



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102459227 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 20

(21) 申请号 201080027641. 6

(22) 申请日 2010. 04. 15

(30) 优先权数据

61/170, 307 2009. 04. 17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 12. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/031265 2010. 04. 15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/121046 EN 2010. 10. 21

(73) 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

(72) 发明人 张旭庆 H·R·赫夫奈格尔 侯翠玢

D·L·约翰森 隋治华

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

代理人 李进 刘健

(51) Int. Cl.

C07D 401/08 (2006. 01)

C07D 403/08 (2006. 01)

C07D 413/08 (2006. 01)

C07D 417/08 (2006. 01)

A61K 31/4427 (2006. 01)

A61K 31/437 (2006. 01)

A61K 31/433 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

C07D 205/04 (2006. 01)

C07D 403/10 (2006. 01)

C07D 405/08 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 20030004151 A1, 2003. 01. 02, 权利要求  
1 — 25.

CN 1741994 A, 2006. 03. 01,

审查员 田丁丁

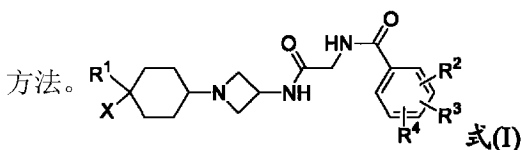
权利要求书22页 说明书149页

(54) 发明名称

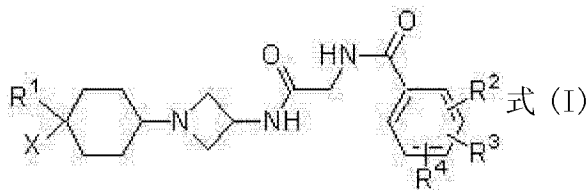
CCR2 的 4- 氮杂环丁烷基 -1- 苯基 - 环己烷  
拮抗剂

(57) 摘要

本发明包括式 (I) 化合物: 其中: X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>  
和 R<sup>4</sup> 是如说明书中所定义的。本发明还包括预防、  
治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法, 其中所述  
综合征、障碍或疾病为 II 型糖尿病、肥胖症和哮喘。  
本发明还包括通过施用治疗有效量的至少一  
种式 (I) 化合物来抑制哺乳动物中的 CCR2 活性的



1. 一种式 (I) 化合物及其可药用盐,



其中:

X 为  $\text{NH}_2$ 、F、H、SH、 $\text{S(O)CH}_3$ 、 $\text{SCH}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{CH}_3$  或 OH;

$\text{R}^1$  为任选被一个或两个取代基取代的苯基,所述取代基中的一个选自: $\text{OC}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{SC}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{SOC}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}$  烷基、 $-\text{OSO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}_{(1-4)}$  烷基、 $-\text{OSO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{NHSO}_2\text{C}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ 、OH、 $\text{OC}_{(1-4)}$  烷基  $\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{OC}_{(1-4)}$  烷基  $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、F、Cl、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、CN、 $\text{C}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{NHC}_2\text{H}_4$ 、 $\text{NHC}_2\text{H}_4\text{C}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{NHCOC}_{(1-4)}$  烷基、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{NHCONH}_2$ 、 $\text{NHCONHC}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{CONHC}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{CH}_2\text{CONHC}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{C}_{(1-4)}$  烷基  $\text{CONH}_2$ 、 $\text{C}_{(1-4)}$  烷基  $\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{C}_{(1-4)}$  烷基  $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCHF}_2$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、吡咯烷基、苯氧基、苯基、 $\text{CH}_2$  苯基、 $\text{CH}_2$  四唑基和四唑基;而所述第二取代基,如果存在,则选自 F、 $\text{C}_{(2-4)}$  烷基和  $\text{OCH}_3$ ,或者所述苯基可在两个邻近碳原子上被取代而形成稠合的二环体系,所述二环体系选自苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]噁吩基、3H-苯并噁唑-2-酮基、3H-苯并咪唑-2-酮基、1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮基、1-甲基-1H-苯并咪唑基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2,3-二氢-苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基,其中所述 3H-苯并咪唑-2-酮基、1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮基和 1-甲基-1H-苯并咪唑基任选在任何氮原子上被  $\text{C}_{(1-4)}$  烷基取代;

$\text{R}^2$  为 H、 $\text{C}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NHCONHC}_{(1-4)}$  烷基、CN、F、Cl、Br、 $\text{CF}_3$ 、吡咯烷基、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $\text{CF}_2\text{H}$  或  $\text{OC}_{(1-4)}$  烷基;

$\text{R}^3$  为 F、Cl、 $\text{CF}_3$  或  $\text{OC}_{(1-4)}$  烷基;或者  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  可与它们连接的苯基合在一起形成苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2,3-二氢-苯并呋喃基或 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基基团;

$\text{R}^4$  为 H、 $\text{OC}_{(1-4)}$  烷基或 F。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物及其可药用盐,其中:

X 为  $\text{NH}_2$ 、F、H 或 OH;

$\text{R}^1$  为任选被一个或两个取代基取代的苯基,所述取代基中的一个选自: $\text{OC}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{SC}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{SOC}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}$  烷基、 $-\text{OSO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHC}_{(1-4)}$  烷基、 $-\text{OSO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{NHSO}_2\text{C}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ 、OH、 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、F、Cl、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、CN、 $\text{C}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{NHC}_2\text{H}_4$ 、 $\text{NHC}_2\text{H}_4\text{C}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{NHCOC}_{(1-4)}$  烷基、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{NHCONH}_2$ 、 $\text{NHCONHC}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{CONHC}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{CH}_2\text{CONHC}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$  烷基、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCHF}_2$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{OCF}_3$ 、环戊基、环己基、吗

啉基、哌嗪基、哌啶基、苯氧基、CH<sub>2</sub> 苯基、苯基、CH<sub>2</sub> 吡啶基、吡啶基、吡咯烷基、CH<sub>2</sub> 四唑基和四唑基；并且所述第二个取代基，如果存在，则选自 F、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 和 OCH<sub>3</sub>，或者所述苯基可在两个邻近碳原子上被取代而形成稠合的二环体系，所述二环体系选自 3H- 苯并噻唑-2- 酮基、3H- 苯并**噁**唑-2- 酮基、1, 3- 二氢- 苯并咪唑-2- 酮基、1- 甲基-1H- 苯并咪唑基、苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯基、2, 3- 二氢- 苯并呋喃基、2, 3- 二氢- 苯并 [1, 4] 二**噁**英基，其中所述 3H- 苯并**噁**唑-2- 酮基、1, 3- 二氢- 苯并咪唑-2- 酮基和 1- 甲基-1H- 苯并咪唑基任选在任何氮原子上被 C<sub>(1-4)</sub> 烷基取代；

R<sup>2</sup> 为 H、C<sub>(1-4)</sub> 烷基、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、N(C<sub>(1-4)</sub> 烷基)<sub>2</sub>、N(SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NHCONHC<sub>(1-4)</sub> 烷基、CN、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、吡啶基、吡咯烷基、OCF<sub>3</sub>、OCF<sub>2</sub>H、CF<sub>2</sub>H 或 OC<sub>(1-4)</sub> 烷基；

R<sup>3</sup> 为 F、Cl、CF<sub>3</sub> 或 OC<sub>(1-4)</sub> 烷基；或者，R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 可与它们连接的苯基合在一起形成苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯基基团；

R<sup>4</sup> 为 H、OCH<sub>3</sub> 或 F。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物及其可药用盐，其中：

R<sup>1</sup> 为任选被一个或两个取代基取代的苯基，所述取代基中的一个选自：OC<sub>(1-4)</sub> 烷基、SC<sub>(1-4)</sub> 烷基、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、N(C<sub>(1-4)</sub> 烷基)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHSO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub> 烷基、N(SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OH、F、Cl、CH<sub>2</sub>CN、CN、C<sub>(1-4)</sub> 烷基、NHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub> 烷基、OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—C≡CH、CONH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub> 烷基、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub> 烷基、CH<sub>2</sub>C(NH)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、吡咯烷基、CH<sub>2</sub> 四唑基和四唑基；并且所述第二个取代基，如果存在，则选自 F、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 和 OCH<sub>3</sub>，或者所述苯基可在两个邻近碳原子上被取代而形成稠合的二环体系，所述二环体系选自 3H- 苯并**噁**唑-2- 酮基、1, 3- 二氢- 苯并咪唑-2- 酮基、1- 甲基-1H- 苯并咪唑基、苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯基、2, 3- 二氢- 苯并呋喃基、2, 3- 二氢- 苯并 [1, 4] 二**噁**英基，其中所述 3H- 苯并噻唑-2- 酮基、3H- 苯并**噁**唑-2- 酮基、1, 3- 二氢- 苯并咪唑-2- 酮基和 1- 甲基-1H- 苯并咪唑基任选在任何氮原子上被 C<sub>(1-4)</sub> 烷基取代；

R<sup>2</sup> 为 H、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NHCONHC<sub>(1-4)</sub> 烷基、CN、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、吡啶基、吡咯烷基或 OCH<sub>3</sub>；

R<sup>3</sup> 为 F、Cl、CF<sub>3</sub> 或 OCH<sub>3</sub>；或者，R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 可与它们连接的苯基合在一起形成苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯基基团；

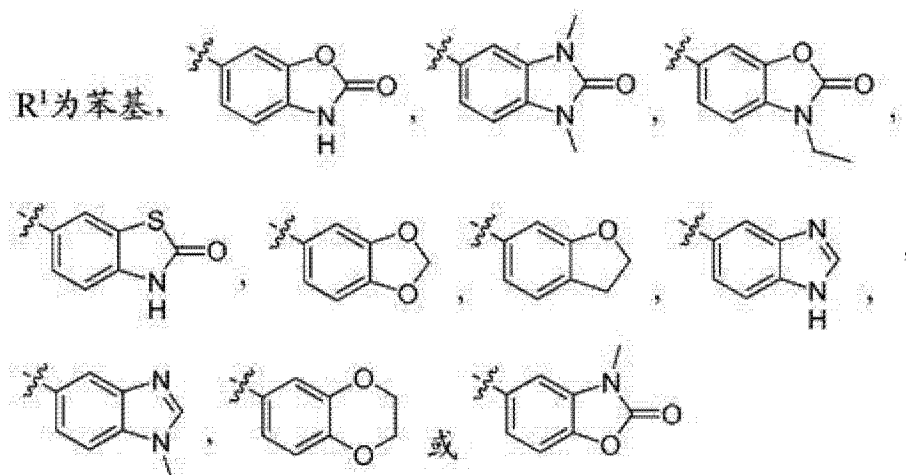
R<sup>4</sup> 为 H 或 F。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物及其可药用盐，其中：

R<sup>1</sup> 为任选被一个选自如下的取代基取代的苯基：OC<sub>(1-4)</sub> 烷基、SC<sub>(1-4)</sub> 烷基、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、N(C<sub>(1-4)</sub> 烷基)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHSO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub> 烷基、N(SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OH、F、Cl、CH<sub>2</sub>CN、CN、C<sub>(1-4)</sub> 烷基、NHCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub> 烷基、OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、—C≡CH、CONH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub> 烷基、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub> 烷基、CH<sub>2</sub>C(NH)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、吡咯烷基、CH<sub>2</sub> 四唑基和四唑基；或者所述苯基可被一个 OCH<sub>3</sub> 基团和一个 F 取代，或者所述苯基可在两个邻近碳原子上被取代

而形成稠合的二环体系,所述二环体系选自 3H- 苯并噻唑-2- 酮基、3H- 苯并 **噁** 唑-2- 酮基、1, 3- 二氢- 苯并咪唑-2- 酮基、1- 甲基-1H- 苯并咪唑基、苯并 [1, 3] 二氧杂环戊烯基、2, 3- 二氢- 苯并呋喃基、2, 3- 二氢- 苯并 [1, 4] 二 **噁** 英基,其中所述 3H- 苯并 **噁** 唑-2- 酮基、1, 3- 二氢- 苯并咪唑-2- 酮基和 1- 甲基-1H- 苯并咪唑基任选在任何氮原子上被 C<sub>(1-4)</sub> 烷基取代。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物及其可药用盐,其中:



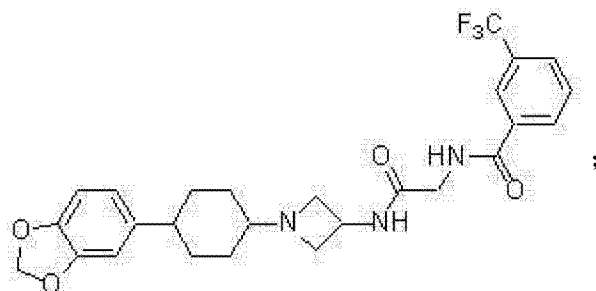
其中所述苯基任选被一个选自如下的取代基取代: OCH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、N(SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OH、F、Cl、CH<sub>2</sub>CN、CN、CH<sub>3</sub>、NHCOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CONH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>C(NH)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>、吡咯烷基、CH<sub>2</sub> 四唑基和四唑基;或者所述苯基可被一个 OCH<sub>3</sub> 基团和一个 F 取代;

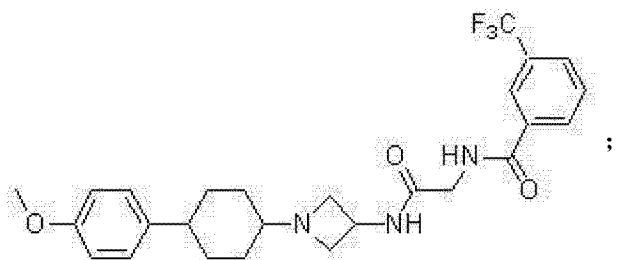
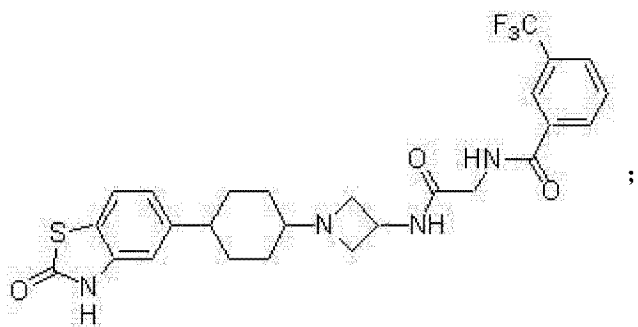
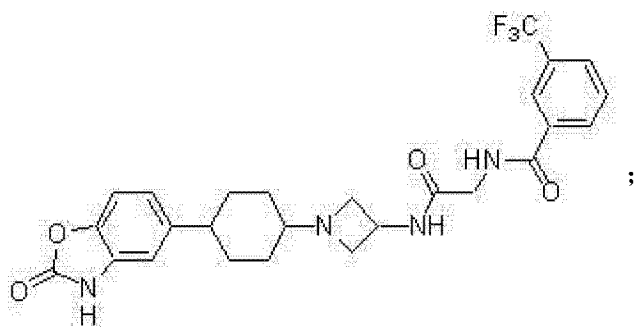
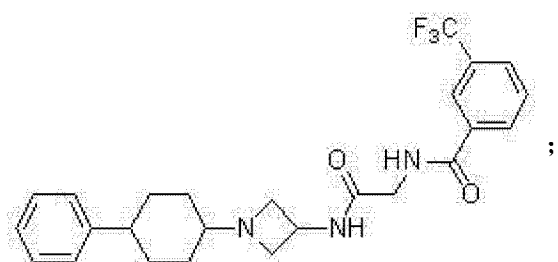
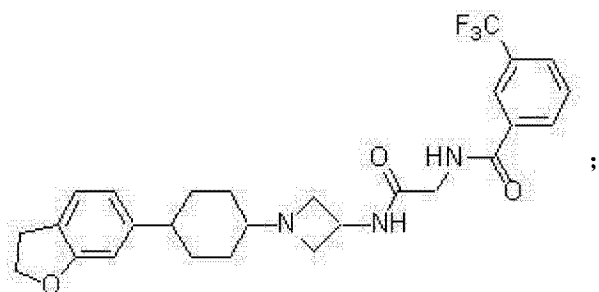
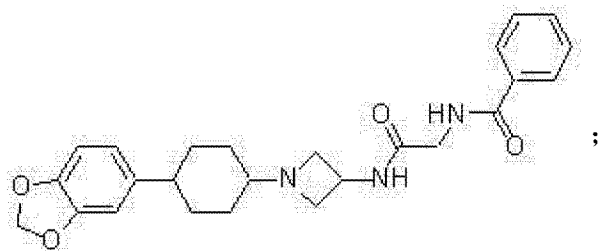
R<sup>2</sup> 为 H、F、Br、CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、N(SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NHCONHC<sub>(1-4)</sub> 烷基、吡咯烷基、吡啶基、OCH<sub>3</sub>;

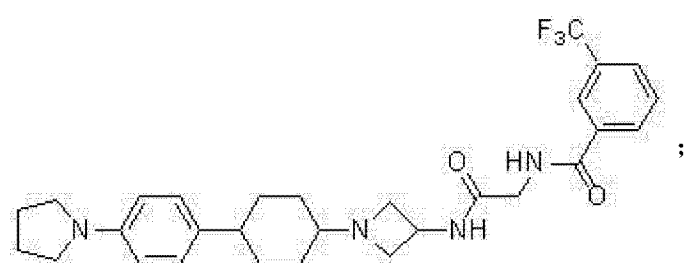
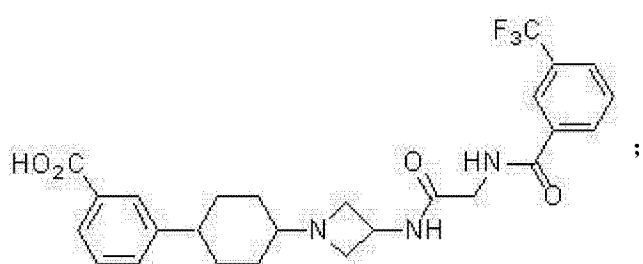
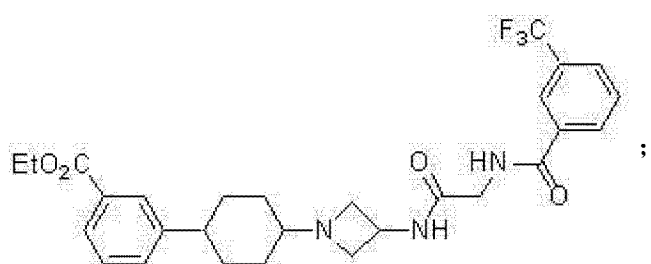
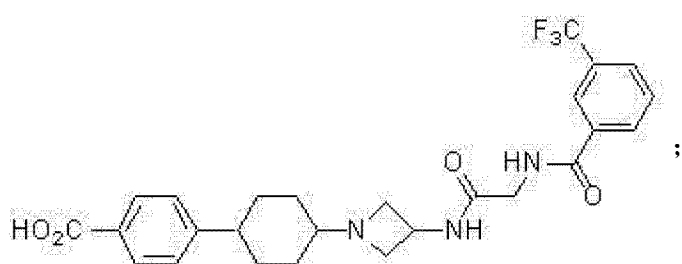
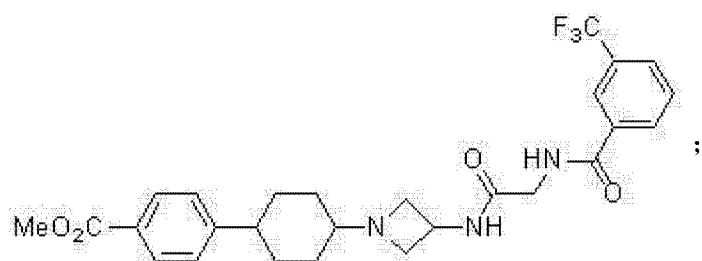
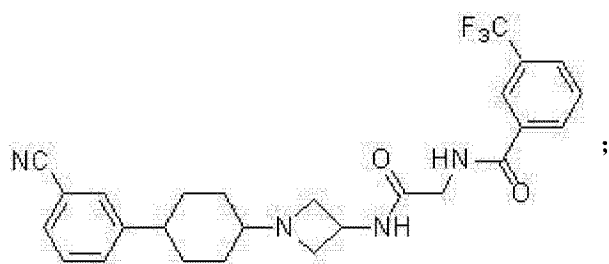
R<sup>3</sup> 为 CF<sub>3</sub>;

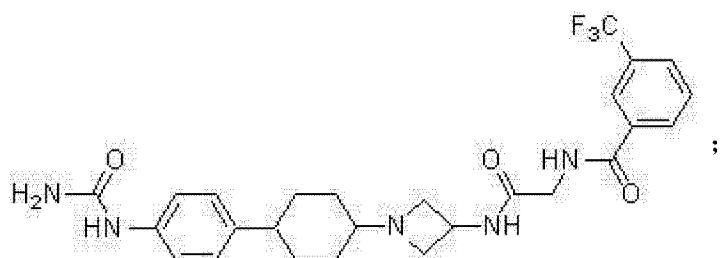
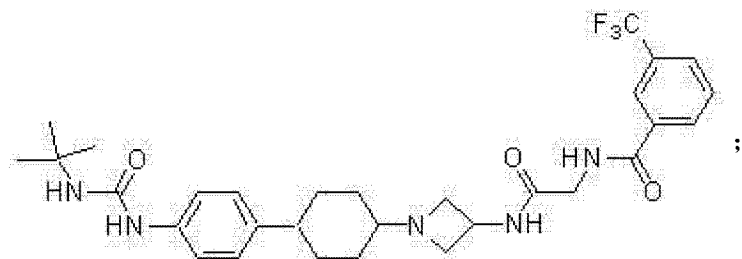
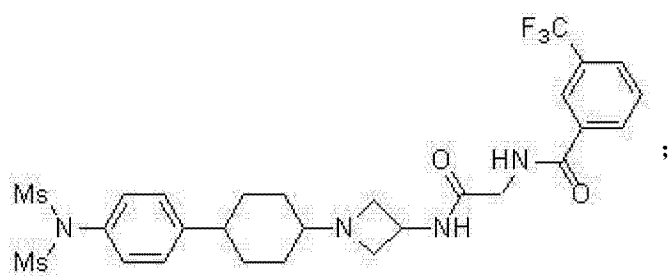
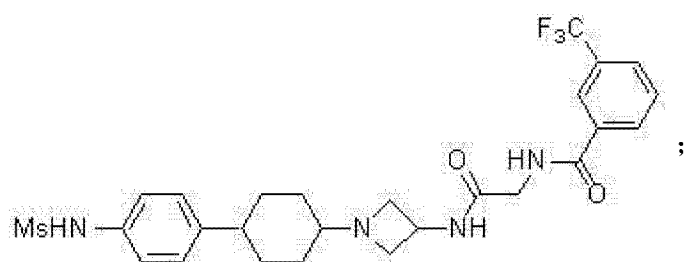
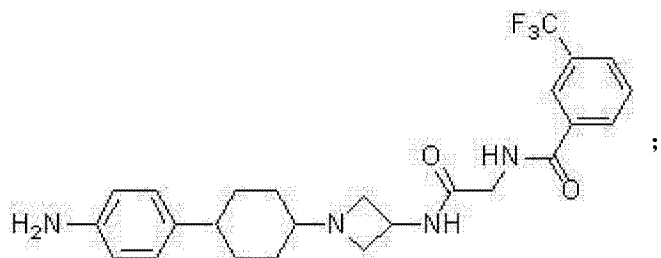
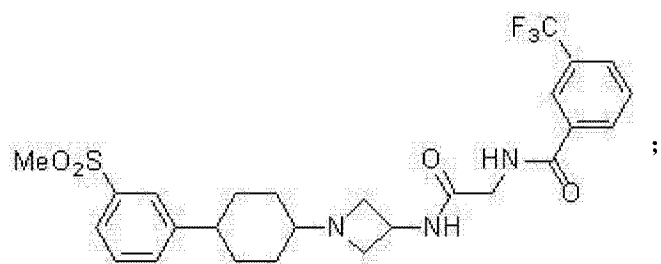
R<sup>4</sup> 为 H。

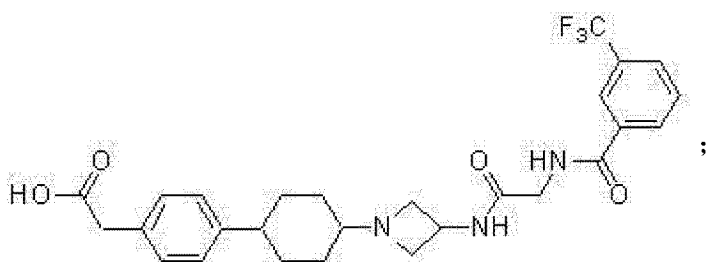
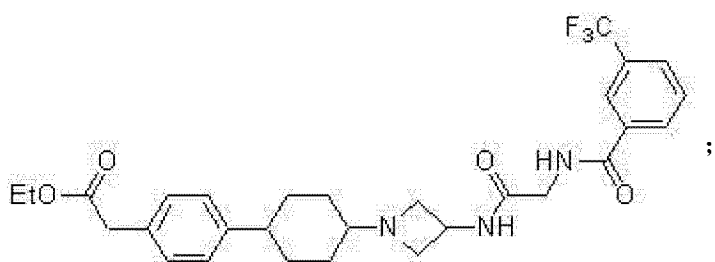
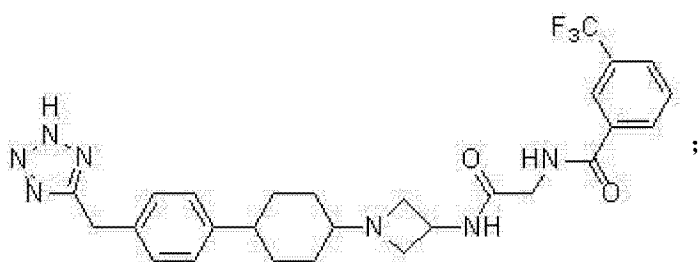
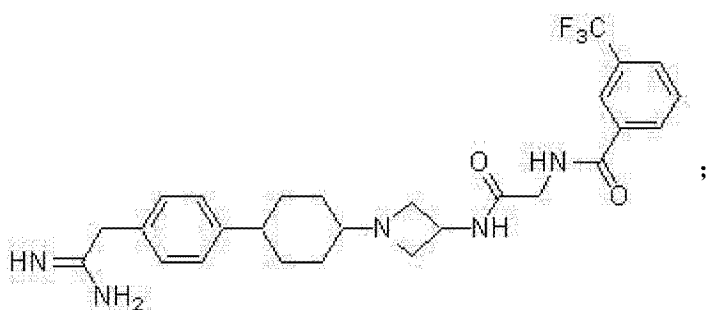
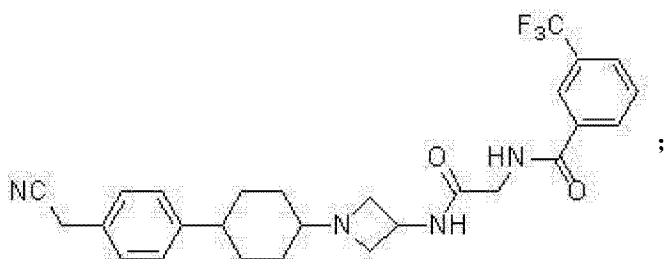
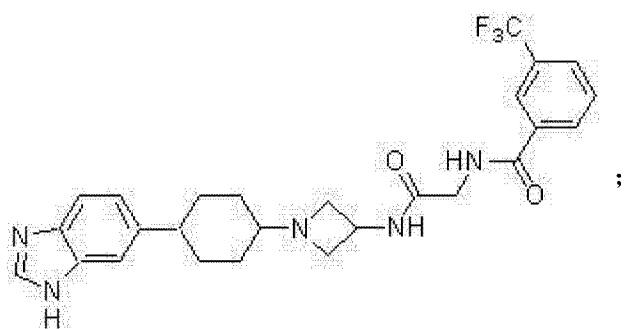
6. 一种化合物及其可药用盐,所述化合物选自:



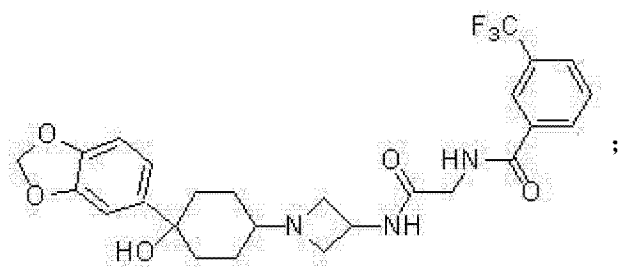
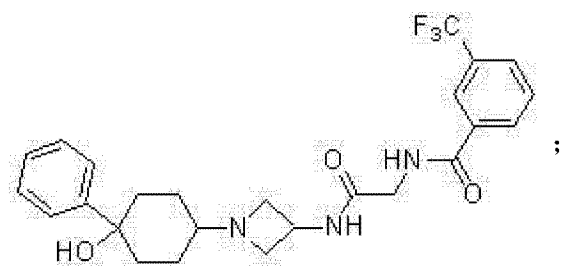
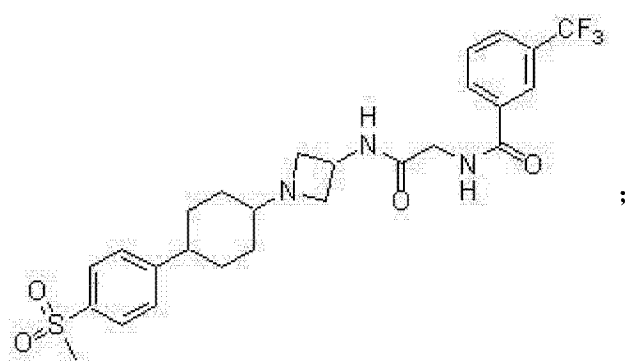
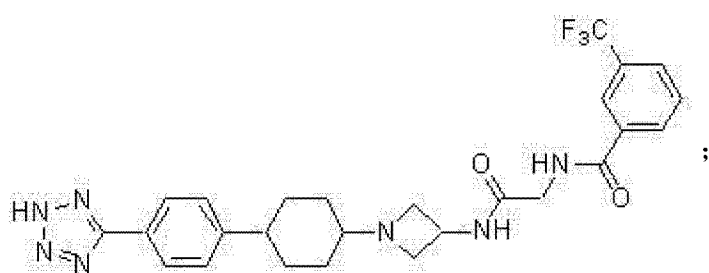
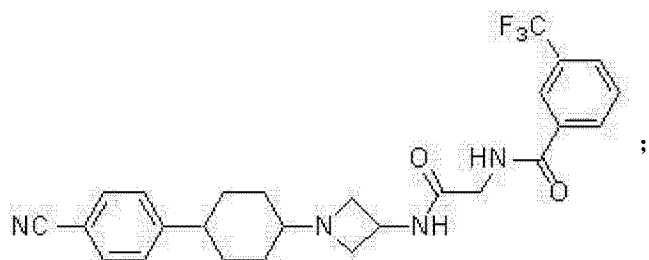
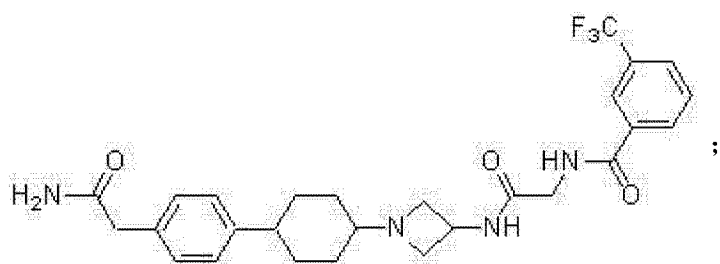


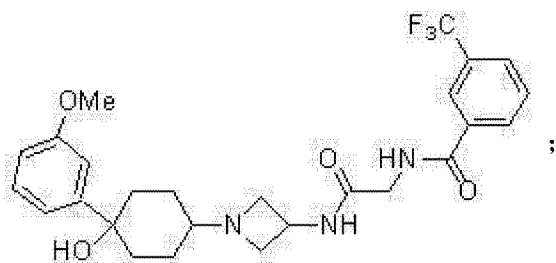
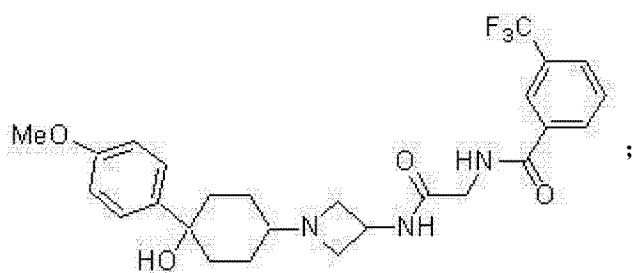
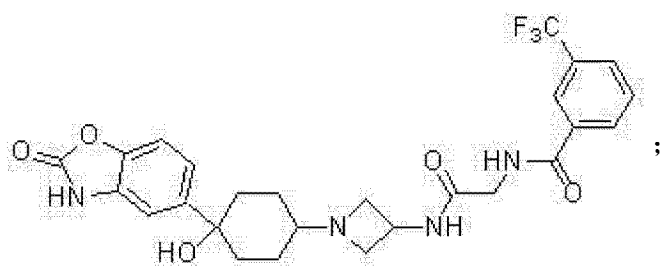
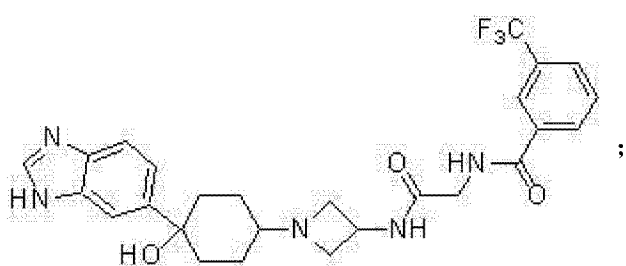
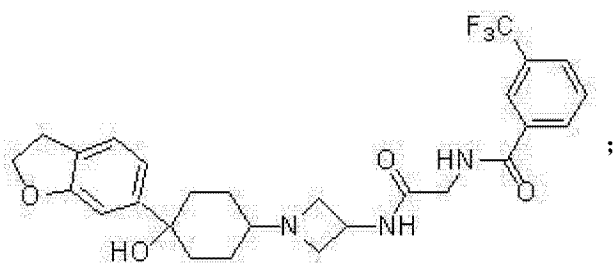
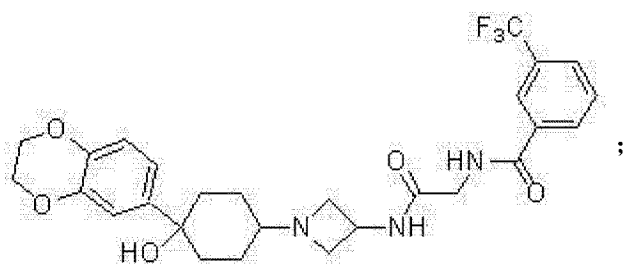


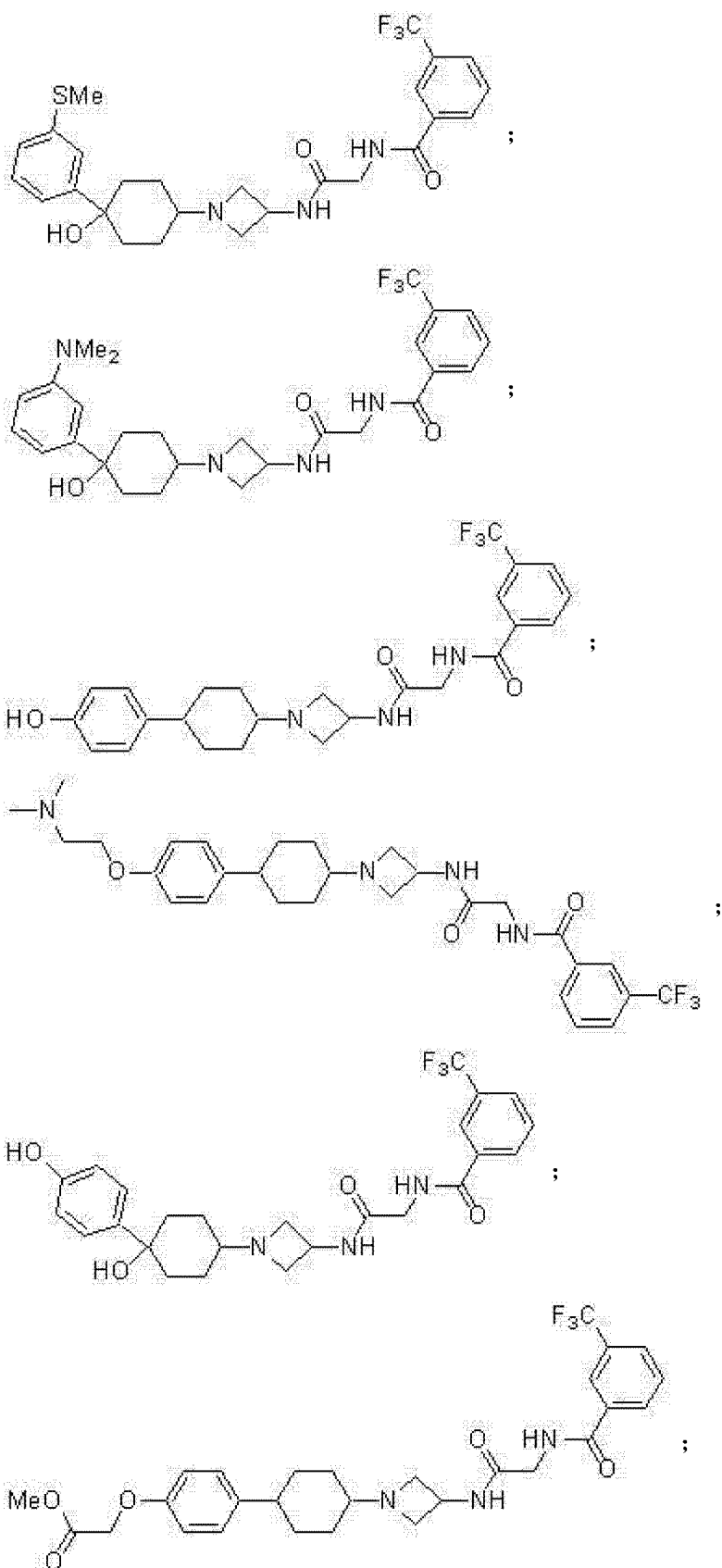


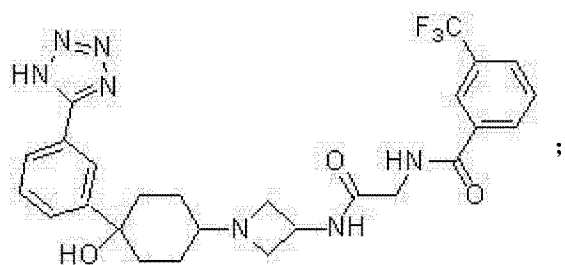
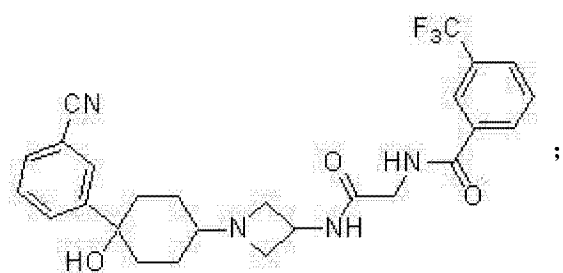
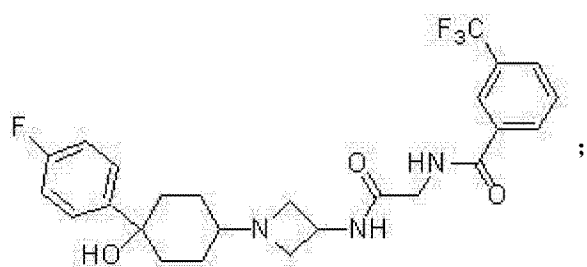
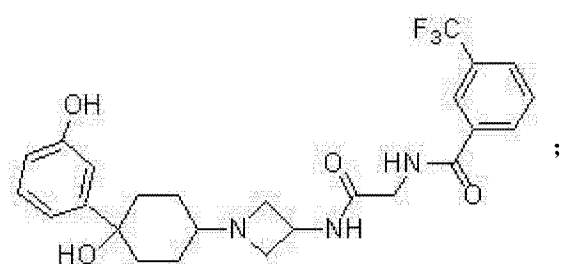
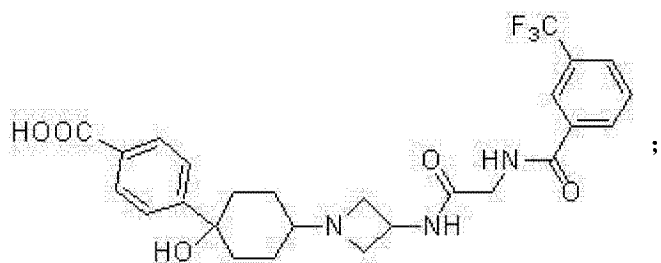
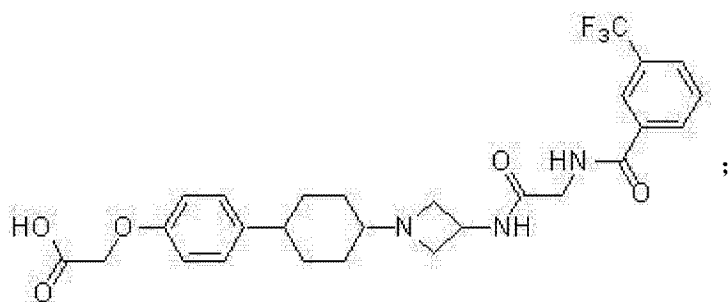


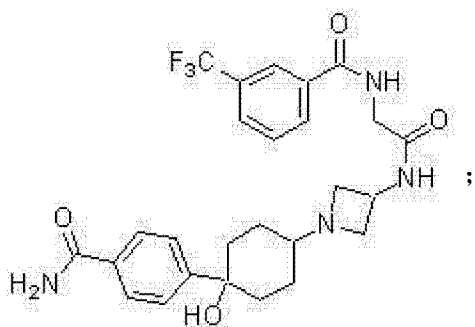
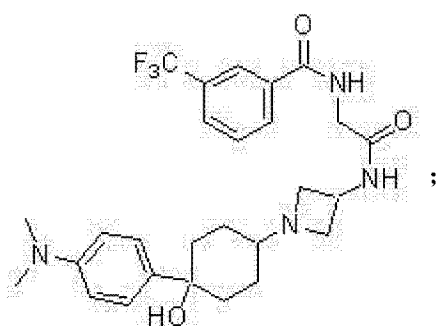
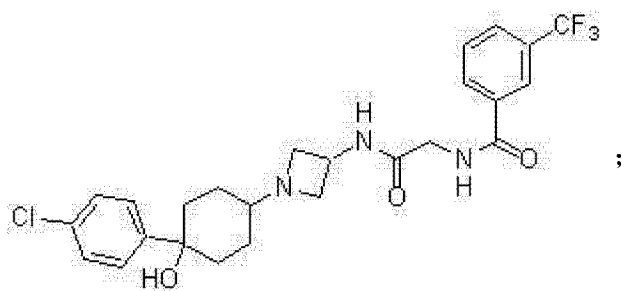
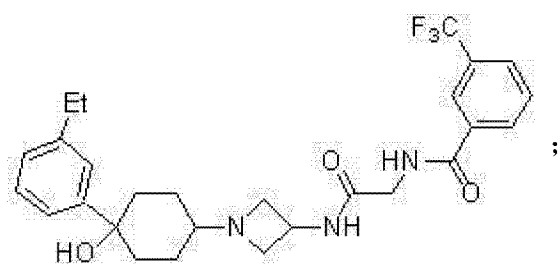
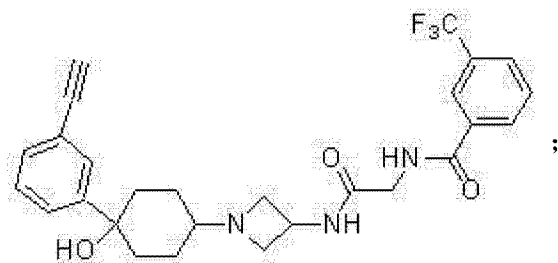
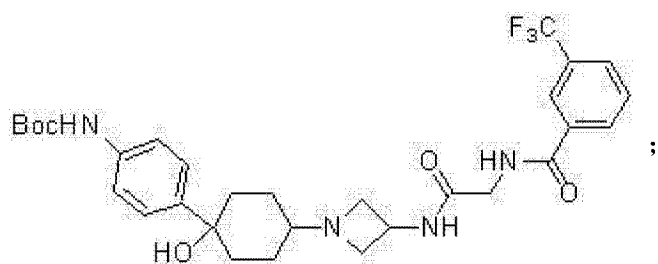


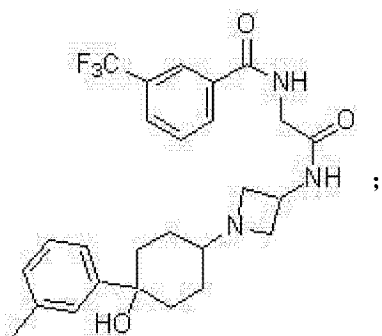
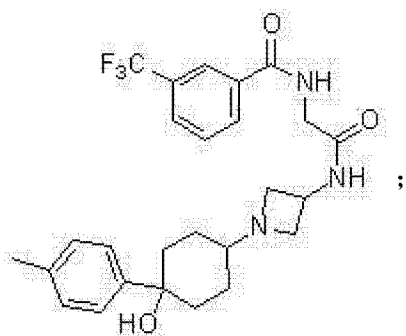
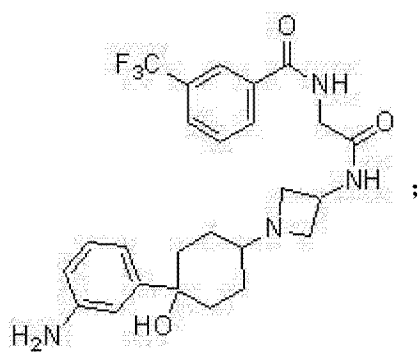
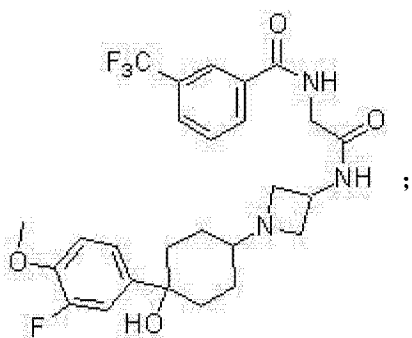
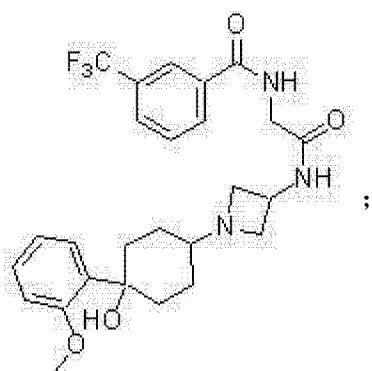


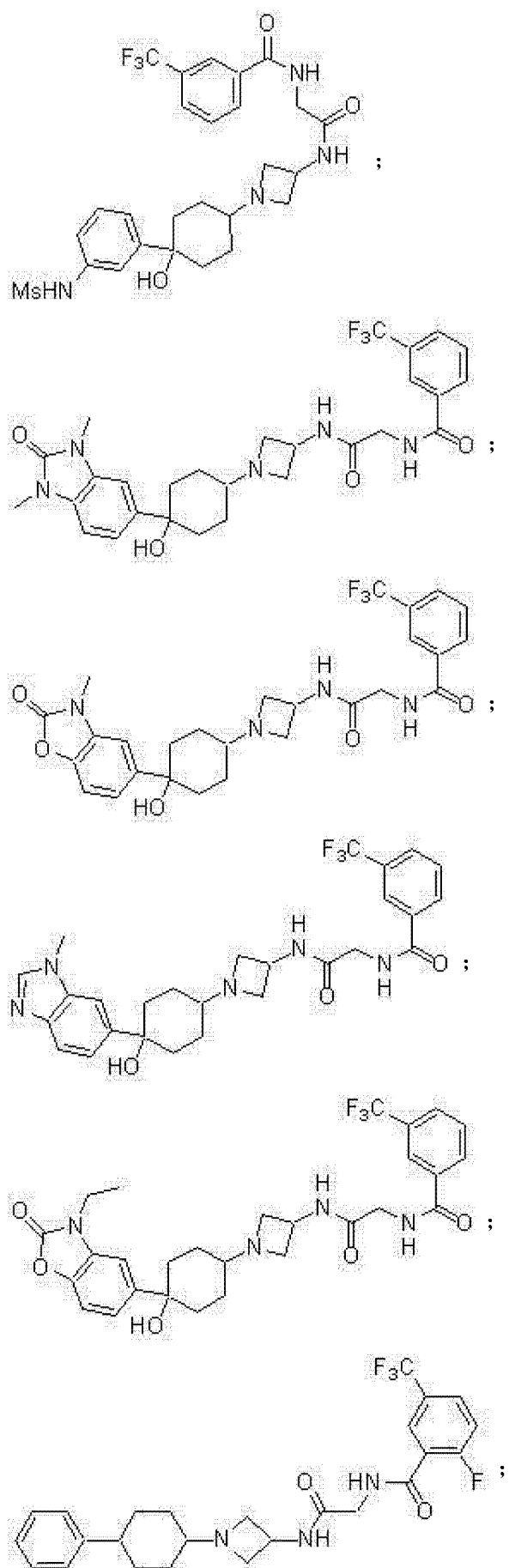


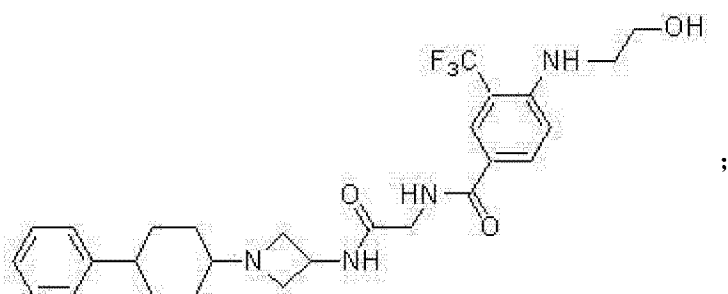
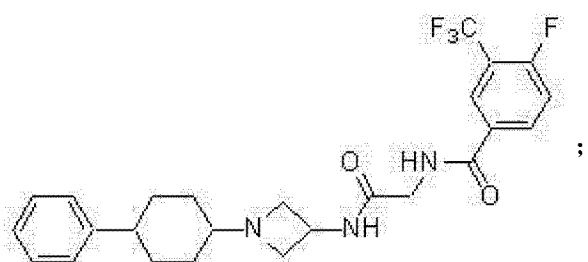
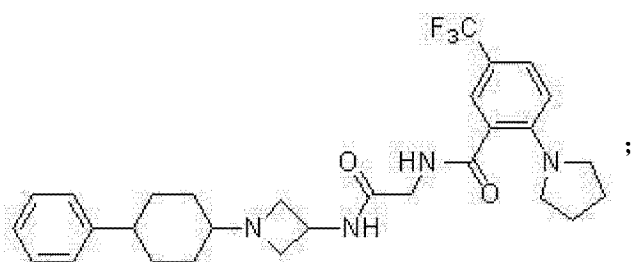
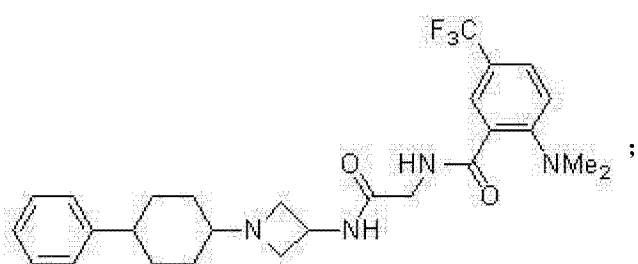
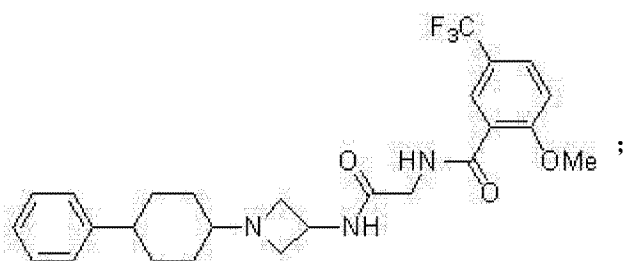
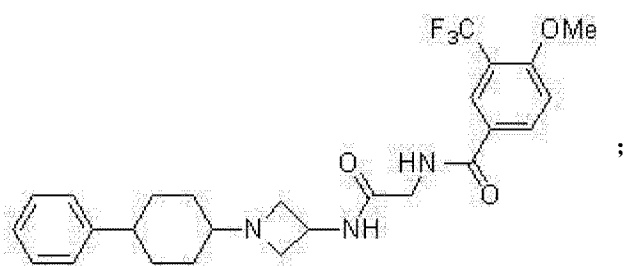




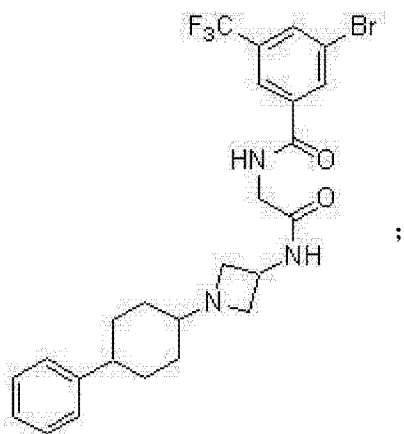
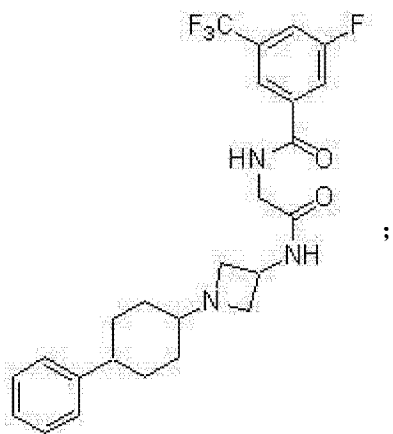
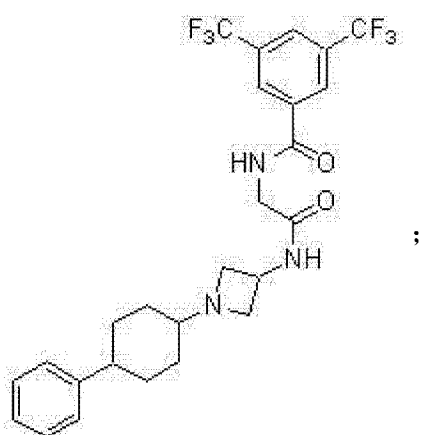
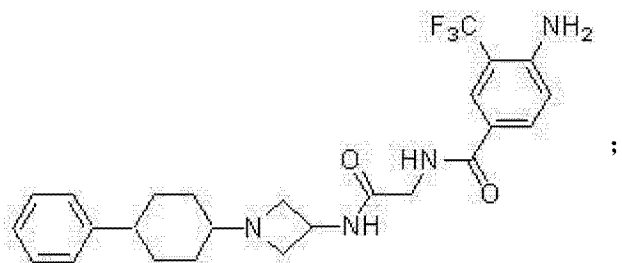
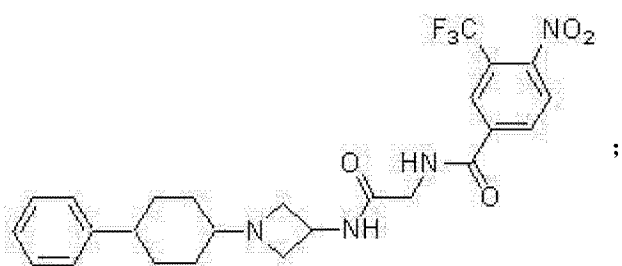


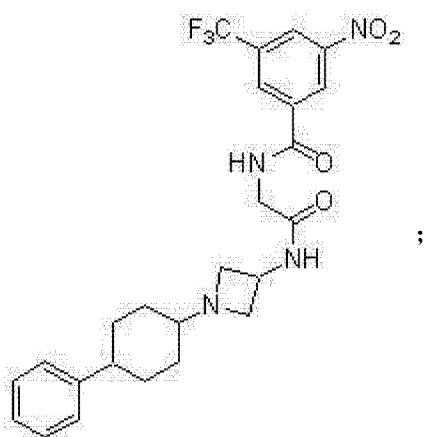




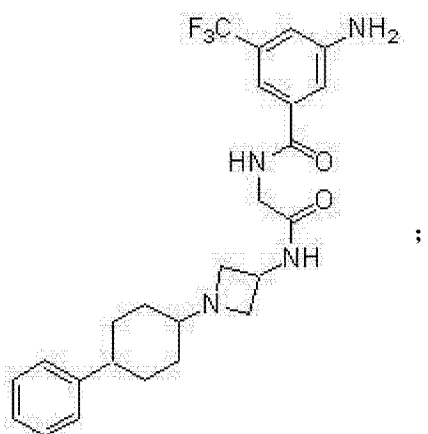




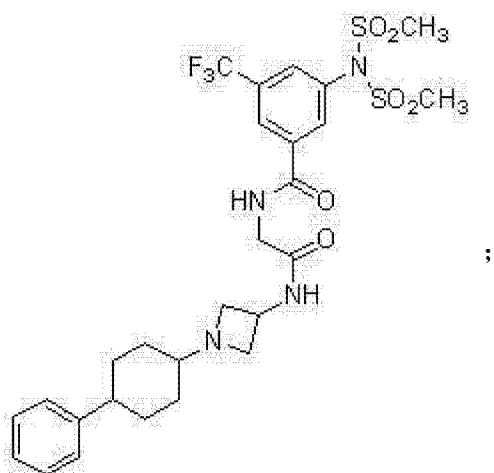




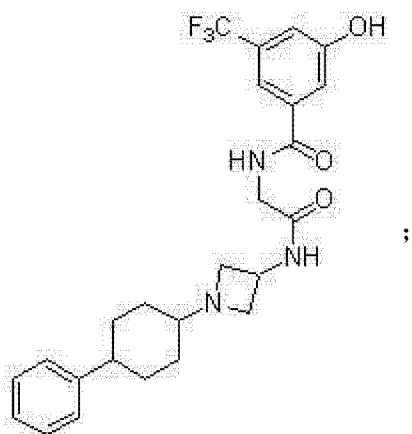
;



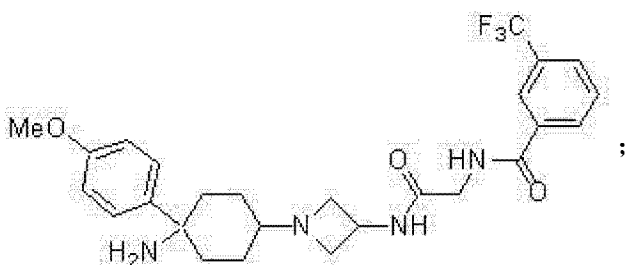
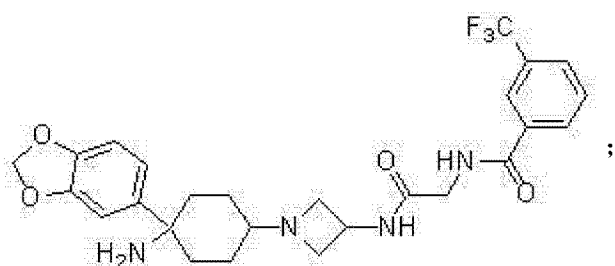
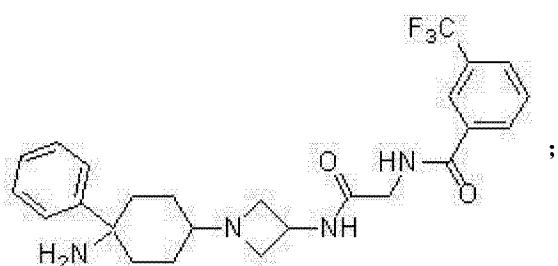
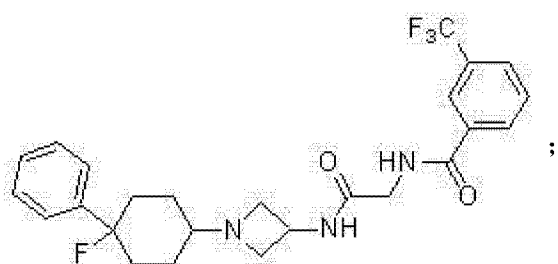
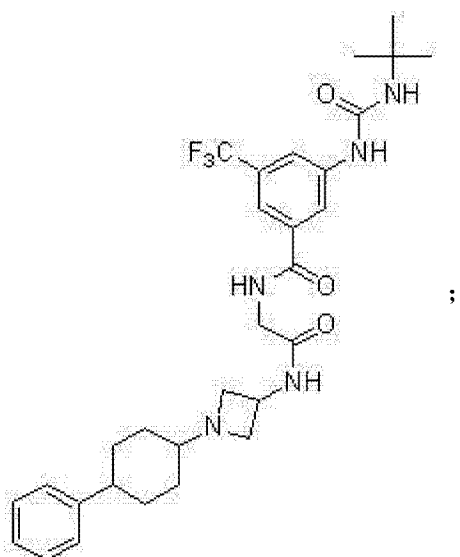
;

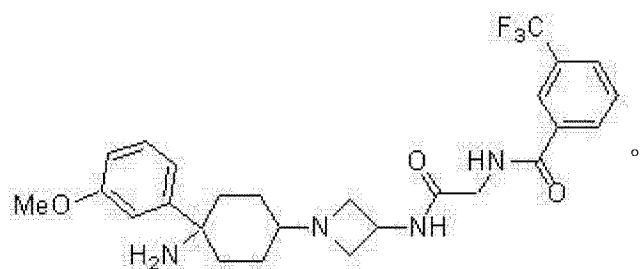


;

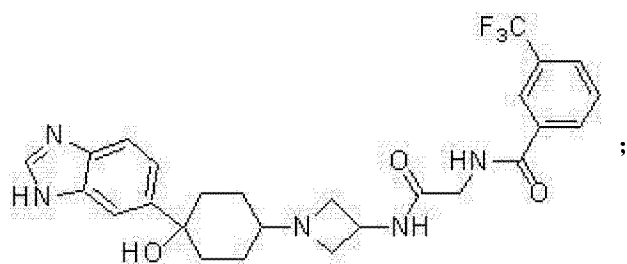
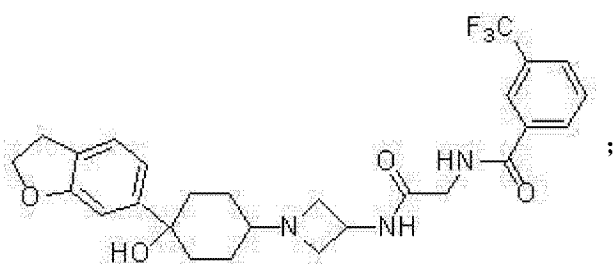
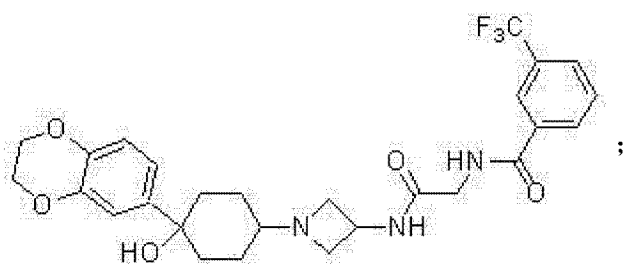
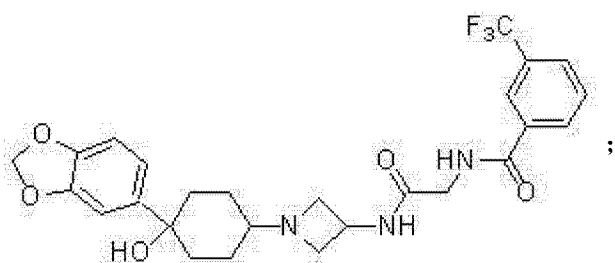
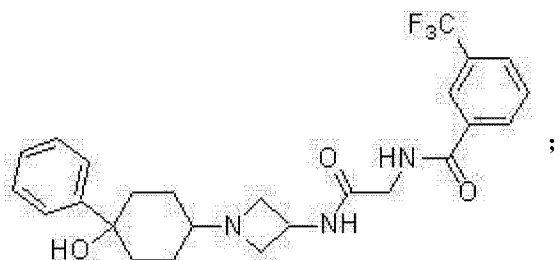


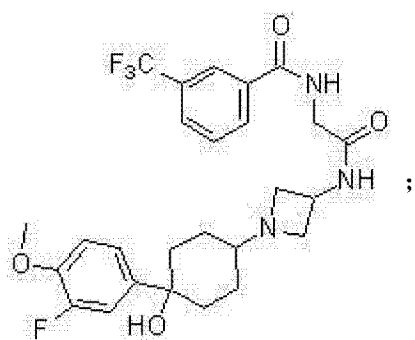
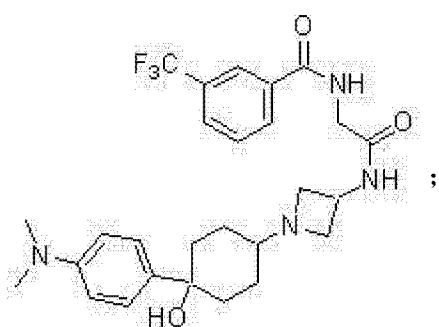
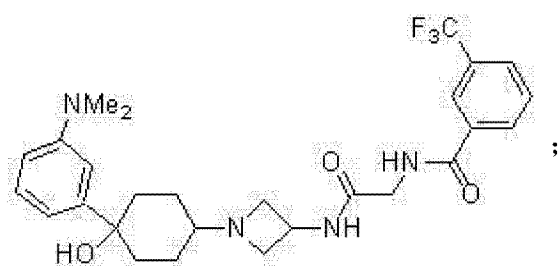
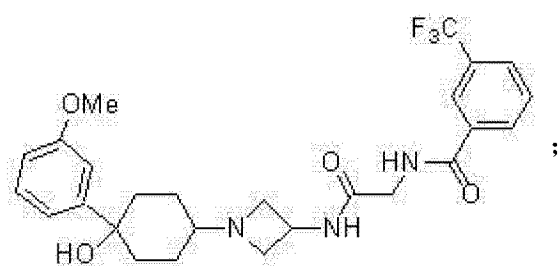
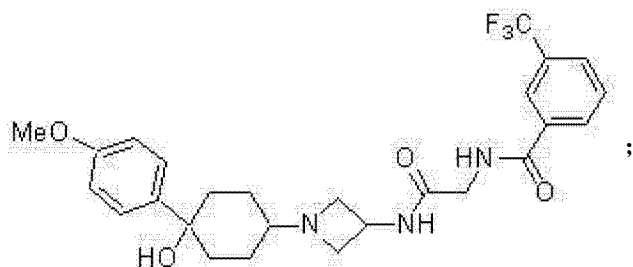
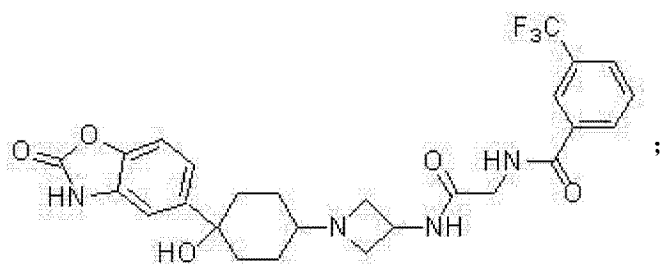
;

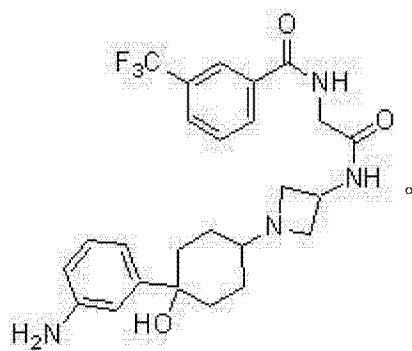




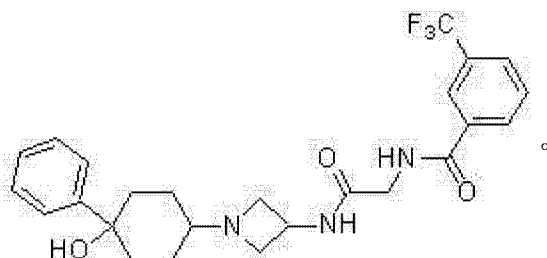
7. 根据权利要求 6 所述的化合物及其可药用盐,所述化合物选自:







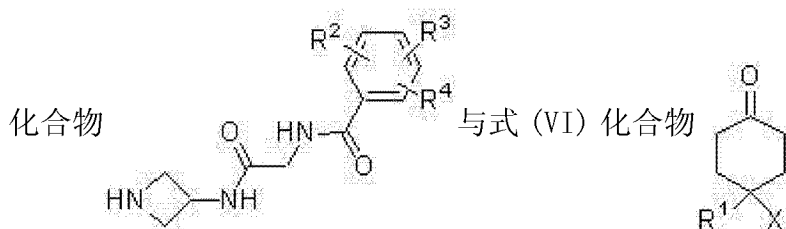
8. 根据权利要求 7 所述的化合物及其可药用盐,所述化合物为:



9. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求 1 所述的化合物和可药用载体。

10. 一种制备药物组合物的方法,所述方法包括将根据权利要求 1 所述的化合物与可药用载体混合。

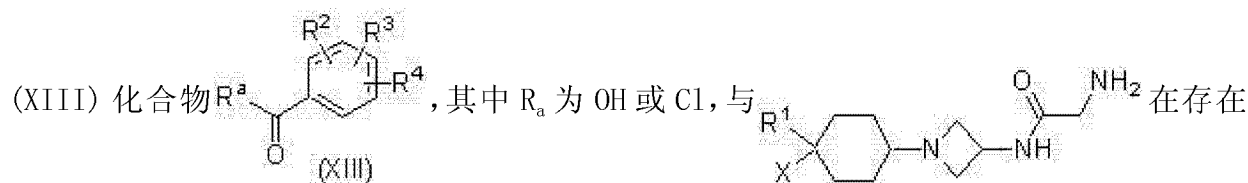
11. 一种用于制备根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物的方法,所述方法包括使式 (V)



在存在还原剂的情况下反应,以提供式 (I) 化合物,

其中  $R^1$ - $R^4$  和 X 的定义与权利要求 1 中的相同。

12. 一种用于制备根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物的方法,所述方法包括使式



HOBT/EDCI 或  $Et_3N$  的情况下反应,以提供式 (I) 化合物,

其中  $R^1$ - $R^4$  和 X 的定义与权利要求 1 中的相同。

13. 根据权利要求 1 所述的化合物在制备用于预防、治疗或改善受试者中 CCR2 介导的综合征、障碍或疾病的药物中的用途。

14. 根据权利要求 1 所述的化合物在制备用于预防、治疗或改善受试者中 CCR2 介导的炎性综合征、障碍或疾病的药物中的用途,其中所述综合征、障碍或疾病与升高的 MCP-1 表达或 MCP-1 过度表达相关,或者为伴随与升高的 MCP-1 表达或 MCP-1 过度表达相关的综合征、障碍或疾病的炎性病征。

15. 根据权利要求 1 所述的化合物在制备用于预防、治疗或改善受试者中综合征、障碍或疾病的药物中的用途,其中所述综合征、障碍或疾病选自:慢性阻塞性肺部疾病、眼科疾病、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、特应性皮炎、多发性硬化症、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、肾炎、器官同种异体移植排斥、纤维化肺、肾功能不全、I 型糖尿病、II 型糖尿病和糖尿病并发症、糖尿病性肾病变、糖尿病性视网膜病、糖尿病性视网膜炎、糖尿病性微血管病、体重过重、肥胖症、肥胖症相关的胰岛素抵抗、肺结核、慢性阻塞性肺部疾病、肉样瘤病、侵入性葡萄球菌病、白内障手术后的炎症、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性荨麻疹、哮喘、牙龈疾病、舒张性心肌疾病、心脏梗塞、心肌炎、慢性心力衰竭、血管狭窄、再狭窄、再灌注障碍、实体瘤和癌症、以及何杰金氏病。

16. 根据权利要求 15 所述的用途,其中所述综合征、障碍或疾病选自:葡萄膜炎、过敏性鼻炎哮喘、牙周病、龈炎、肾小球肾炎、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、多发性骨髓瘤、恶性骨髓瘤、以及膀胱癌、乳癌、子宫颈癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌或胃癌。

17. 根据权利要求 15 所述的用途,其中所述综合征、障碍或疾病为牙周炎。

18. 根据权利要求 1 所述的化合物在制备用于预防、治疗或改善受试者中综合征、障碍或疾病的药物中的用途,其中所述综合征、障碍或疾病选自:II 型糖尿病和糖尿病并发症、糖尿病性肾病变、糖尿病性视网膜病、糖尿病性视网膜炎、糖尿病性微血管病、肥胖症、哮喘和过敏性哮喘。

19. 根据权利要求 1 所述的化合物在制备用于治疗受试者障碍的药物中的用途,所述障碍选自:II 型糖尿病、肥胖症和哮喘。

## CCR2 的 4- 氮杂环丁烷基 -1- 苯基 - 环己烷拮抗剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及取代的二哌啶化合物、其药物组合物和使用方法,所述取代的二哌啶化合物为趋化性细胞因子受体 2 (CCR2) 的拮抗剂。更具体地讲,CCR2 拮抗剂是可用于预防、治疗或改善 CCR2 介导的综合征、障碍或疾病的取代的哌啶基丙烯酰胺化合物。

### 背景技术

[0002] CCR2 是 GPCR 受体家族的成员 ( 已知均为趋化因子受体 ), 由单核细胞和记忆型 T 淋巴细胞表达。CCR2 信号级联涉及磷脂酶 (PLC  $\beta$  2)、蛋白激酶 (PKC) 和脂质激酶 (PI-3 激酶) 的激活。

[0003] 趋化性细胞因子 ( 即趋化因子 ) 是相对较小的蛋白质 (8-10kD), 其刺激细胞的迁移。根据第一个和第二个高度保守的半胱氨酸之间的氨基酸残基数目, 趋化因子家族分成四个亚家族。

[0004] 单核细胞趋化蛋白 -1 (MCP-1) 是 CC 趋化因子亚家族 ( 其中 CC 表示具有相邻的第一个和第二个半胱氨酸的亚家族 ) 的成员, 能与细胞表面趋化因子受体 2 (CCR2) 结合。MCP-1 是强效的趋化因子, 其在结合至 CCR2 后可介导单核细胞和淋巴细胞向炎症部位的迁移 ( 即趋化性 )。MCP-1 也由心肌细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞、软骨细胞、平滑肌细胞、肾小球膜细胞、肺泡细胞、T- 淋巴细胞、巨噬细胞等表达。

[0005] 在单核细胞进入炎症组织并分化成巨噬细胞后, 单核细胞分化提供数种促炎性调节剂的第二来源, 所述调节剂包括肿瘤坏死因子 - $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素 -1 (IL-1)、IL-8 (CXC 趋化因子亚家族的成员, 其中 CXC 表示在第一个和第二个半胱氨酸之间有一个氨基酸残基)、IL-12、花生四烯酸代谢物 ( 例如 PGE<sub>2</sub> 和 LTB<sub>4</sub> )、氧衍生的自由基、基质金属蛋白酶和补体成分。

[0006] 慢性炎症性疾病的动物模型研究已表明通过拮抗剂抑制 MCP-1 和 CCR2 之间的结合能抑制炎症应答。MCP-1 和 CCR2 之间的相互作用已被指 ( 见 Rollins B J, Monocyte chemoattractant protein 1: a potential regulator of monocyte recruitment in inflammatory disease, Mol. Med. Today, 1996, 2: 198; 和 Dawson J 等人, Targeting monocyte chemoattractant protein-1 signaling in disease, Expert Opin Ther. Targets, 2003 年 2 月, 7 (1): 35-48 ) 涉及炎症性疾病病理如牛皮癣、葡萄膜炎、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎 (RA)、多发性硬化症、克罗恩氏病、肾炎、器官同种异体移植物排斥、纤维化肺、肾功能不全、II 型糖尿病和糖尿病并发症、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性视网膜炎、糖尿病性微血管病、肺结核、肉样瘤病、侵入性葡萄球菌病、白内障手术后的炎症、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性荨麻疹、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、过敏性哮喘、牙周病、牙周炎、龈炎、齿龈疾病、舒张性心肌疾病、心脏梗塞、心肌炎、慢性心力衰竭、血管狭窄、再狭窄、再灌注障碍、肾小球肾炎、实体瘤和癌症、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、多发性骨髓瘤、恶性骨髓瘤、何杰金氏病以及膀胱癌、乳癌、子宫颈癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌和胃癌。



[0007] 单核细胞迁移被 MCP-1 拮抗剂 (MCP-1 的抗体或可溶性失活片段) 抑制, 所述拮抗剂已被证实可抑制关节炎、哮喘和葡萄膜炎的发展。MCP-1 和 CCR2 敲除 (KO) 小鼠均表明单核细胞向炎性病变处的浸润显著减少。此外, 这种 KO 小鼠可抵抗实验性变应性脑脊髓炎 (EAE, 一种人 MS 模型)、蟑螂过敏原诱导的哮喘、动脉粥样硬化症和葡萄膜炎的发展。类风湿性关节炎和克罗恩氏病患者在用 TNF- $\alpha$  拮抗剂 (例如单克隆抗体和可溶性受体) 以与 MCP-1 表达及浸润性巨噬细胞数目的减少相关的剂量水平进行治疗过程中得到了改善。

[0008] MCP-1 已被指涉及季节性过敏性鼻炎和慢性过敏性鼻炎的发病机理中, 其已被发现于大多数尘螨过敏患者的鼻粘膜中。还已发现 MCP-1 可体外诱发组胺从嗜碱粒细胞的释放。在过敏病症期间, 过敏原和组胺均已显示会引发 (即上调) MCP-1 和其他趋化因子在过敏性鼻炎患者的鼻粘膜中的表达, 表明这些患者中存在正反馈回路。

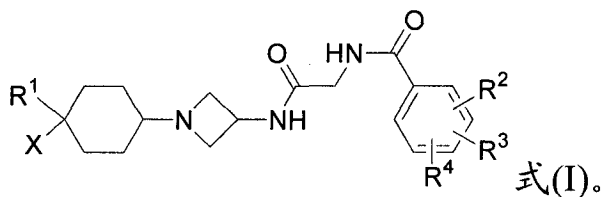
[0009] 仍然需要小分子 CCR2 拮抗剂来预防、治疗或改善由 MCP-1 诱导的单核细胞和淋巴细胞向炎性部位的迁移所导致的 CCR2 介导的炎性综合征、障碍或疾病。

[0010] 将本文引用的所有文献以引用方式并入本文。

## 发明内容

[0011] 本发明包括式 (I) 化合物及其溶剂化物、水合物、互变异构体、前药和可药用盐,

[0012]



[0013] 其中：

[0014] X 为 NH<sub>2</sub>、F、H、SH、S(O)CH<sub>3</sub>、SCH<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 或 OH；

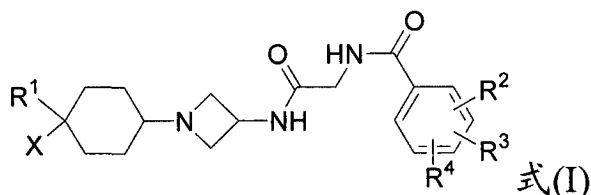
[0015] R<sup>1</sup> 为任选被一个或两个取代基取代的苯基, 所述取代基中的一个选自: OC<sub>(1-4)</sub> 烷基、SC<sub>(1-4)</sub> 烷基、SOC<sub>(1-4)</sub> 烷基、SO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub> 烷基、-OSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NHC<sub>(1-4)</sub> 烷基、-OSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、N(C<sub>(1-4)</sub> 烷基)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、NHC<sub>(1-4)</sub> 烷基、NHSO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub> 烷基、N(SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、OH、OC<sub>(1-4)</sub> 烷基 CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub> 烷基、OC<sub>(1-4)</sub> 烷基 CO<sub>2</sub>H、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>(1-4)</sub> 烷基)<sub>2</sub>、F、Cl、CH<sub>2</sub>CN、CN、C<sub>(1-4)</sub> 烷基、NHCO<sub>2</sub>H、NHCO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub> 烷基、NHCOC<sub>(1-4)</sub> 烷基、-C $\equiv$ CH、CONH<sub>2</sub>、NHCONH<sub>2</sub>、NHCONHC<sub>(1-4)</sub> 烷基、CONHC<sub>(1-4)</sub> 烷基、CH<sub>2</sub>CONHC<sub>(1-4)</sub> 烷基、C<sub>(1-4)</sub> 烷基 CONH<sub>2</sub>、C<sub>(1-4)</sub> 烷基 CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub> 烷基、C<sub>(1-4)</sub> 烷基 CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>C(NH)NH<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>C<sub>(1-4)</sub> 烷基、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、环烷基、杂环基、苯氧基、苯基、CH<sub>2</sub> 苯基、CH<sub>2</sub> 杂芳基和杂芳基；而第二取代基 (如果存在的话) 则选自 F、C<sub>(2-4)</sub> 烷基和 OCH<sub>3</sub>, 或者所述苯基可在两个邻近碳原子上被取代而形成稠合的二环体系, 所述二环体系选自苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并 [b] 噻吩基、3H- 苯并噻唑 -2- 酮基、3H- 苯并咪唑 -2- 酮基、1,3- 二氢 - 苯并咪唑 -2- 酮基、1- 甲基 -1H- 苯并咪唑基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基、2,3- 二氢 - 苯并呋喃基、2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二噁英基 (dioxinyl), 其中所述 3H- 苯并咪唑 -2- 酮基、1,3- 二氢 - 苯并咪唑 -2- 酮基和 1- 甲基 -1H- 苯并咪唑基任选在任何氮原子上被 C<sub>(1-4)</sub> 烷基取代; R<sup>2</sup> 为 H、C<sub>(1-4)</sub> 烷基、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、N(C<sub>(1-4)</sub> 烷基)<sub>2</sub>、N(SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NHCONHC<sub>(1-4)</sub> 烷基、CN、F、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、环烷基、杂环基、OCF<sub>3</sub>、OCF<sub>2</sub>H、CF<sub>2</sub>H 或 OC<sub>(1-4)</sub> 烷基; R<sup>3</sup> 为 F、Cl、CF<sub>3</sub> 或 OC<sub>(1-4)</sub> 烷基; 或者 R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 可与它们连接的苯基合在一起形成苯并

[1,3] 二氧杂环戊烯基、2,3-二氢-苯并呋喃基或 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基基团；  
[0016]  $R^4$  为 H、 $OC_{(1-4)}$  烷基或 F。

### 具体实施方式

[0017] 本发明包括式 (I) 化合物及其溶剂化物、水合物、互变异构体、前药和可药用盐；

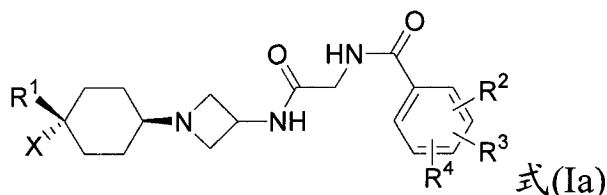
[0018]



[0019] 其中 X、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  为如上面所述的。

[0020] 本发明的另一个实施例包括式 (Ia) 化合物及其溶剂化物、水合物、互变异构体、前药和可药用盐；

[0021]



[0022] 其中 X、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^4$  为如上面针对式 (I) 所定义的。

[0023] 本发明的另一个实施例包括式 (I) 化合物和 / 或式 (Ia) 化合物以及它们的溶剂化物、水合物、互变异构体、前药和可药用盐，其中：

[0024] X 为  $NH_2$ 、F、H 或 OH；

[0025]  $R^1$  为任选被一个或两个取代基取代的苯基，所述取代基中的一个选自： $OC_{(1-4)}$  烷基、 $SC_{(1-4)}$  烷基、 $SOC_{(1-4)}$  烷基、 $SO_2C_{(1-4)}$  烷基、 $-OSO_2NH_2$ 、 $-SO_2NHC_{(1-4)}$  烷基、 $-OSO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHC_{(1-4)}$  烷基、 $NHSO_2C_{(1-4)}$  烷基、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、OH、 $OCH_2CO_2C_{(1-4)}$  烷基、 $OCH_2CO_2H$ 、 $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、F、Cl、 $CH_2CN$ 、CN、 $C_{(1-4)}$  烷基、 $NHCO_2H$ 、 $NHCO_2C_{(1-4)}$  烷基、 $NHCOC_{(1-4)}$  烷基、 $-C \equiv CH$ 、 $CONH_2$ 、 $NHCONH_2$ 、 $NHCONHC_{(1-4)}$  烷基、 $CONHC_{(1-4)}$  烷基、 $CH_2CONHC_{(1-4)}$  烷基、 $CH_2CONH_2$ 、 $CH_2CO_2C_{(1-4)}$  烷基、 $CH_2CO_2H$ 、 $CO_2H$ 、 $CH_2C(NH)NH_2$ 、 $CO_2C_{(1-4)}$  烷基、 $CF_3$ 、 $OCHF_2$ 、 $CHF_2$ 、 $OCF_3$ 、环戊基、环己基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、苯氧基、 $CH_2$  苯基、苯基、 $CH_2$  吡啶基、吡啶基、吡咯烷基、 $CH_2$  四唑基和四唑基；并且第二个取代基（如果存在的话）则选自 F、 $CH_2CH_3$  和  $OCH_3$ ，或者所述苯基可在两个邻近碳原子上被取代而形成稠合的二环体系，所述二环体系选自 3H-苯并噻唑-2-酮基、3H-苯并噻唑-2-酮基、1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮基、1-甲基-1H-苯并咪唑基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2,3-二氢-苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基，其中所述 3H-苯并噻唑-2-酮基、1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮基和 1-甲基-1H-苯并咪唑基任选在任何氮原子上被  $C_{(1-4)}$  烷基取代； $R^2$  为 H、 $C_{(1-4)}$  烷基、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})_2$ 、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、 $NHCONHC_{(1-4)}$  烷基、CN、F、Cl、Br、 $CF_3$ 、吡啶基、吡咯烷基、 $OCF_3$ 、 $OCF_2H$ 、 $CF_2H$  或  $OC_{(1-4)}$  烷基；

[0026]  $R^3$  为 F、Cl、 $CF_3$  或  $OC_{(1-4)}$  烷基；或者， $R^2$  和  $R^3$  可与它们连接的苯基合在一起形成苯并[1,3]二氧杂环戊烯基基团；

[0027]  $R^4$  为 H、 $OCH_3$  或 F。

[0028] 本发明的另一个实施例包括式 (I) 化合物和 / 或式 (Ia) 化合物以及它们的溶剂化物、水合物、互变异构体、前药和可药用盐, 其中:

[0029] X 为  $NH_2$ 、F、H 或 OH;

[0030]  $R^1$  为任选被一个或两个取代基取代的苯基, 所述取代基中的一个选自:  $OC_{(1-4)}$  烷基、 $SC_{(1-4)}$  烷基、 $SO_2CH_3$ 、 $N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHSO_2C_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、OH、F、Cl、 $CH_2CN$ 、CN、 $C_{(1-4)}$  烷基、 $NHCO_2C(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CO_2C_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、 $OCH_2CO_2H$ 、 $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C \equiv CH$ 、 $CONH_2$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、 $CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CO_2C_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、 $CH_2C(NH)NH_2$ 、 $CH_2CONH_2$ 、吡咯烷基、 $CH_2$  四唑基和四唑基; 并且第二个取代基 (如果存在的话) 则选自 F、 $CH_2CH_3$  和  $OCH_3$ , 或者所述苯基可在两个邻近碳原子上被取代而形成稠合的二环体系, 所述二环体系选自 3H- 苯并噁唑-2- 酮基、1,3- 二氢- 苯并咪唑-2- 酮基、1- 甲基-1H- 苯并咪唑基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基、2,3- 二氢- 苯并呋喃基、2,3- 二氢- 苯并 [1,4] 二噁英基, 其中所述 3H- 苯并噁唑-2- 酮基、3H- 苯并咪唑-2- 酮基、1,3- 二氢- 苯并咪唑-2- 酮基和 1- 甲基-1H- 苯并咪唑基任选在任何氮原子上被  $C_{(1-4)}$  烷基取代;

[0031]  $R^2$  为 H、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、 $NHCONHC_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、CN、F、Cl、Br、 $CF_3$ 、吡啶基、吡咯烷基或  $OCH_3$ ;

[0032]  $R^3$  为 F、Cl、 $CF_3$  或  $OCH_3$ ; 或者,  $R^2$  和  $R^3$  可与它们连接的苯基合在一起形成苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基基团;

[0033]  $R^4$  为 H 或 F。

[0034] 本发明的另一个实施例包括式 (I) 化合物和 / 或式 (Ia) 化合物以及它们的溶剂化物、水合物、互变异构体、前药和可药用盐, 其中:

[0035] X 为  $NH_2$ 、F、H 或 OH;

[0036]  $R^1$  为任选被一个选自如下的取代基取代的苯基:  $OC_{(1-4)}$  烷基、 $SC_{(1-4)}$  烷基、 $SO_2CH_3$ 、 $N(C_{(1-4)} \text{ 烷基})_2$ 、 $NH_2$ 、 $NHSO_2C_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、OH、F、Cl、 $CH_2CN$ 、CN、 $C_{(1-4)}$  烷基、 $NHCO_2C(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CO_2C_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、 $OCH_2CO_2H$ 、 $OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-C \equiv CH$ 、 $CONH_2$ 、 $CO_2H$ 、 $CO_2C_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、 $CH_2CO_2H$ 、 $CH_2CO_2C_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、 $CH_2C(NH)NH_2$ 、 $CH_2CONH_2$ 、吡咯烷基、 $CH_2$  四唑基和四唑基; 或者所述苯基可被一个  $OCH_3$  基团和一个 F 取代, 或者所述苯基可在两个邻近碳原子上被取代而形成稠合的二环体系, 所述二环体系选自 3H- 苯并噁唑-2- 酮基、3H- 苯并咪唑-2- 酮基、1,3- 二氢- 苯并咪唑-2- 酮基、1- 甲基-1H- 苯并咪唑基、苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基、2,3- 二氢- 苯并呋喃基、2,3- 二氢- 苯并 [1,4] 二噁英基, 其中所述 3H- 苯并噁唑-2- 酮基、1,3- 二氢- 苯并咪唑-2- 酮基和 1- 甲基-1H- 苯并咪唑基任选在任何氮原子上被  $C_{(1-4)}$  烷基取代。

[0037]  $R^2$  为 H、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(SO_2CH_3)_2$ 、 $NHCONHC_{(1-4)} \text{ 烷基}$ 、CN、F、Cl、Br、 $CF_3$ 、吡啶基、吡咯烷基或  $OCH_3$ ;

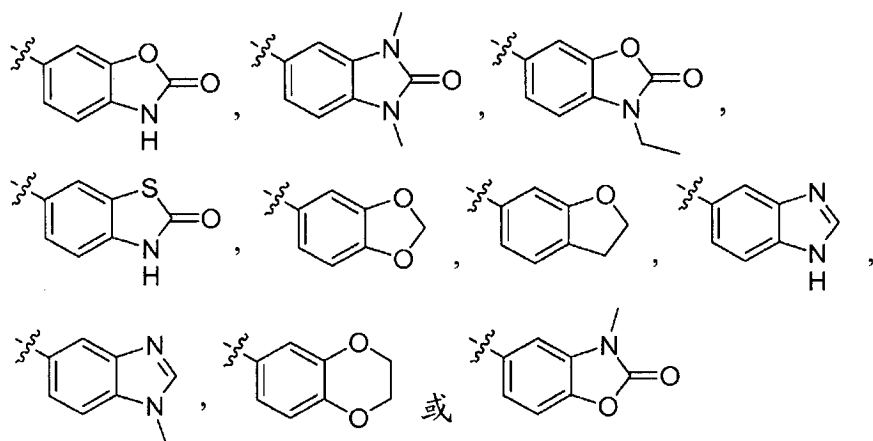
[0038]  $R^3$  为 F、Cl、 $CF_3$  或  $OCH_3$ ; 或者,  $R^2$  和  $R^3$  可与它们连接的苯基合在一起形成苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯基基团;

[0039]  $R^4$  为 H 或 F。

[0040] 本发明的另一个实施例包括式 (I) 化合物和 / 或式 (Ia) 化合物以及它们的溶剂化物、水合物、互变异构体、前药和可药用盐, 其中:

[0041] X 为  $\text{NH}_2$ 、F、H 或 OH；

[0042]  $\text{R}^1$  为苯基，



[0043] 其中所述苯基任选被一个选自如下的取代基取代： $\text{OCH}_3$ 、 $\text{SCH}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ 、OH、F、Cl、 $\text{CH}_2\text{CN}$ 、CN、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{NHCOC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CONH}_2$ 、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、吡咯烷基、 $\text{CH}_2$  四唑基和四唑基；或者所述苯基可被一个  $\text{OCH}_3$  基团和一个 F 取代；

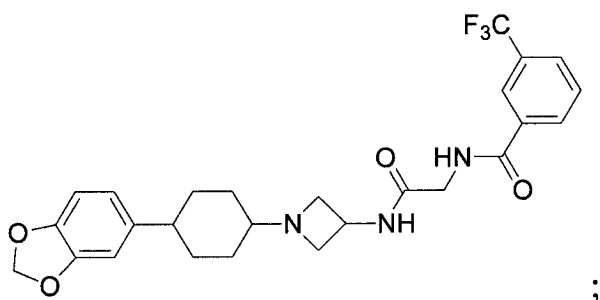
[0044]  $\text{R}^2$  为 H、F、Br、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{N}(\text{SO}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NHCONHC}_{(1-4)}$  烷基、吡咯烷基、吡啶基、 $\text{OCH}_3$ ；

[0045]  $\text{R}^3$  为  $\text{CF}_3$ ；

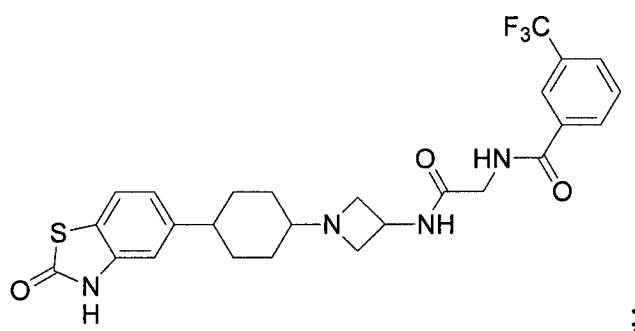
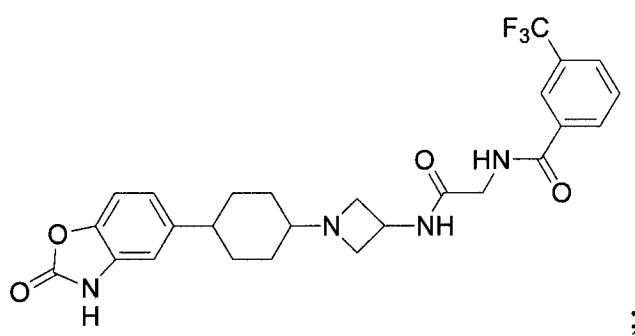
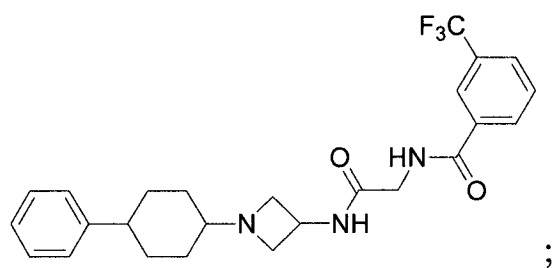
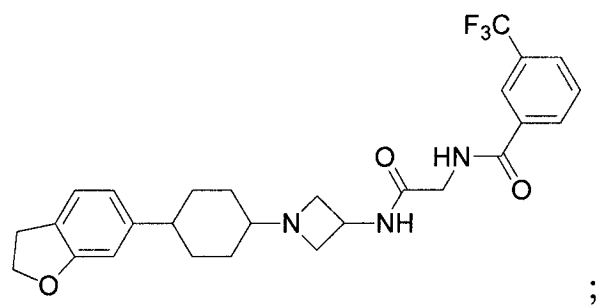
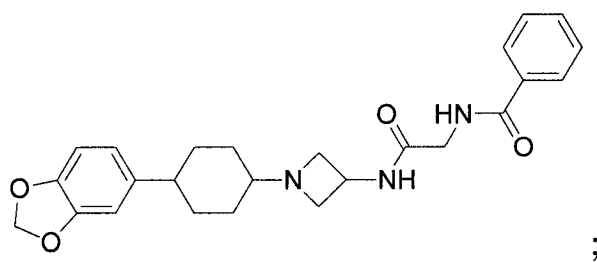
[0046]  $\text{R}^4$  为 H。

[0047] 本发明的另一个实施例是选自如下的化合物及其溶剂化物、水合物、互变异构体、前药和可药用盐：

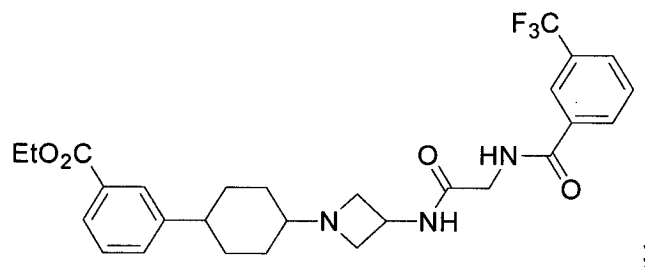
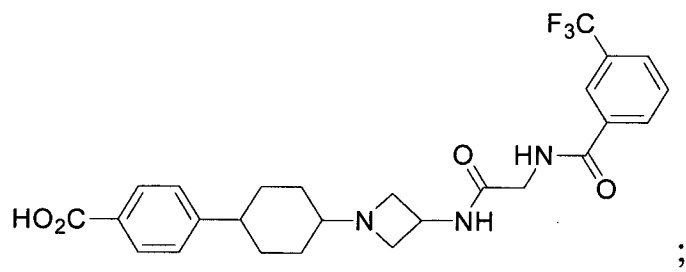
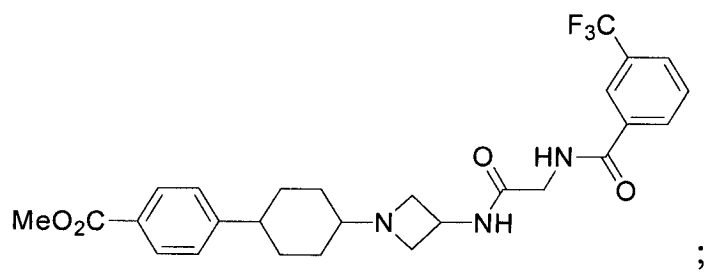
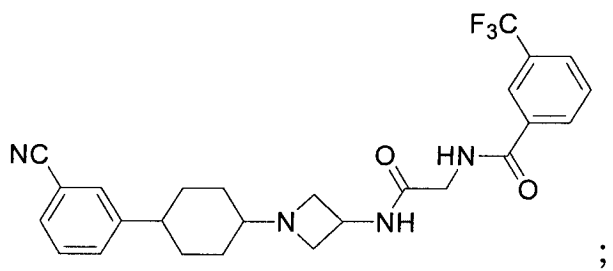
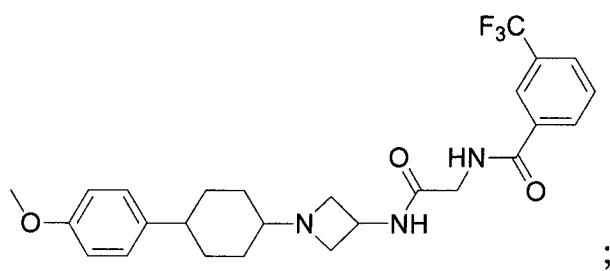
[0048]



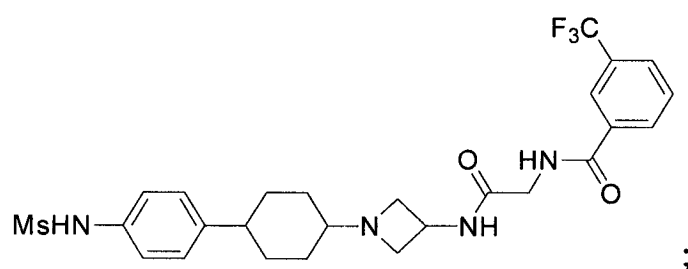
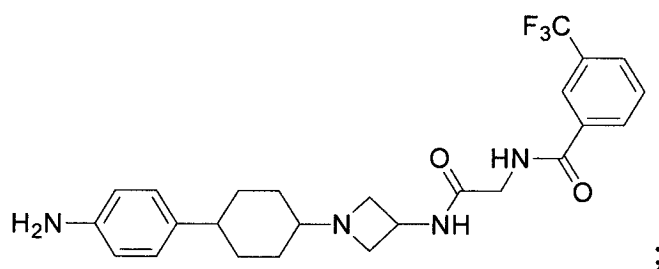
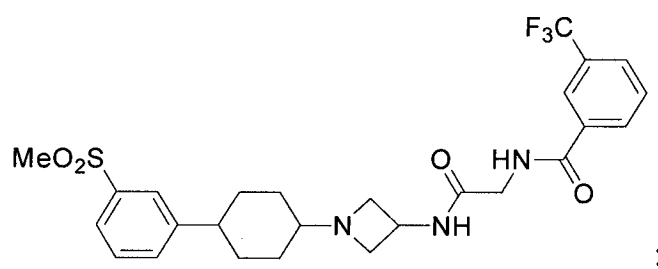
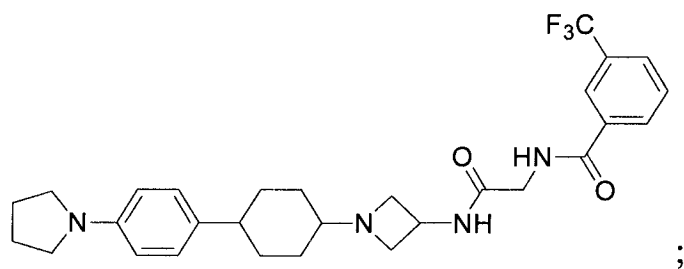
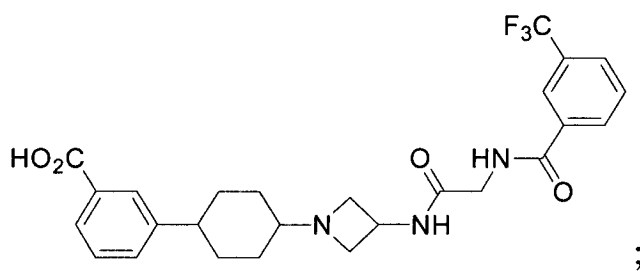
[0049]



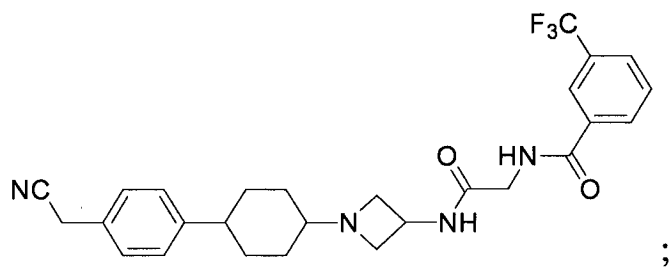
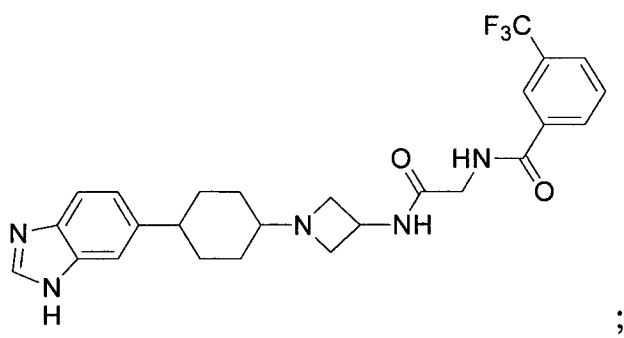
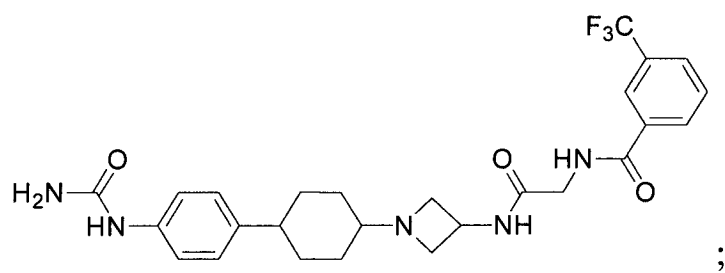
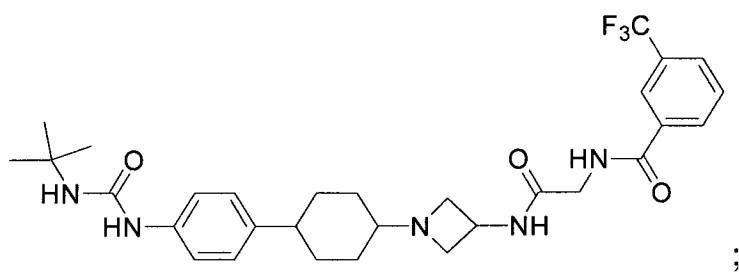
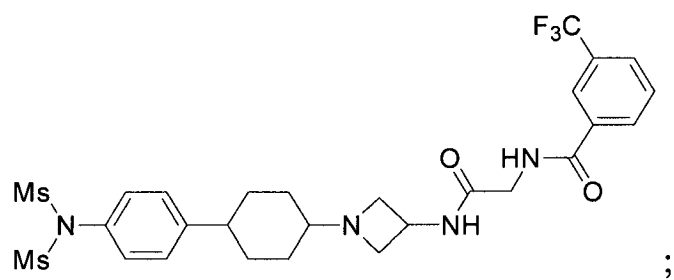
[0050]



[0051]

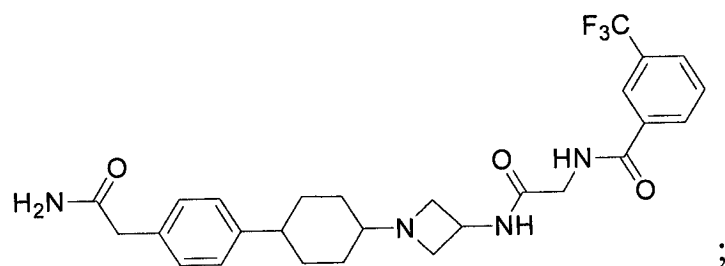
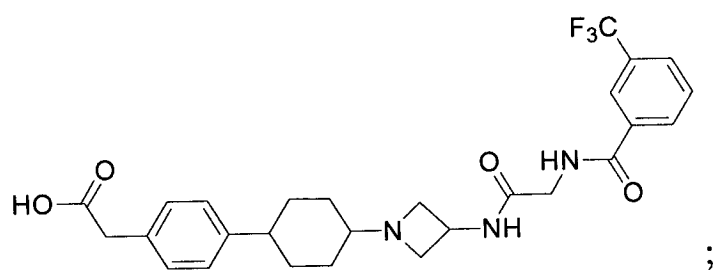
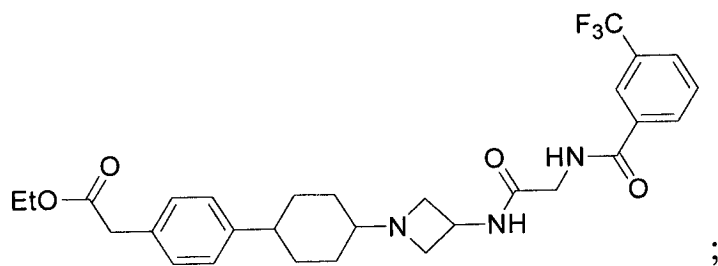
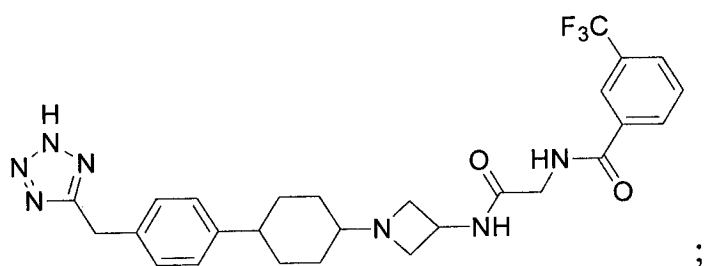
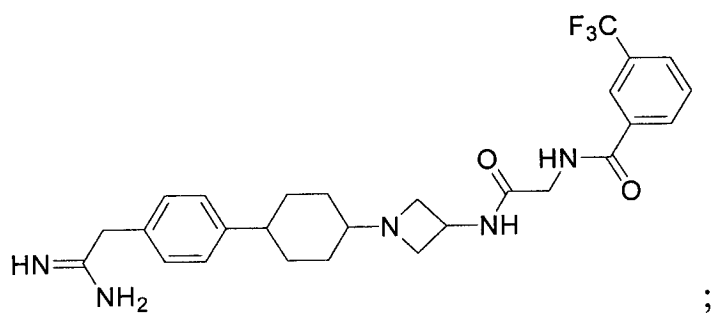


[0052]

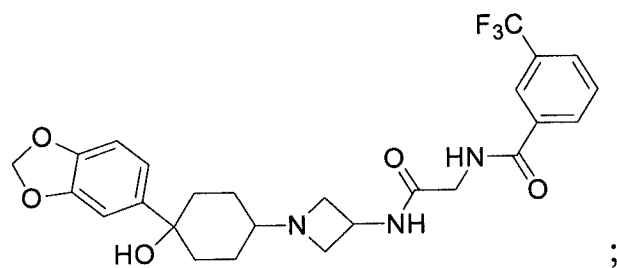
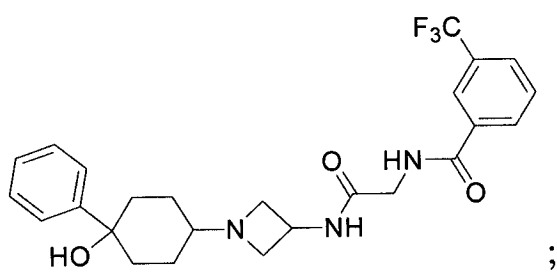
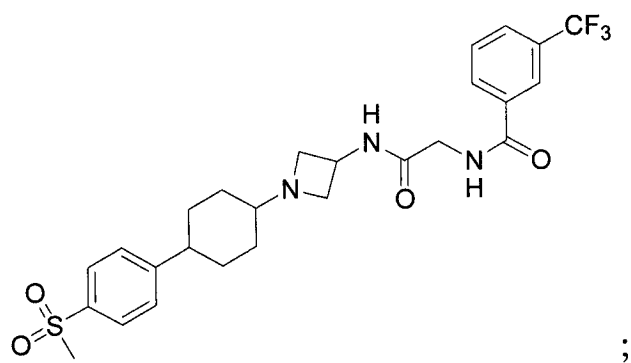
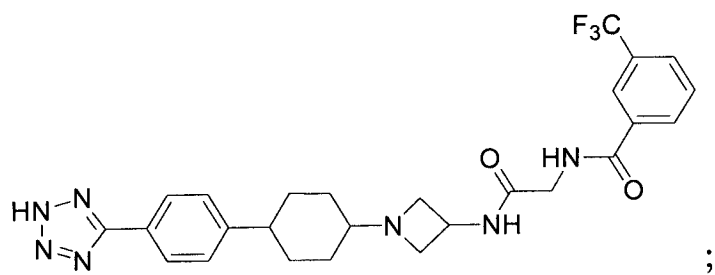
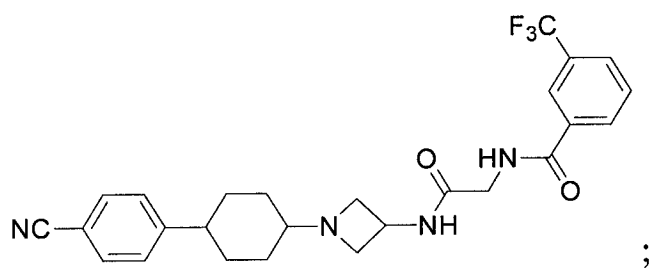


[0053]

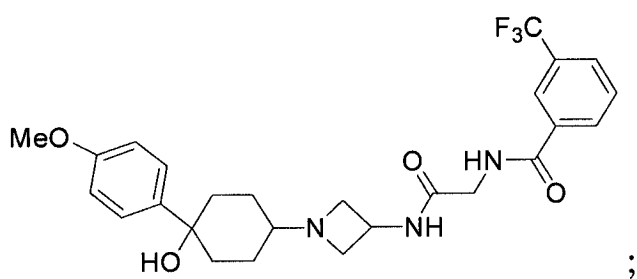
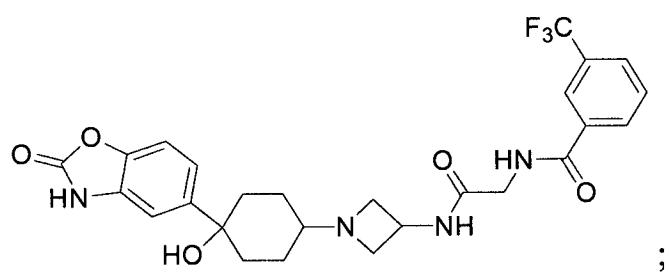
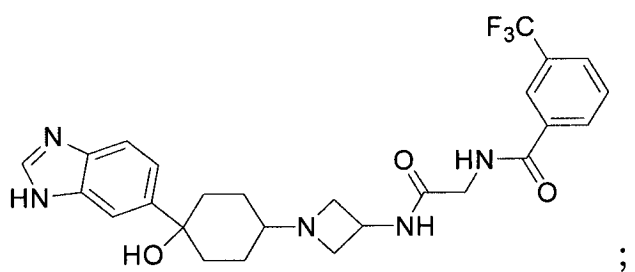
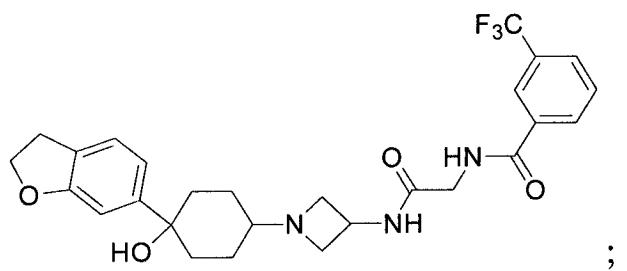
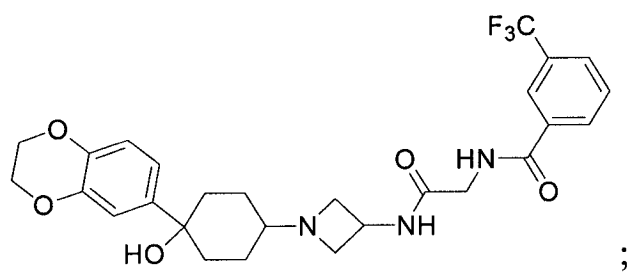




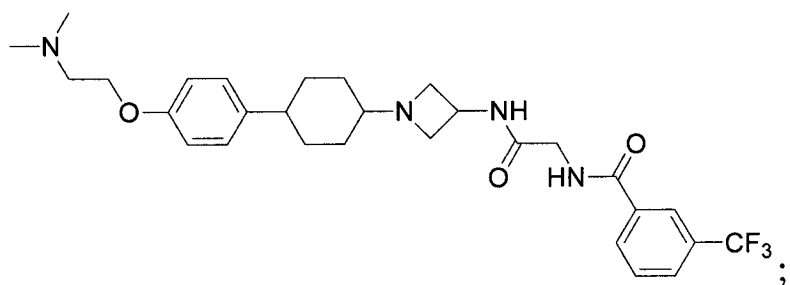
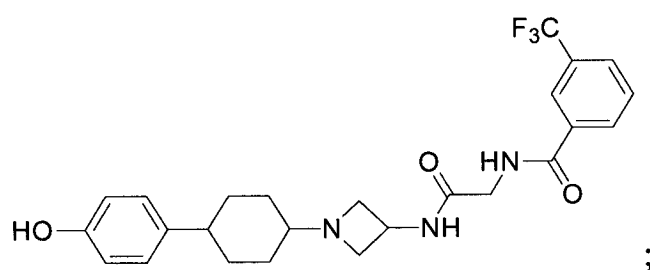
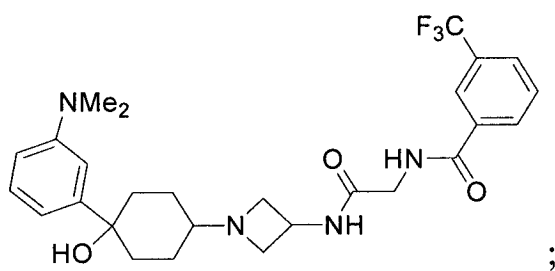
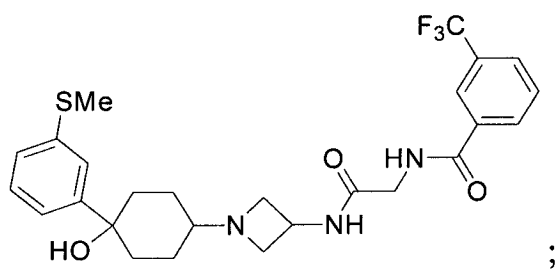
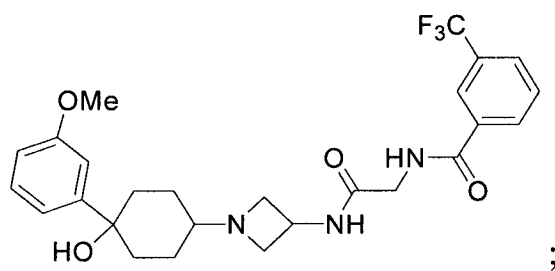
[0054]



[0055]

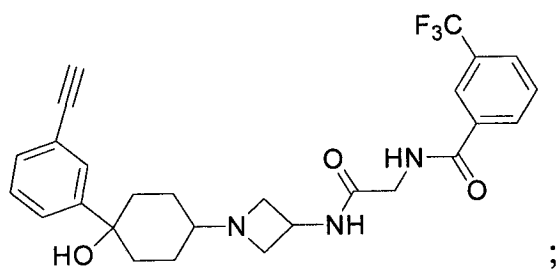
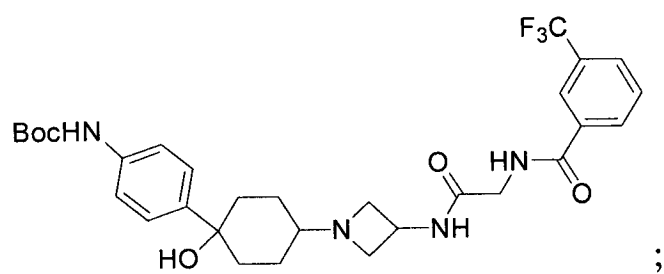
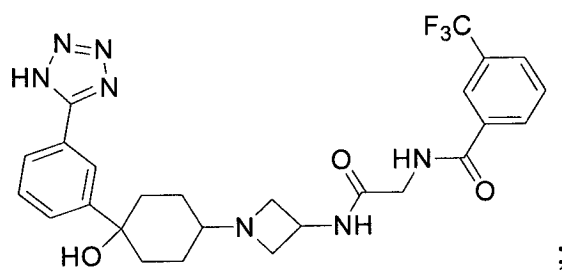
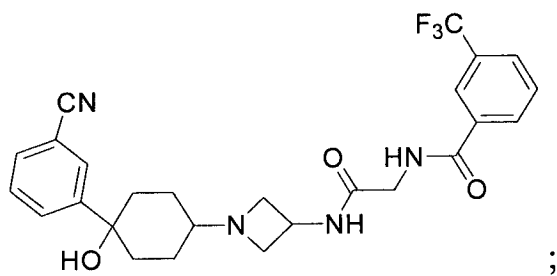
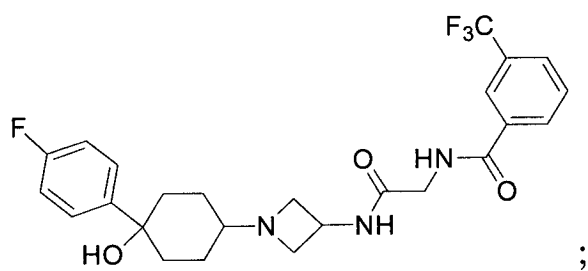


[0056]

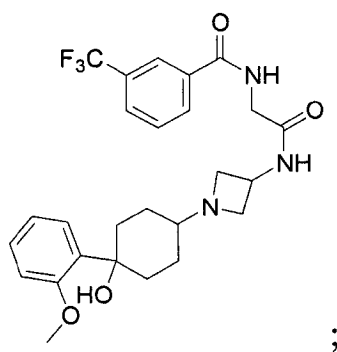
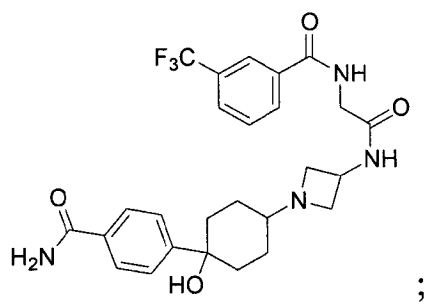
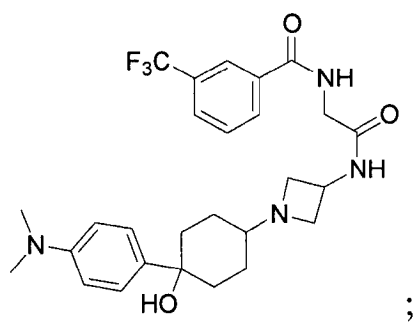
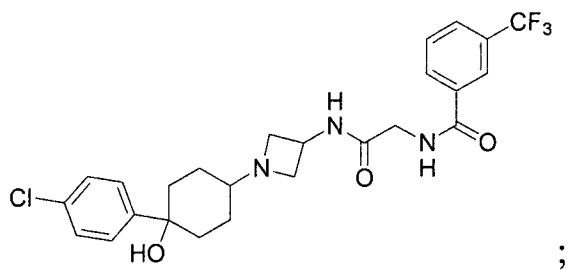
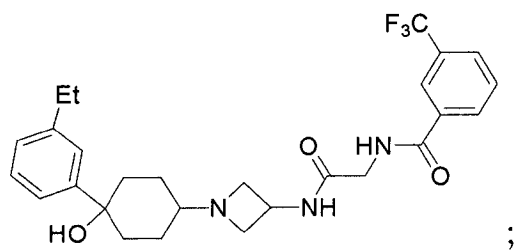


[0057]

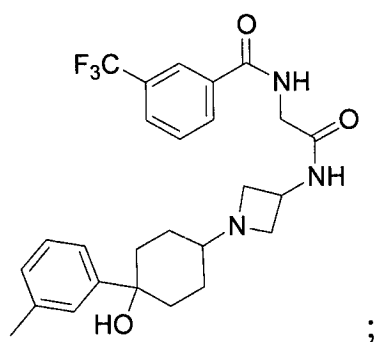
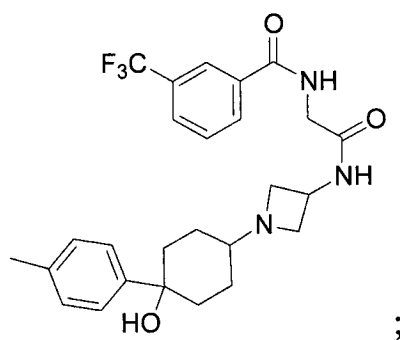
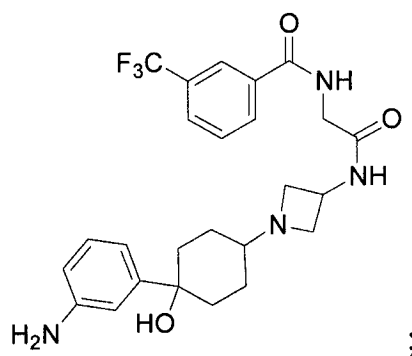
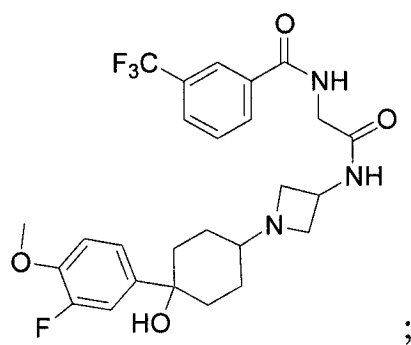




[0059]

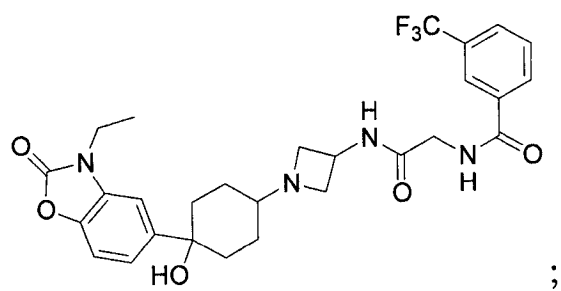
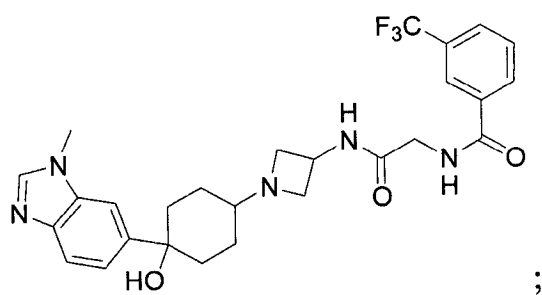
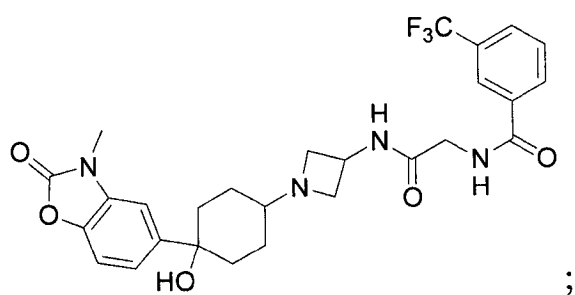
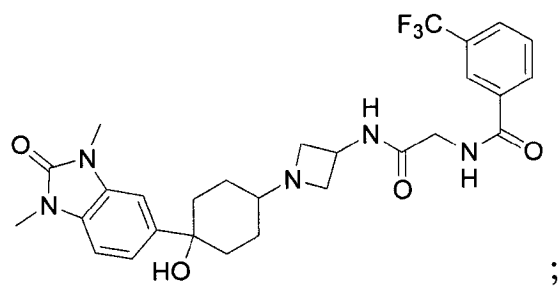
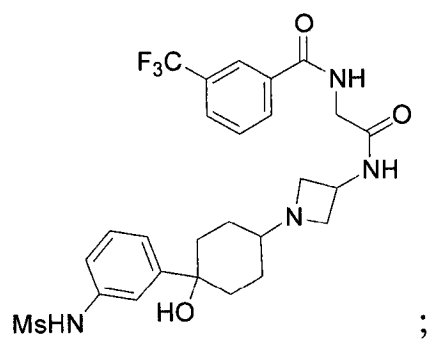


[0060]

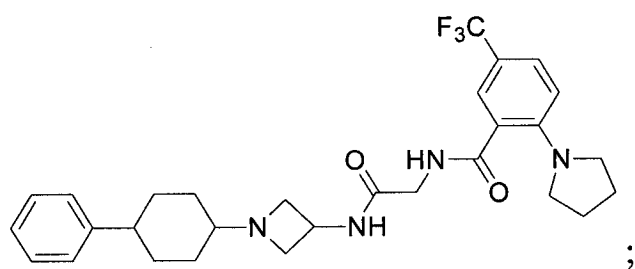
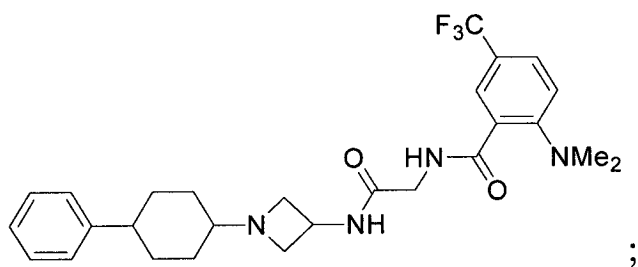
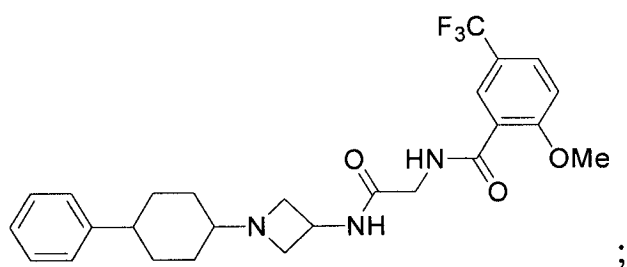
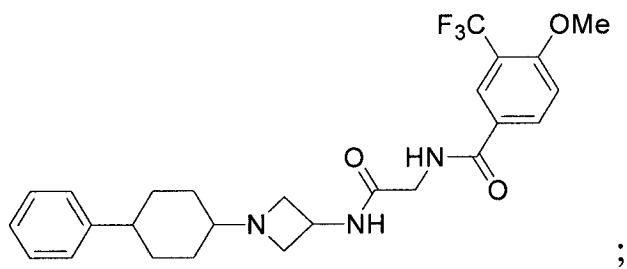
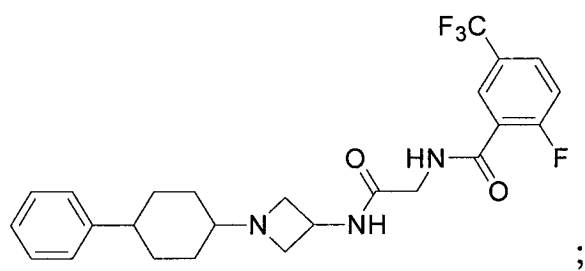


[0061]

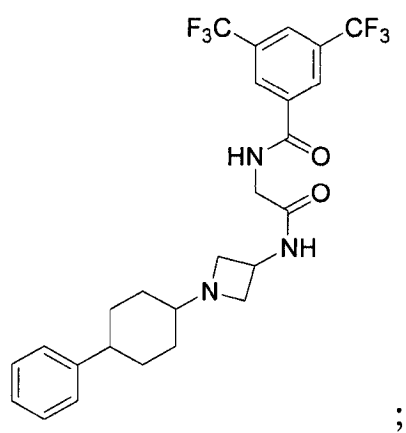
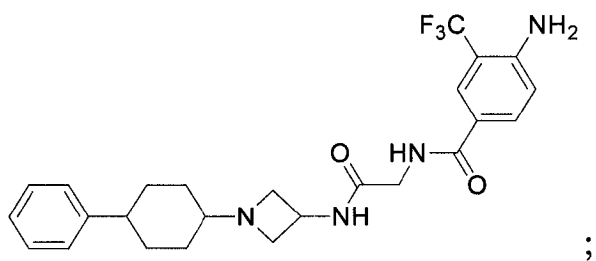
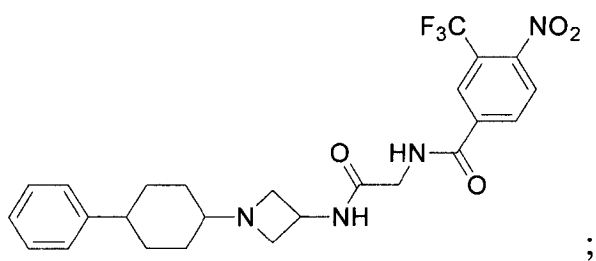
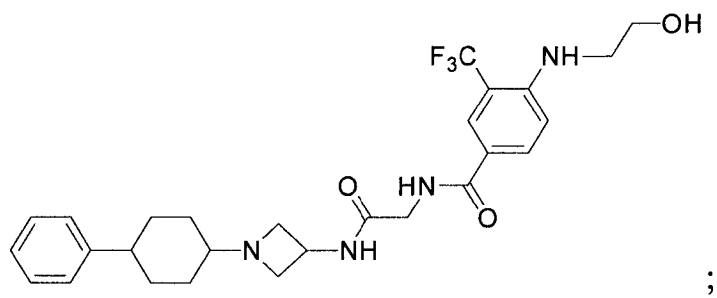
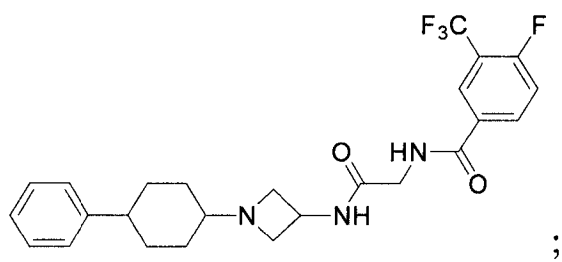




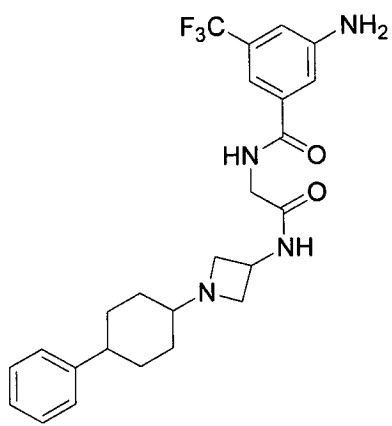
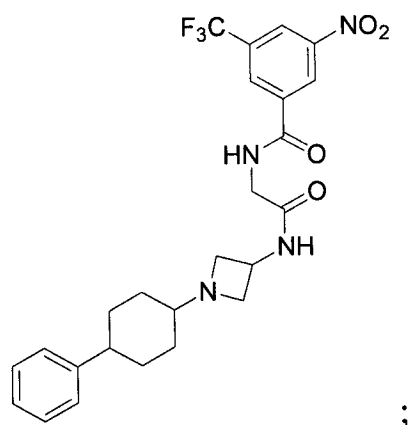
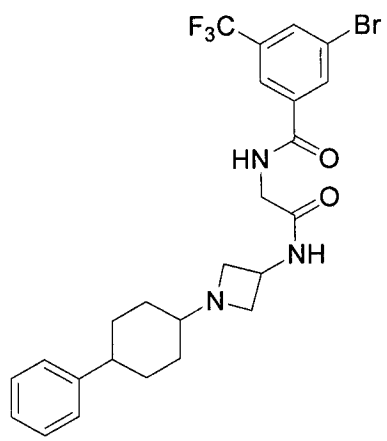
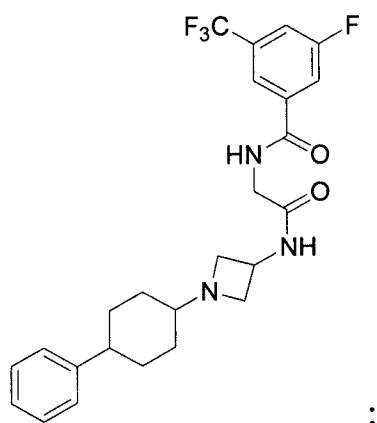
[0062]



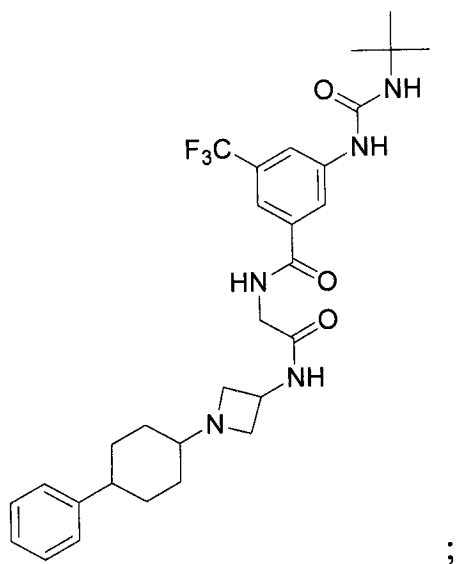
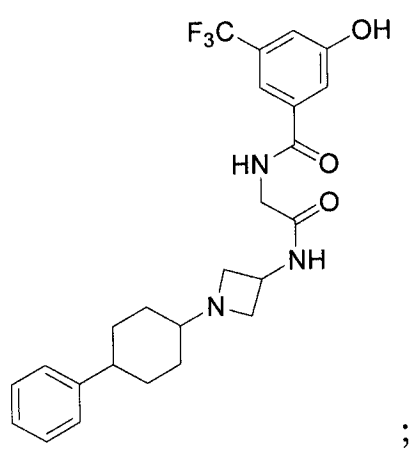
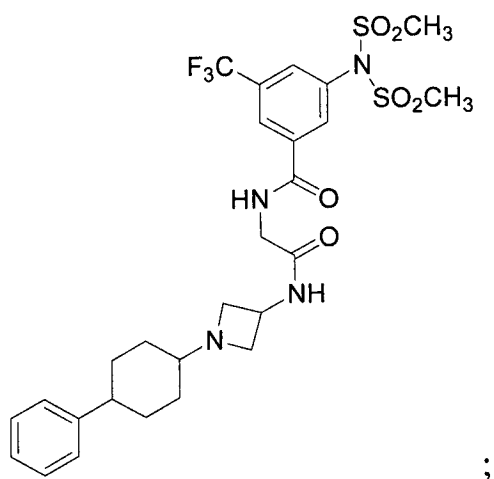
[0063]



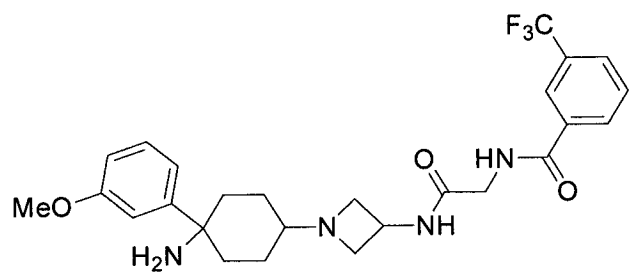
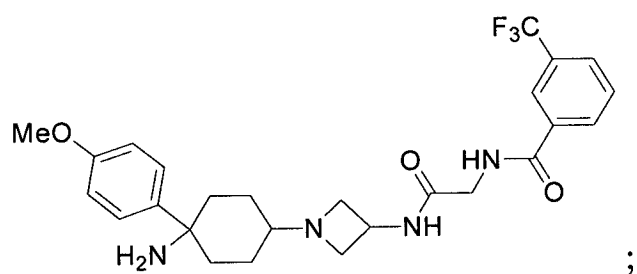
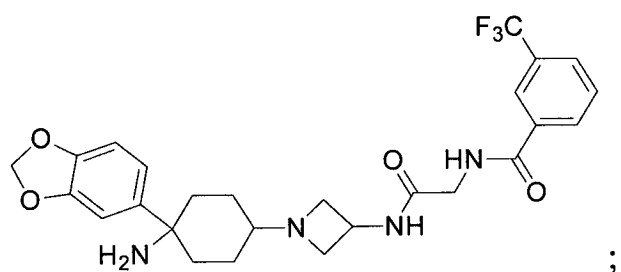
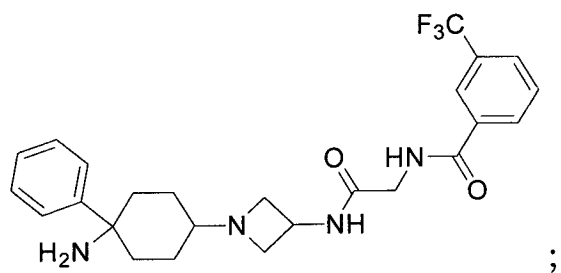
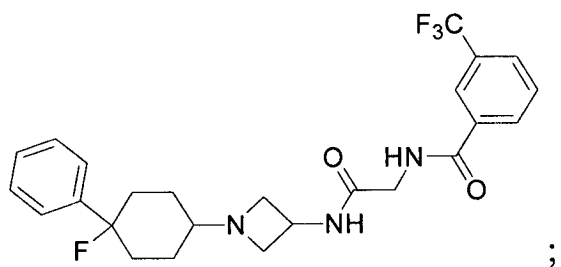
[0064]



[0065]

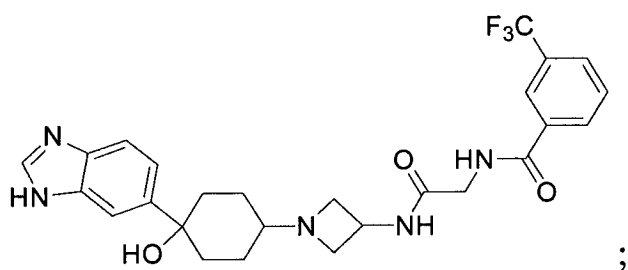
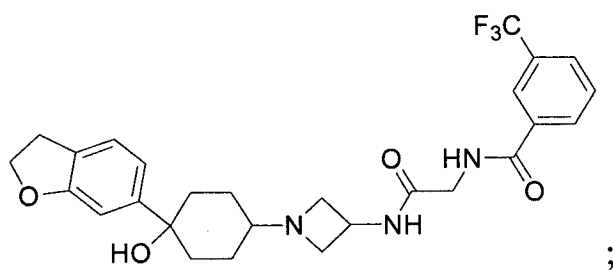
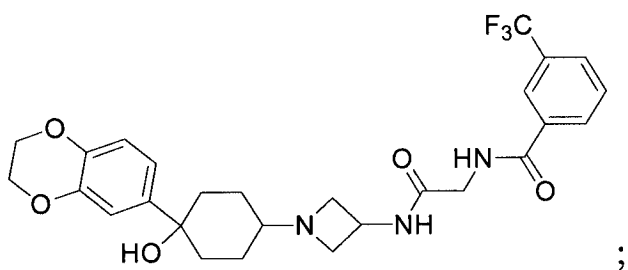
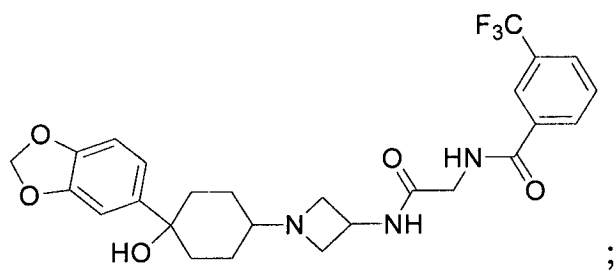
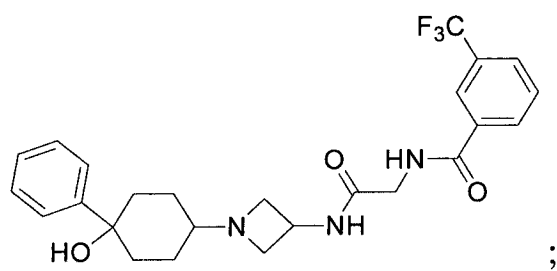


[0066]

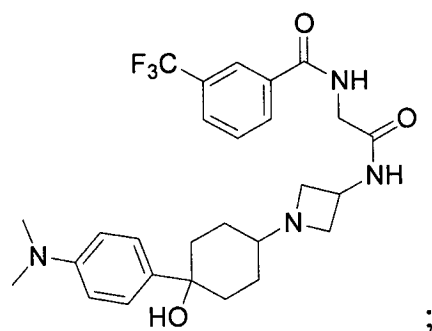
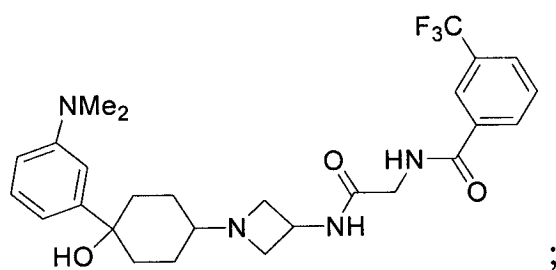
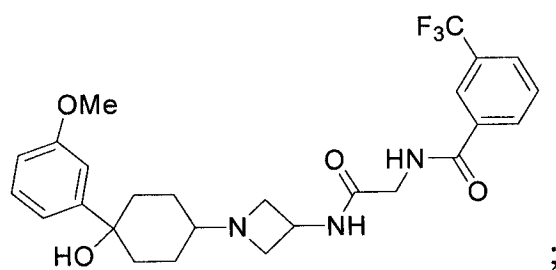
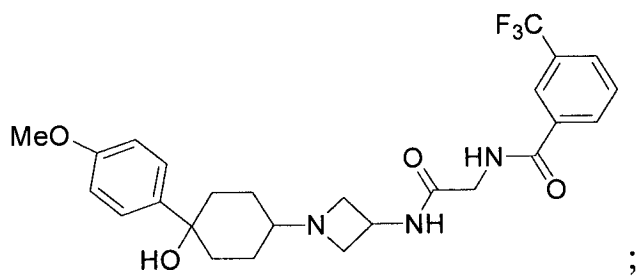
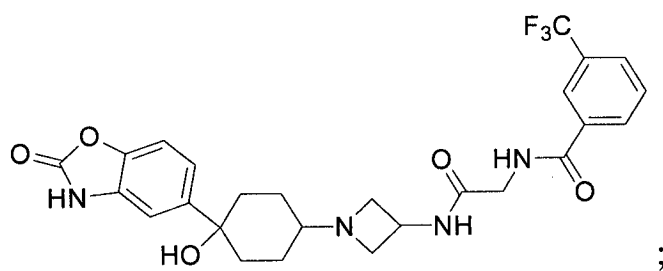


[0067] 本发明的另一个实施例是选自如下的化合物及其溶剂化物、水合物、互变异构体、前药和可药用盐：

[0068]

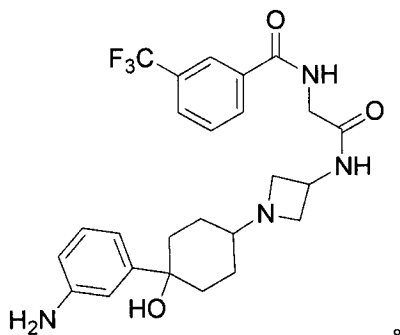
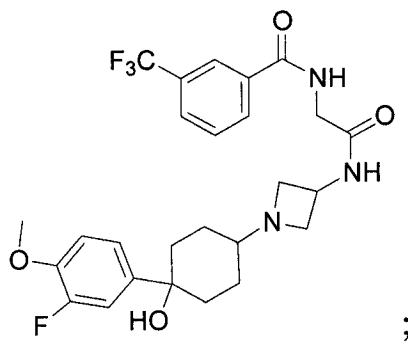


[0069]



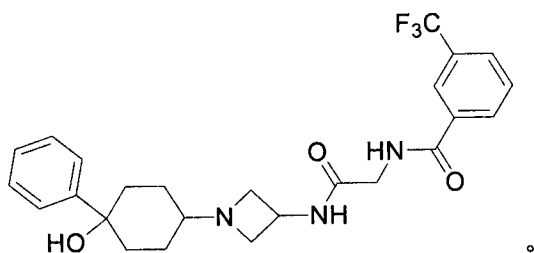
[0070]





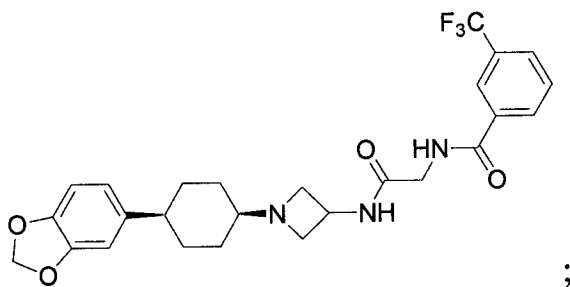
[0071] 本发明的另一个实施例是一种化合物及其溶剂化物、水合物、互变异构体、前药和可药用盐,其为

[0072]

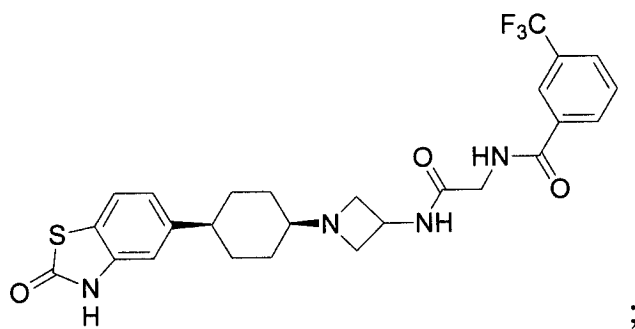
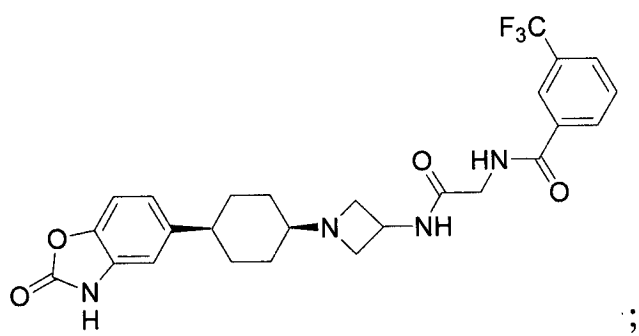
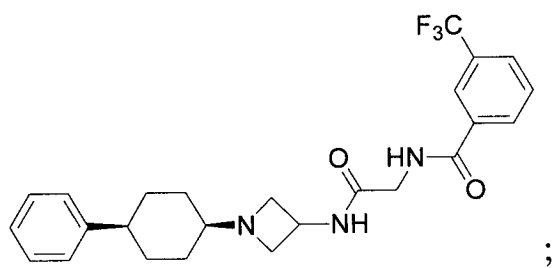
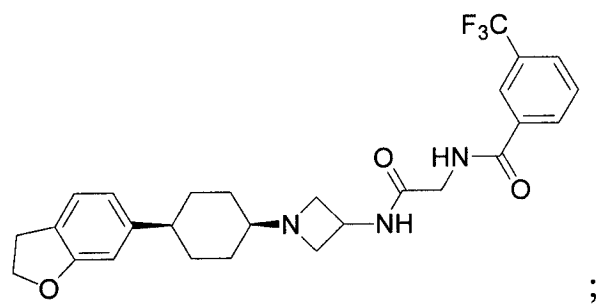
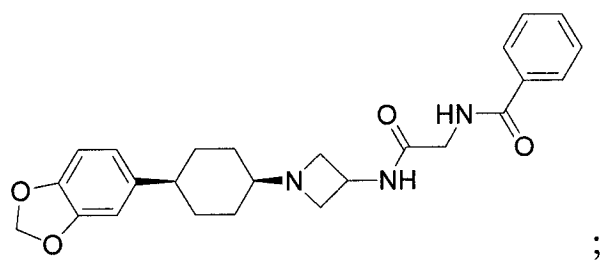


[0073] 本发明的另一个实施例是选自如下的化合物及其溶剂化物、水合物、互变异构体、前药和可药用盐:

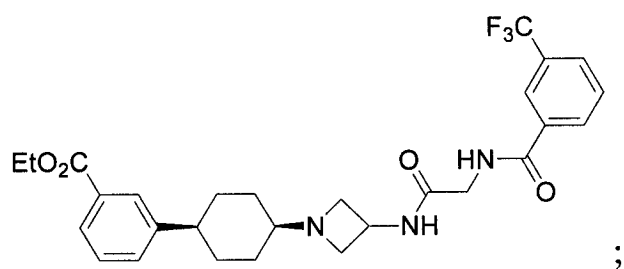
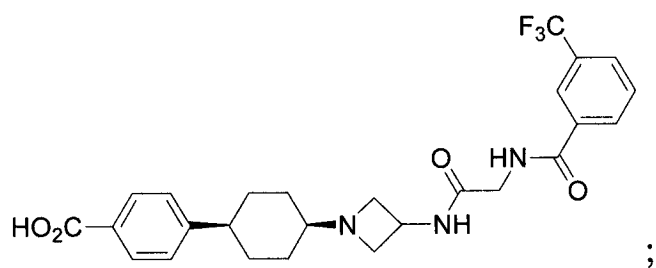
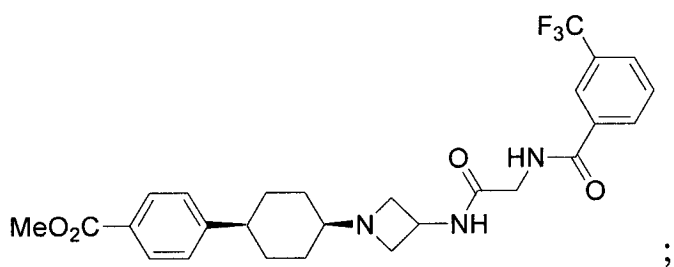
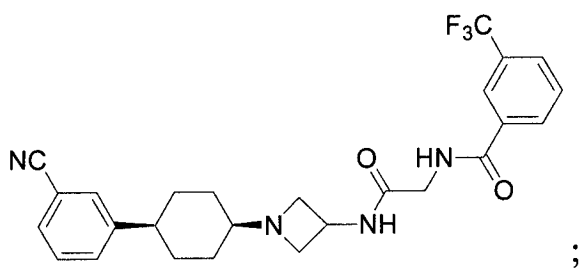
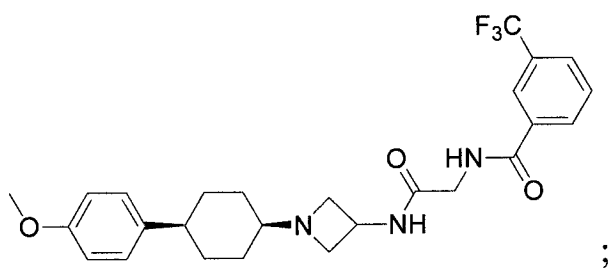
[0074]



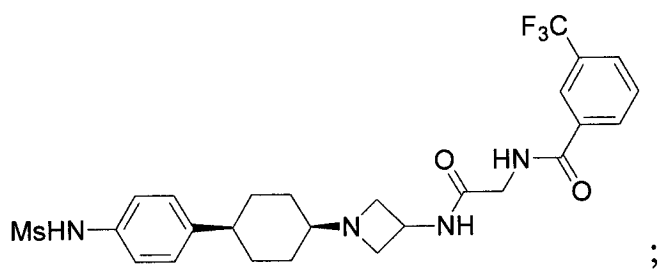
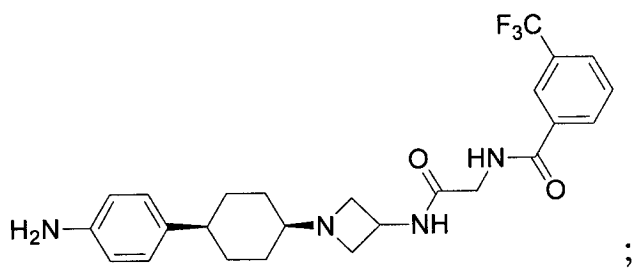
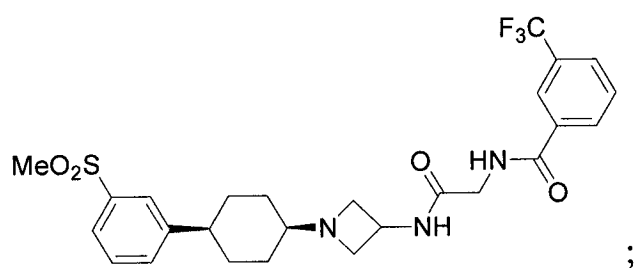
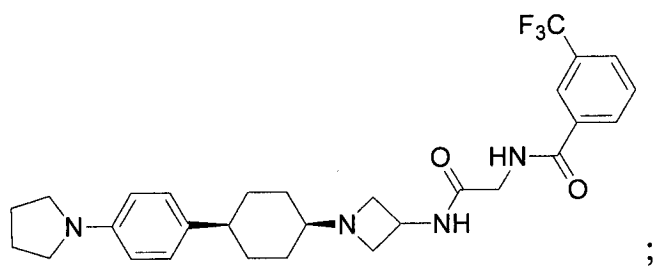
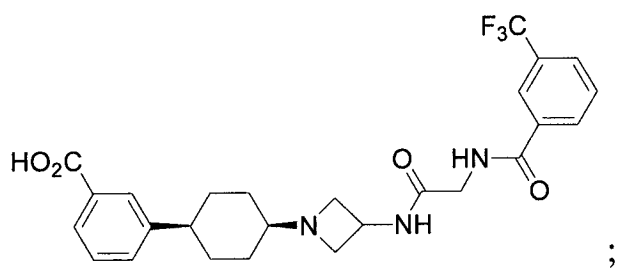
[0075]



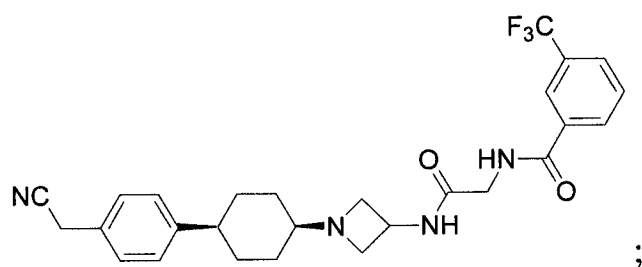
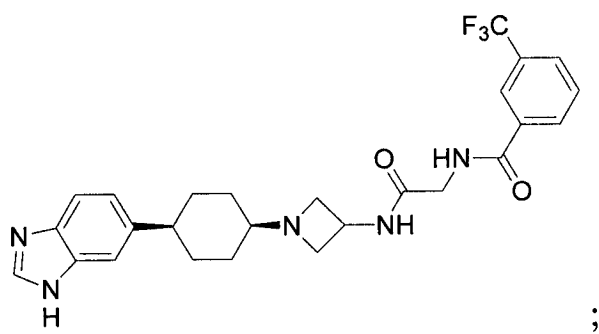
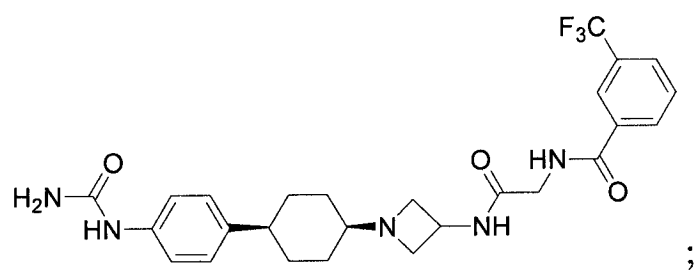
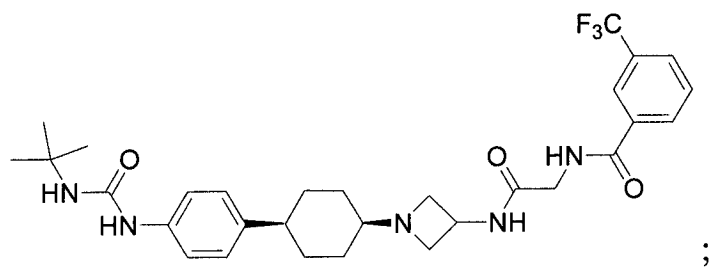
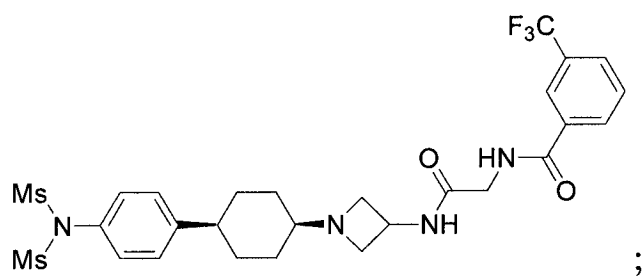
[0076]



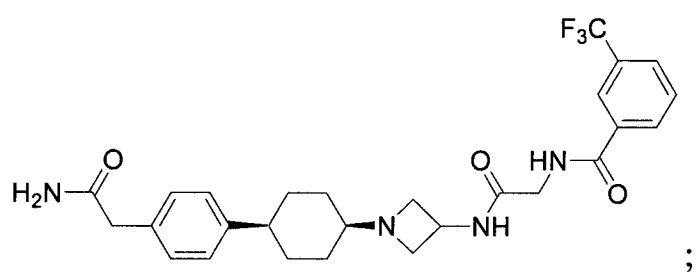
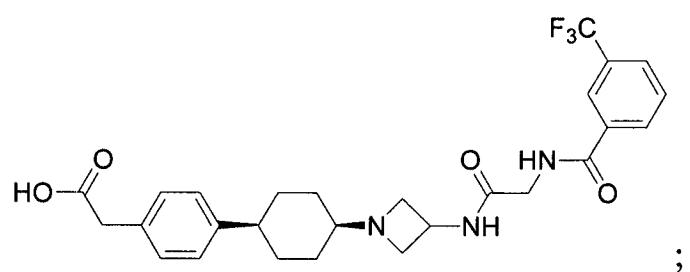
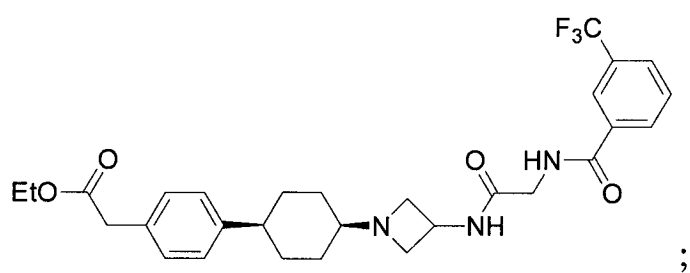
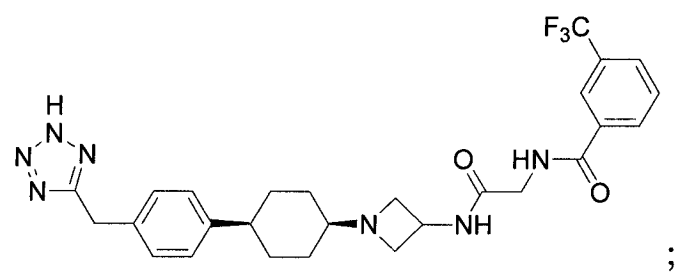
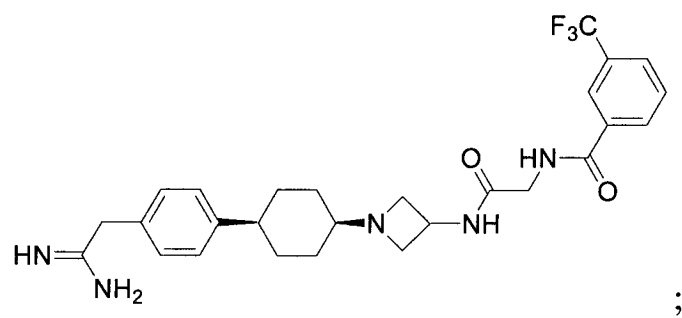
[0077]



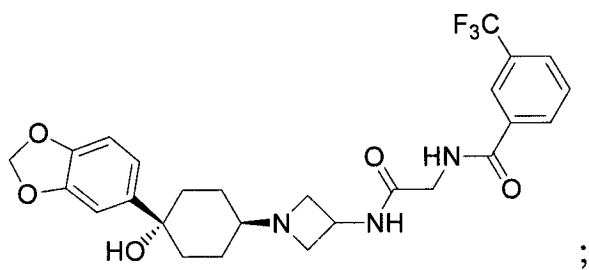
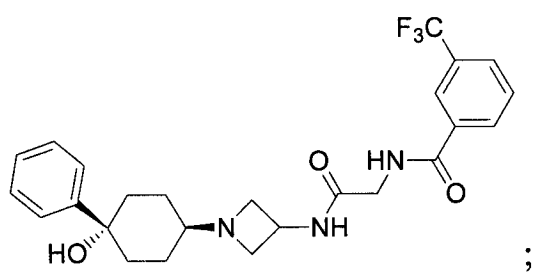
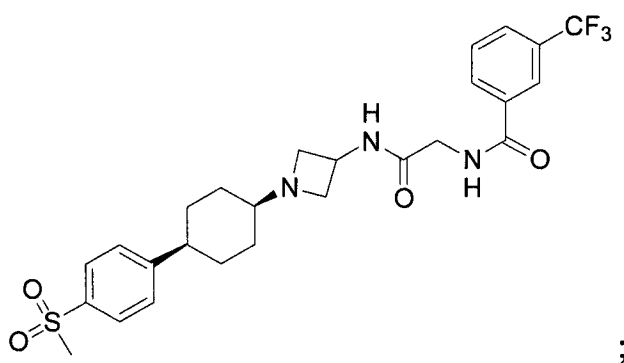
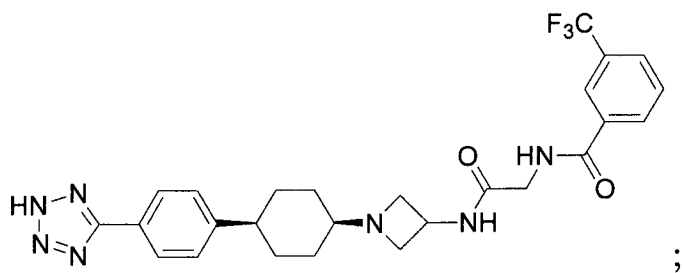
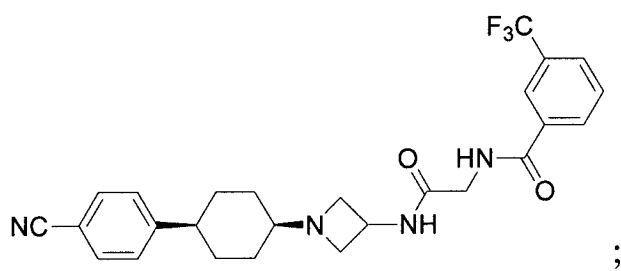
[0078]



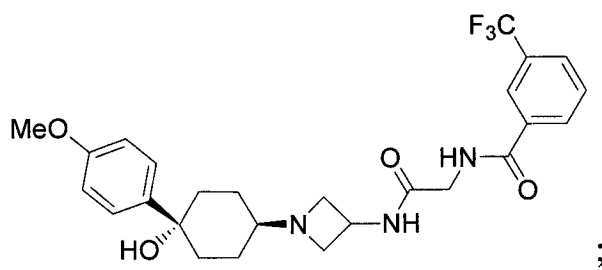
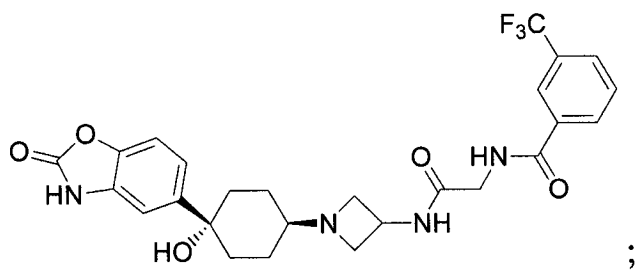
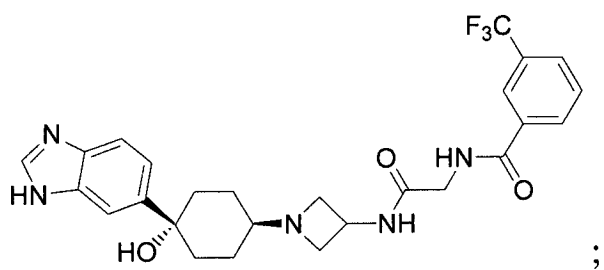
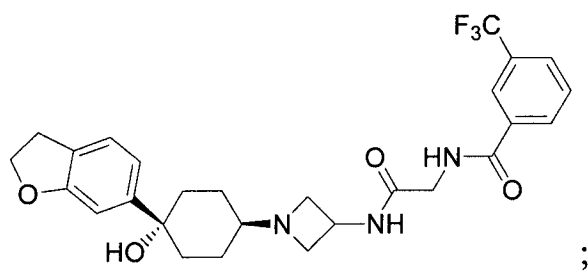
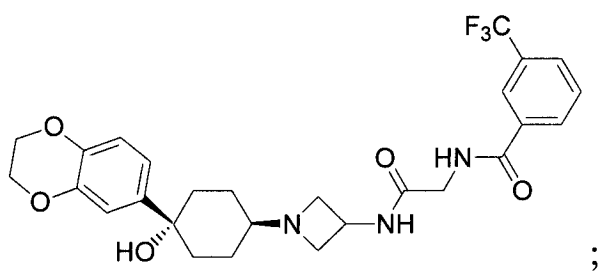
[0079]



[0080]

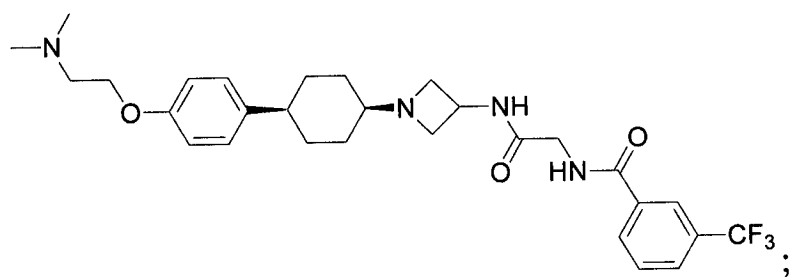
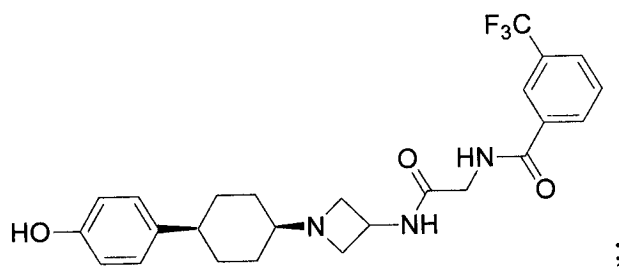
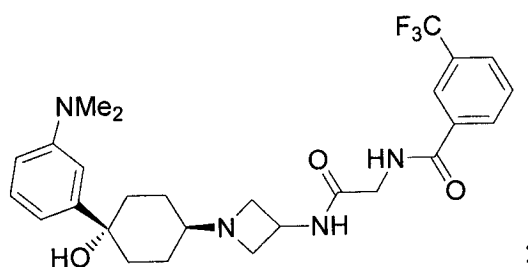
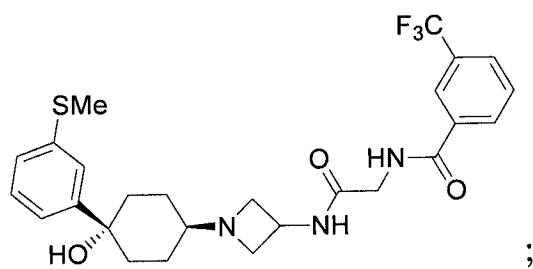
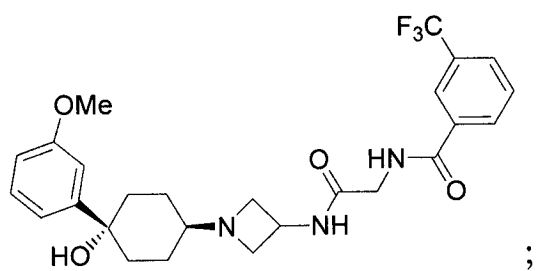


[0081]

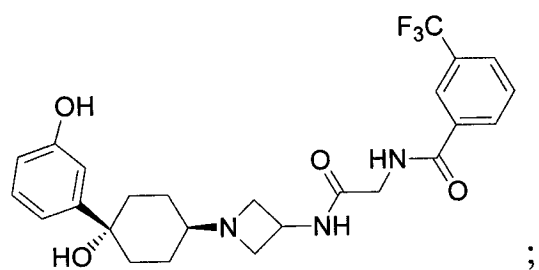
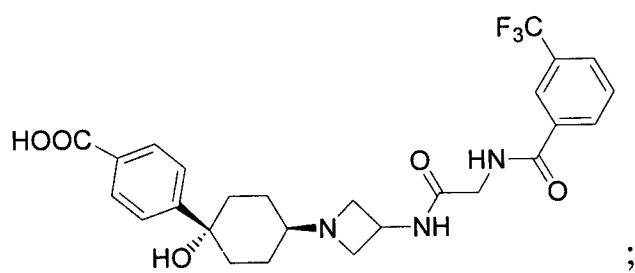
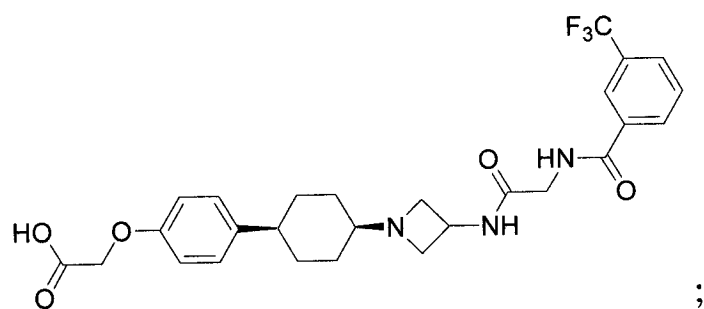
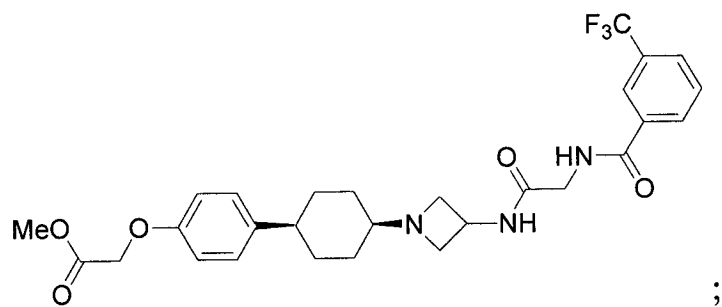
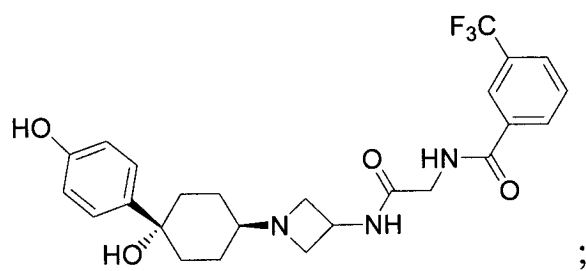


[0082]

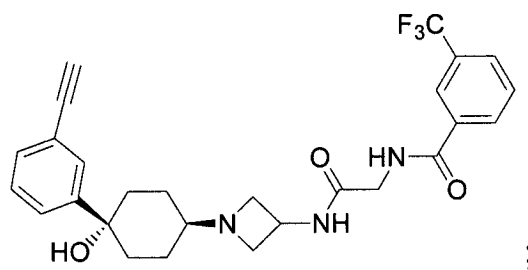
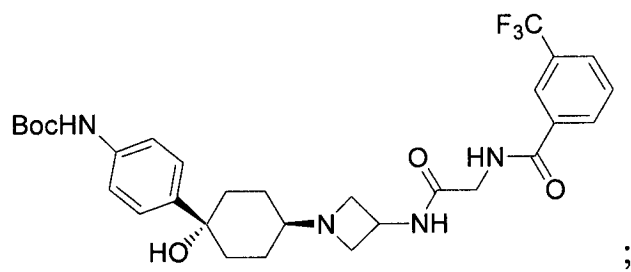
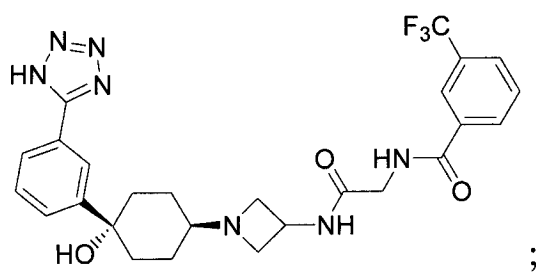
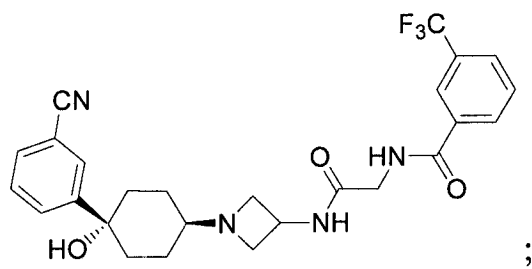
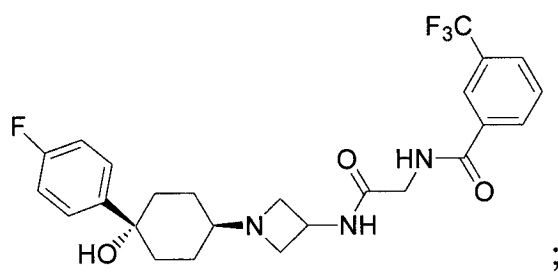




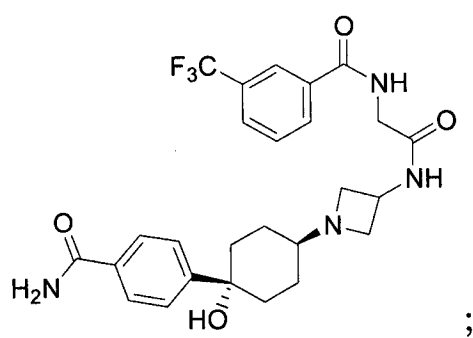
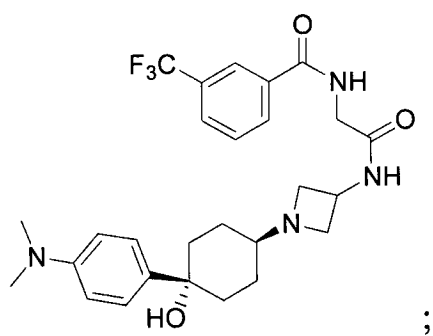
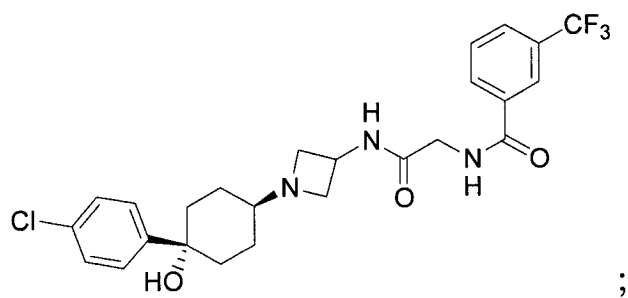
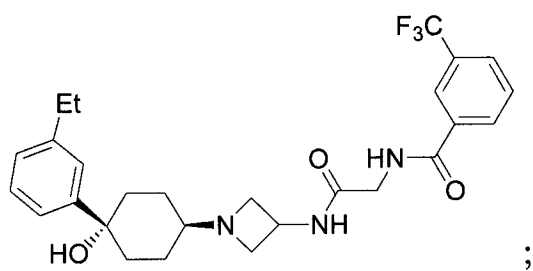
[0083]



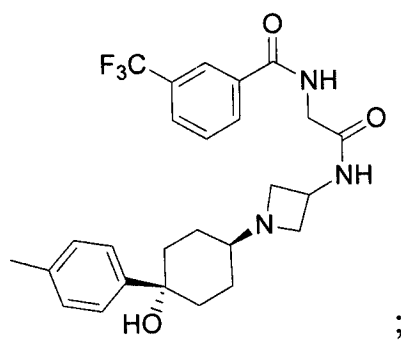
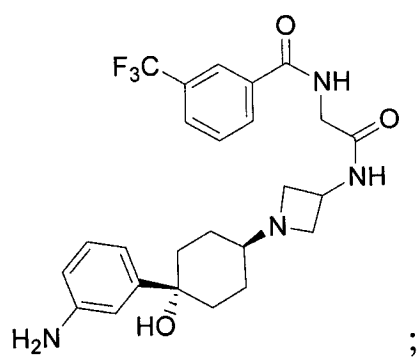
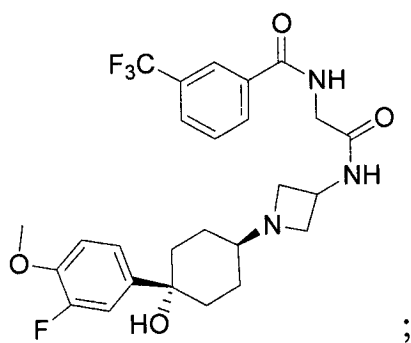
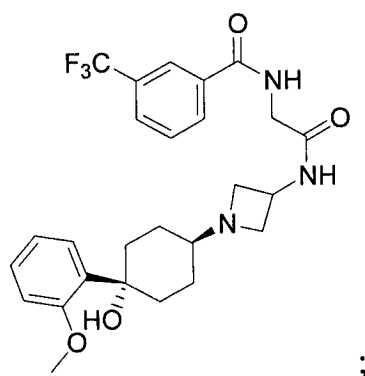
[0084]



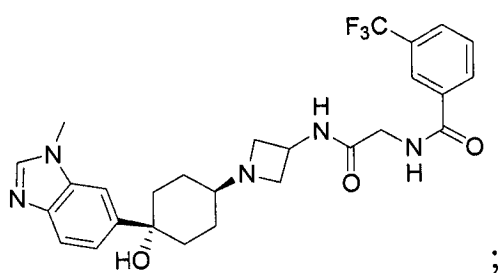
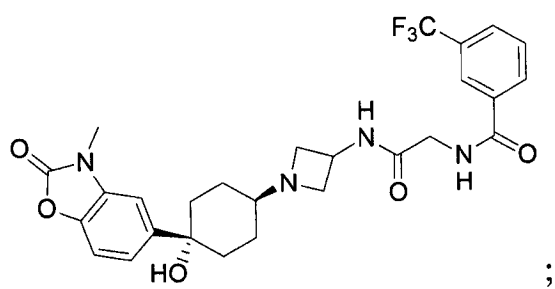
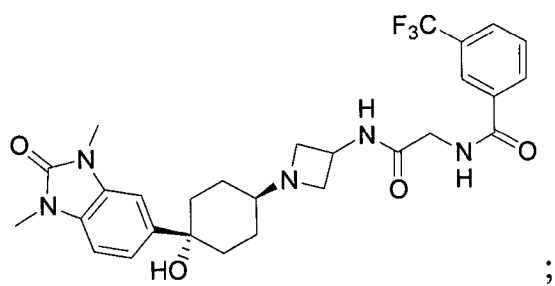
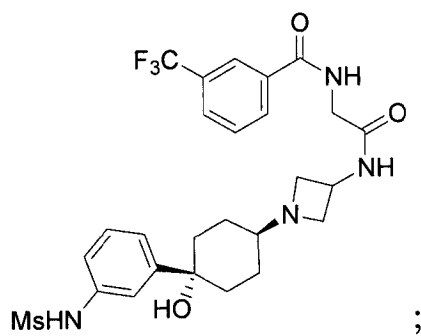
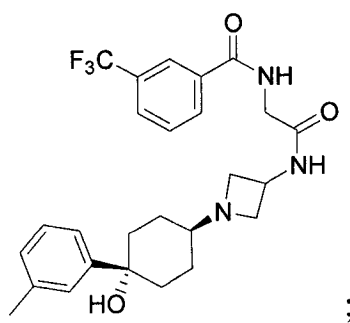
[0085]



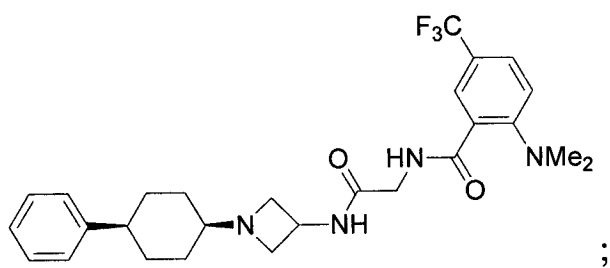
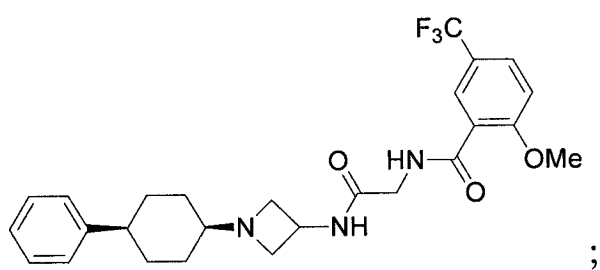
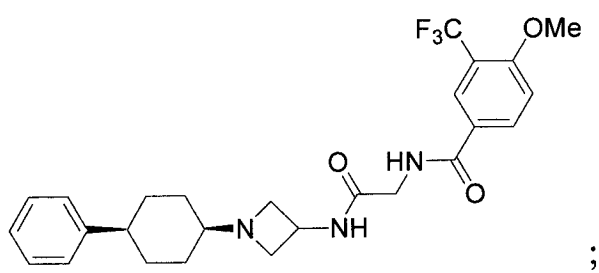
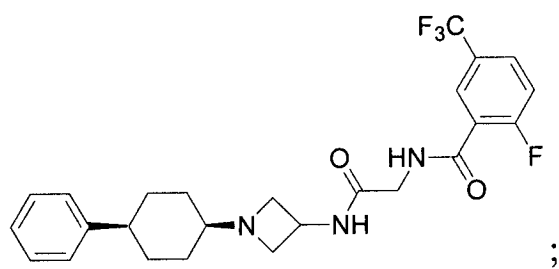
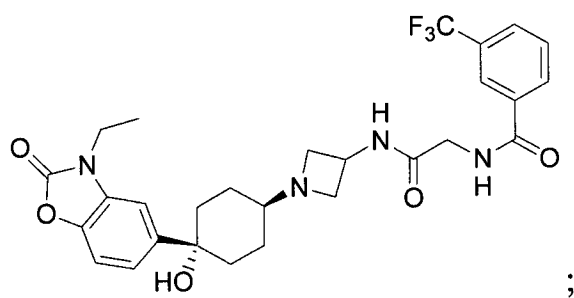
[0086]



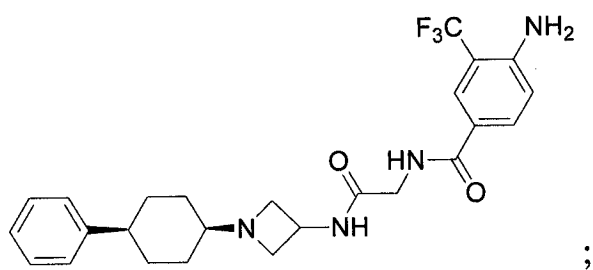
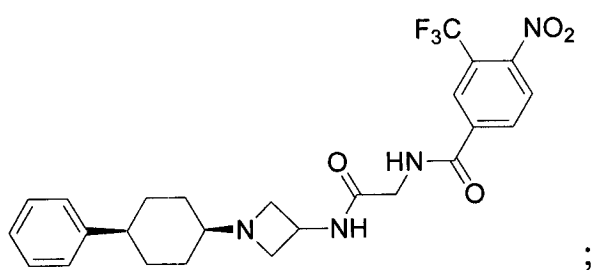
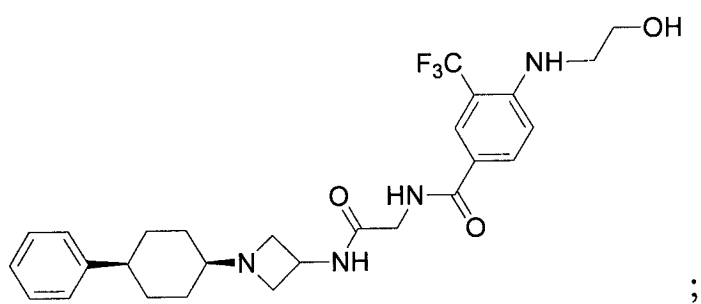
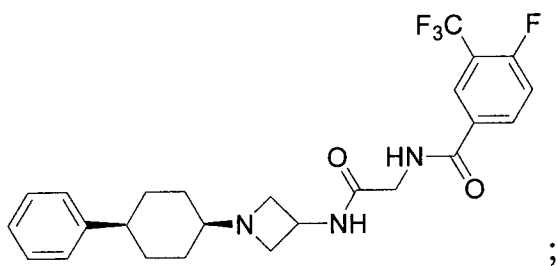
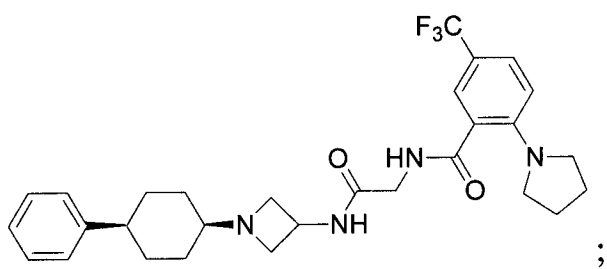
[0087]



[0088]

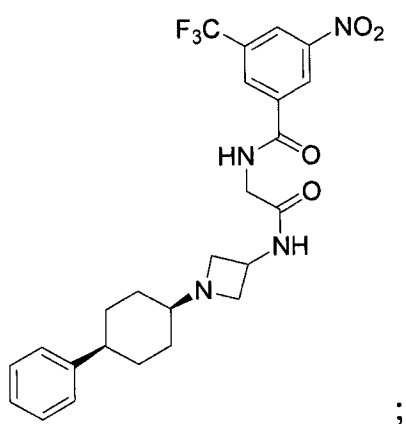
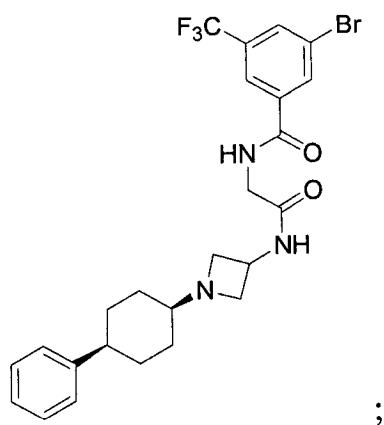
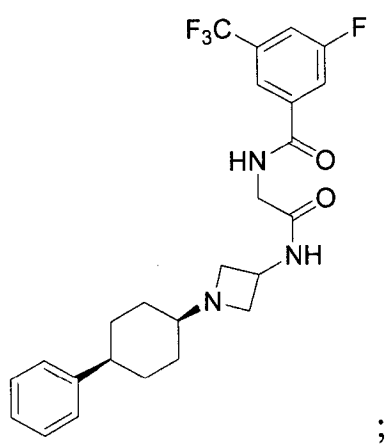
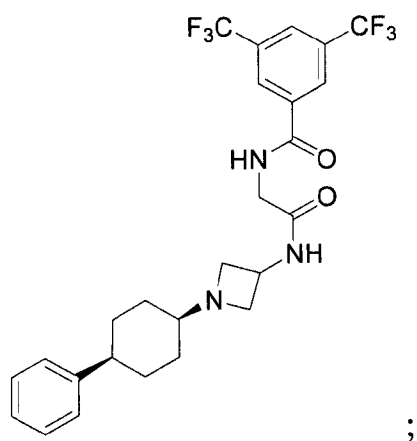


[0089]

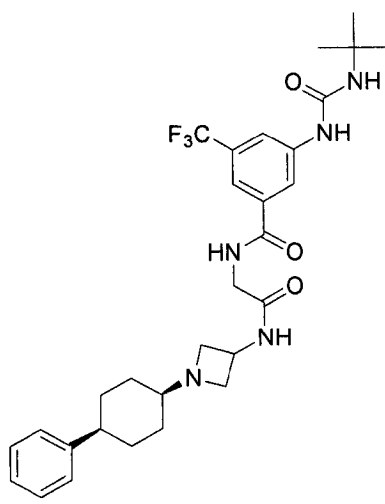
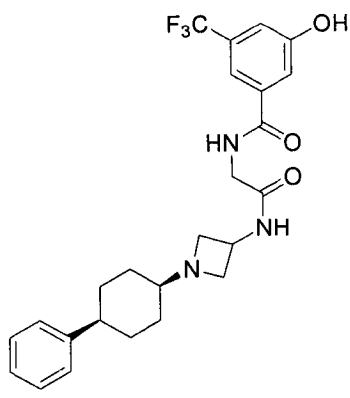
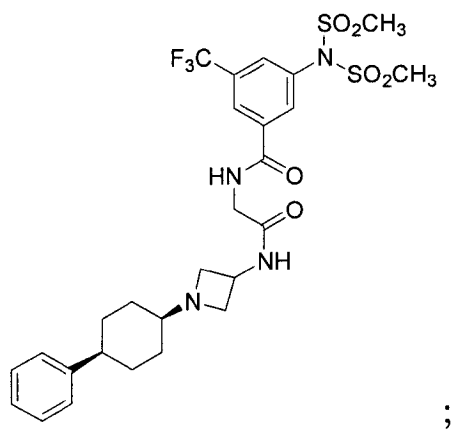
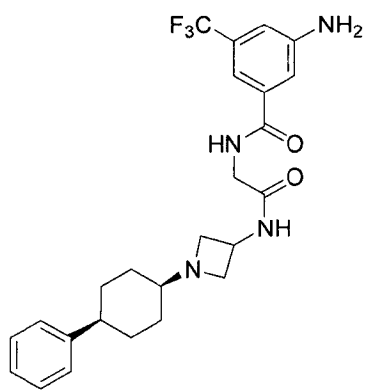


[0090]

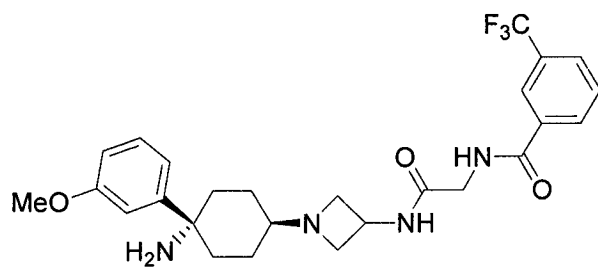
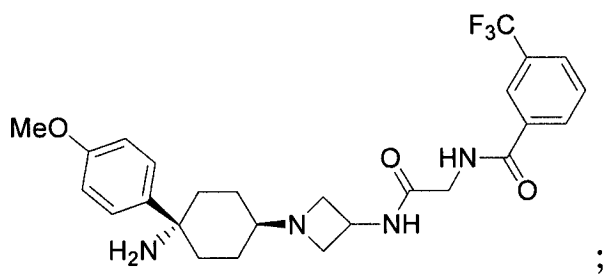
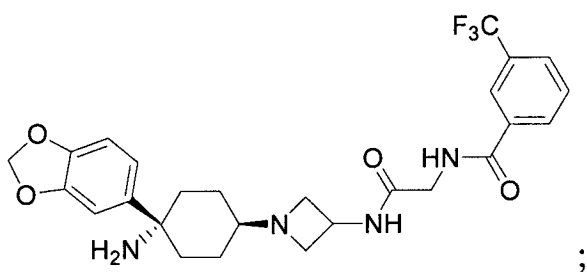
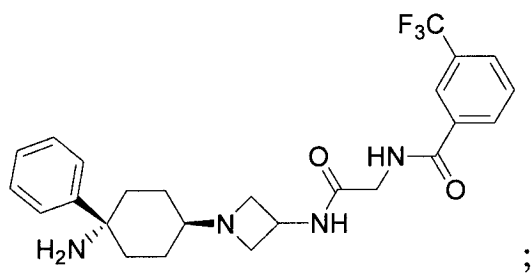
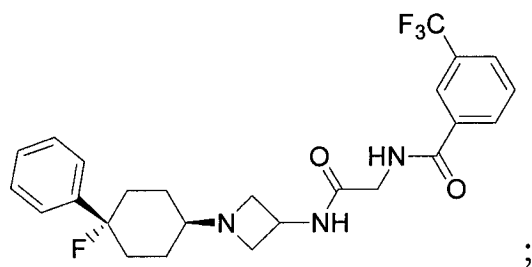




[0091]

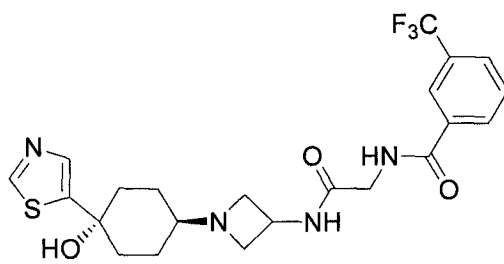


[0092]



[0093] 本发明的另一个实施例是化合物及其溶剂化物、水合物、互变异构体、前药和可药用盐：

[0094]



[0095] 本发明的另一个实施例是包含式 (I) 化合物和 / 或式 (Ia) 化合物及可药用载体的药物组合物。

[0096] 本发明的另一个实施例是包含本说明书实例部分所列出的化合物以及可药用载体的药物组合物。

[0097] 本发明还提供了预防、治疗或改善 CCR2 介导的综合征、障碍或疾病的方法,所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的式 (I) 和 / 或式 (Ia) 化合物或其形式、组合物或药物。在本发明的一个实施例中,CCR2 介导的综合征、障碍或疾病是炎性综合征、障碍或疾病。

[0098] 本发明还提供预防、治疗或改善 CCR2 介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,其中所述综合征、障碍或疾病与升高的 MCP-1 表达或 MCP-1 过表达相关,或者为伴随与升高的 MCP-1 表达或 MCP-1 过表达相关的综合征、障碍或疾病的炎性病症,所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的式 (I) 和 / 或式 (Ia) 化合物或其形式、组合物或药物。

[0099] 本发明还提供预防、治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法,其中的综合征、障碍或疾病选自:慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)、眼科疾病、葡萄膜炎、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、特应性皮炎、多发性硬化症、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、肾炎、器官同种异体移植排斥、纤维化肺、肾功能不全、II 型糖尿病和糖尿病并发症、糖尿病性肾病、肥胖症、体重障碍、糖尿病性视网膜病、糖尿病性视网膜炎、糖尿病性微血管病、肺结核、慢性阻塞性肺部疾病、肉样瘤病、侵入性葡萄球菌性皮肤化脓、白内障手术后的炎症、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性荨麻疹、哮喘、过敏性哮喘、牙周病、牙周炎、龈炎、牙龈疾病、舒张性心肌疾病、心脏梗塞、心肌炎、慢性心力衰竭、血管狭窄、再狭窄、再灌注障碍、肾小球肾炎、实体瘤和癌症、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、多发性骨髓瘤、恶性骨髓瘤、何杰金氏病以及膀胱癌、乳癌、子宫颈癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌或胃癌,所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的式 (I) 和 / 或式 (Ia) 化合物或其形式、组合物或药物。

[0100] 在一个实施例中,本发明提供了治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法,其中所述综合征、障碍或疾病选自:眼科疾病、类风湿性关节炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、特应性皮炎、慢性阻塞性肺部疾病、过敏性鼻炎、哮喘、过敏性哮喘和牙周病,所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的式 (I) 和 / 或式 (Ia) 化合物或其形式、组合物或药物。

[0101] 本发明还涉及通过施用有效量的至少一种式 (I) 和 / 或式 (Ia) 化合物来抑制哺乳动物中的 CCR2 活性的方法。

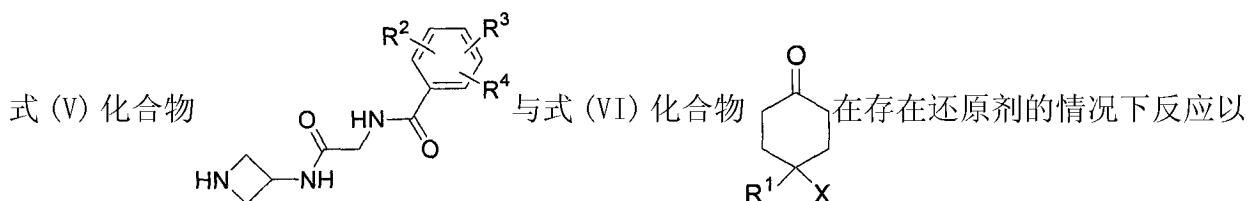
[0102] 在另一个实施例中,本发明涉及一种由实例 1 至实例 87 中的任一实例的方法所制备的产物。

[0103] 在另一个实施例中,本发明涉及这样的化合物,其为实例 #1-87 中的任一实例的

极性较小的异构体。

[0104] 在另一个实施例中,本发明涉及这样的化合物,其为实例 #30 的极性较小的异构体。

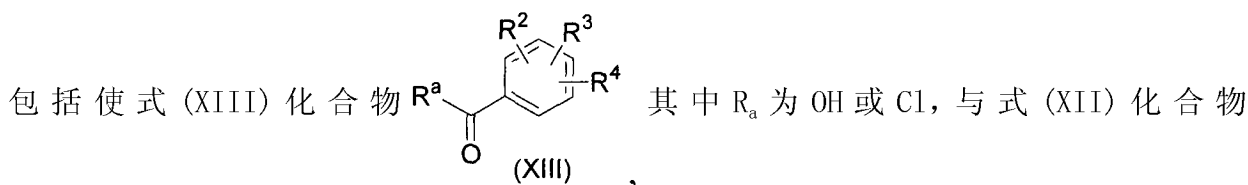
[0105] 在另一个实施例中,本发明涉及用于制备式 (I) 化合物的方法,所述方法包括:使



提供式 (I) 化合物。

[0106] 在另一个实施例中,本发明涉及由上述方法制备的产物。

[0107] 在另一个实施例中,本发明涉及用于制备式 (I) 化合物的方法,所述方法



[0108] 在另一个实施例中,本发明涉及由上述方法制备的产物。

[0109] 在另一个实施例中,本发明涉及 hCCR2 敲入小鼠用于鉴定供在哮喘治疗中使用的 CCR2 拮抗剂的用途。

[0110] 在另一个实施例中,本发明涉及 hCCR2 敲入小鼠用于鉴定供在肥胖症治疗中使用的 CCR2 拮抗剂的用途。

[0111] 在另一个实施例中,本发明涉及使用 hCCR2 敲除小鼠来鉴定实例 93 所述的 CCR2 拮抗剂。

[0112] 在另一个实施例中,本发明涉及使用 hCCR2 敲除小鼠来鉴定实例 94 所述的 CCR2 拮抗剂。

[0113] 在另一个实施例中,本发明涉及使用 hCCR2 敲除小鼠来鉴定实例 95 所述的 CCR2 拮抗剂。

#### [0114] 定义

[0115] 除非另外指明,否则术语“烷基”指最多 12 个碳原子(优选最多 6 个碳原子)的直链和支链基团,包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、异己基、庚基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基以及十二烷基。

[0116] 术语“ $C_{(a-b)}$ ”(其中 a 和 b 为整数,指碳原子的指定数目)指烷基、烯基、炔基、烷氧基或环烷基,或者指基中的烷基部分,其中烷基作为前缀词根出现,含有 a 至 b(包括 a 和 b)个碳原子。例如, $C_{(1-4)}$  表示含有 1、2、3 或 4 个碳原子的基。

[0117] 术语“环烷基”指通过将一个氢原子从单环碳原子移除而衍生的饱和或部分不饱和单环或二环烃环基。典型的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己

烯基、环庚基和环辛基。另外例子包括 C<sub>(3-8)</sub> 环烷基、C<sub>(5-8)</sub> 环烷基、C<sub>(3-12)</sub> 环烷基、C<sub>(3-20)</sub> 环烷基、十氢萘基和 2,3,4,5,6,7- 六氢 -1H- 茚基。

[0118] 术语“氧代基”指官能团  $\text{>C=O}$ 。

[0119] 术语“杂环基”指饱和的或部分饱和的单环环烷基环基,其中 1 至 3 个环碳原子已被选自 N、O 或 S 的杂原子取代。所述杂原子可以任何允许的氧化态存在。该基可衍生自从碳或氮原子上移除氢原子。典型的杂环基包括(但不限于)2H- 吡咯基、2- 吡咯啉基、3- 吡咯啉基、吡咯烷基、1,3- 二氧戊环基、2- 咪唑啉基(也称为 4,5- 二氢 -1H- 咪唑基)、咪唑烷基、2- 咪唑啉基、吡唑烷基、四唑基、哌啶基、1,4- 二噁烷基、吗啉基、1,4- 二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、六氢 -1,4- 二氮杂卓基等。

[0120] 术语“杂芳族”或“杂芳基”指 5 至 7 元单环或 8 至 10 元双环芳环体系,其含有一至四个选自 N、O 或 S 的杂原子,其中氮原子和硫原子可以任何允许的氧化态存在。例子包括(但不限于)苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、噻唑基和噻吩基。

[0121] 术语“杂原子”指氮原子、氧原子或硫原子,其中氮原子和硫原子可以任何允许的氧化态存在。

[0122] 对于在医学中使用而言,本发明化合物的盐类是指非毒性的“可药用的盐”。FDA 批准的可药用盐形式(参见 International J. Pharm. 1986, 33, 201-217 ;J. Pharm. Sci., 1977 年 1 月, 66(1), 第 1 页)包括可药用酸盐 / 阴离子盐或碱盐 / 阳离子盐。

[0123] 在本说明书通篇中,化合物被描述为通常通过硅胶柱来分离,但还可以使用制备型薄层色谱法或者高压或低压液相色谱法。公认的是,当通过硅胶型分离介质洗脱化合物时,极性最小的化合物在极性较大的化合物之前洗脱。因此,术语“极性较小的异构体”指会首先从硅胶型分离介质洗脱的异构体。

[0124] 缩写

[0125] 在本专利申请说明书以及整个专利申请中,可能使用到如下缩写。

[0126]

|                          |                                          |
|--------------------------|------------------------------------------|
| BOC 或 Boc                | 叔丁氧基羰基                                   |
| Bu                       | 丁基                                       |
| DAST                     | 二乙氨基三氟化硫                                 |
| DBU                      | 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯                  |
| DCC                      | 二环己基碳二亚胺                                 |
| DCM                      | 二氯甲烷                                     |
| DMF                      | 二甲基甲酰胺                                   |
| EDCI                     | 1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基)碳二亚胺                  |
| Et                       | 乙基                                       |
| EtOAc                    | 乙酸乙酯                                     |
| HOBt                     | 羟基苯并三唑                                   |
| IPA                      | 异丙醇                                      |
| Me                       | 甲基                                       |
| Ms                       | 甲磺酸根                                     |
| OAc                      | 醋酸根                                      |
| OXONE                    | 杜邦的注册商标, 其活性成分为过硫酸氢钾(KHSO <sub>5</sub> ) |
| PdCl <sub>2</sub> (dppf) | [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)                |
| PPh <sub>3</sub>         | 三苯膦                                      |
| iPr                      | 异丙基                                      |
| PyBrop                   | 三吡咯烷基溴化磷六氟磷酸盐                            |
| TBAF                     | 四丁基氟化铵                                   |
| TEA                      | 三乙胺                                      |
| [0127]                   |                                          |
| TFA                      | 三氟乙酸                                     |
| THF                      | 四氢呋喃                                     |
| Ts                       | 甲苯磺酸根                                    |

[0128] 可药用的酸盐 / 阴离子盐包括 (但不限于) 乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸酯、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯胂酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羟萘酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐 / 二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐以及三乙碘化物。有机酸或无机酸还包括但不限于氢碘酸、过氯酸、硫酸、磷酸、丙酸、乙醇酸、甲磺酸、羟基乙磺酸、草酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺

酸、糖精酸或三氟乙酸。

[0129] 可药用的碱盐 / 阳离子盐包括 (不限于) 铝、2- 氨基 -2- 羟甲基 - 丙 -1,3- 二醇 (也称为三 (羟甲基) 氨基甲烷、三羟甲基氨基甲烷 (tromethane) 或 “TRIS”)、氨、苄星、叔 - 丁胺、钙、葡萄糖酸钙、氢氧化钙、氯普鲁卡因、胆碱、胆碱碳酸氢盐、氯化胆碱、环己胺、二乙醇胺、乙二胺、锂、LiOMe、L- 赖氨酸、镁、葡甲胺、NH<sub>3</sub>、NH<sub>4</sub>OH、N- 甲基 -D- 葡萄糖胺、哌啶、钾、叔丁醇钾、氢氧化钾 (水溶液)、普鲁卡因、奎宁、钠、碳酸钠、2- 乙基己酸钠 (SEH)、氢氧化钠、三乙醇胺或锌。

#### [0130] 使用方法

[0131] 本发明涉及预防、治疗或改善 CCR2 介导的综合征、障碍或疾病的方法,所述方法包括向需要其的受试者施用有效量的式 (I) 和 / 或式 (Ia) 化合物或其形式、组合物或药物。

[0132] 可用到式 (I) 和 / 或式 (Ia) 化合物的 CCR2 介导的综合征、障碍或疾病的例子包括:慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)、眼科疾病、葡萄膜炎、动脉粥样硬化症、类风湿性关节炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、特应性皮炎、多发性硬化症、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、肾炎、器官同种异体移植排斥、纤维化肺、肾功能不全、I 型糖尿病、II 型糖尿病和糖尿病并发症、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性视网膜炎、糖尿病性微血管病、体重过重、肥胖症、肥胖症相关胰岛素抵抗、肺结核、慢性阻塞性肺部疾病、肉样瘤病、侵入性葡萄球菌病、白内障手术后的炎症、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性荨麻疹、哮喘、过敏性哮喘、牙周病、牙周炎、齿龈炎、齿龈疾病、舒张性心肌疾病、心脏梗塞、心肌炎、慢性心力衰竭、血管狭窄、再狭窄、再灌注障碍、肾小球肾炎、实体瘤和癌症、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、多发性骨髓瘤、恶性骨髓瘤、何杰金氏病、膀胱癌、乳癌、子宫颈癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌或胃癌。

[0133] 就本发明方法而言,术语“施用”意指通过使用式 (I) 和 / 或式 (Ia) 化合物或其形式、组合物或药物来治疗性地或预防性地预防、治疗或改善本文所述的综合征、障碍或疾病的方法。这种方法包括在治疗期间在不同时间施用有效量的所述化合物、化合物形式、组合物或药物,或者以组合形式同时施用。本发明的方法应理解为涵盖所有已知的治疗性处理方案。

[0134] 术语“受试者”指患者,其可以是已作为治疗、观察或实验的对象的动物,通常是哺乳动物 (通常是人)。在本发明的一个方面,受试者有发展与升高的 MCP-1 表达或 MCP-1 过表达有关的综合征、障碍或疾病的风险 (或易于发生所述发展),或者为具有伴随与升高的 MCP-1 表达或 MCP-1 过表达有关的综合征、障碍或疾病的炎性病症的患者。

[0135] 术语“治疗上的有效量”意指在组织系统、动物或人中引起生物学反应或药物反应的活性化合物或药剂的量,而所述生物学反应或药物反应正是研究人员、兽医、医生或其他临床医师所寻求的,包括预防、治疗或改善所治疗的综合征、障碍或疾病的症状。

[0136] 术语“葡萄膜炎”通常指任何涉及眼的炎性疾病。可根据炎症存在的眼部位将葡萄膜炎分成临床上不同的亚类 (百分比对应已知符合这些类别的患者):前葡萄膜炎 (51%)、中间葡萄膜炎 (13%)、后葡萄膜炎 (20%) 或全葡萄膜炎 (16%),并且根据疾病进程,可以分为急性葡萄膜炎 (16%)、复发性葡萄膜炎 (26%) 或慢性葡萄膜炎 (58%)。患有前葡萄膜炎的那些患者 (19%) 尽管进行积极治疗,但最终也会发展成不能恢复的视



力损伤,如单侧盲(9%)、双侧盲(2%)或者单侧或双侧视力受损(8%)。葡萄膜炎的大部分病例是特发性的,但已知的原因包括感染(如,弓形体病、巨细胞病毒等)或发展为全身炎性和/或自体免疫疾病(如,少年RA、HLA-B27相关的脊椎关节病变、肉状瘤病等)的组分。(HLA-B27:人白细胞抗原 B\*27-是由6号染色体上主要组织相容性复合体(MHC)中B基因座编码的I类表面抗原,其将微生物抗原呈递给T细胞。HLA-B27与某一组被称为血清反应阴性脊椎关节病变的自身免疫疾病密切相关。

[0137] 当用作CCR2抑制剂时,本发明化合物可以在约0.5mg至约10g的剂量范围内、优选在约0.5mg至约5g之间的剂量范围内的有效剂量,以单次施用或分开的日剂量施用。施用的剂量将受诸如给药途径,受体的健康状况、体重和年龄,治疗频率以及同期治疗和不相关的治疗的存在等因素影响。

[0138] 对于本领域的技术人员还将显而易见的是,本发明的化合物或其药物组合物的治疗有效剂量将根据所需效果而变化。因此,本领域技术人员可容易地确定待施用的最佳剂量,并且最佳剂量将随所使用的具体化合物、施用方式、制剂强度和疾病状况的进展而变化。另外,与受治的特定受试者相关的因素,包括受试者年龄、体重、饮食和施用时间,将导致需要将剂量调整至适当的治疗水平。因而上述剂量是一般情况的示例。当然,可存在个例,即较高或较低剂量范围是有益的,这也处于本发明的范围内。

[0139] 可以将式(I)和/或(Ia)的化合物配制成包含任何已知的可药用载体的药物组合物。示例性载体包括但不限于任何合适的溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂以及等渗剂。同样可作为制剂组分的示例性赋形剂包括填充剂、粘合剂、崩解剂以及润滑剂。

[0140] 式(I)和/或(Ia)的化合物的可药用盐包括由无机或有机酸或碱形成的常规无毒盐或季铵盐。此类酸加成盐的例子包括乙酸盐、己二酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、十二烷基硫酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐以及酒石酸盐。碱盐包括铵盐、碱金属盐诸如钠盐和钾盐、碱土金属盐例如钙盐和镁盐、有机碱盐例如二环己胺盐以及氨基酸例如精氨酸的盐。也可以将碱性含氮基团用例如烷基卤进行季铵化。

[0141] 本发明的药物组合物可以通过任何能实现其预期目的的方式施用。例子包括通过肠胃外、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、透皮、口腔或眼等途径施用。作为另外一种选择或同时地,可通过口服途径施用。适用于肠胃外施用的制剂包括水溶性形式的活性化合物(例如,水溶性盐)的水溶液、酸性溶液、碱性溶液、右旋糖水溶液、等渗碳水化合物溶液以及环糊精包合物。

[0142] 本发明还包括制备药物组合物的方法,该方法包括将可药用载体与本发明的任何化合物混合。另外,本发明包括通过将可药用载体与本发明的任何化合物混合而制备的药物组合物。本文所用的术语“组合物”旨在涵盖包含规定量的规定成分的产品,以及任何通过规定量的规定成分的组合而直接或间接得到的产品。

[0143] 多晶型物和溶剂化物

[0144] 此外,本发明的化合物可具有一种或多种多晶型或无定形结晶形式,这些多晶型或无定形结晶形式旨在包括在本发明的范围内。另外,化合物可例如与水形成溶剂化物(即水合物)或与普通有机溶剂形成溶剂化物。本文所用的术语“溶剂化物”意指本发明的化合物与一个或多个溶剂分子的物理缔合。这个物理缔合涉及不同程度的离子键键合和共

价键键合,包括氢键键合。在某些情况下,当(例如)一个或多个溶剂分子掺入在结晶固体的晶格中时,溶剂化物将能够分离出来。术语“溶剂化物”旨在既涵盖溶液相溶剂化物又涵盖可分离的溶剂化物。合适的溶剂化物的非限制性例子包括乙醇化物、甲醇化物等。

[0145] 本发明旨在将本发明化合物的多晶型物和溶剂化物包括在其范围内。因此,在本发明的治疗方法中,术语“施用”将涵盖用本发明的化合物或其多晶型物或溶剂化物治疗、改善或预防本文所述的综合征、障碍或疾病的手段,其虽然没有被具体公开,但将明显包括在本发明的范围之内。

[0146] 在另一个实施例中,本发明涉及如式(I)和/或式(Ia)的实例中描述的用作药物特别是用于治疗CCR2介导的综合征障碍或疾病的药物的化合物。

[0147] 在另一个实施例中,本发明涉及如式(I)和/或式(Ia)的实例中描述的化合物用于制备供治疗与升高的或不适当的CCR2活性相关的疾病的药物的用途。

[0148] 本发明将本发明化合物的前药包括在其范围内。一般来讲,这种前药会是所述化合物的功能衍生物,其可容易在体内转化成所需的化合物。因此,在本发明的治疗方法中,术语“施用”应涵括用具体公开的化合物治疗所描述的各种疾病,或者用可能没有具体公开、但在施用给患者之后可在体内转化成指定化合物的化合物治疗所描述的各种疾病。例如,在“Design of Prodrugs”, H. Bundgaard(编辑), Elsevier, 1985中描述了用于选择和制备合适的前药衍生物的常规程序。

[0149] 如果根据本发明的化合物具有至少一个手性中心,则它们可相应地作为对映体存在。如果化合物具有两个或更多个手性中心,则它们可另外还作为非对映体存在。应当理解,所有的这类异构体及其混合物涵盖在本发明的范围内。

[0150] 如果用于制备根据本发明的化合物的方法产生立体异构体的混合物,则这些异构体可以通过常规技术如制备型色谱来分离。化合物可制备为外消旋形式,或者单独的对映体可通过对映体特异性合成或通过拆分制备。例如,可通过标准的技术,如通过与光学活性酸(如(-)-二对甲基苯甲酰基-D-酒石酸和/或(+)-二对甲基苯甲酰基-L-酒石酸)形成盐来形成非对映体对,然后分步结晶并再生游离碱而将化合物拆分成它们的组分对映体。也可通过形成非对映体酯或酰胺,然后进行色谱分离并移除手性助剂而拆分化合物。作为另一种选择,可用手性HPLC柱拆分化合物。

[0151] 在任何用于制备本发明化合物的方法中,可能必需和/或期望保护任何有关分子上的敏感基团或活性基团。这可通过常规保护基来实现,如在以下文献中描述的那些保护基团:Protective Groups in Organic Chemistry, J. F. W. McOmie(编辑), Plenum Press, 1973; 和 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991。可使用本领域已知的方法在方便的后续阶段移除保护基团。

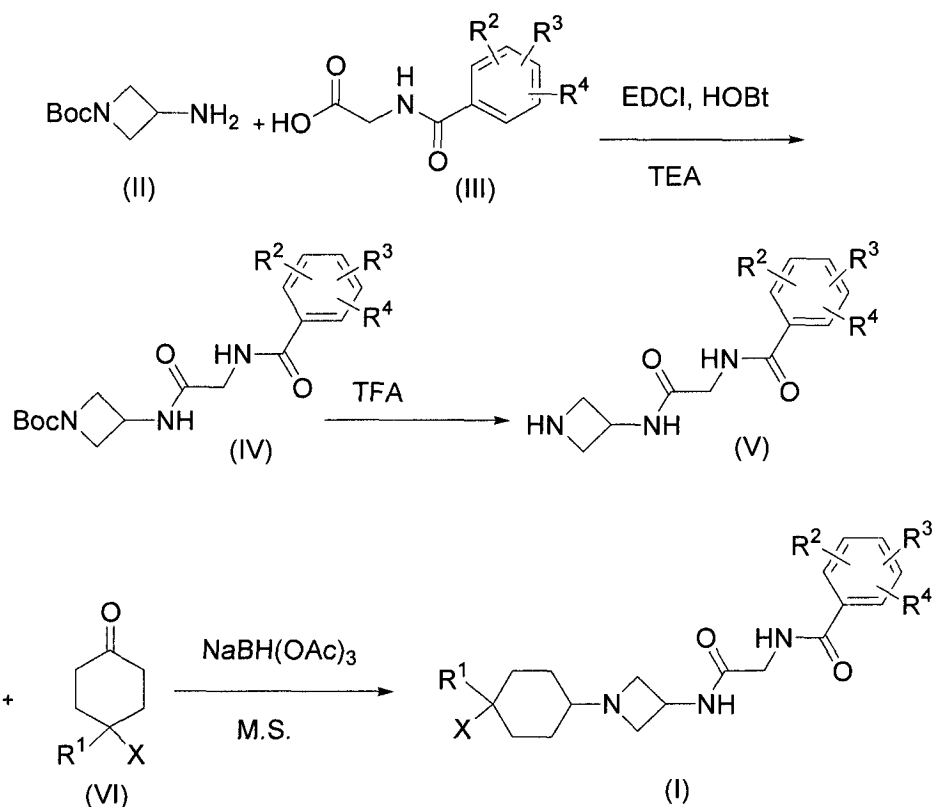
#### [0152] 一般反应方案

[0153] 本发明的代表性化合物可根据下文所述的一般合成方法合成。式(I)化合物可通过本领域技术人员已知的方法制备。下面的反应方案仅意在代表本发明的实例,而绝无意于限制本发明。

[0154] 式(I)化合物可根据方案1中所概述的方法制备。

[0155] 方案1

[0156]



[0157] 方案 1 示出了可得到式 (I) 化合物的合成路线。使市售的氮杂环丁烷 (II) 在约  $0^\circ\text{C}$  至约  $25^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如 THF、二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷中, 在存在偶联试剂如 EDCI/HOBT、PyBrop 或 DCC 的情况下, 与酸 (III) 反应以生成相应的酰胺 (IV), 其中 (III) 根据 Ingersoll, A. W. 等人, Organic Syntheses 1932, XII, 40-2 描述的程序, 用

市售的  $\text{Cl} \text{---} \text{C}(=\text{O}) \text{---} \text{C}_6\text{H}_3(\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4)$  代替苯甲酰氯制备。

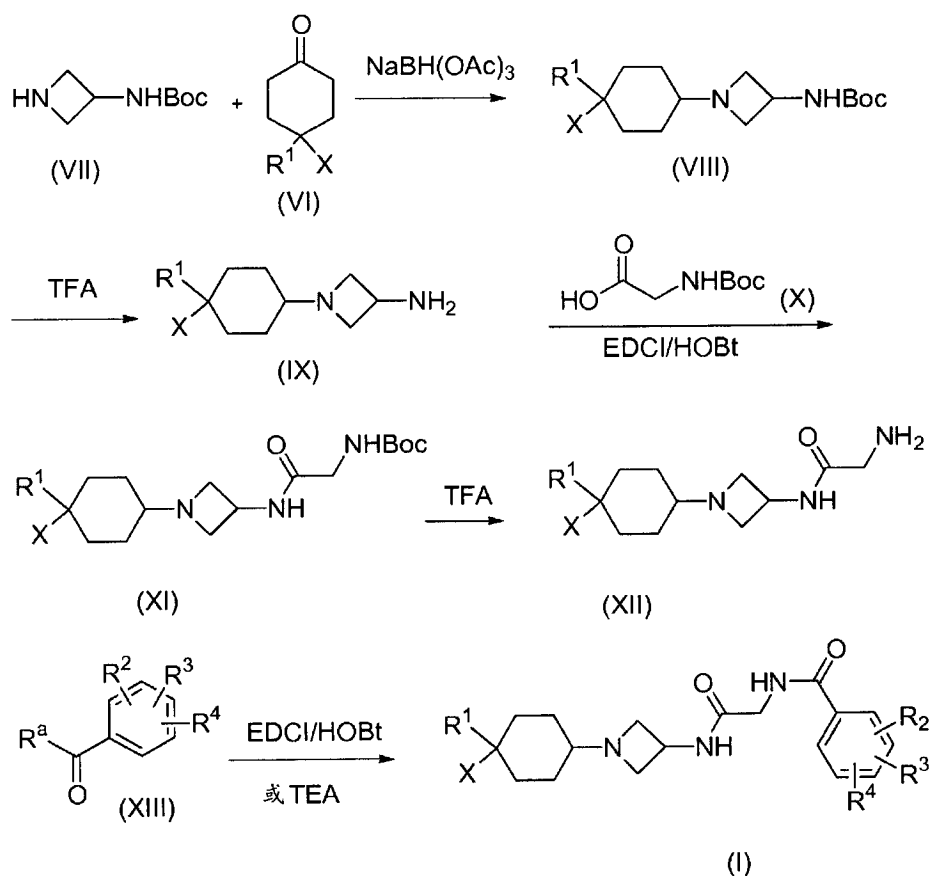
[0158] 在约  $0^\circ\text{C}$  至约  $25^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如二乙醚、THF、二氯甲烷或二噁烷中, 用酸如 1N HCl、1N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  或三氟乙酸处理酰胺 (IV) 以生成胺 (V)。

[0159] 使胺 (V) 在  $0^\circ\text{C}$  至约  $25^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或 THF 中, 使用或不使用分子筛, 在有机碱如三乙胺、二乙基丙胺或 N-甲基吗啉中, 在存在还原剂如  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{NaBH}(\text{CN})_3$  或  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  的情况下, 与适当取代的酮 (VI) 反应, 以产生相应的氮杂环丁烷 (I)。

[0160] 作为另一种选择, 式 (I) 化合物可根据方案 2 中概述的方法制备。

[0161] 方案 2

[0162]



其中 $\text{R}^a$ 为OH或Cl

[0163] 将市售的氮杂环丁烷 (VII) 在  $0^\circ\text{C}$  至约  $25^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷或 THF 中, 使用或不使用分子筛, 在有机碱如三乙胺、二乙基丙胺或 N-甲基吗啉中, 在存在还原剂如  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{NaBH}(\text{CN})_3$  或  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  的情况下, 与适当取代的酮 (VI) 反应, 以产生相应的氮杂环丁烷 (VIII)。

[0164] 在约  $0^\circ\text{C}$  至约  $25^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如二乙醚、THF、二噁烷或二氯甲烷中, 用 1N HCl、1N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  或三氟乙酸处理氮杂环丁烷 (VIII), 以产生相应的胺 (IX)。

[0165] 使胺 (IX) 在约  $0^\circ\text{C}$  至约  $25^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如 THF、二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷中, 在存在偶联试剂如 EDCI/HOBt、PyBrop 或 DCC 的情况下, 与酸 (X) 反应, 以生成相应的氮杂环丁烷 (XI)。

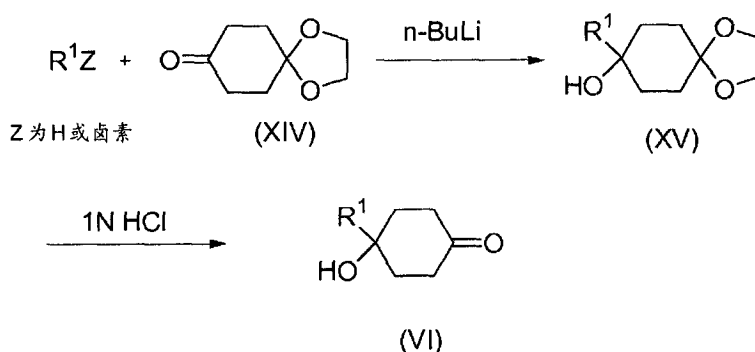
[0166] 在约  $0^\circ\text{C}$  至约  $25^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如乙醚、THF 或二噁烷中, 用 1N HCl 或  $\text{H}_2\text{SO}_4$  或三氟乙酸处理氮杂环丁烷 (XI), 以生成相应的胺 (XII)。

[0167] 使胺 (XII) 与酸 (XIII) 反应。当  $\text{R}^a$  是 OH 时, 该反应在  $0^\circ\text{C}$  至约  $25^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如 THF、二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷中, 在存在偶联试剂如 EDCI/HOBt、PyBrop 或 DCC 的情况下进行。当  $\text{R}^a$  是 Cl 时, 该反应在  $0^\circ\text{C}$  至约  $25^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如 THF、二氯甲烷或 1,2-二氯乙烷中, 在存在有机碱如三乙胺、二乙基丙胺或 N-甲基吗啉的情况下进行, 以生成相应的氮杂环丁烷 (I)。

[0168] 式 (I) 化合物可从酮 (VI) 衍生而来。(VI) 的制备在方案 3 中概述。

[0169] 方案 3

[0170]



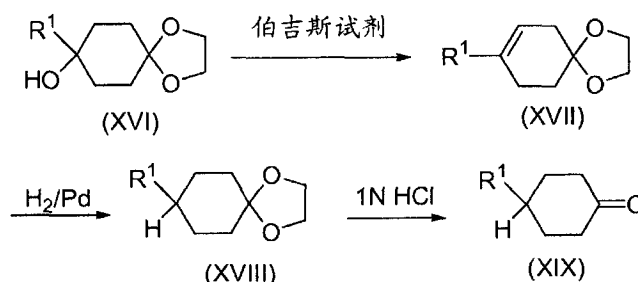
[0171] 使市售的芳基卤或芳基烷烃  $\text{R}^1\text{Z}$  (其中  $\text{R}^1$  是如式 (I) 中所定义的) 在约  $-78^\circ\text{C}$  至约  $0^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如乙醚、THF 或二噁烷中, 在存在有机金属试剂如  $\text{n-BuLi}$ 、 $\text{i-PrMgBr}$  或  $\text{i-PrMgCl}$  的情况下, 与市售的酮 (XIV) 反应, 以生成相应的缩酮 (XV)。

[0172] 在约  $0^\circ\text{C}$  - 约  $25^\circ\text{C}$  范围的温度下, 在有机溶剂如丙酮、乙腈或 THF 中, 用酸如  $1\text{N HCl}$  或  $1\text{N H}_2\text{SO}_4$  处理缩酮 (XV), 生成相应的酮 (VI)。

[0173] 式 (I) 化合物可从酮 (XIX) 衍生而来。(XIX) 的制备在方案 4 中概述。

[0174] 方案 4

[0175]



[0176] 在约  $0^\circ\text{C}$  至约  $25^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如乙醚、THF 或二噁烷中, 用脱水剂如伯吉斯试剂 (Burgess' reagent) 处理缩酮 (XVI), 以生成相应的烯烃 (XVII)。

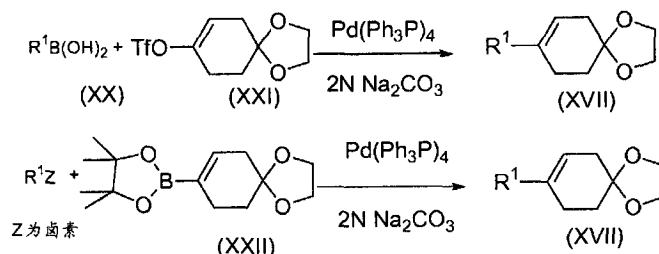
[0177] 在约  $25^\circ\text{C}$  至约  $50^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如甲醇中, 通过 5-10%  $\text{Pd/C}$  催化用压力为 5 至 50psi 的氢气处理烯烃 (XVII), 以生成相应的烷烃 (XVIII)。

[0178] 在约  $0^\circ\text{C}$  至约  $25^\circ\text{C}$  范围的温度下, 在有机溶剂如丙酮、乙腈或 THF 中, 用  $1\text{N HCl}$  或  $1\text{N H}_2\text{SO}_4$  处理烷烃 (XVIII), 得到相应的酮 (XIX)。

[0179] 作为另一种选择, 可根据方案 5 中概述的方法制备化合物 (XVII)。

[0180] 方案 5

[0181]



[0182] 使市售的芳基硼酸 (XX) (其中  $\text{R}^1$  是如式 (I) 中所定义的) 在约  $80^\circ\text{C}$  至约  $120^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如甲苯、二噁烷或 THF 中, 在存在催化剂如  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$  或  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  和碱如  $2\text{N Na}_2\text{CO}_3$  或  $\text{K}_2\text{CO}_3$  的情况下, 与乙烯基三氟甲磺酸酯

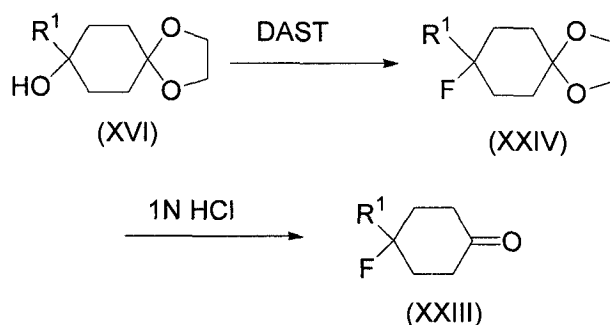
(XXI) (根据 Pearson, W. 等人, J. Org. Chem. 2004, 69, 9109–9122 的方法制备) 反应, 以生成相应的烯烃 (XVII)。

[0183] 作为另一种选择, 使市售的芳基或杂芳基卤化物  $R^1Z$ , 在约  $80^\circ\text{C}$  至约  $120^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如甲苯、二噁烷或 THF 中, 在存在催化剂如  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$  或  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  和碱如  $2\text{Na}_2\text{CO}_3$  或  $\text{K}_2\text{CO}_3$  的情况下, 与乙烯基硼酸酯 (XXII) (根据 Birch, A. M. 等人, PCT 国际专利申请 2006、WO 2006064189 制备) 反应, 以生成相应的烯烃 (XVII)。

[0184] 式 (I) 化合物可从酮 (XXIII) 衍生而来。可根据方案 6 中概述的方法制备酮 (XXIII)。

[0185] 方案 6

[0186]



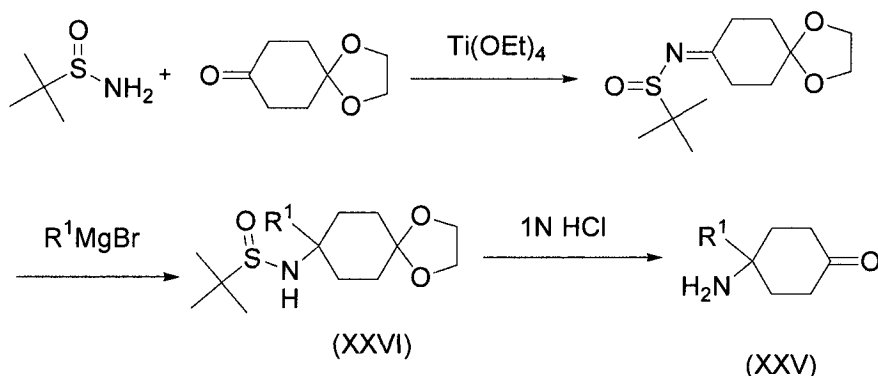
[0187] 在约  $-78^\circ\text{C}$  至约  $0^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如二氯甲烷、THF 或二噁烷中, 用氟化剂如 DAST 或三氟磺酰氟处理缩酮 (XVI), 以生成相应的氟化物 (XXIV)。

[0188] 在约  $0^\circ\text{C}$  至约  $25^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如丙酮、乙腈或 THF 中, 用酸如 1N HCl 或 1N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  处理氟化物 (XXIV), 以生成相应的酮 (XXIII)。

[0189] 式 (I) 化合物可从酮 (XXV) 衍生而来。可根据方案 7 中概述的方法制备酮 (XXV)。

[0190] 方案 7

[0191]



[0192] 使市售的 2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺在约  $25^\circ\text{C}$  至约  $80^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如二氯甲烷、THF 或二噁烷中, 在存在偶联试剂如  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  或  $\text{CuSO}_4$  的情况下, 与市售的 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮反应, 以生成 2-甲基-丙烷-2-亚磺酸(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-亚基)-酰胺。

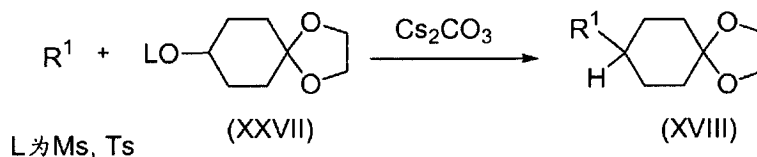
[0193] 在约  $-78^\circ\text{C}$  至约  $25^\circ\text{C}$  范围内的温度下, 在有机溶剂如乙醚、THF 或二噁烷中, 用有机金属试剂如  $\text{R}^1\text{MgBr}$  或  $\text{R}^1\text{Li}$  处理 2-甲基-丙烷-2-亚磺酸(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-亚基)-酰胺, 以生成相应的亚磺酰胺 (XXVI)。

[0194] 在约 0℃ 至约 25℃ 范围内的温度下,在有机溶剂如丙酮、乙腈或 THF 中,用酸如 1N HCl 或 1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 处理亚磺酰胺 (XXVI),以生成相应的酮 (XXV)。

[0195] 可根据方案 8 中概述的方法制备其中 R<sup>1</sup> 通过 N 或 O 与环己基环连接的式 (I) 化合物。

[0196] 方案 8

[0197]



[0198] 使市售的 OH 或 NH 取代的 R<sup>1</sup> 在约 25℃ 至约 80℃ 范围内的温度下,在有机溶剂如 DMF 或 THF 中,在存在无机碱如 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或 NaH 的情况下,与甲苯磺酸烷基酯或甲磺酸烷基酯 (XXVII) 反应,以生成相应的缩酮 (XVIII)。

[0199] 实例

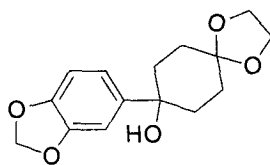
[0200] 本发明的代表性化合物可根据本文所述的一般合成方法合成。式 (I) 化合物可通过本领域技术人员已知的方法制备。下面的实例仅意在代表本发明的实例,而绝无意于限制本发明。

[0201] 实例 1: N-[[1-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨基酰基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0202] 步骤 A:

[0203] 8-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[0204]



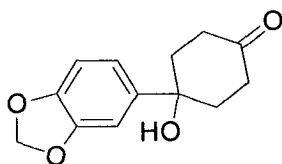
[0205] 将 n-BuLi 溶液 (己烷中 2.5M, 24mL, 60mmol) 在 -78℃ 下 10 分钟缓慢滴入至 5-溴-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯 (Aldrich, 10.0g, 50mmol) 在 THF (100mL) 中的溶液中。将该反应物在 -78℃ 下另外搅拌 20 分钟。将 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮 (Aldrich, 8.60g, 55mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液缓慢滴入反应物中。滴加后,将反应物在 -78℃ 下另外搅拌 2 小时。然后用 NH<sub>4</sub>Cl 稀溶液淬灭该反应,升温至室温。真空除去溶剂,并使残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。将有机层用盐水洗涤,在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥,过滤并浓缩以得到黄色固体,然后使用己烷和乙酸乙酯 (从 10% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯) 通过 CombiFlash® 系统 (Teledyne Isco, Inc, Lincoln, NE) 上的硅胶柱将其纯化,得到标题化合物的白色固体。

[0206] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.03 (s, 1H), 6.96 (d, J = 6.5Hz, 1H), 6.74 (d, J = 6.4Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 2.17 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.64 (m, 2H)。

[0207] 步骤 B:

[0208] 4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-4-羟基-环己酮

[0209]



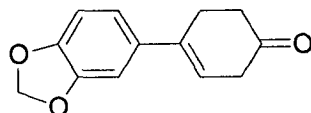
[0210] 将 8- 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基 -1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸 -8- 醇 (如前面步骤中制备, 4.50g, 16.2mmol) 在丙酮 (40mL) 中的溶液在室温下用 1N HCl (约 15mL) 处理 4 小时。将反应物用  $\text{NaHCO}_3$  饱和溶液中和, 并除去溶剂。使残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤并浓缩以得到黄色固体, 使用己烷和乙酸乙酯 (从 10% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯) 通过 CombiFlash® 系统上的硅胶柱将其纯化, 得到标题化合物的白色固体。

[0211]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10 (s, 1H), 6.95 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 5.98 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.26 (m, 4H)。

[0212] 步骤 C:

[0213] 4- 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基 - 环己 -3- 烯酮

[0214]



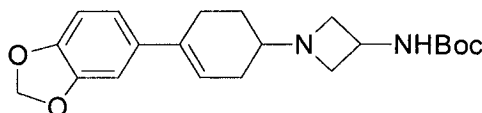
[0215] 将 4- 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基 -4- 羟基 - 环己酮 (如前面步骤中制备, 3.5g, 15mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液在室温下于氩气下用 6N HCl (5mL) 处理过夜。将所得溶液用足量的 1N NaOH 淬灭以中和反应物。移除溶剂, 使残余物在 DCM 和水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤并浓缩以得到黄色油状物, 其随后使用己烷和乙酸乙酯 (从 10% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯) 通过 CombiFlash® 系统上的硅胶柱进行纯化, 得到标题化合物的白色固体。

[0216]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 5.95 (m, 1H), 5.90 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.85 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.58 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H)。

[0217] 步骤 D:

[0218] [1-(4- 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基 - 环己 -3- 烯基) - 氮杂环丁烷 -3- 基] - 氨基甲酸叔丁酯

[0219]



[0220] 将 4- 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基 - 环己 -3- 烯酮 (如前面步骤中制备, 680mg, 3.15mmol) 和氮杂环丁烷 -3- 基 - 氨基甲酸叔丁酯 (BetaPharma, 542mg, 3.15mmol) 在 DCM (10mL) 中的溶液在室温下用  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (Aldrich, 2.0g, 9.45mmol) 处理。将反应物搅拌 4 小时并用饱和的碳酸氢钠淬灭。分离有机层, 将水层用 DCM 萃取 3 次。将合并的有机层在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤并浓缩得到粗产物, 随后使用己烷和乙酸乙酯作为洗脱液 (从纯己烷至纯乙酸乙酯) 通过 CombiFlash® 系统将其纯化, 得到标题化合物的白色固体。

[0221]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ,

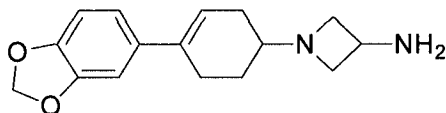


1H), 5.95 (s, 2H), 5.90 (s, br, 1H), 4.35 (s, br, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.18 (s, br, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.35 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

[0222] 步骤 E:

[0223] 1-{4- 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯-5-基-环己-3-烯基}-氮杂环丁烷-3-基胺  
TFA 盐

[0224]



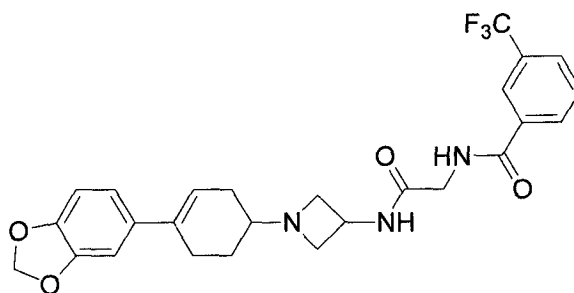
[0225] 将 1-(4- 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯-5-基-环己-3-烯基)-氮杂环丁烷-3-基胺 TFA 盐 (如前面步骤中制备, 750mg, 2.02mmol) 在 DCM (5mL) 和 TFA (5mL) 中的溶液在室温下搅拌 2 小时。真空移除溶剂得到标题化合物的无色油状物。

[0226] ESI-MS (m/z):  $C_{16}H_{20}N_2O_2$  的计算值: 272; 实测值: 273 (M+H)。

[0227] 步骤 F:

[0228] N-[[1-(4- 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯-5-基-环己-3-烯基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基]-3- 三氟甲基-苯甲酰胺

[0229]



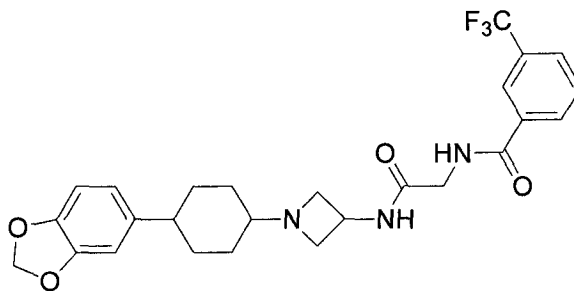
[0230] 将 1-(4- 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯-5-基-环己-3-烯基)-氮杂环丁烷-3-基胺 TFA 盐 (如前面步骤中制备, 550mg, 1.10mmol) 和 (3- 三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酸 (Bionet, 272mg, 1.10mmol) 在 DCM (10mL) 中的溶液在室温下用 TEA (770  $\mu$ L, 5.5mmol) 处理。将混合物用 EDCI (Aldrich, 252mg, 1.32mmol)、HOBT (Aldrich 149mg, 1.10mmol) 处理, 并将反应物在室温下另外搅拌 6 小时。使反应物在 DCM 和水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 在无水  $Na_2SO_4$  上干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 随后使用乙酸乙酯和 7N  $NH_3$  的 MeOH 溶液作为洗脱液 (从纯乙酸乙酯至在乙酸乙酯中 5% 的 7N  $NH_3$  的 MeOH 溶液) 通过 CombiFlash® 系统将其纯化, 得到标题化合物的白色固体。

[0231]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.85 (d, J = 6.5Hz, 2H), 7.55 (t, J = 6.5Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.0Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (d, J = 6.5Hz, 1H), 6.72 (d, J = 6.6Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.85 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.10 (d, J = 3.5Hz, 2H), 3.65 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.08 (t, J = 7.0Hz, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.42 (m, 4H), 1.90 (m, 2H)。

[0232] 步骤 G:

[0233] N-[[1-(4- 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯-5-基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基]-3- 三氟甲基-苯甲酰胺

[0234]



[0235] 将 N-{[1-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环己-3-烯基)-氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如前面步骤中制备, 250mg, 0.5mmol) 在 MeOH(20mL) 中的溶液在室温下驱动通过使用 5% Pd/C 料筒的完全氢气模式下的 H-Cube®连续流动氢化反应器(ThalesNano, Budapest, Hungary)。将所得溶液浓缩并使用乙酸乙酯和 7N NH<sub>3</sub> 的 MeOH 溶液作为洗脱液(从纯的乙酸乙酯至乙酸乙酯中 5% 的 7N NH<sub>3</sub> 的 MeOH 溶液), 通过 CombiFlash®系统上的硅胶柱纯化, 以得到两种标题化合物的白色固体。

[0236] 1a:来自硅胶柱的极性较小的级分

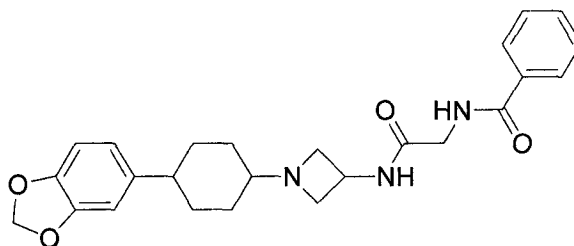
[0237]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 6.8Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 7.0Hz, 2H), 7.55 (t,  $J$  = 6.8Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 7.0Hz, 1H), 6.72 (d,  $J$  = 6.5Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.62 (d,  $J$  = 6.2Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.20 (d,  $J$  = 3.5Hz, 2H), 3.60 (t,  $J$  = 7.0Hz, 2H), 2.85 (t,  $J$  = 7.0Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.30 (s, br, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.42 (m, 2H)。

[0238] 1b:来自硅胶柱的极性较大的级分

[0239]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (m, 1H), 7.10 (d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 6.60 (s, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.20 (d,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 2H), 3.64 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.98 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.35 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)。

[0240] 实例 2:N-{[1-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基  
氨甲酰基]-甲基}-苯甲酰胺

[0241]



[0242] 按照实例 1 的步骤 F 和 G 所述的程序, 通过使 1-(4- 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基 - 环己 -3- 烯基 )- 氮杂环丁烷 -3- 基胺 ( 如实例 1 的步骤 E 中制备 ) 和 苯甲酰氨基 - 乙酸 ( 马尿酸, Aldrich ) 之间进行 EDCI 偶联, 然后使相应的烯烃氢化来制备标题化合物的白色固体。

[0243] 2a:来自硅胶柱的极性较小的级分

[0244]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.51 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.25 (m, 1H), 7.10 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (s,

1H), 6.62 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.20 (d,  $J = 3.5$  Hz, 2H), 3.60 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.85 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.30 (s, br, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.40 (m, 2H)。

[0245] 2b: 来自硅胶柱的极性较大的级分

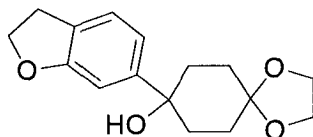
[0246]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 7.55 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.52 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.72 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.20 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.65 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.00 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)。

[0247] 实例 3: N-(1-[4-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基)-甲基)-3-三氟甲基苯甲酰胺

[0248] 步骤 A:

[0249] 8-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[0250]



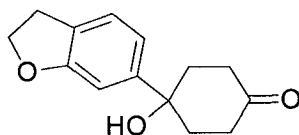
[0251] 使用实例 1 的步骤 A 所述的程序, 由 6-溴-2,3-二氢-苯并呋喃 (Milestone) 和 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮制备标题化合物的白色固体。

[0252]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (s, 1H), 7.25 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.55 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.01 (s, 4H), 3.20 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。

[0253] 步骤 B:

[0254] 4-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-4-羟基-环己酮

[0255]



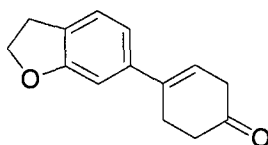
[0256] 使用实例 1 的步骤 B 所述的程序, 由 8-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0257]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (s, 1H), 7.25 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.55 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.20 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.20 (m, 4H)。

[0258] 步骤 C:

[0259] 4-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-环己-3-烯酮

[0260]



[0261] 使用实例 1 的步骤 C 所述的程序, 由 4-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-4-羟基-环

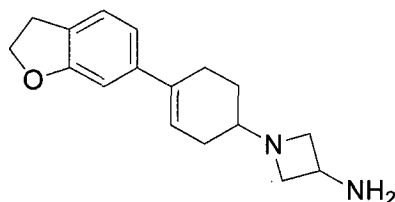
己酮（如前面步骤中制备）制备标题化合物的白色固体。

[0262]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (s, 1H), 7.16 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 5.95 (m, 1H), 4.55 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.22 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.08 (s, 2H), 2.88 (t,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 2.66 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H)。

[0263] 步骤 D:

[0264] 1-[4-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-环己-3-烯基]-氮杂环丁烷-3-基胺

[0265]



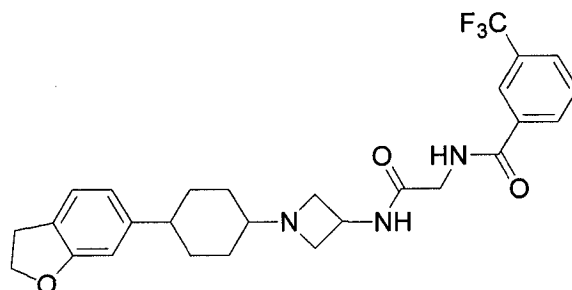
[0266] 使用实例 1 的步骤 D 和 E 所述的程序,由 4-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-环己-3-烯酮（如前面步骤中制备）制备标题化合物的无色油状物。

[0267]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20 (s, 1H), 7.12 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.72 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.66 (m, 1H), 3.20 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.65 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.37 (m, 2H)。

[0268] 步骤 E:

[0269] N-({1-[4-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氮甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基苯甲酰胺

[0270]



[0271] 使用实例 1 的步骤 E 和 F 所述的程序,由胺（来自步骤 D）与 (3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酸之间的 EDCI 偶联,之后进行 H-Cube 氢化而制备标题化合物的白色固体。

[0272] 3a:来自硅胶柱的极性较小的级分

[0273]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.35 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.92 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 6.68 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 4.52 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.60 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.15 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.45 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.45 (m, 4H)。

[0274] 3b:来自硅胶柱的极性较大的级分

[0275]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (m, 1H), 7.08 (d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (s, 1H), 6.90 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 4.52 (m, 1H), 4.20 (d,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 2H), 3.68 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.21 (t,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 2H), 2.98 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H),

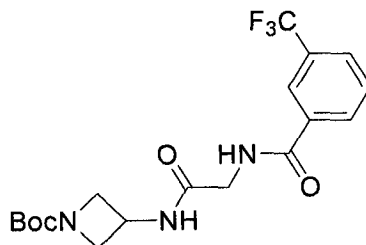
2.45 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)。

[0276] 实例 4: N-([1-(4- 苯基 - 环己基) - 氮杂环丁烷 -3- 基氨甲酰基] - 甲基) -3- 三氟甲基 - 苯甲酰胺

[0277] 步骤 A:

[0278] 3-[2-(3- 三氟甲基 - 苯甲酰氨基) - 乙酰氨基] - 氮杂环丁烷 -1- 羧酸叔丁酯

[0279]



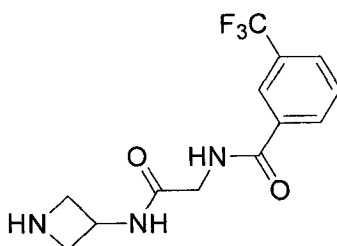
[0280] 将 3- 氨基 - 氮杂环丁烷 -1- 羧酸叔丁酯 (BetaPharma, 1.2g, 6.97mmol) 和 (3- 三氟甲基 - 苯甲酰氨基) - 乙酸 (Bionet, 1.57g, 6.36mmol) 在 DCM(10mL) 中的溶液在室温下用 EDCI (Aldrich, 1.57g, 6.36mmol) 和 HOBT (Aldrich, 1.22g, 6.36mmol) 处理 4 小时。使反应溶液在 DCM 和水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤并浓缩以得到黄色油状物, 随后使用己烷和乙酸乙酯 (从 10% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯) 通过 CombiFlash® 系统上的硅胶柱将其纯化, 得到标题化合物的白色固体。

[0281]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.61 (m, 1H), 4.25 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.18 (d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.82 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 1.41 (s, 9H)。

[0282] 步骤 B:

[0283] N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺游离碱、HCl 和 TFA 盐

[0284]



[0285] 将 3-[2-(3- 三氟甲基 - 苯甲酰氨基) - 乙酰氨基] - 氮杂环丁烷 -1- 羧酸叔丁酯 (如前面步骤中制备, 7.5g, 18.7mmol) 在二噁烷 (5mL) 和 MeOH (20mL) 中的溶液在室温下用 4N HCl 处理。将反应物搅拌 4 小时。移除溶剂, 将残余物干燥, 得到标题化合物的 HCl 盐 (黄色泡沫)。

[0286] 将 3-[2-(3- 三氟甲基 - 苯甲酰氨基) - 乙酰氨基] - 氮杂环丁烷 -1- 羧酸叔丁酯 (如该实例的步骤 A 中制备, 2.10g, 5.24mmol) 在 1 : 1 的 TFA 和 DCM (10mL) 中的溶液在室温下搅拌 2 小时。移除溶剂以得到含多余 TFA 的标题化合物的 TFA 盐 (无色油状物)。

[0287] 通过用固体  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  处理 MeOH 中的该盐过夜而获得游离碱。过滤固体, 将残余物干燥, 得到标题化合物供进行分析表征。

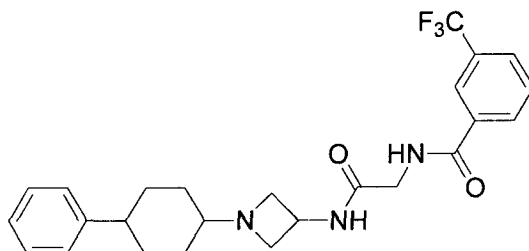
[0288]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J = 6.2\text{Hz}$ ,

1H), 7.55 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.15 (d,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 2H), 3.95 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.52 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H)。

[0289] 步骤 C:

[0290] N-([1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0291]



[0292] 将4-苯基-环己酮 (Aldrich, 1.5g, 8.62mmol) 和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 TFA 盐 (如前面步骤中制备, 3.89g, 12.9mmol) 在 DCM (20mL) 中的溶液在室温下用 TEA (6mL, 43mmol) 处理 10 分钟, 之后用  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (Aldrich, 3.65g, 17.2mmol) 另外处理 4 小时。将反应物用饱和的碳酸氢钠淬灭。分离有机层, 将水层用氯仿和 IPA “混合物” (约 3 : 1, v/v) 萃取 3 次。将合并的有机层在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 随后使用乙酸乙酯和 7N  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液作为洗脱液 (从纯乙酸乙酯至乙酸乙酯中 5% 的 7N  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液) 通过 CombiFlash® 系统将其纯化, 得到两种标题化合物的白色固体。

[0293] 4a: 来自硅胶柱的极性较小的级分

[0294]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (m, 2H), 7.20 (m, 4H), 6.72 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.33 (m, 1H), 4.30 (d,  $J = 3.5\text{Hz}$ , 2H), 3.55 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.85 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.45 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.22 (m, 2H)。

[0295] 4b: 来自硅胶柱的极性较大的级分

[0296]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (m, 2H), 7.15 (m, 4H), 6.75 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.42 (m, 1H), 4.25 (d,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 2H), 3.64 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.10 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.35 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)。

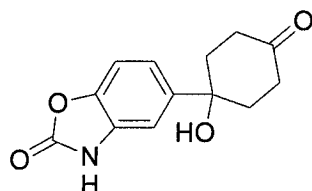
[0297] 实例 5: N-([1-[4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0298] 步骤 A:

[0299]

5-(1-羟基-4-氧代-环己基)-3H-苯并噁唑-2-酮

[0300]



[0301] 使用实例 1 的步骤 A 和 B 所述的程序,由 5-溴-3H-苯并噁唑-2-酮 (Aldrich) 制备标题化合物的白色固体。

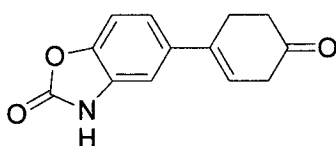
[0302]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_4$ -MeOH)  $\delta$  7.35 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (d,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 2.90 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.08 (m, 2H)。

[0303] 步骤 B :

[0304]

### 5-(4-氧代-环己-1-烯基)-3H-苯并噁唑-2-酮

[0305]



[0306] 将 5-(1-羟基-4-氧代-环己基)-3H-苯并噁唑-2-酮 (230mg, 0.93mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液在室温下用伯吉斯试剂 (Aldrich, 334mg, 1.40mmol) 处理。将反应物搅拌过夜。移除溶剂,使残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用盐水洗涤,在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥,过滤并浓缩,然后使用己烷和乙酸乙酯 (从 10% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯) 通过 CombiFlash® 系统上的硅胶柱进行纯化,得到标题化合物的白色固体。

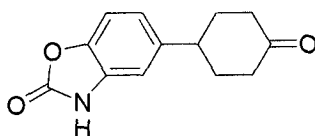
[0307]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_4$ -MeOH)  $\delta$  7.25 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (d,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 5.98 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.82 (t,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 2.49 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H)。

[0308] 步骤 C :

[0309]

### 5-(4-氧代-环己基)-3H-苯并噁唑-2-酮

[0310]



[0311] 向 Parr 氢化烧瓶中添加 5-(4-氧代-环己-1-烯基)-3H-苯并噁唑-2-酮 (如前面步骤中制备, 180mg, 0.79mmol) 在 MeOH (10mL) 中的溶液, 之后加入 5% Pd/C (Aldrich, 约 100mg)。在室温下向反应物中充入 40psi  $\text{H}_2$  气 10 小时。通过使反应溶液流过硅藻土垫来移除催化剂。加入 MeOH 来洗涤硅藻土柱三次。将合并的有机层真空浓缩得到标题化合物的白色固体。

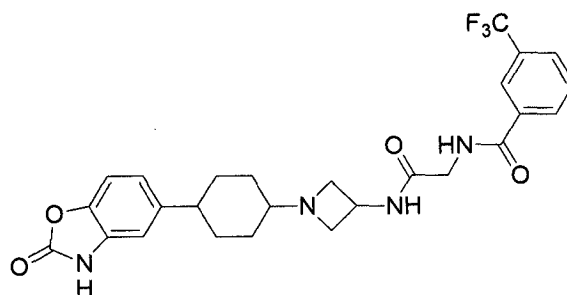
[0312]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.05 (s, br, 1H), 7.15 (d,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.55 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 1.90 (m, 2H)。

[0313] 步骤 D :

[0314] N-({1-[4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基

氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0315]



[0316] 使用实例 4 的步骤 C 所述的程序,由 5-(4-氧代-环己基)-3H-苯并噁唑-2-酮 (如前面步骤中制备)和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0317] 5a:来自硅胶柱的极性较小的级分

[0318]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_4$ -MeOH)  $\delta$  8.21(s, 1H), 8.15(d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 1H), 7.88(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.70(t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.13(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.05(m, 2H), 4.52(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.85(m, 2H), 3.18(m, 2H), 2.65(m, 1H), 1.85(m, 4H), 1.62(m, 4H)。

[0319] 5b:来自硅胶柱的极性较大的级分

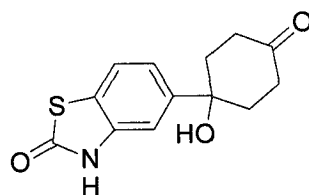
[0320]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_4$ -MeOH)  $\delta$  8.25(s, 1H), 8.16(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.87(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.68(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.11(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.95(m, 2H), 4.45(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.70(t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.10(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.55(m, 1H), 1.95(m, 4H), 1.52(m, 2H), 1.20(m, 2H)。

[0321] 实例 6: N-((1-[4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基)-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0322] 步骤 A:

[0323] 5-(1-羟基-4-氧代-环己基)-3H-苯并噁唑-2-酮

[0324]



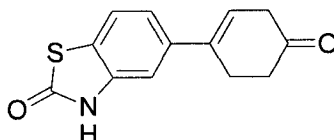
[0325] 使用实例 1 的步骤 A 和 B 所述的程序,由 6-溴-3H-苯并噁唑-2-酮 (Aldrich) 制备标题化合物的白色固体。

[0326]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.20(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.10(s, 1H), 2.85(m, 2H), 2.63(m, 2H), 2.48(m, 2H), 2.10(m, 2H)。

[0327] 步骤 B:

[0328] 5-(4-氧代-环己-1-烯基)-3H-苯并噁唑-2-酮

[0329]





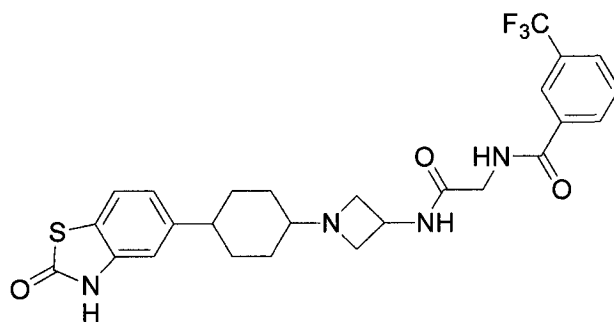
[0330] 使用实例 5 的步骤 B 所述的程序,由 5-(1-羟基-4-氧代-环己基)-3H-苯并噻唑-2-酮(如前面步骤中制备)制备标题化合物的白色固体。

[0331]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.50(s, br, 1H), 7.41(s, 1H), 7.30(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.08(d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 6.05(m, 1H), 2.90(m, 2H), 2.65(m, 2H), 2.50(m, 2H)。

[0332] 步骤 C:

[0333] N-({1-[4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噻唑-5-基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0334]



[0335] 使用实例 5 的步骤 C 和实例 4 的步骤 C 中所述的程序,氢化 5-(4-氧代-环己-1-烯基)-3H-苯并噻唑-2-酮(如前面步骤中制备),然后使相应的酮与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0336] 6a:来自硅胶柱的极性较小的级分

[0337]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  8.15(s, 1H), 8.10(d,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 1H), 7.95(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.75(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.35(s, 1H), 7.10(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.05(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 4.38(m, 1H), 3.95(m, 2H), 3.56(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.80(t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.02(m, 1H), 1.80 ~ 1.65(m, 4H), 1.45(m, 4H)。

[0338] 6b:来自硅胶柱的极性较大的级分

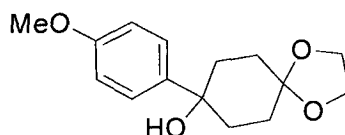
[0339] ESI-MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  的计算值:532;实测值:533(M+H)。

[0340] 实例 7: N-({1-[4-(4-甲氧基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0341] 步骤 A:

[0342] 8-(4-甲氧基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[0343]



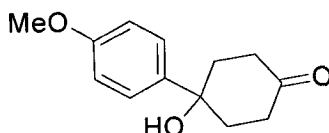
[0344] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 1-溴-4-甲氧基-苯(Aldrich)制备标题化合物的白色固体。

[0345]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 6.85(d,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.98(s, 4H), 3.79(s, 3H), 2.10(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.65(m, 2H)。

[0346] 步骤 B:

[0347] 4-羟基-4-(4-甲氧基-苯基)-环己酮

[0348]



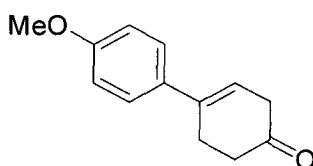
[0349] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 8-(4-甲氧基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇(如前面步骤中制备)制备标题化合物的白色固体。

[0350]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 6.90 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.85 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.33 (m, 4H), 2.20 (m, 2H)。

[0351] 步骤 C:

[0352] 4-(4-甲氧基-苯基)-环己-3-烯酮

[0353]



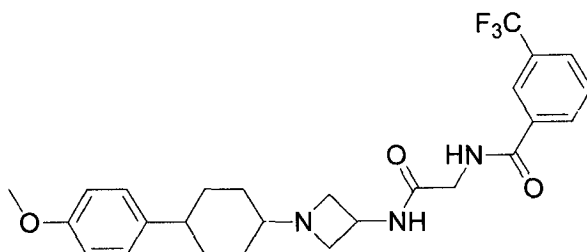
[0354] 使用实例 5 的步骤 B 中所述的程序,由 4-羟基-4-(4-甲氧基-苯基)-环己酮(如前面步骤中制备)制备标题化合物的白色固体。

[0355]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 6.85 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 5.98 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.65 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H)。

[0356] 步骤 D:

[0357] N-({1-[4-(4-甲氧基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基}氨基甲酰基)-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0358]



[0359] 使用实例 5 的步骤 C 和实例 4 的步骤 C 中所述的程序,氢化 4-(4-甲氧基-苯基)-环己-3-烯酮(如前面步骤中制备),然后使相应的酮与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0360] 7a:来自硅胶柱的极性较小的级分

[0361]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 4.52 (m, 1H), 4.18 (d,  $J = 3.5\text{Hz}$ , 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.90 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.52 (m, 1H), 2.30 (s, br, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.35 (m, 2H)。

[0362] 7b:来自硅胶柱的极性较大的级分

[0363]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ,

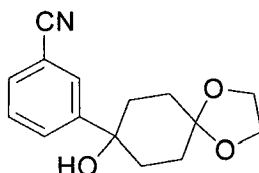
1H), 7.68 (d, J = 6.8Hz, 2H), 7.60 (t, J = 6.8Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.8Hz, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.20 (d, J = 4.6Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)。

[0364] 实例 8: N-( {1-[4-(3-氰基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0365] 步骤 A:

[0366] 3-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苄腈

[0367]



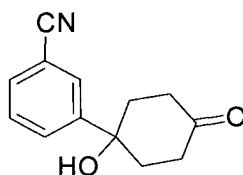
[0368] 将异-丙基-溴化镁溶液 (Aldrich, THF 中 2.0M, 8mL, 16mmol) 在 0°C 下缓慢滴加至 3-碘-苄腈 (Aldrich, 3.25g, 14.2mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液中。添加后, 将反应物另外搅拌 30 分钟。将 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮 (2.22g, 14.2mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液于 0°C 添加至反应混合物中。随后将反应物另外搅拌 2 小时。将反应物用 NH<sub>4</sub>Cl 稀溶液淬灭, 升温至室温。真空除去溶剂, 并使残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并浓缩以得到黄色固体, 使用己烷和乙酸乙酯 (从 10% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯) 通过 CombiFlash® 系统上的硅胶柱将其纯化, 得到标题化合物的白色固体。

[0369] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, J = 6.8Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.5Hz, 2H), 7.42 (t, J = 6.6Hz, 1H), 3.98 (m, 4H), 2.12 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。

[0370] 步骤 B:

[0371] 3-(1-羟基-4-氧代-环己基)-苄腈

[0372]



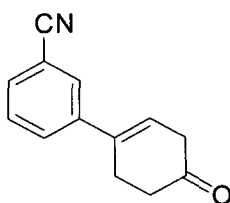
[0373] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序, 由 3-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苄腈 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0374] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (s, 1H), 7.68 (d, J = 6.7Hz, 1H), 7.50 (d, J = 6.8Hz, 2H), 7.41 (t, J = 6.6Hz, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 2H)。

[0375] 步骤 C:

[0376] 3-(4-氧代-环己-1-烯基)-苄腈

[0377]



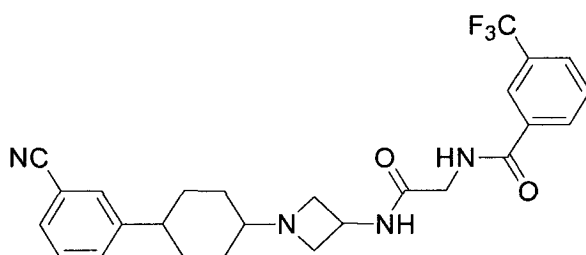
[0378] 使用实例 5 的步骤 B 中所述的程序,由 3-(1-羟基-4-氧代-环己基)-苄腈(如前面步骤中制备)制备标题化合物的白色固体。

[0379]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90(s, 1H), 7.78(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.65(m, 1H), 7.48(t,  $J = -6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.20(m, 1H), 3.10(s, 2H), 2.85(m, 2H), 2.68(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H)。

[0380] 步骤 D:

[0381] N-({1-[4-(3-氰基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0382]



[0383] 使用实例 5 的步骤 C 和实例 4 的步骤 C 中所述的程序,氢化 3-(4-氧代-环己-1-烯基)-苄腈(如前面步骤中制备),然后使相应的酮与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0384] 8a:来自硅胶柱的极性较小的级分

[0385]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15(s, 1H), 8.02(d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.85(s, 1H), 7.78(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.60(d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.58(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.40(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 4.60(m, 1H), 4.18(d,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 2H), 3.66(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.10(t,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 2H), 2.52(m, 1H), 2.32(s, br, 1H), 2.20(m, 2H), 1.95(m, 2H), 1.60 ~ 1.45(m, 4H)。

[0386] 8b:来自硅胶柱的极性较大的级分,

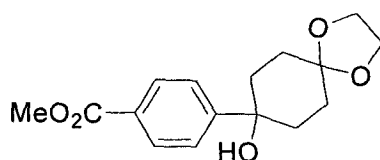
[0387]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11(s, 1H), 8.02(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.90(s, 1H), 7.75(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.60(d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.45(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.35(d,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 4.55(m, 1H), 4.20(d,  $J = 3.5\text{Hz}$ , 2H), 3.65(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.95(s, br, 2H), 2.55(m, 1H), 2.30(s, br, 1H), 2.05(m, 2H), 1.90(m, 2H), 1.75(m, 4H)。

[0388] 实例 9:4-(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基}-环己基)-苯甲酸甲酯

[0389] 步骤 A:

[0390] 4-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苯甲酸甲酯

[0391]



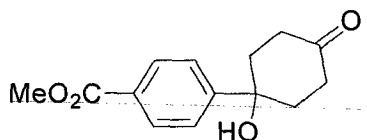
[0392] 使用实例 8 的步骤 A 中所述的程序,由 4-碘-苯甲酸甲酯 (Aldrich) 制备标题化合物的白色固体。

[0393]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 6.85 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 4.08 (s, 4H), 2.51 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 4H), 2.03 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 4H)。

[0394] 步骤 B:

[0395] 4-(1-羟基-4-氧代-环己基)-苯甲酸甲酯

[0396]



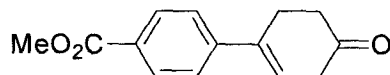
[0397] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 4-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苯甲酸甲酯 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0398]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 4.01 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.20 (m, 2H)。

[0399] 步骤 C:

[0400] 4-(4-氧代-环己-1-烯基)-苯甲酸甲酯

[0401]



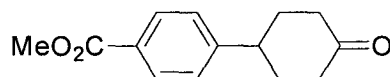
[0402] 使用实例 5 的步骤 B 中所述的程序,由 4-(1-羟基-4-氧代-环己基)-苯甲酸甲酯 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0403]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.46 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 6.21 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.95 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H), 2.70 (t,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H)。

[0404] 步骤 D:

[0405] 4-(4-氧代-环己基)-苯甲酸甲酯

[0406]



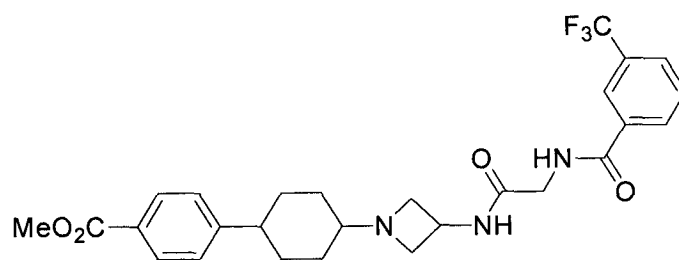
[0407] 使用实例 5 的步骤 C 中所述的程序,由 4-(4-氧代-环己-1-烯基)-苯甲酸甲酯 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0408]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 3.92 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.35 ~ 2.00 (8H)。

[0409] 步骤 E:

[0410] 4-(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基}-环己基)-苯甲酸甲酯

[0411]

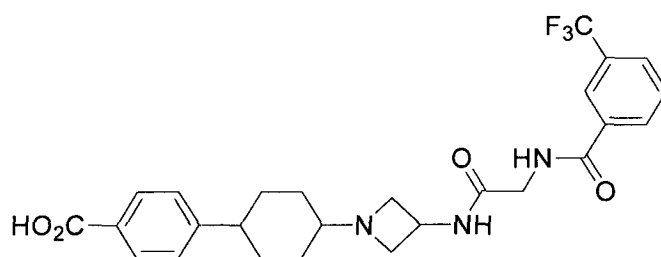


[0412] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-(4-(3-(2-(3-(三氟甲基)-苯甲酰氨基)-乙酰氨基)-氮杂环丁烷-1-基)-环己基)-苯甲酸甲酯(如前面步骤中制备)和 N-(3-(2-(3-(三氟甲基)-苯甲酰氨基)-乙酰氨基)-氮杂环丁烷-1-基)-环己基)-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0413]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11(s, 1H), 8.02(d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.95(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.80(d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.58(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.30(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 6.56(s, br, 1H), 4.55(m, 1H), 4.18(d,  $J = 3.5\text{Hz}$ , 2H), 3.62(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.95(s, br, 2H), 2.62(m, 1H), 1.95(m, 2H), 1.80 ~ 1.55(m, 6H)。

[0414] 实例 10: 4-(4-(3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基)-环己基)-苯甲酸

[0415]



[0416] 将 4-(4-(3-[2-(3-(三氟甲基)-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基)-环己基)-苯甲酸甲酯(来自实例 9 的极性较小的级分, 250mg, 0.48mmol) 在 THF(1mL)、MeOH(1mL) 和  $\text{H}_2\text{O}$ (1mL) 中的溶液在室温下用  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (50mg, 1.2mmol) 处理。随后将反应物加热至  $50^\circ\text{C}$  2 小时。使反应物冷却并真空移除溶剂。加入 1N HCl 溶液以将溶液调节至  $\text{pH} = 6 \sim 7$ 。通过过滤收集白色沉淀物并将其用水洗涤。将该固体真空干燥, 重新溶解于乙酸乙酯中并重结晶得到标题化合物。

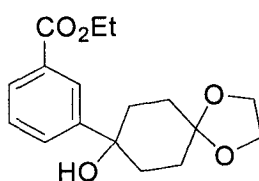
[0417]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  8.10(s, 1H), 8.01(d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.72(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.70(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 7.55(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.18(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 4.56(m, 1H), 4.15(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 4.08(d,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 2H), 3.81(s, br, 2H), 2.65(m, 1H), 1.95(m, 2H), 1.80(m, 2H), 1.66(m, 4H)。

[0418] 实例 11: 3-(4-(3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基)-环己基)-苯甲酸乙酯

[0419] 步骤 A:

[0420] 3-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苯甲酸乙酯

[0421]



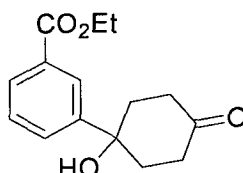
[0422] 使用实例 8 的步骤 A 中所述的程序,由 3-碘-苯甲酸乙酯 (Aldrich) 制备标题化合物的白色固体。

[0423]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.35 (q,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 4.05 (m, 4H), 2.20 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.40 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 3H)。

[0424] 步骤 B:

[0425] 3-(1-羟基-4-氧代-环己基)-苯甲酸乙酯

[0426]



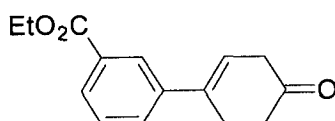
[0427] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 3-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苯甲酸乙酯 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0428]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.35 (q,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.95 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 1.38 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H)。

[0429] 步骤 C:

[0430] 3-(4-氧代-环己-1-烯基)-苯甲酸乙酯

[0431]



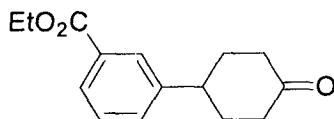
[0432] 使用实例 5 的步骤 B 中所述的程序,由 3-(1-羟基-4-氧代-环己基)-苯甲酸乙酯 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0433]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 6.20 (m, 1H), 4.37 (q,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.10 (s, 2H), 2.95 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.68 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 1.40 (t,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 3H)。

[0434] 步骤 D:

[0435] 3-(4-氧代-环己基)-苯甲酸乙酯

[0436]



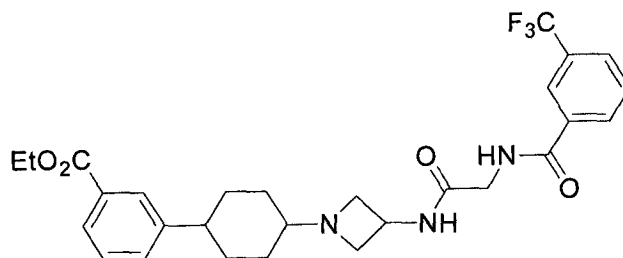
[0437] 使用实例 5 的步骤 C 中所述的程序,由 3-(4-氧代-环己-1-烯基)-苯甲酸乙酯 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0438]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (s, 1H), 7.90 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 4.35 (q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.61 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.35 (t,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 3H)。

[0439] 步骤 E:

[0440] 3-(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基}-环己基)-苯甲酸乙酯

[0441]



[0442] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 3-(4-氧代-环己基)-苯甲酸乙酯(如前面步骤中制备)和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0443] 11a:极性较小的异构体

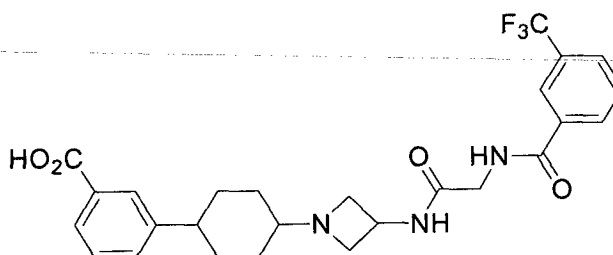
[0444]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.26(s, 1H), 8.18(d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.85(m, 3H), 7.71(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.55(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.38(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.55(m, 1H), 4.32(q,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 4.09(s, 2H), 4.04(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.70(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.72(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.10(m, 2H), 2.02(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.36(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 3H), 1.28(m, 2H)。

[0445] 11b:极性较大的异构体

[0446]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.20(s, 1H), 8.10(d,  $J = 3.6\text{Hz}$ , 1H), 8.02(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.80(m, 2H), 7.65(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.29(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.50(m, 1H), 4.30(q,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 4.10(s, 2H), 3.85(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.35(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.72(m, 1H), 2.30(m, 2H), 2.08(m, 2H), 1.75(m, 4H), 1.50(2H), 1.35(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 3H)。

[0447] 实例 12:3-(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基}-环己基)-苯甲酸

[0448]



[0449] 使用实例 10 中所述的程序,由 3-(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基}-环己基)-苯甲酸乙酯(极性较小的级分,如实例 11 的步骤 E 中制备)的水解而制备标题化合物的白色固体。

[0450]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.15(s, 1H), 8.10(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 8.85(s, 1H), 7.80(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.71(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.65(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.32(d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.20(t,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 1H), 4.55(m, 1H), 4.20(s, 2H), 4.15(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.02(s, br, 2H), 3.69(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.68(m, 1H), 1.80(m, 4H), 1.72(m, 4H)。

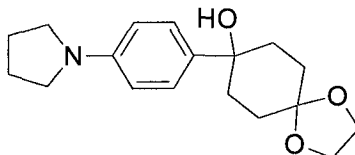


[0451] 实例 13N-({1-[4-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨基酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0452] 步骤 A:

[0453] 8-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[0454]



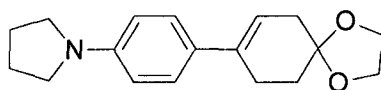
[0455] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 1-(4-溴-苯基)-吡咯烷 (Ryan Scientific) 制备标题化合物的白色固体。

[0456]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (d,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 6.51 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.01 (s, 4H), 3.95 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.05 (m, 6H), 1.88 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。

[0457] 步骤 B:

[0458] 1-[4-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-苯基]-吡咯烷

[0459]



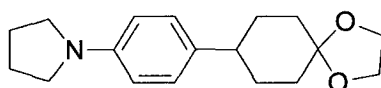
[0460] 使用实例 5 的步骤 B 中所述的程序,由 8-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0461]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 6.55 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 5.85 (m, 1H), 4.10 (s, 4H), 3.25 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 4H), 2.62 (m, 2H), 2.53 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.42 (s, 2H), 2.05 (t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 4H)。

[0462] 步骤 C:

[0463] 1-[4-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苯基]-吡咯烷

[0464]



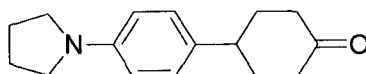
[0465] 使用实例 5 的步骤 C 中所述的程序,由 1-[4-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-苯基]-吡咯烷 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0466]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 6.48 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 3.96 (s, 4H), 3.25 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 4H), 2.45 (m, 1H), 2.00 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 4H), 1.85 (m, 4H), 1.75 ~ 1.60 (m, 4H)。

[0467] 步骤 D:

[0468] 4-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-环己酮

[0469]



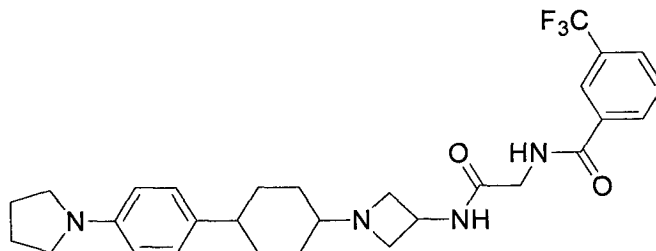
[0470] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 1-[4-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苯基]-吡咯烷 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0471] ESI-MS(m/z):  $C_{16}H_{21}NO$  的计算值: 243; 实测值: 244 (M+H)。

[0472] 步骤 E:

[0473] N-({1-[4-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0474]



[0475] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序, 由 4-(4-吡咯烷-1-基-苯基)-环己酮 (如前面步骤中制备) 和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 4 的步骤 B 中制备) 的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

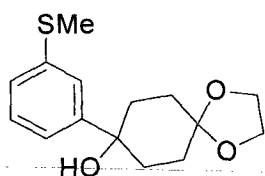
[0476]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.82 (d,  $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.58 (t,  $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.18 (d,  $J = 3.5$ Hz, 2H), 3.60 (t,  $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.20 (t,  $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.95 (t,  $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.30 (s, br, 1H), 1.96 (t,  $J = 7.5$ Hz, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.30 (m, 2H)。

[0477] 实例 14: N-({1-[4-(3-甲磺酰基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0478] 步骤 A:

[0479] 8-(3-甲磺基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[0480]



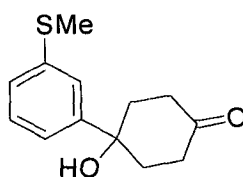
[0481] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序, 由 1-溴-3-甲磺基-苯 (Aldrich) 制备标题化合物的白色固体。

[0482]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.45 (s, 1H), 7.25 (d,  $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.14 (t,  $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.01 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.10 (m, 4H), 1.78 (d,  $J = 8.2$ Hz, 2H), 1.70 (d,  $J = 8.2$ Hz, 2H)。

[0483] 步骤 B:

[0484] 4-羟基-4-(3-甲磺基-苯基)-环己酮

[0485]



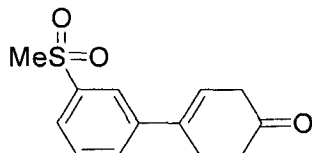
[0486] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 8-(3- 甲硫基 - 苯基)-1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸 -8- 醇 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0487]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 2.92 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.20 (m, 2H)。

[0488] 步骤 C:

[0489] 4-(3- 甲磺酰基 - 苯基)-环己-3- 烯酮

[0490]



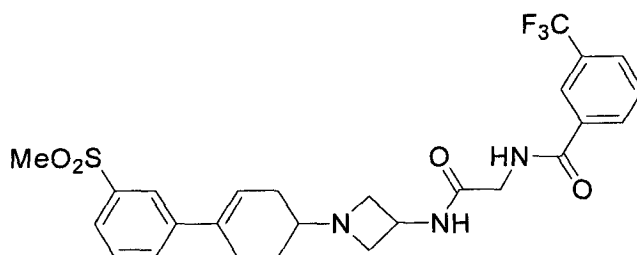
[0491] 将 4- 羟基 -4-(3- 甲硫基 - 苯基)-环己酮 (如前面步骤中制备, 1.10g, 4.66mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液在室温下用伯吉斯试剂 (1.20g, 5.00mmol) 处理过夜。移除溶剂, 使残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤, 浓缩得到白色固体。在室温下向 MeOH (5mL) 和水 (5mL) 中的该白色固体添加 OXONE (Aldrich, 6.10g, 10mmol)。将反应混合物搅拌过夜并用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  淬灭。真空除去溶剂, 并使残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。将有机层用盐水洗涤, 在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤, 浓缩, 并使用己烷和乙酸乙酯 (从 10% 乙酸乙酯至 100% 乙酸乙酯) 通过 CombiFlash® 系统上的硅胶柱纯化, 得到标题化合物的白色固体。

[0492] ESI-MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$  的计算值: 250; 实测值: 251 ( $M+H$ )。

[0493] 步骤 D:

[0494] N-({1-[4-(3- 甲磺酰基 - 苯基)-环己-3- 烯基]-氮杂环丁烷-3- 基氨甲酰基}-甲基)-3- 三氟甲基 - 苯甲酰胺

[0495]



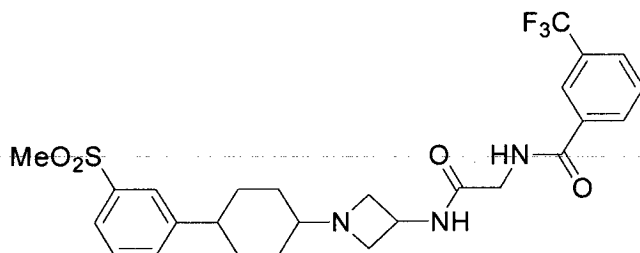
[0496] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-(3- 甲磺酰基 - 苯基)-环己-3- 烯酮 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0497]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.11 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.15 (d,  $J = 3.5\text{Hz}$ , 2H), 3.65 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.05 (s, 3H), 3.02 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.42 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.83 (m, 1H)。

[0498] 步骤 E:

[0499] N-({1-[4- 甲磺酰基 - 苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3- 基氨甲酰基}-甲基)-3- 三氟甲基 - 苯甲酰胺

[0500]



[0501] 使用实例 1 的步骤 G 中所述的程序,由 N-({1-[4-(3-甲磺酰基-苯基)-环己-3-烯基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如前面步骤中制备)制备标题化合物的白色固体。

[0502] 14a:来自硅胶柱的极性较小的级分

[0503]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20(s, 1H), 8.10(d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.90(s, 1H), 7.75(m, 2H), 7.54(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.30(s, 1H), 4.58(m, 1H), 4.20(d,  $J = 3.5\text{Hz}$ , 2H), 3.75(s, br, 2H), 3.10(s, 3H), 2.01(m, 1H), 1.80(m, 2H), 1.75 ~ 1.50(m, 5H)。

[0504] 14b:来自硅胶柱的极性较大的级分

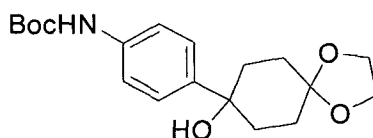
[0505]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18(s, 1H), 8.05(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.85(s, 1H), 7.76(m, 2H), 7.55(m, 2H), 7.42(m, 1H), 5.51(s, br, 1H), 4.55(m, 1H), 4.20(d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 2H), 3.68(t,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.11(s, 3H), 3.05(m, 2H), 1.98(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.55(m, 2H)。

[0506] 实例 15: N-({1-[4-(4-氨基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0507] 步骤 A:

[0508] [4-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯

[0509]



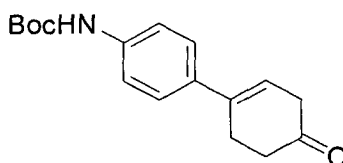
[0510] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 (4-溴-苯基)-氨基甲酸叔丁酯 (Aldrich) 制备标题化合物的白色固体。

[0511]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.30(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.98(m, 4H), 2.12(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.51(s, 9H)。

[0512] 步骤 B:

[0513] [4-(4-氧代-环己-1-烯基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯

[0514]



[0515] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,然后使用实例 5 的步骤 B 中所述的程序使醇脱水由 [4-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯(如前

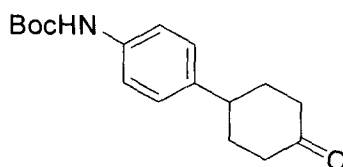
面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0516]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (s, 4H), 6.51 (s, br, 1H), 6.039m, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.90 (t,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 2H), 2.64 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 1.48 (s, 9H)。

[0517] 步骤 C:

[0518] [4-(4-氧代-环己基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯

[0519]



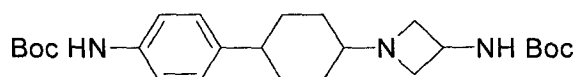
[0520] 使用实例 5 的步骤 C 中所述的程序, 由 [4-(4-氧代-环己-1-烯基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0521] ESI-MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$  的计算值: 289; 实测值: 290 ( $M+H$ )。

[0522] 步骤 D:

[0523] {1-[4-(4-叔丁氧羰基氨基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基}-氨基甲酸叔丁酯

[0524]



[0525] 使用实例 1 的步骤 D 中所述的程序, 由 [4-(4-氧代-环己基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

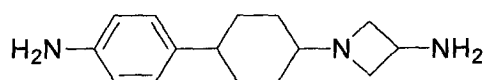
[0526] 来自硅胶柱的极性较小的级分,  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.14 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 6.38 (s, br, 1H), 4.88 (s, br, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.55 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.72 (t,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 2H), 2.42 (m, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.63 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.43 (s, 9H)。

[0527] 来自硅胶柱的极性较大的级分,  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 7.10 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 6.42 (s, br, 1H), 4.95 (s, br, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.60 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.87 (s, br, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.38 (m, 2H), 1.18 (m, 2H)。

[0528] 步骤 E:

[0529] 1-[4-(4-氨基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基胺 TFA 盐

[0530]



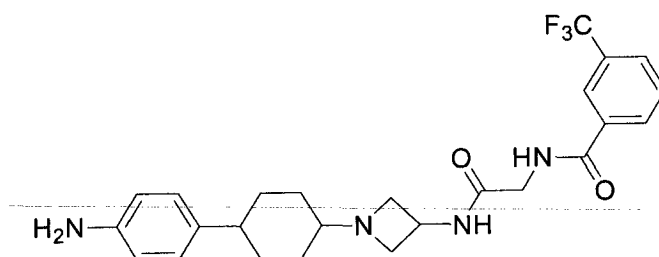
[0531] 使用实例 1 的步骤 E 中所述的程序, 由 {1-[4-(4-叔丁氧羰基氨基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基}-氨基甲酸叔丁酯 (如前面步骤中制备, 极性较小的级分) 制备标题化合物的无色油状物。

[0532]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.01 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 6.60 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.60 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.55 (m, 1H), 2.50 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.40 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.55 ~ 1.30 (m, 4H)。

[0533] 步骤 F:

[0534] N-({1-[4-(4-氨基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0535]

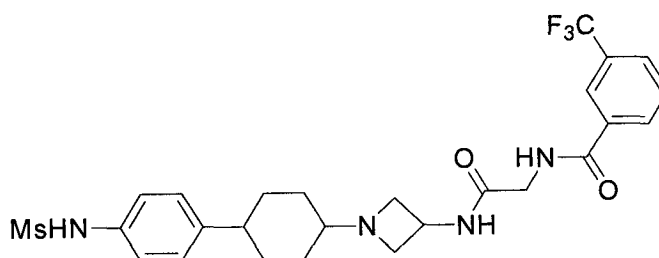


[0536] 使用实例 1 的步骤 F 中所述的程序,由 1-[4-(4-氨基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基胺 TFA 盐(如前面步骤中制备)和(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酸的 EDCI 偶联而制备标题化合物的白色固体。

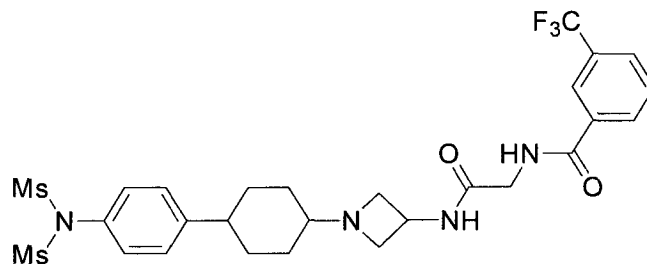
[0537] ESI-MS(m/z): $C_{25}H_{29}F_3N_4O_2$  的计算值:474;实测值:475(M+H)。

[0538] 实例 16、17:N-({1-[4-(4-甲磺酰氨基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺和 N-({1-[4-(4,4-双-甲磺酰氨基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0539]



[0540]



[0541] 将 N-({1-[4-(4-氨基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 15 中制备,450mg,0.95mmol)在 DCM(8mL)中的溶液在 0℃下用 TEA(200 μL,1.42mmol)处理,然后用 MsCl(Aldrich,130mg,1.14mmol)处理共 2 小时。将反应物升温至室温并在 DCM 和饱和的  $NaHCO_3$  之间分配。分离有机层,将水层用氯仿和 IPA“混合物”(约 3:1, v/v)萃取 3 次。将合并的有机层在无水  $Na_2SO_4$  上干燥,过滤和浓缩以得到粗产物,随后用乙酸乙酯和 7N  $NH_3$  的 MeOH 溶液作为洗脱液(从纯的乙酸乙酯至乙酸乙酯中 5%的 7N  $NH_3$  的 MeOH 溶液)通过 CombiFlash®系统将其纯化,得到两种标题化合物的白色固体:极性较小的级分,N-({1-[4-(4,4-双-甲磺酰氨基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺;和极性较大的级分,

N-({1-[4-(4-甲磺酰氨基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺。

[0542] 16,

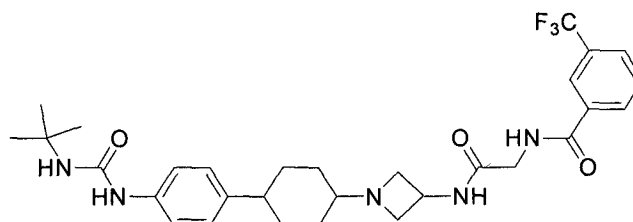
[0543]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.25(s, 1H), 8.10(d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.80(d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.65(d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.60(t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.36(d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.10(abq,  $J = 9.5\text{Hz}$ , 2H), 4.55(m, 1H), 4.18(d,  $J = 3.5\text{Hz}$ , 2H), 3.70(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.40(s, 3H), 2.90(t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.55(m, 1H), 2.30(m, 1H), 1.90 ~ 1.65(4H), 1.50(m, 4H)。

[0544] 17,

[0545]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15(s, 1H), 8.05(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.75(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.60(m, 1H), 7.54(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.25(abq,  $J = 9.5\text{Hz}$ , 4H), 4.51(m, 1H), 4.15(d,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 2H), 3.58(t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.35(s, 6H), 2.85(s, br, 2H), 2.55(m, 1H), 2.33(s, br, 1H), 1.80(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.43(m, 2H)。

[0546] 实例 18 :N-[ (1-{4-[4-(3-叔丁基-脲基)-苯基]-环己基}-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0547]

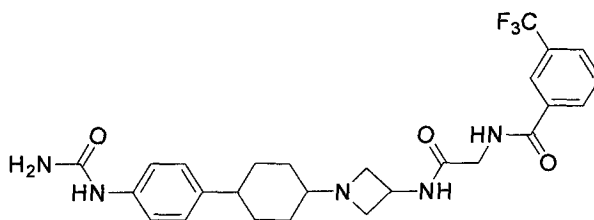


[0548] 将 N-({1-[4-(4-氨基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 15 中制备, 100mg, 0.21mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液在室温下用叔丁基-异氰酸酯 (Aldrich, 25mg, 0.25mmol) 处理 48 小时。将反应混合物用乙酸乙酯和 7N  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液作为洗脱液 (从纯乙酸乙酯至乙酸乙酯中 5% 的 7N  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液), 用 CombiFlash® 系统在硅胶柱上直接纯化, 得到标题化合物的白色固体。

[0549]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  8.25(s, 1H), 8.20(d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.90(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.70(d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.20(abq,  $J = 10.5\text{Hz}$ , 4H), 4.48(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.65(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.95(t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.55(m, 1H), 2.40(s, br, 1H), 1.95 ~ 1.65(4H), 1.55(m, 2H), 1.35(s, 9H)。

[0550] 实例 19 :3-三氟甲基-N-[(1-{4-[4-(脲基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-苯甲酰胺

[0551]



[0552] 将 N-[(1-{4-[4-(3-叔丁基-脲基)-苯基]-环己基}-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 18 中制备, 50mg, 0.087mmol) 在室温下用 TFA (1mL) 处理过夜。将反应物用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  淬灭。将反应溶液用氯仿/IPA “混合

物”(约 3 : 1, v/v) 萃取。将有机层在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤并浓缩以得到粗产物, 随后使用乙酸乙酯和 7N  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液作为洗脱液(从纯乙酸乙酯至乙酸乙酯中 5% 的 7N  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液)通过 CombiFlash® 系统将其纯化, 得到两种标题化合物的白色固体。

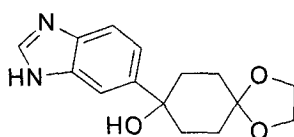
[0553]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_4$ -MeOH)  $\delta$  8.11(s, 1H), 8.05(d,  $J$  = 6.5Hz, 1H), 7.75(d,  $J$  = 6.0Hz, 1H), 7.70(d,  $J$  = 7.5Hz, 1H), 7.58(t,  $J$  = 6.5Hz, 1H), 7.30(d,  $J$  = 6.0Hz, 1H), 7.15(abq,  $J$  = 10.5Hz, 2H), 4.45(m, 1H), 3.95(s, 2H), 3.55(t,  $J$  = 6.8Hz, 2H), 2.85(t,  $J$  = 6.6Hz, 2H), 2.35(m, 1H), 1.80 ~ 1.55(6H), 1.45(m, 2H)。

[0554] 实例 20 : N-(1-[4-(3H- 苯并咪唑 -5- 基)- 环己基]- 氮杂环丁烷 -3- 基氨甲酰基)- 甲基)-3- 三氟甲基 - 苯甲酰胺

[0555] 步骤 A :

[0556] 8-(3H- 苯并咪唑 -5- 基)-1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸 -8- 醇

[0557]



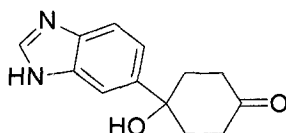
[0558] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序, 由 6- 溴 -1H- 苯并咪唑 (Ryan Scientific) 制备标题化合物的白色固体。

[0559]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.65(d,  $J$  = 6.8Hz, 1H), 7.45(d,  $J$  = 6.5Hz, 1H), 4.02(s, 4H), 2.20(m, 2H), 2.10(m, 2H), 1.90(d,  $J$  = 6.8Hz, 2H), 1.72(m, 2H)。

[0560] 步骤 B :

[0561] 4-(3H- 苯并咪唑 -5- 基)-4- 羟基 - 环己酮

[0562]



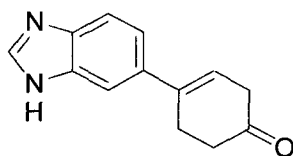
[0563] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序, 由 8-(3H- 苯并咪唑 -5- 基)-1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸 -8- 醇 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0564]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05(s, 1H), 7.80(s, br, 1H), 7.36(d,  $J$  = 6.5Hz, 1H), 7.25(d,  $J$  = 6.4Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 2.98(m, 2H), 2.35(m, 2H), 2.28(m, 2H), 2.20(m, 2H)。

[0565] 步骤 C :

[0566] 4-(3H- 苯并咪唑 -5- 基)- 环己 -3- 烯酮

[0567]



[0568] 使用实例 1 的步骤 C 中所述的程序, 由 4-(3H- 苯并咪唑 -5- 基)-4- 羟基 - 环己酮 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0569]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_4$ -MeOH)  $\delta$  8.30(s, 1H), 7.65(d,  $J$  = 6.8Hz, 1H), 7.50(d,  $J$  =

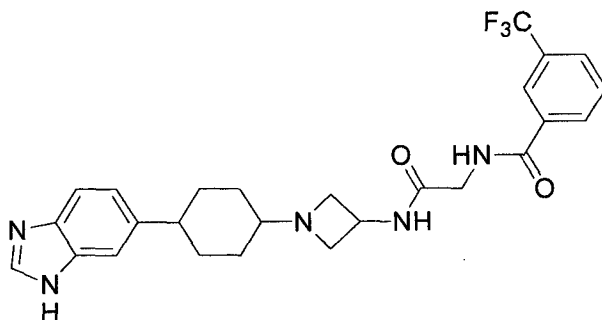


6.5Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 3.10 (s, br, 2H), 2.95 (d,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 2.65 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H)。

[0570] 步骤 D:

[0571] N-({1-[4-(3H-苯并咪唑-5-基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0572]



[0573] 使用实例 5 的步骤 C 中所述的程序氢化 4-(3H-苯并咪唑-5-基)-环己-3-烯酮 (如前面步骤中制备), 然后使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序使酮与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 4 的步骤 B 中制备) 还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0574] 20a: 来自硅胶柱的极性较小的级分

[0575]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.10 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.45 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.60 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.95 (t,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 2H), 2.69 (t,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 2H), 2.48 (m, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.48 (m, 4H)。

[0576] 20b: 来自硅胶柱的极性较大的级分

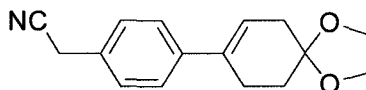
[0577]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.13 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (s, 1H), 7.80 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.40 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.90 (t,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 2H), 3.10 (t,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 2H), 2.59 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.35 (m, 2H)。

[0578] 实例 21: N-({1-[4-(4-氰甲基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0579] 步骤 A:

[0580] [4-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-苯基]-乙腈

[0581]



[0582] 将 8-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯 (如 PCT 国际专利申请 W02006064189 中制备, 1.81g, 6.80mmol)、4-溴-苯基-乙腈 (Aldrich, 1.40g, 7.10mmol) 和四(三苯基膦)-钯(0) (Aldrich, 350mg, 0.34mmol) 在 1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液用  $2\text{MNa}_2\text{CO}_3$  (7mL, 14.0mmol) 水溶液处理, 用氩气鼓泡数分钟, 并在回流冷凝器下加热至  $100^\circ\text{C}$  24 小时。冷却至环境温度后, 将反应物用水 (30mL) 稀释

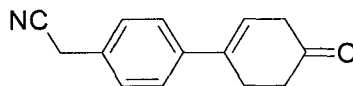
并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤,在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥,过滤并真空浓缩而得到无色油状物。使用己烷和乙酸乙酯作为洗脱液(从纯己烷至纯乙酸乙酯),用 CombiFlash® 系统通过硅胶柱进行纯化,得到标题化合物的白色固体。

[0583] ESI-MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  的计算值:255;实测值:256(M+H)。

[0584] 步骤 B:

[0585] [4-(4-氧代-环己-1-烯基)-苯基]-乙腈

[0586]



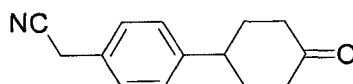
[0587] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 [4-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-苯基]-乙腈(如前面步骤中制备)制备标题化合物的白色固体。

[0588]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.12(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 5.98(m, 1H), 3.12(s, 2H), 2.88(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.64(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H)。

[0589] 步骤 C:

[0590] [4-(4-氧代-环己基)-苯基]-乙腈

[0591]



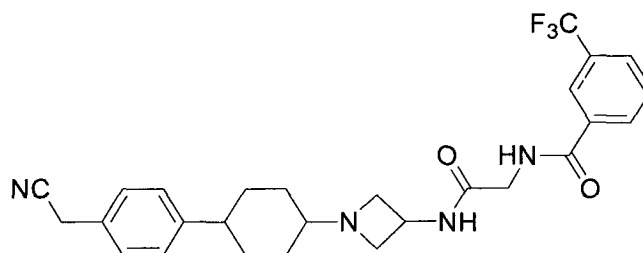
[0592] 使用实例 5 的步骤 C 中所述的程序,由 [4-(4-氧代-环己-1-烯基)-苯基]-乙腈(如前面步骤中制备)制备标题化合物的白色固体。

[0593] ESI-MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}$  的计算值:213;实测值:214(M+H)。

[0594] 步骤 D:

[0595] N-({1-[4-(4-氰甲基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基}氨基甲酰基)-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0596]



[0597] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 [4-(4-氧代-环己基)-苯基]-乙腈(如前面步骤中制备)和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0598] 21a:来自硅胶柱的极性较小的级分

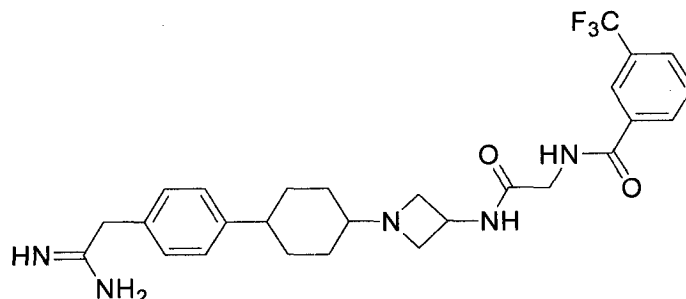
[0599]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.25(s, 1H), 8.12(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 8.01(s, 1H), 7.86(d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.68(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.35~7.22(m, 4H), 4.52(m, 1H), 4.10(s, 2H), 3.80(s, 2H), 3.68(t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.95(t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H), 2.65(m, 1H), 2.45(s, br, 1H), 1.90(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.58(m, 4H)。

[0600] 21b:来自硅胶柱的极性较大的级分

[0601]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (m, 1H), 7.61 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.30 ~ 7.20 (m, 4H), 4.52 (m, 1H), 4.15 (d,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 2H), 3.71 (s, 2H), 3.68 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.01 (t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H), 2.45 (m, 1H), 2.30 (s, br, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)。

[0602] 实例 22 : N-({1-[4-(4- 甲脒基甲基 - 苯基) - 环己基] - 氮杂环丁烷 -3- 基氨甲酰基} - 甲基) -3- 三氟甲基 - 苯甲酰胺

[0603]

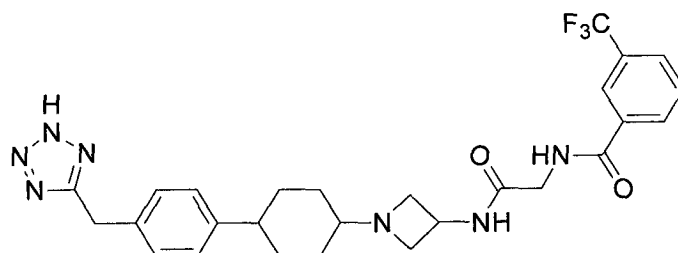


[0604] 将 N-({1-[4-(4- 氰甲基 - 苯基) - 环己基] - 氮杂环丁烷 -3- 基氨甲酰基} - 甲基) -3- 三氟甲基 - 苯甲酰胺 (如实例 21 中制备, 250mg, 0.50mmol) 在二噁烷 (2mL) 中的溶液和饱和的  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2mL) 在密封管中加热至  $120^\circ\text{C}$  过夜。真空移除溶剂, 使用乙酸乙酯和 7N  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液作为洗脱液 (从纯乙酸乙酯至乙酸乙酯中 5% 的 7N  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液), 用 CombiFlash® 系统在硅胶柱上纯化残余物, 得到标题化合物的黄色固体。

[0605]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.10 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (m, 4H), 4.42 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.60 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.98 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.80 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)。

[0606] 实例 23 : N-[(1-{4-[4-(2H-四唑-5-基甲基)-苯基]-环己基}-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0607]



[0608] 将 N-({1-[4-(4- 氰甲基 - 苯基) - 环己基] - 氮杂环丁烷 -3- 基氨甲酰基} - 甲基) -3- 三氟甲基 - 苯甲酰胺 (如实例 21 中制备, 250mg, 0.50mmol)、叠氮化钠 (Aldrich, 160mg, 2.50mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$  盐 (350mg, 2.50mmol) 在二噁烷 (5mL) 中的溶液在密封管中加热至  $120^\circ\text{C}$  过夜。真空移除溶剂, 使用乙酸乙酯和 7N  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液作为洗脱液 (从纯乙酸乙酯至乙酸乙酯中 5% 的 7N  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液), 用 CombiFlash® 系统在硅胶柱上纯化残余物, 得到标题化合物的白色固体。

[0609]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 7.08 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H),

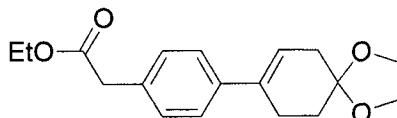
4.15 (m, 1H), 3.95 (q,  $J = 11.5\text{Hz}$ , 2H), 3.75 (s, 2H), 3.42 (d,  $J = 3.5\text{Hz}$ , 2H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 1.55 (m, 4H)。

[0610] 实例 24: [4-(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基}-环己基)-苯基]-乙酸乙酯

[0611] 步骤 A:

[0612] [4-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-苯基]-乙酸乙酯

[0613]



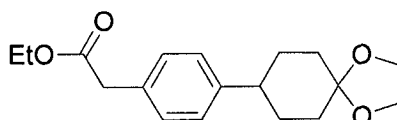
[0614] 使用实例 21 的步骤 A 中所述的程序,由 (4-溴-苯基)-乙酸乙酯 (Aldrich) 制备标题化合物的白色固体。

[0615] ESI-MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4$  的计算值:302;实测值:303 ( $M+H$ )。

[0616] 步骤 B:

[0617] [4-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苯基]-乙酸乙酯

[0618]



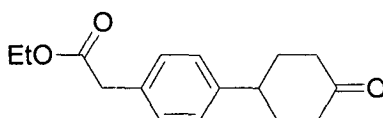
[0619] 使用实例 5 的步骤 C 中所述的程序,由 [4-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-苯基]-乙酸乙酯 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0620]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20 (m, 4H), 4.16 (q,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.98 (s, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.52 (m, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.68 (m, 4H), 1.28 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H)。

[0621] 步骤 C:

[0622] [4-(4-氧代-环己基)-苯基]-乙酸乙酯

[0623]



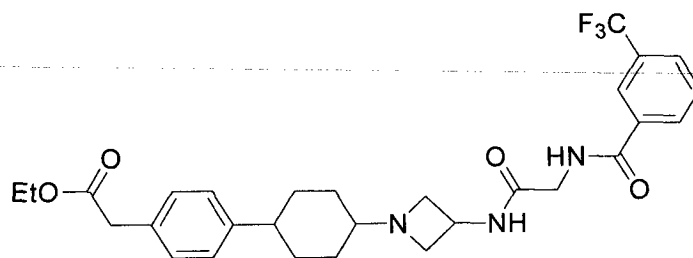
[0624] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 [4-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苯基]-乙酸乙酯 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0625]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 (q,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 4H), 4.15 (q,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.59 (s, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.46 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 1.95 (m, 2H)。

[0626] 步骤 D:

[0627] [4-(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基}-环己基)-苯基]-乙酸乙酯

[0628]



[0629] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,通过 [4-(4-氧代-环己基)-苯基]-乙酸乙酯(如前面步骤中制备)和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0630] 24a:来自硅胶柱的极性较小的级分

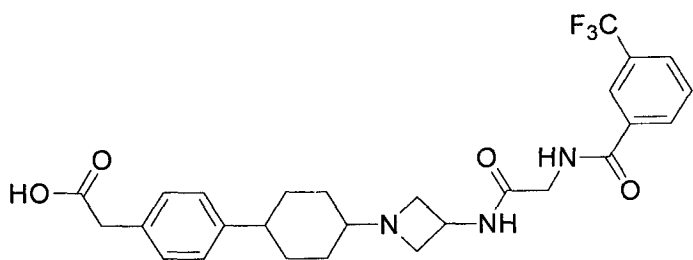
[0631]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20(s, 1H), 8.12(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.90(m, 1H), 7.76(d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.55(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.35 ~ 7.15(abq,  $J = 9.5, 5.0\text{Hz}$ , 4H), 4.68(m, 1H), 4.15(m, 2H), 4.10(q,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.90(t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.05(t,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 3H), 2.91(s, 1H), 2.65(m, 1H), 1.90(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.58(m, 4H), 1.32(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H)。

[0632] 24b:来自硅胶柱的极性较大的级分

[0633]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.21(s, 1H), 8.10(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.90(d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.75(m, 1H), 7.59(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.25 ~ 7.05(abq,  $J = 9.0, 4.5\text{Hz}$ , 4H), 4.65(m, 1H), 4.18(d,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 2H), 4.15(q,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.75(t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.10(t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H), 2.65(m, 1H), 2.35(s, br, 1H), 2.05(m, 2H), 1.90(m, 2H), 1.45(m, 2H), 1.30(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 3H), 1.25(m, 2H)。

[0634] 实例 25: [4-(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基}-环己基)-苯基]-乙酸

[0635]

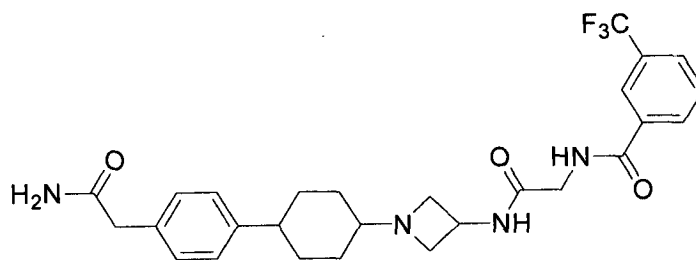


[0636] 使用实例 10 中所述的程序,通过 [4-(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基}-环己基)-苯基]-乙酸乙酯(如实例 24 中制备,极性较小的级分)的水解而制备标题化合物的白色固体。

[0637]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $d_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  8.25(s, 1H), 8.15(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.89(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.72(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.18(abq,  $J = 10.5, 5.0\text{Hz}$ , 4H), 4.60(m, 1H), 4.10(s, 2H), 3.98(t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.55(m, 2H), 3.50(s, 2H), 2.85(s, 1H), 2.55(m, 1H), 1.80(m, 4H), 1.65(m, 4H)。

[0638] 实例 26: N-({1-[4-(4-氨甲酰基甲基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0639]



[0640] 将 [4-(4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基}-环己基)-苯基]-乙酸 (如实例 25 中制备, 450mg, 0.87mmol)、EDCI (240mg, 1.25mmol)、HOBT (130mg, 0.96mmol) 和 TEA (610  $\mu$ L, 4.35mmol) 在 DCM (10mL) 中的溶液在室温下用二噁烷 (5mL) 中的 2NNH<sub>3</sub> 处理过夜。真空移除溶剂, 使用乙酸乙酯和 7N NH<sub>3</sub> 的 MeOH 溶液作为洗脱液 (从纯乙酸乙酯至乙酸乙酯中 5% 的 7N NH<sub>3</sub> 的 MeOH 溶液), 通过 CombiFlash® 系统纯化残余物, 得到两种标题化合物的白色固体。

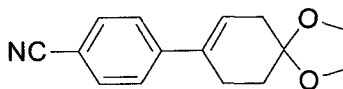
[0641] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, d<sub>4</sub>-MeOH)  $\delta$  8.11 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.5Hz, 1H), 7.75 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.5Hz, 1H), 7.10 (s, 4H), 4.35 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.58 (t, J = 6.8Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6.6Hz, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.45 (m, 2H)。

[0642] 实例 27: N-({1-[4-(4-氰基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0643] 步骤 A:

[0644] 4-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-苄腈

[0645]



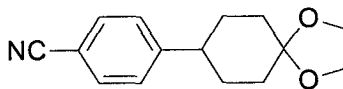
[0646] 使用实例 21 的步骤 A 中所述的程序, 由 4-溴苄腈 (Aldrich) 制备标题化合物的白色固体。

[0647] ESI-MS (m/z): C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> 的计算值: 241; 实测值: 242 (M+H)。

[0648] 步骤 B:

[0649] 4-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苄腈

[0650]



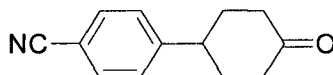
[0651] 使用实例 5 的步骤 C 中所述的程序, 由 4-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-苄腈 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0652] ESI-MS (m/z): C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> 的计算值: 243; 实测值: 244 (M+H)。

[0653] 步骤 C:

[0654] 4-(4-氧代-环己基)-苄腈

[0655]



[0656] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序, 由 4-(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苄腈

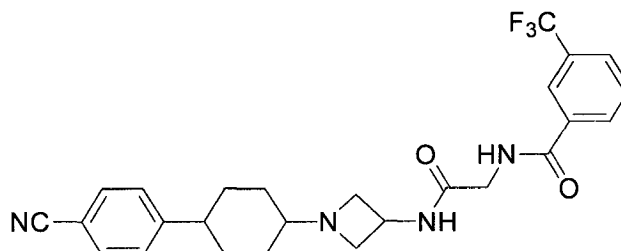
腈（如前面步骤中制备）制备标题化合物的白色固体。

[0657]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 7.34 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.10 (m, 1H), 2.58 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 1.95 (m, 2H)。

[0658] 步骤 D:

[0659] N-({1-[4-(4-氰基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0660]

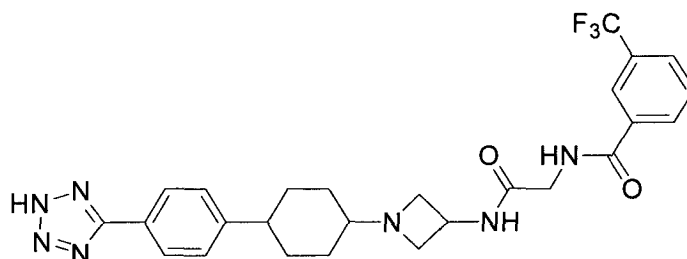


[0661] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-(4-氧代-环己基)-苄腈和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺（如实例 4 的步骤 B 中制备）的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0662]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.42 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 4.48 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.65 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.95 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.65 (m, 1H), 2.42 (s, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.65 (m, 4H)。

[0663] 实例 28 :N-[(1-{4-[4-(2H-四唑-5-基)-苯基]-环己基}-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0664]



[0665] 使用实例 23 所述的程序,由 N-({1-[4-(4-氰基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺（如实例 27 中制备）制备标题化合物的白色固体。

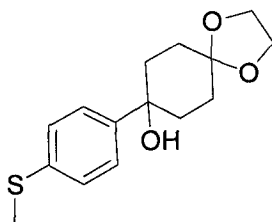
[0666]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  8.20 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 4.24 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 4.06 (q,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 2H), 3.55 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.90 (s, 1H), 2.80 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.65 (m, 2H), 1.95 (m, 4H), 1.65 (m, 4H)。

[0667] 实例 29 :N-({1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0668] 步骤 A:

[0669] 8-(4-甲磺基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[0670]



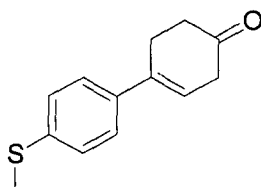
[0671] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 4-溴-1-甲硫基-苯 (Aldrich) 制备标题化合物的白色固体。

[0672]  $^1\text{H}$  NMR (氯仿-d)  $\delta$ : 7.45 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 3.99 (dd,  $J = 4.8, 3.3\text{Hz}$ , 4H), 2.48 (s, 3H), 2.05-2.21 (m, 4H), 1.80 (d,  $J = 11.6\text{Hz}$ , 2H), 1.69 (d,  $J = 11.1\text{Hz}$ , 2H)。

[0673] 步骤 B:

[0674] 4-(4-甲硫基-苯基)-环己-3-烯酮

[0675]



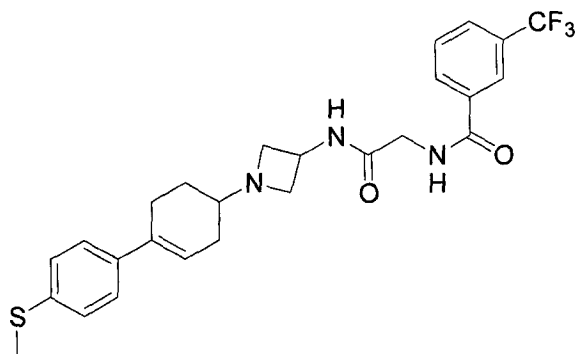
[0676] 当 8-(4-甲硫基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇 (如前面步骤中制备) 经受实例 1 的步骤 B 中所述的反应条件时,发生去保护,然后发生脱水。制备了标题化合物的白色固体。

[0677]  $^1\text{H}$  NMR (氯仿-d)  $\delta$ : 7.32 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.22 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.02-6.09 (m, 1H), 3.00-3.09 (m, 2H), 2.81-2.91 (m, 2H), 2.59-2.69 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)。

[0678] 步骤 C:

[0679] N-({1-[4-(4-甲硫基-苯基)-环己-3-烯基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0680]



[0681] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-(4-甲硫基-苯基)-环己-3-烯酮 (如前面步骤中制备) 和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 4 的步骤 B 中制备) 的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0682]  $^1\text{H}$  NMR (氯仿-d)  $\delta$ : 8.12 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H),

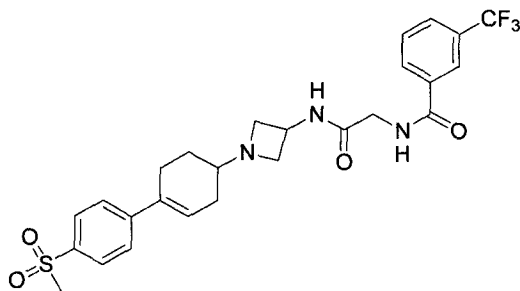


7.56 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 2H), 5.98 (br. s., 1H), 4.57 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 1H), 4.17 (m, 2H), 3.66 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 2.98-3.06 (m, 2H), 2.42-2.52 (m, 3H), 2.23-2.42 (m, 2H), 1.92 (br. s., 2H), 1.75-1.89 (m, 2H), 1.36-1.51 (m, 2H)。

[0683] 步骤 D:

[0684] N-({1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-环己-3-烯基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0685]



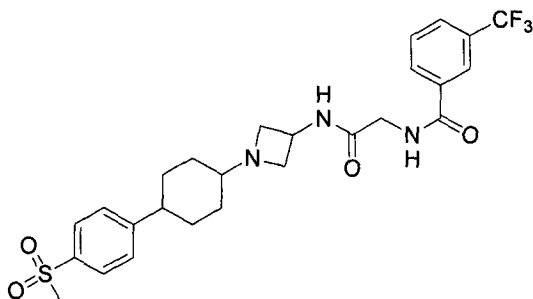
[0686] 使用实例 14 的步骤 C 中所述的程序,由 N-({1-[4-(4-甲磺基-苯基)-环己-3-烯基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如前面步骤中制备) 的 OXONE 氧化而制备标题化合物的白色固体。

[0687] ESI-MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  的计算值: 535.22; 实测值: 536.2 (M+H)。

[0688] 步骤 E:

[0689] N-({1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0690]



[0691] 使用实例 1 的步骤 G 中所述的程序,由 N-({1-[4-(4-甲磺酰基-苯基)-环己-3-烯基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

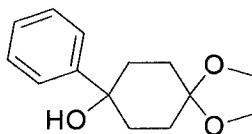
[0692]  $^1\text{H}$  NMR (氯仿-d)  $\delta$ : 8.12 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.82-7.89 (m,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.48-7.54 (m,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.42 (t,  $J = 4.9\text{Hz}$ , 1H), 4.42-4.59 (m, 1H), 4.16 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 2H), 3.95 (br. s., 1H), 3.66-3.76 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.74 (d,  $J = 12.6\text{Hz}$ , 2H), 2.67 (br. s., 2H), 1.99-2.07 (m, 2H), 1.92 (d,  $J = 13.4\text{Hz}$ , 4H)。

[0693] 实例 30: N-({1-[4-(4-羟基-4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0694] 步骤 A:

[0695] 8-苯基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[0696]



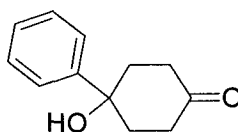
[0697] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 1-溴-苯和 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮制备标题化合物的白色固体。

[0698]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 7.35 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.28 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 4.02 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 1.80 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 1.68 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 1.56 (d,  $J = 9.5\text{Hz}$ , 2H)。

[0699] 步骤 B:

[0700] 4-羟基-4-苯基-环己酮

[0701]



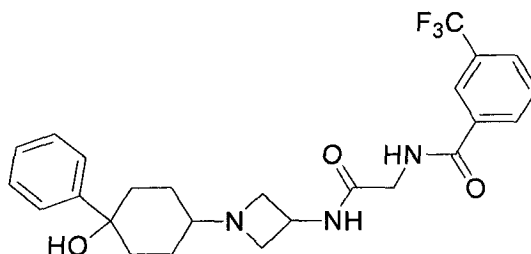
[0702] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 8-苯基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇(如前面步骤中制备)制备标题化合物的白色固体。

[0703]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 7.42 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.30 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 1H), 2.34 (m, 4H), 2.18 (m, 4H)。

[0704] 步骤 C:

[0705] N-([1-(4-羟基-4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0706]



[0707] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-羟基-4-苯基-环己酮(如前面步骤中制备)和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0708] 30a:来自硅胶柱的极性较小的级分

[0709]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.26 (d,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (m, 1H), 6.96 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.53 (m, 1H), 4.15 (d,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 2H), 3.70 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.89 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.25 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (m, 2H)。

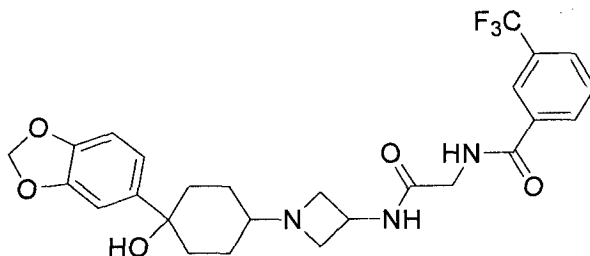
[0710] 30b:来自硅胶柱的极性较大的级分

[0711]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ ,

1H), 7.61 (m, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.30 (t, J = 6.0Hz, 3H), 7.22 (m, 3H), 4.52 (m, 1H), 4.20 (d, J = 3.2Hz, 2H), 3.60 (t, J = 7.0Hz, 2H), 2.87 (t, J = 7.50Hz, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.40 (m, 2H)。

[0712] 实例 31: N-([1-(4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-4-羟基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0713]



[0714] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序, 由 4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-4-羟基-环己酮 (如实例 1 的步骤 B 中制备) 和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 4 的步骤 B 中制备) 的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0715] 31a: 来自硅胶柱的极性较小的级分

[0716]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6.8Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.0Hz, 2H), 7.58 (t, J = 6.8Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.019s, 1H), 6.92 (d, J = 6.5Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.75 (d, J = 6.2Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.18 (d, J = 3.5Hz, 2H), 3.60 (t, J = 7.0Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.0Hz, 2H), 2.32 (s, br, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.85 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.42 (m, 2H)。

[0717] 31b: 来自硅胶柱的极性较大的级分

[0718]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (s, br, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, J = 6.5Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.6Hz, 1H), 7.58 (t, J = 6.8Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.57 (m, 1H), 4.20 (d, J = 4.6Hz, 2H), 3.75 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.38 (t, J = 7.5Hz, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.60 (m, 2H)。

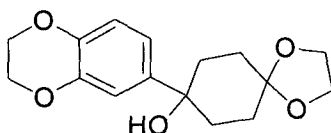
[0719] 实例 32: N-([1-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0720] 步骤 A:

[0721]

8-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[0722]



[0723] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序, 由 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮 (Aldrich) 制备标题化合物的白色固体。

[0724]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.05 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.1Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.0Hz,

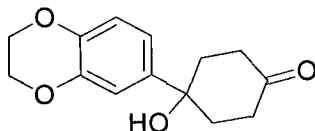
1H), 4.22 (s, 4H), 4.00 (m, 4H), 2.10 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (d, J = 7.5Hz, 2H)。

[0725] 步骤 B:

[0726]

4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-4-羟基-环己酮

[0727]



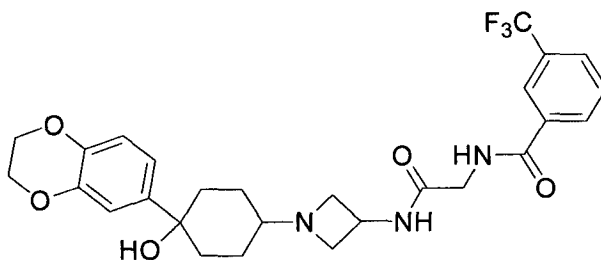
[0728] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序, 由 8-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇(如前面步骤中制备)制备该题化合物的白色固体。

[0729]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.01 (s, 1H), 6.98 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.85 (d, J = 6.5Hz, 1H), 4.28 (s, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.15 (m, 2H)。

[0730] 步骤 C:

[0731] N-({1-[4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0732]



[0733] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序, 由 4-(2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-4-羟基-环己酮(如前面步骤中制备)和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0734] 32a: 极性较小的异构体

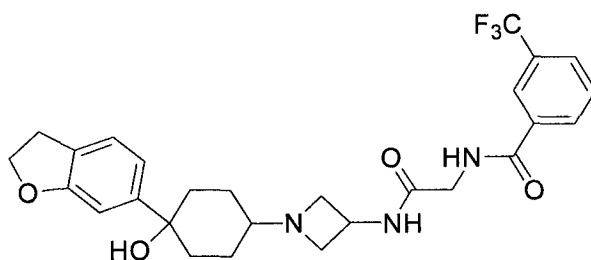
[0735]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.07 (d, J = 6.5Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.4Hz, 1H), 7.59 (t, J = 6.5Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.0Hz, 2H), 6.66 (d, J = 7.0Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.95 (s, 2H), 3.70 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.12 (d, J = 6.0Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.30 (m, 2H)。

[0736] 32b: 极性较大的异构体

[0737]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  8.25 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.72 (t, J = 6.0Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (d, J = 6.0Hz, 2H), 6.76 (t, J = 6.5Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.21 (s, 4H), 4.08 (s, 2H), 4.05 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.65 (d, J = 6.0Hz, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.65 (m, 2H)。

[0738] 实例 33: N-({1-[4-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0739]



[0740] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-(2,3-二氢-苯并呋喃-6-基)-4-羟基-环己酮(如实例 3 的步骤 B 中制备)和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0741] 33a:来自硅胶柱的极性较小的级分

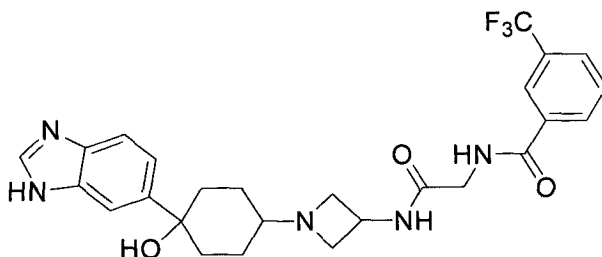
[0742]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11(s, 1H), 8.02(d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.75(m, 2H), 7.55(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.35(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.23(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 6.72(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.55(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 4.53(m, 1H), 4.20(d,  $J = 3.5\text{Hz}$ , 2H), 3.60(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.22(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.85(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.25(m, 3H), 1.85(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.35(m, 2H)。

[0743] 33b:来自硅胶柱的极性较大的级分

[0744]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12(s, 1H), 8.05(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.80(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.58(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.50(m, 1H), 7.48(d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.359s, 1H), 7.20(d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 6.72(d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.55(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.52(m, 1H), 4.20(d,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 2H), 3.64(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.219t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.06(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.35(m, 1H), 2.02(m, 1H), 1.85(m, 4H), 1.75(m, 2H), 1.65(m, 2H)。

[0745] 实例 34:N-({1-[4-(3H-苯并咪唑-5-基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0746]



[0747] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-(3H-苯并咪唑-5-基)-4-羟基-环己酮(如实例 20 的步骤 B 中制备)和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0748] 34a:来自硅胶柱的极性较小的级分

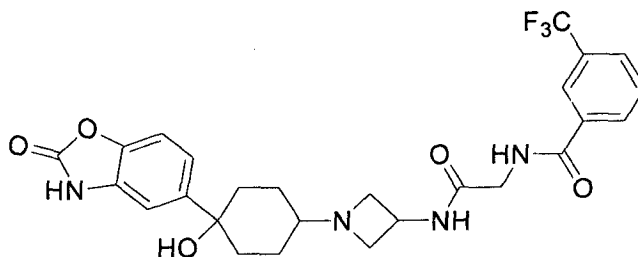
[0749]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  8.21(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.88(d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.75(s, 1H), 7.63(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.42(d,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.10(t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 6.88(m, 1H), 4.47(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.65(m, 2H), 3.08(m, 2H), 2.85(m, 1H), 2.30(m, 2H), 1.95(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.32(m, 2H)。

[0750] 34b:来自硅胶柱的极性较大的级分

[0751]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_4$ -MeOH)  $\delta$  8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (t,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.05 (m, 4H), 1.78 (m, 4H)。

[0752] 实例 35: N-({1-[4-羟基-4-(2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0753]



[0754] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 5-(1-羟基-4-氧代-环己基)-3H-苯并噁唑-2-酮(如实例 5 的步骤 A 中制备)和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0755] 35a:来自硅胶柱的极性较小的级分

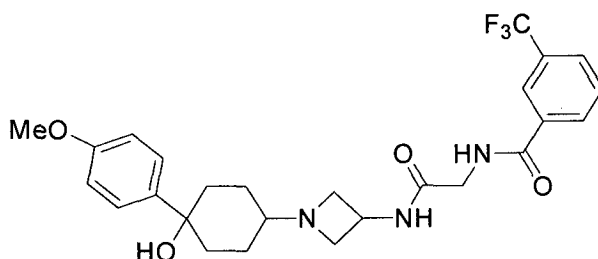
[0756]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_4$ -MeOH)  $\delta$  8.22 (s, 1H), 8.12 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.14 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 4.51 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.85 (t,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 2H), 3.20 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.75 (s, br, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.45 (m, 2H)。

[0757] 35b:来自硅胶柱的极性较大的级分

[0758]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_4$ -MeOH)  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.20 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 7.17 (d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 1H), 4.68 (m, 1H), 4.42 (t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 2H), 4.25 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 4.10 (s, 2H), 3.32 (s, br, 1H), 1.98 (m, 6H), 1.85 (m, 2H)。

[0759] 实例 36: N-({1-[4-羟基-4-(4-甲氧基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0760]



[0761] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-羟基-4-(4-甲氧基-苯基)-环己酮(如实例 7 的步骤 B 中制备)和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0762] 36a:来自硅胶柱的极性较小的级分

[0763]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 7.31 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 4.51 (m, 1H), 4.20 (d,  $J = 3.1\text{Hz}$ , 2H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.92 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.30 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.45 (m, 2H)。

[0764] 36b: 来自硅胶柱的极性较大的级分

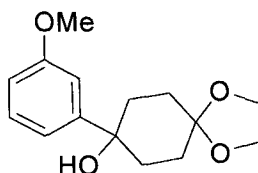
[0765]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (m, 1H), 7.40 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.20 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 4.55 (m, 1H), 4.15 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 2H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.10 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.05 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)。

[0766] 实例 37: N-({1-[4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0767] 步骤 A:

[0768] 8-(3-甲氧基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[0769]



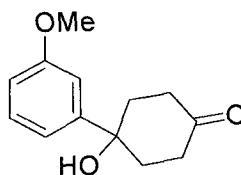
[0770] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序, 由 1-溴-3-甲氧基-苯 (Aldrich) 和 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮制备标题化合物的白色固体。

[0771]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (m, 2H), 6.81 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.00 (s, 4H), 3.829s, 3H), 2.15 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)。

[0772] 步骤 B:

[0773] 4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己酮

[0774]



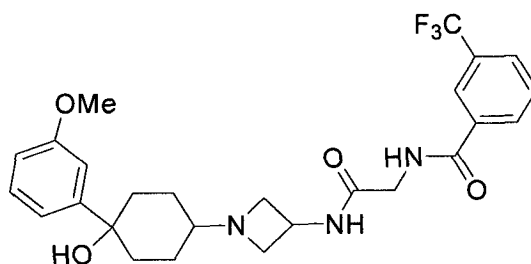
[0775] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序, 由 8-(3-甲氧基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0776]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (s, 1H), 6.85 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 3.85 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.20 (m, 2H)。

[0777] 步骤 C:

[0778] N-({1-[4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0779]



[0780] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-羟基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己酮(如前面步骤中制备)和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0781] 37a:来自硅胶柱的极性较小的级分

[0782]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.52 (m, 1H), 4.18 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 2H), 3.62 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.91 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.32 (s, br, 1H), 2.20 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 1.85 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 1.55 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)。

[0783] 37b:来自硅胶柱的极性较大的级分

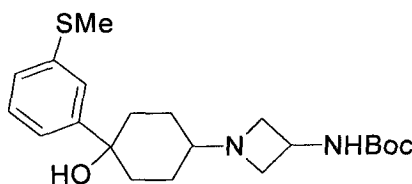
[0784]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (m, 1H), 7.25 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.02 (d,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 4.56 (m, 1H), 4.19 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 2H), 3.63 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.10 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.10 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)。

[0785] 实例 38: N-({1-[4-羟基-4-(3-甲硫基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0786] 步骤 A:

[0787] {1-[4-羟基-4-(3-甲硫基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基}-氨基甲酸叔丁酯

[0788]



[0789] 使用实例 1 的步骤 D 中所述的程序,由 4-羟基-4-(3-甲硫基-苯基)-环己酮(如实例 14 的步骤 B 中制备)和氮杂环丁烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物的白色固体。

[0790] 来自硅胶柱的极性较小的级分

[0791]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (s, 1H), 7.25 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 5.05 (s, br, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.60 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.88 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.52 (s, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

[0792] 来自硅胶柱的极性较大的级分

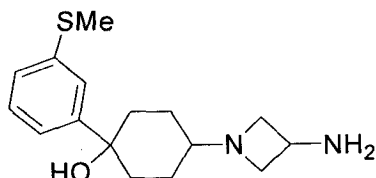


[0793]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 5.05 (s, br, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.65 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.92 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.60 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 1.80 (m, 4H), 1.75 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)。

[0794] 步骤 B:

[0795] 4-(3-氨基-氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-甲硫基-苯基)-环己醇

[0796]



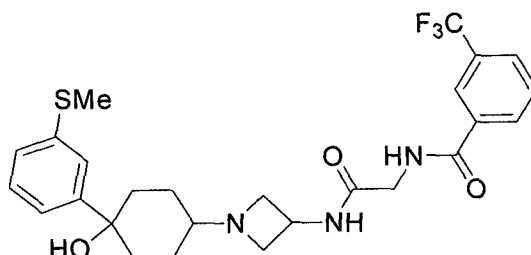
[0797] 使用实例 1 的步骤 E 中所述的程序,由 {1-[4-羟基-4-(3-甲硫基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基}-氨基甲酸叔丁酯 (如前面步骤中制备,极性较小的级分) 制备标题化合物的白色固体。

[0798] ESI-MS ( $m/z$ ):  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}$  的计算值: 292; 实测值: 293 ( $M+H$ )。

[0799] 步骤 C:

[0800] N-({1-[4-羟基-4-(3-甲硫基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基}氨基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0801]



[0802] 使用实例 1 的步骤 F 中所述的程序,由 4-(3-氨基-氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-甲硫基-苯基)-环己醇 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0803] 38a: 来自硅胶柱的极性较小的异构体

[0804]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.05 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.10 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.65 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.91 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.35 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。

[0805] 38b: 来自硅胶柱的极性较大的异构体

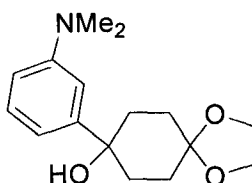
[0806]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.90 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.30 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.45 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.90 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.28 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.50 (m, 4H)。

[0807] 实例 39: N-({1-[4-(3-二甲基氨基-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基}氨基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0808] 步骤 A:

[0809] 8-(3-二甲基氨基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[0810]



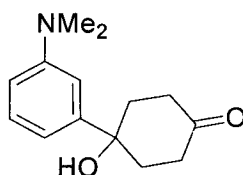
[0811] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 1-溴-3-二甲基氨基-苯 (Aldrich) 和 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮制备标题化合物的白色固体。

[0812]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 6.62 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 3.95 (s, 4H), 2.98 (s, 6H), 2.98 (s, 6H), 2.15 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.68 (m, 2H)。

[0813] 步骤 B:

[0814] 4-(3-二甲基氨基-苯基)-4-羟基-环己酮

[0815]



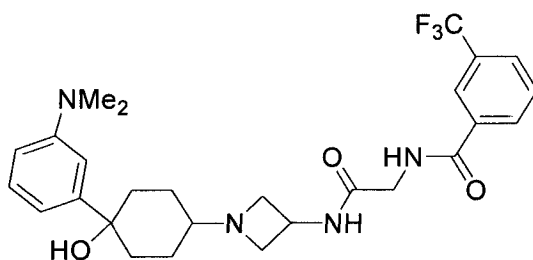
[0816] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 8-(3-二甲基氨基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0817]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (s, 1H), 6.84 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 6.69 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 2.98 (s, 6H), 2.90 (m, 2H), 2.32 (m, 4H), 2.20 (m, 2H)。

[0818] 步骤 C:

[0819] N-({1-[4-(3-二甲基氨基-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0820]



[0821] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-(3-二甲基氨基-苯基)-4-羟基-环己酮 (如前面步骤中制备) 和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 4 的步骤 B 中制备) 的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0822] 39a: 来自硅胶柱的极性较小的级分

[0823]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (m, 1H), 7.75 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (m,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.20 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.98 (s, 1H), 6.85 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 6.62 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.51 (m, 1H), 4.15 (d,  $J = 3.5\text{Hz}$ , 2H),

3.58 (t, J = 6.7Hz, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.86 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.40 (s, br, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.80 (t, J = 8.0Hz, 2H), 1.52 (d, J = 8.2Hz, 2H), 1.45 (m, 2H)。

[0824] 39b :来自硅胶柱的极性较大的级分

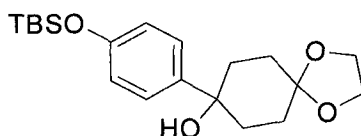
[0825]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 8.06 (d, J = 6.5Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.6Hz, 1H), 7.62 (t, J = 6.5Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (d, J = 6.7Hz, 1H), 6.78 (d, J = 6.0Hz, 1H), 6.66 (d, J = 6.5Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.18 (d, J = 4.5Hz, 2H), 3.66 (t, J = 6.9Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.32 (s, br, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.85 (m, 4H), 1.58 (m, 2H)。

[0826] 实例 40 :N-( {1-[4-(4-羟基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0827] 步骤 A :

[0828] 8-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-苯基]-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[0829]



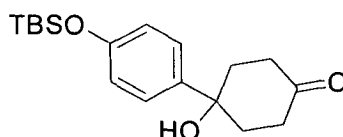
[0830] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 (4-溴-苯氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷 (Aldrich) 和 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮制备标题化合物的白色固体。

[0831]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (d, J = 6.8Hz, 2H), 6.58 (d, J = 7.0Hz, 2H), 3.79 (m, 4H), 1.98 (m, 4H), 1.65 (d, J = 6.4Hz, 2H), 1.50 (d, J = 6.8Hz, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

[0832] 步骤 B :

[0833] 4-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-苯基]-4-羟基-环己酮

[0834]



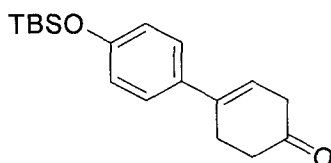
[0835] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 8-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-苯基]-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0836]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.26 (d, J = 6.5Hz, 1H), 7.10 (d, J = 6.4Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.79 (d, J = 6.8Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.21 (s, 6H)。

[0837] 步骤 C :

[0838] 4-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-苯基]-环己-3-烯酮

[0839]



[0840] 使用实例 5 的步骤 B 中所述的程序,由 4-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-苯基]

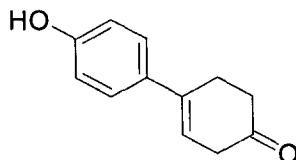
基]-4-羟基-环己酮(如前面步骤中制备)制备标题化合物的白色固体。

[0841]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.01(t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 6.78(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.65(s, 1H), 6.54(d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 1H), 5.85(m, 1H), 2.88(s, 2H), 2.70(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.42(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H)。

[0842] 步骤D:

[0843] 4-(4-羟基-苯基)-环己-3-烯酮

[0844]



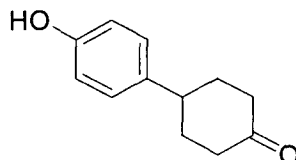
[0845] 将 THF 中的 4-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-苯基]-环己-3-烯酮(2.0g, 6.62mmol) 在室温下用 TBAF(THF 中 1N, 10mL, 9.93mmol) 处理。10 分钟后, 移除溶剂, 使残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤, 并真空浓缩滤液得到无色油状物, 使用己烷和乙酸乙酯作为洗脱液(从纯己烷至纯乙酸乙酯), 通过 CombiFlash<sup>®</sup> 系统在硅胶柱上将其纯化, 得到标题化合物的白色固体。

[0846]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  7.28(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 6.75(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 5.95(m, 1H), 3.01(s, 2H), 2.80(t,  $J = 4.2\text{Hz}$ , 2H), 2.55(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H)。

[0847] 步骤E:

[0848] 4-(4-羟基-苯基)-环己酮

[0849]



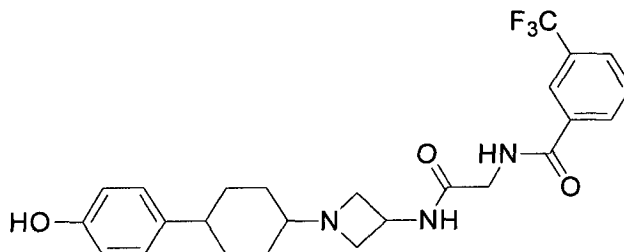
[0850] 使用实例 5 的步骤 C 中所述的程序, 由 4-(4-羟基-苯基)-环己-3-烯酮(如前面步骤中制备)制备标题化合物的白色固体。

[0851]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  7.05(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 6.70(d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.90(m, 1H), 2.55(m, 2H), 2.30(m, 2H), 2.08(m, 2H), 1.90(m, 2H)。

[0852] 步骤F:

[0853] N-({1-[4-(4-羟基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0854]



[0855] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序, 由 4-(4-羟基-苯基)-环己酮(如前面步骤中制备)和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的

步骤 B 中制备) 的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0856] 40a: 来自硅胶柱的极性较小的异构体

[0857]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  8.21(s, 1H), 8.15(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.88(d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.70(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.15(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 6.72(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.47(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.65(m, 2H), 2.95(m, 2H), 2.45(m, 1H), 2.40(s, br, 1H), 1.75(m, 4H), 1.50(m, 4H)。

[0858] 40b: 来自硅胶柱的极性较大的异构体

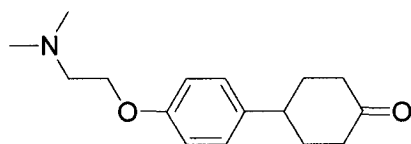
[0859]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  8.11(s, 1H), 8.08(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.82(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.60(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.95(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 6.62(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.35(m, 1H), 3.95(s, 2H), 3.72(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.15(t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.01(m, 1H), 2.25(m, 1H), 1.90(m, 4H), 1.35(m, 2H), 1.12(m, 2H)。

[0860] 实例 41: N-[(1-{4-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-环己基}-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0861] 步骤 A:

[0862] 4-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-环己酮

[0863]



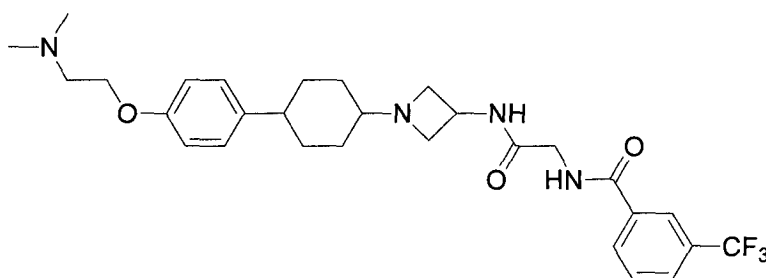
[0864] 在 Ar 下于  $0^\circ\text{C}$  向 4-(4-羟基-苯基)环己酮 (如实例 40 的步骤 E 中制备, 2.4g, 12.6mmol)、N,N-二甲基乙醇胺 (Aldrich, 3.37g, 37.8mmol) 和三苯膦 (Aldrich, 9.91g, 37.8mmol) 在 THF(100mL) 中的溶液中滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (7.44mL, 37.8mmol) 在 THF(15mL) 中的溶液。将所得溶液在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时, 在室温下搅拌过夜。移除溶剂, 使残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤, 并真空浓缩滤液得到无色油状物, 使用己烷和乙酸乙酯作为洗脱液 (从纯己烷至纯乙酸乙酯), 通过 CombiFlash® 系统在硅胶柱上将其纯化, 得到标题化合物的白色固体。

[0865]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.13-7.21(2H, dd), 6.81-6.86(2H, dd), 4.01-4.06(2H, m), 3.51(1H, m), 2.69-2.73(2H, m), 2.47-2.50(2H, m), 2.32-2.34(4H, m), 2.24(6H, s), 1.67-1.73(2H, m)。

[0866] 步骤 B:

[0867] N-[(1-{4-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-环己基}-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基)-甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0868]



[0869] 根据实例 4 的步骤 C 中的一般还原性胺化程序,由 4-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-苯基]-环己酮(如前面步骤中制备)制备标题化合物。

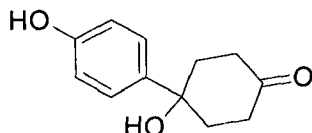
[0870] 从 LC 检测到两种异构体的 4 : 1 混合物。ESI-MS(m/z) :  $C_{29}H_{37}F_3N_4O_3$  的计算值 : 546 ;实测值 : 547 [M+H]。

[0871] 实例 42 : N-({1-[4-羟基-4-(4-羟基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0872] 步骤 A :

[0873] 4-羟基-4-(4-羟基-苯基)-环己酮

[0874]



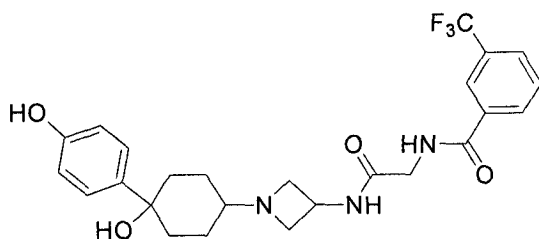
[0875] 使用实例 40 的步骤 D 中所述的程序,由 4-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-苯基]-4-羟基-环己酮的 TBAF 去保护而制备标题化合物的白色固体。

[0876]  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.25 (t, J = 6.5Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (d, J = 6.0Hz, 1H), 6.78 (d, J = 6.4Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.18 (m, 2H)。

[0877] 步骤 B :

[0878] N-({1-[4-羟基-4-(4-羟基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0879]

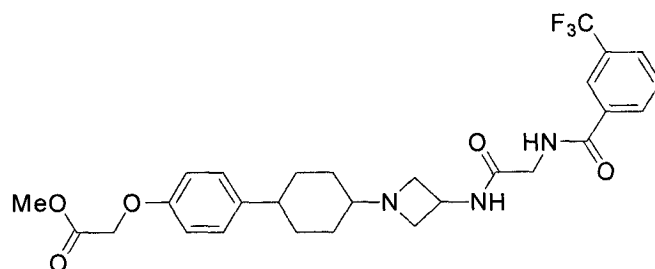


[0880] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-羟基-4-(4-羟基-苯基)-环己酮(如前面步骤中制备)和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0881]  $^1H$  NMR(400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.20 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.5Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.4Hz, 1H), 7.62 (t, J = 6.5Hz, 1H), 7.10 (t, J = 6.5Hz, 1H), 6.98 (d, J = 6.5Hz, 2H), 6.58 (d, J = 7.0Hz, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.72 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.12 (d, J = 6.0Hz, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.31 (m, 2H)。

[0882] 实例 43 : 3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基}-环己基)-苯氧基]-乙酸甲酯

[0883]

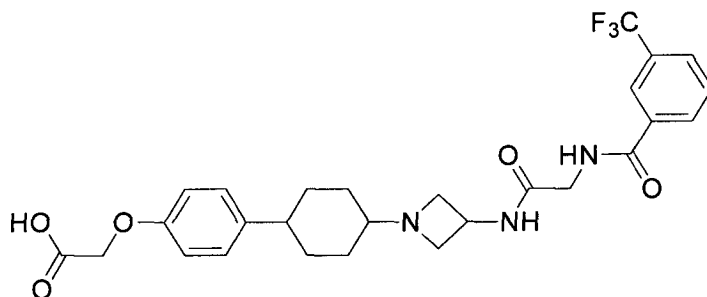


[0884] 将N-({1-[4-(4-羟基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例40中制备,极性较小的异构体,250mg,0.53mmol)在DMF(5mL)中的溶液在室温下用 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (260mg,0.80mmol)处理,然后用溴-乙酸甲酯(Aldrich,92mg,0.60mmol)处理。将反应物在60℃下轻微加热4小时,然后让其冷却。滤掉固体并真空移除DMF。使残余物在水和DCM之间分配。将有机层用氯仿/IPA“混合物”(约3:1, v/v)萃取3次。将合并的有机层在无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥,过滤并浓缩以得到粗产物,随后使用乙酸乙酯和7N  $\text{NH}_3$ 的MeOH溶液作为洗脱液(从纯乙酸乙酯至乙酸乙酯中5%的7N  $\text{NH}_3$ 的MeOH溶液)通过CombiFlash®系统将其纯化,得到标题化合物的白色固体。

[0885]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11(s, 1H), 8.02(d,  $J$  = 6.5Hz, 1H), 7.80(d,  $J$  = 6.5Hz, 1H), 7.60(t,  $J$  = 6.5Hz, 1H), 7.42(m, 1H), 7.15(d,  $J$  = 7.0Hz, 2H), 6.90(d,  $J$  = 5.6Hz, 1H), 6.80(d,  $J$  = 7.0Hz, 2H), 4.60(s, 2H), 4.52(m, 1H), 4.22(d,  $J$  = 3.5Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.60(t,  $J$  = 7.0Hz, 2H), 2.85(t,  $J$  = 7.0Hz, 2H), 2.45(m, 1H), 2.30(s, br, 1H), 1.85(2H), 1.70(m, 2H), 1.55(m, 2H), 1.44(m, 2H)。

[0886] 实例44:3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基}-环己基)-苯氧基]-乙酸

[0887]

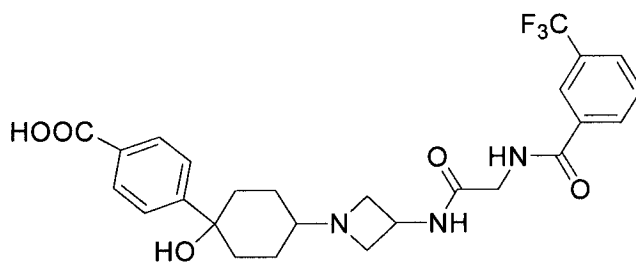


[0888] 使用实例10中所述的程序,由3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基}-环己基)-苯氧基]-乙酸甲酯(如实例43中制备)的水解而制备标题化合物的白色固体。

[0889]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.15(s, 1H), 8.02(d,  $J$  = 6.5Hz, 1H), 7.78(d,  $J$  = 6.4Hz, 1H), 7.60(t,  $J$  = 6.5Hz, 1H), 7.05(d,  $J$  = 7.0Hz, 2H), 6.72(d,  $J$  = 7.0Hz, 2H), 4.41(m, 1H), 4.25(s, 2H), 4.00(s, 2H), 3.60(m, 2H), 2.98(m, 2H), 2.45(m, 1H), 1.65(m, 4H), 1.50(m, 4H)。

[0890] 实例45:4-(1-羟基-4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基}-环己基)-苯甲酸

[0891]



[0892] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,使 4-(1-羟基-4-氧代-环己基)-苯甲酸甲酯(如实例 9 的步骤 B 中制备)和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)还原性胺化,然后使用实例 10 中所述的程序进行酯的碱催化水解而制备标题化合物的白色固体。

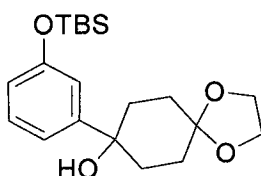
[0893]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  8.20(s, 1H), 8.08(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.85(d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 7.80(d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 1H), 7.65(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.40(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.51(m, 1H), 4.20(s, 2H), 4.00(s, 3H), 3.85(m, 2H), 3.20(m, 2H), 2.85(m, 1H), 2.20(m, 2H), 1.98(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.50(m, 2H)。

[0894] 实例 46: N-({1-[4-羟基-4-(3-羟基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0895] 步骤 A:

[0896] 叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-苯基]-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[0897]



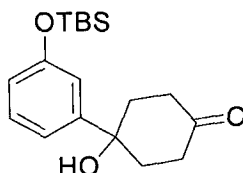
[0898] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮(Aldrich)制备标题化合物的白色固体。

[0899]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20(t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.11(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.04(s, 1H), 6.76(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 3.00(m, 4H), 2.10(t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 4H), 1.80(d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 1.72(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 0.98(s, 9H), 0.21(s, 6H)。

[0900] 步骤 B:

[0901] 4-[3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-苯基]-4-羟基-环己酮

[0902]



[0903] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序制备标题化合物的白色固体。

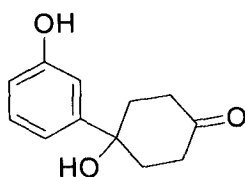
[0904]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25(t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.08(d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 1H), 7.05(d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.75(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 2.90(m, 2H), 2.35(m, 2H), 2.30(m, 2H), 2.12(m, 2H), 1.05(s, 9H), 0.20(s, 6H)。

[0905] 步骤 C:



[0906] 4-羟基-4-(3-羟基-苯基)-环己酮

[0907]



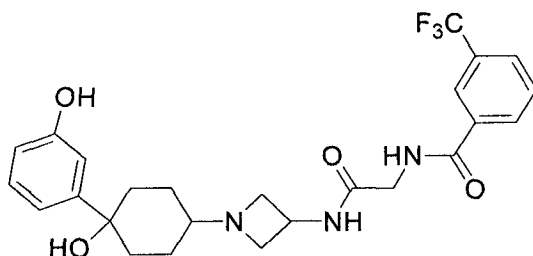
[0908] 使用实例 40 的步骤 D 中所述的程序,由 4-[3-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-苯基]-4-羟基-环己酮(如前面步骤中制备)的 TBAF 去保护而制备标题化合物的白色固体。

[0909] ESI-MS(m/z):  $C_{12}H_{14}O_3$  的计算值:206;实测值:207(M+H)。

[0910] 步骤 D:

[0911] N-({1-[4-羟基-4-(3-羟基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0912]



[0913] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-羟基-4-(3-羟基-苯基)-环己酮(如前面步骤中制备)和 N-({氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0914] 46a:来自硅胶柱的极性较小的异构体

[0915]  $^1H$  NMR(400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.15(s, 1H), 8.08(d, J = 6.5Hz, 1H), 7.78(d, J = 6.4Hz, 1H), 7.60(t, J = 6.5Hz, 1H), 7.10(t, J = 7.0Hz, 1H), 6.92(d, J = 4.0Hz, 2H), 6.59(d, J = 5.2Hz, 1H), 4.41(m, 1H), 4.00(s, 2H), 3.60(t, J = 6.5Hz, 2H), 2.98(t, J = 6.5Hz, 2H), 2.35(m, 1H), 2.17(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.32(m, 2H)。

[0916] 46b:来自硅胶柱的极性较大的异构体

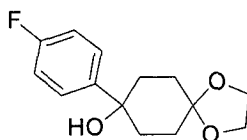
[0917]  $^1H$  NMR(400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.17(s, 1H), 8.09(d, J = 6.6Hz, 1H), 7.80(d, J = 6.8Hz, 1H), 7.65(t, J = 6.5Hz, 1H), 7.05(t, J = 6.8Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.72(s, 1H), 6.55(d, J = 6.0Hz, 1H), 4.45(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.68(t, J = 7.0Hz, 2H), 3.10(t, J = 7.0Hz, 2H), 2.25(m, 1H), 1.75(m, 4H), 1.64(m, 2H), 1.54(m, 2H)。

[0918] 实例 47:N-({1-[4-(4-氟-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0919] 步骤 A:

[0920] 8-(4-氟-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[0921]



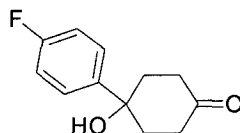
[0922] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 4-氟-苯基-溴化物 (Aldrich) 和 1,4-二氧杂-螺 [4.5] 癸-8-酮制备标题化合物的白色固体。

[0923]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 (dd,  $J = 8.5, 6.0\text{Hz}$ , 2H), 6.98 (dd,  $J = 8.8, 6.2\text{Hz}$ , 2H), 4.00 (m, 4H), 2.10 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。

[0924] 步骤 B:

[0925] 4-(4-氟-苯基)-4-羟基-环己酮

[0926]



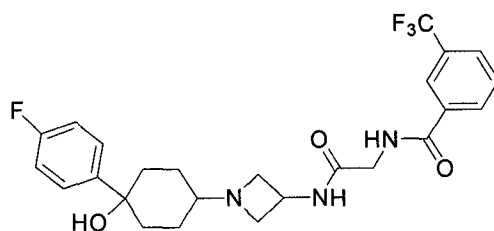
[0927] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 8-(4-氟-苯基)-1,4-二氧杂-螺 [4.5] 癸-8-醇 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0928]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (dd,  $J = 8.0, 6.2\text{Hz}$ , 2H), 7.05 (dd,  $J = 8.5, 6.2\text{Hz}$ , 2H), 2.95 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.03 (m, 2H)。

[0929] 步骤 C:

[0930] N-({1-[4-(4-氟-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0931]



[0932] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-(4-氟-苯基)-4-羟基-环己酮 (如前面步骤中制备) 和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 4 的步骤 B 中制备) 的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0933] 47a:来自硅胶柱的极性较小的异构体

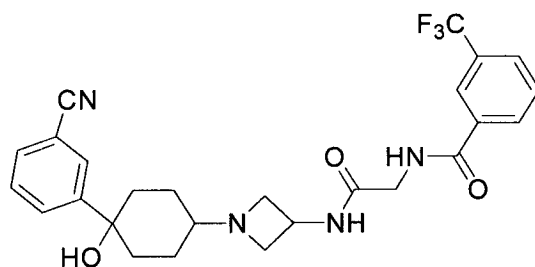
[0934]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.92 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 4.51 (m, 1H), 4.15 (d,  $J = 3.5\text{Hz}$ , 2H), 3.60 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.96 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.30 (s, 1H), 2.24 (t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 1.85 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 1.52 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 1.42 (m, 2H)。

[0935] 47b:来自硅胶柱的极性较大的异构体

[0936]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.85 (t,  $J = 4.3\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (m, 1H), 7.53 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (m,  $J = 8.5, 6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.01 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 4.44 (m, 1H), 4.18 (d,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 2H), 3.55 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 2H), 3.10 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.10 (m, 2H), 1.85 ~ 1.48 (m, 6H)。

[0937] 实例 48: N-({1-[4-(3-氰基-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0938]



[0939] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 3-(1-羟基-4-氧代-环己基)-苄腈(如实例 8 的步骤 B 中制备)和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[0940] 48a:来自硅胶柱的极性较小的异构体

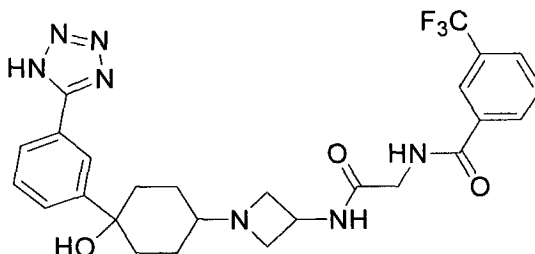
[0941]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15(s, 1H), 8.05(d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.85(s, 1H), 7.80(t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.58(t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.51(d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 1H), 7.42(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.30(s, br, 1H), 6.85(s, br, 1H), 4.55(m, 1H), 4.21(d,  $J = 3.5\text{Hz}$ , 2H), 3.65(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.90(m, 2H), 2.45(m, 1H), 2.20(t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 1.85(t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 1.48(m, 4H)。

[0942] 48b:来自硅胶柱的极性较大的异构体

[0943]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15(s, 1H), 8.05(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.85(t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.75(d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.56(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50(m,  $J = 7.5, 6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.42(t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.21(s, 1H), 4.54(m, 1H), 4.18(d,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 2H), 3.68(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 2H), 3.10(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.20(m, 2H), 1.85 ~ 1.66(m, 4H), 1.55(m, 2H)。

[0944] 实例 49:N-[1-{4-基-4-[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-环己基}-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0945]



[0946] 将  $\text{TMSN}_3$  (Fluka, 50mg, 0.42mmol)、TBAF (Aldrich, THF 中为 1.0N, 0.5mL, 0.5mmol) 和 N-({1-[4-(3-氰基-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 48 中制备,极性较小的异构体,70mg,0.14mmol) 溶解于 THF (2mL) 与水 (0.5mL) 的混合溶剂中。让反应混合物在  $120^\circ\text{C}$  下经受微波辐射 20 分钟。将粗反应混合物上样至使用乙酸乙酯和 7N  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液作为洗脱液(从纯乙酸乙酯至乙酸乙酯中 5% 的 7N  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液)、采用 CombiFlash® 系统的硅胶柱上,以得到该标题化合物的白色固体。

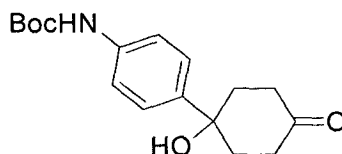
[0947]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08(s, 1H), 8.02(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.85(s, 1H), 7.80(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52(m, 2H), 7.41(t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.01(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 4.52(m, 1H), 4.18(d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 2H), 3.55(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.90(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.65(m, 2H), 2.20(m, 2H), 2.00(m, 2H), 1.65(m, 2H)。

[0948] 实例 50 : [4-(1-羟基-4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基}-环己基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯

[0949] 步骤 A :

[0950] [4-(1-羟基-4-氧代-环己基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯

[0951]



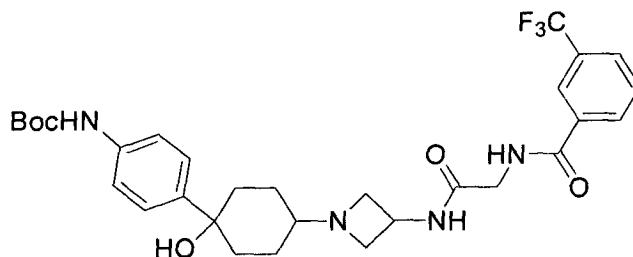
[0952] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 [4-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物的白色固体。

[0953] ESI-MS(m/z):  $C_{17}H_{23}NO_4$  的计算值:305;实测值:306(M+H)。

[0954] 步骤 B :

[0955] [4-(1-羟基-4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基}-环己基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯

[0956]



[0957] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,通过 [4-(1-羟基-4-氧代-环己基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯(如前面步骤中制备)与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

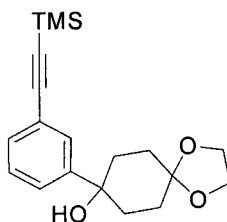
[0958]  $^1H$  NMR(400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.24(s, 1H), 8.15(d, J = 6.5Hz, 1H), 7.88(d, J = 6.0Hz, 1H), 7.70(t, J = 7.2Hz, 1H), 7.45(d, J = 6.2Hz, 2H), 7.30(d, J = 7.0Hz, 2H), 4.45(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.65(t, J = 7.5Hz, 2H), 2.98(t, J = 7.2Hz, 2H), 2.45(m, 1H), 2.25(m, 2H), 1.87(m, 2H), 1.52(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.58(s, 9H), 1.32(m, 2H)。

[0959] 实例 51 : N-({1-[4-(3-乙炔基-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0960] 步骤 A :

[0961] 8-(3-三甲基硅烷基乙炔基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[0962]



[0963] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 (4-溴-苯基乙炔基)-三甲基-硅烷

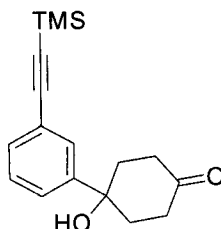
(Aldrich) 和 1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸 -8- 酮制备标题化合物的白色固体。

[0964]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.05 (s, 4H), 2.20 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.71 (m, 2H)。

[0965] 步骤 B:

[0966] 4- 羟基 -4-(3- 三甲基硅烷基乙炔基 - 苯基) - 环己酮

[0967]



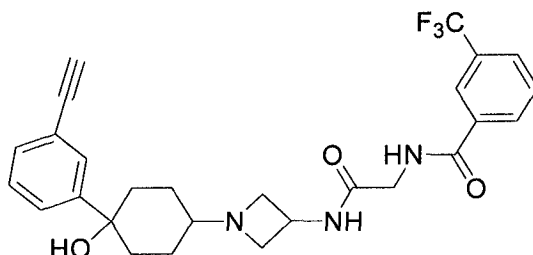
[0968] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序, 由 8-(3- 三甲基硅烷基乙炔基 - 苯基) -1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸 -8- 醇 (如前面步骤中制备) 制备标题化合物的白色固体。

[0969]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65 (s, 1H), 7.46 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 1H), 2.98 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.10 (s, 1H)。

[0970] 步骤 C:

[0971] N-({1-[4-(3- 乙炔基 - 苯基) -4- 羟基 - 环己基] - 氮杂环丁烷 -3- 基氨甲酰基} - 甲基) -3- 三氟甲基 - 苯甲酰胺

[0972]



[0973] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序, 使 4- 羟基 -4-(3- 三甲基硅烷基乙炔基 - 苯基) - 环己酮 (如前面步骤中制备) 与 N-( 氮杂环丁烷 -3- 基氨甲酰基甲基) -3- 三氟甲基 - 苯甲酰胺 (如实例 4 的步骤 B 中制备) 还原性胺化, 然后使用实例 40 的步骤 D 中所述的程序进行 TBAF 后处理而制备标题化合物的白色固体。

[0974] 51a: 来自硅胶柱的极性较小的异构体

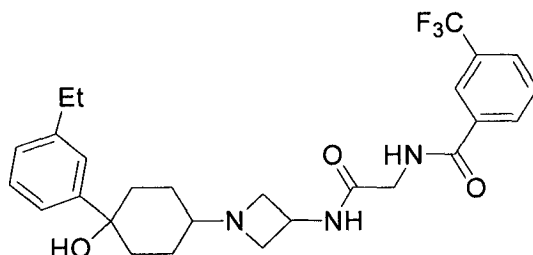
[0975]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.25 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.52 (m, 1H), 4.20 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 2H), 3.60 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.90 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.30 (m, 2H), 2.25 (s, br, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (m, 2H)。

[0976] 51b: 来自硅胶柱的极性较大的异构体

[0977]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (d,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (m, 1H), 4.20 (d,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 2H), 3.62 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 3.02 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 1.85 (m, 3H), 1.70 (s, br, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.50 (m, 2H)。

[0978] 实例 52 :N-({1-[4-(3-乙基-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0979]



[0980] 使用实例 1 的步骤 G 中所述的程序,由 N-({1-[4-(3-乙炔基-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 51 中制备,极性较小的异构体)的氢化而制备标题化合物的白色固体。

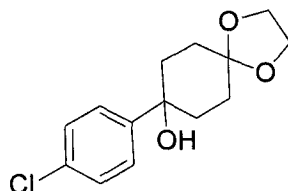
[0981]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  8.21(s, 1H), 8.15(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.86(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.70(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.35(s, 1H), 7.30(d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.20(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.05(d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 4.45(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.65(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.98(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.65(q,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.45(m, 1H), 2.25(m, 2H), 1.87(m, 2H), 1.52(m, 2H), 1.34(m, 2H), 1.20(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 3H)。

[0982] 实例 53 :N-({1-[4-(4-氯-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0983] 步骤 A :

[0984] 8-(4-氯-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[0985]



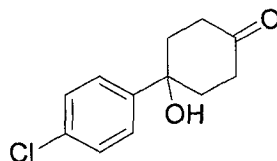
[0986] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 4-溴氯苯(Aldrich)和 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮制备标题化合物的白色固体。

[0987]  $^1\text{H}$  NMR(氯仿- $\text{d}$ )  $\delta$  :7.46(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.30(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 3.98(t,  $J = 4.3\text{Hz}$ , 4H), 2.51(t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 1H), 2.07-2.22(m, 2H), 1.97-2.07(m, 2H), 1.78(d,  $J = 14.7\text{Hz}$ , 2H), 1.69(d,  $J = 10.6\text{Hz}$ , 2H)。

[0988] 步骤 B :

[0989] 4-(4-氯-苯基)-4-羟基-环己酮

[0990]



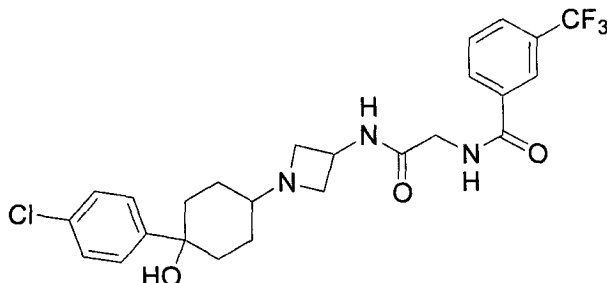
[0991] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 8-(4-氯-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇(如前面步骤中制备)的去保护而制备标题化合物的白色固体。

[0992]  $^1\text{H}$  NMR(氯仿-d)  $\delta$ : 7.42-7.50(m, 2H), 7.31-7.40(m, 2H), 2.38(br. s., 2H), 2.28(s, 2H), 2.18(d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 2H)。

[0993] 步骤 C:

[0994] N-(1-[4-(4-氯-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基)-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0995]



[0996] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-(4-氯-苯基)-4-羟基-环己酮(如前面步骤中制备)与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

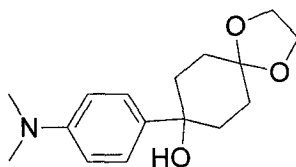
[0997]  $^1\text{H}$  NMR(氯仿-d)  $\delta$ : 8.12(s, 1H), 8.00(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.89(t,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.75(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.57(m, 2H), 7.43(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.27(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 4.43-4.55(m, 1H), 4.16(d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 2H), 3.58(t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.51(br. s., 1H), 2.09-2.20(m, 2H), 1.73-1.84(m, 4H), 1.32-1.51(m, 4H)。

[0998] 实例 54: N-(1-[4-(4-二甲基氨基-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基)-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[0999] 步骤 A:

[1000] 8-(4-二甲基氨基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[1001]



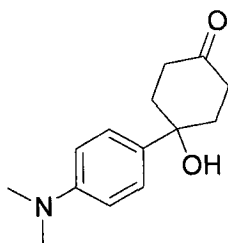
[1002] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 4-溴二甲基胺(Aldrich)和 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮制备标题化合物的白色固体。

[1003]  $^1\text{H}$  NMR(氯仿-d)  $\delta$ : 7.38(d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.18-7.26(m, 2H), 2.82-2.90(m, 4H), 2.63(s, 2H), 2.42-2.52(m, 6H), 2.24(s, 2H), 2.14-2.19(m, 2H), 2.01(s, 2H)。

[1004] 步骤 B:

[1005] 4-(4-二甲基氨基-苯基)-4-羟基-环己酮

[1006]



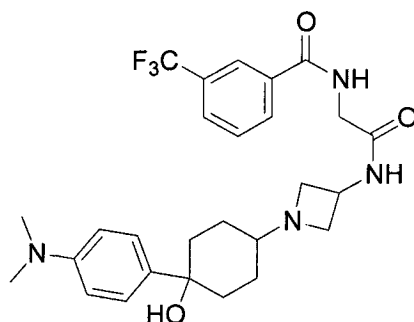
[1007] 使用实例1的步骤B中所述的程序,由8-(4-二甲基氨基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇(如前面步骤中制备)的去保护而制备标题化合物的白色固体。

[1008]  $^1\text{H}$  NMR(氯仿-d) $\delta$ : 7.31-7.44(m,  $J$  = 9.1Hz, 2H), 6.67-6.77(m,  $J$  = 8.8Hz, 2H), 2.95(s, 6H), 2.83-2.92(m, 2H), 2.28-2.36(m, 2H), 2.25(d,  $J$  = 4.5Hz, 2H), 2.14-2.22(m, 2H)。

[1009] 步骤C:

[1010] N-({1-[4-(4-二甲基氨基-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1011]



[1012] 使用实例4的步骤C中所述的程序,由4-(4-二甲基氨基-苯基)-4-羟基-环己酮(如前面步骤中制备)与N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例4的步骤B中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[1013] 54a:来自硅胶柱的极性较小的异构体

[1014]  $^1\text{H}$  NMR(氯仿-d) $\delta$ : 8.12(d,  $J$  = 4.3Hz, 1H), 8.01(t,  $J$  = 6.9Hz, 1H), 7.77(d,  $J$  = 7.6Hz, 1H), 7.57(td,  $J$  = 7.8, 3.3Hz, 1H), 7.34(d,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 7.37(d,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 6.84-6.95(m, 1H), 6.70(s, 1H), 4.44(br s., 1H), 3.57(t,  $J$  = 7.3Hz, 2H), 2.93(d,  $J$  = 2.8Hz, 2H), 2.55(br s., 2H), 2.16-2.30(m, 6H), 1.72-1.87(m, 4H), 1.53-1.61(m, 2H), 1.29-1.42(m, 2H)。

[1015] 54b:来自硅胶柱的极性较大的异构体

[1016]  $^1\text{H}$  NMR(氯仿-d) $\delta$ : 8.20(s, 1H), 8.10(d,  $J$  = 7.6Hz, 1H), 7.81(d,  $J$  = 7.6Hz, 1H), 7.63(t,  $J$  = 7.8Hz, 1H), 7.43(s, 2H), 7.25-7.38(m,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 6.64-6.82(m,  $J$  = 8.8Hz, 1H), 4.49(t,  $J$  = 6.4Hz, 2H), 4.06(s, 1H), 3.66(t,  $J$  = 7.7Hz, 2H), 3.01-3.13(m, 2H), 2.86-2.95(m, 6H), 2.55(br s., 1H), 1.63-1.90(m, 4H), 1.48-1.61(m, 4H)。

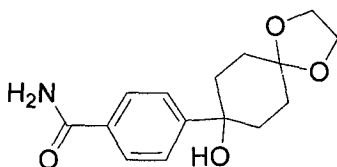
[1017] 实例55: N-({1-[4-(4-苯甲酰胺)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1018] 步骤A:

[1019] 4-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苯甲酰胺



[1020]



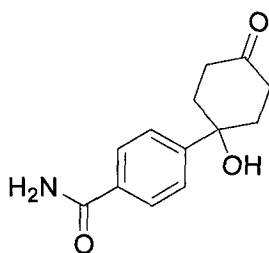
[1021] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 4-溴苯甲酰胺 (Aldrich) 和 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮制备标题化合物的白色固体。

[1022]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 7.77-7.90 (m,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.50-7.63 (m,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 4.01 (s, 4H), 2.05-2.23 (m, 4H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.63-1.73 (m, 2H)。

[1023] 步骤 B:

[1024] 4-(1-羟基-4-氧代-环己基)-苯甲酰胺

[1025]



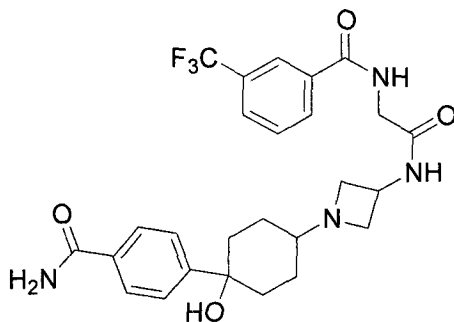
[1026] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 4-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苯甲酰胺 (如前面步骤中制备) 的去保护而制备标题化合物的白色固体。

[1027]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 7.79-7.95 (m, 2H), 7.58-7.68 (m, 2H), 2.94 (td,  $J = 15.3, 6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.31 (s, 4H), 2.12 (s, 2H)。

[1028] 步骤 C:

[1029] N-({1-[4-(4-苯甲酰胺)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基}氨基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1030]



[1031] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-(1-羟基-4-氧代-环己基)-苯甲酰胺 (如前面步骤中制备) 与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 4 的步骤 B 中制备) 的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[1032] 55a: 来自硅胶柱的极性较小的异构体

[1033]  $^1\text{H}$  NMR (氯仿- $d$ )  $\delta$ : 8.18 (d,  $J = 9.9\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.71-7.81 (m, 2H), 7.47-7.66 (m, 2H), 6.89-7.09 (m, 2H), 4.29 (dd,  $J = 16.7, 5.8\text{Hz}$ , 1H), 4.12 (q,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.99 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 3.66 (d,  $J = 4.3\text{Hz}$ , 2H), 2.62-2.78 (m,

1H), 2.07-2.25 (m, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 1.81 (br. s., 2H), 1.70 (d, J = 11.1Hz, 2H)。

[1034] 55b: 来自硅胶柱的极性较大的异构体

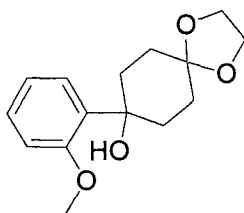
[1035]  $^1\text{H}$  NMR (氯仿-d)  $\delta$ : 8.08-8.17 (m, 1H), 7.93-8.07 (m, 1H), 7.77 (d, J = 5.8Hz, 2H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.40 (br. s., 1H), 6.78-6.91 (m, 1H), 4.44 (br. s., 1H), 4.06-4.15 (m, 2H), 3.58 (t, J = 7.7Hz, 2H), 2.26-2.38 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 2H), 1.73 (t, J = 4.9Hz, 2H), 1.63 (d, J = 3.5Hz, 2H), 1.26-1.33 (m, 4H)。

[1036] 实例 56: N-({1-[4-羟基-4-(2-甲氧基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1037] 步骤 A:

[1038] 8-(2-甲氧基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[1039]



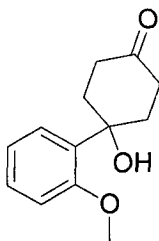
[1040] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序, 由 2-溴苯甲醚 (Aldrich) 和 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮制备标题化合物的白色固体。

[1041]  $^1\text{H}$  NMR (氯仿-d)  $\delta$ : 7.31 (dd, J = 7.7, 1.6Hz, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 6.89-6.98 (m, 2H), 3.96 (dd, J = 6.7, 4.2Hz, 4H), 3.89 (s, 3H), 2.50 (t, J = 7.1Hz, 2H), 2.13-2.26 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 4H), 2.00 (t, J = 7.1Hz, 2H)。

[1042] 步骤 B:

[1043] 4-羟基-4-(2-甲氧基-苯基)-环己酮

[1044]



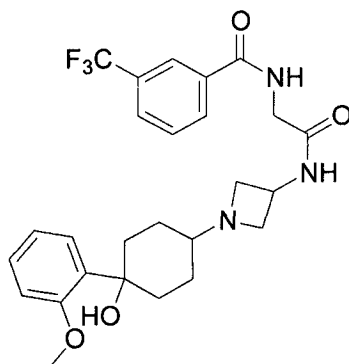
[1045] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序, 由 8-(2-甲氧基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇 (如前面步骤中制备) 的去保护而制备标题化合物的白色固体。

[1046]  $^1\text{H}$  NMR (氯仿-d)  $\delta$ : 7.32 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.26 (td, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 6.91-7.00 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.80-3.02 (m, 2H), 2.19-2.39 (m, 6H)。

[1047] 步骤 C:

[1048] N-({1-[4-羟基-4-(2-甲氧基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1049]



[1050] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-羟基-4-(2-甲氧基-苯基)-环己酮(如前面步骤中制备)与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[1051] 56a:来自硅胶柱的极性较小的异构体

[1052]  $^1\text{H}$  NMR(氯仿-d)  $\delta$ : 8.11(s, 1H), 8.00(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.76(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.60(t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.55(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.31(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.14-7.26(m, 1H), 6.82-7.01(m, 1H), 4.38-4.62(m, 1H), 4.12-4.25(m, 4H), 2.85(t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H), 2.25(t,  $J = 3.7\text{Hz}$ , 1H), 2.08-2.22(m, 2H), 1.81-1.96(m, 4H), 1.75(d,  $J = 13.1\text{Hz}$ , 2H), 1.34-1.49(m, 2H)。

[1053] 56b:来自硅胶柱的极性较大的异构体

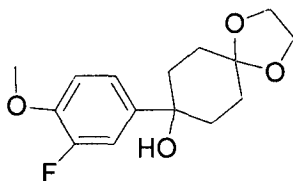
[1054]  $^1\text{H}$  NMR(氯仿-d)  $\delta$ : 8.13(s, 1H), 8.03(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.77(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.58(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.36(t,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.17-7.31(m, 2H), 6.90-7.01(m, 1H), 4.26(d,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 4.20(dd,  $J = 12.1, 5.1\text{Hz}$ , 2H), 3.78(dd,  $J = 11.1, 4.0\text{Hz}$ , 2H), 3.06(dd,  $J = 12.6, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 2.86-2.80(m, 3H), 2.41-2.57(m, 2H), 2.10(d,  $J = 12.9\text{Hz}$ , 2H), 1.91(d,  $J = 11.1\text{Hz}$ , 2H), 1.81(d,  $J = 11.4\text{Hz}$ , 2H), 1.74(d,  $J = 19.2\text{Hz}$ , 2H)。

[1055] 实例 57: N-({1-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1056] 步骤 A:

[1057] 8-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[1058]



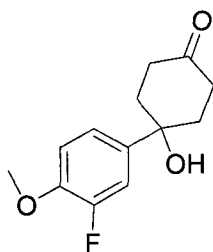
[1059] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 4-溴-2-氟-苯甲醚(Aldrich)和 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮制备标题化合物的白色固体。

[1060]  $^1\text{H}$  NMR(MeOH)  $\delta$ : 7.05-7.11(m, 2H), 6.86-6.98(m, 1H), 3.86(s, 4H), 3.74(s, 3H), 1.86-2.01(m, 4H), 1.60-1.68(m, 2H), 1.47-1.57(m, 2H)。

[1061] 步骤 B:

[1062] 4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-4-羟基-环己酮

[1063]



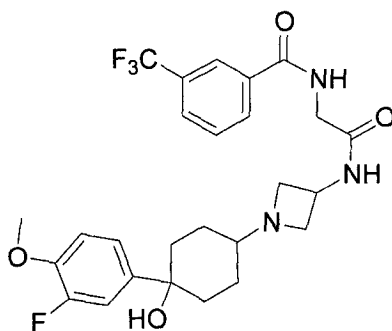
[1064] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 8-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇(如前面步骤中制备)的去保护而制备标题化合物的白色固体。

[1065]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 7.21 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.12-7.19 (m, 1H), 6.94 (t,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 3.21 (s, 3H), 2.76 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.06-2.23 (m, 4H), 1.98 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H)。

[1066] 步骤 C:

[1067] N-({1-[4-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1068]



[1069] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-羟基-4-(4-羟基-苯基)-环己酮(如前面步骤中制备)与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[1070] 57a: 来自硅胶柱的极性较小的异构体

[1071]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 8.12 (s, 1H), 7.97-8.09 (m, 1H), 7.77 (d,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.53-7.65 (m, 1H), 7.11-7.22 (m, 2H), 6.86-6.98 (m, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.38 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.88 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.27 (br. s., 1H), 1.98-2.17 (m, 2H), 1.66-1.82 (m, 2H), 1.41 (d,  $J = 17.9\text{Hz}$ , 2H), 1.21-1.34 (m, 2H)。

[1072] 57b: 来自硅胶柱的极性较大的异构体

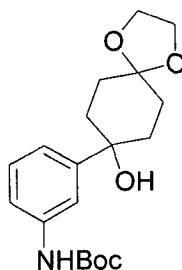
[1073]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 8.13 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.03-7.21 (m, 2H), 6.85-7.00 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.89-4.07 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (d,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 2.92 (dd,  $J = 12.9, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 2.71-2.85 (m, 2H), 2.61 (br. s., 2H), 1.57-1.82 (m, 2H), 1.18-1.37 (m, 2H)。

[1074] 实例 58: N-({1-[4-(3-氨基-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1075] 步骤 A:

[1076] [3-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯

[1077]



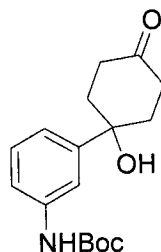
[1078] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 N-Boc-3- 溴苯胺 (Aldrich) 和 1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸 -8- 酮制备标题化合物的白色固体。

[1079]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$  : 7.54 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.23 (t,  $J$  = 7.8Hz, 1H), 7.10-7.19 (m, 1H), 3.99 (s, 4H), 2.00-2.21 (m, 4H), 1.78 (d,  $J$  = 11.4Hz, 2H), 1.66 (d,  $J$  = 10.9Hz, 2H), 1.54 (s, 9H)。

[1080] 步骤 B:

[1081] [3-(1- 羟基 -4- 氧代 - 环己基) - 苯基] - 氨基甲酸叔丁酯

[1082]



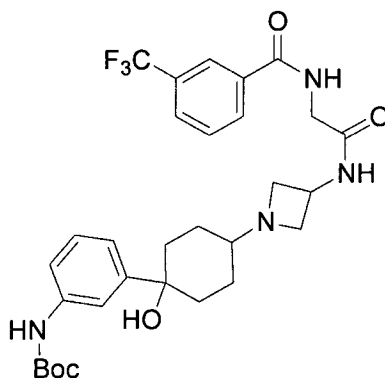
[1083] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 [3-(8- 羟基 -1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸 -8- 基) - 苯基] - 氨基甲酸叔丁酯 (如前面步骤中制备) 的去保护而制备标题化合物的白色固体。

[1084]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$  : 7.61 (s, 1H), 7.14-7.41 (m, 3H), 2.88 (d,  $J$  = 8.8Hz, 2H), 2.22-2.32 (m, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.06-2.15 (m, 2H), 1.54 (s, 9H)。

[1085] 步骤 C:

[1086] [3-(1- 羟基 -4-[3-[2-(3- 三氟甲基 - 苯甲酰氨基) - 乙酰氨基] - 氮杂环丁烷 -1- 基] - 环己基) - 苯基] - 氨基甲酸叔丁酯

[1087]



[1088] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,通过 [3-(1- 羟基 -4- 氧代 - 环己基) - 苯基] - 氨基甲酸叔丁酯 (如前面步骤中制备) 与 N-(氮杂环丁烷 -3-基氨甲酰基甲基) -3- 三氟甲基 - 苯甲酰胺 (如实例 4 的步骤 B 中制备) 的还原性胺化而制备标题化合物的白色固

体。

[1089] 得自硅胶柱的极性较小的异构体

[1090]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$  : 8.24 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (d,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.68–7.77 (m, 1H), 7.53–7.63 (m, 1H), 7.16–7.36 (m, 3H), 4.66 (br s., 1H), 4.48 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.67 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.99 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.37 (br s., 1H), 2.23–2.32 (m, 2H), 1.80–1.93 (m, 2H), 1.58–1.67 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.32–1.46 (m, 2H)。

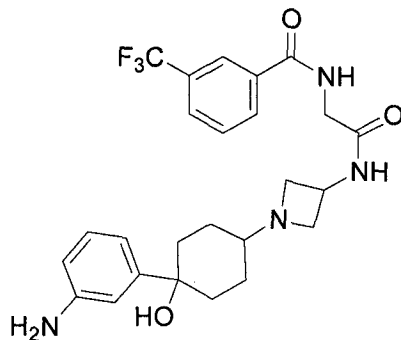
[1091] 得自硅胶柱的极性较大的异构体

[1092]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$  : 8.13 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (s, 1H), 6.99–7.18 (m, 3H), 4.66 (br s., 1H), 4.42 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.75 (t,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 2.32–2.44 (m, 1H), 2.22 (br s., 2H), 1.79–1.85 (m, 2H), 1.60–1.68 (m, 4H), 1.45–1.59 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

[1093] 步骤 D :

[1094] N-({1-[4-(3-氨基-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1095]



[1096] 向 [3-(1-羟基-4-{3-[2-(3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-基}-环己基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯 (如前面步骤中制备, 25mg) 在 DCM (1mL) 中的溶液中加入 4N HCl (200  $\mu\text{L}$ )。将反应物在室温下搅拌并真空浓缩得到标题化合物。

[1097] 58a : 步骤 C 的极性较小的异构体

[1098]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$  : 8.16 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.97–7.05 (m, 1H), 6.88 (t,  $J = 1.9\text{Hz}$ , 1H), 6.78–6.86 (m, 1H), 6.55 (d,  $J = 10.1\text{Hz}$ , 1H), 3.95–4.00 (m, 1H), 3.56–3.64 (m, 4H), 2.92 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.30 (d,  $J = 3.8\text{Hz}$ , 1H), 2.12–2.25 (m, 2H), 1.73–1.84 (m, 2H), 1.40–1.53 (m, 2H), 1.26–1.40 (m, 2H)。

[1099] 58b : 步骤 C 的极性较大的异构体

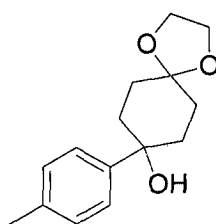
[1100]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$  : 8.14 (s, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.49–7.57 (m, 2H), 7.38–7.48 (m, 1H), 7.18 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.20 (br s., 1H), 3.39 (br s., 4H), 2.92 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.30 (d,  $J = 3.8\text{Hz}$ , 1H), 1.65–1.95 (m, 8H)。

[1101] 实例 59 : N-({1-[4-(4-对-甲苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1102] 步骤 A :

[1103] 8-对-甲苯基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[1104]



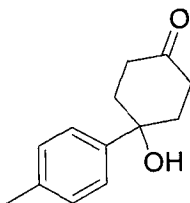
[1105] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 4-溴甲苯 (Aldrich) 和 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮制备标题化合物的白色固体。

[1106]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 7.31-7.45 (m,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.09-7.21 (m,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 3.99 (s, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.96-2.18 (m, 4H), 1.77 (d,  $J = 11.4\text{Hz}$ , 2H), 1.59-1.71 (m, 2H)。

[1107] 步骤 B:

[1108] 4-羟基-4-对-甲苯基-环己酮

[1109]



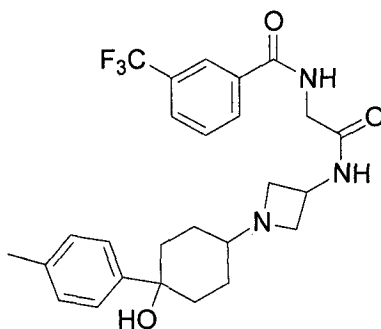
[1110] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 8-对-甲苯基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇 (如前面步骤中制备) 的去保护而制备标题化合物的白色固体。

[1111]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 7.44 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.17 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 2.81-2.97 (m, 3H), 2.22-2.38 (m, 4H), 2.11 (dd,  $J = 14.3, 3.2\text{Hz}$ , 2H)。

[1112] 步骤 C:

[1113] N-[[1-(4-羟基-4-对-甲苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1114]



[1115] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-羟基-4-对-甲苯基-环己酮 (如前面步骤中制备) 与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 4 的步骤 B 中制备) 的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[1116]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 8.19-8.29 (m, 1H), 8.09-8.17 (m, 1H), 7.82-7.93 (m, 1H), 7.71 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.51 (m, 2H), 7.11-7.25 (m, 2H), 4.08-4.14 (m, 1H), 4.01-4.08 (m, 2H), 3.67 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.89-3.06 (m, 2H), 2.35 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H),

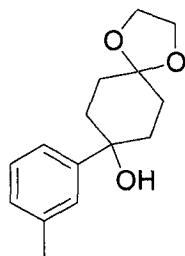
2.32 (s, 3H), 2.14-2.30 (m, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.76-1.93 (m, 2H), 1.43-1.65 (m, 2H)。

[1117] 实例 60: N-{[1-(4-羟基-4-间-甲苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1118] 步骤 A:

[1119] 8-间-甲苯基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[1120]



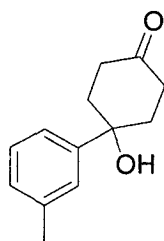
[1121] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 3-溴甲苯 (Aldrich) 和 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮制备标题化合物的白色固体。

[1122]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 7.33 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.04 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 3.98 (s, 4H), 2.06-2.20 (m, 4H), 1.97-2.06 (m, 3H), 1.76 (d,  $J = 11.4\text{Hz}$ , 2H), 1.66 (d,  $J = 10.6\text{Hz}$ , 2H)。

[1123] 步骤 B:

[1124] 4-羟基-4-间-甲苯基-环己酮

[1125]



[1126] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 8-间-甲苯基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇 (如前面步骤中制备) 的去保护而制备标题化合物的白色固体。

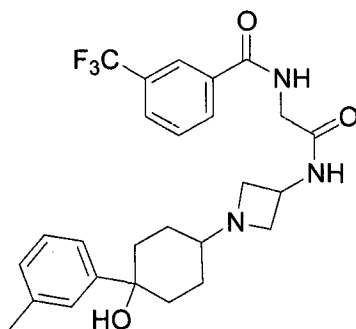
[1127]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 7.39 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 2.90 (d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.70 (s, 3H), 2.34-2.39 (m, 4H), 2.24-2.33 (m, 2H), 2.06-2.16 (m, 2H)。

[1128] 步骤 C:

[1129] N-{[1-(4-羟基-4-间-甲苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1130]



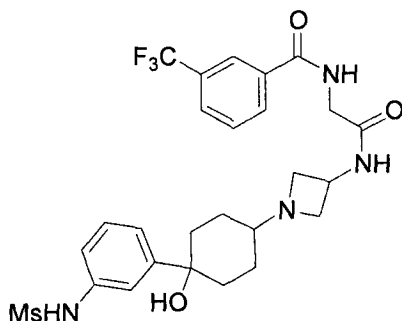


[1131] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-羟基-4-间-甲基-环己酮(如前面步骤中制备)和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[1132]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 8.25 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.69–7.78 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.19 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 4.21 (br s, 1H), 3.72 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 4H), 2.96–3.05 (m, 2H), 2.77–2.94 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.87 (d,  $J = 13.6\text{Hz}$ , 4H), 1.67–1.83 (m, 4H)。

[1133] 实例 61: N-( {1-[4-羟基-4-(3-甲磺酰氨基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基  
氨甲酰基 }-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1134]



[1135] 使用实例 16 中所述的程序,由 N-({1-[4-(3-氨基-苯基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 58 中制备)的甲磺酰化而制备标题化合物的白色固体。

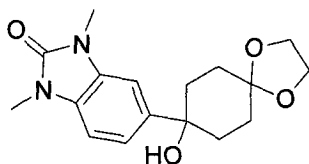
[1136] ESI-MS( $m/z$ ):  $C_{26}H_{31}F_3N_4O_5S$  的计算值: 568; 实测值: 569 ( $M+H$ )。

[1137] 实例 62: N-( {1-[4-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-4-羟  
基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1138] 步骤A:

[1139] 5-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-1,3-二甲基-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮

[1140]



[1141] 用实例 1 的步骤 A 中所述的程序, 由 5-溴-1,3-二甲基-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮 (通过来自 Pharmed 的 5-溴-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮的甲基化制备) 和 1,

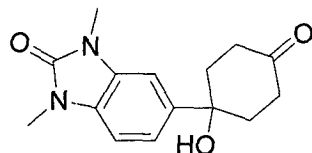
4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮制备标题化合物的白色固体。

[1142]  $^1\text{H}$  NMR(MeOH)  $\delta$ : 7.21-7.36(m, 2H), 7.03(d,  $J$  = 8.1Hz, 1H), 4.02(br s, 4H), 3.43(d,  $J$  = 9.1Hz, 6H), 2.08-2.33(m, 4H), 1.83(d,  $J$  = 10.1Hz, 2H), 1.70(d,  $J$  = 9.6Hz, 2H)

[1143] 步骤 B:

[1144] 5-(1-羟基-4-氧代-环己基)-1,3-二甲基-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮

[1145]



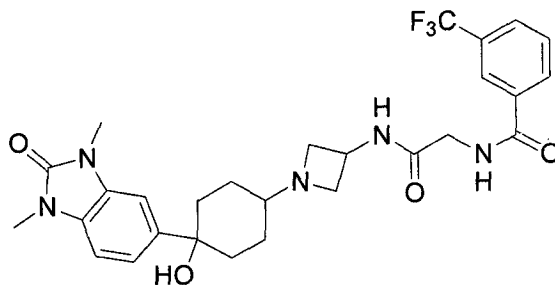
[1146] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 5-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-1,3-二甲基-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮(如前面步骤中制备)的去保护而制备标题化合物的白色固体。

[1147]  $^1\text{H}$  NMR(氯仿-d)  $\delta$ : 7.21(dd,  $J$  = 8.1, 1.8Hz, 1H), 7.16(d,  $J$  = 1.5Hz, 1H), 6.88(d,  $J$  = 8.1Hz, 1H), 3.42(d,  $J$  = 3.5Hz, 3H), 3.34(d,  $J$  = 5.8Hz, 3H), 2.89-3.05(m, 2H), 2.38(d,  $J$  = 16.7Hz, 2H), 2.27(d,  $J$  = 3.5Hz, 4H)

[1148] 步骤 C:

[1149] N-({1-[4-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1150]



[1151] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 5-(1-羟基-4-氧代-环己基)-1,3-二甲基-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮(如前面步骤中制备)与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[1152]  $^1\text{H}$  NMR(MeOH)  $\delta$ : 8.12(s, 1H), 8.04(d,  $J$  = 7.8Hz, 1H), 7.77(d,  $J$  = 7.8Hz, 1H), 7.59(t,  $J$  = 7.8Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.04-7.14(m, 1H), 6.95-7.02(m, 1H), 4.40(t,  $J$  = 7.1Hz, 1H), 3.89-3.95(m, 2H), 3.59(t,  $J$  = 7.8Hz, 2H), 3.30(s, 6H), 2.88(t,  $J$  = 7.7Hz, 2H), 2.26-2.36(m, 1H), 2.08-2.22(m, 2H), 1.74-1.83(m, 2H), 1.42-1.52(m, 2H), 1.33(dd,  $J$  = 13.5, 4.9Hz, 2H)。

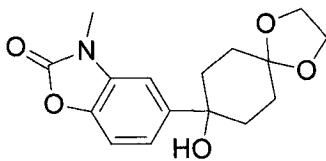
[1153] 实例 63: N-({1-[4-羟基-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-苯并咪唑-5-基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1154] 步骤 A:

[1155]

5-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-3-甲基-3H-苯并噁唑-2-酮

[1156]



[1157] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 5-溴-3-甲基-3H-苯并噁唑-2-酮(通  
过来自 Aldrich 的 5-溴-3H-苯并噁唑-2-酮的甲基化制备)和 1,4-二氧杂-螺[4.5]  
癸-8-酮制备标题化合物的白色固体。

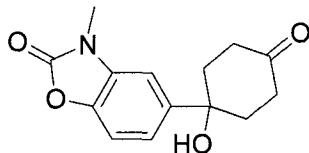
[1158]  $^1\text{H}$  NMR(氯仿-d) $\delta$ : 7.23-7.31(m, 1H), 7.18(s, 1H), 7.07-7.14(m, 1H), 3.99(s,  
4H), 3.43(s, 3H), 2.04-2.22(m, 4H), 1.83(d,  $J$  = 10.1Hz, 2H), 1.70(d,  $J$  = 9.3Hz, 2H)

[1159] 步骤 B:

[1160]

5-(1-羟基-4-氧代-环己基)-3-甲基-3H-苯并噁唑-2-酮

[1161]



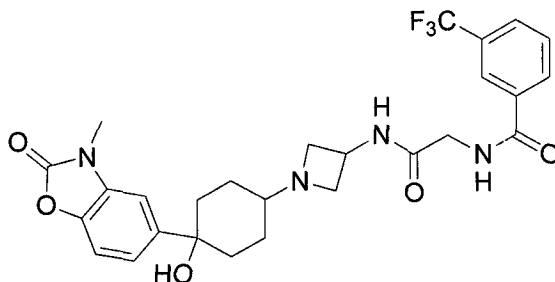
[1162] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 5-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]  
癸-8-基)-3-甲基-3H-苯并噁唑-2-酮(如前面步骤中制备)的去保护而制备标题化合  
物的白色固体。

[1163]  $^1\text{H}$  NMR(MeOH) $\delta$ : 7.31-7.38(m, 2H), 7.20(d,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 3.43(s, 3H),  
2.84-3.01(m, 2H), 2.24-2.44(m, 4H), 2.15(d,  $J$  = 11.9Hz, 2H)

[1164] 步骤 C:

[1165] N-({1-[4-羟基-4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基)-环己  
基]-氮杂环丁烷-3-基}氨基甲酰基)-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1166]



[1167] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,通过 5-(1-羟基-4-氧代-环己基)-3-甲  
基-3H-苯并噁唑-2-酮(如前面步骤中制备)与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基甲  
基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合  
物的白色固体。

[1168] 63a:来自硅胶柱的极性较小的异构体

[1169]  $^1\text{H}$  NMR(MeOH) $\delta$ : 8.23(s, 1H), 8.16(d,  $J$  = 7.8Hz, 1H), 7.87(d,  $J$  = 7.8Hz, 1H),

7.70 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.18 (d, J = 9.1Hz, 1H), 4.52 (quin, J = 7.1Hz, 1H), 4.00-4.07 (m, 2H), 3.71 (t, J = 7.7Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.98 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.22 (t, J = 10.6Hz, 1H), 1.99-2.06 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 2H), 1.43-1.57 (m, 4H)。

[1170] 63b: 来自硅胶柱的极性较大的异构体

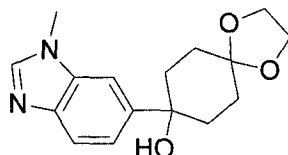
[1171]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.6Hz, 1H), 4.50 (t, J = 7.1Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.71 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.10 (t, J = 7.8Hz, 2H), 2.19-2.34 (m, 1H), 1.78-1.93 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 2H), 1.50-1.67 (m, 2H)

[1172] 实例 64: N-({1-[4-羟基-4-(3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1173] 步骤 A:

[1174] 8-(3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇

[1175]



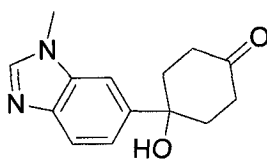
[1176] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序, 由 5-溴-1-甲基-1H-苯并咪唑 (通过 5-溴-1H-苯并咪唑的甲基化制备) 和 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮制备标题化合物的白色固体。

[1177]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 7.85 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6Hz, 1H), 3.91 (d, J = 5.3Hz, 4H), 3.33 (d, J = 5.1Hz, 3H), 2.17-2.32 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 2H), 1.85 (d, J = 12.1Hz, 2H), 1.69 (d, J = 15.7Hz, 2H)

[1178] 步骤 B:

[1179] 4-羟基-4-(3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-环己酮

[1180]



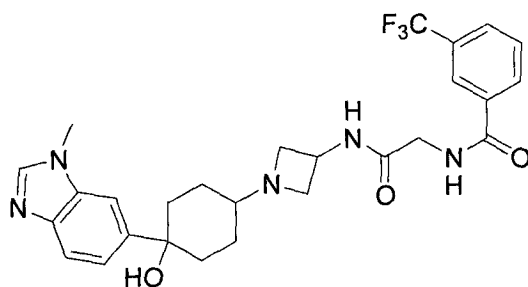
[1181] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序, 由 8-(3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-醇 (如前面步骤中制备) 的去保护而制备标题化合物的白色固体。

[1182]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 3.80 (d, J = 6.6Hz, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.76-2.90 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.21 (d, J = 17.4Hz, 2H), 2.07 (d, J = 12.6Hz, 2H)。

[1183] 步骤 C:

[1184] N-({1-[4-羟基-4-(3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨基甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1185]



[1186] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,通过 4-羟基-4-(3-甲基-3H-苯并咪唑-5-基)-环己酮(如前面步骤中制备)与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[1187]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 8.24 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83-7.94 (m, 1H), 7.67-7.79 (m, 1H), 7.49-7.67 (m, 2H), 4.50 (t,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 4.03-4.09 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.96-3.04 (m, 1H), 2.40 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 2.28-2.37 (m, 2H), 1.89-1.98 (m, 2H), 1.57-1.71 (m, 2H), 1.36-1.53 (m, 2H)。

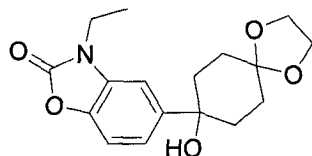
[1188] 实例 65: N-({1-[4-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基)-4-羟基]-环己基}-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基)-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1189] 步骤 A:

[1190]

3-乙基-5-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-3H-苯并噁唑-2-酮

[1191]



[1192] 使用实例 1 的步骤 A 中所述的程序,由 5-溴-3-乙基-3H-苯并噁唑-2-酮(通过 5-溴-3H-苯并噁唑-2-酮的乙基化制备)和 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮制备标题化合物的白色固体。

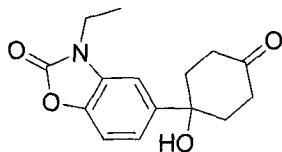
[1193]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 7.37 (s, 1H), 7.31 (dd,  $J = 8.3, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 3.99-4.04 (m, 3H), 3.94 (q,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 3.33 (dt,  $J = 3.1, 1.6\text{Hz}$ , 4H), 2.04-2.24 (m, 4H), 1.79 (d,  $J = 11.9\text{Hz}$ , 2H), 1.68 (d,  $J = 11.4\text{Hz}$ , 2H)

[1194] 步骤 B:

[1195]

3-乙基-5-(1-羟基-4-氧代-环己基)-3H-苯并噁唑-2-酮

[1196]



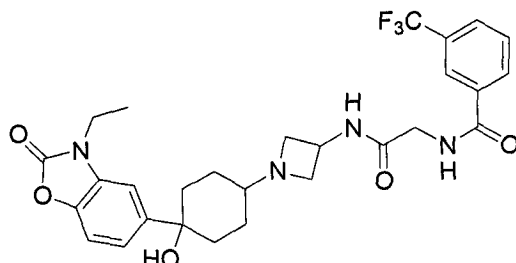
[1197] 使用实例 1 的步骤 B 中所述的程序,由 3-乙基-5-(8-羟基-1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-基)-3H-苯并噁唑-2-酮的去保护而制备标题化合物的白色固体。

[1198] ESI-MS(m/z):  $C_{15}H_{17}NO_4$  的计算值: 275.1; 实测值: 276.2 (M+H)。

[1199] 步骤 C:

[1200] N-({1-[4-(3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-苯并噁唑-5-基)-4-羟基-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1201]



[1202] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序, 通过 3-乙基-5-(1-羟基-4-氧代-环己基)-3H-苯并噁唑-2-酮 (如前面步骤中制备) 与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 4 的步骤 B 中制备) 的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[1203] 65a: 来自硅胶柱的极性较小的异构体

[1204]  $^1H$  NMR(MeOH)  $\delta$ : 8.24(s, 1H), 8.16(d,  $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.87(d,  $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70(t,  $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.38(d,  $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.19(d,  $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.47-4.60(m, 1H), 4.07(br s, 2H), 3.93(q,  $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.71(t,  $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.98(t,  $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.40-2.49(m, 1H), 2.15-2.31(m, 2H), 1.80-1.94(m, 2H), 1.44-1.59(m, 4H), 1.37(t,  $J = 7.2$ Hz, 3H)。

[1205] 65b: 来自硅胶柱的极性较大的异构体

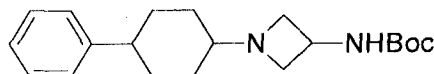
[1206]  $^1H$  NMR(MeOH)  $\delta$ : 8.25(s, 1H), 8.17(d,  $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.89(d,  $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.72(t,  $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.36(d,  $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.28(dd,  $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.20(d,  $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.50(quin,  $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.07(s, 2H), 3.93(q,  $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.72(t,  $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.10(t,  $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.23-2.35(m, 1H), 1.78-1.92(m, 4H), 1.70-1.78(m, 2H), 1.55-1.68(m, 2H), 1.37(t,  $J = 7.2$ Hz, 3H)。

[1207] 实例 66: 2-氟-N-({1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-5-三氟甲基-苯甲酰胺

[1208] 步骤 A:

[1209] [1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯

[1210]



[1211] 使用实例 1 的步骤 D 中所述的程序, 通过 4-苯基-环己酮与氮杂环丁烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[1212] 收集到的来自硅胶柱的极性较小的级分

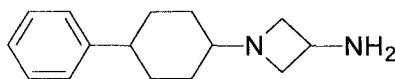
[1213]  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.23(m, 4H), 7.15(t,  $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.90(s, br, 1H), 4.28(s, br, 1H), 3.55(t,  $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.75(s, br, 1H), 2.43(m, 1H), 1.85(m, 2H),

1.71 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 1.64 (d,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 2H), 1.55 (m, 2H), 1.53 (s, 9H)。

[1214] 步骤 B:

[1215] (4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基胺 TFA 盐

[1216]



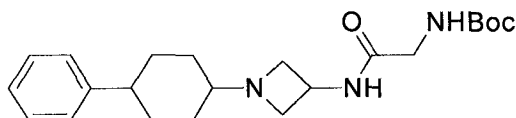
[1217] 使用实例 1 的步骤 E 中所述的程序,由 [1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯 (如前面步骤中制备) 的 TFA 去保护而制备标题化合物的无色油状物。

[1218]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.23 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 3.60 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.15 (m, 1H), 2.55 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.35 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.48 (m, 2H)。

[1219] 步骤 C:

[1220] {[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-氨基甲酸叔丁酯

[1221]



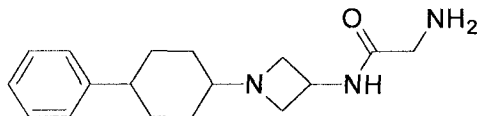
[1222] 使用实例 1 的步骤 F 中所述的程序,由 (4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基胺 TFA 盐 (如前面步骤中制备) 与叔丁氧羰基氨基-乙酸 (Aldrich) 的 EDCI 偶联而制备标题化合物的白色固体。

[1223]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 (m, 4H), 7.18 (m, 1H), 5.21 (s, br, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.05 (t,  $J = 4.2\text{Hz}$ , 2H), 3.58 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.80 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.60 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[1224] 步骤 D:

[1225] 2-氨基-N-[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基]-乙酰胺 TFA 盐

[1226]



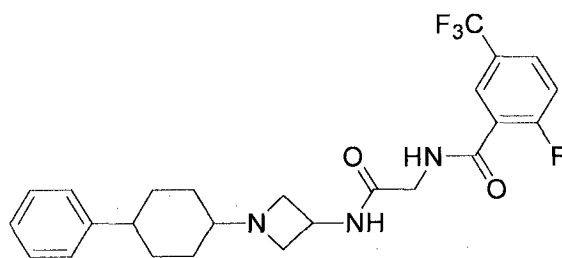
[1227] 使用实例 1 的步骤 E 中所述的程序,由 {[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-氨基甲酸叔丁酯 (如前面步骤中制备) 的 TFA 去保护而制备标题化合物的无色油状物。

[1228]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.00-7.29 (m, 5H), 4.51 (br. s., 1H), 4.27 (br. s., 2H), 4.03 (br. s., 2H), 3.84 (br. s., 2H), 3.31-3.57 (m, 1H), 2.53 (br. s., 1H), 1.84 (br. s., 4H), 1.71 (br. s., 4H)

[1229] 步骤 E:

[1230] 2-氟-N-[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-5-三氟甲基-苯甲酰胺

[1231]

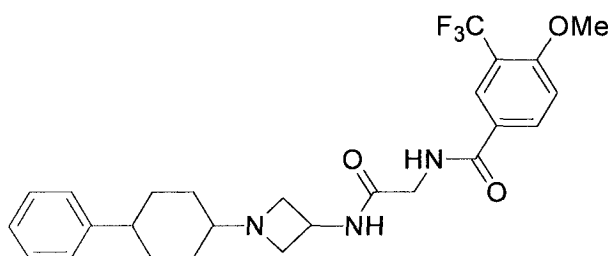


[1232] 使用实例 1 的步骤 F 中所述的程序,由 2-氨基-N-[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基]-乙酰胺 TFA 盐(如前面步骤中制备)与 2-氟-5-三氟甲基-苯甲酸(Aldrich)的 EDCI 偶联而制备标题化合物的白色固体。

[1233] ESI-MS(m/z): $C_{25}H_{27}F_4N_3O_2$  的计算值:477;实测值:478(M+H)。

[1234] 实例 67:4-甲氧基-N-[[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1235]

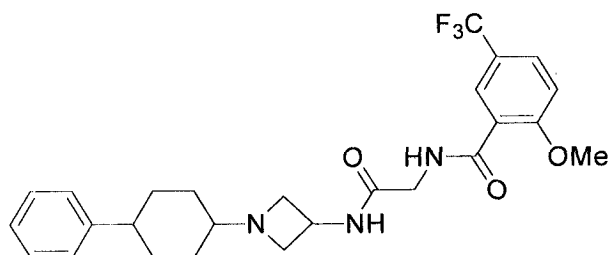


[1236] 使用实例 1 的步骤 F 中所述的程序,由 2-氨基-N-[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基]-乙酰胺 TFA 盐(如实例 66 的步骤 D 中制备)与 4-甲氧基-3-三氟甲基-苯甲酸(Aldrich)的 EDCI 偶联而制备标题化合物的白色固体。

[1237]  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.11(s, 1H), 8.02(d,  $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.25(m, 4H), 7.16(t,  $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.01(d,  $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.55(m, 1H), 4.15(d,  $J = 3.5$ Hz, 2H), 3.95(s, 3H), 3.65(t,  $J = 3.1$ Hz, 2H), 2.90(t,  $J = 3.6$ Hz, 2H), 2.65(m, 1H), 2.45(m, 1H), 1.90(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.50(m, 4H)。

[1238] 实例 68:2-甲氧基-N-[[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基]-5-三氟甲基-苯甲酰胺

[1239]



[1240] 将 2-氟-N-[[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基]-5-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 66 中制备,50mg,0.11mmol)在室温下用 MeOH(1mL)中的 NaOMe(在 MeOH 中 0.5M,600  $\mu$ L,0.30mmol)处理过夜。移除溶剂,使用乙酸乙酯和 7N  $NH_3$  的 MeOH 溶液作为洗脱液(从纯乙酸乙酯至乙酸乙酯中 5%的 7N  $NH_3$  的 MeOH 溶液),用 CombiFlash®系统在硅胶柱上纯化残余物,得到标题化合物的白色固体。

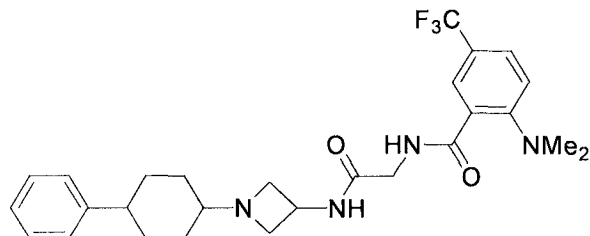
[1241]  $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.40(s, 1H), 8.3(d,  $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.30(m, 4H), 7.20(m,



1H), 7.08 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.15 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.21 (s, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.55 (m, 4H)。

[1242] 实例 69: 2-二甲基氨-N-[[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基]-5-三氟甲基-苯甲酰胺

[1243]

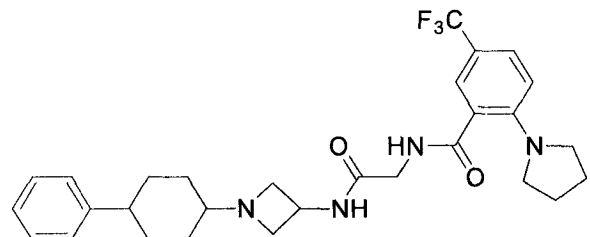


[1244] 将 2-氟-N-[[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基]-5-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 66 中制备, 50mg, 0.11mmol) 在 120℃ 微波辐射下于密封管中用二甲胺 (Aldrich, 水中 40 重量%, 约 2mL) 处理 20 分钟。移除溶剂, 使用乙酸乙酯和 7N NH<sub>3</sub> 的 MeOH 溶液作为洗脱液 (从纯乙酸乙酯至乙酸乙酯中 5% 的 7N NH<sub>3</sub> 的 MeOH 溶液), 用 CombiFlash® 系统在硅胶柱上纯化残余物, 得到标题化合物的白色固体。

[1245] ESI-MS (m/z): C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 502; 实测值: 503 (M+H)。

[1246] 实例 70: N-[[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基]-2-吡咯烷-1-基-5-三氟甲基-苯甲酰胺

[1247]



[1248] 使用实例 69 中所述的程序, 由 2-氟-N-[[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基]-5-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 66 中制备) 与吡咯烷 (Aldrich) 的偶联而制备标题化合物的白色固体。

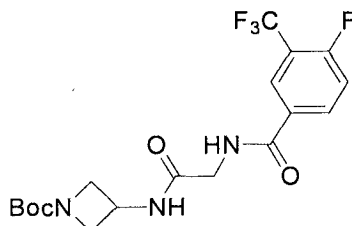
[1249] ESI-MS (m/z): C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 的计算值: 528; 实测值: 529 (M+H)。

[1250] 实例 71: 4-氟-N-[[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1251] 步骤 A:

[1252] 3-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[1253]



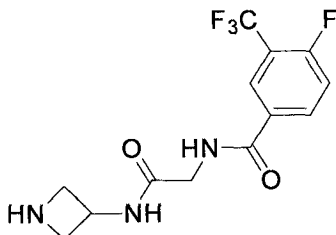
[1254] 使用实例 1 的步骤 F 中所述的程序,由 3-氨基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (BetaPharma) 与 (4-氟-3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酸 (通过 Organic Synthesis XII, 40-2, 1932 中描述的程序进行类似物合成) 的 EDCI 偶联而制备标题化合物的白色固体。

[1255]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.15 (d,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 1H), 8.05 (m, 1H), 7.28 (d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.62 (m, 1H), 4.25 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.15 (s, 2H), 3.82 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 1.35 (s, 9H)。

[1256] 步骤 B:

[1257] N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-4-氟-3-三氟甲基-苯甲酰胺 TFA 盐

[1258]



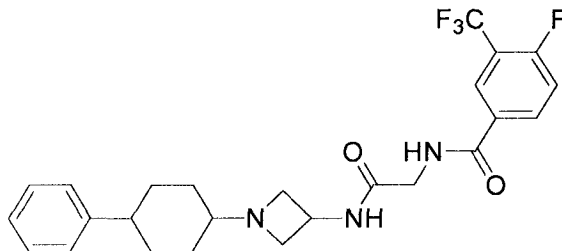
[1259] 使用实例 1 的步骤 E 中所述的程序,由 3-[2-(4-氟-3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (如前面步骤中制备) 的 TFA 去保护而制备标题化合物的无色油状物。

[1260]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :8.12-8.29 (m, 1H), 7.54-7.72 (m, 1H), 7.11-7.30 (m, 1H), 4.55 (br s., 1H), 4.06-4.13 (m, 2H), 3.75-4.02 (m, 2H), 3.03-3.15 (m, 2H)。

[1261] 步骤 C:

[1262] 4-氟-N-{[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1263]



[1264] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-苯基-环己酮 (如前面步骤中制备) 和 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-4-氟-3-三氟甲基-苯甲酰胺的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[1265] 71a:来自硅胶柱的极性较小的异构体

[1266]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.28 (d,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 8.21 (m, 1H), 7.45 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (s, 4H), 7.12 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.72 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.98 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.55 (t,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 1H), 2.40 (s, br, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 4H)。

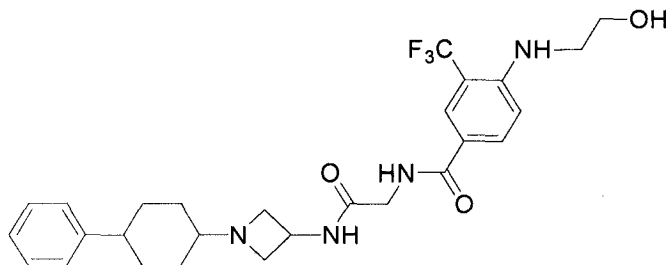
[1267] 71b:来自硅胶柱的极性较大的异构体

[1268]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.30 (d,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (m, 1H), 7.46 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.68 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H),

3.05 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.46 (t,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 1H), 2.22 (t,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 1H), 1.96 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.18 (m, 2H)。

[1269] 实例 72: 4-(2-羟基-乙基氨基)-N-[[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1270]

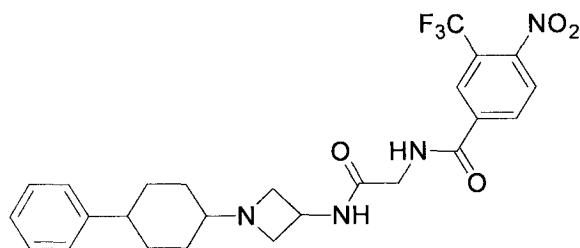


[1271] 使用实例 65 中所述的程序, 由 4-氟-N-[[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 71 中制备) 与 2-氨基-乙醇 (Aldrich) 的偶联而制备标题化合物的白色固体。

[1272]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.98 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.58 (m, 1H), 4.10 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 4.05 (s, 2H), 3.85 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (t,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 2H), 3.40 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.22 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 2.55 (m, 1H), 2.35 (s, br, 1H), 1.86 (m, 4H), 1.62 (m, 4H)。

[1273] 实例 73: 4-硝基-N-[[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1274]

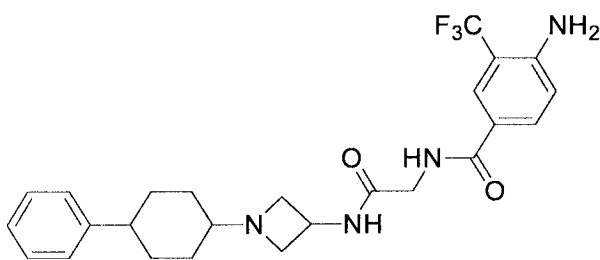


[1275] 使用实例 1 的步骤 F 中所述的程序, 由 2-氨基-N-[[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基]-乙酰胺 TFA 盐 (如实例 66 的步骤 D 中制备) 与 4-硝基-3-三氟甲基-苯甲酸 (Aldrich) 的 EDCI 偶联而制备标题化合物的白色固体。

[1276]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (m, 5H), 7.18 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.60 (t,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 2H), 2.90 (s, br, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.30 (s, br, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.55 (m, 4H)。

[1277] 实例 74: 4-氨基-N-[[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1278]



[1279] 使用实例 1 的步骤 G 中所述的程序,由 4-硝基-N-{[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 73 中制备)的氢化而制备标题化合物的白色固体。

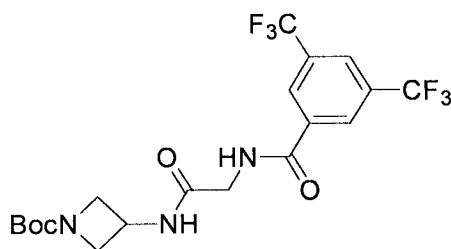
[1280]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  7.90(s, 1H), 7.68(d,  $J$  = 6.5Hz, 1H), 7.45(d,  $J$  = 6.5Hz, 1H), 7.20(m, 5H), 4.58(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.75(t,  $J$  = 6.5Hz, 2H), 3.02(t,  $J$  = 6.0Hz, 2H), 2.55(m, 1H), 2.35(s, br, 1H), 1.96(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.40(m, 4H)。

[1281] 实例 75:N-{[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-3,5-双-三氟甲基-苯甲酰胺

[1282] 步骤 A:

[1283] 3-[2-(3,5-双-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[1284]



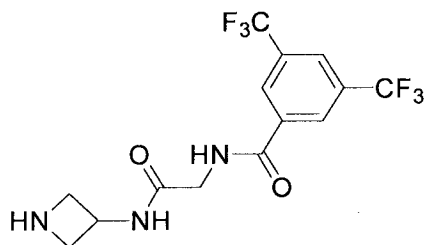
[1285] 使用实例 1 的步骤 F 中所述的程序,由 3-氨基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯与(3,5-双三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酸(按照 Organic Synthesis XII, 40-2, 1932 上的程序进行类似物合成)的 EDCI 偶联而制备标题化合物的白色固体。

[1286] ESI-MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4$  计算值:469;实测值:470(M+H)。

[1287] 步骤 B:

[1288] N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3,5-双-三氟甲基-苯甲酰氨 TFA 盐

[1289]



[1290] 使用实例 1 的步骤 E 中所述的程序,由 3-[2-(3,5-双-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(如前面步骤中制备)的 TFA 去保护而制备标题化合物的无色油状物。

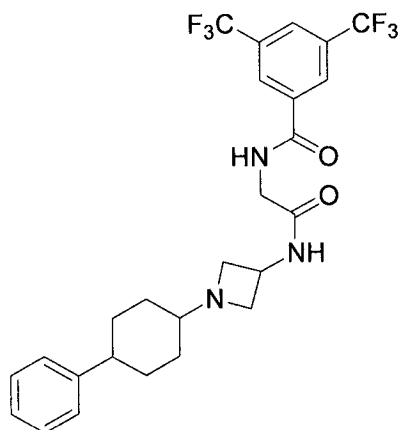
[1291]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.28(s, 2H), 8.05(s, 1H), 4.63(m, 1H), 4.40(m, 2H),

4. 15 (m, 2H), 3. 88 (m, 2H)。

[1292] 步骤 C:

[1293] N-{[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-3,5-双-三氟甲基-苯甲酰胺

[1294]



[1295] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-苯基-环己酮 (Aldrich) 与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3,5-双三氟甲基-苯甲酰胺 (如前面步骤中制备) 的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[1296] 75a:来自硅胶柱的极性较小的异构体

[1297]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 8. 51 (s, 2H), 8. 20 (s, 1H), 7. 26 (d,  $J = 4. 3\text{Hz}$ , 4H), 7. 05-7. 19 (m, 1H), 4. 53 (t,  $J = 7. 1\text{Hz}$ , 1H), 4. 08 (s, 2H), 3. 77 (t,  $J = 7. 8\text{Hz}$ , 2H), 3. 09 (t,  $J = 7. 7\text{Hz}$ , 2H), 2. 45-2. 66 (m, 2H), 1. 87 (d,  $J = 14. 4\text{Hz}$ , 2H), 1. 75-1. 82 (m, 2H), 1. 41-1. 67 (m, 4H)。

[1298] 75b:来自硅胶柱的极性较大的异构体

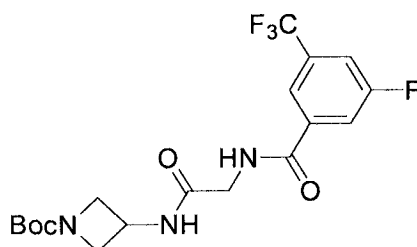
[1299]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 8. 52 (s, 2H), 8. 20 (s, 1H), 7. 11-7. 33 (m, 5H), 4. 51 (t,  $J = 7. 1\text{Hz}$ , 1H), 4. 08 (s, 2H), 3. 73 (t,  $J = 7. 8\text{Hz}$ , 2H), 3. 04-3. 20 (m, 2H), 2. 17-2. 35 (m, 2H), 1. 82-2. 00 (m, 4H), 1. 38-1. 62 (m, 2H), 1. 08-1. 19 (m, 2H)。

[1300] 实例 76:3-氟-N-{[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-5-三氟甲基-苯甲酰胺

[1301] 步骤 A:

[1302] 3-[2-(3-三氟甲基-5-氟-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[1303]



[1304] 使用实例 1 的步骤 F 中所述的程序,由 3-氨基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (BetaPharma) 与 (5-氟-3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酸 (通过 Organic Synthesis XII,

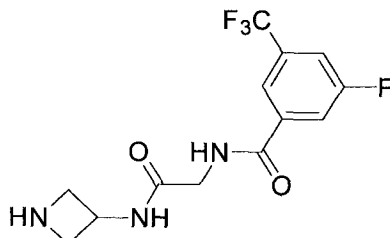
40-2, 1932 中所述的程序进行类似物合成) 的 EDCI 偶联而制备标题化合物的白色固体。

[1305]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (m, 1H), 4.28 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 4.15 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 2H), 3.80 (t,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 2H), 1.45 (s, 9H)。

[1306] 步骤 B:

[1307] N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-5-氟-苯甲酰胺 TFA 盐

[1308]



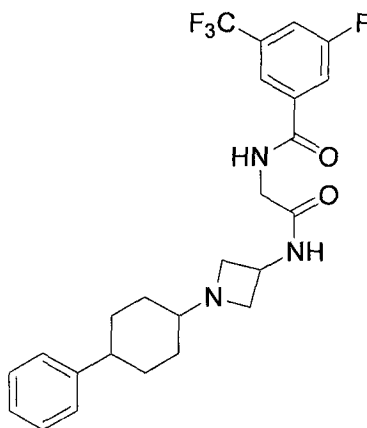
[1309] 使用实例 1 的步骤 E 中所述的程序, 由 3-[2-(5-氟-3-三氟甲基-苯甲酰氨基)-乙酰氨基]-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (如前面步骤中制备) 的 TFA 去保护而制备标题化合物的无色油状物。

[1310]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 8.06 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 4.52-4.71 (m, 1H), 4.21 (t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 4.08 (s, 2H), 3.86 (dd,  $J = 9.1, 5.3\text{Hz}$ , 2H)

[1311] 步骤 C:

[1312] 3-氟-N-{[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-5-三氟甲基-苯甲酰胺

[1313]



[1314] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序, 由 4-苯基-环己酮 (Aldrich) 与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-5-氟-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如前面步骤中制备) 的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[1315] 76a: 来自硅胶柱的极性较小的异构体

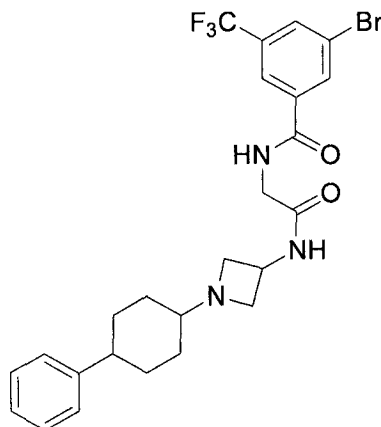
[1316]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 8.09 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.26 (d,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 4H), 7.06-7.19 (m, 1H), 4.51 (quin,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 4.06 (s, 2H), 3.69 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.96 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 2.48-2.63 (m, 1H), 2.42 (t,  $J = 3.4\text{Hz}$ , 1H), 1.80-1.99 (m, 2H), 1.69-1.80 (m, 2H), 1.48-1.64 (m, 4H)

[1317] 76b: 来自硅胶柱的极性较小的异构体

[1318]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$  : 8.09 (s, 1H), 7.93 (d,  $J$  = 9.3Hz, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 8.3Hz, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 4.5Hz, 4H), 7.08-7.21 (m, 1H), 4.51 (quin,  $J$  = 7.0Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.62-3.76 (m, 2H), 2.96 (t,  $J$  = 7.6Hz, 2H), 2.50-2.66 (m, 1H), 2.42 (t,  $J$  = 3.4Hz, 1H), 1.80-1.94 (m, 2H), 1.62-1.80 (m, 2H), 1.57 (d,  $J$  = 12.1Hz, 4H)

[1319] 实例 77 : 3- 溴 -N- {[1-(4- 苯基 - 环己基) - 氮杂环丁烷 -3- 基氨甲酰基] - 甲基} -5- 三氟甲基 - 苯甲酰胺

[1320]

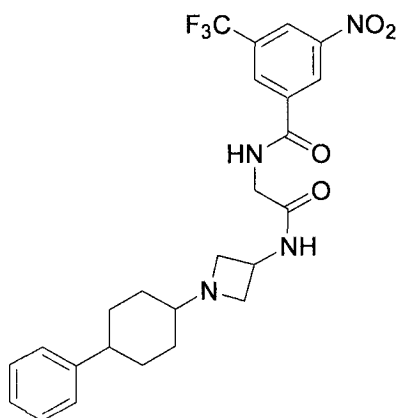


[1321] 使用实例 1 的步骤 F 中所述的程序, 由 2- 氨基 -N-[1-(4- 苯基 - 环己基) - 氮杂环丁烷 -3- 基] - 乙酰胺 TFA 盐 (如实例 66 的步骤 D 中制备) 与 5- 溴 -3- 三氟甲基 - 苯甲酸 (Aldrich) 的 EDCI 偶联而制备标题化合物的白色固体。

[1322]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$  : 8.35 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.27 (s, 4H), 7.13 (s, 1H), 4.41-4.61 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.70 (t,  $J$  = 7.7Hz, 2H), 2.90-3.06 (m, 2H), 2.51-2.64 (m, 1H), 2.37-2.47 (m, 1H), 1.81-1.95 (m, 2H), 1.75 (dd,  $J$  = 13.4, 3.0Hz, 2H), 1.49-1.64 (m, 4H), 0.80-1.06 (m, 1H)。

[1323] 实例 78 : 3- 硝基 -N- {[1-(4- 苯基 - 环己基) - 氮杂环丁烷 -3- 基氨甲酰基] - 甲基} -5- 三氟甲基 - 苯甲酰胺

[1324]



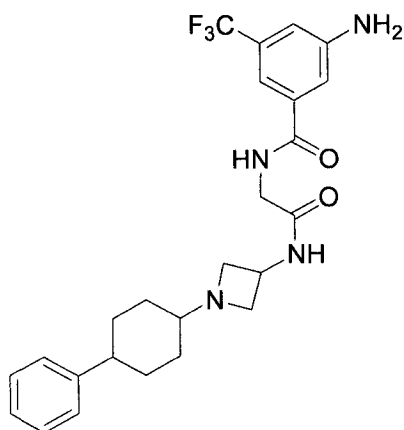
[1325] 使用实例 1 的步骤 F 中所述的程序, 由 2- 氨基 -N-[1-(4- 苯基 - 环己基) - 氮杂环丁烷 -3- 基] - 乙酰胺 TFA 盐 (如实例 66 的步骤 D 中制备) 与 5- 硝基 -3- 三氟甲基 - 苯甲酸 (Aldrich) 的 EDCI 偶联而制备标题化合物的白色固体。

[1326]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$  : 9.02 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.26 (d,  $J$  = 4.3Hz, 4H),

7.07-7.20 (m, 1H), 4.55 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.01-4.16 (m, 2H), 3.80 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 3.13 (t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 2.47-2.64 (m, 2H), 1.86 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 2H), 1.73-1.83 (m, 2H), 1.52-1.71 (m, 4H), 0.83-1.07 (m, 1H)

[1327] 实例 79 : 3-氨基-N-{[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-5-三氟甲基-苯甲酰胺

[1328]

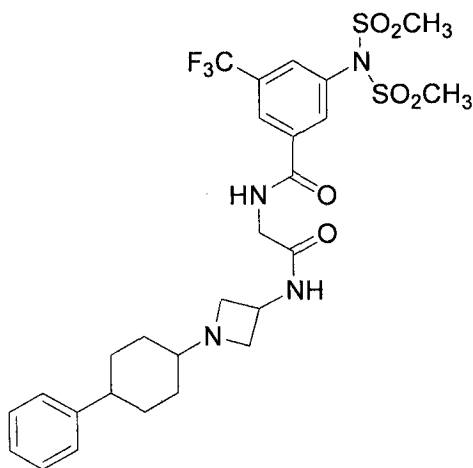


[1329] 使用实例 1 的步骤 G 中所述的程序, 由 5-硝基-N-{[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 78 中制备) 的氢化而制备标题化合物的白色固体。

[1330]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$  : 7.23 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (d,  $J = 4.3\text{Hz}$ , 5H), 7.01-7.09 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.40 (quin,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 1H), 3.90 (s, 2H), 3.62 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.92 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.41-2.52 (m, 1H), 2.38 (br. s., 1H), 1.68-1.84 (m, 2H), 1.64 (d,  $J = 10.6\text{Hz}$ , 2H), 1.45 (s, 4H), 1.49 (s, 2H)。

[1331] 实例 80 : 3-双(甲磺酰基)-N-{[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-5-三氟甲基-苯甲酰胺

[1332]



[1333] 使用实例 16 和 17 中所述的程序, 由 3-氨基-N-{[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-5-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 79 中制备) 的甲磺酰化而制备标题化合物的白色固体。

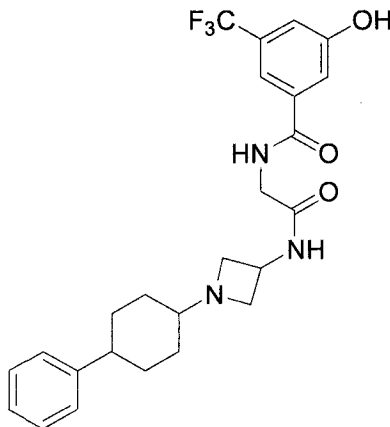
[1334]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$  : 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.27 (s, 4H),



7.07-7.22 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.78 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 3.44-3.58 (m, 6H), 3.05-3.21 (m, 2H), 2.49-2.68 (m, 2H), 1.76-1.92 (m, 4H), 1.52-1.67 (m, 4H)。

[1335] 实例 81: 3-羟基-N-{[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-5-三氟甲基-苯甲酰胺

[1336]

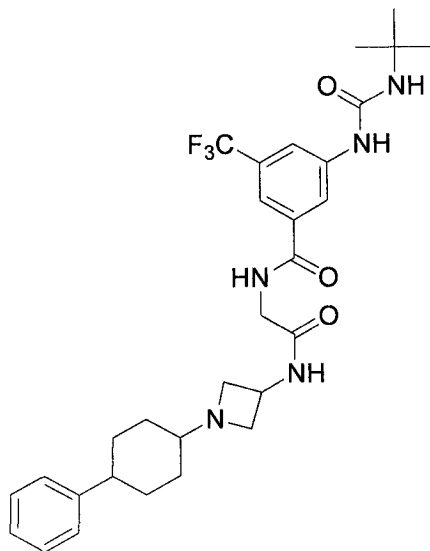


[1337] 使用实例 1 的步骤 F 中所述的程序, 由 2-氨基-N-[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基]-乙酰胺 TFA 盐 (如实例 66 的步骤 D 中制备) 与 5-羟基-3-三氟甲基-苯甲酸 (Alfa Aesar) 的 EDCI 偶联而制备标题化合物的白色固体。

[1338]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 8.11 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.67-7.80 (m, 1H), 7.49-7.62 (m, 1H), 7.22-7.37 (m, 4H), 4.61 (s, 1H), 4.09-4.24 (m, 2H), 3.51 (br. s., 2H), 3.16 (s, 2H), 1.54-1.72 (m, 2H), 1.22-1.44 (m, 8H)

[1339] 实例 82: 3-(3-叔丁基-脲基)-N-{[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-5-三氟甲基-苯甲酰胺

[1340]



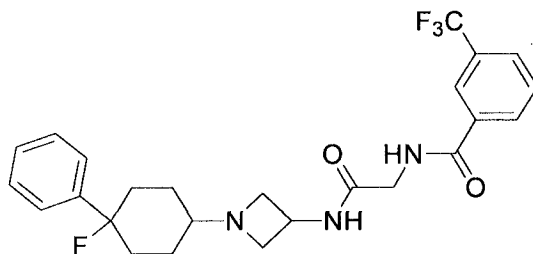
[1341] 使用实例 18 中所述的程序, 由 3-氨基-N-{[1-(4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-5-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 79 中制备) 与叔丁基-异氰酸酯 (Aldrich) 的偶联而制备标题化合物的白色固体。

[1342]  $^1\text{H}$  NMR (MeOH)  $\delta$ : 7.78 (d,  $J = 11.1\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (s, 1H), 7.15 (d,  $J = 14.9\text{Hz}$ ,

1H), 7.05 (d,  $J = 4.5\text{Hz}$ , 4H), 6.88–6.99 (m, 1H), 4.22–4.38 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.52 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.71–2.90 (m, 2H), 2.32–2.44 (m, 1H), 2.27 (br. s., 1H), 1.66 (d,  $J = 11.4\text{Hz}$ , 2H), 1.55 (d,  $J = 12.6\text{Hz}$ , 2H), 1.28–1.43 (m, 4H), 1.10–1.20 (m, 9H)。

[1343] 实例 83 : N-{[1-(4-氟-4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1344]



[1345] 将 DCM (5mL) 中的 N-([1-(4-羟基-4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 30 中制备, 680mg, 1.43mmol) 在  $-78^{\circ}\text{C}$  下用 DAST (Aldrich, 418  $\mu\text{L}$ , 4.29mmol) 滴加处理 4 小时。将反应物用 MeOH 淬灭, 升温至室温并在 DCM 和水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤, 浓缩, 用乙酸乙酯和 7N  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液作为洗脱液 (从纯乙酸乙酯至乙酸乙酯中 5% 的 7N  $\text{NH}_3$  的 MeOH 溶液) 通过 CombiFlash® 系统纯化残余物, 得到两种标题化合物的白色固体: 极性较小的异构体。

[1346] 83a: 来自硅胶柱的极性较小的级分

[1347]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.35 ~ 7.22 (m, 4H), 6.85 (s, br, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.20 (d,  $J = 3.1\text{Hz}$ , 2H), 3.68 (m, br, 2H), 2.95 (s, br, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.58 (m, 2H)。

[1348] 83b: 来自硅胶柱的极性较大的级分

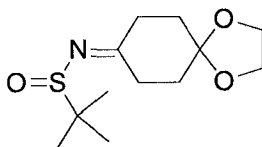
[1349]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (m, 2H), 7.45 ~ 7.20 (m, 4H), 4.60 (m, 1H), 4.20 (d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 2H), 3.70 (m, br, 2H), 3.08 (s, br, 3H), 1.90 ~ 1.68 (m, 6H), 1.55 (m, 2H)。

[1350] 实例 84 : N-{[1-(4-氨基-4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1351] 步骤 A:

[1352] 2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 (1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-亚基)-酰胺

[1353]



[1354] 在室温下向 1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-酮 (Aldrich, 4.07g, 26.1mmol) 和 2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺 (Aldrich, 3.16g, 26.1mmol) 在 THF (20mL) 中的溶液中加入  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (Aldrich, 10.8mL, 52.2mmol)。将反应物搅拌过夜并用约 5mL 水淬灭直到完全沉淀。滤出固体, 将其用额外的乙酸乙酯洗涤。将合并的滤液在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 过滤, 浓

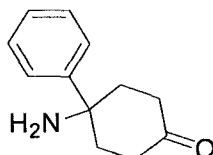
缩,使用己烷和乙酸乙酯作为洗脱液(从纯己烷至纯乙酸乙酯)通过 CombiFlash®系统纯化残余物,得到标题化合物的无色油状物。

[1355]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.01(s, 4H), 3.10(m, 1H), 2.93(m, 1H), 2.65(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 1.95(m, 4H), 1.21(s, 9H)。

[1356] 步骤 B:

[1357] 4-氨基-4-苯基-环己酮

[1358]



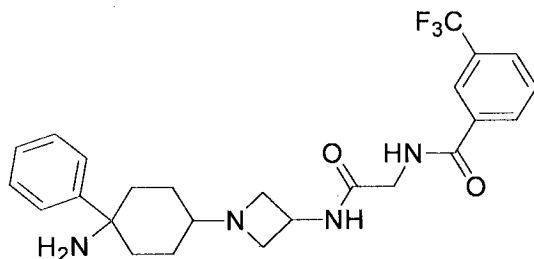
[1359] 将苯基溴化镁的溶液(Aldrich,在THF中1.0N,5.7mL,5.70mmol)在0℃下添加至2-甲基-丙烷-2-亚磺酸(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-亚基)-酰胺(如前面步骤中制备,1.23g,4.75mmol)在THF(10mL)中的溶液。添加后,将反应物2小时缓慢升温至室温。加入1N HCl(5mL),将反应物搅拌过夜。将反应物用饱和的碳酸氢钠淬灭。真空除去溶剂,使残余物在DCM和水之间分配。将有机层用盐水洗涤,在无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥,过滤并浓缩以得到标题化合物的无色油状物。

[1360]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 ~ 7.25(m, 5H), 2.90(m, 2H), 2.35(m, 4H), 2.10(m, 2H), 1.82(s, br, 2H)。

[1361] 步骤 C:

[1362] N-([1-(4-氨基-4-苯基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1363]



[1364] 使用实例4的步骤C中所述的程序,由4-氨基-4-苯基-环己酮(如前面步骤中制备)与N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例4的步骤B中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[1365] 84a:来自硅胶柱的极性较小的异构体

[1366]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.18(s, 1H), 8.10(d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.85(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.72(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.65(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.38(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 7.25(m, 1H), 4.37(m, 1H), 3.98(s, 2H), 3.62(m, 2H), 3.04(m, 2H), 2.70(m, br, 1H), 2.30(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.50(m, 2H)。

[1367] 84b:来自硅胶柱的极性较大的异构体

[1368]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8.22(s, 1H), 8.15(d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.88(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.70(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.62(d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 7.48(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H),

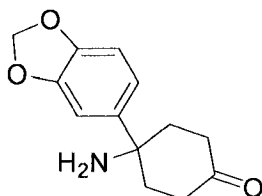
7.32 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.69 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.11 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.75 (m, br, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.90 (m, 6H), 1.18 (m, 2H)。

[1369] 实例 85 : N-{[1-(4-氨基-4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1370] 步骤 A :

[1371] 4-氨基-4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环己酮

[1372]



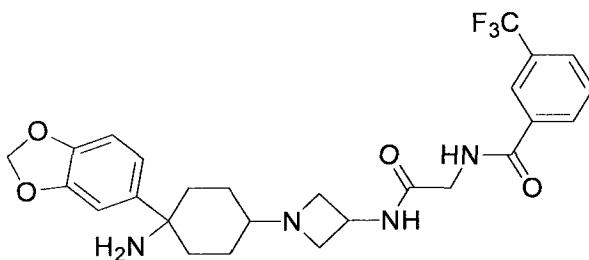
[1373] 将 3,4-亚甲基二氧代-苯基溴化镁 (Aldrich) 添加至 2-甲基-丙烷-2-亚磺酸(1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-亚基)-酰胺(如实例 84 的步骤 A 中制备)中,然后使用实例 84 的步骤 B 中所述的程序进行水解而制备标题化合物的白色固体。

[1374] ESI-MS( $m/z$ ):  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  的计算值:233;实测值:234(M+H)。

[1375] 步骤 B :

[1376] N-{[1-(4-氨基-4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基]-甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1377]



[1378] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序,由 4-氨基-4-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-环己酮(如前面步骤中制备)与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺(如实例 4 的步骤 B 中制备)的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[1379] 85a :来自硅胶柱的极性较小的异构体

[1380]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 6.02 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.70 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.15 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.72 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.25 (m, 2H)。

[1381] 85b :来自硅胶柱的极性较大的异构体

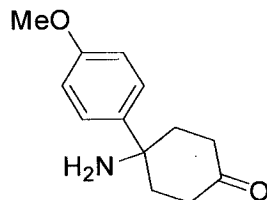
[1382]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{d}_4\text{-MeOH}$ )  $\delta$  8.22 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.88 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 6.01 (s, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.88 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.29 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.45 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)。

[1383] 实例 86 :N-({1-[4-氨基-4-(4-甲氧基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1384] 步骤 A :

[1385] 4-氨基-4-(4-甲氧基-苯基)-环己酮

[1386]



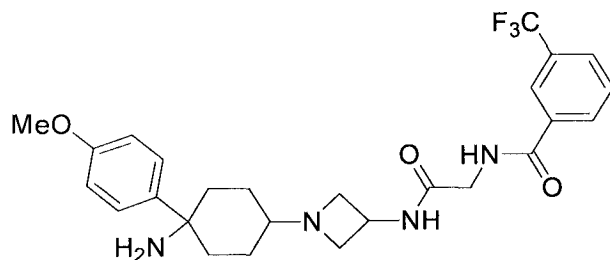
[1387] 将 4-甲氧基-苯基溴化镁 (Aldrich) 添加至 2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 (1,4-二氧杂-螺[4.5]癸-8-亚基)-酰胺 (如实例 84 的步骤 A 中制备) 中, 然后使用实例 84 的步骤 B 中所述的程序进行水解而制备标题化合物的白色固体。

[1388] ESI-MS(m/z) :C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> 的计算值 :219 ;实测值 :220 (M+H)。

[1389] 步骤 B :

[1390] N-({1-[4-氨基-4-(4-甲氧基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1391]



[1392] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序, 由 4-氨基-4-(4-甲氧基-苯基)-环己酮 (如前面步骤中制备) 与 N-(氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺 (如实例 4 的步骤 B 中制备) 的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

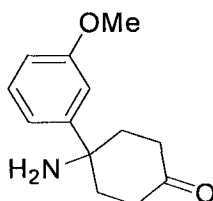
[1393] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, d<sub>4</sub>-MeOH) δ 8.22(s, 1H), 8.11(d, J = 6.2Hz, 1H), 7.85(d, J = 7.0Hz, 1H), 7.70(t, J = 6.5Hz, 1H), 7.54(d, J = 7.0Hz, 2H), 7.02(d, J = 7.0Hz, 2H), 4.52(m, 1H), 4.08(s, 2H), 3.95(s, 3H), 3.69(t, J = 7.0Hz, 2H), 3.15(t, J = 7.2Hz, 2H), 2.62(m, 1H), 1.80(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.55(m, 4H)。

[1394] 实例 87 :N-({1-[4-氨基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己基]-氮杂环丁烷-3-基氨甲酰基}-甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1395] 步骤 A :

[1396] 4-氨基-4-(3-甲氧基-苯基)-环己酮

[1397]



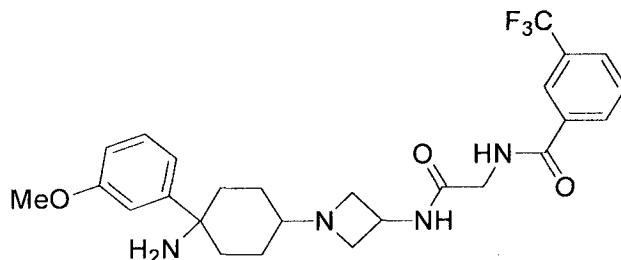
[1398] 将 3- 甲氧基 - 苯基溴化镁 (Aldrich) 添加至 2- 甲基 - 丙烷 -2- 亚磺酸 (1,4- 二氧杂 - 螺 [4.5] 癸 -8- 亚基) - 酰胺 (如实例 84 的步骤 A 中制备) 中, 然后使用实例 84 的步骤 B 中所述的程序进行水解而制备标题化合物的白色固体。

[1399]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_4$ -MeOH)  $\delta$  7.20 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.71 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 3.65 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.95 (m, 2H)。

[1400] 步骤 B:

[1401] N-({1-[4- 氨基 -4-(3- 甲氧基 - 苯基) - 环己基] - 氮杂环丁烷 -3- 基氨甲酰基} - 甲基) -3- 三氟甲基 - 苯甲酰胺

[1402]



[1403] 使用实例 4 的步骤 C 中所述的程序, 由 4- 氨基 -4-(3- 甲氧基 - 苯基) - 环己酮 (如前面步骤中制备) 与 N-( 氮杂环丁烷 -3- 基氨甲酰基甲基) -3- 三氟甲基 - 苯甲酰胺 (如实例 4 的步骤 B 中制备) 的还原性胺化而制备标题化合物的白色固体。

[1404] 86a: 来自硅胶柱的极性较小的异构体

[1405]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_4$ -MeOH)  $\delta$  8.25 (s, 1H), 8.18 (d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (s, 1H), 6.81 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.35 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.60 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.02 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.45 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.12 (m, 2H)。

[1406] 86b: 来自硅胶柱的极性较大的异构体

[1407]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{d}_4$ -MeOH)  $\delta$  8.15 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (s, 1H), 6.91 (d,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (m, 1H), 4.23 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.02 (s, 2H), 3.85 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.75 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。

[1408] 实例 88: 体外生物学数据

[1409] 将本发明的化合物进行多种代表性的生物学测试。

[1410] 这些测试的结果旨在以非限制性的方式说明本发明。

[1411] THP-1 细胞中的 MCP-1 受体结合测定

[1412] 人单核细胞系 THP-1 细胞从美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Collection, Manassas, Va., USA) 获得。在 37°C 下将 THP-1 细胞在补充有 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 (RPMI: Roswell Park Memorial Institute Medium- 细胞培养生长培养基) 中在潮湿的 5%  $\text{CO}_2$  气氛中培养。将细胞密度维持在  $0.5 \times 10^6$  个细胞 / mL。

[1413] 在 30 °C 下将 THP-1 细胞与 0.5nM  $^{125}\text{I}$  标记的 MCP-1 (Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mass.) 在存在不同浓度的未标记的 MCP-1 (R&D Systems,

Minneapolis, Minn.) 或测试化合物的情况下在 96 孔平板中一起孵育 2 小时。随后将细胞收获至滤板上,干燥,并将 20  $\mu$  L 的 Microscint 20 加到每孔。将平板在 TopCount NXT (微孔板闪烁发光计数仪 (Microplate Scintillation & Luminescence Counter, Perkin-Elmer Life Sciences, Inc. Boston, Mass.) 中计数。从所有值减去空白值 (仅有缓冲液) 并将药物处理值与溶媒处理值进行比较。将 1  $\mu$  M 冷 MCP-1 用于非特异性结合。

[1414] 表 1 列出了针对本发明的测试化合物获得的抑制 MCP-1 与 CCR2 结合的  $IC_{50}$  值。如果对于某种特定化合物未获得  $IC_{50}$  值,则百分比抑制值以 25  $\mu$  M 的测试浓度提供。

[1415] 表 1 :MCP-1 结合抑制的  $IC_{50}$

[1416]

| 实例 | CCR2 结合 (nM) |
|----|--------------|
| 1a | 1.2          |

[1417]

|     |     |
|-----|-----|
| 2a  | 390 |
| 3a  | 45  |
| 4a  | 33  |
| 5a  | 9   |
| 6a  | 200 |
| 7a  | 50  |
| 8a  | 85  |
| 9   | 80  |
| 10  | 70  |
| 11a | 135 |
| 12  | 220 |
| 13  | 61  |
| 14a | 440 |
| 15  | 337 |
| 16  | 100 |
| 17  | 27  |

|     |           |
|-----|-----------|
| 18  | > 25, 000 |
| 19  | 130       |
| 20a | 27        |
| 21a | 30        |
| 22  | 8, 600    |
| 23  | 260       |
| 24a | 340       |
| 25  | 320       |
| 26  | 70        |
| 27  | 86        |
| 28  | 200       |
| 29  | 280       |
| 30a | 36        |
| 31a | 46        |
| 32a | 63        |
| 33a | 25        |
| 34a | 310       |
| 35a | 190       |
| 36a | 21        |
| 37a | 69        |

[1418]

|     |     |
|-----|-----|
| 38a | 190 |
| 39a | 15  |
| 40a | 21  |



|     |        |
|-----|--------|
| 41  | 160    |
| 42  | 130    |
| 43  | 38     |
| 44  | 124    |
| 45  | 6, 900 |
| 46a | 110    |
| 47a | 206    |
| 48a | 413    |
| 49  | 810    |
| 50  | 230    |
| 51a | 228    |
| 52  | 160    |
| 53  | 240    |
| 54a | 62     |
| 55a | 5, 300 |
| 56a | 5, 200 |
| 57a | 33     |
| 58a | 52     |
| 59  | 100    |
| 60  | 100    |
| 61  | 130    |
| 62  | 82     |
| 63a | 150    |
| 64  | 110    |

|     |        |
|-----|--------|
| 65a | 150    |
| 66  | 620    |
| 67  | 600    |
| 68  | 740    |
| 69  | 240    |
| 70  | 1, 700 |
| 71a | 200    |
| 72  | 400    |
| 73  | 490    |

[1419]

|     |         |
|-----|---------|
| 74  | 46      |
| 75a | 4, 700  |
| 76a | 220     |
| 77  | 380     |
| 78  | 1, 000  |
| 79  | 23      |
| 80  | 420     |
| 81  | 11, 000 |
| 82  | 50      |
| 83a | 120     |
| 84a | 240     |
| 85a | 280     |
| 86  | 320     |
| 87a | 330     |

[1420]    实例 90 :动物。

[1421] 利用注射进 C57BL/6 小鼠中的靶向 129Sv/Evbrd 胚胎干细胞克隆产生小鼠 CCR2 敲除 / 人 CCR2 敲入小鼠。通过在来自纯合 hCCR2 敲入小鼠的脾脏和血液总 RNA 上进行的定量反转录聚合酶链反应来确认 hCCR2 转录物的表达。向 C57BL/6 遗传背景的回交继续进行到第八代。转基因小鼠在维持 12 小时光照 /12 小时黑暗周期的没有特定病原体的温控设施中圈养。小鼠自由饮水进食。实验程序根据动物管理的机构标准来实施,并由机构动物管理和使用委员会批准。

[1422] 实例 91:鼠体内细胞迁移测定。

[1423] 每日两次以 3、10 和 30mg/kg 向动物经口给予溶媒 (vehicle) 或 CCR2 拮抗剂。将动物进行麻醉和剖腹手术。将小肠的远端襻 (distal loop) (5cm 长) 轻轻取出至湿润消毒纱布上。将合成的人 MCP-1 (1mg/100mL 无菌 PBS) 或单独的 PBS 逐滴施用至取出的肠襻的绒毛膜上。将缝线结设置到肠系膜中以标记处理的区域的末端。二十四小时后,处死动物,并移出该肠节段及相邻区域。沿肠系膜边界打开组织,钉平并移除粘膜。剩余的肌肉层在 100% EtOH 中稍作固定,然后使用 Hanker-Yates 试剂染色,以检测含有髓过氧化物酶的免疫细胞。在以 30mg/kg,一日两次经口施用时,如果与溶媒处理动物相比细胞迁移的抑制达到 30%,则认为化合物是有效的。发现实例 #1 和实例 #30 的化合物在阻断细胞迁移方面是有效的。

[1424] 实例 92:小鼠中巯基乙酸盐诱导的腹膜炎。

[1425] 每日两次以 30mg/kg 向动物经口给予溶媒或 CCR2 拮抗剂。在一小时后,给动物腹腔内注射无菌巯基乙酸盐 (25mL/kg,腹膜内,Sigma) 以诱导腹膜炎。每天用溶媒或 CCR2 拮抗剂经口处理动物两次。在 72 小时时间点,用 10mL 的无菌盐水灌洗腹腔。使用显微镜进行腹腔灌洗液中的总细胞计数,并在 Giemsa 染色 (Hema Tek 2000) 后利用细胞离心涂片器 (cytospin) 分析进行细胞区别。通过比较 CCR2 拮抗剂处理小鼠与溶媒处理小鼠的白细胞数变化,计算对巯基乙酸盐诱导的腹膜炎的抑制百分比。在以 30mg/kg,每日两次经口施用时,实例 #1 和实例 #30 的化合物显示对巯基乙酸盐 - 诱导的腹膜炎有 > 50% 的抑制。

[1426] 实例 93:MCP-1- 诱导的单核细胞向小鼠气道的募集。

[1427] 以每日两次以 3、10 和 30mg/kg 用溶媒或 CCR2 拮抗剂经口处理动物。一小时后,将动物鼻内给予在无菌盐水中的 4  $\mu$ g MCP-1。每天用溶媒或 CCR2 拮抗剂经口处理动物两次。在 48 小时后,通过腹膜内注射麻醉溶液 (Sleepaway- 戊巴比妥钠) 对小鼠实施安乐死。使用 1.4ml 含有 3mM EDTA 的冰冷 PBS 进行整个支气管肺泡灌洗 (BAL)。使用显微镜进行 BAL 灌洗液中的总细胞计数并在 Giemsa 染色 (Hema Tek 2000) 后利用细胞离心涂片器分析进行细胞区别。通过比较化合物处理小鼠和溶媒处理小鼠的总白细胞计数 (包括单核细胞 / 巨噬细胞和淋巴细胞) 的变化来计算抑制百分比。如果抑制百分比达到 30%,则认为化合物是有效的。

[1428] 实例 94:小鼠中高脂肪饮食诱导的肥胖症和胰岛素抗性。

[1429] 在第 7 周龄时在动物中通过高脂肪饮食 (D-12492 ;Research Diets Inc.) 诱导肥胖症持续 10-24 周,该高脂肪饮食大约 60% 的卡路里来自脂质。在 7 周龄之前,给动物喂养标准颗粒食物,其中 5% 的卡路里作为脂肪提供。将肥胖动物以体重和脂肪量随机化。以 30mg/kg 每日两次口用溶媒或 CCR2 拮抗剂经口处理肥胖动物。监测体重和食物摄入和空腹血糖水平。通过 NMR 分析器 (Burker MiniSpec) 来确定体重指数。在禁食 3 小时的动

物中进行胰岛素耐受性测试。在腹膜内弹丸式注射重组人胰岛素 (1.5U/kg) 之后,使用血糖测计仪在注射之前和在注射后 15、30、45、60、90 和 120 分钟测量血糖浓度。在过夜 (17 小时) 禁食之后进行葡萄糖耐受性测试。在经口给予溶于水的葡萄糖 (1g/kg) 之前和之后 15、30、60、90、120 分钟测量血糖浓度。通过完备的实验室动物监测系统监测能量消耗分析。在用溶媒或 CCR2 拮抗剂处理 40 天之后,通过 CO<sub>2</sub> 窒息处死动物。通过比较化合物处理小鼠和溶媒处理小鼠的体重变化,计算体重减少的百分比。在以 30mg/kg,每日两次经口施用,实例 #30 的化合物显示减少 > 8% 的体重。

[1430] 实例 95: 过敏性哮喘的小鼠模型。

[1431] 通过在第 0 天和第 5 天腹膜内注射在 100  $\mu$  L 磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中吸收至 1mg Imject® 的 10  $\mu$  g 鸡蛋清蛋白 (OVA) 而使动物敏化。对照动物腹膜内接受 PBS。在第 12、16 和 20 天,利用超声雾化器通过吸入 0.5% OVA 气雾剂 10 分钟来攻击 OVA 免疫动物。对照动物以类似方式用 PBS 来攻击。OVA 敏化动物从第 9-20 天每天两次且在第 21 天每天一次 (处死前 2 小时),以 3、10、30mg/kg 经口接受溶媒 (0.5% Methocel) 或 CCR2 拮抗剂。每天一次经口给予地塞米松 (5mg/kg) 和孟鲁斯特 (1mg/kg)。在 21 天,在最后一次给予 CCR2 化合物后 2 小时,用 Buxco 全身体积描记术测量对气雾化乙酰甲胆碱的支气管反应性。在第 21 天,处死动物。收集支气管肺泡灌洗液 (1mL),并对总细胞进行计数。在 Giemsa 染色 (Hema Tek 2000) 后用细胞离心涂片器分析来确定嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞和中性粒细胞的数量。通过将化合物处理小鼠与溶媒处理小鼠相比来计算对总 BAL 白细胞计数 (和嗜酸性粒细胞计数) 的抑制百分比。如果抑制百分比达到 30%,则认为化合物是有效的。以 10mg/kg,每日两次经口施用,实例 #30 的化合物显示在减少细胞计数方面是有效的。

[1432] 尽管上述说明书教导了本发明的原理,以示例为目的提供了实例,但应该理解本发明的实施涵盖落入所附的权利要求及它们的等同形式的范围内的所有通常的变型形式、改变形式和 / 或修改形式。