



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103917538 B

(45)授权公告日 2016.08.24

(21)申请号 201280054325.7

C07D 417/14(2006.01)

(22)申请日 2012.11.07

A61K 31/5377(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 3/04(2006.01)

PCT/IB2011/054976 2011.11.08 IB

A61P 25/22(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 25/30(2006.01)

2014.05.05

A61P 25/26(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

(56)对比文件

PCT/IB2012/056218 2012.11.07

WO 03002559 A2, 2003.01.09, 说明书1-77
页和权利要求1, 9.

(87)PCT国际申请的公布数据

CN 1549816 A, 2004.11.24, 权利要求1和说
明书1-81页.

W02013/068935 EN 2013.05.16

WO 2010048013 A1, 2010.04.29, 说明书1-
37页.

(73)专利权人 埃科特莱茵药品有限公司

WO 2010048010 A1, 2010.04.29, 说明书1-
46页.

地址 瑞士阿施维尔

(72)发明人 马丁·博利 克里斯多夫·博斯

WO 03051368 A1, 2003.06.26, 说明书1-27
页.

克莉丝汀·普罗奇

WO 03032991 A1, 2003.04.24, 说明书1-21
页.

比比安·海德曼 蒂埃里·西弗朗

WO 02089800 A2, 2002.11.14, 说明书1-30
页.

约迪·T·威廉姆斯

(74)专利代理机构 上海胜康律师事务所 31263

代理人 李献忠

(51)Int.Cl.

审查员 刘慧

C07D 413/10(2006.01)

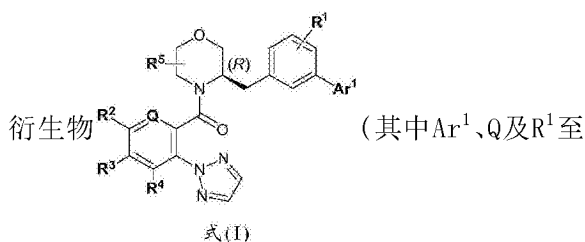
权利要求书15页 说明书81页

C07D 413/14(2006.01)

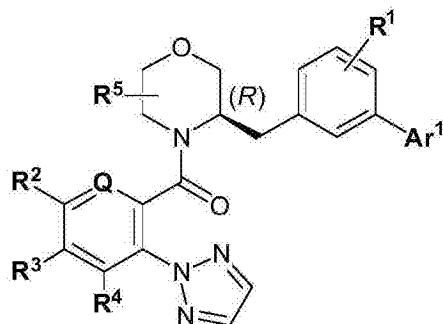
(54)发明名称

化合物的医药组合物及尤其其作为食欲素
(orexin)受体拮抗剂的用途。2-(1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺及3-(1,2,
3-三唑-2-基)吡啶酰胺衍生物

(57)摘要

本发明是关于式(I)的2-(1,2,3-三唑-2-
基)苯甲酰胺及3-(1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺R⁵如说明书中所阐述)、其制备、其医药上可接受
的盐及其作为药物的用途、含有一或多种式(I)

1. 一种式(I)化合物,



式 (I)

其中

Ar¹代表选自由以下组成的群组的5-或6元杂芳基:吡咯基、吡唑基、三唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及哒嗪基;其中该杂芳基是未经取代、经单取代或二取代的,其中取代基是独立地选自由以下组成的群组:C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素、氰基、C₁₋₃氟烷基及C₁₋₃氟烷氧基;

R¹不存在,或者代表一选自C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、羟基及卤素的取代基;

R²代表氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素或氰基;

R³代表氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₃氟烷基或卤素;

R⁴代表氢、C₁₋₄烷基、C₁₋₃氟烷基或卤素;

R⁵不存在,或者代表一位于吗啉环的任一环碳原子上的取代基,其中该取代基独立地是甲基或乙基;且

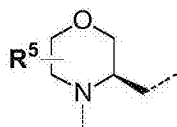
Q代表CR⁶;或若R²是C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基,则Q代表CR⁶或N;其中

R⁶代表氢、氟或甲基;

或其医药上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物;其中

该式(I)化合物的该吗啉环:



是选自由以下组成的群组的环:



Ar¹代表选自由以下组成的群组的5-或6元杂芳基:吡咯基、吡唑基、三唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及哒嗪基;其中该杂芳基未经取代或经C₁₋₄烷基单取代;

R¹不存在,或者代表一选自甲基、甲氧基、羟基及卤素的取代基;

R²代表氢、甲基、甲氧基、卤素或氰基;

R^3 代表氢、甲基、甲氧基、三氟甲基或卤素；

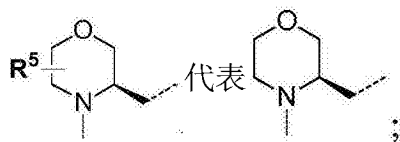
R^4 代表氢、甲基、三氟甲基或卤素；

Q代表 CR^6 ；或若 R^2 是甲基，则Q代表 CR^6 或N；其中

R^6 代表氢、氟或甲基；

或其医药上可接受的盐。

3. 根据权利要求1所述的化合物；其中该式(I)化合物的该吗啉环：



或其医药上可接受的盐。

4. 根据权利要求3所述的化合物；其中 Ar^1 代表吡啶-1-基、[1,2,3]三唑-2-基、[1,2,4]噁二唑-3-基或嘧啶-2-基，该些基团未经取代或若是嘧啶-2-基则是未取代的或经甲基单取代；

或其医药上可接受的盐。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物；其中 R^2 代表氢、甲基、甲氧基、氰基、氟或氯； R^3 代表氢、甲基、三氟甲基、氟或氯； R^4 代表氢、甲基、三氟甲基或氟；且Q代表 CR^6 ；或若 R^2 是甲基，则Q代表 CR^6 或N；其中 R^6 代表氢、氟或甲基；

或其医药上可接受的盐。

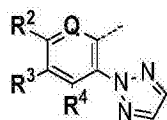
6. 根据权利要求5所述的化合物，其中Q代表CH；

或其医药上可接受的盐。

7. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物；其中 R^2 代表氢或氯； R^3 代表氢、氯、甲基或三氟甲基， R^4 代表氢或甲基；且Q代表CH；

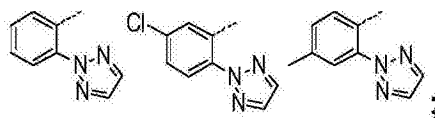
或其医药上可接受的盐。

8. 根据权利要求3所述的化合物；其中基团

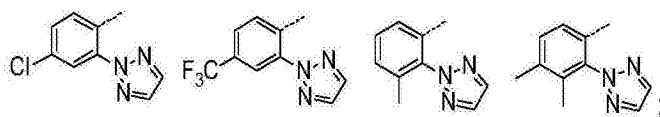


是独立地选自下列基团A)至F)的基团：

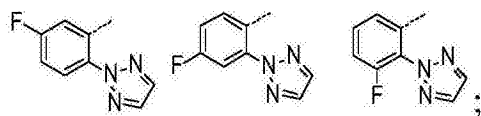
A)



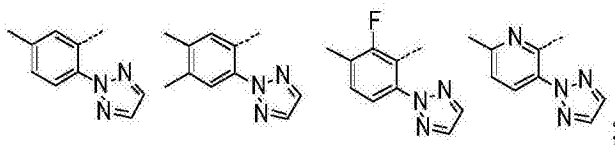
B)



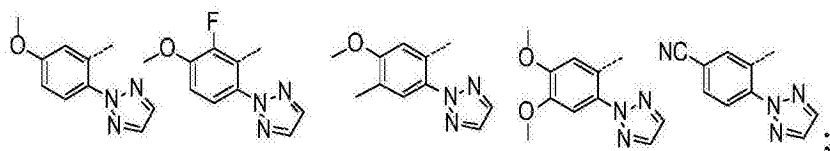
C)



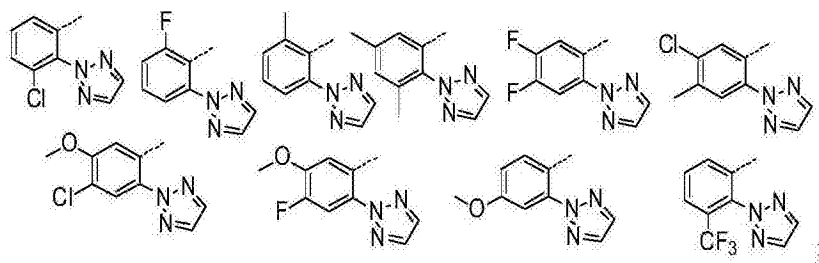
D)



E)

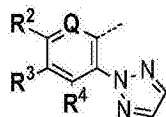


F)



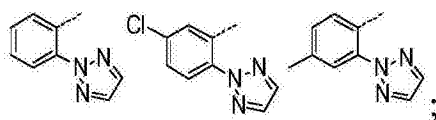
或其医药上可接受的盐。

9. 根据权利要求3所述的化合物;其中基团

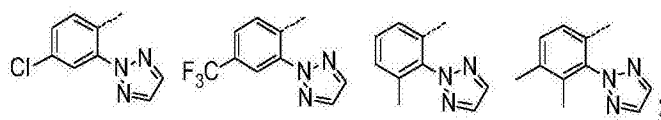


是选自由下列基团A)及B)组成的群组的基团:

A)

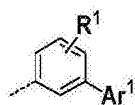


B)



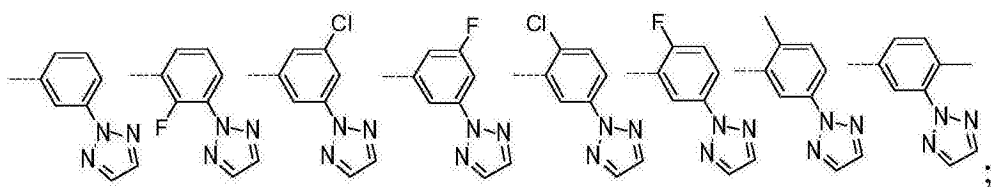
或其医药上可接受的盐。

10. 根据权利要求8所述的化合物;其中基团

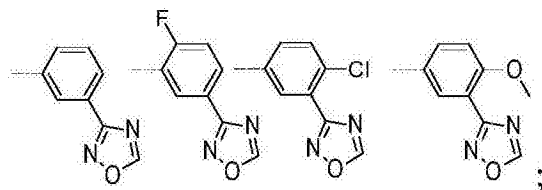


是独立地选自下列基团A)至H)的基团:

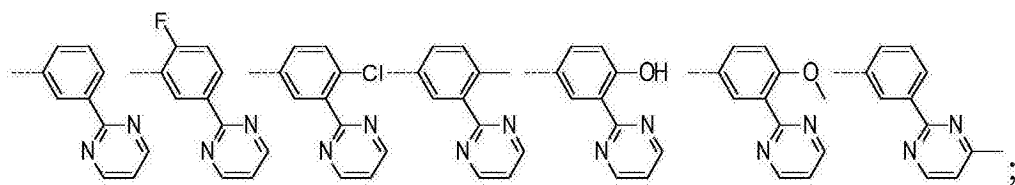
A)



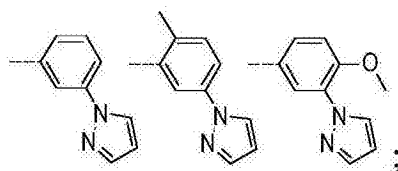
B)



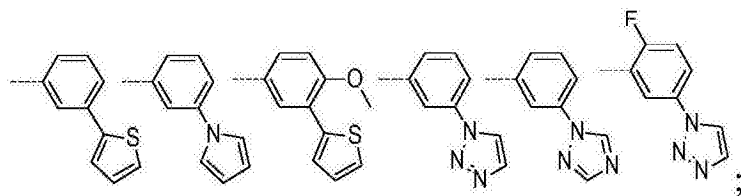
C)



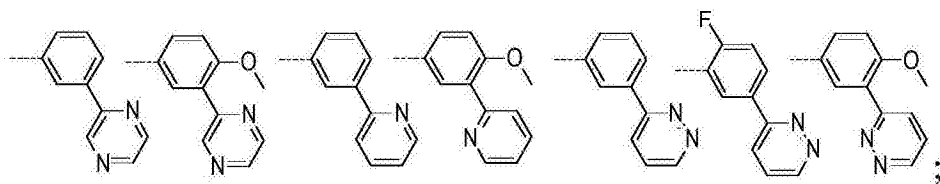
D)



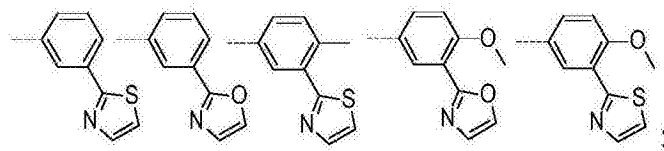
E)



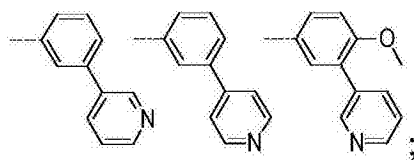
F)



G)

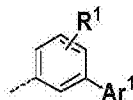


H)



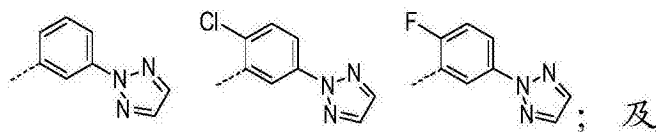
或其医药上可接受的盐。

11. 根据权利要求9所述的化合物；其中基团

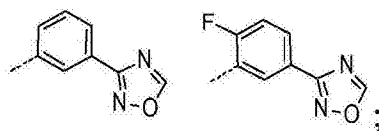


是选自由下列基团A)及B)组成的群组的基团：

A)



B)



或其医药上可接受的盐。

12. 根据权利要求1所述的化合物，其选自由以下组成的群组：

[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮；

(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

[(R)-3-(4-甲氧基-3-吡啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮；

[(R)-3-(4-甲氧基-3-吡啶-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮；

[(R)-3-(4-甲氧基-3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮；

[(R)-3-(4-甲氧基-3-吡嗪-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮；

[(R)-3-(4-甲氧基-3-哒嗪-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮；

[(R)-3-(4-甲氧基-3-噻唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮；

[(R)-3-(4-甲氧基-3-噁唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮；

[(R)-3-(4-甲氧基-3-噻吩-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-

甲酮；

(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮；

[(S)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮；

[(R)-3-(4-甲氧基-3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮；

(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

[(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮；

(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

[(R)-3-(3-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮；

(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

(5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

(2-氟-3-甲基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡啉-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

(5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡啉-4-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

(2-氟-3-甲基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

4-[1,2,3]三唑-2-基-3-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-羰基]-苯甲

腈;

(5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(2-氟-3-甲氧基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(4,5-二甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(4-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(5-甲氧基-4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-吡咯-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

{(R)-3-[3-(4-甲基-噻啶-2-基)-苄基]-吗啉-4-基}-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

{(R)-3-[3-(4-甲基-噻啶-2-基)-苄基]-吗啉-4-基}-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-吡嗪-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(3-噁唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-噁唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(3-噁唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-噁吩-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(3-噁吩-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-哒嗪-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(3-哒嗪-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

(2-氟-3-甲基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-噻啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-噻啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-噻啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(6-甲基-3-[1,2,3]三唑-2-基-吡啶-2-基)-[(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(6-甲基-3-[1,2,3]三唑-2-基-吡啶-2-基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗

啉-4-基]-甲酮;及

(3-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

或其医药上可接受的盐。

13. 根据权利要求1所述的化合物,其选自由以下组成的群组:

[(R)-3-(4-羟基-3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(4-甲氧基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(4-甲氧基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(4-甲氧基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

(4-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(4-甲氧基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(4-甲氧基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-甲基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(4-甲基-3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(4-甲基-3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(4-甲基-3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(3R,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(3R,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(3R,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(3S,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(3S,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(3S,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

(4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(3S,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(3,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-4-三氟甲基-苄基)-甲酮;

(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(4-氟-5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(4-甲基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(4,5-二氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(3-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-4-三氟甲基-苄基)-甲酮;

(5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(3,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(4-氯-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

(4,5-二氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-

4-基]-甲酮;

(3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(4-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2S,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

(4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(R)-3-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

(5-氯-4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(4-氯-5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(3-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(R)-3-(3-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

(3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-噻啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-噻啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-噻啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

(3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(2-甲基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(2-甲基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(2-甲基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(2-甲基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

(4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗

啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

(2-氟-3-甲基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(2-氟-3-甲氧基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲氧基-4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

(3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

(4,5-二氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-4-三氟甲基-苯基)-甲酮;

(4-氯-5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2R,5R)-2-乙基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2R,5R)-2-乙基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2R,5R)-2-乙基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(R)-3-(3-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(R)-3-(3-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2R,5R)-5-(2-氟-5-嘧啶-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

(3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-嘧啶-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮;

(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-嘧啶-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮;

(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-嘧啶-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮;

(3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-嘧啶-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(2-氟-5-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(R)-3-(2-氟-5-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(R)-3-(2-氟-5-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

(3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(2S,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2S,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2S,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2R,5R)-5-(2-氟-5-哒嗪-3-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(R)-3-(2-氟-5-哒嗪-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2R,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(2R,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3,4-二甲基-2-[1,2,3]三

唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

(3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-3-三氟甲基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(2-氟-3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮;

(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(2-甲基-5-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[(R)-3-(2-甲基-5-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(R)-3-(2-甲基-5-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-甲基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[(R)-3-(4-甲基-3-噻唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[(R)-3-(4-甲基-3-噻唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;及

[(R)-3-(4-氯-3-噻唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;
或其医药上可接受的盐。

14. 根据权利要求1所述的化合物,其是(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

或其医药上可接受的盐。

15. 一种医药组合物,其包括作为活性成份的一或多种如权利要求1或10至14中任一项所定义的化合物或其医药上可接受的盐及至少一种治疗惰性赋形剂。

16. 如权利要求1或10至14中任一项所定义的化合物或其医药上可接受的盐在制备用于预防或治疗选自自由焦虑症、成瘾症、情感病症及食欲障碍组成的群组的疾病的药物中的用途。

17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述疾病是恐惧性焦虑或创伤后压力病症。

2-(1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺及3-(1,2,3-三唑-2-基)吡啶 酰胺衍生物

技术领域

[0001] 本发明是关于式(I)的2-(1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺及3-(1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺衍生物及其作为药物的用途。本发明亦涉及相关方面,包含制备该些化合物的方法、含有一或多种式(I)化合物的医药组合物及其作为食欲素(orexin)受体拮抗剂、尤其作为食欲素-1受体拮抗剂的用途。

背景技术

[0002] 食欲素(食欲素A或OX-A及食欲素B或OX-B)是在1998年由两个研究组所发现的神经肽,食欲素A是33氨基酸肽且食欲素B是28氨基酸肽(Sakurai T.等人,Cell,1998,92,573-585)。食欲素是在外侧下丘脑的离散神经元中产生并与G-蛋白偶合受体(OX₁及OX₂受体)结合。食欲素-1受体(OX₁)对于OX-A具有选择性,且食欲素-2受体(OX₂)能够结合OX-A以及OX-B。食欲素受体拮抗剂是新颖类型的神经系统或精神治疗药物。其在动物及人类中的作用模式涉及阻断脑中的食欲素-1及食欲素-2受体二者(双重拮抗剂),或个别且选择性地阻断食欲素-1或食欲素-2受体(选择性拮抗剂)。开始发现食欲素刺激大鼠的食物消耗,这表明这些肽具有在调控进食行为的中枢反馈机制中作为介体的生理学作用(Sakurai T.等人,Cell,1998,92,573-585)。

[0003] 另一方面,食欲素神经肽及食欲素受体在调控昼夜警觉状态中发挥基本及主要作用。在脑中,食欲素神经元收集关于内部及外部状态的感觉输入且将短下丘脑内轴突投射以及长投射发送至许多其它脑区域中。食欲素纤维及受体在基底前脑、边缘结构及脑干区域(与调控觉醒、睡眠及情绪反应性相关的区)中的特定分布表明,食欲素施加作为行为唤醒的调控剂的基本功能;藉由活化促醒细胞放电(firing),食欲素有助于协调所有调控昼夜活动、能量平衡及情绪反应性的脑唤醒系统。此作用开辟了用于在医学上解决下列段落中所阐述可能与食欲素激导性功能障碍(orexinergic dysfunctions)相关的诸多心理健康病症的较大治疗机会[例如参见:Tsujino N及Sakurai T,“Orexin/hypocretin:a neuropeptide at the interface of sleep,energy homeostasis,and reward systems.”,Pharmacol Rev.2009,61:162-176;及Carter ME等人,“The brain hypocretins and their receptors:mediators of allostatic arousal.”,Curr Op Pharmacol.2009,9:39-45]。还观察到,食欲素调节睡眠及觉醒状态,从而开辟了失眠及其它睡眠病症的潜在新颖治疗方式(Chemelli R.M.等人,Cell,1999,98,437-451)。

[0004] 人类记忆包括多个具有不同操作原理及不同潜在神经元基质的系统。有意识、陈述性记忆能力与无意识、非陈述性记忆能力组之间具有重大差别。陈述性记忆进一步再分为语意记忆及情节记忆。非陈述性记忆进一步再分为引导学习及知觉学习、关于技能及习惯的程序性记忆、联想性学习及非联想性学习以及一些其它记忆。语意记忆是指关于世界的一般知识,而情节记忆是事件的自传式记忆。程序性记忆是指实施基于技能的操作(运动技能)的能力。长期记忆是在多阶段过程期间经由涉及不同脑结构的逐步变化所确立,其始自

学习或记忆获取或形成。随后,巩固所学习的事情可稳定记忆。在恢复长期记忆时,其可返回不稳定状态,其中原始内容可被更新、改变或破坏。随后,重新巩固可再次稳定记忆。在末期阶段,长期记忆可抵抗破坏。长期记忆在概念及解剖学上与工作记忆不同,后者是维持暂时性记忆限定量信息的能力。行为研究已表明,人脑在某些关键时间间隔处巩固长期记忆。记忆巩固的初始阶段可发生于在我们接触新观点或学习经历之后的最初数分钟内。接下来的且极可能最重要的阶段可发生于较长时间段中,例如在睡眠期间;实际上,某些巩固过程已表明具有睡眠依赖性[R.Stickgold等人,Sleep-dependent memory consolidation; Nature 2005,437,1272-1278]。相信,学习及记忆过程在各种神经及心理病症(例如智力迟钝、阿兹海默氏病(Alzheimer's disease)或抑郁)中根本性地受到影响。实际上,记忆损失或记忆获取缺损是这些疾病的显著特征,且尚未出现用以预防该有害过程的有效疗法。

[0005] 此外,来自活体外及活体内研究的解剖学及功能证据表明,内源性食欲素系统与脑的奖励性路径之间具有重要的正相互作用[Aston-Jones G等人,Brain Res 2010,1314,74-90;Sharf R等人,Brain Res 2010,1314,130-138]。选择性药理学OXR-1阻断减小了可卡因(cocaine)寻求的暗示及压力诱导性复发[Boutrel B等人,“Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior.”Proc Natl Acad Sci 2005,102(52),19168-19173;Smith RJ等人,“Orexin/hypocretin signaling at the orexin 1 receptor regulates cue-elicited cocaine-seeking.”Eur J Neurosci 2009,30(3),493-503;Smith RJ等人,“Orexin/hypocretin is necessary for context-driven cocaine-seeking.”Neuropharmacology 2010,58(1),179-184]、酒精寻求的暗示诱导性复发[Lawrence AJ等人,Br J Pharmacol 2006,148(6),752-759]及烟碱自给药[Hollander JA等人,Proc Natl Acad Sci 2008,105(49),19480-19485;LeSage MG等人,Psychopharmacology 2010,209(2),203-212]。食欲素-1受体拮抗作用亦减弱了安非他命(amphetamine)及可卡因诱导性CPP的表达[Gozzi A等人,PLoS One 2011,6(1),e16406;Hutcheson DM等人,Behav Pharmacol 2011,22(2),173-181],且减小了对于安非他命及可卡因的运动敏感化的表达或发展[Borgland SL等人,Neuron 2006,49(4),589-601;Quarta D等人,“The orexin-1receptor antagonist SB-334867 reduces amphetamine-evoked dopamine outflow in the shell of the nucleus accumbens and decreases the expression of amphetamine sensitization.”Neurochem Int 2010,56(1),11-15]。

[0006] 药物在减轻成瘾中的效应可在用作动物模型的正常或尤其敏感哺乳动物中进行建模[例如参见Spealman等人,Pharmacol.Biochem.Behav.1999,64,327-336;或T.S.Shippenberg,G.F.Koob,“Recent advances in animal models of drug addiction”,Neuropsychopharmacology:The fifth generation of progress;K.L.Davis,D.Charney,J.T.Doyle,C.Nemeroff(编辑)2002;第97章,第1381-1397页]。

[0007] 若干汇合线的证据另外显示食欲素系统作为急性压力反应调节剂的直接作用。举例而言,压力(亦即心理学压力或物理压力)与唤醒及警觉增加有关,唤醒及警觉增加继而由食欲素控制[Sutcliffe,JG等人,Nat Rev Neurosci 2002,3(5),339-349]。食欲素神经元很可能涉及压力环境中行为及生理学反应的协同调控[Y.Kayaba等人,Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol.2003,285:R581-593]。下视丘分泌素/食欲素

有助于一些但非全部压力及唤醒形式的表达[Furlong T M等人,Eur J Neurosci 2009,30(8),1603-1614]。压力反应可引起通常为时间限制性的生理学、心理学及行为变化,这些变化可影响食欲、代谢及进食行为[Chrousos,GP等人,JAMA 1992,267(9),1244-1252]。急性压力反应可包含行为、自主及内分泌学变化,例如促进警觉提高、性欲降低、心率及血压增加或使血流重新定向以向肌肉、心脏及脑补充能量[Majzoub,JA等人,European Journal of Endocrinology 2006,155(增刊1)S71-S76]。

[0008] 如上所述,食欲素系统调控诸如睡眠-觉醒循环、能量平衡、情绪及奖励等稳态功能。食欲素还涉及调节对应于压力的急性行为及自主神经系统反应[Zhang W等人,“Multiple components of the defense response depend on orexin:evidence from orexin knockout mice and orexin neuron-ablated mice.”Auton Neurosci 2006,126-127,139-145]。包含所有类型的抑郁及双相 病症的情感病症的特征在于“情感”及感情扰乱以及睡眠问题(失眠以及睡眠过度)、食欲或体重变化及快乐减少及日常活动或对曾经喜欢的活动失去兴趣[Liu X等人,Sleep 2007,30(1):83-90]。因此,存在有力的理由证明扰乱食欲素系统可有助于情感病症的症状。举例而言,在人类中存在证据表明,抑郁患者展示CSF食欲素含量具有迟滞的昼夜变化[Salomon RM等人,Biol Psychiatry 2003,54(2),96-104]。在啮齿类动物抑郁模型中,亦展示涉及食欲素。举例而言,大鼠中抑郁行为状态的药理学诱导显示与下丘脑食欲素含量增加有关[Feng P等人,J Psychopharmacol 2008,22(7):784-791]。小鼠中抑郁的慢性压力模型亦显示,分子食欲素系统扰乱与抑郁行为状态有关且藉由抗抑郁治疗来逆转该等分子变化[Nollet等人,NeuroPharm 2011,61(1-2):336-46]。

[0009] 食欲素系统亦涉及压力相关性食欲/奖励寻求行为(Berridge CW等人,Brain Res 2009,1314,91-102)。在某些情形下,对于压力的调节效应可与照此对于食欲/奖励寻求行为的效应互补。举例而言,OX₁选择性食欲素受体拮抗剂能够预防可卡因寻求行为的足部电击压力诱导性复发[Boutrel,B等人,Proc Natl Acad Sci 2005,102(52),19168-19173]。此外,亦已知压力在发生于停止服药期间的戒断中充当主要角色(Koob,GF等人,Curr Opin Investig Drugs 2010,11(1),63-71)。

[0010] 已发现食欲素可增加食物摄入及食欲[Tsujino,N,Sakurai,T,Pharmacol Rev 2009,61(2)162-176]。作为其它环境因素,压力可有助于暴食行为且引起肥胖症[Adam,TC等人,Physiol Behav 2007,91(4)449-458]。作为人类暴食的临床相关模型的动物模型 阐述于(例如)W.Foulds Mathes等人,Appetite 2009,52,545-553中。

[0011] 大量最新研究报导,食欲素可在若干其它与唤醒相关的重要功能中发挥作用尤其在有机体必须对环境中的意外压力物及攻击作为反应时[Tsujino N及Sakurai T,Pharmacol Rev.2009,61:162-176;Carter ME,Borg JS及deLecea L.,Curr Op Pharmacol.2009,9:39-45;C Boss,C Brisbare-Roch,F Jenck,Journal of Medicinal Chemistry 2009,52:891-903]。食欲素系统与调控情绪、奖励及能量稳态的神经网络相互作用以维持适当警觉状态。其功能障碍由此可与警觉、唤醒、觉醒状态或注意力有所扰乱的许多心理健康病症相关。

[0012] 在对原发性失眠适应症进行测试时,化合物(2R)-2-{(1S)-6,7-二甲氧基-1-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基}-N-甲基-2-苯基-乙酰胺(WO

2005/118548)(双重食欲素受体拮抗剂)在人类中展示临床效能。在大鼠中,该化合物已展示会降低警醒(其特征在于积极觉醒及运动有所降低);且以剂量依赖性方式增加REM及NREM睡眠所耗费的时间[Brisbare等人,Nature Medicine 2007,13,150-155]。该化合物进一步减弱大鼠中对于条件恐惧及新奇暴露的心血管反应[Furlong T M等人,Eur J Neurosci 2009,30(8),1603-1614]。其还在条件恐惧的动物模型(大鼠恐惧惊跳反应范例)中具有活性(WO 2009/047723),该动物模型涉及恐惧及焦虑疾病(例如焦虑,包含恐惧症及创伤后压力病症(PTSD))的情绪状态。此外,在使用该化合物治疗的大鼠中已显示完整陈述性及非陈述性学习及记忆[WO 2007/105177,H Dietrich, F Jenck,Psychopharmacology 2010,212,145-154]。另外,在淀粉样前体蛋白转基因小鼠中于急性睡眠限制之后,该化合物降低淀粉样蛋白- β (A β)的脑含量以及A β 斑块沉积[JE Kang等人,“Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle”,Science 2009,326(5955):1005-1007]。假定A β 在脑细胞外空间中的聚集是阿兹海默氏病的发病机制中的关键事件。通常已知的所谓的“淀粉样级联假说”将A β 与阿兹海默氏病及由此认知功能障碍(表示为学习及记忆的缺损)联系至一起。该化合物还展示在小鼠抑郁模型中慢性给药时诱导抗抑郁样活性[Nollet等人,NeuroPharm 2011,61(1-2):336-46]。另外,该化合物展示会减弱暴露于食物气味的禁食饥饿大鼠中藉由食欲素A诱导的天然活化[MJ Prud'homme等人,Neuroscience 2009,162(4),1287-1298]。该化合物还在烟碱自给药的大鼠模型中显示药理学活性[LeSage MG等人,Psychopharmacology 2010,209(2),203-212]。另一双重食欲素受体拮抗剂N-联苯-2-基-1-[[(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基) 硫基] 乙酰基]-L-脯胺酰胺抑制条件强化物的烟碱复发且减小啮齿类动物中藉由重复安非他命给药诱导的行为(运动敏感化)及分子(转录反应)变化[Winrow等人,Neuropharmacology 2009,58(1),185-94]。

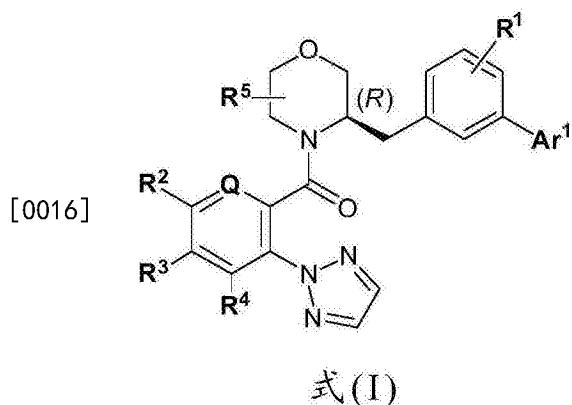
[0013] WO 2003/002559揭示作为食欲素受体拮抗剂的N-芳酰基环状胺衍生物(涵盖吗啉衍生物)。属于WO 2003/002559范围内的特定吡咯啉衍生的食欲素-1选择性化合物揭示于Langmead等人,Brit.J.Pharmacol.2004,141,340-346中:1-(5-(2-氟-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基)-1-[(S)-2-(5-苯基-[1,3,4]噁二唑-2-基甲基)-吡咯啉-1-基)-甲酮。本发明化合物与WO 2003/002559中所揭示化合物的不同之处在于特定的2-(1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺及3-(1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺部分,且尤其在于在吗啉部分的位置3中存在的特定苄基取代基。

发明内容

[0014] 本发明提供2-(1,2,3-三唑-2-基)苯甲酰胺及3-(1,2,3-三唑-2-基)吡啶酰胺衍生物,其是人类食欲素受体、尤其是食欲素-1受体的非肽拮抗剂。特别是,这些化合物可潜在地用于治疗与食欲素激导性功能障碍相关的病症,尤其包括焦虑症、成瘾症、情感病症或食欲障碍以及认知功能障碍或睡眠病症。本发明化合物尤其可用于治疗与食欲素1受体的功能障碍相关的心理健康疾病或病症。

具体实施方式

[0015] 1)本发明的第一方面是关于式(I)化合物:



[0017] 其中

[0018] Ar^1 代表选自由以下组成的群组的5-或6元杂芳基:吡咯基、吡唑基、三唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及哒嗪基;其中该杂芳基是未经取代、经单取代或二取代的,其中取代基是独立地选自由以下组成的群组:(C_{1-4})烷基、(C_{1-4})烷氧基、卤素、氰基、(C_{1-3})氟烷基及(C_{1-3})氟烷氧基;

[0019] R^1 代表一选自(C_{1-4})烷基、(C_{1-4})烷氧基、羟基及卤素的任选的取代基;

[0020] R^2 代表氢、(C_{1-4})烷基、(C_{1-4})烷氧基、卤素或氰基;

[0021] R^3 代表氢、(C_{1-4})烷基、(C_{1-4})烷氧基、(C_{1-3})氟烷基或卤素;

[0022] R^4 代表氢、(C_{1-4})烷基、(C_{1-3})氟烷基或卤素;

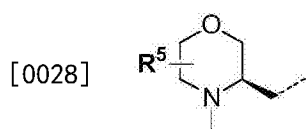
[0023] R^5 代表一位于吗啉环的任一环碳原子上的任选的取代基,其中该取代基独立地是甲基或乙基;且

[0024] Q代表 CR^6 ;或若 R^2 是(C_{1-4})烷基或(C_{1-4})烷氧基,则Q代表 CR^6 或N;其中

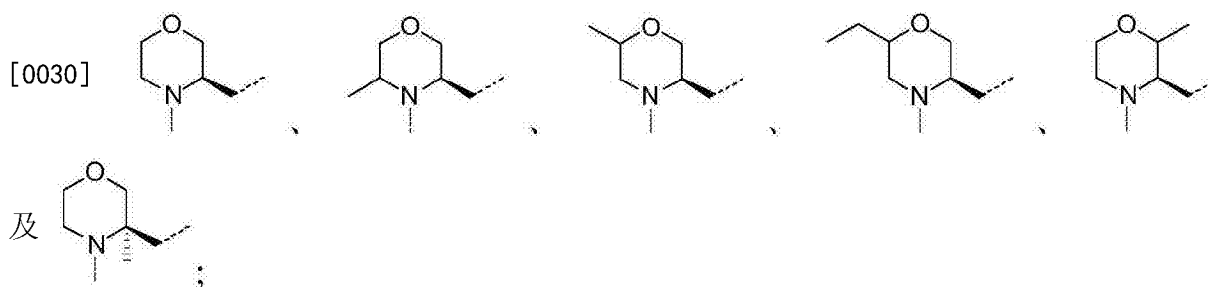
[0025] R^6 代表氢、氟或甲基。

[0026] 2)第二实施例是关于如实施例1)的化合物,其中

[0027] 式(I)化合物的吗啉环:



[0029] 是选自由以下组成的群组的环:



[0031] Ar^1 代表选自由以下组成的群组的5-或6元杂芳基:吡咯基、吡唑基、三唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及哒嗪基;其中该杂芳基未经取代或经(C_{1-4})烷基单取代(尤其是未经取代,或若该杂芳基是嘧啶基则任选地经甲基单取代);

[0032] R^1 代表一选自甲基、甲氧基、羟基及卤素的任选的取代基;

[0033] R^2 代表氢、甲基、甲氧基、卤素或氰基;

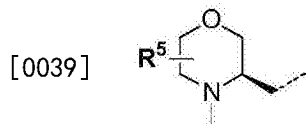
[0034] R^3 代表氢、甲基、甲氧基、三氟烷基或卤素；

[0035] R^4 代表氢、甲基、三氟烷基或卤素；

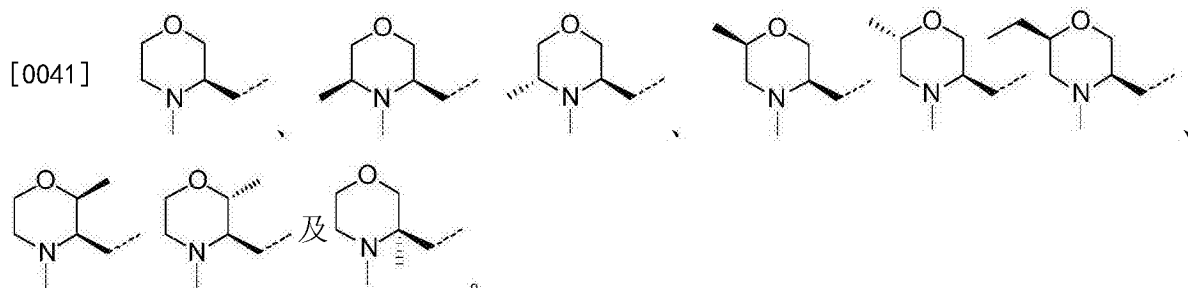
[0036] Q代表 CR^6 ；或若 R^2 是甲基，则Q代表 CR^6 或N；其中

[0037] R^6 代表氢、氟或甲基。

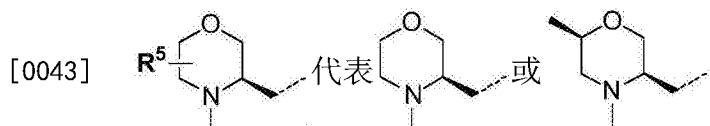
[0038] 3)另一实施例是关于如实施例1)或2)的化合物，其中式(I)化合物的吗啉环：



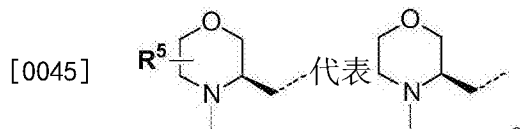
[0040] 是选自由以下组成的群组的环：



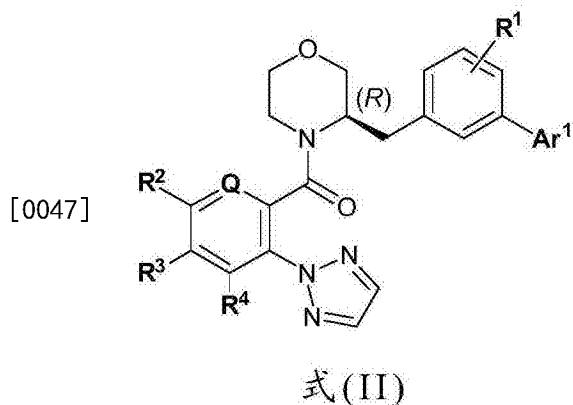
[0042] 4)另一实施例是关于如实施例1)或2)的化合物，其中式(I)化合物的吗啉环：



[0044] 5)另一实施例是关于如实施例1)或2)的化合物，其中式(I)化合物的吗啉环：



[0046] 6)本发明的第二方面是关于实施例1)的式(I)化合物，其还是式(II)化合物



[0048] 其中

[0049] Ar^1 代表选自由以下组成的群组的5-或6元杂芳基：吡咯基、吡唑基、三唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及哒嗪基；其中该杂芳基是未经取代、经单取代或二取代的，其中取代基是独立地选自由以下组成的群组： (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素、氰基、 (C_{1-3}) 氟烷基及 (C_{1-3}) 氟烷氧基；

[0050] R^1 代表一选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基及卤素的任选的取代基；

[0051] R^2 代表氢、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素或氰基；

[0052] R^3 代表氢、 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基或卤素；

[0053] R^4 代表氢或卤素；

[0054] Q代表CH；或若 R^2 是 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{1-4}) 烷氧基，则Q代表CH、CF或N。

[0055] 7)另一实施例是关于如实施例1)至6)中任一项的化合物，其中 Ar^1 代表吡咯-1-基、吡唑-1-基、[1,2,3]三唑-1-基、[1,2,3]三唑-2-基、[1,2,4]三唑-1-基、噁唑-2-基、噻唑-2-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、噻吩-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、嘧啶-2-基、吡嗪-2-基及哒嗪-3-基，这些基团未经取代或经 (C_{1-4}) 烷基(尤其是甲基)单取代。

[0056] 8)另一实施例是关于如实施例1)至6)中任一项的化合物，其中 Ar^1 代表吡咯-1-基、吡唑-1-基、[1,2,3]三唑-2-基、噁唑-2-基、噻吩-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基、吡嗪-2-基及哒嗪-3-基，该等基团未经取代或单取代，其中这些取代基是独立地选自 (C_{1-4}) 烷基。

[0057] 9)另一实施例是关于如实施例1)至6)中任一项的化合物，其中 Ar^1 代表选自由以下组成的群组的5-或6元杂芳基：吡咯基、吡唑基、三唑基、噁二唑基、噻吩基、2-吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及哒嗪基；其中该杂芳基未经取代，或若该杂芳基是嘧啶基则任选地经甲基单取代。

[0058] 10)另一实施例是关于如实施例1)至6)中任一项的化合物，其中 Ar^1 代表选自由以下组成的群组的5-或6元杂芳基：吡唑基、三唑基、噁二唑基及嘧啶基；其中该杂芳基未经取代，或若该杂芳基是嘧啶基则任选地经甲基单取代。

[0059] 11)另一实施例是关于如实施例1)至6)中任一项的化合物，其中 Ar^1 代表吡咯-1-基、吡唑-1-基、[1,2,3]三唑-2-基、[1,2,4]噁二唑-3-基、噻吩-2-基、吡啶-2-基、嘧啶-2-基、吡嗪-2-基及哒嗪-3-基，这些基团未经取代，或若是嘧啶-2-基则任选地经甲基单取代。

[0060] 12)一优选实施例是关于如实施例1)至6)中任一项的化合物，其中 Ar^1 代表吡唑-1-基、[1,2,3]三唑-2-基、[1,2,4]噁二唑-3-基及嘧啶-2-基，这些基团未经取代，或若是嘧啶-2-基则任选地经甲基单取代。

[0061] 13)另一优选实施例是关于如实施例1)至6)中任一项的化合物，其中 Ar^1 代表未经取代的[1,2,4]噁二唑-3-基或未经取代的[1,2,3]三唑-2-基。

[0062] 14)另一实施例是关于如实施例1)至6)中任一项的化合物，其中 Ar^1 代表未经取代的吡唑-1-基或未经取代的[1,2,3]三唑-2-基。

[0063] 15)另一优选实施例是关于如实施例1)至6)中任一项的化合物，其中 Ar^1 代表未经取代的[1,2,3]三唑-2-基。

[0064] 16)另一实施例是关于如实施例1)至15)中任一项的化合物，其中 R^1 不存在，或 R^1 代表 (C_{1-4}) 烷氧基(尤其是甲氧基)。

[0065] 17)另一实施例是关于如实施例1)至15)中任一项的化合物，其中 R^1 不存在，或 R^1 代表苯环的位置4(亦即与 $-CH_2-$ 基团中连接苯环与分子的其它部分的附接点相对且与 Ar^1 的附接点相邻的位置)处的甲氧基。

[0066] 18)另一实施例是关于如实施例1)至15)中任一项的化合物，其中 R^1 不存在；或 R^1 代表苯环的位置2或3处的卤素(尤其是氟或氯)；或 R^1 代表苯环的位置2、3或4处的甲基；或 R^1

代表苯环的位置4处的甲氧基[应理解, -CH₂-基团中连接苯环与分子的其它部分的附接点是位置1, 且Ar¹的附接点是苯环中的位置5]。

[0067] 19) 另一实施例是关于如实施例1)至15)中任一项的化合物, 其中R¹不存在, 或R¹代表苯环的位置2(亦即Ar¹的附接点的对位)处的卤素(尤其是氟或氯)。

[0068] 20) 另一实施例是关于如实施例1)至19)中任一项的化合物, 其中R²代表氢、甲基、甲氧基、氰基、氟或氯; R³代表氢、甲基、甲氧基或氟; R⁴代表氢或氟; 且Q代表CR⁶; 或若R²是甲基, 则Q代表CH; 或若R²是(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基, 则Q代表CH或N。

[0069] 21) 一优选实施例是关于如实施例1)至5)或7)至19)中任一项的化合物; 其中R²代表氢、甲基、甲氧基、氰基、氟或氯; R³代表氢、甲基、三氟甲基、氟或氯; R⁴代表氢、甲基、三氟甲基或氟; 且Q代表CR⁶; 或若R²是甲基, 则Q代表CR⁶或N; 其中R⁶代表氢、氟或甲基。

[0070] 22) 另一实施例是关于如实施例1)至19)中任一项的化合物, 其中R²代表氢、甲基、甲氧基、氰基、氟或氯。

[0071] 23) 另一实施例是关于如实施例1)至19)或21)中任一项的化合物, 其中R²代表氢、氟或氯。

[0072] 24) 另一实施例是关于如实施例1)至5)、7)至19)、21)或23)中任一项的化合物, 其中R³代表氢、甲基、三氟甲基或氯。

[0073] 25) 另一实施例是关于如实施例1)至19)或22)中任一项的化合物, 其中R³代表氢、甲基、甲氧基或氟。

[0074] 26) 另一实施例是关于如实施例1)至5)、7)至19)、21)、23)或24)中任一项的化合物, 其中R⁴代表氢或甲基。

[0075] 27) 另一实施例是关于如实施例1)至19)、22)或25)中任一项的化合物, 其中R⁴代表氢或氟。

[0076] 28) 另一实施例是关于如实施例1)至19)中任一项的化合物, 其中R²、R³及R⁴代表氢; 或R²代表甲基且R³及R⁴代表氢; 或R²代表甲氧基且R³及R⁴代表氢; 或R²代表氯且R³及R⁴代表氢; 或R³代表甲基, 且R²及R⁴代表氢; 或R²及R³代表甲基且R⁴代表氢; 或R²代表甲氧基, R³代表甲基或甲氧基且R⁴代表氢。

[0077] 29) 另一实施例是关于如实施例1)至28)中任一项的化合物, 其中Q代表CH; 或若R²是(C₁₋₄)烷基或(C₁₋₄)烷氧基, 则Q代表CH或N。

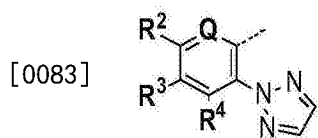
[0078] 30) 另一实施例是关于如实施例1)至28)中任一项的化合物, 其中R²是甲基且Q代表N。

[0079] 31) 另一实施例是关于如实施例1)至5)、7)至19)、21)、23)、24)或26)中任一项的化合物, 其中Q代表CR⁶; 其中R⁶代表氢、氟或甲基。

[0080] 32) 一优选实施例是关于如实施例1)至28)中任一项的化合物, 其中Q代表CH。

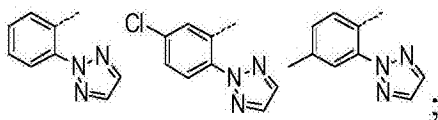
[0081] 33) 另一优选实施例是关于如实施例1)至5)或7)至19)中任一项的化合物, 其中R²代表氢或氯; R³代表氢、氯、甲基或三氟甲基, R⁴代表氢或甲基; 且Q代表CH。

[0082] 34) 另一优选实施例是关于如实施例1)至5)或7)至19)中任一项的化合物, 其中基团

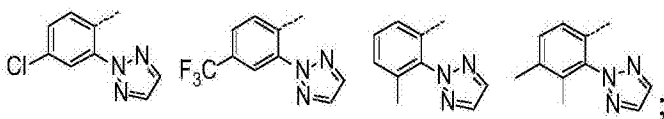


[0084] 是独立地选自下列基团A)至F)的基团:

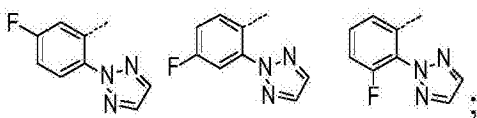
A)



B)

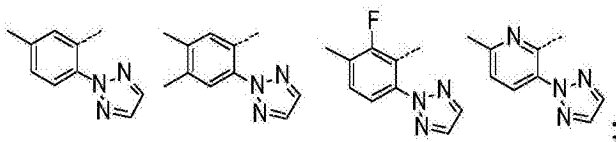


C)

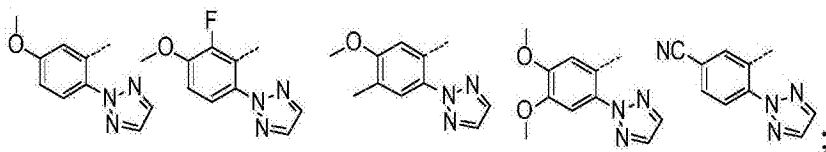


[0085]

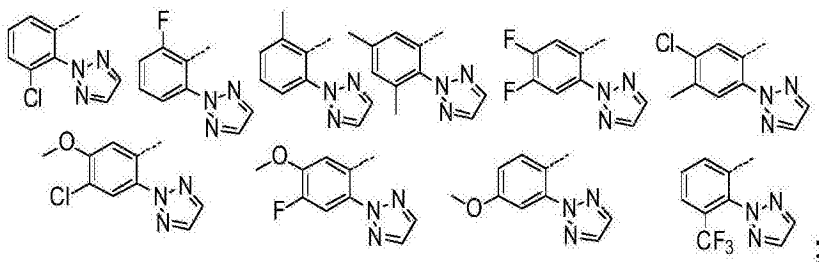
D)



E)



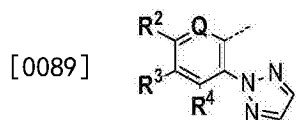
F)



[0086]

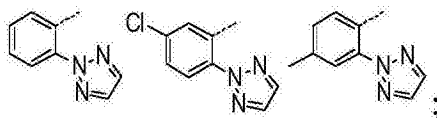
[0087] 其中上述基团A)至F)中的每一者形成特定子实施例。

[0088] 35)另一优选实施例是关于如实施例1)至5)或7)至19)中任一项的化合物,其中基团



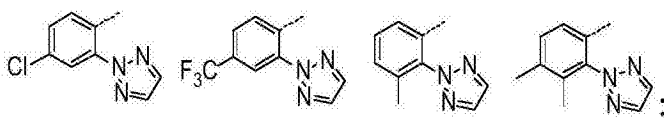
[0090] 是选自由下列基团A)及B)组成的群组的基团:

A)



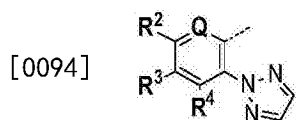
[0091]

B)

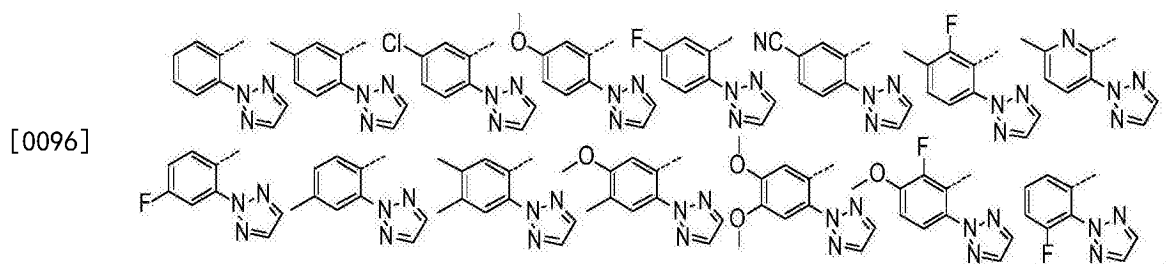


[0092] 其中基团A)及B)各自形成特定子实施例

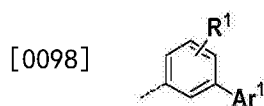
[0093] 36)另一实施例是关于如实施例1)至19)中任一项的化合物,其中基团



[0095] 是选自由以下组成的群组的基团:

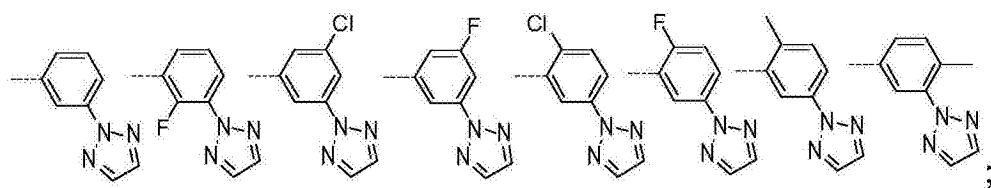


[0097] 37)另一实施例是关于如实施例1)至5)或20)至36)中任一项的化合物,其中基团

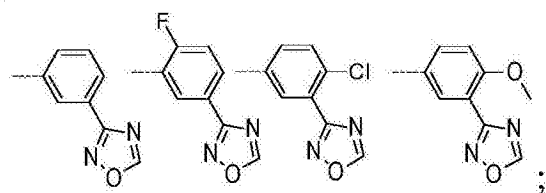


[0099] 是独立地选自下列基团A)至H)的基团:

A)

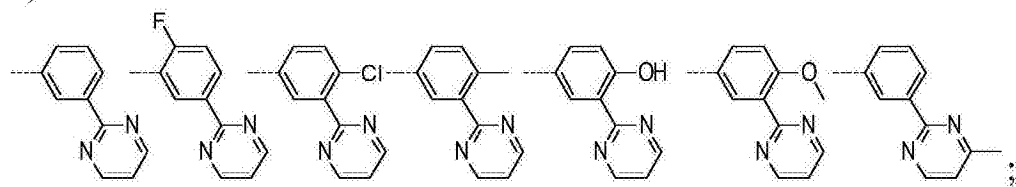


B)

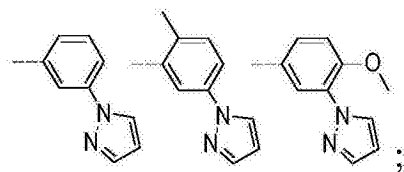


[0100]

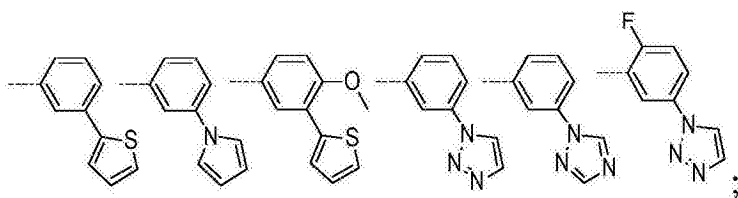
C)



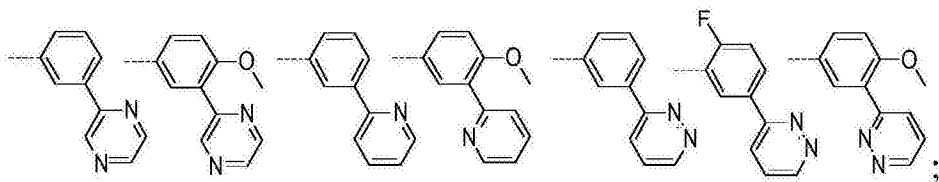
D)



E)

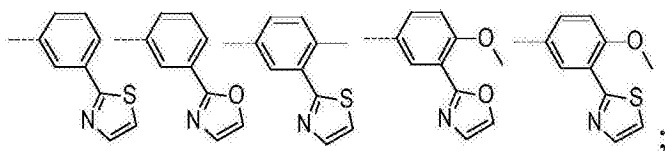


F)

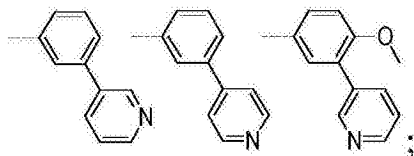


[0101]

G)



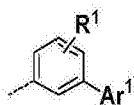
H)



[0102] 其中基团A)至F)及尤其基团A)至D)每种形成优选子实施例。

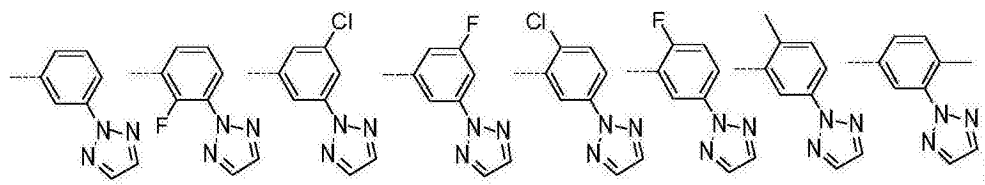
[0103] 38) 另一实施例是关于如实施例1)至6)或20)至36)中任一项的化合物, 其中基团

[0104]



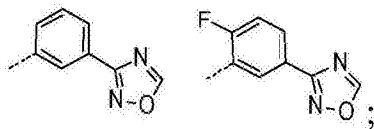
[0105] 是独立地选自由下列基团A)、B)及C)中的任一者组成的群组的基团:

[0106] A)

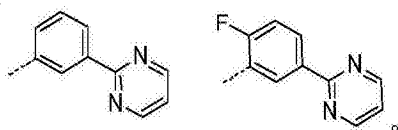


B)

[0107]

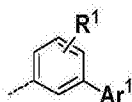


C)



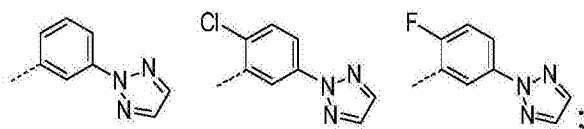
[0108] 39) 一优选实施例是关于如实施例1)至6)或20)至36)中任一项的化合物,其中基团

[0109]



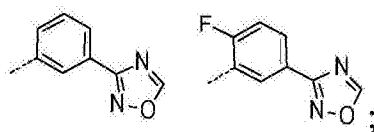
[0110] 是独立地选自由下列基团A)、B)及C)中的任一者组成的群组的基团:

A)

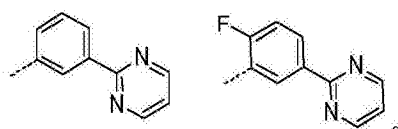


B)

[0111]

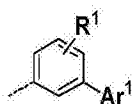


C)



[0112] 40) 另一优选实施例是关于如实施例1)至6)或20)至36)中任一项的化合物,其中基团

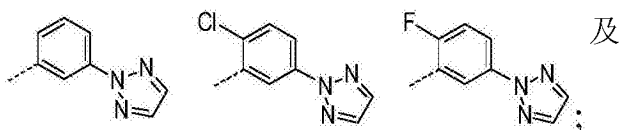
[0113]



[0114] 是选自由下列基团A)及B)组成的群组的基团:

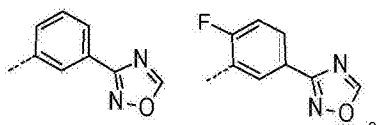
A)

[0115]



B)

[0116]



[0117] 41) 本发明因此是关于如实施例1)中所定义的式(I)化合物、如实施例6)中所定义的式(II)化合物;或考虑到各自依赖性藉由如实施例2)至40)中任一项的特性进一步限制的这些化合物;其医药上可接受的盐;及这些化合物作为药剂尤其在治疗与食欲素激导性功能障碍相关的心理健康病症中的用途,这些病症如下文所定义且尤其选自焦虑症、成瘾症、情感病症及食欲障碍。为避免任何疑问,特定而言,与式(I)及(II)化合物相关的下列实施例由此皆有可能且意欲涵盖且藉此以个别形式具体披露:

[0118] 2+1, 5+1, 7+1, 7+2+1, 7+5+1, 12+1, 12+2+1, 12+5+1, 13+1, 13+2+1, 13+5+1, 15+1, 15+2+1, 15+5+1, 19+1, 19+2+1, 19+5+1, 19+7+1, 19+7+2+1, 19+7+5+1, 19+12+1, 19+12+2+1, 19+12+5+1, 19+13+1, 19+13+2+1, 19+13+5+1, 19+15+1, 19+15+2+1, 19+15+5+1, 21+1, 21+2+1, 21+5+1, 21+7+1, 21+7+2+1, 21+7+5+1, 21+12+1, 21+12+2+1, 21+12+5+1, 21+13+1, 21+13+2+1, 21+13+5+1, 21+15+1, 21+15+2+1, 21+15+5+1, 21+19+1, 21+19+2+1, 21+19+5+1, 21+19+7+1, 21+19+7+2+1, 21+19+7+5+1, 21+19+12+1, 21+19+12+2+1, 21+19+12+5+1, 21+19+13+1, 21+19+13+2+1, 21+19+13+5+1, 21+19+15+1, 21+19+15+2+1, 21+19+15+5+1, 32+1, 32+2+1, 32+5+1, 32+7+1, 32+7+2+1, 32+7+5+1, 32+12+1, 32+12+2+1, 32+12+5+1, 32+13+1, 32+13+2+1, 32+13+5+1, 32+15+1, 32+15+2+1, 32+15+5+1, 32+19+1, 32+19+2+1, 32+19+5+1, 32+19+7+1, 32+19+7+2+1, 32+19+7+5+1, 32+19+12+1, 32+19+12+2+1, 32+19+12+5+1, 32+19+13+1, 32+19+13+2+1, 32+19+13+5+1, 32+19+15+1, 32+19+15+2+1, 32+19+15+5+1, 32+21+1, 32+21+2+1, 32+21+5+1, 32+21+7+1, 32+21+7+2+1, 32+21+7+5+1, 32+21+12+1, 32+21+12+2+1, 32+21+12+5+1, 32+21+13+1, 32+21+13+2+1, 32+21+13+5+1, 32+21+15+1, 32+21+15+2+1, 32+21+15+5+1, 32+21+19+1, 32+21+19+2+1, 32+21+19+5+1, 32+21+19+7+1, 32+21+19+7+2+1, 32+21+19+7+5+1, 32+21+19+12+1, 32+21+19+12+2+1, 32+21+19+12+5+1, 32+21+19+13+1, 32+21+19+13+2+1, 32+21+19+13+5+1, 32+21+19+15+1, 32+21+19+15+2+1, 32+21+19+15+5+1, 33+1, 33+2+1, 33+5+1, 33+7+1, 33+7+2+1, 33+7+5+1, 33+12+1, 33+12+2+1, 33+12+5+1, 33+13+1, 33+13+2+1, 33+13+5+1, 33+15+1, 33+15+2+1, 33+15+5+1, 33+19+1, 33+19+2+1, 33+19+5+1, 33+19+7+1, 33+19+7+2+1, 33+19+7+5+1, 33+19+12+1, 33+19+12+2+1, 33+19+12+5+1, 33+19+13+1, 33+19+13+2+1, 33+19+13+5+1, 33+19+15+1, 33+19+15+2+1, 33+19+15+5+1, 34+1, 34+2+1, 34+5+1, 34+7+1, 34+7+2+1, 34+7+5+1, 34+12+1, 34+12+2+1, 34+12+5+1, 34+13+1, 34+13+2+1, 34+13+5+1, 34+15+1, 34+15+2+1, 34+15+5+1, 34+19+1, 34+19+2+1, 34+19+5+1, 34+19+7+1, 34+19+7+2+1

+1, 34+19+7+5+1, 34+19+12+1, 34+19+12+2+1, 34+19+12+5+1, 34+19+13+1, 34+19+13+2+1, 34+19+13+5+1, 34+19+15+1, 34+19+15+2+1, 34+19+15+5+1, 35+1, 35+2+1, 35+5+1, 35+7+1, 35+7+2+1, 35+7+5+1, 35+12+1, 35+12+2+1, 35+12+5+1, 35+13+1, 35+13+2+1, 35+13+5+1, 35+15+1, 35+15+2+1, 35+15+5+1, 35+19+1, 35+19+2+1, 35+19+5+1, 35+19+7+1, 35+19+7+2+1, 35+19+7+5+1, 35+19+12+1, 35+19+12+2+1, 35+19+12+5+1, 35+19+13+1, 35+19+13+2+1, 35+19+13+5+1, 35+19+15+1, 35+19+15+2+1, 35+19+15+5+1;

[0119] 37+1, 37+2+1, 37+5+1, 37+21+1, 37+21+2+1, 37+21+5+1, 37+32+1, 37+32+2+1, 37+32+5+1, 37+33+1, 37+33+2+1, 37+33+5+1, 37+34+1, 37+34+2+1, 37+34+5+1, 37+35+1, 37+35+2+1, 37+35+5+1, 38+1, 38+2+1, 38+5+1, 38+21+1, 38+21+2+1, 38+21+5+1, 38+32+1, 38+32+2+1, 38+32+5+1, 38+33+1, 38+33+2+1, 38+33+5+1, 38+34+1, 38+34+2+1, 38+34+5+1, 38+35+1, 38+35+2+1, 38+35+5+1, 40+1, 40+2+1, 40+5+1, 40+21+1, 40+21+2+1, 40+21+5+1, 40+32+1, 40+32+2+1, 40+32+5+1, 40+33+1, 40+33+2+1, 40+33+5+1, 40+34+1, 40+34+2+1, 40+34+5+1, 40+35+1, 40+35+2+1, 40+35+5+1;

[0120] 6+1, 7+6+1, 14+6+1, 20+6+1, 20+7+6+1, 20+14+6+1, 22+6+1, 22+7+6+1, 22+14+6+1, 25+6+1, 25+7+6+1, 25+14+6+1, 25+22+6+1, 25+22+7+6+1, 25+22+14+6+1, 27+6+1, 27+7+6+1, 27+14+6+1, 27+22+6+1, 27+22+7+6+1, 27+22+14+6+1, 27+25+6+1, 27+25+7+6+1, 27+25+14+6+1, 27+25+22+6+1, 27+25+22+7+6+1, 27+25+22+14+6+1, 28+6+1, 28+7+6+1, 28+14+6+1, 32+6+1, 32+7+6+1, 32+14+6+1, 32+22+6+1, 32+22+7+6+1, 32+22+14+6+1, 32+25+6+1, 32+25+7+6+1, 32+25+14+6+1, 32+25+22+6+1, 32+25+22+7+6+1, 32+25+22+14+6+1, 32+27+6+1, 32+27+7+6+1, 32+27+14+6+1, 32+27+22+6+1, 32+27+22+7+6+1, 32+27+22+14+6+1, 32+27+25+6+1, 32+27+25+7+6+1, 32+27+25+14+6+1, 32+27+25+22+6+1, 32+27+25+22+7+6+1, 32+27+25+22+14+6+1, 32+28+6+1, 32+28+7+6+1, 32+28+14+6+1, 36+6+1, 36+7+6+1, 36+14+6+1。

[0121] 在上述列表中,数字是指上文所提供的相应编号的实施例,而“+”表示与另一实施例的依赖性。不同个体的实施例由逗号分开。换言之,举例而言,“40+35+5+1”是指依赖于实施例35)、依赖于实施例5)、依赖于实施例1)的实施例40),亦即实施例“40+35+5+1”对应于藉由实施例5)、35)及40)的所有特征进一步限制的实施例1)化合物。

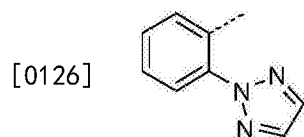
[0122] 式(I)及(II)化合物含有至少一个位于吗啉部分的位置3处的立体中心。应理解,该对手性中心的绝对构型如式(I)及(II)中所描绘,亦即其呈绝对(R)构型。

[0123] 此外,式(I)化合物(尤其是R⁵不为氢的式(I)化合物)及式(II)化合物可含有一或多个立体或不对称中心,例如一或多个不对称碳原子。因此,式(I)及(II)化合物可以立体异构体的混合物或优选以纯 立体异构体形式存在。可以本领域技术人员所公知的方式分离立体异构体的混合物。

[0124] 本发明亦包含经同位素标记、尤其²H(氘)标记的式(I)及(II)化合物,这些化合物与式(I)及(II)化合物相同,只是一或多个原子各自具有相同原子数但具有与在自然界中通常发现的原子量不同的原子量的原子代替。经同位素标记、尤其²H(氘)标记的式(I)及(II)化合物及其盐属于本发明范围内。使用较重同位素²H(氘)取代氢可得到较大代谢稳定性,从而(例如)增加活体内半衰期或减小剂量需求,或可减小细胞色素P450酶的抑制,从而(例如)改良安全特征。在本发明的一实施例中,式(I)及(II)化合物未经同位素标记,或其仅经一或多个氘原子标记。在一子实施例中,式(I)及(II)化合物完全未经同位素标记。经

同位素标记的式(I)及(II)化合物可以与下文所阐述方法类似的方法制得,但使用适宜试剂或起始材料的适当同位素变体。

[0125] 在本专利申请中,虚线展示所绘制基团的附接点。举例而言,下文所绘制的基团



[0127] 代表2-([1,2,3]三唑-2-基)-苯基。

[0128] 在化合物、盐、医药组合物、疾病及诸如此类是以复数形式使用时,此亦欲指单一化合物、盐或诸如此类。

[0129] 若适当且方便,则对式(I)或(II)化合物的任何提及皆应理解为亦提及这些化合物的盐(且尤其是医药上可接受的盐)。

[0130] 术语“医药上可接受的盐”是指无毒、无机或有机酸及/或碱加成盐。可参照“Salt selection for basic drugs”, Int. J. Pharm. (1986), 33, 201-217。

[0131] 除非另有清晰阐述的定义提供更广或更窄的定义,否则本文所提供的定义意欲统一应用如实施例1)至41)中任一项所定义的式(I)及(II)化合物及(已作必要的修正)整个说明书及申请专利范围中。应充分理解,术语的定义或优选定义独立于(及加以组合)如本文所定义任一或所有其它术语的任一定义或优选定义来定义且可代替相应术语。

[0132] 术语“卤素”意指氟、氯或溴,优选是氟或氯。

[0133] 术语“烷基”单独或组合使用时是指含有1至6个碳原子的饱和直链或具支链烷基。术语“(C_{x-y})烷基”(x及y各自是整数)是指如前文所定义的含有x至y个碳原子的烷基。举例而言,(C₁₋₄)烷基含有1至4个碳原子。烷基的实例是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、第二丁基及叔丁基。优选是甲基及乙基。最优选是甲基。

[0134] 术语“烷氧基”单独或组合使用时是指烷基-O-基团,其中烷基如前文所定义。术语“(C_{x-y})烷氧基”(x及y各自是整数)是指如前文所定义的含有x至y个碳原子的烷氧基。术语“(C₁₋₄)烷氧基”意指术语“(C₁₋₄)烷基”具有先前给定意义的式(C₁₋₄)烷基-O-基团。烷氧基的实例是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、第二丁氧基及叔丁氧基。优选是乙氧基及尤其甲氧基。

[0135] 术语“氟烷基”是指如前文所定义的含有1至3个碳原子且一或多个(且可能所有)氢原子经氟代替的烷基。术语“(C_{x-y})氟烷基”(x及y各自是整数)是指如前文所定义的含有x至y个碳原子的氟烷基。举例而言,(C₁₋₃)氟烷基含有1至3个碳原子,其中1至7个氢原子经氟代替。氟烷基的代表性实例包含三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基及2,2,2-三氟乙基。优选者是(C₁)氟烷基,例如三氟甲基。

[0136] 术语“氟烷氧基”是指如前文所定义的含有1至3个碳原子且一或多个(且可能所有)氢原子经氟代替的烷氧基。术语“(C_{x-y})氟烷氧基”(x及y各自是整数)是指如前文所定义的含有x至y个碳原子的氟烷氧基。举例而言,(C₁₋₃)氟烷氧基含有1至3个碳原子,其中1至7个氢原子经氟代替。氟烷氧基的代表性实例包含三氟甲氧基、二氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基及2,2,2-三氟乙氧基。优选是(C₁)氟烷氧基,例如三氟甲氧基及二氟甲氧基。

[0137] 代表“选自由以下组成的群组的5-或6元杂芳基:吡咯基、吡唑基、三唑基、噁唑基、噻唑基、噁二唑基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基及哒嗪基;其中该杂芳基未经取代、经单

取代或二取代,其中取代基是独立地选自以下组成的群组:(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、卤素、氰基、(C₁₋₃)氟烷基及(C₁₋₃)氟烷氧基”的Ar¹的特定实例尤其是吡咯基(特别是吡咯-1-基)、吡唑基(特别是吡唑-1-基)、三唑基(特别是[1,2,3]三唑-1-基、[1,2,3]三唑-2-基、[1,2,4]三唑-1-基)、噁唑基(特别是噁唑-2-基)、噻唑基(特别是噻唑-2-基)、噁二唑基(特别是[1,2,4]噁二唑-3-基)、噻吩基(特别是噻吩-2-基)、吡啶基(特别是吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基)、嘧啶基(特别是嘧啶-2-基)、吡嗪基(特别是吡嗪-2-基)及哒嗪基(特别是哒嗪-3-基)。在一子实施例中,特定实例是吡咯-1-基、吡唑-1-基、[1,2,3]三唑-2-基、噁唑-2-基、噻吩-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、嘧啶-2-基、吡嗪-2-基及哒嗪-3-基。在另一子实施例中,特定实例是吡唑-1-基及尤其是[1,2,3]三唑-2-基。上述基团可未经取代或如明确定义经取代。特别地,其未经取代、经单取代或二取代,其中取代基是独立地选自(C₁₋₄)烷基。在一子实施例中,上述基团未经取代或经(C₁₋₄)烷基(尤其是甲基)单取代。在另一子实施例中,上述基团未经取代,或在嘧啶基的情形下,其未经取代或经(C₁₋₄)烷基(尤其是甲基)单取代。

[0138] 42)另一实施例是关于实施例1)的特定式(I)化合物,其是选自下列化合物:

[0139] [(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0140] (5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0141] [(R)-3-(4-甲氧基-3-吡啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0142] [(R)-3-(4-甲氧基-3-吡啶-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0143] [(R)-3-(4-甲氧基-3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0144] [(R)-3-(4-甲氧基-3-吡嗪-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0145] [(R)-3-(4-甲氧基-3-哒嗪-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0146] [(R)-3-(4-甲氧基-3-噻唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0147] [(R)-3-(4-甲氧基-3-噁唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0148] [(R)-3-(4-甲氧基-3-噻吩-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0149] (5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0150] [(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0151] [(S)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

基)-甲酮;

[0152] [(R)-3-(4-甲氧基-3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0153] (5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0154] [(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0155] (5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0156] [(R)-3-(3-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0157] (5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0158] (5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0159] (2-氟-3-甲基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0160] (4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0161] (5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0162] (5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0163] (5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡啉-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0164] (5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0165] (4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0166] (5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡啉-4-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0167] (2-氟-3-甲基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0168] (5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0169] 4-[1,2,3]三唑-2-基-3-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-羰基]-苯甲腈;

[0170] (5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0171] (2-氟-3-甲氧基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

- [0172] (4,5-二甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0173] (4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0174] (4-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0175] (5-甲氧基-4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0176] (5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡咯-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0177] {(R)-3-[3-(4-甲基-嘧啶-2-基)-苄基]-吗啉-4-基}-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0178] {(R)-3-[3-(4-甲基-嘧啶-2-基)-苄基]-吗啉-4-基}-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0179] (5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡嗪-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0180] [(R)-3-(3-噁唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0181] (5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-噁唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0182] [(R)-3-(3-噁唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0183] (5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-噁吩-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0184] [(R)-3-(3-噁吩-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0185] (5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-哒嗪-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0186] [(R)-3-(3-哒嗪-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0187] (2-氟-3-甲基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0188] (5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0189] (5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0190] (6-甲基-3-[1,2,3]三唑-2-基-吡啶-2-基)-[(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0191] (6-甲基-3-[1,2,3]三唑-2-基-吡啶-2-基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;及
- [0192] (3-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮。
- [0193] 43)除上文所列示化合物外,实施例1)的其它特定式(I)化合物是选自由以下组成

的群组：

[0194] [(R)-3-(4-羟基-3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮；

[0195] [(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮；

[0196] [(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮；

[0197] [(R)-3-(4-甲氧基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮；

[0198] [(R)-3-(4-甲氧基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮；

[0199] [(R)-3-(4-甲氧基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮；

[0200] (4-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(4-甲氧基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

[0201] [(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮；

[0202] [(R)-3-(4-甲氧基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-甲基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮；

[0203] (3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮；

[0204] [(R)-3-(4-甲基-3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮；

[0205] [(R)-3-(4-甲基-3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮；

[0206] [(R)-3-(4-甲基-3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮；

[0207] [(3R,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮；

[0208] [(3R,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮；

[0209] [(3R,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮；

[0210] [(3S,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮；

[0211] [(3S,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮；

[0212] [(3S,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮；

[0213] (4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(3S,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0214] (3,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0215] [(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-4-三氟甲基-苄基)-甲酮;

[0216] (4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0217] (4-氟-5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0218] (4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(4-甲基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0219] (4,5-二氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0220] (4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0221] (3-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0222] (3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0223] (5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0224] (4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0225] (4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0226] [(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-4-三氟甲基-苄基)-甲酮;

[0227] (5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0228] (3,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0229] [(R)-3-(4-氯-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0230] (4,5-二氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0231] (3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0232] (4-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-

吗啉-4-基]-甲酮;

[0233] (3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0234] [(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0235] [(2S,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0236] [(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0237] (4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0238] (3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0239] [(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0240] [(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0241] [(R)-3-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0242] (5-氯-4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0243] (4-氯-5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0244] [(R)-3-(3-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0245] [(R)-3-(3-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0246] (3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0247] [(2R,5R)-2-甲基-5-(3-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0248] [(2R,5R)-2-甲基-5-(3-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0249] [(2R,5R)-2-甲基-5-(3-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0250] [(2R,5R)-2-甲基-5-(3-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0251] (3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0252] (5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0253] (4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0254] [(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0255] [(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0256] [(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0257] [(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0258] [(R)-3-(2-甲基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0259] [(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0260] [(R)-3-(2-甲基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0261] [(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0262] [(R)-3-(2-甲基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0263] [(R)-3-(2-甲基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0264] [(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0265] [(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0266] [(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0267] (4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0268] (5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0269] (4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0270] [(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0271] (2-氟-3-甲基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-

基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0272] (2-氟-3-甲氧基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0273] [(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲氧基-4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0274] (3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0275] [(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0276] (4,5-二氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0277] [(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-4-三氟甲基-苯基)-甲酮;

[0278] (4-氯-5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0279] [(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0280] [(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0281] [(2R,5R)-2-乙基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0282] [(2R,5R)-2-乙基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0283] [(2R,5R)-2-乙基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0284] [(R)-3-(3-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0285] [(R)-3-(3-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0286] [(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啶-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0287] [(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啶-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0288] [(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啶-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0289] [(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啶-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮;

[0290] (3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啶-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮;

- [0291] (5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0292] (4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0293] (3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0294] [(R)-3-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0295] [(R)-3-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0296] [(R)-3-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0297] (3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0298] (5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0299] (4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0300] (3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;
- [0301] [(2S,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0302] [(2S,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0303] [(2S,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0304] [(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啉-3-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0305] [(R)-3-(2-氟-5-噻啉-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0306] [(2R,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0307] [(2R,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0308] [(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0309] [(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;
- [0310] [(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-氯-2-[1,2,3]三唑-

2-基-苄基)-甲酮;

[0311] (3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0312] (3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮;

[0313] [(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0314] [(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0315] (5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0316] [(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0317] (4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0318] (4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0319] (3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0320] (3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0321] [(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-3-三氟甲基-苄基)-甲酮;

[0322] [(R)-3-(2-氟-3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0323] (5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0324] (4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0325] (5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮;

[0326] (4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮;

[0327] [(R)-3-(2-甲基-5-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0328] [(R)-3-(2-甲基-5-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0329] [(R)-3-(2-甲基-5-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0330] (4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-甲基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0331] [(R)-3-(4-甲基-3-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0332] [(R)-3-(4-甲基-3-噻唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;及

[0333] [(R)-3-(4-氯-3-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮。

[0334] 44)另一实施例是关于实施例1)的特定式(I)化合物,其是选自由以下组成的群组:

[0335] (4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0336] (4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0337] [(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-4-三氟甲基-苄基)-甲酮;

[0338] (4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0339] (3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0340] [(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0341] [(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;

[0342] [(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-4-三氟甲基-苄基)-甲酮;

[0343] (5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0344] (3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0345] (3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮;

[0346] [(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮;及

[0347] [(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮。

[0348] 实施例1)至44)中任一项的式(I)及(II)化合物及其医药上可接受的盐可用作药剂,例如呈用于经肠(例如尤其是口服)或非经肠给药(包含局部施加或吸入)的医药组合物形式。

[0349] 医药组合物的产生可以任一本领域技术人员所熟悉的方式(例如参见Remington, The Science and Practice of Pharmacy,第21版,(2005),第5部分,“Pharmaceutical Manufacturing”[由Lippincott Williams&Wilkins出版])藉由将所述式(I)化合物或其医药上可接受的盐(任选地与其它有治疗价值的物质组合)连同适宜无毒惰性治疗兼容性固体或液体载剂材料及(若期望)常用医药佐剂制成盖仑制剂给药形式来实现。

[0350] 本发明也是关于预防或治疗本文所提及疾病或病症的方法,其包括给药于个体医药活性量的实施例1)至44)中任一项的式(I)及(II)化合物。

[0351] 在本发明的一优选实施例中,给药量包括介于1mg/天与1000mg/天之间、特别介于5mg/天与500mg/天之间、更特别介于25mg/天与400mg/天之间、尤其介于50mg/天与200mg/天之间。

[0352] 为避免任何疑问,若将化合物阐述为可用于预防或治疗某些疾病,则这些化合物同样适用于制备用于预防或治疗这些疾病的药剂。

[0353] 实施例1)至44)中任一项的式(I)及(II)化合物可用于预防或治疗与食欲素激导性功能障碍相关的病症。

[0354] 这些与食欲素激导性功能障碍相关的病症是需要人类食欲素受体拮抗剂的疾病或病症,尤其是与尤其食欲素1受体的食欲素激导性功能障碍相关的心理健康疾病或病症。特别是,可将上述病症定义为包括焦虑症、成瘾症、情感病症或食欲障碍、以及认知功能障碍或睡眠病症。上述病症尤其包括焦虑症、成瘾症及情感病症,尤其是焦虑症及成瘾症。

[0355] 此外,与食欲素激导性功能障碍相关的其它病症是选自治疗,控制、改善癫痫(包含失神性癫痫)或减小其风险;治疗或控制疼痛(包含神经性疼痛);治疗或控制帕金森氏病(Parkinson's disease);治疗或控制精神病(包含急性狂躁及双相病症);治疗或控制中风、尤其缺血性或出血性中风;阻断呕吐反应(亦即恶心及呕吐);及治疗或控制焦躁,这些病症单独存在或与另一医学病状共存。

[0356] 焦虑症可根据威胁的主要目标或特异性来区分,在极为分散(如在广泛性焦虑症中)至局限性(如在恐惧性焦虑(PHOB)或创伤后压力病症(PTSD)中所遇到)的范围内。因此,焦虑症可定义为包括广泛性焦虑症(GAD)、强迫病症(OCDs)、急性压力病症、创伤后压力病症(PTSD)、惊恐焦虑症(PAD)(包含惊恐发作)、恐惧性焦虑(PHOB)、特定恐惧症、社交恐惧症(社交焦虑症)、回避、躯体型病症(包含臆想症)、分离焦虑症、由一般医学病状所致的焦虑症及物质诱导性焦虑症。在一子实施例中,局限性威胁诱导性焦虑症的特定实例是恐惧性焦虑或创伤后压力病症。焦虑症尤其包含广泛性焦虑症、创伤后压力病症、强迫病症、惊恐发作、恐惧性焦虑及回避。

[0357] 成瘾症可定义为对一或多种奖励性刺激物、尤其一种奖励性刺激物成瘾。该奖励性刺激物可为天然或合成来源。这些奖励性刺激物的实例是{天然或合成来源;例如可卡因、安非他命、鸦片制剂[天然或(半-)合成来源,例如吗啡或海洛因]、大麻、酒精、麦司卡林(mescaline)、烟碱及诸如此类}的物质/药物,这些物质/药物可单独或组合消耗;或{天然来源(例如食物、甜食、脂肪或性及诸如 此类)或合成来源[例如赌博或网络/IT(例如过度游戏或不适当地参与在线社交联网站点或博客)及诸如此类]}的其它奖励性刺激物。在一子实施例中,将与精神活性物质使用、滥用、寻求及复发相关的成瘾症定义为所有类型的心理学或身体成瘾及其相关耐受性及依赖性症状。物质相关性成瘾症尤其包含:物质使用病

症,例如物质依赖性、物质渴求及物质滥用;物质诱导性病症,例如物质中毒、物质戒断及物质诱导性谵妄症。表达“预防或治疗成瘾”(亦即预防性或治愈性治疗已诊断为患有成瘾或处于发生成瘾的风险下的患者)是指减小成瘾、尤其减小成瘾发作,减弱其维持性,促进戒断,促进戒酒,或减弱、降低或预防成瘾复发的发生(尤其减小成瘾发作,促进戒断,或减弱、降低或预防成瘾复发的发生)。

[0358] 情感病症包含严重抑郁发作、躁狂发作、混合性发作及轻度躁狂发作;抑郁病症,包含严重抑郁病症、情感恶劣病症;双相病症,包含双相I病症、双相II病症(具有轻度躁狂发作的复发性严重抑郁发作)、循环性感情病症;情感病症,包含由一般医学病状所致的情感病症(包含具有抑郁特征、具有严重抑郁样发作、具有躁狂特征及具有混合特征的亚型)、物质诱导性情感病症(包含具有抑郁特征、具有躁狂特征及具有混合特征的亚型)。这些情感病症是尤其严重抑郁发作、严重抑郁病症、由一般医学病状所致的情感病症及物质诱导性情感病症。

[0359] 食欲障碍包括进食病症及饮用病症。进食病症可定义为包括与过量食物摄入有关的进食病症及与其有关的并发症;厌食症;强迫进食病症;肥胖症(由任一病因所致,不论是遗传病因抑或环境病因);肥胖症相关性病症,包含在2型(非胰岛素依赖性)糖尿病患者中所观察到的进食过量及肥胖症;贪食症,包含神经性贪食症;恶病质;及暴食病症。特定进食病症包括代谢功能障碍;食欲控制失调;强迫肥胖症;贪食症或神经性厌食症。在一子实施例中,进食病症可定义为尤其包括神经性厌食症、贪食症、恶病质、暴食病症或强迫肥胖症。饮用病症包含精神病症中的多饮及所有其它类型的过度液体摄入。病理学改变的食物摄入可由食欲(好食或厌食)扰乱;能量平衡(摄入对消耗)改变;食物品质(高脂肪或碳水化合物、高适口性)感知扰乱;食物可得性(无限制饮食或剥夺)扰乱或水分平衡扰乱造成。

[0360] 认知功能障碍包含在精神病症、神经病症、神经退化病症、心血管病症及免疫病症中短暂或慢性发生亦及在正常、健康、幼小、成人或尤其年老群体中短暂或慢性发生的注意力、学习及尤其记忆功能缺陷。认知功能障碍尤其是关于增强或维持已诊断为患有记忆(尤其陈述性或程序性)减弱是症状的疾病或病症[特别是痴呆(例如额颞骨痴呆或路易体痴呆(dementia with Lewy bodies))或(尤其)阿兹海默氏病]或处于发生这些疾病或病症的风险下的患者的记忆。术语“预防或治疗认知功能障碍”尤其是关于增强或维持具有与痴呆(例如额颞骨痴呆或路易体痴呆)或(尤其)阿兹海默氏病有关的认知功能障碍的临床表现(尤其表现为陈述性记忆的缺陷)的患者的记忆。另外,术语“预防或治疗认知功能障碍”还是关于改良上述患者群组体中的任一者中的记忆巩固。

[0361] 睡眠病症包括睡眠异常、深眠状态、与一般医学病状有关的睡眠病症及物质诱导性睡眠病症。特别是,睡眠异常包含内因性睡眠病症(尤其失眠、呼吸相关性睡眠病症、周期性肢体运动病症及腿不宁症候群)、外因性睡眠病症及昼夜节律睡眠病症。睡眠异常尤其包含失眠、原发性失眠、特异性失眠、与抑郁有关的失眠、情绪/情感病症、衰老、阿兹海默氏病或认知缺损;REM睡眠中断;呼吸相关性睡眠病症;睡眠性呼吸暂停;周期性肢体运动病症(夜发性肌阵挛)、腿不宁症候群、昼夜节律睡眠病症;倒班工作睡眠病症;及时差症候群。深眠状态包含唤醒病症及睡眠-觉醒过渡病症;深眠状态尤其包含恶梦病症、夜惊病症及梦游病症。特别是,与一般医学病状有关的睡眠病症是与诸如心理病症、神经病症、神经性疼痛及心脏及肺疾病等疾病有关的睡眠病症。物质诱导性睡眠病症尤其包含失眠型、深眠状态

型及混合型等亚型,且尤其包含由引起REM睡眠减少(作为副作用)的药物所致的病状。睡眠病症尤其包含所有类型的失眠、睡眠相关性张力失调;腿不宁症候群;睡眠呼吸暂停;时差症候群;倒班工作睡眠病症、睡眠相位后移或前移症候群或与精神病症相关的失眠。此外,睡眠病症进一步包含与衰老有关的睡眠病症;慢性失眠的间歇治疗;环境性暂时失眠(新环境、噪声)或由压力、悲痛、疼痛或病况所致的短期失眠。

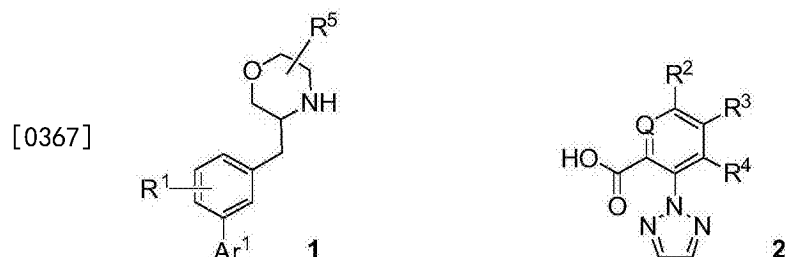
[0362] 在本发明的上下文中,应理解,若某些环境条件(例如压力或恐惧(其中压力可为社会来源(例如社会压力)或物理来源(例如物理压力),包含由恐惧引起的压力))促进或促成前文所定义病症或疾病中的任一者,则本发明化合物可尤其用于治疗该环境条件病症或疾病。

[0363] 本发明也是关于式(I)及(II)化合物及/或医药组合物,这些医药组合物包括(作为活性成份)一或多种与一或多种其它医药活性成份 组合用于治疗与食欲素激导性功能障碍相关的上述病症的式(I)及/或(II)化合物。

[0364] 式(I)化合物的制备:

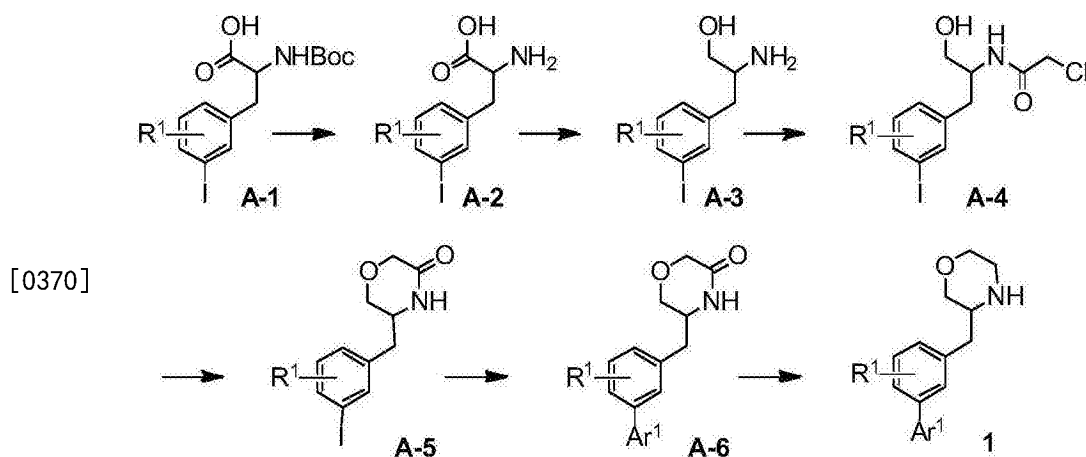
[0365] 式(I)化合物可藉由下文所给出的方法、藉由下文实验部分中所给出的方法或藉由类似方法来制备。最佳反应条件可随所用特定反应物或溶剂而变,但这些条件可由本领域技术人员藉由常规优化程序来确定。在一些情形下,可(例如)藉由操作取代基以得到新的最终产物来进一步修饰最终产物。这些操作可包含但不限于本领域技术人员通常已知的还原、氧化、烷基化、酰化及水解反应。在一些情形下,实施下列反应方案及/或反应步骤的顺序可有所变化以促进反应或避免不期望反应产物。

[0366] 本发明的式(I)化合物可根据下文所概述反应的一般顺序制得,其中Q、Ar¹、R¹、R²、R³、R⁴及R⁵如针对式(I)所定义。



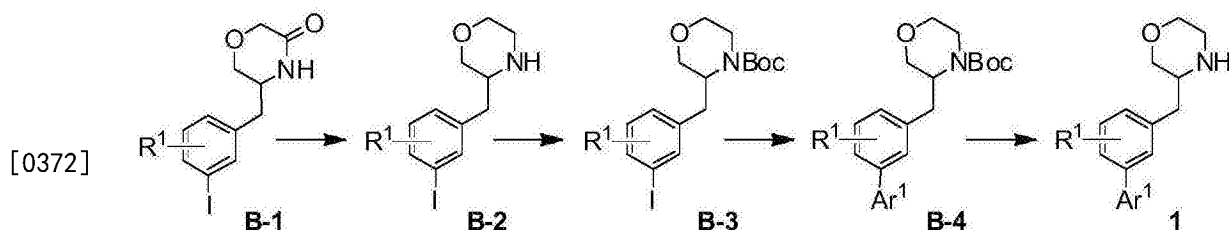
[0368] 藉由使结构1的胺或盐(例如其盐酸盐)与结构2的酸在酰胺偶合试剂(例如TBTU、HATU、EDC、DCC或PyBOP)及碱(例如DIPEA或TEA)存在下于溶剂(例如MeCN或DMF)中反应来制备式(I)化合物。另一选择为,可经由结构2的相应酰氯(通常使用诸如草酰氯或亚硫酰氯等氯化试剂制得)来达成偶合。

[0369] 可藉由下文所阐述合成路径中的一者来制备结构1的结构。



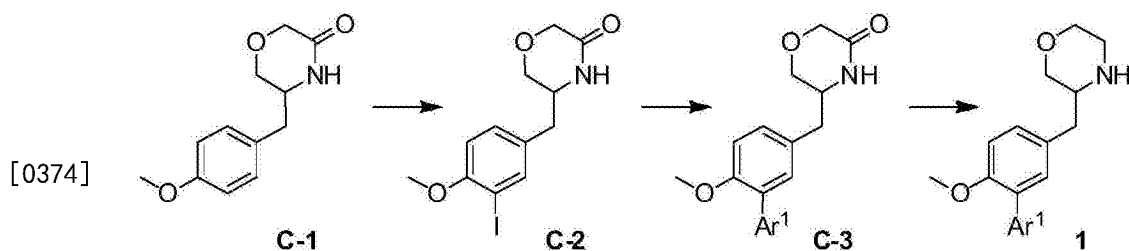
反应方案A

[0371] 可以类似于W0 2008047109中所阐述且如反应方案A中所说明的程序的程序来制备结构1的结构。可使用存于二噁烷中的4M HCl或使用TFA进行处理来对经Boc保护的碘苯基丙胺酸衍生物A-1(外消旋或对映异构体富集,其是市面有售或遵循Greenspan等人在J. Med. Chem. 2001, 44, 4524-4534中所阐述的程序制得)实施Boc去保护以得到呈其HCl或TFA盐A-2形式的相应碘苯基丙胺酸。可使用存于诸如THF等溶剂中的硼烷还原碘苯基丙胺酸A-2(外消旋或对映异构体富集,其是市面有售或如上所述制得)以得到相应氨基醇A-3。使用氯乙酰氯对A-3实施酰化以得到酰胺A-4,使用碱(例如氢化钠或叔丁醇钾)在溶剂(例如THF)中处理酰胺A-4以提供吗啉酮A-5。可在采用(例如)铜、钯或锌催化剂的金属催化条件下对A-5实施芳基化以得到A-6型中间体。另一选择为,将A-5转化成其相应硼酸或酯随后实施Suzuki反应以得到A-6型中间体。使用硼烷在溶剂(例如THF)中还原A-6以得到结构1的化合物。



反应方案B

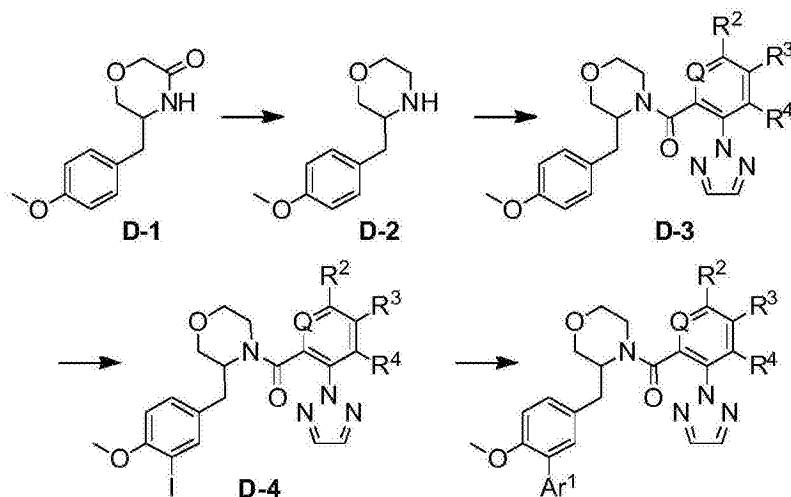
[0373] 也可如反应方案B中所说明来制备结构1的化合物。使用硼烷在溶剂(例如THF)中还原吗啉酮B-1以得到相应吗啉B-2,可在标准条件下对吗啉B-2实施boc保护以得到B-3型中间体。可藉由下列若干方法中的一者来对B-3实施芳基化。举例而言,在上述金属催化条件下,或另一选择为,藉由使用双(戊酰)二硼在溶剂(例如DMSO)中进行处理来将B-3转化成其相应硼酸频哪醇酯,随后实施Suzuki反应。亦可藉由使用氰化锌在钯催化条件下于溶剂(例如1,4-二噁烷)中进行处理来将B-3型中间体转化成其相应氰基衍生物,随后使用羟胺进行处理且随后在原甲酸三甲酯中实施环闭合以得到B-4型中间体(其中Ar¹是1,2,4-噁二唑)。藉由使用存于二噁烷中的4M HCl或使用TFA进行处理来对B-4实施Boc去保护以得到结构1的化合物。



反应方案C

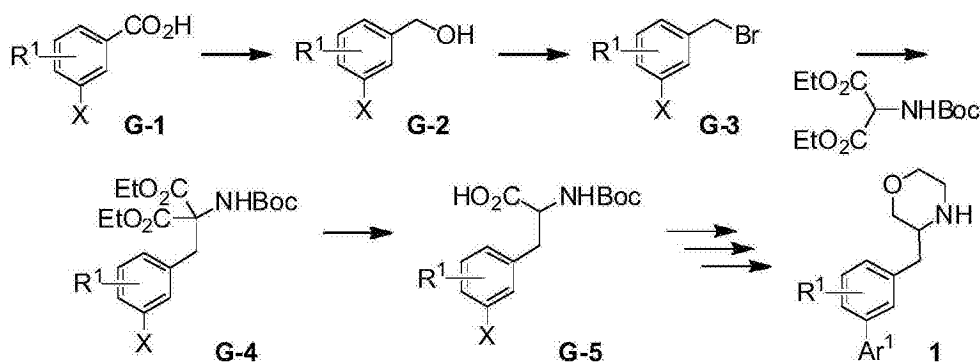
[0375] 亦可如反应方案C中所说明来制备结构1的化合物。可以类似于反应方案A中所阐述的反应顺序的反应顺序自对甲氧基苯基丙胺酸来制备中间体C-1。在酸(例如三氟甲磺酸)存在下于溶剂(例如 DCM或MeCN)中使用NIS对吗啉酮C-1实施碘化以得到相应吗啉酮C-2。可在采用(例如)铜或钯催化剂的金属催化条件下对C-2实施芳基化以得到C-3型中间体。另一选择为,藉由在溶剂(例如DMSO)中使用双(戊酰)二硼进行处理来将C-2转化成其相应硼酸频哪醇酯,随后使用适当芳基卤实施Suzuki反应以得到C-3型中间体。在溶剂(例如THF)中使用硼烷还原C-3以得到结构1的化合物。

[0376] 可如反应方案D中所说明的来制备本发明的最终化合物。举例而言,可以类似于反应方案A中所阐述的反应顺序的反应顺序自对甲氧基苯基丙胺酸来制备中间体D-1。在溶剂(例如THF)中使用硼烷还原吗啉酮D-1以得到相应吗啉D-2。使D-2与结构2的酸在酰胺偶合试剂(例如TBTU、HATU或EDC)及碱(例如DIPEA或TEA)存在下于溶剂(例如MeCN或DMF)中进行反应以得到D-3型中间体。在酸(例如三氟甲磺酸)存在下于溶剂(例如DCM或MeCN)中对D-3实施碘化以得到D-4型中间体。可在采用(例如)铜或钯催化剂的金属催化条件下对D-4实施芳基化以得到最终化合物。另一选择为,藉由在溶剂(例如DMSO)中使用双(戊酰)二硼进行处理来将D-4转化成其相应硼酸频哪醇酯,随后使用适当芳基卤实施Suzuki反应,从而得到最终化合物。



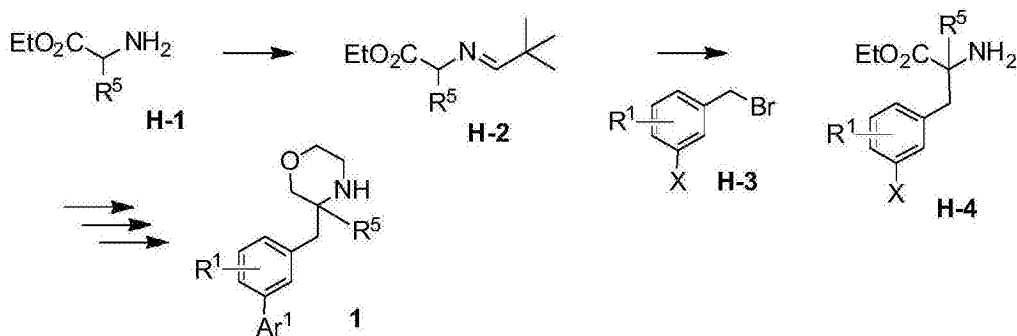
[0377]

反应方案D



反应方案G

[0378] 亦可如反应方案G中所说明来制备结构1的化合物。在溶剂(例如THF)中使用硼烷还原市售间卤代苯甲酸($X=\text{Br}$ 或 I)G-1以得到相应苄基醇G-2,可在标准条件下使用三溴化磷在溶剂(例如DCM)中对苄基醇G-2实施溴化以得到G-3型苄基溴。随后如Greenspan等人在J. Med. Chem. 2001, 44, 4524-4534中所阐述使用苄基溴G-3实施Boc-氨基丙二酸酯烷基化的化学作用以得到经Boc保护的卤代苄基丙胺酸衍生物G-5。可藉由遵循如反应方案A中所阐述的转变顺序来将G-5转化成结构1的化合物。

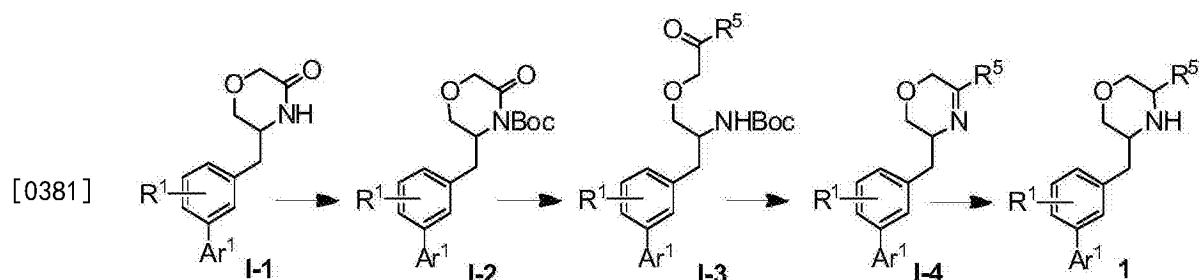


[0379]

反应方案H

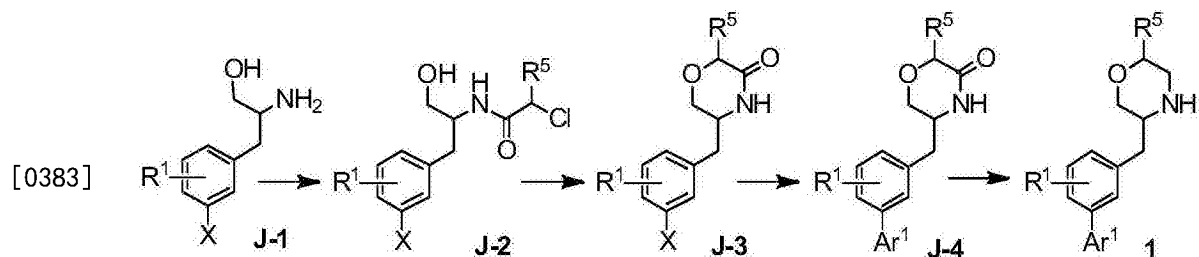
[0380] 亦可如反应方案H中所说明来制备结构1的化合物。使市售 α -氨基酯H-1与三甲基

乙醛在溶剂(例如DCM)中在脱水剂(例如MgSO₄)存在下进行反应以得到相应亚胺H-2。在溶剂(例如甲苯)中使用苄基溴化物H-3(如反应方案G中所阐述制得)对H-2实施烷基化以在亚胺水解之后得到H-4型中间体。可藉由遵循如反应方案A中所阐述的转变顺序将H-4转化成结构1的化合物。



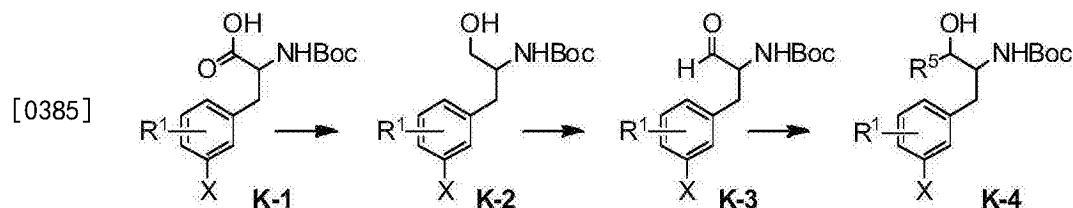
反应方案I

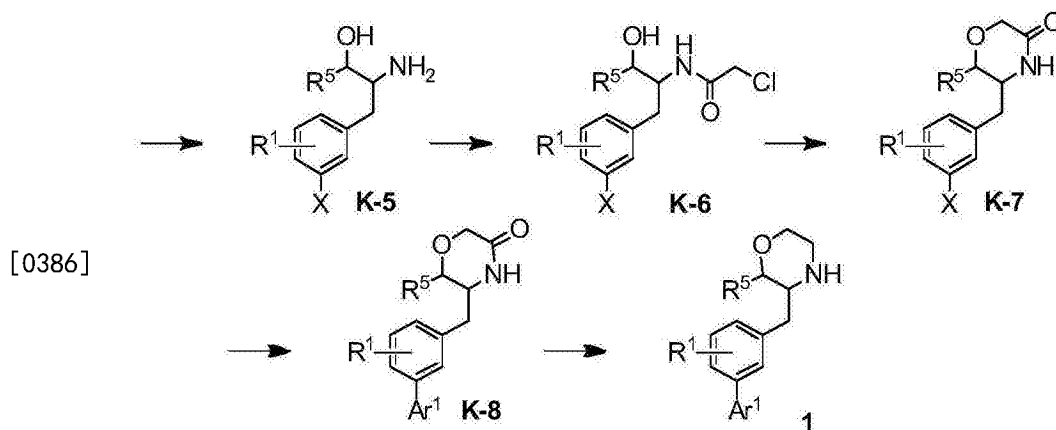
[0382] 亦可如反应方案I中所说明来制备结构1的化合物。可遵循Terashima等人¹在Tetrahedron, 1994, 50, 6221-6238中所阐述的程序对中间体I-1(根据反应方案A、C或G制得)实施Boc保护以得到Boc-吗啉酮I-2。使I-2与适当烷基-金属试剂(例如烷基锂试剂)在溶剂(例如THF)中于-78℃的温度下进行反应以得到开环酮I-3。藉由使用存于二噁烷中的4M HCl或使用TFA进行处理来对I-3实施Boc去保护以得到I-4型环状亚胺,随后可在溶剂(例如MeOH)中使用NaBH₄还原I-4以得到结构1的化合物。



反应方案J

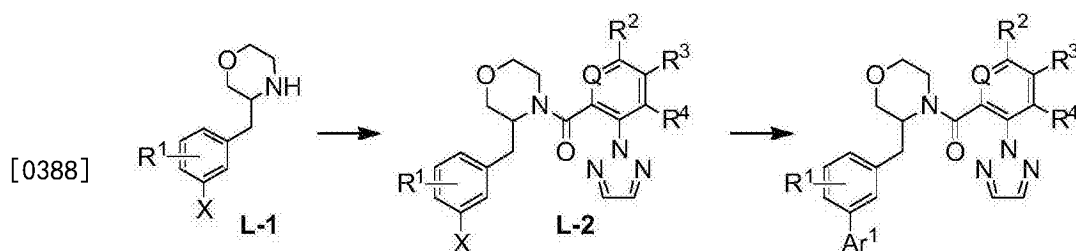
[0384] 亦可如反应方案J中所说明来制备结构1的化合物。以类似于Kazmierski等人²在Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 5226-5230中所阐述的程序的程序,可使用氯乙酰氯衍生物对氨基醇J-1(根据反应方案A制得)实施酰化以得到酰胺J-2,在使用碱(例如氢氧化钠或叔丁醇钾)在溶剂(例如THF)中处理酰胺J-2后可提供单一顺式-对映异构体形式的吗啉酮J-3。可在采用(例如)铜、钯或锌催化剂的金属催化条件下对J-3实施芳基化以得到J-4型中间体。另一选择为,将J-3转化成其相应硼酸或酯随后实施Suzuki反应以得到J-4型中间体。在溶剂(例如THF)中使用硼烷还原J-4以得到结构1的化合物。





反应方案K

[0387] 亦可如反应方案K中所说明来制备结构1的化合物。可经由混合酐在溶剂(例如THF)中使用NaBH₄来还原经Boc保护的卤代苯基丙胺酸衍生物(X=Br或I)K-1(外消旋或对映异构体富集,其是市面有售或如反应方案G中所说明制得)以提供经Boc保护的氨基醇K-2。对K-2实施戴斯-马丁氧化(Dess-Martin oxidation)以得到相应醛K-3,可使用烷基锌或镁试剂对K-3实施烷基化以得到2°醇K-4。藉由使用存于二噁烷中的4M HCl或使用TFA进行处理来对K-4实施Boc去保护以得到氨基醇K-5,可藉由遵循上文在反应方案A中所阐述的转变顺序来将K-5转化成结构1的化合物。



反应方案L

[0389] 亦可如反应方案L中所说明来制备本发明的最终化合物。举例而言,可使中间体L-1(X=Br或I)(根据反应方案B制得)与结构2的酸在酰胺偶合试剂(例如TBTU、HATU或EDC)及碱(例如DIPEA或TEA)存在下于溶剂(例如MeCN或DMF)中进行偶合以得到中间体型L-2。可在采用(例如)铜或钯催化剂的金属催化条件下对L-2实施芳基化以得到最终化合物。另一选择为,藉由在溶剂(例如DMSO)中使用双(戊酰)二硼进行处理来将L-2转化成其相应硼酸频哪醇酯随后使用适当芳基卤实施Suzuki反应以得到最终化合物。

[0390] 结构2的羧酸衍生物在业内已众所周知,且尤其可遵循WO 2008069997、WO 2008008517、WO 2010048012、WO 2010063662、WO 2010063663、WO 2011050198、WO 2011050200及WO 2011050202中所报导的程序制得。此外,其可以类似于实验部分中所给出的方法的方法制得。

[0391] 在式(I)化合物是以对映异构体的混合物形式获得时,这些对映异构体可利用本领域技术人员所已知的方法分离:例如藉由形成并分离非对映异构体盐或藉由在对手性固定相上实施HPLC(例如Regis Whelk-01(R,R)(10μm)柱、Daicel ChiralCel OD-H(5-10μm)柱或Daicel ChiralPak IA(10μm)、IC(5μm)或AD-H(5μm)柱)。对手性HPLC的典型条件是洗

脱剂A(EtOH,在诸如三乙胺或二乙胺等胺存在或不存在下)及洗脱剂B(己烷)的等梯度混合物、以0.8mL/min至150mL/min的流速。

[0392] 提供下列实例以阐述本发明。这些实例仅是阐释性且不应理解为以任一方式限制本发明。

[0393] 实验部分

[0394] I. 化学过程

[0395] 所有温度皆以℃进行陈述。市售起始材料未经进一步纯化即以接收状态使用。除非另外指定,否则所有反应皆是在氮气氛下于烘干的玻璃器具中实施。藉由快速柱层析在硅胶上或藉由制备型HPLC来纯化化合物。本发明所阐述化合物的特征在于使用下文所列示条件的LC-MS数据(滞留时间 t_R 是以min形式给出;自质谱所获得的分子量是以g/mol形式给出)。在本发明化合物呈现为构形异构体混合物(尤其在其LC-MS光谱中可见时)的情形下,给出最丰富构形异构体的滞留时间。

[0396] 使用酸性条件的LC-MS

[0397] 方法A:Agilent 1100系列,具有质谱检测(MS:Finnigan单四极)。柱:Zorbax SB-aq(3.5 μ m,4.6 $\times$ 50mm)。条件:MeCN[洗脱剂A];水+0.04%TFA[洗脱剂B]。梯度:95%B $\rightarrow$ 5%B,1.5min(流速:4.5mL/min)。检测:UV/Vis+MS。

[0398] 方法B:Agilent 1100系列,具有质谱检测(MS:Finnigan单四极)。柱:Waters XBridge C18(2.5 μ m,4.6 $\times$ 30mm)。条件:MeCN[洗脱剂A];水+0.04%TFA[洗脱剂B]。梯度:95%B $\rightarrow$ 5%B,1.5min(流速:4.5mL/min)。检测:UV/Vis+MS。

[0399] 使用碱性条件的LC-MS

[0400] 方法C:Agilent 1100系列,具有质谱检测(MS:Finnigan单四极)。柱:Zorbax Extend C18(5 μ m,4.6 $\times$ 50mm)。条件:MeCN[洗脱剂A];存于水中的13mmol/L NH_3 [洗脱剂B]。梯度:95%B $\rightarrow$ 5%B,1.5min(流速:4.5mL/min)。检测:UV/Vis+MS。

[0401] 方法D:Agilent 1100系列,具有质谱检测(MS:Finnigan单四极)。柱:Waters XBridge C18(5 μ m,4.6 $\times$ 50mm)。条件:MeCN[洗脱剂A];存于水中的13mmol/L NH_3 [洗脱剂B]。梯度:95%B $\rightarrow$ 5%B,1.5min(流速:4.5mL/min)。检测:UV/Vis+MS。

[0402] 使用酸性条件的制备型HPLC

[0403] 方法E:柱:Waters XBridge(10 μ m,75 $\times$ 30mm)。条件:MeCN[洗脱剂A];水+0.5% HCOOH [洗脱剂B];梯度:90%B $\rightarrow$ 5%B,6.4min(流速:75mL/min)。检测:UV/Vis+MS。

[0404] 使用碱性条件的制备型HPLC

[0405] 方法F:柱:Waters XBridge(10 μ m,75 $\times$ 30mm)。条件:MeCN[洗脱剂A];水+0.5% NH_4OH (25%水溶液)[洗脱剂B];梯度:90%B $\rightarrow$ 5%B,6.5min(流速:75mL/min)。检测:UV/Vis+MS。

[0406] 用于对手性分离的制备型HPLC

[0407] 使用下列条件将以外消旋形式获得的最终化合物分离成其对映异构体:柱:(R,R) Whelk-01 21 $\times$ 250mm,5 μ m,存于MTBE中的15%MeCN+0.1%DEA(流速:16mL/min)。检测:UV/Vis。

[0408] 缩写(如上文或下文所使用):

[0409] acac 乙酰基丙酮酸酯

[0410]	Aq.	含水的
[0411]	atm	大气压
[0412]	BSA	牛血清白蛋白
[0413]	Boc	丁氧基羰基
[0414]	CDI	羰基二咪唑
[0415]	d	天
[0416]	dba	二亚苄基丙酮
[0417]	DCC	二环己基碳化二亚胺
[0418]	DCM	二氯甲烷
[0419]	DEA	二乙胺
[0420]	DIPEA	二异丙基-乙基胺、Hünig碱、乙基-二异丙基
[0421]		胺
[0422]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0423]	DMCDA	反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺
[0424]	DMF	二甲基甲酰胺
[0425]	DMP	戴斯-马丁过碘烷(Dess-Martin periodinane)
[0426]	DMSO	二甲基亚砷
[0427]	dppf	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
[0428]	EDC	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基-碳化二亚胺
[0429]	eq.	当量
[0430]	Et	乙基
[0431]	Et ₂ O	二乙醚
[0432]	EtOAc	乙酸乙酯
[0433]	Ex.	实例
[0434]	h	小时
[0435]	HBTU	六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四
[0436]		甲基脲鎓
[0437]	HOBt	1-羟基苯并三唑
[0438]	HPLC	高效液相层析
[0439]	HV	高真空条件
[0440]	ⁱ Bu	异丁基
[0441]	ⁱ Pr	异丙基
[0442]	KO ^t Bu	叔丁醇钾
[0443]	LC-MS	液相层析-质谱
[0444]	Lit.	文献
[0445]	Me	甲基
[0446]	MeCN	乙腈
[0447]	MeOH	甲醇
[0448]	MeLi	甲基锂

- [0449] MTBE 甲基-叔丁基醚
- [0450] min 分钟
- [0451] NaOAc 乙酸钠
- [0452] ⁿBuLi 正丁基锂
- [0453] NIS N-碘琥珀酰亚胺
- [0454] ⁿPr 正丙基
- [0455] OAc 乙酸酯
- [0456] Pd(dppf)Cl₂ • DCM [1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)与
- [0457] 二氯甲烷的复合物(complex)
- [0458] Ph 苯基
- [0459] PPh₃ 三苯基膦
- [0460] prep. 制备型
- [0461] PyBOP 六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯啉基-
- [0462] 磷
- [0463] rac 外消旋
- [0464] RT 室温
- [0465] s 秒
- [0466] sat. 饱和
- [0467] soln. 溶液
- [0468] TBTU 四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,2,3,3-四
- [0469] 甲基脒鎓
- [0470] TEA 三乙胺
- [0471] TFA 三氟乙酸
- [0472] TFAA 三氟乙酸酐
- [0473] THF 四氢呋喃
- [0474] TLC 薄层层析
- [0475] TMS 三甲基甲硅烷基
- [0476] t_R 滞留时间
- [0477] 合成结构1的3-苄基吗啉的一般方法A
- [0478] (R)-2-氨基-3-(3-碘-苯基)-丙酸盐酸盐(A-7)
- [0479] 将存于4M HCl(存于二噁烷中,63.9mL,256mmol)中的Boc-3-碘-D-苯基丙胺酸(5g,12.8mmol,可自Matrix Scientific及3BSC获得)的溶液在室温及氩下搅拌15h。过滤所得悬浮液,使用Et₂O洗涤并在真空中干燥以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS B: t_R=0.42min;[M+H]⁺=291.98。
- [0480] (R)-2-氨基-3-(3-碘-苯基)-丙烷-1-醇(A-8)
- [0481] 将硼烷THF复合物的1M溶液(197mL,0.197mol)在氩下逐滴添加至存于THF(200mL)中的(R)-2-氨基-3-(3-碘-苯基)-丙酸盐酸盐A-7(21.5g,65.8mmol)的0℃悬浮液中,且在完成添加之后将反应混合物加热至70℃保持2h。将反应混合物冷却至0℃并使 用MeOH骤冷,且在搅拌5min之后在真空中蒸发反应混合物。将残余物分配于2M HCl水溶液与MeOH之

间并搅拌30min,然后在真空中浓缩。使用额外水稀释剩余水相并使用DCM萃取一次。分离各层且使用2M HCl水溶液再洗涤有机相,然后抛弃有机相。合并酸性水相且使用5 M NaOH水溶液碱化并使用DCM(3×)萃取。藉由Na₂SO₄干燥合并的有机萃取物,过滤并在真空中蒸发以得到奶油色固体形式的标题化合物,该标题化合物未经进一步纯化即使用。LC-MS B: t_R=0.45min; [M+H]⁺=278.03。

[0482] 2-氯-N-[(R)-1-羟甲基-2-(3-碘-苄基)-乙基]-乙酰胺(A-9)

[0483] 在氩下将氯乙酰氯(1.05mL, 13.1mmol)逐滴添加至存于THF(50mL)中的(R)-2-氨基-3-(3-碘-苄基)-丙烷-1-醇A-8(3.03g, 10.9mmol)及Et₃N(1.98mL, 14.2mmol)的0℃溶液中且将所得悬浮液升温至室温并搅拌30min。将反应混合物冷却回0℃,然后使用水骤冷并在真空中浓缩。使用EtOAc(2×)萃取剩余水相且使用盐水洗涤合并的有机萃取物,藉由Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中蒸发以得到奶油色固体形式的标题化合物,该标题化合物未经进一步纯化即使用。LC-MS B: t_R=0.71min; [M(³⁵Cl)+H]⁺=353.75。

[0484] (R)-5-(3-碘-苄基)-吗啉-3-酮(A-10)

[0485] 在氩下将存于矿物油中的NaH 60%分散液(0.93g, 23.2mmol)逐份添加至存于THF(100mL)中的2-氯-N-[(R)-1-羟甲基-2-(3-碘-苄基)-乙基]-乙酰胺A-9(3.72g, 10.5mmol)的0℃溶液中,且将所得悬浮液升温至室温并搅拌1h。将反应混合物冷却回0℃,然后使用水骤冷并在真空中浓缩。使用DCM(3×)萃取剩余水相且使用盐水洗涤合并的有机萃取物,藉由Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中蒸发以得到粗产物,藉由快速层析(使用存于己烷中的50%至100%EtOAc的梯度洗脱)纯化粗产物以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS B: t_R=0.72min; [M+H+MeCN]⁺=359.01; ¹H NMR(CDCl₃) δ_H: 7.64(d, J=7.9Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.18(m, 1H), 7.10(t, J=7.7Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 4.20(s, 2H), 3.91(dd, J₁=11.7Hz, J₂=3.7Hz, 1H), 3.76(m, 1H), 3.60(dd, J₁=11.7Hz, J₂=6.1Hz, 1H), 2.87(dd, J₁=13.6Hz, J₂=6.0Hz, 1H), 2.72(dd, J₁=13.6Hz, J₂=8.5Hz, 1H)。

[0486] (R)-5-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-3-酮(A-11)

[0487] 将存于DMF(8mL)中的(R)-5-(3-碘-苄基)-吗啉-3-酮A-10(1.0g, 3.15mmol)、吡唑(322mg, 4.73mmol)、K₂CO₃(872mg, 6.31mmol)、氯化铜(I)(31mg, 0.32mmol)及L-脯氨酸(73mg, 0.63mmol)的混合物在氩下加热至110℃保持24h。将反应混合物冷却至室温并分配于水与DCM之间,然后经由硅藻土塞过滤。分离各层且使用DCM(2×)再萃取水相。使用盐水洗涤合并的有机相,藉由Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中蒸发以得到粗产物,藉由快速层析(使用存于己烷中的50%至100%EtOAc的梯度洗脱)纯化粗产物以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS B: t_R=0.51min; [M+H]⁺=257.86。

[0488] (R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉(A-12)

[0489] 在氩下将硼烷·THF复合物的1M溶液(5.83mL, 5.83mmol)逐滴添加至存于THF(7mL)中的(R)-5-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-3-酮A-11(500mg, 1.94mmol)的0℃溶液中,且在完成添加之后将反应混合物加热至70℃保持2.5h。将反应混合物冷却至50℃并使用MeOH及2M HCl水溶液骤冷,然后再加热至70℃再保持1h。在真空中蒸发反应混合物且将残余物分配于2M HCl水溶液与EtOAc之间。分离各层且使用2M HCl水溶液再洗涤有机相,然后抛弃有机相。合并酸性水相且使用5 M NaOH水溶液碱化并使用EtOAc(3×)萃取。藉由Na₂SO₄干燥合并的有机萃取物,过滤并在真空中蒸发以得到无色油状物形式的标题化合物,该标题化合

物未经进一步纯化即使用。LC-MS B: $t_R=0.41\text{min}$; $[M+H]^+=244.07$ 。

[0490] (R)-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-3-酮(A-13)及(R)-5-(3-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-吗啉-3-酮(A-14)

[0491] 在氩下,将存于DMF(30mL)中的(R)-5-(3-碘-苄基)-吗啉-3-酮A-10(3.94g, 12.4mmol)、1H-1,2,3-三唑(1.08mL, 18.6mmol)、 K_2CO_3 (3.43g, 24.8mmol)、氯化铜(I)(123mg, 1.24mmol)及L-脯氨酸(286mg, 2.48mmol)的混合物加热至110℃保持190h。将反应混合物冷却至室温并分配于水与DCM之间,然后经由硅藻土塞过滤。分离各层且使用DCM(2×)再萃取水相。使用盐水洗涤合并的有机相,藉由 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中蒸发以得到粗产物,藉由快速层析(使用存于己烷中的50%至100%EtOAc的梯度洗脱)纯化粗产物以得到白色固体形式的第一标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.55\text{min}$; $[M+H]^+=259.19$; ^1H NMR($CDCl_3$) δ_H : 8.04(m, 1H), 7.96(m, 1H), 7.85(s, 2H), 7.50(m, 1H), 7.22(m, 1H), 6.19(s, 1H), 4.21(s, 2H), 3.95(dd, $J_1=11.7\text{Hz}$, $J_2=3.7\text{Hz}$, 1H), 3.86(m, 1H), 3.64(m, 1H), 3.02(m, 1H), 2.89(m, 1H)。使用95:5DCM:MeOH继续洗脱以提供橙色固体形式的第二标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.43\text{min}$; $[M+H]^+=259.20$; ^1H NMR($CDCl_3$) δ_H : 8.04(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.65(m, 1H), 7.54(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.31(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.12(s, 1H), 4.21(s, 2H), 3.95(dd, $J_1=11.7\text{Hz}$, $J_2=3.6\text{Hz}$, 1H), 3.85(m, 1H), 3.66(dd, $J_1=11.7\text{Hz}$, $J_2=5.8\text{Hz}$, 1H), 3.04(dd, $J_1=13.6\text{Hz}$, $J_2=5.7\text{Hz}$, 1H), 2.91(dd, $J_1=13.6\text{Hz}$, $J_2=8.6\text{Hz}$, 1H)。

[0492] (R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉(A-15)

[0493] 以类似于针对A-12所阐述的程序的程序自A-13来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.52\text{min}$; $[M+H]^+=245.18$ 。

[0494] (R)-3-(3-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-吗啉(A-16)

[0495] 以类似于针对A-12所阐述的程序的程序自A-14来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.46\text{min}$; $[M+H]^+=245.18$ 。

[0496] (R)-5-(3-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-吗啉-3-酮(A-17)

[0497] 以类似于针对A-13所阐述的程序的程序自A-10及1H-1,2,4-三唑来制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.42\text{min}$; $[M+H]^+=258.96$ 。

[0498] (R)-3-(3-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-吗啉(A-18)

[0499] 以类似于针对A-12所阐述的程序的程序自A-17来制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.34\text{min}$; $[M+H]^+=245.08$ 。

[0500] (R)-5-(3-吡咯-1-基-苄基)-吗啉-3-酮(A-19)

[0501] 以类似于针对A-13所阐述的程序的程序自A-10及吡咯来制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.64\text{min}$; $[M+H]^+=257.08$ 。

[0502] (R)-3-(3-吡咯-1-基-苄基)-吗啉(A-20)

[0503] 以类似于针对A-12所阐述的程序的程序自A-19来制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.51\text{min}$; $[M+H]^+=242.94$ 。

[0504] (S)-2-氨基-3-(3-碘-苄基)-丙酸盐(A-21)

[0505] 以类似于针对A-7所阐述的程序的程序自Boc-3-碘-L-苯基丙胺酸(Matrix Scientific)来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.49\text{min}$; $[M+H+MeCN]^+=333.88$ 。

[0506] (S)-2-氨基-3-(3-碘-苄基)-丙烷-1-醇(A-22)

[0507] 以类似于针对A-8所阐述的程序的程序自A-21来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R = 0.52\text{min}$; $[M+H+MeCN]^+ = 319.06$ 。

[0508] 2-氯-N-[(S)-1-羟甲基-2-(3-碘-苄基)-乙基]-乙酰胺(A-23)

[0509] 以类似于针对A-9所阐述的程序的程序自A-22来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R = 0.71\text{min}$; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+ = 353.70$ 。

[0510] (S)-5-(3-碘-苄基)-吗啉-3-酮(A-24)

[0511] 以类似于针对A-10所阐述的程序的程序自A-23来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R = 0.72\text{min}$; $[M+H+MeCN]^+ = 359.01$ 。

[0512] (S)-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-3-酮(A-25)

[0513] 以类似于针对A-13所阐述的程序的程序自A-24来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R = 0.65\text{min}$; $[M+H]^+ = 259.18$ 。

[0514] (S)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉(A-26)

[0515] 以类似于针对A-12所阐述的程序的程序自A-25来制备标题化合物。LC-MS B: $t_R = 0.42\text{min}$; $[M+H]^+ = 245.19$ 。

[0516] 下表1列示A-6型吗啉酮,该A-6型吗啉酮是以类似于针对A-13所阐述的反应顺序的反应顺序自相应经Boc保护的卤代苄基丙胺酸 衍生物G-5制得。在大部分情形下,随后藉由制备型对手性HPLC将经分离的外消旋吗啉酮分离成其R-对映异构体及S-对映异构体。

[0517] 表1

[0518]

编号	起始材料	中间体	t_R [min] LC-MS 方法	MS数据 m/z [M+H] ⁺
A-27	G-30	(R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-3-酮	0.68 A	277.08
A-28	G-31	(R)-5-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-3-酮	0.72 A	(³⁵ Cl) 293.07
A-29	G-32	(R)-5-(2-甲基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-3-酮	0.70 A	273.13
A-30	G-33	(R)-5-(3-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-3-酮	0.64 B	(³⁵ Cl) 293.07
A-31	G-34	外消旋-5-(3-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-3-酮	0.70 A	277.12
A-32	G-35	外消旋-5-(2-氟-3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-3-酮	0.50 B	277.21
A-33	G-36	(R)-5-(4-甲基-3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-3-酮	0.56 B	273.31

[0519] 下表2列示以类似于针对A-12所阐述的程序的程序自相应A-6型中间体制得的化合物1的化合物。

[0520] 表2

[0521]

编号	起始材料	吗啉1	t _R [min] LC-MS 方法	MS数据 m/z [M+H] ⁺
A-34	A-27	(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉	0.53 A	263.10
A-35	A-28	(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉	0.56 A	(³⁵ Cl) 279.10
A-36	A-29	(R)-3-(2-甲基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉	0.56 A	259.18
A-37	A-30	(R)-3-(3-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉	0.58 A	320.09 [M(³⁵ Cl)+H+MeCN] ⁺

[0522]

A-38	A-31	外消旋-3-(3-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉	0.54 A	304.13 [M+H+MeCN] ⁺
A-39	A-32	外消旋-3-(2-氟-3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉	0.39 B	263.22
A-40	A-33	(R)-3-(4-甲基-3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉	0.44 B	259.02

[0523] (R)-5-(2-甲基-5-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-3-酮(A-41)

[0524] 以类似于针对A-11所阐述的反应顺序的反应顺序自G-32来制备标题化合物,随后实施制备型手性HPLC.LC-MS A:t_R=0.68min;[M+H]⁺=272.14。

[0525] (R)-3-(2-甲基-5-吡唑-1-基-苄基)-吗啉(A-42)

[0526] 以类似于针对A-12所阐述的程序的程序自A-41来制备标题化合物.LC-MS A:t_R=0.55min;[M+H]⁺=257.99。

[0527] 合成结构1的3-苄基吗啉的一般方法B

[0528] (R)-3-(3-碘-苄基)-吗啉(B-5)

[0529] 以类似于针对A-13所阐述的程序的程序自A-10来制备标题化合物.LC-MS B:t_R=0.50min;[M+H+MeCN]⁺=345.02。

[0530] (R)-3-(3-碘-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯(B-6)

[0531] 在氩下将存于DCM(4mL)中的Boc₂O(635mg,2.91mmol)的溶液逐滴添加至存于DCM(4mL)中的(R)-3-(3-碘-苄基)-吗啉B-5(864mg,2.85mmol)及Et₃N(0.4mL,2.99mmol)的室温溶液中且将所得混合物搅拌3h.使用1M柠檬酸水溶液将反应混合物骤冷并再搅拌10min.分离各层且使用DCM将水层再萃取一次.使用1M柠檬酸水溶液及水(2×)洗涤合并的有机萃取物,藉由Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中蒸发以得到标题化合物,该标题化合物未经进一步纯化即使用.LC-MS B:t_R=0.95min;[M-Me]⁺=388.82。

[0532] (R)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼-2-基)-苄基]-吗啉-4-甲酸叔丁基酯(B-7)

[0533] 依次将双(戊酰)二硼(732mg,2.88mmol)以及乙酸钾(772mg,7.86mmol)一次性添加至存于DMSO(10mL)中的(R)-3-(3-碘-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯B-6(1.06g,2.62mmol)的室温溶液中,且使氩鼓泡通过所得悬浮液1min.然后一次性添加Pd(dppf)Cl₂·DCM(128mg,0.16mmol)且将悬浮液加热至80℃保持20min.将反应混合物冷却回至室

温,使用Et₂O稀释并经由使用Et₂O及少量MeOH冲洗的硅藻土塞过滤。在真空中去除挥发物且将残余物溶于Et₂O中并使用水(2×)及NH₄Cl饱和水溶液洗涤。藉由Na₂SO₄干燥有机相,经由第二硅藻土塞过滤并在真空中蒸发以得到标题化合物,该标题化合物未经进一步纯化即使用。LC-MSB: t_R=1.01min; [M+H-^tBu]⁺=348.18。

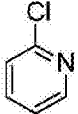
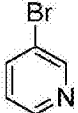
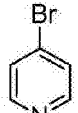
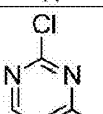
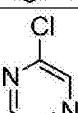
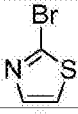
[0534] (R)-3-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯(B-8)

[0535] 在氩下,将2-溴嘧啶(43mg, 0.27mmol)一次性添加至存于二噁烷(0.76mL)中的(R)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼-2-基)-苄基]-吗啉-4-甲酸叔丁基酯B-7(100mg, 0.25mmol)的室温溶液中。然后依次添加EtOH(0.38mL)以及2M Na₂CO₃水溶液(0.38mL, 0.74mmol)且使氩鼓泡通过所得悬浮液1min。一次性添加Pd(dppf)Cl₂·DCM(12mg, 6mol%)且将所得混合物加热至80℃保持2h。将反应混合物冷却至室温,在水中骤冷并经由使用TBME洗涤的硅藻土塞过滤。分离各层并使用TBME(3×)萃取水相。使用盐水洗涤合并的有机萃取物,藉由Na₂SO₄干燥,经由第二硅藻土塞过滤并在真空中蒸发以得到粗产物,藉由制备型HPLC(方法E)纯化粗产物以得到黄色油状物形式的标题化合物。LC-MS B: t_R=0.79min; [M+H]⁺=356.05。

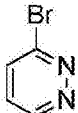
[0536] 下表3列示根据针对B-8所阐述的程序自(R)-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼-2-基)-苄基]-吗啉-4-甲酸叔丁基酯B-7制得的B-4型中间体。

[0537] 表3

[0538]

编号	芳基卤	中间体	t _R [min] LC-MS 方法	MS数据 m/z [M+H] ⁺
B-9		(R)-3-(3-吡啶-2-基-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯	0.60 B	355.03
B-10		(R)-3-(3-吡啶-3-基-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯	0.59 B	355.11
B-11		(R)-3-(3-吡啶-4-基-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯	0.57 B	355.14
B-12		(R)-3-[3-(4-甲基-嘧啶-2-基)-苄基]-吗啉-4-甲酸叔丁基酯	0.85 B	369.51
B-13		(R)-3-(3-吡嗪-2-基-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯	0.77 B	356.03
B-14		(R)-3-(3-噁唑-2-基-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯	0.79 B	345.04
B-15		(R)-3-(3-噻唑-2-基-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯	0.84 B	361.01
B-16		(R)-3-(3-噻吩-2-基-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯	0.97 B	345.00 [M-Me] ⁺

[0539]

B-17		(R)-3-(3-哒嗪-3-基-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯	0.68 B	356.05
------	---	---------------------------------	-----------	--------

[0540] 下表4列示以类似于针对A-7所阐述的程序的程序自相应B-4型中间体制得的结构1的化合物。

[0541] 表4

[0542]

编号	起始材料	吗啉1	t _R [min] LC-MS 方法	MS数据 m/z [M+H] ⁺
B-18	B-8	(R)-3-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉盐酸盐	0.40 B	256.18
B-19	B-9	(R)-3-(3-吡啶-2-基-苄基)-吗啉盐酸盐	0.31 B	255.08
B-20	B-10	(R)-3-(3-吡啶-3-基-苄基)-吗啉盐酸盐	0.28 B	296.11 [M+H+MeCN] ⁺
B-21	B-11	(R)-3-(3-吡啶-4-基-苄基)-吗啉盐酸盐	0.27 B	255.16
B-22	B-12	(R)-3-[3-(4-甲基-嘧啶-2-基)-苄基]-吗啉盐酸盐	0.44 B	270.08
B-23	B-13	(R)-3-(3-吡嗪-2-基-苄基)-吗啉盐酸盐	0.39 B	256.07
B-24	B-14	(R)-3-(3-噁唑-2-基-苄基)-吗啉盐酸盐	0.41 B	245.08
B-25	B-15	(R)-3-(3-噻唑-2-基-苄基)-吗啉盐酸盐	0.45 B	261.19
B-26	B-16	(R)-3-(3-噻吩-2-基-苄基)-吗啉盐酸盐	0.56 B	301.19 [M+H+MeCN] ⁺
B-27	B-17	(R)-3-(3-哒嗪-3-基-苄基)-吗啉盐酸盐	0.35 B	297.23

[0543] [(R)-3-(3-碘-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮(B-28)

[0544] 在氩下将存于DMF(1.5mL)中的(R)-3-(3-碘-苄基)-吗啉B-5(100mg,0.33mmol)及DIPEA(57μL,0.33mmol)的溶液添加至存于DMF(1.5mL)中的2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸E-2(62mg,0.33mmol)、TBTU(111mg,0.35mmol)及DIPEA(57μL,0.33mmol)的室温溶液中且将所得混合物搅拌22h。使用NaHCO₃饱和水溶液将反应混合物骤冷并搅拌10min,然后使用水稀释并使用DCM(3×)萃取。使用2M NaOH水溶液(1×)、2M HCl水溶液(1×)及盐水(1×)洗涤合并的有机萃取物,藉由Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中蒸发。藉由制备型HPLC(方法F)纯化粗产物以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS D: t_R=0.93min; [M+H]⁺=474.91。

[0545] 3-[(R)-4-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯甲酰基)-吗啉-3-基甲基]-苯甲腈(B-29)

[0546] 将Pd₂(dba)₃(11mg,0.01mmol)、dppf(7mg,0.01mmol)、H₂O(45μL,2.49mmol)及氰化锌(73mg,0.62mmol)添加至中存于DMF(2.49mL,约为0.1M溶液)中的[(R)-3-(3-碘-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮B-28(118mg,0.25mmol)的室温溶液中,且使氩鼓泡通过反应混合物5min,然后加热至90℃保持17h。将反应混合物冷却至室温并使用NH₄Cl饱和水溶液骤冷,然后使用EtOAc(3×)萃取。藉由Na₂SO₄干燥合并的有机萃取物,过滤并在真空中蒸发以得到粗产物,藉由快速层析(使用存于己烷中的25%至75%EtOAc的梯度

洗脱)纯化粗产物以得到黄色固体形式的标题化合物。LC-MS D: $t_R=0.81\text{min}$; $[M+H]^+=374.05$ 。

[0547] [(R)-3-(3-碘-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮(B-30)

[0548] 以类似于针对B-28所阐述的程序的程序自B-5及E-3来制备标题化合物。LC-MS D: $t_R=0.94\text{min}$; $[M+H]^+=488.85$ 。

[0549] 3-[(R)-4-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯甲酰基)-吗啉-3-基甲基]-苯甲腈(B-31)

[0550] 以类似于针对B-29所阐述的程序的程序自B-30来制备标题化合物。LC-MS D: $t_R=0.85\text{min}$; $[M+H]^+=388.04$ 。

[0551] (R)-3-(3-碘-4-甲氧基-苄基)-吗啉(B-32)

[0552] 以类似于针对A-12所阐述的程序的程序自C-7来制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.48\text{min}$; $[M+H]^+=334.06$ 。

[0553] (R)-3-(3-碘-4-甲氧基-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯(B-33)

[0554] 以类似于针对B-6所阐述的程序的程序自B-32来制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.91\text{min}$; $[M-Me]^+=418.86$ 。

[0555] (R)-3-(3-氰基-4-甲氧基-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯(B-34)

[0556] 以类似于针对B-29所阐述的程序的程序自B-33来制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.76\text{min}$; $[M-Me]^+=318.13$ 。

[0557] (R)-3-(4-甲氧基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯(B-35)

[0558] 以类似于针对实例1所阐述的程序的程序自B-34来制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.72\text{min}$; $[M+H-^tBu]^+=320.04$ 。

[0559] (R)-3-(4-甲氧基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉盐酸盐(B-36)

[0560] 以类似于针对A-7所阐述的程序的程序自B-35来制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.37\text{min}$; $[M+H]^+=276.11$ 。

[0561] (R)-3-(3-氰基-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯(B-37)

[0562] 以类似于针对B-29所阐述的程序的程序自B-6来制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.77\text{min}$; $[M-Me]^+=288.18$ 。

[0563] (R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯(B-38)

[0564] 以类似于针对实例1所阐述的程序的程序自B-37来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.88\text{min}$; $[M+H-^tBu]^+=290.01$ 。

[0565] (R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉盐酸盐(B-39)

[0566] 以类似于针对A-7所阐述的程序的程序自B-38来制备标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.37\text{min}$; $[M+H]^+=276.11$ 。

[0567] (R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉盐酸盐(B-40)

[0568] 以类似于针对制备B-39所阐述的反应顺序的反应顺序自(R)-2-氨基-3-(5-溴-2-氟苄基)丙烷-1-醇(Chiral Quest)来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.51\text{min}$; $[M+H]^+=264.13$ 。

[0569] 外消旋-3-(4-甲基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉盐酸盐(B-41)

- [0570] 以类似于针对制备B-39所阐述的反应顺序的反应顺序自G-36来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.54\text{min}$; $[M+H]^+=260.21$ 。
- [0571] 外消旋-3-(4-氯-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉盐酸盐(B-42)
- [0572] 以类似于针对制备B-39所阐述的反应顺序的反应顺序自G-37来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.53\text{min}$; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=321.13$ 。
- [0573] (R)-3-(2-氟-5-噻唑-2-基-苄基)-吗啉盐酸盐(B-43)
- [0574] 以类似于针对制备B-18所阐述的反应顺序的反应顺序自(R)-2-氨基-3-(5-溴-2-氟苯基)丙烷-1-醇(Chiral Quest)或G-30来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.52\text{min}$; $[M+H]^+=273.85$ 。
- [0575] (R)-3-(2-氟-5-(哒嗪-3-基)苄基)吗啉盐酸盐(B-44)
- [0576] 以类似于针对制备B-18所阐述的反应顺序的反应顺序使用2-溴噻唑替代3-溴噻唑氢溴化物自(R)-2-氨基-3-(5-溴-2-氟苯基)丙烷-1-醇(Chiral Quest)或G-30来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.48\text{min}$; $[M+H+\text{MeCN}]^+=315.22$ 。
- [0577] 实例化合物1及2
- [0578] 实例1: [(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮
- [0579] 步骤1: 将存于 H_2O 中的约50%羟胺($72\mu\text{L}$, 1.17mmol)添加至存于 EtOH (1mL)中的3-[(R)-4-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯甲酰基)-吗啉-3-基甲基]-苯甲腈B-29(30mg , 0.08mmol)的室温悬浮液中且将所得悬浮液加热至 70°C 保持 45min 。在真空中去除挥发物且将粗制羟基脒中间体直接用于步骤2中。
- [0580] 步骤2: 将一水合对甲苯磺酸(1mg , $5\text{mol}\%$)添加至存于原甲酸三甲酯(1mL)中的来自步骤1的粗制羟基脒的溶液中且将所得混合物加热至 100°C 保持 15min 。将反应混合物冷却至室温并经由二氧化硅塞(使用 EtOAc 洗脱)过滤以得到粗产物, 随后藉由制备型HPLC(方法F)纯化粗产物以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS D: $t_R=0.82\text{min}$; $[M+H]^+=417.03$ 。
- [0581] 实例2: (5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮
- [0582] 以类似于针对实例1所阐述的程序的程序自B-31来制备标题化合物。LC-MS D: $t_R=0.82\text{min}$; $[M+H]^+=431.02$ 。
- [0583] 合成结构1的3-苄基吗啉的一般方法C
- [0584] (R)-2-氨基-3-(4-甲氧基-苯基)-丙烷-1-醇(C-4)
- [0585] 以类似于针对A-8所阐述的程序的程序自对甲氧基-D-苯基丙氨酸来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.43\text{min}$; $[M+H]^+=182.29$ 。
- [0586] 2-氯-N-[(R)-1-羟甲基-2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-乙酰胺(C-5)
- [0587] 以类似于针对A-9所阐述的程序的程序自C-4来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.61\text{min}$; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=257.88$ 。
- [0588] (R)-5-(4-甲氧基-苄基)-吗啉-3-酮(C-6)
- [0589] 以类似于针对A-10所阐述的程序的程序自C-5来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.62\text{min}$; $[M+H+\text{MeCN}]^+=263.17$ 。

[0590] (R)-5-(3-碘-4-甲氧基-苄基)-吗啉-3-酮(C-7)

[0591] 在氩下将存于DCM(3mL)中的NIS(559mg, 2.49mmol)的溶液逐滴添加至存于DCM(3mL)中的(R)-5-(4-甲氧基-苄基)-吗啉-3-酮C-6(500mg, 2.26mmol)及三氟甲烷磺酸(220 μ L, 2.49mmol)的室温溶液中且将所得混合物搅拌40min。使用NaHCO₃饱和水溶液终止反应并分离各层。使用水(2 $\times$)洗涤有机层,藉由Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中蒸发以得到粗产物,藉由快速层析(使用存于己烷中的50%至100%EtOAc的梯度洗脱)纯化粗产物以得到浅黄色固体形式的标题化合物。LC-MS B: t_R=0.62min; [M+H+MeCN]⁺=388.95。

[0592] (R)-5-(4-甲氧基-3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-3-酮(C-8)

[0593] 在氩下将存于DMF(1mL)中的(R)-5-(3-碘-4-甲氧基-苄基)-吗啉-3-酮C-7(60mg, 0.17mmol)、吡唑(18mg, 0.30mmol)、K₂CO₃(48mg, 0.35mmol)、氯化铜(I)(1.7mg, 0.02mmol)及L-脯氨酸(4mg, 0.04mmol)的混合物加热至110℃保持168h。将反应混合物冷却至室温并分配于水与DCM之间,然后经由硅藻土塞过滤。分离各层且使用DCM(2 $\times$)再萃取水相。使用盐水洗涤合并的有机相,藉由Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中蒸发以得到粗产物,藉由快速层析(Biotage SP1, 10g SNAP-柱,使用95:5DCM:MeOH洗脱)纯化粗产物以得到褐色油状物形式的标题化合物。LC-MS B: t_R=0.53min; [M+H]⁺=288.16。

[0594] (R)-3-(4-甲氧基-3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉(C-9)

[0595] 以类似于针对A-12所阐述的程序的程序自C-8来制备标题化合物。LC-MS B: t_R=0.44min; [M+H]⁺=273.91。

[0596] 合成式(I)的实例化合物的一般方法D

[0597] (R)-3-(4-甲氧基-苄基)-吗啉(D-5)

[0598] 以类似于针对A-12所阐述的程序的程序自C-6来制备标题化合物。LC-MS B: t_R=0.38min; [M+H]⁺=208.27。

[0599] [(R)-3-(4-甲氧基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮(D-6)

[0600] 以类似于针对B-28所阐述的程序的程序自D-5及E-2来制备标题化合物。LC-MS B: t_R=0.72min; [M+H]⁺=378.99。

[0601] [(R)-3-(3-碘-4-甲氧基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮(D-7)

[0602] 以类似于针对C-7所阐述的程序的程序自D-6来制备标题化合物。LC-MS B: t_R=0.80min; [M+H]⁺=504.81。

[0603] {(R)-3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼-2-基)-苄基]-吗啉-4-基}-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮(D-8)

[0604] 以类似于针对B-7所阐述的程序的程序自D-7来制备标题化合物。LC-MS B: t_R=0.81min; [M+H]⁺=505.02。

[0605] 实例化合物3至10

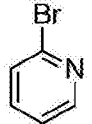
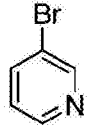
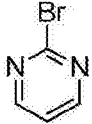
[0606] 在氩下,依次将芳基卤(0.20mmol)以及K₂CO₃(82mg, 0.60mmol)一次性连续添加至存于二噁烷(1.8mL)及H₂O(0.9mL)中的{(R)-3-[4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼-2-基)-苄基]-吗啉-4-基}-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮D-8(100mg, 0.20mmol)的室温溶液中。使用氩将所得混合物脱气1min,然后添加Pd(PPh₃)₄(12mg, 0.01mmol)且将反应混合物加热至90℃保持1h。将反应混合物冷却至室温并使用水骤冷。使所得悬浮液通过

使用DCM(2×)萃取的相分离过滤器。经由硅藻土塞过滤合并的有机萃取物并在真空中蒸发。藉由制备型HPLC(方法E)纯化粗产物以得到期望产物。

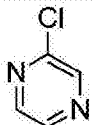
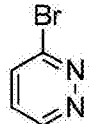
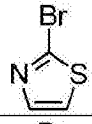
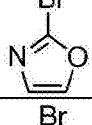
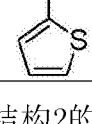
[0607] 下表5列示根据上述Suzuki程序自D-8制得的实例化合物。

[0608] 表5

[0609]

实例 编号	芳基卤	式(I)化合物	t _R [min] LC-MS 方法	MS数据 m/z [M+H] ⁺
3		[(R)-3-(4-甲氧基-3-吡啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮	0.54 B	455.94
4		[(R)-3-(4-甲氧基-3-吡啶-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮	0.56 B	455.95
5		[(R)-3-(4-甲氧基-3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮	0.59 B	456.93

[0610]

6		[(R)-3-(4-甲氧基-3-吡啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮	0.66 B	456.93
7		[(R)-3-(4-甲氧基-3-吡啶-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮	0.61 B	456.94
8		[(R)-3-(4-甲氧基-3-噻吩-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮	0.74 B	461.90
9		[(R)-3-(4-甲氧基-3-呋喃-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮	0.63 B	445.92
10		[(R)-3-(4-甲氧基-3-噻吩-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮	0.85 B	460.91

[0611] 合成结构2的邻三唑并甲酸的一般方法E

[0612] 2-氟-3-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(E-1)

[0613] 以类似于W0 2008/069997中所阐述的程序来制备标题化合物。

[0614] 在氩下将Cs₂CO₃(6.98g, 21.4mmol)逐份添加至存于DMF(15mL)中的2-氟-6-碘-3-甲基-苯甲酸(3.0g, 10.7mmol)的室温溶液中,随后添加1H-1,2,3-三唑(1.24mL, 21.4mmol)及Cu(I)I(103mg, 0.536mmol),且将所得蓝色悬浮液在80℃下搅拌过夜。使用2M HCl水溶液将反应混合物骤冷并经由硅藻土塞过滤,然后使用DCM(3×)萃取。藉由Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并在真空中蒸发以得到粗产物,藉由制备型HPLC(方法E)纯化粗产物以得到浅黄

色固体形式的标题化合物。LC-MS B: $t_R=0.55\text{min}$; $[M+H]^+=222.01$ 。

[0615] 下表6列示结构2的邻三唑并甲酸,除非另有所述,否则这些o-三唑并甲酸是根据上述程序自相应市售碘-羧酸制得。

[0616] 表6

[0617]

编号	羧酸2	t_R [min] LC-MS方法	MS数据 m/z $[M+H]^+$
E-2	2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.55 A	190.08
E-3	5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.53 B	204.13
E-4	4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.53 B	204.23
E-5	5-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.66 A	(^{35}Cl) 224.3
E-6	4,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.59 B	218.09
E-7	5-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.49 B	208.32
E-8 [#]	4-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.51 B	208.16
E-9	2-氟-3-甲氧基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.48 B	238.01
E-10	5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.49 B	220.19
E-11 [#]	5-甲氧基-4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.68 A	234.05
E-12	4,5-二甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.46 B	250.03
E-13	5-氰基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.46 B	无离子化
E-14	6-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶甲酸	0.30 B	205.35
E-15 [#]	3-氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.56 A	208.08
E-16 [#]	3,5-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.66 A	218.10
E-17	4-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.66 A	(^{35}Cl) 224.10
E-18 [#]	4-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.60 A	220.05
E-19 [#]	4-氟-5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.64 A	238.1
E-20	3,4-二甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.65 A	218.30
E-21 [#]	2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-(三氟甲基)苯甲酸	0.72 A	无离子化
E-22 [#]	4-氯-5-甲氧基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.70 A	(^{35}Cl) 254.01
E-23 [#]	3-氯-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.61 A	(^{35}Cl) 224.09

[0618]

E-24 [#]	4,5-二氟-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.56 B	无离子化
E-25	2-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.51 B	204.41
E-26	2-氟-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸	0.46 B	208.21

[0619] [#]自相应邻溴-甲酸制得[0620] [‡]相应邻溴-甲酸是根据下述程序制得

[0621] 以类似于所阐述方法(Tetrahedron Letters, 2009, 50, 1267-1269, J. Org. Chem, 2007, 72, 9786-9789)的方法来合成2-溴取代的苯甲酸。

[0622] 2-溴-5-甲氧基-4-甲基-苯甲酸

[0623] 将Br₂(0.74mL, 14.4mmol)添加至存于乙酸(15mL)及水(15mL)中的3-甲氧基-4-甲基苯甲酸(2.0g, 12mmol)的室温悬浮液中且将所得混合物加热至60℃保持2h。将反应混合物冷却至室温并过滤(使用冷水(40mL)冲洗)以得到白色固体2-溴-5-甲氧基-4-甲基苯甲酸, 其未经进一步纯化即使用。LC-MS A: t_R=0.76min; [M+H]⁺=无离子化。¹H NMR(DMSO)δ_H: 7.49(s, 1H), 7.29(s, 1H), 3.82(s, 3H), 2.17(s, 3H)。

[0624] 2-溴-4-氟-5-甲氧基-苯甲酸

[0625] 以类似于上述方法的方法自4-氟-3-甲氧基苯甲酸来制备标题化合物。LC-MS A: t_R=0.72min; [M+H]⁺=无离子化。¹H NMR(DMSO)δ_H: 13.52(bs, 1H), 7.77(dd, 1H), 7.44(dd, 1H), 4.01(s, 3H)。

[0626] 2-溴-3,5-二甲基-苯甲酸

[0627] 以类似于上述方法的方法自3,5-二甲基-苯甲酸来制备标题化合物。LC-MS A: t_R=0.75min; [M+H]⁺=无离子化。¹H NMR(DMSO)δ_H: 7.56(s, 1H), 7.28(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.27(s, 3H)。

[0628] 2-溴-4-氯-5-甲氧基苯甲酸

[0629] 以类似于上述方法的方法自4-氯-3-甲氧基苯甲酸来制备标题化合物。LC-MS A: t_R=0.77min; [M+H]⁺=无离子化。¹H NMR(DMSO)δ_H: 13.60(bs, 1H), 7.82(s, 1H), 7.47(s, 1H), 3.91(s, 3H)。

[0630] 3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(E-27)

[0631] 步骤1: 将K₂CO₃(8.18g, 59.2mmol)添加至存于DMF(80mL)中的2-氟-3-甲基苯甲腈(4.0g, 29.6mmol)及1H-1,2,3-三唑(1.72mL, 29.6mmol)的室温溶液中且将所得悬浮液加热至120℃保持4h。将反应混合物冷却至室温并使用水骤冷, 然后使用EtOAc(3×)萃取。使用盐水洗涤合并的有机萃取物, 藉由Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中蒸发以得到粗产物, 藉由快速层析(使用存于己烷中的33%至50%EtOAc的梯度洗脱)纯化粗产物以得到白色固体3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲腈。LC-MS B: t_R=0.62min; [M+H]⁺=185.16。[0632] 步骤2: 将4M NaOH水溶液(10mL, 40.2mmol)添加至存于MeOH(15mL)中的3-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲腈(1.48g, 8.04mmol)的室温溶液中且将所得混合物加热至90℃保持50h。将反应混合物冷却至室温并使用水稀释, 然后在真空中去除有机溶剂。使用1M HCl水溶液酸化剩余水相并使用EtOAc(3×)萃取。使用盐水洗涤合并的有机相, 藉由Na₂SO₄

干燥,过滤并在真空中蒸发以得到标题化合物,该标题化合物未经进一步纯化即使用。LC-MS B: $t_R=0.50\text{min}$; $[M+H]^+=186.17$ 。

[0633] 5-氯-4-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(E-28)

[0634] 将 Cs_2CO_3 (742mg, 2.28mmol)逐份添加至存于DMF(3mL)中的2-溴-5-氯-4-甲基-苯甲酸甲酯(300mg, 1.14mmol)的室温溶液中,随后添加1H-1,2,3-三唑(0.1mL, 1.71mmol)、Cu(I)I(13mg, 0.068mmol)及DMCDA(40 μL , 0.23mmol)。将所得悬浮液加热至120℃保持4h。将反应混合物冷却至室温,使用2M HCl水溶液骤冷并使用EtOAc(3 $\times$)萃取。藉由 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤并在真空中蒸发以得到粗产物,藉由制备型HPLC(方法E)纯化粗产物以得到浅黄色固体形式的标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.72\text{min}$; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=238.01$ 。

[0635] 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯甲酸(E-29)

[0636] 以类似于针对E-27所阐述的程序自2-碘-3-(三氟甲基)苯甲腈来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.68\text{min}$; $[M+H]^+=$ 无离子化; $^1\text{H NMR}(\text{DMSO})\delta_{\text{H}}$: 12.01(m, 1H), 8.20(m, 2H), 8.10(s, 2H), 7.95(m, 1H)。

[0637] 合成结构1的3-苄基吗啉的一般方法G

[0638] (2-氟-5-碘-苯基)-甲醇(G-6)

[0639] 在氩下将硼烷THF复合物的1M溶液(94mL, 94mmol)逐滴添加至存于THF(60mL)中的2-氟-5-碘苯甲酸(10g, 37.6mmol)的0℃悬浮液中,且在完成添加之后将反应混合物加热至70℃保持2h。将反应混合物冷却至0℃并使用MeOH骤冷,且在搅拌5min之后在真空中蒸发反应混合物。将残余物分配于2M HCl水溶液与MeOH之间并在50℃下搅拌30min,然后在真空中浓缩。使用额外水稀释剩余水相并使用DCM(3 $\times$)萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机萃取物,过滤并在真空中蒸发以得到黄色固体形式的标题化合物,该标题化合物未经进一步纯化即使用。LC-MS B: $t_R=0.66\text{min}$; $[M+H+\text{Na}]^+=275.99$; $^1\text{H NMR}(\text{DMSO})\delta_{\text{H}}$: 7.77(dd, $J_1=7.0\text{Hz}$, $J_2=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.64(m, 1H), 7.01(dd, $J_1=10.1\text{Hz}$, $J_2=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.38(t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.52(d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H)。

[0640] 下表7列示根据上述程序自相应市售羧酸制得的G-2型中间体。

[0641] 表7

[0642]

编号	中间体	t_R [min] LC-MS方法	MS数据 m/z $[M+H+\text{Na}]^+$
G-7	(2-氯-5-碘-苯基)-甲醇	0.79 A	无离子化
G-8	(5-碘-2-甲基-苯基)-甲醇	0.77 A	272.09
G-9	(3-氯-5-碘-苯基)-甲醇	0.75 B	无离子化
G-10	(3-溴-5-氟-苯基)-甲醇	0.72 A	无离子化
G-11	(2-氟-3-碘-苯基)-甲醇	0.64 B	276.04
G-12	(3-碘-4-甲基-苯基)-甲醇	0.70 B	272.14
G-13	(4-氯-3-碘-苯基)-甲醇	0.70 B	(^{35}Cl) 291.83

[0643] 2-溴甲基-1-氟-4-碘-苯(G-14)

[0644] 将存于DCM中的1.0M三溴化磷溶液(18.9mL, 18.9mmol)逐滴添加至存于DCM(215mL)中的(2-氟-5-碘-苯基)-甲醇G-6(9.52g, 37.8mmol)的0℃溶液中且将所得混合物搅拌1h,然后使用水骤冷。分离各层且使用DCM(2×)再萃取水相。使用盐水洗涤合并的有机萃取物,藉由Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中蒸发以得到粗产物,藉由快速层析(使用存于己烷中的5%EtOAc洗脱)纯化粗产物以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS B: t_R=0.92min;无离子化; ¹H NMR(DMSO)δ_H: 7.93(dd, J₁=7.1Hz, J₂=2.3Hz, 1H), 7.74(ddd, J₁=8.6Hz, J₂=4.9Hz, J₃=2.3Hz, 1H), 7.10(dd, J₁=10.0Hz, J₂=8.7Hz, 1H), 4.66(s, 2H)。

[0645] 下表8列示根据上述程序自相应苄基醇G-2制得的G-3型中间体。

[0646] 表8

[0647]

编号	中间体	t _R [min] LC-MS方法	MS数据 m/z [M+H] ⁺
G-15	2-溴甲基-1-氯-4-碘-苯	0.96 A	无离子化
G-16	2-溴甲基-4-碘-1-甲基-苯	0.96 A	无离子化
G-17	1-溴甲基-3-氯-5-碘-苯	1.01 B	无离子化
G-18	1-溴-3-溴甲基-5-氟-苯	0.92 A	无离子化
G-19	1-溴甲基-2-氟-3-碘-苯	0.90 B	无离子化
G-20	4-溴甲基-2-碘-1-甲基-苯	0.97 B	无离子化
G-21	4-溴甲基-1-氯-2-碘-苯	0.94 A	无离子化

[0648] 2-叔丁氧基羰基氨基-2-(2-氟-5-碘-苄基)-丙二酸二乙基酯(G-22)

[0649] 在N₂下将存于DMF(7mL)中的(Boc-氨基)丙二酸二乙基酯(6.96g, 25.3mmol, 其是市面有售或藉由氨基丙二酸二乙基酯盐酸盐的惯常的Boc保护制得)的溶液逐滴添加至存于DMF(45mL)中的氢化钠(0.926g, 23.2mmol)的0℃悬浮液中,且然后向悬浮液中添加存于DMF(30mL)中的2-溴甲基-1-氟-4-碘-苯G-14(6.62g, 21.1mmol)的溶液。将所得溶液升温至室温并搅拌1h。藉由添加水来终止反应且使用DCM(3×)萃取混合物。使用盐水洗涤合并的有机萃取物,藉由Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中蒸发以得到白色固体形式的粗产物,该粗产物未经进一步纯化即使用。LC-MS B: t_R=1.05min; [M+H]⁺=510.02。

[0650] 下表9列示根据上述程序自相应苄基溴G-3制得的G-4型中间体。

[0651] 表9

[0652]

编号	中间体	t _R [min] LC-MS方法	MS数据 m/z [M+H] ⁺
G-23	2-叔丁氧基羰基氨基-2-(2-氟-5-碘-苄基)-丙二酸二乙基酯	1.07 A	(³⁵ Cl) 526.02
G-24	2-叔丁氧基羰基氨基-2-(5-碘-2-甲基-苄基)-丙二酸二乙基酯	1.07 A	506.00
G-25	2-叔丁氧基羰基氨基-2-(3-氟-5-碘-苄基)-丙二酸二乙基酯	1.12 B	(³⁵ Cl) 526.14
G-26	2-(3-溴-5-氟-苄基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙二酸二乙基酯	1.05 A	无离子化
G-27	2-叔丁氧基羰基氨基-2-(2-氟-3-碘-苄基)-丙二酸二乙基酯	1.03 B	509.92
G-28	2-叔丁氧基羰基氨基-2-(3-碘-4-甲基-苄基)-丙二酸二乙基酯	1.08 B	506.04
G-29	2-叔丁氧基羰基氨基-2-(4-氟-3-碘-苄基)-丙二酸二乙基酯	1.06 A	(³⁵ Cl) 469.88

[0653] 外消旋-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(2-氟-5-碘-苄基)-丙酸(G-30)

[0654] 将存于EtOH(113mL)中的2-叔丁氧基羰基氨基-2-(2-氟-5-碘-苄基)-丙二酸二乙基酯G-22的悬浮液加热至40℃且然后添加水(50mL)以得到可易于搅拌的乳液。小心添加1M NaOH水溶液(93mL)且将反应混合物加热至100℃保持16h。将反应混合物冷却至室温并在真空中去除挥发物。使用TBME将剩余水相萃取一次且抛弃此萃取物。使用25% HCl水溶液酸化水层并使用TBME(2×)萃取。使用水洗涤合并的有机层,藉由Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中蒸发以得到粗产物,藉由快速层析(使用存于己烷中的25%至50% EtOAc的梯度洗脱)纯化粗产物以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS B: t_R=0.80min; [M-Me]⁺=394.95。

[0655] 下表10列示根据上述程序自相应丙二酸衍生物G-4制得的G-5型中间体。

[0656] 表10

[0657]

编号	中间体	t _R [min] LC-MS方法	MS数据 m/z [M-Me] ⁺
G-31	外消旋-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(2-氟-5-碘-苄基)-丙酸	0.88 A	(³⁵ Cl) 410.85
G-32	外消旋-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(5-碘-2-甲基-苄基)-丙酸	0.88 A	390.91
G-33	外消旋-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3-氟-5-碘-苄基)-丙酸	0.87 B	(³⁵ Cl) 410.80
G-34	外消旋-3-(3-溴-5-氟-苄基)-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸	0.85 A	(⁷⁹ Br) 347.01
G-35	外消旋-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(2-氟-3-碘-苄基)-丙酸	0.79 B	394.92
G-36	外消旋-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3-碘-4-甲基-苄基)-丙酸	0.84 B	391.00
G-37	外消旋-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(4-氟-3-碘-苄基)-丙酸	0.84 B	(³⁵ Cl) 410.87

[0658] 合成结构1的3-苄基吗啉的一般方法H

[0659] 外消旋-2-氨基-3-(3-碘-苄基)-2-甲基-丙酸乙酯(H-5)

[0660] 步骤1:使用2M NaOH水溶液洗涤存于DCM(150mL)中的DL-丙氨酸乙酯盐酸盐(10g, 65.1mmol)的悬浮液且分离各层。藉由Na₂SO₄干燥有机相,过滤且将滤液冷却至0℃,然后依次添加水合MgSO₄(11.3g)以及新戊醛(7.72g, 89.6mmol)且将所得混合物升温至室温并搅拌16h。过滤反应混合物并在真空中蒸发以得到外消旋-2-((2,2-二甲基亚丙基)氨基)丙酸乙酯,其未经进一步纯化即使用。

[0661] 步骤2:在氩下将3-碘苄基溴(14.4g, 48.6mmol)添加至上文中存于甲苯(100mL)中的外消旋-2-((2,2-二甲基亚丙基)氨基)丙酸乙酯(10g, 48.6mmol)的室温溶液中且将所得混合物冷却至-10℃,然后逐份添加K^tBu(10.9g, 97.2mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌4h,然后使用水骤冷。在真空中蒸发甲苯且使用EtOAc(3×)萃取剩余水相。藉由Na₂SO₄干燥合并的有机萃取物,过滤并在真空中蒸发。在1M HCl水溶液中过夜搅拌残余物,然后LCMS展示期望产物。添加EtOAc且将混合物搅拌30min,然后分离各层。抛弃有机相且使用2M NaOH水溶液碱化水相并使用EtOAc(3×)再萃取。藉由Na₂SO₄干燥合并的有机萃取物,过滤并在真空中蒸发以得到标题化合物,该标题化合物未经进一步纯化即使用。LC-MS D: t_R = 0.88min; [M+H+MeCN]⁺ = 375.06。

[0662] 外消旋-2-氨基-3-(3-碘-苄基)-2-甲基-丙烷-1-醇(H-6)

[0663] 在氩下将存于THF中的BH₃·THF复合物的1M溶液(9mL, 9mmol)逐滴添加至存于THF(10mL)中的外消旋-2-氨基-3-(3-碘-苄基)-2-甲基-丙酸乙酯H-5(1.2g, 3.6mol)的0℃溶液中且将所得混合物在0℃下搅拌5min,然后升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物冷却至0℃并使用MeOH骤冷,然后在真空中蒸发。将残余物分配于2M HCl水溶液与TBME之间并搅拌30min。分离各相且使用TBME(2×)再萃取水相并抛弃合并的有机萃取物。使用2M NaOH水溶液碱化水层并使用DCM(3×)再萃取。使用盐水洗涤合并的DCM萃取物,藉由Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中蒸发以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS D: t_R = 0.74min; [M+H+MeCN]⁺ = 333.02。

[0664] 外消旋-2-氯-N-[1-羟甲基-2-(3-碘-苄基)-1-甲基-乙基]-乙酰胺(H-7)

[0665] 依次将NaOH 1M水溶液(10mL)以及32%NaOH(270μL)添加至存于DCM(10mL)中的外消旋-2-氨基-3-(3-碘-苄基)-2-甲基-丙烷-1-醇H-6(850mg, 2.92mmol)的0℃溶液中。10min之后,将存于DCM(10mL)中的氯乙酰氯(261mL, 3.21mmol)的溶液逐滴添加至反应混合物中且将温度维持于5℃以下。将所得悬浮液加热至35℃保持30min,然后藉由LCMS观察到完全形成产物。分离各层且使用DCM(2×)萃取水层。使用盐水洗涤合并的有机萃取物,藉由Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中蒸发以得到标题化合物,该标题化合物未经进一步纯化即使用。LC-MS A: t_R = 0.79min; [M(³⁵Cl)+H]⁺ = 367.91。

[0666] 外消旋-5-(3-碘-苄基)-5-甲基-吗啉-3-酮(H-8)

[0667] 在氩下将存于THF(13mL)中的外消旋-2-氯-N-[1-羟甲基-2-(3-碘-苄基)-1-甲基-乙基]-乙酰胺H-7(1.0g, 2.7mmol)的溶液逐滴添加至K^tBu(6.8mL, 6.8mmol, 存于THF中的1M溶液)的室温溶液中且将反应混合物搅拌20min。使用1M HCl水溶液终止反应,使用水稀释并在真空中浓缩。使用DCM(3×)萃取剩余水相且藉由Na₂SO₄干燥合并的有机萃取物,过滤并在真空中蒸发以得到标题化合物,该标题化合物未经进一步纯化即使用。LC-MS A: t_R = 0.75min; [M+H+MeCN]⁺ = 373.02。

[0668] 外消旋-5-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-3-酮(H-9)

[0669] 在氩下依次将DMCDA(85 μ L, 0.538mmol)以及1H-1,2,3-三唑(0.31mL, 5.38mmol)添加至存于DMF(5mL)中的外消旋-5-(3-碘-苄基)-5-甲基-吗啉-3-酮H-8(890mg, 2.69mmol)、Cs₂CO₃(1.75g, 5.38mmol)及CuI(77mg, 0.40mmol)的混合物中且将所得蓝色悬浮液加热至120℃保持18h。将反应混合物冷却至室温,然后使用水骤冷并藉由使用水及DCM冲洗的硅藻土过滤。分离各层且使用DCM(2 $\times$)再萃取水相。使用盐水洗涤合并的有机萃取物,藉由Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中蒸发。藉由快速层析(使用存于己烷中的75%至100%EtOAc的梯度洗脱)纯化粗产物以得到浅褐色固体形式的标题化合物。LC-MS A: t_R=0.69min; [M+H]⁺=273.21。

[0670] 外消旋-3-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉(H-10)

[0671] 以类似于针对A-12所阐述的程序的程序自H-9来制备标题化合物。LC-MS A: t_R=0.55min; [M+H]⁺=259.07。

[0672] 合成结构1的3-苄基吗啉的一般方法I

[0673] (R)-3-氧代-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯(I-5)

[0674] 在氩下将Boc₂O(1.79g, 8.19mmol)一次性添加至存于Et₃N:MeCN 3:1(16mL)中的(R)-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-3-酮A-13(1.06g, 4.09mmol)及DMAP(51mg, 0.41mmol)的室温溶液中且将所得混合物搅拌1.5h。使用EtOAc稀释反应混合物,转移至分液漏斗中并用3% HCl水溶液、NaHCO₃饱和水溶液及盐水连续洗涤。藉由Na₂SO₄干燥有机相,过滤并在真空中蒸发以得到标题化合物,该标题化合物未经进一步纯化即使用。LC-MS B: t_R=0.81min; [M+H-Boc]⁺=259.17。

[0675] [(R)-2-(2-氧代-丙氧基)-1-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯(I-6)

[0676] 将存于Et₂O中的1.6 M MeLi(3.6mL, 5.82mmol)逐滴添加至存于THF(15mL)中的(R)-3-氧代-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-甲酸叔丁基酯I-5(1.49g, 4.16mmol)的-78℃溶液中且将所得混合物在-78℃下搅拌3h。使用NH₄Cl饱和水溶液将反应混合物骤冷,升温至室温且在真空中去除溶剂。使用EtOAc(3 $\times$)萃取剩余水层且使用盐水洗涤合并的有机萃取物,藉由Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中蒸发。藉由快速层析(使用存于己烷中的20%至50%EtOAc洗脱)纯化粗产物以得到黄色固体形式的标题化合物。LC-MS B: t_R=0.81min; [M+H-Boc]⁺=259.17。

[0677] (3R,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉(I-7)及

[0678] (3S,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉(I-8)

[0679] 步骤1:在0℃下将[(R)-2-(2-氧代-丙氧基)-1-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯(I-6)(500mg, 1.34mmol)溶于TFA(5mL)中并搅拌1h。在真空中蒸发反应混合物并直接用于步骤2中。

[0680] 步骤2:将上述Boc解离中间体溶于MeOH(10mL)中并冷却至0℃。然后添加硼氢化钠(52mg, 1.37mmol)且将所得混合物搅拌1h。使用水骤冷反应混合物且在真空中蒸发溶剂。使用DCM将剩余水相萃取一次且抛弃此萃取物。使用5 M NaOH水溶液碱化水层并使用DCM(3 $\times$)再萃取。使用盐水洗涤合并的碱性有机萃取物,藉由Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中蒸发以得到粗产物,藉由快速层析(使用95:5DCM:MeOH洗脱)纯化粗产物以得到无色油状物形式

的第一标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.55\text{min}$; $[M+H]^+=259.20$ 。继续洗脱以提供无色油状物形式的第二标题化合物(主要产物)。LC-MS A: $t_R=0.54\text{min}$; $[M+H]^+=259.21$ 。

[0681] 合成结构1的3-苄基吗啉的一般方法J

[0682] (R)-N-[(R)-1-(3-碘-苄基)-2-羟基-乙基]-2-氯-丙酰胺及(S)-N-[(R)-1-(3-碘-苄基)-2-羟基-乙基]-2-氯-丙酰胺(J-5)

[0683] 以类似于针对H-7所阐述的程序的程序自A-8及外消旋-2-氯丙酰氯来制备呈对映异构体混合物形式的标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.76\text{min}$; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=367.98$ 。

[0684] (2R,5R)-5-(3-碘-苄基)-2-甲基-吗啉-3-酮(J-6)

[0685] 以类似于针对H-8所阐述的程序的程序自J-5来制备呈单一顺式-立体异构体形式的标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.76\text{min}$; $[M+H+\text{MeCN}]^+=373.04$ 。

[0686] (2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-3-酮(J-7)及

[0687] (2S,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-3-酮(J-8)

[0688] 以类似于针对H-9所阐述的程序的程序自J-6来制备标题化合物。J-7LC-MS A: $t_R=0.69\text{min}$; $[M+H]^+=273.11$ 。J-8(次要产物)LC-MS A: $t_R=0.70\text{min}$; $[M+H]^+=273.14$ 。

[0689] (2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉(J-9)

[0690] 以类似于针对A-12所阐述的程序的程序自J-7来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.57\text{min}$; $[M+H]^+=259.07$ 。

[0691] (2S,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉(J-10)

[0692] 以类似于针对A-12所阐述的程序的程序自J-8来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.55\text{min}$; $[M+H]^+=259.07$ 。

[0693] (2R,5R)-2-乙基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉(J-11)

[0694] 以类似于针对J-9所阐述的反应顺序的反应顺序自A-8及外消旋-2-氯丁酰氯来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.59\text{min}$; $[M+H]^+=273.17$ 。

[0695] (2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉(J-12)

[0696] 以类似于针对制备J-9所阐述的反应顺序的反应顺序自(R)-2-氨基-3-(5-溴-2-氟苯基)丙烷-1-醇(Chiral Quest)或G-30来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.57\text{min}$; $[M+H]^+=277.11$ 。

[0697] (2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-2-甲基-吗啉(J-13)

[0698] 以类似于针对制备J-9及A-16所阐述的反应顺序的反应顺序自(R)-2-氨基-3-(5-溴-2-氟苯基)丙烷-1-醇(Chiral Quest)来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.50\text{min}$; $[M+H+\text{MeCN}]^+=318.14$ 。

[0699] (2R,5R)-2-甲基-5-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉盐酸盐(J-14)

[0700] 以类似于针对制备B-18所阐述的反应顺序的反应顺序自A-8及外消旋-2-氯丙酰氯来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.53\text{min}$; $[M+H]^+=270.14$ 。

[0701] (2R,5R)-5-(2-氟-5-嘧啶-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉盐酸盐(J-15)

[0702] 以类似于针对制备B-18所阐述的反应顺序的反应顺序自(R)-2-氨基-3-(5-溴-2-氟苯基)丙烷-1-醇(Chiral Quest)及外消旋-2-氯丙酰氯来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.56\text{min}$; $[M+H]^+=288.24$ 。

[0703] (2R,5R)-5-(2-氟-5-哒嗪-3-基-苄基)-2-甲基-吗啉盐酸盐(J-16)

[0704] 以类似于针对制备B-18所阐述的反应顺序的反应顺序使用2-溴嘧啶替代3-溴嘧啶氢溴化物自(R)-2-氨基-3-(5-溴-2-氟苯基)丙烷-1-醇(Chiral Quest)及外消旋-2-氯丙酰氯来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.52\text{min}$; $[M+H]^+=288.25$ 。

[0705] 合成结构1的3-苄基吗啉的一般方法K

[0706] [(R)-1-羟甲基-2-(3-碘-苄基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯(K-9)

[0707] 将存于THF(13mL)中的Boc-3-碘-D-苄基丙氨酸(6.32g, 16.2mmol)及4-甲基-吗啉(1.87mL, 17mmol)的溶液逐滴添加至存于THF(13mL)中的氯甲酸异丁基酯(2.22mL, 17mmol)的-15℃溶液中且将所得悬浮液搅拌1h。过滤冷反应混合物且使用THF冲洗滤饼。将滤液逐滴添加至存于二甲基乙酰胺(7mL)中的NaBH₄(0.92g, 24.2mmol)的0℃溶液中且将所得悬浮液升温至室温并搅拌1h。将反应混合物冷却回0℃并使用1M柠檬酸水溶液骤冷。添加额外水且将混合物在真空中浓缩。使用1M HCl水溶液酸化剩余水相, 然后过滤。使用水冲洗滤饼并在HV下干燥以得到橙色固体形式的标题化合物, 该标题化合物未经进一步纯化即使用。LC-MS A: $t_R=0.84\text{min}$; $[M-Me]^+=362.93$ 。

[0708] [(R)-1-甲酰基-2-(3-碘-苄基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯(K-10)

[0709] 将存于DCM(100mL)中的[(R)-1-羟甲基-2-(3-碘-苄基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯K-9(5.32g, 14.1mmol)的溶液逐滴添加至存于DCM(40mL)中的DMP(6.78g, 15.5mmol)的室温悬浮液中且将所得混合物搅拌1.5h。使用20% NaHCO₃水溶液及10% Na₂S₂O₃水溶液终止反应并搅拌1h。分离各层且使用DCM(2×)萃取水层。使用1M HCl水溶液、盐水洗涤合并的有机萃取物, 藉由Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中蒸发。随后使用DCM研磨粗产物以得到橙色固体形式的标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.87\text{min}$; $[M+H]^+=$ 无离子化。

[0710] [(1R,2S)-2-羟基-1-(3-碘-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁基酯及

[0711] [(1R,2R)-2-羟基-1-(3-碘-苄基)-丙基]-氨基甲酸叔丁基酯(K-11)

[0712] 将存于Et₂O中的3.0M甲基溴化镁溶液(8.4mL, 25.2mmol)逐滴添加至存于THF(100mL)中的[(R)-1-甲酰基-2-(3-碘-苄基)-乙基]-氨基甲酸叔丁基酯K-10(4.72g, 12.6mmol)的-78℃溶液中且将所得混合物升温至0℃并搅拌15min。使用NH₄Cl饱和水溶液终止反应且在真空中去除挥发物。使用DCM(3×)萃取剩余水相且使用盐水洗涤合并的有机萃取物, 藉由Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中蒸发。藉由快速层析(使用存于己烷中的25%至50% EtOAc洗脱)纯化粗产物以得到呈约1:1非对映异构体混合物形式的标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.88\text{min}$; $[M+H]^+=376.97$ 。

[0713] (2S,3R)-3-氨基-4-(3-碘-苄基)-丁烷-2-醇盐酸盐及(2R,3R)-3-氨基-4-(3-碘-苄基)-丁烷-2-醇盐酸盐(K-12)

[0714] 以类似于针对A-7所阐述的程序的程序自K-11来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.55\text{min}$; $[M+H+MeCN]^+=333.10$ 。

[0715] 2-氯-N-[(1R,2S)-2-羟基-1-(3-碘-苄基)-丙基]-乙酰胺及2-氯-N-[(1R,2R)-2-羟基-1-(3-碘-苄基)-丙基]-乙酰胺(K-13)

[0716] 以类似于针对H-7所阐述的程序的程序自K-12及氯乙酰氯来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R=0.75\text{min}$; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=367.91$ 。

[0717] (5R,6S)-5-(3-碘-苄基)-6-甲基-吗啉-3-酮及(5R,6R)-5-(3-碘-苄基)-6-甲基-吗啉-3-酮(K-14)

[0718] 以类似于针对H-8所阐述的程序的程序自K-13来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R = 0.76\text{min}$; $[M+H+MeCN]^+ = 372.92$ 。

[0719] (5R,6R)-6-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-3-酮及

[0720] (5R,6S)-6-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-3-酮(K-15&K-16)

[0721] 以类似于针对H-9所阐述的程序的程序自K-14来制备标题化合物且随后藉由快速层析(使用存于己烷中的50%至70%EtOAc的梯度洗脱)分离两种非对映异构体。K-15或K-16 LC-MS A: $t_R = 0.70\text{min}$; $[M+H]^+ = 273.18$ 。K-16或K-15 LC-MS A: $t_R = 0.69\text{min}$; $[M+H]^+ = 273.27$ 。

[0722] (2R,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉(K-17)

[0723] 以类似于针对A-12所阐述的程序的程序自K-15或K-16来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R = 0.55\text{min}$; $[M+H]^+ = 259.21$ 或 $t_R = 0.56\text{min}$; $[M+H]^+ = 259.30$ 。

[0724] (2S,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉(K-18)

[0725] 以类似于针对A-12所阐述的程序的程序自K-16或K-15来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R = 0.56\text{min}$; $[M+H]^+ = 259.30$ 或 $t_R = 0.55\text{min}$; $[M+H]^+ = 259.21$ 。

[0726] 合成式(I)的实例化合物的一般方法L

[0727] 外消旋-{3-[4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼-2-基)-苄基]-吗啉-4-基}-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮(L-3)

[0728] 以类似于针对制备D-8所阐述的反应顺序的反应顺序自外消旋-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(3-碘-4-甲基-苄基)-丙酸G-36来制备标题化合物。LC-MS B: $t_R = 0.96\text{min}$; $[M+H]^+ = 489.12$ 。

[0729] 外消旋-{3-[4-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼-2-基)-苄基]-吗啉-4-基}-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮(L-4)

[0730] 以类似于针对制备D-8所阐述的反应顺序的反应顺序自外消旋-2-叔丁氧基羰基氨基-3-(4-氯-3-碘-苄基)-丙酸G-37来制备标题化合物。LC-MS A: $t_R = 0.93\text{min}$; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+ = 508.96$ 。

[0731] 实例化合物11至54

[0732] 合成式(I)的实例化合物的一般方法F-1

[0733] 将TBTU(34mg, 0.11mmol)添加至存于DMF(0.5mL)中的所需酸2(0.1mmol)及DIPEA(25μL, 0.15mmol)的室温溶液中,且在搅拌5min之后添加存于DMF(0.5mL)中的所需胺1(呈其游离碱或HCl盐形式, 0.1mmol)及DIPEA(25μL, 0.15mmol)的溶液。将所得混合物搅拌至多4d,然后直接藉由制备型HPLC(方法F)纯化以得到期望产物。

[0734] 合成式(I)的实例化合物的一般方法F-2

[0735] 将存于MeCN(0.5mL)中的甲酸2(0.11mmol)的相应酰氯新制溶液添加至存于MeCN(0.5mL)中的所需胺1(呈其游离碱或HCl盐形式, 0.1mmol)及Et₃N(0.2mmol)的溶液中且将所得混合物在室温下搅拌至多4d。随后直接藉由制备型HPLC(方法F)纯化反应混合物以得到期望产物。根据一般方法F-2制得的实例化合物包含实例68至74。

[0736] 下表11及12列示根据上述方法F-1及F-2自相应胺1(如上所述制得)及相应甲酸2(如上所述制得)制得的实例化合物。

[0737] 表11

[0738]

实例 编号	胺1	酸2	式(I)化合物
11	A-15	E-3	(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.85$ min; $[M+H]^+=430.05$
12	A-15	E-2	[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS B: $t_R=0.73$ min; $[M+H]^+=416.0$
13	A-26	E-2	[(S)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.85$ min; $[M+H]^+=416.05$
14	C-9	E-2	[(R)-3-(4-甲氧基-3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.82$ min; $[M+H]^+=444.99$
15	A-16	E-3	(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.79$ min; $[M+H]^+=430.00$
16	A-12	E-2	[(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.83$ min; $[M+H]^+=415.07$
17	B-18	E-3	(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.82$ min; $[M+H]^+=441.06$
18	B-18	E-2	[(R)-3-(3-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.82$ min; $[M+H]^+=426.96$
19	A-12	E-3	(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.83$ min; $[M+H]^+=429.04$
20	A-12	E-7	(5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.85$ min; $[M+H]^+=433.02$
21	A-12	E-1	(2-氟-3-甲基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=447.02$
22	A-12	E-4	(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.83$ min; $[M+H]^+=429.02$

[0739]

23	A-18	E-3	(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.78$ min; $[M+H]^+=430.03$
24	B-19	E-3	(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-吡啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.84$ min; $[M+H]^+=440.04$
25	B-20	E-3	(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-吡啶-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.80$ min; $[M+H]^+=440.07$
26	A-15	E-7	(5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.87$ min; $[M+H]^+=434.02$
27	A-15	E-4	(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.87$ min; $[M+H]^+=430.05$
28	B-21	E-3	(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-吡啶-4-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.79$ min; $[M+H]^+=440.06$
29	A-15	E-1	(2-氟-3-甲基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.93$ min; $[M+H]^+=448.05$
30	A-15	E-5	(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.87$ min; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=449.99$
31	A-15	E-13	4-[1,2,3]三唑-2-基-3-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-羧基]-苯甲腈; LC-MS D: $t_R=0.80$ min; $[M+H]^+=441.04$
32	A-15	E-10	(5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.86$ min; $[M+H]^+=446.05$
33	A-15	E-9	(2-氟-3-甲氧基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.86$ min; $[M+H]^+=464.07$
34	A-15	E-12	(4,5-二甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.81$ min; $[M+H]^+=476.09$
35	A-15	E-6	(4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.88$ min; $[M+H]^+=444.09$
36	A-15	E-8	(4-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.85$ min; $[M+H]^+=434.06$
37	A-15	E-11	(5-甲氧基-4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=460.06$

[0740]

38	A-20	E-3	(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-吡咯-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS B: $t_R=0.84$ min; $[M+H]^+=427.94$
39	B-22	E-3	{(R)-3-[3-(4-甲基-嘧啶-2-基)-苄基]-吗啉-4-基}-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.86$ min; $[M+H]^+=455.07$
40	B-22	E-2	{(R)-3-[3-(4-甲基-嘧啶-2-基)-苄基]-吗啉-4-基}-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.85$ min; $[M+H]^+=441.04$
41	B-23	E-3	(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-吡嗪-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.79$ min; $[M+H]^+=441.05$
42	B-24	E-2	[(R)-3-(3-噁唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.81$ min; $[M+H]^+=416.04$
43	B-25	E-3	(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-噁唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.87$ min; $[M+H]^+=445.99$
44	B-25	E-2	[(R)-3-(3-噁唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.85$ min; $[M+H]^+=432.00$
45	B-26	E-3	(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-噁吩-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.97$ min; $[M+H]^+=445.01$
46	B-26	E-2	[(R)-3-(3-噁吩-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.94$ min; $[M+H]^+=431.00$
47	B-27	E-3	(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-哒嗪-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.78$ min; $[M+H]^+=441.05$
48	B-27	E-2	[(R)-3-(3-哒嗪-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.75$ min; $[M+H]^+=426.92$
49	B-18	E-1	(2-氟-3-甲基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.85$ min; $[M+H]^+=458.93$
50	B-18	E-10	(5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.83$ min; $[M+H]^+=456.96$
51	B-18	E-5	(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.84$ min; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=460.99$
52	A-15	E-14	(6-甲基-3-[1,2,3]三唑-2-基-吡啶-2-基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.82$ min; $[M+H]^+=431.06$

[0741]

53	A-12	E-14	(6-甲基-3-[1,2,3]三唑-2-基-吡啶-2-基)-[(R)-3-(3-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.80$ min; $[M+H]^+=430.03$
54	A-15	E-15	(3-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.84$ min; $[M+H]^+=434.04$

[0742] 实例化合物55:

[0743] [(R)-3-(4-羟基-3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮

[0744] 将存于DCM中的1M三溴化硼溶液(0.8mL, 0.8mmol)添加至存于DCM(5mL)中的[(R)-3-(4-甲氧基-3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮(实例5, 72mg, 0.16mmol)的-78℃溶液中且在完成添加之后将反应混合物升温至室温并搅拌6h。使用NaHCO₃饱和水溶液终止反应且分离各层。使用DCM(2×)萃取水层且藉由Na₂SO₄干燥合并的有机萃取物, 过滤并在真空中蒸发。藉由制备型HPLC(方法F)纯化粗产物以得到白色固体形式的标题化合物。LC-MS D: $t_R=0.80$ min;

[0745] $[M+H]^+=443.03$ 。

[0746] 实例化合物56至191

[0747] 表12

[0748]

实例编号	胺1	酸2	式(I)化合物
56	A-34	E-3	[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.87$ min; $[M+H]^+=448.07$
57	A-34	E-2	[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.86$ min; $[M+H]^+=434.06$
58	B-36	E-3	[(R)-3-(4-甲氧基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.85$ min; $[M+H]^+=416.05$

[0749]

59	B-36	E-2	[(R)-3-(4-甲氧基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.78$ min; $[M+H]^+=447.04$
60	B-36	E-4	[(R)-3-(4-甲氧基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.82$ min; $[M+H]^+=461.06$
61	B-36	E-8	(4-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(4-甲氧基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.81$ min; $[M+H]^+=465.04$
62	A-34	E-4	[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=448.09$
63	B-36	E-25	[(R)-3-(4-甲氧基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-甲基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.75$ min; $[M+H]^+=461.07$
64	A-15	E-27	(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.86$ min; $[M+H]^+=430.09$
65	A-40	E-3	[(R)-3-(4-甲基-3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.87$ min; $[M+H]^+=444.06$
66	A-40	E-2	[(R)-3-(4-甲基-3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.86$ min; $[M+H]^+=430.04$
67	A-40	E-4	[(R)-3-(4-甲基-3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.88$ min; $[M+H]^+=444.10$
68	I-7	E-2	[(3R,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.88$ min; $[M+H]^+=430.09$
69	I-7	E-4	[(3R,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.92$ min; $[M+H]^+=444.13$
70	I-7	E-27	[(3R,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=444.14$
71	I-8	E-4	[(3S,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.92$ min; $[M+H]^+=444.08$
72	I-8	E-27	[(3S,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.91$ min; $[M+H]^+=444.12$
73	I-8	E-3	[(3S,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.92$ min; $[M+H]^+=444.15$

[0750]

74	I-8	E-6	(4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(3S,5R)-3-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.95$ min; $[M+H]^+=457.82$
75	A-15	E-16	(3,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=444.14$
76	A-15	E-21	[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-4-三氟甲基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.92$ min; $[M+H]^+=484.13$
77	A-15	E-17	(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.89$ min; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=450.07$
78	A-15	E-19	(4-氟-5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.88$ min; $[M+H]^+=464.11$
79*	B-41	E-6	(4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(4-甲基-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=459.11$
80	B-39	E-24	(4,5-二氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.85$ min; $[M+H]^+=453.07$
81	B-39	E-4	(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.85$ min; $[M+H]^+=431.10$
82	B-39	E-15	(3-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=460.06$
83	B-39	E-27	(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.83$ min; $[M+H]^+=431.09$
84	B-39	E-5	(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.87$ min; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=451.04$
85	B-39	E-6	(4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.87$ min; $[M+H]^+=445.13$
86	B-39	E-17	(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.87$ min; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=451.09$
87	B-39	E-21	[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-4-三氟甲基-苯基)-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.89$ min; $[M+H]^+=485.09$
88	B-39	E-7	(5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.82$ min; $[M+H]^+=435.02$

[0751]

89	B-39	E-16	(3,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.86$ min; $[M+H]^+=445.09$
90*	B-42	E-2	[(R)-3-(4-氯-3-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.84$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=451.04$
91	A-15	E-24	(4,5-二氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.87$ min; $[M+H]^+=452.11$
92	A-15	E-20	(3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.89$ min; $[M+H]^+=444.16$
93	A-15	E-18	(4-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.85$ min; $[M+H]^+=446.13$
94	A-34	E-20	(3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=462.17$
95	A-34	E-18	[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.86$ min; $[M+H]^+=464.11$
96	J-10	E-4	[(2S,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=444.18$
97	J-9	E-27	[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.91$ min; $[M+H]^+=444.13$
98	J-9	E-6	(4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.91$ min; $[M+H]^+=458.00$
99	J-9	E-20	(3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.94$ min; $[M+H]^+=457.91$
100	J-9	E-2	[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.86$ min; $[M+H]^+=430.17$
101	J-9	E-4	[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.89$ min; $[M+H]^+=444.19$
102*	H-10	E-3	[(R)-3-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.94$ min; $[M+H]^+=444.11$
103	A-15	E-28	(5-氯-4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=464.18$

[0752]

104	A-15	E-22	(4-氯-5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.92$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=480.16$
105	A-37	E-4	[(R)-3-(3-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.95$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=464.16$
106	A-37	E-27	[(R)-3-(3-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.94$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=464.17$
107	A-15	E-23	(3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.87$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=449.73$
108	J-14	E-2	[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.82$ min; $[M+H]^+=441.16$
109	J-14	E-3	[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.86$ min; $[M+H]^+=455.15$
110	J-14	E-4	[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.85$ min; $[M+H]^+=455.16$
111	J-14	E-27	[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.88$ min; $[M+H]^+=455.14$
112	J-14	E-20	(3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.91$ min; $[M+H]^+=469.19$
113	J-14	E-5	(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.87$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=475.13$
114	J-14	E-17	(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.89$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=475.13$
115	J-12	E-3	[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=462.15$
116	J-12	E-2	[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=448.15$
117	J-12	E-4	[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=462.18$
118	J-12	E-27	[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.92$ min; $[M+H]^+=462.15$

[0753]

119	A-36	E-3	[(R)-3-(2-甲基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=4444.18$
120	A-35	E-4	[(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.92$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=464.07$
121	A-36	E-2	[(R)-3-(2-甲基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.87$ min; $[M+H]^+=430.20$
122	A-35	E-27	[(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.92$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=464.11$
123	A-36	E-4	[(R)-3-(2-甲基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.92$ min; $[M+H]^+=444.36$
124	A-36	E-27	[(R)-3-(2-甲基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=444.22$
125	A-35	E-3	[(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.91$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=464.12$
126	A-35	E-2	[(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.89$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=450.09$
127	A-34	E-27	[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.88$ min; $[M+H]^+=448.14$
128	A-34	E-6	(4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=462.14$
129	A-34	E-5	(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.89$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=468.10$
130	A-34	E-17	(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=468.09$
131	A-34	E-10	[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.89$ min; $[M+H]^+=464.16$
132	A-34	E-1	(2-氟-3-甲基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.89$ min; $[M+H]^+=466.15$
133	A-34	E-9	(2-氟-3-甲氧基-6-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.87$ min; $[M+H]^+=482.16$

[0754]

134	A-34	E-11	[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲氧基-4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.92$ min; $[M+H]^+=478.17$
135	A-34	E-23	(3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.88$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=468.10$
136	A-34	E-26	[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-氟-6-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.87$ min; $[M+H]^+=452.08$
137	A-34	E-24	(4,5-二氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.89$ min; $[M+H]^+=470.14$
138	A-34	E-21	[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-4-三氟甲基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.93$ min; $[M+H]^+=502.11$
139	A-34	E-22	(4-氯-5-甲氧基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.93$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=498.13$
140	J-13	E-3	[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.80$ min; $[M+H_2O]^+=479.20$
141	J-13	E-4	[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-1-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.81$ min; $[M+H_2O]^+=479.21$
142	J-11	E-3	[(2R,5R)-2-乙基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.94$ min; $[M+H]^+=457.93$
143	J-11	E-2	[(2R,5R)-2-乙基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.91$ min; $[M+H]^+=444.14$
144	J-11	E-4	[(2R,5R)-2-乙基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.44$ min; $[M+H]^+=457.95$
145*	A-38	E-2	[(R)-3-(3-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.88$ min; $[M+H]^+=434.24$
146*	A-38	E-4	[(R)-3-(3-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=448.27$
147	J-15	E-3	[(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.88$ min; $[M+H]^+=473.18$
148	J-15	E-2	[(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.88$ min; $[M+H]^+=459.06$

[0755]

149	J-15	E-4	[(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.88$ min; $[M+H]^+=473.14$
150	J-15	E-27	[(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=473.13$
151	J-15	E-20	(3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.92$ min; $[M+H]^+=487.17$
152	J-15	E-5	(5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=493.10$
153	J-15	E-17	(4-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.91$ min; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=493.08$
154	J-15	E-23	(3-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.89$ min; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=493.07$
155	B-43	E-3	[(R)-3-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.85$ min; $[M+H]^+=458.89$
156	B-43	E-4	[(R)-3-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.87$ min; $[M+H]^+=459.07$
157	B-43	E-27	[(R)-3-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.85$ min; $[M+H]^+=458.81$
158	B-43	E-20	(3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.88$ min; $[M+H]^+=473.17$
159	B-43	E-5	(5-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.87$ min; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=479.06$
160	B-43	E-17	(4-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.88$ min; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=479.08$
161	B-43	E-23	(3-氟-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-氟-5-噻啉-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.86$ min; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=479.11$
162	K-18	E-3	[(2S,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮或[(2R,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=444.15$

[0756]

163	K-18	E-4	[(2S,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮或 [(2R,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.91$ min; $[M+H]^+=444.13$
164	K-18	E-27	[(2S,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮或 [(2R,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.89$ min; $[M+H]^+=444.14$
165	J-16	E-4	[(2R,5R)-5-(2-氟-5-噁嗪-3-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.79$ min; $[M+H]^+=473.16$
166	B-44	E-4	[(R)-3-(2-氟-5-噁嗪-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.76$ min; $[M+H]^+=459.03$
167	K-17	E-3	[(2R,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮或 [(2S,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M+H]^+=444.09$
168	K-17	E-4	[(2R,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮或 [(2S,3R)-2-甲基-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.91$ min; $[M+H]^+=444.16$
169	A-35	E-20	[(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.94$ min; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=478.11$
170	A-35	E-17	[(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.95$ min; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=484.06$
171	A-35	E-23	[(R)-3-(2-氯-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.91$ min; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=484.03$
172	J-9	E-23	(3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.91$ min; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=464.07$
173	J-12	E-23	(3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.92$ min; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=482.10$
174	B-40	E-3	[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.85$ min; $[M+H]^+=449.11$

[0757]

175	B-40	E-4	[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.86$ min; $[M+H]^+=449.11$
176	B-40	E-5	(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.86$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=469.07$
177	B-40	E-27	[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.85$ min; $[M+H]^+=449.10$
178	B-40	E17	(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.88$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=469.04$
179	B-40	E-6	(4,5-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.88$ min; $[M+H]^+=463.11$
180	B-40	E-23	(3-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.86$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=469.04$
181	B-40	E-20	(3,4-二甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(R)-3-(2-氟-5-[1,2,4]噁二唑-3-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.88$ min; $[M+H]^+=463.12$
182	A-15	E-29	[(R)-3-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-3-三氟甲基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.89$ min; $[M+H]^+=484.18$
183*	A-39	E-4	[(R)-3-(2-氟-3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.82$ min; $[M+H]^+=448.14$
184	J-9	E-5	(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.90$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=464.13$
185	J-9	E-17	(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-2-甲基-5-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.92$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=464.14$
186	J-12	E-5	(5-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.92$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=482.13$
187	J-12	E-17	(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(2R,5R)-5-(2-氟-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-2-甲基-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.93$ min; $[M(^{35}Cl)+H]^+=482.10$
188	A-42	E-3	[(R)-3-(2-甲基-5-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.85$ min; $[M+H]^+=443.16$
189	A-42	E-4	[(R)-3-(2-甲基-5-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-(4-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.87$ min; $[M+H]^+=443.14$

[0758]

190	A-42	E-27	[(R)-3-(2-甲基-5-吡唑-1-基-苄基)-吗啉-4-基]-(3-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮; LC-MS D: $t_R=0.86$ min; $[M+H]^+=443.18$
191	A-36	E-17	(4-氯-2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-[(R)-3-(2-甲基-5-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-甲酮; LC-MS A: $t_R=0.94$ min; $[M(^{35}\text{Cl})+H]^+=464.11$

[0759] *最初制得外消旋物且遵循制备型手性HPLC进行分离

[0760] 实例化合物192至194

[0761] 实例192: [(R)-3-(4-甲基-3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮

[0762] 以类似于针对实例5所阐述的程序的程序自L-3来制备标题化合物且遵循制备型手性HPLC进行分离。LC-MS A: $t_R=0.79$ min; $[M+H]^+=441.09$ 。

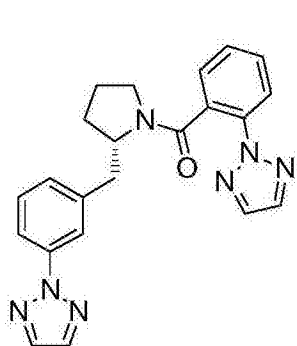
[0763] 实例193: [(R)-3-(4-甲基-3-噻唑-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮

[0764] 以类似于针对实例8所阐述的程序的程序自L-3来制备标题化合物且遵循制备型手性HPLC进行分离。LC-MS A: $t_R=0.86$ min;[0765] $[M+H]^+=446.10$ 。

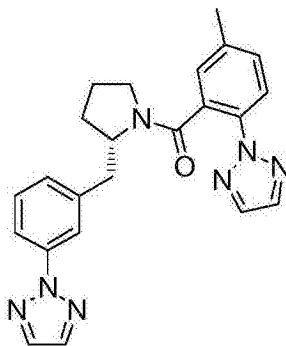
[0766] 实例194: [(R)-3-(4-氯-3-嘧啶-2-基-苄基)-吗啉-4-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苯基)-甲酮

[0767] 以类似于针对实例5所阐述的程序的程序自L-4来制备标题化合物且遵循制备型手性HPLC进行分离。LC-MS D: $t_R=0.81$ min; $[M+H]^+=461.07$ 。

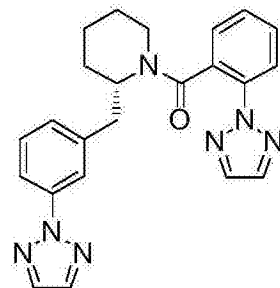
[0768] 参考化合物



参考化合物1

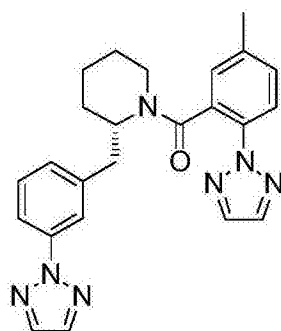


参考化合物2



参考化合物3

[0769]



参考化合物4

[0770] 参考化合物1: [(S)-2-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吡咯啉-1-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮

[0771] 步骤1: 遵循US5,130,432中针对实例2所阐述的程序自市售L-脯胺醇来制备(S)-四氢-吡咯并[1,2-c][1,2,3]氧杂噻唑1,1-二氧化物。¹H NMR(CDCl₃) δ_H: 4.58(dd, J₁=8.6Hz, J₂=6.9Hz, 1H), 4.30(m, 1H), 4.07(dd, J₁=8.7Hz, J₂=6.0Hz, 1H), 3.72(m, 1H), 3.30(dt, J₁=11.2Hz, J₂=7.1Hz, 1H), 2.21(m, 1H), 1.99(m, 2H), 1.85(m, 1H)。

[0772] 步骤2: 以类似于US5,130,432中针对实例4所阐述的程序自1,3-二碘苯及(S)-四氢-吡咯并[1,2-c][1,2,3]氧杂噻唑1,1-二氧化物来制备(S)-2-(3-碘-苄基)-吡咯啉。LC-MS A: t_R=0.57min; [M+H]⁺=287.99。

[0773] 步骤3: 以类似于针对B-6所阐述的程序的程序自(S)-2-(3-碘-苄基)-吡咯啉来制备(S)-2-(3-碘-苄基)-吡咯啉-1-甲酸叔丁基酯。LC-MS A: t_R=1.02min; [M+H]⁺=387.91。

[0774] 步骤4: 以类似于针对A-13所阐述的程序的程序自(S)-2-(3-碘-苄基)-吡咯啉-1-甲酸叔丁基酯及1H-1,2,3-三唑来制备(S)-2-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吡咯啉-1-甲酸叔丁基酯。LC-MS A: t_R=0.97min; [M+H-^tBu]⁺=273.16。

[0775] 步骤5: 以类似于针对A-7所阐述的程序的程序自(S)-2-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吡咯啉-1-甲酸叔丁基酯来制备2-(3-(S)-1-吡咯啉-2-基甲基-苄基)-2H-[1,2,3]三唑盐酸盐。LC-MS A: t_R=0.55min; [M+H]⁺=229.19。

[0776] 步骤6: 遵循针对B-28所阐述的程序的程序自2-(3-(S)-1-吡咯啉-2-基甲基-苄基)-2H-[1,2,3]三唑盐酸盐及2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸E-2来制备标题化合物。LC-MS D: t_R=0.92min; [M+H]⁺=400.19。

[0777] 参考化合物2:(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(S)-2-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-吡咯啉-1-基]-甲酮

[0778] 遵循针对B-28所阐述的程序的程序自2-(3-(S)-1-吡咯啉-2-基甲基-苄基)-2H-[1,2,3]三唑盐酸盐及5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸E-3来制备标题化合物。LC-MS D: $t_R=0.96\text{min}$; $[M+H]^+=414.21$ 。

[0779] 参考化合物3:[(S)-2-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-六氢吡啶-1-基]-(2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-甲酮

[0780] 步骤1:遵循针对A-8所阐述的程序的程序自市售(S)-1-((苄氧基)羰基)六氢吡啶-2-甲酸来制备(S)-2-羟甲基-六氢吡啶-1-甲酸苄基酯。LC-MS B: $t_R=0.67\text{min}$; $[M+H]^+=250.24$ 。

[0781] 步骤2:(S)-1-六氢吡啶-2-基-甲醇;使用氩将存于MeOH(50mL)中的(S)-2-羟甲基-六氢吡啶-1-甲酸苄基酯(4.33g, 17mmol)的溶液脱气5min,然后添加位于活性碳上的10%钯(185mg, 1mol%)且然后使用氢代替氩气氛(使氢鼓泡通过反应混合物5min)。将反应混合物在室温下搅拌4h,然后藉由使用额外MeOH洗涤的硅藻土垫过滤混合物且在真空中蒸发滤液。粗产物表现为浅黄色油状物且并不进一步纯化。LC-MS B: $t_R=0.12\text{min}$; $[M+H]^+=116.22$ 。

[0782] 步骤3:以类似于US5,130,432中针对实例2所阐述的程序的程序自(S)-1-六氢吡啶-2-基-甲醇来制备(S)-六氢-[1,2,3]氧杂噻唑并[3,4-a]吡啶1,1-二氧化物。 ^1H NMR (CDCl_3) δ_H : 4.60(m, 1H), 4.21(m, 1H), 3.62(m, 1H), 3.47(m, 1H), 2.81(m, 1H), 1.90(m, 3H), 1.67(m, 1H), 1.39(m, 2H)。

[0783] 步骤4:以类似于US5,130,432中针对实例4所阐述的程序的程序自1,3-二碘苯及(S)-六氢-[1,2,3]氧杂噻唑并[3,4-a]吡啶1,1-二氧化物来制备(S)-2-(3-碘-苄基)-六氢吡啶。LC-MS B: $t_R=0.54\text{min}$; $[M+H]^+=302.07$ 。

[0784] 步骤5:以类似于针对B-6所阐述的程序的程序自(S)-2-(3-碘-苄基)-六氢吡啶来制备(S)-2-(3-碘-苄基)-六氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯。LC-MS B: $t_R=1.08\text{min}$; $[M-\text{Me}]^+=386.86$ 。

[0785] 步骤6:以类似于针对A-13所阐述的程序的程序自(S)-2-(3-碘-苄基)-六氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯及1H-1,2,3-三唑来制备(S)-2-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-六氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯。LC-MS C: $t_R=1.05\text{min}$; $[M+H-^t\text{Bu}]^+=287.08$ 。

[0786] 步骤7:以类似于针对A-7所阐述的程序的程序自(S)-2-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-六氢吡啶-1-甲酸叔丁基酯来制备(S)-2-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-六氢吡啶盐酸盐。LC-MS C: $t_R=0.90\text{min}$; $[M+H]^+=243.17$ 。

[0787] 步骤8:遵循针对B-28所阐述的程序的程序自(S)-2-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-六氢吡啶盐酸盐及2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸E-2来制备标题化合物。LC-MS D: $t_R=0.91\text{min}$; $[M+H]^+=414.05$ 。

[0788] 参考化合物4:(5-甲基-2-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-[(S)-2-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-六氢吡啶-1-基]-甲酮

[0789] 遵循针对B-28所阐述的程序的程序自(S)-2-(3-[1,2,3]三唑-2-基-苄基)-六氢吡啶盐酸盐及5-甲基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸E-3来制备标题化合物。LC-MS D: t_R

$=0.94\text{min}$; $[M+H]^+ = 427.92$ 。

[0790] II. 生物分析

[0791] 使用下列程序量测每一实例化合物对于两种食欲素受体的拮抗活性:

[0792] 活体外分析: 细胞内钙量测:

[0793] 使分别表现人类食欲素-1受体及人类食欲素-2受体的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞在含有 $300\mu\text{g/mL}$ G418、 100U/mL 青霉素 (penicillin)、 $100\mu\text{g/mL}$ 链霉素(streptomycin)及10%热钝化胎牛血清(FCS)的培养基(具有L-麸酰胺酸的Ham F-12)中生长。以20,000个细胞/孔将细胞接种至384孔黑色透明底部无菌板(Greiner)中。将已接种的这些板在 37°C 下于5% CO_2 中培育过夜。

[0794] 作为激动剂的人类食欲素-A是作为存于MeOH:水(1:1)中的 1mM 储备溶液制备,将其稀释于含有0.1%牛血清白蛋白(BSA)、 0.375g/L NaHCO_3 及 20mM HEPES的HBSS中以使得用于分析的最终浓度为 3nM 。

[0795] 拮抗剂是作为存于DMSO中的 10mM 储备溶液制备,然后使用DMSO稀释于384孔板中,随后将稀释液转移至含有0.1%牛血清白蛋白(BSA)、 0.375g/L NaHCO_3 及 20mM HEPES的HBSS中。在分析当天,向每一孔中添加 $50\mu\text{L}$ 染色缓冲液(HBSS,含有1%FCS、 20mM HEPES、 0.375g/L NaHCO_3 、 5mM 丙磺舒(probenecid)(Sigma)及 $3\mu\text{M}$ 荧光钙指示剂氟-4AM(含有10%普流罗尼(pluronic)的存于DMSO中的 1mM 储备溶液))。将384孔细胞板在 37°C 下于5% CO_2 中培育 50min ,随后在量测之前在室温下平衡 30min 。

[0796] 在荧光成像板读数仪(FLIPR Tetra, Molecular Devices)内,将拮抗剂以 $10\mu\text{L}$ /孔的体积添加至板中,培育 120min 且最后添加 $10\mu\text{L}$ /孔的激动剂。每隔1秒量测每一孔的荧光,并将每一荧光峰的高度与藉由含有媒剂代替拮抗剂的 3nM 食欲素-A所诱导的荧光峰高度进行比较。测定 IC_{50} 值(抑制50%的激动反应所需的化合物浓度)且可使用板上参考化合物的所获得 IC_{50} 值进行正规化。藉由调节移液速度及细胞裂解方案来达成优化条件。所计算 IC_{50} 值可视日细胞分析性能而波动。本领域技术人员已知此类波动。在已针对相同化合物测定 IC_{50} 值若干次的情形下,给出几何平均值。实例化合物的拮抗活性展示于表13及14中。

[0797] 表13

[0798]

实例	IC ₅₀ OX1 [nM]	IC ₅₀ OX2 [nM]	实例	IC ₅₀ OX1 [nM]	IC ₅₀ OX2 [nM]	实例	IC ₅₀ OX1 [nM]	IC ₅₀ OX2 [nM]
1	40	803	21	2	1649	41	8	1043
2	7	406	22	3	318	42	34	2009
3	4	3340	23	34	4780	43	0.3	273
4	6	1880	24	3	1030	44	2	457
5	4	2950	25	11	1400	45	0.1	119
6	12	1940	26	21	822	46	0.5	163
7	26	6090	27	2	274	47	13	2380
8	1	335	28	43	2107	48	39	4440
9	2	468	29	4	333	49	3	582
10	0.5	31	30	4	199	50	2	942
11	2	196	31	33	360	51	3	229
12	17	1235	32	7	489	52	43	1630
13	966	4439	33	14	1200	53	27	3404
14	3	905	34	5	1230	54	46	1824
15	24	3160	35	1	25			
16	30	1822	36	41	889			
17	2	396	37	4	209	参考实例1	4	40
18	22	1892	38	1	131	参考实例2	0.5	8
19	2	369	39	5	231	参考实例3	1	12
20	25	1527	40	34	762	参考实例4	0.3	2

[0799] 表14

[0800]

实例	IC ₅₀ OX1 [nM]	IC ₅₀ OX2 [nM]	实例	IC ₅₀ OX1 [nM]	IC ₅₀ OX2 [nM]	实例	IC ₅₀ OX1 [nM]	IC ₅₀ OX2 [nM]
55	27	2010	102	25	1508	149	4	263
56	4	837	103	0.7	47	150	9	506
57	48	2736	104	3	117	151	8	818
58	0.7	42	105	2	101	152	4	129
59	1	80	106	3	335	153	3	85
60	0.7	34	107	5	435	154	13	447

[0801]

61	1	60	108	10	855	155	3	371
62	3	404	109	1	105	156	3	571
63	9	49	110	2	176	157	39	2590
64	6	784	111	7	983	158	3	2260
65	2	261	112	3	839	159	6	490
66	16	992	113	2	110	160	3	268
67	2	274	114	1	83	161	16	655
68	16	1297	115	2	146	162	24	2530
69	0.9	314	116	21	899	163	22	1864
70	5	2610	117	5	107	164	29	4040
71	35	2190	118	10	728	165	14	1296
72	8	2460	119	6	593	166	13	1395
73	10	1850	120	3	531	167	19	2382
74	11	355	121	26	1640	168	40	3505
75	3	547	122	6	1610	169	5	2440
76	2	133	123	5	939	170	7	451
77	1	96	124	9	997	171	10	675
78	17	528	125	7	626	172	3	93
79	0.4	13	126	40	1480	173	16	455
80	28	645	127	26	1500	174	8	642
81	2	212	128	0.7	30	175	3	359
82	41	1140	129	12	188	176	11	240
83	7	403	130	3	191	177	25	893
84	5	246	131	4	1131	178	2	165
85	1	21	132	8	1170	179	2	34
86	42	2652	133	22	2600	180	19	830
87	3	227	134	11	336	181	11	1567
88	30	893	135	16	1880	182	7	371
89	7	420	136	37	574	183	15	2130
90	12	475	137	30	202	184	2	96
91	10	612	138	4	159	185	2	39
92	3	2633	139	10	191	186	11	181
93	5	2086	140	27	1110	187	6	58
94	6	3578	141	16	429	188	21	2130
95	11	1199	142	5	287	189	12	1090
96	10	390	143	19	485	190	25	3770
97	3	237	144	5	104	191	12	1040
98	1	24	145	34	1514	192	16	2606
99	5	1223	146	3	282	193	1	238
100	6	289	147	3	171	194	33	2257
101	2	155	148	39	1935			

[0802] CYP3A4抑制分析

[0803] 使用人类肝微粒体及6β-羟基睾酮作为P450同型异构体特异性标记物实施CYP3A4

抑制分析。在150 μ L的总体积中,将存于100mM磷酸盐缓冲液(pH 7.4)中的14C-睾酮(最终浓度为40 μ M)与0.3mg/mL人类肝微粒体在埃彭道夫热混合器(Eppendorf thermomixer)中在37 $^{\circ}$ C及400rpm下于96孔板中一起培育。添加150倍浓缩化合物储备溶液的1.0 μ L等分试样(在DMSO中制得)以得到0、0.1 μ M、0.5 μ M、1.0 μ M、5.0 μ M、10 μ M、25 μ M及50 μ M的最终抑制剂浓度。藉由添加15 μ L含有葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的NADPH再生系统来引发反应且在7min之后使用75 μ L甲醇等分试样予以终止。在465g及4 $^{\circ}$ C下离心20min之后,根据下述方法将50 μ L上清液等分试样传送至HPLC。分析(包含无抑制剂的对照)中的总DMSO浓度为1%。

[0804] 以0、0.1 μ M、0.5 μ M、1.0 μ M、5.0 μ M、10 μ M、25 μ M及50 μ M的最终浓度使用尼卡地平(nicardipine)作为CYP3A4活性的参考抑制剂实施平行试验。在DMSO中制备其储备溶液。

[0805] 在Phenomenex Luna C18(2)柱(5 μ m,2.0 $\times$ 10mm)上于室温下以0.6mL/min的流速来对睾酮及6 β -羟基睾酮实施层析分离。流动相是由1%甲酸水溶液(相A)及甲醇(相B)且使用梯度方法以及0.9min总运行时间。使用这些层析条件,6 β -羟基代谢物展现0.6min的滞留时间。

[0806] 使用配备有离子喷射界面且以阳离子模式操作的四极质谱仪来量化6 β -羟基睾酮。质量检测器的参数设定如下:毛细管电压为5kV,辅助气体为40psi,碰撞气体为3毫托,且毛细管转移温度为420 $^{\circ}$ C。用于6 β -羟基睾酮的质量变化为305.1至269.3且扫描时间为30ms。

[0807] 在上述CYP3A4分析中测试本发明化合物且在表15中给出参考化合物及特定实例化合物的抑制值。

[0808] 表15

[0809]

实例	CYP3A4 IC ₅₀ [μM]	实例	CYP3A4 IC ₅₀ [μM]	实例	CYP3A4 IC ₅₀ [μM]	实例	CYP3A4 IC ₅₀ [μM]
1	>50	51	20	106	14	154	24
2	43	52	>50	107	22	155	30
3	21	53	>50	108	46	156	>50
4	1.2	54	>50	109	43	158	40
5	>50	56	33	110	>50	159	17
6	26	57	20	111	40	160	17
7	>50	58	42	112	>50	161	33
8	3.2	59	32	113	26	163	14
9	8.4	60	41	114	35	165	20
11	43	61	42	115	24	166	19
12	30	62	29	116	21	168	8.5
14	>50	64	33	117	23	169	29
15	14	65	22	118	23	170	9.8
16	43	66	36	119	19	171	13
17	33	67	25	120	19	172	23
18	39	68	24	121	18	173	21
19	32	71	14	122	18	174	50
20	25	73	6.8	123	27	175	35
21	20	75	15	124	22	176	22
22	41	76	7.5	125	22	178	24
23	6	77	16	126	17	179	29
24	>50	78	22	127	30	180	36
26	24	81	33	129	26	181	36
27	31	83	25	130	20	182	14
28	0.3	84	21	131	35	183	>50
29	39	85	25	132	19	184	19
30	17	87	15	133	37	185	20
31	>50	90	21	134	19	186	19
32	>50	91	17	135	30	187	14

[0810]

33	>50	92	44	138	7.4	188	14
34	>50	93	>50	139	13	189	17
35	20	94	30	141	19	190	26
36	36	95	49	142	9.2	191	14
37	17	96	28	143	9.1	192	>50
39	18	97	11	144	9.6	193	0.6
42	5.1	98	9.7	145	22		
43	1.2	99	9.6	146	40		
44	2	100	13	147	28		
47	6	101	9.7	149	31	参考实例1	5.5
48	9.6	102	17	150	32	参考实例2	3.3
49	21	104	13	152	15	参考实例3	6.1
50	>50	105	21	153	18	参考实例4	7.7

[0811] 在口服给药之后脑及全身浓度的量测：

[0812] 为评价脑渗透,在口服给药(100mg/kg)至雄性wistar大鼠(n=3)后1h或3h(或在不同时间点)时采样的血浆([P])及脑([B])中量测化合物浓度。将化合物调配于100%PEG 400或10%PEG 400/90%MC 0.5%中。在相同动物中于相同时间点(+/-5min)收集试样。自尾侧腔静脉将血液采样至具有EDTA作为抗凝血剂的容器中并离心以得到血浆。在心脏灌注10mL NaCl 0.9%之后对脑进行采样且均质化至一体积冷磷酸盐缓冲液(pH 7.4)中。使用MeOH萃取所有试样并藉由LC-MS/MS分析。借助校准曲线测定浓度。三个大鼠之间的个体间变化有限。如上文所阐述测试的本发明特定化合物给出如下表16中所展示的脑浓度([B])；其中将实例11-37及94的化合物调配于100%PEG 400中且在3h时采样。下文所有其它实例皆调配于10%PEG 400/90%MC 0.5%中且在1h时采样。

[0813] 表16

[0814]

实例	[B] [ng/g]	实例	[B] [ng/g]	实例	[B] [ng/g]	实例	[B] [ng/g]
11	46	30	1869	77	1609	120	5133
12	11888	35	59	87	1875	130	5833
16	160	37	881	92	1971	156	613
21	36	62	4423	94	654		
27	5500	64	2371	100	529		
29	423	76	1376	116	5933		