

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200580005093.6

[51] Int. Cl.

C07D 207/08 (2006.01)  
C07D 211/46 (2006.01)  
C07D 211/22 (2006.01)  
C07D 213/65 (2006.01)  
C07D 215/28 (2006.01)  
C07D 215/20 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 9 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 100537534C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 217/24 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07C 271/16 (2006.01)  
A61K 31/423 (2006.01)  
A61K 31/426 (2006.01)  
A61K 31/44 (2006.01)  
A61K 31/4709 (2006.01)  
A61K 31/4725 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 1/00 (2006.01)

[22] 申请日 2005.1.7

[21] 申请号 200580005093.6

[30] 优先权

[32] 2004.1.16 [33] FR [31] 0400389

[86] 国际申请 PCT/FR2005/000028 2005.1.7

[87] 国际公布 WO2005/077898 法 2005.8.25

[85] 进入国家阶段日期 2006.8.16

[73] 专利权人 赛诺菲-安万特

地址 法国巴黎

[72] 发明人 A·阿布亚布德拉

A·阿尔马里奥加西亚

J·弗鲁瓦桑 C·霍尔奈特

[56] 参考文献

WO03065989A2 2003.8.14

审查员 沙磊

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘维升 林森

权利要求书 4 页 说明书 30 页

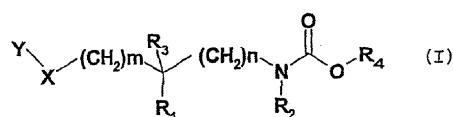
[54] 发明名称

芳氧基烷基氨基甲酸酯类衍生物, 它们的制备方法与治疗用途

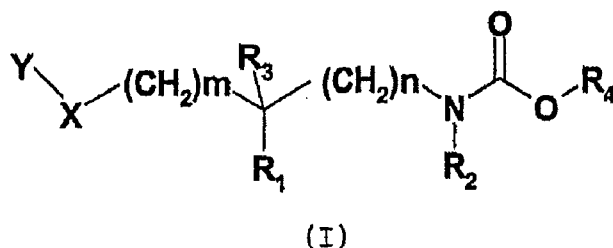
[57] 摘要

符合式(I)的化合物, 式中: m 代表 0、1、2 或 3; n 代表 0、1、2 或 3; X 代表氧或硫原子或 SO 或 SO<sub>2</sub> 基团; R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 彼此独自地代表氢原子或 C<sub>1-3</sub> 烷基, 或 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 一起构成 -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- 基团, 其中 p 代表 1-5 的整数, 以便 n+p 是 2-5 的整数; R<sub>3</sub> 代表氢原子或氟原子或羟基或甲基; R<sub>4</sub> 代表式 CHR<sub>5</sub> CONHR<sub>6</sub> 基团, 其中: R<sub>5</sub> 代表氢原子或 C<sub>1-6</sub>-烷基和 R<sub>6</sub> 代表氢原子或 C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>3-7</sub>-环烷基、C<sub>3-7</sub>-环烷基-C<sub>1-6</sub>-亚烷基; Y 代表选自苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、噻唑基、蔡基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氮杂蔡基、喹唑啉基、喹喔啉基、蔡啶基、噌啉基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、苯并噻吩基、二氢苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并咪唑

基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基, 这些基团任选地被取代。所述的化合物呈碱、与酸的加成盐、水合物或溶剂化物形式。在治疗上的应用。



1. 符合下述式 (I) 的化合物:



式中:

$m$  代表 0、1、2 或 3;

$n$  代表 0、1、2 或 3;

$X$  代表氧或硫原子或  $\text{SO}$  或  $\text{SO}_2$  基团;

$\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  彼此独自地代表氢原子或  $\text{C}_{1-3}$  烷基, 或  $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  一起构成  $-(\text{CH}_2)_p$ -基团, 其中  $p$  代表 1-5 的整数, 以便  $n+p$  是 2-5 的整数;

$\text{R}_3$  代表氢原子或氟原子或羟基或甲基;

$\text{R}_4$  代表通式  $\text{CHR}_5\text{CONHR}_6$  基团, 其中:

$\text{R}_5$  代表氢原子或  $\text{C}_{1-6}$ -烷基和

$\text{R}_6$  代表氢原子或  $\text{C}_{1-6}$ -烷基、 $\text{C}_{3-7}$ -环烷基、 $\text{C}_{3-7}$ -环烷基- $\text{C}_{1-6}$ -亚烷基;

$Y$  代表:

$Y_1$  基团选自苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、噻唑基、萘基、喹啉基、异喹啉基、2,3 二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、噌啉基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、苯并噻吩基、二氢苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基;  $Y_1$  基团任选地被一个或多个彼此相同或不同的取代基  $Y_2$  取代, 或被  $Y_3$  基团取代;

$Y_2$  代表卤素原子、氰基、硝基、 $\text{C}_{1-8}$ -烷基、 $\text{C}_{1-8}$ -烷氧基、 $\text{C}_{1-8}$ -硫代烷基、 $\text{C}_{1-8}$ -氟烷基、 $\text{C}_{1-8}$ -氟烷氧基、 $\text{C}_{1-8}$ -氟硫代烷基、 $\text{C}_{3-7}$ -环烷基、 $\text{C}_{3-7}$ -环烷氧基、 $\text{C}_{3-7}$ -环烷基- $\text{C}_{1-8}$ -亚烷基、 $\text{C}_{3-7}$ -环烷基- $\text{C}_{1-8}$ -烷氧基、羟基、

$\text{NR}_7\text{R}_8$ ,  $\text{NHCOR}_7$ ,  $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}_7$ ,  $\text{COR}_7$ ,  $\text{CO}_2\text{R}_7$ ,  $\text{CONR}_7\text{R}_8$ ,  $\text{SO}_2\text{R}_7$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$ ,

-O-(C<sub>1-3</sub>-亚烷基)-O-、苯氧基、苯硫基、苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-亚烷基、苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷氧基或苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-烷硫代基;

Y<sub>3</sub>代表选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基的基团; 这个或这些 Y<sub>3</sub>基团可以被一个或多个彼此相同或不同的基团 Y<sub>2</sub>取代;

R<sub>7</sub>和 R<sub>8</sub>彼此独自地代表氢原子或 C<sub>1-6</sub>-烷基, 或与它们带的氮原子一起构成吡丁啉、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、吡庚因、哌嗪的环, 该环任选地被 C<sub>1-3</sub>-烷基或苄基取代,

它们呈碱、与酸的加成盐形式。

2. 根据权利要求1所述的式(I)化合物, 其特征在于:

Y代表

Y<sub>1</sub>基团选自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、萘基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基; Y<sub>1</sub>基团任选地被一个或多个彼此相同或不同的取代基 Y<sub>2</sub>取代, 或被 Y<sub>3</sub>基团取代; Y<sub>2</sub>代表卤素原子、氰基、C<sub>1-8</sub>-烷基、C<sub>1-8</sub>-烷氧基、C<sub>1-8</sub>-氟烷基、C<sub>1-8</sub>-氟烷氧基、苯氧基、苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-亚烷基;

Y<sub>3</sub>代表苯基; Y<sub>3</sub>可以被一个或多个彼此相同或不同的基团 Y<sub>2</sub>取代,

它们呈碱、与酸的加成盐形式。

3. 根据权利要求1或2所述的式(I)化合物, 其特征在于:

Y代表

Y<sub>1</sub>基团选自苯基或萘基; Y<sub>1</sub>基团任选地被一个或多个彼此相同或不同的取代基 Y<sub>2</sub>基团取代, 或被 Y<sub>3</sub>基团取代;

Y<sub>2</sub>代表卤素原子、氰基、C<sub>1-8</sub>-烷基、C<sub>1-8</sub>-烷氧基、C<sub>1-8</sub>-氟烷基、C<sub>1-8</sub>-氟烷氧基、苯氧基、苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-亚烷基;

Y<sub>3</sub>代表苯基; Y<sub>3</sub>可以被一个或多个彼此相同或不同的基团 Y<sub>2</sub>取代,

它们呈碱、与酸的加成盐形式。

4. 根据权利要求1或2所述的式(I)化合物, 其特征在于:

m代表0、1、2或3;

n代表0、1、2或3;

R<sub>1</sub>和 R<sub>2</sub>彼此独自地代表氢原子或 C<sub>1-3</sub>-烷基, 或 R<sub>1</sub>和 R<sub>2</sub>一起构成-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-基团, 其中 p代表1-5的整数, 以便 n+p是2-5的整数,

其条件是  $R_1$  和  $R_2$  彼此独自地代表氢原子或  $C_{1-3}$ -烷基, 而  $m+n>1$ ;  
它们呈碱、与酸的加成盐形式。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 化合物, 其特征在于:

$m$  代表 0、1、2 或 3; 和/或

$n$  代表 0、1、2 或 3; 和/或

$R_1$  和  $R_2$  一起构成  $-(CH_2)_p-$ , 其中  $p$  代表 1-4 的整数, 以致  $n+p$  等于 4;

它们呈碱、与酸的加成盐形式。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 化合物, 其特征在于  $X$  代表氧原子;

它们呈碱、与酸的加成盐形式。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 化合物, 其特征在于  $R_3$  代表氢原子;

它们呈碱、与酸的加成盐形式。

8. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物, 其选自:

- {2-[ (4-氯苯基) 氧] 乙基} 氨基甲酸 2- (甲基氨基) -2-氧代乙酯

- (2-[ (4-氟苯基) 氧] 乙基) 氨基甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯

- [4- (1-萘氧基) 丁基] 氨基甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯

- 4-[ (4'-氟-4-联苯基) 氧]-1-哌啶甲酸 2- (甲基氨基) -2-氧代乙酯

- 4-[(4-溴苯基) 氧] 甲基]-1-哌啶甲酸 2- (甲基氨基) -2-氧代乙酯

- 4-([ (4'- (三氟甲基) -4-联苯基) 氧] 甲基) -1-哌啶甲酸 2- (甲基氨基) -2-氧代乙酯

- 4-[ (1-萘氧基) 甲基]-1-哌啶甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯

- 4-[ (7-喹啉基氧基) 甲基]-1-哌啶甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯

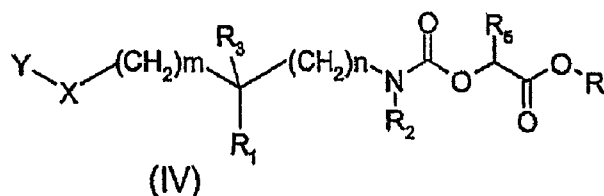
- 4-{2-[ (4-溴苯基) 氧] 乙基}-1-哌啶甲酸 2- (甲基氨基) -2-氧代乙酯

- 4-{2-[ (4'-氟-4-联苯基) 氧] 乙基}-1-哌啶甲酸 2- (甲基氨基) -2-氧代乙酯

- 4-[2- (7-异喹啉基氧基) 乙基]-1-哌啶氨基甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯

- 3-[(1-萘氧基)甲基]-1-吡咯烷甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯。

9. 根据权利要求 1-8 中任一权利要求所述的式 (I) 化合物的制备方法, 该方法包括如下步骤: 通过氨解作用, 使用式  $R_6NH_2$  胺转化式 (IV) 化合物, 其中  $R_6$  如权利要求 1 式 (I) 中所限定的:



式中: Y、X、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_5$ 、m 和 n 如权利要求 1-8 中任一权利要求所限定的, 而 R 代表甲基或乙基。

10. 药物组合物, 它含有至少一种根据权利要求 1-8 中任一权利要求所述的式 (I) 化合物, 它们呈在药学上可接受的碱、盐形式, 和任选地一种或多种在药学上可接受的赋形剂。

11. 根据权利要求 1-8 中任一权利要求所述的式 (I) 化合物, 它们呈在药学上可接受的碱、盐形式, 在制备药物中的用途。

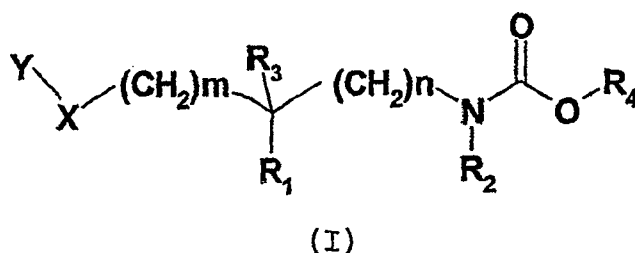
12. 根据权利要求 1-8 中任一权利要求所述的式 (I) 化合物, 它们呈在药学上可接受的碱、盐形式, 在制备用于预防或治疗下述病理学的药物中的应用, 这些病理学涉及 FAAH 酶所代谢的内源大麻素和/或任何其它的底物。

13. 根据权利要求 1-8 中任一权利要求所述的式 (I) 化合物, 它们呈在药学上可接受的碱、盐形式, 在制备用于预防或治疗急性或慢性疼痛、头晕、呕吐、恶心、进食行为障碍、神经系统病理学和精神病病理学、急性或慢性神经变性病、癫痫、睡眠障碍、心血管病、肾缺血、癌、免疫系统紊乱、变应性疾病、寄生虫、病毒或细菌性感染病、炎性疾病、骨质疏松症、眼部情况、肺部情况、胃-肠疾病或尿失禁的药物中的应用。

芳氧基烷基氨基甲酸酯类衍生物，它们的制备方法与治疗用途

本发明的目的是芳氧基烷基氨基甲酸酯衍生物，它们的制备方法  
与治疗用途。

本发明的化合物符合下述式(I):



式中：

m 代表 0、1、2 或 3:

**n** 代表 0、1、2 或 3;

X 代表氧或硫原子或 SO 或 SO<sub>2</sub> 基团;

$R_1$  和  $R_2$  彼此独自地代表氢原子或  $C_{1-3}$  烷基, 或  $R_1$  和  $R_2$  一起构成  $-(CH_2)_p-$  基团, 其中  $p$  代表 1-5 的整数, 以便  $n+p$  是 2-5 的整数;

$R_3$  代表氢原子或氟原子或羟基或甲基;

**R<sub>4</sub>代表通式 CHR<sub>5</sub>CONHR<sub>6</sub>基团，其中：**

**R<sub>5</sub> 代表氢原子或 C<sub>1-6</sub>-烷基和**

R6 代表氢原子或 C<sub>1-6</sub>-烷基、C<sub>3-7</sub>-环烷基、C<sub>3-7</sub>-环烷基-C<sub>1-6</sub>-亚烷基;

Y 代表:

$Y_1$  基团特别地选自苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、噻唑基、茶基、喹啉基、异喹啉基、2,3 二氮杂茶基 (phthalazinyle)、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、噌啉基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、苯并噻吩基、二氢苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基;  $Y_1$  基团任选地被一个或多个彼此相同或不同的取代基  $Y_2$  取代, 或被  $Y_3$  基团取代;

$Y_2$  代表卤素原子、氰基、硝基、 $C_{1-8}$ -烷基、 $C_{1-8}$ -烷氧基、 $C_{1-8}$ -硫代烷基、 $C_{1-8}$ -氟烷基、 $C_{1-8}$ -氟烷氧基、 $C_{1-8}$ -氟硫代烷基、 $C_{3-7}$ -环烷基、 $C_{3-7}$ -环烷氧基、 $C_{3-7}$ -环烷基- $C_{1-8}$ -亚烷基、 $C_{3-7}$ -环烷基- $C_{1-8}$ -烷氧基、羟基、 $NR_7R_8$ ,  $NHCO_2R_7$ ,  $NHSO_2R_7$ ,  $CO_2R_7$ ,  $CONR_7R_8$ ,  $SO_2R_7$ ,  $SO_2NR_7R_8$ , -O- ( $C_{1-3}$ -亚烷基)-O-、苯氧基、苯硫基、苯基- $C_1$ - $C_8$ -亚烷基、苯基- $C_1$ - $C_8$ -烷氧基或苯基- $C_1$ - $C_8$ -烷硫代基;

$Y_3$  代表特别地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基的基团; 这个或这些  $Y_3$  基团可以被一个或多个彼此相同或不同的基团  $Y_2$  取代;

$R_7$  和  $R_8$  彼此独自地代表氢原子或  $C_{1-6}$ -烷基, 或与它们带的氮原子一起构成吡啶、吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、吡庚因、哌嗪的环, 该环任选地被  $C_{1-3}$ -烷基或苄基取代。

在式 (I) 化合物中, 第一组化合物是, 其中:

$Y$  代表

$Y_1$  基团特别地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、萘基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基;  $Y_1$  基团任选地被一个或多个相同或不同的取代基, 更特别地被一个或两个取代基  $Y_2$  取代, 或被  $Y_3$  基团取代;  $Y_2$  代表卤素原子, 更特别地氯、氟或溴、氰基、 $C_{1-8}$ -烷基, 更特别地甲基、异丙基、丁基、叔丁基或四甲基丁基、 $C_{1-8}$ -烷氧基, 更特别地甲氧基、乙氧基或丙氧基、 $C_{1-8}$ -氟烷基, 更特别地三氟甲基,  $C_{1-8}$ -氟烷氧基, 更特别地三氟甲氧基、苯氧基、苯基- $C_1$ - $C_8$ -亚烷基, 更特别地苯基-(1,1-二甲基亚甲基);

$Y_3$  代表苯基;  $Y_3$  可以被一个或多个彼此相同或不同的基团, 更特别地被一个或两个基团  $Y_2$  取代。

在如前面定义的第一组化合物中, 第二组化合物是, 其中:

$Y$  代表

$Y_1$  基团特别地选自苯基或萘基;  $Y_1$  基团任选地被一个或多个彼此相同或不同的取代基, 更特别地被一个或两个取代基  $Y_2$  基团取代, 或被  $Y_3$  基团取代;

$Y_2$  代表卤素原子, 更特别地氯、氟或溴, 氰基、 $C_{1-8}$ -烷基, 更特别地甲基、异丙基、丁基、叔丁基或四甲基丁基、 $C_{1-8}$ -烷氧基, 更特别地甲氧基、乙氧基或丙氧基,  $C_{1-8}$ -氟烷基, 更特别地三氟甲基、 $C_{1-8}$ -

氟烷氧基,更特别地三氟甲氧基、苯氧基、苯基- $C_1$ - $C_8$ -亚烷基,更特别地苯基-(1,1-二甲基亚甲基);

$Y_3$ 代表苯基; $Y_3$ 可以被一个或多个彼此相同或不同的基团,更特别地被一个或两个 $Y_2$ 基团取代。

在式(I)化合物中,第三组化合物是,其中:

$m$ 代表0、1、2或3;和/或

$n$ 代表0、1、2或3;和/或

$R_1$ 和 $R_2$ 彼此独自地代表氢原子或 $C_{1-3}$ -烷基,或 $R_1$ 和 $R_2$ 一起构成 $-(CH_2)_p$ -基团,其中 $p$ 代表1-5的整数,以便 $n+p$ 是2-5的整数;

其条件是 $R_1$ 和 $R_2$ 彼此独自地代表氢原子或 $C_{1-3}$ -烷基,而 $m+n>1$ 。

在如前面定义的第三组化合物中,第四组化合物是,其中:

$m$ 代表0、1、2或3;和/或

$n$ 代表0、1、2或3;和/或

$R_1$ 和 $R_2$ 一起构成 $-(CH_2)_p$ -基团,其中 $p$ 代表1-4的整数,以致 $n+p$ 等于4。

在式(I)化合物中,第五组化合物是,其中 $X$ 代表氧原子。

在式(I)化合物中,第六组化合物是,其中 $R_3$ 代表氢原子。

第七组由其中 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $n$ 和 $m$ 同时如这些上述化合物小组中所定义的化合物组成。

式(I)化合物可以含有一个或多个非对称碳原子。它们能以对映异构体或非对映异构体形式存在。这些对映异构体和非对映异构体以及它们的混合物,其中包括外消旋混合物都是本发明的一部分。

式(I)化合物能以碱或与酸的加成盐形式存在。这样一些加成盐都是本发明的一部分。

使用在药学上可接受的酸制备这些盐很有利,而例如纯化或分离式(I)化合物时使用的其它酸盐也是本发明的一部分。式(I)化合物可以呈水合物或溶剂化物形式,即呈与一个或多个水分子或与溶剂缔合或化合的形式。这样一些水合物和溶剂化物也是本发明的一部分。

在本发明的范围内,应该理解:

$-C_{t-z}$ ,其中 $t$ 和 $z$ 可以取值1-8,含碳链可以有 $t-z$ 个碳原子,例如 $C_{1-3}$ 含碳链,它可以有1-3个碳原子,

-烷基,直链或支链饱和脂族基团;例如 $C_{1-3}$ 烷基代表有1-3个碳



原子的直链或支链含碳链，更特别地甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基；

-亚烷基，直链或支链饱和二价烷基，例如  $C_{1-3}$ -亚烷基代表有 1-3 个碳原子的直链或支链二价含碳链，更特别地亚甲基、亚乙基、1-甲基亚乙基、亚丙基、1,1-二甲基亚甲基；

-环烷基，环状烷基，例如  $C_{3-5}$  环烷基代表有 3-5 个碳原子的环状含碳链，更特别地环丙基、环丁基、环戊基；

-亚烯基，二价不饱和的有 2 个碳的脂族基团，更特别地乙烯；

-烷氧基，具有直链或支链饱和脂肪链的-O-烷基；

-硫烷基，具有直链或支链饱和脂族链的-S-烷基；

-氟烷基，其中一个或多个氢原子已被氟原子取代的烷基；

-氟烷氧基，其中一个或多个氢原子已被氟原子取代的烷氧基；

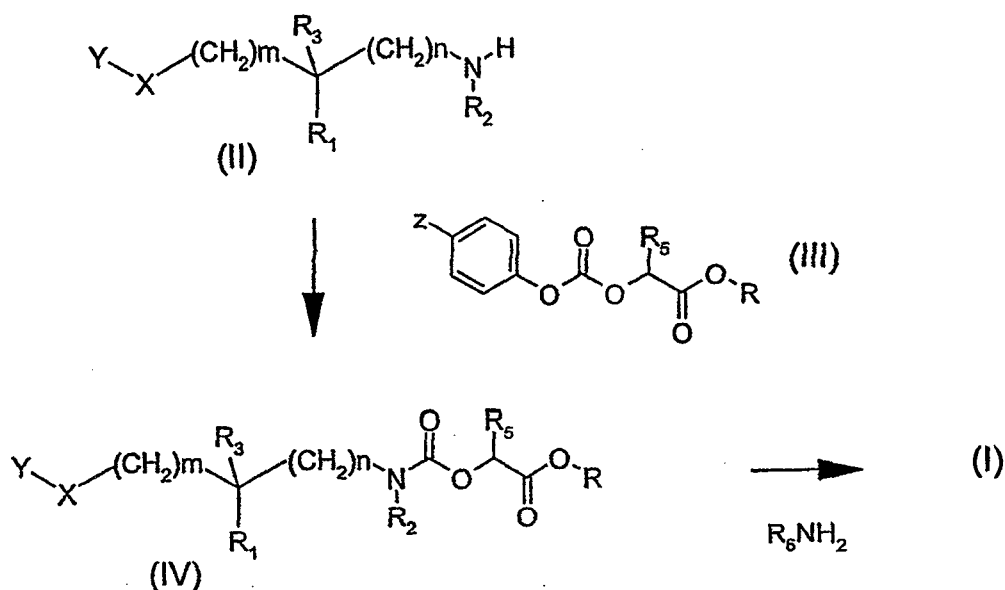
-氟硫代烷基，其中一个或多个氢原子已被氟原子取代的硫烷基；

-卤素原子，氟、氯、溴或碘。

可以采用下面流程说明的不同方法制备本发明的化合物。

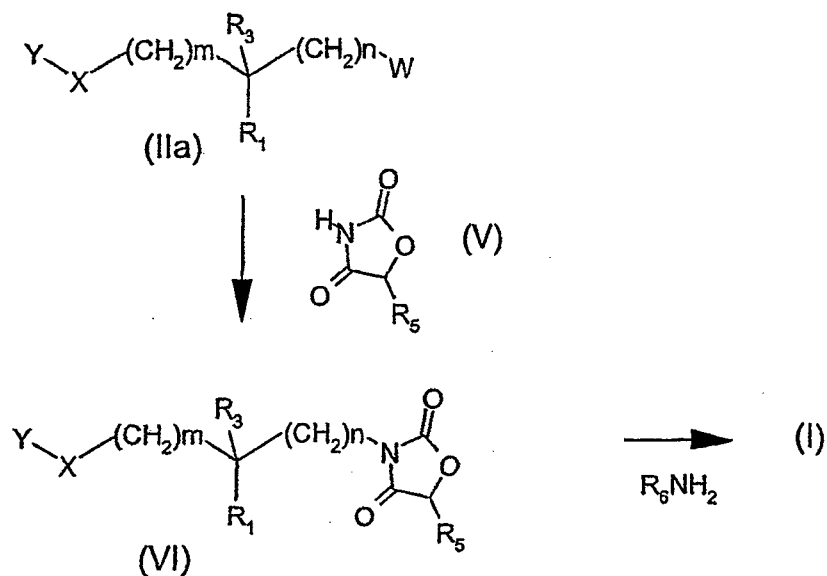
于是，制备方法（流程 1）是在例如甲苯或二氯乙烷的溶剂中，在温度 0-80℃ 下，让通式 (II) 胺（式中 Y、X、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、m 和 n 如式 (I) 中所定义）与通式 (III) 的碳酸盐（式中 Z 代表氢原子或硝基， $R_5$  如式 (I) 中所定义和 R 代表甲基或乙基）进行反应。使用式  $R_6NH_2$  胺通过氨解作用将如此得到的式 (IV) 氨基甲酸酯再转化成式 (I) 化合物，其中  $R_6$  如式 (I) 中所定义。这种氨解反应可以在例如甲醇或乙醇的溶剂中，或在甲醇与四氢呋喃的溶剂混合物中进行。

## 流程 1



式中  $R_2$  更特别地代表氢原子的式 (I) 化合物的其它制备方法 (流程 2), 是让式 (IIa) 衍生物 (式中 W 代表羟基、甲磺酸酯 (mésylate)、甲苯磺酸酯基团或氯、溴和碘原子, 和式中 Y、X、 $R_1$ 、 $R_3$ 、m 和 n 如式 (I) 中所定义) 与通式结构 (V) 的噁唑烷-二酮 (式中  $R_5$  如式 (I) 中所定义) 进行反应, 得到通式结构 (VI) 的噁唑烷-二酮衍生物。在 W 代表羟基基团的情况下, 根据 Mitsunobu 条件 (《合成》(Synthesis), 1981, 1-28), 例如在三苯基膦存在下通过偶氮二甲酸二乙酯或二异丙酯的作用, 可以进行这个反应。在 W 代表氯、溴或碘原子或甲磺酸酯或甲苯磺酸酯基团的情况下, 可以在例如 1,1,3,3-四甲基胍、氢化钠或叔丁醇钠的碱存在下, 在例如四氢呋喃、乙腈或二甲基甲酰胺的溶剂中, 在温度  $0^\circ\text{C}$  至溶剂回流温度下进行这个反应。然后, 通过氨解作用, 使用式  $R_6\text{NH}_2$  胺, 其中  $R_6$  如式 (I) 中所定义, 将如此得到的式 (VI) 噁唑烷-二酮衍生物转化成式 (I) 化合物。

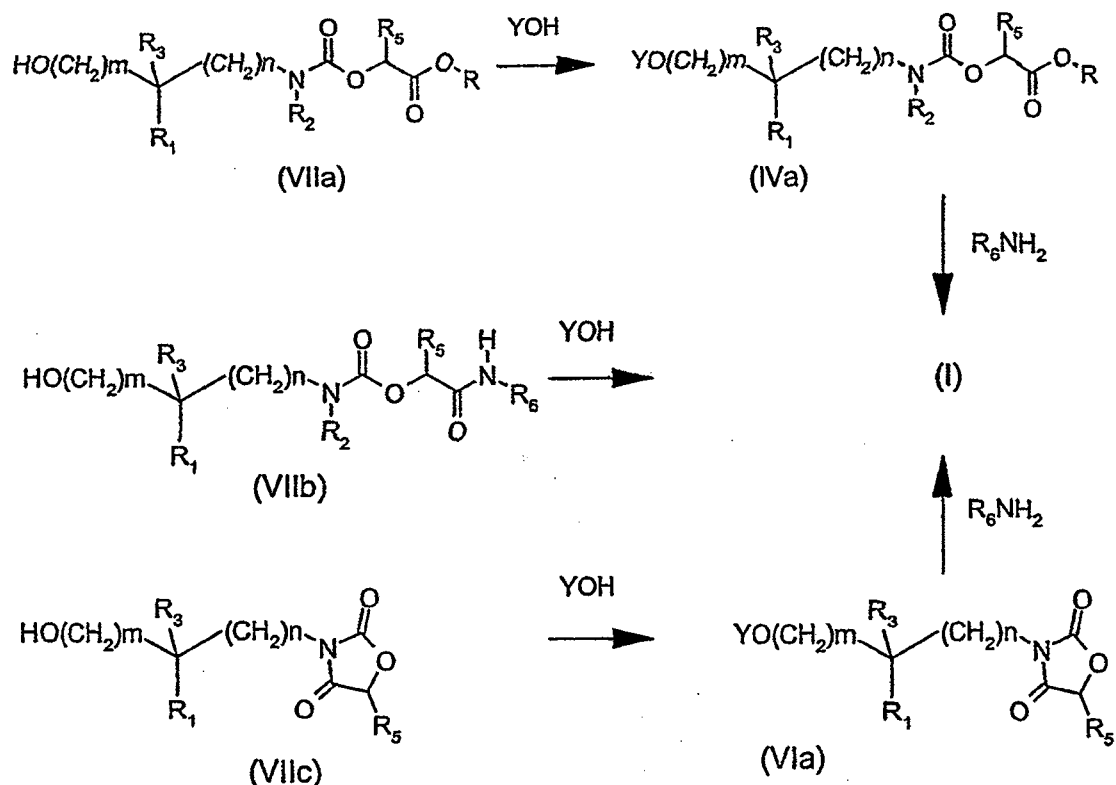
## 流程 2



获得式 (I) 化合物 (式中 X 更特别地代表氧原子) 的另一个实施方案 (流程 3) 在于, 例如按照 Mitsunobu 反应条件 (《合成》, 1981, 1-28) 或改进的 Mitsunobu 反应条件 (《四面体通讯》 (Tetrahedron Letters), 1993, 34, 1639-1642), 让式 (VIIa)、(VIIb) 或 (VIIc) 醇衍生物与通式结构 YOH 酚衍生物 (式中 Y 如式 (I) 中所定义) 进行反应, 然后, 通过氨解作用, 使用式  $\text{R}_6\text{NH}_2$  胺, 其中  $\text{R}_6$  如式 (I) 中所定义, 将氨基甲酸酯衍生物 (IVa) 和噁唑烷二酮 (VIa) 转化成式 (I) 化合物。

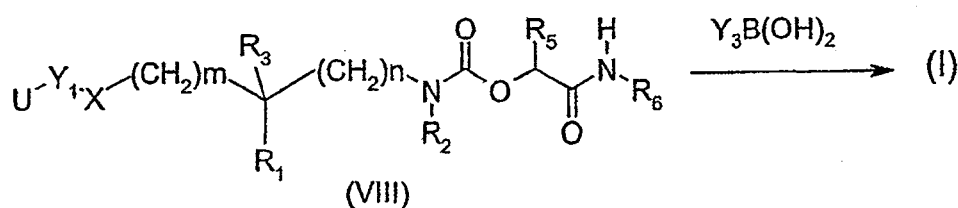
在式 (VIIa)、(VIIb) 和 (VIIc) 中,  $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 、 $m$ 、 $n$  和  $\text{R}$  如前面所定义。

## 流程 3



获得式 (I) 化合物 (式中 Y 更特别地代表芳基-芳基、芳基-杂芳基、杂芳基-芳基或杂芳基-杂芳基类的  $\text{Y}_1\text{-Y}_3$  基团) 的另一个实施方案 (流程 4) 在于, 例如按照 Suzuki 反应条件 (《Chem. Rev.》, 1995, 95, 2457-2483), 让通式结构 (VIII) 芳基卤衍生物 (式中 U 是溴原子或碘原子, 而  $\text{Y}_1$ 、X、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 、n 和 m 如式 (I) 中所定义) 与式  $\text{Y}_3\text{B(OH)}_2$  的芳基-或杂芳基-硼酸衍生物进行反应 (式中  $\text{Y}_3$  如式 (I) 中所定义) 或按照 Stille 反应条件 (《Angew. Chem. Int. Ed.》, 1986, 25, 504-524), 与式  $\text{Y}_3\text{Sn(R')}_3$  芳基-或杂芳基-三-烷基锡烷衍生物进行反应 (式中  $\text{Y}_3$  如式 (I) 中所定义, 而  $\text{R'}$  是  $\text{C}_{1-4}$ -烷基)。

## 流程 4



通式结构 (II)、(IIa)、(III)、(V)、(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)、(VIII) 化合物和通式结构 YOH 酚衍生物的制备方式没有描述过, 它们可从市场上获得或在文献中已描述, 或可以根据已描述的或本技术领域技术人员已知的方法制备得到。

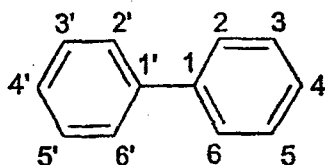
式  $R_6NH_2$  胺可从市场上获得。

下面的实施例说明本发明的一些化合物的制备方法。这些实施例不是限制性的, 只是说明本发明。微量分析、红外光谱和 NMR 和/或 LC-MS (液相色谱与质谱联用) 证实所得到化合物的结构和纯度。

PF (°C) 代表以摄氏度表示的熔点。

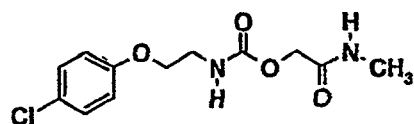
实施例标题中用括号表示的编号相应于下表第 1 栏的编号。

UICPA (国际纯化学与应用化学协会-英语为 IUPAC) 的缩写已用于下述实施例中化合物的命名。例如, 对于联苯基, 已遵守下述编号:



#### 实施例 1 (第 1 号化合物)

{2-[(4-氯苯基)氧]乙基}氨基甲酸 2-(甲基氨基)-2-氧代乙酯



##### 1.1. [(苯氧基羰基)氧]乙酸乙酯

往 25g (240mmol) 羧乙酸乙酯和 55ml (315mmol) 二异丙基乙胺在 500ml 甲苯中的溶液, 在室温下缓慢添加 32ml (256mmol) 氯甲酸苯酯。在室温下搅拌 2 小时。分离生成的盐, 滤液在减压下浓缩。得到 53.7g 原样用于后续步骤的油状产物。

##### 1.2. [{(2-[(4-氯苯基)氧]乙基}氨基)羰基]氧}乙酸乙酯

0.6g (3.5mmol) [(4-氯苯基)氧]乙胺 (《Chim. Ther.》, 1973, 8, 259-270) 和 1.3g (5.8mmol) 在步骤 1.1. 制备的[(苯氧基羰基)氧]乙酸乙酯在 30ml 甲苯中的溶液在 60°C 加热一夜。蒸发至干, 该产物采

用硅胶柱色谱进行纯化,使用乙酸乙酯和环己烷 30/70 混合物洗脱。得到 0.7g 含有 ~10% 噁唑烷-二酮成环产物的油状产物,它可原样用于后续步骤。

### 1.3. {2-[(4-氯苯基)氧]乙基}氨基甲酸 2-(甲基氨基)-2-氧代乙酯

把 3.5ml (7mmol) 2M 甲胺在四氢呋喃中的溶液添加到 0.7g (2.3mmol) 在步骤 1.2.制备的{[(2-[(4-氯苯基)氧]乙基)氨基]羰基}氧}乙酸乙酯在 5ml 甲醇中的溶液。任其在室温下进行反应一夜。蒸发至干,残留的固体用己烷洗涤,然后用异丙醚洗涤,得到 0.59g 粉末状的产物。

熔点 (°C): 147-149

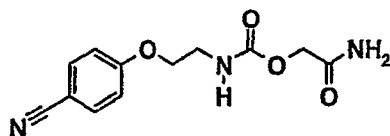
LC-MS: M+H = 287

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$  (ppm): 7,75 (m,1H), 7,40 (m,1H), 7,25 (d,2H), 6,95 (d,2H), 4,35 (s,2H), 3,95 (t,2H), 3,35 (m,2H), 2,60 (d,3H)

### 实施例 2 (第 11 号化合物)

#### (2-[(4-氰基苯基)氧]乙基)氨基甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯

##### 2.1. 3-(2-羟基乙基)-1,3-噁唑烷-2,4-二酮



在 2 小时内,往 49ml (95mmol) 1.9M 碳酰氯在甲苯中的溶液(该溶液稀释在 50ml 四氢呋喃中并用冰浴冷却)滴加 3ml (39.6mmol) 乙醇酸甲酯在 25ml 四氢呋喃中的溶液。然后在室温下搅拌 16 小时和蒸发至干。与 30ml 二氯甲烷共蒸发 4 次。将该残留物溶于 40ml 乙腈中,再在 1 小时内将其滴加到 3.4ml (59.4mmol) 乙醇胺和 30ml (178mmol) 二异丙基乙胺在乙腈和二氯甲烷 50/10 混合物(已用冰浴冷却)中的溶液。然后,在室温下搅拌 16 小时。用硅藻土过滤,蒸发至干,该产物采用硅胶柱色谱进行纯化,使用乙酸乙酯和 n-己烷混合物(先 70/30,后 80/20)洗脱,得到 4.9g 白色固体状的产物。

##### 2.2. (2-[(4-氰基苯基)氧]乙基)氨基甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯

往 0.13g (0.88mmol) 在步骤 2.1.制备的 3-(2-羟基乙基)-1,3-噁唑烷-2,4-二酮、0.35g (1.35mmol) 三苯基膦和 0.10g (0.89mmol) 4-羟基苯并腈在 2ml 用冰浴冷却的苯中的溶液, 滴加 0.61ml (1.35mmol) 2.2M 偶氮二甲酸二乙酯在甲苯中的溶液。然后, 该反应混合物在室温下搅拌 16 小时。蒸发至干, 该产物采用硅胶柱色谱进行纯化, 使用二氯甲烷和乙酸乙酯混合物 (先 99/1, 后 98/2) 洗脱。该产物溶于 1.5ml 7M (10.5mmol) 氨在甲醇中的溶液。搅拌一小时。过滤沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 得到 0.035g 白色固体。

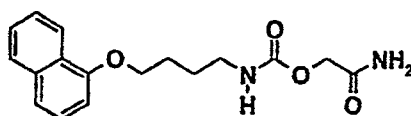
熔点 (°C): 204-206

LC-MS : M+H = 264

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$ (ppm) : 7,55 (d, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,90-6,80 (m+d, 4H), 4,35 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,45 (m, 2H)

### 实施例 3 (第 58 号化合物)

#### [4-(1-萘氧基)丁基]氨基甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯



#### 3.1. 3-[4-(1-萘氧基)丁基]-1,3-噁唑烷-2,4-二酮

往 3.1g (11.1mmol) 1-[(4-溴丁基)氧]萘 (《Eur. J. Med. Chem.》, 1997, 32, 175-179) 和 1.35g (13.3mmol) 1,3-噁唑烷-2,4-二酮 (《J. Med. Chem.》, 1991, 34, 1542-1543) 在 30ml 四氢呋喃中的溶液, 滴加 2.55g (22.2mmol) 1,1,3,3-四甲基胍在 15ml 四氢呋喃中的溶液。加热回流 8 小时。再添加 0.28g (2.7mmol) 1,3-噁唑烷-2,4-二酮和 0.32g (2.7mmol) 1,1,3,3-四甲基胍, 再加热回流 4 小时。该反应混合物使用冰浴冷却, 添加 100ml 乙酸乙酯, 然后添加 50ml 1M 盐酸水溶液。倾析, 该含水相用 2 × 80ml 乙酸乙酯提取。然后, 这些有机相先用 80ml 水, 再用 80ml 饱和氯化钠水溶液洗涤。它们用硫酸钠干燥, 再蒸发至干。该产物采用硅胶柱色谱进行纯化, 使用环己烷和乙酸乙酯 80/20 混合物洗脱, 得到 2.0g 产物, 它可原样用于后续步骤。

#### 3.2. [4-(1-萘氧基)丁基]氨基甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯

将 1.50g (5.0mmol) 在步骤 3.1.制备的 3-[4-(1-萘氧基)丁基]-1,3-噁

唑烷-2,4-二酮溶于 10ml 四氢呋喃和 28ml 7N (200mmol) 氨甲醇溶液的混合物中。让其在室温下反应一夜, 然后蒸发至干。这种产物采用硅胶柱色谱进行纯化, 使用二氯甲烷和甲醇 97/3 混合物洗脱。在乙酸乙酯中重结晶, 然后用乙醚洗涤, 得到 0.73g 白色固体状的产物。

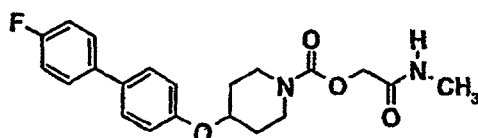
熔点 (°C): 80-82

LC-MS: M+H = 317

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 8,25 (dd, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,55-7,30 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,20 (t, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,90 (m, 2H)

#### 实施例 4 (第 85 号化合物)

##### 4-[ (4'-氟-4-联苯基) 氧]-1-哌啶甲酸 2- (甲基氨基) -2-氧代乙酯



##### 4.1. 4-[ (4-溴苯基) 氧]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯

往 2.01g (10mmol) 4-羟基-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯在 20ml 二甲基甲酰胺中的溶液, 添加 7g (40mmol) 1-溴-4-氟苯和 2.5g (50mmol) 50%在矿物油中的氯化钠。该混合物在 100°C 搅拌 3 小时, 然后蒸发至干。该残留物用 50ml 冰水溶解, 用二氯甲烷提取。将这些有机提取物蒸发至干, 得到 3.5g 油状产物, 它可原样用于后续步骤。

##### 4.2. 4-[ (4-溴苯基) 氧]哌啶

往 3.5g (9.83mmol) 在步骤 4.1. 制备的 4-[ (4-溴苯基) 氧]-1-哌啶甲酸 1,1 二甲基乙酯在 20ml 二氯甲烷中的溶液, 添加 10ml 三氟乙酸, 该溶液在室温下搅拌 1 小时。蒸发至干, 该残留物然后用 30ml 甲苯溶解, 将它再蒸发至干。然后, 该残留物先用戊烷洗涤, 然后将其溶于 60ml 二氯甲烷和 20ml 4N 氨水溶液的混合物中。激烈搅拌 15 分钟, 然后倾析该有机相, 用硫酸钠干燥和蒸发至干, 得到 2.7g 油状产物, 它可原样用于后续步骤。

##### 4.3. 4-[ (4-溴苯基) 氧]-1-哌啶甲酸 2- (乙基氧) -2-氧代乙酯

在 40ml 甲苯中, 将 2.7g (7.58mmol) 在步骤 4.2. 制备的 4-[ (4-溴



苯基)氧]哌啶与 1.70g (7.6mmol) 根据实施例 1.1 制备的[(苯氧基)羰基]氧}乙酸乙酯混合起来, 该溶液在 50℃ 加热 20 小时。冷却后, 蒸发至干, 该产物采用硅胶柱色谱进行纯化, 使用乙酸乙酯和环己烷 40/60 混合物洗脱。然后在异丙醚中研磨得到 2.9g 粉末状的产物。

熔点 (℃): 87-88

#### 4.4. 4-[(4-溴苯基)氧]-1-哌啶甲酸 2-(甲基氨基)-2-氧代乙酯

2.9g (7.5mmol) 在步骤 4.3. 制备的 4-[(4-溴苯基)氧]-1-哌啶甲酸 2-(乙基氧)-2-氧代乙酯溶于 10ml 33% 甲胺乙醇溶液在室温下搅拌 20 小时。在蒸发后, 该产物采用硅胶柱色谱进行纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 得到 0.8g 呈树脂状的产物, 它可原样用于后续步骤。

#### 4.5. 4-[(4'-氟-4-联苯基)氧]-1-哌啶甲酸 2-(甲基氨基)-2-氧代乙酯

在带塞的玻璃管中, 放入 0.1g (0.27mmol) 在步骤 4.4. 制备的 4-[(4-溴苯基)氧]-1-哌啶甲酸 2-(甲基氨基)-2-氧代乙酯, 0.01g 四(三苯基膦)钯(0)和 0.057g (0.4mmol) 4-氟苯基硼酸。添加 4ml 甲苯、2ml 2N 碳酸钠水溶液和 0.5ml 乙醇。在搅拌下在 80℃ 加热 2 小时。冷却后, 添加 1ml 水和 2ml 甲苯。抽取有机相, 该产物采用硅胶柱色谱进行纯化, 使用二氯甲烷和甲醇 95/5 混合物洗脱。将该产物再溶于 1ml 乙醇中。然后添加 2ml 水使其再沉淀, 得到 0.031g 粉末状的产物。

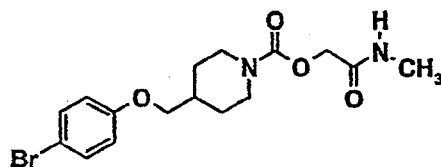
熔点 (℃): 117-119

LC-MS: M+H 387

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 7,70 (dd, 2H); 7,65 (d, 2H); 7,30 (dd, 2H); 7,20 (d, 2H); 6,25 (s large, 1H), 4,80 (s + m, 3H); 4,00 - 3,70 (m, 4H); 3,05 (d, 3H); 2,25 - 2,00 (m, 4H)

### 实施例 5 (第 120 号化合物)

#### 4-[(4-溴苯基)氧]甲基}-1-哌啶甲酸 2-(甲基氨基)-2-氧代乙酯



#### 5.1. 4-[(4-溴苯基)氧]甲基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙基酯

如实施例 4.1 所描述的那样进行。使用 2.5g (11.6mmol) 4-(羟基甲基)-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯和 8.13g (46.4mmol) 1-溴-4-氟苯, 得到 5.75g 呈油状的粗制产物。

#### 5.2. 4-[[ (4-溴苯基) 氧]甲基]哌啶

如实施例 4.2 所描述的那样进行。使用 5.75g 在步骤 5.1.制备的 4-[[ (4-溴苯基) 氧]甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯, 得到 3g 呈油状的产物。

#### 5.3. 4-[[ (4-溴苯基) 氧]甲基]-1-哌啶甲酸 2-(乙氧基)-2-氧代乙酯

如实施例 4.3 所描述的那样进行。使用 1.6g (5.9mmol) 在步骤 5.2.制备的 4-[[ (4-溴苯基) 氧]甲基]哌啶和 1.32g (5.9mmol) 根据实施例 1.1 制备的[[ (苯氧基) 羰基]氧]乙酸乙酯, 得到呈油状的产物。

#### 5.4. 4-[[ (4-溴苯基) 氧]甲基]-1-哌啶甲酸 2-(甲基氨基)-2-氧代乙酯

如实施例 4.4.所描述的那样进行。使用在步骤 5.3.制备的 4-[[ (4-溴苯基) 氧]甲基]-1-哌啶甲酸 2-(乙基氧)-2-氧代乙酯, 得到 1.1g 粉末状的产物。

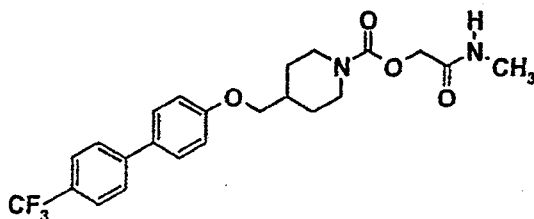
熔点 (°C) : 163-165

LC-MS : M+H = 386

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 7,35 (d, 2H); 6,75 (d, 2H); 6,05 (s large, 1H); 4,70 - 4,50 (m, 2H); 4,30 - 4,10 (m, 2H); 3,80 (d, 2H); 3,00 - 2,75 (m, 2H); 2,85 (d, 3H); 2,10 - 1,80 (m, 3H); 1,45 - 1,20 (m, 2H)

#### 实施例 6 (第 154 号化合物)

4-[[ (4'-(三氟甲基)-4-联苯基) 氧]甲基]-1-哌啶甲酸 2-(甲基氨基)-2-氧代乙酯



如实施例 4.5.所描述的那样进行。使用 0.1g (0.26mmol) 按照实施例 5 制备的 4-[(4-溴苯基)氧]甲基]-1-哌啶甲酸 2-(甲基氨基)-2-氧代乙酯, 和 0.074g (0.389mmol) 4-三氟甲基苯基硼酸, 得到 0.049g 粉末状的产物。

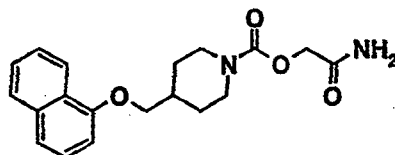
熔点 (°C): 197-199

LC-MS : M+H = 451

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$ (ppm) : 7,85-7,65 (m,7H), 7,05 (d,2H), 4,35 (s,2H), 4,05 (d large,2H), 3,90 (d,2H), 2,85 (m,2H), 2,60 (d,3H), 2,00 (m,1H), 1,80 (d large,2H), 1,35-1,10 (m,2H).

#### 实施例 7 (第 137 号化合物)

##### 4-[(1-萘氧基)甲基]-1-哌啶甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯



##### 7.1. 4-[(1-萘氧基)甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯

往 5.0g (23.2mmol) 4-(羟基甲基)-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯, 4.3g (29.8mmol) 1-萘甲醇和 7.82g (29.8mmol) 三苯基膦在 120ml 四氢呋喃中的溶液, 该溶液在氮气下使用冰浴冷却, 滴加 6.03g (29.8mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯溶液。让该反应混合物返回到室温, 再搅拌一夜。添加 2ml 甲醇, 然后蒸发至干。该残留物溶于 200ml 二氯甲烷中, 相继地用 10%硫酸氢钾水溶液, 水和 1M 氢氧化钠水溶液洗涤。用硫酸钠干燥和蒸发至干。该产物采用硅胶柱色谱进行纯化, 使用环己烷和二氯甲烷混合物(先用 80/20, 然后 70/30 和 50/50)洗脱, 得到 7.96g 回固化的油状产物。

熔点 (°C): 97-100

##### 7.2. 4-[(1-萘氧基)甲基]哌啶

7.96g (29.1mmol) 在步骤 7.1.制备的 4-[(1-萘氧基)甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯在 120ml 甲醇和 28ml 35%盐酸水溶液中的溶液, 在 60°C 加热 6 小时。冷却到室温, 蒸发至干, 然后与乙醇一起共蒸发 2 次。该固体残留物用乙醚洗涤, 然后在五氧化二磷存在下真空干燥得

到 3.1g 白色固体。

将这种固体溶于 80ml 水中，再添加 30% 氢氧化钠水溶液，直到碱性 pH，然后用 150ml 乙醚提取 2 两。这些提取物用硫酸钠干燥，浓缩至干得到 2.75g 油样产物，它可原样用于后续步骤。

#### 7.3. 4-[(1-萘氧基)甲基]-1-哌啶甲酸 2-(乙氧基)-2-氧代乙酯

2.75g (11.4mmol) 在步骤 7.2. 制备的 4-[(1-萘氧基)甲基]哌啶和 2.56g (11.4mmol) 按照实施例 1.1. 制备的[(苯氧基羰基)氧]乙酸乙酯在 80ml 甲苯中的溶液，在 50℃ 加热一夜。蒸发至干，该残留物用水、二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液混合物溶解。倾析该有机相，用硫酸钠干燥和蒸发至干。这种产物采用硅胶柱色谱进行纯化，先使用环己烷和二氯甲烷 50/50 混合物洗脱，然后用二氯甲烷，再用二氯甲烷和乙酸乙酯 95/5 混合物洗脱。得到 2.05g 呈油状的产物，它原样用于后续步骤。

#### 7.4. 4-[(1-萘氧基)甲基]-1-哌啶甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯

将 1.0g (2.69mmol) 在步骤 7.3. 制备的 4-[(1-萘氧基)甲基]-1-哌啶甲酸 2-(乙基氧)-2-氧代乙酯溶于 12ml 7N (84mmol) 氨在甲醇中的溶液。在室温下反应 3 天。蒸发至干，这种残留物采用硅胶柱色谱进行纯化，使用二氯甲烷和乙酸乙酯混合物 (先 90/10，然后 80/20、70/30 和 50/50) 洗脱，再使用乙酸乙酯和甲醇 95/5 混合物洗脱。然后在乙酸乙酯中重结晶得到 0.77g 产物。

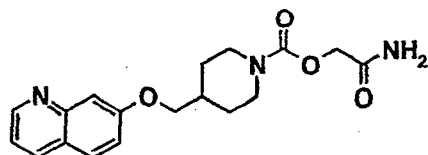
熔点 (°C): 135-136

LC-MS : M+H = 343

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO) δ(ppm) : 8,15 (dd,1H), 7,80 (dd,1H), 7,50-7,30 (m,4H), 7,30 (m,1H), 7,15 (m,1H), 6,95 (d,1H), 4,35 (s,2H), 4,15-4,00 (m+d,4H), 4,90 (m,2H), 2,10 (m,1H), 1,90 (d,2H), 1,45-1,25 (m,2H)

#### 实施例 8 (第 148 号化合物)

#### 4-[(7-喹啉基氧基)甲基]-1-哌啶甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯



## 8.1. 4-(羟基甲基)-1-哌啶甲酸 2-(甲基氧)-2-氧代乙酯

如实施例 2.1.所描述的那样进行。使用 6.84g (59.4mmol) 4-(羟基甲基)哌啶, 代替乙醇胺得到 7.85g 产物, 为无色油状。

## 8.2. 4-[(7-喹啉基氧基)甲基]-1-哌啶甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯

往 0.16g (0.69mmol) 在步骤 8.1.制备的 4-(羟基甲基)-1-哌啶甲酸 2-(甲基氧)-2-氧代乙酯、0.26ml (1.03mmol) 三-n-丁基磷和 0.13g (0.90mmol) 7-羟基喹啉在 2.5ml 用冰浴冷却的苯中的溶液, 添加 0.26g (1.03mmol) 在步骤 8.1.制备的 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (ADDP)。该混合物在 0℃ 下搅拌 15 分钟, 然后在室温下搅拌 16 小时。用硅藻土过滤, 用乙醚漂洗。这些滤液蒸发至干, 这种残留物采用硅胶柱色谱进行纯化, 使用乙酸乙酯和 n-己烷 70/30 混合物洗脱。将得到的产物溶于 3ml (21mmol) 7M 氨甲醇溶液。搅拌 3 小时, 然后蒸发至干。该产物采用硅胶柱色谱进行纯化, 使用乙酸乙酯和乙醇 90/10 混合物洗脱, 在乙酸乙酯中再结晶得到 0.115g 呈白色固体状的产物。

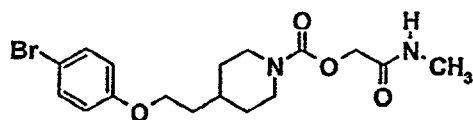
熔点 (℃): 137-139

LC-MS : M+H = 344

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 7,80 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30-7,15 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,00 (d, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,95 (d, 2H), 1,50-1,30 (m, 2H)

## 实施例 9 (第 168 号化合物)

4-{2-[(4-溴苯基)氧]乙基}-1-哌啶甲酸 2-(甲基氨基)-2-氧代乙酯



## 9.1. 4-{2-[(4-溴苯基)氧]乙基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯

如实施例 4.1.所描述的那样进行。使用 1.93g (8.4mmol) 4-(2-羟基乙基)-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯和 5.88g (33.6mmol) 1-溴-4-氟苯, 得到 4.1g 呈油状的粗制产物。

## 9.2. 4-{2-[(4-溴苯基)氧]乙基}哌啶

如实施例 4.2.所描述的那样进行。使用在步骤 9.1.制备的 4-{2-[(4-溴苯基)氧]乙基}-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯, 得到 1.79g 呈粉末状的产物。

熔点 (°C): 100-102

### 9.3. 4-{2-[(4-溴苯基)氧]乙基}-1-哌啶甲酸 2-(乙基氧)-2-氧代乙酯

如实施例 4.3.所描述的那样进行。使用 1.76g (6.19mmol) 在步骤 9.2 制备的 4-{2-[(4-溴苯基)氧]乙基}哌啶和 1.39g (6.19mmol) 在实施例 1.1.制备的{[(苯氧基)羰基]氧}乙酸乙酯, 得到 1.4g 油状产物。

### 9.4. 4-{2-[(4-溴苯基)氧]乙基}-1-哌啶甲酸 2-(甲基氨基)-2-氧代乙酯

如实施例 4.4.所描述的那样进行。使用 1.3g (3.14mmol) 在步骤 9.3.制备的 4-{2-[(4-溴苯基)氧]乙基}-1-哌啶甲酸 2-(乙基氧)-2-氧代乙酯, 0.95g 粉末状的产物。

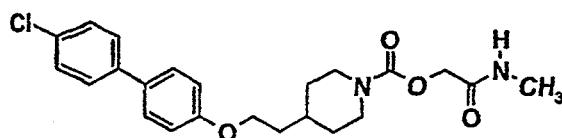
熔点 (°C) -101-103

LC-MS : M+H = 400

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 7,55 (d, 2H); 7,00 (d, 2H); 6,25 (s large, NH); 4,90 - 4,70 (m, 2H); 4,50 - 4,25 (m, 2H); 4,20 (t, 2H); 3,20 - 2,90 (m, 2H); 3,10 (d, 3H); 2,05 - 1,90 (m, 5H); 1,55 - 1,30 (m, 2H)

## 实施例 10 (第 186 号化合物)

### 4-{2-[(4'-氯-4-联苯基)氧]乙基}-1-哌啶甲酸 2-(甲基氨基)-2-氧代乙酯



如实施例 4.5.所描述的那样进行。使用 0.1g (0.25mmol) 按照实施例 9 制备的 4-{2-[(4-溴苯基)氧]乙基}-1-哌啶甲酸 2-(甲基氨基)-2-氧代乙酯和 0.117g (0.75mmol) 4-氯苯基硼酸, 得到 0.087g 粉末状的产物。

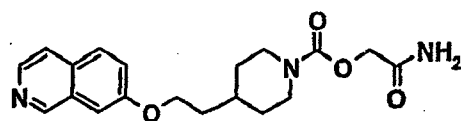
熔点 (°C): 104-106

LC-MS :  $M+H = 431$

RMN- $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) : 7,70 - 7,50 (m, 6H); 7,10 (d, 2H); 6,20 (s large, NH); 4,85 - 4,60 (m, 2H); 4,45 - 4,15 (m, 2H); 4,20 (t, 2H); 3,15 - 2,95 (m, 2H); 3,05 (d, 3H); 2,10 - 1,85 (m, 5H), 1,50 - 1,25 (m, 2H)

### 实施例 11 (第 183 号化合物)

#### 4-[2-(7-异喹啉基氧基)乙基]-1-哌啶氨基甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯



#### 11.1. 4-(2-羟基乙基)-1-哌啶甲酸 2-(甲基氧)-2-氧代乙酯

如实施例 2.1.所描述的那样进行, 使用 7.6g (59.4mmol) 4-(2-羟基乙基)哌啶, 代替乙醇胺, 得到 7.1g 呈无色油状的产物。

#### 11.2. 4-[2-(7-异喹啉基氧基)乙基]-1-哌啶氨基甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯

如实施例 8.2.所描述的那样进行, 使用在 4ml 苯中的 0.46g (1.84mmol) ADDP、0.30g (1.24mmol) 在步骤 11.1.制备的 4-(2-羟基乙基)-1-哌啶甲酸 2-(甲基氧)-2-氧代乙酯、0.46ml 三-n-丁基膦和 0.26g (1.84mmol) 7-羟基异喹啉。该产物采用硅胶柱色谱进行纯化, 使用乙酸乙酯洗脱, 然后使用乙酸乙酯和乙醇 95/5 混合物洗脱, 得到 0.25g 白色固体状的产物。

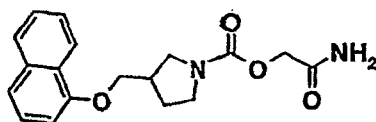
熔点 ( $^{\circ}C$ ) : 179-181

LC-MS :  $M+H = 358$

RMN- $^1H$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm) : 9,15 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,20 (t, 4H), 2,90 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 5H), 1,40-1,20 (m, 2H)

### 实施例 12 (第 83 号化合物)

#### 3-[(1-萘氧基)甲基]-1-吡咯烷甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯



### 12.1. 3-[(1-(萘氧基)甲基]-1-吡咯烷甲酸 1,1-二甲基乙酯

往 1.0g (4.9mmol) 3-(羟基甲基)-1-吡咯烷甲酸 1,1-二甲基乙酯 (在 WO 0066557 中描述的)、0.95g (6.4mmol) 1-萘甲醇和 1.4g (6.9mmol) 三-n-丁基磷在 40ml 甲苯和 20ml 四氢呋喃中的溶液, 该溶液在氮气下使用冰浴冷却, 再滴加 1.74g (6.9mmol) ADDP 溶液。让该反应混合物回升到室温, 再搅拌 24 小时。过滤该混合物, 沉淀用甲苯漂洗。蒸发至干。该残留物溶于二氯甲烷, 用 1M 氢氧化钠水溶液洗涤。用硫酸钠干燥和蒸发至干, 该残留物采用硅胶柱色谱进行纯化, 使用二氯甲烷洗脱, 然后使用二氯甲烷和甲醇 98/2 混合物洗脱, 得到 0.80g 呈无色油状的产物。

### 12.2. 3-[(1-(萘氧基)甲基]吡咯烷

0.42g (1.28mmol) 在步骤 12.1. 制备的 3-[(1-(萘氧基)甲基]-1-吡咯烷甲酸 1,1-二甲基乙酯在 10ml 1,4-二氧杂环己烷和 6ml 2N 盐酸水溶液中的溶液搅拌 6 小时。蒸发至干, 然后与甲苯共蒸发 2 次。固体残留物用乙醚洗涤。将该固体溶于二氯甲烷中, 再添加浓氨水溶液直到 pH 碱性。用 Whatman PTFE 滤芯过滤, 该有机相浓缩得到 0.21g 油样产物, 它可原样用于后续步骤。

### 12.3. 3-[(1-(萘氧基)甲基]-1-吡咯烷甲酸 2-(乙氧基)-2-氧代乙酯

0.20g (0.88mmol) 在步骤 12.2. 制备的 3-[(1-(萘氧基)甲基]吡咯烷和 0.35g (1.5mmol) 按照实施例 1.1 制备的[(苯氧基羰基)氧]乙酸乙酯在 6ml 甲苯中的溶液在 60℃ 加热一夜。蒸发至干, 该残留物用水、二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液混合物溶解。倾析该有机相, 用硫酸钠干燥和蒸发至干。该残留物采用硅胶柱色谱进行纯化, 先使用二氯甲烷洗脱, 然后使用二氯甲烷和甲醇 99/1 混合物洗脱。得到 0.24g 油状产物, 它可原样用于后续步骤。

### 12.4. 3-[(1-(萘氧基)甲基]-1-吡咯烷甲酸 2-氨基-2-氧代乙酯

将 0.24g (0.67mmol) 在步骤 12.3. 制备的 3-[(1-(萘氧基)甲基]-1-吡咯烷甲酸 2-(乙基氧)-2-氧代乙酯溶于 15ml 7N (105mmol) 氨甲醇溶液中。在塞紧的管中在室温下搅拌 3 天。蒸发至干, 该残留物采用



硅胶柱色谱进行纯化,使用二氯甲烷和甲醇混合物(先 97/3,后 94/6)洗脱。得到的固体在乙醚中研磨,过滤得到 0.15g 产物。

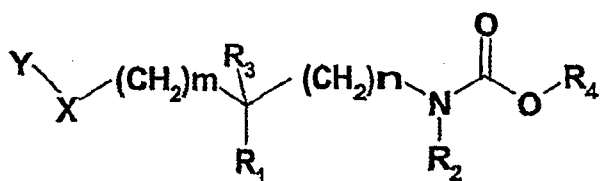
熔点 (°C) : 161-163

LC-MS : M+H = 329

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta$ (ppm) : 8,15 (m,1H), 7,75 (m,1H), 7,50-7,30 (m,4H), 7,10-6,90 (s,2H), 6,80 (m,1H), 4,40 (s,2H), 4,20-4,05 (m,2H), 3,90-3,30 (m,4H), 2,90-2,70 (m,1H), 2,30-2,10 (m,1H), 2,05-1,85 (m,1H) .

下表说明了本发明某些化合物的化学结构和物理性能。

表



(I)

| n°  | Y                   | X | m | n | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                      | PF °C<br>(或<br>M+H) |
|-----|---------------------|---|---|---|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------|---------------------|
| 1.  | 4-氯苯基               | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 147-149             |
| 2.  | 4-氯苯基               | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 128-130             |
| 3.  | 4-氯苯基               | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 108-110             |
| 4.  | 4-氯苯基               | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 116-118             |
| 5.  | 3-氯苯基               | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 114-116             |
| 6.  | 3-氯苯基               | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 90-92               |
| 7.  | 3-氯苯基               | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 114-116             |
| 8.  | 2-氯苯基               | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 128-130             |
| 9.  | 2-氯苯基               | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 128-130             |
| 10. | 2-氯苯基               | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 110-112             |
| 11. | 4-氰基苯基              | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 204-206             |
| 12. | 4-氰基苯基              | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 173-175             |
| 13. | 4-氰基苯基              | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 169-171             |
| 14. | 3-氰基苯基              | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 142-143             |
| 15. | 3-氰基苯基              | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 129-131             |
| 16. | 3-氰基苯基              | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 123-125             |
| 17. | 4-异丙基苯基             | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 95-97               |
| 18. | 4-异丙基苯基             | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (295)               |
| 19. | 4-异丙基苯基             | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 103-105             |
| 20. | 3-异丙基苯基             | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 96-98               |
| 21. | 3-异丙基苯基             | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (295)               |
| 22. | 3-异丙基苯基             | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 88-90               |
| 23. | 4-叔丁基苯基             | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 90-92               |
| 24. | 4-叔丁基苯基             | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (323)               |
| 25. | 3-叔丁基苯基             | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (309)               |
| 26. | 3-叔丁基苯基             | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (323)               |
| 27. | 4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯基 | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (365)               |
| 28. | 4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯基 | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (379)               |
| 29. | 4-(1,1-二甲基苯基甲基)苯基   | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (357)               |
| 30. | 4-(1,1-二甲基苯基甲基)苯基   | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (371)               |
| 31. | 4-(1,1-二甲基苯基甲基)苯基   | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (385)               |
| 32. | 4-苯基苯基              | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 196-198             |
| 33. | 4-苯基苯基              | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 187-189             |

| n°  | Y                 | X | m | n | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                      | PF °C<br>(或<br>M+H) |
|-----|-------------------|---|---|---|----------------|----------------|----------------|-------------------------------------|---------------------|
| 34. | 4-苯基苯基            | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 192-194             |
| 35. | 4-(4-氯苯基)苯基       | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 193-195             |
| 36. | 4-(3-氯苯基)苯基       | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 168-170             |
| 37. | 4-(2-氯苯基)苯基       | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 114-116             |
| 38. | 4-(4-甲氧基苯基)<br>苯基 | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 194-196             |
| 39. | 4-(3-甲氧基苯基)<br>苯基 | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (345)               |
| 40. | 4-(2-甲氧基苯基)<br>苯基 | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 127-129             |
| 41. | 3-苯基苯基            | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 126-128             |
| 42. | 3-苯基苯基            | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 110-112             |
| 43. | 3-苯基苯基            | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 127-129             |
| 44. | 3-(4-氯苯基)苯基       | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 137-139             |
| 45. | 3-(3-氯苯基)苯基       | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 90-92               |
| 46. | 3-(2-氯苯基)苯基       | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 55-57               |
| 47. | 3-(4-甲氧基苯基)<br>苯基 | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 168-170             |
| 48. | 3-(3-甲氧基苯基)<br>苯基 | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 86-88               |
| 49. | 2-苯基苯基            | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 92-94               |
| 50. | 2-苯基苯基            | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (329)               |
| 51. | 2-苯基苯基            | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (343)               |
| 52. | 2-(4-氯苯基)苯基       | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 130-132             |
| 53. | 2-(3-氯苯基)苯基       | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 88-90               |
| 54. | 2-(2-氯苯基)苯基       | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (349)               |
| 55. | 2-(4-甲氧基苯基)<br>苯基 | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 74-76               |
| 56. | 萘-1-基             | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (289)               |
| 57. | 萘-1-基             | O | 0 | 2 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (303)               |
| 58. | 萘-1-基             | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 80-82               |
| 59. | 萘-1-基             | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 90-92               |
| 60. | 4-氯-萘-1-基         | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 142-144             |
| 61. | 4-氯-萘-1-基         | O | 0 | 3 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 108-110             |
| 62. | 萘-2-基             | O | 0 | 1 | H              | H              | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (289)               |

| n°  | Y                                          | X               | m | n | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>                      | PF °C<br>(或<br>M+H) |
|-----|--------------------------------------------|-----------------|---|---|---------------------------------|----------------|-----------------|-------------------------------------|---------------------|
| 63. | 萘-2-基                                      | O               | 0 | 2 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 158-160             |
| 64. | 萘-2-基                                      | O               | 0 | 3 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 171-173             |
| 65. | 4-苯氧基苯基                                    | O               | 0 | 1 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 158-160             |
| 66. | 4-苯氧基苯基                                    | O               | 0 | 2 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 141-143             |
| 67. | 4-苯氧基苯基                                    | O               | 0 | 3 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 144-146             |
| 68. | 吡啶-3-基                                     | O               | 0 | 1 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 135-137             |
| 69. | 吡啶-3-基                                     | O               | 0 | 2 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 119-121             |
| 70. | 吡啶-3-基                                     | O               | 0 | 3 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 96-98               |
| 71. | 5-氯喹啉-8-基                                  | O               | 0 | 1 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 232-234             |
| 72. | 5-氯喹啉-8-基                                  | O               | 0 | 2 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 183-185             |
| 73. | 5-氯喹啉-8-基                                  | O               | 0 | 3 | H                               | H              | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 184-186             |
| 74. | 苯基                                         | O               | 1 | 0 | H                               | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 90-92               |
| 75. | 4-CF <sub>3</sub> -苯基                      | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 115-117             |
| 76. | 4-Cl-苯基                                    | SO <sub>2</sub> | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 164-166             |
| 77. | 4-Cl-苯基                                    | SO <sub>2</sub> | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 168-170             |
| 78. | 3-CF <sub>3</sub> -苯基                      | SO <sub>2</sub> | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 148-150             |
| 79. | 3-CF <sub>3</sub> -苯基                      | SO <sub>2</sub> | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 163-165             |
| 80. | 萘-1-基                                      | O               | 0 | 1 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 111-113             |
| 81. | 萘-1-基                                      | O               | 1 | 1 | CH <sub>2</sub>                 |                | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 176-178             |
| 82. | 萘-1-基                                      | O               | 1 | 1 | CH <sub>2</sub>                 |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 112-114             |
| 83. | 萘-1-基                                      | O               | 1 | 1 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 161-163             |
| 84. | 萘-1-基                                      | O               | 1 | 1 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 99-101              |
| 85. | 4-(4-F-苯基)苯基                               | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 117-119             |
| 86. | 4-(4-Cl-苯基)苯基                              | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 134-136             |
| 87. | 4-(4-CH <sub>3</sub> -苯基)苯基                | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 121-123             |
| 88. | 4-(4-正-丁基-苯基)苯基                            | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 105-107             |
| 89. | 4-(4-CF <sub>3</sub> -苯基)苯基                | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 141-143             |
| 90. | 4-(4-CH <sub>3</sub> O-苯基)苯基               | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 152-154             |
| 91. | 4-(4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-苯基)苯基 | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 145-147             |
| 92. | 4-(4-CF <sub>3</sub> O-苯基)苯基               | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 131-133             |
| 93. | 4-(3-F,4-CH <sub>3</sub> O-苯基)苯基           | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (417)               |
| 94. | 4-(3-Cl,4-F-苯基)苯基                          | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 124-126             |
| 95. | 4-(3,4-Cl <sub>2</sub> -苯基)苯基              | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (438)               |
| 96. | 3-(4-F-苯基)苯基                               | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (387)               |
| 97. | 3-(4-Cl-苯基)苯基                              | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (403)               |
| 98. | 3-(4-CH <sub>3</sub> -苯基)苯基                | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H               | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (383)               |

| n°  | Y                                           | X               | m | n | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                      | PF °C<br>(或<br>M+H) |
|-----|---------------------------------------------|-----------------|---|---|---------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------|---------------------|
| 99. | 3-(4-正-丁基苯基)<br>苯基                          | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (425)               |
| 100 | 3-(4-CF <sub>3</sub> -苯基) 苯基                | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (437)               |
| 101 | 3-(4-CH <sub>3</sub> O-苯基) 苯基               | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (399)               |
| 102 | 3-(4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-苯基) 苯基 | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (413)               |
| 103 | 3-(4-CF <sub>3</sub> O-苯基) 苯基               | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (453)               |
| 104 | 3-(3-F,4-CH <sub>3</sub> O-苯基)<br>苯基        | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (417)               |
| 105 | 3-(3-Cl,4-F-苯基) 苯基                          | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (421)               |
| 106 | 3-(3,4-Cl <sub>2</sub> -苯基) 苯基              | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (438)               |
| 107 | 3-(2,4-Cl <sub>2</sub> -苯基) 苯基              | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (438)               |
| 108 | 萘-1-基                                       | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 137-138             |
| 109 | 萘-1-基                                       | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 121-122             |
| 110 | 萘-2-基                                       | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 118-120             |
| 111 | 喹啉-8-基                                      | O               | 0 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (330)               |
| 112 | 苯基                                          | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 123-125             |
| 113 | 4-Cl-苯基                                     | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 152-154             |
| 114 | 4-Cl-苯基                                     | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 166-168             |
| 115 | 4-Cl-苯基                                     | S               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 130-132             |
| 116 | 4-Cl-苯基                                     | SO <sub>2</sub> | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 131-133             |
| 117 | 3-Cl-苯基                                     | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 131-133             |
| 118 | 3-Cl-苯基                                     | S               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 94-96               |
| 119 | 3-Cl-苯基                                     | SO <sub>2</sub> | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 100-102             |
| 120 | 4-Br-苯基                                     | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 163-165             |
| 121 | 4-CH <sub>3</sub> O-苯基                      | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 128-130             |
| 122 | 3-CH <sub>3</sub> O-苯基                      | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 119-121             |
| 123 | 4-正-丙氧基-苯基                                  | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 141-143             |
| 124 | 4-CF <sub>3</sub> -苯基                       | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 134-136             |
| 125 | 4-CF <sub>3</sub> -苯基                       | S               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 129-131             |
| 126 | 4-CF <sub>3</sub> -苯基                       | SO <sub>2</sub> | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 103-105             |
| 127 | 3-CF <sub>3</sub> -苯基                       | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 120-121             |
| 128 | 3-CF <sub>3</sub> -苯基                       | S               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 167-169             |
| 129 | 3-CF <sub>3</sub> -苯基                       | SO <sub>2</sub> | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 141-143             |
| 130 | 4-CF <sub>3</sub> O-苯基                      | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 118-120             |
| 131 | 3-CF <sub>3</sub> O-苯基                      | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 132-134             |
| 132 | 4-异丙基苯基                                     | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 113-115             |
| 133 | 3-异丙基苯基                                     | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 119-121             |
| 134 | 2,3-Cl <sub>2</sub> -苯基                     | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 160-162             |
| 135 | 2,4-Cl <sub>2</sub> -苯基                     | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 144-146             |
| 136 | 3,4-Cl <sub>2</sub> -苯基                     | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                | H              | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 113-115             |

| n°  | Y                                          | X               | m | n | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                      | PF °C<br>(或<br>M+H) |
|-----|--------------------------------------------|-----------------|---|---|---------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------|---------------------|
| 137 | 萘-1-基                                      | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 135-136             |
| 138 | 萘-1-基                                      | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 151-152             |
| 139 | 萘-1-基                                      | O               | 1 | 1 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 149-151             |
| 140 | 萘-1-基                                      | O               | 1 | 1 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (357)               |
| 141 | 萘-1-基                                      | S               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 127-129             |
| 142 | 萘-1-基                                      | SO <sub>2</sub> | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 154-156             |
| 143 | 萘-2-基                                      | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 142-144             |
| 144 | 萘-2-基                                      | S               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 111-113             |
| 145 | 萘-2-基                                      | SO <sub>2</sub> | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 105-107             |
| 146 | 4-氯-萘-1-基                                  | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 166-168             |
| 147 | 4-氯-萘-1-基                                  | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 163-165             |
| 148 | 喹啉-7-基                                     | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 137-139             |
| 149 | 异喹啉-7-基                                    | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 162-164             |
| 150 | 4-(4-F-苯基)苯基                               | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 150-152             |
| 151 | 4-(4-Cl-苯基)苯基                              | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 167-169             |
| 152 | 4-(4-CH <sub>3</sub> -苯基)苯基                | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 164-166             |
| 153 | 4-(4-正-丁基苯基)苯基                             | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 171-173             |
| 154 | 4-(4-CF <sub>3</sub> -苯基)苯基                | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 197-199             |
| 155 | 4-(4-CH <sub>3</sub> O-苯基)苯基               | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 172-174             |
| 156 | 4-(4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-苯基)苯基 | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 173-175             |
| 157 | 4-(4-CF <sub>3</sub> O-苯基)苯基               | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 152-154             |
| 158 | 4-(3-F,4-CH <sub>3</sub> O-苯基)苯基           | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 156-158             |
| 159 | 4-(3-Cl,4-F-苯基)苯基                          | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 132-134             |
| 160 | 4-(3,4-Cl <sub>2</sub> -苯基)苯基              | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 163-165             |
| 161 | 4-(2,4-Cl <sub>2</sub> -苯基)苯基              | O               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 177-179             |
| 162 | 嘧啶-2-基                                     | S               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 109-111             |
| 163 | 5-苯基-噻唑-2-基                                | S               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (406)               |
| 164 | 苯并噻唑-2-基                                   | S               | 1 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | (364)               |
| 165 | 苯基                                         | O               | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 136-138             |
| 166 | 4-Cl-苯基                                    | O               | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 115-117             |
| 167 | 3-Cl-苯基                                    | O               | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 91-93               |
| 168 | 4-Br-苯基                                    | O               | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 101-103             |
| 169 | 4-CH <sub>3</sub> O-苯基                     | O               | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 108-110             |

| n°  | Y                             | X | m | n | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub> | R <sub>4</sub>                      | PF °C<br>(或<br>M+H) |
|-----|-------------------------------|---|---|---|---------------------------------|----------------|----------------|-------------------------------------|---------------------|
| 170 | 3-CH <sub>3</sub> O-苯基        | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (337)               |
| 171 | 4-正-丙氧基-苯基                    | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 121-123             |
| 172 | 4-CF <sub>3</sub> -苯基         | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 112-114             |
| 173 | 3-CF <sub>3</sub> -苯基         | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 94-96               |
| 174 | 4-CF <sub>3</sub> O-苯基        | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 79-81               |
| 175 | 3-CF <sub>3</sub> O-苯基        | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (391)               |
| 176 | 4-异丙基-苯基                      | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 75-77               |
| 177 | 3-异丙基-苯基                      | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (349)               |
| 178 | 3,4-Cl <sub>2</sub> -苯基       | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 103-105             |
| 179 | 萘-1-基                         | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 134-135             |
| 180 | 萘-1-基                         | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 108-109             |
| 181 | 萘-2-基                         | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | (357)               |
| 182 | 喹啉-7-基                        | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 164-166             |
| 183 | 异喹啉-7-基                       | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>   | 179-181             |
| 184 | 4-苯基-苯基                       | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 124-126             |
| 185 | 4-(4-F-苯基)苯基                  | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 120-122             |
| 186 | 4-(4-Cl-苯基)苯基                 | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 104-106             |
| 187 | 4-(4-CF <sub>3</sub> -苯基)苯基   | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 137-139             |
| 188 | 4-(3-CF <sub>3</sub> -苯基)苯基   | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 98-100              |
| 189 | 4-(4-CH <sub>3</sub> O-苯基)苯基  | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 141-143             |
| 190 | 4-(4-CF <sub>3</sub> O-苯基)苯基  | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 116-118             |
| 191 | 4-(4-异丙基-苯基)<br>苯基            | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 121-123             |
| 192 | 4-(2,4-Cl <sub>2</sub> -苯基)苯基 | O | 2 | 2 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              |                | CH <sub>2</sub> CONHCH <sub>3</sub> | 112-114             |

本发明的化合物构成了能够确定其 FAAH 酶（脂肪酸酰氨基水解酶）抑制剂作用的药理试验主题。

在基于使用 FAAH 的花生四烯酸乙醇酰胺[乙醇胺 1-<sup>3</sup>H]水解产物（乙醇胺[1-<sup>3</sup>H]）测量结果的放射酶学试验中证明了这种抑制活性[《生命科学》（Life Sciences），1995，56，1999-2005 和《药理学和实验治疗学杂志》（Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics），1997，283，729-734]。于是，取出鼠的脑（比小脑少），并保存在-80℃。临时地，在含有 150 mM NaCl 和 1 mM EDTA 的 10mM Tris-HCl 缓冲液（pH 8.0）中，使用 Polytron 使组织均浆化，制备这些膜匀浆。然后在 70μl 含有无脂肪酸的牛血清（1mg/ml）的缓冲液中进行该酶反应。相继添加不同浓度的试验化合物，用冷花生四烯酸乙醇酰胺稀释到 10μM 的花生四烯酸乙醇酰胺[乙醇胺 1-<sup>3</sup>H]（比活性 15-

20Ci/mmol) 和该膜制剂 (每个试验 400 $\mu$ g 冷冻组织)。在 25 $^{\circ}$ C 下 15 分钟后, 添加 140 $\mu$ L 氯仿/甲醇 (2:1) 停止其酶反应。该混合物搅拌 10 分钟, 然后以 3500g 离心 15 分钟。采用液体闪烁法计算含有乙醇胺[1- $^3$ H] 的含水相试样量 (30 $\mu$ L)。

在这些条件下, 本发明这些活性最强化合物的  $CI_{50}$  (抑制 50%FAAH 控制酶活性的浓度) 是 0.001-1 $\mu$ M。例如, 该表第 58 号化合物的  $CI_{50}$  是 0.047 $\mu$ M。

因此, 显然本发明的化合物对 FAAH 酶具有抑制活性。

通过痛觉缺失试验评价了本发明化合物的活体内活性。

于是, 给体重 25-30g OF1 雄性鼠腹膜内给药 (i. p.) PBQ (苯基苯并醌, 在含有 5%乙醇的 0.9%氯化钠溶液中 2mg/kg), 在注射后 5-15 分钟期间内会引起腹部牵张, 平均 30 次扭转或收缩。给药 PBQ 前 60 分钟或 120 分钟, 口服给药 0.5%试验化合物在 Tween 80 中的悬混剂。在这些条件下, 本发明的最强化合物在剂量范围 1-30mg/kg 内可使由 PBQ 引起的牵张数减少 35-70%。例如, 该表第 58 号化合物在 2 小时内剂量 1mg/kg 下可使由 PBQ 引起的牵张数减少 51%。FAAH 酶[《类脂化学和物理学》(Chemistry and Physics of Lipids), 2000, 108, 107-121]催化不同脂肪酸酯的酰胺和酯内源性衍生物水解, 例如 N-花生四烯酰基乙醇胺 (花生四烯酸乙醇酰胺)、N-棕榈酰基-乙醇胺、N-油酰基乙醇胺、油酰胺或 2-花生四烯酰基甘油。这些衍生物特别在与大麻素和香草素 (vanilloïdes) 相互作用时产生了不同的药理学活性。

本发明的化合物阻断这个降解途径, 提高了这些内源物质的组织比率 (taux tissulaire)。基于这一点, 它们可以用于预防和治疗下述病理学, 其中涉及 FAAH 酶所代谢的内源大麻素和/或任何其它的底物 (substrats)。

例如可以列举下述疾病和病症:

疼痛, 特别地神经性类的急性或慢性疼痛: 偏头痛, 神经病疼痛, 其中包括与疱疹病毒和糖尿病相关的形式; 与炎性病相关的急性或慢性疼痛: 关节炎, 类风湿性关节炎、骨关节炎、脊椎炎、痛风性关节炎、血管炎、克罗恩病 (maladie de Crohn)、过敏性肠综合症;

外周急性或慢性疼痛;

眩晕、呕吐、恶心, 特别是在化疗后的恶心;



进食行为障碍，特别是各种性质的食欲缺乏和恶病质；

神经病学和精神病学病理学：哆嗦、运动障碍、张力异常（dystonies）、痉挛状态、强制性的和纠缠不休的行为、图雷特综合症、任何性质和起源的所有形式抑郁症和焦虑、情感障碍、精神病；急性或慢性神经变性疾病：帕金森病、阿尔茨海默病、老年性痴呆、亨廷顿舞蹈病、与脑局部缺血和与颅和脊髓外伤相关的病变；

癫痫；

睡眠障碍，其中包括睡眠呼吸暂停；

心血管疾病，特别是高血压、心律不齐、动脉硬化症、心脏病发作、心脏缺血；

肾脏缺血；

癌：皮肤良性肿瘤、乳突状瘤和脑瘤、前列腺瘤、脑瘤（成胶质细胞瘤、髓上皮瘤、髓母细胞瘤、成交感神经细胞瘤、胚胎源瘤、星形细胞瘤、成星形细胞瘤、室管膜瘤、少突神经胶质细胞瘤、丛瘤、神经上皮瘤、骨髓瘤、成室管膜细胞瘤、恶性脑膜瘤、肉瘤病、恶性黑色素瘤、神经鞘瘤（schwannomes）；

免疫系统疾病，特别地自身免疫疾病：牛皮癣、红斑狼疮、结缔组织或胶原疾病、斯耶格伦综合症（syndrome de Sjögren's）、强直性脊柱关节炎、无差别性脊柱关节炎、贝切特病（maladie de Behcet's）、溶血性自身免疫贫血、多发性硬化、肌萎缩性脊髓侧索硬化、淀粉样变性、排斥移植物、影响浆细胞系的疾病；

变应性疾病：即刻或延迟的超敏性、变应性鼻炎或结膜炎、接触性皮炎；

寄生虫、病毒或细菌感染疾病：SIDA、脑膜炎；炎性疾病，特别地关节病：关节炎、风湿性关节炎、骨关节炎、脊椎炎、痛风性关节炎、血管炎、克罗恩病、过敏性肠综合症；骨质疏松症；

眼部情况：眼高血压、青光眼；

肺部情况：呼吸道病、支气管痉挛、咳嗽、哮喘、慢性支气管炎、慢性呼吸道梗塞、肺气肿；

胃-肠疾病：过敏性肠综合症、肠炎病、溃疡、腹泻；

尿失禁和膀胱炎。

呈在药理学上可接受的碱、盐、水合物或溶剂化物形式的式（I）化

合物在用于制备用于治疗上述病理学的药物中的用途是本发明的组成部分。

本发明另一个目的是药物，它们含有呈在药学上可接受的式 (I) 化合物或其盐、水合物或溶剂化物。这些药物在治疗中有应用，特别地在治疗上述疾病中有应用。

根据其另一个方面，本发明涉及药物组合物，它们含有至少一种式 (I) 化合物作为活性组分。这些药物组合物含有有效剂量的本发明的化合物，或所述化合物的在药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，以及任选地一种或多种在药学上可接受的赋形剂。

根据药物剂型和期望的给药方式，所述的赋形剂选自本技术领域的技术人员已知的通常赋形剂。

在口、舌下、皮下、肌内、静脉内、外部、局部、气管内、鼻内、经皮、肺、眼或直肠给药的本发明药物组合物中，上述式 (I) 的活性组分、其任选的盐、溶剂化物或水合物，以与通常药物赋形剂混合的给药单位剂型，可以给动物和人给药，用于预防或治疗上述的障碍或疾病。

合适的给药单位剂型包括口服剂型，例如片剂、软或硬胶囊、粉剂、颗粒剂、嚼咀剂 (chewing-gums) 和口服液或悬混剂，舌下、含服 (buccale)、气管内、眼内、鼻内、吸入给药剂型，皮下、肌内或静脉内给药剂型和直肠或阴道给药剂型。对于外部涂敷，可以使用膏、软膏或洗剂状的本发明化合物。

作为实例，本发明化合物的片剂给药单位剂型可以含有下述组分：

|                                   |          |
|-----------------------------------|----------|
| 本发明化合物                            | 50.0mg   |
| 甘露醇                               | 223.75mg |
| 交联甲羧纤维素钠 (croscarmellose sodique) | 6.0mg    |
| 玉米淀粉                              | 15.0mg   |
| 羟丙基-甲基纤维素                         | 2.25mg   |
| 硬脂酸镁                              | 3.0mg    |

根据药学形式，为了能达到日给药为每 kg 体重 0.01-20mg 活性组分配制所述的单位剂型。

有剂量适当高些或低些的特定情况，这样一些剂量也属于本发

明。按照一般实践，医生根据给药方式、每个病人的体重和反应确定所述病人的合适剂量。

根据其它方面，本发明还涉及上面指出病理学的治疗方法，该方法包括给药有效剂量的本发明化合物，所述化合物在药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物。