

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D405/12

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D409/12 C07D405/14

C07D413/12 C07D403/12

C07D401/12 C07D249/14

C07D417/12 A61K 31/4196

A61P 9/12



[21] 申请号 01817058.7

[43] 公开日 2004 年 1 月 14 日

[11] 公开号 CN1468233A

[22] 申请日 2001.10.11 [21] 申请号 01817058.7

[30] 优先权

[32] 2000.10.13 [33] FR [31] 00/13125

[86] 国际申请 PCT/FR01/03133 2001.10.11

[87] 国际公布 WO02/30923 法 2002.4.18

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.8

[71] 申请人 瑟维尔实验室

地址 法国库伯瓦

[72] 发明人 J-L·福谢尔 J-C·奥图诺

N·勒旺 S·查莫多

J·A·鲍廷

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

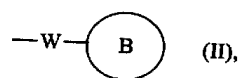
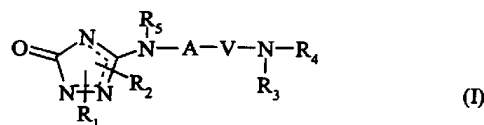
代理人 刘金辉 林柏楠

权利要求书 7 页 说明书 31 页

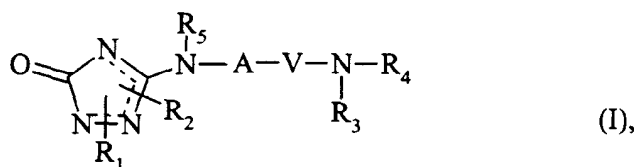
[54] 发明名称 新颖的氨基三唑酮化合物、它们的制备方法和含有它们的药物组合物

[57] 摘要

本发明涉及式 (I) 化合物, 其中: R_3 代表氢原子或烷基、链烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基; R_4 代表式 (II) 的基团, 其中 B 代表含有 3 - 10 个环原子的芳族或非芳族单环或多环基团, 其可以包括 1 - 3 个杂原子; R_5 代表氢原子或烷基; A 代表选自 $-A_2-$ 、 $-A_1-A_2-$ 、 $-A_2-A_1-$ 或 $-A_1-A_2-A_1-$ 的基团; V 代表一根键或 $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CH_2-NH-$ 或 $CH=N-$ 基团, 或 V 和 R_3 与携带它们的基团 $-A-$ 和 $-N-R_4$ 一起形成 $-A-CH=NR_4$ 基团; 以及它们在治疗与神经肽 Y (NPY) 相关的疾病中的用途。

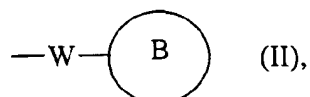


1. 式(I)化合物:



其中:

- R_1 和 R_2 各自独立地代表氢原子或未取代或取代的烷基、未取代或取代的链烯基、未取代或取代的炔基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的环烷基或未取代或取代的杂环烷基，
应理解的是基团 R_1 和 R_2 中至少一个不为氢原子，
- R_3 代表氢原子或未取代或取代的烷基、未取代或取代的链烯基、未取代或取代的炔基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的环烷基或未取代或取代的杂环烷基，
- R_4 代表式(II)的基团:



其中 W 代表一根键或含有 1-6 个碳原子的亚烷基链且 B 代表含有 3-10 个环原子且含有至少一个氧代、-COR(其中 R 代表氢原子或烷基、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基)或羟基取代基的芳族或非芳族单环或多环基团，所述环原子可以包括 1-3 个选自氧、硫和氮的杂原子，所述单环或多环基团可以含有一个或多个不饱和度和/或除上述氧代、COR 或羟基之外的一个或多个选自烷基、烷氧基、芳基、芳基烷基和卤素原子的取代基，

- R_5 代表氢原子或烷基，
- A 代表选自 $-A_2-$ 、 $-A_1-A_2-$ 、 $-A_2-A_1-$ 和 $-A_1-A_2-A_1-$ 的基团，其中 A_1 为亚烷基、亚链烯基或亚炔基且 A_2 代表未取代或取代的亚苯基、未取代或取代的亚萘基、未取代或取代的亚环烷基、未取代或取代的亚杂芳基或未取代或取代的亚杂环烷基，

- V 代表一根键或基团-CH₂-、-CO-、-CS-、-CH₂-NH-或-CH=N-，或 V 和 R₃ 与携带它们的基团-A-和-N-R₄ 一起形成基团-A-CH=N-R₄，

应理解的是：

—术语“烷基”表示具有 1-6 个碳原子的线性或支化基团，

—术语“亚烷基”表示含有 1-6 个碳原子的线性或支化二价基团，

—术语“链烯基”表示含有 2-6 个碳原子和 1-3 根双键的线性或支化基团，

—术语“亚链烯基”表示含有 2-6 个碳原子和 1-3 根双键的线性或支化二价基团，

—术语“炔基”表示含有 2-6 个碳原子和 1-3 根叁键的线性或支化基团，

—术语“亚炔基”表示含有 2-6 个碳原子和 1-3 根叁键的线性或支化二价基团，

—术语“芳基”表示苯基、萘基、联苯基、二氢萘基或四氢萘基，

—术语“杂芳基”表示具有 5-11 个环成员的不饱和或部分不饱和的单环或双环基团，所述环成员含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，

—术语“亚苯基”和“亚萘基”分别表示二价苯基和萘基，

—术语“亚杂芳基”表示二价杂芳基，其中杂芳基如上所定义，

—术语“杂环烷基”表示具有 4-11 个环成员的饱和单环或双环基团，所述环成员含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，

—术语“亚杂环烷基”表示具有 4-11 个环成员的饱和单环或双环二价基团，所述环成员含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，

—术语“环烷基”表示含有 3-8 个碳原子的饱和环状基团，

—术语“亚环烷基”表示含有 3-8 个碳原子的饱和二价环状基团，

用于术语“芳基”或“杂芳基”的表达短语“取代的”是指这些基团在其环状部分上被 1-5 个相同或不同的取代基取代的，所述取代基选自线性或支化(C₁-C₆)烷基、线性或支化(C₁-C₆)烷氧基、卤素、羟基、线性或支化(C₁-C₆)全卤代烷基、硝基、氨基(未取代或被一个或两个选自线性或支化(C₁-C₆)烷基、芳基和杂芳基的基团取代)、线性或支化(C₁-C₆)酰基、氨基羰基(任选在氮原子上被一个或两个线性或支化(C₁-C₆)烷基取代)、线性或支化(C₁-C₆)酰基氨基、线性或支化(C₁-C₆)烷氧基羰基、甲酰基、羧基、

磺基、亚磺基、氨磺酰基、腈、线性或支化(C_1-C_6)氨基烷基(任选在氮原子上被一个或两个线性或支化(C_1-C_6)烷基取代)、线性或支化(C_1-C_6)硫代烷基(任选在硫原子上被线性或支化(C_1-C_6)烷基取代)和羟基烷基(任选在氧原子上被线性或支化(C_1-C_6)烷基取代),

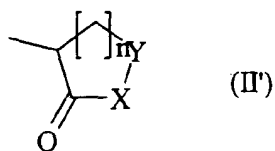
用于术语“烷基”、“链烯基”或“炔基”的表达短语“取代的”是指这些基团可以被一个或多个选自羟基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的杂环烷基和卤素原子的基团取代,

用于术语“亚苯基”、“亚萘基”或“亚杂芳基”的表达短语“取代的”是指这些基团被 1-3 个相同或不同的基团取代,所述取代基选自线性或支化(C_1-C_6)烷基、线性或支化(C_1-C_6)烷氧基、卤素、羟基、线性或支化(C_1-C_6)全卤代烷基、硝基、氨基(未取代或被一个或两个选自线性或支化(C_1-C_6)烷基、芳基和杂芳基的基团取代)、线性或支化(C_1-C_6)酰基、甲酰基、羧基、线性或支化(C_1-C_6)烷氧基羰基、氨基羰基(任选在氮原子上被一个或多个线性或支化(C_1-C_6)烷基取代)、线性或支化(C_1-C_6)酰基氨基和腈,它们的对映体、非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐。

2. 根据权利要求 1 的式(I)化合物、它们的对映体、非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐,其中 A 代表亚苯基。

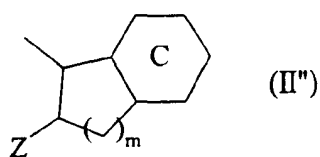
3. 根据权利要求 1 或 2 的式(I)化合物、它们的对映体、非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐,其中 R_1 代表氢原子且 R_2 代表芳基。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的式(I)化合物、它们的对映体、非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐,其中 R_4 代表式(II')的基团:



其中 n 为 0、1、2 或 3, X 代表氧或硫原子且在这种情况下 Y 代表基团 CH_2 , 或 X 代表基团 NH 且在这种情况下 Y 代表基团 CH_2 或氧原子。

5. 根据权利要求 1-3 中任一项的式(I)化合物、它们的对映体、非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐,其中 R_4 代表式(II'')的基团:



其中 m 为 0、1 或 2, Z 代表羟基或氨基且 C 代表任选被取代的芳族 6 元环, 该环可以含有 1-3 个氮原子。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的式(I)化合物、它们的对映体、非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐, 其中 V 代表基团 CO 或 CH_2 。

7. 根据权利要求 1-4 和 6 中任一项的式(I)化合物及其与可药用酸的加成盐, 为

N-[(3R)-2-氧代四氢-3-呋喃基]-4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺,

4-{{1-(3-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基}-N-[(3R)-2-氧代四氢-3-呋喃基]苯甲酰胺,

4-{{1-(3-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基}-N-[(3R)-2-氧代四氢-3-噻吩基]苯甲酰胺,

4-{{1-(3-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基}-N-[(3R)-2-氧代四氢-3-噻吩基]苯甲酰胺三氟乙酸盐,

4-{{1-(3-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基}-N-[(3R)-2-氧代四氢-3-呋喃基]苯甲酰胺,

4-{{1-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基}-N-[(3R)-2-氧代四氢-3-呋喃基]苯甲酰胺,

3-[(4-{{1-(3-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基}苄基)氨基]-2-氮杂环庚酮三氟乙酸盐。

8. 根据权利要求 1-3、5 和 6 中任一项的式(I)化合物及其与可药用酸的加成盐, 为:

N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-4-[(5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基]苯甲酰胺,

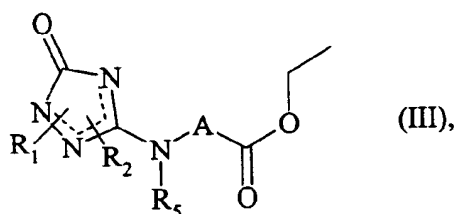
N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-4-{{1-(3-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基}苯甲酰胺,

4-[[1-(3-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基]-N-[(1R,2S)-1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-2-基]苯甲酰胺,

2-(3-氯苯基)-5-[4-({[(1S,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基}甲基)苯胺基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮三氟乙酸盐,

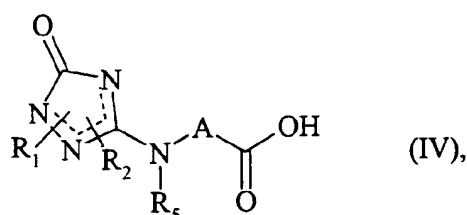
2-(3-氯苯基)-5-[4-({[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基}甲基)苯胺基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮三氟乙酸盐。

9. 一种制备根据权利要求 1 的式(I)化合物的方法, 其特征在于使用式(III)的化合物作为原料:



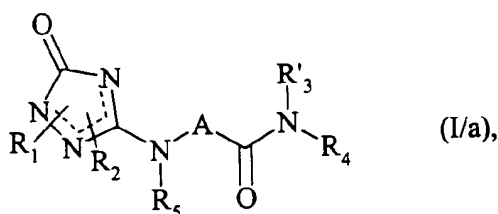
其中 R_1 、 R_2 、 R_5 和 A 如上所定义,

使式(III)化合物在碱性介质中水解, 得到式(IV)化合物:



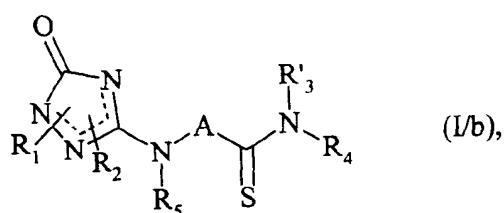
其中 R_1 、 R_2 、 R_5 和 A 如上所定义

◆使式(IV)化合物在偶联剂存在下与式 NHR'_3R_4 (其中 R_4 如上所定义且 R'_3 可以具有 R_3 的任何一种含义, 但不能与 V 一起形成另外的键)的胺缩合, 得到式(I/a)的化合物, 其为式(I)化合物的特例:



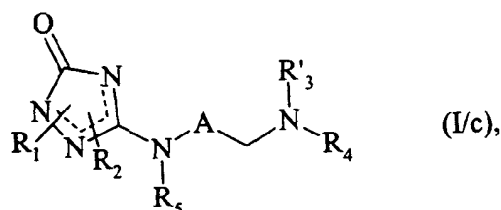
其中 R_1 、 R_2 、 R'_3 、 R_4 、 R_5 和 A 如上所定义,

●使式(I/a)化合物与硫化试剂如 Lawesson 试剂反应, 得到式(I/b)化合物, 其为式(I)化合物的特例:



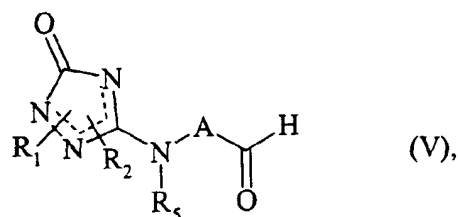
其中 R_1 、 R_2 、 R'_3 、 R_4 、 R_5 和 A 如上所定义，

●或使式(I/a)化合物与还原剂作用，得到式(I/c)化合物，其为式(I)化合物的特例：



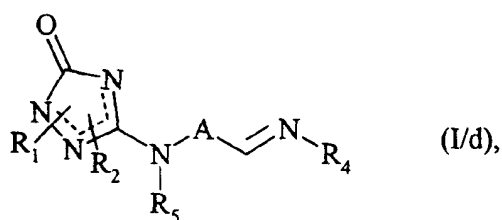
其中 R_1 、 R_2 、 R'_3 、 R_4 、 R_5 和 A 如上所定义，

◆或使式(IV)化合物在偶联剂存在下与 N,O-二甲基羟基胺缩合，然后在还原剂存在下还原，得到式(V)化合物：



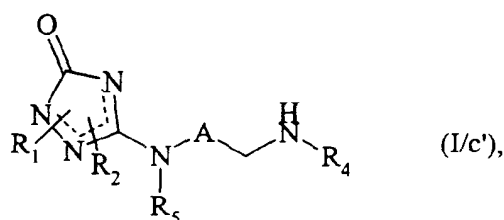
其中 R_1 、 R_2 、 R_5 和 A 如上所定义，

●使式(V)化合物与式 R_4NH_2 的化合物缩合，其中 R_4 如上所定义，得到式(I/d)化合物，其为式(I)化合物的特例：



其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 和 A 如上所定义，

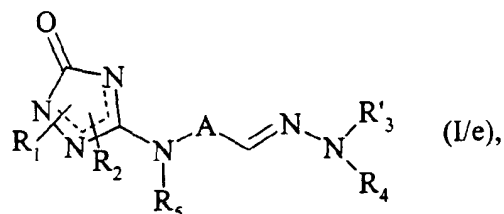
可以将式(I/d)化合物还原，得到式(I/c')的化合物，其为式(I/c)化合物的特例：



其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 和 A 如上所定义，

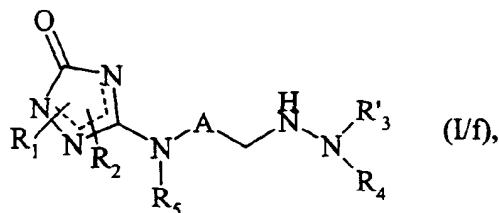
●或使式(V)化合物与式 $H_2N-NR'_3R_4$ 的胍缩合，其中 R'_3 和 R_4 如上所定义，

—在非还原条件下得到式(I/e)化合物，其为式(I)化合物的特例：



其中 R_1 、 R_2 、 R'_3 、 R_4 、 R_5 和 A 如上所定义，

—或在还原剂存在下得到式(I/f)化合物，其为式(I)化合物的特例：



其中 R_1 、 R_2 、 R'_3 、 R_4 、 R_5 和 A 如上所定义，

化合物(I/a)-(I/f)的全体构成式(I)化合物，如果必要的话可以按照常规纯化技术将其纯化，如果需要的话可以通过常规分离技术将其分离为它的异构体(非对映体和/或对映体)，且如果需要的话将其转化为与可药用酸或碱的加成盐。

10. 药物组合物，单独包含作为活性成分的至少一种根据权利要求 1-8 中任一项的化合物或包含该化合物与一种或多种惰性、无毒、可药用赋形剂或载体的组合。

11. 根据权利要求 10 的药物组合物，包含至少一种根据权利要求 1-8 中任一项的活性成分，该活性成分在与饮食行为障碍或能量平衡障碍有关的疾病如糖尿病、肥胖、食欲过盛和神经性厌食的治疗中或在动脉高血压、焦虑、抑郁、癫痫、性功能障碍和睡眠障碍的治疗中用作神经肽 Y 受体的配体。

新颖的氨基三唑酮化合物、它们的制备方法 和含有它们的药物组合物

本发明涉及新颖的氨基三唑酮化合物，它们的制备方法以及包含它们的药物组合物。

本发明化合物具有新颖的结构且用于治疗与神经肽 Y(NPY)相关的疾病。

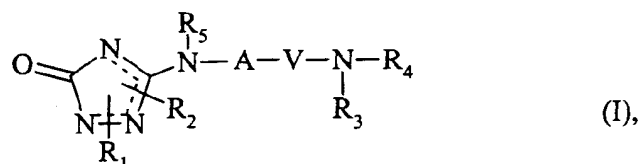
神经肽 Y(NPY)是一种 36 个氨基酸的肽，与肽 YY(PYY)和胰多肽(PP)相关。NPY 最初由猪脑分离(Proc. Natl. Acad. Sci.(美国国家科学院院报), 1982, 79, 5485)，其广泛分布于哺乳动物的中枢和外周神经系统中。该神经递质以高浓度存在于脑和心脏的神经纤维、交感神经节、血管以及输精管和胃肠道的平滑肌中。它对由特异性(Y)受体产生的各种生理效应负责。后者形成异质族，其 6 个亚型目前已被确定：Y₁-Y₆(Pharmacological Reviews(药理学综述), 1998, 50, 143)。NPY 在饮食行为中涉及，其强烈刺激食物摄取(Proc. Natl. Acad. Sci., 1985, 82, 3940)或对 HPA(下丘脑-垂体-肾上腺)轴发挥调节作用(J. of Neuroendocrinol.(神经内分泌学杂志), 1995, 7, 273)。其也显示出抗焦虑性能和镇静性能(Neuropsychopharmacology(神经精神药理学), 1993, 8, 357)和诱发血压增加的强血管收缩能力(Eur. J. Pharmacol.(欧洲药理学杂志), 1984, 85, 519)，且其还对昼夜节律具有作用(Neuroscience and Biobehavioral Reviews(神经科学和生物行为综述), 1995, 19, 349)。

最近已描述了各种 NPY 受体配体。作为举例，可以提到环状肽化合物(WO 9400486)，精氨酸的氨基酸化合物(WO 9417035)以及非肽化合物(WO 9827063)。

除了本发明化合物是新的这一事实外，它们对食物摄取和体重增加显示出体内抑制作用。该作用通过与 NPY 受体结合而发挥出来。因此，可以使用本发明化合物来治疗要求 NPY 受体的配体的疾病，尤其是治疗与

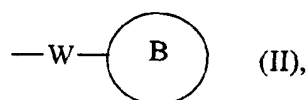
饮食行为障碍或能量平衡障碍有关的疾病如糖尿病、肥胖、食欲过盛和神经性厌食，以及治疗动脉高血压、焦虑、抑郁、癫痫、性功能障碍和睡眠障碍。

更具体地，本发明涉及式(I)化合物：



其中：

- R_1 和 R_2 各自独立地代表氢原子或未取代或取代的烷基、未取代或取代的链烯基、未取代或取代的炔基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的环烷基或未取代或取代的杂环烷基，应理解的是基团 R_1 和 R_2 中至少一个不为氢原子，
- R_3 代表氢原子或未取代或取代的烷基、未取代或取代的链烯基、未取代或取代的炔基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的环烷基或未取代或取代的杂环烷基，
- R_4 代表式(II)的基团：



其中 W 代表一根键或含有 1-6 个碳原子的亚烷基链且 B 代表含有 3-10 个环原子且含有至少一个氧代、-COR(其中 R 代表氢原子或烷基、烷氧基、氨基、烷基氨基或二烷基氨基)或羟基取代基的芳族或非芳族单环或多环基团，所述环原子可以包括 1-3 个选自氧、硫和氮的杂原子，所述单环或多环基团可以含有一个或多个不饱和度和/或除上述氧代、COR 或羟基之外的一个或多个选自烷基、烷氧基、芳基、芳基烷基和卤素原子的取代基，

- R_5 代表氢原子或烷基，
- A 代表选自 $-\text{A}_2-$ 、 $-\text{A}_1-\text{A}_2-$ 、 $-\text{A}_2-\text{A}_1-$ 和 $-\text{A}_1-\text{A}_2-\text{A}_1-$ 的基团，其中 A_1 为亚烷基、亚链烯基或亚炔基且 A_2 代表未取代或取代的亚苯基、未取代或取代的亚萘基、未取代或取代的亚环烷基、未取代或取代的亚杂芳基或未取代或取代的亚杂环烷基，

- V 代表一根键或基团-CH₂-、-CO-、-CS-、-CH₂-NH-或-CH=N-，或 V 和 R₃ 与携带它们的基团-A-和-N-R₄ 一起形成基团-A-CH=N-R₄，

应理解的是：

- 术语“烷基”表示具有 1-6 个碳原子的线性或支化基团，
 - 术语“亚烷基”表示含有 1-6 个碳原子的线性或支化二价基团，
 - 术语“链烯基”表示含有 2-6 个碳原子和 1-3 根双键的线性或支化基团，
 - 术语“亚链烯基”表示含有 2-6 个碳原子和 1-3 根双键的线性或支化二价基团，
 - 术语“炔基”表示含有 2-6 个碳原子和 1-3 根叁键的线性或支化基团，
 - 术语“亚炔基”表示含有 2-6 个碳原子和 1-3 根叁键的线性或支化二价基团，
 - 术语“芳基”表示苯基、萘基、联苯基、二氢萘基或四氢萘基，
 - 术语“杂芳基”表示具有 5-11 个环成员的不饱和或部分不饱和的单环或双环基团，所述环成员含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，
 - 术语“亚苯基”和“亚萘基”分别表示二价苯基和萘基，
 - 术语“亚杂芳基”表示二价杂芳基，其中杂芳基如上所定义，
 - 术语“杂环烷基”表示具有 4-11 个环成员的饱和单环或双环基团，所述环成员含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，
 - 术语“亚杂环烷基”表示具有 4-11 个环成员的饱和单环或双环二价基团，所述环成员含有 1-4 个选自氮、氧和硫的杂原子，
 - 术语“环烷基”表示含有 3-8 个碳原子的饱和环状基团，
 - 术语“亚环烷基”表示含有 3-8 个碳原子的饱和二价环状基团，
- 用于术语“芳基”或“杂芳基”的表达短语“取代的”是指这些基团在其环状部分上被 1-5 个相同或不同的取代基取代的，所述取代基选自线性或支化(C₁-C₆)烷基、线性或支化(C₁-C₆)烷氧基、卤素、羟基、线性或支化(C₁-C₆)全卤代烷基、硝基、氨基(未取代或被一个或两个选自线性或支化(C₁-C₆)烷基、芳基和杂芳基的基团取代)、线性或支化(C₁-C₆)酰基、氨基羧基(任选在氮原子上被一个或两个线性或支化(C₁-C₆)烷基取代)、线性或支化(C₁-C₆)酰基氨基、线性或支化(C₁-C₆)烷氧基羧基、甲酰基、羧基、

磺基、亚磺基、氨磺酰基、腈、线性或支化(C_1-C_6)氨基烷基(任选在氮原子上被一个或两个线性或支化(C_1-C_6)烷基取代)、线性或支化(C_1-C_6)硫代烷基(任选在硫原子上被线性或支化(C_1-C_6)烷基取代)和羟基烷基(任选在氧原子上被线性或支化(C_1-C_6)烷基取代),

用于术语“烷基”、“链烯基”或“炔基”的表达短语“取代的”是指这些基团可以被一个或多个选自羟基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的杂芳基、未取代或取代的杂环烷基和卤素原子的基团取代,

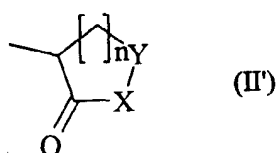
用于术语“亚苯基”、“亚萘基”或“亚杂芳基”的表达短语“取代的”是指这些基团被 1-3 个相同或不同的基团取代,所述取代基选自线性或支化(C_1-C_6)烷基、线性或支化(C_1-C_6)烷氧基、卤素、羟基、线性或支化(C_1-C_6)全卤代烷基、硝基、氨基(未取代或被一个或两个选自线性或支化(C_1-C_6)烷基、芳基和杂芳基的基团取代)、线性或支化(C_1-C_6)酰基、甲酰基、羧基、线性或支化(C_1-C_6)烷氧基羰基、氨基羰基(任选在氮原子上被一个或多个线性或支化(C_1-C_6)烷基取代)、线性或支化(C_1-C_6)酰基氨基和腈,它们的对映体、非对映体及其与可药用酸或碱的加成盐。

更具体地,本发明涉及其中 A 代表亚苯基,尤其是未取代亚苯基的式(I)化合物。

优选的基团 R_1 和 R_2 是氢原子和芳基,如吡啶基或苯基,这些基团是未取代或取代的。

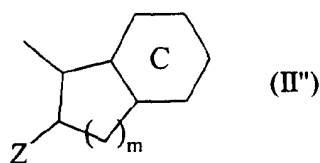
本发明更具体涉及其中 R_3 和 R_5 代表氢原子的式(I)化合物。

优选的基团 R_4 为式(II')的基团:



其中 n 为 0、1、2 或 3, X 代表氧或硫原子且在这种情况下 Y 代表基团 CH_2 , 或 X 代表基团 NH 且在这种情况下 Y 代表基团 CH_2 或氧原子。

其他优选的基团 R_4 为式(II'')的基团:



其中 m 为 0、1 或 2， Z 代表羟基或氨基且 C 代表任选被取代的芳族 6 元环，该环可以含有 1-3 个氮原子。

有利的是本发明涉及其中 V 代表基团 CO 或 CH_2 的式(I)化合物。

更具体地，本发明涉及式(I)化合物，其为

N -[(3R)-2-氧代四氢-3-咪唑基]-4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺，

4-{{1-(3-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基}- N -[(3R)-2-氧代四氢-3-咪唑基]苯甲酰胺，

4-{{1-(3-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基}- N -[(3R)-2-氧代四氢-3-噻吩基]苯甲酰胺，

4-{{1-(3-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基}- N -[(3R)-2-氧代四氢-3-噻吩基]苯甲酰胺三氟乙酸盐，

4-{{1-(3-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基}- N -[(3R)-2-氧代四氢-3-咪唑基]苯甲酰胺，

4-{{1-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基}- N -[(3R)-2-氧代四氢-3-咪唑基]苯甲酰胺，

3-[(4-{{1-(3-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基}苄基)氨基]-2-氮杂环庚酮三氟乙酸盐。

其他优选的化合物是下列式(I)化合物：

N -[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]-4-[(5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基]苯甲酰胺，

N -[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]-4-{{1-(3-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基}苯甲酰胺，

4-{{1-(3-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基}- N -[(1R,2S)-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-2-基]苯甲酰胺，

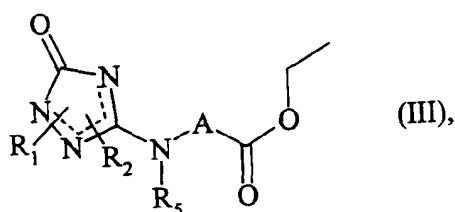
2-(3-氯苯基)-5-[4-({[(1S,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基}甲基)苯

胺基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮三氟乙酸盐,

2-(3-氯苯基)-5-[4-({[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基}甲基)苯胺基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮三氟乙酸盐。

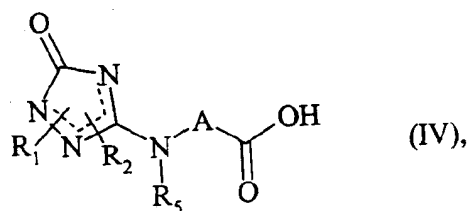
本发明优选化合物的对映体和非对映体以及与可药用酸或碱的加成盐构成本发明的整体部分。

本发明还涉及一种制备式(I)化合物的方法, 该方法的特征在于使用式(III)的化合物作为原料:



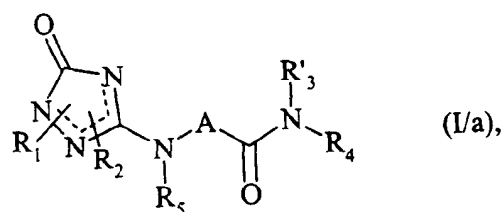
其中 R_1 、 R_2 、 R_5 和 A 如上所定义,

使式(III)化合物在碱性介质中水解, 得到式(IV)化合物:



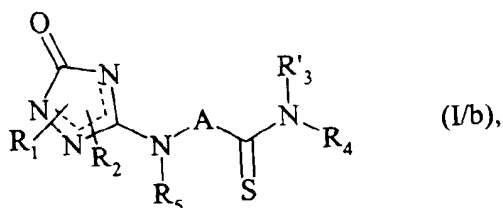
其中 R_1 、 R_2 、 R_5 和 A 如上所定义

◆使式(IV)化合物在偶联剂存在下与式 NHR'_3R_4 (其中 R_4 如上所定义且 R'_3 可以具有 R_3 的任何一种含义, 但不能与 V 一起形成另外的键)的胺缩合, 得到式(I/a)的化合物, 其为式(I)化合物的特例:



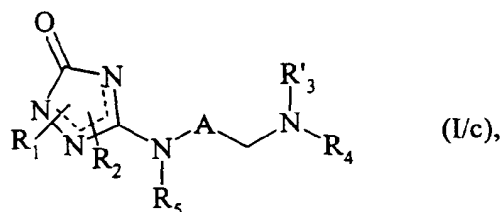
其中 R_1 、 R_2 、 R'_3 、 R_4 、 R_5 和 A 如上所定义,

●使式(I/a)化合物与硫化试剂(thionating agent)如 Lawesson 试剂反应, 得到式(I/b)化合物, 其为式(I)化合物的特例:



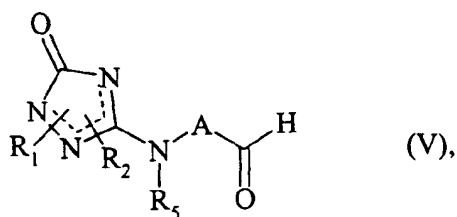
其中 R_1 、 R_2 、 R'_3 、 R_4 、 R_5 和 A 如上所定义，

●或使式(I/a)化合物与还原剂作用，得到式(I/c)化合物，其为式(I)化合物的特例：



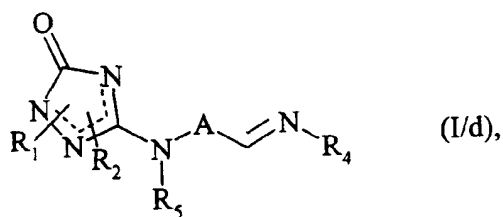
其中 R_1 、 R_2 、 R'_3 、 R_4 、 R_5 和 A 如上所定义，

◆或使式(IV)化合物在偶联剂存在下与 N,O -二甲基羟基胺缩合，然后在还原剂存在下还原，得到式(V)化合物：



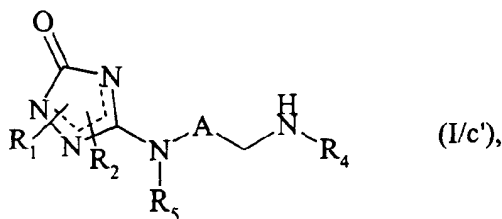
其中 R_1 、 R_2 、 R_5 和 A 如上所定义，

●使式(V)化合物与式 R_4NH_2 的化合物缩合，其中 R_4 如上所定义，得到式(I/d)化合物，其为式(I)化合物的特例：



其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 和 A 如上所定义，

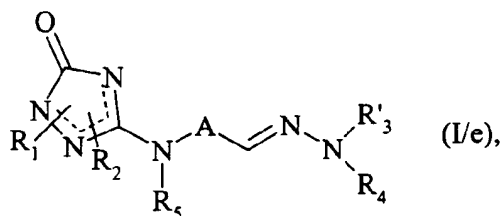
可以将式(I/d)化合物还原，得到式(I/c')的化合物，其为式(I/c)化合物的特例：



其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 和 A 如上所定义，

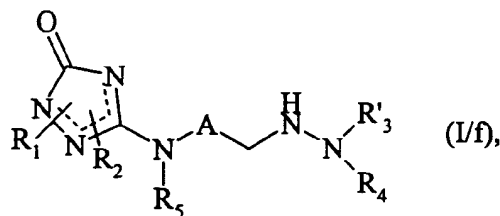
●或使式(V)化合物与式 $H_2N-NR'_3R_4$ 的胍缩合，其中 R'_3 和 R_4 如上所定义，

—在非还原条件下得到式(I/e)化合物，其为式(I)化合物的特例：



其中 R_1 、 R_2 、 R'_3 、 R_4 、 R_5 和 A 如上所定义，

—或在还原剂存在下得到式(I/f)化合物，其为式(I)化合物的特例：

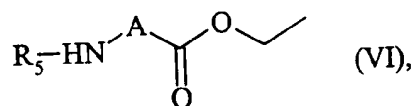


其中 R_1 、 R_2 、 R'_3 、 R_4 、 R_5 和 A 如上所定义，

化合物(I/a)-(I/f)的全体构成式(I)化合物，如果必要的话可以按照常规纯化技术将其纯化，如果需要的话可以通过常规分离技术将其分离为它的异构体(非对映体和/或对映体)，且如果需要的话将其转化为与可药用酸或碱的加成盐。

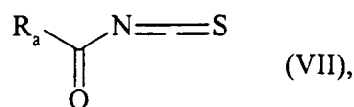
式(III)化合物可以通过常规化学反应或通过文献中所述的方法由本领域熟练技术人员容易地得到。

具体而言，式(III)化合物可以由式(VI)化合物开始得到：



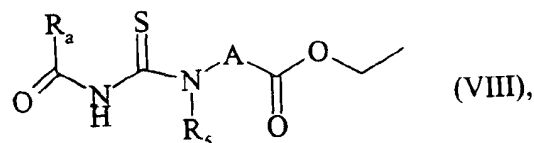
其中 A 如上所定义，

使该式(VI)化合物在碱性介质中与式(VII)的异硫氰酸酯缩合：



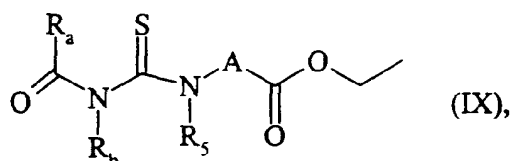
其中 R_a 代表线性或支化(C_1 - C_6)烷氧基，

得到式(VIII)的化合物:



其中 A 和 R_a 如上所定义,

使式(VIII)化合物在偶联剂和三苯基膦存在下与式 R_bOH (其中 R_b 代表基团 R_1 或 R_2 , 但氢原子除外) 的醇缩合, 得到式(IX)的化合物:



其中 A、 R_a 和 R_b 如上所定义,

将化合物(VIII)和(IX)的全体与式 $R_1NH-NHR_2$ 的胍(其中 R_1 和 R_2 如上所定义)在偶联剂存在下反应, 在自发环化或在酸介质中环化后得到式(III)化合物。

本发明还涉及药物组合物, 其单独包含作为活性成分的至少一种式(I)化合物或包含该化合物与一种或多种惰性、无毒、可药用赋形剂或载体的组合。

在本发明的药物组合物中, 可以更具具体地提到适合于口服、肠胃外、经鼻或经皮给药的那些, 片剂或糖锭剂、舌下片、明胶胶囊、锭剂、栓剂、霜剂、软膏、皮肤凝胶等。

有用的剂量因患者的年龄与体重、疾病的属性与严重性和给药途径而异, 给药途径可以是口服、鼻、直肠或肠胃外给药。单位剂量一般为每 24 小时 0.05mg 至 500mg, 分 1 至 3 次给药。

下列实施例阐述本发明, 但不限制本发明。

所述化合物的结构已用常规分光镜技术和光谱测定技术进行了测定。

例如化合物(1S*,2R*)应理解为具有绝对构型(1S,2R)和(2R,2S)的 2 种非对映体的外消旋混合物。

例如化合物(1S*,2S*)应理解为具有绝对构型(1S,2S)和(1R,2R)的 2 种

非对映体的外消旋混合物。

实施例 1: 4-[(1-环己基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基]-N-[(3S)-2-氧代四氢-3-呋喃基]苯甲酰胺三氟乙酸盐

程序如实施例 43, 但在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用环己基胍代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+ = 386$

实施例 2: 4-[(1-环己基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基]-N-[(1S*,2R*)-2-羟基环己基]甲基}苯甲酰胺

程序如实施例 1, 但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 (1R*,2S*)-2-(氨基甲基)环己醇代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+ = 414$

实施例 3: 4-[(1-环己基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基]-N-[(1R*,2R*)-2-羟基环己基]甲基}苯甲酰胺

程序如实施例 1, 但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 (1R*,2R*)-2-(氨基甲基)环己醇代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+ = 414$

实施例 4: 4-[(5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基]-N-[(3R)-2-氧代四氢-3-呋喃基]苯甲酰胺

程序如实施例 43, 但在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用苯基胍代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+ = 378$

实施例 5: (1R*,2S*)-2-({4-[(5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基]苯甲酰基}氨基)环己烷羧酸乙酯

程序如实施例 4, 但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 (1R*,2S*)-2-

氨基环己烷羧酸乙酯代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=473$

实施例 6: (1R*,2R*)-2-({4-[(5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基]苯甲酰基}氨基)环己烷羧酸乙酯

程序如实施例 4, 但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R*,2R*)-2-氨基环己烷羧酸乙酯代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=450$

实施例 7: N-(2-氧代-3-氮杂环庚烷基)-4-[(5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基]苯甲酰胺

程序如实施例 4, 但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 3-氨基-2-氮杂环庚酮代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=407$

实施例 8: N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-4-[(5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基]苯甲酰胺

程序如实施例 4, 但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=428$

实施例 9: N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-3-[(5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基]苯甲酰胺

程序如实施例 43, 但在步骤 A 中的 4-氨基苯甲酸乙酯用 3-氨基苯甲酸乙酯代替, 在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用苯基胍代替且在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=428$

实施例 10: N-[(1S,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-3-[(5-氧代-1-苯基-4,5-

二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基]苯甲酰胺

程序如实施例 9, 但在步骤 D 中的(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚用(1S,2R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

实施例 11: 4-{{[5-氧代-1-(2-吡啶基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}-N-[(3R)-2-氧代四氢-3-咪唑基]苯甲酰胺盐酸盐

程序如实施例 43, 但在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用 2-胍基吡啶代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+ = 381$

实施例 12: 4-{{[5-氧代-1-(4-吡啶基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}-N-[(3R)-2-氧代四氢-3-咪唑基]苯甲酰胺盐酸盐

程序如实施例 11, 但在步骤 B 中的 2-胍基吡啶用 4-胍基吡啶代替。

实施例 13: 4-{{[5-氧代-1-(2-吡啶基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}-N-[(3R)-2-氧代四氢-3-噻吩基]苯甲酰胺三氟乙酸盐

程序如实施例 11, 但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(3R)-3-氨基二氢-2(3H)-噻吩酮代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+ = 397$

实施例 14: N-[(1S*,2S*)-2-羟基环己基]-4-{{[5-氧代-1-(2-吡啶基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}苯甲酰胺三氟乙酸盐

程序如实施例 13, 但在步骤 D 中的(3R)-3-氨基二氢-2(3H)-噻吩酮用(1S*,2S*)-2-氨基环己醇代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+ = 395$

实施例 15: N-{{[(1R*,2R*)-2-羟基环己基]甲基}-4-{{[5-氧代-1-(2-吡啶基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}苯甲酰胺三氟乙酸盐

程序如实施例 13, 但在步骤 D 中的(3R)-3-氨基二氢-2(3H)-噻吩酮用

(1R*,2R*)-2-(氨基甲基)环己醇代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=409$

实施例 16: N-{[(1S*,2R*)-2-羟基环己基]甲基}-4-{[5-氧代-1-(2-吡啶基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}苯甲酰胺

程序如实施例 13, 但在步骤 D 中的(3R)-3-氨基二氢-2(3H)-噻吩酮用(1S*,2R*)-2-(氨基甲基)环己醇代替。

实施例 17: N-(2-氧代-3-氮杂环庚烷基)-4-{[5-氧代-1-(2-吡啶基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}苯甲酰胺三氟乙酸盐

程序如实施例 13, 但在步骤 D 中的(3R)-3-氨基二氢-2(3H)-噻吩酮用3-氨基-2-氮杂环庚酮代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=408$

实施例 18: 4-{[1-(3-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}-N-[(3R)-2-氧代四氢-3-呋喃基]苯甲酰胺

程序如实施例 43, 但在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用 1-(3-甲基苯基)胍代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=394$

实施例 19: 4-{[1-(3-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}-N-[(3R)-2-氧代四氢-3-噻吩基]苯甲酰胺

程序如实施例 18, 但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(3R)-3-氨基二氢-2(3H)-噻吩酮代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=410$

实施例 20: N-[(1S*,2S*)-2-羟基环己基]-4-{[1-(3-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}苯甲酰胺三氟乙酸盐

程序如实施例 18, 但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1S*,2S*)-2-

氨基环己醇代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=408$

实施例 21: 4-[[1-(3-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基]-N-(2-氧代-3-氮杂环庚烷基)苯甲酰胺

程序如实施例 18, 但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 3-氨基-2-氮杂环庚酮代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=421$

实施例 22: N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-4-[[1-(3-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基]苯甲酰胺

程序如实施例 18, 但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=442$

实施例 23: 4-[[1-(3,5-二甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基]-N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]苯甲酰胺

程序如实施例 22, 但在步骤 B 中的 1-(3-甲基苯基)胍用 1-(3,5-二甲基苯基)胍代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=455$

实施例 24: N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-4-[[1-(4-异丙基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基]苯甲酰胺

程序如实施例 22, 但在步骤 B 中的 1-(3-甲基苯基)胍用 1-(4-异丙基苯基)胍代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=470$

实施例 25: 4-[[1-(4-甲氧基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基]-N-[(3R)-2-氧代四氢-3-咪唑基]苯甲酰胺

程序如实施例 43，但在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用 1-(4-甲氧基苯基)胍代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+ = 410$

实施例 26: 4-[[1-(4-甲氧基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基]-N-(2-氧代-3-氮杂环庚烷基)苯甲酰胺

程序如实施例 25，但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 3-氨基-2-氮杂环庚酮代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+ = 437$

实施例 27: N-[(1R,2S)-1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-2-基]-4-[[1-(3-甲氧基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基]苯甲酰胺

程序如实施例 43，但在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用 1-(3-甲氧基苯基)胍代替且在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: $M-H^- = 456$

实施例 28: 4-[[1-(4-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基]-N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]苯甲酰胺

程序如实施例 43，但在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用 1-(4-氟苯基)胍代替且在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+ = 446$

实施例 29: 4-[[1-(3-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基]-N-[(3R)-2-氧代四氢-3-噻吩基]苯甲酰胺三氟乙酸盐

程序如实施例 43，但在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用 1-(3-氟苯基)胍代替且在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(3R)-3-氨基二氢-2(3H)-噻吩酮代替。

质谱: ESI-MS: M-H=428

实施例 30: 4-{{[1-(3-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}-N-[(3R)-2-氧代四氢-3-咪唑基]苯甲酰胺

程序如实施例 29, 但在步骤 D 中的(3R)-3-氨基二氢-2(3H)-噻吩酮用 R(+)- α -氨基丁内酯代替。

质谱: ESI-MS: MH⁺=414

实施例 31: N-[(1S*,2R*)-2-(氨基羧基)环戊基]-4-{{[1-(3-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}苯甲酰胺

程序如实施例 29, 但在步骤 D 中的(3R)-3-氨基二氢-2(3H)-噻吩酮用 (1S*,2R*)-2-氨基环戊烷甲酰胺代替。

质谱: ESI-MS: M-H=439

实施例 32: 4-{{[1-(3-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}-N-(2-氧代-3-氮杂环庚烷基)苯甲酰胺

程序如实施例 29, 但在步骤 D 中的(3R)-3-氨基二氢-2(3H)-噻吩酮用 3-氨基-2-氮杂环庚酮代替。

质谱: ESI-MS: MH⁺=441

实施例 33: 4-{{[1-(3-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}-N-[(1R,2S)-1-羟基-2,3-二氢-1H-茚-2-基]苯甲酰胺

程序如实施例 29, 但在步骤 D 中的(3R)-3-氨基二氢-2(3H)-噻吩酮用 (1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: MH⁺=460

实施例 34: 4-{{[1-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}-N-[(3R)-2-氧代四氢-3-咪唑基]苯甲酰胺

程序如实施例 43, 但在步骤 D 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用 1-(4-氯苯

基)肼代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+ = 414$

实施例 35: 4-([1-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基)-N-([(1S*,2R*)-2-羟基环己基]甲基)苯甲酰胺

程序如实施例 34,但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 (1S*,2R*)-2-(氨基甲基)环己醇代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+ = 442$

实施例 36: 4-([1-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基)-N-([(1R*,2R*)-2-羟基环己基]甲基)苯甲酰胺

程序如实施例 34,但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 (1R*,2R*)-2-(氨基甲基)环己醇代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+ = 442$

实施例 37: (1S*,2S*)-2-[(4-([1-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基)苯甲酰基)氨基]环己烷羧酸乙酯

程序如实施例 34,但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 (1S*,2S*)-2-氨基环己烷羧酸乙酯代替。

质谱: ESI-MS: $M-H^- = 482$

实施例 38: (1R*,2S*)-2-[(4-([1-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基)苯甲酰基)氨基]环己烷羧酸乙酯

程序如实施例 34,但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 (1R*,2S*)-2-氨基环己烷羧酸乙酯代替。

实施例 39: 4-([1-(3-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基)甲基)-N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]苯甲酰胺

程序如实施例 43,但在步骤 A 中的 4-氨基苯甲酸乙酯用 4-(氨基甲基)

苯甲酸乙酯代替、在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用 1-(3-氯苯基)胍代替且在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+ = 476$

实施例 40: 4-([1-(3-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}甲基)-N-[(1S,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]苯甲酰胺

程序如实施例 39, 但在步骤 D 中的(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚用(1S,2R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+ = 476$

实施例 41: 4-([1-(3,5-二氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}-N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]苯甲酰胺

程序如实施例 43, 但在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用 1-(3,5-二氯苯基)胍代替且在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

实施例 42: N-(2-氧代-3-氮杂环丁烷基)-4-([5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基)苯甲酰胺

程序如实施例 43, 但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 3-氨基-2-氮杂环丁酮代替。

实施例 43: N-[(3R)-2-氧代四氢-3-咪唑基]-4-([5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基)苯甲酰胺

步骤 A: 4-([[(乙氧基羰基)氨基]硫代甲酰基(carbothioyl)]氨基)苯甲酸乙酯

向 4-氨基苯甲酸乙酯(38.2g)在 CH_3CN (250ml)中的溶液中加入乙氧基羰基异硫氰酸酯(30ml)和二异丙基乙胺(44.3ml)。室温下搅拌 12 小时后, 过滤形成的沉淀并用 CH_3CN 和 Et_2O 洗涤, 然后真空干燥, 得到标题化

合物。

步骤 B: 4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酸乙酯

向在步骤 A 中得到的产物(49.45g)在二甲基甲酰胺(300ml)中的溶液中加入 3-(三氟甲基)苯基胍(24ml)、EDCI(63.8g)和二异丙基乙胺(32ml)。室温搅拌反应混合物 4 小时。将反应混合物倾入 10%HCl 水溶液(2L)中并用乙酸乙酯萃取产物(4 次)。有机相用 10%HCl 溶液洗涤(两次)并用 NaCl 饱和的水洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发至干。将所得产物溶于三氟乙酸的 10%二噁烷溶液中并在 50°C 下加热一夜。浓缩有机相并过滤所得固体, 用乙醚洗涤(3 次)并随后真空干燥, 得到标题化合物。

步骤 C: 4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酸

向在步骤 B 中得到的产物(33g)在甲醇/四氢呋喃(500ml/500ml)的混合物中的溶液中加入氢氧化锂(24.9g)在水(100ml)中的溶液。在 50°C 下搅拌反应混合物 12 小时, 然后浓缩, 将水相用浓 HCl 酸化。过滤形成的沉淀, 然后用水洗涤并真空干燥, 得到标题化合物。

步骤 D: N-[(3R)-2-氧代四氢-3-呋喃基]-4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺

向在步骤 C 中得到的化合物(2.65g)在二甲基甲酰胺(20ml)的溶液中加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDCI)(2.08g)、氮杂苯并三唑(198mg)、二异丙基乙胺(1.27ml)和 R(+)- α -氨基丁内酯(1g)。室温搅拌反应混合物一夜。将反应混合物倾入 10%HCl 水溶液(150ml)中。过滤形成的沉淀, 用水洗涤, 真空干燥并通过正相快速层析(CH_2Cl_2 90/EtOH 10)提纯。将所得产物溶于二甲亚砜中, 倾入 10%HCl 水溶液(150ml)中, 过滤并用水洗涤, 然后真空干燥, 得到标题化合物。

质谱: ESI-MS: $\text{MH}^+=448$

实施例 44: N-(2-氧代四氢-3-呋喃基)-4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-

二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺

程序如实施例 43, 但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 α -氨基丁内酯代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=448$

实施例 45: N-[(3S)-2-氧代四氢-3-咪唑基]-4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺

程序如实施例 43, 但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 S(-)- α -氨基丁内酯代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=448$

实施例 46: N-[(3S)-2-氧代四氢-3-噻吩基]-4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺

程序如实施例 43, 但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 (3S)-3-氨基二氢-2(3H)-噻吩酮代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=464$

实施例 47: N-(2-氧代-3-吡咯烷基)-4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺

程序如实施例 43, 但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 3-氨基-2-吡咯烷酮代替。

实施例 48: N-[(4R)-3-氧代异噁唑烷基]-4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺

程序如实施例 43, 但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 (R)-4-氨基-3-异噁唑烷酮代替。

实施例 49: N-(2-氧代-3-嘧啶基)-4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺

程序如实施例 43，但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 3-氨基-2-哌啶酮代替。

实施例 50: N-(2-氧代-3-氮杂环庚烷基)-4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺

程序如实施例 43，但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 3-氨基-2-氮杂环庚酮代替。

实施例 51: N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺

程序如实施例 43，但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: M-H=494

实施例 52: N-[(1S,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺

程序如实施例 43，但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1S,2R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: M-H=494

实施例 53: N-(3-羟基-2-吡啶基)-4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺

程序如实施例 43，但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 2-氨基-3-吡啶酚代替。

质谱: ESI-MS: MH⁺=457

实施例 54: N-(5-氯-2-羟基苯基)-4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺

程序如实施例 43，但在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 2-氨基-4-

氯苯酚代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+ = 490$

实施例 55: 4-{甲基[1-(3-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}-N-[(3R)-2-氧代四氢-3-咪唑基]苯甲酰胺

程序如实施例 43 的步骤 A 和 B, 但将在步骤 B 中得到的产物在常规条件下进行甲基化, 得到 4-(甲基{5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酸乙酯; 然后进行如实施例 43 的步骤 C 和 D 的程序。

实施例 56: N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-4-[[1-(3-硝基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基]苯甲酰胺

程序如实施例 43, 但在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用 1-(3-硝基苯基)胍代替且在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

实施例 57: 4-({1-[4-(氨基磺酰基)苯基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)-N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]苯甲酰胺

程序如实施例 43, 但在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用 4-胍基苯磺酰胺代替且在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: $M-H = 505$

实施例 58: 4-{3-[4-({[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基}羰基)苯胺基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}苯磺酸

程序如实施例 43, 但在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用 4-胍基苯磺酸代替且在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

实施例 59: N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-4-({5-氧代-1-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺

程序如实施例 43, 但在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用 2-胍基-5-(三氟甲基)吡啶代替且在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+ = 497$

实施例 60: N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-4-({1-(2-萘基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺

程序如实施例 43, 但在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用 1-(2-萘基)胍代替且在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

实施例 61: N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]-4-({5-氧代-1-(2-喹啉基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺

程序如实施例 43, 但在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用 2-胍基喹啉代替且在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

实施例 62: 4-({1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)-N-[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]苯甲酰胺

程序如实施例 43, 但在步骤 B 中的 3-(三氟甲基)苯基胍用 2-胍基-1,3-苯并噻唑代替且在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: $M-H = 483$

实施例 63: 5-[4-({(1S,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基}氨基)甲基]苯胺基]-2-萘基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

程序如实施例 76, 但在步骤 A 中的 4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯

基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酸(在实施例 43 的步骤 C 中得到)用 4-[(5-氧代-1-苯基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基)氨基]苯甲酸(在实施例 4 的步骤 C 中得到)代替且在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 (1S,2R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: MH^+ =414

实施例 64: 5-[4-([(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基}甲基)苯胺基]-2-苯基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮三氟乙酸盐

程序如实施例 63, 但在步骤 C 中的(1S,2R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: MH^+ =414

实施例 65: (1R*,2S*)-2-[(4-{[1-(3-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}苄基)氨基]环戊烷甲酰胺三氟乙酸盐

程序如实施例 76, 但在步骤 A 中的 4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酸(在实施例 43 的步骤 C 中得到)用 4-[[1-(3-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基]苯甲酸(在实施例 18 的步骤 C 中得到)代替且在步骤 D 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R*,2S*)-2-氨基环戊烷甲酰胺代替。

质谱: ESI-MS: MH^+ =407

实施例 66: 5-[4-([(1R*,2R*)-2-羟基环己基]氨基}甲基)苯胺基]-2-(3-甲基苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮三氟乙酸盐

程序如实施例 65, 但在步骤 C 中的(1R*,2S*)-2-氨基环戊烷甲酰胺用(1R*,2R*)-2-氨基环己醇代替。

质谱: ESI-MS: MH^+ =394

实施例 67: 3-[(4-{[1-(3-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}苄基)氨基]-2-氮杂环庚酮三氟乙酸盐

程序如实施例 65, 但在步骤 C 中的(1R*,2S*)-2-氨基环戊烷甲酰胺用 3-氨基-2-氮杂环庚酮代替。

质谱: ESI-MS: MH^+ =407

实施例 68: 5-{4-[(5-乙酰基-2-羟基苯胺基)甲基]苯胺基}-2-(3-甲基苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

程序如实施例 65, 但在步骤 C 中的(1R*,2S*)-2-氨基环戊烷甲酰胺用 1-(3-氨基-4-羟基苯基)乙酮代替。

质谱: ESI-MS: MH^+ =430

实施例 69: 5-{4-[(5-氯-2-羟基苯胺基)甲基]苯胺基}-2-(3-甲基苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

程序如实施例 65, 但在步骤 C 中的(1R*,2S*)-2-氨基环戊烷甲酰胺用 2-氨基-4-氯苯酚代替。

质谱: ESI-MS: MH^+ =422

实施例 70: 5-[4-({[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基}甲基)苯胺基]-2-(3-甲基苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮三氟乙酸盐

程序如实施例 65, 但在步骤 C 中的(1R*,2S*)-2-氨基环戊烷甲酰胺用 (1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: MH^+ =428

实施例 71: 3-[(4-({[1-(3-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}苄基)氨基]-2-氮杂环庚酮三氟乙酸盐

程序如实施例 76, 但在步骤 A 中的 4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酸(在实施例 43 的步骤 C 中得到)用 4-({[1-(3-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基]氨基}苯甲酸(在实施例 29 的步骤 C 中得到)代替且在步骤 C 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 3-氨基-2-氮杂环庚酮代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=427$

实施例 72: 2-(3-氯苯基)-5-[4-({[(1S,2R)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基}甲基)苯胺基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮三氟乙酸盐

程序如实施例 71,但在步骤 C 中的 3-氨基-2-氮杂环庚酮用(1S,2R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=448$

实施例 73: 2-(3-氯苯基)-5-[4-({[(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基}甲基)苯胺基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮三氟乙酸盐

程序如实施例 71,但在步骤 C 中的 3-氨基-2-氮杂环庚酮用(1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-酚代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=448$

实施例 74: 2-(4-氯苯基)-5-{4-[(2-羟基苯胺基)甲基]苯胺基}-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮三氟乙酸盐

程序如实施例 76,但在步骤 A 中的 4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酸(在实施例 43 的步骤 C 中得到)用 4-{{1-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基}苯甲酸(在实施例 34 的步骤 C 中得到)代替且在步骤 C 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 2-氨基苯酚代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=408$

实施例 75: 5-[4-({苄基-[(1S*,2S*)-2-羟基环己基]氨基}甲基)苯胺基]-2-(4-氯苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮三氟乙酸盐

程序如实施例 74,但在步骤 C 中的 2-氨基苯酚用(1S*,2S*)-2-(苄基氨基)环己醇代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=504$

实施例 76: 5-[4-({[(3R)-2-氧代四氢-3-呋喃基]氨基}甲基)苯胺基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮盐酸盐

步骤 A: N-甲氧基-N-甲基-4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺

向在实施例 43 步骤 C 中得到的产物(12.2g)在二甲基甲酰胺(100ml)中的溶液中加入 EDCI(9.63g)、氮杂苯并三唑(4.57g)、二异丙基乙胺(8.7ml)和 N,O-二甲基羧基胺盐酸盐(4.9g)。室温搅拌反应混合物一夜,然后倾入 10%HCl 水溶液(150ml)中。过滤形成的沉淀,用水洗涤,然后真空干燥,得到标题化合物。

步骤 B: 4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲醛

在惰性气氛和-40°C 下向氯化铝锂(1M)在四氢呋喃(50ml)中的溶液中滴加在步骤 A 中得到的化合物在四氢呋喃(100ml)中的溶液。在-40°C 下搅拌 1 小时后,将反应混合物升温至 0°C,直到原料完全消失,随后冷却到-10°C 并通过缓慢加入水来破坏过量的还原剂。用乙酸乙酯萃取预期产物。有机相用水洗涤,然后用饱和氯化钠水溶液洗涤;用硫酸镁干燥,过滤并真空蒸发,得到标题化合物。

步骤 C: 5-[4-({[(3R)-2-氧代四氢-3-呋喃基]氨基}甲基)苯胺基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮盐酸盐

在室温下向在步骤 B 中得到的产物(2g)在二氯甲烷(20ml)中的溶液中加入 R(+)- α -氨基丁内酯(870mg)和硼氢化钠(2.43g),然后室温搅拌反应混合物,直到原料完全消失。然后浓缩反应混合物并将其溶于乙酸乙酯中,通过加入饱和碳酸氢钠水溶液来破坏过量的还原剂。有机相用水洗涤,然后用饱和氯化钠水溶液洗涤;然后用硫酸镁干燥,过滤并真空蒸发。将所得残余物溶于 HCl 的 4M 二噁烷溶液中,蒸发至干并真空干燥;然后在乙酸乙酯中研制,过滤并真空干燥,得到标题化合物。

质谱: ESI-MS: MH^+ =434

实施例 77: 5-[4-({[(4R)-3-氧代异噁唑烷基]氨基}甲基)苯胺基]-2-[3-(三氟

甲基)苯基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮盐酸盐

程序如实施例 76,但在步骤 C 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(R)-4-氨基-3-异噁唑烷酮代替。

质谱: ESI-MS: MH^+ =435

实施例 78: 3-{[4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苄基]氨基}-2-氮杂环庚酮

程序如实施例 76,但在步骤 C 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 3-氨基-2-氮杂环庚酮代替。

质谱: ESI-MS: MH^+ =461

实施例 79: (1R*,2S*)-2-{[4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苄基]氨基}环戊烷甲酰胺三氟乙酸盐

程序如实施例 76,但在步骤 C 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R*,2S*)-2-氨基环戊烷甲酰胺代替。

质谱: ESI-MS: MH^+ =461

实施例 80: 5-[4-({[(1R*,2R*)-2-羟基环己基]氨基}甲基)苯胺基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮三氟乙酸盐

程序如实施例 76,但在步骤 C 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R*,2R*)-2-氨基环己醇代替。

质谱: ESI-MS: MH^+ =448

实施例 81: (1R*,2S*)-2-{[4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苄基]氨基}环己烷甲酰胺三氟乙酸盐

程序如实施例 76,但在步骤 C 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用(1R*,2S*)-2-氨基环己烷甲酰胺代替。

质谱: ESI-MS: MH^+ =475

实施例 82: 5-(4-([(3-羟基-2-吡啶基)氨基]甲基)苯胺基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮三氟乙酸盐

程序如实施例 76, 但在步骤 C 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 2-氨基-3-吡啶酚代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=443$

实施例 83: 5-[4-([(1R,2S)-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氨基]甲基)苯胺基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮三氟乙酸盐

程序如实施例 76, 但在步骤 C 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 (1R,2S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-1-酚代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=482$

实施例 84: 5-[4-({苄基-[(1S*,2S*)-2-羟基环己基]氨基}甲基)苯胺基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮三氟乙酸盐

程序如实施例 76, 但在步骤 C 中的 R(+)- α -氨基丁内酯用 (1S*,2S*)-2-(苄基氨基)环己醇代替。

质谱: ESI-MS: $MH^+=538$

药理研究

实施例 A: 在禁食 24 小时的 Wistar 大鼠中测量对食物摄取的作用

在禁食 24 小时的 Wistar 大鼠中对本发明的产物进行体内试验, 以评价其对食物摄取的影响。所用动物为雄性 Wistar 大鼠(275-300g)。

将大鼠放置在装有格栅地板的单独笼子中, 允许其自由接近食物和液体。将动物在温度、湿度和光的受控条件下在动物饲养场中保持 6 天, 然后进行试验。试验总结如下:

=>在 T=0 时的 D-1: 大鼠的禁食在早上开始

=>在 T=0 时的 D0: 用试验化合物处理的动物, 对照组给予载体(10% DMSO+10% Solutol HS 15)

=>在 T=处理 1 小时后的 D0: 再引入食物, 在再放入各笼子中之前将

盘子装满食物并称重

=>在 T=处理 2 小时后的 D0: 首次测量食物摄取

=>在 T=处理 3、4、5 和 7 小时后的 D0: 累积测量食物摄取。

在使用之前立即将试验化合物根据其溶解度溶于 10%DMSO+10%Solutol HS 15 中, 并以 5 或 7.5mg/kg 的剂量和 2.0ml/kg 的体积腹膜内(IP)给药。

结果:

本发明化合物对食物摄取显示出非常良好的抑制百分数: 对各时间点(处理 2、3、4、5 或 7 小时后)相对于由载体构成的食物摄取对照组计算在处理组中对食物摄取的抑制百分数并通过单因子(因子: 处理)ANOVA 检验进行分析。

实施例 B: 测量对 NPY 受体的体外亲合性

在各种细胞系中测量本发明化合物与 NPY 受体结合的能力, 各细胞系表达所研究的受体亚型之一。使用肽 [¹²⁵I]-PYY 作为放射配体在 15-65pM 的浓度下进行竞争结合试验。在 1μM 浓度的 NPY 存在下测量非特异性级分。取决于各细胞系而温育细胞 1-2 小时, 在用 0.1%PEI 处理过的 GF/C 过滤器上过滤后收集放射性, 然后进行测量。

结果:

结果以 IC₅₀ 表达。本发明化合物似乎能够显著置换参考配体: IC₅₀ 值为几纳摩尔至几百纳摩尔。

实施例 C: 急性毒性研究

在对各包含 8 只小鼠(26 ± 6g)的试验组口服给予增加剂量的试验化合物后评价急性毒性。在处理第一天以规则间隔观察动物, 并在以后每天观察动物, 历时 2 周。

本发明化合物的毒性似乎非常低。

实施例 D: 药物组合物

制备 1000 片片剂(每片含有 10mg 剂量的 N-[(3R)-2-氧代四氢-3-咪喃基]-4-({5-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-3-基}氨基)苯甲酰胺(实施例 43))的配方

实施例 43 的化合物	10g
羟丙基纤维素	2g
小麦淀粉	10g
乳糖	100g
硬脂酸镁	3g
滑石	3g