

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480025040.6

[51] Int. Cl.

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

C07D 211/46 (2006.01)

C07C 311/20 (2006.01)

C07C 271/54 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 7 月 4 日

[11] 公开号 CN 1993117A

[22] 申请日 2004.7.9

[21] 申请号 200480025040.6

[86] 国际申请 PCT/EP2004/007580 2004.7.9

[87] 国际公布 WO2006/125451 英 2006.11.30

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.1

[71] 申请人 弗·哈夫曼 - 拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 J·艾克曼 J·埃比 H·德姆洛

O·莫兰德 N·潘戴

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

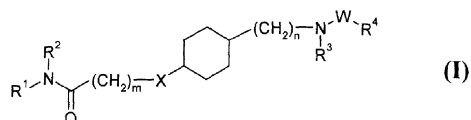
权利要求书 4 页 说明书 55 页

[54] 发明名称

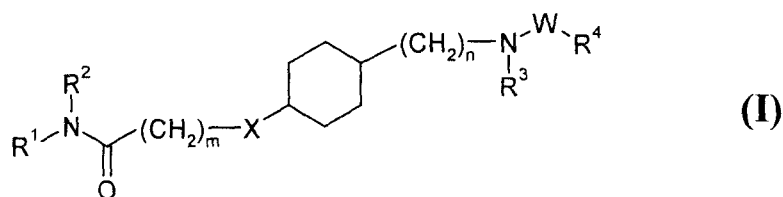
羟基烷基酰胺类化合物

[57] 摘要

本发明涉及式 (I) 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、W、m 和 n 如说明书和权利要求书所定义。该化合物可用于治疗与 2, 3 - 氧化角鲨烯 - 羊毛甾醇环化酶有关的疾病, 例如高胆固醇血症、高脂血症、动脉粥样硬化、血管性疾病、真菌病、寄生虫感染、胆结石、肿瘤和/或过度增殖性疾病, 和/或用于治疗 and/或预防葡萄糖耐量异常和糖尿病。



1、式(I)化合物:



其中

R^1 是氢或低级烷基;

R^2 是羟基-低级烷基、羟基-环烷基或氨基甲酰基-低级烷基, 该基团可任选地被低级烷基取代; 或者

R^1 和 R^2 彼此相连从而与和它们相连的氮原子一起形成环, 并且 $\text{-R}^1\text{-R}^2\text{-}$ 是被羟基、羟基-低级烷基或氨基甲酰基取代的低级亚烷基;

R^3 是氢或低级烷基;

R^4 是芳基;

W 是 CO 、 COO 、 CONR^5 、 CSO 、 CSNR^5 、 SO_2 或 SO_2NR^5 ;

R^5 是氢或低级烷基;

X 是单键、 O 、 -CH=CH- 或 $\text{-C}\equiv\text{C-}$;

m 是 0、1、2、3 或 4, 其中如果 X 是 O , 则 m 不是 0;

n 是 0、1、2 或 3, 其中 $m+n$ 不大于 5。

2、权利要求 1 的化合物, 其中 X 是单键或 O 。

3、权利要求 1-2 任一项的化合物, 其中 m 是 0、1 或 2。

4、权利要求 1-3 任一项的化合物, 其中 m 是 0 或 2。

5、权利要求 1-4 任一项的化合物, 其中 n 是 0、1 或 2。

6、权利要求 1-5 任一项的化合物, 其中 n 是 0 或 2。

7、权利要求 1-6 任一项的化合物, 其中 W 是 COO 或 SO_2 。

8、权利要求 1-7 任一项的化合物, 其中 R^1 是低级烷基。

9、权利要求 1-8 任一项的化合物，其中 R^1 是甲基。

10、权利要求 1-9 任一项的化合物，其中 R^2 是任选地被低级烷基取代的羟基低级烷基或氨基甲酰基低级烷基。

11、权利要求 1-10 任一项的化合物，其中 R^2 是 3-羟基丙基、2-氨基甲酰基-乙基或 2-甲基氨基甲酰基-乙基。

12、权利要求 1-11 任一项的化合物，其中 R^2 是 3-羟基丙基。

13、权利要求 1-7 任一项的化合物，其中 R^1 和 R^2 彼此相连从而与和它们相连的氮原子一起形成环，并且 $-R^1-R^2-$ 是被羟基、羟基-低级烷基或氨基甲酰基取代的低级亚烷基。

14、权利要求 13 的化合物，其中 $-R^1-R^2-$ 是 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

15、权利要求 1-14 任一项的化合物，其中 R^3 是低级烷基。

16、权利要求 1-15 任一项的化合物，其中 R^3 是甲基。

17、权利要求 1-16 任一项的化合物，其中 R^4 是被卤素或 CF_3 取代的苯基。

18、权利要求 1-17 任一项的化合物，其中 R^4 是 4-氯苯基或者 4-三氟甲基苯基。

19、权利要求 1-18 任一项的化合物，选自：

反式-N-{4-[3-(4-羟基哌啶-1-基)-3-氧代-丙氧基]环己基}-N-甲基-4-三氟甲基-苯磺酰胺，

反式-N-{4-[3-(4-羟基甲基哌啶-1-基)-3-氧代-丙氧基]环己基}-N-甲基-4-三氟甲基-苯磺酰胺，

反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}-丙酰胺，

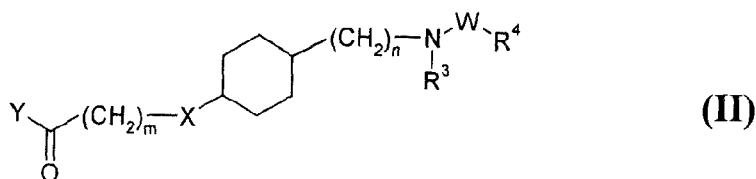
反式-(2-{4-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]环己基}乙基)甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯，

反式-(2-{4-[(4-羟基哌啶-1-羰基)环己基]乙基}甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯，

反式-甲基-(2-{4-[甲基-(2-甲基氨基甲酰基-乙基)氨基甲酰基]环己基}乙基)氨基甲酸 4-氯苯基酯, 和

反式-(2-{4-[(2-氨基甲酰基-乙基)甲基氨基甲酰基]环己基}乙基)甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯。

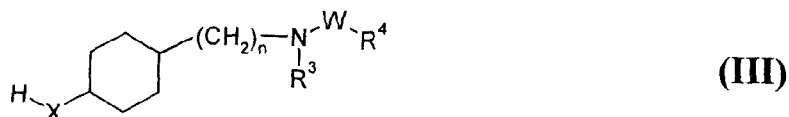
20、权利要求 1 - 19 任一项的化合物的制备方法, 该方法包括
(a) 将式(II)化合物



其中 R^3 、 R^4 、 X 、 W 、 m 和 n 具有权利要求 1 - 19 任一项中给出的含义并且 Y 是 OH 、 Cl 或 Br ,

与化合物 NHR^1R^2 反应, 其中 R^1 和 R^2 具有权利要求 1 - 19 任一项中给出的含义, 或者

(b) 将式(III)化合物



其中 R^3 、 R^4 、 W 和 n 具有权利要求 1 - 19 任一项中给出的含义并且 $\text{X} = \text{O}$, 与化合物 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{M}$ 反应, 其中 M 是羟基、甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基、 Cl 、 Br 或 I , 并且 R^1 、 R^2 和 m 具有权利要求 1 - 19 任一项中给出的含义。

21、通过权利要求 20 的方法制备的权利要求 1 - 19 任一项的化合物。

22、药物组合物, 其包含权利要求 1 - 19 任一项的化合物和可药用载体和/或助剂。

23、用作活性治疗物质的权利要求 1 - 19 任一项的化合物。

24、用作治疗和/或预防与 OSC 有关的疾病的活性治疗物质的权利要求 1 - 19 任一项的化合物。

25、一种治疗和/或预防与 OSC 有关的疾病，例如高胆固醇血症、高脂血症、动脉粥样硬化、血管性疾病、真菌病、寄生虫感染、胆结石、肿瘤和/或过度增殖性疾病，和/或治疗和/或预防葡萄糖耐量异常和糖尿病，和/或治疗和/或预防神经变性疾病，该方法包括给人类或动物患者施用权利要求 1 - 19 任一项的化合物。

26、权利要求 1 - 19 任一项的化合物用于治疗和/或预防与 OSC 有关的疾病的用途。

27、权利要求 1 - 19 任一项的化合物用于治疗和/或预防高胆固醇血症、高脂血症、动脉粥样硬化、血管性疾病、真菌病、寄生虫感染、胆结石、肿瘤和/或过度增殖性疾病，和/或治疗和/或预防葡萄糖耐量异常和糖尿病，和/或治疗和/或预防神经变性疾病的用途。

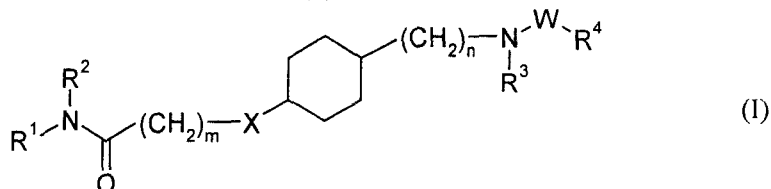
28、权利要求 1 - 19 任一项的化合物用于制备治疗和/或预防与 OSC 有关的疾病的药物的用途。

29、权利要求 1 - 19 任一项的化合物用于制备治疗和/或预防高胆固醇血症、高脂血症、动脉粥样硬化、血管性疾病、真菌病、寄生虫感染、胆结石、肿瘤和/或过度增殖性疾病，和/或治疗和/或预防葡萄糖耐量异常和糖尿病，和/或治疗和/或预防神经变性疾病的药物的用途。

30、基本如前所述的新化合物以及该化合物的制备方法和用途。

羟基烷基酰胺类化合物

本发明涉及新的羟基烷基酰胺衍生物、它们的制备方法以及作为药物的用途。具体地讲，本发明涉及式(I)化合物：



其中

R^1 是氢或低级烷基；

R^2 是羟基-低级烷基、羟基-环烷基或氨基甲酰基-低级烷基，该基团可任选地被低级烷基取代；或者

R^1 和 R^2 彼此相连从而与和它们相连的氮原子一起形成环，并且- R^1 - R^2 -是被羟基、羟基-低级烷基或氨基甲酰基取代的低级亚烷基；

R^3 是氢或低级烷基；

R^4 是芳基；

W 是 CO、COO、CONR⁵、CSO、CSNR⁵、SO₂ 或 SO₂NR⁵；

R^5 是氢或低级烷基；

X 是单键、O、-CH=CH-或-C≡C-；

m 是 0、1、2、3 或 4，其中如果 X 是 O，则 m 不是 0；

n 是 0、1、2 或 3，其中 m + n 不大于 5。

本发明的化合物可以抑制胆固醇、麦角甾醇和其它甾醇的生物合成所需的 2,3-桥氧角鲨烯-羊毛甾醇环化酶(EC 5.4.99.)。直接促进冠状和外周动脉粥样硬化的致病危险因素包括升高的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、降低的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、高血压、吸烟和糖尿病。其它协同的危险因素包括富含甘油三酯(TG)的脂蛋白、小的、密集的低密度脂蛋白

微粒、脂蛋白(a) (Lp(a))和高半胱氨酸浓度的升高。易感因素可以改变致病或条件危险因素,从而间接地影响动脉粥样硬化。易感因素包括肥胖、缺乏锻炼、早发 CVD 家族史和男性。现在已经充分肯定了冠心病(CHD)和高的血浆 LDL-C 水平之间的密切关系以及降低升高的 LDL-C 水平的治疗益处(Gotto 等人, *Circulation* 81, 1990, 1721-1733; Stein 等人, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2, 1992, 113-156; Illingworth, *Med. Clin. North. Am.* 84, 2000, 23-42)。富含胆固醇的(有时是不稳定的)动脉粥样硬化斑会导致血管堵塞,引起局部缺血或梗塞。关于一级预防的研究表明,降低血浆的 LDL-C 水平可以降低非致命性 CHD 的发生频率,但总的发病率没有变化。在已经确定有 CHD 的患者中降低血浆 LDL-C 水平(二级干预)可以降低 CHD 的死亡率和发病率;对不同研究的 meta 分析表明,这种下降与 LDL-C 的降低成正比(Ross 等, *Arch. Intern. Med.* 159, 1999, 1793-1802)。

降低胆固醇对于已经确定有 CHD 的患者的临床益处要大于有高胆固醇血症的无症状患者。按照目前的指南,降胆固醇治疗推荐用于发生过心肌梗塞的存活者或患有心绞痛或其它动脉粥样硬化疾病的患者,目标 LDL-C 水平为 100mg/dl。

药物例如胆汁酸螯合剂、贝特类(fibrates)、烟酸、普罗布考以及他汀类(statins),即 HMG-Co-A 还原酶抑制剂例如辛伐他汀和阿托伐他汀用于常规的标准治疗。最佳的他汀类可以有效地使血浆 LDL-C 降低至少 40%,而且还可以降低血浆甘油三酯(协同的危险因素),但效果较弱。相反,贝特类可以有效的降低血浆甘油三酯,但不降低 LDL-C。已证实将他汀类和贝特类联合可以非常有效地降低 LDL-C 和甘油三酯(Ellen 和 McPherson, *J. Cardiol.* 81, 1998, 60B-65B),但这种联合的安全性仍有争论(Shepherd, *Eur. Heart J.* 16, 1995, 5-13)。具有混合的有效降低 LDL-C 和甘油三酯特性的单一药物将会为无症状和有症状的患者提供额外的临床益处。

在人类中,他汀类药物在常规剂量下耐受性良好,但在高剂量下会出现胆固醇合成途径中的非甾醇中间体例如类异戊二烯和辅酶 Q 的降低,可

能会伴有不利的临床事件(Davignon 等, *Can. J. Cardiol.* 8, 1992, 843-864; Pederson and Tobert, *Drug Safety* 14, 1996, 11-24)。

这刺激了寻找和开发可以抑制胆固醇生物合成、但不会影响这些重要的、非甾醇中间体的合成的化合物。2,3-桥氧角鲨烯:羊毛甾醇环化酶(OSC)是一种微粒体酶,它代表降胆固醇药物的独特靶点(Morand 等, *J. Lipid Res.*, 38, 1997, 373-390; Mark 等, *J. Lipid Res.* 37, 1996, 148-158)。OSC 在法尼基-焦磷酸盐的下游,在类异戊二烯和辅酶 Q 的合成之外。在仓鼠中,OSC 抑制剂在药理学活性剂量下显示没有副作用,相反,他汀类则会降低食物的摄取和体重,并增加血浆胆红素、肝脏重量和肝脏的甘油三酯含量。EP 636367 中所描述的化合物就属于这类物质,它可以抑制 OSC 并降低血浆中的总胆固醇。

由于 24(S),25-环氧胆固醇生产中的间接的、负反馈调节机制,OSC 抑制不会激发 HMGR 的过度表达(Peffley 等, *Biochem. Pharmacol.* 56, 1998, 439-449; Nelson 等, *J. Biol. Chem.* 256, 1981, 1067-1068; Spencer 等, *J. Biol. Chem.* 260, 1985, 13391-13394; Panini 等, *J. Lipid Res.* 27, 1986, 1190-1204; Ness 等, *Arch. Biochem. Biophys.* 308, 1994, 420-425)。这种负反馈调节机制是 OSC 抑制概念的基础,因为(i)它可以协同增强初级抑制效果并同时间接地向下调节 HMGR, 和(ii)它可以防止前体单桥氧角鲨烯在肝脏中的大量累积。此外,还发现 24(S),25-环氧胆固醇是核受体 LXR 的最强的激动剂之一(Janowski 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 1999, 266-271)。考虑到 24(S),25-环氧胆固醇是抑制 OSC 的副产物,因此推测本发明的 OSC 抑制剂也可以间接地激活 LXR-依赖型途径例如(i)激活胆固醇-7 α -羟基化酶以增加通过胆汁酸途径的胆固醇消耗,(ii)激活 ABC 蛋白的表达,并有可能刺激反向胆固醇转运和增加血浆 HDL-C 水平(Venkateswaran 等, *J. Biol. Chem.* 275, 2000, 14700-14707; Wang 等, *J. Biol. Chem.* 275, 2000, 33053-33058; Ordovas, *Nutr Rev* 58, 2000, 76-79; Schmitz 和 Kaminsky, *Front Biosci* 6, 2001, D505-D514), 和/或抑制肠胆固醇吸收(Mangelsdorf, 第十二届国际动脉粥样硬化讨论会, 斯德哥尔摩, 2000 年 6 月)。此外,还

有人提出了由肝脏 LXR 介导的脂肪酸和胆固醇代谢之间可能存在交互作用的假设(Tobin 等, *mol. Endocrinol.* 14, 2000, 741-752)。

本发明的式 I 化合物可以抑制 OSC, 因此还可以抑制胆固醇、麦角甾醇和其它甾醇类的生物合成, 并降低血浆胆固醇水平。因此, 它们可用于治疗和预防高胆固醇血症、高脂血症、动脉粥样硬化和血管性疾病。而且, 它们还可用于治疗 and/或预防神经变性疾病、真菌病、寄生虫感染、胆结石、胆汁郁积型肝脏疾病、肿瘤和过度增殖性疾病, 例如过度增殖性皮肤和血管疾病。此外, 还出人意料地发现本发明的化合物还可用于改善糖耐量, 以治疗和/或预防相关疾病例如糖尿病。与已知的化合物相比, 本发明的化合物还显示出改善的药理学特性。

若无另外说明, 用以下定义来说明和定义用于描述本发明的各种术语的含义和范围。

在本说明书中, 术语“低级”是指由 1 至 7 个、优选 1 至 4 个碳原子组成的基团。

术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘, 优选氟、氯和溴。

术语“烷基”不论是单独的或是与其它基团组合均是指含有 1 至 20 个碳原子、优选 1 至 16 个碳原子、更优选 1 至 10 个碳原子的支链或直链的一价饱和脂肪烃基。以下所述的低级烷基也是优选的烷基。

术语“低级烷基”不论是单独的或是与其它基团组合均是指含有 1 至 7 个碳原子、优选 1 至 4 个碳原子的支链或直链的一价烷基。该术语的例子是例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等。

术语“环烷基”是指含有 3 至 10 个碳原子、优选 3 至 6 个碳原子的一价碳环基团, 例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

术语“烷氧基”是指基团 $R'-O-$, 其中 R' 是烷基。术语“低级烷氧基”是指基团 $R'-O-$, 其中 R' 是低级烷基。术语“烷硫基”是指基团 $R'-S-$, 其中 R' 是烷基。术语“低级烷硫基”是指基团 $R'-S-$, 其中 R' 是低级烷基。

术语“链烯基”不论是单独的或是与其它基团组合均表示含有 1 个烯键和 2 至 20 个碳原子, 优选 2 至 16 个碳原子, 更优选 2 至 10 个碳原子的

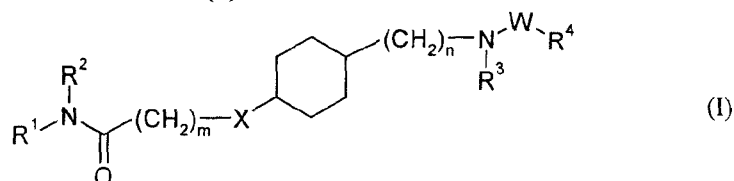
直链或支链烃基。如下所述的低级链烯基也是优选的链烯基。术语“低级链烯基”是指含有1个烯键和2至7个、优选2至4个碳原子的直链或支链的烃基，例如2-丙烯基。

术语“炔基”不论是单独的或是与其它基团组合均表示含有1个三键和2至20个、优选2至16个碳原子，更优选2至10个碳原子的直链或支链烃基。如下所述的低级炔基也是优选的炔基。术语“低级炔基”是指包含一个三键和2至7个，优选2至4个碳原子的直链或支链烃基，如2-丙炔基。

术语“亚烷基”是指含有1至20个碳原子、优选1至16个碳原子，更优选至多10个碳原子的直链或支链的二价饱和脂肪烃基。如下所述的低级亚烷基也是优选的亚烷基。术语“低级亚烷基”是指含有1至7个、优选1至6个或3至6个碳原子的直链或支链的二价饱和脂肪烃基。优选直链的亚烷基或低级亚烷基。

术语“芳基”涉及苯基或萘基，优选苯基，它可任选地被1至3个独立地选自下列的取代基取代：低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级亚烷二氧基(形成例如苯并二氧杂环戊基(benzodioxyl))、卤素、羟基、CN、CF₃、NH₂、N(H, 低级烷基)、N(低级烷基)₂、氨基羰基、羧基、NO₂、低级烷氧基、低级烷硫基、低级烷基羰基、低级烷基羰基氧基、低级烷氧羰基。优选的取代基是卤素、CF₃、CN、低级烷基和/或低级烷氧基。

具体而言，本发明涉及式(I)化合物



其中

R¹ 是氢或低级烷基；

R² 是羟基-低级烷基、羟基-环烷基或氨基甲酰基-低级烷基，该基团可任选地被低级烷基取代；或者

R¹ 和 R² 彼此相连从而与和它们相连的氮原子一起形成环，并且-R¹-R²-是

被羟基、羟基-低级烷基或氨基甲酰基取代的低级亚烷基;

R^3 是氢或低级烷基;

R^4 是芳基;

W 是 CO、COO、CONR⁵、CSO、CSNR⁵、SO₂ 或 SO₂NR⁵;

R^5 是氢或低级烷基;

X 是单键、O、-CH=CH-或-C≡C-;

m 是 0、1、2、3 或 4, 其中如果 X 是 O, 则 m 不是 0;

n 是 0、1、2 或 3, 其中 m + n 不大于 5。

其中 X 是单键或 O 的上述式(I)化合物涉及本发明的优选实施方案。单键和 O 也是单独优选的。

在另一个优选的本发明实施方案中, m 是 0、1 或 2, 更优选 m 是 0 或 2。0 或 2 也是单独优选的。其中 n 是 0、1 或 2 的式(I)化合物也是优选的, 其中 n 是 0 或 2 的那些化合物是更优选的。0 或 2 也是单独优选的。其中 W 是 COO 或 SO₂ 的上述化合物也是优选的, 其中 COO 和 SO₂ 各自是特别优选的。

本发明的其它优选化合物是下列: 其中 R^1 表示低级烷基, 优选其中 R^1 是甲基的那些。本发明的另一组优选化合物是其中 R^2 表示可任选地被低级烷基取代的羟基-低级烷基或氨基甲酰基-低级烷基的那些, 其中 R^2 表示 3-羟基丙基、2-氨基甲酰基-乙基或 2-甲基氨基甲酰基-乙基的那些是特别优选的。最优选 R^2 表示 3-羟基丙基。另一组化合物是其中 R^2 是可任选地被低级烷基取代的羟基-低级烷基的那些。另一组化合物是其中 R^2 是可任选地被低级烷基取代的羟基-环烷基的那些。

其中 R^1 和 R^2 彼此相连从而与和它们相连的氮原子一起形成环, 并且 - R^1 - R^2 -是被羟基、羟基-低级烷基或氨基甲酰基取代的低级亚烷基的式(I)化合物也是优选的, 其中 - R^1 - R^2 -是 -CH₂-CH₂-CHOH-CH₂-CH₂- 或 -CH₂-CH₂-CH(CH₂OH)-CH₂-CH₂-的那些化合物是特别优选的。

本发明的另一个优选实施方案涉及其中 R^3 表示低级烷基,特别是甲基的式(I)化合物。

其中 R^4 是被卤素或 CF_3 取代的苯基的式(I)化合物也是本发明的优选实施方案,其中 R^4 是 4-氯苯基或者 4-三氟甲基苯基的化合物涉及特别优选的实施方案。

通式(I)的优选化合物是选自下列的那些:

反式-N-{4-[3-(4-羟基哌啶-1-基)-3-氧代-丙氧基]环己基}-N-甲基-4-三氟甲基-苯磺酰胺,

反式-N-{4-[3-(4-羟基甲基哌啶-1-基)-3-氧代-丙氧基]环己基}-N-甲基-4-三氟甲基-苯磺酰胺,

反式,反式-N-(4-羟基环己基)-N-甲基-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}-丙酰胺,

反式-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}-丙酰胺,

反式-N-(2-羟基乙基)-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}-丙酰胺,

反式-N-乙基-N-(2-羟基乙基)-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}-丙酰胺,

反式-N-(2-羟基-1-甲基乙基)-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}-丙酰胺,

反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}-丙酰胺,

反式-N-(3-羟基丙基)-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}-丙酰胺,

反式-3-{4-[(4-溴苯磺酰基)甲基氨基]环己氧基}-N-(3-羟基丙基)-N-甲基丙酰胺,

反式-3-{4-[(4-氯苯磺酰基)甲基氨基]环己氧基}-N-(3-羟基丙基)-N-甲基丙酰胺,

反式-(4-{2-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯,

反式-(4-{2-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸 4-溴苯基酯,

反式-(4-{2-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸 4-三氟甲基苯基酯,

反式-(4-{2-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸 4-溴苯基酯,

反式-(4-{2-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯,

反式-(4-{2-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯,

反式-(4-{2-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸 4-三氟甲基苯基酯,

反式-3-{4-[(4-溴苯磺酰基)甲基氨基]环己氧基}-N-(2-羟基乙基)-N-甲基丙酰胺,

反式-3-{4-[(4-氯苯磺酰基)甲基氨基]环己氧基}-N-(2-羟基乙基)-N-甲基丙酰胺,

反式-(4-{[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]甲氧基}环己基)甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯,

反式-(4-{[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]甲氧基}环己基)甲基-氨基甲酸 4-三氟甲基苯基酯,

反式-2-{4-[(4-溴苯磺酰基)甲基氨基]环己氧基}-N-(3-羟基丙基)-N-甲基乙酰胺,

反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-2-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}-乙酰胺,

反式-{4-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]环己基甲基}甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯,

反式-(2-{4-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]环己基}乙基)甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯,

反式-(2-{4-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]环己基}乙基)甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯,

反式-(2-{4-[(4-羟基哌啶-1-羰基)环己基]乙基}甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯,

反式-[2-(4-{[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]甲基}环己基)乙基]甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯,

反式-[2-(4-{[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]甲基}环己基)乙基]甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯,

反式-甲基-(2-{4-[甲基-(2-甲基氨基甲酰基-乙基)氨基甲酰基]环己基}乙基)氨基甲酸 4-氯苯基酯,

反式-(2-{4-[(2-氨基甲酰基-乙基)甲基氨基甲酰基]环己基}乙基)甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯,

反式-{2-[4-(氨基甲酰基甲基-甲基氨基甲酰基)环己基]乙基}甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯, 和

反式-{2-[4-(4-氨基甲酰基哌啶-1-羰基)环己基]乙基}甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯。

特别优选的通式(I)化合物是选自下列的那些:

选自:

反式-N-{4-[3-(4-羟基哌啶-1-基)-3-氧代-丙氧基]环己基}-N-甲基-4-三氟甲基-苯磺酰胺,

反式-N-{4-[3-(4-羟基甲基哌啶-1-基)-3-氧代-丙氧基]环己基}-N-甲基-4-三氟甲基-苯磺酰胺,

反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}-丙酰胺,

反式-(2-{4-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]环己基}乙基)甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯,

反式-(2-{4-[(4-羟基吡啶-1-羰基)环己基]乙基}甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯,

反式-甲基-(2-{4-[甲基-(2-甲基氨基甲酰基-乙基)氨基甲酰基]环己基}乙基)氨基甲酸 4-氯苯基酯, 和

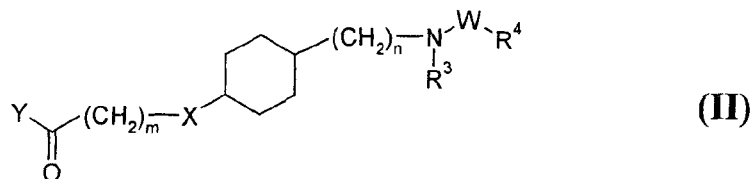
反式-(2-{4-[(2-氨基甲酰基-乙基)甲基氨基甲酰基]环己基}乙基)甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯。

式(I)化合物可以具有一个或多个不对称碳原子, 可以以光学纯对映体或者外消旋形式存在。它们可以以顺式-或反式-异构体形式存在。本发明包括所有这些形式。反式异构体的式(I)化合物(关于环己基环)是优选的。

应该清楚, 本发明的通式(I)化合物可在官能团上被衍生化, 得到能在体内被转化为该母体化合物的衍生物。

本发明还涉及制备上述化合物的方法, 该方法包括

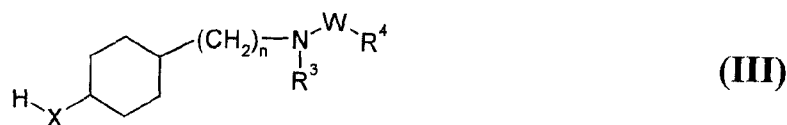
(a) 将式(II)化合物



其中 R^3 、 R^4 、 X 、 W 、 m 和 n 具有上面给出的含义并且 Y 是 OH 、 Cl 或 Br ,

与化合物 NHR^1R^2 反应, 其中 R^1 和 R^2 具有上面给出的含义, 或者

(b) 将式(III)化合物



其中 R^3 、 R^4 、 W 和 n 具有上面给出的含义并且 $\text{X} = \text{O}$,

与化合物 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{M}$ 反应, 其中 M 是羟基、甲磺酸酯基、甲磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基、 Cl 、 Br 或 I 并且 R^1 、 R^2 和 m 具有上面给出的含义。

式(II)化合物与化合物 NHR^1R^2 的反应可以通过本领域已知的方法,如实施例中和反应方案 3(步骤 f)所述的,使用 EDCI、HOBT、BOP 和碱如 Huenig's 碱、 NEt_3 、NMM 在 CH_2Cl_2 、DMF、DMA 或二噁烷中进行。式(III)化合物与化合物 $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)_m-\text{M}$ 的反应可以通过本领域已知的方法进行,如实施例中和反应方案 2(步骤 d)所述的,对于 $\text{M} = \text{甲磺酸酯基}$ 、 甲苯磺酸酯基 、 Cl 、 Br 或 I 的情况,使用 NaOH 、 $\text{nBu}_4\text{NHSO}_4$ 优选在溶剂如甲苯或二氯甲烷中进行;或者对于 $\text{M} = \text{OH}$ 的情况,通过用三氟甲磺酸酐/2,6-二叔丁基吡啶优选在溶剂如二氯甲烷或硝基甲烷中就地制备三氟甲磺酸酯。

本发明还涉及按照上述定义的方法制备的如上定义的式(I)化合物。

如上所述,本发明的式(I)化合物可用于治疗和/或预防与 OSC 有关的疾病,如高胆固醇血症、高脂血症、动脉粥样硬化、血管疾病、真菌病、寄生虫感染和胆结石,和/或治疗和/或预防葡萄糖耐量异常、糖尿病、肿瘤和/或过度增殖性疾病,优选用于治疗和/或预防高胆固醇血症和/或高脂血症。过度增殖性疾病尤其包括过度增殖性皮肤病和血管病。

因此,本发明还涉及药物组合物,其包含如上定义的化合物和可药用载体和/或助剂。

此外,本发明还涉及如上定义的化合物作为治疗活性物质,特别是用于治疗和/或预防与 OSC 有关的疾病例如高胆固醇血症、高脂血症、动脉粥样硬化、血管疾病、真菌病、寄生虫感染、胆结石、肿瘤和/或过度增殖性疾病,和/或治疗和/或预防葡萄糖耐量异常和糖尿病,优选用于治疗和/或预防高胆固醇血症和/或高脂血症的治疗活性物质。

另一方面,本发明涉及一种治疗和/或预防与 OSC 有关的疾病例如高胆固醇血症、高脂血症、动脉粥样硬化、血管疾病、真菌病、寄生虫感染、胆结石、肿瘤和/或过度增殖性疾病,和/或治疗和/或预防葡萄糖耐量异常和糖尿病的方法,优选治疗和/或预防高胆固醇血症和/或高脂血症的方法,该方法包括给人或动物施用如上定义的化合物。

本发明还涉及如上定义的化合物用于治疗 and/或预防与 OSC 有关的疾病例如高胆固醇血症、高脂血症、动脉粥样硬化、血管疾病、真菌病、寄生虫感染、胆结石、肿瘤和/或过度增殖性疾病, 和/或治疗和/或预防葡萄糖耐量异常和糖尿病, 优选用于治疗 and/或预防高胆固醇血症和/或高脂血症的应用。

此外, 本发明还涉及如上定义的化合物用于制备治疗和/或预防与 OSC 有关的疾病例如高胆固醇血症、高脂血症、动脉粥样硬化、血管疾病、真菌病、寄生虫感染、胆结石、肿瘤和/或过度增殖性疾病, 和/或治疗和/或预防葡萄糖耐量异常和糖尿病, 优选用于治疗 and/或预防高胆固醇血症和/或高脂血症的药物的用途。所述药物包含如上定义的化合物。

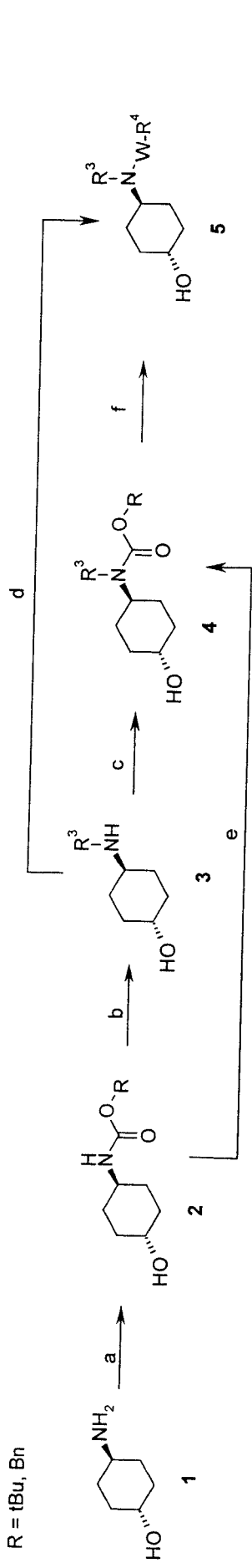
式(I)化合物可以通过下面给出的方法、通过实施例中给出的或者类似的方法制备。用于各个反应步骤的适当反应条件是本领域技术人员已知的。原料可以购买到或者可以通过类似于下面或实施例中给出的方法或者本领域已知的方法制备。

反应方案 1

a)

对于 $n=0$

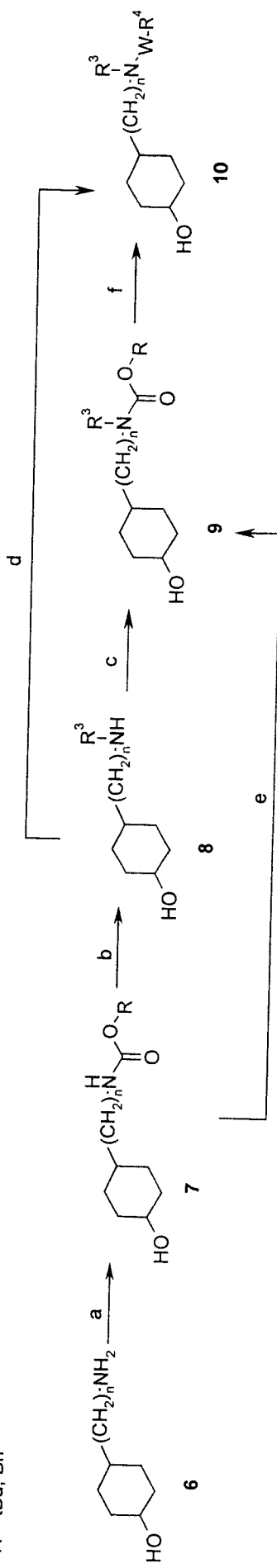
$R = tBu, Bn$



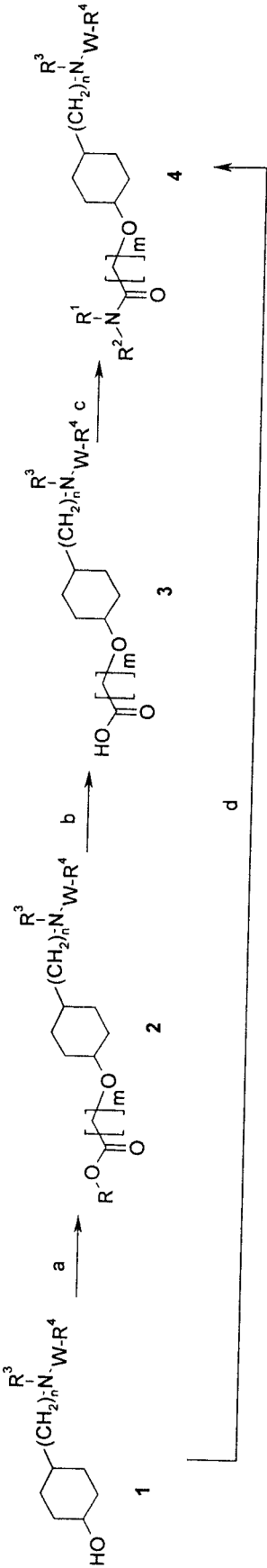
b)

对于 $n \geq 0$

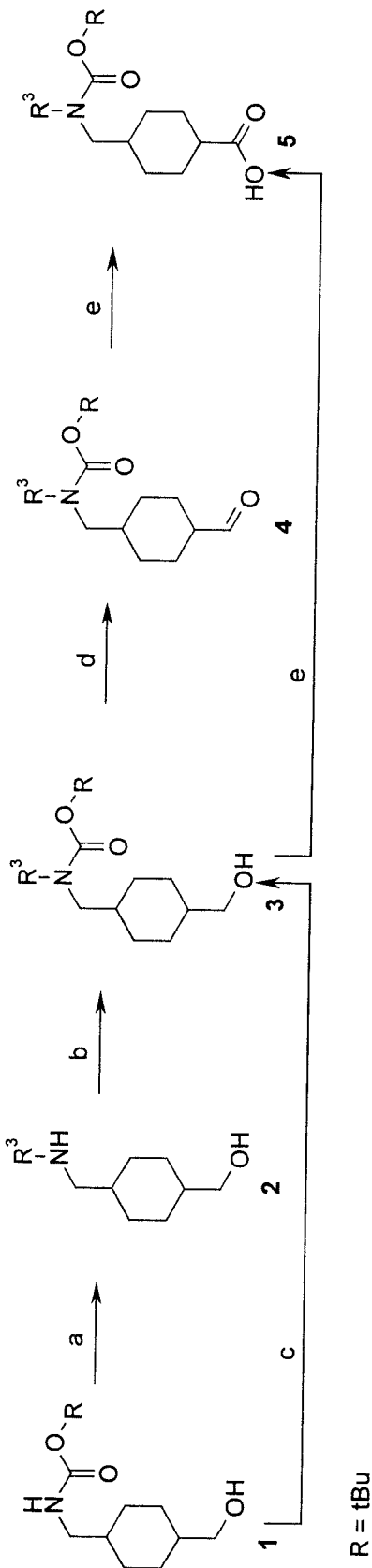
$R = tBu, Bn$



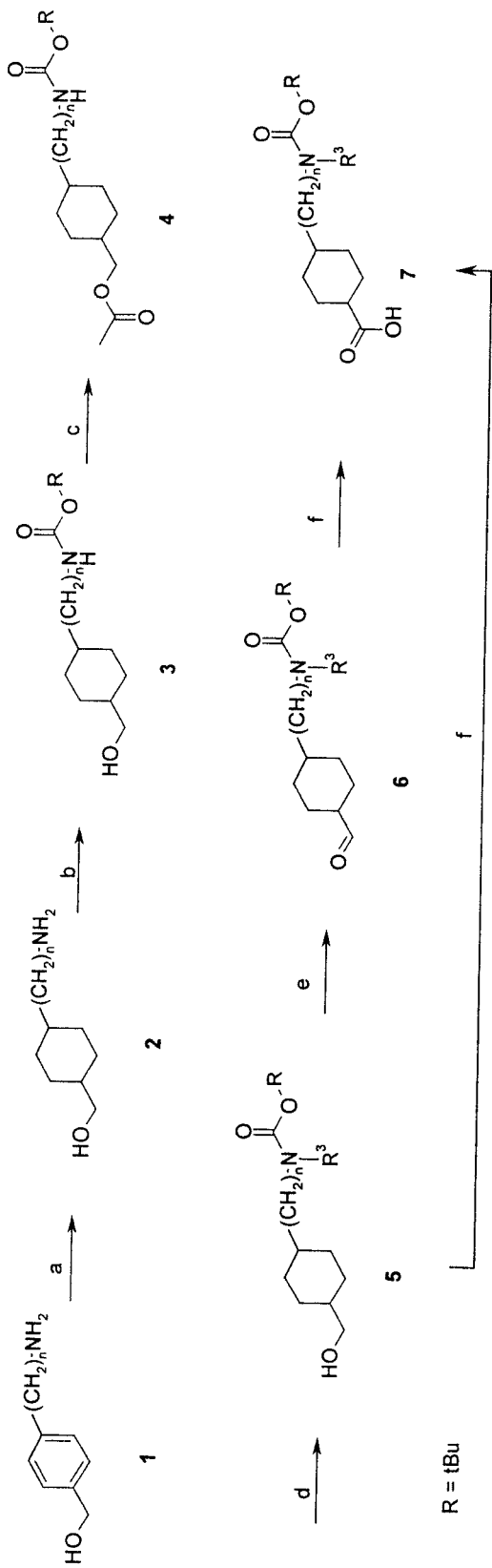
反应方案 2



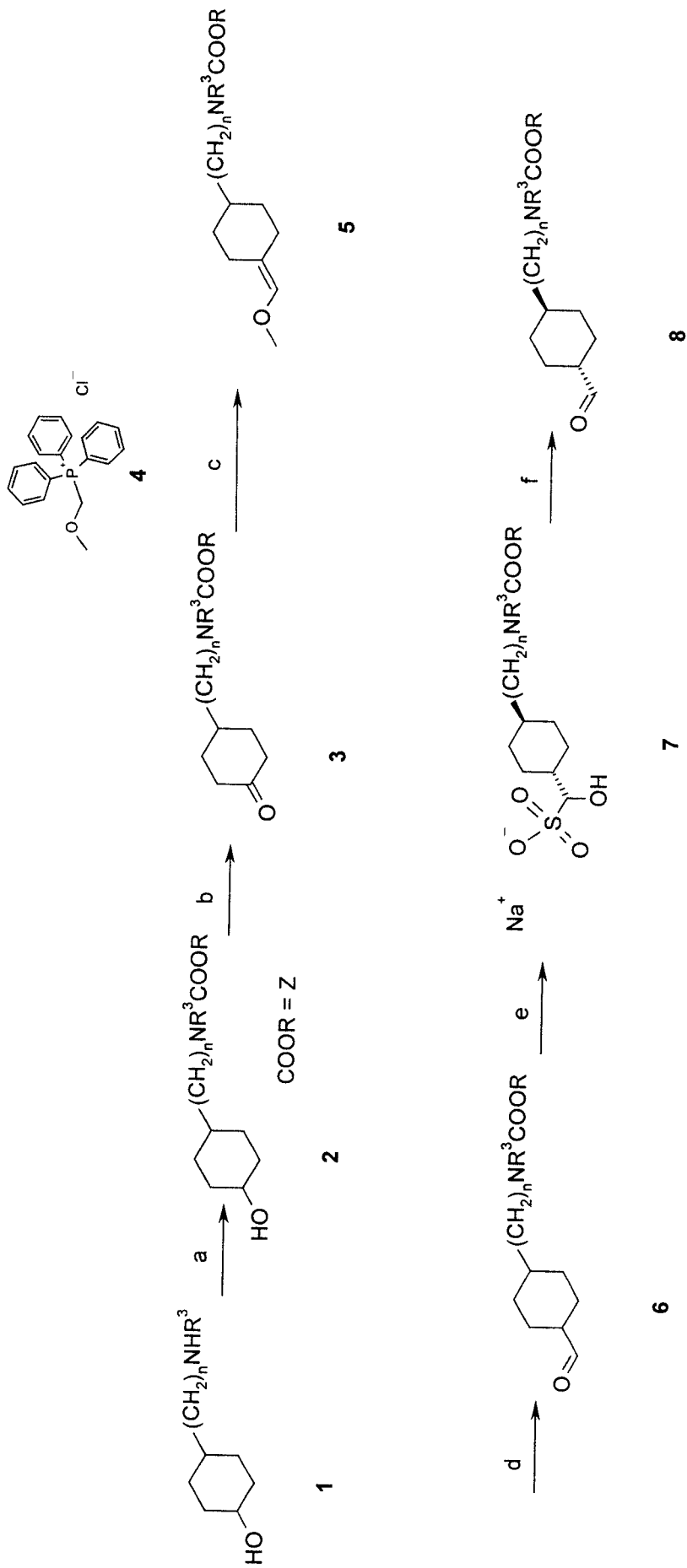
反应方案 4



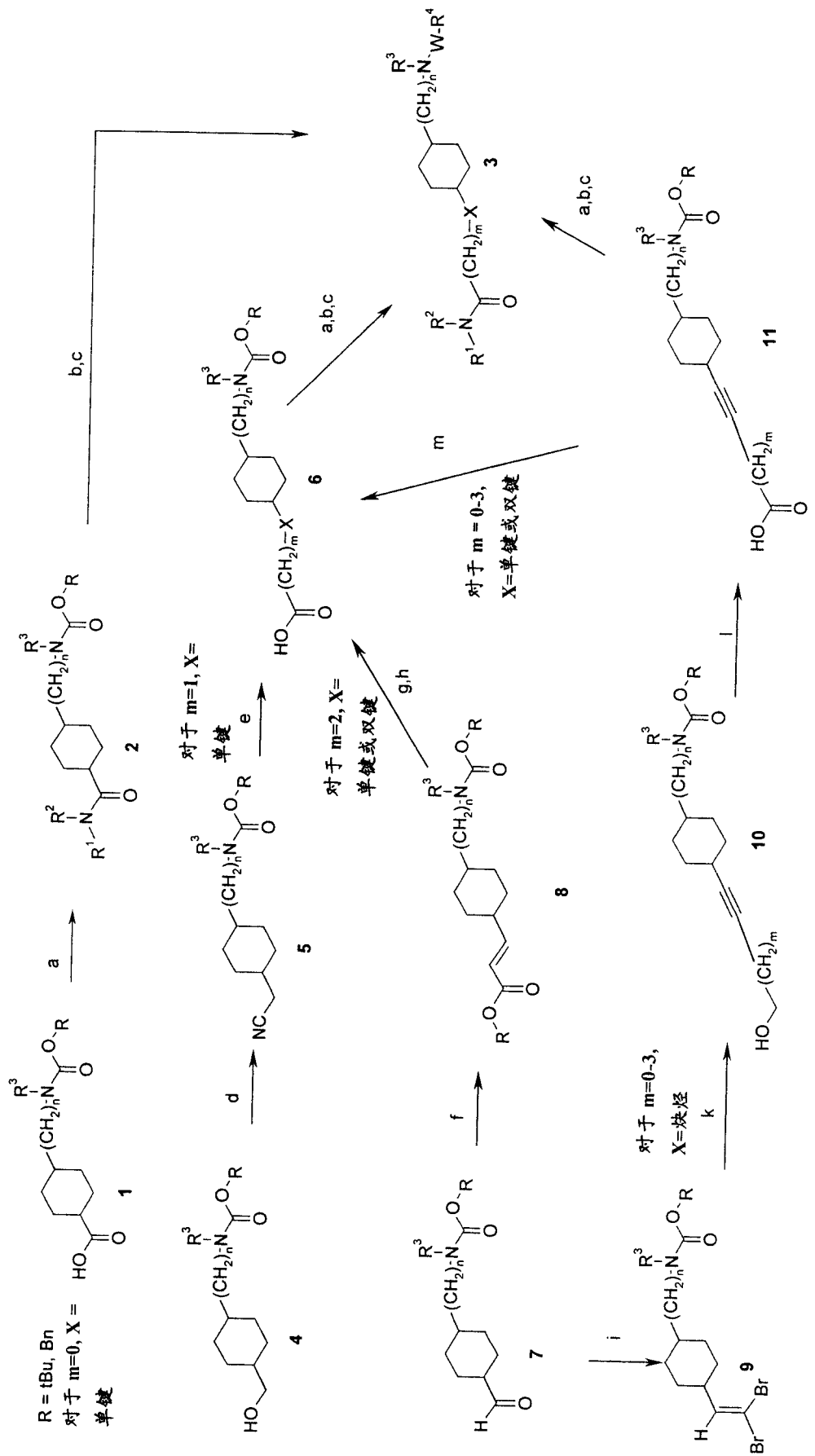
反应方案 6



反应方案 7



反应方案 8



反应方案 1

反应方案 1 描述了其中 X 是 O 的式(I)的氨基环己基衍生物原料的制备。对于其中 n 为 0 的化合物,以反式-4-氨基环己醇 1 为原料开始合成,将其分别用例如 ZCl、Na₂CO₃、THF、H₂O 或者(BOC)₂O、iPrOH、CH₂Cl₂ (步骤 a)转化为 Z-衍生物或者 BOC 衍生物 2。氢化锂铝还原得到反式-4-氨基氨基环己醇 3,可将其进行 BOC 保护,得到化合物 4 (步骤 c);或者采用以下反应方案 2 中所述的合成化合物 4 的方法之一将其直接转化为所需的 R⁴W-衍生物 5 (步骤 d)。如果需要,在引入 R⁴W-部分之前,可将氨基环己醇衍生物用六甲基二硅氮烷在回流下处理。或者,可通过烷基化引入基团 R³。因此,化合物 2 可以首先进行 O-保护,然后在被保护的氨基官能团上,在碱如氢氧化钠的存在下,在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、THF 或乙腈中,在室温(下文: RT)和 80℃之间,使用烷基衍生物进行 N-烷基化;O-脱保护后,获得化合物 3 (步骤 e)。进行 BOC-脱保护(TFA、CH₂Cl₂)或 Z-脱保护(氢化),然后用 R⁴W-衍生物处理,得到式 5 化合物(步骤 f)。

对于 n 大于 0 的情况(反应方案 1b),氨基环己醇衍生物可由相应的氨基苯酚、4-羟基苄基胺、酪胺或 3-(4-羟基苯基)丙胺通过氢化得到。如合成化合物 5 所述的那样,这些衍生物可以被转化为式 10 的化合物。

反应方案 2

反应方案 2 描述了式(I)的醚衍生物的合成。氨基环己醇衍生物 1 可在相转移条件下,用例如ω-卤代烷基碳酸叔丁基酯、NaOH、nBu₄NHSO₄ 处理得到酯 2。或者,也可通过就地产生的三氟甲磺酸酯制备。由相应的ω-羟基烷基碳酸烷基酯与三氟甲磺酸酐/2,6-二叔丁基吡啶,在二氯甲烷中于 0℃下可形成三氟甲磺酸酯。然后,将其与醇 1 和作为碱的 2,6-二叔丁基吡啶在硝基甲烷中于 60℃下进行反应,得到酯 2 (按照 Belostotskii 和 Hassner, Tetrahedron Lett. 35: 5075-5076 (1994)的方法) (步骤 a)。

使用标准的条件,如对于烷基酯,使用 LiOH 或 NaOH 在 EtOH、MeOH 或 THF 中,或者对于叔丁基酯,使用 TFA 或 HCl 在 THF、乙醚或二氯甲烷中皂化酯 2,得到酸 3 (步骤 b)。酸 3 用 NHR^1R^2 、EDCI、HOBT 或者 NHR^1R^2 、BOP 和碱如 Huenig's 碱、 NEt_3 、NMM 在 CH_2Cl_2 、DMF、DMA 或二噁烷中处理,得到酰胺 4 (步骤 c)。或者,可采用两步法:在 DMF 的存在下,在二氯甲烷中用草酰氯处理酸 2,然后与相应的胺 NHR^1R^2 反应。

氨基环己醇衍生物 1 可在相转移条件下,用适合的 ω -卤代烷基碳酰胺、NaOH、 $\text{nBu}_4\text{NHSO}_4$ 处理,直接得到酯 4 (步骤 d)。或者,也可通过就地产生的三氟甲磺酸酯制备。由相应的 ω -羟基烷基碳酰胺与三氟甲磺酸酐/2,6-二叔丁基吡啶在二氯甲烷中于 0°C 下可形成三氟甲磺酸酯。然后,将其与醇 1 和作为碱的 2,6-二叔丁基吡啶在硝基甲烷中于 60°C 下进行反应,得到酯 2 (按照 Belostotskii 和 Hassner, Tetrahedron Lett. 35: 5075-5076 (1994)的方法)(步骤 d)。

在使用其中 $\text{R}^{2'}$ 包含酯结构的胺 $\text{NHR}^1\text{R}^{2'}$ 进行反应的情况下,可用例如 NaBH_4 在溶剂如 THF 或甲醇中将其还原为相应的羟烷基衍生物。另外,也可如上所述将酯部分皂化,然后在 DMF 存在下在二氯甲烷中用草酰氯将酸转化为氨基甲酰基低级烷基衍生物,而后再与烷基胺或氨反应。

如果 4 中的 R^4W 是保护基,对于 BOC-基团,其可在二氯甲烷中用 TFA 除去;或者,对于 Z-基团,其可在甲醇/盐酸中用 Pd/C 进行氢化。所形成的铵盐可按照获得适合的 R^4W 衍生物 4 的方法之一进行处理。如果需要,在引入 R^4W -部分之前,氨基环己烷衍生物可用六甲基二硅氮烷回流处理。

磺酰胺: 在室温下,在二噁烷或二氯甲烷中用 Huenig's 碱和磺酰氯将胺磺酰化过夜,得到磺酰胺 4。

氨基甲酸酯: 在二噁烷或二氯甲烷中,将胺与 R^4OCOCl /Huenig's 碱反应。或者,可在喹啉存在下,通过用 Cl_3COCl 处理 R^4OH 就地制备氯甲酸酯,然后在 Huenig's 碱的存在下,与胺反应。

硫代氨基甲酸酯: 在二噁烷中,将胺与 R^4OCSCl 反应。

脲: 在二噁烷中在室温下将胺与异氰酸酯反应。

硫脲: 在二噁烷中在室温下将胺与硫代异氰酸酯反应。

酰胺: 可将胺与 R^4COCl /Huenig's 碱在二氯甲烷中反应, 与 R^4COOH /EDCI/DMAP 反应(通过形成不对称酸酐, 随后在 -10°C 至室温下加入原料胺), 或者在室温下在 DMF、二噁烷或二氯甲烷中, 将胺与 R^4COOH /EDCI/DMAP 或者 R^4COOH /Huenig's 碱或者 NMM/EDCI/HOBT 反应。

磺酰胺: 在过量三乙胺的存在下在二噁烷中, 将胺与氯磺酰氯反应, 得到磺酰胺 3 或 5。氯磺酰氯可如下制备: 在二氯甲烷中于 0°C 至室温下将 R^4NH_2 与氯磺酸反应, 然后在甲苯中、 75°C 下, 与 PCl_5 反应。或者, 氯磺酰氯可以在乙腈中于 $0^\circ\text{C} - 65^\circ\text{C}$ 下用 R^4NH_2 和硫酸氯合成。

反应方案 3

反应方案 3 描述了碳类似物的合成。对于 $n=0$ 、 $m=0$ 和 $X=\text{单键}$ 的情况, 合成从 4-叔丁氧羰基氨基环己烷甲酸 1 开始。将其通过酯形成作用转化为衍生物 2 (如羧基二咪唑、甲醇在 THF 中, 步骤 a), 然后用氢化钠和反应性烷基衍生物将其直接烷基化(步骤 b)。将酯 3 进行 BOC 脱保护(TFA、二氯甲烷, 步骤 c), 采用前面反应方案 2 中合成化合物 4 所述的方法之一转化为所需的 R^4W -衍生物(步骤 d), 并使用标准条件, 如对于烷基酯, 使用 LiOH 或 NaOH 在 EtOH、MeOH、THF 中皂化, 或者对于叔丁基酯, 使用 TFA 或 HCl 在 THF、乙醚或二氯甲烷中皂化, 得到酸 4 (步骤 e)。

酸 4 用 NHR^1R^2 、EDCI、HOBT 或者 NHR^1R^2 、BOP 和碱如 Huenig's 碱、 NEt_3 或 NMM 在 CH_2Cl_2 、DMF、DMA 或二噁烷中处理, 得到酰胺 5。或者, 可采用两步法: 在 DMF 存在下, 在二氯甲烷中用草酰氯处理酸 4, 然后与相应的胺 NHR^1R^2 反应。

在使用其中 R^2 包含酯结构的胺 NHR^1R^2 进行反应的情况下, 可用例如 $NaBH_4$ 在溶剂如 THF 或甲醇中将其还原为相应的羟烷基衍生物。另外, 也可如上所述将酯部分皂化, 然后在 DMF 存在下在二氯甲烷中用草酰氯处理酸将其转化为氨基甲酰基低级烷基衍生物, 而后再与烷基胺或氨反应。

或者, 在引入适合的基团 R^4W 之前, 可将 BOC 保护的酯 3 转化为所需的酰胺。

对于 $n=0$ 、 $m=1$ 、 X =单键的情况, 用氢化锂铝还原酯 3 得到保护的醇 6 (步骤 g)。在二氯甲烷和三乙胺中, 将 6 与例如甲磺酰氯反应, 得到相应的甲磺酸酯, 该酯在 N,N -二甲基甲酰胺中于 80°C 下用氰化钠处理, 得到氰基化合物 7 (步骤 h)。用 DIBAL 还原氰基化合物 7 (-78°C 至室温下, THF 中), 得到 C_1 延长的醛, 可将其在四氯化碳、水和乙腈的混合液中, 用氯化钨(III)水合物、偏高碘酸钠将其氧化为所需的羧酸 8 (步骤 i)。

如前合成化合物 4 所述, 可实现酸 8 向终产物 5 的转化(步骤 f)。可通过 c 和 d 中所述的方法, 在腈阶段(化合物 7)或在形成酰胺后引入适合的 WR^4 基团。

对于 C_2 -延长的情况: 醇 6 的 Swern 氧化得到相应的醛 9。或者, 醛 9 可从酯 3 开始经由 Weinreb-酰胺来制备(将酯用 LiOH 或 NaOH 在 EtOH、MeOH 或 THF 中皂化, 然后用 N,O -二甲基羟基胺盐酸盐、EDCI 和 HOBT 在二氯甲烷中于室温下进行处理, 然后再通过氢化锂铝还原, 步骤 l)。与磷酸乙酸三乙酯、甲醇钠或乙醇钠在乙醇中进行 Horner-Emmons 反应, 得到不饱和的酯 10 (步骤 m)。可将该酯用标准条件皂化(如 LiOH 或 NaOH 在 EtOH、MeOH 或 THF 中)得到酸 8 (步骤 o, X =双键)或者可在 10% 钯炭的存在下在甲醇中氢化, 然后将酯皂化得到酸 8 (步骤 n、o, X =单键)。然后如上所述, 将酸 8 转化为终产物 5 (步骤 f)。可通过 c 和 d 中所述的方法, 在酯阶段(化合物 10)或在形成酰胺后引入适合的 WR^4 基团。

对于 $C_2 - C_m$ 延长的情况, 可采用 Corey-Fuchs 方法: 即在二氯甲烷中、 0°C 至室温下, 将醛 9 用三苯基膦、四溴甲烷和三乙胺处理, 得到 2,2-二溴乙烯基衍生物 11 (步骤 p)。用正丁基锂(约 1.6M 己烷溶液)在 THF 中于 -78°C 处理下进行重排反应, 然后与甲醛(-78°C 至室温)反应, 得到炔丙基醇 12 ($m=0$) (步骤 q, 按照 Marshall 等在 J. Org. Chem. 61:5729-5735 (1996); 和 Baker 等在 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: 1415-1421 (1990)中所述的条件)。然后如上所述, 将酸 8 转化为终产物 5 (步骤 f)。

对于更长侧链的情况,如上所述用正丁基锂(约 1.6M 己烷溶液)在 THF 中于-78℃下处理进行重排反应。然后加入共溶剂如 DMPU 并使该中间体与 O-保护的 1-溴代醇反应(步骤 q; 如 1-溴-n-四氢吡喃基氧基烷烃),得到 O-保护的化合物,之后进行酸水解,得到所需的化合物 12 ($m=1-3$)。用例如 Jones 试剂氧化该伯醇,得到酸 13。可采用上述方法将酸 13 直接转化为终产物 5 (步骤 f)。或者,也可在形成酰胺之前在 Pt/C 存在下通过氢化将其转化为其中 X 是单键的化合物 8,或者通过其他已知方法进行氢化将其转化成其中 X 是 CH=CH 的化合物 8。

可通过 c 和 d 中所述的方法,在腈阶段(化合物 7)或形成酰胺后引入适合的 WR^4 基团。

反应方案 4-7 描述了其中 $n > 0$ 且 X = 单键、CH=CH 或三键的化合物的中间体的合成。

反应方案 4

反应方案 4 描述了通过在四氢呋喃中于室温至回流温度下用氢化锂铝处理顺式-或反式-(4-羟甲基-环己基甲基)-氨基甲酸叔丁酯 1 (US 5843973 或 US 6022969)来制备顺式-或反式-(4-甲基氨基甲基-环己基)-甲醇($R=Me$)的方法(步骤 a)。在甲醇/三乙胺中于-10℃至室温下用二碳酸二叔丁酯处理,引入叔丁氧羰基保护基,得到化合物 3 ($A^5=Me$) (步骤 b)。化合物 1 也可首先进行 O-保护,然后在碱如氢氧化钠存在下,在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、THF 或乙腈中,于室温至 80℃下,用烷基卤化物在叔丁氧羰基保护的氨基上进行 N-烷基化,以引入取代基 R^3 ;脱去 O-保护后,得到化合物 3 (步骤 c)。随后,用例如 Swern 条件:草酰氯/二甲亚砜/三乙胺在二氯甲烷中于-78℃至室温下将化合物 3 氧化为相应的醛 4 (步骤 d)。在四氯化碳、水和乙腈混合液中,用例如氯化钨(III)水合物、偏高碘酸钠将该醛 4 氧化为所需的羧酸 5。或者,可使用氯化钨(III)水合物、偏高碘酸钠在四氯化碳、水和乙腈混合液中将化合物 3 一步氧化为所需的羧酸 5 (步骤 e)。

反应方案 5

反应方案 5 描述了在四氢呋喃中于 -78°C 下用一当量正丁基锂处理相应的二-羟甲基环己烷衍生物 1, 然后在 -65°C 至室温下用一当量叔丁基二甲基氯硅烷处理来制备顺式-或反式-[4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基甲基)环己基]甲醇 2 的方法(步骤 a)。将[4-(叔丁基二甲基-甲硅烷氧基甲基)环己基]甲醇 2 进行甲磺酰化($0 - 10^{\circ}\text{C}$, 甲磺酰氯在二氯甲烷和三乙胺中), 得到相应的甲磺酸酯, 将该酯用氰化钠在 N,N-二甲基甲酰胺中于 80°C 处理, 得到氰基化合物 3 (步骤 b)。直接还原氰基化合物 3, 例如通过用铂催化剂在酸性甲醇(如由氯仿在甲醇中就地形成)中氢化, 得到伯羟基 O-脱保护的胺 4 (步骤 c)。首先在三乙胺存在下在二氯甲烷中, 用二碳酸二叔丁酯处理氨基醇 4, 然后用乙酸酐和吡啶的二氯甲烷液处理, 得到双-保护的化合物 5 (步骤 d)。然后将化合物 5 在碱如氢化钠存在下, 在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺或乙腈中, 于室温至 80°C 下, 用烷基卤化物在叔丁氧羰基保护的氨基上进行 N-烷基化, 以引入取代基 R^3 , 并且经碱性裂解乙酸酯官能团后, 得到伯羟基化合物 6 (步骤 e)。随后, 用例如 Swern 条件: 草酰氯/二甲亚砜/三乙胺在二氯甲烷中于 -78°C 至室温下将伯羟基化合物 6 氧化为相应的醛 7 (步骤 f)。在四氯化碳、水和乙腈混合液中, 用例如氯化钨(III)水合物、偏高碘酸钠将该醛 7 氧化为所需的羧酸 8 (步骤 g)。或者, 可使用氯化钨(III)水合物、偏高碘酸钠在四氯化碳、水和乙腈混合液中将化合物 6 一步氧化为所需的羧酸 8 (步骤 g)。

反应方案 6

反应方案 6 描述了另一种制备氨基环己烷衍生物 6 和 7 的途径。由相应的 4-(氨基甲基)苄醇、4-(2-氨基乙基)苄醇、4-(3-氨基丙基)苄醇通过氢化得到化合物 2 (步骤 a)。将氨基醇 2 首先在二氯甲烷中在三乙胺的存在下用二碳酸二叔丁酯处理(步骤 b), 然后在二氯甲烷中用乙酸酐和吡啶进行处理, 得到双-保护的化合物 4 (步骤 c)。然后将化合物 4 在碱如氢化钠存在下, 在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺或乙腈中, 于室温至 80°C 下, 用烷基卤化

物在叔丁氧羰基保护的氨基上进行 N-烷基化, 以引入取代基 R^3 , 并且经碱性裂解乙酸酯官能团后, 得到伯羟基化合物 5 (步骤 d)。随后, 用例如 Swern 条件: 草酰氯/二甲亚砜/三乙胺在二氯甲烷中于 -78°C 至室温下将伯羟基化合物 5 氧化为相应的醛 6 (步骤 e)。在四氯化碳、水和乙腈混合液中, 用例如氯化钨(III)水合物、偏高碘酸钠将该醛 6 氧化为所需的羧酸 7 (步骤 f)。或者, 可使用氯化钨(III)水合物、偏高碘酸钠在四氯化碳、水和乙腈混合液中将化合物 5 一步氧化为所需的羧酸 7 (步骤 f)。

反应方案 7

反应方案 7 描述了纯的反式-醛构建单元 8 的合成。可任选地被 R^3 取代的环己醇 1 通过相应的 4-氨基苯酚、4-羟基苄胺、酪胺或 3-(4-羟基苯基)丙胺的氢化合成(参见反应方案 1)。将胺 1 转化为 N-保护的衍生物 2 (如 ZCl, $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$) (步骤 a)。用 TEMPO (2,2,6,6-四甲基哌啶 1-氧基自由基) 和次氯酸钠氧化, 得到酮 3 (步骤 b)。使用(甲氧基甲基)三苯基氯化磷 4 的 THF 液和作为碱的叔丁醇钾进行 Wittig 反应, 得到烯醇醚 5 (步骤 c)。如果 $R^3 = \text{H}$, 基团的修饰可在该阶段进行(使用 R^3 -卤化物/ NaH 在 DMF 或 DMA 中)。烯醇醚 5 用 1N HCl 在 THF 中回流水解, 得到醛 6 (步骤 d)。粗品醛 6 (为顺式/反式混合物形式)可经亚硫酸氢盐-加合物 7 进行异构化(用焦亚硫酸二钠在水/TBME 中, 步骤 e)。然后可使用碳酸钠水溶液在水/TBME 中将亚硫酸氢盐加合物 7 转化为纯的反式-醛 8 (步骤 f)。

反应方案 8

反应方案 8 描述了碳类似物的合成。对于 $n > 0$ 、 $m = 0$ 和 $X =$ 单键的情况, 合成从 4-叔丁氧羰基氨基烷基环己烷甲酸 1 开始(其制备参见反应方案 4-6)。将其用 NHR^1R^2 、EDCI、HOBT 或者 NHR^1R^2 、BOP 和碱如 Huenig's 碱、 NEt_3 、NMM 在 CH_2Cl_2 、DMF、DMA 或二噁烷中处理而转化成酰胺 2。或者, 可采用两步法: 在 DMF 存在下, 在二氯甲烷中用草酰氯处理酸 1, 然后与相应的胺 NHR^1R^2 反应。在使用其中 R^2 包含酯结构的

胺 NHR^1R^2 进行反应的情况下, 可用例如 NaBH_4 在溶剂如 THF 或甲醇中将其还原为相应的羟烷基衍生物。另外, 也可如上所述将酯部分皂化, 然后在 DMF 存在下在二氯甲烷中用草酰氯处理酸将其转化为氨基甲酰基低级烷基衍生物, 而后再与烷基胺或氨反应(步骤 a)。将酰胺 2 的胺部分脱保护(对于 BOC: TFA、二氯甲烷; 对于 Z: 氢化), 并使用前面反应方案 2 中合成化合物 4 所述的方法之一将该胺转化为所需的 R^4W -衍生物(步骤 b, c)。

或者, 步骤顺序可以反过来, 在酰胺形成之前引入所需的 R^4W -基团。在这种情况下, 在引入 R^4W -部分之前, 酸部分可用六甲基二硅氮烷回流处理。

对于 $n > 0$ 、 $m = 1$ 、 $X =$ 单键的情况, 用醇 4 开始合成(其制备参见方案 4-6)。将 4 与例如甲磺酰氯的二氯甲烷溶液和三乙胺反应, 得到相应的甲磺酸酯, 该酯在 N,N-二甲基甲酰胺中于 80°C 下用氰化钠处理, 得到氰基化合物 5 (步骤 d)。用 DIBAL 还原氰基化合物 5 (-78°C 至室温下, THF 中), 得到 C_1 延长的醛; 然后在四氯化碳、水和乙腈的混合液中, 用氯化钨(III)水合物、偏高碘酸钠将其氧化为所需的酸 6 (步骤 e)。可如前所述实现酸 6 向终产物 3 的转化(步骤 a, b, c)。

对于 C_2 -延长的情况: 可将醛 7 (其制备参见反应方案 4-6) 与磷酸乙酸三乙酯、甲醇钠在乙醇中进行 Horner-Emmons 反应, 得到不饱和酯 8 (步骤 f)。将该酯用标准条件皂化(如 LiOH 或 NaOH 在 EtOH、MeOH 或 THF 中)得到酸 6 (步骤 g, $X =$ 双键), 或者在 10% 钯炭的存在下在甲醇中氢化, 然后皂化该酯得到酸 6 (步骤 g, h, $X =$ 单键)。然后如上所述将酸 6 转化为化合物 3 (步骤 a, b, c)。

对于 $\text{C}_2 - \text{C}_m$ 延长的情况, 可采用 Corey-Fuchs 方法: 即, 在二氯甲烷中、在 0°C 至室温下, 将醛 7 用三苯基膦、四溴甲烷和三乙胺处理, 得到 2,2-二溴乙烯基衍生物 9 (步骤 i)。用正丁基锂(约 1.6M 己烷溶液)在 THF 中于 -78°C 下处理进行重排反应, 然后与甲醛(-78°C 至室温)反应, 得到炔丙基醇 10 ($m=0$) (步骤 k, 按照 Marshall 等在 J. Org. Chem. 61:5729-5735

(1996); 和 Baker 等在 J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1: 1415-1421 (1990) 中所述的条件)。

对于更长侧链的情况, 如上所述用正丁基锂(约 1.6M 的己烷溶液)在 THF 中于 -78℃ 下处理进行重排反应。然后加入共溶剂如 DMPU 并使该中间体与 O-保护的 1-溴代醇反应(步骤 q; 如 1-溴-n-四氢吡喃基氧基烷烃), 得到 O-保护的化合物, 之后进行酸水解, 得到所需的化合物 10 ($m=1-3$)。用例如 Jones 试剂氧化该伯醇, 得到酸 11。可采用上述方法将酸 11 直接转化为相应的终产物 3 (步骤 a, b, c)。或者, 也可在形成酰胺之前在 Pt/C 存在下通过氢化将其转化为其中 X 是单键的化合物 6, 或者通过其他已知方法进行氢化将其转化成其中 X 是 $\text{CH}=\text{CH}$ 的化合物 6。可采用上述方法将酸 6 转化为终产物 3 (步骤 a, b, c)。

进行下列试验以测定式 I 化合物及其盐的活性。

对人肝脏微粒体 2,3-桥氧角鲨烯-羊毛甾醇环化酶(OSC)的抑制

在磷酸钠缓冲液(pH 7.4)中制备来自健康志愿者的肝脏微粒体。在含有 1mM EDTA 和 1mM 二硫苏糖醇的相同缓冲液中测定 OSC 活性。将微粒体在冷的磷酸盐缓冲液中稀释至 0.8mg/ml 蛋白。将干的 [^{14}C]R,S-单桥氧角鲨烯(MOS, 12.8mCi/mmol)用乙醇稀释至 20nCi/ μl 然后与磷酸盐缓冲液-1% BSA (牛血清白蛋白)混合。将 1mM 试验物质在 DMSO 中的储备液用磷酸盐缓冲液-1% BSA 稀释至所需的浓度。将 40 μl 微粒体与 20 μl 试验物质的溶液混合然后用 20 μl [^{14}C]R,S-MOS 溶液开始反应。最终的条件为: 0.4mg/ml 微粒体蛋白和 30 μl [^{14}C]R,S-MOS, 在磷酸盐缓冲液, pH 7.4 中, 含 0.5% 白蛋白, DMSO <0.1% 并且乙醇 <2%, 总体积 80 μl 。

在 37℃ 下 1 小时后, 通过加入含有 25 μg 非放射性 MOS 和 25 μg 羊毛甾醇作为载体的 0.6ml 10% KOH-甲醇、0.7ml 水和 0.1ml 己烷: 乙醚(1:1, v/v)终止反应。振摇后, 向各试管中加入 1ml 己烷: 乙醚(1:1, v/v), 将其再次振摇然后离心。将上层相转移至玻璃试管中, 将下层相再次用己烷: 乙醚萃取然后与第一次的萃取液合并。将全部萃取液在氮气氛下蒸发至干, 将

残余物悬浮在 50 μ l 己烷:乙醚中然后上样到硅胶板上。用己烷:乙醚(1:1, v/v)作为洗脱剂进行色谱分离。MOS 底物和羊毛甾醇产物的 R_f 值分别为 0.91 和 0.54。干燥后,在硅胶板上观察放射性 MOS 和羊毛甾醇。从放射带测定出 MOS 与羊毛甾醇之比以确定出反应的收率和 OSC 的抑制。

一方面,用 100nM 的恒定试验物质浓度进行试验并计算与对照相比 OSC 抑制的百分比。更优选的本发明化合物显示抑制作用大于 50%。此外,还用不同的试验物质浓度进行试验然后计算出 IC₅₀ 值,即,使 MOS 转化成羊毛甾醇减少至对照值的 50%所需的浓度。优选的本发明化合物显示 IC₅₀ 值为 1nM 至 10 μ M,优选 1-500nM。

式 I 化合物和/或其可药用盐可用作药物,例如,为用于肠道、胃肠外或局部给药的制剂的形式。它们可以以例如片剂、包衣片、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳液或混悬液的形式口服给药;以例如栓剂的形式直肠给药;以例如注射溶液或输注溶液的形式胃肠外给药,或以软膏、霜剂或油的形式局部给药。优选口服给药。

药物制剂的生产可以按照本领域技术人员熟知的方式,通过将所述的式 I 化合物和/或其可药用盐,并且任选地与其它有治疗价值的物质联合,和适宜的无毒、惰性、治疗相容性固体或液体载体材料一起,并且,如果需要的话,和常规的药物助剂一起制成盖仑给药形式来进行。

适宜的载体材料可以是无机载体材料,也可以是有机载体材料。因此,例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐可用作片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的载体材料。软明胶胶囊的适宜载体材料是,例如植物油、蜡、脂肪以及半固体和液体多元醇(然而,根据活性成分的性质,在软明胶胶囊的情况下也可能不需要载体)。生产溶液剂和糖浆的适宜载体材料是,例如水、多元醇、蔗糖、转化糖等。用于注射溶液的适宜载体材料是例如水、醇、多元醇、甘油和植物油。适于栓剂的载体材料是例如天然或硬化油、蜡、脂肪和半液体或液体多元醇。用于局部制剂的适宜载体材料是甘油酯、半合成和合成的甘油酯、氢化油、液体蜡、液体石蜡、液体脂肪醇、甾醇、聚乙二醇和纤维素衍生物。

药物助剂可以是常用的稳定剂、防腐剂、润湿剂和乳化剂、稠度改善剂、矫味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲物质、增溶剂、着色剂、掩蔽剂和抗氧化剂。

式 I 化合物的剂量可以根据所要控制的疾病、患者的年龄和具体病症以及给药方式在宽的限度内变化,当然,在每一具体情况下,均应适合于个体的需要。对于成人患者,可以采用约 1-1000mg、特别是约 1-100mg 的每日剂量。根据疾病的严重程度和精确的药代动力学特性,化合物可以每日给药一或数个剂量单位,如 1-3 个剂量单位。

药物制剂一般包含约 1-500mg,优选 1-100mg 式 I 化合物。

下列实施例将更详细地说明本发明。但它们并非用于以任何方式限制本发明的范围。

实施例

使用的缩写: BOC = 叔丁氧羰基, BOP = 苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐, CH_2Cl_2 = 二氯甲烷, CH_3I = 碘甲烷, CCl_4 = 四氯化碳, DIBALH = 二异丁基氢化铝, DMA = 二甲基乙酰胺, DMF = 二甲基甲酰胺, EDCI = N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐, EtOAc = 乙酸乙酯, EtOH = 乙醇, Et_2O = 乙醚, Et_3N = 三乙胺, eq = 当量, HOBT = 1-羟基苯并三唑, Huenig's 碱 = iPr_2NEt = N-乙基二异丙基胺, LAH = 氢化锂铝, MeOH = 甲醇, NaH = 氢化钠, NaBH_4 = 硼氢化钠, NMM = N-甲基吗啉, NaI = 碘化钠, NaCl = 氯化钠, PtO_2 = 二氧化铂, RT = 室温, TBME = 叔丁基甲基醚, THD = 四氢呋喃。

所有反应均在氩气氛下进行。

实施例 1

1.1

在 5℃ 下,用 20 分钟的时间,向 50g (0.33mol)反式-4-氨基环己醇盐酸盐和 77g (0.726mol, 2.2eq)碳酸钠在 650ml THF 和 150ml 水中的悬浮液中

加入 51.2ml (0.363mol, 1.1eq) 氯甲酸苄酯。该反应混合物在室温搅拌 2 小时后, 用乙酸乙酯稀释并分离两相。用盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。用正己烷研制, 得到 162.4g (98%) 白色结晶的反式-4-羟基环己基氨基甲酸苄酯, MS: 249 (M) [类似于 Venuti 等, J. Med. Chem. 30: 303-318 (1987)]。

1.2

在 5 - 10℃ 下, 经 6 小时, 向 37.9g (0.94mol, 2.0eq) LAH 在 1.3L THF 中的悬浮液中通过套管加入 117g (0.47mol) 反式-4-羟基环己基氨基甲酸苄基酯在 1L THF 中的悬浮液。将该反应混合物回流过夜, 并加入硫酸钠、硅胶和水的混合物(160g, 50g, 80ml)。该悬浮液再搅拌 30 分钟, 过滤并浓缩。粗产物用正己烷研制, 得到 27.9g (46%) 反式-4-甲基氨基环己醇。母液经硅胶柱色谱分离, 得到另外 17.1g (28%) 白色固体状的反式-4-甲基氨基环己醇, MS: 129 (MH⁺) [类似于 Venuti 等, J. Med. Chem. 30: 303-318 (1987)]。

1.3

向 3g (23.2mmol) 反式-4-甲基氨基环己醇在 120ml 二氯甲烷中的溶液中加入 4.2ml (24.4mmol, 1.05eq) N,N-二异丙基乙基胺, 然后加入 5.96g (24.4mmol, 1.05eq) 4-(三氟甲基)-苯磺酰氯的 50ml 二氯甲烷溶液。该混合物在室温下搅拌过夜后, 有机相用 1M KHSO₄ 萃取, 然后用 5% 碳酸氢钠萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并蒸发。用正己烷: 乙酸乙酯 1:1 作为洗脱剂进行硅胶柱色谱, 得到 6.0g (77%) 灰白色固体状的反式-N-(4-羟基环己基)-N-甲基-4-三氟甲基-苯磺酰胺, MS: 338 (MH⁺)。

1.4

0℃ 下, 向 0.62g (5.9mmol) β-羟基丙酸甲酯的 4.5ml 二氯甲烷溶液中加入 1.4ml (6.4mmol, 2.4eq) 2,6-二叔丁基吡啶, 然后加入 1.03ml (6.2mmol,

2.4eq)三氟甲磺酸酐。该溶液在室温搅拌 2.5 小时后,浓缩,残余物溶于 5ml 硝基甲烷中。向该溶液中加入 1g (2.96mmol)反式-N-(4-羟基环己基)-N-甲基-4-三氟甲基-苯磺酰胺和 1.3ml (5.9mmol, 2.0eq) 2,6-二叔丁基吡啶在 10ml 硝基甲烷中的溶液。该溶液在 60℃搅拌 3 小时后,用乙酸乙酯和 1M KHSO_4 稀释。无机相用乙酸乙酯萃取,将合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤并经硫酸钠干燥并蒸发。用乙酸乙酯/正己烷 1:3 进行硅胶柱色谱,得到 1.2g (95%)浅黄色油状的反式-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}丙酸甲酯, MS: 424 (MH^+)。

1.5

室温下,将 1.14g (2.7mmol)反式-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}丙酸甲酯的 27ml THF 溶液用 27ml 1M LiOH 处理 1 小时。加入 1M KHSO_4 使该溶液酸化,然后该混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,得到 1.1g (定量的)无色油状的反式-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}丙酸, MS: 408 (M-H^-)。

1.6

将 100mg (0.24mmol)反式-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}丙酸的 3ml 二氯甲烷溶液用 21.3mg (0.36mmol, 1.5eq) 4-羟基吡啶和 0.40ml (0.36mmol, 1.5eq) NMM 处理。将该溶液冷却到 0℃并加入 60.9mg (0.31mmol, 1.3eq) EDCI 和 7.5mg (0.05mmol, 0.2eq) HOBt。该混合物在室温搅拌过夜后,在二氯甲烷和饱和碳酸钠水溶液之间进行分配。有机相用碳酸氢钾溶液和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发。用二氯甲烷:甲醇 98:2 进行柱色谱,得到 97.1mg (81%)白色粉末状的反式-N-{4-[3-(4-羟基吡啶-1-基)-3-氧代-丙氧基]环己基}-N-甲基-4-三氟甲基-苯磺酰胺, MS: 493 (MH^+)。

1.7

类似于实施例 1.6, 由反式-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}丙酸和 4-(羟基甲基)-哌啶制得白色粘稠油状的反式-N-{4-[3-(4-羟基甲基哌啶-1-基)-3-氧代-丙氧基]环己基}-N-甲基-4-三氟甲基-苯磺酰胺, MS: 507 (MH^+).

1.8

类似于实施例 1.6, 由反式-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}丙酸和反式-4-甲氨基环己醇制得白色粉末状的反式,反式-N-(4-羟基环己基)-N-甲基-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}-丙酰胺, MS: 521 (MH^+).

1.9

类似于实施例 1.6, 由反式-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}丙酸和 2-甲氨基乙醇制得白色油状的反式-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}-丙酰胺, MS: 467 (MH^+).

1.10

类似于实施例 1.6, 由反式-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}丙酸和乙醇胺制得灰白色油状的反式-N-(2-羟基乙基)-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}-丙酰胺, MS: 453 (MH^+).

1.11

类似于实施例 1.6, 由反式-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}丙酸和 2-(乙基氨基)乙醇制得白色油状的反式-N-乙基-N-(2-羟基乙基)-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}-丙酰胺, MS: 481 (MH^+).

1.12

类似于实施例 1.6, 由反式-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}丙酸和 2-氨基-1-丙醇制得灰白色泡沫状的反式-N-(2-羟基-1-甲基乙基)-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}-丙酰胺, MS: 467 (MH^+).

实施例 2

2.1

类似于实施例 1.6, 由反式-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}丙酸和 3-(N-甲基氨基)丙酸乙酯制得黄绿色油状的反式-3-[甲基-(3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}丙酰基)氨基]丙酸乙酯, MS: 523 (MH^+).

2.2

0℃下, 将 181mg (4.78mmol, 10eq) NaBH_4 分批加到 250mg (0.48mmol) 反式-3-[甲基-(3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}丙酰基)氨基]丙酸乙酯的 6ml THF:MeOH (1:1) 的溶液中。该反应混合物在室温搅拌 4 小时。加入水, 反应物用二氯甲烷萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥、过滤并蒸发。粗产物经快速色谱纯化, 用二氯甲烷:甲醇 98:2 至 95:5 梯度洗脱, 得到 55mg (24%) 无色油状的反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}丙酰胺, MS: 481 (MH^+).

2.3

类似于实施例 2.1 和 2.2, 由反式-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}丙酸和 β -丙氨酸甲酯盐酸盐制得无色油状的反式-N-(3-羟基丙基)-3-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}丙酰胺, MS: 467 (MH^+).

实施例 3

3.1

将 13.32g (103mmol)反式-4-甲基氨基环己醇溶于异丙醇中并用 24.75g (113.4mmol)二碳酸二叔丁酯的二氯甲烷溶液进行处理。该反应混合物在室温搅拌过夜，浓缩，得到 23.3 (98%)白色固体状的反式-(4-羟基环己基)-甲基-氨基甲酸酯叔丁酯，MS: 229 (M^+)。

3.2

将 27g (117.7mmol)反式-(4-羟基环己基)-甲基-氨基甲酸酯叔丁酯溶于 500ml THF 并在 0℃下用 6.8ml 三正丁基膦和 10.5ml (117.7mmol)丙炔酸甲酯处理 2 天。然后，补加 2.1ml (23mmol, 0.2eq)丙炔酸甲酯和 3.4ml (11.8mmol, 0.1eq)三正丁基膦。在室温搅拌 1 小时后，将溶液蒸发，粗产物经快速色谱用正庚烷:乙酸乙酯 3:1 纯化。用正庚烷研制，得到 26.7g (73%)白色固体状的反式-3-[4-(叔丁氧羰基甲基氨基)环己氧基]丙烯酸甲酯，MS: 314 (MH^+)。

3.3

在 2.0g 10% Pd/C 存在下，将 15.0g (47.8mmol)反式-3-[4-(叔丁氧羰基甲基氨基)环己氧基]丙烯酸甲酯在 400ml 乙酸乙酯中氢化 3 小时。除去催化剂并蒸发溶剂，分离得到 15.3g (定量的)无色液体状的反式-3-[4-(叔丁氧羰基甲基氨基)环己氧基]丙酸甲酯，MS: 316 (MH^+)。

3.4

室温下，将 15.3g (48.5mmol)反式-3-[4-(叔丁氧羰基甲基氨基)环己氧基]丙酸甲酯的 485ml THF 溶液用 485ml 1M LiOH 处理 1 小时。加入 1M $KHSO_4$ 酸化该溶液，该混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥并蒸发。粗产物用正庚烷研制，得到白色固体状的反式-3-[4-(叔丁氧羰基甲基氨基)环己氧基]丙酸，MS: 300 ($M-H^-$)。

3.5

类似于实施例 1.6, 由反式-3-[4-(叔丁氧羰基甲基氨基)环己氧基]丙酸和 3-(N-甲基氨基)丙酸乙酯制得无色液体状的反式-3-[[3-[4-(叔丁氧羰基甲基氨基)环己氧基]丙酰基]甲基氨基]丙酸乙酯, MS: 415 (MH^+).

3.6

类似于实施例 2.2, 由反式-3-[[3-[4-(叔丁氧羰基甲基氨基)环己氧基]丙酰基]甲基氨基]丙酸乙酯制得无色液体状的反式-(4-{2-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸叔丁酯, MS: 373 (MH^+).

3.7

0°C 下, 将 1g (2.71mmol)反式-(4-{2-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸叔丁酯溶于 5ml TBME 并加入 5.4ml 5M HCl 的 TBME 溶液。在室温搅拌该溶液, 补加 1.5ml 5M HCl 的 TBME 溶液并继续搅拌。蒸发溶剂, 得到粗品反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-3-(4-甲基氨基环己氧基)-丙酰胺盐酸盐, MS: 273 (MH^+).

3.8

向 158mg (0.5mmol)反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-3-(4-甲基氨基环己氧基)-丙酰胺盐酸盐的 3ml 二氯甲烷溶液中加入 0.44ml (2.6mmol, 5eq) N,N-二异丙基乙基胺, 然后加入 0.14mg (0.56mmol, 1.1eq) 4-溴苯磺酰氯。该混合物在室温搅拌 1 小时后, 有机相用 1M $KHSO_4$ 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并蒸发。进行硅胶柱色谱, 用二氯甲烷: 甲醇 98:2 至 95:5 梯度洗脱进行纯化, 得到 101mg (40%)无色油状的反式-3-{4-[(4-溴苯磺酰基)甲基氨基]环己氧基}-N-(3-羟基丙基)-N-甲基丙酰胺, MS: 491 (MH^+ , 1Br).

3.9

类似于实施例 3.8, 由反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-3-(4-甲基氨基环己氧基)-丙酰胺盐酸盐和 4-氯苯磺酰氯制得无色油状的反式-3-{4-[(4-氯苯磺酰基)甲基氨基]环己氧基}-N-(3-羟基丙基)-N-甲基丙酰胺, MS: 447 (MH^+ , 1Cl)。

3.10

向 158mg (0.5mmol)反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-3-(4-甲基氨基环己氧基)-丙酰胺盐酸盐的 3ml 二氯甲烷溶液中加入 0.43ml (2.6mmol, 5eq) N,N-二异丙基乙基胺, 然后加入 0.08mg (0.56mmol, 1.1eq) 氯甲酸 4-氯苯酯。该混合物在室温搅拌 1 小时后, 将溶液加入到碳酸氢钠溶液和二氯甲烷的混合物中。分离两相, 无机相用二氯甲烷萃取。将有机相用 1M $KHSO_4$ 洗涤。合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并蒸发。进行硅胶柱色谱, 用二氯甲烷: 甲醇 98:2 至 95:5 梯度洗脱进行纯化, 得到 105mg (48%) 无色油状的反式-(4-{2-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}-环己基)甲基-氨基甲酸 4-氯苯酯, MS: 427 (MH^+ , 1Br)。

3.11

类似于实施例 3.10, 由反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-3-(4-甲基氨基环己氧基)-丙酰胺盐酸盐和氯甲酸 4-溴苯酯制得反式-(4-{2-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}-环己基)甲基-氨基甲酸 4-溴苯酯, MS: 471 (MH^+ , 1Br)。

3.12

类似于实施例 3.10, 由反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-3-(4-甲基氨基环己氧基)-丙酰胺盐酸盐和氯甲酸 4-三氟甲基苯酯[Papageorgiou 等, Organic Letters 2: 1049-1051 (2000)]制得反式-(4-{2-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}-环己基)甲基-氨基甲酸 4-三氟甲基苯酯, MS: 461 (MH^+)。

实施例 4

4.1

类似于实施例 1.6, 由反式-3-[4-(叔丁氧羰基甲基氨基)环己氧基]丙酸和 2-(甲基氨基)乙醇制得无色油状的反式-(4-{2-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸叔丁酯, MS: 359 (MH^+).

4.2

类似于实施例 3.7 和 3.10, 由反式-(4-{2-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸叔丁酯和氯甲酸 4-溴苯酯制得无色油状的反式-(4-{2-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸 4-溴苯基酯, MS: 457 (MH^+ , 1Br).

4.3

类似于实施例 3.7 和 3.10, 由反式-(4-{2-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸叔丁酯和氯甲酸 4-氟苯酯制得无色油状的反式-(4-{2-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸 4-氟苯基酯, MS: 397 (MH^+).

4.4

类似于实施例 3.7 和 3.10, 由反式-(4-{2-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸叔丁酯和氯甲酸 4-氯苯酯制得无色油状的反式-(4-{2-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯, MS: 413 (MH^+ , 1Cl).

4.5

类似于实施例 3.7 和 3.10, 由反式-(4-{2-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸叔丁酯和氯甲酸 4-三氟甲基苯酯 [Papageorgiou 等, Organic Letters 2: 1049-1051 (2000)]制得无色油状的反

式-(4-{2-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸 4-三氟甲基苯基酯, MS: 447 (MH^+).

4.6

类似于实施例 3.7 和 3.8, 由反式-(4-{2-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸叔丁酯和 4-溴苯磺酰氯制得无色油状的反式-3-{4-[(4-溴苯磺酰基)甲基氨基]环己氧基}-N-(2-羟基乙基)-N-甲基丙酰胺, MS: 477 (MH^+ , 1Br).

4.7

类似于实施例 3.7 和 3.8, 由反式-(4-{2-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]乙氧基}环己基)甲基-氨基甲酸叔丁酯和 4-氯苯磺酰氯制得无色油状的反式-3-{4-[(4-氯苯磺酰基)甲基氨基]环己氧基}-N-(2-羟基乙基)-N-甲基丙酰胺, MS: 433 (MH^+ , 1Cl).

实施例 5

5.1

类似于实施例 1.1, 由反式-4-甲基氨基-环己醇和氯甲酸苄酯制得白色固体状的反式-(4-羟基环己基)甲基-氨基甲酸苄酯, MS: 263 (M).

5.2

向 15.0g (57mmol)反式-(4-羟基环己基)甲基-氨基甲酸苄酯在 230ml 甲苯中的悬浮液中加入 16.8ml (114mmol, 2eq)溴代乙酸叔丁酯和 1.93g (5.7mmol, 0.1eq)四正丁基硫酸氢铵和 400ml 50%氢氧化钠水溶液。该混合物在室温搅拌 4 小时, 补加 1.93g (5.7mmol, 0.1eq)四正丁基硫酸氢铵和 4.2ml 溴代乙酸叔丁基酯并继续搅拌过夜。将该溶液浓缩并加入 400ml 37% HCl 酸化。该溶液用乙酸乙酯萃取, 有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。除去溶剂, 得到 18.2g (定量的)白色固体状的反式-[4-(苄氧羰基甲基氨基)环己氧基]乙酸, MS: 320 ($M-H$)⁻.

5.3

类似于实施例 1.6, 由反式-[4-(苄氧羰基甲基氨基)环己氧基]乙酸和 3-(N-甲基氨基)丙酸乙酯制得白色油状的反式-3-([4-(苄氧羰基甲基氨基)环己氧基]乙酰基}甲基氨基)丙酸乙酯, MS: 435 (MH^+).

5.4

类似于实施例 2.2, 由反式-3-([4-(苄氧羰基甲基氨基)环己氧基]乙酰基}甲基氨基)丙酸乙酯制得黄色油状的反式-(4-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]甲氧基}环己基)甲基-氨基甲酸苄基酯, MS: 393 (MH^+).

5.5

在 2.0g 10% Pd/C 存在下, 将 15.0g (47.8mmol)反式-(4-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]甲氧基}环己基)甲基-氨基甲酸苄基酯在 400ml 乙酸乙酯中氢化 3 小时。除去催化剂后, 蒸发溶剂, 得到 15.3g (定量的)白色油状的反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-2-(4-甲基氨基环己氧基)-乙酰胺, MS: 259 (MH^+).

5.6

类似于实施例 3.10, 由反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-2-(4-甲基氨基环己氧基)-乙酰胺和氯甲酸 4-氯苄酯制得白色油状的反式-(4-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]甲氧基}环己基)甲基-氨基甲酸 4-氯苄基酯, MS: 413 (MH^+ , 1Cl).

5.7

类似于实施例 3.10, 由反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-2-(4-甲基氨基环己氧基)-乙酰胺和氯甲酸 4-三氟甲基苄酯制得无色油状的反式-(4-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]甲氧基}环己基)甲基-氨基甲酸 4-三氟甲基苄基酯, MS: 447 (MH^+).

5.8

类似于实施例 1.3, 由反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-2-(4-甲基氨基环己氧基)-乙酰胺和 4-溴苯磺酰氯制得白色油状的反式-2-{4-[(4-溴苯磺酰基)甲基氨基]环己氧基}-N-(3-羟基丙基)-N-甲基乙酰胺, MS: 477 (MH^+ , 1Br)。

5.9

类似于实施例 1.3, 由反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-2-(4-甲基氨基环己氧基)-乙酰胺和 4-(三氟甲基)苯磺酰氯制得白色油状的反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-2-{4-[甲基-(4-三氟甲基-苯磺酰基)氨基]环己氧基}-乙酰胺, MS: 467 (MH^+)。

实施例 6

6.1

将 20g (77.7mmol) BOC-氨甲环酸(tranexamic acid)在 162ml DMA 和 320ml THF 中的溶液冷却到 0℃, 用 7.46g (170.99mmol, 2.2eq)氯化钠(55% 油分散体)处理 30 分钟。使该混合物温热到室温, 再次冷却到 0℃并用 77.42ml (1243mmol, 16eq)碘甲烷处理, 然后温热到室温过夜。0℃下加入 230ml (2487.1mmol, 32eq) 32% NaOH 水溶液, 该溶液在室温搅拌 1 小时后在乙醚(x3)/水之间进行分配。将有机相蒸发除去 DMA。将残余物溶于 100ml 二噁烷中并在室温下用 233ml (233mmol) 1M NaOH 水溶液进行处理, 将该溶液搅拌过夜。将反应物在乙醚(x3)/水之间进行分配, 水相用 10% $KHSO_4$ 酸化并在乙醚(x3)/水之间进行分配, 用 10% NaCl 水溶液洗涤一次, 经硫酸钠干燥并蒸发, 得到 19.2g (87%)反式-4-[(叔丁氧羰基甲基氨基)甲基]环己烷-甲酸, MS: 270 ($M-H$)。

6.2

将 3.86g (14.23mmol)反式-4-[(叔丁氧羰基甲基氨基)甲基]环己烷甲酸溶于 36ml 二噁烷中, 冷却到 10℃并用 35.5ml (142.25mmol, 10eq) 4M HCl

的二噁烷溶液处理，然后温热到室温。2 小时后将该溶液蒸发至约 15ml，冷却到 0℃并用约 100ml 乙醚沉淀。过滤固体沉淀，用乙醚洗涤(x3)并减压干燥，得到 2.66g (90%)反式-4-甲基氨基甲基环己烷甲酸·HCl, MS: 172 (MH⁺), MP:261℃。

6.3

将 0.60g (2.89mmol)反式-4-甲基氨基甲基环己烷甲酸·HCl 与 7.57ml (36.28mmol, 12.5eq)六甲基二硅氮烷在 140℃加热回流 2.5 小时。将该溶液蒸发，溶于 6ml THF 并在 0℃下用 0.45ml (3.18mmol, 1.1eq)氯甲酸 4-氯苯酯处理，然后在室温搅拌过夜。在室温下加入 3ml 水后，加入 10ml 1M NaOH。室温下搅拌 1 小时后，加入 15ml 1M HCl。然后将该溶液在乙酸乙酯(x3)/水之间进行分配，经硫酸钠干燥并蒸发，得到 0.92g (98%)反式-4-[[4-氯苯氧基羰基]甲基氨基]甲基}环己烷甲酸，MS: 324 (M-H⁻, 1Cl)。

6.4

室温下，将 0.09g (0.276mmol)反式-4-[[4-氯苯氧基羰基]甲基氨基]甲基}环己烷甲酸在 2.5ml 二氯甲烷中的溶液用 1 滴 DMF 处理。在 5 分钟内加入 0.026ml (0.304mmol, 1.1eq)草酰氯并继续搅拌 90 分钟。蒸发溶液，将其再溶于 2.5ml 二氯甲烷并在 0℃下加到 0.197ml (2.21mmol, 7.2eq) 3-(甲基氨基)-1-丙醇[*Powell 等, Synthesis (1986), (4), 338-40*]溶液中。使反应物在室温下过夜，然后在乙醚(x3)/饱和碳酸氢钠水溶液之间进行分配。有机相用 10%氯化钠水溶液洗涤一次，经硫酸钠干燥并蒸发。用 5g 硅胶进行快速色谱纯化(乙酸乙酯:二氯甲烷, 1:9 至 9:1)，得到 0.064g (58%)纯的反式-{4-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]环己基甲基}甲基-氨基甲酸 4-氯苯酯，MS: 397 (MH⁺, 1Cl)

实施例 7

7.1

在-60℃至-67℃下，在30分钟内，向干冰冷却的30.0g (208mmol)反式-(4-羟甲基-环己基)甲醇在450ml四氢呋喃中的溶液中加入130ml (208mmol, 1eq) 1.6M正丁基锂溶液(1.6M的正己烷溶液)。在-78℃搅拌30分钟后，在10分钟之内加入32.3g (208mmol, 1eq)叔丁基二甲基氯硅烷。将该反应混合物在-65℃搅拌15分钟后，在室温搅拌过夜，然后在乙醚、1M HCl和水之间进行分配。有机相经硫酸镁干燥，减压浓缩，残余物用3:1 v/v 正己烷和乙酸乙酯混合液作为洗脱剂进行硅胶色谱，得到27.7g (51%)无色粘稠油状的纯的反式-[4-(叔丁基二甲基硅烷氧基甲基)环己基]甲醇，MS: 259 (MH⁺)。

7.2

在搅拌下，在20分钟内，向冰冷却的27.6g (107mmol)反式-[4-(叔丁基二甲基硅烷氧基甲基)环己基]甲醇和9.99ml (128mmol, 1.2eq)甲磺酰氯在350ml二氯甲烷中的溶液中加入29.6ml (213mmol, 2eq)三乙胺并使温度保持在0-10℃。将反应混合物在室温搅拌1小时。然后在二氯甲烷、1M HCl和水之间进行分配。二氯甲烷相经硫酸镁干燥并浓缩，得到38.2g无色粘稠油状的粗品反式甲磺酸4-(叔丁基二甲基硅烷氧基甲基)环己基甲酯，MS: 354 (M+NH₄⁺)。

7.3

将38.2g粗品反式甲磺酸4-(叔丁基二甲基硅烷氧基甲基)环己基甲酯和溶于380ml DMF中的16.7g (340mmol, 3.2eq)氰化钠在80℃搅拌2小时。该反应混合物冷却至室温后，将其在乙醚和水之间进行分配。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩，残余物经硅胶色谱纯化，用9:1 v/v 正己烷和乙酸乙酯混合液洗脱，得到24.2g (两步的收率80%)无色粘稠油状的纯的反式-[4-(叔丁基二甲基硅烷氧基-甲基)环己基]乙腈，MS: 290 (MNa⁺)。

7.4

在氢气氛下, 将 24.2g (90.5mmol)反式-[4-(叔丁基二甲基硅烷氧基-甲基)-环己基]乙腈、22ml (270mmol, 3eq) CHCl_3 和 2.4g PtO_2 (Degussa 223) 在 250ml 乙醇中在室温下搅拌 20 小时。然后过滤除去催化剂, 减压蒸发溶剂, 得到 17.1g (97%)无色固体状的纯的反式-[4-(2-氨基乙基)-环己基]甲醇·HCl 盐, MS: 158 (MH^+)。

7.5

在室温和搅拌下, 在 10 分钟内, 向 17.6g (90.9mmol)反式-[4-(2-氨基乙基)-环己基]甲醇·HCl 盐和 13.9ml (100mmol, 1.1eq)三乙胺在 120ml 二氯甲烷中的溶液中加入 21.8g (100mmol, 1.1eq)二碳酸二叔丁酯的 70ml 二氯甲烷溶液。室温搅拌 3 小时后, 将该反应混合物在二氯甲烷、1M HCl 和水之间进行分配。然后将二氯甲烷相用硫酸镁干燥并浓缩, 得到 27.9g 无色粘稠油状的反式-[2-(4-羟基甲基-环己基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯粗品, MS: 275 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$)。

7.6

将 27.9g (86.7mmol)反式-[2-(4-羟基甲基-环己基)乙基]-氨基甲酸叔丁酯、41ml (434mmol, 5eq)乙酸酐和 35ml (434mmol, 5eq)吡啶在 140ml 二氯甲烷中的溶液在室温搅拌 16 小时。然后将该反应混合物加到乙醚中并用 1M HCl、碳酸氢钠溶液和水洗涤。之后, 乙醚相经硫酸镁干燥并浓缩, 得到 26.0g 无色粘稠油状的粗品反式-乙酸 4-(2-叔丁氧羰基氨基-乙基)-环己基甲酯, MS: 200 [$(\text{M}-(\text{叔丁氧羰基}))\text{H}^+$]。

7.7

在 15 分钟内, 向冰冷却的、搅拌下的 26.0g 反式-乙酸 4-(2-叔丁氧羰基氨基-乙基)-环己基甲酯和 5.77ml (92.6mmol, 1.1eq)碘甲烷在 300ml DMF 中的溶液中加入 4.04g (92.58mmol, 1.1eq) NaH (55%油分散体)。在室温搅

拌过夜后,补加 1.65ml (26.5mmol, 0.3eq)碘甲烷和 1.16g (26.5mmol, 0.3eq) NaH,然后使该反应混合物在室温搅拌 1 小时。将该混合物在乙醚、1M HCl 和水之间进行分配。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩。残余物经硅胶色谱纯化,用 4:1 v/v 正己烷和乙酸乙酯混合液洗脱,得到 18.7g (3 步的收率为 68%)无色粘稠油状的纯的反式-乙酸 4-[2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)乙基]环己基甲酯, MS: 214 [(M-(叔丁氧羰基))H⁺].

7.8

在 5 分钟内,向冷却(~15℃)和搅拌下的 18g (57.4mmol)反式-乙酸 4-[2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)乙基]环己基甲酯在 135ml 二噁烷中的溶液中加入 63.2ml (63.2mmol, 1.1eq) 1M NaOH 水溶液。3 小时后,将反应物用 13ml MeOH 和 28.7ml (28.7mmol, 0.5eq) 1M NaOH 水溶液均化,然后再搅拌 1.5 小时。蒸发反应物以除去二噁烷,在乙醚(x3)/水之间进行分配,经硫酸钠干燥并蒸发,得到 17.13g (定量的)反式-[2-(4-羟甲基-环己基)乙基]甲基-氨基甲酸叔丁酯, MS: 272 (MH⁺)。

7.9

在 30 分钟内,将 17.1g (63.1mmol)反式-[2-(4-羟甲基-环己基)乙基]甲基-氨基甲酸叔丁酯在 60ml 四氯化碳、60ml 水和 90ml 乙腈中的溶液用 0.075g (0.33mmol, 0.05eq)氯化钨(III)水合物和 55.4g (259mmol, 4.1eq)偏高碘酸钠处理。6 小时后,淬析反应物并用二氯甲烷洗涤(x3)。将淬出的相在二氯甲烷(x3)/水之间进行分配,有机相经硫酸钠干燥并蒸发,得到 17.24g (96%)的反式-4-[2-(叔丁氧羰基-甲基-氨基)乙基]环己烷甲酸, MS: 284 (M-H)。

7.10

将 17.24g (60.4mmol)反式-4-[2-(叔丁氧羰基甲基氨基)乙基]环己烷甲酸溶于 150ml 二噁烷,冷却到 10℃并用 151ml (604.1mmol, 10eq) 4M HCl

的二噁烷溶液处理，然后温热到室温并搅拌 3 小时。将该溶液蒸发至约 15ml，用约 100ml 乙醚沉淀并冷却到 0℃。过滤固体沉淀物，用乙醚洗涤 (x3) 并减压干燥，得到 13.55g (定量的) 反式-4-(2-甲基氨基-乙基) 环己烷甲酸·HCl，MS: 186 (MH⁺)，MP: 212 - 214℃。

7.11

将 1.55g (7.00mmol) 反式-4-(2-甲基氨基-乙基) 环己烷甲酸·HCl 和 18.4ml (12.56mmol, 1.8eq) 六甲基二硅氮烷混合并在 145℃ 下加热回流 2.5 小时。将该溶液蒸发，残余物悬浮于 THF 中并在 0℃ 下用 1.07g (7.70mmol, 1.1eq) 氯甲酸 4-氯苯酯处理，然后将该溶液在室温下搅拌过夜。室温下加入 10ml 水，然后加入 10ml 1M NaOH。在室温下继续搅拌 1 小时。蒸发有机溶剂，残余物在正己烷(x3)/水之间进行分配。水相用 1M HCl 酸化并用乙酸乙酯萃取(x3)。有机相经硫酸钠干燥并蒸发，得到 1.92g (81%) 反式-4-{2-[(4-氯苯氧基羰基)甲基氨基]乙基} 环己烷甲酸，MS: 338 (M-H, 1Cl)。

7.12

在室温下，将 1.02g (3.00mmol) 反式-4-{2-[(4-氯苯氧基羰基)甲基氨基]乙基} 环己烷甲酸在 30ml 二氯甲烷中的溶液用 2 滴 DMF 处理，然后在 5 分钟内用 0.28ml (3.30mmol, 1.1eq) 草酰氯处理，并继续搅拌 90 分钟。将该溶液蒸发，并再溶于 15ml 二氯甲烷中，在 0℃ 下将该溶液加到 0.80g (9.00mmol, 3eq) 3-(甲基氨基)-1-丙醇 [Powell 等, Synthesis (4) 338-340 (1986)] 和 2.09ml (15.00mmol, 5eq) 三乙胺在 12ml 二氯甲烷中的溶液中。该反应物在室温保持 1 小时后，在乙醚(x3)/饱和碳酸氢钠水溶液之间进行分配。有机相用 10% NaCl 水溶液洗涤一次，经硫酸钠干燥并蒸发。经 90g 硅胶快速色谱纯化(乙酸乙酯:二氯甲烷, 1:1 至 4:1)，得到 0.95g (77%) 纯的反式-(2-{4-[(3-羟基-丙基)甲基-氨基甲酰基]环己基}乙基)甲基-氨基甲酸 4-氯苯酯，MS: 411 (MH⁺, 1Cl)。

7.13

类似于实施例 6.4, 将反式-4-{2-[(4-氯苯氧基羰基)甲基氨基]乙基}环己烷甲酸和 2-(甲基氨基)乙醇转化为反式-(2-{4-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]环己基}乙基)甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯, MS: 397 (MH^+ , 1Cl)。

7.14

类似于实施例 7.12, 将反式-4-{2-[(4-氯苯氧基羰基)甲基氨基]乙基}环己烷甲酸和 4-羟基哌啶转化为反式-{2-[4-(4-羟基哌啶-1-羰基)环己基]乙基}甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯, MS: 423 (MH^+ , 1Cl)。

实施例 8

8.1

向冰冷却的 10g (36.8mmol) 反式-[2-(4-羟基甲基环己基)乙基]甲基-氨基甲酸叔丁酯在 100ml 二氯甲烷中的溶液中加入 3.15ml (40.5mmol, 1.3eq) 甲磺酰氯, 然后加入 6.68ml (47.9mmol, 1.3eq) 三乙胺。然后将该反应混合物在室温搅拌 1 小时。加入 1M HCl, 分离两相, 无相用乙醚洗涤。合并的有机相用水洗涤并经硫酸镁干燥。浓缩该溶液, 得到 12.64g (98%) 无色油状的反式-甲磺酸 4-[2-(叔丁氧羰基甲基氨基)乙基]环己基甲酯, MS: 367 ($M+NH_4^+$)。

8.2

向 12.64g (36.17mmol) 反式-甲磺酸 4-[2-(叔丁氧羰基甲基氨基)乙基]环己基甲酯在 100ml DMF 中的溶液加入 4.51g (92mmol, 2.6eq) 氰化钠, 并将该溶液在 80℃ 搅拌 2 小时。使反应混合物冷却到室温后, 将其在乙醚和水之间进行分配。有机层经硫酸镁干燥并减压浓缩, 得到 10.14g (定量的) 无色油状的反式-[2-(4-氯基甲基-环己基)乙基]甲基-氨基甲酸叔丁酯粗品, MS: 298 ($M+NH_4^+$)。

8.3

在-70至-78℃下,向10.14g (36.17mmol)反式-[2-(4-氰基甲基-环己基)乙基]甲基-氨基甲酸叔丁酯在90ml二氯甲烷中的溶液中加入90ml (108.5mmol, 3eq) 1.2M DIBAH。将该溶液在该温度下搅拌4小时,小心地加入40ml 4M HCl,然后使该溶液缓慢地温热到室温。继续在室温搅拌10分钟,然后在乙醚和1M HCl之间进行分配。有机相用水洗涤,经硫酸镁干燥并减压浓缩。粗产物经柱色谱纯化,用正己烷:乙酸乙酯1:3洗脱,得到7.5g (73%)反式-甲基-{2-[4-(2-氧代-乙基)环己基]乙基}氨基甲酸叔丁酯。

将0.66g (2.3mmol)反式-甲基-{2-[4-(2-氧代-乙基)环己基]乙基}氨基甲酸叔丁酯溶于2ml四氯化碳、2ml乙腈和3ml水中。向该混合物中加入2.4mg (0.012mmol, 0.01eq)无水氯化钨(III),然后分成小份加入2.04g (9.5mmol, 4.1eq)偏高碘酸钠。在室温继续搅拌2小时,将混合物过滤并在二氯甲烷和水之间进行分配。有机相用水洗涤并用硫酸镁干燥。粗产物用正庚烷:乙酸乙酯1:4至1:1梯度洗脱进行柱色谱纯化,得到430mg (62%)无色油状的反式-{4-[2-(叔丁氧羰基甲基氨基)乙基]环己基}乙酸, MS: 317 ($M+NH_4^+$)。

8.4

室温下,向200mg (0.67mmol)反式-{4-[2-(叔丁氧羰基甲基氨基)乙基]环己基}乙酸和0.065ml (0.8mmol, 1.2eq) 2-(甲基氨基)乙醇的溶液中加入0.4ml (3.3mmol, 5eq) 4-乙基吗啉和0.31g (0.7mmol, 1.05eq) BOP。该溶液在室温搅拌3小时,用乙醚稀释并加入1M HCl。分离两相,有机相用水和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。蒸发得到234mg (定量的)无色油状的反式-[2-(4-{[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]甲基}环己基)乙基]甲基-氨基甲酸叔丁酯, MS:357 (MH^+)。

8.5

室温下,将220mg (0.6mmol)反式-[2-(4-{[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]甲基}环己基)乙基]甲基-氨基甲酸叔丁酯

基]甲基}环己基)乙基]甲基-氨基甲酸叔丁酯在 2ml 二氯甲烷中用 2ml 4N HCl 的二噁烷溶液处理。在该温度下保持 30 分钟后,加入乙醚并过滤,得到 210mg (定量)紫色胶状的反式-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-[4-(2-甲基氨基乙基)环己基]乙酰胺, MS:257 (MH⁺)。

8.6

类似于实施例 3.10, 由反式-N-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-[4-(2-甲基氨基乙基)环己基]乙酰胺和氯甲酸 4-氯苯酯制得无色胶状的反式-[2-(4-[(2-羟基乙基)甲基氨基甲酰基]甲基}环己基)乙基]甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯, MS: 411 (MH⁺)。

8.7

类似于实施例 8.4, 由反式-{4-[2-(叔丁氧羰基甲基氨基)乙基]环己基}乙酸和 3-(甲基氨基)-1-丙醇[Powell 等, Synthesis (4) 338-340 (1986)]制得浅黄色油状的反式-[2-(4-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]甲基}环己基)乙基]甲基-氨基甲酸叔丁酯, MS: 371 (MH⁺)。

8.8

类似于实施例 8.5, 由反式-[2-(4-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]甲基}环己基)乙基]甲基-氨基甲酸叔丁酯制得浅红色油状的反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-2-[4-(2-甲基氨基乙基)环己基]乙酰胺, MS: 271 (MH⁺)。

8.9

类似于实施例 3.10, 由反式-N-(3-羟基丙基)-N-甲基-2-[4-(2-甲基氨基乙基)环己基]乙酰胺和氯甲酸 4-氯苯酯制得无色胶状的反式-[2-(4-[(3-羟基丙基)甲基氨基甲酰基]甲基}环己基)乙基]甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯, MS: 425 (MH⁺)。

实施例 9

9.1

室温下, 将 0.41g (1.20mmol)反式-4-{2-[(4-氯苯氧基羰基)甲基氨基]乙基}环己烷甲酸在 12ml 二氯甲烷中的溶液用 1 滴 DMF 处理, 然后在 5 分钟内用 0.11ml (1.32mmol, 1.1eq)草酰氯处理并继续搅拌 90 分钟。将该溶液蒸发, 残余物再溶于 12ml 二氯甲烷。0℃下, 将该溶液加到 0.20g (1.56mmol, 1.3eq) 3-甲基氨基丙酸乙酯和 0.84ml (6.00mmol, 5eq)三乙胺在 4ml 二氯甲烷中的溶液中。使该反应混合物在室温保持 1.5 小时, 然后在乙醚(x3)/10% KHSO₄ 水溶液之间进行分配。有机相用 10% NaCl 水溶液洗涤一次, 经硫酸钠干燥并蒸发, 得到 0.51g (94%)反式-3-[(4-{2-[(4-氯苯氧基羰基)甲基氨基]乙基}环己烷羰基)甲基氨基]丙酸乙酯, MS: 453 (MH⁺, 1Cl)。

9.2

在 5 分钟内, 向冷却和搅拌下的 0.39g (0.87mmol)反式-3-[(4-{2-[(4-氯苯氧基羰基)甲基氨基]乙基}环己烷羰基)甲基氨基]丙酸乙酯在 2.6ml THF 中的溶液中加入 2.6ml (2.6mmol, 3eq) 1M LiOH 水溶液并将该溶液在室温下搅拌 2.5 小时。将反应物在乙醚(x3)/10% KHSO₄ 水溶液之间进行分配。有机相用 10% NaCl 洗涤, 经硫酸钠干燥, 蒸发, 得到 0.38g (定量的)反式-3-[(4-{2-[(4-氯苯氧基羰基)甲基氨基]乙基}环己烷羰基)甲基氨基]丙酸, MS:425 (MH⁺, 1Cl)。

9.3

在室温下, 将 0.088g (0.20mmol)反式-3-[(4-{2-[(4-氯苯氧基羰基)甲基氨基]乙基}环己烷羰基)甲基氨基]丙酸在 2ml 二氯甲烷中的溶液用 1 滴 DMF 处理, 然后用 0.019ml (0.22mmol, 1.1eq)草酰氯处理并继续搅拌 90 分钟。蒸发溶剂, 残余物再溶于 2.5ml 二氯甲烷并在 0℃下加到 0.25ml (2.00mmol, 10eq)甲胺 (33%乙醇溶液)在 2ml 二氯甲烷中的溶液中。该反应混合物在 0℃搅拌 3/4 小时后, 在乙醚(x3)/10% KHSO₄ 水溶液之间进行

分配。有机相用 10% NaCl 水溶液洗涤一次，经硫酸钠干燥并蒸发。经 20g 硅胶快速色谱纯化(二氯甲烷:甲醇, 98:2 至 95:5)，得到 0.042g (48%) 纯的反式-甲基-(2-{4-[甲基-(2-甲基氨基甲酰基-乙基)氨基甲酰基]环己基}乙基)氨基甲酸 4-氯苯酯, MS: 438 (MH^+ , 1Cl)。

9.4

类似于实施例 9.3, 由反式-3-[(4-{2-[(4-氯苯氧基羰基)甲基氨基]乙基}环己烷羰基)甲基氨基]丙酸和氨 (2M 乙醇溶液) 得到反式-(2-{4-[(2-氨基甲酰基-乙基)甲基氨基甲酰基]环己基}乙基)甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯, MS: 424 (MH^+ , 1Cl)。

实施例 10

10.1

类似于实施例 9.1, 由反式-4-{2-[(4-氯苯氧基羰基)甲基氨基]乙基}环己烷甲酸和 3 当量肌氨酰胺·HCl/16 当量三乙胺得到反式-{2-[4-(氨基甲酰基甲基-甲基氨基甲酰基)环己基]乙基}甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯, MS: 409 (MH^+ , 1Cl)。

10.2

类似于实施例 9.1, 由反式-4-{2-[(4-氯苯氧基羰基)甲基氨基]乙基}环己烷甲酸和 3 当量 isonipecotamide/5 当量三乙胺得到反式-{2-[4-(4-氨基甲酰基哌啶-1-羰基)环己基]乙基}甲基-氨基甲酸 4-氯苯基酯, MS: 450 (MH^+ , 1Cl), MP: 162-165°C, 分解。

实施例 A

以常规方式制备包含下列成分的包衣片：

成分	含量/片	
核芯：		
式(I)化合物	10.0mg	200.0mg
微晶纤维素	23.5mg	43.5mg
水合乳糖	60.0mg	70.0mg
聚维酮 K30	12.5mg	15.0mg
淀粉甘醇酸钠	12.5mg	17.0mg
硬脂酸镁	1.5mg	4.5mg
(核芯重量)	120.0mg	350.0mg
膜衣：		
羟丙基甲基纤维素	3.5mg	7.0mg
聚乙二醇 6000	0.8mg	1.6mg
滑石粉	1.3mg	2.6mg
氧化铁(黄)	0.8mg	1.6mg
二氧化钛	0.8mg	1.6mg

将活性成分过筛并与微晶纤维素混合，该混合物用聚乙烯吡咯烷酮的水溶液制粒。将颗粒与淀粉甘醇酸钠和硬脂酸镁混合并压制，得到重量分别为 120mg 或 350mg 的核芯。将该核芯用上述膜衣的水溶液或悬浮液包衣。

实施例 B

以常规方式制备包含下列成分的胶囊：

成分	含量/粒
式(I)化合物	25.0mg
乳糖	150.0mg
玉米淀粉	20.0mg
滑石粉	5.0mg

将这些成分过筛、混合并填充到 2 号胶囊中。

实施例 C

注射液具有下列组成：

式(I)化合物	3.0mg
聚乙二醇 400	150.0mg
乙酸	适量，调整 pH 至 5.0
注射用水	加至 1.0ml

将活性成分溶于聚乙二醇 400 和注射用水(部分)的混合液中。用乙酸将 pH 调至 5.0。加入余量水，将体积调整至 1.0ml。将溶液过滤，用适当的 overage 填装到小瓶中并灭菌。

实施例 D

以常规方式制备包含下列成分的软明胶胶囊：

胶囊内容物	
式(I)化合物	5.0mg
黄蜡	8.0mg
氢化大豆油	8.0mg
部分氢化的植物油	34.0mg
大豆油	110.0mg
胶囊内容物重	165.0mg

明胶胶囊	
明胶	75.0mg
甘油 85 %	32.0mg
Karion 83	8.0mg (干物)
二氧化钛	0.4mg
氧化铁黄	1.1mg

将活性成分溶于温热融化的其他成分中并将该混合物填充到适当尺寸的软明胶胶囊中。按照常规方法处理填充好的软明胶胶囊。

实施例 E

以常规方式制备包含下列成分的小药袋:

式(I)化合物	50.0mg
乳糖, 细粉	1015.0mg
微晶纤维素(AVICEL PH 102)	1400.0mg
羧甲基纤维素钠	14.0mg
聚乙烯吡咯烷酮 K30	10.0mg
硬脂酸镁	10.0mg
矫味剂	1.0mg

将活性成分与乳糖、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混合并用聚乙烯吡咯烷酮与水的混合液制粒。颗粒与硬脂酸镁和矫味剂混合并填充到小药袋中。