



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101341135 B

(45) 授权公告日 2013.08.14

(21) 申请号 200680048181.9

(22) 申请日 2006.12.18

(30) 优先权数据

05112616.7 2005.12.21 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008.06.20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2006/069830 2006.12.18

(87) PCT申请的公布数据

W02007/071646 EN 2007.06.28

(73) 专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

(72) 发明人 J·I·安德雷斯-吉尔

M·J·艾卡扎尔-瓦卡

R·M·艾瓦雷茨-埃施科巴

J·奥亚扎巴尔桑塔马里纳

F·M·多特詹伯格 J·马克里特基

D·辛普森 S·马蒂尼茨冈扎尔茨

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 关立新 梁谋

(51) Int. Cl.

C07D 241/20(2006.01)

C07D 403/10(2006.01)

A61K 31/497(2006.01)

A61P 31/18(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2005085200 A1, 2005.09.15, 说明书第 19 页表 1 实施例 1, 第 6 页第 11-15 行, 第 5 页 10-19 行, 第 7 页第 22-24 段, 说明书第 10 页第 11-17、23-24 行、第 94 页第 5-25 行, 第 95 页第 5-6 行, 第 96 页第 18-20 行.

WO 9811075 A1, 1998.03.19, 摘要.

审查员 龙巧云

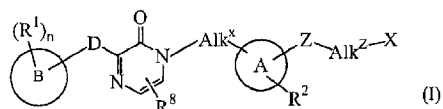
权利要求书4页 说明书88页

(54) 发明名称

治疗 MCH-1 介导的疾病的取代的吡嗪酮衍生物

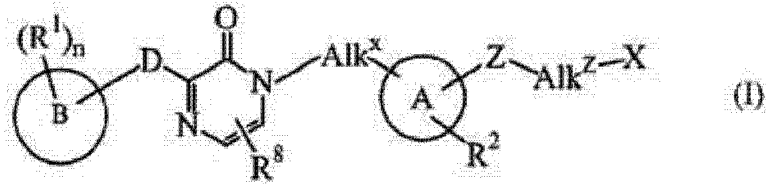
(57) 摘要

本发明涉及具有拮抗黑色素聚集激素 (MCH) 活性, 特别是拮抗 MCH-1 活性的通式 (I) 的芳基和杂芳基取代的吡嗪酮衍生物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其 N-氧化物形式或其季铵盐形式, 其中的变项如权利要求 1 所定义。本发明还涉及它们的制备、包含所述化合物的组合物以及它们作为药物的用途。本发明化合物可用于预防和 / 或治疗精神病, 包括但不限于焦虑、饮食性疾病、心境障碍如双相型障碍和抑郁症、精神错乱如精神分裂症、和睡眠性病症; 肥胖; 糖尿病; 性病和神经科病症。



CN 101341135 B

1. 通式(I)的化合物或其立体化学异构体形式、或其可药用的酸或碱的加成盐：



其中

A 是苯基或者杂环基,其选自吡啶基、吡唑基、喹啉基、色烯基和吡啶基；

B 是一个基团,其选自苯基；联苯基；和吡啶基；

D 是式 $Y^2-Alk^Y-Y^1$ 或者 $Y^2-Alk^Y-Pir^1$ 的基团；条件是 D 的骨架是至少 3 个原子长的；

Z、 Y^1 、 Y^2 各自彼此独立地选自共价键；-O-；-NR⁷-；和 -S-；其中 R⁷ 是氢或者烷基；

Alk^X、Alk^Y、Alk^Z 各自彼此独立地是共价键或者饱和或不饱和的 C₁₋₆ 烃基,其中每个 Alk^Y 和 Alk^Z 部分的一个或多个氢原子可任选地被氧代置换；

R¹ 表示一个或多个取代基,其选自卤素；氰基；烷基；和烷氧基；

n 是整数,等于 0、1 或者 2；

R² 表示一个或多个取代基,其选自氢；卤素；烷基；烷氧基；烷氧基烷基；烷基羰基；烷氧基羰基；和氨基羰基；

X 是选自 NR³R⁴ 和 Pir² 的基团；

R³、R⁴ 各自彼此独立地选自氢；烷基；烷基羰基；以及被一个或多个基团取代的烷基,所述取代基选自 NR^aR^b 其中 R^a 和 R^b 各自独立选自烷基、芳基、和烷基芳基；芳基和 Het²；

R⁸ 表示氢；

Pir¹ 是吡咯烷基或哌啶基；

Pir² 是一个基团,其选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基和哌嗪基；其中每个 Pir² 基团可任选地被一个或多个基团取代,取代基选自卤素、羟基、氧代、氨基、氨基羰基、烷基、烷氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯基和 NR⁵R⁶,其中 R⁵ 和 R⁶ 彼此独立地选自氢、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基和烷基磺酰基；

Het² 是吡啶基；

芳基是苯基；以及

烷基是具有 1-6 个碳原子的饱和的直链或者支链的烃基；每个基团上的一个或多个碳原子可任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代、羰基、硝基、硫代和甲酰基。

2. 权利要求 1 的化合物或其立体化学异构体形式、或其可药用的酸或碱的加成盐,特征在于 A 是苯基。

3. 权利要求 1 ~ 2 任一项的化合物或其立体化学异构体形式、或其可药用的酸或碱的加成盐,特征在于 B 是苯基。

4. 权利要求 1 的化合物或其立体化学异构体形式、或其可药用的酸或碱的加成盐,特征在于 Y^1 选自 -NR⁷-；和 -S-；其中 R⁷ 是氢或者烷基。

5. 权利要求 1 的化合物或其立体化学异构体形式、或其可药用的酸或碱的加成盐,特征在于 Y^2 选自共价键和 -O-。

6. 权利要求 1 的化合物或其立体化学异构体形式、或其可药用的酸或碱的加成盐,其

中 Alk^Y 选自 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 其中每个 Alk^Y 和 Alk^Z 部分的一个或多个氢原子可任选地被氧代基团置换。

7. 权利要求 1 的化合物或其立体化学异构体形式、或其可药用的酸或碱的加成盐, 特征在于 D 选自 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 和 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ 。

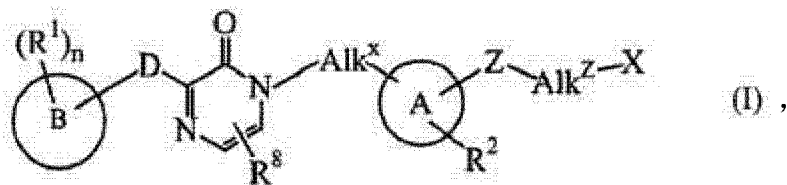
8. 权利要求 1 ~ 2 任一项的化合物或其立体化学异构体形式、或其可药用的酸或碱的加成盐, 特征在于 Z 选自共价键; $-\text{O}-$ 和 $-\text{NH}-$ 。

9. 权利要求 1 ~ 2 任一项的化合物或其立体化学异构体形式、或其可药用的酸或碱的加成盐, 特征在于 Alk^Z 选自共价键、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

10. 权利要求 1 ~ 2 任一项的化合物或其立体化学异构体形式、或其可药用的酸或碱的加成盐, 特征在于 Pir^2 选自吡咯烷基; 哌啶基; 吗啉基; 和哌嗪基; 其中每个 Pir^2 基团可任选地被一个或多个选自羟基和 NR^5R^6 的基团取代, 其中 R^5 和 R^6 彼此独立地选自氢、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基和烷基磺酰基。

11. 权利要求 1 ~ 2 任一项的化合物或其立体化学异构体形式、或其可药用的酸或碱的加成盐, 特征在于 Alk^X 选自共价键、 $-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

12. 通式 (I) 的化合物或其立体化学异构体形式、或其可药用的酸或碱的加成盐:



其中

A 是苯基或者杂环基, 杂环基选自吡啶基、吡咯基、喹啉基和吡嗪基;

B 是苯基;

D 是式 $\text{Y}^2-\text{Alk}^Y-\text{Y}^1$ 或者 $\text{Y}^2-\text{Alk}^Y-\text{Pir}^1$ 的基团, 条件是 D 的骨架为至少 3 个原子长;

Z、 Y^1 、 Y^2 各自彼此独立地选自共价键; $-\text{O}-$; $-\text{NR}^7-$; 和 $-\text{S}-$; 其中 R^7 是氢或者烷基;

Alk^X 、 Alk^Y 、 Alk^Z 各自彼此独立地是共价键或者饱和或者不饱和的 C_{1-6} 烃基; 其中每个 Alk^Y 和 Alk^Z 部分的一个或多个氢原子可任选地被氧代基团置换;

R^1 表示一个或多个取代基, 其选自卤素和烷氧基;

n 是整数, 等于 0、1 或者 2;

R^2 表示一个或多个取代基, 其选自氢; 卤素; 烷基; 烷氧基; 烷氧基烷基; 烷基羰基; 烷氧基羰基; 和氨基-羰基;

X 是一个基团, 其选自 NR^3R^4 和 Pir^2 ;

R^3 、 R^4 各自彼此独立地选自烷基; 烷基羰基和被一个或多个基团取代的烷基, 所述取代基选自二-(烷基)氨基、芳基和 Het^2 ;

R^8 是氢;

Pir^1 是一个基团, 其选自吡咯烷基和哌啶基;

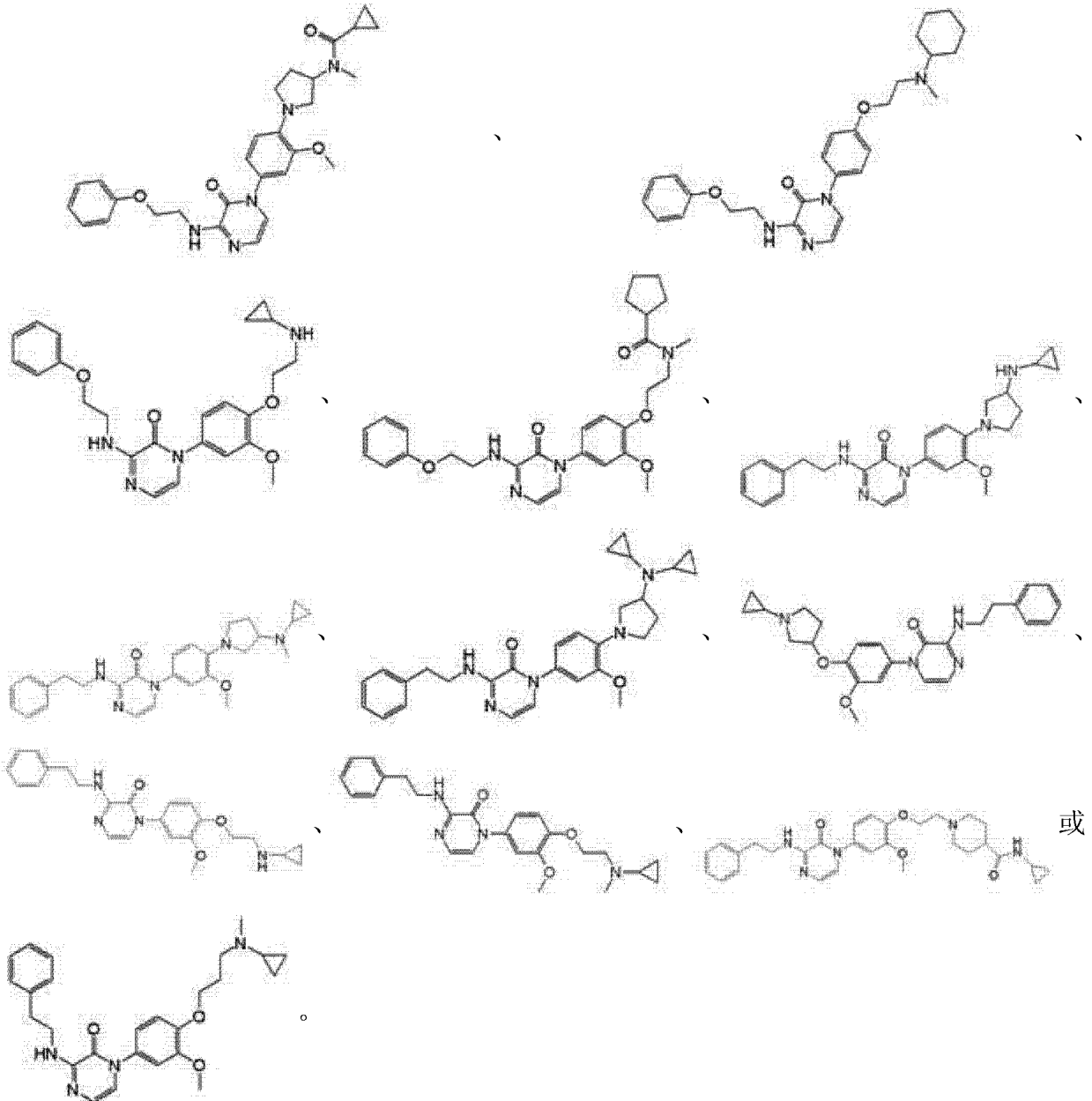
Pir^2 是一个基团, 其选自吡咯烷基、哌啶基、吗啉基和哌嗪基; 其中每个 Pir^2 基团任选被一个或多个基团取代, 所述取代基选自羟基和 NR^5R^6 , 其中 R^5 和 R^6 彼此独立地选自氢、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基和烷基磺酰基;

Het² 是吡啶基；

芳基是苯基；并且

烷基是具有 1-6 个碳原子的饱和的直链或者支链的烃基；每个基团上的一个或多个碳原子可任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代、羧基、硝基、硫代和甲酰基。

13. 具有下式的化合物或其立体化学异构体形式、或其可药用的酸或碱的加成盐：



14. 一种药物组合物，包含可药用载体或稀释剂和作为活性成分的治疗有效量的权利要求 1 ~ 13 任一项所限定的化合物。

15. 权利要求的 14 药物组合物，特征在于它是适于口服给药形式的。

16. 权利要求 14 ~ 15 任一项的药物组合物，特征在于还包含一种或多种选自抗精神病药的其它化合物。

17. 权利要求 14 ~ 15 任一项的药物组合物，特征在于还包含一种或多种选自抗抑郁药和抗焦虑药的其它化合物。

18. 权利要求 14 ~ 15 任一项的药物组合物,特征在于还包含一种或多种选自降脂剂的其它化合物。

19. 权利要求 14 ~ 15 任一项所限定的药物组合物的制备方法,特征在于可药用载体与治疗有效量的权利要求 1 ~ 13 任一项所限定的化合物是紧密混合的。

20. 权利要求 16 所限定的药物组合物的制备方法,特征在于可药用载体与治疗有效量的权利要求 1 ~ 13 任一项所限定的化合物和一种或多种选自抗精神病药的其它化合物是紧密混合的。

21. 权利要求 17 所限定的药物组合物的制备方法,特征在于可药用载体与治疗有效量的权利要求 1 ~ 13 任一项所限定的化合物和一种或多种选自抗抑郁药和抗焦虑药的其它化合物是紧密混合的。

22. 权利要求 18 所限定的药物组合物的制备方法,特征在于可药用载体与治疗有效量的权利要求 1 ~ 13 任一项所限定的化合物和一种或多种选自降脂剂的其它化合物是紧密混合的。

23. 权利要求 1 ~ 13 任一项所限定的化合物用于制备预防和 / 或治疗其中治疗应用是 MCH- 受体的拮抗作用的疾病的药物的用途。

24. 权利要求 1 ~ 13 任一项所限定的化合物用于制备预防和 / 或治疗精神病 ;肥胖 ;糖尿病 ;性病和神经科病症的药物的用途。

25. 权利要求 24 的用途,其中所述精神病选自焦虑、饮食性疾病、心境障碍、精神错乱和睡眠性病症。

26. 权利要求 1 ~ 13 任一项所限定的化合物与一种或多种选自抗精神病药的其它化合物联合用于制备预防和 / 或治疗焦虑、饮食性疾病、心境障碍、精神错乱和睡眠性病症的药物的用途。

27. 权利要求 1 ~ 13 任一项所限定的化合物与一种或多种选自抗抑郁药和抗焦虑药的其它化合物联合用于制备预防和 / 或治疗焦虑、饮食性疾病、心境障碍、精神错乱和睡眠性病症的药物的用途。

28. 权利要求 1 ~ 13 任一项所限定的化合物与一种或多种选自降脂剂的其它化合物联合用于制备预防和 / 或治疗肥胖症的药物的用途。

治疗 MCH-1 介导的疾病的取代的吡嗪酮衍生物

技术领域

[0001] 本发明领域涉及具有拮抗黑色素聚集激素 (MCH) 活性,特别是拮抗 MCH-1 活性的芳基和杂芳基取代的吡嗪酮衍生物。本发明还涉及包含这些化合物的制剂、组合物及其作为药物的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 黑色素聚集激素 (MCH) 是一种环状的 19-氨基酸多肽,它主要通过广泛遍及中枢神经系统 (CNS) 的下丘脑神经元辐射产生 (J. Comp. Neurol. (1992) 319, 218-245)。MCH 通过两种被称为 MCH-1 和 MCH-2 的 G 蛋白偶联的受体 (GPCRs) 介导其作用 (Doggrell 中综述的, 2003)。虽然啮齿类动物中仅有 MCH-1 受体被表达,但人类和灵长类动物都同时表达 MCH-1 和 MCH-2 受体 (Genomics (2002), 79, 785-792)。最初, MCH-1 受体被认为是一种治疗肥胖症的有价值靶点,因为 MCH 促进啮齿类动物的进食 (Nature (1996), 380, 243-247)。然而,最近显示 MCH-1 拮抗作用在啮齿类动物中产生抗焦虑和抗抑郁作用 (Nat. Med. (2002) 8, 825-830 ;Neuropharmacology (2004), 46, 457-467 ;Neuropsychopharmacology (2005), 出版中)。因此,目前普遍认可, MCH 受体,尤其是 MCH-1 受体,是一种治疗情感性谱系疾病 (affectivespectrum disorders) 的良好靶点 (Eur. J. Neuroscience (2000) 12, 1194-1216)。

[0004] MCH-1 受体 mRNA 和蛋白质分布于各种下丘脑核,包括室旁核和数种边缘结构,所有这些部位都暗示具有对情绪和紧张的调节作用 (Eur. J. Neuroscience (2000) 12, 1194-1216)。此外,听神经核壳中检测到了高浓度标记物 (J. Comp. Neurol. (2001) 435, 26-40)。现已发现,将 MCH 直接注入室旁核可提高血浆促肾上腺皮质激素浓度 (ACTH) 并改变睡眠结构 (Verret 等, 2003, BMC Neurosci 4:19)。将 MCH 注入其中富含 MCH-1 受体的听神经核壳中增进了大鼠强迫游泳试验中静止不动,表明增强了抑郁行为 (Soc. Neurosci. Abstr. (2004) 763. 9)。再者, Borowsky 等人 (Nat. Med. (2002) 8, 825-830) 报道了 MCH-1 拮抗剂 SNAP-7941 在啮齿类动物中表现出抗抑郁和抗焦虑样作用,支持了 MCH-1 受体在抑郁和焦虑中起作用的观点。

背景技术

[0005] 目前许多公司都致力于 MCH-1 拮抗剂的研发,大量专利文献已经报道了许多结构类型,其中大多与食物摄取与能量消耗的调节作用有关 (Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15 (10))。报道的 MCH- 拮抗剂大多数包括一个碱性中心与通过连接基团相连的两个 (杂) 芳基部分。WO 2003/033480、WO 2003/033476 和 WO 2005/05042541 (Glaxo Group Limited)、WO 2004/024702 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) 和 WO 2005/103039 (Neurocrine Biosciences Inc.) 公开了用作 MCH-1 拮抗剂的双环系杂环,例如噻吩并嘧啶 -4- 酮 -、苯并嘧啶 -4- 酮 - 和 ftalimide- 衍生物。WO 2003/097047 和 WO 2005/040157 (Eli Lilly and Company) 以及 WO 2005/070925 (Aventis Pharma Deutschland GmbH) 报道了用作 MCH-1 拮抗剂的不同芳族 5- 元杂环,例如噁唑 - 和噁二

唑-衍生物。WO 2004/011438 和 WO 2005/070898 (Aventis PharmaDeutschland GMBH) 公开了作为 MCH-1 拮抗剂的二芳基 1- 取代的环状脲衍生物。

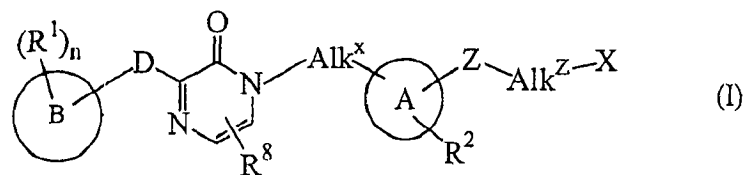
[0006] WO 2005/085200 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd) 公开了作为 MCH-1 拮抗剂的吡啶酮、嘧啶酮和哒嗪酮衍生物。该发明化合物在结构核的性质、取代类型的性质和取代基性质方面都不同于 WO 2005/085200 的化合物。本申请中,尤其是 3- 位的取代基 (D) 不同于 WO 2005/085200 中的 4- 位取代基,因为后者包括一个两个原则长的连接基团,而本申请中所述连接基团的骨架是至少三个原子(碳和杂原子)长的。WO98/11075 (Du Pont) 公开了作为促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 拮抗剂的吡嗪酮、三嗪酮及其衍生物。虽然已发现, MCH 还诱导下丘脑外植体释放促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF), 这种作用可被 MCH-1 受体拮抗剂敏感阻断 (J. Neuroendocrinol. (2003) 15, 268-2729), 但没有直接的证据表明 WO 98/11075 的化合物也具有这种作用, 因此这不应被作为开发 MCH-1 拮抗剂的起点。本发明化合物在吡嗪酮核的取代类型上不同于 WO 98/11075 的化合物。

[0007] 发明既述

[0008] 本发明的目的是提供一种具有黑色素聚集 (MCH) 受体, 尤其是 MCH-1 受体结合亲合性, 特别是作为其拮抗剂的化合物。

[0009] 该目的可通过新的通式 (I) 的取代的吡嗪酮衍生物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其 N- 氧化物形式或其季铵盐形式来实现:

[0010]



[0011] 其中

[0012] A 是苯基或者杂环基, 其选自吡啶基、吡啶基、喹啉基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、色烯基和吡啶基;

[0013] B 是一个基团, 其选自苯基; 联苯基; 萘基; 环己基; 环己烯基; 杂环基, 其选自氮杂环丁烷基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡啶烷基、哌啶基、高哌啶基 (homopiperidyl)、二氮杂环庚三烯基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、咪唑烷基、咪唑基、吡啶基、1,2,3,4- 四氢 - 异喹啉基、吡啶基和异吡啶基; 和由苯并基团与包含 1 或 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5- 和 6- 元杂环稠合构成的基团;

[0014] D 是式 $Y^2-Alk^Y-Y^1$ 或者 $Y^2-Alk^Y-Pir^1$ 的基团; 条件是 D 的骨架是至少 3 个原子长的;

[0015] Z、 Y^1 、 Y^2 各自彼此独立地选自共价键; $-O-$; $-NR^7-$; $-S-$; $-SO-$; 和 $-SO^2$; 其中 R^7 是氢或者烷基;

[0016] Alk^X 、 Alk^Y 、 Alk^Z 各自彼此独立地是共价键或者饱和或不饱和的 C_{1-6} 烷基, 其中每个 Alk^Y 和 Alk^Z 部分的一个或多个氢原子可任选地被基团置换, 所述基团选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代和甲酰基;

[0017] R^1 表示一个或多个取代基, 其选自氢; 卤素; 氰基; 羟基; 氨基; 氧代; 硝基; 硫代; 甲酰基; 烷基; 烷氧基; 烷基 - 羰基; 和一 - 或者二 - (烷基) 氨基;

[0018] n 是整数, 等于 0、1 或者 2;

[0019] R^2 表示一个或多个取代基, 其选自氢; 卤素; 氰基; 羟基; 氨基; 氧代; 甲酰基; 烷基; 烷氧基; 烷氧基烷基; 一-和二-(烷基)氨基; 一-和二-(烷基)氨基烷基; 烷基羰基; 烷氧基羰基; 氨基羰基; 一-和二-(烷基)氨基羰基; Het^1 ; 和 Het^1 羰基;

[0020] X 是选自 NR^3R^4 和 Pir^2 ;

[0021] R^3 、 R^4 各自彼此独立地选自氢; 烷基; 烷基羰基; NR^aR^b 和 $(C=O)NR^aR^b$, 其中 R^a 和 R^b 各自彼此独立地选自烷基、芳基和烷基芳基; 芳基、芳氧基; Het^2 ; 以及被一个或两个基团取代的烷基, 所述取代基选自 NR^aR^b 和 $(C=O)NR^aR^b$, 其中 R^a 和 R^b 各自彼此独立地选自烷基、芳基和烷基芳基; 芳基; 烷氧基; 烷氧基羰基; 烷基磺酰基; 芳氧基和 Het^2 ;

[0022] R^8 表示一个或多个取代基, 其选自氢、卤素、氰基、羟基、氨基、氧代、羧基、烷基、烷氧基、烷基羰基、一或者二烷基氨基、硝基、硫代、芳基、杂芳基和甲酰基;

[0023] Pir^1 是一个基团, 其选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、2H-吡咯基、吡咯啉基、咪唑烷基、吡唑啉基和哌嗪基;

[0024] Pir^2 是一个基团, 其选自氮杂环丁烷基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、高哌啶基、二氮杂环庚三烯基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑啉基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基、吡啶基和异吡啶基; 其中每个 Pir 基团可任选地被一个或多个基团取代, 取代基选自氢、卤素、羟基、氧代、氨基、氨基羰基、烷基、烷氧基、烷基羰基、烷氧基羰基、苯基; 和 NR^5R^6 , 其中 R^5 和 R^6 彼此独立地选自氢、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基和烷基磺酰基;

[0025] Het^1 是吡咯烷基;

[0026] Het^2 是吡啶基;

[0027] 芳基是萘基或者苯基, 它们各自任选地被 1、2 或者 3 个取代基取代, 所述取代基彼此独立地选自卤素、氰基、羟基、氨基、烷基氨基、烷氧基烷基氨基、氧代、羧基、硝基、硫代、甲酰基和烷氧基; 以及

[0028] 烷基是具有 1-6 个碳原子的饱和的直链或者支链的烃基; 或者是具有 3-7 个碳原子的饱和的环烃基; 或者是与具有 1-6 个碳原子的饱和的直链或者支链的烃基相连的具有 3-7 个碳原子的饱和的环烃基; 每个基团上的碳原子可任选地被一个或两个取代基取代, 所述取代基选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代、羧基、硝基、硫代和甲酰基。

[0029] 本发明还涉及药物组合物包含可药用载体或稀释剂和作为活性成分的治疗有效量的本发明化合物, 尤其是式 (I) 化合物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其 N-氧化物形式或其季铵盐形式。

[0030] 本发明还涉及本发明化合物作为药物的用途和用于制备预防和/或治疗对 MCH 受体的拮抗作用, 尤其是 MCH-1 受体的拮抗作用响应的病症或者疾病的药物的用途。

[0031] 特别地, 本发明涉及本发明化合物制备预防和/或治疗精神病的药物的应用, 所述精神病包括但不限于焦虑、饮食性疾病、心境障碍如双相型障碍和抑郁症、精神错乱如精神分裂症、和睡眠性病症。此外, 该化合物还可用于治疗肥胖、糖尿病、性病和神经科病症。

[0032] 本发明化合物, 尤其是式 (I) 化合物, 也适于辅助或者联合治疗和/或预防上述列出的疾病, 尤其是与目前使用或开发的或者将来可以利用的抗抑郁药、抗焦虑药和/或抗精神病药联合预防和/或治疗精神病, 用以改善功效和/或起效时间。在啮齿类动物中对这

些联合给药进行评价,其中显示抗抑郁药、抗焦虑药和 / 或抗精神病药是有活性的。例如,对化合物与抗抑郁药、抗焦虑药和 / 或抗精神病药联合减轻紧张引发的高热进行评价。

[0033] 因此,本发明还涉及本发明化合物与一种或多种选自抗抑郁药、抗焦虑药和 / 或抗精神病药的其它化合物联用的用途,包含本发明化合物与一种或多种选自抗抑郁药、抗焦虑药和 / 或抗精神病药的其它化合物的药物组合物,以及制备此类药物组合物的方法。

[0034] 本发明还涉及本发明化合物与一种或多种选自降脂化合物的其它化合物联合预防和 / 或治疗肥胖的用途,包含本发明化合物和一种或多种化合物其选自降脂化合物的其它化合物的药物组合物,以及制备此类药物组合物的方法。

[0035] 发明详述

[0036] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及通式 (I) 化合物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其 N-氧化物形式或其季铵盐形式,其中 A 是苯基。

[0037] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及通式 (I) 化合物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其 N-氧化物形式或其季铵盐形式,其中 B 选自苯基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基、色满基和苯并二氧杂环戊烯基。

[0038] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及通式 (I) 化合物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其 N-氧化物形式或其季铵盐形式,其中 Y^1 和 Y^2 彼此独立地选自共价键; -O-; $-NR^7-$; 和 -S-; 其中 R^7 是氢或者烷基。

[0039] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及通式 (I) 化合物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其 N-氧化物形式或其季铵盐形式,其中 Y^1 选自 $-NR^7-$; 和 -S-; 其中 R^7 是氢或者烷基。

[0040] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及通式 (I) 化合物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其 N-氧化物形式或其季铵盐形式,其中 Y^2 选自共价键和 -O-。

[0041] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及通式 (I) 化合物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其 N-氧化物形式或其季铵盐形式,其中 Pir^1 选自吡咯烷基和哌啶基。

[0042] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及通式 (I) 化合物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其 N-氧化物形式或其季铵盐形式,其中 Alk^Y 是选自 $-CH_2CH_2-$ 和 $-CH_2CH_2CH_2-$ 的基团,其中 Alk^Y 和 Alk^Z 各自部分的一个或多个氢原子可任选地被氧代基团置换。

[0043] 优选地, D 的骨架是 3、4 或者 5 个原子长的。在本申请中,“D 的骨架”是指桥接式 (I) 的吡嗪酮核部分与式 (I) 的 B 部分之间的距离的连贯顺序的原子 (碳、硫、氮和氧)。

[0044] 最优选地, D 选自 $-CH_2CH_2NH-$ 、 $-OCH_2CH_2NH-$ 和 $-OCH_2CH_2CH_2NH-$ 。

[0045] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及通式 (I) 化合物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其 N-氧化物形式或其季铵盐形式,其中 Z 选自共价键; -O- 和 -NH-。

[0046] 在另一个优选的实施方案中,本发明涉及通式 (I) 化合物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其 N-氧化物形式或其季铵盐形式,其中 $AlkZ$ 选自共价键、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 和 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 。

[0047] 在另外的一个实施方案中,本发明涉及通式(I)化合物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其N-氧化物形式或者其季铵盐,其中Pir²选自吡咯烷基;哌啶基;吗啉基;和哌嗪基;其中每个Pir基团任选地被一个或多个基团取代,所述取代基选自氢、羟基;和NR⁵R⁶,其中R⁵和R⁶彼此独立地选自氢、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基和烷基磺酰基。

[0048] 在另一个实施方案中,本发明涉及通式(I)化合物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其N-氧化物形式或其季铵盐形式,其中Alk^X选自共价键、-CH₂-和-CH₂CH₂-。优选地,Alk^X是共价键。

[0049] 在另外的一个实施方案中,本发明涉及通式(I)化合物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其N-氧化物形式或其季铵盐形式,其中

[0050] A是苯基或者杂环基,杂环基选自吡啶基、吡唑基、咪唑基、色烯基和吡啶基;

[0051] D是式Y²-Alk^Y-Y¹或者Y²-Alk^Y-Pir¹的基团,条件是D的骨架是至少3个原子长的;

[0052] B是选自苯基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基、色满基和苯并二氧杂环戊烯基的基团;

[0053] Z、Y¹、Y²彼此独立地选自共价键;-O-;-NR⁷-;和-S-;其中R⁷是氢或者烷基;

[0054] Alk^X、Alk^Y、Alk^Z彼此独立地是共价键或者饱和或者不饱和的C₁₋₆烷基;其中每个Alk^Y和Alk^Z部分的一个或多个氢原子可任选地被氧代基团置换;

[0055] R¹表示一个或多个取代基,其选自卤素和烷氧基;

[0056] n是整数,等于0、1或者2;

[0057] R²表示一个或多个取代基,其选自氢;卤素;烷基;烷氧基;烷氧基烷基;烷基羰基;烷氧基羰基;和氨基-羰基;

[0058] X是一个基团,其选自NR³R⁴和Pir²;

[0059] R³、R⁴各自彼此独立地选自烷基;烷基羰基和被一个或两个基团取代的烷基,所述取代基选自一-或者二-(烷基)氨基、芳基和Het²;

[0060] R⁸是氢;

[0061] Pir¹是一个基团,其选自吡咯烷基和哌啶基;

[0062] Pir²是一个基团,其选自吡咯烷基、哌啶基、吗啉基和哌嗪基;其中每个Pir可任选地被一个或多个基团取代,取代基选自氢、羟基和NR⁵R⁶,其中R⁵和R⁶彼此独立地选自氢、烷基、烷基羰基、烷氧基羰基和烷基磺酰基;

[0063] Het²是吡啶基;且

[0064] 芳基是苯基。

[0065] 在本申请中,烷基是具有1-6个碳原子的直链或支链的饱和烃基;或者是具有3-7个碳原子的环状饱和烃基;或者是与具有1-6个碳原子的直链或支链的饱和烃基相连的具有3-7个碳原子的环状饱和烃基;其中每个基团上的碳原子可任选地被一个或两个基团,取代基选自卤素、氰基、羟基、氨基、氧代、羰基、硝基、硫代和甲酰基。优选地,烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、环丙基、环戊基、环己基、环己基甲基和环己基乙基。

[0066] 在本申请中,芳基是萘基或者苯基,它们各自可任选地被1、2或者3个取代基取代,所述取代基各自彼此独立地选自卤素、氰基、羟基、氨基、烷基氨基、烷氧基烷基氨基、氧代、羰基、硝基、硫代、甲酰基和烷氧基。

[0067] 在本申请中,杂芳基是指任选取代的包含至少一个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的单环或者双环的不饱和芳环系。“杂芳基”的实例可以是,但不限于噻吩基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、吡咯基、三唑基、咪唑基、噁二唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑酮基、噁唑酮基、噻唑酮基、四唑基和噻二唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、四氢三唑并吡啶基、四氢三唑并嘧啶基、苯并呋喃基、硫杂萘基、吲哚基、异吲哚基、吡啶酮基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑基、咪唑并吡啶基、噁唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、吡啶基、咪唑并哒嗪基、噁唑并哒嗪基、噻唑并哒嗪基、蝶啶基、呋咱基、苯并三唑基、吡唑并吡啶基和嘌呤基等。每个杂芳基可任选地被 1、2 或 3 个取代基取代,取代基彼此独立地选自卤素、氰基、羟基、氨基、烷基氨基、烷氧基烷基氨基、氧代、羧基、硝基、硫代、甲酰基和烷氧基。

[0068] 在本申请中,卤素是取代基,其选自氟、氯、溴和碘,多卤代烷基是具有 1-6 个碳原子的直链或者支链的饱和烃基或者具有 3-7 个碳原子的环状饱和烃基,其中的一个或多个碳原子被一个或多个卤原子取代。优选地,卤素是溴、氟或者氯,优选地,多卤代烷基是三氟甲基。

[0069] 在本申请中,“本发明化合物”是指通式 (I) 化合物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其 N-氧化物形式或其季铵盐形式。

[0070] 可药用的酸或碱加成盐被定义为包括式 (I) 化合物可形成的具有治疗活性的无毒的酸加成盐。所述盐可通过将碱形式的式 (I) 化合物与适宜的酸进行处理获得,所述酸是例如无机酸,如氢卤酸,尤其是盐酸、氢溴酸,硫酸,硝酸和磷酸;有机酸,如乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸和棕榈酸。

[0071] 相反地,通过用适宜的碱处理,所述酸加成盐可转化为游离碱形式。

[0072] 通过用适宜的有机和无机碱处理,包含酸性质子的式 (I) 化合物也可转化为其具有治疗活性的无毒金属或者氨加成盐(碱加成盐)。适宜的碱盐形式包括,例如铵盐、碱金属和碱土金属盐,尤其是锂、钠、钾、镁和钙盐,与有机碱形成的盐如与苄星青霉素、N-甲基-D-葡萄糖胺、hybramine 盐,以及与氨基酸,如精氨酸和赖氨酸形成的盐。

[0073] 相反地,通过用适宜的酸处理,所述盐可转化为游离形式。

[0074] 式 (I) 化合物的季铵盐定义为可通过式 (I) 化合物的碱性氮原子与适宜的季化试剂,例如任选取代的烷基卤化物、芳基卤化物或者芳基烷基卤化物,尤其是碘甲烷和苄基碘化物,之间的反应形成的所述化合物。也可使用具有良好离去基团的其它反应试剂,例如三氟甲烷磺酸烷基酯、甲磺酸烷基酯和对甲苯磺酸烷基酯。季铵盐具有带正电荷的氮原子。可药用的抗衡例子包括氯、溴、碘、三氟乙酸根和乙酸根离子。

[0075] 本申请中使用的术语加成盐还包括可形成的式 (I) 化合物的溶剂化物及其盐。这类溶剂化物是,例如水合物和醇化物。

[0076] 式 (I) 化合物的 N-氧化物形式是指式 (I) 化合物的那些化合物,其中一个或者数个氮原子被氧化为所谓的 N-氧化物,特别是其中一个或者多个叔氮原子(如哌嗪基或者哌啶基的氮原子)的那些 N-氧化物。不具有创造能力的专业人员可容易地获得这类 N-化合物,它们是式 (I) 化合物的显而易见的替代物,因为这些化合物是代谢物,它们可通过摄入后在人体内氧化形成。众所周知,氧化反应通常是药物代谢包括的第一步(Textbook of

Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1977, p. 70-75)。另外,具有更强相同作用的化合物代谢物形式也可以替代化合物本身给人服用也是众所周知的。

[0077] 按照本领域将三价氮原子转化为其N-氧化物形式的已知方法,可将式(I)化合物转化为相应的N-氧化物形式。所述N-氧化反应一般可通过将式(I)的原料与适宜的有机或者无机过氧化物反应进行。适宜的无机过氧化物包括,例如过氧化氢、碱金属或碱土金属过氧化物,如过氧化钠、过氧化钾;适宜的有机过氧化物可包括过氧酸,例如过氧化苯甲酸或者卤素取代的过氧化苯甲酸,如3-氯过氧化苯甲酸,过氧化链烷酸,如过氧化乙酸、烷基氢过氧化物,如叔丁基过氧化氢。适宜的溶剂是,例如水;低级链烷醇如乙醇等;烃类如甲苯、酮类如2-丁酮;卤代烃如二氯甲烷;以及这些溶剂的混合物。

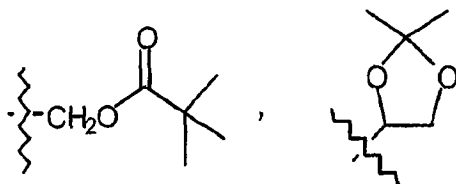
[0078] 本文使用的术语“立体化学异构体”定义为式(I)化合物可具有的所有可能的异构体形式。除非另外提及或者另有说明,化合物的化学命名是指所有可能的立体化学异构体形式的混合物,所述混合物包括基本分子结构的所有非对映体和对映体。更具体地说,立体中心可具有R-或S-构型;二价环状(部分)饱和基团上的取代基可以是顺式-或者反式-构型的。包括双键的化合物的所述双键可具有E或者Z-立体化学形式。本发明范围内应包括式(I)化合物的立体异构体形式,这是显而易见的。

[0079] 依照CAS命名原则,当分子中存在两个已知绝对构型的立体中心时,确定最小顺序的手性中心(即参照中心)的R或S描述符(基于Cahn-Ingold-Prelog顺序规则)。第二个立体中心的构型使用相对描述符[R*,R*]或者[R*,S*]表示,其中R*总是被指定为参照中心,[R*,R*]表示具有相同手性性征的中心,[R*,S*]表示具有不同手性性征的中心。例如,分子中最小顺序的手性中心具有S构型且第二中心是R时,则立体描述符被指定为S-[R*,S*]。如果使用“ α ”和“ β ”:具有最低环序数的环系中不对称碳原子上的最高优先级取代基的位置总是位于环系确定的平面的“ α ”位。相对于参照原子上的最高优先级取代基的位置而言,环系中其它不对称碳原子上的最高优先级取代基(式(I)化合物中的氢原子)的位置如果位于该环系确定的平面的同侧,则其位置被命名为“ α ”,或者如果其位于该环系确定的平面的另一侧,则其位置被命名为“ β ”。

[0080] 本发明还包括药理活性的本发明化合物的衍生物化合物(通常所谓“前药”),它们在体内被降解得到本发明的化合物。与其降解形成的化合物相比,前药通常(但不总是)对靶点受体具有较低效能。当所需的化合物具有造成服用困难或者低效的化学或者物理性质时,前药尤其有用。例如,所需化合物具有较差溶解性,它不易转运通过粘膜上皮细胞,或者其具有不期望的较短的血浆半衰期。关于前药的进一步讨论可见Stella, V. J. 等,“Prodrugs”, Drug Delivery Systems, 1985, pp. 112-176, 和 Drugs, 1985, 29, pp. 455-473。

[0081] 具有酸性基团的药理活性的本发明化合物的前药形式通常是其中酸性基团被酯化或者酰胺化的式(I)化合物、其可药用的酸或者碱加成盐、其立体化学异构体形式和其N-氧化物。这类酯化的酸性基团包括式 $-COOR^x$, 其中 R^x 是 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基或者下列基团之一:

[0082]



[0083] 酰胺化基团包括式 $-\text{CONR}^y\text{R}^z$, 其中 R^y 是 H、 C_{1-6} 烷基、苯基或者苄基并且 R^z 是 $-\text{OH}$ 、H、 C_{1-6} 烷基、苯基或者苄基。具有氨基的本发明化合物可以使用酮或者醛衍化, 例如用甲醛形成 Mannich 碱。该碱在水溶液中以一级动力学方式水解。

[0084] 在本申请中, “本发明化合物”是指式 (I) 化合物、其可药用的酸或者碱加成盐、其立体化学异构体形式、其 N-氧化物形式及其前药。

[0085] 在本申请中, 一种元素, 特别是当提及与式 (I) 化合物有关的元素时, 其包括该元素的所有同位素及同位素混合物, 不论其是天然存在的或者人工制备的, 或者是突然富含的或者同位素富含形式的。尤其是, 当提及氢时, 应理解为是指 ^1H 、 ^2H 、 ^3H 及其混合物; 当提及碳时, 应理解为是指 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 及其混合物; 当提及氮时, 应理解为是指 ^{13}N 、 ^{14}N 、 ^{15}N 及其混合物; 当提及氧时, 应理解为是指 ^{14}O 、 ^{15}O 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 及其混合物; 并且当提及氟时, 应理解为是指 ^{18}F 、 ^{19}F 及其混合物。

[0086] 因此, 本发明化合物还包括具有一个或多个元素是一种或多种同位素的化合物及其混合物, 包括放射性化合物 (也称为放射性标记化合物), 其中一个或多个非放射性原子可其放射性同位素之一置换。术语“放射性标记化合物”是指包含至少一个放射性原子的式 (I) 化合物、其 N-氧化物形式、可药用加成盐或者立体化学异构体形式。例如, 化合物可使用正电子或者 γ 放射的放射性同位素进行标记。对于放射结合技术 (膜受体分析), ^3H -原子或者 ^{125}I -原子是选择进行置换的原子。对于成像, 最为常用的正电子放射 (PET) 同位素是 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N , 所有这些同位素都是加速器生产的并分别具有 20、100、2 和 10 分钟的半衰期。由于这些放射性同位素的半衰期是如此之短, 只有在其生产场所具有加速器的研究机构才能现实使用它们, 因此, 限制了其应用。其中最广泛使用的是 ^{18}F 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{201}Tl 和 ^{123}I 。这些放射性同位素的处理、其制备、分离和引入分子中均是本领域技术人员已知的。

[0087] 特别地, 放射性原子选自氢、碳、氮、硫、氧和卤素。优选地, 放射性原子选自氢、碳和卤素。

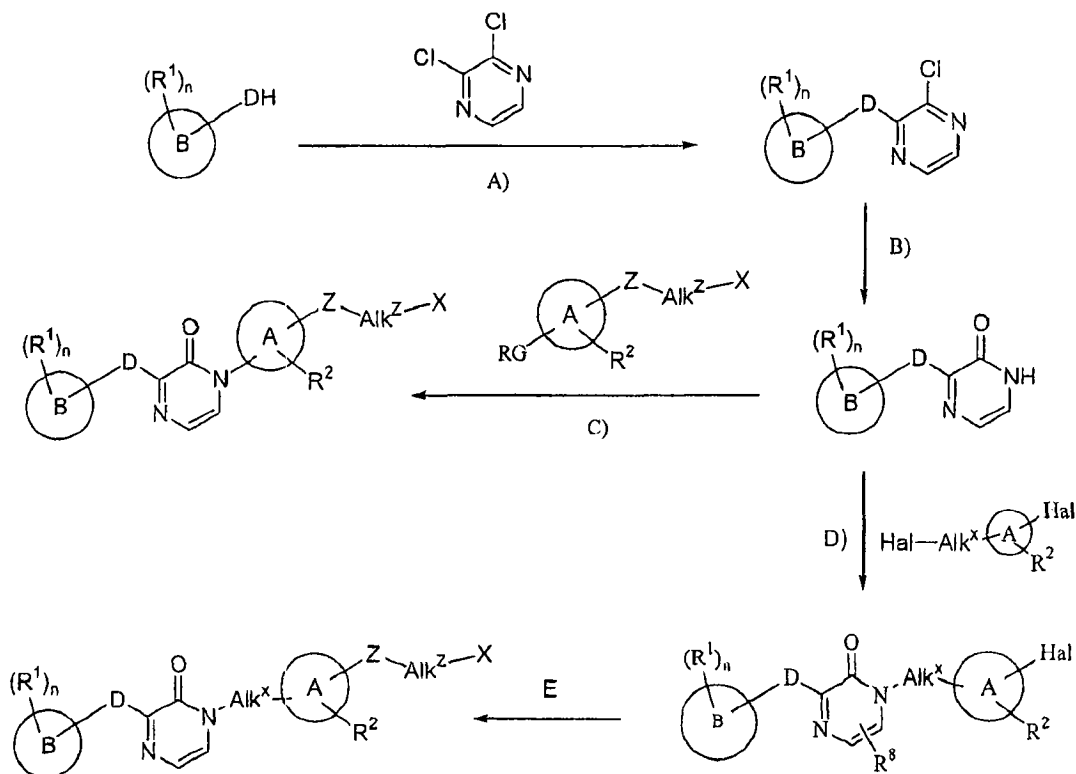
[0088] 特别地, 放射性同位素选自 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 和 ^{82}Br 。优选地, 放射性同位素选自 ^3H 、 ^{11}C 和 ^{18}F 。

[0089] 制备

[0090] 本发明化合物通常可通过一系列步骤来制备, 所述步骤的每一步都是本领域专业技术人员已知的。特别地, 本发明化合物可按照下面的合成方法制备。

[0091] 方案 1: 通用合成方案 1

[0092]



[0093] 步骤 A) 中,使二氯吡嗪在适宜碱的存在下,在适宜的溶剂例如乙腈中,通过传统加热回流或者通过微波辐射反应一段时间,以确保反应完成,在微波条件下一般在 180°C 反应 20 分钟,所述碱是,例如当 $Y^1 = \text{O}$ 或者 S 时,可使用 NaOH 、 LiOH 和 NaH ,或者当 $Y^1 = \text{NRJ}$ 和 PiR^1 时,可使用碱如 1,8-二氮杂双环(5.4.0.)十一碳-7-烯(DBU)、 K_2CO_3 和 NaOH 。

[0094] 在步骤 B) 中,在适宜的碱性水溶液如 NaOH 水溶液或者适宜酸的水溶液如盐酸的存在下,在适宜的溶剂中如二甲基亚砷中,通过传统加热回流或者微波辐射一段时间,以确保反应完成,将所得中间体化合物转化为吡嗪酮,在微波条件下,一般是在 150°C 下反应 30 分钟。

[0095] 步骤 C) 中,将所得中间体化合物与所示中间体化合物反应,其中 RG- 部分是适于被例如 Br 或 Cl 、 CF_3CO_2 或 $\text{B}(\text{OH})_2$ 取代的。该反应在适宜的溶剂如二氯乙烷中,在催化量或者相当量的铜化合物如 CuI 或者 $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ 的存在下;在适宜的配体例如吡啶或 $\text{N,N}'$ -二甲基乙二胺的存在下以及便利的温度下,通过传统加热回流或者微波辐射进行一段时间,以确保反应完成。此外,该反应中可加入无机碱例如 K_3PO_4 。在 所有步骤 A)、B) 和 C) 中,除非另有说明,所有的变项如式 (I) 中所定义。

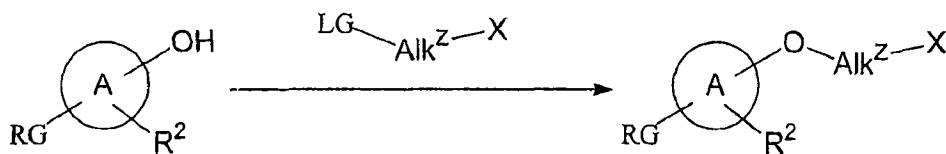
[0096] 步骤 D) 中,将所得中间体化合物与所示中间体化合物反应,其中 Hal 部分是指适于被取代的 Cl 、 Br 或者 I 。该反应在适宜的溶剂例如 AcCN 中,在适宜的无机碱例如 K_2CO_3 中,在加热回流或者微波辐射下进行一段时间,以确保反应完成,一般在微波条件下于 150°C 反应 20 分钟。

[0097] 步骤 E) 包括 Hal (Cl 、 Br 或者 I) 部分通过文献充分记载的和本领域技术人员已知的方法的典型转化,以获得所需的最终化合物。

[0098] 方案 1 中的所述中间体化合物可按照方案 Ia 或者 Ib 制备。

[0099] 方案 Ia (对于 $Z = \text{O}$)

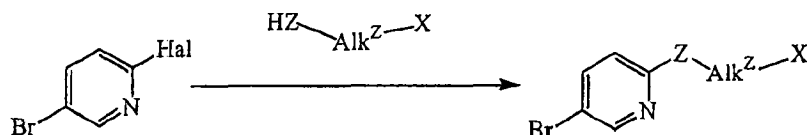
[0100]



[0101] 当 LG 是适宜的离去基团例如 Br、Cl、I 或者磺酸的酯基时, 该烷基化反应可在质子惰性的极性溶剂如乙腈、DMF 或者二噁烷中; 在无机碱或者有机碱的例如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、NaH、 Et_3N 、BTPP 或者 PS-TBD 的存在下; 在便利的温度例如 $150^\circ C$ 下, 通过微波辐射或者传统加热回流进行。在 LG = OH 的情况下, 可采用 Mitsunobu 反应, 在适宜的非质子溶剂例如四氢呋喃中, 在膦配体例如三苯基膦和二偶氮衍生物例如偶氮二甲酸二乙酯的存在下; 在室温下搅拌或者通过传统加热方式于 $80^\circ C$ 加热或者通过微波辐射进行一段时间, 以使反应完全, 获得所需化合物。除非另有说明, 所有变项如式 (I) 所定义; 例如 A 不应是 2-吡啶基; 在后一种情况下, 应采用方案 Ib。适宜地, RG- 部分是卤素例如 Br 或者 Cl、 CF_3CO_2 或者 $B(OH)_2$ 。

[0102] 方案 1b (对于 A = 吡啶基)

[0103]

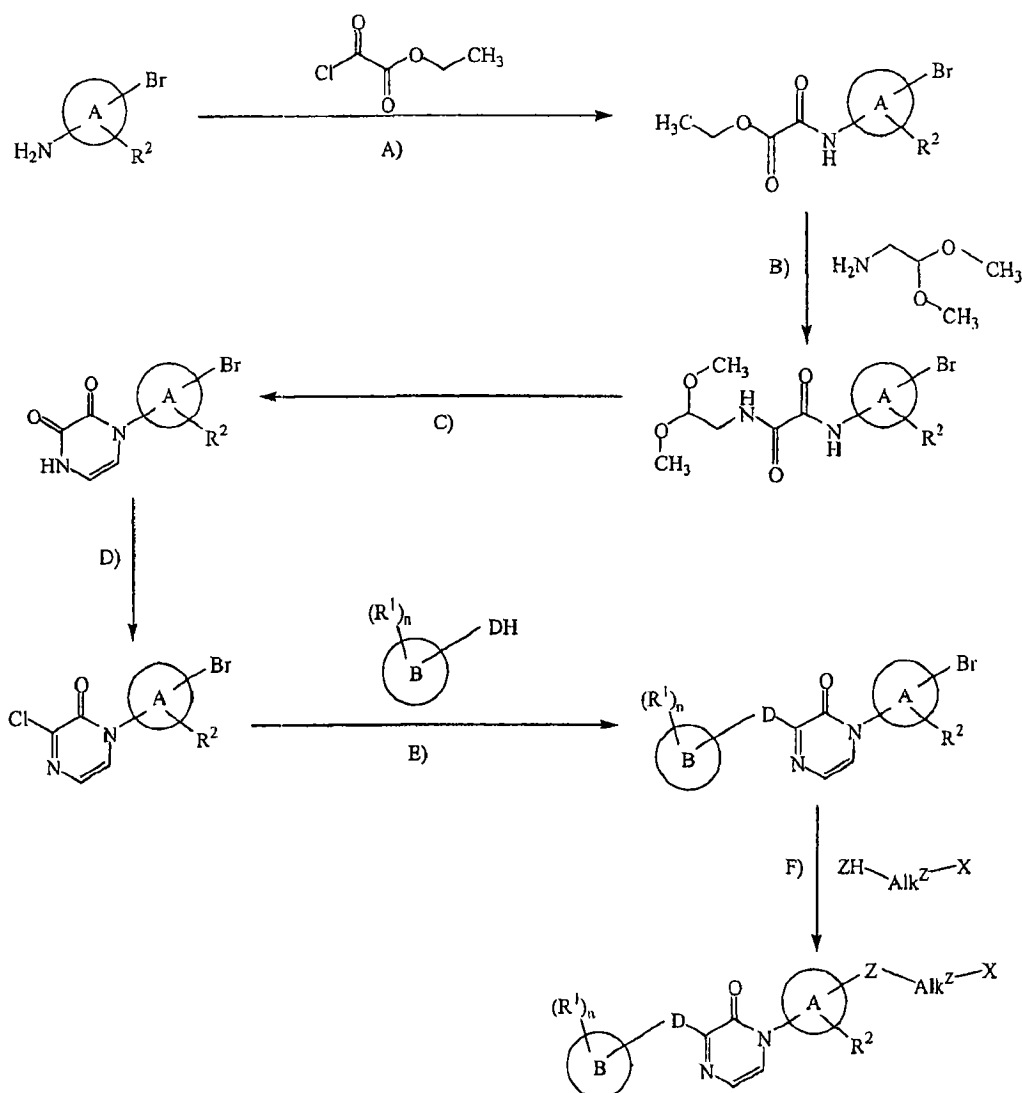


[0104] 2-吡啶基和 2-喹啉基中间体可通过下列方案 1b, 在适宜的溶剂例如四氢呋喃或者 DMF, 在适宜碱的例如 NaH 或者 DBU 存在下, 在微波辐射下于便利的温度例如 $150^\circ C$ 下加热或者传统加热回流下, 通过芳族亲核取代反应一段时间, 以使反应完全。此外, 可加入金属催化剂例如钯和适宜的配体例如 2-(叔丁基膦基) 联苯基促进反应。

[0105] 本发明化合物也可以按照通用合成方案 2 制备。

[0106] 方案 2: 通用合成方案 2

[0107]



[0108] 只有 Alk^Z 是共价键时, Z = NR⁷ 和 Z = 共价键

[0109] 在步骤 A) 中, 将伯氨基衍生物与乙醛酸烷基酯, 例如乙醛酸甲酯, 在适宜的非质子溶剂如二氯甲烷中, 在适宜碱例如三乙胺的存在下反应。

[0110] 在步骤 B) 中, 在适宜的溶剂例如 2-丙醇中, 通过使用微波辐射或者传统加热方法在适宜温度例如 170°C 下加热一段时间, 使所得的中间体的甲氧基被氨基乙醛缩二甲醇取代; 或者也可以使用其它的氨基乙醛类似物例如氨基乙醛缩二乙醇。

[0111] 步骤 C) 中, 将所得中间体环化, 该反应在适宜的溶剂中例如四氢呋喃中, 在适宜酸水溶液例如盐酸水溶液的存在下, 通过传统的加热回流或者通过微波辐射进行一段时间, 以确保反应完全, 在微波条件下通常于 150°C 下进行 10 分钟。

[0112] 在步骤 D) 中, 将使得吡嗪二酮中间体转化为氯代吡嗪酮, 该反应在适宜的非质子溶剂例如二氯乙烷, 使用适宜的氯化试剂例如三氯氧磷 (POCl₃) 并使用微波辐射或者传统加热在适宜温度下加热一段时间, 使反应完全。或者, 可加入适宜的碱, 例如三乙胺来促进反应。

[0113] 在步骤 E) 中, 所得中间体的氯原子可被取代, 该取代反应在适宜的溶剂, 例如乙腈、二甲基甲酰胺或者 N-甲基吡咯烷酮 (NMP) 中, 在适宜碱, 例如 K₂CO₃ 或者 PS-TBD 的存在下, 使用微波辐射在例如 170°C 下加热或者使用传统加热方式在回流温度下加热进行, 使反

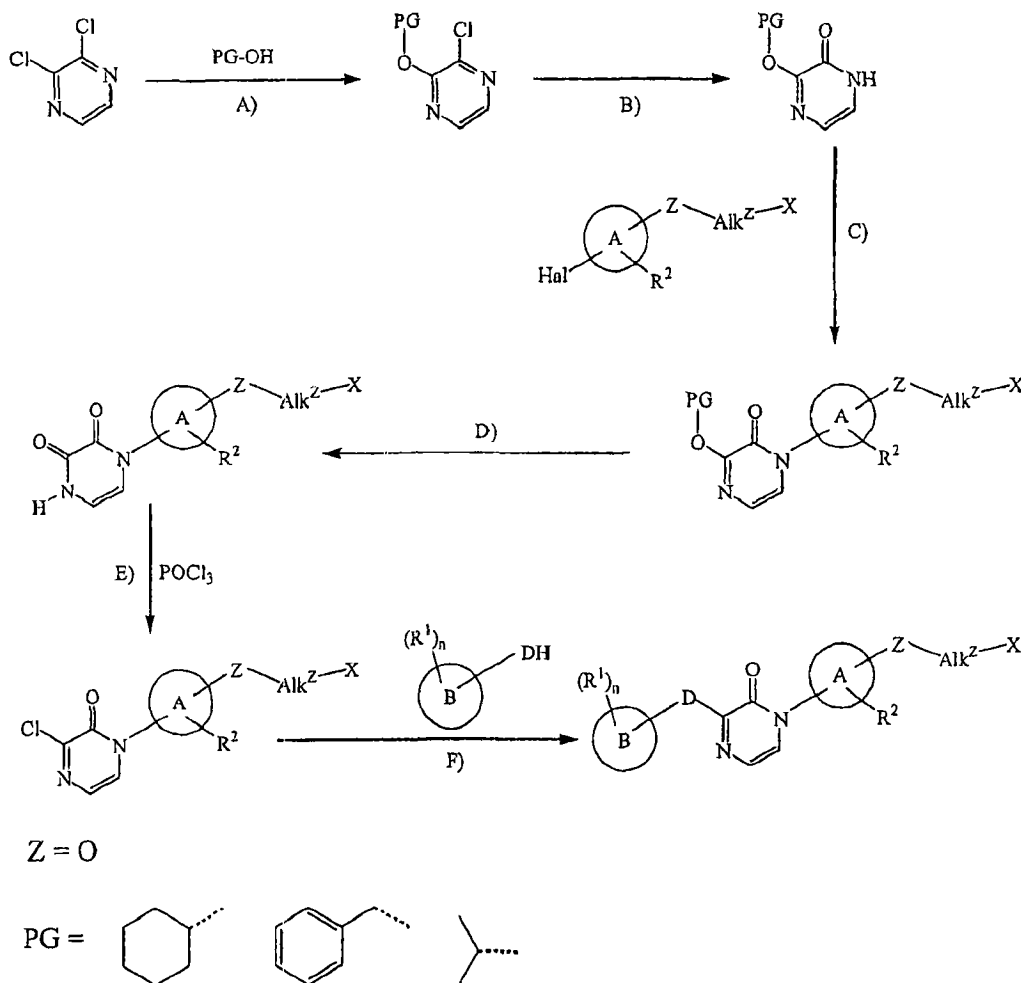
应完全。

[0114] 在步骤 F) 中, 通过 Hartwig-Buschwald 反应, 所得中间体被转化为具有氨基的所示化合物, 该反应在适宜的溶剂, 例如二噁烷或者甲苯中, 在适宜碱例如叔丁醇钾, 金属催化剂例如 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和适宜配体例如 2-(二叔丁基膦基) 联苯基的存在下, 通过微波辐射在例如 170°C 下加热或者使用传统加热方式在回流温度下加热进行, 使反应完全。

[0115] 本发明化合物也可以按照通用合成方案 3 制备。

[0116] 方案 3: 通用合成方案 3

[0117]



[0118] 在步骤 A) 中, 使二氯吡嗪在适宜的溶剂, 例如四氢呋喃中与维持适宜保护基, 例如环己基、苄基或者异丙基的醇反应, 该反应在适宜碱例如 NaH 的存在下, 加热回流反应一段时间, 以确保反应完全。

[0119] 步骤 B) 中, 所得中间体化合物被转化为吡嗪酮, 该反应在适宜的溶剂例如二甲基亚砜中, 在碱的水溶液例如 NaOH 的存在下, 通过传统加热回流或者微波辐射进行一段时间, 以确保反应完全, 在微波条件下一般于 150°C 下反应 30 分钟。

[0120] 步骤 C) 中, 将所得中间体化合物与所示中间体化合物反应, 其中 RG- 部分是适于被例如 Br 或 Cl 、 CF_3CO_2 或 $\text{B}(\text{OH})_2$ 取代的。该反应在适宜的溶剂如二氯乙烷中, 在催化量或者相当量的铜化合物如 CuI 或者 $\text{Cu}(\text{AcO})_2$ 的存在下; 在适宜的配体例如吡啶或 $\text{N,N}'$ -二甲基乙二胺的存在下以及便利的温度下, 通过传统加热回流或者微波辐射进行一段时间, 以确保反应完成。此外, 该反应中可加入无机碱例如 K_3PO_4 。

[0121] 步骤 D) 中,使所得中间体的保护基脱去,该反应在适宜的溶剂中例如四氢呋喃中,在适宜酸水溶液,例如盐酸的存在下,通过加热回流一段时间,使反应完全。

[0122] 在步骤 E) 中,将使得吡嗪二酮中间体转化为氯代吡嗪酮,该反应在适宜的非质子溶剂例如二氯乙烷,使用适宜的氯化试剂例如三氯氧磷 (POCl_3) 并使用微波辐射或者传统加热在适宜温度下加热一段时间,使反应完全。或者,可加入适宜的碱,例如三乙胺来促进反应。

[0123] 在步骤 F) 中,所得中间体的氯原子可被取代,该取代反应在适宜的溶剂,例如乙腈、二甲基甲酰胺或者 N-甲基吡咯烷酮 (NMP) 中,在适宜碱,例如 K_2CO_3 或者 PS-TBD 的存在下,使用微波辐射在例如 170°C 下加热或者使用传统加热方式在回流温度下加热进行,使反应完全。

[0124] 步骤 F) 中,也可利用氯原子通过偶联反应形成 C-C 键,该反应使用适宜溶剂例如二甲基甲酰胺,在催化剂 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 和 CuI 的存在下,在适宜碱例如 DIPEA 的存在下,在室温下搅拌一段时间,使反应完全。

[0125] 药理学

[0126] 本发明化合物,尤其是式 (I) 化合物、其可药用的酸或者碱加成盐、其立体化学异构体形式、其 N-氧化物形式或其季铵盐形式,出人意料地显示出对 MCH-受体,尤其是 MCH-1 受体的结合亲和性,特别地,它们作为所述受体的拮抗剂。

[0127] 基于上述性能,本发明化合物适于预防和 / 或治疗其中治疗用途为 MCH-受体的拮抗作用,尤其是 MCH-1 受体的拮抗作用的疾病。特别地,本发明化合物适于治疗和 / 或预防精神病,包括但不限于:

[0128] - 焦虑,包括但不限于旷野恐怖;广泛性焦虑;强迫症;强迫性人格障碍;恐慌症;社交恐惧症;和紧张,例如损伤后紧张;

[0129] - 注意力缺乏 / 多动症;

[0130] - 孤独症;

[0131] - 精神抑郁症;

[0132] - 饮食性疾病,包括但不限于食欲减退;食欲旺盛;和易饿症;

[0133] - 冲动控制失调;

[0134] - 智力缺陷,包括但不限于脆性 X 染色体综合症;

[0135] - 情绪性疾病,包括但不限于激动;双相型障碍,例如双相情感障碍、双相型障碍 (I)、双相型障碍 (II)、轻度躁狂和躁狂;抑郁症,例如重度抑郁症和自杀性抑郁症;季节性情绪紊乱;和自杀;

[0136] - 经期前综合症,包括但不限于烦躁不安;

[0137] - 精神病,包括但不限于攻击;药物引发的精神病;分裂情感性精神病;精神分裂症,例如错觉、紧张症、紧张性精神分裂症、紊乱性精神分裂症、妄想狂精神分裂症、残留型精神分裂症和精神分裂症样疾病;和睡眠障碍,例如继发性睡眠障碍;

[0138] - 睡眠失调,包括但不限于生理节奏的节律紊乱;睡眠过度;失眠症;嗜睡发作和睡眠窒息;

[0139] - 口吃;和

[0140] - 暴力。

[0141] 此外,该化合物还可用于治疗性病,神经科病症,以及尤其是肥胖和糖尿病。

[0142] 因此,本发明涉及用作药物的通式 (I) 化合物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其 N-氧化物形式或其季铵盐形式。

[0143] 本发明还涉及本发明化合物用于制备预防和 / 或治疗其中治疗作用是 MCH- 受体的拮抗作用,尤其是 MCH-1 受体的拮抗作用的疾病的药物的用途。

[0144] 本发明还涉及本发明化合物用于制备预防和 / 或治疗焦虑、饮食性疾病、心境障碍例如双相型障碍和抑郁症、精神错乱,例如精神分裂症和睡眠性病症的药物的用途。此外,该化合物还可用于治疗性病和神经科病症,尤其是肥胖和糖尿病。

[0145] 联合治疗

[0146] 本发明化合物,尤其是式 (I) 化合物可与抗抑郁药、抗焦虑药和 / 或抗精神病药联合给药作为上述所列疾病的辅助治疗和 / 或预防手段。

[0147] 与抗抑郁药、抗焦虑药和 / 或抗精神病药联合

[0148] 特别地,本发明化合物,尤其是式 (I) 化合物可与目前使用或开发的或者将来可以利用的抗抑郁药、抗焦虑药和 / 或抗精神病药联合预防和 / 或治疗精神病,特别是用以改善功效和 / 或起效时间。应该清楚,本发明化合物和其它药物可以以同时、单独或者顺序使用的联合制剂形式用于预防和 / 或治疗抑郁症和 / 或焦虑。这类联合制剂可以是,例如成对包装形式的。应该清楚,本发明化合物和其它药物可以以独立的药物组合物形式同时或者顺序给药。

[0149] 因此,本发明涉及本发明药物组合物,特征在于其另外包含一种或多种选自抗抑郁药、抗焦虑药和抗精神病药的化合物。

[0150] 适宜类别的抗抑郁药包括去甲肾上腺素摄取抑制剂、选择性血清素再摄取抑制剂 (SSRI' s)、单胺氧化酶抑制剂 (MAOI' s)、单胺氧化酶的可逆抑制剂 (RIMA' s)、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI' s)、去甲肾上腺素能和特异性血清素能抗抑郁药 (NaSSA' s)、促皮质素释放因子 (CRF) 拮抗剂、 α -肾上腺素受体拮抗剂和非典型抗抑郁药。

[0151] 去甲肾上腺素摄取抑制剂的适宜实例包括阿米替林、氯米帕明、多虑平、丙咪嗪、曲米帕明、阿莫沙平、地昔帕明、马普替林、去甲替林、普罗替林、瑞波西汀及其可药用盐。

[0152] 选择性血清素再摄取抑制剂的适宜实例包括氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林及其可药用盐。

[0153] 单胺氧化酶抑制剂的适宜实例包括异卡波肼、苯乙肼、反苯环丙胺、司来吉兰及其可药用盐。

[0154] 单胺氧化酶的可逆抑制剂的适宜实例包括吗氯贝胺及其可药用盐。

[0155] 血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂的适宜实例包括文拉法辛及其可药用盐。

[0156] 非典型抗抑郁药的适宜实例包括安非他酮、锂盐、奈法唑酮、曲唑酮、维洛沙秦、西布曲明及其可药用盐。

[0157] 其它适合的抗抑郁药包括阿地唑仑、阿拉丙酯、安咪奈丁、阿米替林 / 氯氮卓联合药物、阿替美唑、azamianserin、巴嗪普令、苯吡拉林、二苯美伦、双胺苯吡啶、比培那醇、溴法罗明、安非他酮、卡罗沙酮、西文氯胺、氯帕明、西莫沙酮、西酞普兰、氯美醇、氯伏胺、氮卓尼尔、地阿诺、地美替林、二苯西平、度硫平、屈昔多巴、乙非辛、艾司唑仑、依托哌酮、非莫西汀、酚加宾、非唑拉明、氟曲辛、咪唑克生、咧达品、茚洛秦、伊普吡啶、左丙替林、利托

西汀、洛非帕明、美地沙明、美他帕明、美曲吡啶、米安色林、米那普仑、米那普林、米氮平、monirelin、奈拉西坦、奈福泮、尼亚拉胺、诺米芬辛、诺氟西汀、奥替瑞林、奥沙氟生、匹那西泮、pirlindone、苯噻啶、利坦色林、咯利普兰、serclorephine、司普替林、西布曲明、舒布硫胺、舒必利、替尼沙秦、胺苯噻唑酮、thymoliberin、噻奈普汀、替氟卡宾、托芬那辛、托非索泮、托洛沙酮、托莫西汀、维拉必利、维喹啉、齐美利定和氯苯吡卓及其可药用盐，以及黑点叶金丝桃草药或金丝桃或者它们的提取物。

[0158] 适宜的抗焦虑药类别包括苯并二氮杂卓类和 5-HT_{1A} 受体激动剂或者拮抗剂，尤其是 5-HT_{1A} 的部分激动剂、促皮质释放因子 (CRF) 拮抗剂、具有毒蕈碱胆碱能活性的化合物和作用于离子通道的化合物。除苯并二氮杂卓类外，其它适合的抗焦虑药类别是非苯并二氮杂卓的镇静催眠药，例如唑吡坦；稳定情绪的药物，例如氯巴占、加巴喷丁、拉莫三嗪、氯瑞唑、oxcarbamazepine、司替戊醇和氨己烯酸；以及巴比妥（酸盐）类。

[0159] 适宜的抗精神病药选自醋奋乃静，尤其是其马来酸盐；阿仑替莫，尤其是其氢溴酸盐；阿尔哌汀；阿扎哌隆；巴氮平，尤其是其马来酸盐；苯哌利多；苯吡吡林，尤其是其盐酸盐；溴苯噻唑酮；溴哌利多；布他拉莫，尤其是其盐酸盐；布他哌嗪；丙酰奋乃静，尤其是其马来酸盐；卡伏曲林，尤其是其盐酸盐；氯丙嗪；氯普噻吨；桂哌林；辛曲胺；氯马克仑，尤其是其磷酸盐；氯哌噻吨；氯哌莫齐；氯哌帕生，尤其是其马来酸盐；氯哌隆，尤其是其盐酸盐；氯噻平；clothixamide，尤其是其马来酸盐；氯氮平；环丙奋乃静，尤其是其盐酸盐；氟哌利多；依他唑酯，尤其是其盐酸盐；非尼米特；氟西吡啶；氟甲氮平；氟奋乃静，尤其是其癸酸盐、庚酸盐和 / 或盐酸盐；氟司哌隆；氟司必林；氟曲林；吉伏曲林，尤其是其盐酸盐；卤培米特；氟哌啶醇；伊潘立酮；咪多林，尤其是其盐酸盐；仑哌隆；洛沙平；马扎哌汀，尤其是琥珀酸盐；美索达嗪；甲硫平；咪仑哌隆；米利哌汀；吗茛酮，尤其是其盐酸盐；萘拉诺，尤其是其盐酸盐；奈氟齐特，尤其是其盐酸盐；奥卡哌酮；奥氮平；奥哌咪酮；五氟利多；喷硫平，尤其是马来酸盐；羟哌氟丙嗪；匹莫齐特；哌氧平，尤其是其盐酸盐；匹洋哌隆；哌西他嗪；哌泊噻嗪，尤其是其棕榈酸盐；匹喹酮，尤其是其盐酸盐；丙氯拉嗪，尤其是乙二磺酸盐；丙氯拉嗪，尤其是其马来酸盐；丙嗪，尤其是其盐酸盐；喹硫平；瑞莫必利；利培酮；rimcazol，尤其是其盐酸盐；氯氟哌醇，尤其是其盐酸盐；舍吡啶；司托哌隆；螺哌隆；舒必利；硫代利达嗪；硫代噻吨；氯丙嗪；硫哌立酮，尤其是其盐酸盐；替螺酮，尤其是其盐酸盐；三氟拉嗪，尤其是其盐酸盐；三氟哌丁苯；三氟丙嗪；齐拉西酮，尤其是其盐酸盐；及它们的混合物。

[0160] 降脂化合物

[0161] 本发明化合物，尤其是式 (I) 化合物也可以与其它降脂剂联合，由此形成所谓联合的降脂治疗用于治疗肥胖。所述其它降脂剂可以是，例如常用于控制高血指的已知药物，例如本发明背景中提及的胆酸螯合树脂、纤维酸衍生物或者烟酸。适宜的其它降脂剂还包括其它的胆固醇生物合成抑制剂和胆固醇吸收抑制剂，尤其是 HMG-CoA 还原酶抑制剂和 HMG-CoA 合成酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶基因表达抑制剂、CETP 抑制剂、ACAT 抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、CB-1 拮抗剂、胆固醇吸收抑制剂，例如依折麦布等。

[0162] 任何的 HMG-CoA 还原酶抑制剂都可用作本发明联合给药中的第二种化合物。除非另有说明，本文使用的术语“HMG-CoA 还原酶抑制剂”是指抑制羟基甲基戊二酰 - 辅酶 A 通过 HMG-CoA 还原酶的催化向甲羟戊酸的生物转化的化合物。这类“HMG-CoA 还原酶抑制剂”

是例如洛伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、rivastatin 和阿托伐他汀。

[0163] 任何 HMG-CoA 合成酶抑制剂都可用作本发明联合给药中的第二种化合物。除非另有说明,本文使用的术语“HMG-CoA 合成酶抑制剂”是指抑制由乙酰辅酶 A 和乙酰乙酰辅酶 A 通过 HMG-CoA 合成酶的催化向羟基甲基戊二酰 - 辅酶 A 的生物转化的化合物。

[0164] 任何 HMG-CoA 还原酶基因表达抑制剂都可用作本发明联合给药中的第二种化合物。这些药物可以是阻断 DNA 转录的 HMG-CoA 还原酶转录抑制剂,或者阻止编码 HMG-CoA 还原酶的 mRNA 翻译为蛋白质的翻译抑制剂。这类抑制剂可以直接影响转录或者翻译,或者可以在胆固醇生物合成链中被一种或者多种酶生物转化为具有上述性质的化合物,或者可以导致具有上述活性的代谢物聚集。

[0165] 任何 CETP 抑制剂都可用作本发明联合给药中的第二种化合物。除非另有说明,本文使用的术语“CETP 抑制剂”是指抑制胆固醇酯转移蛋白 (CETP) 介导的各种胆固醇酯和甘油三酯由 HDL 向 LDL 和 VLDL 的转运的化合物。

[0166] 任何 ACAT 抑制剂都可用作本发明联合给药中的第二种化合物。除非另有说明,本文使用的术语“ACAT 抑制剂”是指抑制食物胆固醇通过酰基 CoA 胆固醇酰基转移酶的细胞内酯化的化合物。

[0167] 任何角鲨烯合成酶抑制剂都可用作本发明联合给药中的第二种化合物。除非另有说明,本文使用的术语“角鲨烯合成酶抑制剂”是指抑制两个法尼焦磷酸分子通过角鲨烯合成酶催化缩合形成角鲨烯的化合物。

[0168] 药物组合物

[0169] 本发明还涉及药物组合物包含可药用载体或稀释剂和作为活性成分的治疗有效量的本发明化合物,尤其是式 (I) 化合物 (I)、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其 N-氧化物形式或者其季铵盐形式。

[0170] 本发明化合物,尤其是式 (I) 化合物、其可药用的酸或碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其 N-氧化物形式或其季铵盐形式、或者它们的任意组合或者联合可配制成各种给药目的的药物形式。作为适合的组合物包括常用于系统给药的所有组合物。

[0171] 为制备本发明的药物组合物,将有效量的特定化合物,任选其加成盐形式作为活性成分与可药用载体紧密混合,根据所需给药的制剂形式,载体可以呈各种形式。这些药物组合物尤其适于经口服、直肠、经皮、胃肠外注射或者吸入给药。例如,在口服剂型的组合物的制备中,可使用任何常规的药物介质,在口服液体制剂,例如混悬液、糖浆、酏剂、乳剂和溶液的情况下,可使用如水、甘醇类、油、醇类等;或者在粉剂、丸剂、胶囊和片剂情况下,可使用固体载体,如淀粉、糖类、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于这些剂型易于服用性,片剂和胶囊代表了最利于口服的单位形式,在这些情况下,可使用的固体药物载体是显而易见的。对于肠胃外给药,载体一般包括至少大部分的无菌水,但也可包括其它成分,例如助溶剂。可制备其中载体包括盐水溶液、葡萄藤溶液或者盐水与葡萄藤的混合液的注射液。可使用适宜的液体载体、助悬剂等制备注射混悬液。还包括用于在临用前不久被转化为液体形式制剂的固体形式制剂。在适于经皮给药的组合物中,载体可任选地包括渗透促进剂和 / 或适宜的润饰剂,任选与少量任意形式的适宜添加剂结合,这些添加剂对皮肤不会产生明显有害的作用。所述添加剂可有助于皮肤给药和 / 或可有助于制备所需的组合物。这些组合物可以各种形式,例如透皮贴剂、点涂剂 (spot-on)、软膏剂给药。

[0172] 配制前述易于服用和均匀剂量的单位剂型的药物组合物是特别有利的。本文使用的单位剂型是指适于单次用量的物理上独立的单位，每个单位包含与必需的药物载体结合的计算用以产生所需治疗效果的预定量的活性成分。此类单位剂型的实例是片剂（包括带刻痕的或者包衣的片剂）、胶囊、丸剂、粉剂包装、薄饼形式、栓剂、注射液或者混悬液等，以及其多单位隔离产品。由于本发明化合物是口服有效的多巴胺拮抗剂，包括所述化合物的口服给药的药物组合物是特别有利的。

[0173] 如上所述，本发明还涉及药物组合物，其包含本发明化合物和一种或者多种选自抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药和降脂剂的其它化合物，以及这类组合物用于制备药物的用途。

[0174] 根据给药方式，药物组合物将包括约 0.05 重量%（重量% = 占重量的百分数）至约 99 重量%，更优选，约 0.10 重量%至约 99 重量%的本发明化合物，所有的重量百分数均以占组合物的总重量计。当药物组合物包含本发明化合物和一种或者多种选自抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药和降脂剂的其它化合物时，本发明化合物和一种或多种其它化合物二者的存在浓度可以为约 0.05 重量%（重量% = 占重量的百分数）至约 99 重量%，更优选，约 0.10 重量%至约 99 重量%，所有的重量百分数均以占组合物的总重量计。例如，本发明化合物与一种或多种其它化合物的比例可以为 0.05/0.94 ~ 0.94/0.05，更优选为，0.10/0.89 ~ 0.89/0.10，以及其中任何的比例。

[0175] 下列实施例旨在说明而非限制本发明的范围。

[0176] 试验部分

[0177] 下文中，“THF”是指四氢呋喃，“DMF”是指 N,N-二甲基甲酰胺，“EtOAc”是指乙酸乙酯，“DME”是指 1,2-二甲氧基乙烷，“DCE”是指 1,2-二氯乙烷，“DIPE”是指二异丙基醚，“DMSO”是指二甲基亚砷。“PS-TBD”是聚合物支持的 TBD，以及“PS-NCO”是聚合物支持的异氰酸酯。

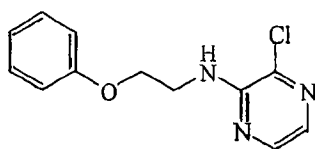
[0178] 借助微波的反应在单模式反应器中进行；Emrys™ Optimizer 微波反应器 (Personal Chemistry A.B., 目前的 Biotage)。该仪器的说明参见 www.personalchemistry.com。对多模式反应器：MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.)，该仪器的说明书参见 www.milestonesci.com。

[0179] A. 中间体化合物的制备

[0180] 实施例 A1

[0181] a) 中间体化合物 1 的制备

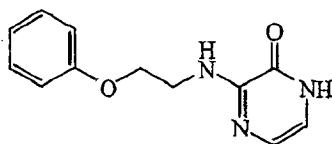
[0182]



[0183] 在微波炉中反应。2-苯氧基乙胺 (0.010mol)、2,3-二氯吡啶 (0.012mol) 和 1,8-二氮杂双环 (5.4.0.) 十一碳-7-烯 (DBU) (0.012mol) 在 CH₃CN (20ml) 中的混合物于 180°C 加热 20 分钟。蒸发溶剂。残留物经开放式硅胶短柱纯化（洗脱剂：CH₂Cl₂）。收集产物馏分并蒸发溶剂。获得：2.5g 中间体化合物 1（定量产率；用于下一反应步骤，无需进一步纯化）。

[0184] b) 中间体化合物 2 的制备

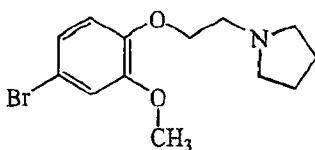
[0185]



[0186] 在微波炉中反应。将中间体化合物 1(0.0092mol) 在 NaOH(10ml ;50%) 和 DMSO(10ml) 中的混合物于 150℃ 加热 30 分钟。将反应混合物冷却至 0℃。于 0℃ 加入 EtOAc 和水。分离有机层,干燥 (Na₂SO₄), 滤过 Dicalite 并蒸发滤液溶剂。将残留物冻干后,通过开放式硅胶短柱纯化(洗脱剂:CH₂Cl₂/EtOAc 80/20;然后 CH₂Cl₂/2-丙烷 50/50)。收集产物馏分并蒸发溶剂。将残留物用乙醚洗涤并随后干燥。获得 :0.92g 中间体化合物 2(43%)。

[0187] 实施例 A2[0188] 中间体化合物 3 的制备

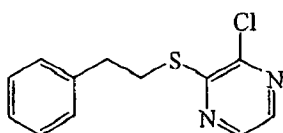
[0189]



[0190] 在 0℃ 下,搅拌 4-溴-2-甲氧基苯酚(0.0246mol)、2-羟基乙基吡咯烷(0.0492mol) 和三苯基膦(0.0492mol) 在 THF(50ml ;无水的) 中的混合物。在微波炉中,于 0℃ 下加入偶氮二羧酸二乙酯(0.0492mol)。将反应混合物于 100℃ 搅拌 5 分钟。加入 Na₂CO₃ 水溶液。该混合物用 EtOAc 萃取。将分离的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发溶剂。残余物通过加入 Amberlyst 15(0.123mol) 捕获,然后加入 NH₃/CH₃OH 使其释放,随后经开放式硅胶短柱纯化(洗脱剂:CH₂Cl₂(CH₃OH/NH₃) 95/5)。收集产物馏分并蒸发溶剂。获得 :6.7g 中间体化合物 3(91%)。

[0191] 实施例 A3[0192] a) 中间体化合物 4 的制备

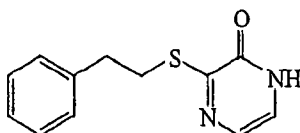
[0193]



[0194] 将 NaH(0.0049mol ;60%) 在 DCE(1.7ml) 中的混合物于 0℃ 下搅拌。于 0℃ 下,分次加入 2-苯乙硫醇(0.0031mol) 的 DCE(5.6ml) 溶液。将反应混合物搅拌在室温下 30 分钟。加入 2,3-二氯吡啶(0.0033mol) 的 DCE(1.7ml) 溶液并将所得反应混合物在微波炉中于 80℃ 加热 10 分钟。将该混合物滤过 Celite 并将滤器上的残余物用 CH₂Cl₂。蒸发滤液的溶剂。残留物经开放式硅胶短柱纯化(洗脱剂:CH₂Cl₂/己烷 1/1,然后 CH₂Cl₂)。收集产物馏分并蒸发溶剂。获得 :0.5g 中间体化合物 4(72%)。

[0195] b) 中间体化合物 5 的制备

[0196]

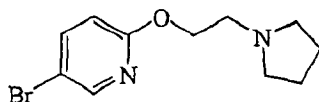


[0197] 在微波炉中反应。的混合物中间体化合物 4(0.0023mol) in NaOH(41 ;50%) 和 DMSO(4ml) 搅拌 30 分钟于 150℃。加入水。加入 EtOAc。分离有机层,干燥 (Na₂SO₄),过滤并蒸发溶剂。该残余物在真空下用多个填充 10g 硅胶的 Sep-Pak 纯化 (洗脱剂 :CH₂Cl₂)。收集 产物馏分并蒸发溶剂。获得 :0.060g 中间体化合物 5(12%)。

[0198] 实施例 A4

[0199] 中间体化合物 6 的制备

[0200]

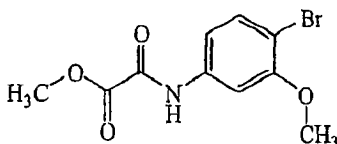


[0201] 将 2-羟乙基吡咯烷 (0.0030mol) 加到 NaH(0.0020mol ;60%) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (2ml) 中的混合物中,于 0℃下搅拌。将反应混合物在室温下搅拌 15 分钟。加入 5-溴-2-氯吡啶 (0.0010mol)。将反应混合物于 150℃在微波炉中加热 10 分钟。加入 10% NH₄Cl 水溶液。该混合物用 EtOAc 萃取。将分离的有机层干燥 (Na₂SO₄),过滤并蒸发溶剂。残余物使用多个填充 10g 硅胶的 Sep-Pak 经柱色谱纯化 (洗脱剂 :CH₂Cl₂ (CH₃OH/NH₃)98/2 和 96/4)。收集产物馏分并蒸发溶剂。获得 :0.197g 中间体化合物 6(73%)。

[0202] 实施例 A5

[0203] a) 中间体化合物 7 的制备

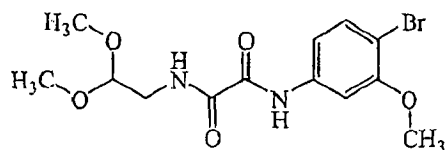
[0204]



[0205] 将乙醛酸甲酯 (0.0593mol) 的 CH₂Cl₂(50ml) 溶液分批加到 4-溴-3-甲氧基苯胺 (0.0494mol) 和 Et₃N(0.0741mol) 在 CH₂Cl₂(50ml) 中的混合物中,于 0℃下搅拌。将所得反应混合物在室温下搅拌 24 小时。加入饱和 NaHCO₃ 水溶液。分离有机层,干燥 (Na₂SO₄),过滤并蒸发溶剂。该残余物用乙醚处理,随后过滤并干燥。获得 :12.8g 中间体化合物 7(91%)。

[0206] b) 中间体化合物 8 的制备

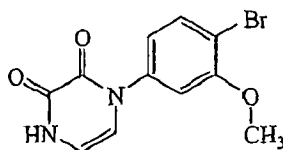
[0207]



[0208] 在微波炉中反应。将中间体化合物 7(0.0444mol ;2×6.4g) 和氨基乙醛缩二甲醇 (0.0666mol ;2×3.6g) 在 2-丙醇 (95ml ;2×47.5ml) 中的混合物于 170℃加热 15 分钟。滤出沉淀并用 2-丙醇和乙醚洗涤,随后干燥。获得 :13.5g 中间体化合物 8(84%)。

[0209] c) 中间体化合物 9 的制备

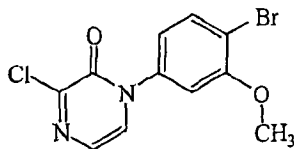
[0210]



[0211] 在微波炉中反应。将中间体化合物 8 (0.0373mol ; 2×6.75g) 在 HCl (21ml ; 2×10.5ml ; 2N) 和 THF (98ml ; 2×49ml) 中的混合物于 150℃ 加热 10 分钟。将反应混合物用 CH₂Cl₂ 萃取。将分离的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发溶剂。将残留物用乙醚洗涤, 随后干燥。获得 : 7.97g 中间体化合物 9 (72%)。

[0212] d) 中间体化合物 10 的制备

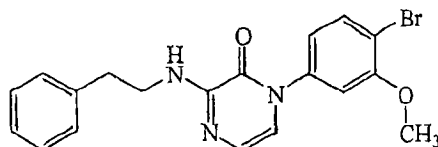
[0213]



[0214] 将中间体化合物 9 (0.0255mol ; 7×1.08g)、POCl₃ (0.0767mol ; 7×L ml) 和 Et₃N (0.0511mol ; 7×L ml) 在 DCE (228ml ; 7×32.5ml) 中的混合物于 150℃ 搅拌 10 分钟。加入饱和的 Na₂CO₃ 水溶液。分离有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发溶剂。残留物经开放式硅胶短柱纯化 (洗脱剂 : CH₂Cl₂/EtOAc 90/10)。收集产物馏分并蒸发溶剂。获得 : 3.9g 中间体化合物 10 (49%)。

[0215] e) 中间体化合物 11 的制备

[0216]

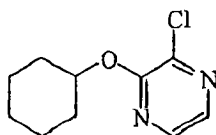


[0217] 将中间体化合物 10 (0.0031mol)、苯乙胺 (0.0063mol) 和 K₂CO₃ (0.0063mol) 在 CH₃CN (15ml) 中的混合物在微波炉中于 170℃ 搅拌 20 分钟。加入 CH₂Cl₂。滤出沉淀并蒸发滤液溶剂。残留物经开放式硅胶短柱纯化 (洗脱剂 : CH₂Cl₂)。收集产物馏分并蒸发溶剂。获得 : 1g 中间体化合物 11 (83%)。

[0218] 实施例 A6

[0219] a) 中间体化合物 12 的制备

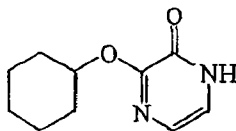
[0220]



[0221] 将环己醇 (0.05mol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (15ml) 溶液滴加到 NaH (0.05mol ; 60%) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (10ml) 中的混合物中, 于 0℃ 下搅拌。将该混合物在微波炉中于 0℃ 搅拌 10 分钟。加入 2,3-二氯吡嗪 (0.034mol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (25ml) 溶液并将所得反应混合物搅拌回流 30 分钟。加入水。该混合物用 EtOAc 萃取。将分离的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发溶剂。获得 : 9.0g 中间体化合物 12 (直接用于下一反应步骤, 无需进一步纯化)。

[0222] b) 中间体化合物 13 的制备

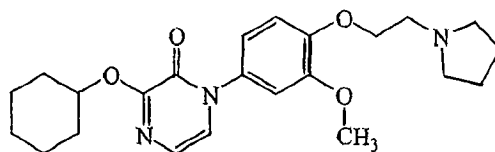
[0223]



[0224] 将中间体化合物 12 (0.034mol) 在 NaOH (25ml) 和 DMSO (25ml) 中的混合物于 120°C 加热 90 分钟。加入水。该混合物用 EtOAc 萃取。饱和的 NH₄Cl 水溶液加到分离的有机相中。该混合物用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发溶剂。残留物经开放式硅胶短柱纯化 (洗脱剂: CH₂Cl₂ 和 EtOAc)。收集产物馏分并蒸发溶剂。该残余物用 DIPE 处理, 随后过滤并干燥。获得: 2.4g 中间体化合物 13 (36%)。

[0225] c) 中间体化合物 14 的制备

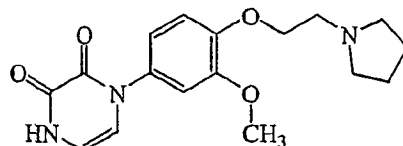
[0226]



[0227] 将中间体化合物 13 (0.012mol)、中间体化合物 3 (0.015mol)、CuI (0.012mol)、N,N'-二甲基乙二胺 (0.024mol) 和 K₃PO₄ (0.024mol) 在二噁烷 / DMF (35ml ; 5/1) 中的混合物在微波炉中于 180°C 加热 15 分钟。加入 CH₂Cl₂。通过 Celite 滤除固体, 并往滤液中加入 32% NH₃ 溶液。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发溶剂。残余物经开放式硅胶短柱纯化。收集产物馏分并蒸发溶剂。获得: 4.2g 中间体化合物 14 (85%)。

[0228] d) 中间体化合物 15 的制备

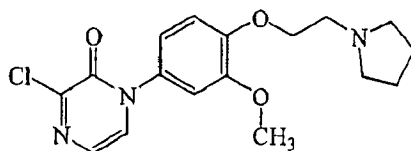
[0229]



[0230] 将中间体化合物 14 (0.010mol) 在 HCl (10ml ; 2N) 和 THF (30ml) 中的混合物于 100°C 下加热 2 小时。加入饱和的 NaHCO₃ 水溶液。该混合物用 CH₂Cl₂ 萃取。分离有机层。将该有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 得到滤液 (*). 蒸发水层, 固体用甲醇洗涤, 得到滤液 (**). 将滤液 (*) 与 (**) 合并, 蒸发溶剂。残留物经开放式硅胶短柱纯化 (洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10 ; 然后: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 80/20)。收集产物馏分并蒸发溶剂。残余物用乙醚处理, 随后过滤并干燥。获得: 1.74g 中间体化合物 15 (53%)。

[0231] e) 中间体化合物 16 的制备

[0232]

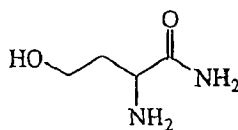


[0233] 将 POCl₃ (0.015mol) 加到中间体化合物 15 (0.005mol) 和 Et₃N (0.010mol) 在 DCE (30ml) 中的混合物中, 并将所得反应混合物在微波炉中于 150°C 加热 10 分钟。将固体滤过 Celite 并用 CH₂Cl₂ 洗涤。滤液用饱和的 Na₂CO₃ 水溶液处理, 然后干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发溶剂。残留物经开放式硅胶短柱纯化 (洗脱剂: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5 和 CH₂Cl₂/(CH₃OH/

NH_3) 95/5)。收集产物馏分并蒸发溶剂。残余物用 DIPE 处理, 过滤并干燥。获得 :0.960g 中间体化合物 16 (55%)。

[0234] f) 中间体化合物 17 的制备

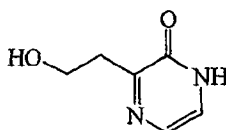
[0235]



[0236] 将 α -氨基- γ -丁酸内脂氢溴酸盐 (1g, 0.0055mol) 和 MeOH/ NH_3 7N(7ml) 的混合物在微波炉中于 100°C 下搅拌 10 分钟。真空浓缩溶剂, 得到无色油状的中间体化合物 17, 无需纯化, 将其用于下步反应。

[0237] g) 中间体化合物 18 的制备

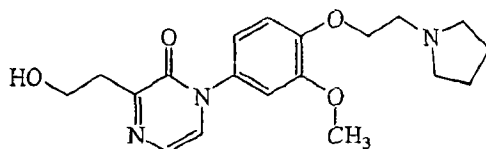
[0238]



[0239] 往冷却到 -10 °C 的中间体化合物 17 (5.5mmol)、乙二醛 (0.8g, 5.5mmol) 的 MeOH(5ml) 溶液中加入 NaOH 12.5N(0.550ml, 6.9mmol)。将反应混合物于室温下搅拌 48 小时。随后加入 HCl 12N(0.575ml, 6.9mmol)。该反应混合物于室温下搅拌 45 分钟。分次加入 NaHCO_3 固体, 直到 pH 为约 6。过滤该反应物。蒸发滤液。残余物用 MeOH/ CH_2Cl_2 处理。滤除出现的沉淀 (杂质)。滤液蒸发, 得到 :0.350g 中间体化合物 18 (45%)。

[0240] h) 中间体化合物 19 的制备

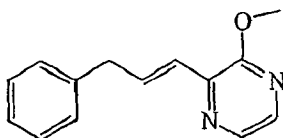
[0241]



[0242] 往中间体化合物 18 (0.405g, 2.89mmol) 的二噁烷 : DMF 9 : 1 (7ml) 的溶液中加入中间体化合物 3 (0.868g, 2.89mmol)、CuI (0.578g, 2.89mmol)、N, N'-二甲基乙二胺 (2.89mmol) 和 K_3PO_4 (0.638g, 2.89mmol)。将反应混合物在微波辐射下于 175°C 加热 30 分钟。加入 NH_4OH 水溶液和 EtOAc。该混合物用 EtOAc 萃取。将分离的有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发溶剂。残余物经自动硅胶色谱纯化 (洗脱剂 : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ 100 ~ 96 : 4。合并所需馏分并蒸发溶剂, 获得 :0.300g 中间体化合物 19 (30%)。

[0243] i) 中间体化合物 20 的制备

[0244]

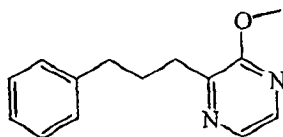


[0245] 将 2-氯-3-甲氧基吡嗪 (0.300g, 0.0028mol)、反式-3-苯基丙烯-1-基-硼酸 (0.336g, 0.0028mol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.243g, 0.00021mol) 在二噁烷 (3ml) 和 NaHCO_3 饱和水溶液 (1ml) 中的混合物以微波于 150°C 加热 0.5 小时。减压浓缩溶剂。粗品经快速色以 CH_2Cl_2

100 ~ CH₂Cl₂ (MeOH/NH₃) 97 : 3 纯化, 得到 0.120g 无色油状的中间体化合物 20。

[0246] j) 中间体化合物 21 的制备

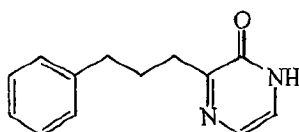
[0247]



[0248] 使用批钨木炭作为催化剂 (12mg), 将中间体化合物 20 (0.120g, 0.00053mol) 的 MeOH (20ml) 溶液在氢气氛下氢化 4 小时。过滤该混合物并将滤液浓缩, 得到 100mg 中间体化合物 21。

[0249] k) 中间体化合物 22 的制备

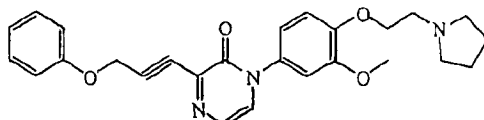
[0250]



[0251] 将中间体化合物 21 (0.100g, 0.00044mol) 在混合的 HCl 6N (2ml) 和 THF (1ml) 中的溶液以微波在 140℃ 加热 20 分钟, 并再加热 30 分钟, 使反应完全。将该混合物浓缩, 得到粗品中间体化合物 22, 将该产物用于下步反应, 无需纯化。

[0252] l) 中间体化合物 23 的制备

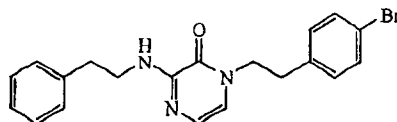
[0253]



[0254] 将中间体化合物 16 (0.170g, 0.00048mol)、苯基炔丙基醚 (0.062ml, 0.00048mol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (24mg, 0.034mmol)、CuI (5mg, 0.024mmol)、DIPEA (0.173ml, 0.00099mol) 在 DMF (3ml) 中的混合物在 N₂ 氛围下、密封试管中于室温搅拌 16 小时。随后, 加入 ClNH₄ 的饱和水溶液和 Et₂O。将有机相干燥 (Na₂SO₄) 并蒸发。所得粗品经快速硅胶色谱纯化 (洗脱剂: CH₂Cl₂ / (CH₃OH/NH₃) 100/0 ~ 97/3), 得到 45mg 浅黄色油状的中间体化合物 23。

[0255] m) 中间体化合物 24 的制备

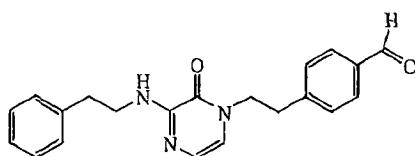
[0256]



[0257] 将中间体化合物 3- 苯乙基氨基 -1H- 吡嗪 -2- 酮 (0.4g, 0.0019mol) (按照中间体化合物 2 的方法制备), 4- 溴苯乙基溴化物 (0.443ml, 0.0029mol), K₂CO₃ (0.401g, 0.0029mol) 在 AcCN (4ml) 中的混合物以微波于 150℃ 加热 20 分钟。将固体过滤并用 CH₂Cl₂ 洗涤。滤液蒸发。残余物经柱色谱纯化。合并所需馏分并蒸发。用 DIPE 使产物沉淀, 得到 0.365g 中间体化合物 24 (48%)。

[0258] n) 中间体化合物 25 的制备

[0259]



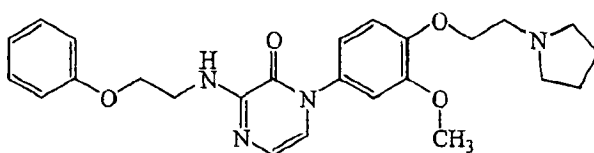
[0260] 将中间体化合物 24 (0.365g, 0.0009mol), 甲酰基乙酸酐 (0.137ml, 0.0018mol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.063g, 0.09mmol), 三乙基硅烷 (0.224ml, 0.0014mol), 二异丙基乙胺 (0.314ml, 0.0018mol) 在 AcCN (4ml) 中的混合物以微波于 75°C 加热 3 天。随后, 加入 CH_2Cl_2 和 NaHCO_3 (饱和水溶液)。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发溶剂。残余物经柱色谱纯化 (洗脱剂: CH_2Cl_2 和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 4 : 1), 得到 0.244g 中间体化合物 25 (78%)。

[0261] B. 最终化合物的制备

[0262] 实施例 B1

[0263] 最终化合物 1-67 的制备

[0264]

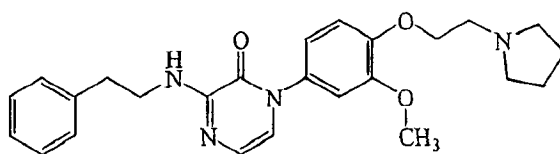


[0265] 在微波炉中反应。将中间体化合物 2 (0.00043mol), 中间体化合物 3 (0.00052mol), CuI (0.00043mol), $\text{N, N}'$ -二甲基乙二胺 (0.00086mol) 和 K_3PO_4 (0.00086mol) 在二噁烷 / DMF (2ml ; 9/1) 中的混合物于 175°C 加热 20 分钟。加入 CH_2Cl_2 。使整个反应物滤过 Celite, 滤液用 NH_4Cl 水溶液处理。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发溶剂。残余物使用多个填充 10g 硅胶的 Sep-Pak 经柱色谱纯化 (洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5 和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 96/4)。收集产物馏分并蒸发溶剂。残余物 EtOAc 中以其 HCl 盐 (1 : 1) 形式沉淀。过滤沉淀并干燥。获得 : 0.095g 最终化合物 1-67 (45%)。

[0266] 实施例 B2

[0267] 最终化合物 2-04 的制备

[0268]

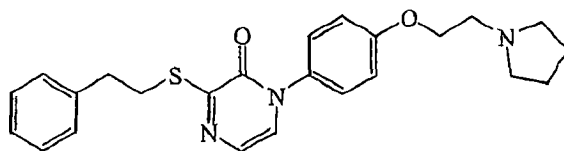


[0269] 在微波炉中反应。将 3-苯乙基氨基-1H-吡嗪-2-酮 (0.00046mol) (按照中间体化合物 2 的方法制备), 中间体化合物 3 (0.00055mol), CuI (0.00046mol), $\text{N, N}'$ -二甲基乙二胺 (0.00092mol) 和 K_3PO_4 (0.00092mol) 在二噁烷 / DMF (3.5ml ; 9/1) 中的混合物于 175°C 加热 20 分钟。加入 CH_2Cl_2 。将整个反应物滤过 Celite, 滤液用 NH_4Cl 水溶液处理, 分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发溶剂。残余物用多个填充 10g 硅胶的 Sep-Pak 经柱色谱纯化 (洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 100/0, 97.5/2.5, 95/5 和 90/10)。收集产物馏分并蒸发溶剂。获得 : 0.13g 最终化合物 2-04。

[0270] 实施例 B3

[0271] 最终化合物 2-10 的制备

[0272]

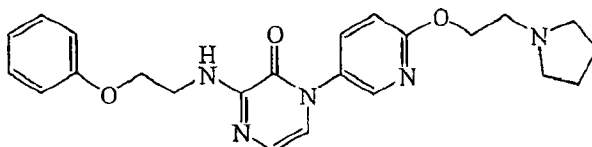


[0273] 在微波炉中反应。将中间体化合物 5 (0.0002582mol), 1-[2-(4-溴苯氧基)乙基]吡咯烷 (0.0003099mol), CuI (0.0002582mol), N, N'-二甲基乙二胺 (0.0005164mol) 和 K_3PO_4 (0.0005164mol) 在二噁烷 / DMF (2ml ; 9/1) 中的混合物于 175°C 加热 20 分钟。加入 CH_2Cl_2 。将该混合物滤过 Celite, 并将滤液用 NH_4Cl 水溶液处理。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发溶剂。残余物用多个填充 10g 硅胶的 Sep-Pak 经柱色谱纯化 (洗脱剂: CH_2Cl_2/CH_3OH 100/0, 97.5/2.5, 95/5 和 90/10)。收集产物馏分并蒸发溶剂。获得 :0.035g 最终化合物 2-10 (32%)。

[0274] 实施例 B4

[0275] 最终化合物 3-91 的制备

[0276]

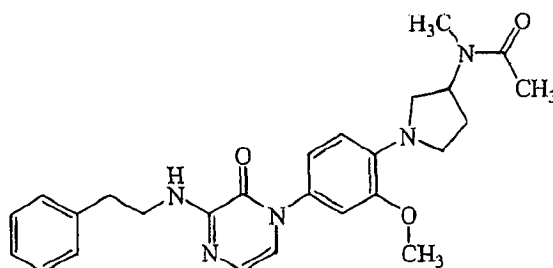


[0277] 在微波炉中反应。将中间体化合物 2 (0.00030mol), 中间体化合物 6 (0.00036mol), CuI (0.00030mol), N, N'-二甲基乙二胺 (0.00060mol) 和 K_3PO_4 (0.00060mol) 在二噁烷 / DMF (2ml ; 9/1) 中的混合物于 175°C 加热 20 分钟。将固体过滤并用 CH_2Cl_2 洗涤。随后加入 NH_4Cl 水溶液。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发溶剂。残余物使用多个填充 10g 硅胶的 Sep-Pak 经柱色谱纯化 (洗脱剂: $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 98/2 和 96/4)。收集产物馏分并蒸发溶剂。残余物用乙醚处理, 过滤并干燥。获得 :0.090of 最终化合物 3-91 (71%)。

[0278] 实施例 B5

[0279] 最终化合物 3-10 的制备

[0280]

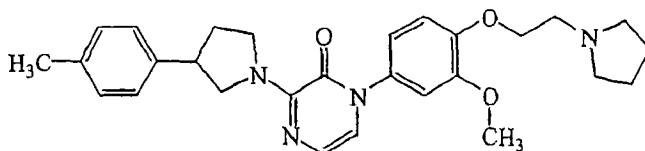


[0281] 将中间体化合物 11 (0.00034mol), N-甲基-N-3-吡咯烷基乙酰胺 (0.00069mol), $Pd_2(dba)_3$ (0.000034mol), [1,1'-联苯基]-2-基-二(1,1-二甲基乙基)膦 (0.000068mol) 和 2-甲基-2-丙醇, 钠盐 (0.00085mol) 在甲苯 / CH_3CN (2ml ; 4/1 ; 去氧的) 的混合物于 90°C 搅拌 4 天。加入 CH_2Cl_2 。将沉淀滤过 Celite 并蒸发滤液溶剂。残余物使用多个填充 10g 硅胶的 Sep-Pak 经柱色谱纯化 (洗脱剂: $CH_2Cl_2/(CH_3OH/NH_3)$ 98/2 和 96/4), 然后经 HPLC 纯化。收集产物馏分并蒸发溶剂。获得 :0.0553g 最终化合物 3-10 (37%)。

[0282] 实施例 B6

[0283] 最终化合物 4-04 的制备

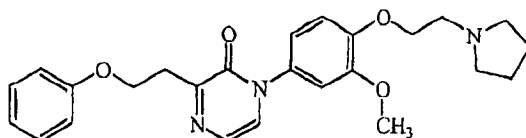
[0284]



[0285] 在微波炉中反应。将 3-(4-甲基苯基)哌啶 (0.00013mol) 和 PS-TBD (0.00017mol) 加到中间体化合物 16 (0.000086mol) 的 1-甲基-2-吡咯烷酮 (3ml) 的溶液中并将该反应混合物于 170°C 加热 20 分钟。加入 PS-NCO (1 当量) 并将该混合物于 20°C 搅拌 10 分钟。将该混合物过滤,使滤液通过“捕获和释放”SCX-2 (强阳离子交换树脂) 柱,用甲醇洗涤,然后用 CH₃OH/NH₃ 洗涤。洗涤相在 N₂ 下浓缩。粗品残余物经 HPLC 纯化。收集产物馏分并蒸发溶剂。获得 :0.017g 最终化合物 4-04。

[0286] 实施例 B7[0287] 最终化合物 2-07 的制备

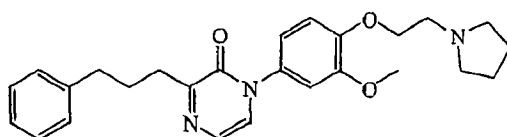
[0288]



[0289] 往苯基三氟硼酸钾 (0.154g, 0.83mmol) 的 CH₂Cl₂ (2ml) 溶液中加入 Cu(OAc)₂ (9mg, 0.04mmol), DMAP (10mg, 0.084mmol) 和 4A 分子筛。然后加入中间体化合物 19 (0.150g, 0.42mmol) 的 CH₂Cl₂ (2ml) 溶液。将反应混合物在室温下开放搅拌 16 小时。将反应混合物借助 CH₂Cl₂ 滤过硅藻土。蒸发滤液。残余物经自动硅胶色谱纯化 (洗脱剂 :CH₂Cl₂ / (CH₃OH / NH₃) 100 ~ 97/3)。收集所需馏分并蒸发溶剂。产物经 HPLC 纯化,获得 :0.010g 最终化合物 2-07 (6%)。

[0290] 实施例 B8[0291] 最终化合物 2-01 的制备

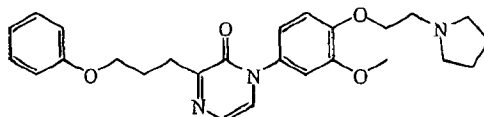
[0292]



[0293] 将中间体化合物 22 (0.00047mol), 中间体化合物 3 (0.0007mol), CuI (0.00047mol), N, N' - 二甲基乙二胺 (0.00047mol) 和 K₃PO₄ (0.00094mol) 在二噁烷 / DMF (2ml ; 9/1) 中的混合物以微波于 175°C 加热 30 分钟。蒸发溶剂并将残余物经硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂 :CH₂Cl₂ / (CH₃OH / NH₃) 100/0 ~ 95/5)。收集产物馏分并蒸发溶剂,得到 0.020g 产物,使其在 DIPE / 己烷 2 : 1 中沉淀,获得 10mg 白色固体的最终化合物 2-01。

[0294] 实施例 B9[0295] 最终化合物 2-08 的制备

[0296]

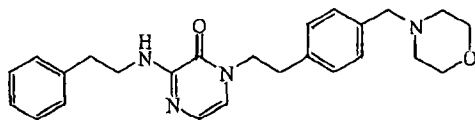


[0297] 将中间体化合物 23 (20mg, 0.045mmol) 的 MeOH 溶液在氢 (15psi) 气氛下, 用催化剂 Pd-C (4mg) 氢化 3 小时。将该混合物滤过硅藻土并蒸发溶剂。残余物经硅胶柱色谱纯化 (洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$ 100/0 ~ 97/3), 获得 10mg 最终化合物 2-08。

[0298] 实施例 B10

[0299] 最终化合物 9-02 的制备

[0300]



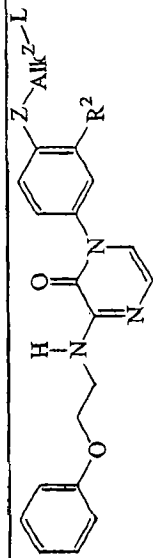
[0301] 将中间体化合物 25 (0.122g, 0.00035mol), 吗啉 (0.046ml, 0.00053mol), 硼氢化钠 (0.112g, 0.00053mol) 在 1,2-DCE (3ml) 中的混合物以微波于 80°C 加热 10 分钟。然后加入 NH_4Cl (饱和水溶液)。分离有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发溶剂。残余物经柱色谱纯化 (洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 和 96/4)。收集所得馏分并蒸发溶剂。残余物以 DIPE 沉淀, 获得 85mg 最终化合物 9-02 (58%)。

[0302] 表 1 ~ 9 列出了式 (I) 化合物, 它们是按照上述实施例的方法之一制备的。

[0303]

表 1

化合物号	实施例号	--R ² --	--Z--	--Alk ^Z --	-L	盐/描述符
1-01	B5	--H	(cb)	(cb)		RS
1-02	B5	--H	(cb)	(cb)		RS
1-03	B5	--H	(cb)	(cb)		RS
1-04	B5	--H	(cb)	(cb)		RS



[0304]

化合物号	实施例号	-R ²	-Z-	--Alk ^Z --	-L	盐/描述符
1-05	B5	--H	(cb)	(cb)		RS
1-06	B5	--H	(cb)	(cb)		
1-07	B5	--H	(cb)	(cb)		
1-08	B5	--OCH ₃	(cb)	(cb)		RS
1-09	B5	--OCH ₃	(cb)	(cb)		RS

[0305]

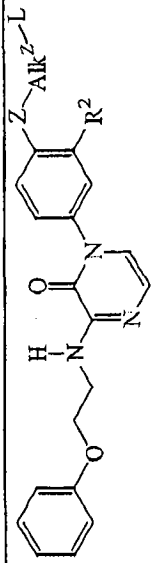
化合物号	实施例号	--R ² --	--Z--	--Alk-Z'--	--L	盐/描述符
I-10	B5	--OCH ₃	(cb)	(cb)		RS
I-11	B5	--OCH ₃	(cb)	(cb)		RS
I-12	B5	--OCH ₃	(cb)	(cb)		RS
I-13	B5	--OCH ₃	(cb)	(cb)		
I-14	B5	--OCH ₃	(cb)	(cb)		

[0306]

化合物号	实施例号	--R ² --	--Z--	--Alk ^Z --	-L	盐/描述符
1-15	B5	--OCH ₃	(cb)	(cb)		
1-16	B1	--H	(cb)			
1-17	B1	--OCH ₃	(cb)			(E)
1-18	B1	--OCH ₃	(cb)			(E)
1-19	B5	--H	--NH--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-20	B5	--H	--NH--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-21	B5	--H	--NH--	--CH ₂ CH ₂ CH ₂ --		

[0307]

化合物号	实施例号	--R ² --	--Z--	--ALK ² --	--L	盐/描述符
1-22	B5	--H	--NH--	--(C=O)CH ₂ --		
1-23	B1	--H	--O--	--CH ₂ -CH ₂ --		
1-24	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-25	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-26	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		



[0308]

化合物号	实施例号	--R ² --	--Z--	--Alk' ^Z --	--L	盐/描述符
1-27	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-28	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-29	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-30	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-31	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		

[0309]

化合物号	实施号	--R ² --	--Z--	--Alk ^{Z'} --	--L	盐/描述符
1-32	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-33	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-34	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-35	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-36	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		RS

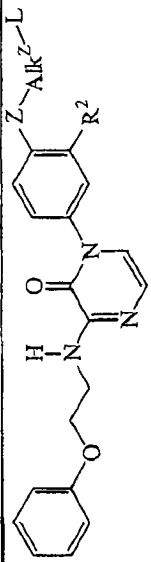
[0310]











化合物号	实施例号	--R ² --	--Z--	--AlkZ--	--L	盐/描述符
1-37	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-38	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-39	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-40	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-41	B1	--H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		

[0311]

化合物号	实施例号	-R ²	-Z-	-ALK ² -	-L	盐/描述符
1-42	B1	-H	-O-	--CH ₂ CH ₂ --		
1-43	B1	-H	-O-	--CH ₂ CH ₂ --		
1-44	B1	-H	-O-	--CH ₂ CH ₂ --		
1-45	B1	-H	-O-	--CH ₂ CH ₂ --		
1-46	B1	-H	-O-	--(CH ₂) ₃ --		
1-47	B1	-H	-O-	--(CH ₂) ₄ --		

[0312]

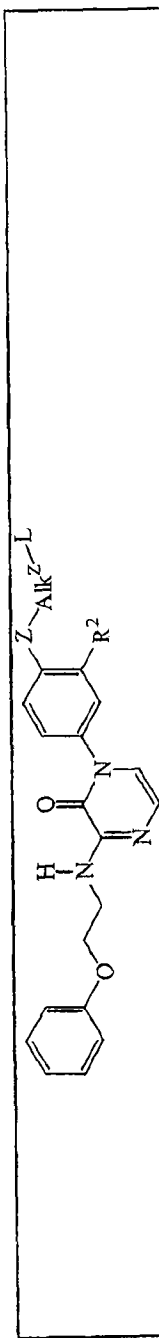



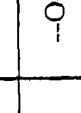

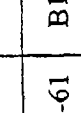

化合物号	实施例号	--R ² --	--Z--	--Alk ^Z --	--L	盐/描述符
1-48	B1	--CH ₃	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-49	B1		--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-50	B1	--CH ₂ OH	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-51	B1	--CH ₂ OH	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		.0.33 HCl .0.66 HCO ₂ H
1-52	B1	--CH ₂ OCH ₃	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-53	B1		--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-54	B1		--O--	--CH ₂ CH ₂ --		

[0313]

化合物号	实施例号	--R ² --	-Z-	--Alk ^Z --	-L	盐/描述符
I-55	B1		-O-	--CH ₂ CH ₂ --		
I-56	B1	--Cl	-O-	--CH ₂ CH ₂ --		
I-57	B1	--OCH ₃	-O-	(cb)		
I-58	B1	--OCH ₃	-O-	(cb)		
I-59	B1	--OCH ₃	-O-	--CH ₂ -CH ₂ --		
I-60	B1	--OCH ₃	-O-	--CH ₂ CH ₂ --		

[0314]



化合物号	实施例号	--R ²	--Z--	--Alk ^Z --	-L	盐/描述符
1-61	B1	--OCH ₃	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-62	B1	--OCH ₃	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-63	B1	--OCH ₃	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-64	B1	--OCH ₃	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-65	B1	--OCH ₃	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		

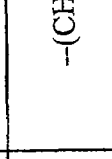
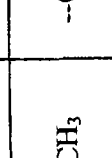
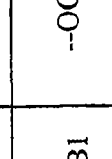

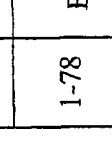




[0315]

化合物号	实施例号	--R ² --	--Z--	--Alk ^Z --	-L	盐/描述符
1-66	B1	--OCH ₃	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-67	B1*	--OCH ₃	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		.HCl
1-68	B1	--OCH ₃	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		RS
1-69	B1	--OCH ₃	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-70	B1	--OCH ₃	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		.HCl
1-71	B1	--OCH ₃	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		

[0316]

化合物号	实施例号	--R ² --	--Z--	--Alk ^Z --	--L	盐/描述符
1-72	B1	--OCH ₃	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		RS
1-73	B1	--OCH ₃	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-74	B1	--OCH ₃	--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
1-75	B1	--OCH ₃	--O--	--(CH ₂) ₃ --		
1-76	B1	--OCH ₃	--O--	--(CH ₂) ₃ --		RS
1-77	B1	--OCH ₃	--O--	--(CH ₂) ₃ --		


[0317]

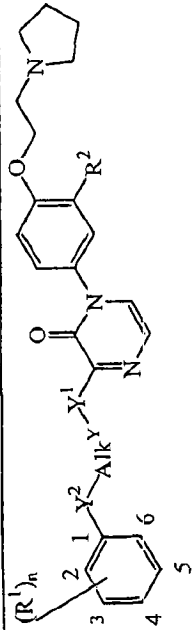
化合物号	实施例号	--R ² --	--Z--	--Alk ^Z --	--L	盐/描述符
1-78	B1	--OCH ₃	--O--	--(CH ₂) ₃ --		RS
1-79	B1	--OCH ₃	--O--	--(CH ₂) ₃ --		
1-80	B1	--OCH ₃	--O--	--(CH ₂) ₃ --		
1-81	B1	--OCH ₃	--O--			
1-82	B1	--OCH ₃	--O--			
1-83	B1	--OCH ₃	--O--			

[0318]

表 2

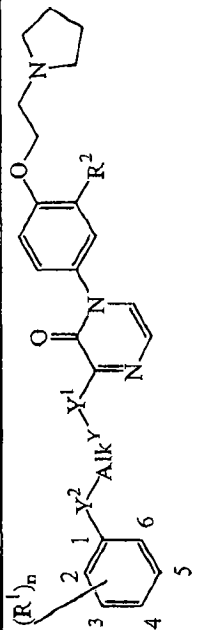
[0319]

化合物号	实施例号	(R ¹) _n	--Y ² --	--Alk ^y --	--Y ¹ --	-R ²	盐/描述符
2-01	B8*	H	(cb)	--(CH ₂) ₃ --	(cb)	--OCH ₃	
2-02	B1	H	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--H	
2-03	B1	H	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--Cl	
2-04	B1	H	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	
2-05	B6	H	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --		--OCH ₃	
2-06	B1	H	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--O--	--OCH ₃	
2-07	B7*	H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --	(cb)	--OCH ₃	
2-08	B9*	H	--O--	--(CH ₂) ₃ --	(cb)	--OCH ₃	



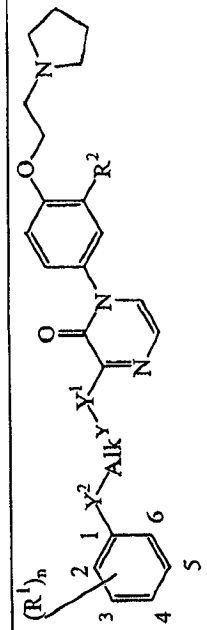
化合物号	实施例号	(R ¹) _n	--Y ² --	--Alk ^Y --	--Y ¹ --	--R ²	盐/描述符
2-09	B9	H	--O--		(cb)	--OCH ₃	
2-10	B3	H	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--S--	--H	
2-11	B3	H	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--S--	--OCH ₃	
2-12	B6	H	--O--	--(CH ₂) ₃ --	--NH--	--H	
2-13	B6	H	--O--	--(CH ₂) ₃ --	--NH--	--OCH ₃	
2-14	B3	H	--O--	--CH ₂ CH ₂ --	--O--	--OCH ₃	
2-15	B1	4-F	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--H	
2-16	B1	4-F	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	
2-17	B1	4-F	--O--	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--H	
2-18	B6	4-F	--O--	--(CH ₂) ₃ --	--NH--	--OCH ₃	

[0320]



化合物号	实施例号	(R ¹) _n	--Y ² --	--Alk ^Y --	--Y ¹ --	--R ²	盐/描述符
2-19	B6	2-Br	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	
2-20	B6	3-Br	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	
2-21	B6	4-Br	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	
2-22	B6	2-Cl	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	
2-23	B6	3-Cl	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	
2-24	B6	4-Cl	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	
2-25	B3	3-Cl	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--S--	--OCH ₃	
2-26	B3	4-Cl	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--S--	--OCH ₃	
2-27	B6	2-Cl	--O--	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--H	
2-28	B6	2-Cl	--O--	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	

[0321]



化合物号	实施例号	(R ¹) _n	--Y ² --	--Alk ^y --	--Y ¹ --	-R ²	盐/描述符
2-29	B6	2-Cl	--O--	--(CH ₂) ₃ --	--NH--	--OCH ₃	
2-30	B6	3-Cl	--O--	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	
2-31	B6	3-Cl	--O--	--(CH ₂) ₃ --	--NH--	--OCH ₃	
2-32	B6	4-Cl	--O--	--(CH ₂) ₃ --	--NH--	--OCH ₃	
2-33	B6	2-(CH ₃)	--O--	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	
2-34	B6	4-(CF ₃)	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	
2-35	B6	3-(OCH ₃)	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	
2-36	B6	4-(OCH ₃)	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	
2-37	B6	3-(OCH ₃)	--O--	--(CH ₂) ₃ --	--NH--	--OCH ₃	
2-38	B6	4-(OCH ₃)	--O--	--(CH ₂) ₃ --	--NH--	--OCH ₃	

[0322]

化合物号	实施例号	(R ¹) _n --	--Y ² --	--Alk ^Y --	--Y ¹ --	--R ²	盐/描述符
2-39	B6	2-Cl, 4-Cl	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	
2-40	B6	2-Cl, 4-Cl	--O--	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	
2-41	B6	2-Cl, 4-Cl	--O--	--(CH ₂) ₃ --	--NH--	--OCH ₃	
2-42	B6	3-Cl, 4-(OCH ₃)	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	
2-43	B6	2-F, 4-(CF ₃)	(cb)	--CH ₂ CH ₂ --	--NH--	--OCH ₃	
2-44	B6	3-CN	--O--	--(CH ₂) ₃ --	--NH--	--OCH ₃	

[0323]

化合物号	实施例号	-Y ² -	-A-	-Z-	-Alk ^Z -	-L	盐/描述符
3-01	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-02	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-03	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-04	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS

表 3

[0324]

化合物号	实施例号	--Y ² --	--A--	--Z--	--Alk ^Z --	--L	盐/描述符
3-05	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-06	B5	(cb)		(cb)	(cb)		
3-07	B5	(cb)		(cb)	(cb)		
3-08	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS

[0325]

化合物号	实施例号	-Y ² -	-A-	-Z-	-A ¹ K ² -	-L	盐/描述符
3-09	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-10	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-11	B5	(cb)		(cb)	(cb)		
3-12	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS

[0326]

		盐/描述符					
化合物号	实施例号	-Y ² -	-A--	-Z--	--ALK ^Z --	-L	RS
3-13	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-14	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-15	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-16	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS

[0327]

化合物号	实施例号	--Y ² --	--A--	--Z--	--Alk ^Z --	--L	盐/描述符
3-17	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-18	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-19	B5	(cb)		(cb)	(cb)		
3-20	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS

[0328]

化合物号	实施例号	-Y ² -	-A--	--Z--	--Alk ^Z --	--L	盐/描述符
3-21	B5	(cb)		(cb)	(cb)		RS
3-22	B1	(cb)		(cb)			
3-23	B1	(cb)		(cb)			
3-24	B5	(cb)		--NH--	(cb)		RS
3-25	B5	(cb)		--NH--	(cb)		RS

[0329]

化合物号	实施例号	-Y ² --	-A--	-Z--	--Alk ² --	-L	盐/描述符
3-26	B5	(cb)		--NH--	(cb)		RS
3-27	B5	(cb)		--NH--	(cb)		exo * (RS) ** (RS)
3-28	B5	(cb)		--NH--	--CH ₂ CH ₂ --		
3-29	B5	(cb)		--NH--	--CH ₂ CH ₂ --		

[0330]

化合物号	实施例号	--Y ² --	--A--	--Z--	--Alk ² --	--L	盐/描述符
3-30	B5	(cb)		--NH--	--(CH ₂) ₃ --		
3-31	B1	(cb)		--O--	(cb)		RS
3-32	B1	(cb)		--O--	(cb)		RS
3-33	B1	(cb)		--O--	(cb)		RS

[0331]

								盐/描述符
化合物号	实施例号	-Y ² -	-A-	-Z-	-Alk ^Z -	-L		
3-34	B1	(cb)		-O-	-CH ₂ -		R	
3-35	B1	(cb)		-O-	-CH ₂ -		S	
3-36	B1	(cb)		-O-	-CH ₂ -		R	
3-37	B1	(cb)		-O-	-CH ₂ CH ₂ -			
3-38	B1	(cb)		-O-	-CH ₂ CH ₂ -			

[0332]

化合物号	实施例号	--Y ² --	--A--	--Z--	--alk ^Z --	--L	盐/描述符
3-39	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
3-40	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
3-41	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
3-42	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
3-43	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --		

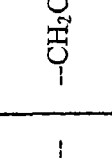
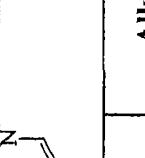
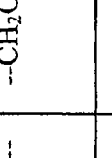
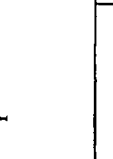
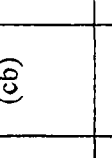

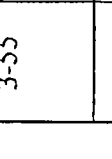



[0333]

化合物号	实施例号	--Y ² --	--A--	--Z--	--Alk ^Z --	--L
3-44	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --	
3-45	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --	
3-46	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --	
3-47	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --	
3-48	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --	
						盐/描述符
						RS
						S
						R
						RS

[0334]

化合物号	实施例号	-Y ² -	-A-	-Z-	-Alk' ^z -	-L	盐/描述符
3-49	B1	(cb)		-O-	--CH ₂ CH ₂ --		RS
3-50	B1	(cb)		-O-	--CH ₂ CH ₂ --		
3-51	B1	(cb)		-O-	--CH ₂ CH ₂ --		
3-52	B1	(cb)		-O-	--CH ₂ CH ₂ --		RS
3-53	B1	(cb)		-O-	--CH ₂ CH ₂ --		

[0335]

化合物号	实施例号	-Y ² -	-A-	-Z-	--Alk ^Z --	--L	盐/描述符
3-54	B1	(cb)		-O-	--CH ₂ CH ₂ --		
3-55	B1	(cb)		-O-	--CH ₂ CH ₂ --		
3-56	B1	(cb)		-O-	--CH ₂ CH ₂ --		
3-57	B1	(cb)		-O-	--CH ₂ CH ₂ --		* (S) ** (R)
3-58	B1	(cb)		-O-	--CH ₂ CH ₂ --		

[0336]

化合物号	实施例号	--Y ² --	--A--	--Z--	--A ¹ K ² --	--L	盐/描述符
3-59	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
3-60	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --		S
3-61	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --		R
3-62	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --		RS
3-63	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --		* (RS) ** (RS)

[0337]

化合物号	实施例号	-Y ² --	-A--	-Z--	--Alk ^Z --	-L	盐/描述符
3-64	B1	(cb)		-O--	--CH ₂ CH ₂ --		RS
3-65	B1	(cb)		-O--	--CH ₂ CH ₂ --		
3-66	B1	(cb)		-O--	--(CH ₂) ₃ --		
3-67	B1	(cb)		-O--	--(CH ₂) ₃ --		
3-68	B1	(cb)		-O--	--(CH ₂) ₃ --		

[0338]

化合物号	实施例号	--Y ² --	--A--	--Z--	--Alk ² --	--L
3-69	B1	(cb)		--O--	--(CH ₂) ₃ --	
3-70	B1	(cb)		--O--	--(CH ₂) ₃ --	
3-71	B1	(cb)		--O--	--(CH ₂) ₃ --	
3-72	B1	(cb)		--O--	--(CH ₂) ₃ --	
3-73	B1	(cb)		--O--	--(CH ₂) ₃ --	

[0339]

化合物号	实施例号	--Y ² --	--A--	--Z--	--Alk ² --	--L	盐/描述符
3-74	B1	(cb)		--O--	--(CH ₂) ₃ --		
3-75	B1	(cb)		--O--			
3-76	B1	(cb)		--O--			
3-77	B1	(cb)		(cb)	(cb)		
3-78	B1	(cb)		(cb)	(cb)		

[0340]

化合物号	实施例号	-Y ² --	-A--	-Z--	--Alk ^Z --	--L	盐/描述符
3-79	B1	(cb)		(cb)	(cb)		
3-80	B1	(cb)		(cb)	(cb)		
3-81	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
3-82	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --		
3-83	B1	(cb)		--O--	--CH ₂ CH ₂ --		

[0341]

化合物号	实施例号	--Y ² --	--A--	--Z--	--A1K ² --	--L	盐/描述符
3-84	B1	--O--		(cb)	--CH ₂ CH ₂ --		.HCO ₂ H
3-85	B1	--O--		(cb)	--CH ₂ CH ₂ --		
3-86	B1	--O--		(cb)	--CH ₂ --		
3-87	B1	(cb)		(cb)	(cb)		
3-88	B4	--O--		(cb)	(cb)		RS

[0342]

化合物号	实施例号	-Y ² --	-A--	-Z--	--Alk ² --	--L
3-89	B4	--O--		(cb)	(cb)	
3-90	B4	--O--		--NH--	--CH ₂ CH ₂ --	
3-91	B4	--O--		--O--	--CH ₂ CH ₂ --	
3-92	B1	(cb)		(cb)	--CH ₂ --	

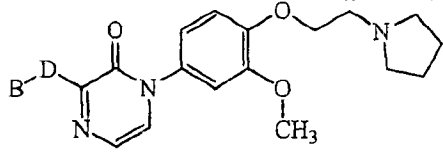
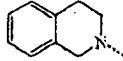
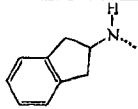
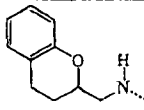
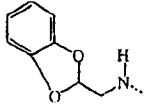
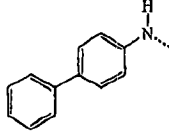
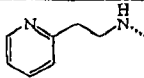
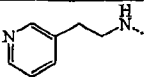
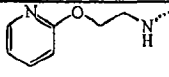
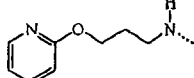
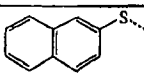
[0343] 表 4

[0344]

化合物号	实施例号	$(R^1)_n$	--D--	盐/描述符
4-01	B6	H		RS
4-02	B6	H		
4-03	B6	4-F		RS
4-04	B6	4-(CH₃)		RS
4-05	B6	3-(CF₃)		RS
4-06	B6	2-(OCH₃)		RS
4-07	B6	3-(OCH₃)		RS
4-08	B6	3-Cl, 4-Cl		RS

[0345] 表 5

[0346]

			
化合物号	实施例号	BD---	盐/描述符
5-01	B6		
5-02	B6		
5-03	B6		RS
5-04	B6		
5-05	B6		
5-06	B6		
5-07	B6		
5-08	B6		
5-09	B6		
5-10	B6		

[0347]

化合物号	实施例号	BD--	盐/描述符
5-11	B3		

[0348] 表 6

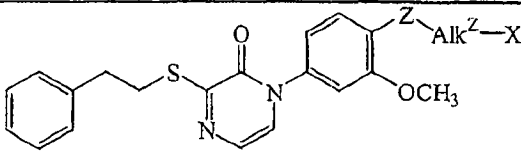
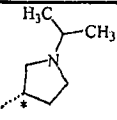



[0349]

化合物号	实施例号	--Z--	--Alk ^Z --	--X	盐/描述符
6-01	B5	(cb)	(cb)		RS
6-02	B5	(cb)	(cb)		S
6-03	B5	(cb)	(cb)		R
6-04	B5	(cb)	(cb)		RS
6-05	B5	(cb)	(cb)		S

[0350]

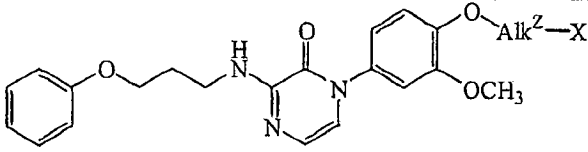

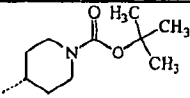
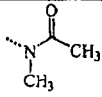
化合物号	实施例号	--Z--	--Alk ^Z --	--X	盐/描述符
6-06	B5	(cb)	(cb)		R
6-07	B5	(cb)	(cb)		RS
6-08	B5	(cb)	(cb)		RS
6-09	B5	(cb)	(cb)		* (RS) ** (RS)
6-10	B5	(cb)	(cb)		
6-11	B5	(cb)	(cb)		
6-12	B3	(cb)			
6-13	B3	(cb)			
6-14	B3	--O--	(cb)		RS
6-15	B3	--O--	(cb)		RS

[0351]

					
化合物号	实施例号	--Z--	--Alk ^Z --	--X	盐/描述符
6-16	B3	--O--	(cb)		RS
6-17	B3	--O--	(cb)		RS
6-18	B3	--NH--			

[0352] 表 7

[0353]

				
化合物号	实施例号	--Alk ^Z --	--X	盐/描述符
7-01	B1	(cb)		trifluoroacetate salt .C ₂ HF ₃ O ₂
7-02	B1	(cb)		
7-03	B1	--CH ₂ CH ₂ --		

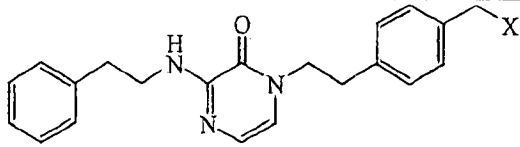


[0354] 表 8

[0355]

化合物号	实施例号	B--	--Y ² --	-R ² --	--Z--	--Alk ^Z --	--X	盐/描述符
8-01	B1		(cb)	--Cl	--O--	(cb)		RS
8-02	B1		--O--	--Cl	--O--	(cb)		RS
8-03	B1		(cb)	--Cl	--O--	--(CH ₂) ₂ --		RS
8-04	B1		--O--	--Cl	--O--	--(CH ₂) ₂ --		RS
8-05	B1		(cb)	--Cl	(cb)	(cb)		
8-06	B1		(cb)	--OCH ₃	--O--	--(CH ₂) ₂ --		
8-07	B1		--O--	--OCH ₃	--O--	--(CH ₂) ₂ --		
8-08	B5		(cb)	--OCH ₃	(cb)	(cb)		RS
8-09	B1		(cb)	--Cl	--O--	--(CH ₂) ₂ --		

[0356] 表 9

[0357]

			
化合物号	实施例号	--X	盐/描述符
9-01	B10		
9-02	B10		

[0358] C. 药理实施例

[0359] 通过体外瞬时钙 (Ca^{2+}) 流通分析法以荧光测定图象板阅读器 (FLIPR) 格式 (Sullivan 等, 1999, Methods Mol Biol 114:125-133) 评价 (I) 化合物与 MCH-1 受体间的相互作用。通常, 将天然的激动剂 (MCH) 与表达 MCH-1 受体的细胞一起培养, 该过程引起 Ca^{2+} 由内部存储部位的浓度依赖性瞬时流通。以竞争实验评价试验化合物与该受体间的相互作用。将不同浓度的试验化合物加到包含受体表达细胞与最高浓度 MCH 的培养混合物中。试验化合物抑制 MCH 引发的 Ca^{2+} 流通的拮抗效能与其浓度成正比。

[0360] 实施例 C1: MCH-1 的结合实验

[0361] 细胞培养与膜的制备

[0362] 使稳定表达人 MCH-1 受体的中国仓鼠卵巢细胞 (CHO) 在 1:1 混合的 Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) 和 HAM's F12 培养基, 包括 Glutamax™ (Invitrogen) 的中生长, 所述培养基中补充有 10% 加热灭活的胎牛血清和 400 $\mu\text{g/ml}$ 遗传霉素。

[0363] MCH-1 受体的 Ca^{2+} 流通实验

[0364] 在实验前 24 小时, 将 20 μl 表达 MCH-1 受体的 CHO 细胞接种于 384 孔的黑色壁、透明底的微量滴定板 (Costar) (5,000 个细胞/孔)。在实验的当天, 以 20 μl /孔加入包含 10mM probenecide 的钙分析仪 (Molecular Devices)。在细胞培养孵化器中将细胞培养于 37°C 和 5% CO_2 下孵化 90 分钟。孵化后, 加入 20 μl 试验化合物的系列稀释液并使细胞进一步在室温下暗处孵化 20 分钟。20 分钟后, 加入 20 μl 最高浓度的 MCH 溶液并直接以 FLIPR III 仪器 (Molecular devices) 记录细胞内钙的变化。

[0365] 数据分析与结果

[0366] 由化合物存在下测定的数据计算总的 Ca^{2+} 响应的百分数。自动生成绘制总的 Ca^{2+} 响应的百分数与对试验化合物浓度的对数值的抑制曲线并使用非线性回归法拟合 S 型抑制曲线。由每条曲线得到试验化合物的 pIC_{50} 值。

[0367] 在 10^{-6}M 和 10^{-9}M 的试验浓度下, 式 (I) 的所有化合物都以浓度依赖方式产生高于 50% (pIC_{50}) 的抑制作用。选择的众多化合物覆盖了式 (I) 化合物的各种实施方案, 表 10 中给出了体外研究的结果。

[0368] 表 10. 本发明化合物的药理学数据

[0369]

化合物序号	MCH-1 pIC ₅₀
1-69	8.3
6-02	8.0
6-05	7.9
6-03	7.9
1-70	7.9
6-17	7.8
6-15	7.8
6-06	7.8
2-13	7.8
9-01	7.7
6-13	7.7
6-07	7.7
3-54	7.7
3-50	7.7
2-11	7.7
1-09	7.7
2-16	7.6
6-16	7.6
6-12	7.6
6-04	7.6
3-81	7.6
3-72	7.6
3-55	7.6
3-41	7.6
3-35	7.6
3-34	7.6
2-31	7.6
2-24	7.6
2-03	7.5
2-10	7.5
8-05	7.5
8-03	7.5
7-03	7.5
7-01	7.5
6-09	7.5
6-08	7.5
3-74	7.5
3-57	7.5
3-49	7.5
3-45	7.5
3-42	7.5
3-22	7.5
2-35	7.5
2-20	7.5
1-49	7.5
1-17	7.5
9-02	7.4
6-01	7.4
3-86	7.4
3-75	7.4

3-73	7.4
3-71	7.4
3-68	7.4
3-62	7.4
3-56	7.4
3-52	7.4
3-51	7.4
3-31	7.4
3-26	7.4
3-23	7.4
3-11	7.4
3-08	7.4
2-21	7.4
2-18	7.4
2-04	7.4
1-79	7.4
1-18	7.4
1-03	7.4
2-23	7.3
2-36	7.3
1-48	7.3
8-01	7.3
3-83	7.3
3-82	7.3
3-78	7.3
3-76	7.3
3-70	7.3
3-59	7.3
3-58	7.3
3-53	7.3
3-46	7.3
3-37	7.3
3-33	7.3
3-16	7.3
3-15	7.3
3-14	7.3
3-13	7.3
3-02	7.3
2-30	7.3
1-77	7.3
1-73	7.3
1-72	7.3
1-62	7.3
1-67	7.2
6-10	7.2
5-09	7.2
3-79	7.2
3-60	7.2
3-47	7.2
3-39	7.2
3-38	7.2
3-30	7.2

3-29	7.2
3-25	7.2
3-12	7.2
3-09	7.2
3-03	7.2
2-32	7.2
2-29	7.2
2-26	7.2
2-15	7.2
1-83	7.2
1-82	7.2
1-81	7.2
1-80	7.2
1-59	7.2
1-58	7.2
1-57	7.2
3-84	7.1
3-10	7.1
8-09	7.1
5-11	7.1
3-92	7.1
3-80	7.1
3-61	7.1
3-48	7.1
3-40	7.1
3-32	7.1
3-27	7.1
3-21	7.1
3-17	7.1
2-44	7.1
2-28	7.1
2-07	7.1
2-06	7.1
1-78	7.1
1-74	7.1
1-13	7.1
1-12	7.1
2-22	7.0
1-16	7.0
1-19	7.0
6-14	7.0
5-04	7.0
3-77	7.0
3-64	7.0
3-06	7.0
3-04	7.0
3-01	7.0
2-34	7.0

[0370] [0376]

化合物序号	MCH-1 pIC ₅₀
2-14	7.0
2-12	7.0
1-75	7.0
1-71	7.0
1-65	7.0
1-64	7.0
1-61	7.0
1-53	7.0
1-37	7.0
1-15	7.0
1-11	7.0
1-10	7.0
3-28	6.9
7-02	6.9
6-11	6.9
3-69	6.9
3-67	6.9
3-66	6.9
3-36	6.9
3-20	6.9
3-19	6.9
2-25	6.9
2-02	6.9
2-01	6.9
1-76	6.9
1-68	6.9
1-51	6.9
1-52	6.8
1-24	6.8
8-02	6.8
5-07	6.8
5-06	6.8
3-65	6.8
3-63	6.8
3-18	6.8
3-05	6.8
2-08	6.8
1-42	6.8
1-20	6.7
8-06	6.7
3-87	6.7
3-44	6.7
3-43	6.7
3-24	6.7
2-40	6.7
2-39	6.7
2-33	6.7
1-63	6.7
1-60	6.7
1-54	6.7

1-43	6.7
1-39	6.7
1-02	6.6
5-08	6.6
5-05	6.6
2-42	6.6
2-27	6.6
1-66	6.6
1-40	6.6
1-26	6.6
3-90	6.5
8-08	6.5
8-07	6.5
8-04	6.5
6-18	6.5
5-10	6.5

[0371] [0379]

化合物序号	MCH-1 pIC ₅₀
5-02	6.5
4-04	6.5
2-19	6.5
1-36	6.5
1-31	6.5
1-14	6.5
1-08	6.4
3-85	6.4
5-03	6.4
3-89	6.4
2-37	6.4
1-01	6.3
1-44	6.3
1-21	6.3
3-07	6.3
2-05	6.3
1-35	6.3
1-30	6.3
1-28	6.3
4-07	6.2
4-02	6.2
2-41	6.2
1-41	6.2
1-25	6.2
4-08	6.1
3-88	6.1
2-43	6.1
1-45	6.1
1-33	6.1
1-32	6.1
1-55	6.0
1-47	6.0
1-34	6.0
4-01	5.9

1-23	5.9
1-04	5.8
1-07	5.8
1-38	5.8
1-29	5.8
1-22	5.7
2-17	5.7
4-05	5.7
4-03	5.7
2-38	5.7
1-06	5.7
1-46	5.5
3-91	5.4
4-06	5.2
1-56	5.1
5-01	5.1
1-27	< 5
1-05	< 5

[0372] D. 组合物实施例

[0373] 实施例中通篇使用的“活性成分”(a. i.) 涉及式 (i) 的最终化合物、其可药用的酸或者碱的加成盐、其立体化学异构体形式、其 N- 氧化物、其季铵盐及其前药。

[0374] 实施例 D. 1 : 口服滴剂

[0375] 将 500 克 a. i. 在 60 ~ 80°C 下溶于 0.5L 2- 羟基丙酸和 1.5L 聚乙二醇中。冷却到 30-40°C 后, 加入 35L 聚乙二醇并将该混合物充分搅拌。然后在 2.5L 纯水中加入 1750 克糖精钠并在搅拌下加入 2.5L 可乐香精和适量聚乙二醇至 50L, 得到包含 10mg/ml a. i. 的口服滴剂溶液。将所得溶液填充到适合的容器中。

[0376] 实施例 D. 2 : 口服溶液

[0377] 将 9 克 4- 羟基苯甲酸甲酯和 1 克 4- 羟基苯甲酸丙酯溶于 4L 沸腾的纯水中。将 3L 该溶液首先溶解 10 克 2,3- 二羟基丁二酸, 然后溶解 20 克 a. i. 。将后者的溶液与剩余部分的前者的溶液合并并往其中加入 12L 1,2,3- 丙三醇和 3L 70% 的山梨糖醇溶液。40 克糖精钠溶于 0.5L 水并加入 2ml 覆盆子和 2ml 醋栗香精。将后者的溶液与前者的溶液合并, 加入适量水至 20L, 得到每茶匙 (5ml) 包含 5mg 活性成分的口服溶液。

[0378] 实施例 D. 3 : 包衣片

[0379] 片芯的制备

[0380] 将 100 克 a. i. 、570 克乳糖和 200 克淀粉的混合物充分混合后, 加入 5 克十二烷基硫酸钠和 10 克聚乙烯吡咯烷酮在约 200ml 水中的溶液润湿。将该润湿的粉末组合物过筛, 干燥并再过筛。然后, 加入 100 克微晶纤维素和 15 克氢化植物油。将该混合物充分混合后, 压制成片, 得到 10,000 片, 每片含 10mg 活性成分。

[0381] 包衣

[0382] 往 10 克甲基纤维素在 75ml 变性乙醇的溶液中加入 5 克乙基纤维素在 150ml 二氯甲烷中的溶液。然后, 加入 75ml 二氯甲烷和 2.5ml 1,2,3- 丙三醇。使 10 克聚乙二醇融化并溶于 75ml 二氯甲烷。将后者的溶液加到前者的溶液中, 随后加入 2.5 克八癸酸镁、5 克聚乙烯吡咯烷酮和 30ml 浓色混悬液并使其匀化。在包衣容器中将片芯用如此获得的混合物

包衣。

[0383] 实施例 D.4:注射溶液

[0384] 1.8 克 4-羟基苯甲酸甲酯和 0.2 克 4-羟基苯甲酸丙酯溶于约 0.5L 沸腾的注射用水中。冷却至约 50°C 后,在搅拌下加入 4 克乳酸、0.05 克丙二醇和 4 克 a. i.。使该溶液冷却到室温并补加注射用水适量至 1L,得到包含 4mg/ml a. i. 的溶液。该溶液经过滤灭菌并填充到无菌容器中。

[0385] E. 物理化学数据

[0386] 通用部分 A

[0387] HPLC 梯度由 Agilent 1100 模块支持,其包括一个泵和二极阵列检测器 (DAD),其中带有 Gilson 215 自动取样器。从柱流出的液流被分离进入 MS 检测器。根据化合物的类型,离子化可通过电子喷雾或者 APCI。典型的电子喷雾条件使用的毛细管针电压 (capillary needle voltage) 为 3.5kV 且圆锥体电压 (cone voltage) 为 25V。源温度维持在 120 ~ 150°C (确切温度取决于化合物)。典型的 APCI 条件使用的电晕放电流为 17 μ A 且圆锥体电压为 25V。源温度维持在 140-160°C (确切温度取决于化合物)。去溶剂化温度为 350°C。质谱通过,例如使用 0.1 秒的保留时间在 1 秒内,由 100 到 1000 的扫描获得。使用氮气作为喷雾气体。

[0388] 通用部分 B

[0389] HPLC 梯度通过 Waters 1512 泵与 Waters 二极阵列检测器 (DAD) 支持,其带有 Gilson 215 自动取样器。从柱流出的液流被分离进入 MS 检测器。根据化合物的类型,离子化可通过电子喷雾或者 APCI。典型的电子喷雾条件使用的毛细管针电压为 3.5kV 且圆锥体电压为 25V。源温度维持在 120 ~ 150°C (确切温度取决于化合物)。典型的 APCI 条件使用的电晕放电流为 17 μ A 且圆锥体电压为 25V。源温度维持在 140-160°C (确切温度取决于化合物)。去溶剂化温度为 350°C。质谱通过,例如使用 0.1 秒的保留时间在 1 秒内,由 100 到 1000 的扫描获得。使用氮气作为喷雾气体。

[0390] 通用部分 C

[0391] HPLC 梯度通过 Agilent Technologies 的 HP 1100 支持,其包括一个带脱气装置的四级 (quaternary) 泵、自动取样器、柱炉 (设置于 40°C) 和二极阵列检测器 (DAD)。从柱流出的液流被分离进入 MS 检测器。MS 检测器与电喷离子化源一起配置。使用氮气作为喷雾气体。源温度维持在 140°C。使用 MassLynx-Openlynx 软件获得数据。

[0392] E.1 LCMS-方法 1

[0393] 除通用方法 A 外,反相 HPLC 用 Phe-nomenex Luna 5 μ C18(2) 柱 (4.6 \times 100mm;加有保护柱) 进行,其流速为 2ml/分。使用两种流动相 (流动相 A:含 0.1% 甲酸的水;流动相 B:含 0.1% 甲酸的乙腈) 在 95% A ~ 95% B 的条件下进行梯度洗脱,3.5 分钟后其流速为 2ml/分并使其保持 2 分钟。典型地,使用的注射体积为 2 μ l ~ 7 μ l (包括)。

[0394] E.2 LCMS-方法 2

[0395] 除通用方法 B 外:反相 HPLC 用 Waters Xterra MS 5 μ C18 柱 (4.6 \times 100mm;加有保护柱) 进行,其流速为 2ml/分。使用两种流动相 (流动相 A:含 7mM 氨的水;流动相 B:含 7mM 氨的乙腈) 在 95% A ~ 95% B 的条件下进行梯度洗脱,3.5 分钟后其流速为 2ml/分并使其保持 2 分钟。典型地,使用的注射体积为 2 μ l ~ 7 μ l (包括)。

[0396] E. 3 LCMS-方法 3

[0397] 除通用方法 C 外：反相 HPLC 用 Advanced Chromatography Technologies 的 ACE-C18 柱 (3.0 μ m, 4.6 \times 30mm) 进行,其流速为 1.5ml/分。梯度洗脱的条件是:6.5 分钟内由 80% A(0.5g/L 乙酸铵溶液)、10% B(乙腈)、10% C(甲醇) ~ 50% B 和 50% C,至 7 分钟时为 100% B,并在 7.5 分钟至 9.0 分钟时使其平衡至初始条件。注射体积为 5 μ l。高分辨质谱 (Time of Flight, TOF) 仅以阳离子化模式通过使用 0.1 秒的保留时间在 0.5 秒内由 100 ~ 750 的扫描获得。阳离子化模式的毛细管针电压为 2.5kV,圆锥体电压为 20V。使用亮氨酸-脑啡肽作为同步质谱校准的标准物质。

[0398] E. 4 LCMS-方法 4

[0399] 除通用方法 C 外：反相 HPLC 用 Advanced Chromatography Technologies 的 ACE-C18 柱 (3.0 μ m, 4.6 \times 30mm) 进行,其流速为 1.5ml/分。梯度洗脱的条件是:6.5 分钟内由 80% A(0.5g/L 乙酸铵溶液)、10% B(乙腈)、10% C(甲醇) ~ 50% B 和 50% C,至 7 分钟时为 100% B,并在 7.5 分钟至 9.0 分钟时使其平衡至初始条件。注射体积为 5 μ l。高分辨质谱 (Time of Flight, TOF) 通过使用 0.3 秒的保留时间在 0.5 秒内由 100 ~ 750 的扫描获得。阳离子化模式的毛细管针电压为 2.5kV,阴离子化模式的该电压为 2.9kV。阳离子化和阴离子化模式的圆锥体电压都为 20V。使用亮氨酸-脑啡肽作为同步质谱校准的标准物质。

[0400] E. 5 LCMS-方法 5

[0401] 除通用方法 C 外：反相 HPLC 用 Advanced Chromatography Technologies 的 ACE-C18 柱 (3.0 μ m, 4.6 \times 30mm) 进行,其流速为 1.5ml/分。梯度洗脱的条件是:6.5 分钟内由 80% A(0.5g/L 乙酸铵溶液)、10% B(乙腈)、10% C(甲醇) ~ 50% B 和 50% C,至 7 分钟时为 100% B,并在 7.5 分钟至 9.0 分钟时使其平衡至初始条件。注射体积为 5 μ l。高分辨质谱 (Time of Flight, TOF) 仅以阳离子化模式通过使用 0.1 秒的保留时间在 0.5 秒内由 100 ~ 750 的扫描获得。阳离子化模式的毛细管针电压为 2.5kV,圆锥体电压为 20V。使用亮氨酸-脑啡肽作为同步质谱校准的标准物质。

[0402] E. 6 LCMS-方法 6

[0403] 除通用方法 C 外：与方法 3 相同,但使用 10ml 注射体积。

[0404] E. 7 LCMS-方法 7

[0405] 除通用方法 C 外：反相 HPLC 用 Agilent 的 XDB-C18 柱 (3.5 μ m, 4.6 \times 30mm) 进行,其流速为 1ml/分。梯度洗脱的条件是:6.0 分钟内由 80% A(0.5g/L 乙酸铵溶液)、10% B(乙腈)、10% C(甲醇) ~ 50% B 和 50% C,保持至 7 分钟,并在 7.6 分钟至 9.0 分钟时使其平衡至初始条件。注射体积为 5 μ l。高分辨质谱 (Time of Flight, TOF) 通过使用 0.3 秒的保留时间在 0.5 秒内由 100 ~ 750 的扫描获得。阳离子化模式的毛细管针电压为 2.5kV,阴离子化模式的该电压为 2.9kV。阳离子化和阴离子化模式的圆锥体电压都为 20V。使用亮氨酸-脑啡肽作为同步质谱校准的标准物质。

[0406] E. 8 LCMS-方法 8

[0407] 除通用方法 C 外：反相 HPLC 用 Advanced Chromatography Technologies 的 ACE-C18 柱 (3.0 μ m, 4.6 \times 30mm) 进行,其流速为 1.5ml/分。梯度洗脱的条件是:6.5 分钟内由 80% A(0.5g/L 乙酸铵溶液)、10% B(乙腈)、10% C(甲醇) ~ 50% B 和 50% C,至 7

分钟时为 100% B,并在 7.5 分钟至 9.0 分钟时使其平衡至初始条件。注射体积为 5 μ l。低分辨质谱 (ZQ 检测器;四极) 通过使用 0.3 秒的保留时间在 1.0 秒内由 100 ~ 750 的扫描获得。毛细管针电压为 3kV。阳离子化模式的圆锥体电压为 20V 和 50V,阴离子化模式的该电压为 20V。

[0408] E. 9 LCMS-方法 9

[0409] 除通用方法 C 外:与方法 8 相同,但使用 10ml 注射体积。

[0410] E. 10 LCMS-方法 10

[0411] 除通用方法 B 外:反相 HPLC 用 Waters Xterra MS 5 μ C18 柱 (4.6 \times 100mm;加有保护柱) 进行,其流速为 2ml/分。使用两种流动相 (流动相 A:含 7mM 氨的水;流动相 B:含 7mM 氨的乙腈) 在 95% A ~ 95% B 的条件下进行梯度洗脱,3.5 分钟后其流速为 2ml/分并使其保持 5.5 分钟。典型地,使用的注射体积为 2 μ l ~ 7 μ l (包括)。

[0412] E. 11 LCMS-方法 11

[0413] 除通用方法 B 外:反相 HPLC 用 Waters Xterra MS 5 μ C18 柱 (4.6 \times 100mm;加有保护柱) 进行,其流速为 2ml/分。使用两种流动相 (流动相 A:含 7mM 氨的水;流动相 B:含 7mM 氨的乙腈) 在 95% A ~ 95% B 的条件下进行梯度洗脱,3.5 分钟后其流速为 2ml/分并使其保持 4 分钟。典型地,使用的注射体积为 2 μ l ~ 7 μ l (包括)。

[0414] E. 12-熔点-方法 12

[0415] 用 DSC823e (Mettler-Toledo) 测定化合物的熔点。熔点以 30 $^{\circ}$ C / 分的温度梯度测定。最高温度为 400 $^{\circ}$ C。

[0416] E. 13 熔点-方法 13

[0417] 在 Mettler FP62F 仪上,以开放的毛细管测定化合物的熔点。熔点以 30 $^{\circ}$ C / 分的温度梯度测定。最高温度为 300 $^{\circ}$ C。由数字显示器读取熔点。

[0418] 表 11:本发明化合物的分析数据

[0419]

化合物号	R _t	(MH) ⁺	LCMS- 方法	物理化学数据
1-01	2.16	406	1	
1-02	3.83	448	2	
1-03	3.44	476	1	
1-04	4.24	506	1	
1-05	3.32	484	1	
1-06	2.1	392	1	
1-07	3.64	434	2	
1-08	3.98	423	3	
1-09	2.15	436	1	
1-10	4.04	450	8	
1-11	3.48	506	1	
1-12	3.41	504	1	
1-13	3.35	436	8	
1-14	3.94	478	8	
1-15	4.44	506	8	
1-16	4.30	417	2	
1-17	3.89	447	8	(E)
1-18	4.56	463	8	(E)
1-19	2.11	394	1	

1-20	2.18	420	2	
1-21	2.15	408	1	
1-22	2.13	408	1	
1-23	2.1	381	1	
1-24	2.33	423	1	
1-25	2.35	463	1	
1-26	3.07	425	2	m. p. :103.6°C (方法 12)
1-27	1.97	452	1	
1-28	2.3	451	1	
1-29	2.25	439	1	
1-30	3.07	423	2	m. p. :105.9°C (方法 12)
1-31	3.42	451	1	
1-32	2.51	485	1	
1-33	2.42	501	1	
1-34	2.25	486	1	
1-35	3.75	421	7	
1-36	2.13	437	1	
1-37	2.90	449	1	
1-38	3.92	435	2	
1-39	2.24	453	1	
1-40	3.20	449	2	
1-41	2.18	478	1	
1-42	2.31	493	1	
1-43	33.38	493	2	
1-44	2.17	437	1	m. p. :138.1°C (方法 12)
1-45	2.53	512	1	
1-46	2.3	435	1	
1-47	2.97	449	1	
1-48	3.77	435	3	
1-49	2.49	461	1	
1-50	3.14	451	9	
1-51	3.14	451	9	
1-52	3.54	465	3	
1-53	3.47	463	3	
1-54	3.47	479	3	
1-55	2.79	464	6	
1-56	3.98	455	3	

[0420] [0432]

化合物号	R _t	(MH) ⁺	LCMS- 方法	物理化学数据
1-57	2.86	409	3	
1-58	3.16	437	6	
1-59	2.21	437	1	
1-60	2.13	441	1	
1-61	3.05	453	2	
1-62	3.31	481	1	
1-63	2.24	496	1	
1-64	2.90	483	1	
1-65	3.59	507	1	
1-66	3.43	515	1	
1-67	3.32	451	3	mp. :198.7°C (方法 12)
1-68	3.10	467	2	
1-69	2.25	483	1	
1-70	4.29	483	3	mp. :234.9°C (方法 13)

1-71	2.26	490	1	
1-72	3.31	495	2	
1-73	2.42	501	1	
1-74	3.12	467	10	
1-75	7.98	465	10	
1-76	2.28	481	1	
1-77	2.35	479	1	
1-78	3.72	509	2	
1-79	2.44	515	1	
1-80	3.23	481	2	
1-81	3.81	439	2	
1-82	2.36	465	1	
1-83	2.31	439	1	
2-01	3.47	434	3	
2-02	3.27	405	3	
2-03	4.07	439	3	m. p. :120.2°C (方法 12)
2-04	3.51	435	8	m. p. :101.1°C (方法 12)
2-05	3.63	449	3	
2-06	3.44	436	3	
2-07	3.02	436	3	
2-08	3.28	450	3	
2-09	3.06	446	6	
2-10	4.02	422	3	
2-11	3.96	452	3	m. p. :79.4°C (方法 12)
2-12	3.44	435	3	
2-13	3.46	465	3	
2-14	3.22	452	3	
2-15	3.43	423	3	
2-16	3.33	453	3	
2-17	2.29	439	1	
2-18	3.55	483	3	
2-19	3.85	513	3	
2-20	4.14	513	8	
2-21	4.26	513	8	
2-22	3.82	469	3	
2-23	3.83	469	3	
2-24	3.88	469	3	
2-25	4.62	486	3	
2-26	4.68	486	3	
2-27	2.31	455	1	
2-28	2.34	485	1	
2-29	3.83	499	3	
2-30	2.42	485	1	
2-31	4.11	499	6	
2-32	4.04	499	6	
2-33	2.36	465	1	
2-34	4.04	503	3	
2-35	3.22	465	6	
2-36	3.21	465	3	
2-37	3.47	495	3	
2-38	3.34	495	3	
2-39	4.43	503	3	

[0421] [0435]

化合物号	R _t	(MH) ⁺	LCMS- 方法	物理化学数据
2-40	2.52	519	1	
2-41	4.47	533	3	
2-42	3.64	499	3	
2-43	4.23	521	3	
2-44	3.29	490	3	
3-01	3.26	468	1	
3-02	2.12	390	1	
3-03	3.28	432	1	
3-04	3.32	460	1	
3-05	4.20	490	1	
3-06	2.07	376	1	
3-07	3.99	476	1	
3-09	4.13	448	8	
3-10	4.32	462	3	
3-11	3.71	420	3	
3-12	3.42	420	8	
3-13	4.09	434	8	
3-14	4.04	448	3	
3-15	4.64	462	8	
3-16	4.71	446	8	
3-17	5.35	460	8	
3-18	5.90	486	8	
3-19	3.41	434	3	
3-20	3.75	476	3	
3-21	4.52	476	3	m. p. : > 300°C (方法 13)
3-22	3.70	431	3	
3-23	4.55	447	3	
3-24	3.15	406	3	
3-25	3.57	420	3	
3-26	4.09	448	8	
3-27	3.78	462	3	
3-29	4.49	450	8	
3-30	4.47	464	3	m. p. : > 300°C (方法 13)
3-31	3.07	407	3	m. p. : 151.6°C (方法 13)
3-32	3.42	421	3	
3-33	4.66	447	3	
3-34	2.08	421	1	
3-35	2.14	435	1	
3-36	4.10	521	1	
3-37	3.35	439	6	
3-38	3.55	423	3	
3-39	4.08	451	3	
3-40	3.74	466	3	
3-41	3.97	421	3	
3-42	4.62	435	3	
3-43	3.75	453	3	
3-44	3.79	486	3	
3-45	3.09	451	2	
3-46	2.17	453	1	
3-47	2.18	453	1	

3-48	4.20	478	3	
3-49	3.25	479	2	
3-50	4.34	467	3	
3-51	2.92	474	1	
3-52	3.69	492	6	
3-53	3.39	492	6	
3-54	3.79	532	6	
3-55	4.12	546	3	
3-56	2.42	485	1	
3-57	2.40	477	1	
3-58	4.22	507	6	
3-59	2.24	451	1	
3-60	2.18	465	1	
3-61	2.26	465	1	
3-62	2.20	479	1	
3-63	2.33	479	1	
3-64	2.91	481	2	
3-65	2.26	464	1	
3-66	3.74	437	3	
3-67	4.26	465	3	
3-68	2.30	449	1	
3-69	4.13	463	3	
3-70	2.29	465	1	
3-71	2.31	493	1	
3-72	2.36	481	1	
3-73	2.31	488	1	
3-74	2.40	499	1	
3-75	9.32	449	11	
3-76	2.24	465	1	
3-77	3.62	410	3	
3-78	4.69	424	3	
3-79	4.32	454	3	
3-80	4.96	468	3	
3-81	4.08	469	3	m. p. :151.2℃ (方法 13)
3-82	4.18	468	3	
3-83	4.37	496	3	m. p. :121.8℃ (方法 13)
3-84	3.48	420	6	
3-85	3.58	445	3	
3-86	3.59	442	3	
3-87	5.59	426	8	
3-88	3.57	449	6	
3-90	2.60	421	3	
3-91	2.93	422	4	
3-92	4.80	445	3	
4-01	4.35	475	3	
4-02	3.95	491	3	
4-03	4.33	493	3	
4-04	4.16	475	3	
4-05	4.36	529	3	
4-06	3.86	491	3	
4-07	3.68	491	3	
4-08	4.67	529	3	

5-01	3.68	447	3	
5-02	3.49	447	6	
5-03	3.68	477	5	
5-04	3.21	465	6	
5-05	4.89	483	3	
5-06	3.33	436	2	
5-07	3.32	436	2	
5-08	2.03	452	1	
5-09	2.01	466	1	
5-10	4.29	474	3	
5-11	1.62	453	1	
6-01	4.73	424	3	
6-02	4.19	437	3	
6-03	4.15	437	3	
6-04	4.14	437	3	m. p. :113.2°C (方法 13)
6-05	4.77	451	3	
6-06	4.79	451	3	
6-07	4.75	451	3	m. p. :126.5°C (方法 13)
6-08	4.93	479	3	m. p. :105.5°C (方法 13)
6-09	5.22	519	3	
6-10	4.94	424	8	
6-11	4.62	438	3	
6-12	4.54	448	8	
6-13	5.05	464	3	
6-14	3.88	424	3	
6-15	4.16	438	3	
6-16	4.43	466	8	
6-17	4.74	466	8	
6-18	5.16	465	3	m. p. :> 300°C (方法 13)
7-01	3.35	451	3	
7-02	5.46	551	3	
7-03	2.86	467	1	
8-01	3.74	429	3	
8-02	3.54	445	3	
8-03	4.02	473	3	
8-04	3.92	489	3	
8-05	4.75	442	3	
8-06	3.26	471	2	
8-07	3.17	487	2	
8-08	9.22	421	10	
8-09	3.24	472	2	
9-01	3.22	403	3	m. p. :177°C (方法 13)
9-02	4.30	419	3	