



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1898206 B

(45) 授权公告日 2011. 09. 14

(21) 申请号 200480038377. 0

A61K 31/443(2006. 01)

(22) 申请日 2004. 11. 04

A61K 31/4436(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4439(2006. 01)

0325956. 1 2003. 11. 06 GB

A61P 25/28(2006. 01)

A61P 25/18(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2006. 06. 21

WO 0154498 A, 2001. 08. 02, 全文, 特别是权利要求书, 图 6 和 24。 .

(86) PCT申请的申请数据

US 2003149049 A, 2003. 08. 07, 全文, 特别是

PCT/IB2004/003822 2004. 11. 04

实施例 75。 .

(87) PCT申请的公布数据

US 3991064 A, 1976. 11. 09, 全文, 特别是说明书第 2 栏式 V 和实施例 2。 .

W02005/044797 EN 2005. 05. 19

WO 0025768 A, 2000. 05. 11, 全文, 特别是说明书第 158-168 页化合物。 .

(73) 专利权人 艾德斯药物股份有限公司

WO 9902497 A, 1999. 01. 21, 全文。 .

地址 瑞士日内瓦

"An Antimalarial Alkaloid From Hydrangea. v. Some 3-(beta-Keto-sec-aminoalkyl)-4-Quinazolines". JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 17. 1952, 1752-57.

(72) 发明人 A-S·贝希思 B·博内 E·勒鲍尔

J-P·罗切 M·埃平-约旦

审查员 徐奇

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 李瑛

(51) Int. Cl.

C07D 211/18(2006. 01)

C07D 211/60(2006. 01)

C07D 401/04(2006. 01)

C07D 413/04(2006. 01)

C07D 413/14(2006. 01)

C07D 417/14(2006. 01)

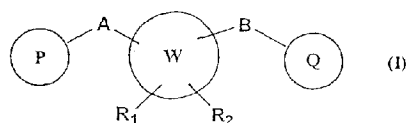
权利要求书 4 页 说明书 95 页 附图 3 页

(54) 发明名称

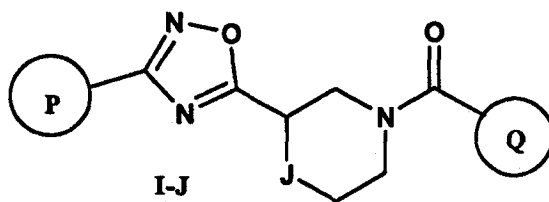
代谢型谷氨酸受体的别构调节剂

(57) 摘要

本发明涉及通式 (I) 的新化合物, 其中 A、B、P、Q、W、R₁和 R₂如本说明书中所定义; 本发明的化合物用于预防或治疗中枢神经系统疾病以及其它由 mGluR5 受体介导的疾病。

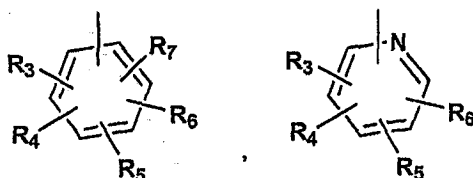


1. 具有式 I-J 的化合物或这类化合物的药物上可接受的盐：

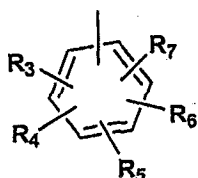


其中：

P 和 Q 各自独立地选择并且表示下式的芳基或杂芳基：

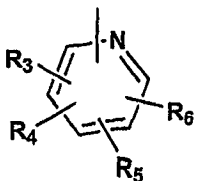


当 P 和 Q 各自独立地为下式的芳基时，



R_3 、 R_4 和 R_5 独立为氢、卤素、-CN、硝基、 C_1 - C_6 -烷基、卤代 $-C_1$ - C_6 -烷基或 $-OR_8$ 取代基；且 R_6 和 R_7 为氢；

当 P 和 Q 各自独立地为下式的杂芳基时，



R_3 和 R_4 独立为氢、 C_1 - C_6 -烷基或卤代 $-C_1$ - C_6 -烷基取代基；且 R_5 和 R_6 为氢；

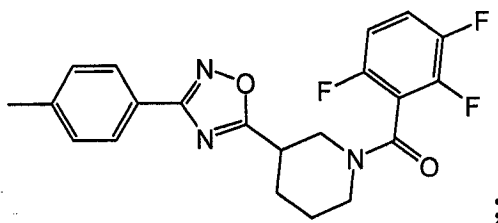
R_8 为氢或 C_1 - C_6 -烷基；

J 表示 $-C(R_{11}, R_{12})$ ；

R_{11} 、 R_{12} 为氢；

条件是：

(i) 所述具有式 I-J 的化合物不为



(ii) 当 P 为芳基且 R_3 为氢时， R_4 和 R_5 不能均为 C_1 - C_6 -烷基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 P 是芳基，且 R_3 、 R_4 和 R_5 选自氢，氟，-Me，-OMe 和硝基。

3. 权利要求 1 的化合物,其中 Q 是芳基,且 R₃, R₄ 和 R₅ 选自氢,氟,氯, -CN, -CF₃ 和 -Me。
4. 权利要求 1 的化合物,其中 P 是杂芳基,且 R₃ 和 R₄ 均为氢。
5. 权利要求 1 的化合物,其中 Q 是芳基,且 R₃ 和 R₄ 选自氢, -CF₃ 和 -Me。
6. 权利要求 1 的化合物,其中 -OR₈ 是 -OMe。
7. 权利要求 1 的化合物,其中 P 选自氟代苯基和吡啶基。
8. 权利要求 1 的化合物,其中 Q 是氟代苯基。
9. 权利要求 1-8 的化合物,其任选地作为旋光异构体存在,其中所述的化合物为外消旋混合物或各旋光异构体。

10. 权利要求 1-9 的化合物,其中所述的化合物选自:

(S)-(4-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

(2,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3,4,5-三氟-苯基)-甲酮;

(3,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

(4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2,4,6-三氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

(4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮;

(4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮;

{(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-氟-苯基)-甲酮;

(4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-对甲苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮;

(4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

(4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮;

(2-氟-苯基)-{(S)-3-[2-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

(4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮;

(3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮。

11. 权利要求 1-9 的化合物,其中所述的化合物选自:

{3-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-苯基-甲酮;

{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-苯基-甲酮;

(4-氟-苯基)-[3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮;

(3-氟-苯基)-[3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮;

(4-氟-苯基)-{3-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；
(3-氟-苯基)-{3-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；
(4-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；
(3-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；
(R)-(4-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

{{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲酮；

{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-三氟甲基-苯基)-甲酮；

4-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羰基}-苄腈；

(3-氯-4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

(4-氟-3-甲基-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

{(S)-3-[3-(2,6-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-氟-苯基)-甲酮；

(4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

(4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

(3,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮。

12. 药物组合物,包含治疗有效量的权利要求 1-11 的化合物和药物上可接受的载体和/或赋形剂。

13. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物的疾病的药物中的用途,所述疾病的治疗或预防受到 mGluR5 别构调节剂的神经调节作用的影响或促进。

14. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物的疾病的药物中的用途,所述疾病的治疗或预防受到 mGluR5 正别构调节剂的神经调节作用的影响或促进。

15. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用途,所述的中枢神经系统疾病选自下列疾病组成的组:焦虑症。

16. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用途,所述的中枢神经系统疾病选自下列疾病组成的组:旷野恐怖、泛化性焦虑症、强迫症、惊恐性障碍、创伤后精神紧张性障碍、社交恐怖症、物质诱发的焦虑症。

17. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用途,所述的中枢神经系统疾病选自下列疾病组成的组:儿童期精神障碍。

18. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用途,所述的中枢神经系统疾病选自下列疾病组成的组:注意涣散/多动症。

19. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用

途,所述的中枢神经系统疾病选自下列疾病组成的组:进食障碍。

20. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用途,所述的中枢神经系统疾病选自下列疾病组成的组:神经性厌食,神经性贪食。

21. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用途,所述的中枢神经系统疾病选自下列疾病组成的组:心境障碍。

22. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用途,所述的中枢神经系统疾病选自下列疾病组成的组:双相性精神障碍 I、双相性精神障碍 II、循环情感性障碍、抑郁症、情绪恶劣、重性抑郁症、物质诱发的心境障碍。

23. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用途,所述的中枢神经系统疾病选自下列疾病组成的组:精神病性精神障碍。

24. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用途,所述的中枢神经系统疾病选自下列疾病组成的组:精神分裂症、妄想性障碍、分裂情感性障碍、精神分裂样障碍、物质诱发的精神障碍。

25. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用途,所述的中枢神经系统疾病选自下列疾病组成的组:认知障碍。

26. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用途,所述的中枢神经系统疾病选自下列疾病组成的组:谵妄、痴呆、轻度认知减退。

27. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用途,所述的中枢神经系统疾病选自下列疾病组成的组:物质诱发的持续性谵妄、因 HIV 疾病导致的痴呆、因亨廷顿舞蹈病导致的痴呆、因帕金森病导致的痴呆、阿尔茨海默型痴呆、物质诱发的持续性痴呆。

28. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用途,所述的中枢神经系统疾病选自下列疾病组成的组:人格障碍。

29. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用途,所述的中枢神经系统疾病选自下列疾病组成的组:强迫性人格障碍、精神分裂样人格者、分裂型障碍。

30. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用途,所述的中枢神经系统疾病选自下列疾病组成的组:与物质相关的精神障碍。

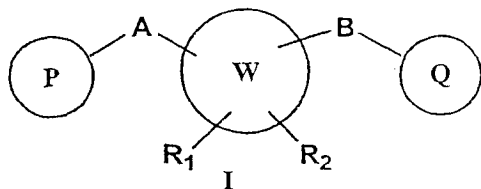
31. 权利要求 1-11 的化合物在制备用于治疗或预防中枢神经系统疾病的药物中的用途,所述的中枢神经系统疾病选自下列疾病组成的组:酗酒、酒精依赖性、酒精脱瘾、酒精戒断性谵妄、酒精所致的精神病性障碍、安非他明依赖、安非他明脱瘾、可卡因依赖、可卡因脱瘾、尼古丁依赖、尼古丁戒断、类阿片依赖、类阿片脱瘾。

32. 权利要求 13 或 14 的用途,其中所述的哺乳动物是人。

代谢型谷氨酸受体的别构调节剂

技术领域

[0001]



[0002] 本发明提供了作为代谢型受体 - 亚型 5 (“mGluR5”) 调节剂的通式 I 的新化合物, 它们用于治疗中枢神经系统疾病, 诸如, 例如认知减退、精神分裂症中的阳性和阴性症状以及其它由 mGluR5 受体调节的疾病。

背景技术

[0003] 谷氨酸, 即哺乳动物中枢神经系统 (CNS) 中的主要氨基酸递质通过活化离子型谷氨酸受体受体 - 通道 (iGluRs, 即 NMDA、AMPA 和红藻氨酸) 和代谢型谷氨酸受体 (mGluRs) 介导兴奋性突触神经传递。iGluRs 导致快速的兴奋性传递 (Nakanishi S 等 (1998) 《脑研究与脑研究综述》(Brain Res Brain Res Rev.), 26 :230-235), 而 mGluRs 具有提供微调突触效能的更多调节作用。谷氨酸可以执行大量生理功能, 诸如: 长期增强作用 (LTP), 即认为不仅是学习和记忆基础的过程, 还有心血管调节、感知觉和突触可塑性发育。此外, 谷氨酸在不同神经和精神疾病的病理生理学方面起重要作用, 尤其是在发生谷氨酸能神经传递失衡时更是如此。

[0004] mGluRs 为 7 种 - 跨膜 G 蛋白 - 偶联受体。按照其序列同源性和药理学特性将该家族中的 8 个成员分类成 3 组 (I、II&III 组) (Schoepp DD 等 (1999) 《神经药理学》(Neuropharmacology), 38 :1431-1476)。活化 mGluRs 产生各种胞内反应和不同的传导级联活化。在 mGluR 成员中, mGluR5 亚型因均衡神经精神病中的神经传递缺陷或过剩而受到高度关注。mGluR5 属于第 1 组且其活化启动通过 G- 蛋白介导的机制的细胞反应。mGluR5 与磷脂酶 C 偶联并且刺激磷酸肌醇水解和胞内钙动员。

[0005] 已经证实 mGluR5 蛋白位于与突触后密集区相邻的突触后部中 (Lujan R 等 (1996) 《欧洲神经科学杂志》(Eur J Neurosci.) 8 :1488-500 ;Lujan R 等 (1997) 《化学神经解剖学杂志》(J Chem Neuroanat.), 13 :219-41) 并且在突触前部中难以检测到 (Romano C 等 (1995) 《复杂神经病学杂志》J Comp Neurol. 355 :455-69)。mGluR5 受体由此可以改变对神经递质的突触后反应或调节神经递质释放。

[0006] 在 CNS 中, mGluR5 受体主要富含在皮层、海马、尾状壳核和伏核中。因为已经证实这些脑区域涉及情感、动机过程和认知功能的许多方面, 所以预计 mGluR5 调节剂具有治疗意义。

[0007] 已经提示各种可能的临床适应症为研发亚型选择性 mGluR 调节剂的目标。这些适应症包括癫痫、神经病性疼痛和炎性痛、许多精神病性精神障碍 (例如焦虑和精神分裂症)、运动失调 (例如帕金森病)、神经保护 (中风和颅脑损伤)、偏头痛和成瘾 / 药物依赖

性(就综述而言,参见 Brauner-Osborne H 等(2000)《药物化学杂志》(J Med Chem.)43:2609-45;Bordi F 和 Ugolini A.(1999)《神经生物学进展》(ProgNeurobiol.)59:55-79;Spooren W 等(2003)《药理学特性》(BehavPharmacol):14:257-77)。

[0008] 由 NMDA 受体机能减退反映出的谷氨酸能系统机能减退为精神分裂症推定原因的假设在过去的几年中已经得到了逐步增加的支持(Goff DC 和 Coyle JT(2001)《美国精神病学杂志》(Am J Psychiatry),158:1367-1377;就综述而言,Carlsson A 等(2001)《药理学与毒理学综述年鉴》(Annu Rev Pharmacol Toxicol.),41:237-260)。如下发现支持了涉及谷氨酸能神经传递机能障碍的证据:谷氨酸受体的 NMDA 亚型的拮抗剂可以再现精神分裂症的全范围的症状和生理学表现,诸如 hypofrontality、前置脉冲抑制受损和皮下多巴胺释放增加。此外,临床研究已经提示 mGluR5 等位基因出现率与某些年龄组中的精神分裂症相关(Devon RS 等(2001)《分子精神病学》(MolPsychiatry.)6:311-4)且已经在精神分裂症性脑中的皮层锥体细胞层中发现了 mGluR5 信息增加(Ohnuma T 等(1998)《脑研究与脑分子研究》(Brain Res Mol Brain Res.)56:207-17)。

[0009] 有证据支持神经和精神病性精神障碍中涉及 mGluR5,这些证据表明 I 组 mGluRs 的体内活化诱导各种脑区域中主要通过 mGluR5 受体活化的 NMDA 受体功能的增强(Mannaioni G 等(2001)《神经科学》(Neurosci.)21:5925-34;Awad H 等(2000)《神经科学杂志》(JNeurosci)20:7871-7879;Pisani A 等(2001)《神经科学》(Neuroscience)106:579-87;Benquet P 等(2002)《神经科学杂志》(J Neurosci)22:9679-86)。

[0010] 谷氨酸在记忆过程中的作用也已经在过去十年间得到肯定地确立(Martin SJ 等(2000)《神经科学综述年鉴》(Annu. Rev. Neurosci.)23:649-711;Baudry M 和 Lynch G.(2001)《学习与记忆的神经生物学》(Neurobiol Learn Mem.),76:284-297)。mGluR 5 无效突变小鼠的应用已经强烈地支持了 mGluR5 在学习与记忆中的作用。这些小鼠表现出空间学习和记忆两项任务中的选择性丧失和 CA1 LTP 减少(Lu 等(1997)《神经科学杂志》(J. Neurosci),17:5196-5205;SchulzB 等(2001)《神经药理学》(Neuropharmacology.)41:1-7;Jia Z 等(2001)《生理学特性》(Physiol Behav.),73:793-802;Rodrigues 等(2002)《神经科学杂志》(J Neurosci.),22:5219-5229)。

[0011] mGluR5 导致 NMDA 受体介导的电流增强这一发现增加了该受体的激动剂可以用作认知增强剂,而且作为通过选择性增强 NMDA 受体功能起作用的新的抗精神病药的可能性。

[0012] NMDARs 的活化可以使与精神分裂症相关的神经元回路中功能减退的 NMDARs 得到增强。近来的体内数据强烈提示 mGluR5 活化可能是治疗认知减退和精神分裂症中的阳性和阴性症状的新的和有效的方法(Kinney GG 等(2002)43:292)。

[0013] 因此将 mGluR5 受体视为治疗精神病性精神和神经障碍的可能的药物靶,在这方面可治疗的疾病包括焦虑症、注意力障碍、进食障碍、心境障碍、精神病性精神障碍、认知障碍、人格障碍和与物质相关的精神障碍。

[0014] 已经作为谷氨酸、使君子氨酸或苯基甘氨酸的结构类似物研发了大部分目前的 mGluR5 功能调节剂(Schoepp DD 等(1999)《神经药理学》(Neuropharmacology),38:1431-1476)并且已经成为了研发体内在谷氨酸结合部位上起作用的活性和选择性 mGluR5 调节剂的真正的挑战。研发选择性调节剂的新途径在于鉴定通过别构机制起作用的分子,从而通过结合到不同于高度保守原位(orthosteric)结合部位的部位上调节该受体。

[0015] 目前 mGluRs 的正别构调节剂已经显示出成为提供这种有吸引力的备选的新的药物实体。对于 mGluR1、mGluR2、mGluR4 和 mGluR5 已经发现了这种类型的分子 (Knoflach F 等 (2001)《美国国家科学院院报》(Proc Natl Acad Sci USA.)98:13402-13407; O' Brien JA 等 (2003)《分子药理学》(Mol Pharmacol.)64:731-40; Johnson K 等 (2002)《神经药理学》(Neuropharmacology)43:291; Johnson MP 等 (2003)《药物化学杂志》(J Med Chem.)46:3189-92; Marino MJ 等 (2003)《美国国家科学院院报》(Proc Natl Acad Sci USA.)100(23):13668-73; 就综述而言, 参见 Mutel V (2002)《治疗专利的经验观点》(Expert Opin. Ther. Patents)12:1-8)。将 DFB 和相关分子描述为 mGluR5 正别构调节剂, 但在体外的功效较低 (O' Brien JA 等 (2003)《分子药理学》(Mol Pharmacol.)64:731-40)。目前, mGluR5 受体的苯甲酰胺调节剂已经获得了专利 (WO2004/087048)。还描述了新的一类正别构调节剂; 这些分子为氨基吡啶衍生物 (C. W. Lindsley 等 (2004)《药物化学杂志》(J. Med. Chem.)Epub10/23/2004jm049400d)。

[0016] 具体披露的化合物中没有一种在结构上与本发明的化合物相关。

[0017] 本发明涉及治疗或预防哺乳动物, 包括人的疾病的方法, 该疾病的治疗或预防受到 mGluR5 调节剂的神经调节作用的影响或促进。

发明内容

[0018] 本发明提供了被 A 或 B 桥取代的新化合物, 它们具有含有独立地选自碳、氮、硫和氧原子的原子的不饱和 5 或 6 元芳基或杂芳基环。本发明还披露了这些新化合物的药物可接受形式。

[0019] 本发明的化合物用于治疗受到 mGluR5 正别构调节剂的神经调节作用影响的 CNS 疾病, 诸如认知减退, 并且还用于治疗精神分裂症中的阳性和阴性症状。

附图说明

[0020] 图 1 表示在有本发明 3 μ M 实施例 #12、55 和 56 存在下培养的大鼠星形胶质细胞中 1 μ M 谷氨酸诱导的 Ca^{2+} 动员的增加。

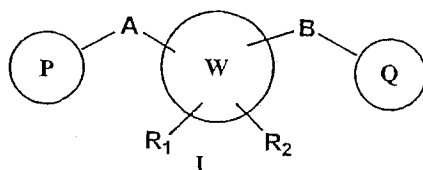
[0021] 图 2 表示本发明有代表性的化合物在 100mg/kg ip. 剂量下显著减弱了 PCP 诱发的运动活性的增加 ($f = 13.39$, $df = (2, 45)$, $n = 16$ /组)。

[0022] 图 3 表示本发明有代表性的化合物在 50&100mg/kg ip. 剂量下显著减弱了苯丙胺诱发的运动活性的增加 ($f = 13.04$, $df = (4, 82)$ $n = 8-33$ 只小鼠/组)。

[0023] 发明详述

[0024] 本发明提供了通式 I 的新化合物或这类化合物的药物上可接受的盐、水合物或溶剂合物:

[0025]



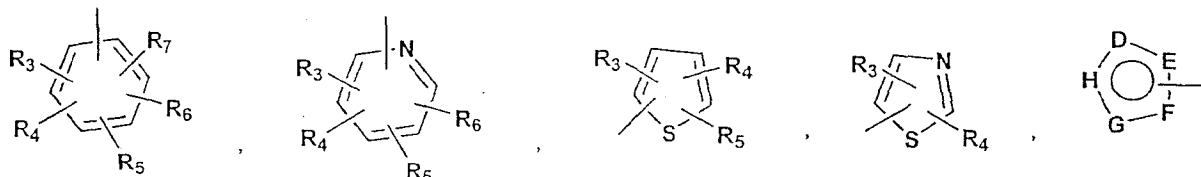
[0026] 其中:

[0027] W 表示 5-7 个原子的环烷基或杂环烷基环；

[0028] R_1 和 R_2 独立地表示氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基烷基、杂芳基烷基、羟基、氨基、氨基烷基、羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基，或 R_1 和 R_2 彼此可以形成 C_3-C_7 -环烷基环、羰基键 $C=O$ 或碳双键；

[0029] P 和 Q 各自独立地选择并且表示下式的环烷基、芳基或杂芳基：

[0030]



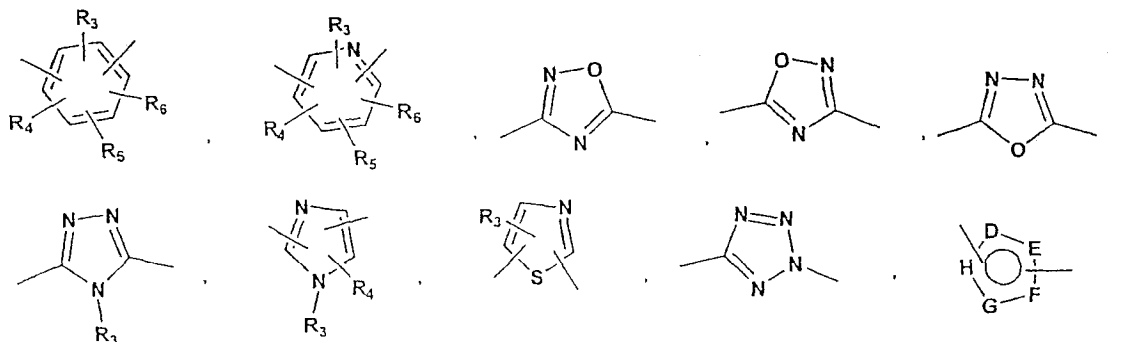
[0031] R_3, R_4, R_5, R_6 和 R_7 独立为氢、卤素、-CN、硝基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代 C_1-C_6 -烷基、-杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、-OR₈、-NR₈R₉、-C(=NR₁₀)NR₈R₉、N(=NR₁₀)NR₈R₉、-NR₈COR₉、NR₈CO₂R₉、NR₈SO₂R₉、-NR₁₀CONR₈R₉、-SR₈、-S(=O)R₈、-S(=O)₂R₈、-S(=O)₂NR₈R₉、-C(=O)R₈、-C(=O)₂R₈、-C(=O)NR₈R₉、-C(=NR₈)R₉ 或 C(=NOR₈)R₉ 取代基；其中两个取代基可选地与插入的原子合并成双环杂环烷基、芳基或杂芳基环；其中每个环可选地进一步被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1-C_6 -烷基、-O(C_0-C_6 -烷基)、-O(C_3-C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O(C_1-C_3 -烷基芳基)、-O(C_1-C_3 -烷基杂芳基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_3 -烷基芳基)或 -N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_3 -烷基杂芳基)基团取代；

[0032] R_8, R_9, R_{10} 各自独立为氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代 C_1-C_6 -烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1-C_6 -烷基、-O(C_0-C_6 -烷基)、-O(C_3-C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_6 -烷基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_3-C_7 -环烷基)或 -N(C_0-C_6 -烷基)(芳基)取代基取代；

[0033] D、E、F、G 和 H 独立地表示 -C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)- 或 -S-；

[0034] A 为偶氮 -N=N-、乙基、乙炔基、乙炔基、-NR₈C(=O)-、NR₈S(=O)₂-、-C(=O)NR₈-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=O)₂NR₈-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-C(=NR₈)NR₉-、C(=NOR₈)NR₉-、-NR₈C(=NOR₉)-、=N-O-、-O-N=CH- 或下式的芳基或杂芳基：

[0035]



[0036] R_3, R_4, R_5 和 R_6 独立地如上述所定义；

[0037] D、E、F、G 和 H 独立地表示碳基、氧、氮、硫或双键；

[0038] B 表示单键、 $-C(=O)-C_0-C_2-$ 烷基-、 $-C(=O)-C_2-C_6-$ 链烯基-、 $-C(=O)-C_2-C_6-$ 炔基-、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)NR_8-C_0-C_2-$ 烷基-、 $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-C_0-C_2-$ 烷基-、 $-S(=O)_2-C_0-C_2-$ 烷基-、 $-S(=O)_2NR_8-C_0-C_2-$ 烷基-、 $-C(=NR_8)-C_0-C_2-$ 烷基-、 $-C(=NOR_8)-C_0-C_2-$ 烷基- 或 $-C(=NOR_8)NR_9-C_0-C_2-$ 烷基-；

[0039] R_8 和 R_9 独立地如上述所定义；

[0040] 任意的 N 可以为 N-氧化物。

[0041] 本发明包括可能的立体异构体并且不仅包括外消旋化合物，而且还包括各对映体。

[0042] 在上述定义中，术语“ C_1-C_6- 烷基”包括这类基团，诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、己基等。

[0043] “ C_2-C_6- 链烯基”包括这类基团，诸如乙烯基、1-丙烯基、烯丙基、异丙烯基、1-丁烯基、3-丁烯基、4-戊烯基等。

[0044] “ C_2-C_6- 炔基”包括这类基团，诸如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等。

[0045] “卤素”包括诸如氟、溴、氯和碘这类原子。

[0046] “环烷基”指的是可取代的不含杂原子的碳环，包括一-、二-和三环饱和碳环以及稠合环系。这类稠合环系可以包括一个为部分或完全不饱和的环，诸如苯环以便形成稠合环系，诸如苯并稠合的碳环。环烷基包括诸如螺稠合环系这类稠合环系。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、十氢化萘、金刚烷、茚满基、茱基、1,2,3,4-四氢化萘等。

[0047] “杂环烷基”指的是含有至少一个独立地选自 O、N、S 的杂原子的可取代的碳环。它包括一-、二-和三环饱和碳环以及稠合环系。这类稠合环系可以包括一个为部分或完全不饱和的环，诸如苯环以便形成稠合环系，诸如苯并稠合的碳环。杂环烷基的实例包括吡啶、哌嗪、吗啉、四氢噻吩、二氢吡啶、异喹啉等。

[0048] “芳基”包括 C_6-C_{10} -芳基，诸如苯基、1-萘基、2-萘基等。

[0049] “芳基烷基”包括 C_6-C_{10} -芳基- C_1-C_3- 烷基，诸如苄基、1-苯基乙基、2-苯基乙基、1-苯基丙基、2-苯基丙基、3-苯基丙基、1-萘基甲基、2-萘基甲基等。

[0050] “杂芳基”包括含有 1-4 个选自氧、氮或硫的杂原子的成环的 5-10 元杂环基，诸如呋喃基（呋喃环）、苯并呋喃基（苯并呋喃）、噻吩基（噻吩）、苯并噻吩基（苯并噻吩）、吡咯基（吡咯环）、咪唑基（咪唑环）、吡唑基（吡唑环）、噻唑基（噻唑环）、异噻唑基（异噻唑环）、三唑基（三唑环）、四唑基（四唑环）、吡啶基（吡啶环）、吡嗪基（吡嗪环）、嘧啶基（嘧啶环）、哒嗪基（哒嗪环）、咪唑基（咪唑环）、异咪唑基（异咪唑环）、苯并咪唑基（苯并咪唑环）、嘌呤基（嘌呤环）、喹啉基（喹啉环）、酞嗪基（酞嗪环）、茶啶基（茶啶环）、喹喔啉基（喹喔啉环）、噌啉基（噌啉环）、蝶啶基（蝶啶环）、嘧啶基（嘧啶环）、异嘧啶基（异嘧啶环）、苯并嘧啶基（苯并嘧啶环）、苯并噻唑基（苯并噻唑环）、呋咱基（呋咱环）等。

[0051] “杂芳基烷基”包括杂芳基- C_1-C_3- 烷基，其中杂芳基的实例与上述定义中所解释的相同，诸如 2-呋喃基甲基、3-呋喃基甲基、2-噻吩基甲基、3-噻吩基甲基、1-咪唑基甲基、2-咪唑基甲基、2-噻唑基甲基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、1-喹啉基甲基等。

[0052] “溶剂合物”指的是由溶质（例如通式 I 的化合物）和溶剂形成的可变化学计量的

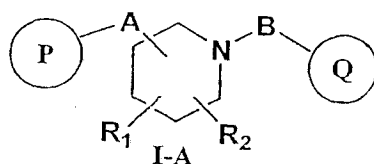
复合物。溶剂为药物上可接受的溶剂,如优选水;这类溶剂可以干扰溶质的生物活性。

[0053] “可选地”指的是随后所述的情况可以出现,也可以不出现,并且包括出现的情况和不出现的情况。

[0054] 术语“取代的”指的是以指定的一个或多个取代基的取代,除非另有说明,允许多取代度。

[0055] 本发明优选的化合物为如下所示的通式 I-A 的化合物或这类化合物的药物上可接受的盐、水合物或溶剂合物:

[0056]

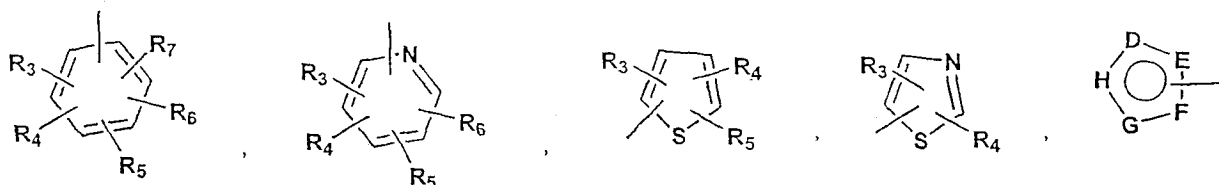


[0057] 其中:

[0058] R_1 和 R_2 独立地表示氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基烷基、杂芳基烷基、羟基、氨基、氨基烷基、羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基,或 R_1 和 R_2 彼此可以形成 C_3-C_7 -环烷基环、羰基键 $C=O$ 或碳双键;

[0059] P 和 Q 各自独立地选择并且表示下式的环烷基、芳基或杂芳基:

[0060]



[0061] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立为氢、卤素、 $-CN$ 、硝基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基、-杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $N(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-NR_{10}CONR_8R_9$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)_2R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_8)R_9$ 或 $C(=NOR_8)R_9$ 取代基;其中两个取代基可选地与插入的原子合并成双环杂环烷基、芳基或杂芳基环;其中每个环可选地进一步被 1-5 个独立的卤素、 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷基、 $-O(C_0-C_6$ -烷基)、 $-O(C_3-C_7$ -环烷基烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-O(C_1-C_3$ -烷基芳基)、 $-O(C_1-C_3$ -烷基杂芳基)、 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_0-C_3 -烷基芳基)或 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_0-C_3 -烷基杂芳基)基团取代;

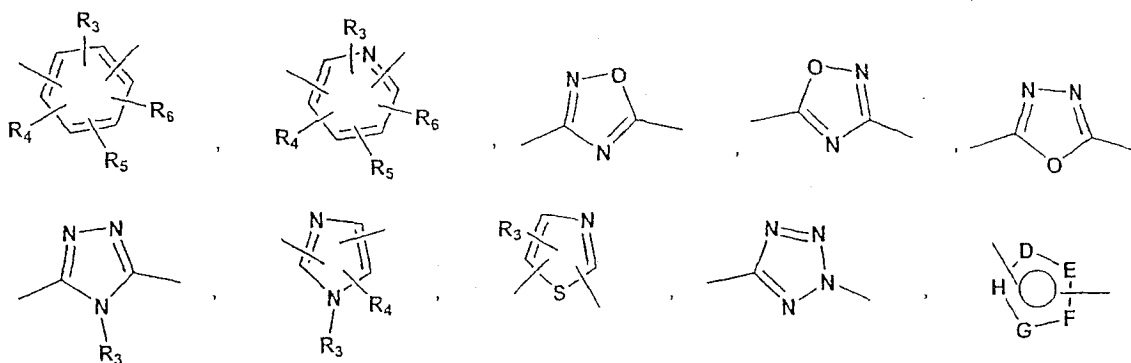
[0062] R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立为氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基;它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷基、 $-O(C_0-C_6$ -烷基)、 $-O(C_3-C_7$ -环烷基烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_0-C_6 -烷基)、 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_3-C_7 -环烷基)或 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(芳基)取代基取代;

[0063] D、E、F、G 和 H 独立地表示 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 或 $-S-$;

[0064] A 为偶氮 $-N=N-$ 、乙基、乙烯基、乙炔基、 $-NR_8C(=O)-$ 、 $NR_8S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)$

NR_8- 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_8)$
 NR_9- 、 $\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{NR}_9-$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{NOR}_9)-$ 、 $=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$ 或下式的芳基或杂芳基：

[0065]



[0066] R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地如上述所定义；

[0067] D 、 E 、 F 、 G 和 H 独立地表示碳基、氧、氮、硫或双键；

[0068] B 表示单键、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_2-$ 烷基-、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2-\text{C}_6-$ 链烯基-、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_2-\text{C}_6-$ 炔基-、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8-\text{C}_0-\text{C}_2-$ 烷基-、 $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{NR}_9-\text{S}(=\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_2-$ 烷基-、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_0-\text{C}_2-$ 烷基-、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8-\text{C}_0-\text{C}_2-$ 烷基-、 $\text{C}(=\text{NR}_8)-\text{C}_0-\text{C}_2-$ 烷基-、 $-\text{C}(=\text{NOR}_8)-\text{C}_0-\text{C}_2-$ 烷基- 或 $-\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{NR}_9-\text{C}_0-\text{C}_2-$ 烷基-；

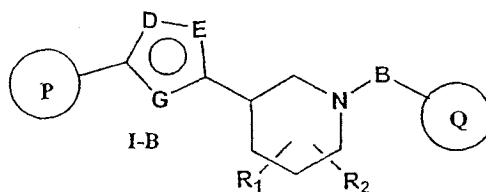
[0069] R_8 和 R_9 独立地如上述所定义；

[0070] 任意的 N 可以为 N -氧化物。

[0071] 本发明包括可能的立体异构体并且不仅包括外消旋化合物，而且还包括各对映体。

[0072] 本发明更优选的化合物为通式 I-B 的化合物或这类化合物的药物上可接受的盐、水合物或溶剂合物：

[0073]

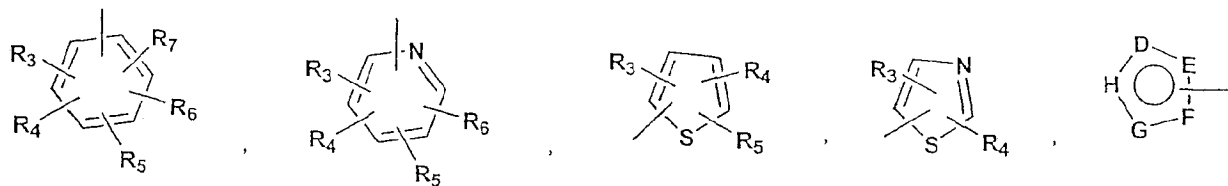


[0074] 其中：

[0075] R_1 和 R_2 独立地表示氢、 C_1-C_6- 烷基、 C_2-C_6- 链烯基、 C_2-C_6- 炔基、芳基烷基、杂芳基烷基、羟基、氨基、氨基烷基、羟基烷基、 C_1-C_6- 烷氧基，或 R_1 和 R_2 彼此可以形成 C_3-C_7- 环烷基环、羰基键 $\text{C}=\text{O}$ 或碳双键；

[0076] P 和 Q 各自独立地选择并且表示下式的环烷基、芳基或杂芳基：

[0077]



[0078] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立为氢、卤素、-CN、硝基、 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_3 - C_7 -环烷基烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -炔基、卤代 C_1 - C_6 -烷基、-杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、-OR₈、-NR₈R₉、-C(=NR₁₀)NR₈R₉、N(=NR₁₀)NR₈R₉、-NR₈COR₉、NR₈CO₂R₉、NR₈SO₂R₉、-NR₁₀CONR₈R₉、-SR₈、-S(=O)R₈、-S(=O)₂R₈、-S(=O)₂NR₈R₉、-C(=O)R₈、-C(=O)₂R₈、-C(=O)NR₈R₉、-C(=NR₈)R₉ 或 C(=NOR₈)R₉ 取代基；其中两个取代基可选地与插入的原子合并成双环杂环烷基、芳基或杂芳基环；其中每个环可选地进一步被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1 - C_6 -烷基、-O(C_0 - C_6 -烷基)、-O(C_3 - C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O(C_1 - C_3 -烷基芳基)、-O(C_1 - C_3 -烷基杂芳基)、-N(C_0 - C_6 -烷基)(C_0 - C_3 -烷基芳基)或 -N(C_0 - C_6 -烷基)(C_0 - C_3 -烷基杂芳基)基团取代；

[0079] R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立为氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_3 - C_7 -环烷基烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -炔基、卤代 C_1 - C_6 -烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1 - C_6 -烷基、-O(C_0 - C_6 -烷基)、-O(C_3 - C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C_0 - C_6 -烷基)(C_0 - C_6 -烷基)、-N(C_0 - C_6 -烷基)(C_3 - C_7 -环烷基)或 -N(C_0 - C_6 -烷基)(芳基)取代基取代；

[0080] P 和 Q 中的 D、E、F、G 和 H 独立地表示 -C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)- 或 -S-；

[0081] A 中的 D、E 和 G 独立地如上述中对 A 所定义；

[0082] B 表示单键、-C(=O)- C_0 - C_2 -烷基-、-C(=O)- C_2 - C_6 -链烯基-、-C(=O)- C_2 - C_6 -炔基-、-C(=O)-O-、-C(=O)NR₈- C_0 - C_2 -烷基-、-C(=NR₈)NR₉-S(=O)- C_0 - C_2 -烷基-、-S(=O)₂- C_0 - C_2 -烷基-、-S(=O)₂NR₈- C_0 - C_2 -烷基-、C(=NR₈)- C_0 - C_2 -烷基-、-C(=NOR₈)- C_0 - C_2 -烷基- 或 -C(=NOR₈)NR₉- C_0 - C_2 -烷基-；

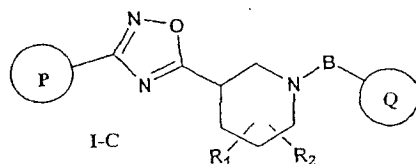
[0083] R_8 和 R_9 独立地如上述所定义；

[0084] 任意的 N 可以为 N-氧化物。

[0085] 本发明包括可能的立体异构体并且不仅包括外消旋化合物，而且还包括各对映体。

[0086] 本发明特别优选通式 I-C 的化合物或这类化合物的药物上可接受的盐、水合物或溶剂合物：

[0087]

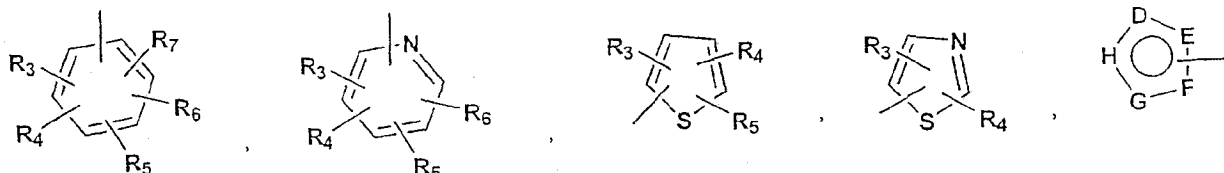


[0088] 其中：

[0089] R_1 和 R_2 独立地表示氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -炔基、芳基烷基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基，或 R_1 和 R_2 彼此可以形成羰基键 C=O 或碳双键；

[0090] P 和 Q 各自独立地选择并且表示下式的环烷基、芳基或杂芳基：

[0091]



[0092] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立为氢、卤素、-CN、硝基、 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_3 - C_7 -环烷基烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -炔基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、-杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、-OR₈、-NR₈R₉、-C(=NR₁₀)NR₈R₉、N(=NR₁₀)NR₈R₉、-NR₈COR₉、NR₈CO₂R₉、NR₈SO₂R₉、-NR₁₀CONR₈R₉、-SR₈、-S(=O)R₈、-S(=O)₂R₈、-S(=O)₂NR₈R₉、-C(=O)R₈、-C(=O)₂R₈、-C(=O)NR₈R₉、-C(=NR₈)R₉ 或 C(=NOR₈)R₉ 取代基；其中两个取代基可选地与插入的原子合并成双环杂环烷基、芳基或杂芳基环；其中每个环可选地进一步被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1 - C_6 -烷基、-O(C_0 - C_6 -烷基)、-O(C_3 - C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O(C_1 - C_3 -烷基芳基)、-O(C_1 - C_3 -烷基杂芳基)、-N(C_0 - C_6 -烷基)(C_0 - C_3 -烷基芳基)或 -N(C_0 - C_6 -烷基)(C_0 - C_3 -烷基杂芳基)基团取代；

[0093] R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立为氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_3 - C_7 -环烷基烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -炔基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1 - C_6 -烷基、-O(C_0 - C_6 -烷基)、-O(C_3 - C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C_0 - C_6 -烷基)(C_0 - C_6 -烷基)、-N(C_0 - C_6 -烷基)(C_3 - C_7 -环烷基)或 -N(C_0 - C_6 -烷基)(芳基)取代基取代；

[0094] D、E、F、G 和 H 独立地表示 -C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)- 或 -S-；

[0095] B 表示单键、-C(=O)- C_0 - C_2 -烷基-、-C(=O)- C_2 - C_6 -链烯基-、-C(=O)- C_2 - C_6 -炔基-、-C(=O)-O-、-C(=O)NR₈- C_0 - C_2 -烷基-、-C(=NR₈)NR₉-S(=O)- C_0 - C_2 -烷基-、-S(=O)₂- C_0 - C_2 -烷基-、-S(=O)₂NR₈- C_0 - C_2 -烷基-、C(=NR₈)- C_0 - C_2 -烷基-、-C(=NOR₈)- C_0 - C_2 -烷基- 或 -C(=NOR₈)NR₉- C_0 - C_2 -烷基-；

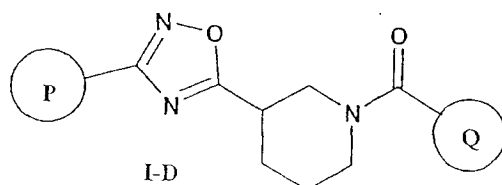
[0096] R_8 和 R_9 独立地如上述所定义；

[0097] 任意的 N 可以为 N-氧化物。

[0098] 本发明包括可能的立体异构体并且不仅包括外消旋化合物，而且还包括各对映体。

[0099] 本发明其它优选的化合物为通式 I-D 的化合物或这类化合物的药物上可接受的盐、水合物或溶剂合物；

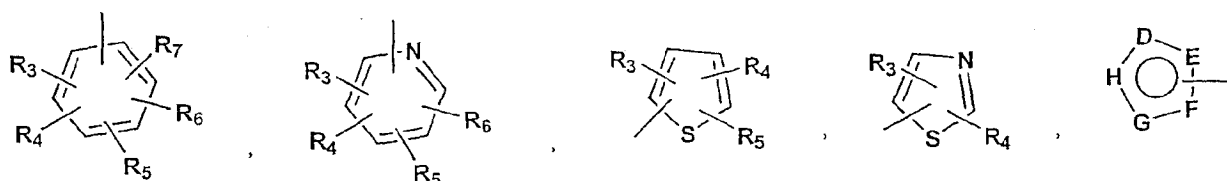
[0100]



[0101] 其中：

[0102] P 和 Q 各自独立地选择并且表示下式的环烷基、芳基或杂芳基：

[0103]



[0104] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立为氢、卤素、 $-CN$ 、硝基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基、-杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $N(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-NR_{10}CONR_8R_9$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)_2R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_8)R_9$ 或 $C(=NOR_8)R_9$ 取代基；其中两个取代基可选地与插入的原子合并成双环杂环烷基、芳基或杂芳基环；其中每个环可选地进一步被 1-5 个独立的卤素、 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷基、 $-O(C_0-C_6$ -烷基)、 $-O(C_3-C_7$ -环烷基烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-O(C_1-C_3$ -烷基芳基)、 $-O(C_1-C_3$ -烷基杂芳基)、 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_0-C_3 -烷基芳基)或 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_0-C_3 -烷基杂芳基)基团取代；

[0105] R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立为氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷基、 $-O(C_0-C_6$ -烷基)、 $-O(C_3-C_7$ -环烷基烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_0-C_6 -烷基)、 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_3-C_7 -环烷基)或 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(芳基)取代基取代；

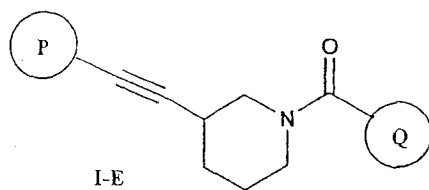
[0106] D 、 E 、 F 、 G 和 H 独立地表示 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 或 $-S-$ ；

[0107] 任意的 N 可以为 N -氧化物。

[0108] 本发明包括可能的立体异构体并且不仅包括外消旋化合物，而且还包括各对映体。

[0109] 另一个方面，本发明的化合物表示为通式 (I-E) 或其药物上可接受的盐：

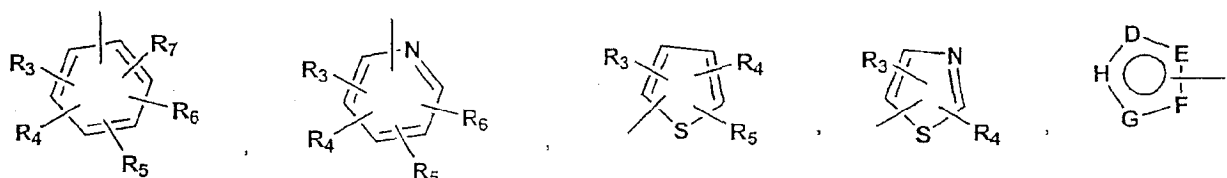
[0110]



[0111] 其中：

[0112] P 和 Q 各自独立地选择并且表示下式的环烷基、芳基或杂芳基：

[0113]



[0114] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立为氢、卤素、 $-CN$ 、硝基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基、-杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $N(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、

$\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{CONR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{SR}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})_2\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$ 或 $\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$ 取代基；其中两个取代基可选地与插入的原子合并成双环杂环烷基、芳基或杂芳基环；其中每个环可选地进一步被 1-5 个独立的卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ 烷基， $-\text{O}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-}$ 环烷基烷基)、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-}$ 烷基芳基)、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-}$ 烷基杂芳基)、 $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-}$ 烷基)($\text{C}_0\text{-C}_3\text{-}$ 烷基芳基) 或 $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-}$ 烷基)($\text{C}_0\text{-C}_3\text{-}$ 烷基杂芳基) 基团取代；

[0115] R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-}$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-}$ 环烷基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$ 链烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$ 炔基、卤代 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ 烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ 烷基， $-\text{O}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-}$ 环烷基烷基)、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-}$ 烷基)($\text{C}_0\text{-C}_6\text{-}$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-}$ 烷基)($\text{C}_3\text{-C}_7\text{-}$ 环烷基) 或 $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-}$ 烷基)(芳基) 取代基取代；

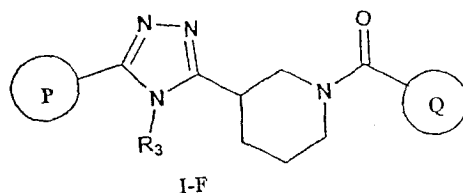
[0116] D、E、F、G 和 H 独立地表示 $-\text{C}(\text{R}_3)=$ 、 $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_3)-$ 或 $-\text{S}-$ ；

[0117] 任意的 N 可以为 N-氧化物。

[0118] 本发明包括可能的立体异构体并且不仅包括外消旋化合物，而且还包括各对映体。

[0119] 另一个方面，本发明的化合物表示为通式 (I-F) 或其药物上可接受的盐：

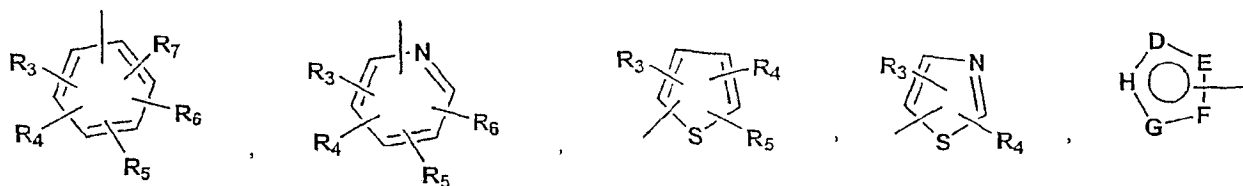
[0120]



[0121] 其中：

[0122] P 和 Q 各自独立地选择并且表示下式的环烷基、芳基或杂芳基：

[0123]



[0124] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-}$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-}$ 环烷基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$ 链烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$ 炔基、卤代 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ 烷基、 $-\text{杂芳基}$ 、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、 $-\text{OR}_8$ 、 $-\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $\text{N}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_8\text{COR}_9$ 、 $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$ 、 $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$ 、 $-\text{NR}_{10}\text{CONR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{SR}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})_2\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$ 或 $\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$ 取代基；其中两个取代基可选地与插入的原子合并成双环杂环烷基、芳基或杂芳基环；其中每个环可选地进一步被 1-5 个独立的卤素、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ 烷基， $-\text{O}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-}$ 烷基)、 $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-}$ 环烷基烷基)、 $-\text{O}(\text{芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-}$ 烷基芳基)、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-}$ 烷基杂芳基)、 $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-}$ 烷基)($\text{C}_0\text{-C}_3\text{-}$ 烷基芳基) 或 $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-}$ 烷基)($\text{C}_0\text{-C}_3\text{-}$ 烷基杂芳基) 基团取代；

[0125] R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-}$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-}$ 环烷基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-}$ 链

烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷基， $-O(C_0-C_6$ -烷基)、 $-O(C_3-C_7$ -环烷基烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_0-C_6 -烷基)、 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_3-C_7 -环烷基)或 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(芳基)取代基取代；

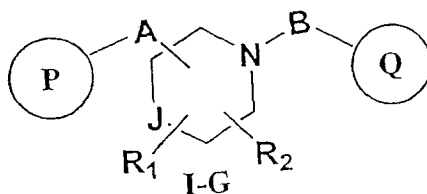
[0126] D、E、F、G 和 H 独立地表示 $-C(R_3) =$ 、 $-C(R_3) = C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N =$ 、 $-N(R_3)-$ 或 $-S-$ ；

[0127] 任意的 N 可以为 N-氧化物。

[0128] 本发明包括可能的立体异构体并且不仅包括外消旋化合物，而且还包括各对映体。

[0129] 本发明的另一个方面为通式 I-G 的化合物：

[0130]

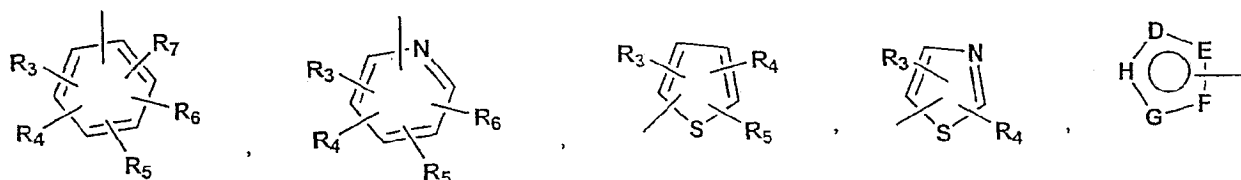


[0131] 其中：

[0132] R_1 和 R_2 独立地表示氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基烷基、杂芳基烷基、羟基、氨基、氨基烷基、羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基，或 R_1 和 R_2 彼此可以形成 C_3-C_7 -环烷基环、羰基键 $C=O$ 或碳双键；

[0133] P 和 Q 各自独立地选择并且表示下式的环烷基、芳基或杂芳基：

[0134]



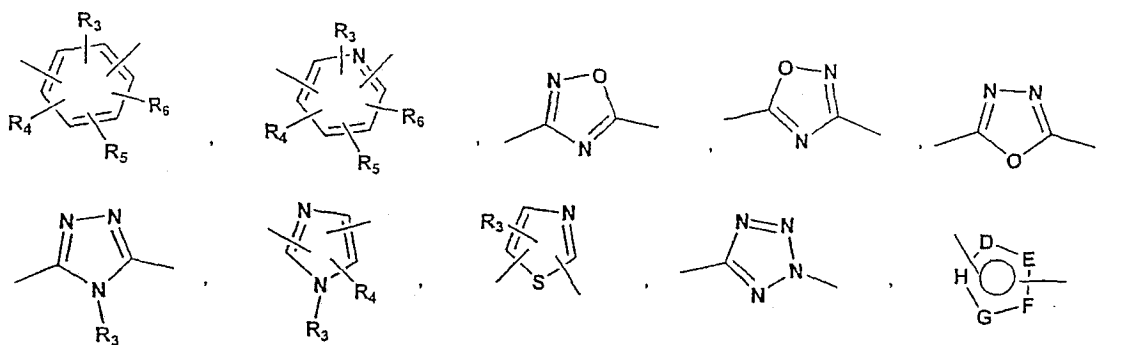
[0135] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立为氢、卤素、 $-CN$ 、硝基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基、-杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $N(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-NR_{10}CONR_8R_9$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)_2R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_8)R_9$ 或 $C(=NOR_8)R_9$ 取代基；其中两个取代基可选地与插入的原子合并成双环芳基或杂芳基环；其中每个环可选地进一步被 1-5 个独立的卤素、 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷基， $-O(C_0-C_6$ -烷基)、 $-O(C_3-C_7$ -环烷基烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-O(C_1-C_3$ -烷基芳基)、 $-O(C_1-C_3$ -烷基杂芳基)、 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_0-C_3 -烷基芳基)或 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_0-C_3 -烷基杂芳基)基团取代；

[0136] R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立为氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、 $-CN$ 、 C_1-C_6 -烷基， $-O(C_0-C_6$ -烷基)、 $-O(C_3-C_7$ -环烷基烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_0-C_6 -烷基)、 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_3-C_7 -环烷基)或 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(芳基)取代基取代；

[0137] D、E、F、G 和 H 独立地表示 $-C(R_3) =$ 、 $-C(R_3) = C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N =$ 、 $-N(R_3)-$ 或 $-S-$ ；

[0138] A 为偶氮 $-N = N-$ 、乙基、乙烯基、乙炔基、 $-NR_8C(=O)-$ 、 $NR_8S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)NR_8-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR_8-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)NR_9-$ 、 $C(=NOR_8)NR_9-$ 、 $-NR_8C(=NOR_9)-$ 、 $=N-O-$ 、 $-O-N = CH-$ 或下式的芳基或杂芳基：

[0139]



[0140] R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地如上述所定义；

[0141] D、E、F、G 和 H 独立地如上述 A 中所定义；

[0142] B 表示单键、 $-C(=O)-C_0-C_2-$ 烷基、 $-C(=O)-C_2-C_6-$ 链烯基、 $-C(=O)-C_2-C_6-$ 炔基、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)NR_8-C_0-C_2-$ 烷基、 $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-C_0-C_2-$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_0-C_2-$ 烷基、 $-S(=O)_2NR_8-C_0-C_2-$ 烷基、 $C(=NR_8)-C_0-C_2-$ 烷基、 $-C(=NOR_8)-C_0-C_2-$ 烷基 或 $-C(=NOR_8)NR_9-C_0-C_2-$ 烷基；

[0143] R_8 和 R_9 独立地如上述所定义；

[0144] J 表示 $-C(R_{11}, R_{12})$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_{11})-$ 或 $-S-$ ；

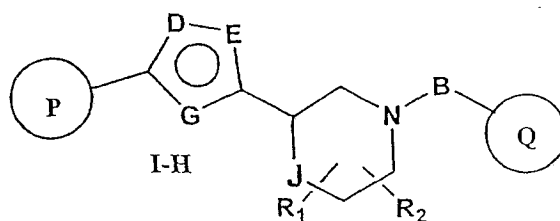
[0145] R_{11} 、 R_{12} 独立为氢、 C_1-C_6- 烷基、 C_3-C_6- 环烷基、 C_3-C_7- 环烷基烷基、 C_2-C_6- 链烯基、 C_2-C_6- 炔基、卤代 $-C_1-C_6-$ 烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、 $-CN$ 、 C_1-C_6- 烷基、 $-O(C_0-C_6-$ 烷基)、 $-O(C_3-C_7-$ 环烷基烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_0-C_6-$ 烷基) (C_0-C_6- 烷基)、 $-N(C_0-C_6-$ 烷基) (C_3-C_7- 环烷基) 或 $-N(C_0-C_6-$ 烷基) (芳基) 取代基取代；

[0146] 任意的 N 可以为 N-氧化物。

[0147] 本发明包括可能的立体异构体并且不仅包括外消旋化合物，而且还包括各对映体。

[0148] 本发明的一个实施方案为通式 I-H 的化合物：

[0149]

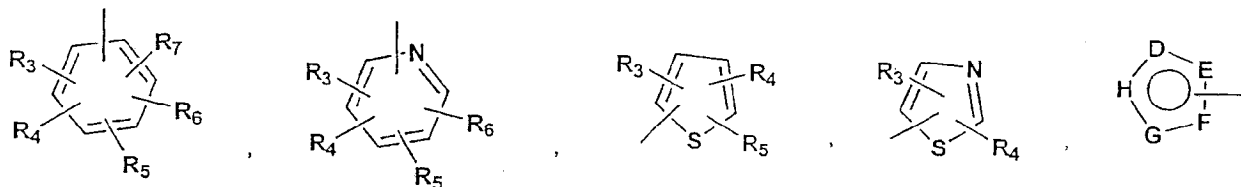


[0150] 其中：

[0151] R_1 和 R_2 独立地表示氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基烷基、杂芳基烷基、羟基、氨基、氨基烷基、羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基，或 R_1 和 R_2 彼此可以形成 C_3-C_7 -环烷基环、羰基键 $C=O$ 或碳双键；

[0152] P 和 Q 各自独立地选择并且表示下式的环烷基、芳基或杂芳基：

[0153]



[0154] R_3, R_4, R_5, R_6 和 R_7 独立为氢、卤素、-CN、硝基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基、-杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、 $-OR_8$ 、 $-NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $N(=NR_{10})NR_8R_9$ 、 $-NR_8COR_9$ 、 $NR_8CO_2R_9$ 、 $NR_8SO_2R_9$ 、 $-NR_{10}CONR_8R_9$ 、 $-SR_8$ 、 $-S(=O)R_8$ 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NR_8R_9$ 、 $-C(=O)R_8$ 、 $-C(=O)_2R_8$ 、 $-C(=O)NR_8R_9$ 、 $-C(=NR_8)R_9$ 或 $C(=NOR_8)R_9$ 取代基；其中两个取代基可选地与插入的原子合并成双环芳基或杂芳基环；其中每个环可选地进一步被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1-C_6 -烷基、 $-O(C_0-C_6$ -烷基)、 $-O(C_3-C_7$ -环烷基烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-O(C_1-C_3$ -烷基芳基)、 $-O(C_1-C_3$ -烷基杂芳基)、 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_0-C_3 -烷基芳基)或 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_0-C_3 -烷基杂芳基)基团取代；

[0155] R_8, R_9, R_{10} 各自独立为氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1-C_6 -烷基、 $-O(C_0-C_6$ -烷基)、 $-O(C_3-C_7$ -环烷基烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_0-C_6 -烷基)、 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_3-C_7 -环烷基)或 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(芳基)取代基取代；

[0156] P 和 Q 中的 D、E、F、G 和 H 独立地表示 $-C(R_3)=$ 、 $-C(R_3)=C(R_4)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-O-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R_3)-$ 或 $-S-$ ；

[0157] A 中的 D、E 和 G 如上述 A 中所定义；

[0158] B 表示单键、 $-C(=O)-C_0-C_2$ -烷基-、 $-C(=O)-C_2-C_6$ -链烯基-、 $-C(=O)-C_2-C_6$ -炔基-、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C(=O)NR_8-C_0-C_2$ -烷基-、 $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-C_0-C_2$ -烷基-、 $-S(=O)_2-C_0-C_2$ -烷基-、 $-S(=O)_2NR_8-C_0-C_2$ -烷基-、 $C(=NR_8)-C_0-C_2$ -烷基-、 $-C(=NOR_8)-C_0-C_2$ -烷基- 或 $-C(=NOR_8)NR_9-C_0-C_2$ -烷基-；

[0159] R_8 和 R_9 如上述所定义；

[0160] J 表示 $-C(R_{11}, R_{12})$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_{11})-$ 或 $-S-$ ；

[0161] R_{11}, R_{12} 独立为氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1-C_6 -烷基、 $-O(C_0-C_6$ -烷基)、 $-O(C_3-C_7$ -环烷基烷基)、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (杂芳基)、 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_0-C_6 -烷基)、 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(C_3-C_7 -环烷基)或 $-N(C_0-C_6$ -烷基)(芳基)取代基取代；

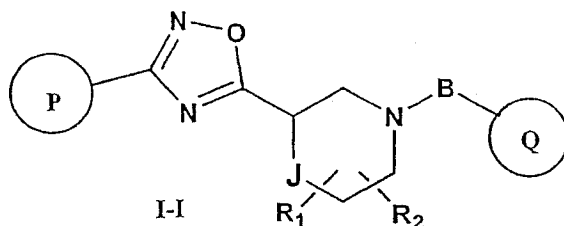
[0162] 任意的 N 可以为 N-氧化物。

[0163] 本发明包括可能的立体异构体并且不仅包括外消旋化合物，而且还包括各对映

体。

[0164] 本发明的一个实施方案包括通式 I-I 的化合物：

[0165]

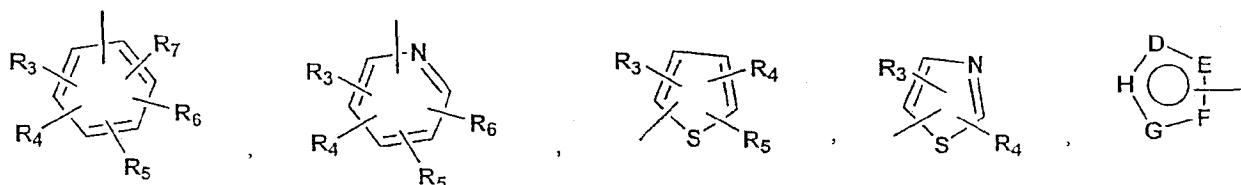


[0166] 其中：

[0167] R_1 和 R_2 独立地表示氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、芳基烷基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、 C_1-C_6 -烷氧基，或 R_1 和 R_2 彼此可以形成羰基键 $C=O$ 或碳双键；

[0168] P 和 Q 各自独立地选择并且表示下式的环烷基、芳基或杂芳基：

[0169]



[0170] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立为氢、卤素、-CN、硝基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代 C_1-C_6 -烷基、-杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、-OR₈、-NR₈R₉、-C(=NR₁₀)NR₈R₉、N(=NR₁₀)NR₈R₉、-NR₈COR₉、NR₈CO₂R₉、NR₈SO₂R₉、-NR₁₀CONR₈R₉、-SR₈、-S(=O)R₈、-S(=O)₂R₈、-S(=O)₂NR₈R₉、-C(=O)R₈、-C(=O)₂R₈、-C(=O)NR₈R₉、-C(=NR₈)R₉ 或 C(=NOR₈)R₉ 取代基；其中两个取代基可选地与插入的原子合并成双环芳基或杂芳基环；其中每个环可选地进一步被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1-C_6 -烷基、-O(C_0-C_6 -烷基)、-O(C_3-C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O(C_1-C_3 -烷基芳基)、-O(C_1-C_3 -烷基杂芳基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_3 -烷基芳基) 或 -N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_3 -烷基杂芳基) 基团取代；

[0171] R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立为氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代 C_1-C_6 -烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1-C_6 -烷基、-O(C_0-C_6 -烷基)、-O(C_3-C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_6 -烷基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_3-C_7 -环烷基) 或 -N(C_0-C_6 -烷基)(芳基) 取代基取代；

[0172] D、E、F、G 和 H 独立地表示 -C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)- 或 -S-；

[0173] B 表示单键、-C(=O)- C_0-C_2 -烷基-、-C(=O)- C_2-C_6 -链烯基-、-C(=O)- C_2-C_6 -炔基-、-C(=O)-O-、-C(=O)NR₈- C_0-C_2 -烷基-、-C(=NR₈)NR₉-S(=O)- C_0-C_2 -烷基-、-S(=O)₂- C_0-C_2 -烷基-、-S(=O)₂NR₈- C_0-C_2 -烷基-、C(=NR₈)- C_0-C_2 -烷基-、-C(=NOR₈)- C_0-C_2 -烷基- 或 -C(=NOR₈)NR₉- C_0-C_2 -烷基-；

[0174] R_8 和 R_9 独立地如上述所定义；

[0175] J 表示 -C(R₁₁, R₁₂)-、-O-、-N(R₁₁)- 或 -S-；

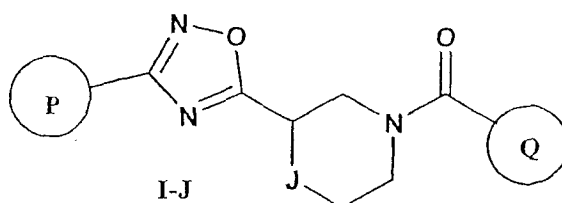
[0176] R_{11} 、 R_{12} 独立为氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_3 - C_7 -环烷基烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -炔基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1 - C_6 -烷基、-O(C_0 - C_6 -烷基)、-O(C_3 - C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C_0 - C_6 -烷基)(C_0 - C_6 -烷基)、-N(C_0 - C_6 -烷基)(C_3 - C_7 -环烷基)或 -N(C_0 - C_6 -烷基)(芳基)取代基取代；

[0177] 任意的 N 可以为 N-氧化物。

[0178] 本发明包括可能的立体异构体并且不仅包括外消旋化合物，而且还包括各对映体。

[0179] 本发明的一个实施方案包括通式 I-J 的化合物：

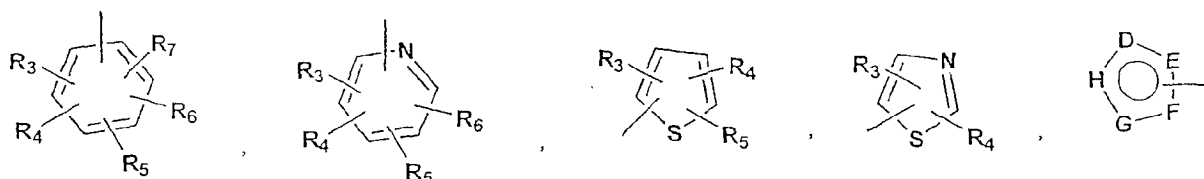
[0180]



[0181] 其中：

[0182] P 和 Q 各自独立地选择并且表示下式的环烷基、芳基或杂芳基：

[0183]



[0184] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立为氢、卤素、-CN、硝基、 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_3 - C_7 -环烷基烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -炔基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、-杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、-OR₈、-NR₈R₉、-C(=NR₁₀)NR₈R₉、N(=NR₁₀)NR₈R₉、-NR₈COR₉、NR₈CO₂R₉、NR₈SO₂R₉、-NR₁₀CONR₈R₉、-SR₈、-S(=O)R₈、-S(=O)₂R₈、-S(=O)₂NR₈R₉、-C(=O)R₈、-C(=O)₂R₈、-C(=O)NR₈R₉、-C(=NR₈)R₉ 或 C(=NOR₈)R₉ 取代基；其中两个取代基可选地与插入的原子合并成双环芳基或杂芳基环；其中每个环可选地进一步被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1 - C_6 -烷基、-O(C_0 - C_6 -烷基)、-O(C_3 - C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O(C_1 - C_3 -烷基芳基)、-O(C_1 - C_3 -烷基杂芳基)、-N(C_0 - C_6 -烷基)(C_0 - C_6 -烷基芳基)或 -N(C_0 - C_6 -烷基)(C_0 - C_3 -烷基杂芳基)基团取代；

[0185] R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立为氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_3 - C_7 -环烷基烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -炔基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1 - C_6 -烷基、-O(C_0 - C_6 -烷基)、-O(C_3 - C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C_0 - C_6 -烷基)(C_0 - C_6 -烷基)、-N(C_0 - C_6 -烷基)(C_3 - C_7 -环烷基)或 -N(C_0 - C_6 -烷基)(芳基)取代基取代；

[0186] D、E、F、G 和 H 独立地表示 -C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)- 或 -S-；

[0187] J 表示 -C(R₁₁, R₁₂)、-O-、-N(R₁₁)- 或 -S-；

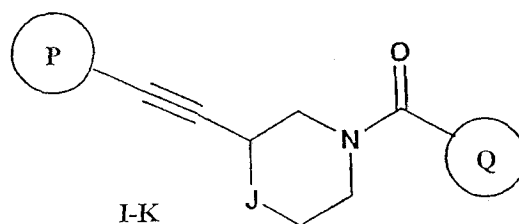
[0188] R_{11} 、 R_{12} 独立为氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_3 - C_7 -环烷基烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -炔基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1 - C_6 -烷基、-O(C_0 - C_6 -烷基)、-O(C_3 - C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C_0 - C_6 -烷基)(C_0 - C_6 -烷基)、-N(C_0 - C_6 -烷基)(C_3 - C_7 -环烷基)或 -N(C_0 - C_6 -烷基)(芳基)取代基取代；

[0189] 任意的 N 可以为 N-氧化物。

[0190] 本发明包括可能的立体异构体并且不仅包括外消旋化合物，而且还包括各对映体。

[0191] 本发明的一个实施方案包括通式 I-K 的化合物：

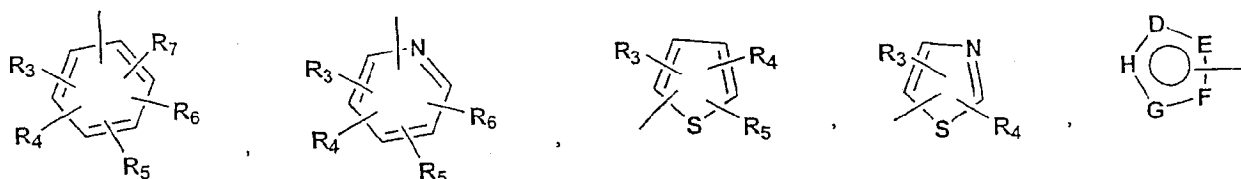
[0192]



[0193] 其中：

[0194] P 和 Q 各自独立地选择并且表示下式的环烷基、芳基或杂芳基：

[0195]



[0196] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立为氢、卤素、-CN、硝基、 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_3 - C_7 -环烷基烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -炔基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、-杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、-OR₈、-NR₈R₉、-C(=NR₁₀)NR₈R₉、N(=NR₁₀)NR₈R₉、-NR₈COR₉、NR₈CO₂R₉、NR₈SO₂R₉、-NR₁₀CONR₈R₉、-SR₈、-S(=O)R₈、-S(=O)₂R₈、-S(=O)₂NR₈R₉、-C(=O)R₈、-C(=O)₂R₈、-C(=O)NR₈R₉、-C(=NR₈)R₉ 或 C(=NOR₈)R₉ 取代基；其中两个取代基可选地与插入的原子合并成双环芳基或杂芳基环；其中每个环可选地进一步被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1 - C_6 -烷基、-O(C_0 - C_6 -烷基)、-O(C_3 - C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O(C_1 - C_3 -烷基芳基)、-O(C_1 - C_3 -烷基杂芳基)、-N(C_0 - C_6 -烷基)(C_0 - C_3 -烷基芳基)或 -N(C_0 - C_6 -烷基)(C_0 - C_3 -烷基杂芳基)基团取代；

[0197] R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立为氢、 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_3 - C_7 -环烷基烷基、 C_2 - C_6 -链烯基、 C_2 - C_6 -炔基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1 - C_6 -烷基、-O(C_0 - C_6 -烷基)、-O(C_3 - C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C_0 - C_6 -烷基)(C_0 - C_6 -烷基)、-N(C_0 - C_6 -烷基)(C_3 - C_7 -环烷基)或 -N(C_0 - C_6 -烷基)(芳基)取代基取代；

[0198] D、E、F、G 和 H 独立地表示 -C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)- 或 -S-；

[0199] J 表示 -C(R₁₁, R₁₂)、-O-、-N(R₁₁)- 或 -S-；

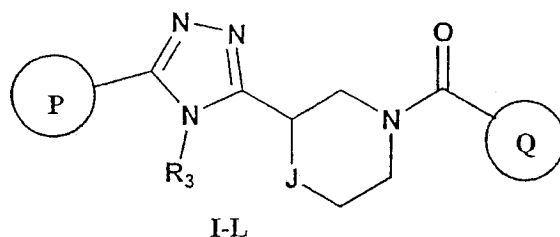
[0200] R_{11} 、 R_{12} 独立为氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1-C_6 -烷基、-O(C_6-C_6 -烷基)、-O(C_3-C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_6 -烷基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_3-C_7 -环烷基)或 -N(C_0-C_6 -烷基)(芳基)取代基取代；

[0201] 任意的 N 可以为 N-氧化物。

[0202] 本发明包括可能的立体异构体并且不仅包括外消旋化合物，而且还包括各对映体。

[0203] 本发明的一个实施方案包括通式 I-L 的化合物：

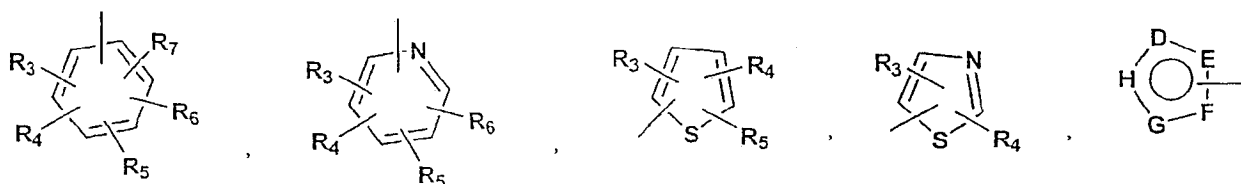
[0204]



[0205] 其中：

[0206] P 和 Q 各自独立地选择并且表示下式的环烷基、芳基或杂芳基：

[0207]



[0208] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立为氢、卤素、-CN、硝基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代- C_1-C_6 -烷基、-杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、-OR₈、-NR₈R₉、-C(=NR₁₀)NR₈R₉、N(=NR₁₀)NR₈R₉、-NR₈COR₉、NR₈CO₂R₉、NR₈SO₂R₉、-NR₁₀CONR₈R₉、-SR₈、-S(=O)R₈、-S(=O)₂R₈、-S(=O)₂NR₈R₉、-C(=O)R₈、-C(=O)₂R₈、-C(=O)NR₈R₉、-C(=NR₈)R₉ 或 C(=NOR₈)R₉ 取代基；其中两个取代基可选地与插入的原子合并成双环芳基或杂芳基环；其中每个环可选地进一步被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1-C_6 -烷基、-O(C_0-C_6 -烷基)、-O(C_3-C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O(C_1-C_3 -烷基芳基)、-O(C_1-C_3 -烷基杂芳基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_3 -烷基芳基)或 -N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_3 -烷基杂芳基)基团取代；

[0209] R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立为氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1-C_6 -烷基、-O(C_0-C_6 -烷基)、-O(C_3-C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_6 -烷基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_3-C_7 -环烷基)或 -N(C_0-C_6 -烷基)(芳基)取代基取代；

[0210] D、E、F、G 和 H 独立地表示 -C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)- 或 -S-；

[0211] J 表示 -C(R₁₁, R₁₂)、-O-、-N(R₁₁)- 或 -S-；

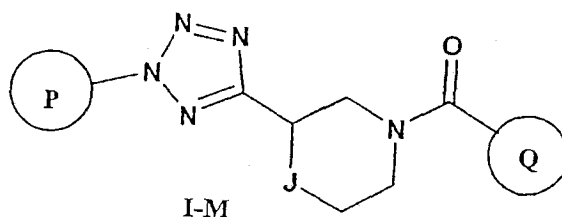
[0212] R_{11} 、 R_{12} 独立为氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1-C_6 -烷基、-O(C_0-C_6 -烷基)、-O(C_3-C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_6 -烷基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_3-C_7 -环烷基)或 -N(C_0-C_6 -烷基)(芳基)取代基取代；

[0213] 任意的 N 可以为 N-氧化物。

[0214] 本发明包括可能的立体异构体并且不仅包括外消旋化合物，而且还包括各对映体。

[0215] 本发明的一个实施方案包括通式 I-M 的化合物：

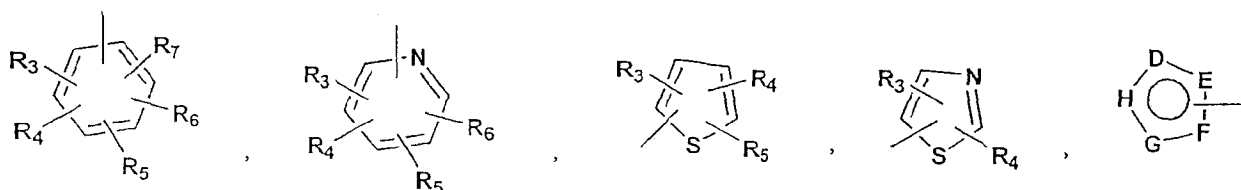
[0216]



[0217] 其中：

[0218] P 和 Q 各自独立地选择并且表示下式的环烷基、芳基或杂芳基：

[0219]



[0220] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立为氢、卤素、-CN、硝基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代- C_1-C_6 -烷基、-杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、-OR₈、-NR₈R₉、-C(=NR₁₀)NR₈R₉、N(=NR₁₀)NR₈R₉、-NR₈COR₉、NR₈CO₂R₉、NR₈SO₂R₉、-NR₁₀CONR₈R₉、-SR₈、-S(=O)R₈、-S(=O)₂R₈、-S(=O)₂NR₈R₉、-C(=O)R₈、-C(=O)₂R₈、-C(=O)NR₈R₉、-C(=NR₈)R₉ 或 C(=NOR₈)R₉ 取代基；其中两个取代基可选地与插入的原子合并成双环芳基或杂芳基环；其中每个环可选地进一步被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1-C_6 -烷基、-O(C_0-C_6 -烷基)、-O(C_3-C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O(C_1-C_3 -烷基芳基)、-O(C_1-C_3 -烷基杂芳基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_3 -烷基芳基)或 -N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_3 -烷基杂芳基)基团取代；

[0221] R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立为氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1-C_6 -烷基、-O(C_0-C_6 -烷基)、-O(C_3-C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_6 -烷基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_3-C_7 -环烷基)或 -N(C_0-C_6 -烷基)(芳基)取代基取代；

[0222] D、E、F、G 和 H 独立地表示 -C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)- 或 -S-；

[0223] J 表示 -C(R₁₁, R₁₂)、-O-、-N(R₁₁)- 或 -S-；

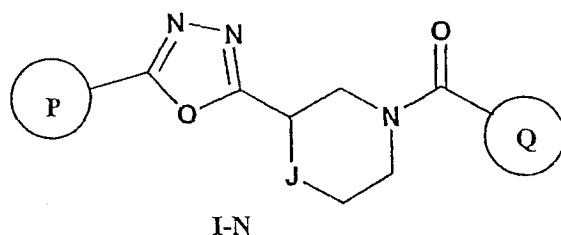
[0224] R_{11} 、 R_{12} 独立为氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1-C_6 -烷基、-O(C_0-C_6 -烷基)、-O(C_3-C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_6 -烷基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_3-C_7 -环烷基)或 -N(C_0-C_6 -烷基)(芳基)取代基取代；

[0225] 任意的 N 可以为 N-氧化物。

[0226] 本发明包括可能的立体异构体并且不仅包括外消旋化合物，而且还包括各对映体。

[0227] 本发明的一个实施方案包括通式 I-N 的化合物：

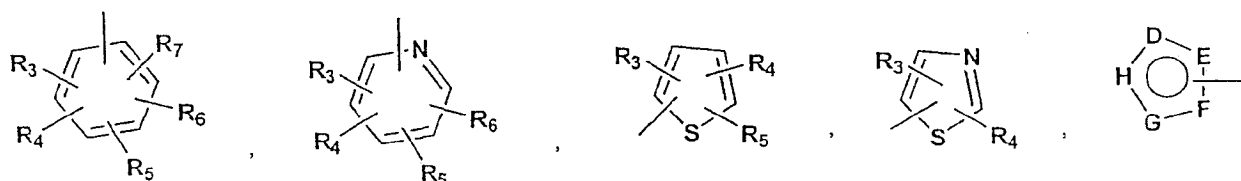
[0228]



[0229] 其中：

[0230] P 和 Q 各自独立地选择并且表示下式的环烷基、芳基或杂芳基：

[0231]



[0232] R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 独立为氢、卤素、-CN、硝基、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代- C_1-C_6 -烷基、-杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基、芳基、-OR₈、-NR₈R₉、-C(=NR₁₀)NR₈R₉、N(=NR₁₀)NR₈R₉、-NR₈COR₉、NR₈CO₂R₉、NR₈SO₂R₉、-NR₁₀CONR₈R₉、-SR₈、-S(=O)R₈、-S(=O)₂R₈、-S(=O)₂NR₈R₉、-C(=O)R₈、-C(=O)₂R₈、-C(=O)NR₈R₉、-C(=NR₈)R₉ 或 C(=NOR₈)R₉ 取代基；其中两个取代基可选地与插入的原子合并成双环芳基或杂芳基环；其中每个环可选地进一步被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1-C_6 -烷基、-O(C_0-C_6 -烷基)、-O(C_3-C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-O(C_1-C_3 -烷基芳基)、-O(C_1-C_3 -烷基杂芳基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_3 -烷基芳基)或 -N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_3 -烷基杂芳基)基团取代；

[0233] R_8 、 R_9 、 R_{10} 各自独立为氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1-C_6 -烷基、-O(C_0-C_6 -烷基)、-O(C_3-C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_6 -烷基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_3-C_7 -环烷基)或 -N(C_0-C_6 -烷基)(芳基)取代基取代；

[0234] D、E、F、G 和 H 独立地表示 -C(R₃)=、-C(R₃)=C(R₄)-、-C(=O)-、-C(=S)-、-O-、-N=、-N(R₃)- 或 -S-；

[0235] J 表示 -C(R₁₁, R₁₂)、-O-、-N(R₁₁)- 或 -S-；

[0236] R_{11} 、 R_{12} 独立为氢、 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_7 -环烷基烷基、 C_2-C_6 -链烯基、 C_2-C_6 -炔基、卤代- C_1-C_6 -烷基、杂芳基、杂芳基烷基、芳基烷基或芳基；它们中任意一个可选地被 1-5 个独立的卤素、-CN、 C_1-C_6 -烷基、-O(C_0-C_6 -烷基)、-O(C_3-C_7 -环烷基烷基)、-O(芳基)、-O(杂芳基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_0-C_6 -烷基)、-N(C_0-C_6 -烷基)(C_3-C_7 -环烷基)或 -N(C_0-C_6 -烷基)(芳基)取代基取代；

[0237] 任意的 N 可以为 N-氧化物。

[0238] 本发明包括可能的立体异构体并且不仅包括外消旋化合物，而且还包括各对映体。

[0239] 特别优选的化合物为：

[0240] (4-氟-苯基)-[3-(4-氟-苯基乙炔基)-哌啶-1-基]-甲酮；

[0241] (4-氟-苯基)-{3-[5-(4-氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

[0242] (S)-(4-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

[0243] (S)-(噁吩-2-基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

[0244] {(S)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-甲基-2-吡嗪-2-基-噁唑-5-基)-甲酮；

[0245] (2,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

[0246] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3,4,5-三氟-苯基)-甲酮；

[0247] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-吡啶-2-基-噁吩-2-基)-甲酮；

[0248] 环戊基-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

[0249] (3,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

[0250] 苯并噁唑-6-基-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

[0251] (3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-{(S)-3-[3-(4-(氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基)-甲酮；

[0252] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2,4,6-三氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

[0253] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮；

[0254] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌

啉-1-基]-甲酮；

[0255] {(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啉-1-基}-(4-氟-苯基)-甲酮；

[0256] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-对甲苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啉-1-基]-甲酮；

[0257] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啉-1-基}-甲酮；

[0258] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啉-1-基]-甲酮；

[0259] (4-氟-苯基)-{3-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-哌啉-1-基}-甲酮；

[0260] (2-氟-苯基)-{(S)-3-[2-(3,4-二氟-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啉-1-基]-甲酮；

[0261] (4-氟-苯基)-{2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吗啉-4-基}-甲酮；

[0262] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啉-1-基}-噻吩-3-基-甲酮；

[0263] (4-氟-苯基)-[3-(5-苯基-四唑-2-基)-哌啉-1-基]-甲酮；

[0264] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啉-1-基]-甲酮；

[0265] (3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啉-1-基]-甲酮；

[0266] {3-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啉-1-基}-苯基-甲酮；

[0267] {3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啉-1-基}-苯基-甲酮；

[0268] (4-氟-苯基)-[3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啉-1-基]-甲酮；

[0269] (3-氟-苯基)-[3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啉-1-基]-甲酮；

[0270] (4-氟-苯基)-{3-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啉-1-基}-甲酮；

[0271] (3-氟-苯基)-3-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啉-1-基}-甲酮；

[0272] (4-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啉-1-基}-甲酮；

[0273] (3-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啉-1-基}-甲酮；

[0274] (R)-(4-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌

啶-1-基}-甲酮；

[0275] (4-氟-苯基)-{3-[5-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

[0276] (4-氟-苯基)-{3-[5-(4-氟-苯基)-4-甲基-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

[0277] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮；

[0278] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲酮；

[0279] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-[1,2,3]噻二唑-4-基-甲酮；

[0280] 苯并噻唑-2-基-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

[0281] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-异噁唑-3-基)-甲酮；

[0282] (1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

[0283] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-三氟甲基-苯基)-甲酮；

[0284] 4-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羰基}-苄腈；

[0285] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-异噁唑-5-基-甲酮；

[0286] (3-氯-4-氟-苯基)-(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

[0287] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-苯基-2H-吡唑-3-基)-甲酮；

[0288] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-2-苯基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲酮；

[0289] (4-氟-3-甲基-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮；

[0290] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-甲基-噻吩-2-基)-甲酮；

[0291] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-甲酮；

[0292] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-噻唑-2-基-甲酮；

- [0293] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-甲基-噁唑-5-基)-甲酮；
- [0294] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-甲酮；
- [0295] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(1H-吡啶-5-基)-甲酮；
- [0296] 2-(4-氟-苯基)-1-[(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基]-乙酮；
- [0297] 3-(4-氟-苯基)-1-[(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基]-丙-1-酮；
- [0298] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-异喹啉-3-基-甲酮；
- [0299] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-喹喔啉-6-基-甲酮；
- [0300] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-苯并咪唑-6-基-甲酮；
- [0301] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-萘-1-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮；
- [0302] {(S)-3-[3-(2,6-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-氟-苯基)-甲酮；
- [0303] (4-氟-苯基)-[(S)-3-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基]-甲酮；
- [0304] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-萘-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮；
- [0305] (4-氟-苯基)-{3-[5-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-哌啶-1-基}-甲酮；
- [0306] (4-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-4-甲基-哌嗪-1-基}-甲酮；
- [0307] (S)-1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧酸(4-氟-苯基)-酰胺；
- [0308] (S)-1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧酸(4-氟-苯基)-甲基-酰胺；
- [0309] (E)-3-(4-氟-苯基)-1-[(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基]-丙烯酮；
- [0310] 1-(4-[(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羰基]-哌啶-1-基)-乙酮；
- [0311] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-咪唑-1-基-苯基)-甲酮；

[0312] (4-氟-苯基)-(S)-3-[3-(4-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

[0313] (3,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮。

[0314] 通式 I 的其它解说性化合物如下所列:

[0315] (4-氟苯基)(3-(5-(4-氟苯基)异噁唑-3-基)哌啶-1-基)甲酮;

[0316] (4-氟苯基)(3-(5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮;

[0317] (4-氟苯基)(3-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲酮;

[0318] (4-氟苯基)(3-(4-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲酮;

[0319] N-(1-(4-氟苯甲酰基)哌啶-3-基)-4-氟苯甲酰胺;

[0320] (2-氟-苯基)-{3-[2-(4-氟-苯基)-噁唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

[0321] (2-氟-苯基)-{3-[5-(4-氟-苯基)-噁唑-2-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

[0322] (2-氟-苯基)-{3-[5-(4-氟-苯基)-噁唑-2-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

[0323] (2-氟-苯基)-{3-[2-(4-氟-苯基)-噁唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

[0324] (2-氟-苯基)-{3-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

[0325] (2-氟-苯基)-{3-[5-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

[0326] (2-氟苯基)(3-(5-(4-氟苯基)异噁唑-3-基)哌啶-1-基)甲酮;

[0327] (2-氟苯基)(3-(5-(4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮;

[0328] (2-氟苯基)(3-(4-(4-氟苯基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲酮;

[0329] (2-氟苯基)(3-(4-(4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲酮;

[0330] N-(1-(4-氟苯甲酰基)哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺;

[0331] (2-氟-苯基)-{3-[2-(3,4-氟-苯基)-噁唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

[0332] (2-氟-苯基)-{3-[5-(3,4-二氟-苯基)-噁唑-2-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

[0333] (2-氟-苯基)-{3-[5-(3,4-氟-苯基)-噁唑-2-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

[0334] (2-氟-苯基)-{3-[2-(3,4-氟-苯基)-噁唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

[0335] (2-氟-苯基)-{3-[5-(3,4-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

[0336] (2-氟-苯基)-{3-[5-(3,4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-3-基]-哌啶-1-基}-甲酮;

[0337] (2-氟苯基)(3-(5-(3,4-氟苯基)异噁唑-3-基)哌啶-1-基)甲酮;

[0338] (2-氟苯基)(3-(5-(3,4-氟苯基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)甲酮;

[0339] (2-氟苯基)(3-(4-(3,4-氟苯基)-1H-咪唑-1-基)哌啶-1-基)甲酮;

[0340] (2-氟苯基)(3-(4-(3,4-氟苯基)-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)甲酮;

[0341] N-(1-(3,4-氟苯甲酰基)哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺。

[0342] 本发明涉及通式 (I) 化合物的药物上可接受的酸加成盐或药物上可接受的载体

或赋形剂。

[0343] 本发明涉及治疗或预防哺乳动物,包括人的疾病的方法,所述疾病的治疗或预防受到 mGLUR5 别构调节剂且特别是正别构调节剂的神经调节作用的影响或促进。

[0344] 本发明涉及用于治疗或预防外周和中枢神经系统疾病的方法,所述的疾病选自下列疾病组成的组:耐受性或依赖性;焦虑;抑郁症;精神病性疾病,诸如精神病;炎性痛或神经病性疼痛;记忆障碍;阿尔茨海默病;局部缺血;药物滥用和成瘾。

[0345] 本发明涉及药物组合物,它们提供了约 0.01-1000mg 活性组分/单位剂量。可以通过任意合适的途径给予这些组合物。例如,胶囊等形式的口服给药...,注射用溶液形式的非肠道给药, ointments 或洗剂形式的局部给药,眼药水形式的眼部给药;栓剂形式的直肠给药。

[0346] 可以通过本领域中的常规方法制备本发明的药物制剂;所用药物组合物的性质取决于所需的给药途径。总每日剂量通常在约 0.05-2000mg 的范围。

[0347] 合成方法

[0348] 可以通过部分如下列合成方案中所述的有机合成领域公知的方法制备通式 I 的化合物。在下述所有方案中,可以充分理解对敏感性或反应性基团使用保护基,如果必要,按照一般化学原理使用保护基。按照有机合成中的标准方法操纵保护基 (T. W. Green 和 P. G. M. Wuts (1991) 《有机合成中的保护基》(Protecting Groups in Organic Synthesis), John Wiley et Sons)。使用本领域技术人员易于显而易见的方法在化合物合成的适宜阶段除去这些基团。方法和反应条件的选择及其实施的次序应与通式 I 化合物的制备一致。

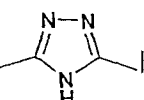
[0349] 可以将通式 I 的化合物表示为对映体的混合物,可以将它们拆分成各个纯的 R- 或 S- 对映体。例如,如果需要通式 I 化合物的特定对映体,那么可以通过不对称合成或通过使用手性助剂衍生来制备它,其中将所得非对映体混合物分离并且裂解辅助基团而得到纯的所需对映体。或者,如果分子含有碱性官能基,诸如氨基,或酸性官能基,诸如羧基,那么可以通过从各种溶剂中分级结晶通式 I 化合物与光活性酸的盐或通过文献中公知的其它方法,例如手性柱色谱法便利地进行这种拆分。

[0350] 可以通过如 E. L. Eliel, S. H. Wilen 和 L. N. Mander (1984) 在《有机化合物的立体化学》(Stereochemistry of Organic Compounds), Wiley-Interscience 中所述的本领域中公知的任意合适方法对终产物、中间体或原料进行拆分。

[0351] 可以使用本领域众所周知的合成途径制备通式 I 的许多杂环化合物,其中 A 为杂芳族基团 (A. R. Katritzky A. R. 和 C. W. Rees (1984) 《综合杂环化学》(Comprehensive Heterocyclic Chemistry), Pergamon Press)。

[0352] 使用标准技术,诸如提取、色谱法、结晶、蒸馏等从反应体系中分离和纯化产物。

[0353] 就 A 和 W 定义如下的情况而言,可以按照方案 1-3 中所解释的合成顺序制备通式

I-A 的化合物,其中 A 为式  的三唑基,且 W 为 3- 取代的哌啶环。

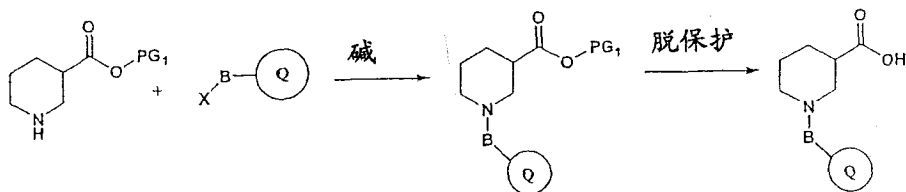
[0354] 其中:

[0355] P 和 Q 各自独立为如上所述的芳基或杂芳基;

[0356] B 表示 $-C(=O)-C_0-C_2-$ 烷基-; $-S(=O)_2-C_0-C_2-$ 烷基-。

[0357] 方案 1

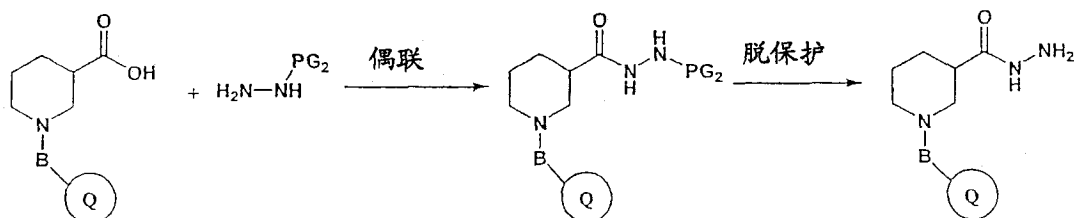
[0358]



[0359] 在方案 1 中,使用本领域技术人员易于显而易见的方法使 3-哌啶甲酸前体(例如 3-哌啶甲酸乙酯)与芳基或杂芳基衍生物,例如 4-氟-苯甲酰氯反应。在方案 1 中, B 如上述所定义, X 为卤素, PG₁ 为保护基, 诸如苄基、叔丁基、乙基、烯丙基等。可以用碱, 诸如三乙胺、二异丙基胺、吡啶在合适的溶剂(例如四氢呋喃、二氯甲烷)中促进该反应。该反应一般通过使反应温度缓慢地从 0℃ 温至环境温度进行约 4-12 小时范围的时间。使用常规方法除去保护基 PG₁。

[0360] 方案 2

[0361]

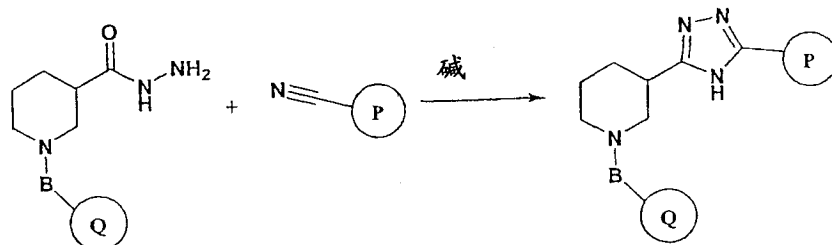


[0362] 依次,可以使用方案 2 中概括的途径将取代的酸衍生物(方案 1 中所述)转化成酰肼衍生物。在方案 2 中, PG₂ 为氨基保护基, 诸如叔丁氧羰基、苄氧羰基、乙氧羰基、苄基等。可以用有机合成领域中公知的偶联剂, 诸如 EDCI (1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺)、DCC (N, N'-二环己基碳二亚胺), 在合适的溶剂(例如四氢呋喃、二氯甲烷、N, N-二甲基甲酰胺、二噁烷)中促进该反应。一般来说, 助催化剂, 诸如 HOBT (羟基苯并三唑) 也将存在于该反应混合物中。该反应一般在室温下进行约 4-12 小时范围的时间。使用常规方法除去保护基 PG₂。

[0363] 方案 3 解释了最终的合成步骤。

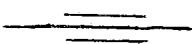
[0364] 方案 3

[0365]



[0366] 在碱性条件下, 诸如甲醇钠或乙醇钠等在合适的溶剂(例如甲醇、乙醇)中使衍生的酰肼与腈衍生物(例如 4-氟-苄腈)反应。该反应一般通过使反应温度缓慢地从环境温度温至 65℃ 进行约 24 小时至 48 小时范围的时间(例如, 参见 Alcalde, Ermitas ; Gisbert, Maria ; Perez-Garcia, Lluisa ; 《四面体》(Tetrahedron) ; 51 ; 48 ; 1995 ; 13365-13378)。

[0367] 在本发明的另一个实施方案中, 可以按照方案 4-6 中解释的合成顺序制备通式

I-A 的化合物,其中 A 为  且 W 为 3- 取代的哌啶环。

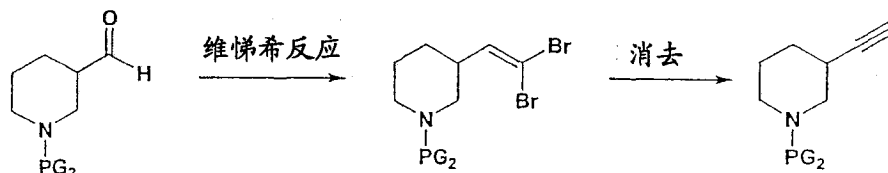
[0368] 其中:

[0369] P 和 Q 各自独立为如上所述的芳基或杂芳基;

[0370] B 表示 $-C(=O)-C_0-C_2-$ 烷基-; $-S(=O)_2-C_0-C_2-$ 烷基-。

[0371] 方案 4

[0372]



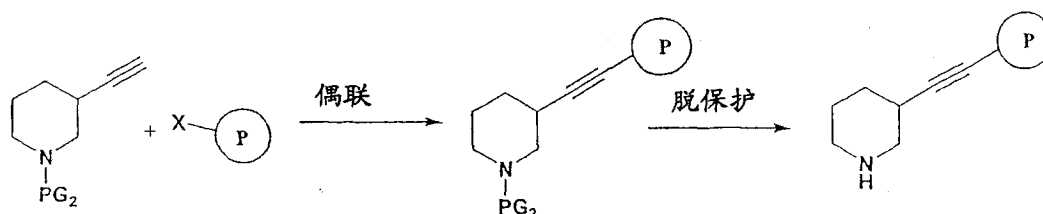
[0373] 按照本发明,可以通过本领域中公知的方法,例如通过上述方法制备炔属衍生物。用氨基保护基 PG2 保护哌啶部分的单体氮。

[0374] 按照 WO 02/088114 号专利中解释的方法,在维梯希反应中将合适的醛衍生物,例如 3- 甲酰基 - 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯转化成相应的不饱和偕 - 二溴化物衍生物。可以用亚甲基前体 (例如四溴化碳) 和磷,诸如三苯磷的混合物在合适的溶剂 (例如二氯甲烷、四氢呋喃、乙醚) 中促进维梯希反应。如果需要,那么该反应混合物中也可以存在催化剂,诸如锌粉。该反应一般通过维持在室温下约 12 小时 -24 小时的时间来进行。然后使不饱和的偕 - 二溴化物化合物与能够进行金属交换反应的有机金属种类,诸如正丁基锂、叔丁基锂等反应,随后进行脱卤化氢反应。可以在 -78°C 的温度下和合适的溶剂 (例如四氢呋喃、乙醚等) 中促进该反应 1 小时。

[0375] 方案 5 解释了二取代的炔属衍生物的制备,通过使炔烃衍生物 (方案 4 中所述),例如 3- 乙炔基 - 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯与取代的 P,例如 1- 氟 -4- 碘 - 苯反应来进行。因此,在方案 5 中, X 包括卤化物,诸如 Cl、Br、I 或三氟甲磺酰基和对甲苯磺酰基。这类一般合成途径报导在《药物化学杂志 (J. Med. Chem.) 2000, 43, 4288-4312 中。

[0376] 方案 5

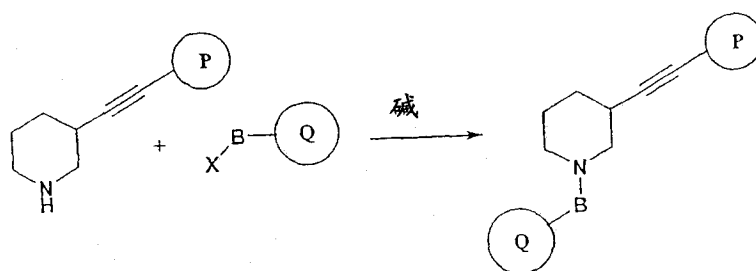
[0377]



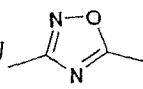
[0378] 这种钯催化的 C-C 偶联反应需要在合适的溶剂,如 DMF、乙腈或苯中的催化剂,诸如 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 Pd/ 碳。一般来说,助催化剂,诸如碘化铜 (I) 和碱 (例如三乙胺、二异丙基胺、乙酸钾...) 也将存在于该反应混合物中。偶联反应一般通过使反应温度缓慢地从约 0°C 温至环境温度或加热至 30°C - 150°C 之间的任意温度来进行。然后将该反应混合物维持在合适的温度下约 1 小时 -24 小时范围的时间,一般约 12 小时就足够。使用标准方法除去保护基 PG2。

[0379] 方案 6

[0380]



[0381] 方案 6 中解释了按照与方案 1 中所述类似方法的最终步骤。

[0382] 可以按照方案 7-10 中解释的合成顺序制备通式 I-A 的化合物, 其中 A 为  且 W 为 3- 取代的哌啶环。

[0383] 其中：

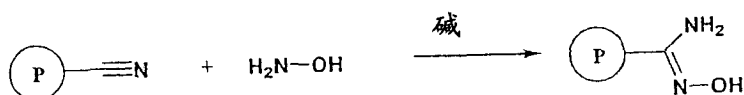
[0384] P 和 Q 各自独立为如上所述的芳基或杂芳基；

[0385] B 表示 $-C(=O)-C_0-C_2-$ 烷基-； $-S(=O)_2-C_0-C_2-$ 烷基-。

[0386] 可以通过部分如下合成方案 7 中所述的有机合成领域公知的方法制备原料偕胺脒。

[0387] 方案 7

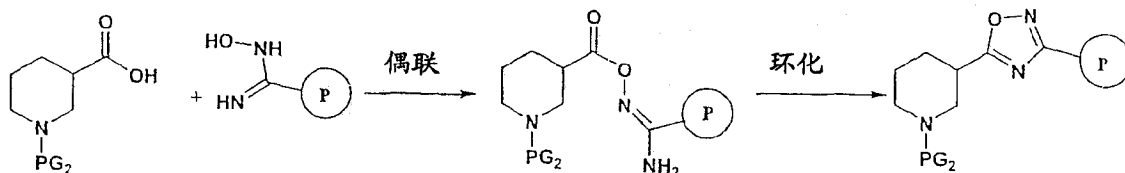
[0388]



[0389] 依次, 在中性或碱性条件下, 诸如三乙胺、二异丙基-乙胺、碳酸钠、氢氧化钠等在合适的溶剂 (例如甲醇、乙醇) 中使脒衍生物 (例如 4- 氟-苄脒) 与羟基胺反应。该反应一般通过使反应温度缓慢地从环境温度温至 70°C - 80°C 温度范围 (包括 70°C 和 80°C 在内) 进行约 1 小时 - 约 48 小时范围的时间 (例如, 参见 Lucca, George V. De ; Kim, UiT. ; Liang, Jing ; Cordova, Beverly ; Klabe, Ronald M. 等 ; 《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) ; EN ; 41 ; 13 ; 1998 ; 2411-2423, Lila, Christine ; Gloanec, Philippe ; Cadet, Laurence ; Herve, Yolande ; Fournier, Jean ; 等 ; 《合成通讯》(Synth. Commun.) ; EN ; 28 ; 23 ; 1998 ; 4419-4430 并且参见 : Sendzik, Martin ; Hui, Hon C. ; 《四面体通讯》(Tetrahedron Lett.) ; EN ; 44 ; 2003 ; 8697-8700 及其中有关在中性条件下反应的参考文献)。

[0390] 方案 8

[0391]



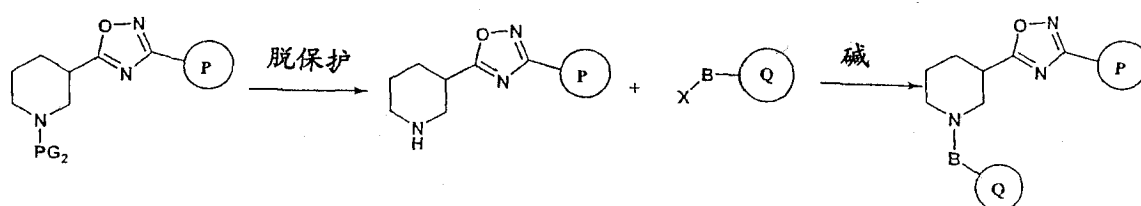
[0392] 可以使用方案 8 中概括的途径将取代的偕胺脒衍生物 (方案 7 中所述) 转化成酰基-偕胺脒衍生物。在方案 8 中, PG_2 为如上所述的保护基。可以在有合适的碱, 诸如三乙胺、二异丙基-乙胺存在下, 在合适的溶剂 (例如四氢呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、

二噁烷) 中用有机合成领域中公知的偶联剂, 诸如 EDCI (1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺)、DCC (N,N'-二环己基-碳二亚胺) 促进该偶联反应。一般来说, 助催化剂, 诸如 HOBT (1-羟基-苯并三唑)、HOAT (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) 也可以存在于该反应混合物中。该反应一般在环境温度 -60°C 下进行约 2 小时 -12 小时以便产生中间体酰基-偕胺肟。环化反应可以在约 80°C - 约 150°C 的加热条件下进行约 2 小时 -18 小时的时间 (例如, 参见 Suzuki, Takeshi ; Iwaoka, Kiyoshi ; Imanishi, Naoki ; Nagakura, Yukinori ; Miyata, Keiji 等 ; 《化学药物简报》(Chem. Pharm. Bull.) ; EN ; 47 ; 1 ; 1999 ; 120-122)。可以使用标准技术, 诸如提取、色谱法、结晶、蒸馏等从反应体系中分离和纯化产物。

[0393] 可以通过方案 9 中所述的方法或通过方案 10 中所述的方法进行最终的步骤。

[0394] 方案 9

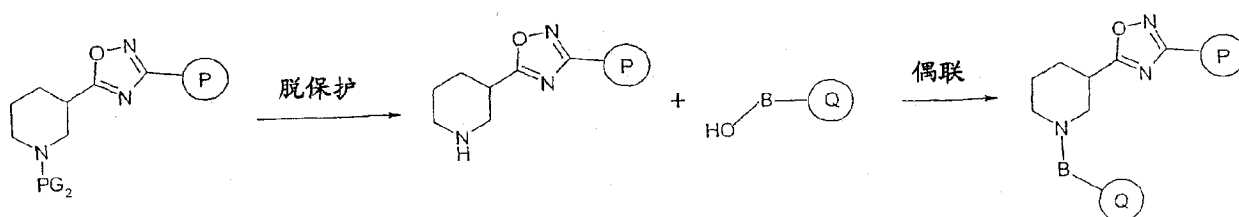
[0395]



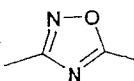
[0396] 如方案 9 中所示, 使用标准方法除去保护基 PG₂。方案 9 中解释的偶联反应与方案 1 中所述的反应相似。

[0397] 方案 10

[0398]



[0399] 如方案 10 中所示, 使用标准方法除去保护基 PG₂。可以在有合适的碱, 诸如三乙胺、二异丙基-乙胺存在下, 在合适的溶剂 (例如四氢呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、二噁烷) 中用有机合成领域中公知的偶联剂, 诸如 EDCI (1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺)、DCC (N,N'-二环己基-碳二亚胺) 或用聚合物支持的偶联剂, 诸如聚合物支持的碳二亚胺 (PS-DCC, ex Argonaut Technologies) 促进该偶联反应。一般来说, 助催化剂, 诸如 HOBT (1-羟基-苯并三唑)、HOAT (1-羟基-7-氮杂苯并三唑) 也可以存在于该反应混合物中。该反应一般在环境温度下进行约 2 小时 -12 小时范围的时间。

[0400] 可以按照方案 11-12 中解释的合成顺序制备通式 I 的化合物, 其中 A 为 

且 W 为 2-取代的吗啉环。

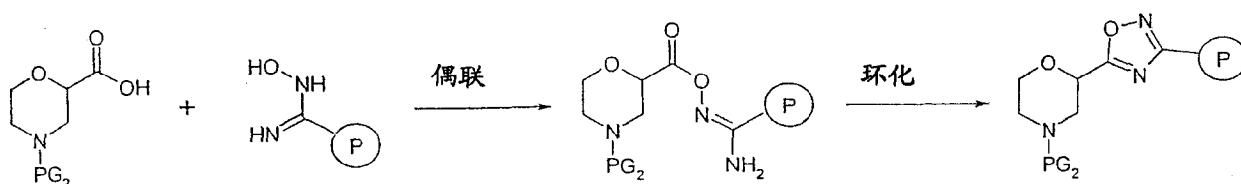
[0401] 其中:

[0402] P 和 Q 各自独立为如上所述的芳基或杂芳基;

[0403] B 表示 -C(=O)-C₀-C₂-烷基-; -S(=O)₂-C₀-C₂-烷基-。

[0404] 方案 11

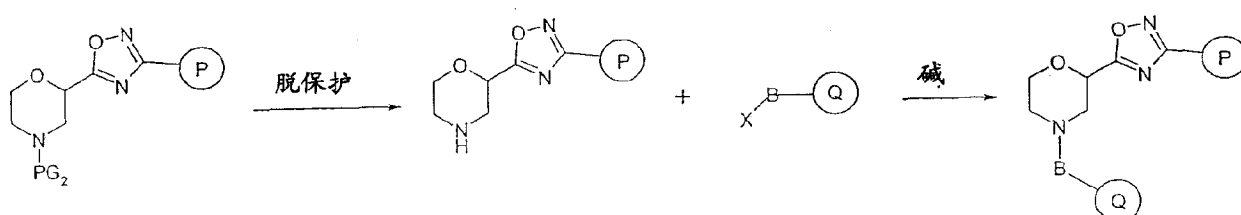
[0405]



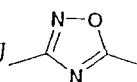
[0406] 在方案 11 中,可以通过与方案 8 中所述类似的方法,经与吗啉衍生物反应将取代的偕胺肟衍生物(方案 7 中所述)转化成酰基-偕胺肟衍生物。类似地,可以按照方案 8 中所述的方法使酰基-偕胺肟衍生物环化成 1,2,4-噁二唑衍生物。

[0407] 方案 12

[0408]



[0409] 在方案 12 中,使用标准方法除去 PG₂ 基团。方案 12 中解释的偶联反应与方案 9 和 10 中所述的那些反应相似。

[0410] 可以按照方案 13-15 中解释的合成顺序制备通式 I 的化合物,其中 A 为 

且 W 为 2- 取代的哌嗪环。

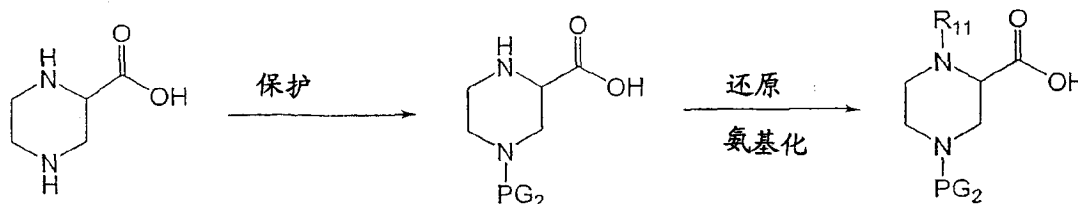
[0411] 其中:

[0412] P 和 Q 各自独立为如上所述的芳基或杂芳基;

[0413] B 表示 -C(=O)-C₀-C₂-烷基-; -S(=O)₂-C₀-C₂-烷基-。

[0414] 方案 13

[0415]

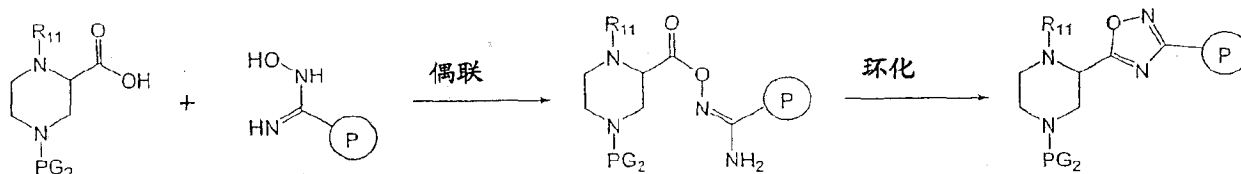


[0416] 在方案 13 中,在 4 位的氮原子上选择性保护哌嗪-2-甲酸。PG₂ 为氨基保护基,诸如叔丁氧羰基等。可以使用诸如 2-(Boc-羟氨基(oxymino))-2-苯基乙腈、二叔丁基-二碳酸酯这类试剂在合适的有机溶剂(例如二噁烷,四氢呋喃)与水的混合物中进行该反应。一般来说,可以通过添加合适的碱,诸如氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺等将该反应混合物的 pH 调节至 8-12 范围内的值。该反应一般在室温下进行约 1 小时-4 小时(例如,参见: Bigge, Christopher F.; Hays, Sheryl J.; Novak, Perry M.; Drummond, James T. 等;《四面体通讯》(Tetrahedron Letters); 30, 39; 1989; 5193-5196 和 W02004/022061)。可以使

用于还原氨基化的标准条件将 N^4 -保护的哌嗪衍生物转化成在 1 位上被取代的哌嗪衍生物。 R_{11} 可以为, 例如 C_1 - C_6 -烷基、 C_3 - C_6 -环烷基、 C_3 - C_7 -环烷基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基。可以在有合适的还原剂, 诸如三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、硼氢化钠等存在下, 在合适的溶剂, 诸如乙腈、四氢呋喃、甲醇、乙醇、1,2-二氯乙烷等中使 N^4 -保护的哌嗪衍生物与醛或酮 (例如, 甲醛) 反应进行该反应。一般来说, 添加酸以便将反应混合物的 pH 降至 pH 低于约 7 可能是进行反应必不可少的, 其中根据需要添加酸并且所述的酸诸如为乙酸、盐酸等。反应一般在室温下进行约 2 小时 -4 小时。

[0417] 方案 14

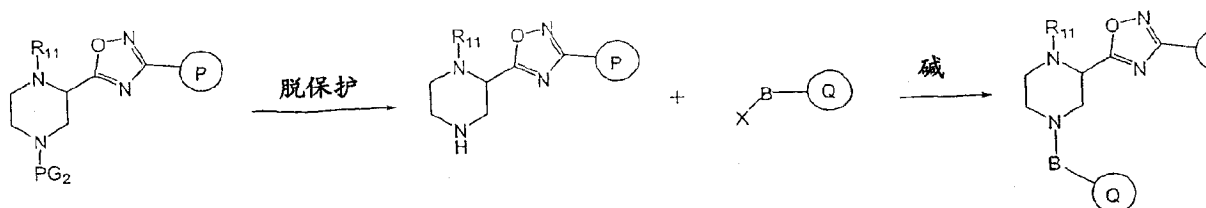
[0418]



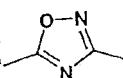
[0419] 在方案 14 中, 可以通过与方案 8 中所述的方法类似的方法, 经与哌嗪衍生物 (方案 13 中所述) 反应将取代的偕胺肟衍生物 (方案 7 中所述) 转化成酰基-偕胺肟衍生物。类似地, 可以按照方案 8 中所述的方法使酰基-偕胺肟衍生物环化成 1,2,4-噁二唑衍生物。

[0420] 方案 15

[0421]



[0422] 在方案 15 中, 使用标准方法除去 PG_2 基团。方案 15 中解释的偶联反应与方案 9-10 中所述的那些反应类似。

[0423] 可以按照方案 16 中解释的合成顺序制备通式 I-A 的化合物, 其中 A 为式  的基团且 W 为 3-取代的哌啶环。

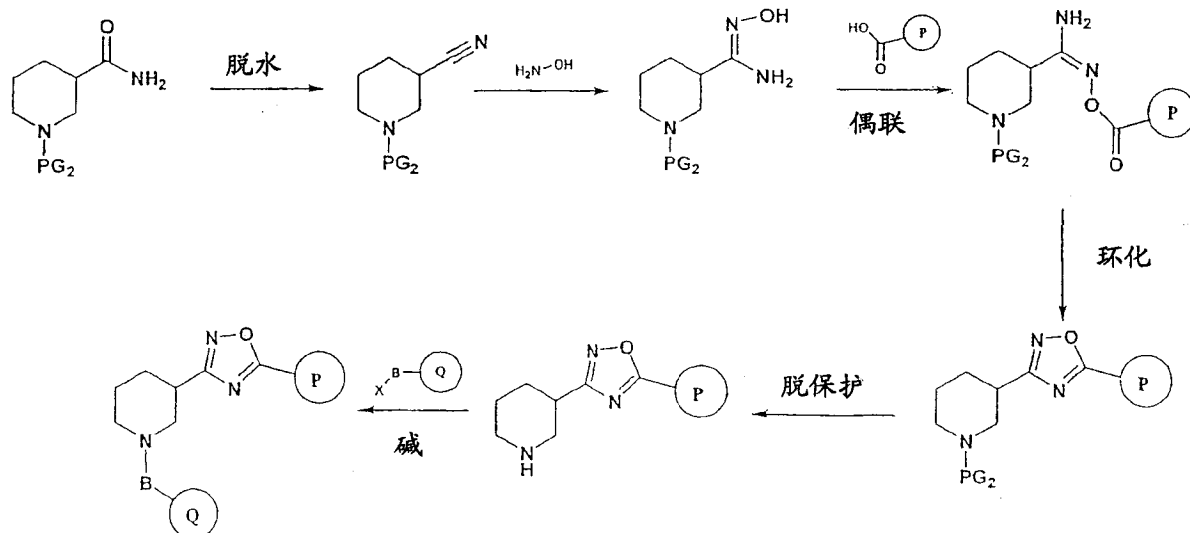
[0424] 其中:

[0425] P 和 Q 各自独立为如上所述的芳基或杂芳基;

[0426] B 表示 $-C(=O)-C_0-C_2$ -烷基-; $-S(=O)_2-C_0-C_2$ -烷基-。

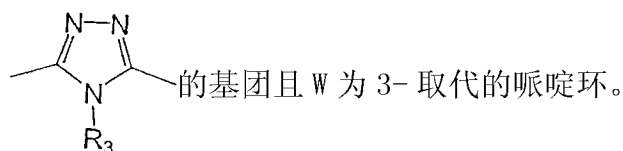
[0427] 方案 16

[0428]



[0429] 按照本领域众所周知的合成途径制备上述噁二唑环 (A. R. Katritzky A. R. 和 C. W. Rees (1984) 《综合杂环化学》(Comprehensive Heterocyclic Chemistry), Pergamon Press)。

[0430] 可以按照方案 17-19 中解释的合成顺序制备通式 I-A 的化合物, 其中 A 为式



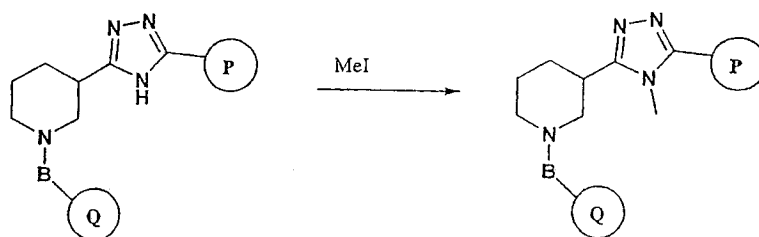
[0431] 其中：

[0432] P 和 Q 各自独立为如上所述的芳基或杂芳基；

[0433] B 表示 $-C(=O)-C_0-C_2-$ 烷基-； $-S(=O)_2-C_0-C_2-$ 烷基-。

[0434] 方案 17

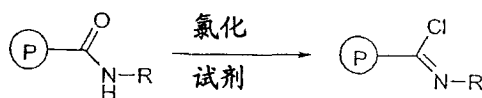
[0435]



[0436] 在碱性条件 (例如 NaH、MeONa 等) 下用烷基化试剂, 诸如甲基碘等使三唑衍生物 (方案 1-3 中所述) 烷基化得到 N- 烷基 - 三唑衍生物 (例如, 参见 Tarrago, Georges ; Marzin, Claude ; Najimi, Ouafa ; Pellegrin, Valdo ; 《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) ; 55 ; 2 ; 1990 ; 420-425)。或者, 可以将不同的反应顺序用于制备如方案 18-19 中所述的这些衍生物。

[0437] 方案 18

[0438]

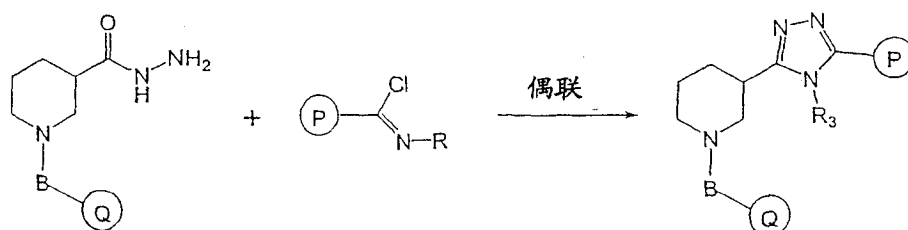


[0439] 使用方案 18 中概括的途径将仲酰胺 (例如 N- 甲基 -4- 氟 - 苯甲酰胺) 转化成亚

氨酰氯。R₃ 可以为, 例如 C₁-C₆- 烷基、C₃-C₆- 环烷基、C₃-C₇- 环烷基烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、芳基、杂芳基。一般来说, 在合适的溶剂 (例如二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃) 中或还可以使用大量过量的氯化试剂作为溶剂使仲酰胺与氯化试剂, 诸如亚硫酰氯、五氯化磷、磷酰氯等反应。该反应一般通过使反应温度缓慢地从环境温度温至 40°C -110°C 范围的温度进行约 1 小时 -4 小时范围的时间。

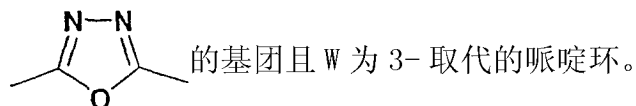
[0440] 方案 19

[0441]



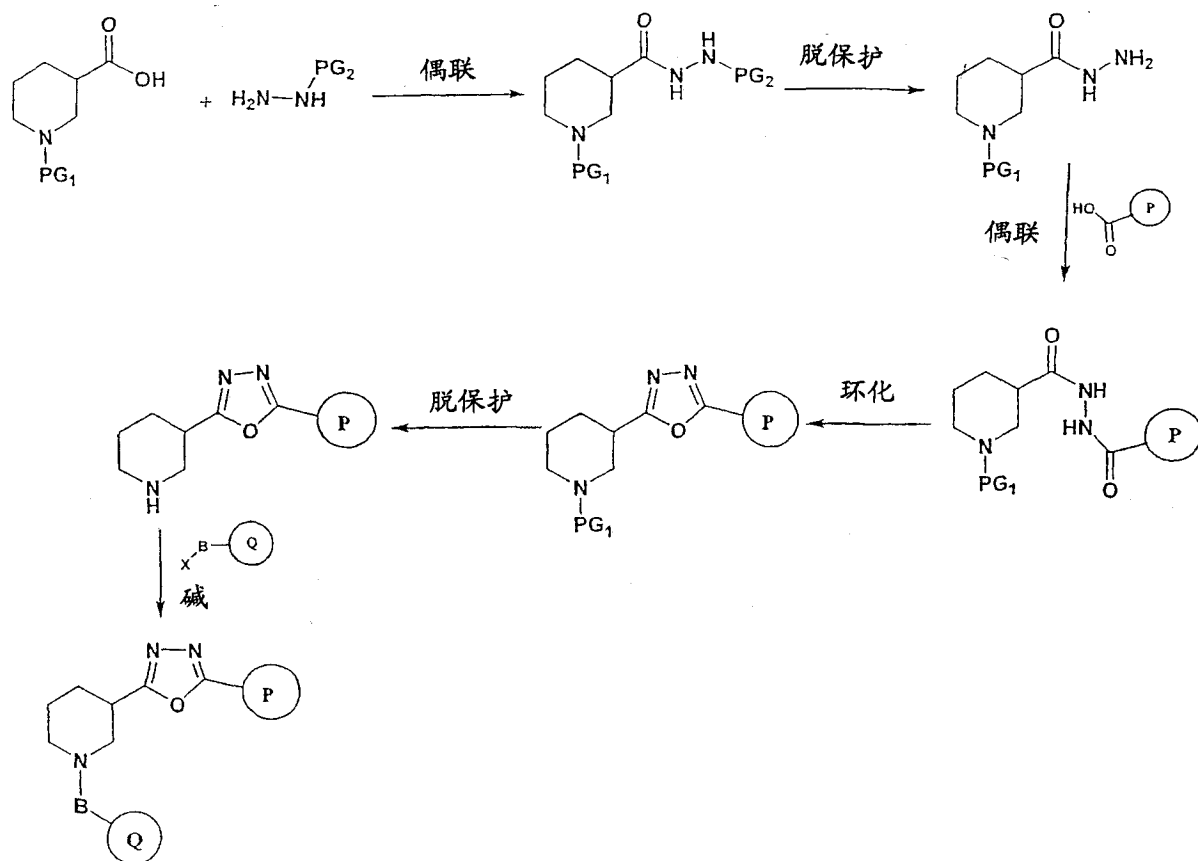
[0442] 在方案 19 中, 可以按照方案 19 中详细描述的方法使衍生的酰肼 (方案 2 中所述) 与亚氨酰氯 (方案 18 中所述) 反应。可以用合适的碱, 诸如三乙胺、二异丙基乙胺、碳酸钾在合适的溶剂 (例如甲苯、二噁烷、四氢呋喃) 中促进该反应。该反应一般通过使反应温度缓慢地从环境温度温至 60°C -110°C 范围的温度进行约 1 小时 -8 小时范围的时间 (例如, 参见 :Clemence, Francois ;Joliveau-Maushart, Claudine ;Meier, Jean ;Cerede, Jean 等 ;《欧洲药物化学杂志》(Eur. J. Med. Chem.) ;20 ;3 ;1985 ;257-266 及其中的参考文献)。

[0443] 可以按照方案 20-21 中解释的合成顺序制备通式 I-A 的化合物, 其中 A 为式



[0444] 方案 20

[0445]

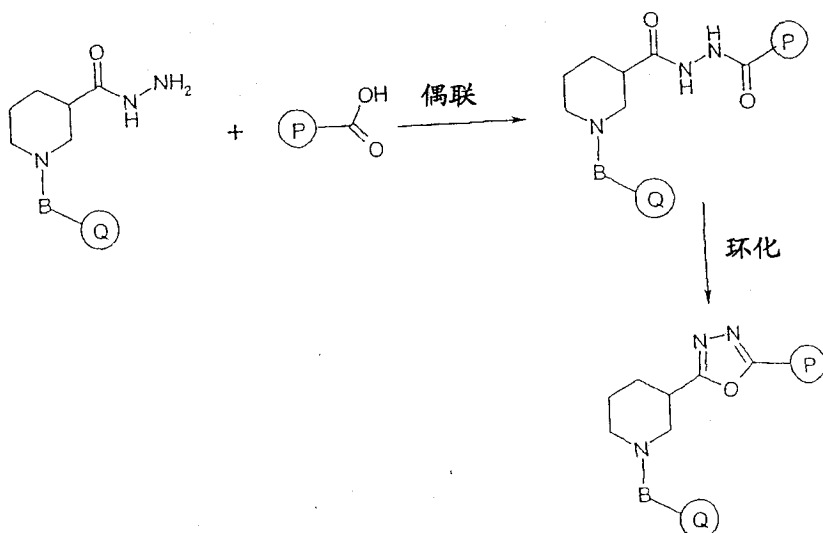


[0446] 按照本领域众所周知的合成途径制备上述噁二唑环 (A. R. Katritzky A. R. 和 C. W. Rees (1984) 《综合杂环化学》(Comprehensive Heterocyclic Chemistry), Pergamon Press)。

[0447] 或者,可以如方案 21 中所述使用不同的合成程序。

[0448] 方案 21

[0449]

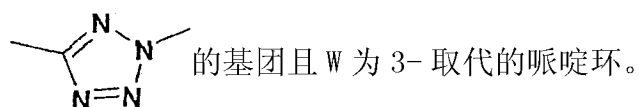


[0450] 可以在合适的偶联条件下使衍生的酰肼(如方案 2 中所述制备)与酸反应。可以在有合适的碱,诸如三乙胺、二异丙基-乙胺存在下,在合适的溶剂(例如四氢呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、二噁烷)中用有机合成领域中公知的偶联剂,诸如 EDCI (1-(3-二

甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺)、DCC(N,N'-二环己基-碳二亚胺)或用聚合物支持的偶联剂,诸如聚合物支持的碳二亚胺(PS-DCC, ex ArgonautTechnologies)促进该偶联反应。一般来说,助催化剂,诸如HOBT(1-羟基-苯并三唑)、HOAT(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)也可以存在于该反应混合物中。该反应一般在环境温度下进行约2小时-12小时范围的时间。

[0451] 可以在有脱水剂,诸如磷酸氯、亚硫酸氯等存在下,在合适的溶剂(例如乙腈、吡啶)中或使用过量的脱水剂作为溶剂进行该环化步骤。一般来说,该反应在70°C-110°C范围的温度下进行2小时-4小时范围的时间。或者并且更优选,使用常规或微波加热,按照文献中所述的程序在有4-甲苯磺酰氯和固相支持的BEMP存在下在合适的溶剂,诸如THF、二噁烷等中进行该环化步骤(参见:Brain,Christopher T.,Brunton,Shirley A.;《合成通讯》(Synlett),3,2001,382-384)。

[0452] 可以按照方案28-29中解释的合成顺序制备通式I-A的化合物,其中A为式



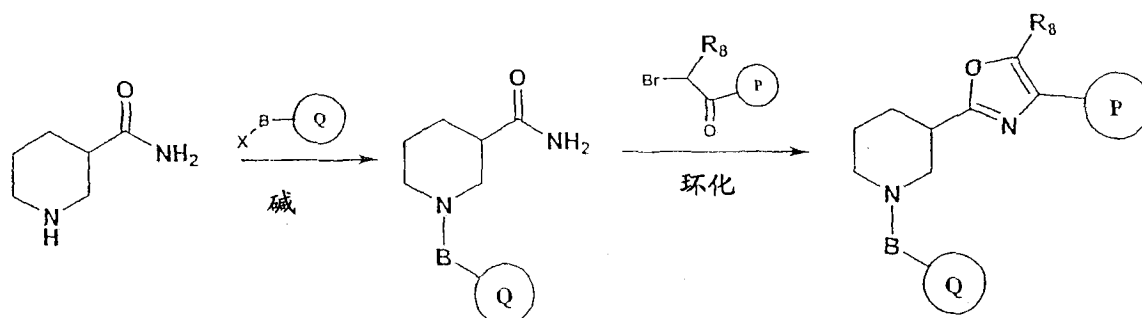
[0453] 其中:

[0454] P和Q各自独立为如上所述的芳基或杂芳基;

[0455] B表示-C(=O)-C₀-C₂-烷基-;-S(=O)₂-C₀-C₂-烷基-。

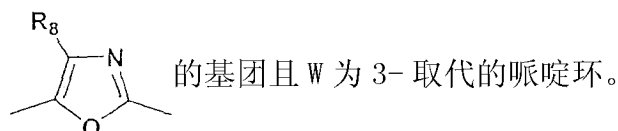
[0456] 方案22

[0457]



[0458] 可以按照本领域众所周知的合成途径制备上述噁唑环(A. R. Katritzky A. R. 和 C. W. Rees(1984)《综合杂环化学》(Comprehensive Heterocyclic Chemistry), Pergamon Press)。

[0459] 可以按照方案23中解释的合成顺序制备通式I-A的化合物,其中A为式



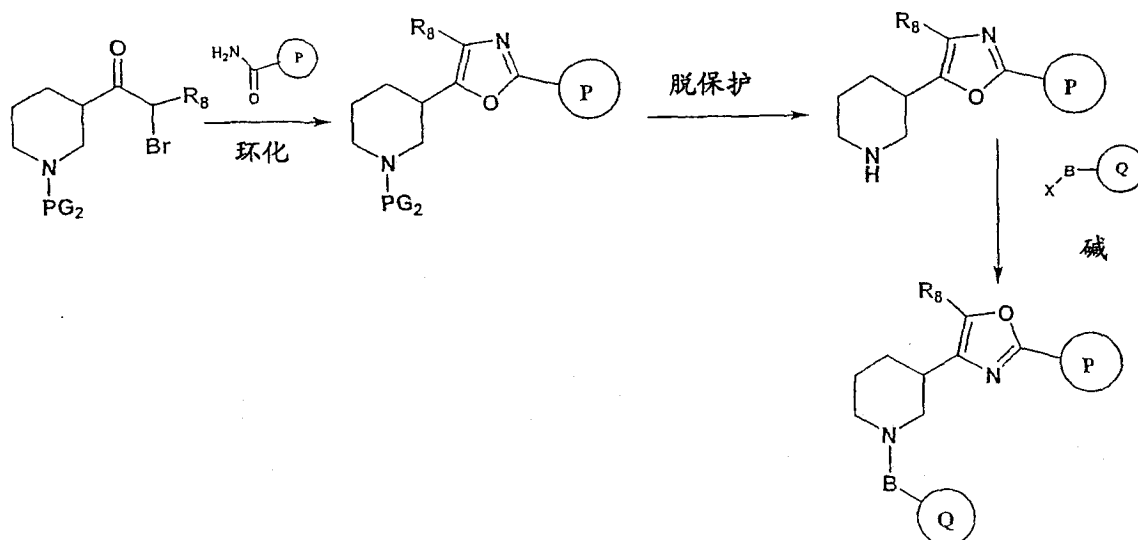
[0460] 其中:

[0461] P和Q各自独立为如上所述的芳基或杂芳基;

[0462] B表示-C(=O)-C₀-C₂-烷基-;-S(=O)₂-C₀-C₂-烷基-。

[0463] 方案23

[0464]



[0465] 按照本领域众所周知的合成途径制备前体 α -溴-酮衍生物。

[0466] 可以按照方案 24 中解释的合成顺序制备通式 I-A 的化合物, 其中 A 为式



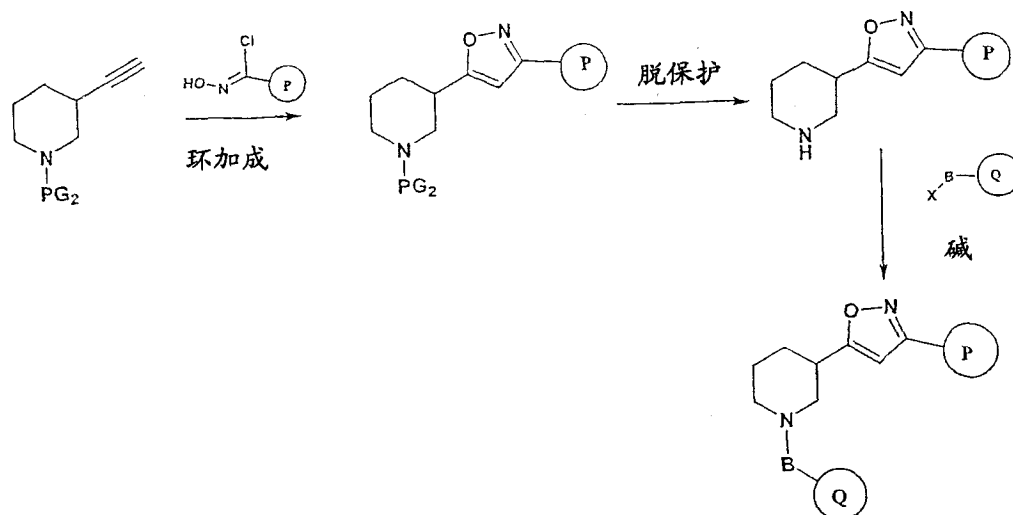
[0467] 其中:

[0468] P 和 Q 各自独立为如上所述的芳基或杂芳基;

[0469] B 表示 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_2-$ 烷基-; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_0-\text{C}_2-$ 烷基-。

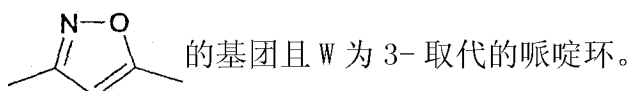
[0470] 方案 24

[0471]



[0472] 可以通过按照本领域众所周知的合成途径与芳基-肟的亚氨基-氯化物反应将本发明另一个实施方案的取代的炔属衍生物(方案 4 中所述)转化成噁唑衍生物(例如, 参见 Diana, Guy D.; Volkots, Deborah L.; Nitz, Theodore J.; Bailey, Thomas R.; Long, Melody A. 等;《药物化学杂志》(J. Med. Chem.); 37; 15; 1994; 2421-2436.)。

[0473] 可以按照方案 25 中解释的合成顺序制备通式 I-A 的化合物, 其中 A 为式



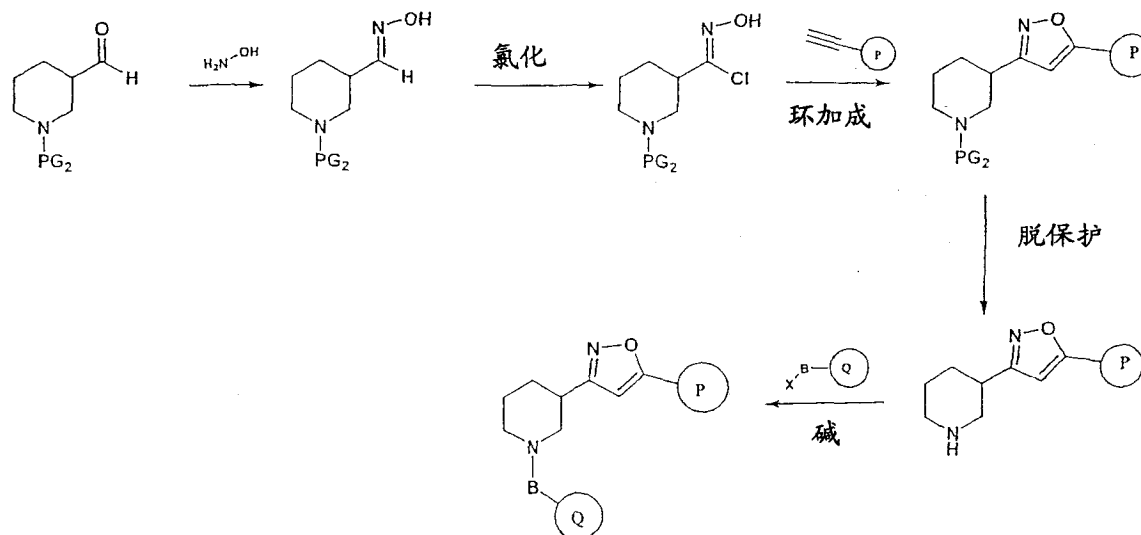
[0474] 其中：

[0475] P 和 Q 各自独立为如上所述的芳基或杂芳基；

[0476] B 表示 $-C(=O)-C_0-C_2-$ 烷基-； $-S(=O)_2-C_0-C_2-$ 烷基-。

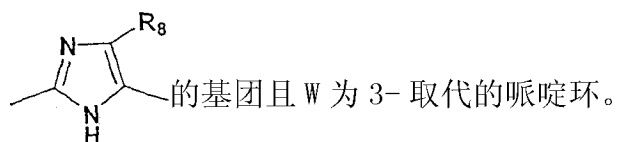
[0477] 方案 25

[0478]



[0479] 可以通过按照本领域众所周知的合成途径与芳基-肟的亚氨基-氯化物反应将本发明的取代的炔属衍生物转化成噁唑啉衍生物（例如，参见 Diana, Guy D. ;Volkots, Deborah L. ;Nitz, Theodore J. ;Bailey, Thomas R. ;Long, Melody A. 等；《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) ;37 ;15 ;1994 ;2421-2436.)。

[0480] 可以按照方案 26 中解释的合成顺序制备通式 I-A 的化合物，其中 A 为式



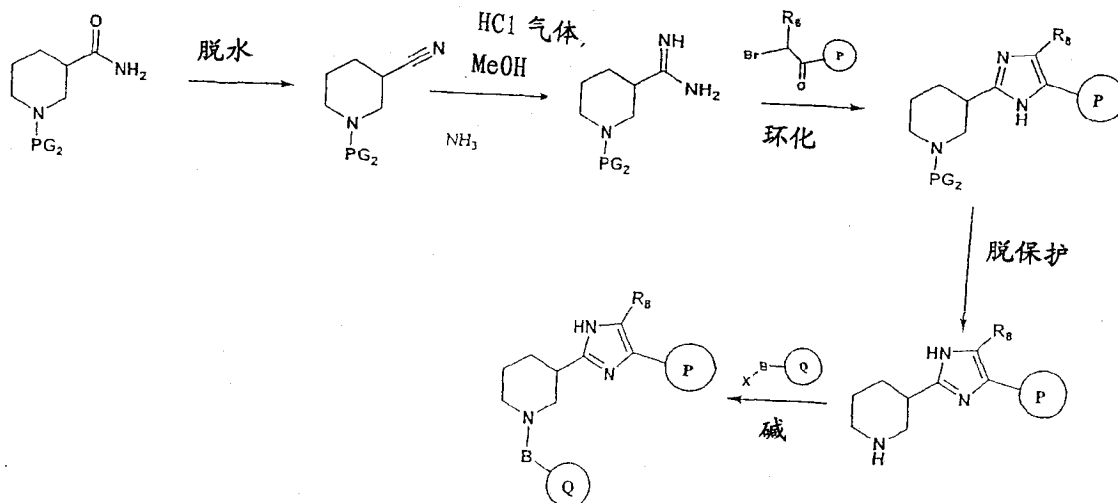
[0481] 其中：

[0482] P 和 Q 各自独立为如上所述的芳基或杂芳基；

[0483] B 表示 $-C(=O)-C_0-C_2-$ 烷基-； $-S(=O)_2-C_0-C_2-$ 烷基-。

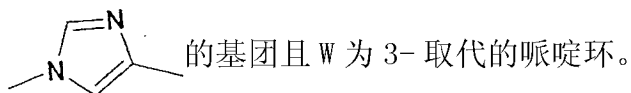
[0484] 方案 26

[0485]



[0486] 可以通过按照本领域众所周知的合成途径与 α -溴-酮反应将本发明的取代的哌啉衍生物转化成咪唑衍生物 (A. R. Katritzky A. R. and C. W. Rees (1984) 《综合杂环化学》(Comprehensive Heterocyclic Chemistry), Pergamon Press)。

[0487] 可以按照方案 27 中解释的合成顺序制备通式 I-A 的化合物, 其中 A 为式



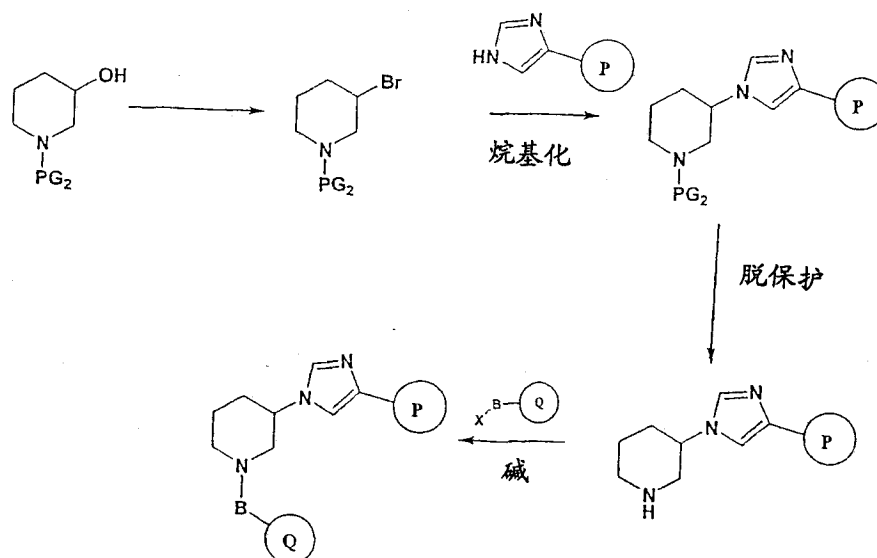
[0488] 其中：

[0489] P 和 Q 各自独立为如上所述的芳基或杂芳基；

[0490] B 表示 $-C(=O)-C_0-C_2-$ 烷基-； $-S(=O)_2-C_0-C_2-$ 烷基-。

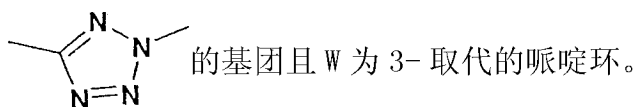
[0491] 方案 27

[0492]



[0493] 可以按照本领域众所周知的合成途径制备前体 N-芳基-咪唑 (A. R. Katritzky A. R. and C. W. Rees (1984) 《综合杂环化学》(Comprehensive Heterocyclic Chemistry), Pergamon Press)。

[0494] 可以按照方案 28-29 中解释的合成顺序制备通式 I-A 的化合物, 其中 A 为式



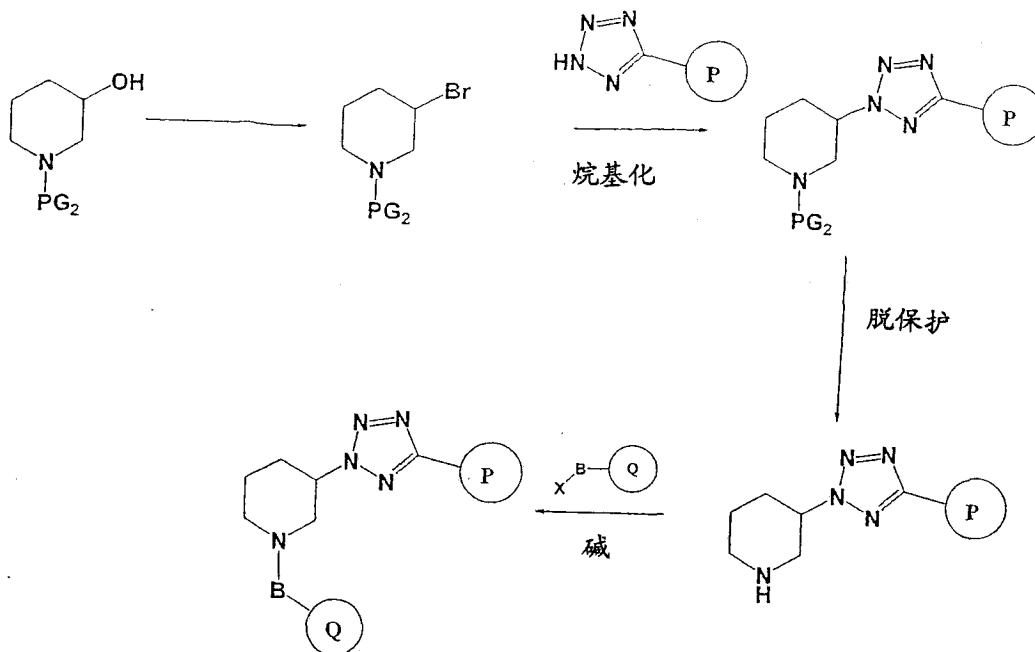
[0495] 其中：

[0496] P 和 Q 各自独立为如上所述的芳基或杂芳基；

[0497] B 表示 $-C(=O)-C_0-C_2-$ 烷基-； $-S(=O)_2-C_0-C_2-$ 烷基-

[0498] 方案 28

[0499]

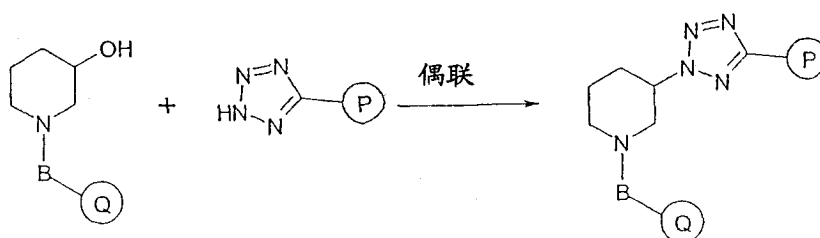


[0500] 可以按照本领域众所周知的合成途径制备前体芳基-四唑 (A. R. Katritzky A. R. and C. W. Rees (1984) 《综合杂环化学》(Comprehensive Heterocyclic Chemistry), Pergamon Press)。

[0501] 或者, 可以按照方案 29 中所示的合成顺序合成这些衍生物。

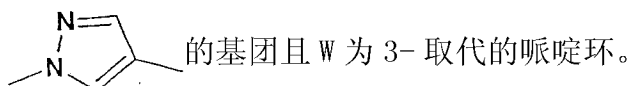
[0502] 方案 29

[0503]



[0504] 可以如文献中所述, 在 Mitsunobu 偶联条件下用 3-羟基吡啶衍生物使按照本领域众所周知的合成程序制备的芳基四唑烷基化 (例如, 参见: 《合成通讯》(Synthetic Commun.) ;26 ;14 ;1996 ;2687-2694)。

[0505] 可以按照方案 30 中解释的合成顺序制备通式 I-A 的化合物, 其中 A 为式



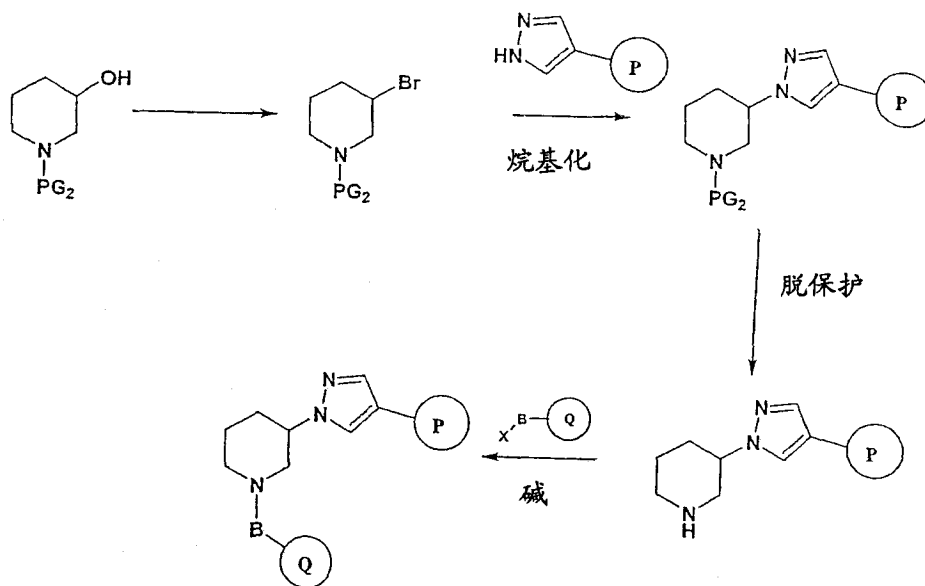
[0506] 其中：

[0507] P 和 Q 各自独立为如上所述的芳基或杂芳基；

[0508] B 表示 $-C(=O)-C_0-C_2-$ 烷基-； $-S(=O)_2-C_0-C_2-$ 烷基-。

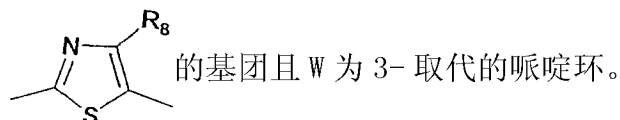
[0509] 方案 30

[0510]



[0511] 可以按照本领域众所周知的合成途径制备前体芳基-吡唑衍生物 (A. R. Katrizky A. R. and C. W. Rees (1984) 《综合杂环化学》(Comprehensive Heterocyclic Chemistry), Pergamon Press)。

[0512] 可以按照方案 31 中解释的合成顺序制备通式 I-A 的化合物, 其中 A 为式



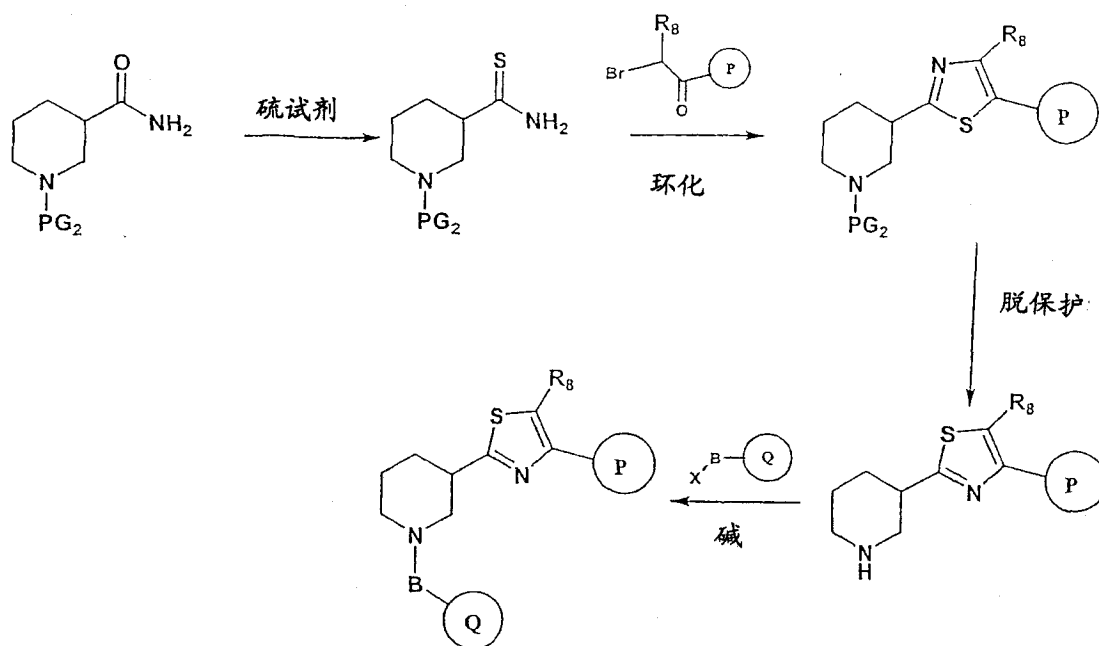
[0513] 其中：


[0514] P 和 Q 各自独立为如上所述的芳基或杂芳基；

[0515] B 表示 $-C(=O)-C_0-C_2-$ 烷基-； $-S(=O)_2-C_0-C_2-$ 烷基-。

[0516] 方案 31

[0517]



[0518] 可以按照方案 32 中解释的合成顺序制备通式 I-A 的化合物,其中 A 为式  的基团且 W 为 3- 取代的哌啶环。

[0519] 其中：

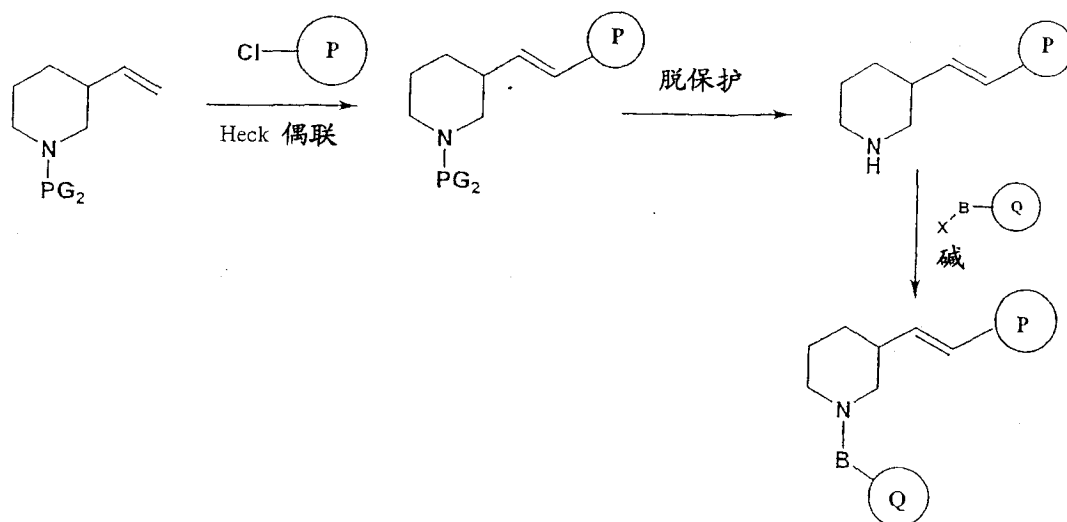
[0520] P 和 Q 各自独立为如上所述的芳基或杂芳基；

[0521] B 表示 $-C(=O)-C_0-C_2-$ 烷基-； $-S(=O)_2-C_0-C_2-$ 烷基-。

[0522] 方案 32 中解释了通过使被保护的乙烯基哌啶与取代的 P, 例如 1-氟-4-碘-苯反应制备二取代的烯属衍生物。因此,在方案 5 中, X 包括卤化物, 诸如 Cl、Br、I 或三氟甲磺酰基和对甲苯磺酰基。Artzhurd; Brosius and al. ; JACS. 1999, 121, 700-709 中已经报导了这类一般合成途径。

[0523] 方案 32

[0524]

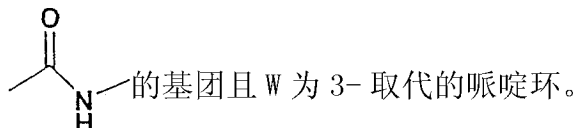


[0525] 这种钯催化的 C-C 偶联反应需要在合适的溶剂如 DMF、乙腈或苯中的催化剂, 诸如 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OAc)_2$ 或 Pd/ 碳。一般来说, 助催化剂, 诸如碘化铜 (I) 和碱 (例

如三乙胺、二异丙基胺、乙酸钾...)也可以存在于反应混合物中。该偶联反应一般通过使反应温度缓慢地从约 0°C 温至环境温度或加热至 30°C 至 150°C 之间的任意温度来进行。然后将该反应混合物维持在适当的温度下约 1-24 小时范围的时间,一般约 12 小时就足够。使用标准方法除去保护基 PG₂。

[0526] 按照本领域众所周知的合成途径制备前体被保护的乙烯基哌啶衍生物(例如,参见 Artzhur D :Brosius and al. ;JACS. 1999,121,700-709)。

[0527] 可以按照方案 33 中解释的合成顺序制备通式 I-A 的化合物,其中 A 为式



[0528] 其中：

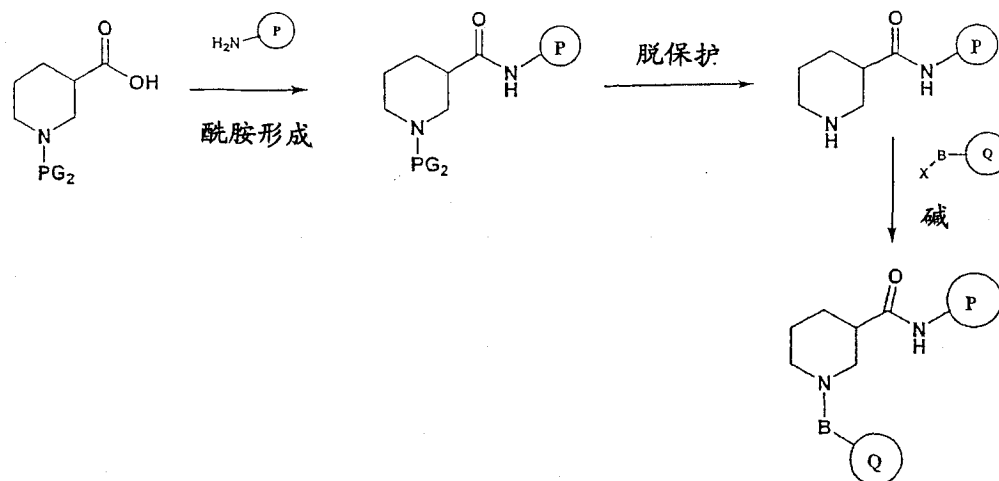
[0529] P 和 Q 各自独立为如上所述的芳基或杂芳基；

[0530] B 表示 -C(=O)-C₀-C₂- 烷基 - ; -S(=O)₂-C₀-C₂- 烷基 -。

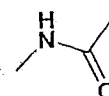
[0531] 在方案 33 中,PG₂ 为氨基保护基,诸如叔丁氧羰基、苄氧羰基、乙氧羰基、苄基等,B 如上述所定义,X 为卤素。可以用有机合成领域中公知的偶联剂,诸如 EDCI(1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺)、DCC(N,N'-二环己基碳二亚胺),在合适的溶剂(例如四氢呋喃、二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺、二噁烷)中促进酰胺形成。一般来说,助催化剂,诸如 HOBT(羟基苯并三唑)也可存在于该反应混合物中。该反应一般在室温下或在 40°C -80°C 范围的温度下进行约 4 小时 -48 小时时间范围。使用常规方法除去保护基 PG₂。用碱,诸如三乙胺、二异丙基胺、吡啶在合适的溶剂(例如四氢呋喃、二氯甲烷)中促进方案 33 中所示的最终步骤。该反应一般通过使反应温度缓慢地从 0°C 温至环境温度进行约 2-12 小时范围的时间。

[0532] 方案 33

[0533]



[0534] 可以按照方案 34 中解释的合成顺序制备通式 I-A 的化合物,其中 A 为式



的基团且 W 为 3- 取代的哌啶环。

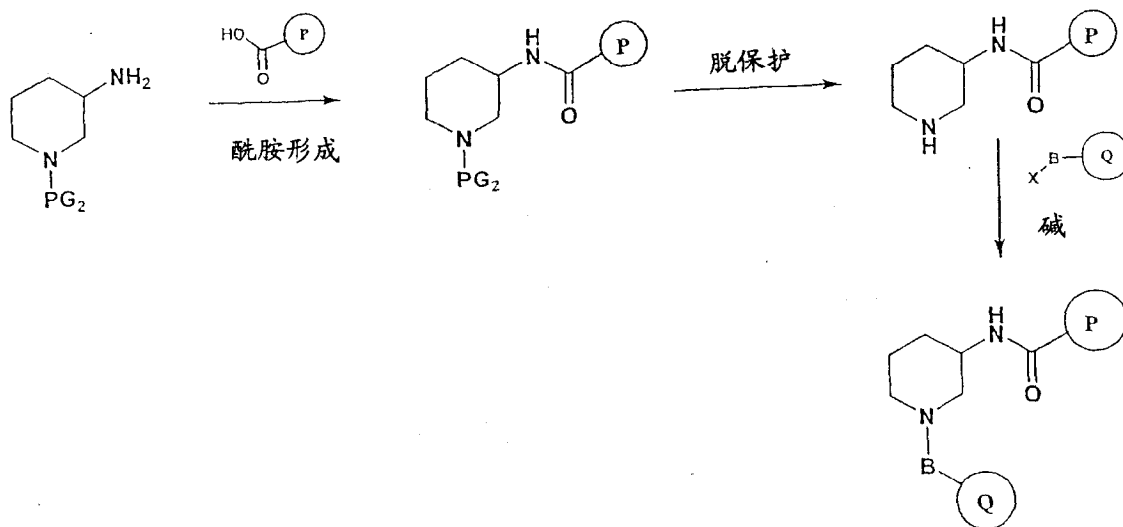
[0535] 其中：

[0536] P 和 Q 各自独立为如上所述的芳基或杂芳基；

[0537] B 表示 $-C(=O)-C_0-C_2-$ 烷基-； $-S(=O)_2-C_0-C_2-$ 烷基-

[0538] 方案 34

[0539]



[0540] 性质上为碱性的通式 I 的化合物可以与各种无机酸和有机酸形成各种不同的药物上可接受的盐。易于通过用基本上等量的选择的无机酸或有机酸在合适的有机溶剂，诸如甲醇、乙醇或异丙醇中处理所述的碱性化合物制备这些盐（参见 P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth, 《药用盐、特性、选择和应用手册》(Handbook of Pharmaceuticals Salts, Properties, Selection and Use), Wiley, 2002)。

[0541] 下列非限制性实施例用于解释本发明。对典型化合物给出的物理数据与那些化合物的指定结构一致。

具体实施方式

[0542] 除非另有说明，所有的原料均获自商品供应商并且不经进一步纯化使用。

[0543] 具体地，在实施例和说明书全文中可以使用下列缩写。

[0544]

g(克)	Tr(保留时间)
Mg(毫克)	MeOH(甲醇)
ml(毫升)	MeOH(甲醇)
μ l(微升)	Hz(赫兹)
M(摩尔)	LCMS(液相色谱质谱)
MHz(兆赫)	HPLC(高压液相色谱)

mmol(毫摩尔)	NMR(核磁共振)
Min(分钟)	¹ H(质子)
AcOEt(乙酸乙酯)	Na ₂ SO ₄ (硫酸钠)
K ₂ CO ₃ (碳酸钾)	MgSO ₄ (硫酸镁)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (双(三苯膦)钯(II)二氯化物)	
CDCl ₃ (氘化氯仿)	HOBT(1-羟基苯并三唑)
EDCI.HCl(1-3(二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐)	R.T.(室温)
EtOH(乙醇)	NaOH(氢氧化钠)
% (百分比)	h(小时)
DCM(二氯甲烷)	HCl(盐酸)
DIEA(二异丙基乙胺)	n-BuLi(正丁基锂)
Mp(熔点)	THF(四氢呋喃)

[0545] 所有对盐水的提及均指的是 NaCl 的饱和水溶液。除非另有说明,所有的温度均以℃(摄氏度)表示。除非另有说明,所有的反应均非惰性气氛和室温下进行。

[0546] 在 Bruker 500MHz 或 Bruker 300MHz 上记录 ¹H NMR 光谱。用百万分之几(ppm, δ 单位)表示化学位移。用赫兹单位(Hz)表示偶合常数。分裂模式描述了表观峰裂数并且标示为 s(单峰), d(双峰), t(三重峰), q(四重峰), quint(五重峰), m(多重峰)。

[0547] 在下列条件下记录 LCMS:

[0548] 方法 A) waters 1525u Micromass ZQ 系统。填充了 2.5 μm XTerraRP C-18 的不锈钢柱 2.1*50mm;流速 0.25ml/min;流动相:A相=水/乙腈 95/5+0.1% TFA, B相=水/乙腈 5/95+0.1% TFA。0-1.5min(A:98%, B:2%), 1.5-8.0min(A:0%, B:100%), 8.0-11.0min(A:0%, B:100%), 11.0-11.1min(A:98%, B:2%);UV 检测二极管阵列:200-400nm;注射体积:5 μl。

[0549] 方法 B) waters 2795 Alliance HT Micromass ZQ。填充了 3.5 μm Symmetry RP C-18 的不锈钢柱 4.6*75mm;流速 1.0ml/min;流动相:A相=水/乙腈 95/5+0.05% TFA, B相=水/乙腈 5/95+0.05% TFA。0-1.0min(A:95%, B:5%), 1.0-11.0min(A:0%, B:100%), 11.0-12.0min(A:0%, B:100%), 12.0-12.1min(A:95%, B:5%);UV 检测二极管阵列:200-400nm;注射体积:5 μl。

[0550] 方法 C) Waters Micromass ZQ 2996 系统。填充了 5 μm XTerra RPC-18 的不锈钢柱 3.0*50mm;流速 1ml/min;流动相:A相=0.1%在水中的甲酸, B相=0.07%在乙腈中的

甲酸。0-0.5min(A :95%,B :5%),0.5-6.0min(A :0%,B :100%),6.0-6.5min(A :95%,B :5%),6.5-7min(A :95%,B :5%);UV 检测二极管阵列 :200-400nm;注射体积 :3 μ l。

[0551] 按照电喷射离子化 (ESI) 方法取得所有质谱。

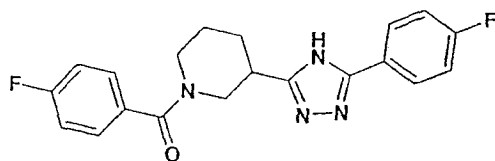
[0552] 通过在 0.25mm Macherey-Nagel 硅胶板 (60F-2254) 上的薄层色谱法监测大部分反应,用紫外光显色。用硅胶 (220-440 目,Fluka) 进行快速柱色谱法。

[0553] 用 Buchi B-540 仪进行熔点测定。

[0554] 实施例 1

[0555] (4-氟-苯基)-{3-[5-(4-氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0556]



[0557] 1(A)1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧酸乙酯

[0558] 向 3-哌啶甲酸乙酯 (2g,12.72mmol) 在 THF(25ml,0.5M) 中的混合物中加入 DIEA(4.79ml,27.99mmol)。将该反应混合物冷却至 0 $^{\circ}$ C 并且缓慢加入 4-氟-苯甲酰氯 (2.5g-15.76mmol)。使该反应体系上升到 R.T 并搅拌 24h。浓缩该溶液并且加入 DCM,随后加入 1N HCl。分离水相并用 1N HCl 将有机相提取两次且用水提取两次,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤并浓缩至得到 1.15g(33%) 的 1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧酸乙酯,为无色油状物,其不经进一步纯化即可使用。

[0559] 1(B)1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧酸

[0560] 在 EtOH/NaOH 3N :1/1 的混合物 (8ml) 中加入 1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧酸乙酯 (1.15g,4.42mmol) 并将所得不均匀溶液在 R.T 下搅拌 1h。向该混合物中加入发烟 HCl 至 pH = 1。将该溶液倾入 DCM。分离有机层并用 DCM 将水相提取两次。用水将合并的有机相洗涤两次。用 Na₂SO₄ 干燥该溶液,过滤并浓缩至得到 1.13g(100%) 的 1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧酸,为橙色油状物,其不经进一步纯化即可使用。1(C)N' -[1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧基]-胍羧酸叔丁酯

[0561] 向 1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧酸 (1.13g,4.50mmol) 在 DCM(6.5ml) 中的溶液中依次加入胍羧酸叔丁酯 (0.59g,4.50mmol)、HOBT(0.69g,4.50g) 和 EDCl₁.HCl(1.29g,6.758mmol)。将该混合物在 R.T 下搅拌 72h。在减压下除去溶剂并且加入 DCM 稀释残余物。将有机层用水洗涤两次,用 1N HCl 洗涤两次并且用水洗涤两次。用 Na₂SO₄ 干燥有机层,过滤并蒸发至得到 1.19g(73%) 的 N' -[1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧基]-胍羧酸叔丁酯,为无色半固体。

[0562] 1(D)1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧酸酰胍

[0563] 将 N' -[1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧基]-胍羧酸叔丁酯溶于 8ml 4N HCl(二噁烷溶液)。将所得反应混合物在 R.T. 下搅拌 1h 并且浓缩至得到 0.88g(100%) 的 1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧酸酰胍盐酸盐,为白色固体。

[0564] 1(E)(4-氟-苯基)-{3-[5-(4-氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0565] 用金属钠 (77mg, .35mmol) 处理 4-氟苄腈 (0.48g, 4.02mmol) 在甲醇 (3ml) 中的溶液并且在环境温度下搅拌 1h。此后, 将该混合物加入到 1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧酸酰肼 (0.89g, 3.35mmol) 在甲醇 (2ml) 中的溶液中并且将所得溶液在回流状态下加热 72h。浓缩该混合物, 将其溶于水并且用 1N HCl 中和。用 DCM 提取水相并且用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并浓缩。通过反相 SPE (水/ACN 45/55) 纯化而得到 87mg (7%) 的 (4-氟-苯基)-{3-[5-(4-氟-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-哌啶-1-基}-甲酮, 为白色固体。

[0566] $R_f = 0.16$ (DCM/MeOH :98/2) ; LCMS(Tr) :3.66min (方法 C) ; MS (ES+) 测定值 m/z : 369.2

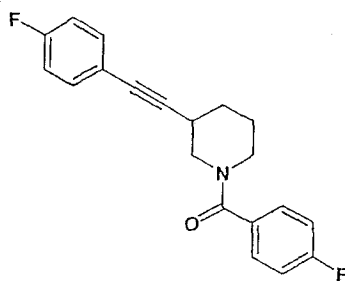
[0567] $mp = 95^\circ\text{C}$;

[0568] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3), δ (ppm) :8.50 (s, NH), 8.05 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.15-7.03 (m, 4H), 3.65-3.30 (m, 4H), 2.45 (m, H), 1.85-1.52 (m, 4H) .).

[0569] 实施例 2

[0570] (4-氟-苯基)-[3-(4-氟-苯基乙炔基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0571]



[0572] 2(A) 3-(2,2-二溴-乙炔基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0573] 在室温下向 CBr_4 (1.63g, 4.92mmol) 和 PPh_3 (1.29g, 4.92mmol) 在 DCM (25ml) 中的混合中加入 1g (4.69mmol) 3-甲酰基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (商购)。将该反应混合物在 R. T 下搅拌 24h 并除去溶剂。通过快速色谱法 (环己烷/AcOEt 90/10) 纯化粗产物而得到 0.15g (9%) 的 3-(2,2-二溴-乙炔基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯, 为无色油状物。

[0574] 2(B) 3-乙炔基-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0575] 在 -78°C 下向 3-(2,2-二溴-乙炔基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.15g, 0.42mmol) 在 THF (1ml) 中的溶液中加入 0.5ml 2.5M 在己烷中的 $n\text{-BuLi}$ (1.23mmol)。在 -78°C 下 1h 后, 用 1ml 水使反应混合物猝灭并且用 AcOEt 提取水相。用 K_2CO_3 干燥合并的有机相, 过滤并蒸发而得到 80mg (93%) 的 3-乙炔基-哌啶-1-羧酸叔丁酯, 为白色固体。

[0576] 2(C) 3-(4-氟-苯基乙炔基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0577] 向 CuI (4mg, 0.02mmol) 在 Et_3N (1ml) 中的混悬液中加入 3-乙炔基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (80mg, 0.38mmol), 随后加入 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13mg, 0.02mmol) 和 1-碘-4-氟-苯 (85mg, 0.38mmol)。然后将该混合物在 R. T 下搅拌 1h, 然后加热至 60°C 下 12h。通过蒸发除去 Et_3N 。通过快速色谱法纯化产物 (DCM 100%) 而得到 0.1g (89%) 的 3-(4-氟-苯基乙炔基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯, 为黄色油状物。

[0578] 2(D) 3-(4-氟-苯基乙炔基)-哌啶

[0579] 将 N' -3-(4-氟-苯基乙炔基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (80.1mg, 0.34mmol) 溶于 0.2ml 4N HCl (二噁烷溶液)。将所得反应混合物在 R. T. 下搅拌 1h 并浓缩至得到

0.14g(100%)的3-(4-氟-苯基乙炔基)-哌啶盐酸盐,为棕色固体。

[0580] 2(E)(4-氟-苯基)-[3-(4-氟-苯基乙炔基)-哌啶-1-基]-甲酮

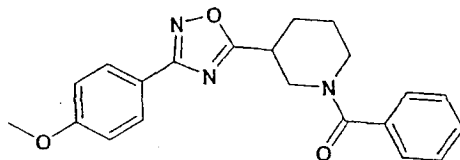
[0581] 向3-(4-氟-苯基乙炔基)-哌啶盐酸盐(0.14g,0.58mmol)在THF(2.3ml,0.5M)中的混合物中加入DIEA(0.5ml,2.92mmol)。将该反应混合物冷却至0℃并缓慢加入4-氟-苯甲酰氯(0.139g-0.87mmol)。使该反应体系上升到R.T并搅拌24h。浓缩该溶液并加入DCM,随后加入1N HCl。分离水相并用1N HCl将有机相提取两次且用水提取两次,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物(DCM/MeOH:98/2)而得到0.86mg(45%)的(4-氟-苯基)-[3-(4-氟-苯基乙炔基)-哌啶-1-基]-甲酮,为棕色油状物。R_f = 0.39(DCM/MeOH:98/2);LCMS(Tr):4.14min(方法C);MS(ES⁺)测定值m/z:326.2;

[0582] ¹H-NMR(CDC1₃), δ(ppm):8.10(d,2H),7.60(d,2H),7.15(d,2H),6.94(d,2H),3.47-3.30(m,4H),2.54(m,H),1.63-1.50(m,4H).

[0583] 实施例3

[0584] {3-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-苄基-甲酮

[0585]



[0586] 3(A)N-羟基-4-甲氧基-苄脒

[0587] 向4-甲氧基-苄脒(1.07g,8mmol)和DIEA(4.11ml,24mmol)在EtOH(12.5ml)中的混合物中加入1.7g羟基胺盐酸盐(24mmol)并且将该反应体系在70℃下加热48h。在减压下蒸发一半溶剂。将该混合物倾入DCM(100ml)和水(30ml)中。加入2.5ml 1N NaOH至pH = 9-10。分离有机层并用DCM提取水相。合并有机层,用水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并在减压下蒸发而得到1.3g(98%)的N-羟基-4-甲氧基-苄脒,为无色油状物,其不经进一步纯化即可使用。

[0588] 3(B)3-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0589] 将N-羟基-4-甲氧基-苄脒(0.20g,1.50mmol)、1-Boc-哌啶-3-羧酸(0.34g,1.50mmol)、HOBT(0.23g,1.50mmol)和EDCI·HCl(0.43g,2.25mmol)在二噁烷(2.5ml)中的混合物在R.T下搅拌7h。此后,用carousel Radley's将该混合物在80℃下加热过夜。浓缩该混合物。用水,1N NaOH和水洗涤有机层。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤并蒸发。通过快速色谱法纯化粗产物(DCM/MeOH:99/1)而得到0.39mg(72%)的3-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯,为白色固体。

[0590] 3(C)3-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶

[0591] 将3-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.39g,1.08mmol)溶于2ml 4N HCl(二噁烷溶液)中,将所得反应混合物在R.T.下搅拌1h并且浓缩至得到0.320g(100%)的3-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐,为棕色固体。

[0592] 3(D) {3-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-苯基-甲酮

[0593] 向 3-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (0.320g, 1.08mmol) 在 THF (2.3ml, 0.5M) 中的混合物中加入吡啶 (0.3ml, 3.78mmol)。将该反应混合物冷却至 0°C 并缓慢加入 4-氟-苯甲酰氯 (0.172g-0.87mmol)。使该反应体系上升到 R.T 并且搅拌 24h。浓缩该溶液并加入 DCM, 随后加入 1N HCl。分离水相并用 1N HCl 将有机相提取两次且用水提取两次, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱法 (DCM/MeOH:99/1) 纯化粗产物而得到 0.26mg (66%) 的 {3-[3-(4-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-苯基-甲酮, 为白色粉末。

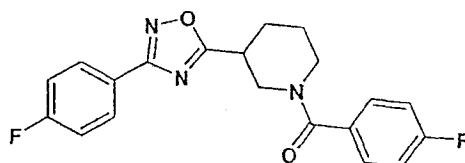
[0594] R_f = 0.40 (DCM/MeOH:99/2); LCMS (Tr): 4.35min (方法 C); mp = 121°C; MS (ES+) 测定值 m/z : 364.5;

[0595] ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 7.95 (d, 2H), 7.51 (m, H), 7.44-7.37 (m, 4H), 6.83 (d, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.63-3.34 (m, 4H), 2.48 (m, H), 1.90-1.50 (m, 4H).

[0596] 实施例 4

[0597] (4-氟-苯基)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0598]



[0599] 4(A) 3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0600] 按照实施例 3 中所述的操作步骤, 使用 4-氟-N-羟基-苯胺 (商购) 和 1-Boc-哌啶-3-羧酸制备该化合物 (产率: 60%)。

[0601] 4(B) 3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶

[0602] 按照实施例 3(C) 中所述的操作步骤制备该化合物 (产率: 100%)。

[0603] 4(C) (4-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0604] 按照实施例 3(D) 中所述的操作步骤, 使用 4-氟-苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物。

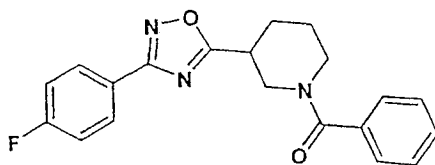
[0605] 产率: 22%; mp = 148.5-121.5°C (白色粉末); R_f = 0.30 (DCM/MeOH:98/2); LCMS (Tr): 4.87min (方法 C); MS (ES+) 测定值 m/z : 370.1; ¹H-NMR (CDCl₃), δ (ppm): 8.10 (d, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.15-7.0.3 (m, 4H), 3.63-3.34 (m, 4H), 2.48 (m, H), 1.90-1.50 (m, 4H)。

[0606] C₂₀H₁₇F₂N₃O₂ 的分析计算值: C, 65.03; H, 4.64; N, 11.38; F, 10.29。测定值: C, 64.89; H, 4.75; N, 11.26; F, 10.36。

[0607] 实施例 5

[0608] {3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-苯基-甲酮

[0609]



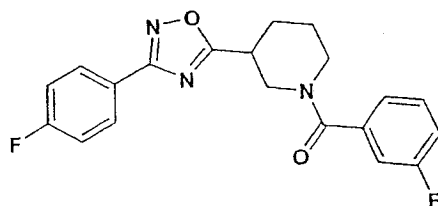
[0610] 按照实施例 3(D) 中所述的操作步骤,使用 4-氟-苯甲酰氯作为选择的酰基氯和 3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(已经在上述实施例 4(B) 中制备)制备该化合物。产率:30%(白色粉末);mp = 82-83°C;Rf = 0.25(DCM/MeOH:98/2);LCMS(Tr):4.70min(方法 C);MS(ES+)测定值 m/z:352.3。

[0611] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃), δ (ppm):8.10(d, 2H), 7.51(m, 3H), 7.15-7.0.3(m, 4H), 3.63-3.34(m, 4H), 2.48(m, H), 1.90-1.50(m, 4H)。

[0612] 实施例 6

[0613] (3-氟-苯基)-[3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基]-甲酮

[0614]



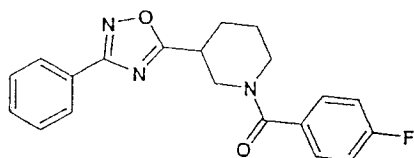
[0615] 按照实施例 3(D) 中所述的操作步骤,使用 3-氟-苯甲酰氯作为选择的酰基氯和 3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 4(B) 中制备)制备该化合物。产率:42%;mp = 139-140°C(米黄色粉末);Rf = 0.32(DCM/MeOH:98/2);LCMS(Tr):4.87min(方法 C);MS(ES+)测定值 m/z:370.1;

[0616] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃), δ (ppm):8.05(d, 2H), 7.40-7.50(m, 3H), 7.22-7.00(m, 3H), 3.65-3.32(m, 4H), 2.53(m, H), 1.86-1.45(m, 4H)。

[0617] 实施例 7

[0618] (4-氟-苯基)-[3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0619]



[0620] 7(A) 3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0621] 按照实施例 3(B) 中所述的操作步骤,使用 N-羟基-苄脒(商购)和 1-Boc-哌啶-3-羧酸制备该化合物(产率:58%)。

[0622] 7(B) 3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶

[0623] 按照实施例 3(C) 中所述的操作步骤制备该化合物(产率:94%)。

[0624] 7(C) (4-氟-苯基)-[3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0625] 按照实施例 3(D) 中所述的操作步骤,使用 4-氟-苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物。

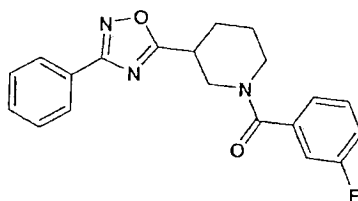
[0626] 产率:35%;mp = 78-79°C (白色粉末);Rf = 0.24 (DCM/MeOH:98/2);LCMS(Tr):4.75min(方法 C);MS(ES+) 测定值 m/z:352.3。

[0627] ¹H-NMR(CDC13), δ (ppm):8.10(d,2H),7.48-7.32(m,4H),7.22-7.15(m,3H),3.65-3.32(m,4H),2.53(m,H),1.86-1.45(m,4H)。

[0628] 实施例 8

[0629] (3-氟-苯基)-[3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0630]



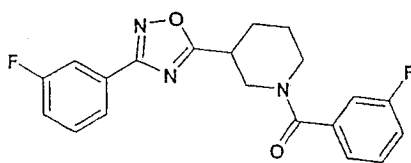
[0631] 按照实施例 3(D) 中所述的操作步骤,使用 3-氟-苯甲酰氯作为选择的酰基氯和 3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐(已经在上述实施例 7 中制备)制备该化合物。产率:53%(黄色油状物);Rf = 0.25 (DCM/MeOH:98/2);LCMS(Tr):4.77min(方法 C);MS(ES+) 测定值 m/z:352.3。

[0632] ¹H-NMR(CDC13), σ (ppm):8.00-7.72(m,2H),7.48-7.40(m,3H),7.32-7.22(m,4H),3.65-3.32(m,4H),2.53(m,H),1.86-1.45(m,4H)。

[0633] 实施例 9

[0634] (3-氟-苯基)-{3-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0635]



[0636] 9(A)N-羟基-3-氟-苄脒

[0637] 向 3-氟-苄脒(1.21g,10mmol)和 DIEA(5.20ml,30mmol)在 EtOH(20ml)中的混合物中加入 2.08g 羟基胺盐酸盐(30mmol)并且将该反应体系在 70°C 下加热 48h。在减压下除去一半溶剂。将该混合物倾入 DCM(100ml)和水(30ml)中。加入 2.5ml 1N NaOH 至 pH = 9-10。分离有机层并用 DCM 提取水相。合并有机层,用水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,过滤并在减压下蒸发而得到 1.48g(96%)的 N-羟基-3-氟-苄脒,为白色固体,其不经进一步纯化即可使用。

[0638] 9(B)3-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0639] 按照实施例 3(B)中所述的操作步骤,使用 N-羟基-3-氟-苄脒和 1-Boc-哌

啉-3-羧酸制备该化合物(产率:78%)。

[0640] 9(C)3-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啉

[0641] 按照实施例3(C)中所述的操作步骤制备该化合物(产率:96%)。

[0642] 9(D)(3-氟-苯基)-{3-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啉-1-基}-甲酮

[0643] 按照实施例3(D)中所述的操作步骤,使用3-氟-苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物(产率:54%)。

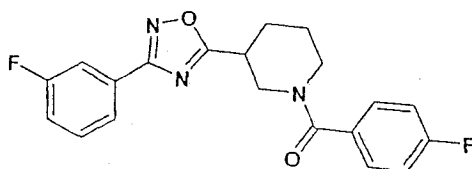
[0644] 产率:53%(黄色油状物); $R_f = 0.31$ (DCM/MeOH:98/2);LCMS(Tr):4.88min(方法C);MS(ES+)测定值 m/z :370.3;

[0645] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃), δ (ppm):7.96-7.72(m,2H),7.66(m,H),7.42-7.30(m,2H),7.30-7.25(m,2H),7.00(m,1H),3.65-3.32(m,4H),2.53(m,H),1.86-1.45(m,4H).

[0646] 实施例10

[0647] (4-氟-苯基)-{3-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啉-1-基}-甲酮

[0648]



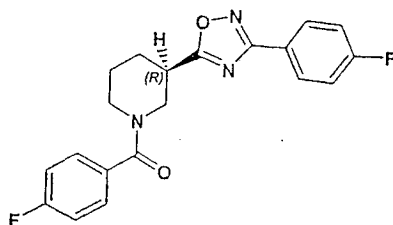
[0649] 按照实施例3(D)中所述的操作步骤,使用4-氟-苯甲酰氯作为选择的酰基氯和3-[3-(3-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啉盐酸盐(已经在上述实施例9中制备)制备该化合物。产率:50%(黄色油状物); $M_p = 86-89^\circ\text{C}$ (米黄色粉末); $R_f = 0.28$ (DCM/MeOH:98/2);LCMS(Tr):4.88min(方法C);MS(ES+)测定值 m/z :370.3;

[0650] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃), δ (ppm):8.05-7.90(m,2H),7.30-7.23(m,2H),7.25-7.15(m,3H),7.00(m,1H),3.65-3.32(m,4H),2.53(m,H),1.86-1.45(m,4H).

[0651] 实施例11

[0652] R-(4-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啉-1-基}-甲酮

[0653]



[0654] 11(A)R-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啉-1-羧酸叔丁酯

[0655] 按照实施例3(B)中所述的操作步骤,使用4-氟-N-羟基-苄脒(商购)和R-1-Boc-哌啉-3-羧酸制备该化合物(产率:79%)。

[0656] 11(B)R-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啉

[0657] 按照实施例 3(C) 中所述的操作步骤制备该化合物 (产率:68%)。11(C) R-(4-氟-苯基)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0658] 按照实施例 3(D) 中所述的操作步骤,使用 4-氟-苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物。

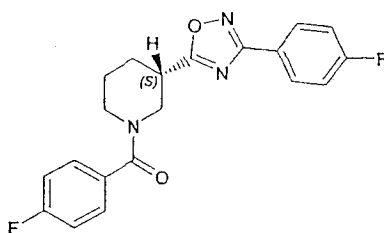
[0659] 产率:28%;mp = 98 °C (白色粉末);Rf = 0.30(DCM/MeOH:98/2);LCMS(Tr):4.87min(方法 C);MS(ES+) 测定值 m/z :370.1;

[0660] ¹H-NMR(CDC13), δ (ppm):8.05(d,2H),7.48(m,2H),7.15-7.0.3(m,4H),3.63-3.34(m,4H),2.48(m,H),1.90-1.50(m,4H).

[0661] 实施例 12

[0662] S-(4-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0663]



[0664] 12(A)S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0665] 按照实施例 3(B) 中所述的操作步骤,使用 4-氟-N-羟基-苄脒(商购)和 S-1-Boc-哌啶-3-羧酸制备该化合物(产率:84%)。

[0666] 12(B)S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶

[0667] 按照实施例 3(C) 中所述的操作步骤制备该化合物(产率:63%)。

[0668] 12(B)S-(4-氟-苯基)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0669] 按照实施例 3(D) 中所述的操作步骤,使用 4-氟-苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物。

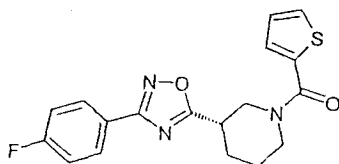
[0670] 产率:51%;mp = 99 °C (白色粉末);Rf = 0.30(DCM/MeOH:98/2);[α]_D²⁰ = +103° (c = 1, CHCl₃);LCMS(Tr):4.87min(方法 C);MS(ES+) 测定值 m/z :370.1

[0671] ¹H-NMR(CDC13), δ (ppm):8.05(d,2H),7.48(m,2H),7.15-7.0.3(m,4H),3.63-3.34(m,4H),2.48(m,H),1.90-1.50(m,4H).

[0672] 实施例 13

[0673] S-(噻吩-2-基)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0674]



[0675] 在 0 °C 下向 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (100mg, 0.352mmol, 已经在上述实施例 12 中制备) 在无二氯甲烷 (3mL) 中的混悬液中滴加三乙胺 (123 μL, 0.881mmol) 和噻吩-2-碳酰氯 (79 μL, 0.352mmol)。将该反应混合物温至室温并在氮气气氛下搅拌过夜。然后用 1N HCl (5mL) 处理该溶液并且分离各相。用 1N HCl (5mL)、饱和 NaHCO₃ 水溶液 (5mL) 和水 (5mL) 依次洗涤有机层, 然后用 Na₂SO₄ 干燥并在减压下蒸发。使粗产物通过硅胶柱 (柱: VARIAN HF, Mega Bond Elut SI, 5g; 洗脱液梯度: DCM 100% -DCM/MeOH 95/5), 在减压下蒸发溶剂而得到 97mg 的 S-(噻吩-2-基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮, 为白色固体。

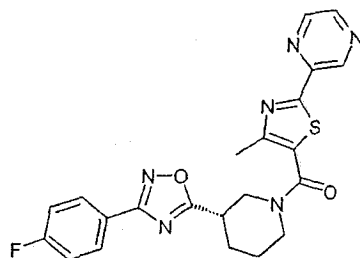
[0676] 产率: 78%; mp = 82-83 °C; [α]_D²⁰ = +11° (c = 1.08, CHCl₃); LCMS(Tr): 9.86min (方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z: 358.1.

[0677] ¹H-NMR (CDCl₃, 338K, 300MHz), 8 (ppm): 8.06 (dd, 2H); 7.43 (dd, 1H); 7.34 (dd, 1H); 7.14 (dd, 2H); 7.04 (dd, 1H); 4.62 (m, 1H); 4.24 (m, 1H); 3.56 (dd, 1H); 3.36-3.22 (m, 2H); 2.41-2.29 (m, 1H); 2.10-1.89 (m, 2H); 1.81-1.65 (m, 1H).

[0678] 实施例 14

[0679] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-甲基-2-吡嗪-2-基-噻唑-5-基)-甲酮

[0680]



[0681] 按照实施例 13 中所述的操作步骤, 使用 4-甲基-2-(2-吡嗪基)-1,3-噻唑-5-碳酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 12 中所述制备) 制备该化合物。

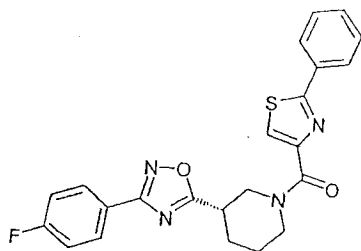
[0682] 产率: 47% (灰白色固体); mp = 147-148 °C; [α]_D²⁰ = +120° (c = 0.34, CHCl₃); LCMS(Tr): 9.41min (方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z: 451.0.

[0683] ¹H-NMR (CDCl₃, 338K, 300MHz), δ (ppm): 9.40 (d, 1H); 8.59 (d, 1H); 8.52 (dd, 1H); 8.07 (dd, 2H); 7.14 (dd, 2H); 4.45 (dd br, 1H); 4.04 (dt br, 1H); 3.62 (dd, 1H); 3.39-3.23 (m, 2H); 2.55 (s, 3H); 2.42-2.30 (m, 1H); 2.12-1.91 (m, 2H); 1.80-1.64 (m, 1H).

[0684] 实施例 15

[0685] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮

[0686]



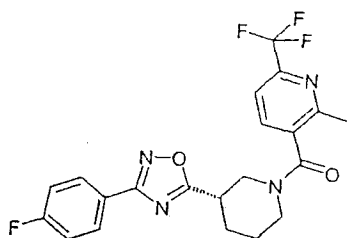
[0687] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用 2-苯基-1,3-噁唑-4-碳酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。产率:26%(橙色油状物); $[\alpha]_D^{20} = +176^\circ$ ($c = 1.13, \text{CHCl}_3$); LCMS(Tr):10.83min(方法 A);MS(ES+)测定值 m/z :435.1。

[0688] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 338\text{K}, 300\text{MHz})$, δ (ppm):8.06(dd, 2H);7.96(m, 2H);7.95(s, 1H);7.43(m, 3H);7.14(dd, 2H);5.04(d br, 1H);4.59(d br, 1H);3.70-3.38(m, 2H);3.27(dd, 1H);2.46-2.34(m, 1H);2.15-1.92(m, 2H);1.91-1.74(m, 1H)。

[0689] 实施例 16

[0690] {{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-甲基-6-三氟甲基-吡啶-3-基)-甲酮

[0691]



[0692] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用 2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-碳酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

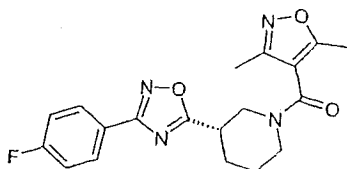
[0693] 产率:54%(黄色蜡状固体); $[\alpha]_D^{20} = +80^\circ$ ($c = 1.15, \text{CHCl}_3$);LCMS(Tr):10.06min(方法 A);MS(ES+)测定值 m/z :435.1。

[0694] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 338\text{K}, 300\text{MHz})$, δ (ppm):8.05(m, 2H);7.63(d, 1H);7.52(d, 1H);7.15(dd, 2H);4.70(m br, 1H);4.22(m br, 1H);3.64(m, 1H);3.54-3.04(m br, 2H);2.60(s, 3H);2.40-2.26(m, 1H);2.17-2.00(m, 1H);2.00-1.81(m br, 1H);1.81-1.52(mbr, 1H)。

[0695] 实施例 17

[0696] (3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0697]



[0698] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用 3,5-二甲基异噁唑-4-碳酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

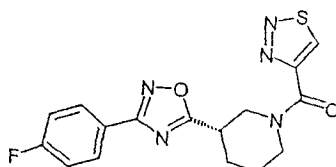
[0699] 产率:20%(无色油状物); $[\alpha]_D^{20} = +82^\circ$ ($c = 0.88, \text{CHCl}_3$);LCMS(Tr):9.10min(方法 A);MS(ES+)测定值 m/z :371.1。

[0700] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 338\text{K}, 300\text{MHz})$, δ (ppm):8.06(dd, 2H);7.15(dd, 2H);4.34(dbr, 1H);3.88(d br, 1H);3.59(dd, 1H);3.34-3.17(m, 2H);2.40(s, 3H);2.33(m, 1H);2.26(s, 3H);2.12-1.89(m, 2H);1.72-1.57(m, 1H)。

[0701] 实施例 18

[0702] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-[1,2,3]噻二唑-4-基-甲酮

[0703]



[0704] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用 1,2,3-噻二唑-4-碳酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

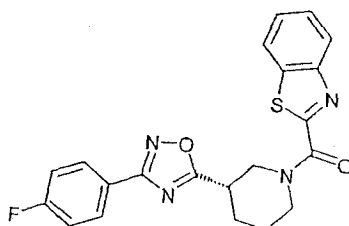
[0705] 产率:44%(淡棕色固体); $\text{mp} = 90-91^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +104^\circ$ ($c = 0.67, \text{CHCl}_3$);LCMS(Tr):7.25min(方法 A);MS(ES+)测定值 m/z :360.0。

[0706] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 343\text{K}, 300\text{MHz})$, δ (ppm):9.09(s, 1H);8.04(m, 2H);7.14(dd, 2H);4.82(d br, 1H);4.45(d br, 1H);3.78(m br, 1H);3.54-3.33(m, 2H);2.45-2.33(m, 1H);2.16-1.96(m, 2H);1.91-1.76(m, 1H)。

[0707] 实施例 19

[0708] 苯并噻唑-2-基-[(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基]甲酮

[0709]



[0710] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用 1,3- 苯并噁唑 -2- 碳酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

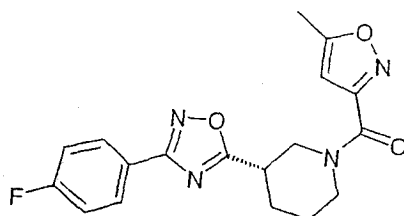
[0711] 产率:70% (米黄色粉末);mp = 130-131°C; $[\alpha]_D^{20} = +155^\circ$ (c = 0.8, CHCl₃); LCMS(Tr):8.11min(方法 A);MS(ES+) 测定值 m/z:409.1。

[0712] ¹H-NMR(CDCl₃, 333K, 300MHz), δ (ppm):8.15-7.87(m, 4H);7.58-7.41(m, 2H);7.19-7.05(dd, 2H);5.59-3.84(m br, 2H);3.78-3.20(m, 3H);2.47-2.30(m, 1H);2.20-1.94(m, 2H);1.92-1.73(m, 1H)。

[0713] 实施例 20

[0714] {(S)-3-[3-(4- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基]-哌啶 -1- 基}-(5- 甲基 - 异噁唑 -3- 基)- 甲酮

[0715]



[0716] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用 5- 甲基异噁唑 -3- 碳酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

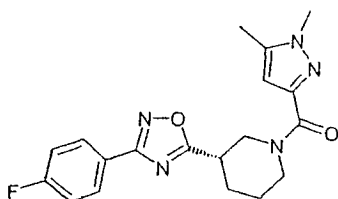
[0717] 产率:32% (无色油状物); $[\alpha]_D^{20} = +112^\circ$ (c = 1.2, CHCl₃);LCMS(Tr):7.23min(方法 A);MS(ES+) 测定值 m/z:357.1。

[0718] ¹H-NMR(CDCl₃, 333K, 300MHz), δ (ppm):8.14-7.96(m, 2H);7.20-7.09(m, 2H);6.26(s, 1H);5.04-4.24(m br, 2H);3.97-3.58(m br, 1H);3.46-3.13(m, 2H);2.45(s, 3H);2.41-2.27(m, 1H);2.11-1.88(m, 2H);1.83-1.67(m, 1H)。

[0719] 实施例 21

[0720] (1,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -3- 基)-{(S)-3-[3-(4- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基]-哌啶 -1- 基}- 甲酮

[0721]



[0722] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用 1,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -3- 碳酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4- 氟 - 苯基)-[1,2,4] 噁二唑 -5- 基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

[0723] 产率:69% (白色固体);mp = 108-109°C; $[\alpha]_D^{20} = +128^\circ$ (c = 0.9, CHCl₃);

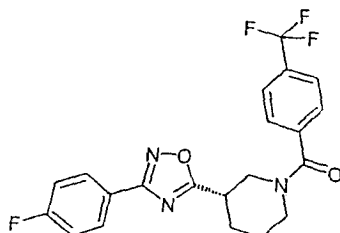
LCMS(Tr) :7.00min(方法A) ;MS(ES+) 测定值 m/z :370.2。

[0724] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 333K, 300MHz), δ (ppm) :8.12-8.02 (m, 2H) ;7.20-7.09 (m, 2H) ;6.42 (s, 1H) ;5.06-4.95 (m, 1H) ;4.70-4.54 (m br, 1H) ;3.77 (s, 3H) ;3.59-3.37 (m br, 1H) ;3.36-3.03 (m, 2H) ,2.40-2.24 (m br, 1H) ;2.27 (s, 3H) ;2.08-1.85 (m, 2H) ;1.82-1.63 (m, 1H)。

[0725] 实施例 22

[0726] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0727]



[0728] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用 4-三氟甲基苯甲酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

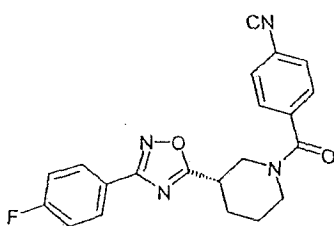
[0729] 产率:54% (白色固体);mp = 109-110°C ; $[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$ (c = 0.7, CHCl_3) ;LCMS(Tr) :7.78min(方法A) ;MS(ES+) 测定值 m/z :420.1。

[0730] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 333K, 300MHz), δ (ppm) :8.11-8.0 (m, 2H) ;7.67 (d, 2H) ;7.52 (d, 2H) ;7.20-7.09 (m, 2H) ;4.58-4.17 (m br, 1H) ;4.07-3.74 (m br 1H) ;3.57 (dd, 1H) ;3.38-3.17 (m, 2H) ;2.40-2.25 (m, 1H) ;2.15-1.85 (m, 2H) ;1.78-1.58 (m, 1H)。

[0731] 实施例 23

[0732] 4-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羰基}-苄腈

[0733]



[0734] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用 4-氰基苯甲酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

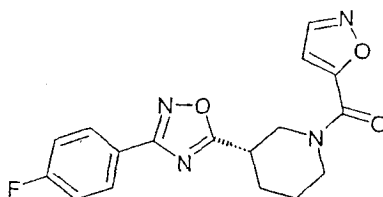
[0735] 产率:61% (白色固体);mp = 129-130°C ; $[\alpha]_D^{20} = +127^\circ$ (c = 1.1, CHCl_3) ;LCMS(Tr) :7.25min(方法A) ;MS(ES+) 测定值 m/z :377.1。

[0736] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 333K, 300MHz), δ (ppm) :8.10-8.0 (m, 2H) ;7.70 (dd, 2H) ;7.51 (dd, 2H) ;7.21-7.11 (m, 2H) ;4.57-4.11 (m br, 1H) ;4.05-3.73 (m br, 1H) ;3.58 (dd, 1H) ;3.40-3.17 (m, 2H) ;2.40-2.26 (m, 1H) ;2.16-1.85 (m, 2H) ;1.78-1.58 (m, 1H)。

[0737] 实施例 24

[0738] $\{(S)-3-[3-(4\text{-氟-苯基})-[1,2,4]\text{噁二唑-5-基}]-哌啶-1-基\}-\text{噁唑-5-基-甲酮}$

[0739]



[0740] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用异噁唑-5-碳酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

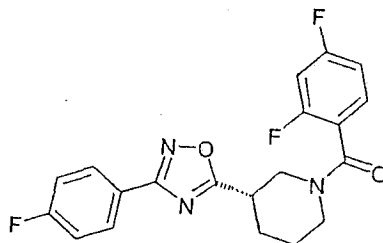
[0741] 产率:50% (白色固体); mp = 93-94 °C; $[\alpha]_D^{20} = +127^\circ$ (c = 0.8, CHCl₃); LCMS(Tr): 7.00min(方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z: 343.1。

[0742] ¹H-NMR(CDCl₃, 333K, 300MHz), δ (ppm): 8.28(d, 1H); 8.10-8.0(m, 2H); 7.20-7.09(m, 2H); 6.75(d, 1H); 4.87-4.27(m br, 1H); 4.26-4.06(m, 1H); 3.86-3.46(m br, 1H); 3.46-3.20(m, 2H); 2.46-2.27(m, 1H); 2.18-1.88(m, 2H); 1.86-1.67(m, 1H)。

[0743] 实施例 25

[0744] $(2,4\text{-二氟-苯基})-\{(S)-3-[3-(4\text{-氟-苯基})-[1,2,4]\text{噁二唑-5-基}]-哌啶-1-基\}-\text{甲酮}$

[0745]



[0746] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用 2,4-二氟苯甲酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

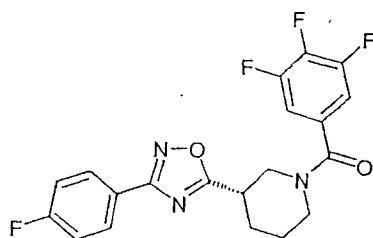
[0747] 产率:59% (无色油状物); $[\alpha]_D^{20} = +104^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃); LCMS(Tr): 7.51min(方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z: 388.1。

[0748] ¹H-NMR(CDCl₃, 336K, 300MHz), δ (ppm): 8.05(dd, 2H); 7.38(dd, 1H); 7.15(dd, 2H); 6.98-6.80(m, 2H); 5.13-3.72(m br, 2H); 3.57-3.41(m, 1H); 3.32-3.14(m, 2H); 2.41-2.26(m, 1H); 2.09-1.57(m, 3H)。

[0749] 实施例 26

[0750] $\{(S)-3-[3-(4\text{-氟-苯基})-[1,2,4]\text{噁二唑-5-基}]-哌啶-1-基\}-(3,4,5\text{-三氟-苯基})-\text{甲酮}$

[0751]



[0752] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用 3,4,5-三氟苯甲酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

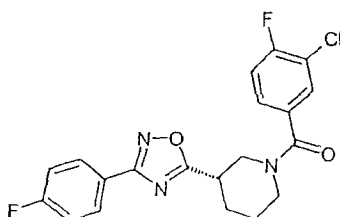
[0753] 产率:63%(白色固体);mp = 139-140°C; $[\alpha]_D^{20} = +81^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃); LCMS(Tr):7.67min(方法 A);MS(ES+)测定值 m/z:406.1。

[0754] ¹H-NMR(CDCl₃, 336K, 300MHz), δ (ppm):8.10-8.01(m, 2H);7.20-7.01(m, 4H);4.39-4.20(m, 1H);3.92-3.77(m, 1H);3.61(dd, 1H);3.42-3.18(m, 2H);2.38-2.25(m, 1H);2.15-1.85(m, 2H);1.77-1.59(m, 1H)。

[0755] 实施例 27

[0756] (3-氯-4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0757]



[0758] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用 3-氯-4-氟-苯甲酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

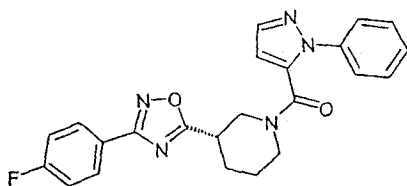
[0759] 产率:56%(白色固体);mp = 123-124°C; $[\alpha]_D^{20} = +94^\circ$ (c = 1.1, CHCl₃); LCMS(Tr):8.00min(方法 A);MS(ES+)测定值 m/z:404.1。

[0760] ¹H-NMR(CDCl₃, 338K, 300MHz), δ (ppm):8.12-8.00(m, 2H);7.51(dd, 1H);7.34-7.27(m, 1H);7.21-7.10(m, 3H);4.445-4.25(m, 1H);3.97-3.80(m, 1H);3.59(dd, 1H);3.40-3.18(m, 2H);2.39-2.26(m, 1H);2.12-1.86(m, 2H);1.77-1.58(m, 1H)。

[0761] 实施例 28

[0762] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(2-苯基-2H-吡唑-3-基)-甲酮

[0763]



[0764] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用 1-苯基-2H-吡唑-5-碳酰氯作为选择的

酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 12 中所述制备) 制备该化合物。

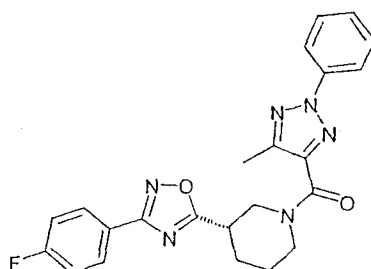
[0765] 产率:34% (无色油状物); $[\alpha]_D^{20} = +69^\circ$ ($c = 0.5$, CHCl_3); LCMS(Tr): 7.19min (方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z : 418.2。

[0766] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 338K, 300MHz), δ (ppm): 8.10-7.98 (m, 2H); 7.68 (d, 1H); 7.59-7.52 (m, 2H); 7.48-7.31 (m, 3H); 7.19-7.09 (m, 2H); 6.54 (d, 1H); 5.02-4.03 (m br, 1H); 3.91-2.53 (m br, 4H); 2.42-1.68 (m br, 3H); 1.20-0.78 (m br, 1H)。

[0767] 实施例 29

[0768] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-甲基-2-苯基-2H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲酮

[0769]



[0770] 按照实施例 13 中所述的操作步骤, 使用 5-甲基-2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-碳酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 12 中所述制备) 制备该化合物。

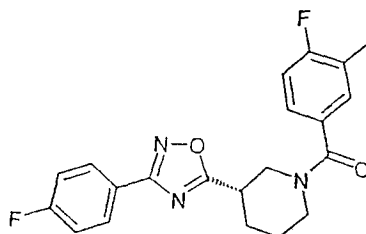
[0771] 产率:20% (灰白色油状物); $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$ ($c = 0.3$, CHCl_3); LCMS(Tr): 8.20min (方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z : 433.2。

[0772] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 338K, 300MHz), δ (ppm): 8.15-7.95 (m, 4H); 7.55-7.28 (m, 3H); 7.22-7.07 (m, 2H); 5.05-4.75 (m br, 1H); 4.57-4.40 (m br, 1H); 3.83-3.65 (m, 1H); 3.56-3.15 (m, 2H); 2.54 (s, 3H); 2.47-2.29 (m, 1H); 2.23-1.66 (m, 3H)。

[0773] 实施例 30

[0774] (4-氟-3-甲基-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0775]



[0776] 按照实施例 13 中所述的操作步骤, 使用 3-甲基-4-氟-苯甲酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 12 中所述制备) 制备该化合物。

[0777] 产率:52% (白色固体); $\text{mp} = 106-107^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +99^\circ$ ($c = 1.2$, CHCl_3);

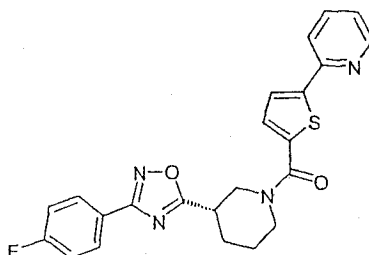
LCMS(Tr) :7.76min(方法A);MS(ES+) 测定值 m/z :384.2。

[0778] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 338K, 300MHz), δ (ppm) :8.11-8.00(m, 2H) ;7.31-7.08(m, 4H) ;7.02(dd, 1H) ;4.49-4.32(m, 1H) ;4.06-3.91(m, 1H) ;3.51 dd, 1H) ;3.33-3.17(m, 2H) ;2.38-2.30(m, 1H) ;2.28(s, 3H) ;2.10-1.84(m, 2H) ;1.77-1.58(m, 1H).

[0779] 实施例 31

[0780] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(5-吡啶-2-基-噻吩-2-基)-甲酮

[0781]



[0782] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用 5-(2-吡啶基)-2-噻吩碳酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

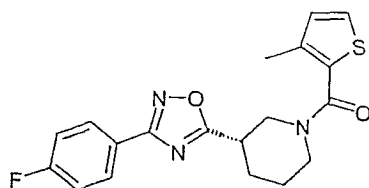
[0783] 产率:13%(灰白色粉末);mp = 115-117 °C ;LCMS(Tr) :5.25min(方法A) ;MS(ES+) 测定值 m/z :435.2。

[0784] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz), δ (ppm) :8.59(d br, 1H) ;8.06(dd, 2H) ;7.73(dd, 1H) ;7.67(d, 1H) ;7.55(d, 1H) ;7.37(d, 1H) ;7.22(m, 1H) ;7.15(dd, 2H) ;4.69(m, 1H) ;4.32(m, 1H) ;3.57(m, 1H) ;3.36-3.24(m, 2H) ;2.37(m, 1H) ;2.09-1.89(m, 2H) ;1.83-1.67(m, 1H).

[0785] 实施例 32

[0786] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(3-甲基噻吩-2-基)-甲酮

[0787]



[0788] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用 3-甲基-噻吩-2-碳酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

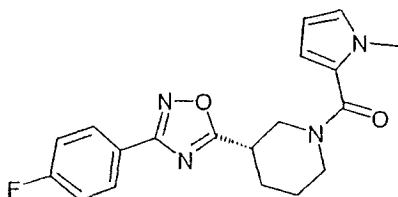
[0789] 产率:54%(白色固体);mp = 90-92 °C ; $[\alpha]_D^{20} = +75^\circ$ (c = 0.95, CHCl_3) ;LCMS(Tr) :5.58min(方法A) ;MS(ES+) 测定值 m/z :372.2。

[0790] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz), δ (ppm) :8.06(dd, 2H) ;7.27(d, 1H) ;7.15(dd, 2H) ;6.83(d, 1H) ;4.49(m, 1H) ;4.10(m, 1H) ;3.47(dd, 1H) ;3.30-3.15(m, 2H) ;2.33(m, 1H) ;2.27(s, 3H) ;2.04-1.85(m, 2H) ;1.80-1.62(m, 1H).

[0791] 实施例 33

[0792] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-甲酮

[0793]



[0794] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用 1-甲基-1H-吡咯-2-碳酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

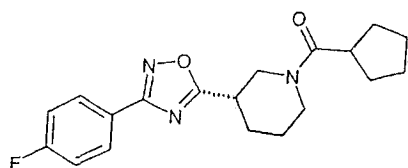
[0795] 产率:64%(米黄色粉末);mp = 84-85°C; $[\alpha]_D^{20} = +101^\circ$ (c = 1.2, CHCl₃); LCMS(Tr):5.53min(方法 A);MS(ES+)测定值 m/z:355.2。

[0796] ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz), δ (ppm):8.06(dd, 2H);7.16(dd, 2H);6.70(dd, 1H);6.37(dd, 1H);6.09(dd, 1H);4.69(m, 1H);4.32(m, 1H);3.77(s, 3H);3.52(dd, 1H);3.24(m, 2H);3.34(m, 1H);2.08-1.86(m, 2H);1.77-1.61(m, 1H)。

[0797] 实施例 34

[0798] 环戊基-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0799]



[0800] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用环戊烷碳酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

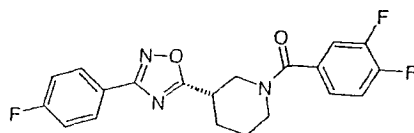
[0801] 产率:91%(浓稠油状物); $[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$ (c = 1.2, CHCl₃);LCMS(Tr):7.41min(方法 A);MS(ES+)测定值 m/z:344.2。

[0802] ¹H-NMR(CDCl₃, 343K, 300MHz), δ (ppm):8.07(dd, 2H);7.15(dd, 2H);4.48(m, 1H);4.08(m, 1H);3.38(m, 1H);3.21-3.07(m, 2H);2.96(m, 1H);2.36-2.24(m, 1H);2.05-1.51(m, 11H)。

[0803] 实施例 35

[0804] (3,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0805]



[0806] 按照实施例 13 中所述的操作步骤,使用 3,4-二氟-苯甲酰氯作为选择的酰基氯和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

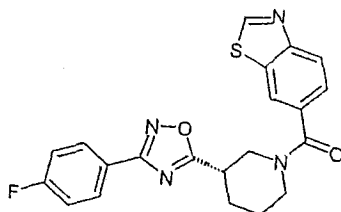
[0807] 产率:59%(白色固体);mp = 120-121°C; $[\alpha]_D^{20} = +105^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃); LCMS(Tr):7.6min(方法 A);MS(ES+) 测定值 m/z:388.0。

[0808] ¹H-NMR(CDCl₃,333K,300MHz), δ(ppm):8.06(dd,2H);7.28(m,1H);7.22-7.11(m,4H);4.36(d br,1H);2.92(d br,1H);3.57(dd,1H);3.37-3.19(m,2H);2.33(m,1H);2.12-1.86(m,2H);1.68(m,1H)。

[0809] 实施例 36

[0810] 苯并噻唑-6-基-[(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基]-甲酮

[0811]



[0812] 将 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(100mg,0.35mmol,已经在上述实施例 12 中制备)、苯并噻唑-6-甲酸(70mg,0.38mmol)、HOAT(72mg,0.52mmol)、PSDCC(ex ArgonautTechnologies,0.59g,0.70mmol,加载 = 1.2mmol/g)和 DIEA(90mL,0.52mmol)在无水二氯甲烷(6mL)中的混合物在定轨振荡器(IKAVibrax VXR)中保持过夜。过滤出树脂并且用二氯甲烷反复洗涤;用 1N HCl(10mL×2次)和 K₂CO₃5%(水溶液)(10mL×2次)洗涤滤液,然后用硫酸钠干燥并且在减压下蒸发。通过快速色谱法纯化粗产物(硅胶,洗脱液:DCM/MeOH 95/5)而得到 50mg 的苯并噻唑-6-基-[(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基]-甲酮。

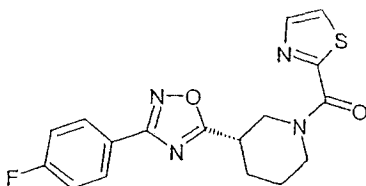
[0813] 产率:35%(白色粉末);mp = 63-64°C; $[\alpha]_D^{20} = +105^\circ$ (c = 1.0, CHCl₃); LCMS(Tr):5.39min(方法 A);MS(ES+) 测定值 m/z:409.1。

[0814] ¹H-NMR(CDCl₃,300MHz), δ(ppm):9.08(s,1H);8.17(d,1H);8.07(d,1H);8.05(m,2H);7.57(dd,1H);7.16(dd,2H);5.00-3.71(m br,2H);3.58(m,1H);3.31(m,2H);2.35(m,1H);2.10-1.87(m,2H);1.72(m,1H)。

[0815] 实施例 37

[0816] [(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基]-噻唑-2-基-甲酮

[0817]



[0818] 按照实施例 36 中所述的操作步骤,使用 2-噻唑羧酸作为选择的酸和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

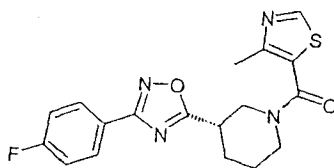
[0819] 产率:55% (灰白色粉末);mp = 94-95°C; $[\alpha]_D^{20} = +127^\circ$ (c = 0.9, CHCl₃); LCMS(Tr):5.54min(方法 A);MS(ES+) 测定值 m/z:359.1。

[0820] ¹H-NMR(CDCl₃,300MHz), δ (ppm):8.05(m br,2H);7.89(m br,1H);7.53(m br,1H);7.15(dd,2H);5.41,4.94,4.38,4.04 and 3.44(m br,3H);3.34(m br,2H);2.36(m,1H);2.13-1.92(m br,2H);1.78(m,1H)。

[0821] 实施例 38

[0822] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-甲基-噻唑-5-基)-甲酮

[0823]



[0824] 按照实施例 36 中所述的操作步骤,使用 4-甲基-噻唑-5-羧酸作为选择的酸和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

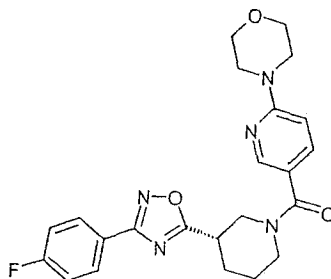
[0825] 产率:76% (黄色粉末);mp = 122-124°C; $[\alpha]_D^{20} = +101^\circ$ (c = 0.55, CHCl₃); LCMS(Tr):5.08min(方法 A);MS(ES+) 测定值 m/z:373.1。

[0826] ¹H-NMR(CDCl₃,300MHz), δ (ppm):8.75(s,1H);8.06(dd,2H);7.16(dd,2H);4.42(m,1H);3.97(m,1H);3.56(dd,1H);3.35-3.19(m,2H);2.50(s,3H);2.34(m,1H);2.08-1.88(m,2H);1.70(m,1H)。

[0827] 实施例 39

[0828] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(6-吗啉-4-基-吡啶-3-基)-甲酮

[0829]



[0830] 按照实施例 36 中所述的操作步骤, 使用 6-吗啉烟酸作为选择的酸和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 12 中所述制备) 制备该化合物。

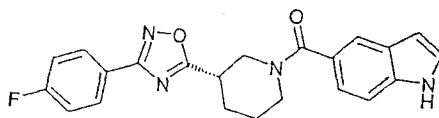
[0831] 产率: 20% (灰白色粉末); mp = 112-114°C; $[\alpha]_D^{20} = +111^\circ$ (c = 0.55, CHCl₃); LCMS(Tr): 4.96min (方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z: 438.2。

[0832] ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz), δ (ppm): 8.31 (d, 1H); 8.06 (dd, 2H); 7.65 (dd, 1H); 7.16 (dd, 2H); 6.63 (d, 1H); 4.51 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.81 (dd, 4H); 3.59 (dd, 4H); 3.50 (m, 1H); 3.24 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 2.05-1.86 (m, 2H); 1.69 (m, 1H)。

[0833] 实施例 40

[0834] (S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基)-(1H-吡啶-5-基)-甲酮

[0835]



[0836] 按照实施例 36 中所述的操作步骤, 使用吡啶-5-羧酸作为选择的酸和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 12 中所述制备) 制备该化合物。

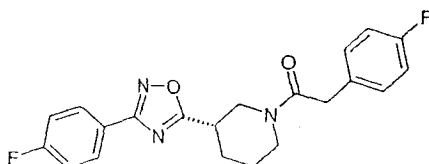
[0837] 产率: 44% (白色固体); mp = 191-192°C; $[\alpha]_D^{20} = +107^\circ$ (c = 0.85, CHCl₃); LCMS(Tr): 5.44min (方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z: 391.2。

[0838] ¹H-NMR(CDCl₃, 333K, 300MHz), δ (ppm): 8.19 (s br, 1H); 8.06 (dd, 2H); 7.75 (sbr, 1H); 7.39 (d, 1H); 7.28 (dd, 1H); 7.24 (m, 1H); 7.14 (dd, 2H); 6.59 (m, 1H); 4.56 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 3.50 (dd, 1H); 3.33-3.18 (m, 2H); 2.34 (m, 1H); 2.07-1.85 (m, 2H); 1.73 (m, 1H)。

[0839] 实施例 41

[0840] 2-(4-氟-苯基)-1-[(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基]-乙酮

[0841]



[0842] 按照实施例 36 中所述的操作步骤,使用 4-氟苯基乙酸作为选择的酸和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

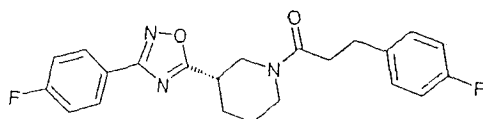
[0843] 产率:37% (透明油状物); $[\alpha]_D^{20} = +68^\circ$ ($c = 0.6, \text{CHCl}_3$);LCMS(Tr): 5.58min(方法 A);MS(ES+) 测定值 m/z :384.2。

[0844] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 333\text{K}, 300\text{MHz})$, δ (ppm):8.06(dd, 2H);7.22(dd, 2H);7.16(dd, 2H);6.99(dd, 2H);4.65, 4.03, 3.47 and 3.00(m br, 4H);3.75(s, 2H);3.19(ddd, 1H);2.23(m, 1H);1.97(m, 1H);1.79(m, 1H);1.49(m, 1H)。

[0845] 实施例 42

[0846] 3-(4-氟-苯基)-1-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-丙-1-酮

[0847]



[0848] 按照实施例 36 中所述的操作步骤,使用 3-(4-氟苯基)丙酸作为选择的酸和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

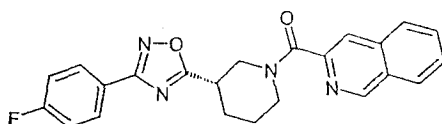
[0849] 产率:50% (白色粉末); $\text{mp} = 83-84^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +80^\circ$ ($c = 1.32, \text{CHCl}_3$);LCMS(Tr):5.68min(方法 A);MS(ES+) 测定值 m/z :398.4。

[0850] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 333\text{K}, 300\text{MHz})$, δ (ppm):8.06(dd, 2H);7.17(dd, 2H);7.15(dd, 2H);6.95(dd, 2H);4.71, 3.93 and 3.44(m br, 2H);3.17(m, 1H);3.06(m br, 1H);2.98(dd, 2H);2.67(dd, 2H);2.26(m, 1H);1.97(m, 1H);1.83(m, 1H);1.55(m, 1H)。

[0851] 实施例 43

[0852] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-异喹啉-3-基-甲酮

[0853]



[0854] 按照实施例 36 中所述的操作步骤,使用异喹啉-3-羧酸作为选择的酸和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。

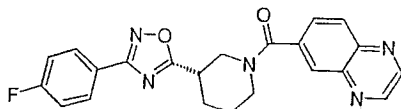
[0855] 产率:56% (白色油状物); $[\alpha]_D^{20} = +150^\circ$ ($c = 0.8, \text{CHCl}_3$);LCMS(Tr): 5.59min(方法 A);MS(ES+) 测定值 m/z :403.2。

[0856] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 333K, 300MHz), δ (ppm) :8.23 (d, 1H) ;8.12 (d, 1H) ;8.02 (m br, 2H) ;7.84 (d, 1H) ;7.76 (d, 1H) ;7.74 (m, 1H) ;7.59 (dd, 1H) ;7.13 (dd br, 2H) ;5.01, 4.51 and 4.18 (m br, 2H) ;3.77-3.26 (mbr, 3H) ;2.39 (m, 1H) ;2.18-1.78 (m br, 3H).

[0857] 实施例 44

[0858] $\{(S)\text{-}3\text{-}[3\text{-}(4\text{-氟-苯基})\text{-}1,2,4\text{-咪唑二唑-}5\text{-基}]\text{-哌啶-}1\text{-基}\}\text{-喹喔啉-}6\text{-基-甲酮}$

[0859]



[0860] 按照实施例 36 中所述的操作步骤, 使用 6-喹喔啉羧酸作为选择的酸和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]咪唑二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 12 中所述制备) 制备该化合物。在通过硅胶柱纯化 (洗脱液: DCM/MeOH/ NH_4OH 98/2/0.2) 后得到纯的 $\{(S)\text{-}3\text{-}[3\text{-}(4\text{-氟-苯基})\text{-}1,2,4\text{-咪唑二唑-}5\text{-基}]\text{-哌啶-}1\text{-基}\}\text{-喹喔啉-}6\text{-基-甲酮}$ 。

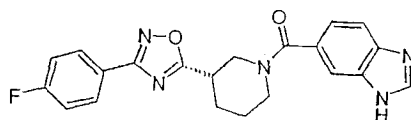
[0861] 产率: 83% (白色固体); $[\alpha]_D^{20} = +120^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); LCMS (Tr): 7.0 min (方法 A); MS (ES+) 测定值 m/z : 404.0。

[0862] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 330K, 300 MHz), δ (ppm) :8.88 (s, 2H) ;8.18 (dd, 2H) ;8.06 (m, 2H) ;7.82 (dd, 1H) ;7.15 (dd, 2H) ;4.47 (m br, 1H) ;4.02 (m br, 1H) ;3.65 (dd, 1H) ;3.44-3.23 (m, 2H) ;2.36 (m, 1H) ;2.14-1.88 (m, 2H) ;1.74 (m, 1H)。

[0863] 实施例 45

[0864] $\{(S)\text{-}3\text{-}[3\text{-}(4\text{-氟-苯基})\text{-}1,2,4\text{-咪唑二唑-}5\text{-基}]\text{-哌啶-}1\text{-基}\}\text{-苯并咪唑-}6\text{-基-甲酮}$

[0865]



[0866] 按照实施例 36 中所述的操作步骤, 使用苯并咪唑-5-羧酸作为选择的酸和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]咪唑二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (如实施例 12 中所述制备) 制备该化合物。在通过快速色谱法纯化 (硅胶, 洗脱液: DCM/MeOH/ NH_4OH 98/2/0.2) 后得到纯的 $\{(S)\text{-}3\text{-}[3\text{-}(4\text{-氟-苯基})\text{-}1,2,4\text{-咪唑二唑-}5\text{-基}]\text{-哌啶-}1\text{-基}\}\text{-苯并咪唑-}6\text{-基-甲酮}$ 。

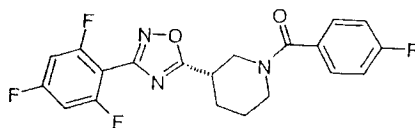
[0867] 产率: 5% (白色固体); $\text{mp} = 110\text{-}115^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = +115^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); LCMS (Tr): 6.28 min (方法 A); MS (ES+) 测定值 m/z : 392.0。

[0868] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz), δ (ppm) :9.56 and 8.38 (s, 1H) ;8-11-7.97 (m, 4H) ;7.97-7.82 (m, 1H) ;7.60-7.46 (m, 1H) ;7.13 (m, 2H) ;4.42 (m br, 1H) ;3.97 (m, 1H) ;3.59 (m, 1H) ;3.31 (m, 2H) ;2.34 (m, 1H) ;2.11-1.84 (m, 2H) ;1.72 (m, 1H)。

[0869] 实施例 46

[0870] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2,4,6-三氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0871]



[0872] 46(A) S-3-[3-(2,4,6-三氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0873] 在室温下向 2,4,6-三氟苄腈 (1.5g, 9.6mmol) 在 EtOH (5mL) 中的溶液中加入羟基胺 (50% wt. 水溶液, 2.5mL, 38mmol) 并将该溶液在回流状态下搅拌 1h。在减压下蒸发溶剂而得到 N-羟基-2,4,6-三氟-苄脒, 将其即刻用于下一步。

[0874] 在氮气气氛下将 N-羟基-2,4,6-三氟-苄脒 (9.6mmol), S-1-Boc-哌啶-3-羧酸 (2.3g, 9.6mmol)、EDCI·HCl (2.87g, 15mmol)、HOBT (1.35g, 9.6mmol) 和 DIEA (3.4mL, 20mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。再加入部分 HOBT (1.35g)、EDCI·HCl (2.87g) 和 DIEA (3.4mL) 并将该反应混合物在 60°C 下加热 2h。然后, 将该反应混合物回流 18h 并减压下蒸发溶剂。用水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 稀释残余物, 分离各相并用水 (50mL × 2 次) 和 1N NaOH (50mL × 2 次) 依次洗涤有机层。用 Na₂SO₄ 干燥有机层并且在减压下浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物 (硅胶, 洗脱液: DCM/己烷/MeOH 50/50/0.2) 得到 0.7g 的 S-3-[3-(2,4,6-三氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[0875] 产率: 20%; LCMS (Tr): 10.10min (方法 B); MS (ES+) 测定值 m/z: 384.4。

[0876] ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz, 333K), δ (ppm): 6.80 (m, 2H); 4.29 (d br, 1H); 3.93 (ddd, 1H); 3.32 (dd, 1H); 3.19 (tt, 1H); 3.02 (ddd, 1H); 2.26 (m, 1H); 1.99-1.79 (m, 2H); 1.70-1.56 (m, 1H); 1.47 (s, 9H)。

[0877] 46(B) S-3-[3-(2,4,6-三氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐

[0878] 将 S-3-[3-(2,4,6-三氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.2g, 0.52mmol) 溶于二氯甲烷 (3mL) 并滴加 5mL 4N HCl (二噁烷溶液)。将所得混合物在室温下搅拌 2h。在减压下蒸发溶剂而得到 165mg (产率: 100%) 的 S-3-[3-(2,4,6-三氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐, 为白色固体。

[0879] LCMS (Tr): 4.80min (方法 B); MS (ES+) 测定值 m/z: 284.4。

[0880] 46(C) (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2,4,6-三氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0881] 在 0°C 下向 S-3-[3-(2,4,6-三氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐 (165mg, 0.52mmol) 在无水二氯甲烷 (3mL) 中的混悬液中滴加三乙胺 (154mL, 1.09mmol) 和 4-氟苯甲酰氯 (62mL, 0.52mmol)。将该反应混合物在室温下温热并在氮气气氛下搅拌过夜。然后用 0.5N HCl (5mL) 处理该溶液并且分离各相。随后用 0.5N HCl (5mL)、1N NaOH (5mL) 和水 (5mL) 依次洗涤有机层, 然后用 Na₂SO₄ 干燥并且在减压下蒸发。通过快速色谱法纯化粗产物 (硅胶, 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯 8:2) 得到 50mg 标题化合物。通过制备型 HPLC 进

一步纯化(柱:SymmetryPrep C18, 7 μ m, 19 \times 300mm;流动相A:水/乙腈/TFA900/100/0.5, 流动相B:水/乙腈/TFA 100/900/0.5, 流速:20mL/min)而得到25mg的(4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2,4,6-三氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮。

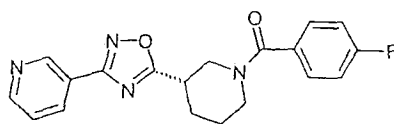
[0882] 产率:12%(浓稠油状物);LCMS(Tr):7.0min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z : 406.0。

[0883] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 333K, 300MHz), δ (ppm) :7.45(m, 2H) ;7.18-7.00(m, 2H), 6.90-6.75(m, 2H) ;4.40(d br, 1H) ;3.95(d br, 1H) ;3.52(dd, 1H) ;3.37-3.20(m, 2H) ;2.40-2.20(m, 1H) ;2.15-1.85(m, 2H) ;1.78-1.55(m, 1H)。

[0884] 实施例 47

[0885] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0886]



[0887] 47(A) S-3-(3-吡啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0888] 按照实施例 46(A) 中所述的操作步骤,以 3-氰基吡啶为原料制备该化合物。在用乙醚/戊烷 1:1 研磨后得到纯的 S-3-(3-吡啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(产率:29%)。

[0889] LCMS(Tr):6.49min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z :331.1。

[0890] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 333K, 300MHz), δ (ppm) :9.32(d, 1H) ;8.74(dd, 1H) ;8.37(ddd, 1H) ;7.43(dd, 1H) ;4.28(d br, 1H) ;3.93(ddd, 1H) ;3.34(dd, 1H) ;3.18(tt, 1H) ;3.05(ddd, 1H) ;2.27(m, 1H) ;2.00-1.81(m, 2H) ;1.68-1.57(m, 1H)。

[0891] 47(B) S-3-(5-哌啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶二盐酸盐

[0892] 按照实施例 46(B) 中所述的操作步骤,以 S-3-(3-吡啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯为原料制备该化合物(产率:100%)。

[0893] LCMS(Tr):1.78min(方法B);MS(ES+)测定值 m/z :231.1。

[0894] 47(C) (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0895] 按照实施例 46(C) 中所述的操作步骤,以 S-3-(5-哌啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶二盐酸盐为原料并且使用 4-氟苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物。在通过快速色谱法(硅胶,洗脱液:DCM/MeOH/ NH_4OH 99/1/0.1)纯化后得到纯的(4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮。产率:98%(白色树胶状固体); $[\alpha]_D^{20} = +105^\circ$ ($c = 1.05, \text{CHCl}_3$);LCMS(Tr):5.8min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z :353.0。

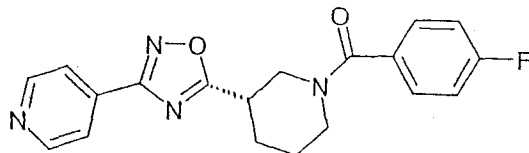
[0896] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 333K, 300MHz), δ (ppm) :9.30(s, 1H) ;8.8(d, 1H) ;8.3(m, 1H) ;7.55-7.35(m, 3H) ;7.20-7.0(m, 2H) ;4.50(d br, 1H) ;4.0(d br, 1H) ;3.50(dd, 1H) ;

3.35-3.15(m, 2H) ;2.45(m, 1H) ;2.15-1.80(m, 2H) ;1.80-1.60(m, 1H).

[0897] 实施例 48

[0898] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]甲酮

[0899]



[0900] 48(A)S-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0901] 按照实施例 46(A) 中所述的操作步骤,以 4-氰基吡啶为原料制备该化合物。在用己烷/乙醚 1:1 研磨后得到纯的 S-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(产率:68%)。

[0902] LCMS(Tr):6.56min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z:331.1.

[0903] 48(B)S-4-(5-哌啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶二盐酸盐

[0904] 按照实施例 46(B) 中所述的操作步骤,以 S-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯为原料制备该化合物(产率:100%)。

[0905] LCMS(Tr):1.44min(方法B);MS(ES+)测定值 m/z:231.1.

[0906] 48(C)(4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0907] 按照实施例 46(C) 中所述的操作步骤,以 S-4-(5-哌啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶二盐酸盐为原料并且使用 4-氟苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物。在通过快速色谱法(在下列条件下 2 个连续的柱是必不可少的:硅胶,洗脱液:DCM/MeOH/NH₄OH 99/1/0.1)纯化后得到纯的(4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-4-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮。

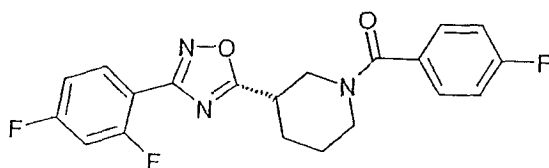
[0908] 产率:38%(白色固体);mp = 113-115°C;[α]_D²⁰ = +112°(c = 1.62, CHCl₃);LCMS(Tr):5.55min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z:353.0.

[0909] ¹H-NMR(CDCl₃, 333K, 300MHz), δ(ppm):8.79(m, 2H);7.99(m, 2H);7.43(dd, 2H);7.10(dd, 2H);4.45(d br, 1H);3.97(m, 1H);3.54(dd, 1H);3.35-3.21(m, 2H);2.35(m, 1H);2.11-1.86(m, 2H);1.70(m, 1H).

[0910] 实施例 49

[0911] (S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基-(4-氟-苯基)-甲酮

[0912]



[0913] 49(A) S-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0914] 向 2,4-二氟苄腈 (1.39g, 10mmol) 和 DIEA (5.13ml, 30mmol) 在 EtOH (15ml) 中的混合物中加入 2.12g 羟基胺盐酸盐 (30mmol) 并且将该反应体系在 70°C 下加热 48h。在减压下蒸发除去一半溶剂。将该混合物倾入 DCM (100ml) 和水 (30ml) 中。加入 2.5ml 1N NaOH 至 pH = 9-10。分离有机层并用 DCM 提取水相。合并有机层,用水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,过滤并在减压下蒸发而得到 N-羟基-2,4-二氟-苄腈,将其不经进一步纯化用于下一步。

[0915] 将 N-羟基-2,4-二氟-苄腈 (10mmol)、S-1-Boc-哌啶-3-羧酸 (2.3g, 10mmol)、EDCI·HCl (2.87g, 15mmol)、HOBT (1.35g, 10mmol) 和 DIEA (3.4mL, 20mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的混合物在室温下和氮气气氛下搅拌过夜。然后,将该反应混合物回流 18h 并且在减压下蒸发溶剂。用水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 稀释残余物,分离各相并且用水 (50mL×2次) 和 1N NaOH (50mL×2次) 依次洗涤有机层。用 Na₂SO₄ 干燥有机层并在减压下浓缩。通过快速色谱法 (硅胶,洗脱液:DCM/己烷/MeOH 50/50/0.2) 纯化粗产物得到 2.4g 的 S-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯。产率:66%;LCMS(Tr):7.93min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z:366.2。

[0916] ¹H-NMR(CDCl₃, 333K, 300MHz), δ (ppm):8.05(m, 1H);6.98(m, 2H);4.27(d br, 1H);3.92(m, 1H);3.31(dd, 1H);3.17(tt, 1H);3.03(ddd, 1H);2.25(m, 1H);1.95-1.78(m, 2H);1.77-1.53(m, 1H);1.46(s, 9H)。

[0917] 49(B) S-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐

[0918] 将 S-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.22g, 0.6mmol) 溶于二氯甲烷 (3mL) 并滴加 5mL 4N HCl (二噁烷溶液)。将所得混合物在室温下搅拌 2h。在减压下蒸发溶剂而得到 180mg (产率:100%) 的 S-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐,为白色固体。

[0919] LCMS(Tr):4.67min(方法B);MS(ES+)测定值 m/z:266.2。

[0920] 49(C) {(S)-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-氟-苯基)-甲酮

[0921] 在 0°C 下向 S-3-[3-(2,4-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]哌啶盐酸盐 (180mg, 0.6mmol) 在无水二氯甲烷 (5mL) 中的混悬液中滴加三乙胺 (180mL, 1.26mmol) 和 4-氟苯甲酰氯 (71mL, 0.6mmol)。将该反应混合物在室温下温热并在氮气气氛下搅拌过夜。然后用 0.5NHCl (5mL) 处理该溶液并且分离各相。随后用 0.5N HCl (5mL)、1N NaOH (5mL) 和水 (5mL) 依次洗涤有机层,然后用 Na₂SO₄ 干燥并且在减压下蒸发。通过快速色谱法 (硅胶,洗脱液:DCM/己烷/MeOH 50/50/0.2) 纯化粗产物得到 50mg 标题化合物。

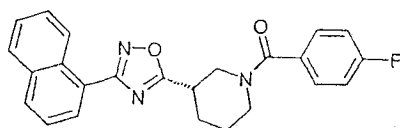
[0922] 产率:86% (白色树胶状固体);[α]_D²⁰ = +106° (c = 1.05, CHCl₃);LCMS(Tr):7.13min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z:388.0。

[0923] ¹H-NMR(CDCl₃, 333K, 300MHz), δ (ppm):8.00(m, 1H);7.50-7.35(m, 2H);7.15-6.90(m, 4H);4.4(d br, 1H);3.95(d br, 1H);3.50(dd, 1H);3.35-3.15(m, 2H);2.40-2.20(m, 1H);2.10-1.80(m, 2H);1.80-1.60(m, 1H)。

[0924] 实施例 50

[0925] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-萘-1-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0926]



[0927] 50(A) S-3-(3-萘-1-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0928] 按照实施例 49(A) 中所述的操作步骤,以 1-氰基萘为原料制备该化合物。在用乙醚/己烷 1:1 研磨并且进行连续快速色谱(硅胶,洗脱液:DCM/MeOH 99.8/0.2)后得到纯的 S-3-(3-萘-1-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(产率:66%)。

[0929] LCMS(Tr):8.64min(方法 A);MS(ES+) 测定值 m/z:380.1。

[0930] 50(B) S-3-(3-萘-1-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐

[0931] 按照实施例 49(B) 中所述的操作步骤,以 S-3-(3-萘-1-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯为原料制备该化合物(产率:100%)。

[0932] LCMS(Tr):5.42min(方法 B);MS(ES+) 测定值 m/z:280.1。

[0933] 50(C) (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-萘-1-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0934] 按照实施例 49(C) 中所述的操作步骤,以 S-3-(3-萘-1-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐为原料并且使用 4-氟苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物。在进行快速色谱(硅胶,洗脱液:DCM/己烷/MeOH 50/50/0.2)后得到纯的(4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-萘-1-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮。

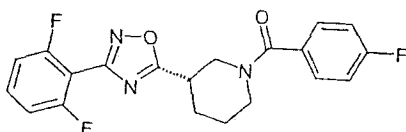
[0935] 产率:83%(白色树胶状固体); $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$ (c = 1.28, CHCl₃);LCMS(Tr):7.6min(方法 A);MS(ES+) 测定值 m/z:402.1。

[0936] ¹H-NMR(CDCl₃, 333K, 300MHz), δ (ppm):8.90(d, 1H);8.20(d, 1H);7.90(dd, 2H);7.60-7.40(m, 5H);7.15-7.00(m, 2H);4.50(d br, 1H);4.00(d br, 1H);3.60(dd, 1H);3.40-3.15(m, 2H);2.45-2.30(m, 1H);2.20-1.85(m, 2H);1.80-1.60(m, 1H)。

[0937] 实施例 51

[0938] {(S)-3-[3-(2,6-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-氟-苯基)-甲酮

[0939]



[0940] 51(A) S-3-[3-(2,6-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0941] 按照实施例 49(A) 中所述的操作步骤,以 2,6-二氟苄腈为原料制备该化合物。在

进行快速色谱(硅胶,洗脱液:DCM/MeOH 99.8/0.2)后得到纯的 S-3-[3-(2,6-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(产率:55%)。

[0942] LCMS(Tr):7.68min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z:366.1。

[0943] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 333\text{K}, 300\text{MHz})$, δ (ppm):7.44(tt, 1H);7.02(dd, 2H);4.29(d br, 1H);3.94(ddd, 1H);3.32(dd, 1H);3.19(tt, 1H);3.01(ddd, 1H);2.27(m, 1H);1.99-1.78(m, 2H);1.74-1.54(m, 1H);1.46(s, 9H)。

[0944] 51(B) S-3-[3-(2,6-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐

[0945] 按照实施例 49(B)中所述的操作步骤,以 S-3-[3-(2,6-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯为原料制备该化合物(产率:100%)。

[0946] LCMS(Tr):4.24min(方法B);MS(ES+)测定值 m/z:266.1。

[0947] 51(C) {(S)-3-[3-(2,6-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-氟-苯基)-甲酮

[0948] 按照实施例 49(C)中所述的操作步骤,以 S-3-[3-(2,6-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐为原料并且使用 4-氟苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物。在快速色谱(在下列条件下的 2 个连续柱:硅胶,洗脱液:DCM/己烷/MeOH 50/50/0.2)后得到纯的 {(S)-3-[3-(2,6-二氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-氟-苯基)-甲酮。

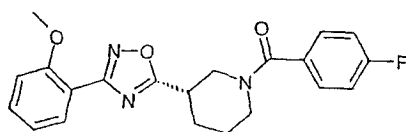
[0949] 产率:60%(浓稠油状物); $[\alpha]_D^{20} = +97^\circ$ (c = 1.14, CHCl_3);LCMS(Tr):7.10min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z:388.1。

[0950] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 328\text{K}, 300\text{MHz})$, δ (ppm):7.50-7.39(m, 3H);7.12-6.98(m, 4H);4.41(d br, 1H);3.99(d br, 1H);3.54(dd, 1H);3.35-3.21(m, 2H);2.35(m, 1H);2.11-1.87(m, 2H);1.75-1.60(m, 1H)。

[0951] 实施例 52

[0952] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0953]



[0954] 52(A) S-3-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0955] 按照实施例 49(A)中所述的操作步骤,以 2-甲氧基苄胺为原料制备该化合物。在进行快速色谱(硅胶,洗脱液:己烷/乙酸乙酯 8/2)后得到纯的 S-3-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(产率:39%)。

[0956] LCMS(Tr):7.19min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z:360.1。

[0957] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 333\text{K}, 300\text{MHz})$, δ (ppm):7.97(dd, 1H);7.45(ddd, 1H);7.06(ddd, 1H);7.04(dd, 1H);4.33(d br, 1H);3.97(ddd, 1H);3.95(s, 3H);3.28(dd, 1H);3.15(n, 1H);2.98(ddd, 1H);2.27(m, 1H);1.98-1.79(m, 2H);1.69-1.53(m, 1H);1.47(s, 9H)。

[0958] 52(B) S-3-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐

[0959] 按照实施例 49(B) 中所述的操作步骤,以 S-3-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯为原料制备该化合物(产率:100%)。

[0960] LCMS(Tr):4.40min(方法 B);MS(ES+) 测定值 m/z:260.1。

[0961] 52(C) (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[0962] 按照实施例 49(C) 中所述的操作步骤,以 S-3-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]哌啶盐酸盐为原料并且使用 4-氟苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物。在快速色谱(硅胶,洗脱液:己烷/乙酸乙酯 6/4)后得到纯的(4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-甲氧基-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-甲酮。

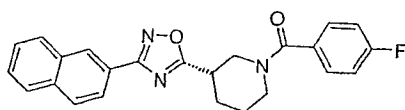
[0963] 产率:47%(树胶状固体); $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$ (c = 0.98, CHCl₃);LCMS(Tr):7.33min(方法 A);MS(ES+) 测定值 m/z:382.1。

[0964] ¹H-NMR(CDCl₃, 333K, 300MHz), δ (ppm). 7.93(dd, 1H);7.49-7.39(m, 3H);7.12-7.01(m, 4H);4.40(d br, 1H);4.00(d br, 1H);3.94(s, 3H);3.52(dd, 1H);3.25(m, 2H);2.34(m, 1H);2.09-1.86(m, 2H);1.68(m, 1H)。

[0965] 实施例 53

[0966] (4-氟-苯基)-{(S)-3-(3-萘-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基}-甲酮

[0967]



[0968] 53(A) S-3-(3-萘-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0969] 按照实施例 49(A) 中所述的操作步骤,以 2-氰基萘为原料制备该化合物。在进行快速色谱(硅胶,洗脱液:DCM/己烷/MeOH 50/50/0.2)后得到纯的 S-3-(3-萘-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(产率:58%)。

[0970] LCMS(Tr):8.72min(方法 A);MS(ES+) 测定值 m/z:380.1。

[0971] ¹H-NMR(CDCl₃, 333K, 300MHz), δ (ppm):8.61(s br, 1H);8.148dd, 1H);7.97-7.82(m, 3H);7.57-7.48(m, 2H);4.32(d br, 1H);3.95(ddd, 1H);3.36(dd, 1H);3.19(tt, 1H);3.05(ddd, 1H);2.29(m, 1H);2.02-1.82(m, 2H);1.71-1.58(m, 1H)。

[0972] 53(B) S-3-(3-萘-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐

[0973] 按照实施例 49(B) 中所述的操作步骤,以 S-3-(3-萘-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯为原料制备该化合物(产率:100%)。LCMS(Tr):5.96min(方法 B);MS(ES+) 测定值 m/z:280.1。

[0974] 53(C) (4-氟-苯基)-{(S)-3-(3-萘-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)-哌啶-1-基}-甲酮

[0975] 按照实施例 49(C) 中所述的操作步骤,以 S-3-(3-萘-2-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基)哌啶盐酸盐为原料并且使用 4-氟苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该

化合物。在快速色谱（硅胶，洗脱液：己烷/乙酸乙酯 8/2）后得到纯的（4-氟-苯基）-[(S)-3-(3-萘-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮。

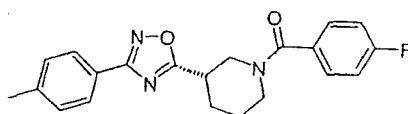
[0976] 产率：14%（白色固体）；mp = 142-143°C； $[\alpha]_D^{20} = +123^\circ$ （c = 1.025, CHCl₃）；LCMS(Tr)：7.97min（方法 A）；MS(ES+) 测定值 m/z：402.1。

[0977] ¹H-NMR(CDCl₃, 333K, 300MHz), δ (ppm)：8.59(s br, 1H)；8.12(dd, 1H)；7.97-7.84(m, 3H)；7.59-7.49(m, 2H)；7.45(dd, 2H)；7.10(dd, 2H)；4.45(d br, 1H)；4.01(d br, 1H)；3.58(dd, 1H)；3.29(m, 2H)；2.38(m, 1H)；2.14-1.89(m, 2H)；1.78-1.65(m, 1H)。

[0978] 实施例 54

[0979] （4-氟-苯基）-[(S)-3-(3-对甲苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0980]



[0981] 54(A)S-3-(3-对甲苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0982] 按照实施例 49(A) 中所述的操作步骤，以 4-甲基苄腈为原料制备该化合物。在用己烷/乙醚 1/1 研磨后得到纯的 S-3-(3-对甲苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯（产率：78%）。

[0983] LCMS(Tr)：11.0min（方法 B）；MS(ES+) 测定值 m/z：344.4。

[0984] ¹H-NMR(CDCl₃, 333K, 300MHz), δ (ppm)：7.96(d, 2H)；7.26(d, 2H)；4.28(d br, 1H)；3.93(ddd, 1H)；3.30(dd, 1H)；3.13(tt, 1H)；3.01(ddd, 1H)；2.41(s, 3H)；2.25(m, 1H)；1.97-1.78m, 2H)；1.69-1.52(m, 1H)；1.47(s, 9H)。

[0985] 54(B)S-3-(3-对甲苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐

[0986] 按照实施例 49(B) 中所述的操作步骤，以 S-3-(3-对甲苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯为原料制备该化合物（产率：100%）。

[0987] LCMS(Tr)：5.3min（方法 B）；MS(ES+) 测定值 m/z：244.4。

[0988] 54(C)（4-氟-苯基）-[(S)-3-(3-对甲苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[0989] 按照实施例 49(C) 中所述的操作步骤，以 S-3-(3-对甲苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐为原料并且使用 4-氟苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物。在快速色谱（硅胶，洗脱液：己烷/乙酸乙酯 8/2）后得到纯的（4-氟-苯基）-[(S)-3-(3-对甲苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮。

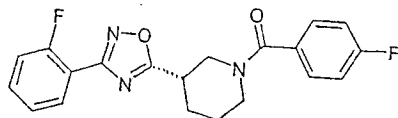
[0990] 产率：33%（浓稠油状物）； $[\alpha]_D^{20} = +106^\circ$ （c = 1.0, CHCl₃）；LCMS(Tr)：9.5min（方法 B）；MS(ES+) 测定值 m/z：366.0。

[0991] ¹H-NMR(CDCl₃, 333K, 300MHz), δ (ppm)：7.94(d, 2H)；7.43(dd, 2H)；7.27(d, 2H)；7.09(dd, 2H)；4.40(d br, 1H)；3.99(d br, 1H)；3.52(dd, 1H)；3.31-3.188m, 2H)；2.41(s, 3H)；2.33(m, 1H)；2.09-1.86(m, 2H)；1.75-1.59(m, 1H)。

[0992] 实施例 55

[0993] (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}甲酮

[0994]



[0995] 55(A) S-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[0996] 按照实施例 49(A) 中所述的操作步骤,以 2-氟苄腈为原料制备该化合物。在用己烷/乙醚 1/1 研磨后得到纯的 S-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯(产率:83%)。

[0997] LCMS(Tr):7.79min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z :348.1。

[0998] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 333\text{K}, 300\text{MHz})$, δ (ppm):8.04(ddd, 1H);7.47(m, 1H);7.25(ddd, 1H);7.21(m, 1H);4.30(dbr, 1H);3.94(ddd, 1H);3.32(dd, 1H);3.18(tt, 1H);3.02(ddd, 1H);2.26(m, 1H);1.99-1.79(m, 2H);1.69-1.53(m, 1H);1.47(s, 9H)。

[0999] 55(B) S-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐

[1000] 按照实施例 49(B) 中所述的操作步骤,以 S-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯为原料制备该化合物(产率:100%)。

[1001] LCMS(Tr):4.7min(方法B);MS(ES+)测定值 m/z :248.1。

[1002] 55(C) (4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[1003] 按照实施例 49(C) 中所述的操作步骤,以 S-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]哌啶盐酸盐为原料并且使用 4-氟苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物。在快速色谱(硅胶,洗脱液:己烷/乙酸乙酯 8/2)后得到纯的(4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮。

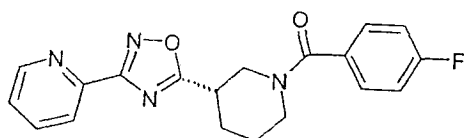
[1004] 产率:22%(浓稠油状物); $[\alpha]_D^{20} = +102^\circ$ (c = 1.045, CHCl_3);LCMS(Tr):7.31min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z :370.1。

[1005] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 333\text{K}, 300\text{MHz})$, δ (ppm):8.01(ddd, 1H);7.52-7.41(m, 1H);7.43(dd, 1H);7.29-7.18(m, 2H);7.09(dd, 2H);4.41(d br, 1H);3.99(d br, 1H);3.54(dd, 1H);3.27(m, 2H);2.34(m, 1H);2.10-1.87(m, 2H);1.76-1.61(m, 1H)。

[1006] 实施例 56

[1007] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[1008]



[1009] 56(A) S-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1010] 按照实施例 49(A) 中所述的操作步骤,以 2-氰基吡啶为原料制备该化合物。在

通过快速色谱法(硅胶,洗脱液:DCM/MeOH/NH₄OH98/2/0.2)纯化后得到纯的S-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯(产率:54%)。

[1011] LCMS(Tr):6.87min(方法A);MS(ES+)测定值m/z:331.2。

[1012] ¹H-NMR(CDCl₃,333K,300MHz), δ(ppm):8.80(ddd,1H);8.11(ddd,1H);7.82(ddd,1H);7.40(ddd,1H);4.33(d br,1H);3.98(ddd,1H);3.33(dd,1H);3.20(tt,1H);2.99(ddd,1H);2.28(m,1H);2.03-1.79(m,2H);1.69-1.54(m,1H).1.48(s,9H)。

[1013] 56(B)S-2-(5-哌啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶二盐酸盐

[1014] 按照实施例49(B)中所述的操作步骤,以S-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯为原料制备该化合物(产率:100%)。

[1015] LCMS(Tr):3.12min(方法B);MS(ES+)测定值m/z:231.2。

[1016] 56(C)(4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-吡啶-2-基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[1017] 按照实施例49(C)中所述的操作步骤,以S-2-(5-哌啶-3-基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-吡啶二盐酸盐为原料并且使用4-氟苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物。

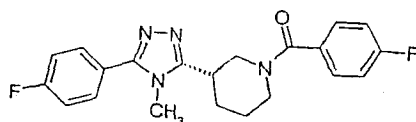
[1018] 产率:78%(淡黄色浓稠油状物);[α]_D²⁰=+103°(c=1.05,CHCl₃);LCMS(Tr):6.56min(方法A);MS(ES+)测定值m/z:353.0。

[1019] ¹H-NMR(CDCl₃,333K,300MHz), δ(ppm):8.79(m,1H);8.09(ddd,1H);7.82(ddd,1H);7.47-7.37(m,3H);7.08(dd,2H);4.44(d br,1H);4.05(d br,1H);3.54(dd,1H);3.29(tt,1H);3.21(ddd,1H);2.36(m,1H);2.13-1.86(m,2H);1.76-1.61(m,1H)。

[1020] 实施例57

[1021] S-(4-氟-苯基)-{3-[5-(4-氟-苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[1022]



[1023] 57(A)1-(4-氟-苯甲酰基)-(S)-哌啶-3-羧酸

[1024] 在0℃下向(S)-哌啶-3-羧酸盐(0.75g,4.53mmol)在无水二氯甲烷(30mL)中的混悬液中滴加三乙胺(1.97mL,14.0mmol)和4-氟苯甲酰氯(543mL,4.53mmol)。将所得溶液在室温下和氮气气氛下保持搅拌过夜,然后加入1N HCl(30mL)并且分离各相。用1N HCl(30mL)、水(30mL)洗涤有机层,用Na₂SO₄干燥并且在减压下蒸发至得到1.05g的1-(4-氟-苯甲酰基)-(S)-哌啶-3-羧酸,为黄色油状物,将其不经进一步纯化用于下一步。

[1025] 产率:92%;LCMS(Tr):6.55min(方法B);MS(ES+)测定值m/z:252.3。

[1026] 57(B)N'-[1-(4-氟-苯甲酰基)-(S)-哌啶-3-羧基]-胍羧酸叔丁酯

[1027] 将1-(4-氟-苯甲酰基)-(S)-哌啶-3-羧酸(1.05g,4.17mmol)、胍基甲酸叔丁基酯(0.55g,4.17mmol)、HOBt(0.562g,4.17mmol)、EDCI·HCl(1.2g,6.25mmol)在无水二氯甲烷(8mL)中的混合物在室温下和氮气气氛下保持搅拌过夜。然后加入1N HCl(30mL)并且

分离各相。用 1N HCl (30mL), 1N NaOH (30mL × 2 次), 然后用水 (30mL) 洗涤有机层。蒸发有机溶剂得到粗的黄色油状物, 将其通过快速色谱法 (硅胶, 洗脱液: DCM/MeOH 70/1) 纯化而得到 0.715g 的 N' -[1-(4-氟-苯甲酰基)-(S)-哌啶-3-羰基]-胍羧酸叔丁酯。

[1028] 产率: 47% (黄色油状物); LCMS (Tr): 6.40min (方法 A); MS (ES+) 测定值 m/z: 366.2。

[1029] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 333K, 300MHz), δ (ppm): 8.04 (s br, 1H); 7.47-7.36 (m, 2H); 7.12-7.01 (m, 2H); 6.42 (s br, 1H); 4.12-3.90 (m br, 1H); 3.88-3.51 (m br, 2H); 3.34-3.09 (m br, 1H); 2.62-2.36 (m br, 1H); 2.18-1.84 (m, 2H); 1.81-1.64 (m, 1H); 1.47 (s, 9H); 1.52-1.43 (m, 1H)

[1030] 57(C) 1-(4-氟-苯甲酰基)-(S)-哌啶-3-羧酸酰胍盐酸盐

[1031] 将 0.55g (1.5mmol) N' -[1-(4-氟-苯甲酰基)-(S)-哌啶-3-羰基]-胍羧酸叔丁酯悬浮于 5mL 二氯甲烷中并且在 0°C 下加入 4mL 4N HCl (二噁烷溶液)。将该溶液在室温下温热并且搅拌 1h 30min。在减压下蒸发溶剂而得到 0.412g 的 1-(4-氟-苯甲酰基)-(S)-哌啶-3-羧酸酰胍, 为极其吸湿性 (igroscopic) 的白色固体。

[1032] 产率: 91%; LCMS (Tr): 5.4min (方法 B); MS (ES+) 测定值 m/z: 266.2。

[1033] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 333K+ D_2O , 300MHz), δ (ppm): 7.41 (dd, 2H); 7.08 (dd, 2H); 4.45 (m, 1H); 4.11 (m, 1H); 3.84 (m, 1H); 3.39 (dd, 1H); 3.13 (m, 1H); 2.39 (m, 1H); 1.95 (m, 2H); 1.85-1.75 (m, 1H).

[1034] 57(D) 4-氟-N-甲基-苯甲亚氨酰氯

[1035] 将 4-氟-N-甲基-苯甲酰胺 (CAS: 701-49-5, 0.106g, 0.69mmol) 在亚硫酰氯 (202mL, 2.78mmol) 中的混悬液回流 1h 30min。在减压下除去溶剂, 然后加入甲苯并且在减压下蒸发溶剂而得到黄色油状物, 将其即刻用于下一步。

[1036] 57(E) S-(4-氟-苯基)-{3-[5-(4-氟-苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[1037] 在氮气气氛下向如 58(D) 中所述制备的 4-氟-N-甲基-苯甲亚氨酰氯在无水甲苯 (8mL) 中的溶液中加入 1-(4-氟-苯甲酰基)-(S)-哌啶-3-羧酸酰胍盐酸盐 (0.21g, 0.69mmol) 和无水三乙胺 (204mL, 1.46mmol) 并且将所得混合物回流 2h。在减压下除去溶剂, 用二氯甲烷稀释并且用 NaHCO_3 (水溶液) 洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层并且在减压下蒸发。然后通过 2 次连续的快速色谱 (第一个柱: 硅胶, 洗脱液梯度: DCM/MeOH 20:1-DCM/MeOH 4:1; 第二个柱: 硅胶, 洗脱液梯度: 丙酮/乙酸乙酯 1:1-丙酮/乙酸乙酯 2:1) 纯化粗产物而得到 20mg 的 S-(4-氟-苯基)-{3-[5-(4-氟-苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基]-哌啶-1-基}-甲酮。

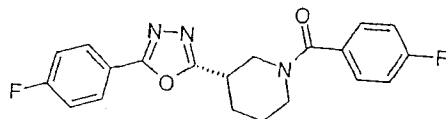
[1038] 产率: 8% (白色固体); LCMS (Tr): 6.26min (方法 A); MS (ES+) 测定值 m/z: 383.1。

[1039] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz), δ (ppm): 7.65 (dd, 2H); 7.46 (dd, 2H); 7.20 (dd, 2H); 7.10 (dd, 2H); 4.46 (m br, 1H); 4.01 (m br, 1H); 3.66 (s, 3H); 3.39 (m, 1H); 3.19 (m, 1H); 2.98 (m br, 1H); 2.28-1.89 (m, 3H); 1.60 (m, 1H).

[1040] 实施例 58

[1041] (4-氟-苯基)-{(s)-3-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[1042]



[1043] 58(A) 4-氟-苯甲酸 N'-[(S)-1-(4-氟-苯甲酰基)-吡咯啉-3-羰基]-酰肼

[1044] 将已经如实施例 57(C) 中所述制备的 1-(4-氟-苯甲酰基)-(S)-吡咯啉-3-羧酸酰肼盐酸盐 (2.97g, 11.2mmol)、4-氟苯甲酸 (1.68g, 11.2mmol)、HOBT (1.5g, 11.2mmol)、EDCI·HCl (3.2g, 16.8mmol) 和无水三乙胺 (5.43mL, 39.5mmol) 在无二氯甲烷 (80mL) 中的混合物在环境温度下和氮气气氛下保持搅拌过夜。然后加入 1N HCl (80mL) 并且分离各相。用 1N HCl (80mL), 用 1N NaOH (80mL × 2 次), 然后用水 (80mL) 洗涤有机层。蒸发有机溶剂而得到粗油状物, 将其通过快速色谱法 (硅胶, 洗脱液: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.2) 纯化。通过快速色谱法 (硅胶, 洗脱液: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0.2) 再次纯化柱色谱后获得的化合物而得到纯的 4-氟-苯甲酸 N'-[(S)-1-(4-氟-苯甲酰基)-吡咯啉-3-羰基]-酰肼, 为白色固体 (250mg)。

[1045] 产率: 6%; LCMS(Tr): 5.88min (方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z: 388.0。

[1046] ¹H-NMR (CDCl₃, 333K, 300MHz), δ (ppm): 8.91 (s br, 1H); 8.35 (s br, 1H); 7.83 (dd, 2H); 7.47 (dd, 2H); 7.13 (dd, 2H); 7.09 (dd, 2H); 4.03-3.76 (m, 3H); 3.32 (m, 1H); 2.61 (m, 1H); 2.22-1.93 (m, 2H); 1.77 (m, 1H); 1.55 (m, 1H)。

[1047] 58(B) (4-氟-苯基)-{3-[5-(4-氟-苯基)-[1,3,4]噁二唑-2-基]-吡咯啉-1-基}-甲酮

[1048] 在下列条件下用微波照射 4-氟-苯甲酸 N'-[(S)-1-(4-氟-苯甲酰基)-吡咯啉-3-羰基]-酰肼 (100mg, 0.26mmol)、4-甲苯磺酰氯 (60mg, 0.31mmol)、固相支持的 2-叔丁基亚氨基-2-二乙氨基-1,3-二甲基-全氢-1,3,2-二氮杂-正膦 (phosphorine) (PS-BEMP, ex Fluka, 586mg, 1.3mmol, 装载量 2.2mmol/g) 在无二氯甲烷 (6mL) 中的混合物: MW 循环: t = 1min, P = 100W, 冷却时间 = 2min。5 个 MW 循环后, 过滤出树脂并且用二氯甲烷反复洗涤。在减压下蒸发溶剂而得到粗固体, 将其通过快速色谱法 (硅胶, 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯 1:1) 纯化。得到标题化合物, 为白色固体 (82mg)。

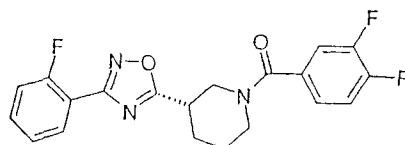
[1049] 产率: 85%; LCMS(Tr): 6.75min (方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z: 370.1。

[1050] ¹H-NMR (CDCl₃, 300K, 300MHz), δ (ppm): 8.02 (m, 2H); 7.41 (m, 2H); 7.31-6.93 (m, 4H); 4.96-3.37 (m, 3H); 3.22 (m, 2H); 2.32 (m, 1H); 2.20-1.63 (m, 3H)。

[1051] 实施例 59

[1052] (2-氟-苯基)-{(S)-3-[2-(3,4-二氟-苯基)-1,2,4]噁二唑-5-基]-吡咯啉-1-基}-甲酮

[1053]



[1054] 按照实施例 49(C) 中所述的操作步骤, 以 S-3-[3-(2-氟-苯基)-[1,2,4]噁二

唑-5-基]-哌啶盐酸盐为原料并且使用 3,4-二氟苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物。在进行快速色谱(硅胶,洗脱液:DCM//MeOH/NH₄OH 9/1/0.1)后获得纯的(2-氟-苯基)-{(S)-3-[2-(3,4-二氟-苯基)-1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

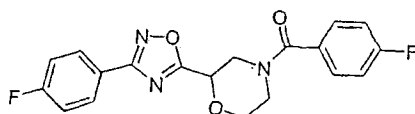
[1055] 产率:61%(树胶状固体);mp = 115-119°C;[α]_D²⁰ = +92.2° (c = 1.14, CHCl₃); LCMS(Tr):7.25min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z :388.0。

[1056] ¹H-NMR(CDCl₃, 333K, 300MHz), δ (ppm):8.01(ddd, 1H);7.48(m, 1H);7.33-7.15(m, 5H);4.37(m, 1H);3.93(m, 1H);3.59(dd, 1H);3.37-3.23(m, 2H);2.35(m, 1H);2.13-1.87(m, 2H);1.76-1.61(m, 1H)。

[1057] 实施例 60

[1058] (4-氟-苯基)-{2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吗啉-4-基}甲酮

[1059]



[1060] 60(A)2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吗啉-4-羧酸叔丁酯

[1061] 将(R,S)-N-Boc-2-羧基吗啉(0.5g, 2.16mmol)、N-羟基-4-氟-苄胺(0.333g, 2.16mmol)、EDCI·HCl(0.621g, 3.24mmol)、HOBT(0.292g, 2.16mmol)和无水三乙胺(605mL, 4.32mmol)在二噁烷(7mL)中的混合物在室温下和氮气气氛下搅拌过夜。然后将该混合物回流4h并且在减压下浓缩。用乙酸乙酯(15mL)和水(15mL)稀释残余物并且分离各相。用1N NaOH(15mL)和盐水洗涤有机层,用硫酸钠干燥并且在减压下蒸发。通过快速色谱法(硅胶,洗脱液:己烷/乙酸乙酯9/1)纯化粗产物而得到325mg(产率:43%)的2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吗啉-4-羧酸叔丁酯,为白色油状物。

[1062] LCMS(Tr):7.51min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z :350.1。

[1063] ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz), δ (ppm):8.11(dd, 2H);7.16(dd, 2H);4.83(dd, 1H);4.27(m br, 1H);4.09(m, 1H);3.87(m, 1H);3.74(ddd, 1H);3.41(m br, 1H);3.23(ddd, 1H);1.48(s, 9H)。

[1064] 60(B)2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吗啉盐酸盐

[1065] 将2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吗啉-4-羧酸叔丁酯(0.325g, 0.93mmol)溶于二氯甲烷(3mL)并且滴加5mL 4N HCl(二噁烷溶液)。将所得混合物在室温下搅拌2h。在减压下蒸发溶剂而得到265mg(产率:100%)的2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吗啉盐酸盐,为白色固体。

[1066] LCMS(Tr):5.68min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z :250.1。

[1067] ¹H-NMR(DMSO, 300MHz), δ (ppm):9.58(s br, 1H);8.09(dd, 2H);7.43(dd, 2H);5.38(dd, 1H);4.19-3.97(m, 2H);3.71(dd, 1H);3.45(dd, 1H);3.30-3.12(m, 2H)。

[1068] 60(C)(4-氟-苯基)-{2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吗啉-4-基}-甲酮

[1069] 在0°C下向在氮气气氛下的2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-吗啉

盐酸盐 (0.15g, 0.53mmol) 在无水二氯甲烷 (6mL) 中的混悬液中依次加入三乙胺 (155mL, 1.1mmol) 和 4-氟苯甲酰氯 (62mL, 0.53mmol)。将该反应混合物在室温下温热并且搅拌过夜。加入 1NHCl (6mL) 并且分离各相。用 1N HCl (6mL), 1N NaOH (6mL × 2 次) 并且用水依次洗涤有机层, 然后用硫酸钠干燥并且在减压下蒸发。通过快速色谱法 (硅胶, 洗脱液: 己烷 / 乙酸乙酯 7/3) 纯化粗产物而得到 120mg 的 (4-氟-苯基)-{2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-吗啉-4-基} 甲酮, 为白色固体。

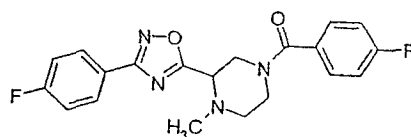
[1070] 产率: 61%; mp = 116-117°C; LCMS(Tr): 7.33min (方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z: 372.0。

[1071] ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz, 330K), δ (ppm): 8.08 (dd, 2H); 7.47 (dd, 2H); 7.16 (dd, 2H); 7.12 (dd, 2H); 4.90 (dd, 1H); 4.39 (d br, 1H); 4.12 (ddd, 1H); 3.95 (d br, 1H); 3.79 (ddd, 1H); 3.71 (dd, 1H); 3.53 (ddd, 1H)。

[1072] 实施例 61

[1073] (4-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-4-甲基-哌嗪-1-基}-甲酮

[1074]



[1075] 61(A) 哌嗪-1,3-二羧酸-1-叔丁酯

[1076] 向 2-哌嗪-羧酸二盐酸盐 (1.0g, 4.92mmol) 在 20mL 水 / 二噁烷 1 : 1 中的溶液中加入 6N NaOH 以便将 pH 调节至 11。然后滴加 BOC-ON[®] (1.34g, 5.41mmol) 在二噁烷 (5mL) 中的溶液, 同时在添加过程中维持 pH = 11 并且将所得溶液在室温下搅拌过夜。再加入 0.134g 的 BOC-ON[®] 并且将该反应混合物搅拌 2h。在减压下蒸发溶剂并且用乙醚 / 水 (60mL) 稀释残余物。分离各相并且通过缓慢添加 1N HCl 将水层的 pH 调节至 7。在减压下蒸发水而得到标题化合物, 为白色固体, 将其在 50°C 下真空烘箱内干燥并且不经进一步纯化用于下一步。

[1077] LCMS(Tr): 3.3min (方法 B); MS(ES+) 测定值 m/z: 231.0。

[1078] 61(B) 4-甲基-哌嗪-1,3-二羧酸 1-叔丁酯

[1079] 在氮气气氛下将如 62(A) 中所述制备的哌嗪-1,3-二羧酸-1-叔丁酯粗品 (4.92mmol) 悬浮于无水乙腈 (30mL) 中并且加入甲醛 (37% wt. 水溶液, 367mL, 4.92mmol) 和 Na(OAc)₃BH (2.3g, 10.82mmol)。将所得混合物在 R. T. 下搅拌 3h, 然后缓慢加入 NaHCO₃ 的饱和水溶液, 直到将 pH 调节至 7。将该混合物在减压下浓缩至干而得到黄色固体, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[1080] LCMS(Tr): 3.19min (方法 B); MS(ES+) 测定值 m/z: 245.0。

[1081] 61(C) 3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-4-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[1082] 将 N-羟基-4-氟-苄脒 (0.758g, 4.92mmol)、如 62(B) 中所述制备的 4-甲

基-哌嗪-1,3-二羧酸 1-叔丁酯 (4.92mmol)、EDCI·HCl (1.41g, 7.38mmol)、HOBT (0.665g, 4.92mmol) 和无水三乙胺 (1.38mL, 9.84mmol) 在二噁烷 (80mL) 中的混合物在室温下氮气气氛下搅拌 1 周。然后将该反应混合物回流 7h 并在减压下蒸发溶剂。用水 (50mL) 和乙酸乙酯 (50mL) 稀释残余物, 分离各相并且用水 (50mL×2 次) 和 1N NaOH (50mL×2 次) 依次洗涤有机层。用 Na₂SO₄ 干燥有机层并且在减压下浓缩而得到黄色油状物。通过快速色谱法纯化 (硅胶, 洗脱液梯度: 己烷 / 乙酸乙酯 8/2-己烷 / 乙酸乙酯 7/3) 而得到 0.312g 的 3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-4-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯, 为黄色油状物。

[1083] 22(A)、22(B) 和 22(C) 三步的总产率: 18%。

[1084] LCMS(Tr): 7.34min (方法 B); MS(ES+) 测定值 m/z: 363.1。

[1085] ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz, 328K), δ (ppm): 8.11 (dd, 2H); 7.16 (dd, 2H); 4.01-3.90 (m, 2H); 3.83-3.62 (m, 3H); 3.17 (m, 1H); 2.55 (m, 1H); 2.43 (s, 3H); 1.41 (s, 9H)。

[1086] 61(D) 2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-1-甲基-哌嗪二盐酸盐

[1087] 将 4N HCl (3mL 二噁烷溶液) 滴入 2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-4-甲基-哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (0.312g, 0.86mmol) 在甲醇 (8mL) 中的溶液并且将该溶液在 R.T. 下保持搅拌过夜。在减压下蒸发挥发性物质而得到 2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-1-甲基-哌嗪二盐酸盐, 为白色固体 (0.285g)。

[1088] 产率: 100%; LCMS(Tr): 5.63min (方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z: 263.2。

[1089] ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz, 328K), δ (ppm): 8.11 (dd, 2H); 7.16 (dd, 2H); 4.01-3.90 (m, 2H); 3.83-3.62 (m, 3H); 3.17 (m, 1H); 2.55 (m, 1H); 2.43 (s, 3H); 1.41 (s, 9H)。

[1090] 61(E) (4-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-4-甲基-哌嗪-1-基}-甲酮

[1091] 在 0 °C 下向在氮气环境气氛下的 2-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-1-甲基哌嗪二盐酸盐 (0.285g, 0.86mmol) 在无水二氯甲烷 (6mL) 中的混悬液中依次加入三乙胺 (374mL, 2.7mmol) 和 4-氟苯甲酰氯 (102mL, 0.86mmol)。将该反应混合物温至室温并且搅拌 2h。加入 1N NaOH (6mL) 并且分离各相。用 1N NaOH (6mL) 和水依次洗涤有机层, 然后用硫酸钠干燥并且在减压下蒸发。通过快速色谱法纯化 (硅胶, 洗脱液: DCM/MeOH/NH₄OH 99/1/0.1) 而得到 (4-氟-苯基)-{3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4] 噁二唑-5-基]-4-甲基-哌嗪-1-基}-甲酮 (0.12g)。

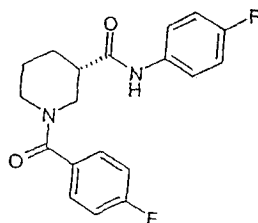
[1092] 产率: 36%; LCMS(Tr): 6.36min (方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z: 385.1。

[1093] ¹H-NMR (CDCl₃, 328K, 300MHz), δ (ppm): 8.10 (dd, 2H); 7.40 (dd, 2H); 7.18 (dd, 2H); 7.06 (dd, 2H); 4.14-3.92 (m, 3H); 3.91-3.73 (m, 2H); 3.17 (m, 1H); 2.58 (m, 1H); 2.42 (s, 3H)。

[1094] 实施例 62

[1095] (S)-1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧酸 (4-氟-苯基)-酰胺

[1096]



[1097] 62(A) (S)-3-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1098] 将 S-1-Boc-哌啶-3-羧酸 (0.3g, 1.30mmol)、EDCI·HCl (0.376g, 1.96mmol)、HOBt (0.198g, 1.30mmol) 在无水二氯甲烷 (6mL) 中的混合物在 R. T. 下和氮气气氛下搅拌 1h。然后加入 4-氟苯胺 (124mL, 1.30mmol) 并且将该反应混合物在环境温度下搅拌过夜。在减压下蒸发溶剂并且用水和乙酸乙酯稀释残余物。分离各相, 用 2M Na₂CO₃ (水溶液) 洗涤有机层, 用硫酸钠干燥并且在减压下浓缩。通过经硅胶柱过滤 (硅胶:10g, 洗脱液梯度:石油醚/乙酸乙酯 9/1-石油醚/乙酸乙酯 8/2) 纯化粗产物而得到 0.35g 的 (S)-3-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[1099] 产率:84%;LCMS(Tr):7.08min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z :323.2。

[1100] ¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm):8.26(s br, 1H);7.53(dd, 2H);6.98(dd, 2H);3.82(m, 1H);3.67-3.46(m, 2H);3.23(m, 1H);2.49(m, 1H);2.06(m, 1H);1.89(m, 1H);1.63(m, 1H);1.50(m, 1H);1.46(s, 9H)。

[1101] 62(B) (S)-哌啶-3-羧酸(4-氟-苯基)-酰胺盐酸盐

[1102] 向冷却的 (S)-3-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.34g, 1.05mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中滴加 5.2mL 4N HCl (二噁烷溶液) 并将该溶液在 R. T. 下搅拌 45min。在减压下蒸发溶剂而得到标题化合物, 为白色固体 (0.252g)。

[1103] 产率:92%;LCMS(Tr):5.39min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z :223.2。

[1104] ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz), δ (ppm):10.34(s, 1H);8.95(s br, 2H);7.63(dd, 2H);7.14(dd, 2H);3.18(m, 2H);3.02(dd, 1H);2.88(m, 2H);2.04(m, 1H);1.88-1.55(m, 3H)。

[1105] 62(C) (S)-1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧酸(4-氟-苯基)-酰胺

[1106] 在 0℃ 下将 4-氟苯甲酰氯 (53mL, 0.45mmol) 加入到氮气气氛下的 (S)-哌啶-3-羧酸(4-氟-苯基)-酰胺盐酸盐 (0.116g, 0.45mmol) 和三乙胺 (131mL, 0.94mmol) 在二氯甲烷 (3mL) 中的溶液中。将该反应混合物在 R. T. 下保持搅拌 2.5h, 蒸发溶剂并且用水和乙酸乙酯稀释残余物。分离各相并且用 1N HCl (10mL), 用 2M Na₂CO₃ (水溶液) (10mL) 和盐水 (10mL) 稀释残余物。用硫酸钠干燥有机层并且在减压下浓缩而得到 0.127g 的 (S)-1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧酸(4-氟-苯基)-酰胺, 为白色固体。

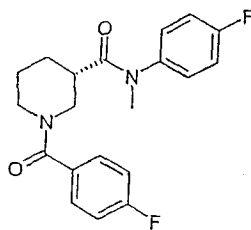
[1107] 产率:82%;mp = 163-164℃;[α]_D²⁰ = +54.7° (c = 0.995, CHCl₃);LCMS(Tr):6.68min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z :345.0。

[1108] ¹H-NMR(CDCl₃, 333K, 300MHz), δ (ppm):8.28(s br, 1H);7.56(dd, 2H);7.41(dd, 2H);7.09(dd, 2H);7.01(dd, 2H);4.05(m br, 1H);3.89(dd, 1H);3.65(m, br, 1H);3.40(m br, 1H);2.63(m, 1H);2.26(m, 1H);1.95(m, 1H);1.64(m, 1H);1.56(m, 1H)。

[1109] 实施例 63

[1110] (S)-1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧酸(4-氟-苯基)-甲基-酰胺

[1111]



[1112] 63(A) (S)-3-[(4-氟-苯基)-甲基-氨基甲酰基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1113] 将 S-1-Boc-哌啶-3-羧酸 (0.3g, 1.30mmol)、EDCI·HCl (0.376g, 1.96mmol)、HOBT (0.198g, 1.30mmol) 在二噁烷 (4mL) 中的混合物在 R. T. 下和氮气气氛下搅拌 1h。然后加入 N-甲基-4-氟-苯胺 (164mg, 1.30mmol) 并且将该反应混合物在 80°C 下加热 2h 然后在室温下保持搅拌 2 天。在减压下蒸发溶剂并且用水和乙酸乙酯稀释残余物。分离各相, 用 2M Na₂CO₃ (水溶液) 洗涤有机层, 用硫酸钠干燥有机层并且在减压下浓缩。通过经硅胶柱过滤 (硅胶: 10g, 洗脱液梯度: 石油醚 / 乙酸乙酯 9/1-石油醚 / 乙酸乙酯 7/3) 纯化粗产物而得到 0.209g 的 (S)-3-[(4-氟-苯基)-甲基-氨基甲酰基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯。

[1114] 产率: 47%; LCMS(Tr): 7.0min (方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z: 337.2。

[1115] ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz), δ (ppm): 7.22-7.07 (m, 4H); 4.00 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.89 (dd, 1H); 2.63 (m, 1H); 2.27 (m, 1H); 1.78-1.65 (m, 2H); 1.61-1.50 (m, 2H); 1.40 (s, 9H)。

[1116] 63(B) (S)-哌啶-3-羧酸 (4-氟-苯基)-甲基-酰胺盐酸盐

[1117] 向冷却的 (S)-3-[(4-氟-苯基)-甲基-氨基甲酰基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.205g, 0.61mmol) 在二氯甲烷 (4mL) 中的溶液中滴加 3mL 4N HCl (二噁烷溶液) 并且将该溶液在 R. T. 下搅拌 1h。在减压下蒸发溶剂而得到标题化合物, 为白色固体 (0.16g)。

[1118] 产率: 96%。

[1119] LCMS(Tr): 5.37min (方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z: 237.1。

[1120] ¹H-NMR(DMSO+TFA, 333K, 300MHz), δ (ppm): 8.98-8.45 (m, 2H); 7.43 (dd, 2H); 7.28 (dd, 2H); 3.16 (s, 3H); 3.16-2.67 (m, 5H); 1.80-1.34 (m, 4H)。

[1121] 63(C) (S)-1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧酸 (4-氟-苯基)-甲基-酰胺

[1122] 在 0°C 下将 4-氟苯甲酰氯 (47mL, 0.40mmol) 加入到氮气气氛下的 (S)-哌啶-3-羧酸 (4-氟-苯基)-甲基-酰胺盐酸盐 (0.11g, 0.40mmol) 和三乙胺 (112mL, 0.80mmol) 在二氯甲烷 (3mL) 中的溶液中。将该反应混合物在 R. T. 下保持搅拌 2h, 蒸发溶剂并且用水和乙酸乙酯稀释残余物。分离各相并且用 1N HCl (10mL), 2M Na₂CO₃ (水溶液) (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤有机层。用硫酸钠干燥有机层并且在减压下浓缩而得到 0.121g 的 (S)-1-(4-氟-苯甲酰基)-哌啶-3-羧酸 (4-氟-苯基)-甲基-酰胺, 为树胶状固体。

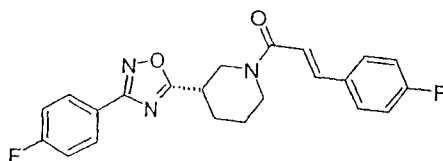
[1123] 产率: 84%; [α]_D²⁰ = +48.9° (c = 1.020, CHCl₃); LCMS(Tr): 6.61min (方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z: 359.1。

[1124] ¹H-NMR(CDCl₃, 333K, 300MHz), δ (ppm): 7.28 (dd, 2H); 7.13-7.00 (m, 6H); 4.06 (mbr, 2H); 3.20 (s, 3H); 3.17 (m, 1H); 2.89 (m, 1H); 2.40 (m, 1H); 1.94-1.66 (m, 3H); 1.28 (m, 1H)。

[1125] 实施例 64

[1126] (E)-3-(4-氟-苯基)-1-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-丙烯酮

[1127]



[1128] 按照实施例 36 中所述的操作步骤,使用 4-氟肉桂酸作为选择的酸和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。在用乙醚研磨后得到纯的 (E)-3-(4-氟-苯基)-1-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-丙烯酮。

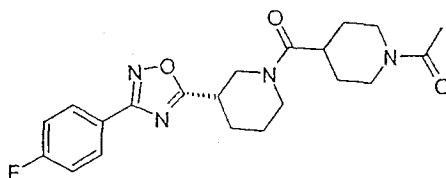
[1129] 产率:77% (白色固体);mp = 137-139°C; $[\alpha]_D^{20} = +191.7^\circ$ (c = 1.49, CHCl₃); LCMS(Tr):7.62min(方法 A);MS(ES+) 测定值 m/z:396.1。

[1130] ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz), δ (ppm):8.06(dd, 2H);7.63(d, 1H);7.50(dd, 2H);7.13(dd, 2H);7.06(dd, 2H);6.87(d, 1H);4.52(m, 1H), 4.08(ddd, 1H);3.59(m, 1H);3.37(ddd, 1H);3.24(m, 1H);2.33(m, 1H);2.07(m, 1H);1.93(m, 1H);1.78-1.62(m, 1H)。

[1131] 实施例 65

[1132] 1-(4-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羰基}-哌啶-1-基)-乙酮

[1133]



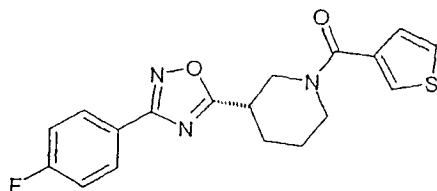
[1134] 按照实施例 36 中所述的操作步骤,使用 1-乙酰基哌啶-4-羧酸作为选择的酸和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。在进行快速色谱(硅胶,洗脱液:DCM/MeOH/NH₄OH98/2/0.2)后得到纯的 1-(4-{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羰基}-哌啶-1-基)-乙酮。产率:57% (黄色树胶状固体); $[\alpha]_D^{20} = +88.3^\circ$ (c = 2.23, CHCl₃); LCMS(Tr):6.5min(方法 A);MS(ES+) 测定值 m/z:401.2。

[1135] ¹H-NMR(CDCl₃+D₂O, 330K, 300MHz), δ (ppm):8.06(dd, 2H);7.15(dd, 2H);4.68-3.73(m, 5H);3.65-2.97(m, 3H);2.80(m, 2H);2.29(m, 1H);2.13-1.56(m, 10H)。

[1136] 实施例 66

[1137] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-噻吩-3-基-甲酮

[1138]



[1139] 按照实施例 36 中所述的操作步骤,使用噻吩-3-羧酸作为选择的酸和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。在进行快速色谱(硅胶,洗脱液:DCM/MeOH 99.5/0.5)后得到纯的{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-噻吩-3-基)-甲酮。

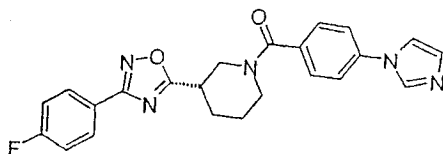
[1140] 产率:57%(树胶状固体); $[\alpha]_D^{20} = +79.8^\circ$ ($c = 0.9, \text{CHCl}_3$);LCMS(Tr):7.19min(方法 A);MS(ES+)测定值 m/z :358.1。

[1141] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$, δ (ppm):8.07(dd, 2H);7.54(dd, 1H);7.34(dd, 1H);7.20(dd, 1H);7.15(dd, 2H);4.53(m, 1H);4.11(m, 1H);3.51(dd, 1H);3.32-3.19(m, 2H);2.35(m, 1H);2.09-1.87(m, 2H);1.77-1.61(m, 1H);

[1142] 实施例 67

[1143] {(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-咪唑-1-基)-苯基)-甲酮

[1144]



[1145] 按照实施例 36 中所述的操作步骤,使用 4-(1H-咪唑-1-基)苯甲酸作为选择的酸和 S-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐(如实施例 12 中所述制备)制备该化合物。在进行快速色谱(硅胶,洗脱液:DCM/MeOH/ NH_4OH 98.5/1.5/0.15)后得到纯的{(S)-3-[3-(4-氟-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-(4-咪唑-1-基)-苯基)-甲酮。

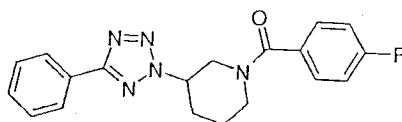
[1146] 产率:64%(灰白色固体); $[\alpha]_D^{20} = +125.7^\circ$ ($c = 1.707, \text{CHCl}_3$);LCMS(Tr):6.66min(方法 A);MS(ES+)测定值 m/z :418.1。

[1147] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$, δ (ppm):8.19(m br, 1H);8.07(dd, 2H);7.59(d, 2H);7.49(d, 2H);7.32(m, 2H);7.16(dd, 2H);4.42(m, 1H);3.99(m, 1H);3.59(dd, 1H);3.39-3.21(m, 2H);2.36(m, 1H);2.14-1.90(m, 2H);1.72(m, 1H)。

[1148] 实施例 68

[1149] (4-氟-苯基)-[3-(5-苯基-四唑-2-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[1150]



[1151] 68(A) (4-氟-苯基)-(3-羟基-哌啶-1-基)-甲酮

[1152] 将 3-羟基哌啶 (0.6g, 5.93mmol)、4-氟苯甲酸 (0.83g, 5.93mmol)、HOBT (0.8g, 5.93mmol)、EDCI·HCl (1.7g, 8.9mmol) 和无水三乙胺 (1.66mL, 11.86mmol) 在无氯二氯甲烷 (30mL) 中的混合物在环境温度下和氮气气氛下保持搅拌过夜。然后加入 1N HCl (30mL) 并且分离各相。用 1N HCl (30mL), 用 1N NaOH (30mL×2 次), 然后用水 (30mL) 洗涤有机层。蒸发有机溶剂而得到 (4-氟-苯基)-(3-羟基-哌啶-1-基)-甲酮, 为白色油状物 (0.7g)。

[1153] 产率: 53%; LCMS(Tr): 5.49min (方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z: 224.1。

[1154] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz), δ (ppm): 7.43 (dd, 2H); 7.08 (dd, 2H); 3.83 (m, 1H); 3.73 (m, 1H); 3.56 (m, 1H); 3.43 (m, 2H); 1.99-1.79 (m, 2H); 1.74-1.42 (m, 2H)。

[1155] 68(B) (4-氟-苯基)-[3-(5-苯基-四唑-2-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[1156] 在 0°C 下和氮气气氛下向 (4-氟-苯基)-(3-羟基-哌啶-1-基)-甲酮 (0.2g, 0.89mmol) 在无四氢呋喃 (8mL) 中的溶液中一次加入三苯膦 (0.235g, 0.89mmol)。向该反应混合物中滴加二异丙基-氮杂二羧酸酯 (DIAD, 175 μL , 0.89mmol) 同时在 0°C 下冷却。将该反应混合物在室温下温热并且在 R.T. 下搅拌 24h。然后在 0°C 下加入三苯膦 (0.118g, 0.45mmol) 和二异丙基-氮杂二羧酸酯 (DIAD, 87 μL , 0.45mmol) 并且将该反应混合物在 R.T. 下搅拌过夜。在减压下蒸发溶剂而得到黄色油状物, 将其通过快速色谱法纯化 (硅胶, 洗脱液: 己烷/乙酸乙酯 6/4)。得到 (4-氟-苯基)-[3-(5-苯基-四唑-2-基)-哌啶-1-基]-甲酮, 为浓稠油状物 (132mg)。

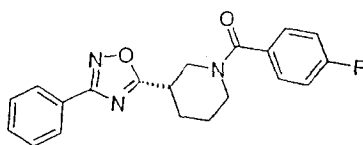
[1157] 产率: 42%; LCMS(Tr): 7.04min (方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z: 352.1。

[1158] $^1\text{H-NMR}$, (CDCl_3 , 300MHz, 323K), δ (ppm): 8.12 (dd, 2H); 7.55-7.35 (m, 5H); 7.07 (dd, 2H); 4.90 (m, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.33-3.69 (m, 3H); 3.36 (m, 1H); 2.57-2.28 (m, 1H); 2.14-1.96 (m, 1H); 1.84-1.66 (m, 1H);

[1159] 实施例 69

[1160] (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[1161]



[1162] 69(A) S-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1163] 按照实施例 46(A) 中所述的操作步骤, 以苄腈为原料制备该化合物。得到 S-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯, 为米黄色油状物, 将其不经进一步纯化用于下一步 (产率: 85%)。

[1164] LCMS(Tr): 7.83min (方法 A); MS(ES+) 测定值 m/z: 330.2。

[1165] 69(B) S-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐

[1166] 按照实施例 46(B) 中所述的操作步骤, 以 S-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯为原料制备该化合物 (产率: 100%)。69(C) (4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[1167] 按照实施例 46(C) 中所述的操作步骤, 以 S-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二

唑-5-基)-哌啶盐酸盐为原料并且使用 4-氟苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物。在通过经硅胶柱的色谱(洗脱液梯度:己烷/乙酸乙酯 8/2-己烷/乙酸乙酯 6/4)纯化后得到纯的(4-氟-苯基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮。

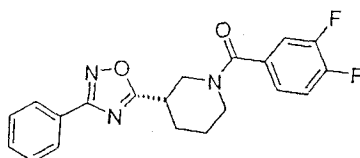
[1168] 产率:60%(白色固体);mp = 116-118°C; $[\alpha]_D^{20} = +99.3^\circ$ (c = 0.64, CHCl₃); LCMS(Tr):7.21min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z :352.2。

[1169] ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz, 323K), δ (ppm):8.06(m, 2H);7.54-7.37(m, 5H);7.08(m, 2H);4.42(m, 1H);3.99(m, 1H);3.52(dd, 1H);3.26(ddd, 2H);2.34(m, 1H);2.12-1.59(m, 3H)

[1170] 实施例 70

[1171] (3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮

[1172]



[1173] 按照实施例 46(C)中所述的操作步骤,以 S-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶盐酸盐为原料并且使用 3,4-二氟苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物。在通过经硅胶柱的色谱(洗脱液梯度:己烷/乙酸乙酯 8/2-己烷/乙酸乙酯 6/4)纯化后得到纯的(3,4-二氟-苯基)-[(S)-3-(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-哌啶-1-基]-甲酮。

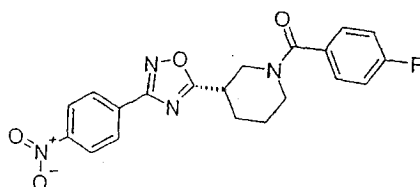
[1174] 产率:31%(白色固体);mp = 149-151°C; $[\alpha]_D^{20} = +111.7^\circ$ (c = 0.55, CHCl₃); LCMS(Tr):7.33min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z :370.2。

[1175] ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz, 323K), δ (ppm):8.06(dd, 2H);7.53-7.42(m, 3H);7.35-7.11(m, 3H);4.36(m, 1H);3.93(m, 1H);3.57(dd, 1H);3.40-3.16(m, 2H);2.33(m, 1H);2.14-1.56(m, 3H).

[1176] 实施例 71

[1177] (4-氟-苯基)-(S)-3-[3-(4-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[1178]



[1179] 71(A)S-3-[3-(4-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1180] 按照实施例 46(A)中所述的操作步骤,以 4-硝基苄腈为原料制备该化合物。得到 S-3-[3-(4-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯,为黄色固体,将

其不经进一步纯化用于下一步 (产率:83%)。

[1181] LCMS(Tr):7.93min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z:375.1。

[1182] 71(B)S-3-[3-(4-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐

[1183] 按照实施例 46(B)中所述的操作步骤,以 S-3-[3-(4-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯为原料制备该化合物(产率:100%)。

[1184] 71(C)(4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[1185] 按照实施例 46(C)中所述的操作步骤,以 S-3-[3-(4-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]哌啶盐酸盐为原料并且使用 4-氟苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物。在通过经硅胶柱的色谱(洗脱液梯度:己烷/乙酸乙酯 8/2-己烷/乙酸乙酯 6/4)纯化后得到纯的(4-氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮。

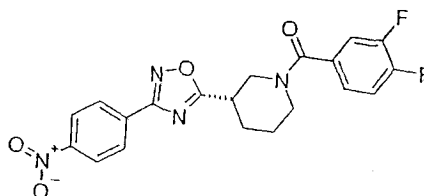
[1186] 产率:48%(黄色固体);mp = 162-164°C;[α]_D²⁰ = +111.5° (c = 0.59,CHCl₃);LCMS(Tr):7.29min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z:397.1。

[1187] ¹H-NMR(CDCl₃,300MHz,323K), δ (ppm):8.29(dd,4H);7.43(dd,2H);7.10(dd,2H);4.47(m,1H);3.98(m,1H);3.54(dd,1H);3.37-3.19(m,2H)2.36(m,1H);2.11-1.57(m,2H)。

[1188] 实施例 72

[1189] (3,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮

[1190]



[1191] 按照实施例 46(C)中所述的操作步骤,以 S-3-[3-(4-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶盐酸盐为原料并且使用 3,4-二氟苯甲酰氯作为选择的酰基氯制备该化合物。在通过经硅胶柱的色谱(洗脱液梯度:己烷/乙酸乙酯 8/2-己烷/乙酸乙酯 6/4)纯化后得到纯的(3,4-二氟-苯基)-{(S)-3-[3-(4-硝基-苯基)-[1,2,4]噁二唑-5-基]-哌啶-1-基}-甲酮。

[1192] 产率:44%(黄色固体);mp = 138-140°C;[α]_D²⁰ = +112.4° (c = 0.50,CHCl₃);LCMS(Tr):7.39min(方法A);MS(ES+)测定值 m/z:415.1。

[1193] ¹H-NMR(CDCl₃,300MHz,328K), δ (ppm):8.38-8.19(m,4H);7.35-7.10(m,3H);4.41(m,1H);3.92(m,1H);3.58(dd,1H);3.32(m,2H);2.48-1.59(m,4H)。

[1194] 药理学:

[1195] 本发明提供的化合物为 mGluR5 的正别构调节剂。照此,这些化合物未显示出结合到原位(orthosteric)谷氨酸识别位点上并且不会通过它们自身活化 mGluR5。而 mGluR5

对一定浓度的谷氨酸或 mGluR5 激动剂的反应在存在通式 I 化合物时增加。预计通式 I 的化合物通过其增强受体的功能对 mGluR5 具有作用。

[1196] 实施例 A

[1197] 对大鼠脑膜制备物的 mGluR5 结合测定

[1198] 按照放射性配体结合技术,使用大鼠皮层膜和作为配体的氘化 2-甲基-6-(苯基乙炔基)-吡啶 ($[^3\text{H}]$ -MPEP),按照与 Gasparini 等在 (2002)《生物有机与药物化学通讯》(Bioorg. Med. Chem. Lett) 12 :407-409 和 Anderson 等在 (2002)《药理学实验疗法杂志》(J. Pharmacol. Exp. Ther.) 303 :1044-1051 中所述的类似的方法检验本发明化合物的活性。

[1199] 膜的制备:

[1200] 从 200-300g Sprague-Dawley 大鼠 (Charles River Laboratories, L Arbresle, France) 的脑中剥离皮层。使用 Polytron 破碎仪 (Kinematica AG, Luzern, Switzerland) 在 10 个体积 (vol/wt) 的冰冷却的 50mM HEPES-NaOH (pH 7.4) 中匀化组织并且以 40,000g 离心 30min (4°C)。弃去上清液并且通过重新悬浮于 10 个体积的 50mM HEPES-NaOH 中将沉淀洗涤两次。然后通过离心收集膜并且洗涤,此后最终重新悬浮于 10 个体积的 pH 7.4 的 20mM HEPES-NaOH 中。通过 Bradford 方法 (Bio-Rad 蛋白质测定法, Reinach, Switzerland) 并且使用牛血清清蛋白作为标准品测定蛋白质浓度。

[1201] $[^3\text{H}]$ -MPEP 结合实验:

[1202] 融化膜并且重新悬浮于含有 20mM HEPES-NaOH、3mM MgCl_2 、3mM CaCl_2 、100mM NaCl, pH 7.4 的结合缓冲液中。通过在 4°C 下温育 1h 进行竞争性研究: 3nM $[^3\text{H}]$ -MPEP (39Ci/mmol, Tocris, Cookson Ltd, Bristol, U. K.), 50 μg 膜且化合物的浓度范围在 0.003nM-30 μM , 总反应体积为 300 μl 。使用 30 μM MPEP 确定非特异性结合。通过用玻璃纤维滤板 (Unifilter 96-孔 GF/B 滤板, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Switzerland), 使用 4×400 μl 冰冷的缓冲液, 使用细胞收集器 (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA) 进行快速过滤终止反应。通过液体闪烁光谱法, 使用 96-孔平板读出器 (TopCount, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA) 测定放射性。

[1203] 数据分析:

[1204] 使用 Prism GraphPad 程序 (Graph Pad Software Inc, San Diego, USA) 生成抑制曲线。根据至少三次独立的实验进行 IC_{50} 测定并且使用非线性回归分析从 8 个点的浓度反应曲线中获得数据。

[1205] 本发明中的化合物具有抑制大鼠皮层膜中 $[^3\text{H}]$ -MPEP 结合的能力, 其中 IC_{50} 低于约 100 μM 或低于约 30 μM 和 10 μM 且优选低于约 3 μM 。

[1206] 实施例 B

[1207] 对培养的大鼠皮层星形胶质细胞的 mGluR5 测定

[1208] 在接触生长因子 (碱性成纤维细胞生长因子、表皮生长因子) 时, 培养的大鼠星形胶质细胞表达 I 组 -Gq 偶联的 mGluR 转录物, 即 mGluR5, 而没有一种 mGluR1 剪接变体, 且作为结果是 mGluR5 受体的功能表达 (Miller 等 (1995)《神经科学杂志》(J. Neurosci.) 15 : 6103-9); 用选择性激动剂 CHPG 刺激 mGluR5 受体和使用作为 MPEP 的特异性拮抗剂完全阻断谷氨酸诱导的磷酸肌醇 (PI) 水解以及随后的胞内钙动员证实了 mGluR5 受体在这种制备

物中的独特表达。

[1209] 建立这种制备物并且用于评价本发明的化合物在增加谷氨酸诱导的 Ca^{2+} 动员中的特性,而在没有谷氨酸存在时使用没有表现出任何显著的活性。

[1210] 初级皮层星形胶质细胞培养物:

[1211] 使用 Mc Carthy 和 de Vellis(1980) 在《细胞生物学杂志》(J. Cell Biol.) 85: 890-902 和 Miller 等 (1995) 在《神经科学杂志》(J. Neurosci.) 15(9):6103-9 中所述方法的改进方法由 15 日龄的 Sprague-Dawley 胚胎的皮层制备初级神经胶质细胞培养物。切开皮层且然后通过含有 5.36mM KCl、0.44mM NaHCO_3 、4.17mM KH_2PO_4 、137mM NaCl、0.34mM NaH_2PO_4 、1g/L 葡萄糖的无菌缓冲液中研磨解离。将所得细胞匀浆平板接种于聚-D-赖氨酸预包被的 T75 烧瓶 (BIOCOAT, Becton Dickinson Biosciences, Erembodegem, Belgium) 内的 Dubelcco 改良的 Eagle 培养基 (D-MEM GlutaMAX™1, Invitrogen, Basel, Switzerland) 上,该培养基用 25mM HEPES 和 22.7mM NaHCO_3 进行了缓冲并且补充了 4.5g/L 葡萄糖、1mM 丙酮酸和 15% 胎牛血清 (FCS, Invitrogen, Basel, Switzerland)、青霉素和链霉素,并且在 37°C 和 5% CO_2 下温育该匀浆。为了随后的接种,将 FCS 补充减至 10%。12 天后,通过在聚-D-赖氨酸预包被的 384-孔平板上进行胰蛋白酶消化以 20,000 个细胞/孔的密度将细胞亚平板接种在补充了 5ng/ml β FGF (碱性成纤维细胞生长因子) (Invitrogen, Basel, Switzerland) 和 10ng/ml EGF (表皮生长因子) (Invitrogen, Basel, Switzerland) 的培养缓冲液中。

[1212] 使用大鼠皮层星形胶质细胞进行的 Ca^{2+} 动员测定:

[1213] 在 2 天温育后,用含有下列成分的测定缓冲液洗涤细胞:142mM NaCl;6mM KCl;1mM MgSO_4 ;1mM CaCl_2 ;20mM HEPES;1g/L 葡萄糖;0.125mM 磺吡酮, pH 7.4。加载 4 μ M Fluo-4 (TefLabs, Austin, TX) 60min 后,用 50 μ l PBS 缓冲液将细胞洗涤三次并且重新悬浮于 45 μ l 测定缓冲液中。然后将平板转入荧光成像平板读出器 (Fluorometric Imaging Plate Reader) (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 以便评价胞内钙流量。在监测荧光 15s 以便建立基线后,将含有不同浓度的在测定缓冲液中稀释的本发明有代表性的化合物的 DMSO 溶液 (15 μ l 的 4X 稀释液) 加入到没有或有 1 μ M 谷氨酸存在下的细胞平板中:1 μ M 谷氨酸,在我们的实验条件中并且按照公布的数据产生 20% 谷氨酸最大反应的浓度 (EC_{20}) 为用于检测来自本发明的化合物的正别构调节剂特性的浓度。在本测定中 DMSO 终浓度为 0.3%。在每次实验中,随后作为时间的函数监测荧光 3 分钟并且使用 Microsoft Excel 和 GraphPad Prism 分析数据。对每个数据点也测定两次。

[1214] 数据分析:

[1215] 使用 Prism GraphPad 程序 (Graph Pad Software Inc, San Diego, USA) 生成在有 EC_{20} 的谷氨酸存在下本发明有代表性的化合物的浓度-反应曲线。该曲线符合允许测定 EC_{50} 值的四-参数逻辑方程式 ($Y = \text{下限值} + (\text{上限值} - \text{下限值}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$)。每个数据点使用一式三份样品和 8 个浓度完成每条曲线。

[1216] 图 1 中所示的数据代表了 3 μ M 实施例 #12、#55 和 #56 增加 1 μ M 谷氨酸在表达初级皮层 mGluR5 的细胞培养物中诱导的刺激的能力。实施例 #12、#55 和 #56 在没有谷氨酸存在下测试时与缓冲液值相比没有统计学上显著性的激动剂活性。

[1217] 每个直方图为一式三份数据点的平均值和 S. E. M 并且代表三次独立的实验。

[1218] 图 1 表示在有本发明的 3 μ M 实施例 #12、#55 和 #56 存在下培养的大鼠星形胶质细胞中 1 μ M 谷氨酸诱导的 Ca²⁺ 动员的增加。

[1219] 实施例 A 和实施例 B 中所示的结果表明本发明中所述的化合物本身对 mGluR5 没有作用。而当将化合物与 mGluR5 激动剂,如谷氨酸或 CHPG 共同加入时,测定的作用与相同浓度的单独激动剂的作用相比显著得到强化。此外,本发明的化合物具有抑制大鼠皮层膜制备物中 mGluR5 负别构调节剂结合的能力,即近来对另一种 mGluR5 正别构调节剂 3, 3' - 二氟 benzaldazine (DFB) 所述的特性 (O' Brien JA 等 (2003) 《分子药理学》(Mol Pharmacol.) 64 :731-40)。此外,DFB 不能抑制 [³H]- 使君子氨酸与原位 (orthosteric) 谷氨酸位点结合 (O' BrienJA 等 (2003) 《分子药理学》(Mol Pharmacol.) 64 :731-40)。综合起来,这些数据表明本发明的化合物为天然制备物中 mGluR5 受体的正别构调节剂并且未显示出与该受体的原位 (orthosteric) 结合位点结合。

[1220] 因此,预计本发明中提供的正别构调节剂可以增加谷氨酸或 mGluR5 激动剂对 mGluR5 受体的有效性。因此,预计这些正别构调节剂可用于各种与本文欲治疗的所述的谷氨酸机能障碍相关的神经和精神病性精神障碍和其它可以用这类正别构调节剂治疗的疾病。

[1221] 实施例 C

[1222] 精神分裂症的动物模型

[1223] 精神分裂症的苯环利定 (PCP) 模型

[1224] PCP- 诱发的步行运动增加是广泛接受的精神分裂症的动物模型。该模型基于如下证据:即苯环利定在人中诱发精神分裂症样综合征,包括运动行为增加、认知受损和工作记忆力减退 (SteinpreisRE (1996) Behav Br Res. 74 :45-55 ;Abi-Saab 等 (1998) 《药理精神病学》(Pharmacopsychiatry), 31 :104-109)。此外,还证实可有效治疗精神分裂症的抗精神病药减少了 PCP 的运动器活化作用 (Gleason&Shannon (1997) 《精神药理学》(Psychopharmacology), 129 :79-84)。这些结果证实 PCP 诱发的运动器活化为有用的筛选可以用于治疗精神分裂症的化合物的模型。

[1225] 精神分裂症的苯丙胺模型

[1226] 苯丙胺诱发的步行运动增加众所周知并且广泛用作精神分裂症阳性症状的模型。该模型基于如下证据:即苯丙胺增加运动行为并且可以在人中诱发精神病状态 (Yui 等 (2000) 《纽约科学院年鉴》(Ann NYAcad Sci) 914 :1-12)。此外,众所周知苯丙胺诱发的自发活动的增加被可有效治疗精神分裂症的抗精神病药所阻断 (Arnt (1995) 《欧洲药理学杂志》(Eur J Pharmacol) 283 :55-62)。这些结果证实苯丙胺诱发的运动器活化为有用的筛选可以用于治疗精神分裂症的化合物的模型。

[1227] 受试者:

[1228] 按照 Addex Pharmaceuticals 的动物保护和应用政策和管理动物保护和应用的瑞士法律和指导原则进行本研究。运送时为 7 周龄的雄性 C57BL6/j 小鼠 (20-30g) 为寄居在 12 小时光照 / 黑暗循环的温度和湿度受控实验室中至少 7 天的组,此后使用。除在自发活动实验过程中外,小鼠可自由取食和饮水。

[1229] 自发 (步行) 活动评价:

[1230] 测试化合物对 PCP- 或苯丙胺 - 诱发的小鼠中运动器活化的作用。在 35cm×35cm 的正方形的具有 40cm 高度壁的白色塑料盒中测试小鼠的自发活动。通过记录小鼠步行运动的视频跟踪系统 (VideoTrack, Viewpoint, Champagne au Mont d' Or, France) 监测自发活动 (步行)。小鼠为测试前首次进入实验仪器。在测试当天, 在 PCP (5mg/kg s. c. (皮下))、苯丙胺 (3.0mg/kg s. c.) 或盐水注射前 120 分钟给予测试化合物 (10、30、50 或 100mg/kg i. p. (腹膜内)) 或载体。在 PCP、苯丙胺或盐水载体注射后即刻将小鼠放入活动盒并且测定其定义为以厘米 (cm) 计移动的距离的自发活动 60 分钟。

[1231] 化合物给药:

[1232] 将化合物制成在无菌水 (60% 的终体积) 和 Labrafil M1944 CS (杏仁油 -Gattefossé, Saint Priest, France) (40% 的终体积) 中的微混悬液并且以 10ml/kg 的体积给药。化合物 - 载体 - 处理的小鼠 i. p. 接受等体积的没有添加的化合物存在下的载体溶液。将 PCP 盐酸盐 (Sigma, Switzerland) 溶于盐水并且在 10ml/kg 体积中以 5mg/kg 的剂量 s. c. 给药。PCP- 载体 - 处理的小鼠接受 s. c. 注射的等体积的盐水载体。将 D- 硫酸苯丙胺 (Amino AG, Neuenhof, Switzerland) 溶于盐水并且在 10ml/kg 体积中以 3.0mg/kg 的剂量 s. c. 给药。D- 苯丙胺 - 载体 - 处理的小鼠接受 s. c. 注射的等体积的盐水载体。

[1233] 统计学分析:

[1234] 使用 GraphPad PRISM 统计学软件 (GraphPad, San Diego, CA, USA) 进行统计学分析。如果合适, 使用一种方式方差分析 (ANOVA), 随后使用因果推理 Bonferroni- 校准的多重比较分析数据。将显著性水平设定在 $p < 0.05$ 。

[1235] 化合物对 PCP- 诱发的小鼠中自发活动的作用

[1236] 来自使用有代表性的化合物这类实验的数据如图 2 中所示。

[1237] 图 2 表示本发明有代表性的化合物在 100mg/kg ip. 剂量下显著减弱了 PCP 诱发的自发活动的增加 ($f = 13.39$, $df = (2, 45)$, $n = 16$ 只 / 组)。

[1238] 化合物对苯丙胺诱发的小鼠中自发活动的作用

[1239] 来自使用有代表性的化合物这类实验的数据如图 3 中所示。

[1240] 图 3 表示本发明有代表性的化合物在 50&100mg/kg ip. 剂量下显著减弱了苯丙胺诱发的自发活动的增加 ($f = 13.04$, $df = (4, 82)$, $n = 8-33$ 只小鼠 / 组)。

[1241] 体内数据概述

[1242] 上述数据表明式 12 的有代表性的化合物显著减弱了两种广泛接受的精神分裂症动物模型 PCP 和苯丙胺的运动过度作用。这些结果支持了通式 I 化合物在治疗精神分裂症和相关病症中的潜力。

[1243] 本发明的化合物为 mGluR5 受体的别构调节剂, 它们用于生产药物, 尤其是用于预防或治疗中枢神经系统疾病和其它由该受体调节的疾病的药物。

[1244] 可以将本发明的化合物单独或与其它有效治疗上述疾病的药剂联合给药。

[1245] 制剂实施例

[1246] 本发明制剂处方的典型实施例如下:

[1247] 1) 片剂

[1248] 实施例 12 的化合物 5-50mg

[1249] 磷酸二钙 20mg

[1250] 乳糖 30mg

[1251] 滑石粉 10mg

[1252] 硬脂酸镁 5mg

[1253] 马铃薯淀粉 加至 200mg

[1254] 在本实施例中,可以用相同量的任意所述的实施例 1-72 替代实施例 12 的化合物。

[1255] 2) 混悬液:

[1256] 制备用于口服给药的含水混悬液,使得每 1 毫升含有 1-5mg 上述实施例之一、50mg 羧甲基纤维素钠、1mg 苯甲酸钠、500mg 山梨醇和加至 1ml 的水。

[1257] 3) 注射剂

[1258] 通过将 1.5% 重量的本发明活性组分在 10% 体积的丙二醇和水中搅拌制备非肠道组合物。

[1259] 4) 软膏剂

[1260] 实施例 12 的化合物 5-1000mg

[1261] 十八烷醇 3g

[1262] 羊毛脂 5g

[1263] 白凡士林 15g

[1264] 水 加至 100g

[1265] 在本实施例中,可以用相同量的任意所述的实施例 1-72 替代实施例 12 的化合物。

[1266] 合理的变化形式不应被视为脱离本发明的范围。由此可以按照许多方式改变本发明,这对本领域技术人员而言显而易见。

图1

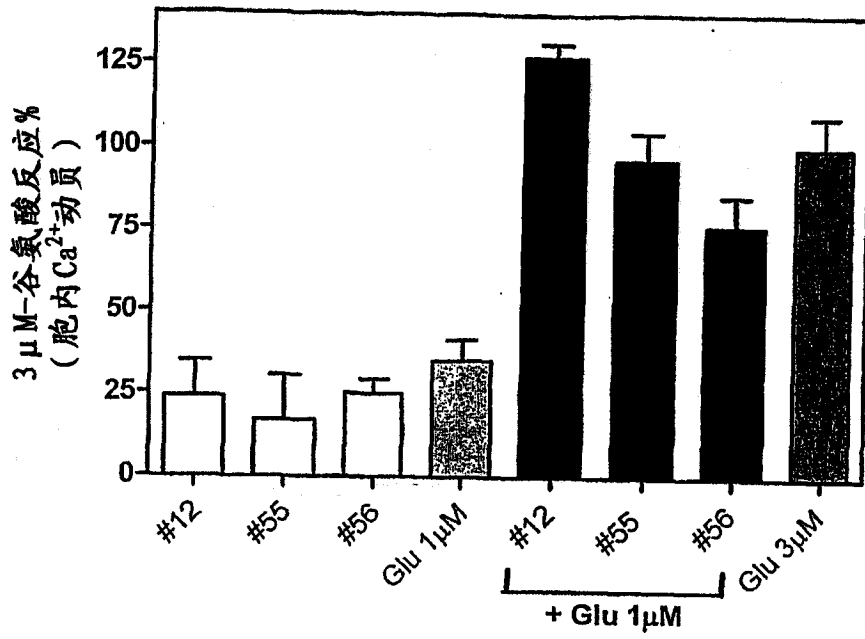


图2

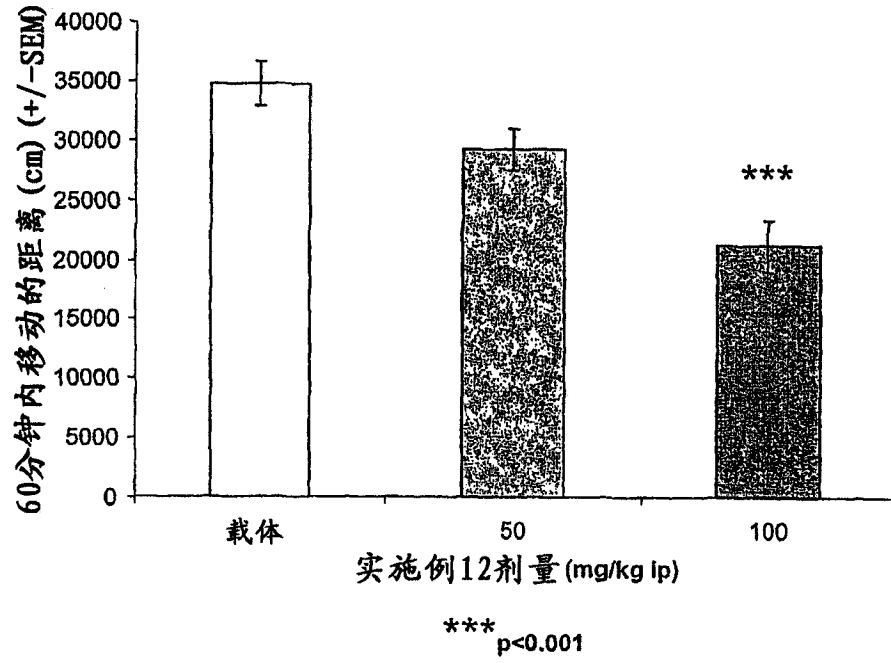


图3

