090] 同样优选的是其中  $R^{a1}$  和  $R^{a2}$  共同形成基团  $(CH_2)_m$ , 其中 1 或 2 个氢原子可以被氟、羟基、氧代基、 $C_1$ - $C_2$ - 烷基或  $C_1$ - $C_2$ - 烷氧基取代, 其中一个  $CH_2$  部分被 O、S、 $S = O$ 、 $O_2$  或  $N-R^c$  替代,  $R^c$  是氢或  $C_1$ - $C_2$ - 烷基、并且 m 是 2、3、4、5 或 6 的基团  $R^{a'}$ 。优选的式  $R^{a'}$  基团的实例还包括 4- 吗啉基、4- 硫代吗啉基、4-(1, 1- 二氧代) 硫代吗啉基、哌嗪 -1- 基、4- 甲基哌嗪 -1- 基、2- 氧代 - 噁唑烷 -3- 基、吡咯烷 -2- 基、(S)- 吡咯烷 -2- 基、(R)- 吡咯烷 -2- 基、吡咯烷 -3- 基、(S)- 吡咯烷 -3- 基、(R)- 吡咯烷 -3- 基、2- 氟吡咯烷 -1- 基、1- 甲基吡咯烷 -2- 基、(S)-1- 甲基吡咯烷 -2- 基、(R)-1- 甲基吡咯烷 -2- 基、1- 甲基吡咯烷 -3- 基、(S)-1- 甲基吡咯烷 -3- 基和 (R)-1- 甲基吡咯烷 -3- 基。

[0091] 在式  $R^{a'}$  基团中优选的是携带 1、2、3 或 4 个, 特别是 1、2 或 3 个氟原子的式  $R^{a'}$  基团。

[0092] 在另外优选的实施方案中, Ar 携带一个基团  $R^a$ , 所述基团  $R^a$  选自 5 或 6 元杂芳基, 所述杂芳基具有 1 个选自 O、S 和 N 的杂原子作为环原子并且可以另外具有 1、2 或 3 个氮原子作为环原子, 并且其中所述 5 或 6 元杂芳基可以携带 1、2 或 3 个选自下列的取代基: 卤素、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、OH、CN、 $C_1$ - $C_6$ - 烷基、 $C_3$ - $C_6$ - 环烷基、 $C_1$ - $C_6$ - 烷氧基、氟代  $C_1$ - $C_6$ - 烷基、氟代  $C_3$ - $C_6$ - 环烷基、氟代  $C_1$ - $C_6$ - 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ - 羟基烷基、 $C_1$ - $C_4$ - 烷氧基 - $C_2$ - $C_4$ - 烷基、 $C_1$ - $C_6$ - 羟基烷基、 $C_1$ - $C_4$ - 烷氧基 - $C_2$ - $C_4$ - 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ - 烷基羰基、 $C_1$ - $C_6$ - 烷基氨基、二 - $C_1$ - $C_6$ - 烷基氨基、 $C_1$ - $C_6$ - 烷基氨基羰基、二 - $C_1$ - $C_6$ - 烷基氨基羰基、氟代  $C_1$ - $C_6$ - 烷基羰基、 $C_1$ - $C_6$ - 烷基羰基氨基、氟代  $C_1$ - $C_6$ - 烷基羰基氨基、 $C_1$ - $C_6$ - 烷基羰基氧基、氟代  $C_1$ - $C_6$ - 烷基羰基氧基、 $C_1$ - $C_6$ - 烷氧基羰基、 $C_1$ - $C_6$ - 烷硫基、氟代  $C_1$ - $C_6$ - 烷硫基、 $C_1$ - $C_6$ - 烷基亚磺酰基、 $C_1$ - $C_6$ - 烷基磺酰基、氟代  $C_1$ - $C_6$ - 烷基亚磺酰基和氟代  $C_1$ - $C_6$ - 烷基磺酰基。在这些基团  $R^a$  中, 优选的是选自下列的基团: 2-、3- 或 4- 吡啶基, 2-、4- 或 5- 嘧啶基, 吡嗪基, 3- 或 4- 哒嗪基, 2- 或 3- 噻吩基, 2- 或 3- 呋喃基, 1-、2- 或 3- 吡咯基, 1-、2- 或 4- 咪唑基, 1-、3- 或 4- 吡唑基, 1- 或 3-[1, 2, 4]- 三唑基, 1- 或 4-[1, 2, 3]- 三唑基, 1-、2- 或 5- 四唑基, 2-、3- 或 5- 噁唑基, 3-、4- 或 5- 异噁唑基, 2-、3- 或 5- 噻唑基, 3-、4- 或 5- 异噻唑基, 4- 或 5-[1, 2, 3]- 噁二唑基, [1, 2, 5]- 噁二唑基 (= 呋咱基), 3- 或 5-[1, 2, 4]- 噁二唑基, [1, 3, 4]- 噁二唑基, 4- 或 5-[1, 2,

3]-噻二唑基, [1, 2, 5]-噻二唑基, 3-或5-[1, 2, 4]-噻二唑基或[1, 3, 4]-噻二唑基, 特别是选自: 2-或3-呋喃基, 2-或3-噻吩基, 1-、2-或3-吡咯基, 吡唑基, 咪唑基、**噁**唑基, 异**噁**唑基, 1, 3, 4-噻二唑基, 1, 2, 4-三唑基, 1, 2, 3-三唑基和四唑基, 其中杂芳基可以是未取代的或者可以携带1-3个上文给定的取代基。杂芳基R<sup>a</sup>上的优选的取代选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和氟代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基。

[0093] 在另外优选的实施方案中, Ar携带1个选自下列基团的基团R<sup>a</sup>: CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、OCHF<sub>2</sub>和OCH<sub>2</sub>F, 优选OCHF<sub>2</sub>。在该实施方案中, Ar还可以携带1或2个另外的基团R<sup>b</sup>, 其彼此独立地选自卤素、氰基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。优选地, Ar不携带另外的基团R<sup>b</sup>。在该实施方案中, Ar优选是携带1个基团R<sup>a</sup>的苯基, 所述基团R<sup>a</sup>选自CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、OCHF<sub>2</sub>和OCH<sub>2</sub>F, 优选OCHF<sub>2</sub>。在该实施方案中, Ar优选是苯基, 所述苯基在相对于SO<sub>2</sub>-基团的4位上携带R<sup>a</sup>。

[0094] 在本发明另外的实施方案中, Ar携带1个基团R<sup>a</sup>, 所述基团R<sup>a</sup>选自C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-链烯基、氟代C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-链烯基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-羟基烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、COOH、CH<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、ONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、NHC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基、氟代C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基氨基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基氧基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷硫基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基磺酰基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基亚磺酰基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基磺酰基、苯基磺酰基、苯氧基、苄氧基和5或6元N-连接的杂芳基, 其中四个最后所述基团可以携带1、2、3或4个选自下列的基团: 卤素、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、OH、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、氟代C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-环烷基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-羟基烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基氨基、二-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基氨基羰基、二-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基氨基羰基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基氨基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基氧基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷硫基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷硫基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基亚磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基磺酰基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基亚磺酰基和氟代C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基磺酰基。

[0095] 在本发明另外的实施方案中, Ar是苯基, 所述苯基携带1个R<sup>a</sup>和至少一个基团R<sup>b</sup>, 并且其中R<sup>a</sup>和一个R<sup>b</sup>连接在苯基的两个相邻碳原子上且形成与苯基环稠合的5或6元杂环或碳环, 所述杂环或碳环是未取代的或者可以携带1、2或3个上文给定的基团。与饱和或不饱和5或6元碳环或杂环稠合的苯基环的实例包括茚基、茚满基、萘基、1, 2, 3, 4-四氢化萘、苯并呋喃基、2, 3-二氢苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并**噁**噻唑基、苯并**噁**二唑基、苯并噻二唑基、苯并**噁**嗪基、二氢苯并**噁**嗪基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、色烯基、苯并二氢吡喃基等, 其可以是未取代的或者其可以携带1、2或3个前述基团。与苯基环稠合的饱和或不饱和5或6元碳环或杂环的优选的取代基选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基和氟代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷氧基。

[0096] 基团R<sup>1</sup>优选是C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-环烷基甲基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-链烯基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、氟代C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-环烷基、氟代C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-环烷基甲基、氟代C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-链烯基、甲酰基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-烷基羰基, 特别是C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-链烯基、氟代C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-烷基、氟代C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>-环烷基, 更优选正丙基、氟代直链C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-烷基或1-丙烯-3-基, 特别是正丙基或1-丙

烯-3-基。

[0097] 优选地,部分 E 是  $N-R^3$ , 其中  $R^3$  如上文所定义。 $R^3$  特别是 H 或甲基,而最优选是 H。

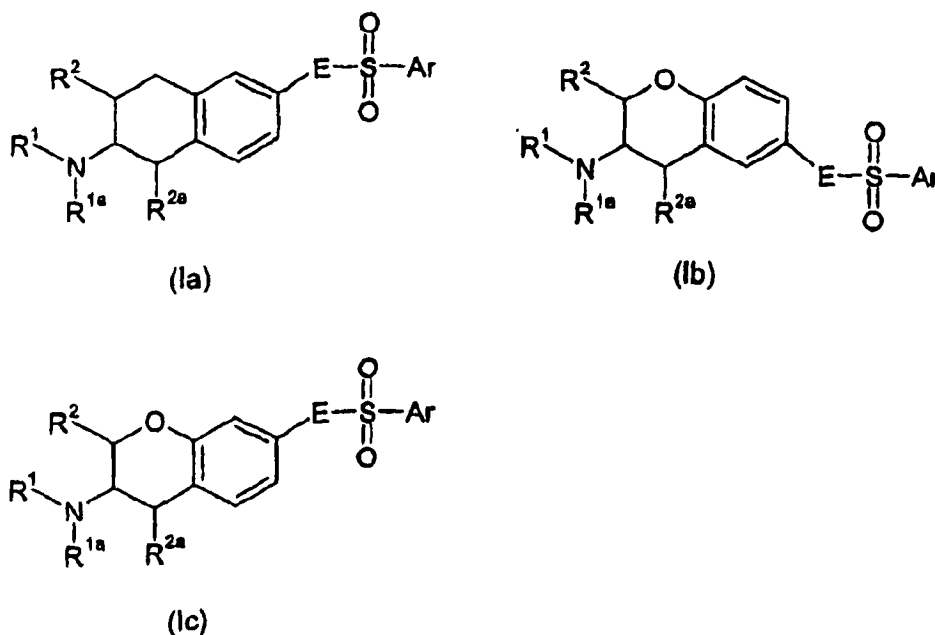
[0098] 本发明的一个优选的实施方案涉及化合物,其中  $R^{1a}$  是氢并且  $R^2$  和  $R^{2a}$  具有上文给定的含义。特别是  $R^2$  和 / 或  $R^{2a}$  也是氢。如果  $R^2$  或  $R^{2a}$  不同于氢,则基团  $R^2$  (或  $R^{2a}$ ) 和  $NR^{1a}$  可以是顺式或反式位置。

[0099] 本发明另外优选的实施方案涉及化合物,其中  $R^{1a}$  和  $R^2$  或者  $R^{1a}$  和  $R^{2a}$  共同形成部分  $(CH_2)_n$ , 其中 n 如上文所定义并且特别是 2 或 3。由此形成稠环,其可以是反式稠合或顺式稠合的。

[0100] 本发明另外优选的实施方案涉及化合物,其中  $R^{1a}$  是  $C_2-C_4$ -烷基、 $C_3-C_4$ -环烷基、 $C_3-C_4$ -链烯基、氟代  $C_1-C_4$ -烷基、氟代  $C_3-C_4$ -环烷基,特别是正丙基、氟代直链  $C_2-C_3$ -烷基或 1-丙烯-3-基,更优选丙基或 1-丙烯-3-基。在该实施方案中, $R^2$  和  $R^{2a}$  具有上文给定的含义。特别是  $R^2$  和 / 或  $R^{2a}$  也是氢。对于  $R^2$  或  $R^{2a}$  不同于氢时,基团  $R^2$  (或  $R^{2a}$ ) 和  $NR^{1a}$  可以是顺式或反式位置。携带基团  $NR^{1a}$  的双环核的碳原子可以具有 (R) 或 (S) 构型。

[0101] 本发明的一个实施方案涉及式 I 化合物,其中 X 是 CH。在该实施方案中, Y 优选是  $-CH=N-$ 、 $-CH=CH-$  或  $-N=CH-$  且特别是  $-CH=CH-$ 。特别是该实施方案涉及通式 Ia、Ib 和 Ic 化合物,

[0102]



[0103] 其中  $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^3$ 、E 和 Ar 具有上文给定的含义,

[0104] 并涉及这些化合物的生理耐受的酸加成盐。上文给出的对于  $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^3$ 、E 和 Ar 的优选无疑适用于式 Ia、Ib 和 Ic。

[0105] 化合物 Ia、Ib 和 Ic 的优选实施方案是其中  $R^2$  和  $R^{2a}$  是氢的化合物。这些化合物也被称作化合物 Iaa、Iba 和 Ica。

[0106] 化合物 Ia 的其它优选实施方案是其中  $R^{2a}$  是氢并且  $R^{1a}$  与  $R^2$  一起是 1,3-亚丙基的化合物 Ia。这些化合物也被称作化合物 Iab。

[0107] 化合物 Ia 的另外优选实施方案是其中  $R^2$  是氢并且  $R^{1a}$  与  $R^{2a}$  一起是 1,3-亚丙基的化合物 Ia。这些化合物也被称作化合物 Iac。

[0108] 最优选的是化合物 Iaa 和 Iaa 的生理耐受酸加成盐。在式 Iaa 中, Ar 优选是在苯基环的 4- 位上携带基团 R<sup>a</sup> 的苯基。在这些化合物中, 化合物 Iaa 是优选的, 其中 R<sup>a</sup> 是上文定义的基团 R<sup>a'</sup>。同样优选的是化合物 Iaa, 其中 Ar 是在 4- 位上携带基团 R<sup>a</sup> 的苯基, 基团 R<sup>a</sup> 选自 CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、OCHF<sub>2</sub> 和 OCH<sub>2</sub>F, 以 OCHF<sub>2</sub> 为优选。在化合物 Iaa 中, R<sup>1</sup> 优选是 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>- 环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>- 环烷基甲基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>- 链烯基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基、氟代 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>- 环烷基、氟代 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>- 环烷基甲基、氟代 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>- 链烯基、甲酰基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基羰基, 优选 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>- 环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>- 链烯基、氟代 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>- 烷基、氟代 C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>- 环烷基, 更优选正丙基、氟代直链 C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>- 烷基或 1- 丙烯 -3- 基, 特别是正丙基或 1- 丙烯 -3- 基。非常优选的化合物 Iaa 的实例是其中 R<sup>1</sup> 是正丙基且 Ar 是 4- 二氟甲氧基苯基的化合物 Iaa。因此, 本发明的非常优选的实施方案涉及其中 R<sup>1</sup> 是正丙基且 Ar 是 4- 二氟甲氧基苯基的式 Iaa 化合物, 并涉及其生理耐受的酸加成盐, 包括其纯 S- 和 R- 立体异构体和其 S- 和 R- 立体异构体的混合物。

[0109] 在化合物 Ia、Ib 和 Ic 以及同样在化合物 Iaa、Iba 和 Ica 中,与基团  $R^1R^{1a}N$  连接的碳原子可以具有 S- 或 R 构型。本发明包括纯 S- 和 R- 立体异构体以及 S- 和 R- 立体异构体的混合物。

[0110] 优选的化合物 Iaa、Iab、Iac、Iba 和 Ica 的实例提供于下表 A-1、A-2、A-3、A-4 和 A-5 中。

[0111] 表 A-1 : 式 Iaa 化合物, 包括纯 S- 异构体、纯 R- 异构体和外消旋混合物, 其中 R<sup>1a</sup> 是 H 并且 Ar 和 R<sup>1</sup> 具有表 A 的一个列中给定的含义。

[0112] 表 A-2 : 式 Iba 化合物, 包括纯 S- 异构体、纯 R- 异构体和外消旋混合物, 其中 R<sup>Ia</sup> 是 H 并且 Ar 和 R<sup>I</sup> 具有表 A 的一个列中给定的含义。

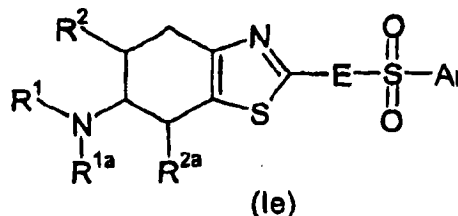
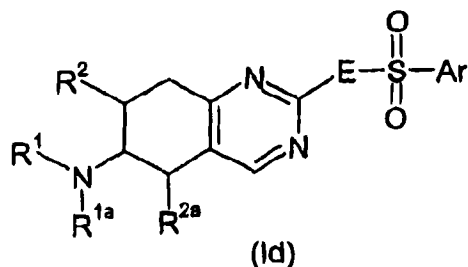
[0113] 表 A-3 :式 Ica 化合物,包括纯 S- 异构体、纯 R- 异构体和外消旋混合物,其中 R<sup>1a</sup> 是 H 并且 Ar 和 R<sup>1</sup>具有表 A 的一个列中给定的含义。

[0114] 表 A-4 : 式 Iab 化合物, 其中 Ar 和 R<sup>1</sup> 具有表 A 的一个列中给定的含义, 其中 R<sup>2</sup> 和 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> 互为反式, 包括纯 S/R- 异构体、纯 R/S- 异构体和外消旋混合物。

[0115] 表 A-5 : 式 Iab 化合物, 其中 Ar 和 R<sup>1</sup> 具有表 A 的一个列中给定的含义, 其中 R<sup>2a</sup> 和 NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> 互为反式, 包括纯 S/R- 异构体、纯 R/S- 异构体和外消旋混合物。

[0116] 本发明另外的实施方案涉及式 I 化合物, 其中 X 是 N。在该实施方案中 Y 优选是 S、-CH = N- 或 -CH = CH- 而特别是 S 或 -CH = N-。特别是该实施方案涉及通式 Ic 和 Id 化合物,

[0117]



[0118] 其中  $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^3$ 、E 和 Ar 具有上文给定的含义。上文给定的对于  $R^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^3$ 、E 和 Ar 的优选无疑适用于式 Id 和 Ie。化合物 Id 和 Ie 的优选实施方案是其中  $R^2$  和  $R^{2a}$  是氢的化合物。这些化合物也被称作化合物 Ida 和 Iea。

[0119] 优选的化合物 Ida 和 Iea 的实施例提供于下表 A-6 和 A-7 中。

[0120] 表 A-6 : 式 Iaa 化合物, 其中 Ar 和 R<sup>1</sup> 具有表 A 的一个列中给定含义, 包括纯 S- 异构体、纯 R- 异构体和外消旋混合物。

[0121] 表 A-7 : 式 Iba 化合物, 其中 Ar 和 R<sup>1</sup> 具有表 A 的一个列中给定的含义, 包括纯 S- 异构体、纯 R- 异构体和外消旋体。

[0122] 表 A :

[0123]

| No. | R <sup>1</sup> | Ar                |
|-----|----------------|-------------------|
| 1.  | 丙基             | 4-乙基苯基            |
| 2.  | 丙基             | 4-丙基苯基            |
| 3.  | 丙基             | 4-异丙基苯基           |
| 4.  | 丙基             | 4-仲丁基苯基           |
| 5.  | 丙基             | 4-异丁基苯基           |
| 6.  | 丙基             | 4-(1,1-二甲基丙基)-苯基  |
| 7.  | 丙基             | 4-乙烯基苯基           |
| 8.  | 丙基             | 4-异丙烯基苯基          |
| 9.  | 丙基             | 4-(氟甲基)苯基         |
| 10. | 丙基             | 3-(氟甲基)苯基         |
| 11. | 丙基             | 2-(氟甲基)苯基         |
| 12. | 丙基             | 4-(二氟甲基)苯基        |
| 13. | 丙基             | 3-(二氟甲基)苯基        |
| 14. | 丙基             | 2-(二氟甲基)苯基        |
| 15. | 丙基             | 4-(三氟甲基)苯基        |
| 16. | 丙基             | 3-(三氟甲基)苯基        |
| 17. | 丙基             | 2-(三氟甲基)苯基        |
| 18. | 丙基             | 4-(1-氟乙基)-苯基      |
| 19. | 丙基             | 4-((S)-1-氟乙基)-苯基  |
| 20. | 丙基             | 4-((R)-1-氟乙基)-苯基  |
| 21. | 丙基             | 4-(2-氟乙基)-苯基      |
| 22. | 丙基             | 4-(1,1-二氟乙基)-苯基   |
| 23. | 丙基             | 4-(2,2-二氟乙基)-苯基   |
| 24. | 丙基             | 4-(2,2,2-三氟乙基)-苯基 |
| 25. | 丙基             | 4-(3-氟丙基)-苯基      |
| 26. | 丙基             | 4-(2-氟丙基)-苯基      |
| 27. | 丙基             | 4-((S)-2-氟丙基)-苯基  |
| 28. | 丙基             | 4-((R)-2-氟丙基)-苯基  |
| 29. | 丙基             | 4-(3,3-二氟丙基)-苯基   |

[0124]

| No. | R <sup>1</sup> | Ar                         |
|-----|----------------|----------------------------|
| 30. | 丙基             | 4-(3,3,3-三氟丙基)-苯基          |
| 31. | 丙基             | 4-(1-氟-1-甲基乙基)-苯基          |
| 32. | 丙基             | 4-(2-氟-1-甲基乙基)-苯基          |
| 33. | 丙基             | 4-((S)-2-氟-1-甲基乙基)-苯基      |
| 34. | 丙基             | 4-((R)-2-氟-1-甲基乙基)-苯基      |
| 35. | 丙基             | 4-(2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基       |
| 36. | 丙基             | 4-((S)-2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基   |
| 37. | 丙基             | 4-((R)-2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基   |
| 38. | 丙基             | 4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基     |
| 39. | 丙基             | 4-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基 |
| 40. | 丙基             | 4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基 |
| 41. | 丙基             | 4-(2-氟-1-氟甲基乙基)-苯基         |
| 42. | 丙基             | 4-(1-二氟甲基-2,2-二氟乙基)-苯基     |
| 43. | 丙基             | 4-(1,1-二甲基-2-氟乙基)-苯基       |
| 44. | 丙基             | 4-乙氧基苯基                    |
| 45. | 丙基             | 4-丙氧基苯基                    |
| 46. | 丙基             | 4-异丙氧基苯基                   |
| 47. | 丙基             | 4-丁氧基苯基                    |
| 48. | 丙基             | 4-(氟甲氧基)-苯基                |
| 49. | 丙基             | 4-(二氟甲氧基)-苯基               |
| 50. | 丙基             | 4-(2-氟乙氧基)-苯基              |
| 51. | 丙基             | 4-(2,2-二氟乙氧基)-苯基           |
| 52. | 丙基             | 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基         |
| 53. | 丙基             | 4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基       |
| 54. | 丙基             | 4-环丙基苯基                    |
| 55. | 丙基             | 4-环丁基苯基                    |
| 56. | 丙基             | 4-环戊基苯基                    |
| 57. | 丙基             | 4-(2,2-二氟环丙基)-苯基           |
| 58. | 丙基             | 2-氟-4-异丙基苯基                |
| 59. | 丙基             | 3-氟-4-异丙基苯基                |

[0125]

| No. | R <sup>1</sup> | Ar                                                        |
|-----|----------------|-----------------------------------------------------------|
| 60. | 丙基             | 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-苯基                                        |
| 61. | 丙基             | 4-(2-羟基-2-甲基丙基)-苯基                                        |
| 62. | 丙基             | 4-乙酰基苯基                                                   |
| 63. | 丙基             | 4-羧基苯基                                                    |
| 64. | 丙基             | 4-(O-苄基)-苯基                                               |
| 65. | 丙基             | 4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基                                           |
| 66. | 丙基             | 4-(CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-苯基 |
| 67. | 丙基             | 4-(NH-CO-NH <sub>2</sub> )-苯基                             |
| 68. | 丙基             | 4-(甲硫基)-苯基                                                |
| 69. | 丙基             | 4-(氟甲硫基)-苯基                                               |
| 70. | 丙基             | 4-(二氟甲硫基)-苯基                                              |
| 71. | 丙基             | 4-(三氟甲硫基)-苯基                                              |
| 72. | 丙基             | 4-(甲基磺酰基)-苯基                                              |
| 73. | 丙基             | 4-(N-甲氧基-N-甲基-氨基)-苯基                                      |
| 74. | 丙基             | 4-(甲氧基氨基)-苯基                                              |
| 75. | 丙基             | 4-(乙氧基氨基)-苯基                                              |
| 76. | 丙基             | 4-(N-甲基氨基氧基)-苯基                                           |
| 77. | 丙基             | 4-(N,N-二甲基氨基氧基)-苯基                                        |
| 78. | 丙基             | 4-(氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                          |
| 79. | 丙基             | 4-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                      |
| 80. | 丙基             | 4-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                  |
| 81. | 丙基             | 4-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                  |
| 82. | 丙基             | 4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                       |
| 83. | 丙基             | 4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                     |
| 84. | 丙基             | 4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                      |
| 85. | 丙基             | 4-(吡咯烷-1-基)-苯基                                            |
| 86. | 丙基             | 4-(吡咯烷-2-基)-苯基                                            |
| 87. | 丙基             | 4-((S)-吡咯烷-2-基)-苯基                                        |
| 88. | 丙基             | 4-((R)-吡咯烷-2-基)-苯基                                        |
| 89. | 丙基             | 4-(吡咯烷-3-基)-苯基                                            |

[0126]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                       |
|------|----------------|--------------------------|
| 90.  | 丙基             | 4-((S)-吡咯烷-3-基)-苯基       |
| 91.  | 丙基             | 4-((R)-吡咯烷-3-基)-苯基       |
| 92.  | 丙基             | 4-(2-氟吡咯烷-1-基)-苯基        |
| 93.  | 丙基             | 4-((S)-2-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 94.  | 丙基             | 4-((R)-2-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 95.  | 丙基             | 4-(3-氟吡咯烷-1-基)-苯基        |
| 96.  | 丙基             | 4-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 97.  | 丙基             | 4-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 98.  | 丙基             | 4-(2,2-二氟吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 99.  | 丙基             | 4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 100. | 丙基             | 4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基       |
| 101. | 丙基             | 4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 102. | 丙基             | 4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 103. | 丙基             | 4-(3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基       |
| 104. | 丙基             | 4-((S)-3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 105. | 丙基             | 4-((R)-3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 106. | 丙基             | 4-(1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基       |
| 107. | 丙基             | 4-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基   |
| 108. | 丙基             | 4-((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基   |
| 109. | 丙基             | 4-(1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基       |
| 110. | 丙基             | 4-((S)-1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基   |
| 111. | 丙基             | 4-((R)-1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基   |
| 112. | 丙基             | 4-(2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 113. | 丙基             | 4-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 114. | 丙基             | 4-(2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 115. | 丙基             | 4-((S)-2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 116. | 丙基             | 4-((R)-2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 117. | 丙基             | 4-(3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 118. | 丙基             | 4-((S)-3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 119. | 丙基             | 4-((R)-3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |

[0127]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                      |
|------|----------------|-------------------------|
| 120. | 丙基             | 4-(2-氧代吡咯烷-1-基)-苯基      |
| 121. | 丙基             | 4-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-苯基     |
| 122. | 丙基             | 4-(哌啶-1-基)-苯基           |
| 123. | 丙基             | 4-(2-甲基哌啶-1-基)-苯基       |
| 124. | 丙基             | 4-((S)-2-甲基哌啶-1-基)-苯基   |
| 125. | 丙基             | 4-((R)-2-甲基哌啶-1-基)-苯基   |
| 126. | 丙基             | 4-(哌嗪-1-基)-苯基           |
| 127. | 丙基             | 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基       |
| 128. | 丙基             | 4-(吗啉-4-基)-苯基           |
| 129. | 丙基             | 4-(硫代吗啉-4-基)-苯基         |
| 130. | 丙基             | 4-(1-氧代-硫代吗啉-4-基)-苯基    |
| 131. | 丙基             | 4-(1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基)-苯基 |
| 132. | 丙基             | 4-(吡咯-1-基)-苯基           |
| 133. | 丙基             | 4-(吡咯-2-基)-苯基           |
| 134. | 丙基             | 4-(吡咯-3-基)-苯基           |
| 135. | 丙基             | 4-(1-甲基吡咯-2-基)-苯基       |
| 136. | 丙基             | 4-(1-甲基吡咯-3-基)-苯基       |
| 137. | 丙基             | 4-(呋喃-2-基)-苯基           |
| 138. | 丙基             | 4-(呋喃-3-基)-苯基           |
| 139. | 丙基             | 4-(噻吩-2-基)-苯基           |
| 140. | 丙基             | 4-(噻吩-3-基)-苯基           |
| 141. | 丙基             | 4-(5-丙基噻吩-2-基)-苯基       |
| 142. | 丙基             | 4-(吡唑-1-基)-苯基           |
| 143. | 丙基             | 4-(吡唑-3-基)-苯基           |
| 144. | 丙基             | 4-(吡唑-4-基)-苯基           |
| 145. | 丙基             | 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基   |
| 146. | 丙基             | 4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-苯基   |
| 147. | 丙基             | 4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-苯基   |
| 148. | 丙基             | 4-(1H-咪唑-2-基)-苯基        |
| 149. | 丙基             | 4-(咪唑-1-基)-苯基           |

[0128]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                            |
|------|----------------|-------------------------------|
| 150. | 丙基             | 4-(1-甲基咪唑-2-基)-苯基             |
| 151. | 丙基             | 4-(噁唑-2-基)-苯基                 |
| 152. | 丙基             | 4-(噁唑-4-基)-苯基                 |
| 153. | 丙基             | 4-(噁唑-5-基)-苯基                 |
| 154. | 丙基             | 4-(异噁唑-3-基)-苯基                |
| 155. | 丙基             | 4-(异噁唑-4-基)-苯基                |
| 156. | 丙基             | 4-(异噁唑-5-基)-苯基                |
| 157. | 丙基             | 4-([1,2,3]-三唑-1-基)-苯基         |
| 158. | 丙基             | 4-([1,2,4]-三唑-1-基)-苯基         |
| 159. | 丙基             | 4-([1,2,3]-三唑-2-基)-苯基         |
| 160. | 丙基             | 4-(4H-[1,2,4]-三唑-3-基)-苯基      |
| 161. | 丙基             | 4-([1,2,4]-三唑-4-基)-苯基         |
| 162. | 丙基             | 4-(2H-[1,2,3]-三唑-4-基)-苯基      |
| 163. | 丙基             | 4-(4-甲基-4H-[1,2,4]-三唑-3-基)-苯基 |
| 164. | 丙基             | 4-(2-甲基-2H-[1,2,3]-三唑-4-基)-苯基 |
| 165. | 丙基             | 4-([1,3,4]-噁二唑-2-基)-苯基        |
| 166. | 丙基             | 4-([1,2,4]-噁二唑-3-基)-苯基        |
| 167. | 丙基             | 4-([1,2,4]-噁二唑-5-基)-苯基        |
| 168. | 丙基             | 4-([1,2,3]-噁二唑-4-基)-苯基        |
| 169. | 丙基             | 4-([1,2,3]-噁二唑-5-基)-苯基        |
| 170. | 丙基             | 4-([1,2,3]-噻二唑-4-基)-苯基        |
| 171. | 丙基             | 4-(1H-四唑-5-基)-苯基              |
| 172. | 丙基             | 4-(四唑-1-基)-苯基                 |
| 173. | 丙基             | 4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基         |
| 174. | 丙基             | 4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-苯基         |
| 175. | 丙基             | 4-呋咱-3-基-苯基                   |
| 176. | 丙基             | 4-(吡啶-2-基)-苯基                 |
| 177. | 丙基             | 4-(吡啶-3-基)-苯基                 |
| 178. | 丙基             | 4-(吡啶-4-基)-苯基                 |
| 179. | 丙基             | 4-(嘧啶-2-基)-苯基                 |

[0129]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                          |
|------|----------------|-----------------------------|
| 180. | 丙基             | 4-(嘧啶-4-基)-苯基               |
| 181. | 丙基             | 4-(嘧啶-5-基)-苯基               |
| 182. | 丙基             | 5-异丙基噻吩-2-基                 |
| 183. | 丙基             | 2-氯噻吩-5-基                   |
| 184. | 丙基             | 2,5-二氯噻吩-4-基                |
| 185. | 丙基             | 2,3-二氯噻吩-5-基                |
| 186. | 丙基             | 2-氯-3-硝基噻吩-5-基              |
| 187. | 丙基             | 2-(苯基磺酰基)-噻吩-5-基            |
| 188. | 丙基             | 2-(吡啶-2-基)噻吩-5-基            |
| 189. | 丙基             | 2-(5-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-噻吩-5-基  |
| 190. | 丙基             | 2-(2-甲基噻唑-4-基)-噻吩-5-基       |
| 191. | 丙基             | 1-甲基-1H-咪唑-4-基              |
| 192. | 丙基             | 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基           |
| 193. | 丙基             | 3,5-二甲基异噁唑-4-基              |
| 194. | 丙基             | 噻唑-2-基                      |
| 195. | 丙基             | 4-甲基噻唑-2-基                  |
| 196. | 丙基             | 4-异丙基噻唑-2-基                 |
| 197. | 丙基             | 4-三氟甲基噻唑-2-基                |
| 198. | 丙基             | 5-甲基噻唑-2-基                  |
| 199. | 丙基             | 5-异丙基噻唑-2-基                 |
| 200. | 丙基             | 5-三氟甲基噻唑-2-基                |
| 201. | 丙基             | 2,4-二甲基噻唑-5-基               |
| 202. | 丙基             | 2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-基           |
| 203. | 丙基             | 4H-[1,2,4]三唑-3-基            |
| 204. | 丙基             | 5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基       |
| 205. | 丙基             | 4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基       |
| 206. | 丙基             | 5-异丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基      |
| 207. | 丙基             | 5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基     |
| 208. | 丙基             | 4,5-二甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基    |
| 209. | 丙基             | 5-异丙基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基 |

[0130]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                                |
|------|----------------|-----------------------------------|
| 210. | 丙基             | 5-三氟甲基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基      |
| 211. | 丙基             | [1,3,4]噻二唑-2-基                    |
| 212. | 丙基             | 5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基               |
| 213. | 丙基             | 5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基              |
| 214. | 丙基             | 5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基             |
| 215. | 丙基             | 3-溴-2-氧吡啶-5-基                     |
| 216. | 丙基             | 2-(4-吗啉代)-吡啶-5-基                  |
| 217. | 丙基             | 2-苯氧基吡啶-5-基                       |
| 218. | 丙基             | (2-异丙基)-嘧啶-5-基                    |
| 219. | 丙基             | (5-异丙基)-嘧啶-2-基                    |
| 220. | 丙基             | 8-噻啉基                             |
| 221. | 丙基             | 5-异噻啉基                            |
| 222. | 丙基             | 2-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,2,3,4-四氢异噻啉-7-基 |
| 223. | 丙基             | 5-氧-3-甲基苯并噻吩-2-基                  |
| 224. | 丙基             | 3,4-二氢-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基      |
| 225. | 丙基             | 苯并噻唑-6-基                          |
| 226. | 丙基             | 苯并[2,1,3]噁二唑-4-基                  |
| 227. | 丙基             | 5-氧苯并[1,2,5]噁二唑基                  |
| 228. | 丙基             | 7-氧苯并[2,1,3]噁二唑-4-基               |
| 229. | 丙基             | 苯并[2,1,3]噻二唑-4-基                  |
| 230. | 乙基             | 4-丙基苯基                            |
| 231. | 乙基             | 4-乙基苯基                            |
| 232. | 乙基             | 4-异丙基苯基                           |
| 233. | 乙基             | 4-仲丁基苯基                           |
| 234. | 乙基             | 4-异丁基苯基                           |
| 235. | 乙基             | 4-(1,1-二甲基丙基)-苯基                  |
| 236. | 乙基             | 4-乙烯基苯基                           |
| 237. | 乙基             | 4-异丙烯基苯基                          |
| 238. | 乙基             | 4-(氟甲基)苯基                         |
| 239. | 乙基             | 3-(氟甲基)苯基                         |

[0131]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                         |
|------|----------------|----------------------------|
| 240. | 乙基             | 2-(氟甲基)苯基                  |
| 241. | 乙基             | 4-(二氟甲基)苯基                 |
| 242. | 乙基             | 3-(二氟甲基)苯基                 |
| 243. | 乙基             | 2-(二氟甲基)苯基                 |
| 244. | 乙基             | 4-(三氟甲基)苯基                 |
| 245. | 乙基             | 3-(三氟甲基)苯基                 |
| 246. | 乙基             | 2-(三氟甲基)苯基                 |
| 247. | 乙基             | 4-(1-氟乙基)-苯基               |
| 248. | 乙基             | 4-((S)-1-氟乙基)-苯基           |
| 249. | 乙基             | 4-((R)-1-氟乙基)-苯基           |
| 250. | 乙基             | 4-(2-氟乙基)-苯基               |
| 251. | 乙基             | 4-(1,1-二氟乙基)-苯基            |
| 252. | 乙基             | 4-(2,2-二氟乙基)-苯基            |
| 253. | 乙基             | 4-(2,2,2-三氟乙基)-苯基          |
| 254. | 乙基             | 4-(3-氟丙基)-苯基               |
| 255. | 乙基             | 4-(2-氟丙基)-苯基               |
| 256. | 乙基             | 4-((S)-2-氟丙基)-苯基           |
| 257. | 乙基             | 4-((R)-2-氟丙基)-苯基           |
| 258. | 乙基             | 4-(3,3-二氟丙基)-苯基            |
| 259. | 乙基             | 4-(3,3,3-三氟丙基)-苯基          |
| 260. | 乙基             | 4-(1-氟-1-甲基乙基)-苯基          |
| 261. | 乙基             | 4-(2-氟-1-甲基乙基)-苯基          |
| 262. | 乙基             | 4-((S)-2-氟-1-甲基乙基)-苯基      |
| 263. | 乙基             | 4-((R)-2-氟-1-甲基乙基)-苯基      |
| 264. | 乙基             | 4-(2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基       |
| 265. | 乙基             | 4-((S)-2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基   |
| 266. | 乙基             | 4-((R)-2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基   |
| 267. | 乙基             | 4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基     |
| 268. | 乙基             | 4-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基 |

[0132]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                                                        |
|------|----------------|-----------------------------------------------------------|
| 270. | 乙基             | 4-(2-氟-1-氟甲基乙基)-苯基                                        |
| 271. | 乙基             | 4-(1-二氟甲基-2,2-二氟乙基)-苯基                                    |
| 272. | 乙基             | 4-(1,1-二甲基-2-氟乙基)-苯基                                      |
| 273. | 乙基             | 4-乙氧基苯基                                                   |
| 274. | 乙基             | 4-丙氧基苯基                                                   |
| 275. | 乙基             | 4-异丙氧基苯基                                                  |
| 276. | 乙基             | 4-丁氧基苯基                                                   |
| 277. | 乙基             | 4-(氟甲氧基)-苯基                                               |
| 278. | 乙基             | 4-(二氟甲氧基)-苯基                                              |
| 279. | 乙基             | 4-(2-氟乙氧基)-苯基                                             |
| 280. | 乙基             | 4-(2,2-二氟乙氧基)-苯基                                          |
| 281. | 乙基             | 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基                                        |
| 282. | 乙基             | 4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基                                      |
| 283. | 乙基             | 4-环丙基苯基                                                   |
| 284. | 乙基             | 4-环丁基苯基                                                   |
| 285. | 乙基             | 4-环戊基苯基                                                   |
| 286. | 乙基             | 4-(2,2-二氟环丙基)-苯基                                          |
| 287. | 乙基             | 2-氟-4-异丙基苯基                                               |
| 288. | 乙基             | 3-氟-4-异丙基苯基                                               |
| 289. | 乙基             | 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-苯基                                        |
| 290. | 乙基             | 4-(2-羟基-2-甲基丙基)-苯基                                        |
| 291. | 乙基             | 4-乙酰基苯基                                                   |
| 292. | 乙基             | 4-羧基苯基                                                    |
| 293. | 乙基             | 4-(O-苄基)-苯基                                               |
| 294. | 乙基             | 4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基                                           |
| 295. | 乙基             | 4-(CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-苯基 |
| 296. | 乙基             | 4-(NH-CO-NH <sub>2</sub> )-苯基                             |
| 297. | 乙基             | 4-(甲硫基)-苯基                                                |
| 298. | 乙基             | 4-(氟甲硫基)-苯基                                               |
| 299. | 乙基             | 4-(二氟甲硫基)-苯基                                              |

[0133]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                       |
|------|----------------|--------------------------|
| 300. | 乙基             | 4-(三氟甲硫基)-苯基             |
| 301. | 乙基             | 4-(甲基磺酰基)-苯基             |
| 302. | 乙基             | 4-(N-甲氧基-N-甲基-氨基)-苯基     |
| 303. | 乙基             | 4-(甲氧基氨基)-苯基             |
| 304. | 乙基             | 4-(乙氧基氨基)-苯基             |
| 305. | 乙基             | 4-(N-甲基氨基氧基)-苯基          |
| 306. | 乙基             | 4-(N,N-二甲基氨基氧基)-苯基       |
| 307. | 乙基             | 4-(氮杂环丁烷-1-基)-苯基         |
| 308. | 乙基             | 4-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基     |
| 309. | 乙基             | 4-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基 |
| 310. | 乙基             | 4-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基 |
| 311. | 乙基             | 4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-苯基      |
| 312. | 乙基             | 4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-苯基    |
| 313. | 乙基             | 4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-苯基     |
| 314. | 乙基             | 4-(吡咯烷-1-基)-苯基           |
| 315. | 乙基             | 4-(吡咯烷-2-基)-苯基           |
| 316. | 乙基             | 4-((S)-吡咯烷-2-基)-苯基       |
| 317. | 乙基             | 4-((R)-吡咯烷-2-基)-苯基       |
| 318. | 乙基             | 4-(吡咯烷-3-基)-苯基           |
| 319. | 乙基             | 4-((S)-吡咯烷-3-基)-苯基       |
| 320. | 乙基             | 4-((R)-吡咯烷-3-基)-苯基       |
| 321. | 乙基             | 4-(2-氟吡咯烷-1-基)-苯基        |
| 322. | 乙基             | 4-((S)-2-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 323. | 乙基             | 4-((R)-2-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 324. | 乙基             | 4-(3-氟吡咯烷-1-基)-苯基        |
| 325. | 乙基             | 4-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 326. | 乙基             | 4-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 327. | 乙基             | 4-(2,2-二氟吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 328. | 乙基             | 4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 329. | 乙基             | 4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基       |

[0134]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                       |
|------|----------------|--------------------------|
| 330. | 乙基             | 4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 331. | 乙基             | 4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 332. | 乙基             | 4-(3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基       |
| 333. | 乙基             | 4-((S)-3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 334. | 乙基             | 4-((R)-3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 335. | 乙基             | 4-(1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基       |
| 336. | 乙基             | 4-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基   |
| 337. | 乙基             | 4-((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基   |
| 338. | 乙基             | 4-(1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基       |
| 339. | 乙基             | 4-((S)-1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基   |
| 340. | 乙基             | 4-((R)-1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基   |
| 341. | 乙基             | 4-(2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 342. | 乙基             | 4-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 343. | 乙基             | 4-(2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 344. | 乙基             | 4-((S)-2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 345. | 乙基             | 4-((R)-2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 346. | 乙基             | 4-(3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 347. | 乙基             | 4-((S)-3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 348. | 乙基             | 4-((R)-3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 349. | 乙基             | 4-(2-氧代吡咯烷-1-基)-苯基       |
| 350. | 乙基             | 4-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-苯基      |
| 351. | 乙基             | 4-(哌啶-1-基)-苯基            |
| 352. | 乙基             | 4-(2-甲基哌啶-1-基)-苯基        |
| 353. | 乙基             | 4-((S)-2-甲基哌啶-1-基)-苯基    |
| 354. | 乙基             | 4-((R)-2-甲基哌啶-1-基)-苯基    |
| 355. | 乙基             | 4-(哌嗪-1-基)-苯基            |
| 356. | 乙基             | 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基        |
| 357. | 乙基             | 4-(吗啉-4-基)-苯基            |
| 358. | 乙基             | 4-(硫代吗啉-4-基)-苯基          |
| 359. | 乙基             | 4-(1-氧代-硫代吗啉-4-基)-苯基     |

[0135]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                       |
|------|----------------|--------------------------|
| 360. | 乙基             | 4-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-苯基  |
| 361. | 乙基             | 4-(吡咯-1-基)-苯基            |
| 362. | 乙基             | 4-(吡咯-2-基)-苯基            |
| 363. | 乙基             | 4-(吡咯-3-基)-苯基            |
| 364. | 乙基             | 4-(1-甲基吡咯-2-基)-苯基        |
| 365. | 乙基             | 4-(1-甲基吡咯-3-基)-苯基        |
| 366. | 乙基             | 4-(呋喃-2-基)-苯基            |
| 367. | 乙基             | 4-(呋喃-3-基)-苯基            |
| 368. | 乙基             | 4-(噻吩-2-基)-苯基            |
| 369. | 乙基             | 4-(噻吩-3-基)-苯基            |
| 370. | 乙基             | 4-(5-丙基噻吩-2-基)-苯基        |
| 371. | 乙基             | 4-(吡唑-1-基)-苯基            |
| 372. | 乙基             | 4-(吡唑-3-基)-苯基            |
| 373. | 乙基             | 4-(吡唑-4-基)-苯基            |
| 374. | 乙基             | 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基    |
| 375. | 乙基             | 4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-苯基    |
| 376. | 乙基             | 4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-苯基    |
| 377. | 乙基             | 4-(1H-咪唑-2-基)-苯基         |
| 378. | 乙基             | 4-(咪唑-1-基)-苯基            |
| 379. | 乙基             | 4-(1-甲基咪唑-2-基)-苯基        |
| 380. | 乙基             | 4-(噁唑-2-基)-苯基            |
| 381. | 乙基             | 4-(噁唑-4-基)-苯基            |
| 382. | 乙基             | 4-(噁唑-5-基)-苯基            |
| 383. | 乙基             | 4-(异噁唑-3-基)-苯基           |
| 384. | 乙基             | 4-(异噁唑-4-基)-苯基           |
| 385. | 乙基             | 4-(异噁唑-5-基)-苯基           |
| 386. | 乙基             | 4-([1,2,3]-三唑-1-基)-苯基    |
| 387. | 乙基             | 4-([1,2,4]-三唑-1-基)-苯基    |
| 388. | 乙基             | 4-([1,2,3]-三唑-2-基)-苯基    |
| 389. | 乙基             | 4-(4H-[1,2,4]-三唑-3-基)-苯基 |

[0136]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                            |
|------|----------------|-------------------------------|
| 390. | 乙基             | 4-([1,2,4]-三唑-4-基)-苯基         |
| 391. | 乙基             | 4-(2H-[1,2,3]-三唑-4-基)-苯基      |
| 392. | 乙基             | 4-(4-甲基-4H-[1,2,4]-三唑-3-基)-苯基 |
| 393. | 乙基             | 4-(2-甲基-2H-[1,2,3]-三唑-4-基)-苯基 |
| 394. | 乙基             | 4-([1,3,4]-噁二唑-2-基)-苯基        |
| 395. | 乙基             | 4-([1,2,4]-噁二唑-3-基)-苯基        |
| 396. | 乙基             | 4-([1,2,4]-噁二唑-5-基)-苯基        |
| 397. | 乙基             | 4-([1,2,3]-噁二唑-4-基)-苯基        |
| 398. | 乙基             | 4-([1,2,3]-噁二唑-5-基)-苯基        |
| 399. | 乙基             | 4-([1,2,3]-噻二唑-4-基)-苯基        |
| 400. | 乙基             | 4-(1H-四唑-5-基)-苯基              |
| 401. | 乙基             | 4-(四唑-1-基)-苯基                 |
| 402. | 乙基             | 4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基         |
| 403. | 乙基             | 4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-苯基         |
| 404. | 乙基             | 4-咪唑-3-基-苯基                   |
| 405. | 乙基             | 4-(吡啶-2-基)-苯基                 |
| 406. | 乙基             | 4-(吡啶-3-基)-苯基                 |
| 407. | 乙基             | 4-(吡啶-4-基)-苯基                 |
| 408. | 乙基             | 4-(嘧啶-2-基)-苯基                 |
| 409. | 乙基             | 4-(嘧啶-4-基)-苯基                 |
| 410. | 乙基             | 4-(嘧啶-5-基)-苯基                 |
| 411. | 乙基             | 5-异丙基噻吩-2-基                   |
| 412. | 乙基             | 2-氯噻吩-5-基                     |
| 413. | 乙基             | 2,5-二氯噻吩-4-基                  |
| 414. | 乙基             | 2,3-二氯噻吩-5-基                  |
| 415. | 乙基             | 2-氯-3-硝基噻吩-5-基                |
| 416. | 乙基             | 2-(苯基磺酰基)-噻吩-5-基              |
| 417. | 乙基             | 2-(吡啶-2-基)噻吩-5-基              |
| 418. | 乙基             | 2-(5-(三氟甲基)呋唑-3-基)-噻吩-5-基     |
| 419. | 乙基             | 2-(2-甲基噻唑-4-基)-噻吩-5-基         |

[0137]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                           |
|------|----------------|------------------------------|
| 420. | 乙基             | 1-甲基-1H-咪唑-4-基               |
| 421. | 乙基             | 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基            |
| 422. | 乙基             | 3,5-二甲基异噁唑-4-基               |
| 423. | 乙基             | 噻唑-2-基                       |
| 424. | 乙基             | 4-甲基噻唑-2-基                   |
| 425. | 乙基             | 4-异丙基噻唑-2-基                  |
| 426. | 乙基             | 4-三氟甲基噻唑-2-基                 |
| 427. | 乙基             | 5-甲基噻唑-2-基                   |
| 428. | 乙基             | 5-异丙基噻唑-2-基                  |
| 429. | 乙基             | 5-三氟甲基噻唑-2-基                 |
| 430. | 乙基             | 2,4-二甲基噻唑-5-基                |
| 431. | 乙基             | 2-乙酰胺基-4-甲基噻唑-5-基            |
| 432. | 乙基             | 4H-[1,2,4]三唑-3-基             |
| 433. | 乙基             | 5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基        |
| 434. | 乙基             | 4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基        |
| 435. | 乙基             | 5-异丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基       |
| 436. | 乙基             | 5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基      |
| 437. | 乙基             | 4,5-二甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基     |
| 438. | 乙基             | 5-异丙基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基  |
| 439. | 乙基             | 5-三氟甲基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基 |
| 440. | 乙基             | [1,3,4]噻二唑-2-基               |
| 441. | 乙基             | 5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基          |
| 442. | 乙基             | 5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基         |
| 443. | 乙基             | 5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基        |
| 444. | 乙基             | 3-溴-2-氯吡啶-5-基                |
| 445. | 乙基             | 2-(4-吗啉代)-吡啶-5-基             |
| 446. | 乙基             | 2-苯氧基吡啶-5-基                  |
| 447. | 乙基             | (2-异丙基)-嘧啶-5-基               |
| 448. | 乙基             | (5-异丙基)-嘧啶-2-基               |
| 449. | 乙基             | 8-喹啉基                        |

[0138]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                                |
|------|----------------|-----------------------------------|
| 450. | 乙基             | 5-异噻啉基                            |
| 451. | 乙基             | 2-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,2,3,4-四氢异噻啉-7-基 |
| 452. | 乙基             | 5-氟-3-甲基苯并噻吩-2-基                  |
| 453. | 乙基             | 3,4-二氢-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基      |
| 454. | 乙基             | 苯并噻唑-6-基                          |
| 455. | 乙基             | 苯并[2,1,3]噁二唑-4-基                  |
| 456. | 乙基             | 5-氟苯并[1,2,5]噁二唑基                  |
| 457. | 乙基             | 7-氟苯并[2,1,3]噁二唑-4-基               |
| 458. | 乙基             | 苯并[2,1,3]噻二唑-4-基                  |
| 459. | 甲基             | 4-乙基苯基                            |
| 460. | 甲基             | 4-丙基苯基                            |
| 461. | 甲基             | 4-异丙基苯基                           |
| 462. | 甲基             | 4-仲丁基苯基                           |
| 463. | 甲基             | 4-异丁基苯基                           |
| 464. | 甲基             | 4-(1,1-二甲基丙基)-苯基                  |
| 465. | 甲基             | 4-乙烯基苯基                           |
| 466. | 甲基             | 4-异丙烯基苯基                          |
| 467. | 甲基             | 4-(氟甲基)苯基                         |
| 468. | 甲基             | 3-(氟甲基)苯基                         |
| 469. | 甲基             | 2-(氟甲基)苯基                         |
| 470. | 甲基             | 4-(二氟甲基)苯基                        |
| 471. | 甲基             | 3-(二氟甲基)苯基                        |
| 472. | 甲基             | 2-(二氟甲基)苯基                        |
| 473. | 甲基             | 4-(三氟甲基)苯基                        |
| 474. | 甲基             | 3-(三氟甲基)苯基                        |
| 475. | 甲基             | 2-(三氟甲基)苯基                        |
| 476. | 甲基             | 4-(1-氟乙基)-苯基                      |
| 477. | 甲基             | 4-((S)-1-氟乙基)-苯基                  |
| 478. | 甲基             | 4-((R)-1-氟乙基)-苯基                  |
| 479. | 甲基             | 4-(2-氟乙基)-苯基                      |

[0139]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                         |
|------|----------------|----------------------------|
| 480. | 甲基             | 4-(1,1-二氟乙基)-苯基            |
| 481. | 甲基             | 4-(2,2-二氟乙基)-苯基            |
| 482. | 甲基             | 4-(2,2,2-三氟乙基)-苯基          |
| 483. | 甲基             | 4-(3-氟丙基)-苯基               |
| 484. | 甲基             | 4-(2-氟丙基)-苯基               |
| 485. | 甲基             | 4-((S)-2-氟丙基)-苯基           |
| 486. | 甲基             | 4-((R)-2-氟丙基)-苯基           |
| 487. | 甲基             | 4-(3,3-二氟丙基)-苯基            |
| 488. | 甲基             | 4-(3,3,3-三氟丙基)-苯基          |
| 489. | 甲基             | 4-(1-氟-1-甲基乙基)-苯基          |
| 490. | 甲基             | 4-(2-氟-1-甲基乙基)-苯基          |
| 491. | 甲基             | 4-((S)-2-氟-1-甲基乙基)-苯基      |
| 492. | 甲基             | 4-((R)-2-氟-1-甲基乙基)-苯基      |
| 493. | 甲基             | 4-(2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基       |
| 494. | 甲基             | 4-((S)-2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基   |
| 495. | 甲基             | 4-((R)-2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基   |
| 496. | 甲基             | 4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基     |
| 497. | 甲基             | 4-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基 |
| 498. | 甲基             | 4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基 |
| 499. | 甲基             | 4-(2-氟-1-氟甲基乙基)-苯基         |
| 500. | 甲基             | 4-(1-二氟甲基-2,2-二氟乙基)-苯基     |
| 501. | 甲基             | 4-(1,1-二甲基-2-氟乙基)-苯基       |
| 502. | 甲基             | 4-乙氧基苯基                    |
| 503. | 甲基             | 4-丙氧基苯基                    |
| 504. | 甲基             | 4-异丙氧基苯基                   |
| 505. | 甲基             | 4-丁氧基苯基                    |
| 506. | 甲基             | 4-(氟甲氧基)-苯基                |
| 507. | 甲基             | 4-(二氟甲氧基)-苯基               |
| 508. | 甲基             | 4-(2-氟乙氧基)-苯基              |
| 509. | 甲基             | 4-(2,2-二氟乙氧基)-苯基           |

[0140]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                                                        |
|------|----------------|-----------------------------------------------------------|
| 510. | 甲基             | 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基                                        |
| 511. | 甲基             | 4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基                                      |
| 512. | 甲基             | 4-环丙基苯基                                                   |
| 513. | 甲基             | 4-环丁基苯基                                                   |
| 514. | 甲基             | 4-环戊基苯基                                                   |
| 515. | 甲基             | 4-(2,2-二氟环丙基)-苯基                                          |
| 516. | 甲基             | 2-氟-4-异丙基苯基                                               |
| 517. | 甲基             | 3-氟-4-异丙基苯基                                               |
| 518. | 甲基             | 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-苯基                                        |
| 519. | 甲基             | 4-(2-羟基-2-甲基丙基)-苯基                                        |
| 520. | 甲基             | 4-乙酰基苯基                                                   |
| 521. | 甲基             | 4-羧基苯基                                                    |
| 522. | 甲基             | 4-(O-苄基)-苯基                                               |
| 523. | 甲基             | 4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基                                           |
| 524. | 甲基             | 4-(CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-苯基 |
| 525. | 甲基             | 4-(NH-CO-NH <sub>2</sub> )-苯基                             |
| 526. | 甲基             | 4-(甲硫基)-苯基                                                |
| 527. | 甲基             | 4-(氟甲硫基)-苯基                                               |
| 528. | 甲基             | 4-(二氟甲硫基)-苯基                                              |
| 529. | 甲基             | 4-(三氟甲硫基)-苯基                                              |
| 530. | 甲基             | 4-(甲基磺酰基)-苯基                                              |
| 531. | 甲基             | 4-(N-甲氧基-N-甲基-氨基)-苯基                                      |
| 532. | 甲基             | 4-(甲氧基氨基)-苯基                                              |
| 533. | 甲基             | 4-(乙氧基氨基)-苯基                                              |
| 534. | 甲基             | 4-(N-甲基氨基氧基)-苯基                                           |
| 535. | 甲基             | 4-(N,N-二甲基氨基氧基)-苯基                                        |
| 536. | 甲基             | 4-(氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                          |
| 537. | 甲基             | 4-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                      |
| 538. | 甲基             | 4-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                  |
| 539. | 甲基             | 4-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                  |

[0141]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                     |
|------|----------------|------------------------|
| 540. | 甲基             | 4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-苯基    |
| 541. | 甲基             | 4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-苯基  |
| 542. | 甲基             | 4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-苯基   |
| 543. | 甲基             | 4-(吡咯烷-1-基)-苯基         |
| 544. | 甲基             | 4-(吡咯烷-2-基)-苯基         |
| 545. | 甲基             | 4-((S)-吡咯烷-2-基)-苯基     |
| 546. | 甲基             | 4-((R)-吡咯烷-2-基)-苯基     |
| 547. | 甲基             | 4-(吡咯烷-3-基)-苯基         |
| 548. | 甲基             | 4-((S)-吡咯烷-3-基)-苯基     |
| 549. | 甲基             | 4-((R)-吡咯烷-3-基)-苯基     |
| 550. | 甲基             | 4-(2-氟吡咯烷-1-基)-苯基      |
| 551. | 甲基             | 4-((S)-2-氟吡咯烷-1-基)-苯基  |
| 552. | 甲基             | 4-((R)-2-氟吡咯烷-1-基)-苯基  |
| 553. | 甲基             | 4-(3-氟吡咯烷-1-基)-苯基      |
| 554. | 甲基             | 4-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-苯基  |
| 555. | 甲基             | 4-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-苯基  |
| 556. | 甲基             | 4-(2,2-二氟吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 557. | 甲基             | 4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 558. | 甲基             | 4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 559. | 甲基             | 4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 560. | 甲基             | 4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 561. | 甲基             | 4-(3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 562. | 甲基             | 4-((S)-3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 563. | 甲基             | 4-((R)-3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 564. | 甲基             | 4-(1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基     |
| 565. | 甲基             | 4-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基 |
| 566. | 甲基             | 4-((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基 |
| 567. | 甲基             | 4-(1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基     |
| 568. | 甲基             | 4-((S)-1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基 |
| 569. | 甲基             | 4-((R)-1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基 |

[0142]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                       |
|------|----------------|--------------------------|
| 570. | 甲基             | 4-(2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 571. | 甲基             | 4-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 572. | 甲基             | 4-(2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 573. | 甲基             | 4-((S)-2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 574. | 甲基             | 4-((R)-2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 575. | 甲基             | 4-(3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 576. | 甲基             | 4-((S)-3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 577. | 甲基             | 4-((R)-3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 578. | 甲基             | 4-(2-氧代吡咯烷-1-基)-苯基       |
| 579. | 甲基             | 4-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-苯基      |
| 580. | 甲基             | 4-(哌啶-1-基)-苯基            |
| 581. | 甲基             | 4-(2-甲基哌啶-1-基)-苯基        |
| 582. | 甲基             | 4-((S)-2-甲基哌啶-1-基)-苯基    |
| 583. | 甲基             | 4-((R)-2-甲基哌啶-1-基)-苯基    |
| 584. | 甲基             | 4-(哌嗪-1-基)-苯基            |
| 585. | 甲基             | 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基        |
| 586. | 甲基             | 4-(吗啉-4-基)-苯基            |
| 587. | 甲基             | 4-(硫代吗啉-4-基)-苯基          |
| 588. | 甲基             | 4-(1-氧代-硫代吗啉-4-基)-苯基     |
| 589. | 甲基             | 4-(1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基)-苯基  |
| 590. | 甲基             | 4-(吡咯-1-基)-苯基            |
| 591. | 甲基             | 4-(吡咯-2-基)-苯基            |
| 592. | 甲基             | 4-(吡咯-3-基)-苯基            |
| 593. | 甲基             | 4-(1-甲基吡咯-2-基)-苯基        |
| 594. | 甲基             | 4-(1-甲基吡咯-3-基)-苯基        |
| 595. | 甲基             | 4-(呋喃-2-基)-苯基            |
| 596. | 甲基             | 4-(呋喃-3-基)-苯基            |
| 597. | 甲基             | 4-(噻吩-2-基)-苯基            |
| 598. | 甲基             | 4-(噻吩-3-基)-苯基            |
| 599. | 甲基             | 4-(5-丙基噻吩-2-基)-苯基        |

[0143]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                            |
|------|----------------|-------------------------------|
| 600. | 甲基             | 4-(吡唑-1-基)-苯基                 |
| 601. | 甲基             | 4-(吡唑-3-基)-苯基                 |
| 602. | 甲基             | 4-(吡唑-4-基)-苯基                 |
| 603. | 甲基             | 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基         |
| 604. | 甲基             | 4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-苯基         |
| 605. | 甲基             | 4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-苯基         |
| 606. | 甲基             | 4-(1H-咪唑-2-基)-苯基              |
| 607. | 甲基             | 4-(咪唑-1-基)-苯基                 |
| 608. | 甲基             | 4-(1-甲基咪唑-2-基)-苯基             |
| 609. | 甲基             | 4-(噁唑-2-基)-苯基                 |
| 610. | 甲基             | 4-(噁唑-4-基)-苯基                 |
| 611. | 甲基             | 4-(噁唑-5-基)-苯基                 |
| 612. | 甲基             | 4-(异噁唑-3-基)-苯基                |
| 613. | 甲基             | 4-(异噁唑-4-基)-苯基                |
| 614. | 甲基             | 4-(异噁唑-5-基)-苯基                |
| 615. | 甲基             | 4-([1,2,3]-三唑-1-基)-苯基         |
| 616. | 甲基             | 4-([1,2,4]-三唑-1-基)-苯基         |
| 617. | 甲基             | 4-([1,2,3]-三唑-2-基)-苯基         |
| 618. | 甲基             | 4-(4H-[1,2,4]-三唑-3-基)-苯基      |
| 619. | 甲基             | 4-([1,2,4]-三唑-4-基)-苯基         |
| 620. | 甲基             | 4-(2H-[1,2,3]-三唑-4-基)-苯基      |
| 621. | 甲基             | 4-(4-甲基-4H-[1,2,4]-三唑-3-基)-苯基 |
| 622. | 甲基             | 4-(2-甲基-2H-[1,2,3]-三唑-4-基)-苯基 |
| 623. | 甲基             | 4-([1,3,4]-噁二唑-2-基)-苯基        |
| 624. | 甲基             | 4-([1,2,4]-噁二唑-3-基)-苯基        |
| 625. | 甲基             | 4-([1,2,4]-噁二唑-5-基)-苯基        |
| 626. | 甲基             | 4-([1,2,3]-噁二唑-4-基)-苯基        |
| 627. | 甲基             | 4-([1,2,3]-噁二唑-5-基)-苯基        |
| 628. | 甲基             | 4-([1,2,3]-噻二唑-4-基)-苯基        |
| 629. | 甲基             | 4-(1H-四唑-5-基)-苯基              |

[0144]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                         |
|------|----------------|----------------------------|
| 630. | 甲基             | 4-(四唑-1-基)-苯基              |
| 631. | 甲基             | 4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基      |
| 632. | 甲基             | 4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-苯基      |
| 633. | 甲基             | 4-呋咱-3-基-苯基                |
| 634. | 甲基             | 4-(吡啶-2-基)-苯基              |
| 635. | 甲基             | 4-(吡啶-3-基)-苯基              |
| 636. | 甲基             | 4-(吡啶-4-基)-苯基              |
| 637. | 甲基             | 4-(嘧啶-2-基)-苯基              |
| 638. | 甲基             | 4-(嘧啶-4-基)-苯基              |
| 639. | 甲基             | 4-(嘧啶-5-基)-苯基              |
| 640. | 甲基             | 5-异丙基噻吩-2-基                |
| 641. | 甲基             | 2-氯噻吩-5-基                  |
| 642. | 甲基             | 2,5-二氯噻吩-4-基               |
| 643. | 甲基             | 2,3-二氯噻吩-5-基               |
| 644. | 甲基             | 2-氯-3-硝基噻吩-5-基             |
| 645. | 甲基             | 2-(苯基磺酰基)-噻吩-5-基           |
| 646. | 甲基             | 2-(吡啶-2-基)噻吩-5-基           |
| 647. | 甲基             | 2-(5-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-噻吩-5-基 |
| 648. | 甲基             | 2-(2-甲基噻唑-4-基)-噻吩-5-基      |
| 649. | 甲基             | 1-甲基-1H-咪唑-4-基             |
| 650. | 甲基             | 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基          |
| 651. | 甲基             | 3,5-二甲基异噁唑-4-基             |
| 652. | 甲基             | 噻唑-2-基                     |
| 653. | 甲基             | 4-甲基噻唑-2-基                 |
| 654. | 甲基             | 4-异丙基噻唑-2-基                |
| 655. | 甲基             | 4-三氟甲基噻唑-2-基               |
| 656. | 甲基             | 5-甲基噻唑-2-基                 |
| 657. | 甲基             | 5-异丙基噻唑-2-基                |
| 658. | 甲基             | 5-三氟甲基噻唑-2-基               |
| 659. | 甲基             | 2,4-二甲基噻唑-5-基              |

[0145]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                                |
|------|----------------|-----------------------------------|
| 660. | 甲基             | 2-乙酰胺基-4-甲基噻唑-5-基                 |
| 661. | 甲基             | 4H-[1,2,4]三唑-3-基                  |
| 662. | 甲基             | 5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基             |
| 663. | 甲基             | 4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基             |
| 664. | 甲基             | 5-异丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基            |
| 665. | 甲基             | 5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基           |
| 666. | 甲基             | 4,5-二甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基          |
| 667. | 甲基             | 5-异丙基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基       |
| 668. | 甲基             | 5-三氟甲基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基      |
| 669. | 甲基             | [1,3,4]噻二唑-2-基                    |
| 670. | 甲基             | 5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基               |
| 671. | 甲基             | 5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基              |
| 672. | 甲基             | 5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基             |
| 673. | 甲基             | 3-溴-2-氧吡啶-5-基                     |
| 674. | 甲基             | 2-(4-吗啉代)-吡啶-5-基                  |
| 675. | 甲基             | 2-苯氧基吡啶-5-基                       |
| 676. | 甲基             | (2-异丙基)-嘧啶-5-基                    |
| 677. | 甲基             | (5-异丙基)-嘧啶-2-基                    |
| 678. | 甲基             | 8-喹啉基                             |
| 679. | 甲基             | 5-异喹啉基                            |
| 680. | 甲基             | 2-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基 |
| 681. | 甲基             | 5-氯-3-甲基苯并噻吩-2-基                  |
| 682. | 甲基             | 3,4-二氢-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基      |
| 683. | 甲基             | 苯并噻唑-6-基                          |
| 684. | 甲基             | 苯并[2,1,3]噁二唑-4-基                  |
| 685. | 甲基             | 5-氯苯并[1,2,5]噁二唑基                  |
| 686. | 甲基             | 7-氯苯并[2,1,3]噁二唑-4-基               |
| 687. | 甲基             | 苯并[2,1,3]噻二唑-4-基                  |
| 688. | 3-氟丙基          | 4-乙基苯基                            |
| 689. | 3-氟丙基          | 4-丙基苯基                            |

[0146]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                |
|------|----------------|-------------------|
| 690. | 3-氟丙基          | 4-异丙基苯基           |
| 691. | 3-氟丙基          | 4-仲丁基苯基           |
| 692. | 3-氟丙基          | 4-异丁基苯基           |
| 693. | 3-氟丙基          | 4-(1,1-二甲基丙基)-苯基  |
| 694. | 3-氟丙基          | 4-乙烯基苯基           |
| 695. | 3-氟丙基          | 4-异丙烯基苯基          |
| 696. | 3-氟丙基          | 4-(氟甲基)苯基         |
| 697. | 3-氟丙基          | 3-(氟甲基)苯基         |
| 698. | 3-氟丙基          | 2-(氟甲基)苯基         |
| 699. | 3-氟丙基          | 4-(二氟甲基)苯基        |
| 700. | 3-氟丙基          | 3-(二氟甲基)苯基        |
| 701. | 3-氟丙基          | 2-(二氟甲基)苯基        |
| 702. | 3-氟丙基          | 4-(三氟甲基)苯基        |
| 703. | 3-氟丙基          | 3-(三氟甲基)苯基        |
| 704. | 3-氟丙基          | 2-(三氟甲基)苯基        |
| 705. | 3-氟丙基          | 4-(1-氟乙基)-苯基      |
| 706. | 3-氟丙基          | 4-((S)-1-氟乙基)-苯基  |
| 707. | 3-氟丙基          | 4-((R)-1-氟乙基)-苯基  |
| 708. | 3-氟丙基          | 4-(2-氟乙基)-苯基      |
| 709. | 3-氟丙基          | 4-(1,1-二氟乙基)-苯基   |
| 710. | 3-氟丙基          | 4-(2,2-二氟乙基)-苯基   |
| 711. | 3-氟丙基          | 4-(2,2,2-三氟乙基)-苯基 |
| 712. | 3-氟丙基          | 4-(3-氟丙基)-苯基      |
| 713. | 3-氟丙基          | 4-(2-氟丙基)-苯基      |
| 714. | 3-氟丙基          | 4-((S)-2-氟丙基)-苯基  |
| 715. | 3-氟丙基          | 4-((R)-2-氟丙基)-苯基  |
| 716. | 3-氟丙基          | 4-(3,3-二氟丙基)-苯基   |
| 717. | 3-氟丙基          | 4-(3,3,3-三氟丙基)-苯基 |
| 718. | 3-氟丙基          | 4-(1-氟-1-甲基乙基)-苯基 |
| 719. | 3-氟丙基          | 4-(2-氟-1-甲基乙基)-苯基 |

[0147]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                         |
|------|----------------|----------------------------|
| 720. | 3-氟丙基          | 4-((S)-2-氟-1-甲基乙基)-苯基      |
| 721. | 3-氟丙基          | 4-((R)-2-氟-1-甲基乙基)-苯基      |
| 722. | 3-氟丙基          | 4-(2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基       |
| 723. | 3-氟丙基          | 4-((S)-2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基   |
| 724. | 3-氟丙基          | 4-((R)-2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基   |
| 725. | 3-氟丙基          | 4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基     |
| 726. | 3-氟丙基          | 4-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基 |
| 727. | 3-氟丙基          | 4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基 |
| 728. | 3-氟丙基          | 4-(2-氟-1-氟甲基乙基)-苯基         |
| 729. | 3-氟丙基          | 4-(1-二氟甲基-2,2-二氟乙基)-苯基     |
| 730. | 3-氟丙基          | 4-(1,1-二甲基-2-氟乙基)-苯基       |
| 731. | 3-氟丙基          | 4-乙氧基苯基                    |
| 732. | 3-氟丙基          | 4-丙氧基苯基                    |
| 733. | 3-氟丙基          | 4-异丙氧基苯基                   |
| 734. | 3-氟丙基          | 4-丁氧基苯基                    |
| 735. | 3-氟丙基          | 4-(氟甲氧基)-苯基                |
| 736. | 3-氟丙基          | 4-(二氟甲氧基)-苯基               |
| 737. | 3-氟丙基          | 4-(2-氟乙氧基)-苯基              |
| 738. | 3-氟丙基          | 4-(2,2-二氟乙氧基)-苯基           |
| 739. | 3-氟丙基          | 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基         |
| 740. | 3-氟丙基          | 4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基       |
| 741. | 3-氟丙基          | 4-环丙基苯基                    |
| 742. | 3-氟丙基          | 4-环丁基苯基                    |
| 743. | 3-氟丙基          | 4-环戊基苯基                    |
| 744. | 3-氟丙基          | 4-(2,2-二氟环丙基)-苯基           |
| 745. | 3-氟丙基          | 2-氟-4-异丙基苯基                |
| 746. | 3-氟丙基          | 3-氟-4-异丙基苯基                |
| 747. | 3-氟丙基          | 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-苯基         |
| 748. | 3-氟丙基          | 4-(2-羟基-2-甲基丙基)-苯基         |
| 749. | 3-氟丙基          | 4-乙酰基苯基                    |

[0148]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                                                        |
|------|----------------|-----------------------------------------------------------|
| 750. | 3-氟丙基          | 4-羧基苯基                                                    |
| 751. | 3-氟丙基          | 4-(O-苄基)-苯基                                               |
| 752. | 3-氟丙基          | 4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基                                           |
| 753. | 3-氟丙基          | 4-(CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-苯基 |
| 754. | 3-氟丙基          | 4-(NH-CO-NH <sub>2</sub> )-苯基                             |
| 755. | 3-氟丙基          | 4-(甲硫基)-苯基                                                |
| 756. | 3-氟丙基          | 4-(氟甲硫基)-苯基                                               |
| 757. | 3-氟丙基          | 4-(二氟甲硫基)-苯基                                              |
| 758. | 3-氟丙基          | 4-(三氟甲硫基)-苯基                                              |
| 759. | 3-氟丙基          | 4-(甲基磺酰基)-苯基                                              |
| 760. | 3-氟丙基          | 4-(N-甲氧基-N-甲基-氨基)-苯基                                      |
| 761. | 3-氟丙基          | 4-(甲氧基氨基)-苯基                                              |
| 762. | 3-氟丙基          | 4-(乙氧基氨基)-苯基                                              |
| 763. | 3-氟丙基          | 4-(N-甲基氨基氧基)-苯基                                           |
| 764. | 3-氟丙基          | 4-(N,N-二甲基氨基氧基)-苯基                                        |
| 765. | 3-氟丙基          | 4-(氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                          |
| 766. | 3-氟丙基          | 4-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                      |
| 767. | 3-氟丙基          | 4-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                  |
| 768. | 3-氟丙基          | 4-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                  |
| 769. | 3-氟丙基          | 4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                       |
| 770. | 3-氟丙基          | 4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                     |
| 771. | 3-氟丙基          | 4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                      |
| 772. | 3-氟丙基          | 4-(吡咯烷-1-基)-苯基                                            |
| 773. | 3-氟丙基          | 4-(吡咯烷-2-基)-苯基                                            |
| 774. | 3-氟丙基          | 4-((S)-吡咯烷-2-基)-苯基                                        |
| 775. | 3-氟丙基          | 4-((R)-吡咯烷-2-基)-苯基                                        |
| 776. | 3-氟丙基          | 4-(吡咯烷-3-基)-苯基                                            |
| 777. | 3-氟丙基          | 4-((S)-吡咯烷-3-基)-苯基                                        |
| 778. | 3-氟丙基          | 4-((R)-吡咯烷-3-基)-苯基                                        |
| 779. | 3-氟丙基          | 4-(2-氟吡咯烷-1-基)-苯基                                         |

[0149]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                       |
|------|----------------|--------------------------|
| 780. | 3-氟丙基          | 4-((S)-2-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 781. | 3-氟丙基          | 4-((R)-2-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 782. | 3-氟丙基          | 4-(3-氟吡咯烷-1-基)-苯基        |
| 783. | 3-氟丙基          | 4-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 784. | 3-氟丙基          | 4-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 785. | 3-氟丙基          | 4-(2,2-二氟吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 786. | 3-氟丙基          | 4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 787. | 3-氟丙基          | 4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基       |
| 788. | 3-氟丙基          | 4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 789. | 3-氟丙基          | 4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 790. | 3-氟丙基          | 4-(3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基       |
| 791. | 3-氟丙基          | 4-((S)-3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 792. | 3-氟丙基          | 4-((R)-3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 793. | 3-氟丙基          | 4-(1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基       |
| 794. | 3-氟丙基          | 4-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基   |
| 795. | 3-氟丙基          | 4-((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基   |
| 796. | 3-氟丙基          | 4-(1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基       |
| 797. | 3-氟丙基          | 4-((S)-1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基   |
| 798. | 3-氟丙基          | 4-((R)-1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基   |
| 799. | 3-氟丙基          | 4-(2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 800. | 3-氟丙基          | 4-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 801. | 3-氟丙基          | 4-(2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 802. | 3-氟丙基          | 4-((S)-2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 803. | 3-氟丙基          | 4-((R)-2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 804. | 3-氟丙基          | 4-(3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 805. | 3-氟丙基          | 4-((S)-3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 806. | 3-氟丙基          | 4-((R)-3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 807. | 3-氟丙基          | 4-(2-氧代吡咯烷-1-基)-苯基       |
| 808. | 3-氟丙基          | 4-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-苯基      |
| 809. | 3-氟丙基          | 4-(吡啶-1-基)-苯基            |

[0150]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                      |
|------|----------------|-------------------------|
| 810. | 3-氟丙基          | 4-(2-甲基哌啶-1-基)-苯基       |
| 811. | 3-氟丙基          | 4-((S)-2-甲基哌啶-1-基)-苯基   |
| 812. | 3-氟丙基          | 4-((R)-2-甲基哌啶-1-基)-苯基   |
| 813. | 3-氟丙基          | 4-(哌嗪-1-基)-苯基           |
| 814. | 3-氟丙基          | 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基       |
| 815. | 3-氟丙基          | 4-(吗啉-4-基)-苯基           |
| 816. | 3-氟丙基          | 4-(硫代吗啉-4-基)-苯基         |
| 817. | 3-氟丙基          | 4-(1-氧代-硫代吗啉-4-基)-苯基    |
| 818. | 3-氟丙基          | 4-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-苯基 |
| 819. | 3-氟丙基          | 4-(吡咯-1-基)-苯基           |
| 820. | 3-氟丙基          | 4-(吡咯-2-基)-苯基           |
| 821. | 3-氟丙基          | 4-(吡咯-3-基)-苯基           |
| 822. | 3-氟丙基          | 4-(1-甲基吡咯-2-基)-苯基       |
| 823. | 3-氟丙基          | 4-(1-甲基吡咯-3-基)-苯基       |
| 824. | 3-氟丙基          | 4-(呋喃-2-基)-苯基           |
| 825. | 3-氟丙基          | 4-(呋喃-3-基)-苯基           |
| 826. | 3-氟丙基          | 4-(噻吩-2-基)-苯基           |
| 827. | 3-氟丙基          | 4-(噻吩-3-基)-苯基           |
| 828. | 3-氟丙基          | 4-(5-丙基噻吩-2-基)-苯基       |
| 829. | 3-氟丙基          | 4-(吡唑-1-基)-苯基           |
| 830. | 3-氟丙基          | 4-(吡唑-3-基)-苯基           |
| 831. | 3-氟丙基          | 4-(吡唑-4-基)-苯基           |
| 832. | 3-氟丙基          | 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基   |
| 833. | 3-氟丙基          | 4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-苯基   |
| 834. | 3-氟丙基          | 4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-苯基   |
| 835. | 3-氟丙基          | 4-(1H-咪唑-2-基)-苯基        |
| 836. | 3-氟丙基          | 4-(咪唑-1-基)-苯基           |
| 837. | 3-氟丙基          | 4-(1-甲基咪唑-2-基)-苯基       |
| 838. | 3-氟丙基          | 4-(噁唑-2-基)-苯基           |
| 839. | 3-氟丙基          | 4-(噁唑-4-基)-苯基           |

[0151]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                            |
|------|----------------|-------------------------------|
| 840. | 3-氟丙基          | 4-(噁唑-5-基)-苯基                 |
| 841. | 3-氟丙基          | 4-(异噁唑-3-基)-苯基                |
| 842. | 3-氟丙基          | 4-(异噁唑-4-基)-苯基                |
| 843. | 3-氟丙基          | 4-(异噁唑-5-基)-苯基                |
| 844. | 3-氟丙基          | 4-([1,2,3]-三唑-1-基)-苯基         |
| 845. | 3-氟丙基          | 4-([1,2,4]-三唑-1-基)-苯基         |
| 846. | 3-氟丙基          | 4-([1,2,3]-三唑-2-基)-苯基         |
| 847. | 3-氟丙基          | 4-(4H-[1,2,4]-三唑-3-基)-苯基      |
| 848. | 3-氟丙基          | 4-([1,2,4]-三唑-4-基)-苯基         |
| 849. | 3-氟丙基          | 4-(2H-[1,2,3]-三唑-4-基)-苯基      |
| 850. | 3-氟丙基          | 4-(4-甲基-4H-[1,2,4]-三唑-3-基)-苯基 |
| 851. | 3-氟丙基          | 4-(2-甲基-2H-[1,2,3]-三唑-4-基)-苯基 |
| 852. | 3-氟丙基          | 4-([1,3,4]-噁二唑-2-基)-苯基        |
| 853. | 3-氟丙基          | 4-([1,2,4]-噁二唑-3-基)-苯基        |
| 854. | 3-氟丙基          | 4-([1,2,4]-噁二唑-5-基)-苯基        |
| 855. | 3-氟丙基          | 4-([1,2,3]-噁二唑-4-基)-苯基        |
| 856. | 3-氟丙基          | 4-([1,2,3]-噁二唑-5-基)-苯基        |
| 857. | 3-氟丙基          | 4-([1,2,3]-噻二唑-4-基)-苯基        |
| 858. | 3-氟丙基          | 4-(1H-四唑-5-基)-苯基              |
| 859. | 3-氟丙基          | 4-(四唑-1-基)-苯基                 |
| 860. | 3-氟丙基          | 4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基         |
| 861. | 3-氟丙基          | 4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-苯基         |
| 862. | 3-氟丙基          | 4-咪唑-3-基-苯基                   |
| 863. | 3-氟丙基          | 4-(吡啶-2-基)-苯基                 |
| 864. | 3-氟丙基          | 4-(吡啶-3-基)-苯基                 |
| 865. | 3-氟丙基          | 4-(吡啶-4-基)-苯基                 |
| 866. | 3-氟丙基          | 4-(嘧啶-2-基)-苯基                 |
| 867. | 3-氟丙基          | 4-(嘧啶-4-基)-苯基                 |
| 868. | 3-氟丙基          | 4-(嘧啶-5-基)-苯基                 |
| 869. | 3-氟丙基          | 5-异丙基噻吩-2-基                   |

[0152]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                           |
|------|----------------|------------------------------|
| 870. | 3-氟丙基          | 2-氯噻吩-5-基                    |
| 871. | 3-氟丙基          | 2,5-二氯噻吩-4-基                 |
| 872. | 3-氟丙基          | 2,3-二氯噻吩-5-基                 |
| 873. | 3-氟丙基          | 2-氯-3-硝基噻吩-5-基               |
| 874. | 3-氟丙基          | 2-(苯基磺酰基)-噻吩-5-基             |
| 875. | 3-氟丙基          | 2-(吡啶-2-基)噻吩-5-基             |
| 876. | 3-氟丙基          | 2-(5-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-噻吩-5-基   |
| 877. | 3-氟丙基          | 2-(2-甲基噁唑-4-基)-噻吩-5-基        |
| 878. | 3-氟丙基          | 1-甲基-1H-咪唑-4-基               |
| 879. | 3-氟丙基          | 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基            |
| 880. | 3-氟丙基          | 3,5-二甲基异噁唑-4-基               |
| 881. | 3-氟丙基          | 噁唑-2-基                       |
| 882. | 3-氟丙基          | 4-甲基噁唑-2-基                   |
| 883. | 3-氟丙基          | 4-异丙基噁唑-2-基                  |
| 884. | 3-氟丙基          | 4-三氟甲基噁唑-2-基                 |
| 885. | 3-氟丙基          | 5-甲基噁唑-2-基                   |
| 886. | 3-氟丙基          | 5-异丙基噁唑-2-基                  |
| 887. | 3-氟丙基          | 5-三氟甲基噁唑-2-基                 |
| 888. | 3-氟丙基          | 2,4-二甲基噁唑-5-基                |
| 889. | 3-氟丙基          | 2-乙酰胺基-4-甲基噁唑-5-基            |
| 890. | 3-氟丙基          | 4H-[1,2,4]三唑-3-基             |
| 891. | 3-氟丙基          | 5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基        |
| 892. | 3-氟丙基          | 4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基        |
| 893. | 3-氟丙基          | 5-异丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基       |
| 894. | 3-氟丙基          | 5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基      |
| 895. | 3-氟丙基          | 4,5-二甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基     |
| 896. | 3-氟丙基          | 5-异丙基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基  |
| 897. | 3-氟丙基          | 5-三氟甲基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基 |
| 898. | 3-氟丙基          | [1,3,4]噁二唑-2-基               |
| 899. | 3-氟丙基          | 5-甲基-[1,3,4]噁二唑-2-基          |

[0153]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                                |
|------|----------------|-----------------------------------|
| 900. | 3-氟丙基          | 5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基              |
| 901. | 3-氟丙基          | 5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基             |
| 902. | 3-氟丙基          | 3-溴-2-氟吡啶-5-基                     |
| 903. | 3-氟丙基          | 2-(4-吗啉代)-吡啶-5-基                  |
| 904. | 3-氟丙基          | 2-苯氧基吡啶-5-基                       |
| 905. | 3-氟丙基          | (2-异丙基)-嘧啶-5-基                    |
| 906. | 3-氟丙基          | (5-异丙基)-嘧啶-2-基                    |
| 907. | 3-氟丙基          | 8-喹啉基                             |
| 908. | 3-氟丙基          | 5-异喹啉基                            |
| 909. | 3-氟丙基          | 2-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基 |
| 910. | 3-氟丙基          | 5-氟-3-甲基苯并噻吩-2-基                  |
| 911. | 3-氟丙基          | 3,4-二氢-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基      |
| 912. | 3-氟丙基          | 苯并噻唑-6-基                          |
| 913. | 3-氟丙基          | 苯并[2,1,3]噁二唑-4-基                  |
| 914. | 3-氟丙基          | 5-氟苯并[1,2,5]噁二唑基                  |
| 915. | 3-氟丙基          | 7-氟苯并[2,1,3]噁二唑-4-基               |
| 916. | 3-氟丙基          | 苯并[2,1,3]噻二唑-4-基                  |
| 917. | 2-氟乙基          | 4-乙基苯基                            |
| 918. | 2-氟乙基          | 4-丙基苯基                            |
| 919. | 2-氟乙基          | 4-异丙基苯基                           |
| 920. | 2-氟乙基          | 4-仲丁基苯基                           |
| 921. | 2-氟乙基          | 4-异丁基苯基                           |
| 922. | 2-氟乙基          | 4-(1,1-二甲基丙基)-苯基                  |
| 923. | 2-氟乙基          | 4-乙烯基苯基                           |
| 924. | 2-氟乙基          | 4-异丙烯基苯基                          |
| 925. | 2-氟乙基          | 4-(氟甲基)苯基                         |
| 926. | 2-氟乙基          | 3-(氟甲基)苯基                         |
| 927. | 2-氟乙基          | 2-(氟甲基)苯基                         |
| 928. | 2-氟乙基          | 4-(二氟甲基)苯基                        |
| 929. | 2-氟乙基          | 3-(二氟甲基)苯基                        |

[0154]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                         |
|------|----------------|----------------------------|
| 930. | 2-氟乙基          | 2-(二氟甲基)苯基                 |
| 931. | 2-氟乙基          | 4-(三氟甲基)苯基                 |
| 932. | 2-氟乙基          | 3-(三氟甲基)苯基                 |
| 933. | 2-氟乙基          | 2-(三氟甲基)苯基                 |
| 934. | 2-氟乙基          | 4-(1-氟乙基)-苯基               |
| 935. | 2-氟乙基          | 4-((S)-1-氟乙基)-苯基           |
| 936. | 2-氟乙基          | 4-((R)-1-氟乙基)-苯基           |
| 937. | 2-氟乙基          | 4-(2-氟乙基)-苯基               |
| 938. | 2-氟乙基          | 4-(1,1-二氟乙基)-苯基            |
| 939. | 2-氟乙基          | 4-(2,2-二氟乙基)-苯基            |
| 940. | 2-氟乙基          | 4-(2,2,2-三氟乙基)-苯基          |
| 941. | 2-氟乙基          | 4-(3-氟丙基)-苯基               |
| 942. | 2-氟乙基          | 4-(2-氟丙基)-苯基               |
| 943. | 2-氟乙基          | 4-((S)-2-氟丙基)-苯基           |
| 944. | 2-氟乙基          | 4-((R)-2-氟丙基)-苯基           |
| 945. | 2-氟乙基          | 4-(3,3-二氟丙基)-苯基            |
| 946. | 2-氟乙基          | 4-(3,3,3-三氟丙基)-苯基          |
| 947. | 2-氟乙基          | 4-(1-氟-1-甲基乙基)-苯基          |
| 948. | 2-氟乙基          | 4-(2-氟-1-甲基乙基)-苯基          |
| 949. | 2-氟乙基          | 4-((S)-2-氟-1-甲基乙基)-苯基      |
| 950. | 2-氟乙基          | 4-((R)-2-氟-1-甲基乙基)-苯基      |
| 951. | 2-氟乙基          | 4-(2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基       |
| 952. | 2-氟乙基          | 4-((S)-2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基   |
| 953. | 2-氟乙基          | 4-((R)-2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基   |
| 954. | 2-氟乙基          | 4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基     |
| 955. | 2-氟乙基          | 4-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基 |
| 956. | 2-氟乙基          | 4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基 |
| 957. | 2-氟乙基          | 4-(2-氟-1-氟甲基乙基)-苯基         |
| 958. | 2-氟乙基          | 4-(1-二氟甲基-2,2-二氟乙基)-苯基     |
| 959. | 2-氟乙基          | 4-(1,1-二甲基-2-氟乙基)-苯基       |

[0155]

| No.  | R <sup>1</sup> | Ar                                                        |
|------|----------------|-----------------------------------------------------------|
| 960. | 2-氟乙基          | 4-乙氧基苯基                                                   |
| 961. | 2-氟乙基          | 4-丙氧基苯基                                                   |
| 962. | 2-氟乙基          | 4-异丙氧基苯基                                                  |
| 963. | 2-氟乙基          | 4-丁氧基苯基                                                   |
| 964. | 2-氟乙基          | 4-(氟甲氧基)-苯基                                               |
| 965. | 2-氟乙基          | 4-(二氟甲氧基)-苯基                                              |
| 966. | 2-氟乙基          | 4-(2-氟乙氧基)-苯基                                             |
| 967. | 2-氟乙基          | 4-(2,2-二氟乙氧基)-苯基                                          |
| 968. | 2-氟乙基          | 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基                                        |
| 969. | 2-氟乙基          | 4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基                                      |
| 970. | 2-氟乙基          | 4-环丙基苯基                                                   |
| 971. | 2-氟乙基          | 4-环丁基苯基                                                   |
| 972. | 2-氟乙基          | 4-环戊基苯基                                                   |
| 973. | 2-氟乙基          | 4-(2,2-二氟环丙基)-苯基                                          |
| 974. | 2-氟乙基          | 2-氟-4-异丙基苯基                                               |
| 975. | 2-氟乙基          | 3-氟-4-异丙基苯基                                               |
| 976. | 2-氟乙基          | 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-苯基                                        |
| 977. | 2-氟乙基          | 4-(2-羟基-2-甲基丙基)-苯基                                        |
| 978. | 2-氟乙基          | 4-乙酰基苯基                                                   |
| 979. | 2-氟乙基          | 4-羧基苯基                                                    |
| 980. | 2-氟乙基          | 4-(O-苄基)-苯基                                               |
| 981. | 2-氟乙基          | 4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基                                           |
| 982. | 2-氟乙基          | 4-(CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-苯基 |
| 983. | 2-氟乙基          | 4-(NH-CO-NH <sub>2</sub> )-苯基                             |
| 984. | 2-氟乙基          | 4-(甲硫基)-苯基                                                |
| 985. | 2-氟乙基          | 4-(氟甲硫基)-苯基                                               |
| 986. | 2-氟乙基          | 4-(二氟甲硫基)-苯基                                              |
| 987. | 2-氟乙基          | 4-(三氟甲硫基)-苯基                                              |
| 988. | 2-氟乙基          | 4-(甲基磺酰基)-苯基                                              |
| 989. | 2-氟乙基          | 4-(N-甲氧基-N-甲基-氨基)-苯基                                      |

[0156]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                       |
|-------|----------------|--------------------------|
| 990.  | 2-氟乙基          | 4-(甲氧基氨基)-苯基             |
| 991.  | 2-氟乙基          | 4-(乙氧基氨基)-苯基             |
| 992.  | 2-氟乙基          | 4-(N-甲基氨基氧基)-苯基          |
| 993.  | 2-氟乙基          | 4-(N,N-二甲基氨基氧基)-苯基       |
| 994.  | 2-氟乙基          | 4-(氮杂环丁烷-1-基)-苯基         |
| 995.  | 2-氟乙基          | 4-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基     |
| 996.  | 2-氟乙基          | 4-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基 |
| 997.  | 2-氟乙基          | 4-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基 |
| 998.  | 2-氟乙基          | 4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-苯基      |
| 999.  | 2-氟乙基          | 4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-苯基    |
| 1000. | 2-氟乙基          | 4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-苯基     |
| 1001. | 2-氟乙基          | 4-(吡咯烷-1-基)-苯基           |
| 1002. | 2-氟乙基          | 4-(吡咯烷-2-基)-苯基           |
| 1003. | 2-氟乙基          | 4-((S)-吡咯烷-2-基)-苯基       |
| 1004. | 2-氟乙基          | 4-((R)-吡咯烷-2-基)-苯基       |
| 1005. | 2-氟乙基          | 4-(吡咯烷-3-基)-苯基           |
| 1006. | 2-氟乙基          | 4-((S)-吡咯烷-3-基)-苯基       |
| 1007. | 2-氟乙基          | 4-((R)-吡咯烷-3-基)-苯基       |
| 1008. | 2-氟乙基          | 4-(2-氟吡咯烷-1-基)-苯基        |
| 1009. | 2-氟乙基          | 4-((S)-2-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 1010. | 2-氟乙基          | 4-((R)-2-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 1011. | 2-氟乙基          | 4-(3-氟吡咯烷-1-基)-苯基        |
| 1012. | 2-氟乙基          | 4-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 1013. | 2-氟乙基          | 4-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 1014. | 2-氟乙基          | 4-(2,2-二氟吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 1015. | 2-氟乙基          | 4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 1016. | 2-氟乙基          | 4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基       |
| 1017. | 2-氟乙基          | 4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 1018. | 2-氟乙基          | 4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 1019. | 2-氟乙基          | 4-(3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基       |

[0157]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                       |
|-------|----------------|--------------------------|
| 1020. | 2-氟乙基          | 4-((S)-3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 1021. | 2-氟乙基          | 4-((R)-3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 1022. | 2-氟乙基          | 4-(1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基       |
| 1023. | 2-氟乙基          | 4-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基   |
| 1024. | 2-氟乙基          | 4-((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基   |
| 1025. | 2-氟乙基          | 4-(1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基       |
| 1026. | 2-氟乙基          | 4-((S)-1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基   |
| 1027. | 2-氟乙基          | 4-((R)-1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基   |
| 1028. | 2-氟乙基          | 4-(2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 1029. | 2-氟乙基          | 4-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 1030. | 2-氟乙基          | 4-(2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 1031. | 2-氟乙基          | 4-((S)-2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 1032. | 2-氟乙基          | 4-((R)-2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 1033. | 2-氟乙基          | 4-(3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 1034. | 2-氟乙基          | 4-((S)-3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 1035. | 2-氟乙基          | 4-((R)-3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 1036. | 2-氟乙基          | 4-(2-氧代吡咯烷-1-基)-苯基       |
| 1037. | 2-氟乙基          | 4-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-苯基      |
| 1038. | 2-氟乙基          | 4-(哌啶-1-基)-苯基            |
| 1039. | 2-氟乙基          | 4-(2-甲基哌啶-1-基)-苯基        |
| 1040. | 2-氟乙基          | 4-((S)-2-甲基哌啶-1-基)-苯基    |
| 1041. | 2-氟乙基          | 4-((R)-2-甲基哌啶-1-基)-苯基    |
| 1042. | 2-氟乙基          | 4-(哌嗪-1-基)-苯基            |
| 1043. | 2-氟乙基          | 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基        |
| 1044. | 2-氟乙基          | 4-(吗啉-4-基)-苯基            |
| 1045. | 2-氟乙基          | 4-(硫代吗啉-4-基)-苯基          |
| 1046. | 2-氟乙基          | 4-(1-氧代-硫代吗啉-4-基)-苯基     |
| 1047. | 2-氟乙基          | 4-(1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基)-苯基  |
| 1048. | 2-氟乙基          | 4-(吡咯-1-基)-苯基            |
| 1049. | 2-氟乙基          | 4-(吡咯-2-基)-苯基            |

[0158]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                            |
|-------|----------------|-------------------------------|
| 1050. | 2-氟乙基          | 4-(吡咯-3-基)-苯基                 |
| 1051. | 2-氟乙基          | 4-(1-甲基吡咯-2-基)-苯基             |
| 1052. | 2-氟乙基          | 4-(1-甲基吡咯-3-基)-苯基             |
| 1053. | 2-氟乙基          | 4-(呋喃-2-基)-苯基                 |
| 1054. | 2-氟乙基          | 4-(呋喃-3-基)-苯基                 |
| 1055. | 2-氟乙基          | 4-(噻吩-2-基)-苯基                 |
| 1056. | 2-氟乙基          | 4-(噻吩-3-基)-苯基                 |
| 1057. | 2-氟乙基          | 4-(5-丙基噻吩-2-基)-苯基             |
| 1058. | 2-氟乙基          | 4-(吡唑-1-基)-苯基                 |
| 1059. | 2-氟乙基          | 4-(吡唑-3-基)-苯基                 |
| 1060. | 2-氟乙基          | 4-(吡唑-4-基)-苯基                 |
| 1061. | 2-氟乙基          | 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基         |
| 1062. | 2-氟乙基          | 4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-苯基         |
| 1063. | 2-氟乙基          | 4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-苯基         |
| 1064. | 2-氟乙基          | 4-(1H-咪唑-2-基)-苯基              |
| 1065. | 2-氟乙基          | 4-(咪唑-1-基)-苯基                 |
| 1066. | 2-氟乙基          | 4-(1-甲基咪唑-2-基)-苯基             |
| 1067. | 2-氟乙基          | 4-(噁唑-2-基)-苯基                 |
| 1068. | 2-氟乙基          | 4-(噁唑-4-基)-苯基                 |
| 1069. | 2-氟乙基          | 4-(噁唑-5-基)-苯基                 |
| 1070. | 2-氟乙基          | 4-(异噁唑-3-基)-苯基                |
| 1071. | 2-氟乙基          | 4-(异噁唑-4-基)-苯基                |
| 1072. | 2-氟乙基          | 4-(异噁唑-5-基)-苯基                |
| 1073. | 2-氟乙基          | 4-([1,2,3]-三唑-1-基)-苯基         |
| 1074. | 2-氟乙基          | 4-([1,2,4]-三唑-1-基)-苯基         |
| 1075. | 2-氟乙基          | 4-([1,2,3]-三唑-2-基)-苯基         |
| 1076. | 2-氟乙基          | 4-(4H-[1,2,4]-三唑-3-基)-苯基      |
| 1077. | 2-氟乙基          | 4-([1,2,4]-三唑-4-基)-苯基         |
| 1078. | 2-氟乙基          | 4-(2H-[1,2,3]-三唑-4-基)-苯基      |
| 1079. | 2-氟乙基          | 4-(4-甲基-4H-[1,2,4]-三唑-3-基)-苯基 |

[0159]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                            |
|-------|----------------|-------------------------------|
| 1080. | 2-氟乙基          | 4-(2-甲基-2H-[1,2,3]-三唑-4-基)-苯基 |
| 1081. | 2-氟乙基          | 4-([1,3,4]-噁二唑-2-基)-苯基        |
| 1082. | 2-氟乙基          | 4-([1,2,4]-噁二唑-3-基)-苯基        |
| 1083. | 2-氟乙基          | 4-([1,2,4]-噁二唑-5-基)-苯基        |
| 1084. | 2-氟乙基          | 4-([1,2,3]-噁二唑-4-基)-苯基        |
| 1085. | 2-氟乙基          | 4-([1,2,3]-噁二唑-5-基)-苯基        |
| 1086. | 2-氟乙基          | 4-([1,2,3]-噻二唑-4-基)-苯基        |
| 1087. | 2-氟乙基          | 4-(1H-四唑-5-基)-苯基              |
| 1088. | 2-氟乙基          | 4-(四唑-1-基)-苯基                 |
| 1089. | 2-氟乙基          | 4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基         |
| 1090. | 2-氟乙基          | 4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-苯基         |
| 1091. | 2-氟乙基          | 4-呋喃-3-基-苯基                   |
| 1092. | 2-氟乙基          | 4-(吡啶-2-基)-苯基                 |
| 1093. | 2-氟乙基          | 4-(吡啶-3-基)-苯基                 |
| 1094. | 2-氟乙基          | 4-(吡啶-4-基)-苯基                 |
| 1095. | 2-氟乙基          | 4-(嘧啶-2-基)-苯基                 |
| 1096. | 2-氟乙基          | 4-(嘧啶-4-基)-苯基                 |
| 1097. | 2-氟乙基          | 4-(嘧啶-5-基)-苯基                 |
| 1098. | 2-氟乙基          | 5-异丙基噻吩-2-基                   |
| 1099. | 2-氟乙基          | 2-氟噻吩-5-基                     |
| 1100. | 2-氟乙基          | 2,5-二氟噻吩-4-基                  |
| 1101. | 2-氟乙基          | 2,3-二氟噻吩-5-基                  |
| 1102. | 2-氟乙基          | 2-氟-3-硝基噻吩-5-基                |
| 1103. | 2-氟乙基          | 2-(苯基磺酰基)-噻吩-5-基              |
| 1104. | 2-氟乙基          | 2-(吡啶-2-基)噻吩-5-基              |
| 1105. | 2-氟乙基          | 2-(5-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-噻吩-5-基    |
| 1106. | 2-氟乙基          | 2-(2-甲基噻唑-4-基)-噻吩-5-基         |
| 1107. | 2-氟乙基          | 1-甲基-1H-咪唑-4-基                |
| 1108. | 2-氟乙基          | 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基             |
| 1109. | 2-氟乙基          | 3,5-二甲基异噁唑-4-基                |

[0160]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                                |
|-------|----------------|-----------------------------------|
| 1110. | 2-氟乙基          | 噻唑-2-基                            |
| 1111. | 2-氟乙基          | 4-甲基噻唑-2-基                        |
| 1112. | 2-氟乙基          | 4-异丙基噻唑-2-基                       |
| 1113. | 2-氟乙基          | 4-三氟甲基噻唑-2-基                      |
| 1114. | 2-氟乙基          | 5-甲基噻唑-2-基                        |
| 1115. | 2-氟乙基          | 5-异丙基噻唑-2-基                       |
| 1116. | 2-氟乙基          | 5-三氟甲基噻唑-2-基                      |
| 1117. | 2-氟乙基          | 2,4-二甲基噻唑-5-基                     |
| 1118. | 2-氟乙基          | 2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-基                 |
| 1119. | 2-氟乙基          | 4H-[1,2,4]三唑-3-基                  |
| 1120. | 2-氟乙基          | 5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基             |
| 1121. | 2-氟乙基          | 4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基             |
| 1122. | 2-氟乙基          | 5-异丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基            |
| 1123. | 2-氟乙基          | 5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基           |
| 1124. | 2-氟乙基          | 4,5-二甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基          |
| 1125. | 2-氟乙基          | 5-异丙基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基       |
| 1126. | 2-氟乙基          | 5-三氟甲基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基      |
| 1127. | 2-氟乙基          | [1,3,4]噻二唑-2-基                    |
| 1128. | 2-氟乙基          | 5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基               |
| 1129. | 2-氟乙基          | 5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基              |
| 1130. | 2-氟乙基          | 5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基             |
| 1131. | 2-氟乙基          | 3-溴-2-氧吡啶-5-基                     |
| 1132. | 2-氟乙基          | 2-(4-吗啉代)-吡啶-5-基                  |
| 1133. | 2-氟乙基          | 2-苯氧基吡啶-5-基                       |
| 1134. | 2-氟乙基          | (2-异丙基)-嘧啶-5-基                    |
| 1135. | 2-氟乙基          | (5-异丙基)-嘧啶-2-基                    |
| 1136. | 2-氟乙基          | 8-喹啉基                             |
| 1137. | 2-氟乙基          | 5-异喹啉基                            |
| 1138. | 2-氟乙基          | 2-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基 |
| 1139. | 2-氟乙基          | 5-氧-3-甲基苯并噻吩-2-基                  |

[0161]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                           |
|-------|----------------|------------------------------|
| 1140. | 2-氟乙基          | 3,4-二氢-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基 |
| 1141. | 2-氟乙基          | 苯并噻唑-6-基                     |
| 1142. | 2-氟乙基          | 苯并[2,1,3]噁二唑-4-基             |
| 1143. | 2-氟乙基          | 5-氟苯并[1,2,5]噁二唑基             |
| 1144. | 2-氟乙基          | 7-氟苯并[2,1,3]噁二唑-4-基          |
| 1145. | 2-氟乙基          | 苯并[2,1,3]噻二唑-4-基             |
| 1146. | 环丙基甲基          | 4-乙基苯基                       |
| 1147. | 环丙基甲基          | 4-丙基苯基                       |
| 1148. | 环丙基甲基          | 4-异丙基苯基                      |
| 1149. | 环丙基甲基          | 4-仲丁基苯基                      |
| 1150. | 环丙基甲基          | 4-异丁基苯基                      |
| 1151. | 环丙基甲基          | 4-(1,1-二甲基丙基)-苯基             |
| 1152. | 环丙基甲基          | 4-乙烯基苯基                      |
| 1153. | 环丙基甲基          | 4-异丙烯基苯基                     |
| 1154. | 环丙基甲基          | 4-(氟甲基)苯基                    |
| 1155. | 环丙基甲基          | 3-(氟甲基)苯基                    |
| 1156. | 环丙基甲基          | 2-(氟甲基)苯基                    |
| 1157. | 环丙基甲基          | 4-(二氟甲基)苯基                   |
| 1158. | 环丙基甲基          | 3-(二氟甲基)苯基                   |
| 1159. | 环丙基甲基          | 2-(二氟甲基)苯基                   |
| 1160. | 环丙基甲基          | 4-(三氟甲基)苯基                   |
| 1161. | 环丙基甲基          | 3-(三氟甲基)苯基                   |
| 1162. | 环丙基甲基          | 2-(三氟甲基)苯基                   |
| 1163. | 环丙基甲基          | 4-(1-氟乙基)-苯基                 |
| 1164. | 环丙基甲基          | 4-((S)-1-氟乙基)-苯基             |
| 1165. | 环丙基甲基          | 4-((R)-1-氟乙基)-苯基             |
| 1166. | 环丙基甲基          | 4-(2-氟乙基)-苯基                 |
| 1167. | 环丙基甲基          | 4-(1,1-二氟乙基)-苯基              |
| 1168. | 环丙基甲基          | 4-(2,2-二氟乙基)-苯基              |
| 1169. | 环丙基甲基          | 4-(2,2,2-三氟乙基)-苯基            |

[0162]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                         |
|-------|----------------|----------------------------|
| 1170. | 环丙基甲基          | 4-(3-氟丙基)-苯基               |
| 1171. | 环丙基甲基          | 4-(2-氟丙基)-苯基               |
| 1172. | 环丙基甲基          | 4-((S)-2-氟丙基)-苯基           |
| 1173. | 环丙基甲基          | 4-((R)-2-氟丙基)-苯基           |
| 1174. | 环丙基甲基          | 4-(3,3-二氟丙基)-苯基            |
| 1175. | 环丙基甲基          | 4-(3,3,3-三氟丙基)-苯基          |
| 1176. | 环丙基甲基          | 4-(1-氟-1-甲基乙基)-苯基          |
| 1177. | 环丙基甲基          | 4-(2-氟-1-甲基乙基)-苯基          |
| 1178. | 环丙基甲基          | 4-((S)-2-氟-1-甲基乙基)-苯基      |
| 1179. | 环丙基甲基          | 4-((R)-2-氟-1-甲基乙基)-苯基      |
| 1180. | 环丙基甲基          | 4-(2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基       |
| 1181. | 环丙基甲基          | 4-((S)-2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基   |
| 1182. | 环丙基甲基          | 4-((R)-2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基   |
| 1183. | 环丙基甲基          | 4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基     |
| 1184. | 环丙基甲基          | 4-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基 |
| 1185. | 环丙基甲基          | 4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基 |
| 1186. | 环丙基甲基          | 4-(2-氟-1-氟甲基乙基)-苯基         |
| 1187. | 环丙基甲基          | 4-(1-二氟甲基-2,2-二氟乙基)-苯基     |
| 1188. | 环丙基甲基          | 4-(1,1-二甲基-2-氟乙基)-苯基       |
| 1189. | 环丙基甲基          | 4-乙氧基苯基                    |
| 1190. | 环丙基甲基          | 4-丙氧基苯基                    |
| 1191. | 环丙基甲基          | 4-异丙氧基苯基                   |
| 1192. | 环丙基甲基          | 4-丁氧基苯基                    |
| 1193. | 环丙基甲基          | 4-(氟甲氧基)-苯基                |
| 1194. | 环丙基甲基          | 4-(二氟甲氧基)-苯基               |
| 1195. | 环丙基甲基          | 4-(2-氟乙氧基)-苯基              |
| 1196. | 环丙基甲基          | 4-(2,2-二氟乙氧基)-苯基           |
| 1197. | 环丙基甲基          | 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基         |
| 1198. | 环丙基甲基          | 4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基       |
| 1199. | 环丙基甲基          | 4-环丙基苯基                    |

[0163]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                                                        |
|-------|----------------|-----------------------------------------------------------|
| 1200. | 环丙基甲基          | 4-环丁基苯基                                                   |
| 1201. | 环丙基甲基          | 4-环戊基苯基                                                   |
| 1202. | 环丙基甲基          | 4-(2,2-二氟环丙基)-苯基                                          |
| 1203. | 环丙基甲基          | 2-氟-4-异丙基苯基                                               |
| 1204. | 环丙基甲基          | 3-氟-4-异丙基苯基                                               |
| 1205. | 环丙基甲基          | 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-苯基                                        |
| 1206. | 环丙基甲基          | 4-(2-羟基-2-甲基丙基)-苯基                                        |
| 1207. | 环丙基甲基          | 4-乙酰基苯基                                                   |
| 1208. | 环丙基甲基          | 4-羧基苯基                                                    |
| 1209. | 环丙基甲基          | 4-(O-苄基)-苯基                                               |
| 1210. | 环丙基甲基          | 4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基                                           |
| 1211. | 环丙基甲基          | 4-(CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-苯基 |
| 1212. | 环丙基甲基          | 4-(NH-CO-NH <sub>2</sub> )-苯基                             |
| 1213. | 环丙基甲基          | 4-(甲硫基)-苯基                                                |
| 1214. | 环丙基甲基          | 4-(氟甲硫基)-苯基                                               |
| 1215. | 环丙基甲基          | 4-(二氟甲硫基)-苯基                                              |
| 1216. | 环丙基甲基          | 4-(三氟甲硫基)-苯基                                              |
| 1217. | 环丙基甲基          | 4-(甲基磺酰基)-苯基                                              |
| 1218. | 环丙基甲基          | 4-(N-甲氧基-N-甲基-氨基)-苯基                                      |
| 1219. | 环丙基甲基          | 4-(甲氧基氨基)-苯基                                              |
| 1220. | 环丙基甲基          | 4-(乙氧基氨基)-苯基                                              |
| 1221. | 环丙基甲基          | 4-(N-甲基氨基氧基)-苯基                                           |
| 1222. | 环丙基甲基          | 4-(N,N-二甲基氨基氧基)-苯基                                        |
| 1223. | 环丙基甲基          | 4-(氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                          |
| 1224. | 环丙基甲基          | 4-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                      |
| 1225. | 环丙基甲基          | 4-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                  |
| 1226. | 环丙基甲基          | 4-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                  |
| 1227. | 环丙基甲基          | 4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                       |
| 1228. | 环丙基甲基          | 4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                     |
| 1229. | 环丙基甲基          | 4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                      |

[0164]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                     |
|-------|----------------|------------------------|
| 1230. | 环丙基甲基          | 4-(吡咯烷-1-基)-苯基         |
| 1231. | 环丙基甲基          | 4-(吡咯烷-2-基)-苯基         |
| 1232. | 环丙基甲基          | 4-((S)-吡咯烷-2-基)-苯基     |
| 1233. | 环丙基甲基          | 4-((R)-吡咯烷-2-基)-苯基     |
| 1234. | 环丙基甲基          | 4-(吡咯烷-3-基)-苯基         |
| 1235. | 环丙基甲基          | 4-((S)-吡咯烷-3-基)-苯基     |
| 1236. | 环丙基甲基          | 4-((R)-吡咯烷-3-基)-苯基     |
| 1237. | 环丙基甲基          | 4-(2-氟吡咯烷-1-基)-苯基      |
| 1238. | 环丙基甲基          | 4-((S)-2-氟吡咯烷-1-基)-苯基  |
| 1239. | 环丙基甲基          | 4-((R)-2-氟吡咯烷-1-基)-苯基  |
| 1240. | 环丙基甲基          | 4-(3-氟吡咯烷-1-基)-苯基      |
| 1241. | 环丙基甲基          | 4-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-苯基  |
| 1242. | 环丙基甲基          | 4-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-苯基  |
| 1243. | 环丙基甲基          | 4-(2,2-二氟吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 1244. | 环丙基甲基          | 4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 1245. | 环丙基甲基          | 4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 1246. | 环丙基甲基          | 4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 1247. | 环丙基甲基          | 4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 1248. | 环丙基甲基          | 4-(3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 1249. | 环丙基甲基          | 4-((S)-3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 1250. | 环丙基甲基          | 4-((R)-3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 1251. | 环丙基甲基          | 4-(1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基     |
| 1252. | 环丙基甲基          | 4-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基 |
| 1253. | 环丙基甲基          | 4-((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基 |
| 1254. | 环丙基甲基          | 4-(1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基     |
| 1255. | 环丙基甲基          | 4-((S)-1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基 |
| 1256. | 环丙基甲基          | 4-((R)-1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基 |
| 1257. | 环丙基甲基          | 4-(2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-苯基  |
| 1258. | 环丙基甲基          | 4-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)-苯基  |
| 1259. | 环丙基甲基          | 4-(2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |

[0165]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                       |
|-------|----------------|--------------------------|
| 1260. | 环丙基甲基          | 4-((S)-2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 1261. | 环丙基甲基          | 4-((R)-2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 1262. | 环丙基甲基          | 4-(3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 1263. | 环丙基甲基          | 4-((S)-3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 1264. | 环丙基甲基          | 4-((R)-3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 1265. | 环丙基甲基          | 4-(2-氧代吡咯烷-1-基)-苯基       |
| 1266. | 环丙基甲基          | 4-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-苯基      |
| 1267. | 环丙基甲基          | 4-(哌啶-1-基)-苯基            |
| 1268. | 环丙基甲基          | 4-(2-甲基哌啶-1-基)-苯基        |
| 1269. | 环丙基甲基          | 4-((S)-2-甲基哌啶-1-基)-苯基    |
| 1270. | 环丙基甲基          | 4-((R)-2-甲基哌啶-1-基)-苯基    |
| 1271. | 环丙基甲基          | 4-(哌嗪-1-基)-苯基            |
| 1272. | 环丙基甲基          | 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基        |
| 1273. | 环丙基甲基          | 4-(吗啉-4-基)-苯基            |
| 1274. | 环丙基甲基          | 4-(硫代吗啉-4-基)-苯基          |
| 1275. | 环丙基甲基          | 4-(1-氧代-硫代吗啉-4-基)-苯基     |
| 1276. | 环丙基甲基          | 4-(1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基)-苯基  |
| 1277. | 环丙基甲基          | 4-(吡咯-1-基)-苯基            |
| 1278. | 环丙基甲基          | 4-(吡咯-2-基)-苯基            |
| 1279. | 环丙基甲基          | 4-(吡咯-3-基)-苯基            |
| 1280. | 环丙基甲基          | 4-(1-甲基吡咯-2-基)-苯基        |
| 1281. | 环丙基甲基          | 4-(1-甲基吡咯-3-基)-苯基        |
| 1282. | 环丙基甲基          | 4-(呋喃-2-基)-苯基            |
| 1283. | 环丙基甲基          | 4-(呋喃-3-基)-苯基            |
| 1284. | 环丙基甲基          | 4-(噻吩-2-基)-苯基            |
| 1285. | 环丙基甲基          | 4-(噻吩-3-基)-苯基            |
| 1286. | 环丙基甲基          | 4-(5-丙基噻吩-2-基)-苯基        |
| 1287. | 环丙基甲基          | 4-(吡唑-1-基)-苯基            |
| 1288. | 环丙基甲基          | 4-(吡唑-3-基)-苯基            |
| 1289. | 环丙基甲基          | 4-(吡唑-4-基)-苯基            |

[0166]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                            |
|-------|----------------|-------------------------------|
| 1290. | 环丙基甲基          | 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基         |
| 1291. | 环丙基甲基          | 4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-苯基         |
| 1292. | 环丙基甲基          | 4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-苯基         |
| 1293. | 环丙基甲基          | 4-(1H-咪唑-2-基)-苯基              |
| 1294. | 环丙基甲基          | 4-(咪唑-1-基)-苯基                 |
| 1295. | 环丙基甲基          | 4-(1-甲基咪唑-2-基)-苯基             |
| 1296. | 环丙基甲基          | 4-(噁唑-2-基)-苯基                 |
| 1297. | 环丙基甲基          | 4-(噁唑-4-基)-苯基                 |
| 1298. | 环丙基甲基          | 4-(噁唑-5-基)-苯基                 |
| 1299. | 环丙基甲基          | 4-(异噁唑-3-基)-苯基                |
| 1300. | 环丙基甲基          | 4-(异噁唑-4-基)-苯基                |
| 1301. | 环丙基甲基          | 4-(异噁唑-5-基)-苯基                |
| 1302. | 环丙基甲基          | 4-([1,2,3]-三唑-1-基)-苯基         |
| 1303. | 环丙基甲基          | 4-([1,2,4]-三唑-1-基)-苯基         |
| 1304. | 环丙基甲基          | 4-([1,2,3]-三唑-2-基)-苯基         |
| 1305. | 环丙基甲基          | 4-(4H-[1,2,4]-三唑-3-基)-苯基      |
| 1306. | 环丙基甲基          | 4-([1,2,4]-三唑-4-基)-苯基         |
| 1307. | 环丙基甲基          | 4-(2H-[1,2,3]-三唑-4-基)-苯基      |
| 1308. | 环丙基甲基          | 4-(4-甲基-4H-[1,2,4]-三唑-3-基)-苯基 |
| 1309. | 环丙基甲基          | 4-(2-甲基-2H-[1,2,3]-三唑-4-基)-苯基 |
| 1310. | 环丙基甲基          | 4-([1,3,4]-噁二唑-2-基)-苯基        |
| 1311. | 环丙基甲基          | 4-([1,2,4]-噁二唑-3-基)-苯基        |
| 1312. | 环丙基甲基          | 4-([1,2,4]-噁二唑-5-基)-苯基        |
| 1313. | 环丙基甲基          | 4-([1,2,3]-噁二唑-4-基)-苯基        |
| 1314. | 环丙基甲基          | 4-([1,2,3]-噁二唑-5-基)-苯基        |
| 1315. | 环丙基甲基          | 4-([1,2,3]-噻二唑-4-基)-苯基        |
| 1316. | 环丙基甲基          | 4-(1H-四唑-5-基)-苯基              |
| 1317. | 环丙基甲基          | 4-(四唑-1-基)-苯基                 |
| 1318. | 环丙基甲基          | 4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基         |
| 1319. | 环丙基甲基          | 4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-苯基         |

[0167]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                         |
|-------|----------------|----------------------------|
| 1320. | 环丙基甲基          | 4-呋咱-3-基-苯基                |
| 1321. | 环丙基甲基          | 4-(吡啶-2-基)-苯基              |
| 1322. | 环丙基甲基          | 4-(吡啶-3-基)-苯基              |
| 1323. | 环丙基甲基          | 4-(吡啶-4-基)-苯基              |
| 1324. | 环丙基甲基          | 4-(嘧啶-2-基)-苯基              |
| 1325. | 环丙基甲基          | 4-(嘧啶-4-基)-苯基              |
| 1326. | 环丙基甲基          | 4-(嘧啶-5-基)-苯基              |
| 1327. | 环丙基甲基          | 5-异丙基噻吩-2-基                |
| 1328. | 环丙基甲基          | 2-氯噻吩-5-基                  |
| 1329. | 环丙基甲基          | 2,5-二氯噻吩-4-基               |
| 1330. | 环丙基甲基          | 2,3-二氯噻吩-5-基               |
| 1331. | 环丙基甲基          | 2-氯-3-硝基噻吩-5-基             |
| 1332. | 环丙基甲基          | 2-(苯基磺酰基)-噻吩-5-基           |
| 1333. | 环丙基甲基          | 2-(吡啶-2-基)噻吩-5-基           |
| 1334. | 环丙基甲基          | 2-(5-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-噻吩-5-基 |
| 1335. | 环丙基甲基          | 2-(2-甲基噻唑-4-基)-噻吩-5-基      |
| 1336. | 环丙基甲基          | 1-甲基-1H-咪唑-4-基             |
| 1337. | 环丙基甲基          | 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基          |
| 1338. | 环丙基甲基          | 3,5-二甲基异噁唑-4-基             |
| 1339. | 环丙基甲基          | 噻唑-2-基                     |
| 1340. | 环丙基甲基          | 4-甲基噻唑-2-基                 |
| 1341. | 环丙基甲基          | 4-异丙基噻唑-2-基                |
| 1342. | 环丙基甲基          | 4-三氟甲基噻唑-2-基               |
| 1343. | 环丙基甲基          | 5-甲基噻唑-2-基                 |
| 1344. | 环丙基甲基          | 5-异丙基噻唑-2-基                |
| 1345. | 环丙基甲基          | 5-三氟甲基噻唑-2-基               |
| 1346. | 环丙基甲基          | 2,4-二甲基噻唑-5-基              |
| 1347. | 环丙基甲基          | 2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-基          |
| 1348. | 环丙基甲基          | 4H-[1,2,4]三唑-3-基           |
| 1349. | 环丙基甲基          | 5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基      |

[0168]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                                |
|-------|----------------|-----------------------------------|
| 1350. | 环丙基甲基          | 4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基             |
| 1351. | 环丙基甲基          | 5-异丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基            |
| 1352. | 环丙基甲基          | 5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基           |
| 1353. | 环丙基甲基          | 4,5-二甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基          |
| 1354. | 环丙基甲基          | 5-异丙基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基       |
| 1355. | 环丙基甲基          | 5-三氟甲基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基      |
| 1356. | 环丙基甲基          | [1,3,4]噻二唑-2-基                    |
| 1357. | 环丙基甲基          | 5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基               |
| 1358. | 环丙基甲基          | 5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基              |
| 1359. | 环丙基甲基          | 5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基             |
| 1360. | 环丙基甲基          | 3-溴-2-嘧啶-5-基                      |
| 1361. | 环丙基甲基          | 2-(4-吗啉代)-吡啶-5-基                  |
| 1362. | 环丙基甲基          | 2-苯氧基吡啶-5-基                       |
| 1363. | 环丙基甲基          | (2-异丙基)-嘧啶-5-基                    |
| 1364. | 环丙基甲基          | (5-异丙基)-嘧啶-2-基                    |
| 1365. | 环丙基甲基          | 8-喹啉基                             |
| 1366. | 环丙基甲基          | 5-异喹啉基                            |
| 1367. | 环丙基甲基          | 2-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基 |
| 1368. | 环丙基甲基          | 5-氯-3-甲基苯并噻吩-2-基                  |
| 1369. | 环丙基甲基          | 3,4-二氢-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基      |
| 1370. | 环丙基甲基          | 苯并噻唑-6-基                          |
| 1371. | 环丙基甲基          | 苯并[2,1,3]噁二唑-4-基                  |
| 1372. | 环丙基甲基          | 5-氯苯并[1,2,5]噁二唑基                  |
| 1373. | 环丙基甲基          | 7-氯苯并[2,1,3]噁二唑-4-基               |
| 1374. | 环丙基甲基          | 苯并[2,1,3]噻二唑-4-基                  |
| 1375. | 1-丙烯-3-基       | 4-乙基苯基                            |
| 1376. | 1-丙烯-3-基       | 4-丙基苯基                            |
| 1377. | 1-丙烯-3-基       | 4-异丙基苯基                           |
| 1378. | 1-丙烯-3-基       | 4-仲丁基苯基                           |
| 1379. | 1-丙烯-3-基       | 4-异丁基苯基                           |

[0169]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                    |
|-------|----------------|-----------------------|
| 1380. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1,1-二甲基丙基)-苯基      |
| 1381. | 1-丙烯-3-基       | 4-乙烯基苯基               |
| 1382. | 1-丙烯-3-基       | 4-异丙烯基苯基              |
| 1383. | 1-丙烯-3-基       | 4-(氟甲基)苯基             |
| 1384. | 1-丙烯-3-基       | 3-(氟甲基)苯基             |
| 1385. | 1-丙烯-3-基       | 2-(氟甲基)苯基             |
| 1386. | 1-丙烯-3-基       | 4-(二氟甲基)苯基            |
| 1387. | 1-丙烯-3-基       | 3-(二氟甲基)苯基            |
| 1388. | 1-丙烯-3-基       | 2-(二氟甲基)苯基            |
| 1389. | 1-丙烯-3-基       | 4-(三氟甲基)苯基            |
| 1390. | 1-丙烯-3-基       | 3-(三氟甲基)苯基            |
| 1391. | 1-丙烯-3-基       | 2-(三氟甲基)苯基            |
| 1392. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1-氟乙基)-苯基          |
| 1393. | 1-丙烯-3-基       | 4-((S)-1-氟乙基)-苯基      |
| 1394. | 1-丙烯-3-基       | 4-((R)-1-氟乙基)-苯基      |
| 1395. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2-氟乙基)-苯基          |
| 1396. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1,1-二氟乙基)-苯基       |
| 1397. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2,2-二氟乙基)-苯基       |
| 1398. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2,2,2-三氟乙基)-苯基     |
| 1399. | 1-丙烯-3-基       | 4-(3-氟丙基)-苯基          |
| 1400. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2-氟丙基)-苯基          |
| 1401. | 1-丙烯-3-基       | 4-((S)-2-氟丙基)-苯基      |
| 1402. | 1-丙烯-3-基       | 4-((R)-2-氟丙基)-苯基      |
| 1403. | 1-丙烯-3-基       | 4-(3,3-二氟丙基)-苯基       |
| 1404. | 1-丙烯-3-基       | 4-(3,3,3-三氟丙基)-苯基     |
| 1405. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1-氟-1-甲基乙基)-苯基     |
| 1406. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2-氟-1-甲基乙基)-苯基     |
| 1407. | 1-丙烯-3-基       | 4-((S)-2-氟-1-甲基乙基)-苯基 |
| 1408. | 1-丙烯-3-基       | 4-((R)-2-氟-1-甲基乙基)-苯基 |
| 1409. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基  |

[0170]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                         |
|-------|----------------|----------------------------|
| 1410. | 1-丙烯-3-基       | 4-((S)-2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基   |
| 1411. | 1-丙烯-3-基       | 4-((R)-2,2-二氟-1-甲基乙基)-苯基   |
| 1412. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基     |
| 1413. | 1-丙烯-3-基       | 4-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基 |
| 1414. | 1-丙烯-3-基       | 4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲基乙基)-苯基 |
| 1415. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2-氟-1-氟甲基乙基)-苯基         |
| 1416. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1-二氟甲基-2,2-二氟乙基)-苯基     |
| 1417. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1,1-二甲基-2-氟乙基)-苯基       |
| 1418. | 1-丙烯-3-基       | 4-乙氧基苯基                    |
| 1419. | 1-丙烯-3-基       | 4-丙氧基苯基                    |
| 1420. | 1-丙烯-3-基       | 4-异丙氧基苯基                   |
| 1421. | 1-丙烯-3-基       | 4-丁氧基苯基                    |
| 1422. | 1-丙烯-3-基       | 4-(氟甲氧基)-苯基                |
| 1423. | 1-丙烯-3-基       | 4-(二氟甲氧基)-苯基               |
| 1424. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2-氟乙氧基)-苯基              |
| 1425. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2,2-二氟乙氧基)-苯基           |
| 1426. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-苯基         |
| 1427. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基       |
| 1428. | 1-丙烯-3-基       | 4-环丙基苯基                    |
| 1429. | 1-丙烯-3-基       | 4-环丁基苯基                    |
| 1430. | 1-丙烯-3-基       | 4-环戊基苯基                    |
| 1431. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2,2-二氟环丙基)-苯基           |
| 1432. | 1-丙烯-3-基       | 2-氟-4-异丙基苯基                |
| 1433. | 1-丙烯-3-基       | 3-氟-4-异丙基苯基                |
| 1434. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1-羟基-1-甲基乙基)-苯基         |
| 1435. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2-羟基-2-甲基丙基)-苯基         |
| 1436. | 1-丙烯-3-基       | 4-乙酰基苯基                    |
| 1437. | 1-丙烯-3-基       | 4-羧基苯基                     |
| 1438. | 1-丙烯-3-基       | 4-(O-苄基)-苯基                |
| 1439. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2-甲氧基乙氧基)-苯基            |

[0171]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                                                        |
|-------|----------------|-----------------------------------------------------------|
| 1440. | 1-丙烯-3-基       | 4-(CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )-苯基 |
| 1441. | 1-丙烯-3-基       | 4-(NH-CO-NH <sub>2</sub> )-苯基                             |
| 1442. | 1-丙烯-3-基       | 4-(甲硫基)-苯基                                                |
| 1443. | 1-丙烯-3-基       | 4-(氟甲硫基)-苯基                                               |
| 1444. | 1-丙烯-3-基       | 4-(二氟甲硫基)-苯基                                              |
| 1445. | 1-丙烯-3-基       | 4-(三氟甲硫基)-苯基                                              |
| 1446. | 1-丙烯-3-基       | 4-(甲基磺酰基)-苯基                                              |
| 1447. | 1-丙烯-3-基       | 4-(N-甲氧基-N-甲基-氨基)-苯基                                      |
| 1448. | 1-丙烯-3-基       | 4-(甲氧基氨基)-苯基                                              |
| 1449. | 1-丙烯-3-基       | 4-(乙氧基氨基)-苯基                                              |
| 1450. | 1-丙烯-3-基       | 4-(N-甲基氨基氧基)-苯基                                           |
| 1451. | 1-丙烯-3-基       | 4-(N,N-二甲基氨基氧基)-苯基                                        |
| 1452. | 1-丙烯-3-基       | 4-(氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                          |
| 1453. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                      |
| 1454. | 1-丙烯-3-基       | 4-((S)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                  |
| 1455. | 1-丙烯-3-基       | 4-((R)-2-甲基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                  |
| 1456. | 1-丙烯-3-基       | 4-(3-氟氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                       |
| 1457. | 1-丙烯-3-基       | 4-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                     |
| 1458. | 1-丙烯-3-基       | 4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-苯基                                      |
| 1459. | 1-丙烯-3-基       | 4-(吡咯烷-1-基)-苯基                                            |
| 1460. | 1-丙烯-3-基       | 4-(吡咯烷-2-基)-苯基                                            |
| 1461. | 1-丙烯-3-基       | 4-((S)-吡咯烷-2-基)-苯基                                        |
| 1462. | 1-丙烯-3-基       | 4-((R)-吡咯烷-2-基)-苯基                                        |
| 1463. | 1-丙烯-3-基       | 4-(吡咯烷-3-基)-苯基                                            |
| 1464. | 1-丙烯-3-基       | 4-((S)-吡咯烷-3-基)-苯基                                        |
| 1465. | 1-丙烯-3-基       | 4-((R)-吡咯烷-3-基)-苯基                                        |
| 1466. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2-氟吡咯烷-1-基)-苯基                                         |
| 1467. | 1-丙烯-3-基       | 4-((S)-2-氟吡咯烷-1-基)-苯基                                     |
| 1468. | 1-丙烯-3-基       | 4-((R)-2-氟吡咯烷-1-基)-苯基                                     |
| 1469. | 1-丙烯-3-基       | 4-(3-氟吡咯烷-1-基)-苯基                                         |

[0172]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                       |
|-------|----------------|--------------------------|
| 1470. | 1-丙烯-3-基       | 4-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 1471. | 1-丙烯-3-基       | 4-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 1472. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2,2-二氟吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 1473. | 1-丙烯-3-基       | 4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 1474. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基       |
| 1475. | 1-丙烯-3-基       | 4-((S)-2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 1476. | 1-丙烯-3-基       | 4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 1477. | 1-丙烯-3-基       | 4-(3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基       |
| 1478. | 1-丙烯-3-基       | 4-((S)-3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 1479. | 1-丙烯-3-基       | 4-((R)-3-甲基吡咯烷-1-基)-苯基   |
| 1480. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基       |
| 1481. | 1-丙烯-3-基       | 4-((S)-1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基   |
| 1482. | 1-丙烯-3-基       | 4-((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)-苯基   |
| 1483. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基       |
| 1484. | 1-丙烯-3-基       | 4-((S)-1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基   |
| 1485. | 1-丙烯-3-基       | 4-((R)-1-甲基吡咯烷-3-基)-苯基   |
| 1486. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2,2-二甲基吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 1487. | 1-丙烯-3-基       | 4-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)-苯基    |
| 1488. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 1489. | 1-丙烯-3-基       | 4-((S)-2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 1490. | 1-丙烯-3-基       | 4-((R)-2-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 1491. | 1-丙烯-3-基       | 4-(3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基     |
| 1492. | 1-丙烯-3-基       | 4-((S)-3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 1493. | 1-丙烯-3-基       | 4-((R)-3-三氟甲基吡咯烷-1-基)-苯基 |
| 1494. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2-氧代吡咯烷-1-基)-苯基       |
| 1495. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-苯基      |
| 1496. | 1-丙烯-3-基       | 4-(哌啶-1-基)-苯基            |
| 1497. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2-甲基哌啶-1-基)-苯基        |
| 1498. | 1-丙烯-3-基       | 4-((S)-2-甲基哌啶-1-基)-苯基    |
| 1499. | 1-丙烯-3-基       | 4-((R)-2-甲基哌啶-1-基)-苯基    |

[0173]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                      |
|-------|----------------|-------------------------|
| 1500. | 1-丙烯-3-基       | 4-(哌嗪-1-基)-苯基           |
| 1501. | 1-丙烯-3-基       | 4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯基       |
| 1502. | 1-丙烯-3-基       | 4-(吗啉-4-基)-苯基           |
| 1503. | 1-丙烯-3-基       | 4-(硫代吗啉-4-基)-苯基         |
| 1504. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1-氧代-硫代吗啉-4-基)-苯基    |
| 1505. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-苯基 |
| 1506. | 1-丙烯-3-基       | 4-(吡咯-1-基)-苯基           |
| 1507. | 1-丙烯-3-基       | 4-(吡咯-2-基)-苯基           |
| 1508. | 1-丙烯-3-基       | 4-(吡咯-3-基)-苯基           |
| 1509. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1-甲基吡咯-2-基)-苯基       |
| 1510. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1-甲基吡咯-3-基)-苯基       |
| 1511. | 1-丙烯-3-基       | 4-(呋喃-2-基)-苯基           |
| 1512. | 1-丙烯-3-基       | 4-(呋喃-3-基)-苯基           |
| 1513. | 1-丙烯-3-基       | 4-(噻吩-2-基)-苯基           |
| 1514. | 1-丙烯-3-基       | 4-(噻吩-3-基)-苯基           |
| 1515. | 1-丙烯-3-基       | 4-(5-丙基噻吩-2-基)-苯基       |
| 1516. | 1-丙烯-3-基       | 4-(吡唑-1-基)-苯基           |
| 1517. | 1-丙烯-3-基       | 4-(吡唑-3-基)-苯基           |
| 1518. | 1-丙烯-3-基       | 4-(吡唑-4-基)-苯基           |
| 1519. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯基   |
| 1520. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-苯基   |
| 1521. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-苯基   |
| 1522. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1H-咪唑-2-基)-苯基        |
| 1523. | 1-丙烯-3-基       | 4-(咪唑-1-基)-苯基           |
| 1524. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1-甲基咪唑-2-基)-苯基       |
| 1525. | 1-丙烯-3-基       | 4-(噁唑-2-基)-苯基           |
| 1526. | 1-丙烯-3-基       | 4-(噁唑-4-基)-苯基           |
| 1527. | 1-丙烯-3-基       | 4-(噁唑-5-基)-苯基           |
| 1528. | 1-丙烯-3-基       | 4-(异噁唑-3-基)-苯基          |
| 1529. | 1-丙烯-3-基       | 4-(异噁唑-4-基)-苯基          |

[0174]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                            |
|-------|----------------|-------------------------------|
| 1530. | 1-丙烯-3-基       | 4-(异噁唑-5-基)-苯基                |
| 1531. | 1-丙烯-3-基       | 4-([1,2,3]-三唑-1-基)-苯基         |
| 1532. | 1-丙烯-3-基       | 4-([1,2,4]-三唑-1-基)-苯基         |
| 1533. | 1-丙烯-3-基       | 4-([1,2,3]-三唑-2-基)-苯基         |
| 1534. | 1-丙烯-3-基       | 4-(4H-[1,2,4]-三唑-3-基)-苯基      |
| 1535. | 1-丙烯-3-基       | 4-([1,2,4]-三唑-4-基)-苯基         |
| 1536. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2H-[1,2,3]-三唑-4-基)-苯基      |
| 1537. | 1-丙烯-3-基       | 4-(4-甲基-4H-[1,2,4]-三唑-3-基)-苯基 |
| 1538. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2-甲基-2H-[1,2,3]-三唑-4-基)-苯基 |
| 1539. | 1-丙烯-3-基       | 4-([1,3,4]-噁二唑-2-基)-苯基        |
| 1540. | 1-丙烯-3-基       | 4-([1,2,4]-噁二唑-3-基)-苯基        |
| 1541. | 1-丙烯-3-基       | 4-([1,2,4]-噁二唑-5-基)-苯基        |
| 1542. | 1-丙烯-3-基       | 4-([1,2,3]-噁二唑-4-基)-苯基        |
| 1543. | 1-丙烯-3-基       | 4-([1,2,3]-噁二唑-5-基)-苯基        |
| 1544. | 1-丙烯-3-基       | 4-([1,2,3]-噻二唑-4-基)-苯基        |
| 1545. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1H-四唑-5-基)-苯基              |
| 1546. | 1-丙烯-3-基       | 4-(四唑-1-基)-苯基                 |
| 1547. | 1-丙烯-3-基       | 4-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-苯基         |
| 1548. | 1-丙烯-3-基       | 4-(1-甲基-1H-四唑-5-基)-苯基         |
| 1549. | 1-丙烯-3-基       | 4-咪唑-3-基-苯基                   |
| 1550. | 1-丙烯-3-基       | 4-(吡啶-2-基)-苯基                 |
| 1551. | 1-丙烯-3-基       | 4-(吡啶-3-基)-苯基                 |
| 1552. | 1-丙烯-3-基       | 4-(吡啶-4-基)-苯基                 |
| 1553. | 1-丙烯-3-基       | 4-(嘧啶-2-基)-苯基                 |
| 1554. | 1-丙烯-3-基       | 4-(嘧啶-4-基)-苯基                 |
| 1555. | 1-丙烯-3-基       | 4-(嘧啶-5-基)-苯基                 |
| 1556. | 1-丙烯-3-基       | 5-异丙基噻吩-2-基                   |
| 1557. | 1-丙烯-3-基       | 2-氯噻吩-5-基                     |
| 1558. | 1-丙烯-3-基       | 2,5-二氯噻吩-4-基                  |
| 1559. | 1-丙烯-3-基       | 2,3-二氯噻吩-5-基                  |

[0175]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                           |
|-------|----------------|------------------------------|
| 1560. | 1-丙烯-3-基       | 2-氯-3-硝基噻吩-5-基               |
| 1561. | 1-丙烯-3-基       | 2-(苯基磺酰基)-噻吩-5-基             |
| 1562. | 1-丙烯-3-基       | 2-(吡啶-2-基)噻吩-5-基             |
| 1563. | 1-丙烯-3-基       | 2-(5-(三氟甲基)异噁唑-3-基)-噻吩-5-基   |
| 1564. | 1-丙烯-3-基       | 2-(2-甲基噻唑-4-基)-噻吩-5-基        |
| 1565. | 1-丙烯-3-基       | 1-甲基-1H-咪唑-4-基               |
| 1566. | 1-丙烯-3-基       | 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-基            |
| 1567. | 1-丙烯-3-基       | 3,5-二甲基异噁唑-4-基               |
| 1568. | 1-丙烯-3-基       | 噻唑-2-基                       |
| 1569. | 1-丙烯-3-基       | 4-甲基噻唑-2-基                   |
| 1570. | 1-丙烯-3-基       | 4-异丙基噻唑-2-基                  |
| 1571. | 1-丙烯-3-基       | 4-三氟甲基噻唑-2-基                 |
| 1572. | 1-丙烯-3-基       | 5-甲基噻唑-2-基                   |
| 1573. | 1-丙烯-3-基       | 5-异丙基噻唑-2-基                  |
| 1574. | 1-丙烯-3-基       | 5-三氟甲基噻唑-2-基                 |
| 1575. | 1-丙烯-3-基       | 2,4-二甲基噻唑-5-基                |
| 1576. | 1-丙烯-3-基       | 2-乙酰胺基-4-甲基噻唑-5-基            |
| 1577. | 1-丙烯-3-基       | 4H-[1,2,4]三唑-3-基             |
| 1578. | 1-丙烯-3-基       | 5-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基        |
| 1579. | 1-丙烯-3-基       | 4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基        |
| 1580. | 1-丙烯-3-基       | 5-异丙基-4H-[1,2,4]三唑-3-基       |
| 1581. | 1-丙烯-3-基       | 5-三氟甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基      |
| 1582. | 1-丙烯-3-基       | 4,5-二甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基     |
| 1583. | 1-丙烯-3-基       | 5-异丙基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基  |
| 1584. | 1-丙烯-3-基       | 5-三氟甲基-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基 |
| 1585. | 1-丙烯-3-基       | [1,3,4]噻二唑-2-基               |
| 1586. | 1-丙烯-3-基       | 5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基          |
| 1587. | 1-丙烯-3-基       | 5-异丙基-[1,3,4]噻二唑-2-基         |
| 1588. | 1-丙烯-3-基       | 5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基        |
| 1589. | 1-丙烯-3-基       | 3-溴-2-氯吡啶-5-基                |

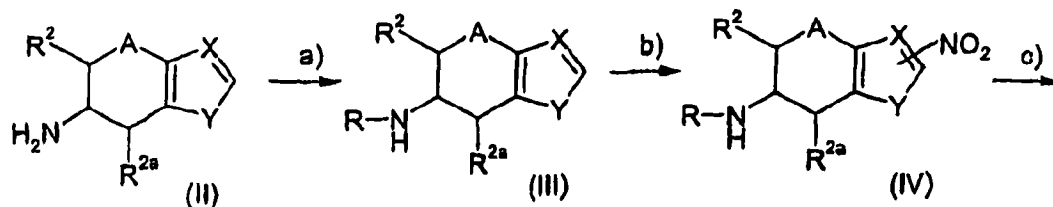
[0176]

| No.   | R <sup>1</sup> | Ar                                |
|-------|----------------|-----------------------------------|
| 1590. | 1-丙烯-3-基       | 2-(4-吗啉代)-吡啶-5-基                  |
| 1591. | 1-丙烯-3-基       | 2-苯氧基吡啶-5-基                       |
| 1592. | 1-丙烯-3-基       | (2-异丙基)-嘧啶-5-基                    |
| 1593. | 1-丙烯-3-基       | (5-异丙基)-嘧啶-2-基                    |
| 1594. | 1-丙烯-3-基       | 8-噻啉基                             |
| 1595. | 1-丙烯-3-基       | 5-异噻啉基                            |
| 1596. | 1-丙烯-3-基       | 2-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,2,3,4-四氢异噻啉-7-基 |
| 1597. | 1-丙烯-3-基       | 5-氯-3-甲基苯并噻吩-2-基                  |
| 1598. | 1-丙烯-3-基       | 3,4-二氢-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪基      |
| 1599. | 1-丙烯-3-基       | 苯并噻唑-6-基                          |
| 1600. | 1-丙烯-3-基       | 苯并[2,1,3]噁二唑-4-基                  |
| 1601. | 1-丙烯-3-基       | 5-氯苯并[1,2,5]噁二唑基                  |
| 1602. | 1-丙烯-3-基       | 7-氯苯并[2,1,3]噁二唑-4-基               |
| 1603. | 1-丙烯-3-基       | 苯并[2,1,3]噻二唑-4-基                  |

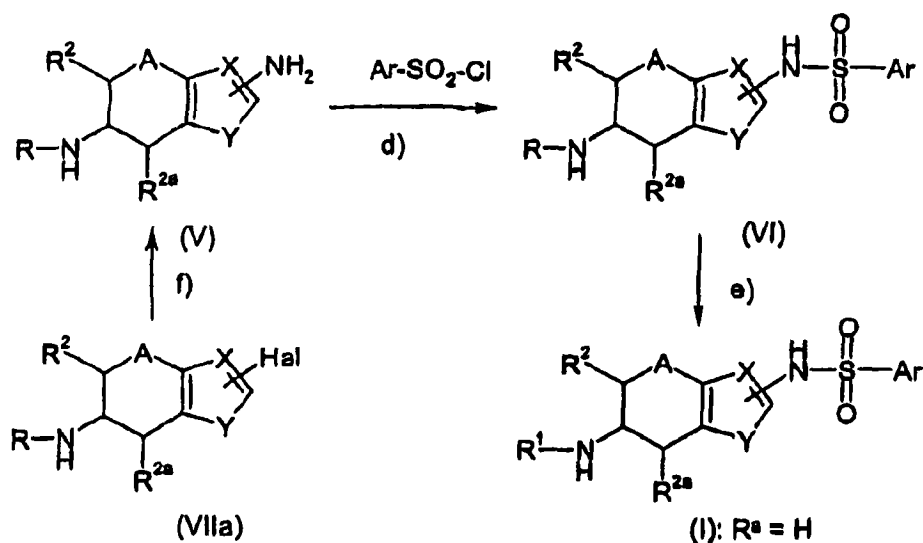
[0177] 其中 E 是 NH 且 R<sup>1a</sup> 是氢的式 I 化合物可以通过类似于本领域众所周知的方法, 例如根据导言部分中引用的国际专利申请来制备。制备化合物 I 的优选方法概述于反应方案 1:

[0178] 反应方案 1

[0179]



[0180]



[0181] 在反应方案 1 中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、A、X、Y 和 Ar 具有上文给定的含义。Hal 是卤素,特别是溴和碘。R 是  $C_1$ - $C_3$ -烷基羰基、氟代  $C_1$ - $C_3$ -烷基羰基,或者也可以是氨基保护基 PG 例如叔丁氧基羰基。适宜的保护基公开于例如 P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme-Verlag, Stuttgart 2000, Chapter 6 中。

[0182] 在方案 1 的步骤 a) 中,将式 II 化合物的氨基与任选氟代的  $C_2$ - $C_4$ -酰卤在碱存在下进行反应获得式 III 化合物,其中 R 是任选氟代的  $C_1$ - $C_3$ -烷基羰基。酰化可以通过标准方法来实现,所述方法公开于例如 J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed. J. Wiley & Sons, New York 1985, p. 370 和 373 (acylation) 和 p. 1099f. 以及该公开中引用的文献(亦参见 *Synth. Commun.* 1986, 16, p. 267) 中。同样,氨基可以通过标准方法用氨基保护基 PG 来保护,例如通过将 II 与新戊酸酐在叔胺例如三乙胺存在下进行反应(反应条件参见 P. Kocienski, *Protecting Groups*, loc. cit. 中引用的文献)。

[0183] 方案 2 步骤 b) 中描述的反应是在芳基硝化的通常反应条件下进行的,所述反应条件描述于例如 J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed., John Wiley & Sons, New York 1985, pp 468-470 及其引用的文献中。

[0184] 在步骤 c) 中,将 IV 中的硝基还原为 V 中的  $NH_2$  基团。随后,在步骤 c) 中,可以将  $NH_2$  基团转化为  $-NR^{3'}H$  基团,其中  $R^{3'}$  具有针对  $R^3$  而描述的不同于氢的含义。步骤 c) 要求的反应条件相当于还原芳族硝基的常规条件,所述条件详尽地描述于文献中(参见例如 J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed., J. Wiley & Sons, New York, 1985, p. 1183 以及该参考书中引用的文献)。该还原是例如这样进行的,例如将硝基化合物 IV 与金属例如铁、锌或锡在酸性反应条件下,即使用初生氢或者使用络合氢化物例如氢化锂铝或硼氢化钠来反应,优选在镍或钴的过渡金属化合物例如  $NiCl_2(P(苯基)_3)_2$  或  $CoCl_2$  (参见 Ono 等人. *Chem. Ind. (London)*, 1983p. 480) 存在下,或者使用  $NaBH_3S_3$  (参见 Lalancette 等人. *Can. J. Chem.* 49, 1971, p. 2990) 进行反应,根据给定的试剂,可以在物质或溶剂或稀释剂中进行这些还原。或者,将 IV 还原成 V 可以在过渡金属催化剂存在下进行,例如在基于铂、钯、镍、钨或铑的催化剂存在下使用氢气。催化剂可含有元素形式或复合化合物形式的过渡金属,过渡金属的盐或氧化物,为了改变活性,可以使用常规共配体,例如有机膦化合物,例如三苯基膦、三环己基膦或三正丁基膦或亚磷酸盐。催化剂通常以 0.001-1mol/mol 化合物 IV 的量使用,以催化剂金属计算。在优选的变型中,还原是使用氯化锡(II),按照类似于 *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2002, 12(15), pp. 1917-1919 和 *J. Med. Chem.* 2002, 45(21), pp. 4679-4688 中描述的方法进行的。化合物 IV 与氯化锡(II) 的反应优选在惰性有机溶剂,优选醇例如甲醇、乙醇、异丙醇或丁醇中进行。

[0185] 将如此获得的化合物 V 与芳基氯磺酰基氯  $Cl-SO_2-Ar$ , 优选在碱存在下,按照本领域的标准方法进行反应,获得化合物 VI。方案 1 步骤 d) 中描述的反应分别是在通常制备芳基磺酰胺化合物或芳基磺酸酯的条件下进行的,所述条件描述于例如 J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, New York, 1985p 444 以及其中引用的文献, *European Journal of Medicinal Chemistry* (1977), 12(1), 81-66, *European J. Org. Chem.* 2002(13), pp. 2094-2108, *Tetrahedron* 2001, 57(27) pp. 5885-5895, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2000, 10(8), pp. 835-838 and *Synthesis* 2000(1), pp. 103-108。该反应通常是在惰性溶剂中进行的,例如在醚,例如乙醚、二异丙基醚、甲基叔

丁基醚或四氢呋喃, 卤代烃, 例如二氯甲烷, 脂肪烃或脂环烃, 例如戊烷、己烷和环己烷, 芳香烃, 例如甲苯、二甲苯、枯烯等中, 或在上述溶剂的混合物中。化合物 V 与  $\text{Cl-SO}_2\text{-Ar}$  的反应通常是在辅助碱的存在下进行的。适宜的碱是, 无机碱, 例如碳酸钠或碳酸钾, 或者碳酸氢钠或碳酸氢钾, 和有机碱, 例如三烷基胺例如三乙胺, 或吡啶化合物例如吡啶、卢别啶等。后者化合物可以同时作为溶剂。辅助性碱通常以等摩尔量使用, 基于胺化合物 V 计。

[0186] 式 V 氨基化合物也可以通过将 VIIa 与二(三烷基甲硅烷基)胺的碱金属盐例如二(三甲基甲硅烷基)氨基化锂在钨催化剂存在下进行反应, 然后水解, 由相应的溴化合物 VIIa 来制备。适宜的钨催化剂的实例是三(二亚苄基丙酮)二钨(0), 任选在三(取代的)膦例如, 三芳基膦例如三苯基膦或三甲苯基膦, 三(环)烷基膦例如三正丁基膦、三(叔丁基)膦或三(环己基膦)的存在下, 或  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 。VIIa 与碱金属-二(三烷基甲硅烷基)氨基化物的反应可以通过类似于 Buchwald-Hartig 偶联的方法进行。碱金属-二(三烷基甲硅烷基)氨基化物可以通过用强碱原位由相应的胺来产生, 所述强碱例如碱金属醇盐例如丁醇钾, 或者碱金属氢化物例如氢化锂、氢化钠等。水解是简单地通过水后处理实现的。

[0187] 如果 R 是任选氟代  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基羰基, 可以将这些化合物中的羰基用乙硼烷、硼烷-二甲硫或氢化铝锂还原为  $\text{CH}_2$ -部分, 获得其中 R 是  $\text{CH}_2$ -(任选氟代  $\text{C}_1\text{-C}_3$ -烷基)的式 I 化合物(参见例如 J. Heterocycl. Chem. 1979, 16, p. 1525)。也可以将羰基与氟化剂反应来获得其中  $\text{R}^1$  是 1,1-二氟烷基的化合物 I。

[0188] 如果 R 是保护基, 可以通过标准方法将该基团裂解, 由此获得其中  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^{1a}$  都是氢的式 I 化合物。然后将该化合物用已知的方法, 在烷基化的意义上, 与化合物  $\text{R}^1\text{-L}$  进行反应。在该化合物中,  $\text{R}^1$  是  $\text{C}_2\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_4$ -环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_4$ -链烯基、氟代  $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、氟代  $\text{C}_3\text{-C}_4$ -环烷基、氟代  $\text{C}_3\text{-C}_4$ -链烯基, 并且 L 是亲核性可置换离去基团, 例如卤素、三氟乙酸酯、烷基磺酸酯、芳基磺酸酯、烷基硫酸酯等。烷基化所要求的反应条件详细地描述于例如 Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett. 2002, 12(7), pp. 2443-2446 and also 2002, 12(5), pp. 1917-1919。

[0189] 将  $\text{C}_2\text{-C}_4$ -烷基或氟代  $\text{C}_2\text{-C}_4$ -烷基作为基团  $\text{R}^1$  引入到其中  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^{1a}$  都是氢的式 I 化合物中也可以这样来实现, 在还原胺化意义上, 将式 I 化合物 [ $\text{R}^1 = \text{R}^{1a} = \text{H}$ ] 与合适的酮或醛在还原剂存在下, 例如在硼氢化物如硼氢化钠、氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠存在下反应。本领域技术人员知道进行还原胺化所需的反应条件, 例如记载于 Bioorganic and Medicinal Chemistry Lett. 2002, 12(5), pp. 795-798 和 12(7) pp. 1269-1273 中。

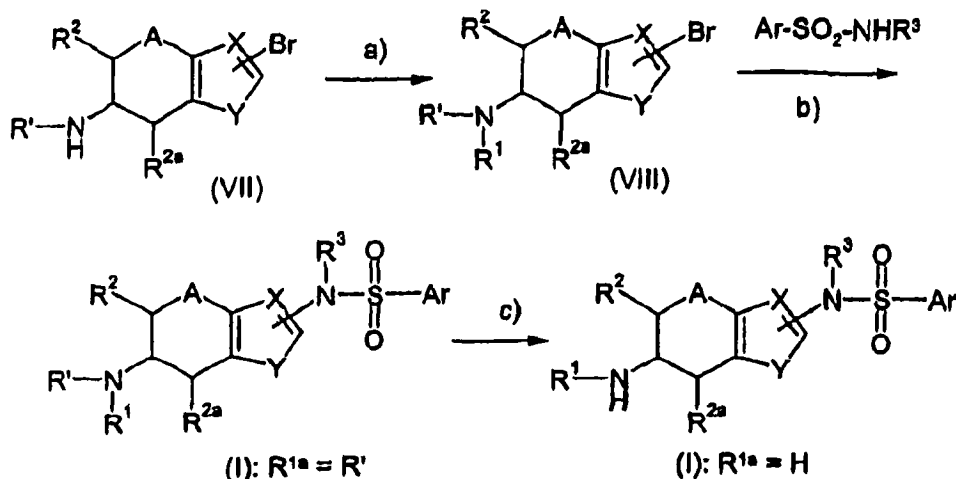
[0190] 本领域技术人员应当理解, 通过氢化或者通过氟化氢加成或者通过用合适的氟化剂例如  $\text{XeF}_2$  或  $\text{CoF}_3$  氟化, 可以将其中  $\text{R}^1$  是链烯基的化合物 I 转化成其中  $\text{R}^1$  是烷基或氟代烷基的化合物。

[0191] 本领域技术人员应当进一步理解, 不同于氢的基团  $\text{R}_3$  可以通过常规烷基化引入到反应方案 1 的化合物 I 中或者在合成的早期阶段引入。

[0192] 其中 E 是  $\text{N-R}^3$  的通式 I 化合物还可以通过在反应方案 2 中描述的合成途径来获得。

[0193] 反应方案 2:

[0194]



[0195] 在反应方案 2 中,  $R'$  是氨基保护基或者具有关于  $R^{1a}$  而给出的含义之一, 条件是  $R'$  不是氢。  $R^2$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^3$ 、 $A$ 、 $X$ 、 $Y$  和  $Ar$  具有上面给出的含义。

[0196] 在反应方案 2 的步骤 a) 中, 通过如反应方案 1 中描述的酰化或烷基化将基团  $R^1$  引入到化合物 VII 内。

[0197] 在反应方案 2 的步骤 b) 中, 根据 J. Org. Chem., 68 (2993) pp8274-8276 中描述的方法, 并且如下所述, 将化合物 VIII 与芳基磺酰胺  $Ar-SO_2-NH_2$  或其锂盐在钼 (0) 化合物例如三 (二亚苄基丙酮) 二钼 (0) 存在下, 在三 (取代的) 膦例如三芳基膦如三苯基膦或三甲苯基膦, 三 (环) 烷基膦例如三正丁基膦、三 (叔丁基) 膦或三 (环己基膦) 存在下, 优选在碱例如氢化钠存在下反应。

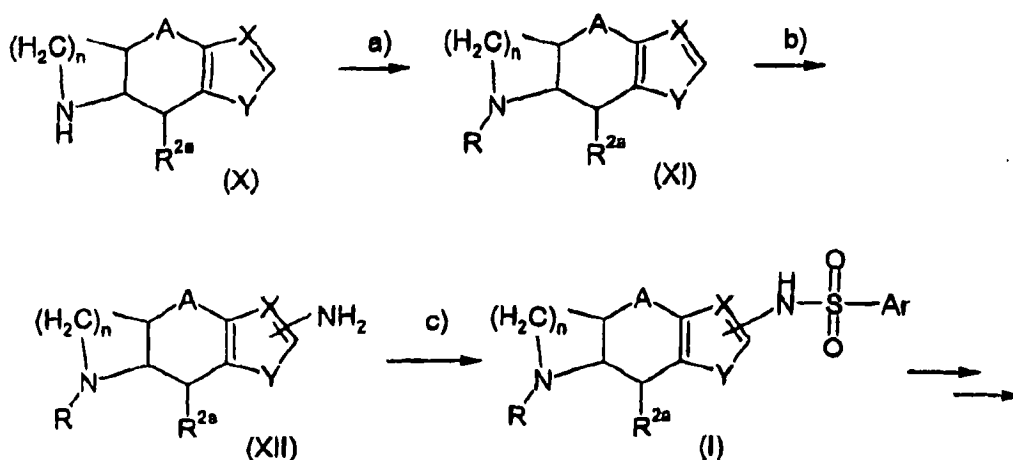
[0198] 如果  $R'$  是氨基保护基, 可以通过标准方法将  $R'$  裂解, 以获得其中  $R^{1a}$  是氢的式 I 化合物 (步骤 c)。

[0199] 本领域技术人员应当理解, 在反应方案 2 中显示的基团  $R^1$  化合物 I 可以如反应方案 1 所述进一步修饰。

[0200] 其中  $R^{1a}$  和  $R^2$  一起是  $(CH_2)_n$ , 并且  $n$  是 2 或 3 的式 I 化合物可以按照类似于反应方案 1 中描述的方法, 由式 IX 化合物开始, 通过反应方案 3 中描绘的方法制得:

[0201] 反应方案 3:

[0202]



[0203] 在反应方案 3 中,  $R^{2a}$ 、 $n$ 、 $A$ 、 $X$ 、 $Y$  和  $Ar$  具有上面给出的含义。  $R$  是基团  $R^1$  或氨基保护基。特别是,  $R^1$  是  $C_1$ - $C_3$ -烷基羰基。在步骤 a) 中, 通过相当于反应方案 1 中步骤 e) 描述

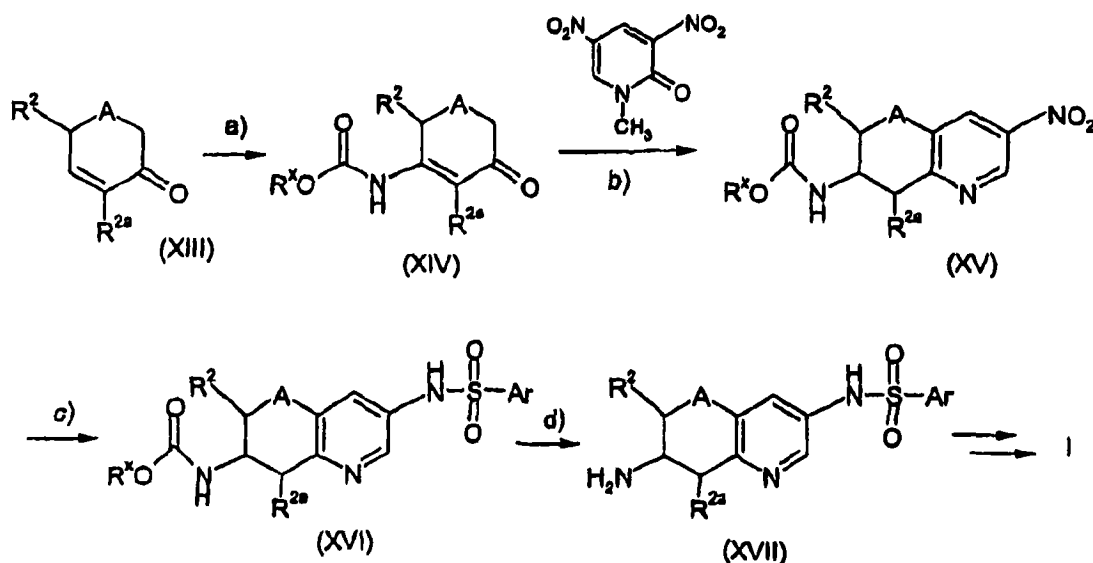
的方法的方法,将基团  $R^1$  引入化合物 X 中。通过关于反应方案 1 步骤 b 和 c 所述硝化 / 还原顺序将化合物 XI 转化成氨基化合物 XII。反应方案 3 的步骤 c) 可以通过类似于反应方案 1 步骤 d 所述的方法来进行。

[0204] 本领域技术人员应当理解,可以如反应方案 1 所述将反应方案 3 的化合物 I 进一步反应。本领域技术人员应当理解,其中  $R^{1a}$  和  $R^{2a}$  一起是  $(CH_2)_n$  的化合物可以通过类似方法制得。

[0205] 其中 X 是 CH, Y 是  $N=CH$ , 且 E 是  $NR^3$  的式 I 化合物还可以通过反应方案 4 中描述的合成方法获得:

[0206] 反应方案 4:

[0207]

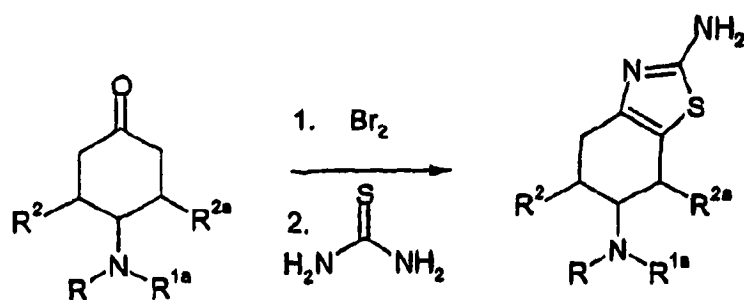


[0208] 由环己-2-烯酮 XIII (或相应的吡喃酮 ( $A=O$ ) 或噻喃酮 (thianon) ( $A=S$ )) 开始,在硝酸铋存在下,进行氨基甲酸酯  $R^xO-C(=O)-NH_2$  的选择性 Michael 加成生成所需的  $\beta$ -氨基酮 XIV (步骤 a, 参见例如 (J. Org. Chem. 2003, 68, 2109-2114)。在步骤 b) 中,化合物 XIV 与二硝基吡啶酮进行 Tohda 反应,生成氮杂二环硝基衍生物 XV (步骤 c), 参见例如 Bull. Chem. Soc. Jpn. 1990, 63, 2820-2827; J. Med. Chem. 1996, 39, 2844-2851; Synth. Commun. 2001, 31, 787-797; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 529-532)。这产生了 5- 和 7- 氨基异构体的混合物,其可以作为氨基或磺酰胺产物分离出来。然后通过反应方案 2 步骤 b 中描述的方法,例如通过氯化锡或催化氢化 (例如  $Pd-C/H_2$ ) 将该混合物还原成胺,然后按照反应方案 1 步骤 b) 中所述方法,通过与合适的磺酰氯反应来获得所需磺酰胺,获得式 XVI 化合物。胺 XVI 可以通过在酸例如三氟乙酸存在下把氨基甲酸酯裂解来产生,并且通过反应方案 1 中描述的烷基化、酰化 / 还原或还原胺化方法,转化成目标 N-烷基衍生物。

[0209] 式 II、VII 和 X 化合物是本领域已知的,或者,对于 VII 来说,它们可通过随后的相应胺的氨基保护以及溴化来制得。化合物 X 的制备可以通过 Organic Process Research and Development 7 (6) (2003) 904-912 中公开的方法来获得。

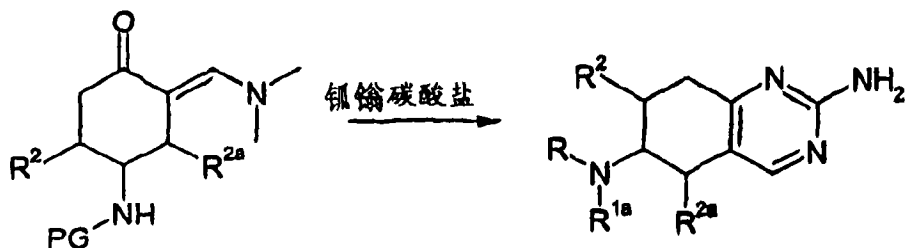
[0210] 其中 R 是烷基羰基, A 是  $CH_2$ , X 是 N, 且 Y 是 S 的化合物 V 可以通过下列反应方案来制得:

[0211]



[0212] 其中 R 是氨基保护基 PG, A 是 CH<sub>2</sub>, X 是 N, 且 Y 是 CH = N 的化合物 V 可以通过下列反应方案制得:

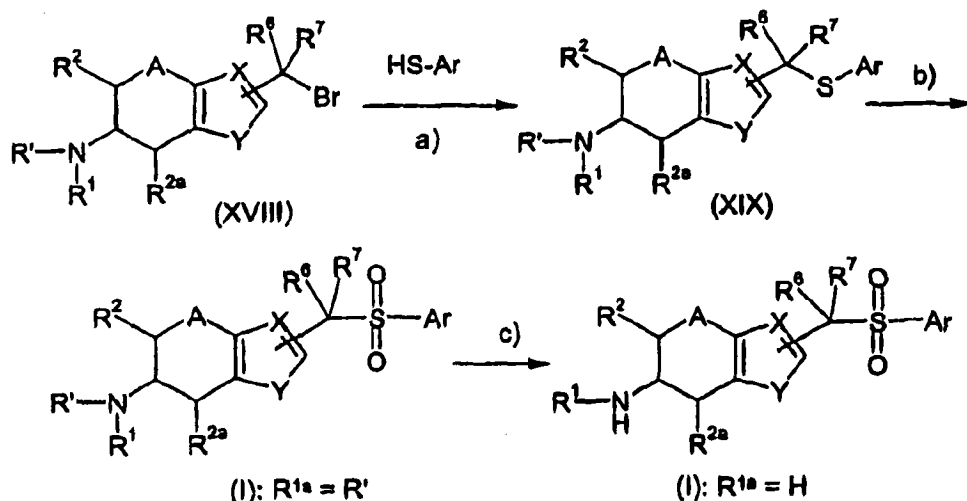
[0213]



[0214] 其中 E 是 CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> 的式 I 化合物可以按照反应方案 5 中描述的方法制得:

[0215] 反应方案 5:

[0216]



[0217] 在反应方案 5 中, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、Ar、A、X 和 Y 具有上述含义。R' 是基团 R<sup>1a</sup> 或保护基。根据反应方案 5, 在步骤 b) 中, 将化合物 XVIII 与巯基化合物 HS-Ar 在碱例如氢化钠或醇化钠存在下反应或者与其碱金属盐反应, 获得了硫醚化合物 XIX。将化合物中的硫醚部分氧化成砜部分, 例如通过 oxone 进行反应 (步骤 b)。如果 R' 是保护基, 则可以将 R' 裂解, 由此获得其中 R<sup>1a</sup> 是 H 的化合物 I。本领域技术人员理解, 式 I 化合物可以如反应方案 1 中所述进一步转化。

[0218] 本领域技术人员容易理解, 式 I 化合物还可以通过官能团相互转化而由具有类似结构的式 I 化合物制得。特别是, N-连接的基团 R<sup>a</sup> 可以通过以下方法引入到式 I 化合物内: 将相应的卤素化合物, 即携带卤素原子, 特别是溴或碘原子, 来代替 R<sup>a</sup> 的式 I 化合物与伯胺或仲胺在碱存在下, 优选还在钨催化剂存在下, 依据 Buchwald-Hartwig 反应进行反应。

[0219] 除非另有说明, 上述反应一般在溶剂中, 于室温至所用溶剂的沸点温度进行。或

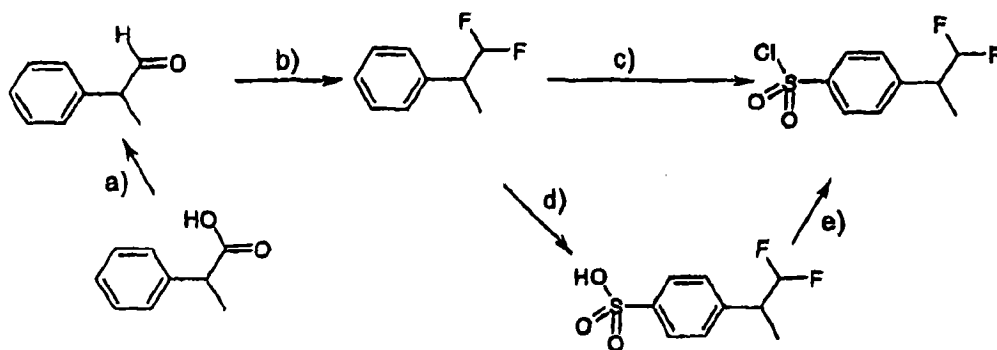
者,可使用微波将反应所需的活化能引入到反应混合物内,其中微波已被证明是有价值的,特别是对于通过过渡金属催化的反应(关于使用微波的反应,参见 *Tetrahedron* 2001, 57, p. 9199ff. p. 9225ff. 以及以通常方式, " *Microwaves in Organic Synthesis* ", AndréLoupy (Ed.), Wiley-VCH 2002。

[0220] 磺酰氯  $\text{Cl-SO}_2\text{-Ar}$  可以商购获得,或者可以根据标准合成方法制得。含有氟代基团  $\text{R}^a$  的磺酰氯可以通过不同合成途径制得,例如通过将合适的羟基或氧代前体(例如携带羟基或氧代取代的基团的化合物  $\text{Cl-SO}_2\text{-Ar}$ ) 与氟化试剂例如 DAST(三氟化二乙基氨基硫)、吗啉-DAST、deoxo-fluor(三氟化二(2-甲氧基乙基)氨基硫)、Ishikawa's 试剂(N,N-二乙基-(1,1,2,3,3,3-六氟丙基)胺反应来制得;*Journal of Fluorine Chemistry*, 1989, 43, 371-377)。更通常地,将携带羟基取代的基团而不是氯磺酰基的芳族化合物的羟基转化成离去基团,然后将离去基团用氟化物离子代替(*J. Org. Chem.*, 1994, 59, 2898-22901; *Tetrahedron Letters*, 1998, 7305-6; *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 9587-9589, *Synthesis*, 1987, 920-21)。然后,用氯磺酸直接进行氯磺酰化(*Heterocycles*, 2001, 55, 9, 1789-1803; *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 1399-1406) 或者进行两步骤方法,首先制备磺酸衍生物,然后用例如氯磺酸、五氯化磷将其转化成磺酰氯(*Eur. J. Med. Chem.*, 2002, 36, 809-828) 等,获得所需磺酰氯(*Tetrahedron Letters*, 1991, 33, 507787-7788)。磺酰氯还可以这样制得:在酸性条件下使用亚硝酸钠将合适的胺前体  $\text{Ar-NH}_2$  重氮化,并且与二氧化硫在乙酸中反应(反应方案 iii); *J. Org. Chem.*, 1960, 25, 1824-26);将合适的杂芳基-硫醇  $\text{HS-Ar}$  或杂芳基-苄基-硫醚  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-S-Ar}$  用氯气(*Synthesis*, 1998, 36-38; *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 74, 4890-92;) 直接氧化成相应的磺酰氯。另外的化合物是本领域已知的或者可通过标准方法制得。例如,巯基-嘧啶或嘧啶基-苄基硫醚前体可以例如根据文献中的方法制得(*Chemische Berichte*, 1960, 1208-11; *Chemische Berichte*, 1960, 95, 230-235; *Collection Czechoslow. Chem. Comm.*, 1959, 24, 1667-1671; *Austr. J. Chem.*, 1966, 19, 2321-30; *Chemiker-Zeitung*, 101, 6, 1977, 305-7; *Tetrahedron*, 2002, 58, 887-890; *Synthesis*, 1983, 641-645。

[0221] 在下列反应方案 6-8 中显示了几条合成途径,这些方案适于制备携带氟代丙基的苯磺酰氯。

[0222] 反应方案 6:

[0223]



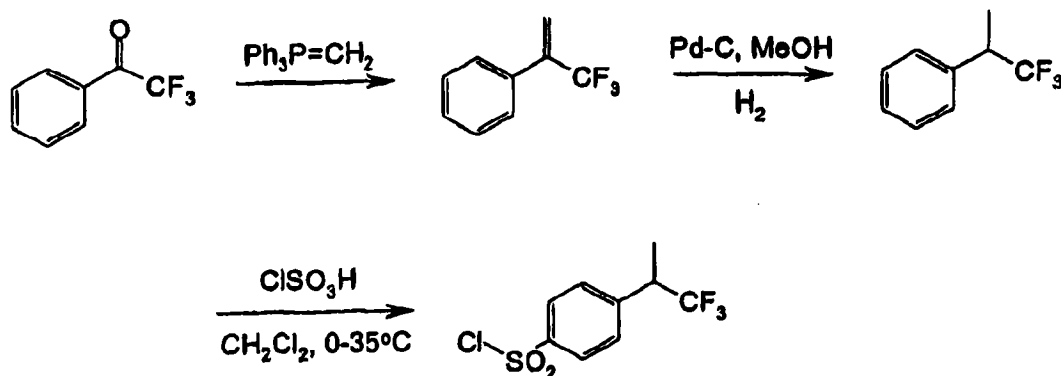
[0224] 4-(1,1-二氟丙-2-基)苯-1-磺酰氯中间体可以由市售 2-苯基丙酸制得。在第一个步骤 a) 中,通过在酸催化下(例如  $\text{HCl}$ ,  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ) 用醇(例如甲醇或乙醇)酯化,将 2-苯基丙酸转化成烷基酯。可使用还原剂例如 DIBAL(氢化二异丁基铝)将该酯还原成

相应的 2- 苯基丙醛。通过与合适的氟化试剂反应将醛转化成 1,1- 二氟 -2- 丙基衍生物,所述氟化试剂是例如 DAST(三氟化二乙基氨基硫)、吗啉-DAST、deoxo-fluor(三氟化二(2- 甲氧基乙基)氨基硫)、Ishikawa's 试剂(N,N- 二乙基-(1,1,2,3,3,3- 六氟丙基)胺;Journal of Fluorine Chemistry,1999,43,371-377)(步骤 b)。通过下列方法将由此获得的 1,1- 二氟 -2- 苯基丙烷转化成 4-(1,1- 二氟 -2- 丙基)苯磺酰氯:用氯磺酸直接氯磺酰化(Heterocycles,2001,55,9,1789-1803;J. Org. Chem.,2000,65,1399-1406)(步骤 c),或者进行两步骤方法,首先制备磺酸衍生物(步骤 d),然后用例如氯磺酸、五氯化磷将其转化成磺酰氯(Eur. J. Med. Chem.,2002,36,809-828);在酸性条件下使用亚硝酸钠将合适的胺前体重氮化,并且与二氧化硫在乙酸中反应(J. Org. Chem.,1960,25,1824-26);将合适的杂芳基- 硫醇或杂芳基- 苄基- 硫醚用氯气(Synthesis,1998,36-38;J. Am. Chem. Soc.,1950,74,4890-92)直接氧化成相应的磺酰氯。

[0225] 反应方案 6 中显示的合成还可以分别使用 (R)-2- 苯基丙酸和 (S)-2- 苯基丙酸来进行,以生成相应的手性 4-(1,1- 二氟丙 -2- 基)苯 -1- 磺酰氯。

[0226] 反应方案 7:

[0227]

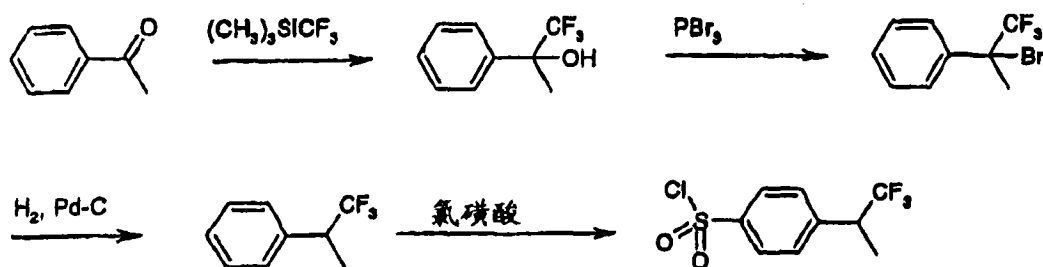


[0228] 4-(1,1,1- 三氟丙 -2- 基)苯 -1- 磺酰氯中间体可以通过反应方案 7 中显示的合成途径由市售 2,2,2- 三氟 -1- 苯基乙酮制得。然后可通过以下方法将该酮转化成 3,3,3- 三氟 -2- 苯基丙烯:与合适的内盐例如亚甲基 - 三苯基磷(通过将卤化甲基三苯基磷与合适的碱例如二异丙基氨基锂或叔丁醇钾反应而制得的)进行 Wittig 反应,或者根据 Horner-Emmons 反应,将酮与合适的磷酸酯例如甲基磷酸二乙酯以及合适的碱例如二异丙基氨基锂或叔丁醇钾反应。然后可通过催化氢化(例如 Pd-C)把所获得的 3,3,3- 三氟 -2- 苯基丙烯还原成饱和烷烃,之后通过反应方案 6 中描述的方法将其转化成磺酰氯。

[0229] 反应方案 7 的合成还可以使用用于烯烃氢化的手性催化剂来进行,以制备相应的手性 4-(1,1,1- 三氟丙 -2- 基)苯 -1- 磺酰氯。

[0230] 反应方案 8:

[0231]



[0232] 4-(1,1,1-三氟丙-2-基)苯-1-磺酰氯还可以通过如反应方案8中所示的四步骤方法由市售1-苯基-乙酮制得。可通过与三甲基-三氟甲基-甲硅烷反应来将该酮转化成三氟甲基羟基中间体 (Journal of Organic Chemistry, 2000, 65, 8848-8856; Journal of Fluorine Chemistry, 2003, 122, 243-246), 然后可将其转化成三氟甲基溴 (Journal of the American Chemical Society, 1987, 109, 2435-4)。通过催化氢化 (例如 Pd-C) 进行脱卤素, 然后通过上述方法转化成磺酰氯。

[0233] 可使用的溶剂的实例有醚, 例如乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚或四氢呋喃, 非质子极性溶剂例如二甲基甲酰胺、二甲亚砜、二甲氧基乙烷和乙腈, 芳族烃例如甲苯和二甲苯, 酮例如丙酮或甲基乙基酮, 烃例如二氯甲烷、三氯甲烷和二氯乙烷, 酯例如乙酸乙酯和丁酸甲酯, 羧酸例如乙酸或丙酸, 和醇例如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、异丁醇、2-丁醇和叔丁醇。

[0234] 如果需要的话, 可以存在碱来中和在反应中释放出来的质子。合适的碱包括无机碱例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠或碳酸氢钾, 以及醇盐例如甲醇钠或乙醇钠, 碱金属氢化物例如氢化钠, 以及有机金属化合物例如丁基锂化合物或烷基镁化合物, 或有机含氮碱例如三乙胺或吡啶。后一化合物可以同时起溶剂作用。

[0235] 粗产物是以常规方式分离, 例如通过过滤、将溶剂蒸馏或从反应混合物中萃取等。可以以常规方式纯化所得化合物, 例如从溶剂中重结晶, 色谱法, 或者转化成酸加成盐。

[0236] 酸加成盐以常规方式通过将游离碱与相应的酸混合, 如果适当的话在有机溶剂的溶液中混合来制得, 所述有机溶剂是例如低级醇例如甲醇、乙醇或丙醇, 醚例如甲基叔丁基醚或二异丙基醚, 酮例如丙酮或甲基乙基酮, 或酯例如乙酸乙酯。

[0237] 由于其对其它受体例如  $D_1$  受体、 $D_4$  受体、 $\alpha 1$ -肾上腺能和 / 或  $\alpha 2$ -肾上腺能受体、毒蕈碱能受体、组胺受体、阿片受体而特别是多巴胺  $D_2$  受体的低亲和力, 所以式 I 的本发明化合物令人惊奇地是高选择性多巴胺  $D_3$  受体配体, 与作为  $D_2$  受体拮抗剂的典型神经安定药相比, 其产生较轻的副作用。本发明化合物可以是包括部分激动活性的多巴胺  $D_3$  受体激动剂, 或者包括部分拮抗活性的多巴胺  $D_3$  受体拮抗剂。

[0238] 本发明化合物对于  $D_3$  受体的高亲和力是以通常小于 50 nM (nmol/l)、优选小于 10 nM、而特别是小于 5 nM 的非常低的体外受体结合常数 ( $K_i(D_3)$  值) 反映的。 $[^{125}\text{I}]$ -iodosulpride 的置换可以, 例如, 用于测定对于  $D_3$  受体的结合亲和力的受体结合试验。

[0239] 本发明化合物的选择性, 即受体结合常数的比  $K_i(D_2)/K_i(D_3)$ , 通常为至少 50, 优选至少 100, 更优选至少 150。 $[^3\text{H}]$ SCH23390、 $[^{125}\text{I}]$ iodosulpride 或  $[^{125}\text{I}]$ spiperone 的置换可以例如用于进行对  $D_1$ 、 $D_2$  和  $D_4$  受体结合的研究。

[0240] 由于其结合特性, 本发明化合物可以用于治疗对多巴胺  $D_3$  受体配体起反应 (或者

相应地其对用多巴胺 D<sub>3</sub>受体配体治疗敏感)的疾病,即,本发明化合物有效地用于治疗其中对多巴胺 D<sub>3</sub>受体的影响(调节)导致临床状况改善或者导致疾病治愈的那些内科病症或疾病。这些疾病的实例是中枢神经系统病症或疾病。

[0241] 中枢神经系统病症或疾病理解为意指影响脊髓而特别是脑的病症。在本发明之内,术语“病症”表示通常被看做病理学状态或功能并且能够以特别的体征、症状和/或机能障碍的形式表现的障碍和/或异常。尽管本发明治疗以单一病症即异常或病理状态为目标,但是对于可以在病因上彼此联接而结合为模式即综合征的若干异常也是可能的,所述综合征可以按照本发明进行治疗。

[0242] 按照本发明能够治疗的病症特是,特别是,精神病学和神经病学障碍。这些障碍包括,特别是,器官障碍,包括症状障碍,例如急性外源反应型精神病,或者器官或例如与代谢障碍、感染和内分泌病相关的外因伴随精神病;内源精神病,例如精神分裂症和精神分裂型和妄想障碍;情感障碍,例如抑郁症、躁狂症和/或躁狂-抑郁症;以及上述障碍的混合形式;神经症和躯体型障碍以及与应激有关的障碍;分离型障碍,例如意识丧失,包括 consciousness、double consciousness 和人格障碍;注意障碍(disturbances in attention)和醒着/睡眠行为(waking/sleeping behavior),例如在儿童和青少年时期发作的行为障碍和情绪障碍,例如儿童活动过度,智力缺陷,特别是注意障碍(注意缺陷障碍),记忆障碍和认知障碍,例如学习和记忆减低(认知功能减低),痴呆,发作性睡病和睡眠障碍,例如下肢不宁综合征;发展障碍;焦虑状态,谵妄;性生活障碍,例如男性中的阳痿;进食障碍,例如厌食症或易饿症;成瘾性;以及其它未指明的精神病学障碍。

[0243] 按照本发明能够治疗的病症还包括帕金森病和癫痫以及,特别是,与此有关的情感障碍。

[0244] 成瘾性疾病包括由像医药品和麻醉剂之类的作用于精神的药物的滥用引起的精神障碍和行为障碍,以及其它成瘾性疾病,例如赌博成瘾(未另外分类的 impulse control)。成瘾性物质的实例是:阿片样物质(例如吗啡、海洛因和可待因);可卡因;尼古丁;酒精;与 GABA 氯化物通道复合体相互作用的物质,镇静剂,催眠药和安定药,例如苯并二氮杂䓬;LSD;大麻素;精神性运动刺激物,例如 3,4-亚甲基二氧基-N-甲基苯异丙胺(迷魂药);苯异丙胺和苯异丙胺类物质例如哌甲酯和包括咖啡因在内的其它刺激物。特别加以考虑的是阿片样物质、可卡因、苯异丙胺或苯异丙胺类物质、尼古丁和酒精。

[0245] 就治疗成瘾性疾病而论,特别优选的是其本身不具有任何作用于精神的效应的式 I 的本发明化合物。这也可以在用大鼠进行的试验中观察到,所述大鼠在给药按照本发明可以使用的化合物后,减少了它们的作用于精神的物质例如可卡因的自我给药。

[0246] 按照本发明的另一方面,本发明化合物适用于治疗其原因至少部分归因于多巴胺 D<sub>3</sub>受体的异常活性的病症。

[0247] 按照本发明的另一方面,在有利的药物治疗的意义内,本发明治疗指向,特别是,通过将优选外源性给药的配偶体(配体)与多巴胺 D<sub>3</sub>受体结合而受影响的病症。

[0248] 能够用本发明化合物治疗的疾病通常是以进行性发展-即上述病症随时间的推移而变化-为特点的;通常,严重性增加并且病症可能会相互并合,或者可以出现除了已经存在的病症以外的其它病症。

[0249] 本发明化合物可以用于治疗与中枢神经系统疾病有关的许多体征、病症和/或机

能障碍,特别是上述病症。体征、病症和 / 或机能障碍包括,例如,与事实关系扰乱,缺乏领会习惯社会规范或生命需求或满足习惯社会规范或生命需求的能力,性情改变,个人驱动性例如饥饿、睡眠、渴望等的改变,人格改变,特别是情绪不稳定、幻象、自我骚动、心烦意乱、正反感情并存、孤独症、人格解体 and 虚伪感,错觉,讲话改变,缺乏联带运动,短步幅的步伐,躯体和四肢的弯曲姿势,震颤,缺乏面部表情,话语单调,抑郁症,冷漠,自发性和决定性受阻,缺乏社交能力,焦虑症,神经兴奋,口吃,社交恐怖症,恐慌,与依赖性有关的脱瘾症状,狂热症状,兴奋和迷惘状态,烦躁不安,运动障碍综合征和痉挛病症,例如亨廷顿舞蹈症和 Gilles-de-la-Tourette's 综合征,眩晕综合征例如外围位置、旋转和摆动眩晕,精神忧郁症,癔病,臆想病等。

[0250] 在本发明的含义内,本发明治疗还包括预防性治疗(预防),特别是复发预防或阶段预防,以及治疗急性或慢性体征、病症和 / 或机能障碍。所述治疗可以是以症状为目的,例如症状抑制。其可以是短期有效的,以中期为定向,或者可以是长期治疗,例如在维持治疗的情况下。

[0251] 因此,本发明化合物优选适用于治疗中枢神经系统疾病,特别是用于治疗情感障碍,神经症性障碍,应激性障碍,躯体形障碍和精神病,尤其是用于治疗精神分裂症和抑郁症。由于其对多巴胺 D<sub>3</sub>受体的高亲和力,本发明化合物也适用于治疗肾功能障碍,特别是由糖尿病引起(参见 WO 00/67847)而尤其是糖尿病性肾病引起的肾功能障碍。

[0252] 在治疗的范围,所述本发明化合物的应用涉及方法。在该方法中,将有效量的一种或多种化合物 - 通常按照药理学和兽医学实践进行配制 - 给药于被治疗的个体,优选哺乳动物,特别是人类、生产性动物或家畜。无论这样的治疗是否指明,且以哪种形式进行,取决于个体的情况并且经由医学评估(诊断),所述医学评估考虑现有的体征、病症和 / 或机能障碍,发展为特别体征、病症和 / 或机能障碍的风险。

[0253] 通常,本发明治疗是通过单一或重复每日给药实现的,在适宜的情况下共同,或者交替,与其它活性化合物或含有活性化合物的制剂给药,这样将日剂量,在口服给药的情况下优选约 0.1-1000mg/kg 体重,或者在肠胃外给的情况下约 0.1-100mg/kg 体重,给药于被治疗的个体。

[0254] 本发明还涉及制备用于治疗个体 - 优选哺乳动物,特别是人类、生产性动物或家畜 - 的药物组合物。因此,通常将配体以药物组合物的形式给药,所述药物组合物包含可药用赋形剂,以及至少一种本发明化合物和,在适宜的情况下,其它活性化合物。这些组合物可以,例如,口服、直肠、经皮、静脉内、肌肉内或鼻内给药。

[0255] 适宜的制剂是固体药型,例如粉末剂,颗粒剂,片剂,特别是包膜片剂,锭剂,小袋剂,扁囊剂,糖包衣片剂,胶囊剂,例如硬凝胶囊剂和软凝胶囊剂,栓剂或鞘用药型,半固体药型,例如软膏,乳膏,水凝胶,糊剂或硬膏剂,以及液体药型,例如溶液剂,乳剂,特别是油在水中的乳剂,悬浮液剂,例如洗剂,注射剂和输注剂,眼滴剂和耳滴剂。植入释放装置可以用于给药本发明抑制剂。另外,也可以使用脂质体或微滴。

[0256] 当制备组合物时,可以任选将本发明化合物用一种或多种赋形剂混合或稀释。赋形剂可以是用作活性化合物的载体或介质的固体、半固体或液体材料。

[0257] 适宜的赋形剂列在专家医学专著中。另外,制剂可以包含可药用载体或常规辅助物质,例如滑润剂(glidants);湿润剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂;抗氧化剂;抗刺激剂;

螯合剂;包衣辅助剂;乳化稳定剂;薄膜形成剂;凝胶形成剂;气味遮蔽剂;口味矫正剂;树脂;水胶体;溶剂;增溶剂;中和剂;扩散加速剂;色素;季铵化合物;再加脂和过加脂剂;用于药膏、乳膏的原料或油;聚硅酮衍生物;散布辅助剂;稳定剂;杀菌剂;栓剂基体;片剂辅助剂,例如接合剂、填料、滑润剂(glidants)、崩解剂或包衣;推进剂;干燥剂;遮光剂;增稠剂;蜡;增塑剂和白色矿物油。关于这方面的制剂是以专家知识为基础的,例如 Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, Cosmetics and related fields], 4<sup>th</sup> edition, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996 中所述。

[0258] 下列实施例是解释本发明而不是限制本发明。

[0259] 化合物是通过在  $d_6$ -二甲亚砜或  $d$ -氯仿中于 400MHz 或 500MHz NMR 装置 (Bruker AVANCE) 上的质子-NMR 或者通过质谱来表征, 质谱一般是通过 HPLC-MS 以快速梯度在 C18-材料(电子喷雾-电离 (ESI) 方式)上记录, 或者通过熔点来表征。

[0260] 核磁共振光谱性质 (NMR 是指化学位移 ( $\delta$ ), 以百万分数 (ppm) 表示。在  $^1\text{H}$  NMR 光谱中, 位移的相对面积对应于分子中特定官能类型氢原子的数目。至于多重性的位移性质, 表示为单峰 (s)、宽单峰 (s. br.)、双峰 (d)、宽双峰 (d. br.)、三重峰 (t)、宽三重峰 (t. br.)、四重峰 (q)、五重峰 (quint.) 和多重峰 (m)。

[0261] 制备实施例:

[0262] I. 制备中间体

[0263] a. 合成磺酰氯

[0264] a. 14-((S)-2-氟-1-甲基-乙基)-苯磺酰氯

[0265] a. 1.1 甲苯-4-磺酸 (S)-2-苯基-丙基酯

[0266] 向 20g (S)-(-)-2-苯基-1-丙醇在 240ml 二氯甲烷中的溶液内, 分批加入 28g 对甲苯磺酰氯 (146.8mmol)。于室温搅拌 18h 后, 将有机相用 100ml 水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并将溶剂减压蒸发, 获得 43g 本标题化合物。

[0267]  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  [ppm] 7.65 (d, 2H), 7.15-7.3 (m, 5H), 7.1 (d, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.3 (d, 3H)。

[0268] a. 1.2 ((S)-2-氟-1-甲基-乙基)-苯

[0269] 把 9.62g 甲苯-4-磺酸 (S)-2-苯基-丙基酯 (33.13mmol) 溶解在 80ml 聚乙二醇 400 中, 加入 9.62g 氟化钾 (165.6mmol), 将反应混合物于 50°C 搅拌 3 天, 并于 55-70°C 再搅拌 2 天。将反应用 150ml 氯化钠饱和水溶液处理, 用乙醚萃取三次, 并将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并把溶剂减压蒸发。将粗产物通过硅胶色谱法进行纯化, 用环己烷/乙酸乙酯 15% 作为洗脱剂。分离出 2.85g 所需产物, 含有 ~25% 消除反应副产物。

[0270]  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  [ppm] 7.2-7.4 (m, 5H), 4.3-4.6 (几个 m, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.3 (m, 3H)。

[0271] a. 1.3 4-((S)-2-氟-1-甲基-乙基)-苯磺酰氯

[0272] 把 3.5g ((S)-2-氟-1-甲基-乙基)-苯 (25.32mmol) 溶解在 80ml 二氯甲烷中。于 0-5°C 滴加溶解在 20ml 二氯甲烷中的 11.81g 氯磺酸 (101.31mmol)。将反应混合物于室温搅拌 30 分钟, 并于 30°C 搅拌 2 小时。将溶剂蒸发。把 150ml 乙醚加到该残余物中, 用 150ml 水洗涤一次, 并将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并将溶剂减压蒸发。将残余物通过硅胶

色谱法进行纯化,用正庚烷-二氯甲烷(6:4)作为洗脱剂,获得1.5g本标题化合物。

[0273]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 4.5 (dd, 2H), 3.25 (m, 1H), 1.4 (d, 3H).

[0274] a. 24-((R)-2-氟-1-甲基-乙基)-苯磺酰氯

[0275] a. 2.1 甲苯-4-磺酸(R)-2-苯基-丙基酯

[0276] 按照与用于合成甲苯-4-磺酸(S)-2-苯基-丙基酯的类似方法,但是使用(R)-2-苯基-1-丙醇,制备得本标题化合物。

[0277] a. 2.2((R)-2-氟-1-甲基-乙基)-苯

[0278] 本标题化合物是如同上述合成((S)-2-氟-1-甲基-乙基)-苯那样制备的,但是用甲苯-4-磺酸(R)-2-苯基-丙基酯代替甲苯-4-磺酸(S)-2-苯基-丙基酯。

[0279]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  [ppm] 7.2-7.4 (m, 5H), 4.3-4.6 (几个 m, 2H), 3.15 (m, 1H), 1.3 (m, 3H).

[0280] a. 2.34-((R)-2-氟-1-甲基-乙基)-苯磺酰氯

[0281] 把1.3g((R)-2-氟-1-甲基-乙基)-苯(9.4mmol)溶解在50ml二氯甲烷中。于0-5℃滴加溶解在10ml二氯甲烷中的1.1g氯磺酸(9.4mmol)。将反应混合物在0-5℃搅拌20分钟,然后加入2.15g五氯化磷在40ml二氯甲烷中的溶液。将该反应化合物在0-5℃搅拌30分钟,并在室温搅拌1小时。把溶剂蒸发,加入100ml乙醚,将该混合物用150ml水洗涤一次,并将有机层用硫酸镁干燥,过滤,并把溶剂减压蒸发。将粗产物通过硅胶色谱法进行纯化,用正庚烷-二氯甲烷(1:1)作为洗脱剂,获得0.261g本标题化合物。

[0282]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 4.5 (dd, 2H), 3.25 (m, 1H), 1.4 (d, 3H).

[0283] a. 34-(2-氟-1-甲基-乙基)-苯磺酰氯

[0284] 按照与用于制备4-((S)-2-氟-1-甲基-乙基)-苯磺酰氯的类似方法,但是在步骤a.3.1中从2-苯基-1-丙醇开始,制备得本标题化合物。

[0285]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 4.5 (dd, 2H), 3.25 (m, 1H), 1.4 (d, 3H).

[0286] a. 44-(2-氟-1-氟甲基-乙基)-苯磺酰氯

[0287] a. 4.1(2-氟-1-氟甲基-乙基)-苯

[0288] 将4g 3-苯基戊二酸(19.21mmol)悬在350ml二氯甲烷中。于室温加入6.5g二氟化氙(xenon)(38.42mmol),并将反应混合物于室温搅拌18小时。将有机相用975ml 6%碳酸氢钠水溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤,并将溶剂蒸发。将剩余的残余物在21mm于123℃的浴温蒸馏,获得0.78g含有~50% 4-(2-氟-1-甲基-乙基)-苯的本标题化合物。

[0289]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  [ppm] 7.2-7.4 (m, 5H), 4.6-4.8 (dd, 4H), 3.3 (m, 1H).

[0290] a. 4.24-(2-氟-1-氟甲基-乙基)-苯磺酰氯

[0291] 按照与用于制备4-((S)-2-氟-1-甲基-乙基)-苯磺酰氯的类似方法,但是使用5当量氯磺酸,获得0.12g本标题化合物。

[0292]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  [ppm] 8.05 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 4.75 (dd, 4H), 3.4 (m, 1H).

[0293] a. 54-(3,3,3-三氟丙基)-苯磺酰氯

[0294] 按照上述用来合成 4-((S)-2-氟-1-甲基-乙基)-苯磺酰氯的方法,由市场上可以买到的 (3,3,3-三氟丙基)-苯,获得 2.9g 本标题化合物。

[0295]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$  :  $\delta$  [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 3.0 (t, 2H), 2.45 (m, 2H).

[0296] a. 64-(2,2,2-三氟乙基)-苯磺酰氯

[0297] 按照 J. Org. Chem., 1960, 25, 1824-26 中描述的方法,由市场上可以买到的 (2,2,2-三氟乙基)-苯,获得本标题化合物。

[0298]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$  :  $\delta$  [ppm] 8.05 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 3.5 (q, 2H).

[0299] a. 74-(3-氟丙基)-苯磺酰氯

[0300] a. 7.1 (3-氟丙基)-苯

[0301] 把 15.6g 三氟化二乙基氨基硫 (DAST, 96.91mmol) 溶解在 18ml 二氯甲烷中。于 0-5℃滴加溶解在 30ml 二氯甲烷中的 12g 3-苯基-1-丙醇 (88.1mmol)。将反应混合物搅拌 18h 小时,加入 30ml 二氯甲烷后,倒在 100ml 冰水上。把有机层分离,用硫酸镁干燥,过滤,并将溶剂蒸发。将粗产物通过在 20mm 于 106℃浴温蒸馏进行纯化,获得 7.4g 本标题化合物。

[0302]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$  :  $\delta$  [ppm] 7.1-7.3 (m, 5H), 4.4 (dt, 2H), 2.7 (m, 2H), 2.0 (m, 2H).

[0303] a. 7.24-(3-氟丙基)-苯磺酰氯

[0304] 把 4.1g (3-氟-丙基)-苯 (29.67mmol) 溶解在 40ml 二氯甲烷中。于 0-5℃滴加溶解在 10ml 二氯甲烷中的 6.91g 氯磺酸 (59.34mmol)。将反应混合物在 0-5℃搅拌 45 分钟,然后加入 6.8g 五氯化磷 (32.63mmol) 溶解在 50ml 二氯甲烷中的溶液。将反应混合物在 5-10℃搅拌 1 小时。将溶剂蒸发,加入 150ml 乙醚,用 150ml 冰水洗涤一次,将有机层用硫酸镁干燥,过滤,并将溶剂减压蒸发。将粗产物通过硅胶色谱法进行纯化,用正庚烷-二氯甲烷 (11 : 9) 作为洗脱剂,获得 5.5g 本标题化合物。

[0305]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$  :  $\delta$  [ppm] 7.95 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 4.5 (dt, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.05 (m, 2H).

[0306] a. 84-(2,2-二氟-环丙基)-苯磺酰氯

[0307] 除了仅使用 1.1 当量五氯化磷之外,其余都按照用于合成 (3-氟丙基)-苯磺酰氯的方法,由市场上可以买到的 (2,2-二氟环丙基)-苯,获得 2.07g 本标题化合物。

[0308]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$  :  $\delta$  [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).

[0309] a. 93-溴-4-三氟甲氧基-苯磺酰氯

[0310] 把 2.0g 1-溴-2-(三氟-甲氧基)苯 (8.3mmol) 溶解在 30ml 二氯甲烷中。于 0-5℃滴加溶解在 3ml 二氯甲烷中的 1.06g 氯磺酸 (9.13mmol)。将反应混合物在室温搅拌 30 分钟。再加入 5.5 当量氯磺酸在二氯甲烷中的溶液以使反应完成。然后进行标准后处理,并用正庚烷-二氯甲烷 (6 : 4) 作为洗脱剂进行硅胶色谱法纯化,获得 2.19g 本标题化合物。

[0311]  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$  :  $\delta$  [ppm] 6.3 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.5 (dd, 1H).

[0312] a. 104-(2-氟乙基)-苯磺酰氯

[0313] a. 10.1 (2-氟乙基)-苯

[0314] 按照用于合成 (3- 氟丙基) - 苯的方法, 由市场上可以买到的 2- 苯基 - 乙醇, 获得 6.8g 本标题化合物。

[0315]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  [ppm] 7.1-7.3 (m, 5H), 4.6 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.9 (m, 1H).

[0316] a. 10.24-(2- 氟乙基) - 苯磺酰氯

[0317] 按照用于合成 4-((R)-2- 氟 -1- 甲基 - 乙基) - 苯磺酰氯的方法, 获得 3.55g 本标题化合物。

[0318]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 4.7 (dt, 2H), 3.05-3.2 (dt, 2H).

[0319] a. 11.5- 丙基噻吩 -2- 磺酰氯

[0320] 按照与用于制备 (3- 氟 - 丙基) - 苯磺酰氯的类似方法, 但是仅使用 1 当量五氯化磷, 制备得本标题化合物。

[0321]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  [ppm] 7.7 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 2.9 (t, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.0 (t, 3H).

[0322] a. 124-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) - 苯磺酰氯

[0323] a. 12.11- 甲基 -4- 苯基 -1H- 吡唑

[0324] 把 1g 2- 苯基丙二醛 (6.75mmol) 溶解在 25ml 乙醇中。加入 0.36ml N- 甲基 - 胍 (6.75mmol), 将反应混合物在回流下搅拌 4 小时, 把溶剂减压蒸发, 获得 1.09g 本标题产物。

[0325] ESI-MS : 159.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0326]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  [ppm] 7.75 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.2 (t, 1H), 3.9 (s, 3H)

[0327] a. 12.24-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) - 苯磺酰氯

[0328] 把 0.5g 1- 甲基 -4- 苯基 -1H- 吡唑 (3.16mmol) 溶解在 20ml 二氯甲烷中。于 0℃ 加入 0.232ml 氯磺酸, 并将反应混合物在冰冷下搅拌 1 小时。再加入 0.7ml 氯磺酸, 并将混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟, 然后在 50℃ 搅拌 90 分钟。将该两个相分离, 并把下层倒在冰上, 用乙醚萃取两次, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并将溶剂减压蒸发, 获得 0.496g 本标题产物。

[0329]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  [ppm] 8.0 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 4.0 (s, 3H).

[0330] a. 134-(1,1,1- 三氟丙 -2- 基) 苯磺酰氯和

[0331] 2-(1,1,1- 三氟丙 -2- 基) 苯磺酰氯

[0332] 按照方案 7 中概述的方法以 14g 的规模制备。2-(1,1,1- 三氟丙 -2- 基) 苯磺酰氯是该反应的副产物。

[0333] 4-(1,1,1- 三氟丙 -2- 基) 苯磺酰氯 :

[0334] MS (ESI) m/z : 273.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0335]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO) :  $\delta$  [ppm] 7.62 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 3.81 (m, 1H), 1.42 (d, 3H).

[0336] 2-(1,1,1- 三氟丙 -2- 基) 苯磺酰氯 :

[0337] MS (ESI) m/z : 273.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0338] a. 144-(1,1- 二氟丙 -2- 基) 苯磺酰氯和

[0339] 2-(1,1- 二氟丙 -2- 基) 苯 -1- 磺酰氯

[0340] 按照方案 6 中概述的方法以 11g 的规模制备。2-(1,1-二氟丙-2-基)苯-1-磺酰氯是该反应的副产物。

[0341] 4-(1,1-二氟丙-2-基)苯磺酰氯:

[0342] MS(ESI)m/z :255.0[M+H]<sup>+</sup>

[0343] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO): δ [ppm] 8.03(d, 2H), 7.55(d, 2H), 5.88(dt, 1H), 3.34(m, 1H), 1.47(d, 3H).

[0344] <sup>13</sup>C-NMR(DMSO): δ [ppm] 146.43, 143.54, 129.77, 127.28, 117.06(t), 43.76, 13.78.

[0345] 2-(1,1-二氟丙-2-基)苯-1-磺酰氯:

[0346] 以 110mg 的规模通过色谱法分离。

[0347] MS(ESI)m/z :255.0[M+H]<sup>+</sup>

[0348] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 8.15(d, 1H), 7.77(t, 1H), 7.70(d, 1H), 7.54(t, 1H), 5.99(dt, 1H), 4.43(m, 1H), 1.51(d, 3H).

[0349] <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 143.45, 138.63, 135.53, 130.93, 129.04, 128.17, 116.61(t), 38.38, 13.68.

[0350] II. 制备化合物 I

[0351] 实施例 1

[0352] (R)-N-[7-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-丙酰胺

[0353] 1.1(R)-N-(1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙酰胺

[0354] 将(R)-2-氨基四氢化萘盐酸盐(2.50g, 13.6mmol)和三乙胺(3.42g, 33.77mmol)在四氢呋喃(THF)(30mL)中的溶液于-5℃进行搅拌并滴加丙酸酐(1.78g, 13.7mmol)。在将该混合物于室温搅拌 18 小时后,除去溶剂并加入乙酸乙酯/水。将有机层用柠檬酸溶液(5%)洗涤,并用 MgSO<sub>4</sub>干燥。把过滤的溶液浓缩,获得白色固体(2.69g, 97%)。

[0355] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 7.12(m, 4H), 5.49(br s, 1H), 4.30(m, 1H), 3.12(m, 1H), 2.87(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.18(q, 2H), 2.03(m, 1H), 1.76(m, 1H), 1.13(t, 3H).

[0356] MS(ESI)m/z :204.1[M+H]<sup>+</sup>

[0357] 1.2(R)-N-(7-硝基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙酰胺以及 5-硝基异构体、6-硝基异构体和 8-硝基异构体

[0358] 把 N-(1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙酰胺(3.00g, 14.8mmol)溶解在硝基甲烷(45mL)中并冷却至 5℃。用 30 分钟逐滴加入浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(14.5mL)、硝酸(1.05mL, 65%)和水(2.40mL)的溶液。在搅拌另外 2 小时后,把该溶液倒入水中并用乙酸乙酯萃取。将有机层用 MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,并将滤液在真空中蒸发,获得产物为黄色油状物(3.56g, 97%)。

[0359] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 区域异构体(1:1) 9.15(br s, 1H), 7.92(m, 3H), 7.70(d, 1H), 7.20(m, 3H), 6.15(br m, 1H), 4.26(m, 4H), 3.20(m, 2H), 3.10(m, 1H), 2.98(m, 3H), 2.72(m, 2H), 2.25(q, 4H), 2.15(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.15(t, 6H).

[0360] MS(ESI)m/z :249.1[M+H]<sup>+</sup>

[0361] 1.3(R)-N-(7-氨基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙酰胺和 5-氨基异构体、6-氨基异构体和 8-氨基异构体

[0362] 把硝基异构体(3.50g, 14.1mmol)的混合物溶解在甲醇(MeOH)(100mL)中并加入

Pd-C(0.40g, 10%)。将该溶液在 H<sub>2</sub> 气氛下搅拌 6 小时。将该溶液过滤, 并将滤液浓缩, 获得油状物, 将其通过制备 HPLC(20-95% MeOH) 分离为全部 4 个氨基异构体。获得产物为黄色油状物: 8-氨基异构体(0.05g, 2%)、7-氨基异构体(0.38g, 12%)、6-氨基异构体(0.19g, 6%) 和 5-氨基异构体(0.34g, 10%)。

[0363] 8-氨基异构体:

[0364] MS(ESI)m/z :219.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0365] 7-氨基异构体:

[0366] MS(ESI)m/z :219.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0367] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 7.72(d, NH), 6.71(d, 2H), 6.35(d, 1H), 6.25(s, 1H), 4.72(s, NH<sub>2</sub>), 3.84(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.62(m, 2H), 2.48(m, 1H), 2.05(q, 2H), 1.85(m, 1H), 1.51(m, 1H), 0.98(t, 3H).

[0368] 6-氨基异构体:

[0369] MS(ESI)m/z :219.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0370] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 7.74(d, 1H), 6.71(d, 2H), 6.50(br s, NH), 6.33(d, 1H), 6.31(s, 1H), 3.84(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.68(m, 2H), 2.42(m, 1H), 2.08(q, 2H), 1.85(m, 1H), 1.51(m, 1H), 0.99(t, 3H).

[0371] 5-氨基异构体:

[0372] MS(ESI)m/z :219.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0373] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO): δ [ppm] 7.74(d, NH), 6.79(t, 1H), 6.44(d, 1H), 6.26(d, 1H), 4.71(s, NH<sub>2</sub>), 3.84(m, 1H), 2.81(m, 1H), 2.52(m, 2H), 2.36(m, 1H), 2.07(q, 2H), 1.94(m, 1H), 1.59(m, 1H), 1.00(t, 3H).

[0374] 1.4(R)-N-[7-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-丙酰胺

[0375] 把(R)-N-(7-氨基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙酰胺(0.34g, 1.56mmol) 溶解在吡啶-二氯甲烷(1:2, 30mL) 中并冷却至 5℃。加入 4-异丙基苯磺酰氯(0.37g, 1.69mmol) 并将该溶液于 5℃ 搅拌 3 小时。将溶液蒸发, 在乙酸乙酯水之间分配, 并将有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。把过滤的溶液浓缩, 获得产物为黄色油状物(0.56g, 90%)。

[0376] 7-氨基: MS(ESI)m/z :401.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0377] 实施例 2

[0378] (R)-4-异丙基-N-((R)-7-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺

[0379] 把(R)-N-[7-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-丙酰胺(0.56g, 1.40mmol) 溶解在 15ml 四氢呋喃(THF) 中, 并用 15 分钟滴加入 7.5mL(78.4mmol) 硼烷-THF 络合物。将所得混合物在回流下搅拌 1 小时。将该溶液冷却, 缓慢加入 5ml 2N HCl, 并将该混合物在 40℃ 搅拌 2 小时。将该冷却的溶液用水然后 NaOH(2N) 用中止, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 并将滤液在真空中蒸发, 获得产物为白色固体, 将其通过从 MeOH-异丙醇中重结晶进行进一步纯化, 获得白色固体(100mg, 18%)。

[0380] MS(ESI)m/z :387.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0381] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 14.3(br s, 1H), 12.0(br s, 1H), 7.68(d, 2H), 7.43(d, 2H), 6.88(m, 2H), 6.76(s, 1H), 2.82(m, 2H), 2.65(m, 1H), 2.52(m, 3H), 2.36(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.40(m, 3H), 1.15(d, 6H), 0.84(t, 3H).

[0382]  $^{13}\text{C}$ -NMR(DMSO) :  $\delta$  [ppm] 153.4(s), 137.4(s), 136.0(s), 135.3(s), 131.8(s), 129.0(d), 127.1(d), 126.7(d), 120.4(d), 117.5(d), 52.7(d), 48.2(t), 35.7(t), 33.2(d), 28.5(t), 26.5(t), 23.3(q), 22.6(t), 11.8(q).

[0383] 实施例 3

[0384] 4-异丙基-N-((R)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺

[0385] 把N-[6-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-丙酰胺(0.19g, 0.47mmol)溶解在10ml 四氢呋喃(THF)中,并用20分钟滴加入3mL(31.3mmol) 硼烷-THF络合物。将所得混合物在回流下搅拌3小时。把该溶液冷却,缓慢加入3ml 2N HCl,并将该混合物在40℃搅拌1小时。将该冷却的溶液用水然后用NaOH(2N)中止,并用乙酸乙酯萃取。将有机相用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,并将滤液在真空中蒸发,获得产物为无色油状物(100mg, 55%)。

[0386] MS(ESI)m/z :387.1[M+H]<sup>+</sup>

[0387]  $^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] 7.68(d, J 8.4, 2H), 7.39(d, J 8.4, 2H), 6.90-6.75(m, 3H), 2.92(m, 2H), 2.69(m, 1H), 2.52(m, 3H), 2.38(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.40(m, 3H), 1.15(d, 6H), 0.84(t, 3H).

[0388] 实施例 4

[0389] (R)-N-[5-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-丙酰胺

[0390] 把得自1.3的5-氨基异构体(0.26g, 1.19mmol)溶解在吡啶-二氯甲烷(1 : 2, 30mL)中并冷却至5℃。加入4-异丙基苯磺酰氯(0.29g, 1.31mmol)并将该溶液在5℃搅拌3小时。将溶液蒸发,在乙酸乙酯和水之间分配,并将有机层分离,并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。把过滤的溶液浓缩,获得产物为黄色油状物(0.61g, 100%)。

[0391] MS(ESI)m/z :401.1[M+H]<sup>+</sup>

[0392] 实施例 5

[0393] (R)-4-异丙基-N-(6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-1-基)-苯磺酰胺

[0394] 把(R)-N-[5-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-丙酰胺(0.48g, 1.20mmol)溶解在10ml THF中,并用20分钟滴加入5mL(8.36mmol) 硼烷-THF络合物。将所得混合物在回流下搅拌3小时。把该溶液冷却,缓慢加入5ml 2N HCl,并将该混合物在40℃搅拌1小时。将该冷却的溶液用水然后用NaOH(2N)中止,并用乙酸乙酯萃取。将有机相用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤,并将滤液在真空中蒸发,获得产物为无色油状物(130mg, 28%)。

[0395] MS(ESI)m/z :387.4[M+H]<sup>+</sup>

[0396]  $^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] 7.56(d, J 8.4, 2H), 7.39(d, J 8.4, 2H), 6.98(m, 1H), 6.83(m, 2H), 2.83(m, 1H), 2.70-2.52(m, 3H), 2.37(m, 1H), 2.15(m, 1H), 1.75(m, 1H), 1.40(m, 2H), 1.15(d, 6H), 0.82(t, 3H).

[0397]  $^{13}\text{C}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  [ppm] 153.1(s), 138.7(s), 136.6(s), 135.2(s), 132.4(s), 126.8(d), 126.5(d), 125.5(d), 123.2(d), 52.4(d), 48.3(t), 35.2(t), 33.3(d), 28.3(t), 23.5(q), 23.0(t), 22.8(t), 11.8(q).

[0398] 实施例 6

[0399] N-((R)-6-烯丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-异丙基-苯磺酰胺, 盐酸

盐

[0400] 6.1((R)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0401] 把(R)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基胺盐酸盐(5.25g,20mmol)溶解在二氯甲烷(100ml)中。然后,加入三乙胺(11.14ml,80mmol)和二碳酸二叔丁酯(5.45g,25mmol),并将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液萃取。将有机层用硫酸镁干燥,过滤,并蒸发至干,获得所需的晶状产物(6.4g,98%)。

[0402] 6.2烯丙基-((R)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0403] 把((R)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯(3.26g,10mmol)溶解在二甲基甲酰胺(30ml)中。加入氢化钠(50%在油中的分散液)(528mg,11mmol)并在室温搅拌15分钟。加入烯丙基溴(0.95ml,11mmol),并将反应混合物在室温搅拌过夜。向反应混合物中加入H<sub>2</sub>O(400ml),并用150ml乙醚萃取两次。将有机层用硫酸镁干燥,过滤,并蒸发至干,获得粗产物(3.25g)。将该粗产物用硅胶色谱法进行纯化,用环己烷/乙酸乙酯(9:1)作为洗脱剂,获得纯化了了的产物(2.7g,66%)。

[0404] 6.3烯丙基-[(R)-6-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-氨基甲酸叔丁酯

[0405] 在惰性气体(氩气)下,把烯丙基-((R)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯(2.04g,5.5mmol)于室温溶解在三氟甲苯(trifluorotoluene)(10ml)中。把三(二亚苄基丙酮)二钯(230mg,0.25mmol)和三-叔丁基-膦(phosphane)(152mg,0.75mmol)加到反应混合物中。在另外的烧瓶中,于65℃把4-异丙基-苯磺酰胺(996mg,5mmol)溶解在三氟甲苯(trifluorotoluene)(20ml)中。加入氢化钠(50%在油中的分散液)(240mg,5mmol),搅拌5分钟并加到反应混合物中。把反应混合物分配到5个管瓶中并在微波中(CEM)于160℃搅拌1小时。把合并的反应混合物蒸发至干。加入H<sub>2</sub>O(50ml)并用50ml乙醚萃取三次。将有机层用硫酸镁干燥,过滤,并蒸发至干,获得2.8g粗产物。将该粗产物用硅胶色谱法进行纯化,用环己烷/乙酸乙酯(85:15)作为洗脱剂,获得纯化了了的产物(1.13g,45%)。

[0406] 6.4N-((R)-6-烯丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-异丙基-苯磺酰胺,盐酸盐

[0407] 把烯丙基-[(R)-6-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-氨基甲酸叔丁酯(2.04g,5.5mmol)溶解在二氯甲烷(50ml)中。加入三氟乙酸(2ml),并将反应混合物在室温搅拌3小时。把反应混合物蒸发至干。加入乙酸乙酯(100ml)并用NaOH(2M)萃取。将有机层用硫酸镁干燥,过滤,并蒸发至干,获得790mg粗产物。将该粗产物用硅胶色谱法进行纯化,用乙酸乙酯/甲醇(90:10)作为洗脱剂,获得纯化了了的产物(300mg,30%产率)。

[0408] 把50mg溶解在乙醚和二氯甲烷中。加入1N HCl在乙醚中的溶液,形成沉淀物以后,将悬浮液减压蒸发,获得36mg白色沉淀物。

[0409] ESI-MS:385.1[M+H]<sup>+</sup>

[0410] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 10.2(s,1H),9.2(bs,2H),7.7(d,2H),7.4(d,2H),7.0(d,1H),6.9(d,1H),6.8(s,1H),6.0(m,1H),5.5(d,1H),5.4(d,1H),3.7(d,2H),3.3(bs,1H),3.1(dd,1H),2.9(m,1H),2.7(m,3H),2.2(m,1H),1.7(m,1H),1.2(d,6H)。

[0411] 实施例 7

[0412] N-((S)-6-烯丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-异丙基-苯磺酰胺, 盐酸盐

[0413] 7.1((S)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0414] 把(S)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基胺盐酸盐(3.94g, 15mmol)溶解在二氯甲烷(75ml)中。然后, 加入三乙胺(8.32ml, 60mmol)和二碳酸二叔丁酯(4.09g, 18.75mmol), 并将反应混合物在室温搅拌过夜。反应混合物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液提取。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得所需的晶状产物(4.85g, 99%)。

[0415] 7.2 烯丙基-((S)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0416] 把((S)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯(4.85g, 14.87mmol)溶解在二甲基甲酰胺(40ml)中。加入氢化钠(50%在油中的分散液)(785mg, 16.35mmol), 并在室温搅拌15分钟。加入烯丙基溴(1.41ml, 16.35mmol), 并将反应混合物在室温搅拌过夜。向反应混合物中加入H<sub>2</sub>O(500ml), 并用100ml乙醚萃取三次。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得5.5g粗产物。将该粗产物用硅胶色谱法进行纯化, 用环己烷/乙酸乙酯(95:5)作为洗脱剂, 获得纯化的产物(3.9g, 68%)。

[0417] 7.3 烯丙基-[(S)-6-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-氨基甲酸叔丁酯

[0418] 在惰性气体(氩气)下, 于室温把烯丙基-((S)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯(1.94g, 5.3mmol)溶解在三氟甲苯(trifluorotoluene)(10ml)中。把三(二亚苄基丙酮)二钯(230mg, 0.25mmol)和三-叔丁基-膦(152mg, 0.75mmol)加到反应混合物中。在另外的烧瓶中, 于65℃把4-异丙基-苯磺酰胺(996mg, 5mmol)溶解在三氟甲苯(trifluorotoluene)(20ml)中。加入氢化钠(50%在油中的分散液)(240mg, 5mmol), 搅拌5分钟并加到反应混合物中。把反应混合物分配到8个管形瓶中, 并在微波中(CEM)于150℃搅拌1小时。把合并的反应混合物蒸发至干。加入H<sub>2</sub>O(50ml), 并用50ml乙醚萃取三次。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得4.3g粗产物。将该粗产物用硅胶色谱法进行纯化, 用环己烷/乙酸乙酯(85:15)作为洗脱剂, 获得了产物(1.5g, 50%纯度, 31%产率)。

[0419] 7.4N-((S)-6-烯丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-异丙基-苯磺酰胺, 盐酸盐

[0420] 把烯丙基-[(R)-6-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-氨基甲酸叔丁酯(1.5g, 1.5mmol)溶解在二氯甲烷(50ml)中。加入三氟乙酸(2ml), 并将反应混合物于室温搅拌3小时。把反应混合物蒸发至干。加入乙酸乙酯(100ml), 并用NaOH(2M)萃取。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得1.05g粗产物。将该粗产物用硅胶色谱法进行纯化, 用乙酸乙酯/甲醇(90:10)作为洗脱剂, 获得纯化的产物(290mg, 34%产率)。

[0421] 把50mg溶解在乙醚和二氯甲烷中。加入1N HCl在乙醚中的溶液, 沉淀形成后, 将悬浮液减压蒸发, 获得36mg白色沉淀物。

[0422] ESI-MS: 385.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0423] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] 10.2(s, 1H), 9.2(bs, 2H), 7.7(d, 2H), 7.4(d, 2H),

7.0 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.0 (m, 1H), 5.5 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 3.7 (d, 2H), 3.1 (dd, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.7 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.2 (d, 6H).

[0424] 实施例 8

[0425] 4-异丙基-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺, 盐酸盐

[0426] 把 N-((S)-6-烯丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-异丙基-苯磺酰胺 (240mg, 0.48mmol) 和 10% 披钨碳钨 (25mg) 在乙酸乙酯 (25ml) 中的混合物氢化过夜。将催化剂过滤, 并在真空下除去溶剂, 获得油状物 (190mg)。把残余物溶解在 H<sub>2</sub>O (20ml) 和 HCl (1N, 1ml) 中, 并用乙醚 (20ml) 萃取两次。使水相呈碱性, 并用乙酸乙酯萃取。将有机相分离, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得泡沫状物 (120mg, 58%)。把 50mg 该泡沫状物溶解在蒸馏 H<sub>2</sub>O (30ml) 中, 并加入几滴浓 HCl。将该溶液冻干, 获得了所需产物。

[0427] ESI-MS : 387.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0428] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ [ppm] 10.2 (s, 1H), 8.9 (m, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.8 (s, 1H), 3.1 (dd, 1H), 3.0 (m, 3H), 2.8 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.7 (m, 3H), 1.2 (d, 6H), 0.9 (t, 3H).

[0429] 实施例 9

[0430] N-((S)-6-烯丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-异丙基-N-甲基-苯磺酰胺

[0431] 9.1 烯丙基-[(S)-6-[(4-异丙基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-氨基甲酸叔丁酯

[0432] 在惰性气体 (氩气) 下, 于室温把烯丙基-[(S)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-氨基甲酸叔丁酯 (749mg, 2.0mmol) 溶解在三氟甲苯 (trifluorotoluene) (20ml) 中。把三(二亚苄基丙酮)二钨 (92mg, 0.1mmol) 和三-叔丁基-膦 (61mg, 0.3mmol) 加到反应混合物中。在另外的烧瓶中, 于 65°C 把 4-异丙基-N-甲基-苯磺酰胺 (427mg, 2mmol) 溶解在三氟甲苯 (trifluorotoluene) (20ml) 中。加入氢化钠 (50% 在油中的分散液) (96mg, 2mmol), 搅拌 5 分钟, 并加到反应混合物中。把反应混合物分配到 3 个管形瓶中, 并在微波 (CEM) 中于 150°C 搅拌 1 小时。把合并的反应混合物蒸发至干。加入 H<sub>2</sub>O (50ml), 并用 50ml 乙醚萃取三次。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得粗产物 (1.12g, 68%)。

[0433] 9.2N-((S)-6-烯丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-异丙基-N-甲基-苯磺酰胺

[0434] 把烯丙基-[(S)-6-[(4-异丙基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-氨基甲酸叔丁酯 (672mg, 1.35mmol) 溶解在二氯甲烷 (30ml) 中。加入三氟乙酸 (1ml), 并将反应混合物于室温搅拌过夜。把反应混合物蒸发至干。加入乙酸乙酯 (100ml), 并用 NaOH (2M) 萃取。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得 1.05g 粗产物。把粗产物溶解在乙酸乙酯 (20ml) 中, 收集沉淀物, 获得所需化合物 (270mg, 50%)。将母液真空蒸发, 获得油状物 (840mg, 54% 纯度)。

[0435] ESI-MS : 399.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0436] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ [ppm] 9.8 (bs, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.8 (dd, 1H), 6.0 (m, 1H), 5.5 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.2 (dd, 1H), 3.1 (s, 3H),

3.0-2.8(m, 4H), 2.3(m, 1H), 1.9(m, 1H), 1.3(d, 6H).

[0437] 实施例 10

[0438] 4-异丙基-N-甲基-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺

[0439] 将N-((S)-6-烯丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-异丙基-N-甲基-苯磺酰胺(840mg, 54%纯度, 1.13mmol)和10%披钨碳(50mg)在乙酸乙酯(25ml)中的混合物氢化过夜。将催化剂过滤,并在真空下除去溶剂,获得油状物(720mg)。把该粗产物溶解在乙酸乙酯(20ml)中,并收集沉淀物,获得所需产物(100mg, 22%)。

[0440] ESI-MS: 401.2[M+H]<sup>+</sup>

[0441] <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 9.5(bs, 2H), 7.5(d, 2H), 7.3(d, 2H), 7.0(d, 1H), 6.9(s, 1H), 6.8(d, 1H), 3.4(m, 1H), 3.2(dd, 1H), 3.1(s, 3H), 3.0-2.8(m, 6H), 2.3(m, 1H), 1.9(m, 1H), 1.8(m, 2H), 1.3(d, 6H), 1.0(t, 3H).

[0442] 实施例 11(参考)

[0443] N-[3-(4-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-7-基]-丙酰胺及其5-区域异构体

[0444] 11.1(3-氧代-环己基)-氨基甲酸苄酯

[0445] 把硝酸铋五水合物(1.02g, 2.10mmol)加到氨基甲酸苄酯(3.2g, 21.16mmol)和环己-2-烯酮(2ml, 20.59mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2ml)中的混合物中,并将所得浆液于室温剧烈搅拌过夜。然后把CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20ml)加到混合物中,并将其通过硅藻土垫过滤。将滤液用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤,并将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发。将粗产物用快速柱色谱法进行纯化(庚烷:乙酸乙酯, 3:1),获得本标题化合物(4.81g, 94%),为浅黄色树胶状物。

[0446] MS(ESI+)m/z = 248.3[M+H]<sup>+</sup>

[0447] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.71(m, 2H), 1.97(m, 1H), 2.10(m, 1H), 2.27(m, 2H), 2.37(m, 1H), 2.71(dd, J = 14.0, 4.4Hz, 1H), 3.99(bs, 1H), 4.77(bs, 1H), 5.09(s, 2H), 7.35(m, 5H).

[0448] 11.2(3-硝基-5,6,7,8-四氢-喹啉-5和7-基)-氨基甲酸苄酯

[0449] 将1-甲基-3,5-二硝基-2-吡啶酮(3.66g, 18.38mmol)和(3-氧代-环己基)-氨基甲酸苄酯(4.55g, 18.39mmol)在甲醇氨(1M, 140ml)中的混合物于65℃加热1.5小时。然后将其浓缩并在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中蒸煮。将有机层用H<sub>2</sub>O(x2)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并蒸发。将残余物用硅胶色谱法进行纯化(庚烷:乙酸乙酯, 3:1),获得了1/2的5和7位区域异构体的混合物(4.51g, 75%两步),为浅黄色树胶状物。

[0450] MS(ESI+)m/z = 328.1[M+H]<sup>+</sup>

[0451] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 1.83(m, 1.5H), 2.01(m, 1H), 2.20(m, 1.5H), 2.90(dd, J = 18.1, 8.7Hz, 1H), 3.00(t, J = 6.4Hz, 2H), 3.05(t, J = 6.4Hz, 1H), 3.43(dd, J = 18.1, 5.2Hz, 1H), 4.16(m, 1H), 4.81(bs, 1H), 5.03(bs, 1H), 5.12(s, 2H), 5.19(s, 1H), 7.36(m, 7.5H), 8.19(bs, 1H), 8.46(bs, 0.5H), 9.20(d, J = 1.9Hz, 1H), 9.23(d, J = 2.1Hz, 0.5H).

[0452] 11.3[3-(4-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-5和7-基]-氨基甲酸苄酯

[0453] 把(3-硝基-5,6,7,8-四氢-喹啉-5和7-基)-氨基甲酸苄酯(1g, 3.05mmol)溶

解在 EtOH(25ml) 中, 并加入  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (3.44g, 15.24mmol)。将所得混合物回流 14 小时, 然后真空下除去溶剂。把原料溶解在乙酸乙酯中, 并相继用 2N NaOH 水溶液 (x2) 和水洗涤。将有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 通过硅藻土垫过滤并蒸发。然后把粗材料溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60ml) 中, 并滴加吡啶 (370  $\mu\text{l}$ , 4.53mmol), 继之滴加 4-(三氟甲氧基) 苯磺酰氯 (620  $\mu\text{l}$ , 3.65mmol)。于室温搅拌过夜之后, 将反应混合物用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释, 并相继用 1N HCl 水溶液、饱和  $\text{NaHCO}_3$  和水洗涤。将有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并蒸发。将残余物用硅胶色谱法纯化 (庚烷: 乙酸乙酯, 1:1), 获得了 1/2 的 5 和 7 位区域异构体的混合物 (1.32g, 83% 两步), 为淡黄色树胶状物。

[0454] MS(ESI+)  $m/z = 522.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[0455]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.74(m, 1.5H), 1.89(m, 1H), 2.08(m, 1.5H), 2.72(dd,  $J = 17.2, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 2.82(m, 3H), 3.21(dd,  $J = 17.2, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 4.06(m, 1H), 4.86(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1.5H), 5.10(m, 3.5H), 7.23(d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.27(d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.34(m, 8.5H), 7.47(s, 0.5H), 7.81(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 3H), 7.99(s, 1H), 8.15(s, 0.5H)。

[0456] 11. 4N-[3-(4-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-7-基]-丙酰胺及其 5-区域异构体

[0457] 把 10% Pd/C(150mg) 悬在 [3-(4-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-5 和 7-基]-氨基甲酸苄酯 (558mg, 1.07mmol) 在 MeOH(25ml) 中的溶液内, 并将所得混合物在  $\text{H}_2$  (1atm) 下于室温搅拌 3 小时。然后将其通过硅藻土垫过滤并真空浓缩, 获得游离碱。然后将后者溶解在 THF(20ml) 中, 把此溶液冷却至 0°C。然后加入丙酰氯 (94  $\mu\text{l}$ , 1.07mmol) 和三乙胺 (150  $\mu\text{l}$ , 1.07mmol), 把此混合物升温至 20°C, 并搅拌另外 2 小时。然后将其用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释, 并相继用 1N HCl 水溶液、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和水洗涤。将有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并蒸发。将残余物用硅胶色谱法进行纯化 (庚烷: 乙酸乙酯, 1:4) 获得本标题化合物 (268mg, 56% 两步), 为白色固体及其 5-区域异构体 (130mg, 27% 两步), 为树胶状物。

[0458] N-[3-(4-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-7-基]-丙酰胺:

[0459] MS(ESI+)  $m/z = 444.0[\text{M}+\text{H}]^+$

[0460]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.17(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.71(m, 1H), 2.08(m, 1H), 2.23(q,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.68(dd,  $J = 17.1, 9.2\text{Hz}$ , 1H), 2.82(m, 2H), 3.18(dd,  $J = 17.2, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 4.28(m, 1H), 5.51(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.29(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.34(d,  $J = 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.82(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.02(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H)。

[0461] N-[3-(4-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-5-基]-丙酰胺:

[0462] MS(ESI+)  $m/z = 444.0[\text{M}+\text{H}]^+$

[0463]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1.19(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 1.70(m, 2H), 1.92(m, 2H), 2.07(m, 1H), 2.25(m, 2H), 2.88(m, 2H), 5.16(dd,  $J = 14.0, 8.2\text{Hz}$ , 1H), 5.69(d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.29(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.41(bs, 1H), 7.85(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.18(d,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H)。

[0464] 实施例 12(参考)

[0465] N-(7-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-喹啉-3-基)-4-三氟甲氧基-苯磺酰胺

[0466] 向 N-[3-(4-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-7-基]-丙酰

胺 (260mg, 0.58mmol) 在 THF (10ml) 中溶液内滴加 1M  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (5.8ml) 和混合物在室温搅拌 6 小时。然后通过仔细加入 1N HCl 水溶液 (10ml) 将其中止, 并将所得溶液在回流下加热 4 小时。然后将溶液冷却至室温, 用 2N NaOH 溶液调节至  $\text{pH} \sim 8$ , 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释。分离有机层, 将有机相干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空蒸发, 获得粗材料, 将其用快速柱色谱法进行纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH, 95 : 5), 获得本标题化合物 (160mg, 64%), 为白色固体。

[0467] MS (ESI+)  $m/z = 430.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0468]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 0.93 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.53 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.69 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.67 (bs, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.81 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.95 (bs, 1H).

[0469] 实施例 13 (参考)

[0470] N-(5-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-喹啉-3-基)-4-三氟甲氧基-苯磺酰胺

[0471] 按照前面描述的相同方法, 将 N-[3-(4-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-5-基]-丙酰胺 (120mg, 0.27mmol) 在 THF (10ml) 中的混合物用 1M  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (2.7ml) 处理。将粗产物用快速柱色谱法进行纯化 (庚烷: 乙酸乙酯, 1 : 2), 获得本标题化合物 (66mg, 57%), 为白色固体。

[0472] MS (ESI+)  $m/z = 430.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0473]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) :  $\delta$  (ppm) 0.85 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 3H), 1.40 (m, 3H), 1.67 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 3.68 (bs, 1H), 7.46 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.85 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.04 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H).

[0474] 实施例 14

[0475] N-[3-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-7-基]-丙酰胺和 N-[3-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-5-基]-丙酰胺 (参考)

[0476] 14.1 [3-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-5 和 7-基]-氨基甲酸苄酯及其 5-区域异构体

[0477] 按照实施例 11.3 中描述的相同方法, 将 (3-硝基-5,6,7,8-四氢-喹啉-5 和 7-基)-氨基甲酸苄酯 (1g, 3.05mmol) 在 EtOH (25ml) 中的混合物用  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (3.44g, 15.24mmol) 处理。然后将所得胺在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50ml) 中的混合物用吡啶 (500  $\mu\text{l}$ , 6.13mmol) 和 4-异丙基苯磺酰氯 (655  $\mu\text{l}$ , 3.65mmol) 处理。将粗产物用快速柱色谱法进行纯化 (庚烷: 乙酸乙酯, 1 : 1), 获得了 1/2 的 5 和 7 位区域异构体的混合物 (872mg, 60% 两步), 为淡黄色树胶状物。

[0478] MS (ESI+)  $m/z = 480.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0479] 14.2N-[3-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-7-基]-丙酰胺和 N-[3-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-5-基]-丙酰胺

[0480] 按照前面描述的相同方法, 将 [3-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-5 和 7-基]-氨基甲酸苄酯 (412mg, 0.86mmol) 在 MeOH (18ml) 中的混合物在 10% Pd/C (100mg) 存在下, 在  $\text{H}_2$  (1atm) 下进行氢化。将所得胺在 THF (15ml) 中的混合物用丙酰氯 (75  $\mu\text{l}$ , 0.86mmol) 和三乙胺 (120  $\mu\text{l}$ , 0.86mmol) 处理。将粗产物用快速柱色谱法进行纯化 (庚烷: 乙酸乙酯, 1 : 9), 获得本标题化合物 (290mg, 58% 两步), 为白色固体, 及其 5-区域异构体 (136mg, 27% 两步), 为白色固体。

[0481] N-[3-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-7-基]-丙酰胺:

[0482] MS(ESI+)m/z = 402.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0483] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): **δ** (ppm) 1.16(t, J = 7.6Hz, 3H), 1.24(d, J = 6.9Hz, 6H), 1.72(m, 1H), 2.07(m, 1H), 2.21(q, J = 7.6Hz, 2H), 2.68(dd, J = 17.1, 8.9Hz, 1H), 2.81(m, 2H), 2.95(m, 1H), 3.17(dd, J = 17.1, 5.2Hz, 1H), 4.30(m, 1H), 5.53(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.31(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.35(d, J = 1.9Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.99(d, J = 2.1Hz, 1H).

[0484] N-[3-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-5-基]-丙酰胺:

[0485] MS(ESI+)m/z = 402.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0486] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): **δ** (ppm) 1.19(t, J = 7.6Hz, 3H), 1.24(d, J = 7.0Hz, 6H), 1.70(m, 2H), 1.91(m, 2H), 2.06(m, 1H), 2.26(q, J = 7.6Hz, 2H), 2.86(m, 2H), 2.94(m, 1H), 5.16(dd, J = 13.8, 8.2Hz, 1H), 5.75(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.31(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.41(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.71(d, J = 8.4Hz, 2H), 8.14(d, J = 2.3Hz, 1H).

[0487] 实施例 15

[0488] 4-异丙基-N-(7-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-喹啉-3-基)-苯磺酰胺

[0489] 按照上面描述的相同方法,将N-[3-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-7-基]-丙酰胺(90mg, 0.22mmol)在THF(5ml)中的混合物用1M BH<sub>3</sub>·THF(2.2ml)处理。将粗产物用快速柱色谱法进行纯化(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH, 95:5),获得本标题化合物(52mg, 60%),为白色固体。

[0490] MS(ESI+)m/z = 388.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0491] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): **δ** (ppm) 0.94(t, J = 7.4Hz, 3H), 1.24(d, J = 6.9Hz, 6H), 1.56(m, 2H), 1.66(m, 1H), 2.06(m, 1H), 2.72(m, 4H), 2.85(dt, J = 17.1, 5.3Hz, 1H), 2.94(m, 1H), 3.06(m, 1H), 3.14(dd, J = 16.8, 4.6Hz, 1H), 3.62(bs, 2H), 7.30(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.32(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.94(d, J = 2.3Hz, 1H).

[0492] 实施例 16(参考)

[0493] 4-异丙基-N-(5-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-喹啉-3-基)-苯磺酰胺

[0494] 按照上面描述的相同方法,N-[3-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-5,6,7,8-四氢-喹啉-5-基]-丙酰胺(136mg, 0.33mmol)在THF(10ml)中的混合物用1M BH<sub>3</sub>·THF(3.3ml)处理。将粗产物用快速柱色谱法进行纯化(庚烷:乙酸乙酯, 1:2),获得本标题化合物(74mg, 56%),为白色固体。

[0495] MS(ESI+)m/z = 388.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0496] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): **δ** (ppm) 0.94(t, J = 7.4Hz, 3H), 1.24(d, J = 6.9Hz, 6H), 1.51(m, 2H), 1.75(m, 3H), 1.96(m, 3H), 2.59(m, 2H), 2.86(m, 3H), 3.73(m, 1H), 7.30(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.68(d, J = 1.9Hz, 1H), 7.68(d, J = 8.3Hz, 2H), 8.02(d, J = 2.2Hz, 1H).

[0497] 实施例 17

[0498] N-[6-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-苯并二氢吡喃-3-基]-丙酰胺

[0499] 17.1N-苯并二氢吡喃-3-基-丙酰胺

[0500] 将苯并二氢吡喃-3-基胺(5.00g, 33.5mmol)和三乙胺(5.09g, 50.27mmol)在THF(70mL)中的溶液于-5℃进行搅拌,并滴加丙酸酐(4.36g, 33.5mmol)。将混合物于室温

搅拌 2 小时之后,除去溶剂并加入乙酸乙酯/水。将有机层用柠檬酸溶液(5%)洗涤并用  $\text{MgSO}_4$  干燥。把过滤的溶液浓缩,获得黄褐色固体(5.40g,78%)。

[0501] MS(ESI)m/z :206.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0502] <sup>1</sup>H-NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 7.15(t,1H),7.06(d,1H),6.88(t,1H),6.82(d,1H),5.76(br s,1H),4.50(m,1H),4.12(m,2H),3.12(dd,1H),2.72(d,1H),2.16(q,2H),1.25(t,3H)。

[0503] 17.2N-(6-硝基-苯并二氢吡喃-3-基)-丙酰胺

[0504] 用上述方法进行硝化。获得产物为红色油状物(1.40g)。

[0505] MS(ESI)m/z :251.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0506] <sup>1</sup>H-NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] 8.07(s,1H),8.00(m,2H),6.97(d,1H),4.22(m,2H),3.12(dd,1H),2.80(dd,1H),2.14(q,2H),1.16(t,3H)。

[0507] 17.3N-(6-氨基-苯并二氢吡喃-3-基)-丙酰胺

[0508] 用上述方法进行  $\text{SnCl}_2$  还原。获得产物为褐色固体(3.63g,65%)。

[0509] MS(ESI)m/z :221.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0510] 17.4N-[6-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-苯并二氢吡喃-3-基]-丙酰胺

[0511] 用上述方法进行磺酰胺偶联。获得产物为黄色油状物(0.46g,31%)。

[0512] MS(ESI)m/z :403.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0513] <sup>1</sup>H-NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] 7.66(d, J 8.2,2H),7.39(d, J 8.2,2H),7.00(s,1H),6.81(m,2H),6.70(m,1H),5.83(d,1H),4.40(m,1H),2.92(m,2H),2.65(m,1H),2.15(m,2H),1.15(m,9H)。

#### [0514] 实施例 18

[0515] 4-异丙基-N-(3-丙基氨基-苯并二氢吡喃-6-基)-苯磺酰胺

[0516] 把 N-[6-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-苯并二氢吡喃-3-基]-丙酰胺(0.48g,1.20mmol)溶解在 THF(5mL)中,并于 0℃ 滴加到搅拌的  $\text{LiAlH}_4$ (0.43g,11.3mmol)在 THF(5mL)中的悬浮液内。将所得混合物于室温搅拌 18 小时。将该溶液加热回流 3 小时。冷却并通过加入 2N HCl 中止反应。将该混合物用乙酸乙酯萃取,并将有机相用  $\text{MgSO}_4$  干燥,过滤,并将滤液真空蒸发,获得产物,将其进一步用制备 HPLC 进行纯化(20-90% MeOH),获得白色固体(10mg,6%)。

[0517] MS(ESI)m/z :389.1 [M+H]<sup>+</sup>

#### [0518] 实施例 19

[0519] N-((4aS,10bS)-4-烯丙基-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢-苯并[f]喹啉-8-基)-4-异丙基-苯磺酰胺

[0520] 19.1(4aS,10bS)-8-硝基-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢-苯并[f]喹啉

[0521] 把反式-(4a,10b)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢苯并[f]喹啉(5.00g,26.7mmol)溶解在冷却至 5℃ 的浓  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (14.2mL)中。搅拌 15 分钟之后,以少量多次的方式加入硝酸钾固体(2.90g,29.0mmol)以便将温度保持在 5℃ 以下。将反应混合物在 5℃ 搅拌 1 小时,然后升至室温并搅拌 18 小时。把反应溶液倒在冰(200g)上,并收集黄色沉淀物(3.92g)。该沉淀物确定是所需产物的硫酸盐。将溶液用 50% NaOH/ $\text{H}_2\text{O}$  调节至 pH11,用乙酸乙酯(150mL)萃取并将有机相用  $\text{MgSO}_4$  干燥。将过滤的溶液浓缩,获得红色油状物(1.96g)。总产率 76%。

[0522] MS(ESI)m/z :233.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0523] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ [ppm] 区域异构体 8.08-7.95(m, 1H), 7.73-7.58(m, 1H), 7.41(m, 1H), 3.05(m, 3H), 2.60(m, 2H), 2.42(m, 2H), 1.92(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.64(m, 2H), 1.22(m, 1H).

[0524] 19.2(4aS,10bS)-4-烯丙基-8-硝基-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢-苯并[f]喹啉

[0525] 把(4aS,10bS)-8-硝基-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢-苯并[f]喹啉(0.50g, 1.51mmol)溶解在THF(30mL)中,并加入烯丙基溴(0.40g,3.30mmol)。将溶液于50℃搅拌8小时,于室温搅拌18小时,然后蒸发。把残余物在乙酸乙酯和NaOH(2M)之间分配,将有机相分离并用MgSO<sub>4</sub>干燥。将过滤的溶液浓缩,并用柱色谱法进行分离(二氯甲烷:0-3% MeOH),获得产物为黄色油状物(0.40g,97%)。

[0526] MS(ESI)m/z :273.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0527] 19.3(4aS,10bS)-4-烯丙基-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢-苯并[f]喹啉-8-基胺

[0528] 把(4aS,10bS)-4-烯丙基-8-硝基-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢-苯并[f]喹啉(0.85g,3.12mmol)溶解在MeOH(50mL)中,并加入氯化锡(3.50g,15.5mmol)。将溶液加热回流3小时,然后蒸发。把残余物在乙酸乙酯和NaOH(2M)之间分配,将有机相分离并用MgSO<sub>4</sub>干燥。将过滤的溶液浓缩,并用制备HPLC进行分离(20-90% MeOH),获得3-氨基异构体。获得产物为黄色油状物(0.35g,46%)。

[0529] MS(ESI)m/z :243.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0530] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ [ppm] 6.90(d, 1H), 8.35(d, 1H), 6.25(s, 1H), 5.87(m, 1H), 5.12(m, 2H), 3.42(m, 1H), 3.04(m, 1H), 2.90(m, 1H), 2.64(m, 2H), 2.34(m, 2H), 2.13(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.62(m, 2H), 1.39(m, 1H), 1.00(m, 1H).

[0531] <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ [ppm] 146.1(s), 135.7(s), 135.3(d), 126.4(s), 125.6(d), 117.1(t), 113.2(d), 112.2(d), 63.9(d), 55.4(t), 52.8(t), 41.3(d), 29.4(t), 28.6(t), 26.3(t), 24.9(t).

[0532] 19.4N-((4aS,10bS)-4-烯丙基-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢-苯并[f]喹啉-8-基)-4-异丙基-苯磺酰胺

[0533] 把(4aS,10bS)-4-烯丙基-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢-苯并[f]喹啉-8-基胺(60mg,0.23mmol)溶解在吡啶-二氯甲烷(1:2,7.5mL)中,并冷却至5℃。加入4-异丙基苯磺酰氯(50mg,0.24mmol),并将溶液在5℃搅拌3小时。将溶液蒸发,在乙酸乙酯和水之间分配,将有机相分离并用MgSO<sub>4</sub>干燥。把过滤的溶液浓缩,并用柱色谱法进行分离(二氯甲烷-3% MeOH),获得油状物。把该油状物溶解在乙酸乙酯,并加入HCl(4M,在二噁烷中的溶液),获得产物为白色固体(20mg,15%)。

[0534] MS(ESI)m/z :425.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0535] 将实施例19中描述的方法用于制备实施例20和21化合物。该化合物用以下物理数据表征:

[0536] 实施例20

[0537] N-((4aS,10bS)-4-烯丙基-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢-苯并[f]喹啉-9-基)-4-异丙基-苯磺酰胺

[0538] 20.1(4aS,10bS)-9-硝基-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢-苯并[f]喹啉

[0539] MS(ESI)m/z :233.1[M+H]<sup>+</sup>

[0540] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ [ppm] 8.13(s, 1H), 8.03(d, 1H), 7.43(d, 1H), 4.05(br s, 1H), 3.38(m, 1H), 2.97(m, 3H), 2.64(m, 1H), 2.15(d, 1H), 1.99(m, 1H), 1.88(m, 2H), 1.46(m, 2H).

[0541] <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ [ppm] 146.1(s), 143.7(s), 138.2(d), 130.1(d), 121.3(d), 120.6(d), 56.3(d), 43.7(t), 27.8(t), 26.4(t), 25.5(t), 22.1(t).

[0542] 20.2(4aS, 10bS)-4-烯丙基-9-硝基-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢-苯并[f]喹啉

[0543] 规模 1.51g. 产率 :97%

[0544] MS(ESI)m/z :273.0[M+H]<sup>+</sup>

[0545] 20.3(4aS, 10bS)-4-烯丙基-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢-苯并[f]喹啉-9-基胺

[0546] 规模 0.73g. 产率 59%

[0547] MS(ESI)m/z :243.3[M+H]<sup>+</sup>

[0548] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ [ppm] 6.47(d, 1H), 6.28(s, 1H), 6.13(d, 1H), 5.67(m, 1H), 5.40(br s, 2H), 4.93(m, 2H), 3.18(m, 1H), 2.82(m, 1H), 2.70(d, 1H), 2.41(m, 2H), 2.11(m, 2H), 1.93(m, 2H), 1.85(m, 1H), 1.47(m, 2H), 1.15(m, 1H), 0.82(m, 1H).

[0549] <sup>13</sup>C-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ [ppm] 148.2(s), 139.1(s), 135.1(d), 128.4(d), 122.8(s), 117.2(t), 112.2(d), 110.9(d), 63.7(d), 55.4(t), 52.7(t), 41.9(d), 29.3(t), 27.6(t), 26.5(t), 24.9(t).

[0550] 20.4N-((4aS, 10bS)-4-烯丙基-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢-苯并[f]喹啉-9-基)-4-异丙基-苯磺酰胺

[0551] 上文描述的方法。规模 0.73g. 产率 45%。

[0552] MS(ESI)m/z :425.2[M+H]<sup>+</sup>

[0553] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ [ppm] 7.68(d, 2H), 7.42(d, 2H), 6.92(m, 3H), 6.00(m, 1H), 5.52(m, 2H), 3.90(m, 1H), 3.78(m, 1H), 3.41(m, 1H), 3.05-2.85(m, 4H), 2.75(m, 2H), 2.40(m, 1H), 2.22(m, 1H), 2.00(m, 2H), 1.78(m, 1H), 1.30(m, 1H), 1.19(d, 6H).

[0554] 实施例 21

[0555] N-((4aS, 10bS)-4-烯丙基-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢-苯并[f]喹啉-7-基)-4-异丙基-苯磺酰胺

[0556] 21.1(4aS, 10bS)-4-烯丙基-7-硝基-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢-苯并[f]喹啉

[0557] 上文描述的方法, 只是 :室温反应 18 小时。产率 51%。

[0558] MS(ESI)m/z :273.0[M+H]<sup>+</sup>

[0559] 21.2(4aS, 10bS)-4-烯丙基-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢-苯并[f]喹啉-7-基胺

[0560] 规模 0.85g. 产率 :46%

[0561] MS(ESI)m/z :243.3[M+H]<sup>+</sup>

[0562] 21.3N-((4aS, 10bS)-4-烯丙基-1,2,3,4,4a,5,6,10b-八氢-苯并[f]喹啉-7-基)-4-异丙基-苯磺酰胺

[0563] 上文描述的方法。规模 0.26g. 产率 53%。转化为 HCl 盐。

[0564] MS(ESI)m/z :425.1[M+H]<sup>+</sup>

[0565] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ [ppm] 11.38(brs, 1H), 9.56(br s, 1H), 7.60(d, 2H), 7.44(d, 2H), 7.21(d, 2H), 7.11(t, 1H), 6.84(d, 1H), 6.00(m, 1H), 5.50(m, 2H), 3.85(m, 1H), 3.75(m,

1H), 3.15 (m, 1H), 2.95 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.19 (d, 6H).

[0566]  $^{13}\text{C}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] 153.5(s), 138.0(s), 134.1(s), 132.0(s), 127.0(d), 126.5(d), 126.3(d), 124.6(t), 124.4(d), 123.9(d), 62.8(d), 53.8(t), 51.2(t), 35.2(t), 33.3(d), 28.8(t), 23.3(q), 22.8(t), 22.1(t).

[0567] 实施例 22

[0568] 反式-4-异丙基-N-(1-丙酰基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉-7-基)-苯磺酰胺

[0569] 22.1 反式-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉

[0570] 本化合物是如同 Organic Process Research & Development, 2003, 904-12 中对 (4aR, 10aR)-9-甲氧基-1-甲基-6-三甲基甲硅烷基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢苯并[g]喹啉的描述制备的。

[0571] ESI-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0572]  $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 7.1-8.0(几个 m, 4H), 3.15 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.6-2.8(几个 m, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.2 (m, 1H).

[0573]  $^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] 7.0-7.1(几个 m, 4H), 2.95 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.3-2.6(几个 m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.05 (m, 1H).

[0574] 22.2 反式-1-(3,4,4a,5,10,10a-六氢-2H-苯并[g]喹啉-1-基)-丙-1-酮

[0575] 把 5.33g 反式-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉 (28.46mmol) 溶解在 70ml 四氢呋喃中, 然后于  $-5^\circ\text{C}$  加入 5.76g 三乙胺 (56.9mmol) 和 4.07g 丙酸酐 (31.3mmol) 在 10ml 四氢呋喃中的混合物。于  $-5^\circ\text{C}$  搅拌 2 小时后, 加入 4ml 浓氨水, 将反应混合物蒸发至干, 加入 100ml 乙酸乙酯, 并用 60ml 水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得 7.79g 所需产物。

[0576] ESI-MS: 244.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0577]  $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm]

[0578] 22.3 反式-1-(7-硝基-3,4,4a,5,10,10a-六氢-2H-苯并[g]喹啉-1-基)-丙-1-酮

[0579] 把 2.5g 反式-1-(3,4,4a,5,10,10a-六氢-2H-苯并[g]喹啉-1-基)-丙-1-酮 (10.27mmol) 溶解在 25ml 硝基甲烷中, 于  $-5^\circ\text{C}$  至  $-10^\circ\text{C}$ , 在 30 分钟内加入 0.71ml 硝酸 (10.27mmol)、1.5ml 水和 9.5ml 硫酸 (170mmol)。在冷却状态下将搅拌持续 1.5 小时, 然后倒在碎冰上。将水相用乙酸乙酯萃取两次, 把合并的有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 并将溶剂减压蒸发, 获得 2.7g 硝化了的产物, 为几个硝基-异构体的混合物, 将其用于随后的反应而不用进一步纯化。

[0580] ESI-MS: 289.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0581] 22.4 反式-1-(7-氨基-3,4,4a,5,10,10a-六氢-2H-苯并[g]喹啉-1-基)-丙-1-酮

[0582] 把包括其区域异构体在内的 2.7g 反式-1-(7-硝基-3,4,4a,5,10,10a-六氢-2H-苯并[g]喹啉-1-基)-丙-1-酮 (9.36mmol) 溶解在 100ml 甲醇中, 加入 11g 二氯

化锡 (48.75mmol), 并将反应混合物在回流下搅拌 1.5 小时。除去甲醇, 并将残余物用 1N 氢氧化钠水溶液和乙酸乙酯处理, 通过硅藻土垫过滤, 将有机相分离, 并将水相用乙酸乙酯萃取两次。把合并的有机层硫酸镁干燥, 过滤, 并将溶剂减压蒸发。将粗产物通过制备 HPLC 进行纯化 (DeltaPak, 直径 40mm) 用甲醇 / 水 / 1% 乙酸作为洗脱剂, 获得 0.04g 6-氨基-异构体、0.1g 7-氨基-异构体、0.14g 8-氨基-异构体和 0.19g 9-氨基-异构体。

[0583] 6-氨基-异构体:

[0584] ESI-MS : 259.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0585] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ [ppm] 6.95 (m, 1H), 6.5 (m, 2H), 3.8 (m, 非常宽, 2H), 3.55 (m, 非常宽, 2H), 3.1 (m, 非常宽, 2H), 2.6-2.8 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.7-2.0 (几个 m, 4H), 1.3 (m, 1H), 1.15 (m, 3H).

[0586] 7-氨基-异构体:

[0587] ESI-MS : 259.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0588] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ [ppm] 6.9 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.4 (m, 1H), 3.7 (m, 非常宽, 2H), 3.55 (m, 非常宽, 2H), 3.1 (m, 非常宽, 2H), 2.3-2.8 (几个 m, 5H), 1.65-2.0 (几个 m, 4H), 1.3 (m, 1H), 1.15 (m, 3H).

[0589] 8-氨基-异构体:

[0590] ESI-MS : 259.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0591] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ [ppm] 6.85 (m, 1H), 6.5 (m, 1H), 6.4 (m, 1H), 3.3-4.2 (m, 非常宽, 4H), 3.1 (m, 非常宽, 2H), 2.55-2.8 (m, 2H), 2.25-2.5 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.15 (m, 3H).

[0592] 9-氨基-异构体:

[0593] ESI-MS : 259.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0594] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ [ppm] 6.95 (m, 1H), 6.5 (m, 2H), 3.4-4.0 (m, 非常宽, 4H), 3.0-3.3 (m, 非常宽, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.2-2.45 (m, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 1.15 (m, 3H).

[0595] 22.5 反式-4-异丙基-N-(1-丙酰基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉-7-基)-苯磺酰胺

[0596] 把 1.21g 反式-1-(7-氨基-3,4,4a,5,10,10a-六氢-2H-苯并[g]喹啉-1-基)-丙-1-酮 (0.38mmol) 溶解在 2ml 吡啶中。于 0-4℃, 加入 0.08g 4-异丙基-苯磺酰氯 (0.4mmol), 并将反应在冷却下搅拌 1 小时。加入 40ml 1N 盐酸水溶液和乙醚, 把相分离, 并将水层用乙醚萃取两次。把有机相合并, 用水洗涤三次, 用 1N 盐酸水溶液酸化, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并将溶剂减压蒸发, 获得 0.118g 产物。

[0597] ESI-MS : 441.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0598] 实施例 23

[0599] 反式-4-异丙基-N-(1-丙基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉-7-基)-苯磺酰胺

[0600] 把 0.18mg 反式-4-异丙基-N-(1-丙酰基-1,2,3,4,4a,5,10,10a-八氢-苯并[g]喹啉-7-基)-苯磺酰胺 (0.268mmol) 溶解在 7ml 四氢呋喃中。加入 1.4ml 1M 硼烷-四氢呋喃-络合物在四氢呋喃中的混合物, 并将反应在回流下搅拌 30 分钟。加入 2ml 2N 盐酸

水溶液,将反应在回流下再搅拌 3 小时,并减压除去溶剂。加入用氢氧化钠调节至 pH 9 的水,并将水相用乙醚萃取三次。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤,并除去溶剂。将残余物通过在 chromabond 柱上用环己烷 / 乙酸乙酯 1 : 3 作为洗脱剂进行硅胶色谱法进行纯化,获得 0.0155g 所需产物。

[0601] ESI-MS :427.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0602] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ [ppm] 7.8 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 6.9 (m, 1H), 6.7 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.5-2.75 (几个 m, 3H), 2.05-2.5 (几个 m, 4H), 1.8 (m, 1H), 1.6 (m, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.2 (m, 6H), 0.8 (m, 3H).

[0603] 实施例 24

[0604] 反式 -4- 异丙基 -N-(1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -7- 基) - 苯磺酰胺

[0605] 按照实施例 20 的相同的色谱法,可以获得 0.0227g 仲胺。

[0606] ESI-MS :385.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0607] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ [ppm] 7.7 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.9 (m, 1H), 6.75 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.2 (m, 6H), 1.1 (m, 1H).

[0608] 实施例 25

[0609] 反式 -4- 三氟甲基 -N-(1- 丙酰基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -7- 基) - 苯磺酰胺

[0610] 把反式 -(7- 氨基 -3,4,4a,5,10,10a- 六氢 -2H- 苯并 [g] 喹啉 -1- 基) - 丙 -1- 酮和反式 -(8- 氨基 -3,4,4a,5,10,10a- 六氢 -2H- 苯并 [g] 喹啉 -1- 基) - 丙 -1- 酮的 0.792g (3.065mmol) 1 : 1 混合物溶解在 20ml 吡啶中。于 0-4℃, 加入 0.75g 4- 三氟甲基 - 苯磺酰氯 (3.066mmol), 并将反应在冷却下搅拌 2 小时。将吡啶蒸发, 并将残余物在 20% 柠檬酸水溶液和乙醚之间分配。将水层用乙醚萃取两次, 并将合并的有机相用 20% 柠檬酸水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并将溶剂减压蒸发, 获得 1.327g 产物。

[0611] MSD :467.1 g/mol

[0612] ESI-MS :467.1 [M]<sup>+</sup>

[0613] 实施例 26

[0614] 反式 -4- 三氟甲基 -N-(1- 丙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -7- 基) - 苯磺酰胺

[0615] 按照实施例 27 的色谱法纯化 - 其描述还原相应的丙酰基前体的 7- 和 8- 异构体的 1 : 1 混合物, 获得 22.5mg 本标题化合物。

[0616] 实施例 27

[0617] 反式 -4- 三氟甲基 -N-(1- 丙基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -8- 基) - 苯磺酰胺

[0618] 向 0.035g 氢化铝锂 (0.922mmol) 在 2.5ml 四氢呋喃中的悬浮液中, 于 4℃ 加入反式 -4- 三氟甲基 -N-(1- 丙酰基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -7- 基) - 苯磺酰胺与反式 -4- 三氟甲基 -N-(1- 丙酰基 -1,2,3,4,4a,5,10,10a- 八氢 - 苯并 [g] 喹啉 -8- 基) - 苯磺酰胺 (0.429mmol) 的 0.2g 1 : 1 混合物在 2.5ml 四氢呋喃中的溶液。于

10℃搅拌 5 分钟之后,仔细地加入 1ml 水,将溶剂蒸发,并将残余物用乙醚和水处理。将水相用乙醚萃取,并将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并将溶剂减压蒸发。将粗产物通过制备 HPLC 进行纯化(压缩柱,Delta Pack 40mm 直径),用由甲醇/水/0.1%乙酸构成的梯度溶剂作为洗脱剂;级分 3,  $m = 31.9\text{mg}$ (8-异构体),级分 4,  $m = 22.4\text{mg}$ ,级分 5-7,  $m = 22.5\text{mg}$ (7-异构体),

[0619] ESI-MS :453.3[M+H]<sup>+</sup>

[0620] 实施例 28

[0621] N-((S)-6-氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-异丙基-苯磺酰胺,盐酸盐

[0622] 将 N-((S)-6-烯丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-异丙基-苯磺酰胺(108mg, 0.26mmol)与 10%披钨碳(25mg)的混合物在乙酸乙酯(12ml)与甲醇(3ml)的混合物中氢化过夜。将催化剂过滤,并在真空下除去溶剂,获得油状物。将该油状物溶解在蒸馏 H<sub>2</sub>O(30ml)中,并加入几滴浓 HCl。将该溶液冻干,获得去烯丙基化产物(60mg, 61%)。

[0623] ESI-MS :345.2[M+H]<sup>+</sup>

[0624] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] 10.2(bs, 1H), 8.2(bs, 1H), 7.7(d, 2H), 7.4(d, 2H), 7.0(d, 1H), 6.9(d, 1H), 6.8(s, 1H), 3.7(m, 1H), 3.0(m, 2H), 2.7(m, 3H), 2.1(m, 1H), 1.7(m, 1H), 1.2(d, 6H).

[0625] 实施例 29

[0626] N-((R)-6-二丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-异丙基-苯磺酰胺,盐酸盐

[0627] 把 4-异丙基-N-((R)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺(150mg, 0.39mmol)和丙醛(42  $\mu$ l, 0.58mmol)溶解在 THF(20ml)中。把乙酸(30  $\mu$ l, 0.58mmol)和三乙酸基硼氢化钠(165mg, 0.78mmol)相继加到反应混合物中,并将反应混合物搅拌过夜。把反应混合物浓缩,并将残余物溶解在 H<sub>2</sub>O(10ml)和乙酸乙酯(50ml)中。用 NaOH(2M)将 pH 调节至 9。将有机相分离,用硫酸镁干燥,过滤,并蒸发至干,获得油状物(95mg)。将该油状物溶解在蒸馏 H<sub>2</sub>O(30ml)中,并加入几滴浓 HCl。将该溶液冻干,获得所需产物(92mg, 54%)。

[0628] ESI-MS :429.2[M+H]<sup>+</sup>

[0629] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] 10.2(s, 1H), 9.9(bs, 1H), 7.7(d, 2H), 7.4(d, 2H), 7.0(d, 1H), 6.9(d, 1H), 6.8(s, 1H), 3.6(m, 1H), 3.1-2.9(m, 6H), 2.8(m, 2H), 2.5(m, 1H), 2.2(m, 1H), 1.7(m, 5H), 1.2(d, 6H), 0.9(t, 6H).

[0630] 实施例 30

[0631] N-((S)-6-二丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-异丙基-苯磺酰胺,盐酸盐

[0632] 把 4-异丙基-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺(70mg, 0.18mmol)和丙醛(42  $\mu$ l, 0.58mmol)溶解在 THF(20ml)中。把乙酸(19  $\mu$ l, 0.27mmol)和三乙酸基硼氢化钠(75mg, 0.35mmol)相继加到反应混合物中,并将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物浓缩,并将残余物溶解在 H<sub>2</sub>O(10ml)和乙酸乙酯(50ml)中。用 NaOH(2M)将 pH 调节至 9。将有机相分离,用硫酸镁干燥,过滤,并蒸发至干,获得油状物(95mg)。将该油状物溶解在蒸馏 H<sub>2</sub>O(30ml)中,并加入几滴浓 HCl。将该溶液冻干,获得所需产物(21mg,

25% )。

[0633] ESI-MS :429. 2[M+H]<sup>+</sup>

[0634] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ [ppm] 10. 2(s, 1H), 9. 9(bs, 1H), 7. 7(d, 2H), 7. 4(d, 2H), 7. 0(d, 1H), 6. 9(d, 1H), 6. 8(s, 1H), 3. 6(m, 1H), 3. 1-2. 9(m, 6H), 2. 8(m, 2H), 2. 5(m, 1H), 2. 2(m, 1H), 1. 7(m, 5H), 1. 2(d, 6H), 0. 9(t, 6H)。

[0635] 实施例 31

[0636] N-[7-(4- 三氟甲氧基 - 苯磺酰基氨基)-3,4- 二氢 -2H- 吡喃并 [3,2-b] 吡啶 -3- 基]- 丙酰胺

[0637] 31. 1(5- 氧代 - 四氢 - 吡喃 -3- 基)- 氨基甲酸苄酯

[0638] 按照实施例 11. 1 中描述的相同方法, 将 6H- 吡喃 -3- 酮 (5g, 50. 96mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5ml) 的混合物用硝酸铋五水合物 (5g, 10. 30mmol) 和氨基甲酸苄酯 (8. 5g, 56. 22mmol) 处理。将粗产物用快速柱色谱法进行纯化 (庚烷 : 乙酸乙酯, 3 : 1), 获得本标题化合物 (8. 11g, 64% ), 为无色油状物。

[0639] MS(ESI<sup>+</sup>)m/z = 250. 1[M+H]<sup>+</sup>

[0640] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2. 67(dd, J = 16. 5, 2. 5Hz, 1H), 2. 75(dd, J = 16. 6, 5. 4Hz, 1H), 3. 84(brd, J = 11. 5Hz, 1H), 3. 92(dd, J = 11. 8, 2. 7Hz, 1H), 3. 99(d, J = 16. 1Hz, 1H), 4. 06(d, J = 16. 2Hz, 1H), 4. 30(br s, 1H), 5. 10(m, 2H), 5. 19(m, 1H), 7. 35(m, 5H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) □ 44. 1, 47. 9, 67. 0, 69. 3, 74. 9, 128. 1(2C), 128. 2, 128. 5(2C), 136. 0, 155. 4, 204. 7。

[0641] 31. 23, 4- 二氢 -7- 硝基 -2H- 吡喃并 [3,2-b] 吡啶 -3- 基氨基甲酸苄酯和

[0642] 6, 8- 二氢 -3- 硝基 -5H- 吡喃并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基氨基甲酸苄酯

[0643] 将 (5- 氧代 - 四氢 - 吡喃 -3- 基)- 氨基甲酸苄酯 (750mg, 3mmol) 和 1- 甲基 -3, 5- 二硝基 -2- 吡啶酮 (660g, 3. 31mmol) 在甲醇氨 (1M, 6ml) 中的溶液在密封的管形瓶中于 120℃照射 20 分钟。然后把混合物浓缩, 并将所得残余物溶解在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中。将有机层用饱和 NaHCO<sub>3</sub>水溶液和水洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发。将所得残余物用硅胶色谱法进行纯化 (庚烷 : 乙酸乙酯, 3 : 1), 获得 7. 5/1 (632mg, 64%) 作为主要产物的 6, 8- 二氢 -3- 硝基 -5H- 吡喃并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基氨基甲酸苄酯以及作为次要加合物的 3, 4- 二氢 -7- 硝基 -2H- 吡喃并 [3,2-b] 吡啶 -3- 基氨基甲酸苄酯。分离少量各个级分以提供完全表征。

[0644] 3, 4- 二氢 -7- 硝基 -2H- 吡喃并 [3,2-b] 吡啶 -3- 基 - 氨基甲酸苄酯 : 白色固体

[0645] MS(ESI<sup>+</sup>)m/z = 330. 1[M+H]<sup>+</sup>。

[0646] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3. 10(dd, J = 18. 1, 3. 5Hz, 1H), 3. 34(dd, J = 18. 2, 5. 3Hz, 1H), 4. 25(s, 2H), 4. 39(br s, 1H), 5. 02(br s, 1H), 5. 10(s, 2H), 7. 33(m, 5H), 7. 90(d, J = 2. 0Hz, 1H), 8. 98(d, J = 2. 0Hz, 1H) ;

[0647] <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 34. 9, 43. 7, 67. 2, 68. 7, 118. 6, 128. 2(2C), 128. 3, 128. 5(2C), 135. 8, 137. 2, 143. 6, 148. 0, 150. 3, 155. 4。

[0648] C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>的分析计算值 :C, 58. 36 ;H, 4. 59 ;N, 12. 78 ;O, 24. 29。实测值 :C, 58. 76 ;H, 5. 00 ;N, 12. 23 ;O, 24. 12。

[0649] 6, 8- 二氢 -3- 硝基 -5H- 吡喃并 [3,4-b] 吡啶 -5- 基 - 氨基甲酸苄酯 : 淡黄色固体

[0650] MS(ESI+)  $m/z = 330.1 [M+H]^+$ .

[0651]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.96(dd,  $J = 11.9, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 4.07(dd,  $J = 11.9, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 4.80(d,  $J = 17.4\text{Hz}$ , 1H), 4.94(d,  $J = 17.4\text{Hz}$ , 1H), 5.00(m, 1H), 5.13(d,  $J = 12.3\text{Hz}$ , 1H), 5.17(d,  $J = 12.3\text{Hz}$ , 1H), 5.38(d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.35(m, 5H), 8.61(d,  $J = 1.6\text{Hz}$ , 1H), 9.29(d,  $J = 1.9\text{Hz}$ , 1H);

[0652]  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  46.7, 67.3, 68.8, 69.8, 128.1(2C), 128.3, 128.5(2C), 130.9, 131.8, 135.8, 143.2, 144.1, 155.8, 160.8;

[0653]  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_6$  分析计算 :C, 58.36 ;H, 4.59 ;N, 12.76 ;O, 24.29. 实测 :C, 58.46 ;H, 4.80 ;N, 12.59 ;O, 23.98.

[0654] 31. 3N-(3,4-二氢-7-硝基-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-3-基)丙酰胺和

[0655] N-(6,8-二氢-3-硝基-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-5-基)丙酰胺

[0656] 将 3,4-二氢-7-硝基-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-3-基氨基甲酸苄酯和 6,8-二氢-3-硝基-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-5-基氨基甲酸苄酯 (6.54g, 26.23mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (55ml) 中的混合物于  $0^\circ\text{C}$  进行搅拌, 并加入 33% HBr 在乙酸 (45ml) 中的混合物。将该溶液于  $0^\circ\text{C}$  再搅拌 1 小时, 然后于室温搅拌 2 小时。然后除去溶剂。把粗产物溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  1/1 (80ml) 中, 并用 2N NaOH 水溶液将含水混合物调节至  $\text{pH} \sim 10$ 。把层分离之后, 将有机相用  $\text{H}_2\text{O}$  (x2) 洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并蒸发。把残余物溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400ml) 中, 并将溶液冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。加入丙酰氯 (4.54ml, 52mmol) 和三乙胺 (7.22ml, 52mmol), 然后将混合物升温至  $20^\circ\text{C}$  并搅拌 4.5 小时。将溶液相继用 1N HCl 水溶液、饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液和水洗涤。将有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并蒸发。在丙酮中立即结晶, 获得 N-(6,8-二氢-3-硝基-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-5-基)丙酰胺的纯级分 (2.2g, 33% 两步), 为白色固体。将剩余的混合物进行硅胶色谱法纯化 (庚烷: 乙酸乙酯, 1.5 : 3.5 然后  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  :  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 95 : 5), 获得 N-(6,8-二氢-3-硝基-5H-吡喃并[3,4-b]吡啶-5-基)丙酰胺 (1.15mg, 17% 两步) 和 N-(3,4-二氢-7-硝基-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-3-基)丙酰胺 (445mg, 7% 两步) 的另一部分, 为白色固体。

[0657] N-(3,4-二氢-7-硝基-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-3-基)丙酰胺:

[0658] MS(ESI+)  $m/z = 252.1 [M+H]^+$

[0659]  $^1\text{H}$ -NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.14(t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 3H), 2.21(q,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 3.08(dd,  $J = 18.3, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 3.35(dd,  $J = 18.3, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.25(m, 2H), 4.65(m, 1H), 5.57(brs, 1H), 7.93(d,  $J = 1.9\text{Hz}$ , 1H), 9.01(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H).

[0660] 31. 4N-(7-氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-3-基)-丙酰胺

[0661] 把 N-(3,4-二氢-7-硝基-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-3-基)丙酰胺 (445mg, 1.76mmol) 溶解在乙醇 (80ml) 中, 并加入  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (2g, 8.82mmol)。将所得混合物回流 8 小时, 然后在真空下除去溶剂。把原料溶解在乙酸乙酯, 并相继用 2N NaOH 水溶液 (2x) 和水洗涤。将有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 通过硅藻土垫过滤并蒸发, 获得粗制 N-(7-氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-3-基)-丙酰胺 (390mg, 99%), 为浅黄色粉末状物。

[0662] 31. 5N-[7-(4-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-3-基]-丙酰胺

[0663] 把一部分粗制 N-(7-氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-3-基)-丙酰胺

(100mg, 0.45mmol) 溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /吡啶 9/1 (20ml) 中, 并滴加 4-(三氟甲氧基) 苯磺酰氯 (100  $\mu\text{l}$ , 0.58mmol)。于室温搅拌过夜之后, 将反应混合物浓缩, 并将残余物用硅胶色谱法进行纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :  $\text{CH}_3\text{OH}$ , 97 : 3), 获得本标题化合物 (94mg, 步骤 31.4 和 31.5, 47%), 为树胶状物。

[0664] MS (ESI+)  $m/z$  = 446.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0665] 实施例 32

[0666] N-[7-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-3,4-二氢-2H-吡喃并 [3,2-b] 吡啶-3-基]-丙酰胺

[0667] 按照实施例 31.5 中描述的同样方法, 将一部分粗 N-(7-氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并 [3,2-b] 吡啶-3-基)-丙酰胺 (100mg, 0.45mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /吡啶 9/1 (20ml) 中的混合物用 4-异丙基苯磺酰氯 (130  $\mu\text{l}$ , 0.72mmol) 处理。用快速色谱法进行纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 甲醇, 97 : 3), 获得本标题化合物 (85mg, 步骤 31.4 和本步骤, 47%), 为树胶状物。

[0668] MS (ESI+)  $m/z$  = 404.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0669] 实施例 33

[0670] N-{7-[4-((S)-2-氟-1-甲基-乙基)-苯磺酰基氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并 [3,2-b] 吡啶-3-基}-丙酰胺

[0671] 按照实施例 31.5 中描述的同样方法, 将一部分粗制 N-(7-氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并 [3,2-b] 吡啶-3-基)-丙酰胺 (95mg, 0.43mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /吡啶 9/1 (10ml) 中的混合物用 4-((S)-2-氟-1-甲基-乙基)-苯磺酰氯 (132mg, 0.55mmol) 处理。用快速柱色谱法进行纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :  $\text{MeOH}$ , 97 : 3), 获得本标题化合物 (100mg, 步骤 31.4 和本步骤, 55%), 为树胶状物。

[0672] MS (ESI+)  $m/z$  = 422.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0673] 实施例 34

[0674] N-(3-丙基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并 [3,2-b] 吡啶-7-基)-4-三氟甲氧基-苯磺酰胺

[0675] 向 N-[7-(4-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-3,4-二氢-2H-吡喃并 [3,2-b] 吡啶-3-基]-丙酰胺 (93mg, 0.20mmol) 在 THF (20ml) 中的溶液内, 滴加 1M  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (2.08ml, 2.08mmol), 并将混合物于室温搅拌 12 小时。然后通过仔细地加入 1N  $\text{HCl}$  水溶液 (8ml) 将其中止, 并将所得溶液在回流下加热 4 小时。把溶液冷却至室温, 用 2N  $\text{NaOH}$  水溶液将含水混合物调节至  $\text{pH} \sim 8$ , 并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀释。将层分离, 把有机相干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并真空蒸发, 获得粗制材料, 将其通过快速柱色谱法进行纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : 甲醇, 97 : 3), 获得本标题化合物 (70mg, 78%), 为白色非晶形固体。

[0676] MS (ESI+)  $m/z$  = 432.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0677]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 0.92 (t,  $J$  = 7.3Hz, 3H), 1.53 (m, 2H), 2.69 (t, 1H,  $J$  = 7.3Hz, 2H), 2.78 (dd,  $J$  = 16.9, 6.5Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J$  = 16.9, 4.8Hz, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.98 (dd,  $J$  = 10.8, 6.4Hz, 1H), 4.16 (m, 3H), 6.97 (d,  $J$  = 1.7Hz, 1H), 7.27 (d,  $J$  = 8.3Hz, 2H), 7.77 (d,  $J$  = 1.2Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$  = 8.7Hz, 2H).

[0678] 实施例 35

[0679] 4-异丙基-N-(3-丙基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并 [3,2-b] 吡啶-7-基)-苯磺

## 酰胺

[0680] 按照实施例 34 中描述的同样方法,将 N-[7-(4-异丙基-苯磺酰基氨基)-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-3-基]-丙酰胺(85mg,0.21mmol)在 THF(10ml)中的混合物用 1M  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (2.1ml,2.1mmol)处理。将粗产物用快速柱色谱法进行纯化( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :甲醇,97:3),获得本标题化合物(50mg,61%),为白色非晶形固体。

[0681] MS(ESI+)  $m/z$  = 390.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0682]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 0.92(t,  $J$  = 7.4Hz, 3H), 1.23(d,  $J$  = 6.9Hz, 6H), 1.52(m, 2H), 2.69(t, 1H,  $J$  = 7.3Hz, 2H), 2.78(dd,  $J$  = 16.9, 6.9Hz, 1H), 2.93(m, 1H), 3.09(dd,  $J$  = 16.8, 4.8Hz, 1H), 3.28(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.92(dd,  $J$  = 10.8, 6.8Hz, 1H), 4.17(d,  $J$  = 10.1Hz; 1H), 7.02(d,  $J$  = 2.1Hz, 1H), 7.30(d,  $J$  = 8.3Hz, 2H), 7.71(d,  $J$  = 8.3Hz, 2H), 7.79(d,  $J$  = 2.0Hz, 1H).

[0683] 实施例 36

[0684] 4-((S)-2-氟-1-甲基-乙基)-N-(3-丙基氨基-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-7-基)-苯磺酰胺

[0685] 按照实施例 34 中描述的同样方法,将 N-(7-[4-((S)-2-氟-1-甲基-乙基)-苯磺酰基氨基]-3,4-二氢-2H-吡喃并[3,2-b]吡啶-3-基)-丙酰胺(100mg,0.27mmol)在 THF(15ml)中的混合物用 1M  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (2.3ml,2.3mmol)处理。将粗产物用快速柱色谱法进行纯化( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :甲醇,97:3),获得本标题化合物(50mg,52%),为白色固体。

[0686] MS(ESI+)  $m/z$  = 408.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0687]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$ ):  $\delta$  (ppm) 0.92(t,  $J$  = 7.4Hz, 3H), 1.18(d,  $J$  = 6.9Hz, 3H), 1.61(m, 2H), 2.93(m, 1H), 3.00(m, 2H), 3.09(m, 1H), 3.28(dd,  $J$  = 18.1, 5.9Hz, 1H), 3.81(m, 1H), 4.18(m, 1H), 4.31(d,  $J$  = 6.2Hz, 1H), 4.34(m, 1H), 4.43(d,  $J$  = 6.2Hz, 1H), 7.11(d,  $J$  = 1.9Hz, 1H), 7.36(d,  $J$  = 8.3Hz, 2H), 7.67(d,  $J$  = 8.3Hz, 2H), 7.83(bs, 1m).

[0688] 实施例 37

[0689] 4-噁唑-5-基-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺

[0690] 步骤 1. 磺酰胺偶联;按照上面描述的方法,例如实施例 6.3。产率:1.57g(88%)

[0691] 步骤<sup>2</sup>. 除去 BOC(叔丁氧基羰基)基团是按照上面描述的方法实现的,例如实施例 6.4( $\text{HCl}$ /二噁烷/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )。

[0692] 规模 0.59g. 产率:40%。

[0693]  $\text{HCl}$  盐。

[0694] MS(ESI)  $m/z$ : 449.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0695]  $^1\text{H}$ -NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  [ppm] 10.24(s, 1H), 8.80(m, 2H), 8.53(s, 1H), 7.84(m, 4H), 6.98(d, 1H), 6.88(m, 2H), 3.39(m, 1H), 3.07(m, 1H), 2.91(m, 2H), 2.72(m, 3H), 2.16(m, 1H), 1.63(m, 3H), 0.91(t,  $J$  = 7.3Hz, 3H).

[0696] 实施例 38

[0697] 5-噁唑-5-基-噻吩-2-磺酸((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-酰胺

[0698] 步骤 1. 磺酰胺偶联;按照上面描述的方法,例如实施例 6.3

[0699] 步骤 2. 除去 BOC(叔丁氧基羰基)基团是按照上文描述的方法实现的,例如实施

例 6.4. 产率 :110mg (74% 基于两个步骤)

[0700] MS (ESI) m/z :418.0 [M+H]<sup>+</sup>

[0701] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ [ppm] 10.50 (s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.00 (m, 4H), 3.12 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.76 (t, 1H, J = 7.3Hz, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.47 (m, 1H), 0.92 (t, J = 7.3Hz, 3H).

[0702] 实施例 39

[0703] 5-异噁唑-5-基-噻吩-2-磺酸 ((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-酰胺

[0704] 步骤 1. 磺酰胺偶联 ;按照上文描述的方法,例如实施例 6.3。

[0705] 步骤 2. BOC 脱保护 ;按照上文描述的方法,例如实施例 6.4。量 130mg。产率 :87% 以两步计算。

[0706] 转化为 HCl 盐酸盐。

[0707] MS (ESI) m/z :418.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0708] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ [ppm] 10.55 (s, 1H), 8.70 (br s, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.76 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.3Hz, 3H).

[0709] 实施例 40

[0710] N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-苯磺酰胺-外消旋体

[0711] 步骤 1. 磺酰胺偶联 ;按照上文描述的方法,例如实施例 6.3。量 900mg。产率 100%

[0712] 步骤 2. BOC 脱保护 ;按照上文描述的方法,例如实施例 6.4。量 700mg。产率 :88%

[0713] 转化为 HCl 盐。

[0714] MS (ESI) m/z :441.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0715] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ [ppm] 10.23 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 6.88 (m, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.70 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.41 (d, 3H), 0.91 (t, J = 7.3Hz, 3H).

[0716] 实施例 41

[0717] N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-((R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-苯磺酰胺

[0718] 用手性 HPLC 分离实施例 40 中获得的外消旋化合物。量 40mg。80% 收率。

[0719] MS (ESI) m/z :441.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0720] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ [ppm] 10.23 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 6.88 (m, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.70 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.41 (d, 3H), 0.91 (t, J = 7.3Hz, 3H).

[0721] 实施例 42

[0722] N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-((S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-苯磺酰胺

[0723] 用手性 HPLC 分离实施例 40 的外消旋化合物。量 50mg。100% 收率。

[0724] MS (ESI) m/z :441.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0725]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  [ppm] 10.23 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 6.88 (m, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.70 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.63 (m, 3H), 1.41 (d, 3H), 0.91 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 3H).

[0726] 实施例 43

[0727] 5-异噁唑-3-基-噻吩-2-磺酸 ((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-酰胺

[0728] 步骤 1. 磺酰胺偶联 ;按照上文描述的方法,例如实施例 6.3,量 100mg。产率 :59%

[0729] 步骤 2. BOC 脱保护 ;按照上文描述的方法,例如实施例 6.4,量 50mg。产率 :57%

[0730] MS (ESI)  $m/z$  :418.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0731]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  [ppm] 7.28 (d, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.90 (m, 4H), 6.60 (d, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.75 (m, 5H), 2.06 (m, 2H), 1.53 (m, 3H), 0.92 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 3H).

[0732] 实施例 44

[0733] 4-((R)-3-氟-吡咯烷-1-基)-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺

[0734] 步骤 1. 用 (R)-3-氟吡咯烷进行 Buchwald 偶联反应,

[0735] 0.200g [(S)-6-(4-溴-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-丙基-氨基甲酸叔丁酯 (0.38mmol)、72mg (R)-3-氟吡咯烷 (0.57mmol)、51mg  $\text{NaOtC}_4\text{H}_9$  (1.53mmol)、39mg  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (0.04mmol))、47mg BINAP (2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘基) (0.08mmol) 在 5ml 四氢呋喃中于 80°C 反应 48 小时,获得 95mg (47%) of [(S)-6-[4-((R)-3-氟-吡咯烷-1-基)-苯磺酰基氨基]-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-丙基-氨基甲酸叔丁酯,为黄色固体。

[0736] 步骤 2. BOC 脱保护 ;按照下文描述的方法,参见实施例 47.2。量 :39mg。产率 :49%

[0737] MS (ESI)  $m/z$  :432.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0738] 实施例 45

[0739] 4-吗啉-4-基-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺

[0740] 步骤 1. 按照实施例 44、步骤 1 中描述的方法,使用吗啉进行 Buchwald 偶联。量 :40mg。产率 20%

[0741] 步骤 2. BOC 脱保护 ;按照下文描述的方法,参见实施例 47.2。量 :11mg。产率 31%

[0742] MS (ESI)  $m/z$  :430.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0743] 实施例 46

[0744] 4-二氟甲氧基-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺,盐酸盐

[0745] 46.1 ((S)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙基-氨基甲酸叔丁酯

[0746] 把 ((S)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 (12.2g, 37.4mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (1000ml) 中。加入氢化钠 (50%在油中的分散液) (1.975g, 41.14mmol), 并将混合物于室温搅拌 15 分钟。加入丙基溴 (3.74ml, 41.14mmol), 并将反应混合物于室温搅拌过夜。把反应混合物倒入冰和  $\text{H}_2\text{O}$  (400ml) 的混合物中,并用 200ml 乙醚萃取两次。将有机层用硫酸镁干燥,过滤,并蒸发至干,获得 14.4g 粗产物。将粗产物

通过硅胶色谱法进行纯化,用环己烷 / 乙酸乙酯 (95 : 5) 作为洗脱剂,获得本标题化合物 (10.5g, 76%)。

[0747] 46.2((S)-6-氨基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙基-氨基甲酸叔丁酯

[0748] 在惰性气体(氩气)下,于室温把((S)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙基-氨基甲酸叔丁酯(5.0g, 13.58mmol)溶解在甲苯(150ml)中。把三(二亚苄基丙酮)二钨(622mg, 0.68mmol)和三-叔丁基-膦(412mg, 2.04mmol)加到反应混合物中。15分钟后,缓慢加入二-(三甲基甲硅烷基)氨基化锂(29.86ml 1M在THF中的溶液),并将反应混合物于100℃搅拌1小时。把反应混合物冷却,缓慢加入H<sub>2</sub>O(150ml),并将含水混合物用乙醚萃取几次。将有机层用硫酸镁干燥,过滤,并蒸发至干,获得6.9g粗产物(95%产率, 57%纯度)。

[0749] 46.3[(S)-6-(4-二氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-丙基-氨基甲酸叔丁酯

[0750] 把((S)-6-氨基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙基-氨基甲酸叔丁酯(1.5g, 4.93mmol)溶解在四氢呋喃(50ml)中。然后,加入二甲基氨基吡啶(100mg, 0.82mmol)和二氟甲氧基-苯磺酰氯(1.195g, 4.93mmol),并将反应混合物于室温搅拌过夜。将溶剂减压蒸发,并将残余物用乙醚处理。将有机层用硫酸镁干燥,过滤,并将溶剂减压蒸发,获得粗产物(2.5g)。将粗产物通过硅胶色谱法进行纯化,用二氯甲烷/甲醇(100 : 0 to 96 : 4)作为洗脱剂,获得纯化的产物(2.08g, 83%)。

[0751] 46.44-二氟甲氧基-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺,盐酸盐

[0752] 把[(S)-6-(4-二氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-丙基-氨基甲酸叔丁酯(2.08g, 4.07mmol)溶解在二氯甲烷(100ml)中。加入三氟乙酸(10ml),并将反应混合物于室温搅拌1小时。把反应混合物蒸发至干。加入乙醚(100ml),并将混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液萃取。把乙醚合(ethereal)盐酸盐溶液加到有机层中,并将溶剂蒸发。把乙醚(25ml)加到残余物中,过滤所得晶状产物,获得纯产物(1.41g, 77%产率)。

[0753] ESI-MS : 411.15 [M+H]<sup>+</sup>

[0754] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : **δ**, [ppm] 10.25 (s, 1H), 9.0 (m, 2H), 7.8 (d, 2H), 7.35 (t, J = 70Hz, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.1 (dd, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.7 (m, 3H), 0.9 (t, 3H).

[0755] 实施例 47

[0756] N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯磺酰胺,盐酸盐

[0757] 47.1 丙基-{(S)-6-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯磺酰基氨基]-1,2,3,4-四氢-萘-2-基}-氨基甲酸叔丁酯

[0758] 把((S)-6-氨基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙基-氨基甲酸叔丁酯(720mg, 2.37mmol)溶解在四氢呋喃(50ml)中。然后,加入二甲基氨基吡啶(100mg, 0.82mmol)和4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯磺酰氯(761mg, 2.37mmol),并将反应混合物于室温搅拌30分钟。把溶剂减压蒸发,将残余用水和乙醚处理。将有机层用硫酸镁干燥,过滤,并将溶剂减

压蒸发,获得粗产物(1.22g,95%纯度,93%产率)。

[0759] 47. 2N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯磺酰胺,盐酸盐

[0760] 把丙基-[(S)-6-[4-(2,2,2-三氟-乙基)-苯磺酰基氨基]-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-氨基甲酸叔丁酯(1.22g,2.07mmol)溶解在二氯甲烷(40ml)中。加入三氟乙酸(2ml),并将反应混合物于室温搅拌1小时。把反应混合物蒸发至干。加入乙醚(100ml),并将混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液萃取。将有机层用硫酸镁干燥,过滤,并将溶剂减压蒸发。把残余物用乙酸乙酯溶解,并加入乙醚/HCl溶液。将晶状产物过滤,获得纯产物(625mg,65%产率)。

[0761] ESI-MS :427.15[M+H]<sup>+</sup>

[0762] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz): δ [ppm] 10.25(s,1H),8.9(m,2H),7.8(d,2H),7.55(d,2H),7.0(d,1H),6.9(d,1H),6.85(s,1H),3.75(q,2H),3.35(m,1H),3.1(dd,1H),2.95(m,2H),2.75(m,3H),2.2(m,1H),1.95(m,4H),1.7(m,3H),0.95(t,3H)。

[0763] 将实施例46中描述方法的用于制备实施例48-57化合物。该化合物用以下物理数据表征:

[0764] 实施例48

[0765] 4-(2,2-二氟-环丙基)-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺,盐酸盐

[0766] ESI-MS :421.35[M+H]<sup>+</sup>

[0767] 实施例49

[0768] N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺,盐酸盐

[0769] ESI-MS :414.25[M+H]<sup>+</sup>

[0770] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz): δ [ppm] 9.8(s,1H),8.85(m,2H),7.5(d,2H),6.95(d,1H),6.9(d,1H),6.85(s,1H),6.55(d,1H),3.35(m,1H),3.25(m,4H),3.1(dd,1H),2.95(m,2H),2.75(m,3H),2.2(m,1H),1.95(m,4H),1.7(m,3H),0.95(t,3H)。

[0771] 实施例50

[0772] 4-二甲基氨基-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺,盐酸盐

[0773] ESI-MS :388.25[M+H]<sup>+</sup>

[0774] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz): δ [ppm] 9.85(s,1H),9.05(m,2H),7.55(d,2H),6.95(d,1H),6.9(d,1H),6.85(s,1H),6.7(d,2H),3.35(m,1H),3.1(dd,1H),2.95(m,7H),2.75(m,4H),2.2(m,1H),1.65(m,3H),0.95(t,3H)。

[0775] 实施例51

[0776] 4-(3-氟-丙基)-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺

[0777] ESI-MS :405.2[M+H]<sup>+</sup>

[0778] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz): δ [ppm] 10.1(m,1H),8.9(m,1H),7.7(d,2H),7.4(d,2H),7.0(d,1H),6.9(d,1H),6.85(s,1H),4.5(t,1H),4.4(t,1H),3.35(m,1H),3.05(dd,1H),2.9(m,2H),2.75(m,5H),2.2(m,1H),1.95(m,2H),1.65(m,3H),0.95(t,3H)。

[0779] 实施例 52

[0780] 5-丙基-噻吩-磺酸((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-酰胺,盐酸盐

[0781] 将粗产物通过硅胶色谱法进行纯化,用二氯甲烷/甲醇(9:1)作为洗脱剂,然后转化为盐酸盐。

[0782] ESI-MS :393.15[M+H]<sup>+</sup>

[0783] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz):δ [ppm]10.25(s,1H),8.95(m,2H),7.35(d,1H),7.05(d,1H),6.95(d,1H),6.85(m,2H),3.4(m,1H),3.1(dd,1H),2.95(m,2H),2.8(m,5H),2.2(m,1H),1.8-1.55(m,5H),0.95(t,3H),0.9(t,3H).

[0784] 实施例 53 参考

[0785] 4-氯-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺,盐酸盐

[0786] ESI-MS :379.15[M+H]<sup>+</sup>

[0787] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz):δ [ppm]10.3(s,1H),8.9(m,2H),7.75(d,2H),7.65(d,2H),7.0(d,1H),6.9(d,1H),6.85(s,1H),3.4(m,1H),3.1(dd,1H),2.95(m,2H),2.75(m,3H),2.2(m,1H),1.7(m,3H),0.95(t,3H).

[0788] 实施例 54 参考

[0789] N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-三氟甲基苯磺酰胺,盐酸盐

[0790] ESI-MS :413.15[M+H]<sup>+</sup>

[0791] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz):δ [ppm]10.45(s,1H),8.9(m,2H),8.0(s,4H),7.0(d,1H),6.9(d,1H),6.85(s,1H),3.4(m,1H),3.1(dd,1H),2.95(m,2H),2.75(m,3H),2.2(m,1H),1.65(m,3H),0.95(t,3H).

[0792] 实施例 55

[0793] 4-((S)-2-氟-1-甲基-乙基)-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺,盐酸盐

[0794] ESI-MS :405.15[M+H]<sup>+</sup>

[0795] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz):δ [ppm]10.2(s,1H),8.9(m,2H),7.75(d,2H),7.5(d,2H),7.0(d,1H),6.9(d,1H),6.65(s,1H),4.6(d,1H),4.45(d,1H),3.4(m,1H),3.2(m,1H),3.1(dd,1H),2.9(m,2H),2.75(m,3H),2.2(m,1H),1.7(m,3H),1.2(d,3H),0.95(t,3H).

[0796] 实施例 56

[0797] 4-((R)-2-氟-1-甲基-乙基)-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺,盐酸盐

[0798] ESI-MS :405.15[M+H]<sup>+</sup>

[0799] <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz):δ [ppm]10.2(s,1H),8.85(m,2H),7.75(d,2H),7.5(d,2H),7.0(d,1H),6.9(d,1H),6.85(s,1H),4.6(d,1H),4.45(d,1H),3.4(m,1H),3.2(m,1H),3.1(dd,1H),2.95(m,2H),2.75(m,3H),2.2(m,1H),1.7(m,3H),1.2(d,3H),0.95(t,3H).

[0800] 实施例 57

[0801] 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺,盐酸盐

[0802] ESI-MS :425.15[M+H]<sup>+</sup>

[0803]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz) :  $\delta$  [ppm] 10.15 (s, 1H), 9.0 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.7 (s, 4H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.1 (dd, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 0.95 (t, 3H).

[0804] 实施例 58

[0805] 4-(3-氟-丙基)-N-((R)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺, 盐酸盐

[0806] 58.1((R)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0807] 向 (R)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基胺 (5.252g, 20.0mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (5.456g, 25.0mmol) 在二氯甲烷 (100ml) 中的混合物中加入三乙胺 (21.12ml, 152.34mmol)。将反应混合物于室温搅拌过夜, 并用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液萃取两次。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得纯产物 (6.4g, 98% 产率)。

[0808] ESI-MS : 270.05/272.05  $[\text{M}+\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$

[0809] 58.2((R)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙基-氨基甲酸叔丁酯

[0810] 把 ((R)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 (3.4g, 10.42mmol) 溶解在二甲基甲酰胺 (40ml) 中。加入氢化钠 (60% 在油中的分散液) (625mg, 15.63mmol), 并于 0℃ 搅拌 1 小时。把溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 中的丙基溴 (1.04ml, 11.46mmol) 于 0℃ 加到反应混合物中。2 小时后加入丙基溴 (0.2ml, 2.20mmol), 并将反应混合物于室温搅拌过夜。把水加到反应混合物中, 并用乙醚萃取三次。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得粗制产物。将粗制产物通过硅胶色谱法进行纯化, 用环己烷 / 乙酸乙酯 (92 : 8) 作为洗脱剂, 获得纯化了的产物 (3.54g, 92%)。

[0811] ESI-MS : 312.05/314.05  $[\text{M}+\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$

[0812] 58.3((R)-6-氨基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙基-氨基甲酸叔丁酯

[0813] 在惰性气体 (氩气) 下, 于室温把 ((R)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙基-氨基甲酸叔丁酯 (3.54g, 9.61mmol) 溶解在甲苯 (50ml) 中。把三(二亚苄基丙酮)二钯 (440mg, 0.48mmol) 和三-叔丁基-膦 (292mg, 1.44mmol) 加到反应混合物中。10 分钟后, 缓慢加入二-(三甲基甲硅烷基)氨基化锂 (21.14ml, 1 摩尔在 THF 中的溶液), 并将反应混合物于 100℃ 搅拌 1 小时。把反应混合物冷却, 并缓慢加入水。将有机相用水萃取两次。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得 6.06g 粗产物 (93% 产率, 45% 纯度)。

[0814] ESI-MS : 249.15  $[\text{M}+\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$

[0815] 58.4{((R)-6-[4-(3-氟-丙基)-苯磺酰基氨基]-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)}-丙基-氨基甲酸叔丁酯

[0816] 把 ((R)-6-氨基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙基-氨基甲酸叔丁酯 (200mg, 0.66mmol) 溶解在四氢呋喃 (10ml) 中。然后, 加入二甲基氨基吡啶 (80mg, 0.66mmol) 和 4-(3-氟-丙基)-苯磺酰氯 (156mg, 0.66mmol), 并将反应混合物于室温搅拌过夜。把溶剂减压蒸发, 将残余物用水和乙酸乙酯处理。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并将溶剂减压蒸发, 获得粗产物。将该粗产物用硅胶色谱法进行纯化, 用二氯甲烷 / 甲醇 (100 : 0 到 96 : 4) 作为洗脱剂, 获得纯化了的产物 (150mg, 45%)。

[0817] ESI-MS : 455.15  $[\text{M}+\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$

[0818] 58.54-(3-氟-丙基)-N-((R)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰

胺, 盐酸盐

[0819] 按照类似于实施例 46.4 中描述的方法, 获得了本标题化合物。

[0820] ESI-MS : 405.55 [M+H]<sup>+</sup>

[0821] <sup>1</sup>H-NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 400MHz) : δ [ppm] 7.55 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 6.8 (s, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.25 (t, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.1 (dd, 1H), 3.0 (t, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.65 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 3H), 0.95 (t, 3H).

[0822] 实施例 59

[0823] 4-(2-氟-乙基)-N-((R)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺, 盐酸盐

[0824] 按照类似于实施例 46 中描述的方法, 获得了本标题化合物。

[0825] ESI-MS : 391.15 [M+H]<sup>+</sup>

[0826] <sup>1</sup>H-NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 400MHz) : δ [ppm] 7.6 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 6.9 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 4.6 (t, 1H), 4.45 (t, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.1 (dd, 1H), 2.95 (m, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.65 (m, 3H), 0.95 (t, 3H).

[0827] 实施例 60

[0828] 4-乙酰基-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺

[0829] 按照类似于实施例 46 中描述的方法, 获得了本标题化合物。

[0830] ESI-MS : 387.15 [M+H]<sup>+</sup>

[0831] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : δ [ppm] 8.05 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 6.9 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.4 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.65 (m, 6H), 2.45 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.45 (m, 3H), 0.85 (t, 3H) :

[0832] 实施例 61

[0833] 4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺, 乙酸盐

[0834] 61.1 { (S)-6-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯磺酰基氨基]-1,2,3,4-四氢-萘-2-基 }-丙基-氨基甲酸叔丁酯

[0835] 把 [(S)-6-(4-乙酰基-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-丙基-氨基甲酸叔丁酯 (400mg, 0.71mmol) 于 0℃ 溶解在四氢呋喃 (15ml) 中。缓慢加入甲基溴化镁在乙醚 (2.82ml, 7.12mmol) 中的 3 摩尔溶液, 并将反应混合物于室温搅拌 3 小时。加入另一部分的甲基溴化镁在乙醚 (0.5ml, 1.26mmol) 中的 3 摩尔溶液。由于没有观察到进一步的转化, 所以将反应混合物蒸发至干。把水 (20ml) 加到残余物中, 并将水相用乙醚 (50ml) 萃取两次。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得粗产物。将粗产物通过 MPLC 色谱法纯化, 用二氯甲烷 / 甲醇 (100 : 0-70 : 30) 作为洗脱剂, 获得了产物 (300mg, 47% 纯度, 39%)。

[0836] 61.24-(1-羟基-1-甲基-乙基)-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺, 乙酸盐

[0837] 把 { (S)-6-[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-苯磺酰基氨基]-1,2,3,4-四氢-萘-2-基 }-丙基-氨基甲酸叔丁酯 (115mg, 47% 纯度, 0.11mmol) 溶解在二氯甲烷 (10ml) 中。加入三氟乙酸 (1ml), 并将反应混合物于室温搅拌 1 小时。把反应混合物蒸发

至干。加入乙酸乙酯 (15ml), 并用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (5ml) 萃取。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得粗产物 (65mg)。将粗产物通过 HPLC 色谱法纯化, 获得纯化了了的产物 (22mg, 42%)。

[0838] ESI-MS :403. 2[M+H]<sup>+</sup>

[0839] 实施例 62

[0840] 4-(1- 氟 -1- 甲基 - 乙基)-N-((S)-6- 丙基氨基 -5,6,7,8- 四氢 - 萘 -2- 基)- 苯磺酰胺, 三氟乙酸盐

[0841] 62. 1{(S)-6-[4-(1- 氟 -1- 甲基 - 乙基)- 苯磺酰基氨基]-1,2,3,4- 四氢 - 萘 -2- 基}- 丙基 - 氨基甲酸叔丁酯

[0842] 把 ((S)-6-[4-(1- 羟基 -1- 甲基 - 乙基)- 苯磺酰基氨基]-1,2,3,4- 四氢 - 萘 -2- 基)- 丙基 - 氨基甲酸叔丁酯 (50mg, 92% 纯度, 0. 09mmol) 溶解在二氯甲烷 (10ml) 中, 并冷却至 -78℃。加入三氟二乙基氨基硫 (59mg, 0. 36mmol), 并将反应混合物用 30 分钟升温至 0℃。把反应混合物蒸发至干。把残余物溶解在饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (10ml) 中, 并用乙醚 (20ml) 萃取。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得粗产物 (49mg, 83% 纯度, 88%)。

[0843] 62. 14-(1- 氟 -1- 甲基 - 乙基)-N-((S)-6- 丙基氨基 -5,6,7,8- 四氢 - 萘 -2- 基)- 苯磺酰胺, 三氟乙酸盐

[0844] 把 {(S)-6-[4-(1- 氟 -1- 甲基 - 乙基)- 苯磺酰基氨基]-1,2,3,4- 四氢 - 萘 -2- 基}- 丙基 - 氨基甲酸叔丁酯 (49mg, 83% 纯度, 0. 08mmol) 溶解在二氯甲烷 (10ml) 中。加入三氟乙酸 (1ml), 并将反应混合物于室温搅拌 1 小时。把反应混合物蒸发至干。加入乙酸乙酯 (15ml), 并用饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (5ml) 萃取。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得粗产物 (33mg)。将粗产物通过 HPLC 色谱法纯化, 获得纯化了了的产物 (19mg, 46%)。

[0845] ESI-MS :405. 25[M+H]<sup>+</sup>

[0846] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : δ [ppm] 10. 25 (s, 1H), 8. 45 (m, 2H), 7. 8 (d, 2H), 7. 6 (d, 2H), 7. 0 (d, 1H), 6. 9 (d, 1H), 6. 85 (s, 1H), 3. 4 (m, 1H), 3. 05 (dd, 1H), 2. 95 (m, 2H), 2. 75 (m, 3H), 2. 15 (m, 1H), 1. 65 (m, 9H), 0. 95 (t, 3H).

[0847] 将实施例 46 中描述的方法用于制备实施例 63-70 化合物。该化合物用以下物理数据表征:

[0848] 实施例 63

[0849] N-((S)-6- 乙基氨基 -5,6,7,8- 四氢 - 萘 -2- 基)-4- 三氟甲氧基 - 苯磺酰胺, 盐酸盐

[0850] ESI-MS :415. 15[M+H]<sup>+</sup>

[0851] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : δ [ppm] 10. 35 (s, 1H), 8. 95 (m, 2H), 7. 9 (d, 2H), 7. 55 (d, 2H), 7. 0 (d, 1H), 6. 9 (d, 1H), 6. 85 (s, 1H), 3. 35 (m, 1H), 3. 05 (m, 3H), 2. 75 (m, 3H), 2. 2 (m, 1H), 1. 7 (m, 1H), 1. 25 (t, 3H).

[0852] 实施例 64

[0853] N-((S)-6- 乙基氨基 -5,6,7,8- 四氢 - 萘 -2- 基)-4- 异丙基 - 苯磺酰胺, 盐酸盐

[0854] ESI-MS :373. 15[M+H]<sup>+</sup>

[0855]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz) :  $\delta$  [ppm] 10.15 (s, 1H), 8.95 (m, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.05 (m, 3H), 2.95 (sept, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.25 (t, 3H), 1.2 (d, 6H).

[0856] 实施例 65

[0857] N-[(S)-6-(2-氟-乙基氨基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-基]-4-三氟甲氧基-苯磺酰胺, 盐酸盐

[0858] ESI-MS : 433.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0859]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz) :  $\delta$  [ppm] 10.35 (s, 1H), 9.3 (m, 2H), 7.9 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.15 (dd, 1H), 2.75 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 1.75 (m, 1H).

[0860] 实施例 66

[0861] N-[(S)-6-(2-氟-乙基氨基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-基]-4-异丙基-苯磺酰胺, 盐酸盐

[0862] ESI-MS : 391.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0863]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz) :  $\delta$  [ppm] 10.15 (s, 1H), 9.3 (m, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.1 (dd, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.75 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.2 (d, 6H).

[0864] 实施例 67

[0865] N-[(S)-6-(3-氟-丙基氨基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-基]-4-三氟甲氧基-苯磺酰胺, 盐酸盐

[0866] ESI-MS : 447.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0867]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz) :  $\delta$  [ppm] 10.35 (s, 1H), 9.05 (m, 2H), 7.9 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.5 (t, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.1 (m, 3H), 2.75 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.75 (m, 1H).

[0868] 实施例 68

[0869] N-[(S)-6-(3-氟-丙基氨基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-基]-4-异丙基-苯磺酰胺, 盐酸盐

[0870] ESI-MS : 405.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0871]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz) :  $\delta$  [ppm] 10.15 (s, 1H), 9.1 (m, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.5 (t, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.1 (m, 3H), 2.95 (sept, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.1 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.2 (d, 6H).

[0872] 实施例 69

[0873] N-((S)-6-乙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-苯磺酰胺, 盐酸盐

[0874] ESI-MS : 414.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0875] 实施例 70

[0876] N-((S)-6-乙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-吡咯烷-1-基-苯磺酰胺, 盐酸盐

[0877] ESI-MS : 400.15  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0878]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400MHz) :  $\delta$  [ppm] 9.8 (s, 1H), 8.95 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.55 (d, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.25 (m, 4H), 3.05 (m, 3H), 2.75 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.95 (m, 4H), 1.7 (m, 1H), 1.25 (t, 3H).

[0879] 实施例 71

[0880] 4-异丙基-N-(3-丙基氨基-苯并二氢吡喃-7-基)-苯磺酰胺, 盐酸盐

[0881] 71.17-甲氧基-2H-色烯-3-甲腈

[0882] 向 2-羟基-4-甲氧基-苯甲醛 (10.0g, 65.72mmol) 和 DABCO (1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷) (1.84g, 16.43mmol) 中加入丙烯腈 (17.44g, 328.62mmol)。把反应混合物回流 20 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并把所得稀粘液分离。将有机相用 1 摩尔 NaOH 溶液然后用 1 摩尔 HCl 溶液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并将溶剂减压蒸发, 获得粗产物 (8.89g, 72% 产率)。

[0883] 71.27-甲氧基-2H-色烯-3-甲酸

[0884] 向 7-甲氧基-2H-色烯-3-甲腈 (8.89g, 47.49mmol) 中加入 10 摩尔 NaOH 溶液 (40ml)。将反应混合物回流 6 小时。冷却至室温后, 用浓 HCl 把反应混合物调节至 pH = 2。将沉淀物过滤并用水洗涤, 获得纯产物 (6.07g, 62% 产率)。

[0885] 71.37-甲氧基-苯并二氢吡喃-3-酮

[0886] 把 7-甲氧基-2H-色烯-3-甲酸 (6.07g, 29.44mmol) 和三乙胺 (4.8ml, 34.48mmol) 溶解在二氯甲烷 (60ml) 中。把二苯基磷酰叠氮 (6.54ml, 29.44mmol) 溶解在甲苯 (24ml) 中并滴加到反应混合物中, 同时将温度缓慢升至 60°C。加入 60ml 甲苯, 并将反应混合物于 70°C 搅拌 90 分钟。加入 10 摩尔 HCl 溶液 (28ml), 并将反应混合物在回流下搅拌 2 小时。冷却至室温后把相分离。将有机相用  $\text{NaHCO}_3$  水溶液萃取。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并将溶剂减压蒸发。将粗产物通过硅胶色谱法进行纯化, 用环己烷 / 乙酸乙酯 (100 : 0 to 95 : 5) 作为洗脱剂, 获得本标题产物 (1.47g, 24% 产率)。

[0887] ESI-MS : 179.05 [M+H]<sup>+</sup>

[0888] 71.4(7-甲氧基-苯并二氢吡喃-3-基)-丙基-胺

[0889] 把 7-甲氧基-苯并二氢吡喃-3-酮 (1.47g, 8.25mmol) 和丙基胺 (748  $\mu\text{l}$ , 9.07mmol) 溶解在二氯甲烷 (20ml) 中。把乙酸 (710  $\mu\text{l}$ , 12.37mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (3.5g, 16.51mmol) 相继加到反应混合物中, 并将该混合物于室温搅拌 1 小时。把二氯甲烷和水加到反应混合物中。用 1 摩尔 NaOH 溶液使水相呈碱性。把水相分离并用二氯甲烷萃取 (3 次)。将合并的有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得粗产物 (1.68g, 92% 产率)。

[0890] ESI-MS : 222.15 [M+H]<sup>+</sup>

[0891] 71.53-丙基氨基-苯并二氢吡喃-7-醇, 氢溴酸盐

[0892] 把 (7-甲氧基-苯并二氢吡喃-3-基)-丙基-胺 (1.3g, 5.87mmol) 溶解在二氯甲烷 (100ml) 中并冷却至 -78°C。加入三溴化硼 (11.7ml, 122.52mmol), 并将反应混合物升至室温过夜。把反应混合物冷却至 -78°C, 并缓慢加入甲醇和二氯甲烷 (2 : 3) 的混合物。将反应混合物升至室温并蒸发至干, 获得粗产物 (1.69g, 5.86mmol)。

[0893] ESI-MS : 208.15 [M+H]<sup>+</sup>

[0894] 71.6(7-羟基-苯并二氢吡喃-3-基)-丙基-氨基甲酸叔丁酯

[0895] 把 3-丙基氨基-苯并二氢吡喃-7-醇, 氢溴酸盐 (1.69g, 5.86mmol) 溶解在二氯甲烷 (50ml) 中。然后, 加入三乙胺 (4.08ml, 29.32mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (1.28g, 5.86mmol), 并将反应混合物于室温搅拌过夜。把反应混合物真空浓缩, 然后溶解在乙醚和水中。用 5% 柠檬酸溶液把水相调节至 pH = 4。将有机相分离并用水和盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至于, 获得所需产物 (1.61g, 89%)。

[0896] ESI-MS : 252.15 [M+H-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>1+</sup>

[0897] 71.7 三氟-甲磺酸 3-(叔丁氧基羰基-丙基-氨基)-苯并二氢吡喃-7-基酯

[0898] 把 (7-羟基-苯并二氢吡喃-3-基)-丙基-氨基甲酸叔丁酯 (1.58g, 5.14mmol) 和三乙胺 (2.15ml, 15.42mmol) 溶解在二氯甲烷 (40ml) 中并冷却至 -78℃。把三氟甲磺酸酐 (1.45g, 5.14mmol) 溶解在二氯甲烷 (10ml) 中, 并缓慢加到反应混合物中。将搅拌持续 2 小时。使反应混合物升至室温, 用二氯甲烷稀释, 并用柠檬酸水溶液 (pH = 4) 洗涤两次。将有机相分离并用盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得所需产物 (2.57g, 88% 纯度, 100% 产率)。

[0899] ESI-MS : 384.05 [M+H-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

[0900] 71.8 三氟-甲磺酸 3-丙基氨基-苯并二氢吡喃-7-基酯

[0901] 把三氟-甲磺酸 3-(叔丁氧基羰基-丙基-氨基)-苯并二氢吡喃-7-基酯 (2.1g, 4.78mmol) 溶解在二氯甲烷 (30ml) 中。加入三氟乙酸 (3ml), 并将反应混合物于室温搅拌 3 小时。把反应混合物蒸发至于。加入二氯甲烷 (两次), 并将反应混合物蒸发至干, 获得了产物 (2.6g, 65% 纯度)。

[0902] ESI-MS : 340.05 [M+H]<sup>+</sup>

[0903] 71.9 三氟-甲磺酸 3-(苄基-丙基-氨基)-苯并二氢吡喃-7-基酯

[0904] 把三氟-甲磺酸 3-丙基氨基-苯并二氢吡喃-7-基酯 (1.62g, 4.78mmol) 和苯甲醛 (975 μl, 9.56mmol) 溶解在二氯甲烷 (60ml) 中。把乙酸 (710 μl, 12.37mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (3.04g, 14.34mmol) 相继加到反应混合物中, 并将反应混合物于室温搅拌一个周末。把二氯甲烷和水加到反应混合物中。用 1 摩尔 NaOH 溶液将水相调节至 pH = 6。将有机相分离, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法进行纯化, 用环己烷/乙酸乙酯 (100 : 0 to 95 : 5) 作为洗脱剂, 获得纯化了的产物 (1.24g, 50% 纯度, 30% 产率)。

[0905] ESI-MS : 430.15 [M+H]<sup>+</sup>

[0906] 71.10N-3-苄基-N-3-丙基-苯并二氢吡喃-3,7-基-二胺

[0907] 在惰性气体 (氩气) 下, 于室温把三氟甲磺酸 3-(苄基-丙基-氨基)-苯并二氢吡喃-7-基酯 (1.25g, 2.91mmol)、二苯亚甲基 (benzhydrylidene) 胺 (528mg, 2.91mmol) 和叔丁醇钠 (420mg, 4.37mmol) 溶解在甲苯 (15ml) 中。把三(二亚苄基丙酮)二钯 (320mg, 0.35mmol) 和 BINAP (2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘基) (326mg, 0.52mmol) 溶解在甲苯 (5ml) 中, 然后加到反应混合物中。将反应混合物在搅拌下回流 4 小时。把反应混合物冷却并过滤。把反应混合物蒸发至干。将残余物用四氢呋喃和 1 摩尔 HCl 溶液 (40ml) 处理。将四氢呋喃蒸发并加入乙醚。将水相用乙醚萃取两次。用 1 摩尔 NaOH 溶液使水相呈碱性, 然后用乙醚萃取几次。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得粗产物。将粗产物通过硅胶色谱法进行纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (100 : 0-95 : 5) 作为洗脱剂, 获得

了产物 (110mg, 35% 纯度, 5% 产率)。

[0908] ESI-MS :297. 15 [M+H]<sup>+</sup>

[0909] 71. 11N-[3-(苄基-丙基-氨基)-苯并二氢吡喃-7-基]-4-异丙基-苯磺酰胺

[0910] 把 N-3-苄基-N-3-丙基-苯并二氢吡喃-3,7-基-二胺 (110mg, 0. 13mmol) 溶解在四氢呋喃 (5ml) 中。然后, 加入二甲基氨基吡啶 (17mg, 0. 13mmol) 和 4-异丙基-苯磺酰氯 (57mg, 0. 26mmol), 并将反应混合物于室温搅拌过夜。将溶剂减压蒸发, 并将残余物用水和乙醚处理。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并将溶剂减压蒸发, 获得粗产物 (2. 5g)。将粗产物通过硅胶色谱法进行纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (100 : 0-0 : 100) 作为洗脱剂, 获得纯化了产物 (25mg, 40%)。

[0911] ESI-MS :479. 25 [M+H]<sup>+</sup>

[0912] 71. 124-异丙基-N-(3-丙基氨基-苯并二氢吡喃-7-基)-苯磺酰胺, 盐酸盐

[0913] 将 N-[3-(苄基丙基-氨基)-苯并二氢吡喃-7-基]-4-异丙基-苯磺酰胺 (25mg, 0. 05mmol) 和 10% 披钨碳 (3mg) 在甲醇 (5ml) 中的混合物氢化过夜。过滤去催化剂, 并在真空下除去溶剂, 获得粗产物。将粗产物用反相色谱法进行纯化。然后将纯化的产物转化为其盐酸盐 (5. 8mg, 26% 产率)。

[0914] ESI-MS :389. 15 [M+H]<sup>+</sup>

[0915] <sup>1</sup>H-NMR, 用游离碱测定: <sup>1</sup>H-NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 400MHz) : δ [ppm] 7. 75 (d, 2H), 7. 4 (d, 2H), 7. 05 (d, 1H), 6. 75 (m, 2H), 4. 35 (m, 1H), 4. 25 (m, 1H), 3. 8 (m, 1H), 3. 35 (dd, 1H), 3. 1 (m, 2H), 2. 95 (m, 2H), 1. 75 (m, 2H), 1. 25 (d, 6H), 1. 06 (t, 3H)。

[0916] 将实施例 46 中描述的方法用于制备实施例 72 和 73 化合物。该化合物用以下物理数据表征:

[0917] 实施例 72

[0918] 4-((S)-2-氟-1-甲基-乙基)-N-((R)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺, 盐酸盐

[0919] ESI-MS :405. 15 [M+H]<sup>+</sup>

[0920] <sup>1</sup>H-NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 400MHz) : δ [ppm] 7. 6 (d, 2H), 7. 3 (d, 2H), 6. 9 (d, 1H), 6. 85 (d, 1H), 6. 8 (s, 1H), 4. 45 (d, 1H), 4. 3 (d, 1H), 3. 35 (m, 1H), 3. 1 (m, 2H), 3. 0 (m, 2H), 2. 75 (m, 3H), 2. 2 (m, 1H), 1. 65 (m, 3H), 1. 2 (d, 3H), 0. 95 (t, 3H)。

[0921] 实施例 73

[0922] N-((R)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)-苯磺酰胺

[0923] ESI-MS :441. 15 [M+H]<sup>+</sup>

[0924] <sup>1</sup>H-NMR (CH<sub>3</sub>OH-d<sub>4</sub>, 400MHz) : δ [ppm] 7. 75 (d, 2H), 7. 5 (d, 2H), 6. 95 (d, 1H), 6. 85 (d, 1H), 6. 8 (s, 1H), 3. 7 (m, 1H), 2. 95 (m, 2H), 2. 7 (m, 4H), 2. 5 (m, 1H), 2. 1 (m, 1H), 1. 55 (m, 3H), 1. 5 (d, 3H), 1. 0 (t, 3H)。

[0925] 实施例 74

[0926] 4-二氟甲氧基-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺, 盐酸盐

[0927] 74. 1((S)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0928] 向 (S)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基胺 (10.0g, 38.08mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (10.39g, 47.6mmol) 在二氯甲烷 (200ml) 中的混合物内, 加入三乙胺 (21.12ml, 152.34mmol)。将反应混合物于室温搅拌 1 小时, 然后用水 (50ml) 萃取两次。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得纯产物 (12.2g, 98% 产率)。

[0929] ESI-MS : 310.95/312.95 [M+H-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

[0930] 74.2((S)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙基-氨基甲酸叔丁酯

[0931] 把 ((S)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-氨基甲酸叔丁酯 (12.2g, 37.4mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (1000ml) 中。加入氢化钠 (50% 在油中的分散液) (1.975g, 41.14mmol), 并于室温搅拌 15 分钟。加入丙基溴 (3.74ml, 41.14mmol), 并将反应混合物于室温搅拌过夜。把反应混合物倒入冰和 H<sub>2</sub>O (400ml) 的混合物中, 并用 200ml 乙醚萃取两次。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得 14.4g 粗产物。将该粗产物用硅胶色谱法进行纯化, 用环己烷/乙酸乙酯 (95 : 5) 作为洗脱剂, 获得纯化了了的产物 (10.5g, 76%)。

[0932] 74.3((S)-6-氨基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙基-氨基甲酸叔丁酯

[0933] 在惰性气体 (氩气) 下, 于室温把 ((S)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙基-氨基甲酸叔丁酯 (5.0g, 13.58mmol) 溶解在甲苯 (150ml) 中。把三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (622mg, 0.68mmol) 和三-叔丁基-膦 (412mg, 2.04mmol) 加到反应混合物中。15 分钟后, 缓慢加入二-(三甲基甲硅烷基) 氨基化锂 (29.86ml 1 摩尔在四氢呋喃中的溶液), 并将反应混合物于 100℃ 搅拌 1 小时。把反应混合物冷却, 缓慢加入 H<sub>2</sub>O (150ml), 并用乙醚萃取几次。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发至干, 获得 6.9g 粗产物 (95% 产率, 57% 纯度)。

[0934] ESI-MS : 249.15 [M+H-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>

[0935] 74.4[(S)-6-(4-二氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-丙基-氨基甲酸叔丁酯

[0936] 把 ((S)-6-氨基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-丙基-氨基甲酸叔丁酯 (1.5g, 4.93mmol) 溶解在四氢呋喃 (50ml) 中。然后, 加入二甲基氨基吡啶 (100mg, 0.82mmol) 和二氟甲氧基-苯磺酰氯 (1.195g, 4.93mmol), 并将反应混合物于室温搅拌过夜。将溶剂减压蒸发, 并将残余物用水和乙醚处理。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并将溶剂减压蒸发, 获得粗产物 (2.5g)。将该粗产物用硅胶色谱法进行纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (100 : 0 to 96 : 4) 作为洗脱剂, 获得纯化了了的产物 (2.08g, 83%)。

[0937] 74.54-二氟甲氧基-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺, 盐酸盐

[0938] 把 [(S)-6-(4-二氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-丙基-氨基甲酸叔丁酯 (2.08g, 4.07mmol) 溶解在二氯甲烷 (100ml) 中。加入三氟乙酸 (10ml), 并将反应混合物在室温搅拌 1 小时。把反应混合物蒸发至干。加入乙醚 (100ml), 并用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液萃取。把乙醚-HCl 溶液加到有机层中, 并将溶剂蒸发。把乙醚 (25ml) 加到残余物中, 将晶状产物过滤, 获得纯产物 (1.41g, 77% 产率)。

[0939] ESI-MS : 411.15 [M+H]<sup>+</sup>

[0940] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : δ [ppm] 10.25 (s, 1H), 9.0 (m, 2H), 7.8 (d, 2H), 7.35 (t, J = 70Hz, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.0 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.1 (dd, 1H),

2.95 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.2 (m, 1H), 1.7 (m, 3H), 0.9 (t, 3H).

[0941] 实施例 75

[0942] 4-二氟甲氧基-N-((R)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺, 酸盐

[0943] 实施例 75 是用类似于实施例 74 描述的方法制备的, 只是在步骤

[0944] 75.1 中用 (R)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基胺替代 (S)-6-溴-1,2,3,4-四氢-萘-2-基胺。

[0945] 将实施例 47 中描述的方法用于制备实施例 76-81 化合物。该化合物用以下物理数据表征。

[0946] 实施例 76

[0947] N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-4-吡唑-1-基-苯磺酰胺, 酸盐

[0948] 磺酰胺偶联: 产率 14% (量 24mg); 除去叔丁氧基羰基保护基: 产率: 45% (量 12mg);

[0949] ESI-MS: 411.2 [M+H]<sup>+</sup>;

[0950] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ [ppm] 10.22 (s, 1H), 8.70 (br m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 6.90 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

[0951] 实施例 77

[0952] 4-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)-N-((S)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺, 盐酸盐

[0953] 磺酰胺偶联: 获得量 300mg; 产率 97%; 除去叔丁氧基羰基保护基: 获得量 190mg; 产率: 72%。

[0954] ESI-MS: 423.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0955] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ [ppm] 10.22 (s, 1H), 8.75 (br m, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 6.92 (m, 3H), 6.19 (t, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.66 (m, 3H), 1.30 (m, 3H), 0.92 (t, 3H).

[0956] 实施例 78

[0957] 4-噁唑-5-基-N-((R)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺

[0958] 78.1 [(R)-6-(4-噁唑-5-基-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-丙基-氨基甲酸叔丁酯

[0959] 获得量: 165mg, 产率 75%。

[0960] ESI-MS: 512.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0961] 78.24-噁唑-5-基-N-((R)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺

[0962] 获得量: 150mg, 产率 100%。

[0963] ESI-MS: 412.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0964] 实施例 79

[0965] 5-噁唑-5-基-噻吩-2-磺酸 ((R)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-酰胺

[0966] 79.1[(R)-6-(5-噁唑-5-基-噻吩-2-磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-丙基-氨基甲酸叔丁酯

[0967] 获得量:201mg,产率91%。

[0968] ESI-MS:518.1[M+H]<sup>+</sup>

[0969] 79.25-噁唑-5-基-噻吩-2-磺酸((R)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-酰胺

[0970] 获得量:172mg;产率:100%

[0971] ESI-MS:418.1[M+H]<sup>+</sup>

[0972] 实施例80

[0973] 4-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)-N-((R)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺

[0974] 80.1[(R)-6-[4-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)-苯磺酰基氨基]-1,2,3,4-四氢-萘-2-基]-丙基-氨基甲酸叔丁酯

[0975] 获得量:247mg;产率:100%。

[0976] ESI-MS:523.1[M+H]<sup>+</sup>

[0977] 80.24-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)-N-((R)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺

[0978] 获得量:235mg;产率:100%。

[0979] ESI-MS:423.1[M+H]<sup>+</sup>

[0980] 实施例81

[0981] 4-(溴)-N-((R)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-苯磺酰胺

[0982] 81.1[(R)-6-(4-溴-苯磺酰基氨基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-丙基-氨基甲酸叔丁酯

[0983] 获得量:317mg;产率:62%。

[0984] ESI-MS:523.1,525.11[M+H]<sup>+</sup>

[0985] 81.24-(溴)-N-((R)-6-丙基氨基-5,6,7,8-四氢-萘-2-基)-苯磺酰胺盖伦给药形式实施例

[0986] A) 片剂

[0987] 下列组合物的片剂是用常规方法在压片机上压制的:

[0988] 40mg 得自实施例8的物质

[0989] 120mg 玉米淀粉

[0990] 13.5mg 明胶

[0991] 45mg 乳糖

[0992] 2.25mg Aerosil® (亚微观精细分散体形式的化学纯硅酸)

[0993] 6.75mg 马铃薯淀粉 (为6%浆糊)

[0994] B) 糖包衣片剂

[0995] 20mg 得自实施例的物质

[0996] 60mg 玉米淀粉

[0997] 70mg 糖化组合物

[0998] 内核组合物包含 9 份玉米淀粉、3 份乳糖和 1 份 60 : 40 乙烯基吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物。糖化组合物包含 5 份蔗糖、2 份玉米淀粉、2 份碳酸钙和 1 份滑石粉。然后给以此种方式制备的糖包衣片剂制备抗胃液包衣。

[0999] 生物学试验

[1000] 受体结合试验：

[1001] 把被试验的物质溶解在甲醇 / **Chremophor®** (BASF-AG) 中或溶解在二甲亚砜中,然后用水稀释以获得所需的浓度。

[1002] 多巴胺 D<sub>3</sub>受体：

[1003] 分析混合物 (0.250ml) 包含得自具有被稳定表达的人多巴胺 D<sub>3</sub>受体的 ~ 10<sup>6</sup> 个 HEK-293 细胞的膜, 0.1nM [<sup>125</sup>I]-iodosulpride 和培养缓冲液 (总结合) 或者, 另外还有, 试验物质 (抑制曲线) 或 1 μM 螺哌隆 (非特异性结合)。每一分析混合物以一式三份进行试验。

[1004] 培养缓冲液含有 50mM tris、120mM NaCl、5mM KCl、2mM CaCl<sub>2</sub>、2mM MgCl<sub>2</sub> 和 0.1% 牛血清蛋白、10 μM 喹诺酮和 0.1% 抗坏血酸 (当天新制备的)。将缓冲液用 HCl 调节至 pH 7.4。

[1005] 多巴胺 D<sub>2L</sub>受体：

[1006] 分析混合物 (1ml) 包含得自具有被稳定表达的人多巴胺 D<sub>2L</sub>受体 (长同种型) 的 ~ 10<sup>6</sup> 个 HEK-293 细胞的膜和 0.01nM [<sup>125</sup>I] 碘代螺哌隆和培养缓冲液 (总结合) 或者, 另外还有, 试验物质 (抑制曲线) 或 1 μM 氟哌啶醇 (haloperidol) (非特异性结合)。每一分析混合物以一式三份进行试验。

[1007] 培养缓冲液含有 50mM tris、120mM NaCl、5mM KCl、2mM CaCl<sub>2</sub>、2mM MgCl<sub>2</sub> 和 0.1% 牛血清蛋白。将缓冲液用 HCl 调节至 pH 7.4。

[1008] 测定和分析：

[1009] 在于 25°C 培养 60 分钟之后, 在真空下用细胞收集装置将鉴定混合物通过 Whatman GF/B 玻璃纤维过滤器过滤。用过滤器转移系统把过滤器转移到闪烁管中。加入 4ml Ultima **Gold®** (Packard) 之后, 把样本摇动 1 小时, 然后用 Beta-Counter (Packard, Tricarb 2000 或 2200CA) 计算放射能。用标准淬灭系列 (quench series) 和属于仪器的程序把 cpm 转化为 dpm。

[1010] 使用类似于 Munson 和 Rodbard 描述的“LIGAND”程序的统计学分析系统 (SAS), 通过迭代非线性回归分析来分析抑制曲线。

[1011] 如前文所述, 将受体结合研究结果分别表示为受体结合常数 K<sub>i</sub> (D<sub>2</sub>) 和 K<sub>i</sub> (D<sub>3</sub>), 并提供在表 2 中。

[1012] 在这些试验中, 本发明化合物对 D<sub>3</sub>受体显示非常好的亲和力 (通常 < 20nM, 特别是 < 5nM) 并选择性地与 D<sub>3</sub>受体结合。

[1013] 结合试验结果提供在表中 %。

[1014] 表 5：

[1015]

| 实施例 | $K_i(D3)^*$ [nM] | $K_i(D2)^*$ [nM] | $K_i(D2)^*/K_i(D3)^*$ |
|-----|------------------|------------------|-----------------------|
| 2   | 14               | 442              | 32                    |
| 3   | 0.34             | 10.3             | 30                    |
| 6   | 0.28             | 14.5             | 52                    |
| 7   | 1.97             | 152              | 77                    |
| 8   | 0.50             | 50.6             | 102                   |
| 9   | 15.3             | 416              | 27                    |
| 10  | 8.2              | 238              | 29                    |
| 15  | 11.3             | 476              | 42                    |
| 19  | 2.5              | 51               | 21                    |
| 20  | 7.5              | 339              | 45                    |
| 22  | 19.0             | 1829             | 96                    |
| 23  | 2.3              | 116              | 50                    |
| 29  | 0.37             | 1.39             | 4                     |
| 30  | 0.39             | 11.3             | 29                    |
| 35  | 30.4             | 12342            | 406                   |
| 38  | 4.81             | 727              | 151                   |
| 40  | 1.40             | 309              | 221                   |
| 41  | 12.2             | 1232.27          | 101                   |
| 42  | 1.95             | 514              | 263                   |
| 43  | 30.7             | 3477             | 113                   |
| 44  | 0.62             | 258              | 416                   |
| 45  | 13.9             | 1309             | 94                    |
| 46  | 2.5              |                  | 100                   |
| 47  | 5.1              |                  | 70                    |
| 48  | 1.5              |                  | 128                   |

[1016]

| 实施例 | $K_i(D3)$ [nM] | $K_i(D2)^*$ [nM] | $K_i(D2)^*/K_i(D3)^*$ |
|-----|----------------|------------------|-----------------------|
| 49  | 1.3            |                  | 63                    |
| 50  | 1.8            |                  | 95                    |
| 51  | 1.7            |                  | 56                    |
| 52  | 0.7            |                  | 71                    |
| 55  | 1.7            |                  | 230                   |
| 56  | 2.4            |                  | 161                   |
| 58  | 0.15           |                  | 228                   |
| 60  | 9.4            |                  | 274                   |
| 62  | 6.2            |                  | 77                    |
| 63  | 30.9           |                  | 40                    |
| 64  | 3.4            |                  | 70                    |
| 68  | 2              |                  | 42                    |
| 70  | 3.6            |                  | 61                    |
| 74  | 2.5            | 250              | 100                   |
| 76  | 8.62           | 728              | 84                    |
| 77  | 1.65           | 501              | 304                   |

[1017] \* 按照前文所述鉴定获得的受体结合常数