



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101945852 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 07

(21) 申请号 200880126985. 5

代理人 曹立莉

(22) 申请日 2008. 12. 16

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

0708830 2007. 12. 18 FR

0802492 2008. 05. 06 FR

C07D 205/04 (2006. 01)

C07D 413/12 (2006. 01)

A61K 31/397 (2006. 01)

A61P 1/00 (2006. 01)

A61P 3/00 (2006. 01)

A61P 19/00 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 08. 18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/FR2008/001748 2008. 12. 16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/106708 FR 2009. 09. 03

(56) 对比文件

WO 2007067617 A2, 2007. 06. 14, 说明书第 21 页, 权利要求书.

CN 1802350 A, 2006. 07. 12,

(73) 专利权人 赛诺菲 - 安万特

地址 法国巴黎

审查员 胡振

(72) 发明人 让 - 弗朗索瓦 · 萨布科

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

权利要求书9页 说明书57页

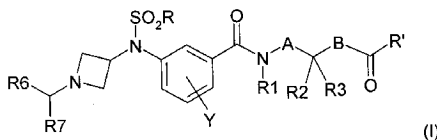
(54) 发明名称

氮杂环丁烷衍生物、其制备和其在治疗中的应用

(57) 摘要

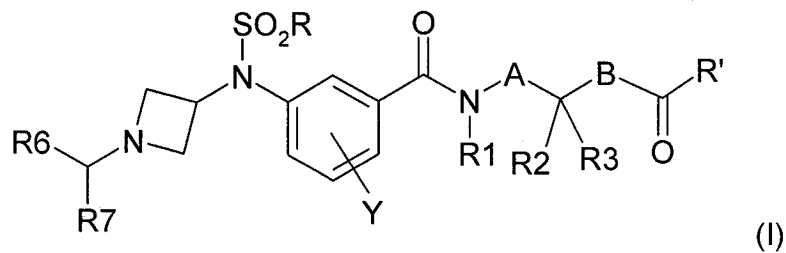
本发明提供式 (I) 化合物, 其中 :R 为 (C₁-C₆) 烷基或卤代 (C₁-C₆) 烷基 ;R' 为 NR₄R₅ 或 OR₈ 基团 ; A 和 B, 如果它们存在的话, 彼此独立地为 1 个或 2 个碳原子, 这些碳原子被 1 个或多个氢或 (C₁-C₆) 烷基取代 ; 该 (C₁-C₆) 烷基任选被取代 ; A+B 至多为两个碳 ; R₁ 为氢原子或 (C₁-C₆) 烷基 ; R₂ 和 R₃ 彼此独立地为氢原子或 (C₁-C₆) 烷基 ; 该 (C₁-C₆) 烷基任选被取代 ; R₄ 和 R₅ 彼此独立地为氢原子或 (C₁-C₆) 烷基, 或与携带它们的氮原子一起形成以下杂环 : 氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶, 氮杂环庚烷, 哌嗪, 高哌嗪, 吗啉, 硫吗啉, 硫吗啉 S- 氧化物或硫吗啉 S- 二氧化物类型, 该杂环任选被 (C₁-C₆) 烷基取代 ; R₆ 和 R₇ 各自为苯基, 任选被取代 ; Y 为氢原子, 卤素, 或 (C₁-C₆) 烷基, 卤代 (C₁-C₆) 烷基, (C₁-C₆) 烷氧基, 卤代 (C₁-C₆) 烷氧基, (C₁-C₆) 烷基 S(O)_p 或氰基 ; R₈ 为氢原子, (C₁-C₆) 烷基, 卤代 (C₁-C₆) 烷基, 烯丙基或苯基 (C₁-C₆) 烷基, 该苯基

任选被 1 或 2 个 O- 甲基取代 ; p 为选自 0、1 或 2 的整数 ; 其为碱的形式或为与酸或与碱的加成盐的形式。本发明还提供了制备方法和治疗用途。



(I)

1. 式 (I) 化合物



其中：

R' 为 NR₄R₅ 或 OR₈；

R 为甲基；

A 和 B, 如果它们存在的话, 彼此独立地为 -CH₂-；

R₁ 为氢原子；

R₂ 和 R₃ 彼此独立地为氢原子或 (C₁-C₆) 烷基；该 (C₁-C₆) 烷基任选被羟基取代；

R₄ 和 R₅ 彼此独立地为氢原子或甲基；

R₆ 和 R₇ 各自为在对位被氯、氟或溴原子或 Me、OMe、CN、CF₃ 或 OCF₃ 基团取代的苯基；

R₈ 为氢原子或 (C₁-C₆) 烷基；

Y 为氢、氯、氟或溴原子或 Me、OMe、CN 或 CF₃ 基团，

该化合物为对映异构体或非对映异构体的形式或为这些形式的混合物；

该化合物为碱的形式或为与酸或与碱的加成盐的形式。

2. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物, 其选自：

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-氨基甲酰基甲基-5-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((R)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((R)-1-氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-羟基乙基)苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-(2-氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-3-甲基丁基)苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-甲基丙基)-5-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-羟基乙基)-5-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-5-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-(甲基氨基甲酰基甲基)苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-(氨基甲酰基甲基)苯甲酰胺

(S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酰基氨基]丙酸叔丁酯

(S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酰基氨基]丙酸

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酰基氨基乙酸叔丁酯

4-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酰基氨基]丁酸叔丁酯

(S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酰基氨基]丙酸叔丁酯

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-甲氧基苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-二甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺

4-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酰基氨基]丁酸叔丁酯

(S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酰基氨基]丙酸及其钠盐

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((1S,2R)-1-氨基甲酰基-2-羟丙基)苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-(3-氨基甲酰基丙基)-5-氟苯甲酰胺

[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酰基氨基]乙酸

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基

甲酰基乙基)-2-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)-2-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-6-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-6-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-甲基丙基)-6-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)-6-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-4-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-氨基甲酰基甲基-5-甲基苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-甲基苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-5-甲基苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-甲基丙基)-5-甲基苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)-5-甲基苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-羟基乙基)-5-甲基苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氯苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-5-氯苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-甲基丙基)-5-氯苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)-5-氯苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-羟基乙基)-5-氯苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-溴苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-5-溴苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-甲基丙基)-5-溴苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)-5-溴苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-羟基乙基)-5-溴苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-氨基甲酰基甲基-5-三氟甲基苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-三氟甲基苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-5-三氟甲基苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-甲基丙基)-5-三氟甲基苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)-5-三氟甲基苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-羟基乙基)-5-三氟甲基苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氰基苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-5-氰基苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-甲基丙基)-5-氰基苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)-5-氰基苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-羟基乙基)-5-氰基苯甲酰胺

(S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-6-氟苯甲酰基氨基]丙酸及其三氟乙酸盐

(S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-甲基苯甲酰基氨基]丙酸及其三氟乙酸盐

(S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氯苯甲酰基氨基]丙酸及其三氟乙酸盐

(S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-溴苯甲酰基氨基]丙酸及其三氟乙酸盐

(S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-3-三氟甲基苯甲酰基氨基]丙酸及其三氟乙酸盐

(S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氰基

苯甲酰基氨基]丙酸及其三氟乙酸盐

3-({1-[二(4-溴苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-三氟甲基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氰基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-甲氧基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-氟苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺

(S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酰基氨基]丙酸甲酯

3-({1-[二(4-甲基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-5-氟苯甲酰胺

3-({1-[二(4-溴苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺

(S)-2-[3-({1-[二(4-溴苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酰基氨基]丙酸

(S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酰基氨基]丙酸乙酯

3-({1-[二(4-三氟甲氧基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-5-氟苯甲酰胺

其光学异构体及其药学可接受的盐。

3. 药物,其特征在于其包含权利要求1或2限定的式(I)化合物。

4. 药物组合物,其特征在于其包含权利要求1或2限定的式(I)化合物。

5. 权利要求1或2限定的式(I)化合物在制备用于治疗或预防精神性疾病、物质依赖和戒断、烟草戒断、认知和注意障碍,以及急性和慢性神经退行性疾病的药物中的用途。

6. 权利要求1或2限定的式(I)化合物在制备用于治疗或预防代谢障碍、欲望障碍、食欲障碍、肥胖症、糖尿病、代谢综合征、血脂障碍和睡眠呼吸暂停的药物中的用途。

7. 权利要求1或2限定的式(I)化合物在制备用于治疗或预防疼痛的药物中的用途。

8. 权利要求7的用途,其中所述疼痛为神经性疼痛。

9. 权利要求7的用途,其中所述疼痛为抗癌药诱导的神经性疼痛。

10. 权利要求1或2限定的式(I)化合物在制备用于治疗或预防以下疾病的药物中的用途:胃肠障碍、呕吐、溃疡、腹泻障碍、膀胱和泌尿障碍、内分泌起源的障碍、心血管障碍、低血压、出血性休克、脓毒性休克、肝疾病、慢性肝硬化、纤维化、非酒精性脂肪性肝炎、脂肪性肝炎和肝脂肪变性,不论这些病症的病因,其由酒精、药物、化工产品、自身免疫性疾病、肥胖症、糖尿病、先天性代谢疾病所诱导。

11. 权利要求1或2限定的式(I)化合物在制备用于治疗或预防免疫系统疾病、类风湿

性关节炎、脱髓鞘、多发性硬化和炎性疾病的药物中的用途。

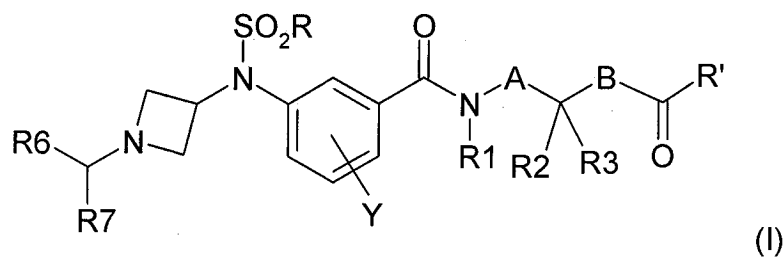
12. 权利要求 1 或 2 限定的式 (I) 化合物在制备用于治疗或预防阿尔茨海默病、帕金森病、精神分裂症和与精神分裂症相关的认知障碍、与糖尿病相关的认知障碍、与肥胖症相关的认知障碍或与代谢综合征相关的认知障碍的药物中的用途。

13. 权利要求 1 或 2 限定的式 (I) 化合物在制备用于治疗或预防哮喘、慢性阻塞性肺病、雷诺综合征、青光眼和生育障碍的药物中的用途。

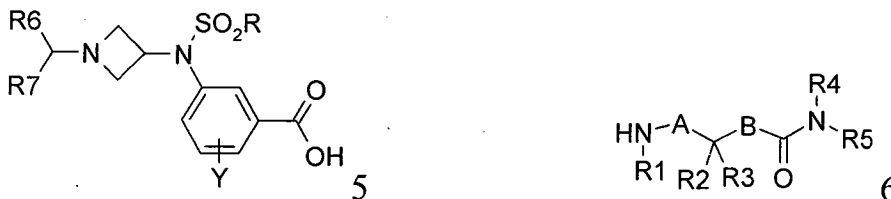
14. 权利要求 1 或 2 限定的式 (I) 化合物在制备用于治疗或预防感染性和病毒疾病、格-巴二氏综合征、骨质疏松和睡眠呼吸暂停的药物中的用途, 以及用于抗癌化学治疗的药物中的用途。

15. 权利要求 14 的用途, 其中所述感染性和病毒疾病为脑炎或脑卒中。

16. 制备式 (I) 化合物的方法,

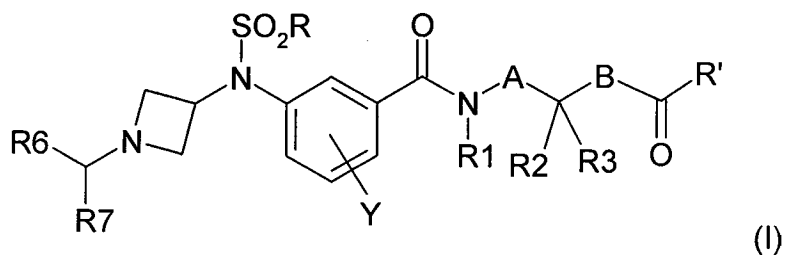


其中 R' 为 NR₄R₅, 其它基团如权利要求 1 所定义,

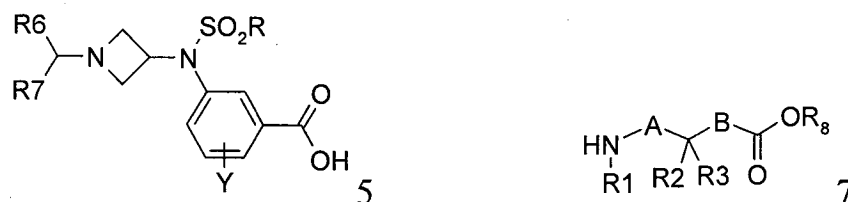


酸衍生物 5 和氨基衍生物 6 在偶合剂和任选的用于预防外消旋作用的添加剂的存在下, 在惰性溶剂中反应, 且将产物分离并任选转化为与酸的加成盐。

17. 制备式 (I) 化合物的方法,

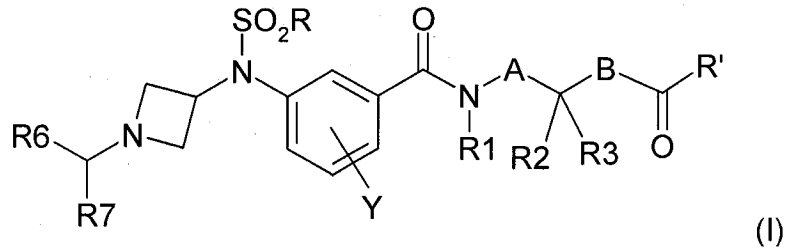


其中 R' 为 OR₈, 其它基团如权利要求 1 所定义,



酸衍生物 5 和氨基衍生物 7 在偶合剂和任选的用于预防外消旋作用的添加剂的存在下, 在惰性溶剂中反应, 且将产物分离并任选转化为与酸的加成盐。

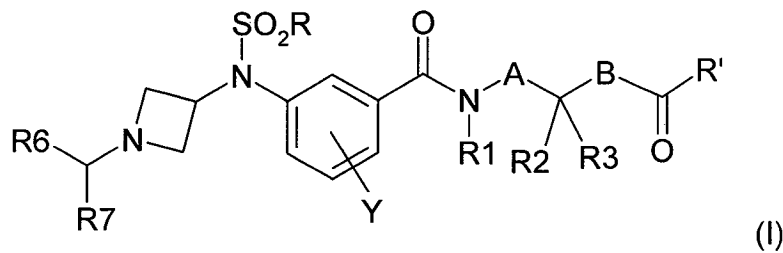
18. 制备式 (I) 化合物的方法,



在式 (I) 中 R' 为 OR8, 且 R8 为 H, 其它基团如权利要求 1 所定义,

其通过水解 OR8 官能团, 其中 R8 为 (C₁-C₆) 烷基、卤代 (C₁-C₆) 烷基、烯丙基或苯基 (C₁-C₆) 烷基, 该苯基任选被 1 或 2 个 O- 甲基取代; 将如此水解的产物分离且任选转化为与碱的加成盐。

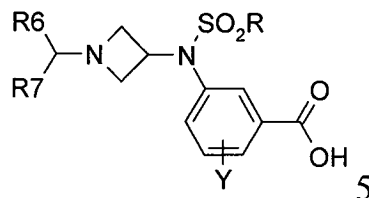
19. 制备式 (I) 化合物的方法,



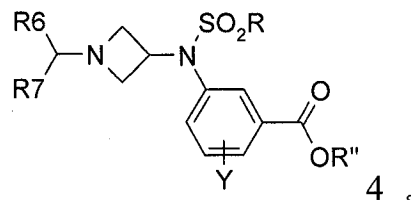
其中 R' 为 NR4R5, 其它基团如权利要求 1 所定义,

其通过将式 (I) 化合物, 其中 R' 为 OR8, 且 R8 为 H, 与氨基衍生物 HNR4R5 在偶合剂和任选的用于预防外消旋作用的添加剂的存在下在惰性溶剂中反应, 且将产物分离并任选转化为与酸的加成盐。

20. 制备式 5 的化合物的方法,



其中 Y、R、R6 和 R7 如权利要求 1 所定义, 其通过水解式 4 的化合物的酯官能团, 其中 Y、R、R6 和 R7 如权利要求 1 所定义且 R'' 为 (C₁-C₆) 烷基、卤代 (C₁-C₆) 烷基、烯丙基或苯基 (C₁-C₆) 烷基, 该苯基任选被 1 或 2 个 O- 甲基取代



21. 用于合成式 (I) 化合物的中间体,

3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸甲酯

3-({1-[二(4-氟苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸甲酯

3-({1-[二(4-氟苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸

3-({1-[二(4-溴苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸乙酯

- 3-({1-[二(4-溴苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸
- 3-({1-[二(4-三氟甲基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸乙酯
- 3-({1-[二(4-三氟甲基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸
- 3-({1-[二(4-甲氧基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸乙酯
- 3-({1-[二(4-甲氧基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸
- 3-({1-[二(4-甲基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸甲酯
- 3-({1-[二(4-甲基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸
- 3-({1-[二(4-氰基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸乙酯
- 3-({1-[二(4-氰基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸
- 3-({1-[二(4-三氟甲氧基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸甲酯
- 3-({1-[二(4-三氟甲氧基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸
- 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-2-氟苯甲酸甲酯
- 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-2-氟苯甲酸
- 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-4-氟苯甲酸乙酯
- 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-4-氟苯甲酸
- 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-6-氟苯甲酸甲酯
- 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-6-氟苯甲酸
- 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯
- 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-甲氧基苯甲酸
- 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-甲基苯甲酸烯丙酯
- 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-甲基苯甲酸
- 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氯苯甲酸甲酯
- 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氯苯甲酸
- 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-溴苯甲酸甲酯
- 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-溴苯甲酸
- 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-三氟甲基苯甲酸甲酯
- 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-三氟甲基苯甲酸
- 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氰基苯甲酸甲酯

酯

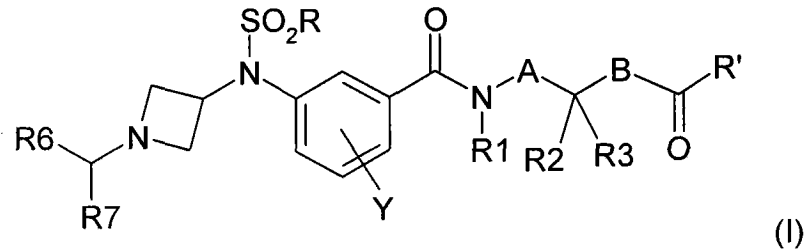
3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氰基苯甲酸。

氮杂环丁烷衍生物、其制备和其在治疗中的应用

[0001] 本发明涉及氮杂环丁烷衍生物, 涉及其制备及其在治疗或预防涉及大麻素 CB1 受体的疾病中的治疗用途。

[0002] 本发明的主题是相应于式 (I) 化合物

[0003]



[0004] 其中：

[0005] R 为 (C₁-C₆) 烷基或卤代 (C₁-C₆) 烷基；

[0006] R' 为 NR₄R₅ 或 OR₈ 基团；

[0007] A 和 B, 如果它们存在的话, 彼此独立地为 1 个或 2 个碳原子, 这些碳原子被 1 个或多个氢或 (C₁-C₆) 烷基取代; 该 (C₁-C₆) 烷基任选被 1 个或多个以下基团取代: 羟基, (C₁-C₆) 烷氧基, 卤代 (C₁-C₆) 烷基, (C₁-C₆) 烷基 S(O)_p, NR₄R₅ 或 CONR₄R₅ 基团；

[0008] A+B 至多为两个碳；

[0009] R₁ 为氢原子或 (C₁-C₆) 烷基；

[0010] R₂ 和 R₃ 彼此独立地为氢原子或 (C₁-C₆) 烷基; 该 (C₁-C₆) 烷基任选被 1 个或多个以下基团取代: 羟基, (C₁-C₆) 烷氧基, 卤代 (C₁-C₆) 烷基, (C₁-C₆) 烷基 S(O)_p, NR₄R₅ 或 CONR₄R₅ 基团；

[0011] R₄ 和 R₅ 彼此独立地为氢原子或 (C₁-C₆) 烷基, 或与携带它们的氮原子一起形成以下杂环: 氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶, 氮杂环庚烷, 哌嗪, 高哌嗪, 吗啉, 硫吗啉, 硫吗啉 S-氧化物或硫吗啉 S- 二氧化物类型, 该杂环任选被 (C₁-C₆) 烷基取代；

[0012] R₆ 和 R₇ 各自为苯基, 任选被选自以下的 1 个或多个原子或基团取代: 氢原子, 卤素, 和 (C₁-C₆) 烷基, 卤代 (C₁-C₆) 烷基, (C₁-C₆) 烷氧基, 卤代 (C₁-C₆) 烷氧基或氰基；

[0013] Y 为氢原子, 卤素, 或 (C₁-C₆) 烷基, 卤代 (C₁-C₆) 烷基, (C₁-C₆) 烷氧基, 卤代 (C₁-C₆) 烷氧基, (C₁-C₆) 烷基 S(O)_p 或氰基；

[0014] R₈ 为氢原子, (C₁-C₆) 烷基, 卤代 (C₁-C₆) 烷基, 烯丙基或苯基 (C₁-C₆) 烷基, 该苯基任选被 1 或 2 个 O- 甲基取代；

[0015] p 为选自 0、1 或 2 的整数；

[0016] 该化合物为碱的形式或与酸或与碱的加成盐的形式。

[0017] 式 (I) 化合物可包含一个或多个不对称碳原子。因此它们可以以对映异构体或非对映异构体的形式存在。这些对映异构体和非对映异构体, 及其混合物, 包括外消旋混合物, 也构成本发明的一部分。

[0018] 在作为本发明的主题的式 (I) 化合物中, 第一组化合物包括以下化合物,

[0019] 其中：

- [0020] R' 为 NR₄R₅ 或 OR₈ ;
- [0021] R 为甲基 ;
- [0022] A 和 B, 如果它们存在的话, 彼此独立地为 -CH₂- ;
- [0023] R₁ 为氢原子 ;
- [0024] R₂ 和 R₃ 彼此独立地为氢原子或 (C₁-C₆) 烷基 ; 该 (C₁-C₆) 烷基任选被羟基取代 ;
- [0025] R₄ 和 R₅ 彼此独立地为氢原子或甲基, 或与携带它们的氮原子一起形成吗啉 ;
- [0026] R₆ 和 R₇ 各自为苯基, 任选在对位被选自以下的 1 个或多个原子或基团取代 : 卤素, 和 (C₁-C₆) 烷基, 卤代 (C₁-C₆) 烷基, (C₁-C₆) 烷氧基, 卤代 (C₁-C₆) 烷氧基或氰基 ;
- [0027] R₈ 为氢原子或 (C₁-C₆) 烷基 ;
- [0028] Y 为氢, 卤素, (C₁-C₆) 烷氧基 ; (C₁-C₆) 烷基 ; 氰基 ; 或卤代 (C₁-C₆) 烷基 ;
- [0029] 该化合物为对映异构体或非对映异构体的形式或为这些形式的混合物 ;
- [0030] 该化合物为碱的形式或为与酸或与碱的加成盐的形式。
- [0031] 在作为本发明的主题的式 (I) 化合物中, 第二组化合物包括以下化合物,
- [0032] 其中 :
- [0033] R' 为 NR₄R₅ 或 OR₈ ;
- [0034] R 为甲基 ;
- [0035] A 和 B, 如果它们存在的话, 彼此独立地为 -CH₂- ;
- [0036] R₁ 为氢原子 ;
- [0037] R₂ 和 R₃ 彼此独立地为氢原子或 (C₁-C₆) 烷基 ; 该 (C₁-C₆) 烷基任选被羟基取代 ;
- [0038] R₄ 和 R₅ 彼此独立地为氢原子或甲基, 或与携带它们的氮原子一起形成吗啉 ;
- [0039] R₆ 和 R₇ 各自为在对位被氯、氟或溴原子或 Me、OMe、CN、CF₃ 或 OCF₃ 基团取代的苯基 ;
- [0040] R₈ 为氢原子或 (C₁-C₆) 烷基 ;
- [0041] Y 为氢, 卤素, (C₁-C₆) 烷氧基 ; (C₁-C₆) 烷基 ; 氰基 ; 或卤代 (C₁-C₆) 烷基 ;
- [0042] 该化合物为对映异构体或非对映异构体的形式或为这些形式的混合物 ;
- [0043] 该化合物为碱的形式或为与酸或与碱的加成盐的形式。
- [0044] 在作为本发明的主题的式 (I) 化合物中, 第三组化合物包括以下化合物,
- [0045] 其中 :
- [0046] R' 为 NR₄R₅ 或 OR₈ ;
- [0047] R 为甲基 ;
- [0048] A 和 B, 如果它们存在的话, 彼此独立地为 -CH₂- ;
- [0049] R₁ 为氢原子 ;
- [0050] R₂ 和 R₃ 彼此独立地为氢原子或 (C₁-C₆) 烷基 ; 该 (C₁-C₆) 烷基任选被羟基取代 ;
- [0051] R₄ 和 R₅ 彼此独立地为氢原子或甲基, 或与携带它们的氮原子一起形成吗啉,
- [0052] R₆ 和 R₇ 各自为苯基, 任选在对位被选自以下的 1 个或多个原子或基团取代 : 卤素, 和 (C₁-C₆) 烷基, 卤代 (C₁-C₆) 烷基, (C₁-C₆) 烷氧基, 卤代 (C₁-C₆) 烷氧基或氰基 ;
- [0053] R₈ 为氢原子或 (C₁-C₆) 烷基 ;
- [0054] Y 为氢, 氯, 氟或溴原子或 Me, OMe, CN 或 CF₃ 基团 ;
- [0055] 该化合物为对映异构体或非对映异构体的形式或为这些形式的混合物 ;

- [0056] 该化合物为碱的形式或为与酸或与碱的加成盐的形式。
- [0057] 在作为本发明的主题的式 (I) 化合物中, 第四组化合物包括以下化合物, 其中:
- [0058] R' 为 NR₄R₅ 或 OR₈;
- [0059] R 为甲基;
- [0060] A 和 B, 如果它们存在的话, 彼此独立地为 -CH₂-;
- [0061] R₁ 为氢原子;
- [0062] R₂ 和 R₃ 彼此独立地为氢原子或 (C₁-C₆) 烷基; 该 (C₁-C₆) 烷基任选被羟基取代;
- [0063] R₄ 和 R₅ 彼此独立地为氢原子或甲基或与携带它们的氮原子一起形成吗啉;
- [0064] R₆ 和 R₇ 各自为在对位被氯、氟或溴原子或 Me、OMe、CN、CF₃ 或 OCF₃ 基团取代的苯基;
- [0065] R₈ 为氢原子或 (C₁-C₆) 烷基;
- [0066] Y 为氢, 氯, 氟或溴原子或 Me, OMe, CN 或 CF₃ 基团,
- [0067] 该化合物为对映异构体或非对映异构体的形式或为这些形式的混合物;
- [0068] 该化合物为碱的形式或为与酸或与碱的加成盐的形式。
- [0069] 在本发明的范围内:
- [0070] 术语“卤素”是指: 氟, 氯, 溴或碘;
- [0071] 术语“(C₁-C₆) 烷基”是指: 环状、支链或直链的饱和脂肪族基团, 其可任选被环状烷基取代。作为实例, 可提及甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 叔丁基, 戊基, 己基, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 环丙基甲基等基团;
- [0072] 术语“卤代 (C₁-C₆) 烷基”是指: 如上定义的 (C₁-C₆) 烷基, 其一个或多个氢原子被卤素原子取代。作为实例, 可提及 CF₃, CH₂CF₃, CHF₂ 或 CCl₃ 基团;
- [0073] 术语“(C₁-C₆) 烷氧基”是指: -O-(C₁-C₆) 烷基, 其中该 (C₁-C₆) 烷基如上定义;
- [0074] 术语“卤代 (C₁-C₆) 烷氧基”是指: 卤代 (C₁-C₆) 烷基 -O- 基团, 其中该卤代 (C₁-C₆) 烷基如上定义;
- [0075] 术语“烯丙基”是指 CH₂-CH = CH₂。
- [0076] 式 (I) 化合物可以以碱或酸或盐的形式存在。这些加成盐构成本发明的一部分。
- [0077] 这些盐可使用药理学可接受的酸制备, 但是用于例如纯化或分离式 (I) 化合物的其它酸的盐也构成本发明的一部分。
- [0078] 式 (I) 化合物还可以水合物或溶剂合物的形式存在, 即以结合或组合一个或多个水分子或溶剂的形式。该水合物和溶剂合物也构成本发明的一部分。
- [0079] 在作为本发明的主题的式 (I) 化合物中, 可具体提及以下化合物; 所使用的命名法相应于 IUPAC 命名法。
- [0080] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺
- [0081] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-氨基甲酰基甲基-5-氟苯甲酰胺
- [0082] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺
- [0083] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((R)-1-氨基

基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺

[0084] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((R)-1-氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺

[0085] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-羟基乙基)苯甲酰胺

[0086] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-(2-氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺

[0087] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-(2-吗啉-4-基-2-氧代乙基)苯甲酰胺

[0088] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺

[0089] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)苯甲酰胺

[0090] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-3-甲基丁基)苯甲酰胺

[0091] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-甲基丙基)-5-氟苯甲酰胺

[0092] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-羟基乙基)-5-氟苯甲酰胺

[0093] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-5-氟苯甲酰胺

[0094] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-(甲基氨基甲酰基甲基)苯甲酰胺

[0095] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-(氨基甲酰基甲基)苯甲酰胺

[0096] (S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酰基氨基]丙酸叔丁酯

[0097] (S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酰基氨基]丙酸

[0098] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酰基氨基乙酸叔丁酯

[0099] 4-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酰基氨基]丁酸叔丁酯

[0100] (S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酰基氨基]丙酸叔丁酯

[0101] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-甲氧基苯甲酰胺

[0102] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-二甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺

- [0103] 4-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酰基氨基]丁酸叔丁酯
- [0104] (S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酰基氨基]丙酸及其钠盐
- [0105] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺
- [0106] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((1S,2R)-1-氨基甲酰基-2-羟丙基)苯甲酰胺
- [0107] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-(3-氨基甲酰基丙基)-5-氟苯甲酰胺
- [0108] [3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酰基氨基]乙酸
- [0109] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-2-氟苯甲酰胺
- [0110] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)-2-氟苯甲酰胺
- [0111] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-6-氟苯甲酰胺
- [0112] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-6-氟苯甲酰胺
- [0113] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-甲基丙基)-6-氟苯甲酰胺
- [0114] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)-6-氟苯甲酰胺
- [0115] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-4-氟苯甲酰胺
- [0116] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-氨基甲酰基甲基-5-甲基苯甲酰胺
- [0117] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-甲基苯甲酰胺
- [0118] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-5-甲基苯甲酰胺
- [0119] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-甲基丙基)-5-甲基苯甲酰胺
- [0120] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)-5-甲基苯甲酰胺
- [0121] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-羟基乙基)-5-甲基苯甲酰胺
- [0122] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基

基甲酰基乙基)-5-氯苯甲酰胺

[0123] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-5-氯苯甲酰胺

[0124] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-甲基丙基)-5-氯苯甲酰胺

[0125] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)-5-氯苯甲酰胺

[0126] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-羟基乙基)-5-氯苯甲酰胺

[0127] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-溴苯甲酰胺

[0128] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-5-溴苯甲酰胺

[0129] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-甲基丙基)-5-溴苯甲酰胺

[0130] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)-5-溴苯甲酰胺

[0131] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-羟基乙基)-5-溴苯甲酰胺

[0132] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-氨基甲酰基甲基-5-三氟甲基苯甲酰胺

[0133] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-三氟甲基苯甲酰胺

[0134] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-5-三氟甲基苯甲酰胺

[0135] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-甲基丙基)-5-三氟甲基苯甲酰胺

[0136] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)-5-三氟甲基苯甲酰胺

[0137] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-羟基乙基)-5-三氟甲基苯甲酰胺

[0138] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氰基苯甲酰胺

[0139] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-5-氰基苯甲酰胺

[0140] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-甲基丙基)-5-氰基苯甲酰胺

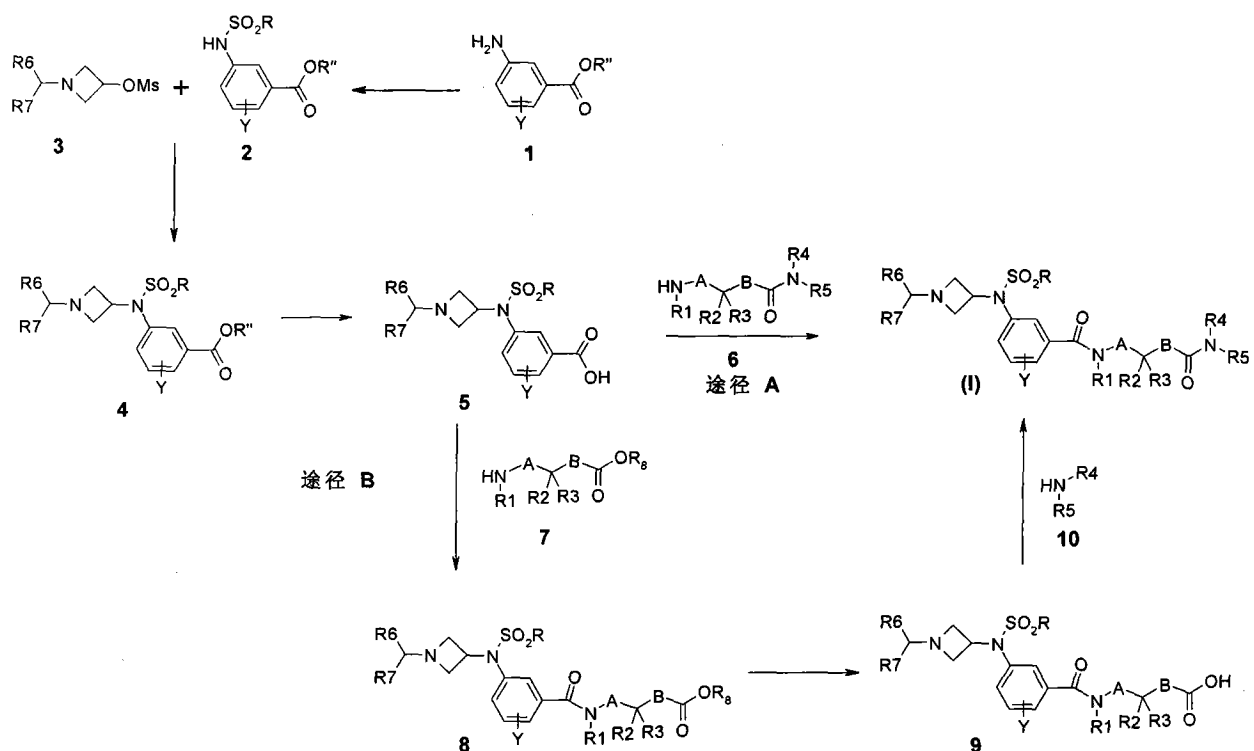
[0141] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)-5-氰基苯甲酰胺

- [0142] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-羟基乙基)-5-氟苯甲酰胺
- [0143] (S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-6-氟苯甲酰基氨基]丙酸及其三氟乙酸盐
- [0144] (S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-甲基苯甲酰基氨基]丙酸及其三氟乙酸盐
- [0145] (S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氯苯甲酰基氨基]丙酸及其三氟乙酸盐
- [0146] (S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-溴苯甲酰基氨基]丙酸及其三氟乙酸盐
- [0147] (S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-3-三氟甲基苯甲酰基氨基]丙酸及其三氟乙酸盐
- [0148] (S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酰基氨基]丙酸及其三氟乙酸盐
- [0149] 3-({1-[二(4-溴苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺
- [0150] 3-({1-[二(4-三氟甲基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺
- [0151] 3-({1-[二(4-氟苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺
- [0152] 3-({1-[二(4-甲氧基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺
- [0153] 3-({1-[二(4-氟苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺
- [0154] (S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酰基氨基]丙酸甲酯
- [0155] 3-({1-[二(4-甲基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-5-氟苯甲酰胺
- [0156] 3-({1-[二(4-溴苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺
- [0157] (S)-2-[3-({1-[二(4-溴苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酰基氨基]丙酸
- [0158] (S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酰基氨基]丙酸乙酯
- [0159] 3-({1-[二(4-三氟甲氧基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基丙基)-5-氟苯甲酰胺
- [0160] 其光学异构体及其药学可接受的盐。
- [0161] 本发明的一个主题还为本发明的式(I)化合物在制备用于治疗或预防其中涉及CB1受体的疾病的药物中的用途。

[0162] 本发明的一个主题还为本发明的式 (I) 化合物在制备用于治疗或预防以下疾病的药物中的用途:精神性疾病,物质依赖和戒断 (withdrawal),烟草戒断,认知和注意障碍以及急性和慢性神经退行性疾病;代谢、欲望 (appetence) 障碍,食欲障碍,肥胖症,糖尿病 (I 型和 / 或 II 型),代谢综合征,血脂障碍,睡眠呼吸暂停;疼痛,神经性疼痛,抗癌药诱导的神经性疼痛;胃肠障碍,呕吐,溃疡,腹泻障碍,膀胱和泌尿障碍,内分泌起源的障碍 (disorders of endocrine origin),心血管障碍,低血压,出血性休克,脓毒性休克,肝疾病,慢性肝硬化,纤维化,非酒精性脂肪性肝炎 (NASH),脂肪性肝炎 (steatohepatitis) 和肝脂肪变性 (hepatic steatosis),不论这些病症的病因 (酒精,药物,化工产品,自身免疫性疾病,肥胖症,糖尿病,先天性代谢疾病);免疫系统疾病,类风湿性关节炎,脱髓鞘,多发性硬化,炎性疾病;阿尔茨海默病,帕金森病,精神分裂症,与精神分裂症相关的认知障碍,与糖尿病相关的认知障碍,与肥胖症相关的认知障碍或与代谢综合征相关的认知障碍;哮喘,慢性阻塞性肺病,雷诺综合征 (Raynaud's syndrome),青光眼,生育障碍;感染性和病毒疾病如脑炎,脑卒中,格-巴二氏综合征 (Guillain-Barré syndrome),骨质疏松和睡眠呼吸暂停,以及用于抗癌化学治疗的药物;与抗精神病治疗相关的疾病 (体重增加,代谢障碍)。

[0163] 根据本发明,通式 (I) 化合物可根据流程 1 所述的方法制备:

[0164]



[0165] 流程 1

[0166] 化合物 1 至衍生物 2 的甲磺酰化可根据本领域技术人员已知的方法或如 T. W. GREENE, Protective Group in Organic Synthesis, 第三版描述的方法进行。该反应可在氯化溶剂如二氯甲烷中,在碱如吡啶的存在下和在甲磺酰化衍生物如甲磺酰氯的存在下,在温度 -10°C 至 40°C 进行。

[0167] 衍生物 1 为可商购的或根据本领域技术人员已知的方法从合适的可商购的前体合成;R" 为 R8 基团,除了氢原子。

[0168] 衍生物 4 可通过将甲磺酸酯 (mesylate) 2 与氮杂环丁烷 3 反应而获得。该步骤优选在惰性气氛在惰性溶剂如 4- 甲基 -2- 戊酮中, 在无机碱如碳酸钾的存在下, 在反应混合物的回流下进行。

[0169] 氮杂环丁烷 3 的合成描述于专利申请 WO 01064634。

[0170] 酯 4 至酸 5 的水解根据本领域技术人员已知的方法进行, 且更具体地在极性溶剂如四氢呋喃和水的混合物中在碱如氢氧化锂水合物的存在下在 20°C 左右的温度进行。

[0171] 式 (I) 化合物的形成可根据途径 A 通过酸 5 和氨基衍生物 6 的反应进行。该反应可在惰性溶剂如四氢呋喃或氯化溶剂 (例如二氯甲烷) 中, 在碱如三烷基胺 (例如三乙胺) 和偶合剂如 1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺盐酸盐的存在或不存在下, 在用于预防任何外消旋作用的添加剂如 1- 羟基苯并三唑的存在或不存在下, 和在用于通过形成混合酸酐如氯甲酸异丁酯促进肽合成的试剂的存在或不存在下, 在 -20°C 至溶剂沸点的温度进行。该反应也可在惰性溶剂中, 在偶合剂和任选的用于预防外消旋作用的添加剂的存在下进行, 该分离的产物任选转化为与酸的加成盐。

[0172] 衍生物 6 为可商购的或根据本领域技术人员已知的方法从合适的可商购的前体合成的。

[0173] 式 8 的化合物的形成可根据途径 B 通过酸 5 和氨基衍生物 7 的反应而进行。该反应可根据上述用于从酸 5 和氨基衍生物 6 获得式 (I) 化合物的条件进行。

[0174] 衍生物 7 为可商购的或根据本领域技术人员已知的方法从合适的可商购的前体合成的。

[0175] 酯 8 至酸 9 的水解根据本领域技术人员已知的方法进行。

[0176] 式 (I) 化合物的形成可通过酸 9 和胺 10 之间的反应进行。该反应可根据上述从酸 5 和氨基衍生物 6 获得式 (I) 化合物的条件进行。

[0177] 衍生物 10 为可商购的或根据本领域技术人员已知的方法从合适的可商购的前体合成的。

[0178] 式 (I) 化合物可通过使用本领域技术人员已知的方法通过脱二苯甲基化 (debenzhydrylation) 改变 CHR₆R₇ 基团, 然后在碱的存在下用 CHXR₆R₇ 基团烷基化, X 为离去基团 (例如卤素), 而转化为其它式 (I) 化合物。

[0179] 式 (I) 化合物可通过通常已知的方法, 例如结晶, 色谱法或萃取纯化。

[0180] 式 (I) 化合物的对映异构体可通过拆分外消旋混合物而得到, 例如通过色谱法在手性柱上根据 W. H. PIRKLE 等人, *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1, Academic Press (1983) 或通过形成盐或通过从手性前体合成。该非对映异构体可根据通常已知的方法制备 (结晶, 色谱法, 或从手性前体)。

[0181] 本发明还涉及制备中间体的方法。

[0182] 根据另一方面, 本发明的一个主题还为式 4 和 5 的化合物。这些化合物可用作合成式 (I) 化合物的中间体。

[0183] 用于合成式 (I) 化合物的中间体以非限制性方式示于以下:

[0184] 3-({1-[二(4- 氯苯基) 甲基] 氮杂环丁烷 -3- 基} 甲磺酰基氨基)-5- 氟苯甲酸甲酯

[0185] 3-({1-[二(4- 氟苯基) 甲基] 氮杂环丁烷 -3- 基} 甲磺酰基氨基)-5- 氟苯甲酸

甲酯

[0186] 3-({1-[二(4-氟苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸

[0187] 3-({1-[二(4-溴苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸
乙酯

[0188] 3-({1-[二(4-溴苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸

[0189] 3-({1-[二(4-三氟甲基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟
苯甲酸乙酯

[0190] 3-({1-[二(4-三氟甲基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟
苯甲酸

[0191] 3-({1-[二(4-甲氧基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯
甲酸乙酯

[0192] 3-({1-[二(4-甲氧基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯
甲酸

[0193] 3-({1-[二(4-甲基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲
酸甲酯

[0194] 3-({1-[二(4-甲基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲
酸

[0195] 3-({1-[二(4-氰基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲
酸乙酯

[0196] 3-({1-[二(4-氰基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲
酸

[0197] 3-({1-[二(4-三氟甲氧基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟
苯甲酸甲酯

[0198] 3-({1-[二(4-三氟甲氧基苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟
苯甲酸

[0199] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-2-氟苯甲酸
甲酯

[0200] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-2-氟苯甲酸

[0201] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-4-氟苯甲酸
乙酯

[0202] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-4-氟苯甲酸

[0203] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-6-氟苯甲酸
甲酯

[0204] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-6-氟苯甲酸

[0205] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-甲氧基苯
甲酸甲酯

[0206] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-甲氧基苯
甲酸

[0207] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-甲基苯甲

酸烯丙酯

[0208] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-甲基苯甲酸

[0209] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氯苯甲酸甲酯

[0210] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氯苯甲酸

[0211] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-溴苯甲酸甲酯

[0212] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-溴苯甲酸

[0213] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-三氟甲基苯甲酸甲酯

[0214] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-三氟甲基苯甲酸

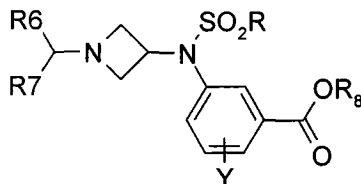
[0215] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氰基苯甲酸甲酯

[0216] 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氰基苯甲酸。

[0217] 式 4 和 5 的化合物以粉末或油状物的形式制备,为碱形式。表 1A 给出了这些中间体的一些物理化学数据。

[0218] 表 1A

[0219]



[0220]

R6	R7	Y	R''	NMR
4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-F	Me	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 2.75 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.38 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 4.44 (s, 1H) 4.80 (m, 1 H) 7.32 (d, J=8.7 Hz, 4 H) 7.38 (d, J=8.7 Hz, 4 H) 7.59 (dt, J=9.5, 2.1 Hz, 1 H) 7.69 (ddd, J=8.5, 2.1, 1.6 Hz, 1 H) 7.74 (宽 s, 1 H)
4-F-Ph	4-F-Ph	5-F	Me	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 2.71 (m, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 3.33 (m, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 4.41 (s, 1H) 4.76 (m, 1 H) 7.07 (t, J=8.9 Hz, 4 H) 7.37 (dd, J=8.9, 5.6 Hz, 4 H) 7.56 (dt, J=9.5, 2.0 Hz, 1 H) 7.67 (ddd, J=7.8, 2.0, 1.4 Hz, 1 H) 7.70 (宽 s, 1 H)
4-F-Ph	4-F-Ph	5-F	H	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 3.02 (m, 3 H) 3.39 - 3.57 (m 部分掩蔽, 2 H) 3.72 - 4.36 (m, 2 H) 5.00 - 5.40 (m, 1 H) 5.80 - 6.10 (m, 1 H) 6.90 - 7.80 (m, 11 H) 12.00 - 12.67 (m, 1 H) 13.56 (m, 1 H)

[0221]

4-Br-Ph	4-Br-Ph	5-F	Et	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 1.32 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.73 (m, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 3.35 (m, 2 H) 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.40 (s, 1 H) 4.76 (m, 1 H) 7.30 (d, J=8.7 Hz, 4 H) 7.45 (d, J=8.7 Hz, 4 H) 7.56 (dt, J=9.5, 2.3 Hz, 1 H) 7.66 (ddd, J=8.8, 2.3, 1.1 Hz, 1 H) 7.70 (宽 s, 1 H)
4-Br-Ph	4-Br-Ph	5-F	H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2.73 (m, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 3.34 (m 部分掩蔽, 2 H) 4.40 (s, 1 H) 4.75 (m, 1 H) 7.30 (d, J=8.5 Hz, 4 H) 7.44 (d, J=8.5 Hz, 4 H) 7.47 (m 部分掩蔽, 1H) 7.62 (宽 d, J=9.0 Hz, 1 H) 7.68 (宽 s, 1 H) 12.95 (宽 m, 1 H)
4-CF ₃ -Ph	4-CF ₃ -Ph	5-F	Et	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 1.32 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.81 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.41 (m, 2 H) 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.69 (s, 1 H) 4.81 (m, 1 H) 7.57 (dt, J=9.5, 2.2 Hz, 1 H) 7.60 - 7.68 (m, 9 H) 7.71 (宽 s, 1 H)
4-CF ₃ -Ph	4-CF ₃ -Ph	5-F	H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2.81 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.40 (m, 2 H) 4.68 (s, 1 H) 4.81 (m, 1H) 7.51 (dt, J=9.5, 2.3 Hz, 1 H) 7.58 - 7.66 (m, 9 H) 7.71 (宽 s, 1 H) 13.39 (宽 m, 1 H)

[0222]

4-OCH ₃ -Ph	4-OCH ₃ -Ph	5-F	Et	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 1.33 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.67 (m, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 3.31 (m 部分掩蔽, 2 H) 3.67 (s, 6 H) 4.22 (s, 1 H) 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.73 (m, 1 H) 6.79 (d, J=8.8 Hz, 4 H) 7.23 (d, J=8.8 Hz, 4 H) 7.56 (dt, J=9.5, 2.3 Hz, 1 H) 7.66 (ddd, J=8.6, 2.3, 1.6 Hz, 1 H) 7.70 (宽 s, 1 H)
4-OCH ₃ -Ph	4-OCH ₃ -Ph	5-F	H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 2.66 (m, 2 H) 2.96 (s, 3 H) 3.18 - 3.34 (m 部分掩蔽, 2 H) 3.67 (s, 6 H) 4.20 (s, 1 H) 4.71 (m, 1 H) 6.79 (d, J=8.8 Hz, 4 H) 7.22 (d, J=8.8 Hz, 4 H) 7.43 (宽 d, J=9.5 Hz, 1 H) 7.60 (宽 d, J=9.0 Hz, 1 H) 7.66 (宽 s, 1 H) 13.52 (宽 m, 1 H)
4-CH ₃ -Ph	4-CH ₃ -Ph	5-F	Me	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 2.20 (s, 6 H) 2.67 (m, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 3.32 (m, 2 H) 3.87 (s, 3H) 4.24 (s, 1 H) 4.74 (m, 1 H) 7.03 (d, J=8.1 Hz, 4 H) 7.20 (d, J=8.1 Hz, 4 H) 7.55 (dt, J=9.6, 2.2 Hz, 1 H) 7.67 (ddd, J=8.0, 2.2, 1.7 Hz, 1 H) 7.70 (宽 s, 1 H)
4-CH ₃ -Ph	4-CH ₃ -Ph	5-F	H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 2.20 (s, 6 H) 2.68 (m, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 3.32 (m, 2 H) 4.24 (s, 1H) 4.73 (m, 1 H) 7.03 (d, J=8.1 Hz, 4 H) 7.20 (d, J=8.1 Hz, 4 H) 7.50 (dt, J=9.5, 2.3 Hz, 1 H) 7.62 (ddd, J=8.8, 2.3, 1.5 Hz, 1 H) 7.68 (宽 s, 1 H) 13.52 (宽 m, 1 H)

[0223]

4-CN-Ph	4-CN-Ph	5-F	Et	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 1.32 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.78 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.38 (m, 2 H) 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.68 (s, 1 H) 4.80 (m, 1 H) 7.56 (m 部分掩蔽, 1 H) 7.58 (d, J=8.5 Hz, 4H) 7.66 (宽 d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.70 (宽 s, 1 H) 7.74 (d, J=8.5 Hz, 4 H)
4-CN-Ph	4-CN-Ph	5-F	H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm), 添加一滴氘代三氟乙酸 CF ₃ CO ₂ D-d后, 3.03 (s, 3 H) 4.07 (m, 2 H) 4.24 (m, 2 H) 5.15 (m, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 7.53 (dt, J=9.3, 2.3 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.7 Hz, 4 H) 7.68 (ddd, J=8.7, 2.3, 1.5 Hz, 1 H) 7.78 (宽 s, 1 H) 7.88 (d, J=8.7 Hz, 4 H)
4-OCF ₃ -Ph	4-OCF ₃ -Ph	5-F	Me	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2.76 (m, 2 H) 2.99 (s, 3 H) 3.36 (m, 2 H) 3.87 (s, 3 H) 4.53 (s, 1H) 4.78 (m, 1 H) 7.26 (宽 d, J=8.8 Hz, 4 H) 7.49 (d, J=8.8 Hz, 4 H) 7.56 (dt, J=9.5, 2.3 Hz, 1 H) 7.67 (ddd, J=8.6, 2.5, 1.3 Hz, 1 H) 7.71 (宽 s, 1 H)
4-OCF ₃ -Ph	4-OCF ₃ -Ph	5-F	H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2.76 (m, 2 H) 2.98 (s, 3 H) 3.36 (m, 2 H) 4.53 (s, 1 H) 4.77 (m, 1H) 7.26 (宽 d, J=8.8 Hz, 4H) 7.49 (d, J=8.8 Hz, 4 H) 7.51 (m 部分掩蔽, 1 H) 7.63 (ddd, J=8.7, 2.6, 1.3 Hz, 1 H) 7.70 (宽 s, 1 H) 13.53 (宽 m, 1 H)

[0224]

4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	2-F	Me	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 7.96-7.90 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 8H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.67-2.63(m, 2H)
4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	2-F	H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm), 对于该批, 所有信号都为宽峰, 具有: 3.06 - 4.27 (m, 4H) 3.13 (s, 3 H) 4.80 - 6.18 (m, 2 H) 7.26 - 7.86 (m, 10 H) 7.94 (m, 1 H) 12.37 - 13.89 (m, 1H)
4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	4-F	Et	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 8.07-8.02 (m, 1H), 8.01-7.97 (m, 1H), 7.51 (t, J= 9.7, 1H), 7.34-7.27 (m, 8H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.37-4.30 (m, 3H), 3.35-3.32 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.74-2.66 (m, 2H), 1.33 (t, J= 7.1, 3H)
4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	4-F	H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 2.62 - 4.36 (m, 4H) 3.12 (s, 3 H) 4.65 - 6.28 (m, 2 H) 7.12 - 7.77 (m, 9 H) 8.06 (m, 2 H) 12.23 - 14.18 (m, 1H)
4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	6-F	Me	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 7.79-7.76 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.43-7.29 (m, 9H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.33-3.29 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (t, J= 7.4, 2H).

[0225]

4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	6-F	H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ (ppm): 2.74 - 4.29 (m, 4H) 3.01 (s, 3 H) 4.75 - 6.30 (m, 2 H) 7.23 - 8.11 (m, 11 H) 11.79 - 14.10 (m, 1 H)
4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-OCH ₃	Me	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2.70 (m, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 3.33 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 3.86 (s, 3H) 4.42 (s, 1 H) 4.76 (m, 1 H) 7.16 (t, J=2.3 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.5 Hz, 4 H) 7.37 (d, J=8.5 Hz, 4 H) 7.40 (t, J=2.3 Hz, 1 H) 7.44 (t, J=2.3 Hz, 1 H)
4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-OCH ₃	H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 2.71 (m, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 3.32 (m 部分掩蔽, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 4.41 (s, 1 H) 4.75 (m, 1 H) 7.09 (宽 s, 1 H) 7.31 (d, J=8.6 Hz, 4 H) 7.36 (d, J=8.6 Hz, 4 H) 7.39 (dd, J=2.4, 1.5 Hz, 1 H) 7.42 (宽 s, 1 H) 13.20 (宽 m, 1 H)
4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CH ₃	烯丙基	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 8H), 6.09-5.97 (m, 1H), 5.38 (d, J= 17.2, 1H), 5.28 (d, J=10.5, 1H), 4.80 (d, J= 5.4, 2H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.33-3.29 (m, 2H, 与 H ₂ O 信号重叠), 2.95 (s, 3H), 2.69 (t, J= 7.5, 2H), 2.37 (s, 3H).

[0226]

4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CH ₃	H	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm)具有: 2.38 (s, 3 H) 2.85 - 4.15 (m, 4 H) 2.99 (s, 3 H) 4.76 - 6.30 (m, 2 H) 7.20 - 7.83 (m, 11 H) 12.30 - 13.50 (m, 1 H)
4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Cl	Me	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm) = 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 8H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.72 (t, J= 7.3, 2H).
4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Cl	H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm), 对于该批, 所有信号都为宽峰, 具有: 2.70 - 4.20 (m, 4H) 3.03 (s, 3 H) 4.70 - 6.13 (m, 2 H) 7.30 - 7.70 (m, 8 H) 7.75 (s, 1 H) 7.98 (s, 2 H) 12.24 - 14.00 (m, 1 H)
4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Br	Me	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ (ppm) = 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 8H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.34-3.29 (m, 2H 与 H ₂ O 信号重叠), 2.99 (s, 3H), 2.72 (t, J= 7.4, 2H).
4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Br	H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 2.72 - 4.30 (m, 4H) 3.03 (s, 3 H) 4.78 - 6.25 (m, 2 H) 7.29 - 7.71 (m, 8 H) 7.87 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 11.94 -14.11 (m, 1 H)

[0227]

4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CF ₃	Me	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm) = 8.13-8.11 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 8H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.35-3.31 (m, 2H 与 H ₂ O 信号重叠), 3.01 (s, 3H), 2.75 (t, J= 7.2, 2H).
4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CF ₃	H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 2.77 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 3.30 (m 掩蔽的, 2 H) 4.44 (m, 1 H) 4.87 (m, 1 H) 7.26 - 7.39 (m, 8 H) 7.96 (s, 1 H) 8.12 (宽 s, 2 H) 13.70 (宽 m, 1 H)
4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CN	Me	1H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ(ppm) = 8.28 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 8H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.38-3.32 (m, 2H 与 H ₂ O 信号重叠), 3.01 (s, 3H), 2.72 (t, J= 7.4, 2H).
4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CN	H	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 2.70 - 4.35 (m, 4H) 3.05 (s, 3 H) 4.83 - 6.34 (m, 2 H) 7.28 - 7.72 (m, 8 H) 8.11 (s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 11.45 -13.35 (m, 1 H)

[0228] 以下实施例描述了根据本发明的一些化合物的制备。这些实施例不是用来限制而仅是解释本发明。所列举化合物的编号是指下表中所给出的那些,其阐述了根据本发明的一些化合物的化学结构和物理性质。

[0229] **实施例 1**: 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺 (化合物编号 1)

[0230] 将 67mg 1-羟基苯并三唑, 0.4cm³ 三乙胺和 228mg 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐连续添加至 500mg 3-[[1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基](甲磺酰基)氨基]苯甲酸和 150mg L-丙氨酸盐酸盐在 20cm³ 四氢呋喃中的溶液中。将反应混合物在 20℃左右的温度搅拌过夜。在减压下将反应介质浓缩至干后,将所得淡黄色-白色粉末溶于二氯甲烷。有机相用水洗涤。静置分离后,水相再用二氯甲烷萃取。在减压下浓缩有机相至干后得到的反应粗产物通过快速色谱法在 Merck 30g 二氧化硅柱上

纯化（洗脱梯度：100/0 至 95/5 二氯甲烷 / 甲醇）。在减压下浓缩级分后，得到白色粉末，将其用乙醚洗涤且真空烘干。从而得到白色固体形式的 430mg 3-（{1-[二（4-氯苯基）甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基）-N-（(S)-1-氨基甲酰基乙基）苯甲酰胺。

[0231] Mp. : 229°C

[0232] ¹H NMR 谱 (300MHz ; (δ , ppm) ; (DMSO-d₆) ; 参考 2.50ppm) : 1.34(d, J = 7.1Hz, 3H) ; 2.71(t, J = 6.8Hz, 2H) ; 2.97(s, 3H) ; 3.26-3.38(m 部分掩蔽, 2H) ; 4.38(s, 1H) ; 4.42(m, 1H) ; 4.73(五重峰, J = 6.8Hz, 1H) ; 6.98(宽 s, 1H) ; 7.31(d, J = 8.5Hz, 4H) ; 7.36(d, J = 8.5Hz, 4H) ; 7.39(宽 s, 1H) ; 7.44-7.54(m, 2H) ; 7.80(宽 s, 1H) ; 7.89(m, 1H) ; 8.50(d, J = 7.4Hz, 1H)

[0233] 质谱 : ES m/z = 575 (MH⁺, 基峰), m/z = 235 (C₁₃H₉Cl₂⁺), m/z = 573 (MH)

[0234] 元素分析 :

[0235] 计算值 : C : 56.35% -H : 4.90% -N : 9.73% -S : 5.57%

[0236] 测量值 : C : 56.72% -H : 4.99% -N : 9.50% -S : 5.65%

[0237] 旋光度 : $\alpha_D = +10.3 \pm 0.6$ (c = 0.428, MeOH)

[0238] 实施例 2 : 3-（{1-[二（4-氯苯基）甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基）-N-氨基甲酰基甲基-5-氟苯甲酰胺（化合物编号 2）

[0239] 2a : 3-氟-5-甲磺酰基氨基苯甲酸乙酯

[0240] 将 2.65cm³ 吡啶添加至在氩气氛下搅拌的 4g 5-氨基-3-氟苯甲酸乙酯在 100cm³ 二氯甲烷中的溶液中。将反应介质通过冰浴冷却至在 0°C 左右温度，然后滴加 1.78cm³ 甲磺酰氯在 2cm³ 二氯甲烷中的溶液。将所得橙色溶液恢复至在 20°C 左右的温度且在该温度搅拌 20 小时。添加 40cm³ 蒸馏水和 50cm³ 二氯甲烷后，通过静置分离，有机相连续用 35cm³ 蒸馏水和 40cm³ 饱和氯化钠水溶液洗涤。有机相用硫酸钠干燥，通过烧结玻璃过滤，然后在减压下浓缩至干，以得到 5.8g 橙色固体。反应粗产物通过快速色谱法在 Merck 400g 二氧化硅柱上纯化（颗粒尺寸：15-40 μ m；洗脱液：98/2 二氯甲烷 / 甲醇）。在减压下浓缩级分后，得到白色固体形式的 5.09g 3-氟-5-甲磺酰基氨基苯甲酸乙酯。

[0241] 质谱 : EI m/z = 261 (M⁺, 基峰), m/z = 233 [(M-C₂H₄)⁺], m/z = 216 [(M-OC₂H₅)⁺], m/z = 182 [(M-SO₂CH₃)⁺], m/z = 138 [(m/z = 182-OC₂H₄)⁺]

[0242] 2b : 3-（{1-[二（4-氯苯基）甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基）-5-氟苯甲酸乙酯

[0243] 将 3.97g 碳酸钾添加至 3.7g 1-[二（4-氯苯基）甲基]氮杂环丁烷-3-基甲磺酰基氨基苯甲酸乙酯和 3.5g 3-氟-5-甲磺酰基氨基苯甲酸乙酯在 130cm³ 4-甲基-2-戊酮中的混悬液中。将反应介质在回流搅拌 7 小时然后使其恢复至在 20°C 左右的温度，保持 16 小时。将 50cm³ 蒸馏水和 100cm³ 乙酸乙酯添加至所得乳状混悬液。搅拌 30 分钟后，通过静置分离，该水相用 100cm³ 乙酸乙酯萃取两次。合并的有机相用 80cm³ 饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸钠干燥，通过烧结玻璃过滤，然后在减压下浓缩至干，以得到 7.2g 橙色残余物。反应粗产物通过快速色谱法在 Merck 400g 二氧化硅柱上纯化（颗粒尺寸：15-40 μ m；洗脱梯度：98/2 至 95/5 二氯甲烷 / 甲醇）。在减压下浓缩级分后，得到白色泡沫形式的 4.03g 3-（{1-[二（4-氯苯基）甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基）-5-氟苯甲酸乙酯。

[0244] ¹H NMR 谱 (400MHz ; (δ , ppm) ; (DMSO-d₆) ; 参考 2.50ppm) : 1.32J = 7.2Hz, 3H) ;

2.73(t, J = 7.3Hz, 2H) ; 2.98(s, 3H) ; 3.35(m, 2H) ; 4.34(q, J = 7.2Hz, 2H) ; 4.43(s, 1H) ; 4.77(m, 1H) ; 7.31(d, J = 8.8Hz, 4H) ; 7.37(d, J = 8.8Hz, 4H) ; 7.56(dt, J = 9.8 ; 2.4Hz, 1H) ; 7.66(宽 d, J = 9.1Hz, 1H) ; 7.70(宽 s, 1H)

[0245] 质谱: ES m/z = 551 (MH⁺), m/z = 235 (C₁₃H₉Cl₂⁺, 基峰)

[0246] 2c: 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸

[0247] 向 2.5g 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸乙酯在包含 34cm³ 四氢呋喃和 9cm³ 水的混合物中的溶液中分两部分添加 0.222g 氢氧化锂, 在氩气氛下搅拌。将反应介质在 20℃ 左右的温度搅拌 24 小时。然后添加 100cm³ 饱和磷酸氢钠水溶液以使 pH 达到 5。将水相用 200cm³ 的乙酸乙酯萃取四次。合并的有机相用硫酸钠干燥, 通过烧结玻璃过滤, 然后在减压下浓缩至干, 得到泡沫, 其用 150cm³ 乙醚吸收两次。在减压下浓缩后, 得到白色固体形式的 2.3g 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸。

[0248] 1H NMR 谱 (400MHz ; (δ, ppm) ; (DMSO-d₆) ; 参考 2.50ppm) : 2.74(t, J = 6.9Hz, 2H) ; 2.98(s, 3H) ; 3.33(m 掩蔽的, 2H) ; 4.43(s, 1H) ; 4.76(五重峰, J = 6.9Hz, 1H) ; 7.31(d, J = 8.8Hz, 4H) ; 7.36(d, J = 8.8Hz, 4H) ; 7.51(dt, J = 9.4 ; 2.0Hz, 1H) ; 7.64(dt, J = 8.9 ; 2.0Hz, 1H) ; 7.70(t, J = 2.0Hz, 1H) ; 13.25(非常宽 m, 1H)

[0249] 质谱: ES m/z = 523 (MH⁺), m/z = 235 (C₁₃H₉Cl₂⁺, 基峰)

[0250] 2d: 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-氨基甲酰基甲基-5-氟苯甲酰胺 (化合物编号 2)

[0251] 将 0.115cm³ 氯甲酸异丁酯添加至 0.4g 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸和 0.245cm³ 三乙胺在 5cm³ 四氢呋喃中的溶液中。出现沉淀且将反应介质在 20℃ 左右的温度搅拌 30 分钟, 然后以单一步骤添加 0.101g 甘氨酸和 1cm³ 四氢呋喃。所得白色混悬液在 20℃ 左右的温度搅拌 20 小时。将反应介质通过烧结玻璃过滤, 用 50cm³ 四氢呋喃冲洗。将滤液在真空浓缩至干, 以得到 0.55g 黄色泡沫状物, 其通过快速色谱法在 Merck 70g 二氧化硅柱上纯化 (颗粒尺寸: 15-40 μm ; 洗脱液: 98/2 二氯甲烷 / 甲醇)。在减压下浓缩级分后, 得到泡沫, 其用乙醚吸收, 过滤, 然后在真空下在 50℃ 左右的温度干燥。如此得到的固体用 20cm³ 戊烷吸收并置于戊烷中过夜。过滤后, 将产物在真空下干燥。然后得到淡黄色固体形式的 0.222g 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-氨基甲酰基甲基-5-氟苯甲酰胺。

[0252] Mp.: 154-156℃

[0253] 1H NMR 谱 (400MHz ; (δ, ppm) ; (DMSO-d₆) ; 参考 2.50ppm) : 2.73(t, J = 7.0Hz, 2H) ; 3.00(s, 3H) ; 3.36(m, 2H) ; 3.81(d, J = 5.9Hz, 2H) ; 4.40(s, 1H) ; 4.72(m, 1H) ; 7.04(宽 s, 1H) ; 7.31(d, J = 8.8Hz, 4H) ; 7.35(d, J = 8.8Hz, 4H) ; 7.37-7.47(m, 2H) ; 7.60-7.73(m, 2H) ; 8.84(t, J = 5.9Hz, 1H)

[0254] 质谱: ES m/z = 579 (MH⁺, 基峰), m/z = 235 (C₁₃H₉Cl₂⁺)

[0255] 元素分析:

[0256] 计算值: C : 53.89% -H : 4.35% -N : 9.67% -S : 5.53%

[0257] 测量值: C : 53.88% -H : 4.71% -N : 9.16% -S : 5.66%

[0258] 实施例 3: 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺(化合物编号 3)

[0259] 将 0.1cm³ 氯甲酸异丁酯添加至 0.35g 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸和 0.214cm³ 三乙胺在 5cm³ 四氢呋喃中的溶液中。将反应介质在 20℃左右的温度搅拌 1 小时 10 分钟,然后一步添加 0.113g L-丙氨酰胺盐酸盐和 2cm³ 四氢呋喃。所得白色混悬液在 20℃左右的温度搅拌 48 小时。将反应介质通过烧结玻璃过滤,用四氢呋喃冲洗。将滤液在真空浓缩至干,以得到 0.5g 白色泡沫,其通过快速色谱法在 Merck 70g 二氧化硅柱上纯化(颗粒尺寸:15-40 μm;洗脱液:97/3 二氯甲烷/甲醇)。在减压下浓缩级分后,得到泡沫,其用乙醚吸收,过滤,然后在真空下在 50℃左右的温度干燥,以得到 0.307g 白色固体。将该固体在热条件下从乙醇/水混合物中重结晶,且在真空下在 45℃左右的温度干燥。从而得到白色固体形式的 0.213g 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺。

[0260] Mp.: 228-230℃

[0261] 1H NMR 谱 (400MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50ppm): 1.33(d, J = 7.3Hz, 3H); 2.73(t, J = 6.8Hz, 2H); 3.00(s, 3H); 3.24-3.43(m 部分掩蔽, 2H); 4.34-4.48(m, 2H); 4.72(五重峰, J = 6.8Hz, 1H); 6.99(宽 s, 1H); 7.31(d, J = 8.5Hz, 4H); 7.37(d, J = 8.5Hz, 4H); 7.39-7.45(m, 2H); 7.67(宽 s, 1H); 7.74(宽 d, J = 8.8Hz, 1H); 8.61(d, J = 7.3Hz, 1H)

[0262] 质谱: ES m/z = 593(MH⁺, 基峰), m/z = 637(MH⁺+HCO₂H), m/z = 591(MH⁻, 基峰)

[0263] 元素分析:

[0264] 计算值: C: 54.64% -H: 4.59% -N: 9.44% -S: 5.40%

[0265] 测量值: C: 54.09% -H: 4.66% -N: 9.34% -S: 5.43% -H₂O: 1.71%

[0266] 旋光度: α_D = +11.3±0.7(c = 0.365, MeOH)

[0267] 实施例 4: 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((R)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺(化合物编号 4)

[0268] 将 0.1cm³ 氯甲酸异丁酯添加至 0.35g 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-5-氟苯甲酸和 0.216cm³ 三乙胺在 7cm³ 四氢呋喃中的溶液中。出现沉淀。将反应介质在 20℃左右的温度搅拌 1 小时 25 分钟,然后一步添加 0.108g D-丙氨酰胺盐酸盐和 2cm³ 四氢呋喃。所得白色混悬液在 20℃区域内的温度搅拌 24 小时。将反应介质通过烧结玻璃过滤,用四氢呋喃冲洗。将滤液在真空浓缩至干,以得到 0.5g 白色泡沫状物,其通过快速色谱法在 Merck 70g 二氧化硅柱上纯化(颗粒尺寸:15-40 μm;洗脱液:97/3 二氯甲烷/甲醇)。在减压下浓缩级分后,得到泡沫状物,其用乙醚吸收,过滤,然后在真空下在 50℃左右的温度干燥,以得到固体。将该固体在热条件下从乙醇/水混合物中重结晶,且在真空下在 45℃左右的温度干燥。从而得到白色固体形式的 0.095g 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((R)-1-氨基甲酰基乙基)-5-氟苯甲酰胺。

[0269] Mp.: 219-221℃

[0270] 1H NMR 谱 (400MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50ppm): 1.33(d, J = 6.8Hz,

3H) ;2.73(t, J = 7.1Hz, 2H) ;3.00(s, 3H) ;3.35(m, 2H) ;4.35-4.45(m, 2H) ;4.73(五重峰, J = 6.8Hz, 1H) ;6.99(宽 s, 1H) ;7.31(d, J = 8.8Hz, 4H) ;7.37(d, J = 8.8Hz, 4H) ;7.39-7.45(m, 2H) ;7.68(t, J = 1.7Hz, 1H) ;7.74(dt, J = 9.0 ;1.7Hz, 1H) ;8.62(d, J = 7.8Hz, 1H)

[0271] 质谱:ES $m/z = 593$ (MH^+ , 基峰), $m/z = 235$ ($C_{13}H_9Cl_2^+$)

[0272] 元素分析:

[0273] 计算值:C:54.64% -H:4.59% -N:9.44% -S:5.40%

[0274] 测量值:C:54.44% -H:4.54% -N:9.48% -S:5.36% $-H_2O < 0.1\%$

[0275] 旋光度: $\alpha_D = -23.3 \pm 0.7$ ($c = 0.476$, DMSO)

[0276] 实施例 5:3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((R)-1-氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺(化合物编号 5)

[0277] 将 67mg 1-羟基苯并三唑, 0.4cm³ 三乙胺和 228mg 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐连续添加至 500mg 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酸和 150mg D-丙氨酸盐酸盐在 20cm³ 四氢呋喃中的溶液中。将反应混合物在 20℃左右的温度搅拌过夜。在减压下将反应介质浓缩至干后, 将所得淡黄色-白色粉末用二氯甲烷溶解。有机相用水洗涤。静置分离后, 水相再用二氯甲烷萃取。在减压下浓缩有机相至干后得到的反应粗产物通过快速色谱法在 Merck 30g 二氧化硅柱上纯化(洗脱梯度:100/0 至 95/5 二氯甲烷/甲醇)。在减压下浓缩级分后, 得到产物, 将其用乙醚洗涤且真空烘干。从而得到白色晶体形式的 220mg 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((R)-1-氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺。

[0278] Mp.: 235℃

[0279] ¹H NMR 谱(300MHz; (δ , ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50ppm): 1.34(d, J = 7.3Hz, 3H) ;2.71(t, J = 6.8Hz, 2H) ;2.97(s, 3H) ;3.32(宽 m, 2H) ;4.38(s, 1H) ;4.42(m, 1H) ;4.74(五重峰, J = 6.8Hz, 1H) ;6.98(宽 s, 1H) ;7.31(d, J = 8.8Hz, 4H) ;7.36(d, J = 8.8Hz, 4H) ;7.39(宽 s, 1H) ;7.45-7.54(m, 2H) ;7.80(宽 s, 1H) ;7.88(m, 1H) ;8.50(d, J = 7.6Hz, 1H)

[0280] 质谱:ES $m/z = 575$ (MH^+ , 基峰), $m/z = 235$ ($C_{13}H_9Cl_2^+$)

[0281] 元素分析:

[0282] 计算值:C:56.35% -H:4.90% -N:9.73% -S:5.57%

[0283] 测量值:C:56.84% -H:5.17% -N:9.56% -S:5.51%

[0284] 旋光度: $\alpha_D = -6.6 \pm 0.5$ ($c = 0.493$, DMSO)

[0285] 实施例 6:3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-氨基甲酰基-2-羟基乙基)苯甲酰胺(化合物编号 6)

[0286] 将 0.114cm³ 氯甲酸异丁酯添加至在 -10 至 -15℃的温度搅拌的 0.4g 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酸和 0.253cm³ 三乙胺在 5cm³ 四氢呋喃中的溶液中。出现沉淀。将反应介质在低于 0℃的温度搅拌 1 小时 15 分钟, 然后添加 0.166g L-丝氨酸盐酸盐和 3cm³ 四氢呋喃, 同时保持反应介质的温度介于 -10 至 -15℃。所得白色混悬液在 20℃左右的温度搅拌过夜。将反应介质再次冷却且保持在 -10℃至 -15℃的温度, 然后添加: 22 μ l 三乙胺、21 μ l 氯甲酸异丁酯和 22.2mg L-丝氨酸

酰胺盐酸盐在 2cm³ 四氢呋喃中的溶液。在 20℃左右的温度搅拌 3 小时后,将反应介质通过烧结玻璃过滤且用二氯甲烷冲洗。将滤液在减压下浓缩至干,以得到 0.726g 白色泡沫状物,其通过快速色谱法在 Merck 70g 二氧化硅柱上纯化(颗粒尺寸:15-40 μm;洗脱梯度:99/1 至 98/2 乙酸乙酯/甲醇)。在减压下浓缩级分后,得到白色残余物,其吸收在 35cm³ 乙醚中,过滤,然后在真空下在 40℃左右的温度干燥。该操作用 6cm³ 乙醚再重复一次。从而得到白色固体形式的 0.21g 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-(2-氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺。

[0287] Mp.: 245-247℃

[0288] ¹H NMR 谱 (400MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50ppm): 2.71(t, J = 6.9Hz, 2H); 2.97(s, 3H); 3.33(m 掩蔽的, 2H); 3.71(m, 2H); 4.38(s, 1H); 4.44(m, 1H); 4.75(五重峰, J = 6.9Hz, 1H); 4.93(宽 t, J = 5.9Hz, 1H); 7.10(宽 s, 1H); 7.31(d, J = 8.8Hz, 4H); 7.36(d, J = 8.8Hz, 4H); 7.41(宽 s, 1H); 7.45-7.55(m, 2H); 7.81(宽 s, 1H); 7.88(m, 1H); 8.30(d, J = 7.8Hz, 1H)

[0289] 质谱: ES m/z = 591(MH⁺, 基峰), m/z = 235(C₁₃H₉Cl₂⁺)

[0290] 元素分析

[0291] 计算值: C: 54.83% -H: 4.77% -N: 9.47% -S: 5.42%

[0292] 测量值: C: 53.60% -H: 5.04% -N: 9.00% -S: 4.90% -H₂O = 1.45%

[0293] 旋光度: α_D = +30.9±0.8(c = 0.412, DMSO)

[0294] 实施例 7: 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-(2-氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺(化合物编号 7)

[0295] 将 0.142cm³ 氯甲酸异丁酯添加至在 -10 至 -20℃的温度搅拌的 0.5g 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酸和 0.317cm³ 三乙胺在 6cm³ 四氢呋喃中的溶液中。出现沉淀。将反应介质在低于 0℃的温度搅拌 2 小时,然后添加 0.184g β-丙氨酸盐酸盐和 2cm³ 四氢呋喃,同时保持反应介质的温度介于 -10 至 -20℃。所得白色混悬液在 20℃左右的温度搅拌 3 小时。将反应介质再次冷却且保持在 -10℃至 -20℃的温度,然后添加: 27.5 μl 三乙胺, 25.8 μl 氯甲酸异丁酯和 24.6mg β-丙氨酸盐酸盐在 2cm³ 四氢呋喃中的溶液。在 20℃左右的温度搅拌 15 小时后,将反应介质通过烧结玻璃过滤且用二氯甲烷冲洗。将滤液在减压下浓缩至干,以得到 1g 白色泡沫状物,其通过快速色谱法在 Merck 70g 二氧化硅柱上纯化(颗粒尺寸:15-40 μm;洗脱液:98/2 乙酸乙酯/甲醇)。在减压下浓缩级分后,得到白色残余物,其吸收在 35cm³ 乙醚中,过滤,然后在真空下在 40℃左右的温度干燥。从而得到白色固体形式的 0.429g 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-(2-氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺。

[0296] Mp.: 190-192℃

[0297] ¹H NMR 谱 (400MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50ppm): 2.35(t, J = 7.1Hz, 2H); 2.69(t, J = 6.9Hz, 2H); 2.95(s, 3H); 3.34(t, J = 6.9Hz, 2H); 3.44(m, 2H); 4.37(s, 1H); 4.73(五重峰, J = 6.9Hz, 1H); 6.81(宽 s, 1H); 7.31(d, J = 8.8Hz, 4H); 7.35(s 掩蔽的, 1H); 7.36(d, J = 8.8Hz, 4H); 7.41-7.52(m, 2H); 7.74(宽 s, 1H); 7.80(m, 1H); 8.58(t, J = 5.6Hz, 1H)

[0298] 质谱: ES m/z = 575(MH⁺, 基峰), m/z = 235(C₁₃H₉Cl₂⁺)

[0299] 元素分析:

[0300] 计算值 :C :56.35% -H :4.90% -N :9.73% -S :5.57%

[0301] 测量值 :C :56.36% -H :5.10% -N :9.46% -S :5.29% -H₂O = 0.34%

[0302] 实施例 8 :3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-(2-吗啉-4-基-2-氧代乙基)苯甲酰胺(化合物编号 8)

[0303] 将 67mg 1-羟基苯并三唑、0.14cm³ 三乙胺和 270mg 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐连续添加至 500mg 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酸和 215mg 2-氨基-1-吗啉-4-基乙酮盐酸盐在 15cm³ 四氢呋喃中的溶液中。将反应混合物在 20℃ 左右温度搅拌过夜。在减压下将反应介质浓缩至干后,所得残余物用二氯甲烷吸收。有机相用水洗涤,干燥,且在减压下浓缩至干,以得到反应粗产物,其通过快速色谱法在 Merck 30g 二氧化硅柱上纯化(洗脱梯度:100/0 至 95/5 二氯甲烷/甲醇)。在减压下浓缩级分后,得到白色泡沫状物,其在用乙醚研磨后结晶。过滤且用叶轮泵干燥后,得到白色晶体形式的 470mg 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-(2-吗啉-4-基-2-氧代乙基)苯甲酰胺。

[0304] Mp. :176℃

[0305] 1H NMR 谱 (400MHz ; (δ , ppm) ; (DMSO-d₆) ; 参考 2.50ppm) :2.71(t, J = 6.9Hz, 2H) ; 2.97(s, 3H) ; 3.34(t, J = 6.9Hz, 2H) ; 3.48(m, 4H) ; 3.58(m, 4H) ; 4.13(d, J = 5.5Hz, 2H) ; 4.37(s, 1H) ; 4.74(五重峰, J = 6.9Hz, 1H) ; 7.31(d, J = 8.8Hz, 4H) ; 7.35(d, J = 8.8Hz, 4H) ; 7.47-7.55(m, 2H) ; 7.78(宽 s, 1H) ; 7.85(m, 1H) ; 8.66(t, J = 5.5Hz, 1H)

[0306] 质谱 :ES m/z = 631(MH⁺, 基峰), m/z = 235(C₁₃H₉Cl₂⁺)

[0307] 元素分析:

[0308] 计算值 :C :57.05% -H :5.11% -N :8.87% -S :5.08%

[0309] 测量值 :C :57.29% -H :4.96% -N :8.29% -S :4.93%

[0310] 实施例 9 :3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺(化合物编号 9)

[0311] 途径 A

[0312] 将 0.113cm³ 氯甲酸异丁酯添加至 0.4g 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酸和 0.256cm³ 三乙胺在 4cm³ 四氢呋喃中的溶液中,在惰性气氛下在 -10 至 -20℃ 的温度搅拌。出现沉淀。将反应介质在低于 0℃ 的温度搅拌 1 小时,然后添加 0.143g L-丙氨酸甲基酰胺盐酸盐和 2cm³ 四氢呋喃,同时保持反应介质的温度介于 -10 至 -20℃。所得白色混悬液在 20℃ 左右的温度搅拌 18 小时。将反应介质再次冷却且保持在 -10℃ 至 -20℃ 的温度,然后添加 :22 μ l 三乙胺、20.6 μ l 氯甲酸异丁酯和 22mg L-丙氨酸甲基酰胺盐酸盐在 2cm³ 四氢呋喃中的溶液。在 20℃ 区域内的温度搅拌 24 小时后,将反应介质通过烧结玻璃过滤且用二氯甲烷冲洗。将滤液在减压下浓缩至干,以得到 0.684g 白色泡沫状物,其通过快速色谱法在 Merck 70g 二氧化硅柱上纯化(颗粒尺寸:15-40 μ m ;洗脱液 :98/2 乙酸乙酯/甲醇)。在减压下浓缩级分后,得到白色残余物,其从无水乙醇/水混合物中重结晶。所得固体通过烧结玻璃过滤,且在 40℃ 区域内的温度在真空干燥。从而得到白色固体形式的 0.128g 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺。

[0313] Mp. :171-173°C

[0314] ¹H NMR 谱 (400MHz ; (δ , ppm) ; (DMSO-d₆) ; 参考 2.50ppm) :1.32(d, J = 7.0Hz, 3H) ;2.59(d, J = 4.9Hz, 3H) ;2.71(t, J = 7.6Hz, 2H) ;2.97(s, 3H) ;3.33(t, J = 7.6Hz 部分掩蔽, 2H) ;4.38(s, 1H) ;4.44(m, 1H) ;4.74(m, 1H) ;7.31(d, J = 8.5Hz, 4H) ;7.35(d, J = 8.5Hz, 4H) ;7.44-7.52(m, 2H) ;7.80(s, 1H) ;7.83-7.91(m, 2H) ;8.59(d, J = 7.8Hz, 1H)

[0315] 质谱 :ES m/z = 589 (MH⁺, 基峰)

[0316] 元素分析 :

[0317] 计算值 :C :57.05% -H :5.13% -N :9.50% -S :5.44%

[0318] 测量值 :C :55.49% -H :5.50% -N :9.14% -S :5.10% -H₂O = 2.57%

[0319] 旋光度 : $\alpha_D = +25.4 \pm 0.7$ (c = 0.427, DMSO)

[0320] 途径 B

[0321] 途径 B-a : (S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基-氨基)苯甲酰基氨基]丙酸叔丁酯

[0322] 将 0.345cm³ 三乙胺添加至 0.5g 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酸在 9cm³ 无水四氢呋喃中的溶液中,在惰性气氛在 -50°C 左右的温度搅拌。将反应介质搅拌 5 分钟,然后在相同温度添加 0.140cm³ 氯甲酸异丁酯。在 -50°C 左右的温度搅拌 1 小时后,添加 0.270g (S)-2-氨基丙酸叔丁酯盐酸盐和 6cm³ 四氢呋喃。将反应介质在 -50°C 左右的温度搅拌 10 分钟,然后使其恢复至 20°C 左右的温度。搅拌 3 小时后,将该介质在 -20°C 至 -30°C 的温度用 10cm³ 水水解,然后在 20°C 左右的温度搅拌 15 分钟。将水相用 25cm³ 乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用硫酸镁干燥,通过烧结玻璃过滤,且在减压下浓缩至干,以得到 0.815g 粗产物,其通过快速色谱法在 Merck 70g 二氧化硅柱上纯化(颗粒尺寸:15-40 μ m;洗脱液:99/1 乙酸乙酯/甲醇)。在减压下浓缩级分后,得到 0.418g 白色泡沫状物,其吸收在戊烷中。通过烧结玻璃过滤掉不溶物,然后在真空下在 40°C 的温度干燥。从而得到白色固体形式的 0.364g (S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酰基氨基]丙酸叔丁酯。

[0323] ¹H NMR 谱 (400MHz ; (δ , ppm) ; (DMSO-d₆) ; 参考 2.50ppm) :1.38(m 掩蔽的, 3H) ;1.39(s, 9H) ;2.71(m, 2H) ;2.97(s, 3H) ;3.34(m 部分掩蔽, 2H) ;4.35(m, 1H) ;4.37(s, 1H) ;4.74(m, 1H) ;7.30(d, J = 8.5Hz, 4H) ;7.34(d, J = 8.5Hz, 4H) ;7.43-7.55(m, 2H) ;7.79(宽 s, 1H) ;7.86(m, 1H) ;8.72(d, J = 7.3Hz, 1H)

[0324] 质谱 :ES m/z = 632 (MH⁺, 基峰)

[0325] 旋光度 : $\alpha_D = +3.6 \pm 0.5$ (c = 0.448, DMSO)

[0326] 途径 B-b : (S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基-氨基)苯甲酰基氨基]丙酸

[0327] 将 2.72cm³ 三氟乙酸滴加至在 20°C 左右的温度在惰性气氛下搅拌的 0.5g (S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酰基氨基]丙酸叔丁酯在 11cm³ 二氯甲烷中的溶液中。将反应介质在 20°C 左右的温度搅拌 19 小时,然后在减压下浓缩至干。为去除过量三氟乙酸,用 15cm³ 甲苯进行 2 次共沸。将所得残余物溶于 10cm³ 水。将水相在 pH = 7 用 3 滴 1M 氢氧化钠水溶液碱化,然后用 20cm³ 二氯甲烷萃取三次。合并的水相用硫酸镁干燥,通过烧结玻璃过滤,且在减压下浓缩至干,以得

到 0.43g 淡黄色泡沫状物,其通过快速色谱法在 Merck 25g 二氧化硅柱上纯化(颗粒尺寸:15-40 μm ;洗脱液:100 乙酸乙酯)。在减压下浓缩级分后,得到 0.207g 产物,其在最少量的戊烷中研磨。在减压下浓缩至干并干燥后,得到白色粉末形式的 0.169g(S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酰基氨基]丙酸。

[0328] 1H NMR 谱 (400MHz; (δ , ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50ppm): 1.39(d, J = 7.3Hz, 3H); 2.71(m, 2H); 2.97(s, 3H); 3.23-3.45(m 掩蔽的, 2H); 4.38(s, 1H); 4.39(m, 1H); 4.74(m, 1H); 7.30(d, J = 8.3Hz, 4H); 7.35(d, J = 8.3Hz, 4H); 7.44-7.56(m, 2H); 7.80(宽 s, 1H); 7.86(m, 1H); 8.70(d, J = 7.3Hz, 1H)

[0329] 质谱: ES m/z = 576 (MH⁺, 基峰)

[0330] 元素分析:

[0331] 计算值: C: 56.25% -H: 4.72% -N: 7.29% -S: 5.56%

[0332] 测量值: C: 55.68% -H: 4.99% -N: 6.89% -S: 5.01% -H₂O = 0.82%

[0333] 旋光度: $\alpha_D = +10$ (c = 0.195, DMSO)

[0334] 途径 B-c: 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺(化合物编号 9)

[0335] 将 60mg 1-羟基苯并三唑、200mg 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、0.700cm³ 2M 甲基胺在四氢呋喃中的溶液、0.370cm³ 三乙胺和 8cm³ 四氢呋喃连续添加至在 20°C 左右的温度在惰性气氛下搅拌的 0.5g(S)-2-[3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)苯甲酰基氨基]丙酸在 15cm³ 四氢呋喃中的溶液中。将反应介质在 20°C 左右的温度搅拌 18 小时。在减压下浓缩至干后,将残余物溶于由 30/15cm³ 二氯甲烷/水组成的混合物中。静置分离后,将水相用 15cm³ 二氯甲烷萃取两次。合并有机相,用 15cm³ 饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥,过滤然后浓缩至干,以得到 0.415g 粗产物,其通过快速色谱法在 Merck 25g 二氧化硅柱上纯化(颗粒尺寸:15-40 μm ;洗脱液:100 乙酸乙酯)。在减压下浓缩级分后,得到 0.293g 产物,其在最少量的戊烷中研磨。过滤后,在减压下浓缩至干且干燥,得到 0.247g 固体乳膏。将 147mg 该固体乳膏注射至包含 700g Chiralpak IA 20 μM 手性固定相的 6cm 直径的柱上。以 80cm³/分钟进行洗脱,且流动相由 95% 乙腈和 5% 二氯甲烷构成。右旋对映异构体在第二位置洗脱。浓缩流动相后,得到无定形白色粉末形式的 105mg 3-({1-[二(4-氯苯基)甲基]氮杂环丁烷-3-基}甲磺酰基氨基)-N-((S)-1-甲基氨基甲酰基乙基)苯甲酰胺。

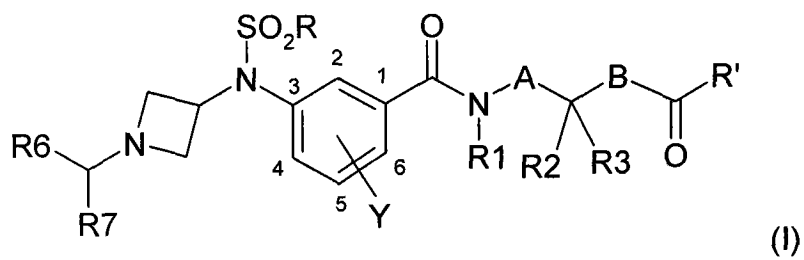
[0336] 下表 1 说明本发明的一些化合物实例的化学结构 (I) 和物理性质 (表 1A)。

[0337] 在该表中:

[0338] -Na 盐相应于钠盐;“Me”相应于甲基;“Et”相应于乙基;“iPr”相应于异丙基;“iBu”相应于异丁基;“tBu”相应于叔丁基;“Ph”为苯基;

[0339] -R 为甲基;

[0340]

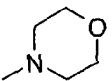


[0341] 表 1

[0342]

N°	R1	A	B	R2, R3	R'	R6	R7	Y	盐/手性
1	H	-	-	Me, H	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	手性(S)
2	H	-	-	H, H	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-F	-
3	H	-	-	Me, H	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-F	手性(S)
4	H	-	-	Me, H	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-F	手性(R)
5	H	-	-	Me, H	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	手性(R)
6	H	-	-	CH ₂ OH, H	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	手性(S)

[0343]

N°	R1	A	B	R2, R3	R'	R6	R7	Y	盐/手性
7	H	CH ₂	-	H, H	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	-
8	H	-	-	H, H		4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	-
9	H	-	-	H, Me	NHMe	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	手性(S)
10	H	-	-	H, Et	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	手性(S)
11	H	-	-	H, iBu	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	手性(S)
12	H	-	-	H, iPr	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-F	手性(S)
13	H	-	-	CH ₂ OH, H	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-F	手性(S)
14	H	-	-	Et, H	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-F	手性(S)
15	H	-	-	H, H	NHMe	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	-
16	H	-	-	H, H	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	-
17	H	-	-	Me, H	OtBu	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	手性(S)
18	H	-	-	Me, H	OH	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	手性(S)

[0344]

N°	R1	A	B	R2, R3	R'	R6	R7	Y	盐/手性
19	H	-	-	H, H	OtBu	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	-
20	H	CH ₂	CH ₂	H, H	OtBu	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-F	-
21	H	-	-	H, Me	OtBu	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-F	手性(S)
22	H	-	-	H, Me	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-OMe	手性(S)
23	H	-	-	H, Me	NMe ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	手性(S)
24	H	CH ₂	CH ₂	H, H	OtBu	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	-
25	H	-	-	H, Me	OH,	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-F	Na 盐 手性(S)
26	H	-	-	H, Me	NHMe	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-F	手性(S)
27	H	-	-	H, CH(OH)Me	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	手性 (1S, 2R)
28	H	CH ₂	CH ₂	H, H	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-F	-
29	H	-	-	H, H	OH	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	H	-
30	H	-	-	H, Me	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	2-F	手性(S)

[0345]

N°	R1	A	B	R2, R3	R'	R6	R7	Y	盐/手性
31	H	-	-	H, Me	NHMe	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	2-F	手性(S)
32	H	-	-	H, Me	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	6-F	手性(S)
33	H	-	-	H, Et	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	6-F	手性(S)
34	H	-	-	H, iPr	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	6-F	手性(S)
35	H	-	-	H, Me	NHMe	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	6-F	手性(S)
36	H	-	-	H, Et	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	4-F	手性(S)
37	H	-	-	H, H	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Me	-
38	H	-	-	H, Me	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Me	手性(S)
39	H	-	-	H, Et	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Me	手性(S)
40	H	-	-	H, iPr	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Me	手性(S)
41	H	-	-	H, Me	NHMe	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Me	手性(S)
42	H	-	-	H, CH ₂ OH	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Me	手性(S)

[0346]

N°	R1	A	B	R2, R3	R'	R6	R7	Y	盐/手性
43	H	-	-	H, Me	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Cl	手性(S)
44	H	-	-	H, Et	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Cl	手性(S)
45	H	-	-	H, iPr	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Cl	手性(S)
46	H	-	-	H, Me	NHMe	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Cl	手性(S)
47	H	-	-	H, CH ₂ OH	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Cl	手性(S)
48	H	-	-	H, Me	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Br	手性(S)
49	H	-	-	H, Et	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Br	手性(S)
50	H	-	-	H, iPr	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Br	手性(S)
51	H	-	-	H, Me	NHMe	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Br	手性(S)
52	H	-	-	H, CH ₂ OH	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Br	手性(S)
53	H	-	-	H, H	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CF ₃	-
54	H	-	-	H, Me	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CF ₃	手性(S)

[0347]

N°	R1	A	B	R2, R3	R'	R6	R7	Y	盐/手性
55	H	-	-	H, Et	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CF ₃	手性(S)
56	H	-	-	H, iPr	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CF ₃	手性(S)
57	H	-	-	H, Me	NHMe	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CF ₃	手性(S)
58	H	-	-	H, CH ₂ OH	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CF ₃	手性(S)
59	H	-	-	H, Me	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CN	手性(S)
60	H	-	-	H, Et	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CN	手性(S)
61	H	-	-	H, iPr	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CN	手性(S)
62	H	-	-	H, Me	NHMe	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CN	手性(S)
63	H	-	-	H, CH ₂ OH	NH ₂	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CN	手性(S)
64	H	-	-	H, Me	OH	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	6-F	CF ₃ CO ₂ ⁻ 盐 手性(S)
65	H	-	-	H, Me	OH	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Me	CF ₃ CO ₂ ⁻ 盐 手性(S)
66	H	-	-	H, Me	OH	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Cl	CF ₃ CO ₂ ⁻ 盐 手性(S)

[0348]

N°	R1	A	B	R2, R3	R'	R6	R7	Y	盐/手性
67	H	-	-	H, Me	OH	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-Br	CF ₃ CO ₂ ⁻ 盐 手性(S)
68	H	-	-	H, Me	OH	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CF ₃	CF ₃ CO ₂ ⁻ 盐 手性(S)
69	H	-	-	H, Me	OH	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-CN	CF ₃ CO ₂ ⁻ 盐 手性(S)
70	H	-	-	H, Me	NH ₂	4-Br-Ph	4-Br-Ph	5-F	手性(S)
71	H	-	-	H, Me	NH ₂	4-CF ₃ -Ph	4-CF ₃ -Ph	5-F	手性(S)
72	H	-	-	H, Me	NH ₂	4-CN-Ph	4-CN-Ph	5-F	手性(S)
73	H	-	-	H, Me	NH ₂	4-MeO-Ph	4-MeO-Ph	5-F	手性(S)
74	H	-	-	H, Me	NH ₂	4-F-Ph	4-F-Ph	5-F	手性(S)
75	H	-	-	H, Me	OMe	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-F	手性(S)
76	H	-	-	H, Et	NH ₂	4-Me-Ph	4-Me-Ph	5-F	手性(S)
77	H	-	-	H, Me	NHMe	4-Br-Ph	4-Br-Ph	5-F	手性(S)
78	H	-	-	H, Me	OH	4-Br-Ph	4-Br-Ph	5-F	手性(S)

[0349]

N°	R1	A	B	R2, R3	R'	R6	R7	Y	盐/手性
79	H	-	-	H, Me	OEt	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph	5-F	手性(S)
80	H	-	-	H, Et	NH ₂	4-OCF ₃ -Ph	4-OCF ₃ -Ph	5-F	手性(S)

[0350] 表 1A

[0351]

编号	表征
1	<p>Mp.: 229°C; <u>1H NMR 谱</u>(300 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50 ppm): 1.34 (d, J=7.1 Hz, 3H); 2.71 (t, J=6.8 Hz, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.26 – 3.38 (m 部分掩蔽, 2H); 4.38 (s, 1H); 4.42 (m, 1 H); 4.73 (五重峰, J=6.8 Hz, 1H); 6.98 (宽 s, 1H); 7.31 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.36 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.39 (宽 s, 1H); 7.44 – 7.54 (m, 2H); 7.80 (宽 s, 1H); 7.89 (m, 1H); 8.50 (d, J=7.4 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=575 (MH⁺, 基峰), m/z=235 (C₁₃H₉Cl₂⁺), m/z=573 (MH); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 56.35%- H: 4.90%- N: 9.73%- S: 5.57%; 测量值: C: 56.72%- H: 4.99%- N: 9.50%- S: 5.65%; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = +10.3$ (c=0.428, MeOH)</p>
2	<p>Mp.: 154-156°C; <u>1H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50 ppm): 2.73 (t, J=7.0 Hz, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.36 (m, 2H); 3.81 (d, J=5.9 Hz, 2H); 4.40 (s, 1H); 4.72 (m, 1H); 7.04 (宽 s, 1H); 7.31 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.35 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.37 – 7.47 (m, 2H); 7.60 – 7.73 (m, 2H); 8.84 (t, J=5.9 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=579 (MH⁺, 基峰), m/z=235 (C₁₃H₉Cl₂⁺); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 53.89%- H: 4.35%- N: 9.67%- S: 5.53%; 测量值: C: 53.88%- H: 4.71%- N: 9.16%- S: 5.66%</p>

[0352]

编号	表征
3	<p><u>Mp.</u>: 228-230°C; <u>¹H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50 ppm): 1.33 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.73 (t, J=6.8 Hz, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.24 – 3.43 (m 部分掩蔽, 2H); 4.34 – 4.48 (m, 2H); 4.72 (五重峰, J=6.8 Hz, 1H); 6.99 (宽 s, 1H); 7.31 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.37 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.39 – 7.45 (m, 2H); 7.67 (宽 s, 1H); 7.74 (宽 d, J=8.8 Hz, 1H); 8.61 (d, J=7.3 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=593 (MH⁺, 基峰), m/z=637 (MH⁺ + HCO₂H), m/z=591 (MH⁺, 基峰); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 54.64%- H: 4.59%- N: 9.44%- S: 5.40%; 测量值: C: 54.09%- H: 4.66%- N: 9.34%- S: 5.43% - H₂O = 1.71%; <u>旋光度</u>: α_D = + 11.3 (c=0.365, MeOH)</p>
4	<p><u>Mp.</u>: 219-221°C; <u>¹H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50 ppm): 1.33 (d, J=6.8 Hz, 3H); 2.73 (t, J=7.1 Hz, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.35 (m, 2H); 4.35 – 4.45 (m, 2H); 4.73 (五重峰, J=6.8 Hz, 1H); 6.99 (宽 s, 1H); 7.31 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.37 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.39 – 7.45 (m, 2H); 7.68 (t, J=1.7 Hz, 1H); 7.74 (dt, J=9.0; 1.7 Hz, 1H); 8.62 (d, J=7.8 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=593 (MH⁺, 基峰), m/z=235 (C₁₃H₉Cl₂⁺); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 54.64%- H: 4.59%- N: 9.44%- S: 5.40%; 测量值: C: 54.44%- H: 4.54%- N: 9.48%- S: 5.36% - H₂O < 0.1%; <u>旋光度</u>: α_D = -23.3 (c=0.476, DMSO)</p>
5	<p><u>Mp.</u>: 235°C; <u>¹H NMR 谱</u>(300 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50 ppm): 1.34 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.71 (t, J=6.8 Hz, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.32 (m 掩蔽的, 2H); 4.38 (s, 1H); 4.42 (m, 1H); 4.74 (五重峰, J=6.8 Hz, 1H); 6.98 (宽 s, 1H); 7.31 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.36 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.39 (宽 s, 1H); 7.45 – 7.54 (m, 2H); 7.80 (宽 s, 1H); 7.88 (m, 1H); 8.50 (d, J=7.6 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=575 (MH⁺, 基峰), m/z=235 (C₁₃H₉Cl₂⁺); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 56.35%- H: 4.90%- N: 9.73%- S: 5.57%; 测量值: C: 56.84%- H: 5.17%- N: 9.56%- S: 5.51%; <u>旋光度</u>: α_D = -6.6 (c=0.493, DMSO)</p>

[0353]

编号	表征
6	<p>Mp.: 245-247°C; <u>1H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50 ppm): 2.71 (t, J=6.9 Hz, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.33 (m 掩蔽的, 2H); 3.71 (m, 2H); 4.38 (s, 1H); 4.44 (m, 1H); 4.75 (五重峰, J=6.9 Hz, 1H); 4.93 (宽 t, J=5.9 Hz, 1H); 7.10 (宽 s, 1H); 7.31 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.36 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.41 (宽 s, 1H); 7.45 – 7.55 (m, 2H); 7.81 (宽 s, 1H); 7.88 (m, 1H); 8.30 (d, J=7.8 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=591 (MH⁺, 基峰), m/z=235 (C₁₃H₉Cl₂⁺); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 54.83%- H: 4.77%- N: 9.47%- S: 5.42%; 测量值: C: 53.60%- H: 5.04%- N: 9.00%- S: 4.90% - H₂O = 1.45%; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 30.9$ (c=0.412, DMSO)</p>
7	<p>Mp.: 190-192°C; <u>1H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50 ppm): 2.35 (t, J=7.1 Hz, 2H); 2.69 (t, J=6.9 Hz, 2H); 2.95 (s, 3H); 3.34 (t, J=6.9 Hz, 2H); 3.44 (m, 2H); 4.37 (s, 1H); 4.73 (五重峰, J=6.9 Hz, 1H); 6.81 (宽 s, 1H); 7.31 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.35 (s 掩蔽的, 1H); 7.36 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.41 – 7.52 (m, 2H); 7.74 (宽 s, 1H); 7.80 (m, 1H); 8.58 (t, J=5.6 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=575 (MH⁺, 基峰), m/z=235 (C₁₃H₉Cl₂⁺); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 56.35%- H: 4.90%- N: 9.73%- S: 5.57%; 测量值: C: 56.36%- H: 5.10%- N: 9.46%- S: 5.29% - H₂O = 0.34%</p>
8	<p>Mp.: 176°C; <u>1H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50 ppm): 2.71 (t, J=6.9 Hz, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.34 (t, J=6.9 Hz, 2H); 3.48 (m, 4H); 3.58 (m, 4H); 4.13 (d, J=5.5 Hz, 2H); 4.37 (s, 1H); 4.74 (五重峰, J=6.9 Hz, 1H); 7.31 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.35 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.47 – 7.55 (m, 2H); 7.78 (宽 s, 1H); 7.85 (m, 1H); 8.66 (t, J=5.5 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=631 (MH⁺, 基峰), m/z=235 (C₁₃H₉Cl₂⁺); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 57.05%- H: 5.11%- N: 8.87%- S: 5.08%; 测量值: C: 57.29%- H: 4.96%- N: 8.29%- S: 4.93%</p>

[0354]

编号	表征
9 途径 A	<p>Mp.: 171-173°C; <u>1H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50 ppm): 1.32 (d, J=7.0 Hz, 3H); 2.59 (d, J=4.9 Hz, 3H); 2.71 (t, J=7.6 Hz, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.33 (t, J=7.6 Hz 部分掩蔽, 2H); 4.38 (s, 1H); 4.44 (m, 1H); 4.74 (m, 1H); 7.31 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.35 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.44 – 7.52 (m, 2H); 7.80 (s, 1H); 7.83 – 7.91 (m, 2H); 8.59 (d, J=7.8 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=589 (MH⁺, 基峰); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 57.05%- H: 5.13%- N: 9.50%- S: 5.44%; 测量值: C: 55.49%- H: 5.50%- N: 9.14%- S: 5.10% - H₂O = 2.57%; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 25.4$ (c=0.427, DMSO)</p>
9 途径 B	<p><u>1H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50 ppm): 1.32 (d, J=7.1 Hz, 3H); 2.59 (d, J=4.6 Hz, 3H); 2.71 (t, J=7.3 Hz, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.33 (t, J=7.3 Hz, 2H); 4.38 (s, 1H); 4.44 (m, 1H); 4.74 (m, 1H); 7.30 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.35 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.45 – 7.53 (m, 2H); 7.80 (宽 s, 1H); 7.82 – 7.92 (m, 2H); 8.57 (d, J=7.3 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=589 (MH⁺, 基峰); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 57.05%- H: 5.13%- N: 9.50%- S: 5.44%; 测量值: C: 56.83%- H: 5.51%- N: 8.95%- S: 4.99% - H₂O = 0.57%; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 25.9$ (c=0.415, DMSO)</p>

[0355]

编号	表征
10	<p>Mp.: 220-222°C; <u>1H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50 ppm): 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3H); 1.63 – 1.86 (m, 2H); 2.71 (t, J=6.9 Hz, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.31 (m 掩蔽的, 2H); 4.32 (m, 1H); 4.38 (s, 1H); 4.74 (五重峰, J=6.9 Hz, 1H); 7.01 (宽 s, 1H); 7.30 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.36 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.42 (宽 s, 1H); 7.45 – 7.56 (m, 2H); 7.80 (宽 s, 1H); 7.88 (m, 1H); 8.40 (d, J=7.8 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=589 (MH⁺, 基峰), m/z=235 (C₁₃H₉Cl₂⁺); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 57.05%- H: 5.13%- N: 9.50%- S: 5.44%; 测量值: C: 56.59%- H: 5.43%- N: 9.20%- S: 4.93% - H₂O = 0.56%; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 17.4$ (c=0.427, MeOH)</p>
11	<p><u>1H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50 ppm): 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H); 0.90 (d, J=6.4 Hz, 3H); 1.50 – 1.73 (m, 3H); 2.71 (m, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 4.37 (s, 1H); 4.46 (m, 1H); 4.74 (五重峰, J=6.9 Hz, 1H); 6.97 (宽 s, 1H); 7.30 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.35 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.42 (宽 s, 1H); 7.45 – 7.55 (m, 2H); 7.81 (宽 s, 1H); 7.90 (m, 1H); 8.46 (d, J=8.2 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=617 (MH⁺, 基峰); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 58.34%- H: 5.55%- N: 9.07%- S: 5.19%; 测量值: C: 58.74%- H: 5.68%- N: 8.69%- S: 4.77%; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 20.5$ (c=0.401, DMSO)</p>
12	<p>Mp.: 197-199°C; <u>1H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50 ppm): 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3H); 0.93 (d, J=6.8 Hz, 3H); 2.10 (m, 1H); 2.74 (t, J=7.2 Hz, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.35 (t, J=7.2 Hz, 2H); 4.26 (t, J=8.3 Hz, 1H); 4.41 (s, 1H); 4.73 (m, 1H); 7.06 (宽s, 1H); 7.31 (d, J=8.3 Hz, 4H); 7.36 (d, J=8.3 Hz, 4H); 7.42 (dt, J=9.3; 2.2 Hz, 1H); 7.48 (宽s, 1H); 7.67 (t, J=2.2 Hz, 1H); 7.76 (dt, J=9.3; 2.2 Hz, 1H); 8.38 (d, J=8.3 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=621 (MH⁺, 基峰); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 56.04%- H: 5.03%- N: 9.01%- S: 5.16%; 测量值: C: 55.96%- H: 4.67%- N: 9.07%- S: 5.31%; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 12.1$ (c=0.480, DMSO)</p>

[0356]

编号	表征
13	<p>Mp.: 212-214°C; <u>1H NMR谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d6); 参考 2.50 ppm): 2.73 (t, J=7.6 Hz, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.36 (t, J=7.6 Hz, 2H); 3.72 (m, 2H); 4.41 (s, 1H); 4.43 (m, 1H); 4.73 (m, 1H); 4.91 (宽 m, 1H); 7.10 (宽s, 1H); 7.32 (d, J=8.4 Hz, 4H); 7.37 (d, J=8.4 Hz, 4H); 7.41 – 7.46 (m, 2H); 7.68 (宽s, 1H); 7.75 (宽d, J=9.1 Hz, 1H); 8.44 (d, J=8.3 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=609 (MH⁺, 基峰); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 53.21%- H: 4.47%- N: 9.19%- S: 5.26%; 测量值: C: 53.01%- H: 4.43%- N: 9.09%- S: 5.01%; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 29.5$ (c=0.386, DMSO)</p>
14	<p>Mp.: 212-214°C; <u>1H NMR谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d6); 参考 2.50 ppm): 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3H); 1.68 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 2.74 (t, J=7.3 Hz, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.35 (m部分掩蔽, 2H); 4.30 (m, 1H); 4.41 (s, 1H); 4.73 (m, 1H); 7.02 (宽s, 1H); 7.31 (d, J=8.3 Hz, 4H); 7.36 (d, J=8.3 Hz, 4H); 7.39 – 7.47 (m, 2H); 7.68 (宽s, 1H); 7.76 (宽 d, J=9.3 Hz, 1H); 8.51 (d, J=8.3 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=607 (MH⁺, 基峰); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 55.36%- H: 4.81%- N: 9.22%- S: 5.28%; 测量值: C: 55.34%- H: 4.86%- N: 9.21%- S: 4.87%; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 19.7$ (c=0.547, DMSO)</p>
15	<p>Mp.: 216°C; <u>1H NMR谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d6); 参考 2.50 ppm): 2.60 (d, J=4.6 Hz, 3H); 2.71 (t, J=7.5 Hz, 2H); 2.98 (s, 3H); 3.34 (m掩蔽的, 2H); 3.83 (d, J=6.1 Hz, 2H); 4.39 (s, 1H); 4.74 (m, 1H); 7.32 (d, J=8.3 Hz, 4H); 7.37 (d, J=8.3 Hz, 4H); 7.45 – 7.56 (m, 2H); 7.80 (宽s, 1H); 7.82 – 7.90 (m, 2H); 8.84 (t, J=6.1 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=575 (MH⁺, 基峰); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 56.35%- H: 4.90%- N: 9.73%- S: 5.57%; 测量值: C: 56.72%- H: 4.89%- N: 9.65%- S: 5.29%</p>

[0357]

编号	表征
16	<p><u>Mp.</u>: 196-198°C; <u>¹H NMR谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50 ppm): 2.71 (t, J=7.2 Hz, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.34 (m, 2H); 3.82 (d, J=5.9 Hz, 2H); 4.37 (s, 1H); 4.73 (m, 1H); 7.02 (宽s, 1H); 7.30 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.35 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.37 (宽s, 1H); 7.45 - 7.54 (m, 2H); 7.79 (t, J=1.8 Hz, 1H); 7.86 (dt, J=7.0; 1.8 Hz, 1H); 8.73 (t, J=5.9 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=561 (MH⁺, 基峰); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 55.62%- H: 4.67%- N: 9.98%- S: 5.71%- Cl: 12.63%; 测量值: C: 55.33%- H: 4.64%- N: 9.68%- S: 5.78%- Cl: 13.08% - H₂O < 0.10%</p>
17	<p><u>¹H NMR谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50 ppm): 1.38 (m掩蔽的, 3H); 1.39 (s, 9H); 2.71 (m, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.34 (m部分掩蔽, 2H); 4.35 (m, 1H); 4.37 (s, 1H); 4.74 (m, 1H); 7.30 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.34 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.43 - 7.55 (m, 2H); 7.79 (宽s, 1H); 7.86 (m, 1H); 8.72 (d, J=7.3 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=632 (MH⁺, 基峰); <u>旋光度</u>: $\alpha_D = +3.6$ (c=0.448, DMSO)</p>
18	<p><u>¹H NMR谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆); 参考 2.50 ppm): 1.39 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.71 (m, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.23 - 3.45 (m掩蔽的, 2H); 4.38 (s, 1H); 4.39 (m, 1H); 4.74 (m, 1H); 7.30 (d, J=8.3 Hz, 4H); 7.35 (d, J=8.3 Hz, 4H); 7.44 - 7.56 (m, 2H); 7.80 (宽s, 1H); 7.86 (m, 1H); 8.70 (d, J=7.3 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z=576 (MH⁺, 基峰); <u>元素分析</u>: 计算值: C: 56.25%- H: 4.72%- N: 7.29%- S: 5.56% 测量值: C: 55.68%- H: 4.99%- N: 6.89%- S: 5.01% - H₂O = 0.82%; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = +10$ (c=0.195, DMSO)</p>
19	<p><u>元素分析</u>: 计算值: C: 58.25%- H: 5.38%- N: 6.79%- S: 5.18% 测量值: C: 57.38%- H: 5.93%- N: 6.58%- S: 4.74% - H₂O = 1.49%; <u>质谱</u>: ES m/z=618 (MH⁺), m/z=616 (M-H)⁻, m/z=662 ([M+HCO₂H-H]⁻, 基峰)</p>

[0358]

编号	表征
20	<u>元素分析</u> : 计算值: C: 57.83%- H: 5.46%- N: 6.32%- S: 4.82% 测量值: C: 57.65%- H: 5.80%- N: 6.17%- S: 4.68%; <u>质谱</u> : ES m/z=664 (MH ⁺), m/z=662 (M-H) ⁻ , m/z=708 ([M+HCO ₂ H-H] ⁻ , 基峰)
21	<u>旋光度</u> : $\alpha_D = + 8.6 \pm 0.6$ (c=0.401, DMSO); <u>质谱</u> : ES m/z=650 (MH ⁺), m/z=648 (M-H) ⁻ , m/z=694 ([M+HCO ₂ H-H] ⁻ , 基峰)
22	<u>Mp.</u> : 183-185°C; <u>元素分析</u> : 计算值: C: 55.54%- H: 4.99%- N: 9.25%- S: 5.30% 测量值: C: 54.77%- H: 5.04%- N: 8.99%- S: 4.80% - H ₂ O = 0.98%; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = + 27.7$ (c=0.406, DMSO)
23	<u>旋光度</u> : $\alpha_D = + 8.1 \pm 0.7$ (c=0.417, DMSO); <u>质谱</u> : ES m/z=603 (MH ⁺), m/z=601 (M-H) ⁻ , m/z=647 ([M+HCO ₂ H-H] ⁻ , 基峰)
24	<u>元素分析</u> : 计算值: C: 59.44%- H: 5.77%- N: 6.50%- S: 4.96%- Cl: 10.97% 测量值: C: 59.27%- H: 5.93%- N: 6.41%- S: 4.67%- Cl: 11.13%; <u>质谱</u> : ES m/z=646 (MH ⁺)
25	<u>旋光度</u> : $\alpha_D = + 24.2 \pm 0.7$ (c=0.435, DMSO); <u>质谱</u> : ES m/z=594 (MH ⁺), m/z=592 (M-H) ⁻ , m/z=1185 (2M-H) ⁻
26	<u>Mp.</u> : 150°C; <u>元素分析</u> : 计算值: C: 55.36%- H: 4.81%- N: 9.22%- S: 5.28% 测量值: C: 55.35%- H: 5.02%- N: 8.82%- S: 4.88%; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = + 29.2$ (c=0.36 ³ , DMSO)
27	<u>元素分析</u> : 计算值: C: 55.54%- H: 4.99%- N: 9.25%- S: 5.30% 测量值: C: 55.43%- H: 5.20%- N: 8.85%- S: 4.88%; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = + 25.0$ (c=0.447, DMSO)
28	<u>Mp.</u> : 186°C; <u>元素分析</u> : 计算值: C: 55.36%- H: 4.81%- N: 9.22%- S: 5.28% 测量值: C: 55.10%- H: 5.09%- N: 8.98%- S: 4.92%
29	<u>元素分析</u> : 计算值: C: 55.52%- H: 4.48%- N: 7.47%- S: 5.70% 测量值: C: 54.98%- H: 4.92%- N: 6.75%- S: 5.08% - H ₂ O = 1.97%; <u>质谱</u> : ES m/z=562 (MH ⁺ , 基峰), m/z=1123 (2M-H) ⁻

[0359]

编号	表征
30	<p><u>1H NMR 谱</u>(500 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d6)); 参考 2.50 ppm), 对于该批次, 观察到 50-50 旋转异构体混合物: 1.30 (d, J=7.2 Hz, 1.5H); 1.31 (d, J=7.2 Hz, 1.5H); 2.61 – 2.69 (m, 1H); 2.75 (t, J=7.1 Hz, 1H); 3.10 (s, 1.5H); 3.12 (s, 1.5 H); 3.33 (m 部分掩蔽, 2H); 4.32 (s, 0.5H); 4.33 (s, 0.5 H); 4.41 (m, 1H); 4.70 (m, 1H); 7.10 (宽 s, 1H); 7.29 – 7.37 (m, 9H); 7.46 (m, 1H); 7.58 (m, 1H); 7.68 (m, 1H); 8.42 (dd, J=7.4; 2.2Hz, 0.5 H); 8.47 (dd, J=7.4; 2.2 Hz, 0.5H); <u>质谱</u>: ES m/z = 593 [M+H]⁺, m/z = 591 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 31.3$ (c=0.5716, DMSO)</p>
31	<p><u>1H NMR 谱</u>(500 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d6)), 其为 50-50 旋转异构体混合物: 1.29 (可分辨的 d, J=6.7 Hz, 3H); 2.59 – 2.71 (m, 4H); 2.77 (t, J=7.0 Hz, 1H); 3.10 (s, 1.5H); 3.12 (s, 1.5H); 3.33 (m, 2H); 4.32 (s, 0.5H); 4.33 (s, 0.5H); 4.42 (m, 1H); 4.70 (m, 1H); 7.23 – 7.36 (m, 9H); 7.58 (m, 1H); 7.68 (m, 1H); 7.92 (m, 1H) 8.42 – 8.53 (m, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 607 [M+H]⁺, m/z = 605 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 25.8$ (c=0.562, DMSO)</p>
32	<p><u>1H NMR 谱</u>(500 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d6)): 1.32 (d, J=7.1 Hz, 3H); 2.71 (J=7.1 Hz, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.33 (部分掩蔽, 2H); 4.41 (m, 2H); 4.71 (m, 1H); 7.09 (宽 s, 1H); 7.27 – 7.34 (m, 5H); 7.36 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.44 (宽 s, 1H); 7.48 (ddd, J=8.9; 4.5; 2.8 Hz, 1H); 7.59 (dd, J=6.4; 2.8 Hz, 1H); 8.32 (dd, J=7.4; 3.8 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 593 [M+H]⁺, m/z = 591 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 18.0$ (c=0.549, DMSO)</p>
33	<p><u>1H NMR 谱</u>(500 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d6)): 0.89 (t, J=7.4 Hz, 3H); 1.65 (m, 1H); 1.80 (m, 1H); 2.71 (m, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.32 (m 部分掩蔽, 2H); 4.35 (m, 1H); 4.40 (s, 1H); 4.72 (m, 1H); 7.11 (宽 s, 1H); 7.24 – 7.34 (m, 5H); 7.35 – 7.40 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.43 – 7.52 (m, 2H); 7.57 (dd, J=6.3; 3.0 Hz, 1H); 8.24 (dd, J=6.3; 2.6 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 607 [M+H]⁺, m/z = 605 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 16.8$ (c=0.578, DMSO)</p>

[0360]

编号	表征
34	<u>¹H NMR 谱</u> (500 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 0.89 (d, J=6.8 Hz, 3H); 0.93 (d, J=6.8 Hz, 3H); 2.06 (m, 1H); 2.71 (t, J=7.6 Hz, 2H); 2.96 (s, 3H); 3.32 (m 部分掩蔽, 2H); 4.33 (dd, J=8.8; 6.7 Hz, 1H); 4.41 (s, 1H); 4.72 (m, 1H); 7.12 (宽 s, 1H); 7.30 – 7.33 (m, 5H); 7.36 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.45 – 7.52 (m, 2H); 7.54 (dd, J=6.3; 2.7 Hz, 1H); 8.14 (dd, J=8.7; 3.7 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 621 [M+H] ⁺ , m/z = 619 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = +17.7$ (c=0.499, DMSO)
35	<u>¹H NMR 谱</u> (500 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 1.29 (d, J=7.1 Hz, 3H); 2.62 (d, J=4.7 Hz, 3H); 2.71 (t, J=7.5 Hz, 2H); 2.97 (s, 3H); 3.32 (m 部分掩蔽, 2H); 4.40 (s, 1H); 4.43 (m, 1H); 4.71 (m, 1H); 7.30 – 7.34 (m, 5H); 7.36 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.48 (ddd, J=8.9; 4.4; 2.9 Hz, 1H); 7.57 (dd, J=6.3; 2.9 Hz, 1H); 7.93 (q, J=4.7 Hz, 1H); 8.38 (dd, J=7.2; 3.3 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 607 [M+H] ⁺ , m/z = 605 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = +11.8$ (c=0.568, DMSO)
36	<u>¹H NMR 谱</u> (500 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 其为 50-50 旋转异构体混合物: 0.91 (m, 3H); 1.71 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 2.65 – 2.80 (m, 2H); 3.11 (s, 1.5H); 3.13 (s, 1.5H); 3.34 (m, 2H); 4.25 – 4.38 (m, 2H); 4.72 (m, 1H); 7.02 (宽 s, 1H); 7.30 (m, 8H); 7.43 – 7.49 (m, 2H); 7.96 – 8.10 (m, 2H); 8.49 (resolved d, J= 8.1 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 607 [M+H] ⁺ , m/z = 605 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = +22.4$ (c=0.588, DMSO)
37	<u>¹H NMR 谱</u> (500 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 2.36 (s, 3H); 2.70 (t, J=7.5 Hz, 2H); 2.96 (s, 3H); 3.31 – 3.35 (m, 2H); 3.80 (d, J=6.0 Hz, 2H); 4.38 (s, 1H); 4.70 (m, 1H); 7.02 (宽 s, 1H); 7.31 (m, 5H); 7.36 (m, 5H); 7.58 (宽 s, 1H); 7.68 (宽 s, 1H); 8.66 (t, J=6.0 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 575 [M+H] ⁺ ; m/z = 573 [M-H] ⁻

[0361]

编号	表征
38	<p><u>1H NMR 谱</u>(500 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 1.33 (d, J=7.4 Hz, 3H); 2.36 (s, 3H); 2.70 (m, 2H); 2.96 (s, 3H); 3.31 – 3.36 (m, 2H); 4.38 (s, 1H); 4.41 (m, 1H); 4.71 (m, 1H); 6.98 (宽 s, 1H); 7.28 – 7.40 (m, 10H); 7.59 (宽 s, 1H); 7.71 (宽 s, 1H); 8.42 (d, J=7.4 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 589 [M+H]⁺, m/z = 587 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 26.4$ (c=0.503, DMSO)</p>
39	<p><u>1H NMR 谱</u>(500 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H); 1.68 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 2.36 (s, 3H); 2.71 (m, 2H); 2.96 (s, 3H); 3.31 – 3.34 (m, 2H); 4.32 (td, J=8.3; 5.2 Hz, 1H); 4.38 (s, 1H); 4.71 (m, 1H); 7.00 (宽 s, 1H); 7.31 (m, 5H); 7.35 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.40 (宽 s, 1H); 7.59 (宽 s, 1H); 7.73 (宽 s, 1H); 8.31 (d, J=8.3 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 603 [M+H]⁺, m/z = 601 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 20.4$ (c=0.529, DMSO)</p>
40	<p><u>1H NMR 谱</u>(500 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 0.91 (d, J=6.9 Hz, 3H); 0.93 (d, J=6.9 Hz, 3H); 2.09 (m, 1H); 2.37 (s, 3H); 2.71 (m, 2H); 2.96 (s, 3H); 3.31 – 3.35 (m, 2H); 4.27 (t, J=8.4 Hz, 1H); 4.38 (s, 1H); 4.71 (m, 1H); 7.06 (宽 s, 1H); 7.27 – 7.33 (m, 5H); 7.35 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.47 (宽 s, 1H); 7.58 (宽 s, 1H); 7.72 (宽 s, 1H); 8.17 (d, J=8.4 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 617 [M+H]⁺, m/z = 615 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 19.1$ (c=0.483, DMSO)</p>
41	<p><u>1H NMR 谱</u>(500 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 1.31 (d, J=7.4 Hz, 3H); 2.36 (s, 3H); 2.59 (d, J=4.6 Hz, 3H); 2.70 (m, 2H); 2.96 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 4.38 (s, 1H); 4.43 (m, 1H); 4.70 (m, 1H); 7.31 (m, 5H); 7.35 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.59 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.83 (q, J=4.6 Hz, 1H); 8.49 (d, J=7.4 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 603 [M+H]⁺, m/z = 601 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 27.4$ (c=0.507, DMSO)</p>

[0362]

编号	表征
42	<p><u>¹H NMR 谱</u>(500 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 2.37 (s, 3H); 2.70 (t, J=7.5 Hz, 2H); 2.96 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.67 – 3.75 (m, 2H); 4.38 (s, 1H); 4.43 (m, 1H); 4.71 (m, 1H); 4.90 (t, J=5.9 Hz, 1H); 7.09 (宽 s, 1H); 7.29 – 7.32 (m, 5H); 7.36 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.39 (宽 s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.72 (s, 1H); 8.21 (d, J=8.0 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 605 [M+H]⁺, m/z = 603 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 23.1$ (c=0.521, DMSO)</p>
43	<p><u>¹H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 1.33 (d, J=7.4 Hz, 3H); 2.74 (t, J=7.5 Hz, 2H); 3.01 (s, 3H); 3.31- 3.37 (m 部分掩蔽, 2H); 4.36 – 4.44 (m, 2H); 4.73 (m, 1H); 6.98 (宽 s, 1H); 7.32 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.34 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.40 (宽 s, 1H); 7.61 (t, J=2.0 Hz, 1H); 7.77 (t, J=2.0 Hz, 1H); 7.98 (t, J=2.0 Hz, 1H); 8.65 (d, J=7.4 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 611 [M+H]⁺, m/z = 609 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 27.2$ (c=0.569, DMSO)</p>
44	<p><u>¹H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 0.90 (t, J=7.4 Hz, 3H); 1.69 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 2.75 (t, J=7.3 Hz, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.31 – 3.36 (m 部分掩蔽, 2H); 4.30 (m, 1H); 4.41 (s, 1H); 4.74 (m, 1H); 7.00 (宽 s, 1H); 7.31 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.34 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.43 (宽 s, 1H); 7.61 (t, J=2.0 Hz, 1H); 7.77 (t, J=2.0 Hz, 1H); 8.00 (t, J=2.0 Hz, 1H); 8.55 (d, J=8.2 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 625 [M+H]⁺, m/z = 623 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 22.5$ (c=0.498, DMSO)</p>
45	<p><u>¹H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 0.90 (d, J=6.6 Hz, 3H); 0.92 (d, J=6.6 Hz, 3H); 2.11 (m, 1H); 2.74 (m, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 4.28 (m, 1H); 4.41 (s, 1H); 4.75 (m, 1H); 7.05 (宽 s, 1H); 7.31 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.35 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.48 (宽 s, 1H); 7.61 (t, J=1.9 Hz, 1H); 7.76 (t, J=1.9 Hz, 1H); 7.99 (t, J=1.9 Hz, 1H); 8.44 (d, J=8.6 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 639 [M+H]⁺; m/z = 637 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 22.3$ (c=0.558, DMSO)</p>

[0363]

编号	表征
46	<u>¹H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 1.32 (d, J=7.1 Hz, 3H); 2.59 (d, J= 4.7 Hz, 3H); 2.73 (t, J= 7.1 Hz, 2H); 3.01 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 4.37 – 4.46 (m, 2H); 4.73 (m, 1H); 7.32 (d, J= 8.6 Hz, 4H); 7.34 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.62 (t, J= 1.9 Hz, 1H); 7.77 (t, J= 1.9 Hz, 1H); 7.85 (q, J= 4.7 Hz, 1H); 8.00 (t, J= 1.9 Hz, 1H); 8.71 (d, J= 7.5 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 625 [M+H] ⁺ ; m/z = 623 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = + 28.1$ (c=0.557, DMSO)
47	<u>¹H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 2.73 (t, J=7.1 Hz, 2H); 3.01 (s, 3H); 3.34 (t, J=7.1 Hz, 2H); 3.65- 3.76 (m, 2H); 4.39 – 4.46 (m, 2H); 4.74 (m, 1H); 4.89 (t, J=5.9 Hz, 1H); 7.09 (宽 s, 1H); 7.32 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.35 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.41 (宽 s, 1H); 7.62 (t, J=1.9 Hz, 1H); 7.77 (t, J=1.9 Hz, 1H); 7.99 (t, J=1.9 Hz, 1H); 8.47 (d, J=8.0 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 627 [M+H] ⁺ , m/z = 625 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = + 24.4$ (c=0.534, DMSO)
48	<u>¹H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 1.33 (d, J=7.2 Hz, 3H); 2.74 (t, J=7.1 Hz, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.33 (t, J=7.1 Hz, 2H); 4.35 – 4.44 (m, 2H); 4.72 (m, 1H); 6.97 (宽 s, 1H); 7.32 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.34 (d, J=8.5 Hz, 4H); 7.40 (宽 s, 1H); 7.74 (t, J=1.8 Hz, 1H); 7.80 (t, J=1.8 Hz, 1H); 8.12 (t, J=1.8 Hz, 1H); 8.65 (d, J=7.5 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 655 [M+H] ⁺ ; m/z = 653 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = + 27.7$ (c=0.5826, DMSO)
49	<u>¹H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 0.90 (t, J=7.6 Hz, 3H); 1.68 (m, 1H); 1.82 (m, 1H); 2.74 (t, J=7.3 Hz, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.33 (t, J=7.3 Hz, 2H); 4.30 (m, 1H); 4.41 (s, 1H); 4.74 (m, 1H); 7.00 (宽 s, 1H); 7.31 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.34 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.43 (宽 s, 1H); 7.74 (t, J=1.2 Hz, 1H); 7.81 (t, J=1.2 Hz, 1H) 8.14 (t, J=1.2 Hz, 1H); 8.55 (d, J=8.2 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 667 [M+H] ⁺ , m/z = 665 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = + 21.3$ (c=0.559, DMSO)

[0364]

编号	表征
50	<u>¹H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 0.92 (t, J=6.8 Hz, 6H); 2.10 (m, 1H); 2.75 (t, J=7.1 Hz, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.32 (m 部分掩蔽, 2H); 4.27 (t, J=8.2 Hz, 1H); 4.41 (s, 1H); 4.74 (m, 1H); 7.05 (宽 s, 1H); 7.30 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.34 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.48 (宽 s, 1H); 7.74 (t, J=1.2 Hz, 1H); 7.80 (t, J=1.2 Hz, 1H); 8.13 (t, J=1.2 Hz, 1H); 8.45 (d, J=8.2 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 681 [M+H] ⁺ , m/z = 679 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = +22.3$ (c=0.522, DMSO)
51	<u>¹H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 1.32 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.59 (d, J=4.9 Hz, 3H); 2.74 (t, J=7.1 Hz, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.33 (m 部分掩蔽, 2H); 4.37 – 4.46 (m, 2H); 4.73 (m, 1H); 7.31 (d, J=8.7 Hz, 4H); 7.34 (d, J=8.7 Hz, 4H); 7.75 (t, J=1.0 Hz, 1H); 7.80 (t, J=1.0 Hz, 1H); 7.85 (q, J=4.9 Hz, 1H); 8.14 (t, J=1.0 Hz, 1H); 8.72 (d, J=7.7 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 667 [M+H] ⁺ , m/z = 665 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = +27.6$ (c=0.504, DMSO)
52	<u>¹H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 2.74 (t, J=7.2 Hz, 2H); 3.01 (s, 3H); 3.33 (t, J=7.2 Hz, 2H); 3.71 (m, 2H); 4.41 – 4.47 (m, 2H); 4.74 (m, 1H); 4.89 (t, J=6.1 Hz, 1H); 7.09 (宽 s, 1H); 7.31 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.35 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.41 (宽 s, 1H); 7.74 (t, J=1.3 Hz, 1H); 7.80 (t, J=1.3 Hz, 1H); 8.13 (t, J=1.3 Hz, 1H); 8.48 (d, J=8.2 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 669 [M+H] ⁺ , m/z = 667 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = +23.3$ (c=0.553, DMSO)
53	<u>¹H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 2.76 (t, J=7.3 Hz, 2H); 3.03 (s, 3H); 3.35 (m, 2H); 3.84 (d, J=5.9 Hz, 2H); 4.41 (s, 1H); 4.80 (m, 1H); 7.06 (宽 s, 1H); 7.30 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.33 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.43 (宽 s, 1H); 7.86 (宽 s, 1H); 8.08 (宽 s, 1H); 8.22 (宽 s, 1H); 9.04 (t, J=5.9 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 629 [M+H] ⁺ , m/z = 627 [M-H] ⁻

[0365]

编号	表征
54	<u>¹H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 1.35 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.76 (t, J=7.2 Hz, 2H); 3.02 (s, 3H); 3.34 (t, J=7.2 Hz, 2H); 4.33 – 4.50 (m, 2H); 4.81 (m, 1H); 6.99 (宽 s, 1H); 7.30 (d, J=8.7 Hz, 4H); 7.33 (d, J=8.7 Hz, 4H); 7.43 (宽 s, 1H); 7.86 (宽 s, 1H); 8.09 (宽 s, 1H); 8.28 (宽 s, 1H); 8.83 (d, J=7.7 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 643 [M+H] ⁺ , m/z = 641 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = +22.5$ (c=0.516, DMSO)
55	<u>¹H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 0.91 (t, J=7.3 Hz, 3H); 1.71 (m, 1H); 1.84 (m, 1H); 2.77 (t, J=7.1 Hz, 2H); 3.02 (s, 3H); 3.34 (t, J=7.1 Hz, 2H); 4.34 (m, 1H); 4.41 (s, 1H); 4.81 (m, 1H); 7.02 (宽 s, 1H); 7.28 – 7.34 (m, 8H); 7.46 (宽 s, 1H); 7.86 (宽 s, 1H); 8.10 (宽 s, 1H); 8.30 (宽 s, 1H); 8.74 (d, J=8.3 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 657 [M+H] ⁺ , m/z = 655 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = +18.3$ (c=0.529, DMSO)
56	<u>¹H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 0.92 (t, J=6.8 Hz, 3H); 0.95 (t, J=6.8 Hz, 3H); 2.12 (m, 1H); 2.77 (t, J=7.1 Hz, 2H); 3.02 (s, 3H); 3.33 (t, J=7.1 Hz, 2H); 4.31 (m, 1H); 4.41 (s, 1H); 4.81 (m, 1H); 7.07 (宽 s, 1H); 7.25 – 7.36 (m, 8H); 7.52 (宽 s, 1H); 7.86 (宽 s, 1H); 8.10 (宽 s, 1H); 8.28 (宽 s, 1H); 8.66 (d, J=8.5 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 671 [M+H] ⁺ , m/z = 669 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = +17.6$ (c=0.548, DMSO)
57	<u>¹H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 1.34 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.60 (d, J=4.6 Hz, 3H); 2.77 (t, J=7.2 Hz, 2H); 3.03 (s, 3H); 3.34 (t, J=7.2 Hz, 2H); 4.41 (s, 1H); 4.46 (m, 1H); 4.81 (m, 1H); 7.26 – 7.37 (m, 8H); 7.83 – 7.92 (m, 2H); 8.10 (宽 s, 1H); 8.29 (宽 s, 1H); 8.89 (d, J=7.6 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 657 [M+H] ⁺ ; m/z = 655 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = +22.1$ (c=0.523, DMSO)

[0366]

编号	表征
58	<u>¹H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 2.77 (t, J=7.3 Hz, 2H); 3.03 (s, 3H); 3.34 (t, J=7.3 Hz, 2H); 3.63 - 3.86 (m, 2H); 4.42 (s, 1H); 4.47 (m, 1H); 4.82 (m, 1H); 4.91 (t, J=6.0 Hz, 1H); 7.11 (宽 s, 1H); 7.30 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.34 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.44 (宽 s, 1H); 7.87 (宽 s, 1H); 8.10 (宽 s, 1H); 8.29 (宽 s, 1H); 8.68 (d, J=8.0 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 659 [M+H] ⁺ ; m/z = 657 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = +19.5$ (c=0.546, DMSO)
59	<u>¹H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 1.34 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.74 (t, J=7.3 Hz, 2H); 3.03 (s, 3H); 3.36 (t, J=7.3 Hz, 2H); 4.36 - 4.46 (m, 2H); 4.75 (m, 1H); 7.00 (宽 s, 1H); 7.31 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.34 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.42 (宽 s, 1H); 8.02 (宽 s, 1H); 8.09 (宽 s, 1H); 8.36 (宽 s, 1H); 8.75 (d, J=7.5 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 600 [M+H] ⁺ , m/z = 598 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = +28.9$ (c=0.568, DMSO)
60	<u>¹H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 0.91 (t, J=7.6 Hz, 3H); 1.69 (m, 1H); 1.80 (m, 1H); 2.75 (t, J=7.3 Hz, 2H); 3.03 (s, 3H); 3.35 (t, J=7.3 Hz, 2H); 4.32 (m, 1H); 4.40 (s, 1H); 4.75 (m, 1H); 7.02 (宽 s, 1H); 7.26 - 7.37 (m, 8H); 7.45 (宽 s, 1H); 8.03 (宽 s, 1H); 8.10 (宽 s, 1H); 8.39 (宽 s, 1H); 8.64 (d, J=7.9 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 614 [M+H] ⁺ , m/z = 612 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = +24.4$ (c=0.516, DMSO)
61	<u>¹H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d ₆)): 0.92 (d, J=6.8 Hz, 3H); 0.94 (d, J=6.8 Hz, 3H); 2.11 (m, 1H); 2.75 (t, J=7.1 Hz, 2H); 3.03 (s, 3H); 3.35 (t, J=7.1 Hz, 2H); 4.30 (m, 1H); 4.40 (s, 1H); 4.75 (m, 1H); 7.07 (宽 s, 1H); 7.28 - 7.35 (m, 8H); 7.50 (宽 s, 1H); 8.02 (宽 s, 1H); 8.08 (宽 s, 1H); 8.40 (宽 s, 1H); 8.52 (d, J=8.8 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 628 [M+H] ⁺ , m/z = 626 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = +25.2$ (c=0.562, DMSO)

[0367]

编号	表征
62	<p><u>1H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 1.33 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.59 (d, J=4.6 Hz, 3H); 2.75 (t, J=7.1 Hz, 2H); 3.03 (s, 3H); 3.35 (t, J=7.1 Hz, 2H); 4.40 (s, 1H); 4.43 (m, 1H); 4.74 (m, 1H); 7.24 – 7.39 (m, 8H); 7.88 (q, J=4.6 Hz, 1H); 8.03 (宽 s, 1H); 8.10 (宽 s, 1H); 8.37 (宽 s, 1H); 8.81 (d, J=7.6 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 614 [M+H]⁺, m/z = 612 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 28.1$ (c=0.578, DMSO)</p>
63	<p><u>1H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 2.75 (t, J=7.3 Hz, 2H); 3.03 (s, 3H); 3.36 (m, 2H); 3.73 (m, 2H); 4.41 (s, 1H); 4.44 (m, 1H); 4.75 (m, 1H); 4.91 (t, J=5.9 Hz, 1H); 7.11 (宽 s, 1H); 7.31 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.35 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.43 (宽 s, 1H); 8.03 (宽 s, 1H); 8.09 (宽 s, 1H); 8.38 (宽 s, 1H); 8.60 (d, J=8.1 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 616 [M+H]⁺; m/z = 614 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 24.4$ (c=0.528, DMSO)</p>
64	<p><u>1H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 1.37 (d, J=7.5 Hz, 3H); 3.00 (宽 s, 3H); 2.50 – 3.60 (非常宽 m, 4H); 4.39 (m, 2H); 4.80 (宽 m, 1H); 7.32 – 7.46 (m, 9H); 7.48 – 7.60 (m, 2H); 8.63 (宽 d, J=7.0 Hz, 1H); 12.70 (宽 m, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 594 [M+H]⁺, m/z = 592 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 20.7$ (c=0.326, DMSO)</p>
65	<p><u>1H NMR 谱</u>(500 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 1.40 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.38 (s, 3H); 3.00 (宽 s, 3H); 2.70 – 4.30 (非常宽 m, 5H); 4.41 (m, 1H); 4.83 (宽 m, 1H); 7.33 (宽 s, 1H); 7.33 – 7.47 (m, 8H); 7.61 (宽 s, 1H); 7.74 (宽 s, 1H); 8.71 (d, J=7.5 Hz, 1H); 12.61 (宽 m, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 590 [M+H]⁺, m/z = 588 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 13$ (c=0.313, DMSO)</p>
66	<p><u>1H NMR 谱</u>(500 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 1.40 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.70 – 4.30 (非常宽 m, 5H); 3.04 (宽 s, 3H); 4.42 (m, 1H); 4.85 (宽 m, 1H); 7.38 (m, 8H); 7.66 (宽 s, 1H); 7.79 (宽 s, 1H); 7.99 (宽 s, 1H); 8.89 (d, J=7.4 Hz, 1H); 12.67 (宽 m, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 610 [M+H]⁺, m/z = 608 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 15.8$ (c=0.310, DMSO)</p>

[0368]

编号	表征
67	<u>1H NMR 谱</u> (500 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d6)): 1.40 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.70 - 4.30 (非常宽 m, 5H); 3.03 (宽 s, 1H); 4.41 (m, 1H); 4.84 (宽 m, 1H); 7.23 (m, 8H); 7.78 (宽 s, 1H); 7.82 (宽 s, 1H); 8.12 (宽 s, 1H); 8.90 (d, J=7.3 Hz, 1H); 12.65 (宽 m, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 654 [M+H] ⁺ ; m/z = 652 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = + 20.9$ (c=0.5236, DMSO)
68	<u>1H NMR 谱</u> (500 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d6)): 1.42 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.70 - 4.30 (非常宽 m, 5H); 3.05 (宽 s, 3H); 4.45 (m, 1H); 4.93 (宽 m, 1H); 7.37 (m, 8H); 7.91 (宽 s, 1H); 8.12 (宽 s, 1H); 8.29 (宽 s, 1H); 9.06 (d, J=7.3 Hz, 1H); 12.70 (宽 m, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 644 [M+H] ⁺ , m/z = 642 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = + 14.3$ (c=0.349, DMSO)
69	<u>1H NMR 谱</u> (500 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d6)): 1.41 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.70 - 4.30 (非常宽 m, 5H); 3.05 (宽 s, 3H); 4.43 (m, 1H); 4.83 (宽 m, 1H); 7.37 (m, 8H); 8.05 (宽 s, 1H); 8.12 (宽 s, 1H); 8.36 (宽 s, 1H); 8.97 (d, J=7.2 Hz, 1H); 12.72 (宽 m, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 601 [M+H] ⁺ , m/z = 599 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = + 8$ (c=0.226, DMSO)
70	<u>1H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d6)): 1.33 (d, J=7.1 Hz, 3H); 2.73 (m, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.35 (m, 2H); 4.38 (s, 1H); 4.41 (m, 1H); 4.72 (m, 1H); 6.98 (宽 s, 1H); 7.30 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.39 (宽 s, 1H); 7.42 (m 部分掩蔽, 1H); 7.45 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.67 (t, J=1.8 Hz, 1H); 7.74 (dt, J=9.2; 1.8 Hz, 1H); 8.60 (d, J=7.5 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 681 [M+H] ⁺ , m/z = 679 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = + 21.4$ (c=0.352, DMSO)
71	<u>1H NMR 谱</u> (400 MHz; (δ , ppm); (DMSO-d6)): 1.33 (d, J=7.1 Hz, 3H); 2.81 (t, J=7.6 Hz, 2H); 3.01 (s, 3H); 3.41 (t, J=7.6 Hz, 2H); 4.41 (m, 1H); 4.66 (s, 1H); 4.77 (m, 1H); 6.98 (宽 s, 1H); 7.39 (宽 s, 1H); 7.43 (dt, J=9.5; 2.0 Hz, 1H); 7.61 (d, J=8.7 Hz, 4H); 7.64 (d, J=8.7 Hz, 4H); 7.69 (t, J=2.0 Hz, 1H); 7.75 (dt, J=9.5; 2.0 Hz, 1H); 8.61 (d, J=7.6 Hz, 1H); <u>质谱</u> : ES m/z = 661 [M+H] ⁺ , m/z = 659 [M-H] ⁻ ; <u>旋光度</u> : $\alpha_D = + 21.8$ (c=0.361, DMSO)

[0369]

编号	表征
72	<p><u>¹H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 1.34 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.79 (t, J=7.5 Hz, 2H); 3.01 (s, 3H); 3.39 (m, 2H); 4.41 (m, 1H); 4.65 (s, 1H); 4.76 (m, 1H); 6.98 (宽 s, 1H); 7.40 (宽 s, 1H); 7.42 (dt, J=9.6; 1.9 Hz, 1H); 7.58 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.68 (t, J=1.9 Hz, 1H); 7.74 (m, 5H); 8.60 (d, J=7.6 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 575 [M+H]⁺, m/z = 573 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = +16$ (c=0.289, DMSO)</p>
73	<p><u>¹H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 1.33 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.67 (t, J=7.2 Hz, 2H); 2.99 (s, 3H); 3.31 (m部分掩蔽, 2H); 3.67 (s, 6H); 4.19 (s, 1H); 4.40 (m, 1H); 4.69 (m, 1H); 6.79 (d, J=8.8 Hz, 4H); 6.98 (宽 s, 1H); 7.22 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.39 (宽 s, 1H); 7.42 (dt, J=9.5; 1.8 Hz, 1H); 7.67 (t, J=1.8 Hz, 1H); 7.73 (宽 d, J=9.5 Hz, 1H); 8.60 (d, J=7.7 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 585 [M+H]⁺, m/z = 583 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = +18.9$ (c=0.398, DMSO)</p>
74	<p><u>¹H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 1.33 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.72 (t, J=7.1 Hz, 2H); 2.99 (s, 3H); 3.33 (m部分掩蔽, 2H); 4.39 (s, 1H); 4.40 (m, 1H); 4.71 (m, 1H); 6.98 (宽 s, 1H); 7.07 (t, J=8.8 Hz, 4H); 7.33 – 7.45 (m, 6H); 7.67 (宽 s, 1H); 7.74 (宽 d, J=9.5 Hz, 1H); 8.60 (d, J=7.7 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 561 [M+H]⁺, m/z = 559 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = +18.1$ (c=0.309, DMSO)</p>
75	<p><u>¹H NMR 谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 1.41 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.74 (m, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.36 (m, 2H); 3.64 (s, 3H); 4.40 (s, 1H); 4.48 (m, 1H); 4.72 (m, 1H); 7.31 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.36 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.46 (dm, J=9.5 Hz, 1H); 7.68 (宽 s, 1H); 7.71 (宽 d, J=9.5 Hz, 1H); 8.93 (d, J=6.8 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 608 [M+H]⁺, m/z = 606 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = +6.7$ (c=0.347, DMSO)</p>

[0370]

编号	表征
76	<p><u>1H NMR谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3H); 1.70 (m, 1H); 1.81 (m, 1H); 2.20 (s, 6H); 2.69 (m, 2H); 2.99 (s, 3H); 3.33 (m部分掩蔽, 2H); 4.22 (s, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.70 (m, 1H); 7.01 (宽s, 1H); 7.03 (d, J=8.1 Hz, 4H); 7.20 (d, J=8.1 Hz, 4H); 7.39 – 7.44 (m, 2H); 7.67 (宽s, 1H); 7.75 (dm, J=9.5 Hz, 1H); 8.50 (d, J=7.8 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 567 [M+H]⁺; m/z = 565 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 17.7$ (c=0.474, DMSO)</p>
77	<p><u>1H NMR谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 1.32 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.59 (d, J=4.7 Hz, 3H); 2.74 (m, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.35 (m, 2H); 4.37 (s, 1H); 4.42 (m, 1H); 4.72 (m, 1H); 7.29 (d, J=8.7 Hz, 4H); 7.42 (m部分掩蔽, 1H); 7.45 (d, J=8.7 Hz, 4H); 7.68 (t, J=1.9 Hz, 1H); 7.76 (ddd, J=9.4; 1.9 Hz, 1H); 7.85 (q, J=4.7 Hz, 1H); 8.67 (d, J=7.6 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 695 [M+H]⁺, m/z = 693 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 20.6$ (c=0.399, DMSO)</p>
78	<p><u>1H NMR谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 1.34 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.74 (m, 2H); 2.99 (s, 3H); 3.34 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.39 (s, 1H); 4.73 (m, 1H); 7.30 (d, J=8.7 Hz, 4H); 7.42 (m部分掩蔽, 1H); 7.45 (d, J=8.7 Hz, 4H); 7.60 – 7.68 (m, 2H); 8.53 (宽d, J=6.6 Hz, 1H); 12.70 (非常宽m, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 682 [M+H]⁺, m/z = 680 [M-H]⁻; <u>旋光度</u>: $\alpha_D = - 9.1$ (c=0.351, DMSO)</p>
79	<p><u>1H NMR谱</u>(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 1.18 (t, J=7.1 Hz, 3H); 1.41 (d, J=7.3 Hz, 3H); 2.74 (m, 2H); 3.01 (s, 3H); 3.36 (m, 2H); 4.11 (m, 2H); 4.40 (s, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.73 (m, 1H); 7.31 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.36 (d, J=8.6 Hz, 4H); 7.46 (dt, J=9.5; 2.0 Hz, 1H); 7.68 (t, J=2.0 Hz, 1H); 7.71 (dt, J=9.7; 2.0 Hz, 1H); 8.91 (d, J=7.0 Hz, 1H); <u>质谱</u>: ES m/z = 622 [M+H]⁺; m/z = 620 [M-H]⁻; <u>元素分析</u>: 计算值: C: 55.95%- H: 4.86%- N: 6.75%- S: 5.15% 测量值: C: 55.61%- H: 5.01%- N: 6.70%- S: 4.85% <u>旋光度</u>: $\alpha_D = + 5$ (c=0.518, DMSO)</p>

[0371]

编号	表征
80	<p>¹H NMR谱(400 MHz; (δ, ppm); (DMSO-d₆)): 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3H); 1.69 (m, 1H); 1.80 (m, 1H); 2.77 (t, J=7.3 Hz, 2H); 3.00 (s, 3H); 3.37 (t, J=7.3 Hz, 2H); 4.30 (m, 1H); 4.51 (s, 1H); 4.74 (m, 1H); 7.00 (宽s, 1H); 7.26 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.43 (m, 2H); 7.49 (d, J=8.8 Hz, 4H); 7.69 (t, J=1.7 Hz, 1H); 7.76 (dt, J=9.4; 1.7 Hz, 1H); 8.50 (d, J=8.1 Hz, 1H); 质谱: ES m/z = 707 [M+H]⁺; m/z = 705 [M-H]⁻; 旋光度: α_D = + 18.2 (c=0.5976, DMSO); 元素分析: 计算值: C: 50.99%- H: 4.14%- N: 7.93%- S: 4.54% 测量值: C: 50.75%- H: 4.48%- N: 7.92%- S: 4.39%</p>

[0372] 根据本发明的化合物为确定关于人大麻素 CB1- 型受体的活性的药理测试的主题。式 (I) 化合物的功效在测量大麻素 CB1 受体活性 (细胞内环 AMP 测试) 的功能测试中确定。在天然表达人 CB1 受体的 U373MG 细胞中检测细胞内环 AMP 的测试按文献记载的进行: Bouaboula 等人, 1995, J. Biol. Chem. 270 :13973-13980。CisBio 的 HTRF cAMP Dynamic Kit 用于定量细胞内环 AMP。在该测试中, IC₅₀ 值为 0.001 μM 至 2 μM。

[0373] 例如, 化合物编号 1, 3, 4, 6, 12, 36, 56, 68, 70 和 79 显示 IC₅₀ 值分别为 0.043 ; 0.009 ; 0.284 ; 0.020 ; 0.009 ; 0.952 ; 0.041 ; 0.024 ; 0.031 和 0.070 μM。

[0374] 进行了包括测量本发明的化合物的体内活性的其它测试。所述化合物的拮抗活性也通过大麻素 CB 受体激动剂 (外消旋 CP55,940 (1RS,3RS,4RS)-3-[羟基-2-(1,1-二甲基庚基)苯基]-4-(3-羟丙基)环己烷-1-醇) 以 1.25mg/kg 的剂量在小鼠中诱导的低体温模型而显示, 其根据 R. G. Pertwee in Marijuana 84, Harvey D. J. eds, Oxford IRL Press, 263-277 (1985) 描述的方法进行。在 0 分钟的时间, 在注射测试产品之前测量雄性 CD1 小鼠的直肠温度。在 30 分钟时, 进一步测量小鼠的直肠温度且给药外消旋 CP55,940 激动剂 (1RS,3RS,4RS)-3-[羟基-2-(1,1-二甲基庚基)苯基]-4-(3-羟丙基)环己烷-1-醇) (1.25mg/kg i. p. 在 10% 克列莫佛中)。在 90 分钟时, 再测量直肠温度。结果以相对于注射 CP55,940 的对照批次 (最小温度) 和不用 CP55,940 治疗的载体批次 (最大温度) 的 % 表示。例如, 化合物编号 1, 38, 55 和 57 显示以口服 3mg/kg 激动剂诱导的温度下降的抑制百分比分别为 5%, 17%, 28% 和 21%。

[0375] 化合物的拮抗活性也通过外消旋 CP55,940 (1RS,3RS,4RS)-3-[羟基-2-(1,1-二甲基庚基)苯基]-4-(3-羟丙基)环己烷-1-醇) 在 小鼠中诱导的抑制胃肠通过 (gastrointestinal transit) 的模型显示, 其根据 Rinaldi-Carmona 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 310, 905-914 描述的方法进行。简言之, 雄性 CD1 小鼠口服接受测试产品, 30 分钟或 2 小时后给药外消旋 CP55,940 激动剂 (1RS,3RS,4RS)-3-[羟基-2-(1,1-二甲基庚基)苯基]-4-(3-羟丙基)环己烷-1-醇) (0.15mg/kg ip 在 10% 克列莫佛 (cremophor) 中)。再经过 30 分钟后, 该动物口服接受炭团 (charcoal bolus)。30 分钟后, 将动物通过安乐死 (CO₂/O₂) 处死且解剖肠。炭团在肠中的进展以肠总长度的百分比表示。

[0376] 例如,化合物编号 1, 3, 16, 55, 57 和 68 在给药该产品 3 小时后在 1mg/kg 显示抑制百分比分别为 39.2%, 49%, 18%, 74%, 78% 和 7%。

[0377] 因而,本发明的式 (I) 化合物为体外和体内大麻素 CB1- 型受体拮抗剂。一些化合物在低温测试和通过测试中都在体内有活性,而一些化合物在低温测试和通过测试之间显示分开的活性。

[0378] 因此,根据本发明的化合物可用于治疗或预防涉及大麻素 CB1 受体的疾病。

[0379] 例如且以非限制性方式,式 (I) 化合物可用作精神药物,特别是用于治疗精神性疾病,包括焦虑,抑郁症,心境障碍 (mood disorders), 失眠,谵妄障碍 (delirium disorder), 强迫性障碍,一般精神病 (psychoses in general), 精神分裂症,多动症儿童 (MBD) 中的注意缺陷多动障碍 (ADHD), 且还用于治疗与使用影响精神的物质相关的疾病,特别是在物质滥用和 / 或物质依赖的情况下,包括酒精依赖和尼古丁依赖和戒断障碍 (withdrawal disorders)。根据本发明的式 (I) 化合物可用作治疗偏头痛,应激 (stress), 身心起源 (psychosomatic origin) 的疾病,恐慌发作,癫痫,运动障碍 (motor disorder), 特别是运动障碍 (dyskinesia) 或帕金森病,颤抖和和张力障碍的药物。

[0380] 根据本发明的式 (I) 化合物还可用于作用于皮肤癌和皮肤保护的药物。

[0381] 根据本发明的式 (I) 化合物还可用于治疗记忆障碍,认知障碍,特别是治疗与老年痴呆、与阿尔茨海默病、与精神分裂症和与神经退行性疾病相关的认知障碍,以及治疗注意或意识障碍的药物。

[0382] 而且,式 (I) 化合物可用作神经保护剂,治疗局部缺血和颅创伤以及治疗神经退行性疾病:包括亨廷顿舞蹈病和图雷特综合征 (Tourette's syndrome)。

[0383] 根据本发明的式 (I) 化合物可用作治疗疼痛:神经性疼痛,急性末梢性疼痛,慢性疼痛和炎症来源的疼痛的药物。

[0384] 根据本发明的式 (I) 化合物可用作治疗以下疾病的药物:食欲障碍,欲望障碍 (appetence disorders) (对糖,碳水化合物,药物,酒精或任何促进食欲的物质的嗜好) 和 / 或进食障碍,特别是用于治疗食欲过盛 (boulemia) 和用于治疗 II 型糖尿病或非胰岛素依赖性糖尿病和用于治疗血脂障碍和代谢综合征。因此,根据本发明的式 (I) 化合物可用于治疗肥胖症和与肥胖症相关的风险,特别是心血管风险。

[0385] 而且,本发明的式 (I) 化合物可用作治疗以下疾病的药物:胃肠障碍,腹泻障碍,溃疡,呕吐,膀胱和泌尿障碍,内分泌起源的障碍 (disorders of endocrine origin), 心血管障碍,低血压,出血性休克,脓毒性休克,肝硬化,肝纤维化,脂肪性肝炎和肝脂肪变性,不论这些病症的病因:特别是,病毒,酒精,药物,化工产品,自身免疫性疾病,肥胖症,糖尿病,先天性代谢疾病 (血色病, α -1 抗胰蛋白酶缺陷, Wilson's 疾病,等),慢性肝硬化,纤维化,非酒精性脂肪性肝炎 (NASH),哮喘,慢性阻塞性肺病,雷诺综合征,青光眼,生育障碍,炎症现象,炎症疾病,免疫系统疾病,特别是自身免疫或神经炎性疾病,如类风湿性关节炎,反应性关节炎,导致脱髓鞘的疾病,多发性硬化,感染性和病毒疾病如脑炎,脑卒中,也可用于抗癌化学治疗,治疗格-巴二氏综合征和治疗骨质疏松和睡眠呼吸暂停的药物。

[0386] 根据一方面,本发明涉及式 (I) 化合物,其药学可接受的盐,以及其溶剂合物或水合物,治疗以上所示的障碍和疾病的用途。

[0387] 根据另一方面,本发明涉及药物组合物,其包含本发明的化合物作为活性成分。这

些药物组合物包含有效剂量的至少一种根据本发明的化合物,或所述化合物的药学可接受的盐,以及至少一种药学可接受的赋形剂。

[0388] 所述赋形剂,根据药物形式和所需给药方法,选自本领域技术人员已知的通常的赋形剂。

[0389] 在本发明的用于口服,舌下,皮下,肌内,静脉内,局部 (topical),局部 (local),气管内,鼻内,经皮或直肠给药的药物组合物中,上述式 (I) 的活性成分或其盐,可以单位给药形式或与常规药物赋形剂的混合物的形式给药,以治疗上述障碍或疾病。

[0390] 合适的单位给药形式包括口服形式,如片剂、软或硬凝胶胶囊、散剂、颗粒剂和口服溶液或混悬液,舌下、含服、气管内、眼内和鼻内给药形式,通过吸入、局部、经皮、皮下、肌内的给药形式或静脉内给药形式,直肠给药形式,以及植入物。为局部施用,根据本发明的化合物可使用在乳膏,凝胶,软膏或洗剂中。

[0391] 作为实例,根据本发明的化合物的片剂形式的单位给药形式可包含以下成分:

[0392]	根据本发明的化合物	50.0mg
[0393]	甘露醇	223.75mg
[0394]	交联羧甲基纤维素钠	6.0mg
[0395]	玉米淀粉	15.0mg
[0396]	羟丙基甲基纤维素	2.25mg
[0397]	硬脂酸镁	3.0mg

[0398] 可存在具体情况,其中较高或降低剂量是合适的;该剂量不偏离本发明的范围。根据通常实践,适合于每个患者的剂量由医师根据给药方法和所述患者的体重和响应而确定。

[0399] 根据另一方面,本发明还涉及治疗上述病理的方法,其包括向患者给药有效剂量的根据本发明的化合物或其药学可接受的盐。