

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910152119.X

C07D 265/30 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

[43] 公开日 2009年12月16日

[11] 公开号 CN 101602741A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

[22] 申请日 2005.6.28

[21] 申请号 200910152119.X

分案原申请号 200580028422.9

[30] 优先权

[32] 2004.6.30 [33] US [31] 60/584010

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 H·B·乔西恩 J·W·克拉德

T·A·贝拉 R·徐 李虹美

D·比萨尼斯基 赵志强

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 付磊

权利要求书 29 页 说明书 117 页

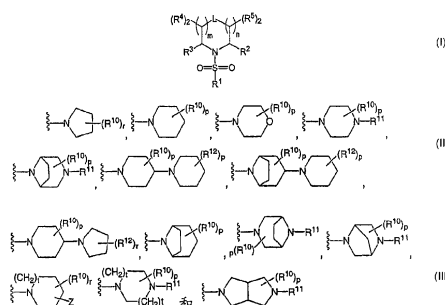
[54] 发明名称

作为 γ -分泌酶抑制剂的取代的 N-芳基磺酰基杂环胺

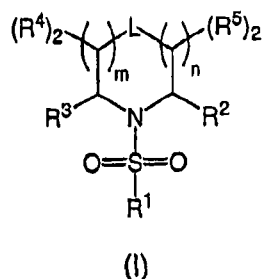
[57] 摘要

本发明公开了新的式 I 的 γ 分泌酶抑制剂，其中：L 为 -O-、-N(R⁶)-、-S-、-S(O)- 或 -S(O₂)-；R¹ 选自芳基和杂芳基；R² 选自烷基、-C(O)-Y、-X-C(O)-Y、-亚烷基-X-C(O)-Y、-亚烷基-C(O)-Y、-亚烷基-亚环烷基-X-C(O)-Y、-亚烷基-亚环烷基-C(O)-Y、-亚环烷基-亚烷基-X-C(O)-Y、-亚环烷基-亚烷基-C(O)-Y、-亚环烷基-X-C(O)-Y、-亚环烷基-C(O)-Y、-亚烷基-亚环烷基-X-C(O)-Y、-亚烷基-亚环烷基-亚烷基-C(O)-Y、芳基和杂芳基；R³ 选自芳基、杂芳基、烷基、环烷基、芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基烷基、杂芳基环烷基、芳基杂环烷基和烷氧基烷基；R⁴ 和 R⁵ 各自独立选自 H 和烷基；Y 选

自 -NR⁸R⁹、-N(R⁶)-(CH₂)_b-NR⁸R⁹、芳基、杂芳基、烷基、环烷基、芳基烷基、芳基环烷基、杂芳基烷基、杂芳基环烷基和芳基杂环烷基；或者 Y 选自式 II 和式 III；一种或多种式 I 化合物或者含有这类化合物的制剂可用于治疗阿尔茨海默病等疾病。



1. 一种下式 I 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



其中:

L 为 -O-、-N(R⁶)-、-S-、-S(O)-或-S(O₂)-;

R¹ 选自未取代的芳基、被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的芳基、未取代的杂芳基和被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的杂芳基;

R² 选自烷基、被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的烷基、-C(O)-Y、-X-C(O)-Y、-亚烷基-X-C(O)-Y、-亚烷基-C(O)-Y、-亚烷基-亚环烷基-X-C(O)-Y、-亚烷基-亚环烷基-C(O)-Y、-亚环烷基-亚烷基-X-C(O)-Y、-亚环烷基-亚烷基-C(O)-Y、亚烷基部分被一个或多个羟基取代的-亚环烷基-亚烷基-C(O)-Y、-亚环烷基-X-C(O)-Y、-亚环烷基-C(O)-Y、-亚烷基-亚环烷基-亚烷基-X-C(O)-Y、-亚烷基-亚环烷基-亚烷基-C(O)-Y、未取代的芳基、被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的芳基、未取代的杂芳基和被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的杂芳基;

R³ 选自未取代的芳基、被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的芳基、未取代的杂芳基、被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的杂芳基、未取代的烷基、被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的烷基、未取代的环烷基、被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的环烷基、亚烷基-环烷基、环烷基部分被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基独立取代的亚烷基-环烷基、未取代的芳基烷基、芳基部分任选被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基独立取代的芳基烷基、未取

代的芳基环烷基、芳基部分被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的芳基环烷基、未取代的杂芳基烷基、杂芳基部分被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的杂芳基烷基、未取代的杂芳基环烷基、杂芳基部分被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的杂芳基环烷基、未取代的芳基杂环烷基、芳基部分被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的芳基杂环烷基和未取代的烷氧基烷基;

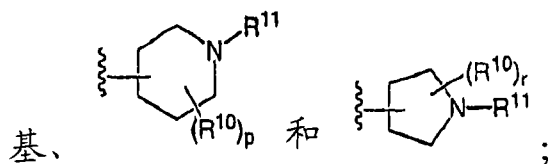
R^4 和 R^5 各自独立选自 H、烷基和被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的烷基; 或者

R^3 和 R^4 与它们所连接的碳原子一起构成 4-8 元环烷基环或杂环烷基环;

R^6 选自 H、烷基、被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的烷基、未取代的芳基和被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的芳基;

R^7 选自卤素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、烷基、被 1-4 个羟基取代的烷基、 $-O$ -烷基、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基) $_2$ 、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (芳基) $_2$ 、 $-N$ (芳基)(烷基)、 $-C(O)O$ -烷基、 $-$ 亚烷基- NH (烷基)、 $-$ 亚烷基- N (烷基) $_2$ 、 $-$ 亚烷基- NH (芳基)、 $-$ 亚烷基- N (芳基) $_2$ 、 $-$ 亚烷基- N (芳基)(烷基)、 $-NHC(O)$ -烷基、 $-N$ (烷基) $C(O)$ -烷基、 $-N$ (芳基) $C(O)$ -烷基、 $-NHC(O)$ -芳基、 $-N$ (烷基) $C(O)$ -芳基、 $-N$ (芳基) $C(O)$ -芳基、 $-NHC(O)$ -杂芳基、 $-N$ (烷基) $C(O)$ -杂芳基、 $-N$ (芳基) $C(O)$ -杂芳基、 $-NHC(O)-NH_2$ 、 $-NHC(O)-NH$ (烷基)、 $-NHC(O)-N$ (烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)-NH$ (芳基)、 $-NHC(O)-N$ (芳基) $_2$ 、 $-NHC(O)-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (烷基) $C(O)-NH_2$ 、 $-N$ (烷基) $C(O)-NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基) $C(O)-N$ (烷基) $_2$ 、 $-N$ (烷基) $C(O)-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基) $C(O)-N$ (芳基) $_2$ 、 $-N$ (烷基) $C(O)-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (芳基) $C(O)-NH_2$ 、 $-N$ (芳基) $C(O)-NH$ (烷基)、 $-N$ (芳基) $C(O)-N$ (烷基) $_2$ 、 $-N$ (芳基) $C(O)-NH$ (芳基)、 $-N$ (芳基) $C(O)-N$ (芳基) $_2$ 和 $-N$ (芳基) $C(O)-N$ (烷基)(芳基);

R^8 和 R^9 各自独立选自 H、烷基、环烷基、芳基烷基、杂芳基烷



各个 R^{10} 独立选自 H、-OH、烷基、被 1-4 个羟基取代的烷基、-O-烷基、被 1-4 个羟基取代的-O-烷基、环烷基、被 1-4 个羟基取代的环烷基、-C(O)O-烷基、-亚烷基-C(O)-OH、未取代的杂环烷基、被一个或多个 R^7 基团取代的杂环烷基、-亚烷基-C(O)-NH₂、-亚烷基-C(O)-NH(烷基)、-亚烷基-C(O)-N(烷基)₂、-亚烷基-C(O)-NH(芳基)、-亚烷基-C(O)-N(芳基)₂、-亚烷基-C(O)-N(烷基)(芳基)、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(烷基)、-C(O)-N(烷基)₂、-C(O)-NH(芳基)、-C(O)-N(芳基)₂、-C(O)-N(烷基)(芳基)、-O-环烷基和被 1-4 个羟基取代的-O-环烷基；或者

两个 R^{10} 基团与它们所连接的环碳原子一起构成 4-7 元环烷基环或杂环烷基环；或者

两个 R^{10} 基团与它们所连接的环碳原子一起构成羰基；

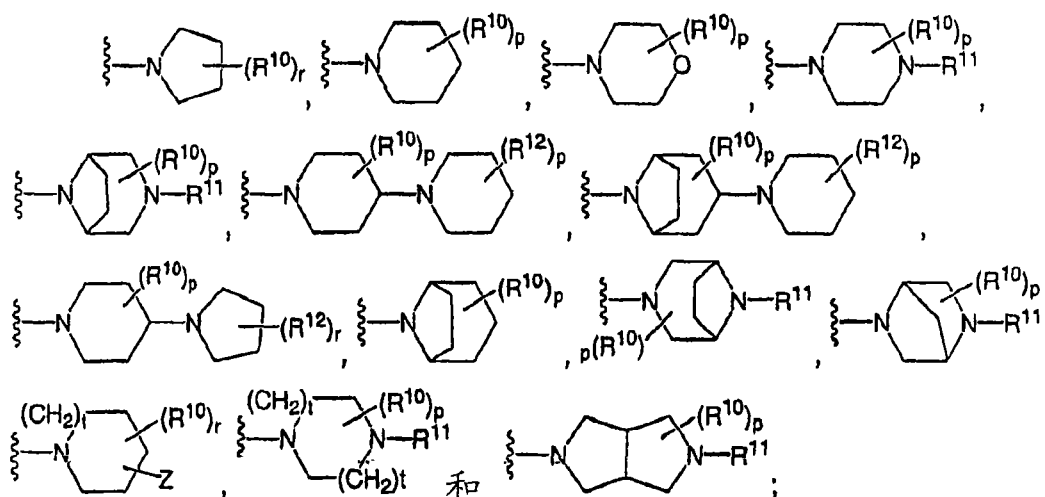
R^{11} 为 H、烷基、被 1-4 个羟基取代的烷基、环烷基、被 1-4 个羟基取代的环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-烷基、烷基部分被一个或多个羟基取代的-C(O)-烷基、-C(O)-环烷基、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(烷基)、-C(O)-N(烷基)₂、-C(O)-NH(芳基)、-C(O)-N(芳基)₂、-C(O)-N(烷基)(芳基)、-C(O)-亚烷基-NH₂、-C(O)-亚烷基-NH(烷基)、-C(O)-亚烷基-N(烷基)₂、-C(O)-亚烷基-NH(芳基)、-C(O)-亚烷基-N(芳基)₂、-C(O)-亚烷基-N(烷基)(芳基)、-S(O₂)-烷基、-亚烷基-C(O)-OH、亚烷基-O-亚烷基-OH、未取代的芳基、被一个或多个 R^7 取代基独立取代的芳基、未取代的杂芳基、被一个或多个 R^7 取代基独立取代的杂芳基和-亚烷基-C(O)O-烷基；

X 选自 -O-、-N(R^6)-、-O-亚烷基-和-亚烷基-O-；

Y 选自 -NR⁸R⁹、其中 b 为 2-6 的整数的 -N(R^6)-(CH₂)_b-NR⁸R⁹、未取代的芳基、被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的芳基、

未取代的杂芳基、被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的杂芳基、烷基、环烷基、未取代的芳基烷基、芳基部分被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的芳基烷基、未取代的芳基环烷基、芳基部分被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的芳基环烷基、未取代的杂芳基烷基、杂芳基部分被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的杂芳基烷基、未取代的杂芳基环烷基、杂芳基部分被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的杂芳基环烷基、未取代的杂环烷基、被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的杂环烷基、未取代的芳基杂环烷基和芳基部分被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的芳基杂环烷基；或者

Y 选自下列基团：



Z 选自 H、-OH、-O-烷基、未取代的杂环烷基、任选被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代基独立取代的杂环烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^{13}$ 、未取代的苯并稠合杂环烷基和苯环或杂环烷基部分任选被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代基独立取代的苯并稠合杂环烷基；

各个 R^{12} 独立地为 H 或烷基；

R^{13} 选自 H、未取代的杂环烷基、被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代基独立取代的杂环烷基、未取代的芳基烷基、芳基部分被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代基独立取代的芳基烷基、未取代的杂芳基烷基、杂芳基部分任选被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代基独立取

代的杂芳基烷基、未取代的环烷基、任选被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代基独立取代的环烷基、未取代的-亚烷基-环烷基、环烷基部分被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代基独立取代的-亚烷基-环烷基、未取代的-亚烷基-杂环烷基和杂环烷基部分被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代基独立取代的-亚烷基-杂环烷基；

R^{14} 选自卤素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -烷基、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)O$ -烷基、 $-O$ -亚烷基- NR^8R^9 、 $-O$ -亚烷基- $C(O)O$ -烷基、 $-N(R^8)C(O)$ -烷基、 $-N(R^8)C(O)$ -芳基、 $-N(R^8)C(O)$ -杂芳基、 $-N(R^8)C(O)NR^8R^9$ 、哌啶基、吡咯烷基、芳基、杂芳基和 $-O-CH_2-CH_2-O-$ ，其中所述 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 的两个氧原子均连接在相同的碳原子上，前提条件是芳基和杂芳基部分不被所述 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 基团取代；

m 和 n 可以相同或不同，并且为 0-3 的整数；

p 为 1-4 的整数；

r 为 1-3 的整数；

t 为 0-2 的整数。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，其中：

R^1 为被一个或多个 R^7 取代基取代的芳基或杂芳基；

R^2 为 $-(C_0-C_6)$ 亚烷基- (C_3-C_6) 亚环烷基- (C_0-C_6) 亚烷基- $X-C(O)-Y$ 、 $-(C_0-C_6)$ 亚烷基- (C_3-C_6) 亚环烷基- (C_0-C_6) 亚烷基- $C(O)-Y$ 或亚烷基部分被一个或多个羟基取代的- (C_3-C_6) 亚环烷基- (C_1-C_6) 亚烷基- $C(O)-Y$ ；

R^3 为芳基、烷基或环烷基，它们可以是未取代的基团或者被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基取代的基团；

L 为 $-O$ -或 $-N(R^6)-$ ；

X 为 $-O$ -或 $-N(R^6)-$ ；

m 和 n 独立地为 0、1 或 2，前提条件是 $m+n$ 为 1 或 2。

3. 权利要求 2 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，

其中:

R^1 为被一个或多个 R^7 取代基取代的苯基、吡啶基或噻吩基;

R^2 为 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $X-C(O)-Y$ 、 $-(C_3-C_6)$ 亚环烷基- $X-C(O)-Y$ 、 $-(C_3-C_6)$ 亚环烷基- (C_1-C_6) 亚烷基- $C(O)-Y$ 或 (C_1-C_6) 亚烷基部分被一个或多个羟基取代的 $-(C_3-C_6)$ 亚环烷基- (C_1-C_6) 亚烷基- $C(O)-Y$;

R^3 为苯基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基或 $-CH_2-$ 环丙基, 它们可以是未取代的基团或者被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基取代的基团;

m 和 n 均为 1。

4. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物, 其中 L 为 $-O-$ 。

5. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物, 其中 L 为 $-N((C_1-C_6)$ 烷基)。

6. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物, 其中 L 为 $-S-$ 。

7. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物, 其中 L 为 $-S(O)-$ 。

8. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物, 其中 R^2 选自 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $X-C(O)-Y$ 、 $-(C_0-C_6)$ 亚烷基- (C_3-C_6) 亚环烷基- (C_0-C_6) 亚烷基- $X-C(O)-Y$ 和 $-(C_0-C_6)$ 亚烷基- (C_3-C_6) 亚环烷基- (C_0-C_6) 亚烷基- $C(O)-Y$ 。

9. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物, 其中 R^2 为 $-CH_2-X-C(O)-Y$ 。

10. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物, 其中 R^2 为 $-CH_2-O-C(O)-Y$ 。

11. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物, 其中 R^2 为 $-1,1-$ 亚环丙基- $O-C(O)-Y$ 。

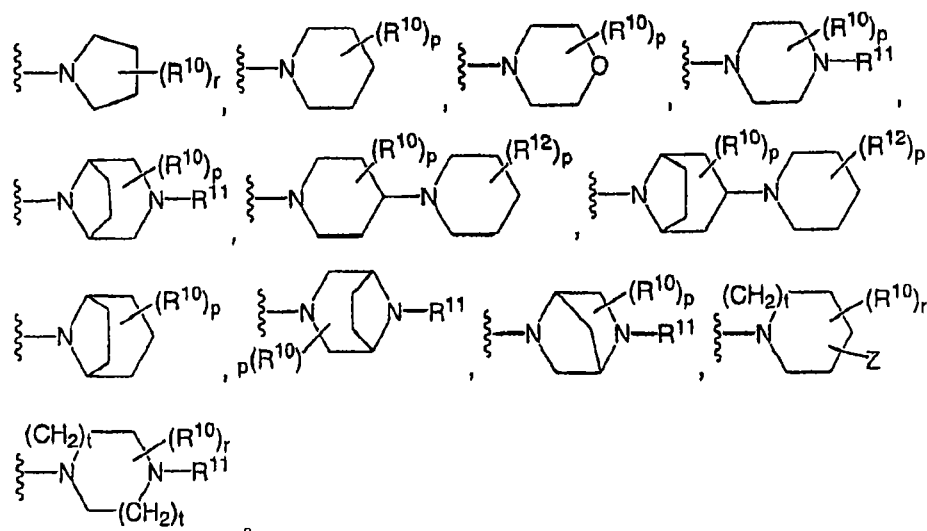
12. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物,

其中 R^2 为 -1,1-亚环丙基 - $\text{CH}_2\text{-C(O)-Y}$ 或 -1,1-亚环丙基 - CH(OH)-C(O)-Y 。

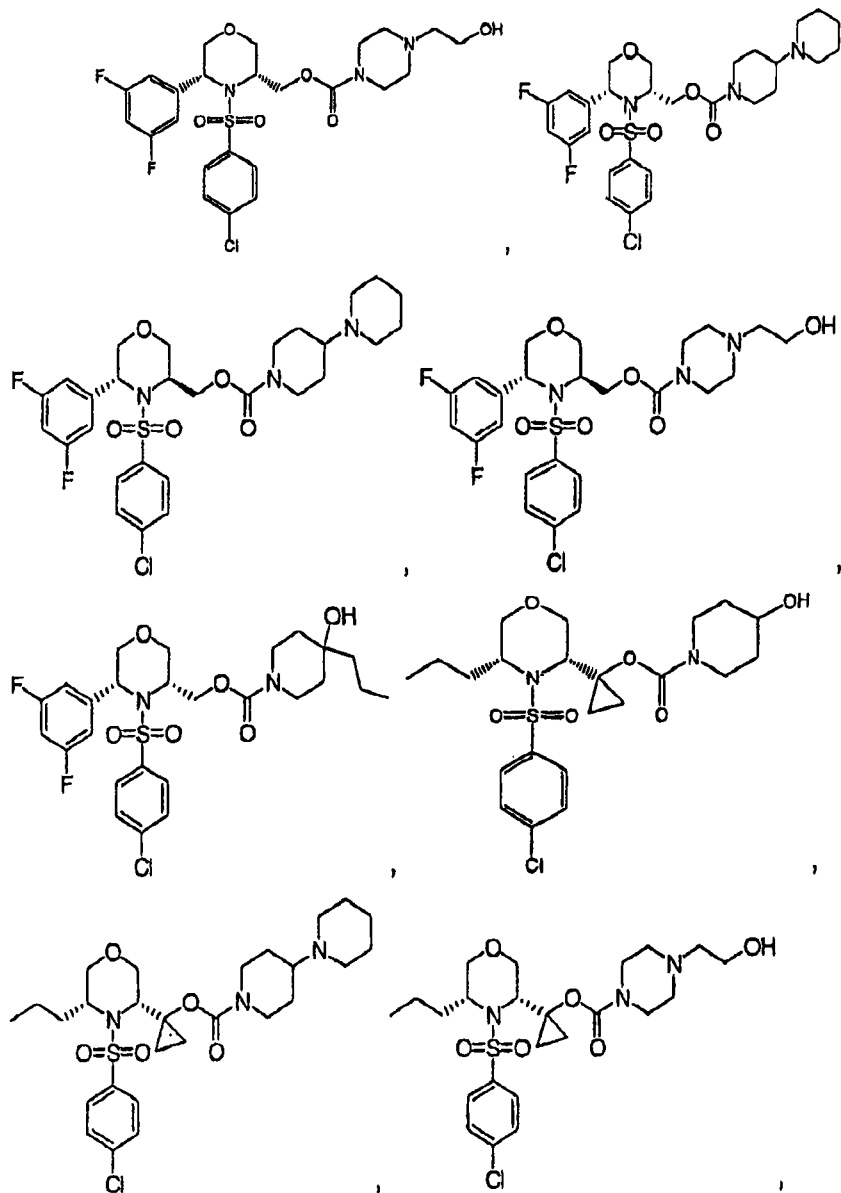
13. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，其中 R^3 选自 3,5-二氟苯基、环丙基、甲基、乙基、异丙基、正丙基、- CH_2 -环丙基、- CH_2 -(2,2-二氟环丙基)。

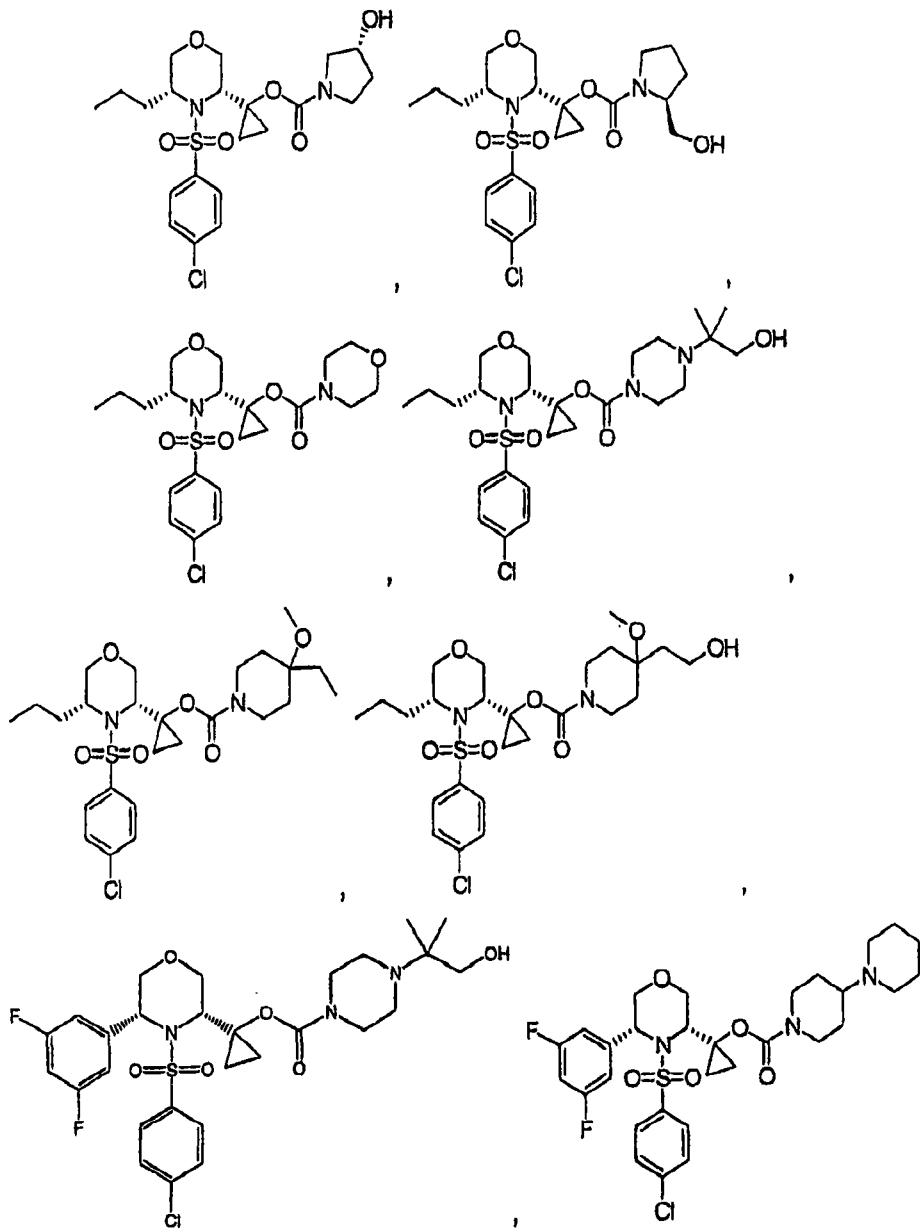
14. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，其中 R^1 为 4-氯苯基。

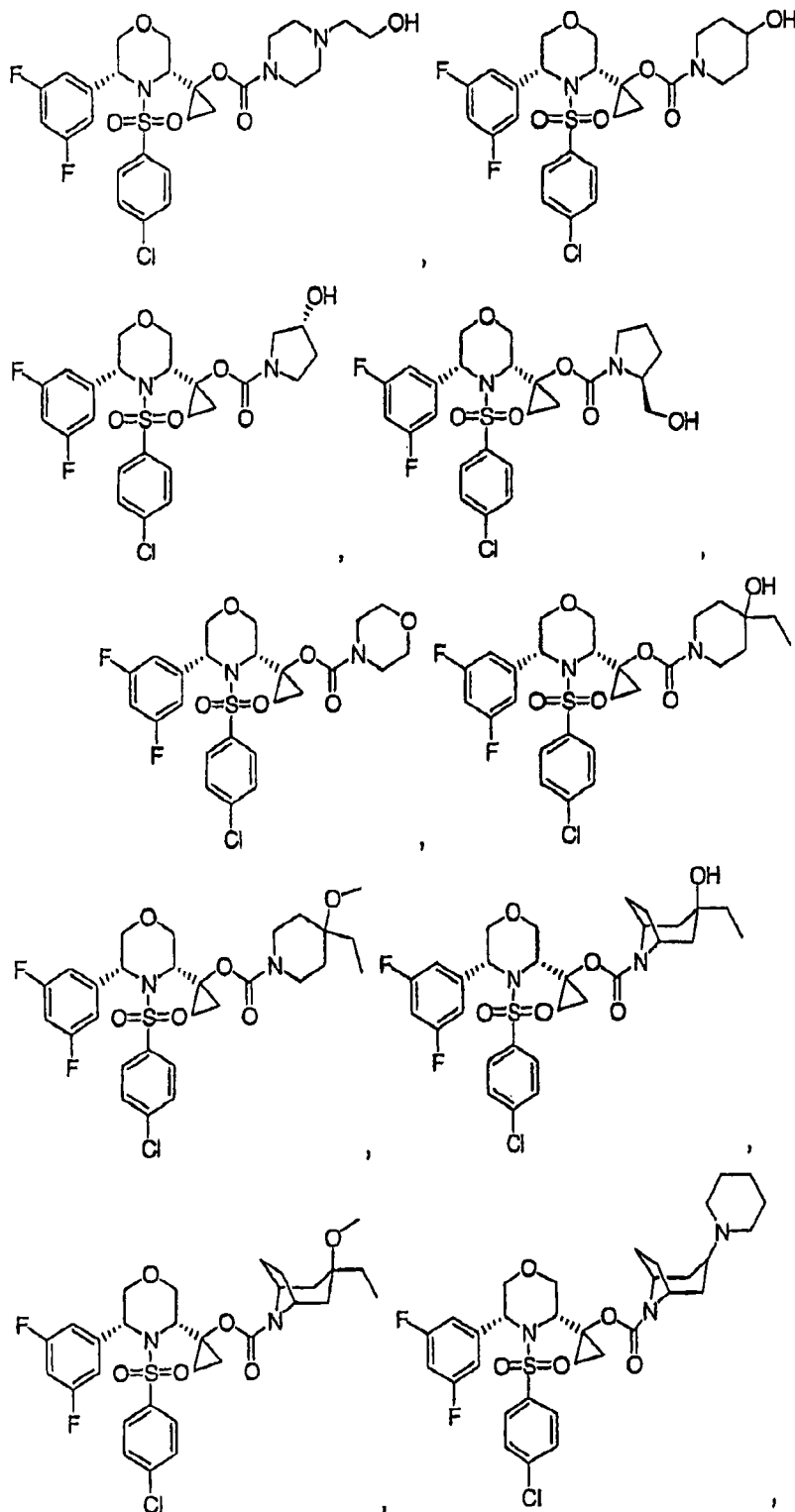
15. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，其中 Y 选自以下基团：- NR^8R^9 、

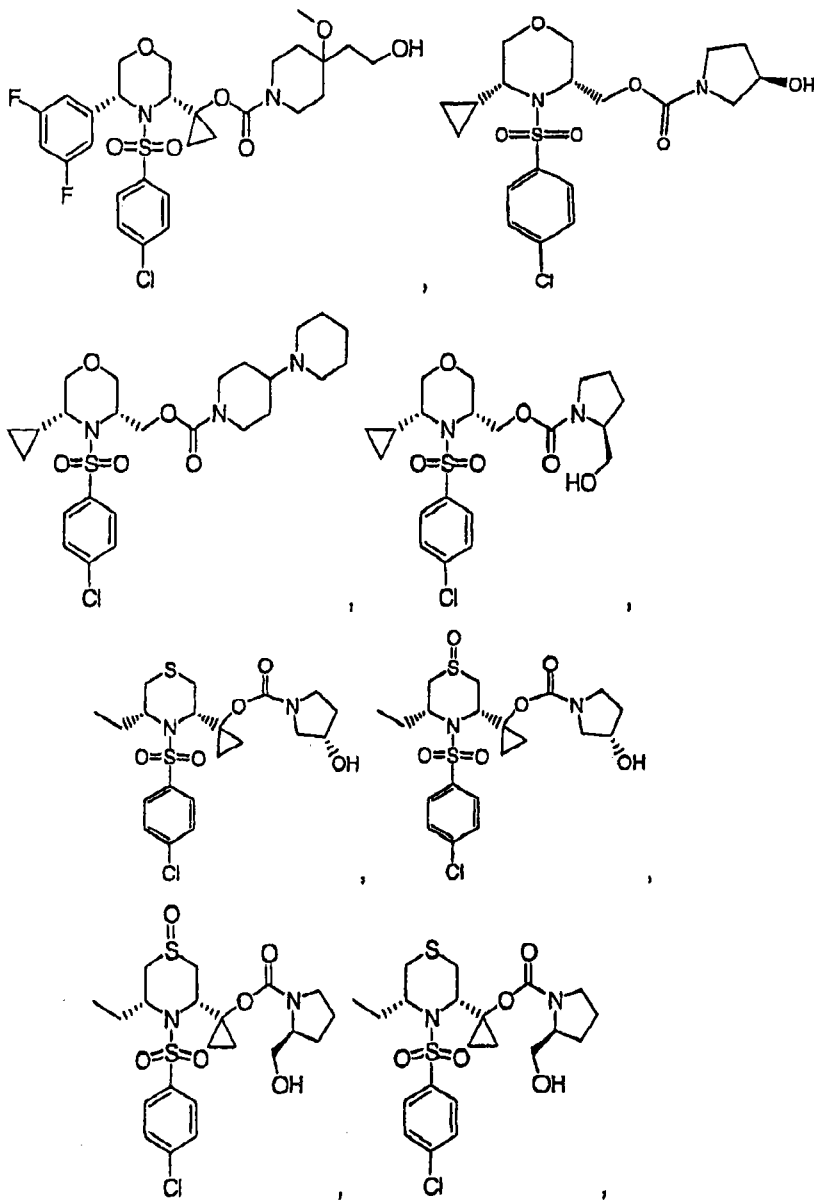


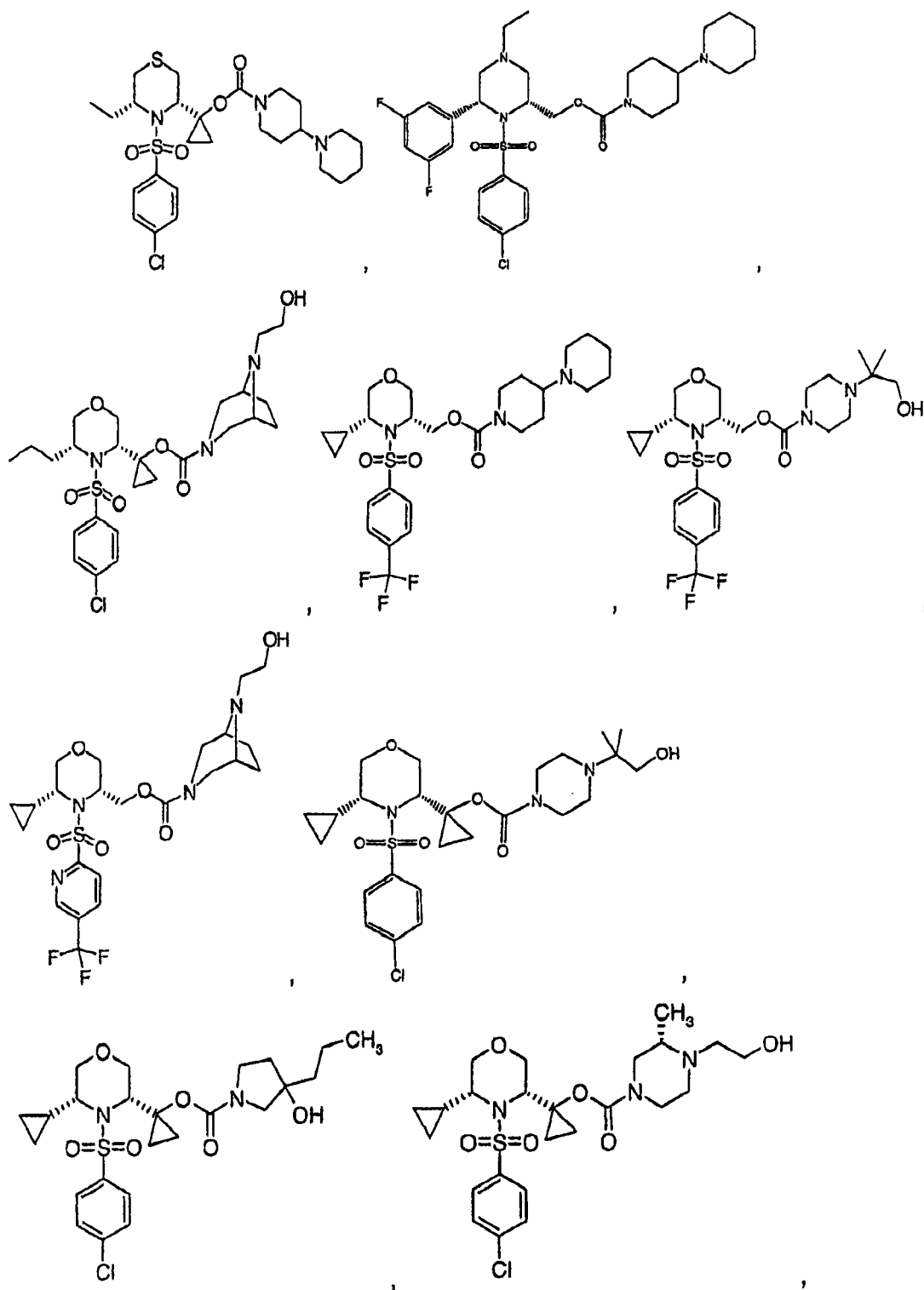
16. 权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物，所述化合物选自下列化合物：

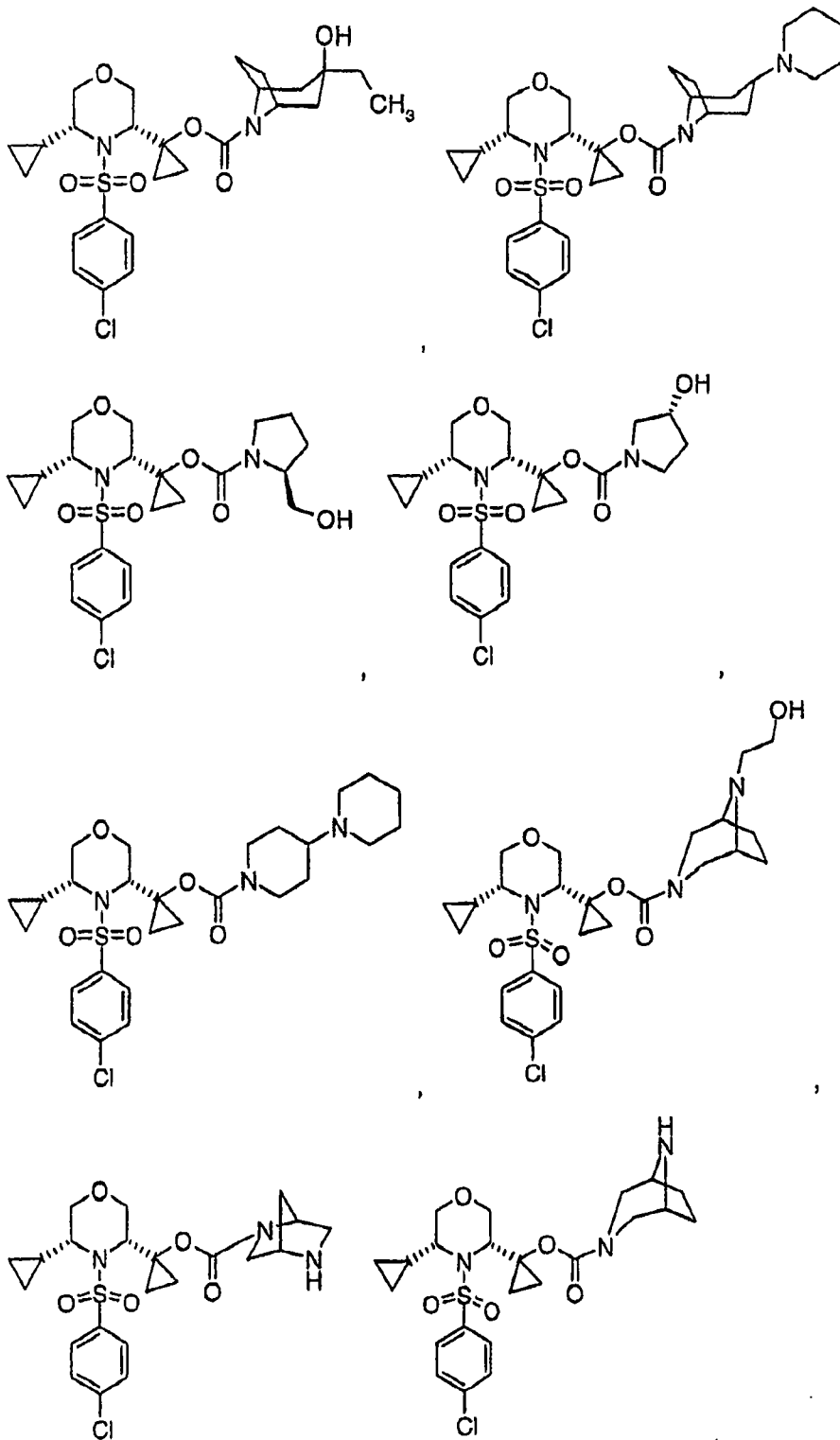


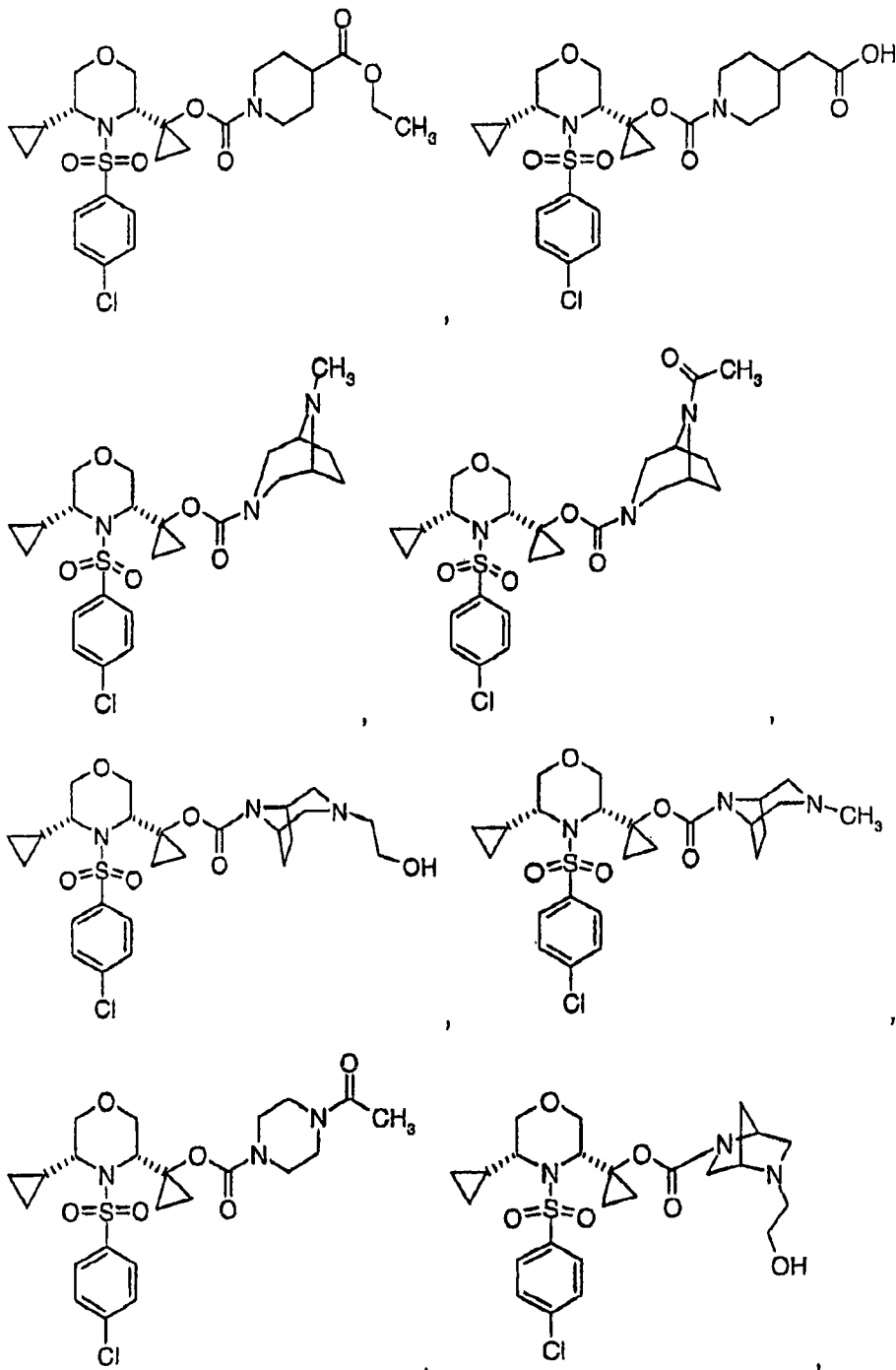


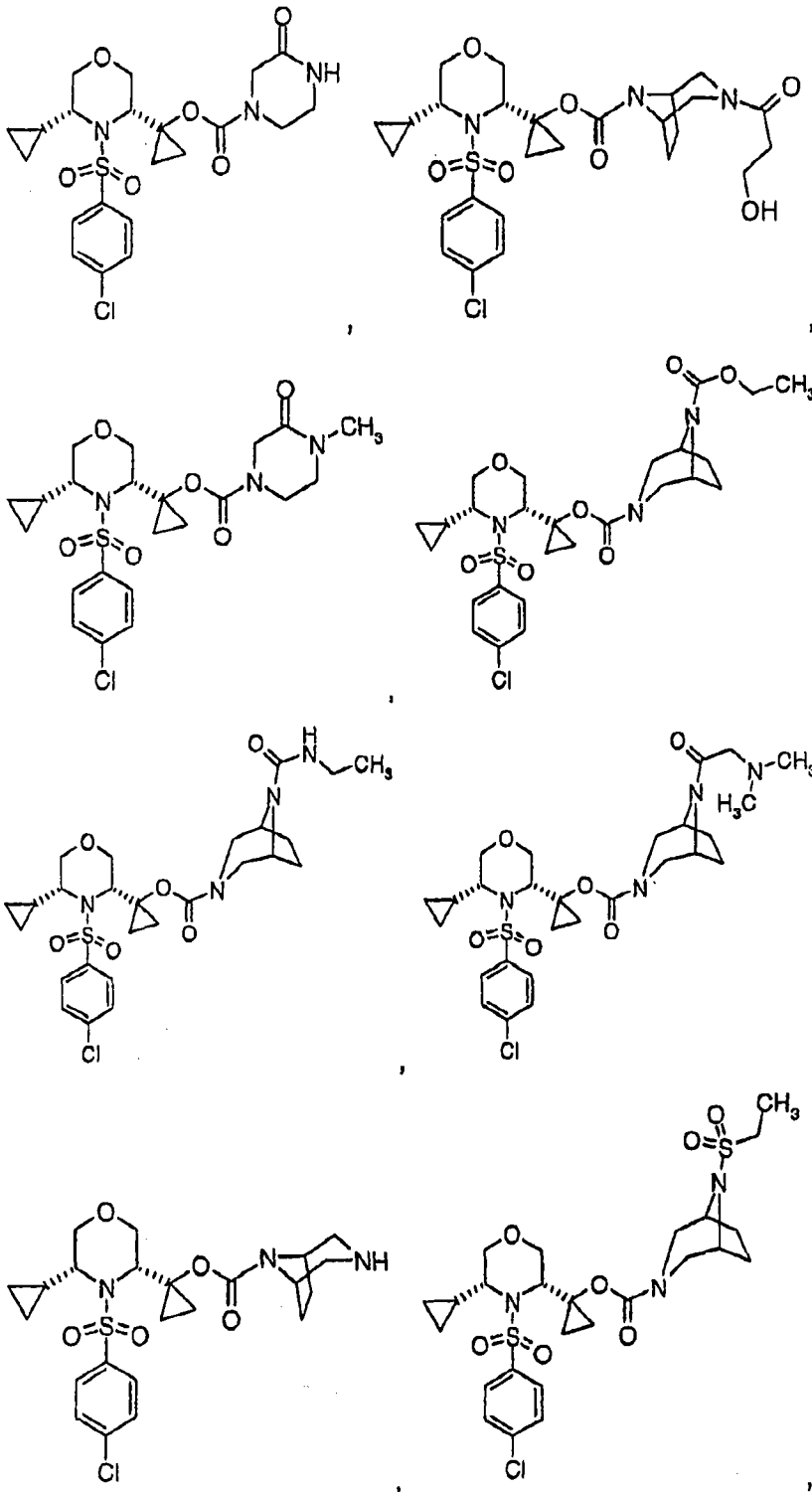


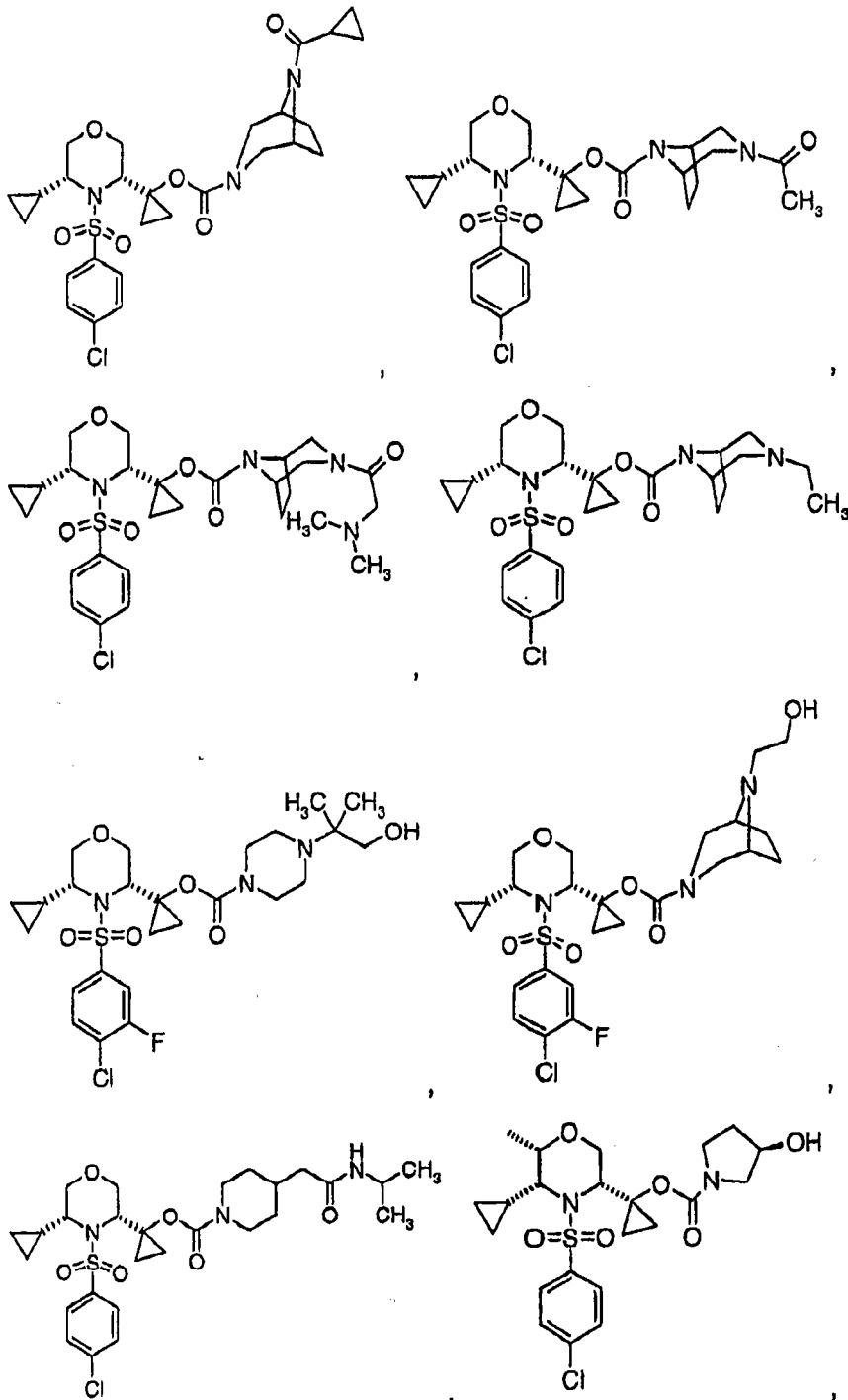


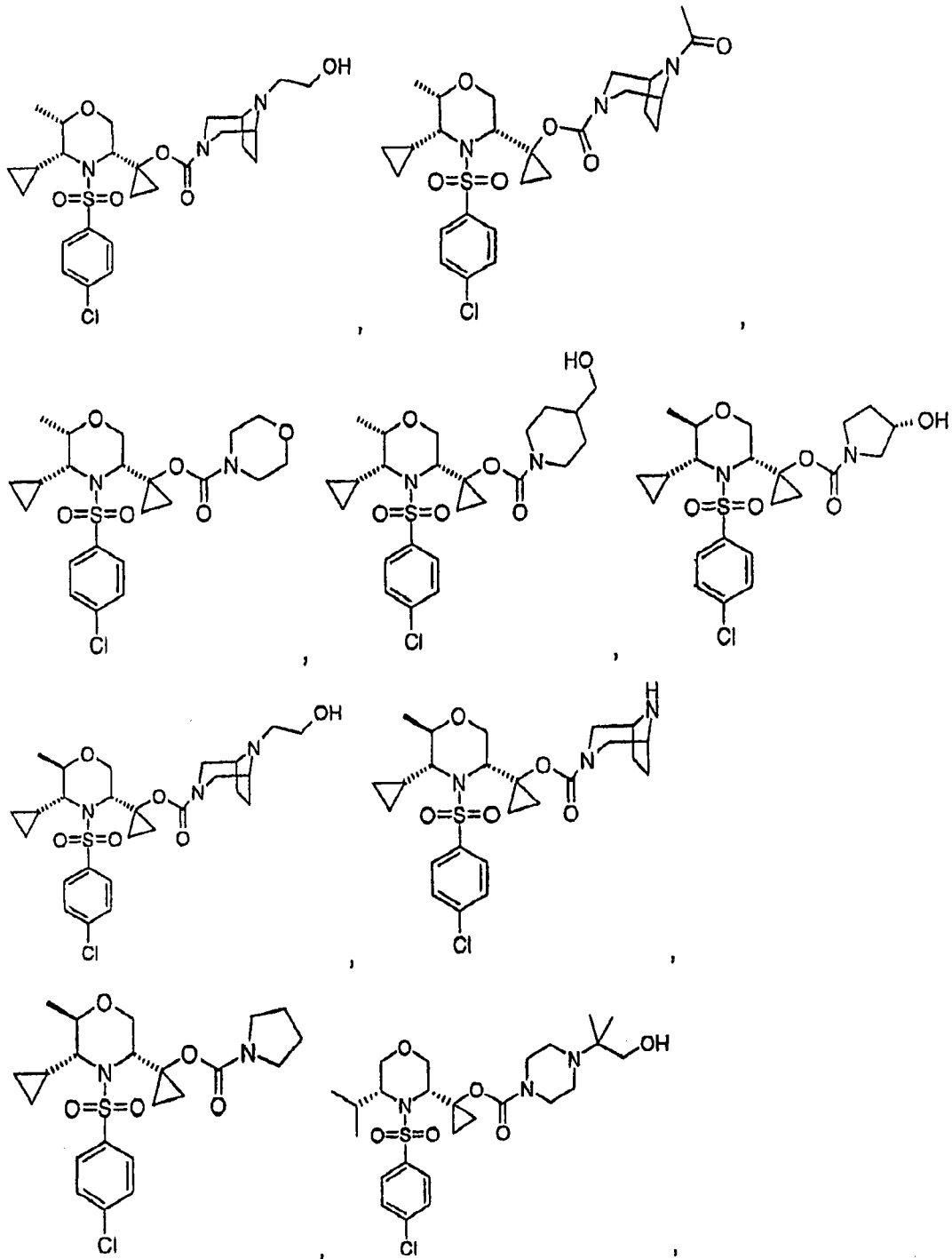


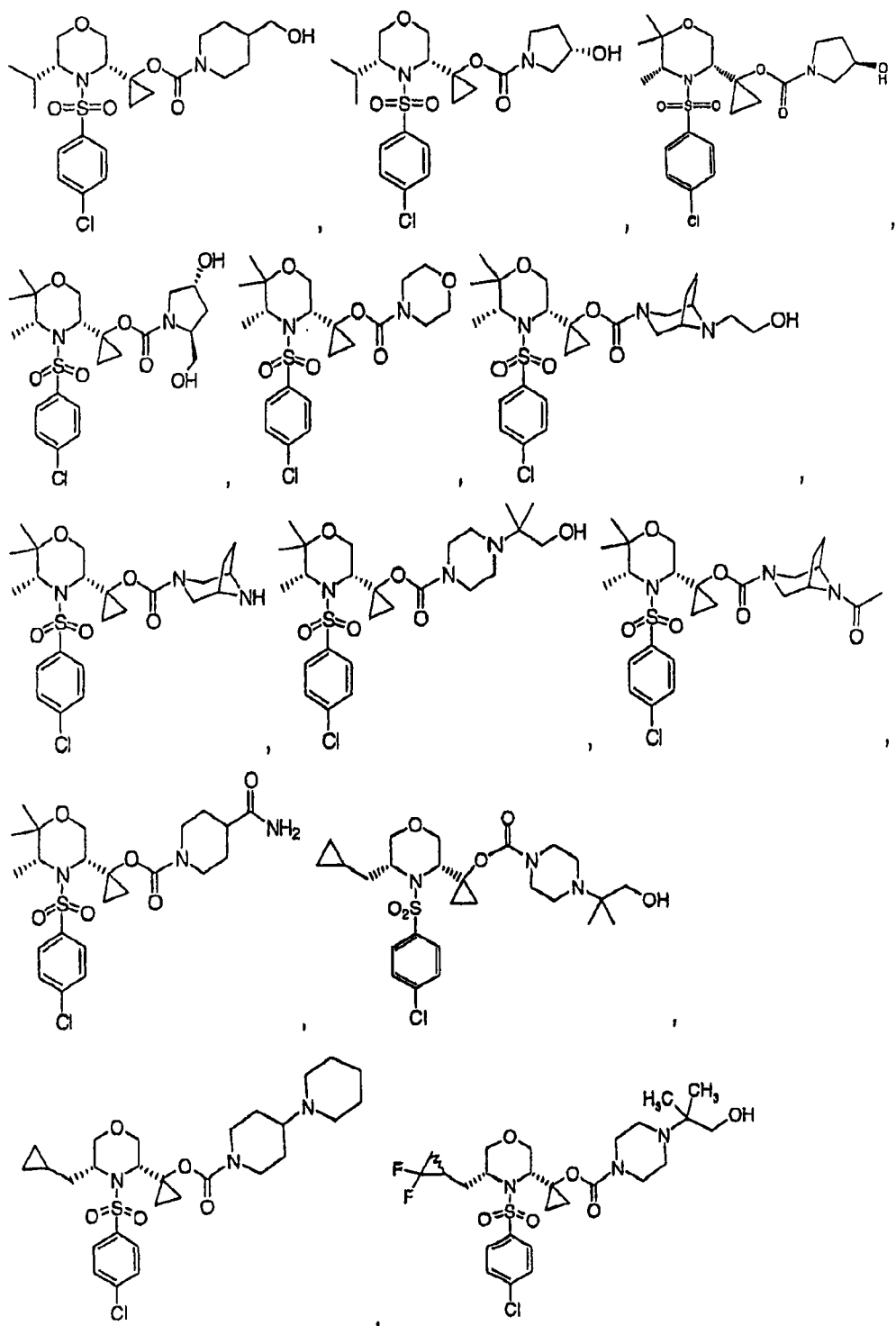




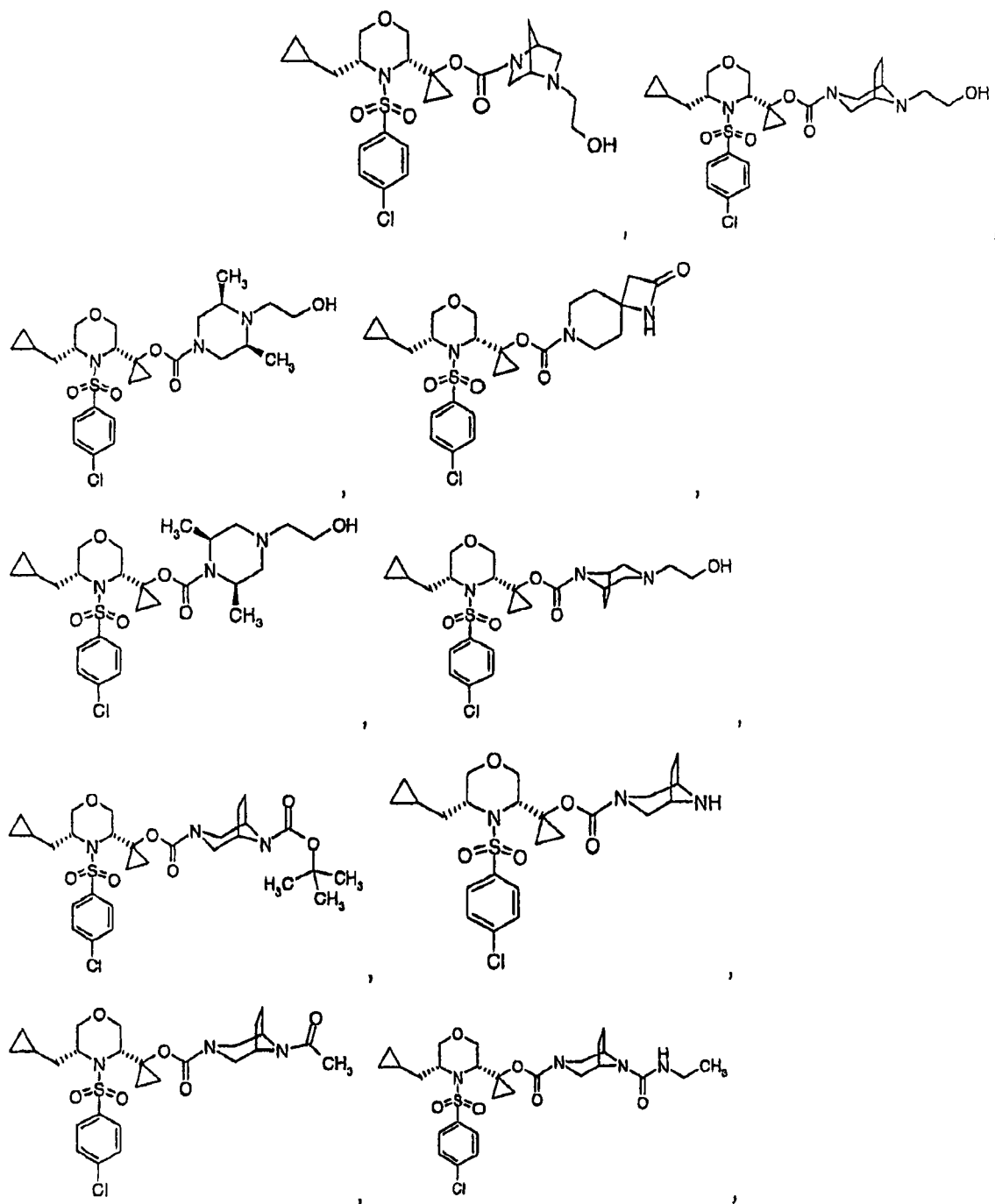


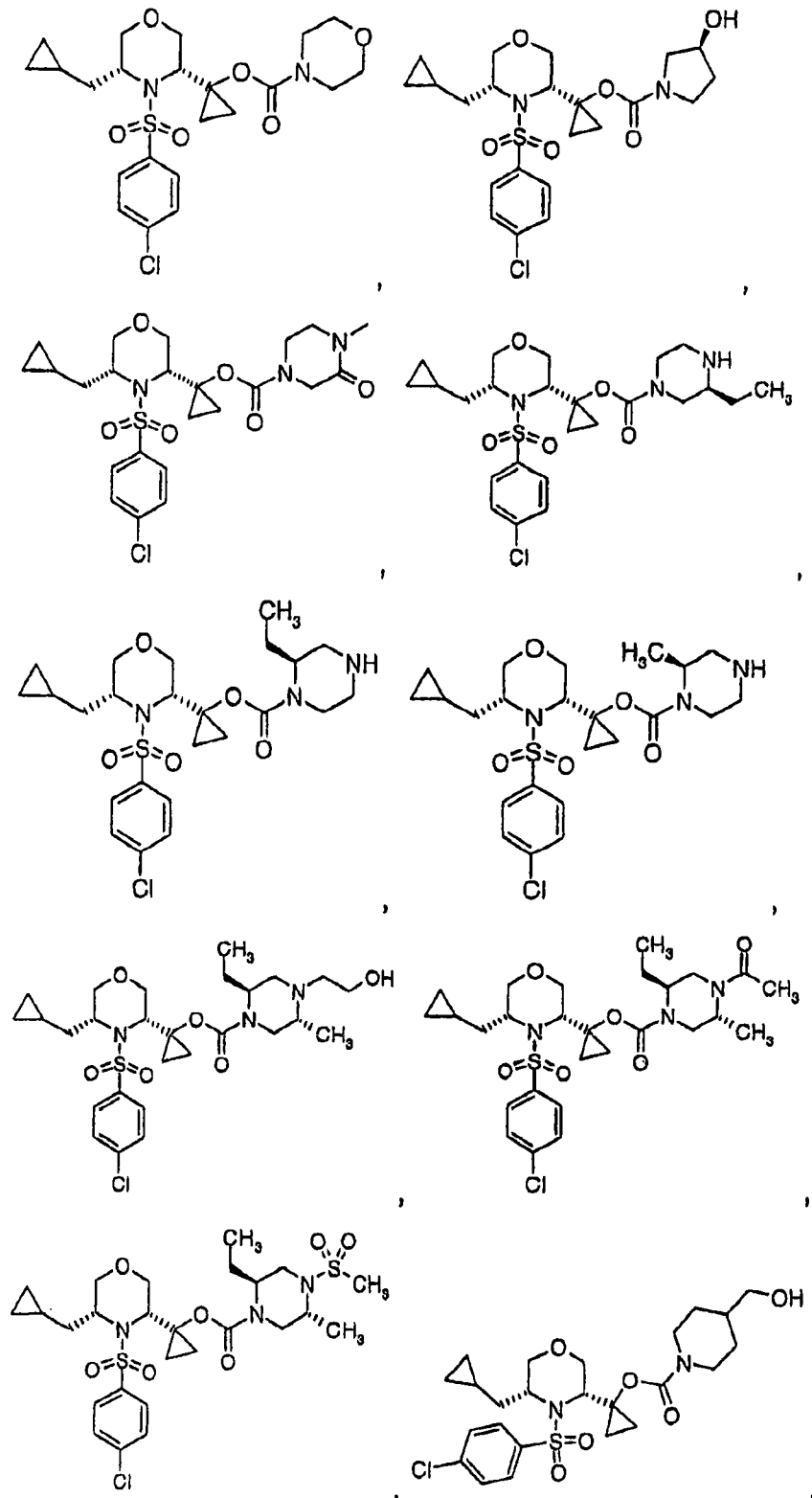


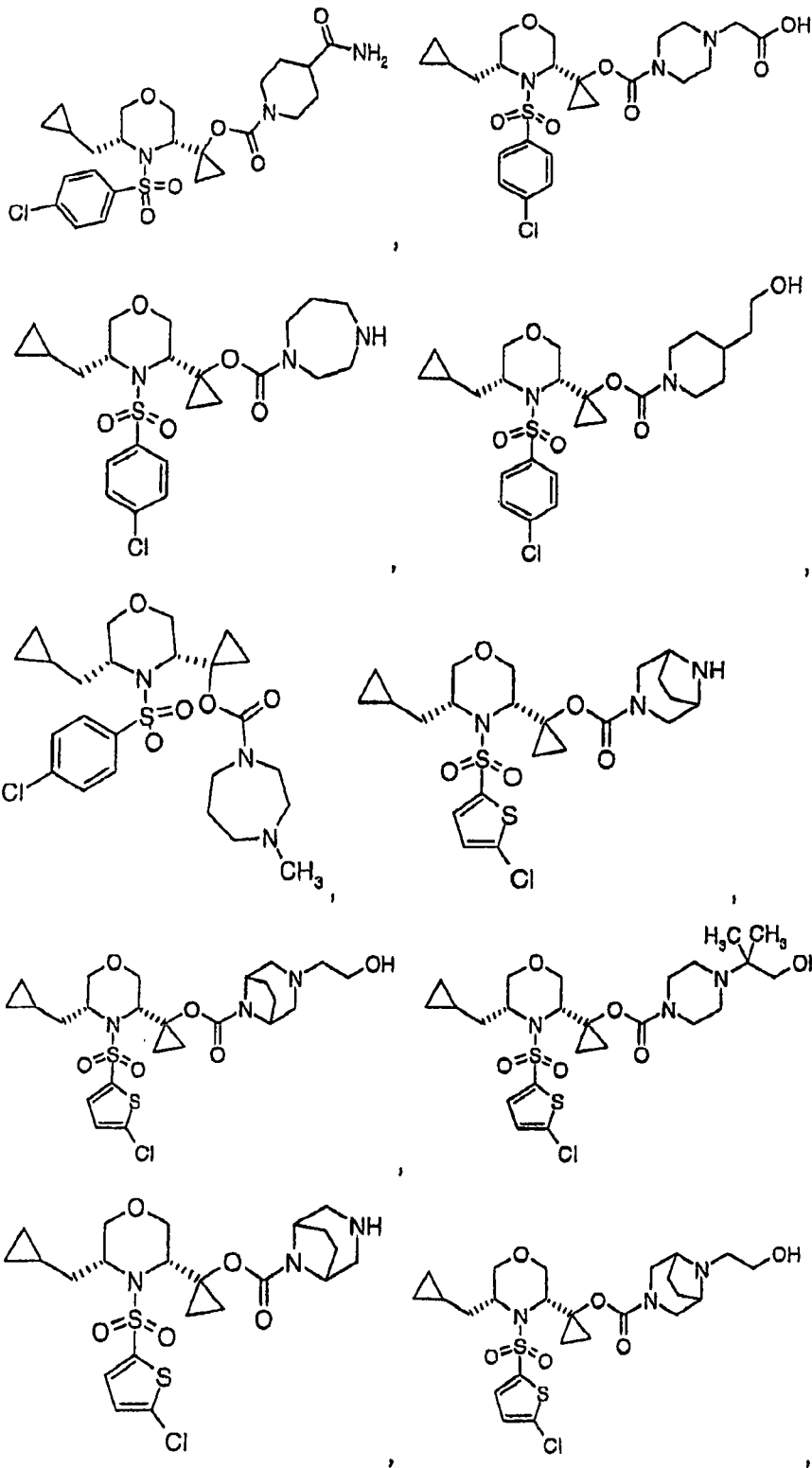


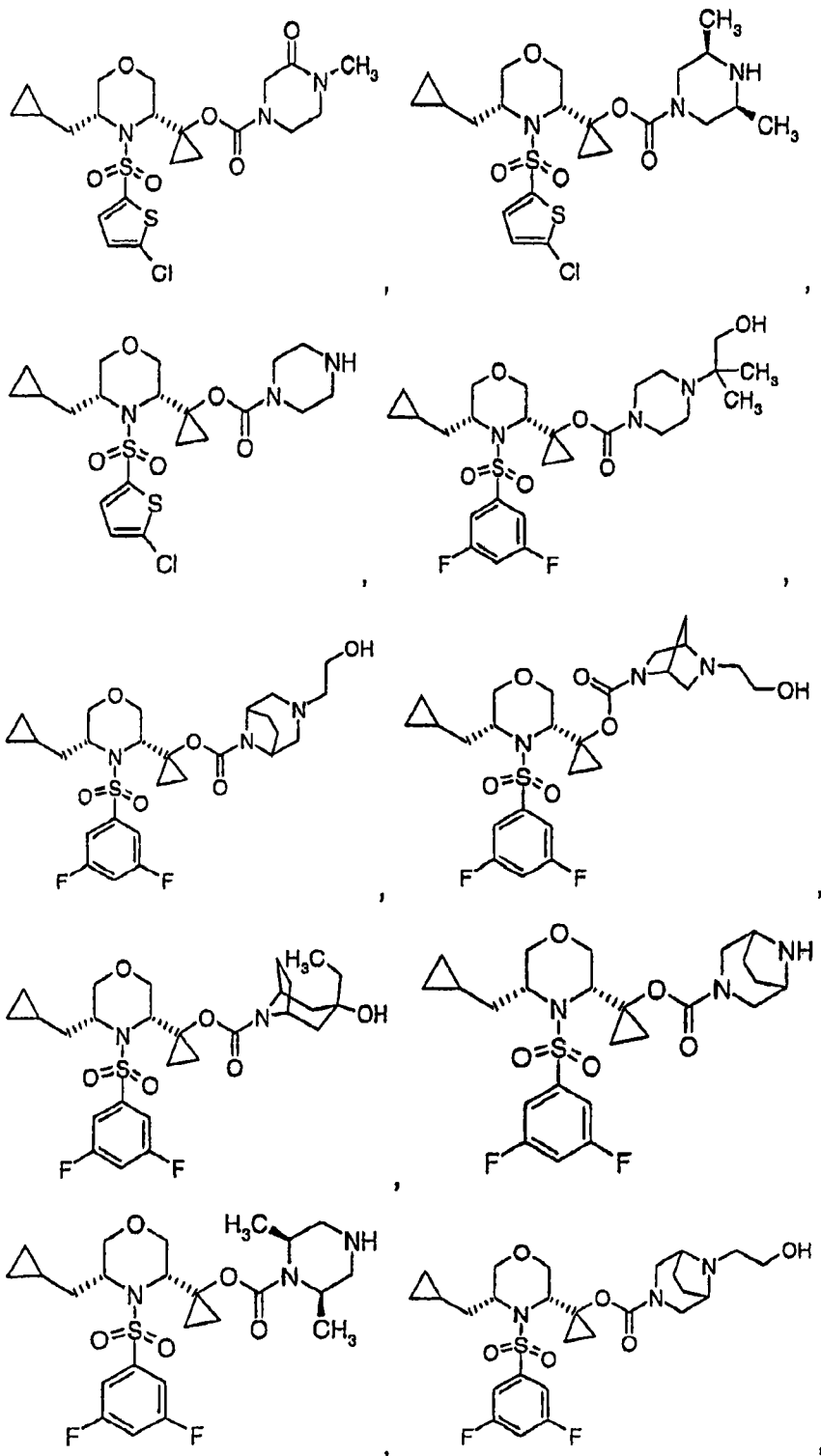


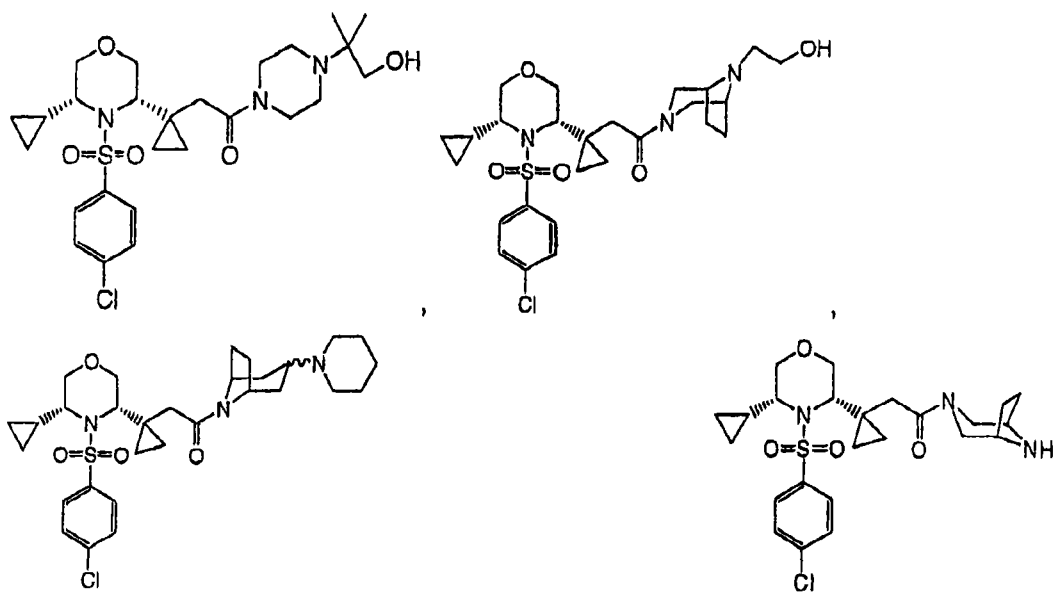
(均为非对映异构体)



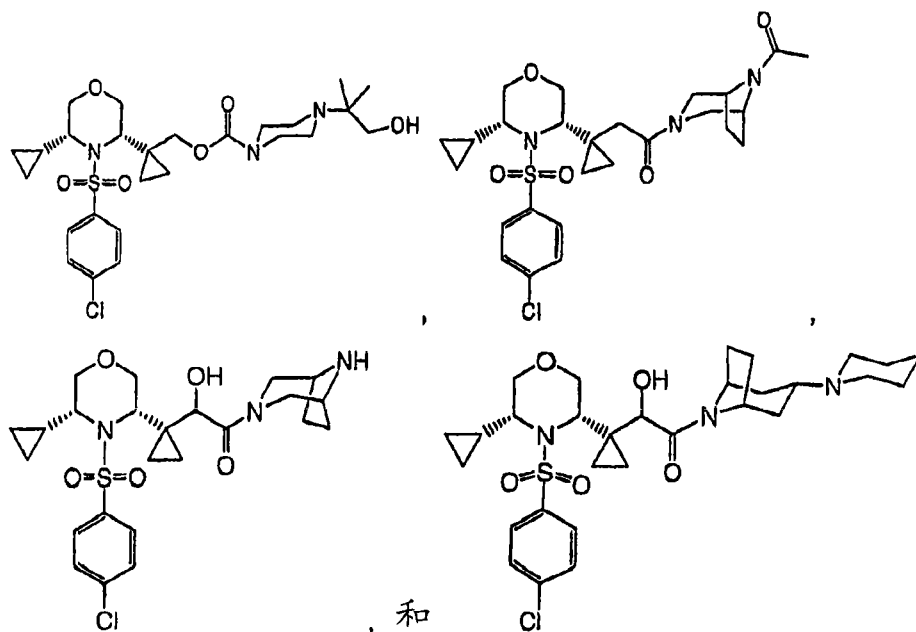




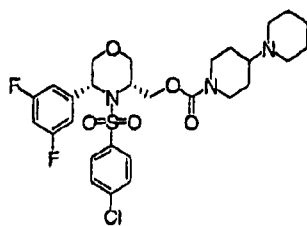




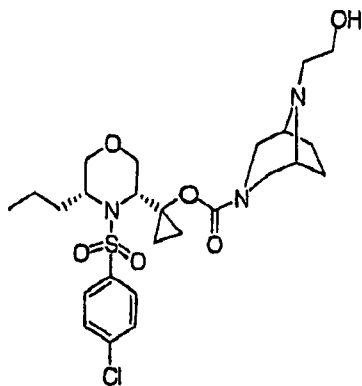
(均为非对映异构体)



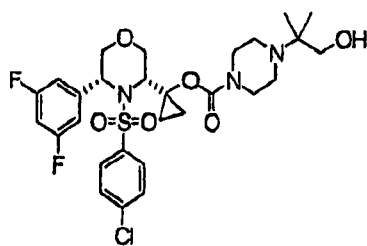
17. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



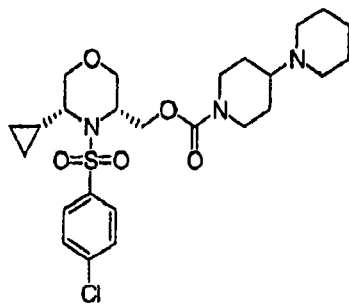
18. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



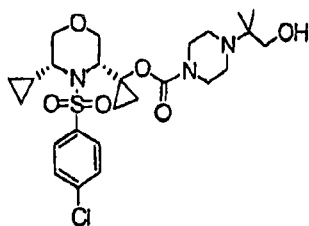
19. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



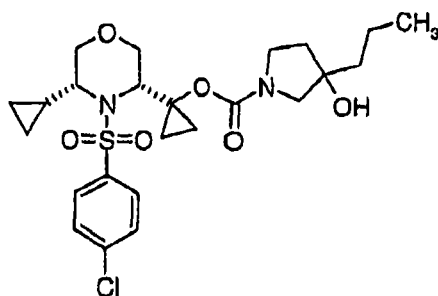
20. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



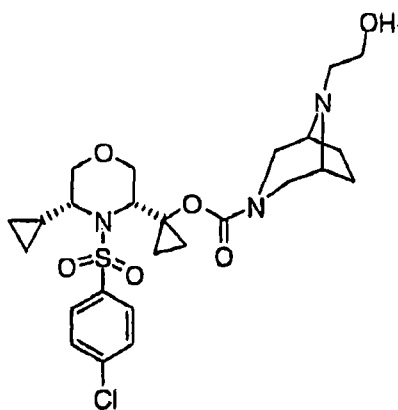
21. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



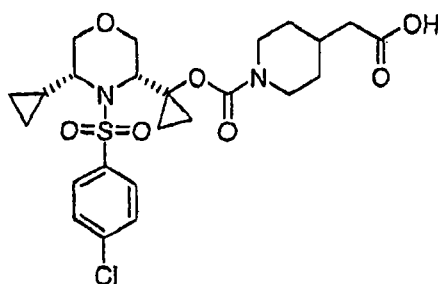
22. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



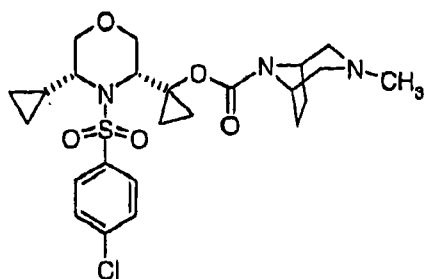
23. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



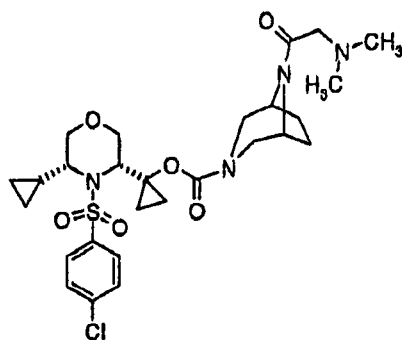
24. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



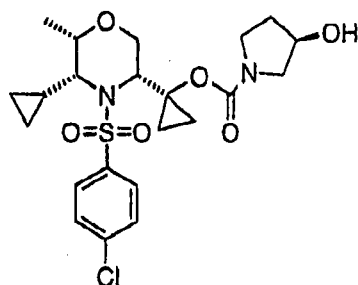
25. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



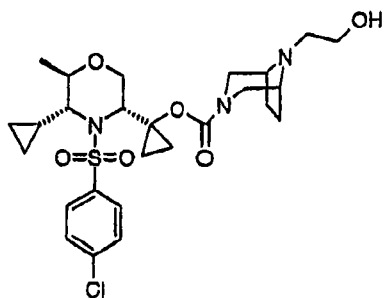
26. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



27. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:

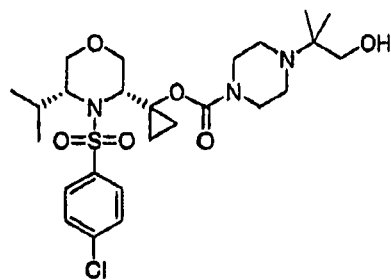


28. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:

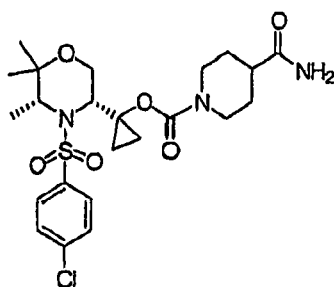


29. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:

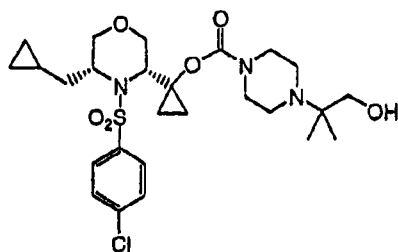
剂合物:



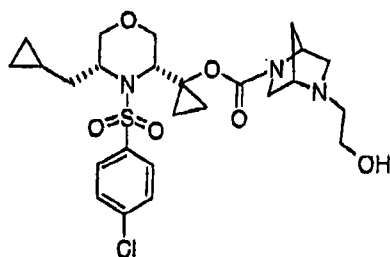
30. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



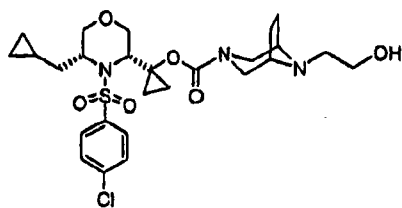
31. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



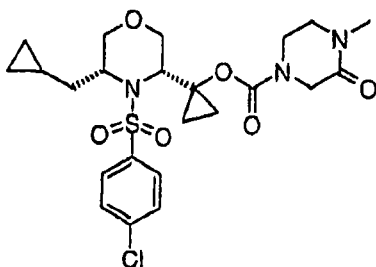
32. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



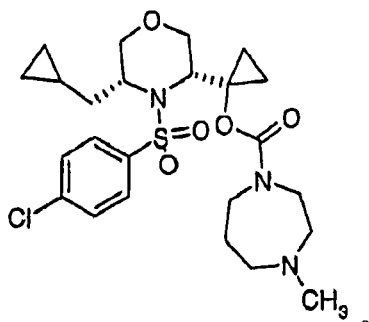
33. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



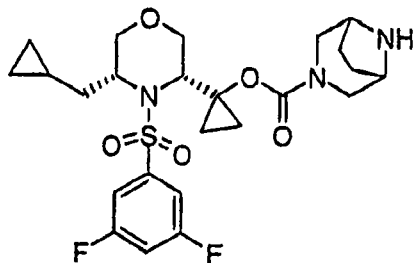
34. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



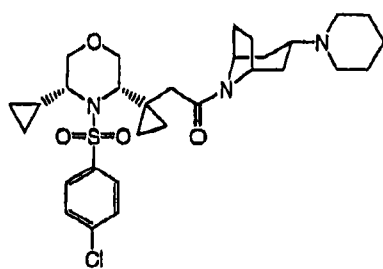
35. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



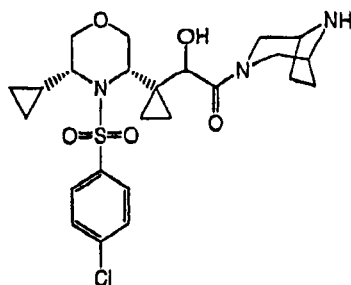
36. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



37. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



38. 一种具有下列结构的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物:



39. 一种药物组合物, 该组合物包含至少一种权利要求 1 的化合物和至少一种药学上可接受的载体。

40. 一种抑制需要这种治疗的患者的 γ -分泌酶的方法, 该方法包括给予所述患者治疗有效量的一种或多种权利要求 1 的化合物。

41. 一种治疗需要这种治疗的患者的一种或多种神经变性性疾病的方法, 该方法包括给予所述患者治疗有效量的一种或多种权利要求 1 的化合物。

42. 一种抑制需要这种治疗的患者的 β 淀粉样蛋白沉积的方法, 该方法包括给予所述患者治疗有效量的一种或多种权利要求 1 的化合物。

43. 一种治疗需要这种治疗的患者的阿尔茨海默病的方法, 该方法包括给予所述患者治疗有效量的一种或多种权利要求 1 的化合物。

44. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物为纯化形式。

作为 γ -分泌酶抑制剂的取代的N-芳基磺酰基杂环胺

本申请是以下申请的分案申请：申请号 200580028422.9 (PCT/US2005/023187)，申请日 2005 年 6 月 28 日，名称“作为 γ -分泌酶抑制剂的取代的 N-芳基磺酰基杂环胺”。

本申请要求 2004 年 6 月 30 日申请的美国临时申请 60/584,010 的优先权。

技术领域

本发明涉及用于治疗 and 预防阿尔茨海默病和其它与淀粉样蛋白沉积相关的疾病的化合物。具体地说，本发明涉及用于这类治疗或预防的 N-芳基磺酰基杂环胺化合物。

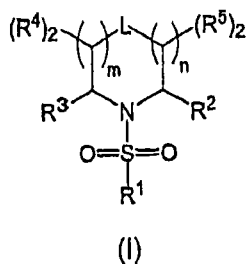
背景技术

2000 年 8 月 13 日公布的 WO 00/50391 公开了具有磺酰胺部分的化合物，它们用于治疗 and 预防阿尔茨海默病和其它与淀粉样蛋白沉积相关的疾病。

鉴于目前人们对神经变性性疾病(例如阿尔茨海默病)的治疗或预防的关注，所以用于这类治疗或预防的化合物是受本领域欢迎的贡献，而本发明提供了这类化合物。

发明内容

本发明提供为 γ -分泌酶抑制剂(如拮抗剂)的下式 I 的化合物或其药学上可接受的盐和/或溶剂合物：



其中：

L 为 -O-、-N(R⁶)-、-S-、-S(O)-或-S(O₂)-；

R¹ 选自未取代的芳基、被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的芳基、未取代的杂芳基和被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的杂芳基；

R² 选自烷基、被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的烷基、-C(O)-Y、-X-C(O)-Y、-亚烷基-X-C(O)-Y、-亚烷基-C(O)-Y、-亚烷基-亚环烷基-X-C(O)-Y、-亚烷基-亚环烷基-C(O)-Y、-亚环烷基-亚烷基-X-C(O)-Y、-亚环烷基-亚烷基-C(O)-Y、亚烷基部分被一个或多个羟基取代的-亚环烷基-亚烷基-C(O)-Y、-亚环烷基-X-C(O)-Y、-亚环烷基-C(O)-Y、-亚烷基-亚环烷基-亚烷基-X-C(O)-Y、-亚烷基-亚环烷基-亚烷基-C(O)-Y、未取代的芳基、被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的芳基、未取代的杂芳基和被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的杂芳基；

R³ 选自未取代的芳基、被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的芳基、未取代的杂芳基、被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的杂芳基、未取代的烷基、被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的烷基、未取代的环烷基、被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基取代的环烷基、亚烷基-环烷基、环烷基部分被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基独立取代的亚烷基-环烷基、未取代的芳基烷基、芳基部分任选被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基独立取代的芳基烷基、未取代的芳基环烷基、芳基部分被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基独立取代的芳基环烷基、未取代的杂芳基烷基、杂芳基部分被一个或多个相同或不同的 R⁷ 取代基独立取代的杂芳基烷基、未取代的杂芳基环烷

基、杂芳基部分被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的杂芳基环烷基、未取代的芳基杂环烷基、芳基部分被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的芳基杂环烷基和未取代的烷氧基烷基；

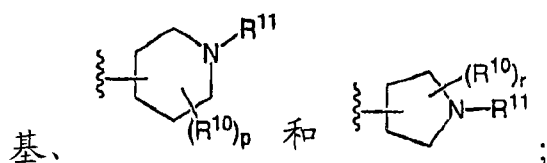
R^4 和 R^5 各自独立选自 H、烷基和被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的烷基；或者

R^3 和 R^4 与它们所连接的碳原子一起构成 4-8 元环烷基环或杂环烷基环；

R^6 选自 H、烷基、被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的烷基、未取代的芳基和被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的芳基；

R^7 选自卤素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、烷基、被 1-4 个羟基取代的烷基、 $-O$ -烷基、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基) $_2$ 、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (芳基) $_2$ 、 $-N$ (芳基)(烷基)、 $-C(O)O$ -烷基、 $-$ 亚烷基- NH (烷基)、 $-$ 亚烷基- N (烷基) $_2$ 、 $-$ 亚烷基- NH (芳基)、 $-$ 亚烷基- N (芳基) $_2$ 、 $-$ 亚烷基- N (芳基)(烷基)、 $-NHC(O)$ -烷基、 $-N$ (烷基) $C(O)$ -烷基、 $-N$ (芳基) $C(O)$ -烷基、 $-NHC(O)$ -芳基、 $-N$ (烷基) $C(O)$ -芳基、 $-N$ (芳基) $C(O)$ -芳基、 $-NHC(O)$ -杂芳基、 $-N$ (烷基) $C(O)$ -杂芳基、 $-N$ (芳基) $C(O)$ -杂芳基、 $-NHC(O)-NH_2$ 、 $-NHC(O)-NH$ (烷基)、 $-NHC(O)-N$ (烷基) $_2$ 、 $-NHC(O)-NH$ (芳基)、 $-NHC(O)-N$ (芳基) $_2$ 、 $-NHC(O)-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (烷基) $C(O)-NH_2$ 、 $-N$ (烷基) $C(O)-NH$ (烷基)、 $-N$ (烷基) $C(O)-N$ (烷基) $_2$ 、 $-N$ (烷基) $C(O)-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基) $C(O)-N$ (芳基) $_2$ 、 $-N$ (烷基) $C(O)-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (芳基) $C(O)-NH_2$ 、 $-N$ (芳基) $C(O)-NH$ (烷基)、 $-N$ (芳基) $C(O)-N$ (烷基) $_2$ 、 $-N$ (芳基) $C(O)-NH$ (芳基)、 $-N$ (芳基) $C(O)-N$ (芳基) $_2$ 和 $-N$ (芳基) $C(O)-N$ (烷基)(芳基)；

R^8 和 R^9 各自独立选自 H、烷基、环烷基、芳基烷基、杂芳基烷



各个 R^{10} 独立选自 H、-OH、烷基、被 1-4 个羟基取代的烷基、-O-烷基、被 1-4 个羟基取代的-O-烷基、环烷基、被 1-4 个羟基取代的环烷基、-C(O)O-烷基、-亚烷基-C(O)-OH、未取代的杂环烷基、被一个或多个 R^7 基团取代的杂环烷基、-亚烷基-C(O)-NH₂、-亚烷基-C(O)-NH(烷基)、-亚烷基-C(O)-N(烷基)₂、-亚烷基-C(O)-NH(烷基)、-亚烷基-C(O)-N(烷基)₂、-亚烷基-C(O)-N(烷基)(芳基)、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(烷基)、-C(O)-N(烷基)₂、-C(O)-NH(芳基)、-C(O)-N(芳基)₂、-C(O)-N(烷基)(芳基)、-亚烷基-C(O)-O-环烷基、-O-环烷基和被 1-4 个羟基取代的-O-环烷基；或者

两个 R^{10} 基团与它们所连接的环碳原子一起构成 4-7 元环烷基环或杂环烷基环；或者

两个 R^{10} 基团与它们所连接的环碳原子一起构成羰基；

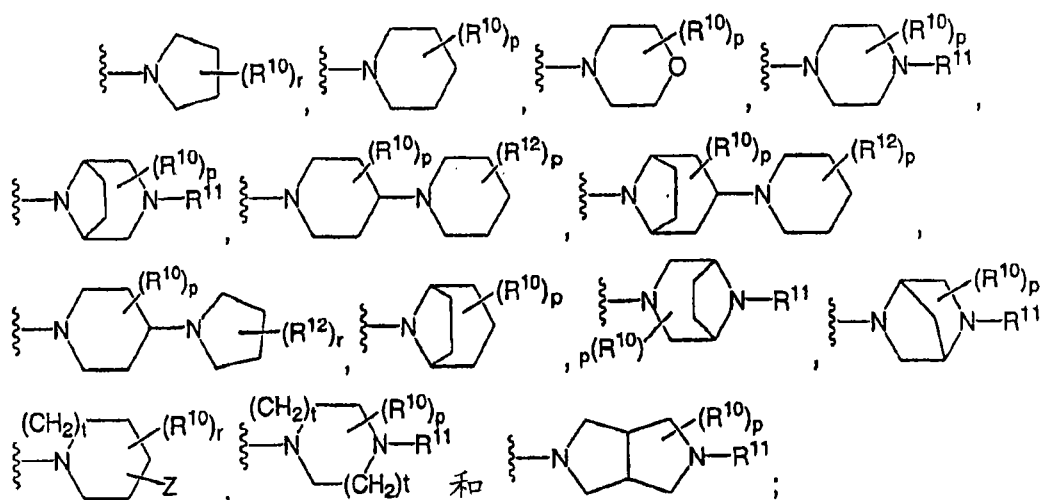
R^{11} 为 H、烷基、被 1-4 个羟基取代的烷基、环烷基、被 1-4 个羟基取代的环烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、-C(O)O-烷基、-C(O)-烷基、烷基部分被一个或多个羟基取代的-C(O)-烷基、-C(O)-环烷基、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(烷基)、-C(O)-N(烷基)₂、-C(O)-NH(芳基)、-C(O)-N(芳基)₂、-C(O)-N(烷基)(芳基)、-C(O)-亚烷基-NH₂、-C(O)-亚烷基-NH(烷基)、-C(O)-亚烷基-N(烷基)₂、-C(O)-亚烷基-NH(芳基)、-C(O)-亚烷基-N(芳基)₂、-C(O)-亚烷基-N(烷基)(芳基)、-S(O₂)-烷基、-亚烷基-C(O)-OH、亚烷基-O-亚烷基-OH、未取代的芳基、被一个或多个 R^7 取代基独立取代的芳基、未取代的杂芳基、被一个或多个 R^7 取代基独立取代的杂芳基和-亚烷基-C(O)O-烷基；

X 选自 -O-、-N(R^6)-、-O-亚烷基-和-亚烷基-O-；

Y 选自 -NR⁸R⁹、-N(R^6)-(CH₂)_b-NR⁸R⁹ (其中 b 为 2-6 的整数)、未取代的芳基、被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的芳基、未取代的杂芳基、被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的杂芳基、烷基、环烷基、未取代的芳基烷基、芳基部分被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的芳基烷基、未取代的芳基环烷基、芳

基部分被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的芳基环烷基、未取代的杂芳基烷基、杂芳基部分被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的杂芳基烷基、未取代的杂芳基环烷基、杂芳基部分被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的杂芳基环烷基、未取代的杂环烷基、被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的杂环烷基、未取代的芳基杂环烷基和芳基部分被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基独立取代的芳基杂环烷基；或者

Y 选自下列基团：



Z 选自 H、-OH、-O-烷基、未取代的杂环烷基、任选被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代基独立取代的杂环烷基、 $-NR^8R^9$ 、 $-NR^8R^{13}$ 、未取代的苯并稠合杂环烷基和苯环或杂环烷基部分任选被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代基独立取代的苯并稠合杂环烷基；

各个 R^{12} 独立地为 H 或烷基；

R^{13} 选自 H、未取代的杂环烷基、被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代基独立取代的杂环烷基、未取代的芳基烷基、芳基部分被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代基独立取代的芳基烷基、未取代的杂芳基烷基、杂芳基部分任选被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代基独立取代的杂芳基烷基、未取代的环烷基、任选被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代基独立取代的环烷基、未取代的-亚烷基-环烷基、环烷基部分被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代基独立取代的-亚烷基-环烷基、未

取代的-亚烷基-杂环烷基和杂环烷基部分被一个或多个相同或不同的 R^{14} 取代基独立取代的-亚烷基-杂环烷基;

R^{14} 选自卤素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-O$ -烷基、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)$ -烷基、 $-C(O)$ -芳基、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)O$ -烷基、 $-O$ -亚烷基- $-NR^8R^9$ 、 $-O$ -亚烷基- $-C(O)O$ -烷基、 $-N(R^8)C(O)$ -烷基、 $-N(R^8)C(O)$ -芳基、 $-N(R^8)C(O)$ -杂芳基、 $-N(R^8)C(O)NR^8R^9$ 、哌啶基、吡咯烷基、芳基、杂芳基和 $-O-CH_2-CH_2-O-$ ，其中所述 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 中的两个氧原子均连接在相同的碳原子上，前提条件是芳基和杂芳基部分不被 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 基团所取代;

m 和 n 可以相同或不同，并且为 0-3 的整数;

p 为 1-4 的整数;

r 为 1-3 的整数;

t 为 0-2 的整数。

本发明还提供药物组合物，该组合物含有效量的一种或多种式 I 化合物和至少一种药学上可接受的载体。

本发明还提供抑制 γ -分泌酶的方法，该方法包括对需要治疗的患者给予有效量(即治疗有效量)的一种或多种式 I 化合物。

本发明还提供治疗一种或多种神经变性性疾病的方法，该方法包括对需要治疗的患者给予有效量(即治疗有效量)的一种或多种式 I 化合物。

本发明还提供抑制淀粉样蛋白(例如淀粉样蛋白 β)在神经组织(如脑)内、神经组织上或神经组织周围沉积的方法，该方法包括对需要治疗的患者给予有效量(即治疗有效量)的一种或多种式 I 化合物。

本发明还提供治疗阿尔茨海默病的方法，该方法包括对需要治疗的患者给予有效量(即治疗有效量)的一种或多种式 I 化合物。

具体实施方式

本发明第一个实施方案涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐和

/或溶剂合物。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R^1 为被一个或多个 R^7 取代基取代的芳基或杂芳基;

R^2 为 $-(C_0-C_6)$ 亚烷基- (C_3-C_6) 亚环烷基- (C_0-C_6) 亚烷基- $X-C(O)-Y$ 、 $-(C_0-C_6)$ 亚烷基- (C_3-C_6) 亚环烷基- (C_0-C_6) 亚烷基- $C(O)-Y$ 或亚烷基部分被一个或多个羟基取代的 $-(C_3-C_6)$ 亚环烷基- (C_1-C_6) 亚烷基- $C(O)-Y$;

R^3 为芳基烷基或环烷基, 它们可为未取代的基团或者被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基取代的基团;

L 为 $-O-$ 或 $-N(R^6)-$;

X 为 $-O-$ 或 $-N(R^6)-$;

m 和 n 独立地为 0、1 或 2, 前提条件是 $m+n$ 为 1 或 2。

在式 I 化合物的另一实施方案中, m 和 n 均为 1;

各个 R^4 和 R^5 为 H;

R^1 为被一个或多个 R^7 取代基取代的苯基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R^1 为被一个或多个 R^7 取代基取代的苯基、吡啶基或噻吩基;

R^2 为 $-(C_1-C_6)$ 亚烷基- $X-C(O)-Y$ 、 $-(C_3-C_6)$ 亚环烷基- $X-C(O)-Y$ 、 $-(C_3-C_6)$ 亚环烷基- (C_1-C_6) 亚烷基- $C(O)-Y$ 或 (C_1-C_6) 亚烷基部分被一个或多个羟基取代的 $-(C_3-C_6)$ 亚环烷基- (C_1-C_6) 亚烷基- $C(O)-Y$;

R^3 为苯基乙基、正丙基、异丙基、环丙基或 $-CH_2-$ 环丙基, 它们可为未取代的基团或者被一个或多个相同或不同的 R^7 取代基取代的基团;

L 为 $-O-$ 或 $-N(R^6)-$;

X 为 $-O-$ 或 $-N(R^6)-$;

m 和 n 均为 1。

在式 I 化合物的另一实施方案中, L 为 $-O-$ 。

在式 I 化合物的另一实施方案中, L 为 $-NH-$ 。

在式 I 化合物的另一实施方案中, L 为 $-N((C_1-C_6)$ 烷基)。

在式 I 化合物的另一实施方案中, L 为-S-。

在式 I 化合物的另一实施方案中, L 为-S(O)-。

在式 I 化合物的另一实施方案中, L 为-S(O)₂-。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R² 选自 -(C₁-C₆) 亚烷基-X-C(O)-Y、-(C₀-C₆) 亚烷基-(C₃-C₆) 亚环烷基-(C₀-C₆) 亚烷基-X-C(O)-Y 和-(C₀-C₆) 亚烷基-(C₃-C₆) 亚环烷基-(C₀-C₆) 亚烷基-C(O)-Y。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R² 为-CH₂-X-C(O)-Y。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R² 为-CH₂-O-C(O)-Y。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R² 为-1,1-亚环丙基-O-C(O)-Y。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R² 为-1,1-亚环丙基-CH₂-C(O)-Y 或-1,1-亚环丙基-CH(OH)-C(O)-Y。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R³ 为被一个或多个 R⁷ 取代基取代的苯基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R³ 为环烷基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R³ 为环丙基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R³ 为烷基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R³ 为甲基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R³ 为乙基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R³ 为丙基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R³ 为异丙基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R³ 为正丙基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R³ 为 3,5-二氟苯基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R³ 为环丙基。

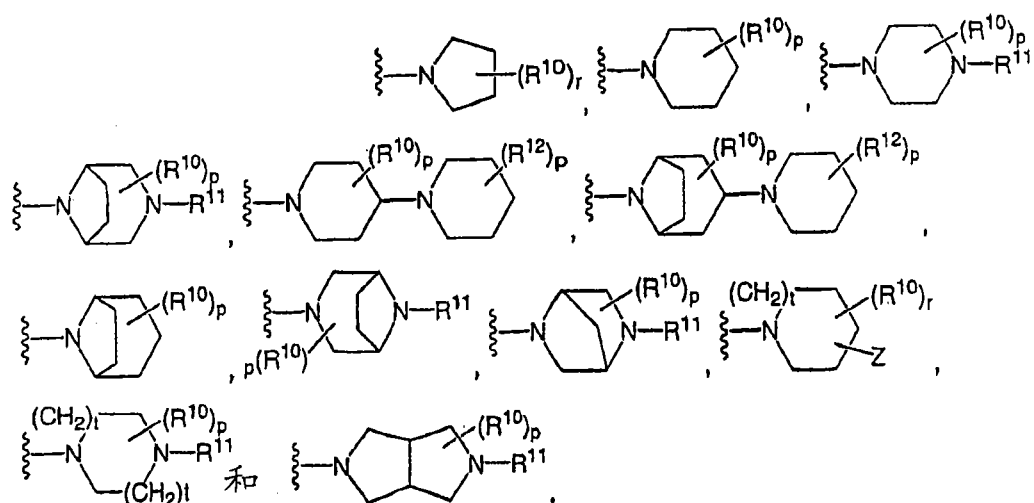
在式 I 化合物的另一实施方案中, R³ 为-CH₂-环丙基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R³ 为-CH₂-(2,2-二氟环丙基)。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R¹ 为 4-氟苯基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R¹ 为对甲苯基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, Y 选自-NR⁸R⁹、



在式 I 化合物的另一实施方案中, 各个 R^4 独立地为 H 或甲基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, 各个 R^5 独立地为 H 或甲基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, 各个 R^4 为甲基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, 各个 R^4 和各个 R^5 为 H。

在式 I 化合物的另一实施方案中, 各个 R^4 和各个 R^5 独立选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基。

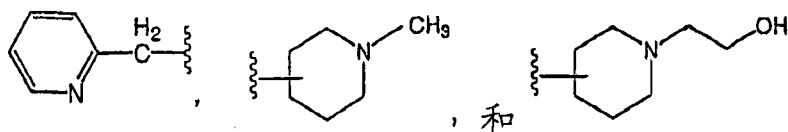
在式 I 化合物的另一实施方案中, R^3 和 R^4 与它们所连接的碳原子一起构成 4-8 元环烷基环或杂环烷基环。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R^6 选自 H、甲基、乙基、丙基、丁基、苯基、氯苯基、氟苯基、二氟苯基、三氟甲基苯基和双(三氟甲基)苯基。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R^7 选自氯、溴、氟、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、甲氧基、丙氧基、丁氧基、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH$ (甲基)、 $-N$ (甲基)₂、 $-NH$ (乙基)、 $-N$ (乙基)₂、 $-C(O)O$ -甲基、 $-C(O)O$ -乙基、 $-CH_2-N$ (甲基)₂、 $-CH_2-N$ (乙基)₂、 $-CH_2-NH_2$ 、 $-N$ (甲基) $C(O)$ -甲基、 $-NHC(O)$ -甲基、 $-N$ (甲基) $C(O)$ -苯基、 $-NHC(O)$ -苯基、 $-N$ (甲基) $C(O)$ -吡啶基、 $-NHC(O)$ -吡啶基、 $-N$ (甲基) $C(O)-N$ (甲基)₂、 $-N$ (甲基) $C(O)-NH_2$ 、 $-NHC(O)-N$ (甲基)₂ 和 $-NHC(O)-NH_2$ 。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R^8 和 R^9 独立选自 H、甲基、

乙基、丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基、



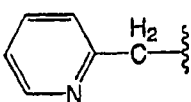
在式 I 化合物的另一实施方案中, 各个 R^{10} 独立选自 H、-OH、甲基、乙基、丙基、丁基、HO-CH₂-、HO-CH₂CH₂-、-C(CH₃)₂CH₂-OH、甲氧基、乙氧基、HO-CH₂-CH₂-O-、环戊基、环己基、羟基环戊基、羟基环己基、环戊基氧基、环己基氧基、羟基环戊基氧基、羟基环己基氧基、-C(O)-CH₃、-C(O)-CH₂CH₃、-CH₂-C(O)-OH、-CH₂CH₂-C(O)-OH、未取代的哌啶基、被一个或多个 R^7 取代基取代的哌啶基、哌嗪基、被一个或多个 R^7 取代基取代的哌嗪基、二氮杂环庚烷基、被一个或多个 R^7 取代基取代的二氮杂环庚烷基、-CH₂-C(O)-NH₂、-CH₂-C(O)-NH(CH₃)、-CH₂-C(O)-NH(CH₂CH₃)、-CH₂-C(O)-NH(CH(CH₃)₂)、-CH₂-C(O)-NH(苯基)、-CH₂-C(O)-N(CH₃)(苯基)、-CH₂-C(O)-N(CH₂CH₃)(苯基)、-CH₂-C(O)-N(苯基)₂、-CH₂-C(O)-N(CH₃)₂、-C(O)-NH(CH₃)、-C(O)-NH(CH₂CH₃)、-C(O)-NH(CH(CH₃)₂)、-C(O)-NH(苯基)、-C(O)-N(CH₃)(苯基)、-C(O)-N(CH₂CH₃)(苯基)、-C(O)-N(苯基)₂ 和 -C(O)-N(CH₃)₂。

在式 I 化合物的另一实施方案中, 两个 R^{10} 与它们所连接的环碳原子一起构成 4-7 元环烷基环或杂环烷基环。

在式 I 化合物的另一实施方案中, 两个 R^{10} 与它们所连接的环碳原子一起构成螺环稠合的内酰胺环。

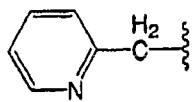
在式 I 化合物的另一实施方案中, 两个 R^{10} 与它们所连接的环碳原子一起构成螺环稠合的 4 元内酰胺环。

在式 I 化合物的另一实施方案中, R^{11} 选自 H、甲基、乙基、丙基、丁基、HO-CH₂-、HO-CH₂CH₂-、-C(CH₃)₂CH₂-OH、环戊基、环己基、羟基环戊基、羟基环己基、环戊基氧基、环己基氧基、羟基环戊基氧

基、羟基环己基氧基、苄基、、-C(O)O-甲基、-C(O)O-乙基、-C(O)-O-叔丁基、-C(O)-甲基、-C(O)-乙基、-C(O)-CH₂CH₂-OH、-C(O)-环丙基、-C(O)-环丁基、-C(O)-环戊基、-C(O)-环己基、-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(CH₃)、-C(O)-NH(CH₂CH₃)、-C(O)-N(CH₃)₂、-C(O)-N(CH₂CH₃)₂、-C(O)-NH(苯基)、-C(O)-N(苯基)₂、-C(O)-N(CH₃)(苯基)、-C(O)-CH₂-NH₂、-C(O)-CH₂-NH(CH₃)、-C(O)-CH₂-NH(CH₂CH₃)、-C(O)-CH₂-N(CH₃)₂、-C(O)-CH₂-N(CH₂CH₃)₂、-C(O)-CH₂-NH(苯基)、-C(O)-CH₂-N(苯基)₂、-C(O)-CH₂-N(CH₃)(苯基)、-S(O)₂-甲基、-S(O)₂-乙基、-CH₂-C(O)-OH、-CH₂CH₂-C(O)-OH、-CH₂-O-CH₂-OH、-CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-OH、苯基、氟苯基、氟苯基、二氟苯基、三氟甲基苯基、双(三氟甲基)苯基、吡啶基、三氟甲基吡啶基、-CH₂-C(O)O-CH₃、-CH₂CH₂-C(O)O-CH₃、-CH₂-C(O)O-CH₂CH₃、和-CH₂CH₂-C(O)O-CH₂CH₃。

在式 I 化合物的另一实施方案中，各个 R¹² 独立选自 H、甲基、乙基、丙基和丁基。

在式 I 化合物的另一实施方案中，R¹³ 选自 H、哌嗪基、哌啶基、

四氢噻吩基、苄基、、环丙基、环戊基、环己基、-CH₂-环己基、-CH₂CH₂-环己基、-CH₂-环戊基、-CH₂CH₂-环戊基和-CH₂-哌啶基。

在式 I 化合物的另一实施方案中，R¹⁴ 选自氟、氯、溴、-CF₃、-OH、甲氧基、乙氧基、-OCF₃、-CN、-NH(甲基)、-N(甲基)₂、-NH(乙基)、-N(乙基)₂、-C(O)-甲基、-C(O)-乙基、-C(O)-苯基、-C(O)-N(甲基)₂、-C(O)O-甲基、-C(O)O-乙基、-CH₂-N(甲基)₂、-CH₂CH₂-N(甲基)₂、-CH₂-C(O)O-甲基、-N(甲基)C(O)-甲基、-NHC(O)-甲基、-N(甲基)C(O)-苯基、-NHC(O)-苯基、-N(甲基)C(O)-吡啶基、-NHC(O)-吡啶基、-N(甲基)C(O)-N(甲基)₂、-N(甲基)C(O)-NH₂、-NHC(O)-N(甲基)₂、

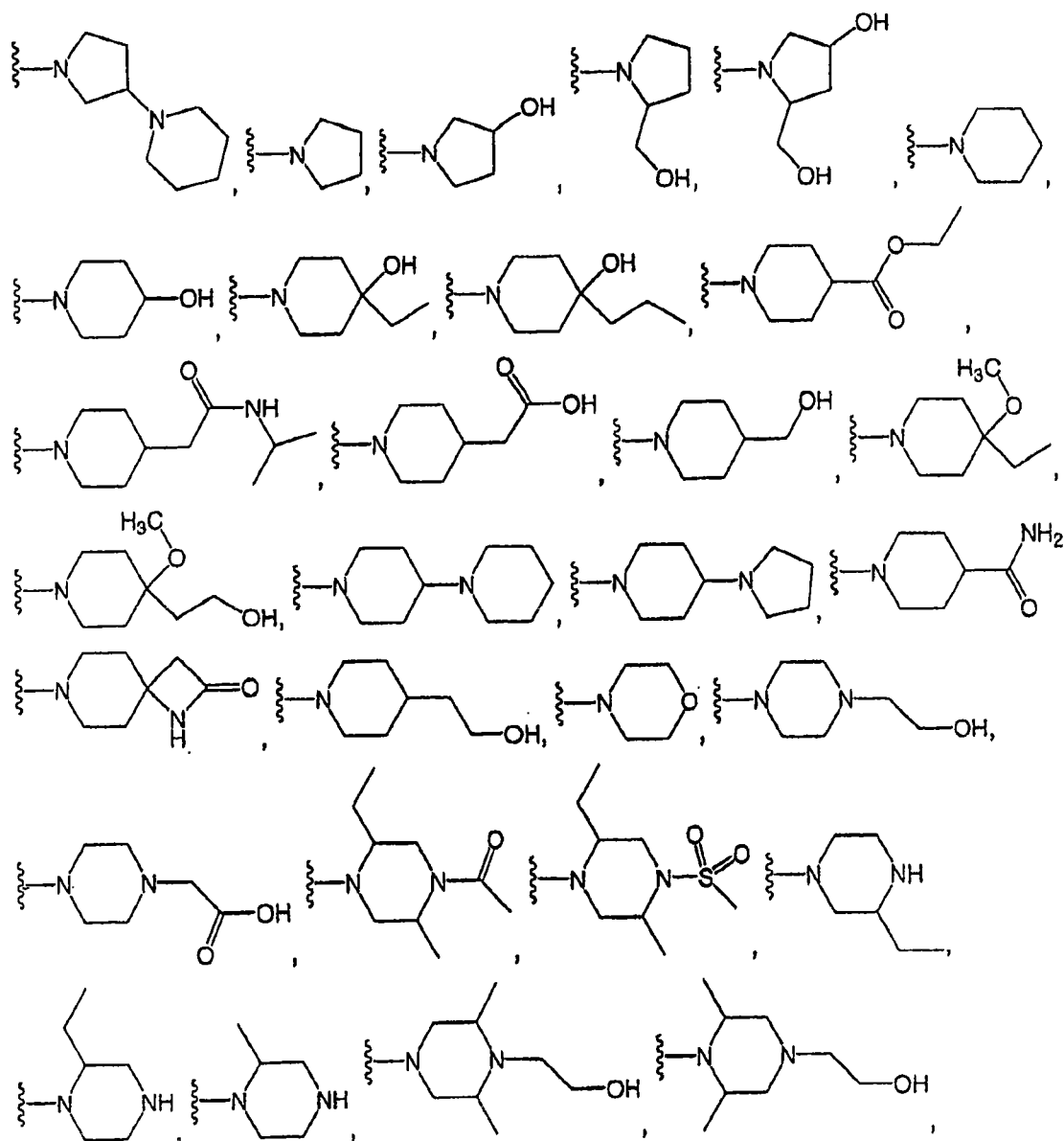
-NHC(O)-NH₂、哌啶基、吡咯烷基、苯基和哌啶基；

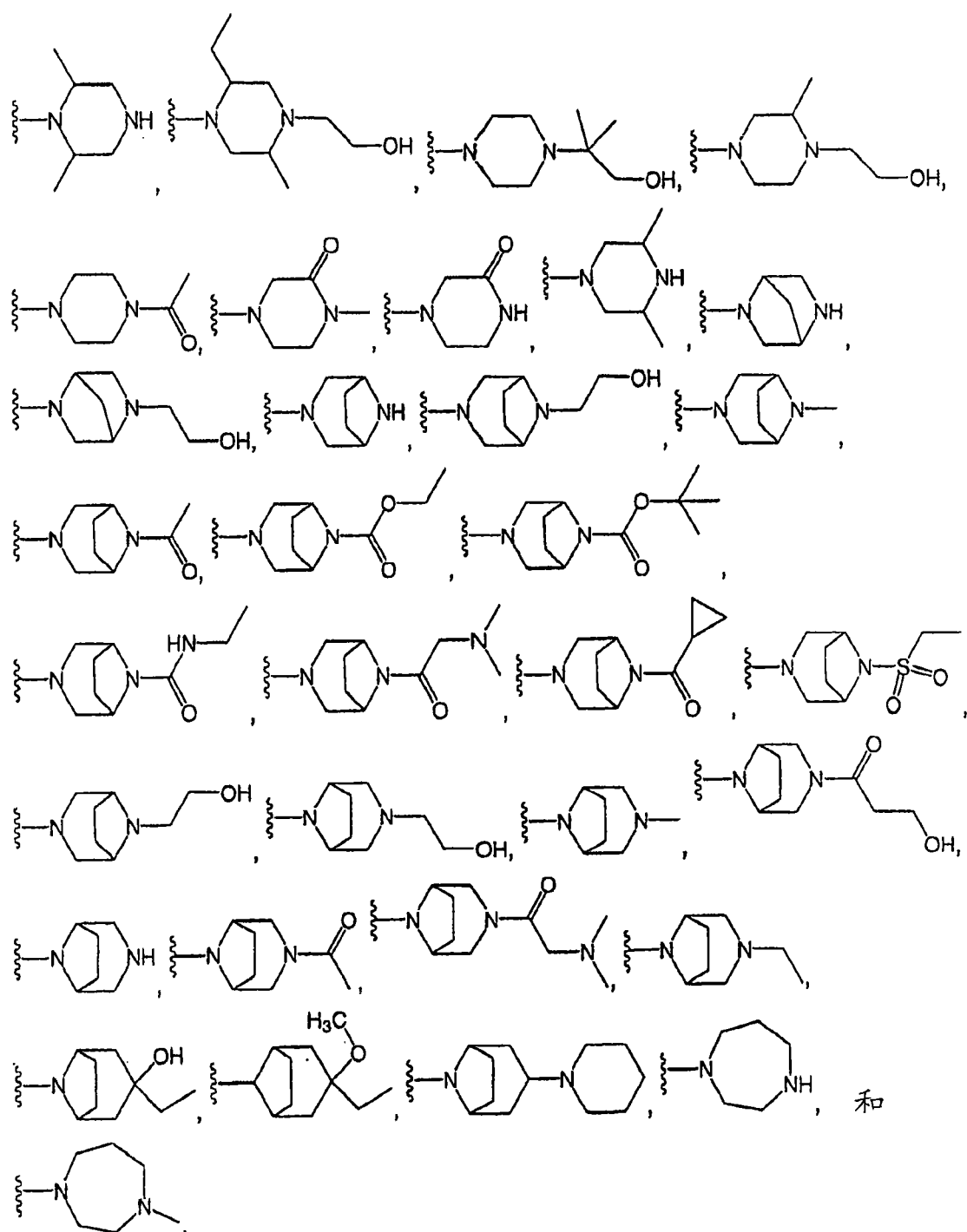
在式 I 化合物的另一实施方案中，R¹⁵ 选自氯、氟、溴、-CF₃、-OH、甲氧基、乙氧基、-OCF₃、-CN、甲基、乙基、丙基和丁基。

在式 I 化合物的另一实施方案中，X 选自-O-、-NH-、-N(甲基)-、-N(乙基)-、-O-CH₂-、-O-CH₂CH₂-、-CH₂-O-和-CH₂CH₂-O-。

在式 I 化合物的另一实施方案中，X 为-O-。

在式 I 化合物的另一实施方案中，Y 选自-NH(甲基)、-NH(乙基)、-N(甲基)₂、-N(乙基)₂、





在另一实施方案中，式 I 化合物具有下式(II)的结构，其中 L、Q、Y 和 R³ 如表 1 所示：

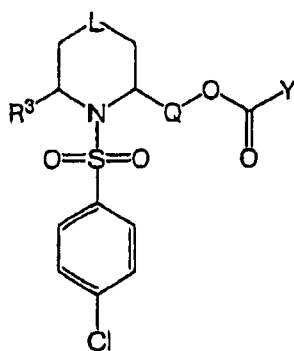

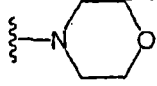

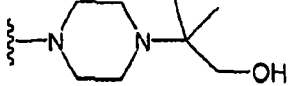

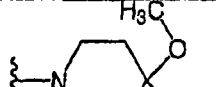
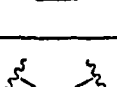
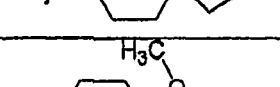

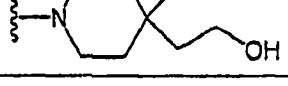
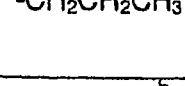

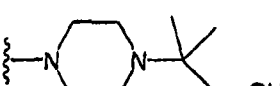
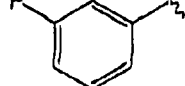


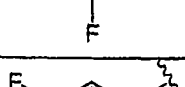

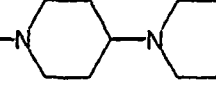
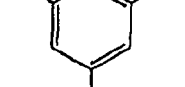
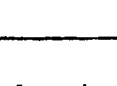

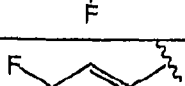

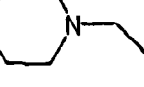
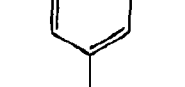
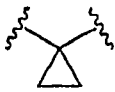
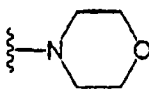
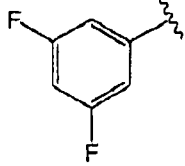
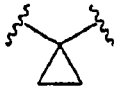
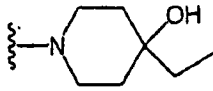
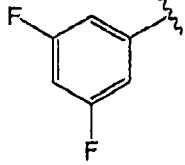

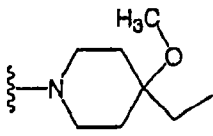
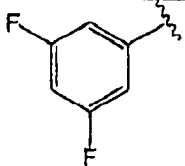


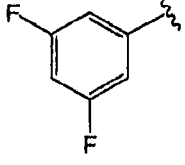

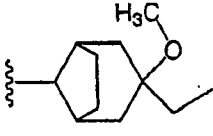
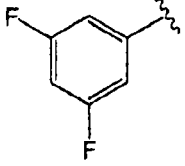

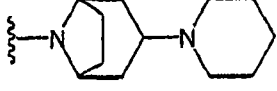
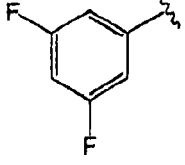

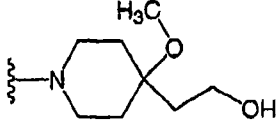
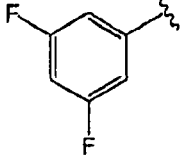
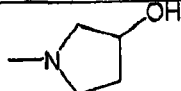

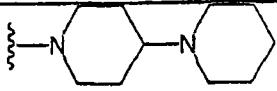

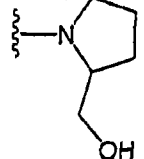
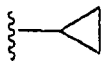
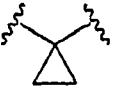
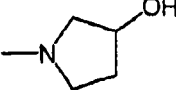

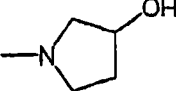

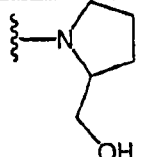

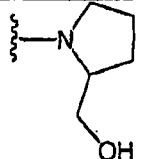

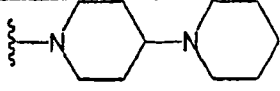
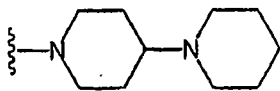
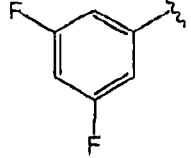


表 1

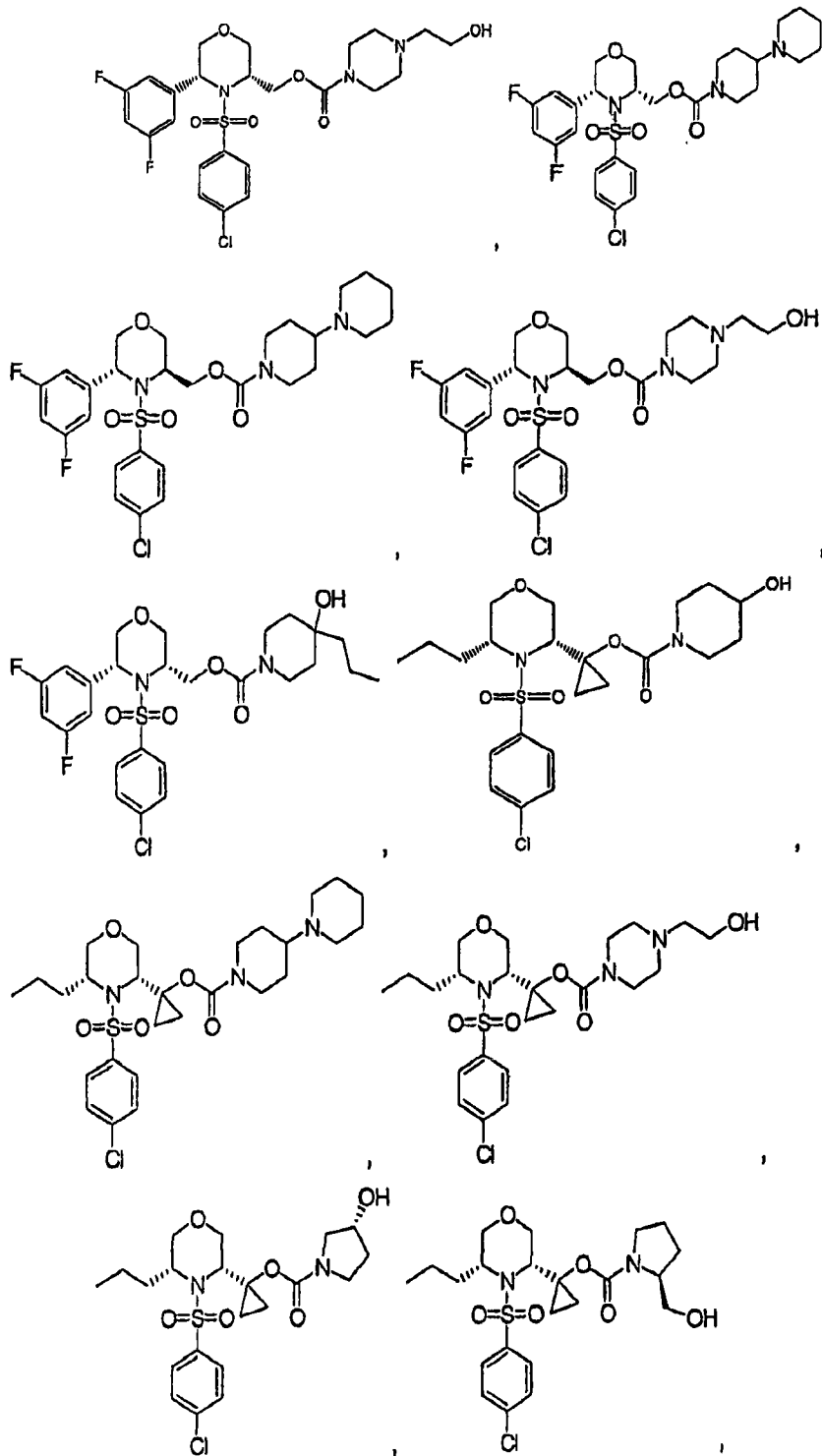
结构	L	Q	Y	R ³
i	-O-	-CH ₂ -		
ii	-O-	-CH ₂ -		
iii	-O-	-CH ₂ -		
iv	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃
v	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃
vi	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃
vii	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃
viii	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃

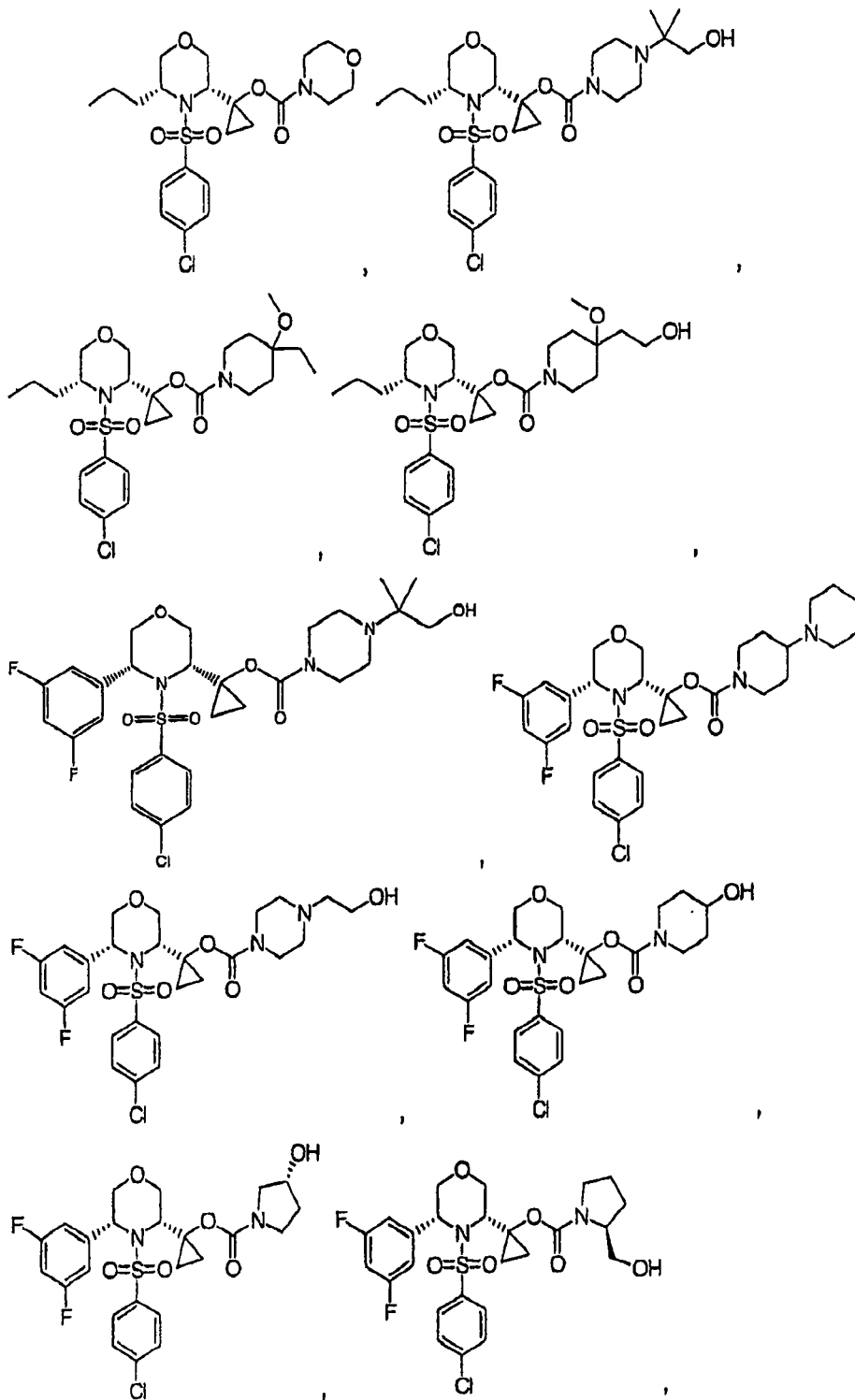
ix	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃
x	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃
xi	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃
xii	-O-			-CH ₂ CH ₂ CH ₃
xiii	-O-			
xiv	-O-			
xv	-O-			
xvi	-O-			
xvii	-O-			
xviii	-O-			

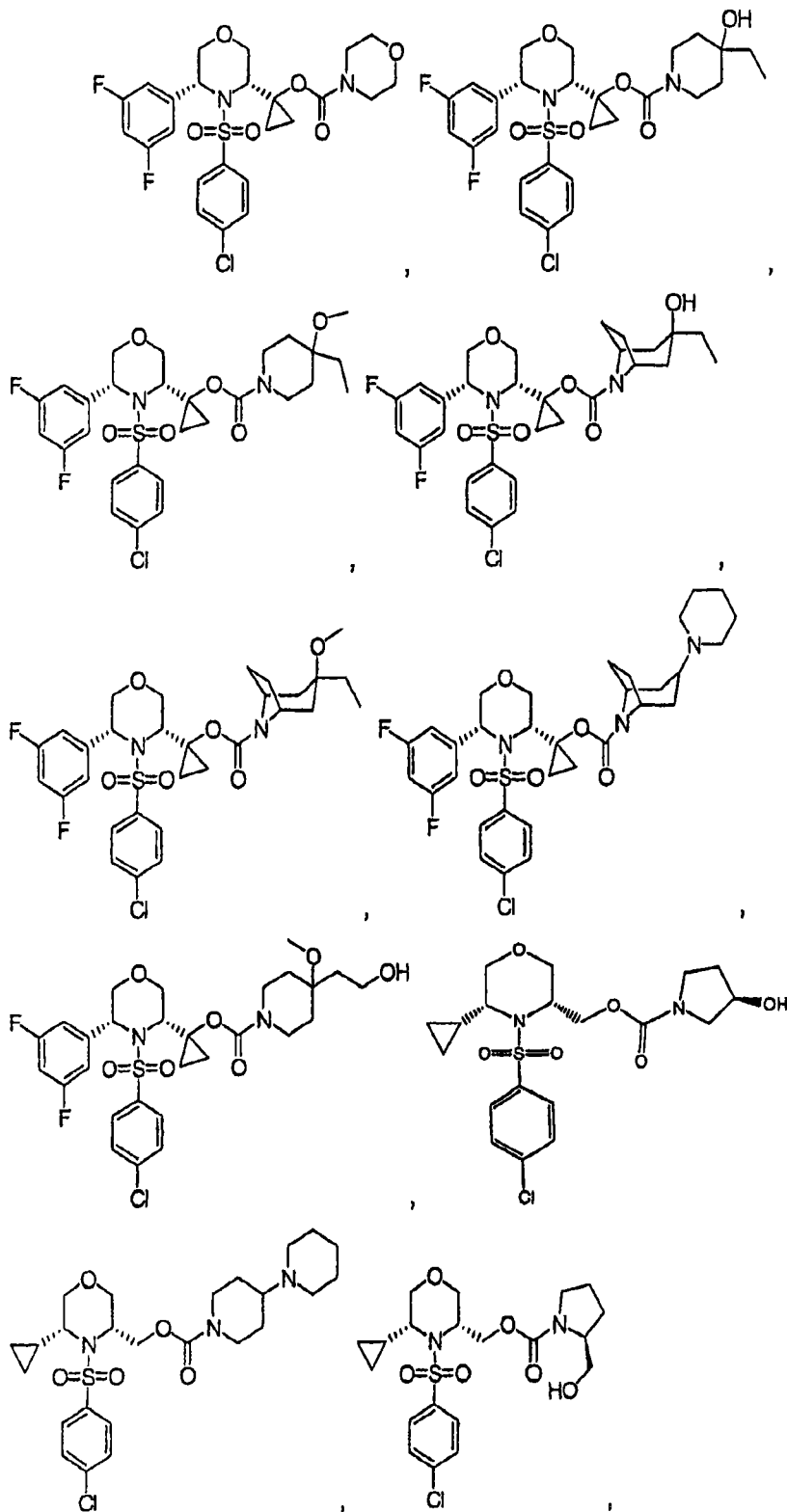
xix	-O-			
xx	-O-			
xxi	-O-			
xxii	-O-			
xxiii	-O-			
xxiv	-O-			
xxv	-O-			
xxvi	-O-	-CH ₂ -		
xxvii	-O-	-CH ₂ -		

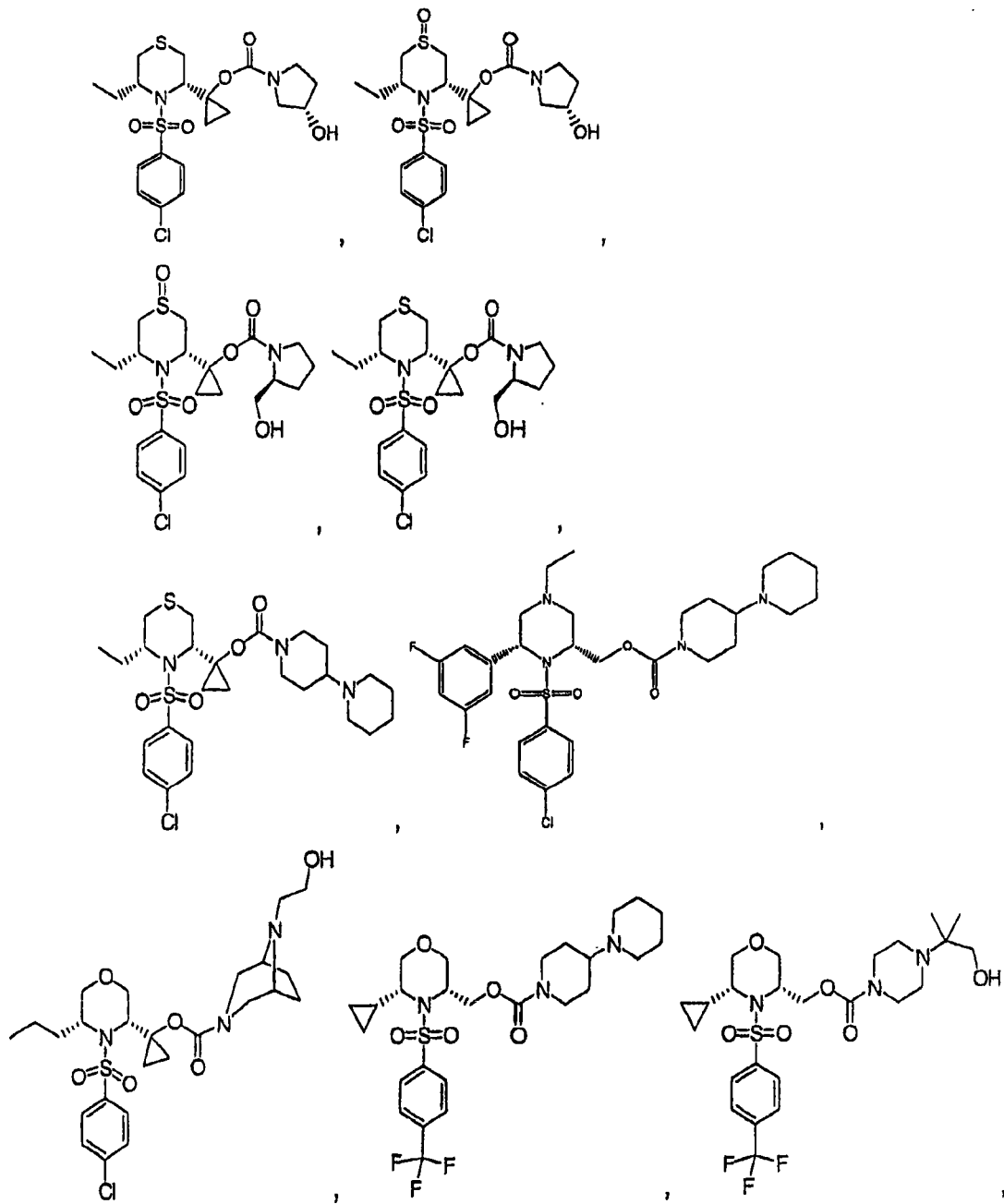
xxviii	-O-	-CH ₂ -		
xxix	-S-			-CH ₂ CH ₃
xxx	-S(O)-			-CH ₂ CH ₃
xxxi	-S(O)-			-CH ₂ CH ₃
xxxii	-S-			-CH ₂ CH ₃
xxxiii	-S-			-CH ₂ CH ₃
xxiv	-N(CH ₂ CH ₃)-	-CH ₂ -		

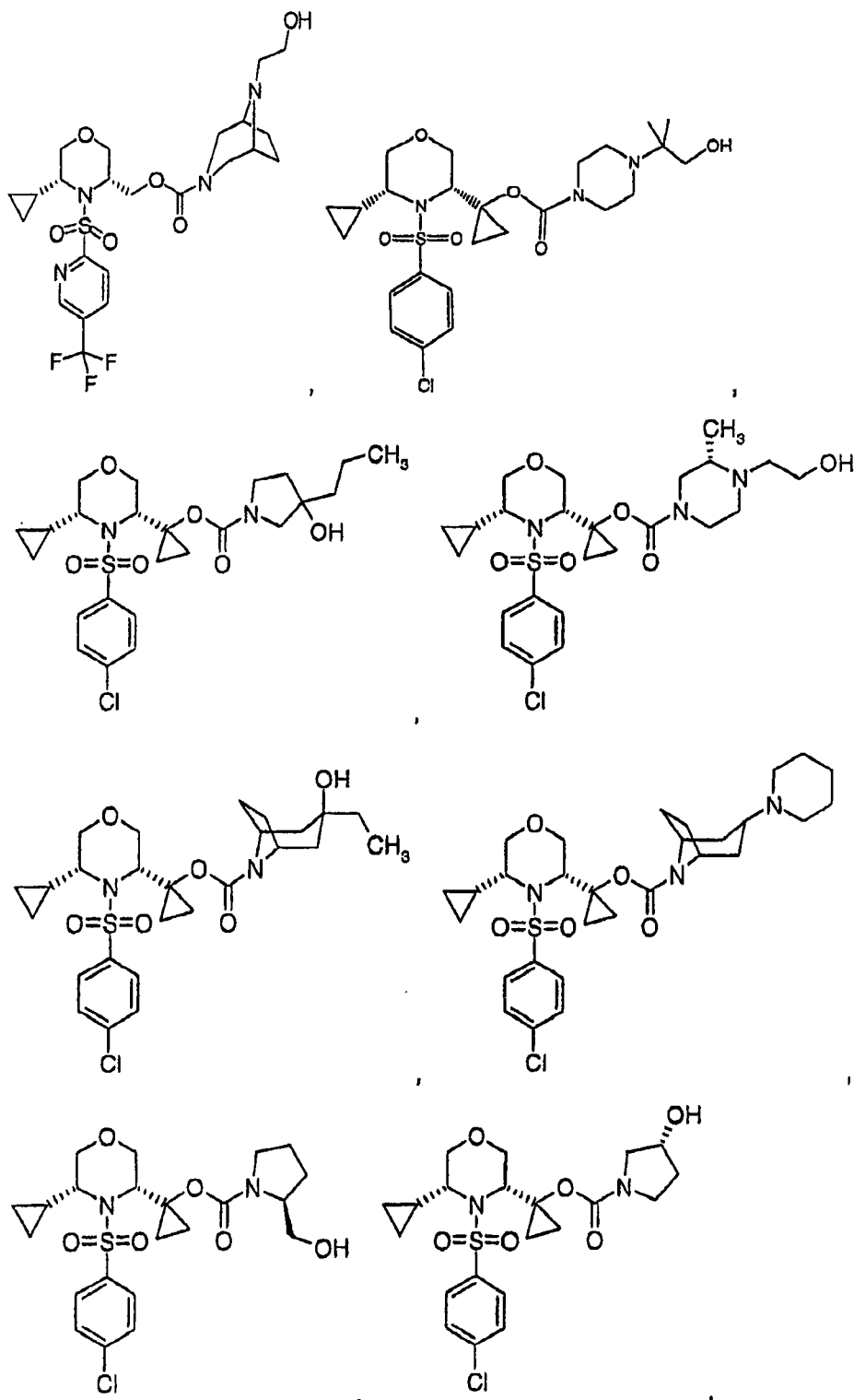
在另一实施方案中，式 I 化合物选自下列化合物：

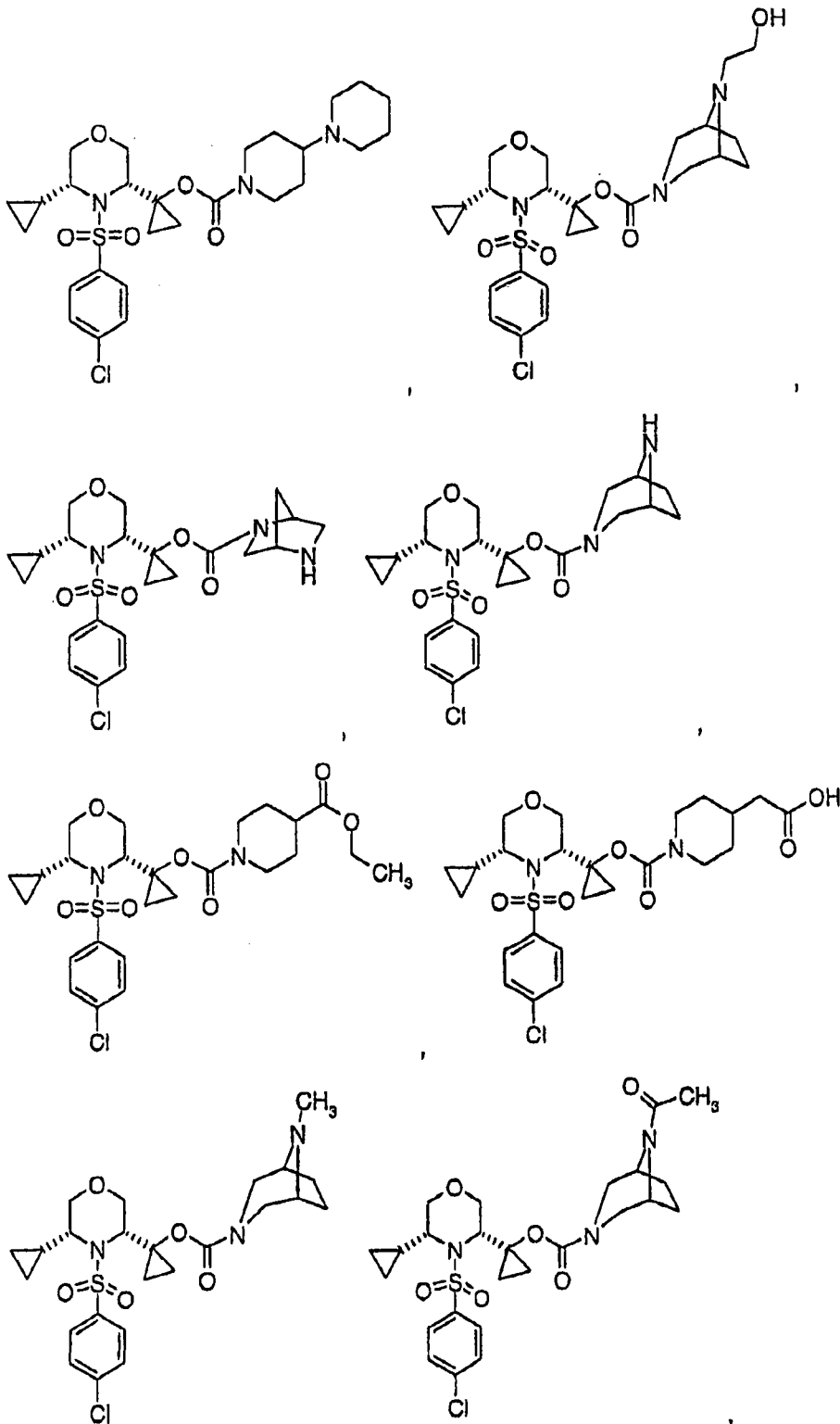


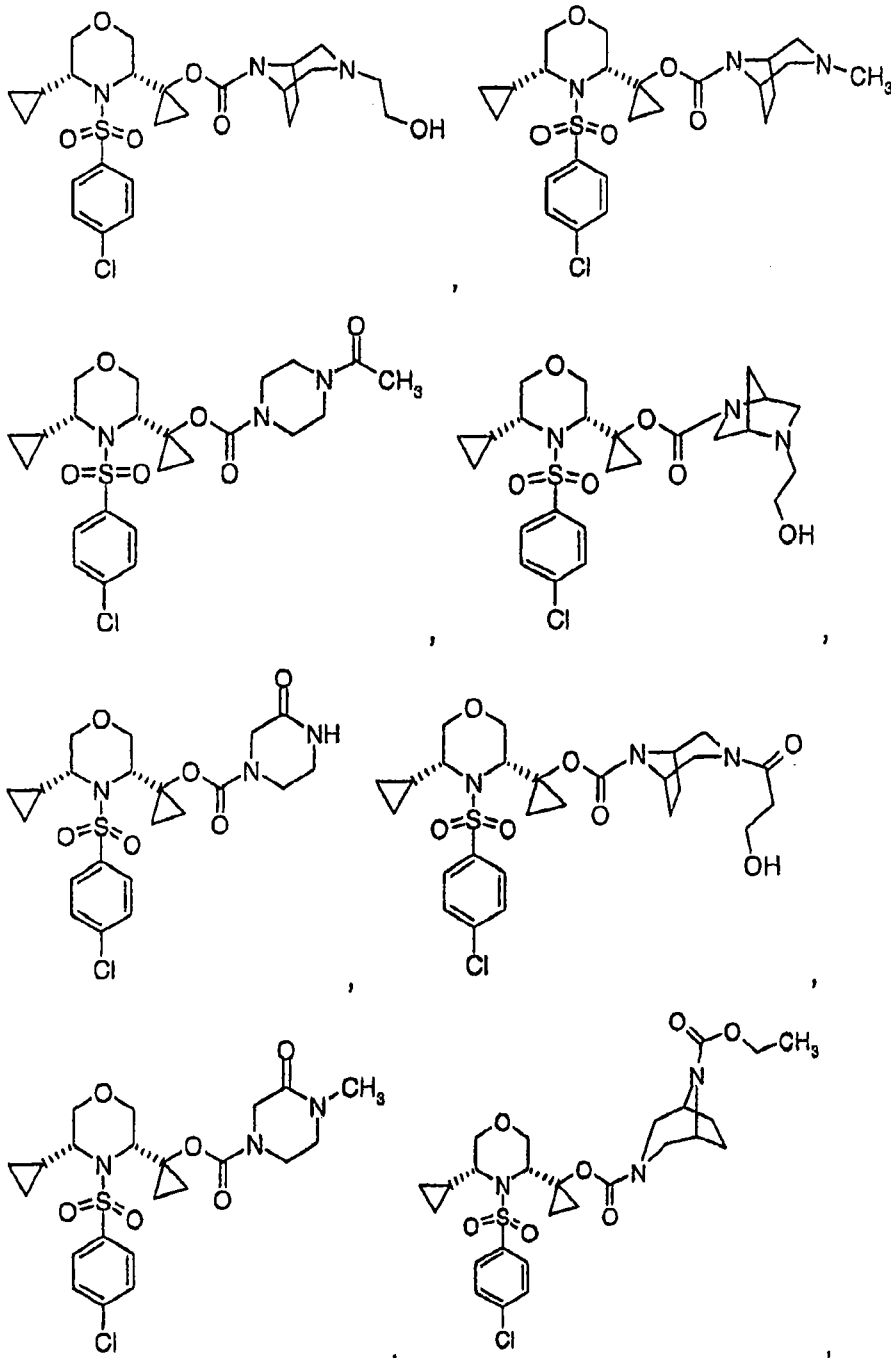


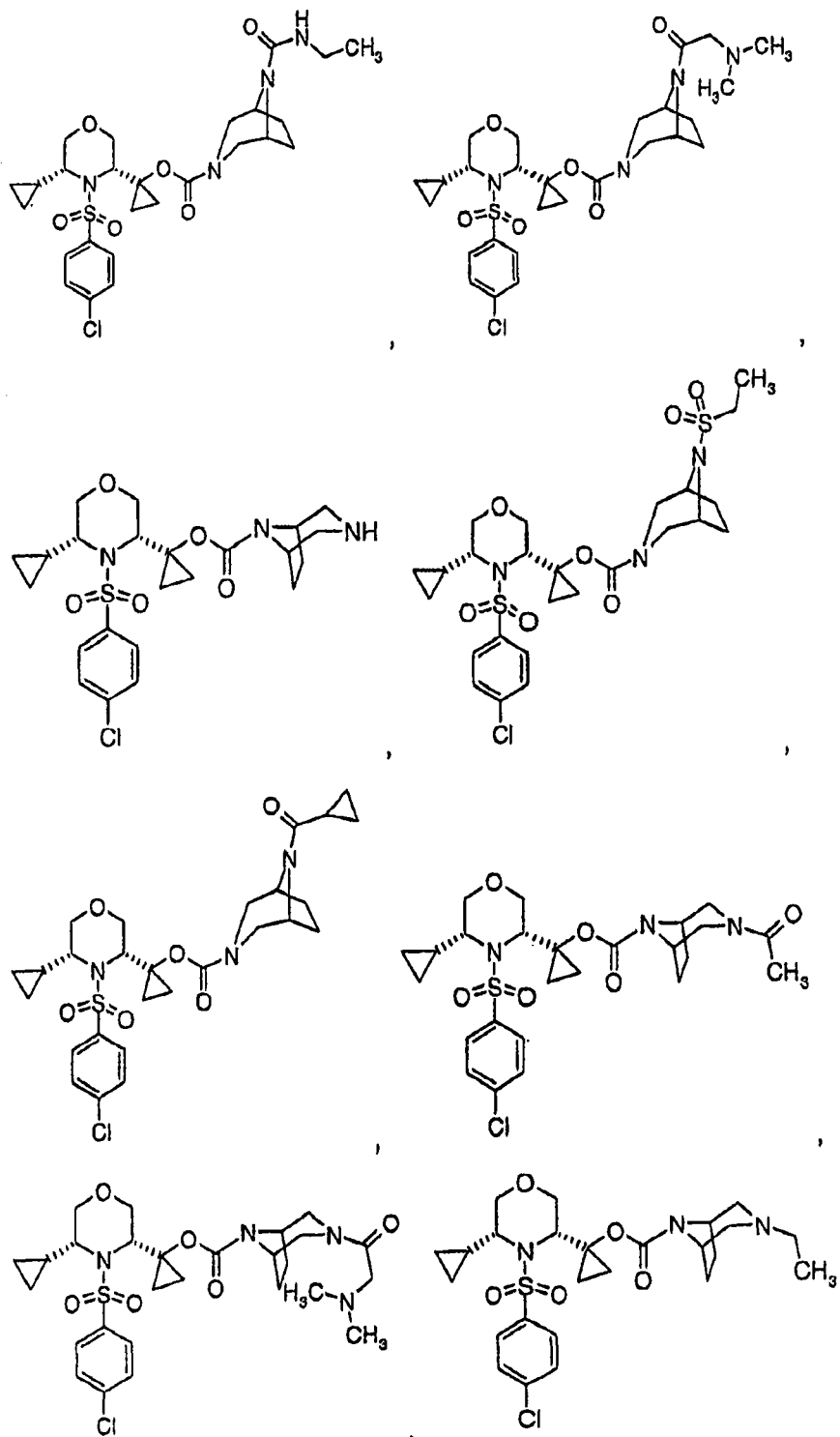


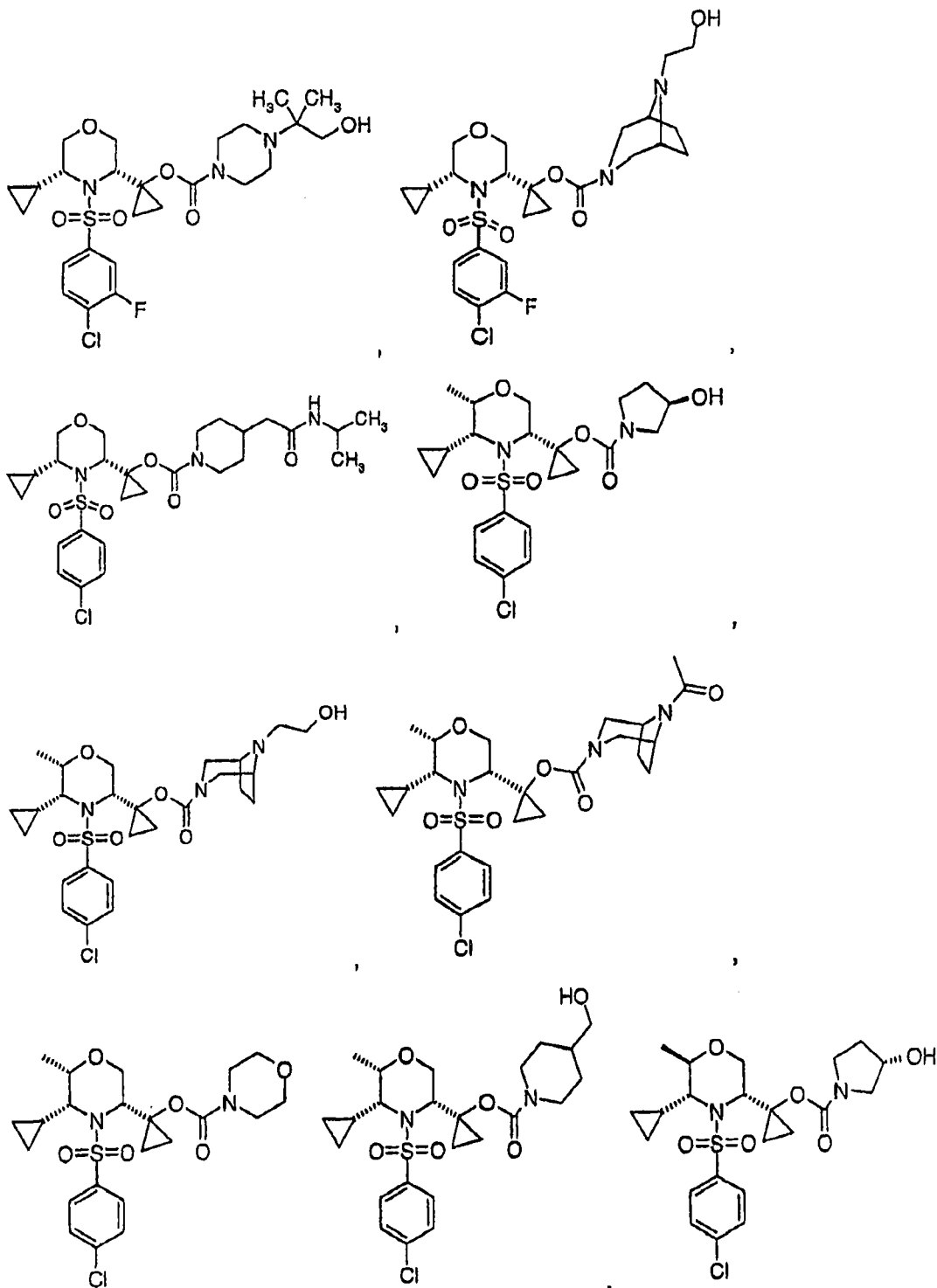


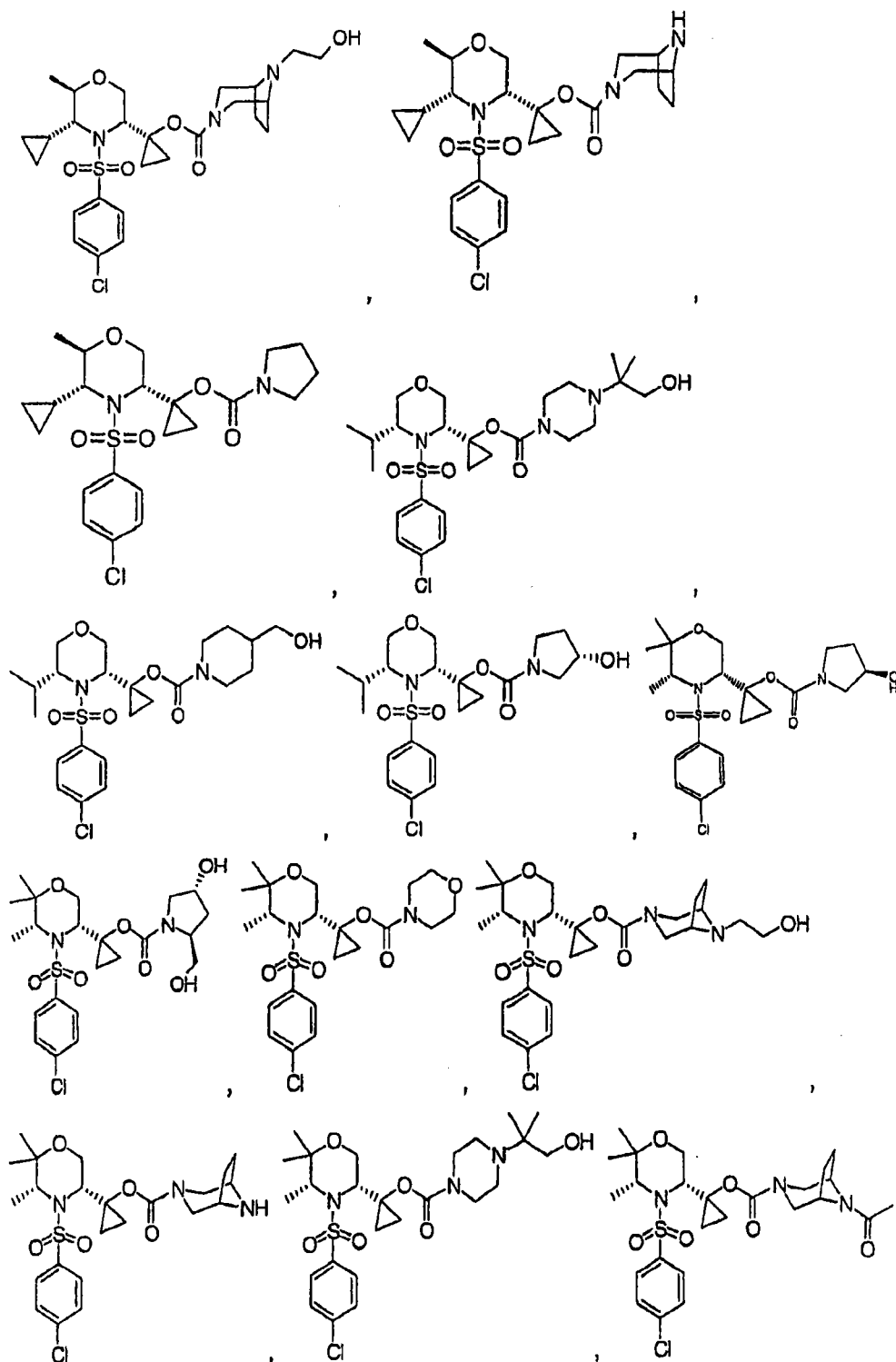


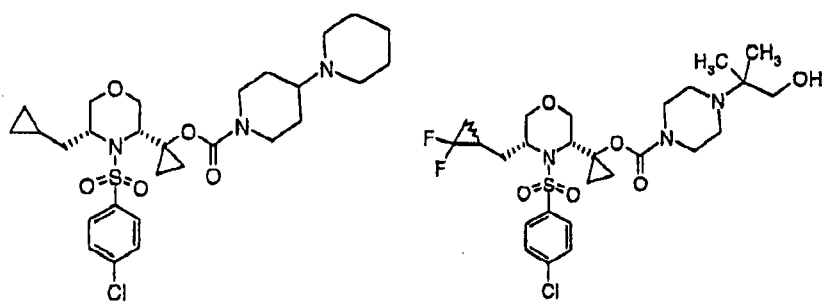
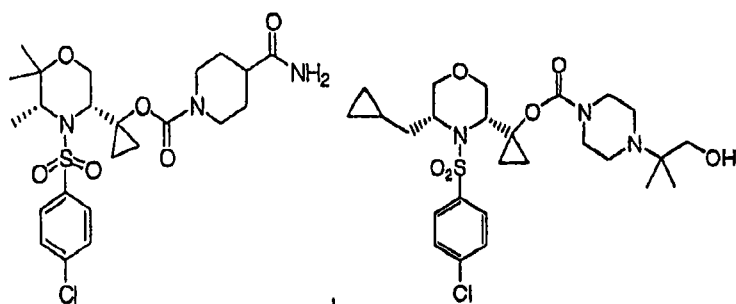




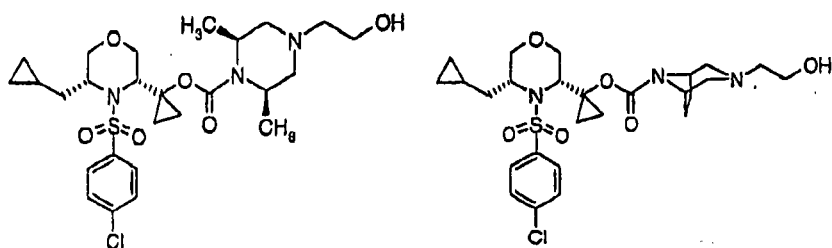
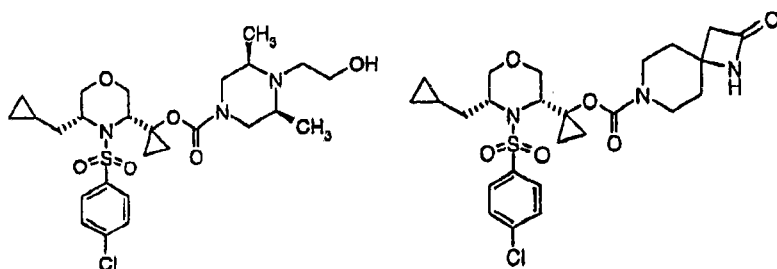
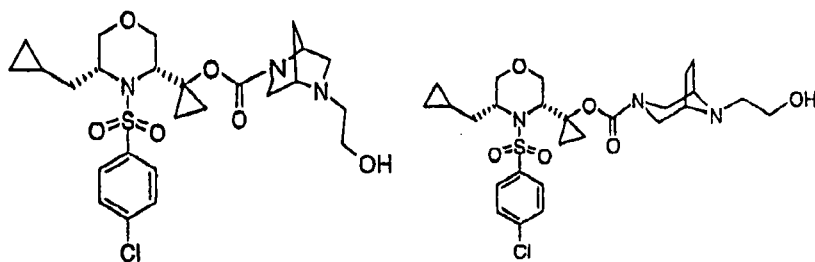


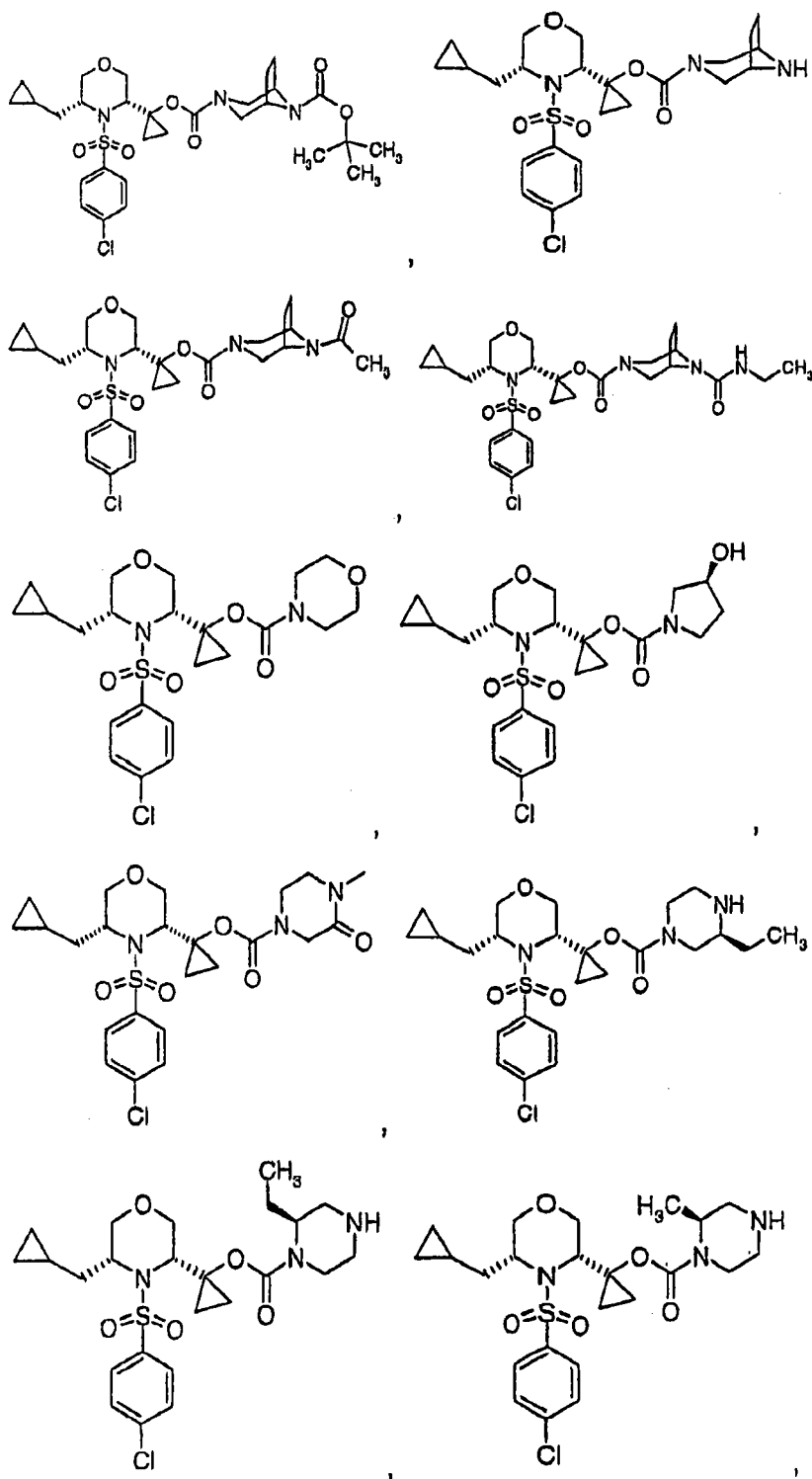


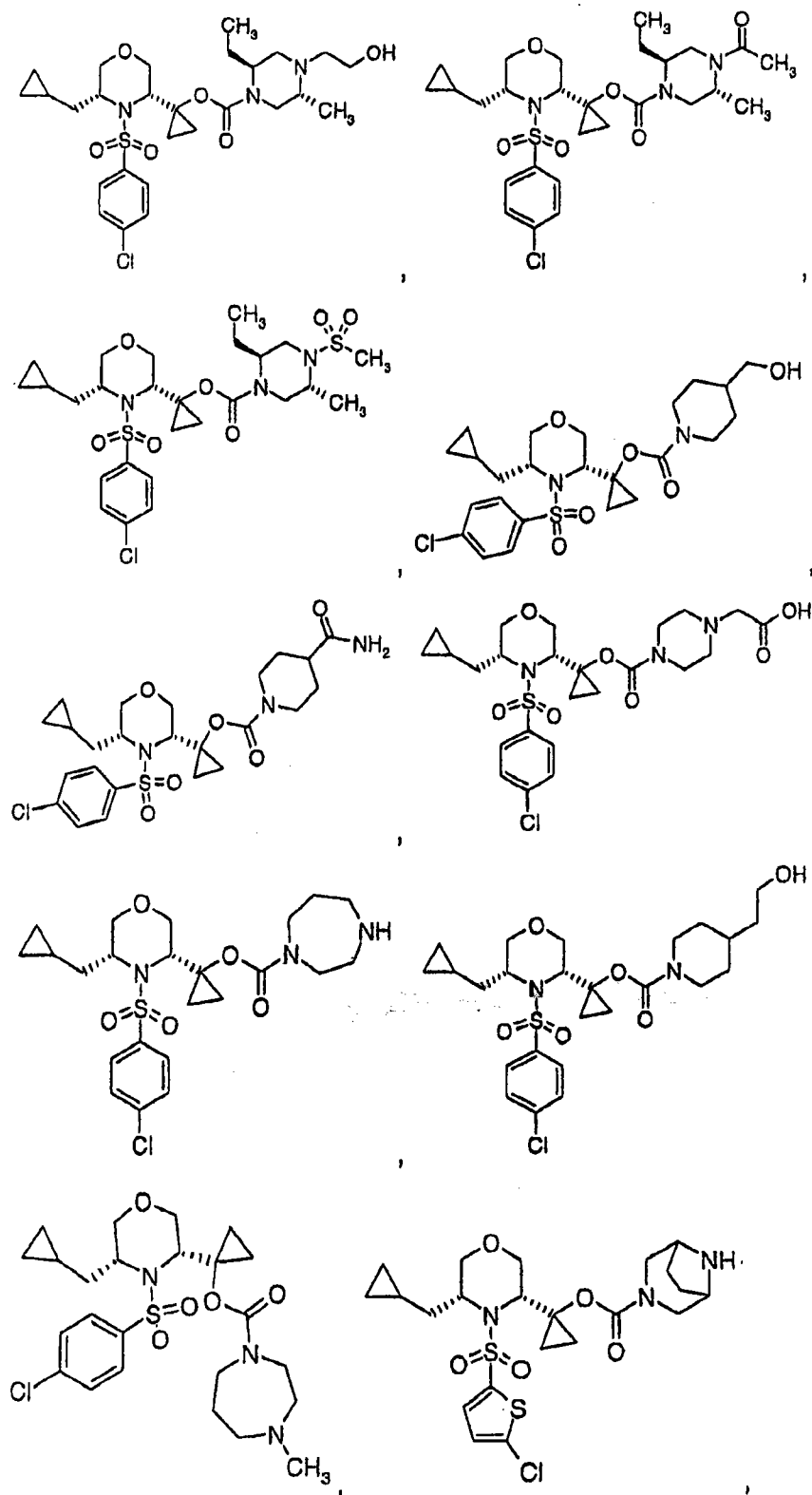


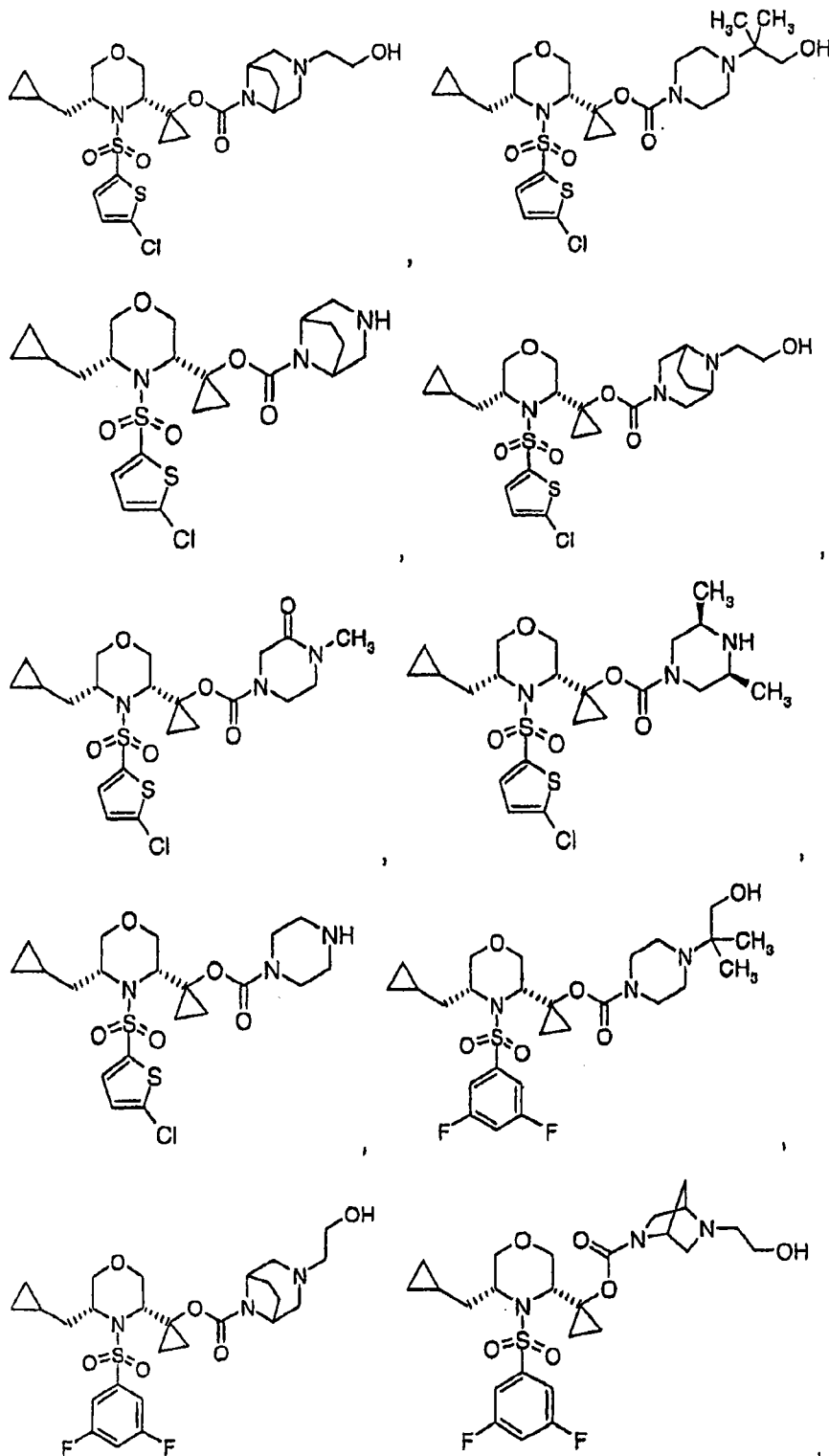


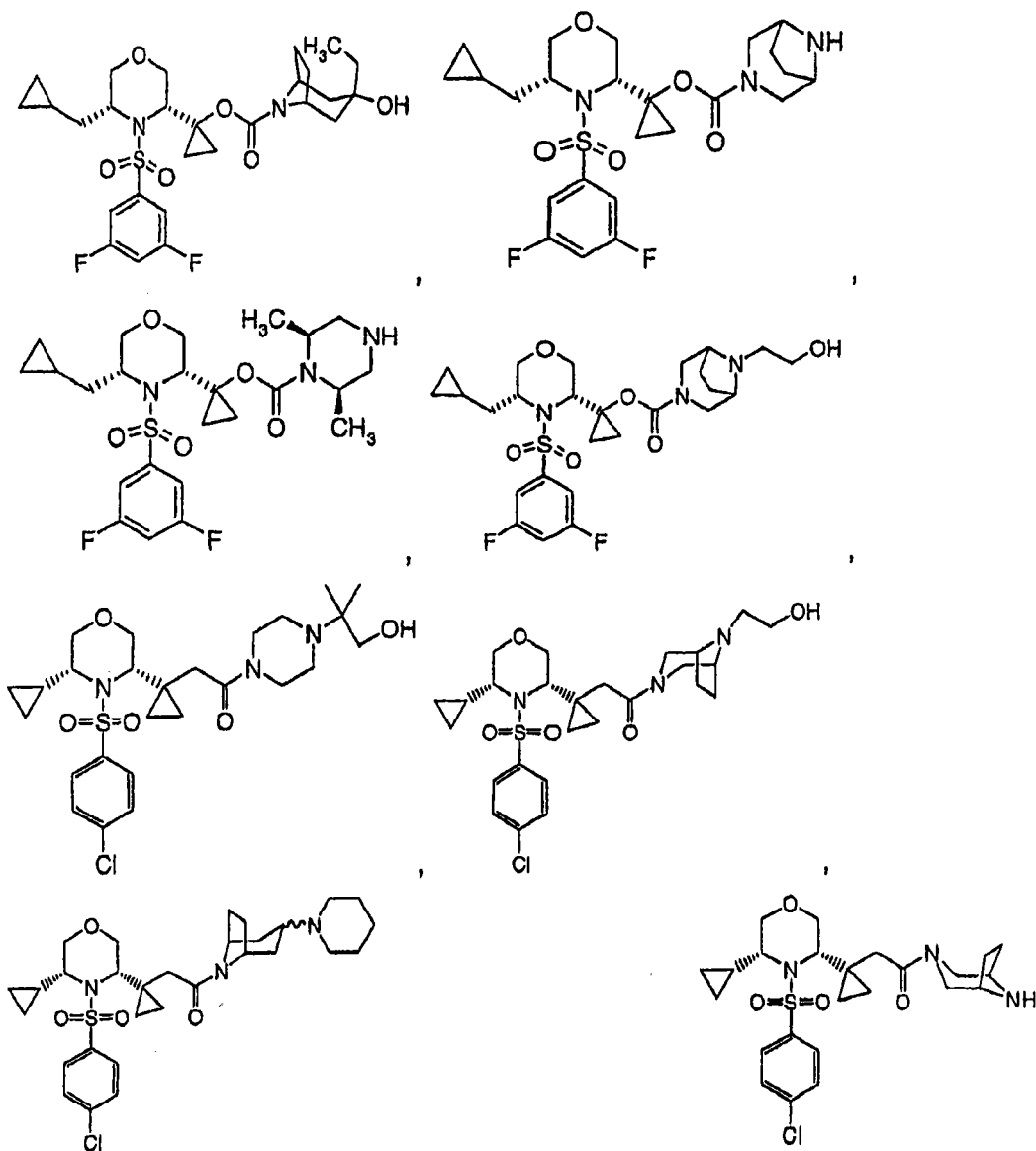
(均为非对映异构体),

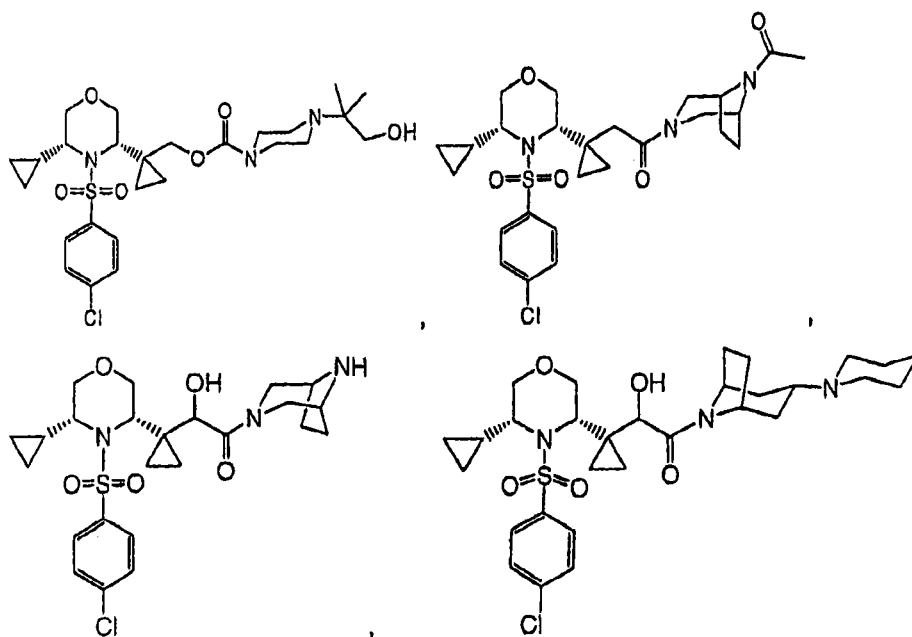












如上述和本文所公开内容中所用的下述术语，除非另有说明，否则应当理解为具有以下含义：

“患者”包括人和动物。

“哺乳动物”是指人和其它哺乳动物。

“烷基”是指链中含有约 1 至约 20 个碳原子的直链或支链脂族烃基。优选的烷基链中含有约 1 至约 12 个碳原子。更优选的烷基链中含有约 1 至约 6 个碳原子。支链是指一个或多个低级烷基(例如甲基、乙基或丙基)连接至直链烷基。“低级烷基”是指含有约 1 至约 6 个碳原子的直链或支链烷基。术语“取代的烷基”是指烷基可被一个或多个相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自卤素、烷基、芳基、环烷基、氰基、羧基、烷氧基、烷硫基、氨基、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、羧基和-C(O)O-烷基(除非有其它明确的定义)。合适的烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。

“亚烷基”是指由以上定义的烷基衍生的二价脂族烃基。两个“开放”价键可以连接在相同或不同碳原子上。亚烷基的非限制性实例包括-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH(CH₃)-等。

“炔基”是指含有至少一个碳碳三键并且含有约 2 至约 15 个碳

原子的直链或支链脂族烷基。优选的炔基链中含有约 2 至约 12 个碳原子；更优选在链中含有约 2 至约 4 个碳原子。支链是指一个或多个低级烷基(例如甲基、乙基或丙基)连接于直链炔基。“低级炔基”是指含有约 2 至约 6 个碳原子的直链或支链炔基。合适的炔基的非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、2-丁炔基和 3-甲基丁炔基。术语“取代的炔基”是指炔基可被一个或多个相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自烷基、芳基和环烷基。

“芳基”是指含有约 6 至约 14 个碳原子(优选约 6 至约 10 个碳原子)的芳族单环或多环环系。芳基任选被本文所定义的一个或多个相同或不同的“环系取代基”取代。合适的芳基的非限制性实例包括苯基和萘基。

“杂芳基”是指含有约 5 至约 14 个环原子(优选约 5 至约 10 个环原子)的芳族单环或多环环系，并且一个或多个环原子为非碳元素，例如单独的氮、氧或硫或者它们的组合。优选的杂芳基含有约 5 至约 6 个环原子。“杂芳基”任选被本文所定义的一个或多个相同或不同的“环系取代基”取代。杂芳基词根的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别是指至少存在一个氮、氧或硫的环原子。杂芳基的氮原子任选被氧化成相应的 N-氧化物。合适的杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、吡嗪基、咪唑基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮(包括 N-取代的吡啶酮)、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基、羟吲哚基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吲哚基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基等。术语“杂芳基”也是指部分饱和的杂芳基部分，例如四氢异喹啉基、四氢喹啉基等。

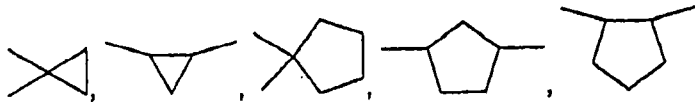
“芳基烷基”(或“芳烷基”)是指芳基-烷基-，其中芳基和烷基

如上文定义。优选的芳基烷基中包含低级烷基。合适的芳基烷基的非限制性实例包括苄基、2-苯乙基和萘基甲基。经由烷基连接至母体部分。

“烷基芳基”是指烷基-芳基-，其中烷基和芳基如上文定义。优选的烷基芳基中包含低级烷基。合适的烷基芳基的非限制性实例为甲苯基。经由芳基连接至母体部分。

“环烷基”是指含有约3至约10个碳原子(优选约5至约10个碳原子)的非芳族单环或多环环系。优选的环烷基环含有约5至约7个环原子。环烷基任选被本文所定义的一个或多个相同或不同的“环系取代基”取代。合适的饱和单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环戊基、环己基、环庚基等；合适的非芳族不饱和单环环烷基的非限制性实例包括环戊烯基、环己烯基等。合适的多环环烷基的非限制性实例包括1-十氢萘基、降冰片烷基、金刚烷基等，以及部分饱和的基团，例如茚满基、四氢萘基等。

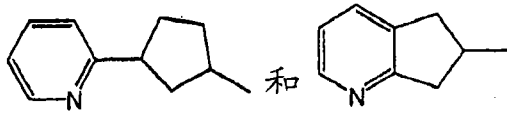
“亚环烷基”是指由以上定义环烷基衍生的二价环烷基。两个开放价键可以连接在相同或不同的环碳原子上。亚环烷基的非限制性

实例包括  , 等等。

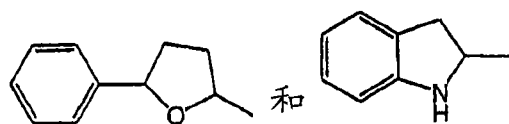
“芳基环烷基”是指芳基-环烷基-，其中芳基和环烷基如上文定义。合适的芳基环烷基的非限制性实例包括苯基环戊基和茚满基。

“杂芳基烷基”指杂芳基-烷基-，其中杂芳基和烷基如上文定义。优选的杂芳基烷基含有低级烷基。经由烷基连接至母体部分。

“杂芳基环烷基”是指杂芳基-环烷基-，其中杂芳基和环烷基如上文定义。合适的杂芳基环烷基的非限制性实例包括

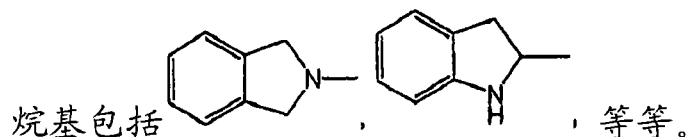
 。经由环烷基连接至母体部分。

“芳基杂环烷基”是指芳基-杂环烷基-，其中芳基和杂环烷基如上文定义。合适的芳基杂环烷基的非限制性实例包括



。经由杂环烷基连接至母体部分。

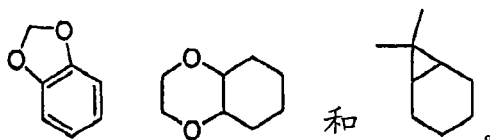
“苯并稠合杂环烷基”是指芳基的苯环与杂环烷基稠合(即共用两个环碳原子)的如上文中定义的芳基杂环烷基。合适的苯并稠合杂环



烷基包括 , 等等。

“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴或碘。优选氟、氯和溴。

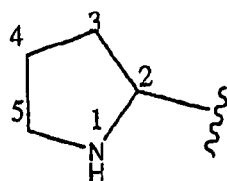
“环系取代基”是指连接于芳族或非芳族环系的取代基, 例如它置换环系上的有效氢。环系取代基可以是相同或不同的, 各自独立选自烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、杂芳烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、烷基杂芳基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤素、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳基烷氧羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳基烷硫基、杂芳基烷硫基、环烷基、杂环烷基、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH$ (烷基)、 Y_1Y_2N- 、 Y_1Y_2N- 烷基-、 $Y_1Y_2NC(O)-$ 、 $Y_1Y_2NSO_2-$ 和 $-SO_2NY_1Y_2$, 其中 Y_1 和 Y_2 可以是相同或不同的, 并且独立选自氢、烷基、芳基、环烷基和芳烷基(除非有其它明确的定义)。术语“环系取代基”也是指同时置换环系上两个相邻碳原子上的两个有效氢(例如每个碳上一个 H)的单一部分。这种单一部分的实例有亚甲二氧基、亚乙二氧基、 $-C(CH_3)_2-$ 等, 构成例如下列基团:



“杂环烷基”是指含有约 3 至约 10 个环原子(优选约 5 至约 10 个环原子)的非芳族单环或多环环系, 并且环系中的一个或多个原子为非碳元素, 例如单独的氮、氧或硫或者它们的组合。环系中不存在相

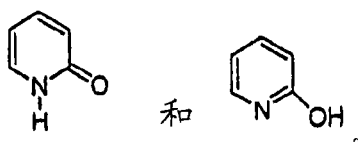
邻的氧和/或硫原子。优选的杂环烷基含有约 5 至约 6 个环原子。杂环烷基词根前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别是指至少存在一个氮、氧或硫的环原子。杂环烷基环中的任何-NH 可以为保护形式,例如-N(Boc)、-N(CBz)、-N(Tos)等;这类被保护形式也被认为是本发明的组成部分。杂环烷基任选被本文所定义的一个或多个相同或不同的“环系取代基”取代。杂环烷基的氮或硫原子任选被氧化为相应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。合适的单环杂环烷基环的非限制性实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,4-二噁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、内酰胺、内酯等。非芳族不饱和单环杂环烷基的非限制性实例包括噻唑啉基、2,3-二氢呋喃基、2,3-二氢噻吩基等。

应当注意的是,在本发明的含杂原子环系中,与 N、O 或 S 相邻的碳原子上没有羟基,并且与另一杂原子相邻的碳原子上没有 N 或 S 基团。因此,例如在以下环中:



没有-OH 直接连接在编号为 2 和 5 的碳上。

还应当注意的是,互变异构体在本发明中被认为是等同的,例如以下两部分:



“杂芳烷基”是指杂芳基-烷基-,其中杂芳基和烷基如上文中定义。优选的杂芳烷基含有低级烷基。合适的芳烷基的非限制性实例包括吡啶基甲基和喹啉-3-基甲基。经由烷基连接至母体部分。

“羟烷基”是指 HO-烷基-,其中烷基如上文中定义。优选的羟烷基包含低级烷基。合适的羟烷基的非限制性实例包括羟甲基和 2-羟

基乙基。

“酰基”是指 H-C(O)- 、烷基- C(O)- 或环烷基- C(O)- ，其中的各种基团如上文定义。经由羰基连接至母体部分。优选的酰基包含低级烷基。合适的酰基的非限制性实例包括甲酰基、乙酰基和丙酰基。

“芳酰基”是指芳基- C(O)- ，其中芳基如上文定义。经由羰基连接至母体部分。合适的基团的非限制性实例包括苯甲酰基和1-萘甲酰基。

“烷氧基”是指烷基- O- ，其中烷基如上文定义。合适的烷氧基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和正丁氧基。经由醚氧连接至母体部分。

“芳氧基”是指芳基- O- ，其中芳基如上文定义。合适的芳氧基的非限制性实例包括苯氧基和萘氧基。经由醚氧连接至母体部分。

“烷硫基”是指烷基- S- ，其中烷基如上文定义。合适的烷硫基的非限制性实例包括甲硫基和乙硫基。经由硫连接至母体部分。

“芳硫基”是指芳基- S- ，其中芳基如上文定义。合适的芳硫基的非限制性实例包括苯硫基和萘硫基。经由硫连接至母体部分。

“芳基烷硫基”是指芳烷基- S- ，其中芳烷基如上文定义。合适的芳基烷硫基的非限制性实例为苯甲硫基。经由硫连接至母体部分。

“烷氧羰基”是指烷基- O-C(O)- 。合适的烷氧羰基的非限制性实例包括甲氧羰基和乙氧羰基。经由羰基连接至母体部分。

“芳氧羰基”是指芳基- O-C(O)- 。合适的芳氧羰基的非限制性实例包括苯氧羰基和萘氧羰基。经由羰基连接至母体部分。

“芳烷氧羰基”是指芳烷基- O-C(O)- 。合适的芳烷氧羰基的非限制性实例为苯甲氧羰基。经由羰基连接至母体部分。

“烷基磺酰基”是指烷基- S(O)_2- 。优选的烷基磺酰基中的烷基为低级烷基。经由磺酰基连接至母体部分。

“芳基磺酰基”是指芳基- S(O)_2- 。经由磺酰基连接至母体部分。

术语“取代的”是指在指定原子上的一个或多个氢被选自指定范

围内的基团置换，前提条件是不超过指定原子既有状况下的正常化合价，并且这种置换得到稳定的化合物。只有在取代基和/或取值的组合得到稳定的化合物时，这种组合才是被允许的。“稳定化合物”或“稳定结构”是指足够稳固的化合物，能够从反应混合物分离至适用纯度形式，并且可配制到有效治疗药物中。

当某个基团被“一个或多个”取代基取代时，所述基团可被例如一个或两个取代基所取代，前提条件是所得的取代基团构成上述的稳定结构。

术语“任选取代的”是指可以任选被指定的基团或部分取代。例如，任选被指定范围内的取代基取代的芳基包括未取代的芳基和被任何指定范围内取代基取代的芳基。

用于某个化合物的术语“分离的”或“分离形式”是指所述化合物从合成过程、天然来源或者这两种途径分离后的物理状态。用于某个化合物的术语“纯化的”或“纯化形式”是指所述化合物在经过本文所述的或本领域技术人员熟知的一种或多种纯化过程后的物理状态，它具有足够通过本文所述或本领域技术人员熟知的标准分析技术表征的纯度。

还应当注意的是，在本说明书的文本、流程、实施例和表格中，任何不满足化合价的碳原子和杂原子应被认为是具有足够数量的氢原子来满足化合价。

当某个化合物中一个官能团称为“被保护的”官能团时，是指该基团为修饰形式，从而在所述化合物在进行反应时，避免被保护位置发生不需要的副反应。本领域普通技术人员能够找到合适的保护基，也可参考标准教科书，例如 T. W. Greene 等，*Protective Groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, New York, 全部内容通过引用结合到本文中。

当任何变量(例如芳基、杂环烷基、 R^2 等)在任何成分或式 I 中出现不止一次时，每次出现时的定义独立于在所有其它位置出现时的定

义(除非有其它明确的说明)。

本文所用术语“组合物”包括含有规定量规定成分的产品以及由规定量规定成分组合而直接或间接获得的任何产品。

本发明化合物的前药和溶剂合物也包括在本发明范围内。本文所用术语“前药”是指为药物前体的化合物,在给予患者后,经过代谢过程或化学过程发生化学转化,得到式I化合物或其盐和/或溶剂合物。前药的阐述参见 T. Higuchi 和 V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987), A.C.S. Symposium Series 14; *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche 编辑, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 两篇文献都通过引用结合到本文中。

“溶剂合物”是指与一个或多个溶剂分子物理缔合的本发明化合物。这种物理缔合涉及不同程度的离子键结合和共价键结合,包括氢键结合。在某些情况下,溶剂合物能够被分离,例如当一个或多个溶剂分子结合到结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液相和可分离的溶剂合物。合适溶剂合物的非限制性实例包括乙醇合物、甲醇合物等。“水合物”是溶剂分子为 H₂O 的溶剂合物。

“有效量”或“治疗有效量”是指本发明的化合物或组合物可有效防止淀粉样蛋白形成和/或沉积并因此产生所需的治疗、改善、抑制或预防效果的用量。

式I化合物可形成也属于本发明范围内的盐。除非另有说明,否则提及本发明式I化合物时应当理解为包括其盐。本文所用术语“盐”是指与无机酸和/或有机酸形成的酸式盐以及与无机碱和/或有机碱形成的碱式盐。此外,当式I化合物既包含碱性部分(例如但不限于吡啶或咪唑)又包含酸性部分(例如但不限于羧酸)时,可以形成两性离子(“内盐”),两性离子也包括在本文所用术语“盐”内。尽管其它盐也是有用的,但是优选药学上可接受的(即无毒、生理上可接受的)盐。式I化合物的盐可以通过例如以下方式生成:使式I化合物与一定量的酸或碱(例如1当量)反应,介质使用例如所述盐在其中沉淀的介质,

或者使用水溶液介质并在随后冷冻干燥。

示例性的酸加成盐包括醋酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、延胡索酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、磷酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐等。此外，通常考虑的适合与碱性药物化合物生成药用盐的酸在例如以下的文献中阐述：P. Stahl 等，Camille G. (编辑)，*Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge 等，*Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson 等，*The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C., 在其网站上)。上述文献的公开内容通过引用结合到本文中。

示例性碱式盐包括铵盐、碱金属盐(例如钠盐、锂盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)、与有机碱(例如有机胺)例如二环己胺类、叔丁胺类形成的盐；以及与氨基酸(例如精氨酸、赖氨酸等)形成的盐。碱性含氮基团可以用例如以下试剂季铵化：低级烷基卤(例如甲基、乙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如硫酸二甲酯、硫酸二乙酯和硫酸二丁酯)、长链卤化物(例如癸基、月桂基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤(例如苄基溴和苯乙基溴)以及其它试剂。

所有这样的酸式盐和碱式盐都是本发明范围内的药学上可接受的盐，并且对于本发明目的而言，所有酸式盐和碱式盐等同于相应化合物的游离形式。

式 I 化合物及其盐、溶剂合物和前药可能存在互变异构体形式(例如为酰胺或亚氨醚)。所有这样的互变异构体形式都是本发明的组成部分。

本发明化合物(包括化合物的盐、溶剂合物和前药以及前药的盐和溶剂合物)的所有立体异构体(例如几何异构体、旋光异构体等),例如由于不同取代基上的不对称碳而存在的立体异构体,包括对映异构体形式(甚至没有不对称碳也可能存在)、旋转异构体形式、阻转异构体和非对映异构体形式,均包括在本发明范围内,例如有位置异构体(如4-吡啶基和3-吡啶基)。本发明化合物的各立体异构体可以是例如基本没有其它异构体的形式,或者可以混合为例如外消旋物,或者与所有其它立体异构体或所选的其它立体异构体混合。本发明的手性中心可具有 *IUPAC* 1974 Recommendations 定义的 S 和 R 构型。在使用“盐”、“溶剂合物”、“前药”等术语时,同样适用于本发明化合物的对映异构体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体、外消旋体或前药的盐、溶剂合物和前药。

本发明包括式 I 化合物的多晶型物以及式 I 化合物的盐、溶剂合物和前药的多晶型物。

本发明化合物具有药理性质; 式 I 化合物尤其能抑制 γ -分泌酶,因此,可用于治疗或预防神经变性性疾病,如阿尔茨海默病。

本发明的代表性化合物包括但不限于实施例 1-35 的化合物。

药物组合物可包括一种或多种式 I 化合物。为了用本发明化合物制备药物组合物,惰性药学上可接受的载体可以为固体或液体。固体制剂包括散剂、片剂、分散性颗粒剂、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。散剂和片剂可含有约 5% 至约 95% 的活性化合物。合适的固体载体是本领域已知的,例如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖或乳糖。片剂、散剂、扁囊剂和胶囊剂可用作适合口服的固体剂型。用于不同组合物的药学上可接受的载体和制造方法的实例可参见: A. Gennaro (编辑), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 通过引用结合到本文中。

液体制剂包括溶液剂、混悬液和乳剂。例如,用于胃肠外注射的水或水-丙二醇的溶液剂,或者添加甜味剂和遮光剂用于口服的溶液

剂、混悬剂和乳剂。液体制剂也包括用于鼻内给药的溶液剂。

适于吸入的气雾剂可包括溶液和粉末形式的固体，它们可结合药学上可接受的载体(例如惰性压缩气体，例如氮气)。

也包括这样的固体制剂：可在临用前转化为液体制剂，用于口服或胃肠外给药。所述液体剂型包括溶液剂、混悬剂和乳剂。

本发明化合物还可以透皮给药。透皮组合物可以采用乳膏剂、洗剂、气雾剂和/或乳剂形式，可以包含在骨架型或贮库型透皮贴剂中，所述透皮贴剂是本领域用于此目的的常规剂型。

药物制剂优选为单位剂型。在这样的剂型中，制剂被分为适当大小的单位剂量，其中含有适当数量(例如实现所需目的的有效量)的活性化合物。

根据具体的应用情况，单位剂量的制剂中的活性化合物含量可在约 0.01mg 至约 1000mg、优选约 0.01mg 至约 750mg、更优选约 0.01mg 至约 500mg、最优选约 0.01mg 至约 250mg 间变化或调整。

所用实际剂量可根据患者的需要和所治疗病症的严重程度而变化。本领域技术人员能确定用于特定情况的适当剂量方案。为方便起见，可将总日剂量分为小剂量，根据需要在一天内分次给予。

在考虑例如患者的年龄、健康状况和体型以及所治疗症状的严重程度等因素后，根据主治临床医生的判断来调整本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐的给药剂量和频率。用于口服的一般推荐日剂量方案为约 0.04mg/天至约 4000mg/天，分 1-4 次给予。

实施例

本发明通过下述制备方法和实施例来举例说明，不得解释为对本发明公开范围的限制。其它机制的途径和类似结构对于本领域技术人员而言是显而易见的。

当给出 NMR 数据时，¹H 光谱用 Varian Gemini-300 (300MHz) 或 XL-400 (400MHz) 获得，报告为相对 Me₄Si 的化学位移(ppm)，在括号

内给出质子数量、峰裂数和偶合常数。当给出 LC/MS 数据时, 分析操作采用的是 Applied Biosystems API-100 质谱仪和 Shimadzu SCL-10A LC 柱: Altech 铂 C18, 3 微米, 33mm x 7mm ID; 梯度流量: 0min - 10% CH₃CN/H₂O, 5min - 95% CH₃CN/H₂O, 7 min - 95% CH₃CN/H₂O, 7.5 min - 10% CH₃CN/H₂O, 9min。给出了保留时间和观测到的母离子。

下面的溶剂和试剂可用引号内的缩写形式表示:

“AcOH” 是指乙酸。

“Boc” 是指叔丁氧基羰基。

“BOP 试剂” 是指六氟磷酸 1-苯并三唑氧基三(二甲氨基)-磷。

“CBz” 是指保护基苄氧羰基。

“DCM” 是指二氯甲烷。

“DCE” 是指 1,2-二氯乙烯。

“DDQ” 是指 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌。

“DIBALH” 是指二异丁基氢化铝。

“DEAD” 是指偶氮二甲酸二乙酯。

“DMF” 是指二甲基甲酰胺。

“EDCI” 是指 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺。

“Et₂O” 是指乙醚。

“EtOAc” 是指乙酸乙酯。

“EtOH” 是指乙醇。

“HOBT” 是指 1-羟基苯并三唑。

“LAH” 或 “LiAlH₄” 是指氢化铝锂。

“LCMS” 是指液相色谱和低分辨质谱。

“mCPBA” 是指间氯过苯甲酸。

“Me” 是指甲基。

“MeOH” 是指甲醇。

“MS” 是指质谱。

“NaOH”是指氢氧化钠。

“NMR”是指核磁共振。

“HRMS”是指高分辨质谱。

“OTBDMS”是指叔丁基二甲基硅氧基(或叔丁基二甲基硅基醚)。

“OTBDPS”是指叔丁基二苯基硅氧基(或叔丁基二苯基硅基醚)。

“P”是指保护基(除非另有说明,例如在 PPh_3 中, P 是指磷原子)。

“Ph”是指苯基。

“PMBCl”是指 4-甲氧基苄基氯。

“ PPh_3 ”是指三苯基膦。

“RT”是指室温。

“TBAF”是指四丁基氟化铵。

“TBDMS”是指叔丁基二甲基硅基。

“TBDMSCl”是指叔丁基二甲基氯硅烷。

“TBDMSOTf”是指三氟甲磺酸(叔丁基二甲基硅)酯。

“TBDPSCI”是指叔丁基二苯基氯硅烷。

“TBDMS”或“TBS”是指叔丁基二甲基硅基。

“TFA”是指三氟乙酸。

“THF”是指四氢呋喃。

“TMS”是指三甲基硅烷。

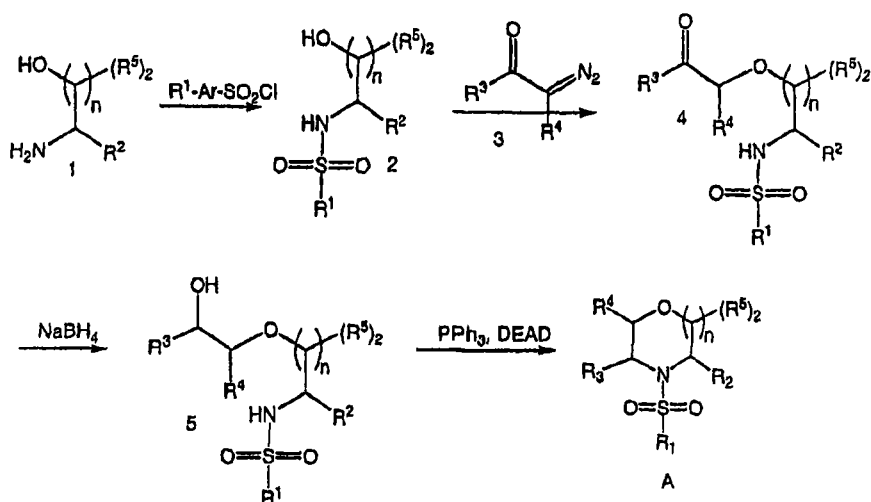
“TMSCl”是指三甲基氯硅烷。

“Tos”是指甲苯磺酰基。

式 I 化合物可通过本领域技术人员熟知的各种方法或下述方法进行制备。下面是典型的方法:

方法 1

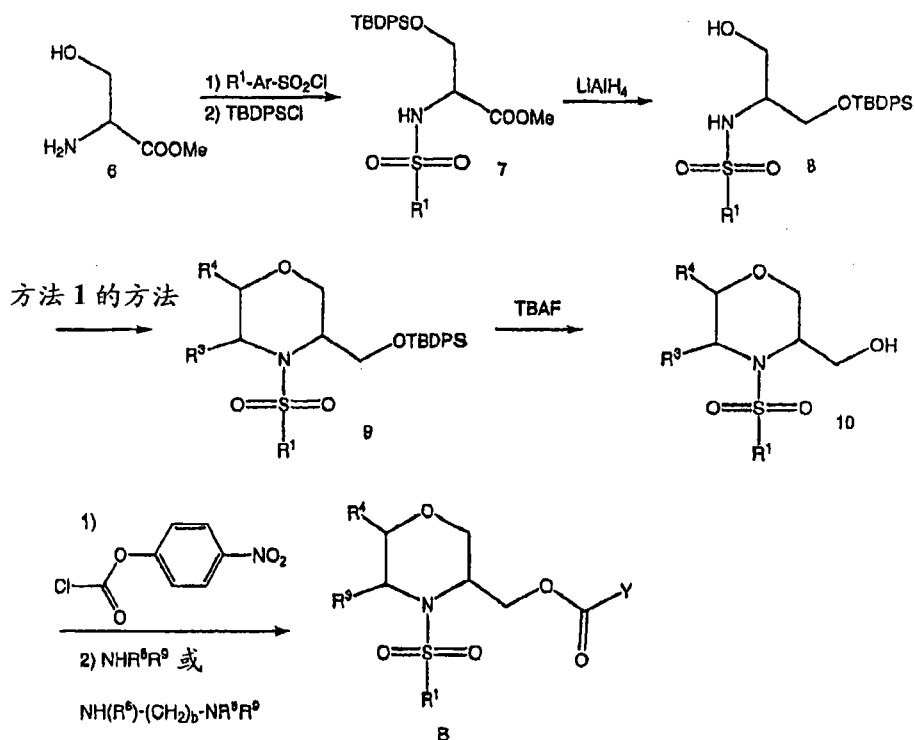
在方法 1 中, 制备具有结构 A 的式 I 化合物。



将氨基醇 1 在碱(例如三乙胺或碳酸钾)存在下与磺酰卤反应, 转化为磺酰胺 2。磺酰胺 2 和重氮甲酮 3 在催化剂(例如三氟甲磺酸铟(III))存在下反应。将生成的酮 4 用还原剂(例如硼氢化钠)还原, 然后将中间体磺酰胺醇 5 用磷(例如三苯基磷)和重氮酯(例如 DEAD 或重氮酰胺)环化, 得到最终的结构 A 化合物。

方法 2

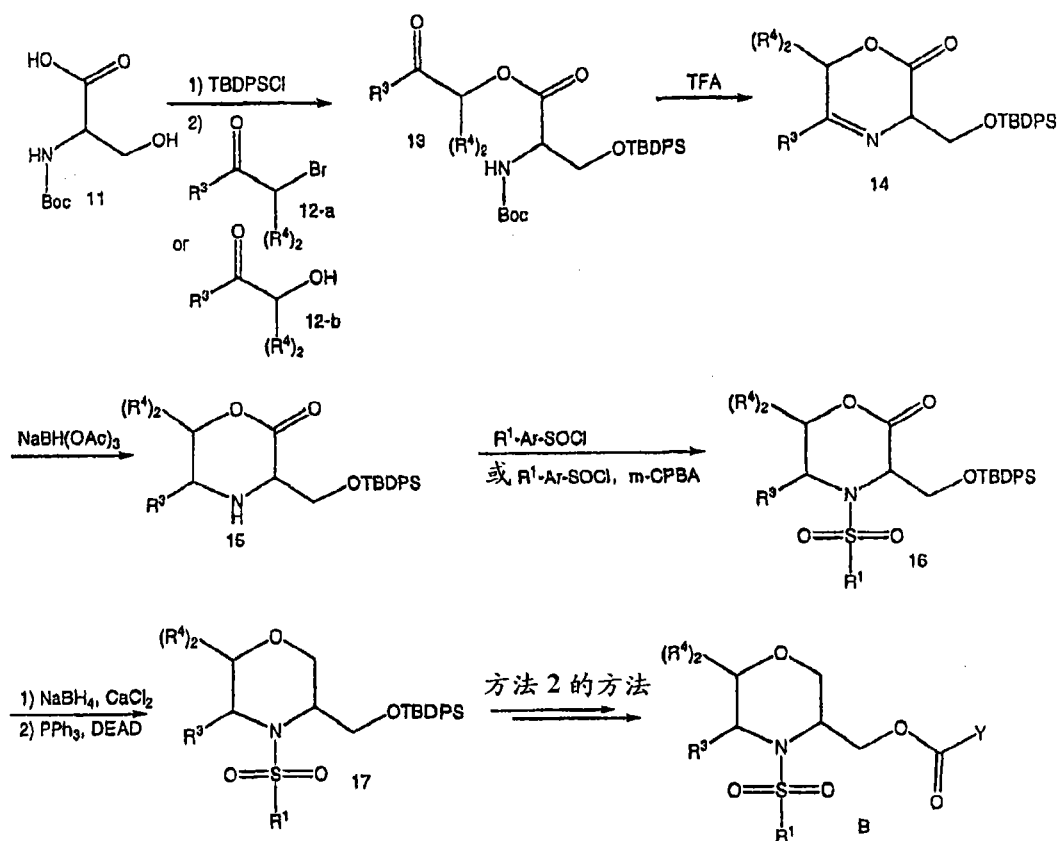
在方法 2 中，制备具有结构 B 的式 I 化合物。



将丝氨酸酯(例如丝氨酸甲酯 6)和磺酰卤反应，转化为磺酰胺，接着用典型保护基(例如叔丁基二苯基硅基(TBDPS)醚)保护醇。用典型还原剂(例如氢化铝锂)还原生成的酯 7，将中间体 8 按照方法 1 中的步骤顺序进行反应，生成环状吗啉磺酰胺 9。然后在标准条件下脱去醇保护基，例如用 TBAF 处理。用本领域技术人员熟知的方法将生成的醇 10 转化为各种 B 型化合物。例如，先将 10 与氯甲酸 4-硝基苯酯反应，生成的碳酸酯再与伯胺或仲胺反应，从而获得氨基甲酸酯。

方法 3

方法 3 举例说明另一种制备具有结构 B 的式 I 化合物的方法。

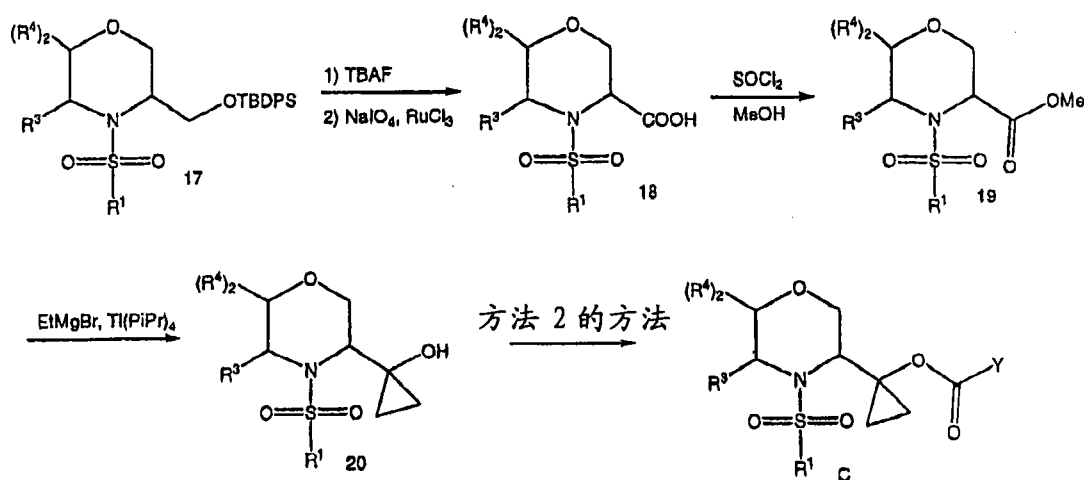


将氮原子被诸如 Boc 的保护基保护的丝氨酸醇用典型保护基(例如叔丁基二苯基硅基醚)保护其醇, 将生成的酸与卤代烷基酮(如 12-a)在碱(例如氢氧化钾)存在下反应, 或者与羟基烷基酮(如 12-b)在活化剂(例如 N,N'-二环己基碳二亚胺和 4-二甲氨基吡啶)存在下反应, 从而生成酮酯 13。然后在标准条件下脱去丝氨酸的 N 保护基, 例如就 Boc-保护基而论, 用 TFA 脱去丝氨酸的 N 保护基, 然后任选用碱(例如碳酸钾)中和。借助或不借助于活化剂(例如 TMSCl), 用典型还原剂(例如三乙酰氧基硼氢化钠)还原中间体 14, 生成胺 15。将胺 15 和磺酰卤反应, 或者先与亚磺酰卤反应, 再用氧化剂(例如 mCPBA)氧化, 从而转化为磺酰胺 16。用典型还原剂(例如硼氢化钠)和氯化钙在磺酰胺 16

的酯部分开环并还原，用本领域技术人员熟知的各种方法，例如用三苯基膦和 DEAD (Mitsunobu 法)，或者用甲苯磺酰氯和吡啶，将生成的二醇重新环化为吗啉 17。然后按照方法 2 描述的方法，将吗啉 9 转化为结构 B 化合物。

方法 4

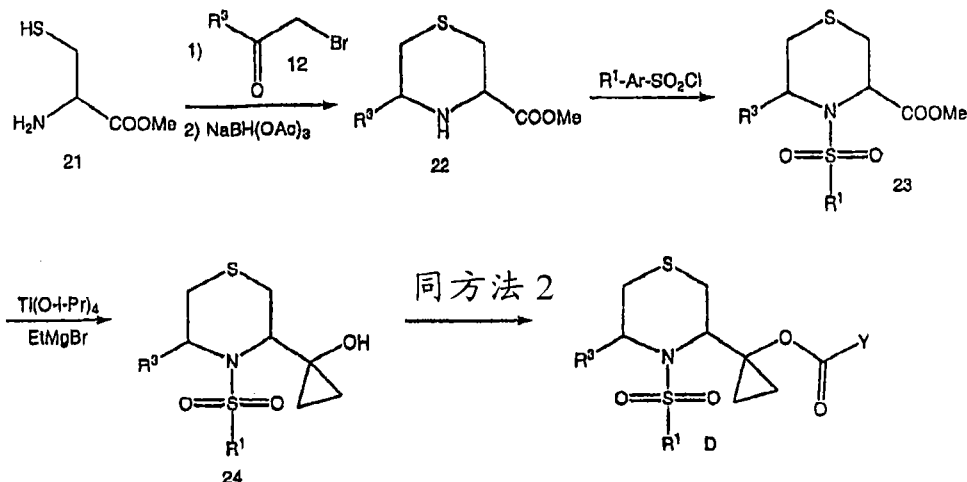
在方法 4 中，制备具有结构 C 的式 I 化合物。



将被保护的醇中间体 17 用典型的脱保护剂(例如 TBAF)脱去保护，然后用标准方法(例如高碘酸钠和氯化钌)氧化为酸 18。用标准酯化方法(例如亚硫酸氯和甲醇)，将酸 18 转化为酯如甲酯 19。按照标准方法如 Kulinkovich 反应，用例如乙基溴化镁和异丙醇钛 IV 的条件，将酯 19 转化为环丙醇 20。最后按照方法 2 描述的方法，将醇 20 转化为结构 C 化合物。

方法 5

在方法 5 中，制备具有结构 D 的式 I 化合物。

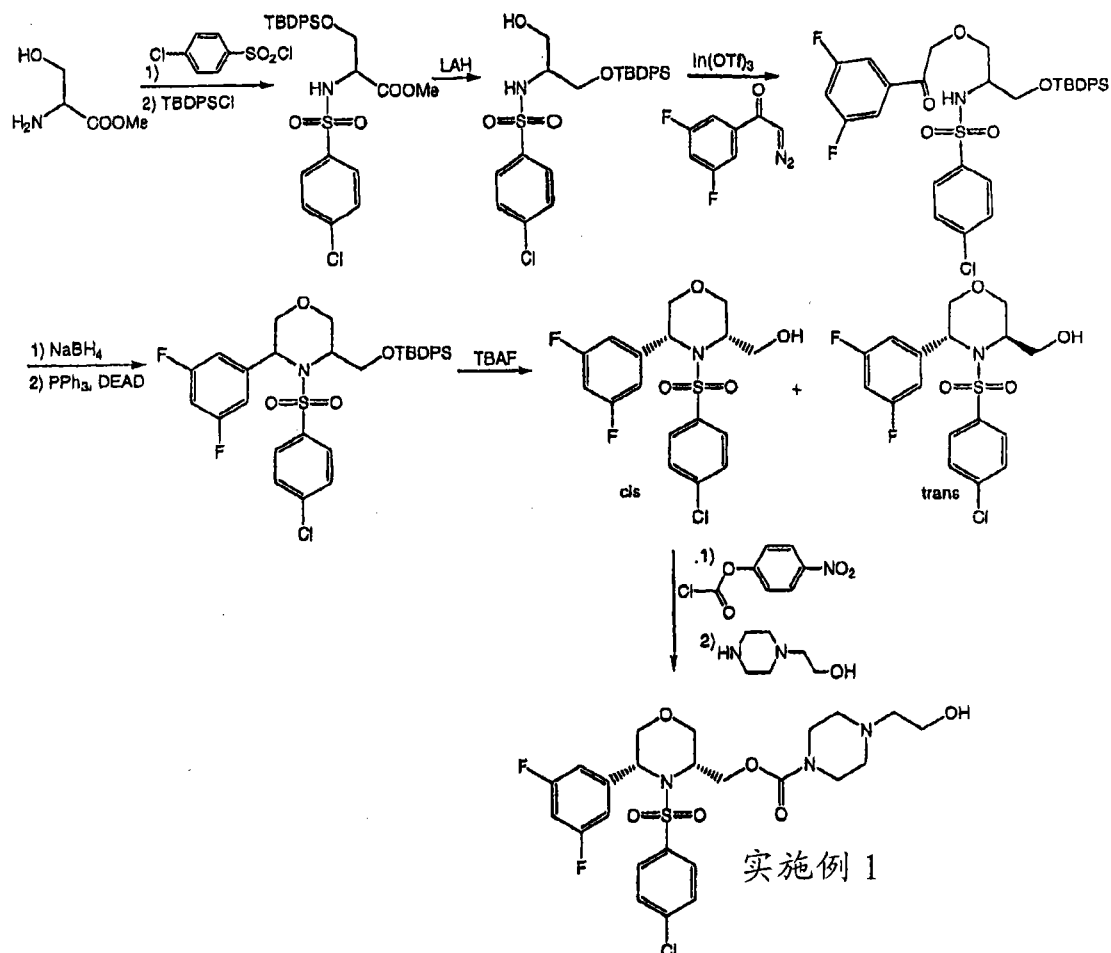


半胱氨酸酯如半胱氨酸甲酯 21 和卤代甲基酮如溴酮 12 在碱(例如氢氧化钾)存在下反应,用典型还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠将中间体亚胺还原,生成硫代吗啉 22。硫代吗啉 22 与磺酰卤反应,生成磺酰胺 23,将 23 的酯部分用 Kulinkovich 反应(Kulinkovich, O.G. Chem Review 100 (2000), 2789; 全部内容通过引用结合到本文中)转化为环丙醇 24。最后按照方法 2 描述的方法,将醇 24 转化为结构 D 化合物。

本发明手性化合物可以用已知方法拆分,例如手性固定相色谱法。

本发明通过下述实施例进一步说明,这些实施例不得解释为对本发明范围的限制。其它机制的途径和类似结构对于本领域技术人员而言是显而易见的。

实施例 1: 4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-甲酸 4-(4-氯-苯磺酰基)-5-(3,5-二氟-苯基)-吗啉-3-基甲酯



步骤 1

在 0℃下, 向 DL-丝氨酸甲酯盐酸盐(30g, 0.19mol)的水(150ml)溶液中依次加入碳酸钾(79g, 0.57mol)、4-氯苯磺酰氯(44g, 0.21mol)的 THF (150ml)溶液, 让反应物升至室温 3 小时。将混合物用水稀释, 用乙醚和乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 5%柠檬酸溶液、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 48.5g (88%)磺酰胺。

步骤 2

将步骤 1 的磺酰胺产物(10g, 34.0mmol)、TBDPSCl (10.3g, 37.4mmol)和咪唑(2.8g, 41mmol)和 DMF (50ml)的溶液在室温下搅拌

过夜。将混合物倒入水和盐水的混合物(1:1)中,用乙醚萃取,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥后浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/DCM 1:1 至 DCM 洗脱),获得 16.0g (89%) O-被保护的磺酰胺。

步骤 3

在 0℃下,向步骤 2 的 O-被保护的磺酰胺产物(55.8g, 0.10mol)的 THF (600ml)溶液中加入 1N LAH 的 DCM 溶液(100ml, 0.10mol),让溶液升至室温 1 小时。混合物用过量乙酸乙酯和 0.5N 氢氧化钠猝灭,用乙酸乙酯稀释,用硅藻土过滤,然后用乙酸乙酯和 DCM 萃取,经硫酸钠干燥后浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(用 DCM/乙酸乙酯 100:0 至 70:30),得到 39.5g (75%)醇。

步骤 4

向步骤 3 的醇产物(28.8g, 0.057mol)的 DCM (200ml)溶液中加入 2-重氮-1-(3,5-二氟苯基)-乙酮(9.6g, 0.052mol),在室温下搅拌反应混合物 15 分钟。再加入分为四等份的三氟甲磺酸铟(III) (5.7g, 0.012mol),每小时加入一份,经过四小时加完,在室温下搅拌混合物过夜。如前所述,再加入分为四等份的三氟甲磺酸铟(III) (1.4g, 0.0028mol),在室温下搅拌混合物过夜。浓缩溶剂后,残余物用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯 100:0 至 1:1 洗脱),得到 4.0g 酮产物以及 23.5g 回收的醇原料(由步骤 3 获得)。将此醇(23.5 克)按上述相同条件反应,又得到 3.30g 酮产物以及 18.5g 回收的醇原料(由步骤 3 获得)。最后,再将该醇(18.5g)按上述相同条件反应,又得到 2.60g 酮产物以及 14.8g 回收的醇原料(由步骤 3 获得) (回收率 51%)。合并的酮产物有 9.90g (26%)。

步骤 5

在 0℃下,步骤 4 的酮产物(12.2g, 18.5mmol)的甲醇(150ml)溶液中加入硼氢化钠(700mg, 18.5mmol),将反应混合物搅拌 1 小时。将

混合物用半饱和盐水(half-brine)稀释,用 DCM 和乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥后浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(用 DCM/乙酸乙酯 100:0 至 40:60 洗脱),得到 8.0g (67%)醇。

步骤 6

步骤 5 的醇产物(9.5g, 14.4mmol)和三苯基膦(5.7g, 21.7mmol)的 THF (90ml)溶液中加入 DEAD (3.4ml, 21.7mmol),在室温下搅拌混合物过夜,然后浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯梯度洗脱),得到 6.0g (65%) O-被保护的吗啉。

步骤 7

步骤 6 的 O-被保护的吗啉产物(9.5g, 14.4mmol)的 THF (100ml)溶液中加入 1N TBAF 的 THF 溶液(9.3ml, 9.3mmol),在室温下搅拌反应物 1 小时。然后浓缩,用 DCM 和 50%碳酸氢钠稀释,用 DCM 和乙酸乙酯萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,浓缩,残余物用硅胶快速色谱法纯化(用 DCM/乙酸乙酯梯度洗脱),按照洗脱顺序依次获得 1.5g (41%)顺-吗啉醇和 1.5g (41%)反-吗啉醇。

步骤 8

步骤 7 的顺-吗啉醇产物(52mg, 0.13mmol)的乙腈/THF (1/1 ml)溶液中依次加入嘧啶(50 μ l)、氯甲酸 4-硝基苯酯(40mg, 0.2mmol),将反应物在 65 $^{\circ}$ C 加热过夜。浓缩混合物,然后用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/DCM 梯度洗脱),得到 61mg 硝基苯基碳酸酯。

步骤 9

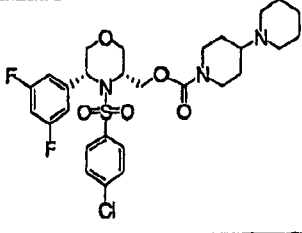
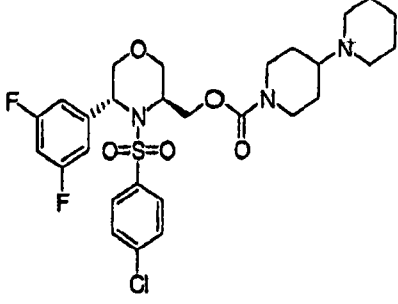
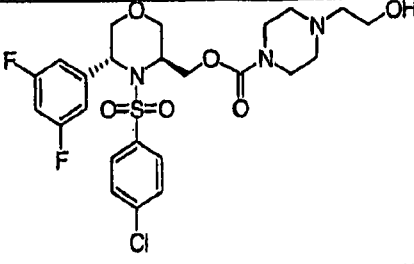
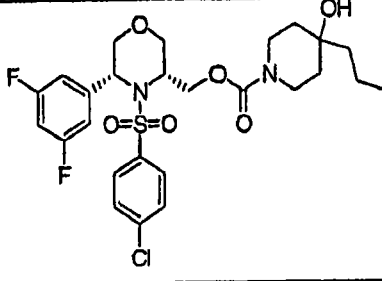
步骤 8 的硝基苯基碳酸酯产物(19mg, 0.033mmol)的 DCE (1ml)溶液中加入 N-(2-羟基乙基)哌嗪(100mg),在室温下搅拌反应物过夜。最终混合物用 DCM 和 0.5N 氢氧化钠稀释,用乙酸乙酯和 DCM 萃取,经硫酸钠干燥后浓缩,残余物通过制备型硅胶纯化(用 DCM/甲醇 9:1

洗脱), 接着用 1N HCl/Et₂O 处理, 得到 20.2mg 产物, 即实施例 1 的盐酸盐。

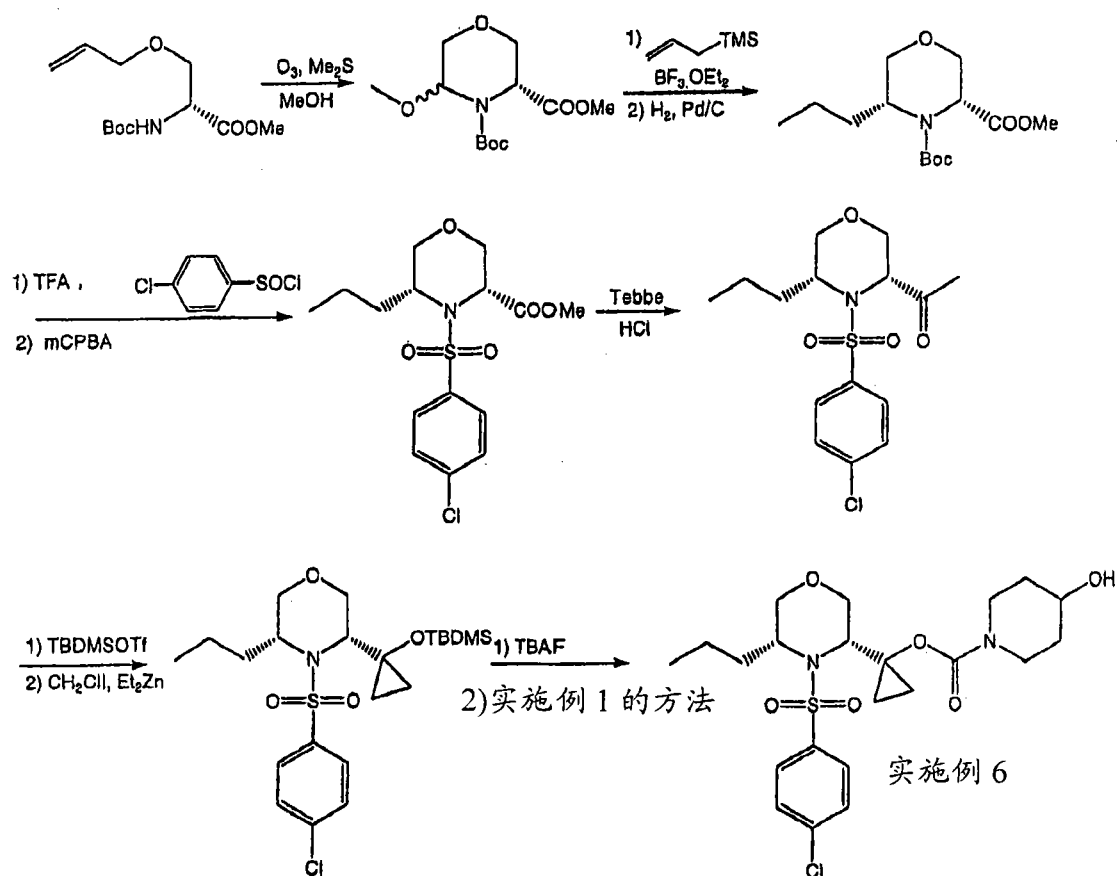
¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) δ 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.40-3.75 (m, 10H), 3.15-3.30 (m, 2H), 2.40-2.65 (m, 5H); HRMS (MH⁺) = 560.1434.

按照类似于实施例 1 的方法, 用顺-吗啉醇或反-吗啉醇(即步骤 7 的产物)制备表 2 中的化合物。

表 2

实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
2		598.1; 3.73
3		598.1; 3.77
4		560.1; 3.44
5		573.1; 4.51

实施例 6: 4-羟基-哌啶-1-甲酸 1-[4-(4-氯-苯磺酰基)-5-丙基-吗啉-3-基]-环丙酯



按照美国专利公开 2003236296 和 2004014753 (通过引用结合到本文中)介绍的方法, 制备 5-甲氧基-吗啉-3,4-二甲酸 4-叔丁酯 3-甲酯 (步骤 1 的产物)。

步骤 1

将 N-(叔丁氧基羰基)-O-烯丙基-D-丝氨酸甲酯(9.55g, 36.8mmol)、DCM (100ml)和甲醇(50ml)的溶液冷却至-78℃, 用臭氧处理, 直至持久呈现绿色。将溶液用氮气净化, 用二甲基硫(11.2ml)处理, 让其升至室温过夜。浓缩后, 将粗产物溶于甲醇(120ml), 用对甲苯磺酸(150mg)处理 4 小时, 然后浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(用环己烷/乙酸乙酯 90:10 至 50:50 洗脱), 得到 5.02g (50%)缩醛胺。

步骤 2

在-78℃下,步骤 1 的缩醛胺产物(5.02g, 18.2mmol)的 DCM (80ml) 溶液中连续加入烯丙基三甲基硅烷(6.00ml, 37.8mmol)、三氟化硼合乙醚(560 μ l), 在-78℃下搅拌反应物 1 小时。反应物用水猝灭, 用 DCM 萃取 2 次, 经硫酸钠干燥后浓缩。粗产物用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯 90:10 至 60:40 洗脱), 得到 3.16g (61%)烯丙基产物。

步骤 3

将步骤 2 的烯丙基产物(3.00g, 10.5mmol)、10%钨炭催化剂 (300mg)、乙酸乙酯(10ml)和甲醇(10ml)的溶液在 1 大气压下氢化 6 小时, 经硅藻土过滤后浓缩, 得到 3.02g (100%)正丙基产物。

步骤 4

将步骤 3 的正丙基产物(1.96g, 6.82mmol)、DCM (15ml)和 TFA (5ml)的溶液在室温下搅拌 2 小时, 然后浓缩。将残余物溶于 DCM 和 0.1N 冰冷的氢氧化钠, 用 DCM 和乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥后浓缩。残余物用 DCM (20ml)溶解, 用三乙胺(2.00ml, 14.3mmol)和 4-氯苯磺酰氯(2.07g, 10.6mmol)处理, 在室温下搅拌过夜。然后用水稀释, 用 DCM 萃取, 经硫酸钠干燥后浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯 95:5 至 40:60 洗脱), 得到 712mg 磺酰胺异构体 A 和 434mg 异构体 B (总收率 49%)。

步骤 5

将步骤 4 产物磺酰胺异构体 A 和 B (1.15g, 3.33mmol)的 DCM (20ml)溶液用 mCPBA (1.20g, 6.96mmol)处理, 在室温下搅拌反应物过夜。将溶液倒入 5%碳酸钠中, 用 DCM 萃取, 经硫酸钠干燥后浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯 90:10 至 50:50 洗脱), 得到 1.08g (89%)酯磺酰胺。

步骤 6

在 0℃下，向步骤 5 的酯磺酰胺产物(653mg, 1.80mmol)的 THF (22ml)溶液中缓慢加入 1N Tebbe 试剂(Aldrich)的甲苯溶液(14.5ml), 10 分钟后，加入吡啶(1.20ml, 14.5mmol)，让反应混合物升至室温 4 小时。反应混合物用乙酸乙酯猝灭，缓慢倒在冰上。然后加入硅藻土和盐水，将所得浆状物在室温下搅拌 30 分钟。将该浆状物通过硅藻土过滤，用乙酸乙酯/甲醇(9:1)和盐水冲洗，用乙酸乙酯萃取，经硫酸钠干燥后浓缩。所得残余物用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/DCM 75:25 至 0:100 洗脱)，得到 352mg 烯醇醚中间体。将烯醇醚中间体(352mg)溶于 THF (10ml)，在室温下用 1N HCl (10ml)处理 2 小时。将粗产物用水稀释，用 DCM 和乙酸乙酯萃取，经硫酸钠干燥后浓缩，得到 335mg (54%)酮。

步骤 7

在 0℃下，向步骤 6 的酮产物(345mg, 1.00mmol)、三乙胺(310μl, 0.22mmol)和 DCM (4ml)的溶液中，缓慢加入三氟甲磺酸(叔丁基二甲基硅)酯(250μl, 1.10mmol)，让反应物升至室温，在室温下过夜。将最终混合物浓缩，用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/DCM 7:3 至 DCM 洗脱)，得到 417mg (91%)烯醇硅基醚。

步骤 8

在 0℃下，向 1N 二乙基锌/己烷(6.4ml, 6.4mmol)的 DCM (12ml)溶液中缓慢加入氯碘甲烷(465μl, 6.4mmol)，10 分钟后，加入步骤 7 的烯醇硅基醚产物(417mg, 0.91mmol)的 DCM (12ml)溶液。让溶液缓慢升至室温，搅拌 3 小时。然后将其倒入 20%氯化铵溶液，用 DCM 萃取，经硫酸钠干燥后浓缩，得到 417mg (97%) O-被保护的环丙醇。

步骤 9

将步骤 8 的 O-被保护的环丙醇产物(417mg, 0.88mmol)、1N TBAF

(2.0ml, 2.0mmol)和 THF (4ml)的溶液在室温下搅拌过夜, 然后浓缩。残余物直接用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯 85:15 至 0:100 洗脱), 得到 257mg (81%)环丙醇。

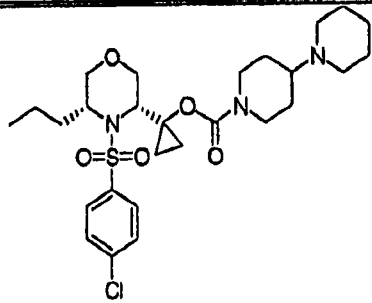
步骤 10

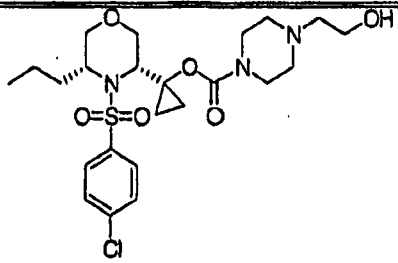
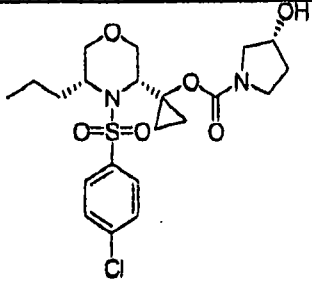
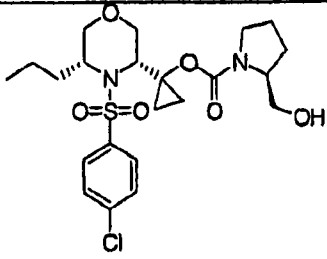
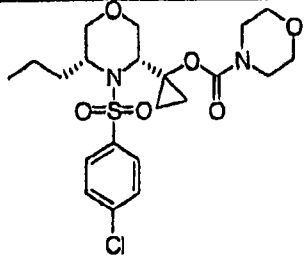
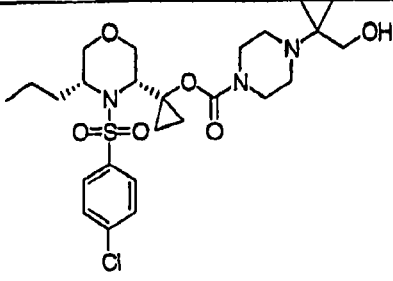
将步骤 9 的环丙醇产物用与实施例 1 中步骤 8 和 9 类似的条件处理, 并且在最后步骤中用 4-羟基哌啶替代 N-(2-羟基乙基)哌嗪, 得到所需产物, 即实施例 6。

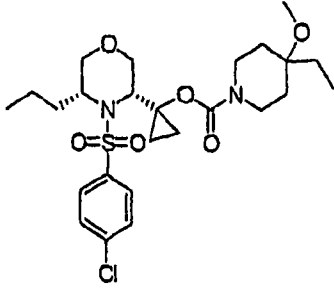
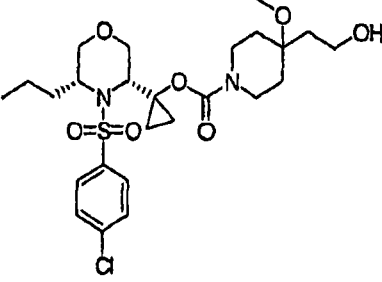
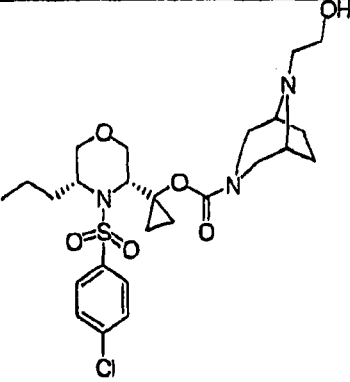
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz) δ 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.55 (m, 1H), 3.65-4.10 (m, 3H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.38 (d, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 3H), 1.40-2.20 (m, 9H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.05-1.15 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); HRMS (MH^+) = 487.1658.

按类似于实施例 6 的方法制备表 3 中的化合物:

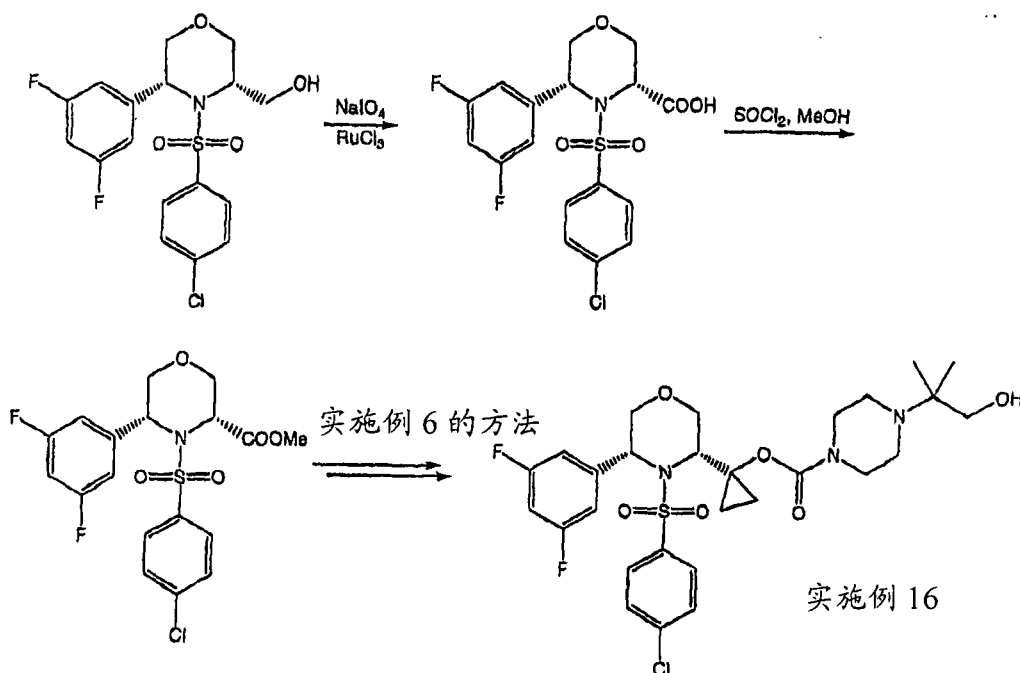
表 3

实施例编号	化合物	质谱(M^+); 保留时间(min)
7		554.3; 3.37

实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
8		516.3; 2.95
9		473.3; 3.69
10		487.3; 4.12
11		473.3; 4.29
12		544.3; 3.12

实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
13		529.3; 5.18
14		545.3; 3.88
15		542.1; 3.06

实施例 16: (4-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-哌嗪-1-甲酸 1-[4-(4-氯-苯磺酰基)-5-(3,5-二氟-苯基)-吗啉-3-基]-环丙酯



步骤 1

实施例 1 步骤 7 产物顺-吗啉醇(520mg, 1.3mmol)、乙酸乙酯(4ml)、乙腈(4ml)和水(8ml)的溶液中依次加入高碘酸钠(770mg, 3.6mmol)、氯化钨(III)水合物(50mg), 在室温下搅拌混合物过夜。将反应物经硅藻土过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥后浓缩, 得到 580mg 粗制酸。

步骤 2

步骤 1 的粗制酸(477mg, 1.15mmol)的甲醇(10ml)溶液中加入亚硫酸氯(0.25ml, 3.5mmol), 将反应物在 60℃加热 2 小时。然后浓缩混合物, 用饱和碳酸氢钠中和, 用 DCM 和乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥后浓缩, 得到 453mg (92%)酯。

步骤 3

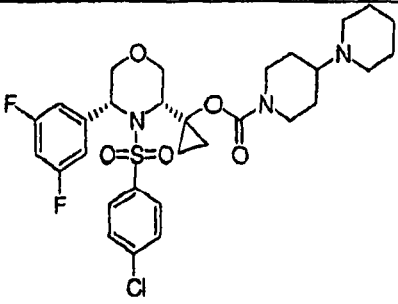
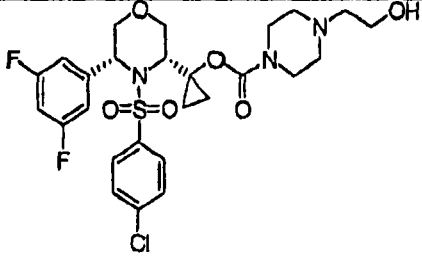
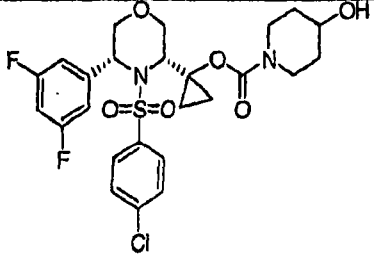
将步骤 2 的酯产物在实施例 6 步骤 6-10 的相似条件下处理, 在最后步骤用 2-甲基-2-哌嗪-1-基-丙-1-醇替代 N-(2-羟基乙基)哌嗪, 得

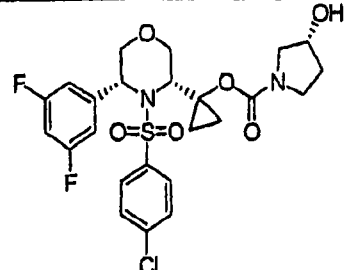
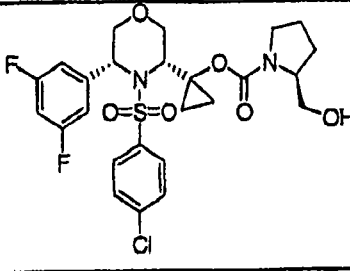
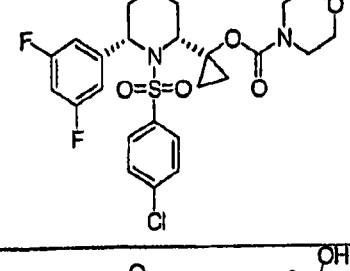
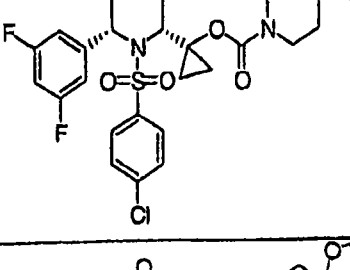
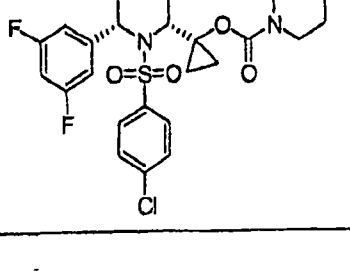
到所需产物，即实施例 16。

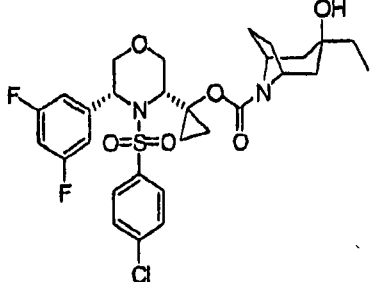
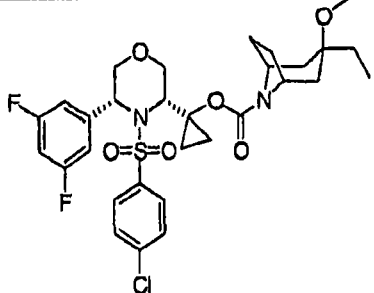
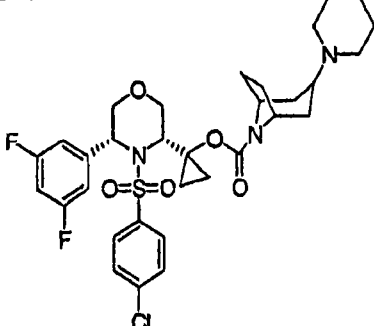
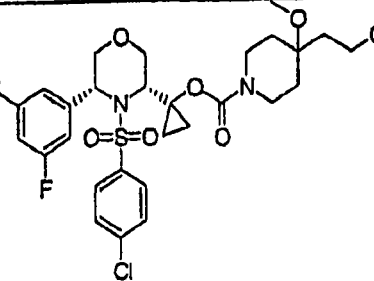
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz) δ 7.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.20-3.70 (m, 4H), 2.95-3.15 (m, 2H), 2.40-2.80 (m, 2H), 1.40-1.80 (m, 6H), 1.08 (s, 6H), 0.70-0.90 (m, 2H), 0.84 (m, 1H), -0.10 (m, 1H); HRMS (MH^+) = 614.1892.

按照类似于实施例 16 的方法制备表 4 中的化合物:

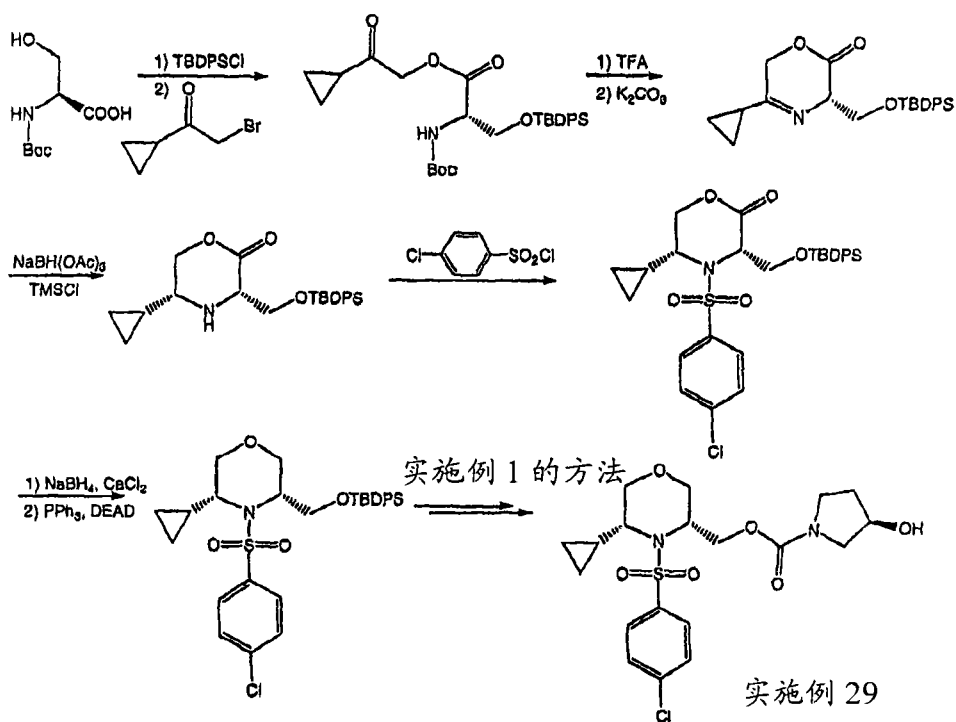
表 4

实施例编号	化合物	质谱(M^+); 保留时间(min)
17		624.1; 3.84
18		586.1; 3.42
19		557.1; 4.25

实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
20		543.1; 4.15
21		557.1; 4.55
22		543.1; 4.78
23		585.1; 4.69
24		599.1; 5.52

实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
25		611.1; 4.81
26		625.1; 5.76
27		650.2; 4.02
28		583.3; 4.00

实施例 29: 3-羟基-吡咯烷-1-甲酸 4-(4-氯-苯磺酰基)-5-环丙基-吗啉-3-基甲酯



步骤 1

向 Boc-L-丝氨酸(12.95g, 63.1mmol)的 DCM (150ml)溶液中依次加入三乙胺(19.7ml, 140mmol)、TBDPSCl (16.7ml, 65mmol), 在室温下搅拌反应混合物 2 天。然后将混合物用冰冷的 5%柠檬酸处理, 用 DCM、乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥后浓缩, 得到 28.0g (100%) O-被保护的丝氨酸。

步骤 2

向步骤 1 的 O-被保护的丝氨酸产物(18.71g, 42.2mmol)、甲醇 (100ml)和 DCM (30ml)的溶液中缓慢加入氢氧化钾(2.37g, 42.2mmol)的甲醇(100ml)溶液, 然后将反应混合物浓缩。将所得固体和碘化钾 (700mg, 4.2mmol)溶于 DMF (70ml), 缓慢加入 2-溴-1-环丙基-乙酮 (6.88g, 42.2mmol)的 DMF (30ml)溶液。在室温下搅拌反应物 2 天, 然后浓缩, 用 DCM 稀释, 用水洗 2 次, 经硫酸钠干燥后浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯 85:15 至 50:50 洗脱), 得到

22.3g (100%)酮。

步骤 3

将步骤 2 的酮产物(22.3g, 42.2mmol)在 TFA (30ml)和 DCM (100ml)中搅拌 2 小时, 然后浓缩。所得残余物用 DCM (250ml)溶解, 加入过量的碳酸钾, 在室温下搅拌反应物过夜。混合物经硅藻土过滤, 浓缩, 得到 16.7g (97%)亚胺。

步骤 4

在 0℃下, 向步骤 3 的亚胺产物(16.7g, 41.0mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(12.2g, 57.5mmol)和乙腈(200ml)的混合物中缓慢加入 TMSCl (5.6ml, 44.0mmol), 让反应物升至室温, 搅拌 3 小时。然后将反应物经硅藻土过滤, 浓缩, 残余物溶于饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯和 DCM 萃取, 经硫酸钠干燥后浓缩, 得到 16.3g (97%)胺。

步骤 5

向步骤 4 的胺产物(18.07g, 44.1mmol)和嘧啶(100ml)的混合物中加入 4-氯苯磺酰氯(11.60g, 55mmol), 在室温下搅拌反应物 6 小时, 然后浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯 90:10 至 70:30 洗脱), 得到 19.50g (76%)磺酰胺。

步骤 6

向步骤 5 的磺酰胺产物(4.50g, 7.7mmol)、氯化钙(5.10g, 46.2mmol)、THF (45ml)和乙醇(65ml)的溶液中, 一次性加入硼氢化钠(0.87g, 23.1mmol)。将反应物在 0℃下搅拌 20 分钟, 然后加热至 60℃ 1 小时。最终混合物用乙酸乙酯稀释, 用冰冷的 5%柠檬酸水溶液处理, 用乙酸乙酯和 DCM 萃取, 经硫酸钠干燥后浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯 98:2 至乙酸乙酯洗脱), 得到 3.21g (71%)二醇。

步骤 7

向步骤 6 的二醇产物(1.68g, 2.86mmol)、三苯基膦(1.57g, 6.00mmol)、和甲苯(20ml)的溶液中加入 DEAD (1.05g, 6.00mmol), 在室温下搅拌溶液过夜。将反应混合物浓缩, 用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/DCM 75:25 至 0:100 洗脱), 得到 1.03g (63%)吗啉保护的醇。

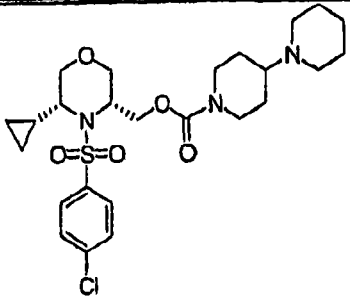
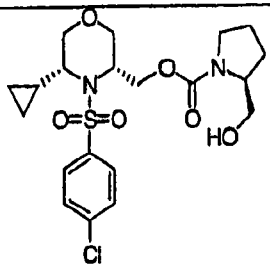
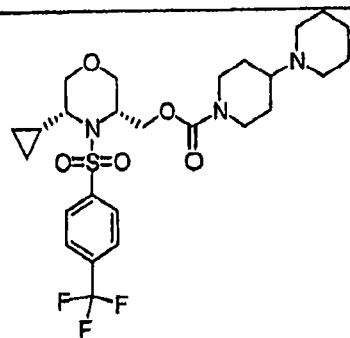
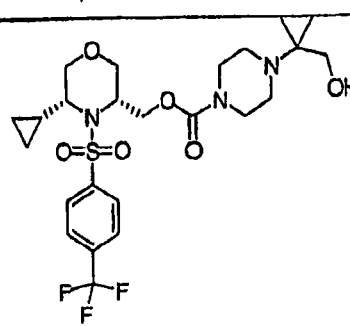
步骤 8

将步骤 7 的吗啉保护的醇产物在实施例 1 步骤 7-9 的类似条件下处理, 在最后步骤中用(R)-3-羟基吡咯烷替代 N-(2-羟基乙基)哌嗪, 得到所需产物, 即实施例 28。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.40-4.55 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 2H), 3.40-3.70 (m, 4H), 3.05-3.20 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 0.60-0.75 (m, 3H), 0.36 (m, 1H). LCMS (MH^+) = 445.2, 纯度 >99%。

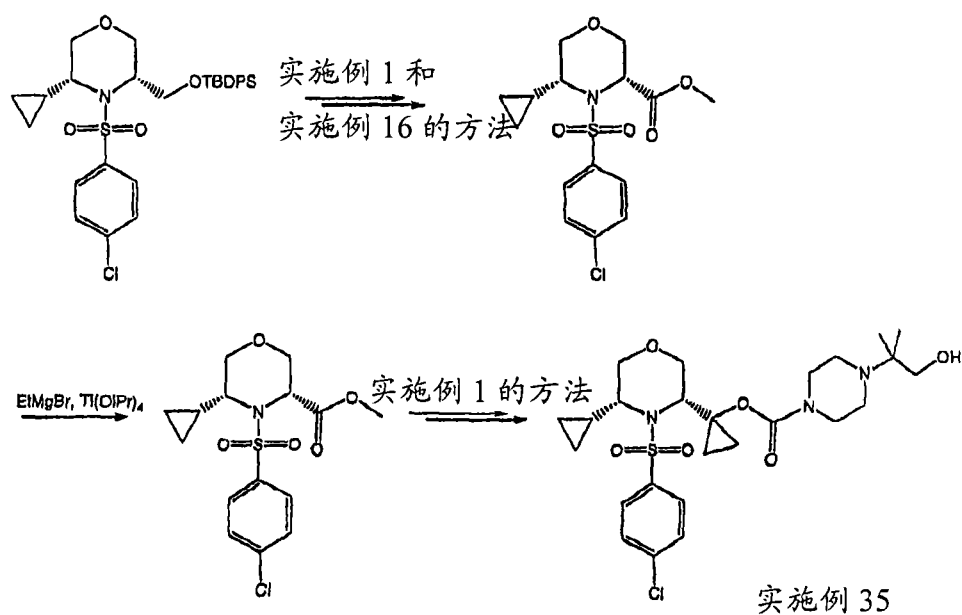
按照实施例 29 的类似方法制备表 5 中的化合物:

表 5

实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
30		526.3; 2.88
31		459.3; 3.70
32		560.1; 3.27
33		549.6; 3.04

实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
34		549.3; 2.86

实施例 35: 4-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-哌嗪-1-甲酸 1-[4-(4-氯-苯磺酰基)-5-环丙基-吗啉-3-基]-环丙酯



步骤 1

将实施例 29 步骤 7 的产物吗啉保护的醇在实施例 1 步骤 7 的类似条件下脱去保护,再将所得醇在实施例 16 步骤 1-2 的类似条件下处理,得到酯。

步骤 2

向步骤 1 的酯产物(1.90g, 5.3mmol)的 THF (100ml)溶液中加入异丙醇钛(IV) (1.50g, 5.3mmol), 将溶液冷却至 0℃。然后用注射泵在 1 小时内加入 3N 乙基溴化镁的乙醚溶液(9.0ml, 26.5mmol), 在该温度下, 将反应物再搅拌 30 分钟。最终混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液处理, 用乙酸乙酯和 DCM 萃取, 经硫酸钠干燥后浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯 95:5 至乙酸乙酯洗脱), 得到 1.16g (61%)吗啉环丙醇。

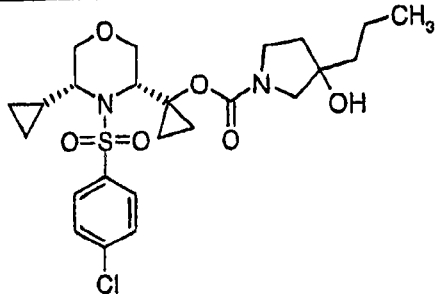
步骤 3

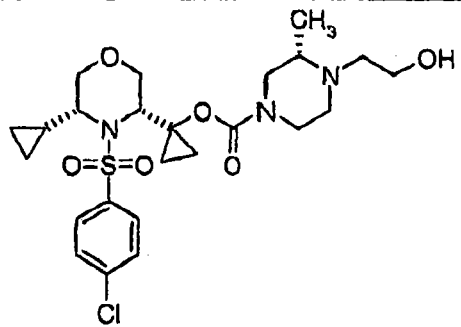
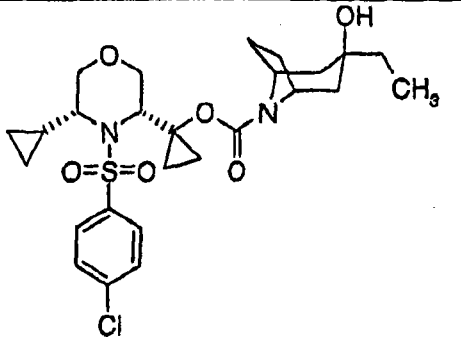
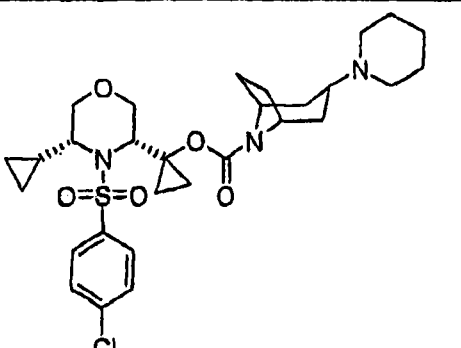
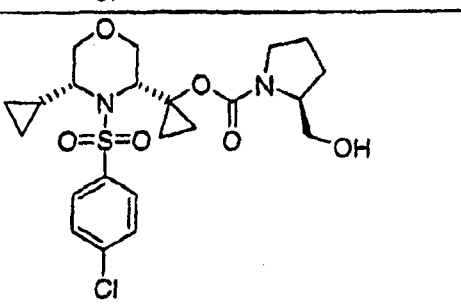
将步骤 2 的吗啉环丙醇产物在实施例 1 步骤 8-9 的类似条件下处理, 最后步骤中用 2-甲基-2-哌嗪-1-基-丙-1-醇替代 N-(2-羟基乙基)哌嗪, 得到所需产物, 即实施例 35。

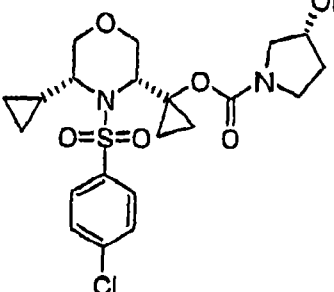
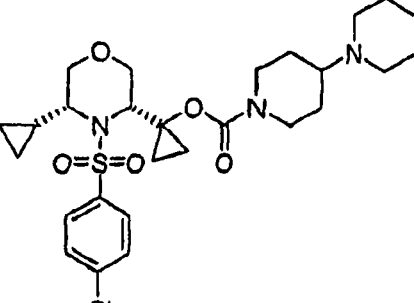
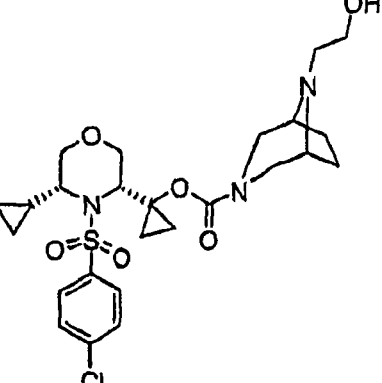
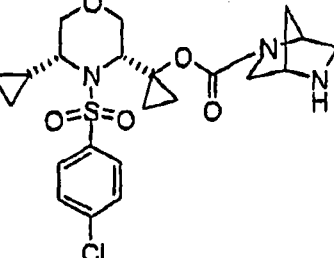
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz) δ 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.60-3.75 (m, 3H), 3.30-3.50 (m, 4H), 2.85-3.00 (m, 2H), 2.45-2.85 (m, 5H), 1.60-1.85 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 0.90-1.25 (m, 3H), 1.05 (s, 6H), 0.88 (m, 1H), 0.55-0.70 (m, 2H), 0.30 (m, 1H); HRMS (MH^+) = 542.2079.

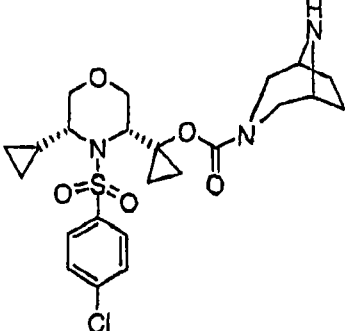
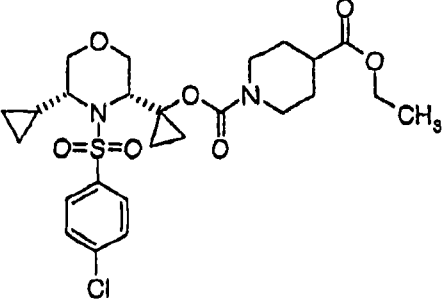
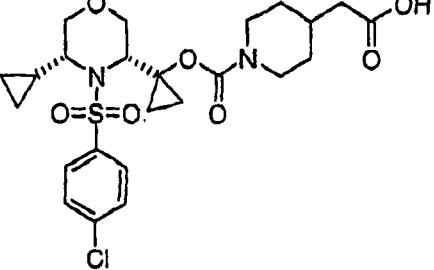
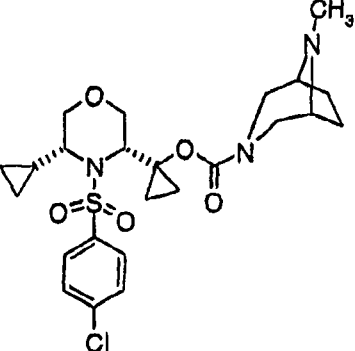
按照实施例 35 的类似方法制备表 6 中的化合物:

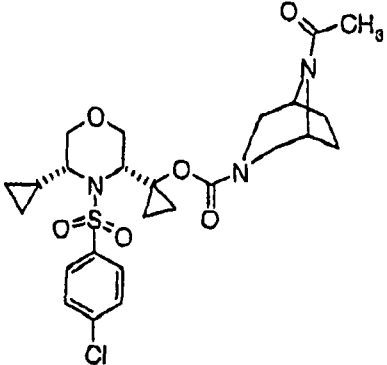
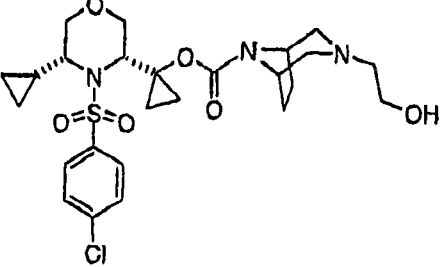
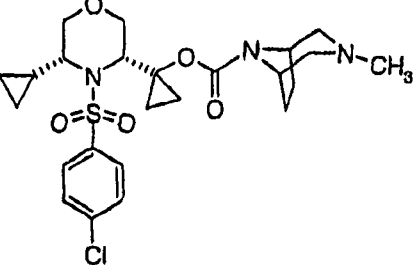
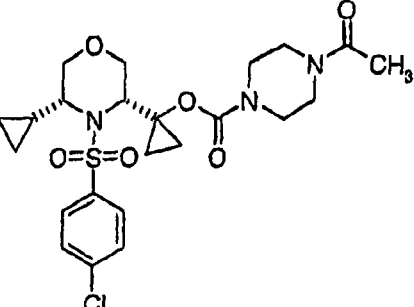
表 6

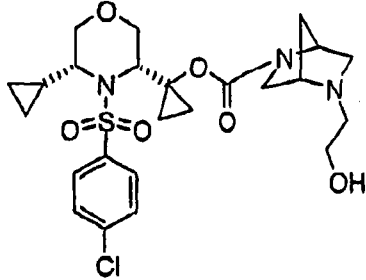
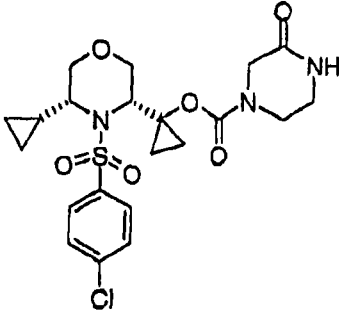
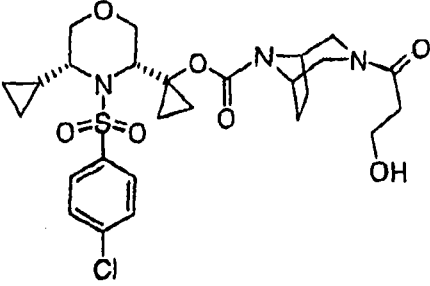
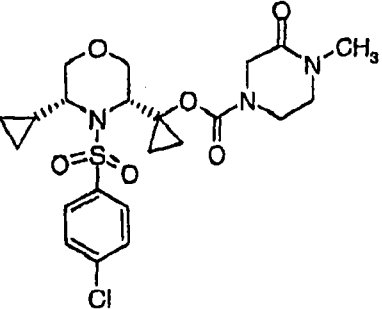
实施例编号	化合物	质谱(M^+); 保留时间(min)
36		513.1; 3.85

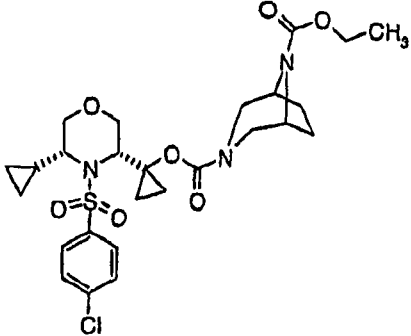
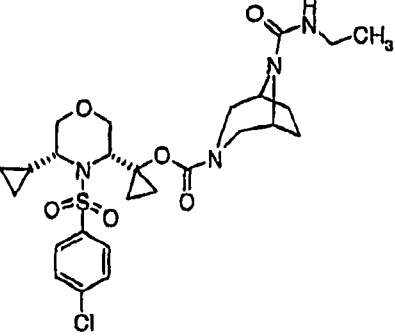
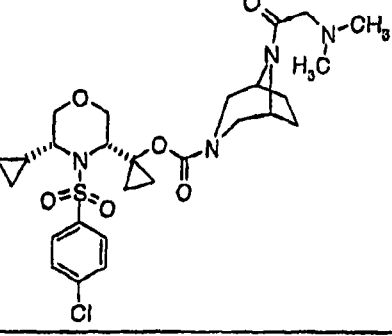
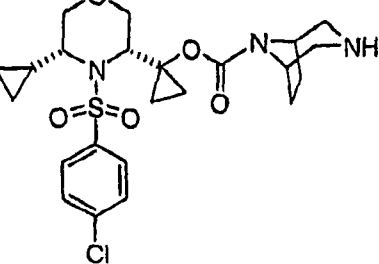
实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
37		528.1; 2.95
38		539.1; 3.88
39		578.1; 3.43
40		485.1; 3.64

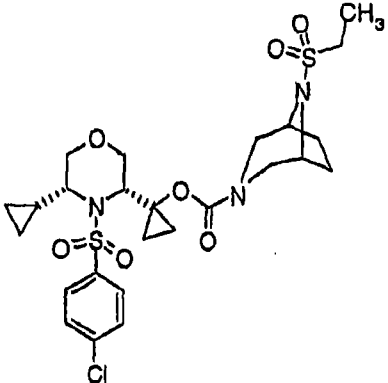
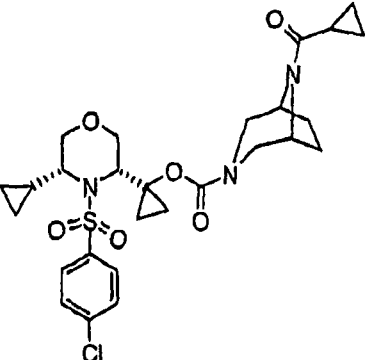
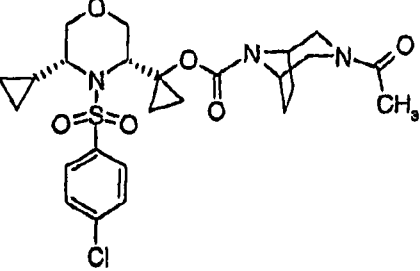
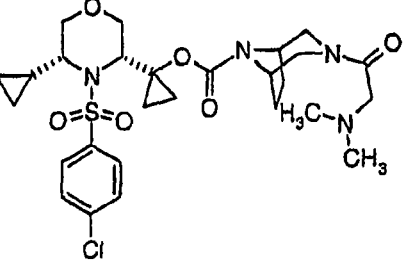
实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
41		471.1; 3.36
42		552.1; 3.30
43		540.1; 2.97
44		482.1; 2.89

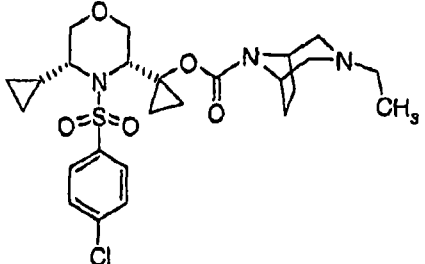
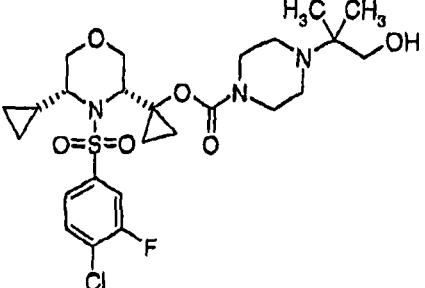
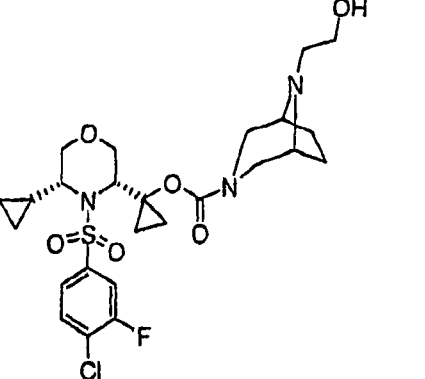
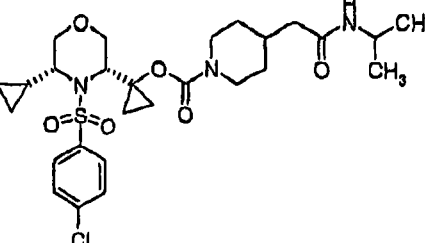
实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
45		496.3; 2.95
46		541.3; 4.77
47		527.3; 3.89
48		510.1; 3.21

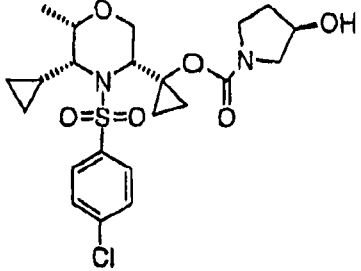
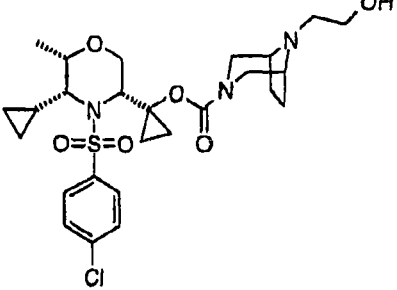
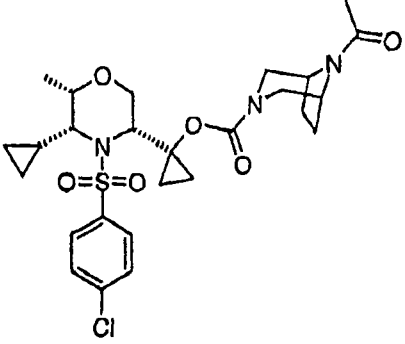
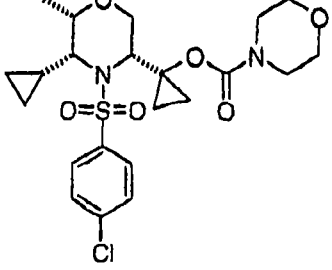
实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
49		538.1; 3.91
50		540.1; 3.10
51		510.1; 3.15
52		512.1; 3.84

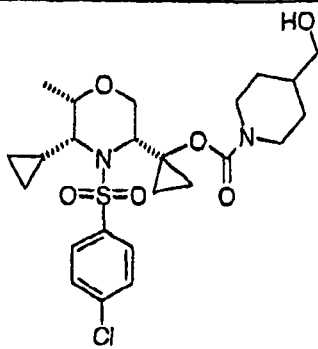
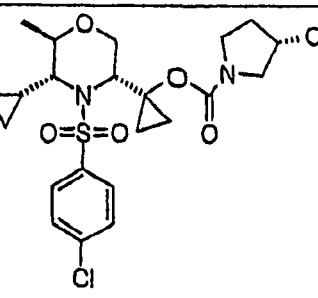
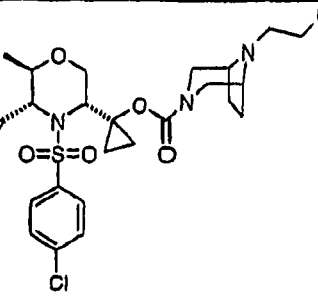
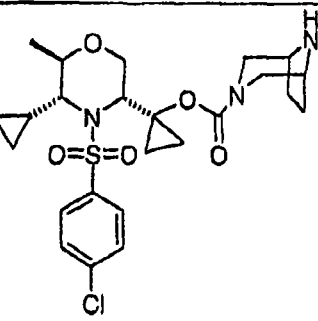
实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
53		526.1; 2.99
54		484.3; 3.28
55		568.3; 3.42
56		498.1; 3.81

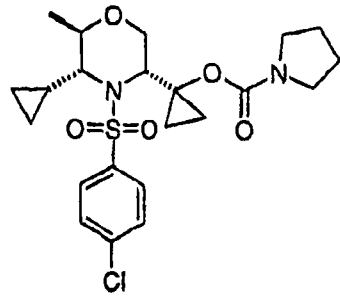
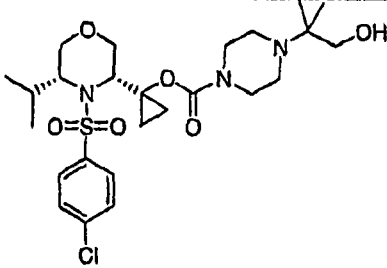
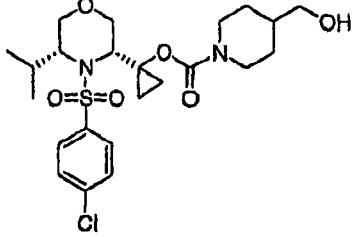
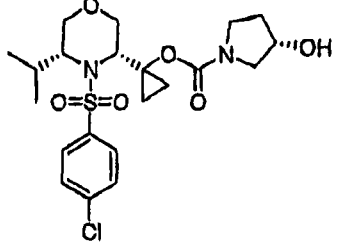
实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
57		568.3; 4.69
58		588.3; 4.41
59		581.3; 3.06
60		496.3; 3.00

实施例编号	化合物	质谱(M^+); 保留时间(min)
61		588.3; 4.41
62		564.3; 4.17
63		538.1; 4.29
64		581.3; 3.43

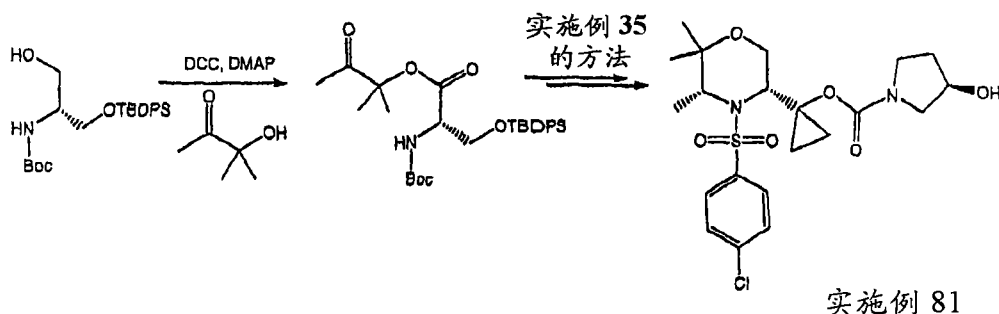
实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
65		524.3; 3.39
66		560.3; 3.15
67		558.3; 3.09
68		568.3; 4.20

实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
69		485.1; 4.13
70		554.1; 3.01
71		552.3; 4.01
72		485.3; 4.57

实施例编号	化合物	质谱(M^+); 保留时间(min)
73		513.3; 4.35
74		485.1; 4.02
75		554.1; 2.95
76		510.1; 3.17

实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
77		469.3; 4.94
78		544.1; 2.93
79		501.3; 4.12
80		473.3; 3.85

实施例 81: 3-羟基-吡咯烷-1-甲酸 1-[4-(4-氯-苯磺酰基)-5,6,6-三甲基-吗啉-3-基]-环丙酯



步骤 1

将实施例 29 步骤 1 的产物 O-被保护的 L-丝氨酸(37.8g, 85.2mmol)、3-羟基-3-甲基-2-丁酮(9.05ml, 86mmol)、DCC (17.8g, 86mmol)、DMAP (10.5g, 86mmol)和 DCM (200ml)的溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释, 用 DCM 萃取, 干燥后浓缩。残余物用烧结盘过滤, 用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯 95:5 至 80:20 洗脱), 得到 29.95g (67%)酮。

步骤 2

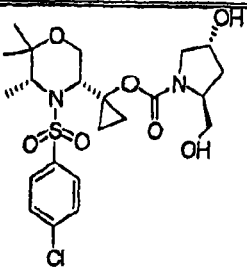
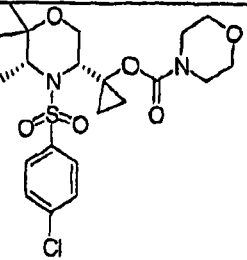
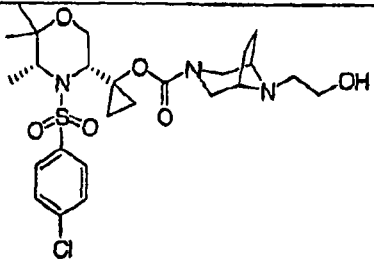
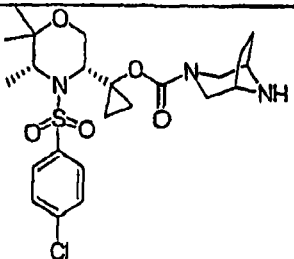
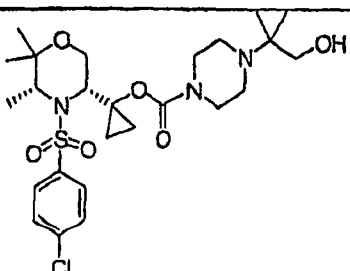
将步骤 1 的酮产物在实施例 29 步骤 3-7 的类似条件下处理, 将所得被保护的吗啉醇在实施例 35 步骤 1-3 的类似条件下处理, 并且在最后步骤中使用(R)-3-羟基吡咯烷, 得到所需产物, 即实施例 81。

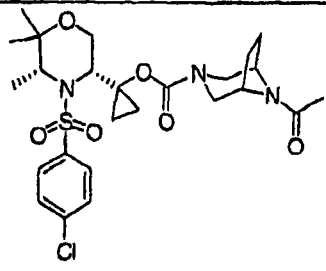
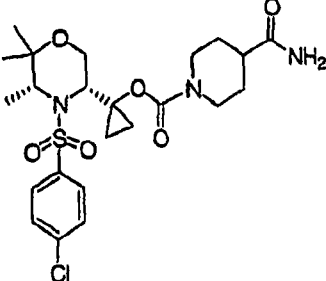
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz) δ 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.55-4.70 (m, 1H), 4.20-4.50 (m, 1H), 3.20-3.90 (m, 6H), 3.05-3.20 (m, 1H), 1.80-2.10 (m, 2H), 1.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.80-1.65 (m, 5H), 1.06 (br s, 3H), 0.56 (m, 3H); LCMS (MH^+) = 473.3,

纯度>99%。

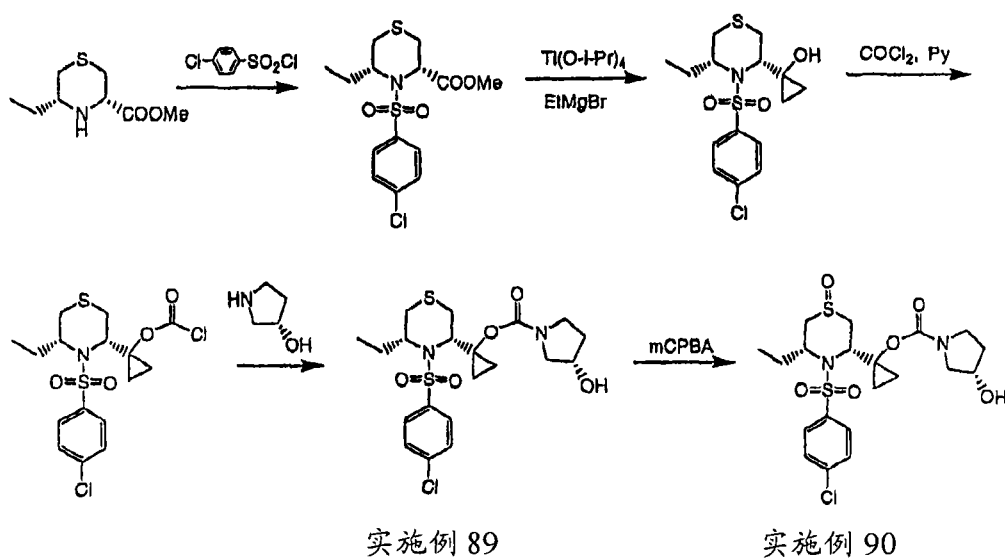
按照实施例 81 的类似方法制备表 7 中的化合物:

表 7

实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
82		503.3; 3.58
83		473.3; 4.50
84		542.3; 3.29
85		498.3; 3.38
86		544.3; 3.38

实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
87		540.1; 4.02
88		514.3; 3.59

实施例 89: 3-羟基-吡咯烷-1-甲酸 1-[4-(4-氯-苯磺酰基)-5-乙基-硫代吗啉-3-基]-环丙酯和实施例 90: 3-羟基-吡咯烷-1-甲酸 1-[4-(4-氯-苯磺酰基)-5-乙基-1-氧代-1,4-硫代吗啉-3-基]-环丙酯



5(R)-乙基-1,4-硫代吗啉基-3(S)-甲酸甲酯按照 SaKai 法(Kazuo Sakai and Naoto Yoneda, Chem. Pharm. Bull. 29 (1981), 1554; 全部内容通过引用结合到本文中)合成。

步骤 1

将 5(R)-乙基-1,4-硫代吗啉基-3(S)-甲酸甲酯(2.6g, 13.7mmol)、4-氯苯磺酰氯(3.5g, 16.5mmol)和吡啶(100ml)加热至 80℃ 过夜。除去吡啶, 加入乙酸乙酯(100ml)。有机层用饱和碳酸钠溶液(100ml)、1N 盐酸溶液(100ml)、盐水(100ml)洗涤, 然后经硫酸钠干燥。除去溶剂后, 所得残余物用快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯 100:0 至 75:25 洗脱)。产物用己烷/乙酸乙酯混合物重结晶, 从而进一步纯化, 得到 1.75g (35%)磺酰胺。

步骤 2

将步骤 1 的磺酰胺产物(1.0g, 2.75mmol)和异丙醇钛(IV) (234mg, 0.8mmol)溶于 THF (30ml), 冷却溶液至 0℃。用注射泵在 30 分钟内加入乙基溴化镁(3.0M 乙醚溶液, 2.8ml, 8.3mmol)。再搅拌 30 分钟后, 加入乙酸乙酯(50ml)猝灭反应混合物, 然后将混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液(50ml)。将沉淀通过硅藻土垫过滤。有机层用盐水(50ml)洗涤, 经硫酸钠干燥。除去溶剂后, 所得残余物用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯 100:0 至 75:25 洗脱), 得到 0.60g (60%)环丙醇。

步骤 3

将步骤 2 的环丙醇产物(1.0g, 2.75mmol)和钛(IV) (450mg, 1.25mmol)溶于 DCM (10ml)。加入吡啶(4ml)和 20%光气的甲苯溶液(3ml), 将反应混合物再搅拌 3 小时。加入 DCM (50ml), 有机层用 1N 盐酸溶液(50ml)洗涤, 经硫酸钠干燥。除去溶剂后, 所得残余物用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯 100:0 至 75:25 洗脱), 得到 0.20g 碳酰氯产物和 70mg 未反应的原料(步骤 2 的环丙醇产物)。

步骤 4

将步骤 3 的碳酰氯产物(70mg, 0.16mmol)溶于 DCM (5ml)中, 加入 3(S)-羟基吡咯烷(28mg, 0.32mmol)。在室温下搅拌 10 分钟后, 加入 DCM (50ml), 有机层用盐水(25ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩。产物(即实施例 89)用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯 100:0 至 50:50 洗脱)。

¹H NMR (CDCl₃ 400

MHz) δ 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.8-4.9 (m, 1H), 4.3-4.5 (m, 1H), 3.9-4.05 (m, 1H), 3.2-3.8 (m, 4H), 1.7-2.5 (m, 8H), 1.0-1.2 (m, 7H). HRMS (MH⁺) = 475.1128.

步骤 5

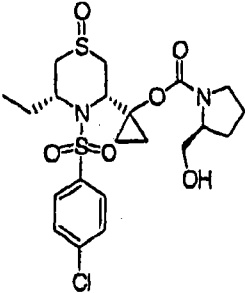
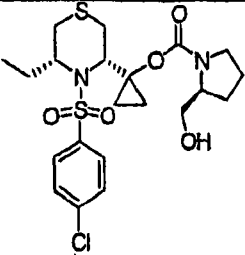
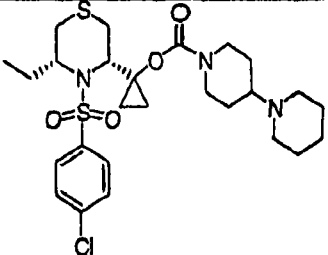
将步骤 4 的产物(34mg, 0.072mmol)溶于 DCM (5ml), 加入 mCPBA (77%, 16.1mg, 0.72mmol)。将混合物在室温下搅拌 10 分钟。然后加入 DCM (40ml)和 1N 氢氧化钠溶液(40ml)。分离出有机层和水层, 有机层经硫酸钠干燥后浓缩。产物(即实施例 90)用硅胶快速色谱法纯化(用乙酸乙酯洗脱)。

¹H NMR

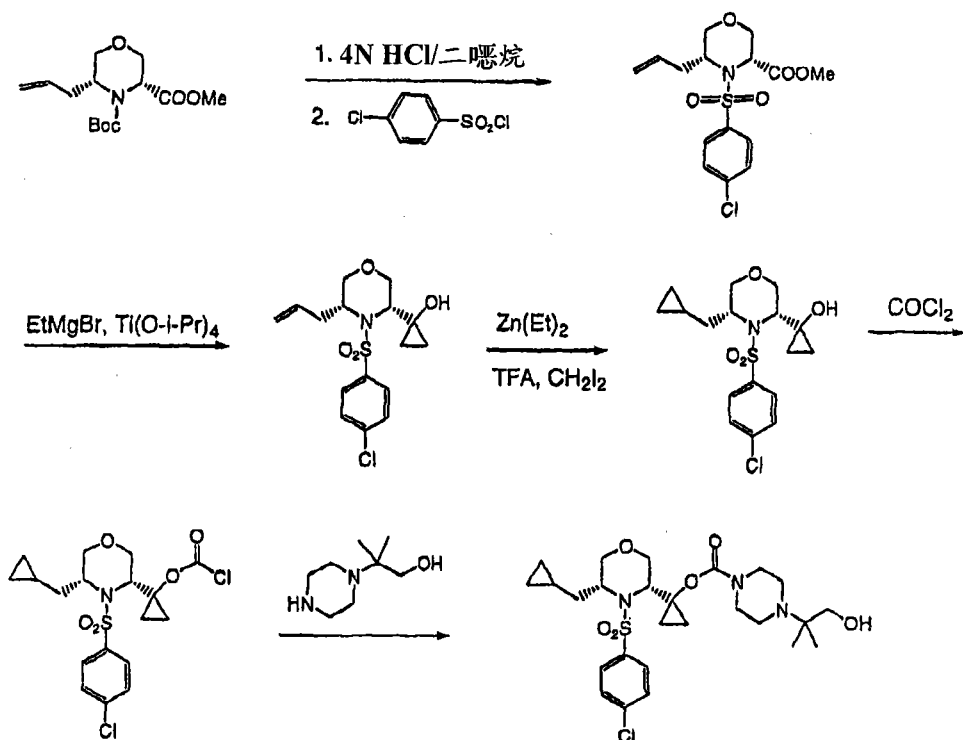
(CDCl₃ 400 MHz) δ 7.76 (dd, J = 8.8 Hz and 2 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 8.8 Hz and 2 Hz, 2H), 4.86 (dd, J = 6.4 Hz and 5.2 Hz, 1H), 4.3-4.5 (m, 2H), 3.2-3.8 (m, 6H), 1.75-2.1 (m, 6H), 1.05-1.3 (m, 7H). LCMS (MH⁺) = 491.3, 纯度 = 99%。

按照实施例 89 和 90 的类似方法制备表 8 中的化合物:

表 8

实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
91		505.3; 3.21
92		489.3; 4.28
93		556.3; 3.58

实施例 94: 4-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-哌嗪-1-甲酸 1-[4-(4-氯-苯磺酰基)-5-环丙基甲基-吗啉-3-基]-环丙酯



实施例 94

步骤 1

将实施例 6 步骤 2 的产物(6.9g, 24.2mmol)和 4N 盐酸/二噁烷(50ml)在室温下搅拌 1 小时。除去溶剂, 残余物在乙酸乙酯(200ml)和饱和碳酸钠溶液(200ml)之间分配。有机层用水(100ml)洗涤, 经硫酸钠干燥。除去溶剂, 真空干燥残余物 2 小时。加入 4-氯苯磺酰氯(7.6g, 36.3mmol)和吡啶(100ml), 将反应物加热至 80℃ 过夜。除去溶剂, 使残余物在乙酸乙酯(100ml)和 1N 盐酸水溶液(100ml)之间分配。有机层用盐水(100ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩。产物用硅胶快速色谱法纯化(用乙酸乙酯/己烷 0:100 至 25:75 梯度洗脱), 得到 5.3g (61%)磺酰胺。

步骤 2

在 0℃ 下, 将 1N 二乙基锌的己烷溶液(44.2ml, 44.2mmol)加入到 DCM (200ml)中。在 1 分钟内缓慢加入 TFA (5.0g, 44.2mmol)的 DCM (20ml)溶液。搅拌反应物 5 分钟。然后加入二碘甲烷(11.8g, 44.2mmol)

的 DCM (20ml)溶液, 将反应物再搅拌 5 分钟。然后加入步骤 1 的磺酰胺产物(5.3g, 14.8mmol)的 DCM (50ml)溶液, 让反应物缓慢升至室温过夜。加入饱和氯化铵溶液(100ml)猝灭反应物, 有机层用盐水(100ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(用乙酸乙酯/己烷 0:100 至 25:75 洗脱), 得到 5.2g (94%)环丙基甲基产物。

步骤 3

将步骤 2 的环丙基甲基产物(4.5g, 12mmol)在实施例 35 步骤 2 的类似条件下处理, 得到 2.7g (60%)环丙醇。

步骤 4

将步骤 3 的环丙醇产物(2.7g, 7.3mmol)溶于 DCM (30ml)中, 加入吡啶(2ml)和光气(20%甲苯溶液), 在室温下搅拌反应物 10 分钟。加入 DCM (20ml), 缓慢加入水(10ml)猝灭反应物。反应物用 DCM (50ml)进一步稀释, 有机层用 1N 盐酸水溶液(50ml)洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 残余物用硅胶快速色谱法纯化(用乙酸乙酯/己烷 0:100 至 25:75 梯度洗脱), 得到 2.4g (76%)碳酰氯。

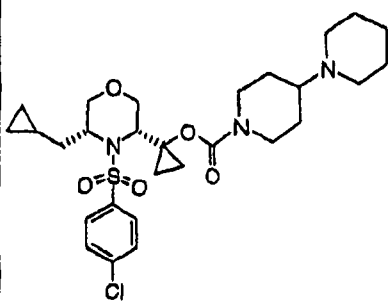
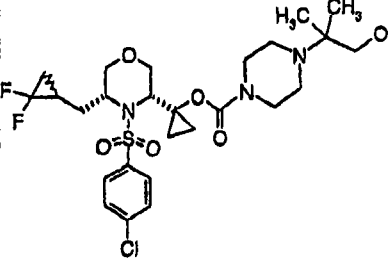
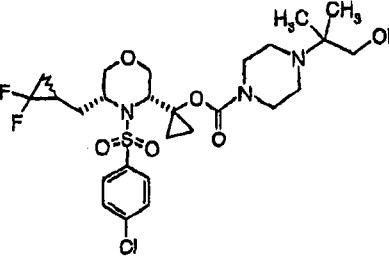
步骤 5

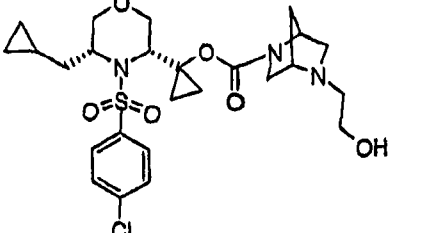
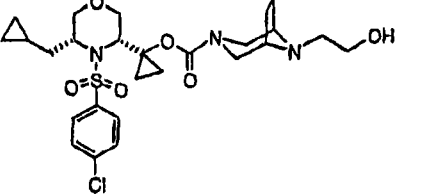
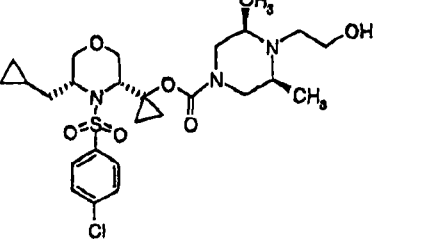
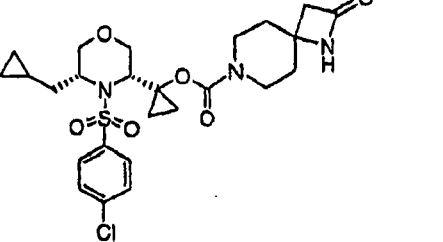
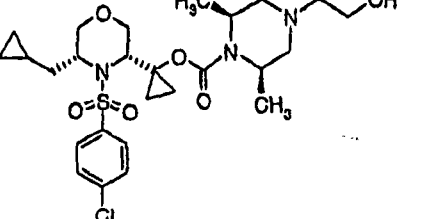
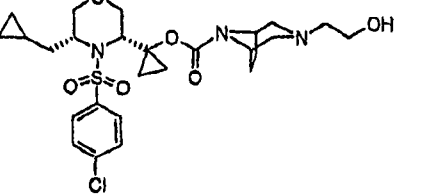
将步骤 4 的碳酰氯产物(40mg, 0.092mmol)溶于 DCM (5ml), 加入 4-(2-羟基-1,1-二甲基乙基)-1-哌嗪二盐酸(23mg, 0.1mmol)和几滴二异丙基乙胺。将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后用 DCM (40ml)和饱和碳酸钠溶液(40ml)稀释。分离出有机层, 经硫酸钠干燥后浓缩。产物用硅胶色谱法纯化(用乙酸乙酯/己烷 50:50 至 100:0 梯度洗脱), 得到所需产物, 例如实施例 94。

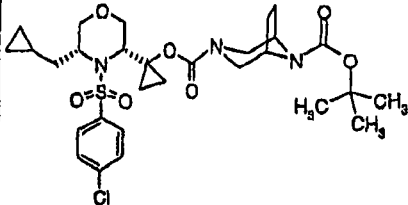
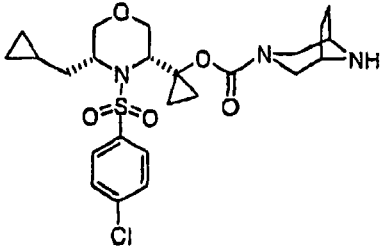
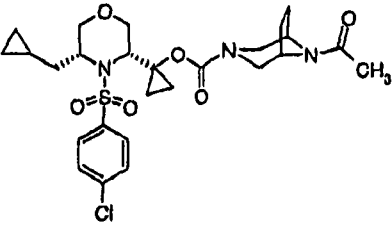
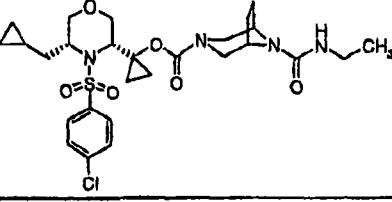
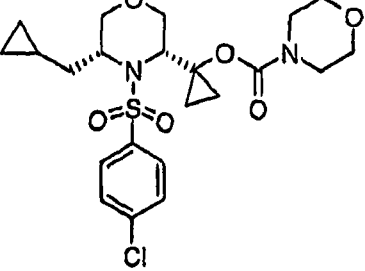
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 8.06$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.06$ Hz, 2H), 4.55 (d, $J = 4.39$ Hz, 1H), 3.76(d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.41 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.40(m, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.99 (dd, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 1.00 (s, 6H), 0.99 (m, 2H), 0.72 (m, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.15 (m, 2H). HRMS (MH^+) = 556.2250.

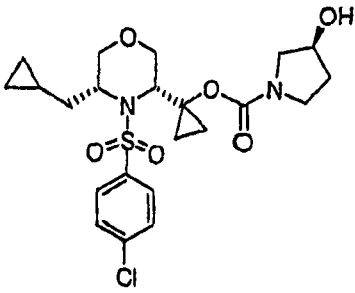
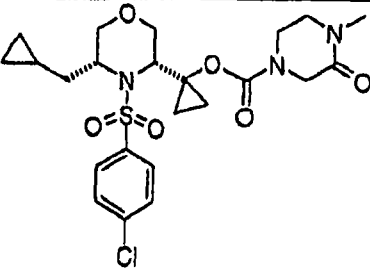
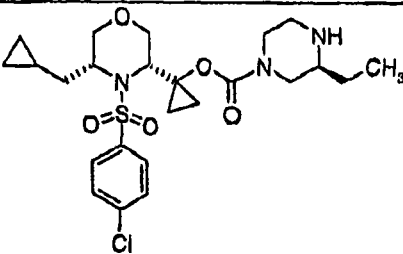
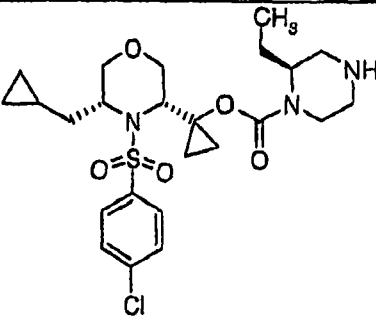
按照实施例 94 的类似方法制备表 9 中的化合物:

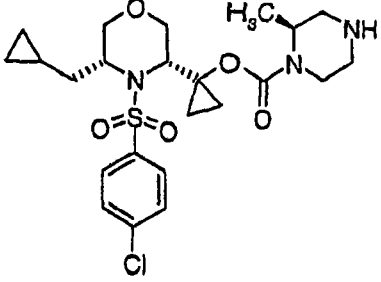
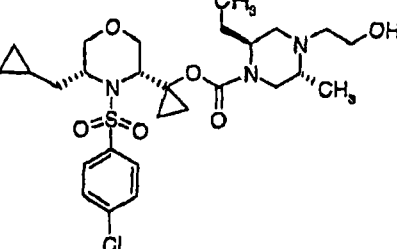
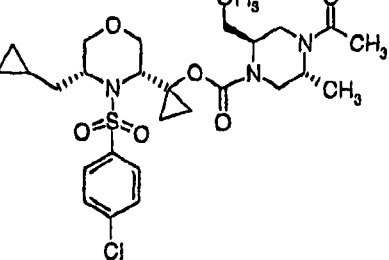
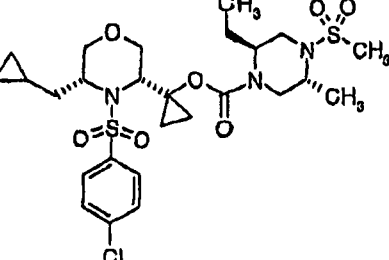
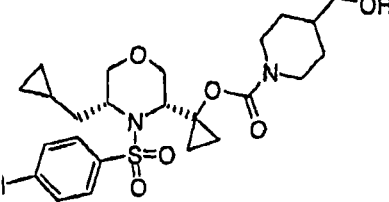
表 9

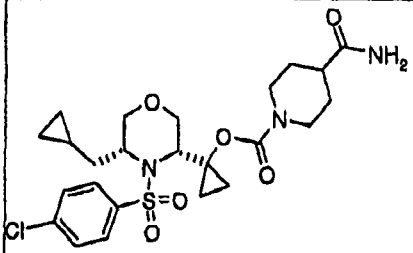
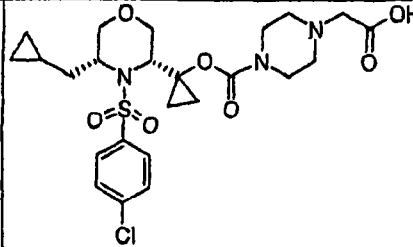
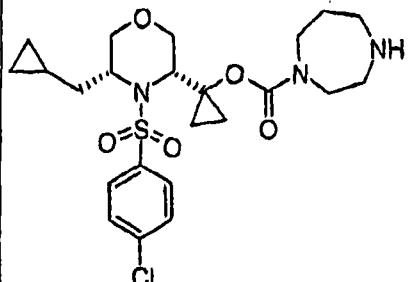
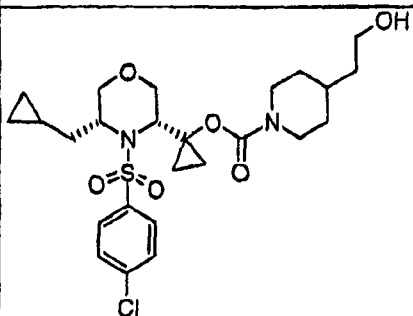
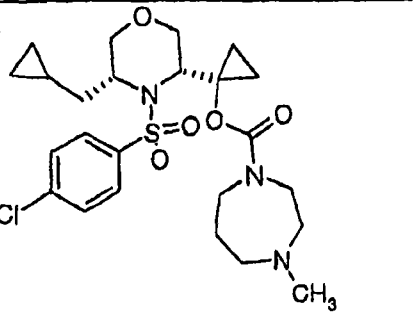
实施例编号	化合物	质谱(M^+); 保留时间(min)
95		566.1; 3.51
96 (非对映 异构体 1)		592.1; 3.26
97 (非对映 异构体 2)		592.1; 3.25

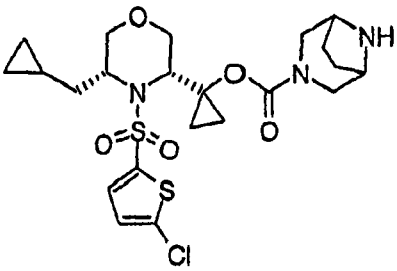
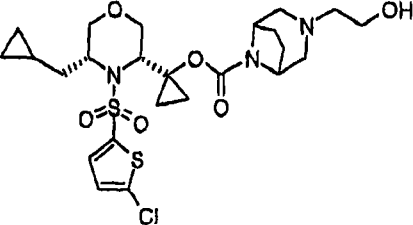
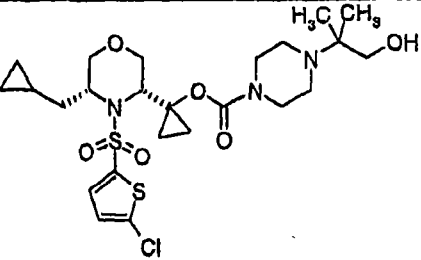
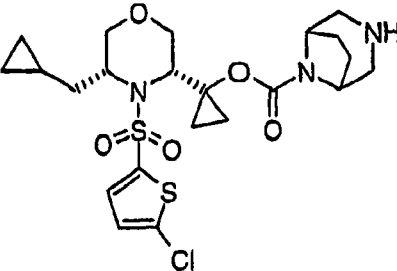
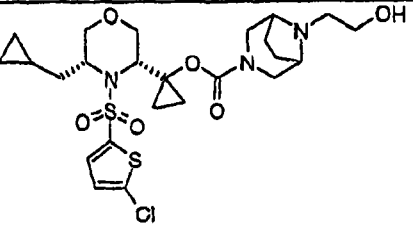
实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
98		540.1; 3.47
99		554.1; 1.25
100		556.1; 3.14
101		538.1; 4.02
102		556.1; 3.40
103		554.1; 3.36

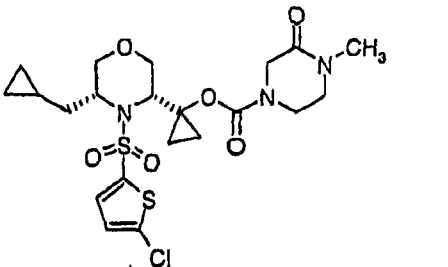
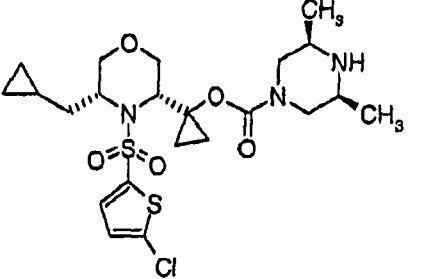
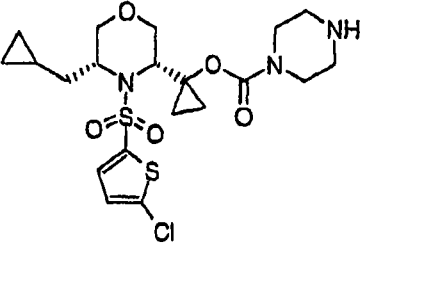
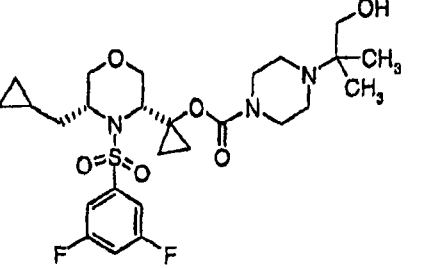
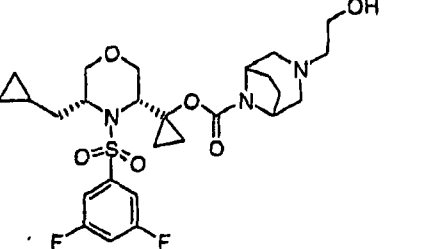
实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
104		610.3; 5.33
105		510.3; 3.22
106		552.1; 3.97
107		581.1; 3.97
108		485.3; 5.18

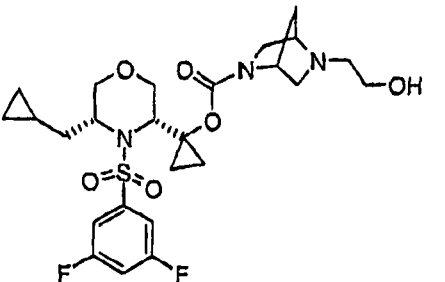
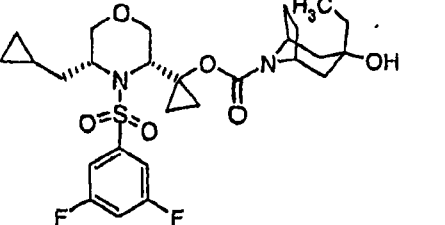
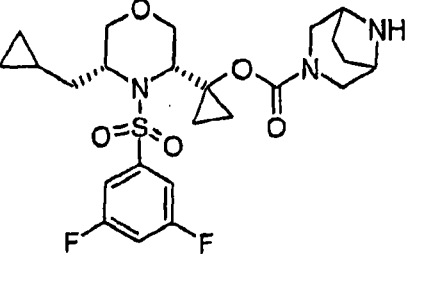
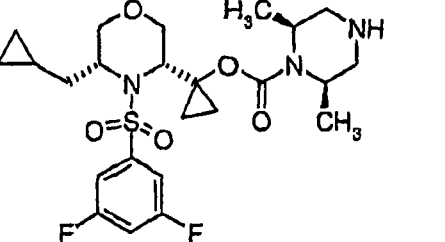
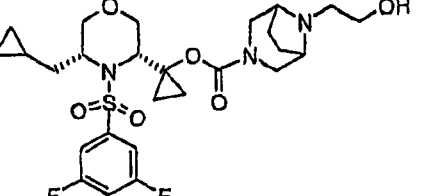
实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
109		485.3; 3.77
110		512.1; 4.15
111		512.3; 3.33
112		512.3; 3.38

实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
113		498.1; 3.07
114		570.1; 3.16
115		568.1; 4.62
116		604.1; 4.98
117		513.3; 4.19

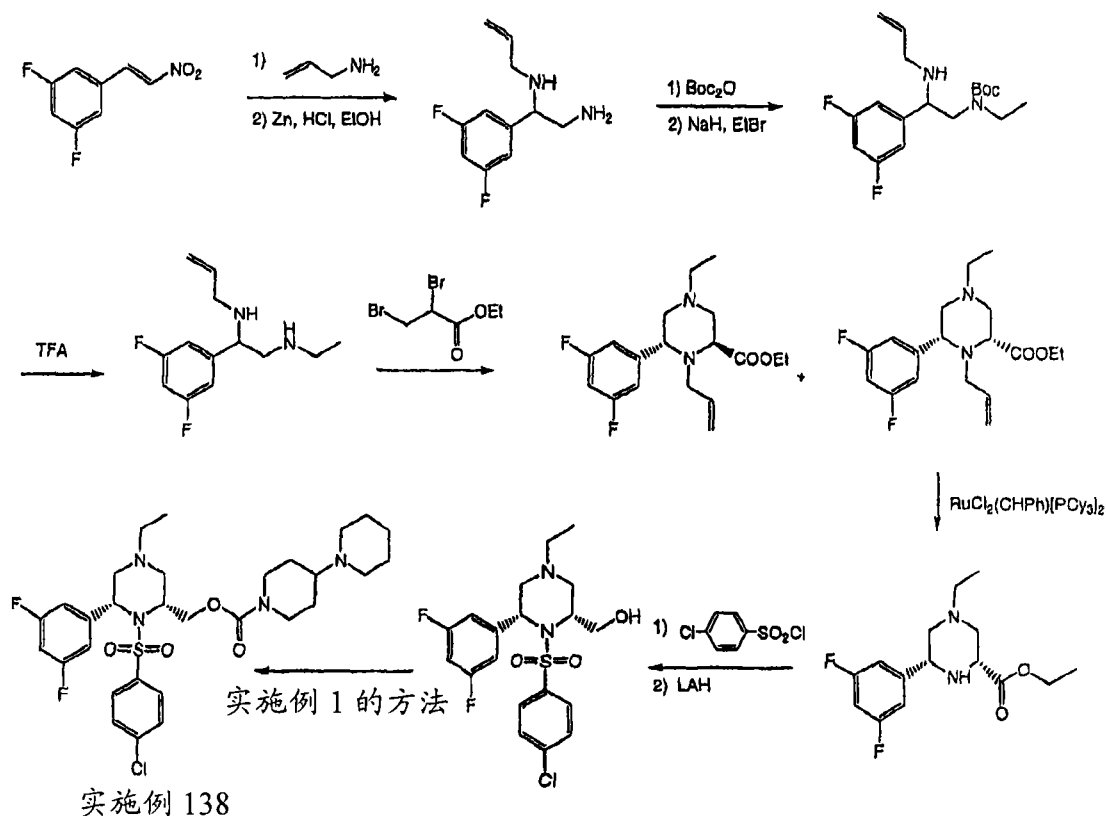
实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
118		526.3; 3.78
119		542.3; 3.21
120		498.3; 3.25
121		527.3; 4.34
122		512.3; 3.25

实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
123		516.1; 3.01
124		560.3; 3.16
125		562.3; 3.22
126		516.3; 3.56
127		560.3; 3.59

实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
128		518.3; 4.24
129		520.3; 3.65
130		490.3; 3.23
131		558.1; 3.30
132		556.1; 3.24

实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
133		542.1; 3.13
134		555.1; 4.64
135		512.1; 3.24
136		514.1; 3.33
137		556.3; 3.11

实施例 138: [1,4']联哌啶基-1'-甲酸 1-(4-氯-苯磺酰基)-6-(3,5-二氟-苯基)-4-乙基-哌嗪-2-基甲酯



步骤 1

将 1,3-二氟-5-(2-硝基-乙基)-苯(11.3g, 61mmol)的 THF (100ml) 溶液用烯丙胺(18.3ml, 240mmol)在室温下处理 2 小时。然后浓缩反应混合物,用水稀释,用过量浓盐酸处理,然后浓缩,得到 16.02g (100%) 粗制硝胺盐酸盐。

步骤 2

在 0℃下,向步骤 1 的硝胺盐酸盐产物(16.02g, 61mmol)、乙醇 (120ml)和浓盐酸(120ml)的悬浮液中缓慢加入锌(20.0g),将反应混合物在 0℃下搅拌 5 分钟,然后在室温下搅拌 2 小时。反应混合物经硅藻土过滤,浓缩。残余物用水稀释,用过量浓氢氧化铵处理,用 DCM 萃取,经硫酸钠干燥,浓缩,得到 11.08g (86%)二胺。

步骤 3

向步骤 2 的二胺产物(10.31g, 48.6mmol)的 DCM (100ml)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(11.2g, 51mmol), 在室温下搅拌反应物 90 分钟, 然后浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯 85:15 至 60:40 洗脱), 得到 9.12g (60%)烯丙基单保护的二胺。

步骤 4

向氢氧化钠(60%己烷溶液, 1.28g, 32mmol)的 DMF (30ml)悬浮液中加入步骤 3 的烯丙基单保护的二胺产物(9.10g, 29.1mmol)的 DMF (10ml)溶液, 在室温下搅拌反应混合物 30 分钟。然后加入溴乙烷(2.45ml, 33mmol), 在室温下搅拌混合物 30 分钟, 在 70℃搅拌 2 小时。将最终混合物倒入乙酸乙酯和水, 用乙酸乙酯萃取, 用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯 90:10 至 70:30 洗脱), 得到 7.31g (74%)烯丙基乙基单保护的二胺。

步骤 5

将步骤 4 的烯丙基乙基单保护的二胺产物(7.31g, 21.44mmol)、DCM (20ml)和 TFA (10ml)的溶液在室温下搅拌 2 小时, 然后浓缩。所得粗制残余物用稀氢氧化钠处理, 用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 5.35g (100%)烯丙基乙基二胺。

步骤 6

在 0℃下, 向步骤 5 的烯丙基乙基二胺产物(5.35g, 21.44mmol)、二异丙基乙胺(9.75ml, 54mmol)和 DCE (25ml)的溶液中, 缓慢加入 2,3-二溴丙酸乙酯(3.44ml, 23.6mmol)的 DCE (25ml)溶液, 在室温下搅拌反应物过夜。在后处理之后, 残余物用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙醚 90:10 至 10:90 洗脱), 按照洗脱顺序依次得到 2.68g (37%)反-烯丙基哌嗪酯和 1.69g (23%)顺-烯丙基哌嗪酯。

步骤 7

将步骤 6 的顺-烯丙基哌嗪酯产物(1.80g, 5.32mmol)、三(三苯基膦)氯化铑(I) (700mg)、乙醇(20ml)和水(2ml)的溶液在 100℃下搅拌 3 天。过滤并浓缩后, 残余物用硅胶快速色谱法纯化(用己烷/乙酸乙酯 85:15 至 40:60 洗脱), 得到 1.29g (75%)顺-哌嗪酯。

步骤 8

将步骤 7 的顺-哌嗪酯产物(1.28g, 4.29mmol)、4-氯苯磺酰氯(1.10g, 5.2mmol)、吡啶(865 μ l, 10.7mmol)和 DCE (15ml)的溶液在 40℃加热 6 小时, 然后冷却。将混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液, 用 DCM 和乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(用 DCM/己烷 50:50 至 DCM 洗脱), 得到 674mg (33%)顺-哌嗪磺酰胺酯。

步骤 9

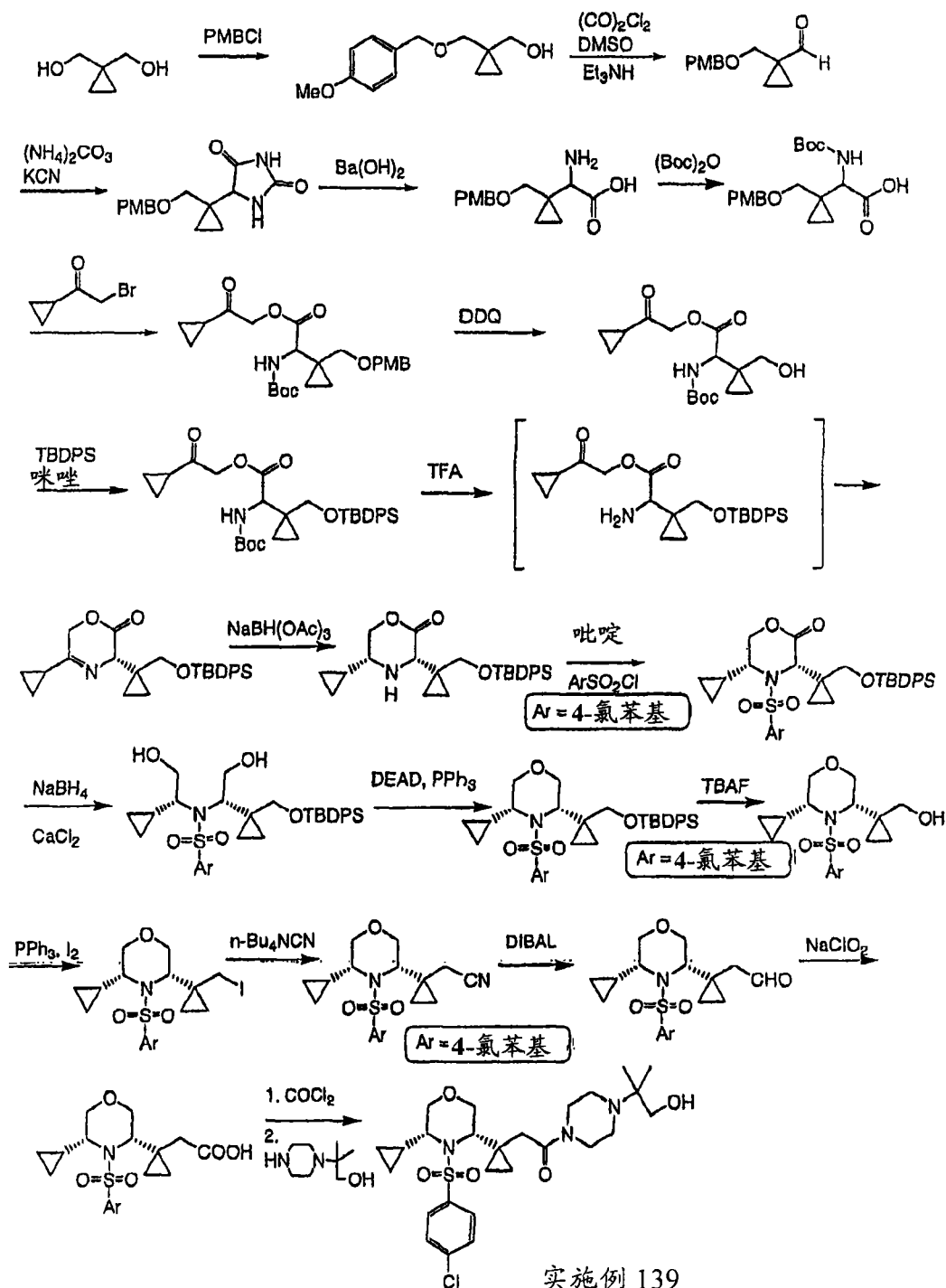
将步骤 8 的顺-哌嗪磺酰胺酯产物(307mg, 0.65mmol)的 THF (3ml)溶液用 LAH (1N THF 溶液, 0.65ml, 0.65mmol)在 0℃处理, 让反应混合物升至室温 30 分钟。然后用乙酸乙酯猝灭反应物, 用水稀释, 经硅藻土过滤, 用乙酸乙酯萃取, 经硫酸钠干燥, 浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(用 DCM 至 DCM/乙酸乙酯 1:1 洗脱), 得到 257.7mg (92%)顺-哌嗪磺酰胺醇。

步骤 10

将步骤 9 的顺-哌嗪磺酰胺醇产物在实施例 1 步骤 8 和 9 的类似条件下处理, 最后步骤中用 4-(N-哌啶子基)哌啶替代 N-(2-羟基乙基)哌嗪, 得到所需产物, 例如实施例 138。

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz) δ 7.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.10-4.35 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.57 (t, 1H), 3.30 (d, 1H), 2.40-2.90 (m, 8H), 2.20-2.35 (m, 2H), 1.40-1.95 (m, 10H) 1.20-1.35 (m, 2H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS (MH^+) = 625.1,
纯度>99%。

实施例 139: 4-[[1-[顺-4-[(4-氯苯基)磺酰基]-5-环丙基-3-吗啉基]环丙基]乙酰基]- β,β -二甲基-1-哌嗪乙醇:



步骤 1

向 14.7g (0.368mol) 60% 氢化钠(分散于矿物油中)中快速加入 DMF (300ml)。在搅拌下, 向所得悬浮液中滴加(1-羟甲基-环丙基)-甲醇(35.8g, 0.350mol)的 DMF (400ml)溶液。再搅拌混合物 20 分钟, 直至停止释放氢气, 在冰浴中冷却。滴加 PMBCl 的 DMF (300ml)溶液。

将混合物在 0℃ 搅拌 2 小时，然后在室温下搅拌过夜。经硅藻土过滤，浓缩。将残余物溶于 DCM (1000ml) 中，用水(300ml)和盐水(300ml)洗涤 2 次。洗涤水溶液用 DCM 萃取 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥，浓缩。产物用硅胶快速色谱法分离，首先用 10-30% 乙酸乙酯/己烷洗脱反应的双烷基化副产物，然后洗脱得到 43.96g 所需的单保护的醇。

步骤 2

将 23.3ml 乙二酰氯的 DCM (750ml) 溶液冷却至 -65℃ 至 -70℃，向溶液中滴加 DMSO (23.6ml) 的 DCM (106ml) 溶液。将反应混合物再搅拌 1 小时，然后加入步骤 1 的单保护的醇产物(29.6g)的 DCM (372ml) 溶液，维持内部温度在 -60℃ 以下。将混合物再搅拌 20 分钟，然后快速加入三乙胺(186ml)，同时保持内部温度在 -55℃ 至 -60℃ 之间。让反应物在 1 小时内升至 0℃，再进行后处理，用硅胶快速色谱法纯化，用 20% 乙酸乙酯/己烷混合物洗脱，得到 23.65g 醛。

步骤 3

将步骤 2 的醛产物(18.2g, 0.083mol)、氰化钾(8.1g, 0.124mol)、碳酸铵(23.9g, 0.249mol)、三乙胺(50ml)和 50% 乙醇水溶液(100ml)的混合物置于 350ml 玻璃压力容器中。超声波处理 2 分钟后，将混合物在 60℃ 搅拌过夜，然后冷却，用 DCM/水进行后处理。第二批反应用步骤 2 新制备的醛产物按照类似的方法进行。合并两批粗产物，用含甲醇、DCM 和己烷的溶剂重结晶，得到 32.99g 乙内酰脲。

步骤 4

将步骤 3 的乙内酰脲产物(21.4g, 73.7mmol)、氢氧化钡(20.82g, 147.4mmol)和 275ml 水的混合物回流过夜。产生的沉淀用玻璃滤器趁热滤出。让滤液冷却至 60℃，用碳酸铵处理(16.4g, 171mmol)。将混合物煮沸 1 小时，用玻璃滤器趁热滤出氢氧化钡沉淀。在通风橱中，将滤液在敞口烧瓶内煮沸 1 小时，以破坏过量的碳酸铵，同时加水以

补足蒸发体积，使溶液体积保持在 300ml。冷却混合物至 5℃，使所需产物沉淀，过滤收集产物，得到 11.6g 氨基酸。

步骤 5

将步骤 4 的氨基酸(26.3g, 99.2mmol)悬浮于二噁烷(80ml)和水(80ml)的混合物，加入 Boc_2O (38.98g, 179mmol)和三乙胺(27.9ml)。搅拌过夜后，蒸去挥发物，将所得残余物溶于 DCM，用 20%柠檬酸洗涤，水相用 DCM 反萃取。有机相经硫酸钠干燥，浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化，用己烷至 20%乙酸乙酯/己烷洗脱非极性混合物，然后用 5-10%甲醇/DCM 洗脱所需的 Boc-保护的氨基酸。

步骤 6

在 0℃下，向步骤 5 的 Boc-保护的氨基酸(113.5g, 0.391mol)、DCM (250ml)和甲醇(750ml)的混合物中加入氢氧化钾(22.0g, 0.39mol)的甲醇(500ml)溶液。浓缩溶剂后，将残余物溶于 DMF (250ml)，在冰冷却下加入 2-溴-1-环丙基-乙酮(63.8g, 0.391mol)的 DMF (150ml)的混合物。将混合物在室温下搅拌过夜。在标准水溶液后处理(DCM/水)以后，产物用硅胶快速色谱法分离(用 30%乙酸乙酯/己烷洗脱)，得到 114.7g 酯。

步骤 7

向步骤 6 的酯产物(15.2g, 33.96mmol)、DCM (240ml)和水(4.8ml)的混合物中加入 DDQ (8.4g, 37.0mmol)。将反应物搅拌过夜，滤出固体，浓缩溶液。再按类似方法制备 2 批产物，每批含 50g 步骤 6 酯产物。合并粗产物，用硅胶快速色谱法纯化，用 0-30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱，再用 40%乙酸乙酯/己烷洗脱，最终产物用 DCM、乙酸乙酯和己烷重结晶，得到 61.88g 醇。

步骤 8

向步骤 7 的醇产物(61.88g, 189mmol)的 THF (500ml)溶液中依次加入咪唑(25.75g, 378mmol)、TBDPSCl (62.38g, 227mmol)的 THF (100ml)溶液。将反应物在室温下搅拌过夜,用硅藻土滤出固体,浓缩滤液。残余物在乙酸乙酯和水之间分配。水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥,浓缩。残余物用乙酸乙酯和己烷重结晶,得到 83g 受保护的醇。用硅胶快速色谱从母液再分离得到 12.5g 受保护的醇。

步骤 9

向步骤 8 的受保护的醇产物(30g, 53mmol)和 300ml DCM 的混合物中加入 TFA (90ml)。搅拌 1 小时后,蒸发除去挥发物。产物再溶于 300ml DCM,与 250ml 饱和碳酸氢钠一起振荡,用 DCM 进一步萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥。蒸发溶剂,将所得残余物与乙酸乙酯共同蒸发 2 次,在 60℃热浴下的旋转蒸发仪上蒸发 20 分钟。产物用乙酸乙酯/己烷重结晶,得到 17.0g 亚胺。另外,用硅胶快速色谱从母液分离得到 4.41g 亚胺。

步骤 10

在 0℃下,向步骤 9 的亚胺产物(4.41g, 9.86mmol)、NaHB(OAc)₃ (2.19g, 10.35mmol)和 50ml DCM 的混合物中缓慢加入 TMSCl (1.37ml, 10.84mmol)。将混合物搅拌过夜,用饱和碳酸氢钠和 DCM 进行后处理,所得胺(2.90g)用硅胶快速色谱法分离(用 20%乙酸乙酯/己烷洗脱)。

步骤 11

在压力容器中,将步骤 10 的胺产物(12.3g, 27.4mmol)、4-氯苯磺酰氯(28.9g, 137mmol)和 230ml 吡啶的混合物在 85℃加热过夜。浓缩溶剂,然后用硅胶快速色谱法纯化(用 0-30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱),得到 9.01g 磺酰胺。

步骤 12

向步骤 11 的磺酰胺产物(8.82g, 14.15mmol)、氯化钙(9.4g, 84.9mmol)、70ml THF 和 105ml 乙醇的混合物中分批加入硼氢化钠(2.67g, 70.76mmol)。将反应物搅拌过夜, 用 20%柠檬酸水溶液猝灭, 用 DCM 萃取, 经硫酸镁干燥, 浓缩。用硅胶快速色谱法纯化(用 0-30% 乙酸乙酯/己烷梯度洗脱), 得到 8.2g 二醇。

步骤 13

将步骤 12 的二醇产物(8.2g, 13.1mmol)、三苯基膦(10.3g, 39.3mmol)、1.5g 分子筛(4A)和甲苯(120ml)的混合物搅拌几分钟, 然后向其中缓慢加入 DEAD。在室温下搅拌反应物过夜。所需吗啉产物(5.44g)用硅胶快速色谱法分离(用 0-20%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱)。

步骤 14

向步骤 13 的吗啉产物(5.44g, 8.93mmol)和 75ml THF 的混合物中加入 1N TBAF 的 THF 溶液(17.86ml, 17.86mmol)。将混合物搅拌过夜, 用水猝灭, 用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 浓缩。所需吗啉醇(3.4g)用硅胶快速色谱法分离(用 0-30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱)。

步骤 15

向步骤 14 的吗啉醇产物(478mg, 1.29mmol)、4.0ml 乙腈和 8.0ml 甲苯的混合物中加入三苯基膦(406mg, 1.55mmol)、碘(393mg, 1.55mmol)和咪唑(263.5, 3.87mmol)。将反应物在室温下搅拌 1 小时, 用 20%氯化铵水溶液猝灭, 用乙醚萃取 2 次。有机相用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 浓缩。残余物用硅胶快速色谱法纯化(用 0-80% DCM/己烷梯度洗脱), 得到 550mg 碘化物。

步骤 16

将步骤 15 的碘化物产物(550mg, 1.14mmol)、四丁基氟化铵(371mg, 1.38mmol)和 10ml 乙腈的悬浮液搅拌 1.5 小时。向反应混合物中加入水, 用乙酸乙酯萃取 2 次。有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 浓缩。产物用硅胶快速色谱法纯化(用 0-30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱), 得到 393mg 腈。

步骤 17

在-78℃下, 将步骤 16 的腈产物(393mg, 1.03mmol)的 DCM (7.0ml) 溶液用 1M DIBAL 的 DCM 溶液(1.55ml)处理。将反应物在-78℃搅拌 4 小时, 用甲醇(2.0ml)猝灭。搅拌 10 分钟后, 加入 1M 硫酸(2.0ml), 继续搅拌 45 分钟。产物用 DCM 萃取 2 次, 用水和盐水洗涤。有机相经硫酸镁干燥, 浓缩。产物用硅胶快速色谱法纯化(用 0-30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱), 得到 393mg 醛。

步骤 18

向步骤 17 的醛产物(325mg, 0.85mmol)、叔丁醇(12.0ml)和水(3.0ml)的混合物中加入 2-甲基-2-丁烯(0.361ml, 3.4mmol)和亚氯酸钠(246mg, 2.72mmol)。将反应物在室温下搅拌 2 小时, 然后用饱和氯化铵猝灭, 用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 浓缩, 得到 390mg 粗制羧酸, 直接用于下一步骤无需再纯化。

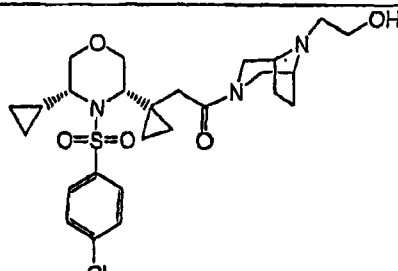
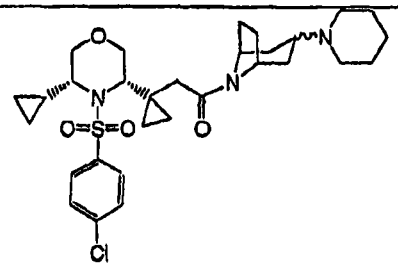
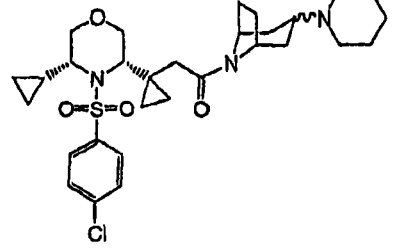
步骤 19

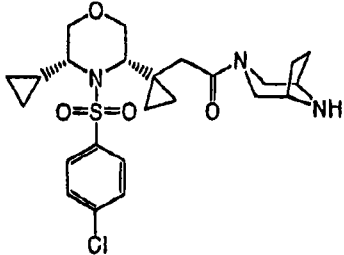
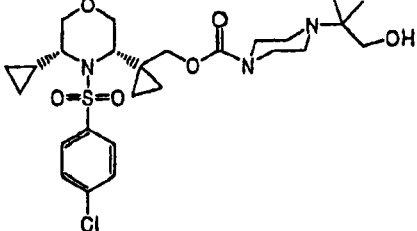
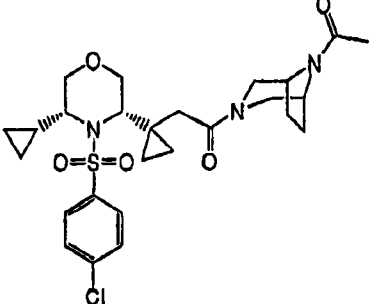
向步骤 18 的羧酸产物(60mg, 0.15mmol)的 2.0ml DCM 溶液中加入乙二酰氯(0.105ml, 1.2mmol)。将混合物搅拌 20 分钟。真空除去溶剂。将残余物转移小瓶内, 小瓶内装有 70mg (0.30mmol) 2-甲基-2-哌嗪-1-基-丙-1-醇盐酸盐和三乙胺(0.126ml)的 DCM (1.0ml)溶液。将混合物搅拌过夜, 用 DCM 稀释, 用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤。有机相经硫酸镁干燥, 浓缩。产物通过制备硅胶 TLC 板纯化(用 7%甲醇/DCM 作为溶剂), 得到 62mg 实施例 139。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.70 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.74-3.30 (ser m, 9H), 2.91 (m, 1H), 2.81-2.45 (ser m, 6H), 2.20 (br, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.85-0.61 (ser m, 5H), 0.48 (m, 1H), 0.28 (m, 1H); LCMS($\text{M}+\text{H}^+$) $m/z=540.3$, 保留时间 2.91 分钟。

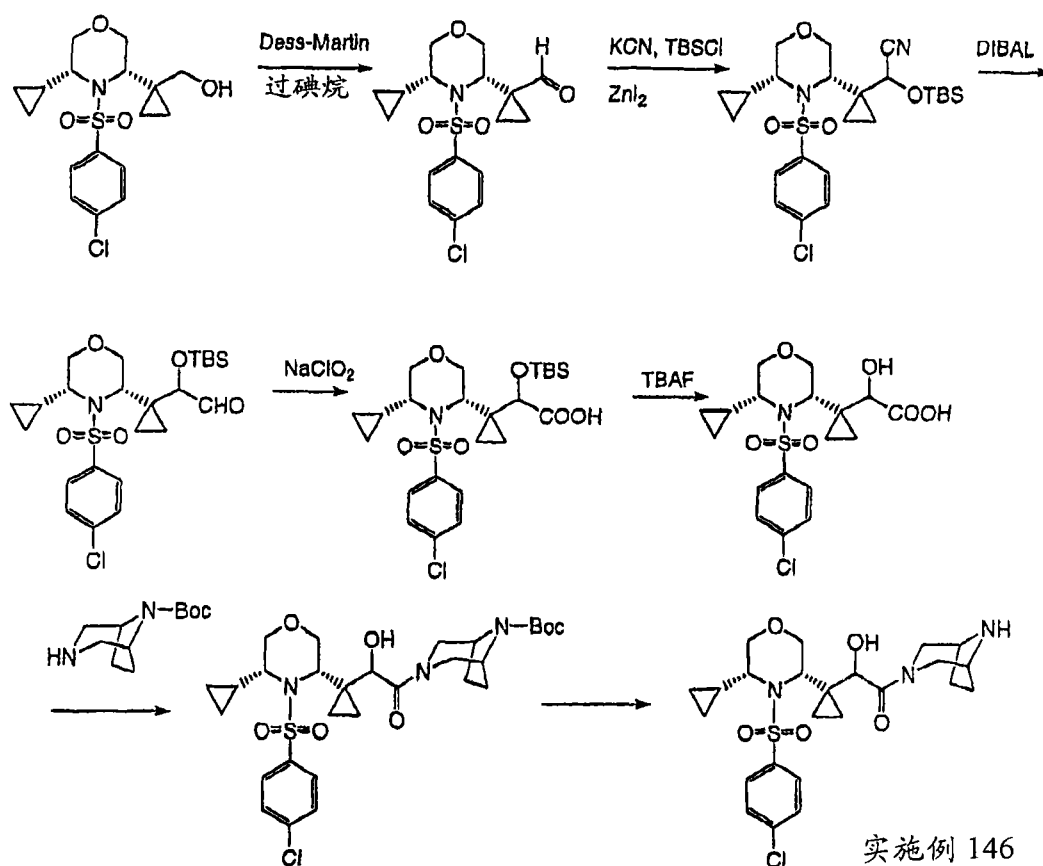
按照实施例 139 的类似方法制备表 9 中的化合物:

表 10

实施例编号	化合物	质谱(M^+); 保留时间(min)
140		538.1; 2.91
141 (非对映 异构体 1)		576.1; 3.35
142 (非对映 异构体 2)		576.1; 3.31

实施例编号	化合物	质谱(M ⁺); 保留时间(min)
143		494.3; 2.89
144		556.3; 3.89
145		536.3; 3.68

实施例 146: α -[1-[4-[(4-氯苯基)磺酰基]-5(r)]-环丙基-3(s)-吗啉基]环丙基]- β -氧代-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-乙醇



步骤 1

向实施例 139 步骤 14 的吗啉醇产物的 DCM (12ml) 溶液中加入固体戴斯·马丁过碘烷(Dess-Martin Periodinane) (633mg, 1.49mmol)。搅拌 1 小时后, 将混合物用 15ml 饱和碳酸氢钠和 600mg 固体 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 猝灭。搅拌混合物, 直至得到澄清液液二相混合物(1 小时)。分离出有机层, 水相用 DCM 萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 435mg 粗制醛, 无需纯化直接用于下一步。

步骤 2

将步骤 1 的醛产物(800mg, 2.16mmol)、氰化钾(843mg, 12.98mmol)、TBSCl(488mg, 3.24mmol)、碘化锌(34.5mg, 0.108mmol)和乙腈(15ml)的混合物在 55°C 加热过夜。再加入上述量的氰化钾、TBSCl 和 200mg (0.672mmol) 碘化锌, 将反应物在 55°C 下再加热 48 小时。标准水溶液后处理(DCM/水)后, 残余物用硅胶快速色谱法纯化(用

0-30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱), 得到 393mg 受保护氰醇。

步骤 3

在 -78°C 下, 将步骤 2 的氰醇产物(393mg, 0.76mmol)的 DCM (10ml) 溶液用 1N DIBAL 的己烷溶液(1.38ml, 1.38mmol)处理。在该温度下搅拌 4 小时后, 用 40ml 酒石酸盐缓冲液猝灭反应物。混合物用 50ml DCM 稀释, 在室温下搅拌 1 小时, 从而水解亚胺中间体。用 DCM 萃取, 并用硅胶快速色谱法纯化(用 0-30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱), 分离出醛(140mg)。

步骤 4

向步骤 3 的醛产物(140mg, 0.272mmol)、叔丁醇(2.0ml)和水(0.4ml)的混合物中加入 2N 2-甲基-2-丁烯的 THF 溶液(0.87ml, 1.74mmol)、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (75mg, 0.544mmol)和 NaClO_2 (78.7mg, 0.87mmol)。将混合物搅拌过夜, 在 DCM 和 20%柠檬酸之间分配。水相用 DCM 反萃取, 合并的有机相经硫酸钠干燥后蒸发, 得到 125mg 羧酸。

步骤 5

向步骤 4 的羧酸产物(125mg, 0.236mmol)的 THF (3ml)溶液中加入 1N TBAF 的 THF 溶液(0.54ml, 0.54mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜, 用 20%柠檬酸稀释, 用乙酸乙酯萃取, 得到 125mg 粗制羟基羧酸。

步骤 6

向步骤 5 的羟基羧酸产物(60mg, 0.144mmol)、3,8-二氮杂双环 [3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(61mg, 0.29mmol)和 DCM (1.0ml)的混合物中, 依次加入 BOP 试剂(65mg, 0.144mmol)、N-甲基吗啉(47 μl , 0.43mmol)。将混合物在室温下搅拌 5 小时。将混合物用盐水猝灭, 用乙酸乙酯和 DCM 萃取。合并的有机相经硫酸镁干燥后浓缩。残余物

用硅胶快速色谱法纯化(用 4% 甲醇/DCM 洗脱), 得到 60mg 羟基酰胺。

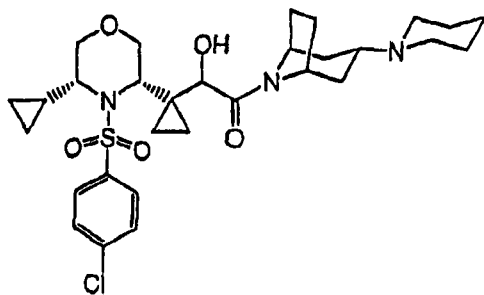
步骤 7

向步骤 6 的羟基酰胺产物(60mg, 0.0984mmol)和 DCM (5ml)的混合物中加入 0.5ml TFA。将混合物搅拌 50 分钟, 除去溶剂。将残余物再溶于 DCM, 用 2N 氢氧化钠、水和盐水洗涤。有机相经硫酸钠干燥, 浓缩, 通过制备型硅胶 TLC 纯化(用 10% 甲醇/DCM 洗脱), 得到 37.9mg 实施例 146 产物, 产物为 2:3 的非对映异构体混合物。

¹H NMR

(CDCl₃ 400 MHz) δ 7.73 (d, J=8.8 Hz, 0.8H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1.2H), 7.48 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.29 (br d, 7.3 Hz, 0.4H), 5.14 (br d, 7.3 Hz, 0.6H), 4.18 (d, 11.7 Hz, 0.6H), 4.06-3.88 (ser m, 1.7H), 3.77-3.45 (ser m, 5.8H), 3.40-3.30 (ser m, 2.9H), 3.15 (dd, J=6.6, 11.0 Hz, 0.6H), 2.96 (m, 1H), 2.86 (m, 0.4H), 2.75 (dd, J=5.1, 10.2 Hz, 0.7H), 2.06 (m, 0.4H), 1.87-1.51 (ser m, 8H), 1.14-1.03 (ser m, 1H), 0.84-0.65 (ser m, 5.4H), 0.56 (m, 0.4H), 0.47 (m, 0.6H), 0.26 (m, 1H); LCMS(M+H⁺) m/z=510.3, 保留时间 2.65 分钟(单峰)。

实施例 147: 外型-α-[1-[4-[(4-氯苯基)磺酰基]-5(r)]-环丙基-3(s)-吗啉基]环丙基]-β-氧代-3-(1-哌啶基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-乙醇



实施例 147

按照实施例 146 的类似方法制备实施例 147 的化合物。LCMS (M+H⁺) m/z = 592.3, 保留时间 3.11 分钟。

测定:

本发明化合物的药理性质可以通过许多药理学测定法进行评价。

已经用下述示例性药理测定法对本发明化合物及其盐进行了测试。

按照 Zhang 等(*Biochemistry*, 40(16) 5049-5055, 2001, 通过引用结合到本文中)介绍的方法, 测定 γ -分泌酶活性。活性表示为抑制百分数或抑制 50%酶活性的化合物浓度。

试剂:

抗体 W02、G2-10 和 G2-11 从 Dr. Konrad Beyreuther (University of Heidelberg, Heidelberg, Germany)处获得。W02 识别 A β 肽的残基 5-8, 而 G2-10 和 G2-11 分别识别 A β 40 和 A β 42 的特异性 C 端结构。Biotin-4G8 购自 Senetec (St. Louis, MO)。除非另有说明, 否则本测试使用的所有组织培养试剂均得自 Life Technologies, Inc.。胃蛋白酶抑制剂 A 购自 Roche Molecular Biochemicals; DFK167 得自 Enzyme Systems Products (Livermore, CA)。

cDNA 构建体、组织培养物及细胞系构建

构建体 SPC99-Ion 含有 APP (带有 London 突变)的前 18 个残基和 C 端 99 个氨基酸, Zhang, L., Song, L.和 Parker, E. (1999) *J. Biol. Chem.*, 274, 8966-8972 中记载了此构建体。17 个氨基酸信号肽在插入膜内后, 被加工, 在 A β 的 N 端留下一个附加的亮氨酸。SPC99-Ion 被克隆到 pcDNA4/TO 载体(Invitrogen)中, 然后转染到 293 细胞中, 293 细胞已用 pcDNA6/TR 稳定转染, 并且在 T-REx 系统(Invitrogen)中。将转染细胞在 Dulbecco 改良的 Eagle 培养基(DMEM)中进行选择, DMEM 中补充有 10%胎牛血清、100 单位/ml 青霉素、100g/ml 链霉素、250g/ml 零霉素(zeocin)和 5g/ml 杀稻瘟素(Invitrogen)。筛选用于 A β 产生的菌落, 通过用 0.1g/ml 四环素诱导 C99 表达 16-20 小时来产生 A β , 用夹心免疫测定法(见下文)分析条件培养基。其中一个克隆(称为 pTRE.15)用于这些研究中。

膜制备:

细胞中 C99 表达用 0.1g/ml 四环素诱导 20 小时。将细胞在 37°C 下用 1M 佛波醇 12-豆蔻酸酯 13-乙酸酯(PMA)和 1M 布雷菲德菌素 A (BFA)预处理 5-6 小时, 然后收获细胞。将细胞用冷磷酸缓冲盐溶液 (PBS)洗涤 3 次, 收获到缓冲液 A 中, 缓冲液 A 中含有 20mM Hepes (pH 7.5)、250mM 蔗糖、50mM 氯化钾、2mM EDTA、2mM EGTA 和完全蛋白酶抑制剂片剂(Roche Molecular Biochemicals)。将细胞沉淀用液氮快速冷冻, 在-70°C 下保存待用。

为了制备膜, 将细胞重新悬浮于缓冲液 A 中, 在 600psi 氮高压容器内裂解。将细胞裂解物以 1500g 离心 10 分钟, 以除去细胞核和大细胞碎片。将上清液以 100000g 离心 1 小时。将膜沉淀重新悬浮于含 0.5M 氯化钠的缓冲液 A, 以 200000g 离心 1 小时, 收集膜。将盐洗涤的膜沉淀用缓冲液 A 再次洗涤, 以 100000g 离心 1 小时。用特氟龙玻璃均浆器将最终膜沉淀重新悬浮于少量缓冲液 A 中。测定蛋白质浓度, 将膜等分试样用液氮快速冷冻, 在-70°C 下保存。

γ -分泌酶反应和 A β 分析:

为了测量 γ -分泌酶活性, 将膜在 50 μ l 缓冲液内于 37°C 孵育 1 小时, 所述缓冲液中含有 20mM Hepes (pH 7.0)和 2mM EDTA。孵育结束时, 将 A β 40 和 A β 42 用基于电致化学发光(ECL)的免疫测定法测量。A β 40 用 TAG-G2-10 和 biotin-W02 抗体对鉴定, 而 A β 42 用 TAG-G2-11 和 biotin-4G8 鉴定。ECL 信号用仪器 ECL-M8 (IGEN International, Inc.) 按照制造商说明书测定。所给出的数据是各个试验进行两次或三次测量的平均值。描述的 γ -分泌酶活性特征用 5 个以上的独立膜制备物确认。

实施例 4、34、90 和 91 的化合物的 IC₅₀ 大于约 1 μ M。其它实施例的所有化合物的 IC₅₀ 都为约 1nM 至约 1 μ M。实施例 2、15、16、30、35、36、43、47、51、59、69、75、78、88、94、98、99、110、122、135、142、146 的化合物的 IC₅₀ 为约 1nM 至约 25nM, 分别为 6.8、3.6、

1.4、11.1、9.5、13.3、7.9、24.5、6.2、8.9、5.2、0.9、3.9、6.7、2.1、3.6、0.9、5.7、4.2、4.2、12.4 和 10.1。

尽管已结合上述的具体实施方案对本发明进行了描述，但是对于本领域普通技术人员而言，许多替代、改进和变化的实施方案是显而易见的。所有这样的替代、改进和变化的实施方案均落入本发明的实质范围内。