

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480022454.3

[51] Int. Cl.

C07D 231/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 4 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 100475792C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[22] 申请日 2004.7.29

[21] 申请号 200480022454.3

[30] 优先权

[32] 2003.8.5 [33] GB [31] 0318447.0

[86] 国际申请 PCT/GB2004/003277 2004.7.29

[87] 国际公布 WO2005/014553 英 2005.2.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.5

[73] 专利权人 默沙东有限公司

地址 英国赫特福德郡

[72] 发明人 M·贝塔蒂 A·L·博亚塞

I·楚彻尔 T·拉杜瓦赫蒂

K·J·梅钱特 A·奎杜斯

[56] 参考文献

WO01/70677A 2001.9.27

WO0236555A 2002.5.10

审查员 何湘琼

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

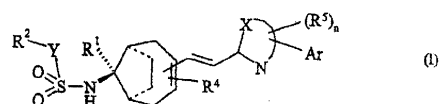
权利要求书 2 页 说明书 30 页

[54] 发明名称

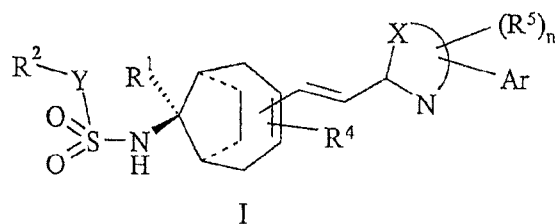
新型 γ -分泌酶抑制剂

[57] 摘要

式(I)化合物: 抑制 γ -分泌酶对 APP 的切割, 并因此有助于治疗或预防阿尔茨海默病。



1. 一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐,



其中 n 为 0 或 1;

X 和 N 一起代表吡唑、1,3-噁唑和吡啶;

R⁵ 代表任选被至多 3 个卤素原子取代的 1-5 个碳原子的烷基;

Ar 代表 4-氟苯基;

Y 代表连接键或 NR³;

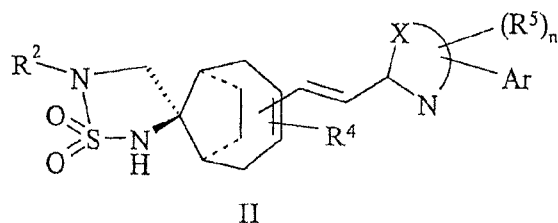
R¹ 代表 H, 或者当 Y 代表 NR³ 时, R¹ 和 R³ 一起代表-CH₂-;

R² 代表任选被至多 3 个卤素原子取代的 1-10 个碳原子的烷基,

R³ 代表 H 或 C₁₋₄ 烷基, 或与 R¹ 一起代表-CH₂-, 并且,

R⁴ 代表卤素或 C₁₋₄ 烷基。

2. 一种式 II 的权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐:



其中 n、X、R²、R⁴、R⁵ 和 Ar 如权利要求 1 所定义。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 为连接键, R² 为任选带有至多 3 个氟或氯取代基的至多 6 个碳原子的烷基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 代表 NR³, 并且 R³ 为 H 且 R² 代表任选被至多 3 个氟原子取代的至多 6 个碳原子的烷基、烯基、环

烷基或环烷基烷基。

5. 权利要求 2 的化合物，其中 R^2 代表任选被至多 3 个氟原子取代的至多 6 个碳原子的烷基、烯基、环烷基或环烷基烷基。

6. 前述权利要求中任一项的化合物，其中 X 形成杂芳基，所述杂芳基选自 5-芳基-1-甲基吡唑-3-基、5-芳基噁唑-2-基和 4-芳基吡啶-2-基，其中“芳基”指权利要求 1 所定义的基团 Ar。

7. 一种药用组合物，所述药用组合物包含前述权利要求中任一项的化合物和药学上可接受的载体。

8. 权利要求 1-6 中任一项的化合物在生产治疗或预防阿耳茨海默病药物中的用途。

新型 γ -分泌酶抑制剂

本发明涉及一类新型化合物、其盐、包含它们的药用组合物、其制备方法及其在人体治疗方面的应用。本发明尤其涉及抑制 γ -分泌酶对 APP 的加工作用的新型磺酰胺(sulphonamide)和硫酰胺(sulphamide)衍生物, 因此有利于治疗或预防阿耳茨海默病(Alzheimer's disease)。

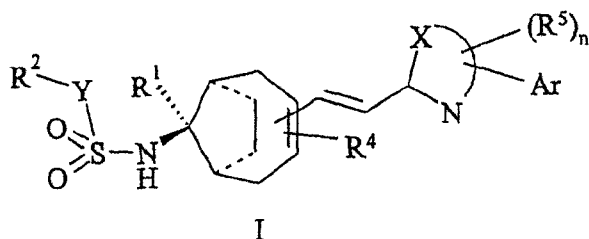
阿尔茨海默病(AD)是最常见的痴呆病症。尽管主要是一种老年病, 65 岁以上的老人患病率高达 10%, 但同时一部分遗传性易患病体质的年轻患者亦会发病。该病为一种神经变性疾病, 临床特征为进行性记忆力衰退和认知障碍, 病理特征为患者大脑相关区域及大脑皮层细胞外蛋白斑块沉积。这些斑块主要包含 β -淀粉样肽(A β)的纤维状沉积。包括公认的 γ -分泌酶的分泌酶, 在将淀粉蛋白前体(APP)加工形成 A β 中的作用在相关文献已有详细记载及综述, 例如 WO 01/70677。

文献中有关基于细胞分析检测抑制 γ -分泌酶活性的化合物的相关报道很少。这在 WO 01/70677 中已有综述。相关化合物多数为肽或肽衍生物。

WO 01/70677 和 WO 02/36555 分别公开了磺酰氨基(sulphonamido-)和硫酰氨基(sulphamido-)取代的桥连二环烷基衍生物, 这些衍生物被认为有益于阿尔茨海默病的治疗, 但未公开或谈及与本发明一致的化合物。

本发明提供了一类新型的桥连二环烷基磺酰胺和硫酰胺衍生物, 这类化合物显示出特别强烈地抑制公认的 γ -分泌酶对 APP 的加工作用, 从而有益于阿尔茨海默病(AD)的治疗及预防。

依照本发明提供了式 I 化合物



或其药理学上可接受的盐。

其中 n 为 0 或 1;

X 使 5 元或 6 元杂芳环形成, 所述杂芳环带有取代基 Ar, 并且当 n 为 1 时, 还带有取代基 R⁵;

R⁵ 代表任选被至多 3 个卤素原子取代的 1-5 个碳原子的烷基;

Ar 代表苯基或 6 元杂芳基，每一个都带有 0-3 个独立选自卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基；

Y 代表连接键或 NR^3 ;

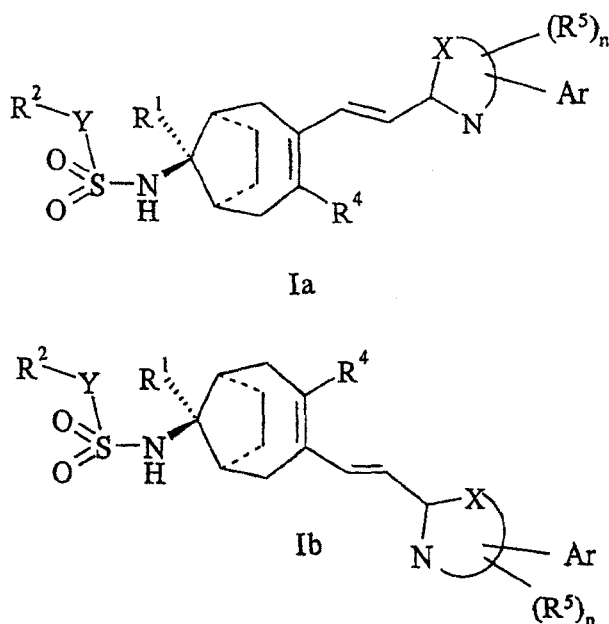
R^1 代表 H, 或者当 Y 代表 NR^3 时, R^1 和 R^3 可一起代表 $-CH_2-$;

R^2 代表任选被至多 3 个卤素原子取代的 1-10 个碳原子的烃基, 或代表任选带有至多 3 个取代基的具 5 或 6 个环原子的杂芳基, 所述取代基独立选自卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基; 或当 Y 代表 NR^3 时, R^2 和 R^3 一起可使任选带有至多 3 个取代基的至多 6 元的杂环形成, 所述取代基独立选自卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NO_2 、 CN 、 OCF_3 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基;

R³ 代表 H 或 C₁₋₄ 烷基, 或与 R¹ 一起代表 -CH₂-, 或与 R² 一起使如上所定义的杂环形成; 并且,

R^4 代表卤素或 C_{1-4} 烷基。

在式 I 中，基团 R^4 及包含 X 和 Ar 的乙烯部分连接在环双键的两端，对于本领域技术人员来说显而易见的是，式 I 化合物存在两种对映异构形式，如下式 1a 和式 1b 所示：



其中 X、Y、Ar 和 R^1 - R^4 的含义同前。

需强调的是，本发明中与式 I 一致的每个化合物包含两种对映异构形式，或为纯手性化合物或为以任意比例混合的对映异构体的混合物。

除非另有说明，式 I 或取代基中变量出现不止一次的，所述变量的每次出现为相互独立的。

本文所用的表述“烃基”是指仅由碳原子和氢原子组成的基团。这样的基团可包含与所指明的最大碳原子数相符的单独的或任意组合的直链、支链或环状结构，并在指明的最大碳原子数许可的情况下，其可以是饱和的或不饱和的，包括芳香的。

本文所用的表述“ C_{1-x} 烷基”，指的是其中 x 为大于 1 的整数的直链和支链烷基基团，其中结构碳原子总数在 1-x 之间。特别的烷基基团为甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。引伸出的表述如“ C_{2-6} 烯基”、“羟基 C_{1-6} 烷基”、“杂芳基 C_{1-6} 烷基”、“ C_{2-6} 炔基”和“ C_{1-6} 烷氧基”依照类似方式解释。这类基团中最合适的碳原子数不超过 6。

本文所用的表述“ C_{3-6} 环烷基”是指包含 3 至 6 个环原子的非芳香单环烃环体系。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和

环己烯基。

本文所用的表述“环烷基烷基”包括如环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基和环己基甲基。

本文所用的术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘，其中优选氟和氯。

就医药用途而言，式 I 化合物可以是其药学上可接受的盐。而其他盐亦可以用来制备式 I 化合物或其药学上可接受的盐。本发明化合物的合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐，其可由如下方法形成，比如将本发明化合物的溶液与药学上可接受的酸溶液混合，如盐酸、硫酸、甲磺酸、苯磺酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、草酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。或者，本发明的化合物带有酸性部分的，可用合适的碱中和所述的酸性部分形成其药学上可接受的盐。这样形成的药学上可接受的盐的实例包括碱金属盐如钠盐或钾盐；铵盐；碱土金属盐如钙盐或镁盐；以及与合适的有机碱形成的盐如胺盐(包括吡啶鎓盐)和季铵盐。

本发明的化合物具有至少一个不对称中心的，相应地可以对映异构体存在。本发明的化合物具有两个或更多的不对称中心的，则另外还可以非对映异构体存在。不言而喻，所有的这类异构体以及以任何比例混合的混合物都包括在本发明范围内。

式 I 化合物中，X 使 5 元或 6 元的带有 Ar 取代基的杂芳环形成，并任选基团 R^5 为取代基。除了式 1 所示的氮原子外，X 使之形成的五元环优选包含至少一个杂原子，选自 O、N 和 S。合适的五元环包括吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、噁唑和噻二唑，其中优选吡唑、噁唑、噻唑、咪唑和 1,2,4-三唑。合适的 6 元环包括吡啶、嘧啶和吡嗪，其中优选吡啶。

任选取代基 R^5 是包含 1-5 个碳原子的烃基，其任选被至多 3 个卤素原子取代，并可包含环状或开链烃残基或其组合结构，饱和或不饱和，总共至多包含 5 个碳原子。 R^5 代表的烃基优选未取代或被

至多 3 个氟原子取代, 实例包括甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、仲-丁基、叔-丁基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丙甲基和稀丙基。优选甲基、乙基和 2,2,2-三氟乙基。最优的 R^5 代表甲基。若化合价条件许可, R^5 可接在环碳原子或环氮原子上, 包括式 I 所示的氮原子上, 但并非优选。

Ar 代表苯基或 6 元杂芳环, 两者都带有 0-3 个独立选自卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基。Ar 代表的合适的 6 元杂芳基的实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基和三嗪基, 优选吡啶基。优选的苯基或杂芳基环带有 0-2 个取代基。优选的取代基包括卤素(尤其氟和氯)、CN、 C_{1-6} 烷基(尤其甲基)、 C_{1-6} 烷氧基(尤其甲氧基)、 OCF_3 和 CF_3 。若存在 2 个或多个取代基, 优选非卤素或烷基的取代基数不超过一个。Ar 代表的基团包括苯基、单卤苯基、双卤苯基、三卤苯基、氰基苯基、甲基苯基、甲氧基苯基、三氟甲基苯基、三氟甲氧基苯基、吡啶基、单卤吡啶基和三氟甲基吡啶基, 其中“卤素”指氟或氯。合适的 Ar 基团特定价包括 2-氟苯基、2-氯苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氟-4-氯苯基、3,4,5-三氟苯基、4-氟基苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、2-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲基)苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡嗪-2-基、5-甲基吡啶-2-基、5-氟吡啶-2-基、5-氯吡啶-2-基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基和 6-(三氟甲基)吡啶-3-基。优选的实例包括 2-氟苯基、2-氯苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氟-4-氯苯基、4-(三氟甲基)苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基。

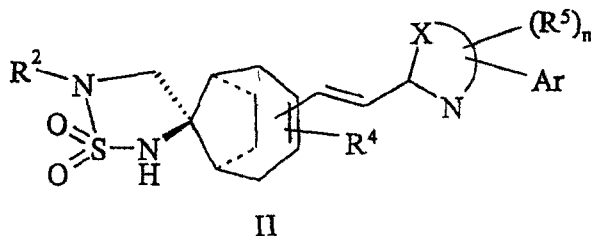
在特别优选实施方案中, Ar 代表 4-氟苯基。

Ar 可连接在环碳原子或环氮原子上, 优选在将由 X 使之形成的环与其余分子相连的双键的 1,3 位。

由 X 使之形成的杂芳基的优选实例包括 5-芳基-1-甲基吡唑-3-基、5-芳基噁唑-2-基、4-芳基吡啶-2-基、1-芳基咪唑-4-基和 1-芳基-[1,2,4]三唑-3-基, 其中“芳基”指具有上述定义及优选的实例(identity)的 Ar 基团。特别优选的实例为 5-(4-氟苯基)-1-甲基吡唑-3-基。

R^4 代表卤素(尤其指氟、溴或碘)或 C_{1-4} 烷基如甲基、乙基、异丙基、正丙基或正丁基。优选的 R^4 代表氟或甲基。在一个特定实施方案中, R^4 代表氟。

Y 代表连接键或 NR^3 。Y 代表 NR^3 时, R^3 任选与 R^1 结合形成 $-CH_2-$ 基团。否则, R^1 为 H。 R^1 与 R^3 以此种方式结合后, 结果是式 II 的螺-联环硫酰胺:



其中 n、X、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 Ar 的定义及优选的实例同前。

R^2 代表上文定义的任选取代的烃基。 R^2 代表的合适的烃基包括烷基、环烷基、环烷基烷基、烯基、苯基和苄基基团, 其任选带有至多 3 个卤素取代基, 优选的卤素取代基为氟或氯, 尤其是氟。所述烷基、环烷基、环烷基烷基和烯基基团典型地含有至多 6 个碳原子。 R^2 所代表的烃基和氟代烃基的实例包括 4-氟苯基、苄基、正丙基、2,2-二甲基丙基、正-丁基、异丙基、叔-丁基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、烯丙基、2-甲基丙烯-3-基、环丙基、环丁基、环戊基和环丙基甲基。

R^2 代表的杂芳基为 5 元或 6 元的, 任选被上文定义的取代基取代。优选的 5 元杂芳基包括含有硫原子的基团, 如噻吩基、噻唑基和异噻唑基。优选的 6 元杂芳基包括吡啶基, 特别是 3-吡啶基。优选的取代基包括卤素(尤其是氟或氯)、 CF_3 和烷基(如甲基)。若存在 2 个或多个取代基, 优选非卤素或烷基的取代基数不超过一个。优

选的杂芳基为未取代的或卤素单取代。

当 R^2 代表任选取代的苯基或杂芳基, Y 优选为连接键。

当 Y 代表 NR^3 , R^2 可与 R^3 结合使任选被前述取代基取代的至多 6 元的杂环形成。除使 R^2 和 R^3 互相连接的氮原子外, 所述环优选包含至多一个选自 O、N 和 S 的杂原子。合适的环包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫代吗啉基。优选的取代基包括 CF_3 、卤素(尤其为氯或氟)和烷基如甲基。若存在 2 个或多个取代基, 优选非卤素或烷基的取代基数不超过一个。

R^3 可选性代表 H 或 C_{1-4} 烷基如甲基。优选的 R^3 代表 H 或者与 R^2 或 R^1 使环形成。

式 I 化合物的一个子集中, Y 为连接键, R^2 为任选带有至多 3 个氟或氯取代基的含至多 6 个碳原子的烃, 或为 5 元或 6 元杂芳基, 任选被如前述取代。在该子集中, 合适的 R^2 基团包括甲基、正丁基、4-氟苯基、2-噻吩基、5-氯-2-噻吩基、5-异噻唑基和 6-氯-3-吡啶基。优选的 R^2 实例为 6-氯-3-吡啶基。

式 I 化合物的第二个子集中, Y 为 NH, R^2 代表任选被至多 3 个氟原子取代的含至多 6 个碳原子的烷基、烯基、环烷基或环烷基烷基。在该子集中, R^2 基团的优选实例包括正丙基、正丁基、2-甲基丙烯-3-基、环丁基和 2,2,2-三氟乙基。

式 I 化合物的第三个子集中, Y 代表 NR^3 , R^2 与 R^3 使如上所述的杂环形成, 尤其为吡咯烷环。

式 I 化合物的第四个子集如前式 II 所定义, 其中 R^2 代表任选被至多 3 个氟原子取代的含至多 6 个碳原子的烷基、烯基、环烷基或环烷基烷基。在该子集中, 合适的 R^2 实例包括正丙基、2,2-二甲基丙基、正丁基、异丙基、叔丁基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、烯丙基、环丁基和环丙基甲基, 尤其是烯丙基、环丙基甲基、正丙基、正丁基、环丁基和 2,2,2-三氟乙基。

与本发明一致的各个化合物将在随后的实施例部分阐述。

本发明的化合物具有作为 γ -分泌酶抑制剂的活性。

本发明还提供了含有一个或多个本发明化合物以及药学上可接受载体的药用组合物。这些组合物优选以单位剂量形式存在，如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、肠胃外无菌溶液或混悬剂、定量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、透皮贴剂、自动注射器装置或栓剂；口服、肠胃外、鼻内、舌下或直肠给药，还有吸入剂或吹入剂。典型地，主要活性成分与药用载体，如传统的片剂成分例如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁和磷酸二钙；或树脂、分散剂、悬浮剂或表面活性剂如脱水山梨聚糖单油酸酯、聚乙二醇，和其他的药用稀释液如水等混合形成含有本发明化合物或其药学上可接受的盐的均相的剂型确定前组合物。当所指的剂型确定前组合物为均相时，意味着所述活性成分为均匀分布在组合物中，所以该组合物可容易地细分成含相等有效单位剂量的片剂、丸剂和胶囊剂。这些剂型确定前组合物随后被细分成上述剂型，本发明的活性成分含量从 0.1 克至约 500 毫克。典型单位剂型中活性成分含量从 1 毫克至 100 毫克，如 1、2、5、10、25、50 或 100 毫克。新型组合物的片剂或丸剂可被包衣或另外配制以提供具长效优点的剂型。例如，片剂或丸剂可包含内部剂量成分和外部剂量成分，外部剂量成分包住内部成分。这两种成分被肠溶层隔离，以抵抗药物在胃部的分解，确保内部有效成分完整地到达十二指肠或延迟释放。用来做肠衣或包衣的材料很多，这类材料包括许多聚合酸，或聚合酸与诸如虫胶、十六烷基醇、乙酸纤维素酯的混和物。

本发明新型组合物的液体剂型可口服或注射给药，包括水溶液、液体-或凝胶填充胶囊、适当矫味的糖浆、水或油混悬剂以及由棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油等食用油制成的矫味乳剂，以及酞剂和类似的药用剂型。合适的水混悬剂的分散剂或悬浮剂包括合成树脂和天然树脂，如黄芪胶、阿拉伯树脂、藻酸盐、右旋糖酐、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚(乙二醇)、聚(乙烯吡咯烷酮)或明胶。

本发明还提供用于人体治疗方法的本发明化合物或其药学上可接受的盐。优选用于治疗 β -淀粉样沉积相关的病症。优选用于治疗与 β -淀粉样沉积有关的神经系统疾病如阿尔茨海默病。

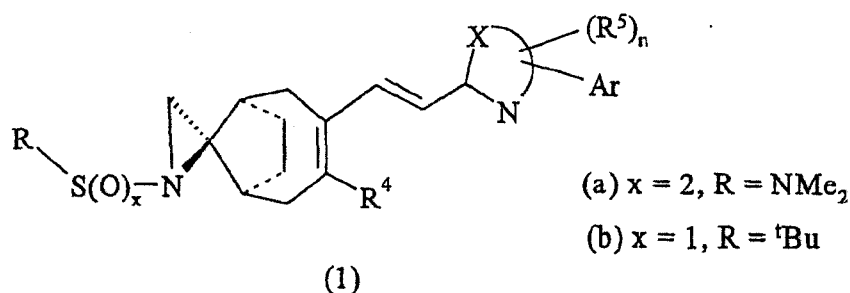
本发明进一步提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐在生产治疗或预防阿尔茨海默病的药物中的用途。

还公开了治疗患或易患阿尔茨海默病的患者的方法，该方法包含给予患者有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

用于治疗或预防阿尔茨海默病的合适剂量水平为约每日 0.01-250 毫克/每公斤(体重)，优选约每日 0.01-100 毫克/每公斤(体重)，更优选约每日 0.05-50 毫克/每公斤(体重)，最优选约每日 0.1-10 毫克/每公斤(体重)。该化合物可分每日 1 至 4 次服用。而在某些情况下，也可超量使用。

为清楚起见，本发明化合物的合成路线以提供式 1a 化合物示例，但对于本领域技术人员来说显而易见的是，除非实施步骤对其中一种纯手性的中间体进行分离后用于后续的合成方案外，所述方法实际上提供的是化合物式 1a 和式 1b 的外消旋混合物。

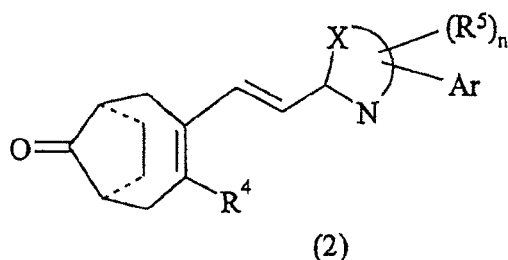
式 II 化合物可采用 WO 02/36555 中公开的类似的方法制备。而优选路线涉及胺 R^2NH_2 与式(1a)氮丙啶的反应。



其中 n 、 X 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 Ar 的含义同前。该反应可在封管、 $100^\circ C$ 下的二甲基亚砷中进行。

或者，式 II 化合物可由式(1b)氮丙啶先后用胺 R^2NH_2 、 $NH_2SO_2NH_2$ 处理制得。式(1b)与胺的反应可在碘化锌存在下在回流二氯甲烷中进行，所得的二元胺可与硫酰胺在回流吡啶中反应。

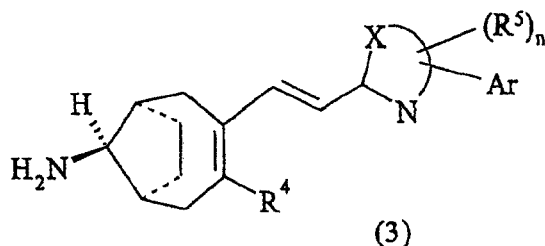
氮丙啶(1a)可通过酮(2)与 $\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{NH}_2$ 缩合, 并且使所得的硫亚胺(sulfilimine)与碘化三甲基氧化铈反应制得。



其中 n 、 X 、 R^4 、 R^5 和 Ar 的含义同前。缩合可以在 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ 存在下, 在回流 THF 中进行, 而生成氮丙啶(1)的反应是在室温、氢化钠存在下, 在 DMSO 中进行。

氮丙啶(1b)可依据同样的方法用 tBuSONH_2 来取代 $\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{NH}_2$ 制得。

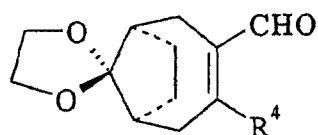
R^1 为 H 的式 I 化合物可通过 $R^2\text{-Y-SO}_2\text{Cl}$ 与式(3)的胺反应制得。



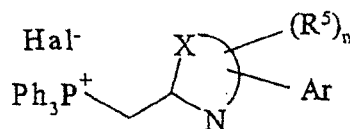
其中 R^2 、 Y 、 n 、 X 、 R^4 、 R^5 和 Ar 的含义同前。反应可在碱如三乙胺存在下在惰性溶剂如二氯甲烷中进行。或者, 当 Y 代表 NR^3 时, 胺(3)可依次用儿茶酚硫酸酯和 $R^2R^3\text{NH}$, 以 WO 02/36555 中所述的方法处理。

胺(3)的制备可按上述方法将酮(2)与 tBuSONH_2 缩合, 随后所得的亚磺酰亚胺(sulfinimide)用硼氢化钠(如在 0°C 的甲醇溶液中)还原, 继而水解所得的亚磺酰胺(sulfinamide)(在 0°C 用二噁烷与甲醇中的 HCl 处理)。

酮(2)可通过醛(4)与磷𬭩盐(5)在强碱存在下反应, 随后水解环状缩酮基团制得:



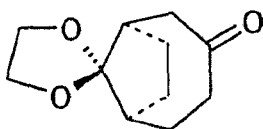
(4)



(5)

其中 Hal 代表卤素(优选氯、溴或碘), n 、 X 、 Ar 、 R^4 和 R^5 的含义同前。反应可在 0°C 、在正 BuLi 存在下在诸如 THF 的惰性溶剂中进行。环状缩酮的水解可在 60°C 下, 在 THF 中与稀盐酸进行作用。

R^4 为氯的醛(4)可通过酮(6)与 POCl_3 和二甲基甲酰胺(DMF)的反应制得:

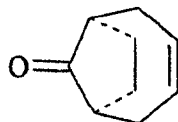


(6)

典型地, POCl_3 和二甲基甲酰胺(DMF)先在 0°C 的二氯甲烷溶液中预反应, 然后在同一溶液中与酮回流。

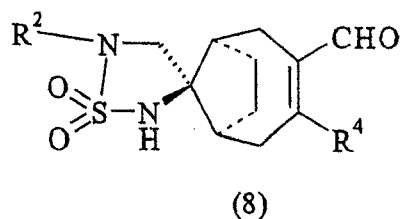
R^4 为 C_{1-4} 烷基的式(4)醛可通过相应氯化物(4)($R^4=\text{Cl}$)与适当的烷基铜衍生物在 THF、 -78°C 条件下发生反应制得。烷基铜试剂可由相应烷基锂与碘化铜在 0°C 条件下预反应就地制得。

如本文所包括的实施例中所述, 酮(6)可以通过如下途径从二环[4,2,1]壬-3-烯-9-酮(7)制得: (i)形成环状缩酮, (ii)硼氢化, 以及(iii)氧化所得环烷醇。



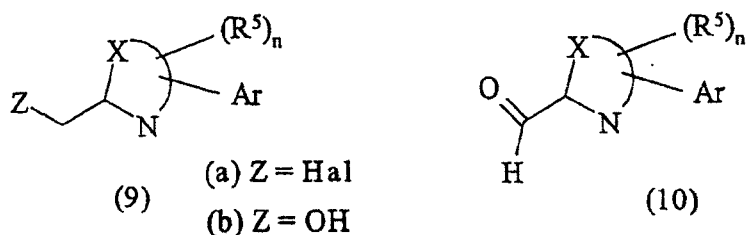
(7)

化合物式 II 的另一种合成方案涉及磷鎓盐(5)和醛(8)的反应:



其中 R^2 和 R^4 的含义同前。该反应在与(5)与(4)的相同反应条件下发生。化合物(8)可通过如下途径从化合物(7)制得：依照前文所述将酮(2)转化为式 II 化合物的方式，将其酮基进行加工，随后依照前文所述(7)转化至(4)的方法，进行硼氢化、氧化以及用 $POCl_3$ 和二甲基甲酰胺(DMF)处理。

磷鎓盐(5)可通过卤化物(9)(a)与 Ph_3P 的反应制得。如, 在回流二甲苯中, 卤化物(9)(a)可用常规途径制得。在该途径中, 醇类(9)(b)可在室温下、二氯甲烷中用亚硫酰氯处理。醇类(9)(b)可通过还原醛(10)制得, 如在乙醇中采用硼氢化钠进行还原:



其中 n、X、Hal、R⁵ 和 Ar 的含义同前。醛(10)可通过杂环合成的常规方法制得，见实施例部分所述。卤化物(9)(a)的另一种制备方法涉及甲基衍生物(9)(Z 为 H)的溴化。

可以领会的是，通过反应可得到不止一种异构体，所得的异构体混合物可用常规方法进行分离。

上述制备本发明化合物的方法产生了立体异构体混合物的，这些异构体可采用如制备色谱法等常规方法分离。所述新型化合物可以外消旋形式制备或可通过对映专一性合成或通过拆分制得其单一对映异构体。所述新型化合物，例如，可采用标准方法，如手性高效液相色谱法拆分成它们的组份对映异构体；或通过与光学活性的酸，如二-对-甲苯酰-D-酒石酸和/或二-对-甲苯酰-L-酒石酸成盐以形

成非对映异构体对，再进行分步结晶后再生为游离碱。所述新型化合物还可通过形成非对映异构的酯或酰胺，然后通过色谱分离并除去手性助剂进行拆分。或者，可以用此类技术外消旋合成目标化合物的前体。

上述合成方案所用的起始原料和试剂市场上买不到的，可采用常规方法制得。

在上述合成反应中，有必要和/或需要保护任何相关分子上的敏感基或活性基。可用常规保护基团进行，如 J. F. W. McOmie Plenum Press, 1973 所著的 *Protective Groups In Organic Chemistry*，和 T. W. Greene & P. G. M. Wuts (John Wiley & Sons, 1999) 所著的 *Protective Groups In Organic Chemistry* 书中所述的保护基团达到上述目的。可依照本领域中已知的方法在之后方便的阶段除去保护基团。作为本方案中的一个实施例，其益处在于：用对-甲氧苄基氯将化合物(8)及其前体中的硫酰胺 NH 基团烷基化，然后在其余合成步骤完成后除去对-甲氧苄基保护基团(例如用三氟醋酸处理)。

可用 WO 01/70677 中所述的试验确定本发明化合物的活性水平。优选 WO 03/093252 中所述的试验。

可选测定方法见 *Biochemistry* 2000, 39(30), 8698-8704。

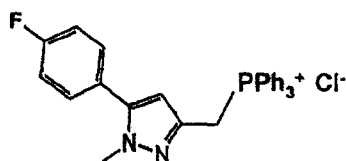
以及 *Neuroscience Methods* 2000, 102, 61-68。

由上述试验测定的本发明化合物显示出意想不到的高亲和力。因此下列实施例的 ED_{50} 均稍于 100nM，典型的小于 10nM，并且在上述试验中至少有一个通常小于 1nM。一般而言，该化合物还显示出良好的口服生物利用度和/或脑渗透性，并且大多没有可能导致毒副作用的不良生物交互作用。

如下实施例详细阐述了本发明。

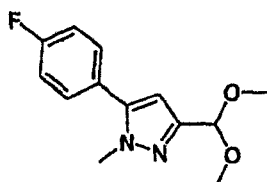
实施例

中间体 A



步骤 1

5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲醛二甲缩醛

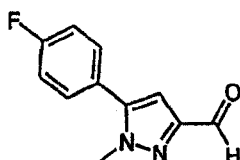


在-78℃下,向二异丙基氨基锂溶液(1.8M在THF中,160毫升,0.29mol)中逐滴加入在THF(150毫升)中的4-氟苯乙酮(17.6毫升,0.145mol)。反应物在-78℃下搅拌1小时,然后加入在THF(150毫升)中的二甲氧基醋酸甲酯(17.7毫升,0.145mol)。将反应物温热至25℃并搅拌16小时。在真空下除去溶剂,将残留物放入EtOH(250毫升)中,加入乙酸(17毫升,0.3mol),再加入甲胍(8毫升),将反应物加热回流2小时。在真空下除去乙醇,残留物用二氯甲烷($\times 3$)萃取,有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩。残留物经硅胶进行层析,用50%的乙酸乙酯/己烷洗脱得到标题化合物(极性较大的异构体)及其异构体(极性较小的异构体)。

9g ^1H NMR (360, CDCl_3) δ 7.38 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.43 (s, 6H).

步骤 2

5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲醛



步骤1所得的化合物(9克)用三氟乙酸(30毫升)和水(30毫升)处理。在真空下除去三氟乙酸,反应混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠中分配。有机层用饱和碳酸氢钠($\times 2$)、盐水洗涤,并用硫酸镁干

燥。在真空下除去溶剂，得到黄色油状物，从乙酸乙酯/己烷结晶，得到标题化合物。

4.6g $^1\text{H NMR}$ (360, CDCl_3) δ 9.97 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.95 (s, 3H).

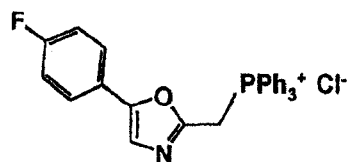
步骤 3

[5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]-甲基三苯基氯化磷

将步骤 2 所得的醛(2.3 克, 11mmol)溶于乙醇中并加入硼氢化钠(0.832 克, 22mmol)，反应物在 25℃条件下搅拌 1 小时。用氯化铵溶液猝灭反应物，在真空下除去乙醇，将水相提取入乙酸乙酯(2X)，用盐水洗涤，浓缩得到黄色油状物。将粗制醇溶解于二氯甲烷(20 毫升)中，加入亚硫酸酐(1.6 毫升, 22mmol)，所得反应物在 25℃搅拌 1 小时。加入水，用二氯甲烷(2X)萃取产物，经硫酸镁干燥，浓缩，与甲苯共沸，得到固体。将固体溶于二甲苯(50 毫升)中，加入三苯基磷(2.62 克, 10mmol)，将反应物加热回流 16 小时。将生成的固体滤出，并用二甲苯洗涤。将滤液再加热回流 16 小时，将生成的固体滤出，并用二甲苯洗涤。合并固体得到 2.15 克标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (360, CDCl_3) δ 7.84 (m, 6H), 7.7 (m, 3H), 7.64 (m, 6H), 7.22 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.38 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 5.50 (d, $J=13.84$, 2H), 3.65 (s, 3H).

中间体 B



步骤 1

5-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-2-甲醛

-78℃下，将正 BuLi (1.6M 己烷中, 3.45 毫升, 5.53mmol)逐滴地加入到 5-(4-氟苯基)-1,3-噁唑(0.82 克, 5.03mmol)的 THF(10 毫升)的搅拌溶液中(Organic Letters (2001),(3)2,271-273)。混合物在-78℃下

搅拌 30 分钟, 然后用 DMF (0.43 毫升, 5.53mmol) 猝灭。将混合物逐渐温热至室温, 再搅拌 30 分钟, 用 Et₂O (30 毫升) 稀释, 然后用 1N 的 HCl 中和。分离出有机层, 用盐水(20 毫升)洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩。在硅胶上进行色谱纯化, 用 DCM 洗脱, 得 5-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-2-甲醛(0.58 克, 60%):

δ_{H} (360 MHz, CDCl₃) 7.18 (2H, t, *J* 8.6), 7.58 (1H, s), 7.77-7.81 (2H, m), 9.76 (1H, s); *m/z* (ES⁺) 192 (MH⁺).

步骤 2

[5-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]甲醇

将 NaBH₄(138 毫克, 3.6mmol) 加入 5-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-2-甲醛(0.58 克, 3.03mmol) 的甲醇(10 毫升) 溶液中。混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后倾入水(50 毫升) 中, 用 DCM(30 毫升) 萃取, 用盐水(20 毫升) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩得到 460 毫克(79%) 标题化合物:

δ_{H} (360 MHz, CDCl₃) 2.57 (1H, m), 4.79 (2H, d, *J* 5.5) 7.12 (2H, t, *J* 8.5), 7.24 (1H, s), 7.60-7.64 (2H, m); *m/z* (ES⁺) 194 (MH⁺).

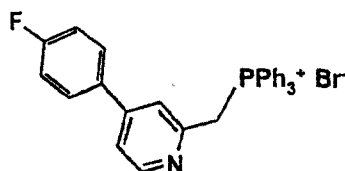
步骤 3

[5-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]-甲基三苯基氯化磷

将 [5-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基] 甲醇(0.46 克, 2.4mmol) 溶于 DCM(5 毫升) 中, 然后加入 Et₃N (0.3 毫升, 2.4mmol) 和 SOCl₂(0.35 毫升, 4.7mmol)。反应混合物在氮气下于室温搅拌 1 小时。用 DCM (20 毫升) 稀释混合物, 然后小心地加入 Na₂CO₃ 饱和溶液(20 毫升)。分离有机层, 用盐水(20 毫升) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 在真空下浓缩, 得到黄色油状物。如中间体 A (步骤 3) 中所述, 用等摩尔的三苯基膦处理该油状物(0.5 克, 2.38mmol), 得到标题化合物。

δ_{H} (360 MHz, DMSO) 5.76 (2H, d, J 16.0), 7.29 (2H, t, J 7.0), 7.39-7.46 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.74-7.95 (15H, m).

中间体 C



步骤 1

4-(4-氟苯基)-2-甲基吡啶

在 DME(150 毫升)和 2M Na_2CO_3 (94 毫升)中的 4-氟-2-甲基吡啶(10 克, 79mmol)和(4-氟苯基)硼酸(13.2 克, 94mmol)的混合物先用氮气流脱气 5 分钟, 加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.8 克, 2mol%)后回流过夜。将反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯(30 毫升)稀释, 用 4N NaOH (40 毫升)洗涤, 再用盐水(50 毫升)洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 真空浓缩, 在硅胶上进行色谱纯化, 用 30-50%的乙酸乙酯/己烷梯度洗脱, 得到 9.0 克标题化合物(61%):

δ_{H} (360 MHz, CDCl_3) 2.62 (3H, s), 7.16 (2H, t, J 8.5), 7.27 (1H, d, J 5.0), 7.33 (1H, s), 7.58-7.62 (2H, m), 8.53 (1H, d, J 5.0); m/z (ES^+) 188 (MH^+).

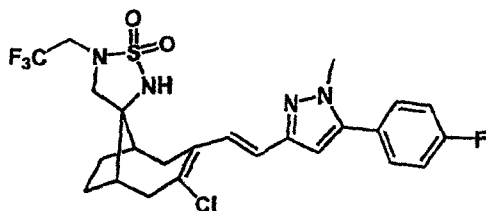
步骤 2

[4-(4-氟苯基)吡啶-2-基]甲基三苯基溴化磷

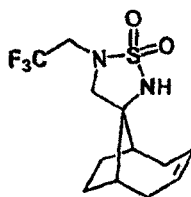
将 4-(4-氟苯基)-2-甲基吡啶(0.4 克, 2.1mmol)溶于苯(15 毫升)中, 然后加入 NBS (570 毫升, 3.2mmol)和过氧化苯甲酰(52 毫克, 10mol%), 所得混合物在 150w 灯泡照射下回流。1 小时后, 加入另外的 570 毫克 NBS。再过 1 小时后, 减压蒸发溶剂, 残留物在硅胶上色谱纯化, 用 30% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得 57 毫克标题化合物, 如中间体 A 中所述, 用等摩尔的三苯基磷处理该化合物得标题化合物; m/z (ES^+) 448 (M^+).

实施例 1

[9-内(endo)]2',3',4',5'-四氢-5'-(2,2,2-三氟乙基)螺(3-氯-4-{(E)-2-[5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]乙烯基}二环[4.2.1]壬-3-烯]-9,3'-[1,2,5]噻二唑-1',1'-二氧化物

**步骤 1**

[9-内]2',3',4',5'-四氢-5'-(2,2,2-三氟乙基)螺(二环[4.2.1]壬-3-烯)-9,3'-[1,2,5]噻二唑-1',1'-二氧化物



a) 将二环[4.2.1]壬-3-烯-9-酮(60 克, 0.44mol, 依照 *Synthesis* 1976, 453 制备)、叔-丁基亚磺酰胺(sulphinamide)(58.7 克, 0.485mol)、乙醇钛(IV)(184.8 毫升, 0.88mol)和无水四氢呋喃(900 毫升)在氮气下加热回流 4 小时。将反应物冷却至室温, 真空浓缩, 倾入盐水(1.8 升)/乙酸乙酯(54 毫升)并剧烈搅拌 1 小时。用 Hi-flo 过滤混合物, 用乙酸乙酯洗涤数次, 各相分离。用硫酸镁干燥有机层并浓缩。

b) 在氮气下, 将碘化三甲基氧化铈(151.3 克, 0.69mol)溶于无水 DMSO(660 毫升), 分批加入氢化钠(60%油分散液, 27.5 克, 0.678mol)。搅拌反应物直至氢气停止放出, 然后加入在 DMSO 的溶液中的(a)油状物, 所得混合物在 25℃搅拌 2 小时。将反应混合物倾入水(1.1 升)和乙醚(1.1 升)中。分离各相, 用乙醚(2×550 毫升)萃取水层。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩。

c) 将(b)所得的油状物(128.4 克, 0.507mol)溶于无水二氯甲烷

(770 毫升)中, 并加入三氟乙胺(251 克, 2.5mol)和碘化锌(161.7 克, 0.507mol)。将反应物加热回流并搅拌 16 小时, 然后冷却, 用碳酸氢钠稀释, 用二氯甲烷萃取产物。有机层经硫酸镁干燥并浓缩。残留物经硅胶色谱纯化, 用 7% 的 MeOH/NH₃(2N)/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到纯的产物。

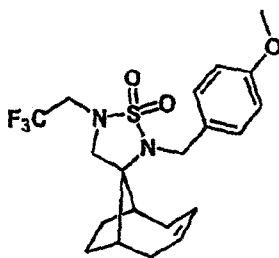
d) 将(c)所得的油状物(28.5 克, 0.115mol)溶于吡啶(171 毫升)中, 加入硫酰胺(12.1 克, 0.126mol)。将反应物加热回流 3.5 小时。真空除去溶剂, 残留物在盐酸(2.5M, 280 毫升)和乙酸乙酯(280 毫升)中分配。用乙酸乙酯(2 × 280 毫升)萃取水层, 合并有机物, 用盐酸(2.5M, 280 毫升)和盐水洗涤, 硫酸镁干燥。真空除去溶剂, 残留物经乙酸乙酯/异己烷重结晶, 得到膏状固体。

19.6g, ¹H NMR

(500MHz, DMSO) δ 4.52 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 2.5 (s, 2H), 2.36 (d, J=18Hz, 2H), 2.27 (brs, 2H), 1.89 (d, J=26Hz, 2H), 1.35 (m, 2H).

步骤 2

[9-内[2',3',4',5'-四氢-2'-(4-甲氧苄基)-5'-(2,2,2-三氟乙基)螺(二环[4.2.1]壬-3-烯)9,3'-[1,2,5]噻二唑-1',1'-二氧化物]

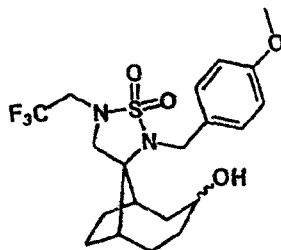


将步骤 1 所得产物(6.6 克, 0.021mol)溶于丙酮(100 毫升)中, 加入碳酸钾(4.3 克, 0.031mol), 再加入碘化四-正-丁基铵(0.760 克, 2.05mol)和对-甲氧苄基氯(6.4 克, 0.041mol)。在 25℃、氮气下搅拌反应物 36 小时, 过滤, 并真空浓缩滤液。残留物经乙酸乙酯/己烷重结晶, 得到白色固体(碘化四-正-丁基铵)。浓缩母液, 残留物经乙酸乙酯/己烷处理, 得到固体标题化合物。

5.65g ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, 2H),
6.85 (d, 2H), 5.59 (d, 2H), 4.58 (2H, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.39 (s, 2H),
2.47 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

步骤 3

[9-内]2',3',4',5'-四氢-2'-(4-甲氧苄基)-5'-(2,2,2-三氟乙基)螺(3-羟
基二环[4.2.1]壬-3-烯)9,3'-[1,2,5]噻二唑-1',1'-二氧化物

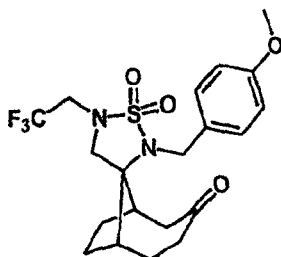


将步骤 2 所得产物(5.65 克, 0.013mol)溶于无水 THF 中, 冷却至 0°C , 逐滴加入硼烷(1M 的 THF 溶液, 26 毫升, 0.026mol)。将反应物温热至 25°C , 然后加热回流 2 小时。将烧瓶再次冷却至 0°C , 逐滴加入 NaOH (4M, 19.5 毫升, 0.078mol), 再加入过氧化氢 (35%w/w, 7.6 毫升, 0.078mol)。反应物在 25°C 搅拌 16 小时。反应混合物在水和乙酸乙酯中分配。有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 蒸发溶剂。残留油状物经硅胶层析, 用 50%-60%的乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到无色油状标题化合物(差向异构体混合物)。

4.6g ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.40 (m), 6.87-6.89(m), 4.43-4.48 (m), 4.30 (m), 4.09-4.14 (m), 3.79 (s), 3.69-3.81 (m), 3.41-3.43 (m), 3.23-3.32 (m), 2.66 (m), 2.54 (m), 2.04-2.43 (m), 1.33-2.0 (m).

步骤 4

[9-内]2',3',4',5'-四氢-2'-(4-甲氧苄基)-5'-(2,2,2-三氟乙基)螺(3-氧
代二环[4.2.1]壬-3-烯)9,3'-[1,2,5]噻二唑-1',1'-二氧化物

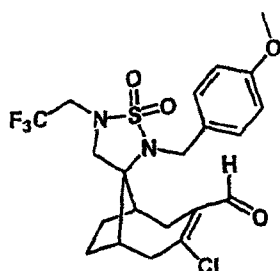


将步骤3所得产物(4.6克, 0.01mol)溶于二氯甲烷(200毫升)中, 加入分子筛(4Å, 2.5克)、N-甲基吗啉 N-氧化物(1.8克, 0.015mol)和过钨酸四丙铵(tetrapropylammonium perruthenate)(0.151克, 0.042mol)。反应混合物在氮气下搅拌1.5小时, 用乙酸乙酯稀释, 经硅垫过滤, 再用乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液, 残留物经硅层析, 用40%-50%的乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到油状标题化合物, 静置结晶。

4.0g $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71-3.74 (m, 2H), 3.38 (dd, 2H), 3.16 (dd, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.62 (dt, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.35 (dd, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.62 (m, 1H).

步骤5

[9-内]2',3',4',5'-四氢-2'-(4-甲氧苄基)-5'-(2,2,2-三氟乙基)螺(3-氯-4-甲酰基二环[4.2.1]壬-3-烯)9,3'-[1,2,5]噻二唑-1',1'-二氧化物



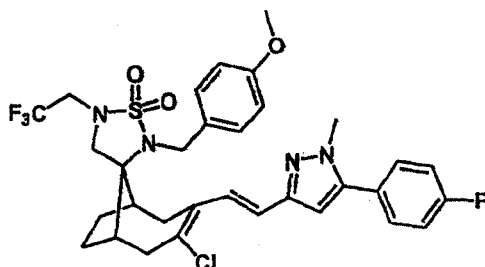
在氮气下, 向干燥烧瓶中加入二氯甲烷(5毫升)和二甲基甲酰胺(0.9毫升, 0.671mol), 将烧瓶冷却至0℃。逐滴加入磷酰氯(0.9毫升, 0.671mol), 将反应物温热至25℃并搅拌15分钟。将步骤4所得产物(1.0克, 0.224mol)的二氯甲烷(20毫升)溶液加入反应混合物中。将烧瓶加热至60℃, 持续2小时, 然后冷却至0℃, 加入水(20毫升)。搅拌反应混合物10分钟, 倾入乙酸乙酯中。收集有机层, 用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥。蒸发有机层, 得到油状标题化合物与其区域异构体(regioisomer)。0.95克(各异构体的比例为4:1, 所需的异构体占优)

¹H NMR

(500MHz, CDCl₃) δ 10.17 (s), 9.69 (s), 7.25 (d), 7.06 (d), 6.83-6.88 (m), 4.38-4.55 (m), 3.86 (d), 3.78 (2Xs), 3.71(m), 3.56 (m), 3.33-3.43 (m), 3.15 (m), 2.95 (m), 2.45-2.8 (m), 2.35 (d), 1.9-2.1 (m), 1.8 (m), 1.7 (m), 1.4 (m).

步骤 6

[9-内]2',3',4',5'-四氢-2'-(4-甲氧基苄基)-5'-(2,2,2-三氟乙基)螺(3-氯-4-{(E)-2-[5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]乙烯基}二环[4.2.1]壬-3-烯[9,3'-[1,2,5]噻二唑-1',1'-二氧化物



将中间体 A(0.100 克, 0.2mmol)的 THF 悬浮液冷却至 0℃, 并用正-丁基锂(2.5M 己烷溶液, 0.08 毫升, 0.188mol)处理, 所得橙色溶液在 0℃下搅拌 15 分钟。将步骤 5 所得的氯-乙醛(0.092 克, 0.188mmol)的 THF(1 毫升)溶液加入内鎘盐中, 所得溶液在 0℃下再搅拌 20 分钟。用饱和氯化铵溶液和乙酸乙酯稀释反应混合物。收集有机层, 并用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 并真空浓缩。残留物经硅胶色谱纯化, 用 20%-50%的乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到油状标题化合物。

0.040g ¹H NMR (360MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.46 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.34 (m, 3H), 2.58-2.81 (m, 3H), 1.54-1.89 (m, 3H).MS (m/z) 665 (M+H).

步骤 7

步骤 6 所得产物(0.04 克, 0.006mmol)用三氟乙酸(3 毫升)处理, 所得混合物在 25℃条件下搅拌 2 小时。并真空浓缩反应混合物, 残留物用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液分配。收集有机层, 并盐水洗

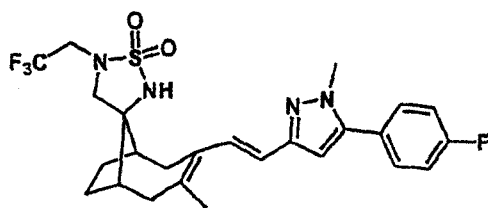
涤, 经硫酸镁干燥, 蒸发。残留物经硅色谱纯化, 用 50%-70% 的乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到产物的白色固体。

0.012g ^1H

NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.62 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64-3.67 (m, 2H), 3.39 (dd, $J=20\text{Hz}$, 5Hz, 2H), 3.15 (d, $J=18\text{Hz}$, 1H), 2.68-2.79 (ddd, $J=10\text{Hz}$, 18Hz, 24Hz, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.6 (m, 1H).
MS (m/z) 585 (M+H).

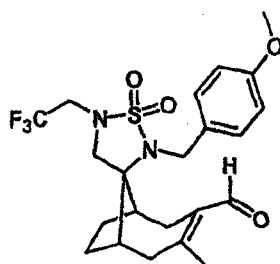
实施例 2

[9-内[2',3',4',5'-四氢-5'-(2,2,2-三氟乙基)螺[3-{(E)-2-[5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]乙烯基}-4-甲基二环[4.2.1]壬-3-烯]-9,3'-[1,2,5]噻二唑-1',1'-二氧化物]



步骤 1

[9-内[2',3',4',5'-四氢-2'-(4-甲氧苄基)-5'-(2,2,2-三氟乙基)螺(4-甲基-3-甲酰基二环[4.2.1]壬-3-烯)9,3'-[1,2,5]噻二唑-1',1'-二氧化物]



在 0°C 下, 将甲基锂(1.6M 乙醚, 9 毫升, 14mmol)加入碘化铜(1.33 克, 7mmol)的 THF(5 毫升)悬浮液中。所得反应物在 0°C 下搅拌 10 分钟, 快速升温至 10°C , 再冷却至 -78°C 。加入实施例 1 步骤 5 的产物(2.46 克, 5mmol)的 THF(10 毫升)溶液, 反应物在 -78°C 下搅拌 1

小时。反应用氯化铵溶液猝灭，用乙酸乙酯萃取产物。有机层经硫酸镁干燥，蒸发。所得残留物经硅色谱纯化，用 20%的乙酸乙酯/己烷洗脱，得到标题化合物。

0.409g ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 10.10 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 4.44(dd, $J=25\text{Hz}$, 15Hz , 2H), 3.76 (s, 3H), 3.7 (m, 2H), 3.35 (dd, $J=45\text{Hz}$, 10Hz , 2H), 3.24 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H), 3.02 (dd, $J=15\text{Hz}$, 5Hz , 1H), 2.75 (t, 1H), 2.52 (t, 1H), 2.23 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.32 (m, 1H).

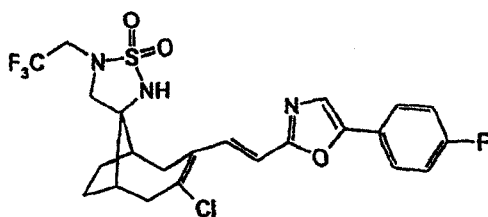
步骤 2

依照实施例 1 步骤 6、7 处理步骤 1 所得产物(0.409 克, 0.9mmol), 得到标题化合物(0.055 克)。

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.39 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.8 (m, 2H). MS (m/z) 525 ($M+H$).

实施例 3

[9-内]2',3',4',5'-四氢-5'-(2,2,2-三氟乙基)螺(3-氯-4-{(E)-2-[5-(4-氟苯基)-1,3-噁唑-2-基]乙烯基}二环[4.2.1]壬-3-烯]-9,3'-[1,2,5]噻二唑-1',1'-二氧化物

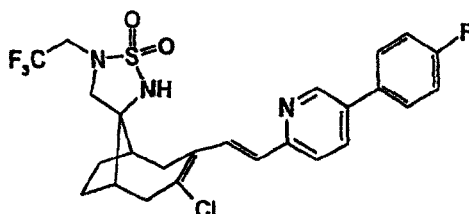


依照实施例 1 的方法，使用步骤 6 的中间体 B，制备得到。

δ_{H} (400 MHz, CDCl_3): 1.73 (1H, m), 1.93 (2H, m), 2.39 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.79 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.42 (2H, q, J 6.0), 3.65-3.69 (2H, m), 4.54 (1H, s), 6.47 (1H, d, J 16.5), 7.13 (2H, t, J 8.5), 7.34 (1H, s), 7.63-7.67 (2H, m), 7.92 (1H, d, J 16.5); m/z (ES^+) 532 (MH^+).

实施例 4

[9-内[2',3',4',5'-四氢-5'-(2,2,2-三氟乙基)螺(3-氯-4-{(E)-2-[4-(4-氟苯基)吡啶-2-基]乙烯基}二环[4.2.1]壬-3-烯]-9,3'-[1,2,5]噻二唑-1',1'-二氧化物]

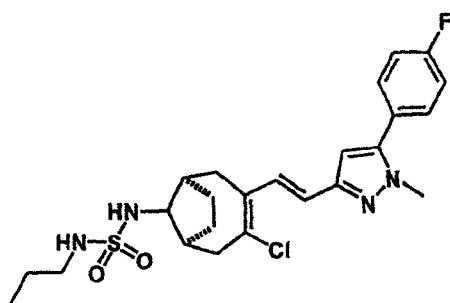


依照实施例 1 的方法，用步骤 6 的中间体 C，制备得到。

δ_H (500 MHz, $CDCl_3$): 1.75 (1H, m), 1.91 (3H, m), 2.39 (1H, m), 2.52 (1H, m), 2.62-2.68 (1H, m), 2.73-2.87 (2H, m), 3.14-3.20 (1H, m), 3.39-3.45 (2H, m), 3.63-3.69 (2H, m), 4.52 (1H, s), 6.76 (1H, d, J 18.0), 7.19 (2H, t, J 8.5), 7.30-7.32 (1H, m), 7.51 (1H, s), 7.60-7.65 (2H, m), 8.02 (1H, d, J 18.0), 8.61 (1H, d, J 5.5); m/z (ES^+) 542 (MH^+).

实施例 5

N-(3-氯-4-{(E)-2-[5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]乙烯基}二环[4.2.1]壬-3-烯-9-基)-N-丙基硫酸胺

**步骤 1**

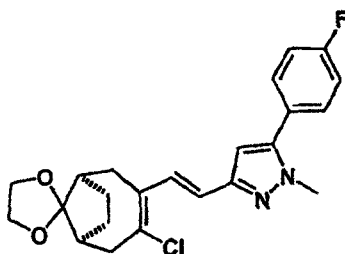
螺[二环[4.2.1]壬-3-烯-9,2'-[1,3]二氧戊环]



将甲苯(250 毫升)中的二环[4.2.1]壬-3-烯-9-酮(10 克, 73mmol)、乙二醇(12.3 毫升, 220mmol)和对-甲苯磺酸一水合物(100 毫克)的混合物放入 Dean-Stark 设备中回流 4 小时。将反应混合物冷却至室温, 依次用水(3 × 50 毫升)、盐水(100 毫升)洗涤。有机萃取物经硫酸镁干燥, 并真空浓缩, 得到螺[二环[4.2.1]壬-3-烯-9,2'-[1,3]二氧戊环](13.12 克, 99.5%)。

步骤 2

3-[(E)-2-[4-氯螺[二环[4.2.1]壬-3-烯-9,2'-[1,3]二氧戊环]-3-基]乙
烯基]-5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑

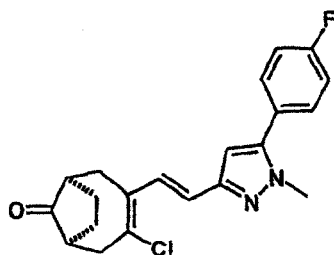


步骤 1 的产物用类似于实施例 1 步骤 3-6 的方法制备得到。

δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 1.31-1.66 (2H, m), 1.81-1.96 (2H, m), 2.04-2.08 (1H, m), 2.15-2.19 (1H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 2.65-2.71 (1H, m), 3.12 (1H, d, J 17.0), 3.83 (3H, s), 3.96-3.99 (4H, m), 6.48 (1H, s), 6.62 (1H, d, J 16.5), 7.13-7.18 (2H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.48 (1H, d, J 16.5).

步骤 3

3-氯-4-[(E)-2-[5-(4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基]乙烯基]二环
[4.2.1]壬-3-烯-9-酮



将 2N 盐酸(100 毫升)和步骤 2 产物(18.0 克, 43mmol)的混合物在 THF(100 毫升)中于 60℃ 搅拌 2 小时。用饱和碳酸氢钠使反应混

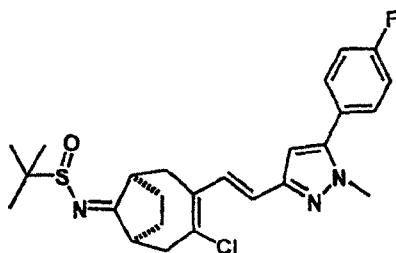
合物碱化,然后用乙酸乙酯(3×200 毫升)萃取。用盐水洗涤有机萃取物,经硫酸镁干燥,并真空浓缩。残留物经快速色谱纯化,用乙酸乙酯:己烷(1:1)洗脱,得到 3-氯-4-{(E)-2-[5-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基]乙烯基}二环[4.2.1]壬-3-烯-9-酮(14.96 克, 94%)。

δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.59-

1.71 (2H, m), 1.76-1.83 (1H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.38-2.51 (2H, m), 2.58-2.62 (1H, m), 2.87-2.90 (1H, m), 2.96-3.01 (1H, m), 3.84 (3H, s), 6.49 (1H, s), 6.64 (1H, d, J 16.5), 7.14-7.18 (2H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.54 (1H, d, J 16.5).

步骤 4

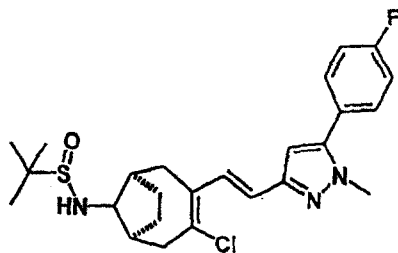
N((9Z)-3-氯-4-{(E)-2-[5-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基]乙烯基}二环[4.2.1]壬-3-烯-9-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(sulfinamide)



依次将叔-丁基亚磺酰胺(3.0, 24mmol)、乙醇钛(IV)(4.6 毫升, 36mmol)加入步骤 3 所得产物(4.56 克, 11mmol)的无水 THF(10 毫升)的搅拌溶液中,所得溶液加热回流 18 小时。将反应物倾入盐水(200 毫升)的搅拌溶液中,然后加入乙酸乙酯(100 毫升),混合物经 celite 过滤。分配滤液,水层再用乙酸乙酯(2×50 毫升)萃取。合并有机萃取物,用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,并真空浓缩,得到 N((9Z)-3-氯-4-{(E)-2-[5-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基]乙烯基}二环[4.2.1]壬-3-烯-9-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.19 克, 99%)。m/z (ES^+) 474 (MH^+)。所得化合物直接用于下一步骤。

步骤 5

N(3-氯-4-{(E)-2-[5-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基]乙烯基}二环[4.2.1]壬-3-烯-9-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

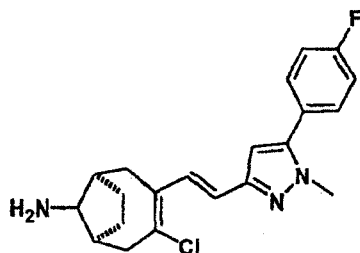


在 0℃下, 将硼氢化钠(0.83 克, 22mmol)分批加入步骤 4 所得产物(5.19 克, 11mmol)的甲醇(150 毫升)搅拌溶液中。混合物在 0℃下搅拌 1 小时, 冷却至室温, 继续搅拌 2 小时。真空浓缩反应混合物, 用水稀释, 并用乙酸乙酯(3 × 100 毫升)萃取。有机萃取物经盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得 N(3-氯-4-{(E)-2-[5-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基]乙烯基}二环[4.2.1]壬-3-烯-9-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.71 克, 79%)。

δ_H (400MHz, $CDCl_3$) 1.20-1.27 (9H, m), 1.86-1.91 (2H, m), 2.40-2.50 (1H, m), 2.56-2.67 (4H, m), 3.06-3.18 (1H, m), 3.30-3.39 (1H, m), 3.67-3.77 (2H, m), 3.82 (3H, s), 6.47 (1H, d, J 5.5), 6.63 (1H, d, J 16.0), 7.15 (2H, t, J 8.5), 7.38-7.42 (2H, m), 7.47 (1H, d, J 16.0).

步骤 6

(3-氯-4-{(E)-2-[5-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基]乙烯基}二环[4.2.1]壬-3-烯-9-基)胺



在 0℃下, 将盐酸(在二氧六环中, 4M, 50 毫升)加入步骤 5 所得产物(5.71 克, 12mmol)的甲醇(100 毫升)的溶液中。溶液在 0℃下搅拌 1 小时后在室温继续搅拌 1 小时。反应混合物真空浓缩, 用饱和碳酸氢钠稀释, 并用乙酸乙酯(3 × 100 毫升)萃取。有机萃取物经

盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 并真空浓缩, 经 SCX 柱(cartridge)(50 克)用甲醇(100 毫升)溶液洗脱, 再用含氮的甲醇(2M, 50 毫升)溶液洗脱。并真空浓缩含有产物的流分, 得(3-氯-4-{(E)-2-[5-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基]乙烯基}二环[4.2.1]壬-3-烯-9-基)胺(3.76 克, 84%)。

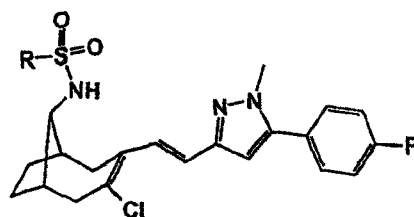
δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 1.33-1.61 (4H, m), 1.74-1.92 (2H, m), 2.15-2.23 (1H, br), 2.30-2.39 (1H, br), 2.54-2.69 (3H, m), 3.12 (1H, d, J 18.0), 3.34 (1H, t, J 6.5), 3.82 (3H, s), 6.47 (1H, s), 6.65 (1H, d, J 16.5), 7.15 (2H, t, J 8.5), 7.37-7.41 (2H, m), 7.47 (1H, d, J 16.5)

步骤 7

将步骤 6 所得的产物(100 毫克, 0.27mmol)、三乙胺(110 毫克, 1.1mmol)和丙基氯磺酰氯(170 毫克, 1.1mmol)的混合物在 DCM (5 毫升)中在室温下搅拌 18 小时。反应混合物用水(20 毫升)稀释, 并用乙酸乙酯(3 × 20 毫升)萃取。有机萃取物经盐水(50 毫升)洗涤, 经硫酸镁干燥, 并真空浓缩。残留物经快速色谱纯化, 并用乙酸乙酯: 己烷(1: 4)洗脱, 得 N-(3-氯-4-{(E)-2-[5-(4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡唑-3-基]乙烯基}二环[4.2.1]壬-3-烯-9-基)-N-丙基磺酰胺(98 毫克, 74%)。

δ_{H} (400MHz, CDCl_3) 0.98 (3H, t, J 7.5), 1.42-1.48 (1H, m), 1.54-1.62 (4H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 2.38-2.62 (3H, m), 2.68-2.76 (2H, m), 2.98-3.08 (3H, m), 3.72-3.77 (1H, m), 3.82 (2H, s), 4.13-4.18 (1H, m), 4.33 (1H, d, J 9.0), 6.48 (1H, s), 6.64 (1H, d, J 16.5), 7.12-7.18 (2H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.45 (1H, d, J 16.5).

下列实施例由实施例 5 的方法, 在最后一步采用适当的氯磺酰氯或磺酰氯制备:



实施例	R
6	环丁基氨基
7	甲基
8	正丁基氨基
9	吡咯烷-1-基
10	6-氯吡啶-3-基
11	2,2,2-三氟乙基氨基
12	(2-甲基丙烯-3-基)氨基
13	4-氟苯基
14	二甲基氨基
15	2-噻吩基