

[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 02816325.7

[51] Int. Cl.

C07C 317/20 (2006.01)  
C07D 213/40 (2006.01)  
C07C 317/44 (2006.01)  
C07D 233/56 (2006.01)  
C07D 211/46 (2006.01)  
C07D 295/18 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年9月27日

[11] 授权公告号 CN 1276914C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 211/60 (2006.01)

A61K 31/10 (2006.01)

C07D 211/62 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[22] 申请日 2002.8.16 [21] 申请号 02816325.7

[30] 优先权

[32] 2001.8.21 [33] GB [31] 0120347.0

[32] 2001.8.21 [33] GB [31] PCT/GB01/03741

[86] 国际申请 PCT/GB2002/003806 2002.8.16

[87] 国际公布 WO2003/018543 英 2003.3.6

[85] 进入国家阶段日期 2004.2.20

[71] 专利权人 默沙东有限公司

地址 英国英格兰赫特福德郡

[72] 发明人 I·丘彻 K·丁内尔 T·哈里森

S·克尔拉德 A·J·纳丁

P·J·奥克利 D·E·肖

M·R·蒂尔 B·J·威廉斯

S·威廉斯

审查员 罗玲

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 韦欣华 刘冬

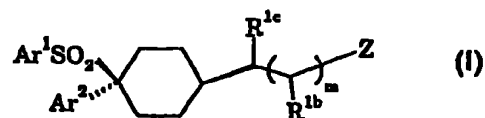
权利要求书 2 页 说明书 28 页

[54] 发明名称

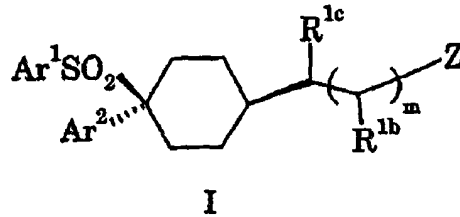
新型环己基砜化合物

[57] 摘要

公开了式 I 的新型砜化合物。该化合物能通过  $\gamma$ -分泌酶调节淀粉样前体蛋白质的加工, 并因此可用于治疗或预防阿尔茨海默病。



## 1. 式 I 的化合物或其药物可接受的盐



5

其中:

m 是 0 或 1;

Z 代表 CN, OR<sup>2a</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2a</sup> 或 CON(R<sup>2a</sup>)<sub>2</sub>;R<sup>1b</sup> 代表 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基;10 R<sup>1c</sup> 代表 H 或 C<sub>1-4</sub> 烷基;Ar<sup>1</sup> 代表 4-氟苯基或 4-三氟甲基苯基;Ar<sup>2</sup> 代表 2,5-二氟苯基;

R<sup>2a</sup> 代表 H, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>2-6</sub> 链烯基, 其中的任何一个任选带有选自卤素, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>,  
 15 OR<sup>2b</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, N(R<sup>2b</sup>)<sub>2</sub>, CON(R<sup>2b</sup>)<sub>2</sub>, Ar 和 COAr 的取代基; 或者 R<sup>2a</sup> 代表 Ar; 或者两个 R<sup>2a</sup> 基团和它们共同连接的氮原子一起形成一个 N-杂环基团, 其带有 0-4 个独立地选自=O, =S, 卤素, C<sub>1-4</sub> 烷基, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, C<sub>1-4</sub> 烷氧基, C<sub>1-4</sub> 烷氧基羰基, CO<sub>2</sub>H, 氨基, C<sub>1-4</sub> 烷基氨基, 二(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基, 氨基甲酰基, Ar 和 COAr 的取代基;

20 R<sup>2b</sup> 代表 H, C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基, C<sub>3-6</sub> 环烷基 C<sub>1-6</sub> 烷基, C<sub>2-6</sub> 链烯基, 其中任何一个任选带有选自卤素, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, C<sub>1-4</sub> 烷氧基, C<sub>1-4</sub> 烷氧基羰基, CO<sub>2</sub>H, 氨基, C<sub>1-4</sub> 烷基氨基, 二(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基, 氨基甲酰基, Ar 和 COAr 的取代基; 或者 R<sup>2b</sup> 代表 Ar; 或者两个 R<sup>2b</sup> 基团与它们共同连接氮原子一起形成一个 N-杂环基团, 其带有 0-4 个独立地选自=O,  
 25 =S, 卤素, C<sub>1-4</sub> 烷基, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, C<sub>1-4</sub> 烷氧基, C<sub>1-4</sub> 烷氧基羰基, CO<sub>2</sub>H, 氨基, C<sub>1-4</sub> 烷基氨基, 二(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基, 氨基甲酰基, Ar 和 COAr 的取代基;

Ar 代表苯基或杂芳基, 其带有 0-3 个选自卤素, C<sub>1-4</sub> 烷基, CN, NO<sub>2</sub>,

CF<sub>3</sub>, OH, C<sub>1-4</sub> 烷氧基, C<sub>1-4</sub> 烷氧基羰基, 氨基, C<sub>1-4</sub> 烷基氨基, 二(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基, 氨基甲酰基, C<sub>1-4</sub> 烷基氨基甲酰基和二(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基甲酰基的取代基。

2. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受的盐, 其中 Z 代表 CO<sub>2</sub>R<sup>2a</sup> 且 R<sup>2a</sup> 代表 H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基。

3. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受盐, 其中 m 是 1, Ar<sup>1</sup> 代表 4-氟苯基, R<sup>1b</sup> 和 R<sup>1c</sup> 都代表 H, 且 Z 代表 CO<sub>2</sub>H。

4. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受盐, 其中 m 是 1, Ar<sup>1</sup> 代表 4-三氟甲基苯基, R<sup>1b</sup> 和 R<sup>1c</sup> 都代表 H, 且 Z 代表 CO<sub>2</sub>H。

5. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受盐, 其中 m 是 0, Ar<sup>1</sup> 代表 4-氟苯基, R<sup>1c</sup> 代表 H 及 Z 代表 CONH<sub>2</sub>。

6. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受盐, 其中 m 是 0, Ar<sup>1</sup> 代表 4-三氟甲基苯基, R<sup>1c</sup> 代表 H 及 Z 代表 CONH<sub>2</sub>。

7. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受盐, 其中 m 是 0, Ar<sup>1</sup> 代表 4-氟苯基, R<sup>1c</sup> 代表 H 及 Z 代表 CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

8. 权利要求 1 的化合物或其药物可接受盐, 其中 m 是 0, Ar<sup>1</sup> 代表 4-氟苯基, R<sup>1c</sup> 代表 H 及 Z 代表 CN。

9. 包含权利要求 1-8 中任意一项的化合物或其药物可接受盐以及药物可接受载体的药物组合物。

10. 权利要求 1-8 任意一项的化合物或其药物可接受盐在制造用于治疗或预防阿尔茨海默病的药物中的应用。

## 新型环己基砜化合物

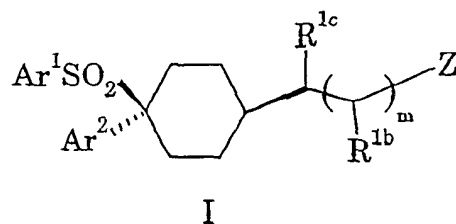
本发明涉及一类新型化合物、它们的盐、包含它们的药物组合物、  
5 它们的制备方法和它们在人体治疗方面的应用。特别地，本发明涉及  
新型砜化合物，其通过  $\gamma$ -分泌酶 (secretase) 调节 APP 的加工，并  
因此用于阿尔茨海默病的治疗和预防。

阿尔茨海默病 (AD) 是痴呆症最为普遍的形式。尽管其主要是一  
种老年疾病，感染了多达 10% 的 65 岁以上的人口，AD 也感染了很多有  
10 遗传性诱因的年轻患者。这是一种神经退行性失调，临床特征为记忆  
力和认知功能的进行性丧失，病理学特征为患者大脑皮层和相关区域  
内细胞外蛋白质蚀斑沉积。这些蚀斑主要包括  $\beta$ -淀粉样肽 ( $A\beta$ ) 的  
纤维状聚集体。分泌酶，包括所谓的  $\gamma$ -分泌酶在加工淀粉样前体蛋白  
(APP) 以形成  $A\beta$  中的作用在文献中清楚地记载并，例如，在 WO  
15 01/70677 中进行了综述。

在文献中基于细胞的分析检测中，关于对  $\gamma$ -分泌酶有抑制活性的  
化合物的报导较少。这些在 WO 01/70677 中进行了综述。许多相关的  
化合物是肽或肽衍生物。

本发明提供了新的一类非肽类化合物，其通过所谓的  $\gamma$ -分泌酶来  
20 调节 APP 的加工，这样抑制  $A\beta$  的产生而用于治疗或预防 AD。

本发明提供了式 I 的化合物：



25 其中：

$m$  是 0 或 1；

$Z$  代表  $CN$ ,  $OR^{2a}$ ,  $CO_2R^{2a}$  或  $CON(R^{2a})_2$ ；

$R^{1b}$  代表  $H$ ,  $C_{1-4}$  烷基或  $OH$ ；

$R^{1c}$  代表 H 或  $C_{1-4}$  烷基;

$Ar^1$  代表苯基或吡啶基, 二者中的任何一个均带有 0-3 个取代基, 所述取代基独立地选自卤素, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , OH,  $OCF_3$ ,  $C_{1-4}$  烷氧基或  $C_{1-4}$  烷基, 其任选地带有选自卤素, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , OH 和  $C_{1-4}$  烷氧基的  
5 取代基。

$Ar^2$  代表 2-和 5-位上被卤素取代的苯基。

$R^{2a}$  代表 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基,  $C_{3-6}$  环烷基  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{2-6}$  链烯基, 其中的任何基团任选地带有选自卤素, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ ,  $OR^{2b}$ ,  $CO_2R^{2b}$ ,  $N((R^{2b})_2)$ ,  $CON(R^{2b})_2$ , Ar 和 COAr 的取代基; 或者  $R^{2a}$  代表 Ar; 或者两个  $R^{2a}$  基团和它们共同连接的氮原子一起形成一个 N-杂环基  
10 团, 其带有 0-4 个独立地选自=O, =S, 卤素,  $C_{1-4}$  烷基, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , OH,  $C_{1-4}$  烷氧基,  $C_{1-4}$  烷氧基羰基,  $CO_2H$ , 氨基,  $C_{1-4}$  烷基氨基, 二( $C_{1-4}$  烷基)氨基, 氨基甲酰基, Ar 和 COAr 的取代基;

$R^{2b}$  代表 H,  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{3-6}$  环烷基,  $C_{3-6}$  环烷基  $C_{1-6}$  烷基,  $C_{2-6}$  链烯基, 其中任何的基团任选地带有选自卤素, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , OH,  $C_{1-4}$  烷氧基,  $C_{1-4}$  烷氧基羰基,  $CO_2H$ , 氨基,  $C_{1-4}$  烷基氨基, 二( $C_{1-4}$  烷基)氨基, 氨基甲酰基, Ar 和 COAr 的取代基; 或者  $R^{2b}$  代表 Ar; 或者两个  $R^{2b}$  基团与它们共同连接的氮原子一起形成一个 N-杂环基团, 其带有 0-4 个独立地选自=O, =S, 卤素,  $C_{1-4}$  烷基, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , OH,  $C_{1-4}$  烷氧基,  $C_{1-4}$  烷氧基羰基,  $CO_2H$ , 氨基,  $C_{1-4}$  烷基氨基, 二( $C_{1-4}$  烷基)氨基, 氨基甲酰基, Ar 和 COAr 的取代基;  
20

Ar 代表苯基或杂芳基, 其带有 0-3 个选自卤素,  $C_{1-4}$  烷基, CN,  $NO_2$ ,  $CF_3$ , OH,  $C_{1-4}$  烷氧基,  $C_{1-4}$  烷氧基羰基, 氨基,  $C_{1-4}$  烷基氨基, 二( $C_{1-4}$  烷基)氨基, 氨基甲酰基,  $C_{1-4}$  烷基氨基甲酰基和二( $C_{1-4}$  烷基)氨基甲酰基的取代基;  
25

或其药物可接受的盐。

其中除非另有说明, 当在式 I 中或在其上的一个取代基中, 变化不止一次时, 所述变化的单独发生彼此间相互独立。

本文中使用的表达式“ $C_{1-x}$  烷基”, 其中 X 是大于 1 的整数, 指的是直链或支化的烷基, 其中组成碳原子数为 1-X。具体的烷基包括甲  
30 基, 乙基, 正丙基, 异丙基和叔丁基。衍生的表达式如“ $C_{2-6}$  链烯基”, “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”

应以相似的方式理解。

本文中使用的表达式“C<sub>3-6</sub>环烷基”指非芳族单环或稠合双环烃环体系，其包含3-6个环原子。实例包括环丙基，环丁基，环戊基，环己基和环己基甲基。

5 本文中使用的表达式“C<sub>3-6</sub>环烷基 C<sub>1-6</sub>烷基”包括环丙基甲基，环丁基甲基，环戊基甲基和环己基甲基。

本文中使用的表达式“N-杂环基”指最多为10个选自C, N, O和S的环原子的环状或多环体系，其中的组成环都不是芳族的且其中至少一个环原子是氮且通过该环氮原子进行键接。优选的N-杂环基团是4-6  
10 元的单环体系，如氮杂环丁烷基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，吗啉基，硫代吗啉基，咪唑烷基，噁唑烷基和噻唑烷基。

本文中使用的表达式“杂芳基”指最多为10个选自C, N, O和S的环原子的环状或多环体系，其中至少一个组成环是芳族的且包含至少一个非碳环原子。优选的杂芳基团为5或6元单环体系，如吡啶基，  
15 哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，吡咯基，呋喃基，噻吩基，吡唑基，噁唑基，异噁唑基，噻唑基，异噻唑基，咪唑基，噁二唑基，三唑基，和噻二唑基。其它的杂芳基团的实例包括四唑，1,2,4-三嗪和1,3,5-三嗪。

本文中使用的术语“卤素”包括，氟，氯，溴和碘，其中优选氟和氯。

20 为了在药物中使用，式I化合物为药物可接受盐形式是有利的，但是其它的盐可用于制备所述化合物或其药物可接受盐。本发明化合物的适当的药物可接受盐包括酸加成盐，如那些与盐酸，硫酸，甲磺酸，富马酸，马来酸，琥珀酸，醋酸，苯甲酸，草酸，柠檬酸，酒石酸，碳酸，或磷酸形成的盐，并且，当本发明的化合物携带酸部分时，  
25 包括钠，钾，钙或镁盐，以及与适当的有机配体形成的盐，例如季铵盐或吡啶鎓盐。

当本发明的化合物具有至少一个非对称中心时，其可能因此以对映体形式存在。当本发明的化合物具有两个或更多个非对称中心时，它们可能另外地以非对映异构体形式存在。应当这样理解，即所有这些异构体以及它们以任意比例形成的混合物都包含在本发明的范围之  
30 内。

无论非对称中心存在与否，某些本发明的化合物因其分子整体上

的非对称性而可能以对映体形式存在。应当认为，在这样的情况下，对映体及其任意比例的混合物都包括在本发明的范围内，并且除非另有说明，描绘此类分子的结构式应代表两种可能的对映体。

在式 I 化合物中， $Ar^1$  代表被任选取代的苯基或吡啶基，特别是被任选取代的苯基或 3-吡啶基。 $Ar^1$  优选选自在 4-位上被卤素，甲基，或三氟甲基取代的苯基和在 3-和 4-位上被卤素取代的苯基。

$Ar^2$  优选为 2, 5-二氟苯基。

在具体实施方案中， $Ar^1$  是 4-氟苯基或 4-三氟甲基苯基以及  $Ar^2$  是 2, 5-二氟苯基。

10  $R^{1b}$  一般代表 H，甲基或 OH，优选 H。

$R^{1c}$  一般代表 H 或甲基，优选 H。

当  $m$  是 1 时，优选  $R^{1b}$  和  $R^{1c}$  不都代表  $C_{1-4}$  烷基。

15  $R^{2a}$  的具体含意包括，H，苯基，吡啶基， $C_{3-6}$  环烷基（如环丙基，环丁基和环戊基）， $C_{3-6}$  环烷基  $C_{1-6}$  烷基（如环丙基甲基）， $C_{2-6}$  链烯基（如烯丙基），以及任选被  $CF_3$ ， $Ar$ ， $OR^{2b}$ ， $N(R^{2b})_2$ ， $CO_2R^{2b}$  或  $CON(R^{2b})_2$  取代的线型或支化的  $C_{1-6}$  烷基。

20 由  $N(R^{2a})_2$  所代表的 N-杂环基团的实例包括哌啶-1-基（任选被 OH， $CO_2H$ ， $CO_2C_{1-4}$  烷基，甲基或苯基取代），哌嗪-1-基（任选被甲基或苯基取代），吗啉-4-基，硫代吗啉-4-基，1, 1-二氧代-硫代吗啉-4-基，2-氧代-咪唑烷-1-基，5, 5-二甲基-2, 2-二氧代-咪唑烷-3-基，2, 5-二氧代-咪唑烷-1-基，2-氧代-咪唑烷-3-基，2-氧代-吡啶烷-1-基，和 2-氧代-吡咯烷-1-基。

$R^{2b}$  一般代表 H 或  $C_{1-4}$  烷基。

25 当 Z 代表  $OR^{2a}$  时， $R^{2a}$  倾向于代表 H， $Ar$ （特别是吡啶基），烷基（如甲基，乙基，丙基或丁基），或取代烷基（特别是  $CH_2Ar$  如苄基或吡啶基甲基）。

当 Z 代表  $CO_2R^{2a}$  时， $R^{2a}$  倾向于代表 H 或烷基（如甲基，乙基，丙基或丁基）。

30 当 Z 代表  $CON(R^{2a})_2$  时， $R^{2a}$  基团独立代表 H 或被任选取代的烷基，环烷基，环烷基烷基或链烯基，或一起构成 N-杂环基团。非常有倾向出现的是，一个  $R^{2a}$  代表 H，另一个代表 H，烷基（如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，仲丁基，叔丁基或 1-乙基丙基），链烯基（如

烯丙基), 环烷基(如环丙基, 环丁基或环戊基), 环烷基烷基(如环丙基甲基), 或取代烷基(如被 Ar 取代的烷基, 特别是 2-吡啶基乙基, 3-(咪唑-1-基)丙基或 2-苯基乙基, 或被  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{2b}$  或  $\text{CON}(\text{R}^{2b})_2$  取代的烷基, 特别是 2, 2, 2-三氟乙基, 甲氧基羰基甲基或氨基甲酰基甲基)。或者, 这两个  $\text{R}^{2a}$  基团形成一个 N-杂环基团, 如吗啉, 硫代吗啉, 硫代吗啉-1, 1-二氧化物, 4-甲基哌嗪, 4-苯基哌嗪, 哌啶, 4-羟基哌啶, 或在 3-或 4-位上被  $\text{CO}_2\text{R}^{2b}$  和/或  $\text{C}_{1-4}$  烷取代的哌啶, 特别是 3-或 4-羧基哌啶, 3-或 4-乙氧基羰基哌啶, 3-羧基-3-甲基哌啶和 3-乙氧基羰基-3-甲基哌啶。

10 本发明式 I 的个别化合物的实例提供在所附的实施例部分中。

式 I 化合物具有作为通过  $\gamma$ -分泌酶进行 APP 加工的调节剂的活性。

本发明还提供了包含一种或多种式 I 化合物或其药物可接受盐和药物可接受载体的药物组合物。这些组合物优选为单位剂型, 如片剂, 丸剂, 胶囊, 药粉, 颗粒, 非胃肠道给药的灭菌溶液或悬浮体, 计量气溶胶或液体喷雾剂, 滴剂, 安瓿剂, 皮肤贴, 自动式注射器装置或栓剂; 以通过口服, 胃肠道外, 鼻内, 舌下或直肠给药, 或通过吸入或吹入给药。为制备固体组合物如片剂, 将主要活性成分与药物载体如本领域技术人员所熟知的常规片剂成分相混合, 如例如 WO 01/70677 中所描述, 并形成单位剂型。典型的单位剂型含有 0.1-500 毫克, 例如 1, 2, 5, 10, 25, 50, 100 或 200 毫克的活性成分。可以对本发明的新型组合物的片剂或丸剂进行包衣或复合处理以提供具有长效优点的剂型, 如在 WO 01/70677 中所述。

25 为了能口服或注射给药, 可以将本发明的新型组合物加入液体形式当中, 所述液体形式包括水溶液, 经适当调味的糖浆, 水或油的悬浮体, 和用食用油调味的乳液如 WO 01/70677 中所描述。

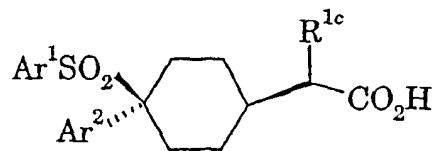
本发明还提供了用于人体治疗方法中的式 I 化合物或其药物可接受盐。优选所述的治疗是针对与  $\beta$ -淀粉样蛋白的沉积相关的疾病。优选所述疾病是与  $\beta$ -淀粉样蛋白质的沉积相关的神经疾病如阿尔茨海默病。

30 本发明还提供了式 I 化合物或其药物可接受盐在生产用于治疗或预防阿尔茨海默病的药物的用途。

还公开了治疗患有或易患阿尔茨海默病的病人的方法，包括使患者服用有效量的式 I 化合物或其药物可接受盐。

5 为治疗或预防阿尔茨海默病，适当的剂量水平是约 0.01-250 毫克/千克/天，优选为约 0.05-100 毫克/千克/天，特别是约 0.1-50 毫克/千克体重/天。按医嘱，该化合物每天可服用 1-4 次。然而，在一些情况下，超出这些限制的剂量也可以使用。

当式 I 化合物中的  $m$  是 0 及  $Z$  是  $\text{CO}_2\text{R}^{2a}$  或  $\text{CON}(\text{R}^{2a})_2$  时，该化合物可以通过（分别）用  $\text{R}^{2a}\text{OH}$  或  $\text{HN}(\text{R}^{2a})_2$  与羧酸 (1) 偶合来制备，



(1)

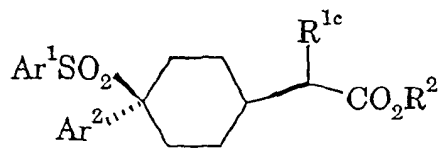
10

其中  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$ ,  $\text{R}^{1c}$  和  $\text{R}^{2a}$  具有与前面相同的含义。可以采用任何的标准偶合技术，包括使用偶合剂如二甲基胺基吡啶，羟基苯并三唑，二环己基碳二亚胺，羧酐二咪唑等。在一个优选方法中，将酸转化为相应的酰氯（例如通过用草酰氯在 DMF 中的溶液处理）并直接与所需的亲核体反应。在另一个优选方法中，将酸转化为具有活性的酯类衍生物如五氟代苯酚酯（例如通过在二环己基碳二亚胺存在下与苯酚偶合），并使该中间体与所需亲核体反应。

15

酸 (1) 可通过酯 (2) 的水解获得，一般在碱性条件下如用  $\text{LiOH}$  的乙醇溶液处理：

20

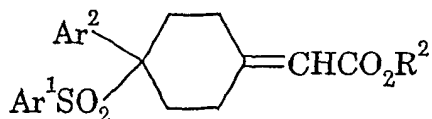


(2)

其中  $\text{R}^2$  代表烷基如甲基或乙基，且  $\text{Ar}^1$ ,  $\text{Ar}^2$  和  $\text{R}^{1c}$  具有与前面相同的含义。

25

酯(2)可以通过还原亚烷基衍生物(3)获得, 任选然后使用(C<sub>1-4</sub>烷基)-L进行烷基化作用, 其中当R<sup>1c</sup>不是H时, L是离去基团(特别是溴化物或碘化物):



(3)

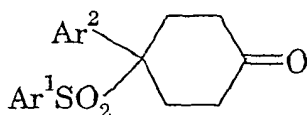
5

其中 Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> 和 R<sup>2</sup> 具有与前面相同的含义。还原反应可以采用硼氢化钠和氯化镍(II)在乙醇中进行, 而任选的烷基化作用可以按以下步骤进行: 用强碱(例如二(三甲基甲硅烷基)酰胺钠)在非质子溶剂中于低温下处理该酯(2, R<sup>1c</sup>=H), 接下来用(C<sub>1-4</sub>烷基)-L处理并加温至室温。

10

如果需要, 在还原该烯键之前, 可以将不饱和酯(3)水解为相应的酸并通过与HN(R<sup>2a</sup>)<sub>2</sub>反应转化为酰胺。

不饱和酯(3)可以从酮(4)与Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>的缩合反应获得:

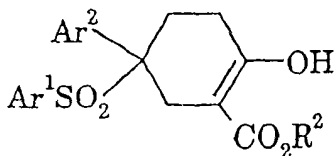


(4)

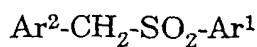
15

其中 Ar<sup>1</sup>, Ar<sup>2</sup> 和 R<sup>2</sup> 具有与前面相同的含义, 而酮(4)通过烯醇(5)的脱羧作用获得, 而烯醇(5)由砷(6)与至少两个当量的丙烯酸酯(7)反应形成:

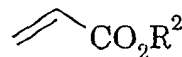
20



(5)



(6)

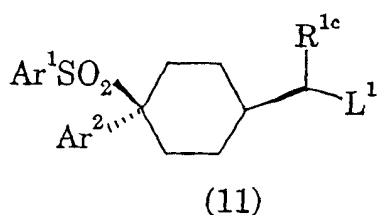


(7)

其中  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  和  $R^2$  具有与前面相同的含义。脱羧作用可以通过在氯化钠和水存在下在 DMSO 中加热至  $150^\circ\text{C}$  来完成, 而 (6) 和 (7) 的反应可以在室温下, 在惰性溶剂如 THF 中, 在强碱如叔丁醇钾存在下进行。

- 5 砜化合物 (6) 通过硫醚  $Ar^2-CH_2-SAr^1$  (8) 的氧化来制备, 而该硫醚 (8) 通过硫醇  $Ar^1SH$  (9) 与苄基衍生物  $Ar^2CH_2-L$  (10) 的反应形成, 其中 L 是离去基团如氯或溴且  $Ar^1$  和  $Ar^2$  具有与前面相同的含义。(9) 和 (10) 之间的反应在惰性溶剂如二氯甲烷中, 在碱如三乙胺的存在下发生, 而由 (8) 向 (6) 的氧化反应可便利地通过间氯过氧苯甲酸来进行, 这也要在惰性溶剂如二氯甲烷中进行。

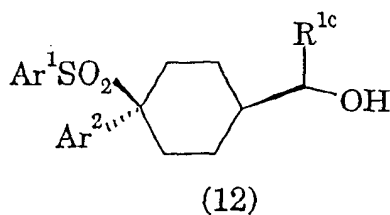
当式 I 化合物中的 m 是 0 且 Z 是 CN 或  $OR^{2a}$  时, 式 I 化合物可通过磺酸酯 (11) (分别) 与氰化物离子或  $R^{2a}OH$  反应获得:



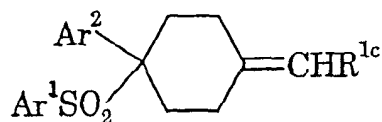
15

其中  $L^1$  代表磺酸酯离去基团 (如甲磺酰酯, 甲苯磺酰酯, 或 triflate) 且  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^{1c}$  和  $R^{2a}$  具有与前面相同的含义。置换反应可以在 DMF 中, 在高温, 例如在约  $80^\circ\text{C}$  下进行。当亲核体是  $R^{2a}OH$  时, 在其与 (11) 反应前用氢氧化钠进行处理产生相应的阴离子是有利的。

- 20 磺酸酯 (11) 通过醇 (12) 与适当的磺酰氯的反应制备 (例如在无水条件下、低温和叔胺的存在下)。



- 25 醇 (12) 从烯 (13) 的硼氢化作用获得:



(13)

其中  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ , 和  $R^{1c}$  具有与前面相同的含义。该方法一般涉及室温下在 THF 中与硼烷的反应, 接下来用碱性过氧化氢处理并通过色谱法分离出所需的顺式异构体。烯 (13) 通过与  $Ph_3P=CHR^{1c}$  的缩合反应从酮 (4) 得到, 其中  $R^{1c}$  具有与前面相同的含义。

当醇 (12) 中  $R^{1c}$  是 H 时, 制备醇 (12) 的备选途径涉及还原酮 (4) (例如用氢硼化物) 为相应的仲醇 (14), 将该醇 (14) 转化为相应的甲磺酰酯 (或等效的离去基团), 用氰化物离子进行亲核取代, 水解得到的腈为相应的羧酸, 接下来还原为伯醇。水解反应一般在酸性条件下 (例如在醋酸和浓盐酸的混合物中, 在  $110^\circ C$  下) 进行且还原反应通过用异丁基氯甲酸酯和硼氢化物在 THF 中的顺序处理而方便地进行。

当式 I 化合物中的  $m$  是 1 且  $R^{1b}$  是 H 或  $C_{1-4}$  烷基时, 该化合物可以通过将醇 (12) 氧化成相应的醛或酮来获得, 且羰基的加工按前述将酮 (4) 转化为  $m$  是 0 的式 I 化合物的方式进行。例如, 当醇 (12) 中的  $R^{1c}$  是氢时, 将醇 (12) 氧化提供了相应的环己烷酰基醛化合物, 其可与  $Ph_3P=CO_2Et$  缩合生成 2-环己基丙烯酸乙酯化合物。接下来, 可以氢化为相应的 2-环己基丙酸乙酯, 可任选使其经过烷基化, 和/或水解成为相应的酸, 和/或转化为多种酰胺或其它的酯衍生物。

当原料和试剂本身不能商购获得时, 在上述合成方案中使用的原料和试剂可通过对可商购的原料施用有机合成的标准方法来获得。

应该意识到许多上述的合成方案会生成立体异构体的混合物。特别地, 所形成的某些产物可能为顺、反异构体的混合物, 其中, 一个特定的环状取代基在该环的同或异侧如芳基磺酰基。这样的混合物可以通过常规手段如分级结晶和制备色谱来分离。

本发明的某些化合物, 可能由于存在一个或多个手性中心或因为分子整体的非对称性而以光学异构体形式存在。这样的化合物可以外消旋体形式制备, 或者通过对映体特效合成方法或通过拆分来制备

单独的对映体。所述的新型化合物，例如，可以通过标准技术拆分为它们的组分对映体，如通过制备 HPLC，或通过与旋光酸成盐而形成非对映体对子，旋光酸如 (-)-二-对甲苯酰-d-酒石酸和/或 (+)-二-对甲苯酰-1-酒石酸，然后进行分级结晶并重新生成游离碱。所述新型化合物也可以通过形成非对映的酯或酰胺，接下来用色谱分离并除去手性的助剂来拆分。

在上述任意的合成程序中，对任意有关分子上的敏感或反应性基团进行保护可能是必要和/或需要的。这可以通过使用常规保护基团来实现，如在《有机化学中的保护基团》，ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; 和 T. W. REENE & P. G. M. Wuts 的《有机合成中的保护基团》，John Wiley & Sons, 1991 中描述的那些。该保护基团可以在后序方便的步骤中采用本领域已知的方法除去。

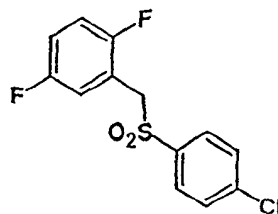
评估本发明的化合物对  $\gamma$ -分泌酶的活性水平的适当方法公开在 WO 01/70677 和《生物化学》，2000，39 (30)，8698-8704 中。

在至少一个上述参考的评估方法中，本发明的实施例均具有低于  $10 \mu\text{M}$  的  $\text{ED}_{50}$ ，优选低于  $1 \mu\text{M}$  且最优选低于  $100\text{nM}$ 。

以下实施例说明本发明。

## 实施例

### 20 中间体 1



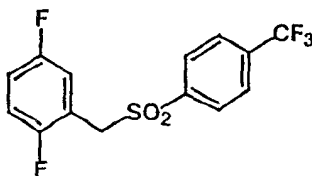
4-氯苯磺酰胺 (3.6 克, 0.025 摩尔) 在二氯甲烷 (100 毫升) 中用 2,5-二氟溴苄 (5.17 克, 0.025 摩尔) 和三乙胺 (3.9 毫升, 0.028 摩尔) 进行处理, 将反应搅拌 2 小时然后用二氯甲烷 (250 毫升) 稀释并用水 (100 毫升) 和盐水 (100 毫升) 洗涤。对经分离的有机层进行干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸干。将产品用己烷-乙酸乙酯混合物通过硅胶柱洗脱对其进行提纯。5.12 克。 $^1\text{H NMR}$   $\text{CDCl}_3$  7.23 (4H, s), 6.69-6.86 (3H, m)

和 4.04 (2H, s).

将该硫醚 (5.12 克, 0.018 摩尔) 溶解于二氯甲烷 (100 毫升) 中并用间氯过氧苯甲酸 (14.3 克, 0.042 摩尔, (50%W/W)) 进行处理并搅拌 2 小时。然后用  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  (5% 溶液, 100 毫升), 盐水 (50 毫升) 洗涤反应物, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸干。将砜产物在硅胶柱上用己烷-乙酸乙酯混合物洗提来提纯, 3.6 克。

$^1\text{H NMR}$   $\text{CDCl}_3$  7.61 (2H,d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.45 (2H,d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.13-7.08 (1H,m), 7.05-7.01 (1H,m), 7.05-7.00 (1H,m), 6.99-6.87 (1H,m) 和 4.36 (2h,s).

### 中间体 2

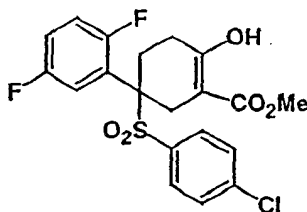


10

按照中间体 1 的方法制备, 采用 4-三氟甲基苯磺酰, 以固体形式得到产品。

$^1\text{H NMR}$  (360MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85-7.83 (2H, m), 7.76-7.74 (2H, m), 7.15-7.10 (1H, m), 7.06-7.0 (1H, m), 6.92-6.86 (1H, m) 和 4.46 (2H, s).

### 15 制备 1



向中间体 1 (1 克, 3.31 毫摩尔) 和丙烯酸甲酯 (0.84 毫升, 9.27 毫摩尔) 在四氢呋喃 (30 毫升) 中的溶液中逐滴加入叔丁醇钾 (3.64 毫升在四氢呋喃中的 1M 溶液, 3.64 毫摩尔) 处理。反应物搅拌 2 小时, 用乙酸乙酯 (100 毫升) 稀释并用水 (50 毫升) 和盐水 (50 毫升) 洗

20

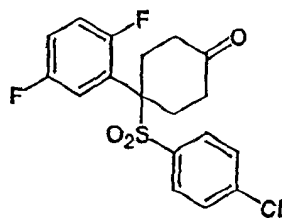
涂。分离出有机相，干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸干，将产物在硅胶柱上用己烷-乙酸乙酯混合物洗提来提纯。(1.0克)。

$^1\text{H}$

NMR  $\text{CDCl}_3$  12.0 (1H,s), 7.41 (4H,s), 7.06-7.0 (2H,m), 6.87-6.81 (1H,s), 3.81 (3H,s), 3.38 (1H,dd,  $J=3.2,15.8\text{Hz}$ ), 3.02-2.92 (2H,m), 2.52 (1H,dd,  $J=5.7,18.5\text{Hz}$ ), 2.3-2.2 (1H,m) 和 2.2-2.1 (1H,m).

### 制备 2

5



用  $\text{NaCl}$  (0.3克, 4.96毫摩尔) 和水 (0.9毫升, 4.96毫摩尔) 处理由制备 1 获得的酯 (1.0克, 2.25毫摩尔) 的二甲亚砷 (10毫升) 溶液并在  $150^\circ\text{C}$  加热 2 小时。用乙酸乙酯 (100毫升) 稀释冷却的反应混合物, 用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100毫升) 洗涤, 分离出有机相, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸干. 在硅胶柱上用己烷-乙酸乙酯混合物洗提来提纯产物, 0.5克。

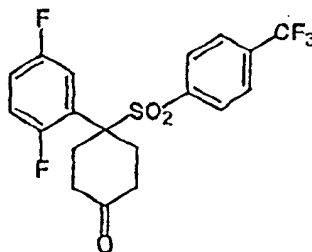
10

$^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  7.43-7.37 (4H,m), 7.22-7.1 (2H,m),

6.97-6.9 (1H,m), 3.05-2.98 (2H,m) 和 2.61-2.53 (2H,m).

### 制备 3

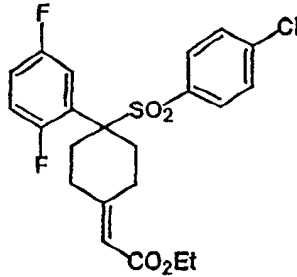
15



通过制备 1 和 2 的方法进行制备, 采用中间体 2 得到固体产物。(0.3克)。

$^1\text{H NMR}$  (360MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.71-7.69 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.62-6.60 (2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.22-7.11 (2H, m), 6.95-6.88 (1H, m), 3.02-2.99 (2H, m), 2.63-2.54 (4H, m) 和 2.25-2.16 (2H, m).

#### 制备 4



5

向氢氧化钠浆液（在矿物油中的 60%分散体，988 毫克，24.7 毫摩尔）在四氢呋喃（60 毫升）中的溶液中滴加乙基（二乙氧基氧磷基）乙酸酯（5.16 毫升，26 毫摩尔）并在室温下搅拌混合物 1 小时。用 20 分钟滴加从制备 2 得到的酮（5 克，13 毫摩尔）的四氢呋喃（50 毫升）溶液并在室温下搅拌混合物 18 小时。加入水并用乙酸乙酯萃取混合物。用水洗涤合并的有机部分，干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并在减压下蒸去溶剂。通过闪蒸塔色谱法，在硅胶上用异己烷:  $\text{EtOAc}=85:15$  的混合物洗提来提纯残余物，得到白色固体产物（5.2 克，88%）。

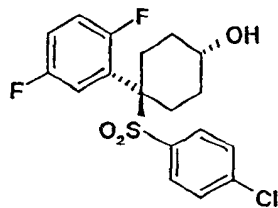
10

$^1\text{H NMR}$

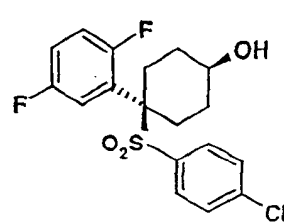
(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.36 (4H, m), 7.18-7.13 (1H, m), 7.11-7.05 (1H, m), 6.93-6.86 (1H, m), 5.64 (1H, s), 4.14-4.10 (2H, m), 3.99-3.96 (1H, m), 2.91-2.80 (2H, m), 2.42-2.38 (1H, m), 2.31-2.04 (3H, m), 1.89-1.78 (1H, m), 1.28-1.24 (3H, m).

15

#### 制备 5



(a)



(b)

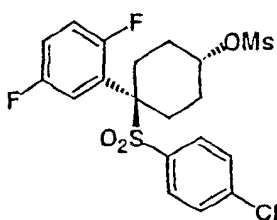
用硼氢化钠 (0.098 克, 0.26 毫摩尔) 处理制备 2 得到的酮 (0.1 克, 0.26 毫摩尔) 在甲醇 (2 毫升) 中的溶液并搅拌 1 小时。将反应用 HCl (1N, 10 毫升) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20 毫升) 稀释, 然后分离出有机相, 干燥 ( $MgSO_4$ ) 并蒸干。在硅胶柱上用己烷-乙酸乙酯混合物

5 洗提来提纯顺式和反式的产物。

(a) (反式) 0.052g.  $^1H$  NMR  $CDCl_3$  7.39-7.33 (4H,m), 7.11-7.02 (2H,m), 6.88-6.82 (1H,m), 3.80-3.73 (1H,m), 2.80-2.60 (2H,m), 2.22-2.16 (2H,m), 2.08-2.04 (2H,m), 1.53(1H,br) 和 1.27-1.13 (2H,m).

(b) (顺式)  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 7.40 (4H,s), 7.16-7.03 (2H,m), 6.90-6.83 (1H,m), 3.97-3.95 (1H, m), 3.77-3.68 (1H, m), 3.51-3.49 (1H, m), 2.61-2.53 (2H,m), 1.91-1.83 (2H, m) 和 1.50-1.42 (2H, m).

### 制备 6



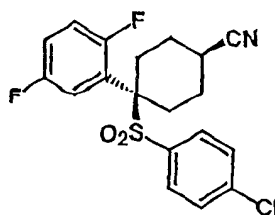
10

在  $-30^\circ C$ , 用甲磺酰氯 (0.645 毫升, 8.9 毫摩尔) 处理制备 5 得到的反式环己醇 (2.7 克, 6.9 毫摩尔) 和三乙胺 (1.45 毫升, 10.3 毫摩尔) 在二氯甲烷 (50 毫升) 中的溶液。30 分钟后用水 (20 毫升), 10% 柠檬酸水溶液 (20 毫升) 和饱和的碳酸氢钠水溶液 (50 毫升) 洗

15 涤混合物, 干燥 ( $MgSO_4$ ) 并蒸干。用乙醚与固体一起研磨得到甲磺酸酯 (2.6 克)。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ) 7.40-7.37 (4H,m), 7.12-7.07 (2H,m), 6.92-6.83 (1H,m), 4.78-4.65 (1H, m), 2.96 (3H, s), 2.88-2.52 (2H, m), 2.29-2.21 (4H, m) 和 1.59-1.47 (2H, m).

## 制备 7

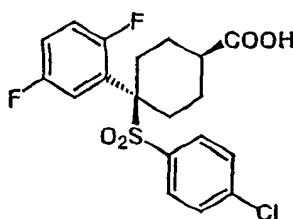


- 5 将制备 6 得到的反式甲磺酸酯 (103 毫克, 0.22 毫摩尔) 溶于甲  
 苯 (20 毫升) 中并加入氰化四丁基铵 (354 毫克, 1.32 毫摩尔) 的预  
 共沸样品中, 并用 18 小时将混合物加温至 70℃ 然后冷却至室温。用水  
 (10 毫升) 稀释溶液并用乙酸乙酯 (2 × 50 毫升) 洗涤。用盐水 (10  
 10 毫升) 洗涤有机相, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并蒸发。将得到的透明油状物通过  
 硅胶柱色谱法用 10-20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗提来提纯, 得到氰化  
 物。

<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.42-7.36 (4H, s), 7.10-7.05 (2H, m), 6.89-6.84 (1H, m), 2.88-  
 2.86 (1H, m), 2.76-2.72 (2H, m), 2.52-2.45 (1H, m), 2.12-2.07 (1H, m) 和  
 1.56-1.49 (1H, m).

## 制备 8



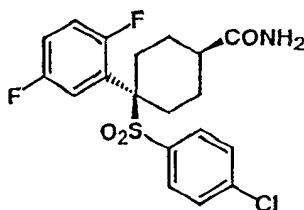
15

- 将制备 7 中得到的氰化物 (143 毫克, 0.36 毫摩尔) 溶解/悬浮于  
 冰醋酸 (10 毫升) 和浓盐酸 (6 毫升) 的混合物中并在 110℃ 加热 15  
 小时。冷却混合物, 用乙酸乙酯稀释并用水 (× 3) 洗涤, 经干燥 (MgSO<sub>4</sub>)  
 20 并蒸干。该粗残余物 (153 毫克) 通过制备薄层色谱法 (含 5% 甲醇的  
 二氯甲烷溶液/1% 乙酸) 提纯。

<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.38-7.35 (4H, s), 7.08-7.06 (2H, m), 6.90-6.84 (1H, m), 2.65-2.58 (2H, m), 2.38-2.33 (3H, m), 和 1.75-1.49 (4H, m).

## 制备 9



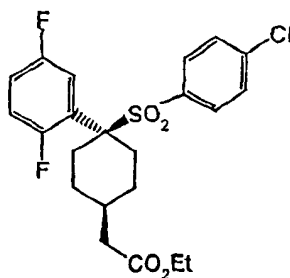
5

将制备 8 得到的氰化物 (50 毫克, 0.12 毫摩尔) 溶解于四氢呋喃 (4.5 毫升) 和水 (0.5 毫升) 的混合物中并在 20℃ 下搅拌。用过氧化氢 (20 毫升, 0.6 毫摩尔) 处理混合物, 然后用氢氧化锂 (6 毫克, 0.25 毫摩尔) 处理 2 小时。加入过氧化氢 (20 毫升, 0.6 毫摩尔) 然后加入氢氧化锂 (6 毫克, 0.25 毫摩尔) 并在室温下搅拌混合物 72 小时。冷却混合物, 用乙酸乙酯稀释并用水 (×2) 和饱和亚硫酸氢钠溶液洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并蒸干。该粗残余物 (51 毫克) 通过制备薄层色谱法 (20% 乙酸乙酯在己烷中的溶液) 提纯。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.37 (4H, s), 7.10-7.02 (2H, m), 6.90-6.84 (1H, m), 5.57 (2H, brs), 2.54-2.48 (3H, m), 2.43-2.39 (1H, m), 2.19-2.15 (2H, m) 和 1.62-1.50 (3H, m).

15

## 实施例 1



20 向制备 4 中得到的不饱和酯 (3.74 克, 8.23 毫摩尔) 和氯化镍 (II)

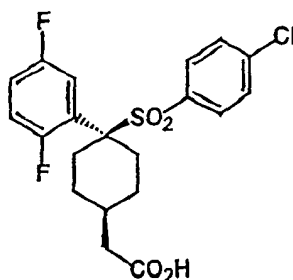
(2.67 克, 20.6 毫摩尔) 在乙醇 (100 毫升) 中的混合物中加入硼氢化钠 (313 毫克, 8.23 毫摩尔)。在室温下搅拌混合物 20 分钟, 然后加入水 (100 毫升)。通过 Hyflo™ 过滤混合物, 用乙醇和乙酸乙酯洗涤。在减压下蒸去溶剂并将残余物在乙酸乙酯和水间进行分配。收集有机层, 进行干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并在减压下蒸去溶剂。残余物通过硅胶闪蒸塔色谱法用异己烷: EtOAc (85:15) 的混合物洗提进行提纯, 得到较快流出的顺式异构体, 呈油状 (1.36 克, 36%),

<sup>1</sup>H NMR

(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.30 (4H, m), 7.09-7.00 (2H, m), 6.86-6.79 (1H, m), 4.14 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.47 (2H, d, J=7.6 Hz), 2.46-2.38 (2H, m), 2.19-2.14 (1H, m), 1.76-1.71 (2H, m), 1.57-1.48 (4H, m), 1.27 (3H, t, J 7.1 Hz);

和较慢流出的反式异构体, 呈油状 (200 毫克, 5.3%)。

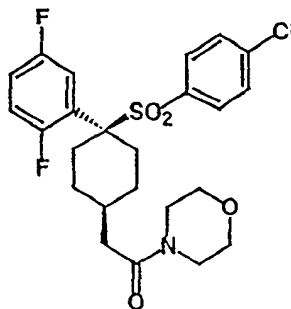
#### 10 实施例 2



向实施例 1 得到的顺式酯 (1.33 克, 2.91 毫摩尔) 在乙醇 (40 毫升) 的溶液中加入氢氧化锂 (350 毫克, 14.57 毫摩尔)。对混合物脱气并在室温及氮气保护下搅拌 5 小时。将混合物倒入 (1M) 盐酸水溶液中并用乙酸乙酯萃取。干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 有机萃取物并在减压下蒸去溶剂得到白色固体, 然后将其从 IPA 中重结晶得到白色固体产物 (950 毫克, 76%)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.51-7.49 (2H, m), 7.40-7.37 (2H, m), 7.19-7.10 (2H, m), 7.00-6.94 (1H, m), 2.51-2.35 (6H, m), 2.13-2.10 (1H, m), 1.78-1.74 (2H, m), 1.57-1.50 (2H, m).

### 实施例 3



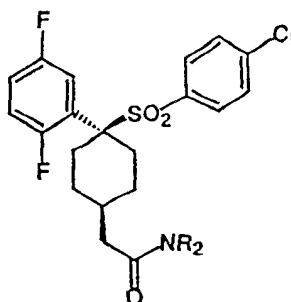
- 5 在室温下氮气保护下，搅拌在四氢呋喃中的实施例 2 得到的酸（50 毫克，0.117 毫摩尔），吗啉（30 微升，0.351 毫摩尔），1-羟基苯并三唑（24 毫克，0.176 毫摩尔）和三乙胺（65 微升，0.468 毫摩尔）的混合物 10 分钟。向混合物中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐（45 毫克，0.234 毫摩尔）并搅拌 24 小时。将混合物倒
- 10 入氢氧化钠水溶液（1M）中并用乙酸乙酯萃取。干燥（MgSO<sub>4</sub>）有机萃取物并在减压下蒸去溶剂。残余物通过硅胶闪蒸塔色谱法，用 5-10% 的甲醇的二氯甲烷溶液洗提来提纯，得到白色泡沫状产品（50 毫克，86%）。

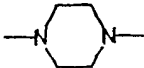
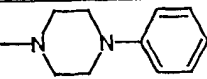
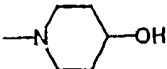
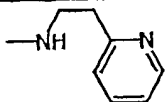
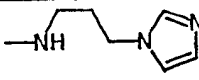
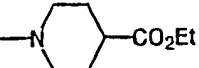
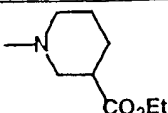
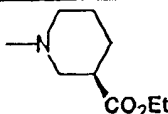
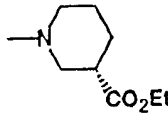
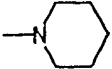
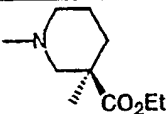
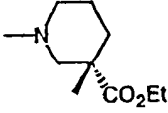
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.50

(2H, d, *J* 8.6 Hz), 7.37 (2H, d, *J* 8.6 Hz), 7.19-7.09 (2H, m), 7.00-6.93 (1H, m), 3.69-3.63 (4H, m), 3.59-3.56 (4H, m), 2.55 (2H, d, *J* 7.4 Hz), 2.47-2.39 (4H, m), 2.16-2.07 (1H, m), 1.78-1.74 (2H, m), 1.58-1.51 (2H, m). *m/z* (ES<sup>+</sup>) (M+1) 498 + 500.

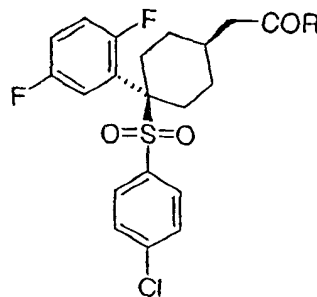
15 实施例 4-15

采用适当的胺替代吗啉，按照实施例 3 的方法制备下面的化合物。



实施 例	-NR <sub>2</sub>	分子式	分子量	m/z (ES <sup>+</sup> ) (M+1)
4		C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	510	511
			512	513
5		C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	572	573
			574	575
6		C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> ClF <sub>2</sub> NO <sub>4</sub> S	511	512
			513	514
7		C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	532	533
			534	535
8		C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	535	536
			537	538
9		C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> ClF <sub>2</sub> NO <sub>5</sub> S	567	568
			569	570
10		C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> ClF <sub>2</sub> NO <sub>5</sub> S	567	568
			569	570
11		C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> ClF <sub>2</sub> NO <sub>5</sub> S	567	568
			569	570
12		C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> ClF <sub>2</sub> NO <sub>5</sub> S	567	568
			569	570
13		C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> ClF <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> S	495	496
			497	498
14		C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> ClF <sub>2</sub> NO <sub>5</sub> S	581	582
			583	584
15		C <sub>29</sub> H <sub>34</sub> ClF <sub>2</sub> NO <sub>5</sub> S	581	582
			583	584

## 实施例 16-33



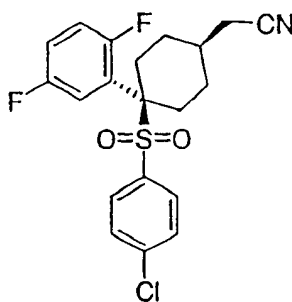
5 采用适当的不含胺的碱或经在前的中和作用的胺盐，按照下面的方法制备这些实施例。

向搅拌中的顺式 4-(4-氯苯磺酰)-4-(2,5-二氟苯基)环己烷乙酸 (实施例 2, 0.15 克, 0.35 毫摩尔) 在二氯甲烷 (5 毫升) 中形成的悬浮体内加入草酰氯 (0.05 毫升, 0.57 毫摩尔) 和二甲基甲酰胺 (1  
10 滴)。30 分钟后, 将溶液蒸发至小体积并向残余物在二氯甲烷 (5 毫升) 的溶液中加入需要的胺 (1.75 毫摩尔)。搅拌该溶液 20 分钟后, 在真空下除去溶剂并通过硅胶色谱法用递增浓度的乙酸乙酯的异己烷溶液 (25%, 50%) 洗提来提纯残余物。蒸发含有产物的馏分得到酰胺  
15 产物。根据需要在硅胶上采用适当浓度的乙酸乙酯在异己烷中的溶液, 乙酸乙酯或甲醇在乙酸乙酯中的溶液进行色谱提纯。

实施例序号	R	MS m/z (M+H)	熔点
16	NH- 环丁基	482,484	192-193°C
17	NH <sub>2</sub>	428,430	187-189 °C
18	NHMe	442,444	200-201 °C
19	NHEt	456,458	146-147 °C
20	NH <sup>n</sup> Pr	470,472	150-151 °C
21	NH <sup>i</sup> Pr	470,472	124-125 °C
22	NMe <sub>2</sub>	456,458	
23	NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	532,534	
24	NHCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	510,512	
25		546,548	
26	NHCH <sub>2</sub> - 环丙基	482,484	187-188 °C
27	NH- 环戊基	496,498	182-183 °C
28	NH- 环丙基	468,470	145-147 °C
29	NH <sup>n</sup> Bu	484,486	油状物
30	NH <sup>t</sup> Bu	484,486	102-110 °C
31	NHCH(Et) <sub>2</sub>	498,500	89-92 °C
32	NH- 烯丙基	468,470	132-134 °C

### 实施例 33

5

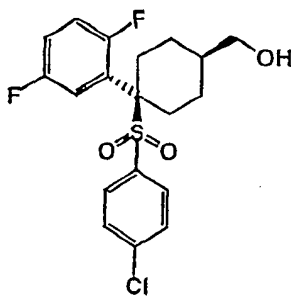


向制备 9 中得到的顺式酰胺 (46 毫克) 和吡啶 (0.053 毫升) 在四氢呋喃 (1 毫升) 的溶液中加入三氟乙酸酐 (0.056 毫升)。将溶液在室温下搅拌 2 小时, 然后加入 0.5M-HCl (水溶液) 和乙酸乙酯。干燥有机相 ( $MgSO_4$ ), 蒸至小体积并用硅胶色谱法, 用异己烷: 乙酸乙酯 (5: 1) 混合物洗提进行提纯得到无色固状所需产物。

$^1H$  NMR

(360MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.61-1.70 (2H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 2.03-2.10 (1H, m), 2.42-2.45 (4H, m), 2.51(2H, d J 8.0Hz), 6.8 (1H, m), 7.02-7.09(2H, m), 7.30 (2H, d J 8.6Hz), 7.36(2H, d J 8.7Hz).

### 实施例 34



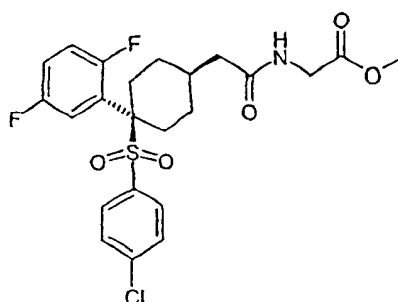
10

将制备 8 中得到的酸 (153 毫克) 溶于无水四氢呋喃 (10 毫升) 中并在氮气保护下冷却至 0℃。加入三乙胺 (61 微升, 0.43 毫摩尔) 和异丁基氯甲酸酯 (57 微升, 0.43 毫摩尔) 并在 0℃ 下搅拌混合物一小时。过滤除去形成的沉淀并用另外 5 毫升无水 THF 洗涤。将合并的 THF 层再冷却至 0℃, 在泡腾状态下加入硼氢化钠 (70 毫克, 1.84 毫摩尔) 在水 (2 毫升) 中的溶液。在 0℃ 搅拌 30 分钟后, 用乙酸乙酯稀  
15 释反应物, 用氯化铵溶液, 碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 然后干燥 ( $MgSO_4$ ) 并蒸干。残余物用柱色谱法, 以乙酸乙酯: 己烷 (1: 3) 混合物洗提来提纯, 得到需要的醇 (75 毫克)。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )

7.39-7.31 (4H, m), 7.10-7.01 (2H, m), 6.88-6.81 (1H, m), 3.71 (2H, d, J=7.5Hz), 2.46-2.32 (4H, m), 1.90-1.85 (2H, m), 1.78-1.74 (1H, m) 和 1.54-  
20 1.44 (2H, m).  $m/z = 423 [MNa]^+$

### 实施例 35



#### 5 步骤 1

向实施例 2 中得到的酸 (1 克) 在 DCM (50 毫升) 和乙酸乙酯 (30 毫升) 中的溶液中加入五氟苯酚 (1.5 当量) 和 DCC (1.5 当量) 并在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物在真空下蒸发, 溶于乙酸乙酯中并过滤。将滤液在真空下蒸发得到足够纯度的五氟苯酚酯以用于下面的  
10 反应中。

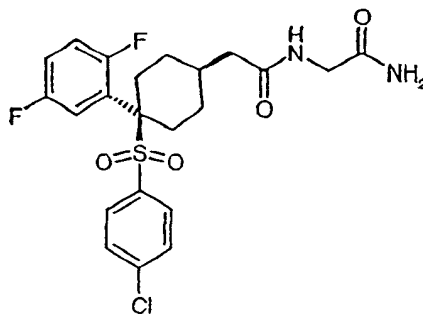
#### 步骤 2

在氮气保护下, 向溶于 DMF (3 毫升) 的步骤 1 中制备的五氟苯酚酯 (155 毫克, 0.25 毫摩尔) 中加入甘氨酸甲酯盐酸盐 (125 毫克, 1.0 毫摩尔) 和三乙胺 (0.15 毫升)。2 小时后, 用水稀释反应物,  
15 用乙酸乙酯萃取 (X3), 用水, 盐水洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并蒸发。用闪蒸塔色谱法 (1: 1 异己烷/乙酸乙酯-9: 1 乙酸乙酯/甲醇) 提纯得到白色固体 (55 毫克)。

<sup>1</sup>H

NMR (CDCl<sub>3</sub>) 1.08-1.16 (1H, m), 1.30-1.37 (1H, m), 1.67-1.71 (1H, m), 1.75-1.79 (2H, m), 1.91-1.95 (1H, m), 2.20-2.26 (1H, m), 2.41 (4 H, d, J= 7.8Hz), 3.77 (3H, s), 4.05 (2H, d, J= 5.1Hz), 6.19 (1H, br), 6.79-6.85 (1H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.30-7.37 (4H, m).

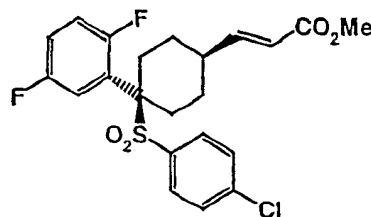
### 实施例 36



- 5 将实施例 35 制备的甘氨酸酯 (50 毫克, 0.1 毫摩尔) 在密封管中溶解在 2M 的氨的甲醇溶液 (3 毫升) 中, 在 50°C 加热 3 小时。冷却至室温后将反应混合物浓缩并通过与乙醚一起研磨提纯而得到白色固体 (28 毫克)。MS (EI+): 485 (MH+)

### 实施例 37

10



- 15 将实施例 34 得到的醇 (4 克, 10 毫摩尔) 溶解在二氯甲烷 (280 毫升) 中并用 Dess Martin Periodinane (4.66 克, 11 毫摩尔) 处理, 搅拌混合物 45 分钟然后加入饱和亚硫酸氢钠溶液 (100 毫升), 5 分钟后, 分离混合物, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (100 毫升) 洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>) 并蒸干。将粗残余物 (4 克) 溶解在无水二氯甲烷 (100 毫升) 中并用三苯基膦基乙酸甲酯 (4.7 克, 14 毫摩尔) 处理, 在室温下搅拌 16 小时。蒸去溶剂并用柱色谱法在硅胶上, 用 10-20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗提来提纯残余物得到产物。

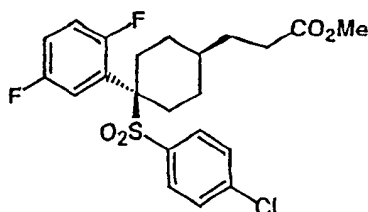
20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.37-7.36 (4H, m), 7.10-7.02

(3H, m), 6.87-6.83 (1H, m), 5.91 (1H, d, J = 16Hz), 3.77 (3H, s), 2.55-2.45

(3H, m), 2.40-2.38 (2H, m), 1.95-1.90 (2H, m) 和 1.65-1.52 (2H, m).

### 实施例 38



- 5 将实施例 37 得到的烯 (3.6 克, 9 毫摩尔) 溶解在乙酸乙酯 (350 毫升) 中。将烧瓶脱气, 然后加入 10% 的钨碳 (400 毫克), 在氢气氛围中搅拌混合物 45 分钟。用 Celite™ 过滤溶液并蒸发。将得到的透明油状物通过制备薄层色谱法, 以 5% 乙酸乙酯的己烷溶液洗提来提纯。然后, 将得到的油状物通过硅胶上的柱色谱法, 以 5-10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗提进行进一步提纯以得到产物。

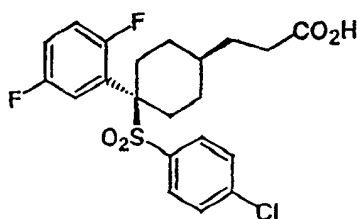
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.37-7.34 (4H, m),

7.08-7.00 (2H, m), 6.85-6.81 (1H, m), 3.67 (3H, s), 2.45-2.39 (4H, m), 2.33

(2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 1.81 (2H, q,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 1.72-1.68 (2H, m) 和 1.60-1.43

(3H, m).

### 实施例 39



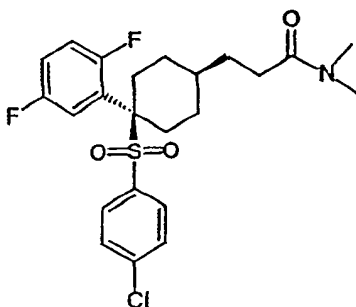
15

- 将实施例 8 得到的酯 (104 毫克, 0.23 毫摩尔) 溶于乙醇 (10 毫升) 和水 (3 毫升) 的混合物中并在 20℃ 下搅拌。将烧瓶脱气, 然后加入氢氧化锂 (27 毫克, 1.15 毫摩尔)。在室温下搅拌混合物 3 小时。然后加入 1N 的盐酸并用乙酸乙酯 (2X50 毫升) 洗涤混合物。用盐水 (50 毫升) 洗涤有机相, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并蒸发。然后通过制备薄层色谱法, 以乙酸乙酯洗提来进一步提纯得到的油状物, 得到酸。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7.37-7.30

(4H, m), 7.09-6.99 (2H, m), 6.85-6.79 (1H, m), 2.42-2.36 (6H, m), 1.85-1.79 (2H, m), 1.73-1.69 (2H, m), 1.63-1.58 (1H, m) 和 1.53-1.45 (2H, m).

### 实施例 40



5

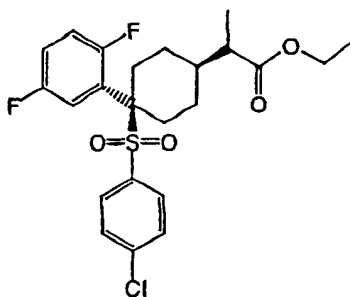
将实施例 39 得到的酸 (52 毫克, 0.118 毫摩尔) 在二氯甲烷 (2 毫升) 中的溶液用草酰氯 (88 微升, 2M 的二氯甲烷溶液, 0.176 毫摩尔) 处理。加入 1 滴 N, N-二甲基甲酰胺并使溶液搅拌 2 小时。这段时间之后, 在真空下除去溶剂并将残余物重新溶于二氯甲烷 (1 毫升) 中。

10 将溶液滴加入甲醇氨 (2M, 2 毫升) 中。使反应物在真空中蒸发, 将残余物用 80% 乙酸乙酯的己烷溶液洗提通过硅胶色谱。将得到的物质用制备薄层色谱法, 以 100% 乙酸乙酯洗提并随后从己烷中重结晶进一步提纯, 得到产物 (7.4 毫克, 14%)。

$^1\text{H NMR}$  (360MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 1.45-1.53 (2H, m), 1.57-1.65 (1H, br), 1.70-1.75 (2H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 2.32 (2H, t,  $J=15.3$  Hz), 2.38-2.44 (4H, br), 2.95 (3H, s), 3.02 (3H, s), 6.79-6.86 (1H, m), 7.00-7.09 (2H, m), 7.31-7.37 (4H, m); ms. ( $\text{ES}^+$ ), 470 ( $\text{M}+1$ ), 294 ( $\text{M}+175$ ).

15

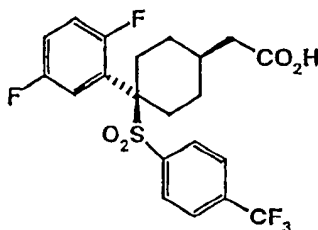
### 实施例 41



将实施例 1 中得到的顺式酯 (669 毫克, 1.467 毫摩尔) 在四氢呋喃 (14 毫升) 中的溶液冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ , 用二 (三甲基甲硅烷基) 氨基化钠 (2.20 毫升, 1M 的四氢呋喃溶液, 2.20 毫摩尔) 处理并搅拌, 同时经过 2 小时升温至室温。然后, 在  $-20^{\circ}\text{C}$  下向混合物中加入碘甲烷 (457 微升, 7.36 毫摩尔), 继续搅拌, 再次用 2 小时升温至室温。用冰醋酸 (132 微升, 2.20 毫摩尔) 淬灭反应, 用氯化铵溶液 (50% 水溶液, 80 毫升) 稀释并用乙酸乙酯 ( $3 \times 100$  毫升) 萃取。然后, 用盐水 (饱和的, 200 毫升) 洗涤合并的有机相, 干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 并在真空中蒸发得到粗品 (670 毫克)。将该物质用 8% 乙酸乙酯的己烷溶液洗提在硅胶上进行色谱层析得到产物 (272 毫克, 40%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), 1.16 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.28 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 1.45-1.51 (2H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 1.89-1.94 (1H, m), 2.28-2.48 (3H, br), 2.54-2.60 (1H, br), 2.70-2.74 (1H, m), 4.09-4.18 (2H, m), 6.77-6.84 (1H, m), 6.99-7.08 (2H, m), 7.26-7.36 (4H, m).

#### 实施例 42

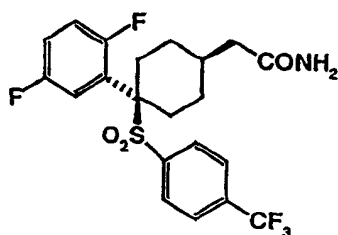


15

按照制备 4 和实施例 1 和 2 的方法从制备 3 得到的酮进行制备。

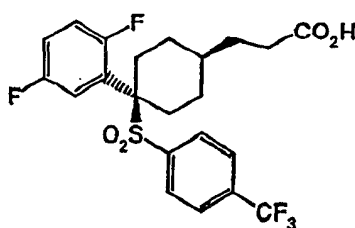
$^1\text{H NMR}$  (360MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.52-1.61 (2H, m), 1.76-1.81 (2H, m), 2.20-2.26 (1H, m), 2.39 (2H, d,  $J=7.6$ Hz), 2.40-2.50 (4H, m), 5.37 (1H, br), 5.51 (1H, br), 6.75-6.83 (1H, m), 7.01-7.08 (2H, m), 7.51 (2H, d,  $J=8.3$ Hz) 和 7.64 (2H, d,  $J=8.3$ Hz).

## 实施例 43



- 5 按照实施例 35 的方法，在第二步中采用氨，从实施例 42 的酸进行制备。MS MH+462 (463)。

## 实施例 44



10

按照制备 5-8 和实施例 34, 37, 38 和 39 的方法从制备 3 的酮进行制备。

<sup>1</sup>H NMR (360MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.1 (1H, m), 7.64 (2H, d, J=8.3Hz), 7.53 (2H, d, J=8.3Hz), 7.09-7.00 (2H, m), 6.83-6.76 (1H, m), 2.50-2.37 (6H, m), 1.85-1.81 (2H, q, J=7.4Hz), 1.75-1.70 (2H, m), 1.63-1.59 (1H, m), 1.55-1.45 (2H, m).

MS(EI<sup>+</sup>) 477 (MH<sup>+</sup>).