

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680022629. X

[51] Int. Cl.

C07D 209/88 (2006.01)

C07D 491/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 6 月 18 日

[11] 公开号 CN 101203491A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

[22] 申请日 2006.6.21

[21] 申请号 200680022629. X

[30] 优先权

[32] 2005. 6. 24 [33] US [31] 60/693,604

[86] 国际申请 PCT/US2006/024122 2006.6.21

[87] 国际公布 WO2007/002181 英 2007.1.4

[85] 进入国家阶段日期 2007.12.24

[71] 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 K·R·菲勒斯 J·E·格林

P·K·贾达夫 D·P·马修斯

D·A·尼尔 E·C·R·史密斯

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

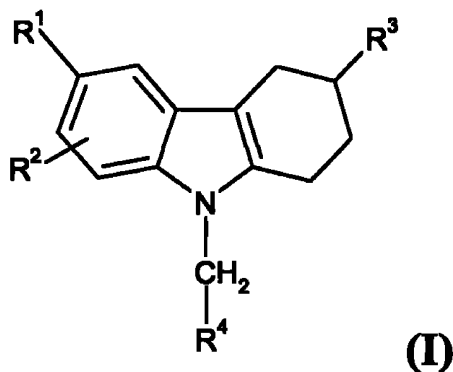
权利要求书 9 页 说明书 176 页 序列表 1 页

[54] 发明名称

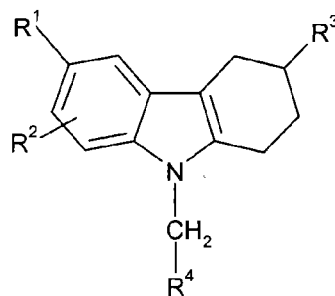
可用作雄激素受体调节剂的四氢呋唑衍生物
(SARM)

[57] 摘要

本发明提供式(I)化合物或其药学可接受的盐；包含有效量的式(I)化合物以及适合的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物；和治疗生理障碍、特别是虚弱、骨质疏松、骨量减少和雄性或雌性性功能障碍的方法，所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)化合物。



1. 下式化合物或其药学可接受的盐:



式 I

其中:

R^1 代表氢、羟基、氰基、卤素、硝基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 SCH_3 、 $C(=S)NH_2$ 、 $CH=NOCH_3$ 、 $CH=NOCH_2CH_3$ 、 $C(NOCH_3)CH_3$ 、 $C(NOCH_2CH_3)CH_3$ 、 $CH=NOH$ 、 COR^{1a} 、 OR^{1b} 、 SO_2R^{1c} 、 $NHCOR^{1d}$ ，或任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的 5 至 6 元杂芳基：氨基、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤素、卤代 (C_1-C_4) 烷基或卤代 (C_1-C_4) 烷氧基；

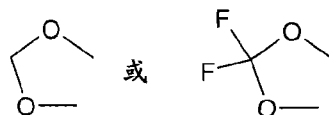
R^{1a} 代表氢、氨基、羟基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或卤代 (C_1-C_4) 烷基；

R^{1b} 代表 (C_1-C_4) 烷基、环丙基或环丙基甲基；

R^{1c} 代表氨基或 (C_1-C_4) 烷基；

R^{1d} 代表 (C_1-C_4) 烷氧基；

R^2 代表氢、卤素、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基，或 R^1 和 R^2 一起形成下式基团：



R^3 代表 $NHCOR^{3a}$ 或 $NHSO_2R^{3b}$ ；

R^{3a} 和 R^{3b} 在每次出现时各自独立地代表 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷

基、(C₁-C₄)烷氧基、环丙基、环丁基、NH-(C₁-C₄)烷基胺、N,N-(C₁-C₆)二烷基胺或 N(CH₃)OCH₃; 且

R⁴ 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基: 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、卤代(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷氧基、NH-(C₁-C₄)烷基胺、N,N-(C₁-C₆)二烷基胺、NH₂SO₂CH₃ 或 COOCH₃; 或任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的 5 至 6 元杂芳基: 氨基、(C₁-C₄)烷基、卤素或羟基。

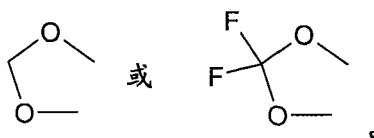
2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 代表氰基、卤素、(C₁-C₄)烷基、CF₃、OCF₃、CHF₂、OCHF₂、CH=NOCH₃、CH=NOCH₂CH₃、C(NOCH₃)CH₃、C(NOCH₂CH₃)CH₃、COR^{1a}、OR^{1b}、SO₂R^{1c}、NHCOR^{1d}, 或任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的 5 至 6 元杂芳基: 氨基、氰基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、卤素、卤代(C₁-C₄)烷基或卤代(C₁-C₄)烷氧基。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 R¹ 代表氰基、卤素、(C₁-C₄)烷基、CF₃、OCF₃、CHF₂、OCHF₂、CH=NOCH₃、CH=NOCH₂CH₃、C(NOCH₃)CH₃、C(NOCH₂CH₃)CH₃、COR^{1a}, 其中 R^{1a} 代表氢、羟基、甲基、甲氧基、乙氧基、氨基或三氟甲基; OR^{1b}, 其中 R^{1b} 代表甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基或环丙基甲基; SO₂R^{1c}, 其中 R^{1c} 代表甲基或乙基; NHCOR^{1d}, 其中 R^{1d} 代表甲氧基或乙氧基; 或选自下组的 5 至 6 元杂芳基: 呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基, 每个任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代: 氨基、氰基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、卤素、卤代(C₁-C₄)烷基或卤代(C₁-C₄)烷氧基。

4. 根据权利要求 3 的化合物, 其中 R¹ 代表氰基、溴、氯、氟、甲基、CF₃、OCF₃、CHF₂、OCHF₂、CH=NOCH₃、CH=NOCH₂CH₃、C(NOCH₃)CH₃、C(NOCH₂CH₃)CH₃、COR^{1a}, 其中 R^{1a} 代表氢、羟基、甲基、甲氧基、乙氧基、氨基或三氟甲基; OR^{1b}, 其中 R^{1b} 代表甲基、乙

基、丙基、异丙基、环丙基或环丙基甲基； SO_2R^{1c} ，其中 R^{1c} 代表甲基或乙基； NHCOR^{1d} ，其中 R^{1d} 代表甲氧基或乙氧基；或选自下组的 5 至 6 元杂芳基：噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基，各自任选被选自氰基、氨基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或卤素的第一取代基和为 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基的第二取代基取代。

5. 根据权利要求 1 至 4 任一项的化合物，其中 R^2 代表氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氟、溴、氯，或 R^1 和 R^2 一起形成下式基团：



6. 根据权利要求 1 至 5 任一项的化合物，其中 R^3 代表 NHCOR^{3a} ，其中 R^{3a} 在每次出现时代表甲基、乙基、异丙基、 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 CF_3 、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；或 R^3 代表 $\text{NHSO}_2\text{R}^{3b}$ ，其中 R^{3b} 在每次出现时代表环丙基、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 。

7. 根据权利要求 6 的化合物，其中 R^3 代表 NHCOR^{3a} ，其中 R^{3a} 代表异丙基。

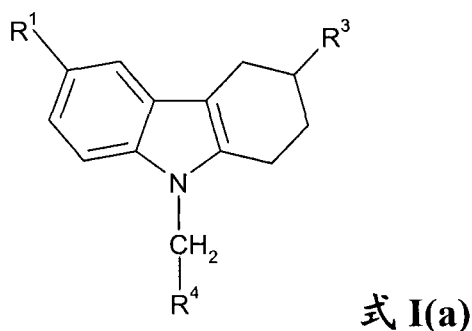
8. 根据权利要求 1 至 7 任一项的化合物，其中 R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基：氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、甲基、甲氧基、 CF_3 、 OCF_3 、 CHF_2 、 OCHF_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 NHSO_2CH_3 或 COOCH_3 ；或选自下组的 5 至 6 元杂芳基：呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基， 任选被一或两个独立地选自氨基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或卤素的取代基取代。

9. 根据权利要求 8 的化合物，其中 R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基：氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、甲基、甲氧基、 CF_3 、 OCF_3 、 CHF_2 、 OCHF_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、

NHSO₂CH₃ 或 COOCH₃; 或选自下组的 5 至 6 元杂芳基: 噻吩基、噻唑基、吡啶基或吡嗪基, 各自任选被一或两个独立地选自氨基、(C₁-C₄)烷基或卤代的取代基取代。

10. 根据权利要求 9 的化合物, 其中 R⁴ 代表任选被 1 或 2 个选自下组的取代基取代的苯基: 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、甲基、甲氧基、CF₃、OCF₃、CHF₂、OCHF₂、NH(CH₃)、NH(C₂H₅)、N(CH₃)₂、NHSO₂CH₃ 或 COOCH₃; 或选自下组的 5 至 6 元杂芳基: 噻吩基、噻唑基、吡啶基或吡嗪基, 各自任选被选自氨基、甲基、氟或氯的取代基取代。

11. 下式化合物或其药学可接受的盐:



其中:

R¹ 代表氰基、卤素、(C₁-C₄)烷氧基、卤代(C₁-C₄)烷氧基、CH=NOCH₃、CH=NOCH₂CH₃、C(NOCH₃)CH₃、C(NOCH₂CH₃)CH₃ 或 COH;

R³ 代表 NHCOR^{3a};

R^{3a} 代表(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、环丙基、环丁基、NH-(C₁-C₄)烷基胺或 N,N-(C₁-C₆)二烷基胺; 且

R⁴ 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的 5 至 6 元杂芳基: 氨基、(C₁-C₄)烷基或卤素。

12. 根据权利要求 11 的化合物, 其中 R¹ 代表氰基、氟、溴、氯、甲氧基、OCF₃、OCHF₂、CH=NOCH₃、CH=NOCH₂CH₃、C(NOCH₃)CH₃、C(NOCH₂CH₃)CH₃ 或 COH。

13. 根据权利要求 12 的化合物, 其中 R¹ 代表氰基、氟、溴、氯、甲

氧基、 OCF_3 、 $\text{CH}=\text{NOCH}_3$ 或 COH 。

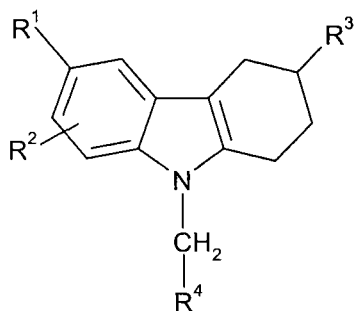
14. 根据权利要求 11-13 任一项的化合物, 其中 R^3 代表 NHCOR^{3a} , 其中 R^{3a} 代表异丙基、甲氧基、环丙基或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 。

15. 根据权利要求 14 的化合物, 其中 R^3 代表 NHCOR^{3a} 且其中 R^{3a} 代表异丙基。

16. 根据权利要求 11-15 任一项的化合物, 其中 R^4 代表选自下组的 5 至 6 元杂芳基: 噻吩基、噻唑基、吡啶基或吡嗪基, 每个任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代: 氨基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或卤素。

17. 根据权利要求 16 的化合物, 其中 R^4 代表选自下组的 5 至 6 元杂芳基: 噻吩基、噻唑基、吡啶基或吡嗪基, 各自任选被选自氨基、甲基、氯或氟的取代基取代。

18. 下式化合物或其药学可接受的盐:



式 I(b)

其中:

R^1 代表氢、羟基、氰基、卤素、硝基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、卤代 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、卤代 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $\text{CH}=\text{NOCH}_3$ 、 $\text{CH}=\text{NOH}$ 、 COR^{1a} 、 OR^{1b} 、 SO_2R^{1c} 、 NHCOR^{1d} ;

R^{1a} 代表氢、氨基、羟基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基或卤代 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基;

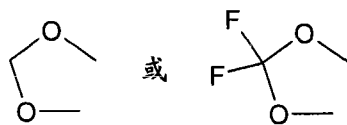
R^{1b} 代表 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、环丙基或环丙基甲基;

R^{1c} 代表 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基;

R^{1d} 代表 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基;

R^2 代表氢、卤素、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基; 或 R^1 和 R^2 一起代表

下式基团:



R^3 代表 NHCOR^{3a} 或 NHSO_2R^{3b} ;

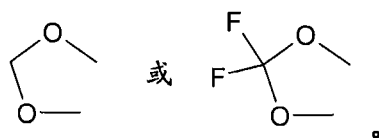
R^{3a} 和 R^{3b} 在每次出现时各自独立地代表 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、环丙基、环丁基、 $\text{NH}-(C_1-C_4)$ 烷基胺、 $\text{N},\text{N}-(C_1-C_6)$ 二烷基胺或 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$; 且

R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基: 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 $\text{NH}-(C_1-C_4)$ 烷基胺、 $\text{N},\text{N}-(C_1-C_6)$ 二烷基胺、 NHSO_2CH_3 或 COOCH_3 。

19. 根据权利要求 18 的化合物, 其中 R^1 代表羟基、氰基、氟、氯、溴、硝基、甲基、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $\text{CH}=\text{NOCH}_3$ 、 $\text{CH}=\text{NOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{NOCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{NOCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 、 COR^{1a} 、 OR^{1b} 、 SO_2R^{1c} 或 NHCOR^{1d} 。

20. 根据权利要求 19 的化合物, 其中 R^1 代表氰基、氟、氯、溴、甲基、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $\text{CH}=\text{NOCH}_3$ 、 $\text{CH}=\text{NOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{NOCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{NOCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 、 COR^{1a} , 其中 R^{1a} 代表氢、羟基、氨基、甲基、甲氧基、乙氧基或 CF_3 ; OR^{1b} , 其中 R^{1b} 代表甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基或环丙基甲基; SO_2R^{1c} , 其中 R^{1c} 代表甲基; 或 NHCOR^{1d} , 其中 R^{1d} 代表甲氧基或乙氧基。

21. 根据权利要求 18-20 任一项的化合物, 其中 R^2 代表氢、溴、氯、氟、甲基或甲氧基或 R^1 和 R^2 一起代表下式基团:



22. 根据权利要求 18-21 任一项的化合物, 其中 R^3 代表 NHCOR^{3a} , 其中 R^{3a} 在每次出现时代表甲基、乙基、异丙基、 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 CF_3 、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; 或 R^3 代表 NHSO_2R^{3b} , 其中 R^{3b} 在每次出现时代表环丙基、

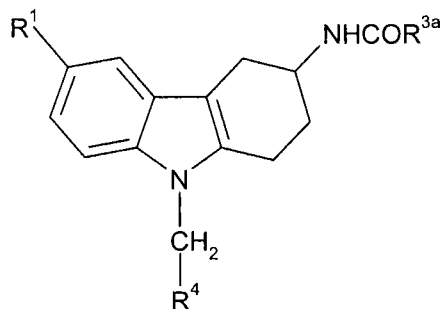
$\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 。

23. 根据权利要求 22 的化合物, 其中 R^3 代表 NHCOR^{3a} , 其中 R^{3a} 代表异丙基。

24. 根据权利要求 18-23 任一项的化合物, 其中 R^4 代表任选被第一取代基和第二取代基取代, 第一取代基选自氨基、羟基、氰基、溴、氯、氟、硝基、甲基、甲氧基、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 NHSO_2CH_3 或 COOCH_3 , 第二取代基选自溴、氯、氟或甲基。

25. 根据权利要求 24 的化合物, 其中 R^4 代表任选被选自氰基、溴、氯、氟、甲基或甲氧基的取代基取代的苯基。

26. 下式化合物或其药学可接受的盐:



式 I(c)

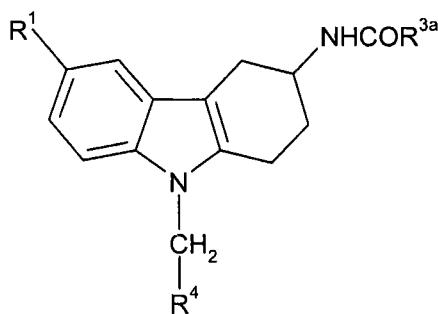
其中:

R^1 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的 5 至 6 元杂芳基: 氨基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或卤素;

R^{3a} 代表 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、卤代 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、环丙基、环丁基、 $\text{NH-}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基胺、 $\text{N,N-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 二烷基胺或 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$; 且

R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基: 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、卤代 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、卤代 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基、 $\text{NH-}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基胺、 $\text{N,N-}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 二烷基胺、 NHSO_2CH_3 或 COOCH_3 。

27. 下式化合物或其药学可接受的盐:



式 I(c)

其中：

R^1 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的 5 至 6 元杂芳基：氨基、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 或 $OCHF_2$ ；

R^{3a} 代表 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、环丙基、环丁基、 $NH-(C_1-C_4)$ 烷基胺、 $N,N-(C_1-C_6)$ 二烷基胺或 $N(CH_3)OCH_3$ ；且

R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基：氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 $NH-(C_1-C_4)$ 烷基胺、 $N,N-(C_1-C_6)$ 二烷基胺、 $NHSO_2CH_3$ 或 $COOCH_3$ 。

28. 根据权利要求 26 或 27 的化合物，其中 R^1 代表选自下组的 5 至 6 元杂芳基：噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基，各自任选被选自氨基、甲基或氟的第一取代基和为甲基的第二取代基取代。

29. 根据权利要求 26-28 任一项的化合物，其中 R^{3a} 代表甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基或环丁基。

30. 根据权利要求 26-29 任一项的化合物，其中 R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基：氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 $NH-(C_1-C_4)$ 烷基胺、 $N,N-(C_1-C_6)$ 二烷基胺、 $NHSO_2CH_3$ 或 $COOCH_3$ 。

31. 根据权利要求 30 的化合物，其中 R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基：氰基、卤素、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基。

32. 根据权利要求 31 的化合物，其中 R^4 代表任选被选自下组的取代基取代的苯基：氰基、氟、甲基或甲氧基。

33. 治疗选自下列病症的方法：肌肉质量或强度下降、虚弱、性腺机能减退、骨质疏松、骨量减少、骨质量或密度减少（独立或因雄激素去除疗法发生）、骨折、肌肉减少、年龄相关性功能衰退（ARFD）、性欲减少、雄性或雌性性功能障碍、勃起功能障碍、抑郁、前列腺癌、认知能力降低或嗜睡，所述方法包括向有需要的患者使用有效量的根据权利要求 1 的化合物。

34. 根据权利要求 33 的方法，其中所述病症是骨质疏松、骨量减少、虚弱、雄性或雌性性功能障碍或前列腺癌。

35. 药物组合物，该药物组合物包含作为活性成分的根据权利要求 1-32 任一项的化合物以及药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

36. 根据权利要求 1-32 任一项的化合物在制备用于治疗骨质疏松症、骨折、雄性或雌性性功能障碍或前列腺癌的药物中的用途。

37. 根据权利要求 1 的化合物，用于治疗。

38. 化合物，该化合物为(S)-N-(6-氟基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)异丁酰胺或其药学可接受的盐。

39. 化合物，该化合物为环丙烷甲酸[6-氟基-9-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-酰胺或其药学可接受的盐。

40. 化合物，该化合物为(R)-环丙烷甲酸[6-(1-甲氧基亚氨基-甲基)-9-吡啶-2-基甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-酰胺或其药学可接受的盐。

41. 化合物，该化合物为(R)-环丙烷甲酸[6-(1-甲氧基亚氨基-甲基)-9-吡啶-2-基甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-酰胺或其药学可接受的盐。

可用作雄激素受体调节剂的四氢吡唑衍生物(SARM)

技术领域

本发明涉及可用作治疗剂的四氢吡唑化合物、包含所述化合物的药物组合物、使用所述化合物治疗患者病症的方法以及可用于合成所述化合物的中间体和方案。

背景技术

核激素受体是一类进化保留的细胞内受体蛋白，其已被称为“配体依赖性转录因子”。Evans 等人，*SCIENCE*, 240: 889 (1988)。核激素受体基因超家族编码糖皮质激素(例如皮质醇、皮质酮、可的松)、雄激素、盐皮质激素(例如醛固酮)、孕酮、雌激素和甲状腺激素的结构相关性受体蛋白。还包括在该核受体超家族中的有维生素 D、视黄酸、9-顺视黄酸的受体蛋白，以及无关联配体已被确认的那些受体(“孤儿受体”)。Ribeiro 等人，*Annual Rev. Med.*, 46: 443-453 (1995); *Nature Rev. Drug Discovery*, 3: 950-964 (Nov. 2004)。类固醇激素受体代表核激素受体超家族的一个亚群。根据与天然状态受体复合的关联配体命名，类固醇激素核受体包括糖皮质激素受体(GR)、雄激素受体(AR)、盐皮质激素受体(MR)、雌激素受体(ER)和孕酮受体(PR)。Tenbaum 等人，*Int. J. Biochem. Cell. Bio.*, 29(12): 1325-1341(1997)。

与膜结合受体不同，核激素受体在配体进入细胞后与它们各自的配体相遇。一旦发生配体结合，配体-受体复合物即调节细胞核内目标基因的转录。例如，大部分无配体的核受体与细胞质中的热激蛋白(hsps)结合为复合物。在循环激素进入细胞后，结合引发受体的构象改变，使受体与热激蛋白解离。配体结合的受体易位至核，在那里它们作为单体以及杂二聚体和同二聚体结合于目标基因启动区中的特定激素应答元件(HREs)。激素应答元件-受体复合物继而再调节位于近侧基因的转录(参见 Ribeiro 等人，见

上)。另一方面, 甲状腺激素受体(TRs)和其他非类固醇受体如维生素 D 受体(VDR)和视黄酸受体(RAR)在热激蛋白和/或关连配体不存在时与它们各自的激素应答元件结合。自循环释放的激素进入细胞, 在核中与这些受体结合, 这些受体再杂二聚化为其他核受体如 9-顺式视黄酸(RXR)。对于类固醇激素核受体, 在配体结合后, 配体-结合的受体复合物再次调节邻近基因的转录。

雄激素对众多生理功能发挥深远的影响, 这是由于它们的以下多样作用: 雄性性发育和性功能、维持雄性和雌性的肌肉质量和强度、维持骨质量、红细胞生成、记忆和认知以及维持性行为(例如性欲和性能力)。雄激素(睾酮和 5 α -二氢睾酮(DHT))的作用通过 AR 介导, 雄激素受体与雄激素结合后易位至细胞核中, 在那里其与被称为雄激素应答元件(AREs)的特定 DNA 序列结合, 以引发或阻抑目标基因的转录。雄激素的作用在性质上一般可描述为合成代谢性的和促雄性的(androgenic)。雄激素的合成代谢(即组织构建)作用包括增加肌肉质量和强度以及骨质量, 而促雄(即雄性化)作用包括雄性第二性征的发育, 如内部生殖组织(即前列腺和精囊)、外部生殖器(阴茎和阴囊)、性欲和毛发生长模式。

伴随老化而发生的生物可利用血清雄激素水平的降低可能对雄性和雌性均具有严重的生理学影响。例如, 在男性中, 雄激素水平降低与性欲丧失、勃起功能障碍、抑郁、认知能力降低、嗜睡、骨质疏松和肌肉质量和强度丧失相关。Rajfer (2003), *Rev. Urol.*, 5 (Suppl. 1): S1-S2。此外, 随着男性年龄增长和睾酮水平下降, 骨弱化、糖尿病和心血管疾病的比例增加, 且肌肉质量和脂肪的比率下降。Vastag, B. (2003), *JAMA*; 289: 971-972。在女性中, 循环睾酮的低血浆水平与性欲减少、莫名疲劳和普遍缺乏幸福感相关。Davis, S.R. (1999), *Medical J. Australia*; 170: 545-549。在临床上, 雄激素疗法已被原则上应用于治疗男性性腺机能减退。值得注意的是, 雄激素替代疗法也已经显示可减少骨吸收并增加骨质量。Katznelson, L.等人, *J. Clin. Endocrinol Metab.*; 81: 4358 (1996)。临床上雄激素所应用的其他适应症包括治疗男性青年青春期延迟、贫血、原发性骨质疏松症和肌肉萎缩病。此外, 雄激素替代疗法近期已被用于老龄男性并用于调节雄性生育

力。T.R. Brown, *Endocrinology*; 145(12): 5417-5419 (2004)。在女性中，雄激素疗法在临床上已被用于治疗性功能障碍或性欲减退。W. Arlt, *Euro. J. Endocrinol.*; 154(1)1-11 (2006)。

但是，激活某些组织中的 AR 也与严重的恶性后果相关。例如，类固醇雄激素疗法的不期望副作用包括前列腺和精囊的生长刺激。Feldkorn 等人, *J. Steroid Biochem and Mol. Biol.*; 94(5): 481-487 (2005)。例如，前列腺癌的生长和发展依赖于 AR。Gegory, C.W.等人(2001), *Cancer Res.*, June 1; 61(11): 4315-4319; 和 Jenster, G. (1999), *Semin. Oncol.*, August; 26(4): 407-421。雄激素疗法还与睡眠窒息、前列腺肿瘤刺激和前列腺特异性抗原 (PSA) 升高相关，后者是前列腺癌风险增加的指征。Vastag, B. (2003), *JAMA*; 289: 971-972。此外，雄激素激动剂的使用已明确地与以下相关：肝损伤、对雄性性功能的副作用、与心血管和红细胞生成功能相关的副作用、前列腺肿大、多毛和男性化。(参见国际专利申请公布 WO 03/011824 和 WO 03/034987)。而且，已发现，未修饰和修饰的类固醇雄激素制剂在肝脏中经历迅速降解，导致胃肠外施用后口服生物利用度差且作用持续时间短、血浆水平变异、肝毒性或与其他类固醇激素受体(例如糖皮质激素受体(GR)、盐皮质激素受体(MR)和孕酮受体(PR)，其配体结合域与 AR 同源)的交叉反应性。Yin 等人, *JPET*; 304(3): 1323-1333 (2003)。此外，在女性中，类固醇雄激素的使用可导致多毛或男性化。

由此，本领域仍然需要经典类固醇雄激素疗法的备选疗法，其具有类固醇雄激素的有益药理学特性，但与类固醇雄激素疗法相关的典型限制的可能性和发生率降低。近期，寻找类固醇雄激素适合替代物的努力集中于鉴定组织选择性雄激素受体调节剂(SARMs)，其在促雄组织中显示差异活性特征。具体而言，这类活性剂优选在合成代谢组织如肌肉或骨骼中显示雄激素激动剂活性，而在促雄组织如前列腺或精囊中则仅为部分激动剂或甚至是拮抗剂。

用于调节(即激动、部分激动、部分拮抗或拮抗)AR 转录活性的配体显示促雄或抗雄活性(或合成代谢或抗合成代谢活性)并进而可以在结构上是类固醇或非类固醇的。促雄剂(AR 激动剂或部分 AR 激动剂)模拟天然雄激

素的作用, 激活或阻抑 AR 的转录活性, 而抗雄剂(AR 拮抗剂或部分 AR 拮抗剂)阻断雄激素介导的 AR 的反式激活或反式阻抑作用。此外, 也已报道 AR 配体-AR 复合物影响辅因子蛋白向增强子和/或启动子部位的募集。Shang 等人(March 2002), *Mol. Cell.* 9(3): 601-610。除了它们对目标基因转录的效果, AR 配体还可以引发“非基因引向”作用。例如, 配体可结合于位于非核区室如内质网、外细胞膜或细胞质中的 AR, 并引发由连接蛋白如磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、细胞外调节的激酶(ERKs)、促分裂原激活的蛋白激酶(MAPKs)或 p38/应激激活的蛋白激酶/c-Jun N-末端激酶(p38/SAP/JNK)介导的生化改变。这些“非基因引向”效果涵盖一大系列生理改变, 包括触发抗细胞凋亡和存活途径。(参见 Bowen, R. L. (2001), *JAMA* 286(7): 790-1; Gouras, G. K., H. Xu, et al. (2000), *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 97(3): 1202-5; Kousteni, S., T. Bellido, et al. (2001), *Cell* 104(5): 719-30; 和 Kousteni, S., L. Han 等人(2003)[评述] *Journal of Clinical Investigation* 111(11): 1651-64.)。

因此, 对 AR 具有亲和性的配体显然可用于调节受体活性并由此影响众多与雄激素水平和/或 AR 活性改变相关的生理作用。此外, 这类活性剂的作用可通过经典的常规 HRE-介导(例如“基因引向”)的或非基因引向的机制实现。优选这类活性剂发挥选择性雄激素受体调节剂(SARMs)的作用, 在组织如肌肉和/或骨骼中显示促雄作用, 而同时在组织如前列腺、肝脏和在女性中负责男性化的那些组织中显示抗雄特性。作为替代选择, 就其促雄作用而言, SARM 可显示组织选择性, 例如在合成代谢组织如肌肉或骨骼中发挥激动剂功能, 但在组织如前列腺或精囊中仅发挥部分激动剂或拮抗剂功能。此外, 这类配体优选是非类固醇性质的, 由此避免它们的类固醇配对物的众多不期望的药理学、物理化学和药动学特性, 包括口服生物利用度差、肝代谢迅速和其他类固醇受体的交叉激活。He, Y, 等人(2002), *Eur. J. Med. Chem.*; 37: 619-634。

据信, 若干生理学障碍易感于 AR 调节, 尤其是 SARM 调节。虚弱代表一种这类障碍。虚弱是一种老年病症, 其导致人的储备能力减少至多种生理系统接近或超过症状性临床衰竭阈值的程度。结果, 虚弱人群因轻微

外部应激(例如疾病或生活事件)而伤残和死亡的风险增加。Campbell, A.J., 等人(1997), *Age and Ageing*; 26(4): 315-318。虚弱代表一种复合综合征, 其以多种肌肉骨骼症状为特征, 包括肌肉质量和强度下降、动作范围减少、运动缓慢和缺乏、平衡和步态异常、体重丧失和食物摄取减少、虚弱和疲劳、运动耐受力降低和肌肉减少(瘦体重丧失)。Brown, M.等人(2000), *J. of Gerontology*; 55(6): M350-M355; 和 Fried, L. and Watson, J. (1999), *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*, 1387-1402, New York: McGraw Hill。如此, 在组织如肌肉和骨骼中具有促雄特性的活性剂有望具有治疗虚弱患者的效用。

其他生理学障碍也适合于 AR 调节。例如, 现在熟知男性性腺机能减退与骨质疏松相关。Kaufman, J.M.等人, *Ann. Rheum. Dis.*; Oct; 59(10): 765-772 (2000)。此外, 在患有前列腺癌的男性中, 雄激素去除疗法增加了骨密度丧失的速率。Preston, D.M.等人, *Prostate Cancer Prostatic Dis.*; 5(4): 304-310 (2002)。此外, 雄激素替代疗法在性腺机能减退男性中降低骨吸收并增加骨质量。Katznelson, L.等人, *J. Clin. Endocrinol Metab.*; 81: 4358 (1996)。由此, 据信 AR 调节剂可用于治疗骨质疏松症(作为单一疗法或与其他骨吸收抑制剂组合, 包括但不限于雌激素、双膦酸类化合物和选择性雌激素受体调节剂)。事实上, 小规模临床试验已经显示: 睾酮替代疗法在老年男性中可帮助延迟或逆转骨质疏松, 很可能防止髌部和脊椎骨折。Vastag, B., *JAMA*; 289: 971-972 (2003)。

而且, AR 调节剂可用于增强男性和女性性功能障碍的治疗效果(参见 Morley, J.E.和 Perry, H.M., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*; June; 85(2-5): 367-373 (2003)和 *Medical J. Australia*; 170: 545-549 (1999), 见上)。据信 AR 调节剂对其具有功效的其他适应症或生理学障碍包括维持肌肉质量、强度或功能; 作为骨合成代谢剂用于治疗骨质疏松或骨量减少; 在前列腺或胰腺癌的治疗中独立地或作为雄激素去除疗法的辅助进行骨修复; 作为加速骨修复的活性剂(例如骨折); 治疗肌肉减少症或年龄相关性功能衰退 (ARFD); 作为增加能量(例如减少嗜睡)和性欲的活性剂; 或用于治疗性腺机能减退。此外, AR 调节剂可用于治疗前列腺癌。

因此,本发明的目的是提供具有雄激素受体调节活性的非类固醇 AR 配体。具体而言,本发明的目的是提供具有雄激素受体激动剂活性的非类固醇 AR 配体。更具体而言,本发明的优选实施方案提供以相对于其他类固醇激素受体更高的亲和性与 AR 结合的非类固醇雄激素激动剂。甚至更具体而言,本发明优选的实施方案提供组织选择性雄激素受体调节剂 (SARMs),其在肌肉或骨骼中显示雄激素激动剂活性,但在促雄组织如前列腺或精囊中仅显示部分激动剂、部分拮抗剂或拮抗剂活性。

以下文献提供涉及本发明的本领域现状的一些实例。

He 等人, Eur. J. Med. Chem.; 37: 619-634 (2002)披露了作为非类固醇雄激素受体配体的比卡鲁胺类似物。

国际 PCT 申请公开 WO 03/051837 披露了作为促性腺激素-释放激素拮抗剂的三环衍生物。

国际 PCT 申请公开 WO 03/011302 A1 披露了作为雄激素受体调节剂的雄甾烯衍生化合物。

国际 PCT 申请公开 WO 03/077919 A1 披露了作为雄激素受体调节剂的氮杂甾体衍生化合物。

国际 PCT 申请公开 WO 02/16310 A1 披露了作为非类固醇雄激素受体配体的比卡鲁胺类似物。

国际 PCT 申请公开 WO 03/034987 A2 披露了作为雄激素受体调节剂的三环衍生物。

国际 PCT 申请公开 WO 03/011824 A1 披露了雄激素受体的双环调节剂。

国际 PCT 申请公开 WO 04/041782 披露了作为雄激素受体调节剂的吲哚衍生物分子。

国际 PCT 申请公开 WO 03/0114420 披露了作为雄激素受体调节剂的稠合杂环衍生物分子。

国际 PCT 申请公开 WO 03/096980 披露了作为雄激素受体调节剂的 N-芳基乙内酰胺衍生物分子。

国际 PCT 申请公开 03/011824 披露了作为雄激素受体调节剂的 N-萘基

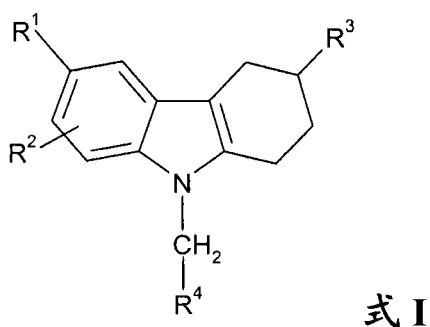
乙内酰脲衍生物分子。

国际 PCT 申请公开 04/016576 披露了作为雄激素受体调节剂的 N-萘基吡咯烷衍生物分子。

国际 PCT 申请公开 05/000795 披露了作为雄激素受体调节剂的苯胺衍生物分子。

发明内容

本发明涉及如下定义的某些四氢吡唑衍生化合物是雄激素受体的调节剂这一发现。因此，本发明提供下式化合物或其药学可接受的盐：



其中：

R^1 代表氢、羟基、氰基、卤素、硝基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 SCH_3 、 $C(=S)NH_2$ 、 $CH=NOCH_3$ 、 $CH=NOCH_2CH_3$ 、 $C(NOCH_3)CH_3$ 、 $C(NOCH_2CH_3)CH_3$ 、 $CH=NOH$ 、 COR^{1a} 、 OR^{1b} 、 SO_2R^{1c} 、 $NHCOR^{1d}$ ，或任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的 5 至 6 元杂芳基：氨基、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤素、卤代 (C_1-C_4) 烷基或卤代 (C_1-C_4) 烷氧基；

R^{1a} 代表氢、氨基、羟基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或卤代 (C_1-C_4) 烷基；

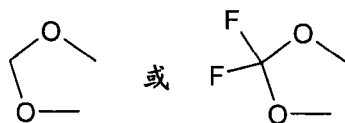
R^{1b} 代表 (C_1-C_4) 烷基、环丙基或环丙基甲基；

R^{1c} 代表氨基或 (C_1-C_4) 烷基；

R^{1d} 代表 (C_1-C_4) 烷氧基；

R^2 代表氢、卤素、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基，或 R^1 和 R^2 一起形成

下式基团:



R^3 代表 $NHCOR^{3a}$ 或 $NHSO_2R^{3b}$;

R^{3a} 和 R^{3b} 在每次出现时各自独立地代表 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、环丙基、环丁基、 $NH-(C_1-C_4)$ 烷基胺、 $N,N-(C_1-C_6)$ 二烷基胺或 $N(CH_3)OCH_3$; 且

R^4 代表任选被 1 或 2 个选自下组的取代基取代的苯基: 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 $NH-(C_1-C_4)$ 烷基胺、 $N,N-(C_1-C_6)$ 二烷基胺、 $NHSO_2CH_3$ 或 $COOCH_3$, 或任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的 5 至 6 元杂芳基: 氨基、 (C_1-C_4) 烷基、卤素或羟基。

在另一实施方案中, 本发明提供治疗易感于雄激素受体调节的障碍或病症的方法, 包括向有需要的患者施用有效量的式 I 化合物或其药学可接受的盐。更具体而言, 本发明提供治疗以下病症的方法: 肌肉质量或强度减少、虚弱、性腺机能减退、骨质疏松、骨量减少、骨质量或密度减少(独立或因雄激素去除疗法发生)、骨折、肌肉减少、年龄相关性功能衰退(ARFD)、性欲减少、雄性或雌性性功能障碍、勃起功能障碍、抑郁、前列腺癌、认知能力降低或嗜睡, 包括向有需要的患者施用有效量的式 I 化合物或其药学可接受的盐。作为更具体的方面, 本发明提供治疗虚弱、骨质疏松、骨量减少、前列腺癌和雄性或雌性性功能障碍的方法, 包括向有需要的患者施用有效量的式 I 化合物或其药学可接受的盐。

进而, 本发明提供式 I 化合物或其药学可接受的盐作为用于治疗以下病症的活性剂的用途: 肌肉质量或强度减少、虚弱、性腺机能减退、骨质疏松、骨量减少、骨质量或密度减少(独立或因雄激素去除疗法发生)、骨折、肌肉减少、年龄相关性功能衰退(ARFD)、性欲减少、雄性或雌性性功能障碍、勃起功能障碍、抑郁、前列腺癌、认知能力降低或嗜睡。更具体而言, 本发明提供式 I 化合物或其药学可接受的盐作为用于治疗虚弱、骨质疏松、骨量减少或雄性或雌性性功能障碍的活性剂的用途。

在另一实施方案中，本发明提供式 I 化合物或其药学可接受的盐在制备用于治疗易感于雄激素受体调节的障碍或病症的药物中的用途。具体而言，本发明提供式 I 化合物或其药学可接受的盐在制备用于治疗以下障碍的药物中的用途：肌肉质量或强度减少、虚弱、性腺机能减退、骨质疏松、骨量减少、骨质量或密度减少(独立或因雄激素去除疗法发生)、骨折、肌肉减少、年龄相关性功能衰退(ARFD)、性欲减少、雄性或雌性性功能障碍、勃起功能障碍、抑郁、前列腺癌、认知能力降低或嗜睡。更具体而言，本发明提供式 I 化合物或其药学可接受的盐在制备用于治疗虚弱、骨质疏松、骨量减少或雄性或雌性性功能障碍的药物中的用途。

此外，本发明提供包含式 I 化合物或其药学可接受的盐以及药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。更具体而言，本发明提供用于治疗虚弱、骨质疏松、骨量减少或雄性或雌性性功能障碍的药物组合物，其包含式 I 化合物或其药学可接受的盐以及药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明还涵盖可用于合成式 I 化合物的新中间体、试剂和方法，以及用于治疗的式 I 化合物。

本发明提供对 AR 具亲和性的化合物，其可用于调节(即激动、部分激动、部分拮抗或拮抗)受体活性和基因表达，从而影响与雄激素水平和/或 AR 活性相关的生理学功能。具体而言，式(I)化合物是强效 AR 配体，其优选激动雄激素受体。此外，特别优选的式(I)化合物以相对于其他类固醇激素受体更高的亲和性选择性结合于 AR。更具体而言，本发明化合物是选择性雄激素受体调节剂(SARMs)，其同时显示促雄和抗雄特性，在一些组织中作为 AR 激动剂，而在其他组织中拮抗 AR。作为替代选择，本发明提供作为更具体实施方案的 SARM，其在组织如肌肉或骨骼中显示激动剂活性，而在组织如前列腺或精囊中仅显示部分激动剂活性。在这方面，这类配体据信可用于治疗或预防易感于 AR 调节的多种障碍和病症。因此，用于治疗或预防易感于 AR 调节的障碍或病症的方法构成本发明重要的实施方案。作为特别优选的方面，本发明提供可用作 SARM 的化合物。

还应该理解：许多本发明化合物可作为药学可接受的盐存在，因此药

学可接受的盐也包括在本发明范围内。此处使用的术语“药学可接受的盐”指的是对有生命的生物体基本无毒的本发明化合物的盐。通常的药学可接受的盐包括使本发明化合物与药学可接受无机或有机酸或有机或无机碱反应而制备的那些盐。这类盐被称为酸加成和碱加成盐。本领域读者还应该理解：盐形式的药用化合物被普遍使用是因为它们常常比游离碱更易于结晶或更易于纯化。在所有情况下，本发明药用化合物作为盐的使用均为本说明书所涵盖。因此，应该理解，如果本发明化合物能够形成盐，其药学可接受的盐和异构体为本文提供的名称或结构所涵盖。适合于制备药学可接受盐的酸和碱以及制备这类盐的工艺为本领域技术人员所熟知。参见例如 Stahl 等人，“药用盐手册：性质、选择及应用(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use)” VCHA/Wiley-VCH, (2002); Gould, P.L., “碱性药物盐的选择(Salt selection for basic drugs)” International Journal of Pharmaceutics, 33: 201-217 (1986); Berge 等人, “药用盐(Pharmaceutical Salts)” Journal of Pharmaceutical Sciences, 66, No. 1, (January 1977); Bastin 等人, “Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities”, Organic Process Research and Development, 4: 427-435 (2000)。

本文使用的术语“立体异构体”指的是由相同原子通过相同的键组成但具有不可互换的不同三维结构的化合物。三维结构被称为“构型”。本文使用的术语“对映体”指的是分子彼此呈非重叠镜像的两个立体异构体之一。术语“手性中心”指的是连接四个不同基团的碳原子。本文使用的术语“非对映体”指的是不是对映体的立体异构体。此外，仅在一个手性中心具有不同构型的两个非对映体在本文被称为“差向异构体”。术语“外消旋物”、“外消旋混合物”或“外消旋修饰物”指的是同等部分对映体的混合物。

本发明化合物可具有一个或多个手性中心，因此可存在多种立体异构构型。由于这些手性中心，本发明化合物可呈现外消旋物、对映体混合物、单独的对映体以及非对映体和非对映体混合物。所有这类外消旋物、对映体和非对映体均处于本发明范围内。本发明所提供化合物的对映体可例如由本领域普通技术人员利用标准技术拆分，如 J. Jacques 等人, “对映体、

外消旋物及拆分(Enantiomers, Racemates, and Resolutions)”, John Wiley and Sons, Inc., 1981 所述及的那些技术。术语“R”和“S”如有机化学中通常所使用在本文用于表示手性中心的具体构型。术语“R”(右)指的是当沿着自手性碳指向最低优先级基团的键观察时基团优先级序(从最高到第二低)为顺时针关系的手性中心的构型。术语“S”(左)指的是当沿着自手性碳指向最低优先级基团的键观察时基团优先级序(从最高到第二低)为逆时针关系的手性中心的构型。基团的优先级基于它们的原子数(按照原子数递减的次序)。部分优先级列表和立体化学讨论在“有机化合物的命名: 原则与实践(Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice)”, (J.H. Fletcher 等人编辑, 1974)的 103-120 页论及。

本发明化合物的特定立体异构体和对映体可由本领域普通技术人员利用熟知的技术和方法制备, 如以下公开的那些: Eliel 和 Wilen, “有机化合物的立体化学(Stereochemistry of Organic Compounds)”, John Wiley & Sons, Inc., 1994, 第 7 章; 立体异构体的分离、拆分及外消旋(Separation of Stereoisomers, Resolution, Racemization); 以及 Collet 和 Wilen, “对映体、外消旋物及拆分(Enantiomers, Racemates, and Resolutions)”, John Wiley & Sons, Inc., 1981。例如, 特定的立体异构体和对映体可通过立体特异性合成、使用对映体和几何学纯或对映体或几何学富集的原料制备。此外, 特定的立体异构体和对映体可通过各种技术如手性固定相色谱、酶促拆分或用于该目的的试剂所形成加成盐的分步重结晶来拆分和回收。

本文使用的术语“对映体富集”指的是一种对映体相比另一种的量增加。表示对映体富集的常规方法是对映体过量的概念, 或“ee”, 其用以下方程表示:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

其中 E^1 是第一种对映体的量, E^2 是第二种对映体的量。因此, 如果两种对映体的初始比例是 50: 50, 如外消旋混合物中的情形, 且获得足以产生最终比例 50: 30 的对映体富集, 则就第一种对映体而言的 ee 是 25%。但是, 如果最终比例是 90: 10, 则就第一种对映体而言的 ee 是 80%。优

选的 ee 大于 90%，更优选 ee 大于 95%，最尤其优选 ee 大于 99%。对映体富集易于由本领域普通技术人员使用标准技术和工艺确定，如使用手性柱的气相或高效液相色谱。完成对映体对拆分所必须的手性柱、洗脱剂和条件的选择为本领域普通技术人员所熟知。此外，式 I 化合物的对映体可由本领域普通技术人员使用本领域熟知的标准技术拆分，如 J. Jacques 等人，“对映体、外消旋物及拆分(Enantiomers, Racemates, and Resolutions)”，John Wiley and Sons, Inc., 1981 所述的那些。

本文使用的术语“Pg”指的是适合的氧或氮保护基。本文使用的适合的氧或氮保护基指的是在合成工艺中用于保护或阻断氧或氮以免于不期望反应的那些基团。本文使用的术语“Pg”代表的是氧保护基还是氮保护基对于本领域普通技术人员将是显而易见的。所用氧或氮保护基的适合度取决于其中需要保护的随后的反应步骤，且完全处于本领域普通技术人员的知识范围内。通常使用的氮和氧保护基公开于 Greene，“有机合成中的保护基团(Protective Groups In Organic Synthesis)，第三版”(John Wiley & Sons, New York (1999))中。

本文使用的以下术语具有所示含义：“i.v.”指的是静脉内；“p.o.”指的是口服；“i.p.”指的是腹膜内；“s.c.”指的是皮下；“eq”或“equiv.”指的是当量；“g”指的是克；“Kg”指的是千克；“mg”指的是毫克；“μg”指的是微克；“L”指的是升；“mL”指的是毫升；“μL”指的是微升；“mol”指的是摩尔；“mmol”指的是毫摩尔；“M”指的是摩尔；“mM”指的是毫摩尔；“nM”指的是纳摩尔；“μM”指的是微摩尔；“N”指的是当量；“psi”指的是磅/平方英寸；“mm Hg”指的是毫米汞柱；“min”指的是分钟；“h”或“hr”或“hrs.”指的是小时；“°C”指的是摄氏度；“δ”指的是由四甲基甲硅烷向低场移动的百万分之一份；“MHz”指的是兆赫；“TLC”指的是薄层色谱；“HPLC”指的是高效液相色谱；“R_t”指的是保留时间；“UV”指的是紫外；“nm”指的是纳米；“Anal”指的是分析的；“Calcd”指的是计算的；“mp”或“m.p.”指的是熔点；“CDCl₃”指的是氯仿-*d*；“THF”指的是四氢呋喃；“DMF”指的是 N,N-二甲基甲酰胺；“DMSO”指的是二甲基亚砷；“DMSO-*d*₆”指的是二甲基-*d*₆-亚砷；“EtOAc”指的是乙酸乙酯；“MeOH”指的是甲醇；“EtOH”

指的是乙醇; “i-PrOH”指的是异丙醇; “Et₂O”指的是乙醚; “MTBE”指的是叔丁基甲基醚; “DMEA”指的是N,N-二甲基乙基胺; “Na₂SO₄”指的是硫酸钠; “MgSO₄”指的是硫酸镁; “Na₂CO₃”指的是碳酸钠; “K₂CO₃”指的是碳酸钾; “NaHCO₃”指的是碳酸氢钠; Na₂S₂O₃指的是硫代硫酸钠; “NaOH”指的是氢氧化钠; “HCl”指的是氯化氢或盐酸; “H₂O₂”指的是过氧化氢; “NaH”指的是氢化钠; “LDA”指的是二异丙基氯化锂; “CH₂Cl₂”指的是二氯甲烷; “NH₄OH”指的是氢氧化铵; “NH₄Cl”指的是氯化铵; “NH₃”指的是氨; 和“Al-Ni”指的是铝-镍。

本文还使用的“K_d”指的是配体-受体复合物的平衡解离常数; “K_i”指的是药物-受体复合物的平衡解离常数, 且是平衡时结合于半数结合位点的药物浓度的指征; “IC₅₀”指的是产生该活性剂可能的 50 % 最大抑制响应的活性剂浓度; “IC₅₀”还指的是产生 50 % 结合于受体的配体置换的活性剂浓度; “EC₅₀”指的是产生该活性剂可能的 50 % 最大响应的活性剂浓度; “ED₅₀”指的是产生该活性剂 50 % 最大响应的所施用治疗剂的剂量。

本文所用的术语“(C₁-C₄)烷基”指的是 1 至 4 个碳原子的直链或支链单价饱和脂族链, 包括但不限于甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基等。

本文所用的术语“(C₁-C₆)烷基”指的是 1 至 6 个碳原子的直链或支链单价饱和脂族链, 包括但不限于甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。应该理解: 术语“(C₁-C₄)烷基”包括在“(C₁-C₆)烷基”定义范围内。

本文所用的术语“Me”、“Et”、“Pr”、“i-Pr”、“Bu”和“t-Bu”分别指的是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和叔丁基。

本文所用的术语“(C₁-C₄)烷氧基”指的是携带 1 至 4 个碳原子的直链或支链单价饱和脂族链的氧原子, 包括但不限于甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异丙氧基、正丁氧基等。本文所用的术语“(C₁-C₆)烷氧基”指的是携带 1 至 6 个碳原子的直链或直链单价饱和脂族链的氧原子, 包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、正戊氧基、正己氧基等。应该理解术语“(C₁-C₄)烷氧基”包括在“(C₁-C₆)烷氧基”的定义范围内。

本文使用的术语“卤代”、“卤素”、“hal”或“Hal”指的是氯、溴、碘或氟原子，本文另有指明除外。

本文使用的术语“卤代(C₁-C₄)烷基”指的是1至4个碳原子的直链或支链单价饱和脂族链，其携带一个或多个连接于一个或多个碳原子的卤代基团。本文使用的术语“卤代(C₁-C₆)烷基”指的是1至6个碳原子的直链或支链单价饱和脂族链，其携带一个或多个连接于一个或多个碳原子的卤代基团。应该理解，“卤代(C₁-C₄)烷基”包括在“卤代(C₁-C₆)烷基”的定义范围内。“卤代(C₁-C₄)烷基”或“卤代(C₁-C₆)烷基”的通常实例包括 CF₃、CHF₂、CH₂F 等。本文使用的术语“卤代(C₁-C₄)烷氧基”指的是携带1至4个碳原子的直链或支链单价饱和脂族链的氧原子，进一步携带一个或多个连接于一个或多个碳原子的卤代基团。本文使用的术语“卤代(C₁-C₆)烷氧基”指的是携带1至6个碳原子的直链或支链、单价、饱和脂族链的氧原子，进一步携带一个或多个连接于一个或多个碳原子的卤代基团。应该理解，术语“卤代(C₁-C₄)烷氧基”包括在“卤代(C₁-C₆)烷氧基”的定义范围内。“卤代(C₁-C₄)烷氧基”或“卤代(C₁-C₆)烷氧基”的通常实例包括 OCF₃、OCHF₂、OCH₂F 等。

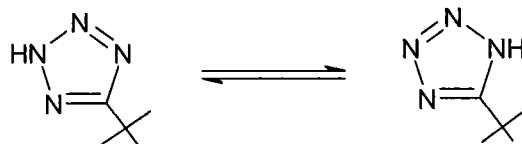
本文使用的术语“芳基”指的是单价芳族碳环基团，包括基团如苯基、萘基等。

本文使用的术语“杂芳基”指的是含有1至4个各自独立地选自氧、硫和氮的杂原子的5至6元单价单环芳族基团。应该理解，该基团的其余原子是碳且该基团可以通过任意提供稳定结构的环系原子结合于例如式 I 结构。通常杂环基的实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基等。

本文使用的术语“N,N-(C₁-C₄)二烷基胺”指的是被两个1至4个碳原子的直链或支链单价饱和脂族链取代的氮原子。包括在术语“N,N-(C₁-C₆)二烷基胺”内的有 -N(CH₃)₂、-N(CH₃)CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)₂、-N(CH₂CH₂CH₃)₂、-N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂ 等。术语“NH-(C₁-C₄)烷基胺”指

的是被 1 至 4 个碳原子的单一直链或支链单价饱和脂族链取代的氮原子。

本领域普通技术人员将能够领会：式 I 化合物的一些杂环部分可以以位置异构体和互变异构形式存在。例如已知四唑存在互变异构结构：



类似地，三唑存在两种位置异构形式，1,2,4-三唑和 1,2,3-三唑，其每种形式可以以互变异构结构存在。本发明涵盖所有位置异构体、单个互变异构形式以及其任意组合。

标示“”指的是向前伸出页面平面的键。

标示“”指的是向后伸出页面平面的键。

本文使用的术语“雄激素受体”或“AR”指的是核激素受体大类中的雄激素受体亚型，其作为关连配体结合雄激素睾酮。本文使用的术语“雄激素受体调节剂”或“雄激素调节剂”或“AR 调节剂”指的是那些核激素受体配体，其结合于 AR 亚型并调节(即激动、部分激动、部分拮抗、拮抗)受体活性。作为具体的实施方案，本发明提供选择性雄激素受体调节剂(SARM)，其在某些组织(例如肌肉和/或骨骼)中显示促雄性而在其他组织如前列腺或肝脏中同时显示抗雄效果。作为替代选择，本发明的 SARM 在合成代谢组织如肌肉或骨骼中可显示激动剂活性，而在组织如前列腺或精囊中则仅显示部分激动剂活性或拮抗剂活性。

如本领域技术人员所理解，生理学障碍可表现为“慢性”病症，或“急性”发作。本文使用的术语“慢性”意指缓慢进展且长期持续的病症。由此，慢性病症在被诊断时即进行治疗且治疗持续贯穿疾病病程。相反，术语“急性”意指短期恶化事件或发作，继之以一段恢复期。因此，病理性障碍的治疗同时涵盖急性事件和慢性病症。在急性事件中，在症状开始时施用化合物，在症状消失时终止。如上所述，慢性病症的治疗贯穿疾病病程。

本文使用的术语“患者”指的是哺乳动物如小鼠、沙鼠、豚鼠、大鼠、犬或人。但是，应该理解：优选的患者是人。本文使用的术语“治疗”意指减轻症状、暂时或长期消除所致症状的原因以及防止、减缓指定障碍或病

症所致症状的出现或逆转其进展或严重性。由此，本发明所提供的治疗方法同时涵盖治疗性和预防性施用。

本文使用的术语“有效量”指的是单次或多次剂量施用于患者的化合物的量或剂量，其在经历诊断或治疗的患者中提供所需效果。有效量可容易地由主治诊断医生如本领域技术人员利用已知技术、通过观察类似情形下所获得的结果来确定。在确定所施用化合物的有效量或剂量时，由主治诊断医生考虑多种因素，包括但不限于：哺乳动物种属；其体积、年龄和一般健康状况；累及程度或所涉及疾病的严重性；个体患者的响应；所施用的具体化合物；施用模式；所施用制剂的生物利用度特征；所选剂量方案；并行药物的使用；和其他相关情形。

通常的日剂量将含有有效量的约 0.001mg/kg 至约 100mg/kg 的本发明活性化合物。优选地，日剂量将含有有效量约 0.05mg/kg 至约 50mg/kg 本发明化合物。

口服施用是施用本发明所应用化合物的优选途径，无论单独施用还是与其他治疗剂组合。但是，口服施用不是唯一途径，甚至也不是唯一优选的途径。其他优选的施用途径包括透皮、经皮或皮下、肺、静脉内、肌肉内、鼻内、腹膜内、口腔、舌下或直肠内途径。如果 AR 调节剂与其他化合物组合施用，化合物之一可通过一种途径如口服施用，另一种可通过透皮、经皮或皮下、肺、静脉内、肌肉内、鼻内、腹膜内、口腔、舌下或直肠内途径施用，如具体情形所需。施用途径可以以任意方式改变，受限于化合物的物理性质和患者和护理者的便利程度。

本发明所应用的化合物可作为药物组合物施用，因此包含本发明化合物的药物组合物是本发明重要的实施方案。这类组合物可采取任意药学可接受的物理形式，但特别优选口服施用药物组合物。这类药物组合物含有作为活性成分的有效量的式 I 化合物，包括其药学可接受的盐和水合物，该有效量与待施用化合物的日剂量相关。每个剂量单位可含有给定化合物的日剂量，或可含有一部分日剂量如二分之一或三分之一剂量。每个剂量单位中所含每种化合物的量取决于选择用于治疗的具体化合物的特征以及其他因素如其使用的适应症。可对本发明的药物组合物进行配制，以在应

用熟知的方法施用于患者后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

以下讨论提供包含本发明化合物的药物组合物的通常制备工艺。但是，以下所述决不旨在限制本发明提供的药物组合物的范围。

组合物优选配制成单位剂量形式，每剂含有约 1 至约 500mg 每种化合物，或单一单位剂量形式，更优选约 5 至约 300mg (例如 25mg)。术语“单位剂量形式”指的是适合作为整体剂量用于患者的物理离散单元，每个单元含有计算用于产生所需治疗效果的预定量的活性物质以及适合的药物载体、稀释剂或赋形剂。

配制药物组合物的惰性成分和配制方式是常规的。药物科学中所用的通常方法可在此使用。可以使用所有常规类型的组合物，包括片剂、咀嚼片、胶囊、溶液、胃肠外溶液、鼻内喷剂或散剂、锭剂、栓剂、透皮贴剂或悬液。一般而言，组合物含有共计约 0.5%至约 50%的化合物，这取决于所需剂量和所用组合物的类型。但是，化合物的量最好定为“有效量”，即为需要这类治疗的患者提供所需效果的每种化合物的量或剂量。本发明所应用化合物的活性不取决于组合物的性质，因此组合物的选择和配制完全出于便利和经济。

胶囊的制备是通过混合化合物和适合的稀释剂并填充适当量的混合物在胶囊中。常用的稀释剂包括惰性粉末状物质如淀粉、粉状纤维素尤其是晶体或微晶纤维素、糖如果糖、甘露糖醇和蔗糖、谷物粉和类似可食用粉末。

片剂的制备通过直接压制、湿法制粒或干法制粒。它们的制剂通常包括稀释剂、粘合剂、润滑剂和崩解剂以及化合物。典型的稀释剂包括例如各种类型的淀粉、乳糖、甘露糖醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐如氯化钠和粉状糖。粉状纤维素衍生物也是有用的。典型的片剂粘合剂是这类物质如淀粉、明胶和糖如乳糖、果糖、葡萄糖等。天然和合成胶也很方便，包括阿拉伯胶、藻酸盐、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷等。聚乙二醇、乙基纤维素和蜡也可用作粘合剂。

片剂常常包衣有糖作为矫味剂和密封剂。通过在制剂中使用大量的适口物质如甘露糖醇，化合物也可以配制为咀嚼片，如目前充分认可的做法。

即溶片样的制剂目前也常用于确保患者消耗所给剂型并避免困扰一些患者的吞咽固体物质困难的问题。

润滑剂常常有必要用于片剂制剂中，以防止片剂和冲头在冲模粘合。润滑剂选自这类易滑固体如滑石、硬脂酸镁和硬脂酸钙、硬脂酸和氢化植物油。

片剂崩解剂是润湿时膨胀使片剂分裂并释放化合物的物质。它们包括淀粉、粘土、纤维素、褐藻酸和胶类。更具体而言，例如可以使用玉米和马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木材纤维素、粉状天然海绵、阳离子交换树脂、海藻酸、瓜儿胶、柑橘浆和羧甲基纤维素，以及十二烷基硫酸钠。

肠溶制剂常用于保护活性剂免于胃的强酸性物质。这类制剂的制备是通过对固体剂型包被聚合物膜，所述聚合物在酸性环境中不溶、在碱性环境中可溶。示例性的膜有醋酸纤维素酞酸酯、聚醋酸乙烯酞酸酯、羟丙基甲基纤维素酞酸酯和羟丙基甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯。

当需要施用化合物的栓剂时，可以使用常用基质。可可油是传统的栓剂基质，其可通过添加蜡以略微提高其熔点。还广泛使用具体包含各种分子量聚乙二醇的水混溶性栓剂基质。

透皮贴剂近期已日渐普及。通常，它们包含树脂质的组合物，药物于其中溶解或部分溶解，其通过保护组合物的膜与皮肤保持接触。近期在该领域已出现很多专利。其他更为复杂的贴剂组合物也已使用，特别是具有刺有无数孔的膜的那些，通过这些孔，药物经渗透作用被泵出。

本领域普通技术人员理解：如上所述工艺也可容易地应用于治疗易感于雄激素受体调节的病症的方法中，特别是虚弱、骨质疏松、骨量减少和雄性或雌性性功能障碍。

当与本发明的方法和用途联合使用时，本发明的化合物和组合物可以单独施用或与用于治疗特定障碍或病症的常规治疗剂组合施用。当本发明的化合物或组合物被用作组合的一部分时，式 I 化合物或包含式 I 化合物的组合物可以分别施用或作为包含与其组合治疗剂的制剂的一部分施用。

骨质疏松的组合作用:

用于治疗骨质疏松的常规治疗剂可有利地与式 I 化合物或包含式 I 化合物的组合物组合。用于治疗骨质疏松的常规活性剂包括激素替代疗法如缀合马雌激素(Premarin®)、合成缀合雌激素(Cenestin®)、酯化雌激素(Estratab®或 Menest®)、estropiate (Ogen®或 Ortho-est®); 以及透皮雌二醇制剂如 Alora®、Climara®、Estraderm®和 Vivelle®。组合雌激素-孕激素制剂也可用于治疗骨质疏松, 包括 Prempro® (缀合马雌激素和醋酸甲羟孕酮)、Premphase® (缀合马雌激素和炔诺肟酯)、Ortho-Prefest® (雌二醇和炔诺肟酯)、Femhrt® (炔雌醇和醋酸炔诺酮)和 Combipatch (透皮雌二醇和醋酸炔诺酮)、可与本发明化合物或组合物组合的其他常规骨质疏松治疗剂包括双膦酸类化合物如阿仑膦酸(Fosamax®)、利塞膦酸(Actonel®)和帕米膦酸(Aredia®); 选择性雌激素受体调节剂(SERM)如雷洛昔芬(Evista®); 降钙素(Calcimar®或 Miacalcin®); 甲状旁腺激素(Forteo®); 钙; 维生素 D; 利尿剂(以减少 Ca^{2+} 排泄); 氟化物(fluoride); 和雄激素(睾酮或 5 α -二氢睾酮)。

因此, 治疗骨质疏松的组合作用制剂包含:

成分(A1): 式I化合物;

成分(A2): 一种或多种常规用于治疗骨质疏松的共用药物(co-agent), 选自: Premarin®、Cenestin®、Estratab®、Menest®、Ogen®、Ortho-est®、Alora®、Climara®、Estraderm®、Vivelle®、Prempro®、Premphase®、Ortho-Prefest®、Femhrt®、Combipatch®、Fosamax®、Actonel®、Aredia®; Evista®; Calcimar®、Miacalcin®、Forteo®、钙、维生素 D、利尿剂、氟化物、睾酮和 5 α -二氢睾酮;

和任选的

成分(A3): 药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明的具体方面

以下列表罗列出式 I 化合物的若干组具体取代基和具体变量。应该理解: 具有这类具体取代基或变量的式 I 化合物以及应用这类化合物的方法

和用途代表了本发明的具体方面。应该进一步理解的是：这些具体取代基和具体变量组的每一个可以与其他所述的基团组合，从而形成本发明化合物、方法和用途的又一另外具体方面。

因此，本发明的具体方面是如下定义的式 I 化合物，其中

(a) R^1 代表氰基、卤素、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 $C(=S)NH_2$ 、 $CH=NOCH_3$ 、 $CH=NOCH_2CH_3$ 、 $C(NOCH_3)CH_3$ 、 $C(NOCH_2CH_3)CH_3$ 、 COR^{1a} 、 OR^{1b} 、 SO_2R^{1c} 、 $NHCOR^{1d}$ ，或任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的 5 至 6 元杂芳基：氨基、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤素、卤代 (C_1-C_4) 烷基或卤代 (C_1-C_4) 烷氧基；

(b) R^1 代表氰基、卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 、 $CH=NOCH_3$ 、 $CH=NOCH_2CH_3$ 、 $C(NOCH_3)CH_3$ 、 $C(NOCH_2CH_3)CH_3$ 、 COR^{1a} 、 OR^{1b} 、 SO_2R^{1c} 、 $NHCOR^{1d}$ ，或任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的 5 至 6 元杂芳基：氨基、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤素、卤代 (C_1-C_4) 烷基或卤代 (C_1-C_4) 烷氧基；

(c) R^1 代表氰基、卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 、 $CH=NOCH_3$ 、 $CH=NOCH_2CH_3$ 、 $C(NOCH_3)CH_3$ 、 $C(NOCH_2CH_3)CH_3$ 、 COR^{1a} ，其中 R^{1a} 代表氢、羟基、甲基、甲氧基、乙氧基、氨基或三氟甲基； OR^{1b} ，其中 R^{1b} 代表甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基或环丙基甲基； SO_2R^{1c} ，其中 R^{1c} 代表甲基或乙基； $NHCOR^{1d}$ ，其中 R^{1d} 代表甲氧基或乙氧基；或任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的 5 至 6 元杂芳基：氨基、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤素、卤代 (C_1-C_4) 烷基或卤代 (C_1-C_4) 烷氧基；

(d) R^1 代表氰基、卤素、 (C_1-C_4) 烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 、 $CH=NOCH_3$ 、 $CH=NOCH_2CH_3$ 、 $C(NOCH_3)CH_3$ 、 $C(NOCH_2CH_3)CH_3$ 、 COR^{1a} ，其中 R^{1a} 代表氢、羟基、甲基、甲氧基、乙氧基、氨基或三氟甲基； OR^{1b} ，其中 R^{1b} 代表甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基或环丙基甲基； SO_2R^{1c} ，其中 R^{1c} 代表甲基或乙基； $NHCOR^{1d}$ ，其中 R^{1d} 代表甲氧基或乙氧基；或选自下组的 5 至 6 元杂芳基：呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁

唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基，每个任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代：氨基、氰基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、卤素、卤代(C₁-C₄)烷基或卤代(C₁-C₄)烷氧基；

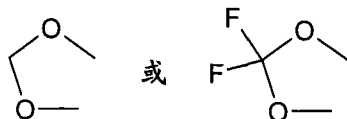
(e) R¹ 代表氰基、卤素、(C₁-C₄)烷基、CF₃、OCF₃、CHF₂、OCHF₂、CH=NOCH₃、CH=NOCH₂CH₃、C(NOCH₃)CH₃、C(NOCH₂CH₃)CH₃、COR^{1a}，其中 R^{1a} 代表氢、羟基、甲基、甲氧基、乙氧基、氨基或三氟甲基；OR^{1b}，其中 R^{1b} 代表甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基或环丙基甲基；SO₂R^{1c}，其中 R^{1c} 代表甲基或乙基；NHCOR^{1d}，其中 R^{1d} 代表甲氧基或乙氧基；或选自下组的 5 至 6 元杂芳基：噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基，每个任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代：氨基、氰基、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、卤素、卤代(C₁-C₄)烷基或卤代(C₁-C₄)烷氧基；

(f) R¹ 代表氰基、溴、氯、氟、甲基、CF₃、OCF₃、CHF₂、OCHF₂、CH=NOCH₃、CH=NOCH₂CH₃、C(NOCH₃)CH₃、C(NOCH₂CH₃)CH₃、COR^{1a}，其中 R^{1a} 代表氢、羟基、甲基、甲氧基、乙氧基、氨基或三氟甲基；OR^{1b}，其中 R^{1b} 代表甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基或环丙基甲基；SO₂R^{1c}，其中 R^{1c} 代表甲基或乙基；NHCOR^{1d}，其中 R^{1d} 代表甲氧基或乙氧基；或选自下组的 5 至 6 元杂芳基：噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基，每个任选被选自氰基、氨基、(C₁-C₄)烷基或卤素的第一取代基取代，和为(C₁-C₄)烷基的第二取代基取代；

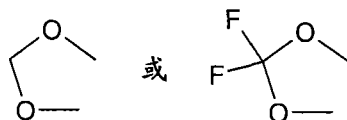
(g) R¹ 代表氰基、溴、氯、氟、甲基、CF₃、OCF₃、CHF₂、OCHF₂、CH=NOCH₃、CH=NOCH₂CH₃、C(NOCH₃)CH₃、C(NOCH₂CH₃)CH₃、COR^{1a}，其中 R^{1a} 代表氢、羟基、甲基、甲氧基、乙氧基、氨基或三氟甲基；OR^{1b}，其中 R^{1b} 代表甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基或环丙基甲基；SO₂R^{1c}，其中 R^{1c} 代表甲基或乙基；NHCOR^{1d}，其中 R^{1d} 代表甲氧基或乙氧基；或选自下组的 5 至 6 元杂芳基：噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基，每个任选被选自氨基、甲基或氟的第一取代基和为甲基的第二取代基取代；

本发明的其他具体方面为如下定义的式 I 化合物，其中：

(a) R^2 代表氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氟、溴、氯，或 R^1 和 R^2 一起形成下式基团：



(b) R^2 代表氢、甲基、氟、溴、氯，或 R^1 和 R^2 一起形成下式基团：



(c) R^2 代表氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氟、溴或氯；或

(d) R^2 代表氢、甲基、氟、溴或氯；

本发明的其他具体方面为如下定义的式 I 化合物，其中：

(a) R^3 代表 NHCOR^{3a} 或 $\text{NHSO}_2\text{R}^{3b}$ ，其中：

R^{3a} 和 R^{3b} 在每次出现时各自独立地代表甲基、乙基、异丙基、 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 CF_3 、 CHF_2 、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ；

(b) R^3 代表 NHCOR^{3a} ，其中 R^{3a} 在每次出现时代表甲基、乙基、异丙基、 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 CF_3 、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ，或 R^3 代表 $\text{NHSO}_2\text{R}^{3b}$ ，其中 R^{3b} 在每次出现时代表环丙基、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ；或

(c) R^3 代表 NHCOR^{3a} ，其中 R^{3a} 代表异丙基；

本发明的其他具体方面为如下定义的式 I 化合物，其中：

(a) R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基：氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、甲基、甲氧基、 CF_3 、 OCF_3 、 CHF_2 、 OCHF_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 NHSO_2CH_3 或 COOCH_3 ；或任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的 5 至 6 元杂芳基：氨基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或卤素；

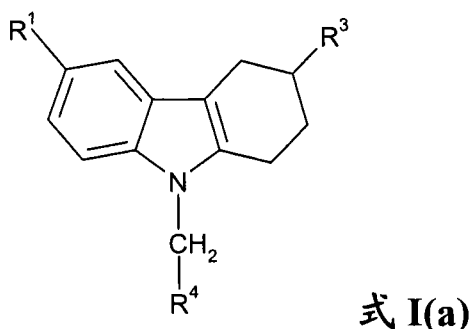
(b) R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基：氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、甲基、甲氧基、 CF_3 、 OCF_3 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $NH(C_2H_5)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 或 $COOCH_3$ ；或选自下组的 5 至 6 元杂芳基：呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基，每个任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代：氨基、 (C_1-C_4) 烷基或卤素；

(c) R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基：氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、甲基、甲氧基、 CF_3 、 OCF_3 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $NH(C_2H_5)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 或 $COOCH_3$ ；或选自下组的 5 至 6 元杂芳基：噻吩基、噻唑基、吡啶基或吡嗪基，每个任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代：氨基、 (C_1-C_4) 烷基或卤素；

(d) R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基：氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、甲基、甲氧基、 CF_3 、 OCF_3 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $NH(C_2H_5)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 或 $COOCH_3$ ；或选自下组的 5 至 6 元杂芳基：噻吩基、噻唑基、吡啶基或吡嗪基，每个任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代：氨基、甲基、氟或氯；

(e) R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基：氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、甲基、甲氧基、 CF_3 、 OCF_3 、 CHF_2 、 $OCHF_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、 $NH(C_2H_5)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHSO_2CH_3$ 或 $COOCH_3$ ；或选自下组的 5 至 6 元杂芳基：噻吩基、噻唑基、吡啶基或吡嗪基，每个任选被独立地选自下组的取代基取代：氨基、甲基、氟或氯；

本发明更为具体的实施方案为以下式 I(a)、I(b)和 I(c)化合物或其药学可接受的盐：



其中：

R^1 代表氰基、卤素、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 $CH=NOCH_3$ 、 $CH=NOCH_2CH_3$ 、 $C(NOCH_3)CH_3$ 、 $C(NOCH_2CH_3)CH_3$ 或 COH ；

R^3 代表 $NHCOR^{3a}$ ；

R^{3a} 代表 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、环丙基、环丁基、 $NH-(C_1-C_4)$ 烷基胺或 $N-(C_1-C_6)$ 二烷基胺；且

R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的 5 至 6 元杂芳基：氨基、 (C_1-C_4) 烷基或卤素。

式 I(a)化合物的更具体方面为如下定义的化合物，其中：

(a) R^1 代表氰基、氟、溴、氯、甲氧基、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $CH=NOCH_3$ 、 $CH=NOCH_2CH_3$ 、 $C(NOCH_3)CH_3$ 、 $C(NOCH_2CH_3)CH_3$ 或 COH ；

(b) R^1 代表氰基、氟、溴、氯、甲氧基、 OCF_3 、 $CH=NOCH_3$ 或 COH ；

(c) R^1 代表氰基、溴、甲氧基、 OCF_3 、 $CH=NOCH_3$ 或 COH ；

(d) R^1 代表氰基、甲氧基、 OCF_3 、 $CH=NOCH_3$ 或 COH ；

(e) R^1 代表氰基；

(f) R^1 代表甲氧基；

(g) R^1 代表 OCF_3 ；

(h) R^1 代表 $CH=NOCH_3$ ；或

(i) R^1 代表 COH 。

式 I(a)化合物的另外具体方面提供以下定义的化合物，其中：

(a) R^3 代表 $NHCOR^{3a}$ ，其中 R^{3a} 代表 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、环丙基或 $N,N-(C_1-C_6)$ 二烷基胺；

(b) R^3 代表 $NHCOR^{3a}$, 其中 R^{3a} 代表异丙基、甲氧基、环丙基或 $N(CH_3)_2$;

(c) R^3 代表 $NHCOR^{3a}$, 其中 R^{3a} 代表异丙基;

(d) R^3 代表 $NHCOR^{3a}$, 其中 R^{3a} 代表甲氧基;

(e) R^3 代表 $NHCOR^{3a}$, 其中 R^{3a} 代表环丙基; 或

(f) R^3 代表 $NHCOR^{3a}$, 其中 R^{3a} 代表 $N(CH_3)_2$

式 I(a)化合物的另外具体方面提供以下定义的化合物, 其中:

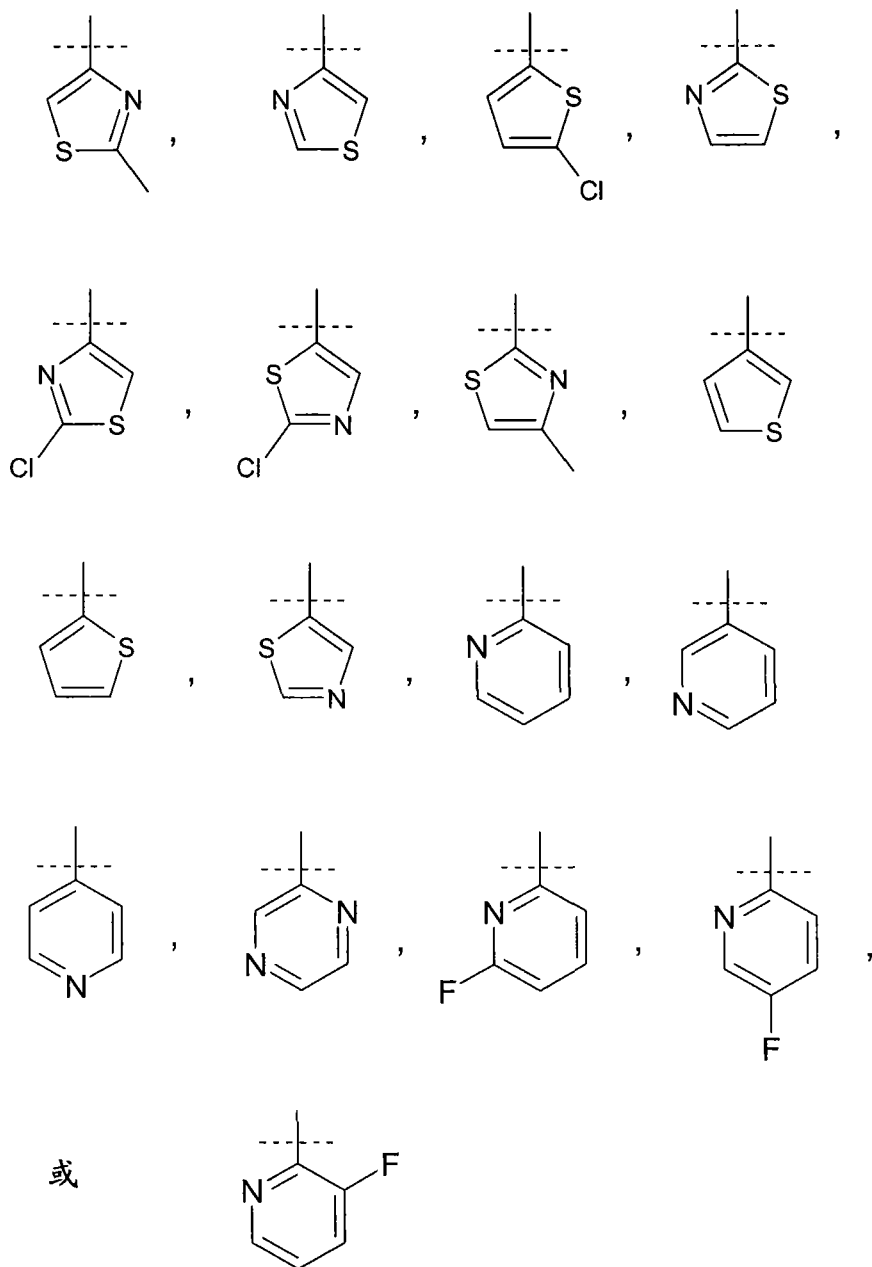
(a) R^4 代表选自下组的 5 至 6 元杂芳基: 呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基, 每个任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代: 氨基、 (C_1-C_4) 烷基或卤素;

(b) R^4 代表选自下组的 5 至 6 元杂芳基: 噻吩基、噻唑基、吡啶基或吡嗪基, 每个任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代: 氨基、 (C_1-C_4) 烷基或卤素;

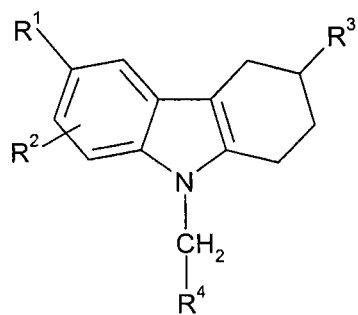
(c) R^4 代表选自下组的 5 至 6 元杂芳基: 噻吩基、噻唑基、吡啶基或吡嗪基, 每个任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代: 氨基、甲基、氯或氟;

(d) R^4 代表选自下组的 5 至 6 元杂芳基: 噻吩基、噻唑基、吡啶基或吡嗪基, 每个任选被选自下组的取代基取代: 氨基、甲基、氯或氟;

(e) R^4 代表以下基团:



甚至更具体的本发明实施方案提供以下定义的式 I(b) 化合物:



式 I(b)

其中

R^1 代表氢、羟基、氰基、卤素、硝基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 $C(=S)NH_2$ 、 $CH=NOCH_3$ 、 $CH=NOH$ 、 COR^{1a} 、 OR^{1b} 、 SO_2R^{1c} 、 $NHCOR^{1d}$;

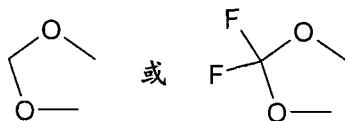
R^{1a} 代表氢、氨基、羟基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基或卤代 (C_1-C_4) 烷基;

R^{1b} 代表 (C_1-C_4) 烷基、环丙基或环丙基甲基;

R^{1c} 代表 (C_1-C_4) 烷基;

R^{1d} 代表 (C_1-C_4) 烷氧基;

R^2 代表氢、卤素、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基, 或 R^1 和 R^2 一起代表下式基团:



R^3 代表 $NHCOR^{3a}$ 或 $NHSO_2R^{3b}$;

R^{3a} 和 R^{3b} 在每次出现时各自独立地代表 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、环丙基、环丁基、 $NH-(C_1-C_4)$ 烷基胺、 $N,N-(C_1-C_6)$ 二烷基胺或 $N(CH_3)OCH_3$; 且

R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基: 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 $NH-(C_1-C_4)$ 烷基胺、 $N,N-(C_1-C_6)$ 二烷基胺、 $NHSO_2CH_3$ 或 $COOCH_3$;

式 I(b)化合物的另外具体方面提供以下定义的化合物, 其中:

(a) R^1 代表羟基、氰基、卤素、硝基、 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 $CH=NOCH_3$ 、 $CH=NOCH_2CH_3$ 、 $C(NOCH_3)CH_3$ 、 $C(NOCH_2CH_3)CH_3$ 、 COR^{1a} 、 OR^{1b} 、 SO_2R^{1c} 或 $NHCOR^{1d}$;

(b) R^1 代表羟基、氰基、氟、氯、溴、硝基、甲基、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $CH=NOCH_3$ 、 $CH=NOCH_2CH_3$ 、 $C(NOCH_3)CH_3$ 、 $C(NOCH_2CH_3)CH_3$ 、 COR^{1a} 、 OR^{1b} 、 SO_2R^{1c} 或 $NHCOR^{1d}$;

(c) R^1 代表羟基、氰基、氟、氯、溴、硝基、甲基、 CF_3 、 CHF_2 、

OCF_3 、 OCHF_2 、 $\text{CH}=\text{NOCH}_3$ 、 $\text{CH}=\text{NOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{NOCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{NOCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 、 COR^{1a} ，其中 R^{1a} 代表氢、羟基、氨基、甲基、甲氧基、乙氧基或 CF_3 ， OR^{1b} ，其中 R^{1b} 代表甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基或环丙基甲基； SO_2R^{1c} ，其中 R^{1c} 代表甲基；或 NHCOR^{1d} ，其中 R^{1d} 代表甲氧基或乙氧基；

(d) R^1 代表氰基、氟、氯、溴、甲基、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $\text{CH}=\text{NOCH}_3$ 、 $\text{CH}=\text{NOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{NOCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{NOCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 、 COR^{1a} ，其中 R^{1a} 代表氢、羟基、氨基、甲基、甲氧基、乙氧基或 CF_3 ， OR^{1b} ，其中 R^{1b} 代表甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基或环丙基甲基； SO_2R^{1c} ，其中 R^{1c} 代表甲基；或 NHCOR^{1d} ，其中 R^{1d} 代表甲氧基或乙氧基；

(e) R^1 代表氰基、氟、氯、溴、 $\text{CH}=\text{NOCH}_3$ 、 $\text{CH}=\text{NOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{NOCH}_3)\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{NOCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 或 OR^{1b} ，其中 R^{1b} 代表甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基或环丙基甲基；

(f) R^1 代表氰基；

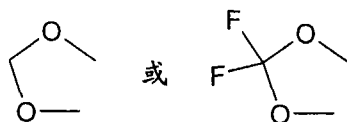
(g) R^1 代表氟、溴或氯；

(h) R^1 代表 $\text{CH}=\text{NOCH}_3$ 、 $\text{CH}=\text{NOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{NOCH}_3)\text{CH}_3$ 或 $\text{C}(\text{NOCH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$ ；

(i) R^1 代表 OR^{1b} ，其中 R^{1b} 代表甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基或环丙基甲基；

式 I(b)化合物的另外具体方面提供以下定义的化合物，其中：

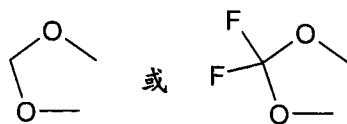
(a) R^2 代表氢、溴、氯、氟、甲基或甲氧基，或 R^1 和 R^2 一起代表下式基团：



(b) R^2 代表氢、溴、氯或氟；

(c) R^2 代表氢、甲基或甲氧基；

(d) R^2 代表氢，或 R^1 和 R^2 一起代表下式基团：



(e) R^2 代表氢。

式 I(b) 化合物的另外具体方面提供以下定义的化合物，其中：

(a) R^3 代表 NHCOR^{3a} 或 $\text{NHSO}_2\text{R}^{3b}$ ，其中 R^{3a} 和 R^{3b} 在每次出现时各自独立地代表甲基、乙基、异丙基、 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 CF_3 、 CHF_2 、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ；

(b) R^3 代表 NHCOR^{3a} ，其中 R^{3a} 在每次出现时代表甲基、乙基、异丙基、 $\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 CF_3 、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；或 R^3 代表 $\text{NHSO}_2\text{R}^{3b}$ ，其中 R^{3b} 在每次出现时代表环丙基、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ ；

(c) R^3 代表 NHCOR^{3a} ，其中 R^{3a} 代表甲基、乙基、异丙基、环丙基或环丁基；

(d) R^3 代表 NHCOR^{3a} ，其中 R^{3a} 异丙基；

式 I(b) 化合物的进一步具体方面提供以下定义的化合物，其中：

(a) R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基：氨基、羟基、氰基、溴、氯、氟、硝基、甲基、甲氧基、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 NHSO_2CH_3 或 COOCH_3 ；

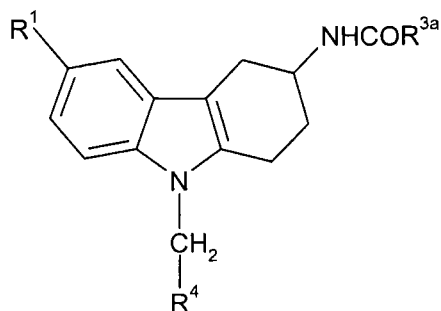
(b) R^4 代表任选被第一取代基和第二取代基取代，第一取代基选自氨基、羟基、氰基、溴、氯、氟、硝基、甲基、甲氧基、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 NHSO_2CH_3 或 COOCH_3 ，第二取代基选自溴、氯、氟或甲基；

(c) R^4 代表任选被第一取代基和第二取代基取代，第一取代基选自氰基、溴、氯、氟、甲基或甲氧基，第二取代基为氟；

(d) R^4 代表任选被选自下组的取代基取代的苯基：氰基、溴、氯、氟、甲基或甲氧基；

- (e) R^4 代表任选被氰基取代的苯基;
- (f) R^4 代表任选被氟取代的苯基;
- (g) R^4 代表任选被甲基取代的苯基; 或
- (h) R^4 代表任选被甲氧基取代的苯基;

本发明另外的具体方面提供式 I(c) 化合物或其药学可接受的盐, 其中



式 I(c)

R^1 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的 5 至 6 元杂芳基: 氨基、 (C_1-C_4) 烷基或卤素;

R^{3a} 代表 (C_1-C_6) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、环丙基、环丁基、 $NH-(C_1-C_4)$ 烷基胺、 $N,N-(C_1-C_6)$ 二烷基胺或 $N(CH_3)OCH_3$; 且

R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基: 氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 $NH-(C_1-C_4)$ 烷基胺、 $N,N-(C_1-C_6)$ 二烷基胺、 $NHSO_2CH_3$ 或 $COOCH_3$ 。

式 I(c) 化合物的其他具体方面提供以下定义的化合物, 其中:

(a) R^1 代表选自下组的 5 至 6 元杂芳基: 呋喃基、噻吩基、吡咯基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基和三嗪基, 每个任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代: 氨基、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤素、卤代 (C_1-C_4) 烷基或卤代 (C_1-C_4) 烷氧基;

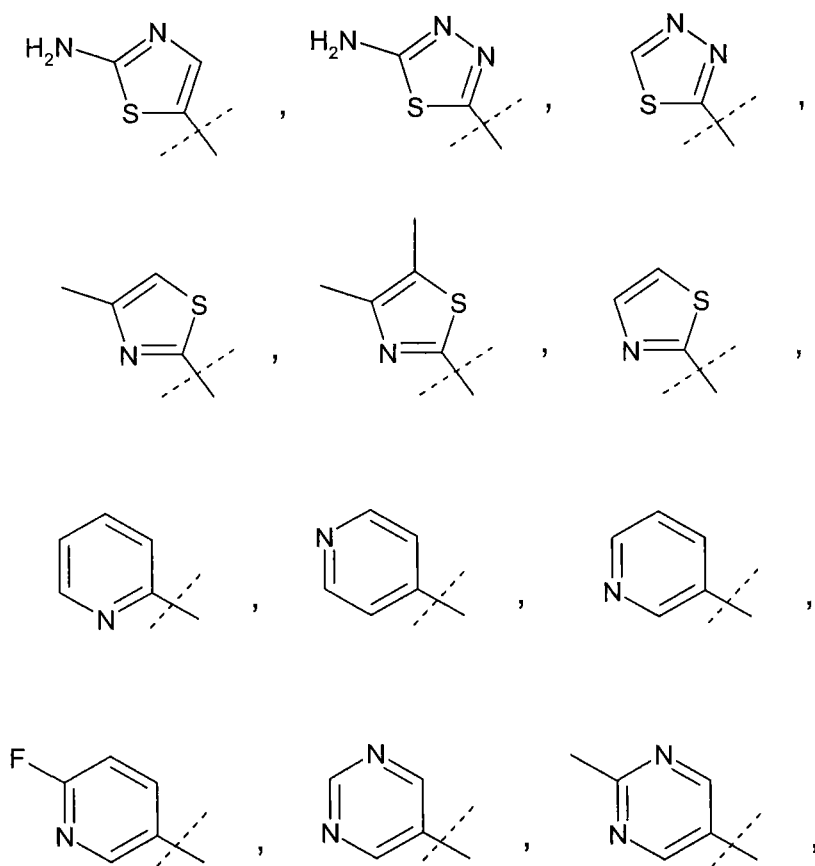
(b) R^1 代表选自下组的 5 至 6 元杂芳基: 噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基, 每个任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代: 氨基、氰基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤素、 CF_3 、 CHF_2 、

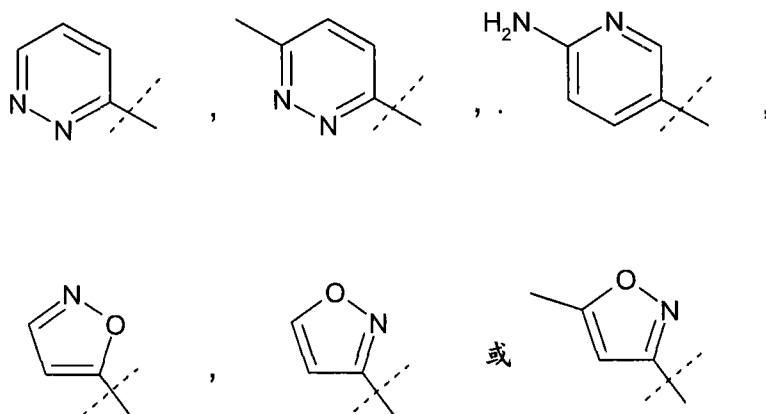
OCF₃ 或 OCHF₂;

(c) R¹ 代表选自下组的 5 至 6 元杂芳基: 噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基, 每个任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代: 氨基、甲基或氟;

(d) R¹ 代表选自下组的 5 至 6 元杂芳基: 噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基, 每个任选被选自氨基、甲基或氟的第一取代基和为甲基的第二取代基取代;

(e) R¹ 代表下式基团:





式 I(c)化合物的更具体方面提供以下定义的化合物，其中：

- (a) R^{3a} 代表 (C_1-C_6) 烷基、环丙基或环丁基；
- (b) R^{3a} 代表甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基或环丁基；
- (c) R^{3a} 代表异丙基、环丙基或环丁基；或
- (d) R^{3a} 代表异丙基。

式 I(c)化合物的最具体方面提供以下定义的化合物，其中：

- (a) R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基：氨基、羟基、氰基、卤素、硝基、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤代 (C_1-C_4) 烷基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、NH- (C_1-C_4) 烷基胺、N,N- (C_1-C_6) 二烷基胺、 $NHSO_2CH_3$ 或 $COOCH_3$ ；
- (b) R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基：氰基、卤素、 (C_1-C_4) 烷基或 (C_1-C_4) 烷氧基；
- (c) R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基：氰基、氟、甲基或甲氧基；
- (d) R^4 代表任选被选自下组的取代基取代的苯基：氰基、氟、甲基或甲氧基；
- (e) R^4 代表任选被氰基取代的苯基；
- (f) R^4 代表任选被氟取代的苯基；
- (g) R^4 代表任选被甲基取代的苯基；或
- (h) R^4 代表任选被甲氧基取代的苯基。

作为尤其具体的方面，本发明提供如下定义的式 I(a)化合物或其药学可接受的盐，其中

R^1 代表氰基、卤素或 $CH=NOCH_3$;

R^3 代表 $NHCOR^{3a}$;

R^{3a} 代表 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、环丙基或 $NH-(C_1-C_4)$ 烷基胺;

且

R^4 代表任选被选自下组的取代基取代的 5 至 6 元杂芳基：氨基、甲基、乙基、异丙基和氟。

作为最具体的方面，本发明提供如下定义的式 I(a)化合物或其药学可接受的盐，其中

R^1 代表氰基或 $CH=NOCH_3$;

R^3 代表 $NHCOR^{3a}$;

R^{3a} 代表甲基、乙基、异丙基或环丙基；且

R^4 代表吡啶、噻唑或吡嗪，任选被选自下组的取代基取代：氨基、甲基或氟。

作为另外尤其具体的方面，本发明提供如下定义的式 I(b)化合物或其药学可接受的盐，其中

R^1 代表氰基、卤素或 $CH=NOCH_3$;

R^2 代表氢;

R^3 代表 $NHCOR^{3a}$;

R^{3a} 代表 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、环丙基或 $NH-(C_1-C_4)$ 烷基胺;

且

R^4 代表任选被 1 或 2 个选自下组的取代基取代的苯基：氨基、羟基、氰基、甲基、氟和氯。

作为最尤其具体的方面，本发明提供如下定义的式 I(b)化合物或其药学可接受的盐，其中

R^1 代表氰基或 $CH=NOCH_3$;

R^2 代表氢;

R^3 代表 $NHCOR^{3a}$;

R^{3a} 代表甲基、乙基、异丙基或环丙基; 且

R^4 代表任选被选自下组的取代基取代的苯基: 氰基、甲基和氟。

作为另外尤其具体的方面, 本发明提供如下定义的式 I(c)化合物或其药学可接受的盐, 其中

R^1 代表选自下组的 5 至 6 元杂芳基: 噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基和嘧啶基, 每个任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代: 氨基、甲基和氟;

R^{3a} 代表 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、环丙基或 $NH-(C_1-C_4)$ 烷基胺; 且

R^4 代表任选被 1 或 2 个独立地选自下组的取代基取代的苯基: 氨基、羟基、氰基、甲基、氟和氯。

作为最具体的一个方面, 本发明提供如下定义的式 I(c)化合物或其药学可接受的盐, 其中

R^1 代表选自下组的 5 至 6 元杂芳基: 噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基和嘧啶基, 每个任选被选自下组的取代基取代: 氨基、甲基和氟;

R^{3a} 代表甲基、乙基、异丙基或环丙基; 且

R^4 代表任选被选自下组的取代基取代的苯基: 氰基、甲基和氟。

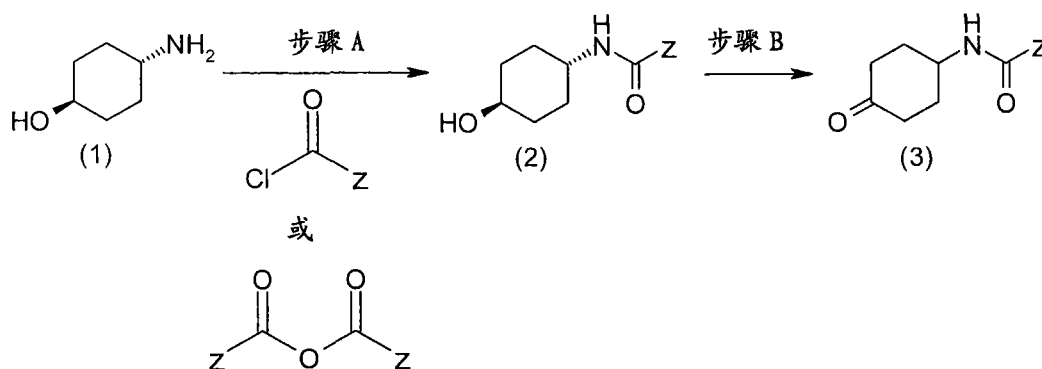
此外, 应该理解, 本发明最具体的方面提供本文所示例的式 I、式 I(a)、式 I(b)和式 I(c)的那些化合物。进而, 包含本文所示例的式 I、式 I(a)、式 I(b)和式 I(c)的方法、用途和组合物也是本发明最具体的方面。

所有本发明化合物可通过化学方法制备, 例如按照以下方案和/或制备和实施例所示出的合成路线。但是, 以下讨论不旨在以任何方式限制本发明的范围。例如, 每一所述途径的具体合成步骤可以以不同方式组合, 或与不同方案的步骤联合, 以制备其他式 I 化合物。

除非另外说明, 所有取代基如前所定义。试剂和原料易于为本领域普

通技术人员获得。例如,某些试剂或原料可由本领域普通技术人员按照以下所公开的工艺制备: Khanna, I.K.等人, J. Med. Chem. (2000)43, 3168-3185; Erlenmeyer, H.等人, Helv. Chim. Acta (1944), 27, 1437-1438; McElhinney, R.S.等人, J. Med. Chem. (1998)41, 5265-5271; Yang, L.等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999)9, 1761-1766; Hermitage, S. A, Cardwell, K. S., Chapman, T., Cooke, J. W. B., Newton, R., Org. Process Res. Dev., (2001)5(1), 37-44; R Frenette 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., (1999)9(16)2391-2396; Campaigne, E., Thompson, R. L., Van Werth, J. E., Journal of Medicinal & Pharmaceutical Chemistry, (1959)1, 577-600; Kikelj, D.和Urleb, U., Science of Synthesis, (2002)11, 627-833; Tsunoda, T. 等人, Tetrahedron Lett. (1996)37, 2459-2462。四氢吡唑可由本领域普通技术人员利用 Hughes, OPPI (1993), 25(6), 607-32 所综述的 Fischer 吡啶合成法制备。其他试剂、原料或可用工艺可见于 WO99/55302。其他必要的试剂和原料可通过选自有机和杂环化学标准技术的那些工艺、类似于已知结构类似化合物合成法的工艺和以下实施例所述的工艺、包括任何新工艺制备。

方案 I



在方案 I 的步骤 A 中,使酰氯或酸酐如异丁酸酐与取代或未取代的反-4-氨基环己醇(1)和三乙胺在惰性溶剂如四氢呋喃或二噁烷中于约 0 至 50 °C 反应约 10 至 48 小时。式(2)的酰胺产物(其中 Z 代表例如低级烷基如异丙基或环烷基、O-Bn 或烷氧基)可通过用水稀释并用乙醚洗涤以除去副产物而分离。然后,通过添加氯化钠并用二氯甲烷萃取,可将酰胺(2)盐析。此外,也可通过过滤分离从水相沉淀出的酰胺(2)。

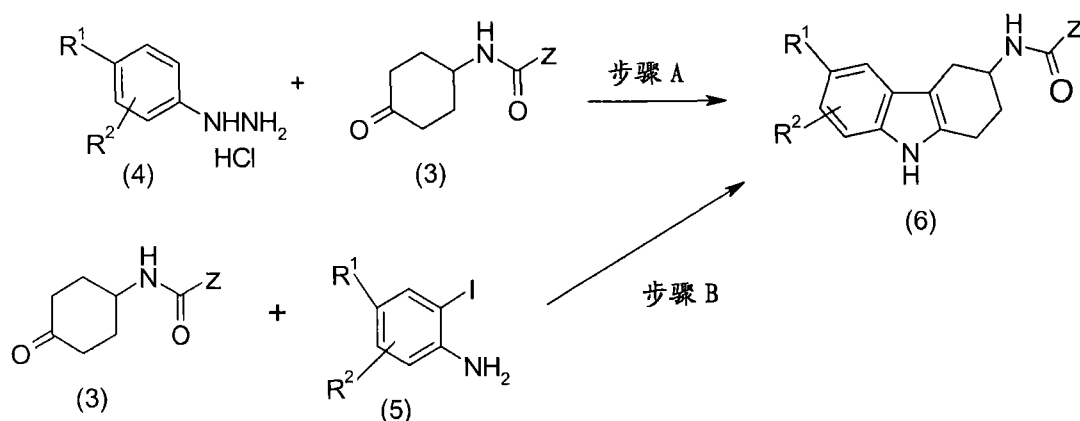
实施步骤 A 的另一优选方法利用含无机碱如碳酸钾的质子溶剂如甲醇与酰氯, 优选环丙基碳酰氯。反应在约 0 至 50℃ 进行约 10 至 48 小时。产物可通过浓缩反应物并重悬于甲醇/二氯甲烷以除去无机盐而分离。

在其中产物(2)的 Z=O-苄基的方案 I 的步骤 A 中, 优选的方法是 Janda, K. D. and Ashley, J. A. Synth. Comm. (1990)20, 1073-1082 的方法。

在方案 I 的步骤 B 中, 将式(2)的衍生物利用氧化剂如氯铬酸吡啶鎓在惰性溶剂如二氯甲烷中并在约 0 至 50℃ 搅拌约 10 至 48 小时而氧化为式(3)的酮。将反应物与大量二氧化硅混合并经二氧化硅垫过滤, 用适合的溶剂如二氯甲烷和乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到式(3)的环酮酰胺。

作为替代选择, 特别是 Z=O-苄基时, Swern 氧化法是获得式(3)酮的优选方法。Swern 氧化法利用本领域技术人员熟知的条件, 如用草酰氯在 DMSO 存在下、在惰性溶剂如二氯甲烷中、于约 -80 至 -60℃ 的温度处理约 1 至 2 小时, 继而用三乙胺在 -80℃ 至室温处理约 1 至 24 小时。利用标准萃取技术分离产物。

方案 II



在方案 II、步骤 A 中, 使式(4)的苯肼盐(例如盐酸盐)与式(3)的环酮按照 Fischer 吲哚合成法反应, 生成式(5)的四氢吡唑。使肼和酮在氯化氢气体饱和的乙醇中于回流下反应约 10 至 48 小时并利用标准水相处理技术分离。作为替代选择, 反应可在无氯化氢气体、仅仅通过使用式(4)的苯肼盐酸盐与式(3)的酮在乙醇中于约 50 至 85℃ 反应约 10 至 72 小时而完成。在又一工艺中, 式(4)的苯肼盐酸盐和式(3)的酮可以作为剧烈搅拌的水和浓盐

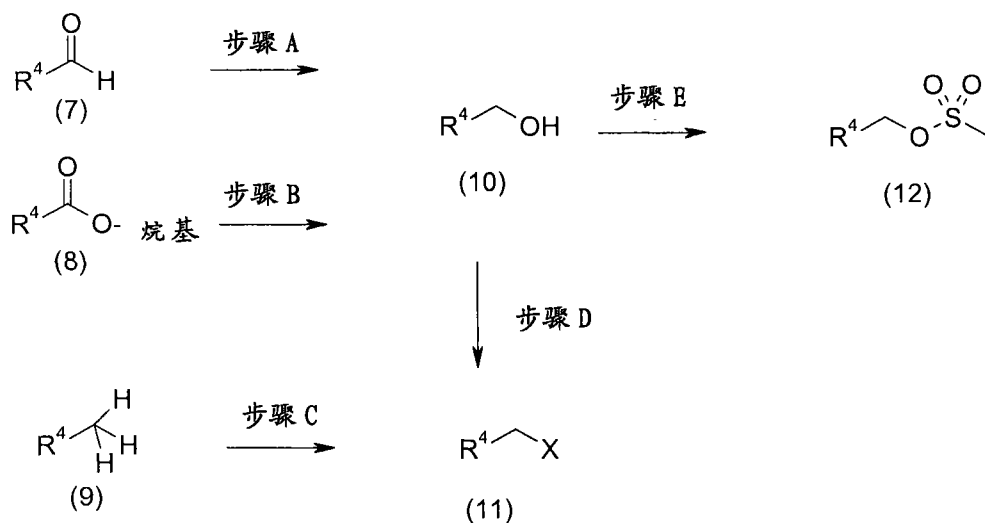
酸中的异相混合物于约 80 至 100°C 反应约 4 至 8 小时,基本上如 U.S.专利 No. 6,359,146B1 所述。四氢吡唑然后可通过过滤分离。根据另一种变通方法,将乙酰氯和无水乙醇在 0°C 至室温搅拌约 1 至 2 小时。然后将式(4)的苯胍盐酸盐和式(3)的酮加至乙醇/HCl 中并回流约 10 至 72 小时。

本领域技术人员将认识到,式(4)的苯胍可由相应的苯胺通过用亚硝酸处理以形成重氮盐、继而用氯化锡(II)还原而获得。

式(6)的四氢吡唑衍生物的分离如下完成:直接加入水并过滤所得沉淀,或利用水相处理的标准技术并用有机溶剂处理。式(6)四氢吡唑的(R)和(S)对映体通过手性色谱、利用本领域技术人员熟知的标准技术获得。对映体在如方案 III 至方案 VIII 的随后反应中使用。

在方案 II 的步骤 B 中,式(6)的四氢吡唑可通过钨催化的式(3)环酮和式(5)碘苯胺之间的成环反应而获得,如 Chen, C.等人, J. Org. Chem. (1997), 62, 2676-2677 概括所述。酮和碘苯胺在惰性溶剂如二甲基甲酰胺中、在钨催化剂如醋酸钨和胺碱如 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)存在下反应。将反应物在无水条件下在约 80 至 150°C 的温度加热 6 至 48 小时。产物可通过普通的萃取技术分离并通过硅胶色谱纯化。

方案 III



在方案 III 的步骤 A 中,将式(7)的醛还原为式(10)的醇。还原醛的一大系列方法为本领域技术人员所熟知并可见于 R.C. Larock 在“Comprehensive Organic Transformations”, VCH Publishers, 1989, p. 528

- 534 的文章中。优选的方法是用硼氢化钠在乙醇或甲醇中、在室温至 60 °C 还原约 30 分钟至 24 小时。

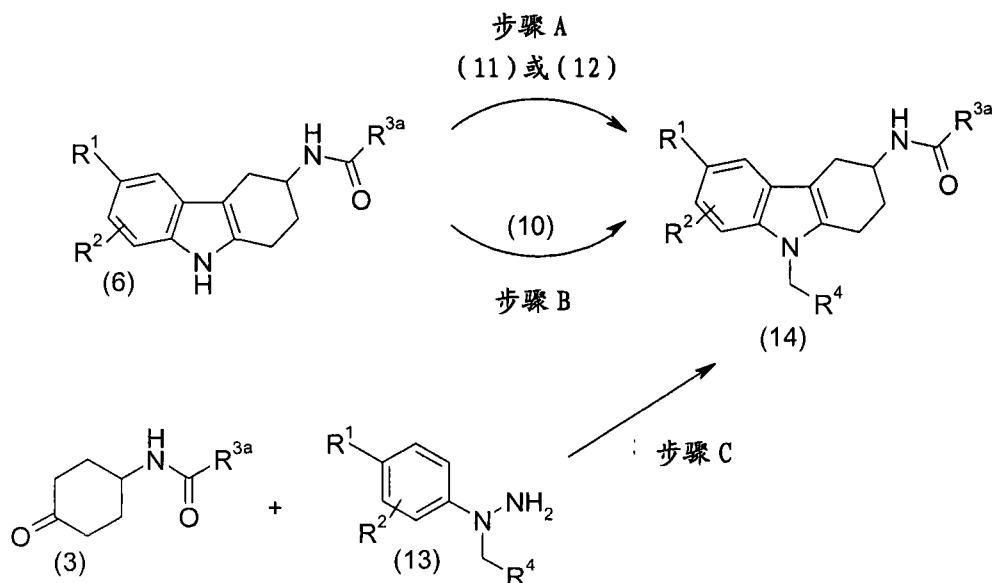
作为替代选择, 如方案 III 的步骤 B 所述, 通过还原式(8)的酯获得醇。多种还原羧酸酯为醇的方法为本领域技术人员所熟知并可见于 R.C. Larock 在“Comprehensive Organic Transformations”, VCH Publishers, 1989, p. 549 – 551 的文章中。优选的方法是用硼氢化锂在非质子溶剂如四氢呋喃或二噁烷中、在室温至回流温度还原约 1 至 48 小时。

在方案 III 的步骤 C 中, 其中 R^4 是芳基或杂芳基的式(9)化合物被卤化, 得到式(11)的烷基卤化物。将式(9)化合物用自由基引发剂如过氧化苯甲酰或 1,1'-偶氮二丁腈或 1,1'-偶氮二(环己烷甲腈)在四氯化碳中与 N-氯琥珀酰亚胺或 N-溴琥珀酰亚胺在紫外光照射下处理。优选的方法是用 1,1'-偶氮二(环己烷甲腈)和 N-溴琥珀酰亚胺在约室温至四氯化碳回流温度处理约 4 至 48 小时。然后, 产物可利用标准技术如过滤不溶组分、继之以硅胶色谱而纯化。

在方案 III 的步骤 D 中, 将式(10)的醇转化为式(11)的烷基卤化物, 其中 X 代表例如 Br 或 Cl, 优选 Br。多种用于该转化的方法为本领域技术人员已知, 如以下方法: 含 47% 溴化氢的乙酸, 二溴三苯基正膦与三乙胺, 亚硫酸氯, 三溴化磷, N-氯琥珀酰亚胺或 N-溴琥珀酰亚胺与二甲硫, 或乙酰溴。优选的方法是用乙酰溴在 -78 °C 至 50 °C、优选在 0 °C 至室温的温度处理约 1 至 48 小时。产物利用乙酸乙酯、碳酸氢钠处理进行分离并可通过标准技术如硅胶色谱纯化。另一种优选的方法是用亚硫酸氯在约 0 °C 处理长达 30 分钟至 4 小时, 得到其中 X 代表 Cl 的式(II)的烷基卤化物。

作为替代选择, 在方案 III 的步骤 E 中, 将式(10)的醇转化为式(12)的甲基磺酸酯。将醇与有机碱如三乙胺或二异丙基乙基胺合并, 并用甲磺酰氯在惰性溶剂如二氯甲烷中处理。将反应维持在 0 °C 至室温达 15 分钟至 4 小时。产物通过本领域技术人员已知的萃取技术分离。

方案 IV



在方案 IV 的步骤 A 中, 将式(6)的四氢吡唑用其中 X 是溴或氯的烷基化剂或用式(12)的试剂烷基化, 得到式(14)的 N-取代的四氢吡唑。四氢吡唑阴离子在惰性溶剂如二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、二噁烷或甲苯中用碱如氢化钠、氢化钾、二(三甲基甲硅烷基)氯化钾或钠或碳酸铯产生, 优选的溶剂是二甲基甲酰胺和四氢呋喃, 其中氢化钠和二(三甲基甲硅烷基)氯化钾是优选的碱。用碱处理约 10 至 60 分钟后, 将阴离子用苄基卤化物在约-78 至 23℃处理并持续约 4 至 48 小时。当使用碳酸铯时, 碱和苄基卤化物可直接加入, 并将反应物在约 50 至 100℃加热约 10 至 72 小时。

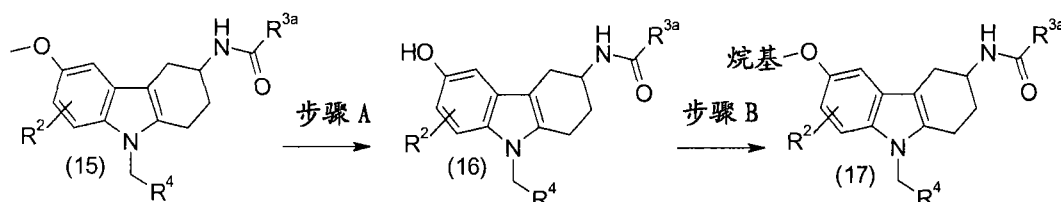
在方案 IV 的步骤 B 中, 使式(6)的四氢吡唑与式(10)的醇进行 Mitsunobu 反应, 得到式(14)的四氢吡唑。本领域技术人员已知的通常的氧化还原系统如偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)/三苯膦、N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺(TMAD)/三丁基膦或 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)/三丁基膦用于完成该转化, 后者为优选的氧化还原系统。产物通过溶剂蒸发和溶解粗产物于乙酸乙酯/水中而分离。将混合物经固相萃取柱用乙酸乙酯洗脱, 然后可利用标准技术如硅胶色谱纯化。

作为替代选择, 可以使用稳定化的三烷基磷烷(phosphoranes)如(氰基亚甲基)三丁基磷烷(CMBP)或(氰基-亚甲基)三甲基磷烷(CMMP)(如

Tsunoda, T.等人, *Tetrahedron Lett.* (1996)37, 2459-2462 所述制备)与式(6)的醇制备式(11)的四氢吡唑(参见 Bobrun, A. and Casi, G., *Tetrahedron Lett.* (2002)43, 2187-2190)。

方案 IV 的步骤 C 又提供了获得式(14)四氢吡唑的另外途径, 其中用如式(13)中连接于苯肼的苄基构建四氢吡唑。N-苄基-N-苯基肼如 Audrieth, L. F., Weisiger, J. R., Carter, H. E., *J. Org. Chem.* (1941)6, 417-420 所述获得。将式(3)的酮和式(13)的 N-苄基-N-苯基肼在乙酸中于 50℃至回流温度搅拌约 1 至 24 小时。产物通过用水稀释并用苯或甲苯萃取而分离, 然后经重结晶而纯化。

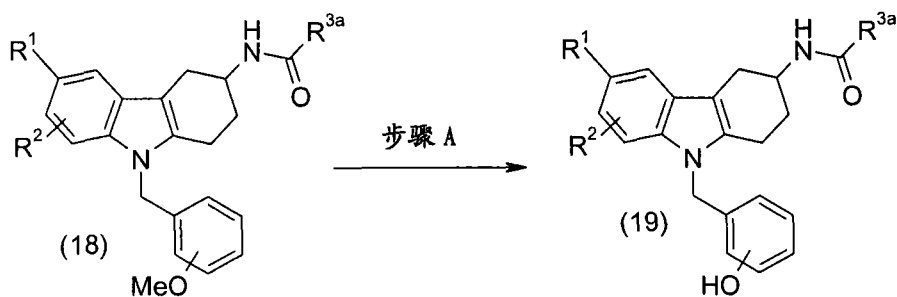
方案 V



在方案 V 中, 将式(15)的甲氧基四氢吡唑脱甲基, 得到式(16)的酚。甲氧基芳基向酚的转化通过多种本领域已知的方法完成。这些包括: 含乙硫醇钠的 DMF、含 48% HBr 的乙酸、高温纯吡啶盐酸盐和三溴化硼。甲氧基四氢吡唑优选三溴化硼在惰性溶剂如二氯甲烷中、在 0 至 40℃的温度处理约 4 至 48 小时。产物通过在甲醇存在下进行溶剂蒸发而分离, 并可通过硅胶色谱而纯化。

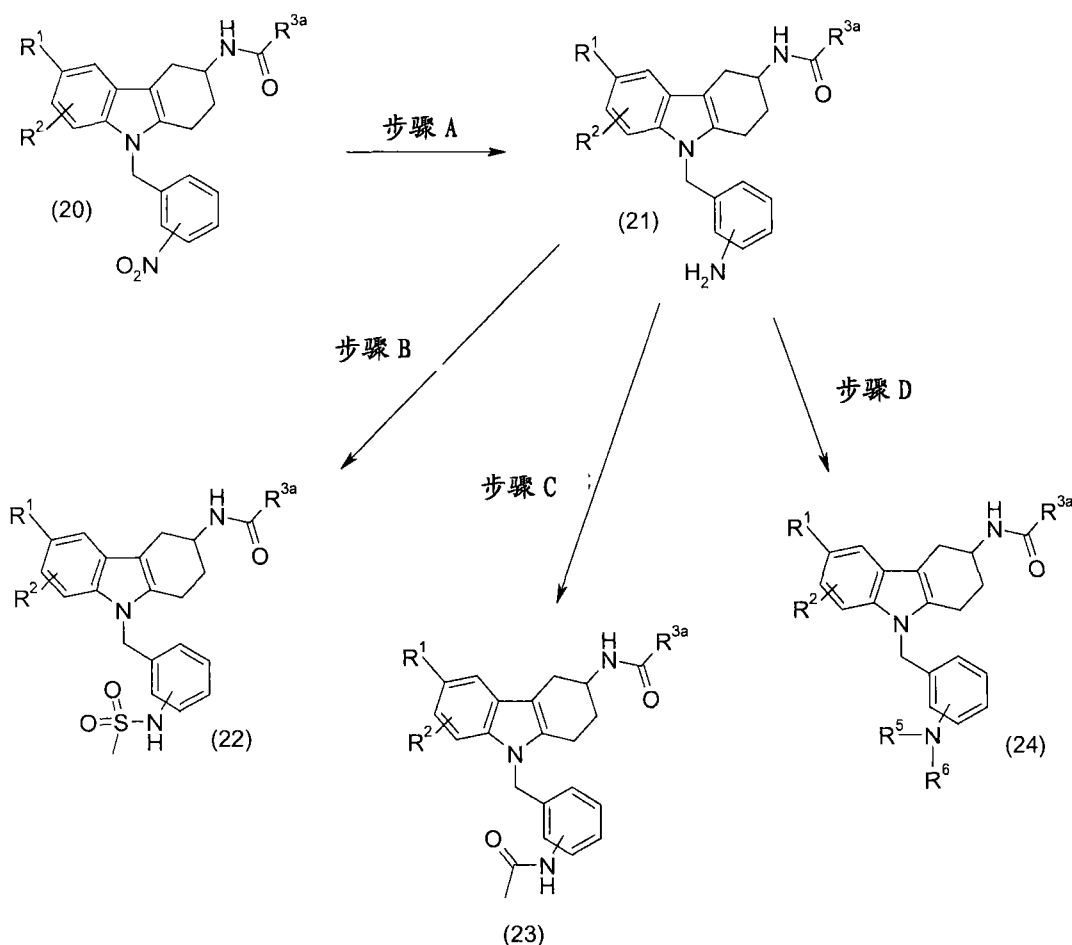
在方案 V 的步骤 B 中, 使用烷基卤化物和无机碱如碳酸钾、碳酸铯或氢氧化钠、在惰性溶剂如丙酮、二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮中, 将式(16)的酚烷基化, 得到式(17)的四氢吡唑。优选的条件使用碳酸铯或氢氧化钠、于二甲基甲酰胺中、在室温至 50℃进行约 4 至 48 小时。产物通过萃取技术分离并可通过硅胶色谱纯化。

方案 VI



在方案 VI 中, 将式(18)的甲氧基苄基四氢吡唑转化为式(19)的酚, 该反应可通过多种本领域技术人员熟知的方法完成, 如方案 V 的步骤 A 所述。优选的方法是用三溴化硼在惰性溶剂如二氯甲烷中、在 0 至 40℃ 的温度处理约 4 至 48 小时。产物通过甲醇存在下的溶剂蒸发或通过常规萃取技术、使用水和有机溶剂而分离。纯化通过硅胶色谱完成。

方案 VII



在方案 VII 中, 利用本领域技术人员熟知的化学法, 将硝基进一步加工为胺或胺衍生物。因此, 在方案 VII 的步骤 A 中, 将式(20)的硝基苄基

四氢吡唑还原为式(21)的苯胺。存在多种还原芳基硝基的方法,其为本领域技术人员所熟知并可见于 R.C. Larock 在“Comprehensive Organic Transformations”, VCH Publishers, 1989, p. 412 – 415 中的文章中。优选的方法是用氯化锡(II)二水合物在质子溶剂如乙醇和浓盐酸的混合物中、在 40 至 80℃ 的温度还原约 30 分钟至 24 小时。产物通过用氢氧化钠使反应物呈碱性并用有机溶剂萃取而分离。产物经硅胶色谱纯化。

作为替代选择,进行还原的另一优选方法是使用披硫钨 5% wt 的碳在溶剂如甲醇或乙醇中、于 Parr 振荡器、55 psi 氢下进行。氢化在室温进行约 4 至 24 小时。产物通过本领域技术人员共知的过滤技术分离并通过硅胶色谱纯化。

在方案 VII 的步骤 B 中,式(21)的苯胺可转化为其他衍生物如式(22)的磺酰胺。使苯胺与磺酰氯在含有有机碱如吡啶的惰性溶剂如二氯甲烷或二甲基甲酰胺中反应。反应在 0 至 40℃ 的温度进行约 4 至 48 小时。产物可通过常规萃取技术分离并经硅胶色谱纯化。

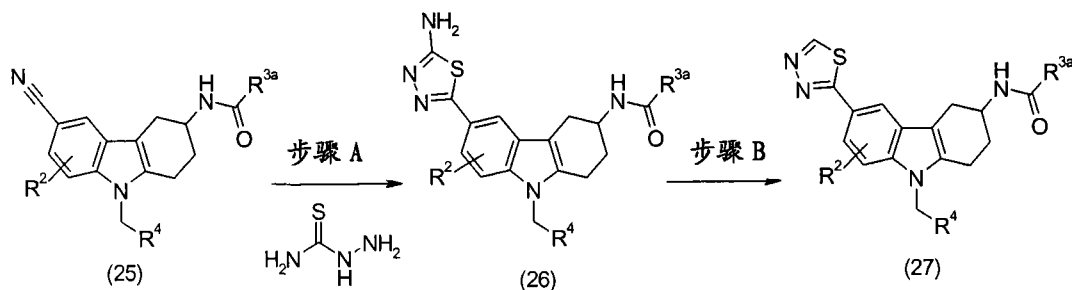
在方案 VII 的步骤 C 中,将式(21)的苯胺酰化,形成式(23)的酰胺。使苯胺和酰氯在惰性溶剂如二氯甲烷或四氢呋喃中、在有机碱如三乙胺或二异丙基乙基胺存在下反应。反应在 0 至 40℃ 的温度进行约 4 至 48 小时。产物可通过常规萃取技术分离并经硅胶色谱纯化。

在方案 VII 的步骤 D 中,将式(21)的苯胺在还原氯化反应中转化为式(24)的烷基胺(R^5 和 R^6 之一或全部代表烷基)。还原氯化方法为本领域技术人员所熟知并可见于 R.C. Larock 在“Comprehensive Organic Transformations”, VCH Publishers, 1989, p. 421 – 423 的文章中。获得式(24)烷基胺的优选方法是与醛在惰性溶剂如四氢呋喃或二甲基甲酰胺中、在三乙酰氧基硼氢化钠和乙酸存在下反应。将反应物与所需另外量的试剂在 40 至 100 °C 加热 4 至 48 小时。产物可通过常规萃取技术分离并经硅胶色谱纯化。

作为替代选择,还原反应可用氰基硼氢化钠在惰性溶剂如乙腈、二甲基甲酰胺或四氢呋喃中完成。烷基醛如甲醛可以过量使用,以获得式(24)的二甲基苯胺(R^5 和 R^6 各自代表甲基)。反应在室温至溶剂回流温度进行约

4 至 48 小时完成。产物可通过常规萃取技术分离并经硅胶色谱纯化。

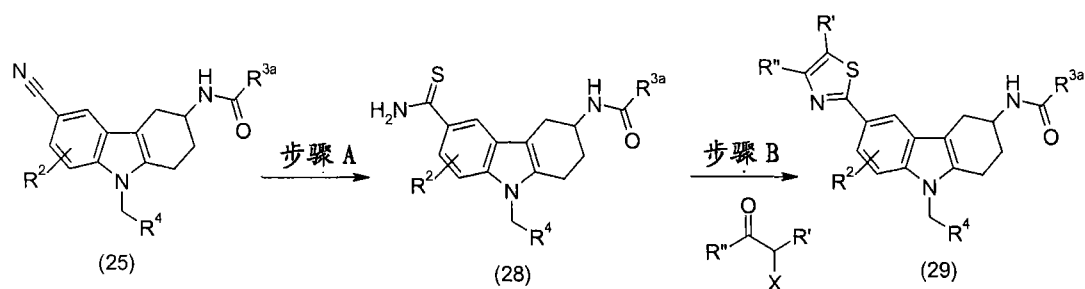
方案 VIII



在方案 VIII 的步骤 A 中, 将式(25)的腈四氢吡唑用氨基硫脲环化, 得到式(26)的氨基噻唑。将腈和氨基硫脲在有机酸如三氟乙酸中、在约 40 至 120℃加热约 4 至 48 小时。将反应混合物倾至稀氢氧化铵中并过滤沉淀, 得到产物(26)。作为替代选择, 产物(26)通过标准萃取技术分离, 然后可经硅胶色谱纯化。

在方案 IV 的步骤 B 中, 利用亚硝酸异戊酯可将氨基噻唑脱胺, 得到式(27)未取代的噻唑衍生物。将氨基噻唑(26)用亚硝酸异戊酯在溶剂如二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮中于环境温度至 100℃处理约 0.5 至 16 小时。产物利用标准萃取技术用水和乙酸乙酯分离并可经硅胶色谱纯化。

方案 IX

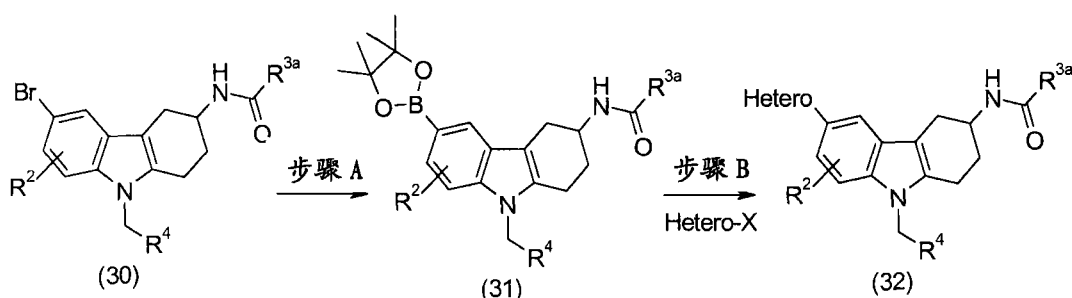


在方案 IX 的步骤 A 中, 将式(25)的腈四氢吡唑转化为式(28)的伯硫酰胺。将腈用硫代乙酰胺在回流的 4 N 盐酸二噁烷溶液中处理约 4 至 48 小时。将产物混合物用碳酸氢钠中和并经标准技术如过滤分离产物(28)。

在方案 V 的步骤 B 中, 使式(28)的伯硫酰胺与其中 X 代表 Cl 或 Br 且 R' 和 R'' 各自独立地代表例如 H 或烷基的 α 卤代酮反应, 生成式(29)的噻唑。将硫酰胺用 α 卤代酮在溶剂如二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃、

二噁烷、甲苯、乙醇或异丙醇中、在约 50 至 120℃处理约 4 至 48 小时。冷却后，将反应物与水混合并收集沉淀。作为替代选择，产物(29)可通过标准萃取技术分离并经硅胶色谱纯化。

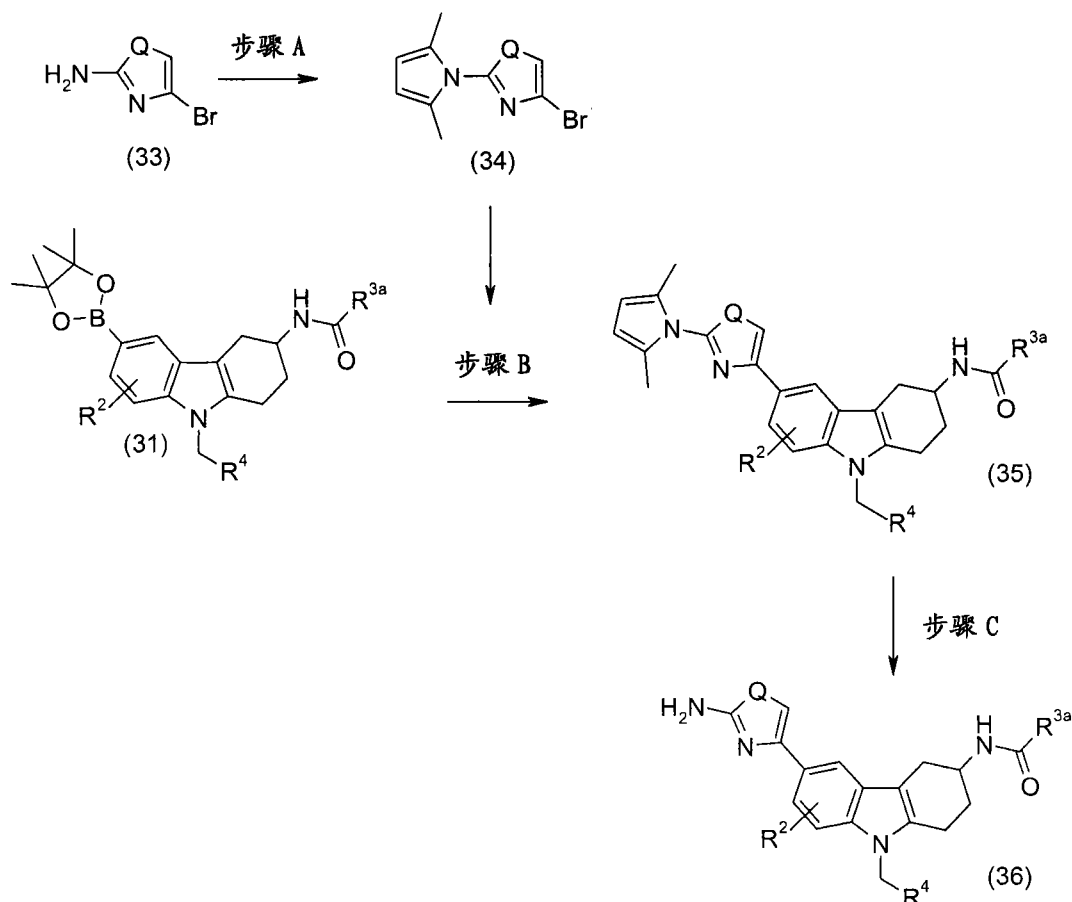
方案 X



在方案 X 的步骤 A 中，使例如如方案 II-IV 所述制备的式(30)的溴四氢吡啶与硼酸酯(boronate ester)如二(频哪醇)硼烷、膦配体如三环己基膦、钯催化剂如三(亚苄基丙酮)二钯和碱如醋酸钾反应。使用惰性溶剂如二甲基亚砜或二甲基甲酰胺并将反应物在氩或氮气下、在 50 至 120℃加热 4 至 48 小时。将反应物倾至水中并利用标准萃取技术分离。然后，产物可通过经中性氧化铝洗脱而纯化，得到式(31)的硼酸酯。

在方案 X 的步骤 B 中，利用 Suzuki 反应，使用钯催化剂如四(三苯基膦)钯(0)和碱如 2M 碳酸钾，将式(31)的硼酸酯与未取代或取代的卤代杂芳基(Hetero-X, 其中 X 代表卤素且 Hetero 代表未取代或取代的杂芳基)偶联。使用惰性溶剂如四氢呋喃、二噁烷、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮或乙二醇二甲醚，优选二噁烷。将反应物在氩或氮惰性气氛下于 50 至 120℃加热 4 至 48 小时。将反应物倾至水中并利用标准萃取技术分离。然后，产物可经硅胶色谱纯化，得到式(32)的杂环取代的四氢吡啶。

方案 XI

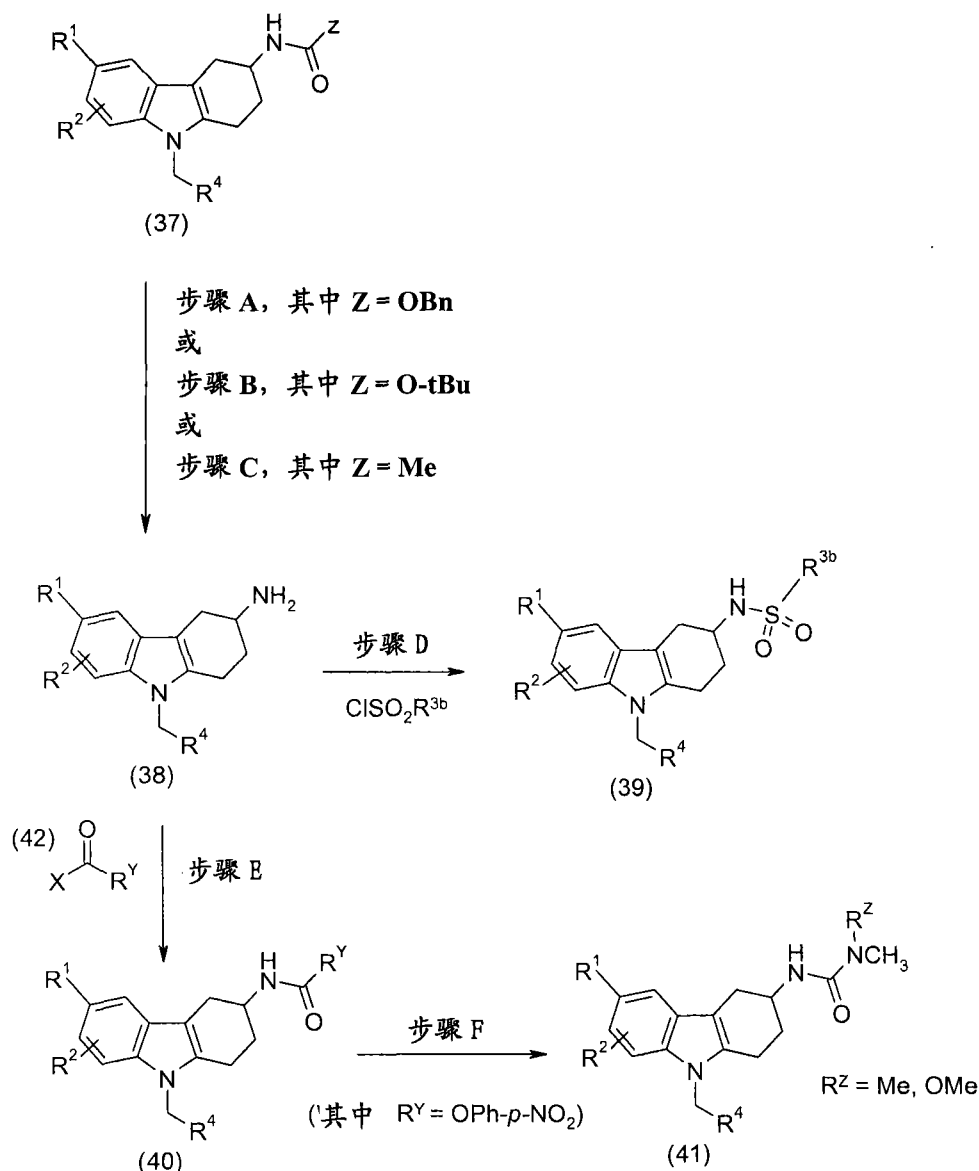


在方案 XI 的步骤 A 中,使其中 Q 代表 O、S、N 或 $\text{CH}=\text{CH}$ 的式(33)氨基卤代杂芳基与己烷-2,5-二酮以及碳酸钠和乙酸在惰性溶剂如苯中反应。按照类似于 Macor, J. E., Chenard, B. L., Post, R. J. J. Org. Chem.(1994)59, 7496-7498 所述工艺,将反应物用迪安-斯达克榻分水回流 4 至 48 小时。将反应物浓缩,然后产物可经硅胶色谱纯化,得到式(34)的氨基保护的杂芳基。

在方案 XI 的步骤 B 中,利用基本上如以上方案 X 的步骤 B 所述条件,将式(34)的保护的氨基杂芳基与式(31)的硼酸酯偶联,得到式(35)的杂芳基取代的四氢吡唑。用于该反应的优选的钯催化剂是二氯[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物并使用 2M 碳酸钠的二噁烷溶液。

在方案 XI 的步骤 C 中,将式(35)的保护的杂芳基脱保护,利用约十倍过量的盐酸羟胺、三乙胺和 1 摩尔氢氧化钠在回流乙醇中进行约 4 至 48 小时。利用标准萃取技术分离产物,得到式(36)的氨基杂芳基取代的四氢吡唑。

方案 XII



在方案 XII 的步骤 A 中，将其中 $Z = \text{OBn}$ 的式(37)的取代的四氢咔唑脱保护，得到式(38)的胺取代的四氢咔唑。除去羧基苄基(CBZ)的常用脱保护条件为本领域技术人员所熟知并可见于 T. W. Green 和 P. G. M. Wuts 在“有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)”，John Wiley & Sons, Inc., 1991, 335-338 中的文章中。优选的条件使用乙醇和四氢呋喃的溶剂混合物、室温、5%或 10%披钨碳、在正常大气压的氢气下。

在方案 XII 的步骤 B 中，将其中酰胺被保护为氨基甲酸叔丁基酯(BOC)($Z = \text{O-叔丁基}$)的式(37)的四氢咔唑脱保护，得到式(38)的胺取代的四

氢咔唑。除去 BOC 基团的常用脱保护条件为本领域技术人员所熟知并可见于 T. W. Green 和 P. G. M. Wuts 在“有机合成中的保护基团”, John Wiley & Sons, Inc., 1991, 328-330 中的文章中。优选的条件使用 4N 氯化氢的二噁烷溶液、在约 0℃至室温的温度进行约 10 分钟至 24 小时。产物可作为 HCl 盐经过滤分离。

在方案 XII 的步骤 C 中, 将其中 Z=Me 的式(37)的四氢咔唑水解为式(38)的氨基取代的四氢咔唑的马来酸盐。将酰胺用片状氢氧化钾在 2-甲氧基乙醇和水的混合物中处理并在 90℃加热至回流温度约 4 至 48 小时。在真空中除去溶剂并用水和有机溶剂萃取以分离产物。产物经马来酸重结晶而纯化, 得到式(38)化合物, 为马来酸盐。

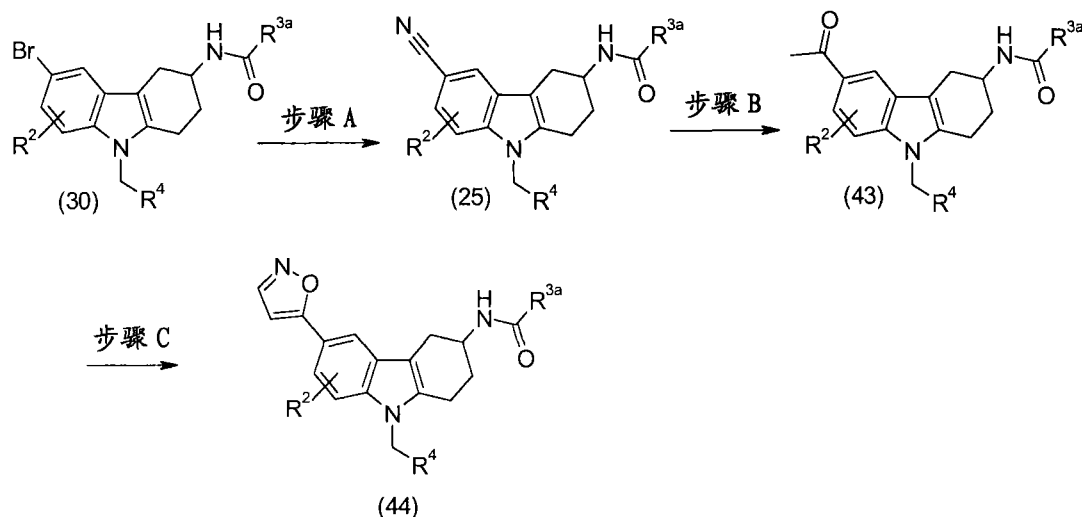
在方案 XII 的步骤 D 中, 将式(38)的四氢咔唑胺通过与磺酰卤或氨磺酰氯反应而磺酰化, 得到式(39)的磺酰胺。将游离胺或胺盐与过量的胺碱如三乙胺或二异丙基乙基胺合并于惰性溶剂如四氢呋喃、二氯乙烷或二氯甲烷中。将反应物在 0 至 40℃的温度搅拌 1 至 24 小时。产物经常规萃取技术分离并可经重结晶或经硅胶色谱纯化。

在方案 XII 的步骤 E 中, 将式(38)的四氢咔唑胺用结构(42)的化合物酰化(其中 X 代表卤素, R^Y 代表例如 R^{3a} 或 $O\text{-Ph-p-NO}_2$), 得到式(40)的酰胺。本领域技术人员公知, 存在极大数量的用羧酸酰化胺的方法。这类方法为本领域技术人员所熟知并可见于 R.C. Larock 在“Comprehensive Organic Transformations”, VCH Publishers, 1989, p. 972 – 976 的文章中。获得式(40)四氢咔唑的优选方法是用酰氯(X 代表例如 Cl)、氨基甲酰氯或氯甲酸酯、利用本领域技术人员熟知的条件进行酰化。将游离胺或胺盐与过量的有机胺碱如三乙胺或二异丙基乙基胺合并于惰性溶剂如四氢呋喃、二氯乙烷或二氯甲烷、N-甲基吡咯烷酮或 N,N-二甲基甲酰胺或其混合物中。将反应物在 0 至 40℃的温度搅拌 1 至 72 小时。产物经常规萃取技术分离并可经重结晶或经硅胶色谱纯化。

在方案 XII 的步骤 F 中, 使其中 R^Y 代表 $O\text{-Ph-p-NO}_2$ (对硝基苯氧基) 的式(39)的四氢咔唑胺与烷基胺或 N,O-二烷基羟胺反应, 得到式(41)的四氢咔唑脒。将氨基甲酸对硝基苯基酯与过量的有机胺如三乙胺或二异丙基

乙基胺合并于惰性非质子溶剂如四氢呋喃、二噁烷、N-甲基吡咯烷酮或N,N-二甲基甲酰胺中。优选的方法使用四氢呋喃和N,O-二甲基羟胺的甲基胺的盐酸盐在0至60℃进行约1至48小时。产物经常规萃取技术分离并可经重结晶和经硅胶色谱纯化。

方案 XIII



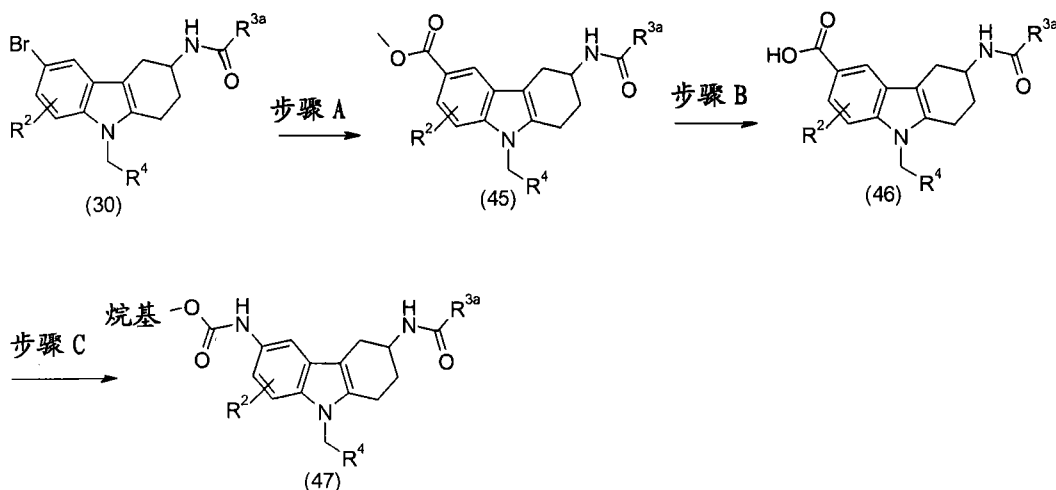
在方案 XIII 的步骤 A 中，将式(30)的溴四氢吡唑转化为式(25)的腈四氢吡唑。将溴化物用 1 至 5 当量的氰化铜(I)和 1 至 5 当量的碘化铜(I)在 70–150℃ 的温度、在惰性溶剂如 1-甲基-2-吡咯烷酮处理约 1 至 5 天。利用萃取技术以乙酸乙酯和水和乙二胺分离产物，除去铜盐。然后产物可经硅胶色谱纯化。

在方案 XIII 的步骤 B 中，将式(25)的腈四氢吡唑通过格氏反应、用甲基卤化镁转化为式(43)的乙酰基四氢吡唑。将腈优选用甲基溴化镁在惰性溶剂如乙醚和四氢呋喃中处理。优选的方法使用四氢呋喃、在 0 至 50℃ 的温度进行约 1 至 24 小时。将反应用醇如甲醇淬灭，除去固体，浓缩滤液。产物用回流的 1N 盐酸/四氢呋喃处理约 1 至 5 小时。加入水不混溶性有机溶剂如乙酸乙酯，弃去所得沉淀，留下产物。

在方案 XIII 的步骤 C 中，将式(43)的乙酰基四氢吡唑转化为式(44)的异噁唑取代的四氢吡唑。将乙酰基用二甲基甲酰胺缩二甲醇在 80 至 100℃ 的温度处理约 12 小时至 4 天。浓缩后，将中间体烯胺用盐酸羟胺在惰性溶剂如二噁烷或 THF 在室温至 50℃ 的温度处理约 30 分钟至 12 小时。加

入水，过滤收集式(44)的异噁唑。

方案 XIV



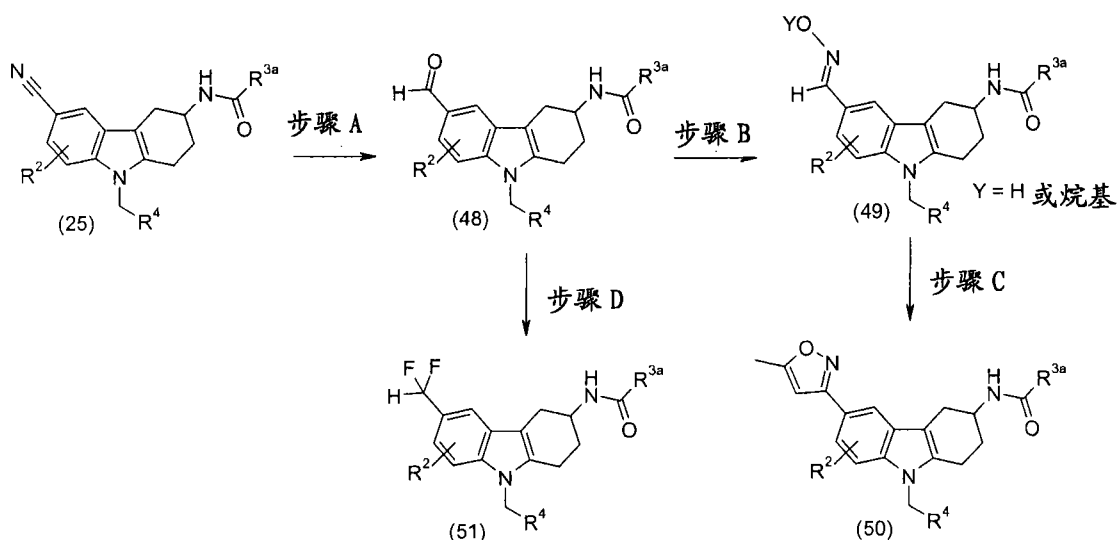
在方案 XIV 的步骤 A 中，将式(30)的溴四氢吡唑羧基化，得到式(45)的酯取代的四氢吡唑。将溴化物与醋酸盐如醋酸钠在醇溶剂如甲醇中、在钯催化剂存在下、在一氧化碳气氛下合并。优选的方法使用二氯[1,1'-二(二苯基-膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物、在 Parr 反应器上且反应容器盛有 55 psi 一氧化碳、在 50 至 100℃ 的温度进行约 4 至 48 小时。产物可经硅胶色谱直接分离。

在方案 XIV 的步骤 B 中，将式(45)的酯取代的四氢吡唑水解为式(46)的酸。本领域技术人员公知：酯水解是常规的有机转化且存在众多完成该反应的方法，如各种无机碱水溶液。甲基酯水解的具体方法可见于 T. W. Green 和 P. G. M. Nuts, “有机化学中的保护基团(Protective Groups in Organic Chemistry)” John Wiley & Sons, Inc., 第 2 版, 1991, p. 231 – 234。优选的方法使用过量的氢氧化锂、在水、质子溶剂如甲醇和惰性水混溶性有机溶剂如四氢呋喃的溶剂混合物中进行。反应在 0℃ 至溶剂回流温度进行约 1 至 48 小时。产物经常规萃取技术分离，如酸化继之以有机溶剂萃取。

在方案 XIV 的步骤 C 中，利用 Curtius 重排将式(46)的酸取代的四氢吡唑转化为式(47)的氨基甲酸酯。Curtius 重排为本领域技术人员所熟知且存在众多完成该转化的方案，如可见于 R.C. Larock 在“Comprehensive Organic Transformations”, VCH Publishers, 1989, p. 431-432 中的文章中。

优选的方法使用叠氮化物转移试剂如叠氮化磷酸二苯酯和有机胺碱如三乙胺在惰性芳族溶剂如苯或甲苯中进行。反应在 50℃ 至溶剂回流温度进行约 4 至 24 小时，以完成向异氰酸酯的重排。使异氰酸酯原位与醇如甲醇或乙醇反应，得到式(47)的化合物。分离产物并利用常规萃取技术和硅胶色谱纯化。

方案 XV



在方案 XV 的步骤 A 中，将式(25)的腈四氢吡唑还原为式(48)的甲酰基四氢吡唑。将腈用铝-镍催化剂在 90 至 95% 甲酸中、在室温至回流温度处理约 2 至 48 小时。加入质子溶剂如甲醇、继而过滤并浓缩滤液以分离产物。将残余物进一步通过常规萃取技术如用碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯纯化，得到式(48)的醛。

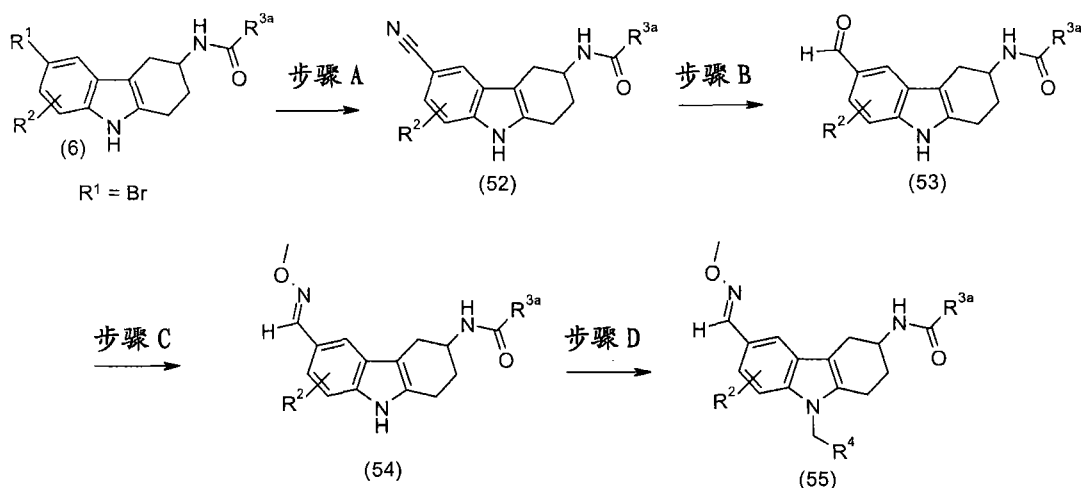
在方案 XV 的步骤 B 中，将式(48)的甲酰基四氢吡唑通过加入羟胺或烷氧基胺转化为式(49)的肟四氢吡唑。将醛用羟胺或甲氧基胺的盐酸盐在吡啶中、在 0 至 100℃ 处理约 2 至 48 小时。利用本领域技术人员已知的常规分离和萃取技术分离产物。

作为替代选择，步骤 B 在无机碱如氢氧化钠或氢氧化钾存在下完成。将式(48)的醛用羟胺或烷氧基胺和氢氧化钠在质子溶剂如含水甲醇或乙醇、优选含水乙醇中、在约室温至 50℃ 处理约 2 至 48 小时。产物经常规萃取技术分离并经硅胶纯化。

在方案 XV 的步骤 C 中, 将其中 $Y=H$ 的式(49)的脞氧化为脞氧化物, 然后与亲偶极炔如丙炔原位进行 1,3-偶极环加成, 得到式(50)的异噁唑四氢吡唑。本领域技术人员公知: 存在多种用于完成脞向脞氧化物转化的试剂。这类试剂包括氯、N-氯琥珀酰亚胺、N-溴琥珀酰亚胺、亚硝酰氯或次氯酸钠。优选的方法使用丙炔气体在溶剂如二氯甲烷中的溶液, 例如次氯酸钠或漂白粉溶液。反应优选在密闭试管中于 -30 至 50°C 、优选 23°C 进行约 1 至 48 小时。产物可通过常规技术如萃取和硅胶色谱分离和纯化。

在方案 XV 的步骤 D 中, 将式(48)的甲酰基四氢吡唑经由脱氧-氟化作用、利用亲核氟化试剂转化为式(51)的二氟甲基四氢吡唑。本领域技术人员公知: 二烷基氨基三氟化硫试剂如二乙基氨基三氟化硫(DAST)或[二(2-甲氧基乙基)氨基]三氟化硫(Deoxofluor)常规用于将氟引入有机分子中。优选的条件使用 5 至 25 当量的 Deoxofluor、在非质子卤化溶剂如二氯乙烷、但优选二氯甲烷中、在 0 至 80°C 的温度进行 1 至 48 小时。产物可通过常规技术如无机碱中和并萃取、继而硅胶色谱分离和纯化。

方案 XVI



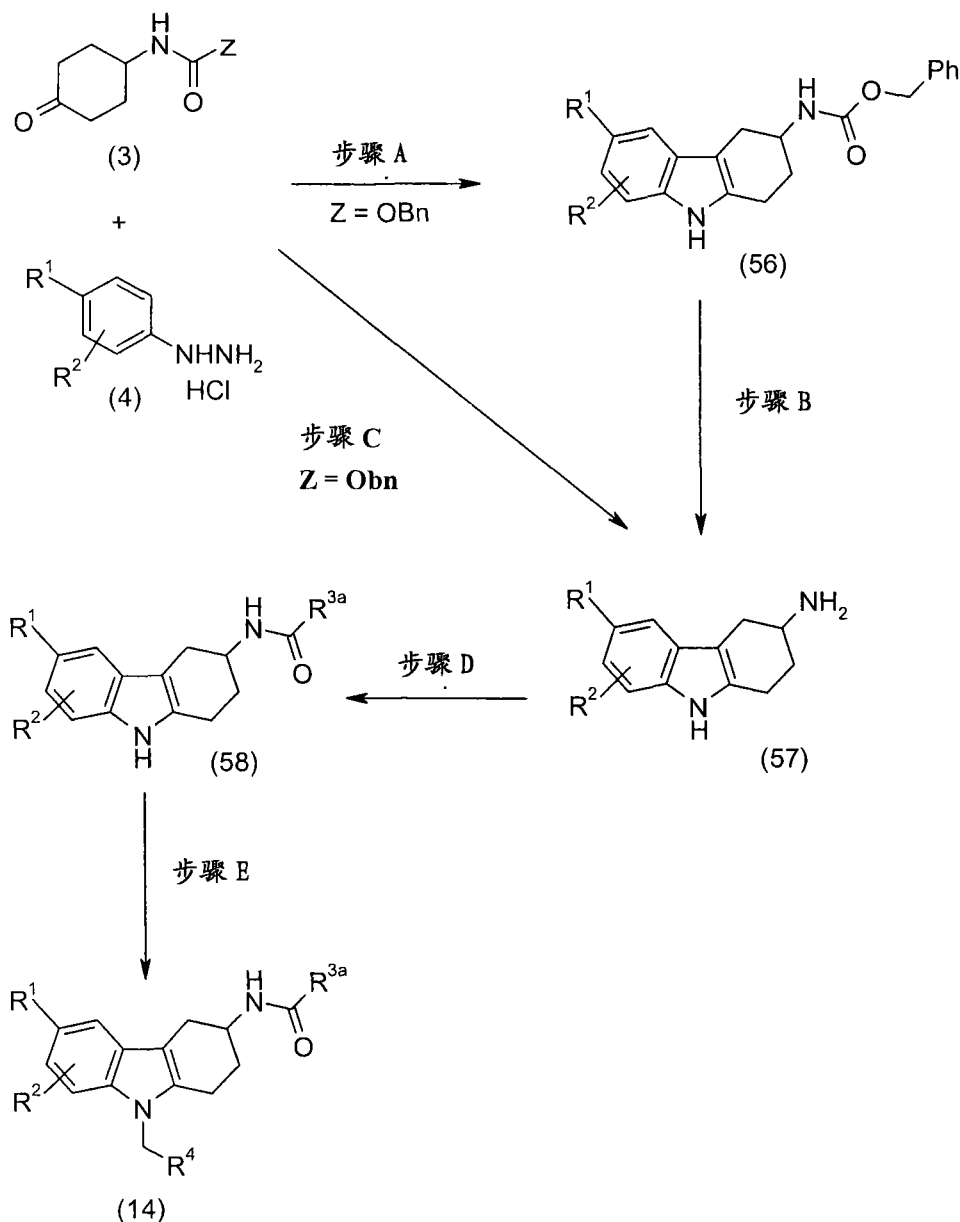
在方案 XVI 的步骤 B 中, 利用基本上如方案 XV 的步骤 A 所述的条件下, 将式(52)的脞还原为式(53)的甲酰基四氢吡唑。

在方案 XVI 的步骤 C 中, 利用基本上如方案 XV 的步骤 A 所述的条件下, 将式(53)的甲酰基四氢吡唑转化为式(54)的肟基四氢吡唑。

在方案 XVI 的步骤 C 中, 利用基本上如方案 XV 的步骤 B 所述条件、通过添加甲氧基胺将式(53)的甲酰基四氢吡唑转化, 得到式(54)的甲肼四氢吡唑。

在方案 XVI 的步骤 D 中, 利用如方案 III 所述制备的烷基化剂并利用基本上如方案 IV 的步骤 A 所述的烷基化条件或者作为替代选择利用如方案 IV 的步骤 B 所述的 Mitsunobu 条件, 将式(54)的甲肼四氢吡唑烷基化, 得到式(55)的四氢吡唑。

方案 XVII



方案 XVII 描述了其中 Fisher-吡啶反应在胺官能团具有保护基时进行

的合成法,使合成顺序具有多样性。

在方案 XVII 的步骤 A 中,使式(4)的苯胍盐(例如盐酸盐)与其中 $Z=OBn$ 的式(3)的环酮进行 Fischer 吲哚反应,得到式(5)的四氢吡唑。使胍和酮在乙酸中反应,并在约 60 至 110℃加热约 4 至 48 小时。在减压下除去乙酸并在惰性溶剂、优选二氯甲烷中研磨以分离产物。过滤后,浓缩滤液,所得物质利用标准技术如重结晶或硅胶色谱纯化。

在方案 XVII 的步骤 B 中,利用基本上如方案 XII 的步骤 A 所述条件,将式(56)的氨基甲酸苄基酯四氢吡唑脱保护,得到式(57)的胺四氢吡唑。

作为替代选择,在方案 XVII 的步骤 C 中,直接由式(4)的取代苯胍与其中 $Z=O$ -叔丁基的式(3)的酮之间的 Fisher-吲哚反应,获得式(57)的胺四氢吡唑。在酸性反应条件下裂除叔丁氧羰基(BOC)保护基。优选的方法使用 1 体积的浓盐酸和 2 体积的水在 50℃至溶剂回流温度进行约 4 至 48 小时。产物可经冷却反应物并收集沉淀而分离。用无机碱水溶液如碳酸钾或碳酸钠洗涤固体沉淀,然后相继与氯仿、乙醇、然后氯仿共沸。

在又一方法中,应用 BOC 保护基,使其中 $Z=O$ -叔丁基的式(3)的酮与式(5)的碘苯胺反应,如前方案 II 的步骤 B 所述。然后在随后反应中除去 BOC 基团,如前方案 XII 的步骤 B 所述。

在方案 XVII 的步骤 D 中,基本上如方案 XII 的步骤 E 所述、用酰氯、氨基甲酰氯或氯甲酸酯、利用本领域技术人员熟知的、使得在相对吲哚氮更具亲核性的胺上进行选择性反应的条件,将式(57)的胺四氢吡唑酰化。优选的条件使用惰性溶剂如二甲基甲酰胺或 DMSO 和有机碱如二异丙基乙基胺或三乙胺,将反应物在 0 至 50℃的温度加热 5 分钟至 1 小时。

在方案 XVII 的步骤 E 中,将式(58)的四氢吡唑用方案 IV 的步骤 A 或 B 中所述的烷基化剂烷基化,得到式(14)的四氢吡唑。

生物活性的测定

为证实本发明化合物对雄激素受体具有亲和性并由此具有调节雄激素受体活性的能力,首先进行了核激素受体结合试验。用于结合试验的所有配体、放射性配体、溶剂和试剂易于由商业来源获得,或可由本领域普通

技术人员容易地合成。

类固醇激素核受体结合试验:

使用过量表达人 GR (糖皮质激素受体)、AR (雄激素受体)、MR (盐皮质激素受体)或 PR (孕酮受体)的 293 细胞的细胞裂解物进行竞争性结合试验,以测定供试化合物的 K_i 值。简言之,竞争性结合试验在缓冲液中进行,所述缓冲液含有 20mM Hepes, pH 7.6、0.2 mM EDTA、75 mM NaCl、1.5 mM $MgCl_2$ 、20%甘油、20mM 钼酸钠、0.2 mM DTT、20 μ g/ml 抑酶肽和 20 μ g/ml 亮抑酶肽,所述试验使用 0.3 nM 3H -地塞米松进行 GR 结合、0.36 nM 3H -甲基三烯炔诺酮进行 AR 结合、0.25 nM 3H -醛固酮进行 MR 结合或 0.29 nM 3H -甲基三烯炔诺酮进行 PR 结合,每孔 20 μ g 293-GR 裂解物、22 μ g 293-AR 裂解物、20 μ g 293-MR 裂解物或 40 μ g 293-PR 裂解物。加入约 0.01nM 至 10 μ M 不同浓度的竞争性化合物。非特异性结合在以下物质存在下测定:对于 GR 结合为 500 nM 地塞米松,对于 MR 结合为 500 nM 醛固酮,或对于 AR 和 PR 结合为 500 nM 甲基三烯炔诺酮。将结合反应物(140 μ l)在 4°C 温育过夜,然后向每个反应液加入 70 μ l 冷炭-葡聚糖缓冲液(每 50mL 试验缓冲液含有 0.75g 碳和 0.25g 葡聚糖)。将各板在定轨振荡器上于 4°C 混合 8 分钟。然后将板于 3,000 rpm、4°C 离心 10 分钟。将混合物的 120 μ l 等分试样转移至另一 96-孔板并向各孔加入 175 μ l Wallac Optiphase “Hisafe 3”闪烁液。将各板密封,在定轨振荡器上剧烈振荡。孵育 2 小时后,在 Wallac Microbeta 计数器上读取各板。数据用于计算 IC₅₀ 和 10 μ M 时的%抑制。通过饱和结合测定就以下各物质而言的 K_d : 对于 GR 结合的 3H -地塞米松、对于 AR 结合的 3H -甲基三烯炔诺酮、对于 MR 结合的 3H -醛固酮或对于 PR 结合的 3H -甲基三烯炔诺酮。利用 Cheng-Prusoff 方程将供试化合物的 IC₅₀ 值转化为 K_i ,通过饱和结合试验测定 K_d 。

类似于以上所述那些类固醇激素核受体的结合试验方案可容易地由本领域普通技术人员设计。本发明代表性化合物在 AR 结合试验中的 $K_i \leq 5 \mu$ M。此外,本发明示例性化合物在 AR 结合试验中的 $K_i \leq 1.5 \mu$ M。更具

体而言,本发明优选化合物在 AR 结合试验中的 $K_i \leq 1 \mu\text{M}$ 。甚至更具体而言,本发明更优选的化合物在 AR 结合试验中的 $K_i \leq 500 \text{ nM}$, 仍然更具体而言,本发明尤其优选的化合物在 AR 结合试验中的 $K_i \leq 100 \text{ nM}$ 。表 I (见下)提供本发明实例化合物代表性样品的 AR 结合数据。此外,本发明最特别优选的化合物以相对于其他类固醇激素受体(MR、GR 和 PR)更高的亲和性选择性地结合于雄激素受体。

为证实本发明化合物调节雄激素受体活性(即激动、部分激动、部分拮抗或拮抗)的能力,进行了生物学试验,其检测用核受体蛋白和激素响应元件-报道基因构建体瞬时转染的细胞中目标基因表达的调节。在功能性试验中应用的溶剂、试剂和配体易于由商业途径获得,或可由本领域普通技术人员合成。

类固醇激素核受体调节的功能性试验:

将人胚胎肾 hEK293 细胞用 FuGENE™共转染。简言之,将含有两个拷贝 probasin ARE (雄激素响应元件 5'GGTTCTTGGAGTACT³')(SEQ ID NO: 1)和荧光素酶报道基因 cDNA 上游 TK 启动子的报道基因质粒用组成型表达人雄激素受体(AR)、使用病毒 CMV 启动子的制粒转染。将含有两个拷贝 GRE (糖皮质激素响应元件 5'TGTACAGGATGTTCT³')(SEQ ID NO: 2)和荧光素酶报道基因 cDNA 上游 TK 启动子的报道基因质粒用组成型表达人糖皮质激素受体(GR)、人盐皮质激素受体(MR)或人孕酮受体(PR)、使用病毒 CMV 启动子的制粒转染。使细胞在 T150 cm² 烧瓶中含有 5%经炭吸附胎牛血清(FBS)的 DMEM 培养基中转染。孵育过夜后,将经转染的细胞用胰蛋白酶消化,接种于 96 孔皿中含 5%炭吸附 FBS 的 DMEM 培养基中,孵育 4 小时,然后暴露于约 0.01nM 至 10 μM 各种浓度的供试化合物。在拮抗剂试验中,向介质加入各种受体的低浓度激动剂(对于 GR 为 0.25nM 地塞米松,对于 AR 为 0.3 nM 甲基三烯炔诺酮,对于 PR 为 0.05nM 普美孕酮,对于 MR 为 0.05nM 醛固酮)。与化合物孵育 24 小时后,裂解细胞并测定荧光素酶活性。

将数据代入四参数对数曲线拟合,以确定 EC₅₀ 值。相对于用以下参

考激动剂获得的最大刺激确定功效百分比(具有饱和最大响应的化合物)或最大刺激百分比(具有最大响应、不饱和的化合物): 对于 AR 试验为 100nM 甲基三烯炔诺酮, 对于 PR 试验为 30nM 普美孕酮, 对于 MR 试验为 30nM 醛固酮, 对于 GR 试验为 100nM 地塞米松。使用拮抗剂模式试验可类似地确定 IC₅₀ 值。在拮抗剂模式中, 通过比较在低浓度激动剂(对于 GR 为 0.25nM 地塞米松, 对于 AR 为 0.3 nM 甲基三烯炔诺酮, 对于 PR 为 0.05nM 普美孕酮, 对于 MR 为 0.05nM 醛固酮)存在下供试化合物活性与供试化合物不存在时由相同低浓度的激动剂产生的响应, 确定抑制百分比。

C2C12 AR/ARE 报道基因试验:

作为肌肉组织中激动剂活性的指示, 进行了 C2C12 AR/ARE 报道基因试验。简言之, 将小鼠成肌细胞 C2C12 细胞用 FuGENE™共转染。将含有 GRE/ARE (糖皮质激素响应元件/雄激素响应元件 5'TGTACAGGATGTTCT³)(SEQ ID NO: 3))和荧光素酶报道基因 cDNA 上游 TK 启动子的报道基因质粒用组成型表达人雄激素受体(AR)、使用病毒 CMV 启动子的质粒转染。使细胞在 T150 cm² 烧瓶中含有 4%或 10%胎牛血清(FBS)的 DMEM 培养基中转染。孵育 5 小时后, 将经转染的细胞用胰蛋白酶消化, 接种于 96 孔皿中含 10%炭吸附 FBS 的 DMEM 培养基中, 孵育 2 小时, 然后暴露于约 0.01nM 至 10μM 各种浓度的供试化合物。与化合物孵育 48 小时后, 将细胞裂解并利用标准技术测定荧光素酶活性。将数据代入 4 参数对数方程, 以确定 EC₅₀ 值。相对于用 10nM 甲基三烯炔诺酮获得的最大刺激确定功效%。

类似于以上所述核激素受体调节的功能性试验可容易地由本领域普通技术人员设计。表 1(见下)提供本发明实例化合物的代表性样品在 C2C12 AR/ARE 报道基因试验中的 EC₅₀ 平均值和功效数据。

功效和选择性的体内小鼠模型:

按照批准的方案(Taconic, NY)将雄性 ICR 小鼠(8 周龄)去势并使其萎缩 8 周。还准备了年龄匹配的假手术小鼠(假手术小鼠是暴露于与去势动物

相同的手术操作但其精巢未摘除的动物)。将动物供养于反向 12 小时明/暗循环(黑暗 10: 00/22: 00)的温控房间中(24℃), 水和食物随意获取。

为了证实体内功效, 将本发明化合物每日通过管饲或皮下注射施用于去势的十六周龄小鼠(体重约 48-50g)。利用常规溶媒将供试化合物施用于动物。例如, 对于口服给药, 可以使用含 1%羧甲基纤维素钠(CMC)+ 0.25% Tween 80 的无菌 H₂O 用于口服制剂, 6% 乙醇(EtOH)+ 94% cyclodextrane (CDX)可用于皮下注射。用 Testosteron Enanthate (TE)(10mg/kg/d)处理的去势小鼠用作治疗阳性对照, 而仅用溶媒处理的去势小鼠用作治疗阴性对照。此外, 仅用溶媒处理的假手术小鼠用作手术方法的对照。

在两周时间段内, 用例如 0.3、1、3、10 或 30mg/kg/天的本发明化合物经口服或经皮下对试验动物给药。两周治疗后, 作为活性指示, 确定试验组的提肌湿重, 并与去势、仅溶媒对照组的重量比较。然后如下计算功效百分比:

$$(\text{治疗组的湿重}/\text{对照组的湿重}) \times 100$$

作为组织选择活性的指示, 类似地比较试验动物精囊的湿重与去势、仅溶媒组的精囊重量。此外, 药物治疗组前列腺的湿重与由去势、仅溶媒组摘除的前列腺湿重的比值也可用作组织选择性活性的指示。

表 II (见下)提供本发明实例化合物选择样品的功效百分比数据。类似于以上所述功效和选择性动物模型可容易地由本领域普通技术人员设计并实施, 例如 Eisenberg and Gilbert, *J Pharmacol Exp Ther.* 1950, 99(1), 38-44 提供了备选的大鼠模型可用于显示体内功效。

与骨丢失相关障碍的体内模型:

为证实本发明化合物具有治疗与骨丢失相关障碍如骨质疏松或骨量减少的能力, 可以应用本领域熟知的动物模型。这类模型的实例在 Y. L. Ma 等人, *Japanese Journal of Bone and Mineral Metabolism* 23 (Suppl.): 62-68 (2005); Y.L. Ma 等人, *Endocrinology* 144: 2008-2015 (2003); 和 K. Hanada 等人, *Biol. Pharm. Bull.* 26(11): 1563-1569 (2003)中提供。本领域普通技术

人员将领会：以上参考文献中所述的动物模型方案可容易地调整以与本发明的化合物和方法联合使用。

以下制备和实施例进一步阐释本发明并代表了式 I 化合物、包括任意新化合物的典型合成法，如以上概括所述。试剂和原料易于为本领域普通技术人员获得或可容易地合成。在化合物的合成没有明确示出的情况下，则提供描述化合物合成工艺的在先实施例或代表性方案的指示。应该理解：制备和实施例以示例而非限制方式示出，本领域普通技术人员可进行各种改变。

质子核磁共振(^1H NMR)光谱用 Bruker Avance 300 MHz 或 Varian 400 MHz 光谱仪收集。化学位移值以相对于内标 TMS 的百万分之一(ppm)份 δ 值报告(bs = 宽单峰；s = 单峰；d = 双峰；t = 三重峰；q = 五重峰)。熔点于 MelTemp II, model 1001 或 Mettler Toledo FP62 熔点仪上测定且未经校正。所有产物均为 R 和 S 立体异构体的外消旋混合物，除非另外指出。

HPLC 分析利用以下方法进行：Agilent Zorbax SB-C18, 5 μm 柱(4.6 $\times$ 250 mm)。方法 A：洗脱系统由乙腈：0.03M 磷酸盐缓冲液(80：20)的 10 分钟的恒溶剂洗脱组成。流速为 1.5mL/min。UV 检测在 220nm 进行。方法 B：洗脱系统由乙腈：0.03M 磷酸盐缓冲液(60：40)的 10 分钟恒溶剂洗脱组成。流速为 1.5mL/min。紫外检测在 220nm 进行。如果没有另外指出，HPLC 分析使用方法 A 进行。

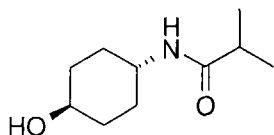
质谱分析用以下之一进行：1)ThermoFinnigen aQa，利用电喷雾离子化(ESI)；2)Applied Biosystems API150EX 质谱仪，利用大气压化学离子化(APCI)；3)Micromass ZMD，装备有 Waters 自动进样器并使用电喷雾离子化(ES)；4)LCMS-APCI 分析在 Hewlett Packard LC/MSD 上使用 Agilent Eclipse Zorbax SDB-C8, 5.0 μm 柱(4.6 $\times$ 150 mm)进行，流速为 0.5mL/min。紫外检测在 254nm 进行。利用以下方法之一。方法 C：70：30 甲醇/10mM 醋酸铵缓冲液(pH 5.5)的 10 分钟恒溶剂洗脱。方法 D：80：20 甲醇/10mM 醋酸铵缓冲液(pH 5.5)的 10 分钟恒溶剂洗脱。方法 E：梯度洗脱，始于 80：20 甲醇/1mM 醋酸铵缓冲液(pH 6.0)达 1 分钟，历经 2 分钟以均一梯度调整溶剂组成至 100% 甲醇，然后保持 100% 甲醇达 7 分钟；或 5)Agilent

1100 系列 LCMSD, 大气压电喷雾(APES), 使用以下方法: Waters Exterra C18, 3.5 μm 柱 (2.1 $\times$ 50 mm)。洗脱系统由溶剂 A=0.2% 甲酸铵水溶液, B=含甲酸铵的 50% 甲醇/乙腈溶液组成。洗脱系统为梯度洗脱, 始于 5% B 达 1 分钟, 历经 6 分钟以均一梯度调整溶剂组成至 100% B, 然后保持 100% B 达 1 分钟。流速为 1.0mL/min。紫外检测在 214nm 进行。

制备和实施例

制备 1

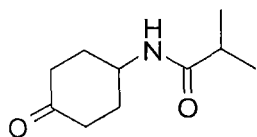
N-(4-羟基环己基)异丁酰胺



在机械搅拌的 12 升烧瓶中, 历经 3 小时向含反-4-氨基环己醇(210.0g, 1.82mol)和三乙胺(279mL, 2.01mol)的四氢呋喃(4500mL)中滴加异丁酸酐(317.3g, 2.01mol)。在 23 -30 $^{\circ}\text{C}$ 、氮气下搅拌 18 小时。用水(4500mL)稀释并用乙醚(2 $\times$ 2000mL)洗涤以除去副产物。加入氯化钠(700g), 用 CH_2Cl_2 (5000mL)洗涤以萃取出产物。除去有机部分, 过滤水相, 收集沉淀的固体。将滤液加至水中, 用另外的 CH_2Cl_2 (2 $\times$ 2500mL)萃取。干燥有机部分(Na_2SO_4)、过滤、在真空中浓缩, 与所收集的沉淀合并, 得到 219.5g 白色固体(65%)。MS (ES): m/z 186 ($M+1$); ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 5.23 (br s, 1H, NH), 3.75 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.27 (七重峰, 1H), 2.00 (m, 5H), 1.40 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.07 (d, 6H)。

制备 2

N-(4-氧代环己基)异丁酰胺

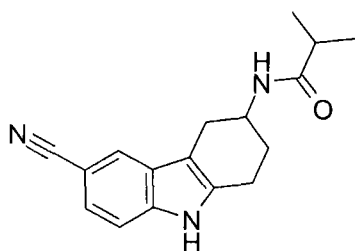


将氯铬酸吡啶鎓(561.6g, 2.61mol)加至含 N-(4-羟基环己基)异丁酰胺(321.8g, 1.74mol)的 CH_2Cl_2 (8000mL)并在氮气下机械搅拌 24 小时。加入硅

胶(2000g)、搅拌、通过二氧化硅垫过滤(6000g)。用 CH_2Cl_2 、继而用 75-100% EtOAc/己烷洗脱, 得到 210g 淡棕色固体(66%)。MS (ES): m/z 184 ($M+1$); ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 5.54 (br s, NH), 4.27 (七重峰, 1H), 2.20-2.60 (m, 7H), 1.78 (m, 2H), 1.15 (d, 6H)。

制备 3

N-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)异丁酰胺

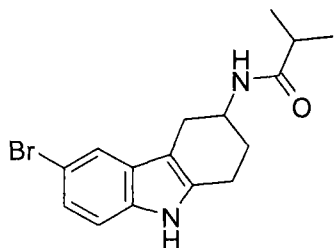


方法 1: 将 p-氰基苯基盐酸胍(38.00g, 224mmol)和 N-(4-氧代-环己基)异丁酰胺(41.06g, 224mmol)合并于无水乙醇(500mL)中并在 70 – 85°C、氮气下搅拌 48–64 小时。在真空中浓缩并在 CH_2Cl_2 /i-PrOH 和水之间分配。干燥有机部分(Na_2SO_4)、过滤并蒸发, 得到 55.7g (88%)黄色固体。MS (ES): m/z 282 ($M+1$)。作为替代选择, 标题化合物可以如下所述制备:

方法 2: 将 4-氰基苯基盐酸胍(51.95g, 306.3mmol)和 N-(4-氧代-环己基)-异丁酰胺(56.13g, 306.3mmol)合并在水(100mL)和浓盐酸(140mL)中。在 90 °C 剧烈搅拌粘稠悬液 5.5 小时。使其冷却至室温, 然后冷却至 5°C, 继续搅拌 30 分钟。过滤, 在 45°C、中央低真空(house vacuum)干燥 18 小时。将所得固体粉末悬浮于水/THF (200mL/100mL)并用 1N NaOH (10mL)调至碱性。搅拌 2 小时, 过滤, 用水随意洗涤。在中央低真空、45°C 干燥 3 天, 得到 71.97g (83%)淡棕色粉末。MS (ES): m/z 282 ($M+1$), 280 ($M-1$); ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 11.39 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.42 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.37 (dd, 1H, $J=8.4, 1.3\text{Hz}$), 4.06 (m, 1H), 2.96 (dd, 1H, $J=15.4, 5.3\text{Hz}$), 2.83 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.04 (d, 3H, $J=2.2\text{Hz}$), 1.02 (d, 3H, $J=1.8\text{Hz}$)。

制备 4

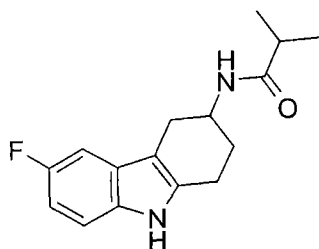
(N-(9-苄基-6-溴-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)异丁酰胺



将 p-溴苄基盐酸胍(10.0g, 44.7mmol)和 N-(4-氧代-环己基)异丁酰胺(8.20g, 44.7mmol)合并并在饱和 HCl 乙醇溶液(180mL)中并在回流、氮气下加热 18 小时。在真空中浓缩除去约 1/2 EtOH, 然后用水(300mL)洗脱。收集所得固体, 淤浆于 EtOAc 并再次收集, 得到 11.5g (77%)米色固体。MS (ES): 335 (M+1), 337 (M+H+2)。¹H NMR(DMSO-d₆): δ10.93 (s, 1H, NH), 7.80 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.48 (s, 1H), 7.19 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.07 (d, 1H, J=8.4Hz), 4.00 (m, 1H), 2.86 (dd, 1H, J=15.2, 5.1Hz), 2.77 (m, 2H), 2.46-2.32 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 0.99 (d, 6H, J=6.6Hz)。

制备 4a

N-(6-氟-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)异丁酰胺

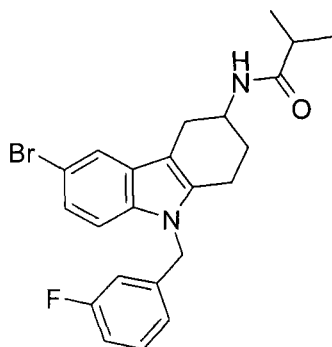


将 p-氟苄基盐酸胍(5.00g, 30.7mmol)和 N-(4-氧代-环己基)异丁酰胺(5.64g, 30.7mmol)合并并在 HCl 的乙醇溶液 (125mL)中并在回流、氮气下加热 18 小时。在真空中浓缩反应物, 除去大部分 EtOH, 用水稀释并用 EtOAc 萃取。用水和盐水洗涤 EtOAc 萃取液, 经 Na₂SO₄干燥, 蒸发, 得到 7.1g (56%)米色固体。MS (ES): m/z 275 (M+1); ¹H NMR(DMSO-d₆): δ10.79 (s, 1H, NH), 7.81 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.19 (dd, 1H, J=8.6, 4.6Hz), 7.07 (d, 1H, J=10.1Hz), 6.79 (dt, 1H, J=8.9, 1.8Hz), 4.00 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H, J=15.0, 5.3Hz), 2.76 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 0.99 (d, 6H,

J=6.6Hz)。

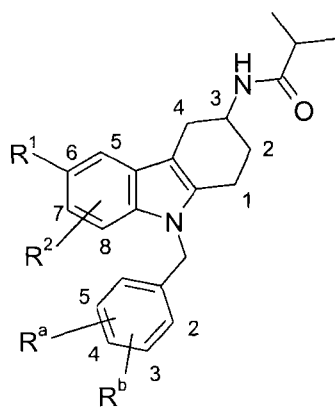
实施例 1

N-(9-苄基-6-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺



将 N-(6-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺(0.25g, 0.75mmol)加至氢氧化钠(0.036g, 0.90mmol 60%矿物油分散体)在 DMF (3mL)中的悬液, 搅拌 15 分钟。加入 3-氟苄基溴(0.10mL, 0.90mmol)并搅拌 18 - 72 小时。用水稀释, 过滤收集沉淀。通过硅胶色谱纯化, 用 20-100% EtOAc/己烷梯度洗脱, 得到 0.23g 白色固体(71%)。MS (ES): m/z 443 (M+1), 445 (M+H+2); HPLC: R_t =3.71 min (97.1%); m.p.=177-179°C。

使用适合的四氢咔唑衍生物、基本上如上制备 3、4 或 4a 中所述, 用适合的苄基卤化物烷基化四氢咔唑、基本上如实施例 1 所述制备下表中实施例 2 - 60。



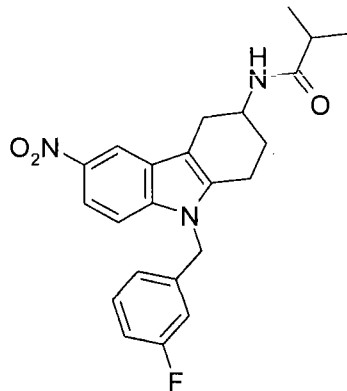
Ex	R ¹	R ²	R ^a	R ^b	MS (ES)m/z	HPLC (R _t , %)	MP °C
2	H	H	H	H	347 (M+1)	2.87 min, (100%)	191-193
3	H	H	3-F	H	365 (M+1)	2.82 min, (100%)	170-172
4	6-F	H	2-F	H	383 (M+1)	2.86 min, (99.6%)	156-158
5	6-F	H	2-Cl	H	399 (M+1)	3.69 min, (100%)	155-157

6	6-F	H	2-OMe	H	395 (M+1)	3.15 min, (95.6%)	196-198
7	6-F	H	2-CN	H	390 (M+1)	2.48 min, (100%)	164-167
8	6-F	H	3-F	H	383 (M+1)	2.81 min, (100%)	181-184
9	6-F	H	3-Cl	H	399 (M+1)	3.32 min, (99.4%)	177-179
10	6-F	H	3-OMe	H	395 (M+1)	2.77 min, (98.3%)	191-193
11	6-F	H	3-CN	H	390 (M+1)	2.39 min, (97.3%)	184-186
12	6-F	H	4-F	H	383 (M+1)	2.81 min, (100%)	166-168
13	6-F	H	4-Cl	H	399 (M+1)	3.38 min, (99.9%)	188-190
14	6-F	H	4-CN	H	390 (M+1)	2.37 min, (85.6%)	181-184
15	6-F	H	4-OMe	H	395 (M+1)	2.76 min, (98.4%)	178-181
16	6-Cl	H	H	H	381 (M+1)	3.53 min, (99.7%)	174-176
17	6-Cl	H	2-F	H	399 (M+1)	3.62 min, (99.0%)	190-193
18	6-Cl	H	2-Cl	H	415 (M+1)	4.73 min, (100%)	197-199
19	6-Cl	H	2-OMe	H	411 (M+1)	3.94 min, (99.5%)	141-149
20	6-Cl	H	2-CN	H	405 (M+1)	2.96 min, (100%)	238-240
21	6-Cl	H	3-F	H	399 (M+1)	2.86 min, (99.3%)	187-189
22	6-Cl	H	3-Cl	H	415 (M+1)	4.17 min, (100%)	187-189
23	6-Cl	H	3-OMe	H	411 (M+1)	2.82 min, (99.5%)	178-181
24	6-Cl	H	3-CN	H	406 (M+1)	2.79 min, (97.3%)	225-228 d
25	6-Cl	H	4-F	H	399 (M+1)	3.42 min, (100%)	175-178
26	6-Cl	H	4-Cl	H	415 (M+1)	4.25 min, (98.6%)	176-178
27	6-Cl	H	4-OMe	H	411 (M+1)	3.33 min, (100%)	182-184
28	6-Cl	H	4-CN	H	406 (M+1)	2.77 min, (100%)	158-162 compactio n at 141
29	6-Cl	H	3-F	5-F	417 (M+1)	3.64 min, (100%)	207-210
30	6-Br	H	H	H	425 (M+H), 427 (M+H+2)	3.82 min, (100%)	173-177
31	6-Br	H	2-F	H	443 (M+H), 445 (M+H+2)	3.93 min, (100%)	194-197
32	6-Br	H	2-Cl	H	459 (M+1), 461 (M+1+2)	5.22 min, (96.5%)	196-198
33	6-Br	H	2-CN	H	450 (M+1), 452 (M+1+2)	3.18 min, (100%)	240-241.5
34	6-Br	H	2-OMe	H	455 (M+1), 457 (M+1+2)	4.32 min, (100%)	108-111
35	6-Br	H	3-F	H	443 (M+1), 445 (M+1+2)	3.71 min, (97.1%)	177-179
36	6-Br	H	3-Cl	H	459 (M+1), 461 (M+1+2)	4.55 min, (100%)	186-188
37	6-Br	H	3-OMe	H	455 (M+1), 457 (M+1+2)	3.66 min, (100%)	176-180
38	6-Br	H	3-CN	H	450 (M+1), 452 (M+1+2)	2.99 min, (98.3%)	228-230
39	6-Br	H	4-F	H	443 (M+1), 445 (M+1+2)	3.69 min, (100%)	165-170
40	6-Br	H	4-Cl	H	459 (M+1), 461 (M+1+2)	4.65 min, (98.9%)	142-149
41	6-Br	H	4-OMe	H	455 (M+1)457 (M+1+2)	3.64 min, (100%)	120-125
42	6-CH3	H	H	H	361 (M+1)	2.94 min, (98.6%)	197-199
43	6-CH3	H	2-F	H	379 (M+1)	3.00 min, (95.4%)	174-176
44	6-CH3	H	2-Cl	H	395 (M+1), 397 (M+1+2)	3.79 min, (99.4%)	192-194
45	6-CH3	H	2-OMe	H	390 (M+1)	3.18 min, (98.4%)	178-180
46	6-CH3	H	2-CN	H	386 (M+1)	2.96 min, (100%)	218-220

47	6-CH ₃	H	3-F	H	379 (M+1)	2.87 min, (98.5%)	215-217
48	6-CH ₃	H	3-Cl	H	395 (M+1)	3.35 min, (99.3%)	190-192
49	6-CH ₃	H	3-OMe	H	390 (M+1)	2.82 min, (99.3%)	197-199
50	6-CH ₃	H	3-CN	H	386 (M+1)	2.44 min, (100%)	209-211
51	6-CN	H	3-F	H	390 (M+1)	2.41 min, (100%)	195-199
52	6-CO ₂ Et	H	3-F	H	437 (M+1)	2.83 min, (100%)	226-228
53	6-SO ₂ Me	H	3-F	H	443 (M+1)	1.95 min, (100%)	205-207
54	6-OCF ₃	H	3-F	H	449 (M+1)	2.94 min, (100%)	160-162
55	6-CF ₃	H	3-F	H	433 (M+1)	3.49 min, (100%)	131-138
56	H	7-Cl	3-F	H	399 (M+1), 401 (M+1+2)	3.46 min, (99.6%)	233-235
57	H	8-Cl	3-F	H	399 (M+1), 401 (M+1+2)	3.56 min, (99.6%)	205-207
58	H	8-F	3-F	H	383 (M+1)	3.56 min, (99.6%)	185-188
59	6-OMe,	7-Cl	3-F	H	429 (M+1)	2.76 min (98%)	212-215
60	H	8-Me	3-F	H	379 (M+1)	3.40 min (80%)	188-191

实施例 61

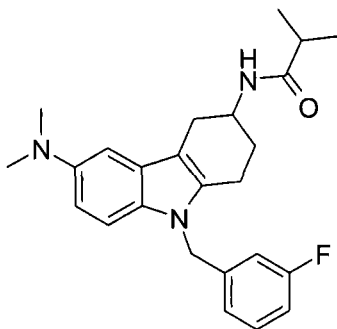
N-[9-(3- 氟 苄 基)-6- 硝 基 -2,3,4,9- 四 氢 -1H- 吡 啶 -3- 基] 异 丁 酰 胺



将 p-硝基苯基盐酸胍(5.00g, 26.4mmol)和 N-(4-氧代-环己基)异丁酰胺(5.31g, 29.0mmol)在无水 EtOH (105mL)中于 70℃加热 2 小时。过滤收集黄色胍产物并用 EtOH 漂洗, 得到 7.2g (86%)。将胍转移至苯溶液并用对甲苯磺酸(2 当量)回流处理 18 小时, 得到四氢吡啶。以 3-氟苄基溴、使用碳酸铯(1.2 eq)作为碱于 23℃烷基化 18 小时。将反应混合物倾至水中, 过滤沉淀。通过硅胶色谱纯化产物, 用 20-80% EtOAc/己烷梯度洗脱, 得到标题化合物。MS (ES): m/z 410 (M+1); HPLC: R_t=2.60 min, (100%)。

实施例 62

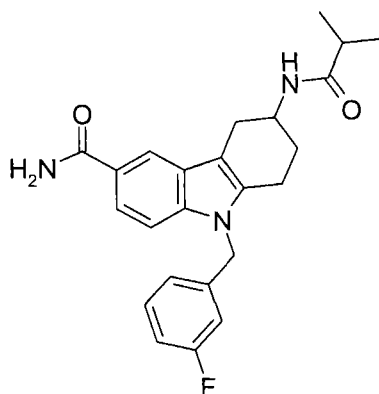
N-[6-二甲基氨基-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



在密封试管中, 将 N-[6-溴-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺(实施例 35)(200mg, 0.45mmol)、二甲基胺(2.0 M 四氢呋喃溶液, 0.45mL, 0.90mmol)、醋酸钨(5mg, 0.002mmol)、叔丁醇钠(133mg, 1.38mmol)和 1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二叔丁基膦基)二茂铁配体(60mg, 0.008mmol)在甲苯(5mL)中于 70℃加热过夜。冷却至室温, 用乙酸乙酯/10% 碳酸钾稀释, 滤出红色悬液。用 10%碳酸钾水溶液(2×)洗涤有机部分, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱纯化残余物, 用 40 至 100%乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到标题化合物(135mg, 74%)。MS (ES): m/z 408 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.25 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 3.08 (dd, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.77 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.18 (m, 6H)。

实施例 63

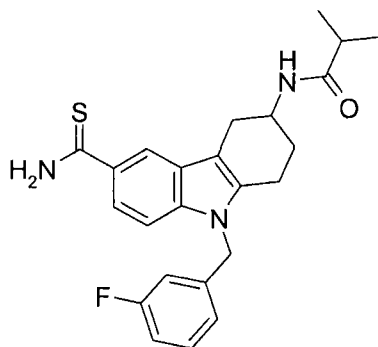
9-(3-氟苄基)-6-异丁酰基氨基-6,7,8,9-四氢-5H-咔唑-3-甲酰胺



将 K_2CO_3 (0.26g, 1.93mmol)和 30% H_2O_2 (2.0mL)分批加至含 N-(6-氟基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)异丁酰胺(实施例 51)(1.50g, 3.85mmol)的 DMSO 中,同时在冰浴中冷却。搅拌 18 小时,加入更多 H_2O_2 , 如果需要温至 $50^\circ C$, 以促进完全反应。用水稀释, 过滤收集沉淀(1.45g, 92%)。用 EtOAc 重结晶, 得到白色固体。MS (ES): m/z 408 (M+1); $m.p.=192-194^\circ C$ 。

实施例 64

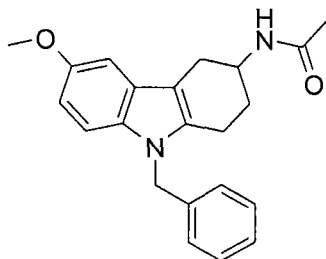
N-(9-(3-氟苄基)-6-硫代氨基甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)异丁酰胺



将 N-(6-氟基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)异丁酰胺(实施例 51)(1.00g, 2.57mmol)和硫代乙酰胺(0.386g, 5.14mmol)在回流温度于 4N HCl 的二噁烷溶液(30mL)中加热 4 小时。使其冷却, 倾至水中并用 $NaHCO_3$ 中和。收集 0.98g (90%)沉淀。通过硅胶色谱(25-80%EtOAc/己烷梯度)纯化一部分产物, 得到黄色固体。MS (ES): m/z 424 (M+1); HPLC: $R_t=1.90$ min, (95%)。

实施例 65

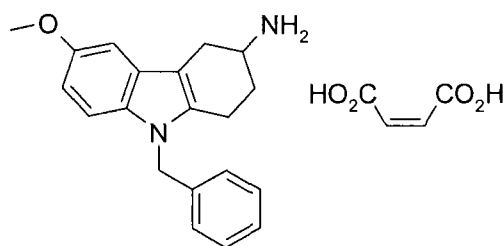
N-(9-苄基-6-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-乙酰胺



将 N-苄基-N-(4-甲氧基-苯基)-胍(9.1g, 0.04mol)(如 Shaw, E., J. Am. Chem. Soc. (1955), 77, 4319-4324 所述制备)加至含 N-(4-氧代-环己基)-乙酰胺(6.2g, 0.04mol)(如 Dionne, G., Hymbe, L.G., Asselin, A., McQuillan, J. and Treasureywalla, A. M., J. Med. Chem., (1986), 29, 1452-1457 所述制备)的乙酸(60mL)中并回流 2 小时。倾至水中, 用热苯萃取, 在真空中除去溶剂。自苯/环己烷重结晶所得固体, 得到 10.4g 晶体固体。m.p.=184-185°C。自同样溶剂重结晶, 得到分析纯的样品。元素分析计算值 $C_{22}H_{24}N_2O_2$: C, 75.83; H, 6.94; N, 8.04。实测值: C, 75.71; H, 7.01; N, 7.89。

制备 5

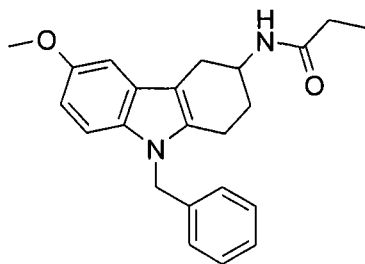
9-苄基-6-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基胺马来酸盐



将 N-(9-苄基-6-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-乙酰胺(6.5g 0.020mol)和氢氧化钾片状物(35g, 0.62mol)加至 2-甲氧基乙醇(130mL)和水(35mL)中。回流 18 小时。在真空中除去溶剂, 用水稀释所得残余物, 用热苯萃取。合并有机部分, 用水洗涤, 直至洗液呈中性, 然后干燥($MgSO_4$), 在真空中浓缩, 得到 6.25g 粘稠油。溶解残余物于温甲醇(25mL)中并加入马来酸(2.5g, 0.0215mol)在无水甲醇(7mL)中的溶液。冷却, 过滤, 得到 6.2g 精细的针状晶体。m.p.=167-168.5°C。自母液得到第二份产物 0.35g, 合并产率 80.5%。m.p.=163-165°C。自无水甲醇重结晶, 得到分析用样品。元素分析计算值 $C_{24}H_{26}N_2O_5$: C, 68.23; H, 6.20; N, 6.63。实测值: C, 68.07; H, 6.04; N, 6.92。

实施例 66

N-(9-苄基-6-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-丙酰胺

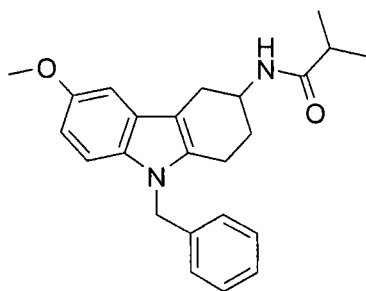


将 9-苄基-6-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基胺马来酸盐(100mg, 0.237mmol)在氮气下混悬于二氯甲烷(2mL)中并相继加入三乙胺(0.099mL, 0.711mmol)和丙酰氯(0.021mL, 0.237mmol)。在室温搅拌反应物 16 小时。在真空中浓缩, 通过硅胶色谱直接纯化残余物, 用 25% 乙酸乙酯/己烷、继而用 60% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 61mg (71%) 固体。MS (ES): m/z 363 ($M+1$), 361 ($M-1$); ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 7.90 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.33-7.20 (m, 4H), 7.02 (d, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 6.92 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 6.67 (dd, 1H, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 5.29 (s, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H, $J=15.0, 5.3\text{Hz}$), 2.80 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.11 (q, 2H, $J=7.6\text{Hz}$), 1.99 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.02 (t, 3H, $J=7.5\text{Hz}$)。

基本上如实施例 66 所述、分别使用异丁酰氯和环戊烷碳酰氯和 9-苄基-6-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基胺马来酸盐, 制备实施例 67 和 68。

实施例 67

N-(9-苄基-6-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺

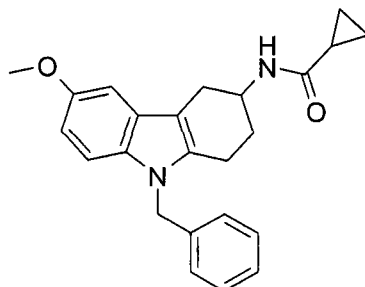


MS (ES): m/z 377 ($M+1$); ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 7.84 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.32-7.19 (m, 4H), 7.02 (d, 2H, $J=7.0\text{Hz}$), 6.92 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 6.67 (dd, 1H, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 5.29 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H, $J=15.2, 5.1\text{Hz}$), 2.83-2.63 (m, 2H), 2.52-2.36 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.80 (m,

1H), 1.02 (m, 6H).

实施例 68

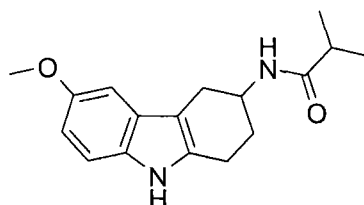
环丙烷甲酸(9-苄基-6-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-酰胺



MS (ES): m/z 375 ($M+1$); ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 8.21 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.32-7.20 (m, 4H), 7.03 (d, 2H, $J=7.5\text{Hz}$), 6.92 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 6.67 (dd, 1H, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 5.29 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.96 (dd, 1H, $J=15.2, 5.1\text{Hz}$), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 0.66 (m, 4H).

制备 6

N-(6-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺

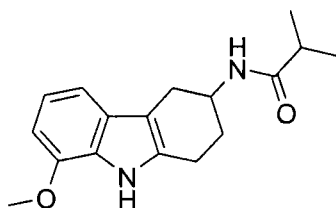


将乙酰氯(8.5mL, 120mmol)加至无水乙醇(30mL)并搅拌 1 小时。加入 4-甲氧基苯基盐酸肼(1.74g, 10mmol)和 N-(4-氧代-环己基)-异丁酰胺(制备 2)(1.83g, 120mmol)并搅拌回流 56 小时。冷却至室温, 用乙酸乙酯(100mL)稀释并用碳酸氢钠溶液($2 \times 50\text{mL}$)、盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷并通过硅胶垫, 用 20%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱, 得到 2.32g 固体。在乙醚中用少量二氯甲烷研磨固体, 过滤, 在中央低真空干燥, 得到 2.14g (75%)类白色固体。MS (ES): m/z 287 ($M+1$), 285 ($M-1$); ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 10.52 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.13 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.85 (s, 1H), 6.64 (dd, 1H, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 4.02 (m, 1H),

3.75 (m, 3H), 2.90 (dd, 1H, J=15.0, 5.3Hz), 2.78 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.03 (d, 6H, J=6.6Hz)。

制备 7

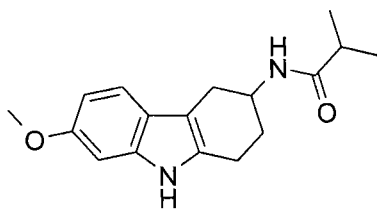
N-(8-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺



将乙酰氯(34.1mL, 480mmol)分批加至在冰浴中冷却的无水乙醇(120mL)中并搅拌2小时。加入4-甲氧基苯基盐酸胍(1.74g, 10mmol)和N-(4-氧代-环己基)-异丁酰胺(制备2)(1.83g, 120mmol), 搅拌回流18小时。按照基本上如上制备6所述的工艺, 后处理后得到6.0g绿色胶状物。通过硅胶垫, 用二氯甲烷/25%乙酸乙酯洗脱, 得到1.29g棕色泡沫。进一步通过快速色谱纯化残余物, 用二氯甲烷、二氯甲烷/25%乙酸乙酯、继而梯度至二氯甲烷/40%乙酸乙酯洗脱, 得到浅褐色固体。在乙醚中用少量己烷研磨, 得到421mg (4%)类白色固体。MS (ES): m/z 287 (M+1), 285 (M-1); ¹H NMR(DMSO-d₆): δ 10.77 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J=7.5Hz), 6.95 (d, 1H, J=7.9Hz), 6.86 (t, 1H, J=7.7Hz), 6.61 (d, 1H, J=7.5Hz), 4.02 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.89 (dd, 1H, J=15.0, 5.3Hz), 2.76 (m, 2H), 2.50-2.34 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.03 (d, 6H, J=7.0Hz)。

制备 8

N-(7-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺

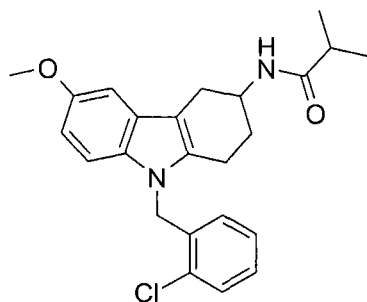


按照基本上如上制备6所述工艺、使用乙酰氯(26mL, 360mmol)和无水乙醇(90mL)以及3-甲氧基苯基盐酸胍(5.24g, 30mmol)和N-(4-氧代-环己

基)-异丁酰胺(5.50g, 30mmol)。完成时, 用乙酸乙酯(200mL)稀释反应物, 用 0.5N NaOH 和碳酸氢钠溶液洗涤。过滤有机相中的固体、在二氯甲烷中研磨。过滤, 得到 2.67g (31%)灰色固体。MS (ES): m/z 287 ($M+1$), 285 ($M-1$); ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 10.52 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.21 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.78 (s, 1H), 6.60 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.00 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.87 (dd, 1H, $J=14.8, 5.1\text{Hz}$), 2.76 (m, 2H), 2.48-2.36 (m, 2H), 2.48-2.36 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.03 (d, 6H, $J=6.6\text{Hz}$)。

实施例 69

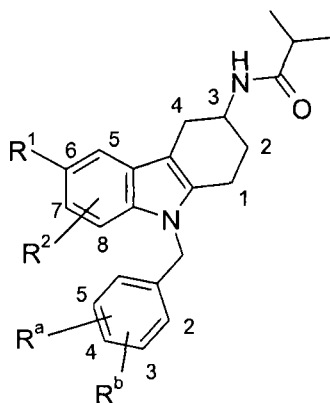
N-[9-(2-氯-苄基)-6-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



在氮气下将 N-(6-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺(制备 6)(100mg, 0.35mmol)溶解于无水四氢呋喃 (4mL)。滴加二(三甲基甲硅烷基)氯化钾(0.77mL, 0.385mmol, 0.5N 甲苯溶液)并搅拌 25 分钟。缓慢加入 2-氯苄基溴(0.050mL, 0.385mmol)并在环境温度搅拌 18 小时。用饱和氯化铵溶液 (0.5mL)淬灭, 用一定体积的二氯甲烷和水(1mL)稀释。通过 Varian Chem Elut 柱, 除去水性部分并在真空中浓缩。作为替代选择, 用乙酸乙酯/水后处理并经 MgSO_4 干燥。通过快速色谱纯化所得残余物, 用二氯甲烷至 10%乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 得到 99mg (69%)白色固体。MS (ES): m/z 411, 413 ($M+1$); ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 7.86 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.52 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.28 (t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.17 (m, 2H), 6.97 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 6.68 (dd, 1H, $J=8.8, 2.2\text{Hz}$), 6.24 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 5.36 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.98 (dd, 1H, $J=15.2, 5.1\text{Hz}$), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 2.52 (m, 1H)。

使用来自以上制备 3、6、7 或 8 的适合的四氢咔唑衍生物并基本上如

上制备 4 或 4a 所述, 通过用适合的苄基卤化物烷基化四氢吡唑、基本上如实施例 69 所述制备实施例 70-89。

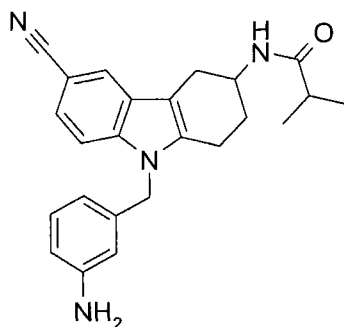


Ex.	R ¹	R ²	R ^a	R ^b	MS (ES)m/z	HPLC (R _t , %)
70	6-OMe	H	3-Cl	H	411 (M+1)	2.85 min, (100%)
71	6-OMe	H	4-Cl	H	411, 413 (M+1)	2.91 min, (100%)
72	6-OMe	H	2-OMe	H	407 (M+1)	2.77 min, (99.3%)
73	6-OMe	H	3-OMe	H	407 (M+1)	2.58 min, (100%)
74	6-OMe	H	4-OMe	H	407 (M+1)	2.59 min, (98.3%)
75	6-OMe	H	H	H	377 (M+1)	2.69 min, (96.3%)
76	H	8-OMe	H	H	377 (M+1)	3.21 min, 97.2%)
77	H	7-OMe	H	H	377 (M+1)	2.72 min, (100%)
78	6-OMe	H	2-F	H	395 (M+1)	2.77 min, (98.6%)
79	6-OMe	H	3-F	H	395 (M+1)	2.65 min, (99.5%)
80	6-OMe	H	4-F	H	395 (M+1)	2.63 min, (100%)
81	6-Cl	H	3-Br	H	459, 461 (M+1), 517, 519 (M+AcO) ⁻	4.34 min, (100%)
82	6-Cl	H	3-Me	H	395, 397 (M+1)	4.22 min, (100%)
83	6-Cl	H	3-CF ₃	H	449, 451 (M+1), 447, 449 (M-1)	4.00 min, (100%)
84	6-Cl	H	3-CO ₂ Me	H	439, 441 (M+1), 437 (M-1) ⁻	3.18 min, (100%)
85	6-CN	H	H	H	372 (M+1; APCI-pos)	LCMS (方法 C) 4.86 min, (98%)
86	6-CN	H	3-Br	H	450, 452 (M+1; APCI-pos)	LCMS (方法 C) 7.03 min, (96%)

87	6-CN	H	4-OMe	H	402 (M+1; APCI-pos)	LCMS (方法 D) 2.27 min, (92%)
88	6-CN	H	3-NO ₂	H	417 (M+1; APCI-pos)	LCMS (方法 E) 2.0 min, (95%)
89	6-CN	H	3-F	5-F	408 (M+1; APCI-pos)	LCMS (方法 C) 5.3 min, (98%)

实施例 90

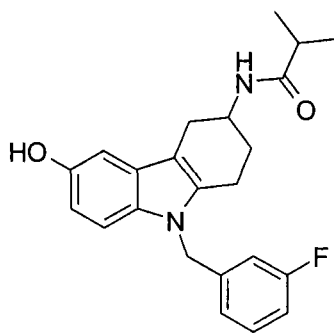
N-[9-(3-氨基-苄基)-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



将硫化铂(5 wt % 于碳上)(120mg)加至 N-[6-氰基-9-(3-硝基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺(实施例 88)(470mg, 1.1mmol)的甲醇溶液(50mL)中。用氮(3×)、然后用氢(3×, 55 psi)吹扫并填充反应容器。密封反应容器于约 55 psi, 并在室温将混合物搅拌过夜。经 Celite[®] 垫过滤反应混合物, 用甲醇洗涤滤饼。在减压下浓缩并通过快速色谱(2.5% 甲醇/二氯甲烷)纯化粗残余物, 得到标题化合物。LCMS (方法 D): m/z 387.1 (M+1, APCI); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.97 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.03-4.06 (m, 1H), 3.01 (dd, 1H), 2.72-2.86 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.79-1.87 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 1.02 (d, 3H)。

实施例 91

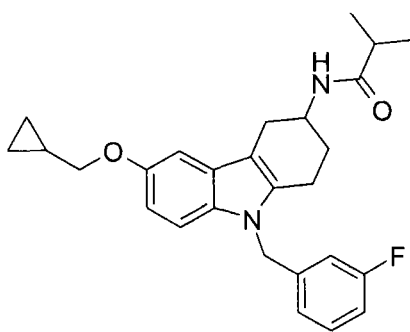
N-[9-(3-氟-苄基)-6-羟基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



将三溴化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M, 33mL, 33mmol)加至 N-[9-(3-氟-苄基)-6-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺(实施例 79)(2.60g, 6.59mmol)并在室温搅拌过夜。缓慢用甲醇淬灭并在高真空下浓缩。通过硅胶色谱(15%甲醇的乙酸乙酯溶液)纯化残余物, 得到标题化合物, 为黄色固体(1.34g, 53%)。MS (ES): m/z 381(M+1); ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.28 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.78-6.85 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.05 (dd, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.47-2.67 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.17 (d, 6H)。

实施例 92

N-[6-环丙基甲氧基-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺

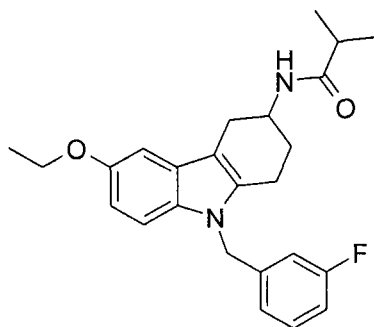


将 N-[9-(3-氟-苄基)-6-羟基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺(167mg, 0.44mmol)、环丙基甲基溴(59mg, 0.44mmol)和碳酸铯(172mg, 0.53mmol)在二甲基甲酰胺(1.5mL)中于室温、氮气下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应物, 用水洗涤 (2 $\times$), 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱纯化残余物, 用 10 至 100% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到标题化合物(101mg,

53%)。MS (ES): m/z 435 (M+1); ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.28 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.60 (broad s, 1H, NH), 5.22 (s, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.15 (dd, 1H), 2.60-2.81 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.34 (m, 1H), 1.18 (m, 6H), 0.65 (d, 2H), 0.39 (d, 2H)。

实施例 93

N-[6-乙氧基-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺

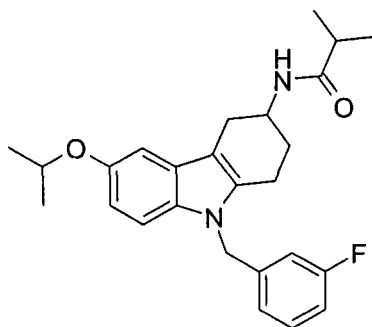


将 N-[9-(3-氟-苄基)-6-羟基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺 (175mg, 0.46mmol)、乙基碘(72mg 0.46mmol)和氢化钠(60%矿物油分散体, 37mg, 0.92mmol)加至二甲基甲酰胺(1mL)中并在室温搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释反应物, 用水洗涤(2), 经硫酸钠干燥并浓缩。自乙酸乙酯/己烷重结晶, 得到标题化合物 (107mg, 57%): MS (ES): m/z (M+1); ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.28 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.58 (broad s, 1H, NH), 5.22 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.09 (q, 2H), 3.15 (dd, 1H), 2.60-2.81 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.45 (t, 1H), 1.18 (m, 6H)。

基本上按照实施例 93 所述的工艺、使用适合的烷基卤和 N-[9-(3-氟-苄基)-6-羟基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺, 制备以下实施例 94 和 95。

实施例 94

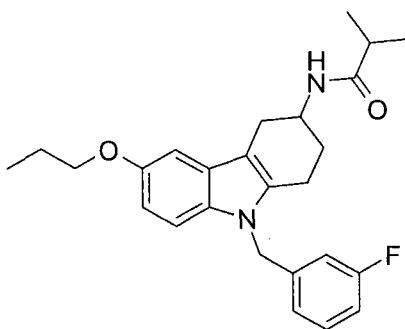
N-[9-(3-氟-苄基)-6-异丙氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



MS (ES): m/z 423 ($M+1$); ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.23 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 5.58 (broad s, 1H, NH), 5.22 (s, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.60-2.81 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 1.39 (d, 6H), 1.18 (m, 6H).

实施例 95

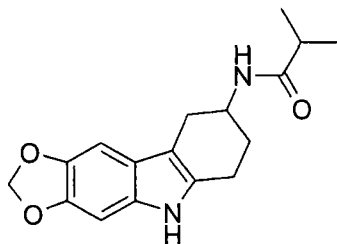
N-[9-(3-氟-苄基)-6-丙氧基-2,3,4,9-四氢-1H-呋唑-3-基]-异丁酰胺



MS (ES): m/z 423 ($M+1$); ^1H NMR (CD_3OD): δ 7.99 (s, 1H, NH), 7.26 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.08 (dd, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.79-1.97 (m, 3H), 1.18 (m, 6H), 1.09 (t, 3H).

制备 9

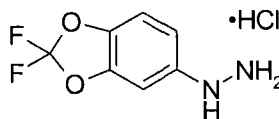
N-(6,7,8,9-四氢-5H-1,3-二氧杂-9-氮杂-环戊二烯并[b]茚-6-基)-异丁酰胺



将 N-(4-氧代-环己基)-异丁酰胺(974mg, 5.32mmol)、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基-胍盐酸盐(Clemo, G. R.; Weiss, J. J. Chem. Soc. (1945), 702.)(1.00g, 5.32mmol)的悬液加至水(7mL)和浓盐酸(3mL)。将反应物加热至 90℃达 12 小时并冷却至环境温度。真空过滤收集所得固体, 用水漂洗并置于高真空下达 12 小时, 得到标题化合物(1.20g, 75%), 为深棕色固体。m.p.=198-200℃; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (br s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (s, 1), 5.91 (s, 2H), 5.57 (br s, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.00 (dd, $J=15.4$, 5.1Hz, 1H), 2.80–2.69 (m, 2H), 2.50 (dd, $J=15.4$, 6.5Hz, 1H), 2.30 (七重峰, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.05–1.96 (m, 2H), 1.14 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H)。

制备 10

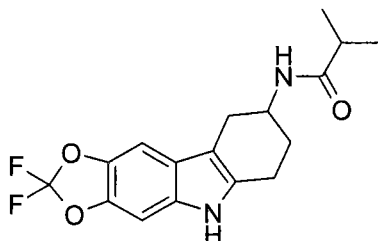
(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-胍盐酸盐



将亚硝酸钠(1.40g, 20.3mmol)的水溶液(11mL)缓慢加至在-5℃含有盛有 2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基胺(3.41g, 19.7mmol)、水(14mL)和浓盐酸(5mL)的烧瓶中。将反应物冷却至-10 °, 然后加入含氯化锡(II)(11.20g, 49.6mmol)的浓盐酸(9mL)。搅拌反应物 1 小时并过滤收集所得固体。将固体溶解于二氯甲烷(20mL)并用丙酮(5mL)处理。用水(50mL)洗涤所得有机溶液, 经硫酸镁干燥, 过滤并在减压下蒸发。将所得油用 2N 盐酸(100mL)搅拌 12 小时。过滤收集固体, 用水洗涤并在真空炉中于 40 °C干燥过夜, 得到标题化合物(1.14g, 26%), 为红色粉末。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.32 (br s, 3H), 8.45 (br s, 1H), 7.34 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 6.79 (dd, $J=8.7$, 2.3Hz, 1H)。

制备 11

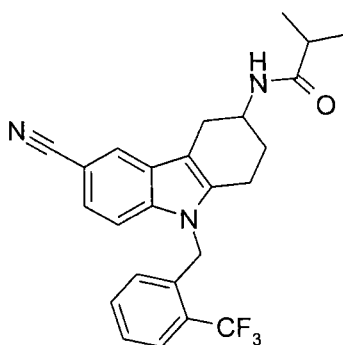
N-(2,2-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-1,3-二氧杂-9-氮杂-环戊二烯并[b]苊-6-基)-异丁酰胺



将 N-(4-氧代-环己基)-异丁酰胺(933mg, 5.09mmol)加至(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-胍盐酸盐(1.14g, 5.09mmol)、水(7mL)的浓盐酸(3mL)的悬液中。将反应物搅拌加热至 90℃ 达 12 小时并冷却至环境温度。真空过滤收集所得固体,用水漂洗并置于真空炉中达 5 小时,得到标题化合物(732mg, 43%),为褐色固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.54 (br d, J=7.5Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.03 (dd, J=15.3, 5.1Hz, 1H), 2.88–2.71 (m, 2H), 2.51 (dd, J=15.3, 7.0Hz, 1H), 2.33 (五重峰, J=6.9Hz, 1H), 2.12–1.91 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.9Hz, 6H)。

实施例 96

N-[6-氰基-9-(2-三氟甲基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



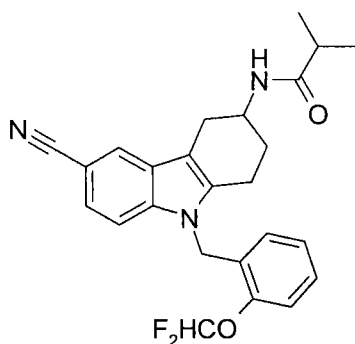
将氢化钠(60%于油中, 48mg, 1.20mmol)混悬于 N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中并冷却至 0℃。经由注射器缓慢加入 N-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺(281mg, 1.00mmol)在 N, N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中的溶液并搅拌 10 分钟,然后温至环境温度达 30 分钟。加入 2-(三氟甲基)苄基溴(263mg, 1.10mmol)并搅拌约 16 小时。加入乙酸乙酯(75mL),用水

(50mL)和盐水(2 × 50mL)洗涤。经硫酸镁干燥有机相, 过滤并在减压下蒸发。用 2: 1 的己烷-二氯甲烷研磨残余物, 得到标题化合物(333mg, 76%)。MS (ES): m/z 440 ($M+1$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.83 (s, 1H), 7.73 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.39–7.29 (m, 3H), 7.16 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.27 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 5.53–5.51 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.47–4.30 (m, 1H), 3.21–3.15 (m, 1H), 2.67–2.59 (m, 3H), 2.33 (七重峰, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 2.16–2.11 (m, 1H), 2.03–1.93 (m, 1H), 1.16 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.15 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); $m.p.=222-225^\circ\text{C}$ 。

使用如制备 3、9 和 11 所制备的四氢吡唑和适合的苄基卤化物、基本上按照如上实施例 96 所述的工艺制备以下 97 至 100。

实施例 97

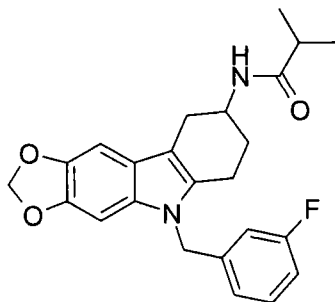
N-[6-氰基-9-(2-二氟甲氧基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基]-异丁酰胺



MS (ES): m/z 438 ($M+1$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.81 s, 1H), 7.37–7.15 (m, 4H), 7.03 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.62 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.38 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.52 (br d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.38 (br t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.16 (dd, $J=15.4, 5.1\text{Hz}$, 1H), 2.74–2.59 (m, 3H), 2.33 (七重峰, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.17–1.97 (m, 2H), 1.15 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H); $m.p.=217-219^\circ\text{C}$ 。

实施例 98

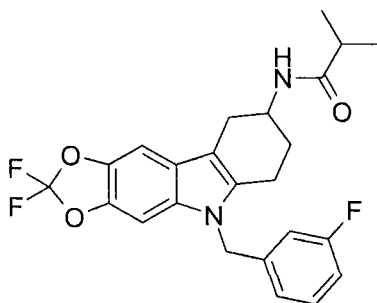
N-[9-(3-氟-苄基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3-二氧杂-9-氮杂-环戊二烯并[b]苊-6-基]-异丁酰胺



MS (ES): m/z 409(M+1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.20 (m, 1H), 6.95–6.86 (m, 2H), 6.75 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.65–6.60 (m, 2H), 5.90 (s, 2H), 5.51 (br d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.40 (br s, 1H), 3.05 (dd, $J=15.4$, 5.0Hz, 1H), 2.95–2.53 (m, 3H), 2.32 (七重峰, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.17–1.98 (m, 2H), 1.15 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.13 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H); m.p.=250–255°C.

实施例 99

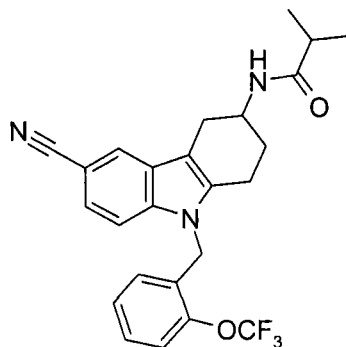
N-[2,2-二氟-9-(3-氟-苄基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3-二氧杂-9-氮杂-环戊二烯并[b]茚-6-基]-异丁酰胺



MS (ES): m/z 445 (M+1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.22 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.73 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 5.50 (br d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.40 (br s, 1H), 3.09 (dd, $J=15.3$, 5.0Hz, 1H), 2.75–2.54 (m, 3H), 2.32 (七重峰, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.12–1.97 (m, 2H), 1.14 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.12 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H); m.p.=197–199°C.

实施例 100

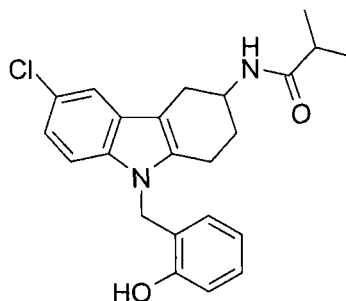
N-[6-氟基-9-(2-三氟甲氧基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-3-基]-异丁酰胺



MS (ES): m/z 456 ($M+1$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.36 (dd, $J=8.5$, 1.5Hz , 1H), 7.32–7.30 (m, 2H), 7.18 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.13–7.07 (m, 1H), 6.36 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 5.58–5.51 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.46–4.33 (m, 1H), 3.22–3.10 (m, 1H), 2.78–2.57 (m, 3H), 2.33 (七重峰, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.19–2.07 (m, 1H), 2.05–1.90 (m, 1H), 1.16 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.15 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H); m.p.=224–225°C.

实施例 101

N-[6-氯-9-(2-羟基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-异丁酰胺



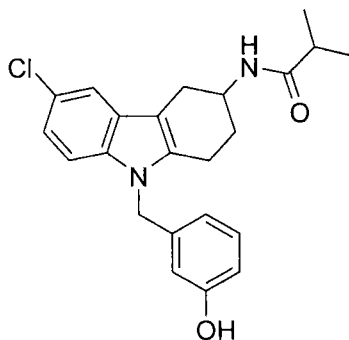
在氮气下将 N-[6-氯-9-(2-甲氧基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-异丁酰胺(实施例 19)(100mg, 0.24mmol)溶解于无水二氯甲烷(3mL)并在盐水/冰浴中冷却至 0°C。缓慢加入三溴化硼(1M 二氯甲烷溶液, 1.22mL, 1.22mmol)。30 分钟后, 除去冰浴并使其在 4 小时内温至环境温度。用乙酸乙酯(12mL)稀释并用水洗涤。用乙酸乙酯萃取水性部分(3×)。合并所有有机部分, 用水、盐水洗涤, 干燥(MgSO_4)并在真空中浓缩, 得到残余物。经硅胶垫、用 25% 乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱残余物, 得到 93mg (96%)褐色固体。MS (ES): m/z 397, 399 ($M+1$), 395, 397 ($M-1$); ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.83 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.45 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$),

7.04 (m, 2H), 6.86 (d, 1H, J=7.9Hz), 6.63 (t, 1H, J=7.3Hz), 6.32 (d, 1H, J=7.5Hz), 5.23 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 2.95 (dd, 1H, J=15.2, 5.1Hz), 2.84-2.66 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.02 (m, 7H).

使用实施例 25 和 27 的适合的甲氧基苄基前体、基本上按照实施例 101 所述工艺制备实施例 102 和 103。

实施例 102

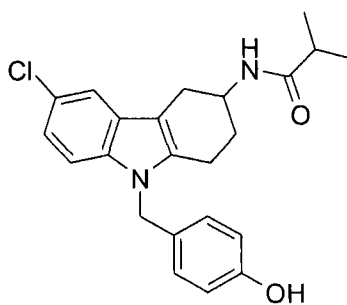
N-[6-氯-9-(3-羟基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



MS (ES): m/z 397, 399 (M+1), 395, 397 (M-1); ¹H NMR(DMSO-d₆): δ 9.36 (s, 1H), 7.85 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.46 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.50 (d, 1H, J=7.5Hz), 6.35 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 2.95 (dd, 1H, J=15.0, 4.8Hz), 2.85-2.64 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.02 (m, 6H).

实施例 103

N-[6-氯-9-(4-羟基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺

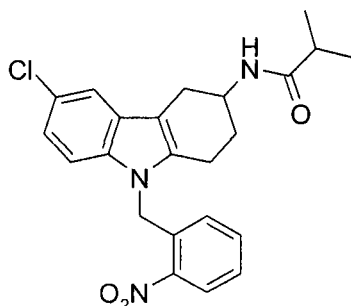


MS (ES): m/z 397, 399 (M+1), 395, 397 (M-1); ¹H NMR(DMSO-d₆):

δ 9.36 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.44 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 7.41 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.04 (dd, 1H, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 6.90 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.68 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 5.21 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H, $J=15.0, 4.8\text{Hz}$), 2.77 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.02 (d, 6H, $J=6.6\text{Hz}$).

实施例 104

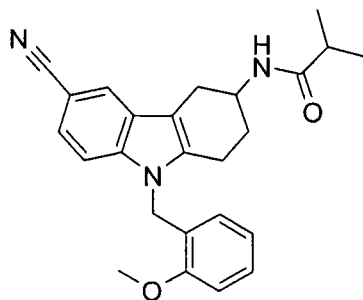
N-[6-氯-9-(2-硝基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



在氮气下将氢化钠(60%, 120mg, 3mmol)混悬于无水 DMF (2.5mL)并在冰浴中冷却。缓慢加入 N-(6-氯-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺(基本上如制备 4 所述制备)(727mg, 2.5mmol)的 DMF 溶液(8mL)。10 分钟后除去冰浴并令反应物历经 1 小时温至环境温度。加入 DMF (25mL)并在干冰/丙酮浴中冷却。滴加 2-硝基苄基溴(648mg, 3mmol)的 DMF 溶液(2.5mL)。搅拌 18 小时, 温至环境温度。倾至水中并用乙酸乙酯/乙醚萃取(100mL/50mL)。分离并用乙酸乙酯(50mL)洗涤水相。合并有机相, 用 1N 盐酸($2 \times 100\text{mL}$)、盐水($2 \times 100\text{mL}$)洗涤, 干燥(MgSO_4), 并在真空中浓缩, 得到黄色固体。通过快速色谱纯化, 用二氯甲烷、然后用 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 得到 833mg (79%) 黄色固体。MS (ES): m/z 426, 428 ($M+1$), 424, 426 ($M-1$); ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.21 (dd, 1H, $J=7.9, 1.3\text{Hz}$), 7.86 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.60-7.51 (m, 3H), 7.40 (d, 1H, $J=8.8\text{Hz}$), 7.03 (dd, 1H, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$), 6.18 (d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 5.75 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 2.99 (dd, 1H, $J=15.2, 5.1\text{Hz}$), 2.74-2.53 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.01 (m, 6H)。

实施例 105

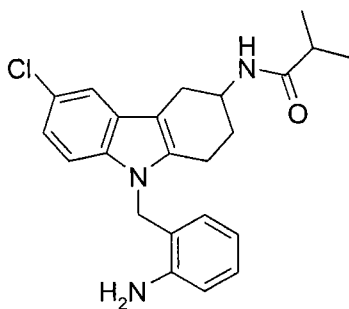
N-[6-氰基-9-(2-甲氧基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



按照基本上如以上实施例 104 所述的工艺、使用 N-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺(3.38g, 12mmol)并用氢氧化钠(580mg, 14.4mmol)处理。在干冰/乙腈浴中冷却所形成的钠盐并于-35 至-30°C 加入含 2-甲氧基苄基氯(1.84mL, 13.2mmol)的 DMF (2mL)。除去冷却浴, 令反应物历经 3 小时温至环境温度, 同时搅拌。滴加水(250mL), 在冰浴中搅拌冷却 30 分钟。过滤所得沉淀并在中央低真空下于 45°C 干燥 18 小时。将产物在乙醚中研磨并超声 1.5 小时, 过滤并干燥, 得到 3.98g (83%)类白色固体。MS (ES): m/z 402 (M+1), 400 (M-1); ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 7.98 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.50 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.40 (dd, 1H, $J=8.3, 1.3\text{Hz}$), 7.26 (t, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.06 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.80 (t, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 6.40 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 5.34 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.02 (dd, 1H, $J=15.4, 5.3\text{Hz}$), 2.84-2.65 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.57 (dd, 1H, $J=15.3, 8.6\text{Hz}$), 1.98 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.02 (m, 6H)。

实施例 106

N-[9-(2-氨基-苄基)-6-氯-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺

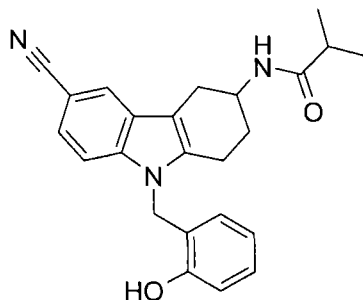


将氯化锡(II)二水合物(2.15g, 9.5mmol)溶解于无水乙醇(10mL)并将其加至含 N-[6-氯-9-(2-硝基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺(实施

例 104)(810mg, 1.9mmol)的浓盐酸(10mL)中。将反应物在 60℃加热 1 小时。使其冷却并加入 5N NaOH (27mL)直至 pH=11-12。萃取所混悬的固体于乙酸乙酯中(4×)。合并有机部分并用水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并在真空中浓缩,得到固体。使其通过二氧化硅垫,用 25%乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱,得到 640mg (85%)。MS (ES): m/z 396, 398 (M+1), 394 (M-1); ¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.86 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.49 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.24 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.04 (dd, 1H, J=8.6, 2.0Hz), 6.93 (dt, 1H, J=7.5, 1.3Hz), 6.71 (dd, 1H, J=8.1, 1.1Hz), 6.37 (dt, 1H, J=7.5, 1.3Hz), 5.89 (d, 1H, J=7.0Hz), 5.14 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H, J=15.2, 5.1Hz), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.03 (d, 3H, J=4.0Hz), 1.02 (d, 3H, J=4.4Hz)。

实施例 107

N-[6-氰基-9-(2-羟基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-异丁酰胺

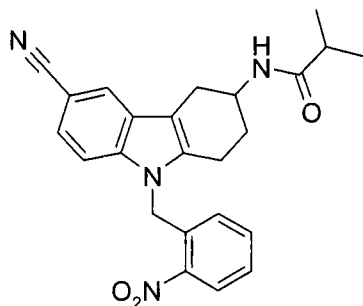


按照基本上如以上实施例 101 所述的工艺、使用 N-[6-氰基-9-(2-甲氧基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-异丁酰胺(实施例 105)(3.90g, 9.71mmol), 后处理后得到 4.4g 固体。将其部分溶解于二氯甲烷/THF/丙酮和少量的甲醇。过滤并将剩余的固体溶解于 THF/甲醇。将两份溶液加至大二氧化硅垫并用二氯甲烷、25% 乙酸乙酯/二氯甲烷和 50% 乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱, 总体积为 3-4 L。在真空中浓缩, 得到棕色固体。在二氯甲烷中研磨固体并过滤, 得到 3.15g (84%)白色固体。MS (ES): m/z 388 (M+1), 386 (M-1); ¹H NMR(DMSO-d₆): δ 9.87 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.53 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.40 (m, 1H), 7.08 (t, 1H, J=7.7Hz), 6.86 (d, 1H, J=7.9Hz), 6.65 (t, 1H, J=7.3Hz), 6.40 (d, 1H, J=7.5Hz), 5.30 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.01 (dd, 1H, J=15.4, 4.8Hz), 2.88-2.68 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.40

(m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.02 (m, 6H).

实施例 108

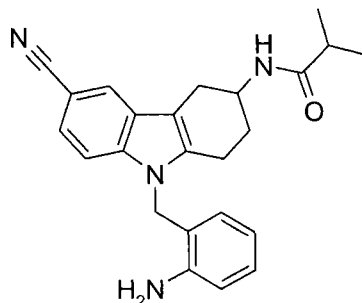
N-[6-氰基-9-(2-硝基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



基本上按照实施例 104 所述工艺、使用 N-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺(制备 3)(5.63g, 20mmol)、氢氧化钠(0.96g, 24mmol)和 2-硝基苄基溴(5.18g, 24mmol)制备标题化合物。后处理后, 在真空中浓缩溶液, 当呈浆液时, 过滤并在中央低真空下干燥, 得到 6.33g (76%)黄色固体, 其不经进一步纯化即可使用。MS (ES): m/z 417 (M+1), 415 (M-1); ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 8.22 (dd, 1H, $J=7.3, 2.0\text{Hz}$), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H, $J=8.4, 1.3\text{Hz}$), 6.20 (d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 5.83 (s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.05 (dd, 1H, $J=15.4, 4.8\text{Hz}$), 2.77-2.57 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.02 (m, 6H).

实施例 109

N-[9-(2-氨基-苄基)-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



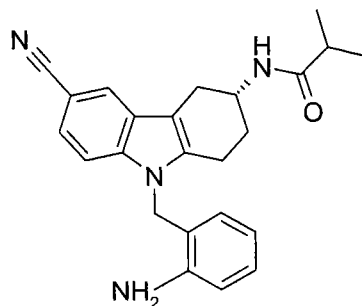
将氯化锡(II)二水合物(16.70g, 74.0mmol)溶解于无水乙醇(35mL)并将其加至 N-[6-氰基-9-(2-硝基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺(6.18g, 14.8mmol)。加入浓盐酸(35mL)并在 60℃加热 2 小时。使其冷却并

加入 5N NaOH (80mL)。萃取所混悬的固体于乙酸乙酯(150mL)中。加入更多的 5N NaOH (5mL)并用乙酸乙酯(200mL)萃取。合并有机部分,用水($2 \times 200\text{mL}$)、盐水(150mL)洗涤,干燥(MgSO_4)、过滤并在真空中浓缩,得到 3.45g。在二氯甲烷中研磨产物,过滤并在中央低真空下干燥,得到 1.71g (30%)白色固体。MS (ES): m/z 387 ($M+1$); ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 7.42 (m, 2H), 6.94 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 6.72 (dd, 1H, $J=7.9, 0.9\text{Hz}$), 6.37 (dt, 1H, $J=7.4, 0.9\text{Hz}$), 5.90 (d, 1H, $J=7.0\text{Hz}$), 5.19 (m, 4H), 4.05 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H, $J=15.2, 5.1\text{Hz}$), 2.71 (m, 2H), 2.59 (dd, 1H, $J=15.9, 8.4\text{Hz}$), 2.41 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.03 (d, 3H, $J=4.4\text{Hz}$), 1.01 (d, 3H, $J=4.4\text{Hz}$); HPLC: $R_t=1.95$ min, (93%)。

用 5N NaOH 使水性部分呈碱性并用两倍体积的乙酸乙酯萃取,获得更多产物。合并有机部分,用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并在真空中浓缩,得到 1.36g 类白色固体, HPLC 检测纯度为 92.6%。将其与来自以上研磨的母液合并并用 THF/二氯甲烷吸收于二氧化硅上,应用于二氧化硅垫。用大体积的 1 二氯甲烷/乙酸乙酯、2 二氯甲烷/3 乙酸乙酯、1 二氯甲烷/2 乙酸乙酯、然后直接用乙酸乙酯洗脱,得到 1.96g (34%)产物,为浅褐色固体。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$)与以上给出的一致。HPLC: $R_t=1.99$ min, (96%)。

实施例 110

R-N-[9-(2-氨基-苄基)-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-异丁酰胺

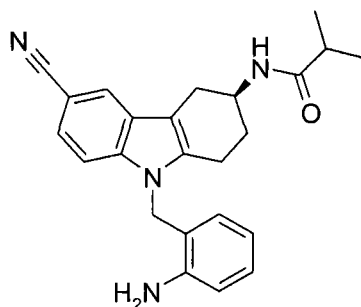


通过手性色谱法分离外消旋 N-[9-(2-氨基-苄基)-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-异丁酰胺(1.50g)。使用 Chiralpak AD 柱, 4.6×150 mm, 用庚烷/异丙醇(60/40)以 0.6mL/min 的流速洗脱, UV 检测设置于 300 nm。

得到 640mg 标题化合物, 为异构体 1, ee=98.4%。

实施例 111

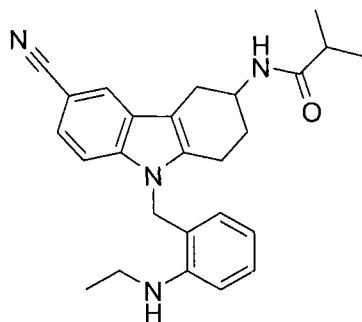
S-N-[9-(2-氨基-苄基)-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



使用实施例 110 的条件, 经手性色谱法得到 623mg 标题化合物, 为异构体 2, ee=94.9%。

实施例 112

N-[6-氰基-9-(2-乙基氨基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺

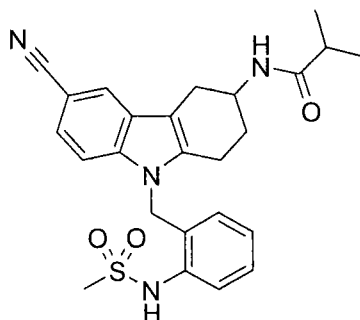


在氮气下将 N-[9-(2-氨基-苄基)-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺(实施例 109)(193mg, 0.5mmol)溶解于无水 DMF (2mL)。加入乙醛(0.34mL, 0.6mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(191mg, 0.9mmol)和乙酸(0.072mL, 1.25mmol)并在 40℃加热 6 小时。进行 TLC (1 己烷/3 乙酸乙酯), 观察到仍然存在原料。加入更多的乙醛(0.010mL, 0.18mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(60mg, 0.3mmol)和乙酸(0.030mL, 0.5mmol)并在 40℃加热 18 小时。观察 TLC, 其显示仍然没有反应完全但正在形成新的副产物。令反应物冷却, 用水(20mL)稀释, 用乙酸乙酯萃取(3 × 20mL)。合并有机部分, 用盐水(40mL)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩, 得到 416mg 棕

色固体。用 THF 和少量的甲醇吸收于二氧化硅上并通过快速色谱纯化。用二氯甲烷、然后用 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷至 50% 乙酸乙酯/二氯甲烷梯度洗脱, 得到 103mg (50%) 白色固体。MS (ES): m/z 415 (M+1), 413 (M-1); ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.41 (d, 2H, $J=0.9\text{Hz}$), 7.07 (t, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 6.67 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 6.42 (t, 1H, $J=7.6\text{Hz}$), 5.85 (d, 1H, $J=7.4\text{Hz}$), 5.25 (s, 2H), 5.06 (t, 1H, $J=5.3\text{Hz}$), 4.04 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.04 (dd, 1H, $J=15.4, 5.3\text{Hz}$), 2.74-2.55 (m, 3H), 2.41 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.28 (t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$), 1.02 (m, 6H)。

实施例 113

N-[6-氰基-9-(2-甲磺酰基氨基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-异丁酰胺

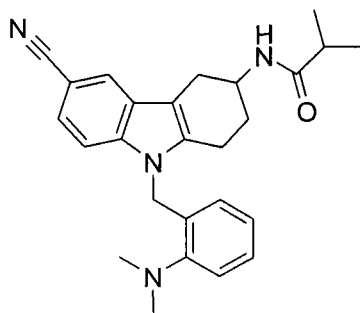


在氮气下将 N-[9-(2-氨基-苄基)-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-异丁酰胺(实施例 109)(116mg, 0.3mmol)混悬于无水二氯甲烷(3mL)。加入甲磺酰氯(0.028mL, 0.36mmol)和吡啶(0.032mL, 0.39mmol), 继而加入无水 DMF (2mL)以完成溶解。在室温搅拌 5.5 小时。加入另外的甲磺酰氯(0.010mL, 0.13mmol)和吡啶(0.010mL, 0.12mmol)并在室温搅拌 18 小时。用二氯甲烷稀释并用 1N 盐酸洗涤。用二氯甲烷反洗涤水性部分。合并有机部分并用盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩, 得到 74mg 黄色油。将油用 THF 和少量的甲醇吸收于二氧化硅上并通过快速色谱纯化。用 10% 乙酸乙酯/二氯甲烷、25% 乙酸乙酯/二氯甲烷和 50% 乙酸乙酯/二氯甲烷的步进梯度洗脱, 得到 19mg (14%) 浅黄色固体。MS (ES): m/z 465 (M+1), 463 (M-1); ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 9.43 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.31 (dt, 1H, $J=7.6, 1.0\text{Hz}$), 7.12

(dt, 1H, J=7.5, 0.9Hz), 6.21 (d, 1H, J=7.5Hz), 5.54 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.04 (dd, 1H, J=15.4, 5.3Hz), 2.70 (m, 2H), 2.59 (dd, 1H, J=15.4, 8.4Hz), 2.41 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.02 (m, 6H)。

实施例 114

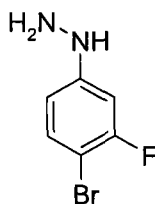
N-[6-氰基-9-呋喃-(2-二甲基氨基-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



将氰基硼氢化钠(0.030g, 0.48mmol)加至N-[9-(2-氨基苄基)-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺(实施例109)(0.116g, 0.3mmol)和含37%甲醛(0.112mL, 1.5mmol)的乙腈(5mL)中。加入乙酸后在环境温度搅拌16小时, 1小时后加入1滴, 1.5小时后加2滴。用1N氢氧化钠(5mL)小心地淬灭反应。将反应物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。用乙酸乙酯洗涤, 用水萃取, 经硫酸镁干燥并在减压下蒸发。用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到产物 (36mg, 29%产率)。LCMS(方法D): m/z 415 (M+1, APCI). Good for C₂₆H₃₀N₄O, MW 414.56. ¹H NMR(DMSO-d₆): δ7.98 (s, 1H), 7.87 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.42 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 6.30 (d, 1H, J=7.5Hz), 5.42 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.02 (dd, 1H, J=15.2, 5.1Hz), 2.73-2.56 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.02 (dd, 6H, J=6.8, 3.7Hz)。

制备 12

(4-溴-3-氟-苯基)-肼



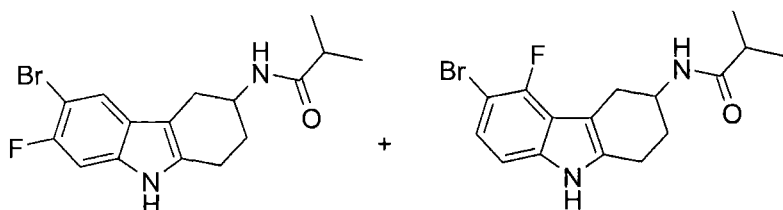
根据 Street, L.J.; et al. J. Med. Chem. (1993)36, 1529-1538 的工艺, 转化 4-溴-3-氟苯胺为标题化合物, 产率 71%。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.32 (m, 1H), 6.71 (dd, 1H, J=10.8, 2.4Hz), 6.51 (dd, 1H, J=8.8, 2.6Hz), 6.51 (dd, 1H, J=8.8, 2.6Hz), 6.51 (dd, 1H, J=8.5, 2.5Hz), 5.33 (br s, 1H), 3.62 (br s, 2H); HPLC: R_t=1.89 min, (96%)。

使用市售可得的苯胺、基本上按照 Street 等人, J. Med. Chem. (1993)36, 1529-1538 的工艺制备以下苯肼类化合物(制备 13 至 15)。

市售可得的苯胺	(制备 No.)产品名称	产率	HPLC (R _t , %)
4-氨基-3-氯苄腈	(13)2-氯-4-氟基苯肼	25%	1.85 (98%)
2-氟-4-溴苯胺	(14)2-氟-4-溴苯肼	22%	2.02 (94%)
4-氨基-2-氯苄腈	(15)3-氯-4-氟基苯肼(1/3 Et ₃ N·HCl)	49%	1.80 (93%)

制备 16

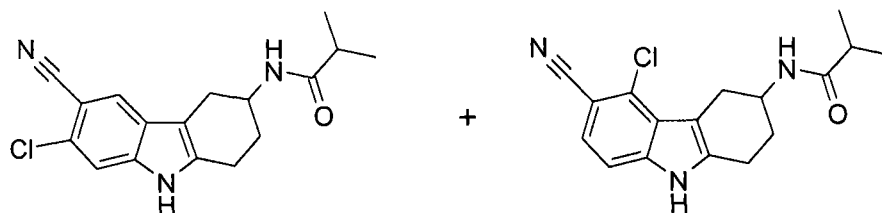
N-(6-溴-7-氟-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-异丁酰胺和 N-(6-



基本上按照制备 4 (方法 2)所述工艺、用 (4-溴-3-氟-苯基)-肼(制备 12) 和 N-(4-氧代-环己基)-异丁酰胺制备标题化合物, 得到褐色固体, 含 65: 35 异构体混合物, 总产率 20%。MS (ES): m/z 353, 355 (M+H), 351, 353 (M-H); HPLC (方法 A): R_t=2.22 min, (95%)。

制备 17

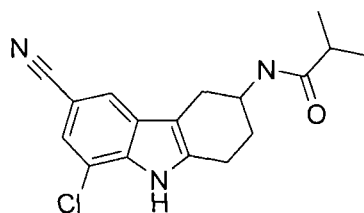
N-(7-氯-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺和N-(5-氯-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺



基本上按照制备 4 (方法 2)所述工艺、用 3-氯-4-氰基苯肼(1/3 Et₃N·HCl)(制备 15)和 N-(4-氧代-环己基)-异丁酰胺制备标题化合物,得到褐色固体,含有 50:50 异构体混合物,总产率 52%。MS (ES): m/z 316 (M+H), 314 (M-H); HPLC (方法 A): R_t=1.83 min, (82%)。

制备 18

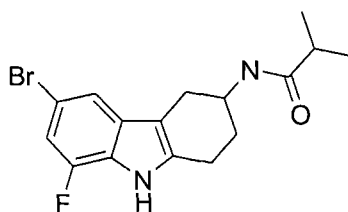
N-(8-氯-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺



基本上按照制备 4 (方法 2)所述工艺、用 2-氯-4-氰基苯肼(制备 13)和 N-(4-氧代-环己基)-异丁酰胺制备标题化合物,得到的标题化合物为粉色粉末,产率 50%。MS (ES): m/z 316 (M+H), 314 (M-H); HPLC(方法 A): R_t=1.96, (90%)。

制备 19

N-(6-溴-8-氟-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺

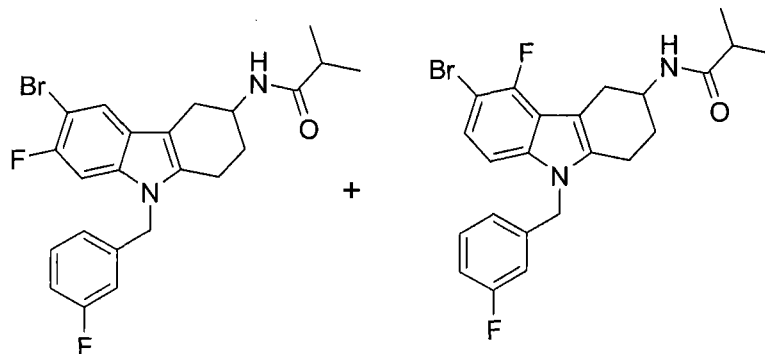


基本上按照制备 4 (方法 2)所述工艺、用 2-氟-4-溴苯肼(制备 14)和 N-(4-氧代-环己基)-异丁酰胺制备标题化合物,得到的标题化合物为褐色泡沫,

产率 32%。MS (ES): m/z 353, 355 (M+H), 351, 353(M-H); HPLC (方法 A): $R_t=2.34$, (89%)。

制备 20

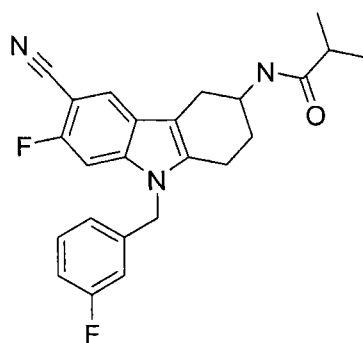
N-[6-溴-7-氟-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺和
N-[6-溴-5-氟-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



基本上按照实施例 96 所述工艺、用 N-(6-溴-7-氟-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺和 N-(6-溴-5-氟-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺(65: 35 混合物)和 3-氟苄基溴制备标题化合物, 得到含有异构体混合物的白色固体, 总产率 78%。MS (ES): m/z 461, 463 (M+1), 459, 461 (M-1); HPLC: $R_t=3.67$ min, (59%); $R_t=3.92$ min, (38%)。

实施例 115

N-[6-氰基-7-氟-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺

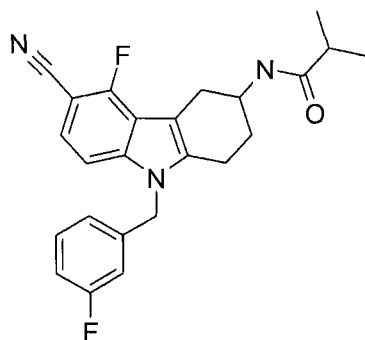


将 N-[6-溴-7-氟-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺和 N-[6-溴-5-氟-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺(500mg, 1.08mmol; 制备 20)的 65: 35 混合物溶解于 N-甲基吡咯烷酮(10mL)中。

用氮冲洗所得溶液 30 分钟, 然后加入氰化亚铜(I)(291mg, 3.25mmol)和碘化亚酮(I)(619mg, 3.25mmol)。加热至 130℃达三天, 然后冷却至室温。用 EtOAc (200mL)和水(100mL)稀释反应混合物。加入乙二胺直至所有固体溶解(约 20mL)。分离各层, 然后用水洗涤有机层(3 × 75mL)。干燥有机部分(MgSO₄), 过滤并浓缩有机层, 得到 474mg 粗产物。通过硅胶色谱(0-10% EtOAc/CHCl₃)自该混合物分离标题化合物, 得到的标题化合物为白色固体, 产率 20%。MS (ES): m/z 408 (M+1), 406 (M-1); HPLC: R_t=2.51 min, (96%)。

实施例 116

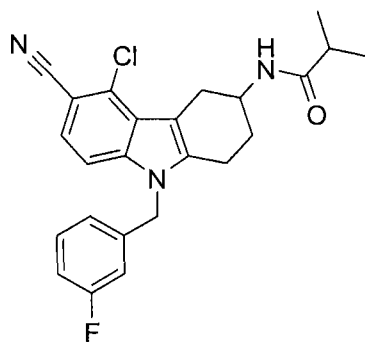
N-[6-氰基-5-氟-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



通过硅胶色谱(0-10% EtOAc/CHCl₃)自实施例 115 获得的混合物分离标题化合物, 得到标题化合物, 产率 7%。MS (ES): m/z 408 (M+1), 406 (M-1); HPLC: R_t=2.60 min, (97%)。

实施例 117

N-[5-氯-6-氰基-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺

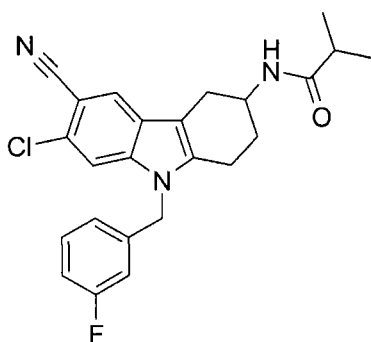


基本上按照实施例 96 所述工艺, 使用 N-(7-氯-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-

唑-3-基)-异丁酰胺和 N-(5-氯-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-唑-3-基)-异丁酰胺(50: 50 混合物- 制备 17)以及 3-氟苄基溴制备标题化合物, 得到区域异构体混合物。使用硅胶色谱(0-20% EtOAc/CHCl₃)自该区域异构体混合物分离标题化合物, 得到标题化合物, 产率 5%。MS (ES): m/z 424 (M+1), 422 (M-1); HPLC (方法 B): R_t=6.87 min, (97%)。

实施例 118

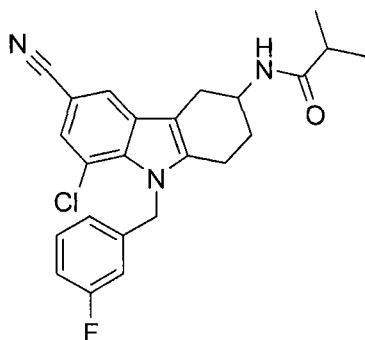
N-[7-氯-6-氰基-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-唑-3-基]-异丁酰胺



使用硅胶色谱(0-20% EtOAc/CHCl₃)自实施例 117 所得区域异构体混合物分离标题化合物, 得到标题化合物, 产率 3%。MS (ES): m/z 424 (M+H), 422 (M-H); HPLC (方法 B): R_t=7.16 min, (100%)。

实施例 119

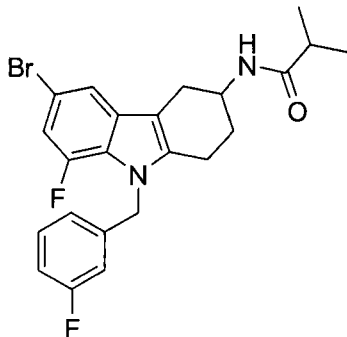
N-[8-氯-6-氰基-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-唑-3-基]-异丁酰胺



基本上按照实施例 96 所述工艺, 使用 N-(8-氯-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-唑-3-基)-异丁酰胺(制备 18)和 3-氟苄基溴制备标题化合物, 获得的标题化合物为白色固体, 产率 10%。MS (ES): 424 (M+1), 422 (M-1); HPLC (方法 A): R_t=3.18 (92%)。

实施例 120

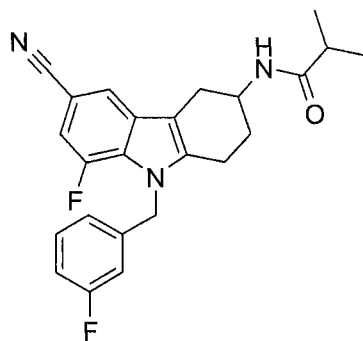
N-[6-溴-8-氟-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



基本上按照实施例 96 所述工艺, 使用 N-(6-溴-8-氟-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺(制备 19)和 3-氟苄基溴制备标题化合物, 获得的标题化合物为白色固体, 产率 36%。MS (ES): m/z 461, 463 ($M+1$), 459, 461 ($M-1$); HPLC (方法 A): $R_t=4.60$ (92%)。

实施例 121

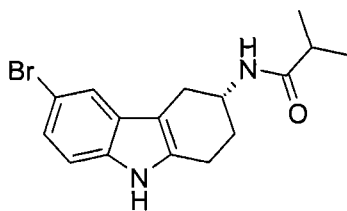
N-[6-氰基-8-氟-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



按照基本上如实施例 115 所述的工艺、使用 N-[6-溴-8-氟-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺, 制备标题化合物, 为白色固体, 产率 29%。MS (ES) 408 ($M+1$), 406 ($M-1$); HPLC (方法 A): $R_t=2.75$ (97%)。

制备 21

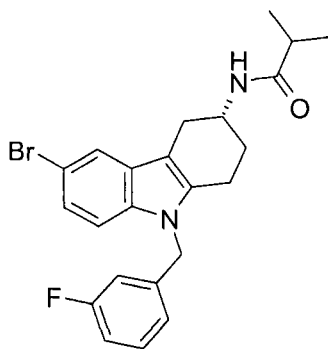
(R)-N-(6-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺



经由手性色谱拆分 N-(6-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺, 使用 0.46×15 cm Chiralpak AD-H 柱, 用 100% MeOH 洗脱。流速 = 0.6 mL/min。利用稳态循环以二甲基乙基胺纯化, 以改进拆分得到 e.e. >98%。首先洗脱的是异构体 1(S 异构体), 其次洗脱的异构体为标题化合物 R 异构体。MS (ES): m/z 335 (M+1), 337 (M+1+2)。

实施例 122

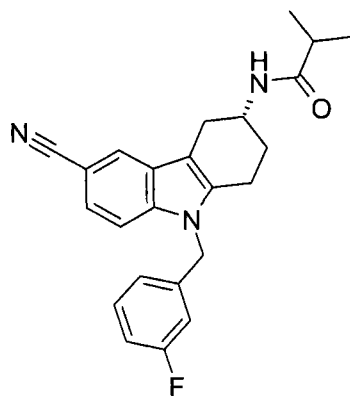
(R)-N-(9-苄基-6-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺



使用基本上如实施例 1 所述工艺, 用 1-溴甲基-3-氟苄烷基化 (R)-N-(6-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺, 得到标题化合物。MS (ES): m/z 443 (M+1), 445 (M+1+2); m.p.=204-207°C。(以类似方式烷基化 S 异构体, 得到(S)-N-(9-苄基-6-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺。)

实施例 123

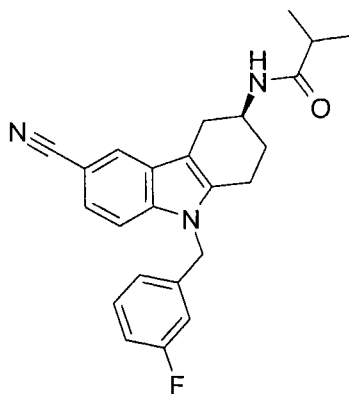
(R)-N-(6-氰基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺



经由手性色谱将 N-(6-氰基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺(实施例 51)拆分为其对映异构体, 使用 0.46×15 cm Chiralpak AD-H 柱, 用 EtOH/MeOH/庚烷: 15/10/75 洗脱, 流速=0.6mL/min。首先洗脱的是异构体 1(R), 为标题化合物, e.e. >99.5%。MS (ES): m/z 390 (M+1); m.p.=223-225°C。

实施例 124

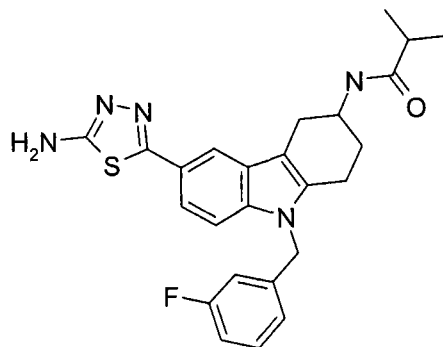
(S)-N-(6-氰基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺



如实施例 123 所述经手性色谱获得标题化合物。洗脱的第二种异构体是(S)异构体。MS (ES): m/z 390 (M+1); m.p.=223-225°C。

实施例 125

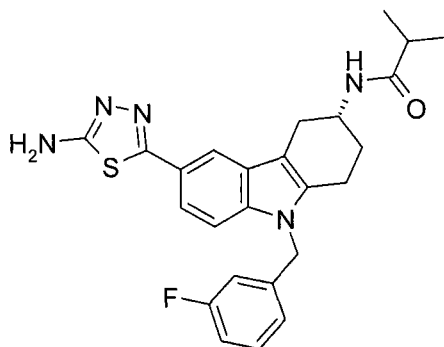
N-[6-(5-氨基[1,3,4]噻二唑-2-基)-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺



在 70℃、氮气下将 N-[6-氨基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺(实施例 51)(0.500g, 1.28mmol)和氨基硫脲(0.129g, 1.41mmol)在三氟乙酸(5mL)中的混合物加热 18 小时。将混合物倾至稀 NH_4OH 溶液并过滤收集 0.510g 所得沉淀。使沉淀与无水 EtOH 共沸并通过二氧化硅色谱纯化, 用含 0.05% NH_4OH 的 EtOAc 洗脱, 得到 0.10g 白色固体。MS (ES): m/z 464 ($M+1$); HPLC: $R_t=1.89$ min, (100%); $m.p.=251-254^\circ\text{C}$ 。

实施例 126

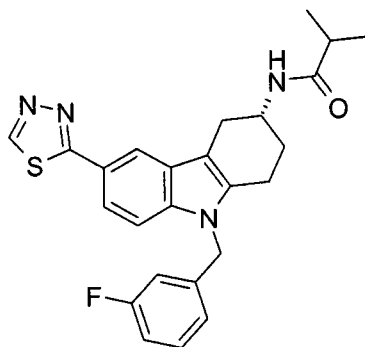
(R)-N-[6-(5-氨基[1,3,4]噻二唑-2-基)-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺



以基本上如实施例 125 所述方式、从(R)-N-(6-氨基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺(实施例 123)开始制备标题化合物, 得到白色固体。MS (ES): m/z 464 ($M+1$); HPLC: $R_t=1.88$ min (95.6%)。

实施例 127

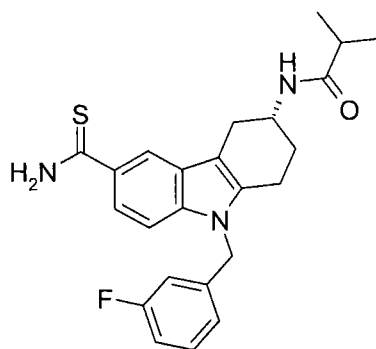
(R)-N-[9-(3-氟苄基)-6-[1,3,4]噻二唑-2-基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺



在 60℃将(R)-N-[6-(5-氨基[1,3,4]噻二唑-2-基)-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺(实施例 126)(0.104g, 0.224mmol)加至亚硝酸异戊酯(0.039g, 0.337mmol)在 DMF 中的溶液并加热 1 小时。用水淬灭反应, 用 EtOAc 萃取, 得到 80mg 黄色固体。经二氧化硅纯化, 用 25-90% EtOAc/己烷梯度洗脱, 得到 20mg (20%)。MS (ES) m/z 449 ($M+1$); ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.56 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.12 (dd, 2H), 6.84-6.94 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.07 (dd, 1H), 2.70-2.84 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.41 (七重峰, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.04 (dd, 6H)。

制备 22

(R)-N-(9-(3-氟苄基)-6-硫代氨基甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺



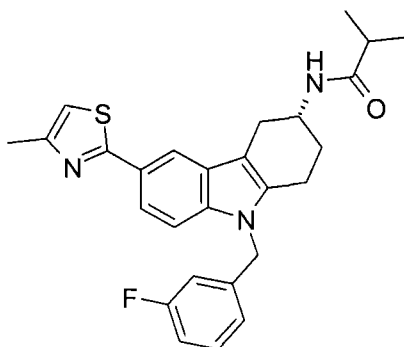
将(R)-N-(6-氰基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺(实施例 127)(4.00g, 10.3mmol)和硫代乙酰胺(1.54g, 20.5mmol)在回流下于 4N HCl 的二噁烷溶液(100mL)中加热 16 小时。冷却反应物, 倾至水中, 用 NaHCO_3 中和。用 EtOAc 萃取并蒸发, 得到 4.2g 红色泡沫。使用硅胶色

谱纯化, 用 25-100% EtOAc/己烷梯度洗脱, 得到 2.6g (60%)黄色固体。

MS (ES): m/z 424 (M+1); HPLC: $R_t=1.90$ min (95%)。

实施例 128

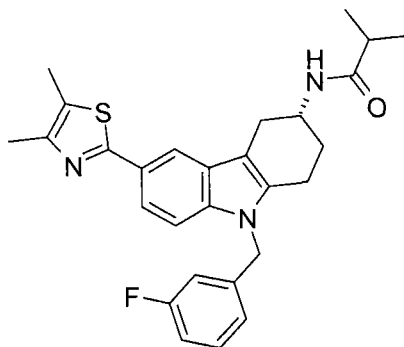
(R)-N-[9-(3-氟苄基)-6-(4-甲基噻唑-2-基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺



合并氯丙酮(0.197g, 2.13mmol)和(R)-N-(9-(3-氟苄基)-6-硫代氨基甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺(制备 22)(0.300g, 0.708mmol)并在 80℃、DMF 中于氮气下加热 2.5 小时。冷却后, 用水稀释混合物并过滤收集沉淀。将沉淀淤浆于热 EtOAc 中, 得到 0.278g 黄色固体。MS (ES): m/z 462 (M+1); HPLC: $R_t=3.33$ min (100%)。

实施例 129

(R)-N-[9-(3-氟苄基)-6-(3,4-二甲基噻唑-2-基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺

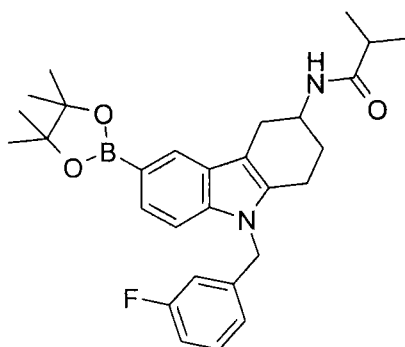


合并 3-溴-2-丁酮(0.224g, 1.48mmol)和(R)-N-(9-(3-氟苄基)-6-硫代氨基甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺(制备 22)(0.209g, 0.493mmol)

并在 DMF 中于 80℃、氮气下加热 2 小时。冷却后，用水稀释混合物并过滤收集沉淀。自无水 EtOH 重结晶，得到黄色晶体。MS (ES): m/z 476 (M+1); HPLC: $R_t=3.87$ min (100%)。

制备 23

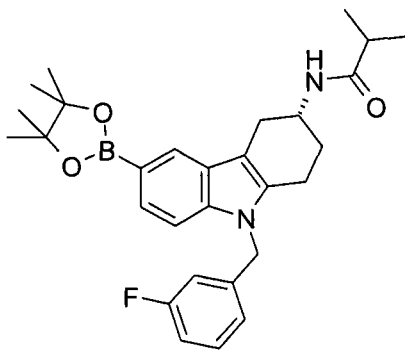
N-[9-(3-氟苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺



合并 N-[6-溴-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺(实施例 1)(3.00g, 6.77mmol)、双(频哪醇)硼烷(1.89g, 7.44mmol)、tricyclophosphine (0.270g, 0.961mmol)、醋酸钾(1.99g, 20.3mmol)、三(亚苄基丙酮)二钯(0.366g, 0.399mmol)于 DMSO (15mL)中,用氩于密闭试管中吹扫并于 95℃加热 24 小时。冷却后,将混合物倾至水中并用 EtOAc 萃取。用水和盐水洗涤 EtOAc 萃取液,干燥(Na_2SO_4),过滤并蒸发。经中性氧化铝色谱处理,用 20 – 40% EtOAc/己烷洗脱,得到 2.2g (66%)黄色泡沫。MS (ES): m/z 491(M+1)。

制备 24

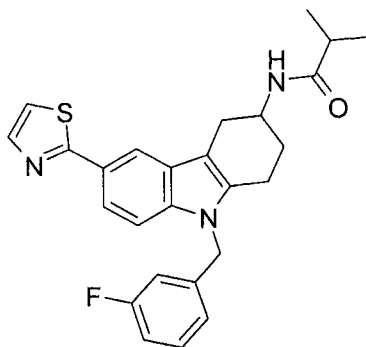
(R)-N-[9-(3-氟苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺



基本上如制备 23 所述自(R)-N-(9-苄基-6-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺(实施例 122)制备标题化合物。MS (ES): 491 (M+1); m.p.=93-96 °C;

实施例 130

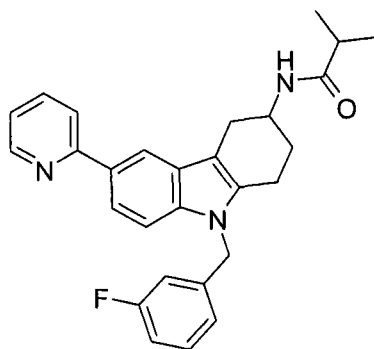
N-[9-(3-氟苄基)-6-噻唑-2-基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺



合并 N-[9-(3-氟苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺(制备 23)、2-溴噻唑(0.0602g, 0.367mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.0353g, 0.031mmol)和 K₂CO₃ (2mL 2 M 溶液)于 1,4-二噁烷(4mL)中, 用氩吹扫并于 95°C 加热 18 小时。冷却后, 将混合物倾至水中并用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤 EtOAc 萃取液, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发, 得到棕色固体。经硅胶色谱处理, 用 20-80% EtOAc/己烷洗脱, 得到 0.050g (37%)类白色固体。MS (ES): m/z 448; m.p.=221-225 °C。

实施例 131

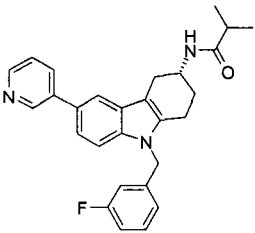
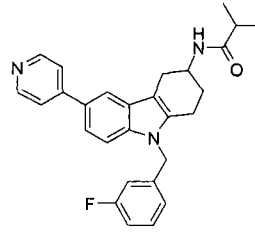
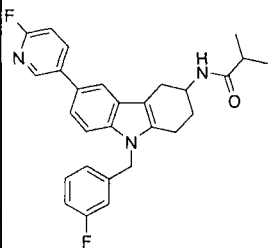
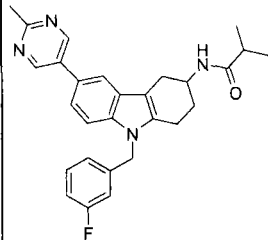
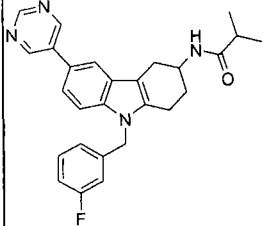
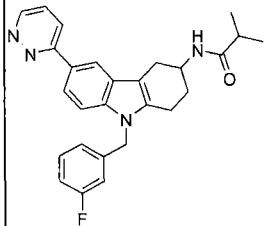
N-[9-(3-氟苄基)-6-吡啶-2-基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺



基本上如实施例 130 所述、使用 N-[9-(3-氟苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺(制备 23)(0.200g, 408mmol)、2-氯吡啶(0.0556g, 0.489mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.0471g, 0.041mmol)和 K_2CO_3 (2mL 2M 溶液)于 1,4-二噁烷(4mL)中制备标题化合物, 后处理及色谱处理后, 得到 0.039g (22%)米色固体。MS (ES): m/z 442; $m.p.$ =228-230°C。

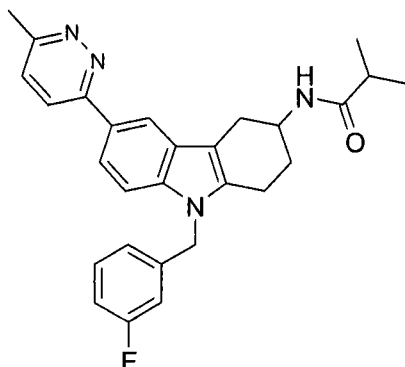
基本上如实施例 136 所述、从适合的卤代杂芳基和 N-[9-(3-氟苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺(制备 23)(对于实施例 132、134 至 138)或(R)-N-[9-(3-氟苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺(制备 24)(对于实施例 133)开始, 制备实施例 132 至 138。

Ex	结构	MS (ES)	HPLC (R_t , %)
132		442 (M+1)	2.47 min (98.1%)

133		442 (M+1)	2.56 min (90.3%)
134		442 (M+1)	2.32 min (96.2%)
135		460(M+1), 458 (M-1)	8.92 min (95%)(方法 B)
136		457 (M+1)	5.07 min (100%)
137		443 (M+1)	5.52 min (99%)
138		443 (M+1)	3.32 min (94%)

实施例 139

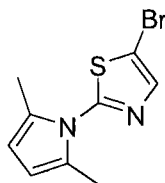
N-[9-(3-氟苄基)-6-(6-甲基-吡嗪-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-异丁酰胺



将 N-[9-(3-氟苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]异丁酰胺(制备 23)(150mg, 0.31mmol)和 3-氯-6-甲基吡嗪(39mg, 0.31mmol)溶解于二噁烷(2.5mL)和 2M Na₂CO₃ (388 μL)。用氮气吹扫溶液 5 分钟, 加入二氯双(三苯基膦)钯(II)(11mg, 0.016mmol)并密封反应容器。于微波反应器中加热至 140℃ 达 30 分钟, 然后用水(20mL)稀释。萃取至 EtOAc 中(3 × 25mL), 干燥有机相(MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩, 得到粗产物(179mg), 为棕色固体。在硅胶(12g)上纯化粗产物, 用 25-70% (4% (2M NH₃/MeOH)/CH₂Cl₂)/己烷洗脱, 得到 35mg (25%)标题化合物, 为白色固体。MS (ES): m/z 457 (M+1), 455 (M-1); HPLC (方法 B)R_t=3.37 min (100%)。

制备 25

5-溴-2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)噻唑

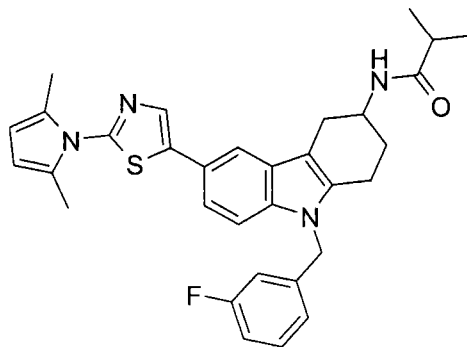


用 Na₂CO₃ 处理中和 2-氨基-5-溴噻唑氢溴酸盐(2.90g, 16.2mmol 游离胺), 然后将其加至己烷-2,5-二酮(2.04g, 17.8mmol)和乙酸(1.1mL)在苯中的混合物。在装备有迪安-斯达克榻分水器的烧瓶中将混合物加热 18 小时。过滤并在真空中浓缩, 得到暗色油。经二氧化硅色谱处理该油, 用 20-80%

EtOAc/己烷洗脱, 得到 2.95g (71%)黄色油。MS (ES): 259 (M+1), 261 (M+H+2)。

制备 26

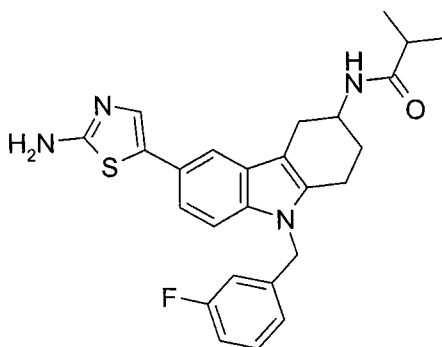
N-[9-[2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)噻唑-5-基]-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基]异丁酰胺



合并 N-[9-(3-氟苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基]异丁酰胺(制备 20)(0.458g, 0.934mmol)、5-溴-2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)噻唑(制备 22)(0.312g, 1.21mmol)、二氯[1,2-二(二苯基膦基)-二茂铁]钯 II 二氯甲烷复合物(0.137g, 0.168mmol)、2 M Na₂CO₃ (10mL)和二噁烷(12mL)并用氩吹扫 5 分钟。将混合物回流加热 18 小时。倾至水中, 用 EtOAc 萃取并经二氧化硅色谱处理, 得到标题化合物, 为褐色固体。MS (ES): m/z 541 (M+1); HPLC R_t=5.87 min, (97%)。

实施例 140

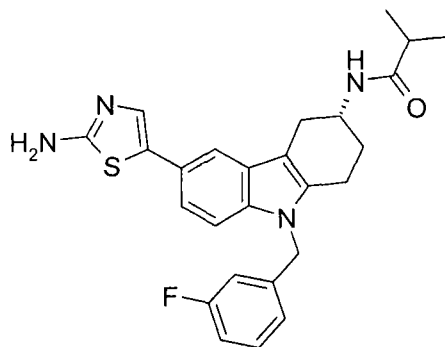
N-[9-[2-(氨基噻唑-5-基)-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基]异丁酰胺



用盐酸羟胺(0.257g, 3.70mmol)、三乙胺(0.15mL, 1.1mmol)和 1 M NaOH (1.1mL)在无水 EtOH (2mL)中处理 N-[9-[2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)噻唑-5-基]-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基]异丁酰胺(制备 26)(0.200g, 0.370mmol)并回流加热, 直至 TLC (70% EtOAc/己烷)显示反应完全。萃取并蒸发, 得到标题化合物。MS (ES): m/z 463 ($M+1$)。

实施例 141

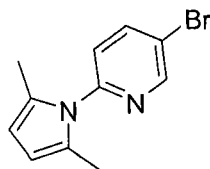
(R)-N-[9-[2-(氨基噻唑-5-基)-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基]异丁酰胺



基本上如实施例 140 所述、从(R)-N-[9-(3-氟苄基)-6-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基]异丁酰胺(制备 24)开始制备手性产物。MS (ES): m/z 363 ($M+1$); HPLC: $R_t=1.90$ min (97%)。

制备 27

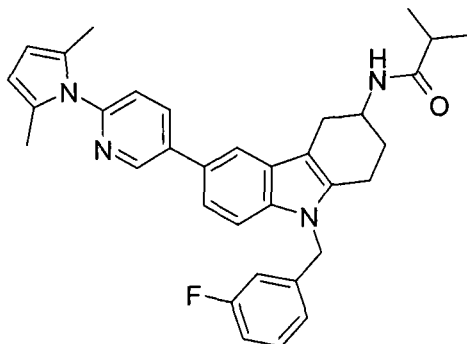
5-溴-2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)吡啶



使用基本上如对 5-溴-2-(2,5-二甲基吡咯-1-基)噻唑(制备 25)所述工艺、从 2-氨基-5-溴吡啶开始进行制备。MS (ES): m/z 252 ($M+1$)。

制备 28

N-[6-[6-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺

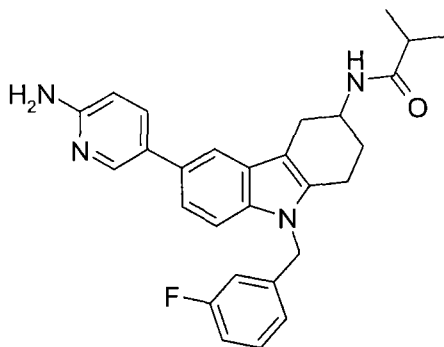


使用基本上如制备 26 所述工艺制备标题化合物，得到类白色固体。

MS (ES): m/z 535 (M+1); HPLC: $R_t=4.32$ min, (100%)。

实施例 142

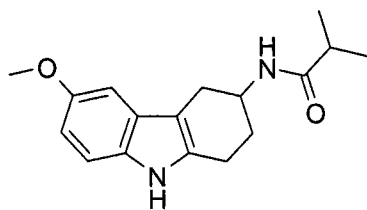
N-[6-(6-(氨基-吡啶-3-基)-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺



基本上如以上实施例 140 所述自 N-[6-[6-(2,5-二甲基吡咯-1-基)-吡啶-3-基]-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺(制备 28)制备标题化合物。MS (ES): m/z 457 (M+1); HPLC: $R_t=1.79$ min, (95%)。

制备 29

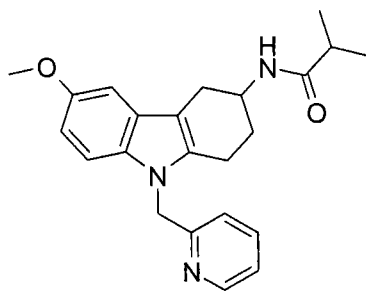
N-(6-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺



将乙酰氯(8.5mL, 120mmol)加至无水乙醇(30mL)中并搅拌 1 小时。加入 4-甲氧基苯肼盐酸盐(1.74g, 10mmol)和 N-(4-氧代-环己基)-异丁酰胺(制备 2)(1.83g, 120mmol)并搅拌回流 56 小时。冷却至室温,用乙酸乙酯(100mL)稀释并用碳酸氢钠溶液(2 × 50mL)和盐水洗涤。干燥有机部分 (MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩。溶解于二氯甲烷并通过硅胶垫,用 20% 乙酸乙酯/二氯甲烷洗脱。得到 2.32g 固体。在乙醚和少量二氯甲烷中研磨固体,过滤并在中央低真空下干燥,得到 2.14g (75%)类白色固体。MS (ES): m/z 287 (M+1)⁺, 285 (M-1)⁻; ¹H NMR(DMSO-d₆): δ 10.52 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.13 (d, 1H, J=8.8Hz), 6.85 (s, 1H), 6.64 (dd, 1H, J=8.8, 2.2Hz), 4.02 (m, 1H), 3.75 (m, 3H), 2.90 (dd, 1H, J=15.0, 5.3Hz), 2.78 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.03 (d, 6H, J=6.6Hz)。

实施例 143

N-(6-甲氧基-9-吡啶-2-基甲基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺

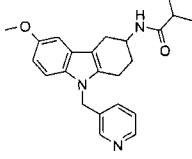
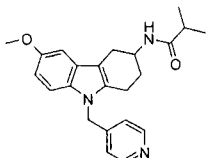
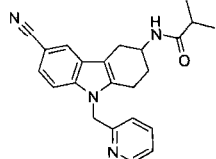


在氮气下将 N-(6-甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺(200mg, 0.70mmol)溶解于四氢呋喃(6mL)。滴加二(三甲基甲硅烷基)氯化钾(3.2mL, 1.6mmol, 0.5M 甲苯溶液)并搅拌 30 分钟。缓慢加入含 2-(氯甲基)吡啶盐酸盐(131mg, 0.80mmol)的 THF/DMF (0.4mL/1.3mL)并在环境温度搅拌 18 小时。用饱和氯化铵溶液(0.5mL)淬灭并在乙酸乙酯和水之间分配。分离两相,用乙酸乙酯洗涤水相(2×)。干燥合并的有机部分(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩,得到残余物。通过硅胶色谱纯化产物,用 50% 乙酸乙酯/二氯甲烷

至 80% 乙酸乙酯/二氯甲烷的梯度洗脱, 得到 199mg (75%) 浅黄色固体。

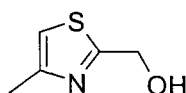
MS (ES): m/z 378 (M+1); ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 8.50 (dd, 1H, $J=4.8, 0.9\text{Hz}$), 7.82 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 7.65 (dt, 1H, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$), 7.22 (m, 2H), 6.89 (d, 1H, $J=2.2\text{Hz}$), 6.77 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 6.63 (dd, 1H, $J=8.6, 2.4\text{Hz}$), 5.32 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.91 (dd, 1H, $J=15.0, 5.3\text{Hz}$), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 0.99 (m, 6H)。

基本上如以上实施例143所述、分别使用以下杂甲基试剂, 制备下表中的实施例144至146: 3-(氯甲基)吡啶盐酸盐、4-(氯甲基)吡啶盐酸盐和2-(氯甲基)吡啶盐酸盐。

Ex.	结构	MS (ES): m/z	HPLC (方法 A) (R_t , %)
144		378 (M+1)	1.91 min, (99.1%)
145		378 (M+1)	1.90 min, (98.4%)
146		373 (M+1), 371 (M-1)	(方法 B) $t=2.78$ min, (100%)

制备 30

(4-甲基-噻唑-2-基)-甲醇



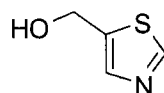
方法 A: 将 4-甲基-噻唑-2-甲醛(根据基本上如 Khanna, I.K.等人, J. Med. Chem. (2000)43, 3168-3185 所述工艺制备, 产率 92%)(15.0g, 118mmol)

溶解于 EtOH (250mL) 并加入硼氢化钠(2.23g, 59.0mmol)。在室温搅拌 1 小时, 然后小心向反应混合物加入 NH_4Cl 水溶液(50mL)。在 45℃真空中浓缩以除去 EtOH。用水(50mL)稀释并萃取至 EtOAc 中($3 \times 100\text{mL}$)。干燥合并的有机部分(MgSO_4), 过滤并在 45℃真空中浓缩, 得到 14.39g (94%) 标题化合物, 为黄色油。MS (ES): 130 (M+1); ^1H NMR (CDCl_3): δ 6.88 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.46 (s, 3H)。

方法 B: 作为替代选择, 将 4-甲基-噻唑-2-甲酸乙酯(根据基本上如 Erlenmeyer, H., et al., *Helv. Chim. Acta* (1944), 27, 1437-1438 所述工艺制备, 产率 27%)(1.52g, 8.88mmol)溶解于 THF (60mL) 并加入硼氢化钠(2.0M THF 溶液, 9mL, 17.8mmol)。在回流温度加热 18 小时。使其冷却至室温并用水稀释反应混合物(20mL)。萃取至乙酸乙酯中($3 \times 50\text{mL}$)。干燥合并的有机部分(MgSO_4), 过滤并在 45℃真空中浓缩。在硅胶(40g)上纯化残余产物, 用 40-80% EtOAc/己烷洗脱, 得到 690mg (60%) 标题化合物, 为无色油。

制备 31

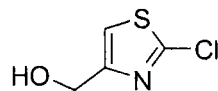
噻唑-5-基-甲醇



根据文献工艺制备标题化合物(McElhinney, R.S.等人, *J. Med. Chem.* (1998)41, 5265-5271)。

制备 32

(2-氯-噻唑-4-基)-甲醇

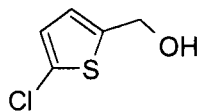


基本上按照制备 27(方法 B)所述工艺、使用 2-氯-噻唑-4-甲酸乙酯(根据基本上如 Erlenmeyer, H., et al., *Helv. Chim. Acta* (1944)27, 1432-1436 所报道的工艺制备)制备标题化合物。MS (ES): m/z 150 (M+1); ^1H NMR

(CDCl₃): δ 7.16 (t, 1H, J=1.0Hz), 4.75 (d, 2H, J=0.9Hz), 2.48 (s, 1H).

制备 33

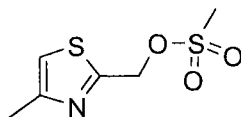
(5-氯-噻吩-2-基)-甲醇



将 5-氯-噻吩-2-甲酸乙酯(5.0g, 28mmol)在 Et₂O (100mL)中的溶液滴加至氯化铝锂(1.1g, 28mmol)在 Et₂O 中的混合物。在室温搅拌 18 小时, 然后用水和 20% NaOH 水溶液淬灭反应。萃取至 Et₂O/EtOAc 中, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩有机部分, 得到粗产物。通过真空蒸馏纯化, 得到 3.4g 油, 沸点 160°C/20 mm Hg. MS [FD] 148; 元素分析计算值 C₅H₅ClOS: C, 40.41; H, 3.39。实测值: C, 39.59; H 3.59。

制备 34

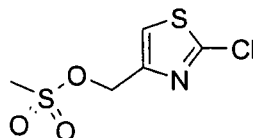
甲磺酸 4-甲基-噻唑-2-基甲基酯



合并 4-甲基-噻唑-2-基)-甲醇(制备 30)(1.00g, 7.74mmol)和三乙胺(1.25g, 1.73mL, 12.4mmol)于二氯甲烷(30mL)中, 同时搅拌, 在氮气下冷却至 0°C。向反应混合物加入甲磺酰氯 (931mg, 633 μ L, 8.13mmol)并在 0°C 搅拌 30 分钟。历经 30 分钟温至室温, 然后用水(40mL)和二氯甲烷(40mL)稀释。分离各层, 干燥有机部分(MgSO₄), 过滤并在 40°C 真空中浓缩, 得到 1.15g (72%)标题化合物, 为棕色油。MS (ES): m/z 208 (M+1); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.03 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.50 (d, 3H, J=0.9Hz)。

制备 35

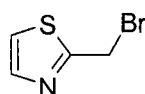
甲磺酸 2-氯-噻唑-4-基甲基酯



基本上按照制备 31 所述工艺、使用(2-氯-噻唑-4-基)-甲醇(制备 29)制备标题化合物,得到的标题化合物为无色油。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.39 (s, 1H), 5.27 (d, 2H, $J=0.9\text{Hz}$), 3.10 (s, 3H)。

制备 36

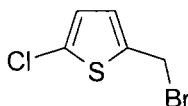
2-溴甲基-噻唑



根据文献工艺制备标题化合物(Yang, L 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1999)9, 1761-1766)。

制备 37

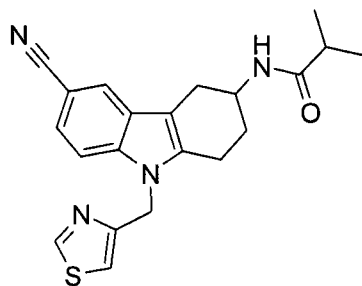
2-溴甲基-5-氯-噻吩



冷却(5-氯-噻吩-2-基)-甲醇(制备 30)(330mg, 2.22mmol)至 0°C 并加入乙酰溴 (709mg, 430 μL , 5.76mmol)。使其历经 18 小时温至室温,用 EtOAc (10mL)稀释并小心加入饱和 NaHCO_3 溶液(3mL)。当二氧化碳停止逸出时,将混合物加载至 Varian Chem Elut CE1005 固相萃取柱(Varian 部件编号 12198006)。用 EtOAc 洗脱,收集并浓缩至约 50mL,得到粗产物。在硅胶 (12g)上使用 0-15% EtOAc/己烷纯化,得到 250mg (53%)标题化合物,为黄色油。MS (EI): 210,212; ^1H NMR (CDCl_3): δ 6.92 (d, 1H, $J=3.5\text{Hz}$), 6.78 (d, 1H, $J=4.0\text{Hz}$), 4.66 (s, 2H)。

实施例 147

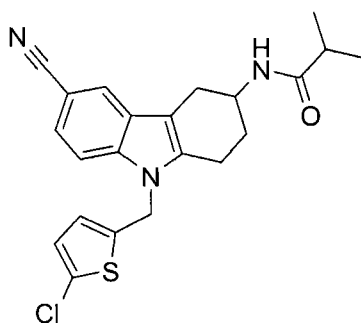
N-(6-氰基-9-噻唑-4-基甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基)-异丁酰胺



使 4-氯甲基-噻唑盐酸盐(199mg, 1.17mmol)在 Et₂O (20mL)和饱和 NaHCO₃ 水溶液(20mL)之间分配。分离各层,经 MgSO₄ 干燥醚层。将 DMF (3mL)加至醚层,在真空中浓缩以除去醚。将该溶液加至 N-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺(制备 3)(300mg, 1.07mmol)和氯化钠(60% 矿物油悬液, 47mg, 1.17mmol)在 DMF (3mL)中的浆液中,该浆液已在室温搅拌 30 分钟。在室温搅拌反应物 2 小时,然后加入 NaHCO₃ 水溶液(30mL)和 EtOAc (50mL)。分离各层,用 NaHCO₃ 水溶液洗涤有机部分(2 × 30mL)。干燥有机层(MgSO₄)。过滤并在真空中浓缩,得到 487mg 粗制黄色油。自沸腾甲苯(10mL)重结晶产物,得到 296mg (73%)标题化合物,为黄色固体。MS (ES): m/z 379 (M+1), 377 (M-1); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.01 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.90 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.84 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.69 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.56 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.40 (dd, 1H, J=8.6, 1.5Hz), 5.47 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.03-2.81 (m, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 0.99 (d, 6H, J=7.0Hz); HPLC (方法 A): R_t=1.93 min, (97%)。

实施例 148

N-[9-(5-氯-噻吩-2-基甲基)-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺

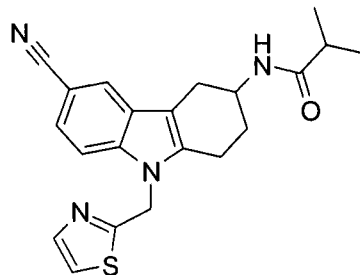


基本上按照实施例 147 所述工艺、使用 2-溴甲基-5-氯-噻吩(制备 37)

制备标题化合物。通过硅胶色谱(50-90% EtOAc/己烷)纯化,得到产物,产率 24%,为黄色固体。MS (ES): m/z 412 (M+1), 410 (M-1); HPLC (方法 A): $R_t=2.86$ min, (92%)。

实施例 149

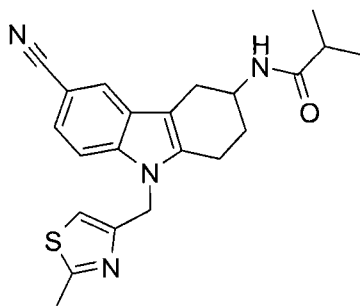
N-(6-氰基-9-噻唑-2-基甲基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺



基本上按照实施例 147 所述工艺、使用 2-溴甲基-噻唑(制备 36)制备标题化合物。通过硅胶色谱(80-100% EtOAc/己烷)纯化,得到产物,产率 55%,为白色固体。MS (ES): m/z 379 (M+1), 377 (M-1); HPLC (方法 A): $R_t=1.88$ min, (100%)。

实施例 150

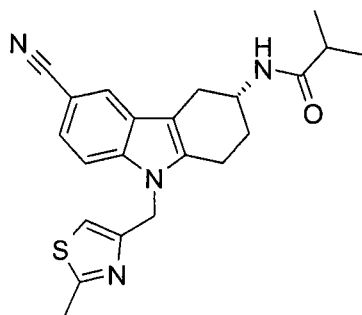
N-[6-氰基-9-(2-甲基-噻唑-4-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



基本上按照实施例 147 所述工艺、使用 4-氯甲基-2-甲基噻唑盐酸盐制备标题化合物。通过自沸腾甲苯重结晶纯化粗物质,得到产物,产率 75%。MS (ES): m/z 393 (M+1), 391 (M-1); HPLC (方法 A): 2.14 min, (100%)。

实施例 151

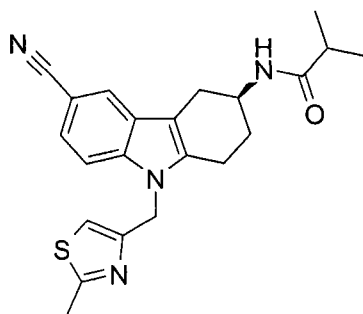
(R)-N-[6-氰基-9-(2-甲基-噻唑-4-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



通过制备型手性色谱、使用以下条件自 97.7% ee 外消旋 N-[6-氰基-9-(2-甲基-噻唑-4-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺(实施例 150)制备标题化合物: Chiralpak AD (8 × 30cm), 75: 15: 10 庚烷: EtOH: MeOH (350mL/min), 240 nm 检测。首先洗脱标题化合物, 其次洗脱另一对映体(实施例 152)。MS (ES): m/z 393 ($M+1$), 391 ($M-1$); ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.95 (d, 1H, $J=1.1\text{Hz}$), 7.88 (d, 1H, $J=7.7\text{Hz}$), 7.72 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.44 (dd, 1H, $J=8.6, 1.5\text{Hz}$), 5.40 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 2.95 (m, 3H), 3.05-2.85 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.03 (d, 6H, $J=6.8\text{Hz}$)。

实施例 152

(S)-N-[6-氰基-9-(2-甲基-噻唑-4-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺

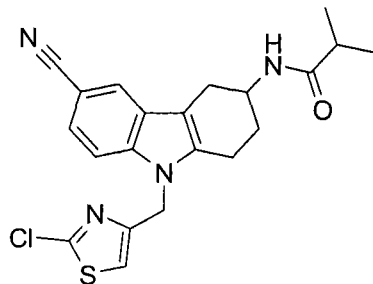


通过制备型手性色谱、使用以下条件自 93.6% ee 外消旋 N-[6-氰基-9-(2-甲基-噻唑-4-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺(实施例 154)制备标题化合物: Chiralpak AD (8 × 30cm), 75: 15: 10 庚烷: EtOH:

MeOH (350mL/min), 240 nm 检测。标题化合物是第二个所洗脱的异构体。
MS (ES): m/z 393 (M+1), 391 (M-1)。

实施例 153

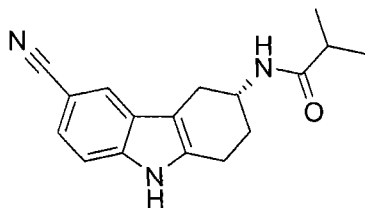
N-[9-(2-氯-噻唑-4-基甲基)-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



基本上按照实施例 143 所述工艺、使用甲磺酸 2-氯-噻唑-4-基甲基酯(制备 35)(190mg, 1.0mmol)和 N-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺(制备 4)制备标题化合物, 得到的产物为白色固体(21%)。MS (ES): m/z 413 (M+1), 411 (M-1); HPLC (方法 B): $R_t=4.66$ min, (96%)。

制备 38

(R)-N-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺

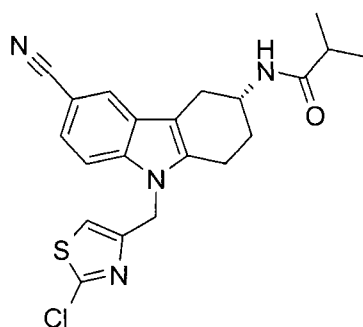


将(R)-N-(6-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺(制备 21)(1.00g, 2.98mmol)溶解于 1-甲基-2-吡咯烷酮(30mL)。用氮冲洗所得溶液 15 分钟。加入氰化亚铜(I)(801mg, 8.95mmol)和碘化亚铜(I)(1.70g, 8.95mmol)。加热至 130℃达 3 天, 然后冷却至室温。用水(100mL)、EtOAc (250mL)和足够的乙二胺稀释反应混合物以溶解铜固体(约 70mL)。分离各层, 然后用水洗涤有机层 (2 × 50mL)。经 $MgSO_4$ 干燥有机部分。过滤, 浓缩并在硅胶(80g)上用 50-80% EtOAc/己烷纯化, 得到 530mg (63%)标题化合物, 为白色固

体。MS (ES): 282 (M+1), 280 (M-1); ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.44 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, $J=8.4, 1.3\text{Hz}$), 7.37 (d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$), 5.64 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 4.42 (m, 1H), 3.11 (dd, 1H, $J=15.2, 5.1\text{Hz}$), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.59 (dd, 1H, $J=15.4, 7.5\text{Hz}$), 2.38 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.21 (d, 6H, $J=7.0\text{Hz}$); 手性 HPLC: Chiralcel OD-H $0.46 \times 15\text{ cm}$ 柱, 15: 85 EtOH/庚烷, 1.0 mL/min , 225 nm 检测; $R_t=7.37\text{ min}$; $>99\%\text{ ee}$ 。

实施例 154

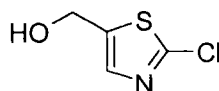
(R)-N-[9-(2-氯-噻唑-4-基甲基)-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



基本上按照实施例 147 所述工艺、使用(R)-N-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺(制备 38)和甲磺酸 2-氯-噻唑-4-基甲基酯(制备 35)制备标题化合物,得到产物,产率 49%,为浅黄色固体。MS (ES): m/z 413 (M+1), 411 (M-1); ^1H -NMR (CDCl_3): δ 7.82 (d, 1H, $J=0.9\text{Hz}$), 7.43 (dd, 1H, $J=8.6, 1.5\text{Hz}$), 7.34 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.59 (s, 1H), 5.59 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 5.32 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H, $J=15.4, 4.8\text{Hz}$), 2.89 (t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$), 2.64 (dd, 1H, $J=15.6, 7.3\text{Hz}$), 2.38 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.20 (d, 6H, $J=7.0\text{Hz}$)。

制备 39

(2-氯-噻唑-5-基)-甲醇

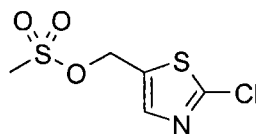


用硼氢化钠(60mg, 1.6mmol)处理 2-氯-5-噻唑甲醛(350mg, 2.4mmol)的

EtOH 溶液(10mL)。1 小时后,小心地用饱和氯化铵溶液淬灭并在减压下除去 EtOH。使反应混合物在 EtOAc/水之间分配。干燥有机部分(Na_2SO_4),过滤并浓缩,得到 296mg (82%)标题化合物,为无色油。MS (ES): m/z 150 ($M+1$); HPLC (方法 B): $R_t=1.86$ min (98%)。

制备 40

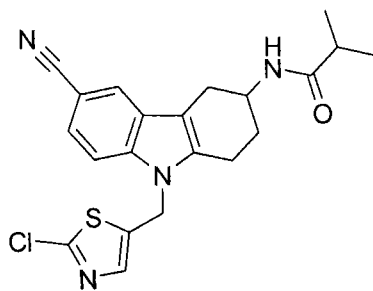
甲磺酸 2-氯-噻唑-5-基甲基酯



基本上按照制备 34 所述工艺、使用(2-氯-噻唑-5-基)-甲醇(200mg, 1.3mmol)制备标题化合物,得到 277mg (93%)标题化合物。不经进一步纯化即可使用。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.62 (s,1H), 5.38 (s,2H), 3.05 (s,3H)。

实施例 155

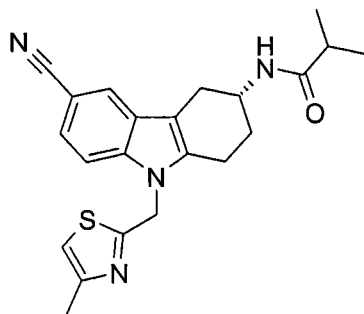
N-[9-(2-氯-噻唑-5-基甲基)-6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



基本上按照实施例 143 所述工艺、使用甲磺酸 2-氯-噻唑-5-基甲基酯(制备 40)(1.3mmol)和 N-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺(制备 4)(281mg, 1.0mmol)制备标题化合物,得到的产物为白色固体(10%)。MS (ES): m/z 413 ($M+1$), 411 ($M-1$); HPLC (方法 B): $R_t=3.99$ min, (95%)。

实施例 156

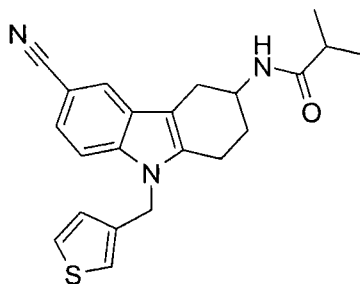
(R)-N-[6-氰基-9-(4-甲基-噻唑-2-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



基本上按照实施例 147 所述工艺、使用(R)-N-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺(制备 38)和甲磺酸 4-甲基-噻唑-2-基甲基酯(制备 34)制备标题化合物,得到产物,产率 54%,为白色固体。MS (ES): m/z 393 ($M+1$), 391 ($M-1$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.83 (d, 1H, $J=0.9\text{Hz}$), 7.45 (dd, 1H, $J=8.6, 1.5\text{Hz}$), 7.41 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 6.82 (d, 1H, $J=0.9\text{Hz}$), 5.56 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 5.53 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H, $J=15.2, 5.1\text{Hz}$), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.64 (dd, 1H, $J=15.9, 7.0\text{Hz}$), 2.47 (d, 3H, $J=0.9\text{Hz}$), 2.36 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.19 (dd, 6H, $J=7.0, 1.8\text{Hz}$)。

实施例 157

N-(6-氰基-9-噻吩-3-基甲基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺

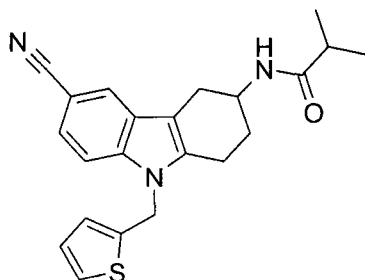


向 N-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺(制备 3)(100mg, 0.36mmol)在 THF (2mL)中的 0°C 浆液相继加入三甲基磷(1.0 M 甲苯溶液, 530 μL , 0.53mmol)、3-噻吩甲醇(61mg, 50 μL , 0.53mmol)和 1,1'-(偶氮二羰基)-二哌啶(ADDP, 134mg, 0.53mmol)。温至室温并在密闭瓶中搅拌 18 小时。蒸发反应溶剂并将残余物溶解于 EtOAc (5mL)。加入水(2mL)并加载至 Varian Chem Elut CE1005 固相萃取柱(Varian 部件编号 12198006)。用 EtOAc 洗脱,收集并浓缩(约 50mL)。在硅胶(12g)上用 30-90% EtOAc/己烷洗脱纯化粗产物,得到标题化合物,产率 11%,为无色油。MS (ES):

m/z 378 (M+1), 376 (M-1); ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.81 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H, $J=8.4, 1.2\text{Hz}$), 7.33 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.30 (m, 1H), 6.86-6.81 (m, 2H), 5.60 (d, 1H, $J=7.5\text{Hz}$), 5.29 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H, $J=15.2, 5.1\text{Hz}$), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.63 (dd, 1H, $J=15.4, 7.5\text{Hz}$), 2.36 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.18 (dd, 7H, $J=6.8, 3.7\text{Hz}$), 1.18 (dd, 6H, $J=6.8, 3.7\text{Hz}$).

实施例 158

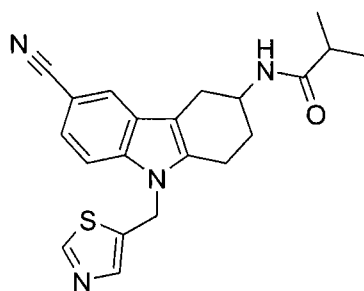
N-(6-氰基-9-噻吩-2-基甲基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺



基本上按照实施例 157 所述工艺、使用 2-噻吩甲醇制备标题化合物，得到产物，产率 15%，为白色固体。MS (ES): m/z 378 (M+1), 376 (M-1); HPLC (方法 A): $R_t=2.34$ min, (99%)。

实施例 159

N-(6-氰基-9-噻唑-5-基甲基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺

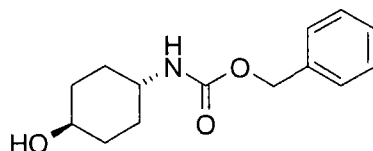


在 0°C 、氮气下向氰基甲基-三甲基-氯化磷(根据基本上如 Tsunoda, T.; et al., Tetrahedron Lett. (1996)37, 2459-2462 所述工艺制备)(166mg, 1.10mmol)的浆液加入氢化钾(30% w/w 矿物油分散体, 129mg, 0.97mmol)。令反应混合物温至室温并搅拌 3 小时。加入噻唑-5-基甲醇(100mg, 0.87mmol)在 THF (2mL)中的溶液，然后加入 N-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺(制备 5)(122mg, 0.44mmol)并在 70°C 加热 18 小时。冷

却至室温并用水(40mL)稀释。萃取至 EtOAc(3 × 50mL)中并干燥有机部分(MgSO₄)。过滤并浓缩,得到粗产物(340mg),为黄色油。在硅胶(24g)上使用 5% (2M NH₃/MeOH)/CH₂Cl₂ 纯化,然后在硅胶(40g)上使用 80: 18: 2 EtOAc: 己烷: (2M NH₃/MeOH)再次纯化,得到 70mg (42%)标题化合物,为橙色固体。MS (ES): m/z 379 (M+1), 377 (M-1); ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.78 (s, 1H), 7.83 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.74 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H, J=8.6, 1.5Hz), 7.38 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.53 (d, 1H, J=7.9Hz), 5.50 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H, J=15.4, 5.3Hz), 2.97-2.80 (m, 2H), 2.62 (dd, 1H, J=15.4, 7.5Hz), 2.37 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.20 (dd, 6H, J=7.0, 1.8Hz)。

制备 41

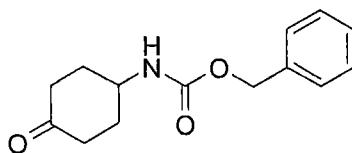
反-(4-羟基-环己基)-氨基甲酸苄基酯



按照基本上如文献所述工艺(Janda, K. D.; Ashley, J. A. Synth. Comm. 1990, 20, 1073-1082), 不同的是将有机层在减压下反复浓缩并过滤所得沉淀。不将反应混合物浓缩至干, 而是仅仅浓缩至显著量的沉淀已形成。使用该改进的工艺, 得到产率 80%, 规模 35.00g。

制备 42

(4-氧代-环己基)-氨基甲酸苄基酯

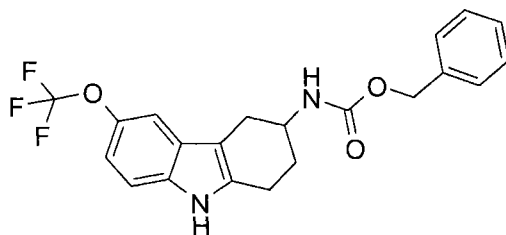


将草酰氯(18.4mL, 211mmol)溶解于 CH₂Cl₂ (1000mL), 冷却至-70℃以下并历经 30 分钟经由注射器加入 DMSO (18.0mL, 253mmol)。搅拌 45 分钟, 然后分批加入反-(4-羟基-环己基)-氨基甲酸苄基酯(35.00g, 140mmol)在 CH₂Cl₂ (1000mL)中的悬液, 同时保持温度低于-70℃。加入悬液时除去反应烧瓶的塞子并迅速倾倒入可能多的悬液, 同时保持温度低于-70℃, 完

全加入后得到稍微混浊的溶液。将反应物搅拌 90 分钟,然后经由注射器缓慢加入三乙胺(97.8mL, 702mmol)。搅拌另外 1 小时,使反应物缓慢温至室温过夜。相继用水(1500mL)、盐水(2 × 1500mL)和饱和 NaHCO₃ 水溶液(2 × 1500mL)洗涤。分离有机部分并干燥(MgSO₄),过滤,在减压下浓缩。将粗残余物用 4: 1 己烷/EtOAc (500mL, 然后 250mL)研磨两次。(作为替代选择,用 15% EtOAc/己烷研磨。仅需研磨一次)。过滤,收集固体并在 35 °C 真空炉中干燥,得到 26.44g 产物。合并研磨的滤液并在减压下浓缩,继而在 9: 1 己烷/EtOAc (100mL)中研磨残余物,得到第二份产物 5.70g,合并产率 32.14g (93%)。ESI MS: m/z 248 [C₁₄H₁₇NO₃ + H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.63–1.78 (m, 2H), 2.22–2.27 (m, 2H), 2.32–2.49 (m, 4H), 3.95–4.04 (m, 1H), 4.75 (br s, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.29–7.42 (m, 5H)。

制备 43

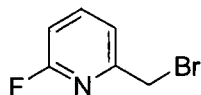
(6-三氟甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-氨基甲酸苄基酯



合并 4-(三氟甲基)苯肼盐酸盐(31.9g, 140mmol)和(4-氧代-环己基)-氨基甲酸苄基酯(制备 42)(34.6g, 140mmol)并加入乙酸(700mL)。加热反应物至 90 °C 过夜,冷却至室温并在减压下浓缩。通过快速色谱(硅胶, 9: 1 氯仿: 丙酮)纯化残余物,研磨(9: 1 己烷: 二氯甲烷),得到 50.9g (90%)标题化合物,为褐色固体, mp 123-126 °C. MS (ES): m/z 403 (M-1); ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.86 (s, 1H), 7.28–7.36 (m, 5H), 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.99 (dd, J=1.3, 8.7Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.90–4.92 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.08 (dd, J=4.9, 15.4Hz, 1H), 2.76–2.89 (m, 2H), 2.59 (dd, J=6.8, 15.3Hz, 1H), 2.08–2.16 (m, 1H), 1.93–2.04 (m, 1H)。

制备 44

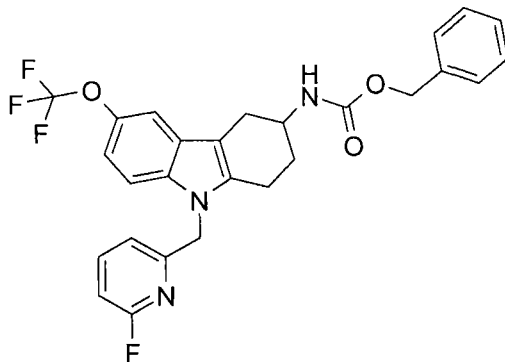
2-溴甲基-6-氟-吡啶



合并 2-甲基-6-氟-吡啶(19.6g, 176mmol)、1,1'-偶氮双-(环己烷-甲脒)(0.431g, 1.77mmol)和新鲜重结晶的 N-溴-琥珀酰亚胺(32.96g, 185mmol)于四氯化碳(200mL)中并在 1000mL 烧瓶中伴以紫外光照射搅拌 18 小时。使其冷却, 然后过滤除去琥珀酰亚胺并用稀 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液洗涤。经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发, 得到琥珀色油。通过硅胶色谱纯化, 用 0-30% EtOAc/己烷洗脱, 得到 12.3g (37%)澄清油。MS 100% (m/e)190 (EI); ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.03-7.95 (m, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.48 (dd, 1H, $J=7.5, 2.6\text{Hz}$), 7.11 (dd, 1H, $J=7.9, 2.6\text{Hz}$), 4.63 (s, 2H)。

制备 45

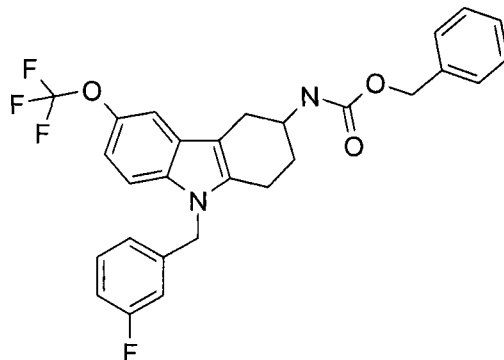
[9-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-6-三氟甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-氨基甲酸苄基酯



将 Cs_2CO_3 (6.44g, 19.8mmol)加至(6-三氟甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-氨基甲酸苄基酯(制备 43)(4.00g, 9.88mmol)和 2-溴甲基-6-氟吡啶(制备 44)(3.11g, 13.8mmol)在 DMF 中的溶液(40mL)。加热反应混合物至 50 $^{\circ}\text{C}$ 达 18 小时, 然后用 EtOAc (120mL)稀释。用水洗涤有机相($3 \times 40\text{mL}$), 干燥(MgSO_4), 过滤并浓缩, 得到粗产物(5.40g), 为棕色油。在硅胶(120g)上用 25-45% EtOAc/己烷洗脱纯化粗产物, 得到 2.85g (56%)标题化合物, 为褐色油。MS (ES): m/z 514 ($\text{M}+1$); HPLC (方法 A): $R_t=4.54\text{ min}$ (95%)。

制备 46

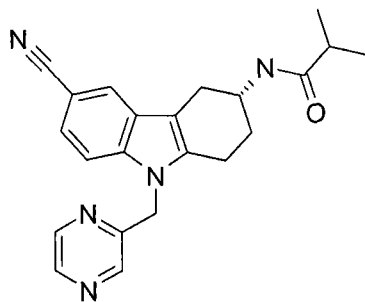
[9-(3-氟苄基)-6-三氟甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-氨基甲酸苄基酯



基本上按照制备 45 所述工艺、使用 3-氟苄基溴制备标题化合物，得到 6.15g (95%) 淡黄色油。在硅胶上纯化(10-60% EtOAc/己烷)，得到标题化合物，产率 95%。MS (ES): m/z 513 (M+1), 513 (M-1); HPLC (方法 A): $R_t=6.23$ min (97%)。

实施例 160

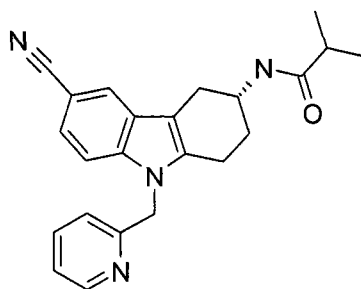
(R)-N-(6-氰基-9-吡啶-2-基甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-异丁酰胺



基本上按照制备 45 所述工艺、使用(R)-N-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-异丁酰胺(制备 38)和 2-氯甲基吡啶(根据基本上如 Newkome, G. R 等人, Synthesis 1984, 8, 676-679 所述文献工艺制备)制备标题化合物。在硅胶上纯化(EtOAc)，得到标题化合物，为浅黄色固体。MS (ES): m/z 374 (M+1), 372 (M-1); HPLC (方法 B): $R_t=2.34$ min (98%)。

实施例 161

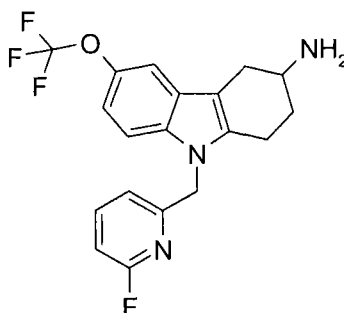
(R)-N-(6-氰基-9-吡啶-2-基甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-异丁酰胺



基本上按照制备 45 所述工艺、使用(R)-N-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-异丁酰胺(制备 35)和 2-氯甲基吡啶 HCl 制备标题化合物,得到的标题化合物为白色固体。MS (ES): m/z 373 ($M+1$); HPLC (方法 B): $R_t=2.79$ min (100%)。

制备 47

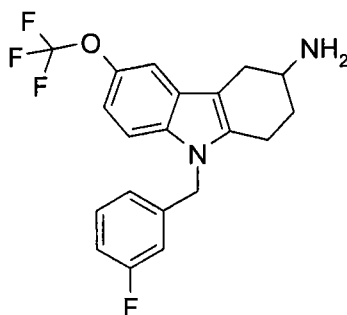
9-(6-氟吡啶-2-基甲基)-6-三氟甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基胺



将[9-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-6-三氟甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-氨基甲酸苄基酯(制备 45)(2.73g, 5.32.mmol)溶解于 EtOH (100mL)和 THF (50mL)。加入 10% Pd/C (200mg)并在室温于氢气囊下搅拌 18 小时。通过 Celite[®]垫过滤反应物,用 THF (50mL)漂洗垫并在真空中浓缩滤液,得到 2.37g (90%)标题化合物,为暗棕色油。MS (ES): m/z 380 ($M+1$); HPLC (方法 A): $R_t=1.76$ min (89%)。

制备 48

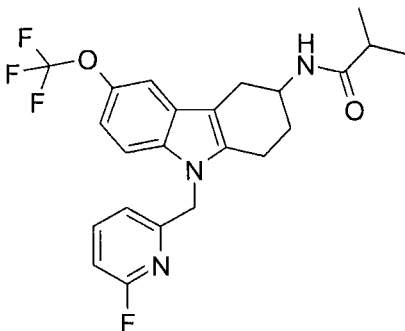
9-(3-氟苄基)-6-三氟甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基胺



基本上按照制备 47 所述工艺、使用[9-(3-氟苄基)-6-三氟甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-氨基甲酸苄基酯(制备 46)制备标题化合物, 得到 4.08g (92%)标题化合物, 为棕色油。MS (ES): m/z 379 ($M+1$)弱, 362 ($M+1-NH_3$); HPLC (方法 A): $R_t=1.83$ min (89%)。

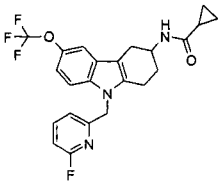
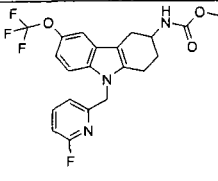
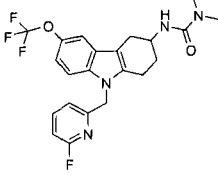
实施例 162

N-[9-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-6-三氟甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺

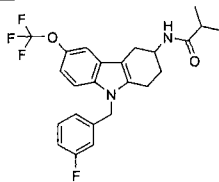
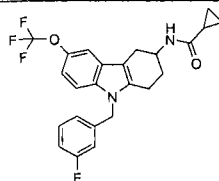
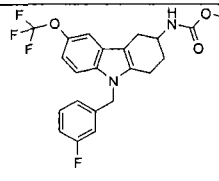


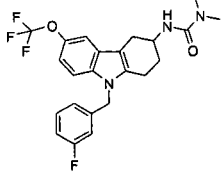
将 9-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-6-三氟甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基胺(制备 47)(580mg, 1.53mmol)和三乙胺(201mg, 277 μ L, 1.99mmol)溶解于 CH_2Cl_2 (20mL)。缓慢加入异丁酰氯(212mg, 208 μ L, 1.99mmol)并在室温搅拌 18 小时。用稀 HCl (10mL)稀释反应混合物, 然后加载反应物至 Varian ChemElut CE1020 固相萃取柱(Varian 部件编号 12198008)。洗脱, 收集并浓缩 125mL CH_2Cl_2 , 得到粗产物(794mg), 为棕色油。在硅胶(40g)上用 35-65% EtOAc/己烷洗脱纯化粗产物, 得到 358mg (52%)标题化合物, 为黄色泡沫。MS (ES): m/z 450 ($M+1$), 448 ($M-1$); HPLC (方法 B): $R_t=8.21$ min (100%)。

基本上如以上实施例 162 所述、分别使用以下氯酰基试剂制备下表中的实施例 163 至 165: 环丙烷碳酰氯、氯甲酸甲酯和二甲基氨基甲酰氯。

Ex.	结构	MS (ES): e/z	HPLC (R _t , %)
163		448 (M+1), 446 (M-1)	2.76min (97%)(方法 A)
164		438 (M+1), 482 (M+HCO ₂)	3.00min (98%)(方法 B)
165		451 (M+1), 449 (M-1)	5.74min (99%)(方法 B)

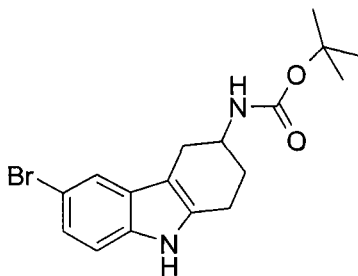
基本上如以上实施例 162 所述、使用 9-(3-氟苄基)-6-三氟甲氧基-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基胺(制备 45)和以下各个氯酰基试剂制备下表中的实施例 166 至 169: 异丁酰氯、环丙烷碳酰氯、氯甲酸甲酯和二甲基氨基甲酰氯。

Ex.	结构	MS (ES): e/z	HPLC (R _t , %) (方法 A)
166		449 (M+1)	3.79 min (99%)
167		447 (M+1)	3.49 min (94%)
168		437 (M+1)	5.79 min (100%)

169		450 (M+1)	3.24 min (99%)
-----	---	-----------	----------------

制备 49

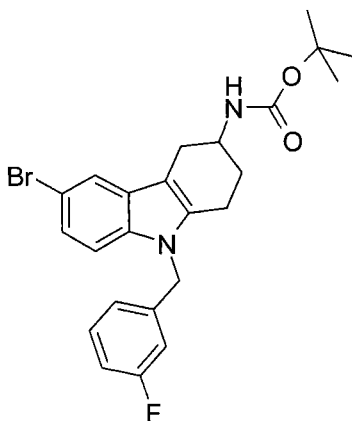
6-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-氨基甲酸叔丁基酯



按照基本上如制备 3(方法 1)所述工艺。混合对-溴苯胍盐酸盐(1.99g, 8.9mmol)和(4-氧代-环己基)-氨基甲酸叔丁基酯(1.9g, 8.9mmol)于乙醇(50mL)中, 自甲苯中重结晶后得到 780mg (25%)标题化合物。MS (ES): 363, 365 (M-1); HPLC: R_t =3.39 min, (94%)。

制备 50

[6-溴-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-氨基甲酸叔丁基酯

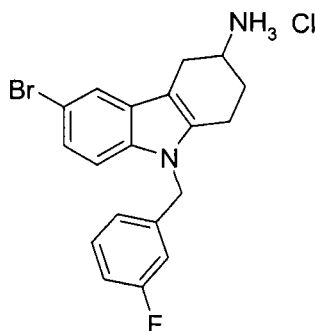


基本上按照实施例 96 所述工艺、使用 6-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-氨基甲酸叔丁基酯(6.0g, 16.4mmol)、间-氟苄基溴(2.2mL, 18mmol)和氢化钠(720mg, 60%, 18mmol)制备标题化合物。通过柱色谱、使用己烷/EtOAc 纯化, 得到 5.95g (77%)。MS (ES): m/z 473, 475 (M+1); HPLC: R_t =7.24min,

(97%)。

制备 51

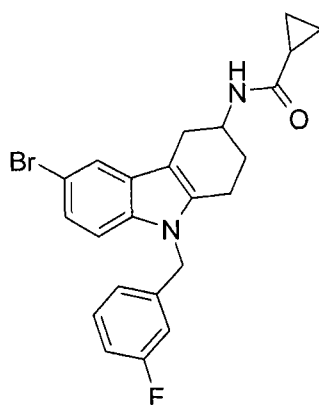
6-溴-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基胺盐酸盐



为除去-BOC 保护基, 将[6-溴-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-氨基甲酸叔丁基酯(6.0mg, 12.7mmol)溶解于 4N HCl 的二噁烷溶液(100mL)。搅拌 10 分钟, 然后加入更多二噁烷(50mL)以帮助搅拌粘稠的白色固体。收集固体, 用乙醚洗涤, 得到 5.2g (99%)6-溴-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基胺 HCl 盐。MS (ES): m/z 356, 358 (M+1); HPLC: $R_t=1.84$ min, (96%)。

实施例 170

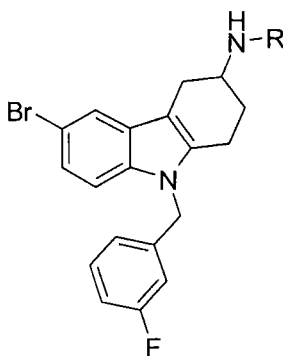
环丙烷甲酸[6-溴-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-酰胺



混合 6-溴-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基胺盐酸盐(195mg, 0.48mmol)、三乙胺(210 μ L, 1.5mmol)、环丙烷碳酰氯(55 μ L, 0.6mmol)于二氯甲烷(10mL)中并在室温搅拌 18 小时。振荡反应物与稀 HCl/水/EtOAc。干燥(MgSO₄)有机层并浓缩, 得到 120mg 粗产物。重结晶(EtOH), 得到 50mg

(24%)标题化合物。MS (ES): m/z 441, 443 (M+1); ^1H NMR (CDCl_3): δ 7.63 (s, 1H), 7.27 (m 2H), 7.08 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 5.58 (br d, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.44 (br m, 1H), 3.13 (dd, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.64 (dd, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.09 (m, 4H); HPLC: $R_t=3.55$ min, (95%).

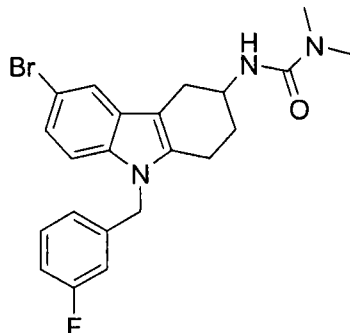
按照基本上如实施例 170 所述工艺制备下表中的实施例 171 至 175。



Ex	R	MS (ES) m/z	HPLC (R_t , %)
171		455, 457 (M+1)	4.19 min, (93%)
172		471, 473 (M+1)	5.04 min, (93%)
173		455, 457 (M+1)	4.39min, (94%)
174		467, 469 (M+1)	4.44 min, (100%)
175		429, 431 (M+1)	3.46 min, (92%)

实施例 176

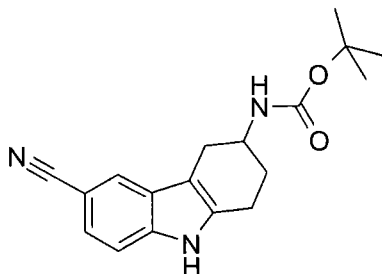
3-[6-溴-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-1,1-二甲基-脲



混合 6-溴-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基胺 HCl (制备 51) (200mg, 0.49mmol)、N,N-二甲基氨基甲酸氯(54 μ L, 63mg, 0.59mmol)、三乙胺(205 μ L, 149mg, 1.47mmol)、CH₂Cl₂ (6mL)和 N-甲基吡咯烷酮(2mL)。在室温搅拌 18 小时, 然后加入更多 N,N-二甲基氨基甲酸氯(54 μ L, 63mg, 0.59mmol)。在室温下搅拌 60 小时, 然后蒸发溶剂。用 EtOAc (80mL)稀释残余物, 用 HCl (<1N 水溶液, 40mL)和 NaHCO₃ 水溶液洗涤有机相。干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩有机部分, 得到 308mg 粗产物, 为棕色油。在硅胶(12g)上用 80-100% EtOAc/己烷洗脱纯化, 得到 164mg (75%)标题化合物, 为白色泡沫。MS (ES): 444, 446 (M+1); HPLC: R_t=3.27 min, (92%)。

制备 52

6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-氨基甲酸叔丁基酯

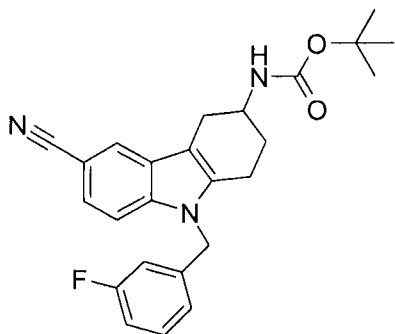


如 C Chen 等人, J. Org. Chem. (1997)62, 2676-2677 所述, 混合 3-碘-4-氨基苄腈(T. H. Jonckers 等人, J. Med. Chem. 45 (16)3497-3508 (2002))(1.3g, 5.3mmol)和 (4-氧代-环己基)-氨基甲酸叔丁基酯(3.4g, 16mmol)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)(1.8g, 16mmol)、硫酸镁

(960mg, 8mmol)和 DMF (30mL)。用氮冲洗搅拌的混合物达 10 分钟, 加入醋酸钨 (II)(58mg, 0.26mmol)并置于 105℃预热的油浴中。18 小时后, 冷却并用 EtOAc 稀释。重力过滤反应物至分液漏斗中并与水/EtOAc 振荡。干燥有机层(MgSO₄)并浓缩, 得到暗棕色油。用己烷研磨(不溶物是原料酮)。浓缩己烷溶液并经硅胶色谱(120g)纯化, 用二氯甲烷(0-40 min)、然后 10% EtOAc/二氯甲烷(40-70 min)洗脱, 得到 550mg (33%)类白色泡沫。MS (ES): m/z 312 (M+1), 310 (M-1); HPLC: R_t=2.30 min, (97%)。

制备 53

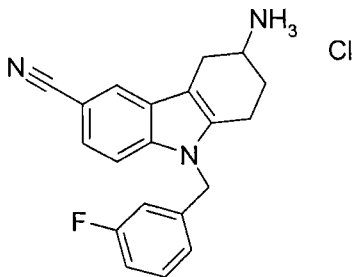
[6-氰基-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-氨基甲酸叔丁基酯



按照基本上如实施例 96 所述工艺、使用 6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-氨基甲酸叔丁基酯(2.0g, 6.4mmol)、间-氟苄基溴(0.982mL, 8mmol)和含 60% NaH (435mg, 10.9mmol)的 DMF (70mL), 经快速色谱、使用 EtOAc/己烷纯化后, 得到 1.41g (53%)标题化合物。MS (ES): m/z 420 (弱)(M+1), 418 (弱)(M-1); HPLC: R_t=3.86 min, (100%)。

制备 54

6-氨基-9-(3-氟-苄基)-6,7,8,9-四氢-5H-咔唑-3-甲腈盐酸盐

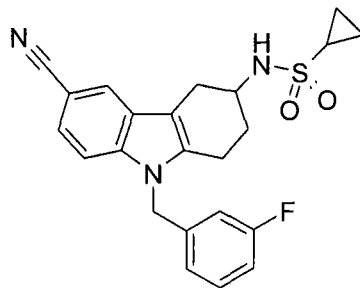


基本上按照制备 48 所述工艺、从[6-氰基-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢

-1H-吡唑-3-基]-氨基甲酸叔丁基酯(1.38g, 3.28mmol)和 4N HCl/二噁烷(10mL)开始制备标题化合物, 得到 1.02g (87%)。MS (ES): m/z 320 (弱)(M+1); HPLC: $R_t=1.64$ min, (92%)。

实施例 177

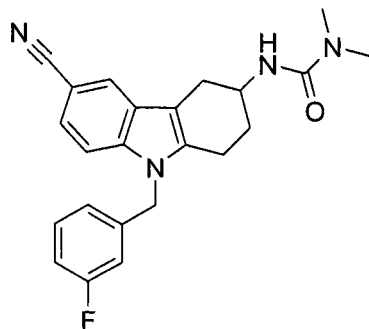
环丙烷磺酸[6-氰基-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基]-酰胺



在氮气下合并 6-氨基-9-(3-氟-苄基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡唑-3-甲腈盐酸盐(制备 54) (125mg, 0.35mmol)和三乙胺(0.195mL, 1.4mmol)于二氯甲烷(3mL)中。加入含环丙基磺酰氯(51mg, 0.36mmol)的二氯甲烷(1mL)。在室温搅拌 18 小时。直接通过快速色谱纯化反应溶液, 用 20% 乙酸乙酯/己烷、然后梯度至 50% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 80mg。在乙醚中研磨, 得到 61mg (41%)褐色固体。MS (ES): m/z 424 (M+1), 422 (M-1); ^1H NMR(DMSO- d_6): δ 7.98 (d, 1H, $J=1.3\text{Hz}$), 7.56 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.41 (dd, 1H, $J=8.4, 1.3\text{Hz}$), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.07 (dt, 1H, $J=8.7, 2.5\text{Hz}$), 6.88 (d, 1H, $J=9.7\text{Hz}$), 6.83 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 5.42 (d, 2H, $J=5.3\text{Hz}$), 3.68 (m, 1H), 3.10 (dd, 1H, $J=15.4, 5.3\text{Hz}$), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 0.98-0.91 (m, 4H)。

实施例 178

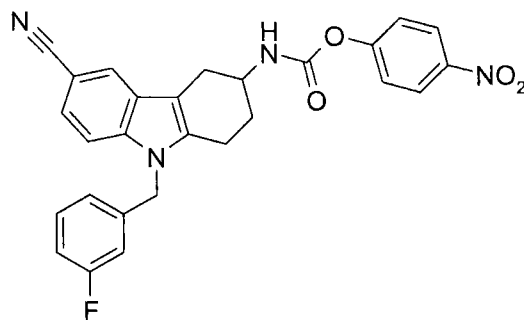
3-[6-氰基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基]-1,1-二甲基脲



基本上按照实施例 162 所述工艺、使用 6-氨基-9-(3-氟-苄基)-6,7,8,9-四氢-5H-咔唑-3-甲腈盐酸盐(制备 54)和二甲基氨基甲酰氯制备标题化合物。通过硅胶色谱(30-70% (4% (2M NH₃/MeOH)/CH₂Cl₂)己烷)纯化,得到标题化合物,产率 69%,为白色固体。MS (ES): m/z 391 (M+1), 389 (M-1); HPLC (方法 B): R_t=4.11 min (99%)。

制备 55

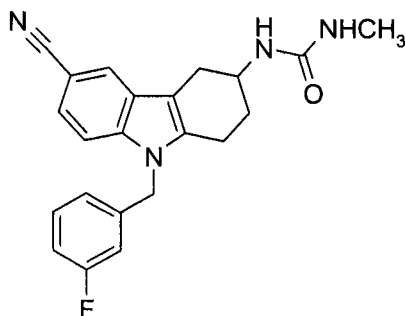
[6-氰基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-氨基甲酸 4-硝基苯基酯



基本上按照实施例 162 所述工艺、使用 6-氨基-9-(3-氟-苄基)-6,7,8,9-四氢-5H-咔唑-3-甲腈盐酸盐(制备 51)和氯甲酸 4-硝基苯基酯制备标题化合物。通过硅胶色谱(50% (4% (2M NH₃/MeOH)/CH₂Cl₂)/己烷)纯化,得到标题化合物,产率 33%,为白色固体。MS (ES): m/z 346 (M – 对-硝基酚化物); HPLC (方法 B): R_t=2.23 min (86%)。

实施例 179

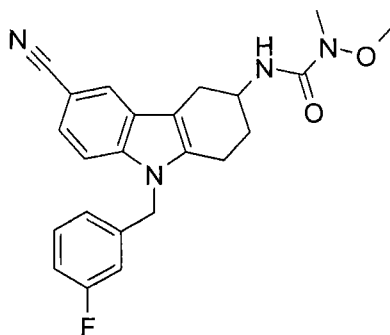
1-[6-氰基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-3-甲基-脲



合并[6-氰基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-氨基甲酸 4-硝基苯基酯(制备 55)(306mg, 0.63mmol)、甲基胺盐酸盐(426mg, 6.30mmol)、三乙胺(1.40g, 1.93mL, 13.9mmol)和 THF (30mL)。将反应混合物在室温搅拌 18 小时, 然后用水(100mL)稀释。萃取至 EtOAc 中($3 \times 65\text{mL}$), 干燥合并的有机部分(MgSO_4), 过滤并浓缩, 得到粗产物(310mg), 为黄色油。在 40g 硅胶上纯化粗产物(50-100%(4%(2M NH_3/MeOH)/ CH_2Cl_2)/己烷), 得到 58mg (24%)标题化合物, 为黄色固体。MS (ES): m/z 377 ($\text{M}+1$); HPLC (方法 B): $R_t=3.22$ min (98%)。

实施例 180

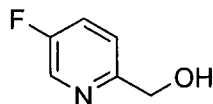
3-[6-氰基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-1-甲氧基-1-甲基-脲



基本上按照实施例 179 所述工艺、使用 N,O-二甲基羟胺盐酸盐制备标题化合物。在硅胶上纯化(10-30% (2% (2M NH_3/MeOH)/ CH_2Cl_2)/己烷), 得到 11mg (13%)标题化合物, 为无色油。MS (ES): m/z 407 ($\text{M}+1$), 405 ($\text{M}-1$); HPLC (方法 B): $R_t=5.42$ min (88%)。

制备 56

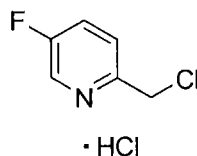
(5-氟-吡啶-2-基)-甲醇



将丁基锂(10.9mL, 27.22mmol, 2.5 M 己烷溶液)加至 2-溴-5-氟-吡啶(3.99g, 22.68mmol)在甲苯(200mL)中的-78℃溶液中。将反应物在-78℃搅拌 90 分钟, 然后经由注射器加入 N,N-二甲基甲酰胺(2.3mL, 29.71mmol)。将反应物在-78℃搅拌另外 2 小时, 然后加入硼氢化钠(1.72g, 45.36mmol)并令反应物历经 12 小时温至室温。用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(100mL)稀释。分离有机相, 干燥(硫酸镁), 过滤并在真空中浓缩, 得到黄色油。通过柱色谱(硅胶; 10%至 50% 乙酸乙酯/己烷)纯化该油, 得到 1.30g (45%)澄清无色油。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ8.41s, (1H), 7.46–7.37 (m, 1H), 7.32–7.27 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.64 (br s, 1H)。

制备 57

2-氯甲基-5-氟-吡啶盐酸盐

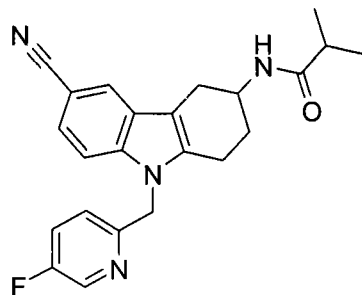


将亚硫酸氯(320 μL, 4.30mmol)缓慢加至(5-氟-吡啶-2-基)-甲醇(420mg, 3.31mmol)在二氯甲烷(15mL)中的 0℃溶液中。将反应物在 0℃搅拌 3 小时并用异丙醇淬灭。用二氯甲烷(50mL)、然后用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释反应物, 然后, 分离有机相, 干燥(硫酸镁), 过滤并在真空中浓缩, 得到油。将该油用盐酸(10mL, 3 M 二噁烷溶液)在室温处理 30 分钟。过滤收集所得固体并用最少量的冷乙醚洗涤, 得到 200mg (33%)黄色固体。MS (APCI): m/z 146 [C₆H₅ClFN + H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ8.42 (s, 1H), 7.56–7.37 (m, 2H), 4.67 (s, 2H)。

实施例 181

N-[6-氟基-9-(5-氟-吡啶-2-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基]-异丁酰

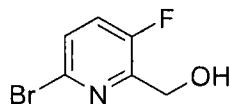
胺



将氢化钠(60%于油中, 80mg, 1.99mmol)混悬于 DMF (2mL)并冷却至 0℃。经由注射器缓慢加入 N-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-异丁酰胺 (253mg, 0.90mmol)在 DMF (2mL)中的溶液, 并搅拌 30 分钟, 然后升温至环境温度达 60 分钟。加入 2-氯甲基-5-氟-吡啶盐酸盐(180mg, 0.99mmol)并搅拌反应物约 12 小时。用饱和氯化铵水溶液(5mL)淬灭反应。加入乙酸乙酯(50mL)并用水(50mL)、然后用盐水(2 × 50mL)洗涤溶液。分离有机相, 经硫酸镁干燥, 过滤并在减压下蒸发。将所得残余物用乙醚(10mL)研磨 5 分钟, 然后过滤, 得到 187mg (53%)标题化合物, 为浅黄色固体, mp 235–238 °C (分解); MS (ESI): m/z [391 C₂₃H₂₃FN₄O + H]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.43s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38–7.25 (m, 3H), 6.67 (dd, J=8.6, 4.2Hz, 1H), 5.58 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.40 (br s, 1H), 3.14 (dd, J=15.4, 5.0Hz, 1H), 2.79 (br s, 2H), 2.60 (dd, J=15.4, 7.6Hz, 1H), 2.34 (五重峰, J=6.8Hz, 1H), 2.15 (br s, 1H), 2.02–1.95 (m, 1H), 1.16 (d, J=6.9Hz, 6H)。

制备 58

(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-甲醇

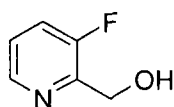


将正丁基锂(2.5 M 己烷溶液, 9.40mL, 23.3mmol)缓慢加至 2-溴-5-氟-吡啶(3.42g, 19.4mmol)和乙醚(200mL)的-78 °溶液。将反应物在-78℃搅拌 1 小时, 然后加入二甲基甲酰胺(2.00mL, 25.5mmol), 继续搅拌另外 1 小时。将反应物升温至室温, 在真空下除去溶剂。将粗物质溶解于甲醇(50mL)并冷却至 0℃。加入硼氢化钠(1.47g, 38.9mmol), 使反应物历经 12 小时缓慢温

至室温。用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)淬灭反应, 然后加入乙酸乙酯(100mL)。分离各层, 用硫酸镁干燥所得有机层, 过滤并在真空下浓缩, 得到黄色固体。通过柱色谱(硅胶; 10%至 50%乙酸乙酯/己烷)纯化粗固体, 得到 1.66g (42%)标题化合物, 为黄色固体。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.50–7.40m, 1H), 7.35–7.25 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.30 (s, 1H)。

制备 59

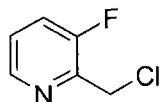
(3-氟-吡啶-2-基)-甲醇



将(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-甲醇(850mg, 4.13mmol)溶解于甲醇(40mL), 然后用氮吹扫溶液。加入披钨炭(200mg 5%湿)并在氢气氛(2 气囊)下将混合物搅拌 20 小时。通过 Celite[®]过滤混合物, 用甲醇洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液并将所得残余物溶解于氯仿(150mL)。用饱和碳酸氢钠水溶液(75mL)洗涤有机相, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到 433mg (82%)标题化合物, 其未经进一步纯化即可使用。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.40 (m, 1H), 7.42–7.36 (m, 1H), 7.29–7.23 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.97 (br s, 1H); MS (APCI): m/z 110 [C₆H₆FNO – H₂O + H]⁺。

制备 60

2-氯甲基-3-氟-吡啶

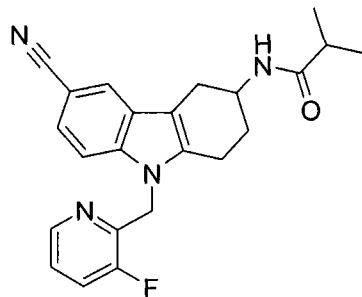


将(3-氟-吡啶-2-基)-甲醇(215mg, 1.69mmol)溶解于二氯甲烷(10mL)并冷却至 0℃。加入亚硫酸氯(160 μ L, 2.20mmol)并将反应物搅拌 1 小时。加入二氯甲烷(50mL), 将反应物与饱和碳酸氢钠水溶液(2 $\times$ 40mL)和盐水(2 $\times$ 40mL)搅拌。分离并经硫酸镁干燥有机部分, 过滤, 在加压下浓缩, 得到 198mg (80%)产物, 其未经进一步纯化即可使用。MS: m/z 146, 148 [C₆H₅ClFN + 1]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.41–8.44 (m, 1H),

7.41–7.47 (m, 1H), 7.28–7.34 (m, 1H), 4.75 (d, J=2.0Hz, 2H); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ –123.8。

实施例 182

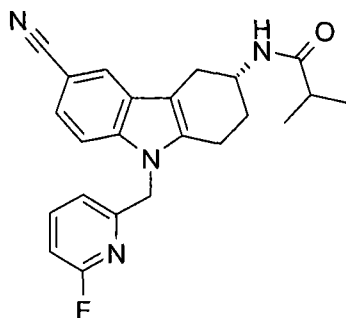
N-[6-氰基-9-(3-氟-吡啶-2-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



将氢化钠(60%矿物油分散体, 114mg, 1.64mmol)混悬于二甲基甲酰胺(7mL)并冷却至 0℃。加入 N-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-异丁酰胺(制备 3)(385mg, 1.37mmol)在二甲基甲酰胺(3.5mL)中的溶液。数分钟后, 将反应物温至室温, 搅拌 30 分钟, 之后加入 2-氟甲基-3-氟-吡啶(制备 60)。将反应物搅拌过夜, 然后用乙酸乙酯(100mL)稀释。相继用盐水(3 × 75mL)、水(75mL)和盐水(75mL)洗涤反应混合物。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩。利用快速色谱纯化[硅胶, 梯度: 0: 100 至 20: 80 (90: 10: 1 二氯甲烷: 甲醇: 浓氢氧化铵): 二氯甲烷], 得到 184mg (38%)标题化合物, 为类白色固体。m.p.=213–216℃; MS: m/z 391 [$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O} + 1$] $^+$; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.29–8.31 (m, 1H), 7.92 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.71–7.78 (m, 1H), 7.58 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.38–7.44 (m, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.99–4.04 (m, 1H), 2.73–3.00 (m, 3H), 2.49–2.55 (m, 1H), 2.37 (七重峰, J=6.8Hz, 1H), 1.96–2.00 (m, 1H), 1.76–1.83 (m, 1H), 1.01 (d, J=6.8Hz, 6H)。

实施例 183

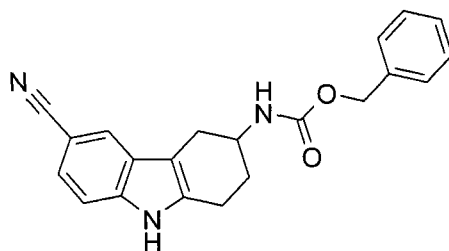
(R)-N-[6-氰基-9-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



基本上按照实施例 147 所述工艺、使用 N-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-异丁酰胺(制备 35)(0.7mmol, 200mg)、无水二甲基甲酰胺(10mL)、氢化钠(60%矿物油分散体, 1.2 eq., 0.85mmol, 34mg)和 2-溴甲基-6-氟-吡啶(制备 41)(0.85mmol, 162mg)的 1mL 无水 DMF 溶液制备标题化合物。将所得混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后用水(40mL)缓慢淬灭反应, 以沉淀白色固体。经由过滤收集产物, 用己烷洗涤滤饼。将滤饼溶解于乙酸乙酯和二氯甲烷, 用硫酸镁干燥所得溶液并汽提至干。自二氯甲烷/己烷结晶产物并在 40℃真空下干燥, 得到 242mg (87%)白色固体。LCMS 100% (m/z)391 (M+1, APES-pos); ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.94 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.90 (dd, 1H, J=15.9, 8.4Hz), 7.82 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.58 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.40 (dd, 1H, J=8.4, 1.8Hz), 7.05 (dd, 1H, J=8.1, 2.4Hz), 6.92 (dd, 1H, J=7.3, 2.4Hz), 5.44 (s, 2H), 4.06-3.95 (m, 1H), 2.97 (dd, 1H, J=15.2, 5.1Hz), 2.97 (dd, 1H, J=15.2, 5.1Hz), 2.88-2.68 (m, 2H), 2.52 (dd, 1H, J=14.9, 8.1Hz), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, J=3.1Hz), 0.98 (d, 3H, J=2.6Hz)。

制备 61

(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-氨基甲酸苄基酯

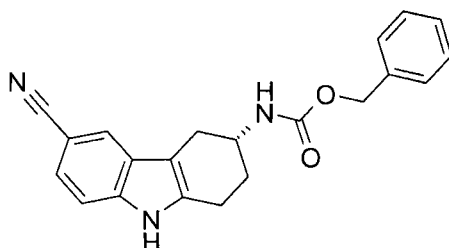


合并 4-氰基苯肼盐酸盐(27.4g, 162mmol)和(4-氧代-环己基)-氨基甲酸苄基酯(制备 42)(40.0g, 162mmol)于乙酸(800mL)中。加热反应物至 90℃过

夜, 然后冷却至室温并在减压下浓缩。在二氯甲烷中研磨残余物, 弃去滤饼。在减压下浓缩滤液。通过快速色谱纯化所得残余物(硅胶, 9: 1 氯仿: 丙酮)。使所得物质自苯中结晶, 得到 38.8g (69%) 标题化合物。m.p.=141–143 °C; 质谱(m/e): 344 [C₂₁H₁₉N₃O₂ – 1]⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ8.15 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.29–7.38 (m, 7H), 5.12 (s, 2H), 4.89–4.92 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.09 (dd, J=5.0, 15.5Hz, 1H), 2.78–2.91 (m, 2H), 2.59 (dd, J=7.0, 15.5Hz, 1H), 2.07–2.17 (m, 1H), 1.93–2.05 (m, 1H)。

制备 62

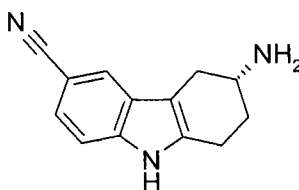
(R)-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-氨基甲酸苄基酯



使用制备型HPLC在以下条件下拆分外消旋(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-氨基甲酸苄基酯(制备61)(43.28g): Chiralcel OD柱(8 × 35 cm), MeOH/0.2% 二甲基乙基胺(DMEA)流动相, 流速350mL/min, 240 nM UV 检测。使用20mL (666mg) 1: 3 CHCl₃/MeOH稀释的注射液, 运行时间18.2 分钟, 叠级循环注射(2次通过色谱柱以完全分离两种异构体)。所洗脱的第一异构体为S异构体(21.34g), 98.2% ee。所洗脱的第二异构体是R 异构体(20.45g), 95.0% ee, 得到标题化合物。

制备 63

(R)-6-氨基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶-3-甲腈

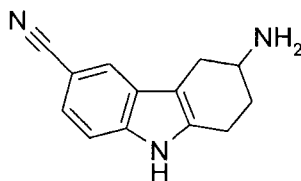


合并(R)-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-氨基甲酸苄基酯(制备62)(7.1mmol, 2.44g)于无水乙醇(100mL)中。向搅拌的溶液加入 5%钨/碳

(600mg)。用氢吹扫并填充反应容器(3×), 在氢、大气压下搅拌反应混合物约 18 小时。经 Celite® 过滤反应混合物, 用甲醇洗涤滤饼。汽提滤液至干, 经乙酸乙酯/甲醇/己烷结晶分离第一批产物, 得到 720mg 纯产物。汽提结晶母液至干, 经快速色谱纯化并分离另外的产物(25% 甲醇/二氯甲烷等度), 总产率 1.17g (78%)。LCMS 100% (m/e)212 (M+1, APES-pos), 210 (M-1, APES-neg); ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ11.29 (s, 1H), 7.81 (d, 1H, J=0.9Hz), 7.36 (dd, 1H, J=8.4, 0.9Hz), 7.30 (dd, 1H, J=8.4, 1.8Hz), 3.11-3.02 (m, 1H), 2.87 (dd, 1H, J=15.4, 4.8Hz), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.28 (dd, 1H, J=15.4, 8.4Hz), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.78 (s, 2H), 1.66-1.54 (m, 1H)。

制备 64

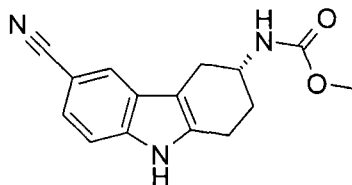
6-氨基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶-3-甲腈



合并(4-氧代环己基)氨基甲酸叔丁基酯(40.9g, 192mmol)和 4-氰基苯胍盐酸盐(25.0g, 147mmol)于浓盐酸(100mL)和水(200mL)中, 回流加热 18 小时。冷却, 收集沉淀。用 Na₂CO₃ 溶液洗涤, 与 CHCl₃、无水 EtOH、再与 CHCl₃ 共沸, 得到 25.5g 白色固体(82%)。MS (ES): m/z 212 (M+1)。

制备65

(R)-(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-氨基甲酸甲酯

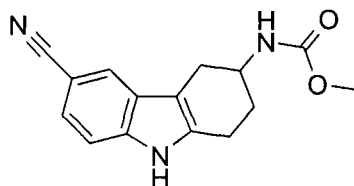


合并 6-氨基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶-3-甲腈(2.4mmol, 0.5g)与三乙胺(4.7mmol, 0.66mL)于 DMSO (10mL)中, 同时搅拌。加入氯甲酸甲酯(3.6mmol, 275μL)并将所得混合物在室温搅拌 5-10 分钟。用水(35mL)淬灭, 用乙酸乙酯(200mL)稀释反应混合物。分离各层, 用盐水(100mL)洗涤有机

层。用乙酸乙酯再洗涤盐水层($2 \times 100\text{mL}$)并用硫酸镁干燥合并的有机层。过滤,在真空中浓缩,得到粗产物,其未经进一步纯化即可使用。对反应混合物进行 LCMS, 然后处理, 得到 masses 270.0 (APCI-pos)和所需产物 268.0 (APCI-neg)。

制备66

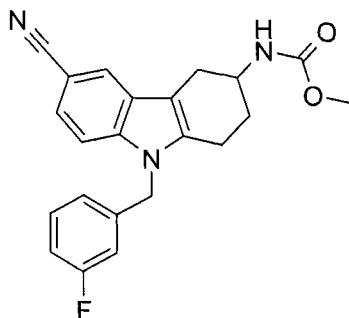
(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-氨基甲酸甲基酯



基本上按照制备 65 所述工艺、使用 6-氨基-6,7,8,9-四氢-5H-咔唑-3-甲腈(制备 64)(500mg, 2.37mmol)、三乙胺(660 μL , 4.73mmol)和氯甲酸甲酯(275 μL , 3.55mmol)制备标题化合物, 得到 460mg (75%)白色固体。 ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 11.35 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 3H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.93 (dd, $J=4.8, 14.8\text{Hz}$, 1H), 2.80-2.82 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.72-1.79 (m, 1H)。

实施例 184

[6-氰基-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-氨基甲酸甲基酯

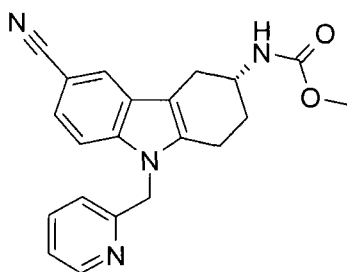


在氮气下合并(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-氨基甲酸甲基酯(460mg, 1.7mmol)和无水二甲基甲酰胺(15mL)。冷却混合物至 0°C , 加入二(三甲基甲硅烷基)氯化钾(0.5M 甲苯溶液, 3.4mL, 1.7mmol)。搅拌所得混合物 30 分钟, 然后加入 3-氟苄基溴(210 μL , 1.7mmol), 搅拌反应混合物 4 小时, 使其缓慢温至室温。用水(50mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取产物($2 \times$

50mL)。用硫酸镁干燥合并的萃取液并在真空中浓缩。经由快速色谱(25% 乙酸乙酯/己烷等度)纯化产物,得到 475mg (74%)白色固体。LCMS (方法 E): 100% (m/z)378 (M+1, APCI-pos); ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 11.33 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.46 (d, 1H, J=7.9Hz), 7.39-7.27 (m, 7H), 5.03 (q, 2H, J=8.8Hz), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 1H), 2.96 (dd, 1H, J=15.2, 5.1Hz), 2.85-2.77 (m, 2H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H)。

实施例 185

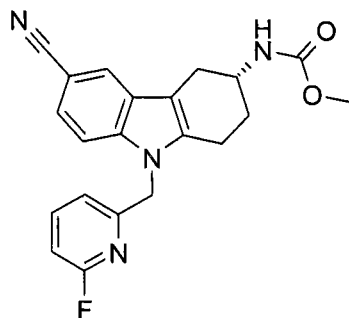
(6(R)-氰基-9-吡啶-2-基甲基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-氨基甲酸甲基酯



合并(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-氨基甲酸甲基酯(1.4mmol, 370mg)、无水二甲基甲酰胺(15mL)、碳酸铯(4.1mmol, 1.34g)和 2-氯甲基吡啶盐酸盐(1.8mmol, 295mg)。在氮气下于 50℃搅拌所得浆液 24 小时。缓慢加入水(约 50mL)淬灭反应,使得碱溶解,产物沉淀。过滤收集产物,用己烷洗涤滤饼。在 40℃、真空下干燥产物过夜,得到 385mg (78%)。LCMS 93% (m/e)361 (M+1, APES-pos); ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 8.48 (ddd, 1H, J=4.8, 1.8, 0.9Hz), 7.92 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.70 (td, 1H, J=10.9, 3.9Hz), 7.56 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.33 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.25 (ddd, 1H, J=7.5, 4.8, 0.9Hz), 7.00 (d, 1H, J=7.9Hz), 5.45 (q, 2H, J=12.4Hz), 3.82-3.69 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.98 (dd, 1H, J=15.6, 5.1Hz), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 1H), 2.53 (dd, 1H, J=15.4, 9.7Hz), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 1H)。

实施例 186

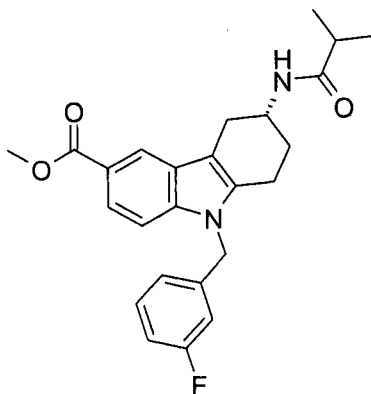
(R)-[6-氰基-9-(6-氰-吡啶-2-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-氨基甲酸甲基酯



基本上按照实施例 147 所述工艺、使用(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-氨基甲酸甲基酯(700mg, 2.6mmol)、无水二甲基甲酰胺(30mL)、氯化钠(60%矿物油分散体, 12.5mg, 3.1mmol)和 2-溴甲基-6-氟-吡啶(制备 41)(594mg, 3.1mmol)的 1mL 无水 DMF 溶液制备标题化合物。将所得混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后用水(100mL)缓慢淬灭反应。用乙酸乙酯萃取粗产物($2 \times 100\text{mL}$), 用盐水洗涤合并的有机萃取液。用硫酸镁干燥, 过滤并在真空中浓缩。经由快速色谱纯化产物(5% MTBE/二氯甲烷 15 分钟, 步进梯度至 10% MTBE)。合并产物级分并浓缩, 直至固体开始结晶。加入己烷作为反溶剂, 过滤收集产物, 用己烷洗涤滤饼, 得到第一批产物。汽提母液并如上纯化另外的产物, 得到总产量 502mg (51%)白色固体。LCMS 100% (m/e)379 (M+1, APES-pos); ^1H NMR (DMSO, 400 MHz): δ 7.94-7.87 (m, 2H), 7.57 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.39 (dd, 1H, J=8.4, 1.3Hz), 7.33 (d, 1H, J=7.5Hz), 7.05 (dd, 1H, J=8.1, 2.4Hz), 6.91 (dd, 1H, J=7.5, 2.2Hz), 5.43 (q, 2H, J=12.9Hz), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.99 (dd, 1H, J=15.2, 5.1Hz), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.53 (dd, 1H, J=15.2, 9.0Hz), 2.53 (dd, 1H, J=15.2, 9.0Hz), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H)。

实施例 187

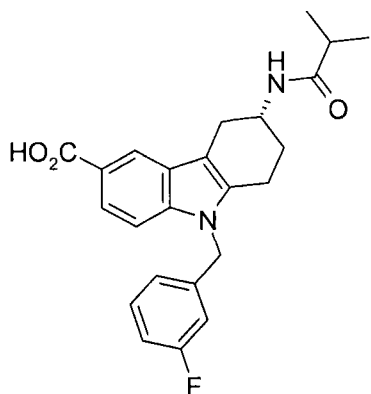
(R)-9-(3-氟苄基)-6-异丁酰基氨基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶-3-甲酸甲基酯



在 Parr 反应器中合并(R)-N-(9-苄基-6-溴-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺(实施例 122)(4.00g, 9.02mmol)、醋酸钠(2.96g, 36mmol)和二氯[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(0.368g, 0.45mmol)于甲醇(36mL)中。充入一氧化碳(55 psi)并在 95℃加热 20 小时。浓缩并经二氧化硅色谱处理, 用 5-20% EtOAc/CHCl₃ 洗脱, 得到 3.3g (87%)白色棉絮状固体, 将其淤浆于乙醚中过滤收集。MS (ES): m/z 423 (M+1); HPLC: R_t=1.93 min (100%).

实施例 188

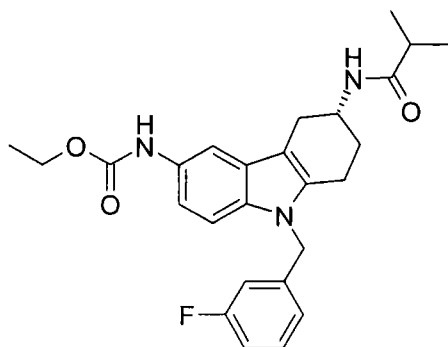
(R)-N-(9-苄基-6-异丁酰基氨基-6,7,8,9-四氢-5H-咔唑-3-甲酸



将(R)-9-(3-氟苄基)-6-异丁酰基氨基-6,7,8,9-四氢-5H-咔唑-3-甲酸甲基酯(2.54g, 6.01mmol)加至过量 LiOH 在甲醇/水/THF (33: 33: 33)中的溶液并在 70℃搅拌 24 小时。在真空中浓缩, 在水和 EtOAc/Et₂O 之间分配。用盐酸水溶液使水层呈酸性, 用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤, 自 EtOAc 层过滤固体并淤浆于热 EtOAc 中。过滤收集, 干燥, 得到 2.35g (96%)白色固体。MS (ES): m/z 409 (M+1), HPLC: R_t=1.93 (100%).

实施例 189

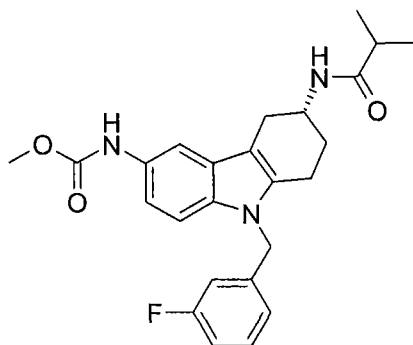
(R)-[9-(3-氟-苄基)-6-异丁酰基氨基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶-3-基]-氨基甲酸乙基酯



合并(R)-N-(9-(3-氟苄基)-6-异丁酰基氨基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶-3-基)-甲酸(实施例 188)(0.281g, 0.67mmol)和叠氮磷酸二苄酯(1.3mL, 0.67mmol)以及三乙胺(0.73mL, 0.67mmol)于苯(3mL)中并回流加热 18 小时。加入无水乙醇并再加热 4 小时。在真空中浓缩,使所得残余物在 EtOAc 和水之间分配。分离并经硫酸钠干燥 EtOAc 层。过滤,在真空中浓缩。将所得残余物重新溶解于最少量的 EtOAc 并通过二氧化硅垫,得到 0.248g (83%)标题化合物。mp: 169-171°C; MS (ES): m/z 452 (M+1), HPLC: R_t =2.2 min (89%)。

实施例 190

(R)-[9-(3-氟-苄基)-6-异丁酰基氨基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶-3-基]-氨基甲酸甲基酯

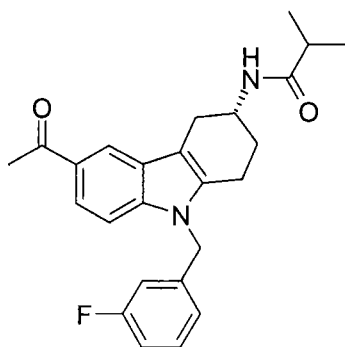


基本上按照实施例 189 所述工艺自 (R)-N-(9-(3-氟苄基)-6-异丁酰基氨基-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶-3-基)-甲酸(实施例 188)(1.00g, 2.4mmol)制备标题化合物。

物。通过硅胶色谱纯化,用 20-80% EtOAc/己烷梯度洗脱,得到 0.35g (34%) 产物。mp: 111-115°C; MS (ES): m/z 438 (M+1)。

实施例 191

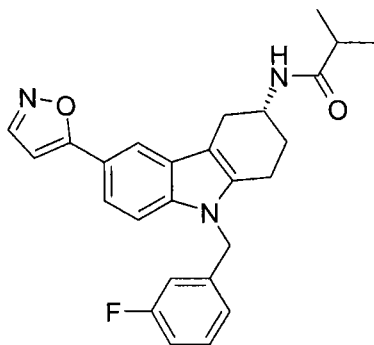
(R)-N-[6-乙酰基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



将(R)-N-[6-乙酰基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]异丁酰胺(实施例 123)(2.07g, 5.32mmol)用甲基溴化镁(9mL)在回流的四氢呋喃中处理 18 小时。用 MeOH 淬灭,过滤,除去固体,并在真空中浓缩。用 1N HCl/THF 处理残余物并回流 2 小时。加入乙酸乙酯,过滤,除去不溶沉淀并在真空中浓缩滤液,得到 2.7g (74%)黄色固体。MS (ES): m/z 407 (M+1); HPLC: R_t =2.3 min (97%)。

实施例 192

(R)-N-[9-(3-氟苄基)-6-异噁唑-5-基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺

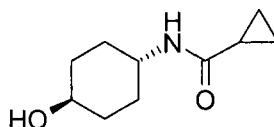


合并(R)-N-[6-乙酰基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺(实施例 191)(0.055g, 0.14mmol)和二甲基甲酰胺缩二甲醇(0.81g,

6.8mmol)并在 100℃ 加热 82 小时。在真空中浓缩并用盐酸羟胺(0.012g, 0.18mmol)在二噁烷中于 23℃处理所得残余物 1 小时,然后简短温至 40℃。用水稀释,过滤收集 0.029g 固体。自 EtOAc/己烷重结晶,得到淡黄色固体。mp: 238-241℃; MS (ES): m/z 432 (M+1); HPLC: R_t =2.59 (85%)。

制备 67

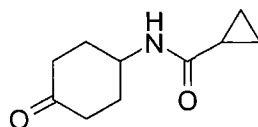
环丙烷甲酸(4-羟基环己基)酰胺



将环丙基碳酰氯(200g, 1.74mol)滴加至 12 升机械搅拌的烧瓶中含反-4-氨基环丙基己醇(272g, 2.60mol)和碳酸钾(360g, 2.60mol)的甲醇(6.9 升)中。在室温、氮气下搅拌 18 小时。在真空中浓缩,将残余物重新混悬于 MeOH (1 升)和二氯甲烷(3 升)并过滤。在真空中浓缩滤液,重新混悬于异丙醇中,过滤并再次蒸发,得到 311g (66%)类白色固体。mp: 220-222℃; MS (ES): m/z 184 (M+1)。

制备 68

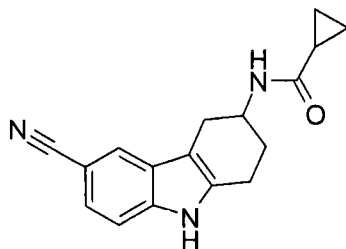
环丙烷甲酸(4-氧代环己基)酰胺



基本上按照制备 2 所述工艺自环丙烷甲酸(4-羟基环己基)酰胺(379g, 2.07mmol)制备标题化合物,得到 141g (38%)白色晶体。mp: 155-157℃; MS (ES): m/z 182 (M+1)。

制备 69

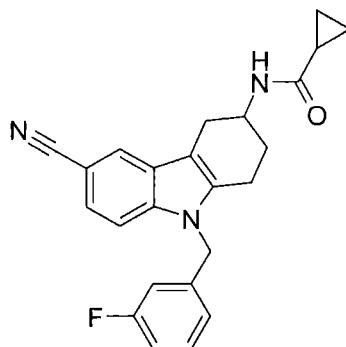
环丙烷甲酸(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基)-酰胺



基本上按照制备 3 所述工艺自环丙烷甲酸(4-氧代环己基)酰胺(51.3g, 283mmol)和 4-氰基苯肼盐酸盐(48.0g, 283mmol)制备标题化合物, 得到 57.0g (72%)浅黄色固体。mp: 231-233°C; MS (ES): m/z 280 (M+1)。

实施例 193

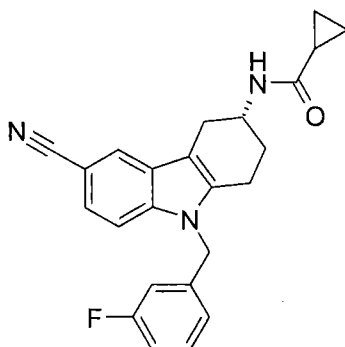
环丙烷甲酸[6-氰基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]酰胺



基本上按照实施例 1 所述工艺自环丙烷甲酸(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)酰胺(3.00g, 10.7mmol)和 3-氟苄基溴(2.2g, 11.8mmol)制备标题化合物, 得到 1.4g (34%)米色固体。mp: 207-209°C; MS (ES): m/z 388 (M+1); HPLC: R_t =2.28 min (100%)。

实施例 194

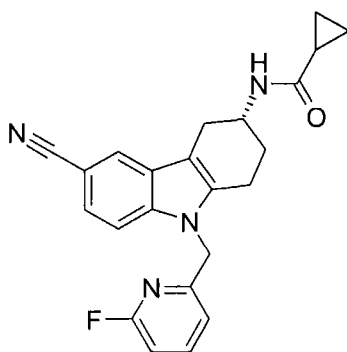
(R)-环丙烷甲酸[6-氰基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]酰胺



如实施例 123 所述、使用 iPrOH/MeOH/庚烷作为洗脱剂将环丙烷甲酸[6-氰基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]酰胺拆分为其对映体。首先洗脱的是异构体 1(R)，为标题化合物，e.e. >99.8% mp: 208-210°C; MS (ES): m/z 389 (M+1)。

实施例 195

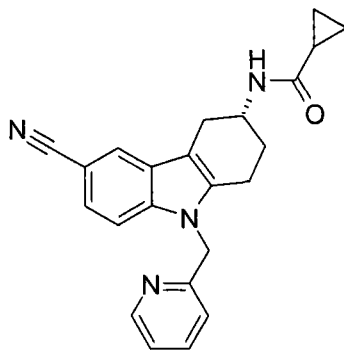
环丙烷甲酸[6-氰基-9-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-酰胺



基本上按照制备 45 所述工艺自环丙烷甲酸(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)酰胺(制备 69)(10.0g, 35.8mmol)和 2-溴甲基-6-氟-吡啶(制备 44)(7.49g, 39.4mmol)制备标题化合物，得到 4.30g (31%)赭色固体。使用手性色谱法基本上如实施例 194 所述拆分对映体，但是使用 0.2% DMEA/EtOH 作为洗脱剂。首先洗脱的是(R)-异构体。将固体淤浆于 EtOAc 并过滤，得到标题化合物。m.p.=243-245°C; MS (ES): m/z 389 (M+1)。

实施例 196

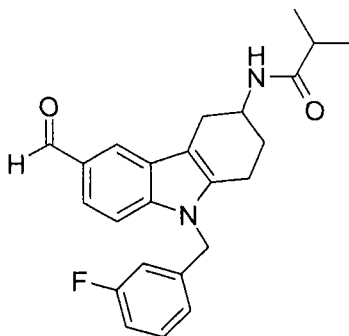
环丙烷甲酸[6-氰基-9-(吡啶-2-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-酰胺



基本上按照制备 45 所述工艺自环丙烷甲酸(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)酰胺(制备 69)(19.0g, 68.0mmol)、2-溴甲基-6-吡啶氢溴酸盐(22.4g, 88.4mmol)和碳酸铯(57.5g, 177mmol)制备标题化合物。基本上按照实施例 195 所述工艺、但是使用 100% EtOH 作为洗脱剂拆分一部分外消旋产物, 得到 R-异构体, 为 8.56g 黄色固体。e.e=100%; mp: 239-241°C; MS (ES): m/z 371 (M+1)。

实施例 197

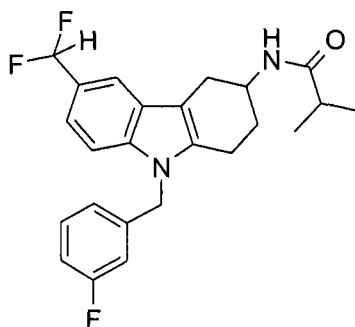
N-[9-(3-氟-苄基)-6-甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



混合 N-(6-氰基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺(制备 3)(8.1g, 20.8mmol)、Al-Ni 催化剂 (15.0g, 231mmol)于 90%甲酸中(125mL)。回流加热 3 小时, 然后用 MeOH 稀释并趁热过滤。浓缩并使残余物在 NaHCO₃ 水溶液/EtOAc 之间分配。干燥有机层(MgSO₄)并浓缩, 得到 5.9g 黄色半固体。使用硅胶色谱纯化, 用 30-75% EtOAc/己烷洗脱, 得到 3.3g (40%)白色固体。MS (ES): m/z 393 (M+1), 391 (M-1); HPLC (方法 B): R_t=4.41 (100%)。

实施例 198

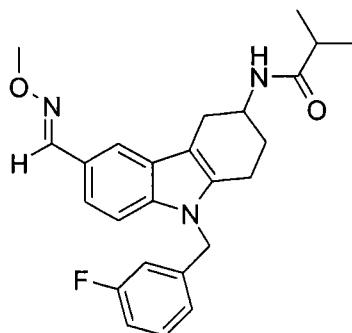
N-[6-二氟甲基-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



按照 Lal, G. S.等人(J. Org. Chem. (1999)64, 7048)所述工艺, 合并 N-[9-(3-氟-苄基)-6-甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺(1.29mmol, 506mg)和二(2-甲氧基乙基)胺四氯化硫(21.9mmol, 485mg)于二氯甲烷(8mL)中。在氮气下回流搅拌的反应混合物 7 小时。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应并用乙酸乙酯稀释混合物。分离各层, 用水、稀盐酸水溶液和水洗涤有机层(3×)。将有机层用硫酸钠干燥并汽提至干。经由快速色谱(5% 乙酸乙酯/二氯甲烷-25 min., 步进梯度至 10% 乙酸乙酯)纯化产物, 得到 175mg (33%)。LCMS 100% (m/e)415 (M+1, APES-pos); ¹H NMR (DMSO, 400 MHz): δ7.64 (s, 1H), 7.31-7.20 (m, 4H), 6.93 (td, 1H, J=11.9, 4.2Hz), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.64-6.59 (m, 1H), 5.50 (d, 1H, J=7.9Hz), 5.26 (s, 2H), 4.46-4.36 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H, J=15.4, 5.3Hz), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 2H), 0.00 (s, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.14 (d, 3H, J=5.3Hz), 1.13 (d, 3H, J=4.8Hz)。

实施例 199

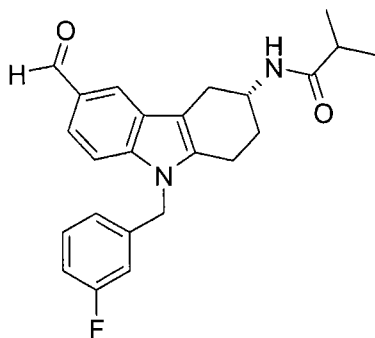
N-[9-(3-氟-苄基)-6-(甲氧基亚氨基-甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



将 N-[9-(3-氟-苄基)-6-甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺(实施例 197)(粗品, 506mg, 1.29mmol)加至甲氧基胺盐酸盐(140mg, 1.48mmol)和吡啶(10mL)的悬液中。在环境温度搅拌反应物 12 小时。在真空下除去吡啶, 将所得残余物溶解于乙酸乙酯(100mL)。用饱和硫酸铜水溶液(2 × 50mL)和水(2 × 50mL)洗涤。分离有机层, 经硫酸镁干燥, 过滤并在真空下浓缩, 得到脂状黄色固体。将该固体用柱色谱纯化(硅胶; 10%至 50% 乙酸乙酯/己烷), 得到 183mg (34%)标题化合物, 为白色固体。mp: 180–182 °C; ESI MS m/z 422 [$C_{25}H_{28}FN_3O_2 + H$] $^+$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.26–7.17 (m, 2H), 6.93 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 5.49 (br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.40 (br s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.15 (dd, $J=15.8, 4.7$ Hz, 1H), 2.71–2.61 (m, 3H), 2.28 (七重峰, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.07–2.00 (m, 2H), 1.14 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

实施例 200

(R)-N-[9-(3-氟苄基)-6-甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺

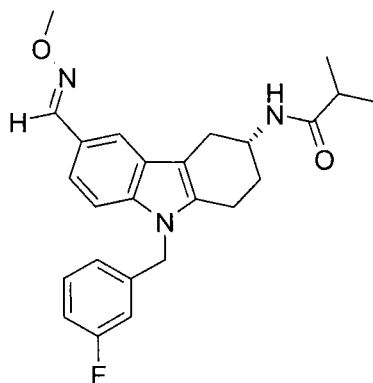


将 Al-Ni 催化剂 [12635-27-7] (3.0g) 加至 (R)-N-(6-氟基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)异丁酰胺(实施例 123)(2.50g, 6.42mmol)在甲

酸(96%, 40mL)和水(5mL)中的悬液。加热反应混合物至 90℃达 18 小时, 然后加入 2g 新鲜 Al-Ni 催化剂。加热至回流达 18 小时, 冷却至 60℃, 用甲醇(30mL)稀释并恢复加热。当开始回流时, 趁热通过滤纸过滤反应混合物。在真空中浓缩滤液。用水(30mL)和饱和 NaHCO₃ 水溶液(30mL)稀释残余物, 然后萃取至 EtOAc 中(3 × 150mL)。干燥有机相(MgSO₄), 过滤并浓缩, 得到 2.25g (89%)标题化合物, 为棕色固体。MS (ES): m/z 393 (M+1); HPLC (方法 B): R_t=4.57 min (91%)。

实施例 201

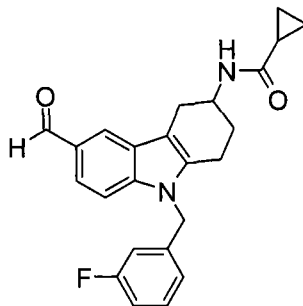
(R)-N-[9-(3-氟苄基)-6-(甲氧基亚氨基-甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



将甲氧基胺盐酸盐(613mg, 7.34mmol)加至(R)-N-[9-(3-氟苄基)-6-甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺(实施例 200)(2.40g, 6.11mmol)在吡啶(40mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌 18 小时。在真空中浓缩反应物并用 EtOAc (175mL)稀释。用水洗涤有机相(3 × 75mL), 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩, 得到粗产物(2.22g), 为棕色泡沫。于 40g 硅胶上纯化粗产物(15-80% EtOAc/己烷), 得到 261mg (10%)标题化合物, 为黄色片状固体。在 40g 硅胶上重新纯化不纯部分(50-80% (1% (2M NH₃/MeOH)/CH₂Cl₂)/己烷)并合并经纯化的物质, 得到 673mg (26%)标题化合物, 为黄色片状固体。MS (ES): m/z 422 (M+1), 420 (M-1); HPLC (方法 B): R_t=7.98 min (99%)。

制备 70

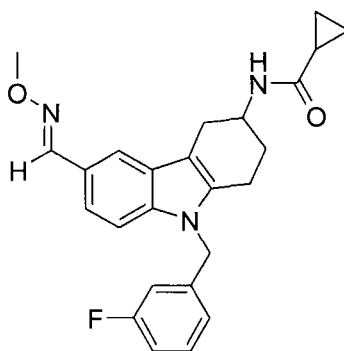
环丙烷甲酸[9-(3-氟苄基)-6-甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-酰胺



基本上按照实施例 200 所述工艺、使用环丙烷甲酸[6-氟基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]酰胺(实施例 193)(0.500g, 1.29mmol)和铝-镍催化剂(1.3g)在 90% 甲酸(10mL)制备标题化合物, 得到 0.32g (64%)浅棕色固体。MS (ES): m/z 391 ($M+1$); ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 9.90 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.81-6.92 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.57 – 2.82 (m, 4H), 2.00 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 0.65 (m, 4H)。

实施例 202

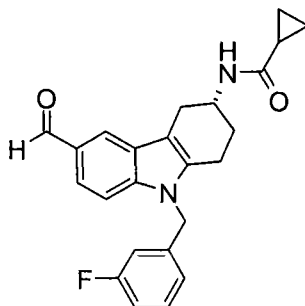
环丙烷甲酸[9-(3-氟苄基)-6-(甲氧基亚氨基-甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-酰胺



合并环丙烷甲酸[9-(3-氟-苄基)-6-甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-酰胺(制备 70)(0.32g, 0.82mmol)、甲氧基胺(0.21g, 2.4mmol)和氢氧化钠(0.049g, 1.3mmol)于 EtOH (15mL)中。加入足量的水以溶解氢氧化钠并搅拌 18 小时。用水稀释, 用 EtOAc 萃取。经 Na_2SO_4 干燥 EtOAc 萃取液并通过硅胶垫过滤两次, 得到 0.21g (61%)类白色固体。MS (ES): m/z 420 ($M+1$)。

制备 71

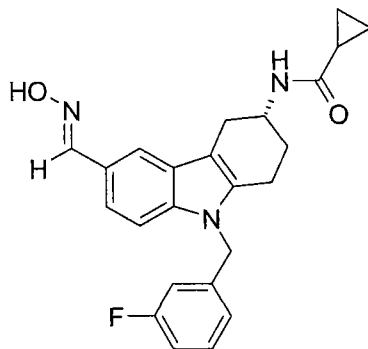
(R)-环丙烷甲酸[9-(3-氟苄基)-6-甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-酰胺



合并(R)-环丙烷甲酸[6-氟基-9-(3-氟苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]酰胺(实施例 194)(3.70g, 9.55mmol)和镍-铝催化剂(10.0g)于 90%甲酸中并在 90-100℃加热 18 小时。用甲醇稀释, 过滤, 除去催化剂, 并在真空中浓缩滤液。加入固体 NaHCO₃ 中和滤液, 然后置于乙酸乙酯/水中。经 Na₂SO₄ 干燥乙酸乙酯部分, 过滤并蒸发, 得到 3.53g (95%)标题化合物, 为泡沫。MS (ES): m/z 391 (M+1); ¹H NMR(DMSO-d₆): δ 9.90 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.81-6.92 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.03 (dd, 1H), 2.57 – 2.82 (m, 4H), 2.00 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 0.65 (m, 4H)。

实施例 203

(R)-环丙烷甲酸[9-(3-氟苄基)-6-(羟基亚氨基-甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-酰胺

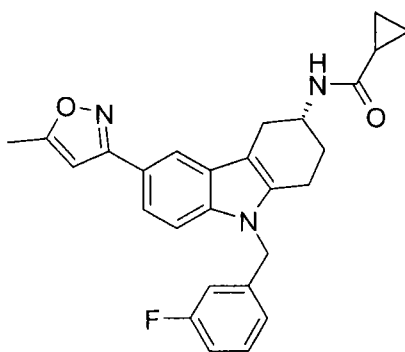


合并(R)-环丙烷甲酸[9-(3-氟苄基)-6-甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-酰胺

基]-酰胺(制备 71)(1.50g, 3.82mmol)、盐酸羟胺(0.801g, 11.5mmol)和氢氧化钠(0.23g, 5.76mmol)并在氮气下搅拌 1.5 小时。用水稀释并用 EtOAc 萃取。使暗残余物通过二氧化硅垫, 用 50% EtOAc/己烷洗脱, 得到 1.27g (82%) 标题化合物。MS (ES): m/z 406 (M+1)。

实施例 204

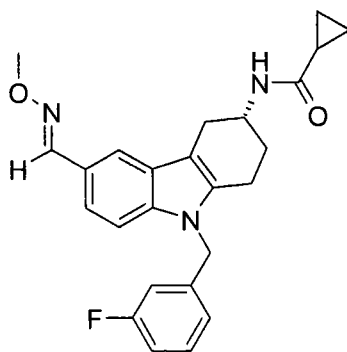
(R)-环丙烷甲酸[9-(3-氟-苄基)-6-(5-甲基-异噁唑-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基]-酰胺



将丙炔气体鼓入密闭试管中(R)-环丙烷甲酸[9-(3-氟-苄基)-6-(羟基亚胺基-甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基]-酰胺(实施例 203)(0.065g, 0.16mmol)在二氯甲烷和 NaOCl 溶液中的溶液。将试管加盖并于 23℃ 搅拌 16 小时。使反应物在二氯甲烷和水之间分配。分离并经 Na₂SO₄ 干燥有机部分, 得到 0.045g 褐色固体。通过硅胶色谱纯化, 用 20-80% EtOAc/梯度洗脱, 得到 0.030g (42%) 类白色固体。mp: 190-192℃; MS (ES): m/z 444 (M+1)。

实施例 205

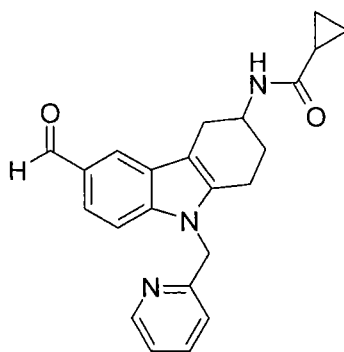
(R)-环丙烷甲酸[9-(3-氟-苄基)-6-(1-甲氧基亚氨基-甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基]-酰胺



基本上按照实施例 204 所述工艺自(R)-环丙烷甲酸[9-(3-氟苄基)-6-甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-酰胺(制备 71)(3.10g, 7.94mmol)、甲氧基胺盐酸盐(1.99g, 23.8mmol)和氢氧化钠(0.48g, 11.9mmol)制备标题化合物。使用硅胶色谱纯化, 用 10% EtOAc/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 1.94g (58%)产物。mp: 200-203°C; MS (ES)m/z 420 (M+1)。

实施例 206

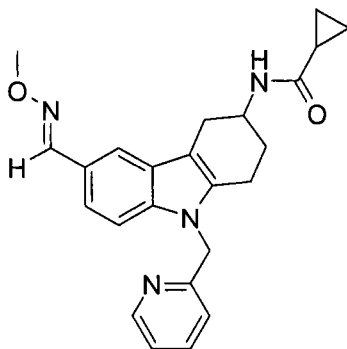
环丙烷甲酸[9-(3-氟苄基)-6-甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-酰胺



基本上按照实施例 200 所述工艺自环丙烷甲酸[6-氟基-9-(吡啶-2-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-酰胺(实施例 196)(1.00g, 2.70mmol)和 Al-Ni 催化剂(3.0g)制备标题化合物, 得到 0.78g (77%)褐色固体。MS (ES): m/z 374 (M+1)。

实施例 207

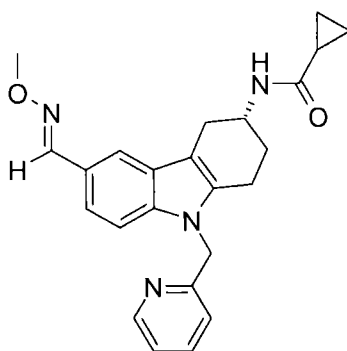
环丙烷甲酸[6-(1-甲氧基亚氨基-甲基)-9-吡啶-2-基甲基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-酰胺



基本上按照实施例 204 所述工艺自环丙烷甲酸[9-(3-氟苄基)-6-甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-酰胺(实施例 206)(0.62g, 1.66mmol)、甲氧基胺盐酸盐(0.416g, 4.98mmol)和氢氧化钠(0.100g, 2.5mmol)制备标题化合物, 得到 0.54g (81%)褐色固体。mp: 88-92°C; MS (ES): m/z 403 (M+1)。

实施例 208

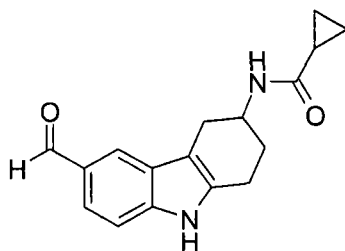
(R)-环丙烷甲酸[6-(1-甲氧基亚氨基-甲基)-9-吡啶-2-基甲基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-酰胺



类似于实施例 194 所述, 但是使用 0.2% DMEA/MeOH 作为洗脱剂、使用手性色谱于 Chiralcel OD-H 柱上拆分环丙烷甲酸[6-(1-甲氧基亚氨基-乙基)-9-吡啶-2-基甲基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-酰胺。首先洗脱的是(R)-异构体。浓缩洗脱液并将残余物淤浆于 EtOAc。过滤收集, 得到标题化合物。mp: 215-217°C; MS (ES): m/z 403 (M+1)。

制备 72

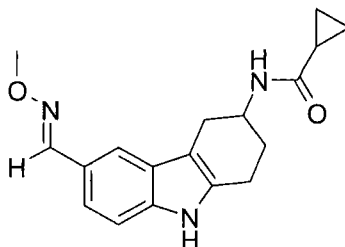
环丙烷甲酸(6-甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-酰胺



基本上按照实施例 205 所述工艺自环丙烷甲酸(6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-酰胺(10.2g, 36.5mmol)和 Al-Ni 催化剂(20.0g)制备标题化合物, 得到 6.80g (66%)橙黄色固体。MS (ES): m/z 283 (M+1)。

制备 73

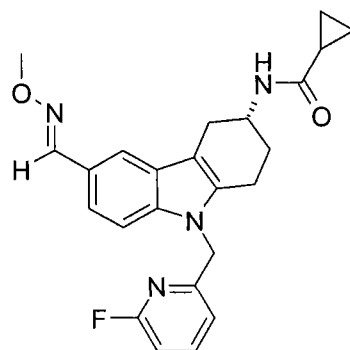
环丙烷甲酸[6-(甲氧基亚氨基-甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-酰胺



基本上按照实施例 202 所述工艺、自环丙烷甲酸(6-甲酰基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基)-酰胺(制备 72)(6.50g, 57.3mmol)、甲氧基胺盐酸盐(4.81g, 57.6mmol)和氢氧化钠(1.84g, 46.0mmol)制备标题化合物, 得到 6.00g (84%)产物。MS (ES): m/z 312 (M+1)。

实施例 209

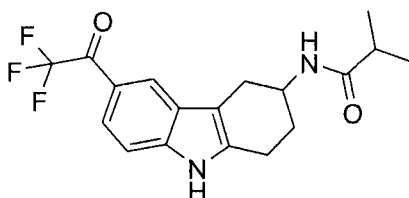
(R)-环丙烷甲酸[6-(1-甲氧基亚氨基-甲基)-9-吡啶-2-基甲基-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-酰胺



基本上按照实施例 1 所述工艺、自环丙烷甲酸[6-(甲氧基亚氨基-甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-酰胺(制备 73)(6.00g, 19.3mmol)和 2-溴甲基-6-氟-吡啶(制备 44)(4.03g, 21.2mmol)制备标题化合物。得到 9.2g 橙棕色泡沫。通过硅胶色谱纯化该物质, 用 20-80% EtOAc/己烷洗脱, 得到 2.65g 黄色固体。类似于实施例 194 所述通过手性色谱于 Chiralcel OD-H 柱上、但是使用 0.2% DMEA/MeOH 作为洗脱剂拆分对映体。首先洗脱的是(R)-异构体。浓缩洗脱液并将残余物淤浆于 EtOAc。过滤收集, 得到标题化合物。mp: 223-225°C; MS (ES): m/z 421 (M+1)。

制备 74

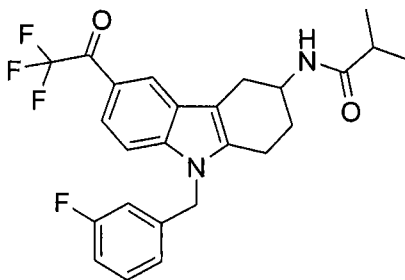
N-[6-(2,2,2-三氟乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



混合 4-三氟乙酰基苯肼(基本上如 Tschirret-Guth, R. A.等人, J. Am. Chem. Soc. (1999)121, 4731 所述制备)(2.6g, 12.7mmol)和 N-(4-氧代环己基)异丁酰胺(2.2g, 12mmol)于含浓 HCl (20mL)的 EtOH (100mL)中。回流反应 18 小时, 冷却至环境温度并在真空下除去 EtOH。萃取产物至 EtOAc 中, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩, 得到 2.0g 黄色半固体。通过硅胶色谱纯化 (ISCO (120g)使用 50%至 100% EtOAc/己烷历经 60 分钟)。获得 590mg (14%)N-[6-(2,2,2-三氟乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺, 为黄色固体。MS (ES)m/z 353 (M+1), 351 (M-1); HPLC (方法 B): R_t=3.69 min (98%)。

实施例 210

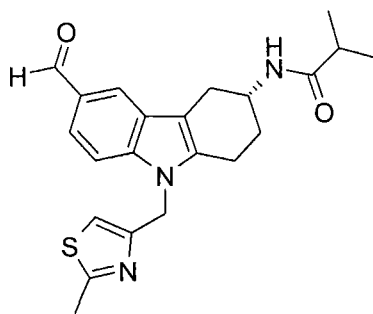
N-[9-(3-氟-苄基)-6-(2,2,2-三氟乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-咔唑-3-基]-异丁酰胺



混合 N-[6-(2,2,2-三氟乙酰基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-异丁酰胺(制备 74)(428mg, 0.93mmol)、间-氟苄基溴(216mg, 1.11mmol)、 Cs_2CO_3 (650mg, 2mmol)和 DMF (10mL)。将反应物在 50℃ 温热 18 小时, 冷却并在水/盐水/EtOAc 之间分配。分离并干燥有机层(MgSO_4), 过滤并浓缩, 得到 590mg 粗产物。通过硅胶色谱纯化, 用 10% 至 60% EtOAc/己烷洗脱, 得到 68mg (16%) 标题化合物, 为浅黄色固体。MS (ES) m/z 461 ($M+1$); HPLC: $R_t=3.43$ min (95%)。

实施例 211

(R)-N-[6-甲酰基-9-(2-甲基-噻唑-4-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-异丁酰胺

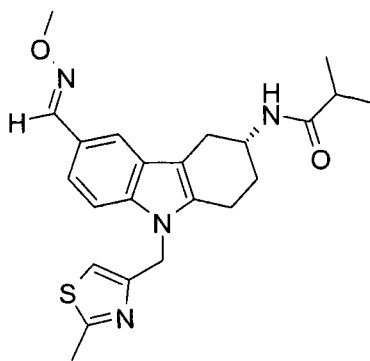


按照基本上如实施例 200 所述的工艺、使用(R)-N-[6-氟基-9-(2-甲基-噻唑-4-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-异丁酰胺(实施例 151)(134mg, 0.34mmol)制备标题化合物。在 12g 硅胶上纯化粗产物{30-70% [4% (2 M $\text{NH}_4/\text{MeOH})/\text{CH}_2\text{Cl}_2$]/己烷}, 得到 58mg (43%) 标题化合物, 为白色固体。MS (ES): m/z 396 ($M+1$), 394 ($M-1$); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 10.01 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, $J=1.3\text{Hz}$), 7.72 (dd, 1H, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.35 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.47 (s, 1H), 5.57 (d, 1H, $J=7.9\text{Hz}$), 5.37 (d, 2H, $J=2.6\text{Hz}$), 4.43 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H, $J=15.9, 5.3\text{Hz}$), 2.86 (t, 2H, $J=6.4\text{Hz}$), 2.73 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.34 (m,

1H), 2.15 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.16 (d, 6H, J=7.0Hz)。

实施例 212

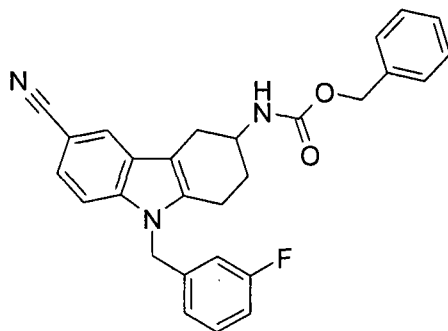
(R)-N-[6-(甲氧基亚氨基-甲基)-9-(2-甲基-噻唑-4-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基]-异丁酰胺



将(R)-N-[6-甲酰基-9-(2-甲基-噻唑-4-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基]-异丁酰胺(实施例 211)(53mg, 0.13mmol)和甲氧基胺·HCl (22mg, 0.27mmol)溶解于吡啶(1mL)。将反应混合物在 25℃搅拌 18 小时。用水(2mL)、1N HCl (1mL)和 EtOAc (10mL)稀释反应混合物。加载混合物至 Varian ChemElut CE1005 固相萃取柱(Varian 部件编号 12198006), 然后洗脱, 收集并浓缩 50mL EtOAc, 得到粗产物(59mg), 为白色固体。在 8g 硅胶上纯化(50-60% EtOAc/己烷), 得到 34mg (62%)标题化合物, 为白色固体。MS (ES): m/z 425 (M+1), 469 (M+HCO₂⁻); ¹H NMR (CDCl₃): δ8.16 (s, 1H), 7.63 (d, 1H, J=1.3Hz), 7.44 (dd, 1H, J=8.6, 1.5Hz), 7.24 (d, 1H, J=8.5Hz), 6.36 (s, 1H), 5.55 (d, 1H, J=7.9Hz), 5.29 (td, 2H, J=24.7, 9.0Hz), 4.41 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.13 (dd, 1H, J=15.4, 4.8Hz), 2.80 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.62 (dd, 1H, J=15.6, 6.8Hz), 2.30 (m, 1H), 2.14-1.97 (m, 2H), 1.14 (d, 6H, J=6.6Hz)。

制备 75

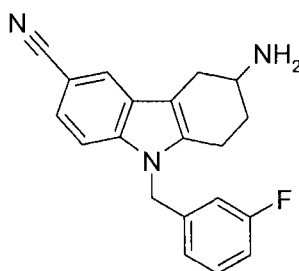
[6-氰基-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡唑-3-基]-氨基甲酸苄基酯



基本上按照实施例 184 所述工艺、使用 (6-氰基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基)-氨基甲酸苄基酯(制备 61)和 3-氟苄基溴制备标题化合物, 得到 1.34g (51%)产物。LCMS 100% (m/e)454 (M+1, APCI-pos)。

制备 76

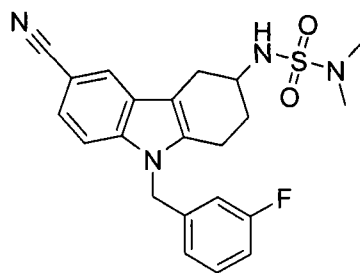
6-氨基-9-(3-氟-苄基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡啶-3-甲腈



基本上按照制备 63 所述工艺、使用[6-氰基-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-氨基甲酸苄基酯制备标题化合物, 得到粗产物。经快速色谱纯化产物(10 至 25% 甲醇/二氯甲烷), 得到含有~25%共洗脱杂质的稠密的油。自二氯甲烷/己烷结晶产物, 得到少量(40mg, 35%)用于分析。LCMS 75% (m/z)320 (M+1, APCI-pos)。

实施例 213

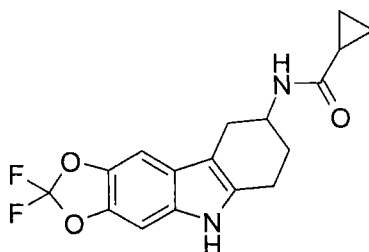
N-[6-氰基-9-(3-氟-苄基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶-3-基]-N',N'-二甲基甲磺酰胺



混合 6-氨基-9-(3-氟-苄基)-6,7,8,9-四氢-5H-吡唑-3-甲腈(制备 76)(900mg, 2.8mmol)、三乙胺(600 μ L, 4.2mmol)于二氯甲烷(15mL)中。加入二甲基氨基磺酰氯(391 μ L, 3.64mmol)并在环境温度搅拌过夜。将反应物与水/二氯甲烷振荡并干燥有机层(Na_2SO_4)。浓缩, 得到 1.44g 褐色油。通过硅胶色谱纯化, 使用 10%至 60% EtOAc/己烷洗脱, 得到 630mg (53%)标题化合物, 为白色固体。MS (ES): m/z 427 (M+1), 425 (M-1); HPLC (方法 B): $R_t=6.14$ min (100%)。

制备 77

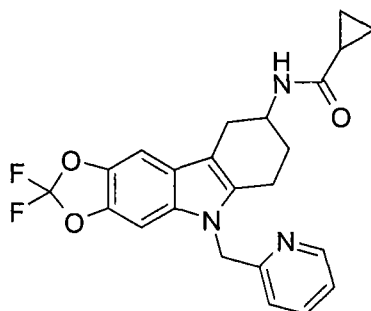
环丙烷甲酸(2,2-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-1,3-二氧杂-9-氮杂-环戊二烯并[b]茚-6-基)-酰胺



基本上按照制备 3 所述工艺、使用(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-胍盐酸盐(制备 10)和环丙烷甲酸(4-氧代环己基)酰胺(制备 68)制备标题化合物, 得到 7.12g (80%)产物。

实施例 214

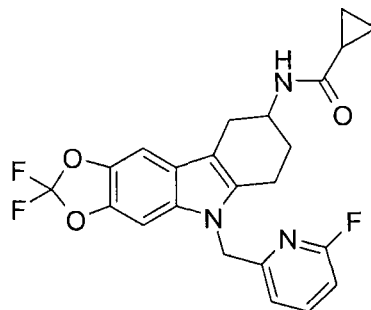
环丙烷甲酸(2,2-二氟-9-吡啶-2-基甲基-6,7,8,9-四氢-5H-1,3-二氧杂-9-氮杂-环戊二烯并[b]茚-6-基)-酰胺



基本上按照实施例 1 所述工艺、使用环丙烷甲酸(2,2-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-1,3-二氧杂-9-氮杂-环戊二烯并[b]苈-6-基)-酰胺和 2-溴甲基吡啶氢溴酸盐制备标题化合物。通过硅胶色谱纯化粗产物,用 0-100% EtOAc/二氯甲烷洗脱。再次运行硅胶色谱,用 5-40% EtOAc/二氯甲烷洗脱,得到 0.42g (4.7%)白色固体。MS (ES): m/z 426 (M+1)。

实施例 215

环丙烷甲酸[2,2-二氟-9-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-6,7,8,9-四氢-5H-1,3-二氧杂-9-氮杂-环戊二烯并[b]苈-6-基]-酰胺



基本上按照实施例 1 所述工艺、使用环丙烷甲酸(2,2-二氟-6,7,8,9-四氢-5H-1,3-二氧杂-9-氮杂-环戊二烯并[b]苈-6-基)-酰胺和 2-溴甲基-6-氟-吡啶(制备 44)制备标题化合物。通过硅胶色谱纯化粗产物,用 5-50% EtOAc/二氯甲烷洗脱,得到 0.29g (46%)白色固体。MS (ES): m/z 444 (M+1)。

生物学数据

表 I

Ex	AR 结合 Ki (nM)	n	C2C12 EC50 (nM)	C2C12%功效	n
1	2.6	1	2.3	74.1	2

2	17.7	2	313.1	59.4	4
3	10.1	2	194.2	66.4	4
4	36.6	2	nd	36.1	2
5	24.6	1	nd	80.3	2
6	156.2	1	1771.5	49.7	3
7	99.6	1	nd	35.8	2
8	2.5	1	57.8	108.4	2
9	7.2	1	113.1	62.3	2
10	31.9	1	192.7	40.4	2
11	61.5	1	2176.7	36.3	2
12	25.0	1	186.3	50.0	2
13	33.5	1	1033.7	55.5	2
14	81.4	1	926.7	36.4	2
15	274.6	1	nd	15.3	2
16	1.9	4	5.5	86.0	6
17	8.6	1	147.9	62.1	2
18	10.5	1	152.7	82.1	2
19	37.8	1	245.3	63.2	3
20	9.6	1	559.9	43.2	2
21	2.0	1	20.1	81.0	2
22	3.5	1	75.7	74.7	2
23	4.3	1	157.4	54.4	2
24	8.2	2	304.9	48.9	2
25	6.0	1	120.8	62.7	2
26	16.6	1	301.4	33.0	2
27	45.8	1	nd	23.2	2
28	12.8	2	301.0	64.3	2
29	2.4	1	2.7	64.0	2
30	2.1	2	3.1	87.0	2
31	5.3	2	58.7	70.8	2
32	10.3	2	53.3	94.3	2
33	13.0	2	433.1	87.3	2
34	24.9	2	184.6	103.2	2
35	2.6	1	2.3	74.1	2
36	7.6	2	20.7	99.4	2
37	9.1	2	109.0	95.5	2
38	9.7	2	108.0	79.5	2
39	5.3	2	28.9	76.1	2
40	30.9	2	187.7	68.0	2

41	43.2	2	1822.8	46.6	2
42	63.6	1	30.4	73.0	3
43	104.4	1	461.6	69.6	2
44	94.2	1	304.7	71.1	3
45	121.2	1	940.8	63.6	2
46	136.7	1	nd	40.5	2
47	12.1	3	24.1	86.3	4
48	9.4	1	115.5	69.5	2
49	82.2	1	nd	71.6	2
50	149.7	1	940.0	45.8	2*
51	1.5	2	0.6	87.5	6
52	6.1	1	5.6	73.2	2
53	21.6	2	24.3	106.6	2
54	5.3	2	6.2	81.1	4
55	11.2	2	2.5	82.9	2
56	3.8	1	54.0	66.6	2
57	25.1	1	323.4	36.5	2
58	7.2	1	258.3	62.1	2
59	59.0	1	241.9	39.5	2
60	35.9	1	299.1	74.2	2
61	2.3	1	3.6	83.2	4
62	110.2	1	368.8	56.1	4
63	39.3	2	66.9	112.8	2
64	14.5	1	9.3	89.3	4
65	58.4	1	40.5	87.3	1
66	6.9	1	19.2	79.8	2
67	6.2	1	18.6	96.9	1
68	46.2	1	40.8	98.0	2
69	34.1	1	213.0	63.3	3
70	10.0	1	39.8	63.9	3
71	82.5	1	401.8	40.7	3
72	152.9	1	685.5	66.4	4
73	52.1	1	226.7	54.7	3
74	858.8	1	764.1	22.6	3
75	6.2	1	18.6	96.9	1
76	477.7	1	1709.8	58.1	2*
77	102.7	1	1195.8	74.9	2
78	187.2	1	237.7	71.5	3
79	28.2	1	16.4	85.7	2

80	98.0	1	108.2	59.9	2
81	11.3	2	94.0	81.9	2
82	6.1	2	37.1	87.3	2
83	29.5	2	85.1	93.1	2
84	19.7	2	nd	32.9	2
85	4.6	1	3.8	79.8	4
86	2.6	1	36.3	93.9	4
87	17.7	1	nd	10.6	3
88	4.4	1	24.3	96.1	4
89	3.3	1	1.9	78.5	2
90	30.5	1	123.0	67.6	2
91	11.8	1	97.1	86.9	2
92	4.1	1	3.0	73.4	2
93	6.8	1	5.0	82.4	2
94	38.3	2	41.0	100.6	2
95	12.4	2	18.3	79.6	4
96	14.7	1	122.6	88.0	4
97	4.6	1	32.8	102.4	4
98	7.0	1	40.8	104.5	3
99	6.2	1	9.4	69.0	4
100	8.0	1	125.8	87.6	4
101	5.2	1	4.1	65.3	2
102	16.8	1	300.1	39.6	2
103	51.4	1	293.5	32.8	2
104	22.5	2	555.4	71.6	2
105	7.7	1	30.7	97.5	2
106	8.2	1	2.3	82.1	2
107	3.1	1	0.5	86.2	2
108	57.3	1	717.6	58.4	2
109	15.9	1	2.3	76.9	2
110	4.8	1	1.8	110.5	4
111	127.2	1	55.2	110.7	4
112	12.7	1	27.2	100.8	4
113	21.4	1	35.8	97.7	4
114	20.8	1	98.7	118.0	5
115	3.2	1	4.3	74.7	2
116	3.4	1	2.7	78.3	2
117	4.5	1	12.0	76.7	2
118	5.9	1	31.7	124.3	4

119	7.3	1	34.2	99.1	2
120	7.0	1	51.4	100.6	2
121	2.9	1	6.2	109.7	2
122	1.9	2	43.1	96.8	8
123	1.0	2	1.8	87.0	8
124	195.5	1	1106.1	49.9	2
125	55.1	1	68.5	75.8	6
126	19.0	1	31.3	87.0	4
127	10.4	1	21.0	72.2	3
128	43.0	1	235.9	72.5	3
129	196.3	1	73.6	65.5	7
130	13.6	1	5.0	85.6	2
131	118.2	1	65.2	91.3	2
132	7.4	1	5.4	83.9	2
133	4.6	1	7.5	66.4	5
134	380.4	1	364.5	37.6	2
135	20.4	1	62.3	66.0	2
136	13.8	1	0.7	90.4	2
137	16.2	1	17.5	79.4	4
138	47.3	1	31.1	86.8	6
139	34.9	1	19.4	96.9	4
140	29.0	1	44.0	74.6	2
141	10.0	1	41.0	101.9	2
142	31.8	1	23.7	61.8	4
143	361.7	1	351.0	80.3	2
144	737.1	1	274.6	41.4	2
145	1395.6	1	2051.9	46.6	2
146	12.7	1	15.5	86.8	2
147	29.2	1	79.7	101.6	2
148	7.3	1	23.8	86.7	6
149	18.0	1	17.6	91.4	4
150	19.6	1	98.8	91.3	2
151	12.4	1	30.4	85.6	2
152	208.3	1	409.2	61.1	2
153	7.8	1	19.3	93.3	4
154	2.2	1	4.4	118.8	3
155	13.5	1	101.9	54.8	3
156	10.8	1	30.5	79.4	5
157	5.2	1	3.0	72.3	2

158	3.1	1	4.5	124.2	2
159	34.4	1	35.8	80.9	2
160	19.8	1	6.3	89.5	2
161	6.8	1	3.1	95.7	2
162	8.6	1	9.2	81.7	2
163	12.7	1	37.3	75.2	2
164	42.3	1	1234.1	41.8	2
165	14.2	1	15.3	74.6	2
166	5.3	2	6.2	81.1	4
167	7.8	1	13.7	82.4	2
168	37.0	1	279.8	56.7	2
169	8.3	1	6.5	76.8	2
170	5.9	1	22.4	67.2	2
171	8.2	1	410.7	63.5	2
172	29.7	1	nd	13.8	2
173	9.3	1	112.0	72.3	2
174	7.1	1	88.0	65.2	2
175	3.2	1	11.2	80.2	2
176	7.8	1	46.0	61.5	2
177	3.8	1	102.3	75.2	2
178	5.9	1	11.5	81.8	3
179	14.6	1	24.1	113.8	2
180	4.6	1	2.2	97.0	4
181	34.6	1	87.8	93.5	6
182	28.4	1	150.5	88.7	6
183	4.3	2	0.7	95.3	4
184	2.8	1	27.3	78.9	6
185	23.3	1	76.0	77.5	4
186	7.1	2	17.4	102.9	6
187	2.3	1	2.4	77.8	2
188	952.1	2	793.8	82.4	8
189	8.3	1	1.2	52.9	2
190	6.7	1	2.2	86.0	2
191	3.3	1	1.2	91.2	2
192	2.6	1	7.7	66.5	2
193	4.3	1	7.9	92.7	6
194	1.3	1	2.0	95.5	4
195	4.3	1	2.7	96.5	2
196	16.1	1	15.3	95.2	4

197	4.2	1	26.8	146.9	2
198	3.2	1	11.0	102.1	4
199	6.6	1	1.8	83.6	4
200	2.8	1	8.1	112.2	4
201	2.9	1	5.0	79.9	4
202	4.7	1	1.5	90.5	6
203	12.3	1	20.2	73.1	2
204	6.8	1	2.7	90.8	2
205	3.0	2	0.5	88.4	6
206	99.2	2	206.4	96.1	4
207	41.6	2	11.6	93.3	4
208	21.1	1	3.8	96.3	4
209	7.8	1	1.1	95.7	4
210	15.5	1	17.6	71.2	2
211	43.7	1	86.7	88.4	4
212	16.7	1	7.8	90.4	2
213	3.2	2	40.2	95.4	7

“Ex”=实施例编号

“nd”=未测定

“n”=用于计算平均值的试验次数

* AR EC50 n=1

所选实施例的体内数据:

表 II

实施例	剂量(mg/Kg/d), 途径	%功效相对对照 (ANOVA, p<0.05)
126	3, po	241%
133	3, po	306%
150	3, po	106%
151	3, po	165%
154	30, po	180%
156	3	211%
161	10, po	53%
	10, sc	160%

183	10 , po 10 , sc	170% 246%
184	10 , po 10 , sc	67% 47%
186	3 , po 10 , sc	74% 140%
194	3 , po	98%
201	3 , po	58%
205	3 , po	97%
209	10 , sc	34%
212	10 , po	95%

就表 II 所列实施例而言，与去势的仅溶媒的对照组相比，精囊和/或前列腺显示没有显著重量改变。

<110> 伊莱利利公司

<120> 可用作雄激素受体调节剂的四氢吡唑衍生物 (SARM)

<130> X-16663

<160> 3

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 15

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 合成构建体

<400> 1

ggttcttgga gtact

15

<210> 2

<211> 15

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 合成构建体

<400> 2

tgtacaggat gttct

15

<210> 3

<211> 15

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> 合成构建体

<400> 3

tgtacaggat gttct

15