

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02827755.4

A61K 31/40

C07D207/06

C07D207/10

C07D207/12

C07D207/14

C07D209/52

C07D211/34

[43] 公开日 2005 年 5 月 18 日

[11] 公开号 CN 1617718A

[22] 申请日 2002.12.3 [21] 申请号 02827755.4

[30] 优先权

[32] 2001.12.4 [33] US [31] 60/337,262

[32] 2002.7.31 [33] US [31] 60/399,853

[86] 国际申请 PCT/US2002/038408 2002.12.3

[87] 国际公布 WO2003/047568 英 2003.6.12

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.2

[71] 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 J·W·克拉德 A·帕拉尼

R·徐 M·D·麦克布里亚

J·苏

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

C07D211/96 C07D213/75

C07D295/12 C07D333/36

C07D401/12 C07D403/12

C07D409/04 C07D405/04

C07C275/40 A61K 31/381

A61K 31/4409 A61K 31/4465

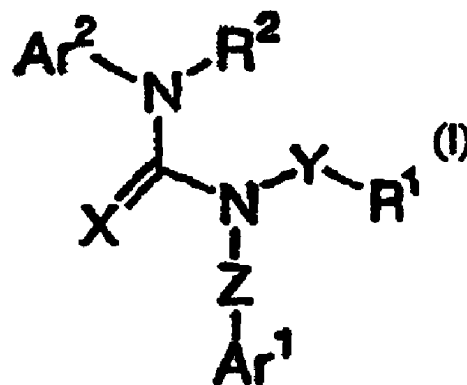
A61K 31/4453 A61P 3/04

权利要求书 24 页 说明书 221 页

[54] 发明名称 用于治疗肥胖症的作为 MCH 拮抗剂的 N-芳基-N'-芳基环烷基脲衍生物

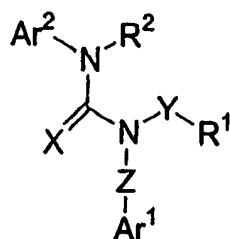
[57] 摘要

本发明公开作为黑素浓集激素(MCH)新的拮抗剂的式 I 的化合物以及制备这类化合物的方法。在另一实施方案中,本发明公开含有这类 MCH 拮抗剂的药用组合物以及采用它们治疗肥胖症、代谢性疾病、饮食紊乱如多食症和糖尿病的方法。



ISSN 1008-4274

1. 一种由以下结构式代表的化合物

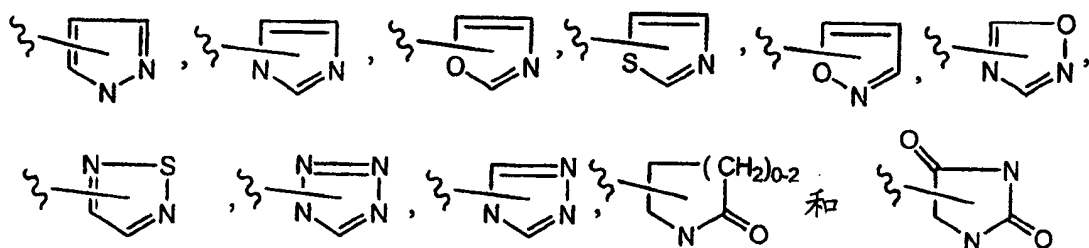


5

式 I

或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物、异构体或外消旋体混合物，其中：

- Ar¹ 为芳基、杂芳基、(R⁷)_p-取代的芳基或(R⁷)_p-取代的杂芳基，其中 p 是 1-3 的数字，并且当 p 大于 1 时，R⁷ 各自可以相同或不同，并独立选自烷基、环烷基、卤代、-CN、烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁹)₂、(C₁-C₆)亚烷基-N(R⁹)₂-S-烷基、-S(O)-烷基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)N(R⁸)₂、-N(R⁸)C(O)R⁵、(C₁-C₆)N(R⁸)C(O)R⁵、NO₂、-C(O)烷基、-C(O₂)R⁸、-C(R⁸)₂OR⁸、C=NOR⁸ 和选自以下的环部分



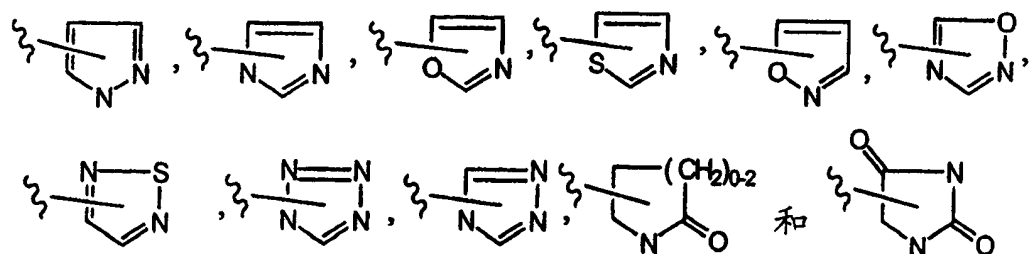
15

其中所述环部分与 Ar¹ 一起可任选形成稠合的芳族部分，如吲哚、吲哚酮、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并异噁唑或苯并三唑；另外，其中如果两个 R⁷ 基团相邻，所述相邻的 R⁷ 部分可任选结合在一起形成亚甲二氧基或亚乙二氧基部分；

- Ar² 为芳基、杂芳基、(R⁷)_p-取代的芳基或(R⁷)_p-取代的杂芳基，其中 p 是 1-3 的数字，并且当 p 大于 1 时，R⁷ 各自可以相同或不同，并独立选自烷基、环烷基、卤代、-CN、烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-C(O)N(R⁸)₂、

20

-N(R⁹)₂、(C₁-C₆)亚烷基-N(R⁹)₂-S-烷基、-S(O)-烷基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)N(R⁸)₂、-N(R⁸)C(O)R⁵、(C₁-C₆)N(R⁸)C(O)R⁵、NO₂、-C(O)烷基、-C(O₂)R⁸、-C(R⁸)₂OR⁸、C=NOR⁸和选自以下的环部分



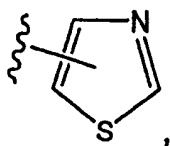
- 5 其中所述环部分与 Ar¹ 一起可任选形成稠合的芳族部分，如吡啶、吡啶酮、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并异噁唑或苯并三唑；另外，其中如果两个 R⁷ 基团相邻，所述相邻的 R⁷ 部分可任选结合在一起形成亚甲二氧基或亚乙二氧基部分；

X 是 O、S 或 N-(CN)；

- 10 Y 是单键或亚烷基；

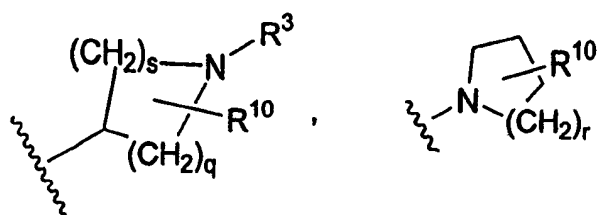
- Z 是 C₄-C₈ 环亚烷基或 C₄-C₈ 杂环亚烷基，其中所述 C₄-C₈ 环亚烷基或 C₄-C₈ 杂环亚烷基各自任选在环内含有一或两个双键，并任选被 1-4 个 R⁶ 基团在环上取代，其中 R⁶ 各自独立选自烷基、环烷基、-OH、-N(R⁹)₂、-NR⁹CO 烷基、烷氧基和-OC(O)-烷基，前提是当 R⁶ 是-OH 或 -N(R⁹)₂ 时，R⁶ 不与氮相邻的碳原子相连，并且当两个 R⁶ 基团都是-OH 时，R⁶ 都不在 Z 的相同碳原子上，另外两个 R⁶ 基团可任选连接在一起而使得 Z 与所述两个 R⁶ 一起形成含有 5-12 个原子的二环亚烷基或二环杂亚烷基；

R¹ 是

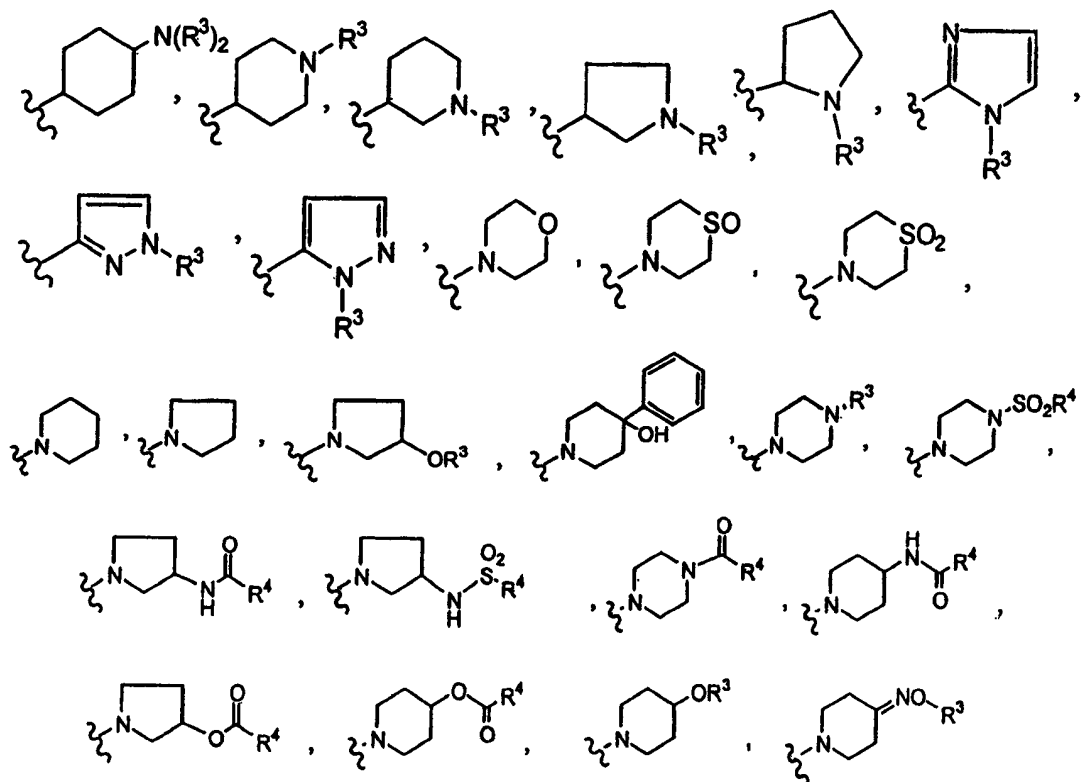


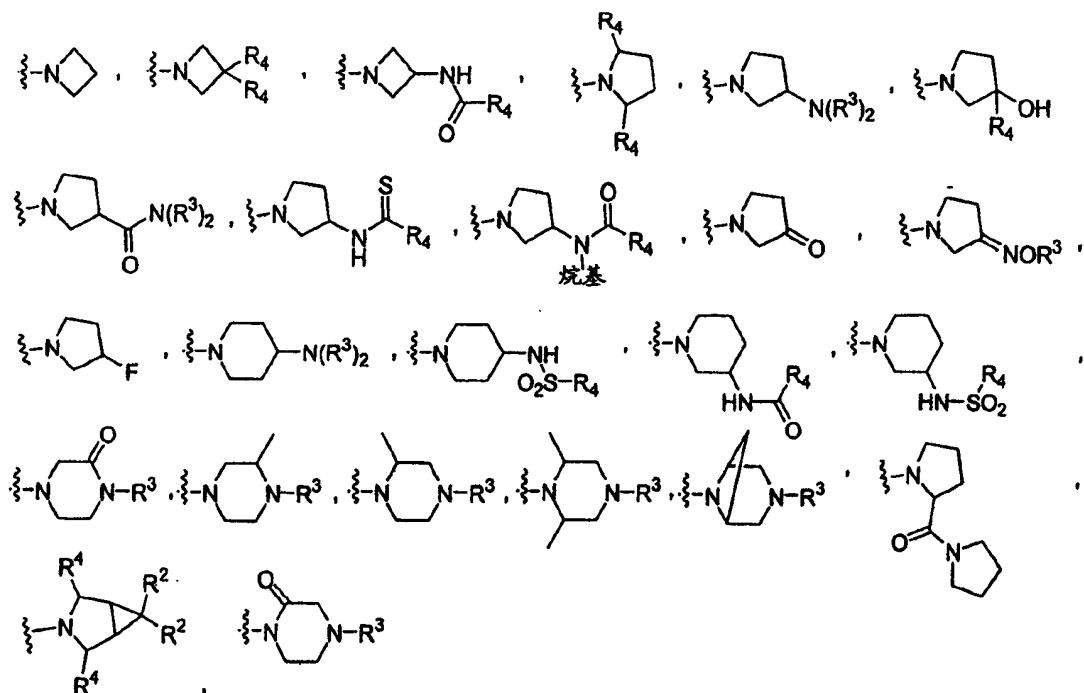
20

芳基、杂芳基、



其中 s 和 q 独立为 0-6 的数字, s 和 q 之和为 2-6, r 为 0-3 的数字;





或者 R^1 是 $-N(R^3)_2$ 、 $-N(H)C(O)$ 亚烷基 $N(R^3)_2$ 、 $-C(O)N(H)$ 亚烷基 $N(R^3)_2$ 、 $-C(O)N$ (烷基)亚烷基 $N(R^3)_2$ 、 $-$ 亚烷基 $C(H)(OH)$ 亚烷基 $N(R^3)_2$ 、 $-N$ (烷基)亚烷基 $N(R^3)_2$ 、 $-N(H)$ 亚烷基 $C(O)R^5$ 、 $-N$ (烷基)亚烷基 N (烷基)

5 $S(O_2)R^5$ 或 $-N$ (烷基)亚烷基 $C(O)N(R^3)_2$;

R^2 是氢或烷基;

R^3 各自独立为氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷氧基亚烷基-、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基、杂芳烷基、 $-S(O_2)$ 烷基、 $-S(O_2)$ 芳基、 $-S(O_2)N(H)$ 烷基、 $-S(O_2)N$ (烷基) $_2$ 、 $-S(O_2)$ 烷基、 $-S(O_2)$ 杂环烷基、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)$ 芳基、 $-C(O)$ 杂芳基、 $-C(O)$ 杂环烷基、 $-C(O)N(H)$ 烷基、 $-C(O)N$ (烷基) $_2$ 、 $-C(O)N(H)$ 芳基、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)O$ 芳基或亚烷基 $-C(O)O$ 烷基, 其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、芳烷基、芳基、杂芳基、杂芳烷基或环烷基各自可独立为未取代、卤代取代或羟基取代;

15 R^4 是 R^3 、烷氧基或 $-N(R^3)_2$, 前提是当 R^4 与硫原子连接时, R^4 不是氢;

R^5 是氢、 $-N(R^3)_2$ 、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基或烷氧基亚烷基-, 其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、

芳烷基、芳基、杂芳烷基或环烷基各自可独立为未取代、卤代取代或羟基取代;

R^8 是氢、烷基或环烷基;

R^9 是氢、 $-C(O)$ 烷基或 $-S(O_2)$ 烷基;

5 R^{10} 是 R^5 或卤素;

并带有以下前提:

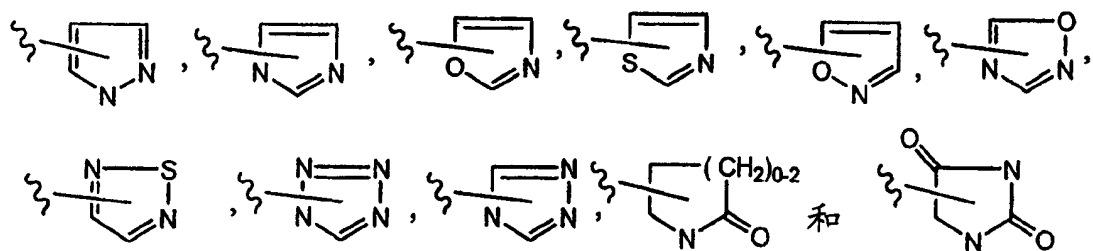
$-N(R^3)_2$ 的 R^3 各自可以相同或不同, 并可独立选择;

$-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 和 $-S(O_2)N(R^8)_2$ 的 R^8 和 R^9 各自可以相同或不同, 并可独立选择; 以及

10 在以上化学式中, R^3 和 R^4 各自可以相同或不同, 并可独立选择。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中:

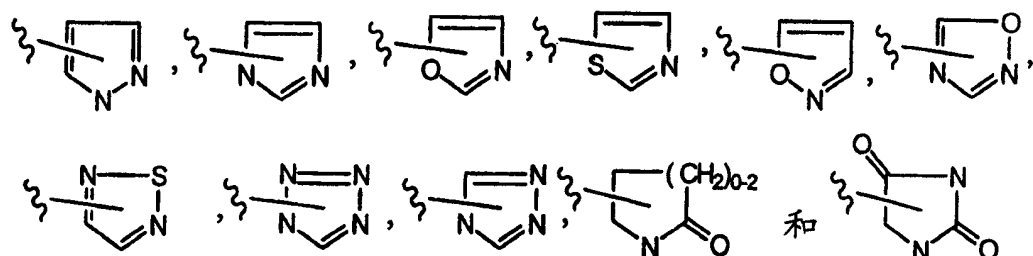
Ar^1 为芳基、杂芳基、 $(R^7)_p$ -取代的芳基或 $(R^7)_p$ -取代的杂芳基, 其中 p 是 1-3 的数字, 并且当 p 大于 1 时, R^7 各自可以相同或不同, 并独立选自烷基、环烷基、卤代、 $-CN$ 、烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(O)N(R^8)_2$ 、
15 $-N(R^9)_2$ 、 (C_1-C_6) 亚烷基、 $-N(R^9)_2-S$ -烷基、 $-S(O)$ -烷基、 $-S(O_2)$ -烷基、 $-S(O_2)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^8)C(O)R^5$ 、 $(C_1-C_6)N(R^8)C(O)R^5$ 、 NO_2 、 $-C(O)$ 烷基、 $C(O_2)R^8$ 、 $C(R^8)_2OR^8$ 、 $C=NOR^8$ 和选自以下的环部分



其中所述环部分与 Ar^1 一起可任选形成稠合的芳族部分, 如吲哚、吡啶、喹啉、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑或苯并三唑; 另
20 外, 其中如果两个 R^7 基团相邻, 所述相邻的 R^7 部分可任选结合在一起形成亚甲二氧基或亚乙二氧基部分;

Ar^2 为芳基、杂芳基、 $(R^7)_p$ -取代的芳基或 $(R^7)_p$ -取代的杂芳基, 其中 p 是 1-3 的数字, 并且当 p 大于 1 时, R^7 各自可以相同或不同, 并
25 独立选自烷基、环烷基、卤代、 $-CN$ 、烷氧基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-C(O)N(R^8)_2$ 、

-N(R⁹)₂、(C₁-C₆)亚烷基-N(R⁹)₂-S-烷基、-S(O)-烷基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)N(R⁸)₂、-N(R⁸)C(O)R⁵、(C₁-C₆)N(R⁸)C(O)R⁵、NO₂、-C(O)烷基、C(O₂)R⁸、C(R⁸)₂OR⁸、C=NOR⁸和选自以下的环部分

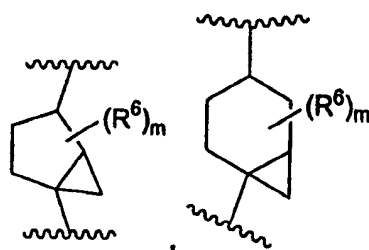


- 5 其中所述环部分与 Ar¹ 一起可任选形成稠合的芳族部分，如吡啶、吡啶酮、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑或苯并三唑；另外，其中如果两个 R⁷ 基团相邻，所述相邻的 R⁷ 部分可任选结合在一起形成亚甲二氧基或亚乙二氧基部分；

X 是 O；

- 10 Y 是单键或-(C₁-C₄)亚烷基-；

Z 是



- 或 C₄-C₈ 环亚烷基或 C₄-C₈ 杂环亚烷基，其中所述 C₄-C₈ 环亚烷基或 C₄-C₈ 杂环亚烷基各自任选在环内含有一或两个双键，并任选被 1-4 个 R⁶ 基团在环上取代，其中 R⁶ 各自独立选自烷基、环烷基、-OH、烷氧基和-OC(O)-烷基，前提是当 R⁶ 是 -OH 时，R⁶ 不与氮相邻的碳原子相连，并且当两个 R⁶ 基团都是 -OH 时，R⁶ 都不在 Z 的相同碳原子上，另外两个 R⁶ 基团可任选连接在一起而使得 Z 与所述两个 R⁶ 基团一起形成含有 5-12 个原子的二环亚烷基或二环杂亚烷基；

- 20 R¹ 是 -NHC(O)(C₂-C₃)亚烷基 N(R³)₂、-C(O)NH(C₂-C₃)亚烷基 N(R³)₂、-C(O)N(CH₃)(C₂-C₃)亚烷基 N(R³)₂、-亚烷基 C(H)(OH)(C₁-C₂)

亚烷基 $N(R^3)_2$ 、 $-N(CH_3)(C_2-C_3)$ 亚烷基 $N(R^3)_2$ 、 $-N(H)(C_2-C_3)$ 亚烷基 $C(O)R^5$ 、 $-N(CH_3)(C_2-C_3)$ 亚烷基 $N(CH_3)S(O_2)R^5$ 或 $-N(CH_3)(C_2-C_3)$ 亚烷基 $C(O)N(R^3)_2$, 其中 R^3 各自可以相同或不同, 并可独立选择;

R^2 是氢或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

- 5 R^3 各自独立为氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷氧基亚烷基-、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基、杂芳烷基、 $-S(O_2)$ 烷基、 $-S(O_2)$ 芳基、 $-S(O_2)N(H)$ 烷基、 $-S(O_2)N(烷基)_2$ 、 $-S(O_2)$ 烷基、 $-S(O_2)$ 杂环烷基、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)$ 芳基、 $-C(O)$ 杂芳基、 $-C(O)$ 杂环烷基、 $-C(O)N(H)$ 烷基、 $-C(O)N(烷基)_2$ 、 $-C(O)N(H)$ 芳基、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)O$ 芳基或亚烷基
- 10 $-C(O)O$ 烷基, 其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、芳烷基、芳基、杂芳基、杂芳烷基或环烷基各自可独立为未取代、卤代取代或羟基取代;

R^4 是 R^3 、 (C_1-C_6) 烷氧基或 $-N(R^3)_2$, 前提是当 R^4 与硫原子连接时, R^4 不是氢;

- R^5 是氢、 $-N(R^3)_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基
- 15 (C_1-C_6) 烷基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 亚烷基-, 其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、芳烷基、芳基、杂芳烷基或环烷基各自可独立为未取代、卤代取代或羟基取代;

- R^6 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-OC(O)-(C_1-C_6)$ 烷基), 前提是当 R^6 基团是 $-OH$ 时, R^6 不与氮相邻的碳
- 20 原子相连, 且当两个 R^6 基团都是 $-OH$ 时, R^6 都不在 Z 的相同碳原子上;

R^8 是氢、 $-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-(C_3-C_7)$ 环烷基;

并带有以下前提:

$-N(R^3)_2$ 的 R^3 各自可以相同或不同, 并可独立选择;

- $-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 和 $-S(O_2)N(R^8)_2$ 的 R^8 和 R^9 各自可以相同或
- 25 不同, 并可独立选择; 以及

在以上化学式中, R^3 和 R^4 各自可以相同或不同, 并可独立选择。

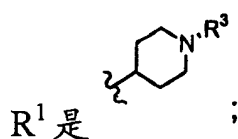
3. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar^1 和 Ar^2 相同或不同, 独立选自苯基、吡啶基、 $(R^7)_p$ -取代的芳

- 基或 $(R^7)_p$ -取代的杂芳基, 其中 p 是 1-3 的数字, 并且当 p 大于 1 时, R^7 各自可以相同或不同, 并独立选自烷基、环烷基、卤代、-CN、烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁹)₂、(C₁-C₆)亚烷基-N(R⁹)₂-S-烷基、-S(O)-烷基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)N(R⁸)₂、-N(R⁸)C(O)R⁵、(C₁-C₆)N(R⁸)C(O)R⁵、NO₂、-C(O)烷基、-C(O₂)R⁸、-C(R⁸)₂OR⁸ 或 C=NOR⁸;

X 是 O;

Y 是单键或 -CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-或 -CH₂CH₂CH₂CH₂-;



- 10 R² 是氢; 和
R³ 为氢、-(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₇)环烷基甲基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)亚烷基-或 SO₂ 烷基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中:

- Ar¹ 和 Ar² 相同或不同, 并独立选自苯基、吡啶基、 $(R^7)_p$ -取代的芳基或 $(R^7)_p$ -取代的杂芳基, 其中 p 是 1-3 的数字, 并且当 p 大于 1 时, R^7 各自可以相同或不同, 并独立选自烷基、环烷基、卤代、-CN、烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁹)₂、(C₁-C₆)亚烷基-N(R⁹)₂-S-烷基、-S(O)-烷基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)N(R⁸)₂、-N(R⁸)₂C(O)R⁵、(C₁-C₆)N(R⁸)C(O)R⁵、NO₂、-C(O)烷基、-C(O₂)R⁸、-C(R⁸)₂OR⁸ 或 C=NOR⁸;

- 20 X 是 O;

Y 是 -CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-或 -CH₂CH₂CH₂CH₂-;

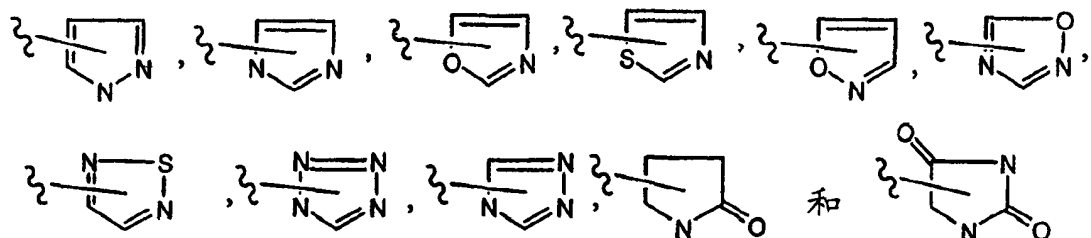
R¹ 是 -N(R³)₂ 或 -C(O)NH(C₂-C₃)亚烷基 N(R³)₂; 和

- R³ 为氢、-(C₁-C₆)烷基、-芳基(C₁-C₆)烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、卤素取代的-(C₁-C₆)烷基、羟基取代的-(C₁-C₆)烷基或-(C₃-C₇)环烷基, 其中 R³ 各自可以相同或不同, 并可独立选择。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中:

Ar¹ 和 Ar² 独立为苯基、吡啶基、R⁷-取代的苯基或 R⁷-取代的吡啶

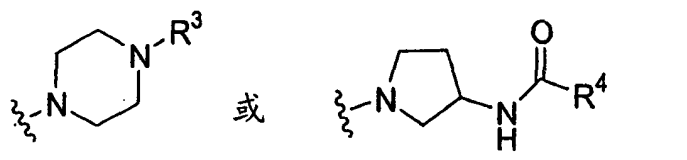
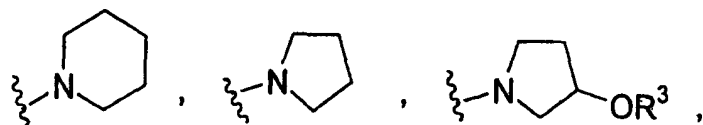
基, 其中所述 Ar^1 和 Ar^2 相同或不同, 并可独立选择, R^7 的数目为 1-3, 可以相同或不同, 各自独立选自烷基、环烷基、卤代、-CN、烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁹)₂、-S-烷基、-S(O)-烷基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)N(R⁸)₂、-N(R⁸)C(O)R⁵、-NO₂、



X 是 O;

Y 是 -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-或 -CH₂CH₂CH₂CH₂-;

10 R^1 是



15 R^3 为氢、(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₇)环烷基、-(C₃-C₇)环烷基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)亚烷基-、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳基烷基, 其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、芳烷基、芳基、杂芳基、杂芳烷基或环烷基各自可独立为未取代、卤代取代或羟基取代;

R^4 是 R^3 、(C₁-C₆)烷氧基或 -N(R³)₂, 其中 R^3 各自可以相同或不同, 并可独立选择, 前提是当 R^4 与硫原子连接时, R^4 不是氢;

R^5 是氢、-(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₇)环烷基、-(C₃-C₇)环烷基(C₁-C₆)烷

基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、(C₁-C₆)烷氧基或(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)亚烷基, 其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、芳烷基、芳基、杂芳烷基或环烷基各自可独立为未取代、卤代取代或羟基取代; 和

R⁸是氢、-(C₁-C₆)烷基或-(C₃-C₇)环烷基。

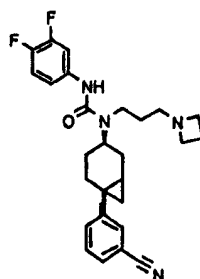
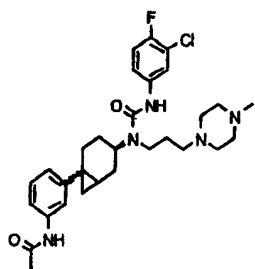
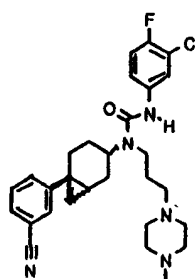
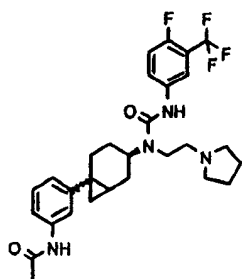
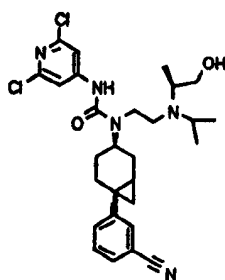
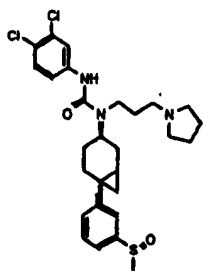
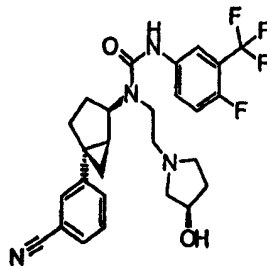
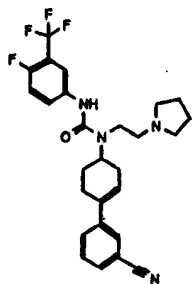
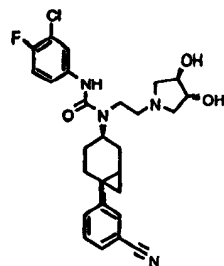
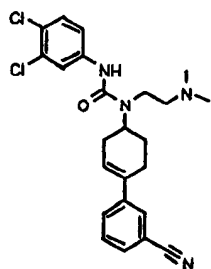
- 5 6. 权利要求 5 的化合物, 其中 Ar¹ 是 R⁷-取代的苯基, 并且所述 R⁷ 为位于所述取代苯基的 3-位, 即相对于 Z 的连接点的一个基团。

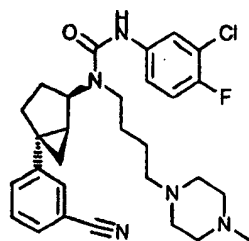
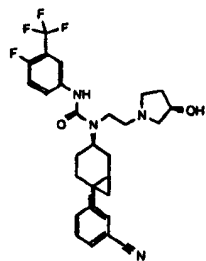
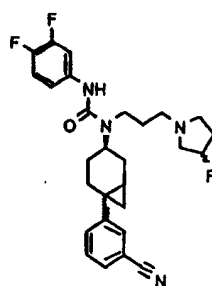
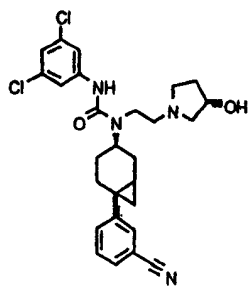
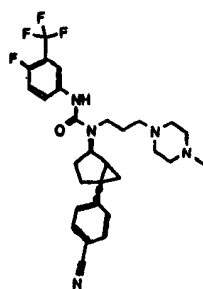
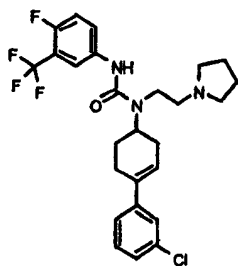
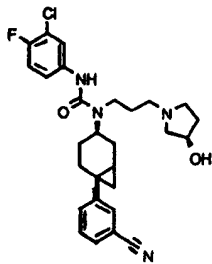
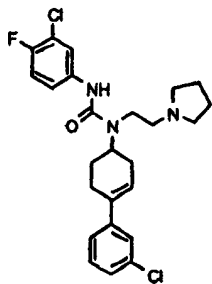
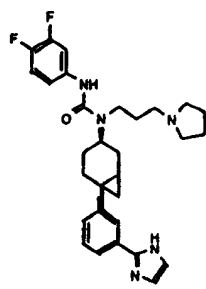
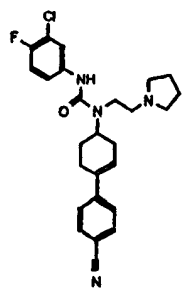
7. 权利要求 6 的化合物, 其中 R⁷ 是 -CN、-OCF₃、氯代、-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁹)₂ 或 -N(R⁸)C(O)R⁵。

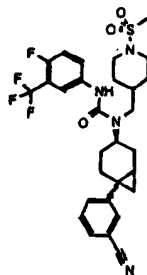
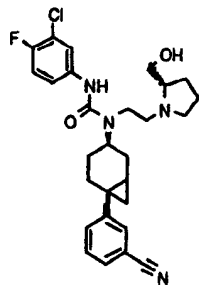
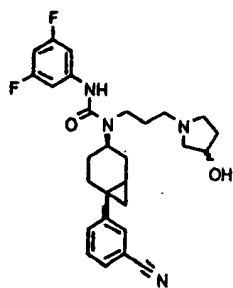
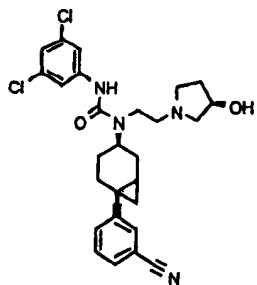
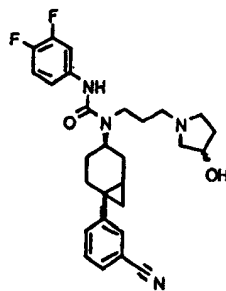
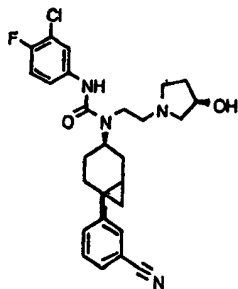
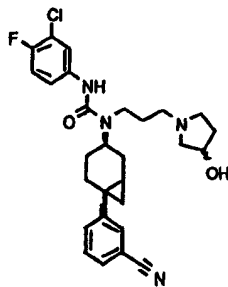
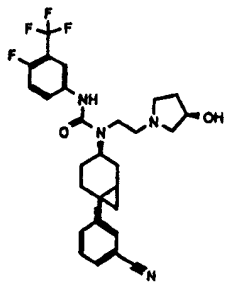
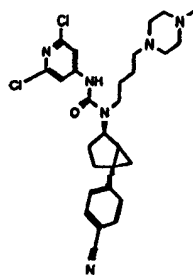
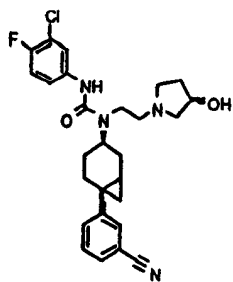
8. 权利要求 5 的化合物, 其中 Ar¹ 是吡啶基, 而 Ar² 是卤代的苯基或(CF₃)-取代的苯基。

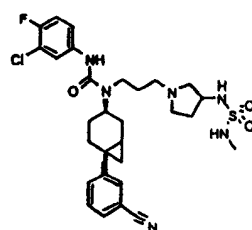
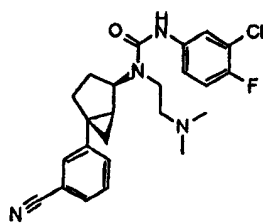
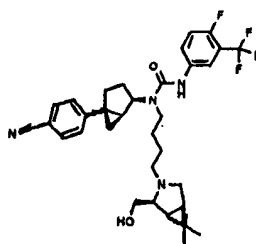
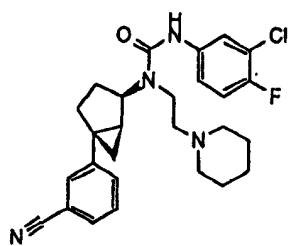
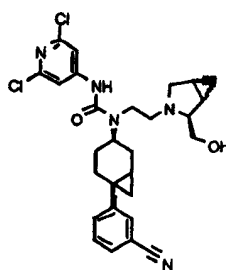
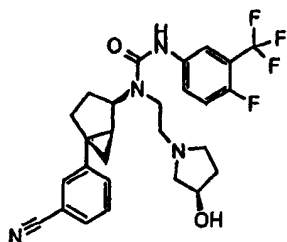
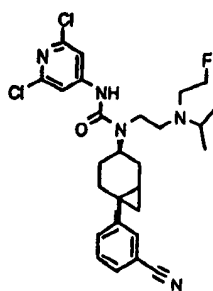
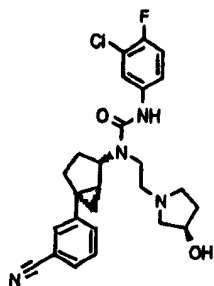
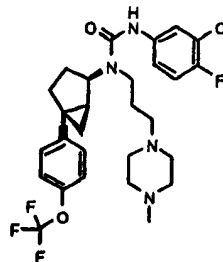
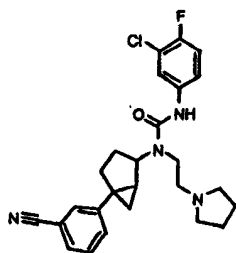
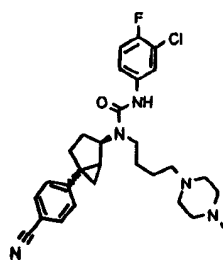
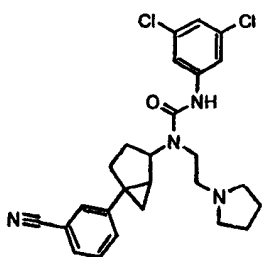
9. 权利要求 5 的化合物, 其中 Ar¹ 是吡啶基, 而 Ar² 是卤代的吡啶基或(CF₃)-取代的吡啶基。

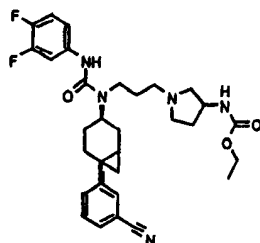
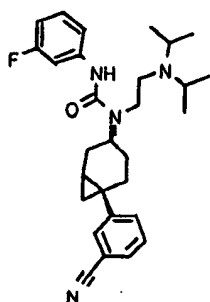
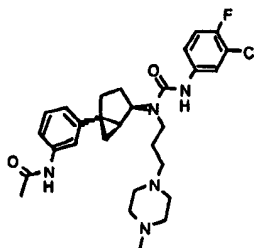
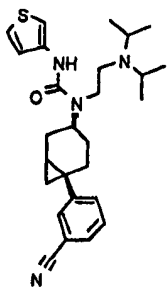
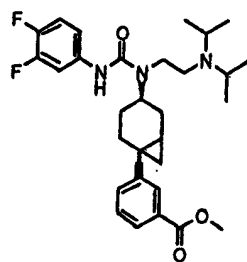
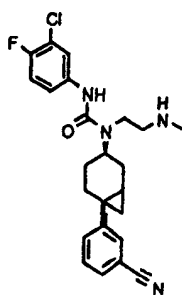
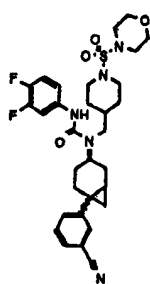
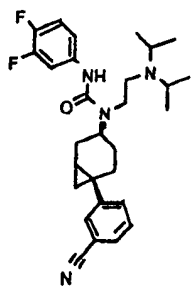
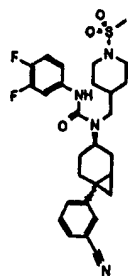
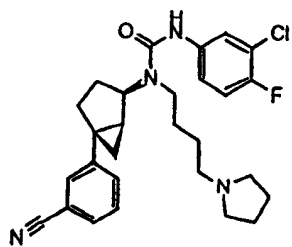
10. 一种选自下列的化合物:

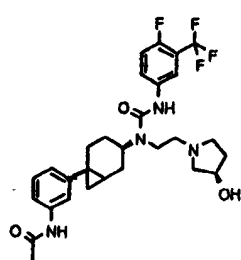
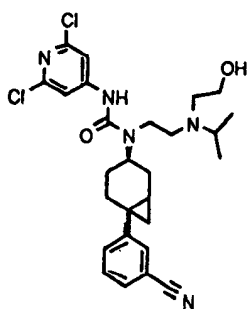
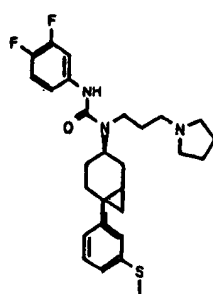
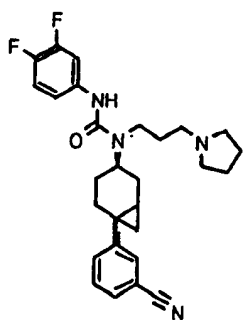
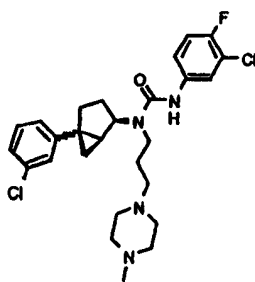
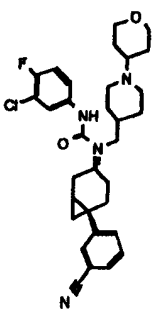
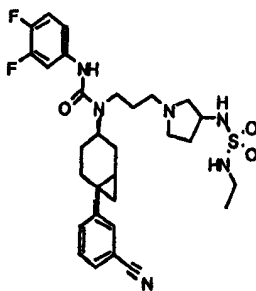
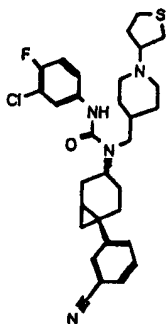
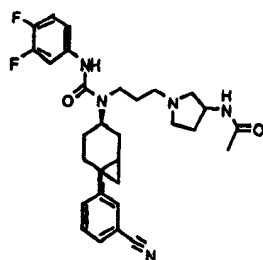
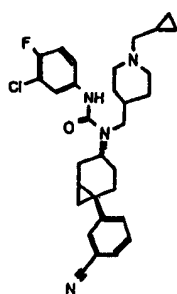


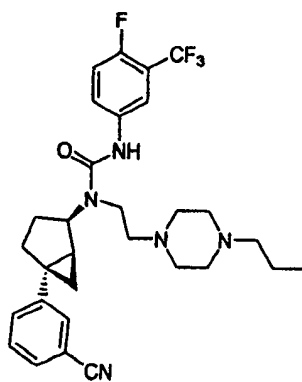
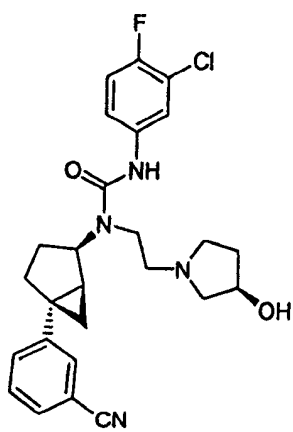
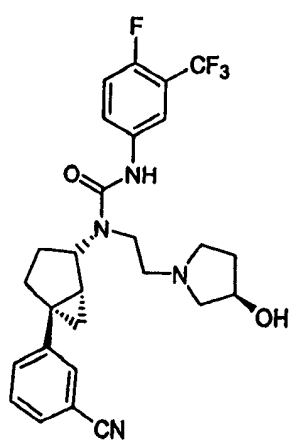
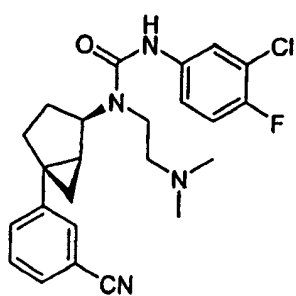
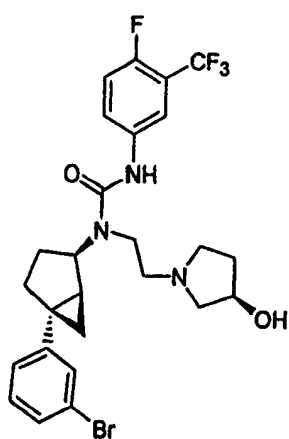
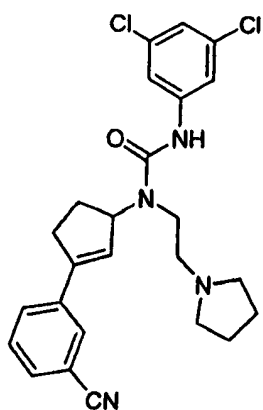
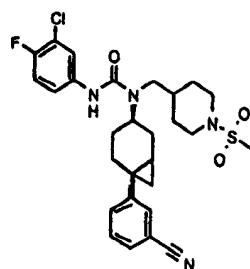


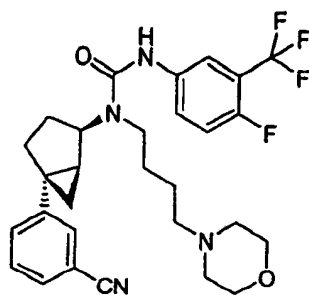
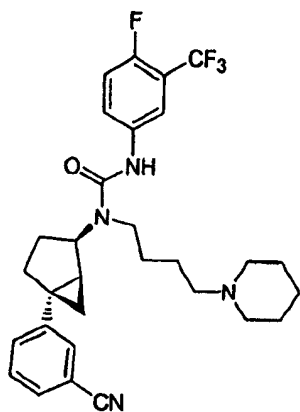
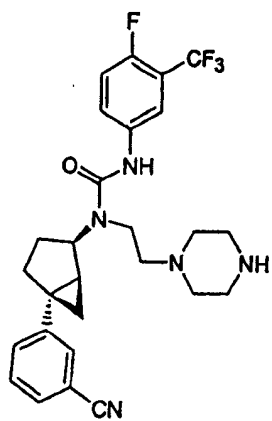
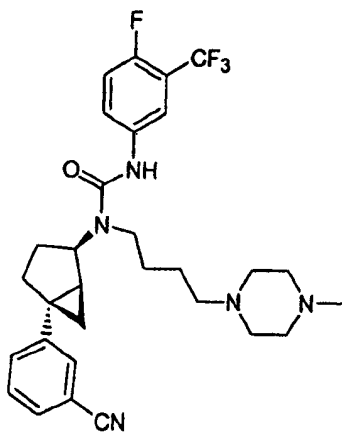
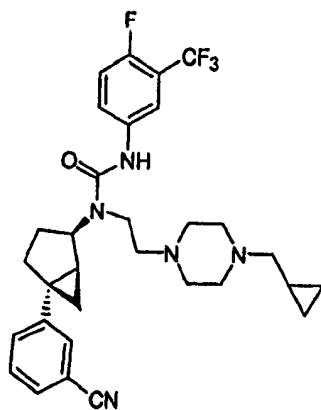
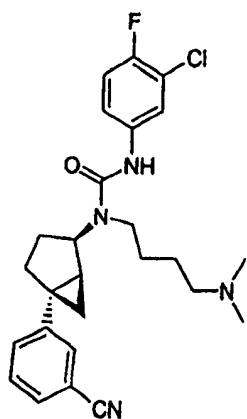
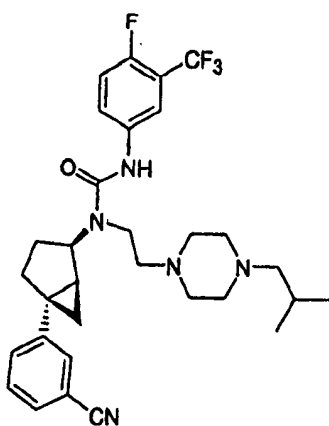
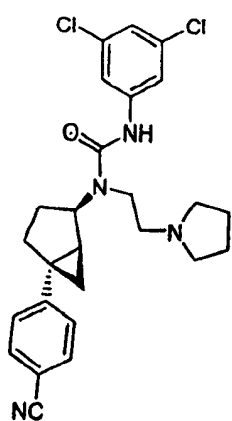


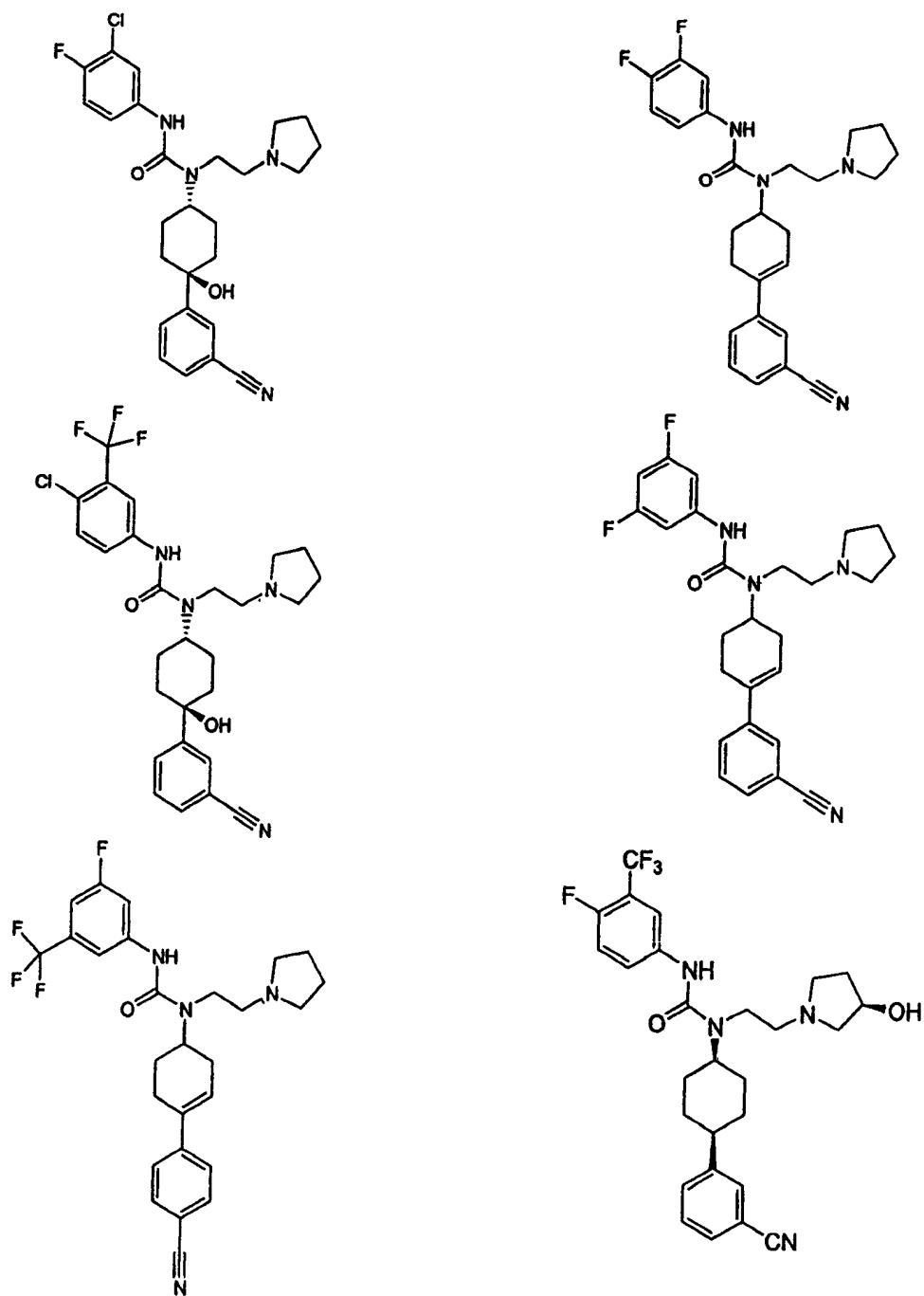


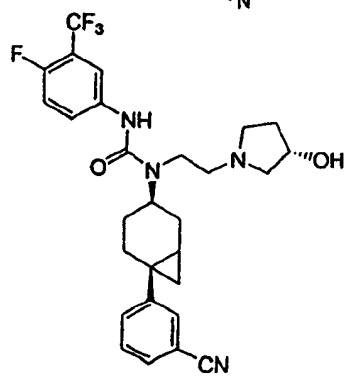
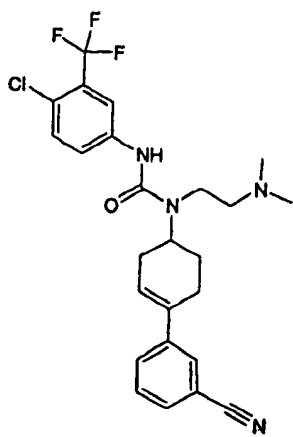
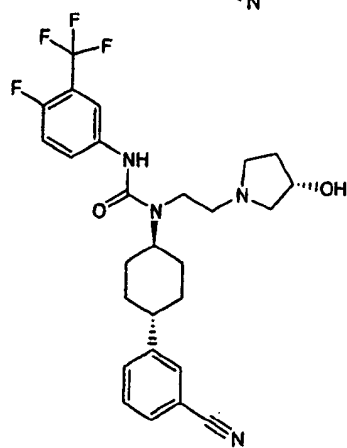
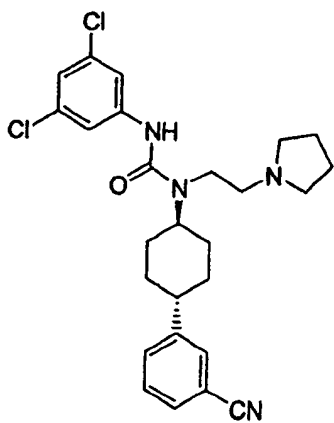
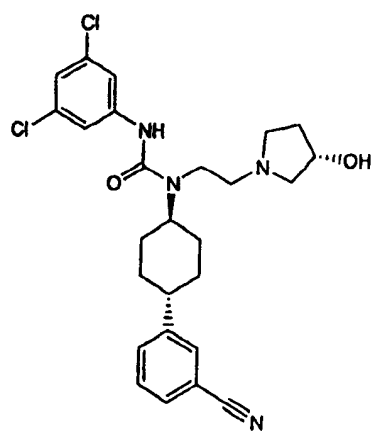
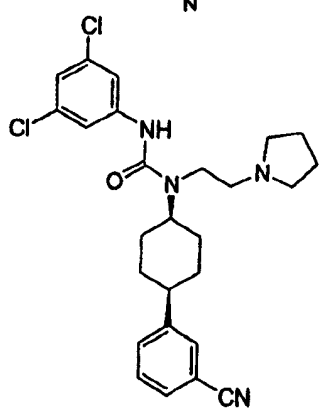
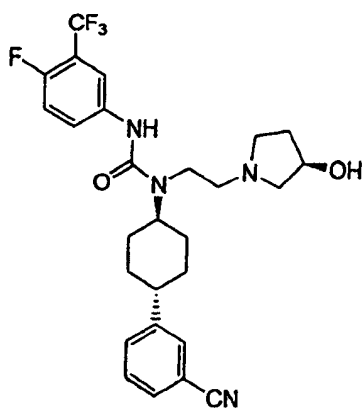
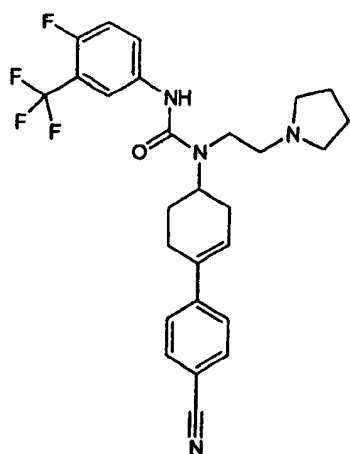


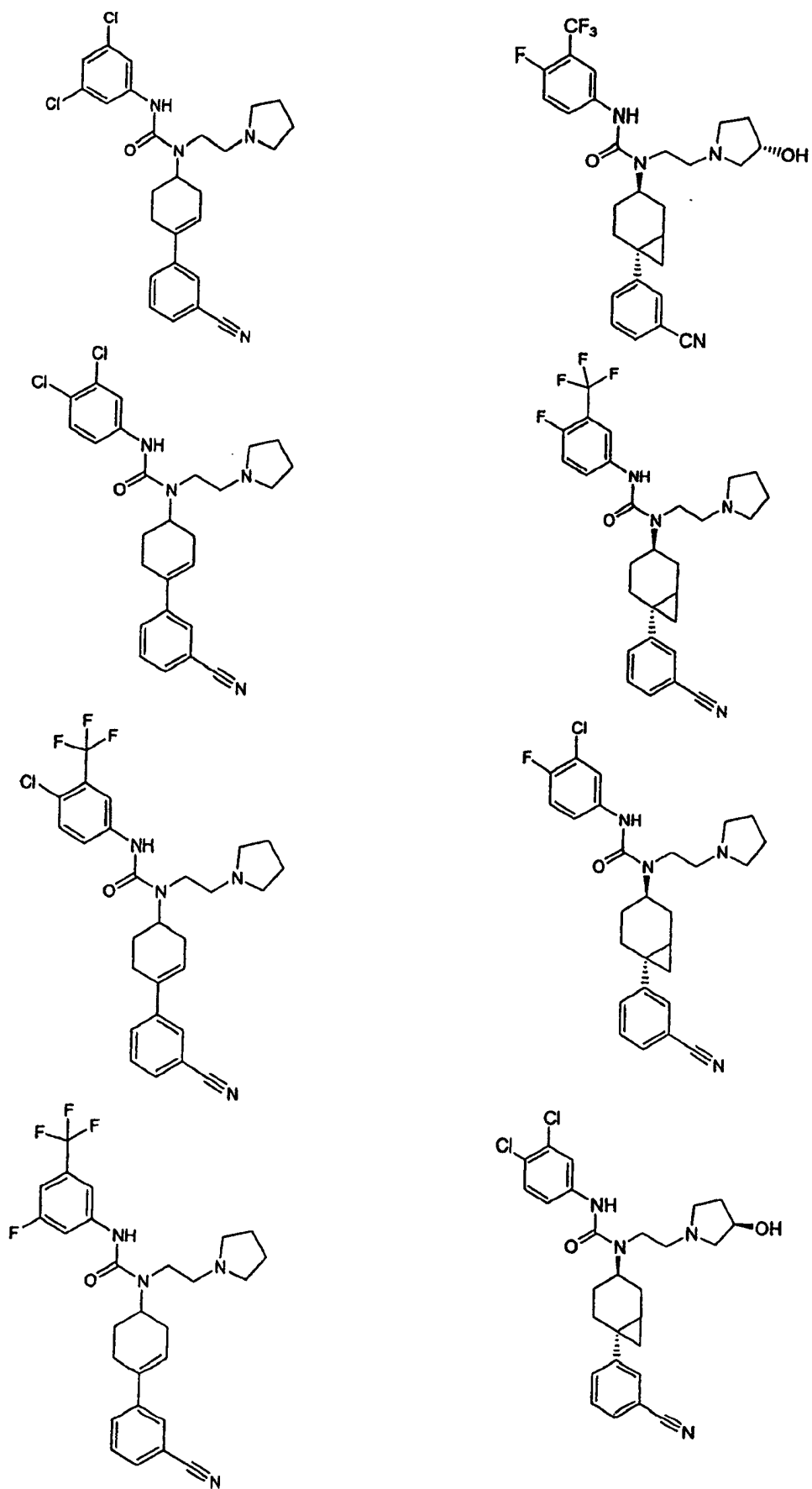


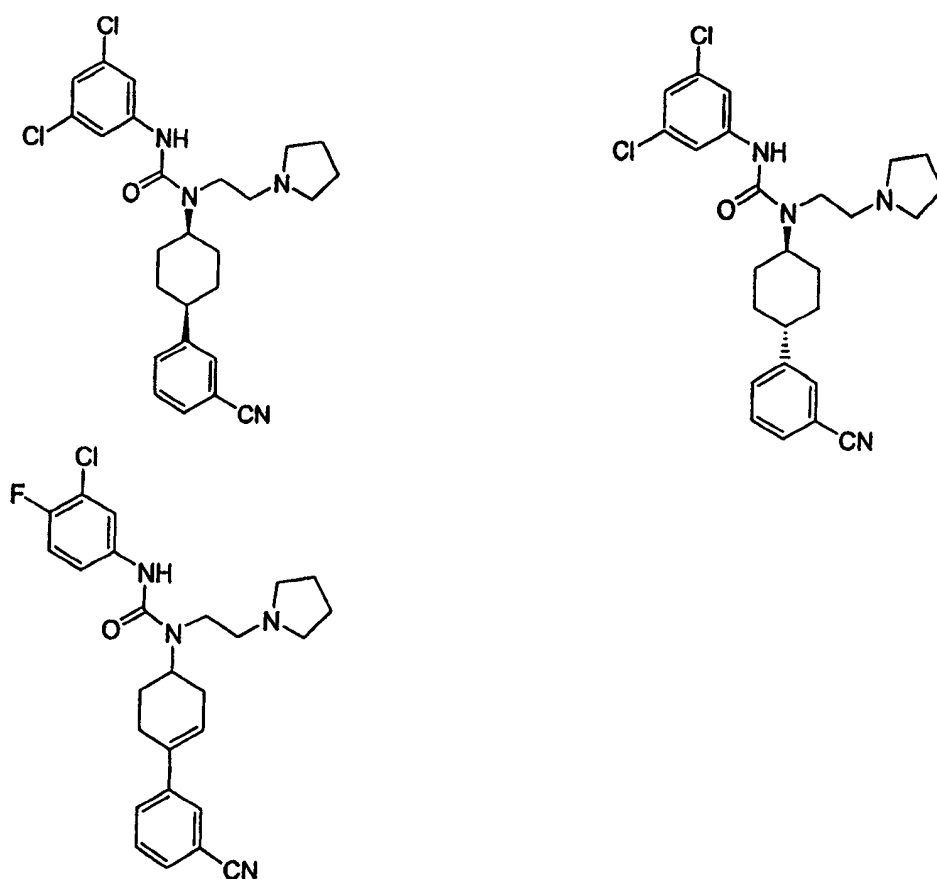












或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

11. 一种治疗代谢紊乱、饮食紊乱或糖尿病的方法，该方法包括
5 给予需要此种治疗的患者治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物。

12. 一种治疗代谢紊乱、饮食紊乱或糖尿病的方法，该方法包括
给予需要此种治疗的患者治疗有效量的至少一种权利要求 10 的化合物。

10 13. 权利要求 11 的方法，其中所述饮食紊乱是多食症。

14. 权利要求 11 的方法，其中所述代谢紊乱是肥胖症。

15. 权利要求 12 的方法，其中所述饮食紊乱是多食症。

16. 权利要求 12 的方法，其中所述代谢紊乱是肥胖症。

17. 一种治疗与肥胖症有关的疾病的方法，该方法包括给予需要
15 此种治疗的哺乳动物治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物或所

述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

18. 一种治疗与肥胖症有关的疾病的方法，该方法包括给予需要此种治疗的哺乳动物治疗有效量的至少一种权利要求 10 的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

5 19. 权利要求 17 的方法，其中所述与肥胖症有关的疾病是 II 型糖尿病、胰岛素抗性、高血脂症或高血压中的至少一种。

20. 权利要求 18 的方法，其中所述与肥胖症有关的疾病是 II 型糖尿病、胰岛素抗性、高血脂症或高血压中的至少一种。

21. 一种治疗大抑郁症、狂躁型抑郁症、焦虑症、精神分裂症和睡眠紊乱的方法，该方法包括给予需要此种治疗的哺乳动物治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

22. 一种治疗大抑郁症、狂躁型抑郁症、焦虑症、精神分裂症和睡眠紊乱的方法，该方法包括给予需要此种治疗的哺乳动物治疗有效量的至少一种权利要求 10 的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

23. 一种治疗饮食紊乱的方法，该方法包括给予需要此种治疗的哺乳动物：

一定量的第一种化合物，所述第一种化合物是权利要求 1 的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物；和

第二种化合物，所述第二种化合物是抗肥胖药和/或食欲抑制剂，所述药物选自 β_3 激动剂、拟甲状腺剂、食欲抑制剂和 NPY 拮抗剂；

其中第一种和第二种化合物的量产生治疗效果。

24. 一种治疗饮食紊乱的方法，该方法包括给予需要此种治疗的哺乳动物：

一定量的第一种化合物，所述第一种化合物是权利要求 10 的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物；和

第二种化合物，所述第二种化合物是抗肥胖药和/或食欲抑制剂，

所述药物选自 β_3 激动剂、拟甲状腺剂、食欲抑制剂和 NPY 拮抗剂；

其中第一种和第二种化合物的量产生治疗效果。

25. 一种药用组合物，它包含治疗有效量的：

5 第一种化合物，所述第一种化合物是权利要求 1 的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物；

第二种化合物，所述第二种化合物是抗肥胖药和/或食欲抑制剂，所述药物选自 β_3 激动剂、拟甲状腺剂、食欲抑制剂和 NPY 拮抗剂；和

药学上可接受的载体。

10 26. 一种药用组合物，它包含治疗有效量的：

第一种化合物，所述第一种化合物是权利要求 1 的化合物或所述化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物；

15 第二种化合物，所述第二种化合物选自醛糖还原酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨糖醇脱氢酶抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B 抑制剂、二肽基蛋白酶抑制剂、胰岛素、拟胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、曲格列酮、rosaglitazone、吡格列酮、GW-1929、磺酰脲、格列吡嗪、格列本脲和氯丙酰胺；和

药学上可接受的载体。

20 27. 一种药用组合物，它包含治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物和至少一种药学上可接受的载体。

28. 一种药用组合物，它包含治疗有效量的至少一种权利要求 10 的化合物和至少一种药学上可接受的载体。

29. 一种制备药用组合物的方法，该方法包括使至少一种权利要求 1 的化合物与至少一种药学上可接受的载体相混合。

用于治疗肥胖症的作为 MCH 拮抗剂的
N-芳基-N'-芳基环烷基脲衍生物

5

相关申请的交叉参考

本申请要求 2001 年 12 月 4 日提交的美国临时申请 60/337,262 和 2002 年 7 月 31 日提交的美国临时申请 60/399,853 的权益。

10 **发明领域**

本发明涉及黑素-浓缩激素(MCH)的拮抗剂以及它们在治疗代谢性疾病和饮食紊乱中的用途、具有 MCH 受体调节活性的新化合物、含有一或多种此类调节剂的药用组合物、制备这类调节剂的方法以及采用这类调节剂治疗肥胖症、糖尿病和相关疾病的方法。

15

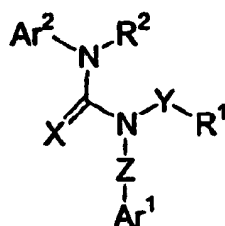
发明背景

十年前在硬骨鱼中第一次鉴定出能调节色素变化的一种环肽 MCH。最近, MCH 研究的主题是其作为哺乳动物饮食行为的调节剂的可能用途。Shimada 等在 Nature 第 396 卷(17 Dec.1998)第 670-673 页
20 报道, MCH 缺乏的小鼠由于厌食(食量降低)而引起体重降低和瘦弱。鉴于他们的发现, 可认为 MCH 拮抗剂可有效治疗肥胖症。美国专利 5,908,830 公开一种治疗糖尿病或肥胖症的联合疗法, 它包括给予代谢速率加快剂和饮食行为调节剂, 后者的实例为 MCH 拮抗剂。另外, MCH 受体拮抗剂还可用于治疗抑郁症和/或焦虑症。Borowksy 等,
25 Nature Medicine, 8, pp.825-830 (01 Aug 2002)。

发明概述

在一实施方案中, 本发明提供具有 MCH 拮抗剂活性的新化合

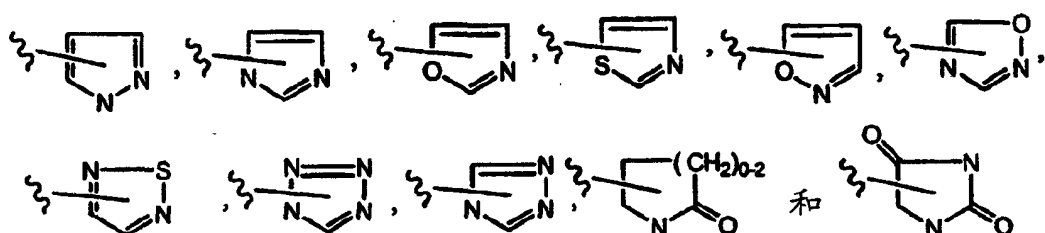
物。这些化合物由结构式 I 或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物、异构体或外消旋体混合物代表:



式 I

5 其中:

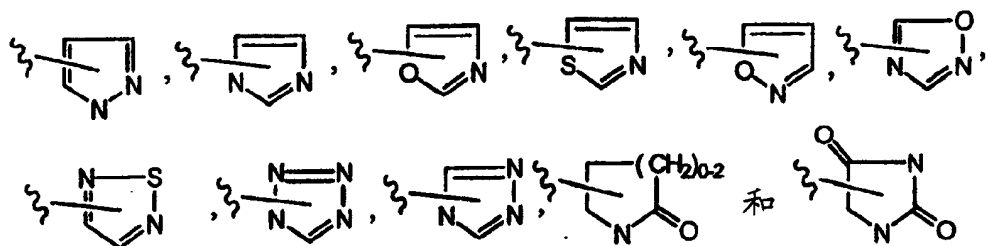
Ar¹ 为芳基、杂芳基、(R⁷)_p-取代的芳基或(R⁷)_p-取代的杂芳基, 其中 p 是 1-3 的数字, 并且当 p 大于 1 时, R⁷ 各自可以相同或不同, 并独立选自烷基、环烷基、卤代、-CN、烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁹)₂、(C₁-C₆)亚烷基-N(R⁹)₂-S-烷基、-S(O)-烷基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)N(R⁸)₂、-N(R⁸)C(O)R⁵、(C₁-C₆)N(R⁸)C(O)R⁵、NO₂、-C(O)烷基、C(O₂)R⁸、-C(R⁸)₂OR⁸、C=NOR⁸ 和选自以下的环部分



其中所述环部分与 Ar^1 一起可任选形成稠合的芳族部分，如吡啶、吡啶酮、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并异噁唑或苯并三唑；另
15 外，其中如果两个 R^7 基团相邻，所述相邻 R^7 部分可任选连接在一起形成亚甲二氧基或亚乙二氧基部分；

Ar²为芳基、杂芳基、(R⁷)_p-取代的芳基或(R⁷)_p-取代的杂芳基，其中p是1-3的数字，并且当p大于1时，R⁷各自可以相同或不同，并独立选自烷基、环烷基、卤代、-CN、烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-C(O)N(R⁸)₂、
20 -N(R⁹)₂、(C₁-C₆)亚烷基-N(R⁹)₂-S-烷基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂N(R⁸)₂、-N(R⁸)C(O)R⁵、(C₁-C₆)N(R⁸)C(O)R⁵、NO₂、-C(O)烷基、

$C(O_2)R^8$ 、 $-C(R^8)_2OR^8$ 、 $C=NOR^8$ 和选自以下的环部分



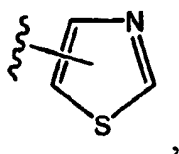
其中所述环部分与 Ar^1 一起可任选形成稠合的芳族部分，如吲哚、吲哚酮、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并异噁唑或苯并三唑；另外，其中如果两个 R^7 相邻，该相邻 R^7 部分可任选连接在一起形成亚甲二氧基或亚乙二氧基部分；

X 是 O、S 或 N-(CN)；

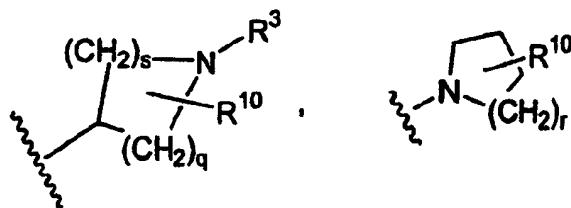
Y 是单键或亚烷基；

Z 是 C_4 - C_8 环亚烷基或 C_4 - C_8 杂环亚烷基，其中该 C_4 - C_8 环亚烷基或 C_4 - C_8 杂环亚烷基各自任选在环内含有一或两个双键，并任选被 1-4 个 R^6 基团在环上取代，其中 R^6 各自独立选自烷基、环烷基、-OH、-N(R^9)₂、-NR⁹CO-烷基、烷氧基和-OC(O)烷基，前提是当 R^6 是 -OH 或 -N(R^9)₂ 时， R^6 不与氮相邻的碳原子相连，并且当两个 R^6 基团都是 -OH 时， R^6 都不在 Z 的相同碳原子上，另外两个 R^6 基团可任选连接在一起而使得 Z 与该两个 R^6 基团一起形成含有 5-12 个原子的二环亚烷基或二环杂亚烷基；

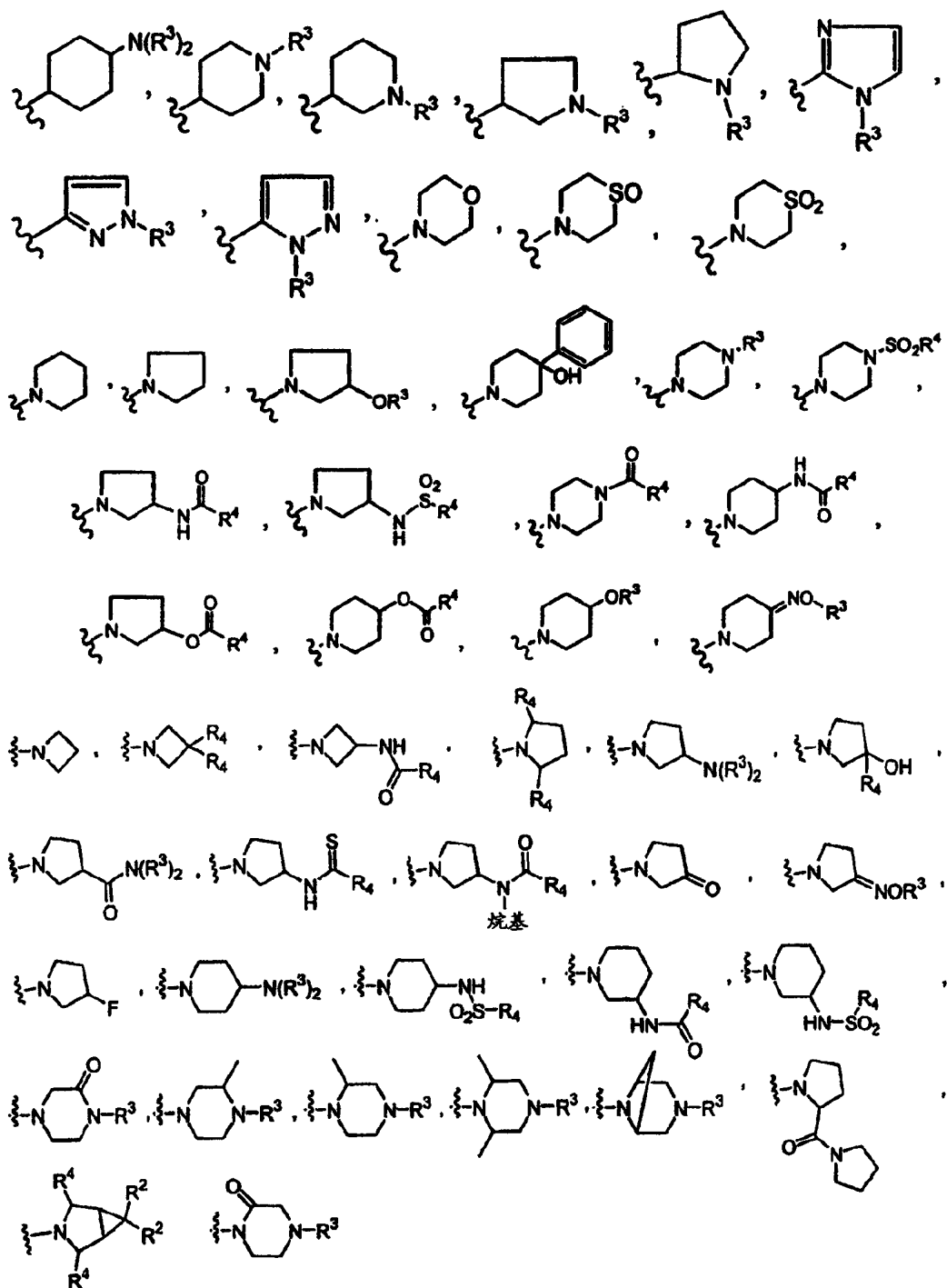
R^1 是



芳基、杂芳基、



其中 s 和 q 独立为 0-6 的数字, s 和 q 之和为 2-6, r 为 0-3 的数字;



或者 R^1 是 $-N(R^3)_2$ 、 $-N(H)C(O)$ 亚烷基 $N(R^3)_2$ 、 $-C(O)N(H)$ 亚烷基 $N(R^3)_2$ 、

5 -C(O)N(烷基)亚烷基 N(R³)₂、-亚烷基 C(H)(OH)亚烷基 N(R³)₂、-N(烷基)亚烷基 N(R³)₂、-N(H)亚烷基 C(O)R⁵、-N(烷基)亚烷基 N(烷基)

$S(O_2)R^5$ 或 $-N(\text{烷基})\text{亚烷基 } C(O)N(R^3)_2$;

R^2 是氢或烷基;

R^3 各自独立为氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷氧基亚烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基、杂芳烷基、 $-S(O_2)\text{烷基}$ 、 $-S(O_2)\text{芳基}$ 、
5 $-S(O_2)N(H)\text{烷基}$ 、 $-S(O_2)N(\text{烷基})_2$ 、 $-S(O_2)\text{烷基}$ 、 $-S(O_2)\text{杂环烷基}$ 、 $-C(O)\text{烷基}$ 、 $-C(O)\text{芳基}$ 、 $-C(O)\text{杂芳基}$ 、 $-C(O)\text{杂环烷基}$ 、 $-C(O)N(H)\text{烷基}$ 、 $-C(O)N(\text{烷基})_2$ 、 $-C(O)N(H)\text{芳基}$ 、 $-C(O)O\text{烷基}$ 、 $-C(O)O\text{芳基}$ 或亚烷基
10 $-C(O)O\text{烷基}$ ，其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、芳烷基、芳基、杂芳基、杂芳烷基或环烷基各自可独立为未取代、卤代取代或羟基取代;

R^4 是 R^3 、烷氧基或 $-N(R^3)_2$ ，前提是当 R^4 与硫原子连接时， R^4 不是氢;

R^5 是氢、 $-N(R^3)_2$ 、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、烷氧基或烷氧基亚烷基，其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、芳烷基、芳基、杂芳烷基或环烷基各自可独立为未取代、卤代取代或
15 羟基取代;

R^8 是氢、烷基或环烷基;

R^9 是氢、 $-C(O)\text{烷基}$ 或 $-S(O_2)\text{烷基}$;

R^{10} 是 R^5 或卤素;

并带有以下前提:

20 $-N(R^3)_2$ 的 R^3 各自可以相同或不同，并可独立选择;

$-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 和 $-S(O_2)N(R^8)_2$ 的 R^8 和 R^9 各自可以相同或不同，并可独立选择; 以及

在以上化学式中， R^3 和 R^4 各自可以相同或不同，并可独立选择。

本发明还涉及治疗代谢性疾病(如肥胖症)和饮食紊乱(如多食症)
25 的药用组合物。本发明一方面还涉及治疗肥胖症的药用组合物，它包括治疗肥胖症量的式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的载体。

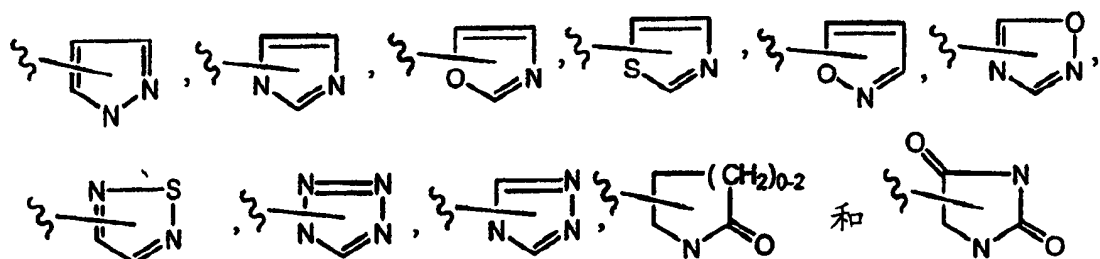
发明详述

本发明涉及由结构式 I 代表的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中各部分按以上所述定义。

可以以外消旋体混合物或纯对映体化合物形式给予式 I 化合物。

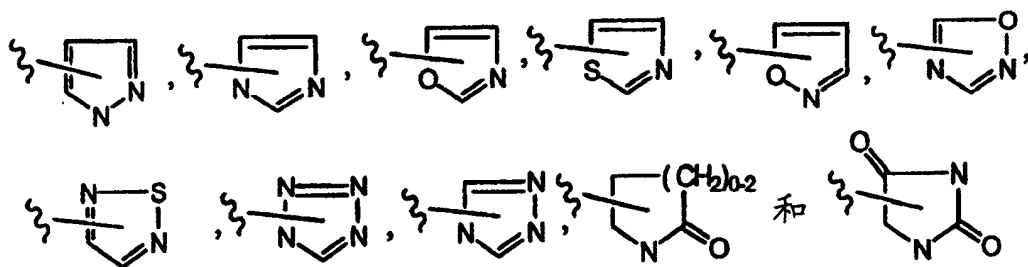
5 一组优选的化合物为式 I 化合物，其中：

Ar^1 为芳基、杂芳基、 $(R^7)_p$ -取代的芳基或 $(R^7)_p$ -取代的杂芳基，其中 p 是 1-3 的数字，并且当 p 大于 1 时， R^7 各自可以相同或不同，并独立选自烷基、环烷基、卤代、-CN、烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁹)₂、(C₁-C₆)亚烷基-N(R⁹)₂-S-烷基、-S(O)-烷基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)N(R⁸)₂、-N(R⁸)C(O)R⁵、(C₁-C₆)N(R⁸)C(O)R⁵、NO₂、-C(O)烷基、C(O₂)R⁸、C(R⁸)₂OR⁸、C=NOR⁸ 和选自以下的环部分



其中所述环部分与 Ar^1 一起可任选形成稠合的芳族部分，如吲哚、吲哚酮、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并异噁唑或苯并三唑；另外，其中如果两个 R^7 基团相邻，所述相邻 R^7 部分可任选结合在一起形成亚甲二氧基或亚乙二氧基部分；

Ar^2 为芳基、杂芳基、 $(R^7)_p$ -取代的芳基或 $(R^7)_p$ -取代的杂芳基，其中 p 是 1-3 的数字，并且当 p 大于 1 时， R^7 各自可以相同或不同，并独立选自烷基、环烷基、卤代、-CN、烷氧基、-CF₃、-OCF₃、-C(O)N(R⁸)₂、-N(R⁹)₂、(C₁-C₆)亚烷基-N(R⁹)₂-S-烷基、-S(O)-烷基、-S(O₂)-烷基、-S(O₂)N(R⁸)₂、-N(R⁸)C(O)R⁵、(C₁-C₆)N(R⁸)C(O)R⁵、NO₂、-C(O)烷基、C(O₂)R⁸、C(R⁸)₂OR⁸、C=NOR⁸ 和选自以下的环部分



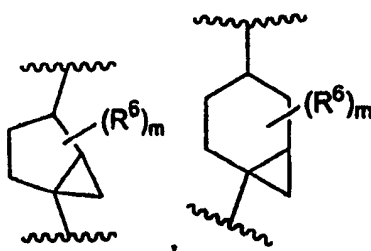
其中所述环部分与 Ar^1 一起可任选形成稠合的芳族部分，如吡啶、吡啶酮、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噻唑、苯并异噻唑或苯并三唑；另外，其中如果两个 R^7 基团相邻，该相邻 R^7 部分可任选结合在一起形

5 成亚甲二氧基或亚乙二氧基部分；

X 是 O；

Y 是单键或 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 亚烷基；

Z 是



10 或 C_4-C_8 环亚烷基或 C_4-C_8 杂环亚烷基，其中该 C_4-C_8 环亚烷基或 C_4-C_8 杂环亚烷基各自任选在环内含有一或两个双键，并任选被 1-4 个 R^6 基团在环上取代，其中 R^6 各自独立选自烷基、环烷基、 $-\text{OH}$ 、烷氧基和 $-\text{OC}(\text{O})$ -烷基，前提是当 R^6 是 $-\text{OH}$ 时， R^6 不与氮相邻的碳原子相连，并且当两个 R^6 基团都是 $-\text{OH}$ 时， R^6 都不在 Z 的相同碳原子上，另外两

15 个 R^6 基团可任选连接在一起而使得 Z 与该两个 R^6 一起形成含有 5-12 个原子的二环亚烷基或二环杂亚烷基；

R^1 是 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_2-\text{C}_3)$ 亚烷基 $\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_2-\text{C}_3)$ 亚烷基 $\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2-\text{C}_3)$ 亚烷基 $\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、-亚烷基 $\text{C}(\text{H})(\text{OH})(\text{C}_1-\text{C}_2)$ 亚烷基 $\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2-\text{C}_3)$ 亚烷基 $\text{N}(\text{R}^3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{H})(\text{C}_2-\text{C}_3)$ 亚烷基

20 $\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2-\text{C}_3)$ 亚烷基 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^5$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{C}_2-\text{C}_3)$ 亚烷基 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)_2$ ，其中 R^3 各自可以相同或不同，并可独立选择；

R^2 是氢或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

R^3 各自独立为氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、烷氧基亚烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环基、杂芳烷基、 $-S(O_2)$ 烷基、 $-S(O_2)$ 芳基、 $-S(O_2)N(H)$ 烷基、 $-S(O_2)N(烷基)_2$ 、 $-S(O_2)$ 烷基、 $-S(O_2)$ 杂环烷基、 $-C(O)$ 烷基、 $-C(O)$ 芳基、 $-C(O)$ 杂芳基、 $-C(O)$ 杂环烷基、 $-C(O)N(H)$ 烷基、 $-C(O)N(烷基)_2$ 、 $-C(O)N(H)$ 芳基、 $-C(O)O$ 烷基、 $-C(O)O$ 芳基或亚烷基、 $-C(O)O$ 烷基, 其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、芳烷基、芳基、杂芳基、杂芳烷基或环烷基各自可独立为未取代、卤代取代或羟基取代;

R^4 是 R^3 、 (C_1-C_6) 烷氧基或 $-N(R^3)_2$, 前提是当 R^4 与硫原子连接时,
10 R^4 不是氢;

R^5 是氢、 $-N(R^3)_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基 (C_1-C_6) 烷基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 亚烷基-, 其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、芳烷基、芳基、杂芳烷基或环烷基各自可独立为未取代、卤代取代或羟基取代;

15 R^6 是 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 (C_3-C_6) 环烷基、 $-OH$ 、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-OC(O)-(C_1-C_6)$ 烷基), 前提是当 R^6 是 $-OH$ 时, R^6 不与氮相邻的碳原子相连, 并且当 m 是 2 且两个 R^6 都是 $-OH$ 时, R^6 都不在 Z 的相同碳原子上;

R^8 是氢、 $-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-(C_3-C_7)$ 环烷基;

20 并带有以下前提:

$-N(R^3)_2$ 的 R^3 各自可以相同或不同, 并可独立选择;

$-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 和 $-S(O_2)N(R^8)_2$ 的 R^8 和 R^9 各自可以相同或不同, 并可独立选择; 以及

在以上化学式中, R^3 和 R^4 各自可以相同或不同, 并可独立选择。

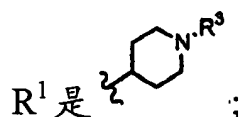
25 另一组优选的化合物为那些式 I 化合物, 其中:

Ar^1 和 Ar^2 相同或不同, 并独立选自苯基、吡啶基、 $(R^7)_p$ -取代的芳基或 $(R^7)_p$ -取代的杂芳基, 其中 p 是 1-3 的数字, 并且当 p 大于 1 时, R^7 各自可以相同或不同, 并独立选自烷基、环烷基、卤代、 $-CN$ 、烷

氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 亚烷基- $\text{N}(\text{R}^9)_2$ -S-烷基、 $-\text{S}(\text{O})$ -烷基、 $-\text{S}(\text{O}_2)$ -烷基、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 NO_2 、 $-\text{C}(\text{O})$ 烷基、 $\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{R}^8)_2\text{OR}^8$ 或 $\text{C}=\text{NOR}^8$;

X 是 O;

5 Y 是单键或 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;



R^2 是氢; 以及

R^3 为氢、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 环烷基甲基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基($\text{C}_1\text{-C}_6$)亚烷基或 SO_2 烷基。

另一组优选的式 I 化合物为那些化合物, 其中:

Ar^1 和 Ar^2 相同或不同, 独立选自苯基、吡啶基、 $(\text{R}^7)_p$ -取代的芳基或 $(\text{R}^7)_p$ -取代的杂芳基, 其中 p 是 1-3 的数字, 并且当 p 大于 1 时, R^7 各自可以相同或不同, 并独立选自烷基、环烷基、卤代、 $-\text{CN}$ 、烷

15 氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 亚烷基- $\text{N}(\text{R}^9)_2$ -S-烷基、 $-\text{S}(\text{O})$ -烷基、 $-\text{S}(\text{O}_2)$ -烷基、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 NO_2 、 $-\text{C}(\text{O})$ 烷基、 $\text{C}(\text{O}_2)\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{R}^8)_2\text{OR}^8$ 或 $\text{C}=\text{NOR}^8$;

X 是 O;

Y 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

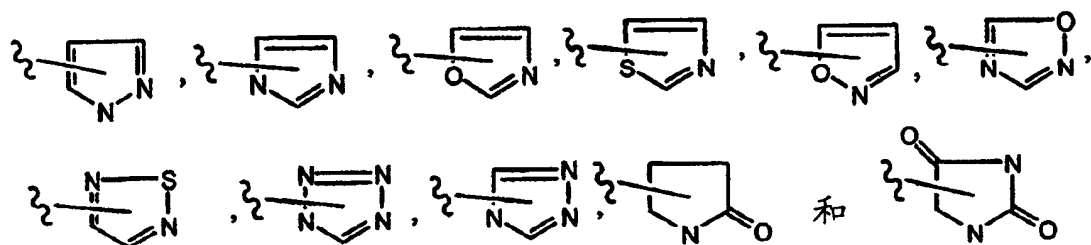
20 R^1 是 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_2\text{-C}_3)$ 亚烷基 $\text{N}(\text{R}^3)_2$; 以及

R^3 为氢、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、-芳基($\text{C}_1\text{-C}_6$)烷基、杂环基、杂芳基、杂芳基烷基、卤素取代的 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、羟基取代的 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基或 $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 环烷基, 其中 R^3 各自可以相同或不同, 并可独立选择。

另一组优选的化合物为这样的式 I 化合物, 其中:

25 Ar^1 和 Ar^2 独立为苯基、吡啶基、 R^7 -取代的苯基或 R^7 -取代的吡啶基, 其中该 Ar^1 和 Ar^2 相同或不同, 并独立选择, R^7 的数目为 1-3, 可以相同或不同, 各自独立选自烷基、环烷基、卤代、 $-\text{CN}$ 、烷氧基、-

CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{S}$ -烷基、 $-\text{S}(\text{O})$ -烷基、 $-\text{S}(\text{O}_2)$ -烷基、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NO}_2$ 、



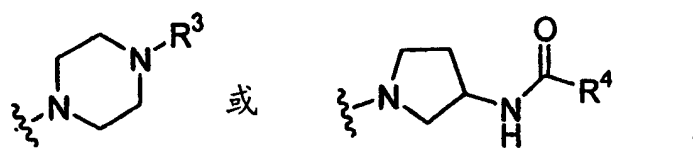
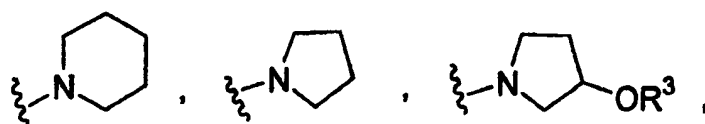
其中 R^8 和 R^9 相同或不同，并独立选择，或者两个相邻 R^7 基团结合在

5 一起形成亚甲二氧基或亚乙二氧基；

X 是 O；

Y 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；

R^1 是



10 R^3 为氢、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 亚烷基-、芳基、芳烷基、杂环基、杂芳基或杂芳基烷基，其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、芳烷基、芳基、杂芳基、杂芳烷基或环烷基各自可独立为未取代、卤代取代或羟基取代；

R^4 是 R^3 、 (C_1-C_6) 烷氧基或 $-\text{N}(\text{R}^3)_2$ ，其中 R^3 各自可以相同或不同，
15 并独立选择，前提是当 R^4 与硫原子连接时， R^4 不是氢；

R^5 是氢、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基、 $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ 环烷基 (C_1-C_6) 烷基、芳基、芳烷基、杂芳烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基或 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 亚烷基-，其中所述烷基、亚烷基、烷氧基、芳烷基、芳基、杂芳烷基或环烷基各自可独立为未取代、卤代取代或羟基取代；

R^8 是氢、 $-(C_1-C_6)$ 烷基或 $-(C_3-C_7)$ 环烷基。

另一组优选的化合物为这样的式 I 化合物，其中 Ar^1 是 R^7 -取代的苯基，并且该 R^7 为位于所述取代苯基的 3-位(相对于 Z 的连接点)上的一个基团。

- 5 另一组优选的化合物为这样的式 I 化合物，其中 R^7 是-CN、-OCF₃、氯代、 $-C(O)N(R^8)_2$ 、 $-N(R^9)_2$ 或 $-N(R^8)C(O)R^5$ 。

另一组优选的化合物为这样的式 I 化合物，其中 Ar^1 是吡啶基， Ar^2 是卤代的苯基或(CF₃)-取代的苯基。

- 10 另一组优选的化合物为这样的式 I 化合物，其中 Ar^1 是吡啶基和 Ar^2 是卤代的吡啶基或-CF₃-取代吡啶基。

一组优选的化合物列于下表 1、1a 和 1b 中。

- 除另有说明，下列定义用于本说明书和权利要求书中。无论这些术语单独使用或与其它术语合用，这些定义均适合。因此，“烷基”的定义既适于“烷基”也适于“烷氧基”、“烷基氨基”等的“烷基”
15 部分。

如上所用并贯穿于本说明书中，除另有说明，应领会下列术语具有下列含义：

“患者”包括人或其它动物。

“哺乳动物”指人或其它哺乳动物。

- 20 “烷基”指可为直链或支链并在链中包含约 1-20 个碳原子的脂肪烃基。优选的烷基在链中包含约 1-12 个碳原子。更优选的烷基在链中包含约 1-6 个碳原子。支链指连接于直链烷基上的一或多个低级烷基，如甲基、乙基或丙基。“低级烷基”指在链中具有约 1-6 个碳原子的烷基，其可为直链或支链。术语“取代的烷基”指可被一或多个相同
25 或不同的取代基取代的烷基，各取代基独立选自卤代、烷基、芳基、-环烷基、氰基、羟基、烷氧基、烷硫基(alkylthio)、氨基、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、 $-N(烷基)_2$ 、羧基和 $-C(O)O$ -烷基。适合的烷基的非限定实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基和叔丁基。

“链烯基”指包含至少一个碳-碳双键、可为直链或支链并在链中包含约 2-15 个碳原子的脂肪烃基。优选的链烯基在链中包含约 2-12 个碳原子；更优选在链中包含约 2-6 个碳原子。支链指连接于直链链烯基上的一或多个低级烷基，如甲基、乙基或丙基。“低级链烯基”指在链中具有约 2-6 个碳原子的链烯基，其可为直链或支链。术语“取代的链烯基”指可被一或多个相同或不同的取代基取代的链烯基，各取代基独立选自卤代、烷基、芳基、-环烷基、氰基和烷氧基。适合的链烯基的非限定实例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基和 3-甲基丁-2-烯基。

- 10 “炔基”指包含至少一个碳-碳三键、可为直链或支链并在链中包含约 2-15 个碳原子的脂肪烃基。优选的炔基在链中包含约 2-12 个碳原子；更优选在链中包含约 2-4 个碳原子。支链指连接于直链炔基上的一或多个低级烷基，如甲基、乙基或丙基。“低级炔基”指在链中具有约 2-6 个碳原子的炔基，其可为直链或支链。适合的炔基的非限定实例包括乙炔基、丙炔基和 2-丁炔基。术语“取代的炔基”指可被一或多个相同或不同的取代基取代的炔基，各取代基独立选自烷基、芳基和-环烷基。

- “亚烷基”指在两个碳原子上一般具有游离价的烷二基基团。非限定实例包括亚甲基、亚乙基和亚丙基等。术语“取代的亚烷基”指可被一或多个相同或不同的取代基取代的亚烷基，各取代基独立选自卤代、烷基、芳基、-环烷基、氰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氨基、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、羧基和-C(O)O-烷基。

- “芳基”指含有约 6-14 个碳原子，优选约 6-10 个碳原子的芳族单或多环系统。所述芳基可在环上为未取代的或被一或多个相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自烷基、芳基、-OCF₃、-OCO 烷基、-OCO 芳基、-CF₃、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳

氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳基烷硫基、-环烷基和杂环基。适宜的芳基的非限定实例包括苯基和萘基。所述“芳基”还可通过一或多个碳原子与一或多个氧原子组合(如亚甲二氧基、亚乙二氧基等)而在其芳环上被连接的两个相邻碳原子取代。

“亚芳基”指从芳烃的两个环碳原子上除去一氢原子得到的二价基团。非限定实例包括亚苯基等。

“亚烷基二氧基”指一或多个碳原子与一或多个氧原子的组合，如下列非限定实例，其包括亚甲二氧基、亚乙二氧基等。

“杂芳基”指含有约 5-14 个环原子，优选约 5-10 个环原子的芳族单环或多环系统，其中一或多个环原子不是碳，如氮、氧或硫本身或其组合。优选的杂芳基包含约 5-6 个环原子。所述“杂芳基”可任选在环上被一或多个相同或不同的取代基代替可利用的氢而在环上被取代，各取代基独立选自烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳基链烯基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂芳基链烯基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤代、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳基烷硫基、-环烷基、环烯基和杂环基。杂芳基词根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂是指分别至少存在一个氮、氧或硫原子作为环原子。杂芳基的氮原子可任选被氧化成对应的 N-氧化物。适宜的杂芳基的非限定实例包括吡啶基、吡嗪基、咪唑基、噻吩基、嘧啶基、异噻唑基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、吡咯基、三唑基、咪唑基等。

“杂亚芳基”指从杂环芳族化合物的两个环碳原子上除去一氢原子得到的二价基团，如源于吡啶、吡咯等的二价基团。

“芳烷基”指其中所述芳基和烷基均如前所述的芳基-烷基基

团。优选的芳烷基包含低级烷基。适合的芳烷基的非限定实例包括苄基、2-苄乙基和萘基(naphthlenyl)甲基。连接母核部分的键通过所述烷基。术语“取代的芳烷基”指可被一或多个相同或不同的取代基取代的芳烷基，各取代基独立选自卤代、烷基、芳基、-环烷基、氰基、羧基、烷氧基、烷硫基、氨基、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、羧基和-C(O)O-烷基。

“烷基芳基”指其中所述烷基和芳基均如前所述的烷基-芳基基团。优选的烷基芳基包含低级烷基。适合的烷基芳基的非限定实例为甲基。连接母核部分的键通过所述芳基。

“环烷基”是指含有约 3-10 个碳原子，优选约 5-10 个碳原子的非芳族单或多环系统。优选的环烷基包含约 5-7 个环原子。所述环烷基可任选在环上被一或多个相同或不同的取代基代替可利用的氢而在环上被取代，各取代基独立选自烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳基链烯基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂芳基链烯基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤代、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳基烷硫基、环烷基、环烯基和杂环基。适宜的单环环烷基的非限定实例包括环丙基、环戊基、环己基、环庚基等。适宜的多环环烷基的非限定实例包括 1-十氢化萘基、降冰片基、金刚烷基等。

“卤代”指氟代、氯代、溴代或碘代。优选氟代、氯代或溴代，更优选氟代和氯代。

“卤素”指氟、氯、溴或碘。优选氟、氯或溴，更优选氟和氯。

“卤代烷基”指其中烷基上的一或多个氢原子被如上定义的卤代基代替的如上定义的烷基。

“环烯基”是指含有约 3-10 个碳原子，优选约 5-10 个碳原子并含有至少一个碳-碳双键的非芳族单或多环系统。优选的环烯基包含约

5-7 个环原子。所述环烯基可任选在环上被一或多个相同或不同的取代基代替可利用的氢而在环上被取代，各取代基独立选自烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳基链烯基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂芳基链烯基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤代、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳基烷硫基、环烷基、环烯基和杂环基。适宜的单环环烯基的非限定实例包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基等。适宜的多环环烯基的非限定实例是降冰片烯基等。

“杂环基”或“杂环基烷基”指含有约 3-10 个环原子，优选约 5-10 个环原子的非芳族饱和的单环或多环环系统，其中该环系统中的一或多个原子不是碳，如氮、氧或硫本身或其组合。在该环系统中不存在相邻的氧和/或硫原子。优选的杂环基包含约 5-6 个环原子。杂环基词根名称前的前缀氮杂、氧杂或硫杂是指分别至少存在一个氮、氧或硫原子作为环原子。所述杂环基可任选在环上被一或多个相同或不同的取代基代替可利用的氢而在环上被取代，各取代基独立选自烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳基链烯基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂芳基链烯基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤代、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳基烷硫基、环烷基、环烯基和杂环基。杂环基的氮或硫原子可任选被氧化成对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。适宜的单环杂环基的非限定实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吡喃基、四氢噻吩基、吗啉基等。

“芳链烯基”指其中所述芳基和链烯基均如前所述的芳基-链烯基基团。优选的芳链烯基包含低级链烯基。适合的芳链烯基的非限定

实例包括 2-苯乙烯基和 2-萘乙烯基。连接母核部分的键通过所述链烯基。

“杂芳烷基”指其中所述杂芳基和烷基均如前所述的杂芳基-烷基基团。优选的杂芳烷基包含低级烷基。适合的芳烷基的非限定实例包括吡啶基甲基、2-(呋喃-3-基)乙基和喹啉-3-基甲基。连接母核部分的键通过所述烷基。所述“杂芳烷基”可任选在环上被一或多个相同或不同的取代基代替可利用的氢而在环上被取代，各取代基独立选自烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳基链烯基、杂芳基烷基、烷基杂芳基、杂芳基链烯基、羟基、羟烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤代、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳基烷硫基、-环烷基、环烯基和杂环基。

“杂芳基链烯基”指其中所述杂芳基和链烯基均如前所述的杂芳基-链烯基基团。优选的杂芳基链烯基包含低级链烯基。适合的杂芳基链烯基的非限定实例包括 2-(吡啶-3-基)乙烯基和 2-(喹啉-3-基)乙烯基。连接母核部分的键通过所述链烯基。

“烷氧基烷基”指其中所述烷基和烷氧基均如前所述的烷氧基-烷基基团。适合的烷氧基烷基的非限定实例包括甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基和乙氧基乙基。

“羟烷基”指其中所述烷基如前所述的 HO-烷基基团。优选的羟烷基包含低级烷基。适合的羟烷基的非限定实例包括羟甲基和 2-羟乙基。

“酰基”指其中所述各基团均如前所述的 H-C(O)-、烷基-C(O)-、链烯基-C(O)-的基团、炔基-C(O)-、环烷基-C(O)-、环烯基-C(O)-或环炔基-C(O)-的基团。连接母核部分的键通过所述羰基。优选的酰基包含低级烷基。适合的酰基的非限定实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、2-甲基丙酰基和环己酰基。

“芳酰基”指其中所述芳基如前所述的芳基-C(O)-基团。连接母核部分的键通过所述羰基。适合的芳酰基的非限定实例包括苯甲酰基以及1-和2-萘甲酰基。

“烷基氧基”指其中所述烷基如前所述的烷基-O-基团。适合的烷基氧基的非限定实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基和异丙氧基。该烷基通过醚氧与相邻部分连接。术语“取代的烷基氧基”指烷基氧基的烷基部分可被一或多个相同或不同的取代基取代，各取代基独立选自卤代、烷基、芳基、-环烷基、氰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氨基、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、羧基和-C(O)O-烷基。适合的烷基的非限定实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基和叔丁基。

“芳氧基”指其中所述芳基如前所述的芳基-O-基团。适合的芳氧基的非限定实例包括苯氧基和萘氧基。连接母核部分的键通过所述醚氧。

“烷基氨基”指其中氮上的一或多个氢原子被如上定义的烷基代替的-NH₂或-NH₃⁺。

“烷硫基”指其中所述烷基如前所述的烷基-S-基团。适合的烷硫基的非限定实例包括甲硫基、乙硫基、异丙硫基和庚硫基。连接母核部分的键通过所述硫。

“芳硫基”指其中所述芳基如前所述的芳基-S-基团。适合的芳硫基的非限定实例包括苯硫基和萘硫基。连接母核部分的键通过所述硫。

“芳烷硫基”指其中所述芳烷基如前所述的芳烷基-S-基团。适合的芳烷硫基的非限定实例为苄硫基。连接母核部分的键通过所述硫。

“烷基氧基羰基”指通过羰基与邻近部分连接的早前定义的烷基氧基。烷基氧基羰基的非限定实例包括-C(O)-CH₃、-C(O)-CH₂CH₃等。

“芳烷氧基羰基”指芳烷基-O-C(O)-基团。适合的芳烷氧基羰基的非限定实例是苄氧基羰基。连接母核部分的键通过所述羰基。

“烷基磺酰基”指烷基-S(O₂)-基团。优选的基团为其中烷基为低

级烷基的那些基团。连接母核部分的键通过所述磺酰基。

“烷基亚磺酰基”指烷基-S(O)-基团。优选的基团为其中烷基为低级烷基的那些基团。连接母核部分的键通过所述亚磺酰基。

“芳基磺酰基”指芳基-S(O₂)-基团。连接母核部分的键通过所述磺酰基。

“芳基亚磺酰基”指芳基-S(O)-基团。连接母核部分的键通过所述亚磺酰基。

术语“任选取代的”指带有特定基团、残基或部分的任何取代基。

此处所用术语“组合物”是指一种包含特定量的特定成分的产品以及由特定量的特定组分的组合而直接或间接得到的任何产品。

本发明还涵盖本发明化合物的溶剂化物。“溶剂化物”指本发明化合物与一或多个溶剂分子的物理缔合。该物理缔合涉及多种不同的离子化程度和共价结合，包括氢键。在某些情况下，溶剂化物能够分离，例如当一或多个溶剂分子结合进入晶体固体的晶格中时。“溶剂化物”包括溶液相和可分离的溶剂化物。适合的溶剂化物的非限定实例包括乙醇化物、甲醇化物等。“水合物”是其中溶剂分子为 H₂O 的溶剂化物。

“有效量”或“治疗有效量”指描述本发明化合物能有效地治疗患有 MCH 介导的疾病或病症的哺乳动物(如人)，因而能产生所需治疗效果的量。

式 I 化合物形成的盐也包含在本发明的范围之内。除另有说明，应清楚本发明所提及的式 I 化合物包括其盐。此处所用的术语“盐”指与无机和/或有机酸形成的酸式盐以及与无机和/或有机碱形成的碱式盐。另外，当式 I 化合物既含有碱性部分(例如(但不限于)吡啶或咪唑)，又含有酸性部分(例如(但不限于)羧酸)时，可以形成两性离子(“内盐”)，其也包括在本文所用的术语“盐”内。虽然也可用其它盐，但优选药学上可接受的(即无毒、生理学上可接受的)盐。式 I 化合物的盐例如可通过在如能使盐沉淀的介质中或在含水介质中，使式 I 化合物

与一定量(如等当量)的酸或碱反应,接着冷冻干燥形成。

酸加成盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺酸盐(如本文提到的那些盐)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(也称为甲苯基磺酸盐(tosylates))、十一烷酸盐等。另外,一般认为适合于由碱性药用化合物形成药学上有用的盐的酸的讨论可见如 S.Berge 等, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P.Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson 等, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; 以及 *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C.网址上)。这些公开的内容结合到本发明中作为参考。

碱式盐的实例包括铵盐、碱金属盐(例如钠、锂和钾盐)、碱土金属盐(例如钙和镁盐)、与有机碱(例如有机胺)形成的盐,所述有机碱有例如苺星青霉素 G (benzathines)、二环己基胺、hydrabamines (与 N,N-双(脱氢枞酸基(dehydroabietyl))亚乙基二胺形成)、N-甲基-D-葡萄糖胺、N-甲基-D-葡萄糖酰胺、叔丁基胺,以及与氨基酸(如精氨酸、赖氨酸等)形成的盐。含氮的碱性基团可被试剂季铵化,所述试剂有例如低级烷基卤化物(如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(如二甲基、二乙基、二丁基和二戊基硫酸酯)、长链卤化物(如癸基、十二烷基、十四烷基和十八烷基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳基卤化物(如苺基和苺乙基的溴化物)等。

所有这些酸式盐和碱式盐都是本发明范围内的药学上可接受的

盐, 并且认为所有这些酸式盐和碱式盐都等价于对应的本发明目的化合物的游离形式。

式 I 化合物及其盐和溶剂化物可以其互变异构形式存在(例如。作为酰胺或亚氨醚)。所有这些互变异构形式都作为本发明的构成部分。

- 5 本发明化合物(包括所述化合物的盐和溶剂化物)的所有立体异构体(例如几何异构体、光学异构体等), 如那些由于在不同取代基上的不对称碳原子而可存在的那些异构体, 包括对映体形式(甚至可在不存在不对称碳原子下存在)、旋转异构体形式、阻转异构体和非对映异构体形式, 都包括在本发明的范围之内。本发明化合物的单一立体异构体可以以例如基本无其它异构体的形式存在, 或者可以混合, 例如以外消旋形式或与所有其它或者其它可选择立体异构体混合的形式存在。根据 IUPAC 1974 推荐命名法定义, 本发明的手性中心可具有 S 或 R 构型。术语“盐”、“溶剂化物”等的使用同样适合于本发明化合物的对映体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋体的盐和溶剂化物。
- 10
- 15

当任何变量(如芳基、杂环、 R^2 等)在任何组成或式 I 中出现一次以上时, 其在各自情形下的定义独立于其在任何其它情形下的定义。再者, 仅当各取代基和/或各变量的组合能产生稳定化合物时, 这些组合是允许的。

- 20 式 I 化合物可用作治疗肥胖症的高选择性、高亲和性的黑素浓集激素(MCH)受体拮抗剂。

本发明另一方面为一种治疗患有 MCH 诱导的疾病或病症的哺乳动物(如人)的方法, 该方法通过给予所述哺乳动物治疗有效量的至少一种式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

- 25 优选的剂量为每日每 kg 体重约 0.001-100mg 的式 I 化合物。特别优选的剂量为每日每 kg 体重约 0.01-25mg 的式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

本发明另一方面涉及治疗肥胖症的方法, 该方法包括给予需要此

种治疗的哺乳动物治疗有效量的至少一种式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

本发明另一方面涉及治疗饮食紊乱和代谢紊乱(如食欲过盛和厌食症)的方法,该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的至少一种式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

本发明另一方面涉及治疗高血脂症的方法,该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的至少一种式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

本发明另一方面涉及治疗蜂窝织炎和脂肪聚集的方法,该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的至少一种式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

本发明另一方面涉及治疗 II 型糖尿病的方法,该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的至少一种式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

除本发明化合物对 MCH 亚型的“直接”作用外,还存在一些得益于体重降低的疾病和病症,如胰岛素抗性、受损的葡萄糖耐性、II 型糖尿病、高血压、高血脂症、心血管疾病、胆石、某些癌症和睡眠性窒息。

本发明另一方面涉及一种治疗精神疾病(如大抑郁症、狂躁型抑郁症、焦虑症、精神分裂症和睡眠紊乱)的方法,该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的至少一种式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物。

本发明还涉及药用组合物,它包括至少一种式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种药学上可接受的载体。

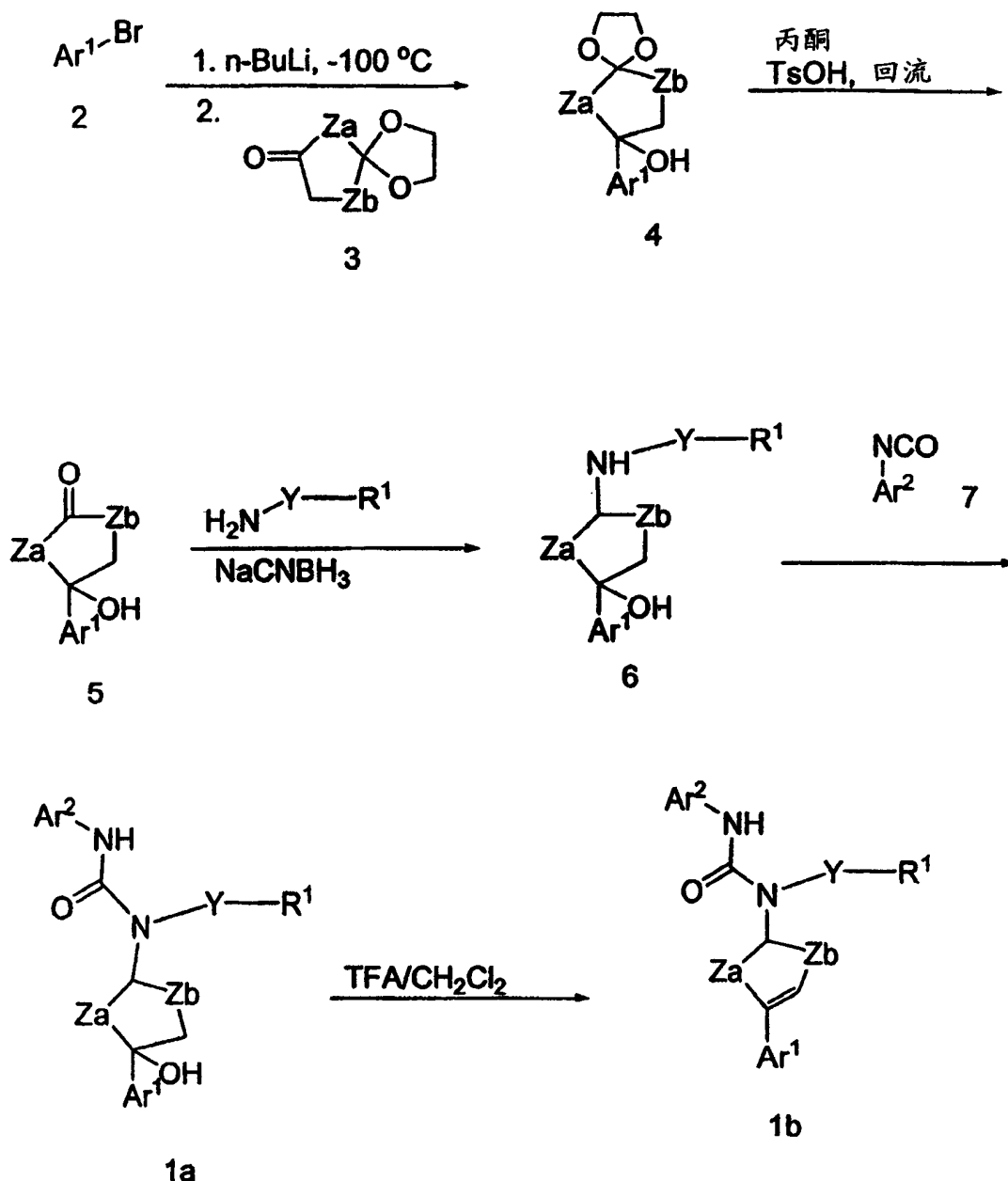
本发明还涉及治疗如肥胖症的药用组合物,它包括治疗肥胖症的量的至少一种式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种药学上可接受的载体。

按以下反应流程、以下制备和实施例中所示,通过本领域技术人员已知的方法,采用液相或固相合成法,可制备式 I 化合物。

1a 和 1b 型的本发明化合物可按以下流程 1 中所示制备。

5

流程 1



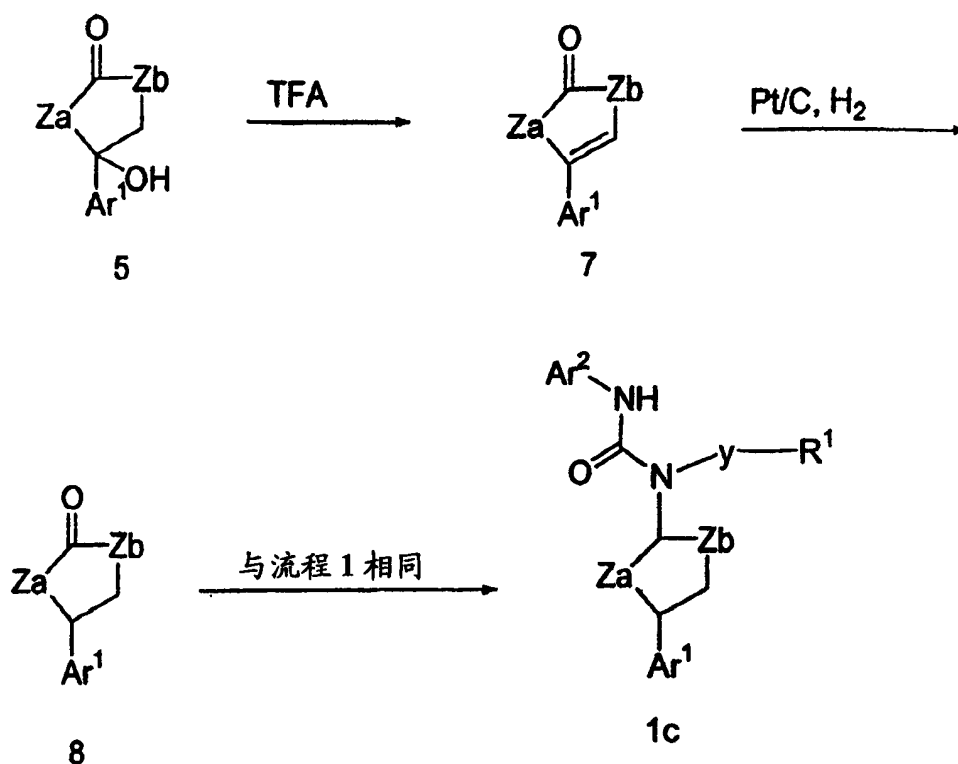
在 $-100\text{ }^\circ\text{C}$ 至 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 的温度下,在溶剂如 THF 或乙醚中,将芳基溴化物 **2** 用有机锂试剂(如正丁基锂)处理,接着与二酮单缩醇(dione monoketal) **3** 反应,其中 Za 和 Zb 与其连接各碳原子一起形成如上所

述的环烷基 Z。在酸性条件下, 除去得到的二醇 4 的缩酮, 然后将该酮进行还原胺化, 接着形成脬, 得到 1a 型化合物。通过用强酸处理, 可将 1a 型化合物转化为 1b 型化合物。

1c 型化合物可如流程 2 中所示制备:

5

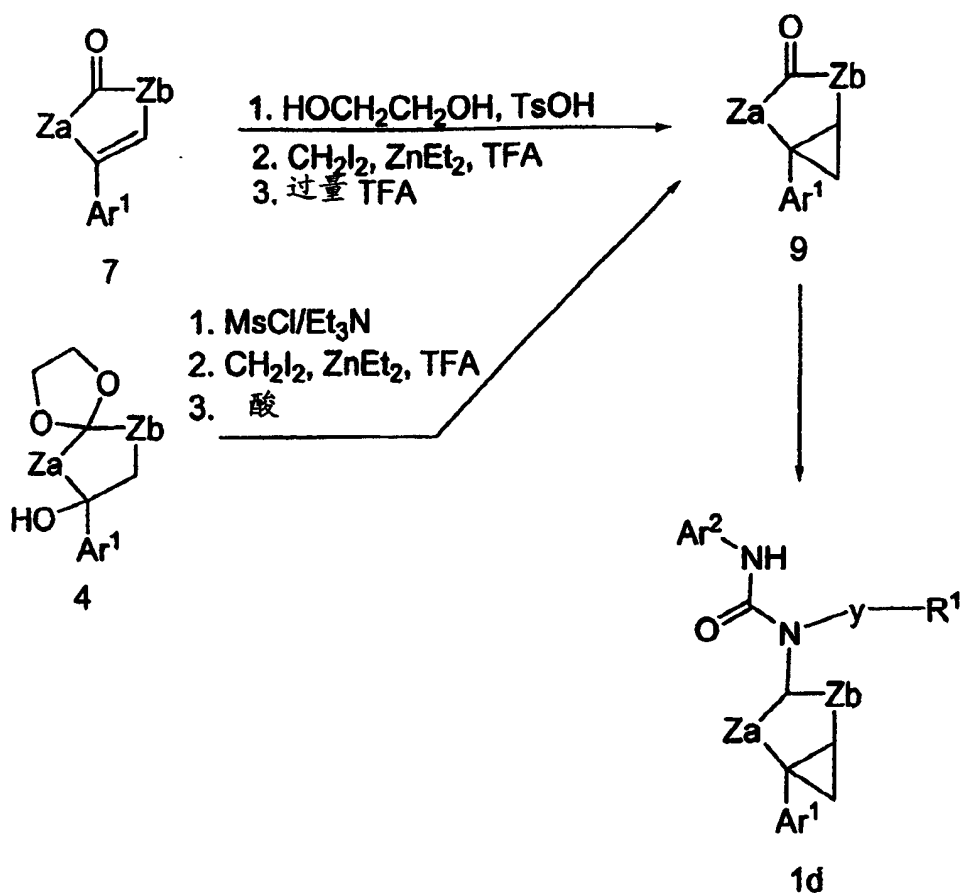
流程 2



将流程 2 的中间体 5 用强酸处理得到烯烃 7。采用氢气和适当的催化剂(如披钨碳)将 7 还原生成化合物 8。采用类似于流程 1 中对化合物 5 所示的条件, 将化合物 8 转化为 1c 型化合物。

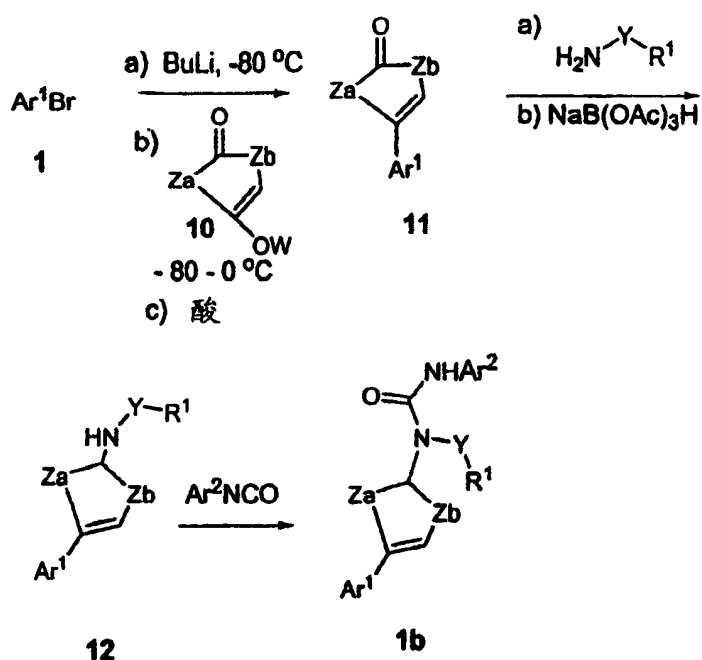
1d 型化合物可如流程 3 中所示制备:

流程 3



- 在标准条件下，将流程2中的中间体7保护成为其缩酮(ketal)。
- 在已知条件下，如在酸(如TFA)存在下，用二碘甲烷和二乙基锌处理，将得到的烯烃经环丙基化。后处理后，将粗产物用强酸(如TFA)处理
- 5 得到酮9。另外，可将流程1中的中间体4脱水，如在三乙胺存在下用甲磺酰氯处理，然后以类似于7的方式转化为酮9。采用流程1中所列的方法，将该酮转化为1d型化合物。

还可按以下流程4中所示制备1b型的本发明化合物：

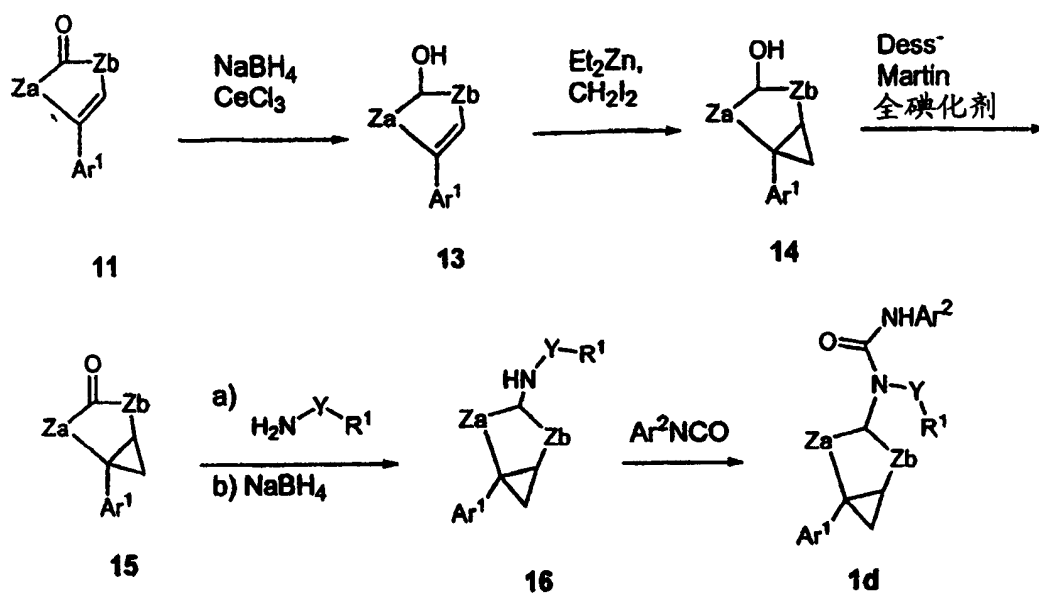


在 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 下，在溶剂如 THF 或乙醚中，将芳基溴化物 **1** 用有机锂试剂(如正丁基锂)处理，接着与烯酮 **10** 反应，其中 **Za** 和 **Zb** 与其连接

的各碳原子一起形成如上所述的 Z 基团，W 为任何烷基。用酸溶液(如

5 盐酸)猝灭，得到烯酮 **11**。在标准条件下进行还原胺化并用异氰酸酯处理，得到 **1b** 型化合物。原料芳基溴化物 **1** 和烯酮 **10** 或可由市售提供或可通过熟知的方法制备。

还可按以下流程 5 中所示制备 **1d** 型的本发明化合物：

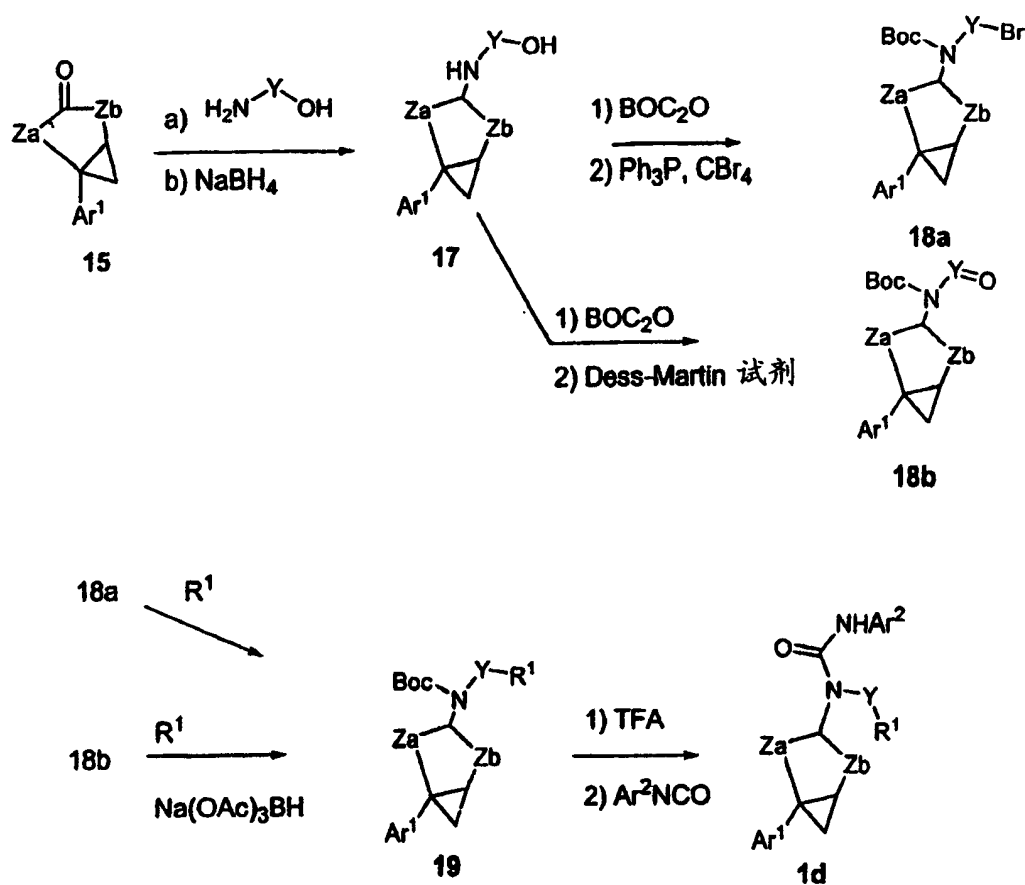


将烯酮 11 用还原剂(如硼氢化钠)还原, 得到丙烯醇 13。用 Et_2Zn 和 CH_2I_2 处理 13 使之环丙烷化, 得到环丙基醇 14。在标准条件下进行氧化, 如通过用 Dess-Martin 全碘化剂(periodinane)处理, 得到酮 15。

5 在标准条件下还原胺化并用异氰酸酯处理, 得到 1d 型化合物。

根据流程 6 还可进行 1d 型化合物的另一种制备方法。

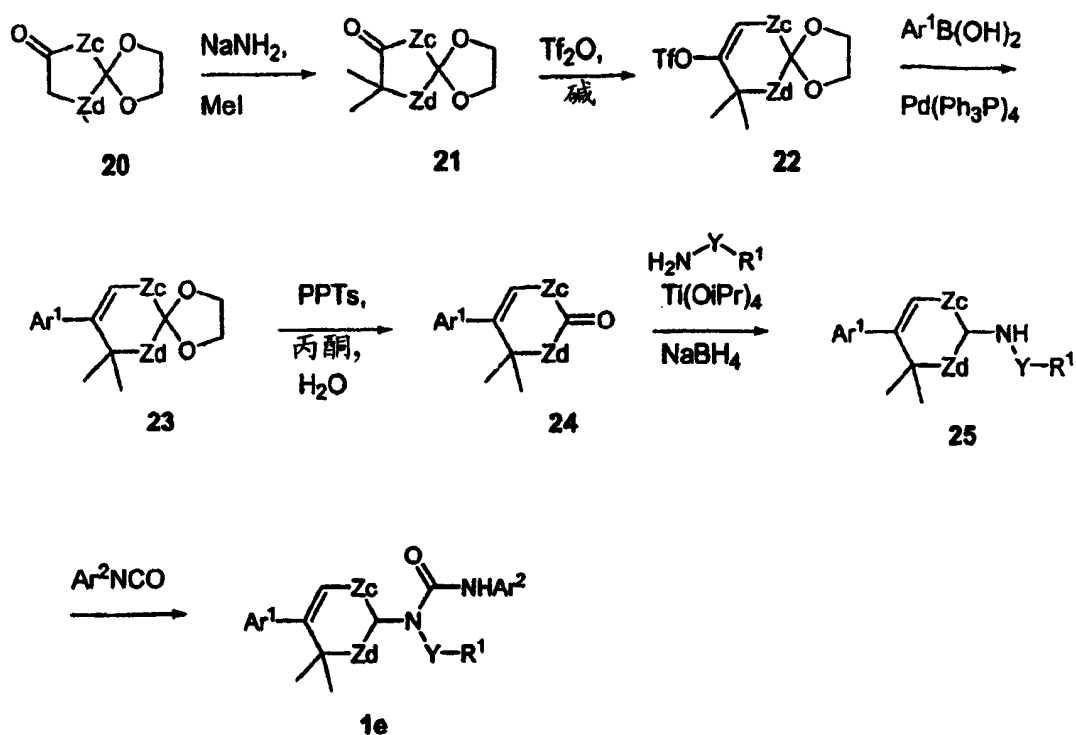
流程 6



使酮 15 进行还原胺化, 得到氨基醇 17。采用标准方法, 如形成氨基甲酸酯, 将 17 的碱性氮保护。采用多种方法, 如转化为溴化物 18a 或通过氧化为醛或酮 18b, 可将 17 的羟基活化。在还原剂(如三乙

5 酰氧基硼氢化钠)存在下, 用胺(此处按 R^1 定义)处理 18a 或用胺处理 18b, 得到 19。脱保护, 如酸除去氨基甲酸酯, 然后用异氰酸酯处理得到的胺, 生成 1d 型化合物。

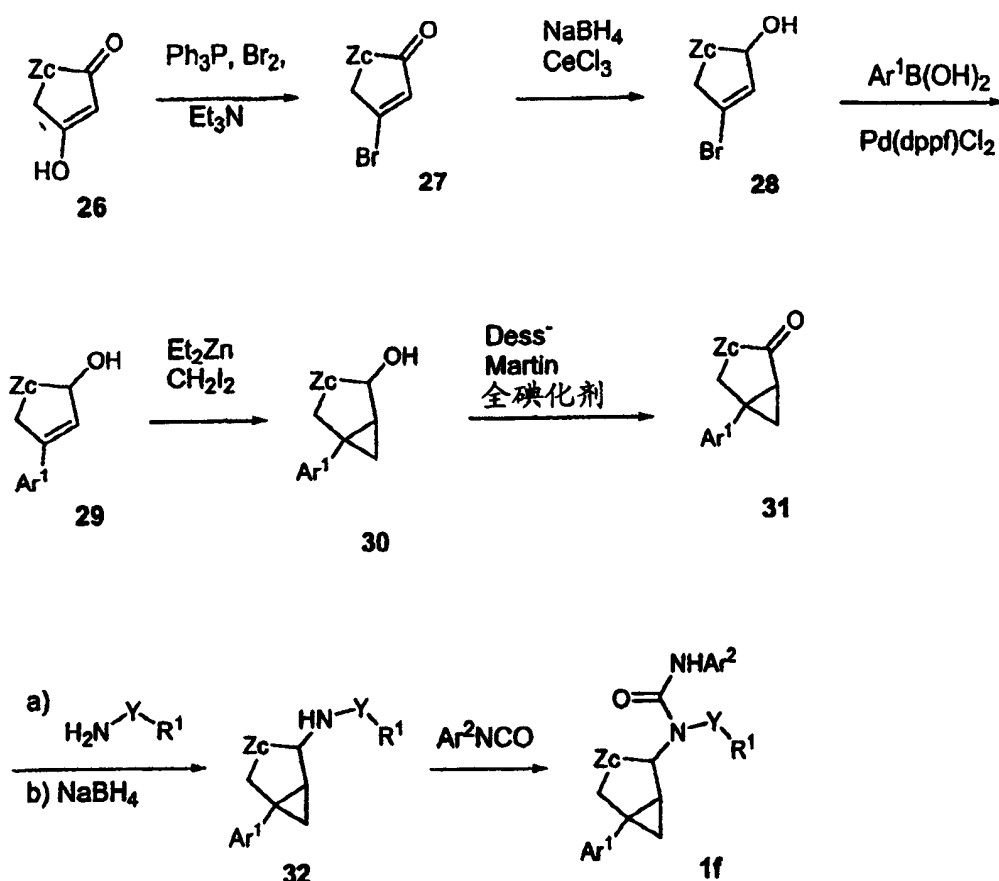
根据流程 7 制备 1e 型化合物。



在溶剂如 THF 中，将酮 20 (其中 Zc 和 Zd 与其连接的各碳原子以及 C=O 基团一起形成如上定义的构成 Z 基团的环)用碱(如氯化钠)处理，接着与烷基卤化物(如碘甲烷)反应。随后将得到的酮 21 用碱和磺酸酐处理，用催化剂(如 $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_4$)使该烯醇三氟乙酸酯 22 与芳基硼酸

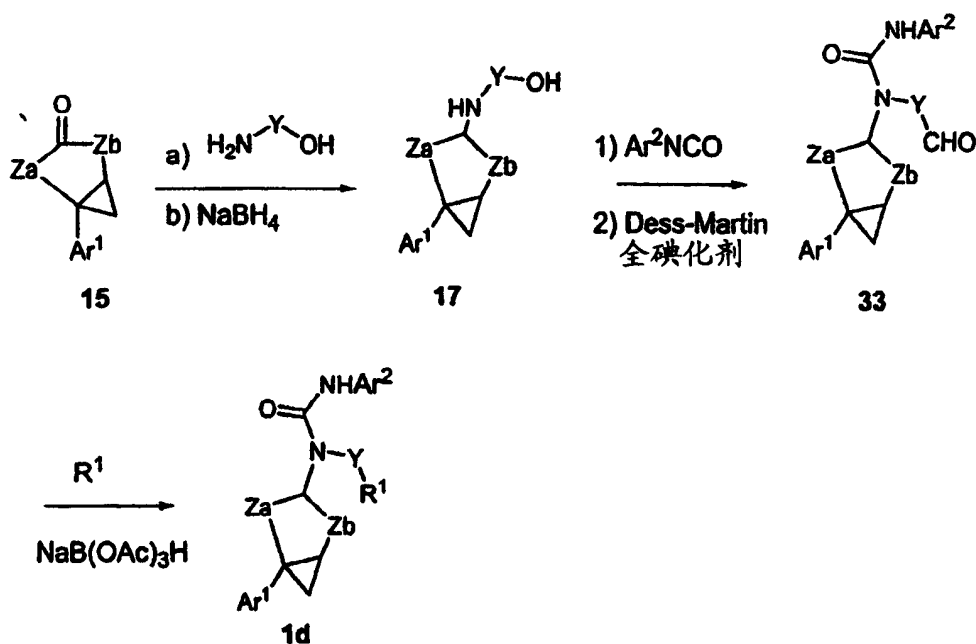
5 偶合，得到 23。在标准酸性条件下，除去缩酮，然后按前所述将得到的酮进行还原胺化，并随后生成脌，得到 1e 型化合物。

根据流程 8 进行 1f 型化合物的制备方法：



将烯醇醚 26 (其中 Zc 按前述定义) 溴化生成乙烯基溴化物 27。将烯酮 27 用还原剂(如硼氢化钠)还原, 得到丙烯醇 28。28 与硼酸交联偶合得到芳基化的烯醇 29。用 Et_2Zn 和 CH_2I_2 处理 29 使之环丙烷化, 得到环丙基醇 30。在标准条件下进行氧化, 如通过用 Dess-Martin 全碘化剂处理, 得到酮 31。在标准条件下还原胺化并用异氰酸酯处理, 得到 1f 型化合物。

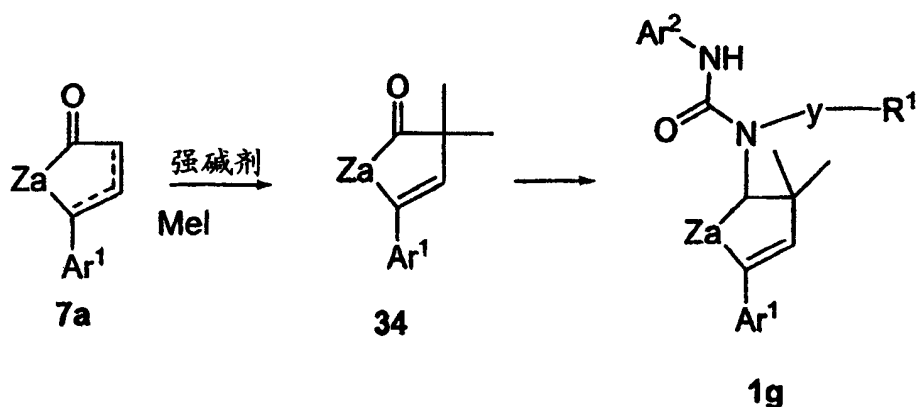
根据流程 9 还可进行 1d 型化合物的另一种制备方法。



将酮 15 (其中 Za 和 Zb 按前述定义) 进行还原胺化, 生成氨基醇 17。将得到的胺用异氰酸酯处理, 接着用适当的氧化剂氧化羟基, 得到醛 33。将 33 用胺 (此处按 R^1 定义) 还原胺化, 得到 1d 型化合物。

5 根据流程 10 制备 1g 型化合物。

流程 10



10 任选在甲硅烷基化试剂 (如三甲基甲硅烷基氯) 存在下, 将烯酮 7a (按流程 2 中所述制备) 用强碱 (如氢氧化钠) 处理, 接着用烷基化试剂 (如碘甲烷) 处理, 纯化后得到化合物 34。通过上述类似的方法, 可将该化合物转化为化合物 1g。

在某些情况下，可按文献或类似的合成形式，采用树脂结合的试剂作为反应物或辅助纯化而进行流程 1-10 中所述的方法，例如采用异氰酸酯结合的树脂除去过量的胺或者采用三甲醇氨基甲烷树脂除去过量的异氰酸酯。

- 5 在某些情况下，可通过熟知的官能团转化，将一种本发明化合物转化为本发明的另一种化合物。例如，采用本领域技术人员已知的标准方法，包括如烷基化、还原烷基化、酰基化、磺酰化或水解反应，可将本发明的 R^1 基团转化为另一种 R^1 基团。在另外的实例中，可将其中 R^7 为硫化物的化合物氧化为对应的亚砷和砷，可将其中 R^7 为腈的化合物转化成为其它化合物、类似于咪唑、噁唑、四唑、醛、羧酸、酰胺(carboxamide)或甲胺衍生物类似物。将本发明一种化合物转化为另一种化合物的其它可能的转化对本领域技术人员是显而易见的。
- 10

本发明另一方面为至少一种式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物与至少一种选自以下所列化合物的化合物的组合。

- 15 因此，本发明另一方面为治疗肥胖症的方法，该方法包括给予哺乳动物(如男人或女人)

a. 一定量的第一种化合物，所述第一种化合物为式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物；和

- b. 一定量的第二种化合物，所述第二种化合物是抗肥胖药和/或食欲抑制剂，如 β_3 激动剂、拟甲状腺剂(thyromimetic agent)、食欲抑制剂或 NPY 拮抗剂，其中第一种和第二种化合物的量能产生治疗效果。
- 20

- 本发明还涉及一种联合用药组合物，其包含治疗有效量的组合物，该组合物包含至少一种第一种化合物，所述第一种化合物为式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物；第二种化合物，所述第二种化合物是抗肥胖药和/或食欲抑制剂，如 β_3 激动剂、拟甲状腺剂、食欲抑制剂或 NPY 拮抗剂；和/或任选药用的载体、介质或稀释剂。
- 25

本发明的另一方面为一种药剂盒(kit)，它包含：

a. 第一种单位剂型, 其中包含一定量的式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的载体、介质或稀释剂;

5 b. 第二种单位剂型, 其中包含一定量的抗肥胖药和/或食欲抑制剂, 如 β_3 激动剂、拟甲状腺剂、食欲抑制剂或 NPY 拮抗剂以及药学上可接受的载体、介质或稀释剂;

c. 装有所述第一种和第二种剂型的容器装置, 其中第一种和第二种化合物的量能产生治疗效果。

10 以上联合疗法、联合用药组合物以及联合药剂盒中优选的抗肥胖药和/或食欲抑制剂(单独或以其任何组合形式使用)是:

苯丙醇胺、麻黄素、伪麻黄素、芬特明、肠促胰酶肽-A (以下称为 CCK-A) 激动剂、单胺再吸收抑制剂(如西布曲明)、拟交感神经剂、5-羟色胺能药(如右芬氟拉明或芬氟拉明)、多巴胺激动剂(如溴隐亭)、黑素细胞刺激激素受体激动剂或模拟剂、黑素细胞刺激激素类似物、
15 类大麻(cannabinoid)受体拮抗剂、黑素浓集激素拮抗剂、OB 蛋白(以下称为“瘦蛋白”)、瘦蛋白类似物、瘦蛋白受体激动剂、甘丙肽(galanin)拮抗剂或 GI 脂肪酶抑制剂或降低剂(如奥利司他)。其它食欲抑制剂包括铃蟾肽激动剂、脱氢表雄甾酮或其类似物、糖皮质激素受体激动剂和拮抗剂、苯基二氢喹唑啉(orexin)受体拮抗剂、尿皮质激素结合蛋白
20 拮抗剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(如肠促胰岛素类似物(Exendin)) 和睫状神经营养因子(如阿索开(Axokine))。

本发明另一方面为治疗糖尿病的方法, 该方法包括给予哺乳动物(如男人或女人):

25 a. 一定量的第一种化合物, 所述第一种化合物为式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物; 以及

b. 一定量的第二种化合物, 所述第二种化合物是醛糖还原酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨糖醇脱氢酶抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B 抑制剂、二肽基蛋白酶抑制剂、胰岛素(包括口服可生物利用

的胰岛素制剂)、拟胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、PPAR- γ 配体(如曲格列酮、rosaglitazone、吡格列酮或 GW-1929)、磺酰脲、格列吡嗪、格列本脲或氯丙酰胺, 其中第一种和第二种化合物的量能产生治疗效果。

- 5 本发明还涉及一种联合用药组合物, 其包含治疗有效量的组合物, 该组合物包含第一种化合物, 所述第一种化合物为式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物; 第二种化合物, 所述第二种化合物是醛糖还原酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨糖醇脱氢酶抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B 抑制剂、二肽基蛋白酶抑制剂、胰岛素(包括口服可生物利用的胰岛素制剂)、拟胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、PPAR- γ 配体(如曲格列酮、rosaglitazone、吡格列酮或 GW-1929)、磺酰脲、格列吡嗪、格列本脲或氯丙酰胺; 和任选药用的载体、介质或稀释剂。

本发明的另一方面为一种药剂盒, 它包含:

- 15 a. 第一种单位剂型, 其中包含一定量的式 I 化合物或该化合物的药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的载体、介质或稀释剂;

- b. 第二种单位剂型, 其中包含一定量的醛糖还原酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、山梨糖醇脱氢酶抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B 抑制剂、二肽基蛋白酶抑制剂、胰岛素(包括口服可生物利用的胰岛素制剂)、拟胰岛素、二甲双胍、阿卡波糖、PPAR- γ 配体(如曲格列酮、rosaglitazone、吡格列酮或 GW-1929)、磺酰脲、格列吡嗪、格列本脲或氯丙酰胺以及药学上可接受的载体、介质或稀释剂;

- 25 c. 装有第一种和第二种剂型的容器装置, 其中第一种和第二种化合物的量能产生治疗效果。

所述药物制剂优选为单位剂量形式。在这些形式中, 可将制剂再分成含有适量活性组分的适宜体积的单位剂量, 如达到所需效果的有效量。

根据具体的应用，单位剂量制剂中活性化合物的量可以变化或可在约 1-100mg，优选约 1-50mg，更优选约 1-25mg 内调整。

- 所用的实际剂量可根据患者的需要以及所治疗疾病的严重程度而变化。具体情况下正确的剂量方案的确定在本领域的技术范围之内。
- 5 内。为方便起见，可将总日剂量分开，按需要在一日内分次给予。

根据主治医生对诸因素如患者的年龄、疾病和体重以及所治疗症状的严重程度的考虑判断，可调节本发明化合物和/或其药学上可接受的盐的给予剂量和频率。口服给药一般推荐的日剂量方案的范围在约 1-300 mg/日，优选 1-50 mg/日，以 2-4 个分剂量给予。

- 10 本发明还涉及治疗代谢紊乱(如肥胖症)和饮食紊乱(多食症)的药用组合物。

- 为制备本发明所述化合物的药用组合物，可采用固体或液体形式的惰性、药学上可接受的载体。固体形式的制剂包括散剂、片剂、分散颗粒剂、胶囊剂、锭剂和栓剂。散剂和片剂可包含约 5-95%的活性成分。适宜的固体载体是本领域熟知的，如碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖或乳糖。片剂、散剂和胶囊剂可作为适于口服给药的固体剂型使用。各种组合物的药学上可接受的载体和制备方法的实例可参见 A. Gennaro (ed), Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 18 版(1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.
- 15

- 20 液体形式的制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂。可提及的实例有例如供非肠道注射的水溶液或水-丙二醇溶液，或者添加甜味剂和遮光剂的口服溶液剂、混悬剂和乳剂。液体形式的制剂也可包括鼻内给药的溶液剂。

- 适于吸入给药的气雾剂可包括可与药学上可接受的载体混合(如惰性压缩气体，如氮气)的溶液或粉末形式的固体。
- 25

还包括在临给药前配制成供口服或非肠道给药的液体形式制剂的固体形式制剂。这些液体形式包括溶液剂、混悬剂和乳剂。

本发明化合物还可经皮传递。该经皮给药的组合物可采用霜剂、

洗剂、气雾剂和/或乳剂的形式，并可包含用于该目的的本领域常规的基质或储库类型的经皮贴剂。

本发明化合物还可通过皮下传递。

所述化合物优选通过口服给药。

- 5 在此公开的本发明通过下列制备和实施例举例说明，但这些制备和实施例不应构成对本公开范围的限定。其它的机理途径和类似的结构对本领域技术人员来说是显而易见的。

当出现 NMR 数据时，¹H 光谱采用 Varian VXR-200 (200 MHz, ¹H)、Varian Gemini-300 (300 MHz)或 XL-400 (400 MHz)获得，以从
10 Me₄Si 的 ppm 低磁场起，用质子数、多重峰数以及括号内以赫兹表示的偶合常数报告。当出现 LC/MS 数据时，采用 Applied Biosystems API-100 质谱仪和 Shimadzu SCL-10A LC 柱进行分析，柱：Altech platinum C18, 3μm 33mm x 7mm ID; 梯度流动相：0 min - 10% CH₃CN, 5 min - 95% CH₃CN, 7 min - 95%CH₃CN, 7.5 min - 10%CH₃CN, 9 min
15 - 停止。给出保留时间和观测到的母离子。

下列溶剂和试剂可参考括号里的缩写：

- 薄层层析(TLC);
乙酸乙酯(AcOEt 或 EtOAc);
三乙酰氧基硼氢化钠(NaBH(OAc₃));
20 碳酸二叔丁基酯(BOC₂O);
三氟乙酸(TFA);
氯化铵(NH₄Cl);
四异丙氧基钛(Ti(O-iPr)₄);
N,N'-二异丙基乙胺(iPr₂NEt);
25 三乙胺(Et₃N 或 TEA);
丁氧基羰基(n-Boc 或 Boc);
核磁共振光谱(H NMR);
液相色谱质谱(LCMS);

高分辨质谱(HRMS);

己烷(hex);

毫升(mL);

毫摩尔(mmol);

5 微升(μ l);

克(g);

毫克(mg);

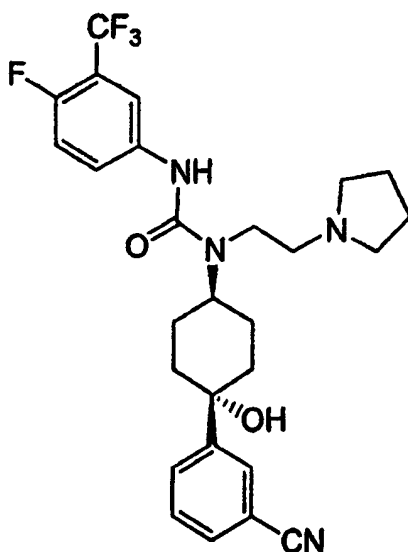
室温(环境温度)约 25°C (rt).

10 实施例

下列实施例说明本发明某些化合物的制备，但并不构成对在此公开的本发明范围的限定。

方法 1

实施例 1



15

步骤 1

将 3-溴苯甲腈(20g, 0.11mol)溶解于 500ml 无水 THF 中，将该溶液冷却至 -100°C。通过加料漏斗用 1 小时加入正丁基锂(1.6M 己烷液, 68ml, 0.11mol)。在此期间，将反应烧瓶内温保持在 -95°C 以下。加入
20 正丁基锂后，在 -95°C 下，将反应物搅拌 10 分钟。用 1 小时，通过另

一加料漏斗加入在 100ml 无水 THF 中的 1,4-二氧杂螺[4,5]癸-8-酮 (17.1g, 0.11mol)。在此期间, 将反应烧瓶内温保持在-75°C 以下。将反应物搅拌 30 分钟, 然后将温度慢慢升至-25°C。随后通过加入 200ml 水猝灭反应物, 加入 1 升乙酸乙酯。将有机层用水(3x400ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。将残留物用乙酸乙酯/己烷混合物重结晶, 得到 15.5g 纯产物。母液中的粗产物经快速层析纯化, 用己烷/乙酸乙酯(70/30)为洗脱剂。从该柱中得到另外的 8.0g 纯产物(总收率: 23.5g, 82%)。

步骤 2:

10 将步骤 1 的产物(1.5g, 5.8mmol)溶解于 100 ml 丙酮中, 加入甲苯磺酸单水合物(0.2g)。将反应物回流 1 小时。除去丙酮, 将残留物溶解于 100 ml 乙酸乙酯中。将有机层用水(3x100ml)洗涤, 经硫酸钠干燥。除去溶剂后, 残留物(1.2g, 100%)不经进一步纯化直接用于下一步骤中。另外, 可按实施例 91 中所述, 将步骤 1 产物用 TFA 处理以消除
15 羟基, 得到对应的烯烃。

步骤 3

室温下, 将步骤 2 的产物(1.4g, 6.5mmol)、1-(2-氨基乙基)吡咯烷 (1.5g, 13mmol)和氰基硼氢化钠(0.8g, 13mmol)在 100 ml 二氯甲烷中搅拌过夜。将有机层用水(3X50ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。
20 残留物经柱层析纯化, 用乙酸乙酯/甲醇/三乙胺(65/34/1)为洗脱剂。从柱中得到两个异构体: 反式-1-[2-(1-吡咯烷基)乙基氨基]-4-(3-氰基苯基)-4-羟基环己烷(0.91g, 45%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1 H), 7.75 (d, J = 7.69 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 7.69 Hz, 1 H), 7.40 (t, J = 7.69 Hz, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.68 (t, J = 6.04 Hz, 2 H), 2.57 (t, J = 6.04 Hz, 2 H), 2.48 (s, 4 H), 2.22 (s, 2 H), 1.93 (s, 2 H), 1.73 (s, 4 H), 1.51 (m, 4 H).

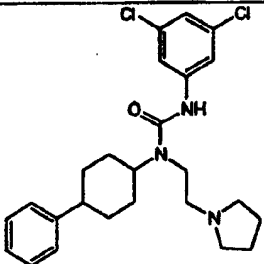
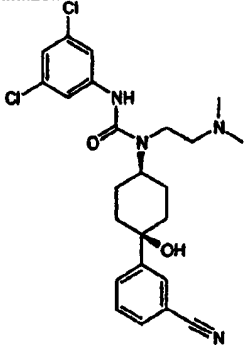
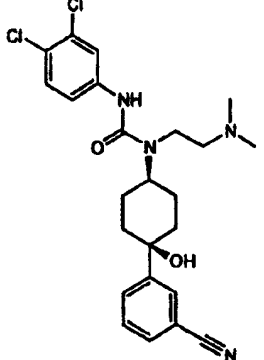
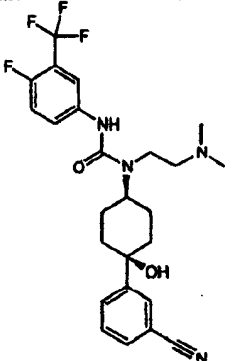
25 以及顺式-1-[2-(1-吡咯烷基)乙基氨基]-4-(3-氰基苯基)-4-羟基环己烷 (0.40g, 20%)。 **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82**

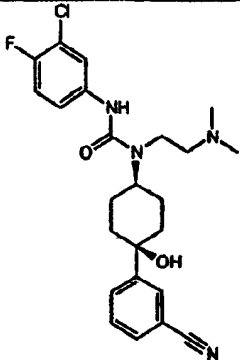
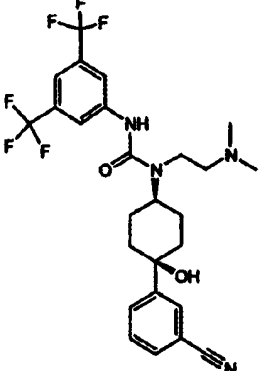
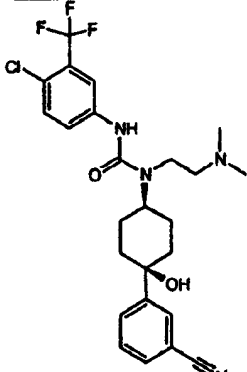
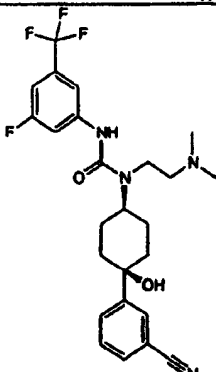
(s, 1 H), 7.74 (d, J = 7.69 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 7.69 Hz, 1 H), 7.43 (t, J = 7.69 Hz, 1 H), 2.78 (t, J = 6.04 Hz, 2 H), 2.59 (t, J = 6.04 Hz, 2 H), 2.49 (m, 5 H), 1.56-1.96 (m, 8 H).

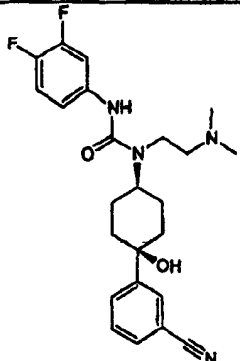
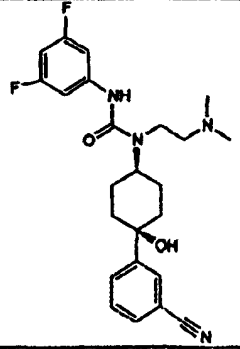
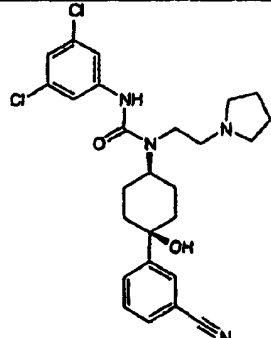
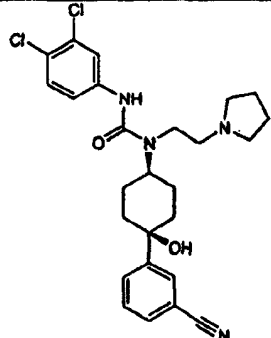
步骤 4

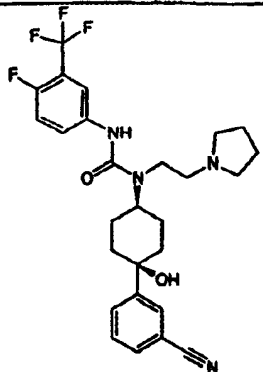
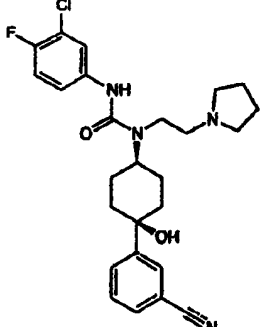
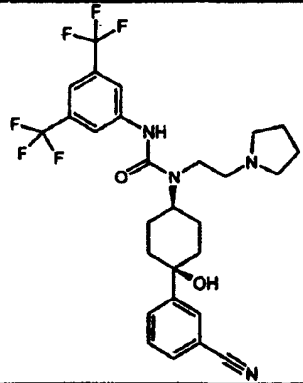
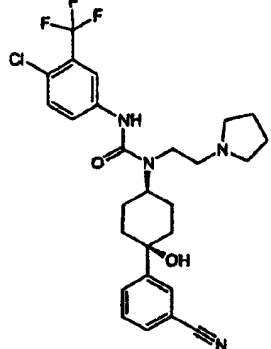
室温下, 将反式-1-[2-(1-吡咯烷基)乙基]-4-(3-氰基苯基)-4-羟基环己烷(25mg, 0.08mmol)和 3-三氟-4-氟苯基异氰酸酯(15mg, 0.08 mmol)在 5 3 ml 二氯甲烷中搅拌过夜。将反应溶液直接装载于制备性 TLC 板上, 将该板用乙酸乙酯展开。主要化合物为所需产物 N'-(3-三氟-4-氟苯基)-N-[反式-4-(3-氰基苯基)-4-羟基环己基]-N-[2-(1-吡咯烷基)乙基]脲 (21mg HCl 盐, 49%)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.2 (s, 1H), 7.84 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.50-7.64 (m, 3 H), 7.41(dd, J = 6.2 and 2.5 Hz 1 H), 7.06 (t, J = 9.3 Hz, 1 H), 4.36 (tt, J = 12, 3.7 Hz, 1 H), 3.06 (t, J = 4.0 Hz, 2 H), 2.50-2.70 (m, 8 H), 1.77-2.05 (m, 8 H), 1.28 (q, J = 12.4 Hz, 2 H).

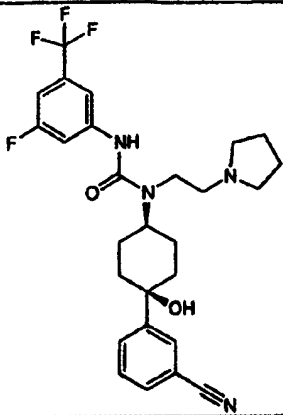
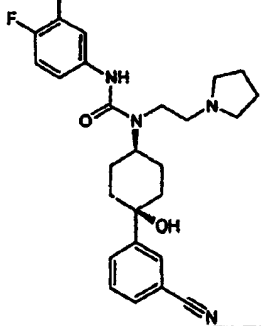
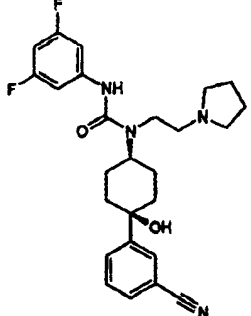
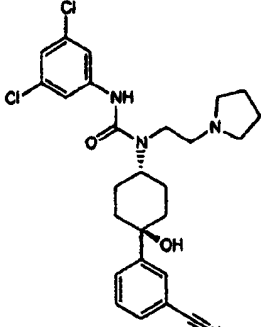
10 按照类似于实施例 1 中描述的方法, 制备下列化合物。采用实施例 1 步骤 3 和 4 所述的方法, 从市售提供的 4-苯基环己酮制备实施例 2。

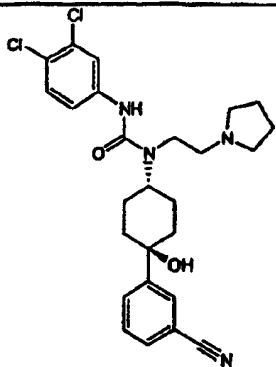
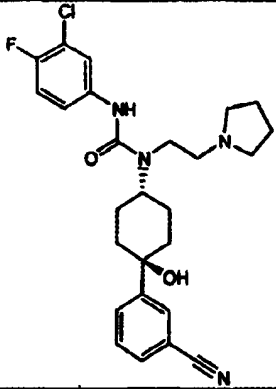
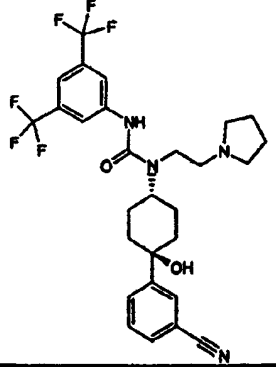
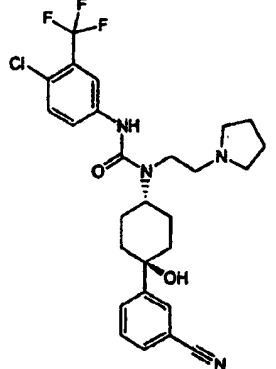
Ex.	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
2		459		
3		474	475.166	
4		474	475.166	
5		492	463.2222	

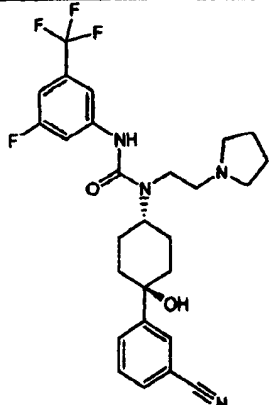
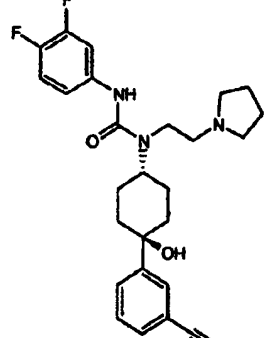
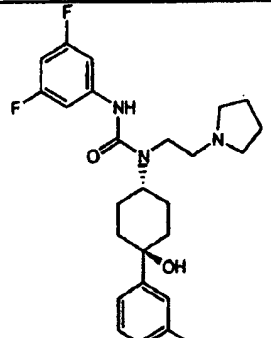
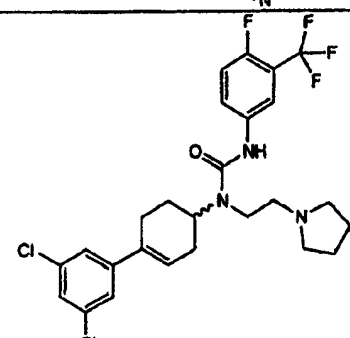
Ex.	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
6		458	459.1968	
7		542	543.2198	
8		508	509.1923	
9		492	493.2236	

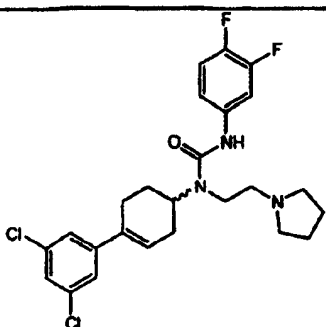
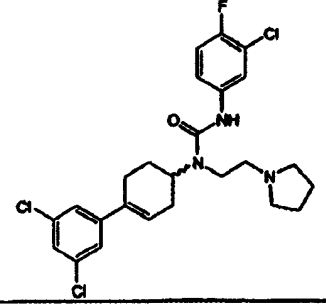
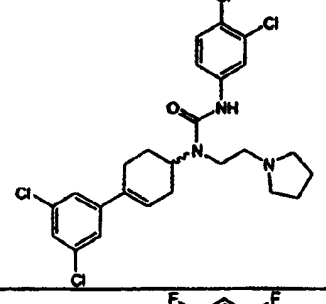
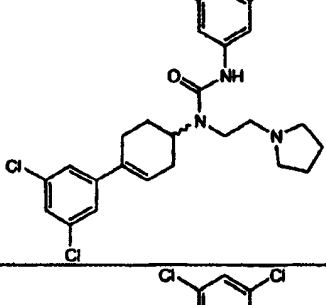
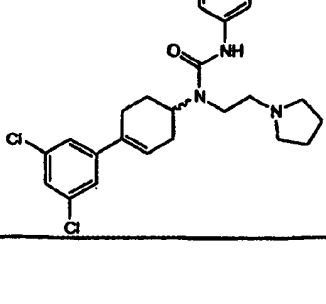
Ex.	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
10		442	443.2262	
11		442	443.2266	
12		500	501.1831	
13		500	501.1831	

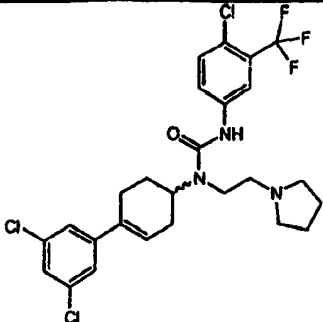
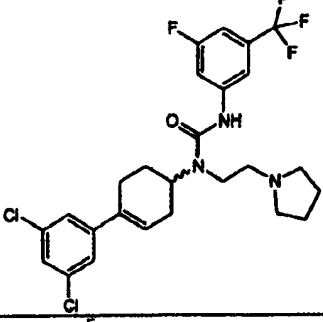
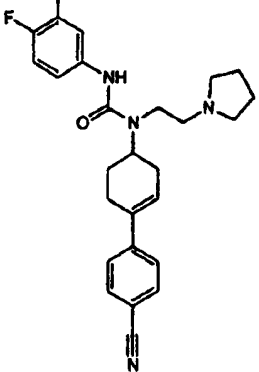
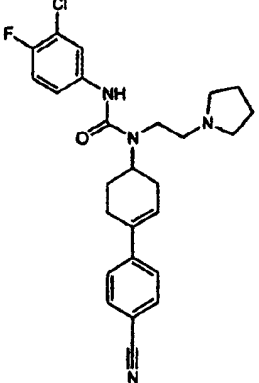
Ex.	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
14		518	519.2373	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) 11.2 (s, 1H), 7.84 (m, 2 H), 7.42-7.70 (m, 5 H), 7.08 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.30 (br, 1 H), 3.40 (t, J = 3.7 Hz, 2 H), 2.81 (t, J = 3.7 Hz, 2 H), 2.73 (br, 4 H), 1.70-2.00 (m, 12 H).
15		484	485.2113	
16		568	569.2343	
17		534	535.2081	

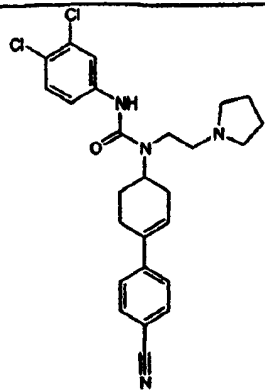
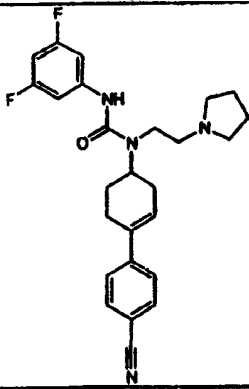
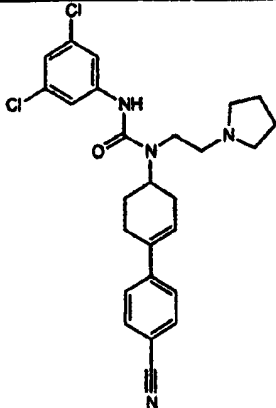
Ex.	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
18		518	519.2373	
19		468	469.241	
20		468	469.241	
21		500	501.1831	

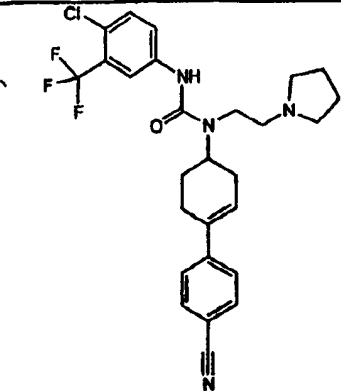
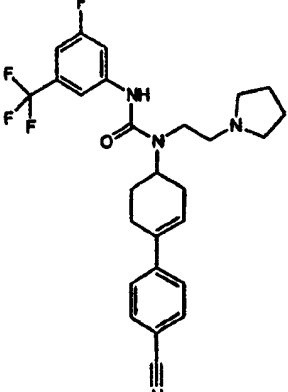
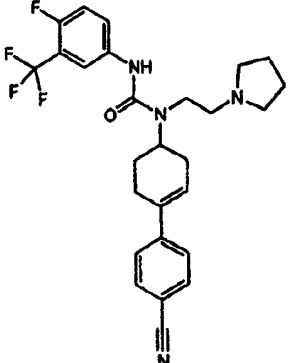
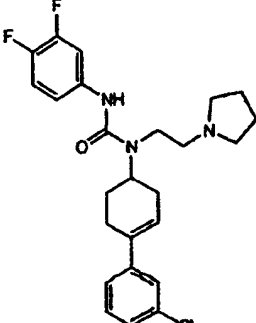
Ex.	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
22		500	501.1831	
23		484	485.2125	
24		568	569.2354	
25		534	535.2094	

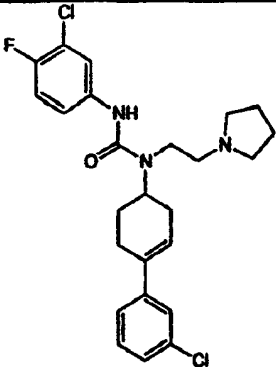
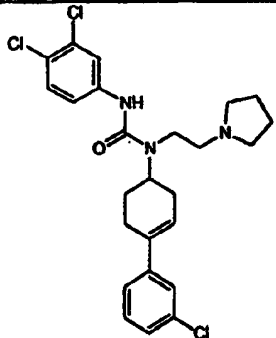
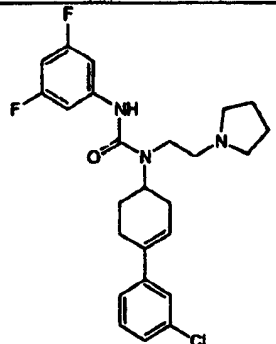
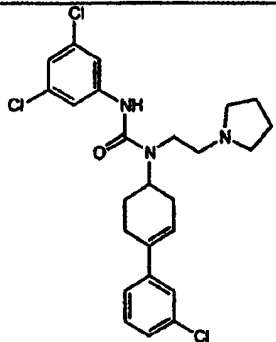
Ex.	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
26		518	519.2376	
27		468	469.2423	
28		468	469.2419	
29		543	LCMS(544.1)	

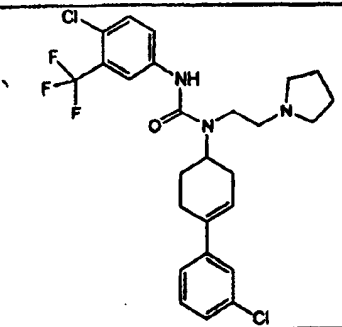
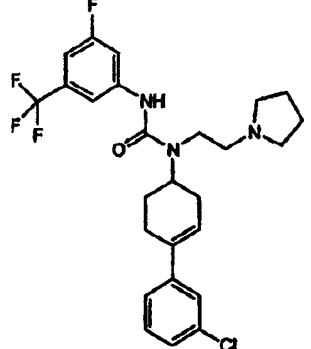
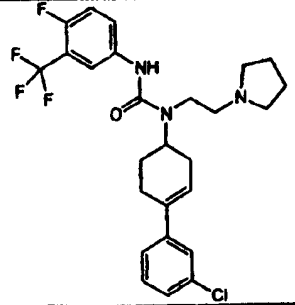
Ex.	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
30		493	493.1(LC MS)	
31		509	510.1(LC MS)	
32		525	526.1(LC MS)	
33		493	494.1(LC MS)	
34		525	526.1(LC MS)	

Ex.	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
35		559	560.1(LC MS)	
36		543	544.1(LC MS)	
37		450	451.2303	
38		466	467.2021	

Ex.	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
39		482	483.1747	
40		450	451.2317	
41		482	483.1785	

Ex.	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
42		516	517.1988	
43		500	501.2267	
44		500	501.2267	
45		459	460.1914	

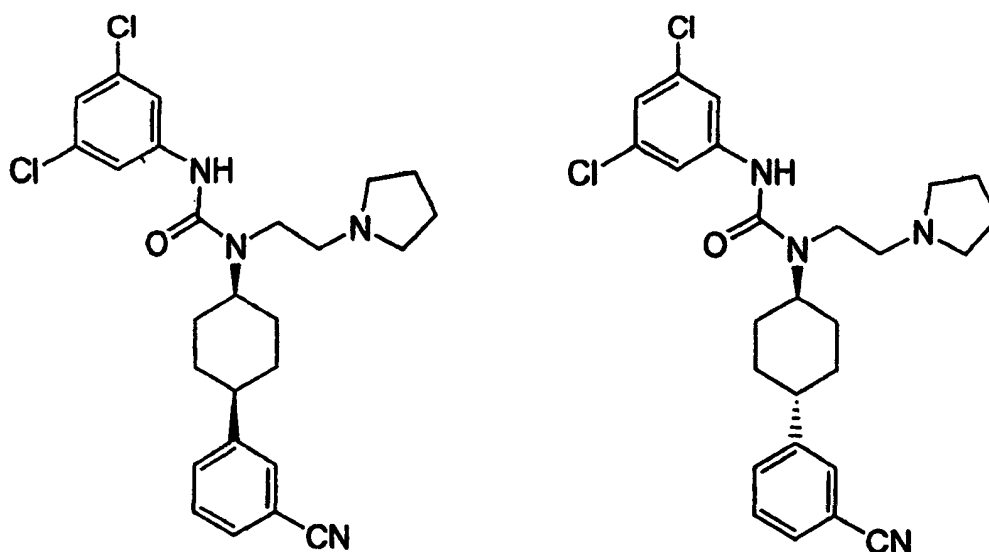
Ex.	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
46		475	476.1665	
47		491	492.1379	
48		459	460.1959	
49		491	492.1374	

Ex.			HRMS (M+1)	NMR
50		525	526.1652	
51		509	510.1931	
52		509	510.1926	

方法 2

实施例 53a

实施例 53b



步骤 1:

将 4-(3-氰基苯基)-4-羟基环己-1-酮缩乙二醇(one ethylene ketal) (来自方法 1 的步骤 1, 10g, 39mmol) 溶于 80ml 三氟乙酸中。将混合物
 5 加热至 50℃ 4 小时。真空除去三氟乙酸, 将残留物在 200ml 乙酸乙酯和 100ml 饱和碳酸氢钠溶液之间分配。将有机层用水(2X100ml)洗涤, 经硫酸钠干燥。产物经柱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(85/15)为洗脱剂。得到两种产物: 4-(3-氰基苯基)-3-环己烯-1-酮(3.1g, 41%)和 4-(3-氰基苯基)-2-环己烯-1-酮(4.0g, 53%)。

10 步骤 2

将 4-(3-氰基苯基)-3-环己烯-1-酮和 4-(3-氰基苯基)-2-环己烯-1-酮 (共 1.8g, 9.1mmol) 溶于 50ml 乙酸乙酯中。然后加入催化剂 Pt/C (10%, 0.5g), 在 45psi 氢气下, 将混合物振摇过夜。滤除催化剂, 真空除去
 15 溶剂。残留物为顺式和反式 4-(3-氰基苯基)-1-羟基环己烷的混合物 (1.8g, 98%)。

步骤 3

将所述顺式和反式 4-(3-氰基苯基)-1-羟基环己烷的混合物(1.8g, 9 mmol)溶于 100ml 二氯甲烷中, 加入 Dess-Martin 试剂(4.2g, 10mmol)。将混合物在室温下搅拌 5 小时。将反应溶液用水(3X100ml)洗涤, 经硫
 20 酸钠干燥。产物经柱层析纯化, 用己烷/乙酸乙酯(85/15)为洗脱剂, 得

到 4-(3-氰基苯基)-环己烷-1-酮(1.1g, 63%)。

步骤 4

- 5 室温下, 将 4-(3-氰基苯基)-环己烷-1-酮(0.32g, 1.6mmol)、2-氨基乙基吡咯烷(0.36g, 3.2mmol)和氰基硼氢化钠(0.2g, 3.2mmol)在 20 ml 二氯甲烷中搅拌 2 小时。加入 50ml 二氯甲烷。将有机层用水(3X50ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。残留物经柱层析纯化, 用乙酸乙酯/甲醇/三乙胺(89/10/1)为洗脱剂。产物为顺式和反式-1-[2-(1-吡咯烷基)乙基氨基]-4-(3-氰基苯基)-环己烷的混合物(0.2g, 48%)。

步骤 5

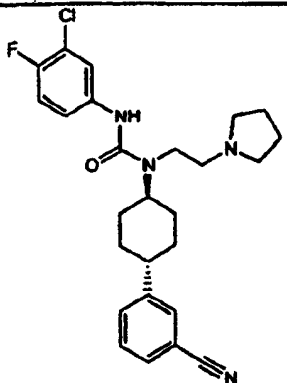
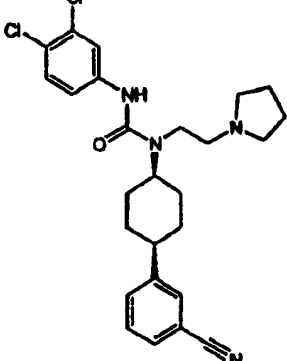
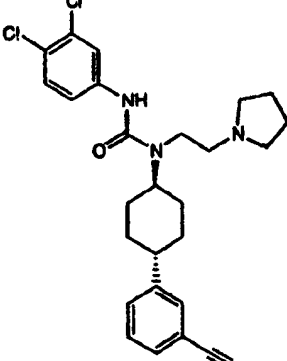
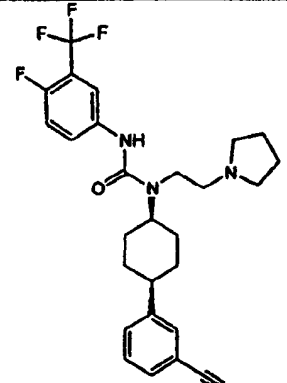
- 10 室温下, 将顺式和反式-1-[2-(1-吡咯烷基)乙基氨基]-4-(3-氰基苯基)-环己烷的混合物(20mg, 0.067mmol)和 3,5-二氯苯基异氰酸酯(20mg, 0.11mmol)在 5 ml 二氯甲烷中搅拌过夜。将反应溶液直接装载于制备性硅胶 TLC 板上, 将该板用乙酸乙酯/己烷(70/30)展开。从该板中分离出两种产物: N'-(3,5-二氯苯基)-N-[顺式-4-(3-氰基苯基)-环己基]-N-[2-(1-吡咯烷基)乙基]脲(6.5mg HCl 盐, 19%)。

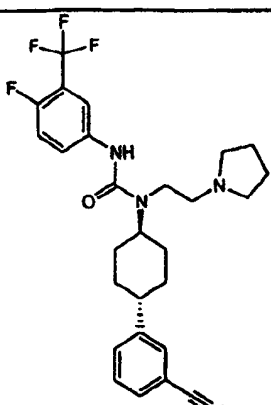
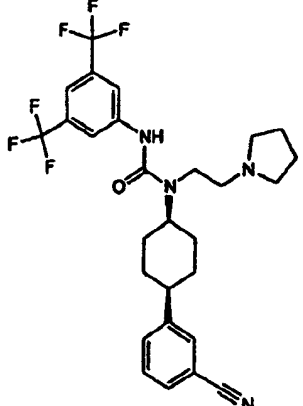
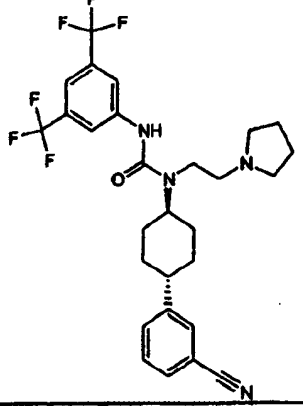
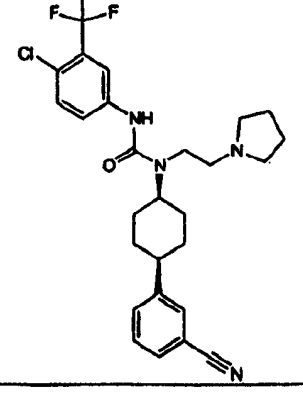
1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.3 (s,

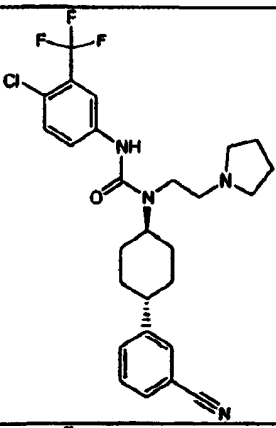
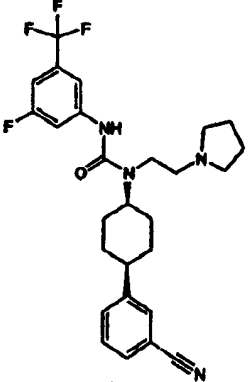
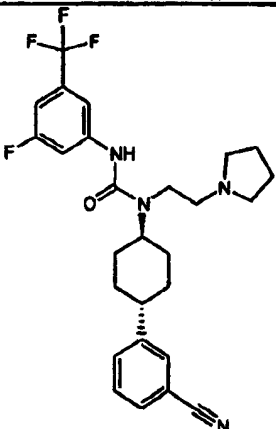
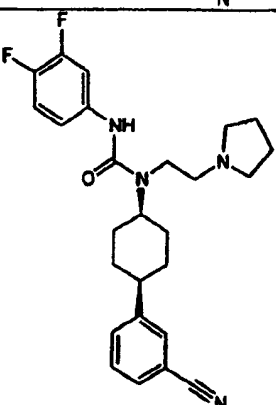
1H), 7.65 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.45-7.55 (m, 2 H), 7.29 (s, 2H), 6.91(s, 1 H), 4.30 (tt, J = 12 和 3.7 Hz, 1 H), 3.12 (m, 3 H), 2.68 (m, 6 H), 1.70-2.36 (m, 12 H). 以及 N'-(3,5-二氯苯基)-N-[反式-4-(3-氰基苯基)-环己基]-N-[2-(1-吡咯烷基)乙基]脲(15.5mg HCl 盐, 46%)

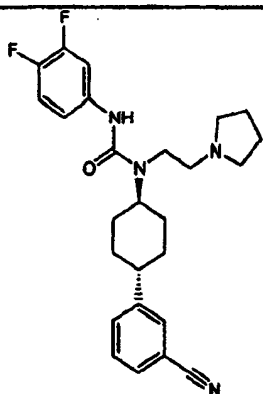
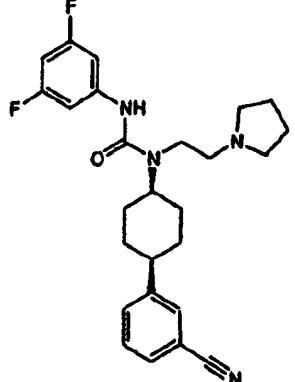
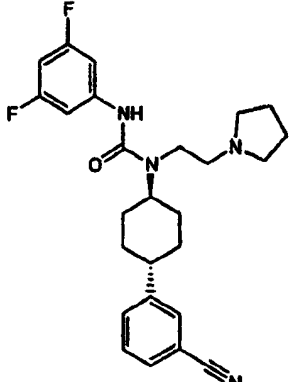
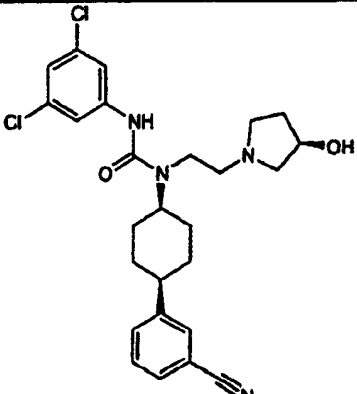
- 20 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.3 (s, 1H), 7.38-7.52 (m, 4 H), 7.31 (s, 2H), 6.92(s, 1 H), 4.25 (tt, J = 12 和 3.7 Hz, 1 H), 3.35 (t, J = 4.0 Hz, 2 H), 2.79 (t, J = 4.0 Hz, 2 H), 2.73 (b, 4 H), 2.50 (tt, J = 12 和 3.7 Hz, 1 H), 1.48-2.02 (m, 12 H).

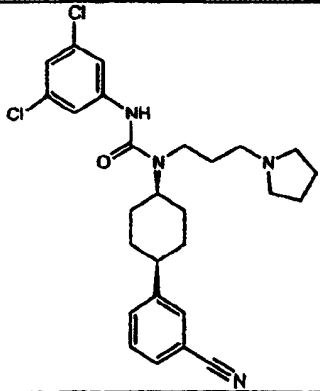
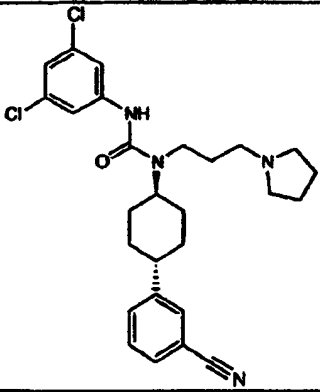
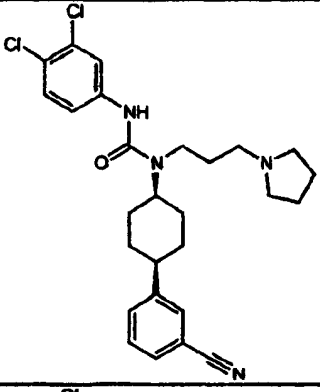
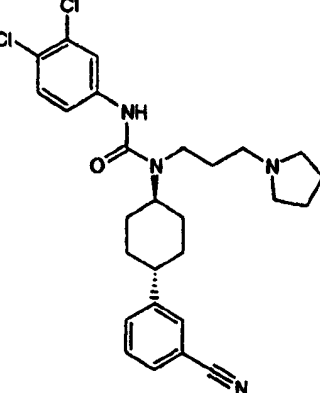
按照类似于实施例 53 中描述的方法, 制备下列化合物。

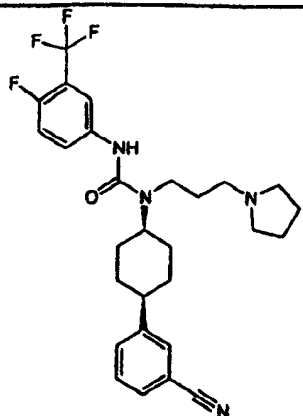
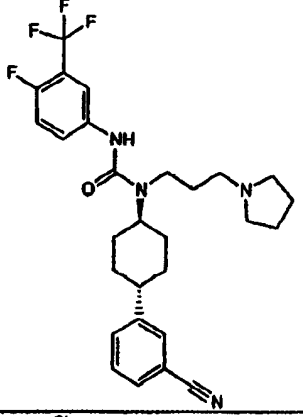
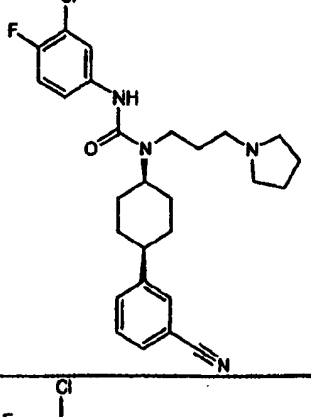
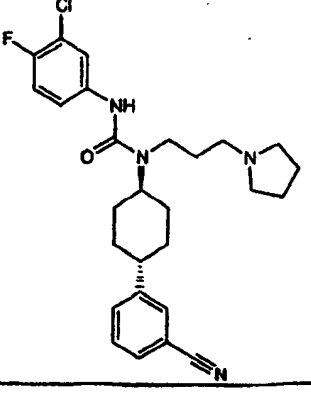
Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
54		468	469.2175	
55		484	485.1875	
56		484	485.188	
57		502	503.2443	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) 11.2 (s, 1H), 7.60-7.68 (m, 3H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.07 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 4.33 (tt, J = 12.1 and 4.0 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 3.10 (br, 1H), 2.68 (br, 6H), 2.33 (m, 2H), 2.01 (tt, J = 14 and 4.1 Hz, 2H), 1.60-1.90 (m, 6H), 1.30-1.45 (m, 2H).

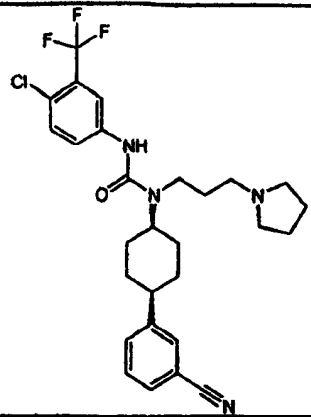
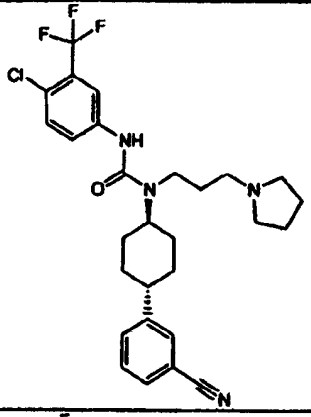
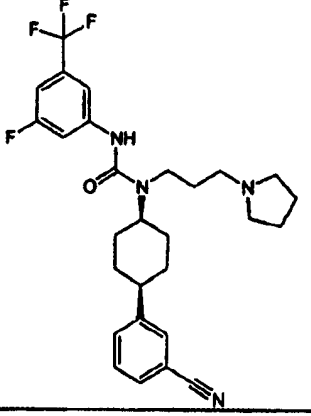
Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
58		502	503.2438	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) 11.2 (s, 1H), 7.62-7.70 (m, 1 H), 7.36-7.52 (m, 5 H), 7.08 (t, J = 9.5 Hz), 4.28 (tt, J = 12 and 3.7 Hz, 1 H), 3.36 (t, J = 4.2 Hz, 2 H), 2.80 (t, J = 4.2 Hz, 2 H), 2.74 (br, 4 H), 2.51 (tt, J = 12 and 3.7 Hz, 1 H), 1.48-2.01 (m, 12 H).
59		552	553.2399	
60		552	553.2404	
61		518	519.2137	

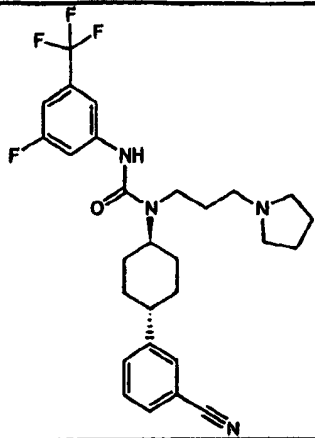
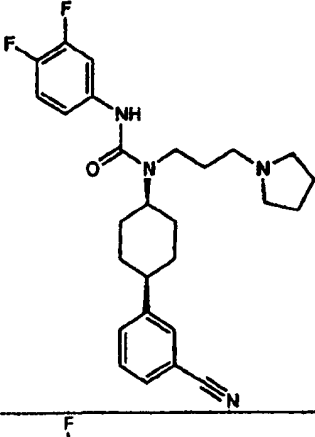
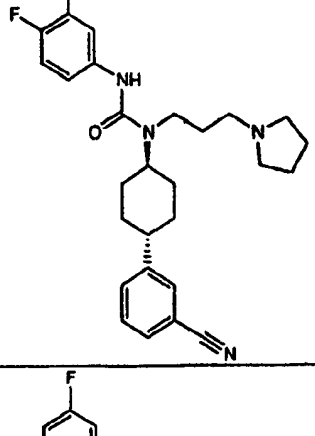
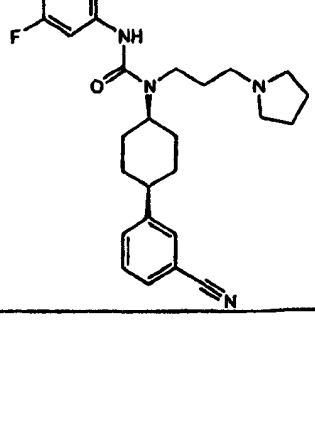
Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
62		518	519.2132	
63		502	503.2438	
64		502	503.2438	
65		452	453.246	

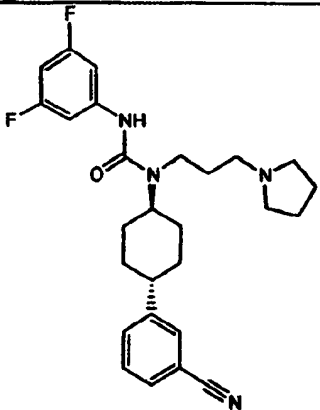
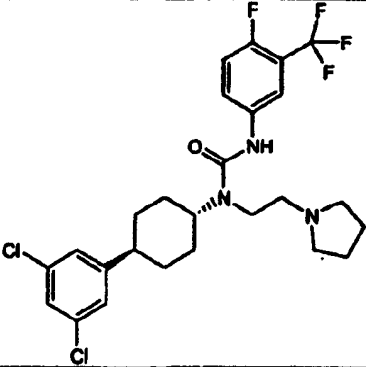
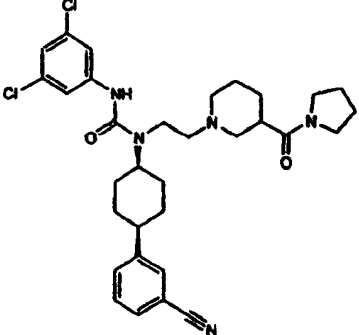
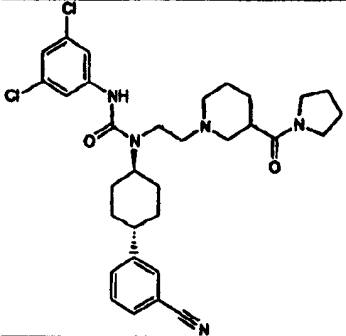
Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
66		452	453.2465	
67		452	453.2465	
68		452	453.246	
69		500	501.1827	

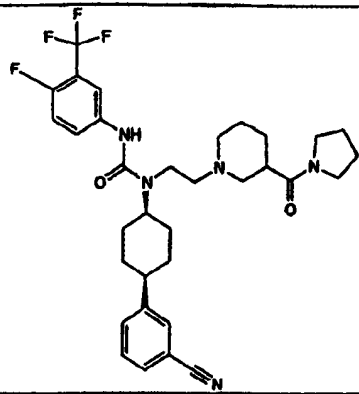
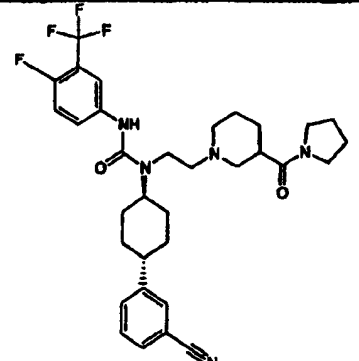
Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
70		498	499.2041	
71		498	499.2036	
72		498	499.2036	
73		498	499.2041	

Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
74		516	517.2599	
75		516	517.2599	
76		516	483.2334	
77		482	483.2339	

Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
78		532	533.2303	
79		532	533.2299	
80		516	517.2599	

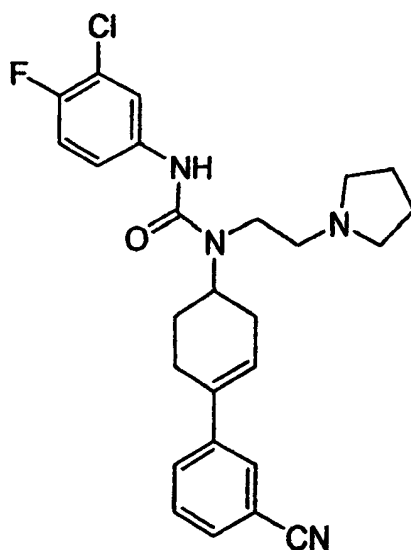
Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
81		516	517.2599	
82		466	467.2615	
83		466	467.2619	
84		466	467.2619	

Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
85		466	467.2619	
86		545	546.1(LC MS)	
87		595	596.2565	
88		595	596.2565	

Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
89		613	614.3108	
90		613	614.3108	

方法 3

实施例 91



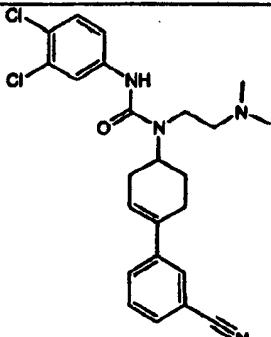
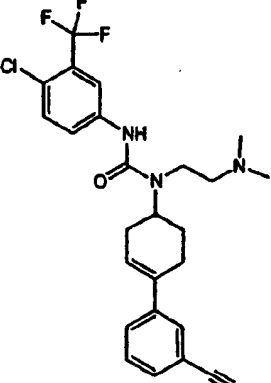
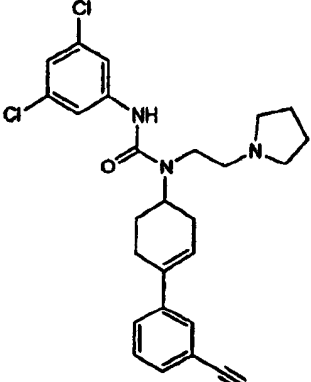
5

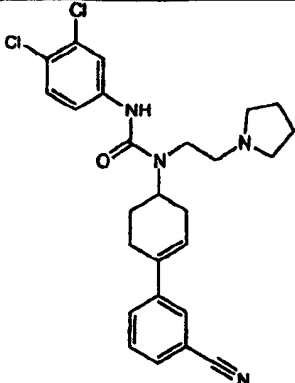
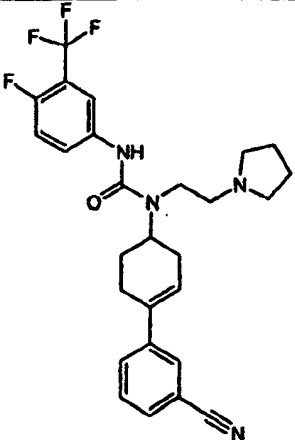
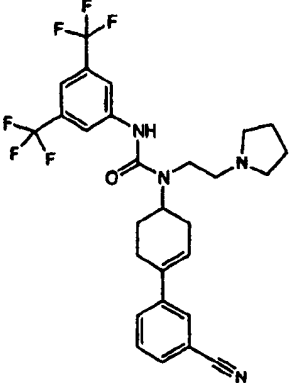
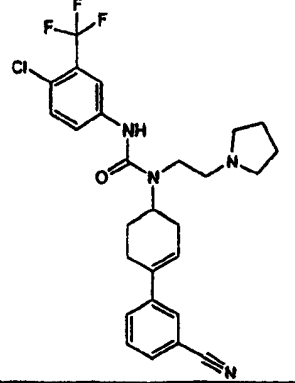
将 N'-[3-氯-4-氟苯基]-N-[反式-4-(3-氰基苯基)-4-羟基环己基]-N-[2-(1-吡咯烷基)乙基]脲(来自方法 1 的步骤 4, 0.12g, 0.26mmol)、15ml)

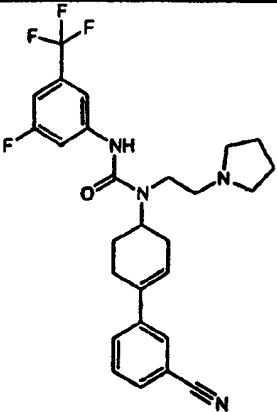
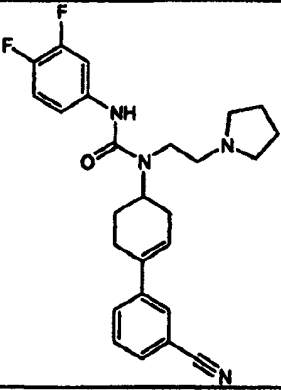
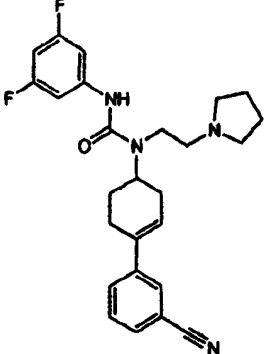
三氟乙酸加热至 80℃ 8 小时, 然后在室温下过夜。除去三氟乙酸, 将残留物在 60 ml 乙酸乙酯和 60ml 饱和碳酸氢钠溶液之间分配。将有机层用水(2X50ml)洗涤, 经硫酸钠干燥。有机层中的终产物经柱层析纯化, 用乙酸乙酯为洗脱剂, 得到 93mg, 82%。

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.09 (s, 1H), 7.62 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38-7.52 (m, 3 H), 7.15 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.11 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.50 (m, 1 H), 3.32 (t, J = 4.1 Hz, 2 H), 1.70-2.82 (m, 16 H).

按照类似于实施例 91 中描述的方法, 制备下列化合物。

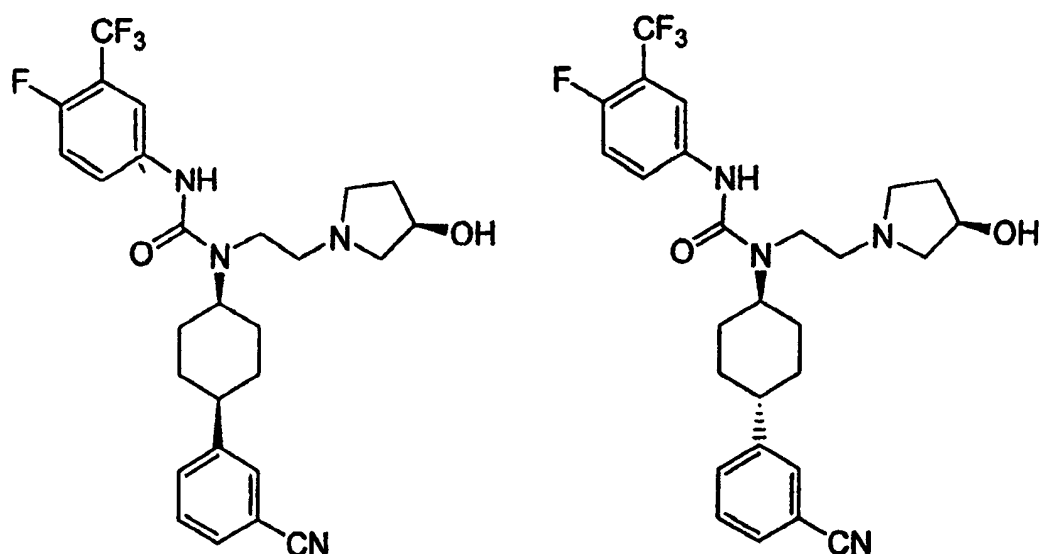
Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
92		456	457.1555	
93		490	LC MS(491.1)	
94		482	483.1726	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) 11.1 (br, 1H), 7.63 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H) 7.37-7.44 (m, 3 H), 6.94 (s, 1H), 6.11 (br, 1H), 4.50 (m, 1 H), 3.38 (t, J = 4.1 Hz, 2 H), 1.70-2.82 (m, 16 H).

Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
95		482	483.1726	
96		500	501.2268	
97		550	551.2239	
98		516	517.1987	

Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
99		500	501.2272	
100		450	451.2312	
101		450	451.2317	

方法 4

实施例 102



步骤 1

- 将 4-(3-氰基苯基)-环己烷-1-酮(来自方法 2 步骤 3, 0.7g, 3.5mmol)、氨基乙醇(0.64g, 10.5mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(2.2g, 10.5mmol)在 50ml 二氯甲烷中回流 24 小时。加入 50ml 水猝灭反应物。将有机层用水(3x50ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。残留物不经进一步纯化而用于下一步中。产物为顺式和反式-1-[2-羟基-乙基氨基]-4-(3-氰基苯基)-环己烷的混合物。

步骤 2

- 10 将顺式和反式-1-(2-羟基-乙基氨基)-4-(3-氰基苯基)-环己烷的混合物(来自步骤 1)混悬于 50ml 乙醚和 50ml 1N 氢氧化钠溶液中。加入二碳酸二叔丁基酯(1.8mg, 10.5mmol), 室温下将反应物搅拌 5 小时。加入 3ml 氢氧化铵猝灭过量的二碳酸二叔丁基酯。将醚层用水(2X50ml)洗涤, 经硫酸钠干燥。产物经柱纯化, 用乙酸乙酯/己烷(35/65)为洗脱剂。
- 15 产物为顺式和反式-1-(N-Boc-2-羟基-乙基氨基)-4-(3-氰基苯基)-环己烷的混合物(0.85g, 两步收率 71%)。

步骤 3

- 将所述顺式和反式-1-(N-Boc-2-羟基-乙基氨基)-4-(3-氰基苯基)-环己烷的混合物(0.85g, 2.5mmol)和 Dess-Martin 试剂(1.15g, 2.7mmol)在 20 50ml 二氯甲烷中搅拌过夜。将反应溶液用水(2X50ml)洗涤, 经硫酸钠

干燥。有机层中的残留物经柱层析纯化，用己烷/乙酸乙酯(85/15)为洗脱剂。产物为顺式-和反式-1-(N-Boc-2-氧代-乙基氨基)-4-(3-氰基苯基)-环己烷的混合物(0.67g, 79%)。

步骤 4

- 5 将顺式和反式-1-(N-Boc-2-氧代-乙基氨基)-4-(3-氰基苯基)-环己烷的混合物(0.27g, 0.79mmol)、(R)-3-羟基吡咯烷(0.2g, 2.4 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.67g, 3.2mmol)在 50 ml 二氯甲烷中搅拌 5 小时。加入 50ml 水猝灭反应物。将有机层用水(3X50ml)洗涤，经硫酸钠干燥，真空除去溶剂。残留物经柱层析纯化，用乙酸乙酯/甲醇(90/10)为洗脱剂。产物为顺式和反式-1-[N-Boc-2-(3-(R)-羟基-1-吡咯烷基)-乙基氨基]-4-(3-氰基苯基)-环己烷的混合物(0.25g, 77%)。

步骤 5

- 15 将顺式-和反式-1-[N-Boc-2-(3-(R)-羟基-1-吡咯烷基)-乙基氨基]-4-(3-氰基苯基)-环己烷的混合物(0.25g, 0.61mmol)溶于 15 ml 4N 氯化氢的二氧六环溶液中。室温下将该溶液搅拌 1 小时。除去溶剂，将残留物在 50ml 二氯甲烷和 50ml 饱和碳酸氢钠之间分配。将有机层用水(2X50ml)洗涤，经硫酸钠干燥。除去溶剂后，残留物不经进一步纯化而用于下一步中。产物为顺式和反式-1-[2-(3-(R)-羟基-1-吡咯烷基)-乙基氨基]-4-(3-氰基苯基)-1-环己烷的混合物(0.18g, 95%)。

20 步骤 6

- 25 室温下，将顺式和反式-1-[2-(3-(R)-羟基-1-吡咯烷基)-乙基氨基]-4-(3-氰基苯基)-环己烷的混合物(60mg, 0.19mmol)和 3-氯-4-氟苯基异氰酸酯(50mg, 0.29mmol)在 5 ml 二氯甲烷中搅拌过夜。将反应溶液直接装载于制备性硅胶 TLC 板上，将该板用乙酸乙酯/己烷(85/15)展开。从该板中分离出两种产物：N'-(3-氯-4-氟-苯基)-N-[顺式-4-(3-氰基苯基)-环己基]-N-[2-(3-(R)-羟基-1-吡咯烷基)乙基]脲(35.9mg HCl 盐, 36%)。

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.73 (s, 1H), 7.58-7.71 (m, 4 H), 7.42-7.53 (m, 2 H), 7.03 (t, J = 9.8 Hz, 1 H), 4.48 (m, 1 H), 4.29 (tt, J = 12.0 和 4.0 Hz, 1 H), 3.00-3.17 (m, 4

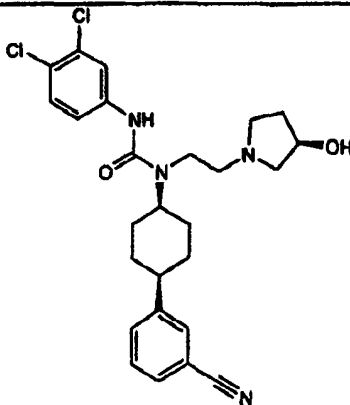
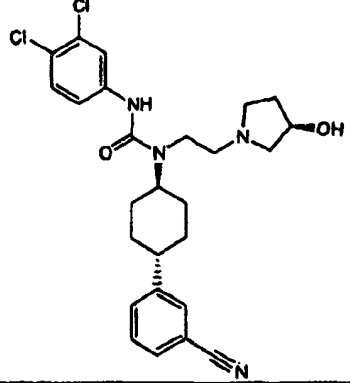
H), 2.66-2.85 (m, 4 H), 1.76-2.52 (m, 8 H), 1.60-1.70 (m, 2 H), 1.30-1.45 (m, 2 H), 以及 N'-(3-氯-4-氟苯基)-N-[反式-4-(3-氟苯基)-环己基]-N-[2-(3-(R)-羟基-1-吡咯烷基)乙基]脲(38.6mg HCl 盐, 39%)。

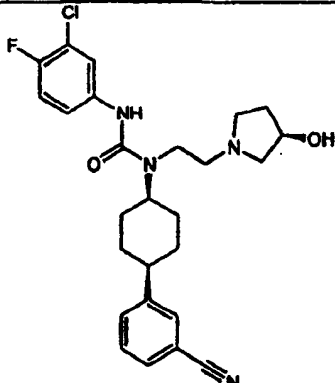
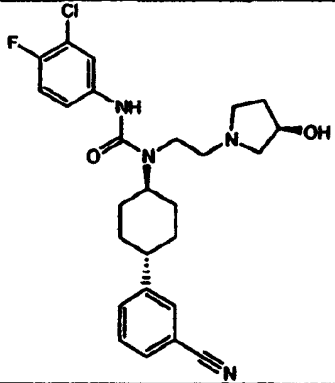
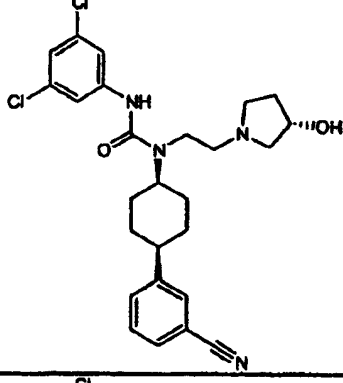
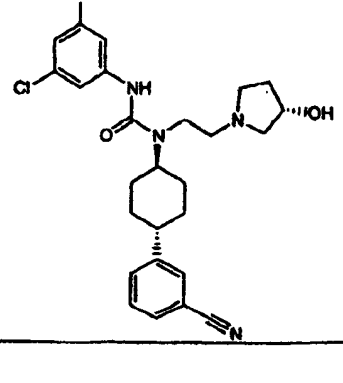
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

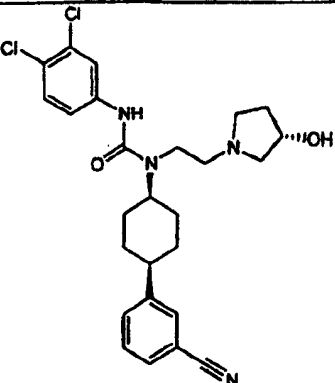
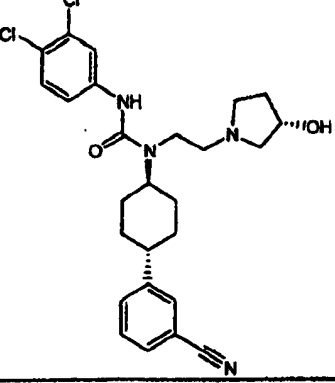
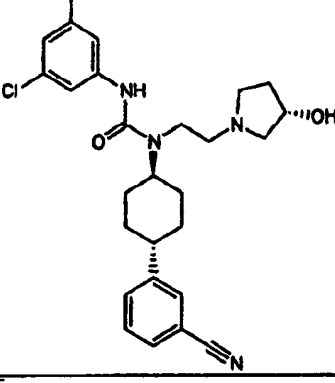
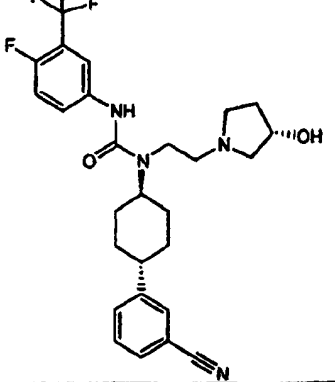
δ 10.73 (s, 1H), 7.67-7.73 (m, 2 H), 7.36-7.51 (m, 4 H), 7.03 (t, J = 9.8 Hz, 1 H), 4.51 (m, 1 H), 4.24 (tt, J = 12.0 and 4.0 Hz, 1 H), 3.35 (t, J = 4.0 Hz, 2 H), 3.10 (m, 1 H), 2.75-2.90 (m, 4 H), 2.52 (m, 2 H), 2.22 (m, 1 H), 1.80-2.00 (m, 6 H), 1.45-1.70 (m, 4 H).

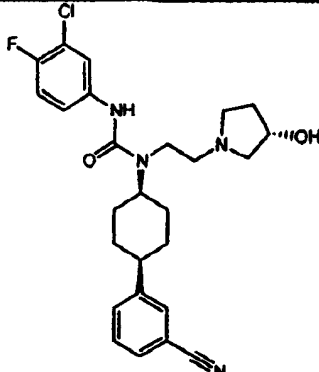
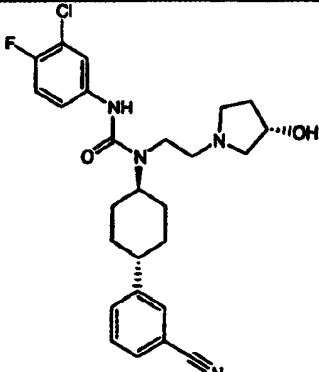
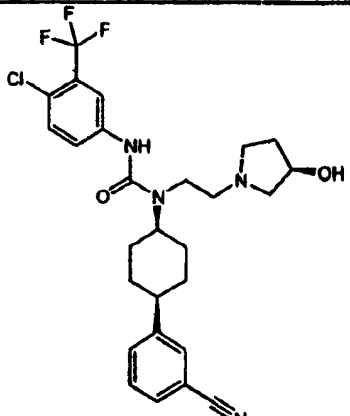
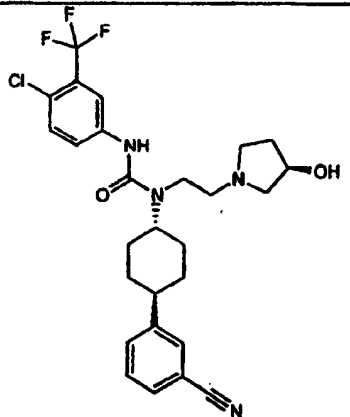
5

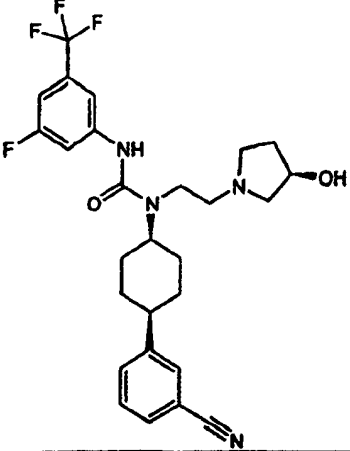
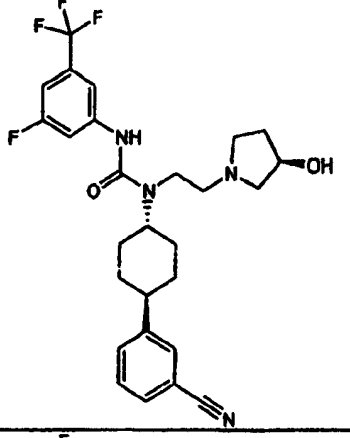
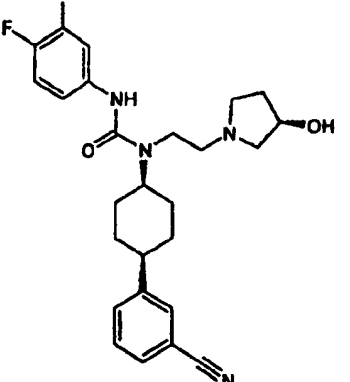
按照类似于实施例 102 中描述的方法, 制备下列化合物。

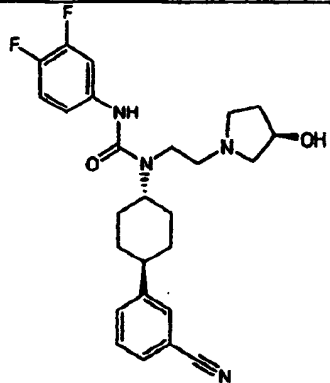
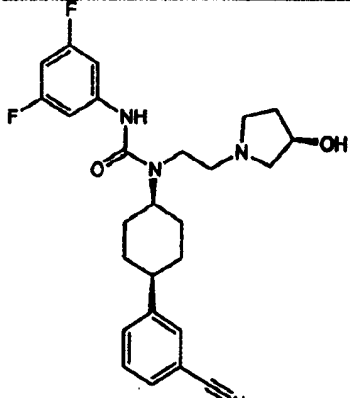
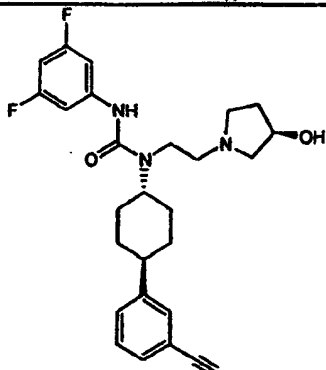
Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
103		500	501.1837	
104		500	501.1832	

Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
105		484	485.2125	
106		484	485.2125	
107		500	501.1832	
108		500	501.1827	

Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
109		500	501.1832	
110		500	501.1832	
111		108	500	
112		518	519.2377	

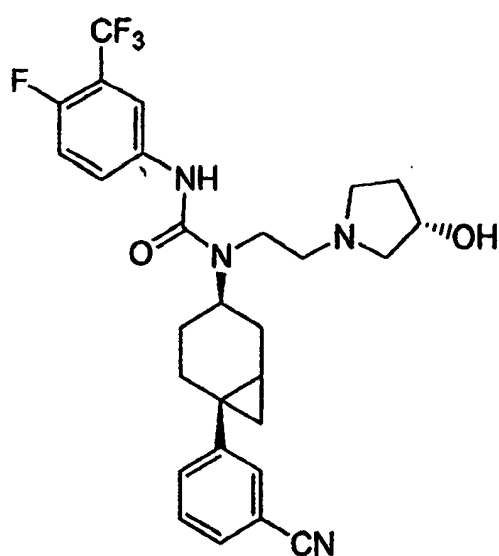
Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
113		484	485.2125	
114		484	485.2121	
115		534	535.2091	
116		534	535.2085	

Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
117		518	519.1(LC MS)	
118		518	519.2389	
119		468	469.1(LC MS)	

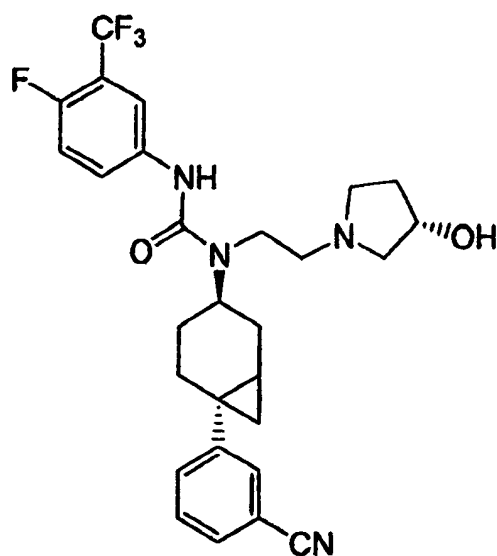
Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
120		468	469.2414	
121		468	469.241	
122		468	469.241	

方法 5

实施例 123



123a



123b

a. N-(2-氨基乙基)-3-(S)-羟基-吡咯烷的制备

步骤 1

室温下, 将 3-(S)-羟基吡咯烷(0.5g, 5.7mmol)、1.0g 碘代乙腈(1.0g, 6.0mmol)和碳酸钾(2.4g, 17.4mmol)在 20ml 二氯甲烷中搅拌过夜。将反应混合液过滤, 将固体用二氯甲烷洗涤。将合并的有机溶液蒸发至干, 得到油状物, 为 N-(氰基甲基)-3-(S)-羟基吡咯烷(0.60g, 收率 84%)。残留物不经进一步纯化而用于下一步中。

步骤 2

将步骤 1 得到的腈中间体溶解于 20ml 无水 THF 中, 将该溶液冷却至 -20℃。向以上溶液中滴加氢化铝锂(1.0M 的 THF 液, 10mL)。加完氢化铝锂后, 将该溶液加热至 75℃ 2 小时。将反应物冷却至 -78℃, 用 5ml 甲醇猝灭。将反应物温热至室温, 通过硅藻土垫过滤。将滤液浓缩至干, 加入 80 ml 二氯甲烷。将该溶液再通过硅藻土过滤, 浓缩滤液。所需产物 N-(2-氨基乙基)-3-(S)-羟基吡咯烷(0.24g, 39%)不经进一步纯化直接用于下一步中。

b. 6-(3-氰基苯基)二环[4.1.0]庚-3-酮的制备

步骤 1

将 4-(3-氰基苯基)-3-环己烯-1-酮(来自方法 2 的步骤 1, 1.8g, 9.0

- mmol)、乙二醇(2.8g, 45mmol)和对甲苯磺酸一水合物(0.1g, 0.5mmol)溶解于 50 ml 甲苯中。将反应物回流 2 小时。将有机层用水(2X50ml)洗涤, 经硫酸钠干燥。有机层中的残留物经柱层析纯化, 用乙酸乙酯/己烷(15/85)为洗脱剂, 得到 4-(3-氰基苯基)-3-环己烯-1-酮缩乙二醇
- 5 (1.9g, 87%)。

备选方法步骤 1

- 将 4-(3-氰基苯基)-4-羟基环己烷-1-酮缩乙二醇(来自方法 1 的步骤 1, 20g, 77mmol)和三乙胺(15.6g, 154mmol)溶于 500ml 二氯甲烷中。然后用一小时滴加入在 100ml 二氯甲烷中甲磺酰氯(9.7g, 85 mmol)。将
- 10 混合物在室温下搅拌 5 小时。再加入三乙胺和甲磺酰氯(量与第一次相同), 将物在室温下再搅拌 1 小时。加入 200ml 饱和碳酸氢钠溶液猝灭反应物。将有机层用水(2X200ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 除去溶剂。将残留物从乙酸乙酯/己烷中重结晶, 得到 9.1 g 纯产物。将滤液中的化合物经柱纯化, 用乙酸乙酯/己烷(80/20)为洗脱剂, 再得到 7.8g 纯产
- 15 物, 4-(3-氰基苯基)-3-环己烯-1-酮缩乙二醇(总收率 16.9g, 91%)。

步骤 2

- 将二乙基锌(1M 己烷液, 19ml, 19mmol)与 50ml 二氯甲烷混合, 将混合液冷却至 0°C。加入在 20mL 二氯甲烷中的三氟乙酸(2.1g, 19 mmol)。将混合液在 0°C 下搅拌 20 分钟。然后加入在 10mL 二氯甲烷
- 20 中的二碘甲烷(5g, 19 mmol), 接着加入在 20mL 二氯甲烷中的 4-(3-氰基苯基)-3-环己烯-1-酮缩乙二醇(1.5g, 6.2mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。加入 50ml 1N 氯化氢溶液猝灭反应物。分离有机层, 用水(2X50ml)洗涤, 经硫酸钠干燥。产物经柱纯化, 用乙酸乙酯/己烷(10/90)为洗脱剂, 得到 6-(3-氰基苯基)二环[4.1.0]庚-3-酮缩乙二醇(0.8g,
- 25 50%)。

步骤 3

- 将 6-(3-氰基苯基)二环[4.1.0]庚-3-酮缩乙二醇(0.8g, 3.1mmol)在 20 ml 二氯甲烷/三氟乙酸(1/1)中搅拌 30 分钟。除去溶剂, 将残留物在

100ml 乙酸乙酯和 100ml 饱和碳酸氢钠溶液之间分配。将有机层用水 (2X50ml) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。产物经柱纯化, 用乙酸乙酯/己烷(10/90)为洗脱剂。(0.56g, 85%)。

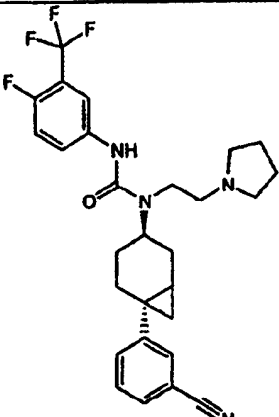
步骤 4

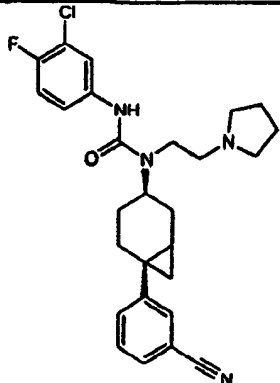
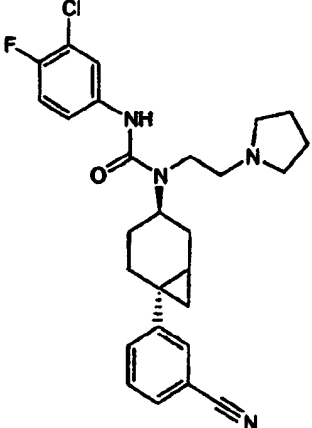
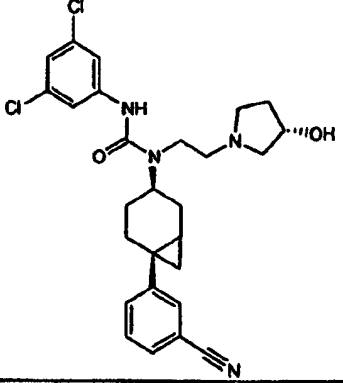
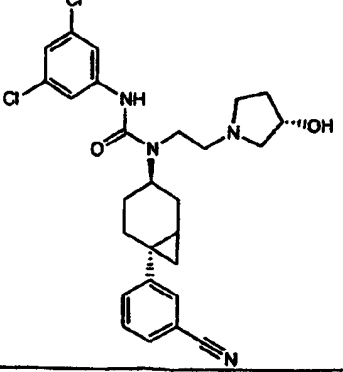
- 5 采用方法 2 的步骤 4 和 5 相同的方法, 将得自步骤(a)和(b)的产物转化为标题化合物。

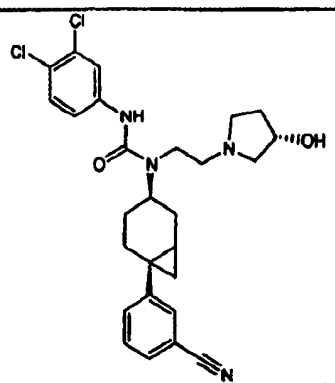
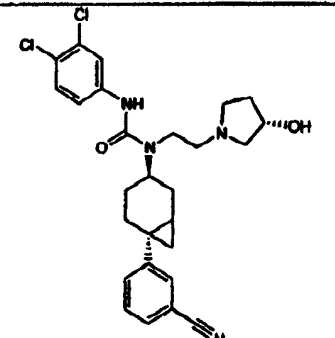
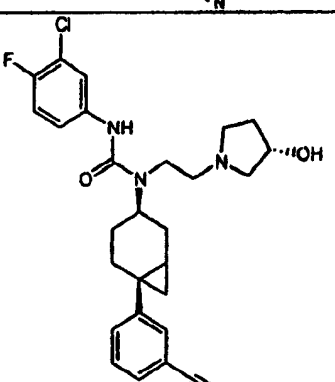
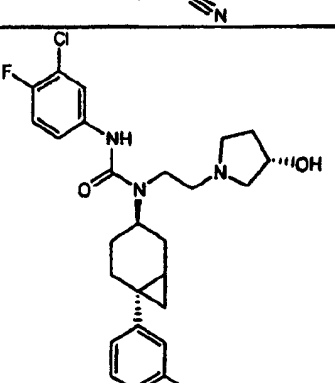
123a: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.75 (s, 1H), 7.67-7.73 (m, 2 H), 7.33-7.53 (m, 4 H), 7.05 (t, $J = 9.3$ Hz), 4.53 (m, 1 H), 4.15 (tt, $J = 11.5$ 和 3.8 Hz, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 3.11 (m, 1 H), 2.75-2.92 (m, 4 H), 2.55 (m, 1 H), 1.36-2.30 (m, 9 H), 1.08 (dd, $J = 9.3$ 和 4.9 Hz, 1 H), 0.84 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H).

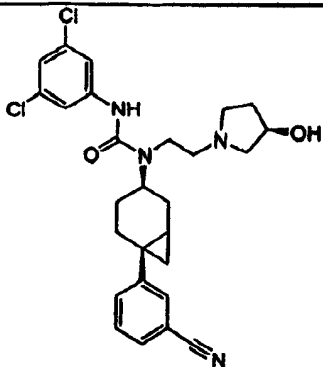
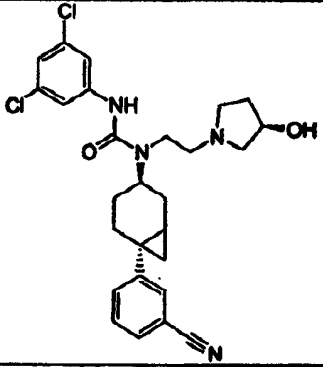
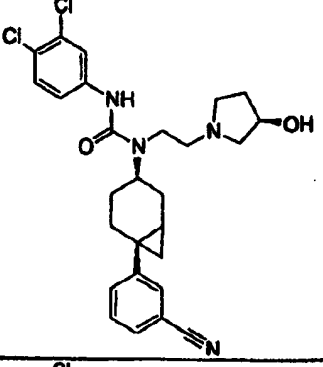
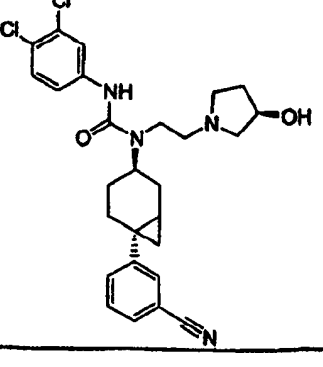
123b: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.71 (s, 1H), 7.67-7.78 (m, 2 H), 7.34-7.53 (m, 4 H), 7.05 (t, $J = 9.3$ Hz), 4.53 (m, 1 H), 4.21 (m, 1 H), 3.27 (m, 2 H), 3.10 (m, 1 H), 2.72-2.92 (m, 4 H), 2.55 (m, 1 H), 1.36-2.30 (m, 9 H), 0.99 (dd, $J = 9.3$ 和 4.9 Hz, 1 H), 0.76 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H).

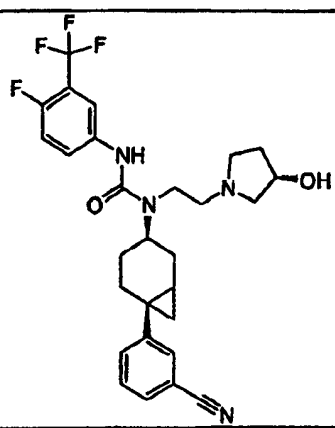
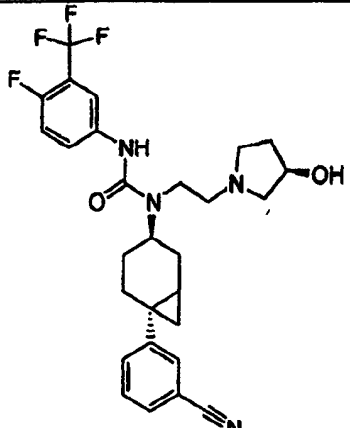
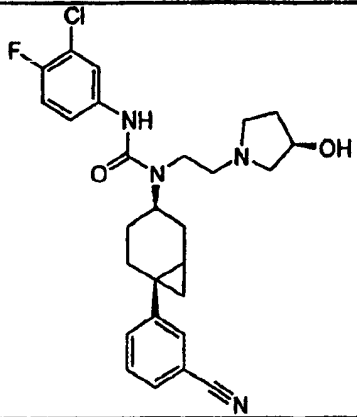
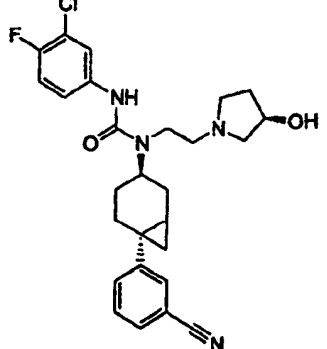
按照类似于实施例 123 中描述的方法, 制备下列化合物。

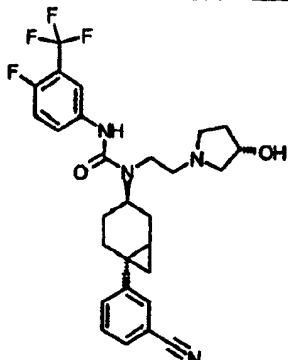
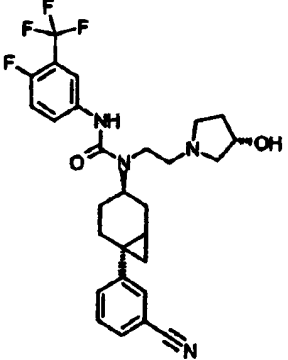
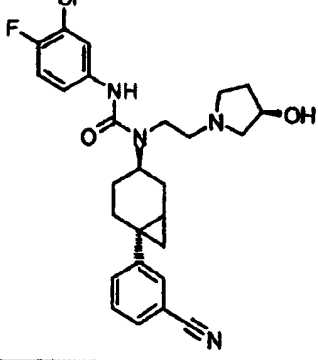
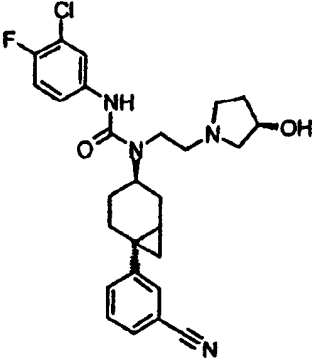
Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
124		514	515.2427	^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 11.2 (s, 1H), 7.62-7.68 (m, 1 H), 7.34-7.56 (m, 5 H), 7.08 (t, $J = 9.5$ Hz), 4.24 (m, 1 H), 3.27 (m, 2 H), 2.72-2.81 (m, 6 H), 2.24-2.44 (m, 2 H), 2.08-2.18 (m, 1 H), 1.90 (br, 4 H), 1.52-1.64 (m, 2 H), 1.26-1.44 (m, 2 H), 0.99 (dd, $J = 9.3$ 和 4.8 Hz, 1 H), 0.76 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H).

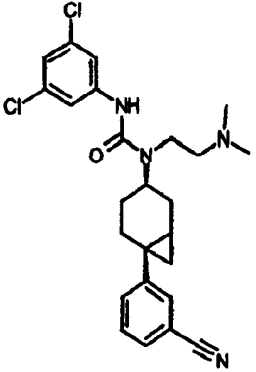
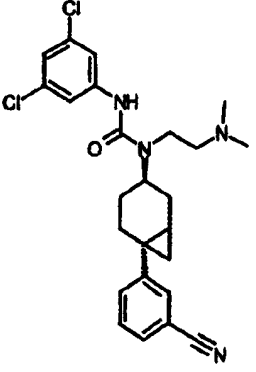
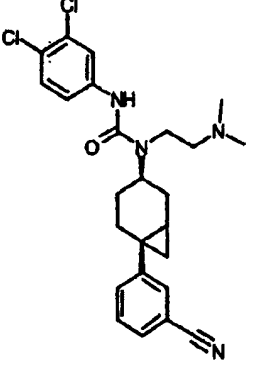
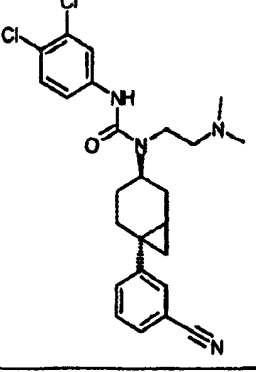
Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
125		480	497.1882	
126		480	497.1882	
127		512	513.1828	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) 10.74 (s, 1H), 7.62-7.68 (m, 1 H), 7.33-7.54 (m, 5 H), 6.91 (t, J = 1.65 Hz), 4.55 (m, 1 H), 4.13 (tt, J = 11.5 和 3.9 Hz, 1 H), 3.36 (t, J = 4.4 Hz, 2 H), 3.12 (q, J = 7.7 Hz, 1 H), 2.70-2.94 (m, 4 H), 2.57 (q, J = 7.7 Hz, 1 H), 2.20-2.32 (m, 2 H), 1.84-2.16 (m, 4 H), 1.36-1.56 (m, 3 H), 1.08 (dd, J = 9.3 和 4.9 Hz, 1 H), 0.84 (t, J = 5.5 Hz, 1 H).
128		512	513.1828	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) 10.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34-7.53 (m, 6 H), 6.91 (t, J = 1.7 Hz), 4.5 (m, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 3.24 (m, 2 H), 3.09 (m, 1 H), 2.72-2.94 (m, 4 H), 2.46-2.62 (m, 1 H), 1.84-2.40 (m, 5 H), 1.51-1.70 (m, 2 H), 1.26-1.43 (m, 2 H), 0.99 (dd, J = 9.3 和 4.9 Hz, 1 H), 0.84 (t, J = 5.5 Hz, 1 H).

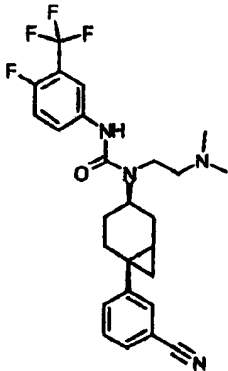
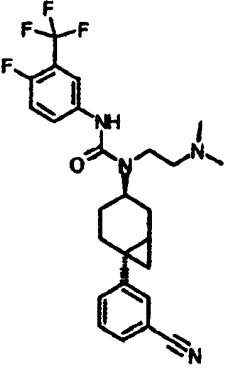
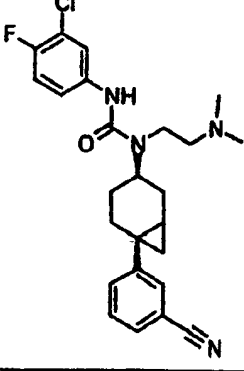
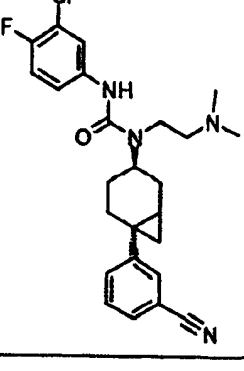
Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
129		512	513.1833	
130		512	513.1833	
131		496	497.2123	
132		496	497.2123	

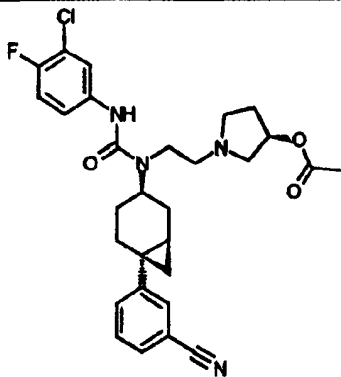
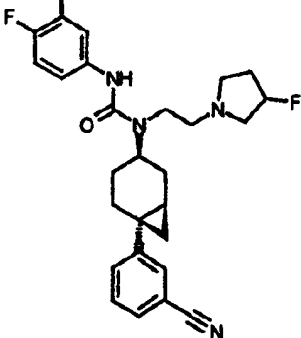
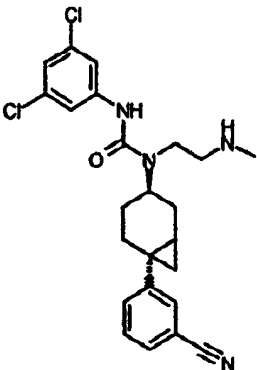
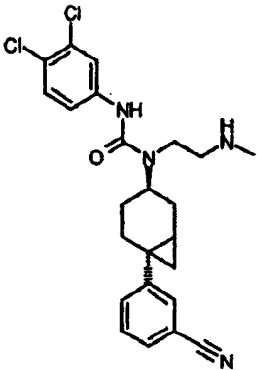
Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
133		513	513.1833	
134		513	513.816	
135		513	513.1833	
136		513	513.1828	

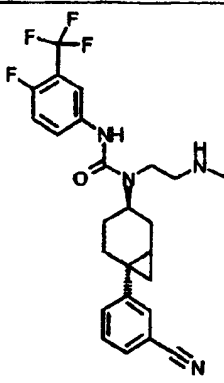
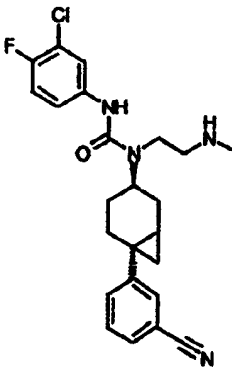
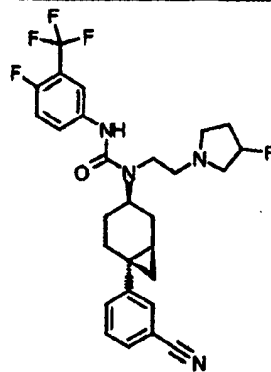
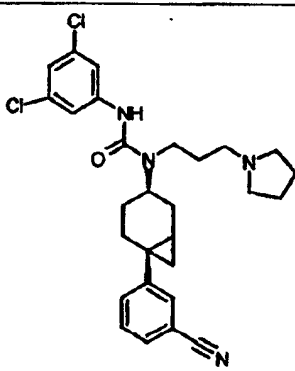
Ex	结构	质量	HRMS (M+1)	NMR
137		531	531.2373	
138		531	531.2373	
139		497	497.2126	
140		497	497.2125	

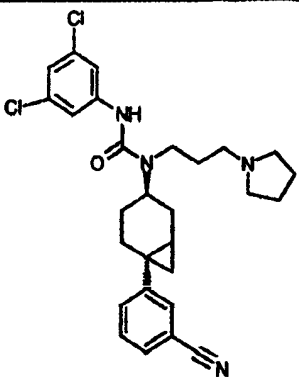
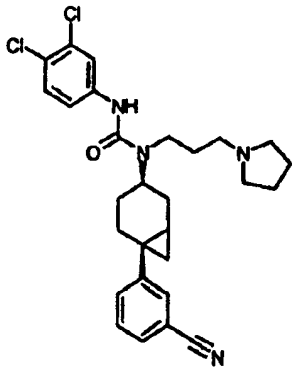
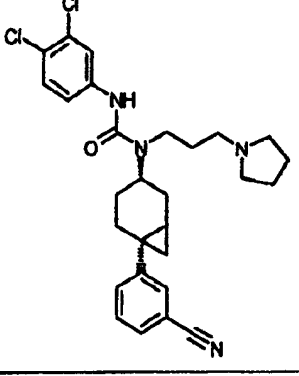
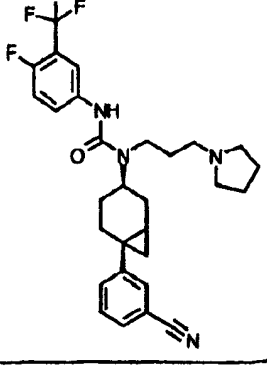
		HRMS	LCMS
141			LC rt = 5.94 min. 旋光度 = -35.16度
142			LC rt = 5. min. 旋光度 = 38.5度
143			497.10 rt = 5.11 min. 旋光度 = -43.77度
144			497.10 rt = 5.16 min. 旋光度 = 41.51度

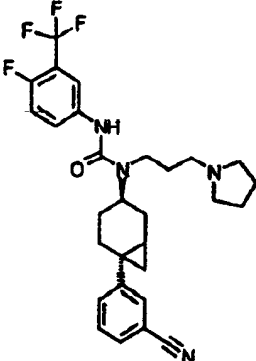
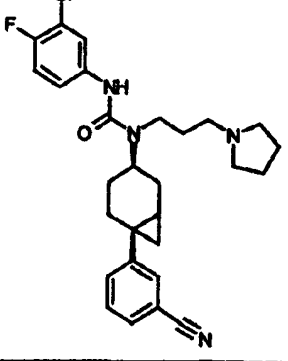
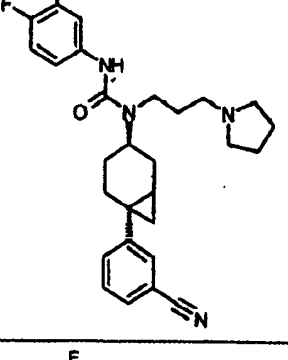
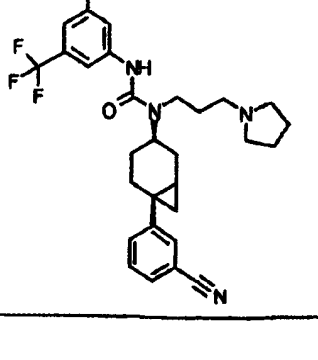
145		471.1721	471.1 rt = 5.31 min.
146		471.1721	471.1 rt = 5.35 min.
147		471.1721	471.1 rt = 5.21 min.
148		471.1721	471.1 rt = 5.21 min.

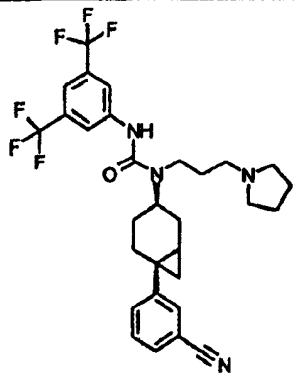
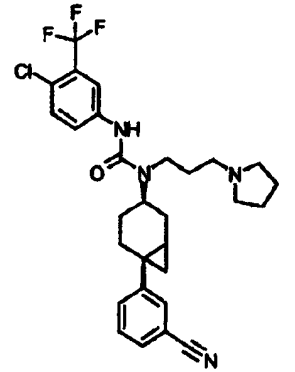
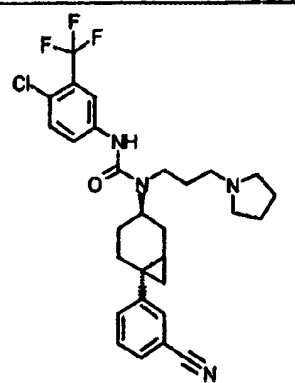
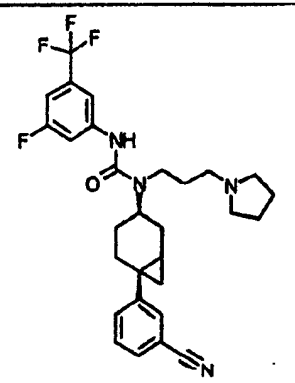
149		489.2289	489.1 rt = 5.08 min.
150		489.2289	489.1 rt = 5.08 min.
151		455.2009	455.1 rt = 4.95 min.
152		455.1998	455.1 rt = 4.98 min.

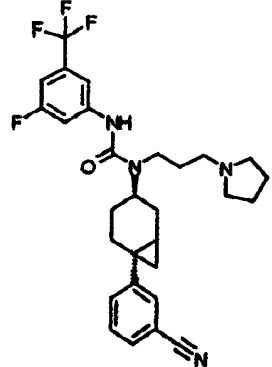
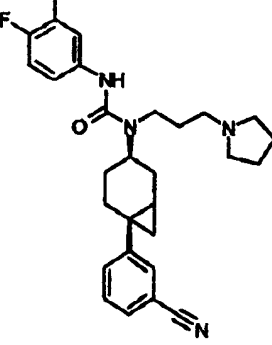
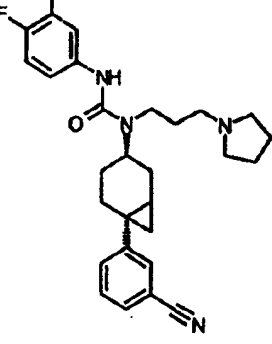
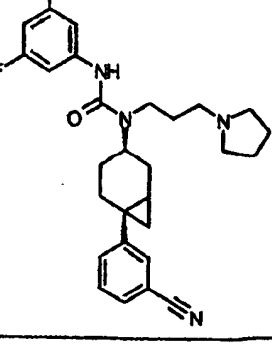
153		539.223	539.1 rt = 5.08 min.
154			499.1 rt = 5.28 min.
155			457.1 rt = 5.28 min.
156			457.1 rt = 5.29 min.

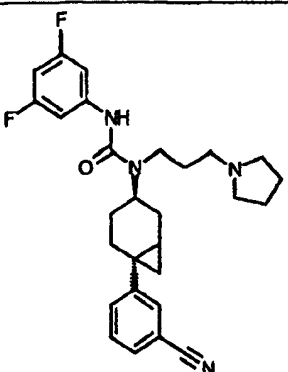
157			475.1 rt = 5.05 min.
158			441.1 rt = 5.01 min.
159		533.2338	533.1 rt = 5.25 min.
160		511.2024	511.1 rt = 5.85 min.

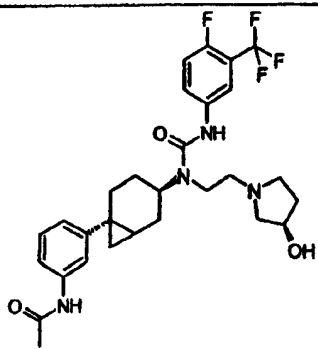
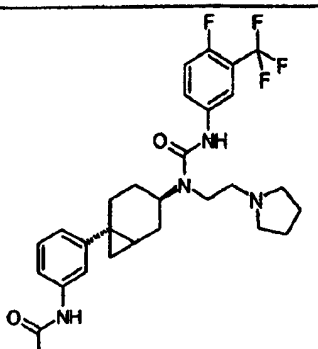
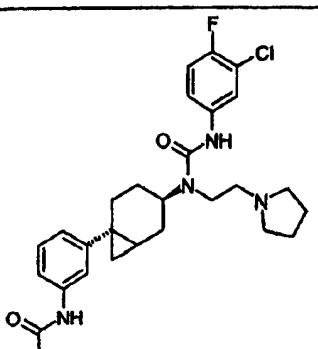
161		511.2024	511.1 rt = 6.02 min.
162		511.2024	511.1 rt = 5.78 min.
163		511.2024	511.1 rt = 6.02 min.
164		529.26	529.1 rt = 5.85 min.

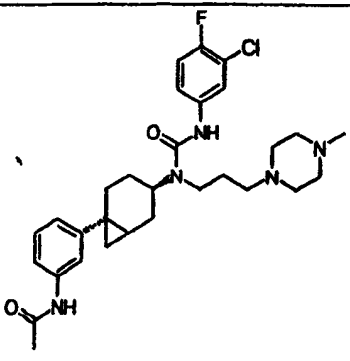
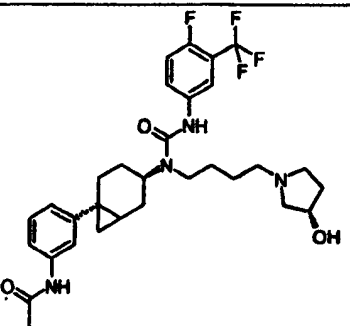
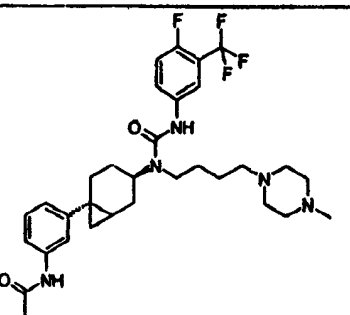
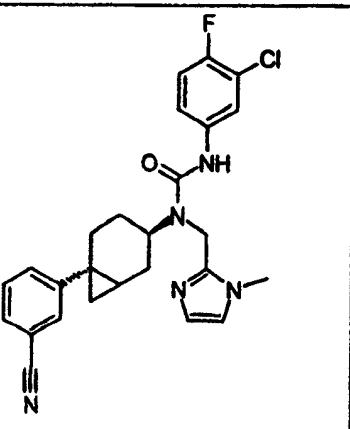
165		529.26	529.1 rt = 5.85 min.
166		495.2331	495.1 rt = 5.55 min.
167		495.2331	495.1 rt = 5.72 min.
168		579.255	579.1 rt = 5.98 min.

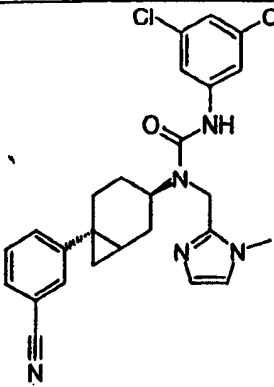
169		579.255	579.1 rt = 6.08 min.
170		545.2303	545.1 rt = 5.88 min.
171		545.2295	545.1 rt = 6.05 min.
172		529.259	529.1 rt = 5.88 min.

173		529.259	529.1 rt = 5.92 min.
174		479.2622	479.1 rt = 5.52 min.
175		479.2622	479.1 rt = 5.72 min.
176		479.26	479.1 rt = 5.65 min.

177		479.2622	479.1 rt = 5.72 min.
-----	---	----------	-------------------------

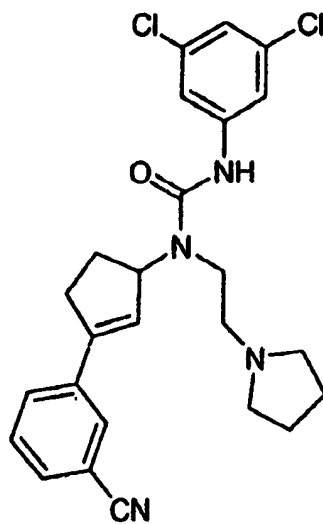
178		RT= 5.05 min M/e= 563.1	563.2664
179		RT= 5.3 min M/e= 547.1	547.2693
180		RT= 5.18 min M/e= 513.1	513.244

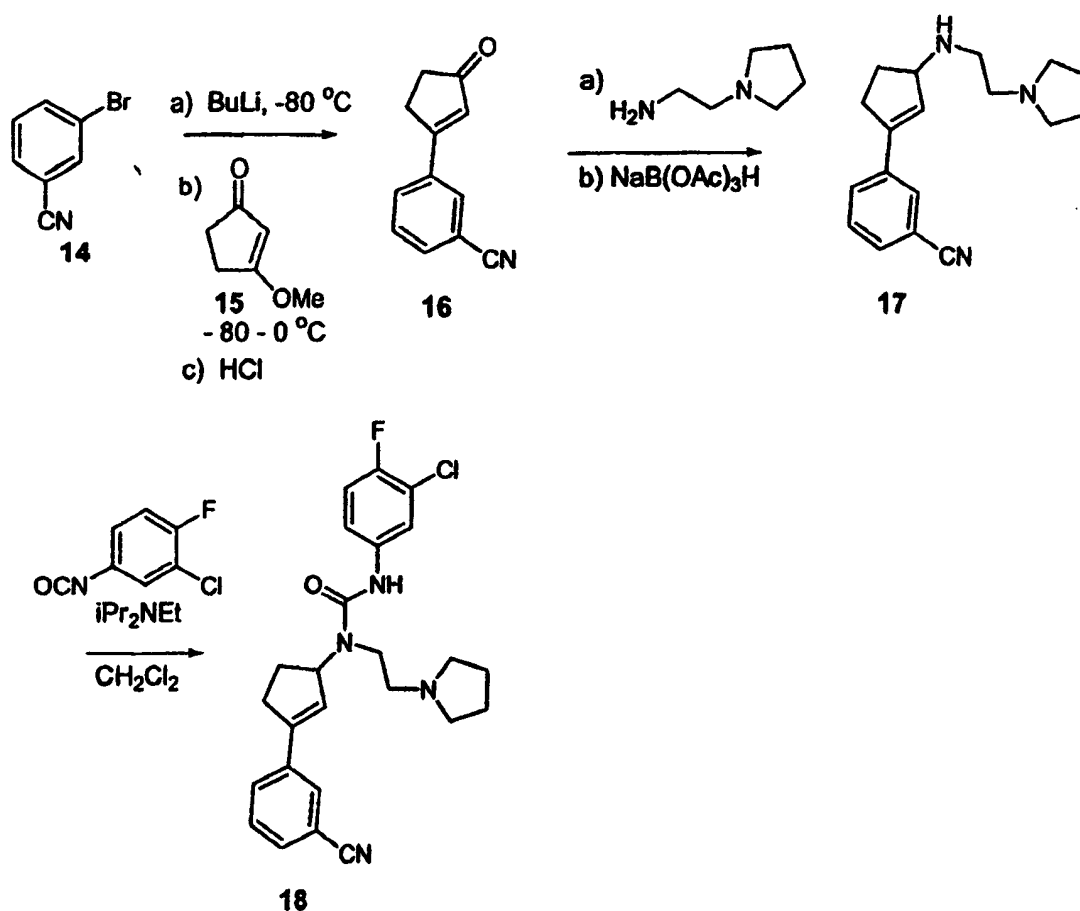
181		RT= 4.48 min M/e= 556.1	556.286
182		RT= 4.88 min M/e= 591.1	591.2965
183		RT= 4.85 min M/e= 604.1	604.3269
184		RT= 5.28 min M/e= 478.1	478.1805

185		RT= 5.48 min M/e= 494.1	494.152
-----	---	-------------------------------------	---------

实验方法:

实施例 186





步骤 1:

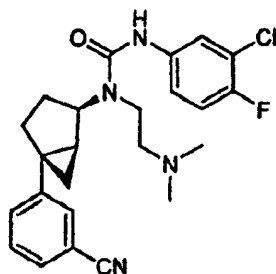
在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 将 3-溴苯甲腈(26.8g, 147.1mmol)的 THF(1000mL)溶液用正丁基锂(2.5M 己烷液, 61.0ml, 155mmol)溶液处理, 期间使反应温度保持 $\leq -78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。15 分钟后, 加入 3-甲氧基-2-环戊烯-1-酮(15g, 134mmol)的 THF(80mL)溶液, 期间使反应温度保持 $\leq -78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。用 1.5 小时使反应混合物温热至 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 用 1N HCl 溶液猝灭, 真空浓缩除去 THF。加入 1N HCl (100mL)溶液, 将该溶液搅拌 45 分钟, 用乙酸乙酯提取(3x)。将合并的有机提取液用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。在 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 将残留物从 1N HCl 溶液中结晶, 过滤, 用冷 1N HCl、水和乙醚漂洗, 得到 **16** (14.4g, 59%), 为浅黄色固体。

步骤 2:

将酮 **16** (120mg, 0.66mmol)的二氯甲烷(7mL)溶液用 1-(2-氨基乙

- 基)吡咯烷(110 μ L, 0.86mmol)处理, 接着用三乙酰氧基硼氢化钠(212 mg, 1.00mmol)处理。18 小时后, 将反应混合液用饱和碳酸氢钠溶液稀释, 用乙酸乙酯提取(2x)。将合并的有机相干燥, 真空浓缩。将粗产物 17 溶于二氯乙烷(5mL)中, 用二异丙基乙胺(350 μ L, 2.00mmol)处理,
- 5 接着用 3,5-二氯苯基异氰酸酯(250mg, 1.32mmol)处理。6 日后, 将反应混合液用饱和碳酸氢钠溶液稀释, 用乙酸乙酯提取。将有机相干燥, 真空浓缩。快速层析(95:4.5:0.5 CH₂Cl₂, MeOH, NH₄OH), 接着经制备性薄层层析(TLC) (5% MeOH/ CH₂Cl₂), 得到 18 (11.5mg, 2 步收率 3.7%), 为白色固体。
- 10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.46 (s, 1 H), 7.71-7.44 (m, 4 H), 7.33 (s, 2 H), 6.95 (s, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 5.67 (m, 1 H), 3.41-3.17 (m, 2 H), 2.96-2.45 (m, 6 H), 2.10-1.77 (m, 4 H), 1.75-1.48 (m, 2 H), 1.30-1.25 (m, 2 H). LCMS: 469.3, rt. = 5.62 min (M+1), HRMS *m/z* 469.1568 [(M+H)⁺].

实施例 187



15

步骤 1:

- 在 0°C 下, 将 16 (7.88g, 43.0mmol)的甲醇(100mL)溶液用 CeCl₃·7H₂O (20.5g, 55.0mmol)处理, 接着用 NaBH₄ (2.10g, 55.0mmol)分次处理。用 12 小时将反应物温热至室温, 用饱和氯化铵水溶液猝灭, 浓缩除去 MeOH。将浓缩液用水稀释, 用乙酸乙酯提取(3x)。将合并的有机提取液用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 真空浓缩。在
- 20 0°C 下研磨(10%乙酸乙酯/己烷), 过滤得到 19 (6.39g, 80%), 为白色

粉末。

步骤 2:

将烯丙醇 **19** (0.50g, 2.7mmol)的二氯甲烷(75mL)溶液用 Et₂Zn (1.0M 己烷液; 14mL, 14mmol)处理。10 分钟后, 将反应混合物冷却至
5 0°C, 用 10 分钟滴加二碘甲烷(1.13mL, 14mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液处理。48 小时后, 将反应混合液用饱和氯化铵水溶液慢慢猝灭, 搅拌 10 分钟。将反应混合物用二氯甲烷提取(2x), 将合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥, 真空浓缩。快速层析(40%乙酸乙酯/己烷), 得到 **20** (500mg, 93%), 为澄清油状物。

10 步骤 3

在 0°C 下, 将醇 **20** (0.50g, 2.51mmol)的二氯甲烷(25mL)溶液用吡啶(445μL, 5.50mmol)处理, 接着用 Dess-Martin 全碘化剂(2.12g, 5.0mmol)处理, 温热至室温。2 小时后, 加入 3 滴水。再经 30 分钟后, 将反应物用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和 Na₂SO₃ 水溶液猝灭, 用二氯甲烷提取
15 (3X)。将合并的有机相干燥, 真空浓缩。快速层析(25%乙酸乙酯/己烷)得到 **21** (440mg, 89%), 为澄清油状物。

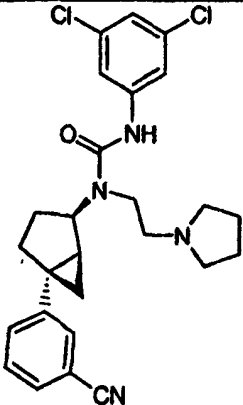
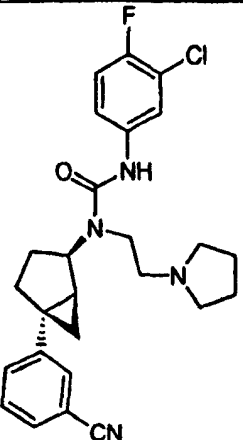
步骤 4

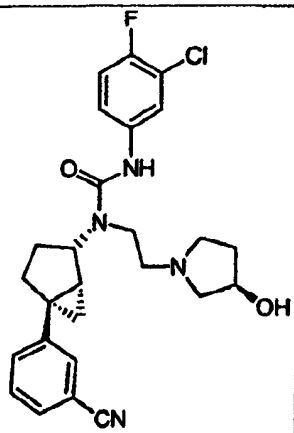
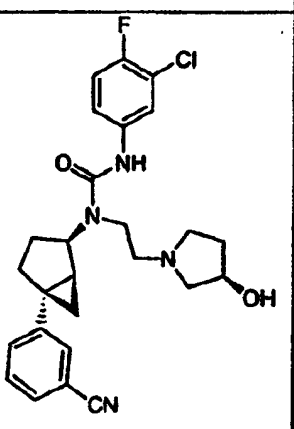
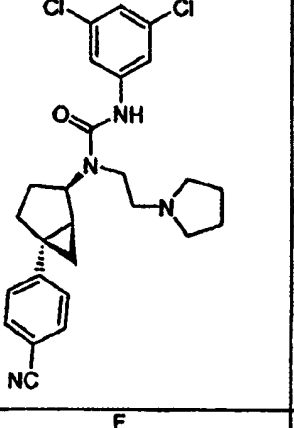
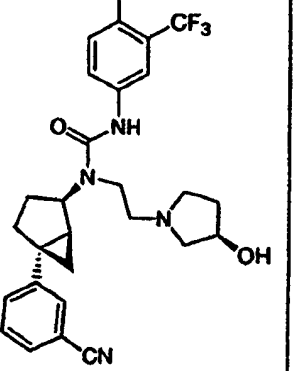
将酮 **21** (65mg, 0.33mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液用 N,N-二甲基乙二胺(55μL, 0.494mmol)处理, 接着用四异丙氧基钛(118μL, 0.396mmol)
20 处理。18 小时后, 将反应混合物用甲醇(1mL)稀释, 加入硼氢化钠(25mg, 0.396mmol)。再经 2 小时后, 将反应混合物用饱和酒石酸钠/酒石酸钾水溶液稀释, 用二氯甲烷提取(4x)。将合并的有机相干燥, 真空浓缩。将粗产物 **22** 溶于二氯甲烷(1mL)中, 顺次用二异丙基乙胺(122μL, 0.70mmol)和 3-氯-4-氟苯基异氰酸酯(62μL, 0.50mmol)处理。18
25 小时后, 将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用二氯甲烷提取(3x)。将合并的有机相干燥, 真空浓缩。制备性薄层层析(5%甲醇/二氯甲烷)得到 **23** (96mg, 2 步收率 66%), 为澄清油状物。

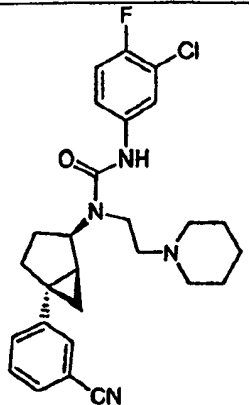
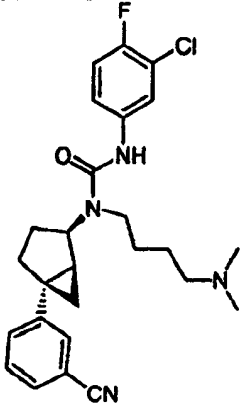
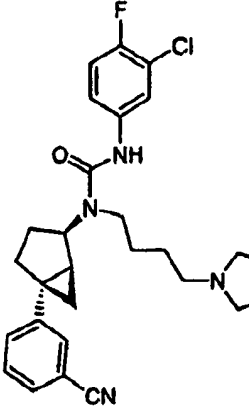
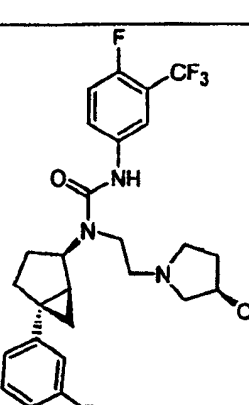
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.17 (s, 1 H), 7.51 (dd, J = 6.6, 2.7

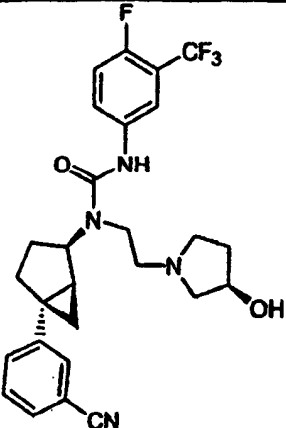
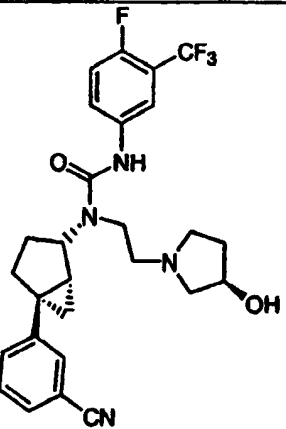
Hz, 1 H), 7.47-7.41 (m, 4 H), 7.11-6.96 (m, 2 H), 5.07 (ddd, $J = 11.0, 7.1, 3.9$ Hz, 1 H), 3.47 (dd, $J = 14.8, 7.7$ Hz, 1 H), 3.35 (dd, $J = 14.3, 4.4$ Hz, 1 H), 2.70 (dd, $J = 13.7, 7.7$ Hz, 1 H), 2.58 (dd, $J = 13.7, 4.9$ Hz, 1 H), 2.42 (s, 6 H), 2.20-1.91 (m, 3 H), 1.71 (m, 1 H), 1.30-1.19 (m, 2 H), 0.94 (dd, $J = 7.1, 6.0$ Hz, 1 H). LCMS: 441.1, rt. = 4.65 min ($M+1$), HRMS m/z 441.1855 [$(M+H)^+$].

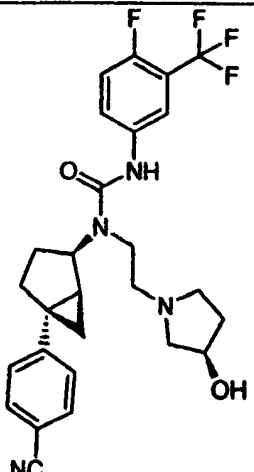
按照类似于实施例 187 中描述的方法, 制备下列化合物:

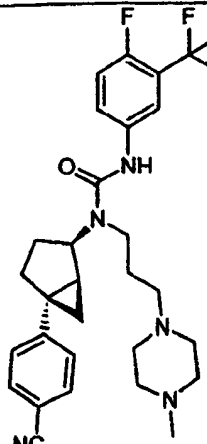
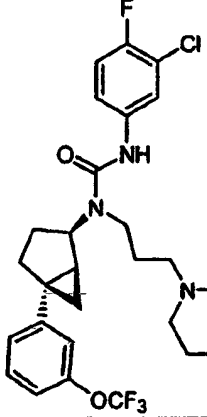
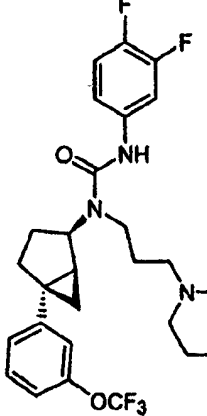
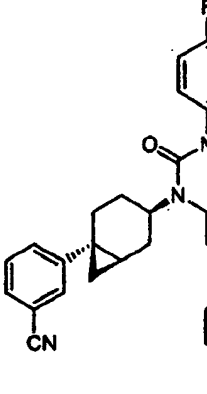
EX.	结构	质量	LCMS ($M+1$)	HRMS ($M+H$) ⁺
188		483.43	483.3, rt. = 5.52 min	483.1722
189		466.98	467.3, rt. = 5.25 min	467.2020

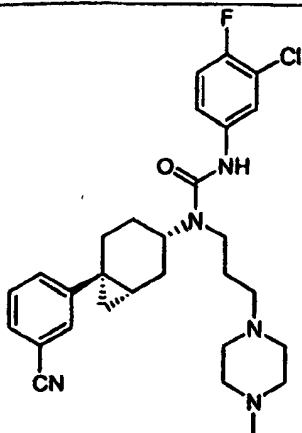
190		482.98	483.1, rt. = 4.85 min.	483.1960
191		482.98	483.1, rt. = 4.85 min.	483.1960
192		483.43	483.1, rt. = 5.28 min.	483.1725
193		516.53	517.1, rt. = 4.51 min.	517.2250

194		481.00	481.1, rt. = 4.88 min.	481.2173
195		468.99	469.1, rt. = 4.71 min.	469.2171
196		495.03	495.1, rt. = 4.81 min.	495.2330
197		570.42	572.1, rt. = 5.52 min.	572.1372

198		516.21 48	517.1, rt. = 5.25 min.	517.2236
199		516.21 48	517.1, rt. = 5.15 min.	517.2236

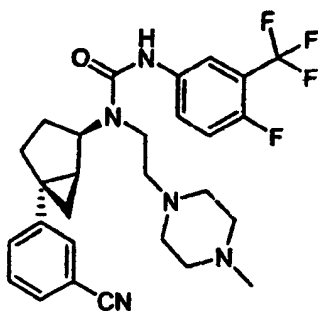
EX.	结构	LCMS (M+1)	HRMS (M+H) ⁺
200		517.1, rt. = 5.52 min	517.2232

201	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)[C@H]2C[C@H](C(=O)Nc3ccc(cc3)C(F)(F)F)N2C4CCN(C)CC4</chem>	544.3 rt. = 4.44 min	
202	 <chem>COc1ccccc1[C@H]2C[C@H](C(=O)Nc3ccc(cc3)F)N2C4CCN(C)CC4</chem>	569.1 rt. = 5.05 min	569.2306
203	 <chem>COc1ccccc1[C@H]2C[C@H](C(=O)Nc3ccc(cc3)F)N2C4CCN(C)CC4</chem>	553.1 rt. = 4.88 min	553.2602
204	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)[C@H]2C[C@H](C(=O)Nc3ccc(cc3)F)N2C4CCN(C)CC4</chem>	524.1, rt. = 5.58 min	524.2589

205		524.1, rt. = 5.55 min	524.2589
-----	---	-----------------------------	----------

实施例 206

5



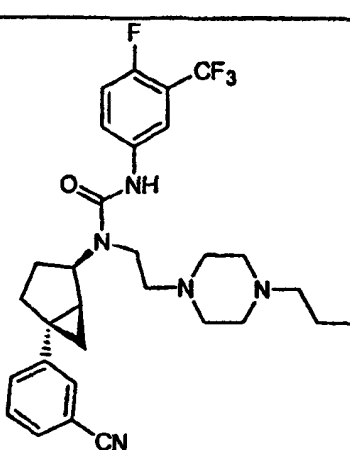
(1.4mL)处理, 然后温热至室温。12 小时后, 将反应混合物真空浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用二氯甲烷提取(3x)。将合并的有机相干燥, 真空浓缩得到 **26** (370mg, 98%), 为黄色油状物。

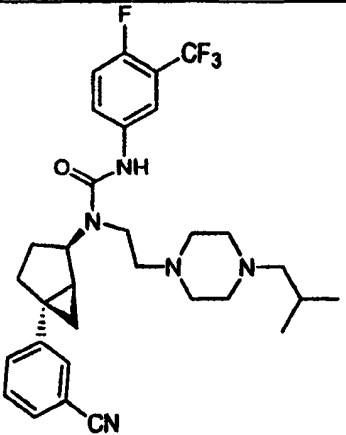
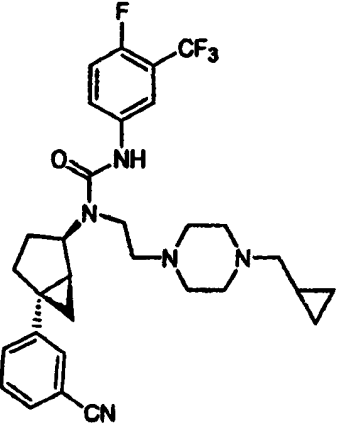
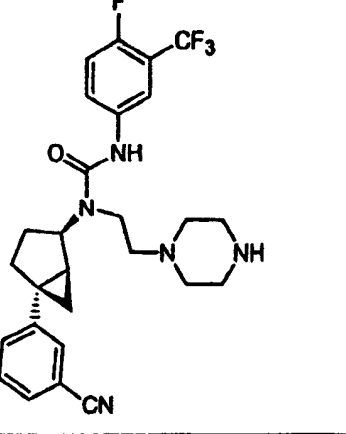
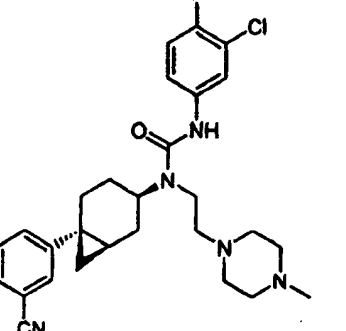
步骤 3:

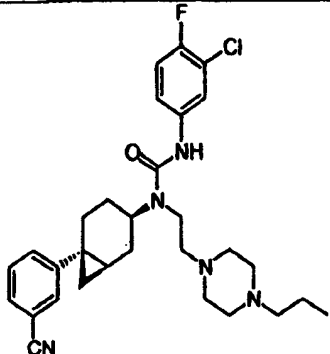
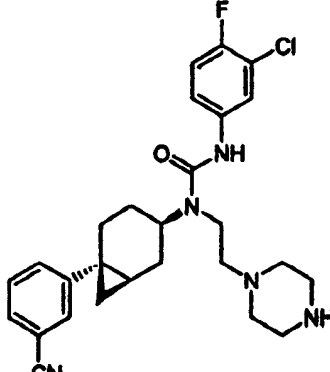
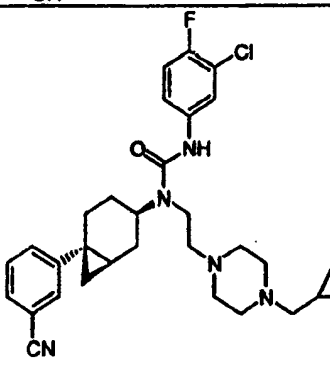
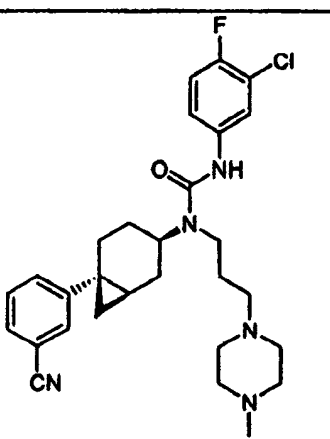
- 5 将胺 **26** (80mg, 0.155mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液用硫酸钠(350 mg, 2.5mmol)、甲醛(37%水溶液, 50 μ L, 0.6mmol)和 NaB(OAc)₃H (160 mg, 0.75mmol)处理。12 小时后, 将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用二氯甲烷提取(3x)。将合并的有机相干燥, 真空浓缩。制备性薄层层析(5%甲醇/二氯甲烷)得到 **27** (47mg, 57%), 为澄清油状物。

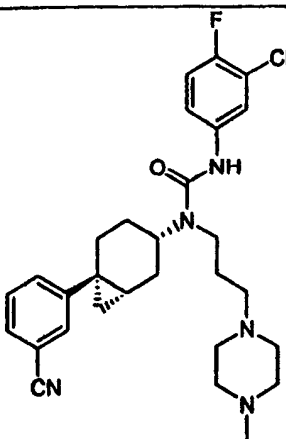
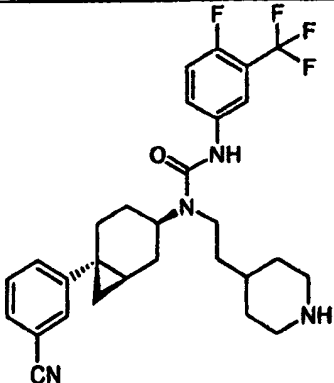
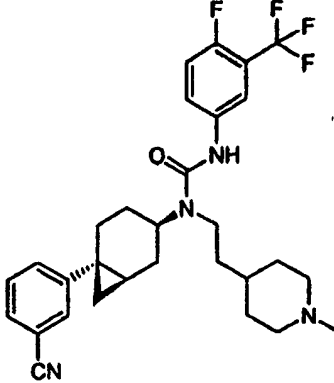
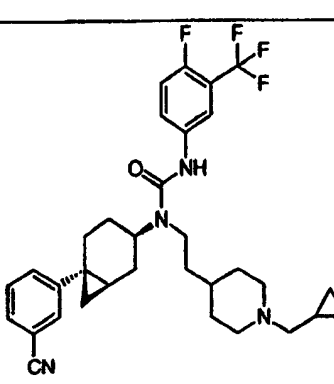
10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.34 (s, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.61 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 7.49-7.42 (m, 2 H), 7.40-7.34 (m, 2 H), 7.11 (dd, *J* = 9.9, 9.3 Hz, 1 H), 5.07 (ddd, *J* = 11.0, 6.6, 4.4 Hz, 1 H), 3.53 (dd, *J* = 15.9, 7.1 Hz, 1 H), 3.40 (dd, *J* = 15.4, 4.9 Hz, 1 H), 2.79-2.55 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 2.20-1.92 (m, 3 H), 1.71 (m, 1 H), 1.37-1.17 (m, 2 H), 0.96 (dd, *J* = 6.6, 6.6 Hz, 1 H). LCMS: 530.1, *rt.* = 4.85 min (*M*+1), HRMS *m/z* 530.2538 [(*M*+H)⁺].

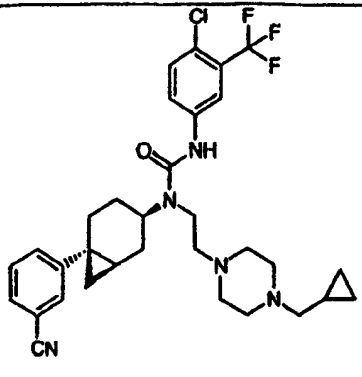
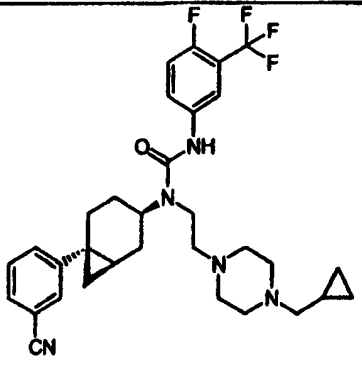
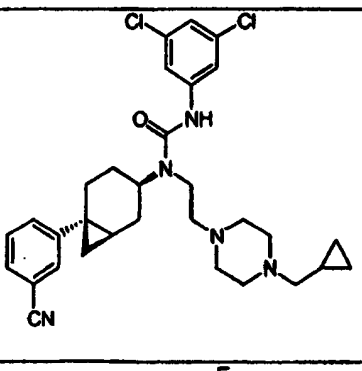
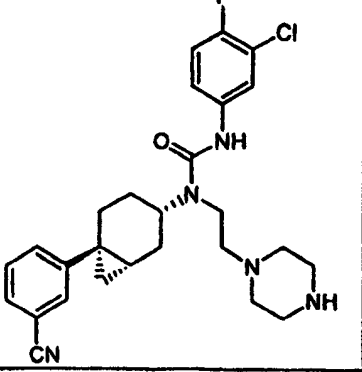
按照实施例 206 中所述类似的方法, 制备下列化合物:

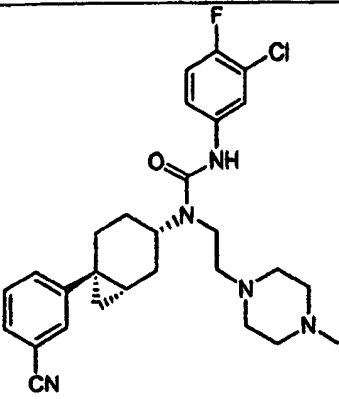
EX.	结构	质量	LCMS (<i>M</i> +1)	HRMS (<i>M</i> +H) ⁺
207		557.63	558.1, <i>rt.</i> = 5.22 min	558.2863

208		571.65	572.1, rt. = 5.12 min	572.3020
209		569.64	570.1, rt. = 4.95 min.	570.2850
210		515.55	516.1, rt. = 4.91 min.	516.2378
211		510.1, rt. = 4.98 min	510.2431	

212		538.1 rt. = 5.05 min	538.2744
213		496.1, rt. = 4.31 min	496.2279
214		550.1, rt. = 4.71 min	550.2749
215		524.1, rt. = 5.58 min	524.2589

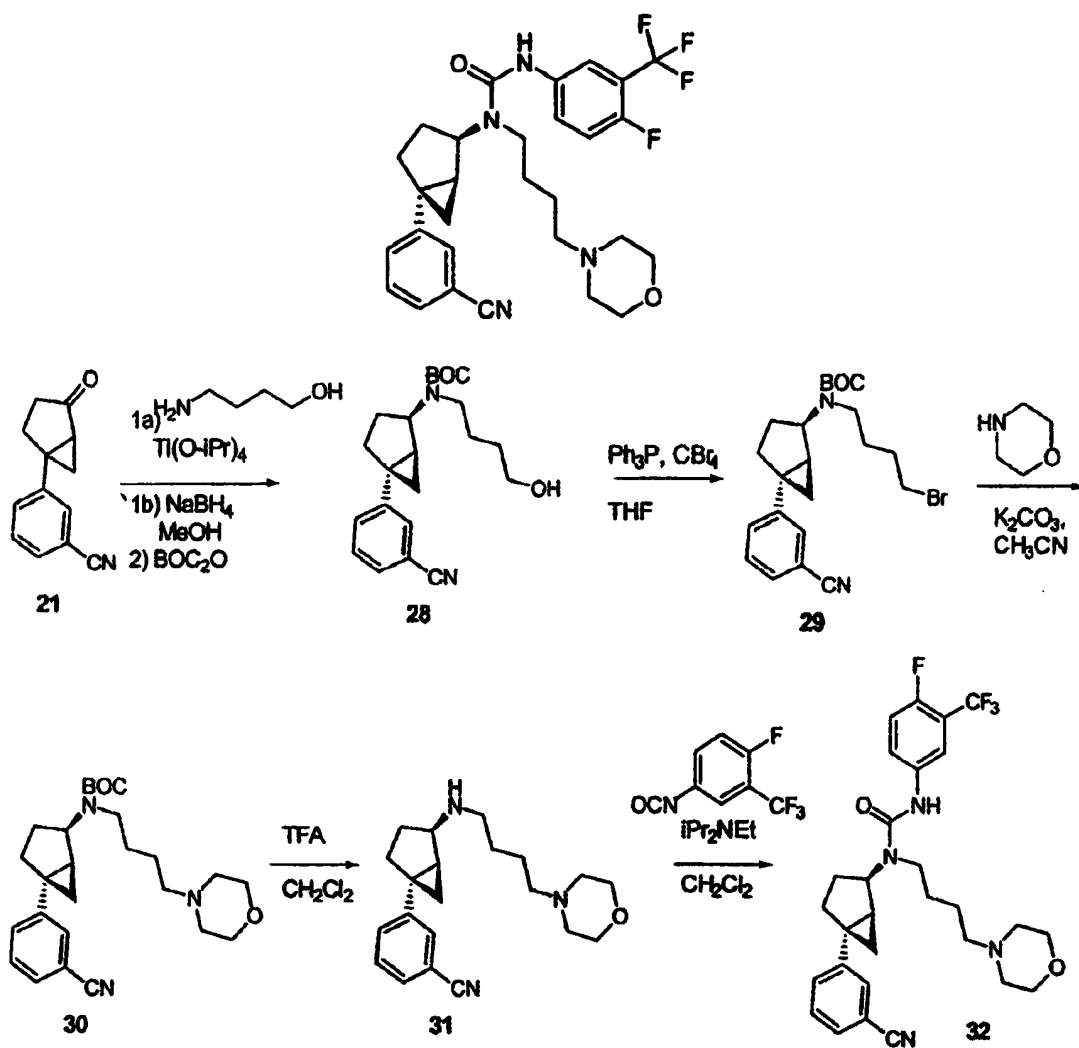
216		524.1, rt. = 5.55 min	524.2589
217		529.1, rt. = 5.42 min	529.2595
218		543.1, rt. = 5.55 min	543.2752
219		583.1, rt. = 5.65 min	583.3065

220		600.1, rt. = 5.75 min	600.2717
221		584.1, rt. = 5.48 min	584.3012
222		566.1, rt. = 5.78 min	566.2453
223		496.1, rt. = 5.15 min	496.2279

224		510.1, rt. = 5.45 min	510.2436
-----	---	-----------------------------	----------

实施例 225

5



步骤 1:

将酮 **21** (440mg, 2.23mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液用 4-氨基-1-丁醇(247 μ L, 2.68mmol)处理,接着用四异丙氧基钛(800 μ L, 2.68mmol)处理。18 小时后,将反应混合物用甲醇(2mL)稀释,加入硼氢化钠
5 (130mg, 3.40mmol)。再经 1.5 小时后,将反应混合物用饱和酒石酸钠/酒石酸钾水溶液、二氯甲烷稀释,剧烈搅拌。12 小时后,将该溶液用二氯甲烷提取(4x)。将合并的有机相干燥,真空浓缩。将粗产物(560mg)溶于二氯甲烷(4mL)中,顺次用三乙胺(TEA 或 Et₃N)(280 μ L, 2.0mmol)和碳酸二叔丁基酯(437mg, 2.0mmol)处理。12 小时后,将反应混合物用
10 乙酸乙酯稀释,用饱和氯化铵水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤,干燥并真空浓缩。快速层析(50%乙酸乙酯/己烷)得到 **28** (700mg, 2 步收率 80%),为澄清油状物。

步骤 2:

在 0℃下,将醇 **28** (700mg, 1.81mmol)的 THF(9mL)溶液用四溴化
15 碳(1.2g, 3.6mmol)处理,接着用三苯膦(1.05g, 4.0mmol)处理,然后温热至室温。45 分钟后,将反应混合物用乙醚稀释,通过硅藻土过滤,漂洗,真空浓缩。快速层析(10%乙酸乙酯/己烷)得到 **29** (770mg, 95%),为黄色油状物。

步骤 3:

20 将 **29** (150mg, 0.333mmol)的乙腈(2mL)溶液用碳酸钾(70 mg, 0.50 mmol)、吗啉(32 μ L, 0.367mmol)处理,加热至 70℃。12 小时后,将反应混合物冷却至室温,用饱和氯化铵水溶液稀释,用乙酸乙酯提取(3x)。将合并的有机提取液用 NaHCO₃、盐水洗涤,干燥并真空浓缩,得到粗品 **30**,为澄清油状物。

25 步骤 4:

室温下,将粗品 **30** (≤ 0.333 mmol)的 20% TFA/二氯甲烷(3.6mL)溶液搅拌。12 小时后,将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,用二氯甲烷提取(2x)。将合并的有机相干燥,真空浓缩得到 **31**,为黄色油

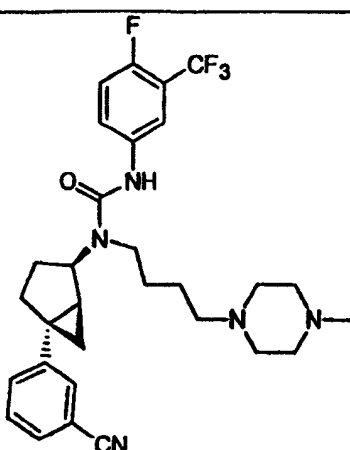
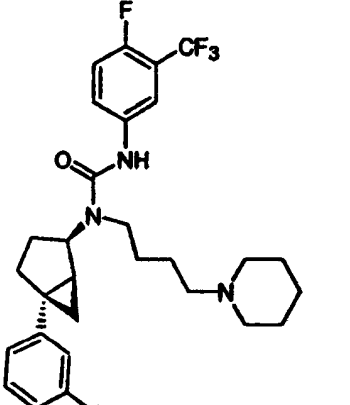
状物。

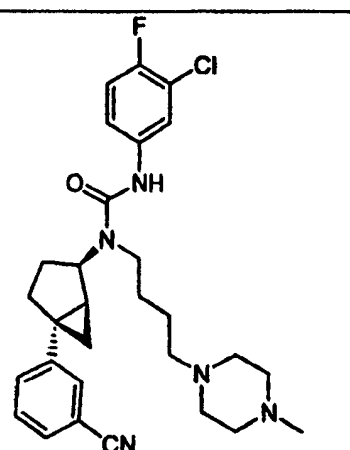
步骤 5:

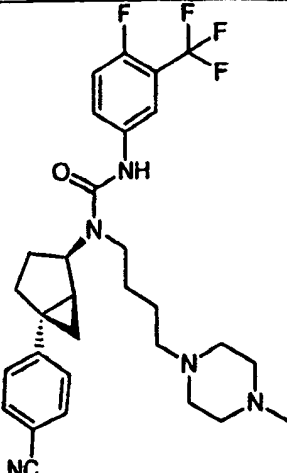
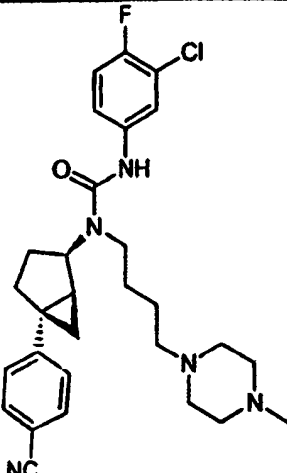
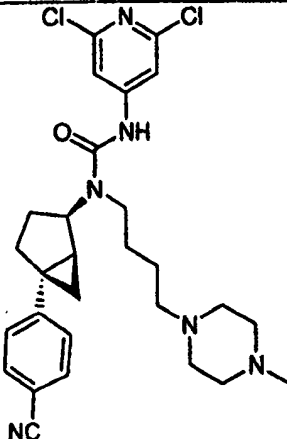
- 将 **31** ($\leq 0.333\text{mmol}$) 的二氯甲烷(3mL)溶液顺次用二异丙基乙胺(87 μL , 0.50mmol)和 3-(三氟甲基)-4-氟苯基异氰酸酯(57 μL , 0.40mmol)处理。12 小时后, 将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用二氯甲烷提取(2x)。将合并的有机相干燥, 真空浓缩。制备性薄层层析(5% 甲醇/二氯甲烷)得到 **32** (136mg, 3 步收率 75%), 为澄清油状物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.54 (m, 2 H), 7.48-7.44 (m, 2 H), 7.39-7.37 (m, 2 H), 7.11 (dd, $J = 9.9, 9.3\text{ Hz}$, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 5.00 (ddd, $J = 10.4, 6.6, 3.5\text{ Hz}$, 1 H), 3.80-3.60 (m, 4 H), 3.50-3.26 (m, 2 H), 2.62-2.32 (m, 6 H), 2.16 (dd, $J = 11.0, 7.1\text{ Hz}$, 1 H), 2.10-2.94 (m, 2 H), 1.87-1.72 (m, 3 H), 1.67-1.56 (m, 2 H), 1.42-1.27 (m, 2 H), 0.99 (dd, $J = 7.1, 6.0\text{ Hz}$, 1 H). LCMS: 545.1, rt. = 5.38 min ($\text{M}+1$). HRMS m/z 544.2543 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

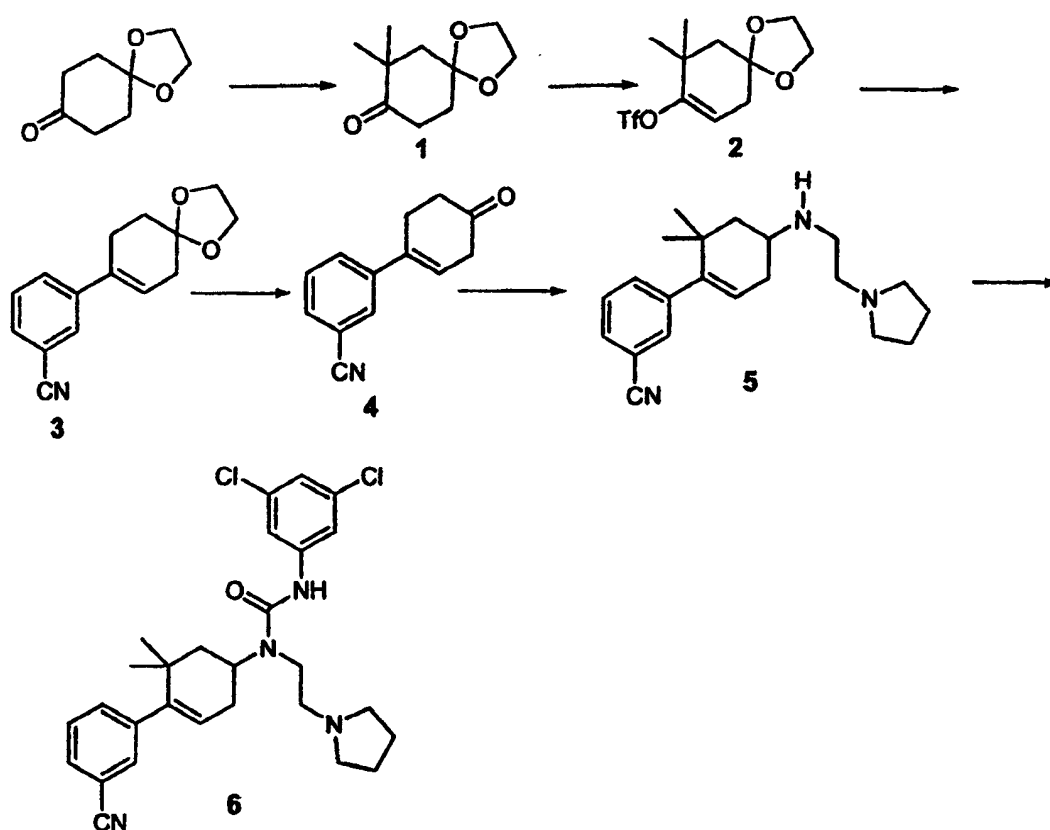
- 10 按照类似于实施例 225 中描述的方法, 制备下列化合物:

EX.	结构	质量	LCMS (M+1)	HRMS (M+H) ⁺
226		557.63	558.1, rt. = 4.85 min	558.2851
227		542.61	544.1, rt. = 5.55 min	543.2757

EX.	结构	LCMS (M+1)	HRMS (M+H) ⁺
228		524.1, rt. = 4.38 min	524.2599

229		558.1 rt. = 4.71 min	558.2856
230		524.1 rt. = 4.75 min	
231		541.1 rt. = 4.65 min	541.2249

实施例 232



步骤 1:

将氨基化钠(5.0g, 128mmol)的 THF (25ml)溶液用 1,4-二氧杂螺[4,5]
 5 癸-8-酮(5.0g, 32mmol)的 THF (25ml)溶液处理。30 分钟后, 将该反应混
 合液冷却至 0°C, 滴加入碘甲烷(4.8ml, 77mmol), 同时保持反应温度低
 于 20°C。将反应物搅拌 1 小时, 用饱和氯化铵水溶液猝灭, 用乙醚(3x)
 提取。将合并的有机提取液干燥, 真空浓缩。快速层析(20%乙醚/戊烷)
 得到 1 (3.24g, 55%), 为澄清、挥发性液体。

10 步骤 2

在 0°C 下, 将酮 1 (3.24g, 17.6mmol)的二氯甲烷(170mL)溶液用 2,6-
 二叔丁基-4-甲基吡啶(5.4g, 26.4mmol)处理, 接着用 TiF_2O (3.55mL,
 21.1mmol)处理, 然后温热至室温。60 小时后, 将反应物用 1M 柠檬酸
 猝灭, 用乙醚提取(2x)。将合并的有机提取液用饱和碳酸氢钠水溶液、
 15 盐水洗涤, 干燥, 真空浓缩。将该粗产物 2 溶于 DME/ H_2O (4:1, 65mL)
 中, 用碳酸钠(6.75g, 63.4mmol)、LiCl (2.7g, 63.4mmol)、3-氰基苯基硼

- 酸(4.65g, 31.7mmol)和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1.0g, 0.9mmol)处理。将反应混合液抽气排空, 通入氮气(2x)吹洗, 然后加热至 80℃。18 小时后, 将反应混合液冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用乙酸乙酯(3x)提取。将合并的有机提取液干燥, 真空浓缩。快速层析(10%乙酸乙酯/己烷)得到 3 (2.80g, 2 步收率 59%), 为黄色液体。

步骤 3

- 将酮缩醇 3 (1.0g, 3.71mmol)的丙酮/水(4:1, 20mL)溶液用 PPTs (1.4g, 5.57mmol)处理, 然后加热至 60℃。18 小时后, 将反应混合液冷却至室温, 浓缩。将反应混合液用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭, 用乙酸乙酯提取(2x)。将合并的有机提取液用盐水洗涤, 干燥, 真空浓缩。快速层析(10%乙酸乙酯/己烷)得到 4 (520mg, 62%), 为黄色固体。

步骤 4

- 将酮 4 (150mg, 0.666mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液用 1-(2-氨基乙基)吡咯烷(127μL, 1.0mmol)处理, 接着用四异丙氧基钛(300μL, 1.0 mmol)处理。18 小时后, 将反应混合物用甲醇(1mL)稀释, 加入硼氢化钠(50mg, 1.3mmol)。再经 2 小时后, 将反应混合液用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用二氯甲烷(4x)提取。将合并的有机提取液干燥, 真空浓缩, 得到粗品 5 (250mg), 为黄色油状物。

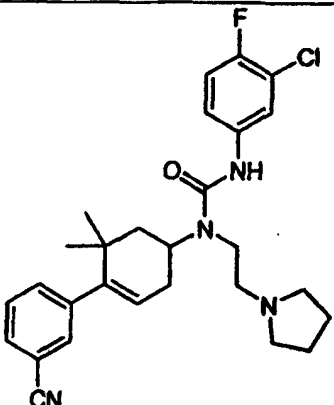
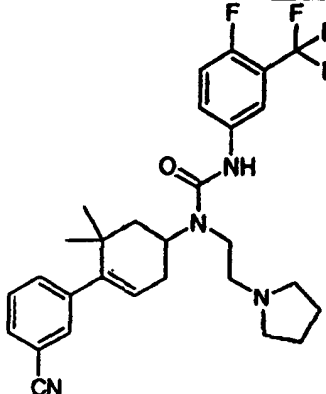
步骤 5

- 将粗品 5 (100mg, <0.309mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液用二异丙基乙胺(108μL, 0.618mmol)处理, 接着用 3,5-二氯苯基异氰酸酯(87mg, 0.464mmol)处理。18 小时后, 将反应混合液用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用乙酸乙酯(2x)提取。将合并的有机提取液干燥, 真空浓缩。制备性薄层层析(75%乙酸乙酯/己烷)得到 6 (41mg, 2 步收率 26%), 为白色固体。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 11.33 (s, 1 H), 7.54 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.41-7.34 (m, 3 H), 7.36 (s, 2 H), 6.92 (s, 1 H), 5.40 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz, 1 H), 4.72 (m, 1 H), 3.35-3.30 (m, 2 H), 2.81-2.65 (m, 6 H), 2.36 (ddd, J = 17.1, 5.0, 5.0 Hz, 1 H), 2.14

(ddd, $J = 16.8, 11.4, 2.1$ Hz, 1 H), 2.00-1.95 (m, 4 H), 1.71 (dd, $J = 24.7, 12.1$ Hz, 1 H), 1.64 (dd, $J = 11.4, 2.0$ Hz, 1 H), 1.25 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H). LCMS: 511.3, rt. = 5.56 min (M+1), HRMS m/z 511.2019 [(M+H)⁺].

按照类似于实施例 232 中描述的方法, 制备下列化合物:

EX.	结构	LCMS (M+1)	HRMS (M+H) ⁺
233		495.3, rt. = 5.48 min	495.2328
234		529.3, rt. = 5.52 min	529.2600

5 实施例 235

步骤 1:

0°C 下, 将三苯膦(29.4g, 112.2mmol, 从苯中重结晶)的苯(700mL)溶液用溴(5.8mL, 112.2mmol)的苯(100ml)溶液处理 15 分钟。慢慢加入三乙胺(15.6mL), 接着加入 1,3-环戊烷二酮(10g, 102mmol), 将该反应混合液温热至室温。4 小时后, 将反应液通过硅胶过滤, 用乙醚漂洗, 浓缩至约 150 ml 的体积。用乙醚稀释残留物, 通过硅胶过滤, 浓缩。

将粗产物(21g)用甲醇(200mL)稀释,冷却至 0°C,用 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (56.6g, 152mmol)处理,接着用 10 分钟用 NaBH_4 (5.75g, 152mmol)分次处理。12 小时后,将反应物用饱和氯化铵水溶液猝灭,真空浓缩。将该浓缩物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,用二氯甲烷(3x)提取。将合并的有机提取液干燥,真空浓缩。快速层析(10%乙醚/己烷)得到 1 (11.8g, 2 步收率 70%),为澄清油状物。

步骤 2

将 1 (530mg, 3.24mmol)的 4:1 DME/ H_2O (35mL)溶液用碳酸钠 (520mg, 4.90mmol)、4-三氟甲氧基苯基硼酸(1.00g, 4.86mmol)、
10 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (250mg, 0.30mmol)处理,然后加热至 80°C。1 小时后,将反应混合液冷却至室温,用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,用乙酸乙酯(2x)提取。将合并的有机提取液用盐水洗涤,干燥,真空浓缩。快速层析(33%乙酸乙酯/己烷)得到 2 (380mg, 48%),为白色固体。

步骤 3

15 将 2 (380mg, 1.55mmol)的二氯甲烷(40mL)溶液用二乙基锌(7.75 mL, 1M 己烷液)处理。10 分钟后,将反应混合液冷却至 0°C,用二碘甲烷(624 μL , 7.75mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液处理,然后温热至室温过夜。12 小时后,将反应混合液用饱和氯化铵水溶液猝灭,用二氯甲烷(2x)提取。将合并的有机提取液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,干燥,真
20 空浓缩。快速层析(33%乙酸乙酯/己烷)得到 3 (270mg, 67%),为澄清油状物。

步骤 4

将醇 3 (270mg, 1.05mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液用吡啶(160 μL , 2.00mmol)处理,接着用 Dess-Martin 全碘化剂(640mg, 1.50mmol)处理。
25 18 小时后,将反应混合液用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液猝灭,用二氯甲烷(2x)提取。将合并的有机提取液真空浓缩。快速层析(25%乙酸乙酯/己烷)得到 4 (248mg, 92%),为澄清油状物。

步骤 5

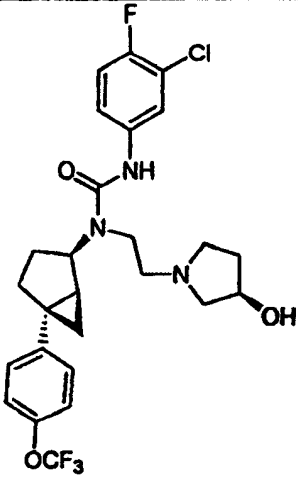
- 将 4 (123mg, 0.478mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液用 1-(3-氨基丙基)-4-甲基哌嗪(106μL, 0.622mmol)处理, 接着用四异丙氧基钛(186μL, 0.622mmol)处理。18 小时后, 将反应混合物用乙醇(1mL)稀释, 加入硼氢化钠(31mg, 0.813mmol)。再经 2 小时后, 将反应混合液用水(2 mL)稀释, 搅拌 1 小时。将反应混合液用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用二氯甲烷(3x)提取。将合并的有机提取液干燥, 真空浓缩, 得到粗品 5 (184mg), 为澄清油状物。

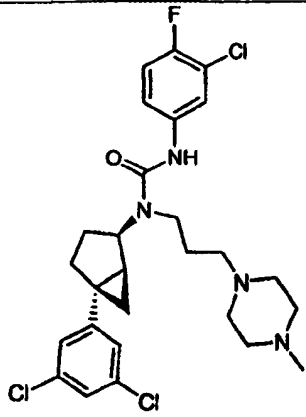
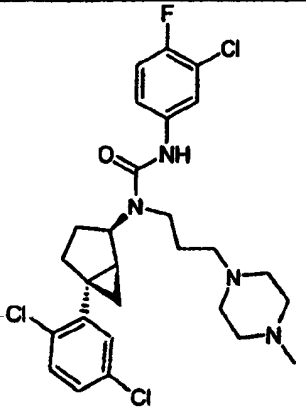
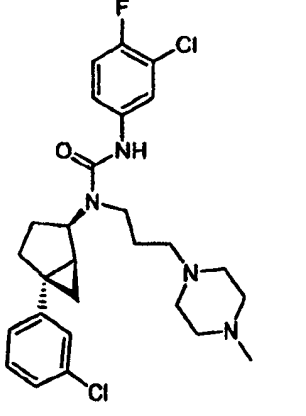
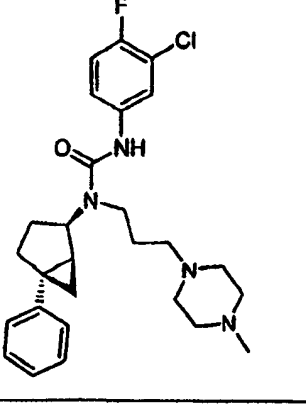
步骤 6

- 将粗品 5 (184mg, <0.461mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液用二异丙基乙胺(226μL, 1.30mmol)处理, 接着用 3-氯, 4-氟苯基异氰酸酯(119μL, 1.00mmol)处理。18 小时后, 将反应混合液用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用二氯甲烷(2x)提取。将合并的有机提取液干燥, 真空浓缩。制备性薄层层析(5%甲醇/二氯甲烷)得到 6 (188mg, 2 步收率 69%), 为澄清油状物。

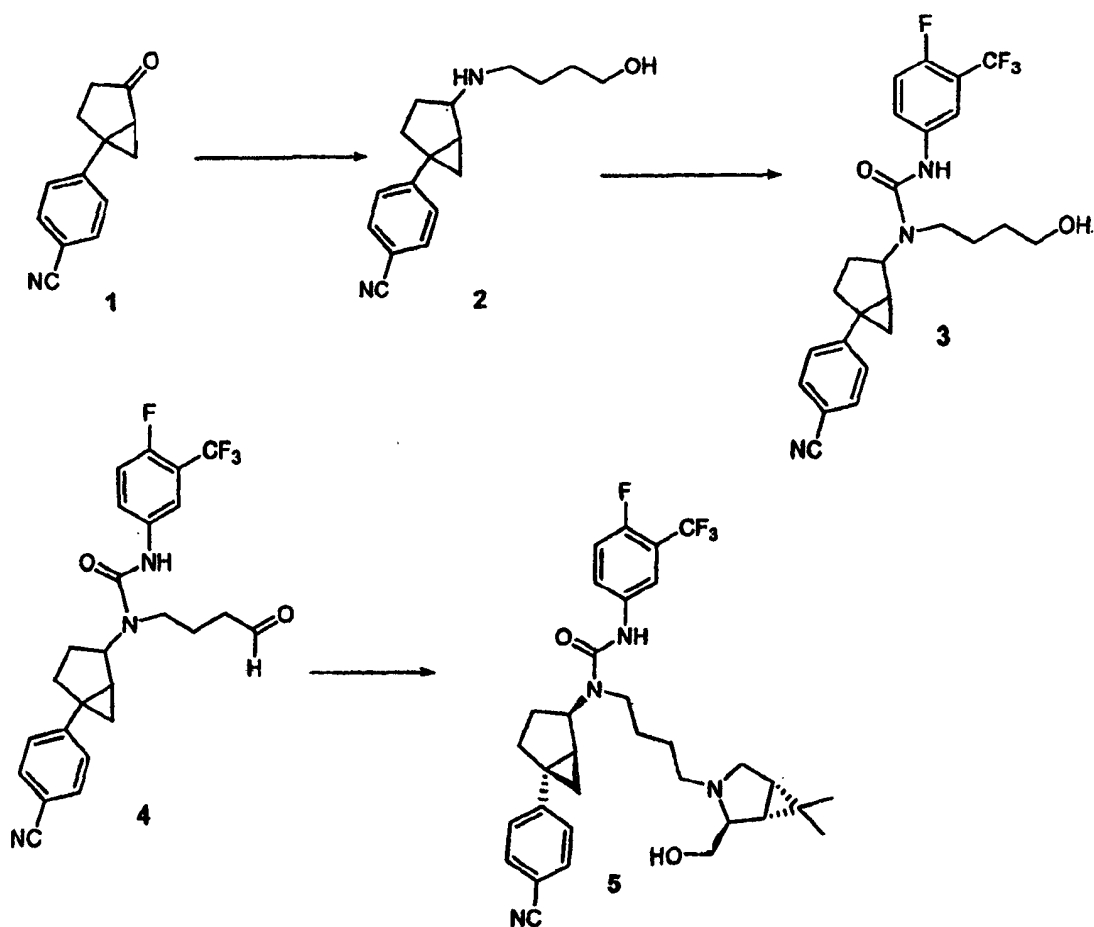
- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.26 (s, 1 H), 7.53 (dd, *J* = 6.6, 2.1 Hz, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.11 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.05 (t, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 5.06 (ddd, *J* = 11.1, 6.5, 3.9 Hz, 1 H), 3.47 (m, 1 H), 3.33 (ddd, *J* = 15.4, 4.9, 4.9 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 2.68-1.85 (m, 14 H), 1.65 (ddd, *J* = 7.8, 3.8, 3.8 Hz, 2 H), 1.36-1.20 (m, 2 H), 0.92 (dd, *J* = 7.7, 5.7 Hz, 1 H). LCMS: 569.1, *rt*. = 4.37 min (*M*+1), HRMS: *m/z* 569.2298 [(*M*+H)⁺].

按照类似于实施例 235 中描述的方法, 制备下列化合物:

EX.	结构	LCMS (M+1)	HRMS (M+H) ⁺
236		542.1, rt. = 5.35 min	542.1828

237		555.1, rt. = 5.58 min	553.1701
238		555.1, rt. = 5.55 min	553.1701
239		519.3, rt. = 4.51 min	519.2086
240		485.1, rt. = 4.95 min	485.2478

实施例 241



5 步骤 1:

将酮 1 (1.0g, 5.07mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液用 4-氨基-1-丁醇 (560 μ L, 6.08mmol)处理, 接着用四异丙氧基钛(1.80mL, 6.08mmol)处理。18 小时后, 将反应混合液用 EtOH (4 mL)稀释, 然后加入硼氢化钠(290mg, 7.60mmol)。再经 2 小时后, 将反应混合物用水稀释, 剧烈
 10 搅拌。3 小时后, 将反应混合液通过硅藻土过滤, 用乙醇(4x)漂洗, 真空浓缩。将得到的固体用二氯甲烷、饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用二氯甲烷(4x)提取。将合并的有机提取液干燥, 真空浓缩得到粗品 2 (1.24g)。将粗品氨基-醇 2 (1.24g)溶于二氯甲烷(40mL)中, 用二异丙基乙胺(780 μ L, 4.50mmol)和 3-(三氟甲基)-4-氟苯基异氰酸酯(640 μ L, 4.50

mmol)顺次处理。60 小时后, 将反应混合液用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用二氯甲烷(2x)提取。将合并的有机相干燥, 真空浓缩。在 0℃下研磨(二氯甲烷), 过滤得到白色固体 3 (1.44g, 两步收率 60%)。

步骤 2

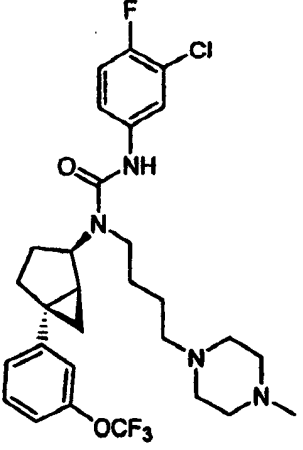
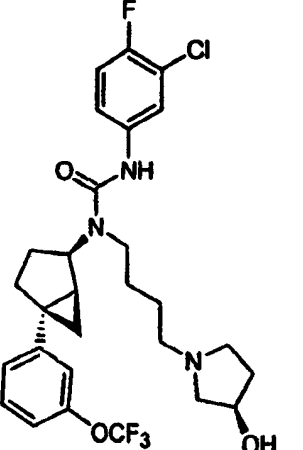
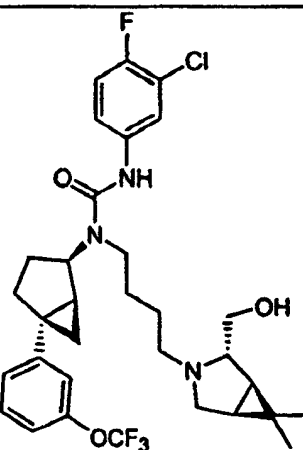
- 5 在 0℃下, 将醇 3 (1.44g, 3.04mmol)的二氯甲烷(30 mL)溶液用吡啶(490μL, 6.00mmol)处理, 接着用 Dess-Martin 全碘化剂(1.90g, 4.50mmol)处理, 温热至室温。1.5 小时后, 将反应混合液用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和 Na₂S₂O₃ 水溶液猝灭, 用二氯甲烷(3x)提取。将合并的有机提取液真空浓缩。快速层析(2%甲醇/二氯甲烷)得到橙色固体的 4 (1.21g, 84%)。
- 10

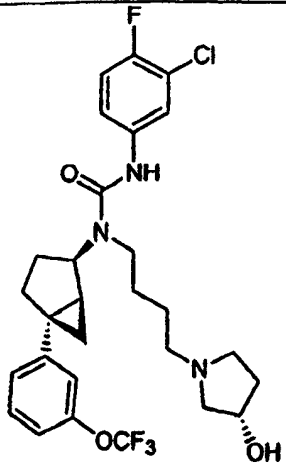
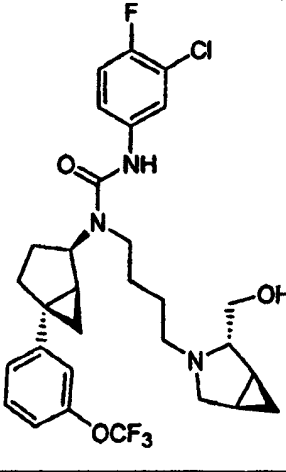
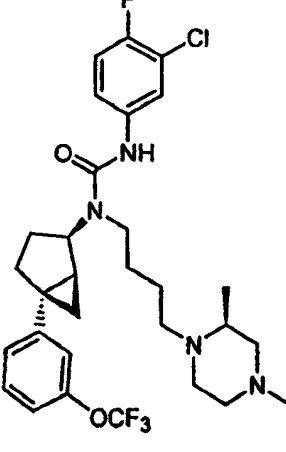
步骤 3

- 将醛 4 (150mg, 0.318mmol)的二氯甲烷溶液用(6,6-二甲基-3-氮杂-二环[3.1.0]庚-2-基)-甲醇(55mg, 0.381mmol)和 NaB(OAc)₃H (157mg, 0.740mmol)顺次处理。18 小时后, 将反应混合液用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用二氯甲烷(3x)提取。将合并的有机相干燥并真空浓缩。快速层析(乙酸乙酯)得到澄清油状物的 5 (40mg, 21%)。
- 15

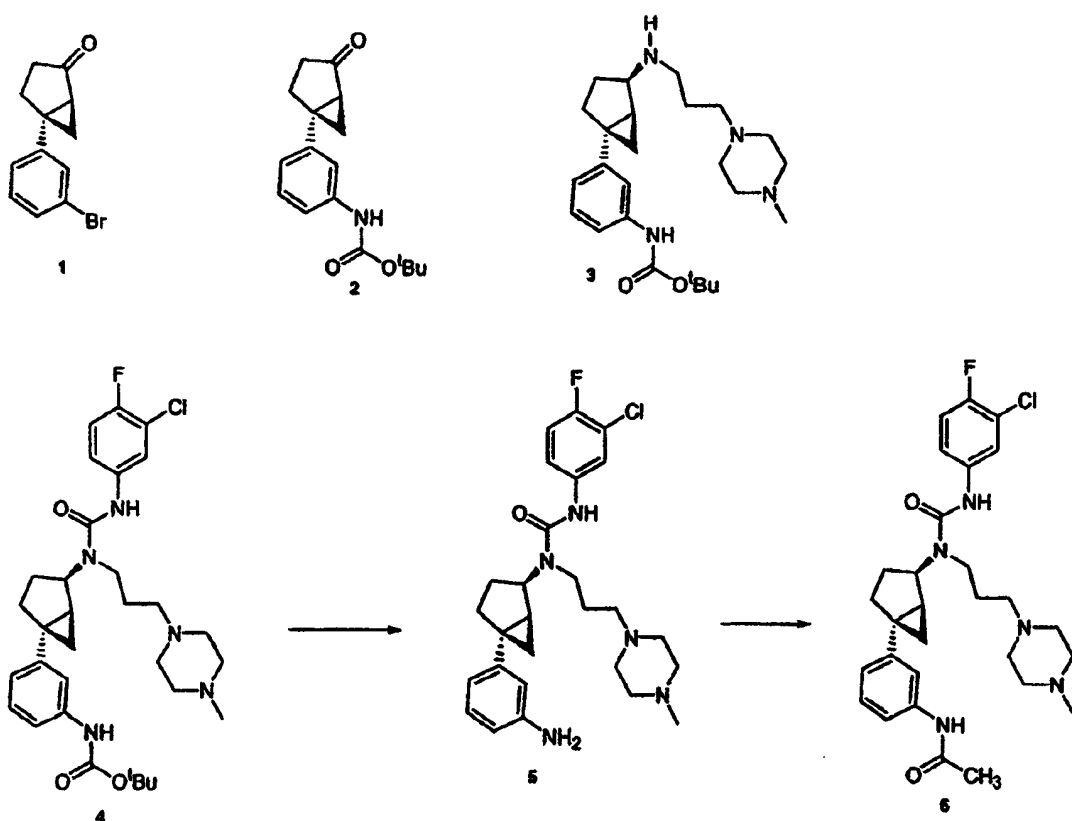
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.55 (m, 2 H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.24 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.11 (dd, *J* = 9.9, 9.3 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 4.99 (m, 1 H), 3.59 (s, 2 H), 3.44 (dd, *J* = 9.9, 6.7 Hz, 1 H), 3.37 (m, 1 H), 3.25 (m, 1 H), 2.71-2.62 (m, 2 H), 2.57 (m, 1 H), 2.29 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 2.23-1.95 (m, 3 H), 1.86-1.22 (m, 10 H), 1.03 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.93-0.88 (m, 1 H). LCMS: 599.1, rt. = 5.38 min (M+1), HRMS *m/z* 599.3004 [(M+H)⁺].

按照类似于实施例 241 中描述的方法, 制备下列化合物:

EX.	结构	LCMS (M+1)	HRMS (M+H) ⁺
242		583.3, rt. = 4.88 min	583.2463
243		570.3, rt. = 5.01 min	570.2147
244		624.1, rt. = 5.65 min	624.2616

245		570.1, rt. = 5.55 min	570.2147
246		596.3, rt. = 5.21 min	596.2303
247		597.3, rt. = 4.85 min	597.2610

实施例 248



实施例 248

步骤 1:

- 5 将一试管用氩气吹洗，然后加入 CuI (34mg, 0.18mmol)、根据前述方法制备的溴化物 1 (875mg, 3.48mmol) 和氨基甲酸叔丁基酯 (490mg, 4.18mmol) 以及碳酸钾 (962mg, 6.96mmol)。将该试管排空，再充入氩气。加入 N,N' -二甲基乙二胺 (37 L, 0.35mmol) 和甲苯 (3mL)，将试管密封，加热至 110°C 。18 小时后，将反应混合液冷却至室温，
- 10 通过硅藻土过滤，用 EtOAc 漂洗，真空浓缩。快速层析 (20% 乙酸乙酯/己烷) 得到澄清油状物的 2 (450mg, 45%)。

步骤 2

- 将酮 2 (450mg, 1.57mmol) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液用 1-(3-氨基丙基)-4-甲基哌嗪 (347 μL , 2.04mmol) 处理，接着用四异丙氧基钛 (610 μL , 2.04mmol) 处理。18 小时后，将反应混合液用 EtOH (2 mL) 稀释，然后
- 15 加入硼氢化钠 (101mg, 2.67mmol)。再经 1.5 小时后，将反应混合物用

水(2mL)稀释, 搅拌 30 分钟。将反应混合液通过硅藻土过滤, 用甲醇漂洗, 真空浓缩。将残留物用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用二氯甲烷(5x)提取。将合并的有机提取液干燥, 真空浓缩得到粗品 3 (560mg), 为黄色油状物。将粗产物溶于二氯甲烷(10mL)中, 用二异丙基乙胺(685 μ L, 3.93mmol)和 3-氯, 4-氟苯基异氰酸酯(325 μ L, 2.61mmol)顺次处理。18 小时后, 将反应混合液用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用二氯甲烷(2x)提取。将合并的有机提取液干燥, 真空浓缩。快速层析(3%甲醇/二氯甲烷)得到白色固体 4 (640mg, 两步收率 68%)。

步骤 3

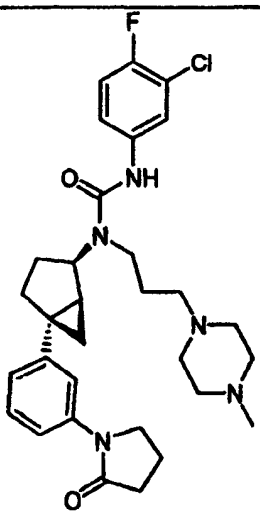
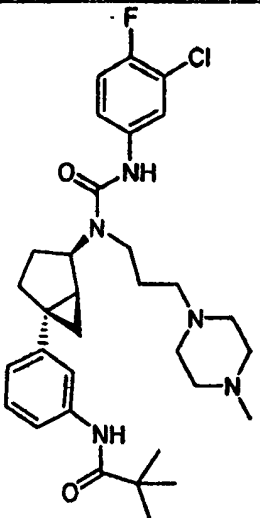
10 在 0 $^{\circ}$ C 下, 将氨基甲酸酯 4 (640mg, 1.07mmol)的二氯甲烷(8 mL)溶液用三氟乙酸(2mL)处理, 温热至室温。24 小时后, 将反应混合液真空浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭, 用二氯甲烷(3x)提取。将合并的有机提取液干燥, 真空浓缩得到黄色固体的 5 (470mg, 88%)。

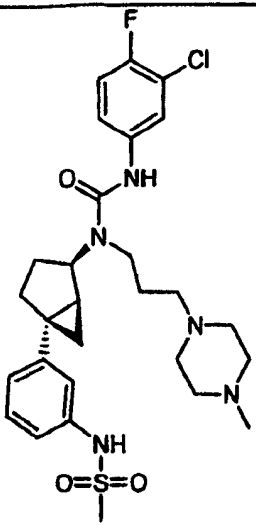
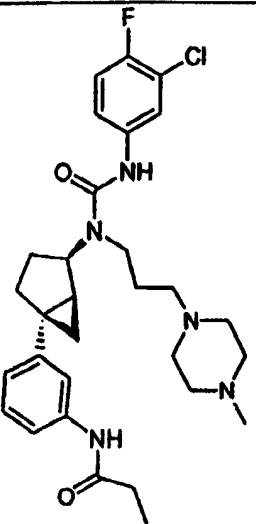
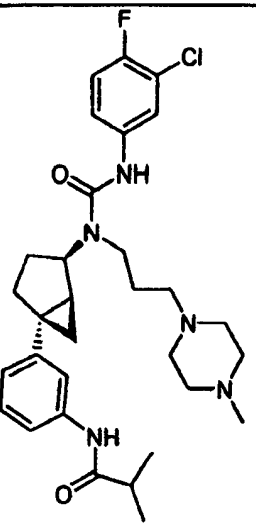
步骤 4

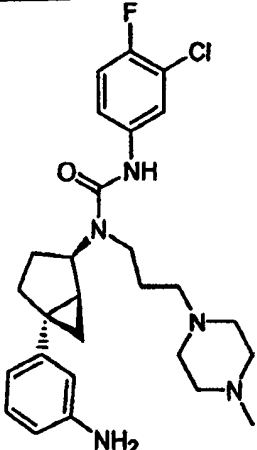
15 将苯胺 5 (52mg, 0.104mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液用二异丙基乙胺(44 L, 0.250mmol)、乙酰氯(12 μ L, 0.160mmol)和 DMAP (5mg, 0.04 mmol)处理。18 小时后, 将反应混合液用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用二氯甲烷(23x)提取。将合并的有机提取液干燥, 真空浓缩。快速薄层层析(10%甲醇/二氯甲烷)得到白色固体 6 (25mg, 44%)。

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)
 δ 9.30 (s, 1 H), 7.53 (dd, J = 6.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.40-7.27 (m, 3 H), 7.21 (dd, J = 7.7, 7.6 Hz, 1 H), 7.05 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 5.03 (m, 1 H), 3.44 (ddd, J = 16.5, 9.3, 4.4 Hz, 1 H), 3.35 (ddd, J = 15.4, 5.0, 4.6 Hz, 1 H), 2.69-2.29 (m, 9 H), 2.26 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.11-1.83 (m, 5 H), 1.68-1.62 (m, 2 H), 1.26-1.21 (m, 2 H), 0.92 (dd, J = 6.5, 6.2 Hz, 1 H). LCMS: 542.1, rt. = 4.67 min ($M+1$), HRMS m/z 542.2690 [$(M+H)^+$].

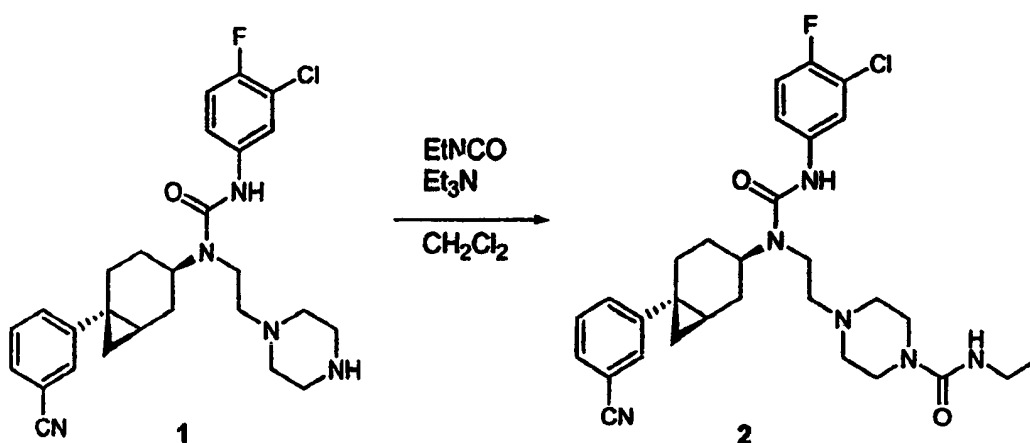
按照类似于实施例 248 中描述的方法, 制备下列化合物:

EX.	结构	LCMS (M+1)	HRMS (M+H) ⁺
249		568.1, rt. = 4.85 min	568.2849
250		584.1, rt. = 5.32 min	584.3168

251		578.1, rt. = 4.78 min	578.2368
252		556.1, rt. = 4.71 min	556.2855
253		570.1, rt. = 4.85 min	570.3011

254		500.1, rt. = 4.01 min	500.2592
-----	---	--------------------------------	----------

实施例 255



5

步骤 1:

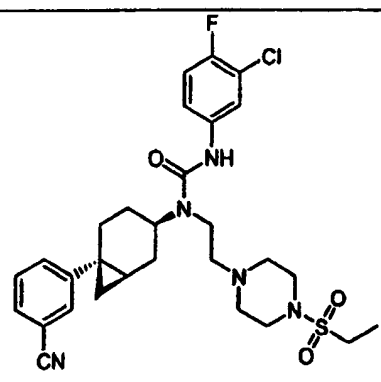
将根据上述方法制备的 1 (75mg, 0.15mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液(2mL) 用三乙胺(42 μL , 0.30mmol)处理, 接着用异氰酸乙酯(16 μL , 0.20mmol) 处理。18 小时后, 将反应混合液用饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用 CH_2Cl_2 (3x)提取。将合并的有机提取液干燥, 真空浓缩。经制备性薄层层析 (5% MeOH/ CH_2Cl_2)得到 2 (85mg, 99%), 为白色固体。

10

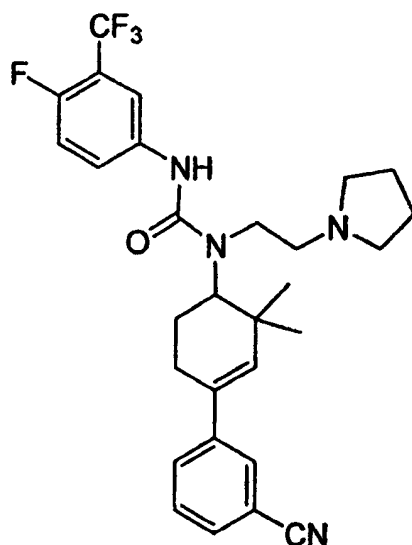
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (s, 1 H), 7.61 (dd, J = 6.6, 2.8 Hz, 1 H), 7.53-7.44 (m, 3 H), 7.37 (dd, J = 7.7, 7.6 Hz, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.05 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.46 (s, 1 H), 4.20 (m, 1 H), 3.42 (s, 4 H), 3.31-3.22 (m, 4 H),

2.62 (s, 6 H), 2.40-2.25 (m, 2 H), 2.10 (ddd, $J = 12.9, 12.8, 4.9$ Hz, 1 H), 1.58 (t, $J = 12.6$ Hz, 2 H), 1.43-1.22 (m, 2 H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.00 (dd, $J = 9.3, 4.9$ Hz, 1 H), 0.76 (dd, $J = 5.5, 4.9$ Hz, 1 H). LCMS: 567.1, rt. = 5.05 min (M+1), HRMS m/z 567.2647[(M+H)⁺].

按照类似于实施例 255 中描述的方法, 制备下列化合物:

EX.	结构	LCMS (M+1)	HRMS (M+H) ⁺
256		588.1, rt. = 5.18 min	588.2216

5 实施例 257



步骤 1:

将 4-(3-氰基苯基)-2-环己烯-1-酮(方法 1 的步骤 2, 0.5g, 2.5mmol)溶解于 15 ml THF 中, 加入氢化钠(60%油中, 0.2g, 5mmol)。在 0℃下,
10 将反应物搅拌 0.5 小时。然后加入三甲基甲硅烷基氯(0.27g, 2.5mmol),

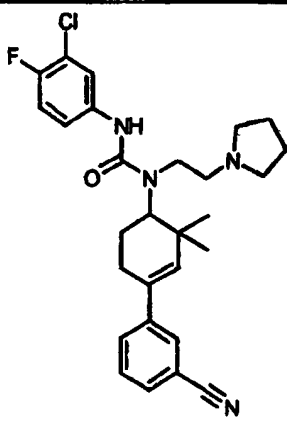
再在 0℃ 下将混合液搅拌 1 小时。加入碘甲烷，将反应液慢慢温热至室温过夜。加入 50ml 乙酸乙酯，将有机层用水(3x50ml)洗涤，经硫酸钠干燥。反应物非常脏，但经制备性 TLC 板纯化后，可得到收率极低的一种纯化合物(33mg, 6%)。该化合物为 4-(3-氰基苯基)-2,2-二甲基-

5 3-环己烯-1-酮。

可采用与实施例 53 的步骤 4 和 5 相同的方法，将以上步骤得到的产物转化为所述标题化合物。

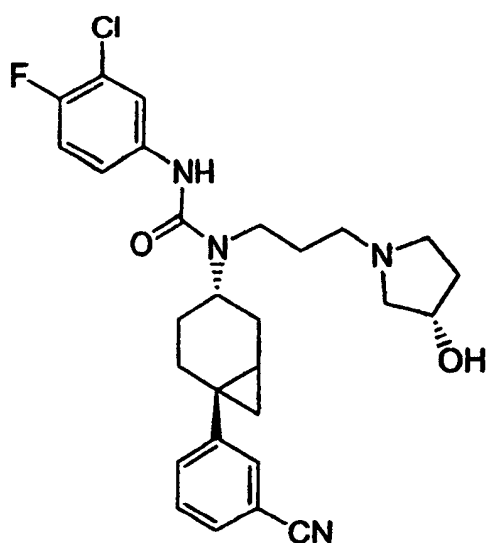
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.41 (s, 1H), 7.74-7.79 (m, 2 H), 7.37-7.62 (m, 4 H), 7.08 (t, J = 9.3 Hz), 5.8(s, 1H), 4.67 (m, 1 H), 3.42 (m, 2 H), 2.88 (m, 2H), 2.46-2.74 (m, 6 H), 1.80-1.96 (m, 6 H), 1.17(s, 3H), 1.07(s, 3H).

按照类似方法，制备下列化合物：

		LCMS	HRMS
258		495.1, rt = 5.31 min	495.2325

10

实施例 259



步骤 1:

室温下, 将 6-(3-氰基苯基)-二环[4.1.0]庚-3-酮(方法 5 的过程 b, 8g, 38mmol)、3-氨基-1-丙醇(5.7g, 76mmol)和异丙氧基钛(IV) (5ml) 在 200 ml 二氯甲烷中搅拌过夜, 然后加入硼氢化钠(2.8g, 76mmol), 然后加入少量甲醇(约 10ml)以溶解所有反应物。室温下, 将反应物搅拌 3 小时。加入 200ml 1N HCl 溶液猝灭反应物, 将水层用二氯甲烷(2X100ml)洗涤。然后将水层用 50%氢氧化钠溶液碱化至 pH 14, 加入 200ml 二氯甲烷。将混合液通过硅藻土垫过滤, 分离有机层, 用水(2X100ml)洗涤。向以上有机溶液中加入 100ml 1N 氢氧化钠溶液。剧烈搅拌下, 加入碳酸二叔丁基酯(8g, 36.7mmol)。将混合液室温下搅拌过夜。分离有机层, 经硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。产物经柱纯化, 用乙酸乙酯/己烷(50/50)为洗脱剂。得到为反式和顺式-3-(N-Boc-3-羟基-丙基氨基)-6-(3-氰基苯基)-二环[4.1.0]庚烷的 10: 1 的混合物(收率: 7g, 50%)。

15 步骤 2

将所述反式和顺式-3-(3-羟基-丙基氨基)-6-(3-氰基苯基)-二环[4.1.0]庚烷的 10: 1 的混合物(7g, 19mmol)溶于 150ml 二氯甲烷中。加入 Dess-Martin 试剂(8.8g, 21mmol), 将反应物在室温下搅拌 2 小时。过滤白色沉淀, 弃去。将滤液浓缩至干, 经硅胶柱纯化, 用乙酸乙酯/己烷(35/65)为洗脱剂。产物为反式-和顺式-3-(N-Boc-3-酮-丙基氨基)-6-(3-

氰基苯基)-二环[4.1.0]庚烷的 10: 1 的混合物(6.4g, 92%)。

步骤 3

室温下, 将所述反式-和顺式-3-(N-Boc-3-酮-丙基氨基)-6-(3-氰基苯基)-二环[4.1.0]庚烷的 10: 1 的混合物(2.3g, 6.25mmol)、S-3-羟基吡咯烷(1g, 11.5mmol)和异丙氧基钛(IV) (5ml)在 100 ml 二氯甲烷中搅拌 2 小时。加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.65g, 12.5mmol), 室温下, 将反应物搅拌过夜。加入 100ml 1N 氢氧化钠溶液, 将混合液通过硅藻土垫过滤。将有机层用水(3X50ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。残留物经柱纯化, 用乙酸乙酯/甲醇(40 分钟内从 100/0-50/50 的梯度)为洗脱剂。产物为反式-和顺式-3-[N-Boc-3-(S-3-羟基吡咯烷基)-丙基氨基]-6-(3-氰基苯基)-二环[4.1.0]庚烷的 10: 1 的混合物(1.14g, 42%)。

步骤 4

将所述反式-和顺式-3-[N-Boc-3-(S-3-羟基吡咯烷基)-丙基氨基]-6-(3-氰基苯基)-二环[4.1.0]庚烷的 10: 1 的混合物(0.4g, 0.91mmol)溶于 25ml 二氯甲烷中, 然后加入 25ml 三氟乙酸。室温下将反应物搅拌 2 小时。除去溶剂, 将残留物在 100ml 二氯甲烷和 100ml 饱和碳酸氢钠溶液之间分配。将有机层用水(2X50ml)洗涤, 经硫酸钠干燥。产物经柱纯化, 用乙酸乙酯/0.5N 甲醇(40 分钟内从 100/0-0/100 的梯度)为洗脱剂。产物为反式和顺式-3-[3-(S-3-羟基吡咯烷基)-丙基氨基]-6-(3-氰基苯基)-二环[4.1.0]庚烷的 10: 1 的混合物(0.20g, 65%)。

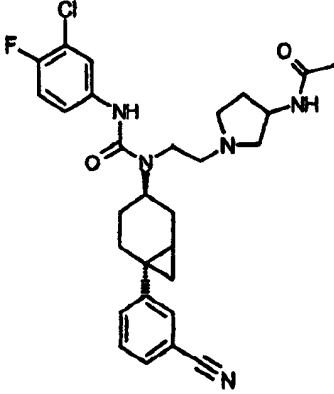
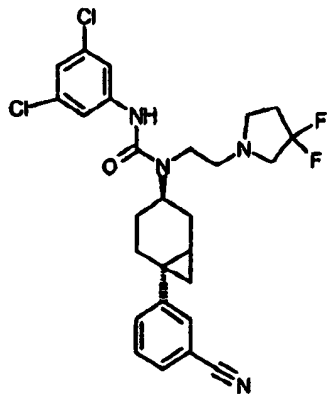
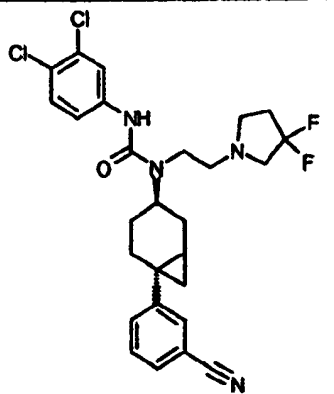
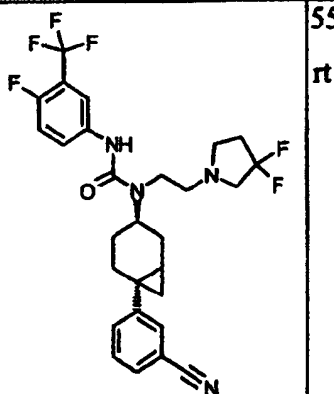
步骤 5

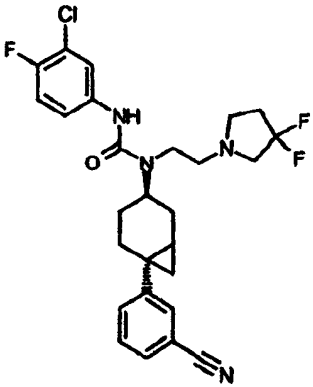
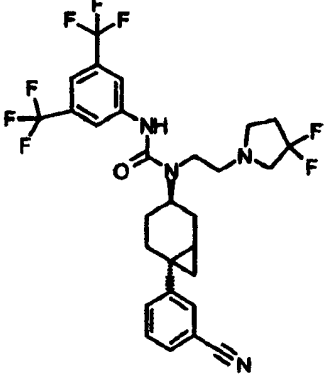
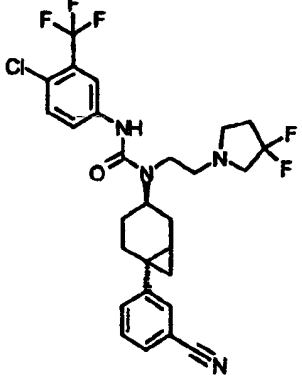
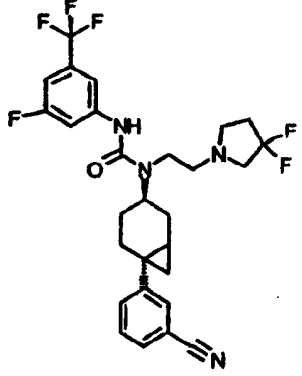
室温下, 将所述反式和顺式-3-[3-(S-3-羟基吡咯烷基)-丙基氨基]-6-(3-氰基苯基)-二环[4.1.0]庚烷的 10: 1 的混合物(26mg, 0.077mmol)和 3-氯-4-氟苯基异氰酸酯(13.1mg, 0.077mmol)在 5ml 二氯甲烷中搅拌 0.5 小时。将该反应溶液直接装载于制备性 TLC 板上, 在纯乙酸乙酯中展开该板。从板中分离出作为产物的反式异构体: N'-(3-氯-4-氟苯基)-N-[反式-6-(3-氰基苯基)-二环[4.1.0]庚-3-基]-N-[3-(s-3-羟基-1-吡咯烷基)丙基]脲(31.6mg HCl 盐, 75%)。

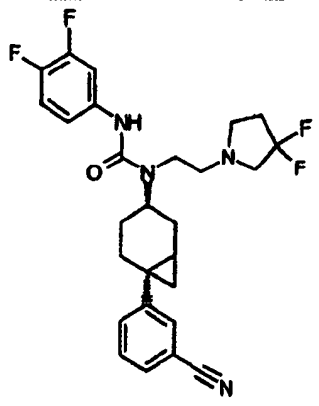
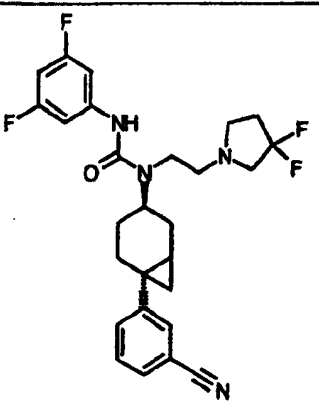
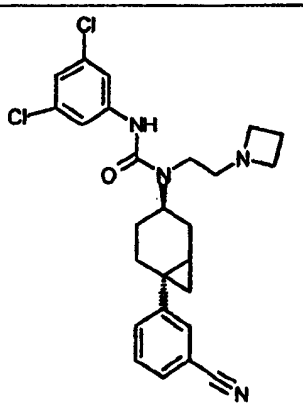
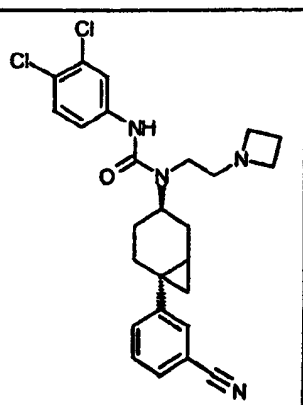
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 9.51 (d, J = 25.3 Hz, 1H), 7.32-7.67 (m, 6 H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.44 (m, 1 H), 3.88 (m, 1H), 3.19-3.45 (m, 2H), 1.56-2.84 (m, 16H), 1.28 (m, 1H), 0.97 (m, 1H), 0.84 (m, 1H).

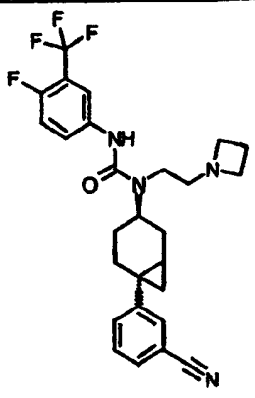
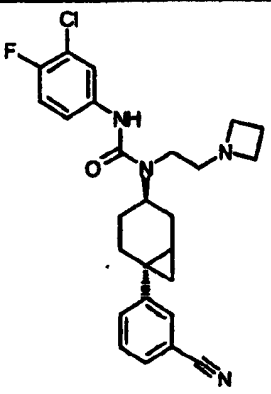
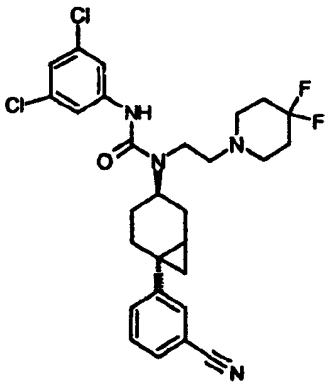
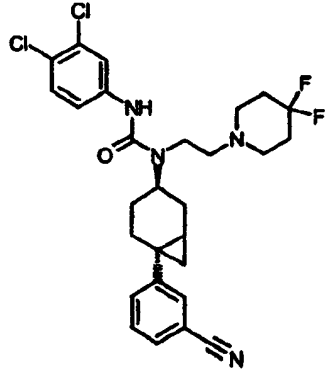
按照类似方法，制备下列化合物：

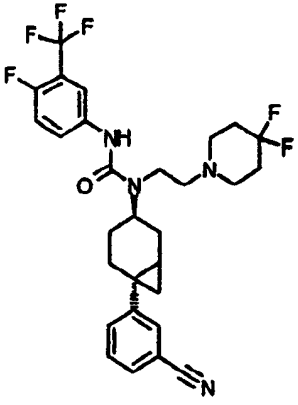
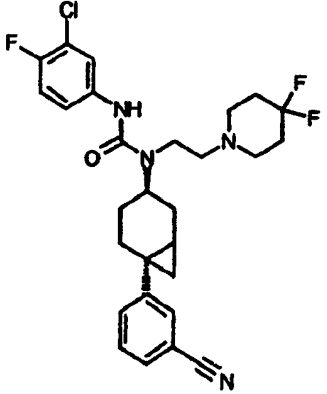
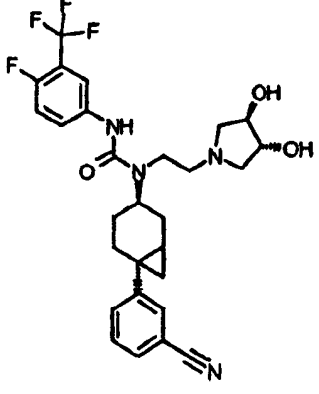
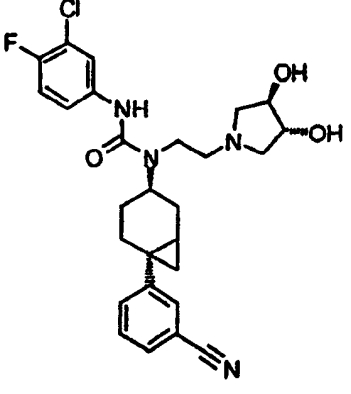
		LCMS	HRMS
--	--	------	------

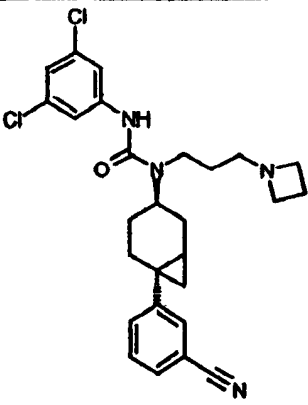
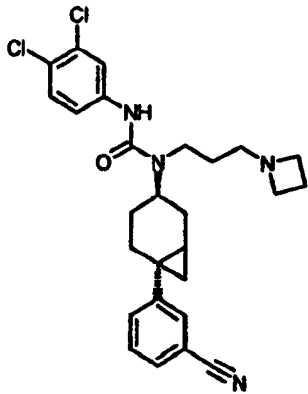
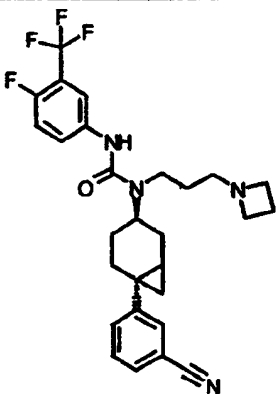
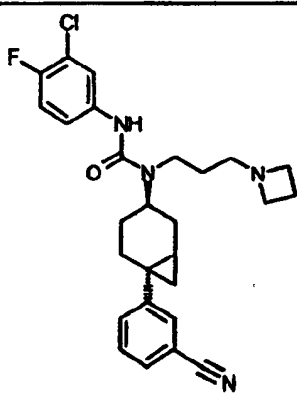
260		538 RT = 3.31 min	538.2385
261		533.1, rt = 5.58 min.	533.169
262		533.1, rt = 5.42 min.	533.169
263		551.1, rt = 5.32 min.	551.2241

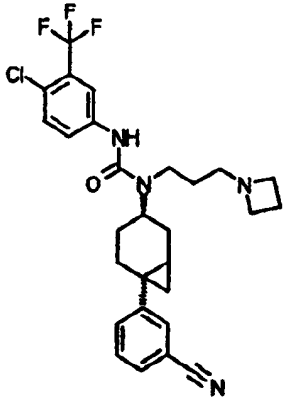
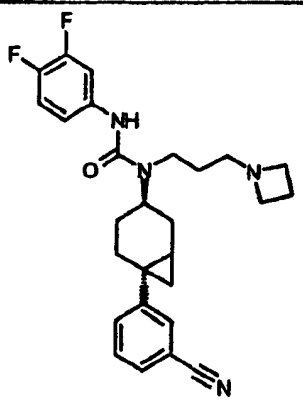
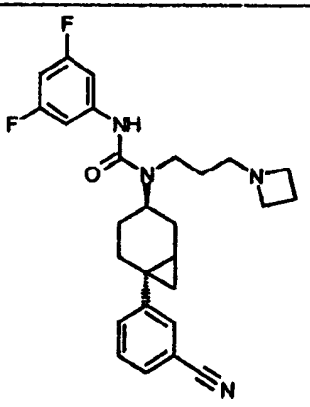
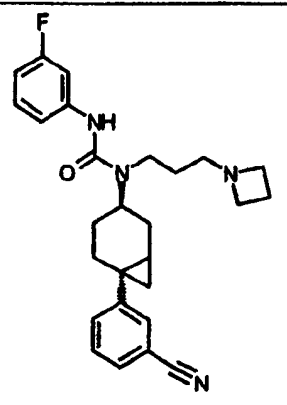
264		517.1, rt = 5.32 min.	517.1977
265		601.1, rt = 5.58 min.	601.2226
266		567.1, rt = 5.45 min.	567.1956
267		551.1, rt = 5.35 min.	551.2241

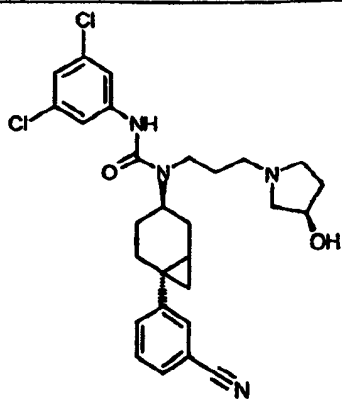
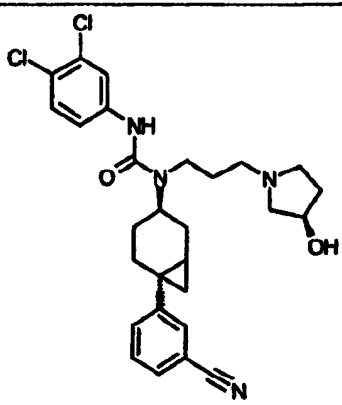
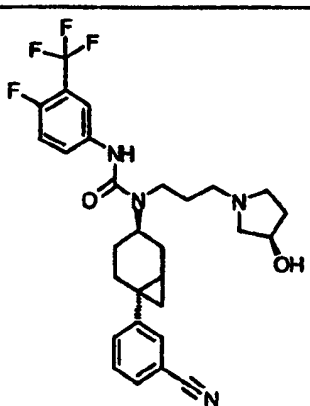
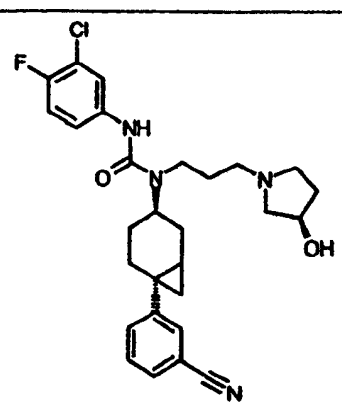
268		501.1, rt = 5.15 min.	501.2282
269		501.1, rt = 5.22 min.	501.2282
270		483.1, rt = 5.82 min.	483.1725
271		483.1, rt = 5.75 min.	483.1725

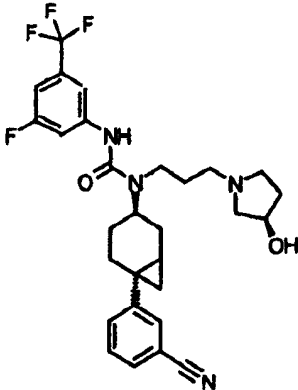
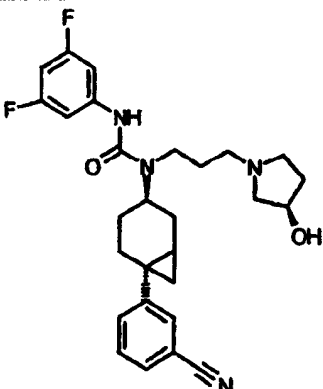
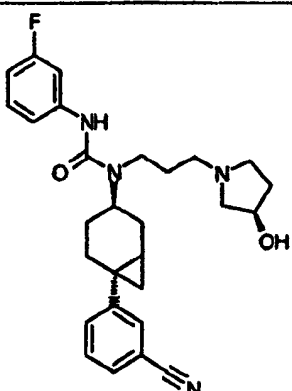
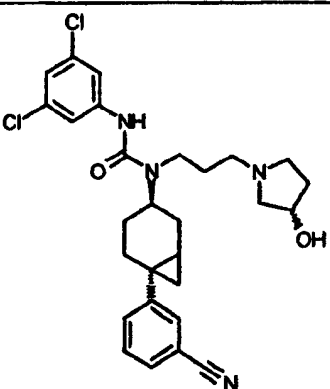
272		501.1, rt = 5.58 min.	501.2272
273		467.1, rt = 5.52 min.	467.2007
274		547.1, rt = 5.82 min.	547.1837
275		547.1, rt = 5.75 min.	547.1837

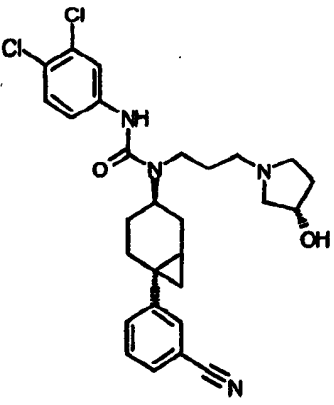
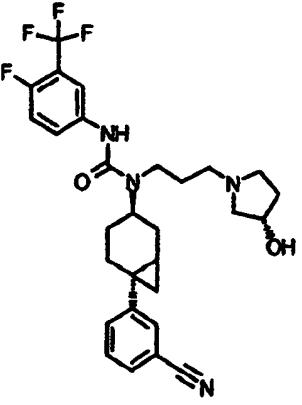
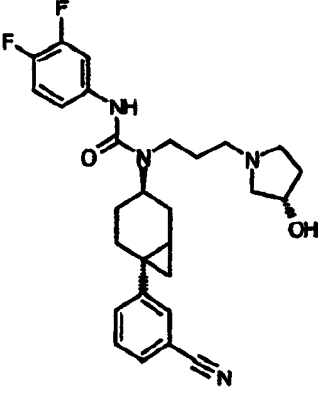
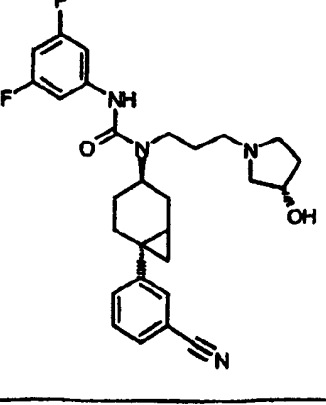
276		565.1, rt = 5.65 min.	565.2391
277		531.1, rt = 5.52 min.	531.213
278		547.1, rt = 5.85 min.	547.234
279		513.1, rt = 5.78 min.	513.2073

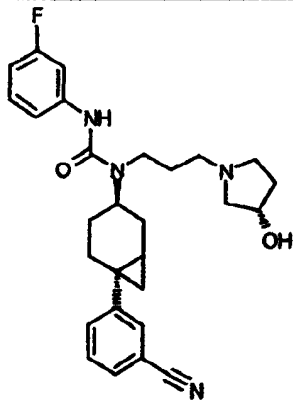
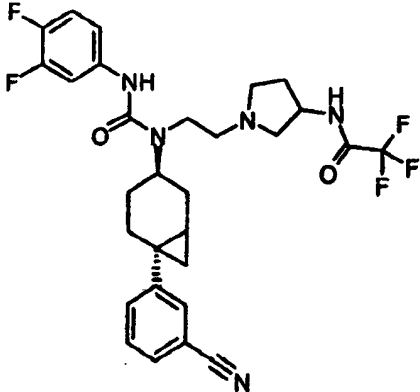
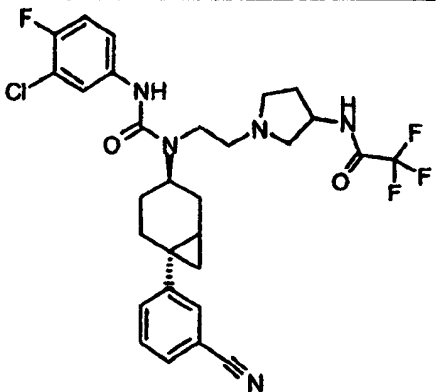
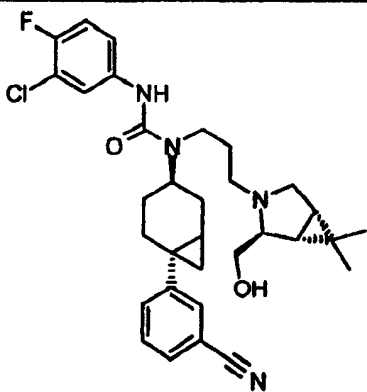
280		497.1, rt = 6.29 min.	497.1879
281		497.1, rt = 6.22 min.	497.1879
282		515.1 rt = 6.09 min.	515.2426
283		481.1, rt = 6.06 min.	481.2175

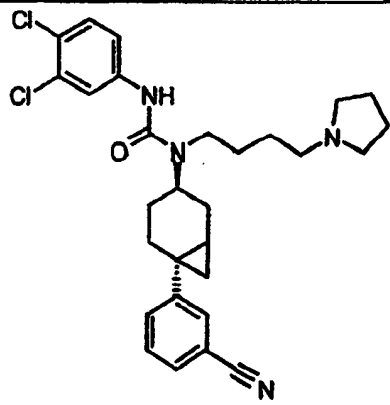
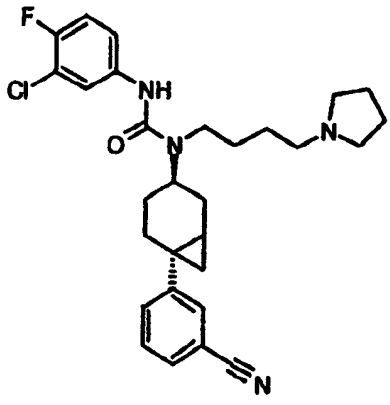
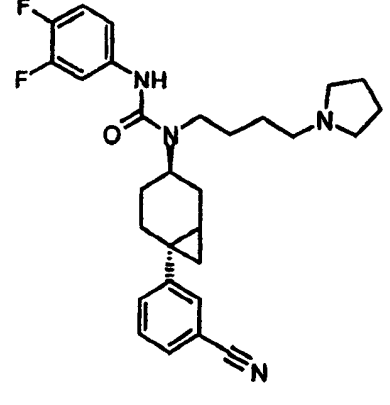
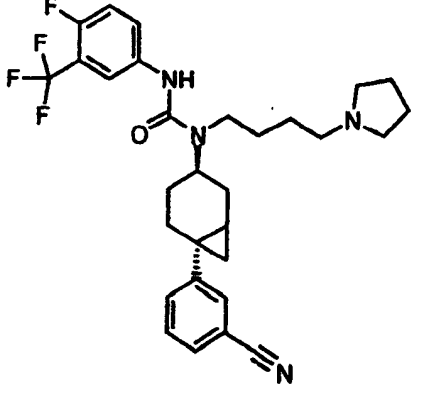
284		531.1, rt = 6.25 min.	531.2137
285		465.1, rt = 4.97 min.	465.2471
286		465.1, rt = 6.09 min.	465.2471
287		447.1, rt = 6.02 min.	447.2566

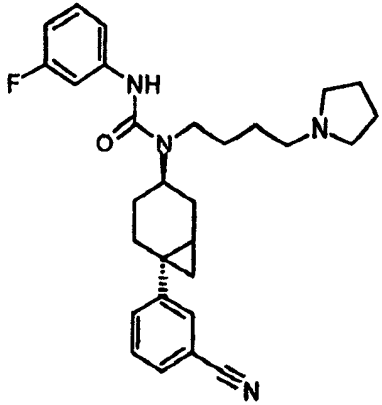
288		527.1 rt = 5.58 min.	527.1974
289		527.1 rt = 5.38 min.	527.1974
290		545.1 rt = 5.38 min.	545.2535
291		511.1 rt = 5.18 min.	511.2283

292		545.1 rt = 5.48 min.	545.2534
293		495.1 rt = 5.22 min.	495.2579
294		477.1 rt = 4.91 min.	477.267
295		527.1 rt = 5.58 min.	527.1974

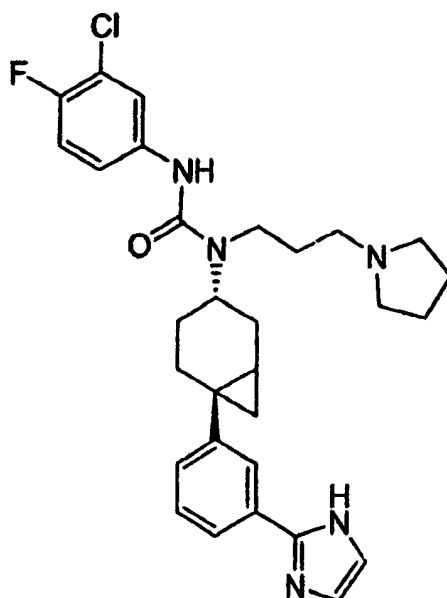
296		527.1 rt = 5.38 min.	527.1974
297		545.1 rt = 5.18 min.	545.2534
298		495.1 rt = 4.95 min.	495.2564
299		495.1 rt = 5.05 min.	495.2564

300		477.1 rt = 4.92 min.	477.2671
301		576.1 rt = 5.42 min.	576.2388
302		591.2 rt = 5.42 min.	591.2108
303		565.1 rt = 5.32 min.	565.2754

304		525.1 rt = 5.82 min.	525.2188
305		509.1 rt = 5.65 min.	509.2483
306		493.1 rt = 5.62 min.	493.2779
307		543.1 rt = 5.62 min.	543.2741

308		475.1	475.2873
		rt = 5.35 min.	

实施例 309



5 步骤 1:

将 6-(3-氟基苯基)二环[4.1.0]庚-3-酮缩乙二醇(方法 5 的步骤 2 的过程 b 的产物, 3g, 11.8mmol)溶于 10ml 无水甲苯中。将该溶液加入到氨基乙醛缩乙二醇(2.3g, 17.3mmol)和三甲基铝(8.8ml 2M 甲苯溶液)的 100ml 甲苯溶液中。将反应物加热至 80℃过夜。再加入氨基乙醛缩乙二醇(2.3g, 17.3mmol)和三甲基铝(8.8ml 2M 甲苯溶液), 再将反应物在 80℃加热 25 小时。加入 1N 氢氧化钠(100ml)猝灭反应物。将有机层用水(2X100ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。产物经柱纯化,

用乙酸乙酯/己烷(40 分钟内从 0/100-40/60 的梯度)为洗脱剂。产物为 6-[3-(2-酮-缩二乙醇(one-diethyl ketal)氨基亚氨基)苯基]二环[4.1.0]庚-3-酮缩二乙醇(2.1g, 48%)。

步骤 2

- 5 将 6-[3-(2-酮-缩二乙醇氨基亚氨基)苯基]二环[4.1.0]庚-3-酮缩二乙醇(2.1g, 5.6mmol)溶于 100ml 甲醇中。然后加入 10ml 5N 盐酸, 将混合物回流 3 小时。除去溶剂, 将残留物在 100ml 乙酸乙酯和 100ml 饱和碳酸氢钠溶液之间分配。将有机层用水(2x100ml)洗涤, 经硫酸钠干燥。产物经柱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(40 分钟内从 80/20- 0/100 的梯度)为洗脱剂。产物为 6-[3-(1H-咪唑-2-基)苯基]二环[4.1.0]庚-3-酮(0.67g, 47%)。

步骤 3

- 室温下, 将 6-[3-(1H-咪唑-2-基)苯基]二环[4.1.0]庚-3-酮(0.24g, 0.95mmol)、1-吡咯烷丙胺(0.48g, 3.7mmol)和异丙氧基钛(IV)(2ml)在 50 ml 二氯甲烷中搅拌 2 小时。然后加入硼氢化钠(0.14g, 3.7mmol)。室温下, 将反应物搅拌 2 小时。加入 50ml 1N HCl 溶液猝灭反应物, 将水层用二氯甲烷(2x50ml)洗涤。然后将水层用 50%氢氧化钠溶液碱化至 pH 14, 加入 100ml 二氯甲烷。将混合液通过硅藻土垫过滤。将有机层用水(2X100ml)洗涤, 经硫酸钠干燥。产物经柱纯化, 用二氯甲烷/0.5N 氨的甲醇液(40 分钟内从 100/0-0/100 的梯度)为洗脱剂。产物为 N-反式-6-[3-(1H-咪唑-2-基)苯基]二环[4.1.0]庚-3-基]-1-吡咯烷丙胺(0.19g, 55%)。

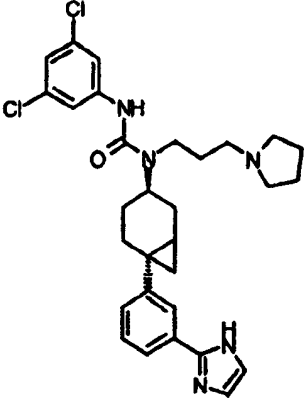
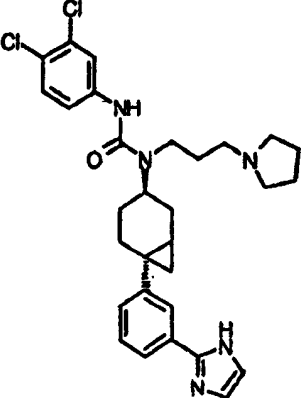
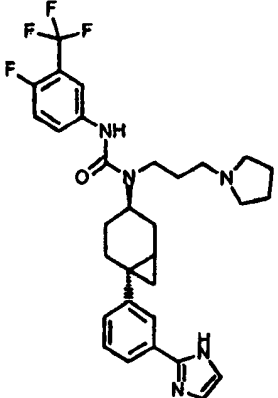
- 根据实施例 270 步骤 5 的方法, 可将以上化合物转化为终产物。标题化合物为: N'-(3-氯-4-氟苯基)-N-[反式-6-(3-1H-咪唑-2-基)苯基]-二环[4.1.0]庚-3-基]-N-[3-(1-吡咯烷基)丙基]脒。

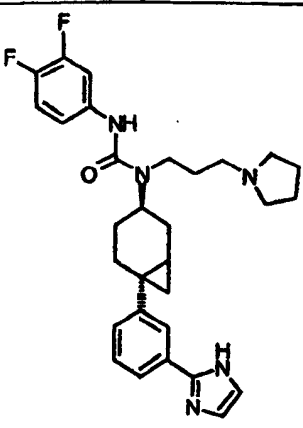
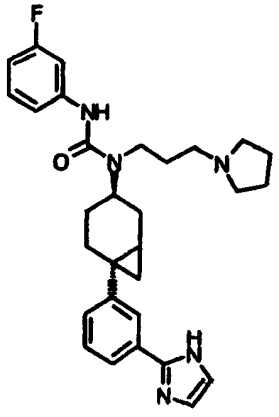
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

10.04 (s, 1H), 7.80(d, J = 7.69 Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.50 (dd, J=6.59 and 2.75 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.09-7.27 (m, 4 H), 7.02 (t, J = 8.79 Hz, 1 H), 3.82 (m, 1H), 3.29

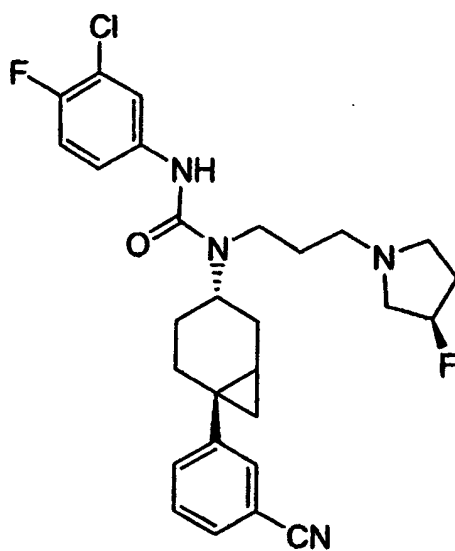
(m, 2H), 2.56 (m, 6H), 2.08(m, 2H), 1.59-1.87 (m, 8H), 1.45 (m, 2H), 1.04(m, 1H), 0.80 (dd, J=9.34 and 4.94 Hz, 1H), 0.60 (t, J=4.94 Hz, 1H).

按照类似方法, 制备下列化合物:

		LCMS	HRMS
310		552.3 rt = 4.96 min.	552.2303
311		552.1 rt = 4.88 min.	552.2303
312		570.1 rt = 4.81 min.	570.2862

313		520.1 rt = 4.38 min.	520.2898
314		502.1 rt = 4.75 min.	502.2988

实施例 315



5 步骤 1:

将所述反式-和顺式-3-[N-Boc-3-(S-3-羟基吡咯烷基)-丙基氨基]-

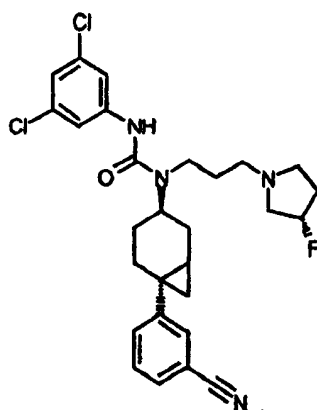
6-(3-氟苯基)-二环[4.1.0]庚烷的 10:1 的混合物(方法 7 的步骤 3 的产物, 0.74g, 1.7mmol)溶于 100ml 二氯甲烷中。然后加入三氟二乙基氨基硫(0.93g, 5.8mmol), 将该混合液在室温下搅拌 3 小时。加入 100ml 水猝灭反应物。分离有机层, 经硫酸钠干燥, 然后除去溶剂。残留物经
5 柱纯化, 用二氯甲烷/甲醇(30 分钟内从 100/0-50/50 的梯度)为洗脱剂。产物为反式-和顺式-3-[N-Boc-3-(R-3-氟吡咯烷基)-丙基氨基]-6-(3-氟苯基)-二环[4.1.0]庚烷的 10:1 的混合物(0.55g, 74%)。

采用方法 7 的步骤 4 和 5, 可将以上产物转化为标题化合物。N'-(3-氯-4-氟苯基)-N-[反式-6-(3-氟苯基)-二环[4.1.0]庚-3-基]-N-[3-(R-3-氟
10 吡咯烷基)丙基]脲。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.40 (d, J = 26.4 Hz, 1H), 7.28-7.64 (m, 6 H), 7.00 (t, J = 8.79 Hz, 1 H), 5.24 (dt, J = 54.4 and 4.9 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 1.58-3.48 (m, 18H), 1.30 (m, 1H), 0.99 (m, 1H), 0.86 (m, 1H)。

按照类似方法, 制备下列化合物:

316

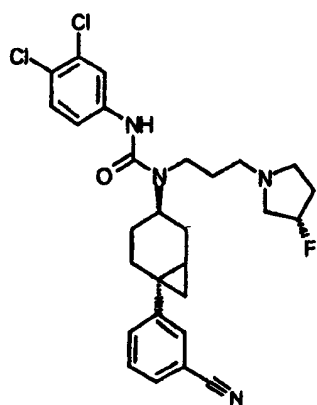


LCMS HRMS

529.3 529.1945

rt = 5.38
min.

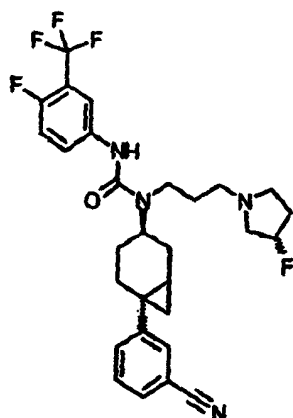
317



529.3 529.1945

rt = 5.31
min.

318



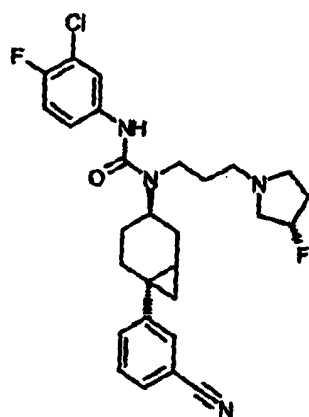
547.3

547.2489

rt = 5.11

min.

319



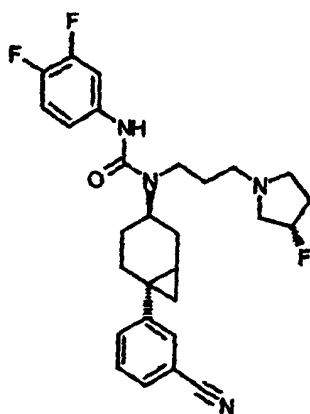
513.3

513.2238

rt = 5.01

min.

320



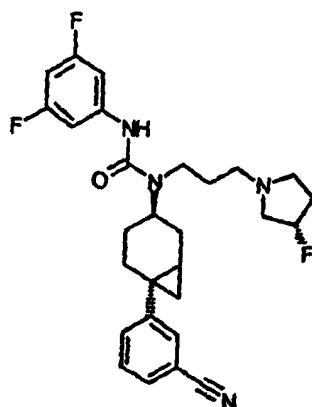
497.1

497.2519

rt = 4.98

min.

321



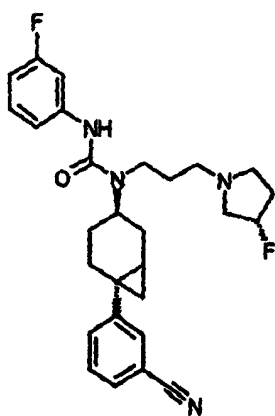
597.3

497.2519

rt = 4.98

min.

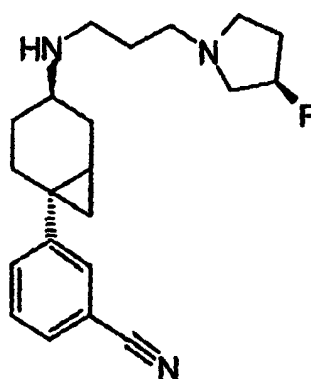
322



479.3 479.2615

rt = 4.91
min.

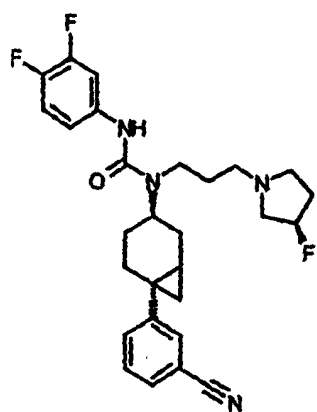
323



342.1 342.2344

rt = 3.61
min.

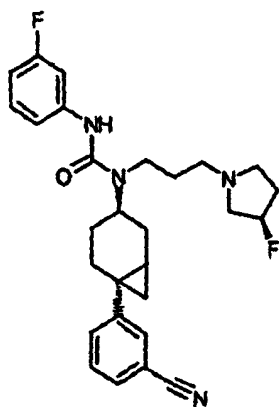
324



497.1 497.2524

rt = 5.26
min.

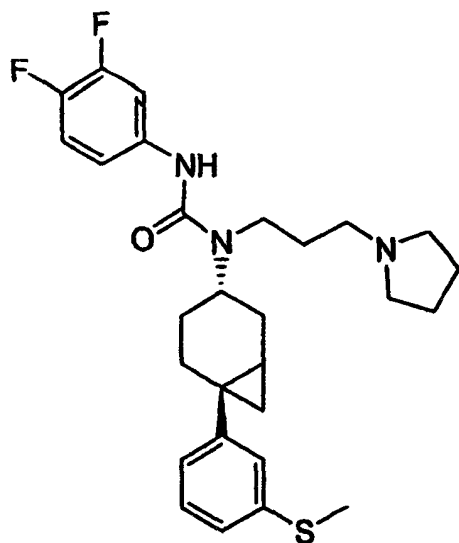
325



479.1 479.2629

rt = 5.28
min.

实施例 326



步骤 1:

将 3-溴硫代苯甲醚(15g, 74mmol)溶于 200ml 无水 THF 中, 将该
 5 溶液冷却至 -78°C 。在 0.5 小时内, 通过加料漏斗加入正丁基锂(2.0M 己烷液, 37ml, 74mmol)。加入正丁基锂后, 将该反应物在 -78°C 下搅拌 30 分钟。在 30 分钟内, 通过另一加料漏斗加入在 100ml 无水 THF 中的 1,4-二氧杂螺[4,5]癸-8-酮(11.5g, 74mmol)。将反应物搅拌过夜, 温度慢慢升至 -25°C 。然后通过加入 200ml 水猝灭反应物, 加入 200 ml 乙酸
 10 乙酯。将有机层用水(3X400ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。产物经柱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(50 分钟内从 100/0-50/50 的梯度)为洗脱剂。产物为 4-(3-(甲硫基)苯基)-4-羟基环己烷-1-酮缩乙二醇(收率: 14.5g, 70%)。

步骤 2

15 将 4-(3-(甲硫基)苯基)-4-羟基环己烷-1-酮缩乙二醇(14.5g, 52 mmol)和三乙胺(10.4g, 103mmol)溶于 200ml 二氯甲烷中。然后用 1 小时滴加入在 100ml 二氯甲烷中的甲磺酰氯(8.8g, 77mmol)。将反应物在室温下搅拌 2 小时。再加入三乙胺和甲磺酰氯(加入量与第一次相同), 将反应物再在室温下搅拌 1 小时。加入 200ml 饱和碳酸氢钠溶液猝灭反应物。
 20 将有机层用水(2X200ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 除去溶剂。残留物经柱

纯化,用乙酸乙酯/己烷为洗脱剂。产物为 4-(3-(甲硫基)苯基)-3-环己烯-1-酮缩乙二醇(收率: 12.5g, 92%)。

步骤 3

将二乙基锌(1M 己烷液, 108ml, 108mmol)与 400ml 二氯甲烷混合, 将该混合液冷却至-20°C。用 15 分钟加入在 100ml 二氯甲烷中的三氟乙酸(12.4g, 108mmol)。在-20°C 下, 将混合物搅拌 5 分钟。然后用 20 分钟加入在 70ml 二氯甲烷中的二碘甲烷(29g, 108mmol), 将该混合物搅拌 5 分钟。用 10 分钟滴加在 100ml 二氯甲烷中的 4-(3-(甲硫基)苯基)-3-环己烯-1-酮缩乙二醇(9.5g, 36.6mmol)。在-5°C 下, 将混合物搅拌过夜。加入 300ml 1N 氢氧化钠猝灭反应物。分离有机层, 用水(2X200ml)洗涤, 经硫酸钠干燥。产物经柱纯化, 用乙酸乙酯/己烷(1 小时内从 0/100-40/60 的梯度)为洗脱剂。产物为 6-(3-(甲硫基)苯基)二环[4.1.0]庚-3-酮缩乙二醇(8.8g, 88%)。

步骤 4

将 6-(3-(甲硫基)苯基)二环[4.1.0]庚-3-酮缩乙二醇(0.6g, 2.2mmol)和甲苯磺酸(0.5g)在 50ml 丙酮中加热至 60°C 3 小时。除去溶剂, 将残留物在 100ml 乙酸乙酯和 100ml 饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层用水(2X50ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。产物经柱纯化, 用乙酸乙酯/己烷为洗脱剂。产物为 6-(3-(甲硫基)苯基)二环[4.1.0]庚-3-酮(0.43g, 86%)。

步骤 5

室温下, 将 6-[3-(甲硫基)苯基]二环[4.1.0]庚-3-酮(0.43g, 1.9 mmol)、1-吡咯烷丙胺(0.71g, 5.5mmol)和新活化的分子筛(2g)在 50ml 二氯甲烷中搅拌过夜。然后加入硼氢化钠(0.14g, 3.7mmol)。室温下, 将反应物搅拌 2 小时。加入 50ml 1N HCl 溶液猝灭反应物。除去分子筛, 将水层用二氯甲烷(2X50ml)洗涤。然后将水层用 50%氢氧化钠溶液碱化至 pH 14, 加入 100ml 二氯甲烷。将有机层用水(2X100ml)洗涤, 经硫酸钠干燥。产物经柱纯化, 用二氯甲烷/0.5N 氨的甲醇液(40 分钟

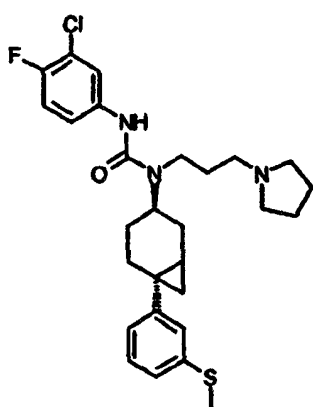
内从 100/0-0/100 的梯度)为洗脱剂。产物主要为 N-反式-6-[3-(甲硫基)苯基]二环[4.1.0]庚-3-基]-1-吡咯烷丙胺,其不经进一步纯化直接用于下一步骤中(0.31g, 49%)。

步骤 6

- 5 室温下, 将 N-反式-6-[3-硫代甲氧基苯基]二环[4.1.0]庚-3-基]-1-吡咯烷丙胺(80mg, 0.24mmol)和 3,4-二氟苯基异氰酸酯(74mg, 0.48mmol)在 5ml 二氯甲烷中搅拌 2 小时。将反应溶液装载于制备性 TLC 板上。将该板用乙酸乙酯/甲醇(95/5)溶液展开, 从板上分离出产物。产物为 SCH 643212 (17.4 HCl 盐, 14%)。N'-(3,4-二氟苯基)-N-[反式-6-(3-(甲硫基)苯基)-二环[4.1.0]庚-3-基]-N-[3-(s-3-羟基-1-吡咯烷基)丙基]脲。
- 10 **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.73 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.02 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.61 (m, 6H), 2.47 (s, 3H), 1.58-2.38 (m, 12H), 1.28 (m, 1H), 0.97 (m, 1H), 0.75 (m, 1H).**

按照类似方法, 制备下列化合物:

327

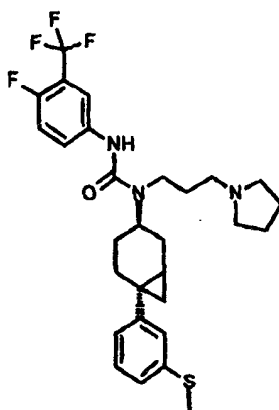


516.2252

516.1

rt = 5.68
min.

328



550.2515

550.1

rt = 5.82
min.

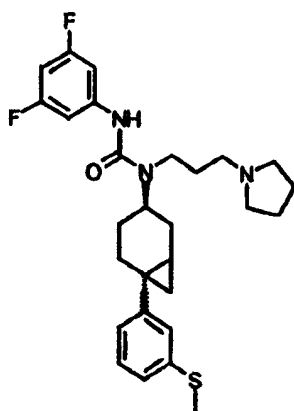
329

500.2547

500.1

rt = 5.68

min.



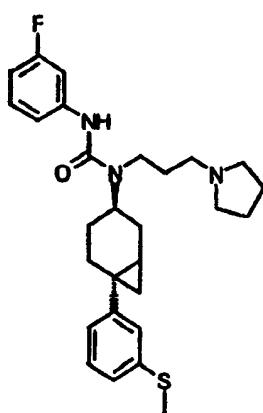
330

482.2641

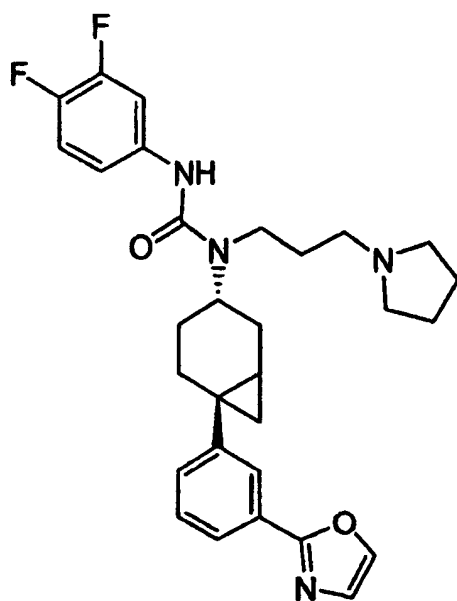
482.1

rt = 5.62

min.



实施例 331



5 步骤 1:

将6-(3-氟基苯基)二环[4.1.0]庚-3-酮缩乙二醇([P例中实施例123])

步骤2方法的过程b的产物, 2g, 3.9 mmol)溶于 10ml 无水乙醇中。加入氯化锌(0.5N 己烷液, 1ml), 将该混合物在 200W 的微波炉中辐射 10 分钟。将反应容器冷却至室温, 加入 100ml 乙酸乙酯。将有机层用水 (2X100ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。产物经柱纯化, 用乙
 5 酸乙酯/己烷(1 小时内从 0/100-55/45 的梯度)为洗脱剂。产物为 6-[3-(咪唑啉-2-基)苯基]二环[4.1.0]庚-3-酮缩乙二醇(0.9g, 38%)。

步骤 2

将 6-[3-(咪唑啉-2-基)苯基]二环[4.1.0]庚-3-酮缩乙二醇(0.9g, 3mmol)和 DDQ (1.37g, 6mmol)在 100ml 甲苯中回流 2 小时。将反应物
 10 冷却至室温, 然后加入 100ml 1N 氢氧化钠溶液。将有机层用水 (2X100ml)洗涤, 经硫酸钠干燥。产物经柱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(50 分钟内从 100/0-40/60 的梯度)为洗脱剂。产物为 6-[3-(2-咪唑基)苯基]二环[4.1.0]庚-3-酮缩乙二醇(0.30g, 34%)。

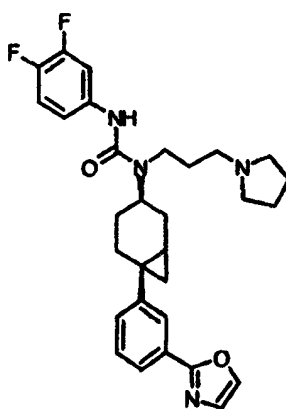
根据方法 10 步骤 4-6, 可将以上化合物转化为标题化合物。N'-
 15 (3,4-二氟苯基)-N-[反式-6-(3-(2-咪唑基)苯基)-二环[4.1.0]庚-3-基]-N-[3-(1-吡咯烷基)丙基]脲。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ

9.43 (b, 1H), 7.97(s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.71(s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.02 (m, 2 H), 3.91 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.2 (m, 6H), 1.60-2.4 (m, 12H), 1.34 (m, 1H), 1.04 (m, 1H), 0.60 (m, 1H)。

按照类似方法, 制备下列化合物:

332



LCMS

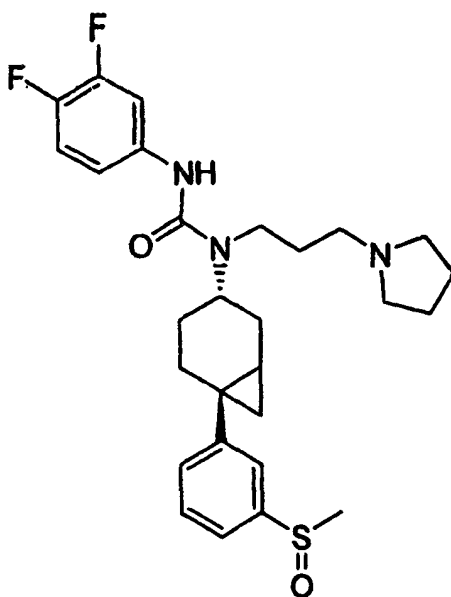
HRMS

521.3

521.2728

rt = 5.21
min.

实施例 333



步骤 1:

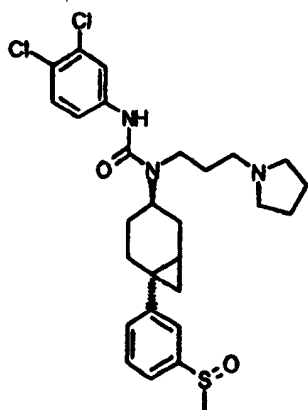
- 5 将 6-(3-(甲硫基)苯基)二环[4.1.0]庚-3-酮缩乙二醇(来自方法 10 步骤 3, 1.0g, 3.6mmol)溶于 100ml 二氯甲烷中。然后加入间氯过苯甲酸 (77%, 0.81g, 3.6mmol), 室温下将反应物搅拌 1 小时。将反应物用 1N 氢氧化钠溶液(50ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。产物经硅胶柱纯化, 用乙酸乙酯/己烷为洗脱剂。产物为 6-(3-(甲基亚磺酰基)苯基)二环[4.1.0]庚-3-酮缩乙二醇(0.67g, 63%)。
- 10

根据方法 10 步骤 4-6, 可将以上化合物转化为标题化合物。N'-(3,4-二氟苯基)-N-[反式-6-(3-(甲基亚磺酰基)苯基)-二环[4.1.0]庚-3-基]-N-[3-(s-3-羟基-1-吡咯烷基)丙基]脲。 ¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 9.08 (b, 1H), 7.35-7.60 (m, 5H), 7.02 (m, 2 H), 3.90 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.82 (m, 6H), 2.70 (s, 3H), 1.60-2.34 (m, 12H), 1.30 (m, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.82 (m, 1H).

- 15 按照类似方法, 制备下列化合物:

334



LCMS

548.1

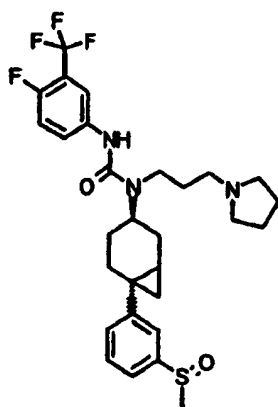
rt = 5.45

min.

HRMS

548.1905

335



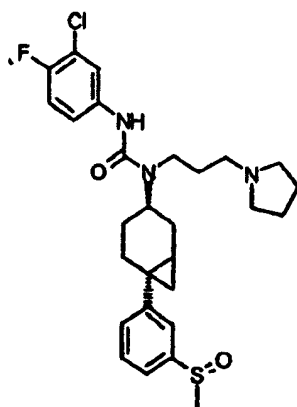
566.1

rt = 5.18

min.

566.2664

336



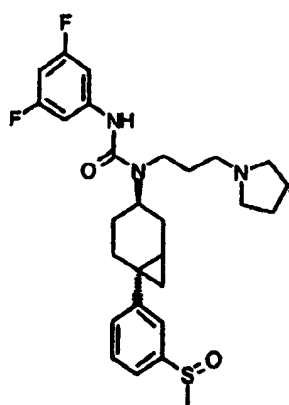
532.1

rt = 5.12

min.

532.2201

337

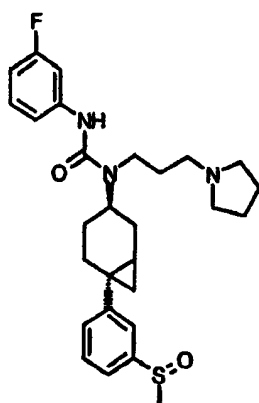


516.1

516.2496

rt = 4.95
min.

338

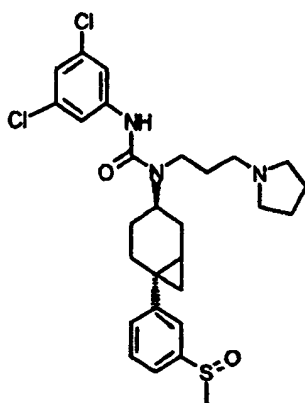


498.1

498.2591

rt = 4.81
min.

339

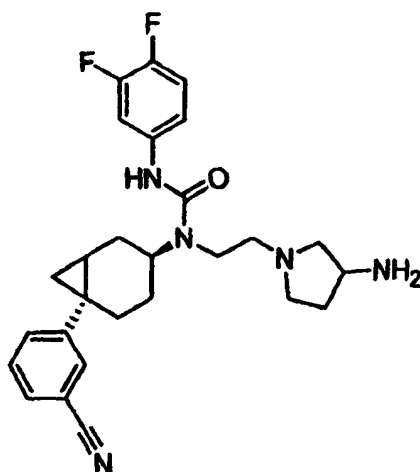


548.1

548.1905

rt = 5.52
min.

实施例 340



将 N-[1-[2-[[反式-6-(3-氰基苯基)二环[4.1.0]庚-3-基]][(3,4-二氟苯基)氨基]羰基]氨基]乙基]-3-吡咯烷基]-2,2,2-三氟乙酰胺(按本文所述方
 5 法制备)(120mg, 0.21mmol)溶于 10mL 甲醇中。然后加入碳酸钾(250mg, 1.81mmol)。加入 5ml 水溶解所有的碳酸钾。将反应混合物搅拌过夜。然后真空除去溶剂。随后将油状残留物在 30ml 二氯甲烷和 20ml 水之间分配。将有机物用水(2X20ml)洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空除去溶剂。粗产物经柱层析纯化, 用二氯甲烷/甲醇(0.35NH₃) (从 100%二氯甲烷至
 10 100%甲醇的梯度)为洗脱剂。产物为 N-[2-(3-氨基-1-吡咯烷基)乙基]-N-[反式-6-(3-氰基苯基)二环[4.1.0]庚-3-基]-N'-(3,4-二氟苯基)脲(总收率: 75mg, 75%)。

按照类似方法, 制备下列化合物:

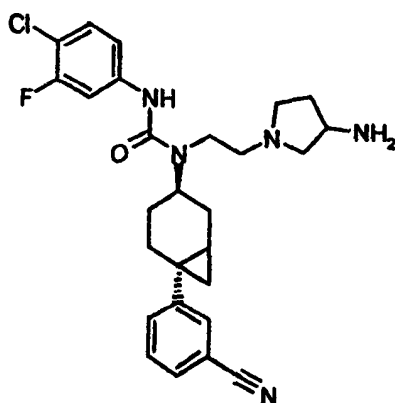
实施例
341

结构

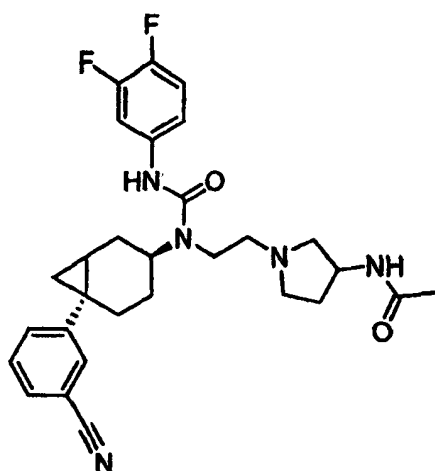
LC/MS HRMS

496.1 496.2279

rt =
4.71
min.



实施例 342

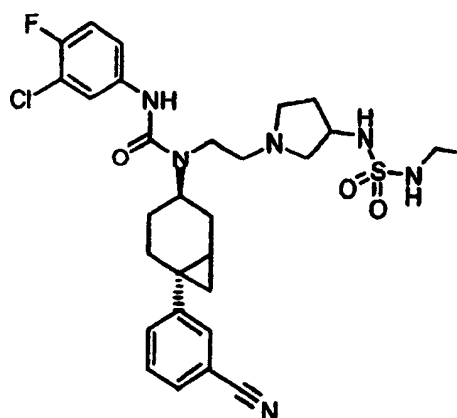


- 5 将根据方法制备的 N-[2-(3-氨基-1-吡咯烷基)乙基]-N-[反式-6-(3-
 氰基苯基)二环[4.1.0]庚-3-基]-N'-(3,4-二氟苯基)脲(60mg, 0.13 mmol)溶
 于 5mL 二氯甲烷中。然后加入三乙胺(53mg, 0.52mmol)，接着加入乙
 酸酐(27mg, 0.26mmol)。室温下将反应物搅拌 2 小时。然后将反应混合
 液倒入 30ml 饱和碳酸氢钠溶液中，再加入 20ml 二氯甲烷。将有机层
 10 用水(2X20ml)洗涤，经硫酸钠干燥，真空除去溶剂。粗产物经制备 TLC
 纯化，用 5%/甲醇，95%乙酸乙酯展开。收率：40mg，62%。

通过类似方法，以适当的酸酐、磺酰氯、氨磺酰氯、碳酰氯或异
 氰酸酯为原料，制备下列化合物：

	结构	LC/MS	HRMS
343		574.1	574.2055
		rt =	
		5.18	
		min.	

344



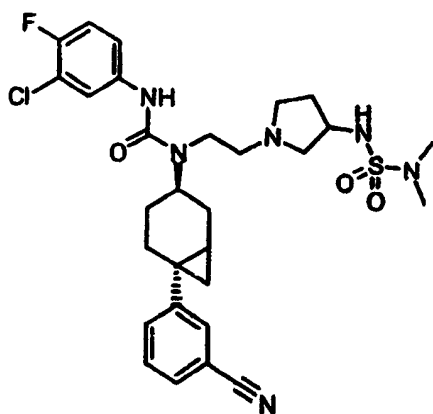
603.1 603.2315

rt =

5.12

min.

345



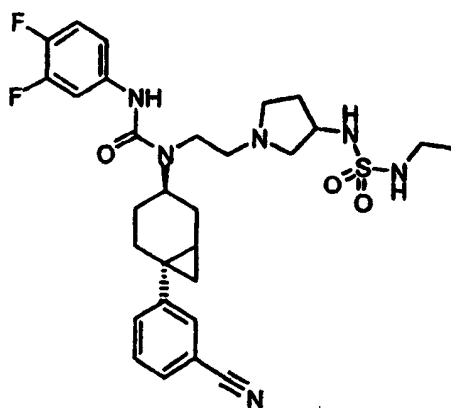
603.1 603.2315

rt

=5.32

min.

346



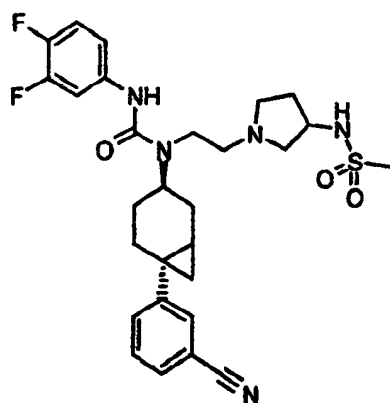
587.3 587.2607

rt =

4.65

min.

347



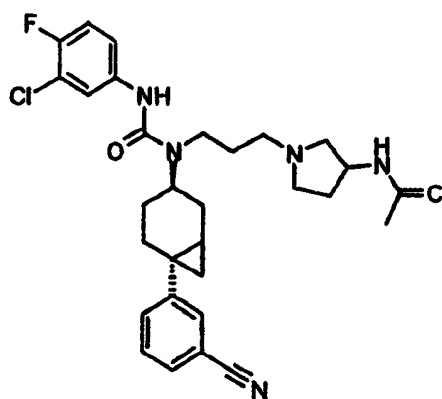
558.3 558.2347

rt =

4.58

min.

348



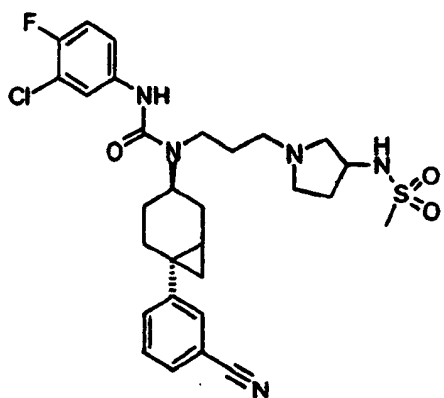
552.3 552.2536

rt =

4.78

min.

349



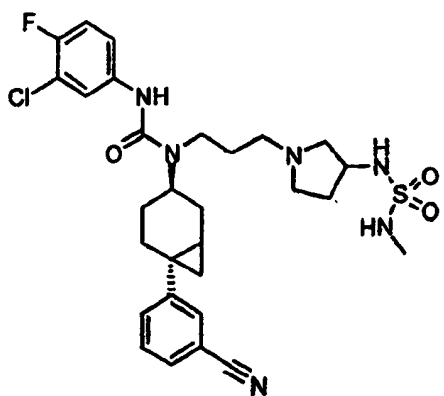
588.3 588.2216

rt =

4.61

min.

350



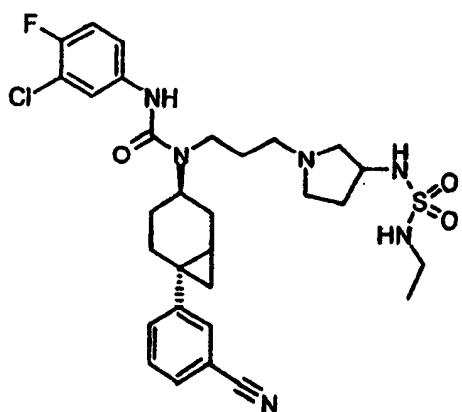
603.3 603.2327

rt =

4.61

min.

351



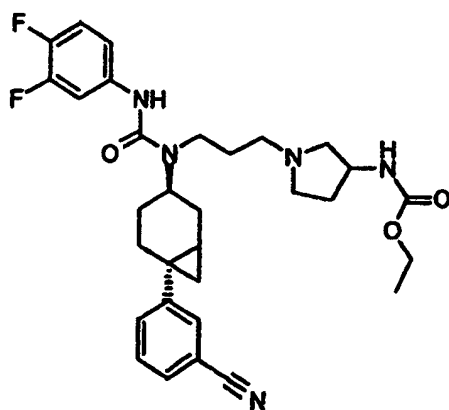
617.1 617.2487

rt =

5.75

min.

352



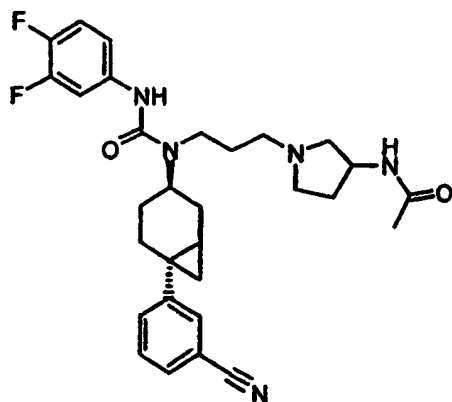
566.1 566.295

rt =

5.32

min.

353

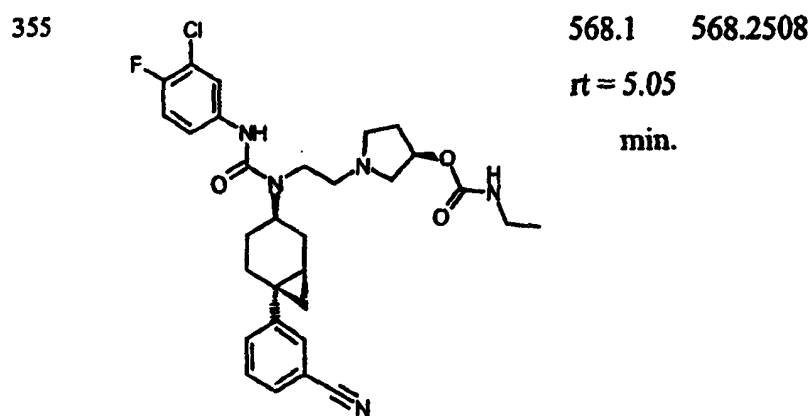
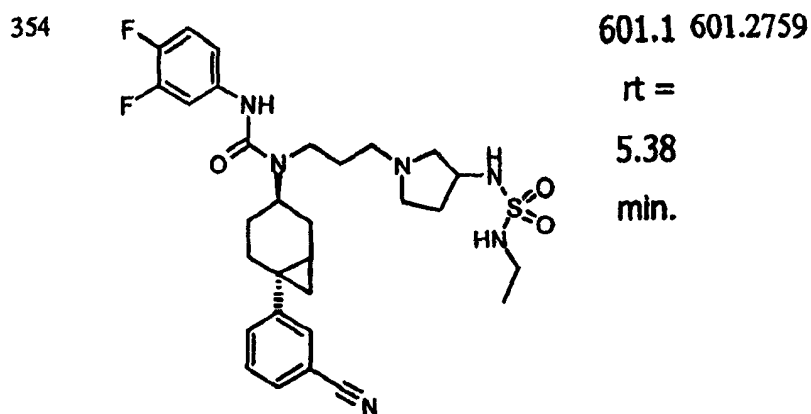


536.1 536.2843

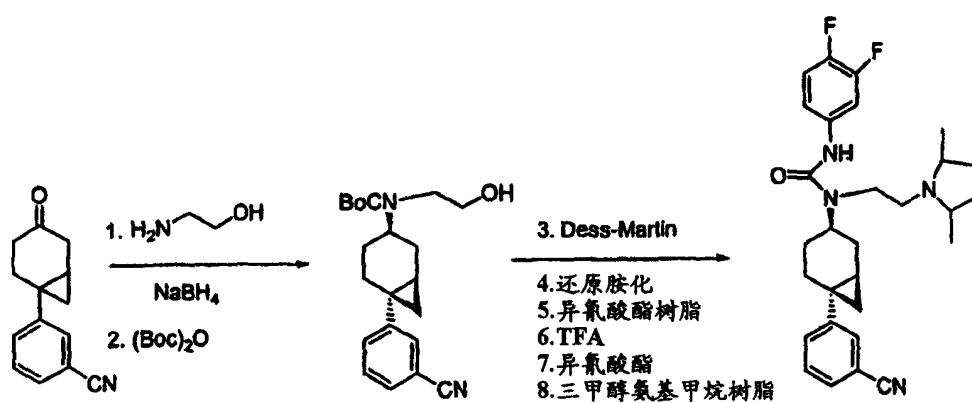
rt =

5.32

min.



实施例 356



5

N'-(3,4-二氟苯基)-N-[反式-6-(3-氰基苯基)二环[4.1.0]庚-3-基]-N-[1,2-二(1-甲基乙基)氨基]乙基]脲的制备

步骤 1

在氮气下，将酮(来自方法 5 的步骤 3, 0.97g, 4.6mmol)与 2-氨基

乙醇(0.31g, 6mmol, 1.1eq)、Ti(OiPr)₄(1.44g, 1.1eq)在 20mL DCM 中混合过夜。将该溶液用冰浴冷却, 加入 NaBH₄(0.18g, 1eq)。30 分钟后, 除去冰浴, 再经 3.5 小时后, 加入甲醇猝灭反应物。除去溶剂, 加入乙酸乙酯。用 1N 氢氧化钠洗涤后, 将粗产物层析(乙酸乙酯:己烷=1:3-1:1), 得到所需产物(0.56g, 48%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (m, 1 H) 0.98 (m, 1 H) 1.05 (m, 1 H) 1.20-1.38 (m, 2 H) 1.78 (m, 1 H) 1.95 (m, 1 H) 2.22 (m, 1 H) 2.20-2.76 (m, 4 H) 2.80 (m, 2 H) 3.40 (m, 2 H) 7.30-7.58 (m, 4 H).

步骤 2 和 3

将以上产物(0.42g, 1.64mmol)用碳酸二叔丁基酯(0.42g, 1.12eq)、碳酸氢钠(0.2g, 1eq)、8mL THF、5mL 水处理, 室温下搅拌 2 小时。用乙酸乙酯提取, 除去溶剂得到 0.7g 物质, 将其直接用在 10mL DCM 中的 Dess-Martin 试剂(1g, 1.2eq)处理。室温下搅拌 2 小时后, 除去溶剂, 加入乙酸乙酯。有机层用饱和碳酸氢钠洗涤数次, 直至在除去溶剂后不再发现固体为止。层析(乙酸乙酯:己烷=1:3), 得到所需产物醛(0.48g, 两步收率 83%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.70 (m, 1 H) 0.98 (m, 1 H) 1.00 (m, 1 H) 1.20 (m, 2 H) 1.40 (s, 9 H) 1.60 (m, 2 H) 2.00 (m, 1 H) 2.22 (m, 2 H) 3.80 (m, 2 H) 4.10 (m, 1 H) 7.30-7.58 (m, 4 H) 9.50 (s, 1 H).

步骤 4 和 5

将以上的醛(280mg, 0.79mmol)与 N,N-二异丙基胺(Fluka, 0.57g, 4eq)和 NaBH(OAc)₃(0.84g, 5eq)在 8mL DCM 中混合, 搅拌 24 小时。将反应物用甲醇猝灭, 除去溶剂。将粗品再溶于 DCM 中, 用 1N NaOH 洗涤。将有机层用异氰酸酯结合的树脂(Argonaut, 3.1g, 6eq)处理 4 小时。过滤粗品, 干燥滤液。

步骤 6-8

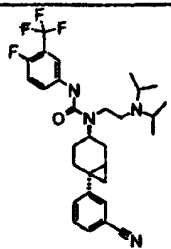
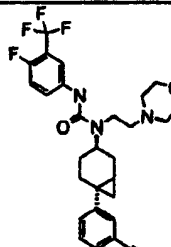
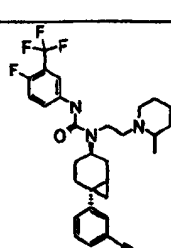
将以上化合物用 50% TFA/DCM 处理过夜。除去溶剂, 加入 2N NH₃/MeOH, 完全除去溶剂, 定量得到游离胺。将该游离胺溶于 DCM 中, 通过棉球过滤以除去盐。然后在室温下, 用 3,4-二氟苯基异氰酸

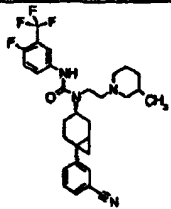
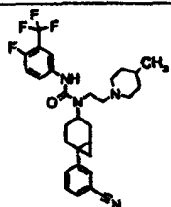
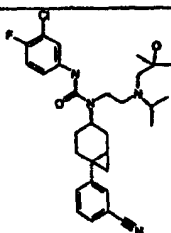
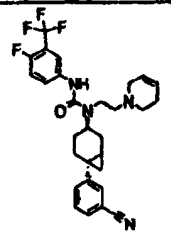
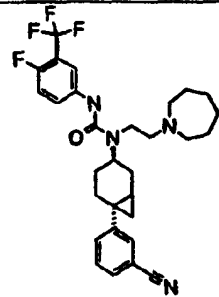
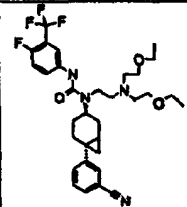
酯(0.18g, 1.5eq)的 5mL DCM 溶液处理 1 小时。加入三甲醇氨基甲烷结合的树脂(Argonaut, 0.36g, 2eq), 搅拌 3 小时。过滤, 收集滤液, 得到 156mg 所需产物(40%收率)。

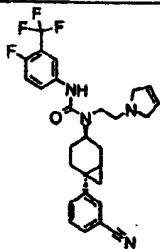
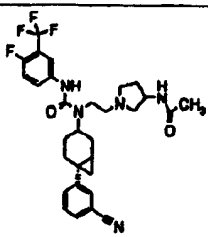
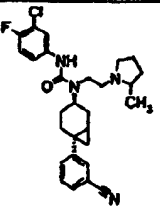
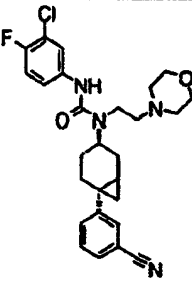
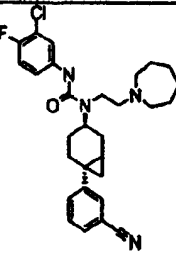
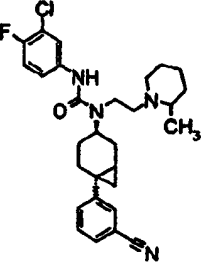
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.60 (m, 1 H) 0.70 (m, 1 H) 0.99 (m, 1 H) 1.00 (d, 12 H, $J = 6.9$ Hz) 1.25-1.40 (m, 2 H) 1.50 (m, 1 H) 1.70 (m, 1 H) 2.00 (m, 2 H) 2.25 (m, 2 H) 2.58 (m, 2 H) 2.90-3.10 (m, 4 H) 6.90 (m, 1 H) 7.00 (m, 1 H) 7.20-7.40 (m, 5 H) 10.80 (s, 1 H)

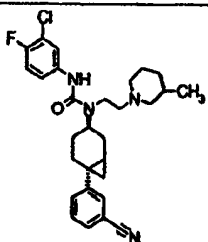
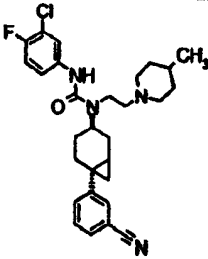
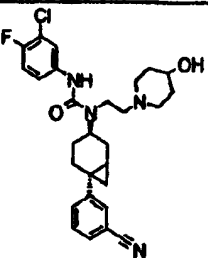
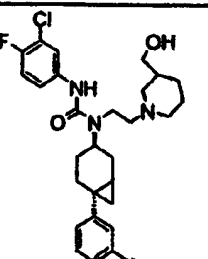
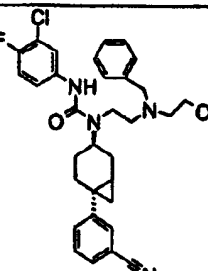
LC/MS Tr 5.38 min. 495 (M + H).

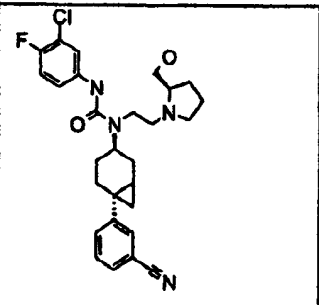
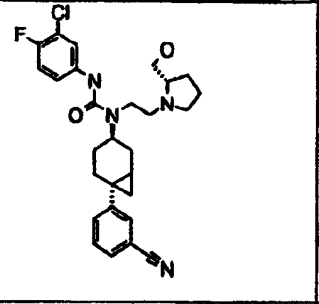
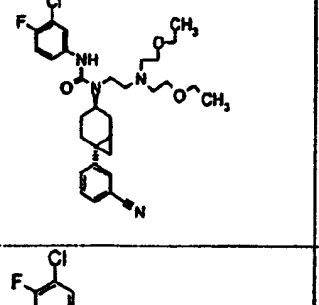
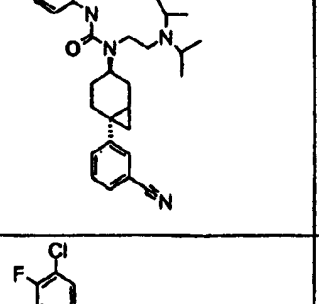
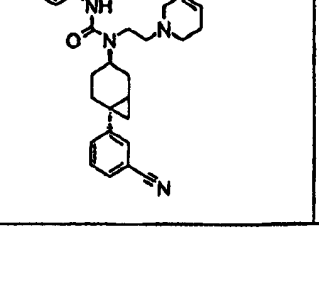
5 按照类似于上述的方法, 制备下列化合物:

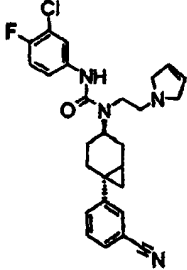
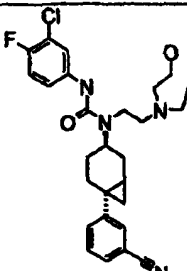
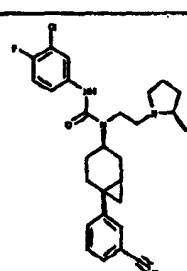
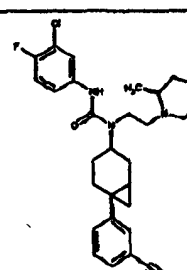
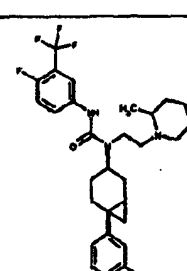
实施例	结构	质量 (M + H)	LC/MS (Tr min)	
357		545	3.86	
358		531	3.41	
359		543	3.71	

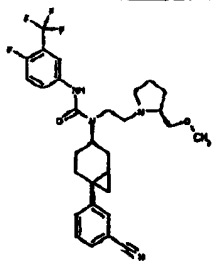
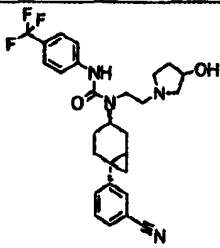
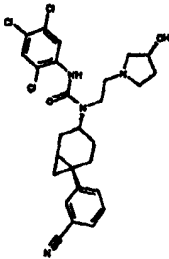
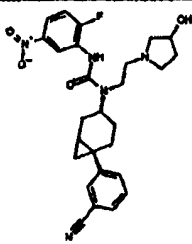
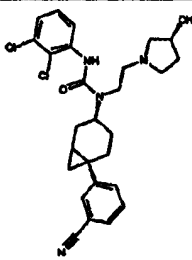
360		543	3.71	
361		543	3.71	
362		541	5.68	
363		527	3.56	
364		543	3.76	
365		605	4.21	

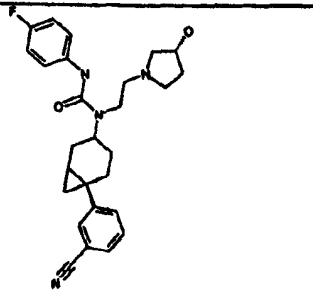
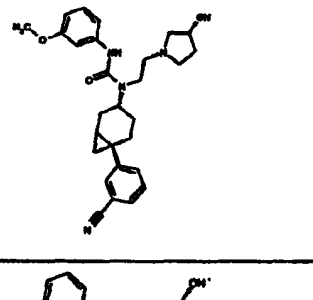
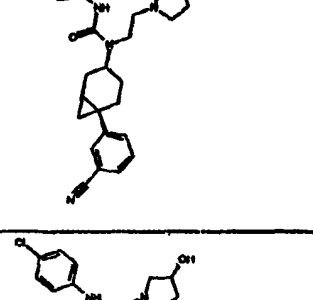
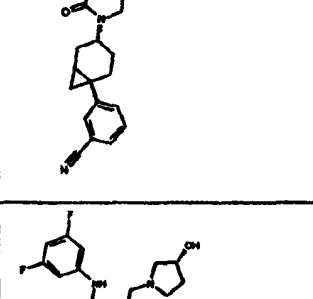
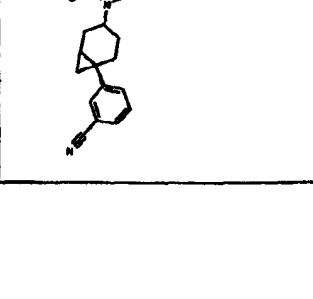
366		513	3.51	
367		572	3.41	
368		495	3.56	
369		497	3.31	
370		509	3.66	
371		509	3.66	

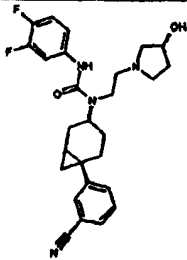
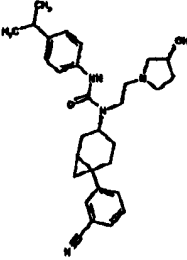
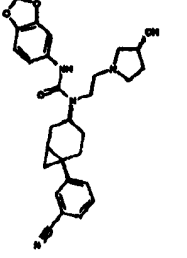
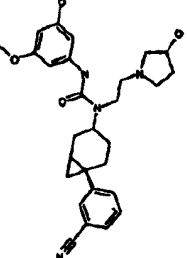
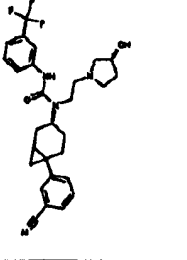
372		509	3.66	
373		509	3.61	
374		511	3.26	
375		525	3.36	
376		561	3.61	

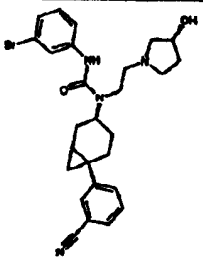
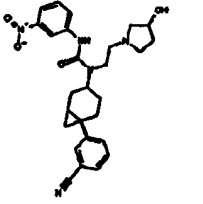
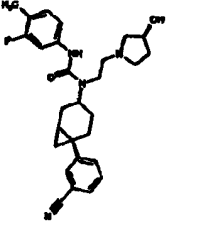
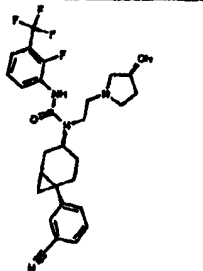
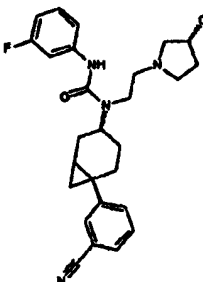
377		511	3.41	
378		511	3.36	
379		571	4.11	
380		511	3.81	
381		493	3.51	

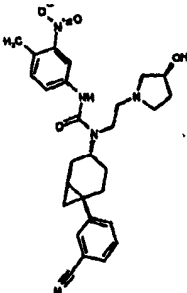
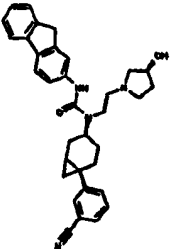
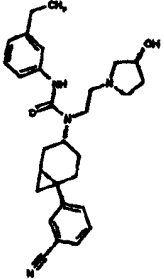
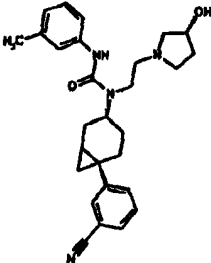
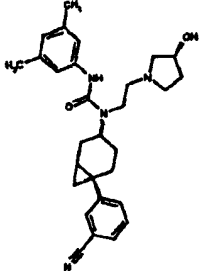
382		479	3.46	
383		499	3.36	
384		525	5.86	
385		509	5.71	
386		543	5.81	

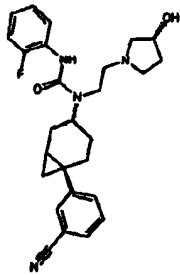
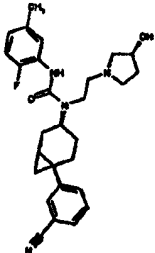
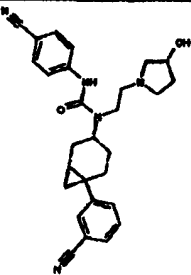
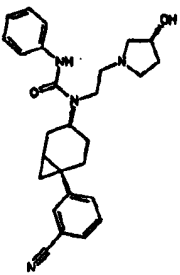
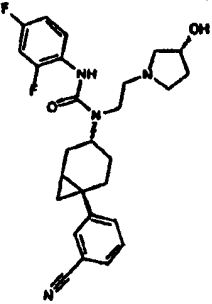
387		559	5.71	
388		513	5.25	
389		549	5.45	
390		508	4.88	
391		513	5.15	

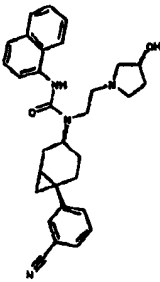
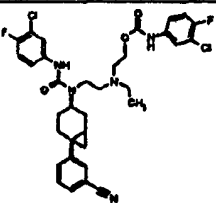
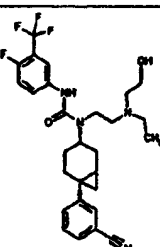
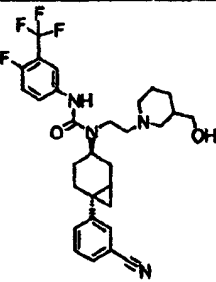
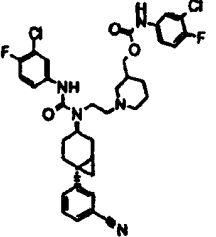
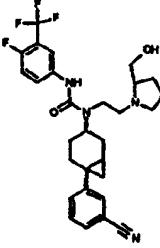
392		463	4.88	
393		475	4.88	
394		479	5.11	
395		479	5.11	
396		481	5.08	

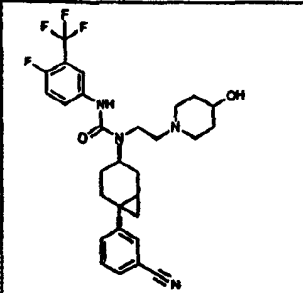
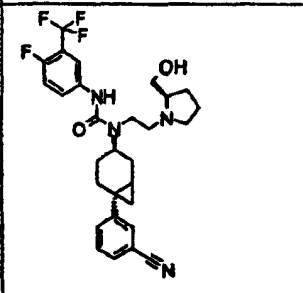
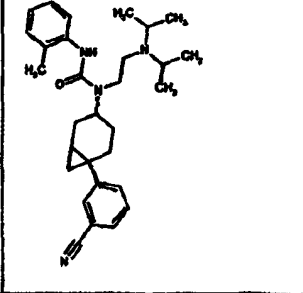
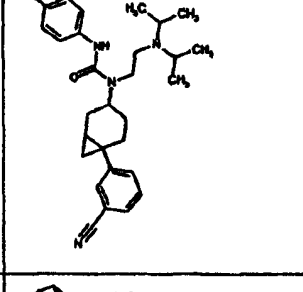
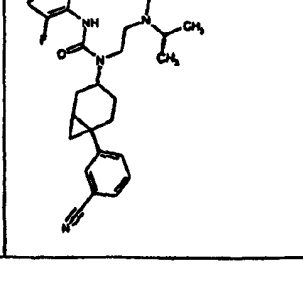
397		481	4.98	
398		487	5.45	
399		489	4.78	
400		505	4.98	
401		513	5.25	

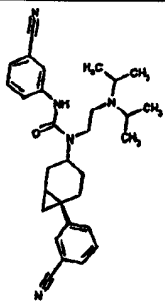
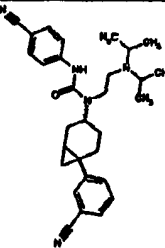
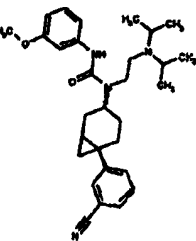
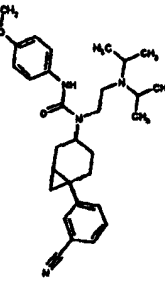
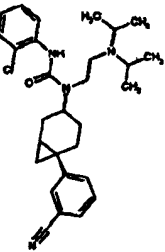
402		523	5.25	
403		490	4.95	
404		477	4.95	
405		531	5.01	
406		463	4.78	

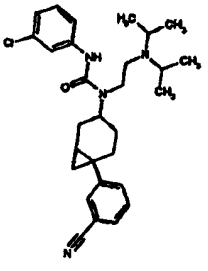
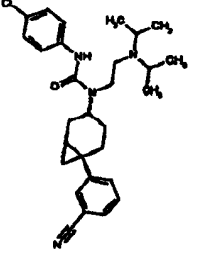
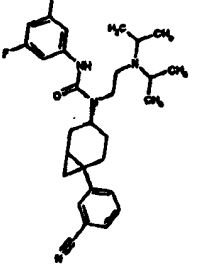
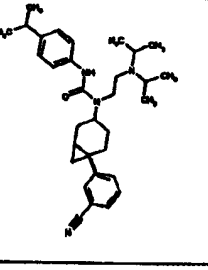
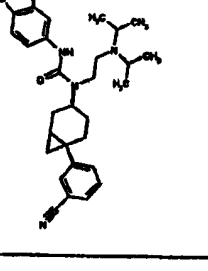
407		504	4.91	
408		533	5.31	
409		473	5.05	
410		459	4.95	
411		473	5.18	

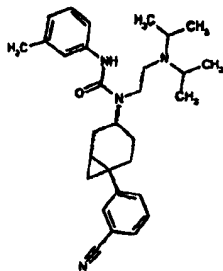
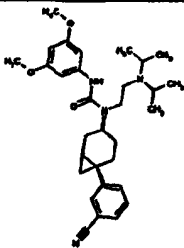
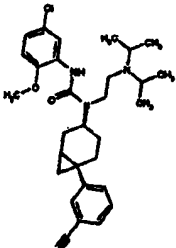
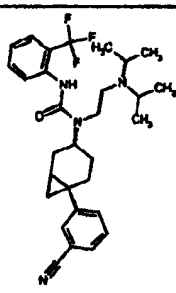
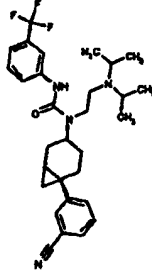
412		463	4.73	
413		477	4.91	
414		470	4.71	
415		445	4.81	
416		481	4.78	

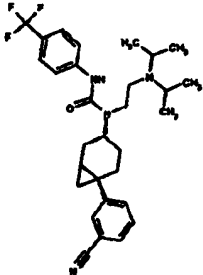
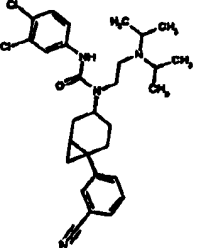
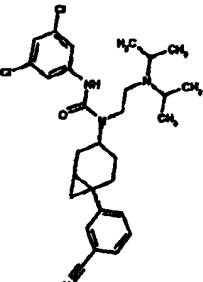
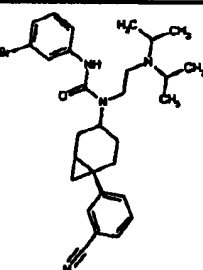
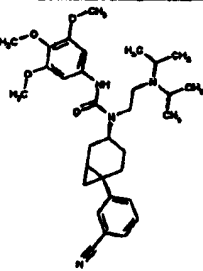
417		495	5.08	
418		670	5.72	
419		533	5.28	
420		559	5.31	
421		696	5.88	
422		545	5.25	

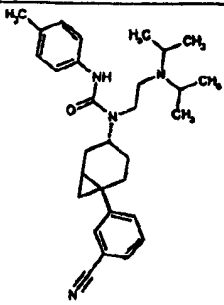
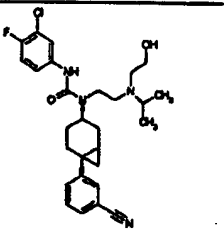
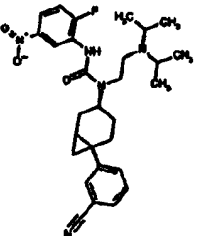
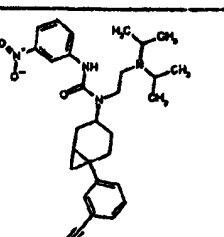
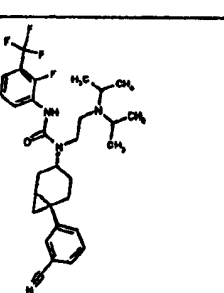
423		545	4.98	
424		545	5.11	
425		473	5.31	
426		477	5.28	
427		477	5.21	

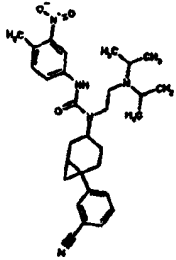
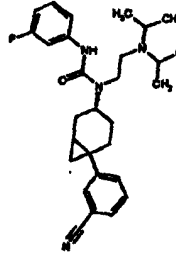
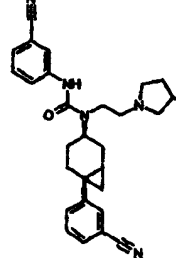
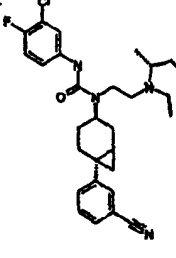
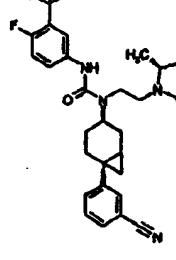
428		484	5.18	
429		484	5.11	
430		489	5.31	
431		489	5.25	
432		493	5.38	

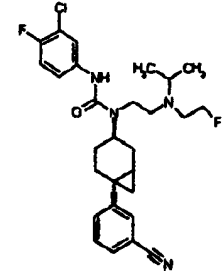
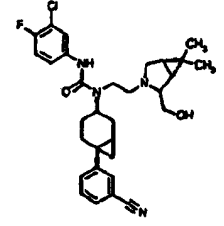
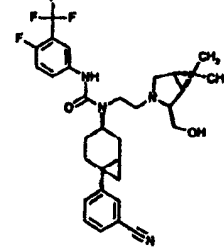
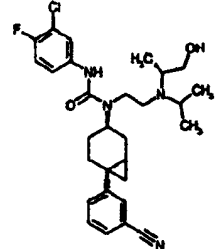
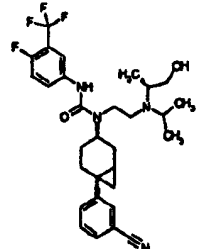
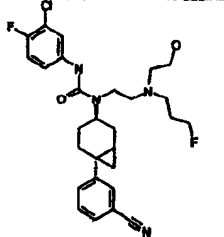
433		493	5.52	
434		493	5.52	
435		495	5.42	
436		501	5.85	
437		503	5.21	

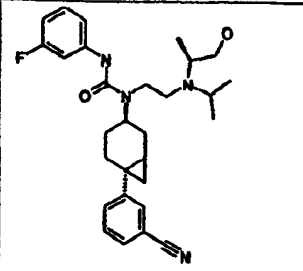
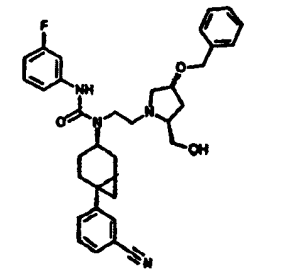
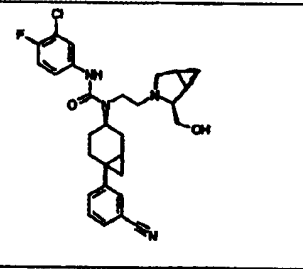
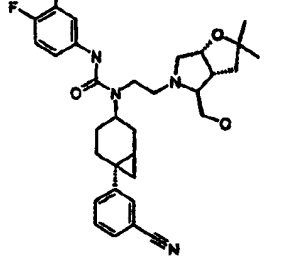
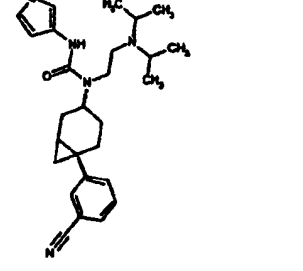
438		473	5.48	
439		519	5.31	
440		523	5.58	
441		527	5.35	
442		527	5.55	

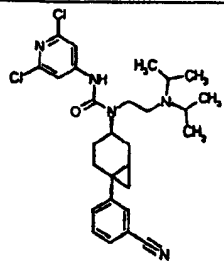
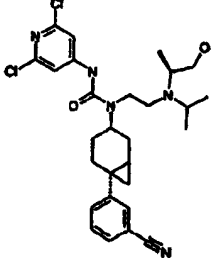
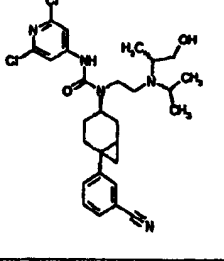
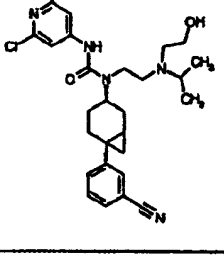
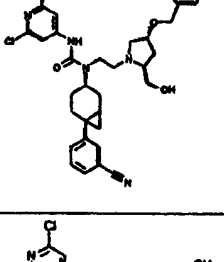
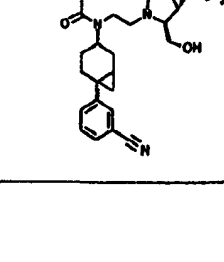
443		527	5.55	
444		527	5.75	
445		527	5.82	
446		537	5.58	
447		549	5.11	

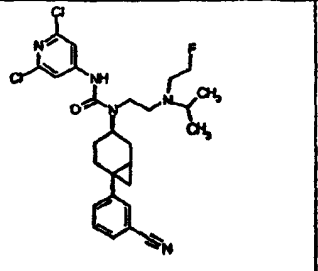
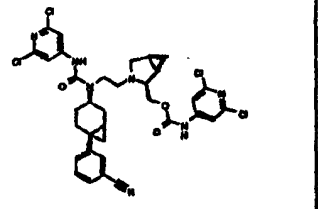
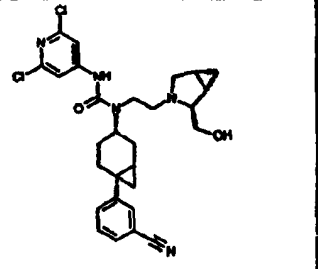
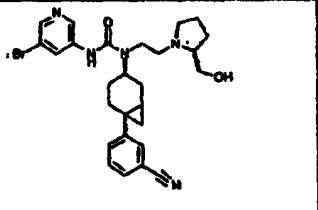
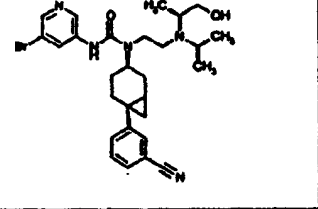
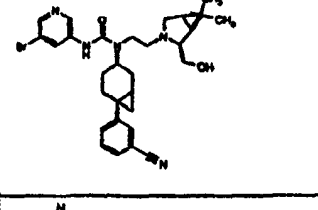
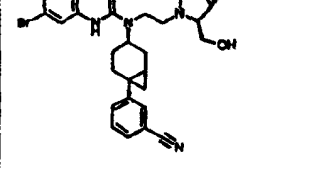
448		473	5.48	
449		513	5.12	
450		522	5.38	
451		504	5.52	
452		545	5.65	

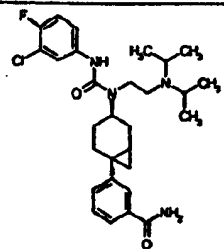
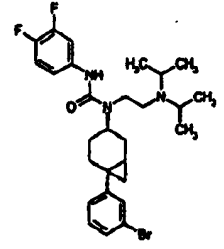
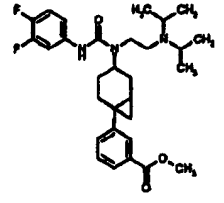
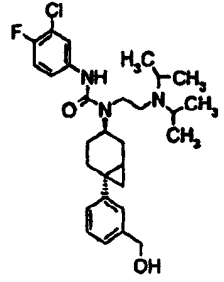
453		518	5.65	
454		477	5.58	
455		470	4.91	
456		513	5.62	
457		547	5.68	

458		515	5.79	
459		551	5.75	
460		585	5.82	
461		527	5.78	
462		561	5.88	
463		531	5.62	

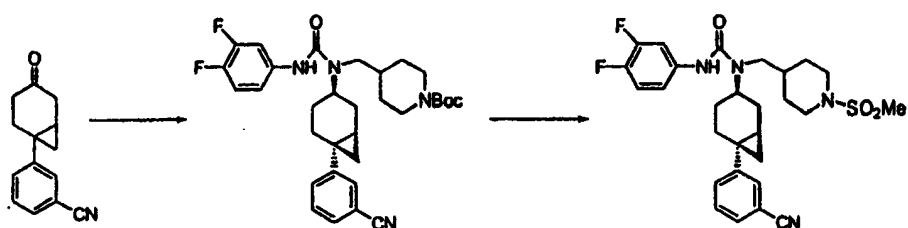
464		493	5.78	
465		583	5.85	
466		523	5.48	
467		581	5.18	
468		465	5.52	

469		528	5.42	
470		544	5.75	
471		544	5.75	
472		530	5.51	
473		634	5.95	
474		568	6.02	

475		532	5.35	
476		730	5.78	
477		540	5.32	
478		538	5.35	
479		556	5.48	
480		578	5.62	
481		550	5.48	

482		529	5.15	
483		548	5.31	
484		528	6.49	
485		515	5.28	

实施例 486



5

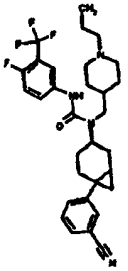
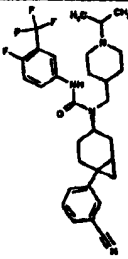
根据方法 6 实现 4-[[[反式-6-(3-氰基苯基)二环[4.1.0]庚-3-基] [[(3,4-二氟苯基)氨基]羰基]氨基]甲基]-1-哌啶甲酸 1,1-二甲基乙酯的合成。将化合物(122mg, 0.21mmol)用 50%TFA/DCM 处理过夜。除去溶

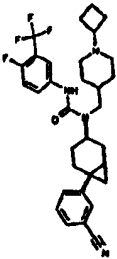
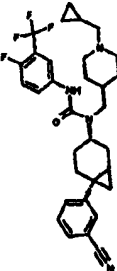
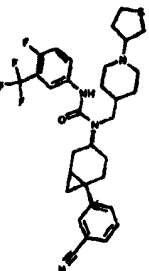
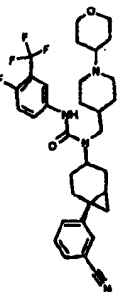
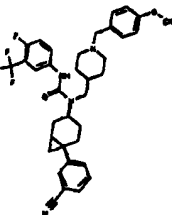
剂, 加入 EtOAc、1N NaOH。除去溶剂后, 将粗产物溶于 5mL THF、二异丙基乙胺结合的树脂(Argonaut, 0.22g, 4eq)和 MeSO₂Cl (49mg, 2eq)中, 搅拌过夜。加入三甲醇氨基甲烷结合的树脂(0.19g, 4eq), 搅拌 6 小时。过滤得到滤液, 用 P-TsOH 结合的树脂(Argonaut, 0.65g, 5 4eq)处理过夜, 过滤得到所需产物 4-[[[反式-6-(3-氟苯基)二环[4.1.0]庚-3-基]][[(3,4-二氟苯基)氨基]羰基]氨基]甲基]-1-(甲磺酰基)哌啶 (65mg)。

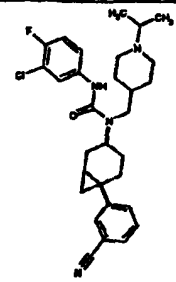
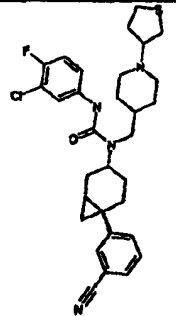
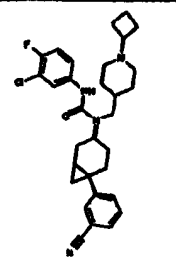
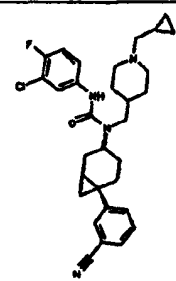
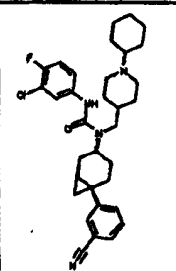
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 0.80 (m, 1 H) 0.99 (m, 1 H) 1.30-1.42 (m, 3 H) 1.60-1.90 (m, 7 H) 2.10 (m, 1 H) 2.38 (m, 1 H) 2.60 (m, 2 H) 2.78 (s, 3 H) 3.10 (m, 2 H) 3.60-3.84 (m, 3 H) 6.60 (s, 1 H) 7.00 (m, 2 H) 7.40-7.60 (m, 4 H).

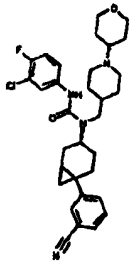
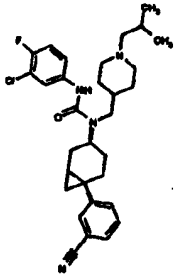
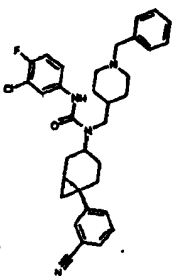
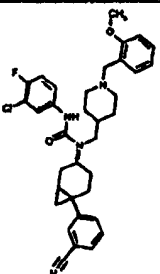
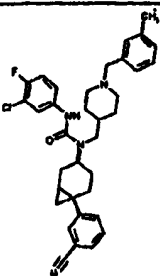
LC/MS Tr 4.85 min. 543 (M + H).

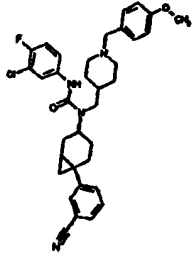
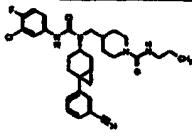
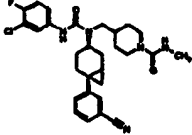
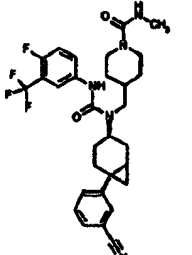
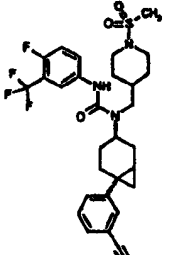
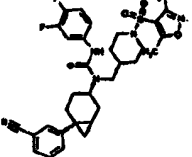
根据该实施例中描述的类似方法制备下列化合物:

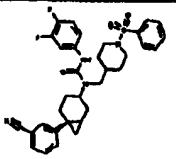
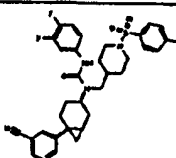
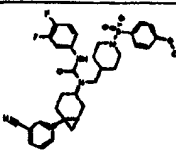
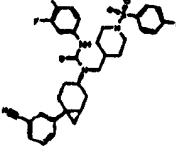
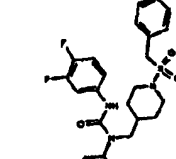
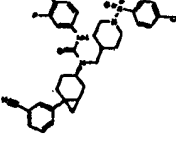
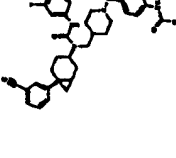
实施例	结构	质量 (M + H)	LC/MS (Tr min)	
487		557	5.72	
488		557	5.72	

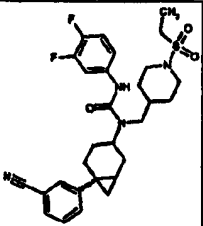
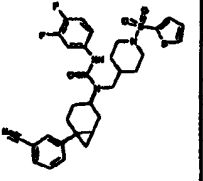
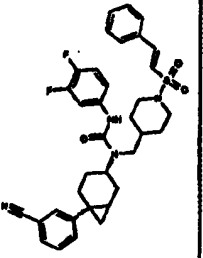
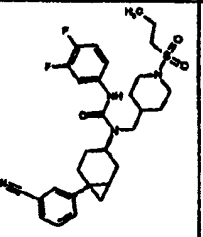
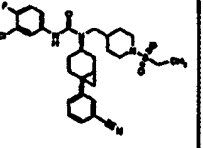
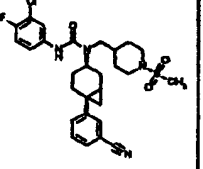
489		569	5.72	
490		569	5.72	
491		601	5.65	
492		599	5.65	
493		635	5.78	

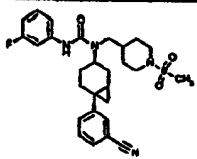
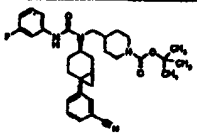
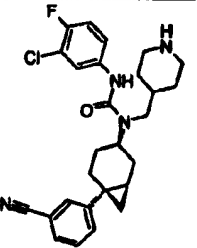
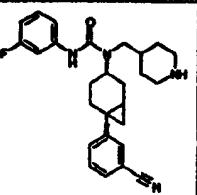
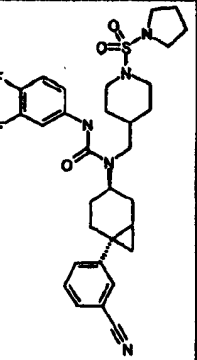
494		523	5.65	
495		567	5.58	
496		535	5.65	
497		535	5.65	
498		563	5.82	

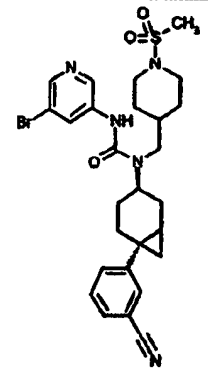
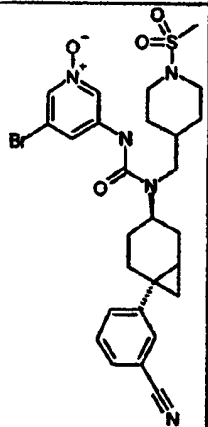
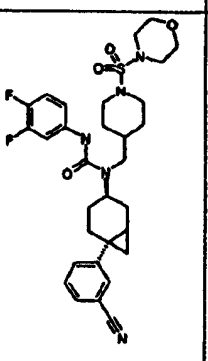
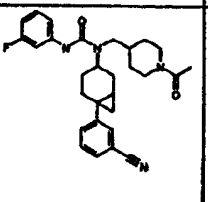
499		565	5.58	
500		537	5.68	
501		571	5.72	
502		601	5.85	
503		585	5.82	

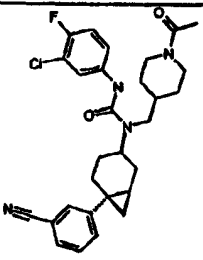
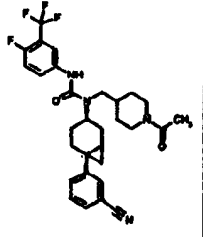
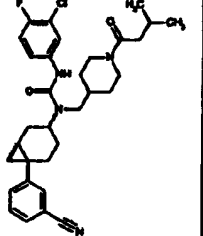
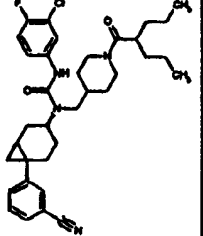
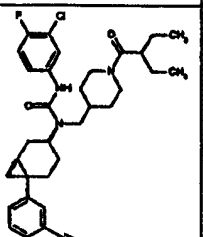
504		601	5.75	
505		566	5.21	
506		538	5.18	
507		572	5.65	
508		593	5.58	
509		624	5.82	

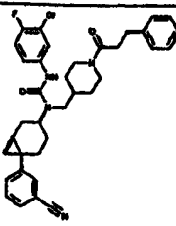
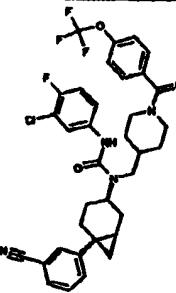
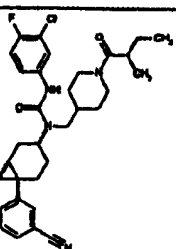
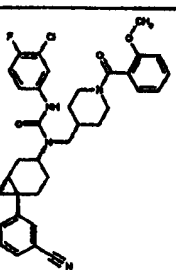
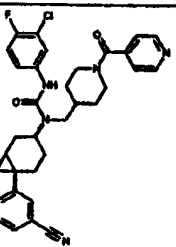
510		605	5.88	
511		623	5.80	
512		635	5.88	
513		639	6.02	
514		619	5.82	
515		619	5.95	
516		662	5.58	

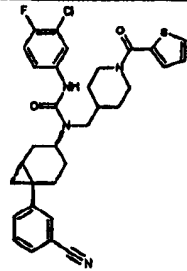
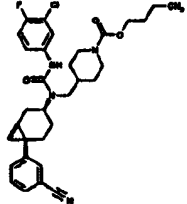
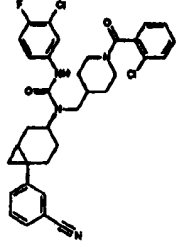
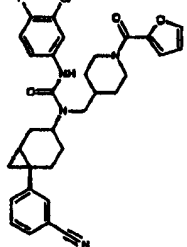
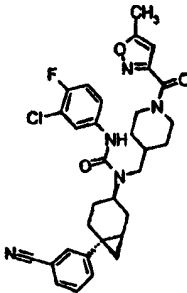
517		557	5.62	
518		611	5.95	
519		631	5.92	
520		571	5.75	
521		573	5.25	
522		559	5.28	

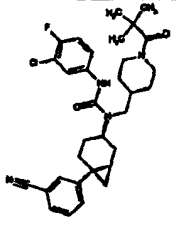
523		525	5.12	
524		547	5.65	
525		481	5.72	
526		447	5.05	
527		598	5.18	

528		586	5.05	
529		602	4.98	
530		614	5.01	
531		489	5.35	

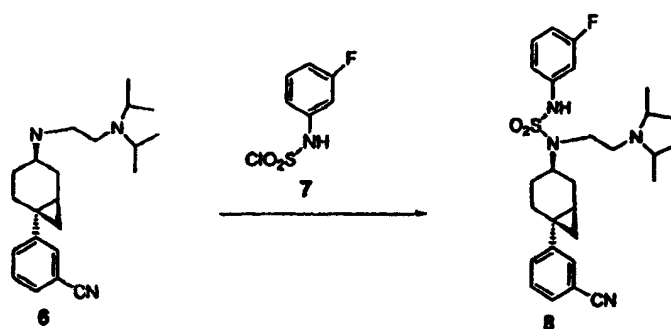
532		523	5.82	
533		557	5.98	
534		565	5.98	
535		607	6.22	
536		579	6.02	

537		613	5.98	
538		669	5.98	
539		565	5.95	
540		615	5.85	
541		586	5.85	

542		591	5.85	
543		581	6.15	
544		619	5.92	
545		575	5.78	
546		590	5.75	

547		565	5.95	
-----	---	-----	------	--

实施例 548



5

- 通过方法[[JS2]]中描述的步骤实现 6 的合成。根据 Chem. Ber. 1987, 1191 实现 7 的合成。在 0°C 下, 向 3-氟苯胺(5g, 45mmol)/100mL DCM 中滴加氯磺酸(5.35g, 1eq)。将混合物搅拌 3 小时。除去溶剂后, 加入 150ml 甲苯, 接着加入 PCl₅ (9.36g, 1eq)。将该溶液回流 2 小时。
- 10 冷却后, 除去溶剂, 将粗产物用戊烷洗涤, 真空干燥 1 小时。然后将该中间体(46.5mg, 2eq)用 6 (38mg, 0.111mmol, 1eq)和 Hunig 氏碱(29 mg, 2eq)在 2ml DCM 中处理过夜。经制备 TLC 得到终产物 8 (42mg)。
- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.70 (m, 1 H) 0.99 (m, 1 H) 1.00 (d, 12 H, J = 6.5 Hz) 1.25 (m, 1 H) 1.38 (m, 1 H) 1.50 (m, 1 H) 1.65 (m, 1 H) 2.00 (m, 1 H) 2.25 (m, 2 H) 2.58 (m, 2 H) 3.00-3.20 (m, 4 H) 3.62 (m, 1 H) 6.80 (dt, 1 H, J = 2.4, 8.3 Hz) 6.90 (d, 1 H, J = 8.1 Hz) 6.95 (td, 1 H, J = 2.4, 10.4 Hz) 7.30 (m, 1 H) 7.40-7.60 (m, 3 H).
- LC/MS Tr 4.85 min. 513 (M + H).

15 MCH 受体结合试验

在 4°C 下, 通过将细胞用 5mM HEPES 溶解 15 分钟, 从 CHO 细胞制备表达 MCH 受体的膜。将细胞溶解产物离心(12.5000 x g, 15 分

钟), 将沉淀再悬浮于 5mM HEPES 中。在 4℃ 下, 对各个 96 孔板 (Microlite, Dynex Technologies), 在体积为 10ml 的结合缓冲液(25mM HEPES、10mM MgCl₂、10mM NaCl、5mM MnCl₂、0.1%BSA)中, 将 1mg 的细胞膜与 10mg 麦胚凝集素 SPA 珠(Amersham)孵育 5 分钟。将膜/珠混合物离心(1500 x g, 3.5 分钟), 吸出上清液, 将沉淀再悬浮于 10 ml 结合缓冲液中。然后重复离心、抽吸和再悬浮操作。然后将该膜/珠混合物(100μl)加入到装有 50μl 500pM [¹²⁵I]-MCH (NEN)和 50ml 适当浓度的化合物(4X 所要求的终浓度)的 96 孔板中。通过在该结合反应中计入 1μM MCH 测定非特异性的结合。室温下将该结合反应物孵育 2 小时。然后用 TOPCOUNT 微板闪烁计数器(Packard)分析各板。采用 GraphPad Prim 进行数据分析并测定 Ki 值。

对于本发明的化合物, 观测到的 MCH 受体结合活性(Ki 值)的范围约为 1-600 nM。本发明化合物优选在约 1-250 nM 范围内具有结合活性, 更优选的范围约为 1-30 nM, 最优选的范围约为 1-5 nM。

表 2: 实施例 186-202 的结合活性

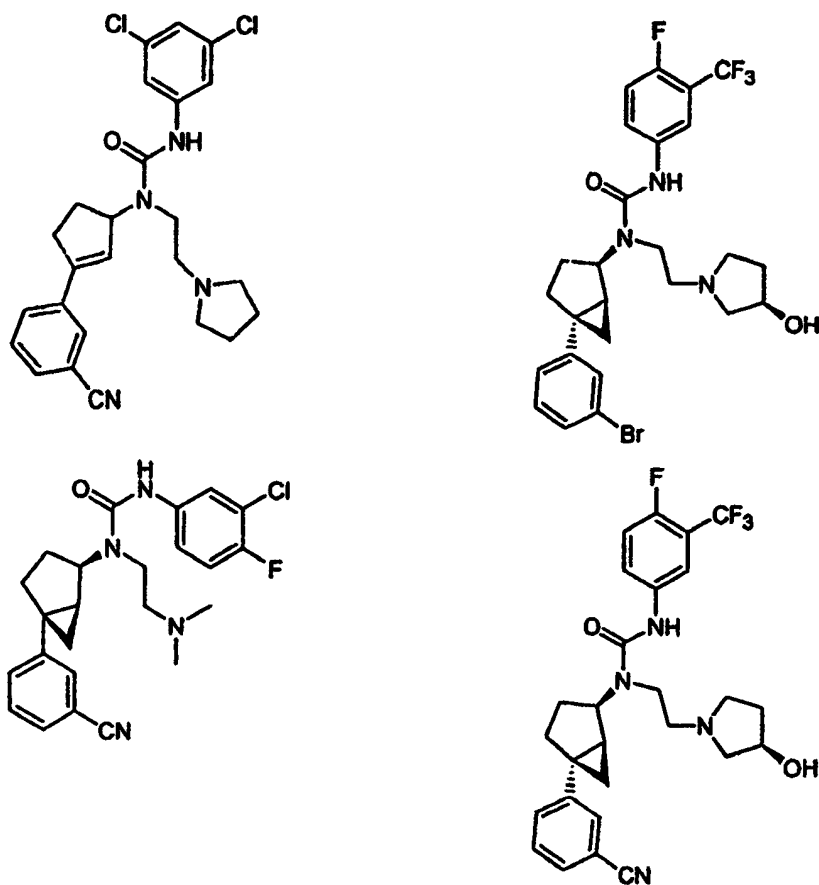
Ex	MCH Ki (nM)
186	605
187	14
188	15
189	18
190	13
191	22
192	18
193	7.1
194	4.1
195	10
196	3.9
197	79
198	11
199	23
206	30
207	22
208	9
209	10

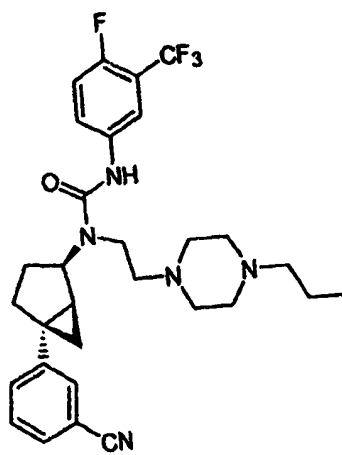
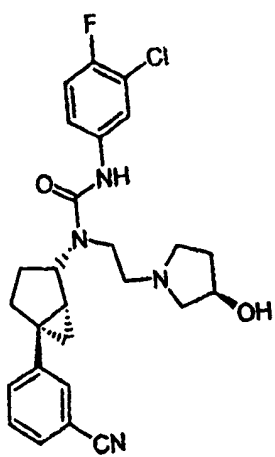
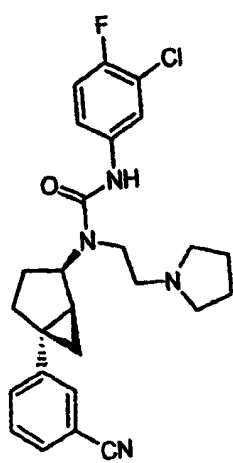
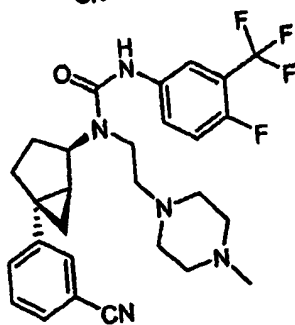
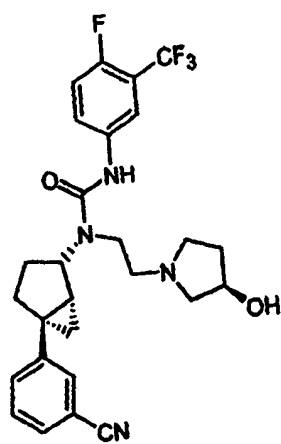
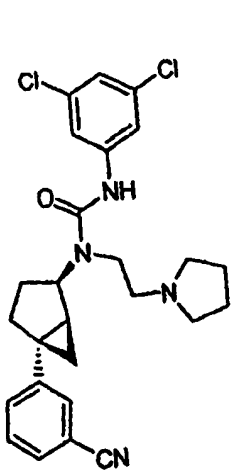
210	20
225	2.6
226	2.2
227	1.6

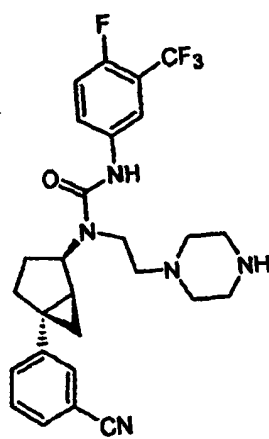
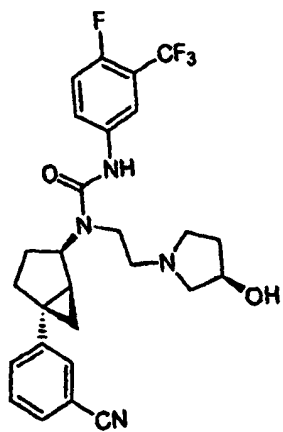
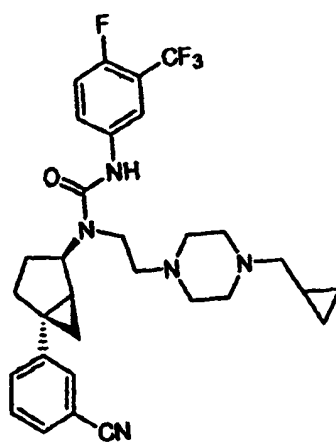
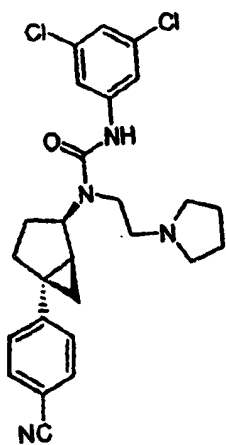
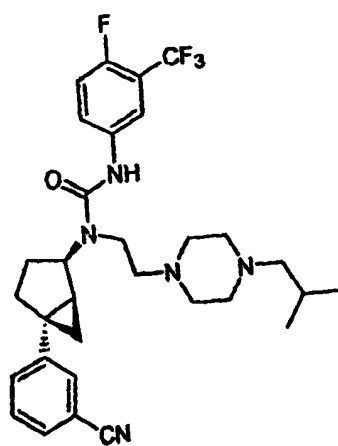
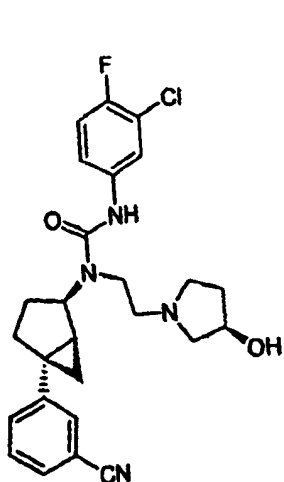
根据这些测试结果和“本发明背景”部分中参考文献中所述化合物有关的背景知识，本领域技术人员应清楚本发明化合物可用于治疗代谢疾病和饮食紊乱以及前述的类似疾病。

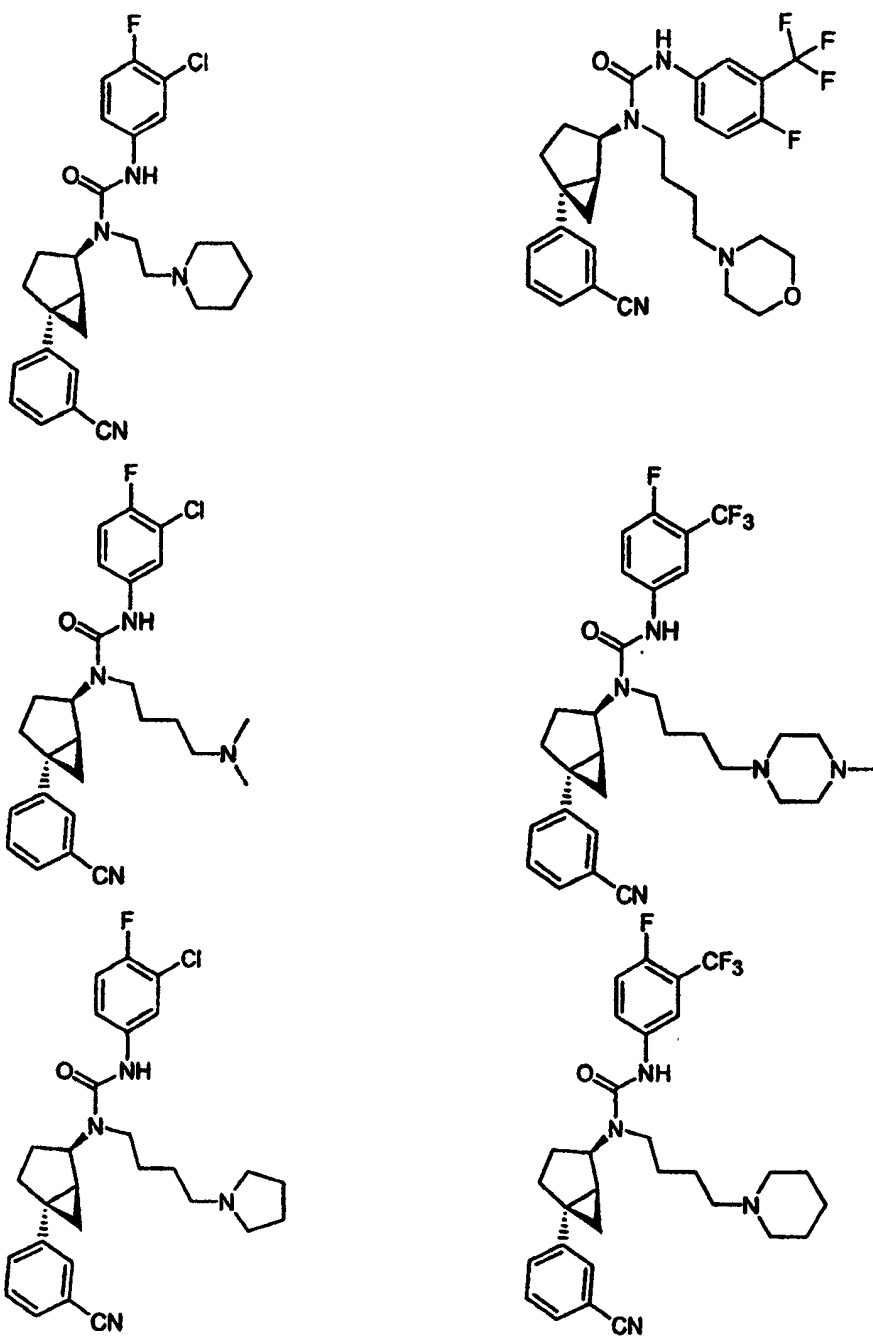
- 5 虽然以上结合特定的实施方案已描述了本发明，但其中的许多替代、修饰和其它改变等对本领域普通技术人员来说是显而易见的。所有的这些替代、修饰和改变都在本发明的精神和范围内。

表 1:



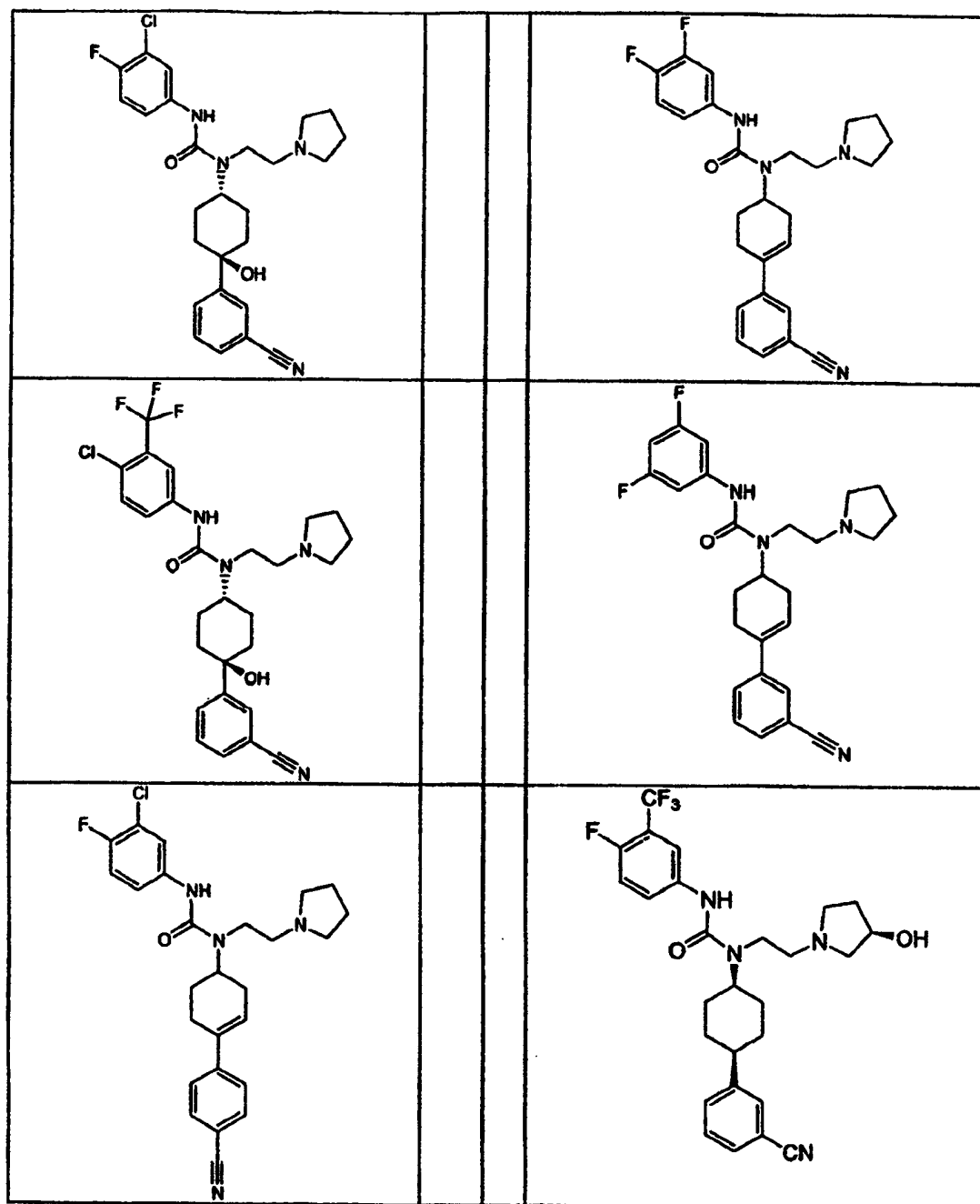


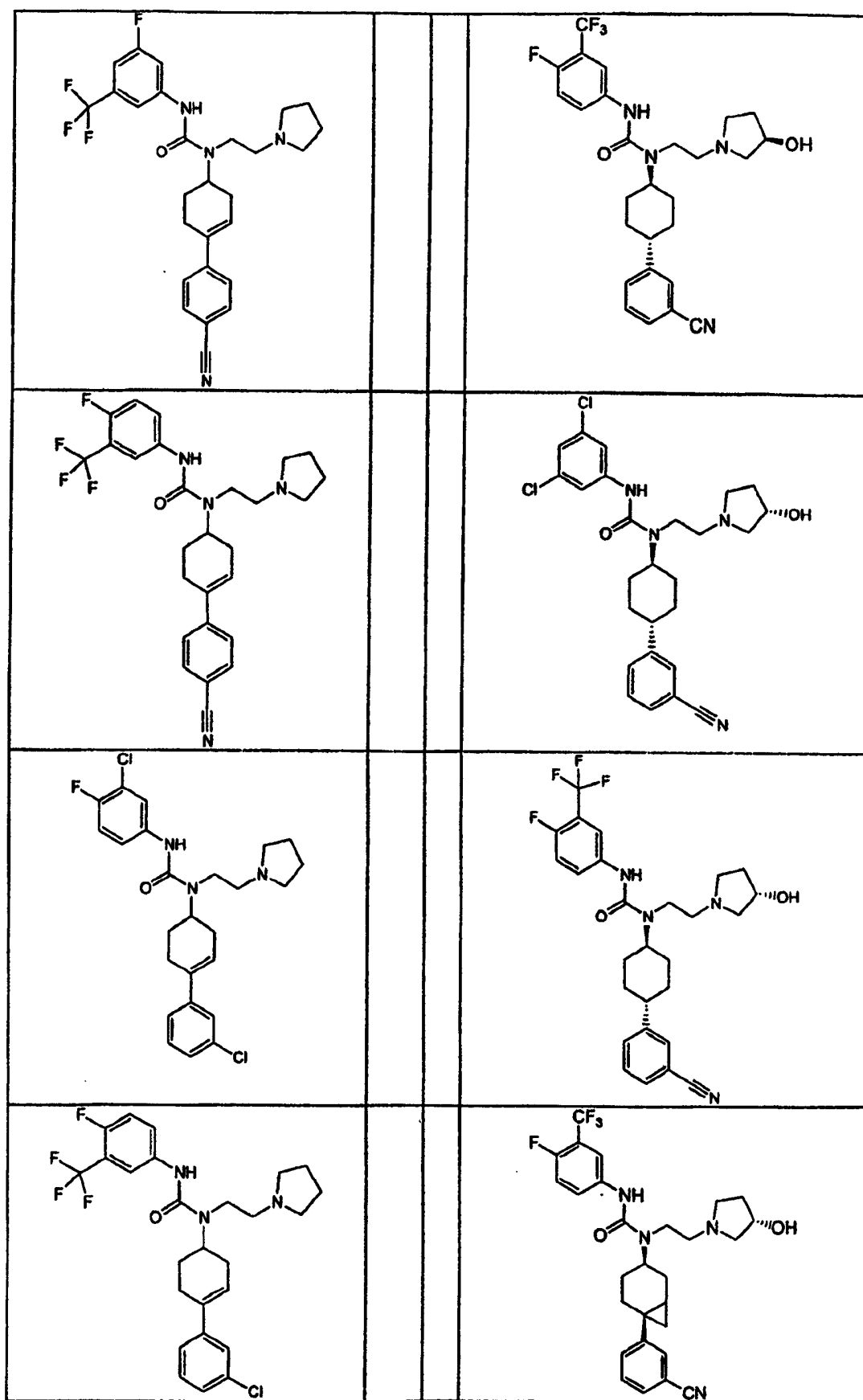


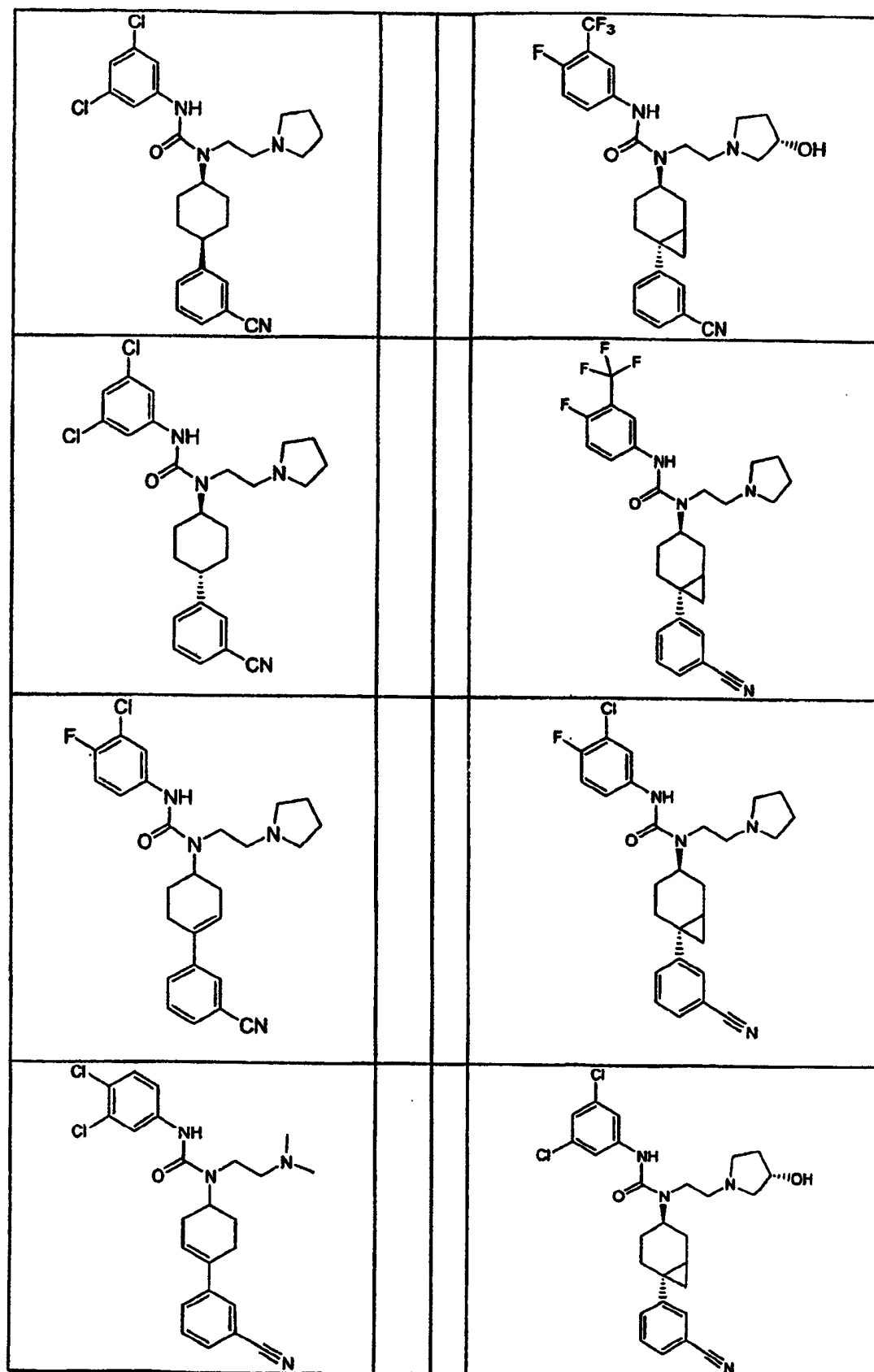


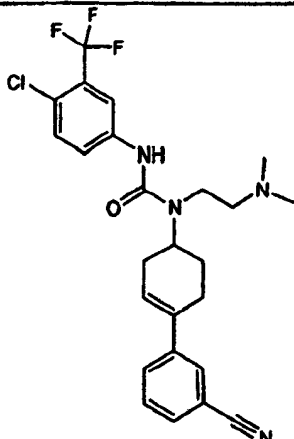
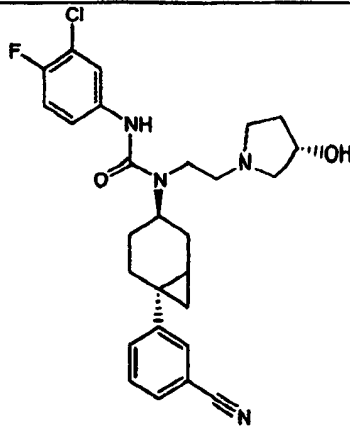
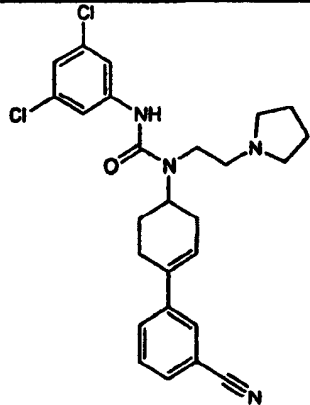
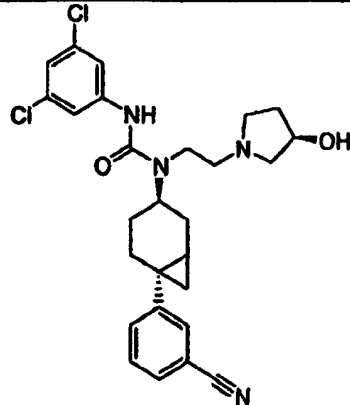
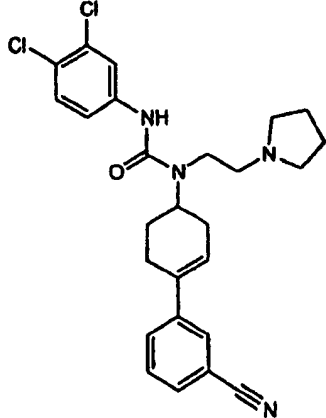
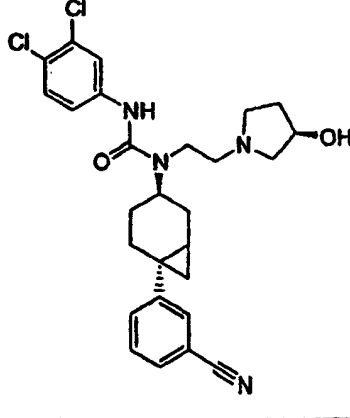
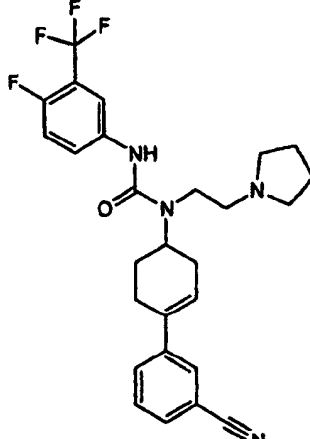
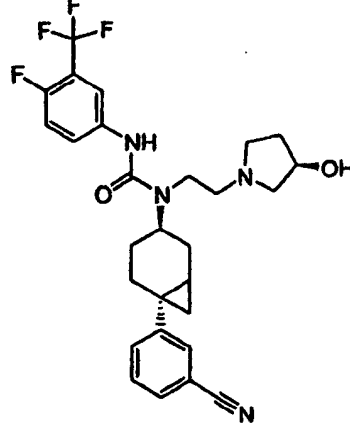
另一组优选的化合物为列于下表 1a 中的那些化合物。

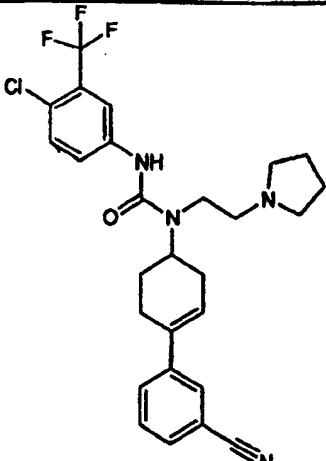
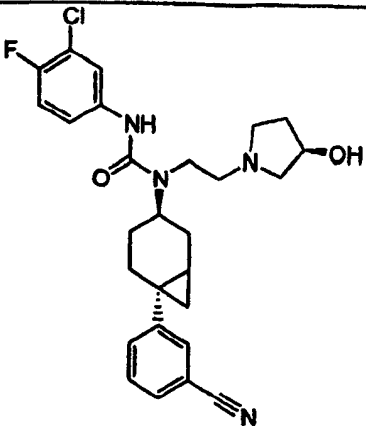
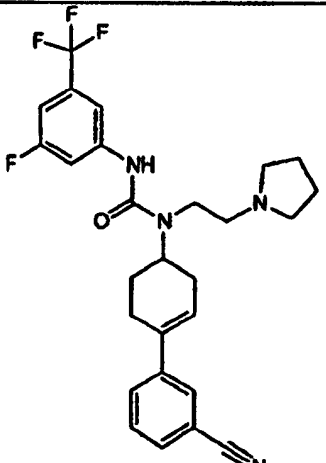
表 1a:





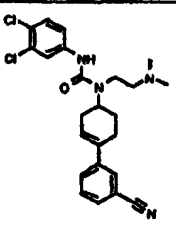
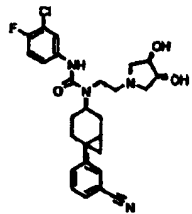
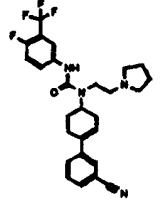
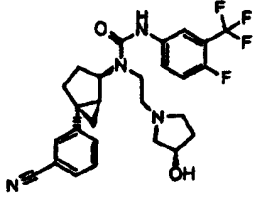


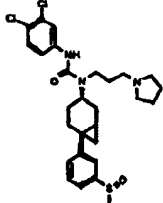
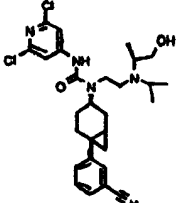
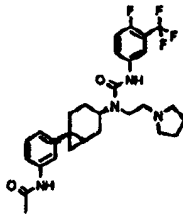
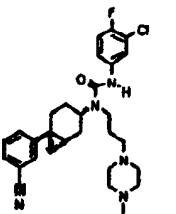
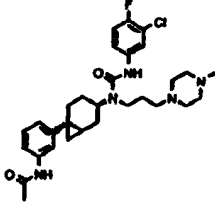
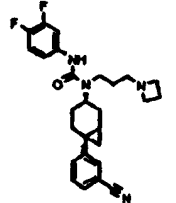
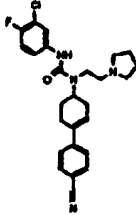
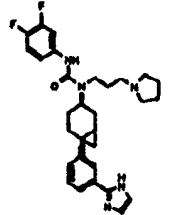
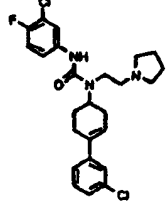
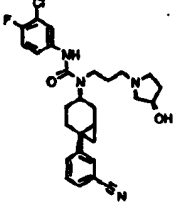
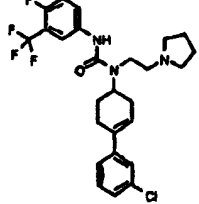
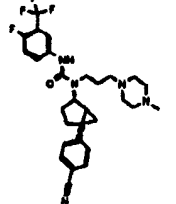
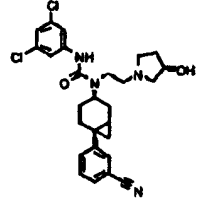
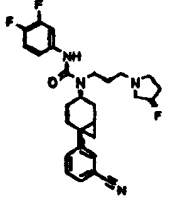
			
			
			
			

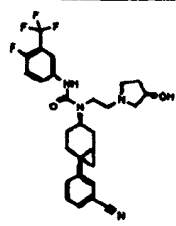
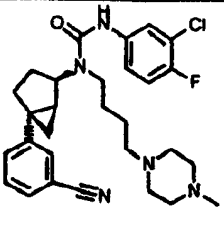
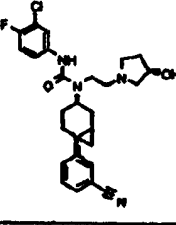
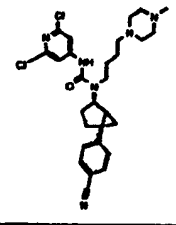
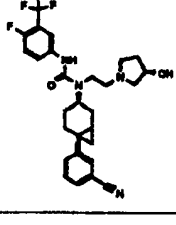
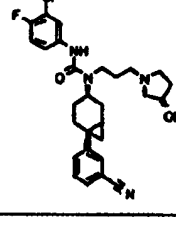
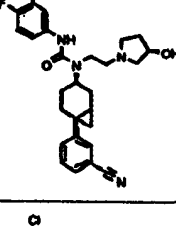
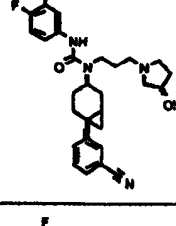
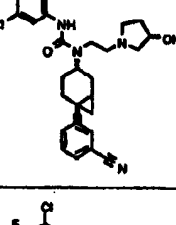
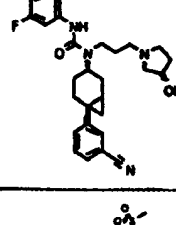
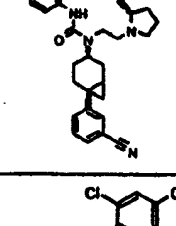
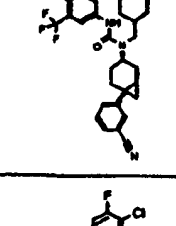
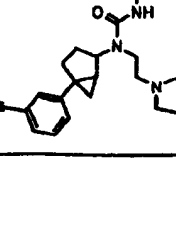
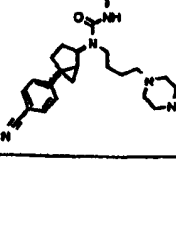
			
			

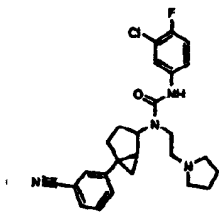
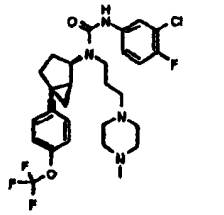
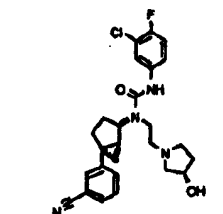
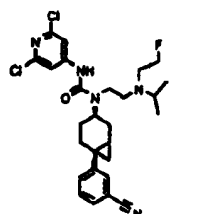
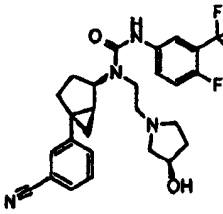
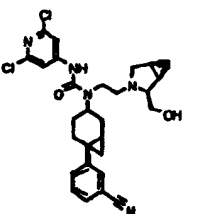
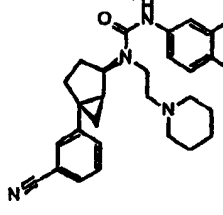
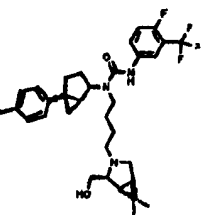
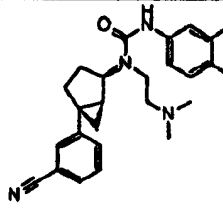
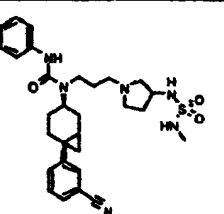
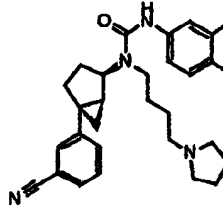
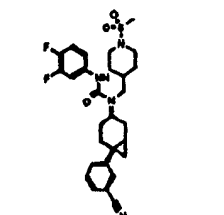
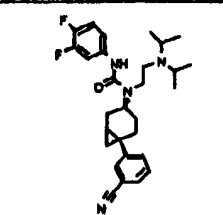
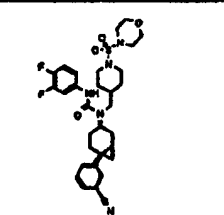
另一组优选的化合物为列于下表 1b 中的那些化合物。

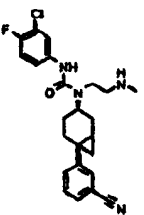
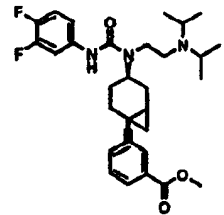
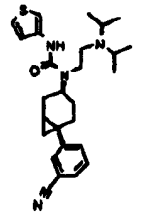
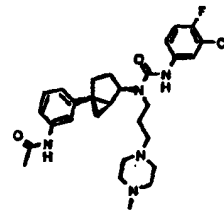
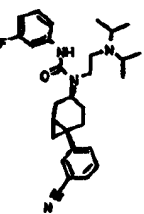
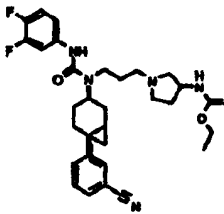
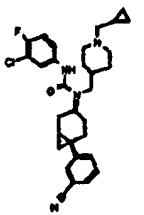
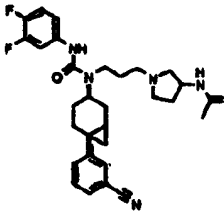
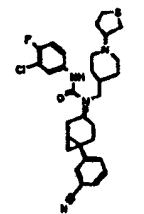
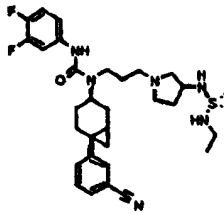
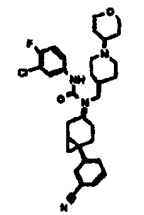
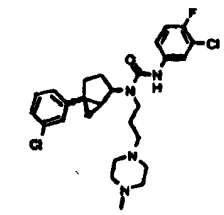
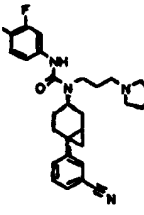
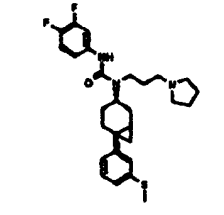
表 1b:

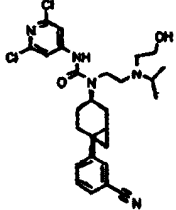
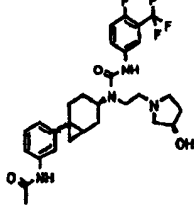
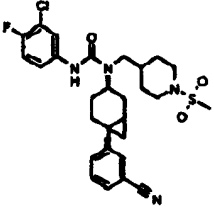
	结构	MCH R1 Ki (nM)		结构	MCH R1 Ki (nM)
		3.0			18.0
		2.7			11.0

		20.0			1.6
		4.6			4.2
		0.9			3.7
		11.0			5.4
		14.0			3.0
		12.0			3.0
		3.5			5.0

	6.2		2.2
	11.3		2.0
	16.0		1.8
	9.1		1.2
	13.0		1.8
	7.0		26.0
	15.0		2.9

		18.0			13.0
		13.0			10.2
		7.1			3.0
		4.1			8.0
		14.0			4.9
		3.9			5.4
		2.8			45.0

		9.1			34.0
		11.2			1.9
		2.1			5.9
		10.0			5.8
		7.5			7.1
		8.7			15.0
		1.1			22.0

		1.6			4.8
					7.2