

[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 200680026636.7

[51] Int. Cl.

C07D 451/04 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 7 月 23 日

[11] 公开号 CN 101228158A

[22] 申请日 2006.5.30

[21] 申请号 200680026636.7

[30] 优先权

[32] 2005.6.14 [33] ES [31] P200501431

[86] 国际申请 PCT/EP2006/005129 2006.5.30

[87] 国际公布 WO2006/133802 英 2006.12.21

[85] 进入国家阶段日期 2008.1.21

[71] 申请人 奥米罗实验室有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 艾玛·泰瑞卡巴拉斯·比拉特

玛利亚·多罗斯·费南德兹·弗纳

玛利亚·艾斯翠拉·罗佐亚·多瑞比

欧

[74] 专利代理机构 上海虹桥正瀚律师事务所

代理人 李佳铭

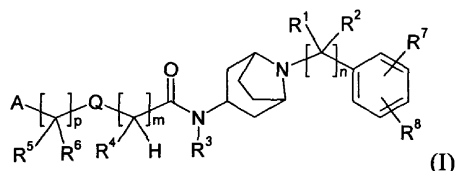
权利要求书 15 页 说明书 183 页

[54] 发明名称

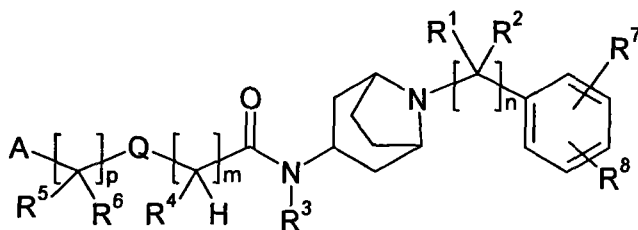
作为 CCR1 拮抗剂的 8-氮杂双环 [3.2.1] 辛
-3-基的 N-酰胺衍生物

[57] 摘要

本发明涉及 CCR1 趋化因子受体与其配位体(包括 MIP-1 α (CCL3))间的交互作用的新颖拮抗剂,尤其是一种新颖的式(I)8-氮杂双环并 [3.2.1] 辛-3-基的 N-酰胺衍生物。



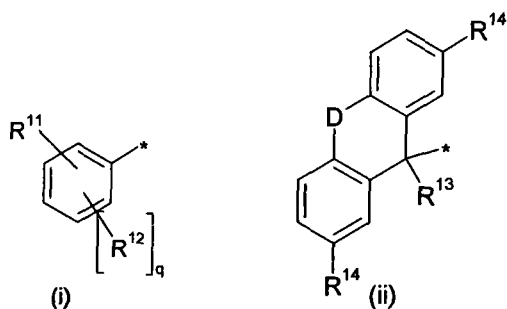
1. 一种式(I)化合物



呈其游离碱、药学上可接受的盐或两性离子形式，其中

- n 为整数 1 至 4
- m 为整数 1 至 3
- p 为整数 0 至 2
- R^1 、 R^2 及 R^3 各自独立表示氢原子或直链或支链 C_{1-4} 烷基
- Q 表示纯化学键，或一种基团，选自 $-\text{CONR}^9-$ 、 $-\text{OCONR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{CONR}^{10}-$ 、 $-\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{COO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9-$ 及 $-\text{NR}^9\text{CO}-$
- R^9 与 R^{10} 各独立表示氢原子或直链或支链 C_{1-4} 烷基
- R^4 表示氢原子，或选自直链或支链 C_{1-4} 烷基的基团，其未经取代或被选自 $-\text{COOH}$ 、苯基或 $-\text{SCH}_3$ 的基团取代，其附带条件是，当 m 为 2 或 3 时，只有一个 R^4 如上文定义，而其余 R^4 为氢原子
- R^5 与 R^6 各自独立表示氢原子、直链或支链 C_{1-4} 烷基或苯基，或
- R^5 与 R^6 跟它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷基
- R^7 与 R^8 各自独立表示氢或卤原子或 C_{1-4} 烷氧基

- A表示式(i)或(ii)基团



- D表示纯化学键，或选自-O-与-CH₂CH₂-的基团

· R¹¹表示氢或卤原子，或一种基团，选自**(a)**直链或支链C₁₋₄烷基，其未经取代或被羟基、氰基、苯基或-CONRaRb基团取代，其中Ra与Rb独立选自氢原子与C₁₋₄烷基，**(b)**羟基、苯氧基或直链或支链C₁₋₄烷氧基，**(c)**硝基，**(d)**羟羰基或直链或支链C₁₋₄烷氧羰基，**(e)** -NRcRd基团，其中Rc表示氢原子或直链或支链C₁₋₄烷基，且Rd表示氢原子，直链或支链C₁₋₄烷基，或苯基，其视情况被一个或多个选自-CF₃与卤原子的基团取代，**(f)** -NHCORE基团，其中Re表示一种基团，选自-NH₂，直链或支链C₁₋₄烷基，其未经取代或被一个或多个氟原子或-NH₂、直链或支链C₂₋₄烯基及3-哌啶基取代，**(g)** -CONRcRf基团，其中Rc如前文所定义，且Rf为选自氢原子、直链或支链C₁₋₄烷基及4-哌啶基的基团，或Rc与Rf跟它们所连接的氮原子一起形成哌啶基，其可未经取代或被选自-NH₂、-CONH₂-、-CH₂NH₂及-CH₂NHCOCF₃的基团取代，**(h)** -NHSO₂Rg基团，其中Rg选自包括直链或支链C₁₋₄烷基与C₁₋₄烷基苯基的基团，及**(i)**胍基；

· R¹²各自独立表示氰基、直链或支链C₁₋₄烷基、直链或支链C₁₋₄烷氧基、卤原子或-CF₃基团

- 或R¹¹与其中一个R¹²形成甲烷二醇基团

- q为整数0至2

· R^{13} 表示氢原子或直链或支链 C_{1-4} 烷基

· R^{14} 各自独立表示氢或卤原子

其附带条件是，该化合物不为 2-(4-氟苯基)-N-(8-苄基-8-氮双环并[3.2.1]-辛-3-基)乙酰胺。

2. 如权利要求 1 所述化合物，其特征在于 Q 表示选自 $-\text{CONR}^9-$ 、 $-\text{O}-$ 及 $-\text{NR}^9\text{CO}-$ 所述基团。

3. 如前述权利要求中任意一项所述化合物，其特征在于 n 为 1。

4. 如前述权利要求中任意一项所述化合物，其特征在于 R^3 为氢原子或甲基。

5. 如前述权利要求中任意一项所述化合物，其特征在于 R^1 各自独立表示氢原子，且 R^2 选自氢原子与甲基。

6. 如前述权利要求中任意一项所述化合物，其特征在于 R^9 为氢原子。

7. 如前述权利要求中任意一项所述化合物，其特征在于 R^4 各自独立表示氢原子或甲基。

8. 如前述权利要求中任意一项所述化合物，其特征在于 R^5 与 R^6 各自独立表示氢原子或苯基。

9. 如前述权利要求中任意一项所述化合物，其特征在于 A 表示式 (i) 基团，且 R^{11} 表示氢或卤原子，或一种基团，选自 (a) 甲基，其被 $-\text{CONRaRb}$ 基团取代，其中 Ra 与 Rb 独立选自氢原子与 C_{1-4} 烷基，(b) 羟基或苯氧基，(c) 硝基，(d) 甲氧羰基，(e) $-\text{NHRd}$ 基团，其中 Rd 表示氢原子，甲基，或苯基，其被一个或多个选自 $-\text{CF}_3$ 与卤原子的基团取代，(f) $-\text{NHCORe}$ 基团，其中 Re 表示一种基团，选自 $-\text{NH}_2$ ， $-\text{CF}_3$ ，及直 C_{1-4} 烷基，其未经取代或被

-NH₂基团取代, (g) -CONHR_f基团, 其中R_f为选自氢原子、甲基及4-哌啶基的基团, 或R_c与R_f跟它们所连接的氮原子一起形成哌啶基, 其可未经取代或被选自-NH₂、-CONH₂及-CH₂NH₂的基团取代, (h) -NHSO₂R_g基团, 其中R_g选自包括甲基与甲基苯基的基团, 及(i) 胍基。

10.如前述权利要求中任意一项所述化合物, 其特征在于Q表示氧原子, A表示式(i)基团, q为1或2, 且R¹¹表示一种基团, 选自(a) 甲基, 其被-CONRaR_b基团取代, 其中Ra与R_b独立选自氢原子与直链或支链C₁₋₄烷基, (e) -NRcR_d基团, 其中R_c表示氢原子或直链或支链C₁₋₄烷基, 且R_d表示氢原子, 直链或支链C₁₋₄烷基, 或苯基, 其视情况被一个或多个选自-CF₃与卤原子的基团取代, (f) -NHCOR_e基团, 其中R_e表示一种基团, 选自-NH₂, 直链或支链C₁₋₄烷基, 其未经取代或被一或多个氟原子或-NH₂、直链或支链C₂₋₄烯基及3-哌啶基取代, (g) -CONRcR_f基团, 其中R_c如前文所定义, 且R_f为选自氢原子、直链或支链C₁₋₄烷基及4-哌啶基的基团, 或R_c与R_f跟它们所连接的氮原子一起形成哌啶基, 其可未经取代或被选自-NH₂、-CONH₂、-CH₂NH₂及-CH₂NHCOCF₃的基团取代, (h) -NHSO₂R_g基团, 其中R_g选自包括直链或支链C₁₋₄烷基与C₁₋₄烷基苯基的基团, 及(i) 胍基。

11.如前述权利要求中任意一项所述化合物, 其特征在于R¹²各自独立表示卤原子或-CF₃基团。

12.如前述权利要求中任意一项所述化合物, 其特征在于q为整数0至1。

13.如权利要求1至8中任意一项所述化合物, 其特征在于A

表示式(ii)基团, 且 R^{13} 表示氢原子或甲基。

14.如权利要求1至8或13中任意一项所述化合物, 其特征在于A表示式(ii)基团, 且 R^{14} 表示氢或氯原子。

15.如前述权利要求中任意一项所述化合物, 其特征在于氨基茛菪碱具有内向构型。

16.如前述权利要求中任意一项所述化合物, 其为以下之一:

5-氯-2-(3-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙氧基)-N-甲基苯甲酰胺

3-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)丙酰胺

5-氯-2-(4-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-氧代丁氧基)-N-甲基苯甲酰胺

N^1 -((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-N3-(3-氯苯基)丙二酰胺

2-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氟苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)-N-甲基苯甲酰胺

2-(4-溴-2-脲基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

2-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)-N-甲基乙酰胺

2-(2-(2-氨基-2-氧代乙基)-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

2-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基

基)-2-氧代乙氧基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-氟-2-脲基苯氧基)乙酰胺

2-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酰胺

2-(2-乙酰胺基-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

N-((1-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酰基)哌啶-3-基)甲基)-2,2,2-三氟乙酰胺

2-(2-(3-(氨基甲基)哌啶-1-羰基)-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-氯苯基氨基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-氯苯基氨基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(羟甲基)苯氧基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-甲基-2-(甲氨基)苯氧基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺

N-(2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)-5-甲基苯基)丙烯酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-甲基-2-硝基苯氧基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-氰基苯氧基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-氯苯氧基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-氟基-2-硝基苯氧基)乙酰胺

4-乙酰胺基-5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸甲酯

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-氰基苯氧基)乙酰胺

2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酰胺

2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮-双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-硝基苯氧基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-甲氧基苯氧基)乙酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)-N-(哌啶-4-基)苯甲酰胺

2-(2-(4-氨基哌啶-1-羰基)-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

1-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酰基)哌啶-3-羧酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸

2-(4-氯-2-硝基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸甲酯

2-(2-氨基-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

2-氨基-N-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)乙酰胺

3-氨基-N-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)丙酰胺

N-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)哌啶-3-羧酰胺

N-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

2-(4-氯-2-(甲基磺酰胺基)苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

2-(4-氯-2-胍基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

2-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-氯苯基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(2,6-二氯苄基氨基)苄基)乙酰胺

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-甲基苯基磺酰胺基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氯苄基)环戊烷羧酰胺

2,7-二氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-9H-咕吨-9-羧酰胺

5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-脲基苯甲酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-(3-氯苄基)脲基)乙酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-苯氧基苯甲酰胺

N-(2-(((3-内向)-8-((4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)氨基)-2-氧代乙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-羧酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-9-甲基-9H-芴-9-羧酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2,2-二苯基乙酰胺

2-氨基-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-9-甲基-9H-咕吨-9-羧酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(2-(2,6-二氯苯基氨基)苯基)乙酰胺基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(3-氯苯基)乙酰胺基)乙酰胺

N-(3-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-N-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

3-溴-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-氟基苯甲酰胺

5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基-4-(甲氨基)苯甲酰胺

3,4-二氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-甲基苯甲酰胺

2,5-二氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-甲氧基苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-(羟基(苯基)甲基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-(氰基甲基)苯甲酰胺

5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-4-(二甲氨基)-2-甲氧基苯甲酰胺

3-氯-N-(3-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙基)苯甲酰胺

3-氯-N-((R)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)苯甲酰胺

N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-N-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

(R)-3-(3-氯苯甲酰胺基)-4-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-氧代丁酸

N-((S)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

3-氯-N-((S)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)苯甲酰胺

3-氯-N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-N-甲基苯甲酰胺

N-((S)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-((S)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-(甲硫基)-1-氧代丁-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

胺

N-(3-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-((S)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-甲基-1-氧代戊烷-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(3,4-二氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氟苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-苄基-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-氯苯甲酰胺

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(2,4-二氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(1-(4-氯苯基)乙基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(1-(4-氯苯基)丙基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

3-氯-N-(2-氧代-2-((3-内向)-8-(3-苯基丙基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(3,4-二氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(2,4-二氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-甲氧基苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧

代乙基)-2-羟基苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(苯基氨基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-9H-咕吨-9-羧酰胺

2-(3,5-双(三氟甲基)苯基磺酰胺基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

3-氯-N-((S)-1-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)苯甲酰胺

3-氯-N-(3-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙基)苯甲酰胺

(R)-3-(3-氯苯甲酰胺基)-4-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-氧代丁酸

3-氯-N-((R)-1-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)苯甲酰胺

(R)-3-(3-氯苯甲酰胺基)-4-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-氧代丁酸

N-(2-((3-内向)-8-(4-氟苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

3-氯-N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧

代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺。

17.如权利要求1至16中任意一项所述化合物，其用于治疗容易在CCR1受体的拮抗作用下得到改善的病理学症状或疾病。

18.如权利要求1至16中任意一项所述化合物，其用于治疗病理学症状或疾病，其中病理学症状或疾病为风湿性关节炎、过敏性气喘、肺纤维变性、呼吸道病毒感染、丝球体性肾炎、肾移植排斥、败血病、动脉粥样硬化、系统性红斑狼疮(SLE)、多发性硬化、阿耳滋海默氏疾病或心脏移植排斥。

19.一种医药组合物，其包含如权利要求1至16中任一项所述化合物，与药学上可接受的稀释剂或载剂混合。

20.一种如权利要求1至16中任意一项所述化合物在药剂制造上的用途，该药剂用于治疗容易在CCR1受体的拮抗作用下得到改善的病理学症状或疾病。

21.一种如权利要求20所述化合物的用途，其特征在于病理学症状或疾病为风湿性关节炎、过敏性气喘、肺纤维变性、呼吸道病毒感染、丝球体性肾炎、肾移植排斥、败血病、动脉粥样硬化、系统性红斑狼疮(SLE)、多发性硬化、阿耳滋海默氏疾病或心脏移植排斥。

22.一种对患者进行治疗的方法，所述患者的病理学症状或疾病容易在CCR1受体的拮抗作用下得到改善，所述方法包括对患者施用有效量的如权利要求1至16中任意一项所述的化合物。

23.如权利要求22所述方法，其特征在于所述病理学症状或疾病为风湿性关节炎、过敏性气喘、肺纤维变性、呼吸道病毒感染、丝球体性肾炎、肾移植排斥、败血病、动脉粥样硬

化、系统性红斑狼疮(SLE)、多发性硬化、阿耳滋海默氏疾病或心脏移植排斥。

24.一种组合产物，其包含如权利要求 1 至 16 中任意一项所述的化合物；并包含另一种化合物，其选自(a)胺甲喋呤，(b)来氟米特(leflunomide)，(c)水杨酸偶氮磺胺吡啶(sulfasalazine)，(d)羟氯喹(hydroxychloroquine)，(e)硝基咪唑硫嘌呤，(f)金盐，(h)趋化因子受体 CCR2 至 CCR10 的拮抗剂，(i)趋化因子受体 CXCR1 至 CXCR6 的拮抗剂，(j)趋化因子受体 XCR1、XCR2 或 CX3CR1 的拮抗剂，(k)抗-TNF 单株抗体，(l) TNF 受体的可溶性拮抗剂，(m)阿巴他塞(Abatcept)，(n)抗-CD20 抗体，(o)抗-IL-6R 抗体，(p) PDE4 抑制剂，(q) p38 MAPK 抑制剂，(r) MAPKAP-K2 抑制剂，(s) P2X7 受体拮抗剂，(t)干扰素 β 受体配位体，(u)格拉默(glatiramer)醋酸盐，及(v)抗-IL-12 抗体，供同时、个别或相继使用。

作为 CCR1 拮抗剂的 8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基的 N-酰胺衍生物

技术领域

本发明涉及 CCR1 趋化因子受体与其配位体(包括 MIP-1 α (CCL3)) 间的交互作用的新颖拮抗剂。

背景技术

趋化因子为一大类小蛋白质(8-10KDa),借由白血球与控制白血球的运输的常驻组织细胞合成。它们在结构上被区分成四类: C, CC, CXC 及 CX3C, 依其氨基末端半胱氨酸残基的相对位置而定。在过去十年间, 人们已清楚地认识到, 趋化因子在各式各样的过程中扮演重要角色, 譬如胚胎发育、宿主防御、免疫监督、发炎、血管生成、自身免疫性及癌症 [Kunkel SL, Godessart N. Chemokines in autoimmunity: from pathology to therapeutics. Autoimm Rev 2002; 1(6): 313-320]。

趋化因子借由结合至表达在细胞膜上的受体而发挥其生物学功能。趋化因子受体本身根据与其结合的趋化因子, 被分组成 CR, CCR, CXCR 或 CX3CR 这些种类。它们归属于 G-蛋白质-偶合受体(GPCR)超族群, 其跨越细胞膜 7 次, 且偶合至杂三聚 G 蛋白质。在配位体-受体交互作用时, α 与 $\beta\gamma$ 亚单位会解离并激发细胞内发出信号的不同途径, 导致细胞移动与活化。

给人类 CCR1 编码的基因已在染色体 3p21 上定位, 与其它

趋化因子受体基因譬如 CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR8, CCR9, XCR1 及 CX3CR1 一起构成一个基因族。此受体表达在白血球中：单核细胞、嗜中性白血球、嗜曙红白血球、嗜碱白血球、血小板、T 细胞、NK 细胞及树突细胞，但不会在 B 细胞中，以及在基质细胞(内皮细胞、软骨细胞及破骨细胞)中。

受体的表达依细胞分化或活化的状态而定。因此，在 T 细胞中，CD45RO⁺ 细胞表达较大数目的 CCR1，胜过 CD45RO⁻ 细胞。单核细胞分化成巨噬细胞时，伴随着 CCR1 的向上调节和 CCR2 的向下调节。IL-10 向上调节单核细胞上的 CCR1，而 TLR2 与 TLR4 的刺激使其向下调节。在树突细胞中，未成熟细胞表达高含量的 CCR1。在成熟之后，CCR1 被 CCR7 置换。IFN γ 与 GM-CSF 向上调节 CCR1 在嗜中性白血球上的表达。IL-2, IL-4, IL-10 及 IL-12 增加，而 TCR 的刺激向下调节 CCR1 在 T 细胞上的表达。

已报告多种趋化因子会以高亲和力结合 CCR1：CCL3, CCL3L1, CCL5, CCL6, CCL7, CCL9, CCL10, CCL14, CCL16, CCL23。趋化因子 CCL3/MIP-1 α 显然是最为熟知的 CCR1 配位体，且可能是活体内最有关联者。结合研究已测定出 NH₂-末端胞外功能部位与此受体的第三细胞外环两者均含有 CCL3 的结合位置。

已报告 CCL3 在多种疾病中扮演一项角色，包括风湿性关节炎*、肌炎、异位性皮炎、皮肤利什曼病、过敏性气喘*、肺纤维变性*、肉状瘤病、支气管炎、急性呼吸困难综合征、系统硬化、呼吸道病毒感染*、幽门螺旋杆菌、溃疡性结肠炎、酒精性肝炎/肝硬化、肝脏移植排斥、丝球体性肾炎*、肾移植排斥*、与透析相关的淀粉样变性病、败血病*、动脉粥样硬化*、系统性红斑狼疮(SLE)*、急性冠状综合征、嗜曙红血

球过多、HIV感染、疟疾、再生障碍性贫血、慢性髓样白血病、多发性骨髓瘤、急性髓样白血病、脊髓发育不良综合征、多发性硬化*、阿耳滋海默氏疾病*、精神分裂症、躁狂抑郁病、细菌脑膜炎、Behcet氏疾病、心脏移植排斥*。由于CCL3可同时结合CCR1与CCR5，故CCR1被证实也对其发挥作用的疾病以星号指示[参阅Menten P, Wuyts A, Van Damme, J. *Macrophage inflammatory protein-1. Cytokine & Growth factor Reviews*.2002; 13: 455-481]

利用趋化因子受体的小分子拮抗剂，已证实为在动物模式中治疗炎性症状的有效途径。

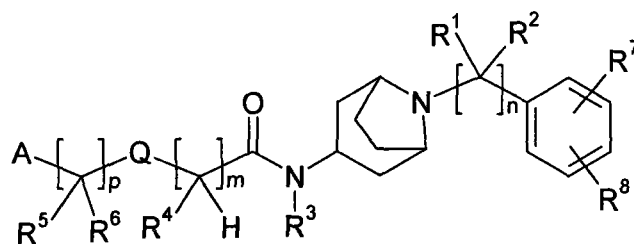
目前已发现8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基的某些N-酰胺衍生物为新颖有效的CCR1拮抗剂，且因此可用于治疗或预防容易在CCR1受体的拮抗作用下得到改善的疾病。

本发明的另外的目的是提供一种制备该化合物的方法；包含有效量的该化合物的医药组合物；该化合物在药剂制造上的用途，该药剂用于治疗容易在趋化因子受体的拮抗作用，特别是在CCR1受体的拮抗作用下得到改善的病理学症状或疾病；治疗容易在CCR1受体的拮抗作用下得到改善的病理学症状或疾病的方法，其包括对需要治疗的患者施用本发明化合物。可以本发明的CCR1受体拮抗剂治疗的较佳疾病或病理学症状为风湿性关节炎、过敏性气喘、肺纤维变性、丝球体性肾炎、肾移植排斥、败血病、动脉粥样硬化、系统性红斑狼疮(SLE)、多发性硬化及阿耳滋海默氏疾病。

发明内容

因此，本发明涉及新颖的式(I) 8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基的

N-酰胺衍生物



(I)

其呈游离碱、药学上可接受的盐或两性离子形式，其中

- n 为整数 1 至 4
- m 为整数 1 至 3
- p 为整数 0 至 2
- R^1 , R^2 及 R^3 各自独立表示氢原子或直链或支链 C_{1-4} 烷基

基

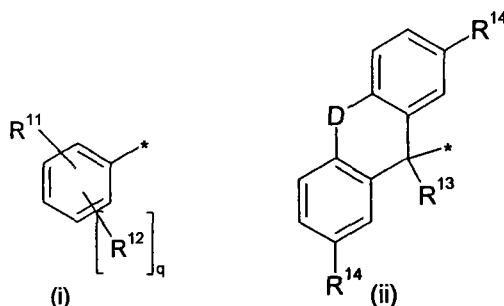
· Q 表示纯化学键，或一种基团，选自 $-\text{CONR}^9-$ 、 $-\text{OCONR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{CONR}^{10}-$ 、 $-\text{NR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{COO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9-$ 及 $-\text{NR}^9\text{CO}-$

· R^9 与 R^{10} 各自独立表示氢原子或直链或支链 C_{1-4} 烷基

· R^4 表示氢原子，或一种基团，选自直链或支链 C_{1-4} 烷基，其为未经取代，或被选自 $-\text{COOH}$ 、苯基或 $-\text{SCH}_3$ 的基团取代，其附带条件是，当 m 为 2 或 3 时，只有一个 R^4 如上文所定义，而其余 R^4 为氢原子

· R^5 与 R^6 各自独立表示氢原子、直链或支链 C_{1-4} 烷基或苯基，或

- R^5 与 R^6 跟它们所连接的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷基
- R^7 与 R^8 各自独立表示氢或卤原子或 C_{1-4} 烷氧基
- A 表示式 (i) 或 (ii) 基团



- D表示纯化学键，或选自-O-与-CH₂CH₂-的基团
- R¹¹表示氢或卤原子，或一种基团，选自**(a)**直链或支链C₁₋₄烷基，其未经取代，或被羟基、氰基、苯基或-CONRaRb基团取代，其中Ra与Rb独立选自氢原子与C₁₋₄烷基，**(b)**羟基、苯氧基或直链或支链C₁₋₄烷氧基，**(c)**硝基，**(d)**羟羰基或直链或支链C₁₋₄烷氧羰基，**(e)**-NRcRd基团，其中Rc表示氢原子或直链或支链C₁₋₄烷基，且Rd表示氢原子、直链或支链C₁₋₄烷基，或苯基，其视情况被一个或多个选自-CF₃与卤原子的基团取代，**(f)**-NHCORe基团，其中Re表示一种基团，选自-NH₂，直链或支链C₁₋₄烷基，其未经取代或被一个或多个氟原子或-NH₂、直链或支链C₂₋₄烯基及3-哌啶基取代，**(g)**-CONRcRf基团，其中Rc如前文所定义，且Rf为选自氢原子、直链或支链C₁₋₄烷基及4-哌啶基的基团，或Rc与Rf跟它们所连接的氮原子一起形成哌啶基，其可未经取代或被选自-NH₂、-CONH₂、-CH₂NH₂及-CH₂NHCOCF₃的基团取代，**(h)**-NHSO₂Rg基团，其中Rg选自包括直链或支链C₁₋₄烷基与C₁₋₄烷基苯基，及**(i)**胍基；

· R¹²各自独立表示氰基、直链或支链C₁₋₄烷基、直链或支链C₁₋₄烷氧基、卤原子或-CF₃基团

- 或R¹¹与其中一个R¹²形成甲烷二醇基团
- q为整数0至2
- R¹³表示氢原子或直链或支链C₁₋₄烷基

· R^{14} 各自独立表示氢或卤原子。

本发明的其它方面为：a)医药组合物，其包含有效量的该化合物，b)该化合物在药剂制造上的用途，该药剂用于治疗容易在CCR1受体的拮抗作用下得到改善的疾病；c)治疗容易在CCR1受体的拮抗作用下得到改善的疾病的方法，其方法包括对需要治疗的患者施用本发明化合物。

在本文中使用的 C_{1-4} 烷基一词包含直链或支链基团，具有1至4个碳原子。

实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基及叔丁基。

在本文中使用的 C_{3-8} 环烷基一词包含脂环族、单环状、饱和基团，具有3至8个碳原子。

实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基及环辛基。

在本文中使用的 C_{1-4} 烷氧基包含线性或支链含氧基团，各具有1至4个碳原子的烷基部分。

较佳的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基及叔丁氧基。

在本文中使用的卤原子一词包含氯、氟、溴或碘原子，典型的为氟、氯或溴原子，最佳为氯或氟。卤基一词，当作为前缀使用时，具有相同意义。

在本文中使用的药学上可接受的盐一词包含与药学上可接受的酸或碱的盐。药学上可接受的酸类包括无机酸类和有机酸类，无机酸类如盐酸、硫酸、磷酸、焦磷酸、氢溴酸、氢碘酸及硝酸，有机酸类如柠檬酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、苹果酸、苯乙醇酸、抗坏血酸、草酸、琥珀酸、酒石酸、

苯甲酸、醋酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸或对甲苯磺酸。药学上可接受的碱包含碱金属(例如钠或钾)与碱土金属(例如钙或镁)的氢氧化物,及有机碱类,例如烷基胺类、芳烷基胺类及杂环族胺类。

根据本发明的其它较佳的盐为季铵化合物,其中一当量阴离子(X⁻)与N原子的正电荷缔合。X⁻可为各种无机酸阴离子,例如氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根,或有机酸的阴离子,例如醋酸根、顺丁烯二酸根、反丁烯二酸根、柠檬酸根、草酸根、琥珀酸根、酒石酸根、苹果酸根、苯乙醇酸根、三氟醋酸根、甲烷磺酸根及对甲苯磺酸根。X⁻较佳为选自氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、醋酸根、顺丁烯二酸根、草酸根、琥珀酸根或三氟醋酸根的阴离子。X⁻更佳为氯离子、溴离子、三氟醋酸根或甲烷磺酸根。

在本文中使用的N-氧化物是使用合宜的氧化剂,由存在于分子中的叔胺类或亚胺类形成。

根据本发明的一项具体实施方式,在式(I)化合物中,Q表示选自-CONR⁹-、-O-及-NR⁹CO-的基团。其中Q选自-CONR⁹-与-O-的化合物特佳。

根据本发明的一项较佳具体实施方式,在式(I)化合物中,n为1。

根据本发明的另一项具体实施方式,在式(I)化合物中,R³为氢原子或甲基。其中R³为氢原子的化合物特佳。

根据本发明的另一项较佳具体实施方式,在式(I)化合物中,R¹各自独立表示氢原子,且R²选自氢原子与甲基。其中R¹与R²两者均为氢原子的化合物特佳。

根据本发明的又一项具体实施方式，在式(I)化合物中， R^9 为氢原子。

根据本发明的又一项较佳具体实施方式，在式(I)化合物中， R^4 各自独立表示氢原子或甲基。其中 R^4 为氢原子的化合物特佳。

根据本发明的又一项较佳具体实施方式，在式(I)化合物中， R^5 与 R^6 各自独立表示氢原子或苯基。

根据本发明的另一项较佳具体实施方式，在式(I)化合物中，A表示式(i)基团，且 R^{11} 表示氢或卤原子，或一种基团，其选自(a)甲基，其被-CONRaRb基团取代，其中Ra与Rb独立选自氢原子与 C_{1-4} 烷基，(b)羟基或苯氧基，(c)硝基，(d)甲氧羰基，(e) -NHRd基团，其中Rd表示氢原子、甲基，或苯基，其被一个或多个选自- CF_3 与卤原子的基团取代，(f) -NHCORe基团，其中Re表示一种基团，其选自- NH_2 ，- CF_3 ，及直链 C_{1-4} 烷基，其未经取代或被- NH_2 基团取代，(g) -CONHRf基团，其中Rf为选自氢原子、甲基及4-哌啶基的基团，或Rc与Rf跟它们所连接的氮原子一起形成哌啶基，其可未经取代或被选自- NH_2 、-CONH₂-及-CH₂NH₂的基团取代，(h) -NH SO_2 Rg基团，其中Rg选自包括甲基与甲基苯基的基团，及(i)胍基。特佳的是， R^{11} 表示氢或卤原子，或一种基团，其选自(a)甲基，其被-CONRaRb基团取代，其中Ra与Rb独立选自氢原子与 C_{1-4} 烷基，(c)硝基，(f) -NHCORe基团，其中Re表示一种基团，其选自- NH_2 ，- CF_3 ，及直链 C_{1-4} 烷基，其未经取代或被- NH_2 基团取代，(g) -CONHRf基团，其中Rf为选自氢原子、甲基及4-哌啶基的基团，或Rc与Rf跟它们所连接的氮原子一起形成哌啶基，其可未经取代

或被选自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ - 及 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 的基团取代，**(h)** $-\text{NHSO}_2\text{Rg}$ 基团，其中 Rg 选自包括甲基与甲基苯基的基团，及 **(i)** 胍基。

根据本发明的另一项较佳具体实施方式，在式(I)化合物中，Q表示氧原子，A表示式(i)基团，q为1或2，及 R^{11} 表示一种基团，其选自**(a)**甲基，其被 $-\text{CONRaRb}$ 基团取代，其中Ra与Rb独立选自氢原子与 C_{1-4} 烷基，**(b)** $-\text{NRcRd}$ 基团，其中Rc表示氢原子或直链或支链 C_{1-4} 烷基，且Rd表示氢原子、直链或支链 C_{1-4} 烷基，或苯基，其视情况被一个或多个选自 $-\text{CF}_3$ 与卤原子的基团取代，**(c)** $-\text{NHCORe}$ 基团，其中Re表示一种基团，其选自 $-\text{NH}_2$ ，直链或支链 C_{1-4} 烷基，其未经取代或被一个或多个氟原子或 $-\text{NH}_2$ 、直链或支链 C_{1-4} 烯基及3-哌啶基取代，**(d)** $-\text{CONRcRf}$ 基团，其中Rc如前文所定义，且Rf为选自氢原子、直链或支链 C_{1-4} 烷基及4-哌啶基的基团，或Rc与Rf跟它们所连接的氮原子一起形成哌啶基，其可未经取代或被选自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 及 $-\text{CH}_2\text{NHCOCF}_3$ 的基团取代，**(e)** $-\text{NHSO}_2\text{Rg}$ 基团，其中 Rg 选自包括 C_{1-4} 烷基与 C_{1-4} 烷基苯基的基团，及**(f)** 胍基。

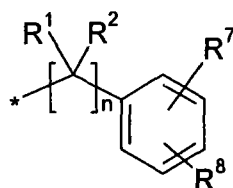
根据本发明的又一项较佳具体实施方式，在式(I)化合物中，A表示式(i)基团，且 R^{12} 各自独立表示卤原子或 $-\text{CF}_3$ 基团。

根据本发明的又一项较佳具体实施方式，在式(I)化合物中，A表示式(i)基团，且q为整数0至1。

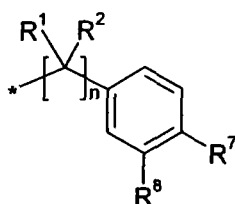
根据本发明的又一项较佳具体实施方式，在式(I)化合物中，A表示式(ii)基团，且 R^{13} 表示氢原子或甲基。

根据本发明的又一项较佳具体实施方式，在式(I)化合物中，A表示式(ii)基团，且 R^{14} 表示氢原子或氯原子。

根据本发明的又一项较佳具体实施方式，在式(I)化合物中，基团



表示基团



其中 R^7 表示氟或氯原子，且 R^8 表示氢或氯原子。特佳者为其中 R^7 表示氯原子，且 R^8 表示氢原子的化合物。

本发明特定的具体化合物包括：

5-氯-2-(3-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙氧基)-N-甲基苯甲酰胺

3-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)丙酰胺

5-氯-2-(4-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-氧代丁氧基)-N-甲基苯甲酰胺

N^1 -((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-N3-(3-氯苯基)丙二酰胺

2-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氟苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)-N-甲基苯甲酰胺

2-(4-溴-2-脲基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并

[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

2-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)-N-甲基乙酰胺

2-(2-(2-氨基-2-氧代基乙基)-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

2-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-氟-2-脲基苯氧基)乙酰胺

2-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酰胺

2-(2-乙酰胺基-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

N-((1-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酰基)哌啶-3-基)甲基)-2,2,2-三氟乙酰胺

2-(2-(3-(氨基甲基)哌啶-1-羰基)-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-氯苯基氨基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-氯苯基氨基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(羟甲

基)苯氧基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-甲基-2-(甲氨基)苯氧基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺

N-(2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)-5-甲基苯基)丙烯酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-甲基-2-硝基苯氧基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-氰基苯氧基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-氯苯氧基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-氟-2-硝基苯氧基)乙酰胺

4-乙酰胺基-5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸甲酯

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-氰基苯氧基)乙酰胺

2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酰胺

2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮-双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-硝基苯氧基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-甲氧基

苯氧基)乙酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)-N-(哌啶-4-基)苯甲酰胺

2-(2-(4-氨基哌啶-1-羰基)-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

1-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酰基)哌啶-3-羧酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸

2-(4-氯-2-硝基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸甲酯

2-(2-氨基-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

2-氨基-N-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)乙酰胺

3-氨基-N-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)丙酰胺

N-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)哌啶-3-羧酰胺

N-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

2-(4-氯-2-(甲基磺酰胺基)苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-

氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

2-(4-氯-2-胍基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

2-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-氯苯基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(2,6-二氯苯基氨基)苯基)乙酰胺

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-甲基苯基磺酰胺基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氯苯基)环戊烷羧酰胺

2,7-二氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-9H-咕吨-9-羧酰胺

5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-脲基苯甲酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-(3-氯苯基)脲基)乙酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-苯氧基苯甲酰胺

N-(2-(((3-内向)-8-((4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)氨基)-2-

氧代乙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-羧酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-9-甲基-9H-芴-9-羧酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2,2-二苯基乙酰胺

2-氨基-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-9-甲基-9H-咕吨-9-羧酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(2-(2,6-二氯苯基氨基)苯基)乙酰胺基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(3-氯苯基)乙酰胺基)乙酰胺

N-(3-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-N-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

3-溴-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-氟苯甲酰胺

5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基-4-(甲氨基)苯甲酰胺

3,4-二氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基

氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-甲基苯甲酰胺

2,5-二氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-甲氧基苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-(羟基(苯基)甲基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-(氰基甲基)苯甲酰胺

5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-4-(二甲氨基)-2-甲氧基苯甲酰胺

3-氯-N-(3-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙基)苯甲酰胺

3-氯-N-((R)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)苯甲酰胺

N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-N-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

(R)-3-(3-氯苯甲酰胺基)-4-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-氧代丁酸

N-((S)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

3-氯-N-((S)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

基)-1-氧代丙烷-2-基)苯甲酰胺

3-氯-N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-N-甲基苯甲酰胺

N-((S)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-((S)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-(甲硫基)-1-氧代丁-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-(3-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-((S)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-甲基-1-氧代戊烷-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(3,4-二氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氟代苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-苄基-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-氯苯甲酰胺

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(2,4-二氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(1-(4-氯苯基)乙基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(1-(4-氯苯基)丙基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

3-氯-N-(2-氧代-2-((3-内向)-8-(3-苯基丙基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(3,4-二氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(2,4-二氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-甲氧基苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-羟基苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(苯基氨基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-9H-咕吨-9-羧酰胺

2-(3,5-双(三氟甲基)苯基磺酰胺基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

3-氯-N-((S)-1-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)苯甲酰胺

3-氯-N-(3-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙基)苯甲酰胺

(R)-3-(3-氯苯甲酰胺基)-4-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-氧代丁酸

3-氯-N-((R)-1-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)苯甲酰胺

(R)-3-(3-氯苯甲酰胺基)-4-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-氧代丁酸

N-(2-((3-内向)-8-(4-氟苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

3-氯-N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

其中显著重要者为：

5-氯-2-(3-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙氧基)-N-甲基苯甲酰胺

3-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)丙酰胺

5-氯-2-(4-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-氧代丁氧基)-N-甲基苯甲酰胺

N¹-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-N³-(3-氯苯基)丙二酰胺

2-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)-N-甲基苯甲酰胺

2-(4-溴-2-脲基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

2-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-酮乙氧基)苯基)-N-甲基乙酰胺

2-(2-(2-氨基-2-氧代乙基)-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄

基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

2-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-氟-2-脲基苯氧基)乙酰胺

2-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酰胺

2-(2-乙酰胺基-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

N-((1-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酰基)哌啶-3-基)甲基)-2,2,2-三氟乙酰胺

2-(2-(3-(氨基甲基)哌啶-1-羰基)-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-氯苯基氨基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-氯苯基氨基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-甲基-2-(甲氨基)苯氧基)乙酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)-N-(哌啶-4-基)苯甲酰胺

2-(2-(4-氨基哌啶-1-羰基)-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

1-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酰基)哌啶-3-羧酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸

2-(4-氯-2-硝基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸甲酯

2-(2-氨基-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

2-氨基-N-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)乙酰胺

3-氨基-N-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)丙酰胺

N-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)哌啶-3-羧酰胺

N-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

2-(4-氯-2-(甲基磺酰胺基)苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

2-(4-氯-2-胍基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

2-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-甲基苯基磺酰胺基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氯苯基)环戊烷羧酰胺

2,7-二氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-9H-咕吨-9-羧酰胺

5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-脲基苯甲酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-(3-氯苯基)脲基)乙酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-苯氧基苯甲酰胺

N-(2-(((3-内向)-8-((4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)氨基)-2-氧代乙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-羧酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-9-甲基-9H-芴-9-羧酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2,2-二苯基乙酰胺

2-氨基-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-9-甲基-9H-咕吨-9-羧酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(2-(2,6-二氯苯基氨基)苯基)乙酰胺基)乙酰胺

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(3-氯苯基)乙酰胺基)乙酰胺

3-溴-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-氟苯甲酰胺

5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基-4-(甲氨基)苯甲酰胺

3,4-二氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

3-氯-N-(3-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙基)苯甲酰胺

3-氯-N-((R)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)苯甲酰胺

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(3,4-二氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氟苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(3,4-二氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-羟基苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(苯基氨基)苯甲酰胺

3-氯-N-((S)-1-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)苯甲酰胺

N-(2-((3-内向)-8-(4-氟苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

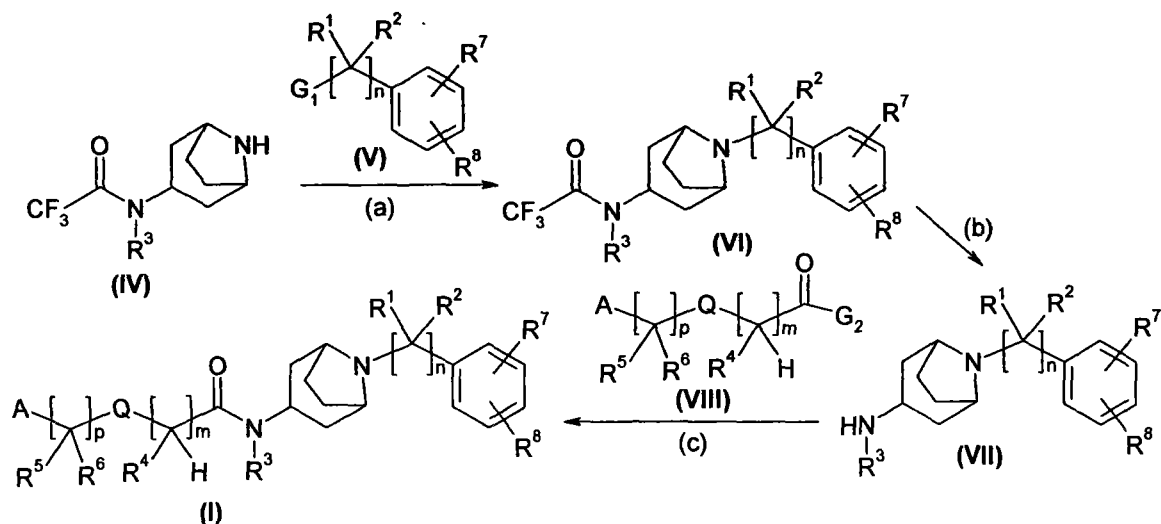
N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

具体实施方式

本发明化合物可借由下文所述方法之一制成。

方法1

已发现此方法可应用于式(I)化合物的制造，其中Q表示一个纯化学键或选自-O-与-NR⁹CO-的基团。



步骤 a:

使 N-8-氮双环并 [3.2.1]辛 -3-基 乙酰胺 (IV) 与式 (V) 化合物反应, 其中 G_1 表示卤原子, 较佳为氯原子, 该反应在极性非质子性溶剂譬如丙酮中, 历经 2 至 24 小时, 在回流下, 于碱譬如三乙胺存在下, 产生化合物 (VI)。

步骤 b:

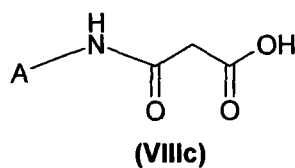
在室温下, 在可与水混溶的极性质子性溶剂譬如甲醇中, 用氢氧化钠水溶液使化合物 (VI) 水解 2 至 12 小时, 产生化合物 (VII)。

步骤 c:

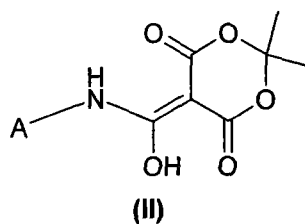
使用标准偶合条件, 使化合物 (VII) 与化合物 (VIII) 反应, 其中 G_2 表示 -OH 基团或卤原子。例如, 当 G_2 为 OH 时, 此反应可使用 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC·HCl) 与 1-羟基苯并三唑水合物 (HOBt), 在极性非质子性溶剂譬如二氯甲烷中, 在室温下进行 5 至 48 小时。在替代方式中, 反应亦可在甲苯中, 于回流下进行。

在一种替代方式中, 当 G_2 为卤原子譬如氯原子时, 此反应可在极性非质子性溶剂譬如二氯甲烷或 THF 中, 于碱譬如三乙胺存在下, 在室温下进行 0.5 至 24 小时。

在又一种替代方式中, 当 p 为 0, Q 为 $NHCO$, m 为 1, 且 R^4 为氢时, 式 (VIIIc) 化合物



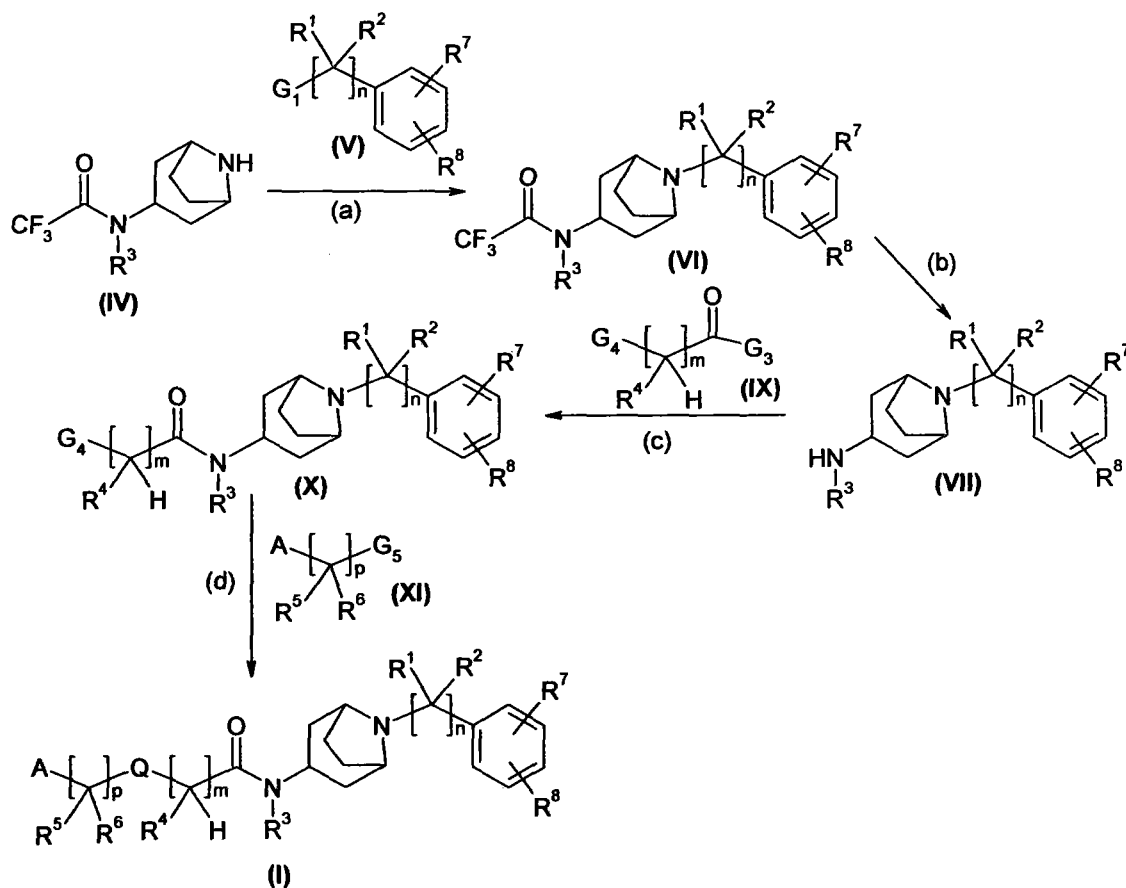
被其式 (II) 所示前体置换



其可按方法13中所述获得，且反应在非质子性溶剂譬如甲苯中，于回流下进行12至48小时。

方法2

已发现此方法可应用于式(I)化合物的制造，其中Q表示选自-O-与-NR¹⁰-的基团。



步骤 a:

使N-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基乙酰胺(IV)与式(V)化合物反应，其中G₁表示卤原子，较佳为氯原子，该反应在极性非质子性溶剂譬如丙酮中，历经2至24小时，在回流下，在碱譬如三乙胺存在下，产生化合物(VI)。

步骤 b:

在室温下，，在可与水混溶的极性质子性溶剂譬如甲醇中，用氢氧化钠水溶液使化合物(VI)水解2至12小时，产生化合物(VII)。

步骤 c:

化合物(X)可经由使化合物(VII)与式(IX)化合物在极性质子性溶剂譬如二氯甲烷中，在室温下，于碱譬如三乙胺存在下历经18至30小时的反应而获得，其中 G_3 与 G_4 两者表示氯原子。

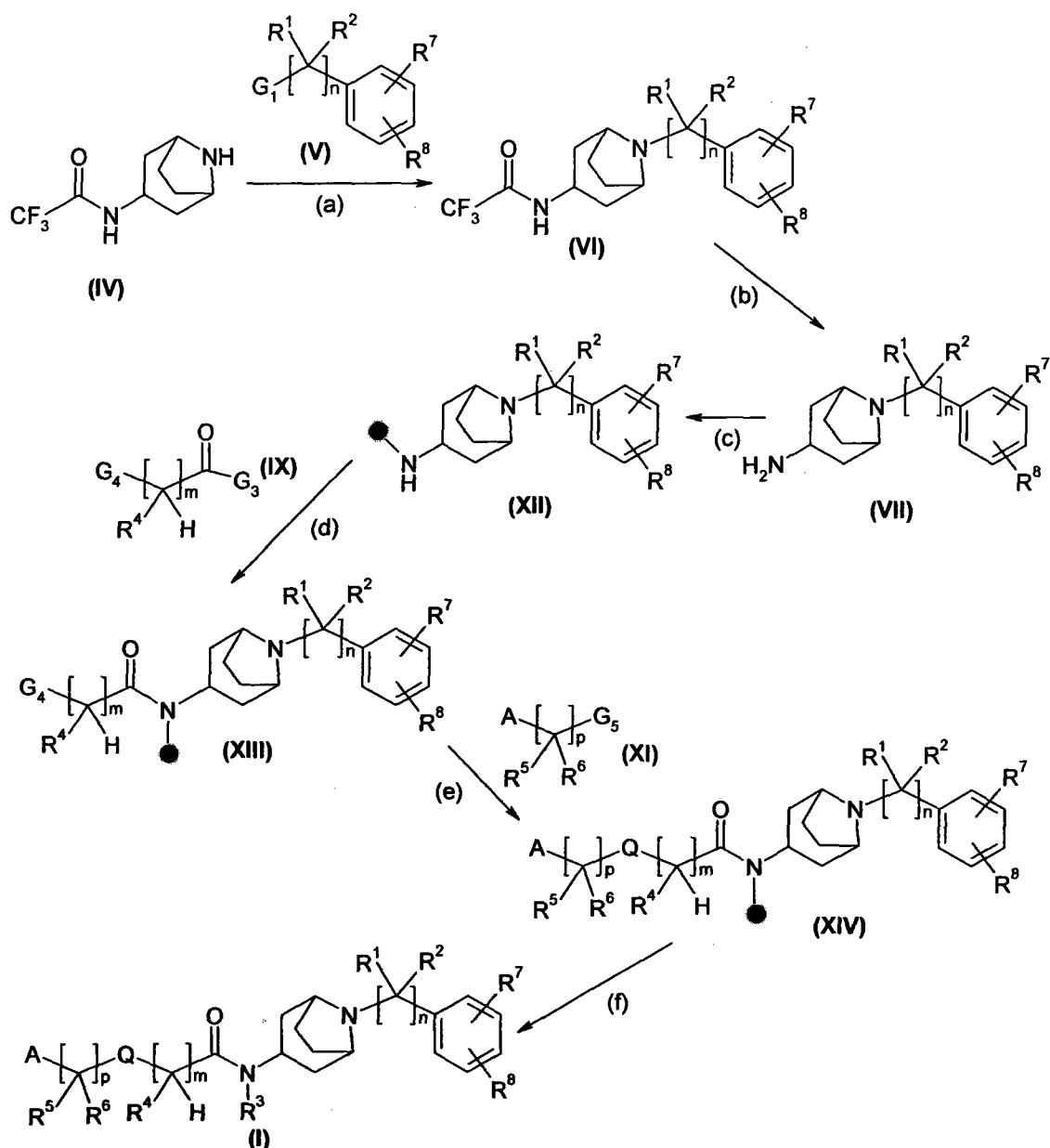
步骤 d:

当Q为 $-NR^{10}-$ 时，式(I)化合物可经由使化合物(X)与式(XI)化合物在使用碱，譬如碳酸钾的情况下，在非质子性溶剂譬如二甲基甲酰胺中，于50至70℃下，历经36至48小时的反应而获得，其中 G^5 表示 $-NHR^9$ 基团。

当Q为 $-O-$ 时，式(I)化合物可经由使化合物(X)与式(XI)化合物在使用碱，譬如碳酸钾的情况下，在非质子性溶剂譬如二甲基甲酰胺中，于50-60℃下，历经3小时与72小时时间的反应而获得，其中 G^5 表示 $-OH$ 基团。

方法 3

已发现此方法可应用于式(I)化合物的制造，其中Q表示 $-O-$ 基团，且 R^3 为氢原子。



步骤 a:

使 N-8-氮双环并 [3.2.1] 辛-3-基乙酰胺 (IV) 与式 (V) 化合物反应，其中 G_1 表示卤原子，较佳为氯原子，该反应在回流下，于极性非质子性溶剂譬如丙酮中，历经 2 至 24 小时，于碱譬如三乙胺存在下，产生化合物 (VI)。

步骤 b:

在室温下，，在可与水混溶的极性质子性溶剂譬如甲醇中，用氢氧化钠水溶液使化合物 (VI) 水解 2 至 12 小时，产生化

合物(VII)。

步骤c:

化合物(XII)可经由使已预先在二甲基甲酰胺中膨润的苯甲醛官能化的树脂(IRORI BAL树脂)与化合物(VII)和氰基硼氢化钠在二甲基甲酰胺/醋酸(99: 1)中的悬浮液反应而获得。可添加过量全氟十氢萘。将反应混合物在50-60℃下搅拌12-24小时,并过滤树脂(XII),以二甲基甲酰胺(3X)、AcOH/二甲基甲酰胺(1%) (2X)、二甲基甲酰胺(1X)、N,N-二异丙基乙胺/二甲基甲酰胺(5%) (2X)、二甲基甲酰胺(2X)、二氯甲烷(1X)、甲醇(1X)、乙醚(2X)洗涤,并在真空中,于35℃下干燥。

步骤d:

化合物(XIII)可经由使化合物(XII)与式(IX)化合物反应而获得,其中G₃表示-OH基团,且G₄表示溴原子,该反应在非质子性溶剂譬如四氢呋喃中,于室温下历经1至8小时,使用N,N'-二异丙基碳二亚胺。

步骤e:

接着,化合物(XIV)可经由使化合物(XIII)与式(XI)化合物反应而获得,其中G₅表示-OH基团,该反应在二甲亚砜/1-甲基四氢吡咯-2-酮1: 1中,并在碱譬如1,8-二氮双环并[5.4.0]十一-7-烯(DBU)存在下,于室温下历经60至80小时。

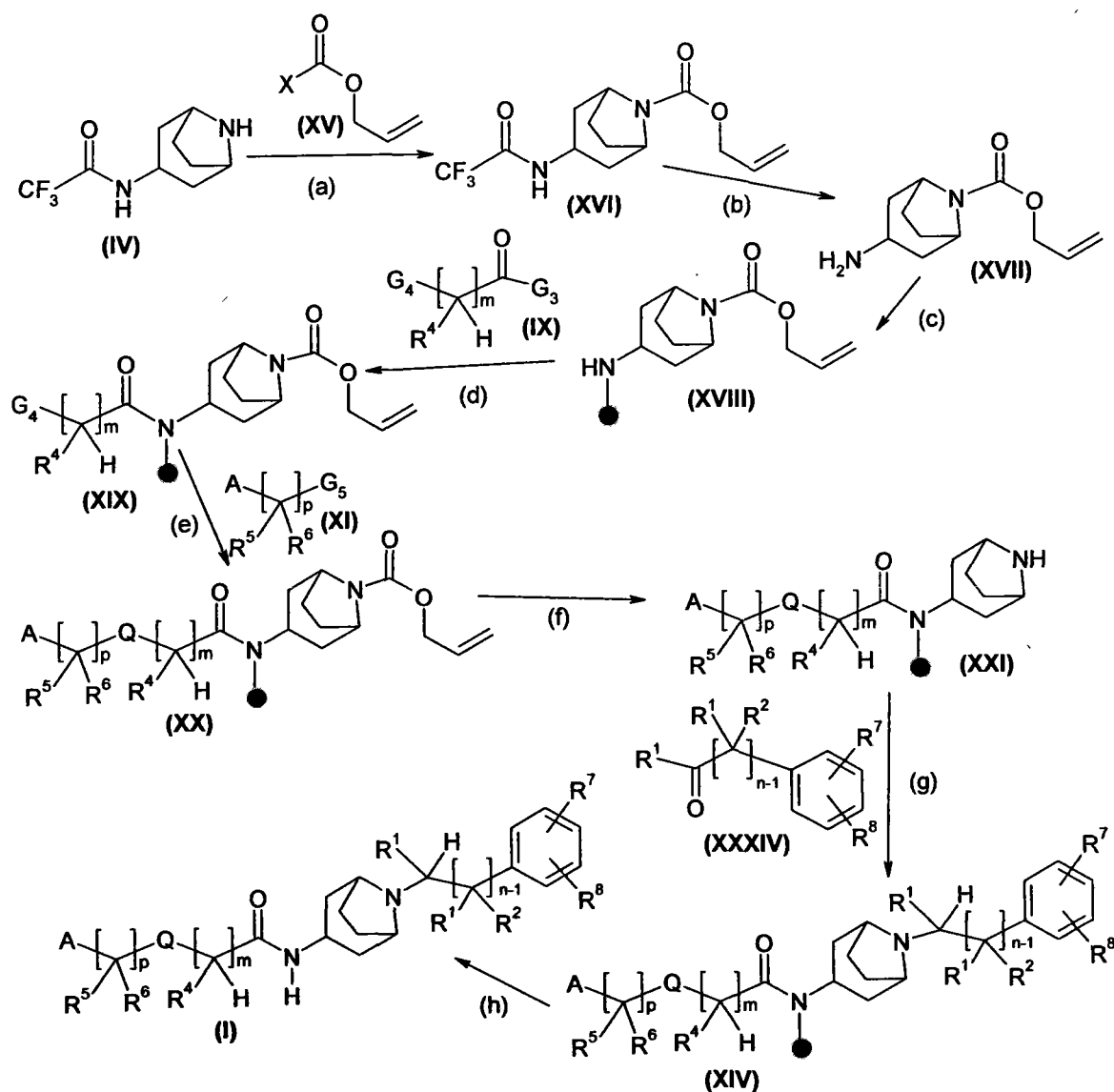
步骤f:

使用标准条件,使化合物(XIV)自树脂解离,譬如添加至二氯甲烷/三氟醋酸/H₂O (50: 50: 1)或三氟醋酸/H₂O (95: 5)的溶液中,且于室温下反应1至3小时,以产生最后的化合物(I)。

方法4

已发现此方法可应用于式(I)化合物的制造,其中Q表示

基团 $-O-$ ， R^3 表示氢原子，且直接连接至苯环的碳原子上的 R^2 取代基为氢原子。



步骤 a:

化合物 (IV) 与氯甲酸烯丙酯 (XV) 的反应，在碱譬如三乙胺存在下，在非质子性溶剂譬如四氢呋喃中，于室温下历经 10 至 18 小时，产生化合物 (XVI)。

步骤 b:

化合物 (XVI) 在可与水混溶的极性质子性溶剂譬如甲醇中，在室温下用氢氧化钠水溶液处理 2 至 12 小时，产生化合物 (XVII)。

步骤 c:

化合物 (XVIII) 可经由使已预先在二甲基甲酰胺/甲醇 (8: 2) 中膨润的苯甲醛官能化树脂 (IRORI BAL 树脂) 与化合物 (XVII) 和醋酸在二甲基甲酰胺/甲醇 (8: 2) 中的溶液反应而获得。将混合物在室温下搅拌 1 至 4 小时。添加氰基硼氢化钠在二甲基甲酰胺/甲醇 (8: 2) 中的溶液, 并将混合物于室温下进一步搅拌 12 至 24 小时。过滤树脂 (XVIII), 以甲醇 (3X)、二甲基甲酰胺 (3X)、二氯甲烷 (3X) 洗涤, 并在真空中, 于室温下干燥。

步骤 d:

化合物 (XVIII) 与化合物 (IX) 的反应 (其中 G^3 表示 -OH 基团, 且 G^4 表示溴原子), 使用 N,N' -二异丙基碳二亚胺, 在非质子性溶剂譬如四氢呋喃中, 于室温下历经 1 至 8 小时, 产生化合物 (XIX)。

步骤 e:

化合物 (XX) 可经由使化合物 (XIX) 与化合物 (XI) 反应而获得, 其中 G^5 表示 -OH 基团, 该反应在碱譬如 1,8-二氮双环并 [5.4.0] 十一-7-烯 (DBU) 存在下, 在二甲亚砜/1-甲基四氢吡咯-2-酮 1: 1 中, 在室温下历经 2 至 6 天。

步骤 f:

化合物 (XX) 的烯丙氧基羰基 (alloc) 保护基可使用二甲氨基硼烷与四(三苯膦)钯脱去, 在极性非质子性溶剂譬如二氯甲烷中, 于室温下历经 40 至 60 分钟, 产生化合物 (XXI)。

步骤 g:

化合物 (XXI) 与其相应经取代的苯基酮基衍生物 (XXXIV) 的反应, 使用催化量的酸, 譬如醋酸, 与还原剂, 譬如三乙酰氧基硼氢化钠, 在非质子性溶剂譬如二甲基甲酰胺中, 于

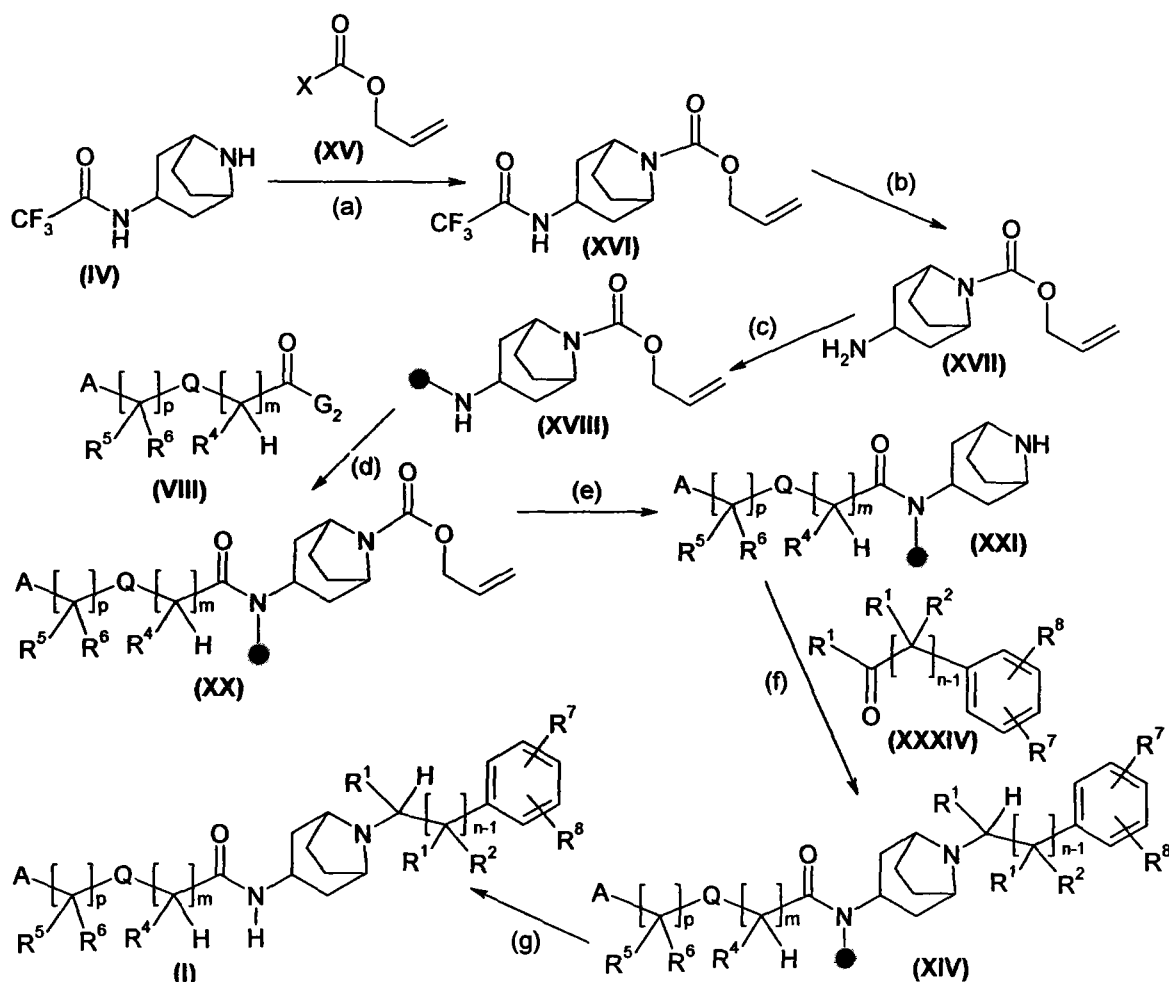
室温下历经12至24小时，产生化合物(XIV)。

步骤 h:

使用标准条件，使化合物(XIV)自树脂解离，譬如添加至二氯甲烷/三氟醋酸/ H_2O (50: 50: 1)或三氟醋酸/ H_2O (95: 5)溶液中，且于室温下反应1至3小时，以产生最后的化合物(I)。

方法 5

已发现此方法可应用于式(I)化合物的制造，其中Q表示一个纯化学键， R^3 表示氢原子，且直接连接至苯环的碳原子上的 R^2 取代基为氢原子。



步骤 a:

化合物(IV)与氯甲酸烯丙酯(XV)的反应，在碱譬如三乙胺

存在下，在非质子性溶剂譬如四氢呋喃中，于室温下历经10至18小时，产生化合物(XVI)。

步骤 b:

化合物(XVI)在可与水混溶的极性质子性溶剂譬如甲醇中，在室温下用氢氧化钠的水溶液处理2至12小时，产生化合物(XVII)。

步骤 c:

化合物(XVIII)可经由使已预先在二甲基甲酰胺/甲醇(8: 2)中膨润的苯甲醛官能化树脂(IRORI BAL树脂)与化合物(XVII)和醋酸在二甲基甲酰胺/甲醇(8: 2)中的溶液反应而获得。将混合物在室温下搅拌1至4小时。添加氰基硼氢化钠在二甲基甲酰胺/甲醇(8: 2)中的溶液，并将混合物进一步于室温下搅拌12至24小时。过滤树脂(XVIII)，以甲醇(3X)、二甲基甲酰胺(3X)、二氯甲烷(3X)洗涤，并在真空中，于室温下干燥。

步骤 d:

化合物(XVIII)与化合物(VIII)的反应（其中G²表示-OH基团）在二氯甲烷/二甲基甲酰胺9: 1中的N,N'-二异丙基碳二亚胺存在下，在30-60℃下历经12至24小时，产生化合物(XX)。

步骤 e:

化合物(XX)的烯丙氧基羰基(alloc)保护基可使用二甲氨基-硼烷与四（三苯膦）钯，在极性非质子性溶剂譬如二氯甲烷中，在室温下解离40至60分钟，以获得化合物(XXI)。

步骤 f:

化合物(XXI)与其相应经取代的苯基酮基衍生物(XXXIV)的反应，使用催化量的酸，譬如醋酸，与还原剂，譬如三乙酰氧基硼氢化钠，在非质子性溶剂譬如二甲基甲酰胺中，于

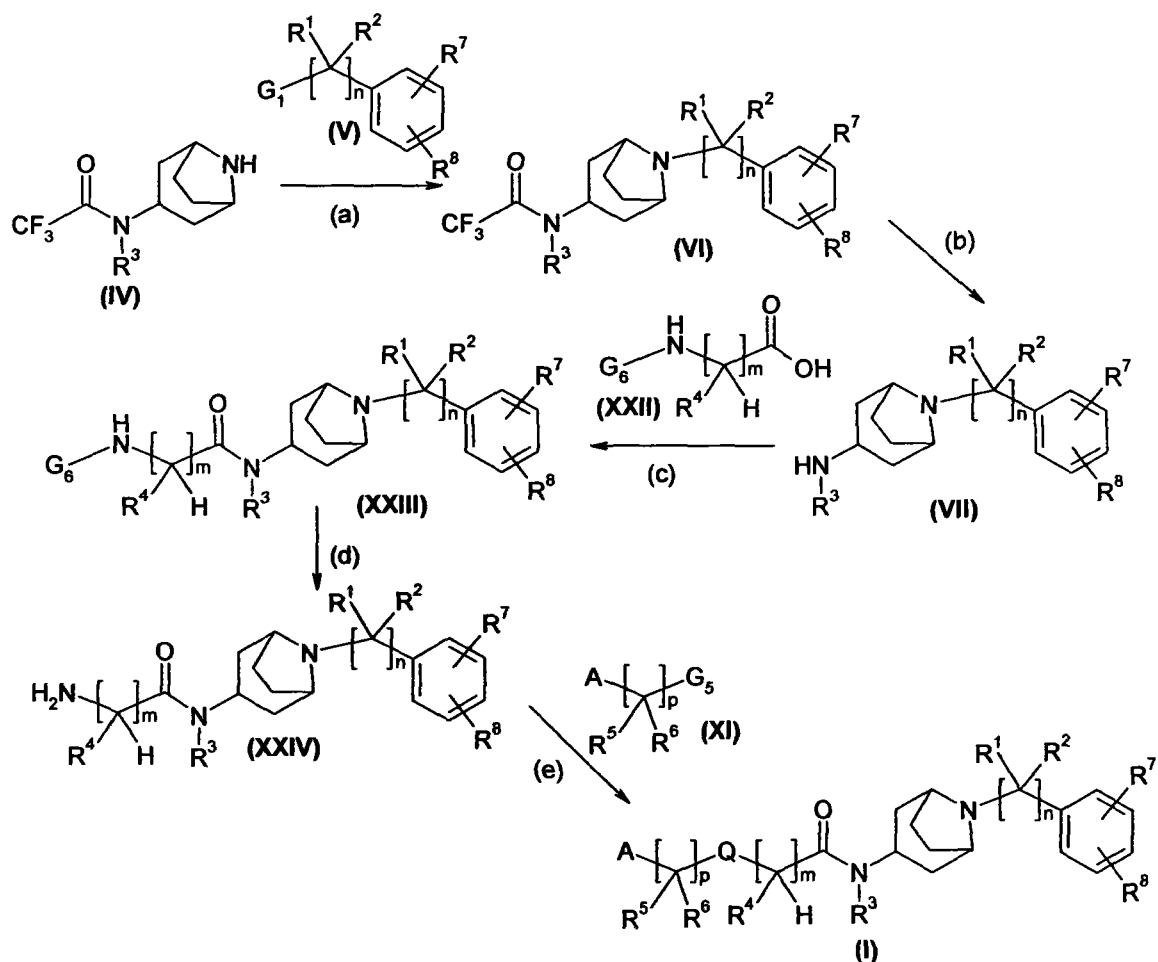
室温下历经12至24小时，产生化合物(XIV)。

步骤g:

使用标准条件，使化合物(XIV)自树脂解离，譬如添加至二氯甲烷/三氟醋酸/ H_2O (50: 50: 1)或三氟醋酸/ H_2O (95: 5)的溶液中，且于室温下反应1至3小时，以产生最后的化合物(I)。

方法6

已发现此方法可应用于式(I)化合物的制造，其中Q表示选自 $-\text{CONR}^9-$ 、 $-\text{OCONR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{CONR}^{10}-$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}^9-$ 的基团。



步骤a:

化合物(IV)与化合物(V)（其中 G^1 表示卤原子，较佳为氯原子）和碱譬如三乙胺的反应在极性非质子性溶剂譬如丙酮

中，在回流下历经2至24小时，产生化合物(VI)。

步骤 b:

化合物(VI)在可与水混溶的极性质子性溶剂譬如甲醇中，在室温下用氢氧化钠水溶液处理2至12小时，产生化合物(VII)。

步骤 c:

化合物(VII)可经由与化合物(XXII)反应，而被转化成化合物(XXIII)，其中 G^6 表示任何标准胺保护基，譬如叔丁氧羰基(BOC)，使用1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC $\cdot$ HCl)与1-羟基苯并三唑水合物(HOBt)，于极性非质子性溶剂譬如二氯甲烷中，在室温下历经36至60小时。

步骤 d:

化合物(XXIII)的N-保护基可借由标准条件脱去，而产生化合物(XXIV)。如果保护基为叔丁氧羰基(BOC)，则使用三氟醋酸处理，在室温下历经30至60分钟，以获得化合物(XXIV)。

步骤 e:

化合物(XXIV)可与化合物(XI)反应，以获得化合物(I)。

当Q为 $-\text{CONR}^9-$ 基团时， $-G^5$ 表示 $-\text{COOH}$ 基团，且反应于1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC $\cdot$ HCl)与1-羟基苯并三唑水合物(HOBt)存在下，在极性非质子性溶剂譬如二氯甲烷中，或于N,N'-羰基二咪唑(CDI)与4-二甲氨基吡啶(DMAP)存在下，在非质子性溶剂譬如四氢呋喃或二氯甲烷中，于室温下进行2小时至48小时。

在一种替代方式中，基团 G^5 表示 $-\text{COX}$ 基团，其中X为卤原子，譬如氯，且此反应于极性非质子性溶剂譬如二氯甲烷中，在室温下，于碱譬如三乙胺存在下进行0.5至24小时。

当Q为 $-\text{OCONR}^9-$ 时，基团 G^5 表示 $-\text{OCOX}$ 基团，其中X为卤原子，譬如氯，且反应于极性非质子性溶剂譬如二氯甲烷中，在室温下，于碱譬如三乙胺存在下进行2至24小时。

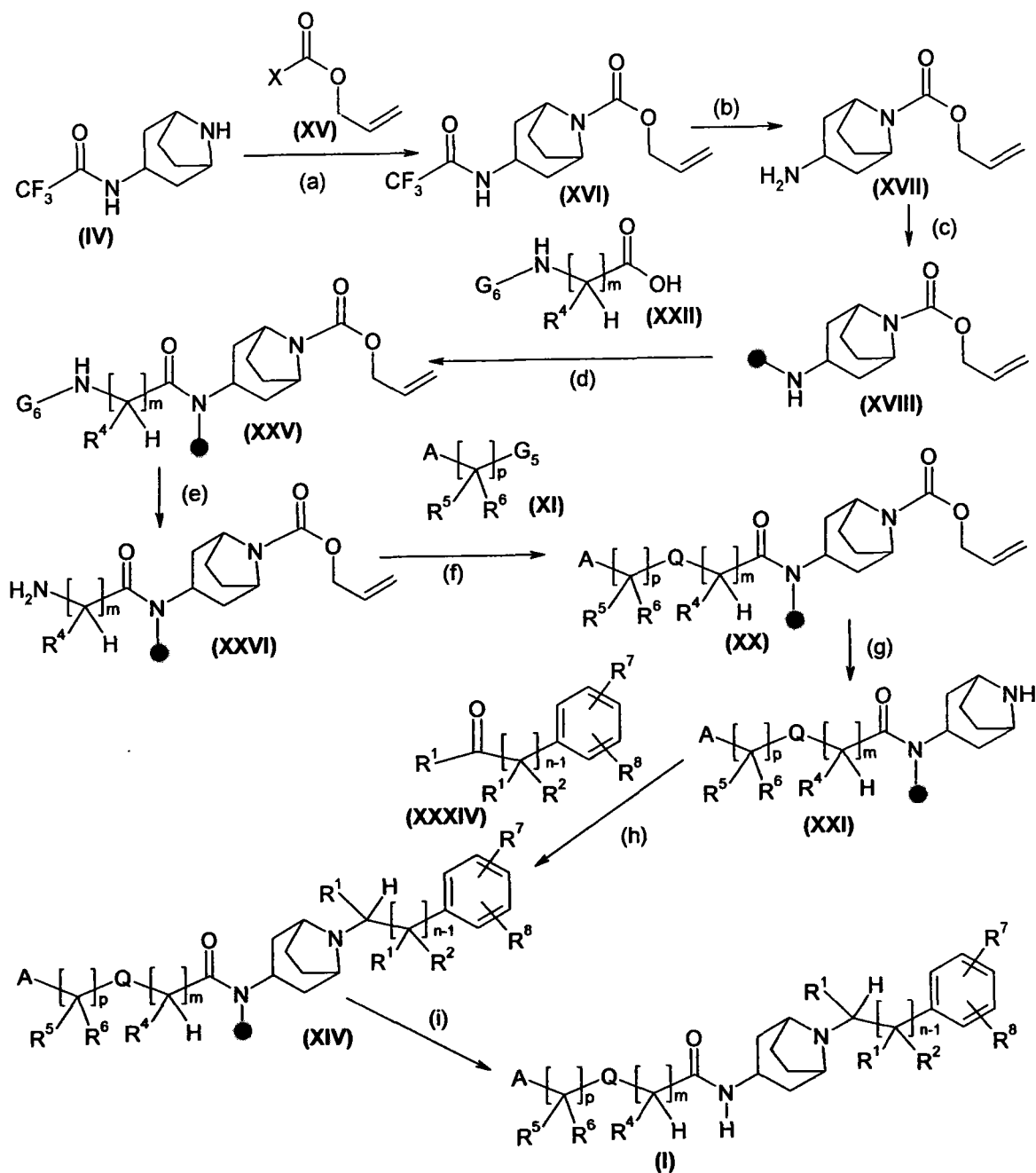
当Q为 $-\text{NHCONR}^{10}-$ 基团时， G^5 表示 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 基团，且反应于碱譬如三乙胺存在下，在非质子性溶剂譬如二氯甲烷、乙醚或THF中，在室温下进行1至24小时。

当Q为 $-\text{NR}^9\text{CONR}^{10}-$ 基团时， G^5 表示 $-\text{NR}^9\text{COCl}$ ，且反应可于碱存在下，在极性非质子性溶剂中进行。特定条件的实例是使用N,N-二异丙基乙胺(DIEA)作为碱，在二氯甲烷中，于室温下历经2至24小时，且使用THF中的三乙胺，于回流下历经2至24小时。

当Q为 $-\text{SO}_2\text{NR}^9-$ 基团时， G^5 表示 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ ，且反应于极性非质子性溶剂譬如二氯甲烷中，在室温下，于碱譬如三乙胺存在下进行2至24小时。

方法7

已发现此方法可应用于式(I)化合物的制造，其中Q表示选自 $-\text{CONR}^9-$ 、 $-\text{OCONR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{CONR}^{10}-$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}^9-$ 的基团， R^3 表示氢原子，且直接连接至苯环的碳原子上的 R^2 取代基为氢原子。



步骤 a:

化合物(IV)与氯甲酸烯丙酯(XV)的反应,在碱譬如三乙胺存在下,在非质子性溶剂譬如四氢呋喃中,于室温下历经10至18小时,产生化合物(XVI)。

步骤 b:

化合物(XVI)在极性质子性溶剂譬如甲醇中,在室温下用氢氧化钠水溶液处理2至12小时,产生化合物(XVII)。

步骤 c:

化合物 (XVIII) 可经由已预先在二甲基甲酰胺/甲醇 (8: 2) 中膨润的苯甲醛官能化树脂 (IRORI BAL 树脂) 与化合物 (XVII) 和醋酸在二甲基甲酰胺/甲醇 (8: 2) 中的溶液反应而获得。将混合物在室温下搅拌 1 至 4 小时。添加氰基硼氢化钠在二甲基甲酰胺/甲醇 (8: 2) 中的溶液, 并将混合物进一步于室温下搅拌 12 至 24 小时。过滤树脂 (XVIII), 以甲醇 (3X)、二甲基甲酰胺 (3X)、二氯甲烷 (3X) 洗涤, 并在真空中, 于室温下干燥。

步骤 d:

化合物 (XVIII) 与化合物 (XXII) 的反应 [其中 G^6 表示标准胺保护基, 譬如 (9H-芴-9-基甲氧基)羰基 (Fmoc)], 使用 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (DIC), 在非质子性溶剂譬如四氢呋喃中, 于 50-60 °C 下历经 20 至 30 小时, 然后视情况在室温下, 最长历经至 48 小时, 产生化合物 (XXV)。

步骤 e:

化合物 (XXV) 的胺保护基可借由标准条件脱去, 而产生化合物 (XXVI)。如果保护基为 (9H-芴-9-基甲氧基)羰基 (Fmoc), 则以哌啶在非质子性溶剂譬如二甲基甲酰胺中的 20% 溶液, 于室温下处理 40 至 60 分钟。

步骤 f:

化合物 (XXVI) 可与化合物 (XI) 反应, 以获得化合物 (XX)。

其中 Q 为 $-\text{CONR}^9-$ 基团, G^5 表示 $-\text{COOH}$ 基团, 且反应于 N,N'-二异丙基碳二亚胺存在下, 在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 或 THF 中, 于 30-60 °C 下进行 12 至 24 小时, 而产生化合物 (XX)。

当 Q 为 $-\text{OCONR}^9-$ 基团时, G^5 表示 $-\text{OCOCi}$ 基团, 且反应在碱存在下, 于极性非质子性溶剂中, 在室温下进行 2 至 24 小时。

特定条件的实例为使用在二氯甲烷中作为碱的N,N-二异丙基乙胺(DIEA), 且使用THF/二氯甲烷(1: 1)中的三乙胺。

当Q为 $-\text{NHCONR}^{10}-$ 基团时, G^5 表示 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 基团, 且反应在碱譬如三乙胺存在下, 在非质子性溶剂譬如二氯甲烷中, 于室温下进行12至24小时。

当Q为 $-\text{NR}^9\text{CONR}^{10}-$ 基团时, G^5 表示 $-\text{NR}^9\text{COCl}$, 且反应可在碱譬如三乙胺存在下, 于极性非质子性溶剂譬如二氯甲烷中, 在室温下进行12至24小时。

当Q为 $-\text{SO}_2\text{NR}^9-$ 基团时, G^5 表示 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 基团, 且反应于吡啶/二氯甲烷(1: 1)中, 在室温下进行6至24小时。

步骤g:

化合物(XX)的烯丙氧基羰基(alloc)保护基可使用二甲氨基-硼烷与四(三苯磷)钼进行脱保护, 于极性非质子性溶剂譬如二氯甲烷中, 在室温下历经40至60分钟, 以获得化合物(XXI)。

步骤h:

化合物(XXI)与其相应经取代的苯基酮基衍生物(XXXIV)的反应, 使用催化量的酸, 譬如醋酸, 与还原剂, 譬如三乙酰氧基硼氢化钠, 在非质子性溶剂譬如二甲基甲酰胺中, 在室温下历经12至24小时, 产生化合物(XIV)。

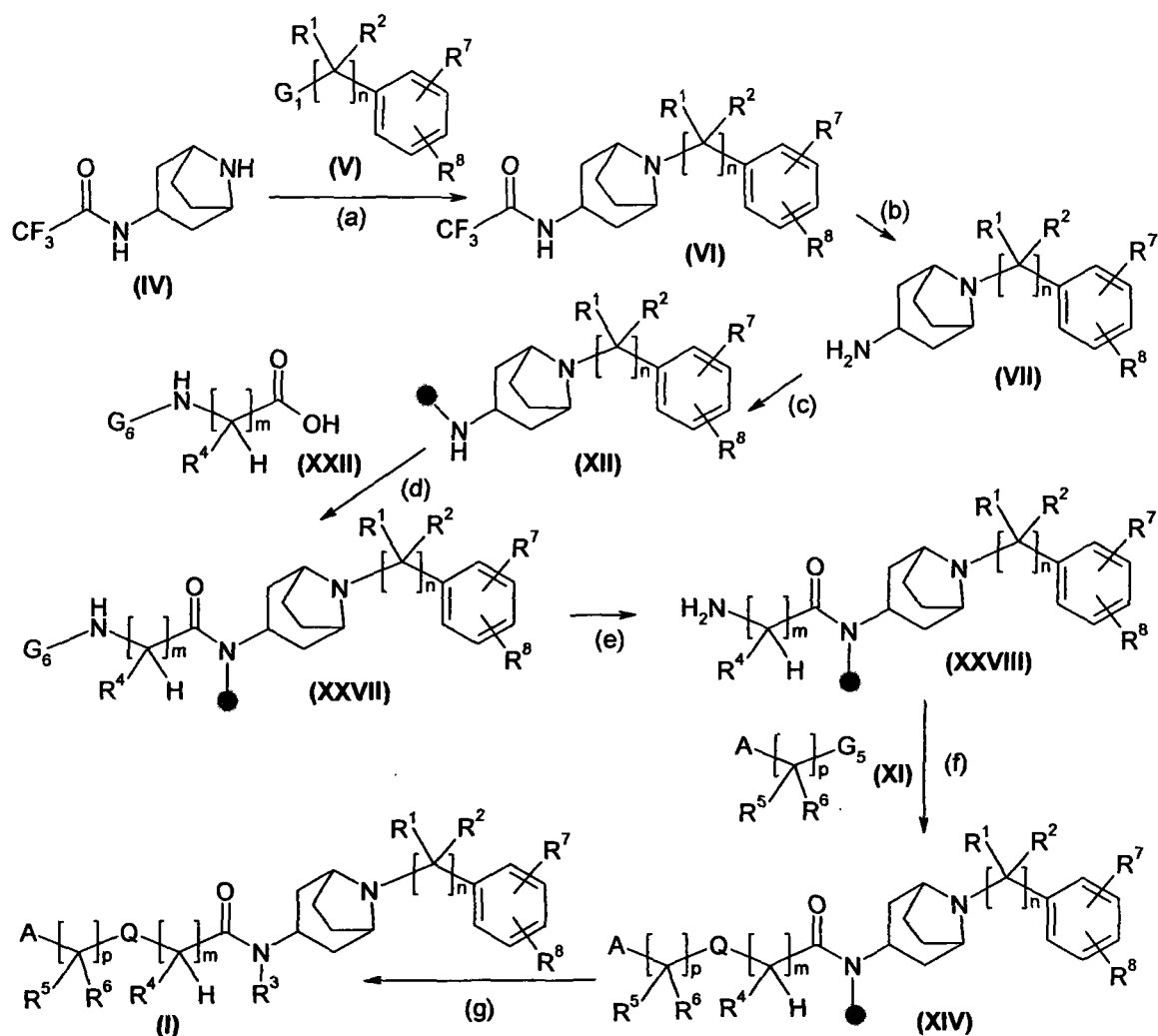
步骤i:

使用标准条件, 使化合物(XIV)自树脂解离, 譬如添加至二氯甲烷/三氟醋酸/ H_2O (50: 50: 1)或三氟醋酸/ H_2O (95: 5)的溶液中, 并于室温下反应1至3小时, 以产生最后的化合物(I)。

方法8

已发现此方法可应用于式(I)化合物的制造, 其中Q表示选自 $-\text{CONR}^9-$ 、 $-\text{OCONR}^9-$ 、 $-\text{NR}^9\text{CONR}^{10}-$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}^9-$ 的基团, 且

R^3 表示氢原子。



步骤 a:

化合物(IV)与其相应卤基衍生物(V)的反应(其中 G^1 表示卤原子, 较佳为氯原子), 在碱譬如三乙胺存在下, 在极性非质子性溶剂譬如丙酮中, 于回流下历经2至24小时, 产生化合物(VI)。

步骤 b:

化合物(VI)在可与水混溶的极性质子性溶剂譬如甲醇中, 在室温下用氢氧化钠水溶液处理2至12小时, 产生化合物(VII)。

步骤 c:

化合物(XII)可经由已预先在二甲基甲酰胺中膨润的苯甲醛官能基化树脂(IRORI BAL树脂)与化合物(VII)和氰基硼氢化钠在二甲基甲酰胺/醋酸(99: 1)中的悬浮液反应而获得。可添加过量全氟十氢萘。将反应混合物在50-60℃下搅拌12-24小时, 并过滤树脂(XII), 以二甲基甲酰胺(3X)、AcOH/二甲基甲酰胺(1%) (2X)、二甲基甲酰胺(1X)、N,N-二异丙基乙胺/二甲基甲酰胺(5%) (2X)、二甲基甲酰胺(2X)、二氯甲烷(1X)、甲醇(1X)、乙醚(2X)洗涤, 并在真空中, 于35℃下干燥。

步骤 d:

化合物(XXVII)可经由化合物(XII)与化合物(XXII)的反应而获得, 其中G⁶为标准胺保护基, 譬如(9H-芴-9-基甲氧基)羰基(FMOC), 该反应使用N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC), 在非质子性溶剂譬如四氢呋喃中, 于50-60℃下历经约20至30小时, 然后视情况在室温下, 最长历经至48小时。

步骤 e:

化合物(XXVII)的N-保护基可经由标准条件脱去, 而产生化合物(XXVIII)。如果保护基为(9H-芴-9-基甲氧基)羰基(Fmoc), 则以哌啶在非质子性溶剂譬如二甲基甲酰胺中的20%溶液, 在室温下处理40至60分钟, 产生化合物(XXVIII)。

步骤 f:

化合物(XXVIII)可与化合物(XI)反应, 而产生化合物(XIV)。

其中Q为-CONR⁹-基团, G⁵表示-COOH基团, 且反应于N,N'-二异丙基碳二亚胺存在下, 在二氯甲烷/二甲基甲酰胺9: 1或THF中, 在30-60℃下进行12至24小时, 而产生化合物(XIV)。

当Q为-CONR⁹-基团时, G⁵表示-OCOC1基团, 且反应于碱存在下, 在极性非质子性溶剂中, 于室温下进行2至24小时。

特定条件的实例为使用在二氯甲烷中作为碱的N,N-二异丙基乙胺(DIEA), 且使用THF/二氯甲烷(1: 1)中的三乙胺。

当Q为-NHCONR¹⁰-基团时, G⁵表示-N=C=O基团, 且反应于碱譬如三乙胺存在下, 在非质子性溶剂譬如二氯甲烷中, 于室温下进行12至24小时。

当Q为-NR⁹CONR¹⁰-基团时, G⁵表示-NR⁹COCl, 且反应可于碱譬如三乙胺存在下, 在极性非质子性溶剂譬如二氯甲烷中, 于室温下进行12至24小时。

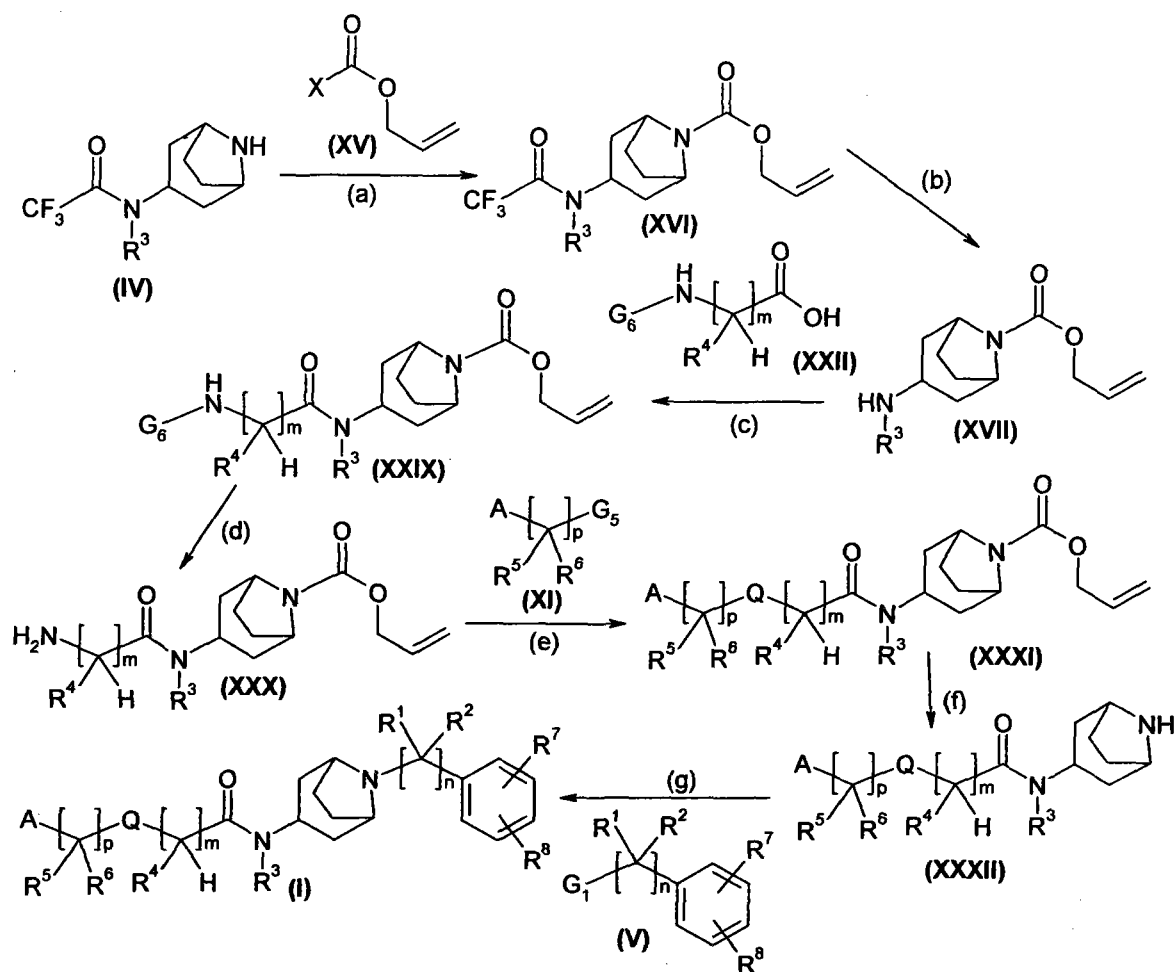
当Q为-SO₂NR⁹-基团时, G⁵表示-SO₂Cl基团, 且反应在吡啶/二氯甲烷(1: 1)中, 于室温下进行6至24小时。

步骤g:

使用标准条件, 使化合物(XIV)自树脂解离, 譬如添加至二氯甲烷/三氟醋酸/H₂O (50: 50: 1)或三氟醋酸/H₂O (95: 5)溶液中, 并于室温下反应1至3小时, 以产生最后化合物(I)。

方法9

已发现此方法可应用于式(I)化合物的制造, 其中Q表示选自-CONR⁹-、-OCONR⁹-、-NR⁹CONR¹⁰-及-SO₂NR⁹的基团。



步骤 a:

化合物(IV)与氯甲酸烯丙酯(XV)的反应,于碱譬如三乙胺存在下,在非质子性溶剂譬如四氢呋喃中,于室温下历经10至18小时,产生化合物(XVI)。

步骤 b:

化合物(XVI)在可与水混溶的极性质子性溶剂譬如甲醇中,在室温下用氢氧化钠水溶液处理2至12小时,产生化合物(XVII)。

步骤 c:

化合物(XVII)可经由与化合物(XXII)反应而被转化成化合物(XXIX),其中 G^6 表示任何标准胺保护基,譬如叔丁氧羰基

(BOC)，该反应使用1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)与1-羟基苯并三唑水合物(HOBt)，于极性非质子性溶剂譬如二氯甲烷中，在室温下历经36至60小时。

步骤d:

化合物(XXIX)的N-保护基可借由标准条件解离，而产生化合物(XXX)。如果保护基为叔丁氧羰基(BOC)，则使用三氟醋酸，在室温下处理30至60分钟，以获得化合物(XXX)。

步骤e:

化合物(XXX)可与化合物(XI)反应，而产生化合物(XXXI)。

其中Q为-CONR⁹-基团，G⁵表示-COOH基团，且反应在1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)与1-羟基苯并三唑水合物(HOBt)存在下，于极性非质子性溶剂譬如二氯甲烷中，进行2小时至48小时。

在一种替代方式中，基团G⁵表示-COX基团，其中X为卤原子，譬如氯，且反应于极性非质子性溶剂譬如二氯甲烷中，在室温下，于碱譬如三乙胺存在下进行0.5至24小时。

当Q为-CONR⁹-基团时，G⁵表示-OCOC1基团(-COOX基团，其中X为卤原子，譬如氯)，且反应于极性非质子性溶剂譬如二氯甲烷中，在室温下，于碱譬如三乙胺存在下进行2至24小时。

当Q为-NHCONR¹⁰-基团时，G⁵表示-N=C=O基团，且反应于碱譬如三乙胺存在下，在非质子性溶剂譬如二氯甲烷、乙醚或THF中，在室温下进行1至24小时。

当Q为-NR⁹CONR¹⁰-基团时，G⁵表示-NR⁹COC1，且反应可于碱存在下，于极性非质子性溶剂中进行。特定条件的实例为使用在二氯甲烷中作为碱的N,N-二异丙基乙胺(DIEA)，于室

温下历经2至24小时，且使用THF中的三乙胺，于回流下历经2至24小时。

当Q为 $-\text{SO}_2\text{NR}^9-$ 基团时， G^5 表示 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 基团，且反应于极性非质子性溶剂譬如二氯甲烷中，在室温下，于碱譬如三乙胺存在下进行2至24小时。

步骤 f:

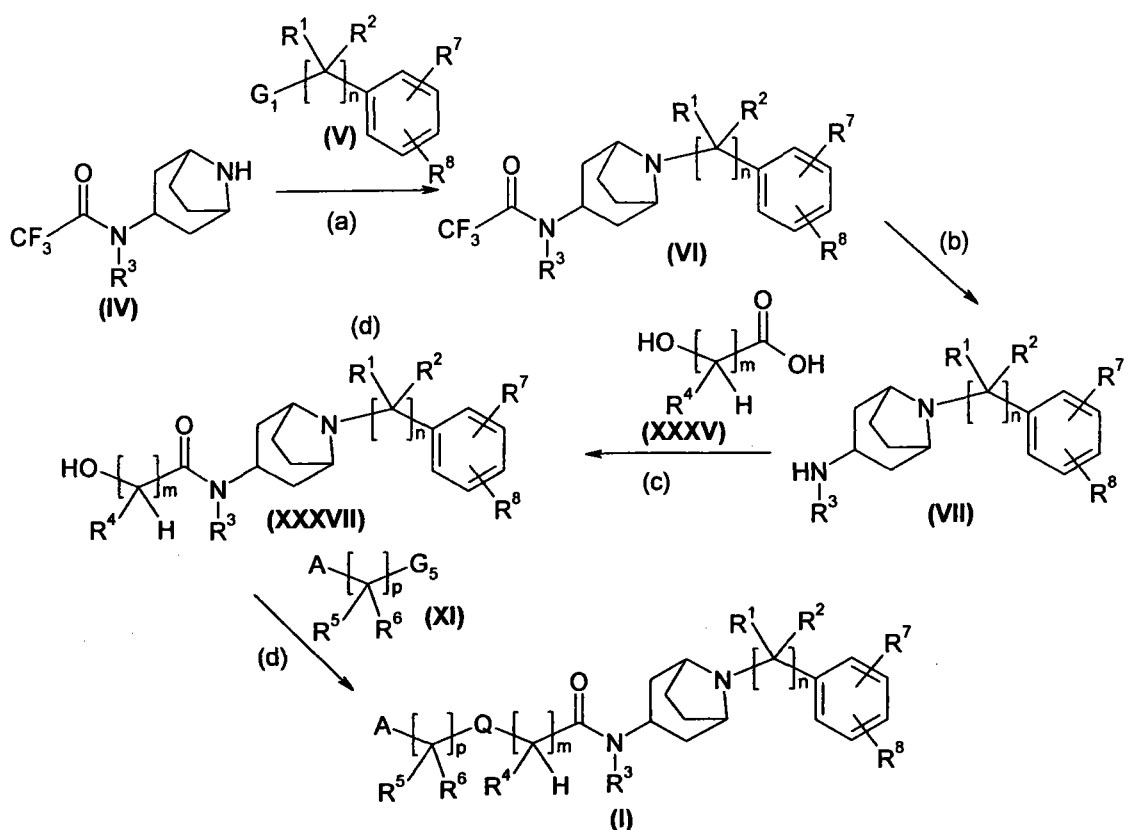
化合物(XXXI)的烯丙氧基羰基(alloc)保护基可使用氢氧化钾在2-丙醇中的85%水溶液，于回流下脱去，该反应历经10小时至20小时，产生化合物(XXXII)。

步骤 g:

化合物(XXXII)与其相应卤基衍生物(V)的反应（其中 G^1 表示卤原子，较佳为氯原子），于碱譬如三乙胺存在下，在非质子性溶剂譬如丙酮中，于回流下历经1小时至20小时，产生化合物(I)。

方法 10

已发现此方法可应用于式(I)化合物的制造，其中Q表示 $-\text{NR}^9\text{COO}-$ 基团。



步骤 a:

化合物(IV)与化合物(V) (其中 G^1 表示卤原子, 较佳为氯原子) 和碱譬如三乙胺的反应, 在极性非质子性溶剂譬如丙酮中, 于回流下历经2至24小时, 产生化合物(VI)。

步骤 b:

化合物(VI)在可与水混溶的极性质子性溶剂譬如甲醇中, 在室温下用氢氧化钠水溶液处理2至12小时, 产生化合物(VII)。

步骤 c:

化合物(VII)可与羧酸(XXXV)于非质子性溶剂譬如甲苯或二甲苯中, 在回流下反应12至36小时, 产生化合物(XXXVI)。在替代方式中, 反应可于回流下, 在THF中, 或于室温下, 在DMF中, 使用偶合剂譬如羰基二咪唑(CDI)进行。

步骤 d:

化合物 (XXXVII) 可与化合物 (XI) 反应, 其中 G_5 表示选自 $-N=C=O$ 与 $-NR^9-CO-Cl$ 的基团, 以获得化合物 (I)。

当 G^5 表示 $-N=C=O$ 基团时, 反应可在非质子性溶剂譬如甲苯或二甲苯中, 于回流下进行 2 至 24 小时。

当 G^5 表示 $-NR^9COCl$ 基团时, 反应可于 DMF 中的氢化钠存在下, 在室温下进行 2 至 24 小时。

一般可使用方法 1 至 10 获得本发明化合物, 但苯环的取代基 R^{11} 有时可有利地衍生自前体取代基 $R^{11'}$ 。此衍生步骤的实例如下, 其通常紧接在从树脂解离前完成:

- 当 R^{11} 包含羧基 ($-COOH$) 时, 其可借由前体 $-COOR$ 基团的水解作用获得, 其中 R 为直链或支链 C_{1-4} 烷基。

- 当 R^{11} 包含氨基 ($-NH_2$) 时, 其可借由前体 $-NO_2$ 基团的还原作用获得。

- 当 R^{11} 包含酰胺基 ($-NHCOR_e$) 时, 其可借由前体 $-NH_2$ 基团的酰化作用获得。

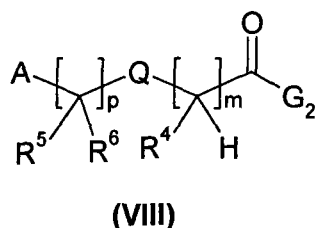
- 当 R^{11} 包含磺酰胺基 ($-NHSO_2R_g$) 时, 其可借由前体 $-NH_2$ 基团的磺酰化作用获得。

- 当 R^{11} 包含胍基时, 其可借由前体 $-NH_2$ 基团的衍化作用获得, 使用 N,N' -二- BOC -1H-吡唑-1-甲脒。

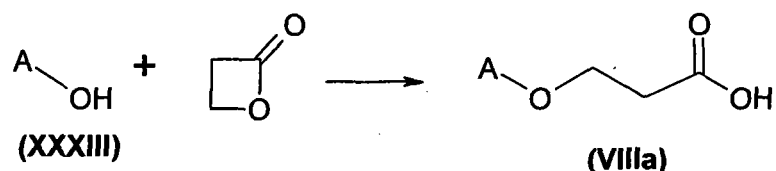
- 当 R^{11} 包含酰胺基 ($-CONR_cR_f$) 时, 其可经由前体 $-COOH$ 或 $-COCl$ 基团与胺 NHR_cR_f 的反应而获得。

- 当 R^{11} 包含经取代的氨基 ($-NR_cR_d$) 时, 其可得自前体 $-NH_2$ 基团。

在方法 1 与 5 中使用的式 (VIII) 中间体为可市购的产物, 或可经由下文所述的方法 11、12 及 13 获得。

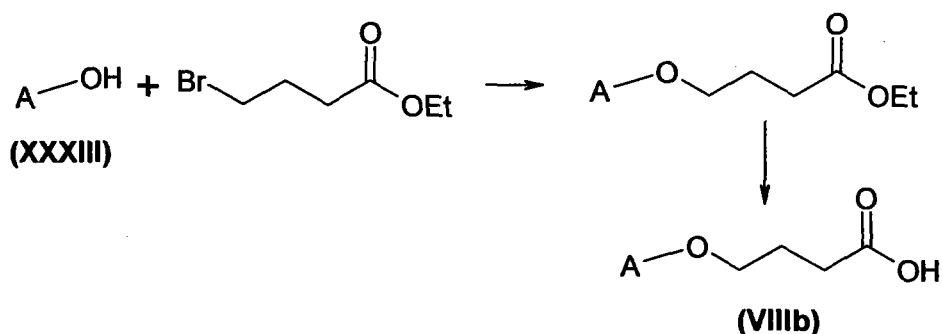


方法 11



当A为式(i)基团，p为0，Q为氧，m为2，R⁴为氢原子，且G²为羟基时，式(VIIIa)化合物可借由芳族醇(XXXIII)与β-丙内酯的反应获得，该反应于碱譬如叔丁醇钾存在下，在非质子性溶剂譬如四氢呋喃中，于50-60℃的室温下，历经12-72小时。

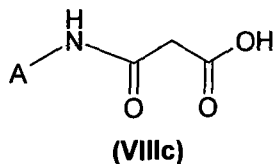
方法 12



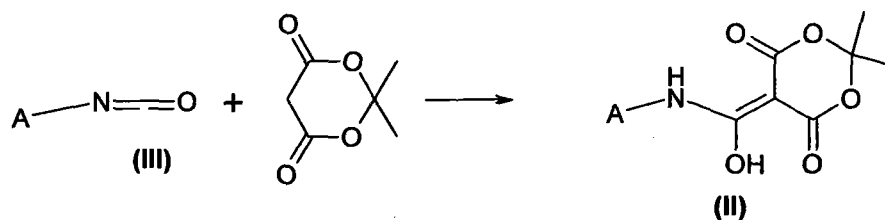
当A为式(i)基团，p为0，Q为氧，m为3，R⁴为氢原子，且G²为羟基时，式(VIIIb)化合物可借由芳族醇(XXXIII)与4-溴丁酸乙酯的反应获得，该铵盐于碱譬如叔丁醇钾存在下，在非质子性溶剂譬如二甲基甲酰胺中，于110℃下历经2-3小时，且随后在0℃下，以水/甲醇中的NaOH水解。

方法 13

当p为0，Q为NHCO，m为1，且R⁴为氢时，式(VIIIc)化合物



被其式(II)前体置换, 其可借由芳族异氰酸酯(XXXIV)与 Meldrum 氏酸的反应获得, 于碱譬如三乙胺存在下, 在非质子性溶剂譬如二甲基甲酰胺中, 在室温下历经4-5小时。



式(III), (IV), (V), (IX), (XI), (XV), (XXII), (XXXIII), (XXXIV)及 (XXXV)化合物可市购, 或可借由类似标准合成方法获得。

中间体的合成:

中间体1与2

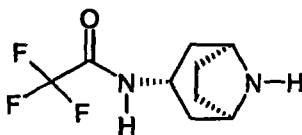
(3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺与(3-外向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺



中间体1与2的合成见述于欧洲专利 EP 0 013 138 A1 L。

中间体3

N-[(3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-2,2,2-三氟乙酰胺

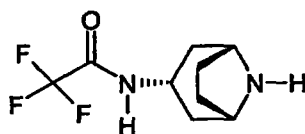


以少量分次添加钠(18.4克, 800毫摩尔)至乙醇(1460毫升)中, 并使混合物达到室温, 于所获得的溶液中, 以少量分次添加(3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺二盐酸盐(中间体1)(73.4克, 368毫摩尔)。将所形成的混合物在室温下搅拌1小时。将

所获得的固体滤出。使滤液在真空中浓缩，并使所获得的油溶于乙腈(825毫升)与水(8.25毫升)中。添加三氟醋酸乙酯(158毫升，1325毫摩尔)，并将所形成的混合物于回流下搅拌过夜。使所获得的反应粗制物在真空中浓缩，使其溶于水/冰混合物中，并以乙醚与二氯甲烷洗涤。以碳酸氢钠使水层碱化，以氯化钠饱和，并以醋酸乙酯将其萃取。以硫酸镁将有机层脱水干燥，过滤，及在真空中浓缩。使所获得的半固体粗制物溶于最小体积的醋酸乙酯中，且借过滤分离所获得的无机固体。使滤液在真空中浓缩，并获得标题化合物(68.0克)。

中间体4

N-[(3-外向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-2,2,2-三氟乙酰胺

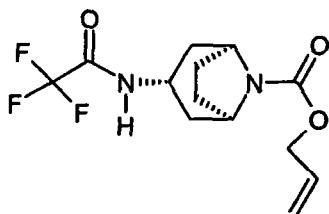


以少量分次添加钠(2.3克)至甲醇(400毫升)中，并使混合物达到室温。逐滴添加(3-外向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺二盐酸盐(中间体2)(20.0克，100毫摩尔)在甲醇(125毫升)与水(25毫升)中的溶液。将所形成的混合物在室温下搅拌10分钟，并使其在真空中浓缩。添加乙醇(100毫升)，并使其再一次于真空中浓缩。以乙腈(250毫升)研制所获得的粗制物，并将其在85℃下搅拌10分钟。将所获得的固体滤出，并于滤液中添加2.3毫升水。添加三氟醋酸乙酯(43毫升)，且将所形成的混合物于回流下搅拌过夜。将所获得的固体滤出，并使滤液在真空中浓缩。使所获得的反应粗制物溶于20毫升水中，并以碳酸氢钠碱化。添加更多醋酸乙酯与水(20毫升)。以盐水洗涤有机层，以硫酸镁脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩。添加乙醚，并

将所获得的固体滤出，而得标题化合物(11.9克)。

中间体5

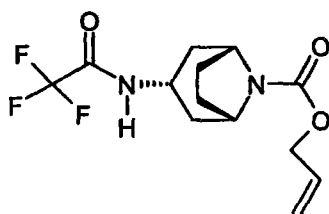
(3-内向)-3-[(三氟乙酰基)氨基]-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



使N-[(3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-2,2,2-三氟乙酰胺(中间体3)(53.0克, 239毫摩尔)溶于四氢呋喃(361毫升)中。添加三乙胺(36.0毫升, 259毫摩尔), 并逐滴添加氯甲酸烯丙酯(29毫升, 272毫摩尔)在四氢呋喃(60毫升)中的溶液, 将反应混合物保持在室温下, 并将其在相同条件下搅拌过夜。将所获得的固体滤出, 以四氢呋喃洗涤, 并使滤液在真空中浓缩。使所获得的反应粗制物溶于醋酸乙酯中, 以水、4%碳酸氢钠水溶液洗涤, 并再一次以水洗涤。使有机层以硫酸镁脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 而得标题化合物(50.0克)。(RL-4837-004)

中间体6

(3-外向)-3-[(三氟乙酰基)氨基]-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯

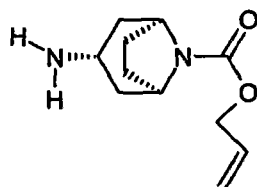


使N-[(3-外向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-2,2,2-三氟乙酰胺(中间体4)(3.5克, 16毫摩尔)悬浮于四氢呋喃(35毫升)中。添加三乙胺(3.1毫升, 22毫摩尔), 并逐滴添加氯甲酸烯丙酯(1.2毫升,

11 毫摩尔)在四氢呋喃(3 毫升)中的溶液,将反应混合物保持在室温下,并将其在相同条件下搅拌过夜。使反应混合物在真空中浓缩,并使其溶于醋酸乙酯中,且以4%碳酸氢钠水溶液洗涤。将有机层以硫酸镁脱水干燥,过滤,并在真空中浓缩。以乙醚使所获得的油固化,并获得标题化合物(2.2克)。

中间体7

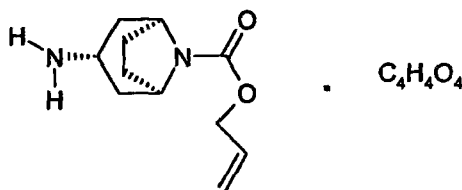
(3-内向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



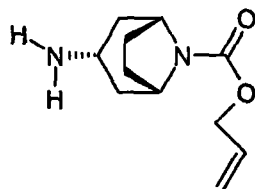
使(3-内向)-3-[(三氟乙酰基)氨基]-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体5)(50克, 163毫摩尔)溶于甲醇(815毫升)中,并逐滴添加1N氢氧化钠水溶液(408毫升),将混合物保持在室温下,且将其在相同条件下搅拌过夜。使反应混合物在真空中浓缩,并使所获得的水层以氯化钠饱和。将其以醋酸乙酯萃取,并以盐水洗涤。将有机层以硫酸镁脱水干燥,过滤,并在真空中浓缩,而得标题化合物(31.0克)。

中间体8

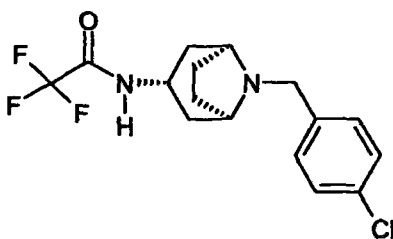
(3-内向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯反丁烯二酸盐



其按照标准合成方法,得自(3-内向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体7)。

中间体9**(3-外向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧烯丙酯**

使(3-外向)-3-[(三氟乙酰基)氨基]-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧烯丙酯(中间体6)(3.1克, 10毫摩尔)溶于甲醇(62毫升)中, 并逐滴添加1N氢氧化钠水溶液(25毫升), 将混合物保持在室温下, 且将其在相同条件下搅拌过夜。使反应混合物在真空中浓缩, 并使所获得的水层以氯化钠饱和。将其以醋酸乙酯萃取, 并以盐水洗涤。使有机层以硫酸镁脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。添加乙醚至所获得的油中, 并将所获得的固体滤出。使滤液在真空中浓缩, 而得标题化合物(1.9克)。

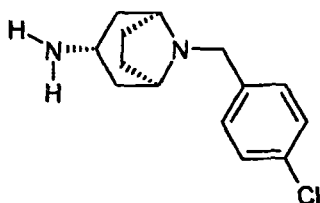
中间体10**N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-2,2,2-三氟乙酰胺**

将4-氯氯苄(14.1克, 87毫摩尔)添加至N-[(3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-2,2,2-三氟乙酰胺(中间体3)(14.1克, 63毫摩尔)在丙酮(250毫升)中的溶液内。添加三乙胺(25毫升, 180毫摩尔), 并将混合物于回流下搅拌6小时, 然后在室温下搅拌12小时。将所获得的固体滤出, 并使滤液在真空中浓缩。使所获得的反应粗制物溶于二氯甲烷中, 并以水与盐水洗涤此溶

液。将有机层以硫酸钠脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩。使所获得的油悬浮于己烷中，并过滤沉淀的固体，且再一次悬浮于相同溶剂中。过滤所获得的固体，并干燥，而得标题化合物(11.25克)。

中间体 11

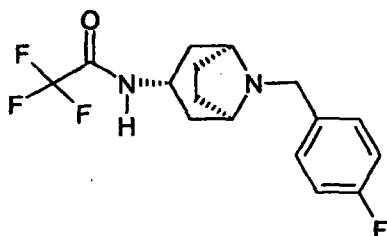
(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺



将 1N 氢氧化钠水溶液 (220 毫升) 添加至 N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-2,2,2-三氟乙酰胺 (中间体 10) (11.2 克, 32 毫摩尔) 在甲醇 (220 毫升) 中的溶液内。将混合物在室温下搅拌 2 小时。使其在真空中浓缩，并使所获得的水层以氯化钠饱和。将其以二氯甲烷萃取，并将所获得的有机层以盐水洗涤，以硫酸镁脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩，而得标题化合物 (7.61 克)。

中间体 12

N-[(3-内向)-8-(4-氟苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-2,2,2-三氟乙酰胺

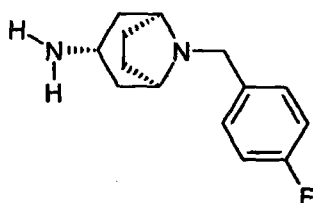


将 4-氟氯苄 (5.2 克, 36 毫摩尔) 添加至 N-[(3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-2,2,2-三氟乙酰胺 (中间体 3) (5.0 克, 23 毫摩尔) 在丙酮 (90 毫升) 中的溶液内。添加三乙胺 (9.4 毫升, 68 毫摩尔),

并将混合物于回流下搅拌6小时，然后在室温下搅拌12小时。将所获得的固体滤出，并使滤液在真空中浓缩。使所获得的反应粗制物溶于二氯甲烷中，并以水与盐水洗涤此溶液。将有机层以硫酸钠脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩。以己烷洗涤所获得的油，且最后于室温下搅拌2-3小时，悬浮于相同溶剂中。过滤所获得的半固体，并在真空中干燥，而得标题化合物(0.64克)。

中间体 13

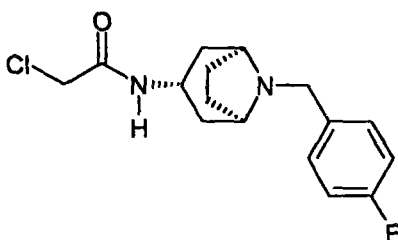
(3-内向)-8-(4-氟苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺



将1N氢氧化钠水溶液(35毫升)添加至N-[(3-内向)-8-(4-氟苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-2,2,2-三氟乙酰胺(中间体12)(0.64克, 1.9毫摩尔)在甲醇(35毫升)中的溶液内。将混合物在室温下搅拌2小时。使其在真空中浓缩，并使所获得的水层以氯化钠饱和。将其以二氯甲烷萃取，且将所获得的有机层以盐水洗涤，以硫酸镁脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩，而得标题化合物(0.79克)。

中间体 14

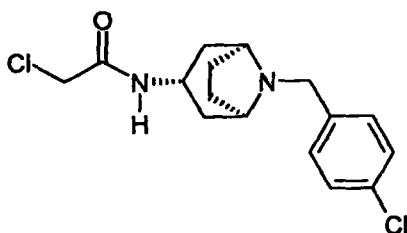
2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氟苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺



将三乙胺(0.75毫升, 5.3毫摩尔)添加至(3-内向)-8-(4-氟苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺(中间体13)(1.25克, 5.3毫摩尔)在二氯甲烷(20毫升)中的溶液内, 并使所获得的混合物冷却至0-5℃。于相同温度条件下, 逐滴添加氯乙酰氯(0.43毫升, 5.3毫摩尔)在二氯甲烷(20毫升)中的溶液至混合物内。使混合物达到室温, 并将其搅拌21小时。以水与1N盐酸水溶液洗涤反应混合物。以二氯甲烷洗涤酸性水层, 并以碳酸钾碱化。将其以二氯甲烷萃取, 并使所获得的有机层以硫酸镁脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 而得标题化合物(1.97克)。

中间体15

2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺

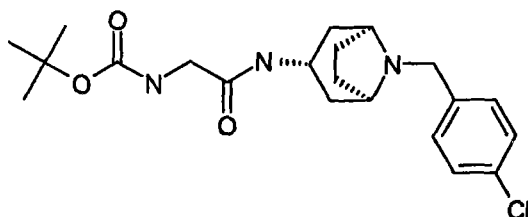


将三乙胺(1.68毫升, 12毫摩尔)添加至(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺(中间体11)(3.0克, 12毫摩尔)在二氯甲烷(45毫升)中的溶液内, 并使所获得的混合物冷却至0-5℃。于相同温度条件下, 逐滴添加氯乙酰氯(0.96毫升, 12毫摩尔)在二氯甲烷(45毫升)中的溶液至混合物内。使混合物达到室温, 并将其搅拌21小时。将反应混合物以水与1N盐酸水溶液洗涤。以二氯甲烷洗涤酸性水层, 并以碳酸钾碱化。将其以二氯甲烷萃取, 且使所获得的有机层以硫酸镁脱水干燥, 过滤, 及在真空中浓缩, 而得标题化合物(3.74克)。

中间体16

2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮-双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧

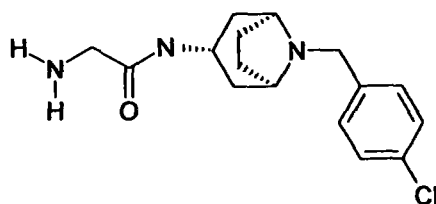
代乙基氨基甲酸叔丁酯



使 N-(叔丁氧羰基)甘氨酸 (2.09 克, 12.0 毫摩尔)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC · HCl) (1.62 克, 8.47 毫摩尔) 及 1-羟基苯并三唑水合物 (HOBt) (2.30 克, 17.0 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (200 毫升) 中。将其在室温下搅拌 5 分钟。添加 (3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并 [3.2.1] 辛-3-胺 (中间体 11) (2.5 克, 10.0 毫摩尔) 在二氯甲烷 (30 毫升) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌 48 小时。将其以饱和碳酸钾水溶液、水及盐水洗涤。使有机层以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 而得标题化合物 (4.05 克) (产率: 99.5%)。

中间体 17

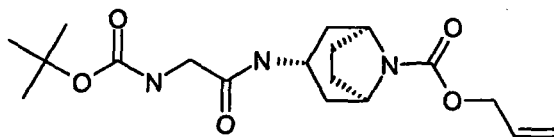
N¹-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并 [3.2.1] 辛-3-基]甘氨酸酰胺



使 2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮-双环并 [3.2.1] 辛-3-基氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁酯 (中间体 16) (4.05 克, 10 毫摩尔) 溶于三氟醋酸 (35 毫升) 中, 并将此溶液在室温下搅拌 30 分钟。使其在真空中浓缩, 并将残留物倒入水/冰中。添加碳酸钾, 直到获得碱性 pH 为止。将其以氯仿萃取, 使有机层以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。以乙醚研制所获得的固体, 过滤, 并在真空中干燥, 而得标题化合物 (1.32 克) (产率: 43%)。

中间体 18

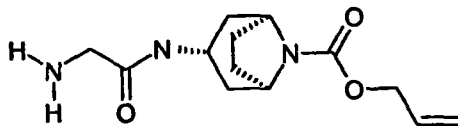
(3-内向)-3-[N-(叔丁氧羰基)甘氨酸基]-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



使 N-(叔丁氧羰基)甘氨酸(0.65 克, 3.7 毫摩尔)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)(0.71 克, 3.7 毫摩尔)及 1-羟基苯并三唑水合物(HOBT)(0.50 克, 3.7 毫摩尔)溶于二氯甲烷(80 毫升)中。将其在室温下搅拌 5 分钟。添加(3-内向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 7)(0.64 克, 3.0 毫摩尔)在二氯甲烷(10 毫升)中的溶液。将混合物在室温下搅拌 2 小时。将其以饱和碳酸钾水溶液、10% 硫酸氢钾水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤。使有机层以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 而得标题化合物(1.18 克)。

中间体 19

(3-内向)-3-(甘氨酸胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯

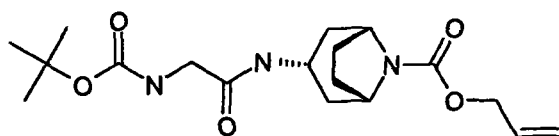


使(3-内向)-3-[N-(叔丁氧羰基)甘氨酸基]-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 18)(10.9 克, 30 毫摩尔)溶于三氟醋酸(85 毫升)中, 并将溶液在室温下搅拌 30 分钟。使其在真空中浓缩, 并将残留物倒入水/冰中。添加碳酸钾, 直到获得碱性 pH 为止。将其以氯仿萃取, 且将有机层以盐水洗涤, 以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 而得标题化合物

(5.32 克) (产率: 67%)。

中间体 20

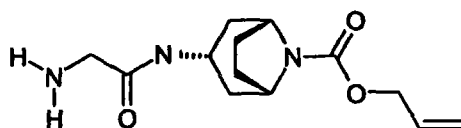
(3-外向)-3-[N-(叔丁氧羰基)甘氨酸基]氨基}-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



使N-(叔丁氧羰基)甘氨酸(4.7克, 26.8毫摩尔)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)(5.1克, 26.7毫摩尔)及1-羟基苯并三唑水合物(HOBT)(3.6克, 26.7毫摩尔)溶于二氯甲烷(575毫升)中。将其在室温下搅拌5分钟。添加(3-外向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体9)(4.61克, 22.0毫摩尔)在二氯甲烷(70毫升)中的溶液。将混合物在室温下搅拌3.5小时。将其以饱和碳酸钾水溶液、10%硫酸氢钾水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤。使有机层以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 而得标题化合物(9.1克)。

中间体 21

(3-外向)-3-(甘氨酸胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



使(3-外向)-3-[N-(叔丁氧羰基)甘氨酸基]氨基}-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体20)(9.1克, 24.8毫摩尔)溶于三氟醋酸(75毫升)中, 并将溶液在室温下搅拌30分钟。使其在真空中浓缩, 且将残留物倒入水/冰中。添加碳酸钾, 直到获得碱性pH为止。将其以氯仿萃取, 并使有机层以盐水洗涤, 以

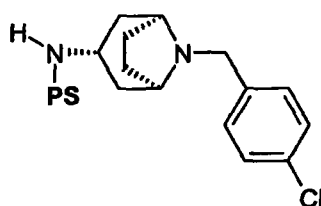
硫酸钠脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩。于硅胶上层析，获得标题化合物(2.82克)(产率：43%)。

被负载至主链酰胺链接(BAL)树脂的固相合成中间体：

BAL树脂可市购(其可购自Advanced ChemTech)。其缩写为PS。

中间体22

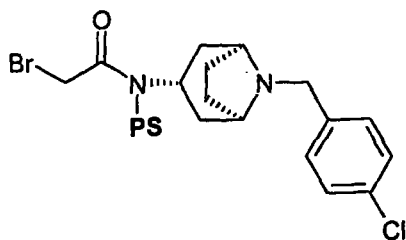
PS-(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺



将IRORI BAL树脂(6.22克，负载量：1毫摩尔/克，6.22毫摩尔)以二甲基甲酰胺洗涤并使其膨润。过滤树脂，并添加至(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺(中间体11)(2.34克，9.33毫摩尔)与氰基硼氢化钠(0.58克，9.33毫摩尔)在二甲基甲酰胺/醋酸99:1(6毫升)中的悬浮液内。添加50毫升全氟十氢萘，并将反应混合物在50℃下搅拌过夜。使其过滤，并以二甲基甲酰胺(3X)、AcOH/二甲基甲酰胺(1%)(2X)、二甲基甲酰胺(1X)、N,N-二异丙基乙胺/二甲基甲酰胺(5%)(2X)、二甲基甲酰胺(2X)、二氯甲烷(1X)、甲醇(1X)、乙醚(2X)洗涤树脂。使树脂于35℃下，在真空中干燥。

中间体23

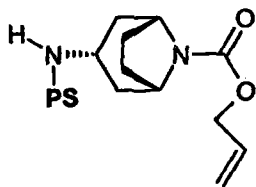
PS-2-溴-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺



将PS-(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺(中间体22)(2.2克,负载量:1毫摩尔/克,2.2毫摩尔)以四氢呋喃洗涤,并使其膨润。将其过滤,并将溴醋酸(2.37克,17毫摩尔)在四氢呋喃(20毫升)中的溶液与N,N'-二异丙基碳化二亚胺(3.5毫升)在四氢呋喃(30毫升)中的溶液添加至树脂中。将混合物在室温下搅拌1小时。过滤树脂,且以二甲基甲酰胺(2X)、二氯甲烷(1X)及四氢呋喃(1X)洗涤。在上述条件下第二次处理树脂,但时间为2小时。将其过滤,并以二甲基甲酰胺(3X)、二氯甲烷(3X)及甲醇(2X)洗涤。使树脂于35℃下在真空中干燥。

中间体24

PS-(3-外向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯

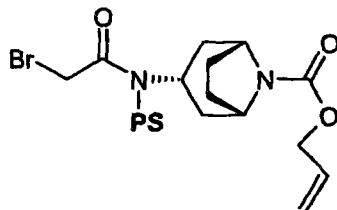


将IRORI BAL树脂(5.0克,负载量:1毫摩尔/克,5.0毫摩尔)以二甲基甲酰胺/甲醇8:2洗涤,并使其膨润。过滤树脂,并添加至(3-外向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体9)(5.54克,26.4毫摩尔)与醋酸(0.5毫升)在二甲基甲酰胺/甲醇8:2(108毫升)中的溶液。将混合物在室温下搅拌1.5小时。添加氰基硼氢化钠(1.6克,25.5毫摩尔)在二甲基甲酰胺/甲醇8:2(26毫升)中的溶液,并将混合物于室温下搅拌过夜。将其过滤,并以甲醇(3X)、二甲基甲酰胺(3X)、二氯甲烷(3X)

洗涤。使树脂于室温下，在真空中干燥，获得标题化合物(5.17克)。

中间体 25

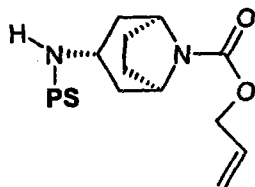
PS-(3-外向)-3-[(溴乙酰基)氨基]-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



将 PS-(3-外向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 24) (2.0 克，负载量：1 毫摩尔/克，2 毫摩尔)以四氢呋喃洗涤，并使其膨润。将其过滤，并添加至溴代醋酸(2.12 克，15.3 毫摩尔)在四氢呋喃(30 毫升)中的溶液与 N,N'-二异丙基碳二亚胺(3.2 毫升)在四氢呋喃(33 毫升)中的溶液内。将混合物在室温下搅拌 1 小时。将其过滤，并以二甲基甲酰胺(2X)、二氯甲烷(1X)及四氢呋喃(1X)洗涤。于上述条件下第二次处理树脂，但时间为 30 分钟。将其过滤，并以二甲基甲酰胺(3X)、二氯甲烷(3X)、甲醇(1X)及乙醚(2X)洗涤。使树脂于 35℃ 下，在真空中干燥。

中间体 26

PS-(3-内向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯

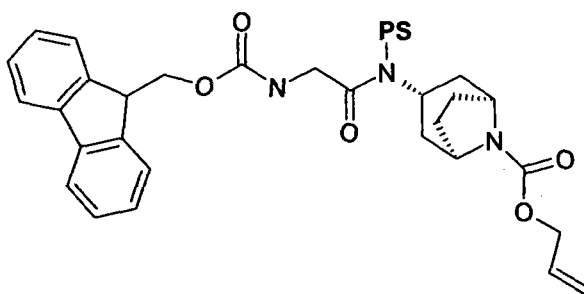


按照关于 PS-(3-外向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 24)所述的相同程序，自(3-内向)-3-氨基-8-氮双

环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体7)获得标题化合物。

中间体 27

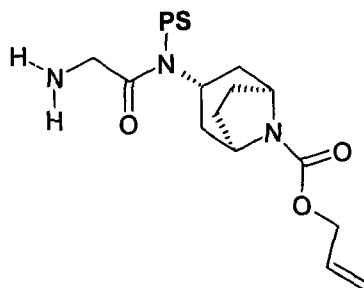
PS-(3-内向)-3-({N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]甘氨酸基}氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



将 IRORI PS-(3-内向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体26) (2.8克, 负载量: 1.3毫摩尔/克, 3.64毫摩尔) 以四氢呋喃洗涤, 并使其膨润。将其过滤, 并添加N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]甘氨酸(FMOC-甘氨酸) (8.3克, 28毫摩尔) 与四氢呋喃(30毫升)。将N,N'-二异丙基碳二亚胺(4.28克, 34毫摩尔) 在四氢呋喃(56毫升)中的溶液添加至混合物内。将其在60℃下搅拌4小时。将树脂过滤, 并以二甲基甲酰胺(2X)、二氯甲烷(1X)及四氢呋喃(1X)洗涤。再一次将N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]甘氨酸(FMOC-甘氨酸) (4.15克, 14毫摩尔)、四氢呋喃(30毫升) 及N,N'-二异丙基碳二亚胺(2.14克, 17毫摩尔) 在四氢呋喃(56毫升)中的溶液添加至混合物内。将其在60℃下搅拌18小时, 并于室温下搅拌48小时。将其过滤, 并以二甲基甲酰胺(3X)与二氯甲烷(3X)洗涤。使树脂在真空中干燥。

中间体 28

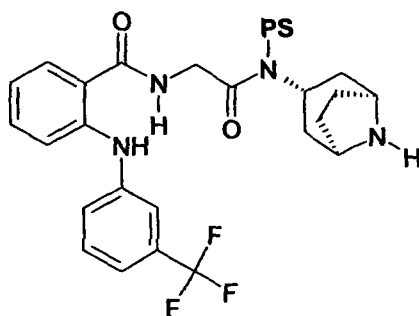
PS-(3-内向)-3-(甘氨酸胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



将 PS-(3-内向)-3-({N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]甘氨酸基}氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体27)(2.8克,负载量:1.3毫摩尔/克,3.64毫摩尔)以二甲基甲酰胺洗涤,并使其膨润。添加20%哌啶在二甲基甲酰胺(50毫升)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌20分钟。将其过滤,并以二甲基甲酰胺洗涤。于上述条件下第二次处理树脂。将其过滤,并以二甲基甲酰胺(4X)与二氯甲烷(4X)洗涤。使树脂在真空中干燥,而得标题化合物(3.0克)。

中间体29

PS-N-[2-[(3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基]-2-氧代乙基]-2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基]苯甲酰胺



a) 将 PS-(3-内向)-3-(甘氨酸胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体28)(0.1克,负载量:1毫摩尔/克,0.1毫摩尔)以二氯甲烷洗涤,并使其膨润。添加0.5M 2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯甲酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺9:1(2毫升)中的溶液。添加1.2M N,N'-二异丙基碳二亚胺在二氯甲烷/二甲基甲酰胺9:1(1毫升)中的溶液。将混合物于50℃下搅拌4小时。将其过滤,

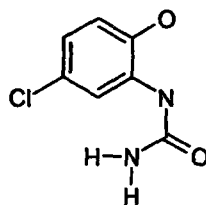
并以二氯甲烷洗涤。以 0.5M 2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯甲酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 (2 毫升) 中的溶液与 1.2M N,N'-二异丙基碳二亚胺在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 (1 毫升) 中的溶液, 再一次处理树脂。将混合物于室温下搅拌过夜。将其过滤, 并以二甲基甲酰胺(4X)与二氯甲烷(4X)洗涤。使树脂在真空中干燥, 而得标题化合物。

b) 将步骤 a) 的化合物 (0.1 克, 负载量: 1 毫摩尔/克, 0.1 毫摩尔) 以二氯甲烷洗涤, 并使其膨润。将 2M 二甲氨基硼烷在二氯甲烷 (2 毫升) 中的溶液与 0.01M 四(三苯膦)钯在二氯甲烷 (1 毫升) 中的溶液添加至树脂内。将混合物在室温下搅拌 20 分钟。将其过滤, 并以二氯甲烷洗涤。于上述条件下第二次处理树脂。将其过滤, 并以二氯甲烷 (3X)、三氟醋酸在二氯甲烷中的 0.2% 溶液 (2X)、二氯甲烷 (3X)、二异丙基乙胺在二氯甲烷中的 5% 溶液 (2X)、二氧杂环己烷/水 9: 1 的溶液 (2X)、甲醇 (3X)、二甲基甲酰胺 (3X)、二氯甲烷 (3X) 洗涤。使树脂在真空中干燥, 而得标题化合物。

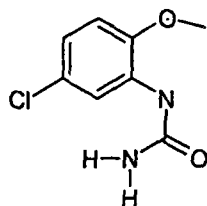
酚中间体:

中间体 30

N-(5-氯-2-羟苯基)脲



a) N-(5-氯-2-甲氧苯基)脲

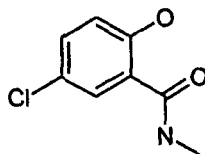


在室温下，将4-氯-2-异氰酸基-1-甲氧基苯(18.0克，98毫摩尔)在四氢呋喃(60毫升)中的溶液逐滴添加至饱和氨在相同溶剂(240毫升)中的溶液内。将其在相同条件下搅拌3小时。所获得溶液的pH值为酸性；因此，使氨气流通过，直到达成碱性pH为止。使粗制物在真空中浓缩，并以乙醚研制所获得的固体。将其过滤，洗涤，并干燥，且使其自四氢呋喃重结晶，而得标题化合物(16.7克)。

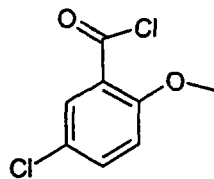
b) 使N-(5-氯-2-甲氧苯基)脲(22.1克，110毫摩尔)悬浮于二氯甲烷(442毫升)中。将所获得的悬浮液冷却至-10℃，并在氮气氛中，逐滴添加三溴化硼(331.5毫升，在二氯甲烷中的1M溶液)的溶液。将其在此条件下搅拌1小时，然后于室温下搅拌过夜。将反应粗制物倒入水/冰中。分离有机相，并使已沉淀的固体溶于乙醚中。将此溶液添加至水相中，并将其以更多乙醚再萃取两次。以水、4%碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤有机相。使其脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩。使所获得的固体自二异丙基醚重结晶，而得N-(5-氯-2-羟苯基)脲(15.8克)。

中间体 31

5-氯-2-羟基-N-甲基苯甲酰胺

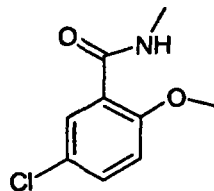


a) 5-氯-2-甲氧苯甲酰基氯化物



使 5-氯-2-甲氧基苯甲酸 (26.3 克, 141 毫摩尔) 溶于无水苯 (500 毫升) 中, 且于室温下, 逐滴添加二氯亚硫酸 (11.3 毫升) 在相同溶剂 (70 毫升) 中的溶液。将混合物于 100℃ 下搅拌 2 小时。使其在真空中浓缩, 并添加甲苯。使其在真空中浓缩, 获得标题化合物 (28.8 克)。

b) 5-氯-2-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺



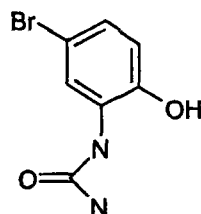
使 5-氯-2-甲氧基苯甲酰基氯化物 (14.1 克, 69 毫摩尔) 溶于无水四氢呋喃 (80 毫升) 中。在氮气氛围中及 20℃ 下, 逐滴添加 2M 甲胺在四氢呋喃 (100 毫升) 中的溶液。将其在室温下搅拌过夜。使其在真空中浓缩, 并添加水与冰。将其以醋酸乙酯萃取, 并将所获得的有机相以水与盐水洗涤。使其脱水干燥, 并在真空中浓缩, 而得标题化合物 (13.2 克)。

c) 使 5-氯-2-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (13.2 克, 66.1 毫摩尔) 溶于无水二氯甲烷 (260 毫升) 中。使所获得的溶液冷却至 -10℃, 并在氮气氛围中, 逐滴添加三溴化硼 (200 毫升, 在二氯甲烷中的 1M 溶液) 的溶液。将其在此条件下搅拌 1 小时, 接着在室温下搅拌过夜。将粗制物倒入水/冰中, 并将其搅拌 10 分钟。将其以醋酸乙酯萃取。使二氯甲烷相在真空中浓缩。再一次以醋酸乙酯萃取水相。使得自浓缩二氯甲烷相的残留物溶于醋酸乙酯中。将所有醋酸乙酯相收集在一起, 并以 4% 碳酸氢钠水

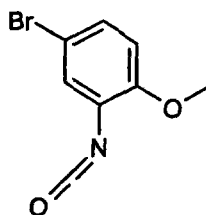
溶液与水洗涤。使其脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩。将所获得的固体自乙醇重结晶，而得5-溴-2-羟基-N-甲基苯甲酰胺(9.5克)。

中间体 32

N-(5-溴-2-羟基苯基)脒

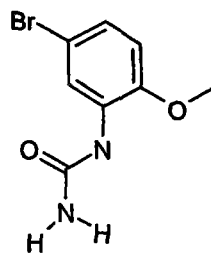


a) 4-溴-2-异氰酸基-1-甲氧基苯



使5-溴-2-甲氧基苯胺(11.4克，56.4毫摩尔)溶于二氧杂环己烷(115毫升)中，并逐滴添加氯甲酸三氯甲酯(3.4毫升)在相同溶剂(30毫升)中的溶液。将其在60℃下搅拌18小时。使其在真空中浓缩，且添加乙醚。滤出已沉淀的固体，并使母液在真空中浓缩，而得标题化合物(13克)。

b) N-(5-溴-2-甲氧基苯基)脒



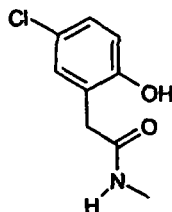
使4-溴-2-异氰酸基-1-甲氧基苯(13.0克，57毫摩尔)溶于四氢呋喃(60毫升)中，并在室温下，逐滴添加至饱和氨在相同溶

剂(140毫升)中的溶液内。将其在相同条件下搅拌48小时。滤出所获得的固体,并使滤液在真空中浓缩,而得标题化合物(11.06克)。

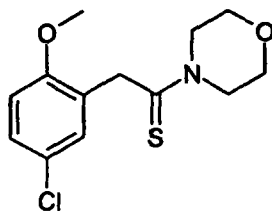
c) 使N-(5-溴-2-甲氧苯基)脲(11.0克,45毫摩尔)悬浮于无水二氯甲烷(275毫升)中。使所获得的悬浮液冷却至 -10°C ,并在氮气氛围中,逐滴添加三溴化硼(135毫升,在二氯甲烷中的1M溶液)的溶液。将其在此条件下搅拌1小时,然后在室温下搅拌16小时。将粗制物倒入水/冰中,并将其搅拌15分钟。使其在真空中浓缩,以脱除二氯甲烷。将所获得的水相以醋酸乙酯萃取。以4%碳酸氢钠水溶液、水及盐水洗涤有机相。使其脱水干燥,过滤,并在真空中浓缩。使所获得的固体自乙醚重结晶,而得N-(5-溴-2-羟苯基)脲(8.33克)。

中间体 33

2-(5-氯-2-羟苯基)-N-甲基乙酰胺



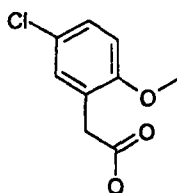
a) 2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-1-吗啉-4-基-乙烷硫酮



于5-氯-2-甲氧基苯乙酮(44.0克,238毫摩尔)与硫(11.4克,355毫摩尔)的混合物中,添加吗啉(31.15毫升),使用水浴以保持反应混合物在室温下。将其在回流下搅拌18小时。使其冷却至 50°C ,并小心添加乙醇。将其搅拌1小时,且将所获得的

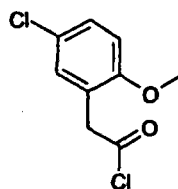
固体过滤，以乙醇与己烷洗涤，而得标题化合物(62.0克)。

b)(5-氯-2-甲氧苯基)醋酸



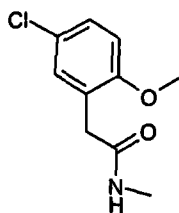
使氢氧化钾(169.4克，3019毫摩尔)溶于水(200毫升)中，且添加乙醇(1090毫升)。将2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-1-吗啉-4-基-乙烷硫酮(62.0克，217毫摩尔)添加至此溶液中，并将其在回流下搅拌18小时。使反应混合物在真空中浓缩，并添加水/冰。将其以乙醚洗涤，且以盐酸酸化水相。将其搅拌15分钟，并将其以乙醚萃取。以水与盐水洗涤有机相，脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩。以乙醚(30毫升)与己烷(40毫升)的混合物研制所获得的固体。将其过滤，并干燥，而得标题化合物(35.6克)。

c)(5-氯-2-甲氧苯基)乙酰氯



将(5-氯-2-甲氧苯基)醋酸(23.6克，118毫摩尔)与二氯亚硫酸(70.8毫升)混合，且在90℃下加热2小时。使其在真空中浓缩。添加甲苯，并在真空中浓缩。添加乙醚，并使所获得的固体经过赛利特硅藻土(Celite)滤出。使滤液在真空中浓缩，而得标题化合物(25.0克)。

d)2-(5-氯-2-甲氧苯基)-N-甲基乙酰胺

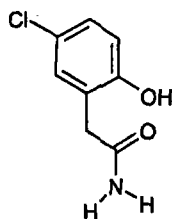


使四氢呋喃中的2M甲胺溶液(100毫升)冷却至0-5℃。逐滴添加(5-氯-2-甲氧苯基)乙酰氯(25克, 114毫摩尔)在四氢呋喃(100毫升)中的溶液。将其在室温下搅拌过夜。再添加150毫升溶剂, 并将其在相同条件下搅拌1小时。使反应混合物在真空中浓缩, 添加水/冰, 并将其以醋酸乙酯萃取。将有机相以水与盐水洗涤, 脱水干燥, 并在真空中浓缩。使所获得的固体自乙醚重结晶, 而得标题化合物(16.6克)。

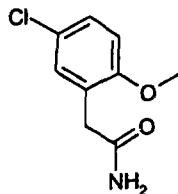
e) 使2-(5-氯-2-甲氧苯基)-N-甲基乙酰胺(16.6克, 78毫摩尔)悬浮于无水二氯甲烷(260毫升)中。使所获得的悬浮液冷却至-10℃, 并在氮气氛围中, 逐滴添加三溴化硼(165毫升, 在二氯甲烷中的1M溶液)的溶液。将其在此条件下搅拌1小时, 然后在室温下搅拌过夜。将粗制物倒入水/冰中, 并将其搅拌5分钟。添加醋酸乙酯, 以溶解所获得的固体。分离液相。使二氯甲烷相在真空中浓缩, 并使所得的残留物溶于醋酸乙酯中。以醋酸乙酯萃取水相。将所有醋酸乙酯相收集在一起, 并以4%碳酸氢钠水溶液、水及盐水洗涤。使其脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使所获得的固体自二异丙基醚/甲醇(70毫升/15毫升)重结晶。于硅胶上层析, 获得2-(5-氯-2-羟苯基)-N-甲基乙酰胺(10.4克)。

中间体 34

2-(5-氯-2-羟苯基)乙酰胺

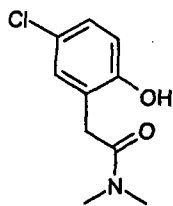
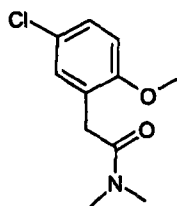


a) 2-(5-氯-2-甲氧苯基)乙酰胺



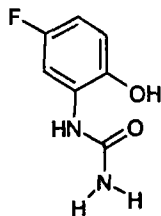
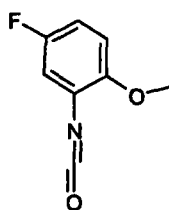
在室温下，将(5-氯-2-甲氧苯基)乙酰胺(13.2克，60.3毫摩尔)在四氢呋喃(50毫升)中的溶液逐滴添加至相同溶剂中的饱和氨溶液(240毫升)内，并将其在相同条件下搅拌过夜。使其在真空中浓缩，并添加水/冰。将其以二氯甲烷萃取，以水与盐水洗涤有机相，脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩。使所获得的固体自乙醚重结晶，而得标题化合物(6.1克)。

b) 使2-(5-氯-2-甲氧苯基)乙酰胺(8.9克，45毫摩尔)悬浮于无水二氯甲烷(180毫升)中。使所获得的悬浮液冷却至 -10°C ，并在氮气氛围中，逐滴添加三溴化硼(135毫升，在二氯甲烷中的1M溶液)的溶液。将其在此条件下搅拌1小时，然后在室温下搅拌过夜。将粗制物倒入水/冰中，并将其搅拌10分钟。添加醋酸乙酯，以溶解所获得的固体。分离两相。使二氯甲烷相在真空中浓缩，并使所得的残留物溶于醋酸乙酯中。以醋酸乙酯萃取水相。将所有醋酸乙酯相收集在一起，并以4%碳酸氢钠水溶液、水及盐水洗涤。使其脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩。使所得的残留物自乙醚重结晶，并使所获得的固体自甲醇借重结晶作用进一步纯化，而得2-(5-氯-2-羟苯基)乙酰胺(4.7克)。

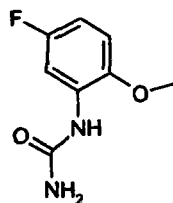
中间体 352-(5-氯-2-羟苯基)-N,N-二甲基乙酰胺a) 2-(5-氯-2-甲氧苯基)-N,N-二甲基乙酰胺

使(5-氯-2-甲氧苯基)醋酸(2.0克, 10毫摩尔)在二氯甲烷(40毫升)中的溶液冷却至 $^{\circ}\text{C}$ (校注:原文漏数据)。添加N,N'-羰基二咪唑(1.8克, 11毫摩尔), 并将其在相同条件下搅拌30分钟。于 $0-5^{\circ}\text{C}$ 下, 逐滴添加二甲胺盐酸盐(0.9克, 11毫摩尔)与三乙胺(3.1毫升)在二氯甲烷(20毫升)中的溶液。将其在相同条件下搅拌30分钟, 并在室温下搅拌过夜。以醋酸乙酯稀释粗制物, 将其以4%碳酸氢钠水溶液与盐水洗涤。使其干燥, 并在真空中浓缩, 而得标题化合物(2.34克)。

b)使2-(5-氯-2-甲氧苯基)-N,N-二甲基乙酰胺(2.43克, 11毫摩尔)悬浮于无水二氯甲烷(50毫升)中。使所获得的悬浮液冷却至 -10°C , 并在氮气氛围中, 逐滴添加三溴化硼(32毫升, 在二氯甲烷中的1M溶液)的溶液。将其在此条件下搅拌1小时, 然后于室温下搅拌过夜。添加水/冰, 并搅拌。分离两相, 并以4%碳酸氢钠水溶液与盐水洗涤有机相。使其脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使所得的残留物自乙醚重结晶, 而得2-(5-氯-2-羟苯基)-N,N-二甲基乙酰胺(1.0克)。

中间体 36**N-(5-氟-2-羟苯基)脲****a) 4-氟-2-异氰酸基-1-甲氧基苯**

使5-氟-2-甲氧基苯胺(5.0克, 35毫摩尔)溶于二氧杂环己烷(70毫升)中, 并逐滴添加氯甲酸三氯甲酯(2.11毫升)在相同溶剂(20毫升)中的溶液。将其在60℃下搅拌20小时。使其在真空中浓缩, 并添加乙醚。将已沉淀的固体滤出, 并使母液在真空中浓缩, 而得标题化合物(4.66克)。

b) N-(5-氟-2-甲氧苯基)脲

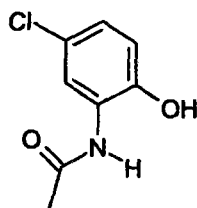
在室温下, 使4-氟-2-异氰酸基-1-甲氧基苯(4.6克, 28毫摩尔)溶于四氢呋喃(20毫升)中, 并将其逐滴添加至饱和氨在相同溶剂(50毫升)中的溶液内。将其在相同条件下搅拌6小时。将所获得的固体滤出, 并使滤液在真空中浓缩。使残留物自乙醚重结晶, 而得标题化合物(3.5克)。

c) 使N-(5-氟-2-甲氧苯基)脲(6.14克, 33毫摩尔)溶于无水二氯

甲烷(200毫升)中。使所获得的溶液冷却至 -10°C ，并在氮气气氛中，逐滴添加三溴化硼(100毫升，在二氯甲烷中的1M溶液)的溶液。将其在此条件下搅拌1小时，然后在室温下搅拌过夜。添加水/冰，并搅拌10分钟。使其在真空中浓缩，以脱除二氯甲烷。将所获得的水相以醋酸乙酯萃取。以4%碳酸氢钠水溶液、水及盐水洗涤有机相。使其脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩。使所获得的固体自乙醚重结晶，而得N-(5-氟-2-羟苯基)脲(4.87克)。

中间体 37

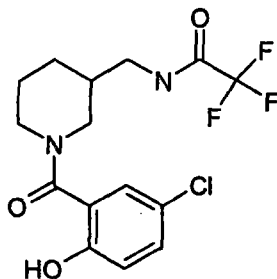
N-(5-氯-2-羟苯基)乙酰胺



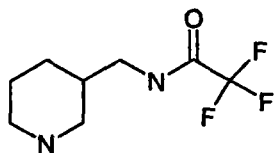
使2-氨基-4-氯酚(20克，139毫摩尔)与三乙胺(21.13毫升)溶于四氢呋喃(280毫升)中。使其冷却至 0°C ，并逐滴添加乙酰氯(10.98毫升)在四氢呋喃(21毫升)中的溶液。将其在相同条件下搅拌3小时，然后在室温下搅拌2小时。使反应混合物在真空中浓缩，并将水/冰添加至所得的残留物。将其以醋酸乙酯萃取，并以4%碳酸氢钠水溶液、水及盐水洗涤有机相。使其脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩。将醋酸乙酯添加至所获得的固体中，并滤出。以2N盐酸水溶液洗涤滤液，然后以1N氢氧化钠水溶液萃取。使碱性水相以2N盐酸水溶液酸化，接着将其以醋酸乙酯萃取。以水与盐水洗涤有机相，脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩。当在真空中浓缩时，沉淀出固体，并滤出。将此固体以乙醚处理，而得标题化合物(9.0克)。

中间体 38

N-{[1-(5-氯-2-羟苯甲酰基)哌啶-3-基]甲基}-2,2,2-三氟乙酰胺

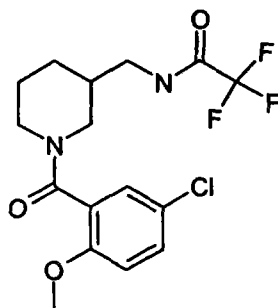


a) 2,2,2-三氟-N-(哌啶-3-基甲基)乙酰胺



将三氟醋酸乙酯(29毫升, 243毫摩尔)添加至3-(氨基甲基)哌啶(8.11克, 71毫摩尔)在乙腈(150毫升)与水(1.5毫升)中的溶液。将混合物于回流下搅拌13小时, 然后在室温下搅拌48小时。使其在真空中浓缩, 并使所得的残留物溶于醋酸乙酯中。将其以5%氨水溶液、水及盐水洗涤。使有机层以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。于硅胶上层析, 获得标题化合物(3.2克)。

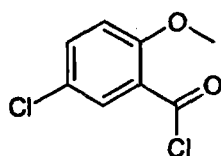
b) N-{[1-(5-氯-2-甲氧苯甲酰基)哌啶-3-基]甲基}-2,2,2-三氟乙酰胺



使5-氯-2-甲氧苯甲酰氯(1.0克, 5毫摩尔)溶于四氢呋喃(10毫升)中, 并使其冷却至0-5℃。逐滴添加2,2,2-三氟-N-(哌啶-3-

基甲基)乙酰胺(3.07克, 15毫摩尔)在四氢呋喃(30毫升)中的溶液。将所获得的混合物于室温下搅拌过夜。使混合物在真空中浓缩, 并使残留物溶于醋酸乙酯中。将其以水与盐水洗涤。使有机层以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。于硅胶上层析, 获得产物, 将其以己烷: 醋酸乙酯3: 1研制。过滤所获得的固体, 并在真空中干燥, 而得标题化合物(1.00克)。

b.1) 5-氯-2-甲氧苯甲酰氯

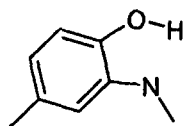


使5-氯-2-甲氧基苯甲酸(5.0克, 27毫摩尔)溶于甲苯(95毫升)中, 并于室温下, 逐滴添加二氯亚硫酸(2.15毫升, 30毫摩尔)在甲苯(13毫升)中的溶液。将混合物于100℃下搅拌3小时。使其在真空中浓缩, 而得标题化合物(5.5克)。

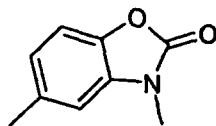
c) 使N-[[1-(5-氯-2-甲氧苯甲酰基)哌啶-3-基]甲基]-2,2,2-三氟乙酰胺(1.0克, 2.6毫摩尔)溶于二氯甲烷(20毫升)中, 并使溶液冷却至-10℃。逐滴添加三溴化硼在二氯甲烷中的溶液(8毫升, 1M)。将反应混合物在-10℃下搅拌1小时, 然后在室温下搅拌过夜。将反应粗制物倒入水/冰中, 并分离所获得的两层。将有机层以4%碳酸氢钠水溶液与盐水洗涤。使其以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使所得的残留物自乙醚重结晶, 而得N-[[1-(5-氯-2-羟苯甲酰基)哌啶-3-基]甲基]-2,2,2-三氟乙酰胺(0.67克)。

中间体39

4-甲基-2-(甲氨基)苯酚



a) 3,5-二甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮

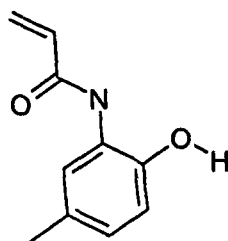


在 5-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮 (14.0 克, 94 毫摩尔) 在丙酮 (200 毫升) 中的溶液内, 慢慢添加碳酸钾 (14.0 克, 100 毫摩尔), 并将所获得的混合物在室温下搅拌 30 分钟。逐滴添加硫酸二甲酯 (9.5 毫升) 在丙酮 (15 毫升) 中的溶液, 并将混合物于回流下搅拌 1 小时。使其在真空中浓缩, 添加水, 并以二氯甲烷萃取。使有机相脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将所获得的固体以乙醚处理, 而得标题化合物 (13.8 克)。

b) 将 20% 氢氧化钠水溶液 (40 毫升) 添加至 3,5-二甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮 (12.0 克, 74 毫摩尔) 中, 并将其在回流下搅拌 1 小时。使混合物以浓盐酸酸化。然后使其以固体碳酸钠碱化, 并以二氯甲烷萃取。以水洗涤有机相, 脱水干燥, 并在真空中浓缩。将所获得的固体以乙醚与石油醚处理, 而得 4-甲基-2-(甲氨基)酚 (6.7 克)。

中间体 40

N-(2-羟基-5-甲基苯基)丙烯酰胺

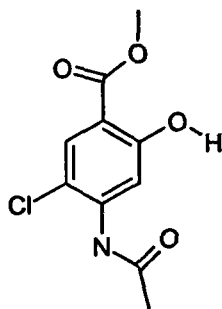


在 2-氨基-4-甲基苯酚 (20.0 克, 160 毫摩尔) 在二氯甲烷 (280

毫升)中的溶液内,添加吡啶(19.8毫升)。使混合物冷却至0℃,并逐滴添加丙烯酰氯(16毫升, 200毫摩尔)在二氯甲烷(120毫升)中的溶液。将其在相同条件下搅拌3小时。添加水,并将其在室温下搅拌30分钟。将其以二氯甲烷萃取,以饱和碳酸氢钠水溶液与盐水洗涤。使其脱水干燥,过滤,并在真空中浓缩。于硅胶上层析,获得标题化合物(10.22克)。

中间体 41

4-(乙酰胺基)-5-氯-2-羟基苯甲酸甲酯

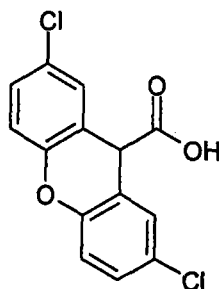


将1,2-二氯乙烷(2.8升)中的4-乙酰胺基-5-氯-2-甲氧基苯甲酸甲酯(463.8克, 1800毫摩尔)加热,直到获得溶液为止。在相同条件下,以少量分次小心地添加无水氯化铝(362.5克, 2700毫摩尔)。将混合物于回流下搅拌6小时。添加更多氯化铝(36.3克),并将其在相同条件下搅拌2小时。使反应混合物冷却,并添加冰。添加2N盐酸水溶液与二氯甲烷。将其萃取,并以饱和碳酸氢钠水溶液与水洗涤有机相。使其脱水干燥,过滤,并在真空中浓缩。将所获得的固体以乙醚处理,而得标题化合物(380克)。

酸中间体:

中间体 42

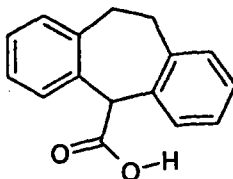
2,7-二氯-9H-咕吨-9-羧酸



将醋酸(80 毫升)与N-氯琥珀酰亚胺(14.7 克, 110 毫摩尔)添加至咕吨-9-羧酸(10.0 克, 44 毫摩尔)中。在室温下, 将盐酸(2 毫升)逐滴添加至混合物中, 并将其在这些条件下搅拌 48 小时。添加水(150 毫升), 且过滤沉淀物。所得的产物使用于实例 54 的合成中, 而无需进一步纯化。

中间体 43

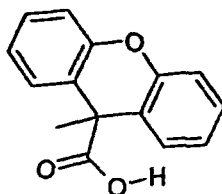
10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-羧酸



其可按照 Gualtieri, F. 等人在 Tetrahedron (1998), 54(10), 2251-2256 或 WO 2000061556 中描述的程序获得。

中间体 44

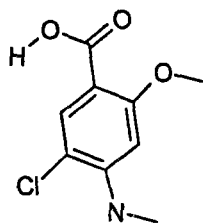
9-甲基-9H-咕吨-9-羧酸



其可按照描述于 WO 2003064417 中的程序获得。

中间体 45

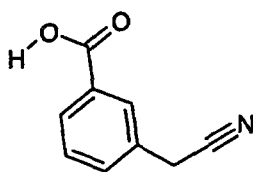
5-氯-2-甲氧基-4-(甲氨基)苯甲酸



其可按照描述于 WO 2004048326 中的程序获得。

中间体 46

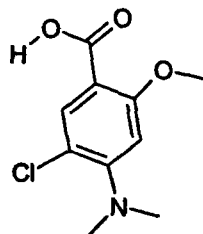
3-(氰基甲基)苯甲酸



其可按照 WO 2004096781 中描述的程序获得。

中间体 47

5-氯-4-(二甲氨基)-2-甲氧基苯甲酸

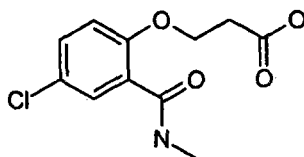


其可按照 Hirokawa, Y 等人在 Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2002), 50(7), 941-959 中描述的程序获得。

中间体 48 与 49 按照方法 11 制成。

中间体 48

3-{4-氯-2-[(甲氨基)羰基]苯氧基}丙酸

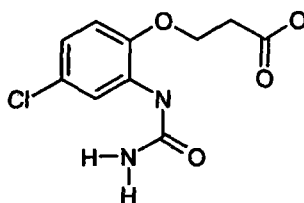


将叔丁醇钾 (3.0 克, 27 毫摩尔) 添加至 5-氯-2-羟基-N-甲基苯甲酰胺 (5.0 克, 27 毫摩尔) 在四氢呋喃 (30 毫升) 中的溶液内, 并

将混合物于室温下搅拌15分钟。逐滴添加 β -丙内酯(1.7毫升, 27毫摩尔)在四氢呋喃(5毫升)中的溶液至所获得的悬浮液内。添加更多溶剂(100毫升), 并将混合物于50℃下搅拌48小时。使反应混合物在真空中浓缩, 且将水与碳酸钾添加至所得的残留物中。将所获得的水溶液以醋酸乙酯洗涤。使其以盐酸水溶液(2N)酸化至达到pH=1。在酸处理期间, 添加醋酸乙酯(600毫升)以溶解已沉淀的固体, 然后分离两液相。将有机相以盐水洗涤, 以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。以乙醚研制所获得的固体, 过滤, 并在真空中干燥, 而得标题化合物(2.21克)。

中间体 49

3-{2-[(氨基羰基)氨基]-4-氯苯氧基}丙酸

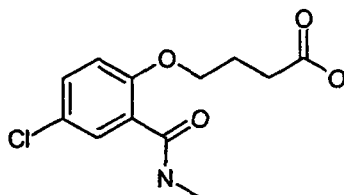


将叔丁醇钾(2.4克, 21毫摩尔)添加至N-(5-氯-2-羟苯基)脲(4.0克, 21毫摩尔)在四氢呋喃(100毫升)中的悬浮液内, 并将混合物于室温下搅拌15分钟。逐滴添加 β -丙内酯(1.4毫升, 22毫摩尔)在四氢呋喃(5毫升)中的溶液至所获得的悬浮液内。将混合物于50℃下搅拌36小时。使反应混合物在真空中浓缩, 并将水与碳酸钾添加至所得的残留物中。以醋酸乙酯洗涤所获得的水溶液。使其以盐酸水溶液(2N)酸化至达到pH=1。过滤所沉淀的固体, 并以水洗涤。使其悬浮于异丙醇中, 并加热至高达60℃, 冷却至室温, 过滤, 洗涤, 并在真空中干燥, 而得标题化合物(1.23克)(产率: 约22%)。

中间体 50 按照方法 12 制成。

中间体 50

4-{4-氯-2-[(甲氨基)羰基]苯氧基}丁酸

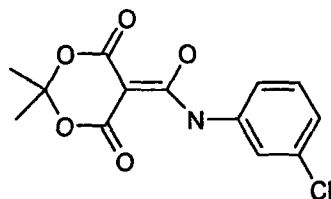


将叔丁醇钾(0.25克, 2.2毫摩尔)添加至5-氯-2-羟基-N-甲基苯甲酰胺(0.3克, 1.6毫摩尔)在二甲基甲酰胺(3毫升)中的悬浮液内, 并将混合物于室温下搅拌, 直到发现沉淀物为止。使混合物冷却至0-5℃, 并逐滴添加4-溴丁酸乙酯(0.32毫升, 2.2毫摩尔)在二甲基甲酰胺(1毫升)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌15分钟, 接着加热至110℃, 历经2.5小时。将反应混合物倒入水/冰/醋酸乙酯的混合物中, 并分离所获得的两相。以氢氧化钠水溶液(2N)与盐水洗涤有机相。使其以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使所获得的固体溶于5毫升甲醇中, 且添加氢氧化钠水溶液(2N)(5毫升)。将混合物于0-5℃下搅拌1小时。使反应混合物在真空中浓缩, 且以更多水稀释所获得的水相, 以盐酸水溶液(2N)酸化, 并以二氯甲烷萃取。将有机相以盐水洗涤, 以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。以乙醚研制粗制物, 且过滤所获得的固体, 洗涤, 并干燥, 而得标题化合物(0.2克)(产率: 46%)。

中间体 51 按照方法 13 制成。

中间体 51

5-[(3-氯苯基)氨基](羟基)亚甲基]-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮



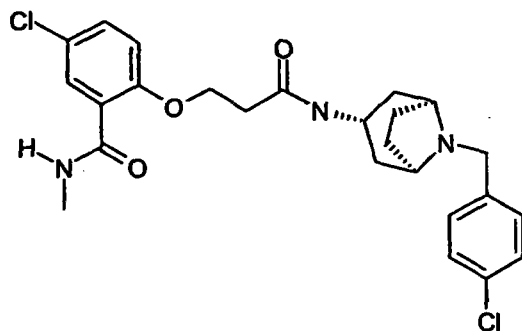
将三乙胺(0.4毫升, 2.9毫摩尔)添加至2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮(Meldrum氏酸)(0.21克, 1.4毫摩尔)在二甲基甲酰胺(1.4毫升)中的溶液内。添加1-氯-3-异氰酸基苯(0.22克, 1.4毫摩尔), 并将所获得的混合物于室温下搅拌4.5小时。将反应混合物倒入冷盐酸水溶液(2N)(15毫升)中。过滤所获得的固体, 以水洗涤, 并在50℃下, 于真空中干燥过夜。获得标题化合物(0.31克)(产率: 75%)。

实施例

实施例1至4的化合物已使用合成方法1获得。

实施例1

5-氯-2-(3-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙氧基)-N-甲基苯甲酰胺

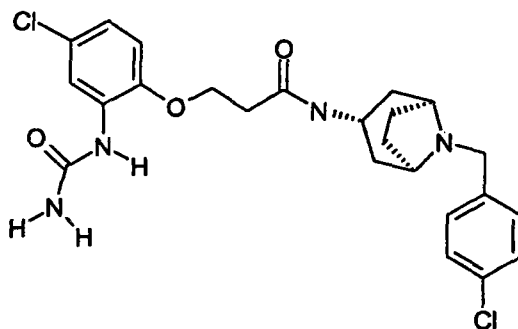


将1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)(0.71克, 3.8毫摩尔)与1-羟基苯并三唑水合物(HOBt)(0.52克, 3.8毫摩尔)添加至3-{4-氯-2-[(甲氨基)羰基]苯氧基}丙酸(中间体48)(1.0克, 3.8毫摩尔)在二氯甲烷(143毫升)中的溶液内。将混合物于室温下搅拌5分钟。

将(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺(中间体11)(0.8克, 3.2毫摩尔)添加至所获得的溶液中, 并将混合物在相同条件下搅拌48小时。将反应混合物以水、饱和碳酸钾溶液及盐水洗涤。使有机层以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使油粗制物自丙酮重结晶, 并过滤所获得的固体, 洗涤, 并在真空中干燥, 而得标题化合物(0.66克)(产率: 42%)。

实施例2

3-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)丙酰胺



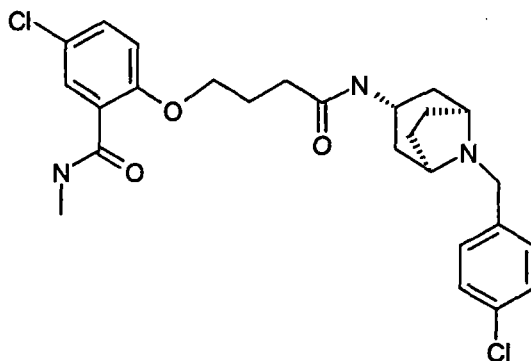
将1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)(0.91克, 4.8毫摩尔)与1-羟基苯并三唑水合物(HOBT)(0.64克, 4.8毫摩尔)添加至3-{2-[(氨基羰基)氨基]-4-氯苯氧基}丙酸(中间体49)(1.23克, 4.8毫摩尔)在二氯甲烷(175毫升)中的溶液内。

将(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺(中间体11)(1.0克, 4.0毫摩尔)添加至所获得的溶液中, 并将混合物于室温下搅拌4.5小时。以饱和碳酸钾溶液、盐水及水洗涤反应混合物。使有机层以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使油粗制物自异丙醇重结晶, 并过滤所获得的固体, 洗涤, 并在真空中干燥, 而得标题化合物(1.13克)(产率: 57%)。

实施例3

5-氯-2-(4-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氮

基)-4-氧代丁氧基)-N-甲基苯甲酰胺

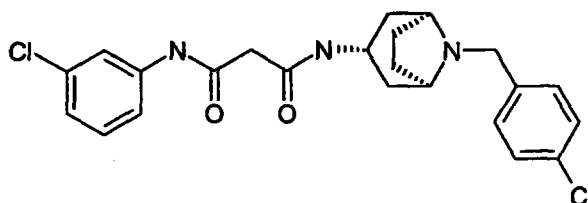


将 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC · HCl) (0.15 克, 0.8 毫摩尔) 与 1-羟基苯并三唑水合物 (HOBt) (0.1 克, 0.8 毫摩尔) 添加至 4-{4-氯-2-[(甲氨基)羰基]苯氧基}丁酸 (中间体 50) (0.2 克, 0.8 毫摩尔) 在二氯甲烷 (28 毫升) 中的溶液内。

将 (3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并 [3.2.1] 辛-3-胺 (中间体 11) (0.16 克, 0.7 毫摩尔) 添加至所获得的溶液中, 并将混合物于室温下搅拌 48 小时。以饱和碳酸钾溶液、盐水及水洗涤反应混合物。使有机层以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使油粗制物自异丙醇重结晶, 且过滤所获得的固体, 洗涤, 并在真空中干燥, 而得标题化合物 (0.09 克) (产率: 28%)。

实施例 4

N¹-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并 [3.2.1] 辛-3-基)-N3-(3-氯苯基)丙二酰胺



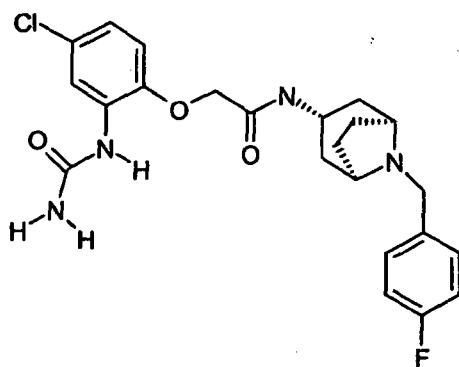
使 5-[[(3-氯苯基) 氨基] (羟基) 亚甲基]-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮 (中间体 51) (0.11 克, 0.36 毫摩尔) 与 (3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并 [3.2.1] 辛-3-胺 (中间体 11) (0.10 克, 0.4 毫摩尔)

溶于甲苯(3毫升)中。将混合物于回流下搅拌24小时。使其在真空中浓缩。于硅胶上层析,获得标题化合物(0.09克)(产率:57%)。

实施例5至32化合物已使用合成方法2获得。

实施例5

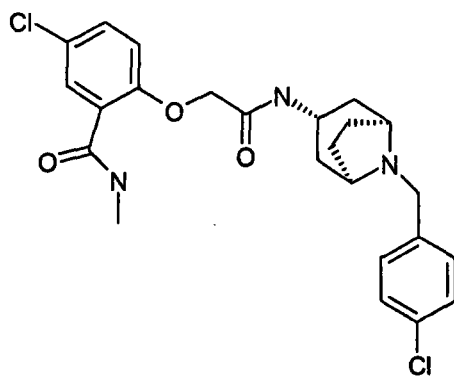
2-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氟苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺



将N-(5-氯-2-羟苯基)脲(中间体30)(0.15克,0.78毫摩尔)与碳酸钾(0.09克,0.65毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氟苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体14)(0.2克,0.65毫摩尔)在二甲基甲酰胺(5毫升)中的溶液内。将所获得的悬浮液于50℃下搅拌5小时,接着在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水/冰中,并以醋酸乙酯萃取。以饱和碳酸钠水溶液、水及盐水洗涤有机层。使其以硫酸镁脱水干燥,过滤,并在真空中浓缩。于硅胶上层析,获得标题化合物(0.11克)(产率:38%)。

实施例6

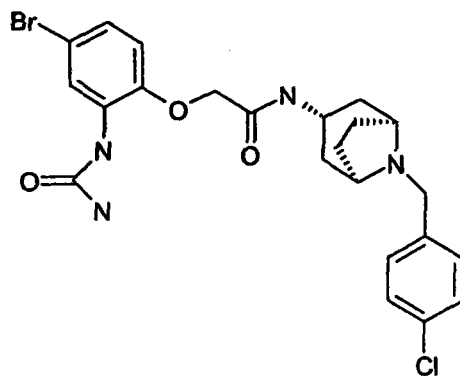
5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-酮乙氧基)-N-甲基苯甲酰胺



将 5-氯 -2-羟基 -N-甲基 苯甲酰胺 (中间体 31) (0.135 克, 0.73 毫摩尔) 与 碳酸钾 (0.08 克, 0.61 毫摩尔) 添加至 2-氯 -N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并 [3.2.1]辛 -3-基]乙酰胺 (中间体 15) (0.2 克, 0.61 毫摩尔) 在二甲基甲酰胺 (5 毫升) 中的溶液内。将所获得的悬浮液于 50℃ 下搅拌 6 小时, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水/冰中, 并以醋酸乙酯萃取。以饱和碳酸钠水溶液、水及盐水洗涤有机层。使其以硫酸镁脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使所获得的粗制物自异丙醇重结晶, 而得标题化合物 (0.046 克) (产率: 16%)。

实施例 7

2-(4-溴 -2-脲基 苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并 [3.2.1]辛 -3-基)乙酰胺

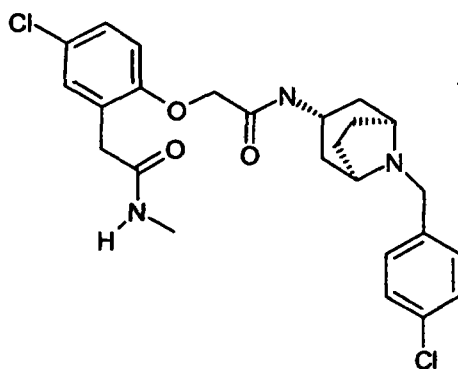


将 N-(5-溴 -2-羟基 苯基) (中间体 32) (0.085 克, 0.37 毫摩尔) 与 碳酸钾 (0.043 克, 0.31 毫摩尔) 添加至 2-氯 -N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并 [3.2.1]辛 -3-基]乙酰胺 (中间体 15) (0.2 克, 0.61 毫摩尔) 在二甲基甲酰胺 (5 毫升) 中的溶液内。将所获得的悬浮液于 50℃ 下搅拌 6 小时, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水/冰中, 并以醋酸乙酯萃取。以饱和碳酸钠水溶液、水及盐水洗涤有机层。使其以硫酸镁脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使所获得的粗制物自异丙醇重结晶, 而得标题化合物 (0.046 克) (产率: 16%)。

基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克, 0.31毫摩尔)在二甲基甲酰胺(4毫升)中的溶液内。将所获得的悬浮液在50℃下搅拌72小时。将反应混合物倒入水/冰中, 并以醋酸乙酯萃取。以饱和碳酸钾水溶液、水及盐水洗涤有机层。使其以硫酸镁脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。于硅胶上层析, 获得标题化合物(0.027克)。

实施例8

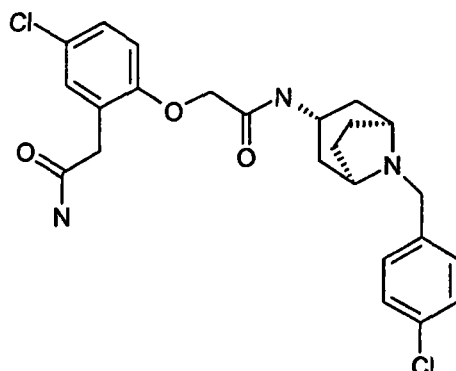
2-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-酮乙氧基)苯基)-N-甲基乙酰胺



将2-(5-氯-2-羟苯基)-N-甲基乙酰胺(中间体33)(0.074克, 0.37毫摩尔)与碳酸钾(0.043克, 0.31毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克, 0.31毫摩尔)在二甲基甲酰胺(4毫升)中的溶液内。将所获得的悬浮液于50℃下搅拌72小时。将反应混合物倒入水/冰中, 并以醋酸乙酯萃取。以饱和碳酸钾水溶液、水及盐水洗涤有机层。使其以硫酸镁脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使所获得的粗制物自二异丙基醚重结晶, 而得标题化合物(0.009克)。

实施例9

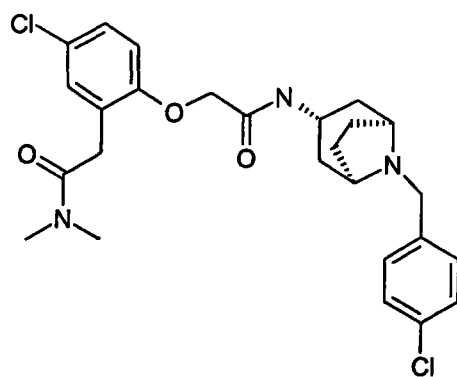
2-(2-(2-氨基-2-氧代乙基)-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺



将 2-(5-氯-2-羟苯基)乙酰胺(中间体 34) (0.068 克, 0.37 毫摩尔)与碳酸钾(0.043 克, 0.31 毫摩尔)添加至 2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体 15) (0.1 克, 0.31 毫摩尔)在二甲基甲酰胺(4 毫升)中的溶液内。将所获得的悬浮液于 50℃ 下搅拌 72 小时。将反应混合物倒入水/冰中, 并以醋酸乙酯萃取。以饱和碳酸钾水溶液、水及盐水洗涤有机层。使其以硫酸镁脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使所获得的粗制物自二异丙基醚重结晶, 而所获得的固体并非所期望的化合物。使母液在真空中浓缩, 并使所得的残留物自乙醇重结晶, 而得标题化合物(0.001 克)。

实施例 10

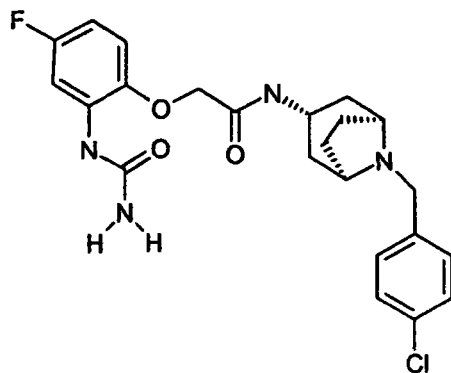
2-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)-N,N-二甲基乙酰胺



将 2-(5-氯-2-羟苯基)-N,N-二甲基乙酰胺(中间体 35) (0.079 克, 0.37 毫摩尔)与碳酸钾(0.043 克, 0.31 毫摩尔)添加至 2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体 15) (0.1 克, 0.31 毫摩尔)在二甲基甲酰胺(4 毫升)中的溶液内。将所获得的悬浮液于 50℃ 下搅拌 72 小时。将反应混合物倒入水/冰中, 并以醋酸乙酯萃取。以饱和碳酸钾水溶液、水及盐水洗涤有机层。使其以硫酸镁脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。于硅胶上层析, 获得标题化合物(0.062 克)。

实施例 11

N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-氟-2-脲基苯氧基)乙酰胺

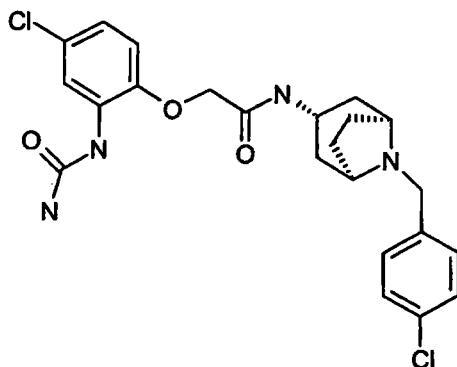


将 N-(5-氟-2-羟苯基)脲(中间体 36) (0.063 克, 0.37 毫摩尔)与碳酸钾(0.043 克, 0.31 毫摩尔)添加至 2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体 15) (0.1 克, 0.31 毫摩

尔)在二甲基甲酰胺(4毫升)中的溶液内。将所获得的悬浮液于50℃下搅拌72小时。将反应混合物倒入水/冰中,并以醋酸乙酯萃取。以饱和碳酸钾水溶液、水及盐水洗涤有机层。使其以硫酸镁脱水干燥,过滤,并在真空中浓缩。使所获得的粗制物自二异丙基醚重结晶,而得标题化合物(0.029克)。

实施例 12

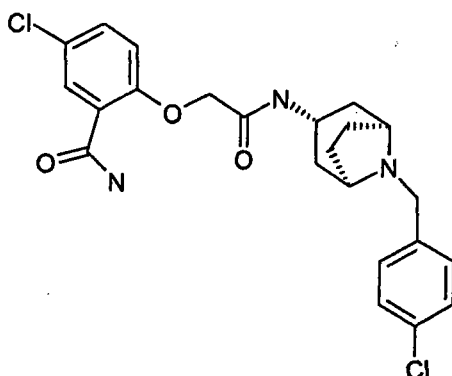
2-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺



将N-(5-氯-2-羟苯基)(中间体30)(1.05克,5.6毫摩尔)与碳酸钾(0.61克,4.6毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(1.5克,4.6毫摩尔)在二甲基甲酰胺(35毫升)中的溶液内。将所获得的悬浮液于50℃下搅拌6小时,然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水/冰中,并以醋酸乙酯萃取。以饱和碳酸钾水溶液、水及盐水洗涤有机层。使其以硫酸镁脱水干燥,过滤,并在真空中浓缩。于硅胶上层析,获得标题化合物(0.71克)(产率:33%)。

实施例 13

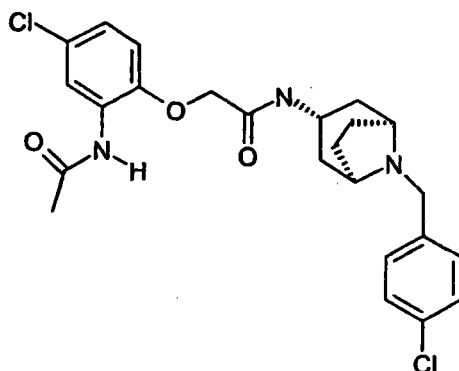
5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酰胺



将 5-氯-2-羟基苯甲酰胺 (0.125 克, 0.73 毫摩尔) 与碳酸钾 (0.081 克, 0.61 毫摩尔) 添加至 2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺 (中间体 15) (0.2 克, 0.61 毫摩尔) 在二甲基甲酰胺 (5 毫升) 中的溶液内。将所获得的悬浮液于 50℃ 下搅拌 5 小时, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水/冰中, 并以醋酸乙酯萃取。以饱和碳酸钠水溶液、水及盐水洗涤有机层。使其以硫酸镁脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使粗制物自异丙醇重结晶, 而得标题化合物 (0.032 克)。

实施例 14

2-(2-乙酰胺基-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

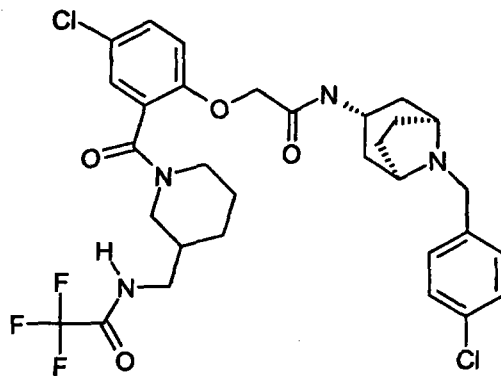


将 N-(5-氯-2-羟基苯基)乙酰胺 (中间体 37) (0.14 克, 0.76 毫摩尔) 与碳酸钾 (0.081 克, 0.61 毫摩尔) 添加至 2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺 (中间体 15) (0.2 克, 0.61

毫摩尔)在二甲基甲酰胺(5毫升)中的溶液内。将所获得的悬浮液在50℃下搅拌5小时,然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水/冰中,并以醋酸乙酯萃取。以饱和碳酸钠水溶液、水及盐水洗涤有机层。使其以硫酸镁脱水干燥,过滤,并在真空中浓缩。于硅胶上层析,获得标题化合物(0.050克)。

实施例 15

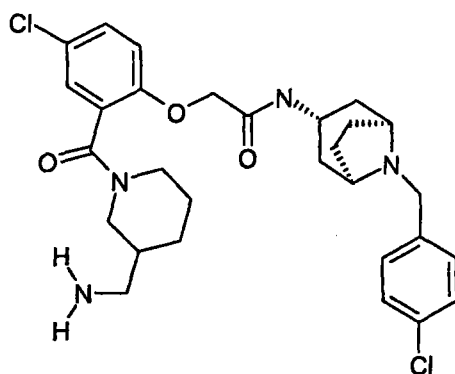
N-((1-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酰基)哌啶-3-基)甲基)-2,2,2-三氟乙酰胺



将N-[[1-(5-氯-2-羟苯甲酰基)哌啶-3-基]甲基]-2,2,2-三氟乙酰胺(中间体38)(0.5克,1.4毫摩尔)与碳酸钾(0.16克,1.1毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.37克,1.1毫摩尔)在二甲基甲酰胺(15毫升)中的溶液内。将所获得的悬浮液于50℃下搅拌48小时。将反应混合物倒入水/冰中,并以醋酸乙酯萃取。以饱和碳酸钾水溶液、水及盐水洗涤有机层。使其以硫酸镁脱水干燥,过滤,并在真空中浓缩。于硅胶上层析,获得标题化合物(0.29克)。

实施例 16

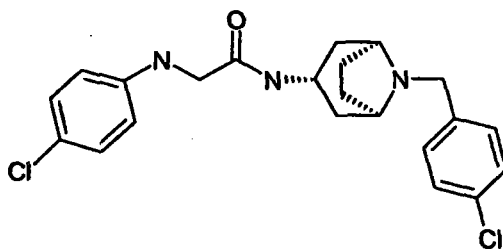
2-(2-(3-(氨基甲基)哌啶-1-羰基)-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺



使 N-((1-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酰基)吡啶-3-基)甲基)-2,2,2-三氟乙酰胺(实施例15)(0.29克, 0.44毫摩尔)溶于甲醇(8毫升)中, 并添加碳酸钾(0.13克, 0.9毫摩尔)在水(0.5毫升)中的溶液。将混合物于室温下搅拌过夜。使其在真空中浓缩, 并添加二氯甲烷与水。分离两液层。将有机层以盐水洗涤, 以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。于硅胶上层析所得的残留物, 获得标题化合物(0.140克)。

实施例 17

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-氯苯基氨基)乙酰胺

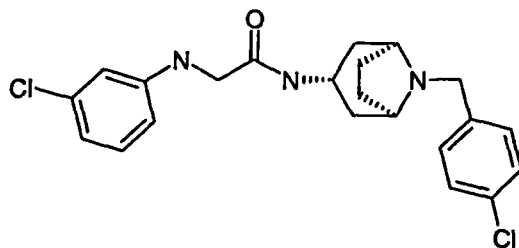


将(4-氯苯基)胺(0.13克, 1.0毫摩尔)与碳酸钾(0.14克, 1.0毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克, 0.3毫摩尔)在二甲基甲酰胺(2毫升)中的溶液内。将所获得的悬浮液在60℃下搅拌42小时。将反应混合物倒入水/冰中, 并以二氯甲烷萃取。以水与盐水

洗涤有机层。使其以硫酸镁脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩。逆相层析，获得标题化合物(0.04克)。

实施例 18

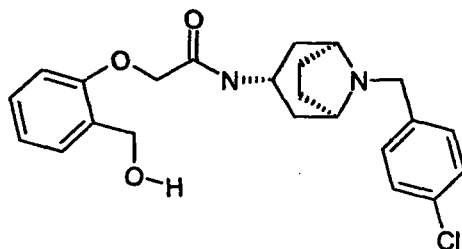
N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-氯苯基)乙酰胺



将(3-氯苯基)胺(0.13克，1.0毫摩尔)与碳酸钾(0.14克，1.0毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克，0.3毫摩尔)在二甲基甲酰胺(2毫升)中的溶液内。将所获得的悬浮液于60℃下搅拌42小时。将反应混合物倒入水/冰中，并以二氯甲烷萃取。以水与盐水洗涤有机层。使其以硫酸镁脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩。逆相层析，获得标题化合物(0.02克)。

实施例 19

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(羟甲基)苯氧基)乙酰胺

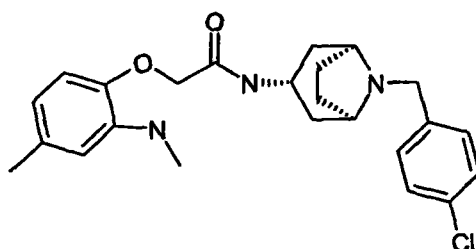


将2-(羟甲基)苯酚(0.12克，1.0毫摩尔)与碳酸钾(0.14克，1.0毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克，0.3毫摩尔)在二甲基甲酰胺(2

毫升)中的溶液内。将所获得的悬浮液于60℃下搅拌5.5小时。将反应混合物倒入水/冰中,并以二氯甲烷萃取。以水与盐水洗涤有机层。使其以硫酸镁脱水干燥,过滤,并在真空中浓缩。于硅胶上层析,获得标题化合物(0.04克)。

实施例 20

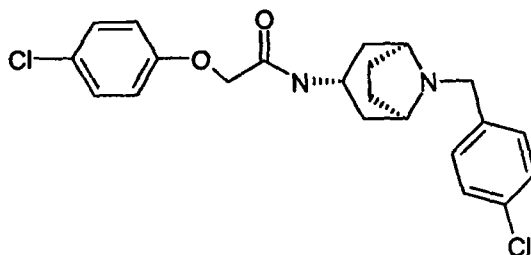
N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-甲基-2-(甲氨基)苯氧基)乙酰胺



将4-甲基-2-(甲氨基)苯酚(中间体39)(0.14克,1.0毫摩尔)与碳酸钾(0.14克,1.0毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克,0.3毫摩尔)在二甲基甲酰胺(2毫升)中的溶液内。将所获得的混合物在60℃下搅拌3小时,然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中,并以二氯甲烷萃取。使有机层脱水干燥,并在真空中浓缩。逆相层析,获得标题化合物(0.02克)。

实施例 21

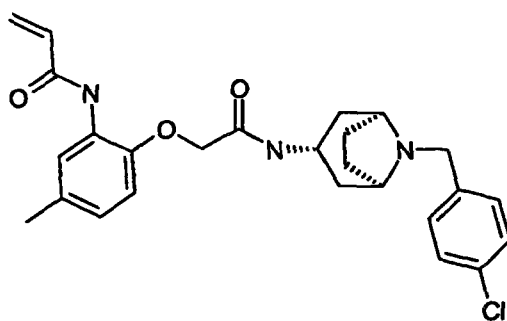
N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-氯苯氧基)乙酰胺



将4-氯苯酚(0.13克, 1.0毫摩尔)与碳酸钾(0.14克, 1.0毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克, 0.3毫摩尔)在二甲基甲酰胺(2毫升)中的溶液内。将所获得的混合物于60℃下搅拌3小时, 接着在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中, 并以二氯甲烷萃取。使有机层脱水干燥, 在真空中浓缩, 并使残留物溶于2毫升甲醇中。使用SCX离子交换管柱纯化, 获得标题化合物(0.06克)。

实施例 22

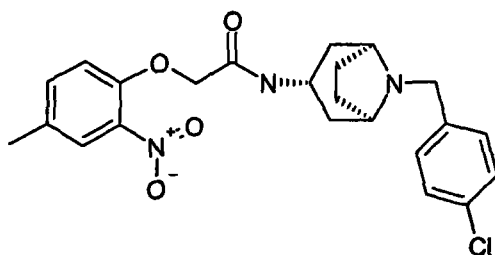
N-(2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)-5-甲基苯基)丙烯酰胺



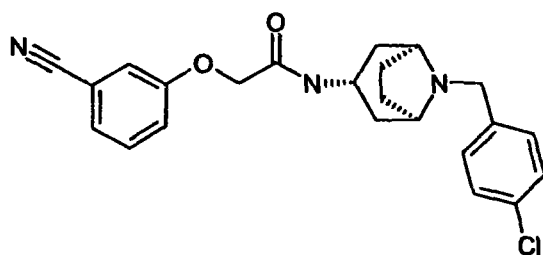
将N-(2-羟基-5-甲基苯基)丙烯酰胺(中间体40)(0.18克, 1.0毫摩尔)与碳酸钾(0.14克, 1.0毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克, 0.3毫摩尔)在二甲基甲酰胺(2毫升)中的溶液内。将所获得的混合物于60℃下搅拌3小时, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中, 并以二氯甲烷萃取。使有机层脱水干燥, 在真空中浓缩, 并使残留物溶于2毫升甲醇中。使用SCX离子交换管柱纯化, 获得标题化合物(0.09克)。

实施例 23

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-甲基-2-

硝基苯氧基)乙酰胺

将4-甲基-2-硝基酚(0.15克, 1.0毫摩尔)与碳酸钾(0.14克, 1.0毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克, 0.3毫摩尔)在二甲基甲酰胺(2毫升)中的溶液内。将所获得的混合物于60℃下搅拌3小时, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中, 并以二氯甲烷萃取。使有机层脱水干燥, 在真空中浓缩, 并使残留物溶于2毫升甲醇中。使用SCX离子交换管柱纯化, 获得标题化合物(0.02克)。

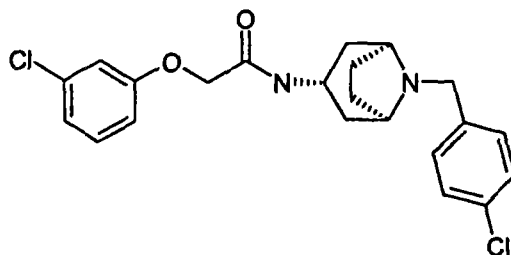
实施例24N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-氰基苯氧基)乙酰胺

将3-羟基苯甲腈(0.12克, 1.0毫摩尔)与碳酸钾(0.14克, 1.0毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克, 0.3毫摩尔)在二甲基甲酰胺(2毫升)中的溶液内。将所获得的混合物于60℃下搅拌3小时, 接着在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中, 并以二氯甲烷萃取。使有机层脱水干燥, 在真空中浓缩, 并使残留物

溶于2毫升甲醇中。使用SCX离子交换管柱纯化，获得标题化合物(0.07克)。

实施例 25

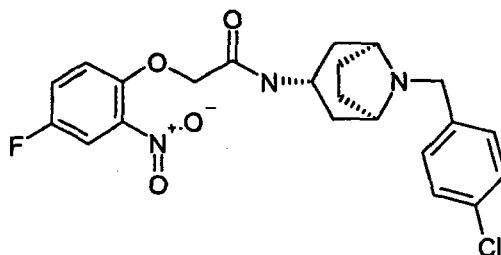
N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-氯苯氧基)乙酰胺



将3-氯苯酚(0.13克，1.0毫摩尔)与碳酸钾(0.14克，1.0毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克，0.3毫摩尔)在二甲基甲酰胺(2毫升)中的溶液内。将所获得的混合物于60℃下搅拌3小时，然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中，并以二氯甲烷萃取。使有机层脱水干燥，在真空中浓缩，并使残留物溶于2毫升甲醇中。使用SCX离子交换管柱纯化，获得标题化合物(0.07克)。

实施例 26

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(4-氟-2-硝基苯氧基)乙酰胺

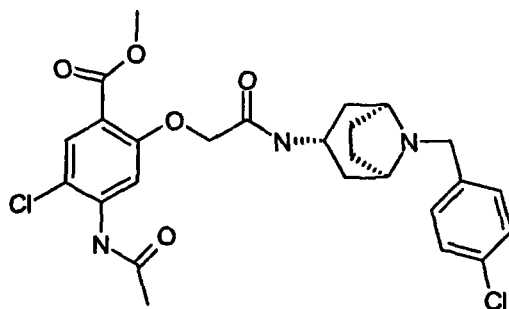


将4-氟-2-硝基苯酚(0.16克，1.0毫摩尔)与碳酸钾(0.14克，1.0毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]

辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克, 0.3毫摩尔)在二甲基甲酰胺(2毫升)中的溶液内。将所获得的混合物于60℃下搅拌3小时, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中, 并以二氯甲烷萃取。使有机层脱水干燥, 在真空中浓缩, 并使残留物溶于2毫升甲醇中。使用SCX离子交换管柱纯化, 获得标题化合物(0.007克)。

实施例 27

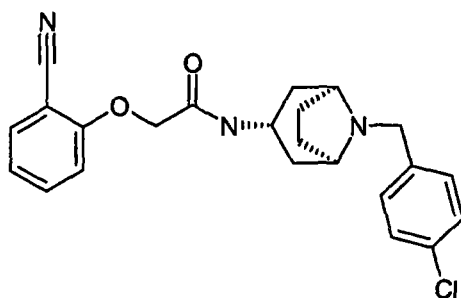
4-乙酰胺基-5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸甲酯



将4-(乙酰胺基)-5-氯-2-羟基苯甲酸甲酯(中间体41)(0.24克, 1.0毫摩尔)与碳酸钾(0.14克, 1.0毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克, 0.3毫摩尔)在二甲基甲酰胺(2毫升)中的溶液内。将所获得的混合物于60℃下搅拌3小时, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中, 并以二氯甲烷萃取。使有机层脱水干燥, 在真空中浓缩, 并使残留物溶于2毫升甲醇中。使用SCX离子交换管柱纯化, 获得标题化合物(0.06克)。

实施例 28

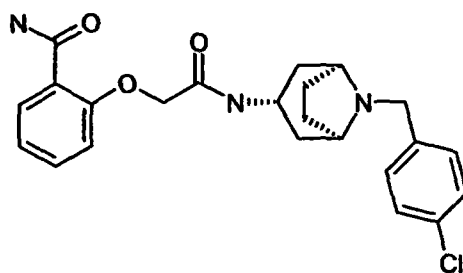
N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-氰基苯氧基)乙酰胺



将2-羟基苯甲腈(0.12克, 1.0毫摩尔)与碳酸钾(0.14克, 1.0毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克, 0.3毫摩尔)在二甲基甲酰胺(2毫升)中的溶液内。将所获得的混合物于60℃下搅拌3小时, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中, 并以二氯甲烷萃取。使有机层脱水干燥, 在真空中浓缩, 并使残留物溶于2毫升甲醇中。使用SCX离子交换管柱纯化, 获得标题化合物(0.008克)。

实施例 29

2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酰胺

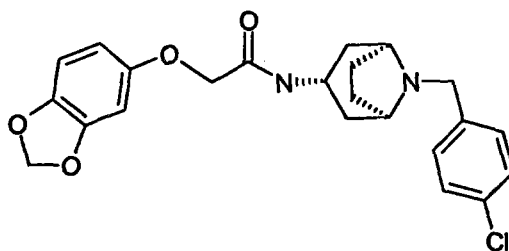


将水杨酰胺(0.14克, 1.0毫摩尔)与碳酸钾(0.14克, 1.0毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克, 0.3毫摩尔)在二甲基甲酰胺(2毫升)中的溶液内。将所获得的混合物于60℃下搅拌3小时, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中, 并以二氯甲烷萃取。使有机层脱水干燥, 在真空中浓缩, 并使残留物溶于2

毫升甲醇中。使用SCX离子交换管柱纯化，获得标题化合物(0.08克)。

实施例 30

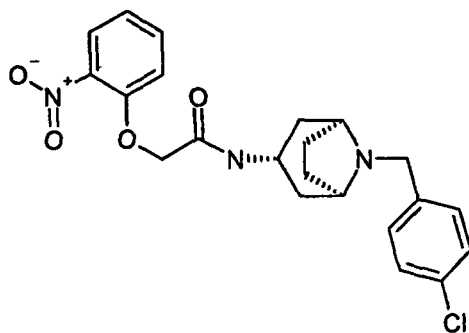
2-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺



将1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-醇(0.14克, 1.0毫摩尔)与碳酸钾(0.14克, 1.0毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克, 0.3毫摩尔)在二甲基甲酰胺(2毫升)中的溶液内。将所获得的混合物于60℃下搅拌3小时, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中, 并以二氯甲烷萃取。使有机层脱水干燥, 在真空中浓缩, 并使残留物溶于2毫升甲醇中。使用SCX离子交换管柱纯化, 获得标题化合物(0.07克)。

实施例 31

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮-双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-硝基苯氧基)乙酰胺

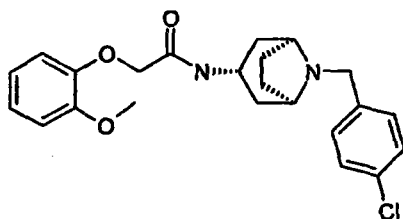


将2-硝基苯酚(0.14克, 1.0毫摩尔)与碳酸钾(0.14克, 1.0毫

摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克, 0.3毫摩尔)在二甲基甲酰胺(2毫升)中的溶液内。将所获得的混合物于60℃下搅拌3小时, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中, 并以二氯甲烷萃取。使有机层脱水干燥, 在真空中浓缩, 并使残留物溶于2毫升甲醇中。使用SCX离子交换管柱纯化, 获得标题化合物(0.006克)。

实施例 32

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-甲氧基苯氧基)乙酰胺

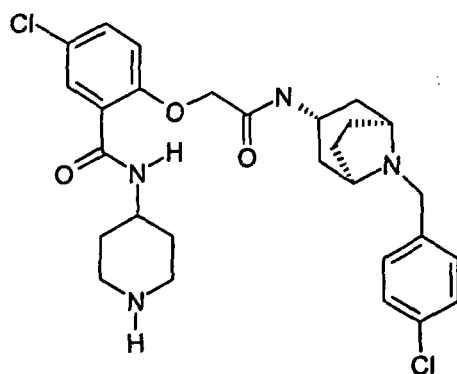


将2-甲氧基苯酚(0.12克, 1.0毫摩尔)与碳酸钾(0.14克, 1.0毫摩尔)添加至2-氯-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体15)(0.1克, 0.3毫摩尔)在二甲基甲酰胺(2毫升)中的溶液内。将所获得的混合物于60℃下搅拌3小时, 然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中, 并以二氯甲烷萃取。使有机层脱水干燥, 在真空中浓缩, 并使残留物溶于2毫升甲醇中。使用SCX离子交换管柱纯化, 获得标题化合物(0.07克)。

实施例33至46的化合物已使用合成方法3获得。

实施例 33

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)-N-(哌啶-4-基)苯甲酰胺



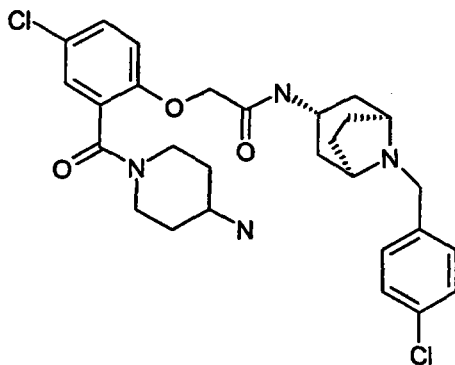
将 IRORI PS-5-氯 -2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸(实施例37)(0.1克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.1毫摩尔)以二氯甲烷/二甲基甲酰胺1: 1洗涤, 并使其膨润, 且将其过滤。将4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.08克, 0.4毫摩尔)与二异丙基乙胺(0.14毫升, 0.8毫摩尔)在二氯甲烷/二甲基甲酰胺1: 1 (1.5毫升)中的溶液添加至树脂内。将混合物在室温下搅拌2分钟, 并添加六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲(0.14克, 0.38毫摩尔)。将其在室温下搅拌过夜。以二氯甲烷/二甲基甲酰胺1: 1、二氯甲烷、乙醚、甲醇、二氯甲烷、乙醚、甲醇、二氯甲烷、二氯甲烷/二甲基甲酰胺1: 1洗涤树脂, 且在上述条件下再次处理树脂, 但时间为24小时。以二氯甲烷/二甲基甲酰胺1: 1 (1X), (二甲基甲酰胺、二氯甲烷、乙醚、四氢呋喃、水/甲醇1: 1、甲醇)(2X), 二氯甲烷(1X)洗涤树脂。

将三氟醋酸/水(95: 5)的溶液(2毫升)添加至PS-5-氯 -2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)-N-(哌啶-4-基)苯甲酰胺(0.1克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.1毫摩尔)中。将混合物在室温下搅拌2小时。将其过滤, 以三氟醋酸/水(95: 5)洗涤, 并使滤液在真空中浓缩。使所得的残留物溶于二氯甲烷中, 并将此溶液以5%碳酸钾水溶液洗涤。使

有机相脱水干燥，并在真空中浓缩，而得标题化合物(0.002克)。

实施例 34

2-(2-(4-氨基哌啶-1-羰基)-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺



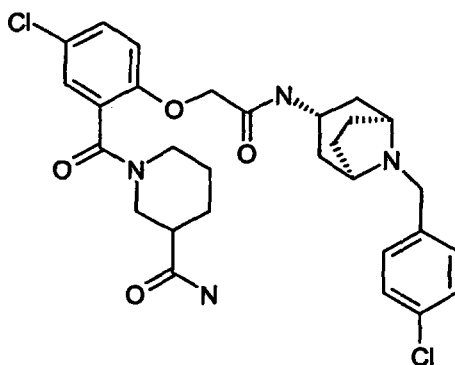
将 IRORI PS-5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸(实施例37)(0.1克，负载量：1毫摩尔/克，0.1毫摩尔)以二氯甲烷/二甲基甲酰胺1:1洗涤，并使其膨润，且将其过滤。将哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(0.08克，0.4毫摩尔)与二异丙基乙胺(0.14毫升，0.8毫摩尔)在二氯甲烷/二甲基甲酰胺1:1(1.5毫升)中的溶液添加至树脂内。将混合物在室温下搅拌2分钟，并添加六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲(0.14克，0.38毫摩尔)。将其在室温下搅拌过夜。以二氯甲烷/二甲基甲酰胺1:1、二氯甲烷、乙醚、甲醇、二氯甲烷、乙醚、甲醇、二氯甲烷、二氯甲烷/二甲基甲酰胺1:1洗涤树脂，且在上述条件下再次处理树脂，但时间为24小时。以二氯甲烷/二甲基甲酰胺1:1(1X)，(二甲基甲酰胺、二氯甲烷、乙醚、四氢呋喃、水/甲醇1:1、甲醇)(2X)，二氯甲烷(1X)洗涤树脂。

将三氟醋酸/水(95:5)的溶液(2毫升)添加至PS-2-(2-(4-氨基

哌啶-1-羰基)-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺(0.1克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.1毫摩尔)中。将混合物在室温下搅拌2小时。将其过滤, 以三氟醋酸/水(95: 5)洗涤, 并在真空中浓缩滤液。使所得的残留物溶于二氯甲烷中, 并以5%碳酸钾水溶液洗涤所得溶液。使有机相脱水干燥, 并在真空中浓缩, 而得标题化合物(0.003克)。

实施例 35

1-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酰基)哌啶-3-羧酰胺



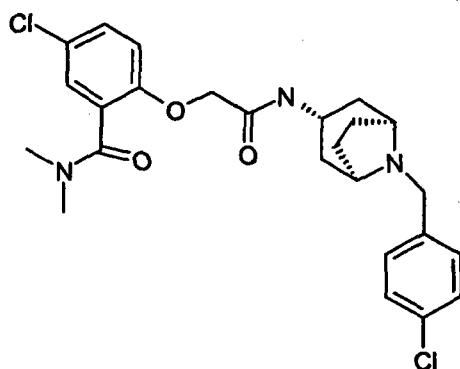
将 IRORI PS-5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸(实施例 37)(0.1克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.1毫摩尔)以四氢呋喃洗涤, 并使其膨润, 且将其过滤。将哌啶-3-羧酰胺(0.13克, 0.4毫摩尔)与二异丙基乙胺(0.14毫升, 0.8毫摩尔)在四氢呋喃(1毫升)中的溶液添加至树脂内。将混合物在室温下搅拌2分钟, 且添加六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲(0.14克, 0.38毫摩尔)。将其在室温下搅拌48小时。以四氢呋喃(1X)、二甲基甲酰胺(2X)、二氯甲烷(2X)、甲醇(2X)、四氢呋喃/甲醇 1: 1 (1X)洗涤树脂。

将三氟醋酸/水(95: 5)的溶液(1.5毫升)添加至 PS-1-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代

乙氧基)苯甲酰基)哌啶-3-羧酰胺(0.1克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.1毫摩尔)中。将混合物在室温下搅拌1.5小时。将其过滤, 以三氟醋酸/水(95: 5)洗涤, 并在真空中浓缩滤液。使所得的残留物溶于二氯甲烷中, 并以5%碳酸钾水溶液洗涤溶液。使有机相脱水干燥, 在真空中浓缩, 而得标题化合物(0.004克)。

实施例 36

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)-N,N-二甲基苯甲酰胺



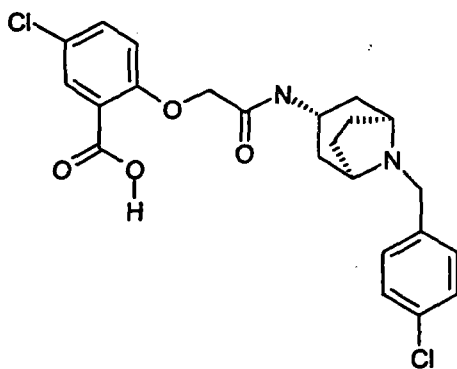
将 IRORI PS-5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸(实施例 37)(0.15克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.15毫摩尔)以四氢呋喃洗涤, 并使其膨润, 且将其过滤。将二甲胺(0.3毫升, 0.6毫摩尔)与二异丙基乙胺(0.21毫升, 1.2毫摩尔)在四氢呋喃(1.5毫升)中的溶液添加至树脂内。将混合物在室温下搅拌2分钟, 且添加六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲(0.22克, 0.6毫摩尔)。将其在室温下搅拌过夜。以甲醇(2X)、甲醇/水(1: 1)(1X)、5%碳酸钾水溶液(2X)、甲醇/水(1: 1)(2X)、甲醇(2X)、四氢呋喃(1X)洗涤树脂。

将三氟醋酸/水(95: 5)的溶液(2毫升)添加至PS-5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)

基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(0.15克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.15毫摩尔)中。将混合物在室温下搅拌1小时。将其过滤, 以三氟醋酸/水(95: 5)洗涤, 并使滤液在真空中浓缩, 而得标题化合物(0.008克)。

实施例 37

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸

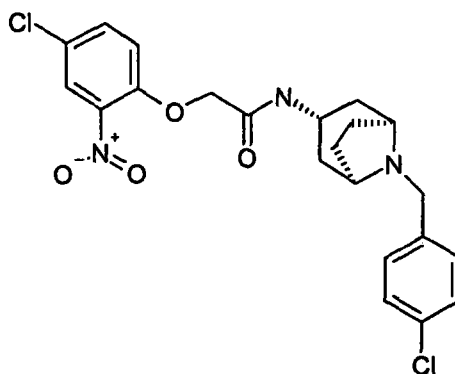


使 PS-5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸甲酯(实施例 39)(1.0克, 负载量: 1毫摩尔/克, 1毫摩尔)悬浮于四氢呋喃(15毫升)中。添加三甲基硅烷酸钾(0.33克, 2.6毫摩尔), 并将混合物于室温下搅拌过夜。将其过滤, 并以醋酸/甲醇(1: 1)(3X)、甲醇/水(1: 1)(1X)、甲醇(2X)、二氯甲烷(3X)洗涤树脂。将二氯甲烷/三氟醋酸/水 50: 50: 1 的溶液(2毫升)添加至 PS-5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸(0.050克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.05毫摩尔)中。将混合物在室温下搅拌1小时。将其过滤, 并以二氯甲烷/三氟醋酸/水 50: 50: 1 洗涤树脂。使滤液在真空中浓缩, 而得标题化合物(0.004克)。

实施例 38

2-(4-氯-2-硝基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并

[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺



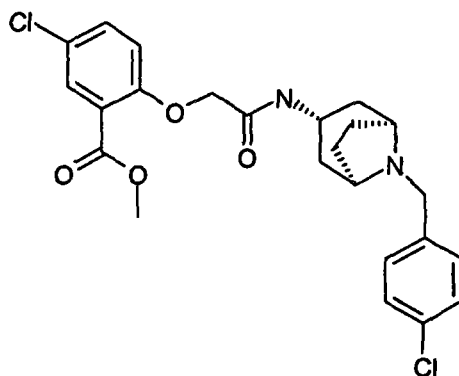
以二甲亚砜/1-甲基-2-四氢吡咯酮(NMP) 1: 1 的溶液洗涤 PS-2-溴-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体23)(1.0克, 负载量: 1毫摩尔/克, 1毫摩尔)。将4-氯-2-硝基苯酚(1.06克, 6.10毫摩尔)与1,8-二氮双环并[5.4.0]十一-7-烯(0.7毫升, 4.7毫摩尔)在二甲亚砜/1-甲基-2-四氢吡咯酮(NMP) 1: 1 (10毫升)中的溶液添加至树脂内。将混合物于室温下搅拌48小时。将其过滤, 并以二甲亚砜/1-甲基-2-四氢吡咯酮(NMP) 1: 1 洗涤树脂。将树脂于上述条件下处理第二次, 但时间为7小时。将其过滤, 并以二甲亚砜/1-甲基-2-四氢吡咯酮(NMP) 1: 1 (2X)、二氯甲烷(2X)、甲醇(2X)、二氯甲烷(2X)、甲醇(2X)、乙醚(1X)洗涤。

将二氯甲烷/三氟醋酸/水 50: 50: 1 的溶液(2毫升)添加至 PS-2-(4-氯-2-硝基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺(0.065克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.07毫摩尔)中。将混合物在室温下搅拌1小时。将其过滤, 并以二氯甲烷/三氟醋酸/水 50: 50: 1 洗涤树脂。使滤液在真空中浓缩, 而得标题化合物(0.006克)。

实施例 39

5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨

基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸甲酯

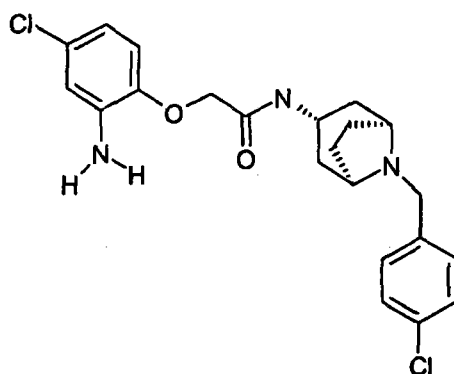


以二甲亚砜/1-甲基-2-四氢吡咯酮(NMP) 1: 1的溶液洗涤PS-2-溴-N-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(中间体23)(1.0克, 负载量: 1毫摩尔/克, 1毫摩尔)。将5-氯-2-羟基苯甲酸甲酯(1.15克, 6.16毫摩尔)与1,8-二氮双环并[5.4.0]十一-7-烯(0.7毫升, 4.7毫摩尔)在二甲亚砜/1-甲基-2-四氢吡咯酮(NMP) 1: 1(10毫升)中的溶液添加至树脂。将混合物于室温下搅拌过夜。将其过滤, 并以二甲亚砜/1-甲基-2-四氢吡咯酮(NMP) 1: 1洗涤树脂。将树脂于上述条件下处理第二次, 但时间为48小时。将其过滤, 并以二甲亚砜/1-甲基-2-四氢吡咯酮(NMP) 1: 1(2X)、二氯甲烷(2X)、甲醇(2X)、二氯甲烷(2X)、四氢吡喃(1X)洗涤。

将二氯甲烷/三氟醋酸/水50: 50: 1的溶液(2毫升)添加至PS-5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸甲酯(0.05克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.05毫摩尔)中。将混合物在室温下搅拌1小时。将其过滤, 并以二氯甲烷/三氟醋酸/水50: 50: 1洗涤树脂。使滤液在真空中浓缩, 而得标题化合物(0.003克)。

实施例 40

2-(2-氨基-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并

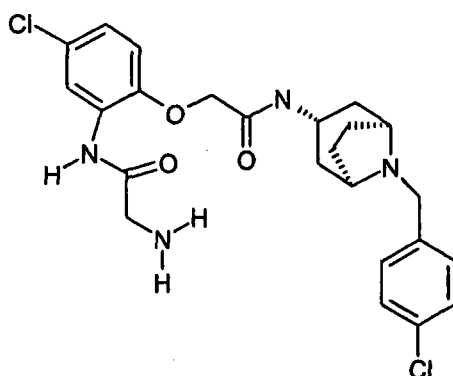
[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

使 PS-2-(4-氯-2-硝基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺(实施例38)(1.0克,负载量:1毫摩尔/克,1毫摩尔)悬浮于3M氯化亚锡二水合物在1-甲基-2-四氢吡咯酮中的溶液(50毫升)内,并将混合物于60℃下搅拌过夜。将其过滤,并以1-甲基-2-四氢吡咯酮(2X)、二甲基甲酰胺(2X)、二氯甲烷(2X)、甲醇(1X)、二氯甲烷(1X)、甲醇(1X)、乙醚(2X)洗涤。使树脂于35℃下在真空中干燥。

将二氯甲烷/三氟醋酸/水50:50:1的溶液(2毫升)添加至 PS-2-(2-氨基-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺(0.05克,负载量:1毫摩尔/克,0.05毫摩尔)中。将混合物在室温下搅拌1小时。将其过滤,并以二氯甲烷/三氟醋酸/水50:50:1洗涤树脂。使滤液在真空中浓缩,而得标题化合物(0.002克)。

实施例41

2-氨基-N-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)乙酰胺

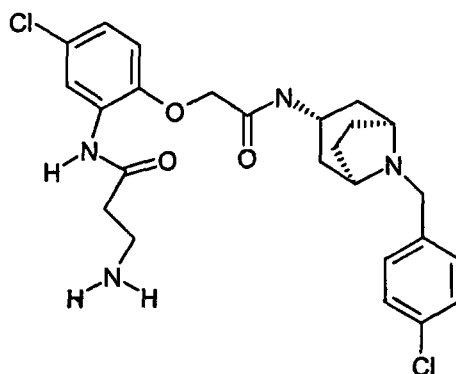


使 PS-2-(2-氨基-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺(实施例40)(0.06克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.06毫摩尔)悬浮于N-(叔丁氧羰基)甘氨酸(0.042克, 0.24毫摩尔)、二异丙基乙胺(0.062克, 0.48毫摩尔)及六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲(0.087克, 0.23毫摩尔)在二氯甲烷/二甲基甲酰胺1: 1(2毫升)中的溶液内。将混合物于室温下搅拌过夜。将其以二氯甲烷/二甲基甲酰胺1: 1、二氯甲烷、乙醚、甲醇、二氯甲烷、乙醚及甲醇洗涤。使其干燥, 且获得PS-2-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁酯。

将三氟醋酸/水95: 5的溶液(2毫升)添加至PS-2-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基氨基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁酯(0.06克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.06毫摩尔)中。将混合物在室温下搅拌2小时。将其过滤, 并以三氟醋酸/水95: 1洗涤树脂。使滤液在真空中浓缩, 而得标题化合物(0.004克)。

实施例42

3-氨基-N-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)丙酰胺

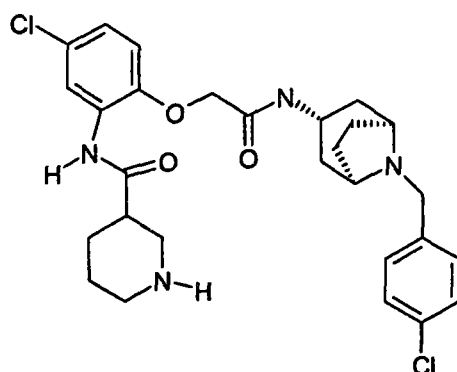


使 PS-2-(2-氨基-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺(实施例40)(0.06克,负载量:1毫摩尔/克,0.06毫摩尔)悬浮于N-(叔丁氧羰基)-β-丙氨酸(0.045克,0.24毫摩尔)、二异丙基乙胺(0.062克,0.48毫摩尔)及六氟磷酸O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲(0.087克,0.23毫摩尔)在二氯甲烷/二甲基甲酰胺1:1(2毫升)中的溶液内。将混合物于室温下搅拌过夜。将其以二氯甲烷/二甲基甲酰胺1:1、二氯甲烷、乙醚、甲醇、二氯甲烷、乙醚及甲醇洗涤。使其干燥,且获得PS-3-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基氨基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯。

将三氟醋酸/水95:5的溶液(2毫升)添加至PS-3-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基氨基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯(0.06克,负载量:1毫摩尔/克,0.06毫摩尔)中。将混合物在室温下搅拌2小时。将其过滤,并以三氟醋酸/水95:1洗涤树脂。使滤液在真空中浓缩,而得标题化合物(0.004克)。

实施例43

N-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)哌啶-3-羧酰胺

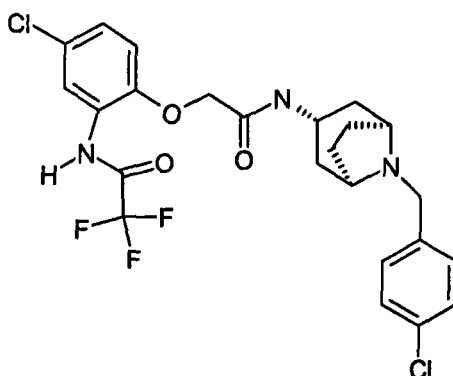


使 PS-2-(2-氨基-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺(实施例 40)(0.06 克, 负载量: 1 毫摩尔/克, 0.06 毫摩尔)悬浮于 1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-羧酸(0.055 克, 0.24 毫摩尔)、二异丙基乙胺(0.062 克, 0.48 毫摩尔)及六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲(0.087 克, 0.23 毫摩尔)在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 1: 1 (2 毫升)中的溶液内。将混合物于室温下搅拌过夜。将其以二氯甲烷/二甲基甲酰胺 1: 1、二氯甲烷、乙醚、甲醇、二氯甲烷、乙醚及甲醇洗涤。使其干燥, 且获得 PS-3-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯胺甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。

将三氟醋酸/水 95: 5 的溶液(2 毫升)添加至 PS-3-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯胺甲酰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.06 克, 负载量: 1 毫摩尔/克, 0.06 毫摩尔)中。将混合物在室温下搅拌 2 小时。将其过滤, 并以三氟醋酸/水 95: 1 洗涤树脂。使滤液在真空中浓缩, 而得标题化合物(0.004 克)。

实施例 44

N-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺

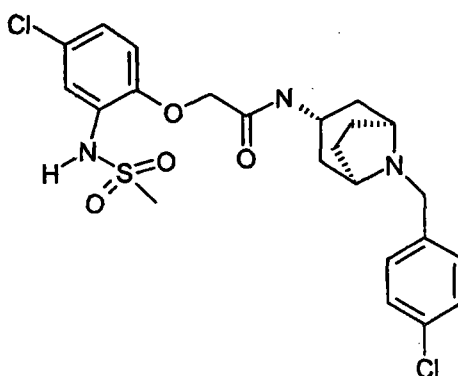


使 PS-2-(2-氨基-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺(实施例40)(0.06克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.06毫摩尔)悬浮于三氟醋酸酐(0.050克, 0.24毫摩尔)与吡啶(0.038克, 0.48毫摩尔)在二氯甲烷(2毫升)中的溶液内。将混合物于室温下搅拌过夜。以二氯甲烷洗涤树脂。

将三氟醋酸/水 95: 5 的溶液(2毫升)添加至 PS-N-(5-氯-2-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(0.06克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.06毫摩尔)中。将混合物在室温下搅拌2小时。将其过滤, 并以三氟醋酸/水 95: 1 洗涤树脂。使滤液在真空中浓缩, 而得标题化合物(0.004克)。

实施例 45

2-(4-氯-2-(甲基磺酰胺基)苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

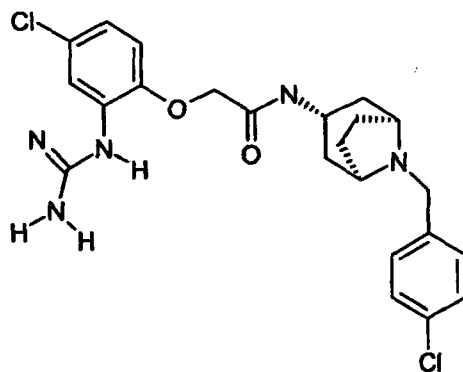


使PS-2-(2-氨基-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺(实施例40)(0.06克,负载量:1毫摩尔/克,0.06毫摩尔)悬浮于甲磺酰氯(0.055克,0.48毫摩尔)与吡啶(0.038克,0.48毫摩尔)在二氯甲烷(2毫升)中的溶液内。将混合物于室温下搅拌过夜。以二氯甲烷洗涤树脂。

将三氟醋酸/水95:5的溶液(2毫升)添加至PS-2-(4-氯-2-(甲基磺酰胺基)苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺(0.06克,负载量:1毫摩尔/克,0.06毫摩尔)中。将混合物在室温下搅拌2小时。将其过滤,并以三氟醋酸/水95:1洗涤树脂。使滤液在真空中浓缩,而得标题化合物(0.002克)。

实施例46

2-(4-氯-2-胍基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺



使PS-2-(2-氨基-4-氯苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺(实施例40)(0.1克,负载量:1毫摩尔/克,0.1毫摩尔)悬浮于二氯乙烷(2毫升)中。添加N,N'-二-BOC-1H-吡唑-1-甲脒(0.06克,0.2毫摩尔),并将混合物在室温下搅拌24小时。将其过滤,并以二氯乙烷洗涤,且将树脂于上述条件下处理第二次,但时间为48小时。将其过滤,并以二氯甲烷、

甲醇、二甲基甲酰胺、甲醇、二氯甲烷、甲醇、二氯甲烷洗涤。

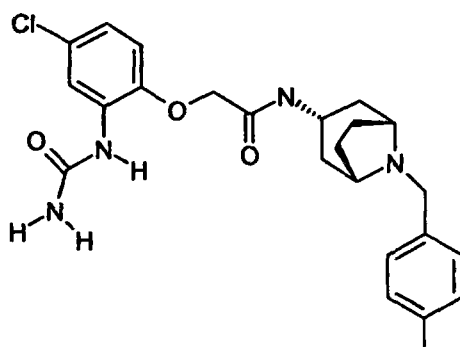
将三氟醋酸/水 95: 5 的溶液(2 毫升)添加至 PS-2-(4-氯-2-胍基苯氧基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺(0.1 克, 负载量: 1 毫摩尔/克, 0.1 毫摩尔)中。将混合物在室温下搅拌 2 小时。将其过滤, 并以三氟醋酸/水 95: 1 洗涤树脂。分离所获得的滤液: 滤液 1。

在树脂中, 再添加 2 毫升三氟醋酸/水 95: 1, 并将混合物于室温下搅拌 5 小时。将其过滤, 并以三氟醋酸/水 95: 1 洗涤。将所获得的滤液添加至滤液 1 中, 并在真空中浓缩。逆相层析, 获得标题化合物(0.001 克)。

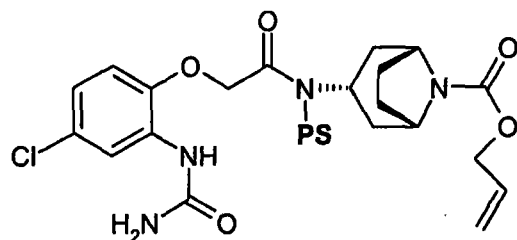
实施例 47 的化合物已使用合成方法 4 获得。

实施例 47

2-(4-氯-2-胍基苯氧基)-N-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺

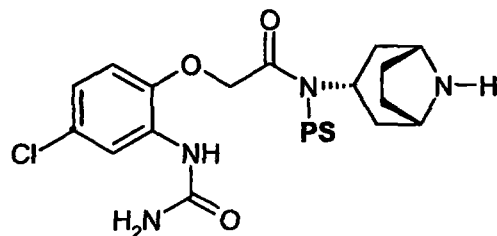


a) PS-(3-外向)-3-[(2-[(氨基羰基)氨基]-4-氯苯氧基}乙酰基)氨基]-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



将 PS-(3-外向)-3-[(溴乙酰基)氨基]-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 25)(0.2 克, 负载量: 1 毫摩尔/克, 0.2 毫摩尔)以二甲亚砜/1-甲基-2-四氢吡咯酮(NMP) 1: 1 的溶液洗涤, 并使其膨润。将 N-(5-氯-2-羟苯基)脲(0.229 克, 1.22 毫摩尔)与 1,8-二氮双环并[5.4.0]十一-7-烯(0.14 毫升, 0.94 毫摩尔)在二甲亚砜/1-甲基-2-四氢吡咯酮(NMP) 1: 1 (2 毫升)中的溶液添加至树脂内。将混合物在室温下搅拌 24 小时。将其过滤, 并以二甲亚砜/1-甲基-2-四氢吡咯酮(NMP) 1: 1 洗涤树脂。将树脂于上述条件下处理第二次, 但时间为 5 天。将其过滤, 并以二甲亚砜/1-甲基-2-四氢吡咯酮(NMP) 1: 1 (1X)、二氯甲烷(1X)、甲醇(1X)及二氯甲烷(2X)洗涤。使树脂在真空中干燥, 且获得标题化合物。

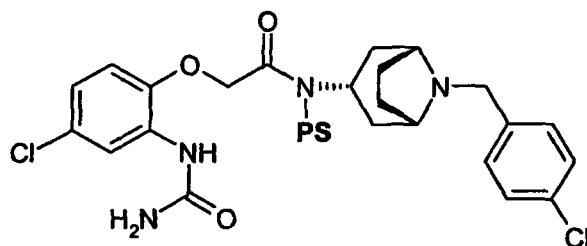
b) PS-2-{2-[(氨基羰基)氨基]-4-氯苯氧基}-N-[(3-外向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺



将 PS-(3-外向)-3-[(2-[(氨基羰基)氨基]-4-氯苯氧基)乙酰基)氨基]-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(0.2 克, 负载量: 1 毫摩尔/克, 0.2 毫摩尔)以二氯甲烷洗涤, 并使其膨润。将二甲氨基硼烷(0.47 克)在二氯甲烷(4 毫升)中的溶液与四(三苯膦)钯

(0.023 克)在二氯甲烷(2 毫升)中的溶液添加至树脂内。将混合物在室温下搅拌 20 分钟。将其过滤，并以二氯甲烷洗涤。将树脂于上述条件下处理第二次。将其过滤，并以二氯甲烷(3X)、三氟醋酸在二氯甲烷中的 0.2% 溶液(2X)、二氯甲烷(3X)、二异丙基乙胺在二氯甲烷中的 5% 溶液(2X)、二氧杂环己烷/水 9: 1 的溶液(2X)、甲醇(3X)、二甲基甲酰胺(3X)、二氯甲烷(3X)洗涤。使树脂在真空中干燥，且获得标题化合物。

c) PS-2-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺



将 PS-2-{2-[(氨基羰基)氨基]-4-氯苯氧基}-N-[(3-外向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]乙酰胺(0.2 克，负载量：1 毫摩尔/克，0.2 毫摩尔)以二甲基甲酰胺洗涤，并使其膨润。将 4-氯苯甲醛(0.56 克，4 毫摩尔)在二甲基甲酰胺(2 毫升)中的溶液与醋酸在二甲基甲酰胺中的 0.4% 溶液(0.87 毫升)添加至树脂内。将混合物于室温下搅拌 1 小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.74 克，3.49 毫摩尔)在二甲基甲酰胺(3.5 毫升)中的溶液，并将混合物于室温下搅拌过夜。将其过滤，并以甲醇(3X)、二甲基甲酰胺(3X)及二氯甲烷(3X)洗涤。使树脂在真空中干燥，且获得标题化合物。

d) 自树脂解离：

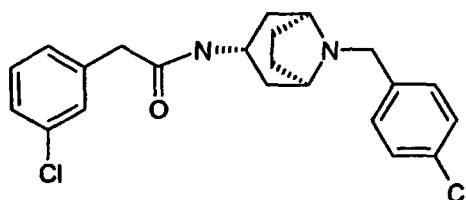
将二氯甲烷/三氟醋酸/水 50: 50: 1 的溶液(2 毫升)添加至已预先以二氯甲烷洗涤并使其膨润的 PS-2-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺(0.2

克，负载量：1毫摩尔/克，0.2毫摩尔)中。将混合物在室温下搅拌1小时。将其过滤，并以二氯甲烷/三氟醋酸/水 50: 50: 1 洗涤树脂。使滤液在真空中浓缩，而得 2-(4-氯-2-脲基苯氧基)-N-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)乙酰胺 (0.009 克)。

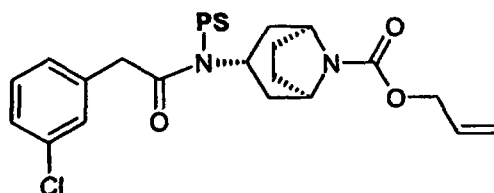
实施例 48 与 49 的化合物已使用合成方法 5 获得。

实施例 48

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-氯苯基)乙酰胺



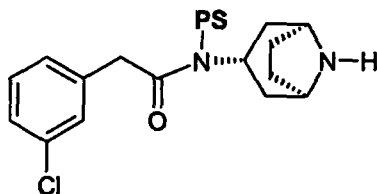
a) PS-(3-内向)-3-[(3-氯苯基)乙酰基]氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



将 PS-(3-内向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯 (中间体 7) (0.1 克，负载量：1毫摩尔/克，0.1毫摩尔) 以二氯甲烷洗涤。添加 (3-氯苯基) 醋酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 (2 毫升) 中的 0.5M 溶液与 N,N'-二异丙基碳二亚胺在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 (1 毫升) 中的 1.2M 溶液，并将混合物于 50℃ 下搅拌 4 小时。将其过滤，并以二氯甲烷洗涤。再次添加 (3-氯苯基) 醋酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 (2 毫升) 中的 0.5M 溶液与 N,N'-二异丙基碳二亚胺在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 (1 毫

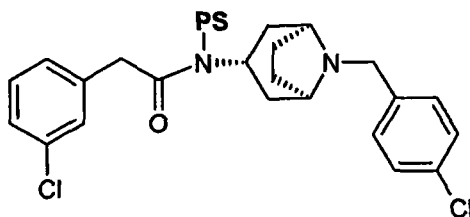
升)中的1.2M溶液,并将混合物于室温下搅拌过夜。将其过滤,并以二甲基甲酰胺(4X)与二氯甲烷(4X)洗涤。使树脂在真空中干燥,而得标题化合物。

b) PS-N-[(3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-2-(3-氯苯基)乙酰胺



将PS-(3-内向)-3-{[(3-氯苯基)乙酰基]氨基}-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(0.1克,负载量:1毫摩尔/克,0.1毫摩尔)以二氯甲烷洗涤,并使其膨润。将二甲氨基硼烷在二氯甲烷中的2M溶液(2毫升)与四(三苯膦)钯在二氯甲烷中的0.01M溶液(1毫升)添加至树脂内。将混合物在室温下搅拌20分钟。将其过滤,并以二氯甲烷洗涤。将树脂于上述条件下处理第二次。将其过滤,并以二氯甲烷(3X)、三氟醋酸在二氯甲烷中的0.2%溶液(2X)、二氯甲烷(3X)、二异丙基乙胺在二氯甲烷中的5%溶液(2X)、二氧杂环己烷/水9:1的溶液(2X)、甲醇(3X)、二甲基甲酰胺(3X)、二氯甲烷(3X)洗涤。使树脂在真空中干燥,而得标题化合物。

c) PS-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-氯苯基)乙酰胺



将PS-N-[(3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-2-(3-氯苯基)乙酰胺

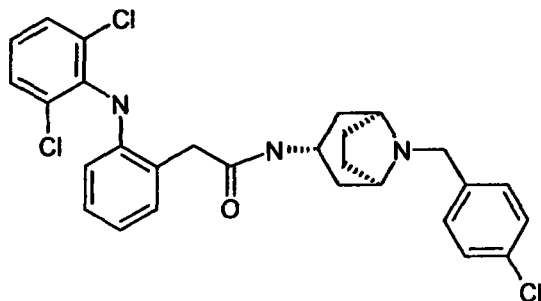
胺(0.1克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.1毫摩尔)以二甲基甲酰胺洗涤, 并使其膨润。将4-氯苯甲醛在二甲基甲酰胺中的2M溶液(1毫升)与醋酸在二甲基甲酰胺中的0.4%溶液(0.5毫升)添加至树脂内。将混合物于室温下搅拌1小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠在二甲基甲酰胺中的1M溶液(2毫升), 并将混合物于室温下搅拌过夜。将其过滤, 并以甲醇(3X)、二甲基甲酰胺(3X)及二氯甲烷(3X)洗涤。使树脂在真空中干燥, 而得标题化合物。

d) 自树脂解离:

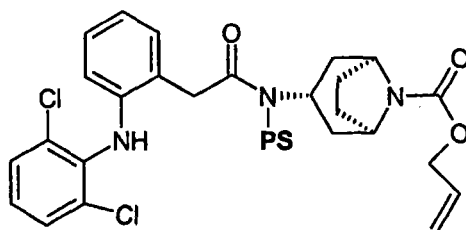
将二氯甲烷/三氟醋酸/水 50: 50: 1 的溶液(2毫升)添加至已预先以二氯甲烷洗涤并使其膨润的 PS-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-氯苯基)乙酰胺(0.1克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.1毫摩尔)中。将混合物在室温下搅拌1小时。将其过滤, 并以二氯甲烷/三氟醋酸/水 50: 50: 1 洗涤树脂。使滤液在真空中浓缩, 得到 N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-氯苯基)乙酰胺(0.043克)

实施例 49

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(2,6-二氯苯基氨基)苯基)乙酰胺

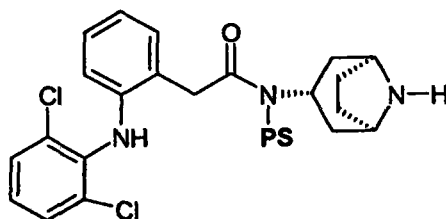


a) PS-(3-内向)-3-[(2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基)乙酰基)氨基]-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



将 PS-(3-内向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯 (中间体 7) (0.1 克, 负载量: 1 毫摩尔/克, 0.1 毫摩尔) 以二氯甲烷洗涤。添加 {2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基} 醋酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 中的 0.5M 溶液 (2 毫升) 与 N,N'-二异丙基碳化二亚胺在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 中的 1.2M 溶液 (1 毫升), 并将混合物于 50°C 下搅拌 4 小时。将其过滤, 并以二氯甲烷洗涤。再次添加 {2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基} 醋酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 中的 0.5M 溶液 (2 毫升) 与 N,N'-二异丙基碳化二亚胺在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 中的 1.2M 溶液 (1 毫升), 并将混合物于室温下搅拌过夜。将其过滤, 并以二甲基甲酰胺 (4X) 与二氯甲烷 (4X) 洗涤。使树脂在真空中干燥, 而得标题化合物。

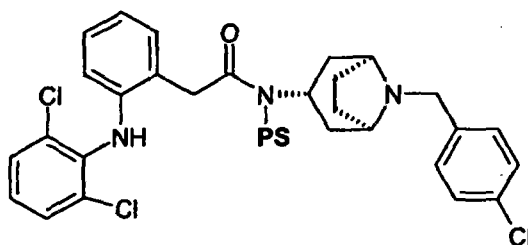
b) PS-N-[(3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-2-{2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酰胺



将 PS-(3-内向)-3-[(2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基)乙酰基]-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯 (0.1 克, 负载量: 1 毫摩尔/克, 0.1 毫摩尔) 以二氯甲烷洗涤, 并使其膨润。将二甲氨基硼烷在二氯甲烷中的 2M 溶液 (2 毫升) 与四(三苯膦)钯在二氯甲烷中的 0.01M 溶液 (1 毫升) 添加至树脂内。将混合物在室温下

搅拌20分钟。将其过滤，并以二氯甲烷洗涤。将树脂于上述条件下处理第二次。将其过滤，并以二氯甲烷(3X)、三氟醋酸在二氯甲烷中的0.2%溶液(2X)、二氯甲烷(3X)、二异丙基乙胺在二氯甲烷中的5%溶液(2X)、二氧杂环己烷/水9:1的溶液(2X)、甲醇(3X)、二甲基甲酰胺(3X)、二氯甲烷(3X)洗涤。使树脂在真空中干燥，而得标题化合物。

c) PS-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(2,6-二氯苯基氨基)苯基)乙酰胺



将 PS-N-[(3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-2-{2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}乙酰胺(0.1克，负载量：1毫摩尔/克，0.1毫摩尔)以二甲基甲酰胺洗涤，并使其膨润。将4-氯苯甲醛在二甲基甲酰胺中的2M溶液(1毫升)与醋酸在二甲基甲酰胺中的0.4%溶液(0.5毫升)添加至树脂内。将混合物于室温下搅拌1小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠在二甲基甲酰胺中的1M溶液(2毫升)，并将混合物于室温下搅拌过夜。将其过滤，并以甲醇(3X)、二甲基甲酰胺(3X)及二氯甲烷(3X)洗涤。使树脂在真空中干燥，而得标题化合物。

d) 自树脂解离：

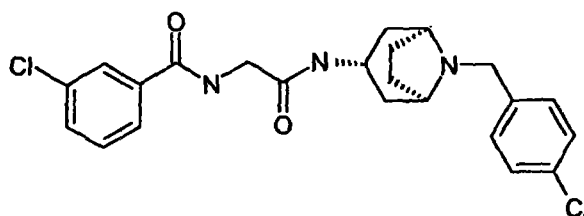
将二氯甲烷/三氟醋酸/水50:50:1的溶液(2毫升)添加至已预先以二氯甲烷洗涤并使其膨润的 PS-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(2,6-二氯苯基氨基)苯基)乙酰胺(0.1克，负载量：1毫摩尔/克，0.1毫摩尔)中。将混合物在

室温下搅拌1小时。将其过滤，并以二氯甲烷/三氟醋酸/水 50:50:1洗涤树脂。使滤液在真空中浓缩，而得N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(2,6-二氯苯基氨基)苯基)乙酰胺(0.012克)。

实施例50至55的化合物已使用合成方法6获得。

实施例50

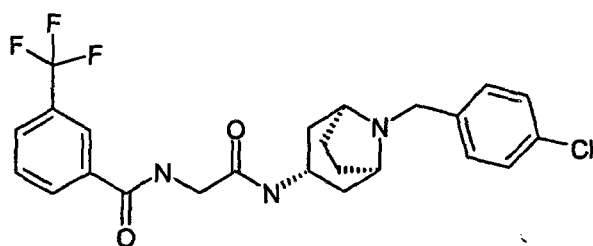
3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺



使3-氯苯甲酸(0.61克, 3.9毫摩尔)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)(0.53克, 2.7毫摩尔)及1-羟基苯并三唑水合物(HOBT)(0.75克, 5.5毫摩尔)溶于二氯甲烷(140毫升)中。将其在室温下搅拌10分钟。添加N¹-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]甘氨酸(中间体17)(1.0克, 3.2毫摩尔)在二氯甲烷(30毫升)中的溶液。将混合物在室温下搅拌2.5小时。将其以饱和碳酸钾水溶液与10%硫酸氢钾水溶液洗涤。使硫酸氢钾水溶液相以碳酸钾碱化，并以氯仿萃取。将所获得的有机相以盐水洗涤，以硫酸钠脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩。以乙醚研制所得的残留物，且过滤所获得的固体，并干燥，而得标题化合物(0.88克)(产率: 62%)。

实施例51

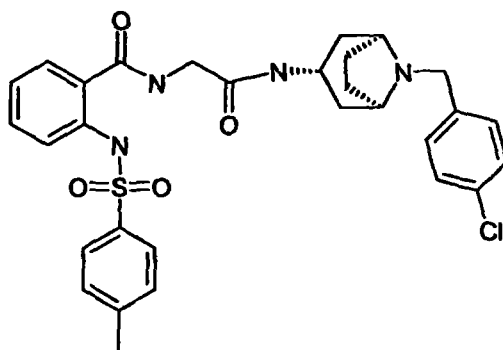
N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺



使3-三氟甲基苯甲酸(0.19克, 1.0毫摩尔)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)(0.19克, 1.0毫摩尔)及1-羟基苯并三唑水合物(HOBt)(0.13克, 1.0毫摩尔)溶于二氯甲烷(35毫升)中。将其在室温下搅拌15分钟。添加N¹-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]甘氨酸酰胺(中间体17)(0.25克, 0.81毫摩尔)在二氯甲烷(8毫升)中的溶液。将混合物在室温下搅拌2小时。将其以饱和碳酸钾水溶液与水洗涤。使有机相以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。于硅胶上层析, 获得标题化合物(0.23克)

实施例 52

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(4-甲基苯基磺酰胺基)苯甲酰胺

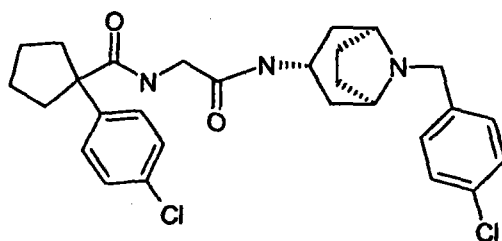


使2-[[4-(4-甲基苯基)磺酰基]氨基]苯甲酸(0.045克, 0.15毫摩尔)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)(0.029克, 0.15毫摩尔)及1-羟基苯并三唑水合物(HOBt)(0.021克, 0.15毫摩尔)溶于二氯甲烷(6毫升)中。将其在室温下搅拌10分

钟。添加N¹ -[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]甘氨酸酰胺(中间体17) (0.04克, 0.13毫摩尔)在二氯甲烷(2毫升)中的溶液。将混合物于室温下搅拌过夜。将其以饱和碳酸钾水溶液洗涤。使有机相脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。于硅胶上层析, 获得标题化合物(0.037克)。

实施例 53

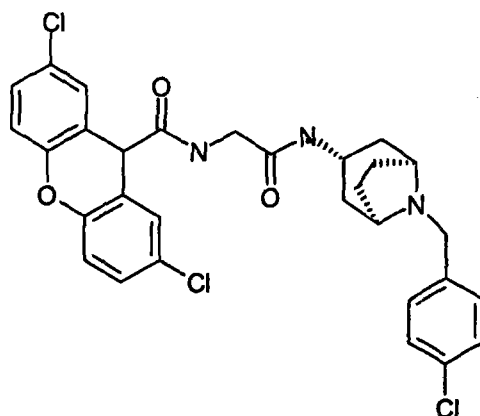
N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-1-(4-氯苯基)环戊烷羧酰胺



使N¹ -[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]甘氨酸酰胺(0.040克, 0.13毫摩尔)与1-(4-氯苯基)环戊碳酰氯(0.032克, 0.13毫摩尔)溶于二氯甲烷(2毫升)中。添加三乙胺(0.013毫升), 并将混合物于室温下搅拌过夜。将其以饱和碳酸钾水溶液洗涤。使有机相脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。于硅胶上层析, 获得标题化合物(0.045克)。

实施例 54

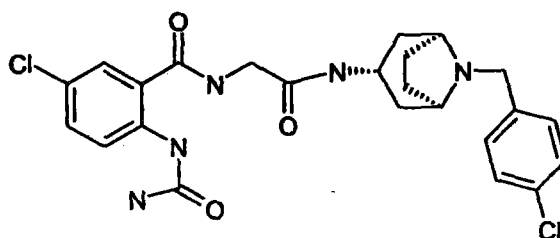
2,7-二氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-9H-咕吨-9-羧酰胺



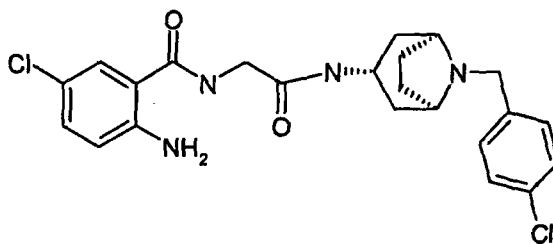
将 2,7-二氯-9H-咕吨-9-羧酸(中间体 42) (0.094 克, 0.38 毫摩尔) 与 N,N'-羰基二咪唑(CDI) (0.093 克, 0.57 毫摩尔) 在四氢呋喃(3.5 毫升)中的溶液在室温下搅拌 2 小时。添加 N¹-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]甘氨酸(中间体 17) (0.1 克, 0.32 毫摩尔) 与 4-二甲氨基吡啶(DMAP) (0.004 克, 0.03 毫摩尔) 在四氢呋喃(1.5 毫升)中的溶液。将混合物在室温下搅拌 48 小时。将反应混合物倒入醋酸乙酯中, 并以饱和碳酸氢钠水溶液与盐水洗涤。使有机相以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。以乙醚研制残留物, 而得标题化合物(0.038 克)。

实施例 55

5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-脲基苯甲酰胺



a) 2-氨基-5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺



使2-氨基-5-氯苯甲酸(0.134克, 0.78毫摩尔)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)(0.150克, 0.78毫摩尔)及1-羟基苯并三唑水合物(HOBt)(0.11克, 0.78毫摩尔)溶于二氯甲烷(25毫升)中。将其在室温下搅拌10分钟。添加N¹-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]甘氨酸酰胺(中间体17)(0.2克, 0.65毫摩尔)在二氯甲烷(10毫升)中的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。将其以饱和碳酸钾水溶液、水及盐水洗涤。使有机相以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。于硅胶上层析, 获得标题化合物(0.23克)。

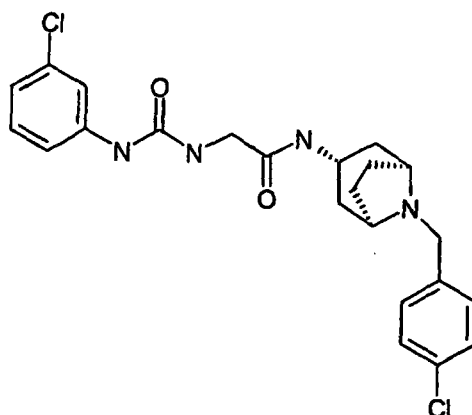
b) 将2-氨基-5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺(0.101克, 0.22毫摩尔)添加至醋酸(0.5毫升)在水(1毫升)中的溶液内。逐滴添加氰酸钾(0.018克, 0.22毫摩尔)在水(0.5毫升)中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌5小时。添加饱和碳酸钾水溶液, 使pH达到8。添加醋酸乙酯, 并分离两液相。将有机相以水与盐水洗涤, 以硫酸镁脱水干燥, 并过滤。在真空中浓缩期间, 发现沉淀物。将其过滤, 洗涤, 并在真空中干燥, 而得5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-脲基苯甲酰胺(0.048克)(产率: 44%)。

实施例56至103的化合物已使用合成方法7获得。

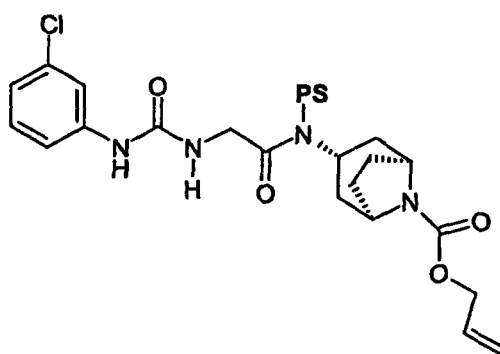
实施例56

N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-(3-氯苯

基)脲基)乙酰胺

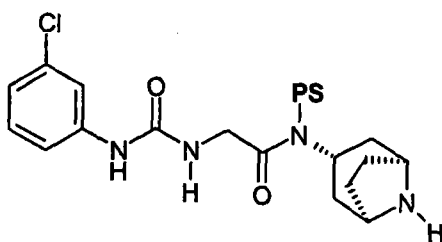


a) PS-(3-内向)-3-[(N-[(3-氯苯基)氨基]羰基}甘氨酰基)氨基]-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



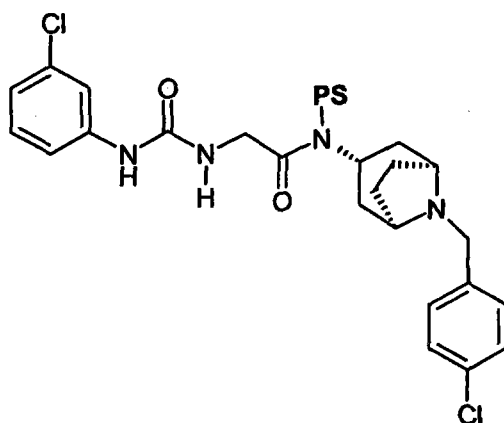
将 PS-(3-内向)-3-(甘氨酰胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19)(0.08 克, 负载量: 1.3 毫摩尔/克, 0.104 毫摩尔)以二氯甲烷洗涤, 并使其膨润。添加异氰酸 3-氯苯酯(0.253 毫升, 2.1 毫摩尔)与三乙胺(0.3 毫升, 2.1 毫摩尔)在二氯甲烷(1 毫升)中的溶液。将混合物于室温下搅拌过夜。将其过滤, 并以甲醇(3X)、二甲基甲酰胺(3X)及二氯甲烷(3X)洗涤。使树脂在真空中干燥, 而得标题化合物。

b) PS-N¹-[(3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-N²-[(3-氯苯基)氨基]羰基}甘氨酰胺



标题化合物按照上文在实施例 48 中对烯丙氧基羰基 (alloc) 去保护所述的相同程序, 得自 PS-(3-内向)-3-[(N-[(3-氯苄基)氨基]羰基)甘氨酸基)氨基]-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯。

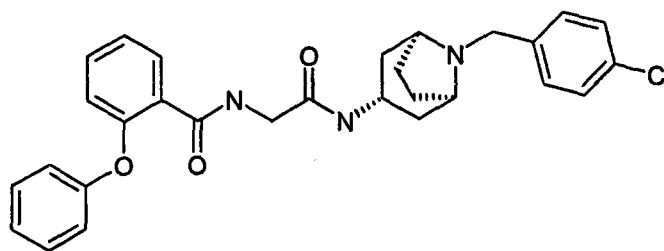
c) PS-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-(3-氯苄基)脲基)乙酰胺



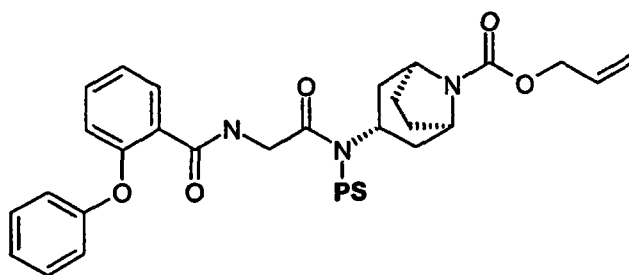
标题化合物按照上文在实施例 48 中对还原胺化作用所述的相同程序, 得自 PS-N¹-[(3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-N²-[(3-氯苄基)氨基]羰基)甘氨酸胺。自树脂解离按照同一实施例中所述的程序进行, 且逆相层析获得 N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(3-(3-氯苄基)脲基)乙酰胺 (0.005 克)。

实施例 57

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-苯氧基苯甲酰胺



a) PS-(3-内向)-3-[N-(2-苯氧基苯甲酰基)甘氨酰基]氨基}-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



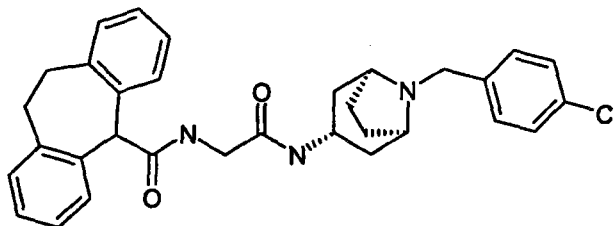
将 PS-(3-内向)-3-(甘氨酰胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19) (0.1 克, 负载量: 1 毫摩尔/克, 0.1 毫摩尔) 以二氯甲烷洗涤, 并使其膨润。添加 2-苯氧基苯甲酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 中的 0.5M 溶液(2 毫升)。添加 N,N'-二异丙基碳二亚胺在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 中的 1.2M 溶液(1 毫升)。将混合物于 50℃ 下搅拌 4 小时。将其过滤, 并以二氯甲烷洗涤。树脂以 2-苯氧基苯甲酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 中的 0.5M 溶液(2 毫升)与 N,N'-二异丙基碳二亚胺在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 中的 1.2M 溶液(1 毫升)再一次处理。将混合物于室温下搅拌过夜。将其过滤, 并以二甲基甲酰胺(4X)与二氯甲烷(4X)洗涤。使树脂在真空中干燥, 而得标题化合物。

b) PS-(3-内向)-3-[N-(2-苯氧基苯甲酰基)甘氨酰基]氨基}-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯的后续烯丙氧基羰基(alloc)去保护, 以 4-氯苯甲醛进行的还原胺化作用, 以及最后的解离过程, 均按照上文在实施例 48 中所述的程序进行, 得到 N-(2-((3-

内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-苯氧基苯甲酰胺(0.039克)

实施例 58

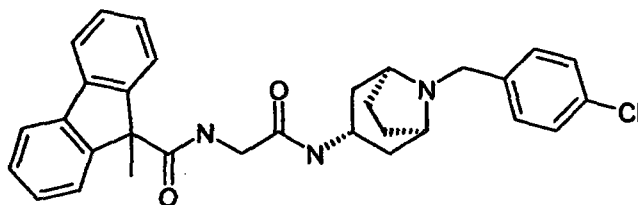
N-(2-(((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)氨基)-2-氧代乙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-羧酰胺



按照上文在实施例 57 中所述的程序，得自 PS-(3-内向)-3-(甘氨酸基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19)(0.1 克，负载量：1 毫摩尔/克，0.1 毫摩尔)。在此情况中，替代使用 10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-羧酸，以获得标题化合物(0.037 克)。

实施例 59

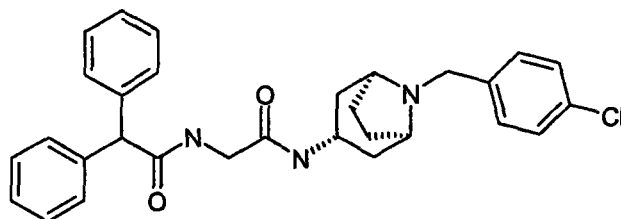
N-(2-(((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-9-甲基-9H-芴-9-羧酰胺



按照上文在实施例 57 中所述的程序，得自 PS-(3-内向)-3-(甘氨酸基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19)(0.1 克，负载量：1 毫摩尔/克，0.1 毫摩尔)。在此情况中，替代使用 9-甲基-9H-芴-9-羧酸，以获得标题化合物(0.034 克)。

实施例 60

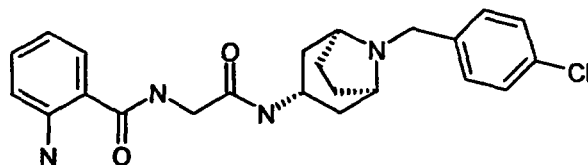
N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2,2-二苯基乙酰胺



按照上文在实施例 C0074B09 中（校注：原文如此，可能有误）所述的程序，得自 PS-(3-内向)-3-(甘氨酸胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19) (0.1 克，负载量：1 毫摩尔/克，0.1 毫摩尔)。在此情况中，替代使用二苯醋酸，以获得标题化合物(0.038 克)。

实施例 61

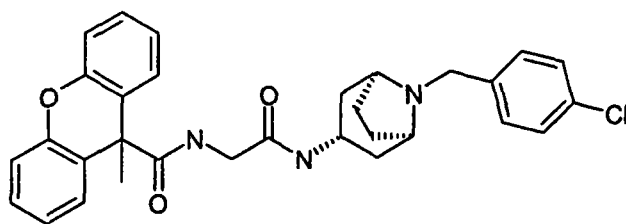
2-氨基-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺



按照上文在实施例 57 中所述的程序，得自 PS-(3-内向)-3-(甘氨酸胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19) (0.1 克，负载量：1 毫摩尔/克，0.1 毫摩尔)。在此情况中，替代使用 2-叔丁氧羰基氨基-苯甲酸，以获得标题化合物(0.033 克)。

实施例 62

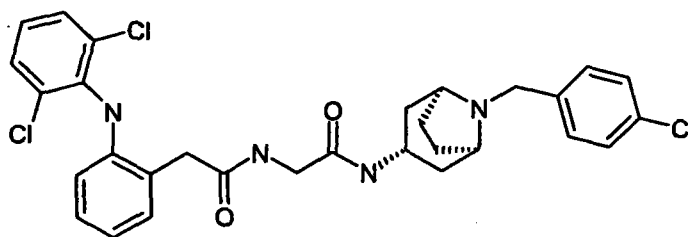
N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-9-甲基-9H-咕吨-9-羧酰胺



按照上文在实施例 57 中所述的程序，得自 PS-(3-内向)-3-(甘氨酸胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19) (0.1 克，负载量：1 毫摩尔/克，0.1 毫摩尔)。在此情况中，替代使用 9-甲基-9H-咕吨-9-羧酸，以获得标题化合物(0.031 克)。

实施例 63

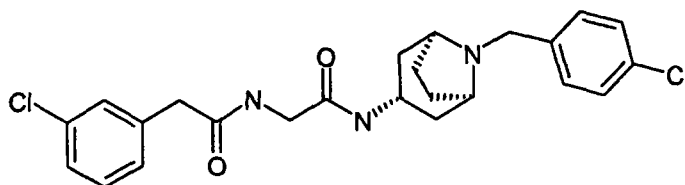
N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(2-(2,6-二氯苯基氨基)苯基)乙酰胺基)乙酰胺



按照上文在实施例 57 中所述的程序，得自 PS-(3-内向)-3-(甘氨酸胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19) (0.1 克，负载量：1 毫摩尔/克，0.1 毫摩尔)。在此情况中，替代使用 {2-[(2,6-二氯苯基)氨基]苯基}醋酸，以获得标题化合物(0.007 克)。

实施例 64

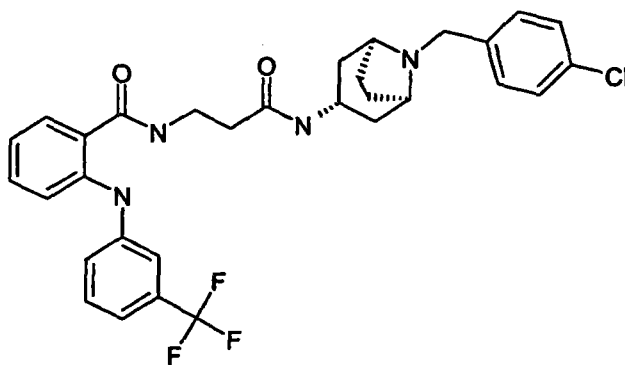
N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基)-2-(2-(3-氯苯基)乙酰胺基)乙酰胺



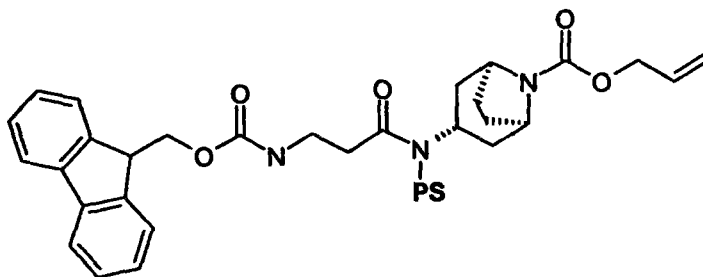
按照上文在实施例 57 中所述的程序，得自 PS-(3-内向)-3-(甘氨酸氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19) (0.1 克，负载量：1 毫摩尔/克，0.1 毫摩尔)。在此情况中，替代使用(3-氯苄基)醋酸，以获得标题化合物(0.034 克)。

实施例 65

N-(3-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺



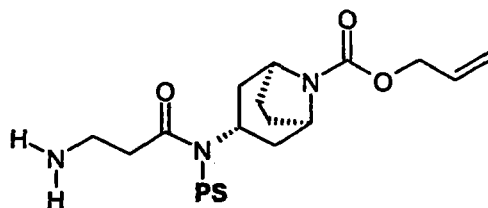
a) PS-(3-内向)-3-({N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-β-丙氨酸基}氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



将 PS-(3-内向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19) (0.1 克，负载量：1 毫摩尔/克，0.1 毫摩尔)以四氢呋喃洗涤，并使其膨润。将其过滤，并添加 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-β-丙氨酸(0.31 克，1 毫摩尔)与四氢呋喃(1 毫升)。将 N,N'-二异丙基碳二亚胺在四氢呋喃中的 0.6M 溶液(2 毫升)添加至混合物内。将其在 50℃ 下搅拌 2.5 小时。过滤树脂，并以二

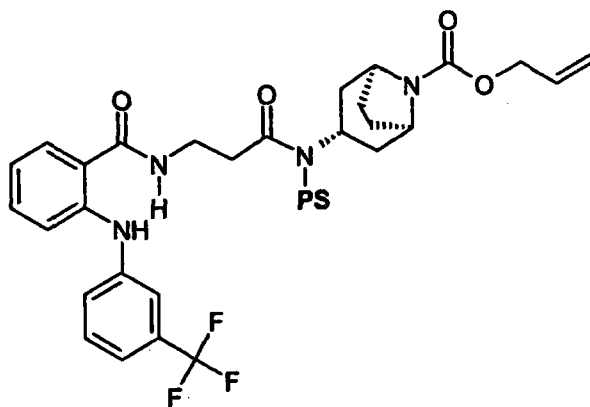
甲基甲酰胺(2X)、二氯甲烷(1X)及四氢呋喃(1X)洗涤。将树脂于上述条件下处理第二次,但时间为过夜。将其过滤,并以二甲基甲酰胺(4X)与二氯甲烷(4X)洗涤。使树脂在真空中干燥,而得标题化合物。

b) PS-(3-内向)-3-(β-丙氨酰基氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



标题化合物按照上文在实施例 56 中对 Fmoc 去保护所述的相同程序,得自 PS-(3-内向)-3-({N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-β-丙氨酰基}氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯。

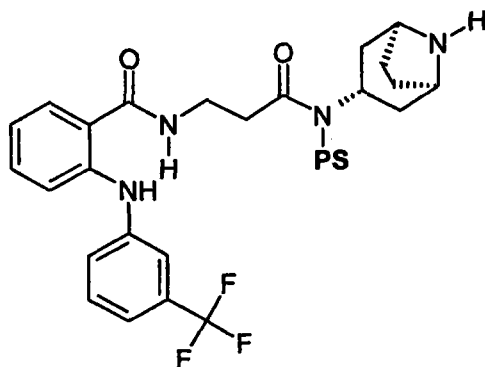
c) PS-(3-内向)-3-{[N-(2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯甲酰基)-β-丙氨酰基]氨基}-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



将 PS-(3-内向)-3-(β-丙氨酰基氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(0.1 克, 负载量: 1 毫摩尔/克, 0.1 毫摩尔)以二氯甲烷洗涤。添加 2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯甲酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 中的 0.5M 溶液(2 毫升)与 N,N'-二异丙基碳二亚胺在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 中的 1.2M 溶液(1 毫升), 并

将混合物于50℃下搅拌4小时。将其过滤，并以二氯甲烷洗涤。再次添加2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基]苯甲酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺9:1中的0.5M溶液(2毫升)与N,N'-二异丙基碳二亚胺在二氯甲烷/二甲基甲酰胺9:1中的1.2M溶液(1毫升)，并将混合物于室温下搅拌过夜。将其过滤，并以二甲基甲酰胺(4X)与二氯甲烷(4X)洗涤。使树脂在真空中干燥，而得标题化合物。

d) PS-N-(3-((3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

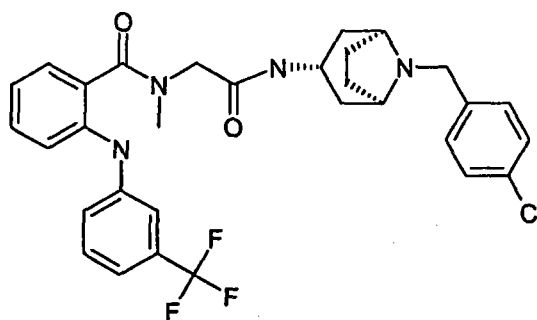


标题化合物按照上文在实施例48中对烯丙氧基羰基(alloc)去保护所述的相同程序，得自PS-(3-内向)-3-[[N-(2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基]苯甲酰基)-β-丙氨酰基]氨基]-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯。

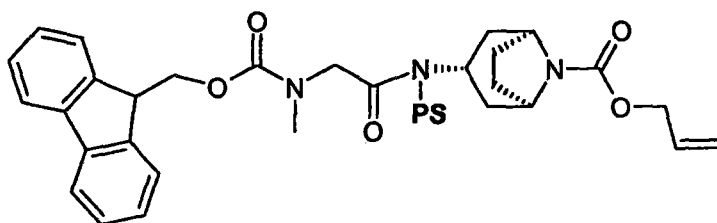
e) N-(3-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺按照上文在实施例48中对还原胺化作用以及后续自树脂的解离过程所述相同程序，得自PS-N-[3-((3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙基]-2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基]苯甲酰胺(0.020克)。

实施例66

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-N-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

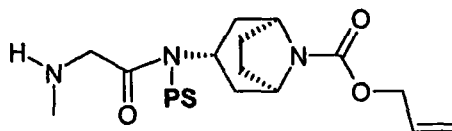


a) PS-(3-内向)-3-({N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-N-甲基甘氨酸基}氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



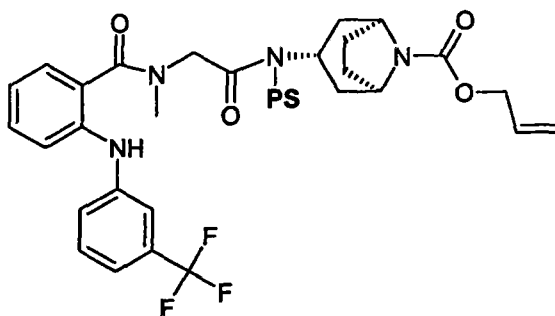
将 PS-(3-内向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯 (中间体7) (0.1克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.1毫摩尔) 以四氢呋喃洗涤, 并使其膨润。将其过滤, 并添加 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-D-丙氨酸 (0.31克, 1毫摩尔) 与四氢呋喃 (1毫升)。将 N,N'-二异丙基碳二亚胺在四氢呋喃中的 0.6M 溶液 (2毫升) 添加至混合物中。将其在 50℃ 下搅拌 2.5 小时。过滤树脂, 并以二甲基甲酰胺 (2X)、二氯甲烷 (1X) 及四氢呋喃 (1X) 洗涤。将树脂于上述条件下处理第二次, 但时间为过夜。将其过滤, 并以二甲基甲酰胺 (4X) 与二氯甲烷 (4X) 洗涤。使树脂在真空中干燥, 而得标题化合物。

b) PS-(3-内向)-3-[(N-甲基甘氨酸基)氨基]-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



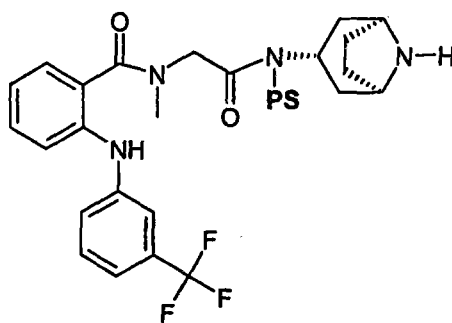
标题化合物按照上文在实施例 56 中对 Fmoc 去保护所述的相同程序，得自 PS-(3-内向)-3-({N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-N-甲基甘氨酸基}氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯。

c) PS-(3-内向)-3-([N-甲基-N-(2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯甲酰基)甘氨酸基]氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



将 PS-(3-内向)-3-([N-甲基甘氨酸基]氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(0.1克，负载量：1毫摩尔/克，0.1毫摩尔)以二氯甲烷洗涤。添加 2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯甲酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 中的 0.5M 溶液(2毫升)与 N,N'-二异丙基碳二亚胺在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 中的 1.2M 溶液(1毫升)，并将混合物于 50℃ 下搅拌 4 小时。将其过滤，并以二氯甲烷洗涤。再次添加 2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯甲酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 中的 0.5M 溶液(2毫升)与 N,N'-二异丙基碳二亚胺在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 中的 1.2M 溶液(1毫升)，并将混合物于室温下搅拌过夜。将其过滤，并以二甲基甲酰胺(4X)与二氯甲烷(4X)洗涤。使树脂在真空中干燥。

d) PS-N-(2-((3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-N-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

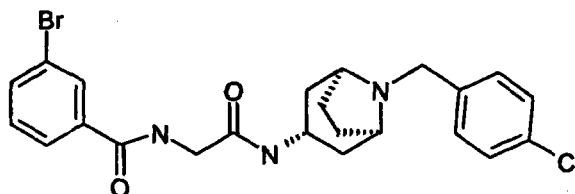


标题化合物按照上文在实施例 48 中对烯丙氧基羰基 (alloc) 去保护所述的相同程序, 得自 PS-3-{[N-甲基-N-(2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯甲酰基)甘氨酰基]氨基}-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯。

e) N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-N-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺按照上文在实施例 48 中对还原胺化作用以及后续自树脂的解离过程所述的相同程序, 得自 PS-N-(2-((3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-N-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺(0.017 克)。

实施例 67

3-溴-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

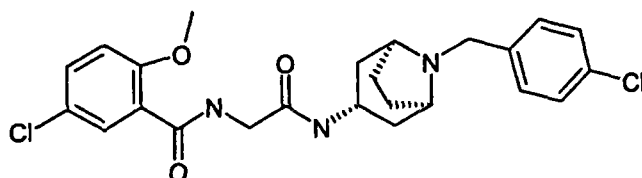


按照上文在实施例 57 中所述的程序, 得自 IRORI PS-(3-内向)-3-(甘氨酰胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19)(0.06 克, 负载量: 1.3 毫摩尔/克, 0.078 毫摩尔)。在此情况中, 替代使用 3-溴苯甲酸, 且进行最后逆相层析, 以获得标题

化合物(0.004克)。

实施例 68

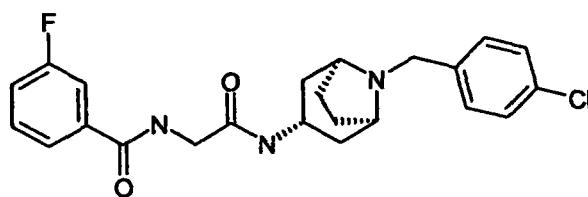
5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基苯甲酰胺



按照上文在实施例 57 中所述的程序，得自 IRORI PS-(3-内向)-3-(甘氨酸基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19)(0.06 克，负载量：1.3 毫摩尔/克，0.078 毫摩尔)。在此情况中，替代使用 5-氯-2-甲氧基苯甲酸，以获得标题化合物(0.019 克)。

实施例 69

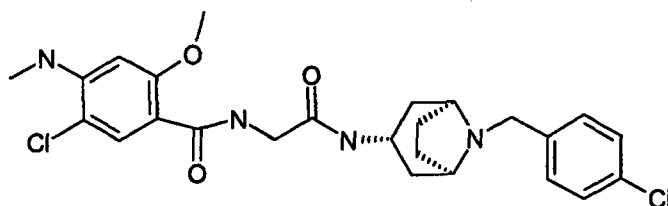
N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-氟苯甲酰胺



按照上文在实施例 57 中所述的程序，得自 IRORI PS-(3-内向)-3-(甘氨酸基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19)(0.06 克，负载量：1.3 毫摩尔/克，0.078 毫摩尔)。在此情况中，替代使用 3-氟苯甲酸，以获得标题化合物(0.015 克)。

实施例 70

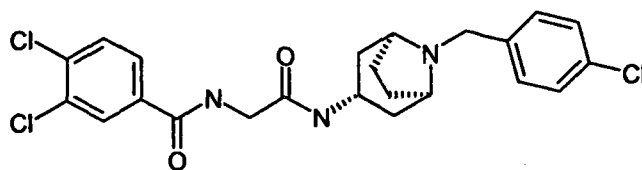
5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-甲氧基-4-(甲氨基)苯甲酰胺



按照上文在实施例 57 中所述的程序，得自 IRORI PS-(3-内向)-3-(甘氨酸胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19) (0.06 克，负载量：1.3 毫摩尔/克，0.078 毫摩尔)。在此情况中，替代使用 5-氯-2-甲氧基-4-(甲氨基)苯甲酸，且最后进行逆相层析，以获得标题化合物(0.003 克)。

实施例 71

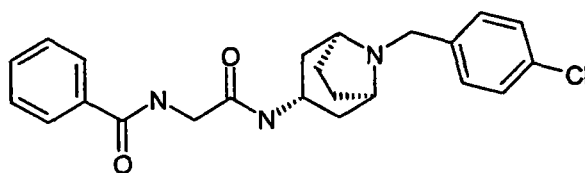
3,4-二氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺



按照上文在实施例 57 中所述的程序，得自 IRORI PS-(3-内向)-3-(甘氨酸胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19) (0.06 克，负载量：1.3 毫摩尔/克，0.078 毫摩尔)。在此情况中，替代使用 3,4-二氯苯甲酸，以获得标题化合物(0.008 克)。

实施例 72

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

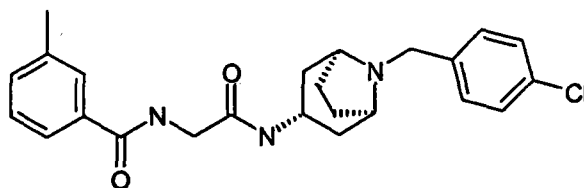


按照上文在实施例 57 中所述的程序，得自 IRORI PS-(3-内向)-3-(甘氨酸胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体

19) (0.06 克, 负载量: 1.3 毫摩尔/克, 0.078 毫摩尔)。在此情况中, 替代使用苯甲酸, 以获得标题化合物(0.015 克)。

实施例 73

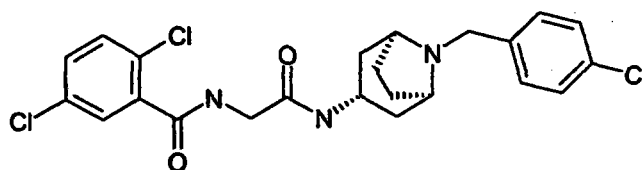
N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-甲基苯甲酰胺



按照上文在实施例 57 中所述的程序, 得自 IRORI PS-(3-内向)-3-(甘氨酸基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19) (0.06 克, 负载量: 1.3 毫摩尔/克, 0.078 毫摩尔)。在此情况中, 替代使用 3-甲基苯甲酸, 以获得标题化合物(0.017 克)。

实施例 74

2,5-二氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

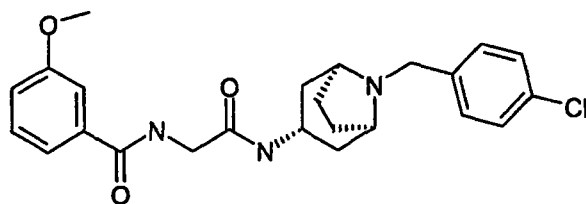


按照上文在实施例 57 中所述的程序, 得自 IRORI PS-(3-内向)-3-(甘氨酸基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19) (0.06 克, 负载量: 1.3 毫摩尔/克, 0.078 毫摩尔)。在此情况中, 替代使用 2,3-二氯苯甲酸, 以获得标题化合物(0.021 克)。

实施例 75

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧

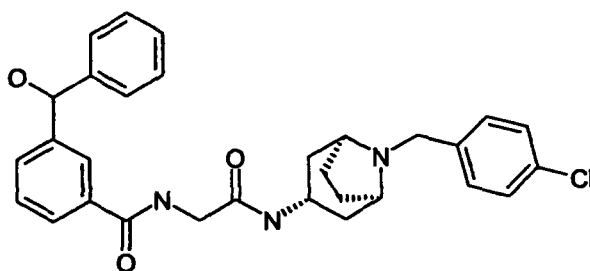
代乙基)-3-甲氧基苯甲酰胺



按照上文在实施例 57 中所述的程序，得自 IRORI PS-(3-内向)-3-(甘氨酸基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19) (0.06 克，负载量：1.3 毫摩尔/克，0.078 毫摩尔)。在此情况中，替代使用 3-甲氧基苯甲酸，以获得标题化合物(0.014 克)。

实施例 76

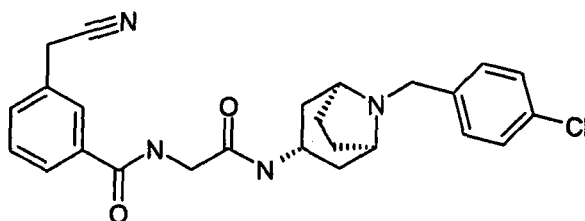
N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-(羟基(苯基)甲基)苯甲酰胺



按照上文在实施例 57 中所述的程序，得自 IRORI PS-(3-内向)-3-(甘氨酸基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19) (0.06 克，负载量：1.3 毫摩尔/克，0.078 毫摩尔)。在此情况中，替代使用 3-苯甲酰苯甲酸，以获得标题化合物(0.020 克)。

实施例 77

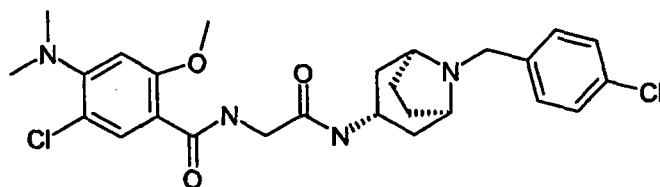
N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-(氰基甲基)苯甲酰胺



按照上文在实施例 57 中所述的程序，得自 IRORI PS-(3-内向)-3-(甘氨酸胺基)-8-氮双环并 [3.2.1] 辛烷-8-羧酸烯丙酯 (中间体 19) (0.06 克，负载量：1.3 毫摩尔/克，0.078 毫摩尔)。在此情况中，替代使用 3-(氰基甲基)苯甲酸，以获得标题化合物 (0.017 克)。

实施例 78

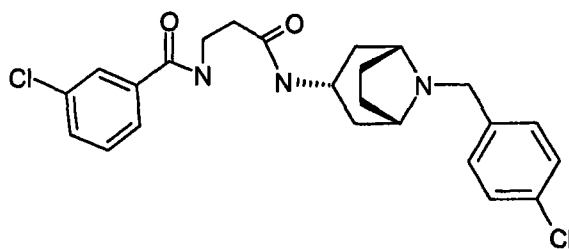
5-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并 [3.2.1] 辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-4-(二甲氨基)-2-甲氧基苯甲酰胺



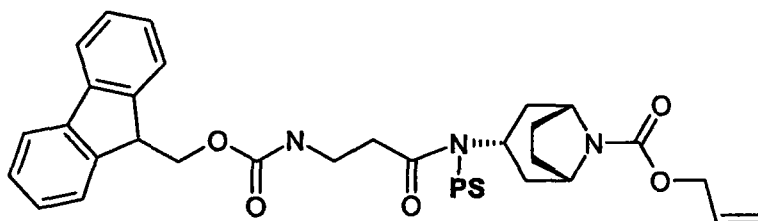
按照上文在实施例 57 中所述的程序，得自 IRORI PS-(3-内向)-3-(甘氨酸胺基)-8-氮双环并 [3.2.1] 辛烷-8-羧酸烯丙酯 (中间体 19) (0.06 克，负载量：1.3 毫摩尔/克，0.078 毫摩尔)。在此情况中，替代使用 5-氯-4-(二甲氨基)-2-甲氧基苯甲酸，以获得标题化合物 (0.018 克)。

实施例 79

3-氯-N-(3-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并 [3.2.1] 辛-3-基氨基)-3-氧代丙基)苯甲酰胺

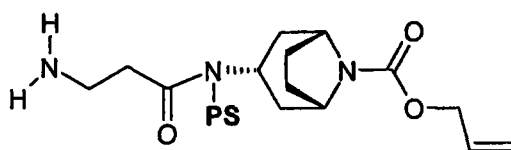


a) PS-(3-外向)-3-({N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-β-丙氨酰基}氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



将 IRORI PS-(3-外向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体9)(0.06克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.06毫摩尔)以四氢呋喃洗涤, 并使其膨润。将其过滤, 并将N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-β-丙氨酸在四氢呋喃中的1M溶液(0.6毫升)与N,N'-二异丙基碳二亚胺在四氢呋喃中的0.6M溶液(1.2毫升)添加至混合物中。将其在50℃下搅拌12小时。过滤树脂, 并以二甲基甲酰胺(2X)、二氯甲烷(1X)及四氢呋喃(1X)洗涤。将树脂于上述条件下处理第二次, 但时间为36小时。将其过滤, 并以四氢呋喃(1X)、二甲基甲酰胺(3X)及二氯甲烷(3X)洗涤。使树脂在真空中干燥, 而得标题化合物。

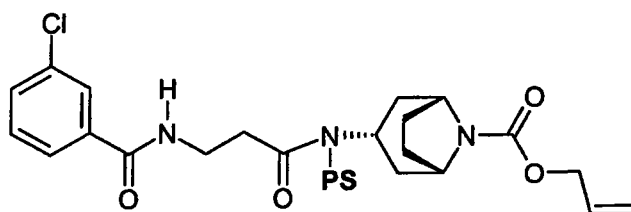
b) PS-(3-外向)-3-(β-丙氨酰基氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



标题化合物按照上文在实施例56中对Fmoc去保护所述

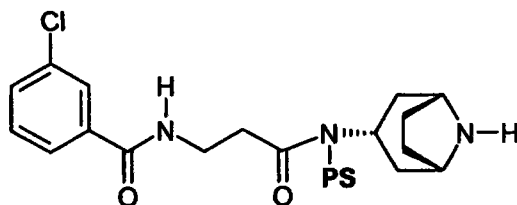
的相同程序，得自PS-(3-外向)-3-({N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-β-丙氨酰基}氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯。

c) PS-(3-外向)-3-{[N-(3-氯苯甲酰基)-β-丙氨酰基]氨基}-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



将PS-(3-外向)-3-(β-丙氨酰基氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(0.06克，负载量：1毫摩尔/克，0.06毫摩尔)以二氯甲烷洗涤。添加3-氯苯甲酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺9:1中的0.5M溶液(3毫升)与N,N'-二异丙基碳二亚胺(0.22毫升)，并将混合物于室温下搅拌过夜。将其过滤，并以二氯甲烷(1X)、二甲基甲酰胺(3X)及二氯甲烷(2X)洗涤。使树脂在真空中干燥，而得标题化合物。

d) PS-N-(3-((3-外向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙基)-3-氯苯甲酰胺



标题化合物按照上文在实施例48中对烯丙氧基羰基(alloc)去保护所述的相同程序，得自PS-(3-外向)-3-{[N-(3-氯苯甲酰基)-β-丙氨酰基]氨基}-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯。

e) PS-3-氯-N-(3-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙基)苯甲酰胺

将PS-N-(3-((3-外向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙

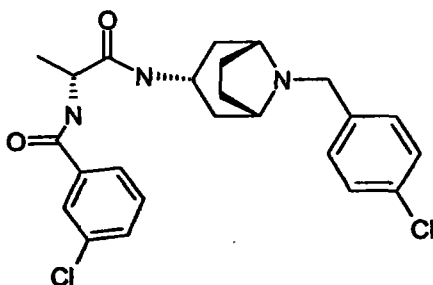
基)-3-氯苯甲酰胺(0.06克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.06毫摩尔)以二甲基甲酰胺洗涤, 并使其膨润。将4-氯苯甲醛在二甲基甲酰胺中的2M溶液(1.5毫升)与醋酸在二甲基甲酰胺中的0.4%溶液(0.7毫升)添加至树脂内。将混合物于室温下搅拌1小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.32克, 1.5毫摩尔), 并将混合物于室温下搅拌过夜。将其过滤, 并以甲醇(3X)、二甲基甲酰胺(3X)及二氯甲烷(3X)洗涤。使树脂在真空中干燥, 而得标题化合物。

e) 自树脂解离:

按照上文在实施例48中对自树脂解离所述的相同程序, 获得标题化合物(0.010克)。

实施例 80

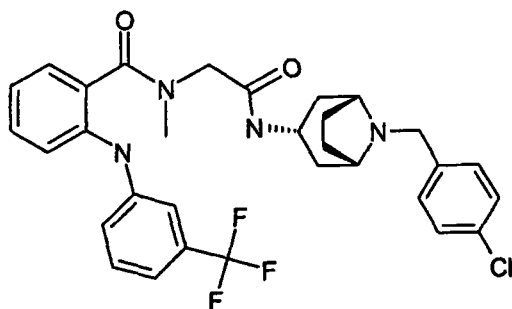
3-氯-N-((R)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)苯甲酰胺



标题化合物按照上文在实施例79中所述的相同程序, 但使用N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-D-丙氨酸代替N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-β-丙氨酸, 得自IRORI PS-(3-外向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体9)(0.06克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.06毫摩尔)(0.010克)。

实施例 81

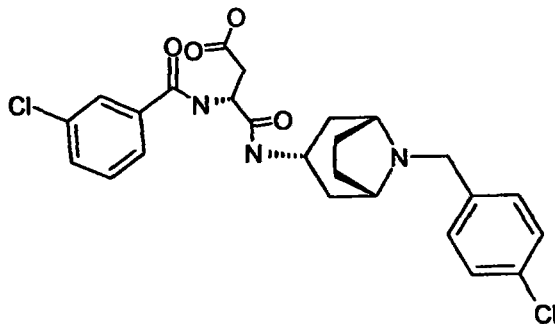
N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-N-甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺



标题化合物按照上文在实施例79中所述的相同程序，但使用N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-N-甲基甘氨酸代替N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-β-丙氨酸，且以2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯甲酸代替3-氯苯甲酸，得自IRORI PS-(3-外向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体9)(0.06克，负载量：1毫摩尔/克，0.06毫摩尔)(0.006克)。

实施例82

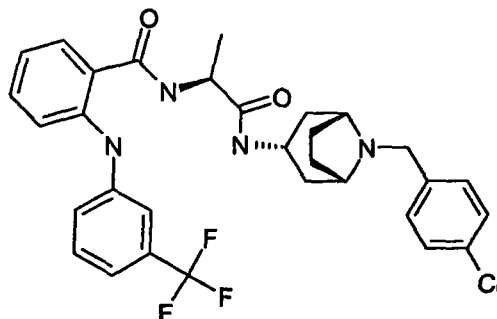
(R)-3-(3-氯苯甲酰胺基)-4-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-氧代丁酸



标题化合物按照上文在实施例79中所述的相同程序，但使用(R)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基氨基)-4-叔丁氧基-4-氧代丁酸代替N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-β-丙氨酸，得自IRORI PS-(3-外向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体9)(0.06克，负载量：1毫摩尔/克，0.06毫摩尔)(0.015克)。

实施例83

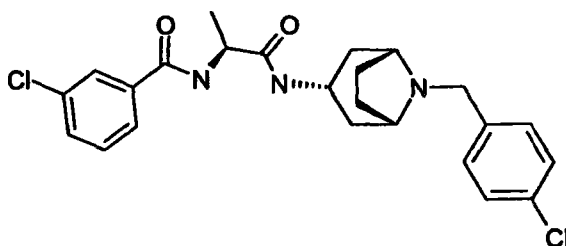
N-((S)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺



标题化合物按照上文在实施例79中所述的相同程序，但使用N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-丙氨酸代替N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-β-丙氨酸，且以2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基]苯甲酸代替3-氯苯甲酸，得自IRORI PS-(3-外向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体9)(0.06克，负载量：1毫摩尔/克，0.06毫摩尔)(0.005克)。

实施例84

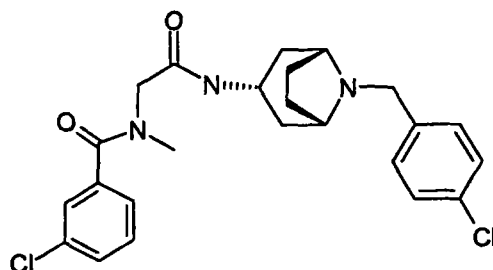
3-氯-N-((S)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)苯甲酰胺



标题化合物按照上文在实施例79中所述的相同程序，但使用N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-丙氨酸代替N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-β-丙氨酸得自IRORI PS-(3-外向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体9)(0.06克，负载量：1毫摩尔/克，0.06毫摩尔)(0.011克)。

实施例85

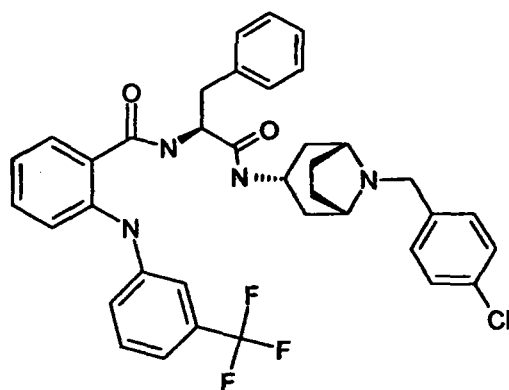
3-氯-N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-N-甲基苯甲酰胺



标题化合物按照上文在实施例79中所述的相同程序，但使用N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-N-甲基甘氨酸代替N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-β-丙氨酸，得自IRORI PS-(3-外向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体9)(0.06克，负载量：1毫摩尔/克，0.06毫摩尔)(0.013克)。

实施例86

N-((S)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代-3-苯基丙-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

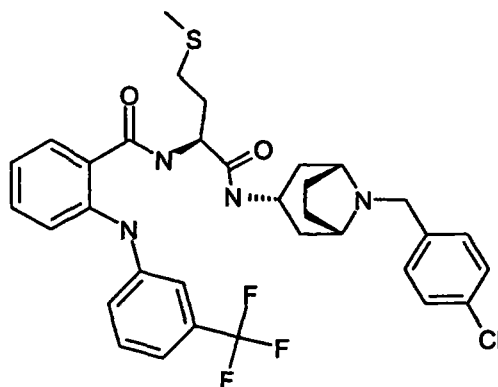


标题化合物按照上文在实施例79中所述的相同程序，但使用N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-苯丙氨酸代替N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-β-丙氨酸，且以2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯甲酸代替3-氯苯甲酸，得自IRORI PS-(3-外向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体9)(0.06克，负载量：1毫摩尔/

克, 0.06 毫摩尔)(0.006 克)。

实施例 87

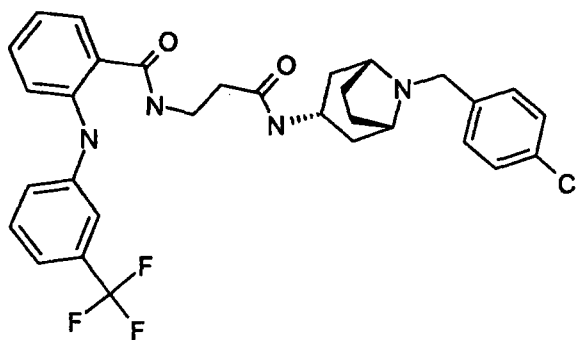
N-((S)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-(甲硫基)-1-氧代丁-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺



标题化合物按照上文在实施例 79 中所述的相同程序, 但使用 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-甲硫氨酸代替 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-β-丙氨酸, 且以 2-[[3-(三氟甲基)苯基]氨基]苯甲酸代替 3-氯苯甲酸, 得自 IRORI PS-(3-外向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 9)(0.06 克, 负载量: 1 毫摩尔/克, 0.06 毫摩尔)(0.007 克)。

实施例 88

N-(3-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

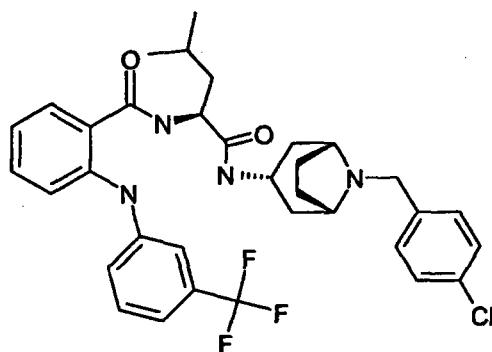


标题化合物按照上文在实施例 79 中所述的相同程序, 但

使用 2-([3-(三氟甲基)苯基]氨基)苯甲酸代替 3-氯苯甲酸，得自 IRORI PS-(3-外向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 9)(0.06 克，负载量：1 毫摩尔/克，0.06 毫摩尔)(0.006 克)。

实施例 89

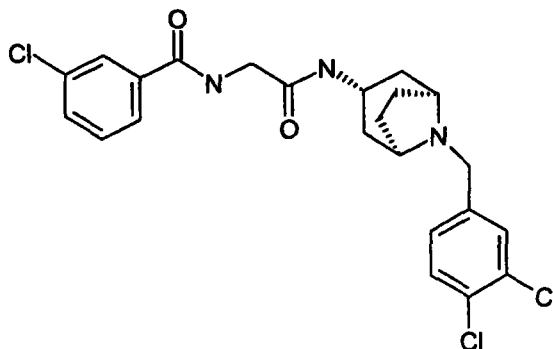
N-((S)-1-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-甲基-1-氧代戊烷-2-基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺



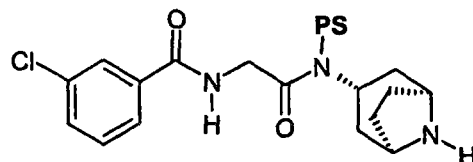
标题化合物按照上文在实施例 79 中所述的相同程序，但使用 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-白氨酸代替 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-β-丙氨酸，且以 2-([3-(三氟甲基)苯基]氨基)苯甲酸代替 3-氯苯甲酸，得自 IRORI PS-(3-外向)-3-氨基-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 9)(0.06 克，负载量：1 毫摩尔/克，0.06 毫摩尔)(0.006 克)。

实施例 90

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(3,4-二氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺



a) PS-N-(2-((3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-氯苯甲酰胺

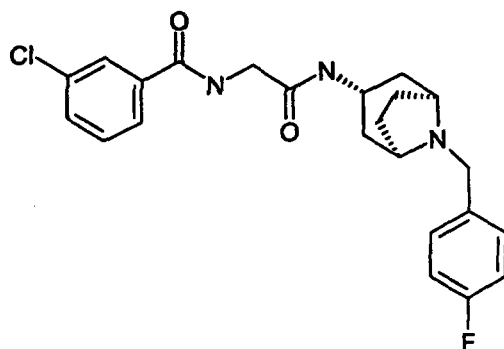


标题化合物按照上文在实施例57中对酰胺偶合与烯丙氧基羰基(alloc)去保护所述的相同程序,但使用3-氯苯甲酸代替2-苯氧基苯甲酸,得自IRORI PS-(3-内向)-3-(甘氨酸基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体19)(1.1克,负载量:1.3毫摩尔/克,1.43毫摩尔)。

b) 3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(3,4-二氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺按照上文在实施例57中对还原胺化作用与自树脂解离所述的相同程序,但使用3,4-二氯苯甲醛代替4-氯苯甲醛,得自IRORI PS-N-(2-((3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-氯苯甲酰胺(0.04克,负载量:1.3毫摩尔/克,0.052毫摩尔)(0.019克)。

实施例91

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(4-氟苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

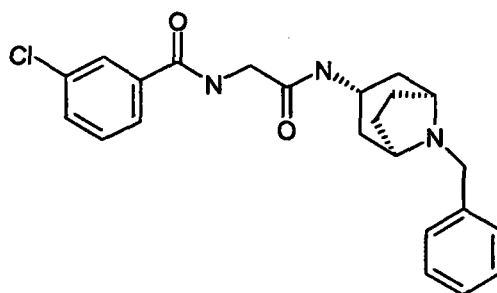


标题化合物按照上文在实施例90中所述的相同程序,但使用4-氟苯甲醛代替3,4-二氯苯甲醛,得自IRORI PS-N-(2-((3-内

向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-氯苯甲酰胺(实施例90步骤a)(0.04克,负载量:1.3毫摩尔/克,0.052毫摩尔)(0.017克)。

实施例92

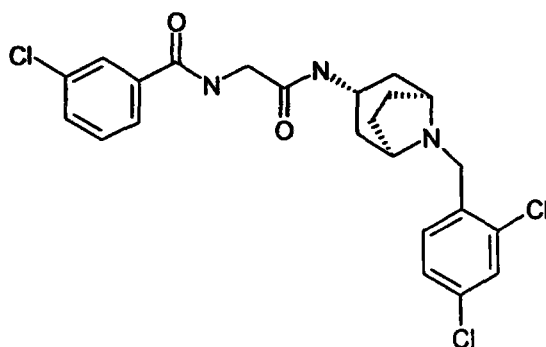
N-(2-((3-内向)-8-苄基-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-氯苯甲酰胺



标题化合物按照上文在实施例90中所述的相同程序,但使用苯甲醛代替3,4-二氯苯甲醛,得自IRORI PS-N-(2-((3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-氯苯甲酰胺(实施例90步骤a)(0.04克,负载量:1.3毫摩尔/克,0.052毫摩尔)(0.017克)。

实施例93

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(2,4-二氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

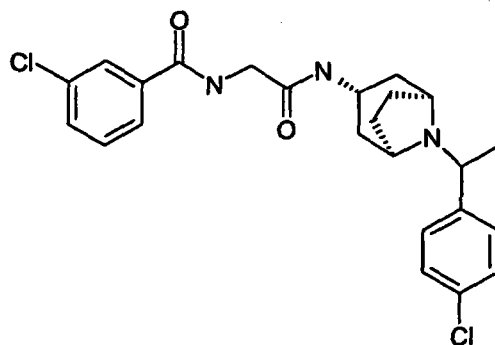


标题化合物按照上文在实施例90中所述的相同程序,但使用2,4-二氯苯甲醛代替3,4-二氯苯甲醛,得自IRORI PS-N-(2-((3-

内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-氯苯甲酰胺
(实施例90步骤a) (0.04克, 负载量: 1.3毫摩尔/克, 0.052毫摩尔)(0.018克)。

实施例94

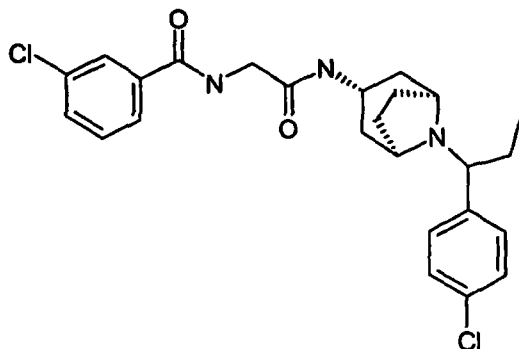
3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(1-(4-氯苯基)乙基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺



标题化合物按照上文在实施例90中所述的相同程序, 但使用1-(4-氯苯基)乙酮代替3,4-二氯苯甲醛, 得自IRORI PS-N-(2-((3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-氯苯甲酰胺(实施例90步骤a) (0.04克, 负载量: 1.3毫摩尔/克, 0.052毫摩尔)。经逆相层析, 获得纯标题化合物(0.003克)。

实施例95

3-氯-N-(2-((3-内向)-8-(1-(4-氯苯基)丙基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

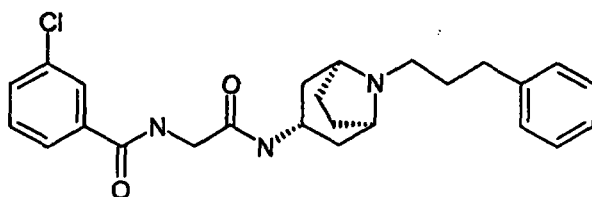


标题化合物按照上文在实施例90中所述的相同程序, 但

使用 1-(4-氯苯基)丙-1-酮代替 3,4-二氯苯甲醛，得自 IRORI PS-N-(2-((3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-氯苯甲酰胺(实施例 90 步骤 a) (0.04 克，负载量：1.3 毫摩尔/克，0.052 毫摩尔)。经逆相层析，获得纯标题化合物(0.002 克)。

实施例 96

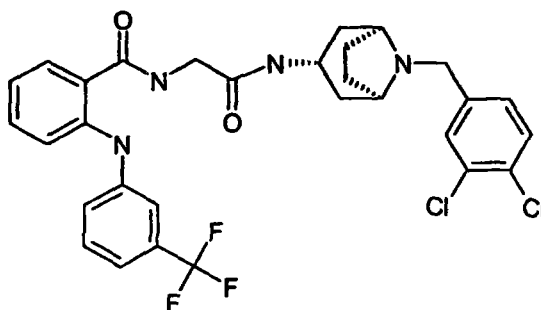
3-氯-N-(2-氧代-2-((3-内向)-8-(3-苯基丙基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)乙基)苯甲酰胺



标题化合物按照上文在实施例 90 中所述的相同程序，但使用 3-苯基丙醛代替 3,4-二氯苯甲醛，得自 IRORI PS-N-(2-((3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-氯苯甲酰胺(实施例 90 的步骤 a) (0.04 克，负载量：1.3 毫摩尔/克，0.052 毫摩尔)(0.018 克)。

实施例 97

N-(2-((3-内向)-8-(3,4-二氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

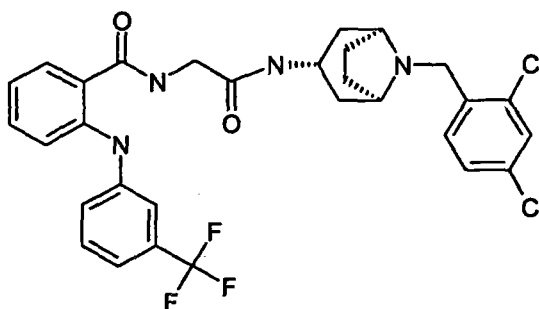


标题化合物按照上文在实施例 90 中所述的相同程序，得自 PS-N-(2-((3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺(中间体 29) (0.03 克，负载

量：1 毫摩尔/克，0.03 毫摩尔)(0.007 克)。

实施例 98

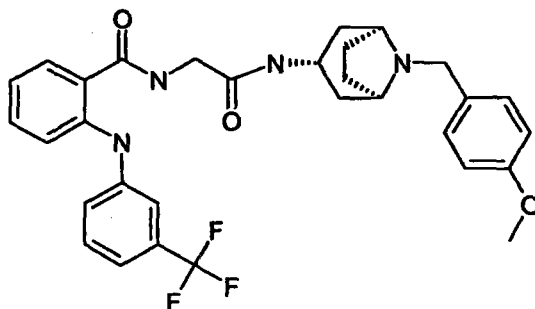
N-(2-((3-内向)-8-(2,4-二氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺



标题化合物按照上文在实施例 97 所述的相同程序，但使用 2,4-二氯苯甲醛代替 3,4-二氯苯甲醛，得自 PS-N-(2-((3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺(中间体 29) (0.03 克，负载量：1 毫摩尔/克，0.03 毫摩尔)(0.008 克)。

实施例 99

N-(2-((3-内向)-8-(4-甲氧苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺

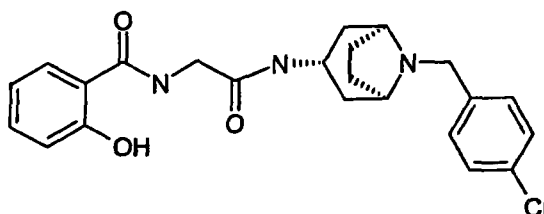


标题化合物按照上文在实施例 97 中所述的相同程序，但使用 4-甲氧基苯甲醛代替 3,4-二氯苯甲醛，得自 PS-N-(2-((3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基) (中间体 29) (0.03 克，负载量：1 毫摩尔/克，0.03 毫摩

尔)(0.007克)。

实施例 100

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-羟基苯甲酰胺



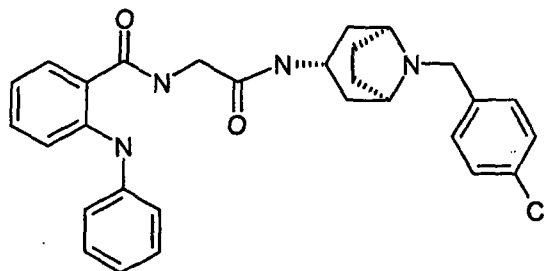
将PS-(3-内向)-3-(甘氨酸酰胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体19)(0.1克,负载量:1毫摩尔/克,0.1毫摩尔)以二氯甲烷洗涤,并使其膨润。添加乙酰水杨酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺9:1中的0.5M溶液(2毫升)。添加N,N'-二异丙基碳二亚胺在二氯甲烷/二甲基甲酰胺9:1中的1.2M溶液(1毫升)。将混合物于50℃下搅拌4小时。将其过滤,并以二氯甲烷洗涤。将树脂再次以乙酰水杨酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺9:1中的0.5M溶液(2毫升)与N,N'-二异丙基碳二亚胺在二氯甲烷/二甲基甲酰胺9:1中的1.2M溶液(1毫升)处理。将混合物于室温下搅拌过夜。将其过滤,并以二甲基甲酰胺(4X)与二氯甲烷(4X)洗涤。使树脂在真空中干燥。

PS-(3-内向)-3-({N-[2-(乙酰氧基)苯甲酰基]甘氨酸基}氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯的后续烯丙氧基羰基(alloc)去保护,以4-氯苯甲醛进行的还原胺化作用,以及最后的解离过程,均按照上文在实施例48中所述的程序进行。经逆相层析,获得标题化合物(0.012克)。

实施例 101

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧

代乙基)-2-(苯基氨基)苯甲酰胺

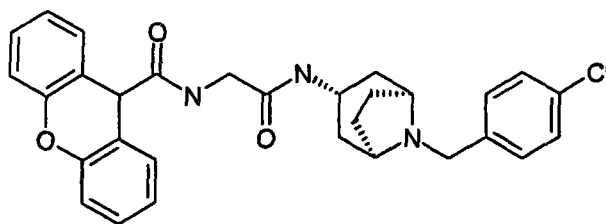


将PS-(3-内向)-3-(甘氨酸酰胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体19)(0.1克, 负载量: 1毫摩尔/克, 0.1毫摩尔)以二氯甲烷洗涤, 并使其膨润。添加N-苯基氨基苯甲酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺9: 1中的0.5M溶液(2毫升)。添加N,N'-二异丙基碳二亚胺在二氯甲烷/二甲基甲酰胺9: 1中的1.2M溶液(1毫升)。将混合物于50℃下搅拌4小时。将其过滤, 并以二氯甲烷洗涤。将树脂再次以N-苯基氨基苯甲酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺9: 1中的0.5M溶液(2毫升)与N,N'-二异丙基碳化二亚胺在二氯甲烷/二甲基甲酰胺9: 1中的1.2M溶液(1毫升)处理。将混合物于室温下搅拌过夜。将其过滤, 并以二甲基甲酰胺(4X)与二氯甲烷(4X)洗涤。使树脂在真空中干燥。

PS-(3-内向)-3-{[N-(2-苯氨基苯甲酰基)甘氨酸基]氨基}-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯的后续烯丙氧基羰基(alloc)去保护, 以4-氯苯甲醛进行的还原胺化作用, 以及最后的解离过程, 均按照上文在实施例48中所述的程序进行。经逆相层析, 获得标题化合物(0.004克)。

实施例102

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-9H-咕吨-9-羧酰胺

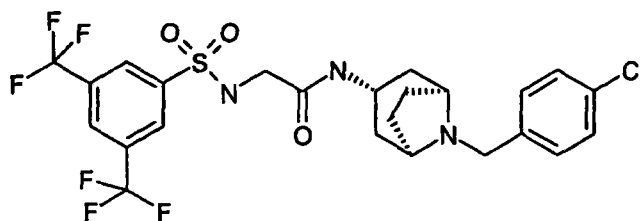


将 PS-(3-内向)-3-(甘氨酸氨基)-8-氮双环并 [3.2.1] 辛烷-8-羧酸烯丙酯 (中间体 19) (0.06 克, 负载量: 1 毫摩尔/克, 0.06 毫摩尔) 以二氯甲烷洗涤, 并使其膨润。添加 0.8 毫摩尔 DIEA 与 0.4 毫摩尔 咕吨-9-羧酸在二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 (1 毫升) 中的溶液, 并将其在室温下搅拌 10 分钟。然后添加 0.4 毫摩尔六氟磷酸 O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲 (HATU)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。将其过滤, 并以二氯甲烷/二甲基甲酰胺 9: 1 (3X)、二甲基甲酰胺 (3x) 及二氯甲烷 (3X) 洗涤。使树脂在真空中干燥。

PS-(3-内向)-3-{[N-(9H-咕吨-9-基羰基)甘氨酸基]氨基}-8-氮双环并 [3.2.1] 辛烷-8-羧酸烯丙酯的后续烯丙氧基羰基 (alloc) 去保护, 以 4-氯苯甲醛进行的还原胺化作用, 以及最后的解离过程, 均按照上文在实施例 48 中所述的程序进行。经逆相层析, 获得标题化合物 (0.008 克)。

实施例 103

2-(3,5-双(三氟甲基)苯基磺酰胺基)-N-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并 [3.2.1] 辛-3-基)乙酰胺



将 PS-(3-内向)-3-(甘氨酸氨基)-8-氮双环并 [3.2.1] 辛烷-8-羧酸

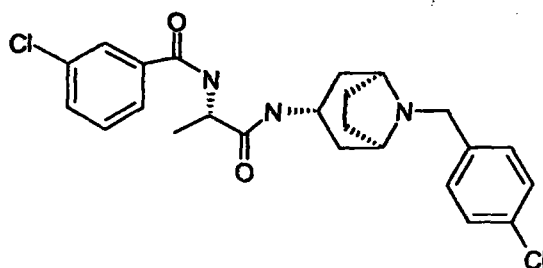
烯丙酯(中间体19)(0.06克,负载量:1毫摩尔/克,0.06毫摩尔)以二氯甲烷洗涤,并使其膨润。添加0.8毫摩尔DIEA在0.5毫升二氯甲烷/二甲基甲酰胺9:1中的溶液与0.4毫摩尔3,5-双(三氟甲基)苯磺酰氯在二氯甲烷/二甲基甲酰胺9:1(1毫升)中的溶液。将混合物在室温下搅拌2小时。将其过滤,并以二氯甲烷/二甲基甲酰胺9:1(3X)、二甲基甲酰胺(3x)及二氯甲烷(3X)洗涤。使树脂在真空中干燥。

PS-(3-内向)-3-[(N-{[3,5-双(三氟甲基)苯基]磺酰基}甘氨酸基)氨基]-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯的后续烯丙氧基羰基(alloc)去保护,以4-氯苯甲醛进行的还原胺化作用,以及最后的解离过程,均按照上文在实施例48中所述的程序进行。经逆相层析,获得标题化合物(0.001克)。

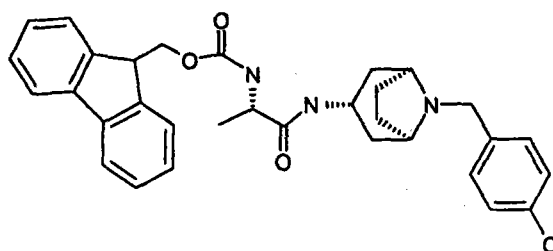
实施例104至108的化合物已使用合成方法8获得。

实施例104

3-氯-N-((S)-1-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)苯甲酰胺



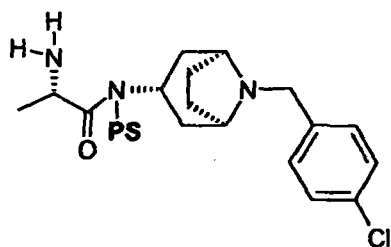
a) PS-氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲基(S)-1-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基酯



将 IRORI PS-(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺(中间体 11) (0.06 克, 负载量: 1 毫摩尔/克, 0.06 毫摩尔) 以四氢呋喃洗涤, 并使其膨润。添加 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-D-丙氨酸在四氢呋喃中的 1.5M 溶液(0.12 毫升, 0.18 毫摩尔) 与 N,N'-二异丙基碳二亚胺(0.028 毫升, 0.18 毫摩尔)。

向混合物中再添加 0.5 毫升四氢呋喃与 4 毫升全氟十氢萘。将其在 50℃ 下搅拌 12 小时。将其过滤, 并以二甲基甲酰胺(2X)、二氯甲烷(1X)及四氢呋喃(1X)洗涤。将树脂在上述条件下处理第二次。将其过滤, 并以四氢呋喃(1X)、二甲基甲酰胺(3X)及二氯甲烷(3X)洗涤。使树脂在真空中干燥, 而得标题化合物。

b) PS-N¹-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-L-氨基丙酰胺



标题化合物按照上文在实施例 56 中进行 FMOC 去保护所述的相同程序, 得自 PS-氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲基(S)-1-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基酯。

c) PS-3-氯-N-((S)-1-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)苯甲酰胺

将 PS-N¹-[(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基]-L-氨基丙酰胺(0.06 克, 负载量: 1 毫摩尔/克, 0.06 毫摩尔) 以二氯甲烷洗涤, 并使其膨润。添加 3-氯苯甲酸在二氯甲烷/二甲

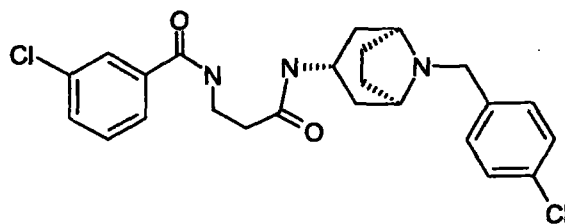
基甲酰胺 9: 1 中的 1.5M 溶液 (0.12 毫升) 与 N,N'-二异丙基碳二亚胺 (0.028 毫升, 0.18 毫摩尔)。向混合物中添加 5 毫升全氟十氢萘。将其在室温下搅拌过夜。将其过滤, 并以二氯甲烷 (1X)、二甲基甲酰胺 (3X) 及二氯甲烷 (2X) 洗涤。使树脂在真空中干燥, 而得标题化合物。

d) 自树脂解离:

按照上文在实施例 37 中所述的程序, 获得标题化合物 (0.017 克)。

实施例 105

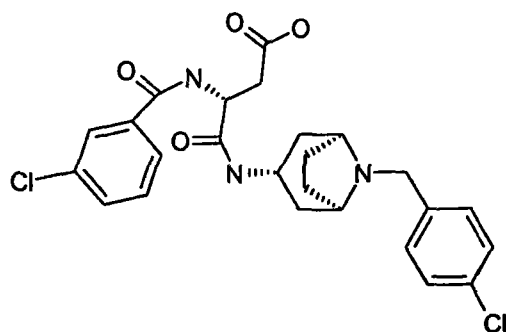
3-氯-N-(3-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-3-氧代丙基)苯甲酰胺



标题化合物按照上文在实施例 104 中所述的相同程序, 但使用 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-β-丙氨酸代替 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-D-丙氨酸, 得自 IRORI PS-(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺 (中间体 11) (0.06 克, 负载量: 1 毫摩尔/克, 0.06 毫摩尔) (0.019 克)。

实施例 106

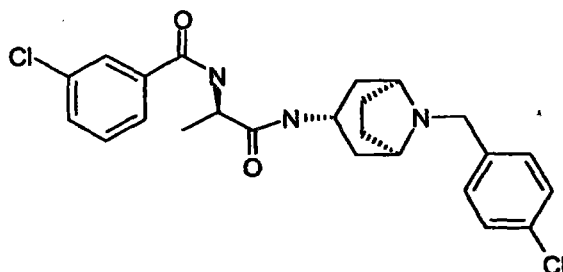
(R)-3-(3-氯苯甲酰胺基)-4-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-氧代丁酸



标题化合物按照上文在实施例 104 中所述的相同程序, 但使用 (R)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基氨基)-4-叔丁氧基-4-氧代丁酸代替 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-D-丙氨酸, 得自 IRORI PS-(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺(中间体 11) (0.06 克, 负载量: 1 毫摩尔/克, 0.06 毫摩尔)(0.021 克)。

实施例 107

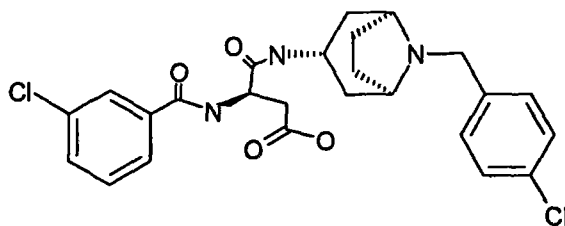
3-氯-N-((R)-1-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-1-氧代丙烷-2-基)苯甲酰胺



标题化合物按照上文在实施例 104 中所述的相同程序, 但使用 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-丙氨酸代替 N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-D-丙氨酸, 得自 IRORI PS-(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺(中间体 11) (0.06 克, 负载量: 1 毫摩尔/克, 0.06 毫摩尔)(0.020 克)。

实施例 108

(R)-3-(3-氯苯甲酰胺基)-4-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-4-氧代丁酸

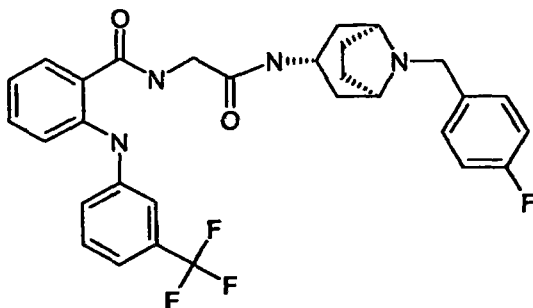


标题化合物按照上文在实施例104中所述的相同程序,但使用(S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基氨基)-4-叔丁氧基-4-氧代丁酸代替N-[(9H-芴-9-基)甲氧基]羰基-D-丙氨酸,得自IRORI PS-(3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-胺(中间体11)(0.06克,负载量:1毫摩尔/克,0.06毫摩尔)(0.023克)。

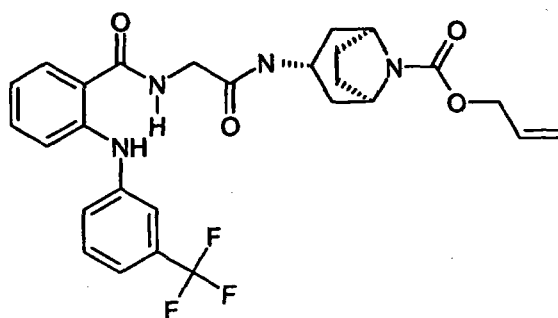
实施例109至113的化合物已使用合成方法9获得。

实施例109

N-(2-((3-内向)-8-(4-氟苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺



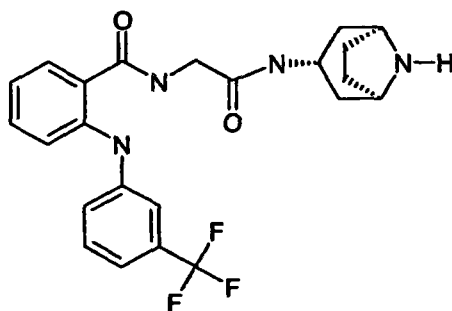
a) (3-内向)-3-{[N-(2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯甲酰基)甘氨酸基]氨基}-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



使2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯甲酸(0.63克,2.2毫摩尔)、

1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl) (0.43 克, 2.2 毫摩尔) 及 1-羟基苯并三唑水合物(HOBT) (0.30 克, 2.2 毫摩尔) 溶于二氯甲烷(70 毫升) 中。将其在室温下搅拌 5 分钟。添加(3-内向)-3-(甘氨酸胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体 19) (0.50 克, 1.9 毫摩尔) 在二氯甲烷(10 毫升) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌 12 小时。将其以饱和碳酸钾水溶液、硫酸氢钾的 10% 水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤。使有机相以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。自乙醚重结晶, 获得标题化合物(0.7 克) (产率: 70%)。

b) N-(2-((3-内向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺



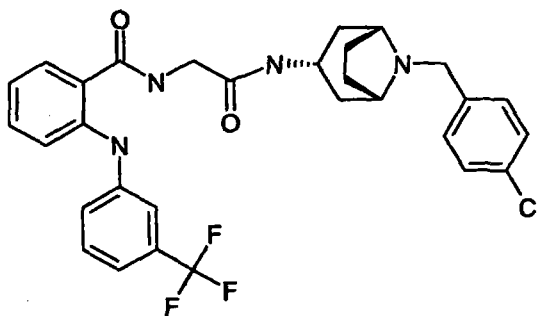
将(3-内向)-3-{[N-(2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯甲酰基)甘氨酸基]氨基}-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(0.5 克, 0.9 毫摩尔)添加至氢氧化钾(0.62 克, 9.4 毫摩尔)的 85% 水溶液与 4 毫升异丙醇中。将混合物于回流下搅拌 18 小时。在真空中借浓缩脱除异丙醇, 并添加更多水(20 毫升)。逐滴添加 HCl 的 2N 水溶液, 直到获得酸性 pH 为止。将其以二氯甲烷萃取, 并逐滴添加 2N 氢氧化钠水溶液中和水相。将其以二氯甲烷萃取, 并使有机相以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 而得标题化合物(0.2 克) (产率: 48%)。

c) 将 4-氟氯苄(0.05 克, 0.3 毫摩尔)添加至 N-(2-((3-内向)-8-

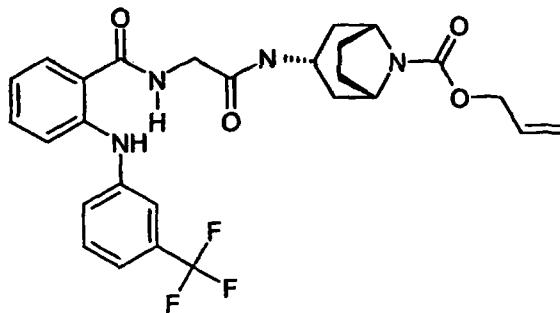
氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺(0.1克, 0.22毫摩尔)与三乙胺(0.094毫升)在无水丙酮(3毫升)中的溶液内。将混合物于回流下搅拌18小时。使其在真空中浓缩, 并使所获得的粗制物溶于二氯甲烷中。将其以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 并使有机相以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 在真空中浓缩。在硅胶上层析, 获得N-(2-((3-内向)-8-(4-氟苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺(0.05克)。

实施例 110

N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺



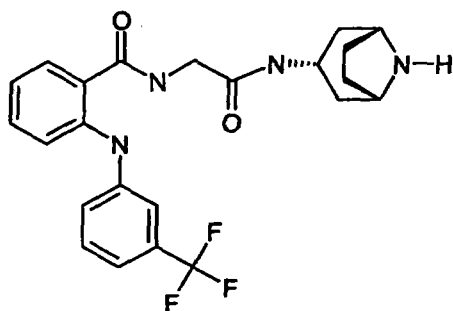
a) (3-外向)-3-{[N-(2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯甲酰基)甘氨酸基]氨基}-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



使2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯甲酸(1.26克, 4.5毫摩尔)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)(0.60克, 3.8毫摩尔)及1-羟基苯并三唑水合物(HOBt)(0.86克, 6.4毫摩尔)

溶于二氯甲烷(140毫升)中。将其在室温下搅拌5分钟。添加(3-外向)-3-(甘氨酸氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体21)(1.0克, 3.7毫摩尔)在二氯甲烷(20毫升)中的溶液。将混合物在室温下搅拌48小时。将其以饱和碳酸钾水溶液、硫酸氢钾的10%水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤。使有机相以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得标题化合物(1.83克)(产率: 92%)。

b) N-(2-((3-外向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺



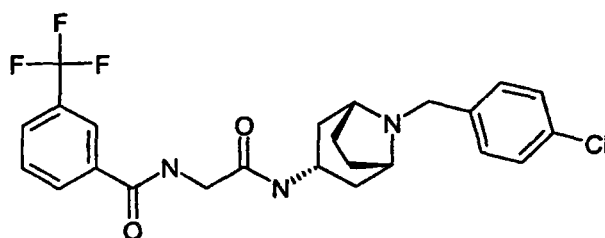
将(3-外向)-3-{[N-(2-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}苯甲酰基)甘氨酸基]氨基}-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(1.83克, 3.5毫摩尔)添加至氢氧化钾(2.25克, 34.1毫摩尔)的85%水溶液与15毫升异丙醇中。将混合物于回流下搅拌8小时。在真空中借浓缩脱除异丙醇, 并添加二氯甲烷与水。将有机相以水洗涤, 以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。使所获得的粗制物溶于醋酸乙酯中, 并将其以HCl的2N水溶液洗涤。借由逐滴添加2N氢氧化钠水溶液中和水相。将其以醋酸乙酯萃取, 并使有机相以硫酸镁脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得标题化合物(0.4克)(产率: 26%)。

c) 将4-氯氯苄(0.21克, 1.3毫摩尔)添加至N-(2-((3-外向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)

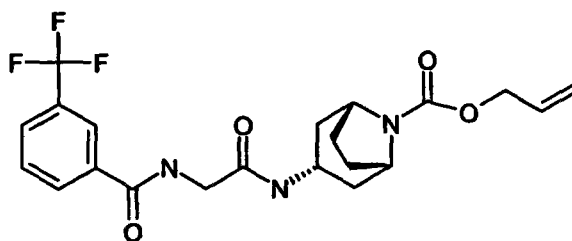
基)苯甲酰胺(0.4克, 0.9毫摩尔)与三乙胺(0.37毫升, 2.6毫摩尔)在无水丙酮(15毫升)中的溶液内。将混合物于回流下搅拌6小时。使其在真空中浓缩, 并使所获得的粗制物溶于二氯甲烷中。将其以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 并使有机相以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。在硅胶上层析, 获得N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺(0.27克)(产率: 53%)。

实施例 111

N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺



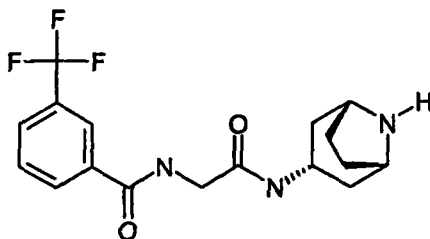
a) (3-外向)-3-({N-[3-(三氟甲基)苯甲酰基]甘氨酸基}氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



使3-(三氟甲基)苯甲酸(0.25克, 1.3毫摩尔)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)(0.17克, 0.9毫摩尔)及1-羟基苯并三唑水合物(HOBT)(0.25克, 1.9毫摩尔)溶于二氯甲烷(42毫升)中。将其在室温下搅拌5分钟。添加(3-外向)-3-(甘氨酸基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体21)(0.3克, 1.1毫摩尔)。将混合物在室温下搅拌2小时。将其以饱和碳酸

钾水溶液、硫酸氢钾的10%水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤。使有机相以硫酸钠脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩，而得标题化合物(0.5克)(产率：100%)。

b) N-(2-((3-外向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

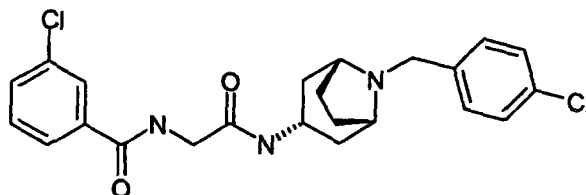


将(3-外向)-3-({N-[3-(三氟甲基)苯甲酰基]甘氨酸基}氨基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(0.50克，1.14毫摩尔)添加至氢氧化钾(0.05克)的85%水溶液与3毫升异丙醇中。将混合物于回流下搅拌48小时。再添加0.15克氢氧化钾的85%水溶液与15毫升异丙醇，并将混合物于回流下再搅拌6小时。在真空中借浓缩脱除异丙醇，并添加二氯甲烷与水。将有机相以水洗涤，以硫酸钠脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩，得标题化合物(0.25克)(产率：62%)。

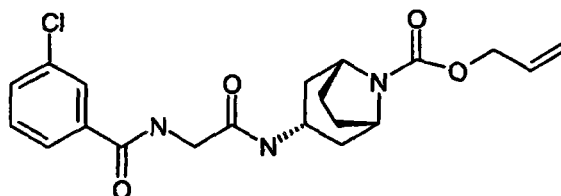
c) 将4-氯氯苄(0.085克，0.53毫摩尔)添加至N-(2-((3-外向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(0.125克，0.35毫摩尔)与三乙胺(0.15毫升)在无水分酮(2毫升)中的溶液内。将混合物于回流下搅拌12小时。使其在真空中浓缩，并使所获得的粗制物溶于二氯甲烷中。将其以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，并使有机相以硫酸钠脱水干燥，过滤，并在真空中浓缩。经逆相层析，获得N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺(0.01克)(产率：6%)。

实施例 112

3-氯-N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺

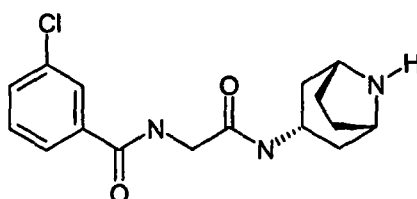


a) (3-外向)-3-{[N-(3-氯苯甲酰基)甘氨酰基]氨基}-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯



使3-氯苯甲酸(0.21克, 1.3毫摩尔)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl)(0.17克, 0.9毫摩尔)及1-羟基苯并三唑水合物(HOBT)(0.25克, 1.9毫摩尔)溶于二氯甲烷(42毫升)中。将其在室温下搅拌5分钟。添加(3-外向)-3-(甘氨酰胺基)-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(中间体21)(0.3克, 1.1毫摩尔)。将混合物在室温下搅拌2小时。将其以饱和碳酸钾水溶液、硫酸氢钾的10%水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤。使有机相以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得标题化合物(0.33克)(产率: 74%)。

b) N-(2-((3-外向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-氯苯甲酰胺

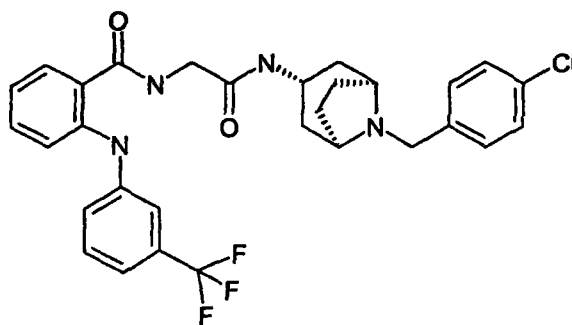


将(3-外向)-3-{[N-(3-氯苯甲酰基)甘氨酸基]氨基}-8-氮双环并[3.2.1]辛烷-8-羧酸烯丙酯(0.33克, 0.81毫摩尔)添加至氢氧化钾(0.05克)的85%水溶液与3毫升异丙醇中。将混合物于回流下搅拌48小时。再添加0.15克氢氧化钾的85%水溶液与15毫升异丙醇, 并将混合物于回流下再搅拌6小时。在真空中借浓缩脱除异丙醇, 并添加二氯甲烷与水。将有机相以水洗涤, 以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩, 得标题化合物(0.15克)(产率: 58%)。

c) 将4-氯氯苄(0.04克, 0.25毫摩尔)添加至N-(2-((3-外向)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-3-氯苯甲酰胺(0.150克, 0.47毫摩尔)与三乙胺(0.065毫升)在无水丙酮(2毫升)中的溶液内。将混合物于回流下搅拌2小时。使其在真空中浓缩, 并使所获得的粗制物溶于二氯甲烷中。将其以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 并使有机相以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。经逆相层析, 获得3-氯-N-(2-((3-外向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)苯甲酰胺(0.007克)(产率: 3%)。

实施例 113

N-(2-((3-内向)-8-(4-氯苄基)-8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺



将4-氯氯苄(0.5克, 3.1毫摩尔)添加至N-(2-((3-内向)-8-氮双

环并[3.2.1]辛-3-基氨基)-2-氧代乙基)-2-(3-(三氟甲基)苯基氨基)苯甲酰胺(中间体29)(0.84克, 1.9毫摩尔)与三乙胺(0.87毫升, 6.2毫摩尔)在无水丙酮(20毫升)中的溶液内。将混合物于回流下搅拌8小时。使其在真空中浓缩, 并使所获得的粗制物溶于二氯甲烷中。将其以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 并使有机相以硫酸钠脱水干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。在硅胶上层析, 获得标题化合物(0.55克)(产率: 51%)。

药理学活性

结合检测

结合检测在96孔微滴定板(Costar, 目录编号3604)中进行, 使用总体积200微升的检测缓冲液, 其由50mM HEPES, pH 7.4, 5mM MgCl₂, 1mM CaCl₂, 0.2% BSA, 及蛋白酶抑制剂的鸡尾酒式混合药(Roche, 参考1697498)所组成。

结合反应经由将含有人类CCR1受体的2微克细胞膜(Perkin Elmer, RBHCC1M)与15pM重组人类[125I]-MIP1a (Amersham Biosciences, 参考IM285, 2200 Ci/毫摩尔), 在不同浓度待测化合物不存在或存在下, 伴随着1毫克/孔麦芽凝聚素SPA珠粒(Amersham Biosciences, RPNQ0001)一起培养而进行。使结合作用于轨道振荡器上, 在室温下进行1小时。在Wallac Trilux Microbeta计数器上测定结合放射活性。专一性结合使用100 μ M的冷MIP1a测定。

经测试的所有本发明化合物, 在CCR1结合检测中, IC₅₀均低于10 μ M。

本发明的8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基的N-酰胺衍生物, 可用于治疗或预防已知容易在CCR1受体的拮抗剂治疗作用下而得到改善的疾病。此种疾病例如关节炎、过敏性气喘、肺纤维

变性、呼吸道病毒感染、丝球体性肾炎、肾移植排斥、败血病、动脉粥样硬化、多发性硬化、阿耳滋海默氏疾病及心脏移植排斥。

因此，本发明的8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基的N-酰胺衍生物，及其药学上可接受的盐，以及包含此种化合物及/或其盐的医药组合物，可用于治疗人类身体病症的方法中，其包括对需要此种治疗的患者施用有效量的本发明8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基的N-酰胺衍生物，或其药学上可接受的盐。

当与其它药物合并投药时，本发明化合物亦为有利的，譬如口服DMARD (改善疾病的抗风湿药物)，譬如胺甲喋呤、来氟米特(leflunomide)、水杨酸偶氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、羟氯喹(hydroxycloquine)、硝基咪唑硫嘌呤及金盐；趋化因子受体CCR2至CCR10，CXCR1至CXCR6、XCR1、XCR2或CX3CR1的拮抗剂；生物制剂，譬如抗-TNF单株抗体(修美乐(Humira)，类克(Remicade))、TNF受体的可溶性拮抗剂(依那西普(Enbrel))、阿巴他塞(Abatcept)(CTLA-4-Ig)，抗-CD20抗体，譬如利妥昔(Rituximab)，抗-IL-6R抗体，譬如阿利马伯(Atlizumab)，或抗-IL-12抗体；会抑制涉及细胞因子合成的靶子的小分子，譬如PDE4抑制剂、p38 MAPK抑制剂、MAPKAP-K2抑制剂或P2X7受体拮抗剂；干扰素 β 受体配位体；及格拉默(glatiramer)醋酸盐。

本发明亦提供医药组合物，其包含至少一种式(I) 8-氮双环并[3.2.1]辛-3-基的N-酰胺衍生物或其药学上可接受的盐，作为活性成分，伴随着药学上可接受的赋形剂，譬如载剂或稀释剂。活性成分可占组合物重量的0.001%至99%，较佳为0.01%至90%，依配方的性质，及在应用之前是否要进一步稀释而定。组合物较佳以适合口腔、局部、鼻、直肠、经皮或可注射投

药的形式构成。

与活性化合物或此种化合物的盐混合以形成本发明组合物的药学上可接受的赋形剂，本身是所习知的，且所使用的实际赋形剂依准备施用组合物的方法等因素而定。

本发明的组合物较佳适合注射与经口投药。在此情况中，供口服投药用的组合物可采取片剂、经阻滞片剂、舌下片剂、胶囊、吸入气溶胶、吸入溶液、吸入干粉或液体制剂的形式，譬如混合物、酏剂、糖浆或悬浮液，全部含有本发明化合物；这种制剂可借由此项技艺中所习知的方法制成。

可用于制备组合物的稀释剂包括可与活性成分相容的液体与固体稀释剂，若需要则伴随着使用着色剂或调味剂。片剂或胶囊可合宜地含有2至500毫克的活性成份，或其等量的盐。

适合口服使用的液体组合物可呈溶液或悬浮液形式。溶液可为活性化合物的可溶性盐或其它衍生物的水溶液，伴随着例如蔗糖，以形成糖浆。悬浮液可包含本发明的不溶性活性化合物，或其药学上可接受的盐，伴随着水，以及悬浮剂或调味剂。

供非经肠注射的组合物可制自可溶性盐，其可以冻干，也可以不冻干，且其可被溶解于不含热原的水性媒质或其它适当的非经肠注射流体中。

有效剂量通常在每天2-2000毫克活性成分的范围内。日服剂量可以每天服用一次或多次，较佳为1至4次。本发明将进一步借下述实施例说明。这些实施例仅以说明方式给出，并不能被解释为限制。

本发明化合物及供其使用的中间体的合成，借下述实例

说明(1至113)，包括制备中间体1至51，其并不以任何方式限制本发明的范围。

一般情况试剂、原料及溶剂购自供货商，并按原样使用。浓缩指在真空下，使用Büchi旋转蒸发器蒸发。当必要时，反应产物通过在硅胶(40-63微米)上用指定溶剂体系进行快速层析而纯化。光谱数据被记录在Varian Gemini 200光谱仪、Varian Gemini 300光谱仪、Varian Inova 400光谱仪及Brucker DPX-250光谱仪上。熔点被记录在Büchi 535装置上。HPLC-MS在装有Gilson活塞泵321、Gilson 864真空除气器、Gilson液体处理器215、Gilson 189注射模块、Gilson Valvemate 7000、1/1000分流器、Gilson 307补充泵、Gilson 170二极管阵列检测器及Thermoquest Finnigan aQa检测器的Gilson仪器上进行。半预备纯化使用Symmetry C18逆相管柱(100 Å，5微米，19 x 100毫米，购自WATERS)，并以水/甲酸铵(0.1%，pH=3)与乙腈/甲酸铵(0.1%，pH=3)作为流动相进行。

下表显示了实施例1至113化合物在前文段落中所述条件下的保留时间。

实例	保留时间 (分钟)
1	9.6
2	9.7
3	6.6
4	6.6
5	5.5
6	5.8
7	6.3

8	6.5
9	6.2
10	7
11	5.8
12	9.6
13	5.9
14	6.2
15	7.2
16	4.9
17	6.7
18	6.7
19	5.3
20	6.2
21	6.7
22	6.2
23	6.8
24	5.9
25	6.6
26	6.6
27	6.7
28	6.1
29	5.3
30	6
31	6.4
32	6.1
33	4.9
34	4.6
35	6.2

36	6.6
37	6.4
38	7.4
39	7.7
40	6.7
41	5.2
42	5.3
43	5.6
44	7.6
45	7
46	4.4
47	6.1
48	6.3
49	8.2
50	9.6
51	10.2
52	7.1
53	7.5
54	7.9
55	5.3
56	6.9
57	6.8
58	7.1
59	7.2
60	6.9
61	5
62	7.3
63	8

64	6.1
65	7.9
66	7.9
67	6
68	6.3
69	5.5
70	6.1
71	6.7
72	5.3
73	5.8
74	6
75	5.6
76	6.1
77	5.2
78	6.6
79	6.2
80	6.2
81	8.1
82	6.3
83	8.1
84	6.2
85	6
86	8.8
87	8.5
88	8.1
89	8.8
90	6.5
91	5.6

92	5.4
93	6.5
94	6.7
95	6.7
96	6.2
97	8.4
98	8.5
99	7.8
100	5.6
101	7.4
102	6.7
103	7.3
104	6.4
105	6.2
106	6.5
107	6.3
108	6.5
109	7.8
110	14.8
111	6.3
112	5.7
113	15