

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480032641.X

[51] Int. Cl.

C07D 223/18 (2006.01)

C07D 223/16 (2006.01)

C07D 243/14 (2006.01)

C07D 313/14 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 12 月 6 日

[11] 公开号 CN 1875005A

[22] 申请日 2004.8.31

[21] 申请号 200480032641.X

[30] 优先权

[32] 2003.9.9 [33] EP [31] 03019683.6

[86] 国际申请 PCT/EP2004/009700 2004.8.31

[87] 国际公布 WO2005/023772 英 2005.3.17

[85] 进入国家阶段日期 2006.5.8

[71] 申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 A·弗洛尔 G·盖雷

R·雅各布-劳特恩

E·A·基塔斯 J·U·彼得斯

W·沃斯特尔

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

权利要求书 8 页 说明书 82 页

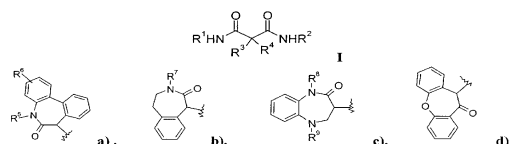
[54] 发明名称

阻断 γ -分泌酶活性的丙二酰胺衍生物

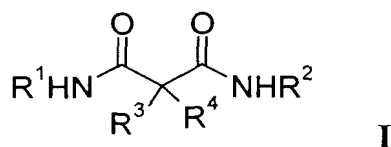
[57] 摘要

本发明涉及式(I)的丙二酰胺衍生物及其药学上可接受的合适的酸加成盐、旋光纯的对映体、外消旋物或非对映体混合物如式 I 其中 R^1 为如上基团之一(式 a)、b)、c)、d)) 其中 R^2 为低级烷基、低级炔基、 $-(CH_2)_n-O-$ 低级烷基、 $-(CH_2)_n-S-$ 低级烷基、 $-(CH_2)_n-CN$ 、 $-(CR'R'')_n-CH_2CF_3$ 、 $-(CR'R'')_n-CHF_2$ 、 $-(CR'R'')_n-CH_2F$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)O-$ 低级烷基、 $-(CH_2)_n-$ 卤素或为 $-(CH_2)_n-$ 环烷基, 可选地被一个或多个选自苯基、卤素或 CF_3 的取代基取代; R' 、 R'' 独立于 n 并且彼此独立为氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素或羟基; R^3 、 R^4 彼此独立为氢、低级烷基、低级烷氧基、苯基或卤素; R^5 为氢、低级烷基、 $-(CH_2)_n-CH_2CF_3$ 或 $-(CH_2)_n-$ 环烷基; R^6 为氢或卤素; R^7 为氢或低级烷基; R^8 为氢、低级烷基、低级

炔基、 $-(CH_2)_n-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_n-$ 环烷基或 $-(CH_2)_n-$ 苯基, 可选地被卤素取代; R^9 为氢、低级烷基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)-$ 低级烷基、 $-C(O)-CH_2CF_3$ 、 $-C(O)-CH_2F$ 、 $-C(O)-CHF_2$ 、 $-C(O)-$ 环烷基、 $-C(O)-(CH_2)_n-O-$ 低级烷基、 $-C(O)O-(CH_2)_n-$ 环烷基、 $-C(O)-$ 苯基, 可选地被一个或多个选自卤素或 $-C(O)O-$ 低级烷基的取代基取代; 或为 $-S(O)_2-$ 低级烷基、 $-S(O)_2-CH_2CF_3$ 、 $-(CH_2)_n-$ 环烷基, 或为可选地被卤素取代的 $-(CH_2)_n-$ 苯基; n 为 0、1、2、3 或 4。这些化合物可以用于治疗阿尔茨海默病。

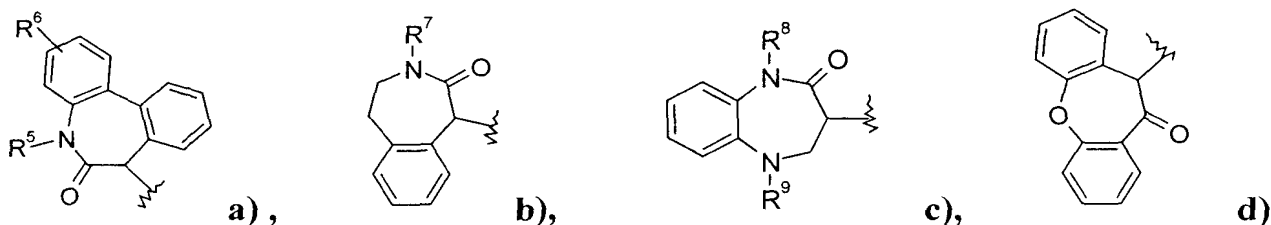


1. 如下通式的化合物及其药学上可接受的合适的酸加成盐、旋光纯的对映体、外消旋物或非对映体混合物:



其中

R^1 为如下基团之一:



R^2 为低级烷基、低级炔基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$ 低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-}$ 低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-CN}$ 、 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CF}_3$ 、 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CHF}_2$ 、 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CH}_2\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)O-}$ 低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 卤素，或为 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 环烷基，可选地被一个或多个选自苯基、卤素或 CF_3 的取代基取代；

R' 、 R'' 独立于 n 并且彼此独立地为氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素或羟基；

R^3 、 R^4 彼此独立地为氢、低级烷基、低级烷氧基、苯基或卤素；

R^5 为氢、低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 环烷基；

R^6 为氢或卤素；

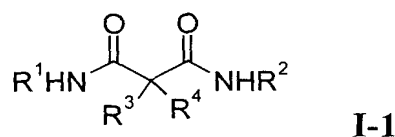
R^7 为氢或低级烷基；

R^8 为氢、低级烷基、低级炔基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 环烷基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 苯基，可选地被卤素取代；

R^9 为氢、低级烷基、 $-\text{C(O)H}$ 、 $-\text{C(O)-}$ 低级烷基、 $-\text{C(O)-CF}_3$ 、 $-\text{C(O)-CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{C(O)-CHF}_2$ 、 $-\text{C(O)-}$ 环烷基、 $-\text{C(O)-}(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$ 低级烷基、 $-\text{C(O)O-}(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 环烷基、 $-\text{C(O)-}$ 苯基，可选地被一个或多个选自

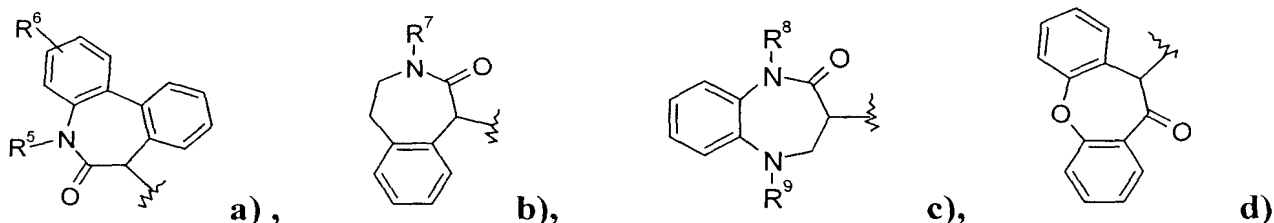
卤素或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 低级烷基的取代基取代, 或为 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 低级烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ -环烷基, 或为可选地被卤素取代的 $-(\text{CH}_2)_n$ -苯基;
 n 为 0、1、2、3 或 4。

2. 如下通式的化合物及其药学上可接受的合适的酸加成盐、旋光纯的对映体、外消旋物或非对映体混合物:



其中

R^1 为如下基团之一:



R^2 为低级烷基、低级炔基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -O-低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -S-低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -CN、 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n$ - CF_3 、 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n$ - CHF_2 、 $-(\text{CH}_2)_n$ - $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -卤素, 或为 $-(\text{CH}_2)_n$ -环烷基, 可选地被一个或多个选自苯基、卤素或 CF_3 的取代基取代;

R' 、 R'' 独立于 n 并且彼此独立地为氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素或羟基;

R^3 、 R^4 彼此独立地为氢、低级烷基、苯基或卤素;

R^5 为低级烷基或 $-(\text{CH}_2)_2$ -环烷基;

R^6 为氢或卤素;

R^7 为氢或低级烷基;

R^8 为氢、低级烷基、低级炔基或 $-(\text{CH}_2)_2$ -环烷基;

R^9 为氢、低级烷基、 $-\text{C}(\text{O})-$ 低级烷基、 $-\text{C}(\text{O})-$ 低级环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -环烷基、苯基、 $-\text{C}(\text{O})-$ 苯基, 可选地被一个或多个选自卤素或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 低级烷基的取代基取代, 或为可选地被卤素取代的 $(\text{CH}_2)_2$ -苯基;

n 为 0、1、2、3 或 4。

3. 根据权利要求 1 的式 I 化合物，其中 R^1 为 a)。

4. 根据权利要求 3 的式 I 化合物，其中 R^2 为可选地被 CF_3 取代的 $-(CH_2)_n$ -环烷基。

5. 根据权利要求 4 的式 I 化合物，其中该化合物为：

N-环丙基甲基-2-甲基-N'-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-丙二酰胺，或

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(1-三氟甲基-环丙基甲基)-丙二酰胺。

6. 根据权利要求 2 的式 I 化合物，其中 R^2 为低级烷基、 $-(CH_2)_n$ -O-低级烷基或 $-(CH_2)_n$ -S-低级烷基。

7. 根据权利要求 6 的式 I 化合物，其中该化合物为：

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2-甲氧基乙基)-丙二酰胺；

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2-甲硫基乙基)-丙二酰胺；

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3-甲氧基-丙基)-丙二酰胺；

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-丙基-丙二酰胺，或

2-氟-2-甲基-N-(3-甲基-丁基)-N'-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-丙二酰胺。

8. 根据权利要求 2 的式 I 化合物，其中 R^2 为 $-(CR'R'')_n$ - CF_3 或 $-(CR'R'')_n$ - CHF_2 。

9. 根据权利要求 8 的式 I 化合物，其中该化合物为：

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,2-三氟乙基)-丙二酰胺；

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-

基)-N'-(3,3,3-三氟-丙基)-丙二酰胺;

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-丙二酰胺;

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,4,4-四氟-丁基)-丙二酰胺;

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(4,4,4-三氟-丁基)-丙二酰胺;

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(4,4,4-三氟-3-甲氧基-丁基)-丙二酰胺;

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,4,4-四氟-丁基)-丙二酰胺;

N-(5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

2-甲基-N-(6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-((S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

2,2-二甲基-N-((S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(-)-2-甲氧基-N-(6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(2R)-2-氟-2-甲基-N-((S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(2S)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-

基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(R)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(S)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2,2-二甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺,

(R)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-氟-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺,

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲氧基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺,

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲基-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺;

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2,2-二甲基-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺,

(R)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-氟-2-甲基-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺;

N-(5-异丙基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-(5-异丙基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2,2-二甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

2,2-二甲基-N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(2R)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂

革-7-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(2S)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

2-甲氧基-N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺, 或

2,2-二甲基-N-[(S)-6-氧代-5-(2,2,2-三氟-乙基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺。

10. 根据权利要求1的式I化合物, 其中R¹为b)。

11. 根据权利要求10的式I化合物, 其中该化合物为:

2-甲基-N-(3-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂革-1-基)-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-丙二酰胺。

12. 根据权利要求1的式I化合物, 其中R¹为c)。

13. 根据权利要求12的式I化合物, 其中R²为-(CR'R'')_n-CF₃。

14. 根据权利要求13的式I化合物, 其中该化合物为:

2-甲基-N-(1-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-丙二酰胺;

N-((3S)-5-苯甲酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-[(3S)-5-(4-氟-苯甲酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-[(3S)-5-(4-氯-苯甲酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-[(3S)-5-(3,5-二氟-苯甲酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

4-[(3S)-5-甲基-4-氧代-3-[2-(2,2,3,3,3-五氟-丙基氨基甲酰基)-丙酰氨基]-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-羰基]-苯甲酸甲酯;

N-((3S)-5-乙酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-[5-((3S)-4-氟-苄基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-[(3S)-5-(4-氯-苯甲酰基)-1-环丙基甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(2RS)-甲基-N-((3S)-1-甲基-2-氧代-5-三氟甲磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(2RS)-甲基-N-[(3S)-1-甲基-2-氧代-5-(2,2,2-三氟-乙酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-[(3S)-5-(2-甲氧基-乙酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-[(S)-5-甲磺酰基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(2RS)-甲基-N-[(S)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-5-三氟甲磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

5-甲基-4-氧代-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-五氟-丙基氨基甲酰基)-丙酰氨基]-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-甲酸环丙基甲酯丙二酰胺;

N-[(S)-5-环丙烷羰基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

4-氧代-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-五氟-丙基氨基甲酰基)-丙酰氨基]-5-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-甲酸环丙基甲酯;

N-[(S)-5-乙酰基-1-异丙基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺, 或

N-((S)-5-乙酰基-1-苄基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺。

15. 根据权利要求1的式I化合物, 其中 R¹ 为 d)。

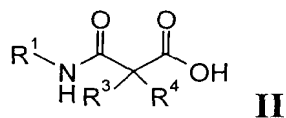
16. 根据权利要求 15 的式 I 化合物, 其中该化合物为:

2-甲基-N-(11-氧代-10,11-二氢-二苯并[b,f]氧杂萘-10-基)-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-丙二酰胺; 或

2-甲基-N-(11-氧代-10,11-二氢-二苯并[b,f]氧杂萘-10-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺。

17. 制备权利要求 1-16 中所定义的式 I 化合物的方法, 该方法包括:

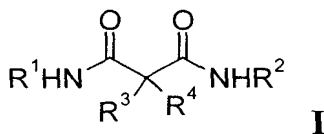
a) 使式 II 化合物



与式 III 化合物反应,



得到式 I 化合物:



其中 R^1 - R^4 具有如上所述的含义;

并且如果需要, 将获得的化合物转化成药学上可接受的酸加成盐。

18. 根据权利要求 1-16 中任意一项的化合物, 通过如权利要求 14 中所述的方法或通过等同方法制备。

19. 含有权利要求 1-16 中任意一项所述的一种或多种化合物和药学上可接受的赋形剂的药物。

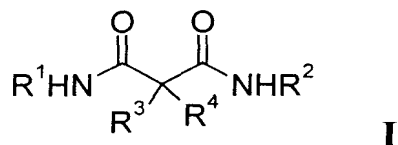
20. 根据权利要求 19 的药物, 用于治疗阿尔茨海默病。

21. 权利要求 1-16 中任意一项的化合物在制备用于治疗阿尔茨海默病的药物中的用途。

22. 如上文所述的本发明。

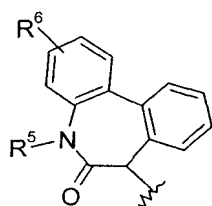
阻断 γ -分泌酶活性的丙二酰胺衍生物

本发明涉及下式的丙二酰胺衍生物及其药学上可接受的合适的酸加成盐、旋光纯的对映体、外消旋物或非对映异构体混合物：

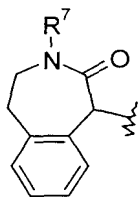


其中

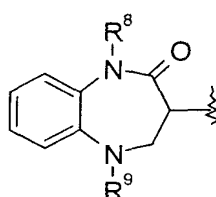
R^1 为如下基团之一：



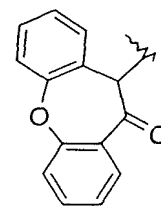
a),



b),



c),



d)

R^2 为低级烷基、低级炔基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$ 低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-}$ 低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-CN}$ 、 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CF}_3$ 、 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CHF}_2$ 、 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CH}_2\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)O-}$ 低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 卤素，或为 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 环烷基，可选地被一个或多个选自苯基、卤素或 CF_3 的取代基取代；

R' 、 R'' 独立于 n 并且彼此独立地为氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素或羟基；

R^3 、 R^4 彼此独立地为氢、低级烷基、低级烷氧基、苯基或卤素；

R^5 为氢、低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 环烷基；

R^6 为氢或卤素；

R^7 为氢或低级烷基；

R^8 为氢、低级烷基、低级炔基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 环烷基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 苯基，可选地被卤素取代；

R^9 为氢、低级烷基、 $-\text{C(O)H}$ 、 $-\text{C(O)-}$ 低级烷基、 $-\text{C(O)-CF}_3$ 、 $-\text{C(O)-CH}_2\text{F}$ 、

-C(O)-CHF₂、-C(O)-环烷基、-C(O)-(CH₂)_n-O-低级烷基、
-C(O)O-(CH₂)_n-环烷基、-C(O)-苯基，可选地被一个或多个选自卤素或
-C(O)O-低级烷基的取代基取代，
或为-S(O)₂-低级烷基、-S(O)₂-CF₃、-(CH₂)_n-环烷基，或为-(CH₂)_n-苯
基，可选地被卤素取代；

n 为 0、1、2、3 或 4。

本文所用的术语“低级烷基”表示含有 1-7 个碳原子的饱和直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、2-丁基、叔丁基等。优选的低级烷基为含有 1-4 个碳原子的基团。

本文所用的术语“低级炔基”表示含有 2-7 个碳原子并且含有至少一个三键的不饱和直链或支链碳链。

术语“环烷基”表示含有 3-7 个碳原子的饱和碳环基团。

术语“卤素”表示氯、碘、氟和溴。

术语“低级烷氧基”表示这样的基团，其中烷基残基如上所定义并且通过氧原子连接。

表述 “-(CR'R'')_n-” 可以为例如-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、
-CH₂-CF₂-、-CH₂-CH₂-CF₂-、-CH₂-CH₂-CH(OCH₃)-、-CH₂CH(OH)- 或
-C(CH₃)₂-CH(OH)-。

术语“药学上可接受的酸加成盐”包括与无机酸和有机酸形成的盐，所述无机酸和有机酸如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等。

已经发现通式 I 的化合物为γ-分泌酶(secretase)抑制剂并且相关的化合物可以用于治疗阿尔茨海默病。

阿尔茨海默病(AD)是晚年痴呆的最常见原因。AD 的病理学特征在于胞外斑块和胞内神经原纤维缠结中的淀粉样蛋白在脑中沉积。淀粉样蛋白斑主要由淀粉样蛋白肽(Aβ肽)组成，所述的淀粉样蛋白肽通过一系列蛋白酶剪切步骤来源于β-淀粉样蛋白前体蛋白(APP)。已经鉴定了 APP 的几种形式，其中最丰富的是 695、751 和 770 个氨基酸长度的蛋白质。它们均

通过差别剪接由单一基因产生。Abeta 肽来源于 APP 的相同结构域，但在其 N-和 C-末端不同，主要的种类具有 40 和 42 个氨基酸长度。

Abeta 肽由 APP 通过称作 β -和 γ -分泌酶的 2 种蛋白酶的依次作用产生。 β -分泌酶首先在跨膜结构域(TM)外的 APP 胞外结构域中裂解而产生含有 TM-和胞质结构域(CTF β)的 APP C-末端片段。CTF β 是 γ -分泌酶的底物， γ -分泌酶在 TM 内的几个相邻位置裂解而产生 A β 肽和胞质片段。大部分 Abeta 肽具有 40 个氨基酸长度(A β 40)，少数种类在其 C-末端上携带 2 个额外的氨基酸。推定后者为更具致病性的淀粉状蛋白肽。

β -分泌酶是典型的天冬氨酰蛋白酶。 γ -分泌酶具有蛋白水解活性，由几种蛋白质组成，其确切组成尚未得到完全了解。然而，早老素(presenilin)是该活性的必要成分并且可以代表一组新的非典型天冬氨酰蛋白酶，它们在其底物的 TM 内裂解并且自身为异地同型(polytopic)膜蛋白。 γ -分泌酶的其他必要成分可以为 nicastrin 以及 aph1 和 pen-2 基因的产物。经证实的 γ -分泌酶的底物为 APP 和 Notch 受体家族蛋白，然而， γ -分泌酶具有不固定的底物特异性并且还可以裂解与 APP 和 Notch 无关的膜蛋白。

γ -分泌酶活性是 Abeta 肽产生所绝对需要的。这已经通过遗传手段即早老素基因部分切除和通过低分子量抑制性化合物得到证实。由于根据淀粉状蛋白假设或 AD，Abeta 的产生和沉积是所述疾病的最终原因，所以认为 γ -分泌酶的选择性和有效性抑制剂可用于预防和治疗 AD。

因此，本发明的化合物通过阻断 γ -分泌酶活性和减少或防止各种淀粉状蛋白来源的(amyloidogenic)Abeta 肽的形成，可用于治疗 AD。

大量文献描述了有关 γ -分泌酶抑制的最新知识，例如下列公开文献：

Nature Reviews/Neuroscience, Vol. 3, 2002 年 4 月/281;

Biochemical Society Transactions(2002), Vol. 30. 第 4 部分;

Current Topics in Medicinal Chemistry, 2002, 2, 371-383;

Current Medicinal Chemistry, 2002, Vol. 9, No. 11, 1087-1106;

Drug Development Research, 56, 211-227, 2002;

Drug Discovery Today, Vol. 6, No. 9, 2001 年 5 月, 459-462;

FEBS Letters, 483, (2000), 6-10;

Science, Vol. 297, 353-356, 2002 年 7 月; 和

Journ. of Medicinal Chemistry, Vol. 44, No. 13, 2001, 2039-2060.

本发明的目的在于通式 I 化合物本身、式 I 化合物及其药学上可接受的盐在制备用于治疗与 γ -分泌酶抑制相关的疾病的药物中的用途、其制备方法、基于本发明化合物的药物及其制备方法以及式 I 化合物在控制或预防阿尔茨海默病中的用途。

本发明的另一个目的在于式 I 化合物的所有形式的旋光纯的对映体、外消旋物或非对映体混合物。

优选的式 I 化合物为那些化合物，其中 R^1 为 a) 且 R^2 为可选地被 CF_3 取代的 $-(CH_2)_n$ -环烷基，例如下列化合物：

N-环丙基甲基-2-甲基-N'-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革(azepine)-7-基)-丙二酰胺；或

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(1-三氟甲基-环丙基甲基)-丙二酰胺。

优选的化合物进一步为那些化合物，其中 R^1 为 a) 且 R^2 为低级烷基、 $-(CH_2)_n$ -O-低级烷基或 $-(CH_2)_n$ -S-低级烷基，例如下列化合物：

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2-甲氧基乙基)-丙二酰胺；

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2-甲硫基乙基)-丙二酰胺；

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3-甲氧基-丙基)-丙二酰胺；

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-丙基-丙二酰胺；或

2-氟-2-甲基-N-(3-甲基-丁基)-N'-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-丙二酰胺。

优选的化合物进一步为那些化合物，其中 R^1 为 a) 且 R^2 为

$-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CF}_3$ 或 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CHF}_2$, 例如:

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,2-三氟乙基)-丙二酰胺;

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,3-三氟-丙基)-丙二酰胺;

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-丙二酰胺;

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,4,4-四氟-丁基)-丙二酰胺;

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(4,4,4-三氟-丁基)-丙二酰胺;

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(4,4,4-三氟-3-甲氧基-丁基)-丙二酰胺;

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,4,4-四氟-丁基)-丙二酰胺;

N-(5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

2-甲基-N-(6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-((S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

2,2-二甲基-N-((S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(-)-2-甲氧基-N-(6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(2R)-2-氟-2-甲基-N-((S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-

基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(2S)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺,

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(R)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(S)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2,2-二甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(R)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-氟-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲氧基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺;

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲基-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺;

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2,2-二甲基-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺;

(R)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-氟-2-甲基-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺;

N-(5-异丙基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-(5-异丙基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2,2-二甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-

基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

2,2-二甲基-N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(2R)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(2S)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

2-甲氧基-N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺; 或

2,2-二甲基-N-[(S)-6-氧代-5-(2,2,2-三氟-乙基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺。

另一组优选的化合物为那些化合物, 其中 R^1 为 c) 且 R^2 为 $-(CR'R'')_n-CF_3$, 例如下列化合物:

2-甲基-N-(1-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-丙二酰胺;

N-((3S)-5-苯甲酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-[(3S)-5-(4-氟-苯甲酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-[(3S)-5-(4-氯-苯甲酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-[(3S)-5-(3,5-二氟-苯甲酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

4-[(3S)-5-甲基-4-氧代-3-[2-(2,2,3,3,3-五氟-丙基氨基甲酰基)-丙酰氨基]-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-羰基]-苯甲酸甲酯;

N-((3S)-5-乙酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂

革-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-[5-((3S)-4-氟-苄基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-[(3S)-5-(4-氟-苯甲酰基)-1-环丙基甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(2RS)-甲基-N-((3S)-1-甲基-2-氧代-5-三氟甲磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(2RS)-甲基-N-[(3S)-1-甲基-2-氧代-5-(2,2,2-三氟-乙酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-[(3S)-5-(2-甲氧基-乙酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

N-[(S)-5-甲磺酰基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

(2RS)-甲基-N-[(S)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-5-三氟甲磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

5-甲基-4-氧代-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-五氟-丙基氨基甲酰基)-丙酰氨基]-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-甲酸环丙基甲酯丙二酰胺;

N-[(S)-5-环丙烷羰基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺;

4-氧代-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-五氟-丙基氨基甲酰基)-丙酰氨基]-5-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-甲酸环丙基甲酯;

N-[(S)-5-乙酰基-1-异丙基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺; 或

N-((S)-5-乙酰基-1-苄基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺。

优选的化合物进一步为那些化合物, 其中 R¹ 为 b), 例如:

2-甲基-N-(3-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂革-1-

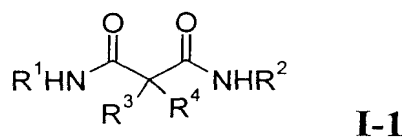
基)-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-丙二酰胺。

优选化合物进一步为那些化合物，其中 R^1 为 d)，例如：

2-甲基-N-(11-氧代-10,11-二氢-二苯并[b,f]氧杂萘(oxepine)-10-基)-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-丙二酰胺；或

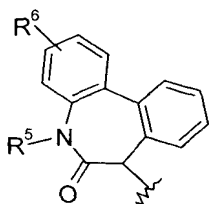
2-甲基-N-(11-氧代-10,11-二氢-二苯并[b,f]氧杂萘-10-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺。

本发明的一个实施方案为如下通式的化合物及其药学上可接受的合适的酸加成盐、旋光纯的对映体、外消旋物或非对映异构体混合物：

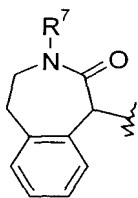


其中

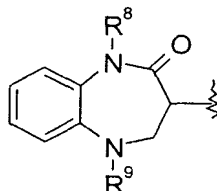
R^1 为如下基团之一：



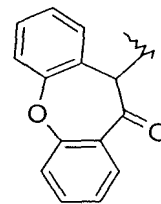
a),



b),



c),



d)

R^2 为低级烷基、低级炔基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$ 低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-S-}$ 低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-CN}$ 、 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CF}_3$ 、 $-(\text{CR}'\text{R}'')_n\text{-CHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)O-}$ 低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-卤素}$ ，或为 $-(\text{CH}_2)_n\text{-环烷基}$ ，可选地被一个或多个选自苯基、卤素或 CF_3 的取代基取代；

R' 、 R'' 独立于 n 并且彼此独立地为氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素或羟基；

R^3 、 R^4 彼此独立地为氢、低级烷基、苯基或卤素；

R^5 为低级烷基或 $-(\text{CH}_2)_2\text{-环烷基}$ ；

R^6 为氢或卤素；

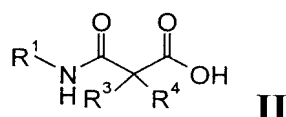
R^7 为氢或低级烷基；

R^8 为氢、低级烷基、低级炔基或 $-(\text{CH}_2)_2\text{-环烷基}$ ；

R^9 为氢、低级烷基、-C(O)-低级烷基、-C(O)-低级环烷基、
 -(CH₂)_n-环烷基、苯基、-C(O)-苯基，可选地被一个或多个选自卤素或
 -C(O)O-低级烷基的取代基取代，
 或为可选地被卤素取代的(CH₂)₂-苯基；
 n 为 0、1、2、3 或 4。

本发明的通式 I 化合物及其药学上可接受的盐可以通过本领域中公知的方法、例如通过下述方法制备，该方法包括：

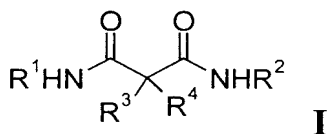
a) 使式 II 化合物



与式 III 化合物反应，



得到式 I 化合物：

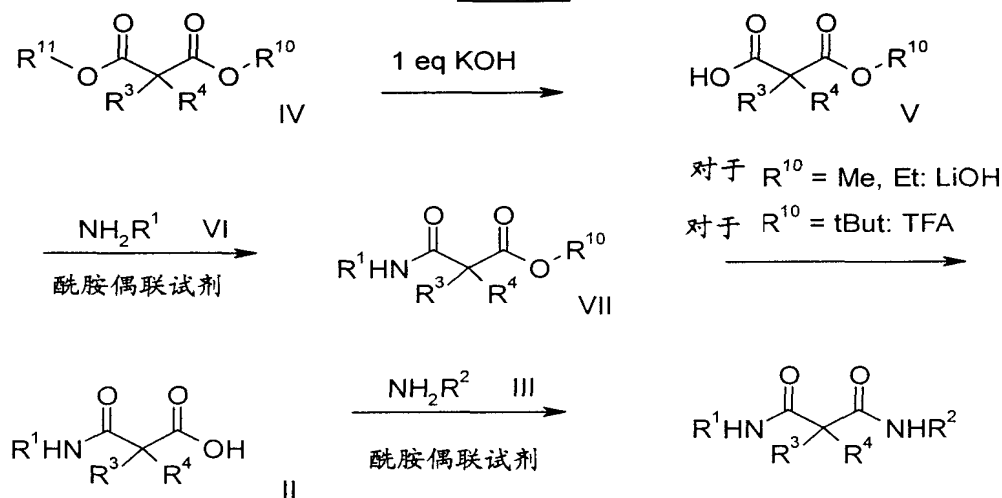


其中 $R^1 - R^4$ 具有如上所述的含义；

并且如果需要，将获得的化合物转化成药学上可接受的酸加成盐。

详细描述可见于下文和实施例 1 - 121。式 IV 的原料为已知化合物或可以通过本领域众所周知的方法制备。式 VI 和 III 的胺为商购产物或可以通过文献中所述的方法制备。

方案 1



在该方案中， R^1 和 R^2 如下所述且 R^{10} 和 R^{11} 独立地为低级烷基。

按照方案 1，式 I 化合物可以如下制备：

向式 V 化合物、例如 2-甲基-丙二酸-叔丁酯和式 VI 的胺、例如 7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮在 THF 中的冷却溶液中加入羟基苯并三唑、二异丙基乙胺和 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐，并将该混合物在室温搅拌过夜。蒸发溶剂，洗涤残余物，干燥并按照规定方式纯化。

然后将 TFA(三氟乙酸)加入到获得的式 VII、例如 2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-丙酰胺叔丁酯在二氯甲烷中的溶液中，并且将该混合物在室温搅拌过夜。然后将该混合物溶于更多的二氯甲烷，洗涤并干燥。在蒸发溶剂后，得到式 II 化合物，例如 2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-丙酰胺。将该获得的化合物和式 III 化合物、例如环丙基甲胺置于一次性聚丙烯试管中并溶于 DMF。加入 TPTU(2-(2-吡啶酮-1-基)-1,1,3,3-四甲基铈四氟硼酸盐)并将该混合物在室温振摇过夜。分离获得的式 I 化合物并按照规定方式纯化。

式 I 化合物可以转化成相应的酸加成盐。该转化通过用至少化学计量的适宜酸处理来完成，所述的酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，和有机酸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。一般而言，将游离碱溶于惰性有机

溶剂如乙醚、乙酸乙酯、氯仿、乙醇或甲醇等，并且加入类似溶剂中的酸。将温度维持在 0 °C - 50 °C。所得的盐自发沉淀或可以使用较低极性的溶剂使其从溶液中析出。

通过用至少化学计算当量的合适的碱如氢氧化钠或氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钠、氨等处理，可以将式 I 化合物的酸加成盐转化成相应的游离碱。

式 I 化合物及其药学上可用的加成盐具有有价值的药理特性。特别地，已经发现本发明的化合物可以抑制 γ -分泌酶。

按照下文给出的试验研究所述化合物。

γ -分泌酶试验的描述

可以在测定 γ -分泌酶活性使合适的底物蛋白水解裂解的试验中评价测试化合物的活性。这些试验可以为细胞试验，其中例如 γ -分泌酶的底物在其胞质结构域中与转录因子融合。用这种融合基因和表达受到转录因子强化的报道基因例如荧光虫荧光素酶转染细胞。 γ -分泌酶对融合底物的裂解使得报道基因表达，可以在合适的试验中监测。还可以在不含细胞的体外试验中测定 γ -分泌酶活性，其中例如将含有 γ -分泌酶复合物的细胞裂解物与合适的 APP-衍生的底物一起保温，该底物被裂解成 Abeta 肽。使用特异性 ELISA 试验可以测定所产生肽的量。神经元来源的细胞系分泌 Abeta 肽，其可以使用特异性 ELISA 试验测定。用抑制 γ -分泌酶的化合物处理导致分泌的 Abeta 减少，由此提供抑制的量度。

γ -分泌酶活性的体外试验使用作为 γ -分泌酶来源的 HEK293 膜部分和重组 APP 底物。后者由与用于纯化的 6 组氨酸尾融合的人 APP 的 C-末端 100 个氨基酸组成，它在大肠杆菌中利用可调节表达载体、例如 pEt15 表达。这种重组蛋白相当于截短的 APP 片段，该片段在 γ -分泌酶裂解胞外结构域后产生并且构成 γ -分泌酶底物。该试验原理描述在 Li YM 等的 PNAS 97(11), 6138-6143(2000)中。以机械方式破碎 Hek293 细胞并通过差速离心分离微粒体部分。将膜溶于洗涤剂(0.25% CHAPSO)并与 APP 底物一起保温。如(Brockhaus M 等, Neuroreport, 9(7), 1481-1486(1998)所述，通过特异性 ELISA 试验检测由 γ -分泌酶裂解底物产生的 Abeta 肽。

优选化合物表现出的 $IC_{50} < 0.1 \mu M$ 。在下表中描述了针对 γ -分泌酶抑制的一些数据:

表 1

实施例序号	体外 IC_{50}	实施例序号	体外 IC_{50}
1	0.09	70	0.006
4	0.02	71	0.011
5	0.071	72	0.005
6	0.031	73	0.008
8	0.015	74	0.001
13	0.02	75	0.002
14	0.037	76	0.004
21	0.03	77	0.05
23	0.018	78	0.002
24	0.005	79	0.006
26	0.056	80	0.003
28	0.073	81	0.025
29	0.06	82	0.009
30	0.079	83	0.020
35	0.012	84	0.007
36	0.006	85	0.003
37	0.013	86	0.047
38	0.02	87	0.017
39	0.09	88	0.05
40	0.07	89	0.020
43	0.03	95	0.071
44	0.03	98	0.080
49	0.033	99	0.059

50	0.043	101	0.040
51	0.019	106	0.090
65	0.006	108	0.046
66	0.017	109	0.048
67	0.004	113	0.030
68	0.008	115	0.067
69	0.002	121	0.038

式 I 化合物和式 I 化合物的药学上可接受的盐可以用作药物, 例如药物制剂形式。药物制剂可以通过口服, 例如以片剂、包衣片、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬液形式施用。不过, 施用也可以通过直肠、例如以栓剂形式、通过非肠道、例如以注射溶液形式进行。

可以将式 I 化合物用药学惰性无机或有机载体加工, 以制备药物制剂。可以使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等, 例如作为片剂、包衣片、糖衣丸和硬明胶胶囊剂的这类载体。适合于软明胶胶囊剂的载体例如有植物油、蜡、脂肪、半固体与液体多元醇等。不过根据活性物质的属性, 在软明胶胶囊剂的情况下通常不需要载体。适合于制备溶液和糖浆剂的载体例如有水、多元醇、甘油、植物油等。适合于栓剂的载体例如有天然或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇等。

而且, 药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有其他治疗上有价值的物质。

含有式 I 化合物或其药学上可接受的盐和治疗惰性载体的药物也是本发明的目的, 还有它们的制备方法, 包括将一种或多种式 I 化合物和/或药学上可接受的酸加成盐和(如果需要)一种或多种其他治疗上有价值的物质与一种或多种治疗惰性载体一起制成盖仑施用形式。

根据本发明, 式 I 化合物及其药学上可接受的盐可基于 γ -分泌酶抑制用于控制或预防疾病, 如阿尔茨海默病。

剂量可以在宽泛的限度内变化, 当然在每种特定情况下将根据个体需

要加以调节。在口服施用的情况下,成人剂量可以为约 0.01mg 至约 1000mg 每天的通式 I 化合物或者相应量的其药学上可接受的盐。每日剂量可以作为单一剂量或分开剂量施用,另外当发现需要时,也可以超过上限。

		片剂(湿法制粒)			
<u>项</u>	<u>组分</u>	<u>mg/片</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	式 I 化合物	5	25	100	500
2.	无水乳糖 DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微晶纤维素	30	30	30	150
5.	硬脂酸镁	1	1	1	1
	总计	167	167	167	831

制备步骤

1. 混合 1、2、3 和 4 项并用纯水制粒。
2. 在 50°C 干燥颗粒。
3. 使颗粒通过合适的研磨设备。
4. 加入 5 项并混合 3 分钟; 在合适的压片机上压制。

		胶囊剂			
<u>项</u>	<u>组分</u>	<u>mg/粒胶囊</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
1.	式 I 化合物	5	25	100	500
2.	含水乳糖	159	123	148	---
3.	玉米淀粉	25	35	40	70
4.	滑石	10	15	10	25
5.	硬脂酸镁	1	2	2	5
	总计	200	200	300	600

制备步骤

1. 在合适的混合器中将 1、2 和 3 项混合 30 分钟。
2. 加入 4 和 5 项并混合 3 分钟。
3. 填充入合适的胶囊。

实施例 1

N-环丙基甲基-2-甲基-N'-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-丙二酰胺

a) 2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-丙酰胺酸叔丁酯

向 2-甲基-丙二酸单叔丁酯(1.01g, 5.79mmol)和 7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮(1.15g, 4.83mmol)在 THF(8ml)中的冷却的(0°C)溶液中加入羟基苯并三唑(652mg, 4.83mmol)、二异丙基乙胺(624mg, 4.83mmol)和 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(925mg, 4.83mmol)并将该混合物在室温搅拌过夜。蒸发溶剂, 将残余物溶于乙酸乙酯, 用水洗涤并干燥(Na_2SO_4)。在蒸发溶剂后, 通过对残余物进行色谱纯化(硅胶, MeOH, CH_2Cl_2), 得到标题化合物, MS: $m/e=395.3(\text{M}+\text{H}^+)$, (920 mg, 48%)。

b) 2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-丙酰胺酸

将 TFA(3ml)加入到 2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-丙酰胺酸叔丁酯(920mg, 2.33mmol)在二氯甲烷(3ml)中的溶液中, 并将该混合物在室温搅拌过夜。然后将该混合物溶于更多的二氯甲烷, 用水洗涤并干燥(Na_2SO_4)。在蒸发溶剂后, 通过对残余物进行色谱纯化(硅胶, MeOH, CH_2Cl_2)得到标题化合物, MS: $m/e=339.3(\text{M}+\text{H}^+)$, (580mg, 73%)。

c) N-环丙基甲基-2-甲基-N'-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-丙二酰胺

将 2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-丙酰胺(20mg, 0.059mmol)和环丙基甲胺(5mg, 0.059mmol)置于一次性聚丙烯试管中并溶于 DMF(2ml)。加入 TPTU(2-(2-吡啶酮-1-基)-1,1,3,3-四甲基铈四氟硼酸盐, 19mg, 0.065mmol), 并将该混合物在室温振摇过夜。通过自动制备型 HPLC(YMC CombiPrep C18 柱 50x20mm, 溶剂梯度为 6 分钟内 0.1% TFA(水溶液)中 5-95% CH₃CN, λ =230nm, 流速 40ml/min)从反应混合物中分离标题化合物, MS: m/e =392.2(M+H⁺)。

实施例 2

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-乙基-丙二酰胺

按照与实施例 1 类似的方式由乙胺制备标题化合物, MS: m/e =366.2(M+H⁺)。

实施例 3

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-炔丙基-丙二酰胺

按照与实施例 1 类似的方式由炔丙基胺制备标题化合物, MS: m/e =376.3(M+H⁺)。

实施例 4

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2-甲氧基乙基)-丙二酰胺

按照与实施例 1 类似的方式由 2-甲氧基乙胺制备标题化合物, MS: m/e =396.3(M+H⁺)。

实施例 5

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-丙基-丙

二酰胺

按照与实施例 1 类似的方式由丙胺制备标题化合物, MS:
 $m/e=380.3(M+H^+)$ 。

实施例 6

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2-甲硫基乙基)-丙二酰胺

按照与实施例 1 类似的方式由 2-甲硫基乙胺制备标题化合物, MS:
 $m/e=412.3(M+H^+)$ 。

实施例 7

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-环丁基-丙二酰胺

按照与实施例 1 类似的方式由环丁胺制备标题化合物, MS:
 $m/e=392.3(M+H^+)$ 。

实施例 8

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3-甲氧基-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 1 类似的方式由 3-甲氧基丙胺制备标题化合物, MS:
 $m/e=410.3(M+H^+)$ 。

实施例 9

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-氰基甲基-丙二酰胺

按照与实施例 1 类似的方式由氨基乙腈制备标题化合物, MS:
 $m/e=377.3(M+H^+)$ 。

实施例 10

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-环丙基-丙二酰胺

按照与实施例 1 类似的方式由环丙胺制备标题化合物, MS:
 $m/e=378.3(M+H^+)$ 。

实施例 11

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2-氰基乙基)-丙二酰胺

按照与实施例 1 类似的方式由 3-氨基丙腈制备标题化合物, MS:
 $m/e=391.2(M+H^+)$ 。

实施例 12

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2-乙氧基乙基)-丙二酰胺

按照与实施例 1 类似的方式由 2-乙氧基乙胺制备标题化合物, MS:
 $m/e=410.3(M+H^+)$ 。

实施例 13

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,2-三氟乙基)-丙二酰胺

按照与实施例 1 类似的方式由 2,2,2-三氟乙胺制备标题化合物, MS:
 $m/e=420.2(M+H^+)$ 。

实施例 14

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,3-三氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 1 类似的方式由 3,3,3-三氟丙胺制备标题化合物, MS:

$m/e=434.3(M+H^+)$ 。

实施例 15

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 1 类似的方式由 2,2,3,3,3-五氟丙胺制备标题化合物, MS: $m/e=470.1(M+H^+)$ 。

实施例 16

[2-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基氨基甲酰基)-丙酰氨基]-乙酸叔丁酯

按照与实施例 1 类似的方式由甘氨酸叔丁酯制备标题化合物, MS: $m/e=452.3(M+H^+)$ 。

实施例 17

2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-N'-(3,3,3-三氟-2-羟基-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 1 类似的方式由 3-氨基-1,1,1-三氟-2-丙醇制备标题化合物, MS: $m/e=450.2(M+H^+)$ 。

实施例 18

N-(2,2-二氟-3-苯基-环丙基甲基)-2-甲基-N'-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-丙二酰胺

按照与实施例 1 类似的方式由 C-(2,2-二氟-3-苯基-环丙基)-甲胺制备标题化合物, MS: $m/e=504.3(M+H^+)$ 。

实施例 19

N-(2,2-二氟-环丙基甲基)-2-甲基-N'-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并

[b,d]氮杂革-7-基)-丙二酰胺

按照与实施例 1 类似的方式由 C-(2,2-二氟-环丙基)-甲胺制备标题化合物, MS: $m/e=428.2(M+H^+)$ 。

实施例 20

2-甲基-N-(3-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂革-1-基)-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-丙二酰胺

a) 2-甲基-丙二酸单乙酯

向 6.44g(115mmol)氢氧化钾在 200ml 乙醇中的溶液中加入 20.0g 甲基-丙二酸二乙酯(115mmol)并将该混合物回流 4 小时。在冷却后,在旋转蒸发器上浓缩反应混合物,加入 50ml 水并用乙醚萃取该混合物(50ml×2)。用 4M 盐酸酸化该水溶液并用乙酸乙酯萃取(50ml×3)。干燥合并的有机层($MgSO_4$),在减压下浓缩且不经进一步纯化使用。MS $m/e(\%)$: 101.1(M-EtO, 100), 147.1($M+H^+$, 8)。

b) 2-甲基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-丙酰胺酸乙酯

向 1.56g(10.6mmol)甲基-丙二酸单乙酯在 20ml 四氢呋喃中的溶液中加入 1.06g(10.6mmol)2,2,2-三氟乙胺、2.05g(10.6mmol)N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐、1.44g(10.6mmol)1-羟基苯并三唑水合物和 2.75g(21.2mmol)N,N-二异丙基-乙胺。将该混合物在室温搅拌 18 小时。将该混合物倾倒在 0.5N HCl(50ml)上,此后用二氯甲烷萃取(50ml×3)。用 0.5N $NaHCO_3$ 水溶液萃取合并的有机层,干燥($MgSO_4$)并在旋转蒸发器上蒸发。通过柱过滤纯化残余物(己烷/乙酸乙酯=2:1),得到 1.48g(61%)标题化合物,为白色结晶固体。MS $m/e(\%)$: 226,1($M-H^+$, 100)。

c) 2-甲基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-丙酰胺酸

向 1.48g(6.52mmol) 2-甲基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-丙酰胺酸乙酯在 40ml 四氢呋喃中的溶液中加入 20ml 水和 1.09g(26mmol)氢氧化锂,将该混合物在室温搅拌过夜。在真空中浓缩后,加入水(50ml)并用二氯甲烷萃取该混合物(30ml×3)。用 8N 盐酸酸化水相并用二氯甲烷萃取(30ml×4)。干燥第二

次萃取中合并的有机层(MgSO₄)并在真空中蒸发,得到 1.09g(84%)标题化合物,为白色固体。MS m/e(%): 197,9(M-H⁺, 100)。

d) 2-甲基-N-(3-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂革-1-基)-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-丙二酰胺

向 0.066g(0.3mmol) 2-甲基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-丙酰胺酸在 2ml 四氢呋喃中的溶液中加入 0.057g(0.3mmol)(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮、0.058g(0.3mmol)N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐、0.040g(0.3mmol)1-羟基苯并三唑水合物和 0.116g(0.9mmol) N,N-二异丙基-乙胺。将该混合物在室温搅拌 18 小时。然后加入 0.5N HCl(5ml)并用二氯甲烷萃取该混合物(5ml×3)。用 0.5N NaHCO₃ 水溶液萃取合并的有机层,干燥(MgSO₄)并在旋转蒸发器上蒸发。通过快速色谱法纯化残余物(己烷/乙酸乙酯=3:1),得到 0.10g(89%)标题化合物的非对映体混合物,为白色固体。MS m/e(%): 372,1(M+H⁺, 100)。

实施例 21

2-甲基-N-(1-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤,在步骤 d)中使用(RS)-3-氨基-1-甲基-5-苯基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮甲基-丙二酸二乙酯,获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 449.1(M+H⁺, 100)。

实施例 22

N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-苯基-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤,在步骤 a)中使用苯基丙二酸二乙酯代替甲基-丙二酸二乙酯,在步骤 d)中使用(RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮,

获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 482.1(M+H⁺, 100)。

实施例 23

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 a) 中使用 2-氟-2-甲基-丙二酸二乙酯代替甲基-丙二酸二乙酯, 在步骤 d) 中使用 (RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮代替 (RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 438.3(M+H⁺, 100)。

实施例 24

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 a) 中使用 2-氟-2-甲基-丙二酸二乙酯代替甲基-丙二酸二乙酯, 在步骤 b) 中使用五氟丙胺代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d) 中使用 (RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮代替 (RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 488.2(M+H⁺, 100)。

实施例 25

2-甲基-N-((3S)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a)(S)-3-氨基-1-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮

向-75°C 的 5.0g(18mmol)(S)-(2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯在 80ml 四氢呋喃中的溶液中加入 18ml(18mmol)双(三甲代甲硅烷基)氨基锂溶液(1M 在四氢呋喃中的溶液)。在-75°C 搅拌 30 分钟后, 使该混合物达到室温并加入 3.07g(21.6mmol)甲基碘。将该混合物在室温搅拌 2.5 小时并在真空中浓缩。使残余物在 1M

NaHSO₄ 溶液与乙酸乙酯之间分配。用水再次萃取合并的有机层并干燥(MgSO₄)。在蒸发溶剂后,加入 20ml 二氯甲烷和 20ml 三氟乙酸并将该混合物在室温搅拌 2.5 小时。后处理时,在真空中浓缩该混合物,然后加入乙酸乙酯并用水将该混合物萃取两次。用氢氧化钠碱化水相并用乙酸乙酯萃取三次。干燥合并的有机层(MgSO₄)并蒸发。通过柱色谱法纯化残余物(二氯甲烷/甲醇=9:1),得到 2.1g(65%) (S)-3-氨基-1-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮。MS m/e(%): 192.2(M-H⁺, 100)。

b) 2-甲基-N-((3S)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤,在步骤 b)中使用五氟丙胺代替 2,2,2-三氟乙胺,在步骤 d)中使用(S)-3-氨基-1-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮,获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 421.2(M-H⁺, 100)。

实施例 26

N-((3S)-5-苯甲酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

向 0.2g(0.47mmol) 2-甲基-N-((3S)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺在 3ml 二氯甲烷中的溶液中加入 0.096g(0.95mmol)三乙胺和 0.08mg(0.57mmol)苯甲酰氯。将该混合物在室温搅拌 20 分钟。加入盐酸(10ml 1N 溶液)并用二氯甲烷将该混合物萃取两次。用 1N 碳酸钠溶液萃取合并的有机层,干燥(MgSO₄)并在真空中浓缩。通过柱色谱法纯化剩余的油,得到 0.15g(60%)白色泡沫。MS m/e(%): 527.3(M+H⁺, 100)。

实施例 27

N-((3S)-5-苯甲酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-2,2-二甲基-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-丙二酰胺

按照实施例 25 所述的步骤,使用 2,2-二甲基丙二酸二乙酯代替甲基丙二酸二乙酯,在步骤 b)中使用 2,2,2-三氟乙胺代替五氟丙胺,随后如实施例 26 中所述与苯甲酰氯反应,获得产率相当的标题化合物。MS $m/e(\%)$: 491.3($M+H^+$, 100)。

实施例 28

N-[(3S)-5-(4-氟-苯甲酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 26 所述的步骤,使用 4-氟苯甲酰氯代替苯甲酰氯,获得产率相当的标题化合物。MS $m/e(\%)$: 545.3($M+H^+$, 100)。

实施例 29

N-[(3S)-5-(4-氯-苯甲酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 26 所述的步骤,使用 4-氯苯甲酰氯代替苯甲酰氯,获得产率相当的标题化合物。MS $m/e(\%)$: 561.4($M+H^+$, 100)。

实施例 30

N-[(3S)-5-(3,5-二氟-苯甲酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 26 所述的步骤,使用 3,5-二氟苯甲酰氯代替苯甲酰氯,获得产率相当的标题化合物。MS $m/e(\%)$: 563.4($M+H^+$, 100)。

实施例 31

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-N'-(3,3,3-三氟-2-羟基-1,1-二甲基-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤,在步骤 a)中使用 2-氟-2-甲基-丙二酸二乙酯代替甲基-丙二酸二乙酯,在步骤 b)中使用(RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-

二苯并[b,d]氮杂萆-6-酮代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用外消旋-3-氨基-1,1,1-三氟-3-甲基-2-丁醇代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂萆-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 496.2(M+H⁺, 100)。

实施例 32

2-氟-N-(2-氟-乙基)-2-甲基-N'-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萆-7-基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 a)中使用 2-氟-2-甲基-丙二酸二乙酯代替甲基-丙二酸二乙酯, 在步骤 b)中使用(RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萆-6-酮代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用 2-氟乙胺代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂萆-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 402.2(M+H⁺, 100)。

实施例 33

N-(2,2-二氟-乙基)-2-氟-2-甲基-N'-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萆-7-基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 a)中使用 2-氟-2-甲基-丙二酸二乙酯代替甲基-丙二酸二乙酯, 在步骤 b)中使用(RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萆-6-酮代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用 2,2-二氟乙胺代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂萆-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 420.1(M+H⁺, 100)。

实施例 34

2-氟-N-(2-顺式-氟-环丙基)-2-甲基-N'-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萆-7-基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 a)中使用 2-氟-2-甲基-丙二酸二乙酯代替甲基-丙二酸二乙酯, 在步骤 b)中使用(RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萆-6-酮代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用顺式-2-氟环

丙胺代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 414.2(M+H⁺, 100)。

实施例 35

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,4,4-四氟-丁基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 a)中使用 2-氟-2-甲基-丙二酸二乙酯代替甲基-丙二酸二乙酯, 在步骤 b)中使用(RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用 3,3,4,4-四氟丁胺(通过 Jacobs 等, J.Med.Chem. 1994, 37, 1282 的苯邻二甲酰亚胺法, 由相应的溴化物获得)代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 484.2(M+H⁺, 100)。

实施例 36

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(4,4,4-三氟-丁基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 a)中使用 2-氟-2-甲基-丙二酸二乙酯代替甲基-丙二酸二乙酯, 在步骤 b)中使用(RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用 4,4,4-三氟丁胺代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 466.2(M+H⁺, 100)。

实施例 37

2-氟-2-甲基-N-(3-甲基-丁基)-N'-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 a)中使用 2-氟-2-甲基-丙二酸二乙酯代替甲基-丙二酸二乙酯, 在步骤 b)中使用(RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用 3-甲基-丁胺

代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 426.2(M+H⁺, 100)。

实施例 38

2-氟-2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(1-三氟甲基-环丙基甲基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 a)中使用 2-氟-2-甲基-丙二酸二乙酯代替甲基-丙二酸二乙酯, 在步骤 b)中使用(RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用 1-三氟甲基-环丙基甲胺(通过 Jacobs 等, J.Med.Chem. 1994, 37, 1282 的苯邻二甲酰亚胺法, 由相应的醇获得)代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 478.1(M+H⁺, 100)。

实施例 39

4-((3S)-5-甲基-4-氧代-3-[2-(2,2,3,3,3-五氟-丙基氨基甲酰基)-丙酰氨基]-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-羧基)-苯甲酸甲酯

按照实施例 26 所述的步骤, 使用 4-(甲氧基羰基)-苯甲酰氯代替苯甲酰氯, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 583.3(M+H⁺, 100)。

实施例 40

N-((3S)-5-乙酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 26 所述的步骤, 使用乙酰氯代替苯甲酰氯, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 465.2(M+H⁺, 100)。

实施例 41

2-甲基-N-(11-氧代-10,11-二氢-二苯并[b,f]氧杂革-10-基)-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-丙二酰胺

a)(RS)-11-氨基-11H-二苯并[b,f]氧杂萜-10-酮盐酸盐

向-20°C 的 1.85g(8.77mmol) 11H-二苯并[b,f]氧杂萜-10-酮在 4ml 甲苯中的溶液中加入 2.5g(21.9mmol)叔丁醇钾。用 N₂ 饱和该溶液。在搅拌 15 分钟后，加入 1.2g(10.5mmol)亚硝酸异戊酯。在室温搅拌过夜后，将该溶液在 0°C 冷却 15 分钟，加入水(80ml)、乙酸(4ml)和乙酸乙酯(80ml)。用乙酸乙酯萃取水相。用水再次萃取合并的有机层并干燥(MgSO₄)。在蒸发乙酸乙酯后，在 1 小时内将所得的脐在甲苯中的浆液冷却至 0°C 并过滤。将固体物质溶于四氢呋喃(20ml)，加入 8ml 含 1M 盐酸的四氢呋喃和 20mg 氧化铂。用 N₂ 冲洗该反应混合物并在室温置于 50psi 的氢气氛下。伴氢气氛搅拌过夜后，通过过滤收集形成的沉淀，用四氢呋喃洗涤并且从甲醇四氢呋喃混合物中重结晶，得到 0.9g 白色结晶(Fp.215-217°C)。

b) 2-甲基-N-(11-氧代-10,11-二氢-二苯并[b,f]氧杂萜-10-基)-N'-(2,2,2-三氟-乙基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤，在步骤 d)中使用(RS)-11-氨基-11H-二苯并[b,f]氧杂萜-10-酮代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂萜-2-酮，获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 407.3(M+H⁺, 100)。

实施例 42**2-甲基-N-(11-氧代-10,11-二氢-二苯并[b,f]氧杂萜-10-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺**

按照实施例 20 所述的步骤，在步骤 b)中使用 2,2,3,3,3-五氟丙胺代替 2,2,2-三氟乙胺，在步骤 d)中使用(RS)-11-氨基-11H-二苯并[b,f]氧杂萜-10-酮代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂萜-2-酮，获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 457.4(M+H⁺, 100)。

实施例 43**2-甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-N'-(4,4,4-三氟-3-甲氧基-丁基)-丙二酰胺**

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 b)中使用(RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用 4,4,4-三氟-3-甲氧基-丁胺(通过 Jacobs 等, J.Med.Chem. 1994, 37,1282 的氢化铝锂还原, 由 4,4,4-三氟-3-甲氧基丁酰胺获得)代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 476.3(M-H⁺, 100)。

实施例 44

2-氟-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,4,4-四氟-丁基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 b)中使用(RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用 3,3,4,4-四氟丁胺(通过 Jacobs 等, J.Med.Chem. 1994, 37,1282 的苯邻二甲酰亚胺法, 由相应的溴化物获得)代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 464.2(M-H⁺, 100)。

实施例 45

N-(3-异丙氧基-丙基)-2-甲基-N'-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 b)中使用(RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用 3-异丙氧基-丙胺代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 436.3(M+H⁺, 100)。

实施例 46

N-((3S)-1-环丙基甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 25 所述的步骤, 在步骤 a) 中使用环丙基甲基溴代替甲基碘, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 463.5(M+H⁺, 100)。

实施例 47

N-((3S)-1,5-二甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a)((3S)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯

向-75°C 的 5.0g(18mmol)(S)-(2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯在 80ml 四氢呋喃中的溶液中加入 18ml(18mmol)双(三甲代甲硅烷基)氨基锂溶液(1M 在四氢呋喃中的溶液)。在-75°C 搅拌 30 分钟后, 使该混合物达到室温并加入 3.07g(21.6mmol)甲基碘。将该混合物在室温搅拌 2.5 小时并在真空中浓缩。使残余物分配在 1M NaHSO₄ 溶液与乙酸乙酯之间。用水再次萃取合并的有机层并干燥(MgSO₄), 得到 4.95g(94%)(1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯, 为白色泡沫。MS m/e(%): 292.0(M+H⁺, 100)。

b)(S)-3-氨基-1,5-二甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮

向含 0.29g(1mmol)(1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯的二甲基甲酰胺(3ml)中加入 0.46g(3.33mmol)碳酸钾和 0.17g(1.2mmol)甲基碘并将该混合物在室温搅拌过夜。加入水(10ml)并用乙酸乙酯将该混合物萃取两次(每次 10ml)。干燥合并的有机层(MgSO₄)并通过柱色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯=1:1), 得到 0.19g(62%)白色固体。将该化合物溶于 2ml 二氯甲烷和 2ml 三氟乙酸的混合物并在室温搅拌 2.5 小时。后处理时, 在真空中浓缩该混合物, 然后加入二氯甲烷并用碳酸氢钠溶液萃取该混合物。干燥有机相(MgSO₄)并蒸发, 得到 0.12g (S)-3-氨基-1,5-二甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮, 为淡黄色固体。MS m/e(%): 206.4(M+H⁺, 100)。

c) N-((3S)-1,5-二甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤，在步骤 b)中使用五氟丙胺代替 2,2,2-三氟乙胺，在步骤 d)中使用(S)-3-氨基-1,5-二甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮，获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 437.5(M+H⁺, 100)。

实施例 48

N-((3S)-5-环丙基甲基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 47 所述的步骤，在步骤 b)中使用环丙基甲基溴代替甲基碘，获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 477.3(M+H⁺, 100)。

实施例 49

N-[5-((3S)-4-氟-苄基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 47 所述的步骤，在步骤 b)中使用 4-氟苄基溴代替甲基碘，获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 531.3(M+H⁺, 100)。

实施例 50

N-[(3S)-5-(4-氯-苯甲酰基)-1-环丙基甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 26 所述的步骤，使用 N-((3S)-1-环丙基甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺代替 2-甲基-N-((3S)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺，使用 4-氯苯甲酰氯代替苯甲酰氯，获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 601.5(M+H⁺, 100)。

实施例 51

N-(5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a) 5-环丙基甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮

向室温的 0.5g(2.4mmol) 5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮在 6ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 0.143g(3.58mmol)氢氧化钠。在 60°C 搅拌 1 小时后,加入 0.97g(7.2mmol)环丙基甲基溴并在 60°C 持续搅拌过夜。在冷却至室温后,使该混合物在水与二氯甲烷之间分配。用硫酸钠溶液再次萃取合并的有机层并干燥(MgSO₄)。在真空中浓缩后,通过柱色谱法纯化残余物(己烷/乙酸乙酯=1:1),得到 0.6g(95%)5-环丙基甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮,为白色结晶化合物。MS m/e(%): 264.1(M+H⁺, 100)。

b)(RS)-7-氨基-5-环丙基甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮

向 0.3g(1.14mmol) 5-环丙基甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮在 5ml 甲苯中的溶液中加入 0.285g(2.44mmol)亚硝酸异戊酯并将该混合物冷却至 0°C。缓慢加入 3.6ml(1.83mmol)双(三甲代甲硅烷基)氨基钾的溶液(0.5M 在甲苯中的溶液)并在该温度持续搅拌 1 小时。加入硫酸氢钠溶液并用乙酸乙酯将该混合物萃取两次。用水再次萃取合并的有机层并干燥(MgSO₄)。在蒸发溶剂后,得到 0.2g 白色泡沫,将其溶于乙醇(5ml)。加入钨/碳(90mg)并在 2.5 巴 H₂ 压力下将该混合物氢化 32 小时。滤出催化剂并蒸发溶剂。使残余物在二氯甲烷(5ml)与 4N 盐酸(2ml)之间分配。分离水溶液,用氢氧化钠使该溶液达到碱性 pH 并用乙酸乙酯萃取 2 次。干燥(MgSO₄)并蒸发乙酸乙酯后,得到 0.1g(52%)灰白色固体物质。MS m/e(%): 279.3(M+H⁺, 100)。

c) N-(5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤,在步骤 b)中使用 2,2,3,3,3-五氟丙胺代替 2,2,2-三氟乙胺,在步骤 d)中使用(RS)-7-氨基-5-环丙基甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮,

获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 508.4(M-H⁺, 100)。

实施例 52

N-((3S)-1-乙酰基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a) 5-乙酰基-3-氨基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮

将 0.5g(1.8mmol)(S)-(2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯在 1.7ml 乙酸酐中的溶液在 65°C 搅拌 3 小时。将该混合物倾倒在水(5ml)上并用二氯甲烷萃取两次(每次 10ml)。干燥合并的有机层(MgSO₄)并蒸发, 得到 0.6g 淡黄色泡沫。将该化合物溶于 2ml 二氯甲烷和 2ml 三氟乙酸的混合物并在室温搅拌 2.5 小时。后处理时, 在真空中浓缩该混合物, 然后加入二氯甲烷并用碳酸氢钠溶液萃取该混合物。干燥有机相(MgSO₄)并蒸发, 得到 0.31g (S)-1-乙酰基-3-氨基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮, 为淡黄色固体。MS m/e(%): 220.4(M+H⁺, 100)。

b) N-(1-乙酰基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 b)中使用五氟丙胺代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用(RS)-1-乙酰基-3-氨基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 449.2(M+H⁺, 100)。

实施例 53

N-((3S)-5-乙酰基-1-环丙基甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 26 所述的步骤, 使用 N-((3S)-1-环丙基甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺代替 2-甲基-N-((3S)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺, 使用乙酰氯代替苯甲酰氯,

获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 503.2(M-H⁺, 100)。

实施例 54

N-(3-叔丁氧基-丙基)-2-甲基-N'-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 b) 中使用(RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萘-6-酮代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d) 中使用 3-叔丁氧基-丙胺代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂萘-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 396.2(M-C₄H₉+H⁺, 100); 452.2(M+H⁺, 43)。

实施例 55

2-甲基-N-((3S)-2-氧代-1-丙-2-炔基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-3-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 25 所述的步骤, 在步骤 a) 中使用丙-2-炔基溴代替甲基碘, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 447.5(M+H⁺, 100)。

实施例 56

N-((3S)-5-环丙烷羰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 26 所述的步骤, 使用环丙烷羰基氯代替苯甲酰氯, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 491.5(M+H⁺, 100)。

实施例 57

2-乙基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 a) 中使用乙基-丙二酸二乙酯代替甲基-丙二酸二乙酯, 在步骤 b) 中使用(RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并

[b,d]氮杂茛-6-酮代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用 2,2,3,3,3-五氟丙胺代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂茛-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 484.5(M+H⁺, 100)。

实施例 58

2-异丙基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂茛-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 a)中使用异丙基-丙二酸二乙酯代替甲基-丙二酸二乙酯, 在步骤 b)中使用(RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂茛-6-酮代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用 2,2,3,3,3-五氟丙胺代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂茛-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 498.5(M+H⁺, 100)。

实施例 59

N-((3S)-5-环丙基甲基-2-氧代-1-丙-2-炔基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂茛-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 47 所述的步骤, 在步骤 a)中使用丙-2-炔基溴代替甲基碘, 在步骤 b)中使用环丙基甲基溴代替甲基碘, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 501.4(M+H⁺, 100)。

实施例 60

N-((3S)-5-环丙烷羰基-2-氧代-1-丙-2-炔基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂茛-3-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 26 所述的步骤, 使用 2-甲基-N-((3S)-2-氧代-1-丙-2-炔基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂茛-3-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺代替 2-甲基-N-((3S)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂茛-3-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺, 使用环丙烷羰基氯代替苯甲酰氯, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 515.4(M+H⁺, 100)。

实施例 61

N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 a)中使用丙二酸二乙酯代替甲基-丙二酸二乙酯, 在步骤 b)中使用(RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用 2,2,3,3,3-五氟丙胺代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 456.5(M+H⁺, 100)。

实施例 62

2,2-二甲基-N-(5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 a)中使用 2,2-二甲基-丙二酸二乙酯代替甲基-丙二酸二乙酯, 在步骤 b)中使用(RS)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用 2,2,3,3,3-五氟丙胺代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 484.5(M+H⁺, 100)。

实施例 63

N-(3-氟-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 b)中使用(RS)-7-氨基-3-氟-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮(按照与 WO9932453 中的 2-氟衍生物相同的方式制备)代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用 2,2,3,3,3-五氟丙胺代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 486.4(M-H⁺, 100)。

实施例 64

N-(2-氟-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤，在步骤 b)中使用(RS)-7-氨基-2-氟-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萘-6-酮代替 2,2,2-三氟乙胺，在步骤 d)中使用 2,2,3,3,3-五氟丙胺代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂萘-2-酮，获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 486.2(M-H⁺, 100)。

实施例 65

2-甲基-N-(6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a) 5-(4-甲氧基-苄基)-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萘-6-酮

向室温下的 0.82g(4mmol) 5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萘-6-酮在 15ml 二甲基甲酰胺中的溶液中加入 0.20g(5mmol)氯化钠(55%在油中)。在室温搅拌 30 分钟后，加入 0.75g(5mmol)对-甲氧基苄基氯并在室温持续搅拌 2 小时。后处理时，使该混合物在水与乙酸乙酯之间分配。用 1N 盐酸再次萃取有机层并用乙酸乙酯洗涤水层。干燥合并的有机层(MgSO₄)并在真空中浓缩。通过柱色谱法纯化残余物(己烷/乙酸乙酯=1:1)，得到 1.175g(91%) 5-(4-甲氧基苄基)-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萘-6-酮，为无色油。MS m/e(%): 330.4(M+H⁺, 100)。

b)(RS)-7-氨基-5-(4-甲氧基-苄基)-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萘-6-酮

向 1.15g(3.5mmol) 5-(4-甲氧基苄基)-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萘-6-酮在 15ml 甲苯中的溶液中加入 0.836g(7mmol)亚硝酸异戊酯并将该混合物冷却至 0°C。缓慢加入 21.4ml(10.5mmol)双(三甲代甲硅烷基)氨基钾的溶液(0.5M 在甲苯中的溶液)并在该温度持续搅拌 2 小时。加入硫酸氢钠溶液并用乙酸乙酯将该混合物萃取两次。用水再次萃取合并的有机层并干燥(MgSO₄)。在蒸发溶剂后，得到固体，将其通过柱色谱法纯化(二氯甲烷/甲醇=95:5)，得到 1.03g(81%)肟。将该化合物溶于乙醇(5ml)并加入 1.5ml 2N

盐酸。加入钨/碳(10%, Degussa 1835, 100 mg)并将该混合物在室温和 5 巴 H_2 压力下氢化 24 小时、滤出催化剂并蒸发溶剂。使残余物在二氯甲烷(5ml)与 4N 盐酸(2ml)之间分配。分离水溶液, 用氢氧化钠调至碱性 pH 并用乙酸乙酯萃取 2 次。在干燥($MgSO_4$)和蒸发乙酸乙酯后, 得到 0.8g(63%)白色固体物质。MS m/e(%): 345.3($M+H^+$, 100)。

c)(RS)-7-氨基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮

向 0°C 温度的 0.1g(0.29mmol)(RS)-7-氨基-5-(4-甲氧基-苄基)-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮在 8ml 二氯甲烷中的溶液中加入 0.67ml(8.7mmol)三氟乙酸和 0.25ml 三氟甲磺酸(2.9mmol)并将该混合物在室温搅拌 4 小时。在 40°C 真空中浓缩该混合物后, 加入 $NaHCO_3$ 水溶液并用乙酸乙酯将该混合物萃取两次。干燥合并的有机层($MgSO_4$)。蒸发溶剂后, 得到淡黄色油, 将其直接用于下一步。

d)(RS)-2-甲基-N-(6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 20 所述的步骤, 在步骤 b)中使用 2,2,3,3,3-五氟丙胺代替 2,2,2-三氟乙胺, 在步骤 d)中使用(RS)-7-氨基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮代替(RS)-1-氨基-3-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[d]氮杂革-2-酮, 获得产率相当的标题化合物。MS m/e(%): 456.5($M+H^+$, 100)。

实施例 66

N-((S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a)(S)-7-氨基-5-(4-甲氧基-苄基)-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮

通过使用异丙醇/庚烷 1:3 作为溶剂的 Chiralpak AD 色谱法分离外消旋(RS)-7-氨基-5-(4-甲氧基-苄基)-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮, 得到(S)-7-氨基-5-(4-甲氧基-苄基)-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮, $[\alpha]_{589} = -146^\circ$ (在 $CHCl_3$ 中 1%), 和(R)-7-氨基-5-(4-甲氧基-苄基)-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮, $[\alpha]_{589} = +148^\circ$ (在 $CHCl_3$ 中 1%)。

b)(S)-N-(6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 65 部分 c)中所述的方法除去(S)-7-氨基-5-(4-甲氧基-苄基)-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萘-6-酮的甲氧基苄基, 并按照实施例 65 部分 d)中所述的方法使所得的(S)-7-氨基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萘-6-酮与 N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸偶联, 得到(S)-N-(6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺, $[\alpha]_{589} = -79.7^\circ$ (在 MeOH 中 1%), MS m/e(%): 442.4(M+H⁺, 100)。

实施例 67

2,2-二甲基-N-((S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 65 和 66 中所述类似的方式, 使(S)-7-氨基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萘-6-酮与 2,2-二甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸偶联, 得到 2,2-二甲基-N-((S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺, $[\alpha]_{589} = -38.8^\circ$ (在 CHCl₃ 中 1%), MS m/e(%): 470.3(M+H⁺, 100)。

实施例 68

(-)-2-甲氧基-N-((S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a) 2-甲氧基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸甲酯

按照与实施例 73 中所述类似的方式, 使 2-甲氧基-丙二酸单甲酯与 2,2,3,3,3-五氟-丙胺偶联, 得到 2-甲氧基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸甲酯, 为无色油, MS m/e(%): 280.0(M+H⁺, 100)。

b) 2-甲氧基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸

按照与实施例 75b 类似的步骤皂化 2-甲氧基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸甲酯, 得到 2-甲氧基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸, 为白色

固体, MS m/e(%): 266.0(M+H⁺, 100)。

c) (-)-2-甲氧基-N-((S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 65 和 66 中所述类似的方式, 使(S)-7-氨基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萘-6-酮与 2-甲氧基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸偶联, 得到 (-)-2-甲氧基-N-(6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺, 为白色固体, $[\alpha]_{589} = -87.6^\circ$ (在 MeOH 中 1%), MS m/e(%): 472.0(M+H⁺, 100)。

实施例 69

(2R)-2-氟-2-甲基-N-((S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a)(2S)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基]-丙酰胺酸乙酯

按照与实施例 1 a)中所述类似的方式, 使(S)-7-氨基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萘-6-酮与(2S)-2-氟-2-甲基-丙二酸单乙酯(96.9%e.e.)缩合, 得到标题化合物, 为白色固体; MS: m/e=371(M+H)⁺。

按照 J. Org. Chem. 1986, 51, 1003-6 中所述的步骤, 通过用柱状假丝酵母(*Candida cylindracea*)水解酶立体选择性水解相应的二酯, 得到(2S)-2-氟-2-甲基-丙二酸单乙酯。

b)(2S)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基]-丙酰胺酸

按照与实施例 WC b)中所述类似的方式, 在碱性条件下水解(2S)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基]-丙酰胺酸乙酯, 得到标题化合物, 为白色泡沫; MS: m/e=341(M-H)⁻。

c)(2R)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 1 c)中所述类似的方式, 使(2S)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-6-氧

代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基]-丙酰胺酸与 2,2,3,3,3-五氟-丙胺缩合,得到标题化合物,为白色固体; MS: $m/e=474(M+H)^+$; 光学纯度(optical integrity)96.4% d.e..

实施例 70

(2S)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d)中所述类似的方式,使(S)-7-氨基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萜-6-酮与(2S)-2-氟-2-甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸缩合,得到标题化合物,为白色固体; MS: $m/e=474(M+H)^+$ 。

实施例 71

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a)(S)-7-氨基-5-环丙基甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萜-6-酮

通过在 Chiralpak AD 上使用异丙醇/庚烷 1:4 的 HPLC 分离(RS)-7-氨基-5-环丙基甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萜-6-酮,得到(S)-7-氨基-5-环丙基甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萜-6-酮, $[\alpha]_{589}=-162^\circ$ (在 MeOH 中 1%), 和(R)-7-氨基-5-环丙基甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萜-6-酮, $[\alpha]_{589}=+163^\circ$ (在 MeOH 中 1%)。

对衍生物(S)-N-((R)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酰胺通过用(-)-(S)-萘普生衍生化排布绝对构型并进行 x-射线分析。

使 0.05g(0.18mmol)(+)-7-氨基-5-环丙基甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萜-6-酮的四氢呋喃溶液在室温与 0.04g(0.18mmol)(+)-(S)-萘普生、0.03g(0.18mmol)1-羟基苯并三唑、0.063 μ l(0.36mmol)二异丙基乙胺和 0.04g(0.18mmol) N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基-碳二亚胺-盐酸盐反应过夜。用 1N 盐酸水溶液/二氯甲烷萃取并进行硅胶色谱,得到

0.09g(97%)(S)-N-((R)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-2-(6-甲氧基-萘-2-基)-丙酰胺, 为白色固体, 使其从乙醇中结晶。
mp.: 151-152 °C, MS m/e(%): 491.4(M+H⁺, 100)。

b) N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

在 0°C 使 10ml 四氢呋喃中的 0.11g(0.38mmol)(S)-7-氨基-5-环丙基甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萘-6-酮和 0.09g(0.38mmol)3-氧代-3-(2,2,3,3,3-五氟-丙氨基)-丙酸与 0.06g(0.38mmol)1-羟基苯并三唑水合物、0.13μl(0.76mmol)二异丙基乙胺和 0.7g(0.38mmol) N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基-碳二亚胺-盐酸盐反应 4 小时。在室温搅拌过夜后, 通过蒸馏除去溶剂, 通过使用庚烷/乙酸乙酯(梯度 100-0/0-100)的硅胶色谱法纯化残余物, 得到 0.17g(89%) N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺, 为白色固体。
[α]_D²⁵ = -63.9°(在 CHCl₃ 中 1%), MS m/e(%): 496.3(M+H⁺, 100)。

实施例 72

(R)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺和

实施例 73

(S)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萘-7-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

使 13ml 四氢呋喃中的 0.15g(0.54mmol)(S)-7-氨基-5-环丙基甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萘-6-酮和 0.13g(0.54mmol) 2-甲基-3-氧代-3-(2,2,3,3,3-五氟-丙氨基)-丙酸与 0.07g(0.54mmol)1-羟基苯并三唑水合物、0.19μl(1.08mmol)二异丙基乙胺和 0.11g(0.54mmol) N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基-碳二亚胺-盐酸盐在室温和搅拌下反应过夜。用 1N 盐酸水溶液/二氯甲烷萃取并进行使用乙酸乙酯的硅胶色谱, 得到 0.22g 固体物质, 将

其通过 Chiralpak AD、庚烷/异丙醇 80/20 的色谱法分离, 得到: 0.10g (R)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺 $[\alpha]_{589}=-74.6^{\circ}$ (在 CHCl_3 中 1%), MS m/e(%): 510.3($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 为白色固体; 和 0.09g (S)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺 $[\alpha]_{589}=-63.8^{\circ}$ (在 CHCl_3 中 1%), MS m/e(%): 510.3($\text{M}+\text{H}^+$, 100), 为白色固体。

实施例 74

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2,2-二甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 73 中所述类似的方式, 使(S)-7-氨基-5-环丙基甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮与 2,2-二甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸偶联, 得到 N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2,2-二甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺, 为白色固体。 $[\alpha]_{589}=-60.4^{\circ}$ (在 CHCl_3 中 1%), MS m/e(%): 524.3($\text{M}+\text{H}^+$, 100)。

实施例 75

(R)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-氟-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a)(S)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-氟-2-甲基-丙酰胺酸乙酯

按照与实施例 73 中所述类似的方式, 使(S)-7-氨基-5-环丙基甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮与(S)-2-氟-2-甲基-丙二酸单乙酯偶联, 得到 (S)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-氟-2-甲基-丙酰胺酸乙酯, 为无色油。MS m/e(%): 425.4($\text{M}+\text{H}^+$, 100)。

b)(S)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-氟-2-甲基-丙酰胺酸

使 3ml 四氢呋喃中的 0.22g(0.52mmol)(S)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-氟-2-甲基-丙酰胺酸乙酯与 0.02g(0.52mmol)氢氧化锂一水合物在 1ml 水中的溶液在室温反应 2 小时。蒸发四氢呋喃,用乙醚萃取,用 0.5ml 1N 盐酸水溶液酸化并用乙酸乙酯萃取,得到 0.18g (S)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-氟-2-甲基-丙酰胺酸,为白色固体。MS m/e(%): 397.4(M+H⁺, 100)。

c)(R)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-氟-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与 RJR 7 所述类似的步骤,使(S)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-氟-2-甲基-丙酰胺酸与 2,2,3,3,3-五氟丙胺偶联,得到(R)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-氟-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺,为白色固体。 $[\alpha]_{589}=-45.7^{\circ}$ (在 CHCl₃ 中 1%), MS m/e(%): 528.2(M+H⁺, 100)。

实施例 76

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲氧基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 73 中所述类似的方式,使(S)-7-氨基-5-环丙基甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮与 2-甲氧基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸偶联,得到 N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-2-甲氧基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺,为白色固体。 $[\alpha]_{589}=-105.5^{\circ}$ (在 MeOH 中 1%), MS m/e(%): 526.3(M+H⁺, 100)。

实施例 77

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺

按照与实施例 73 中所述类似的方式,使(S)-7-氨基-5-环丙基甲基

-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萜-6-酮与 N-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙酰胺酸偶联, 得到 N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺, 为白色固体。[α]₅₈₉ = -57.5°(在 CHCl₃ 中 1%), MS m/e(%): 510.1(M+H⁺, 100)。

实施例 78

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-2-甲基-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺

a) 2-甲基-N-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙酰胺酸乙酯

按照与实施例 73 中所述类似的方式, 使 2-甲基-丙二酸单乙酯与 3,3,4,4,4-五氟-丁胺偶联, 得到 2-甲基-N-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙酰胺酸乙酯, 为无色油。MS m/e(%): 292.1(M+H⁺, 100)。

b) 2-甲基-N-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙酰胺酸

按照与实施例 75b 类似的步骤皂化 2-甲基-N-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙酰胺酸乙酯, 得到 2-甲基-N-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙酰胺酸, 为白色固体。MS m/e(%): 262.1(M-H⁺, 100)。

c) N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-2-甲基-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺

按照与实施例 73 中所述类似的方式, 使(S)-7-氨基-5-环丙基甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萜-6-酮与 2-甲基-N-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙酰胺酸偶联, 得到 N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-2-甲基-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺(差向异构体), 为白色固体。MS m/e(%): 524.2(M+H⁺, 100)。

实施例 79

N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-2,2-二甲基-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺

按照与实施例 73 中所述类似的方式, 使(S)-7-氨基-5-环丙基甲基

-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萜-6-酮与 2,2-二甲基-N-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙酰胺酸偶联, 得到 N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-2,2-二甲基-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺(差向异构体), 为白色固体, $[\alpha]_{589} = -64.9^\circ$ (在 CHCl_3 中 1%), MS m/e(%): 538.3(M+H⁺, 100)。

实施例 80

(R)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-2-氟-2-甲基-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺

按照与实施例 73 中所述类似的步骤, 使(S)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-2-氟-2-甲基-丙酰胺酸与 3,3,4,4,4-五氟-丁胺偶联, 得到(R)-N-((S)-5-环丙基甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-2-氟-2-甲基-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺, 为白色固体。 $[\alpha]_{589} = -56.7^\circ$ (在 CHCl_3 中 1%), MS m/e(%): 542.0(M+H⁺, 100)。

实施例 81

N-(5-异丙基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 65 中所述的步骤, 在步骤 a)中使用 2-碘丙烷代替对-甲氧基苄基氯, 同时取消步骤 c), 直接进行步骤 d), 得到产率相当的标题化合物。 MS m/e(%): 496.1(M-H⁺, 100)。

实施例 82

N-(5-异丙基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-2,2-二甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照实施例 65 中所述的步骤, 在步骤 a)中使用 2-碘丙烷代替对-甲氧基苄基氯, 同时取消步骤 c), 在步骤 d)中使用 2,2-二甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸代替 2-甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸, 得到产率相当的标题化合物。 MS m/e(%): 510.3(M-H⁺, 100)。

实施例 83

N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 73 中所述类似的方式,使(S)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萜-6-酮与 N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸偶联,得到 N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺,为白色固体。 $[\alpha]_{589}=-52.7^{\circ}$ (在 CHCl_3 中 1%), MS $m/e(\%)$: 456.4($M+H^+$, 100)。

实施例 84

2,2-二甲基-N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 73 中所述类似的方式,使(S)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萜-6-酮与 2,2-二甲基-N-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙酰胺酸偶联,得到 2,2-二甲基-N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺,为白色固体。 $[\alpha]_{589}=-53.8^{\circ}$ (在 CHCl_3 中 1%), MS $m/e(\%)$: 484.0($M+H^+$, 100)。

实施例 85

(2R)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a)(2S)-2-氟-2-甲基-N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基)-丙酰胺酸乙酯

按照与实施例 1 a)中所述类似的方式,使(S)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萜-6-酮和(2S)-2-氟-2-甲基-丙二酸单乙酯缩合,得到标题化合物,为无色油; MS: $m/e=385(M+H)^+$ 。

按照 J. Org. Chem. 1986, 51, 1003-6 中所述的步骤,通过用柱状假丝酵母水解酶立体选择性水解相应的二酯,得到(2S)-2-氟-2-甲基-丙二酸单乙酯

(光学纯度 91%e.e.)。

b)(2S)-2-氟-2-甲基-N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-丙酰胺酸

在室温用 8mg(0.2mmol)氢氧化锂一水合物在 0.5ml 水中的溶液将 75mg(0.2mmol)(2S)-2-氟-2-甲基-N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-丙酰胺酸乙酯在 1ml 四氢呋喃中的溶液处理 2 小时。后处理时，在减压下蒸发四氢呋喃并用 10ml 乙醚将剩余的水层萃取两次。用 5ml 水洗涤合并的有机层，此后用 0.025ml 盐酸(25%)酸化合并的水层。然后，用 15ml 乙酸乙酯将水层萃取三次。用 15ml 饱和氯化钠溶液洗涤有机层，然后合并，用硫酸钠干燥并在减压下蒸发。得到 69mg(理论值的 99%)标题化合物，为白色泡沫；MS: $m/e=355(M-H)^-$ 。

c)(2R)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 1 c)中所述类似的方式，使(2S)-2-氟-2-甲基-N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-丙酰胺酸和 2,2,3,3,3-五氟-丙胺缩合，得到标题化合物，为白色泡沫；MS: $m/e=488(M+H)^+$ ；光学纯度 94%d.e.。

实施例 86

(2S)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d)中所述类似的方式，使(S)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮和(2S)-2-氟-2-甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸缩合，得到标题化合物，为白色固体；MS: $m/e=488(M+H)^+$ 。

按照与生成(2RS)-甲基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-丙酰胺酸[实施例 20 c)]类似的反应顺序，用(2S)-2-氟-2-甲基-丙二酸单酯替代(2RS)-甲基-丙二酸单酯，得到(2S)-2-氟-2-甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸。

实施例 87

2-甲氧基-N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 73 所述类似的方式,使(S)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮与 2-甲氧基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸偶联,得到 2-甲氧基-N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺,为白色固体。 $[\alpha]_{589}=-71.8^{\circ}$ (在 CHCl_3 中 1%), MS m/e(%): 486.4(M+H⁺, 100)。

实施例 88

N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺

按照与实施例 73 所述类似的方式,使(S)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮与 N-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙酰胺酸偶联,得到 N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺,为白色固体。 $[\alpha]_{589}=-51.4^{\circ}$ (在 CHCl_3 中 1%), MS m/e(%): 470.1(M+H⁺, 100)。

实施例 89

2,2-二甲基-N-[(S)-6-氧代-5-(2,2,2-三氟-乙基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a) 7-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮

通过在 Chiralpak AD 上使用异丙醇/庚烷 1:3 的色谱法分离外消旋(RS)-7-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮,得到:(S)-7-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮, $[\alpha]_{589}=-29^{\circ}$ (在 CHCl_3 中 1%),和(R)-7-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮, $[\alpha]_{589}=+26^{\circ}$ (在 CHCl_3 中 1%)。

b)(S)-2,2-二甲基-N-[(S)-6-氧代-5-(2,2,2-三氟-乙基)-6,7-二氢-5H-二苯并

[b,d]氮杂萜-7-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 73 所述类似的方式, 使(S)-7-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萜-6-酮与 2,2-二甲基-N-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙酰胺酸偶联, 得到(S)-2,2-二甲基-N-[(S)-6-氧代-5-(2,2,2-三氟-乙基)-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺, 为白色固体, $[\alpha]_{589} = -13.9^\circ$ (在 CHCl_3 中 1.1%), MS $m/e(\%)$: 550.5(M-H^+ , 100)。

实施例 90

(2RS)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基]-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d)中所述类似的方式, 使(S)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂萜-6-酮与(2RS)-2-氟-2-甲基-N-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙酰胺酸缩合, 得到标题化合物, 为白色固体; MS: $m/e = 502(\text{M}+\text{H})^+$ 。

按照与生成(2RS)-甲基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-丙酰胺酸[实施例 20 c)]类似的反应顺序, 通过用(2RS)-2-氟-2-甲基丙二酸单酯替代(2RS)-甲基丙二酸单酯, 用 3,3,4,4,4-五氟-丁胺替代 2,2,2-三氟-乙胺, 得到(2RS)-2-氟-2-甲基-N-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙酰胺酸 [J.Fluorine Chemistry, 55(1), 85(1991)]。

实施例 91 和 92

(2R)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基]-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺和

(2S)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基]-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺

使用制备型手性 HPLC 柱(CHIRALPAK® AD, 压力:流速: 35ml/分钟), 使用 4:1 正庚烷和异丙醇的混合物作为洗脱剂, 分离 0.2g (2RS)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂萜-7-基]-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺(实施例 WG)的两种异构体。得到

23mg[理论值的 11%, 光学纯度>99.5%d.e., MS: $m/e=502(M+H)^+$]先洗脱的异构体(2R)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基]-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺和 22mg[理论值的 11%, 光学纯度>99.5%d.e., MS: $m/e=502(M+H)^+$]后洗脱的异构体(2S)-2-氟-2-甲基-N-[(S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基]-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺, 它们均为黄色泡沫。

实施例 93

(2RS)-2-甲基-N-[(S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基]-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d)中所述类似的方式, 使(S)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮与(2RS)-2-甲基-N-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙酰胺酸缩合, 得到标题化合物, 为白色固体; MS: $m/e=484(M+H)^+$ 。

按照与生成(2RS)-甲基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-丙酰胺酸[实施例 20 c)]类似的反应顺序, 通过用 3,3,4,4,4-五氟-丁胺替代 2,2,2-三氟-乙胺, 得到(2RS)-2-甲基-N-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙酰胺酸[J.Fluorine Chemistry, 55(1), 85(1991)]。

实施例 94

2,2-二甲基-N-[(S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基]-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d)中所述类似的方式, 使(S)-7-氨基-5-甲基-5H,7H-二苯并[b,d]氮杂革-6-酮与 2,2-二甲基-N-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙酰胺酸缩合, 得到标题化合物, 为白色固体; MS: $m/e=498(M+H)^+$ 。

按照与生成(2RS)-甲基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-丙酰胺酸[实施例 20 c)]类似的反应顺序, 通过用 2,2-二甲基-丙二酸单酯替代(2RS)-甲基-丙二酸单酯, 用 3,3,4,4,4-五氟-丁胺替代 2,2,2-三氟-乙胺, 得到 2,2-二甲基-N-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙酰胺酸。

实施例 95

(2RS)- 甲基-N-((3S)-1-甲基-2-氧代-5-三氟甲磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 26 中所述类似的方式, 使(2RS)-甲基-N-((3S)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺[实施例 25]与三氟甲磺酸酐反应, 得到标题化合物, 为白色泡沫; MS: $m/e=555(M+H)^+$ 。

实施例 96

N-((3S)-5-甲酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 26 中所述类似的方式, 用乙酸酐和甲酸酐化(2RS)-甲基-N-((3S)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺, 得到标题化合物, 为淡黄色泡沫; MS: $m/e=451(M+H)^+$ 。

实施例 97

N-[(3S)-5-(2-氟-乙酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 26 中所述类似的方式, 用氟乙酰氯酰化(2RS)-甲基-N-((3S)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺, 得到标题化合物, 为淡黄色泡沫; MS: $m/e=483(M+H)^+$ 。

实施例 98

(2RS)-甲基-N-[(3S)-1-甲基-2-氧代-5-(2,2,2-三氟-乙酰基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 26 中所述类似的方式, 用三氟乙酸酐酰化(2RS)-甲基

-N-((3S)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺, 得到标题化合物, 为白色泡沫;
MS: $m/e=519(M+H)^+$ 。

实施例 99

N-[(3S)-5-(2-甲氧基-乙酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 26 中所述类似的方式, 用甲氧基乙酰氯酰化(2RS)-甲基-N-((3S)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺, 得到标题化合物, 为淡黄色泡沫;
MS: $m/e=495(M+H)^+$ 。

实施例 100

N-[(S)-5-甲磺酰基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a)(S)-3-氨基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮盐
酸盐

按照与实施例 25 a) 中所述类似的方式, 用三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙基酯使(S)-(2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯烷基化, 随后酸催化裂解叔丁氧羰基, 得到标题化合物, 为黄色固体。

b)(2RS)-甲基-N-[(S)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d) 中所述类似的方式, 使(S)-3-氨基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮盐酸盐和(2RS)-甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸[参见实施例 25 b)]缩合, 得到标题化合物, 为白色固体; MS: $m/e=491(M+H)^+$ 。

c) N-[(S)-5-甲磺酰基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 26 中所述类似的方式, 使(2RS)-甲基-N-[(S)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺与甲磺酸酐反应, 得到标题化合物, 为灰白色无定形物质; MS: $m/e=567(M-H)^-$ 。

实施例 101

(2RS)-甲基-N-[(S)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-5-三氟甲磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 26 中所述类似的方式, 使(2RS)-甲基-N-[(S)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺与三氟甲磺酸酐反应, 得到标题化合物, 为白色无定形物质; MS: $m/e=623(M+H)^+$ 。

实施例 102

(2RS)-甲基-N-[(S)-2-氧代-5-(2,2,2-三氟-乙酰基)-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 26 中所述类似的方式, 使(2RS)-甲基-N-[(S)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺与三氟乙酸酐反应, 得到标题化合物, 为淡黄色固体; MS: $m/e=587(M+H)^+$ 。

实施例 103

(S)-N-(5-甲磺酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a)(S)-(1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯

如实施例 25 a)中所述, 用甲基碘使(S)-(2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并

[b][1,4]二氮杂萘-3-基)-氨基甲酸叔丁酯烷基化, 使用 3:1-正庚烷与乙酸乙酯的混合物作为洗脱剂进行硅胶色谱后, 得到(S)-(1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-3-基)-氨基甲酸叔丁酯, 为淡黄色泡沫; MS: $m/e=292(M+H)^+$ 。

b)[(S)-5-甲磺酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-3-基]-氨基甲酸叔丁酯

将 623mg(3.4mmol)甲磺酸酐和 0.12ml(0.7mmol)N-乙基-二异丙胺的混合物冷却至 0°C 并用 200mg(0.7mmol)(S)-(1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-3-基)-氨基甲酸叔丁酯在 2ml 二氯甲烷中的溶液处理。将该反应混合物温至室温并在 18 小时内进行搅拌。后处理时, 将该反应混合物冷却 0°C 并用饱和碳酸钠溶液处理。分离有机层, 用饱和盐酸铵溶液和水洗涤, 最终用硫酸钠干燥并蒸发。为了进行纯化, 对粗物质进行硅胶色谱, 使用 96:4-二氯甲烷和乙酸乙酯的混合物作为洗脱剂。得到 100mg(理论值的 40%)((S)-5-甲磺酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-3-基)-氨基甲酸叔丁酯, 为白色泡沫; MS: $m/e=370(M+H)^+$ 。

c)(S)-3-氨基-5-甲磺酰基-1-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮盐酸盐

用 0.22ml 盐酸处理 100mg(0.27mmol)((S)-5-甲磺酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-3-基)-氨基甲酸叔丁酯在 5ml 二噁烷中的溶液并在 50°C 和密封烧瓶中加热 1 小时。后处理时, 在减压下蒸发溶剂并将残余物与甲苯一起共沸蒸馏。在减压下干燥后, 得到定量产率的(S)-3-氨基-5-甲磺酰基-1-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮盐酸盐, 为淡黄色固体; MS: $m/e=270(M+H)^+$ 。

d)(S)-N-(5-甲磺酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-3-基)-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d)中所述类似的方式, 使(S)-3-氨基-5-甲磺酰基-1-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2-酮盐酸盐与(2RS)-甲基

-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸[参见实施例 25 b)]缩合, 得到标题化合物, 为白色泡沫; MS: $m/e=501(M+H)^+$ 。

实施例 104

N-[(S)-5-(2,2-二甲基-丙酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a) [(3S)-5-(2,2-二甲基-丙酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-氨基甲酸叔丁酯

按照与实施例 103b)中所述类似的方式, 用新戊酰氯酰化(S)-(1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯, 得到标题化合物, 为白色固体; MS: $m/e=376(M+H)^+$ 。

b) (S)-3-氨基-5-(2,2-二甲基-丙酰基)-1-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮盐酸盐

按照与实施例 103c)中所述类似的方式, 裂解[(3S)-5-(2,2-二甲基-丙酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-氨基甲酸叔丁酯的叔丁氧-羰基, 得到标题化合物, 为白色固体; MS: $m/e=276(M+H)^+$ 。

c) N-[(S)-5-(2,2-二甲基-丙酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d)中所述类似的方式, 使((S)-3-氨基-5-(2,2-二甲基-丙酰基)-1-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮盐酸盐与N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸缩合, 得到标题化合物, 为白色泡沫; MS: $m/e=493(M+H)^+$ 。

按照与生成(2RS)-甲基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-丙酰胺酸[实施例 20 c)]类似的反应顺序, 通过用丙二酸单酯替代(2RS)-甲基-丙二酸单酯, 得到N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸。

实施例 105

N-[(3S)-5-(2,2-二甲基-丙酰基)-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]

二氮杂革-3-基]-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d)中所述类似的方式,使(S)-3-氨基-5-(2,2-二甲基-丙酰基)-1-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮盐酸盐与(2RS)-甲基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-丙酰胺酸[实施例 20 c)]缩合,得到标题化合物,为白色泡沫; MS: $m/e=507(M+H)^+$ 。

实施例 106

5-甲基-4-氧代-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-五氟-丙基氨基甲酰基)-丙酰氨基]-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-甲酸环丙基甲酯丙二酰胺

a)(S)-3-叔丁氧羰基氨基-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-甲酸环丙基甲酯

用约 1g 二氧化碳固体、237mg(1.7mmol)溴甲基-环丙烷和 626mg(1.9mmol)碳酸铯依次处理 350mg(1.2mmol)(S)-(1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯[实施例 103a]在 10ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液。将该反应混合物在 80°C 的密封烧瓶中搅拌整个周末。后处理时,在减压下蒸发溶剂并将残余物溶于 30ml 乙酸乙酯和 10ml 水的混合物。分离有机层,用硫酸钠干燥并在减压下蒸发。为了进行纯化,对粗化合物进行硅胶色谱,使用 3:1-庚烷和乙酸乙酯的混合物作为洗脱剂。得到 410mg(理论值的 87%)(S)-3-叔丁氧羰基氨基-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-甲酸环丙基甲酯,为白色胶; MS: $m/e=579(M+OAc)^+$ 。

b)(S)-3-氨基-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-甲酸环丙基甲酯盐酸盐

按照与实施例 103c)中所述类似的方式,裂解(S)-3-叔丁氧羰基氨基-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-甲酸环丙基甲酯的叔丁氧-羰基,得到标题化合物,为淡黄色泡沫。

c) 5-甲基-4-氧代-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-五氟-丙基氨基甲酰基)-丙酰氨基]-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-甲酸环丙基甲酯丙二酰胺

按照与实施例 20 d)中所述类似的方式,使(S)-3-氨基-5-甲基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-甲酸环丙基甲酯盐酸盐与(2RS)-甲基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-丙酰胺酸[实施例 20 c)]缩合,得到标题化合物,为白色固体; MS: $m/e=579(M+OAc)^+$ 。

实施例 107

N-[(S)-5-乙酰基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a) [(S)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-氨基甲酸叔丁酯

如实施例 25 a)中所述类似的方式,用三氟甲磺酸 2,2,2-三氟乙基酯使(S)-(2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯烷基化,使用 98:2-二氯甲烷和甲醇的混合物作为洗脱剂进行硅胶色谱后,得到标题化合物,为白色固体; MS: $m/e=360(M+H)^+$ 。

b) [(S)-5-乙酰基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-氨基甲酸叔丁酯

按照与实施例 103b 中所述类似的方式,用乙酸酐酰化[(S)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-氨基甲酸叔丁酯,得到标题化合物,为白色固体; MS: $m/e=419(M+H_4)^+$ 。

c) (S)-5-乙酰基-3-氨基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮盐酸盐

按照与实施例 103c 中所述类似的方式,用盐酸裂解[(S)-5-乙酰基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-氨基甲酸叔丁酯的叔丁氧-羰基,得到标题化合物,为淡黄色固体; MS: $m/e=302(M+H)^+$ 。

d) N-[(S)-5-乙酰基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d)中所述类似的方式,使(S)-5-乙酰基-3-氨基

-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮盐酸盐与(2RS)-甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸[参见实施例 25 b)]缩合,得到标题化合物,为白色固体; MS: $m/e=533(M+H)^+$ 。

实施例 108

N-[(S)-5-环丙烷羰基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺
a) [(S)-5-环丙烷羰基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-氨基甲酸叔丁酯

按照与实施例 103b 中所述类似的方式,用环丙烷-羰基氯酰化[(S)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-氨基甲酸叔丁酯[实施例 107b],得到标题化合物,为黄色固体; MS: $m/e=428(M+H)^+$ 。

b) (S)-3-氨基-5-环丙烷羰基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮盐酸盐

按照与实施例 103c 中所述类似的方式,用盐酸裂解[(S)-5-环丙烷羰基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-氨基甲酸叔丁酯的叔丁氧-羰基,得到标题化合物,为黄色固体; MS: $m/e=328(M+H)^+$ 。

c) N-[(S)-5-环丙烷羰基-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d)中所述类似的方式,使(S)-5-乙酰基-3-氨基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮盐酸盐与(2RS)-甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸[参见实施例 25 b)]缩合,得到标题化合物,为白色固体; MS: $m/e=559(M+H)^+$ 。

实施例 109

4-氧代-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-五氟-丙基氨基甲酰基)-丙酰氨基]-5-(2,2,2-三

氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-甲酸环丙基甲酯

a)(S)-3-叔丁氧羰基氨基-4-氧代-5-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-甲酸环丙基甲酯

按照与实施例 106a 中所述类似的方式,使[(S)-2-氧代-1-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-氨基甲酸叔丁酯[实施例 107b]与二氧化碳和溴甲基-环丙烷在碳酸铯存在下反应,得到标题化合物,为白色泡沫; MS: $m/e=475(M+NH_4)^+$ 。

b)(S)-3-氨基-4-氧代-5-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-甲酸环丙基甲酯盐酸盐

按照与实施例 103c 中所述类似的方式,用盐酸裂解(S)-3-叔丁氧羰基氨基-4-氧代-5-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-甲酸环丙基甲酯的叔丁氧-羰基,得到标题化合物,为黄色泡沫,将其不经进一步纯化和表征用于下一步。

c) 4-氧代-(3S)-[(2RS)-(2,2,3,3,3-五氟-丙基氨基甲酰基)-丙酰氨基]-5-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-甲酸环丙基甲酯

按照与实施例 20 d)中所述类似的方式,使(S)-3-氨基-4-氧代-5-(2,2,2-三氟-乙基)-2,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-1-甲酸环丙基甲酯盐酸盐与(2RS)-甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸[参见实施例 25 b)]缩合,得到标题化合物,为淡黄色固体; MS: $m/e=647(M+OAc)^+$ 。

实施例 110

(2RS)-N-[(S)-5-乙酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-氟-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a)[(S)-5-乙酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-氨基甲酸叔丁酯

按照与实施例 103b 中所述类似的方式,用乙酸酐酰化(S)-(1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯[实施例 103a],得到标题化合物,为白色固体; MS: $m/e=334(M+H)^+$ 。

b)(S)-5-乙酰基-3-氨基-1-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮盐酸盐

按照与实施例 103c 中所述类似的方式, 裂解[(S)-5-乙酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-氨基甲酸叔丁酯的叔丁氧-羰基, 得到标题化合物, 为淡黄色固体; MS: $m/e=234(M+H)^+$ 。

c)(2RS)-N-[(S)-5-乙酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2-氟-2-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d)中所述类似的方式, 使(S)-5-乙酰基-3-氨基-1-甲基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮盐酸盐与 2-氟-2-甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸缩合, 得到标题化合物, 为白色泡沫; MS: $m/e=483(M+H)^+$ 。

按照生成(2RS)-甲基-N-(2,2,2-三氟-乙基)-丙酰胺酸[实施例 20 c)]类似的反应顺序, 通过用(2RS)-2-氟-2-甲基-丙二酸单酯替代(2RS)-甲基-丙二酸单酯, 获得(2RS)-2-氟-2-甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸。

实施例 111

N-[(S)-5-乙酰基-1-乙基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2,2-二甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a)(S)-1-乙酰基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯

按照与实施例 52 a)中所述类似的方式, 用乙酸酐使(S)-(2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯乙酰化, 得到标题化合物, 为灰色固体; MS: $m/e=320(M+H)^+$ 。

b)(S)-5-乙酰基-3-氨基-1-乙基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮

按照与实施例 25 a)中所述类似的方式, 用乙基碘使(S)-1-乙酰基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯烷基化, 然后酸催化裂解叔丁氧羰基, 得到标题化合物, 为黄色蜡样固体[MS: $m/e=248(M+H)^+$], 将其不经进一步纯化用于下一步。

c) N-[(S)-5-乙酰基-1-乙基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2,2-二甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d)和 27 中所述类似的方式,使(S)-5-乙酰基-3-氨基-1-乙基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮与 2,2-二甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸缩合,得到标题化合物,为白色固体; MS: $m/e=493(M+H)^+$ 。

实施例 112

N-((S)-5-乙酰基-1-乙基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d)和 27 中所述类似的方式,使(S)-5-乙酰基-3-氨基-1-乙基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮与(2RS)-甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸[参见实施例 25 b)]缩合,得到标题化合物,为白色固体; MS: $m/e=479(M+H)^+$ 。

实施例 113

N-[(S)-5-乙酰基-1-异丙基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a) (S)-5-乙酰基-3-氨基-1-异丙基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮

按照与实施例 25 a)中所述类似的方式,用 2-碘-丙烷使(S)-1-乙酰基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯烷基化,随后酸催化裂解叔丁氧羰基,得到标题化合物,为黄色蜡样固体[MS: $m/e=262(M+H)^+$],将其不经进一步纯化用于下一步。

b) N-[(S)-5-乙酰基-1-异丙基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d)和 27 中所述类似的方式,使(S)-5-乙酰基-3-氨基-1-异丙基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮与(2RS)-甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸[参见实施例 25 b)]缩合,得到标题化合物,为白色固

体; MS: $m/e=493(M+H)^+$ 。

实施例 114

N-[(S)-5-乙酰基-1-苄基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2,2-二甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a)(S)-5-乙酰基-3-氨基-1-苄基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮

按照与实施例 25 a)中所述类似的方式,用苄基溴使(S)-1-乙酰基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯烷基化,随后酸催化裂解叔丁氧羰基,得到标题化合物,为淡黄色固体[MS: $m/e=310(M+H)^+$],将其不经进一步纯化用于下一步。

b) N-[(S)-5-乙酰基-1-苄基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-2,2-二甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d)和 27 中所述类似的方式,使(S)-5-乙酰基-3-氨基-1-苄基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮与 2,2-二甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸[参见实施例 25 b)]缩合,得到标题化合物,为白色固体; MS: $m/e=553(M-H)^-$ 。

实施例 115

N-(((S)-5-乙酰基-1-苄基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d)和 27 中所述类似的方式,使(S)-5-乙酰基-3-氨基-1-苄基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮与(2RS)-甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸[参见实施例 25 b)]缩合,得到标题化合物,为白色固体; MS: $m/e=539(M-H)^-$ 。

实施例 116

N-[(S)-5-乙酰基-1-(4-氟-苄基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-2,2-二甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

a) (S)-5-乙酰基-3-氨基-1-(4-氟-苄基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮

按照与实施例 25 a) 中所述类似的方式, 用 4-氟-苄基溴使(S)-1-乙酰基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-氨基甲酸叔丁酯烷基化, 随后酸催化裂解叔丁氧羰基, 得到标题化合物, 为白色泡沫[MS: $m/e=328(M+H)^+$], 将其不经进一步纯化用于下一步。

b) N-[(S)-5-乙酰基-1-(4-氟-苄基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-2,2-二甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d) 和 27 中所述类似的方式, 使(S)-5-乙酰基-3-氨基-1-(4-氟-苄基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮与 2,2-二甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸[参见实施例 25 b)]缩合, 得到标题化合物, 为白色固体; MS: $m/e=571(M-H)^-$ 。

实施例 117

N-((S)-5-乙酰基-1-(4-氟-苄基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基)-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

按照与实施例 20 d) 和 27 中所述类似的方式, 使(S)-5-乙酰基-3-氨基-1-(4-氟-苄基-1,3,4,5-四氢-苯并[b][1,4]二氮杂革-2-酮与 (2RS)-甲基-N-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙酰胺酸[参见实施例 25 b)]缩合, 得到标题化合物, 为白色固体; MS: $m/e=557(M-H)^-$ 。

实施例 118 和 119

N-[(S)-1-乙酰基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2R 或 2S)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺和

N-[(S)-1-乙酰基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2S 或 2R)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

使用制备型手性 HPLC 柱(CHIRALPAK® AD, 压力: 15 巴, 流速: 35 ml/分钟), 使用 4:1 正庚烷和异丙醇的混合物作为洗脱剂, 分离 0.2g N-[(S)-1-乙酰基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-

基]-((2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺(实施例 52)的两种异构体。得到 77mg[理论值的 35%, 光学纯度>99.5%d.e., MS: $m/e = 449(M+H)^+$]先洗脱的异构体(+)-N-[(S)-1-乙酰基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2R 或 2S)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺和 77mg[理论值的 35%, 光学纯度>99.4%d.e., MS: $m/e = 449(M+H)^+$]后洗脱的异构体(-)-N-[(S)-1-乙酰基-4-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2S 或 2R)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺, 它们均为白色固体。

实施例 120 和 121

N-[(S)-5-乙酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2R 或 2S)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺和

N-[(S)-5-乙酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2S 或 2R)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺

使用制备型手性 HPLC 柱(CHIRALPAK® AD, 压力: 15 巴, 流速: 35 ml/分钟), 使用 4:1 正庚烷和异丙醇的混合物作为洗脱剂, 分离 0.6g N-[(S)-5-乙酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2RS)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺(实施例 40)的两种异构体。得到 220mg(理论值的 36.7%, 光学纯度>99.5%d.e.)先洗脱的异构体(+)-N-[(S)-5-乙酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2R 或 2S)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺和 247mg(理论值的 41.2%, 光学纯度>99.5%d.e.)后洗脱的异构体(-)-N-[(S)-5-乙酰基-1-甲基-2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂革-3-基]-(2S 或 2R)-甲基-N'-(2,2,3,3,3-五氟-丙基)-丙二酰胺, 它们均为白色固体。

按照与上述实施例类似的方式制备了下列化合物:

实施例122

2,2-二甲基-N-((S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺, MS: $m/e(%) = 484.5(M+H)^+$, 100.

实施例123

(R)-2-氟-2-甲基-N-((S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-丙二酰胺。

实施例124

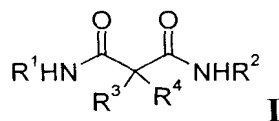
(3,3,4,4,4-五氟-丁基)-氨基甲酸(S)-1-((S)-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基氨基甲酰基)-乙酯。MS: $m/e(\%)=488.5(M+H)^+$, 100。

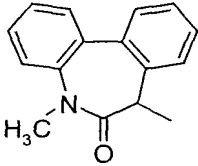
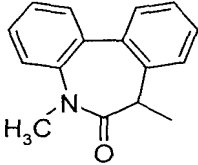
实施例125

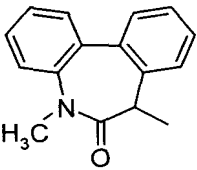
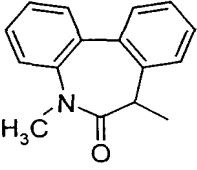
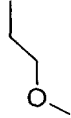
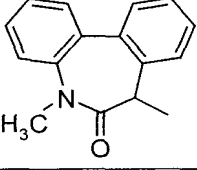
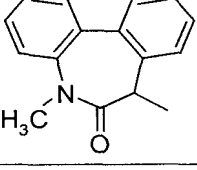
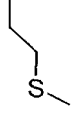
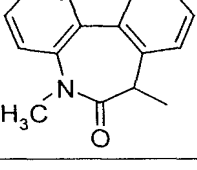
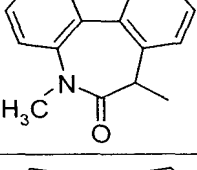
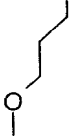
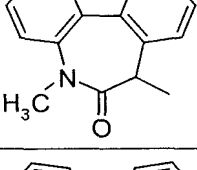
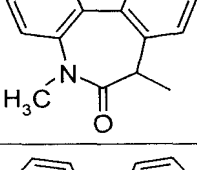
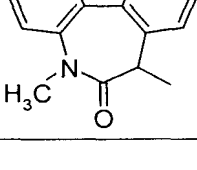
(R)-2-氟-2-甲基-N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-N'-(3,3,3-三氟-丙基)-丙二酰胺

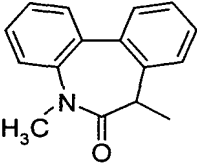
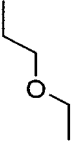
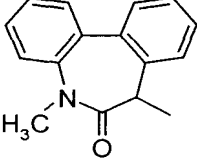
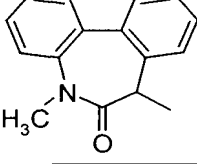
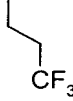
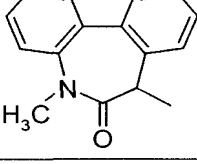
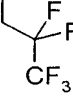
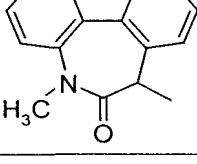
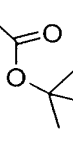
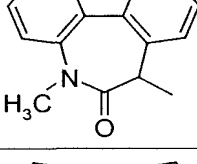
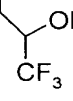
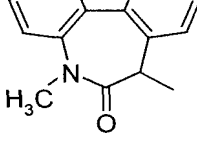
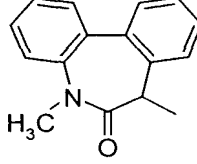
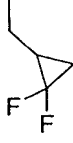
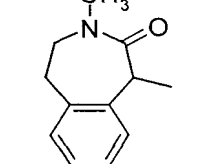
按照与实施例14类似的方式，由3,3,3-三氟丙胺和(2S)-2-氟-2-甲基-N-((S)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-二苯并[b,d]氮杂革-7-基)-丙酰胺酸制备标题化合物[MS $m/e(\%)$: 452.3($M+H^+$, 100)]。

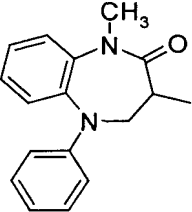
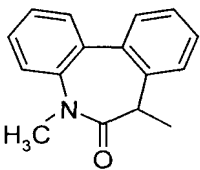
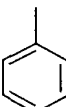
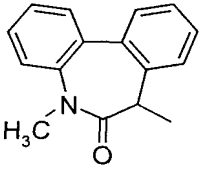
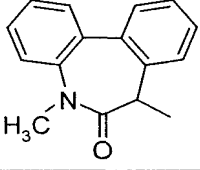
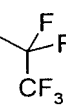
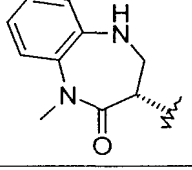
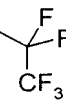
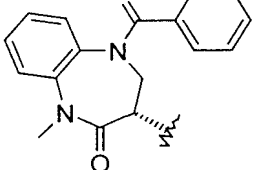
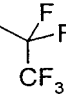
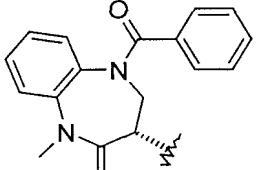
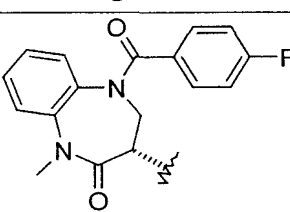
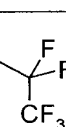
表 2

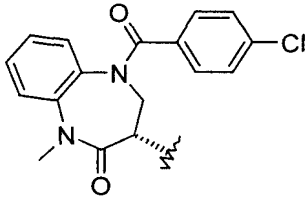
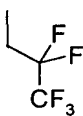
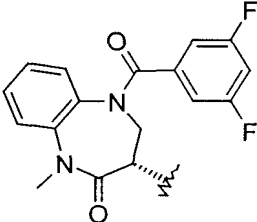
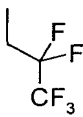
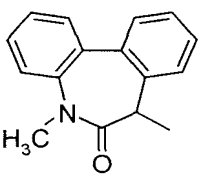
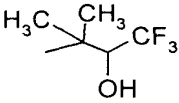
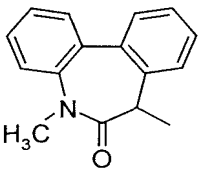
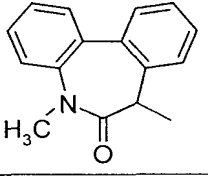
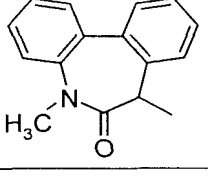
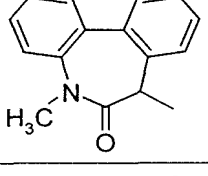
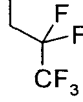
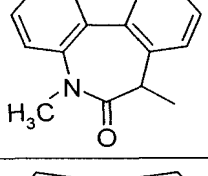
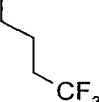
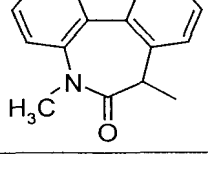
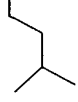


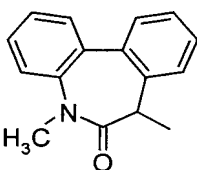
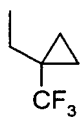
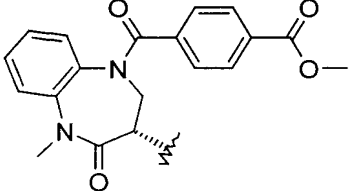
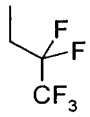
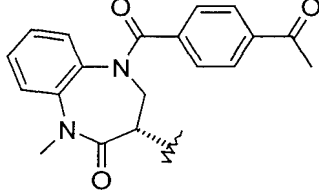
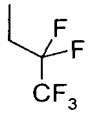
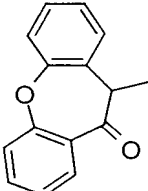
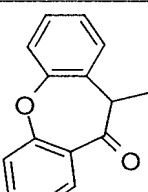
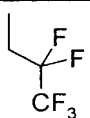
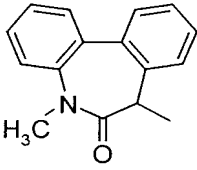
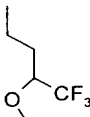
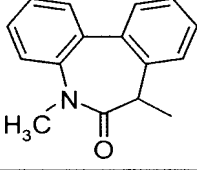
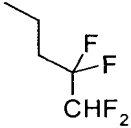
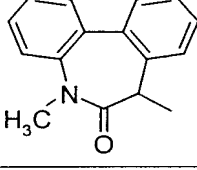
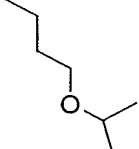
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	实施例
		CH ₃	H	1
	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	2

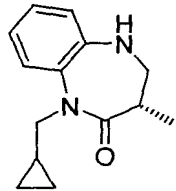
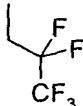
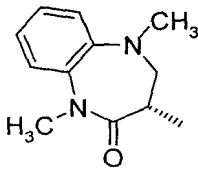
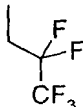
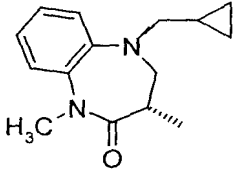
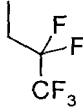
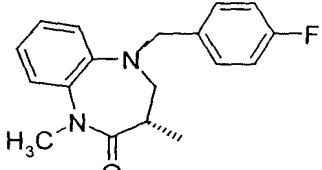
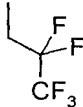
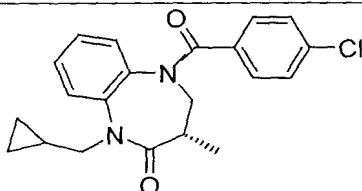
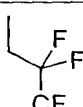
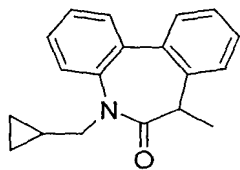
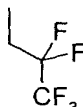
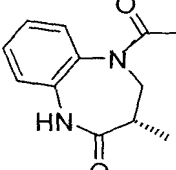
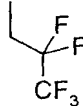
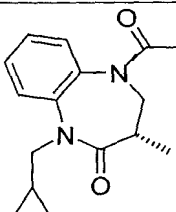
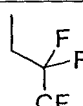
		CH₃	H	3
		CH₃	H	4
		CH₃	H	5
		CH₃	H	6
		CH₃	H	7
		CH₃	H	8
		CH₃	H	9
		CH₃	H	10
		CH₃	H	11

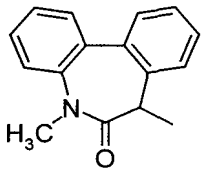
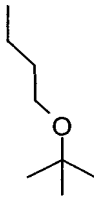
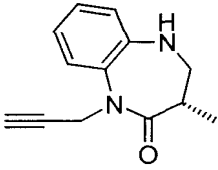
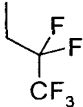
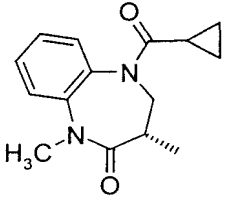
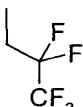
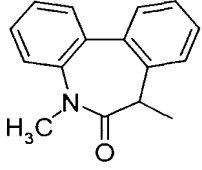
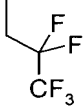
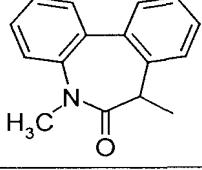
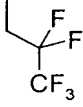
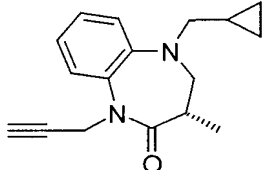
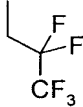
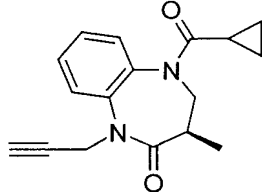
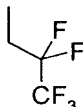
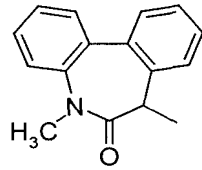
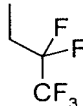
		CH₃	H	12
		CH₃	H	13
		CH₃	H	14
		CH₃	H	15
		CH₃	H	16
		CH₃	H	17
		CH₃	H	18
		CH₃	H	19
		CH₃	H	20

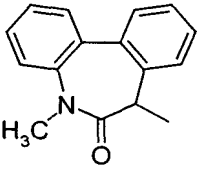
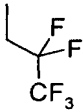
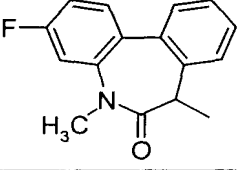
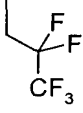
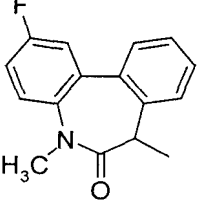
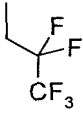
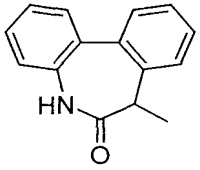
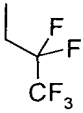
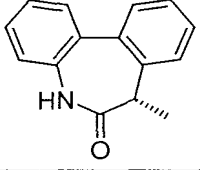
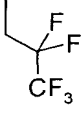
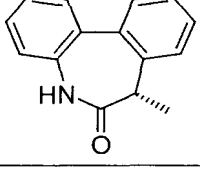
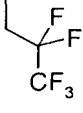
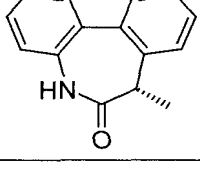
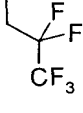
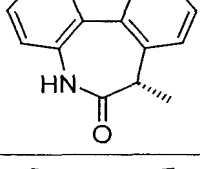
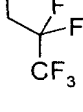
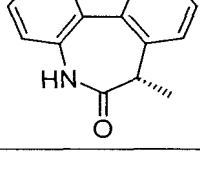
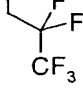
		CH₃	H	21
			H	22
		CH₃	F	23
		CH₃	F	24
		CH₃	H	25
		CH₃	H	26
		CH₃	CH₃	27
		CH₃	H	28

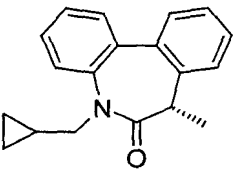
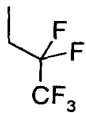
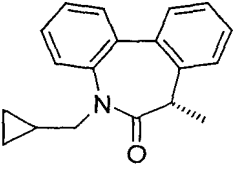
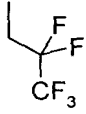
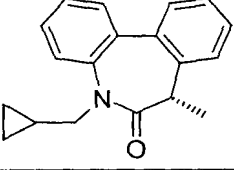
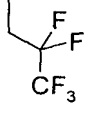
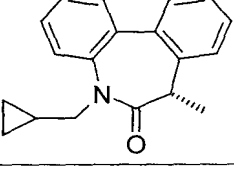
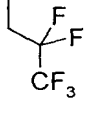
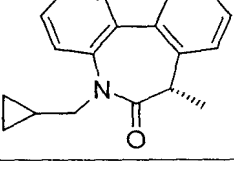
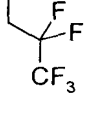
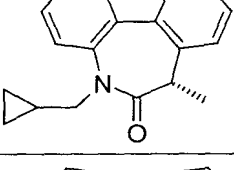
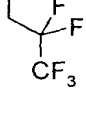
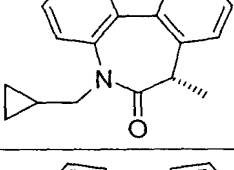
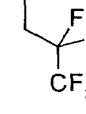
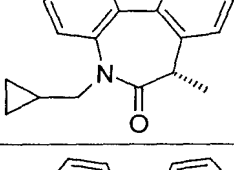
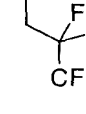
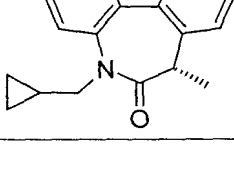
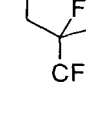
		CH₃	H	29
		CH₃	H	30
		CH₃	CH₃	31
		CH₃	F	32
		CH₃	F	33
		CH₃	F	34
		CH₃	F	35
		CH₃	F	36
		CH₃	F	37

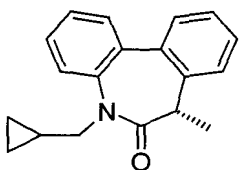
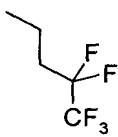
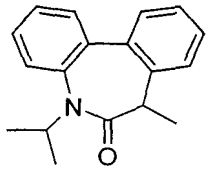
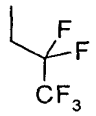
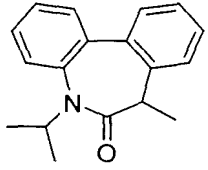
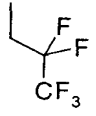
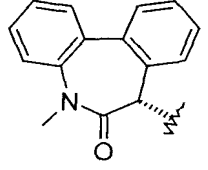
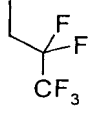
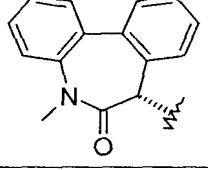
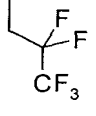
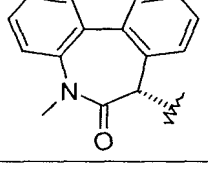
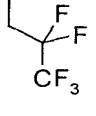
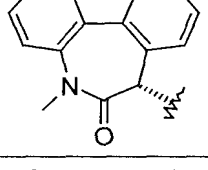
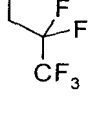
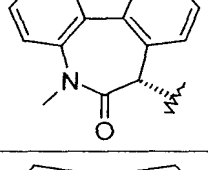
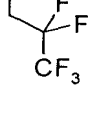
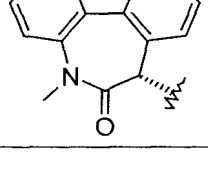
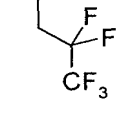
		CH₃	F	38
		CH₃	H	39
		CH₃	H	40
		CH₃	H	41
		CH₃	H	42
		CH₃	H	43
		CH₃	H	44
		CH₃	H	45

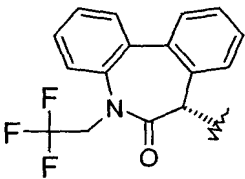
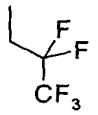
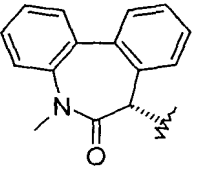
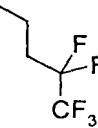
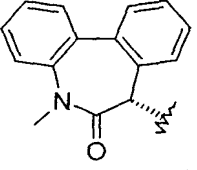
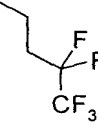
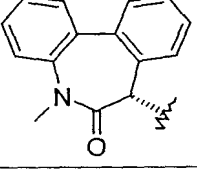
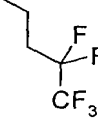
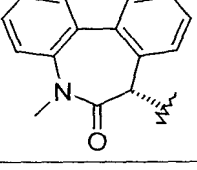
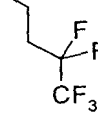
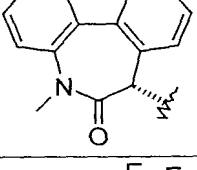
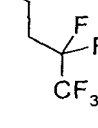
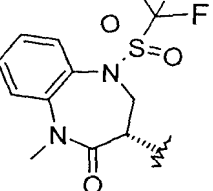
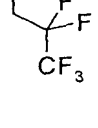
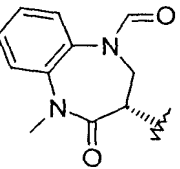
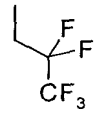
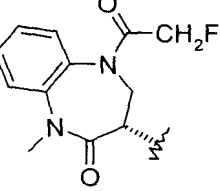
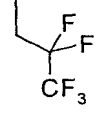
		CH₃	H	46
		CH₃	H	47
		CH₃	H	48
		CH₃	H	49
		CH₃	H	50
		CH₃	H	51
		CH₃	H	52
		CH₃	H	53

		CH₃	H	54
		CH₃	H	55
		CH₃	H	56
		CH₂CH₃	H	57
		CH(CH₃)₂	H	58
		CH₃	H	59
		CH₃	H	60
		H	H	61

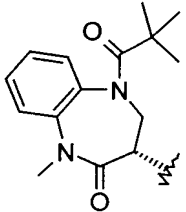
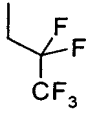
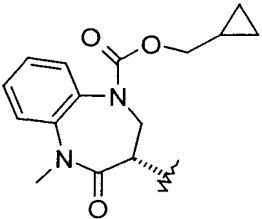
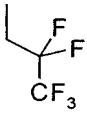
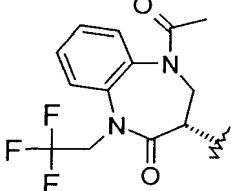
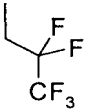
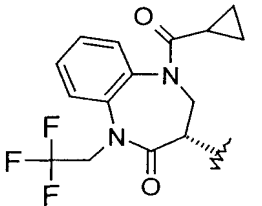
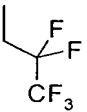
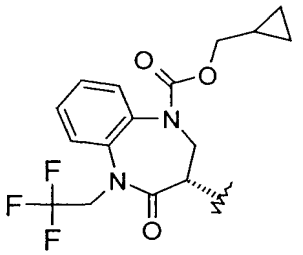
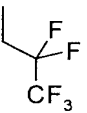
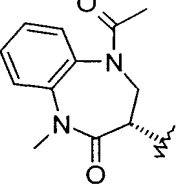
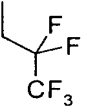
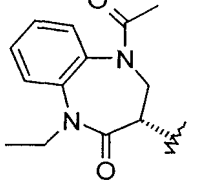
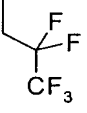
		CH₃	CH₃	62
		CH₃	H	63
		CH₃	H	64
		CH₃	H	65
		H	H	66
		CH₃	CH₃	67
		OCH₃	H	68
		◀F	◻CH₃	69
		◻F	◀CH₃	70

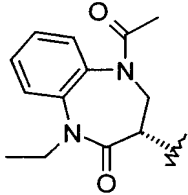
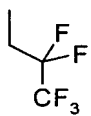
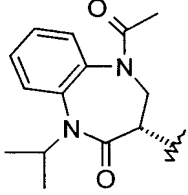
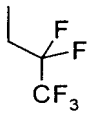
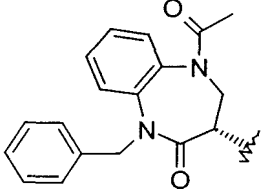
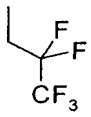
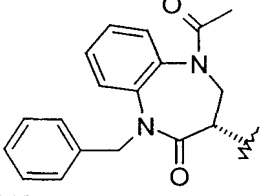
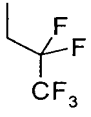
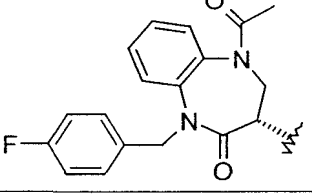
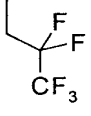
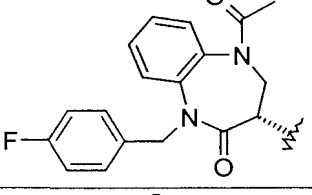
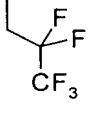
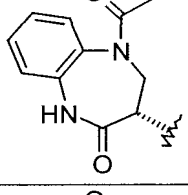
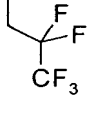
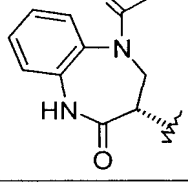
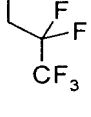
		H	H	71
		—CH₃	H	72
		...CH₃	H	73
		CH₃	CH₃	74
		—F	...CH₃	75
		OCH₃	H	76
		H	H	77
		CH₃	H	78
		CH₃	CH₃	79

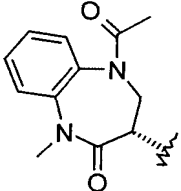
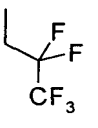
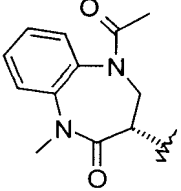
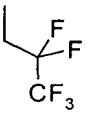
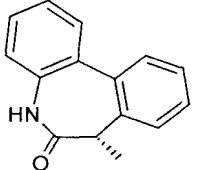
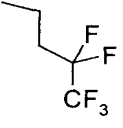
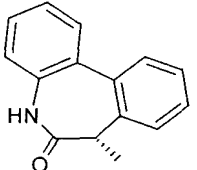
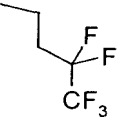
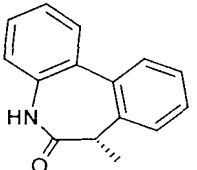
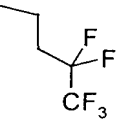
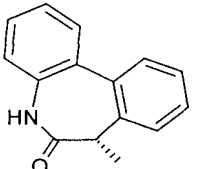
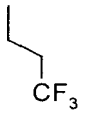
		—F	—CH_3	80
		H	CH₃	81
		CH₃	CH₃	82
		H	H	83
		CH₃	CH₃	84
		—F	—CH_3	85
		—F	—CH_3	86
		OCH₃	H	87
		H	H	88

		CH₃	CH₃	89
		F	CH₃	90
		—F	…CH₃	91
		…F	—CH₃	92
		CH₃	H	93
		CH₃	CH₃	94
		CH₃	H	95
		CH₃	H	96
		CH₃	H	97

		CH₃	H	98
		CH₃	H	99
		CH₃	H	100
		CH₃	H	101
		CH₃	H	102
		CH₃	H	103
		H	H	104

		CH₃	H	105
		CH₃	H	106
		CH₃	H	107
		CH₃	H	108
		CH₃	H	109
		F	CH₃	110
		CH₃	CH₃	111

		CH₃	H	112
		CH₃	H	113
		CH₃	CH₃	114
		CH₃	H	115
		CH₃	CH₃	116
		CH₃	H	117
		—CH₃	H	118
		…CH₃	H	119

		—CH_3	H	120
		$\cdots\text{CH}_3$	H	121
		CH₃	CH₃	122
		$\cdots\text{F}$	—CH_3	123
		$\cdots\text{CH}_3$	—F	124
		—F	$\cdots\text{CH}_3$	125