



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101212969 B

(45) 授权公告日 2013. 08. 07

(21) 申请号 200680023720. 3

A61K 31/505 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 06. 07

C07D 213/82 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 413/04 (2006. 01)

60/688, 306 2005. 06. 07 US

C07D 239/36 (2006. 01)

C07D 403/04 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07D 295/088 (2006. 01)

2007. 12. 28

C07D 239/30 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

C07D 403/12 (2006. 01)

PCT/US2006/022025 2006. 06. 07

A61P 25/24 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

(56) 对比文件

W02006/133242 EN 2006. 12. 14

US 5521179 A, 1996. 05. 28, 说明书第

1-2, 128 栏.

(73) 专利权人 药典公司

EP 0509769 A2, 1992. 10. 21, 说明书第 2, 85

地址 美国新泽西

页.

(72) 发明人 J·J·莱图尔诺 何国勤

US 20040006230 A1, 2004. 01. 08, 说明书全

M·J·奥尔迈耶 P·乔基尔

文.

C·M·里维埃罗

审查员 刘广宇

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 张敏

(51) Int. Cl.

A61K 31/4412 (2006. 01)

A61K 31/50 (2006. 01)

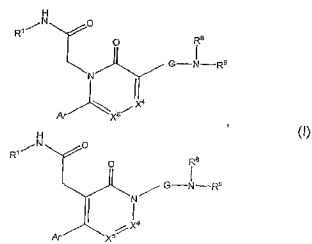
权利要求书3页 说明书38页

(54) 发明名称

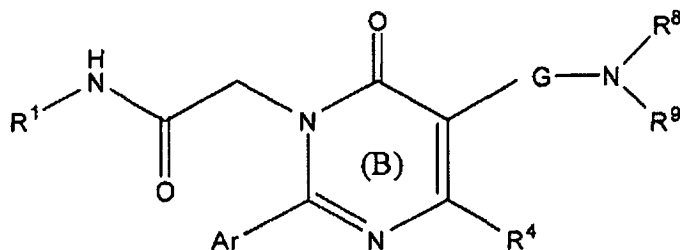
用于抑郁和应激障碍的噻酮和二噻酮 V3 抑制剂

(57) 摘要

公开了可用于治疗抑郁、应激和其它障碍的取代吡啶、嘧啶、吡嗪、吡啶酮、嘧啶酮、吡嗪酮和苯乙酰胺。所述化合物具有下式：



1. 下式化合物：



其中

R^1 选自 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{3-10} 环烷基 C_{1-2} 烷基, 所述 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{3-10} 环烷基 C_{1-2} 烷基任选被一个或多个卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基或苄基取代；

Ar 选自

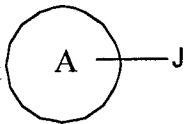
(i) C_{6-10} 芳基, 任选被 1-3 个选自下述的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、 $COOR^5$ 、 NR^6R^7 、苯基、 C_{5-6} 杂芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷氧基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷氧基任选被一个或多个卤素取代；

(ii) C_{5-10} 杂芳基, 任选被选自甲基、 C_{1-6} 烷氧基或卤素中的取代基取代；以及

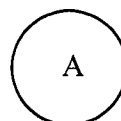
(iii) C_{4-7} 环烷基；

R^4 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或卤素, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基任选被一个或多个卤素取代；

G 是两末端跨越 4-7 个原子的连接部分, 其中 G 是 C_4-C_7 -亚烷基, 其中一个或多个 CH_2 可以被 S、S(O)、 SO_2 、O、 $C(=O)$ 、 $CHOH$ 、NH、CHF、 CF_2 、 $CH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 或 $C(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 替代, 条件是: (1) 相邻的 CH_2 残基不能被 S、S(O)、 SO_2 或 O 替代；以及 (2) S、S(O)、 SO_2 、O 和 NH 残基不能仅仅被单个碳隔开或者

G 是与 B 环和 NR^8R^9 相连的杂环, 其中 G 是  其中 J 是直接键或 C_{1-6} 烃；以

及

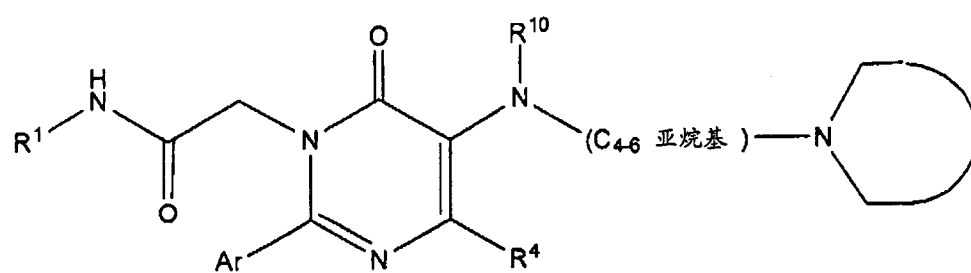
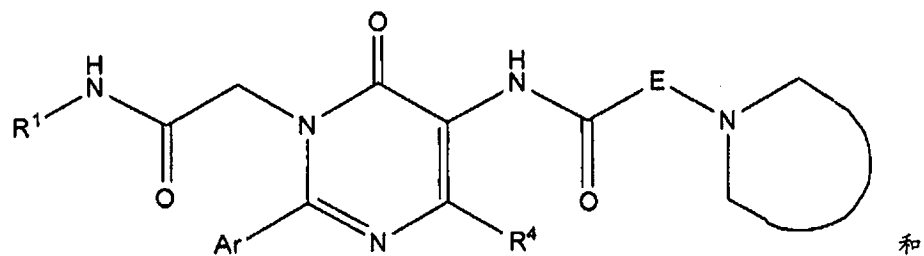
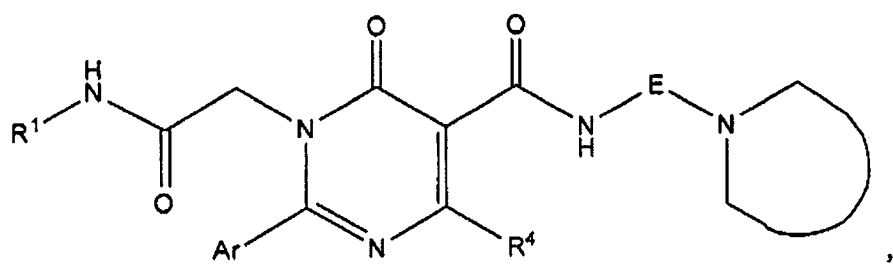
 是具有 4-7 个原子的单环杂环或者具有 9-13 个原子的二环杂环；

R^8 和 R^9 独立地是 H 或 C_{1-6} 烷基或者 NR^8R^9 是在一个或两个环中具有 3-10 个碳的饱和含氮杂环；

条件是: 当 G 是亚烷基时, R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基 C_{1-2} 烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R^8 和 R^9 中的至少一个不是氢。

3. 根据权利要求 1 的选自下式的化合物：



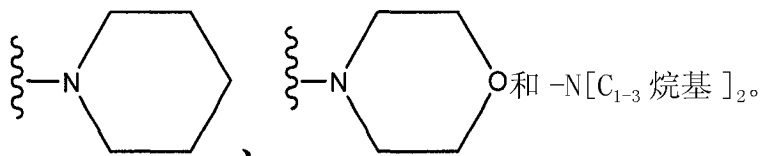
其中

E 是 C_{2-10} 烃; 以及

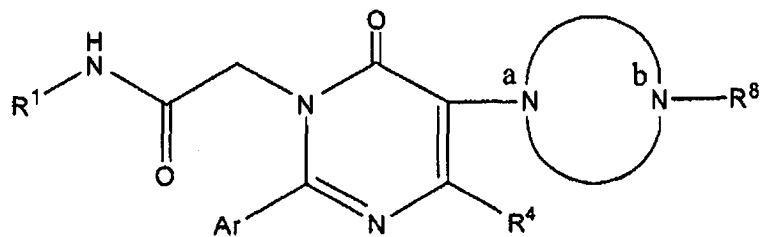


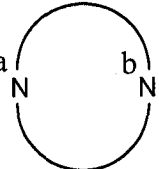
4. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 A 是 5 或 6-元含氮杂环以及 J 是亚甲基、亚乙基或亚丙基。

5. 根据权利要求 4 的化合物, 其中 $-NR^8R^9$ 选自

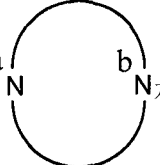


6. 根据权利要求 1 的下式化合物:



其中  是具有 6-8 个原子的含氮单环杂环或者具有 9-13 个原子的二环杂环，

其中标记 b 的氮是权利要求 1 中的氮，标记 a 的氮被包含在权利要求 1 中的 G 的定义内。

7. 根据权利要求 6 的化合物，其中  是六氢 -1,4- 二氮杂 环。

革

8. 根据权利要求 1-2 中任意一项的化合物，其中 R^1 选自 C_{4-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和被苯基、甲氧基或炔基取代的 C_{1-3} 烷基。

9. 根据权利要求 8 的化合物，其中 R^1 选自叔丁基、异丙基、环戊基、 α -甲基苄基、甲氧丙基和炔丙基。

10. 根据权利要求 1-2 中任意一项的化合物，其中 Ar 选自苯基和被卤素、甲基或甲氧基取代的苯基。

11. 药物制剂，其中含有可药用载体和根据权利要求 1-10 中任意一项的化合物。

12. 根据权利要求 1-10 中任意一项的化合物在制备药物中的用途，其中所述药物用于治疗选自抑郁、应激障碍和攻击性行为中的障碍。

用于抑郁和应激障碍的噻酮和二噻酮 V3 抑制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及化学上一类可用于治疗抑郁、应激和其它障碍的取代吡啶、嘧啶、吡嗪、吡啶酮、嘧啶酮、吡嗪酮和苯乙酰胺类化合物。

[0002] 发明背景

[0003] 下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴是人和其它哺乳动物的主要应激轴。各种应激原 (和多种其它类型的刺激原) 可以引起由前垂体腺释放出激素 ACTH (促肾上腺皮质激素)。ACTH 进入系统循环后, 作用于肾上腺皮层促进了糖皮质激素 (人中主要的内源性糖皮质激素是氢化可的松, 啮齿动物中主要是肾上腺酮) 的合成和释放。糖皮质激素发挥广谱作用, 其主要目的在于动员各种能量来源以对应激原成功产生响应并最终与其相适应。

[0004] 男性中 HPA 轴活性异常升高与各种精神病的发展有关, 其中部分在病理学上与应急相关。氢化可的松水平升高作为 HPA 轴活动过度和正常负反馈调节进程降低的标志, 是情感障碍和各种其它精神病障碍中的普遍现象, 因此被广泛用作诊断工具 (Holsboer 等人, Biol. Psych. 1986, 21, 601-611)。通常认为 HPA 轴失调是易受伤性升高的反映以及对慢性应激适应较差, 因此慢性应激在情感疾病的发展过程中具有重要作用 (Sperry 和 Carlson, DSM-IV diagnosis to treatment, 2nd Edition, Taylor & Francis, 1996)。上述核心思想可以得到实验证据 (利用具有慢性应激的动物模型) 的支持, 在该动物模型中 HPA 功能异常与在临床研究中观察到的大致相同 (De Goeij 等人, Neuroendocrinology, 1991, 53, 150-159; Plotsky 和 Meaney, Mol. Brain Res. 1993, 18, 195-200)。

[0005] 人和大鼠中主要的 ACTH 促分泌素是 CRH (促肾上腺皮质激素释放激素) 和 AVP (精氨酸加压素)。在 HPA 轴中, 上述肽激素通过下丘脑中室旁核 (PVN) 的小细胞神经元合成。这类神经元的轴突向中央隆突的外部区域突出, 激素产物由此进入垂体门系统并浸泡用于制备 ACTH 的促皮质激素细胞。CRH 和 AVP 协同作用于促皮质激素细胞以调节两者和人中的 ACTH 分泌。

[0006] HPA 轴可由心理应激 (即需要对刺激原进行认知判断的应激) 最有效激活。AVP 和 CRH 释放模式作为所涉及应激原类型的函数而变化。不管是生理性的还是心理性的急性应激, 都能引起迅速和强烈释放 CRH。然而, 对于几种心理性应激原而言, 其慢性应用可以引起中央隆突中 AVP 储存增多、mRNA 合成增加以及 AVP 神经分泌颗粒减少, 而 CRH 合成和释放的类似标记物却相对不受影响。有临床和实验数据表明应激提高了共同表达 CRH 和 AVP 的 PVN 神经元数量, 以及 AVP 的大脑水平在罹患情感障碍的患者中有所升高, 当综合前述结果与这些临床和实验数据考虑时, 表明 AVP 具有作为 ACTH 促分泌剂的重要作用。另外, 还表明慢性心理性应激与重点由 CRH 转移至 AVP-控制的 HPA 轴活性有关。因此, AVP 在文献所记载的情感障碍中出现 HPA 活动过度具有中枢性作用。

[0007] AVP 对垂体可托多松的作用受加压素 V3 (或 V1b) 受体的介导, 后者是已知的并已被克隆 (人受体: Sugimoto 等人, J. Biol. Chem., 1994, 269, 27088-27092)。针对抑郁患者的临床研究报道证实 V3 受体与抑郁有关, 这些临床研究报道指出对 CRH 的钝性 ACTH 响应可以通过联合施用去氨加压素 (dDAVP, 这是一种具有 V3 亲和力的 AVP 激动剂) 加以恢复

(Scott 和 Dinan, Life Sciences, 1998, 62, 1985-1988)。在啮齿动物中使用非选择性 V3 拮抗剂进行研究表明, V3 受体在控制垂体 ACTH 释放中确实具有功能性作用 (Bernardini 等人, Neuroendocrinology, 1994, 60, 503-508)。因此, 加压素拮抗剂可用于调节和正常化垂体 ACTH 释放以及随后出现在 CNS 障碍中的 HPA 轴功能障碍, CNS 障碍其特征具有异常的 HPA 轴负反馈机理。

[0008] 研究表明, V3 拮抗剂可用于治疗攻击性行为 [参见 Wersinger 等人 *Mol. Psychiatry* 7, 975-984 (2002); Blanchard 等人 *Pharmacol. Biochem. Behav.* 80, 189-194 (2005); 和 Wersinger 等人 *Horm. Behav.* 46, 638-645 (2004)]; 老年失眠 [参见 Kalamatianos 等人 *J. Neuroendocrinol.* 16, 493-501 (2004)]; 癌症 [参见 Dahia 等人 *J. Clin. Endocrin. Metab.* 81, 1768-1771 (1996)]; 库兴氏疾病 [参见 Perraudin 等人 *J. Clin. Endocrin. Metab.* 80, 2661-2667 (1995)]; 胰腺疾病 [参见 Folny 等人 *Am. J. Physiol.* 285, E566-576 (2003)]; 以及实现利尿 [参见 Chen 等人 *J. Neurosci. Res.* 60, 761-766 (2000)]。

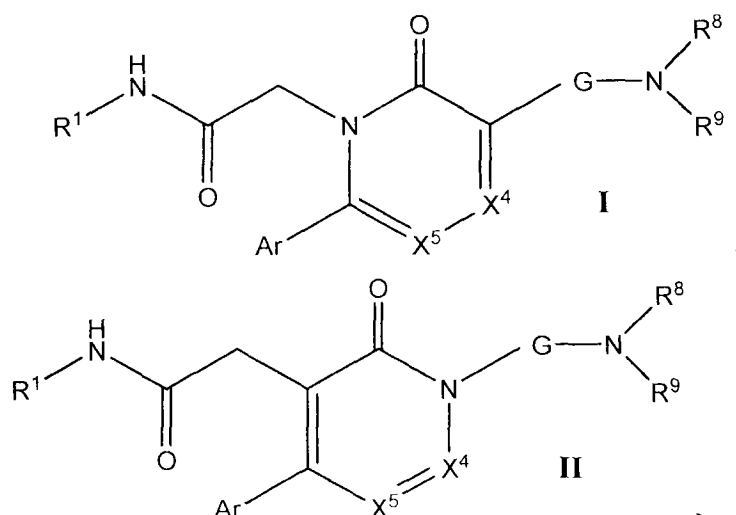
[0009] 除了 V3 受体外, 加压素也可以激活外周受体, 也就是主要在肝和血管组织中发现的 V1a 受体和主要在肾脏组织中发现的 V2 受体。这些受体之间的相互作用可以调节 AVP 的加压和抗利尿作用。

[0010] 尽管存在多种已知对 V1a 或 V2 受体具有选择性的非肽低分子量拮抗剂 (最新综述参见 Freidinger 和 Pettibone, *Medicinal Research Reviews*, 1997, 17, 1-16), 但是仅有少数已知非肽配体对 V3 受体具有选择性 (参见例如 WO 01/55130 和 WO 04/009585)。因此, 仍然需要另外的既安全又有效的非肽 V3 选择性拮抗剂。

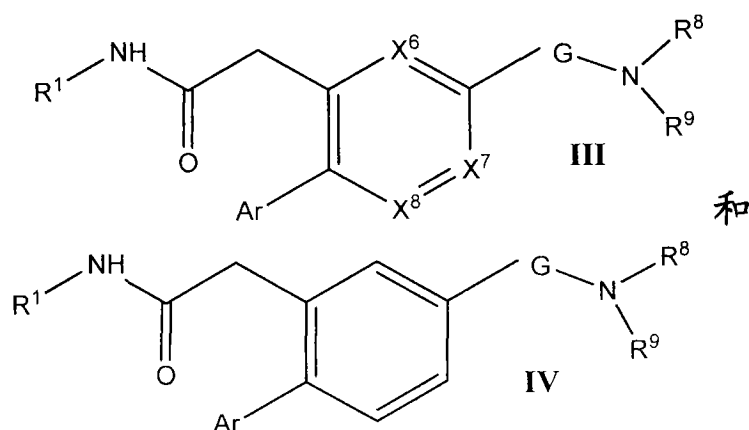
[0011] 发明概述

[0012] 根据本发明实施方案, 提供了下式化合物:

[0013]



[0014]



[0015] 在通式 I 和 II 中, X^4-X^5 选自 CR^4-CR^5 、 $N-CR^5$ 和 CR^4-N ; 在通式 III 中, X^6 、 X^7 和 X^8 之一为 N, 另外两个是 CR^4 和 CR^5 。

[0016] R^1 选自 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-10}) 环烷基、 $[(C_{3-10})$ 环烷基 (C_{1-2}) 烷基], 所述 (C_{1-10}) 烷基、 (C_{3-10}) 环烷基和 $[(C_{3-10})$ 环烷基 (C_{1-2}) 烷基] 任选被一个或多个卤素、 (C_{1-6}) 烷氧基、 (C_{2-6}) 烯基、 (C_{2-6}) 炔基、苯基或苄基取代;

[0017] Ar 选自:

[0018] (i) (C_{6-10}) 芳基, 任选被 1-3 个选自下述的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、 $COOR^5$ 、 NR^6R^7 、苯基、 (C_{5-6}) 杂芳基、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-6}) 环烷基、 (C_{1-6}) 烷氧基和 (C_{3-6}) 环烷氧基, 所述 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-6}) 环烷基、 (C_{1-6}) 烷氧基和 (C_{3-6}) 环烷氧基任选被一个或多个卤素取代;

[0019] (ii) (C_{5-10}) 杂芳基, 任选被选自甲基、 (C_{1-6}) 烷氧基或卤素中的取代基取代; 以及

[0020] (iii) (C_{4-7}) 环烷基;

[0021] R^4 和 R^5 独立地选自 H、 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{1-6}) 烷氧基或卤素, 所述 (C_{1-6}) 烷基和 (C_{1-6}) 烷氧基任选被一个或多个卤素取代;

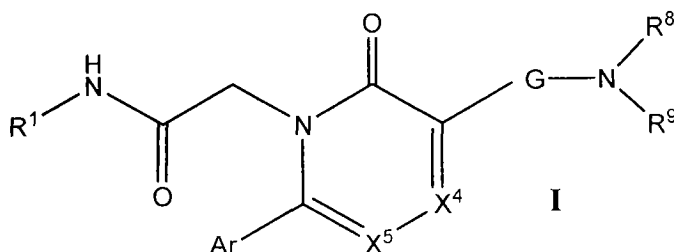
[0022] G 是两末端跨越 4-7 个原子的连接部分 (moiety); 以及

[0023] R^8 和 R^9 是联合保持 N 碱性的残基。

[0024] 当 X^4-X^5 是 CR^4-N 以及 G 是亚烷基时, R^1 必须选自 (C_{1-6}) 烷基、 (C_{3-6}) 环烷基和 $[(C_{3-6})$ 环烷基 (C_{1-2}) 烷基]。当 R^1 不受上述取值子集所限制时, G 是掺入至少一个 (a) sp^2 杂化碳; 或 (b) 环状结构的连接部分。或者, 当 R^8 和 R^9 一起形成 4- 至 7- 元含氮杂环时, 针对 R^1 所有取值, G 可以另外是 $-N(R^{10})-(C_{4-6})$ 亚烷基。 R^{10} 是 H 或 (C_{1-6}) 烷基。

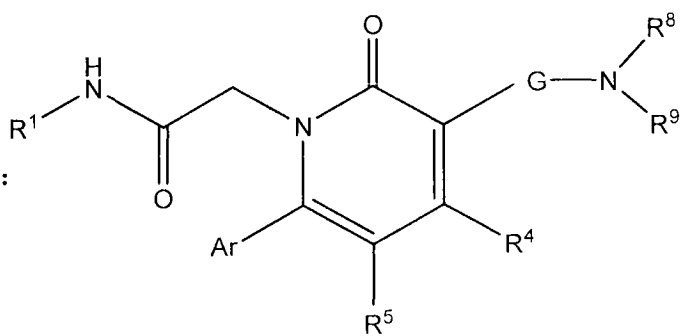
[0025] 根据本发明实施方案的亚属化合物是属 I:

[0026]

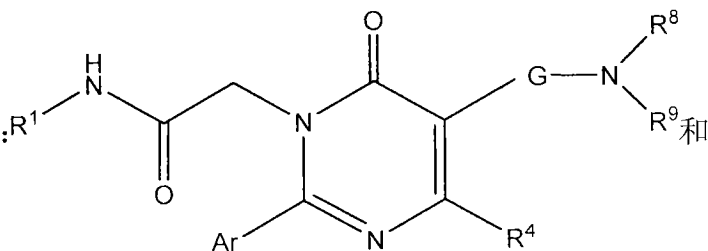


[0027] 属 I 可以分为三种亚类:

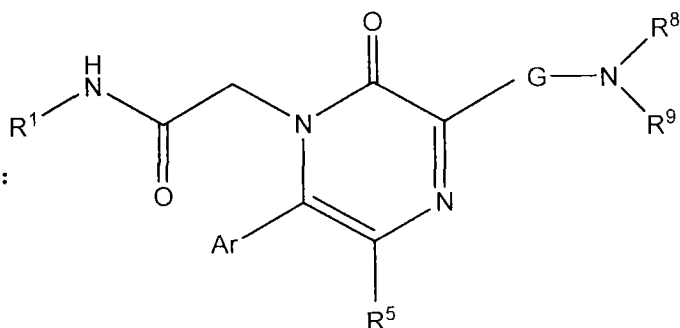
[0028] 吡啶酮：



[0029] 嘧啶酮：R1-NH-C(=O)-CH2-N-和



[0030] 吡嗪酮：

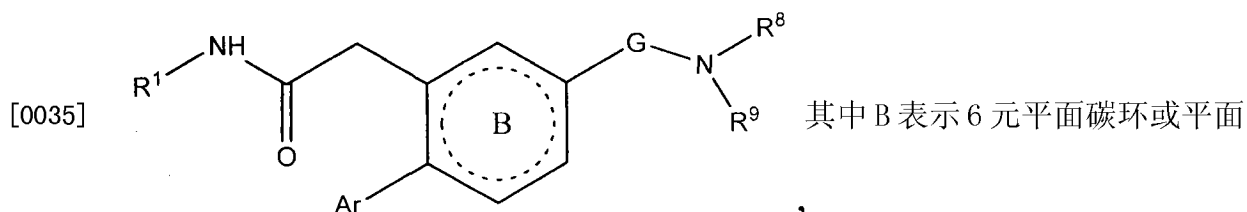


[0031] 在本发明另一实施方案中，提供了其中含有可药用载体和上述化合物的药物制剂。

[0032] 在本发明另一实施方案中，提供了使用上述化合物治疗抑郁、应激障碍、攻击性行为、老年病人失眠、癌症、库兴氏疾病和胰脏疾病和实现利尿的方法。

[0033] 发明详述

[0034] 在本发明部分实施方案中，提供了落入下述通式的吡啶、嘧啶、吡嗪、吡啶酮、嘧啶酮、吡嗪酮和苯乙酰胺类化合物：



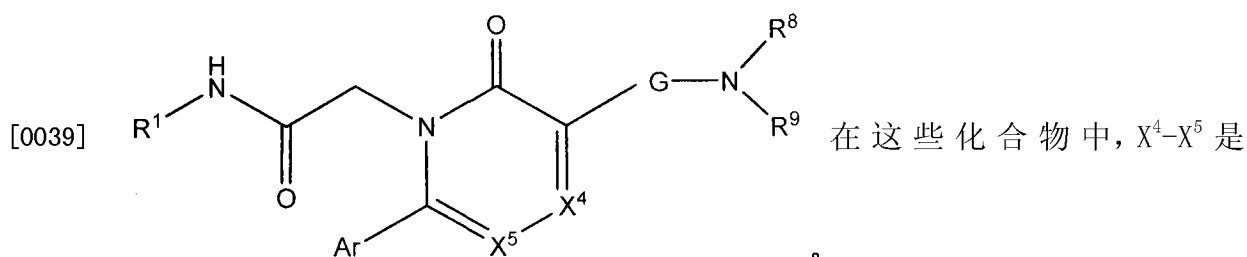
含氮杂环。

[0036] 如上所示，G 是两末端跨越 4-7 个原子的连接部分。换句话说，-NR⁸R⁹ 必须远离环 B 4-7 个原子。G 的具体组成并不关键。通常 G 掺入 sp² 杂化碳或环状结构。当 R⁸ 和 R⁹ 一起形成 4- 至 7- 元含氮杂环时，G 可以是 -N(R¹⁰)-(C₄₋₆)- 亚烷基。因此，例如 G 可以是 (C₄-C₇)- 亚烷基，其中一个或多个 -CH₂- 可以被 -S-、-S(O)-、-SO₂-、-O-、-C(=O)-、-CHOH-、-NH-、CHF、CF₂、-CH(O- 低级烷基)-、-CH(O- 低级酰基)-、-CH(低级烷基)- 或 -C(低级烷基)₂- 替代，条件是：(1) 相邻的 -CH₂- 残基不能被 -S-、-S(O)-、-SO₂- 或 -O- 替代；以及 (2) -S-、-S(O)-、-SO₂-、-O- 和 -NH- 残基不能仅仅被单个碳隔开。G 还可以是任选被取代的

碳环或杂环,与B环和 $-NR^8R^9$ 通过直接键或 C_1-C_5 亚烷基链相连。G还可以是任选被取代的含氮杂环,与B环通过直接键或 C_1-C_5 亚烷基链相连;在该情形中,含氮杂环中的氮可以相当于 $-NR^8R^9$,使得 R^9 形式上成为G的一部分。 R^8 和 R^9 还可以一起与G相连使得形成含氮杂环,例如在一个环碳原子上与连接吡啶环和环B的连接基团相连的吡啶环。在上述情形中,环B与含氮杂环的碳原子之间可以存在4-7个原子。

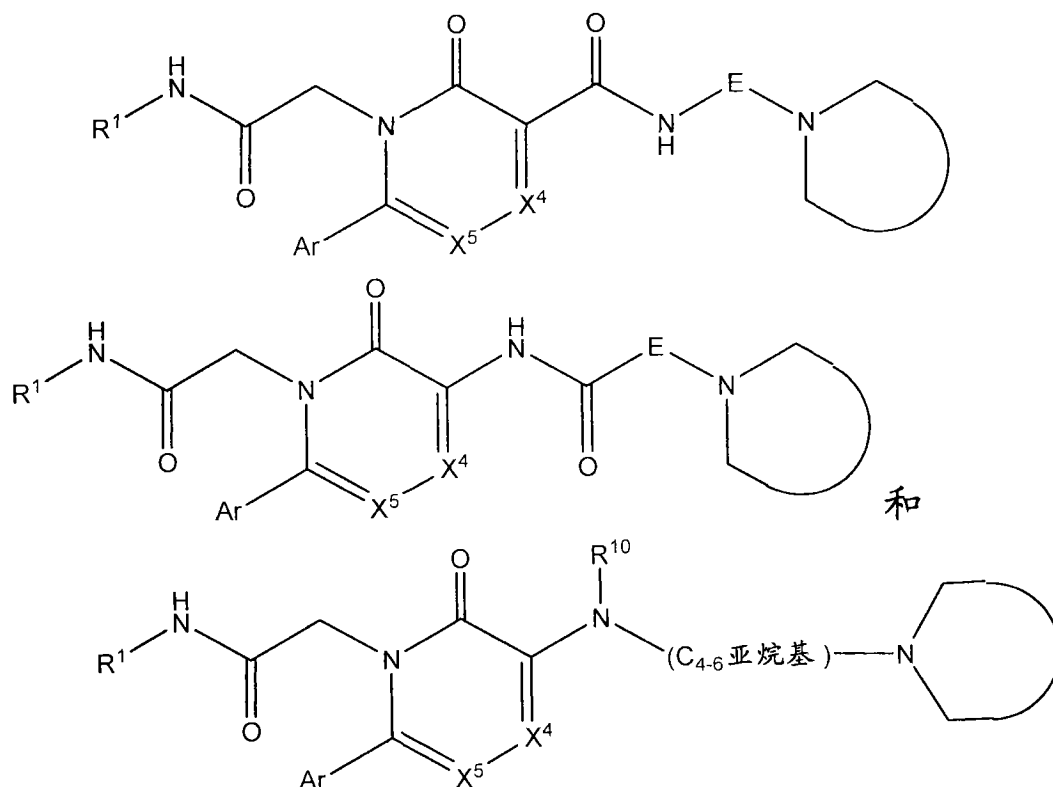
[0037] 残基 R⁸ 和 R⁹ 必须保持 N 的碱性。例如,各种类型的烷基残基落入本发明范围内;将氮结合在环中的亚烷基及类似残基(如具有间断杂原子的亚烷基)落入本发明范围内。甚至引入芳香性的残基也是可以接受的,只要该氮保持碱性(如吡啶)。破坏氮碱性的酰基残基(如 R⁸ = 乙酰基)不在本发明范围内。在某些情形中,R⁸ 和 R⁹ 中的一个或两个可以是氢。上述概念将在下面的正文和实施例中进行更充分的说明。

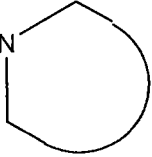
[0038] 根据本发明部分实施方案的属包括落入上述通式 I 范围内的吡啶酮、嘧啶酮和吡嗪酮类化合物：


$$\text{CR}^4\text{-CR}^5, \text{N-CR}^5 \text{ 或 } \text{CR}^4\text{-N}。$$

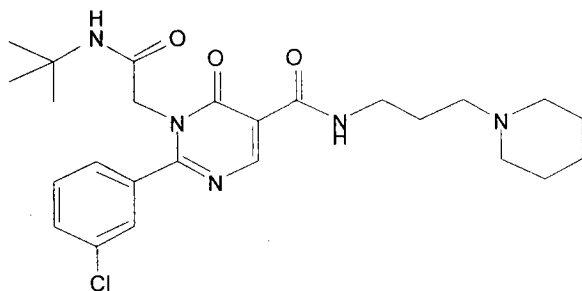
[0040] 根据本发明实施方案的亚属的实例包括这样的亚属：其中 $-NR^8R^9$ 是在一个或两个环中具有 3-10 个碳的饱和含氮杂环，优选哌啶或吗啉，以及 G 是通过酰胺或胺与吡啶酮、嘧啶酮或吡嗪酮相连的 (C_{3-10}) 烃链：

[0041]

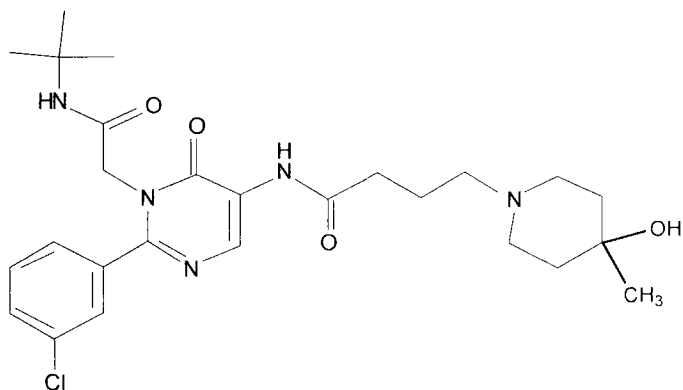


[0042] 其中 E 是 (C_{2-10}) 烃；以及  是在一个或两个环中具有 3-10 个碳的饱和含

氮杂环。所述含氮杂环可以被取代，例如 4-羟基哌啶-1-基、4-羟基-4-甲基哌啶-1-基和 4,4-二甲基哌啶-1-基。所述 (C_{2-10}) 烃可以是直链、支链或环状，只要保持在 $-NR^8R^9$ 和吡啶酮、嘧啶酮或吡嗪酮环之间间隔 4-7 个原子。属于该亚属的种类实例包括：

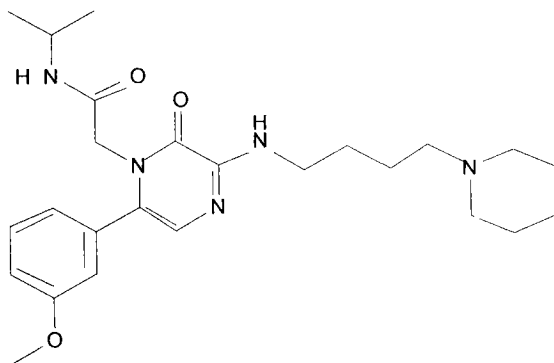


[0043]

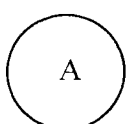
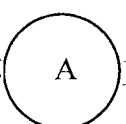


和

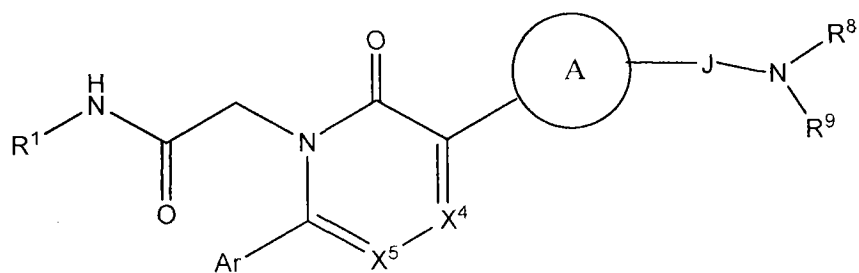
[0044]



[0045] 根据本发明实施方案的亚属的另一实例是这样的亚属：其中 $-NR^8R^9$ 通过直接键或 (C_{1-6}) 烃 J 与具有 4-7 个原子的单环碳环或杂环或者具有 9-13 个环子的二环碳环或杂环

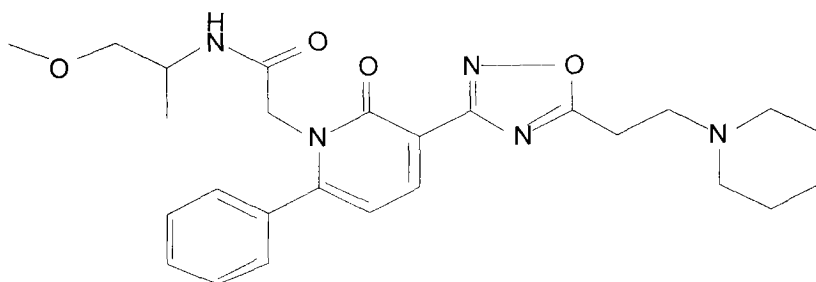
 相连。所述碳环或杂环  直接与吡啶酮、嘧啶酮或吡嗪酮相连：

[0046]

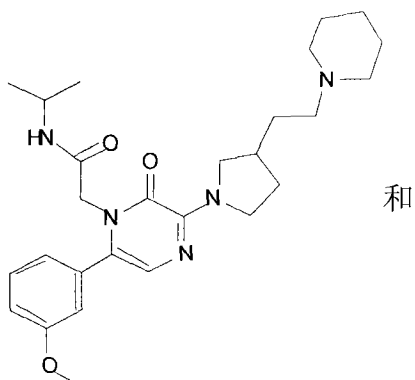


[0047] 在部分实施方案中，**A** 是 5 或 6- 元含氮杂环（如 二唑基、吡咯烷基和 哌啶基）以及 J 是亚甲基、亚乙基或亚丙基；在部分实施方案中， $-NR^8R^9$ 选自哌啶、吗啉和 $-N[C_{1-3} \text{ 烷基}]_2$ 。属于该亚属的种类实例包括：

[0048]

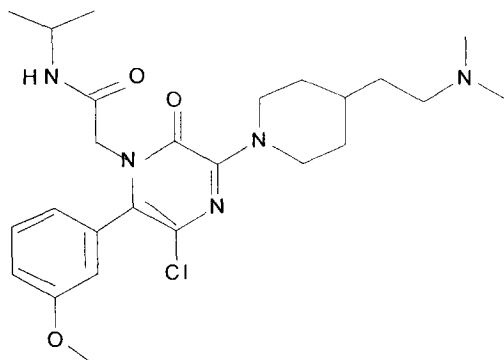


[0049]



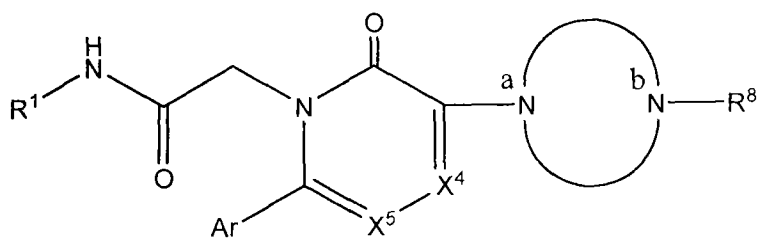
和

[0050]

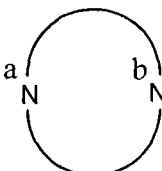


[0051] 根据本发明实施方案的亚属的另一实例是这样的亚属：其中 R^9 是“向后结合 (tied back)”直接与吡啶酮、嘧啶酮或吡嗪酮环相连的氮的亚烷基或类似残基（如具有间断杂原子的亚烷基）：

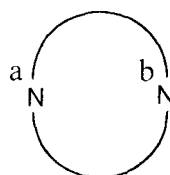
[0052]



[0053] 其中

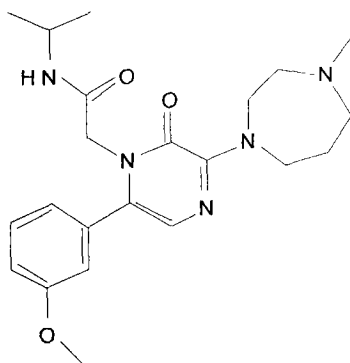
[0054]  是具有 6-8 个原子的含氮单环杂环或者具有 9-13 个原子的二环杂环，

其中标记 b 的氮是权利要求 1 的氮，标记 a 的氮被包含在 G 的定义内。在一实施方案中，

 是六氢 -1,4- 二氮杂 环。其实例是

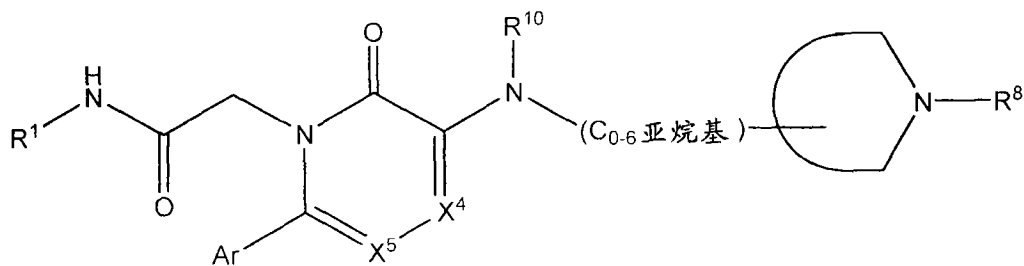
草

[0055]

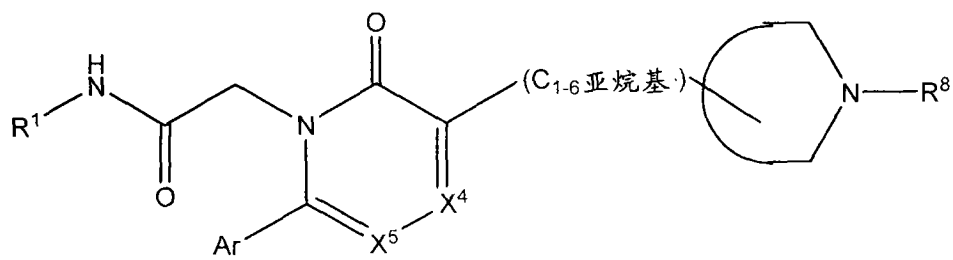


[0056] 根据本发明实施方案的亚属的另一实例是这样的亚属：其中 R^9 是“向后结合”通过胺或酰胺连接与吡啶酮、嘧啶酮或吡嗪酮环相连的链的亚烷基或类似残基（如具有间断杂原子的亚烷基）。这类化合物可以被认为是在一个或两个环中具有 3-10 个碳的饱和含氮杂环与吡啶酮、嘧啶酮或吡嗪酮环通过亚烷基链、胺或酰胺连接相连：

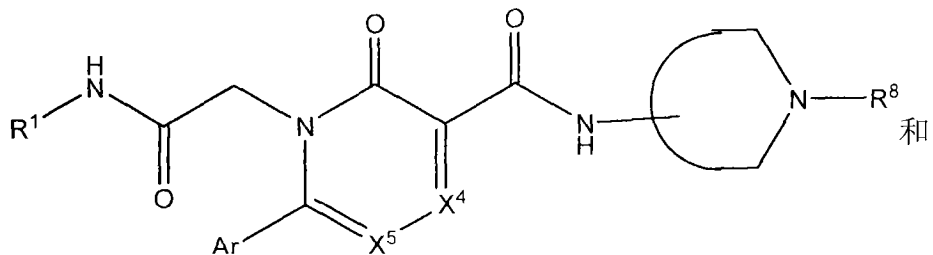
[0057]



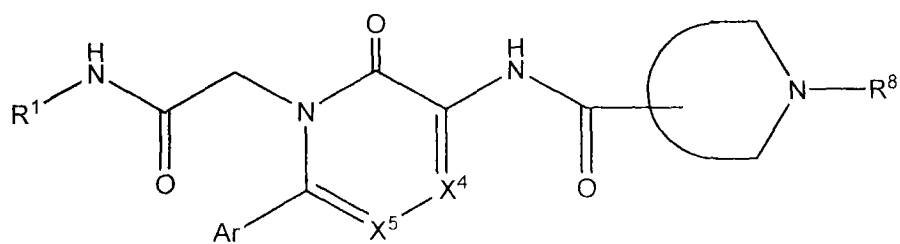
[0058]



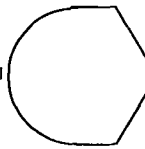
[0059]

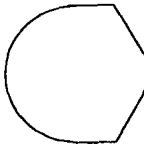


[0060]

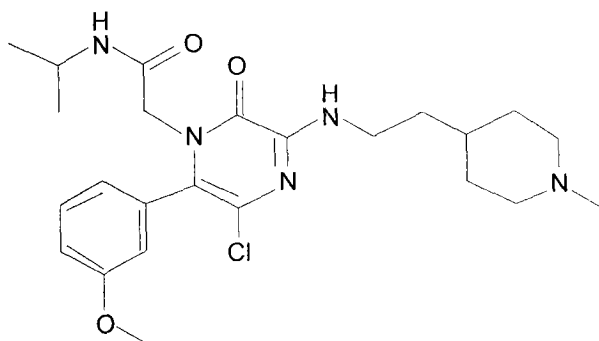


[0061]

其中  N 是在一个或两个环中具有 3-10 个碳的饱和含氮杂环；以及 R⁸ 是

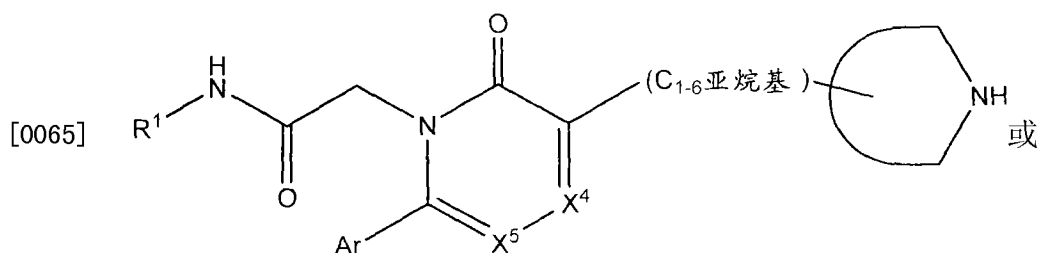
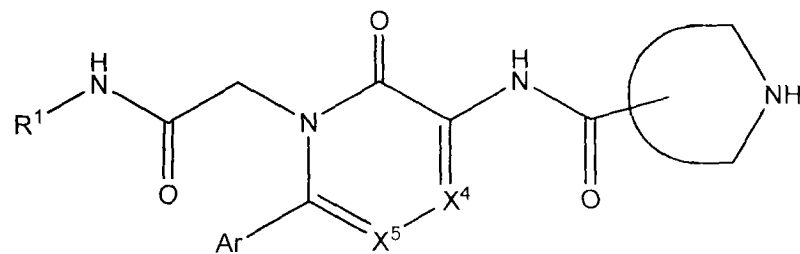
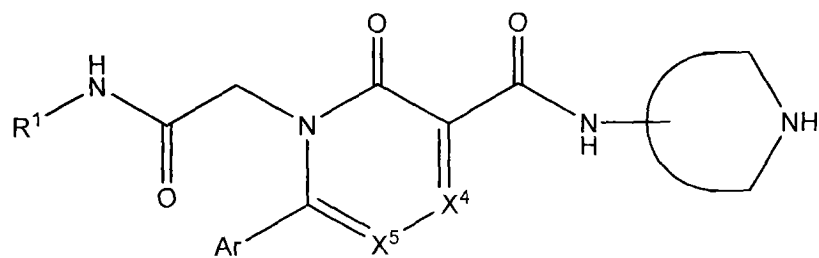
C₁₋₁₀ 烃。在某些实施方案中， N 是哌啶环以及 R⁸ 是甲基。其实例是：

[0062]

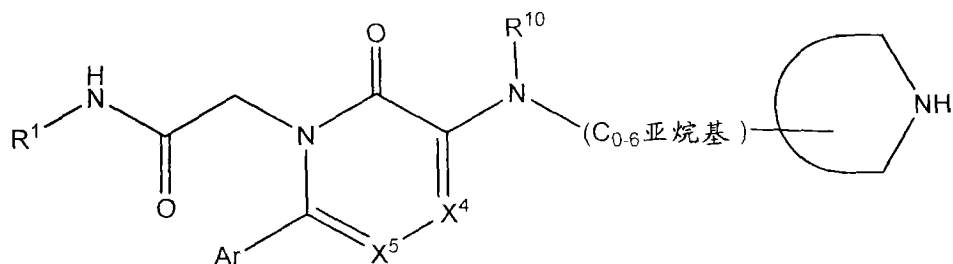


[0063] 该具体亚属还包括下式化合物

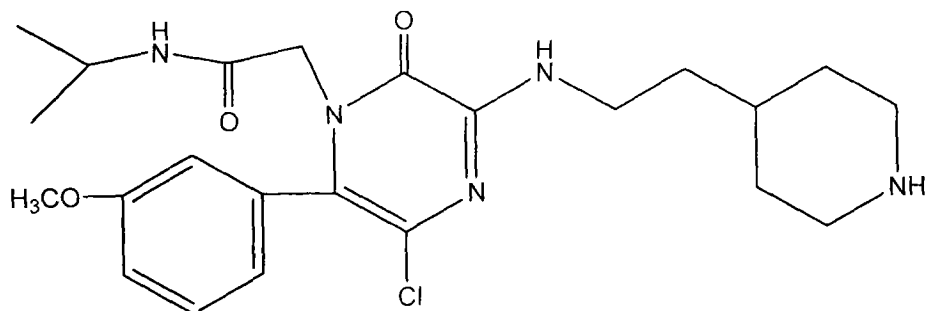
[0064]



[0066]

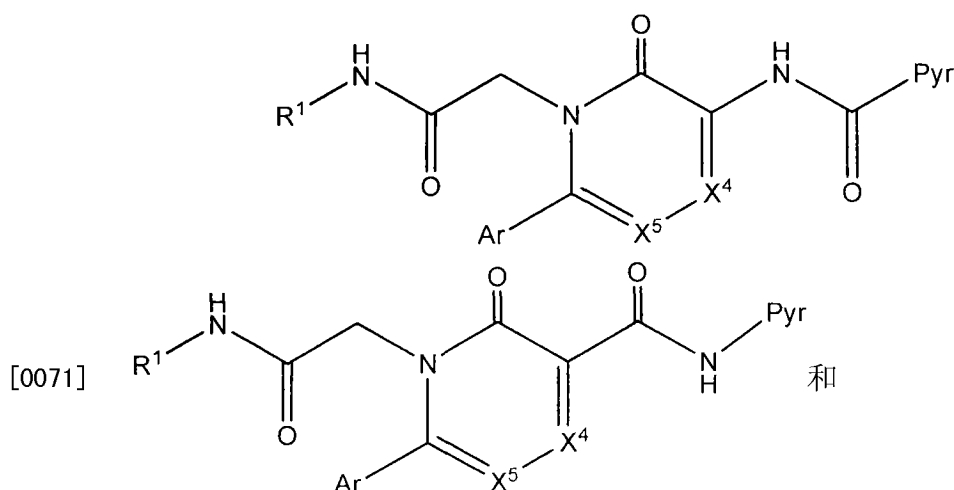
[0067] 其中 R¹ 是 C₃-C₆ 烷基。其实例是

[0068]

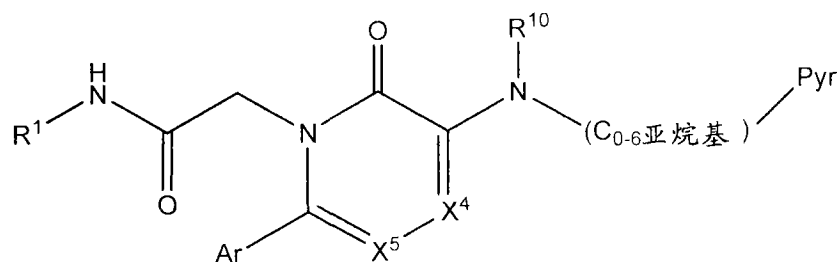


[0069] 如上所述, R⁸ 和 R⁹ 可以一起与 G 相连使得形成含氮杂环。存在三种属, 它们在概念上是属 I 的亚属, 但是在严格意义上 (*sensu strictu*) 可能不在前面对 I 所定义的 Markush 母体结构范围内。它们是下式的吡啶酮、嘧啶酮和吡嗪酮:

[0070]

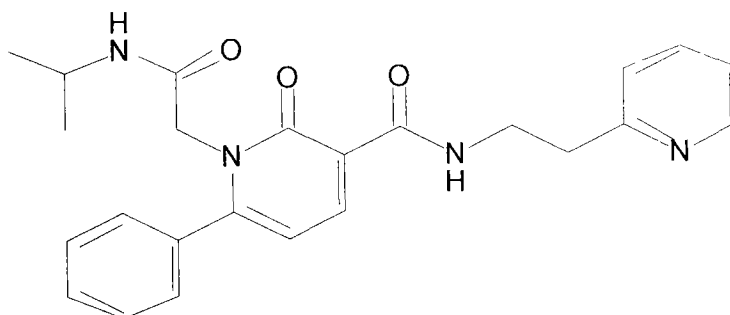


[0072]



[0073] 其中 Pyr 表示通过碳连接的咪唑、吡啶, 通过碳连接的取代咪唑或取代吡啶。其实例是:

[0074]



[0075] 在前述属中, R¹ 可以选自 C₃₋₆ 烷基和环烷基以及被苯基、甲氧基或炔基取代的 C₁₋₃ 烷基。例如, R¹ 可以是叔丁基、异丙基、环戊基、α-甲基苄基、甲氧丙基或炔丙基。Ar 可以选自苯基和被卤素(如氯和氟)、C₁₋₂ 烷基(如甲基)、三氟甲基、C₁₋₃ 烷氧基(如甲氧基)、C₁₋₄ 环烷氧基或三氟甲氧基取代的苯基。在部分实施方案中, Ar 是 3-取代苯基环, 例如选自 3-氯苯基、3-氟苯基、3-甲氧基苯基、3-三氟甲氧基苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氟-3-甲氧基苯基和 3,5-二甲氧基苯基中的取代苯基环。

[0076] 由于根据本发明实施方案的化合物均含有碱性氮, 因此它们可以以盐形式呈现。在权利要求书中, 凡涉及化合物之处均包括其盐。术语“可药用盐”是指其抗衡离子衍生自可药用无毒酸和碱的盐。适合本发明化合物的可药用碱加成盐包括无机酸和有机酸。其实例包括醋酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、碳酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、羟乙酸盐、溴化物、氯化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、平果酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、粘酸盐、硝酸盐、扑酸盐、泛酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、三氟乙酸盐、对甲苯磺酸盐、乙酰氨基苯甲酸盐、

己二酸盐、海藻酸盐、氨基水杨酸盐、脱水亚甲基柠檬酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、依地酸钙盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、癸酸盐、己酸盐、辛酸盐、肉桂酸盐、环己氨基磺酸盐、二氯乙酸盐、依地酸盐 (EDTA)、乙二磺酸盐、双羟萘酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、氟化物、甲酸盐、龙胆酸盐、红霉素盐 (gluceptate)、葡萄糖醛酸盐、甘油磷酸盐、羟乙酸盐、glycollyl 对氨基苯基肿酸盐 (arsanilate)、己基 resorcinate、马尿酸盐、羟萘酸盐、碘化物、乳糖醛酸盐、丙二酸盐、三氟甲磺酸盐、萘二磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、油酸盐、乳清酸盐、草酸盐、酮戊二酸盐、棕榈酸盐、pectinate、pectinate 聚合物、苯乙基巴比妥酸盐、苦味酸盐、pidolate、丙酸盐、硫氰化物、水杨酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、单宁酸盐、8- 氯茶碱 (theoclate)、甲苯磺酸盐等。当化合物含有酸性残基时, 适合本发明化合物的可药用碱加成盐包括由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制得的铵盐、金属盐或者由赖氨酸、N, N' - 二苄乙烯二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺 (N- 甲基葡萄糖胺) 和普鲁卡因制得的有机盐。其它碱加成盐包括由下述制得的盐: 槟榔碱、精氨酸、钡、苄乙苄胺、苄星青霉素、甜菜碱、铋、克立咪唑、铜、地阿诺、二乙醇胺、二乙氨基乙醇、吡咯乙醇、乙二胺、高铁、亚铁、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、hydrabamine、咪唑、异丙胺、三价锰、亚锰、泛影葡胺、吗啉、吗啉乙醇、正乙基吗啉、正乙基哌啶、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、三乙醇胺和氨丁三醇。

[0077] 定义

[0078] 在本说明书上下文中, 各术语和取代基具有其相应的含义。

[0079] 烷基包括直链、支链或环状烃结构及其组合。当不是以其它方式限制时, 术语是指具有 20 或更少个碳的烷基。低级烷基是指具有 1-6 个碳原子的烷基。低级烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基和叔丁基等。环烷基是烷基的子集, 包括具有 3-8 个碳原子的环烷基。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、降冰片基、金刚烷基等。根据标准命名法, 术语“亚烷基”适用于具有两个连接点的烷基残基。例如, 亚丙基是指 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

[0080] 术语“烃”包括烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基及其组合。其实例包括苄基、苄乙基、环己基甲基、樟脑酰基和萘乙基。

[0081] 烷氧基是指具有 1-8 个碳原子的直链、支链、环状结构的基团及其组合与母体结构通过氧相连。其实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环己氧基等。低级烷氧基是指含有 1-4 个碳的基团。

[0082] 氧杂烷基是指其中一个或多个碳 (及其相连的氢) 被氧替代的烷基残基。其实例包括甲氧丙氧基、3,6,9- 三氧杂癸基等。术语氧杂烷基按照本领域通常的理解 [参见 Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts, American Chemical Society 出版, ¶ 1196, 但是不限于 ¶ 1127(a)], 也就是指其中氧通过单键与其相连原子结合 (形成醚键) 的化合物。类似地, 硫杂烷基和氮杂烷基是指其中一个或多个碳分别被硫或氮替代的烷基残基。其实例包括乙氨基乙基和甲硫基丙基。

[0083] 酰基是指具有 1-8 个碳原子的直链、支链、环状结构的饱和、不饱和和芳香性基团及其组合与母体结构通过羰基官能团相连。酰基残基中的一个或多个碳可以被氮、氧或硫替代, 只要与母体结构的连接点保持位于羰基上。其实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、异丁酰基、叔丁氧羰基、苯甲酰基、苄氧羰基等。低级酰基是指含有 1-4 个碳的基团。

[0084] 芳基和杂芳基分别是指作为取代基的芳香或杂芳香环。杂芳基含有 1、2 或 3 个选自 O、N 或 S 中的杂原子。既指单环 5- 或 6- 元芳香或杂芳香环、二环 9- 或 10- 元芳香或杂芳香环, 还指三环 13- 或 14- 元芳香或杂芳香环。芳香性 6-14- 元碳环包括例如苯、萘、蒽、茚满、四氢萘和芴, 5-10- 元芳香杂环包括例如咪唑、吡啶、吡咯、噻吩、苯并吡喃酮、噻唑、呋喃、苯并咪唑、喹啉、异喹啉、喹喔啉、嘧啶、吡嗪、四唑和吡唑。

[0085] 芳烷基是指烷基残基与芳基环相连。其实例是苄基、苯乙基等。

[0086] 取代烷基、芳基、环烷基、杂环等是指烷基、芳基、环烷基或杂环基中至多 3 个 H 原子被卤素、卤代烷基、羟基、低级烷氧基、羧基、羧基烷氧基 (也称做烷氧羰基)、羧酰氨基 (也称做烷氨基羰基)、氰基、羰基、硝基、氨基、烷氨基、二烷氨基、巯基、烷硫基、亚砷、砷、酰氨基、脒基、苯基、苄基、杂芳基、苯氧基、苄氧基或杂芳氧基取代。

[0087] 术语“ 卤素 ” 是指氟、氯、溴或碘。

[0088] 在表征各变量时, 已经指出过不同 R- 基团可以形成环或杂环。例如, R^8 和 R^9 一起形成 4- 至 7- 元含氮杂环。这意味着这些环可以存在不同程度的不饱和度, 可以包含杂原子且可以被低级烷基或烷氧基取代。

[0089] 应该指出, 本发明化合物可以以放射标记的形式存在, 也就是说本发明化合物可以含有一个或多个所含原子质量和原子数目不同于自然界通常发现的原子质量或原子数目的原子。氢、碳、磷、氟和氯的放射性同位素分别包括 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有这些放射性同位素和 / 或其它原子的其它放射性同位素的化合物落入本发明实施方案的范围内。特别是已知放射性同位素氚代即 ^3H 和碳 -14 即 ^{14}C 方便制备和检测。放射标记的本发明化合物通常可以通过本领域技术人员熟知的方法制备。通常, 这类放射标记的化合物可以通过完成实施例和流程图中的步骤, 使用可方便获得的放射标记试剂替代非放射标记试剂而制备得到。放射标记化合物可用于筛选 V3 激动剂和拮抗剂。

[0090] 本文所述化合物可以含有一个或多个不对称中心, 因而可以得到对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式。每个手性中心按照绝对立体化学可以定义为 (R)- 或 (S)-。包括在本发明实施方案范围内的是所有这类可能的异构体以及它们的外消旋和光学纯形式。光学纯的 (R)- 和 (S)- 异构体可以使用手性合成或手性试剂或者使用常规技术拆分而制备得到。当本文所述化合物含有烯属双键或者其它几何不对称中心时, 除非特别指出, 意味着该化合物包括 E 和 Z 几何异构体。类似地, 也包括所有互变异构形式。

[0091] 本文中使用的 *外消旋*、*ambiscalemic* 和 *scalemic* 或对映纯化合物的图解表示来自 Maehr J. *Chem. Ed.* 62, 114-120 (1985); 实线和虚线楔用于表示手性元素的绝对构型; 波浪线和单细线表示不存在可以生成其所代表的键的任何立体化学暗示; 实线和虚线黑线是指表示所示相关结构的几何描述符号, 但表示外消旋特征; 以及楔下划线和点线或断线表示具有不确定绝对构型的对映纯化合物。

[0092] 缩写 Me、Et、Ph、Tf、Ts 和 Ms 分别表示甲基、乙基、苯基、三氟甲磺酰基、甲苯磺酰基和甲磺酰基。下述缩写和术语通篇具有以下含义:

[0093] abs = 绝对

[0094] Ac = 乙酰基

[0095] ACN = 乙腈

[0096] Bu = 丁基

[0097]	c-	=环
[0098]	CDI	=羰基二咪唑
[0099]	conc.	=浓
[0100]	DCM	=二氯甲烷=亚甲基氯= CH_2Cl_2
[0101]	DIC	=二异丙基碳二亚胺
[0102]	DMAP	= 4-N, N- 二甲氨基吡啶
[0103]	DMF	= N, N- 二甲基甲酰胺
[0104]	DMSO	=二甲亚砷
[0105]	DPPA	=二苯基磷酰基叠氮化物
[0106]	dppf	=双联苯基膦二茂铁
[0107]	EDC, EDCI	= 1- 乙基 -3-(3' - 二甲氨基丙基) 碳二亚胺
[0108]	Et	=乙基
[0109]	FCC	=快速柱色谱法
[0110]	GC	=气相色谱法
[0111]	HOAc	=乙酸
[0112]	HOBt	=羟基苯并三唑
[0113]	i-	=异 -
[0114]	I BCF	=氯甲酸异丁酯
[0115]	IPA	=异丙醇
[0116]	Me	=甲基
[0117]	MP	=大孔
[0118]	NMM	= N- 甲基吗啉
[0119]	NMO	= N- 甲基吗啉氧化物
[0120]	Ph	=苯基
[0121]	PhOH	=苯酚
[0122]	ppt.	=沉淀
[0123]	PPTS	=吡啶对甲苯磺酸盐
[0124]	Pr	=丙基
[0125]	PS	=聚苯乙烯
[0126]	rt	=室温
[0127]	sat' d	=饱和
[0128]	s-	=仲
[0129]	t-	=叔
[0130]	TBDMS	=叔丁基二甲基甲硅烷基
[0131]	TEA	=三乙胺
[0132]	TFA	=三氟乙酸
[0133]	THF	=四氢呋喃
[0134]	TLC	=薄层色谱
[0135]	TMS	=三甲基甲硅烷基

[0136] tosyl =对甲苯磺酰基

[0137] 有机化学人员（即本领域普通技术人员）使用的各种缩略语综合清单出现在 Journal of Organic Chemistry 每卷的前沿中。该清单通常出现在标题为“Standard List of Abbreviations”的表格中，在此将其引入本文作为参考。

[0138] 尽管根据本发明部分实施方案，化合物可以作为粗化学品形式给药，但是在其它实施方案中，该化合物以药物组合物形式呈现。根据本发明实施方案，提供了药物组合物，其中含有本文所述的化合物或其可药用盐或溶剂化物以及一种或多种药学载体和任选的一种或多种其它治疗成分。所述载体在与制剂其它成分配伍以及对其接受者无毒方面必须是“可接受的”。

[0139] 制剂包括适合用于口服、非肠道（包括皮下、皮内、肌内、静脉内和关节内）、直肠和局部（包括皮、口腔、舌下和眼内）给药的制剂。最适合的途径取决于接受者的症状和疾病情况。制剂通常可以表现为单元剂量形式，可以通过药学领域熟知的任何一种方法制备。根据本发明实施方案的所有治疗方法包括将根据本发明实施方案的化合物或其可药用盐或溶剂化物（“活性成分”）与构成一种或多种附属成分的载体混合在一起的步骤。通常，制剂可以通过将活性成分与液体载体或细分固体载体或者两者均匀并紧密混合在一起，然后视需要将产品形成希望的制剂而制备得到。

[0140] 适合用于口服给药的根据本发明实施方案的制剂可以表现为离散单元，例如各自含有预定量活性成分的胶囊剂、扁囊剂或片剂；散剂或颗粒剂；含水液体形式或非水液体形式的溶液剂或混悬剂；或者水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。活性成分还可以表现为大丸剂、药糖剂或糊剂形式。

[0141] 片剂可以通过任选与一种或多种附属成分压制或模制得到。压制片剂可以通过将自由流动形式例如散剂或颗粒剂形式的活性成分在适宜机器中压制制备，同时任选混合有粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂。模制片剂可以通过将粉状化合物用惰性液体稀释剂润湿的混合物形式在适宜机器中模制制备。片剂可以任选包衣或压痕，还可以配制成能够持续、延迟或控制释出本文中的活性成分。

[0142] 药物组合物可以包括“可药用惰性载体”，上述表述意味着包括一种或多种惰性赋型剂，后者包括淀粉、多元醇、粒化剂、微晶纤维素、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。如果希望的话，可以将片剂剂量的所公开组合物通过标准含水或非水技术包衣，“可药用载体”还包括控释手段。

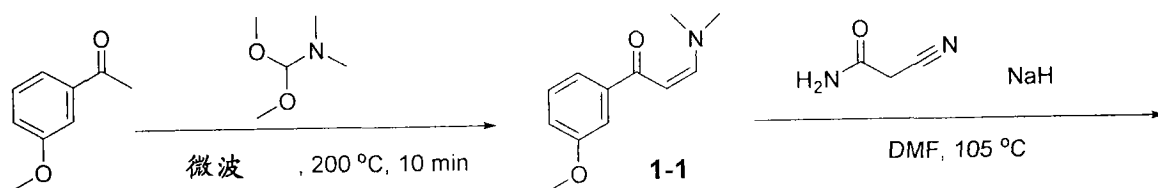
[0143] 根据本发明实施方案的组合物还可以任选包括其它的治疗成分、抗结块剂、防腐剂、甜味剂、着色剂、芳香剂、干燥剂、增塑剂、染料等。当然任何一种这类任选成分必须与本发明化合物相配伍，以确保制剂的稳定性。

[0144] 对成人的剂量范围通常为 0.005mg-10g/ 天口服。以离散单元形式提供的片剂或其它形式的产品通常可以含有一定量的根据本发明实施方案的化合物或其混合物，该用量在上述剂量或多个剂量下是有效的，例如含有 5mg 至 500mg、通常大约 10mg 至 200mg 的单元。一种或多种化合物向患者施用的精确用量由护理医生负责。当然，所用剂量取决于各种因素，包括患者年龄和性别、待治疗的确切疾病及其严重性。

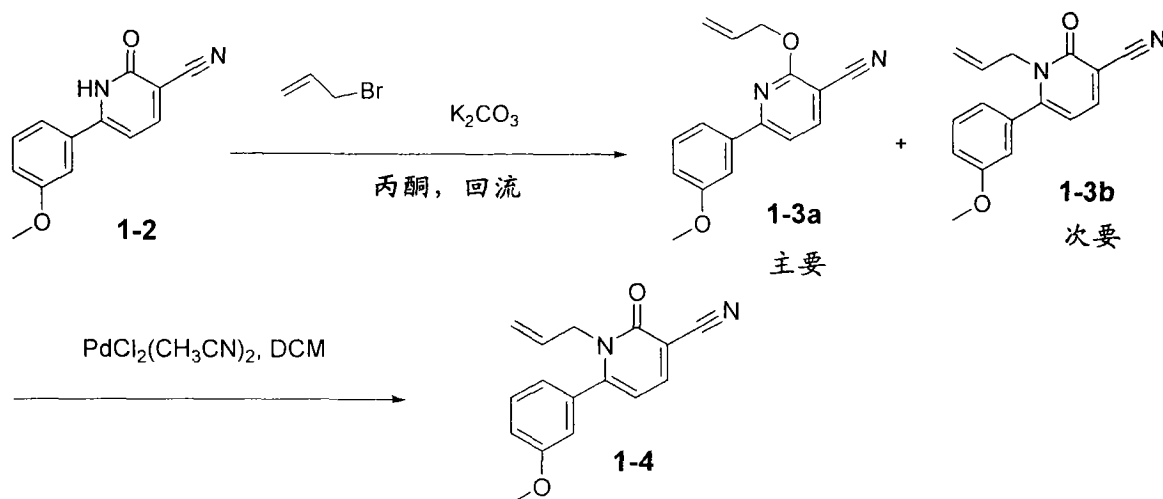
[0145] 根据本发明实施方案的化合物可以按照下述方法制备：

[0146] 实施例 1. 合成中间体 1-4

[0147]



[0148]



[0149] 步骤 1:

[0150] 将 3-甲氧基乙酰苯 (18.0g, 120.0mmol) 和二甲基甲酰胺缩二甲醇 (37.5g, 315mmol) 直接 (neat) 混合在微波反应器中, 用微波能量辐射至 200℃, 持续 10min。反应混合物真空浓缩, 通过快速柱色谱法纯化 (SiO_2 ; 先后使用 7:3 己烷/EtOAc 和 1:4.5:4.5 MeOH/EtOAc/己烷洗脱), 收集得到 26.0g (100%) 烯胺酮 1-1, 为暗橙红色油状物。

[0151] 1-1 的数据: 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 6.95 (ddd, 1H), 5.64 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.08 (br s, 3H), 2.87 (br s, 3H); MS (ESI), m/z (相对强度, 归属) 206.1 (100, $[M+H]^+$)。

[0152] 步骤 2:

[0153] 向 1-1 (26.8g, 130.5mmol) 的二甲基甲酰胺 (250mL) 溶液中加入氢化钠 (60%, 6.27g, 261mmol) 和氰基乙酰胺 (11.0g, 130.5mmol)。混合物随后在 105℃ 下搅拌 2h。然后将其真空浓缩, 粗残余物置于水 (600mL) 中。使用乙酸调节溶液 pH, 随后温热至 70℃, 持续 15min, 所得到的黄色沉淀通过过滤收集。将其先后使用热水 (3×150mL) 和冷甲醇 (1×500mL) 洗涤, 在真空烤箱中干燥过夜, 得到 28.4g (91%) 1-2, 为黄褐色固体。

[0154] 1-2 的数据: 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$): δ 12.72 (br s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.50-7.30 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.80 (br d, 1H), 3.82 (s, 3H); MS (ESI), m/z (相对强度, 归属) 227.2 (100, $[M+H]^+$)。

[0155] 步骤 3:

[0156] 将 1-2 (28.4g, 118.2mmol) 和碳酸钾 (49g, 355mmol) 合并在水 (400mL) 中, 搅拌。向搅拌后的溶液中加入烯丙基溴 (20.5mL; 236mmol), 混合物搅拌加热至回流, 持续 16h。将其真空浓缩后, 在水和 DCM 之间分配。有机相用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩得到 32g (100%) 粗产物, 为 1-3a (主要) 和 1-3b (少量) 的混合物。粗残余物直接用于接下来的反应中不再进一步纯化。

[0157] 1-3a 的数据: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.92(d, 1H), 7.63–7.57(m, 2H), 7.45–7.37(m, 2H), 7.03(m, 1H), 6.14(ddt, 1H), 5.50(d, 1H), 5.32(d, 1H), 5.07(d, 2H), 3.89(s, 3H); MS(ESI), m/z (相对强度, 归属) 267.1(100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

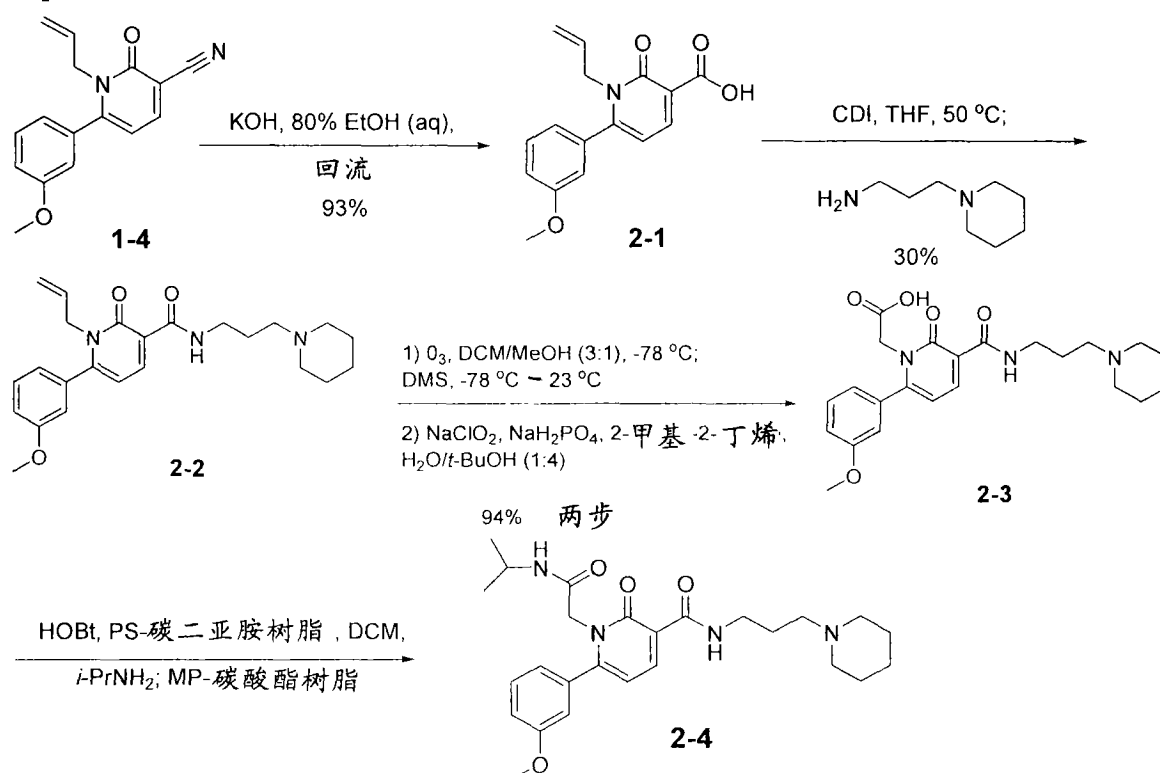
[0158] 步骤 4:

[0159] 向来自前述步骤的 1-3a 和 1-3b(10.5g, 36mmol) 的 DCM(150mL) 溶液中加入双(乙腈)氯化钯(II)(2.0g, 3.6mmol), 反应混合物搅拌 4h。随后将其通过 C 盐垫过滤, 真空浓缩。粗残余物通过 FCC 纯化(SiO_2 ; 用 2:1 己烷/EtOAc 洗脱), 得到 5.0g(52%) 1-4, 为黄色固体。

[0160] 1-4 的数据: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 7.82(d, 1H), 7.39(dd, 1H), 7.04(ddd, 1H), 6.90(ddd, 1H), 6.85(dd, 1H), 6.19(d, 1H), 5.85(ddt, 1H), 5.19(d, 1H), 4.92(d, 1H), 4.53(d, 2H), 3.83(s, 3H); MS(ESI), m/z (相对强度, 归属) 267.1(100, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0161] 实施例 2. 制备 2-4

[0162]



[0163] 步骤 1:

[0164] 向 1-4(1g; 3.75mmol) 的 80% EtOH(aq)(10mL) 溶液中加入 KOH(843mg; 15.02mmol)。反应混合物随后加热至回流 16h。混合物冷却至室温, 在 H_2O (100mL) 和 EtOAc(50mL) 之间分配。水相使用 2N HCl(aq) 酸化至 pH3, 用 EtOAc 萃取 ($3 \times 50\text{mL}$)。合并的有机相干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩得到 990mg(93%) 2-1。

[0165] 2-1 的数据: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 14.3(br s, 1H), 8.55(d, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.08(dd, 1H), 6.92(d, 1H), 6.87(d, 1H), 6.50(d, 1H), 5.89(ddt, 1H), 5.23(d, 1H), 4.92(d, 1H), 4.62(d, 2H), 3.82(s, 3H); MS(ESI), m/z (相对强度, 归属) 286.1(79, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0166] 步骤 2:

[0167] 向 2-1(223mg; 0.78mmol) 的 THF(5mL) 溶液中加入 CDI(253mg; 1.56mmol)。反应混

合物加热至 50℃,同时搅拌 2h。混合物随后冷却至 23℃,加入 3-(哌啶-1-基)丙-1-胺 (0.7mL;3.9mmol)。将其在 23℃下搅拌 3h。混合物随后在饱和 NaHCO₃(aq) (50mL) 和 EtOAc (3×30mL) 之间分配。合并的有机相干燥 (Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。粗残余物通过 FCC 纯化 (SiO₂;使用 10% MeOH/DCM w/0.5% NH₄OH(aq) 洗脱) 得到 97mg (30%) 半纯化化合物 2-2。

[0168] 2-2 的数据:MS (ESI), m/z (相对强度,归属) 410.2 (100, [M+H]⁺)。

[0169] 步骤 3:

[0170] 将来自步骤 2 的半纯胺 2-2 (97mg;0.24mmol) 置于 DCM 中,用过量 TFA 处理,然后真空浓缩,将该胺以 TFA 盐形式保护。随后将其溶解于 DCM (3mL) 和 MeOH (1mL) 中,冷却至 -78℃。鼓泡通过 O₃,直到青色持续 5min。然后向溶液中鼓泡通过 Ar,以除去过量的 O₃。加入甲基硫醚 (0.1mL;1.2mmol),所得到的混合物温热至 23℃,搅拌 16h。混合物真空浓缩,所得到的醛以粗产物形式用于接下来的反应中。

[0171] 步骤 4:

[0172] 将来自前面步骤的粗醛投入 t-BuOH (4mL) 和 H₂O (1mL) 中。向其中加入 NaH₂PO₄ (101mg;0.84mmol)、2-甲基-2-丁烯 (2.0M THF 溶液;0.72mL;1.44mmol) 和 NaClO₂ (80%;35mg;0.312mmol)。反应混合物在 23℃下搅拌 1.5h。混合物随后真空浓缩,粗残余物投入 H₂O (3mL)。将其使用 2N HCl (aq) 酸化至 pH2。混合物随后加载至填满 Dowex 50WX4-400H⁺ 离子交换树脂 (~10g) 的柱上,使用 4:1 H₂O/ACN 洗脱,直到洗脱液用 pH 试纸转为中性。然后将其使用含有 10% conc. NH₄OH (aq) 的 4:1 H₂O/ACN 洗脱。所需要的含产物级分合并后,真空浓缩得到 97mg (94%,2步) 羧酸 2-3。

[0173] 2-3 的数据:¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.42 (d,1H), 7.40 (dd,1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.45 (d,1H), 4.45 (br s,2H), 3.82 (s,3H), 3.53 (t,2H), 3.25-3.00 (m,6H), 2.05 (五重峰,2H), 1.83 (m,4H), 1.65 (m,2H);LC/MS, m/z (相对强度,归属) 428.1 (100, [M+H]⁺)。

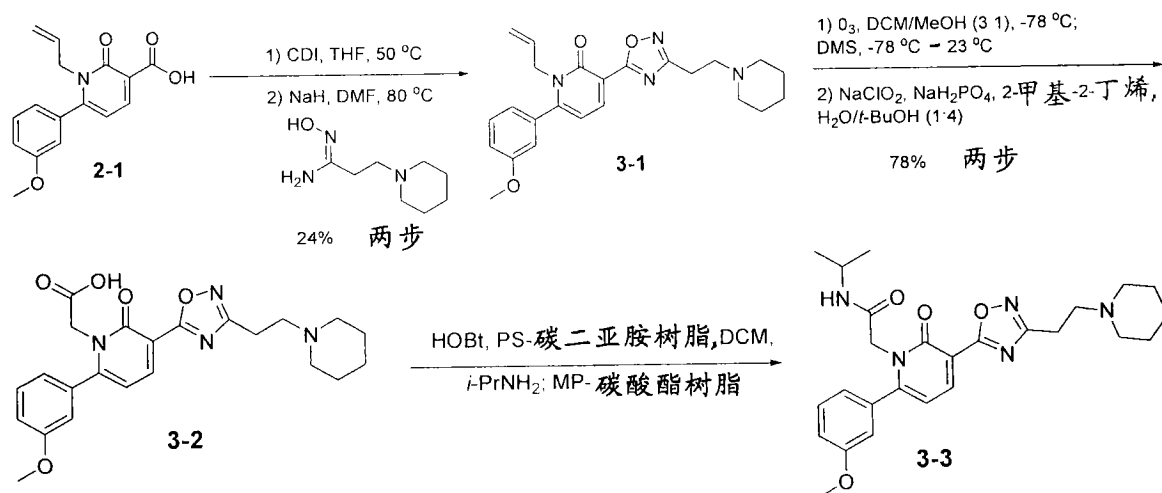
[0174] 步骤 5:

[0175] 将酸 2-3 (19mg;0.044mmol)、HOBt (7mg;0.0503mmol) 和 PS-碳二亚胺树脂 (Argonaut;1.2mmol/g;49mg;0.0592mmol) 在 DCM (1mL) 中的混合物搅拌 5min。向其中加入 i-PrNH₂ (30 μL;0.0296mmol),继续搅拌 16h。随后向其中加入 MP-碳酸酯树脂 (Argonaut;2.9mmol/g;210mg;0.609mmol),继续搅拌 2h。随后将其过滤,真空浓缩得到 15.1mg (100%) 2-4。

[0176] 2-4 的数据:¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 9.63 (br t,1H,酰胺 NH), 8.57 (d,1H), 7.38 (dd,1H), 7.02 (m,3H), 6.41 (d,1H), 5.65 (br d,1H,酰胺 NH), 4.45 (s,2H), 4.08 (m,1H), 3.82 (s,3H), 3.48 (q,2H), 2.38 (m,6H), 1.81 (五重峰,2H), 1.58 (m,4H), 1.42 (m,2H), 1.16 (d,6H);MS (ESI), m/z (相对强度,归属) 469.2 (100, [M+H]⁺)。

[0177] 实施例 3. 制备 3-3

[0178]



[0179] 步骤 1:

[0180] 向酸 2-1 (442mg; 1.55mmol) 的 THF (10mL) 溶液中加入 CDI (0.51g; 3.10mmol)。反应混合物加热至 50°C, 搅拌 1.5h。混合物冷却后, 真空浓缩, 粗残余物在 EtOAc (100mL) 和 H₂O (50mL) 之间分配。有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。

[0181] 将 NaH (60%; 65mg; 1.63mmol) 加入至 N'-羟基-3-(哌啶-1-基)丙脒 (319mg; 1.86mmol) 和 4 Å 分子筛 (1 勺) 在 DMF (10mL) 中的混合物中, 将其在 23°C 下搅拌 30min。向其中通过导管加入为 DMF (3mLw/2mL 冲洗) 溶液形式的上述咪唑啉 (imidazolide)。反应混合物加热至 80°C, 持续 3h。混合物冷却后, 在 H₂O (100mL) 和 3:1 DCM/*i*-PrOH (3×40mL) 之间分配。合并的有机相用盐水洗涤 (1×50mL), 干燥 (K₂CO₃), 过滤并真空浓缩。粗残余物通过 FCC 纯化 (SiO₂; 使用 10% MeOH/DCM w/0.5% conc. NH₄OH(aq) 洗脱) 得到 159mg (24%, 由 2-1 计算) 噁二唑 3-1。

[0182] 3-1 的数据: LC/MS, *m/z* (相对强度, 归属) 421.2 (100, [M+H]⁺)。

[0183] 步骤 2 和 3:

[0184] 羧酸 3-2 由烯烃 3-1 (159mg; 0.378mmol) 制备, 使用类似于实施例 2 步骤 3 和 4 所述的一般过程。得到 130mg (78%, 2 步, 由 3-1 计算) 酸 3-2。

[0185] 3-2 的数据: MS (ESI), *m/z* (相对强度, 归属) 439.2 (100, [M+H]⁺)。

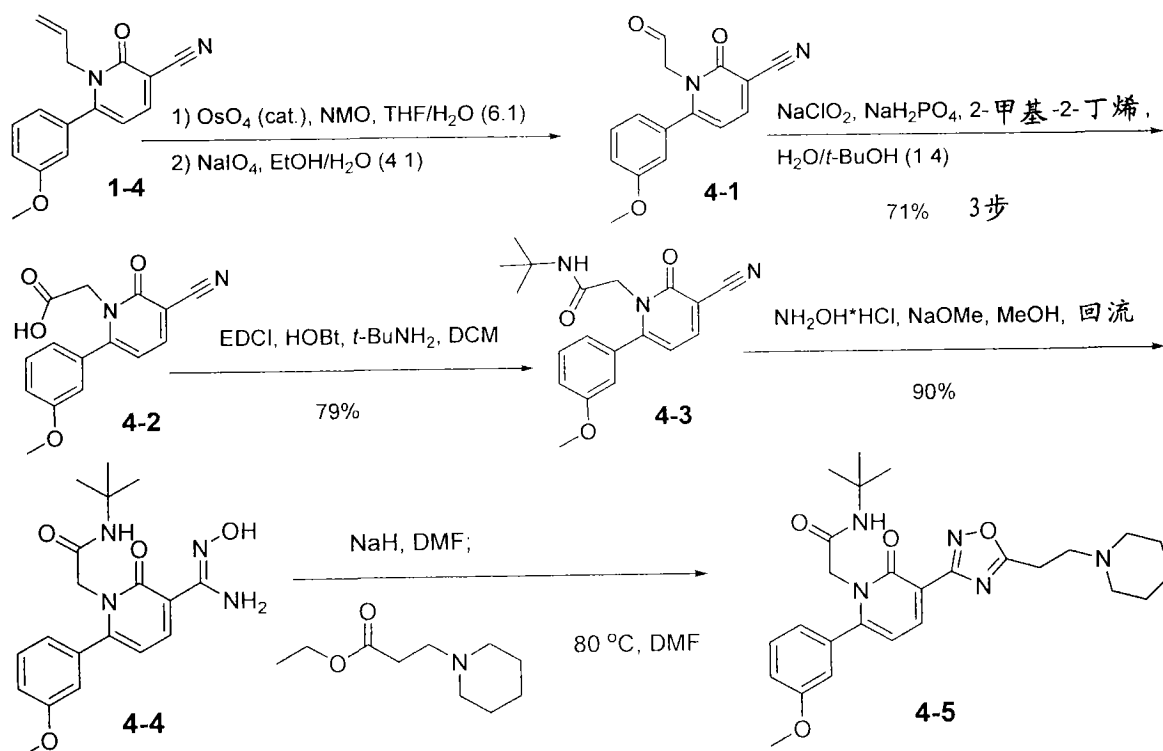
[0186] 步骤 4:

[0187] 3-3 由酸 3-2 (25mg; 0.057mmol) 和 *i*-PrNH₂ (0.038mmol) 制备, 使用与实施例 2 步骤 5 所述相同的一般过程。产物进一步通过制备性 HPLC 纯化, 得到 6.8mg (21%) 3-3, 为 TFA 盐。

[0188] 3-3 (TFA 盐) 的数据: ¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.58 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.61 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.92 (m, 1H, 与 3.90 处峰重叠), 3.90 (t, 2H, 与 3.92 处峰重叠), 3.81 (s, 3H), 3.61 (m, 4H), 2.13 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.76 (m, 2H); MS (ESI), *m/z* (相对强度, 归属) 480.3 (100, [M+H]⁺)。

[0189] 实施例 4. 制备 4-5.

[0190]



[0191] 步骤 1:

[0192] 向 1-4 (4.5g; 16.9mmol) 的 THF (60mL) 和 H₂O (10mL) 溶液中加入 NMO (2.57g; 21.97mmol) 和 OsO₄ (2.5wt. % t-BuOH 溶液; 2.12mL; 0.169mmol)。反应混合物搅拌 16h, 然后加入 10% Na₂S₂O₃ (aq) (5mL), 搅拌 5min。然后加入 3 勺 C 盐 (Celite), 混合物通过 C 盐塞过滤, 真空浓缩。将粗残余物置于 EtOAc (200mL) 中, 用 10% Na₂S₂O₃ (aq) (1×50mL)、1N HCl (aq) (1×50mL) 和盐水 (1×50mL) 洗涤。有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。所需二醇直接用于接下来的步骤中不再进一步纯化。

[0193] 步骤 2:

[0194] 将来自步骤 1 的产物二醇置于 EtOH (60mL) 中, 向其中加入溶解于 H₂O (15mL) 中的 NaIO₄ (6.51g; 30.43mmol)。反应混合物搅拌 1 小时 40 分钟。然后将其通过 C 盐垫过滤, 使用 EtOH 洗涤, 真空浓缩。粗残余物在 EtOAc (200mL) 和 H₂O (100mL) 之间分配。有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。所需醛 4-1 直接用于接下来的步骤中不再进一步纯化。

[0195] 4-1 的数据: MS (ESI), m/z (相对强度, 归属) 269.1 (100, [M+H]⁺)。

[0196] 步骤 3:

[0197] 向来自步骤 2 的粗醛 (~ 16.9mmol) 的 t-BuOH (120mL) 和 H₂O (30mL) 溶液中加入 2-甲基-2-丁烯 (2.0M THF 溶液; 55.0mL; 110mmol)、NaH₂PO₄ (7.4g; 61.6mmol) 和 NaClO₂ (80%; 2.21g; 19.53mmol)。反应混合物在 23°C 下搅拌 1.5h。混合物随后真空浓缩, 粗残余物投入 EtOAc (200mL) 中, 用 1N NaOH (aq) 萃取 (1×100mL, 然后 2×50mL)。合并的水相随后用 conc. HCl (aq) 酸化, 得到混浊白色沉淀。将其使用 DCM 萃取 (3×100mL)。合并的有机相用盐水洗涤 (1×100mL), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩得到 3.42g (71%, 3 步, 由 1-4 计算) 酸 4-2。

[0198] 4-2 的数据: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃ w/ 滴 CD₃OD): δ 7.89 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.82 (s, 3H); MS (ESI),

m/z (相对强度, 归属) 285.0 (100, [M+H]⁺)。

[0199] 步骤 4:

[0200] 向 4-2 (1.7g; 6.00mmol) 和 t-BuNH₂ (0.75mL; 7.18mmol) 的 DCM (20mL) 溶液中加入 EDCI (1.27g; 6.6mmol) 和 HOBt (892mg; 6.6mmol)。反应混合物搅拌 16h。然后将其使用 EtOAc (200mL) 稀释, 用 1N HCl (aq) (1×50mL)、sat. NaHCO₃ (aq) (1×50mL) 和盐水 (1×50mL) 洗涤。有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。粗残余物通过 FCC 纯化 (SiO₂; 使用 1 : 1 EtOAc/ 己烷洗脱) 得到 1.62g (79%) 酰胺 4-3。

[0201] 4-3 的数据: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.10–6.96 (m, 3H), 6.25 (d, 1H), 6.00 (br s, 1H, 酰胺 NH), 4.42 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); MS (ESI), m/z (相对强度, 归属) 339.8 (28, [M+H]⁺), 267.0 (100, [M-t-BuNH]⁺)。

[0202] 步骤 5:

[0203] 向 4-3 (1.62g; 4.77mmol) 的 MeOH (15mL) 悬浮液中加入 NH₂OH·HCl (531mg; 7.64mmol) 和 NaOMe (850mg; 15.74mmol)。反应混合物加热至回流 6h。然后将其冷却至室温, 用 sat. NH₄Cl (aq) (50mL) 猝灭。用 3 : 1 DCM/i-PrOH (3×40mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (1×50mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩得到 1.6g (90%) 肟 4-4, 其直接用于接下来的步骤中不再进一步纯化。

[0204] 4-4 的数据: LC/MS, m/z (相对强度, 归属) 373.0 (100, [M+H]⁺)。

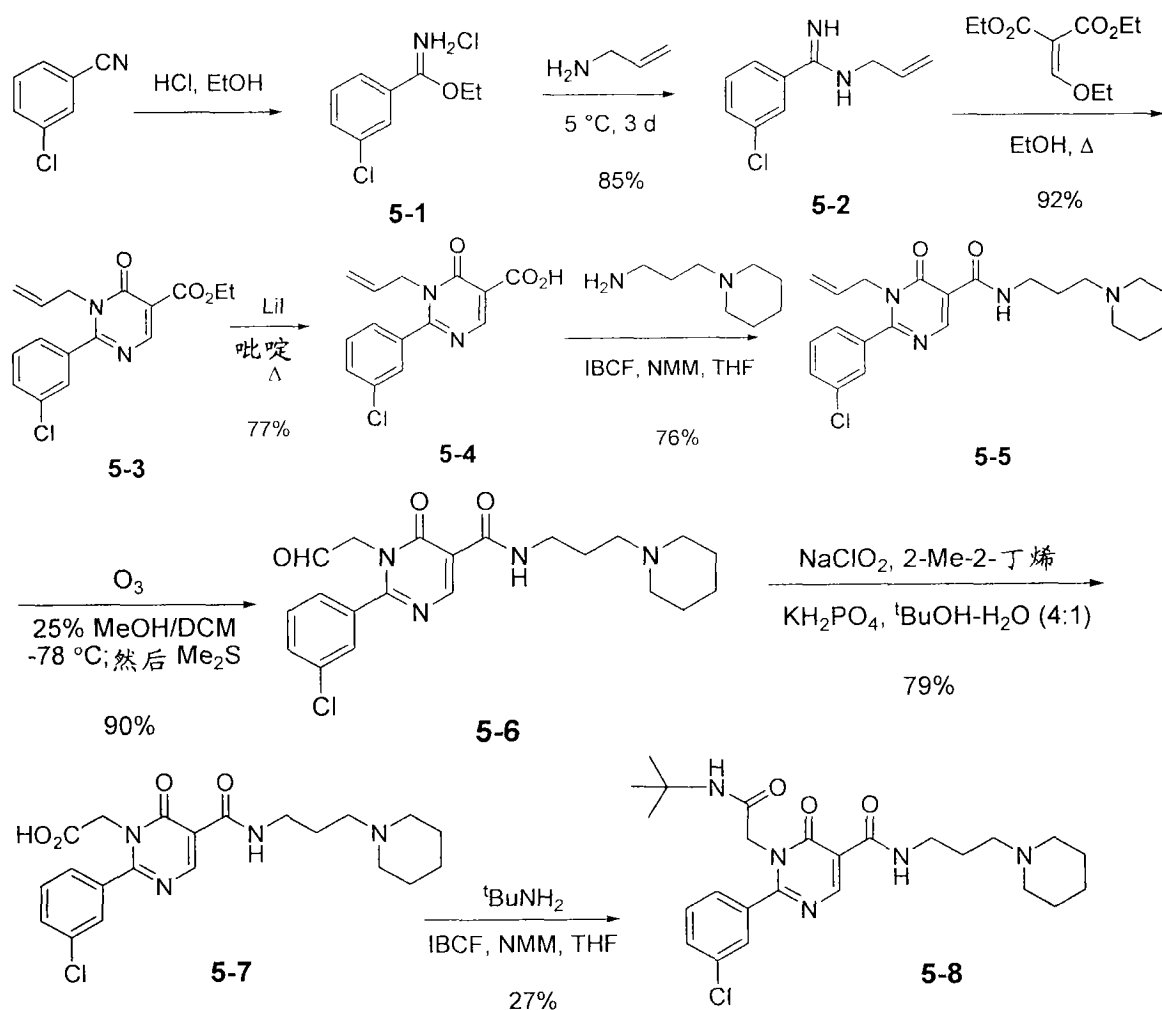
[0205] 步骤 6:

[0206] 向酰肼 4-4 (1.5g; 4.03mmol) 在 DMF (40mL) 中的混合物中加入 NaH (60%; 145mg; 4.83mmol)。所得到的混合物在 23°C 下搅拌 30min。向其中通过导管加入为 DMF (5mL) 溶液形式的 3-(哌啶-1-基) 丙酸乙酯 (1.49g; 8.06mmol)。所得到的混合物加热至 80°C, 持续 1.5h。混合物随后冷却, 在 H₂O (400mL) 和 EtOAc (3×100mL) 之间分配。合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。粗残余物通过 FCC 纯化 (SiO₂; 先后使用 5% MeOH/DCM 和 10% MeOH/DCM 洗脱) 得到 430mg 半纯产物。将其进一步通过 prep. HPLC 纯化, 得到 4-5 的 TFA 盐。将 4-5 的 TFA 盐用 10% HCl/EtOH (过量) 处理, 真空浓缩。再重复两次以将 TFA 盐转化为 HCl 盐。随后将上述物质用 Et₂O 研制, 得到灰白色固体, 在 80°C 下真空干燥 16h。得到 223mg (11%) 4-5, 为 HCl 盐。

[0207] 4-5 (HCl 盐) 的数据: ¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.39 (d, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.12–6.99 (m, 3H), 6.48 (d, 1H), 4.60 (br s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (t, 2H, 被 3.70 处峰部分覆盖), 3.70 (m, 2H, 被 3.75 处峰部分覆盖), 3.56 (t, 2H), 3.10 (br t, 2H), 2.05–1.75 (m, 5H), 1.59 (m, 1H), 1.30 (s, 9H); LC/MS, m/z (相对强度, 归属) 494.1 (100, [M+H]⁺)。

[0208] 实施例 5. 制备 5-8.

[0209]



[0210] 步骤 1:

[0211] 向在冰浴中冷却至 0°C 的 3-氯苯甲腈 (50g, 363mmol) 的无水 EtOH (500mL) 溶液中通过气体分配试管鼓泡通入 HCl (g), 持续大约 20 分钟, 直到溶液饱和。所得到的反应混合物在室温下搅拌 16h。真空除去挥发物, 残余物使用无水乙醚 ($\sim 200\text{mL}$) 研制。白色固体通过过滤收集, 真空干燥过夜得到 80g (100%) 5-1。

[0212] 5-1 的数据: ^1H NMR (300MHz, $\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ 12.0–11.8 (br s, 1H), 8.22–8.17 (t, 1H), 8.10–8.04 (dt, 1H), 7.90–7.85 (dt, 1H), 7.71–7.64 (t, 1H), 4.66–4.50 (q, 2H), 1.55–1.40 (t, 3H)。

[0213] 步骤 2:

[0214] 在 0°C 下, 向 5-1 (18.84g, 85.60mmol) 的甲醇 (无水, 40mL) 悬浮液中加入烯丙基胺 (5.38g, 94.2mmol), 同时轻轻旋动, 持续 5min 得到均匀溶液。塞上反应瓶后, 在 5°C 下放置 3d。混合物真空浓缩得到粗产物, 为粘性黄色油状物。残余物在 1N NaOH (100mL) 和 DCM ($4 \times 100\text{mL}$) 之间分配。合并的 DCM 萃取物用盐水 (100mL) 洗涤, Na_2SO_4 干燥并浓缩得到 15.62g (80.1mmol, 85%) 5-2, 为浅黄色油状物。

[0215] 5-2 的数据: ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.61 (br m, 1H), 7.48 (br m, 1H), 7.40–7.31 (m, 2H), 6.00 (ddt, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 3.98 (d, 2H); MS (ESI), m/z (相对强度, 归属): 195 [100, $(\text{M}+\text{H})^+$]。

[0216] 步骤 3:

[0217] 向 5-2 (15.6g, 80.1mmol) 的 EtOH (无水, 20mL) 溶液中加入乙氧基甲叉丙二酸二乙酯 (14.6mL, 72.9mmol), 所得到的混合物加热回流 16h。混合物真空浓缩, 将残余物置于乙酸乙酯 (225mL) 中, 用 sat. NH_4Cl ($2 \times 100\text{mL}$)、 H_2O ($2 \times 50\text{mL}$) 和盐水 (50mL) 洗涤。合并的水层用乙酸乙酯 (50mL) 反萃取, 合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥并浓缩得到 23.39g (73.4mmol, 92%) 5-3, 为橙红色粘性油状物。

[0218] 5-3 的数据: ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.68 (s, 1H), 7.56–7.52 (m, 2H), 7.48–7.39 (m, 2H), 5.93 (ddt, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.58 (d, 2H), 4.41 (q, 2H), 1.40 (t, 3H); MS (ESI), m/z (相对强度, 归属): 319+321 (100+33, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 658+660 (12+6, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$)。

[0219] 步骤 4:

[0220] 在 5 打兰小瓶中, 向 5-3 (512mg, 1.61mmol) 的吡啶 (无水, 2.3mL) 溶液中加入碘化锂 (547mg, 4.09mmol)。小瓶封帽后, 混合物在 115°C 下加热 7.5h。所得到的深色混合物真空浓缩, 残余物用 1N HCl (5mL) 处理, 所得到的悬浮液用 20% MeOH/DCM 萃取 ($3 \times 5\text{mL}$)。合并的有机萃取物用 6N HCl (5mL) 洗涤, Na_2SO_4 干燥并浓缩得到暗褐色焦油状物。用乙醚研制得到 361mg (1.24mmol, 77%) 5-4, 为褐色固体。

[0221] 5-4 的数据: ^1H NMR ($\text{d}^6\text{-DMSO}$): δ 13.19 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.69–7.64 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 5.83 (ddt, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 4.48 (d, 2H)。

[0222] 步骤 5:

[0223] 将 5-4 (252mg, 0.867mmol) 的 THF (无水, 5mL) 溶液冷却至 0°C , 加入 N-甲基吗啉 ($105\mu\text{L}$, 0.954mmol), 再加入氯甲酸异丁酯 ($112\mu\text{L}$, 0.867mmol)。混合物搅拌 2min 后, 加入 N-氨丙基吡啶 (136mg, 0.954mmol)。除去冷却浴, 混合物在室温下搅拌 2h。反应混合物真空浓缩, 残余物在 DCM (30mL) 和 sat. NaHCO_3 (30mL) 之间分配。水层用 DCM 萃取 ($2 \times 10\text{mL}$), 合并的有机相用盐水 (15mL) 洗涤, Na_2SO_4 干燥并浓缩得到粗产物, 为粘性黄色油状物。快速色谱法 (5% MeOH/DCM, 含有 0.5% NH_4OH) 得到 275mg (0.663mmol, 76%) 粗产物 5-5, 为粘性黄色油状物。

[0224] 5-5 的数据: MS (ESI), m/z (相对强度, 归属): 415+417 (100+30, $[\text{M}+\text{H}]^+$)。

[0225] 步骤 6:

[0226] 将化合物 5-5 通过使用三氟乙酸 (5mL) 处理, 转化为相应的 TFA 盐。将该盐溶解于 25% MeOH/DCM (10mL) 中, 所得到的溶液冷却至 -78°C 。向反应混合物中鼓泡通入臭氧 (大约 10min), 直到持续蓝色。鼓泡通过氧气直到臭氧的蓝色消失, 加入甲基硫醚 (0.24mL, 3.32mmol)。混合物搅拌 15h, 然后用 1N NaOH (5mL) 洗涤。水洗涤液用 DCM 反萃取, 合并的有机萃取物用盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥并浓缩得到 250mg (0.600mmol, 90%) 粗产物 5-6, 为粘性红色油状物。

[0227] 5-6 的数据: MS (ESI), m/z (相对强度, 归属): 417+419 (21+16, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 449+451 (100+30, $[\text{M}+\text{MeOH}]^+$)。

[0228] 步骤 7:

[0229] 向 5-6 的 $t\text{BuOH-H}_2\text{O}$ (4 : 1, 10mL) 溶液中加入 NaH_2PO_4 (252mg, 2.10mmol), 再加入 2-甲基-2-丁烯 (2.0M THF 溶液, 1.8mL, 3.6mmol) 和次氯酸钠 (71mg, 0.78mmol)。所得到的混合物在室温下搅拌 19h, 然后真空浓缩。将残余物置于 2N HCl-MeCN (5mL) 中, 通过离子交换色谱法纯化, 使用 20% MeCN/ H_2O 洗脱至中性, 然后使用 $\text{H}_2\text{O-MeCN-NH}_4\text{OH}$ (4 : 1 : 0.5)

洗脱得到 204mg (0.471mmol, 79%) 5-7, 为白色固体。

[0230] 5-7 的数据: ^1H NMR(CDCl_3): δ 9.51 (br t, 1H, 酰胺 NH), 8.96 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.59 (ddd, 1H), 7.49 (ddd, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 4.49 (br s, 2H), 3.45-3.43 (br m, 4H), 2.97-2.92 (br m, 4H), 2.14-2.05 (br m, 2H), 1.91 (br m, 6H); MS (ESI), m/z (相对强度, 归属): 433+435 (100+36, $[\text{M}+\text{H}]^+$)。

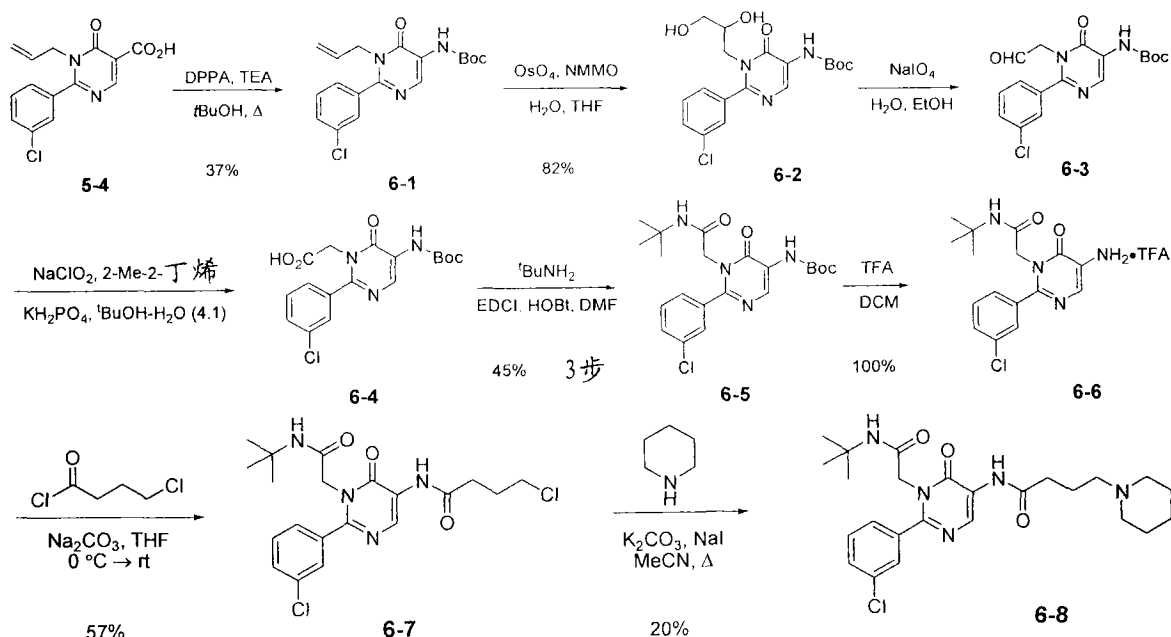
[0231] 步骤 8:

[0232] 向 5-7 (25.3mg, 0.0584mmol) 的 THF (无水, 0.50mL) 溶液中加入 N-甲基吗啉 (7.7 μL , 0.070mmol) 和氯甲酸异丁酯 (7.6 μL , 0.058mmol)。混合物搅拌 2min, 加入叔丁胺 (7.3 μL , 0.070mmol)。继续搅拌 3d, 混合物真空浓缩。残余物通过反相制备性 HPLC 纯化得到 9.3mg (0.016mmol, 27%) 5-8, 为相应的 TFA 盐 (白色固体)。

[0233] 5-8 (TFA 盐) 的数据: ^1H NMR($\text{d}^4\text{-MeOH}$): δ 9.55 (br t, 1H, 酰胺 NH), 8.86 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H, 酰胺 NH), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.58-3.52 (m, 4H), 3.19-3.14 (t, 2H), 2.99-2.91 (td, 2H), 2.12-1.96 (m, 4H), 1.85-1.72 (m, 3H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.31 (s, 9H); MS (ESI), m/z (相对强度, 归属): 489+491 (100+46, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 999+1001 (5+2, $[\text{2M}+\text{Na}]^+$)。

[0234] 实施例 6. 制备 6-8.

[0235]



[0236] 步骤 1:

[0237] 将化合物 5-4 (820mg, 2.82mmol) 使用甲苯 (2×35mL) 通过共沸除去水, 然后将其置于叔丁醇 (无水, 8.5mL) 中。加入三乙胺 (0.39mL, 2.8mmol) 和二苯基磷酰基叠氮化物 (0.61mL, 2.8mmol), 反应混合物加热回流 28h。混合物真空浓缩, 残余物置于乙酸乙酯 (40mL) 中, 用 sat. NaHCO_3 (2×40mL)、 H_2O (40mL) 和盐水 (40mL) 洗涤。有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩得到粗产物, 为黄褐色油状物。快速色谱法 (10% 乙酸乙酯 / 己烷) 得到 379mg (1.05mmol, 37%) X-8, 为白色固体。

[0238] 6-1 的数据: ^1H NMR(CDCl_3): δ 8.68 (br s, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 3H), 5.87 (ddt, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.55 (d, 2H), 1.53 (s, 9H); MS (ESI), m/z (相

对强度,归属):306+308(100+32, [MH-56]⁺), 362+364(58+13, [M+H]⁺)。

[0239] 步骤 2:

[0240] 向搅拌的 6-1(253mg, 0.699mmol) 的 THF(6mL) 溶液中加入 N-甲基吗啉氧化物(119mg, 1.02mmol) 的 H₂O(1mL) 溶液, 再加入四氧化钨在叔丁醇中的 2.5% 溶液(w/w, 263 μL, 0.021mmol, 3mol%)。所得到的混合物在室温下搅拌 20h。加入饱和 Na₂S₂O₃(aq., 1.5mL) 和 C 盐, 保持搅拌 30min。悬浮液过滤后, 滤饼用乙酸乙酯洗涤(3×10mL)。合并的滤液浓缩后, 残余物再次溶解于 25% IPA/DCM(15mL) 中。所得到的溶液用 sat. Na₂S₂O₃(10mL)、10% NaHSO₄(10mL) 和盐水(10mL) 洗涤。有机层用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩, 得到 227mg(0.573mmol, 82%) 6-2, 为白色泡沫状物。

[0241] 6-2 的数据: MS(ESI), m/z(相对强度, 归属): 340+342(100, [MH-56]⁺), 396+398(23+9, [M+H]⁺), 418+420[23+6, [M+Na]⁺]。

[0242] 步骤 3:

[0243] 向搅拌的 6-2(227mg, 0.573mmol) 的 abs. EtOH(2mL) 溶液中加入高碘酸钠(245mg, 1.15mmol) 的 H₂O(0.60mL) 溶液。所得到的乳白色悬浮液在室温下搅拌 1.5h, 然后通过 C 盐过滤。滤饼用 25% IPA/DCM 洗涤(3×10mL), 合并的滤液真空浓缩得到 302mg(样品+残余 IPA) 粗 6-3, 其直接用于接下来的步骤中不再进一步纯化。

[0244] 6-3 的数据: ¹H NMR(CDCl₃) δ 9.62(s, 1H), 8.73(br s, 1H), 7.50-7.37(m, 5H), 4.78(s, 2H), 1.53(s, 9H); MS(ESI), m/z(相对强度, 归属): 340+342(55+14, [MH-56]⁺), 396+398(100+35, [M+MeOH]⁺)。

[0245] 步骤 4:

[0246] 向搅拌的 6-3 的叔丁醇(9mL) 溶液中加入磷酸氢钠(202g, 1.68mmol) 的 H₂O(2mL) 溶液。向其中加入 NaClO₂(1.3eq) 和 2-甲基-2-丁烯(6.0eq)。所得到的溶液在室温下搅拌 20h, 然后真空浓缩, 得到白色固体。残余物在 H₂O(15mL) 和 25% MeOH/DCM(20mL) 之间分配。水层用 25% MeOH/DCM 萃取(2×20mL), 合并的有机萃取物用盐水(15mL) 洗涤, Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩, 得到 184mg 粗 6-4, 为白色固体。

[0247] 6-4 的数据: ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.71(br s, 1H), 7.50-7.34(m, 5H), 4.60(s, 2H), 1.53(s, 9H); MS(ESI), m/z(相对强度, 归属): 324+326(51+24, [MH-56]⁺), 380+382(100+26, [M+H]⁺)。

[0248] 步骤 5:

[0249] 向搅拌的 6-4 的 DMF(无水, 2.5mL) 溶液中加入叔丁胺(56 μL, 0.53mmol), 再加入 EDCI(184mg, 0.96mmol) 和 HOBt 水合物(195mg, 1.4mmol)。反应混合物在室温下搅拌 16h, 然后在 sat. NaHCO₃(20mL) 和乙酸乙酯(30mL) 之间分配。水相用乙酸乙酯萃取(2×25mL), 合并的有机萃取物用盐水(20mL) 洗涤, Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(25% 乙酸乙酯/己烷) 得到 93.9mg(0.216mmol, 45%, 由 6-2 计算) 6-5, 为白色泡沫状物。

[0250] 6-5 的数据: ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.69(br s, 1H), 7.57(dd, 1H), 7.49-7.36(m, 3H), 7.29(s, 1H), 5.53(br s, 1H), 4.42(s, 2H), 1.52(s, 9H), 1.35(s, 9H); MS(ESI), m/z(相对强度, 归属): 379+381(22+5, [MH-56]⁺), 435+437(100+45, [M+H]⁺)。

[0251] 步骤 6:

[0252] 将三氟乙酸 (1.5mL) 加入至 6-5 (93.9mg, 0.216mmol) 的 DCM (无水, 1.5mL) 溶液中。所得到的黄色溶液在室温下搅拌 40min, 真空浓缩得到 125mg 粗 6-6, 为黄褐色泡沫状物。

[0253] 6-6 的数据: MS (ESI), m/z (相对强度, 归属): 335+337 (100, $[M+H]^+$)。

[0254] 步骤 7:

[0255] 在 0℃ 下, 向搅拌的粗 6-6 (19.9mg, 0.046mmol) 的 THF (无水, 0.5mL) 溶液中加入碳酸钠 (22mg, 0.21mmol) 和 4-氯丁酰氯 (7.0 μ L, 0.060mmol)。反应混合物在 0℃ 下搅拌 1h, 倾入 sat. NaHCO₃ (1mL), 用乙酸乙酯萃取 (2×3mL)。合并的有机萃取物用盐水 (2mL) 洗涤, Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩得到 11.5mg (0.026mmol, 76%) 6-7, 为白色泡沫状物。

[0256] 6-7 的数据: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.58-7.37 (m, 3H), 5.48 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.20 (app quint, 2H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI), m/z (相对强度, 归属): 439+441 (100+58, $[M+H]^+$), 461+463 (26+19, $[M+Na]^+$)。

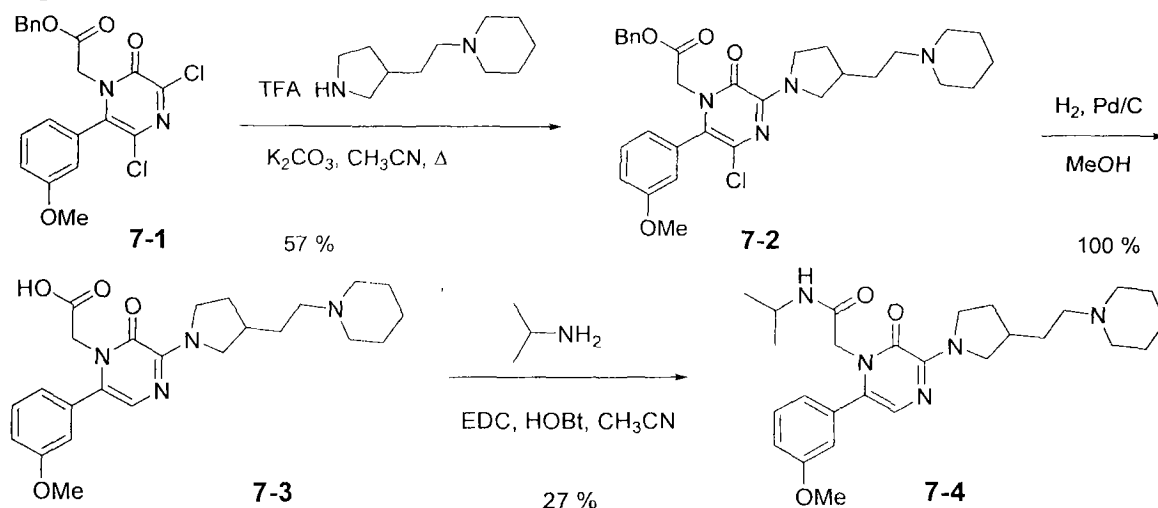
[0257] 步骤 8:

[0258] 向搅拌的 6-7 (11.5mg, 0.026mmol) 的 MeCN (无水, 0.3mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (18mg, 0.13mmol)、哌啶 (7.0 μ L, 0.080mmol) 和催化用量的碘化钠。所得到的混合物在 85℃ 下加热 8h, 然后倾入乙酸乙酯 (4mL)。分层, 水相用乙酸乙酯萃取 (3×1mL)。合并的有机萃取物用盐水 (1mL) 洗涤, Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。残余物通过制备性 TLC 纯化 (5% MeOH/DCM+0.5% NH₄OH, 500 μ m) 得到 2.5mg (0.0051mmol, 20%) 6-8, 为浅黄色玻璃状固体。

[0259] 6-8 的数据: ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 5.56 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.55-2.50 (m, 4H), 2.04-1.96 (m, 4H), 1.75-1.66 (br m, 4H), 1.51-1.40 (br m, 4H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI), m/z (相对强度, 归属): 488+490 (100+34, $[M+H]^+$)。

[0260] 实施例 7. 制备 7-4.

[0261]



[0262] 步骤 1:

[0263] 化合物 7-1 由文献步骤制备 (J. Med. Chem., 2003, 46, 4050-4062)。向化合物 7-1 (1.0g, 2.4mmol) 的乙腈 (25mL) 溶液中加入 1-(2-(吡咯烷-3-基)乙基)哌啶三氟乙酸 (666mg, 2.4mmol) 和碳酸钾 (660mg, 2.4mmol)。混合物搅拌回流 16h。冷却至室温后, 过

滤混合物, 浓缩滤液。滤液随后用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释, 饱和盐水溶液洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发。粗产物通过快速色谱法纯化得到 7-2 (770mg, 1.36mmol, 57%)。

[0264] 7-2 的数据: MS (ESI), m/z (归属): 565.3/567.3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100/35)。

[0265] 步骤 2:

[0266] 向化合物 7-2 (385mg, 0.68mmol) 的甲醇 (2mL) 溶液中加入催化用量的 10% Pd/C。反应混合物在 50°C 和 50psi 氢气下搅拌 16h。冷却至室温后, 反应过滤, 蒸发滤液得到化合物 7-3 (300mg, 0.68mmol, 定量)。

[0267] 7-3 的数据: MS (ESI), m/z (归属): 441.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)。

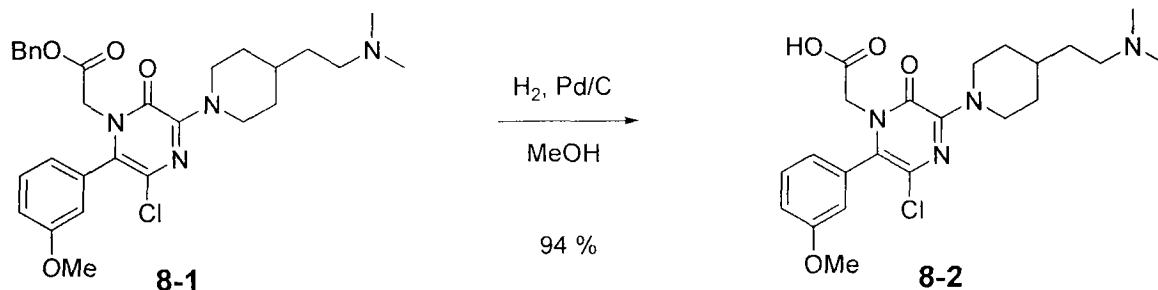
[0268] 步骤 3:

[0269] 向化合物 7-3 (100mg, 0.23mmol) 的乙腈 (5mL) 溶液中加入丙-2-胺 (100uL, 5 当量)、EDCI (1.15mmol) 和 HOBT (1.15mmol)。反应搅拌回流 2h。冷却至室温后, 过滤混合物, 浓缩滤液。滤液随后用 CH_2Cl_2 (5mL) 稀释, 饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发。粗产物通过制备性 HPLC 纯化得到 7-4 (30mg, 0.062mmol, 27%)。

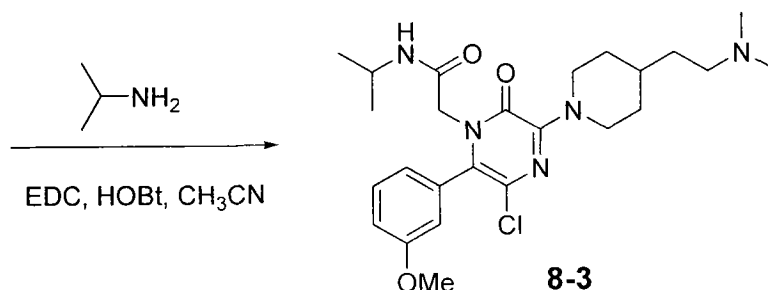
[0270] 7-4 的数据: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 7.87 (br s, 1H), 7.30 (t, 1H), 6.90 ~ 6.99 (s+d, 3H), 6.63 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.99 (septet, 1H), 3.85-3.77 (m+s, 7H), 3.55 (br m, 2H), 3.09 (br m, 2H), 2.69 (br m, 2H), 2.34 ~ 2.23 (m, 2H), 1.50 ~ 2.20 (m, 8H), 1.42 (br s, 1H), 1.08 (d, 6H); MS (ESI), m/z (归属): 482.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)。

[0271] 实施例 8. 制备 8-3

[0272]



[0273]

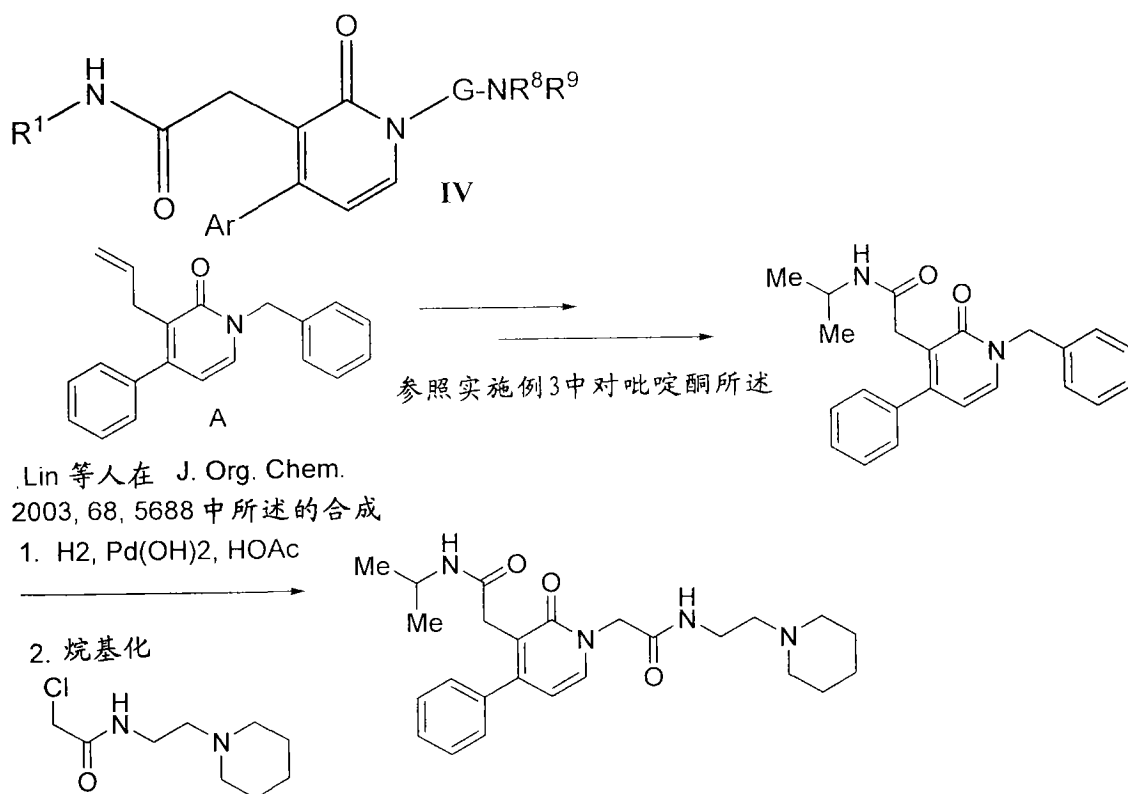


[0274] 化合物 8-1 由实施例 7 中的类似步骤制备。向 8-1 (90mg, 0.17mmol) 的甲醇 (2mL) 溶液中加入 10% Pd/C (催化用量)。反应在 1atm 氢气下搅拌 16h。过滤混合物并蒸发得到 8-2 (70mg, 0.16mmol, 94%)。将化合物 8-2 与异丙胺通过使用实施例 7 中的相同步骤偶联, 得到 8-3。

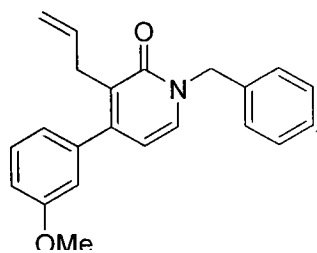
[0275] 8-3 的数据: MS (ESI), m/z (归属): 490/492 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100/35)。

[0276] 用于吡啶酮 IV 的流程图:

[0277]



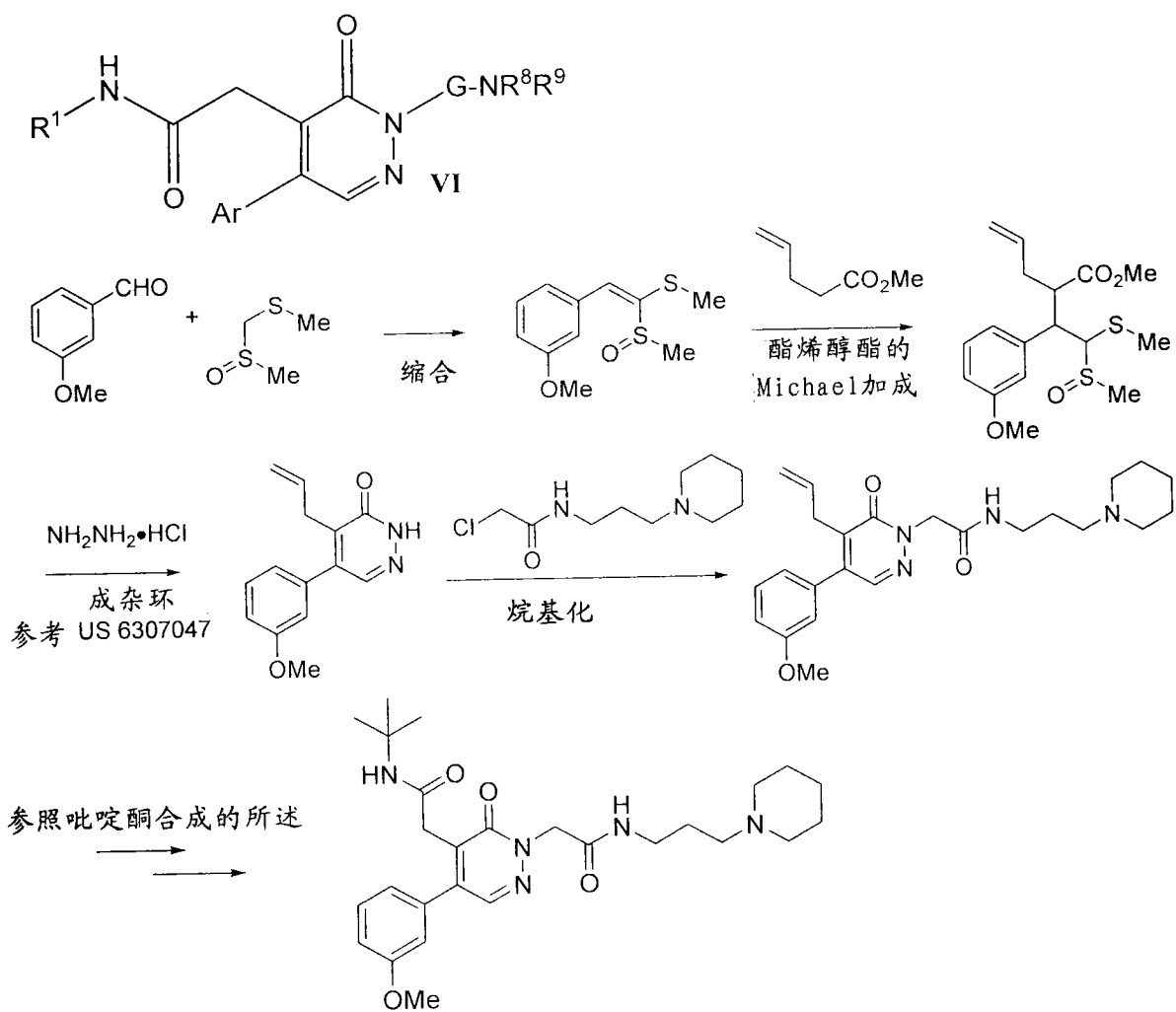
[0278] 其它化合物可以通过对起始原料A的合成进行适当变型制备,例如将



此引入作为参考。

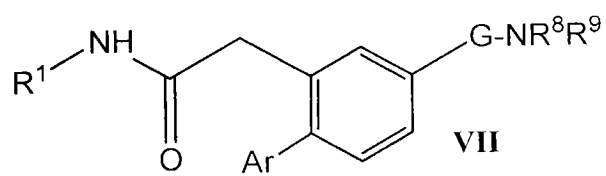
[0279] 用于哒嗪-3-酮 VI 的流程图:

[0280]

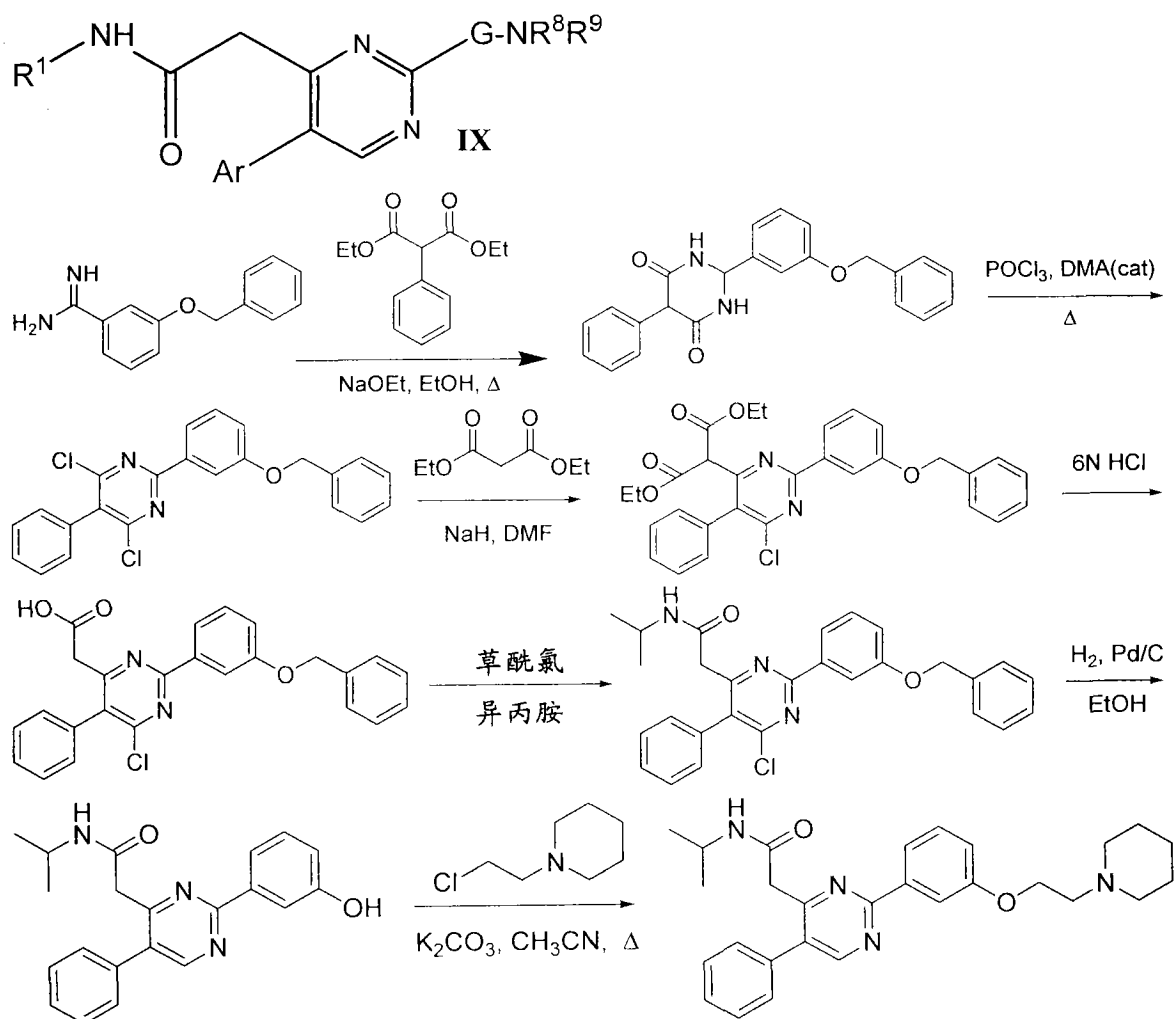


[0281] 用于苯基 VII 的流程图：

[0282]

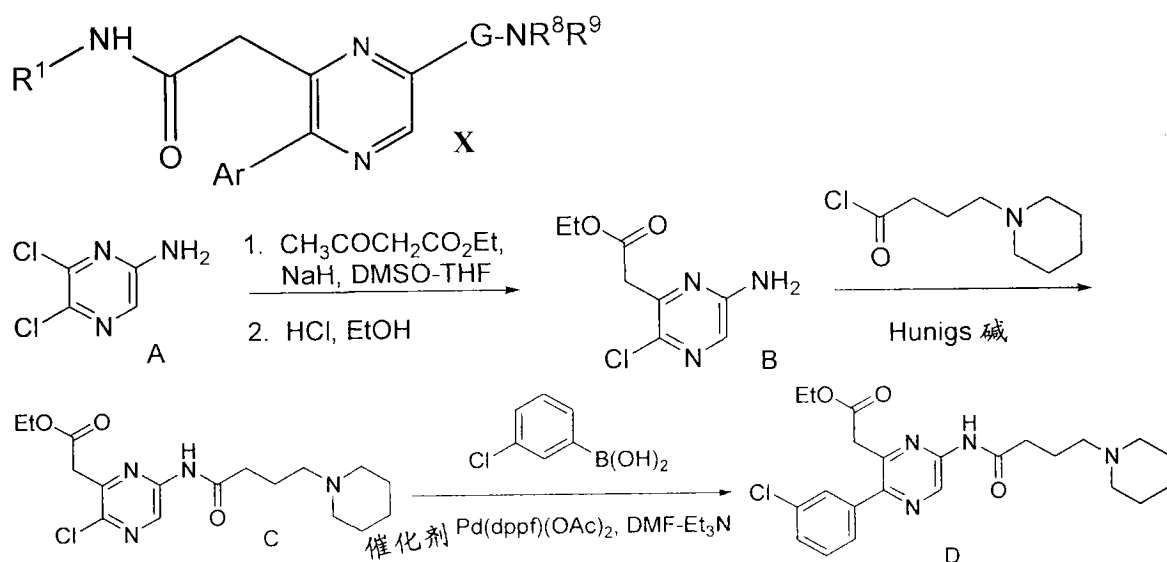


[0283]

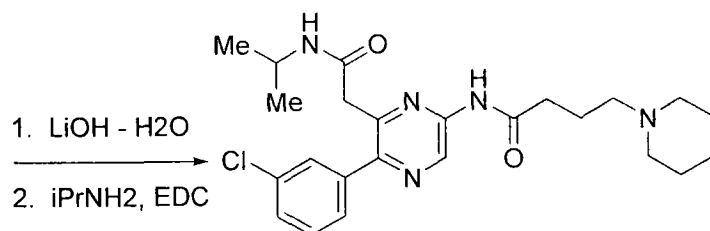


[0291] 用于吡嗪 X 的流程图：

[0292]



[0293]



[0294] Miesel 等人在 US 4, 160, 834 中报道了化合物 A

[0295] 转化类似于 Thompson 等人在 J. Org. Chem. 1988, 53, 2052-2055 中报道的 A → B 和 % C → D

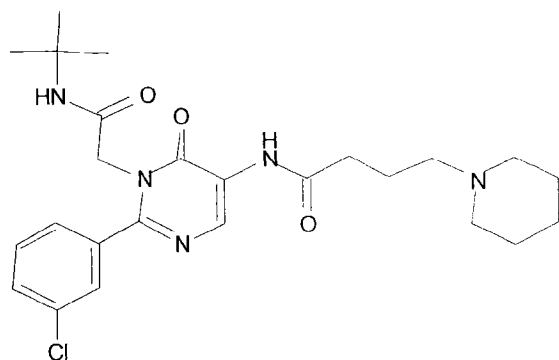
[0296] 美国专利号 4, 160, 834 和文章 Thompson 等人, J. Org. Chem. 1988, 2052-2055 在此引入作为参考。

[0297] 测定：

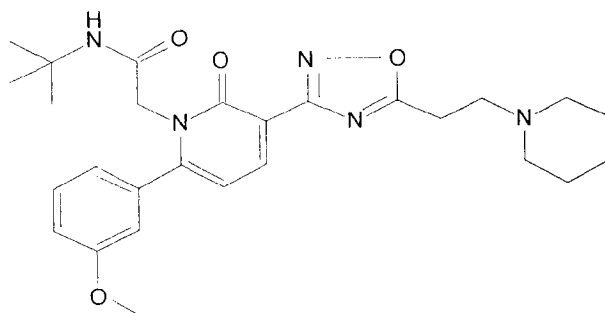
[0298] 将稳定表达人类 V₃ 受体的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞使用测试化合物 (最终测定浓度为 10⁻¹⁰ mol·L⁻¹ - 10⁻⁴ mol·L⁻¹) 和 [³H]AVP (最终测定浓度为 5 × 10⁻⁹ mol·L⁻¹) 温育至平衡。在整个过程中, 二甲亚砜 (DMSO) 浓度不超过 1% (v/v)。使用室温下的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 洗涤后, 加入闪烁液体, 培养板在 MicroBeta Trilux 计数器上计数。以测试化合物浓度 (mol·L⁻¹) 对 [³H]AVP 特异性结合百分比, 绘制 S 形 (sigmoidal) 剂量响应曲线 (非线性回归, 可变斜度), 然后计算 IC₅₀ 值。

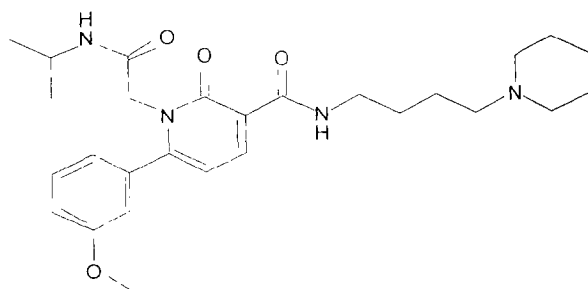
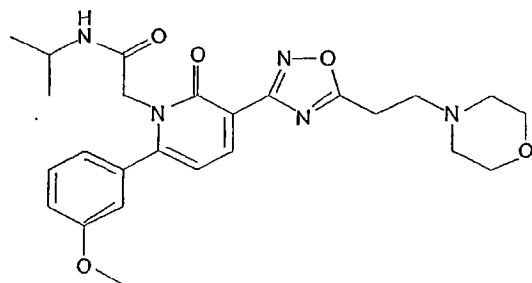
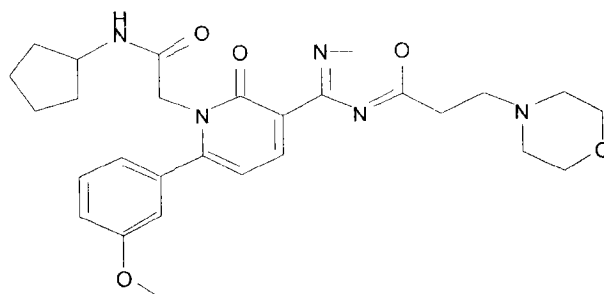
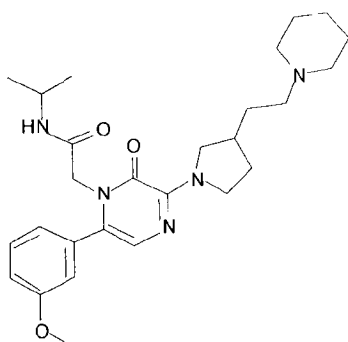
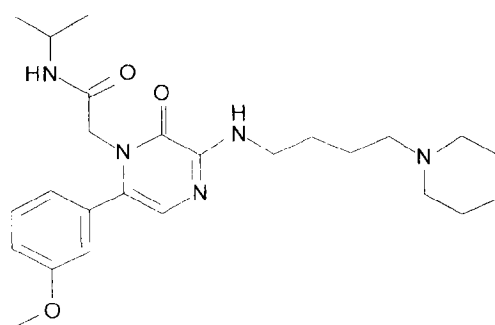
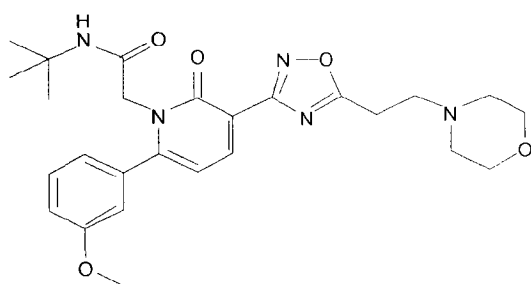
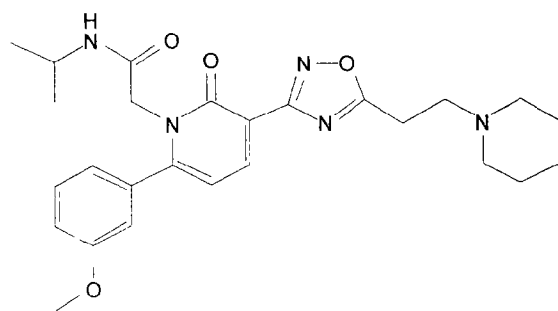
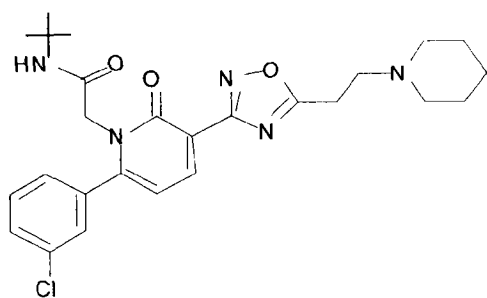
[0299] 表 1 示出了具有小于 10 μM 的 IC₅₀ 的化合物：

[0300]

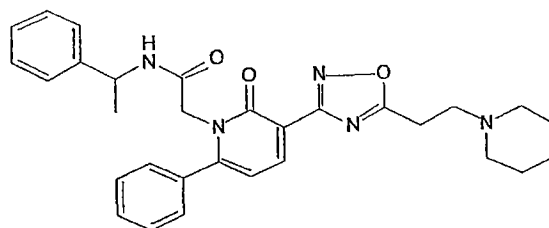
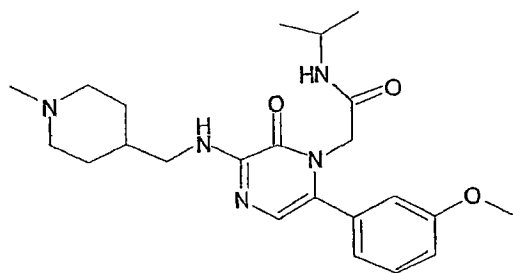
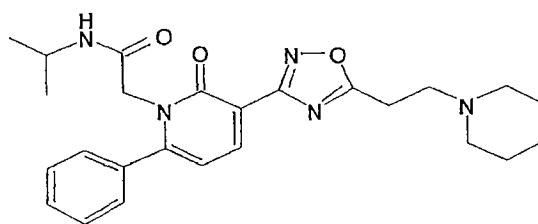
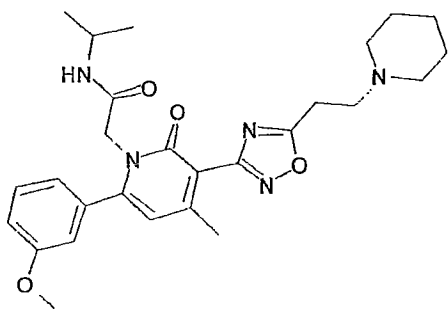
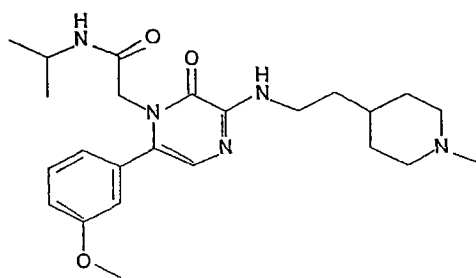
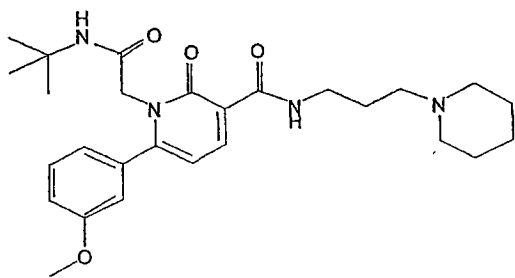


[0301]

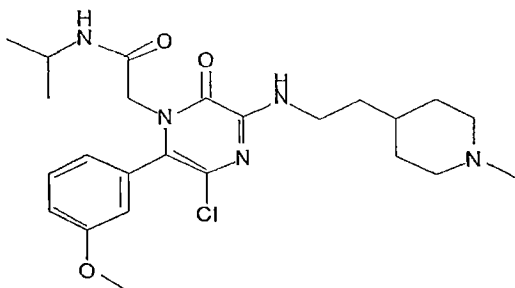
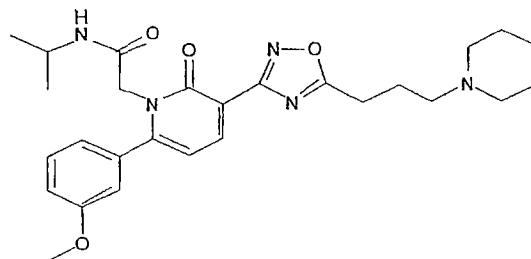
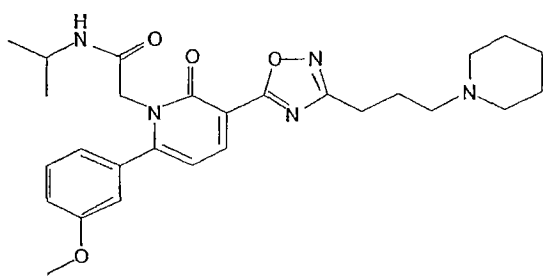
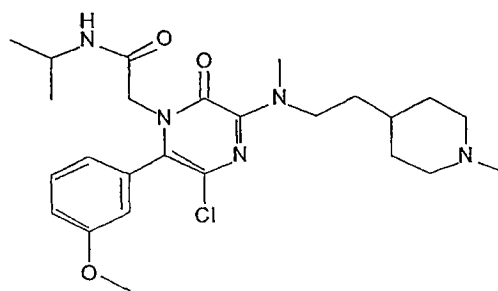
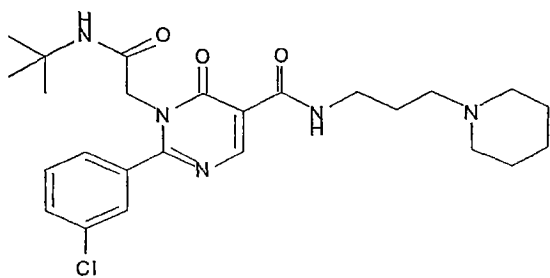




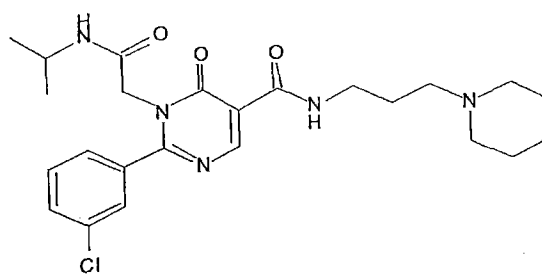
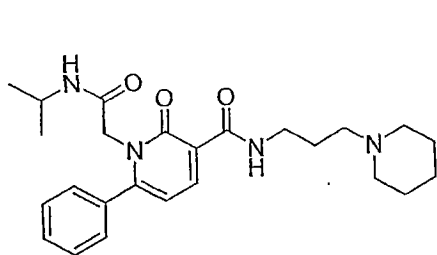
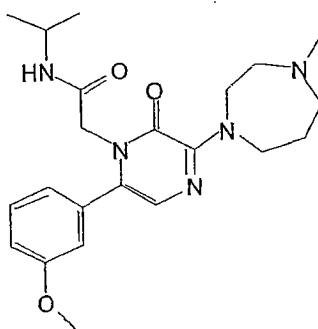
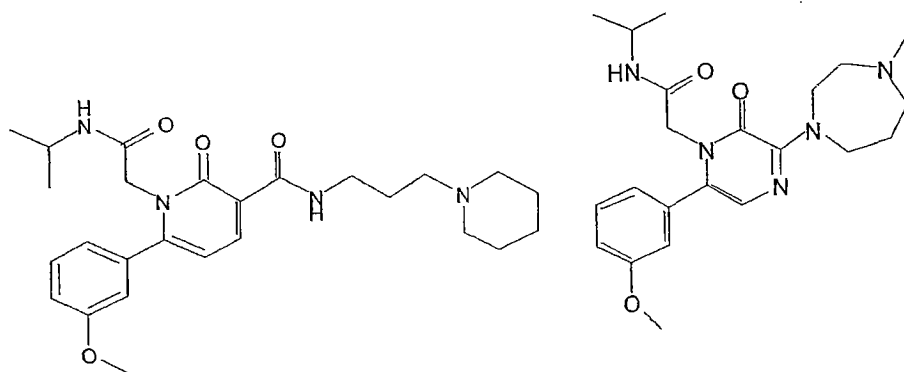
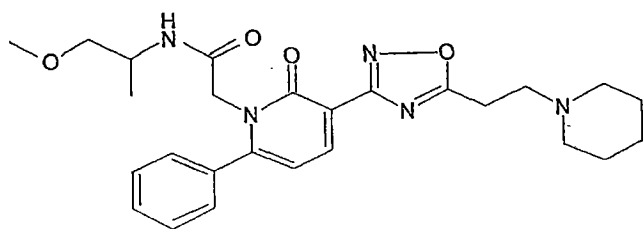
[0302]



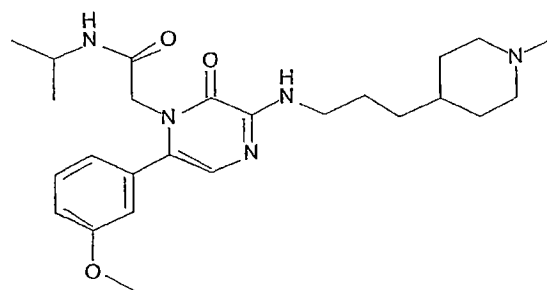
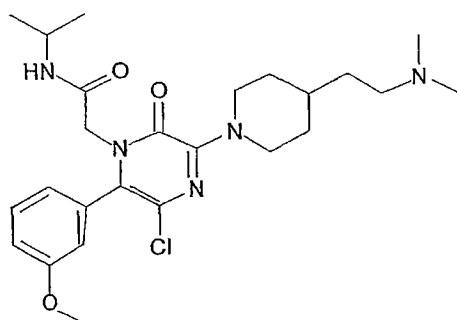
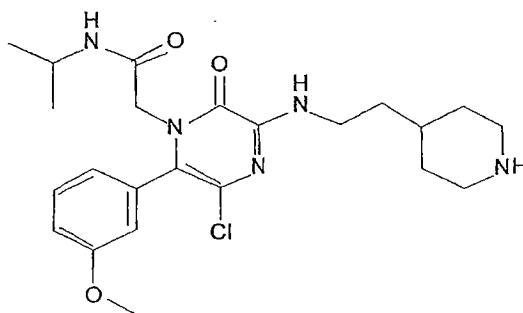
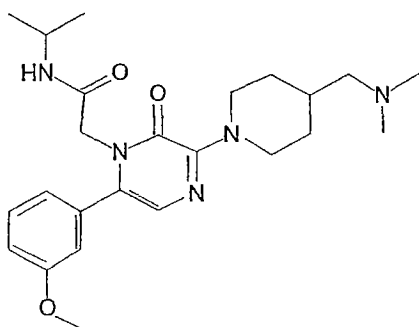
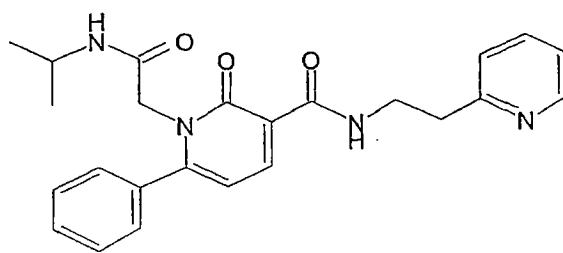
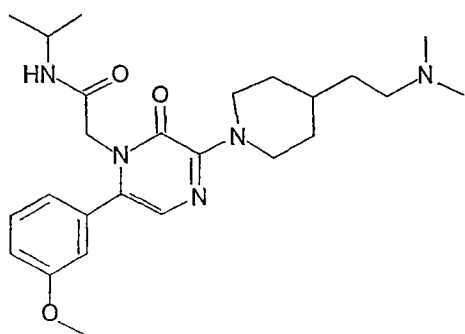
[0303]



[0304]



[0305]



[0306]

