

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99808997.4

C07D413/14
 C07D417/14 C07D401/14
 A61K 31/44 C07D413/04
 C07D417/04 C07D235/24
 C07D401/04 C07D471/04
 //(C07D471/04 235:
 00 235: 00 221: 00)
 [11] 公开号 CN 1310718A

[43] 公开日 2001 年 8 月 29 日

[22] 申请日 1999.6.28 [21] 申请号 99808997.4

[30] 优先权

[32] 1998.7.21 [33] GB [31] 9815880.1

[86] 国际申请 PCT/IB99/01211 1999.6.28

[87] 国际公布 WO00/05232 英 2000.2.3

[85] 进入国家阶段日期 2001.1.21

[71] 申请人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

[72] 发明人 M·I·科普 M·J·帕尔梅

M·A·桑纳

M·J·威恩斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 张元忠 谭明胜

权利要求书 14 页 说明书 86 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用作旋转异构酶抑制剂的杂环化合物

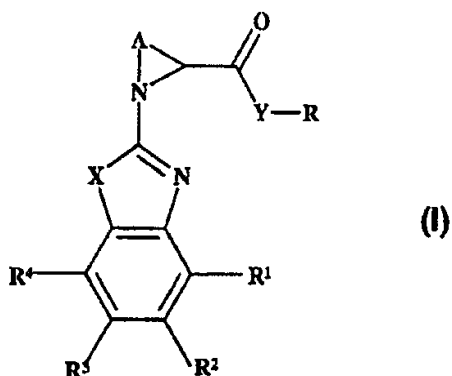
[57] 摘要

式(I)化合物,其中A是任意选择性地被C₁-C₆烷基取代的直链C₃-C₅亚烷基;X是O、S、NH或N(C₁-C₆烷基);Y是O、S、NH或N(C₁-C₆烷基);R是通过碳连接的4至6元非芳香性的含有1个氮杂原子的杂环基团,所述基团任意选择性地被1、2或3个彼此独立地选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆链烯基、C₃-C₇环烷基、芳基、het、-CO₂(C₁-C₆烷基)、-CO(het)、-CONR⁵R⁶和-CO(芳基)的取代基所取代,所述烷基和链烯基任意选择性地被1或2个彼此独立地选自C₃-C₇环烷基、芳基、het、-O(芳基)、-O(C₁-C₂亚烷基)芳基、-CO(het)、-CONR⁵R⁶和-CO(芳基)的取代基所取代;该化合物是旋转异构酶、特别是FKBP-12和FKBP-52的抑制剂。因此,该化合物可调节神经元的再生和分枝,可用于治疗由于神经变性疾病引起的神经病学疾病或其它涉及神经损伤的疾病。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物或其可药用盐:



5 其中

A 是任意选择性地被 C_1-C_6 烷基取代的直链 C_3-C_5 亚烷基;

X 是 O、S、NH 或 $N(C_1-C_6$ 烷基);

Y 是 O、S、NH 或 $N(C_1-C_6$ 烷基);

10 R 是通过碳连接的 4 至 6 元非芳香性的含有 1 个氮杂原子的杂环基团, 所述基团任意选择性地被 1、2 或 3 个彼此独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_3-C_7 环烷基、芳基、het、 $-CO_2(C_1-C_6$ 烷基)、 $-CO(het)$ 、 $-CONR^5R^6$ 和 $-CO(芳基)$ 的取代基所取代, 所述烷基和链烯基任意选择性地被 1 或 2 个彼此独立地选自 C_3-C_7 环烷基、芳基、het、 $-O(芳基)$ 、 $-O(C_1-C_2$ 亚烷基)芳基、 $-CO(het)$ 、 $-CONR^5R^6$ 和 $-CO(芳基)$ 的取代基所取代;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 彼此独立地选自 H、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_7 环烷基、卤素 (C_1-C_6) 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-CONR^5R^6$ 、 C_3-C_7 环烷氧基、 C_3-C_7 环烷基- (C_2-C_4) 亚烷基、 C_3-C_7 环烷基 (C_2-C_4) 烷氧基和 $-CO_2(C_1-C_6$ 烷基);

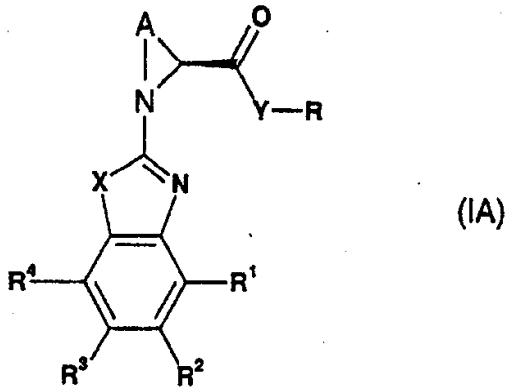
20 R^5 和 R^6 彼此独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基, 或者当它们合在一起时, 表示直链的 C_3-C_5 亚烷基;

“芳基”是指任意选择性地被 1、2 或 3 个彼此独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 $-CONR^5R^6$ 、卤素 (C_1-C_6 烷基) 和 $-NR^5R^6$ 的取代基取代的苯基;

25 “het”是指含有 1 至 3 个彼此独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环或 8、9 或 10 元二环的杂环基团, 所述基团任意选择性

地被 1、2 或 3 个彼此独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、卤素 (C_1-C_6 烷基)、苯基和 $-NR^5R^6$ 的取代基所取代。

2. 权利要求 1 所述的化合物，其具有式 (IA) 的立体化学结构：



5

其中 R、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、A、X 和 Y 如权利要求 1 中的式 (I) 化合物所定义。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 A 是 1,4-亚丁基。

4. 权利要求 1 至 3 中任意一项所述的化合物，其中 X 是 O、S
10 或 NH。

5. 权利要求 4 的化合物，其中 X 是 O 或 NH。

6. 权利要求 1 至 5 中任意一项所述的化合物，其中 Y 是 O 或 NH。

7. 权利要求 6 的化合物，其中 Y 是 NH。

8. 权利要求 1 至 7 中任意一项所述的化合物，其中 R 是氮杂环
15 丁烷基、吡咯烷基或哌啶基，它们均选择性地被 1、2 或 3 个彼此独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 链烯基、 C_3-C_7 环烷基、芳基、het、 $-CO_2$ (C_1-C_6 烷基)、 $-CO$ (het)、 $-CONR^5R^6$ 和 $-CO$ (芳基) 的取代基所取代，所述烷基和链烯基任意选择性地被 1 或 2 个彼此独立地选自 C_3-C_7 环烷基、芳基、het、 $-O$ (芳基)、 $-O$ (C_1-C_2 亚烷基) 芳基、 $-CO$ (het)、 $-CONR^5R^6$
20 和 $-CO$ (芳基) 的取代基所取代。

9. 权利要求 1 至 8 中任意一项所述的化合物，其中 R 是氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基，它们均任意选择性地被 1、2 或 3 个彼此独立地选自 C_1-C_6 烷基、het、 $-CO_2$ (C_1-C_6 烷基) 和 $-CO$ (het) 的取代基所取代，所述烷基任意选择性地被 1 或 2 个彼此独立地选自 C_3-C_7 环烷基、芳

基、het、-O(芳基)、-O(C₁-C₂ 亚烷基)芳基和-CONR⁵R⁶ 的取代基所取代。

10. 权利要求 1 至 9 中任意一项所述的化合物，其中 R 是氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基，它们均任意选择性地被 1、2 或 3 个彼此独立地选自乙基、2-吡啶基、叔丁氧羰基、喹啉-2-基羧基、2-苯基喹啉-4-基羧基、4-甲氧基喹啉-2-基羧基、6-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基羧基、2-哌啶子基喹啉-4-基羧基、2-氯喹啉-4-基羧基、1H-苯并吡啶-6-基羧基、环丙基甲基、苯基甲基、二苯基甲基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-(2-吡啶基)乙基、2-(2-甲基咪唑-1-基)乙基、(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基、(2-氯喹啉-3-基)甲基、喹啉-4-基甲基、喹啉-2-基甲基、喹啉-3-基甲基、1-(喹啉-4-基)乙基、(2-氯吡啶-4-基)甲基、苯氧基甲基、苄氧基甲基、氨基羧基甲基、2-(氨基羧基)乙基和 3-(氨基羧基)苯基甲基的取代基所取代。

11. 权利要求 1 至 10 中任意一项所述的化合物，其中 R 是任意选择性地被 3-氮杂环丁烷基、3-吡咯烷基、3-哌啶基或 4-哌啶基。

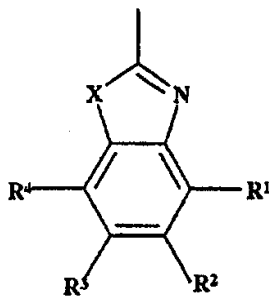
12. 权利要求 1 至 11 中任意一项所述的化合物，其中的芳基是任意选择性地被 CONR⁵R⁶ 取代的苯基。

13. 权利要求 1 至 12 中任意一项所述的化合物，其中的“het”基团是吡啶基、咪唑基、三唑基、喹啉基或苯并吡啶基，它们均任意选择性地被 1、2 或 3 个彼此独立地选自甲基、甲氧基、氟、氯、苯基和哌啶子基的取代基所取代。

14. 权利要求 1 至 13 中任意一项所述的化合物，其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 彼此独立地选自 H、卤素(C₁-C₆)烷基和卤素。

15. 权利要求 1 至 14 中任意一项所述的化合物，其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 彼此独立地选自 H、氟、氯、溴和三氟甲基。

16. 权利要求 1 至 15 中任意一项所述的化合物，其中，权利要求 1 的式(I)化合物中的下式基团



是 1,3-苯并噁唑-2-基、1,3-苯并噻唑-2-基、1H-苯并咪唑-2-基、6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基或 6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基。

17. 权利要求 1 至 16 中任意一项所述的化合物，其中，A 是 1,4-
 5 亚丁基；X 是 O 或 NH；Y 是 NH；R 是 3-氮杂环丁烷基、3-吡咯烷基、
 3-哌啶基或 4-哌啶基，它们均任意选择性地被 1、2 或 3 个彼此独立
 地选自乙基、2-吡啶基、叔丁氧羰基、喹啉-2-基羰基、2-苯基喹啉-
 4-基羰基、4-甲氧基喹啉-2-基羰基、6-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基羰
 基、2-哌啶子基喹啉-4-基羰基、2-氯喹啉-4-基羰基、1H-苯并吡唑-
 10 6-基羰基、环丙基甲基、苯基甲基、二苯基甲基、2-吡啶基甲基、3-
 吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-(2-吡啶基)乙基、2-(2-甲基咪唑-1-
 基)乙基、(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基、(2-氯喹啉-3-基)甲基、喹啉
 -4-基甲基、喹啉-2-基甲基、喹啉-3-基甲基、1-(喹啉-4-基)乙基、
 (2-氯吡啶-4-基)甲基、苯氧基甲基、苄氧基甲基、氨基羰基甲基、2-(氨
 15 基羰基)乙基和 3-(氨基羰基)苯基甲基的取代基所取代。

18. 前述权利要求中任意一项所述的化合物，其选自：

(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]-2-哌啶
 甲酰胺；

20 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-1-(2-吡啶基甲基)吡咯烷-3-
 基]-2-哌啶甲酰胺；

(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-1-(3-吡啶基甲基)吡咯烷-3-
 基]-2-哌啶甲酰胺；

(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-1-(4-吡啶基甲基)吡咯烷-3-
 基]-2-哌啶甲酰胺；

25 (2S)-N²-{(3S)-1-[3-(氨基羰基)苯基甲基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯
 并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺；

(2S)-N²-{(3S)-1-[(2-氯喹啉-3-基)甲基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯

并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

(2S)-N²-{(3S)-1-[(喹啉-3-基)甲基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

5 (2S)-N²-{(3S)-1-[(喹啉-4-基)甲基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

(2S)-N²-{(3S)-1-[(喹啉-2-基)甲基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

(2S)-N²-{(3S)-1-[1-(喹啉-4-基)乙基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

10 (2S)-N²-{(3S)-1-[(喹啉-2-基)羰基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

(2S)-N²-{(3S)-1-[2-苯基喹啉-4-基)羰基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

15 (2S)-N²-{(3S)-1-[4-甲氧基喹啉-2-基)羰基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

(2S)-N²-{(3S)-1-[6-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

(2S)-N²-{(3S)-1-[2-哌啶子基喹啉-4-基)羰基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

20 (2S)-N²-{(3S)-1-[2-氯喹啉-4-基)羰基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

(2S)-N²-{(3S)-1-[1H-苯并吡唑-6-基)羰基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

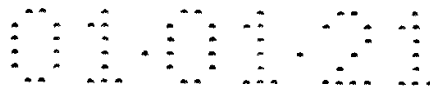
25 (2S)-N²-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]-1-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-(1-苄基-3-哌啶基)-2-哌啶甲酰胺;

(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-(3R,5S)-5-[(苄氧基)甲基]吡咯烷-3-基)-2-哌啶甲酰胺盐酸盐; 和

30 1-(1H-1,3-苯并咪唑-2-基)-N²-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺。

19. 含有权利要求 1 至 18 中任意一项所述的化合物或其可药用盐或溶剂化物以及可药用赋形剂、稀释剂或载体的药物组合物。



20. 权利要求 1 至 18 中任意一项所述的化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物用作药物。

21. 权利要求 1 至 18 中任意一项所述的化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物在生产用于治疗神经元变性的药物中的用途。

5 22. 权利要求 1 至 18 中任意一项所述的化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物在生产用于促进神经元再生和分枝的药物中的用途。

10 23. 权利要求 1 至 18 中任意一项所述的化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物在生产用于治疗神经病学疾病或障碍如神经变性疾病的药物中的用途。

15 24. 权利要求 23 所述的用途，其中的神经病学疾病或障碍选自老年性痴呆(早老性痴呆)和其它痴呆症、肌萎缩性侧索硬化和其它形式的运动神经元疾病、帕金森氏症、杭廷顿氏舞蹈病、与中风有关的神经病学缺陷、影响中枢或外周神经系统的各种形式的变性疾病(例如
20 小脑-脑干萎缩、进行性共济失调综合征)、各种形式的肌营养不良、进行性肌萎缩、进行性延髓肌萎缩、对中枢或外周神经系统(例如脊髓)的物理或创伤性损伤、突出、破裂或脱出的椎间盘综合征、颈椎关节强硬、神经丛疾病、胸腔出口综合征、各种形式的外周神经病(糖尿病性的和非糖尿病性的)、三叉神经痛、舌咽神经痛、面神经麻痹、导致
20 中枢或外周神经系统损伤的各种形式的自身免疫相关性疾病(例如多发性硬化、重症肌无力、格-巴二氏综合征)、神经系统的 AIDS 相关性疾病、氨苯砜抽搐、眼神经的眼球和眼球后病变(例如视网膜病和眼球后神经炎)、听力障碍例如耳鸣和朊病毒疾病。

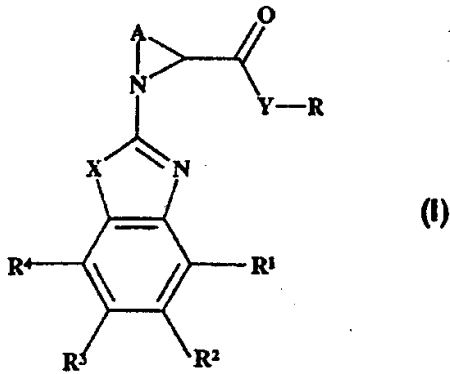
25 25. 权利要求 23 所述的用途，其中的神经病学疾病或障碍是老年性痴呆(早老性痴呆)或其它的痴呆症、肌萎缩性侧索硬化和其它形式的运动神经元疾病、帕金森氏症、杭廷顿氏舞蹈病、与中风有关的神经病学缺陷、对中枢或外周神经系统(例如脊髓)的物理或创伤性损伤、外周神经病(糖尿病性的或非糖尿病性的)、多发性硬化或听力障碍例如耳鸣。

30 26. 治疗人类患者神经元变性的方法，该方法包括，将所述患者用有效量的权利要求 1 至 18 中任意一项所述的化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物进行治疗。

27. 促进人类患者神经元再生和分枝的方法，该方法包括，将所述患者用有效量的权利要求 1 至 18 中任意一项所述的化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物进行治疗。

28. 治疗人类患者神经病学疾病或障碍如神经变性疾病的方法，该方法包括，将所述患者用有效量的权利要求 1 至 18 中任意一项所述的化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物进行治疗。

29. 权利要求 1 至 18 中任意一项所述的式 (I) 化合物的制备方法：



10

其中

X 是 O、S、NH 或 N(C₁-C₆ 烷基)；

A 是任意选择性地被 C₁-C₆ 烷基取代的直链 C₃-C₅ 亚烷基；

Y 是 O、S、NH 或 N(C₁-C₆ 烷基)；

15

R 是通过碳连接的 4 至 6 元非芳香性的含有 1 个氮杂原子的杂环基团，所述基团任意选择性地被 1、2 或 3 个彼此独立地选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₃-C₇ 环烷基、芳基、het、-CO₂(C₁-C₆ 烷基)、-CO(het)、-CONR⁵R⁶ 和 -CO(芳基) 的取代基所取代，所述烷基和链烯基任意选择性地被 1 或 2 个彼此独立地选自 C₃-C₇ 环烷基、芳基、het、-O(芳基)、-O(C₁-C₂ 亚烷基) 芳基、-CO(het)、-CONR⁵R⁶ 和 -CO(芳基) 的取代基所取代；

20

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 彼此独立地选自 H、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₇ 环烷基、卤素(C₁-C₆) 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、-CONR⁵R⁶、C₃-C₇ 环烷氧基、C₃-C₇ 环烷基-(C₂-C₄) 亚烷基、C₃-C₇ 环烷基(C₂-C₄) 烷氧基和 -CO₂(C₁-C₆ 烷基)；

25

R⁵ 和 R⁶ 彼此独立地选自 H 和 C₁-C₆ 烷基，或者当它们合在一起时，

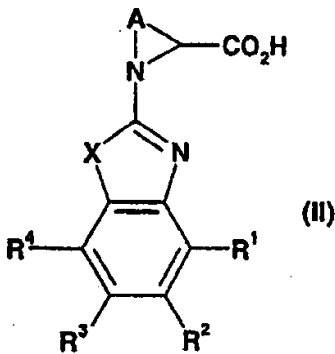
表示直链的 C₃-C₅ 亚烷基；

“芳基”是指任意选择性地被 1、2 或 3 个彼此独立地选自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、-CONR⁵R⁶、卤素 (C₁-C₆ 烷基) 和 -NR⁵R⁶ 的取代基取代的苯基；和

- 5 “het”是指含有 1 至 3 个彼此独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环或 8、9 或 10 元二环的杂环基团，所述基团任意选择性地被 1、2 或 3 个彼此独立地选自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、卤素 (C₁-C₆ 烷基)、苯基和 -NR⁵R⁶ 的取代基所取代，

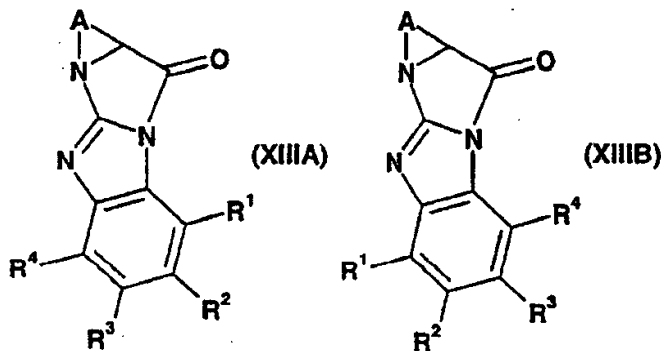
该方法包括：

- 10 (a) 将通式 (II) 的化合物进行脱水偶联：



其中 X 是 O 或 S，R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如该权利要求中前面所定义；或者

- 15 (b) 将通式 (XIIIA) 或 (XIIIB) 的化合物



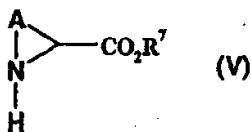
其中 X 是 NH 或 N(C₁-C₆ 烷基)，R¹、R²、R³、R⁴ 和 A 如该权利要求中前面所定义，与式 (III) 的化合物进行加成反应：



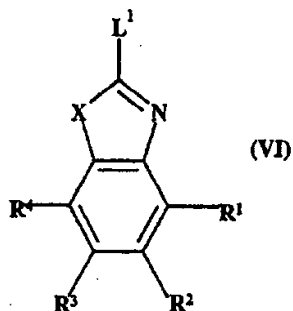
其中 R 和 Y 如该权利要求中前面所定义,

其中, 式(I)的化合物可任意选择性地形成所需化合物的可药用或可兽药用的盐或其可药用或可兽药用的溶剂化物。

- 5 30. 权利要求 29 所述的式(I)化合物的制备方法, 该方法包括, 将式(V)化合物:

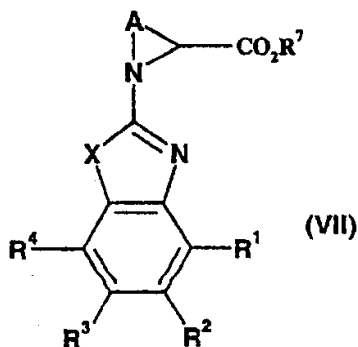


- 10 其中 A 如权利要求 29 中的式(I)化合物所定义, R⁷ 是 C₁-C₄ 烷基或苄基, 与通式(VI)的化合物:

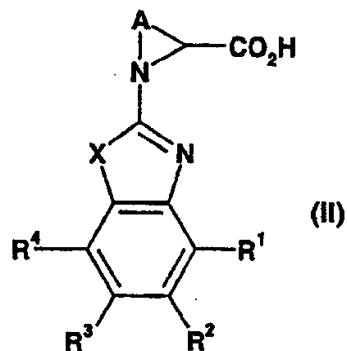


其中 X 是 O 或 S, R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如权利要求 29 中的式(I)化合物所定义, L' 是适宜的离去基, 进行 N-取代反应以形成式(VII)的化合物:

15



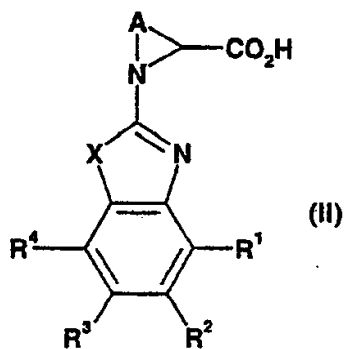
其中 A、X、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如权利要求 29 中的式 (I) 化合物所定义，
 然后可将其通过碱水解转变成式 (II) 的化合物：



5

其中 X、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如该权利要求中前面所定义，然后可将所述
 式 (II) 的化合物通过权利要求 29 的方法转变成式 (I) 的化合物。

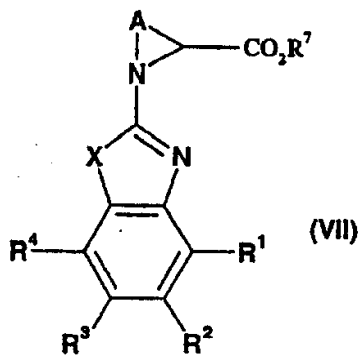
31. 通式 (II) 的化合物：



10

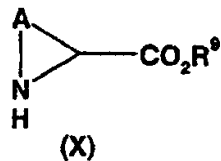
其中 X 是 O 或 S，R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如权利要求 29 中所定义。

32. 通式 (VII) 的化合物：



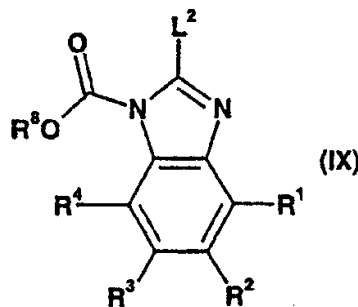
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 A 如权利要求 29 中的式 (I) 化合物所定义, X 是 O 或 S, 其中的 R^7 是 C_1-C_4 烷基或苄基。

33. 权利要求 1 至 18 中任意一项所述的通式 (I) 化合物的制备方法, 该方法包括, 将通式 (X) 的化合物:



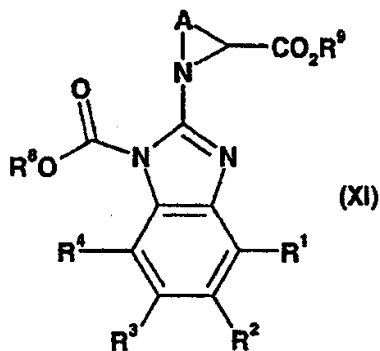
其中 A 如权利要求 29 中的式 (I) 化合物所定义, R^9 是 C_1-C_4 烷基或苄基, 与通式 (IX) 的化合物:

10



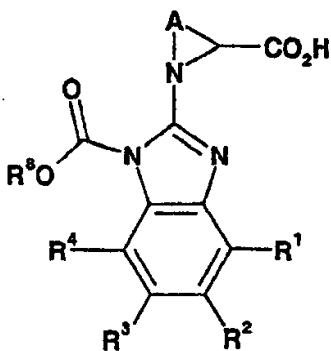
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如权利要求 29 中的式 (I) 化合物所定义, R^8 是 C_1-C_4 烷基或苄基, L^2 是适宜的离去基, 进行 N-取代反应以形成式 (XI) 的化合物:

15

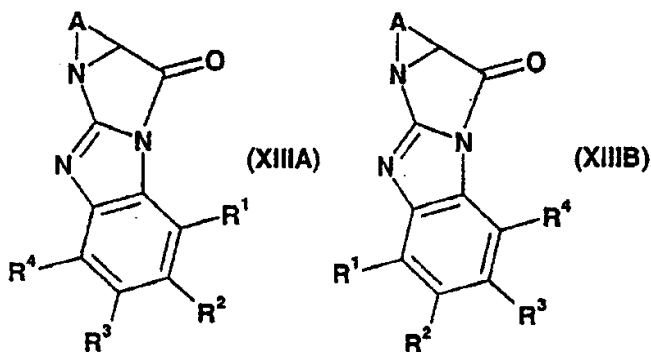


其中 A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁸ 和 R⁹ 如该权利要求中前面所定义，然后通过酯裂解将其转变成式 (XII) 的化合物：

5



其中 A、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁸ 如该权利要求中前面所定义，然后将其通过环化反应转变成式 (XIIIA) 或 (XIIIB) 的化合物：

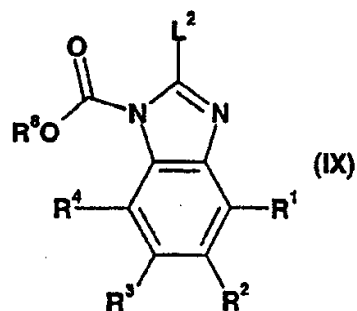


10

其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 A 如该权利要求中前面所定义，所述式 (XIIIA) 或 (XIIIB) 的化合物可以通过权利要求 29 中所述的方法转变成式 (I)

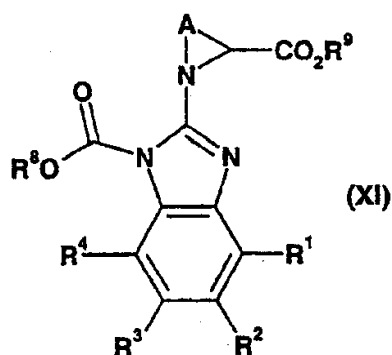
化合物。

34. 通式 (IX) 的化合物:



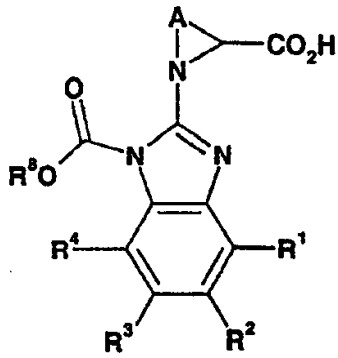
5 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如权利要求 29 中的式 (I) 化合物所定义, R^8 是 C_1-C_4 烷基或苄基, L^2 是适宜的离去基。

35. 式 (XI) 的化合物:



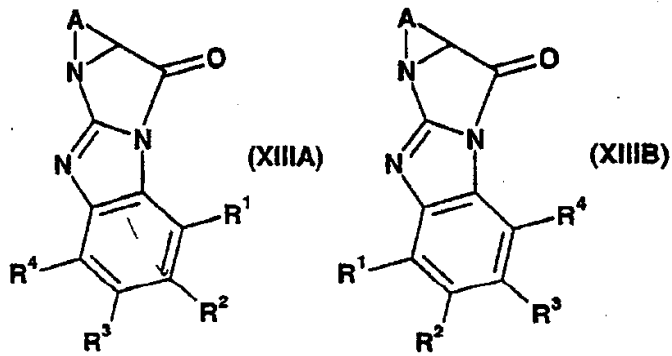
10 其中 A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 和 R^9 如权利要求 33 所定义。

36. 式 (XII) 的化合物:



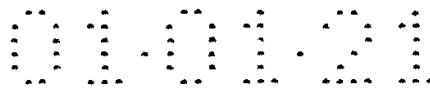
其中 A、R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁸ 如权利要求 33 所定义。

37. 式 (XIIIA) 或 (XIIIB) 化合物：



5

其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 A 如权利要求 33 所定义。



说明书

用作旋转异构酶抑制剂的杂环化合物

5 本发明涉及 1-杂芳基-吡咯烷、-哌啶和-高哌啶衍生物及其制备方法、其制备中所用的中间体、含有该衍生物的组合物以及所述衍生物

10 物的用途。
据报道，免疫抑制剂 FK-506 可以在体外促进神经细胞系和培养模型中的轴突分枝(参见 Lyons 等,《美国国家科学院院报》(Pro. Natl. Acad. Sci.), 1994, 91, 3191-95 和 Snyder 等,《天然药物》(Nature Medicine), 1995, 1, 32-37)。WO-A-96/40140、WO-A-96/40633 和 WO-A-97/16190 公开了具有神经营养活性但对蛋白磷酸酶钙调磷酸酶缺乏抑制作用从而没有免疫抑制作用的化合物。US-A-5,721,256 公开了磺胺类化合物, WO-A-98/13343 和 WO-A-98/13355 公开了杂环类化合物, 这些化合物均具有神经营养活性而不显示任何明显的免疫抑制
15 活性。WO-A-92/21313 公开了具有免疫抑制活性的磺胺类化合物。

WO-A-96/40140 和 WO-A-96/40633 中提出, 这些化合物的神经营养作用至少部分是由与 FK-506 结合蛋白例如 FKBP-12 或 FKBP-52 的高亲和性相互作用所介导的。但是, 由这种与 FKBP-型亲免疫素的相互作用引起神经营养作用的机制目前还不清楚。对可以通过该神经营养/
20 非免疫抑制剂类型的化合物实现的神经营养活性的范围进行了研究, 结果发现, 可以在大鼠中在面部神经压碎和坐骨神经压碎后促进轴突的再生。还观察到了可以通过文中所公开的化合物在小鼠中促进用毒素 MPTP 损伤的多巴胺神经元功能的恢复。此外, 还报道了在用 6-羟基多巴胺损伤多巴胺能神经元后, 可以用文中所公开的化合物促进大
25 鼠纹状体神经分布的恢复。(参见 Hamilton & Steiner,《当代药物设计》(Current Pharmaceutical Design), 1997, 3, 405-428)。

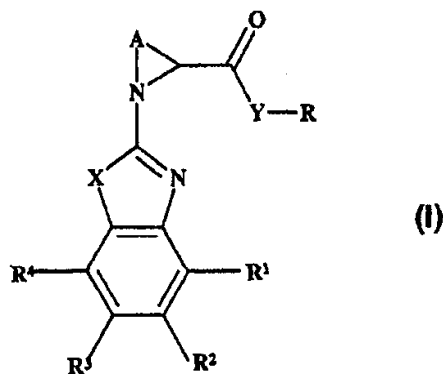
现已发现, 本发明的化合物是对 FKBP-型亲免疫素具有亲和性的神经营养剂。具体地讲, 它们是酶活性、尤其是 FKBP-型亲免疫素、特别是亲免疫素 FKBP-12 的顺-反脯氨酰异构酶(旋转异构酶)活性的强效抑
30 制剂。本发明的化合物对蛋白磷酸酶钙调磷酸酶没有明显的抑制作用, 因此没有免疫抑制活性。

因此, 本发明的化合物减轻神经元变性并促进神经元的再生和分

5 枝，因此可用于治疗由于神经变性疾病引起的神经病学疾病或其它涉及神经损伤的疾病。可以治疗的神经病学疾病包括老年性痴呆(老年性痴呆)和其它痴呆症、肌萎缩性侧索硬化和其它形式的运动神经元疾病、帕金森氏症、杭廷顿氏舞蹈病、与中风有关的神经病学缺陷、影响中枢或外周神经系统的各种形式的变性疾病(例如小脑-脑干萎缩、进行性共济失调综合征)、各种形式的肌营养不良、进行性肌萎缩、进行性延髓肌萎缩、对中枢或外周神经系统(例如脊髓)的物理或创伤性损伤、突出、破裂或脱出的椎间盘综合征、颈椎关节僵硬、神经丛疾病、胸腔出口综合征、各种形式的外周神经病(糖尿病性的和非糖尿病性的)、三叉神经痛、舌咽神经痛、面神经麻痹、导致中枢或外周神经系统损伤的各种形式的自身免疫相关性疾病(例如多发性硬化、重症肌无力、格-巴二氏综合征)、神经系统的 AIDS 相关性疾病、氨苯砜抽搐(dapsone ticks)、眼神经的眼球和眼球后病变(例如视网膜病和眼球后神经炎)、听力障碍例如耳鸣和朊病毒疾病。

10 15 优选本发明的化合物可用于治疗老年性痴呆(老年性痴呆)或其它的痴呆症、肌萎缩性侧索硬化和其它形式的运动神经元疾病、帕金森氏症、杭廷顿氏舞蹈病、与中风有关的神经病学缺陷、对中枢或外周神经系统(例如脊髓)的物理或创伤性损伤、外周神经病(糖尿病性的或非糖尿病性的)、多发性硬化或听力障碍例如耳鸣。

20 本发明提供下式的化合物或其可药用盐:



其中

25 A 是任意选择性地被 C₁-C₆ 烷基取代的直链 C₃-C₅ 亚烷基;
X 是 O、S、NH 或 N(C₁-C₆ 烷基);

Y 是 O、S、NH 或 N(C₁-C₆ 烷基)；

R 是通过碳连接的 4 至 6 元非芳香性的含有 1 个氮杂原子的杂环基团，所述基团任意选择性地被 1、2 或 3 个彼此独立地选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₃-C₇ 环烷基、芳基、het、-CO₂(C₁-C₆ 烷基)、-CO(het)、
5 -CONR⁵R⁶ 和 -CO(芳基) 的取代基所取代，所述烷基和链烯基任意选择性地被 1 或 2 个彼此独立地选自 C₃-C₇ 环烷基、芳基、het、-O(芳基)、-O(C₁-C₂ 亚烷基) 芳基、-CO(het)、-CONR⁵R⁶ 和 -CO(芳基) 的取代基所取代；

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 彼此独立地选自 H、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₇ 环烷基、
10 卤素(C₁-C₆) 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、-CONR⁵R⁶、C₃-C₇ 环烷氧基、C₃-C₇ 环烷基-(C₂-C₄) 亚烷基、C₃-C₇ 环烷基(C₂-C₄) 烷氧基和 -CO₂(C₁-C₆ 烷基)；

R⁵ 和 R⁶ 彼此独立地选自 H 和 C₁-C₆ 烷基，或者当它们合在一起时，表示直链的 C₃-C₅ 亚烷基；

“芳基”是指任意选择性地被 1、2 或 3 个彼此独立地选自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、-CONR⁵R⁶、卤素(C₁-C₆ 烷基) 和 -NR⁵R⁶ 的取代基取代的苯基；
15

“het”是指含有 1 至 3 个彼此独立地选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 或 6 元单环或 8、9 或 10 元二环的杂环基团，所述基团任意选择性地被 1、2 或 3 个彼此独立地选自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、卤素(C₁-C₆ 烷基)、苯基和 -NR⁵R⁶ 的取代基所取代。
20

在上述定义中，“卤素”是指氟、氯、溴或碘；含有必要碳原子数的烷基、烷氧基、链烯基和亚烷基除非指明可以是直链或支链的。

式(I)化合物的可药用盐包括其酸加成盐和碱盐。

适宜的酸加成盐是由形成无毒盐的酸形成，所述无毒盐的例子是
25 盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、蔗糖盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(pamoate)。

适宜的碱盐是由形成无毒盐的碱形成，所述无毒盐的例子是钠盐、
30 钾盐、铝盐、钙盐、镁盐、锌盐和二乙醇胺盐。

适宜的盐可以参见 Berge 等，《药理学杂志》(J. Pharm. Sci.), 1977, 66, 1-19.

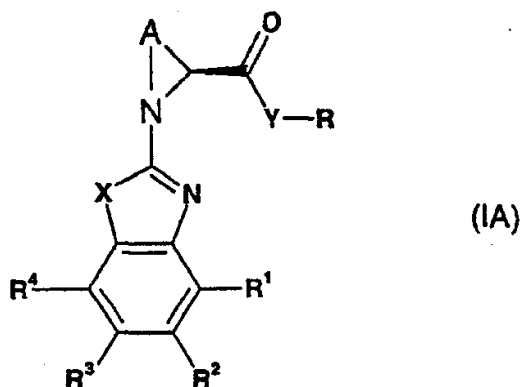
式(I)化合物的可药用溶剂化物包括其水合物。

本发明还包括式(I)化合物的多晶型物及其放射标记的衍生物。

式(I)化合物含有一个或多个不对称碳原子，因此以两种或多种立体异构体形式存在。当式(I)化合物含有链烯基或亚链烯基 (alkenylene) 基团时，还可以出现顺式(E)和反式(Z)异构。本发明包括式(I)化合物的各种立体异构体及其(如果有的话)各种互变异构体形式以及它们的混合物。

非对映体或顺式和反式异构体的分离可以通过常规方法来完成，例如，通过将式(I)化合物或其适宜的盐或衍生物的立体异构体混合物进行分级结晶、色谱分离或 HPLC 分离。如果合适，式(I)化合物的单个对映体还可以从相应的光学纯的中间体制备或通过拆分、例如将相应的外消旋体用适宜的手性载体进行 HPLC 分离或将由相应的外消旋体与适宜的光学活性的酸或碱反应形成的非对映体盐进行分级结晶制得。

15 特别优选下式的化合物：



其中 R、R¹、R²、R³、R⁴、A、X 和 Y 分别如以上式(I)化合物中所定义。

在以上式(I)和(IA)化合物的定义中，优选如下定义：

20 优选 A 是 1,4-亚丁基。

优选 X 是 O、S 或 NH。

优选 X 是 O 或 NH。

优选 Y 是 O 或 NH。

优选 Y 是 NH。

25 优选 R 是氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基，它们均任意选择性

地按照以上式(I)化合物中R的定义被取代。

优选R是3-氮杂环丁烷基、3-吡咯烷基、3-哌啶基或4-哌啶基，它们均任意选择性地按照以上式(I)化合物中R的定义被取代。

5 优选R是氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基，它们均任意选择性地被1、2或3个彼此独立地选自C₁-C₆烷基、het、-CO₂(C₁-C₆烷基)和-CO(het)的取代基所取代，所述烷基任意选择性地被1或2个彼此独立地选自C₃-C₇环烷基、芳基、het、-O(芳基)、-O(C₁-C₂亚烷基)芳基和-CONR⁵R⁶的取代基所取代。

10 优选R是3-氮杂环丁烷基、3-吡咯烷基、3-哌啶基或4-哌啶基，它们均任意选择性地被1、2或3个彼此独立地选自C₁-C₆烷基、het、-CO₂(C₁-C₆烷基)和-CO(het)的取代基所取代，所述烷基任意选择性地被1或2个彼此独立地选自C₃-C₇环烷基、芳基、het、-O(芳基)、-O(C₁-C₂亚烷基)芳基和-CONR⁵R⁶的取代基所取代。

15 优选R是氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基，它们均任意选择性地被1、2或3个彼此独立地选自乙基、2-吡啶基、叔丁氧羰基、喹啉-2-基羰基、2-苯基喹啉-4-基羰基、4-甲氧基喹啉-2-基羰基、6-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基羰基、2-哌啶子基喹啉-4-基羰基、2-氯喹啉-4-基羰基、1H-苯并吡啶-6-基羰基、环丙基甲基、苯基甲基、二苯基甲基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-(2-吡啶基)乙基、2-(2-甲基咪唑-1-基)乙基、(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基、(2-氯喹啉-3-基)甲基、喹啉-4-基甲基、喹啉-2-基甲基、喹啉-3-基甲基、1-(喹啉-4-基)乙基、(2-氯吡啶-4-基)甲基、苯氧基甲基、苄氧基甲基、氨基羰基甲基、2-(氨基羰基)乙基和3-(氨基羰基)苯基甲基的取代基所取代。

25 优选R是3-氮杂环丁烷基、3-吡咯烷基、3-哌啶基或4-哌啶基，它们均任意选择性地被1、2或3个彼此独立地选自乙基、2-吡啶基、叔丁氧羰基、喹啉-2-基羰基、2-苯基喹啉-4-基羰基、4-甲氧基喹啉-2-基羰基、6-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基羰基、2-哌啶子基喹啉-4-基羰基、2-氯喹啉-4-基羰基、1H-苯并吡啶-6-基羰基、环丙基甲基、苯基甲基、二苯基甲基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-(2-吡啶基)乙基、2-(2-甲基咪唑-1-基)乙基、(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基、(2-氯喹啉-3-基)甲基、喹啉-4-基甲基、喹啉-2-基

甲基、喹啉-3-基甲基、1-(喹啉-4-基)乙基、(2-氟吡啶-4-基)甲基、苯氧基甲基、苄氧基甲基、氨基羰基甲基、2-(氨基羰基)乙基和3-(氨基羰基)苯基甲基的取代基所取代。

- 5 优选 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 彼此独立地选自 H、卤素 (C_1-C_6) 烷基和卤素。
 优选 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 彼此独立地选自 H、氟、氯、溴和三氟甲基。
 优选 R^5 和 R^6 分别是 H，或者，当合在一起时，是 1,5-亚戊基。

优选“芳基”是指任意选择性地被 $CONR^5R^6$ 取代的苯基，其中 R^5 和 R^6 优选均是 H。

- 10 优选“het”是指吡啶基、咪唑基、三唑基、喹啉基或苯并吡唑基，它们均任意选择性地被 1、2 或 3 个彼此独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、苯基和 $-NR^5R^6$ 的取代基所取代。

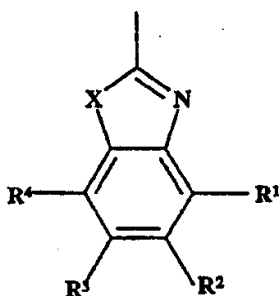
优选“het”是指吡啶基、咪唑基、三唑基、喹啉基或苯并吡唑基，它们均任意选择性地被 1、2 或 3 个彼此独立地选自甲基、甲氧基、氟、氯、苯基和哌啶子基的取代基所取代。

- 15 优选“het”是指 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、咪唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基或 1H-苯并吡唑-6-基，它们均任意选择性地被 1、2 或 3 个彼此独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、苯基和 $-NR^5R^6$ 的取代基所取代。

- 20 优选“het”是指 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、咪唑-1-基、1H-1,2,4-三唑-3-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基或 1H-苯并吡唑-6-基，它们均任意选择性地被 1、2 或 3 个彼此独立地选自甲基、甲氧基、氟、氯、苯基和哌啶子基的取代基所取代。

- 25 优选“het”是指 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、1H-1,2,4-三唑-3-基、喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、1H-苯并吡唑-6-基、2-甲基咪唑-1-基、2-氟喹啉-3-基、2-苯基喹啉-4-基、4-甲氧基喹啉-2-基、6-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基、2-哌啶子基喹啉-4-基、2-氟喹啉-4-基或 2-氟吡啶-4-基。

优选式(I)化合物中下式的基团



是 1,3-苯并噁唑-2-基、1,3-苯并噻唑-2-基、1H-苯并咪唑-2-基、6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基或 6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基。

在以下实施例部分中描述的特别优选的式(I)化合物的例子是：

- 5 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺；
 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-1-(2-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺；
 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-1-(3-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺；
 10 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-1-(4-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺；
 (2S)-N²-{(3S)-1-[3-(氨基羰基)苄基甲基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺；
 15 (2S)-N²-{(3S)-1-[(2-氯喹啉-3-基)甲基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺；
 (2S)-N²-{(3S)-1-[(喹啉-3-基)甲基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺；
 (2S)-N²-{(3S)-1-[(喹啉-4-基)甲基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺；
 20 (2S)-N²-{(3S)-1-[(喹啉-2-基)甲基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺；
 (2S)-N²-{(3S)-1-[1-(喹啉-4-基)乙基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺；
 25 (2S)-N²-{(3S)-1-[(喹啉-2-基)羰基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺；

(2S)-N²-{(3S)-1-[2-苯基喹啉-4-基羧基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

(2S)-N²-{(3S)-1-[4-甲氧基喹啉-2-基羧基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

5 (2S)-N²-{(3S)-1-[6-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基羧基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

(2S)-N²-{(3S)-1-[2-哌啶子基喹啉-4-基羧基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

10 (2S)-N²-{(3S)-1-[2-氯喹啉-4-基羧基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

(2S)-N²-{(3S)-1-[1H-苯并吡唑-6-基羧基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

(2S)-N²-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]-1-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺;

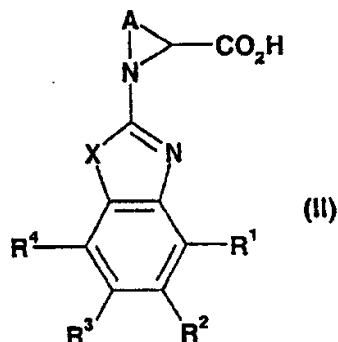
15 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-(1-苄基-3-哌啶基)-2-哌啶甲酰胺;

(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-(3R,5S)-5-[(苄氧基)甲基]吡咯烷-3-基-2-哌啶甲酰胺盐酸盐; 和

1-(1H-1,3-苯并咪唑-2-基)-N²-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺。

20 式(I)化合物可以用常规方法例如以下描述的方法进行制备, 若无另外说明, 其中的 R、R¹、R²、R³、R⁴、A、X 和 Y 如以上式(I)化合物中所定义。

1) 其中 X 是 O 或 S 的式(I)化合物可以通过将下式化合物



其中 X 是 O 或 S, 与下式化合物进行脱水偶联制得:



式(II)化合物可以按照本文的制备例 3 中所描述的方法进行制备。采用常规方法进行该制备的适宜条件是本领域技术人员熟知的, 例如标准教材如《高等有机化学》(Advanced Organic Chemistry), 第 3 版, Jerry March, 0-56, 371-4 页中所描述的条件。

适宜条件的例子如下:

(a) 可以首先将式(II)化合物用 1-羟基苯并三唑水合物和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐在适宜的酸接受体例如三乙胺的存在下转变成活泼酯, 然后就地用式(III)化合物处理。反应可以在适宜的溶剂例如二氯甲烷中进行。还可以使用催化量的适宜催化剂, 例如 4-二乙基氨基吡啶。

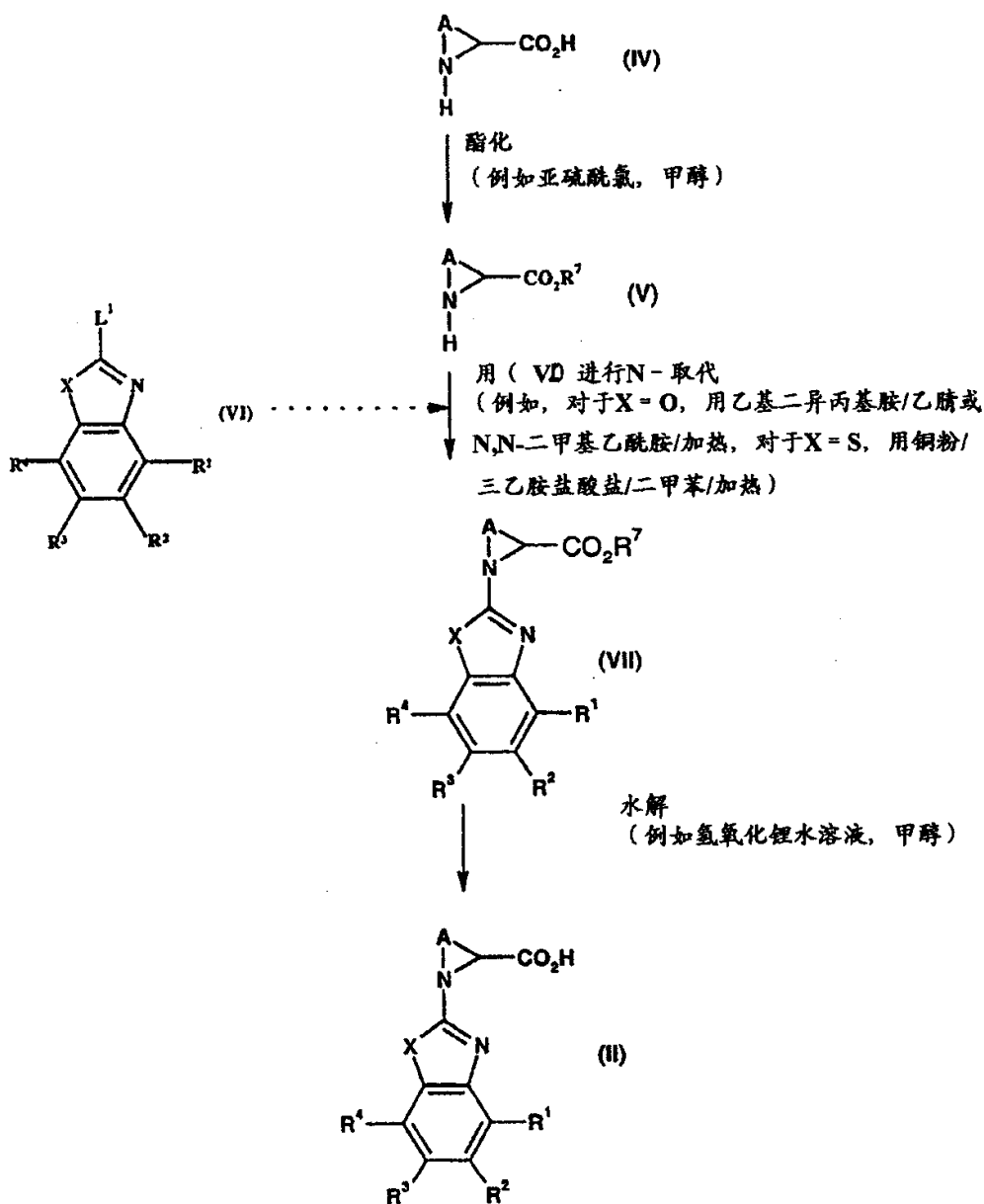
(b) 可以将式(II)和(III)的化合物与三苯膦和偶氮二甲酸二乙酯在适宜溶剂例如四氢呋喃的存在下混合。

(c) 可以将式(II)和(III)的化合物与 1,1'-羰基二咪唑在适宜溶剂例如四氢呋喃或二氯甲烷的存在下混合。

(d) 直接将式(II)和(III)的化合物一起加热, 反应在任意选择性存在适宜溶剂如 N,N-二甲基乙酰胺、环戊醇或二苯基醚的条件下进行, 当 Y 是 O 时, 在任意选择性存在适宜的酸性催化剂的条件下进行。

式(II)的中间体化合物可以通过常规方法制备, 例如, 通过反应路线 1 中所示的路线制备。

反应路线1



其中

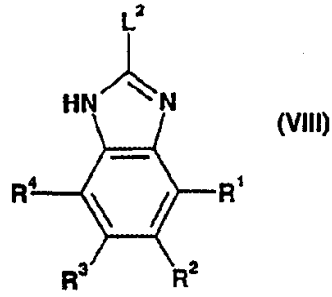
R⁷ 是 C₁-C₄ 烷基 (优选甲基) 或苄基

L¹ 是适宜的离去基, 例如卤素 (优选氯)、-SCH₃、-SH、-SO₂CH₃、-SO₂CF₃、-OSO₂CH₃ 或 -OSO₂CF₃。

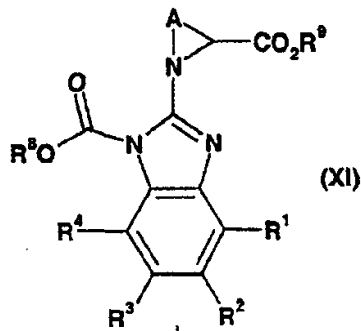
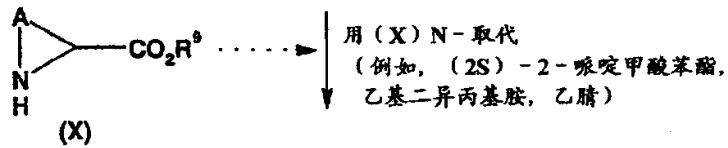
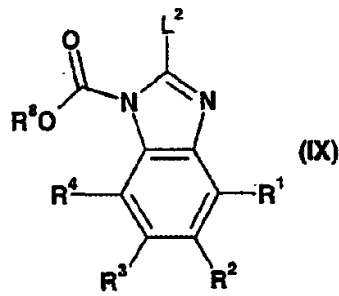
5 式 (III)、(IV) 和 (VI) 的化合物可以通过常规方法制备。

2) 其中 X=NH 的式 (I) 化合物 (即式 (IB) 的化合物) 可以通过反应方案 2 中所示的路线进行制备, 即通过将式 (XIIIA) 或 (XIIIB) 的化合物与式 (III) 化合物反应进行制备。

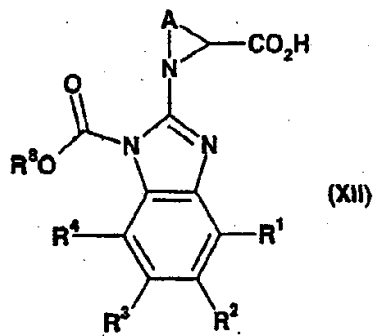
反应方案2



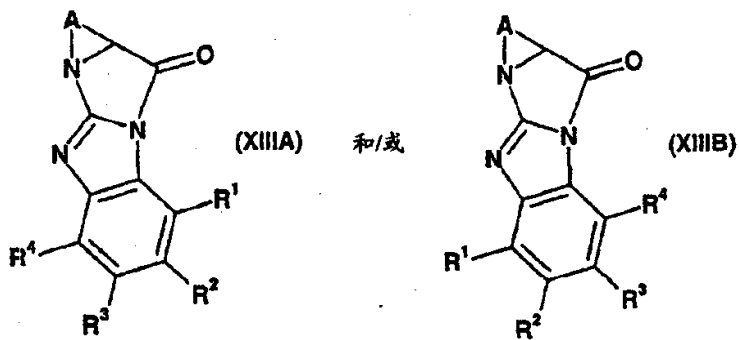
氨基甲酸酯形成
 (例如, 二碳酸二叔丁酯,
 4-二甲氨基吡啶, 乙腈)



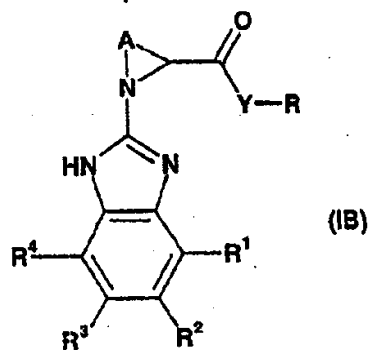
酯裂解
 (例如, 当 R⁸ = 苄基时, 10% w/w 碳酸,
 氢, 乙醇)



环化
 (例如, 1-羟基苯并三唑,
 1-(3-二甲氨基)-3-乙基碳二亚胺
 盐酸盐, 二氧甲烷)



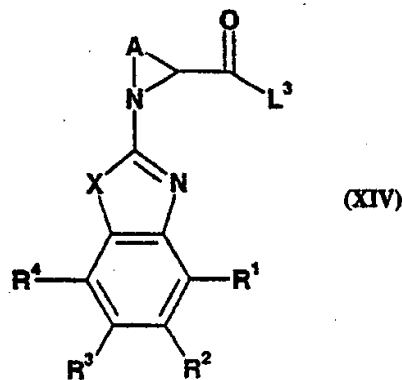
H-Y-R
 (III) 用 (III) 加成
 (例如, 1,4-二氧六环, 加热)



其中 L^2 是适宜的离去基，例如以上在 L^1 中所定义的那些，
 R^8 是 C_1-C_4 烷基 (优选叔丁基) 或苄基，
 R^9 是 C_1-C_4 烷基或苄基。

式 (VIII) 和 (X) 的化合物可以通过常规的方法制备。在制备例 46 和 47 中描述了使用市售的式 (VIII) 和 (X) 化合物的反应。

3) 其中 X 是 O 或 S 的式 (I) 化合物可以通过将式 (XIV) 化合物



其中 X 是 O 或 S，与式 (III) 化合物反应制得：

10



其中 L^3 是适宜的离去基，例如

(i) 卤素，优选氯或溴，

(ii) 可以提供活泼酯的基团，例如通过将式 (II) 化合物与 1-羟基苯并三唑、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)-磷六氟磷酸盐、O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐 (tetramethyluronium tetrafluoroborate) 或五氟苯酚反应得到的基团，

15

(iii) 可以提供混合酸酐的基团，例如通过将式 (II) 化合物与氯甲酸异丁酯反应得到的基团，

20

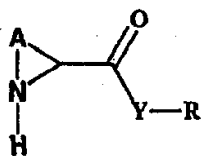
或 (iv) 可以提供咪唑酰胺的基团，例如通过将式 (II) 化合物与 1,1'-羰基二咪唑反应得到的基团。

反应可以用常规的方法进行。

式 (XIV) 化合物可以通过常规方法例如从式 (II) 化合物制备。

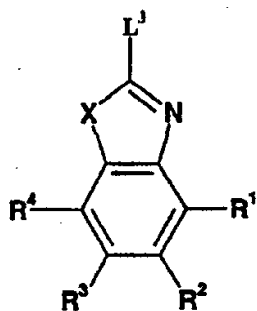
4) 所有式 (I) 化合物均可以通过将式 (XV) 化合物

25



(XV)

与式 (XVI) 化合物反应制得:



(XVI)

5

其中 L^3 如以上式 (VI) 化合物中的 L^1 所定义, 优选是氯。

在一个优选的方法中, 其中 L^3 是氯, 反应可以在适宜的酸接受剂例如乙基二异丙基胺的存在下、在适宜的溶剂例如乙腈或 N,N-二甲基乙酰胺中在加热的条件下进行。

10 当 $X=S$ 时, 反应可以方便地用铜粉、三乙胺盐酸盐和二甲苯在加热条件下进行。式 (XV) 化合物可以通过与本文中的制备例 47 所述的常规方法制备。式 (XVI) 化合物可以通过例如本文中的制备例 47 所述的常规方法制备。

可以理解, 某些式 (I) 化合物可以通过常规方法, 例如采用常规的
15 相互转变技术转变成其它的式 (I) 化合物。所有上述反应以及前述方法中所用的新原料的制备均是常规的, 通过参考所引用的文献以及本文中的实施例和制备例, 进行这些反应所用的适宜试剂和反应条件或所需产物的制备及分离方法对于本领域技术人员是显而易见的。本领域技术人员可以理解, 在所述的某些方法中, 所采用的合成步骤的顺序
20 可以改变, 这特别取决于具体反应物中所存在的其它功能基的性质、关键中间体的可得性以及准备采用的保护基策略(如果有的话)等因

素。很明显，这些因素将会影响所述合成步骤中所用试剂的选择。

如果合适，式(I)化合物的可药用盐可以很方便地通过将式(I)化合物与所需的酸或碱的溶液混合在一起制得。可使盐从溶液中析出沉淀并通过过滤进行收集，或通过蒸除溶剂进行回收。

- 5 式(I)化合物对 FKBP-12 的亲合性可以采用与文献方法(例如，参见 Kofron, J.L. 等, 《生物化学》(Biochemistry), 1991, 30, 6127-6134, Zarnt, T. 等, 《生物化学杂志》(Biochem. J.) 1995, 305, 159-164, Holt, D.A. 等, 《美国化学会志》(J. Am. Chem. Soc.), 1993, 115, 9925-9938)类似的操作在偶联比色 PPI 酶试验中进行体外测定。
- 10 在这些方法中，四肽底物中的疏水性氨基酸-脯氨酸键(例如 N-琥珀酰-ala-phe-pro-phe-对硝基酰苯胺[琥珀酰-AFPF-pNA]中的苯丙氨酸-脯氨酸键)的顺-反异构化可以通过监测由过量的胰凝乳蛋白酶从含有反 Pro 的肽中裂解出 pNA 来测定。

- 15 IC_{50} (产生 50%抑制的式(I)化合物的浓度)值用如下分析方法测定。将分析缓冲液(2.175ml) (50mM 4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)、100mM NaCl、1mM 二硫苏糖醇(DTT), pH 8.0)在比色杯中平衡至 10℃。依次向分析缓冲液中加入 12.5 μ l 本发明化合物的 DMSO 溶液、250 μ l 60mg/ml α -胰凝乳蛋白酶在 1mM 盐酸中的溶液和 50 μ l 人重组 FKBP-12 (4.5 μ M) 的溶液并混合。通过加入 12.5 μ l 20mM 琥珀酰-
- 20 AFPF-pNA 的 DMSO 溶液引发反应。于 390nm 监测吸收值 1 分钟，每 0.25 秒收集一次数据。将数据用带有偏移量 (offset) 的一级速率方程拟合，用得到的速率常数校正未催化的底物异构化速率。将在不同抑制剂浓度 (10nM 至 100 μ M) 下测定的速率常数用对照速率常数的 % 抑制表示。用符合 S 形剂量响应数据的非线性最小二乘方曲线评估 IC_{50} 。

- 25 用以下描述的试验方法测定本发明化合物的 $K_{i,app}$ (表观抑制常数)。将分析缓冲液(2.175ml) (50mM (HEPES)、100mM NaCl、1mM DTT, pH 8.0)在比色杯中平衡至 10℃。依次向分析缓冲液中加入 12.5 μ l 本发明化合物的 DMSO 溶液、250 μ l 60mg/ml α -胰凝乳蛋白酶在 1mM 盐酸中的溶液和 50 μ l 人重组 FKBP-12 (1.5 μ M) 的溶液并混合。通过加入 12.5 μ l
- 30 无水琥珀酰-ALPF-pNA (100 μ M 最终浓度) 在 400mM LiCl 的三氟乙醇溶液中的溶液引发反应。于 390nm 监测吸收值 3 分钟，每 0.5 秒收集一次数据。将数据用带有偏移量的一级速率方程拟合，从 t_0 时的顺

(re leu-pro 键)-琥珀酰-ALPF-pNA 的浓度和不同抑制剂浓度(I)下的一级速率常数计算初始速率(v)。将 $v_{\text{抑制剂}}/v_{\text{对照}}$ 形式的数据用可逆紧密结合抑制的方程拟合以生成 $K_{i,app}$ 值(参见 Morrison, J.F. 等, 《分子细胞生物物理学评论》(Comments Mol. Cell Biophys.), 1985, 2, 347-368)。当 $K_{i,app}$ 接近试验中 FKBP-12 的浓度时(30nM)采用该分析。用 Dixon 分析(参见 Dixon, M., 《生物化学杂志》(Biochem. J.), 1953, 55, 170-171)生成效力较弱的化合物的 $K_{i,app}$ 值。用同样的方法生成 FKBP52 的 $K_{i,app}$ 值, 其中进行了如下改变: 用 40 μ l 人重组 FKBP52 (5.2 μ M) 代替 FKBP12 并在试验中使用 2.185ml 分析缓冲液。

10 本发明化合物对 FKBP-12 酶具有抑制活性。早期的实验表明, 本发明的化合物还对 FKBP-52 酶具有抑制活性。

FKBP-52 酶可以通过 Peattie, D. A. 等, 《美国国家科学院院报》(Proc. Natl. Acad. Sci. USA) 1992 Nov. 15; 89 (22):10974-8 中描述的方法进行表达和鉴定。在以下参考文献中对 FKBP-52 酶进行了讨论: Miyata, Y. 等, 《美国国家科学院院报》(Proc. Natl. Acad. Sci. USA) 1997 Dec. 23; 94(26): 14500-5; Tai, P. K. 等, 《生物化学》(Biochemistry) 1993 Aug. 31; 32(34): 8842-7; Bose, S. 等, 《科学》(Science), 274, 1715-5, 1996 和 Czar, M. J. 等, 《分子内分泌学》(Molecular Endocrinology) 9, 1549-1560, 1995。

20 式(I)化合物促进轴突分枝的活性可以在鸡胚胎背根神经节的外植块培养物中进行测定。背根神经节(DRG)按照 Bray 的方法(参见“神经细胞培养(Culturing Nerve Cells)” G. Banker 和 K. Goslin 编, MIT Press, Cambridge, MA, 1991, 119 页)无菌分离。将单个的神经节保存在置于冰上的不含 Ca^{2+}/Mg^{2+} 的 Tyrodes 缓冲液中直至收集了许多的神经节。然后将单个的神经节转移至含有 Neurobasal 培养基 + B27 25 添加物的胶原涂层的 24 孔培养板中并在 37 $^{\circ}$ C 于 5% CO_2 气氛下保温。保温 4 小时使神经节附着, 然后加入本发明的化合物。培养 24 或 48 小时后将外植块固定并用考马斯蓝染色。对于每次的处理, 分析 4 至 6 个神经节并通过用成像分析评估相对于外植块直径的轴突分枝程度 30 进行计分。将本发明的化合物在含或不含 10ng/ml 神经生长因子(NGF)的条件下进行测试并与仅含 10ng/ml 神经生长因子时的分枝相比较。

用于测定 FKBP-12 PPI 酶抑制剂的促进轴突分枝活性的另一种系

5 统是 Gold, B.G. 等, 《实验神经病学》(Exp. Neurol.), 1997, 147(2), 269-278 中描述的 SH-SY-5Y 成神经细胞瘤模型。将细胞在 37℃ 和 7% CO₂ 气氛下保持在补充有 10% 胎牛血清(FCS)、50U/ml 青霉素、50μg/ml 链霉素的 Dulbecco's 改良的 Eagle's 培养基(DMEM)中。将细胞以 1 x 10⁶ 细胞/孔置于平板中并用 400nM 阿非迪霉素处理 5 天。然后将细胞洗涤并用 10ng/ml NGF±各种化合物浓度处理 7 天以测定化合物是否可以在存在最适度以下的 NGF 浓度(和/或不合 NGF)下促进轴突的分枝。通过用成像分析在 20 个随机的区域内测量轴突的长度来确定轴突的分枝。

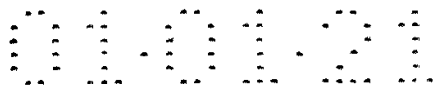
10 本发明化合物的神经营养活性可以用大鼠坐骨神经压碎模型作为外周神经再生模型(参见 Bridge, P.M. 等, 《实验神经病学》(Experimental Neurology), 1994, 127, 284-290, Medinaceli, L. 等, 《实验神经病学》(Expl. Neurology), 1982, 77, 634-643, Gold, B.G. 等, 《恢复神经病学和神经学》(Restorative Neurology and
15 Neuroscience), 1994, 6, 287-296)、用在各种动物中的 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶(MPTP)和 6-羟基多巴胺模型作为帕金森氏症中的再生模型(参见 Mokry, J., 《生理学研究》(Physiol. Res.), 1995, 44(3), 143-150)以及用伞穹窿损伤作为老年性痴呆中的再生模型(参见 Cassel, J.C., Duconseille, E., Jeltsch, H. 和 Will, B., 《神经病学进展》(Prog. Neurol.), 1997, 51, 663-716)进行体内评估。
20

式(I)化合物可以单独给药, 但通常是以其与根据预定的给药途径和常规药物实践选择的适宜药物赋形剂、稀释剂或载体的混合物的形式给药。

25 例如, 可将式(I)化合物以可以含有矫味剂或着色剂的片剂、胶囊、卵形片、酏剂、溶液剂或混悬剂的形式口服或舌下给药, 用于立即或控制释放应用。

30 适宜的片剂可以含有赋形剂如微晶纤维素、乳糖、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙和甘氨酸, 崩解剂如淀粉(优选玉米淀粉、土豆淀粉或木薯淀粉)、藻酸和某些复合硅酸盐, 以及制粒粘合剂如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。此外, 还可以含有润滑剂如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石。

相似类型的固体组合物还可用作明胶胶囊的填料。就此而言, 优



选的赋形剂包括乳糖以及高分子量的聚乙二醇。对于含水混悬液和/或酞剂，可将式(I)化合物与各种甜味剂或矫味剂、着色剂或染料、乳化剂和/或助悬剂以及稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油及其混合物相混合。

- 5 式(I)化合物还可以进行胃肠外注射，例如静脉内、腹膜内、鞘内、心室内、胸骨内、颅内、肌肉内或皮下注射，或者可以将其通过输注的方法给药。最好是将它们以无菌含水溶液的形式给药，该溶液还可含有其它物质，例如可以使溶液与血液等渗的足够量的盐或葡萄糖。如需要，应将含水溶液进行适当的缓冲(优选缓冲至 pH 3 到 9)。在无菌条件下制备适宜的胃肠外制剂很容易通过本领域技术人员熟知的常规制药技术来完成。

对于人类患者的口服和胃肠外给药，式(I)化合物的每日剂量水平通常为 1mg/kg 至 25mg/kg(单次给药或分多次给药)。

- 15 因此，式(I)化合物的胶囊或片剂可以含有 0.05mg 至 1.0g 活性化合物用于每次给药 1 粒、两粒或多粒。不论怎样，医生均可以确定最适于具体患者的实际剂量，该剂量将随着具体患者的年龄、体重和反应而改变。以上剂量是一般情况的例子。当然，有些个体可能需要更高或更低的剂量范围，这些也包括在本发明的范围内。

- 20 式(I)化合物还可以鼻内或通过吸入给药，它通常以干粉吸入剂或气雾剂的形式从加压的容器或喷雾器中释放，该制剂使用适宜的抛射剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、氢氟烷烃如 1,1,1,2-四氟乙烷(HFA 134A[商标]或 1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷(HFA 227EA[商标])、二氧化碳或其它适宜的气体。对于加压气雾剂，剂量单位可以通过装配能够释放计量量的阀门来确定。加压容器或喷雾器
25 可以含有活性化合物的溶液或混悬液，例如，用乙醇和抛射剂的混合物作为溶剂，其中还可含有润滑剂如脱水山梨醇三油酸酯。用于吸入或吹入剂的胶囊和药筒(例如由明胶制成的)可以含有式(I)化合物和适宜的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。

- 30 优选对气雾剂或干粉制剂进行设置，从而使每一计量剂量或每一“喷”向患者传递 20 μ g 至 20mg 式(I)化合物。气雾剂的每日总剂量在 20 μ g 至 20mg 的范围内，可以单次给药，或者，更常用的是在一天内分成多次给药。

或者，可以将式(I)化合物以栓剂或阴道栓的形式给药，或将其以洗剂、溶液剂、霜剂、软膏或扑粉的形式局部应用。还可将式(I)化合物用皮肤贴剂进行经皮给药。还可将其通过眼的途径进行给药，特别是用于治疗眼的神经病学疾病。

5 对于眼科应用，可将化合物配制成在等渗的、调节过 pH 值的无菌盐水中的微粉化混悬液的形式，或者，优选配制成在等渗的、调节过 pH 值的无菌盐水中的溶液的形式，其中可任意选择性地含有防腐剂如氯化苄烷氧钯盐(benzylalkonium chloride)。或者，可将其在软膏如凡士林中配制。

10 对于皮肤的局部应用，可将式(I)化合物配制成适宜的软膏形式，其含有悬浮或溶解在例如一种或多种如下物质的混合物中的活性化合物：矿物油、液体矿脂、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者，可将其配制成悬浮或溶解在例如一种或多种如下物质的混合物中的适宜的洗剂或霜剂：矿物油、脱水山梨醇一硬脂酸酯、
15 聚乙二醇、液体石蜡、吐温 60 (polysorbate 60)、鲸蜡酯醇 (cetearyl alcohol)、鲸蜡基硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苄醇和水。

还可将式(I)化合物与其它神经营养剂例如神经营养生长因子(NGF)、神经胶质衍生的生长因子、脑衍生的生长因子、睫状神经营养因子和/或神经营养蛋白-3 一起给药。神经营养剂的剂量水平取决于
20 联合用药的神经营养效果和采用的给药途径。

应当理解，本文所提到的治疗包括治愈、减轻和预防性治疗。

因此，本发明还提供：

- (i) 含有式(I)化合物或其可药用盐或溶剂化物以及可药用赋形剂、稀释剂或载体的药物组合物；
- 25 (ii) 式(I)化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物用作药物；
- (iii) 式(I)化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物在生产用于治疗神经元变性的药物中的用途；
- (iv) 式(I)化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物在生产用于促进神经元再生和分枝的药物中的用途；
- 30 (v) 式(I)化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物在生产用于治疗神经病学疾病或障碍如神经变性疾病的药物中的用途；
- (vi) 如(v)中所述的用途，其中的神经病学疾病或障碍选自老年性痴

- 呆(老年性痴呆)和其它痴呆症、肌萎缩性侧索硬化和其它形式的运动神经元疾病、帕金森氏症、杭廷顿氏舞蹈病、与中风有关的神经病学缺陷、影响中枢或外周神经系统的各种形式的变性疾病(例如小脑-脑干萎缩、进行性共济失调综合征)、各种形式的肌营养不良、进行性肌萎缩、进行性延髓肌萎缩、对中枢或外周神经系统(例如脊髓)的物理或创伤性损伤、突出、破裂或脱出的椎间盘综合征、颈椎关节强硬、神经丛疾病、胸腔出口综合征、各种形式的外周神经病(糖尿病性的和非糖尿病性的)、三叉神经痛、舌咽神经痛、面神经麻痹、导致中枢或外周神经系统损伤的各种形式的自身免疫相关性疾病(例如多发性硬化、重症肌无力、格-巴二氏综合征)、神经系统的 AIDS 相关性疾病、氨苯砜抽搐、眼神经的眼球和眼球后病变(例如视网膜病和眼球后神经炎)、听力障碍例如耳鸣和朊病毒疾病;
- 5
- (vii) 如(vi)中所述的用途, 其中的神经病学疾病或障碍是老年性痴呆(老年性痴呆)或其它的痴呆症、肌萎缩性侧索硬化和其它形式的运动神经元疾病、帕金森氏症、杭廷顿氏舞蹈病、与中风有关的神经病学缺陷、对中枢或外周神经系统(例如脊髓)的物理或创伤性损伤、外周神经病(糖尿病性的或非糖尿病性的)、多发性硬化或听力障碍例如耳鸣;
- 10
- (viii) 治疗人类患者神经元变性的方法, 该方法包括, 将所述患者用有效量的式(I)化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物进行治疗;
- 15
- (ix) 促进人类患者神经元再生和分枝的方法, 该方法包括, 将所述患者用有效量的式(I)化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物进行治疗;
- 20
- (x) 治疗人类患者神经病学疾病或障碍如神经变性疾病的方法, 该方法包括, 将所述患者用有效量的式(I)化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物进行治疗;
- 25
- (xi) 如(x)中所述的方法, 其中的神经病学疾病或障碍选自老年性痴呆(老年性痴呆)和其它痴呆症、肌萎缩性侧索硬化和其它形式的运动神经元疾病、帕金森氏症、杭廷顿氏舞蹈病、与中风有关的神经病学缺陷、影响中枢或外周神经系统的各种形式的变性疾病
- 30

5 (例如小脑-脑干萎缩、进行性共济失调综合征)、各种形式的肌营养不良、进行性肌萎缩、进行性延髓肌萎缩、对中枢或外周神经系统(例如脊髓)的物理或创伤性损伤、突出、破裂或脱出的椎间盘综合征、颈椎关节僵硬、神经丛疾病、胸腔出口综合征、各种形式的外周神经病(糖尿病性的和非糖尿病性的)、三叉神经痛、舌咽神经痛、面神经麻痹、导致中枢或外周神经系统损伤的各种形式的自身免疫相关性疾病(例如多发性硬化、重症肌无力、格-巴二氏综合征)、神经系统的 AIDS 相关性疾病、氨苯砜抽搐、眼神经的眼球和眼球后病变(例如视网膜病和眼球后神经炎)、听力障碍例如耳鸣和朊病毒疾病;

10 (xii) 如 (xi) 中所述的方法, 其中的神经病学疾病或障碍是老年性痴呆(早老性痴呆)或其它的痴呆症、肌萎缩性侧索硬化和其它形式的运动神经元疾病、帕金森氏症、杭廷顿氏舞蹈病、与中风有关的神经病学缺陷、对中枢或外周神经系统(例如脊髓)的物理或创伤性损伤、外周神经病(糖尿病性的或非糖尿病性的)、多发性硬化或听力障碍例如耳鸣; 和

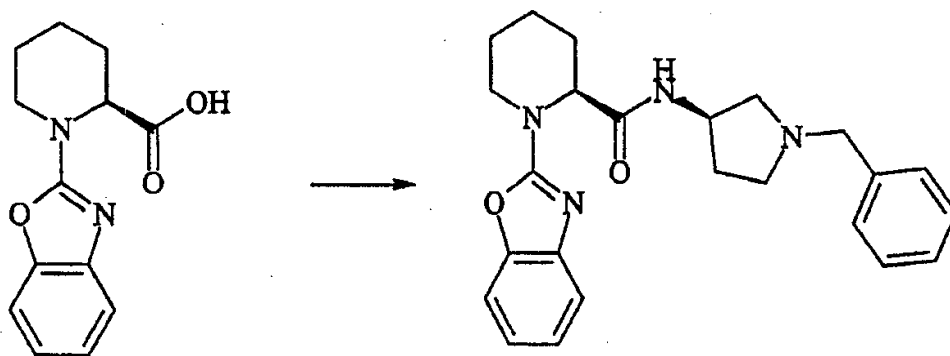
(xiii) 文中所描述的所有新中间体。

15 (xiv) 式 (I) 化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物在生产用于治疗由于 FKBP-12 或 FKBP-52 缺乏或过度生成所引起之疾病的药物中的用途。

20 以下实施例说明了式 (I) 化合物的制备。用 ACD/IUPAC Pro 软件程序作为所制备化合物命名的基础。

实施例 1

(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3R)-1-苄基吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺



5

将三乙胺 (0.167ml) 加入到 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸 (100mg) [参见制备例 3]、1-羟基苯并三唑水合物 (60.4mg)、(3R)-1-苄基吡咯烷-3-基胺 (78.7mg) 和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (85.4mg) 的二氯甲烷 (30ml) 溶液中。将反应混合物

10 室温搅拌 18 小时，然后将混合物用水稀释并分出有机相，用无水硫酸钠干燥然后减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化，用 50:50:0→25:75:0→20:80:1 (体积比) 己烷:乙酸乙酯:0.88 氨水的溶剂梯度洗脱得到黄色油状的 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3R)-1-苄基吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺 (94mg)。

15

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40 (1H, d), 7.30-7.20 (7H, m), 7.10 (1H, m), 6.70 (1H, d), 4.90 (1H, s), 4.45 (1H, m), 4.25 (1H, d), 3.70-3.50 (2H, m), 3.20 (1H, t), 2.80 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.40-2.20 (3H, m), 1.80-1.50 (6H, m).

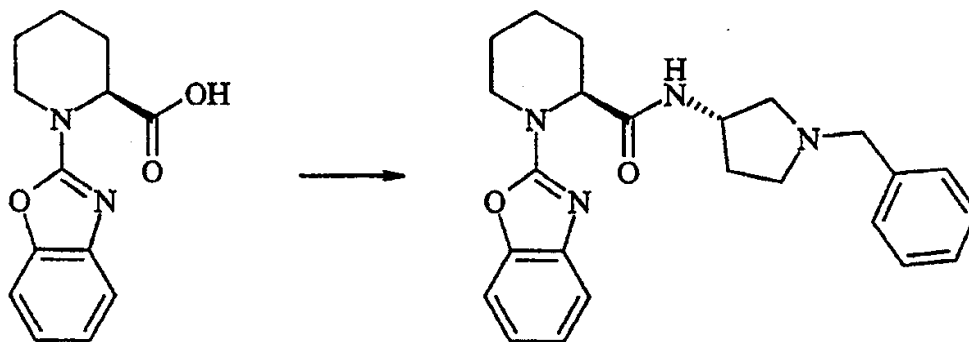
分析: 实测值 C, 69.70; H, 7.15; N, 13.16; C₂₄H₂₈N₄O₂·0.5H₂O 的理论值 C, 69.71; H, 7.07; N, 13.09%.

旋光: [α]_D²⁵ = -40.9° (c = 0.09, 甲醇).

20

实施例 2

(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺



5

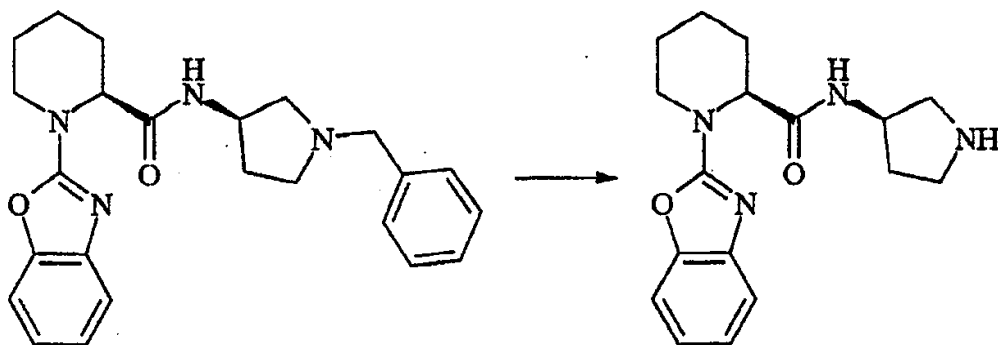
标题化合物按照与实施例 1 类似的方法从 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸 [参见制备例 3] 和 (3S)-1-苄基吡咯烷-3-基胺制备。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 50:50:1→20:80:1 (体积比) 己烷:乙酸乙酯:0.88 氨水的溶剂梯度以 10% 的增量洗脱。将产物用乙酸乙酯:己烷重结晶进一步纯化得到白色固体状的 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40 (1H, d), 7.30 (1H, m), 7.20 (6H, s), 7.05 (1H, t), 6.60 (1H, d), 4.85 (1H, s), 4.45 (1H, bs), 4.25 (1H, d), 3.60 (2H, s), 3.20 (1H, t), 2.75 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.35 (1H, m), 2.25 (2H, m), 1.80-1.50 (4H, m), 1.30 (2H, m).

15 分析: 实测值 C, 71.00; H, 7.00; N, 13.80; C₂₄H₂₈N₄O₂ 的理论值 C, 71.26; H, 6.98; N, 13.85%。
旋光: [α]_D²⁵ = -102.0° (c = 0.1, 甲醇)。

实施例 3

20 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3R)-吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺



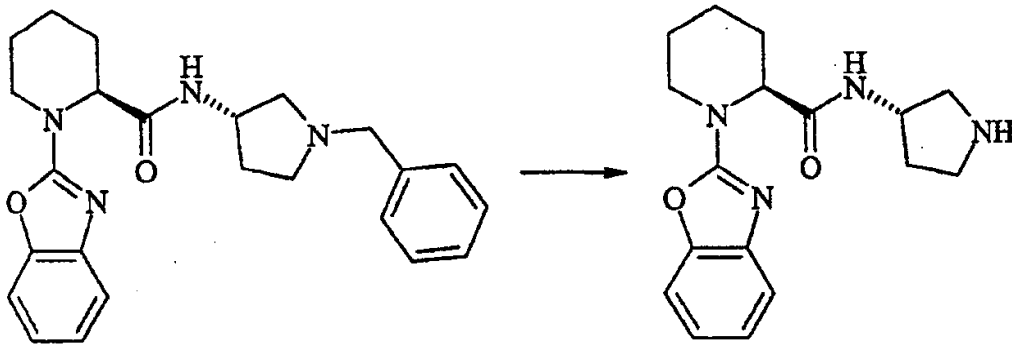
5 将 20% w/w 吸附在碳上的氢氧化钯 (12.5mg) 加入到 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3R)-1-苄基吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺 (62.5mg) [参见实施例 1] 的乙醇 (10ml) 溶液中。将反应混合物在 414kPa (60 p. s. i.) 下氢化 56 小时, 然后滤除催化剂并减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 95:5→90:10 (体积比) 乙酸乙酯: 二乙胺的溶剂梯度洗脱得到油状的 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3R)-吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺 (1mg)。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.35 (1H, d), 7.25 (1H, m), 7.20 (1H, t), 7.00 (1H, m), 6.65 (1H, bs), 4.85 (1H, bs), 4.40 (1H, bs), 4.25 (1H, d), 3.20 (1H, t), 2.80 (1H, bs), 2.65 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.40-2.20 (4H, m), 1.80-1.60 (6H, m).
MS: 314 (MH⁺).

实施例 4

(2S)-1-(1,3-苯并咪唑-2-基)-N²-[(3S)-吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺



5

标题化合物通过与实施例 3 类似的方法从 (2S)-1-(1,3-苯并咪唑-2-基)-N²-[(3S)-苄基吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺 [参见实施例 2] 和 20% 吸附在碳的氢氧化钡制备, 得到棕色泡沫状的 (2S)-1-(1,3-苯并咪唑-2-基)-N²-[(3R)-吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺。

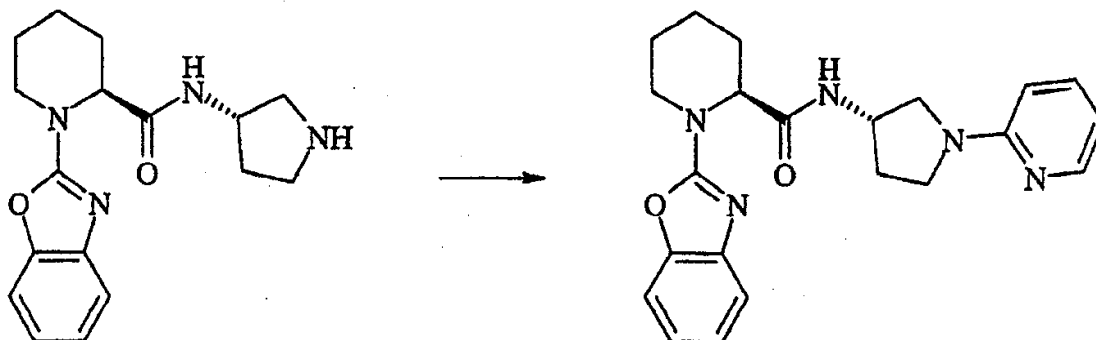
10

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.30 (1H, d), 7.25 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.00 (1H, m), 6.60 (1H, d), 4.80 (1H, s), 4.40 (1H, m), 4.20 (1H, d), 3.25 (1H, t), 3.20 (1H, m), 3.00-2.80 (2H, m), 2.70 (1H, d), 2.40 (1H, m), 2.15 (1H, m), 1.80-1.50 (7H, m).

分析: 实测值 C, 60.85; H, 7.14; N, 15.79; C₁₇H₂₂N₄O₂·0.25CH₂Cl₂·0.4H₂O 的理论值 C, 60.43; H, 6.85; N, 16.34%.

实施例 5

(2S)-1-(1,3-苯并咪唑-2-基)-N²-[(3S)-1-(2-吡啶基)吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺



5

将碳酸氢钠 (28.6mg) 加入到 (2S)-1-(1,3-苯并咪唑-2-基)-N²-[(3S)-吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺 (104.9mg) [参见实施例 4] 和 2-溴吡啶 (52.7mg) 的乙腈 (5ml) 溶液中。将反应混合物于 75℃ 加热 48 小时，然后补加碳酸氢钠 (28.6mg) 并将混合物继续加热回流 24 小时。

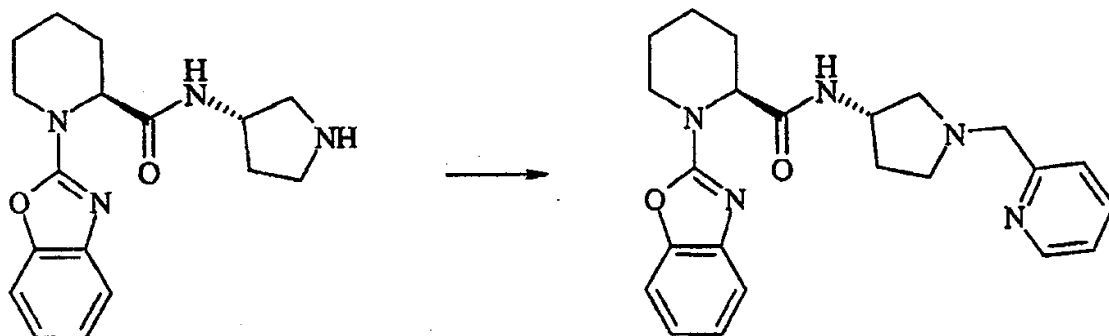
- 10 减压蒸除溶剂，将残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配，分出有机层，用硫酸镁干燥然后减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化，用溶剂系统 93 : 7 : 1 (体积比) 二氯甲烷 : 甲醇 : 0.88 氨水洗脱，然后用第二根柱子进一步纯化，用 95 : 5 (体积比) 乙酸乙酯 : 二乙胺洗脱得到棕色油状的 (2S)-1-(1,3-苯并咪唑-2-基)-N²-[(3S)-1-(2-吡啶基)吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺 (11 mg)。
- 15

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.15 (1H, d), 7.40 (1H, m), 7.25 (2H, m), 7.20 (1H, m), 7.05 (1H, m), 6.80 (1H, d), 6.60 (1H, t), 6.30 (1H, t), 4.90 (1H, m), 4.60 (1H, m), 4.25 (1H, d), 3.75 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.45 (1H, d), 3.20 (1H, t), 2.40-2.20 (2H, m), 2.05 (1H, m), 1.80-1.60 (5H, m).

精确质量：实测值 392.2073 (MH⁺)，C₂₂H₂₅N₅O₂ 理论值 392.2086 (MH⁺)。

实施例 6

(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-1-(2-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺



5

将碳酸钾 (0.052g) 于 0℃ 下加入到 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺 (108.2mg) [参见实施例 4] 和 2-(氯甲基)吡啶的乙腈 (6.8ml, 0.055M) 溶液中。[2-(氯甲基)吡啶通过

10 将 2-(氯甲基)吡啶盐酸盐在乙醚和饱和碳酸氢钠水溶液之间进行分配得。将分出的有机相用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压蒸除溶剂。将残余的游离碱立即溶于乙腈并使用]。将反应混合物室温搅拌 18 小时, 然后减压蒸除溶剂并将残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。分出有机层, 用硫酸镁干燥然后减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱

15 色谱纯化, 用溶剂系统 93: 7: 1 (体积比) 二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨水洗脱得到油状的 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-1-(2-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺 (63.1mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.45 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.40 (1H, d), 7.30-7.00 (5H, m), 6.80 (1H, d), 4.85 (1H, s), 4.50 (1H, m), 4.25 (1H, d), 3.70 (2H, t), 3.20 (1H, t), 2.80 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.55 (1H, d), 2.40-2.00 (4H, m), 1.80-1.60 (5H, m).

分析: 实测值 C, 62.01; H, 6.38; N, 15.39; C₂₃H₂₇N₅O₂·1.25 H₂O·0.25 CH₂Cl₂ 理论值 C, 62.16; H, 6.73; N, 15.59%。

20

实施例 7-9

以下列表的实施例(表 1)中的如下通式的化合物通过与实施例 6 类似的方法从(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺[参见实施例 4]和相应的卤化物制得:

5

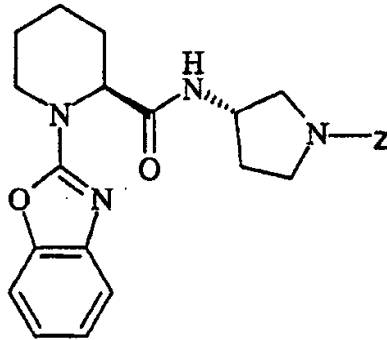
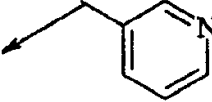
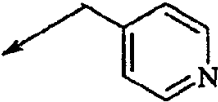
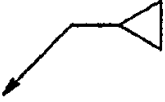


表1

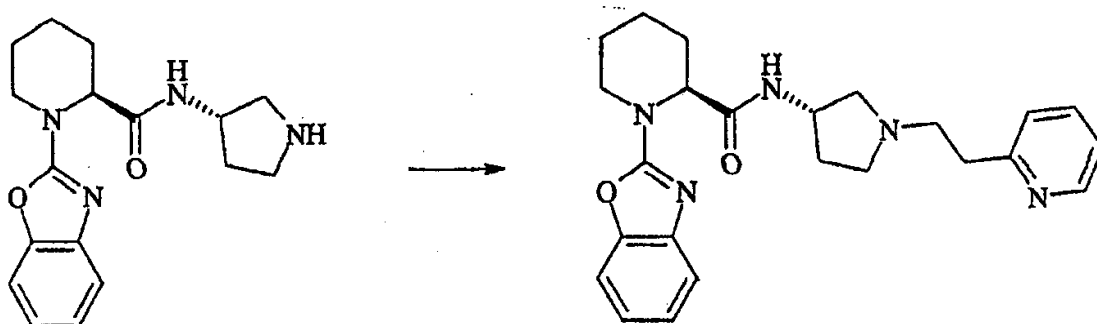
实施例号	原料制备例号	Z	分析数据
7 ¹	4		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 8.95 (1H, s), 8.80 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.40 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.15 (1H, t), 7.00 (1H, t), 4.80 (1H, m), 4.60-4.30 (3H, m), 3.60 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.40-3.0 (4H, m), 2.50-2.20 (3H, m), 2.10-1.20 (5H, m). 分析: 实测值 C, 51.42; H, 6.55; N, 12.51; C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₂ ·2HCl·3.5H ₂ O. 理论值 C, 51.02; H, 6.70; N, 12.93%. 旋光 : [α] _D ²⁵ = -93.0° (c = 0.1, 甲醇)
8	4		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 8.40 (2H, d), 7.35 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.10 (2H, m), 7.05 (1H, m), 6.75 (1H, d), 4.85 (1H, s), 4.40 (1H, m), 4.25 (1H, d), 3.55 (2H, s), 3.20 (1H, t), 2.75 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.40 (1H, m), 2.25 (3H, m), 1.80-1.50 (5H, m). 分析: 实测值 C, 60.40; H, 6.16; N, 14.61; C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₂ ·2H ₂ O·0.25 CH ₂ Cl ₂ . 理论值 C, 60.34; H, 6.86; N, 15.13%. MS: 407 (MH ⁺).
9	4		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.40 (1H, d), 7.25 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.05 (1H, m), 6.70 (1H, d), 4.90 (1H, s), 4.45 (1H, m), 4.25 (1H, d), 3.20 (1H, t), 2.80 (1H, t), 2.60 (2H, d), 2.40 (1H, m), 2.30 (4H, m), 1.80-1.60 (6H, m), 0.80 (1H, m), 0.45 (2H, m), 0.00 (2H, m). 分析: 实测值 C, 62.66; H, 7.30; N, 13.59; C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂ ·2H ₂ O 理论值 C, 62.35; H, 7.97; N, 13.85%. MS: 369(MH ⁺). 旋光 : [α] _D ²⁵ = -90.0° (c = 0.1, 甲醇)

脚注

1. 盐酸盐通过与实施例 11 类似的方法制备。

实施例 10

5 (2S)-1-(1,3-苯并咪唑-2-基)-N²-(3S)-1-[2-(2-吡啶基)乙基]吡咯烷-3-基-2-哌啶甲酰胺

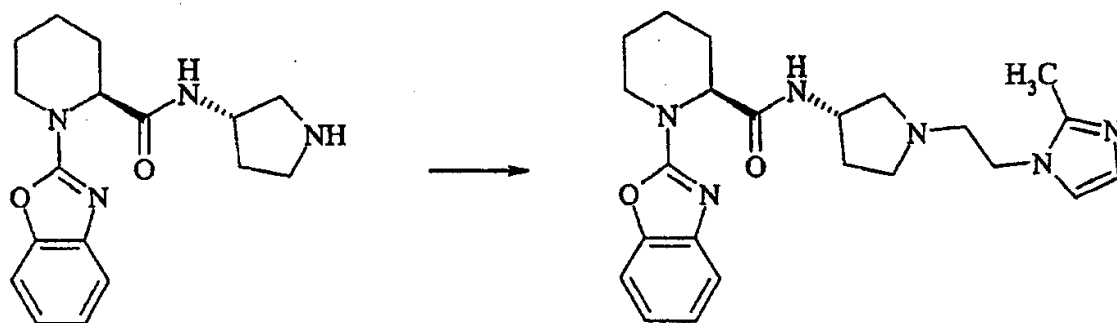


10 将 2-乙烯基吡啶 (0.02ml) 加入到 (2S)-1-(1,3-苯并咪唑-2-基)-N²-[(3S)-吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺 (53.6mg) [参见实施例 4] 的乙醚 (5ml) 溶液中。加入苄基三甲基氢氧化铵 (40% w/w 水溶液) (1ml) 并将反应混合物回流搅拌 48 小时，然后减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化，用 93 : 7 : 1 (体积比) 二氯甲烷 : 甲醇 : 0.88 氨水
15 洗脱，然后将产物在第二根柱子上进一步纯化，用 95 : 5 (体积比) 乙酸乙酯 : 二乙胺洗脱得到油状的 (2S)-1-(1,3-苯并咪唑-2-基)-N²-(3S)-1-[2-(2-吡啶基)乙基]吡咯烷-3-基-2-哌啶甲酰胺 (19.8mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 8.50 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.40 (1H, d), 7.25 (1H, m), 7.20-7.00 (4H, m), 6.65 (1H, bs), 4.90 (1H, s), 4.50 (1H, m), 4.25 (1H, d), 3.20 (1H, m), 3.00-2.80 (5H, m), 2.65 (2H, s), 2.40-2.20 (4H, m), 1.80-1.60 (5H, m).
MS : 420 (MH⁺).

实施例 11

(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-(3S)-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]吡咯烷-3-基-2-哌啶甲酰胺盐酸盐



5

标题化合物通过与实施例 5 类似的方法从 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺 [参见实施例 4] 和 1-(2-氯乙基)-2-甲基-1H-咪唑 [参见美国专利 3962274, CAN 85: 177416] 制备。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用溶剂系统 93: 7: 1 (体积比) 二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨水洗脱得到 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-(3S)-1-[2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙基]吡咯烷-3-基-2-哌啶甲酰胺。将残余物的胶状物溶于甲醇并用 1N 氯化氢的乙醚溶液处理。将形成的悬浮液蒸发然后干燥得到红色固体状的产物的盐酸盐。

10

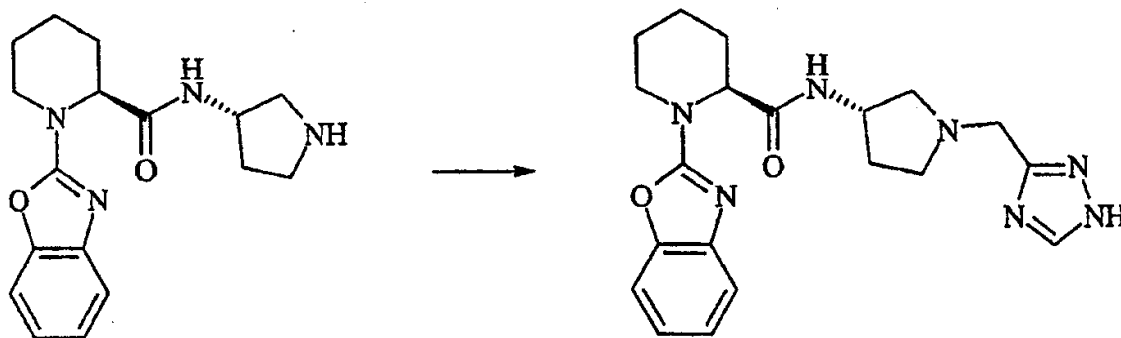
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.55 (1H, m), 7.60 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.25 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.00 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.45 (2H, t), 4.40 (1H, m), 4.00 (1H, m), 3.80-3.20 (7H, m), 2.70-2.25 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.20 (1H, d), 1.80-1.60 (3H, m), 1.50-1.10 (2H, m).

15

精确质量: 实测值 423.2516 (MH⁺), C₂₃H₃₀N₆O₂ 理论值 423.2509 (MH⁺).

实施例 12

(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-1-(1H-1,2,4-三唑-3-基甲基)吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺



5

将 3-(氯甲基)-1H-1,2,4-三唑 (70.8mg) [参见 Bazhenov D.N. 等, Zh. Org. Khim, (1994), 30(5), 791-792 和其中引用的文献] 于 0℃ 下加入到 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺 (91.8mg) [参见实施例 4]、碳酸钾 (91mg) 和碘化钠 (10mg) 的乙腈 (10ml) 溶液中。将反应混合物室温搅拌 18 小时, 然后减压蒸除溶剂并将残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。分出有机层, 用硫酸镁干燥然后减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用溶剂系统 93: 7: 1 (体积比) 二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨水洗脱得到固体状 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-1-(1H-1,2,4-三唑-3-基甲基)吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺 (12.6mg)。

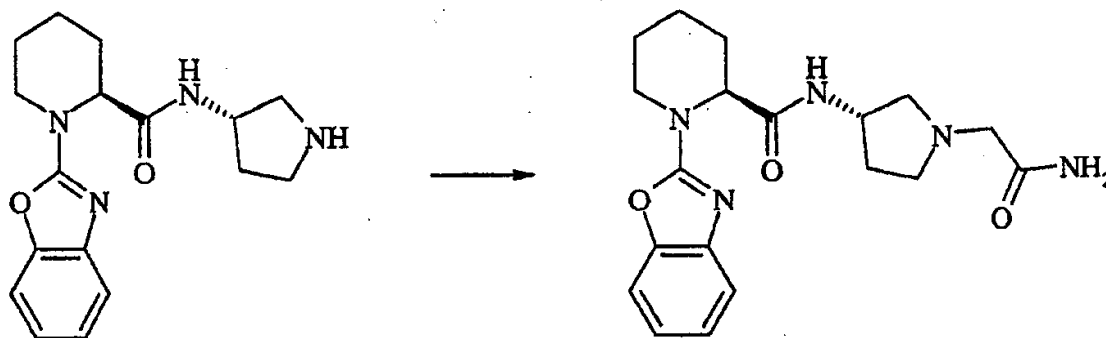
15

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.00 (1H, s), 7.60 (1H, bs), 7.40 (1H, d), 7.25 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.00 (1H, m), 4.85 (1H, d), 4.45 (1H, d), 4.20 (1H, m), 3.95 (2H, m), 3.25 (1H, t), 3.00-2.20 (7H, m), 1.80-1.25 (5H, m).

精确质量: 实测值 396.2138(MH⁺), C₂₀H₂₅N₇O₂ 理论值 396.2148(MH⁺).

实施例 13

(2S)-N²-[(3S)-1-((氨基羰基)甲基)吡咯烷-3-基]-1-(1,3-苯并
噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺



5

标题化合物按照与实施例 5 类似的方法从 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺 [参见实施例 4] 和 2-溴乙酰胺制备。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 93: 7: 1→90: 10: 1 (体
积比) 二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨水的溶剂梯度洗脱得到油状的 (2S)-
10 N²-[(3S)-1-((氨基羰基)甲基)吡咯烷-3-基]-1-(1,3-苯并噁唑-2-
基)-2-哌啶甲酰胺。

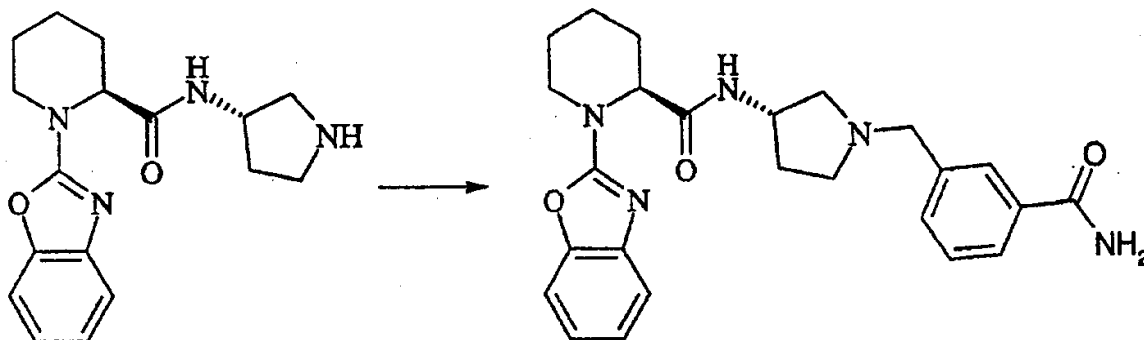
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40 (1H, d), 7.30 (1H, m), 7.20 (1H, t), 7.10 (1H, t), 6.80 (1H, d), 6.60 (1H, bs), 5.20 (1H, bs), 4.85 (1H, s), 4.45 (1H, m), 4.25 (1H, d), 3.25 (1H, t), 3.10 (2H, s), 2.85 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.50-2.20 (3H, m), 1.80-1.60 (6H, m).

精确质量: 实测值 372.2046 (MH⁺), C₁₉H₂₅N₅O₃ 理论值 372.2036 (MH⁺).

15

实施例 13A

(2S)-N²-{(3S)-1-[3-(氨基羰基)苯基甲基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺



5

标题化合物通过与实施例 5 类似的方法从 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺 [参见实施例 4] 和 3-氯甲基苯甲酰胺 [《生物有机药物化学》(Biorg. Med. Chem.) 1998, 6, 721-734] 制备。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 98: 1.75: 0.25→93: 7: 1→90: 10: 1 (体积比) 二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨水的溶剂梯度洗脱得到灰白色固体状 (2S)-N²-{(3S)-1-[3-(氨基羰基)苯基甲基]吡咯烷-3-基}-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺。

10

NMR (CDCl₃) δ: 7.80 (2H, m), 7.30 (4H, m), 7.20 (1H, m), 7.05 (1H, m), 6.70 (2H, bm), 5.50 (1H, bs), 4.85 (1H, s), 4.45 (1H, s), 4.25 (1H, d), 3.60 (2H, s), 3.20 (1H, t), 2.75 (1H, m), 2.50 (2H, m), 2.40 (1H, d), 2.25 (2H, m), 1.50-1.85 (6H, m).

15

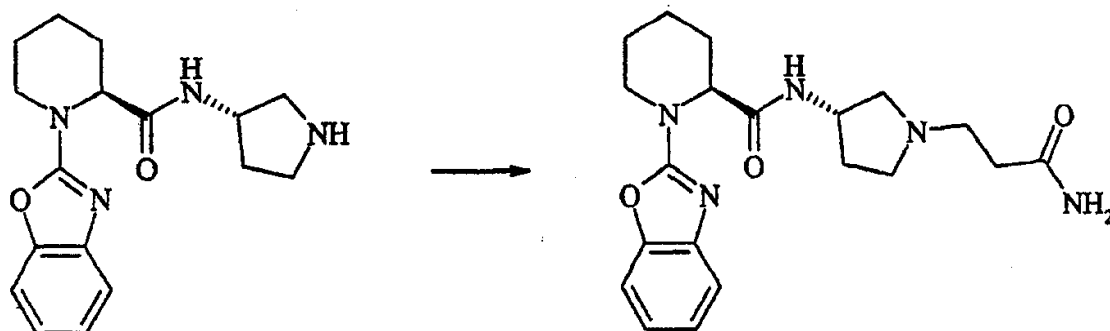
分析: 实测值 C, 66.43, H, 6.51, N, 15.42, C₂₅H₂₉N₅O₃·0.25 H₂O 理论值 C,

66.43, H, 6.58, N, 15.49%.

MS: 448 (MH⁺).

实施例 14

(2S)-N²-[(3S)-1-(氨基羧基乙基)吡咯烷-3-基]-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺



5

将丙烯酰胺 (11.6mg) 加入到 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[(3S)-吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺 (51.6mg) [参见实施例 4] 的乙醚 (3ml) 溶液中。将反应混合物回流 18 小时，然后将乙醚层用水稀释。分出水层然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥然后减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化，用 93: 7: 1 → 90: 10: 1 二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨水的溶剂梯度洗脱得到灰白色泡沫状的 (2S)-N²-[(3S)-1-(氨基羧基乙基)吡咯烷-3-基]-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺 (26.4mg)。

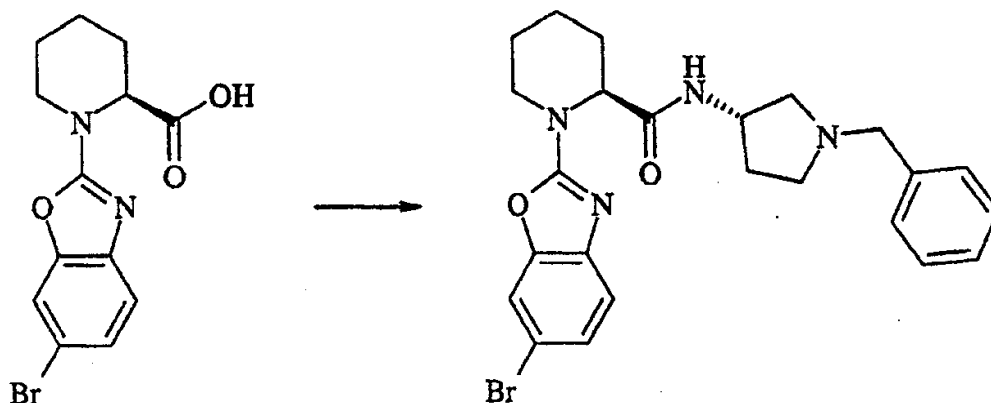
10

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40 (1H, d), 7.30 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.10 (1H, t), 6.70 (1H, bs), 5.10 (1H, bs), 4.90 (1H, s), 4.45 (1H, m), 4.25 (1H, d), 3.20 (1H, t), 2.85 (1H, m), 2.75-2.60 (4H, m), 2.40-2.20 (5H, m), 1.80-1.55 (6H, m).
MS: 386 (MH⁺).

15

实施例 15

(2S)-N²-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]-1-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺



5

标题化合物通过与实施例 1 类似的方法从 (2S)-1-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸 [参见制备例 6] 和 (3R)-1-苄基吡咯烷-3-基胺制备。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 50: 50: 1 → 40: 60: 1 (体积比) 己烷: 乙酸乙酯: 三乙胺的溶剂梯度洗脱。将产物用乙酸异丙酯重结晶进行进一步纯化得到油状的 (2S)-N²-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]-1-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40 (1H, s), 7.30 (1H, d), 7.20 (6H, m), 6.60 (1H, d), 4.80 (1H, s), 4.40 (1H, bs), 4.20 (1H, d), 3.55 (2H, s), 3.20 (1H, t), 2.80 (1H, t), 2.55 (2H, m), 2.40-2.20 (3H, m), 1.80-1.50 (6H, m).

分析: 实测值 C, 59.54; H, 5.58; N, 11.54; C₂₄H₂₇N₄O₂Br 理论值 C, 59.63; H, 5.63; N, 11.59%.

15

实施例 16-20

以下列表的实施例 (表 2) 中的如下通式的化合物通过与实施例 1 类似的方法从 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸 [参见制备例 3] 和相应的胺 [参见制备例 8 和 13 至 16 (表 2b)] 制得, 所不同的是在酰胺偶联中还使用催化量的 4-二乙基氨基吡啶:

20

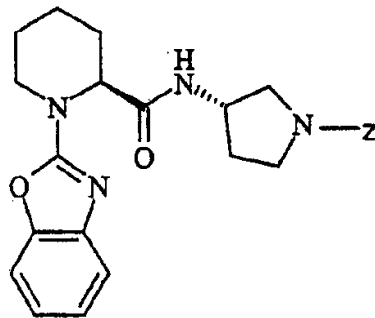


表2

实施例号	原料制备例号	Z	分析数据
16	8		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.09 (1H, s), 7.96 (1H, d), 7.67 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.31 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.12 (1H, m), 6.98 (1H, m), 6.80 (1H, bs), 4.88 (1H, s), 4.42 (1H, bs), 4.25 (1H, d), 3.80 (2H, s), 3.20 (1H, t), 2.95 (1H, bs), 2.80-2.60 (2H, m), 2.50-2.20 (3H, m), 1.80-1.50 (6H, m). MS: 490 (MH^+). R_f : 0.6 (乙酸乙酯).
17	13		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.70 (1H, s), 8.10 (2H, m), 7.55 (1H, m), 7.40-7.30 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.05 (1H, m), 6.77 (1H, m), 4.85 (1H, s), 4.42 (1H, bs), 4.20 (1H, d), 3.95 (2H, s), 3.15 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.58 (2H, m), 2.40-2.20 (3H, m), 1.80-1.40 (6H, m). MS: 456 (MH^+). R_f : 0.55 (10:1, 体积比, 氯仿: 甲醇)

实施例 21-26

以下列表的实施例(表 3)中的如下通式的化合物通过与实施例 1 类似的方法从(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸[参见制备例 3]和相应的胺[参见制备例 24 至 30(表 3b)]制得,所不同的是在酰胺偶联中还使用催化量的 4-二乙基氨基吡啶:

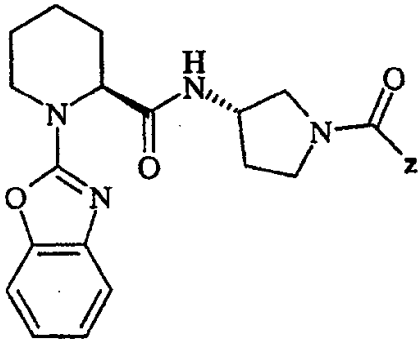
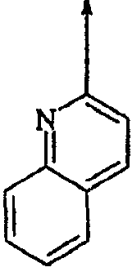
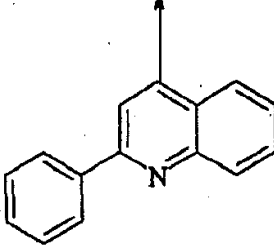
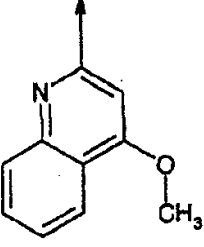
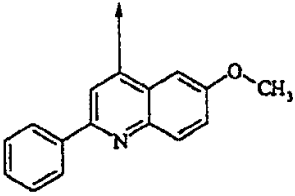
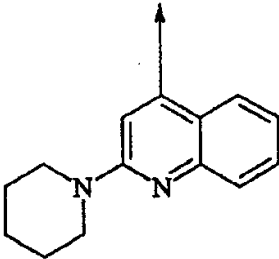
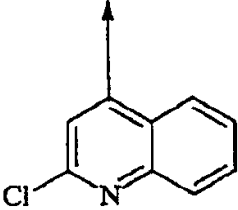
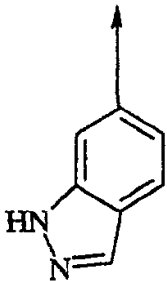


表3

实施例号	原料的制备例号	Z	分析数据
21	24		¹ H-NMR (CDCl ₃) (旋转异构体的混合物) δ: 8.22 (1H, m), 8.10-7.50 (5H, m), 7.40-7.00 (4H, m), 4.90 (1H, m), 4.60 (1H, m), 4.42 (1H, m), 4.20-3.05 (5H, m), 2.30-1.80 (2H, m), 1.80-1.40 (6H, m). MS: 470 (MH ⁺). R _f : 0.4 (20:1, 体积比, 氯仿: 甲醇).
22	25		¹ H-NMR (CDCl ₃) (旋转异构体的混合物) δ: 8.20 (3H, m), 7.80 (3H, m), 7.50 (4H, m), 7.40-7.00 (4H, m), 5.00-4.80 (1H, ss), 4.65-4.35 (1H, m), 4.35-4.00 (2H, m), 4.00-3.40 (2H, m), 3.40-3.00 (2H, m), 2.40-2.00 (2H, m), 2.00-1.40 (6H, m). MS: 546 (MH ⁺). R _f : 0.62 (20:1, 体积比, 氯仿: 甲醇).
23	26		¹ H-NMR (CDCl ₃) (旋转异构体的混合物) δ: 8.20 (1H, m), 8.00 (1H, m), 7.80-7.40 (2H, m), 7.40-6.90 (5H, m), 4.90 (1H, m), 4.70-4.40 (1H, m), 4.30-3.60 (5H, m), 4.10-4.05 (3H, s), 3.40-3.10 (1H, m), 2.40-2.10 (2H, m), 1.90 (1H, m), 1.80-1.40 (6H, m). MS: 500 (MH ⁺). R _f : 0.8 (20:1, 体积比, 氯仿: 甲醇).

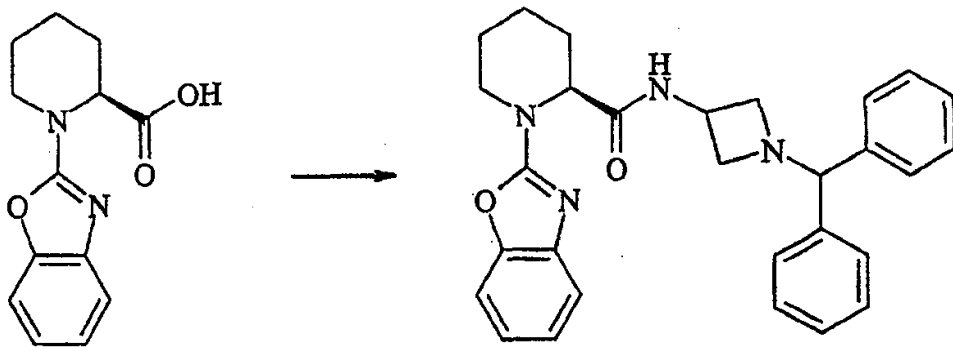
24	27		¹ H-NMR (CDCl ₃) (旋转异构体的混合物) δ: 8.10 (3H, m), 7.75 (1H, m), 7.5-7.20 (4H, m), 7.20-7.00 (5H, m), 4.90-4.70 (1H, bs), 4.70-4.30 (1H, m), 4.30-4.00 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.80-3.50 (2H, m), 3.30-3.00 (3H, m), 2.40-2.00 (2H, m), 1.80-1.40 (6H, m). MS: 576 (MH ⁺). R _f : 0.65 (20:1, 体积比, 氯仿: 甲醇).
25	28		¹ H-NMR (CDCl ₃) (旋转异构体的混合物) δ: 7.70 (1H, bs), 7.55-7.40 (2H, m), 7.40-6.95 (6H, m), 6.90 (1H, s), 4.90-4.72 (1H, ss), 4.65-4.30 (1H, m), 4.20 (1H, m), 4.10-3.40 (6H, m), 3.30-2.80 (3H, m), 2.40-2.00 (3H, m), 2.00-1.40 (11H, m). MS: 553 (MH ⁺). R _f : 0.62 (20:1, 体积比, 氯仿: 甲醇).
26	29		¹ H-NMR (CDCl ₃) (旋转异构体的混合物) δ: 8.05 (1H, m), 7.75 (2H, m), 7.50 (1H, m), 7.40-7.10 (4H, m), 7.00 (1H, m), 4.90-4.72 (1H, ss), 4.55-4.35 (1H, mm), 4.20-2.80 (6H, m), 2.40-2.00 (2H, m), 2.00-1.40 (6H, m). MS: 504 (MH ⁺). R _f : 0.4 (20:1, 体积比, 氯仿: 甲醇).

27	30		¹ H-NMR (CDCl ₃) (旋转异构体的混合物) δ: 8.05 (1H, s), 7.80-7.00 (9H, m), 5.20-4.00 (3H, m), 4.00-3.20 (5H, m), 2.40-2.20 (2H, m), 2.20-1.50 (6H, m). MS: 459 (MH ⁺). R _f : 0.5 (10:1, 体积比, 氯仿: 甲醇).
----	----	---	---

实施例 28

(2S)-N²-(1-二苯基甲基-3-氮杂环丁基)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺

5



标题化合物通过与实施例 1 类似的方法从 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸 [参见制备例 3] 和 1-二苯基甲基-3-氮杂环丁烷胺 [参见《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) (1977), 21(1), 78-82] 制备。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 80:20→60:40→50:50 (体积比) 己烷: 乙酸乙酯的溶剂梯度洗脱得到白色泡沫状 (2S)-N²-(1-二苯基甲基-3-氮杂环丁基)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺。

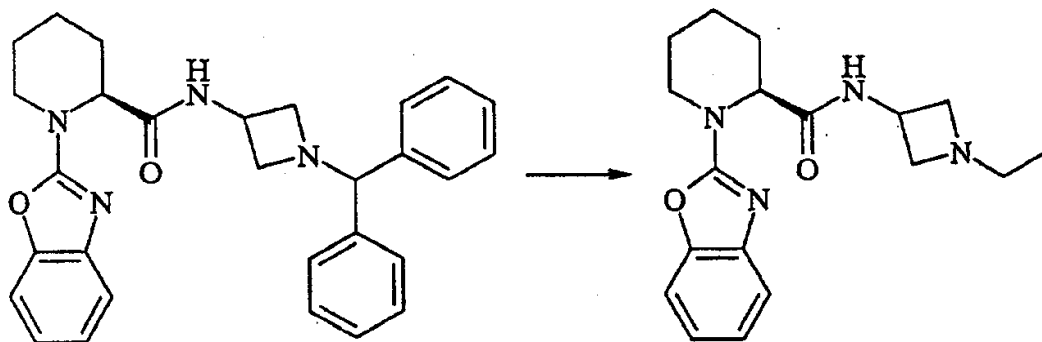
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40 (1H, d), 7.30 (5H, m), 7.20 (5H, m), 7.15 (2H, m), 7.10 (1H, t), 6.80 (1H, d), 4.90 (1H, s), 4.55 (1H, m), 4.25 (1H, s), 4.20 (1H, s), 3.50 (2H, t), 3.20 (1H, t), 2.85 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.35 (1H, m), 1.80-1.50 (5H, m).

15

分析：实测值 C, 73.84; H, 6.48; N, 11.79, $C_{29}H_{30}N_4O_2 \cdot 0.33 H_2O$ 理论值 C, 73.71; H, 6.54; N, 11.86%.

实施例 29

5 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2-哌啶甲酰胺



10 将 20%w/w 吸附在碳上的氢氧化钯 (31mg) 加入到 (2S)-N²-(1-二苯
 15 甲基-3-氮杂环丁烷基)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺
 (120mg) [参见实施例 28] 的乙醇 (5ml) 溶液中。将反应混合物在 414kPa
 (60 p. s. i.) 下氢化 18 小时, 然后补加 20%w/w 吸附在碳上的氢氧化
 钯 (32mg) 并将混合物继续氢化 72 小时。滤除催化剂并用乙醇洗涤,
 然后减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 100 : 0 → 90 :
 10 (体积比) 二氯甲烷: 甲醇的溶剂梯度以 2% 的增量洗脱得到泡沫状
 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-(1-乙基-3-氮杂环丁基)-2-哌啶甲
 酰胺 (37.1 mg)。

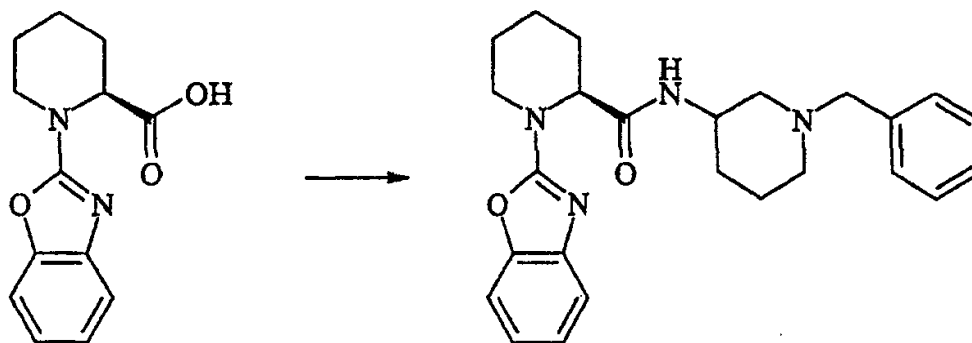
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.40 (1H, d), 7.30 (1H, m), 7.20 (1H, t), 7.05 (1H, t), 4.95
 (1H, s), 4.60 (1H, m), 4.25 (1H, d), 3.75 (2H, t), 3.30-3.10 (3H, m), 2.60 (2H, q),
 2.40 (1H, m), 1.80-1.60 (5H, m), 1.00 (3H, t).

20 分析：实测值 C, 59.71; H, 7.17; N, 14.45; $C_{18}H_{24}N_4O_2 \cdot 0.55 CH_2Cl_2$
 理论值 C, 59.39; H, 6.74; N, 14.94%.

MS: 329 (MH⁺).

实施例 30

(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-(1-苄基-3-哌啶基)-2-哌啶甲酰胺



5

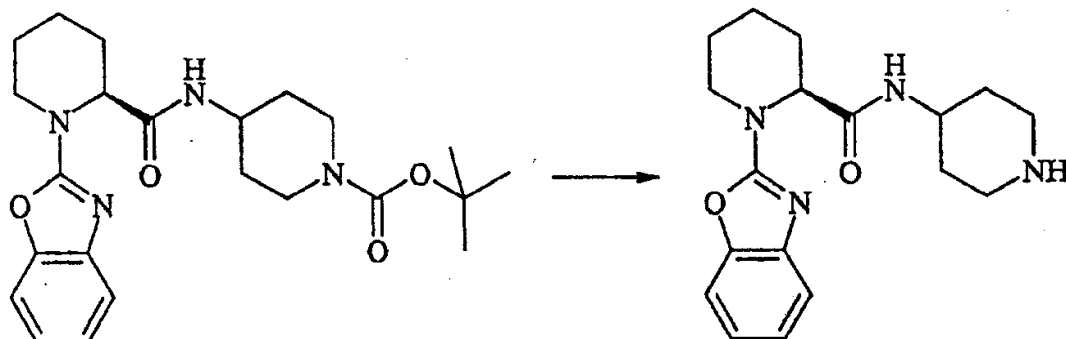
标题化合物通过与实施例 1 类似的方法从 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸 [参见制备例 3] 和 1-苄基-3-哌啶基胺 [参见《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) (1980), 23(8), 848-851] 制备。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 90 : 10→40 : 60 (体积比) 己烷 : 乙酸乙酯的溶剂梯度以 10% 的增量洗脱得到黄色胶状的 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-(1-苄基-3-哌啶基) 六氢-2-哌啶甲酰胺。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.40-7.00 (9H, m), 6.95 (1H, bs), 4.90 (1H, m), 4.30-4.20 (2H, 2xd), 4.10 (1H, m), 3.40 (1H, t), 3.25 (1H, t), 2.60 (1H, m), 2.40-2.20 (3H, m), 2.10 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.80-1.40 (8H, m).

MS : 419 (MH⁺).

实施例 31

(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-(4-哌啶基)-2-哌啶甲酰胺

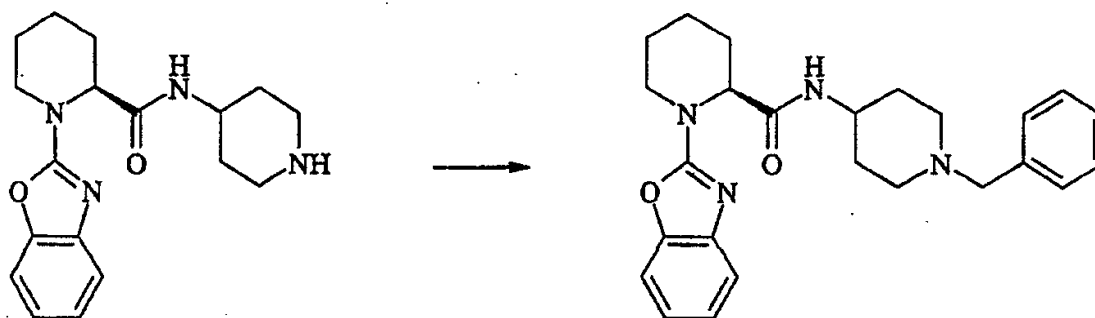
- 5 将三氟乙酸(10ml)于0℃下加入到4-([(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶基]羧基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.631g) [参见制备例31]的二氯甲烷(10ml)溶液中。将反应混合物升温至室温并搅拌2小时,然后减压蒸除溶剂并将残余物溶于水。加入碳酸氢钠直至溶液达到pH 8,然后将产物用乙酸乙酯萃取。分出有机层,用硫酸镁干燥然后减压蒸除溶剂得到白色泡沫状(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-(4-哌啶基)-2-哌啶甲酰胺(1.48g)。
- 10

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40 (1H, d), 7.30 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.10 (1H, t), 6.80 (1H, d), 4.85 (1H, s), 4.30 (1H, d), 4.00 (1H, m), 3.30 (2H, t), 3.20 (1H, t), 2.90 (2H, m), 2.35 (1H, d), 2.05 (2H, m), 1.80-1.60 (6H, m), 1.30 (2H, m).

MS: 329 (MH⁺).

实施例 32

(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-(1-苄基-4-哌啶基)-2-哌啶甲酰胺



5

标题化合物通过与实施例 6 类似的方法从 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-(4-哌啶基)-2-哌啶甲酰胺 [参见实施例 31] 和苄基溴制备。

将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用溶剂系统 93: 7: 1 (体积比) 二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨水洗脱得到油状的 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-

10 N²-(1-苄基-4-哌啶基)-2-哌啶甲酰胺。

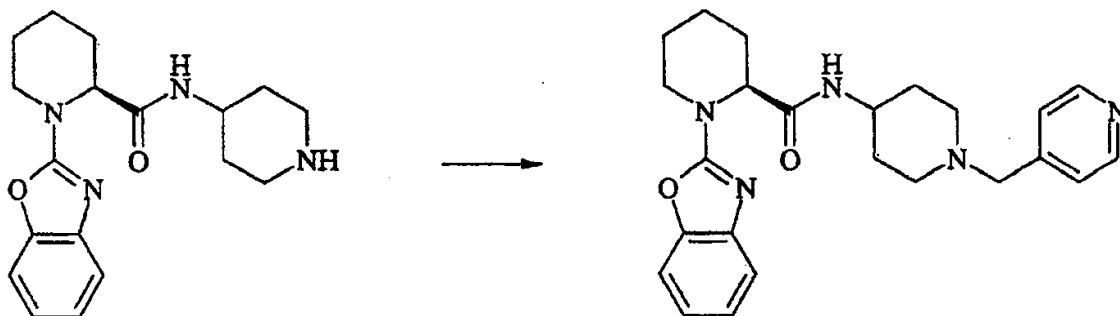
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40 (1H, d), 7.30-7.20 (7H, m), 7.10 (1H, t), 6.45 (1H, d), 4.90 (1H, s), 4.25 (1H, d), 3.85 (1H, m), 3.40 (2H, s), 3.20 (1H, t), 2.65 (2H, m), 2.40 (1H, d), 2.15 (2H, m), 1.90 (3H, m), 1.80-1.60 (4H, m), 1.30 (2H, m).

分析: 实测值 C, 69.87; H, 7.39; N, 12.79, C₂₅H₃₀N₄O₂ · 0.15CH₂Cl₂
理论值 C, 70.04; H, 7.08; N, 12.99%.

15

实施例 33

(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[1-(4-吡啶基甲基)-4-哌啶基]-2-哌啶甲酰胺



5

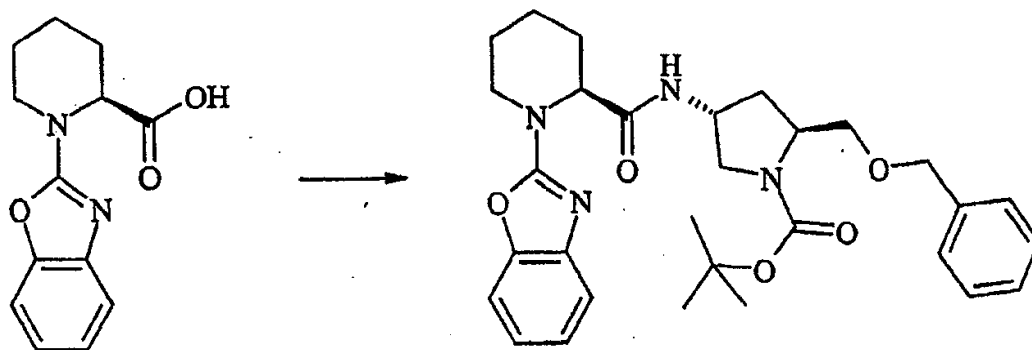
将 4-(氯甲基)吡啶 (88.1mg) 于 0℃ 加入到 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-(4-哌啶基)-2-哌啶甲酰胺 (118mg) [参见实施例 31]、碳酸钾 (56.6mg) 和碘化钠 (6.7mg) 的乙腈 (10ml) 溶液中。将反应混合物室温搅拌 18 小时，然后减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化，用溶剂系统 93: 7: 1 (体积比) 二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨水洗脱得到红色胶状 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-[1-(4-吡啶基甲基)-4-哌啶基]-2-哌啶甲酰胺 (14.8mg)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.55 (2H, d), 7.40 (1H, m), 7.30 (2H, m), 7.25 (2H, m), 7.10 (1H, t), 6.50 (1H, d), 4.90 (1H, s), 4.25 (1H, d), 3.90 (1H, m), 3.40 (2H, s), 3.20 (1H, t), 2.75-2.60 (2H, m), 2.40 (1H, d), 2.20 (2H, m), 1.90 (2H, m), 1.80-1.60 (5H, m), 1.50 (2H, m).

MS: 420 (MH⁺).

实施例 34

(2S, 4R)-4-([(2S)-1-(1, 3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶基]羧基氨基)-2-[(苄氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



5

标题化合物通过与实施例 1 类似的方法从 (2S)-1-(1, 3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸 [参见制备例 3] 和 (2S, 4R)-4-氨基-2-[(苄氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [参见制备例 34] 制备。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 70: 30→50: 50 (体积比) 己烷: 乙酸乙酯的溶剂梯度洗脱得到泡沫状 (2S, 4R)-4-([(2S)-1-(1, 3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶基]羧基氨基)-2-[(苄氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40-7.25 (7H, m), 7.20 (1H, t), 7.05 (1H, t), 6.55 (1H, d), 4.90 (1H, s), 4.55 (1H, m), 4.50 (2H, s), 4.25 (1H, d), 4.05-3.90 (1H, m), 3.65-3.50 (3H, m), 3.30-3.10 (2H, m), 2.35 (2H, m), 1.85-1.30 (14H, m), 0.90 (1H, m).

分析: 实测值, C, 66.66; H, 7.22; N, 10.31; $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$ 理

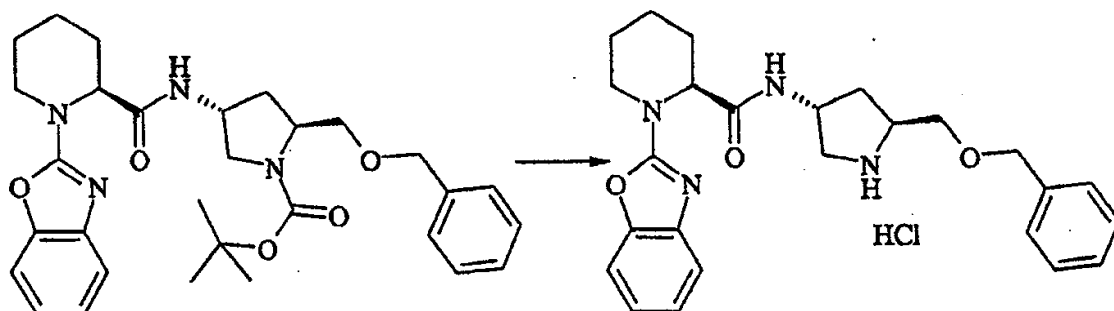
15

论值 C, 66.83; H, 7.20; N, 10.39%.

旋光: $[\alpha]_D^{25} = -51.0^\circ$ ($c = 0.1$, 甲醇).

实施例 35

(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-(3R,5S)-5-[(苄氧基)甲基]吡咯烷-3-基-2-哌啶甲酰胺盐酸盐



5

标题化合物通过与制备例 8 类似的方法从 (2S,4R)-4-([(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶基]羧基氨基)-2-[(苄氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 [参见实施例 34] 和氯化氢气体制备, 得到白色固体状的 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-N²-(3R,5S)-5-[(苄氧基)甲基]吡咯烷-3-基-2-哌啶甲酰胺盐酸盐。

10

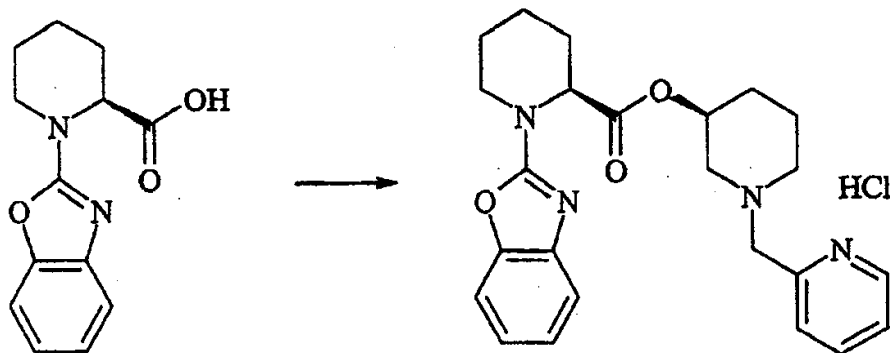
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9.60 (1H, bs), 8.95 (1H, bs), 8.45 (1H, d), 7.40-7.25 (7H, m), 7.15 (1H, t), 7.00 (1H, t), 4.80 (1H, d), 4.55 (2H, s), 4.40 (1H, m), 4.15-4.05 (1H, m), 4.00 (1H, m), 3.70-3.60 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.10 (1H, m), 2.25 (1H, d), 2.00 (2H, m), 1.80-1.60 (3H, m), 1.55 (1H, m), 1.35 (1H, m).

分析: 实测值 C, 55.60; H, 6.39; N, 10.14; C₂₅H₃₀N₄O₃·2HCl·2H₂O 理论值 C, 55.25; H, 6.67; N, 10.30%.

15 旋光: [α]_D²⁵ = -19.0° (c = 0.1, 甲醇).

实施例 36

(3S)-1-(2-吡啶基甲基)-3-哌啶基(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸酯盐酸盐



5

将(3R)-1-(2-吡啶基甲基)-3-哌啶醇(117mg) [参见制备例 35]加入到搅拌中的(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸(150mg) [参见制备例 3]、三苯膦(192mg)和偶氮二甲酸二乙酯(0.115ml)的干燥四氢呋喃(6ml)溶液中。将反应混合物回流搅拌 16 小时,然后减压蒸除溶剂并将残余物在乙酸乙酯和 0.5M 盐酸之间进行分配。将水层用 15% 氢氧化钠调至碱性然后将产物用乙酸乙酯萃取。分出有机层,用硫酸镁干燥然后减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化,用 98:2(体积比)乙酸乙酯:甲醇洗脱得到黄色油状的(3S)-1-(2-吡啶基甲基)-3-哌啶基(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸酯(140mg)。

10

15

通过将化合物溶于乙酸乙酯然后向溶液中通入氯化氢气体制备盐酸盐,得到白色固体状的标题化合物。

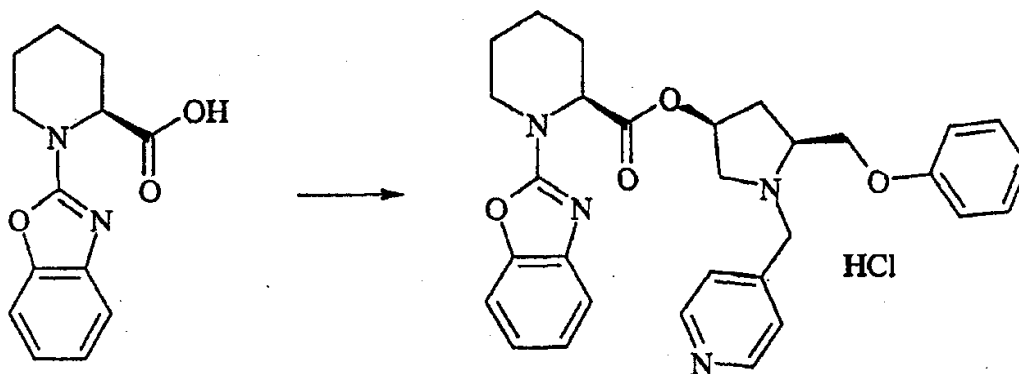
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (游离碱) δ : 8.30-8.20 (1H, m), 7.60-7.30 (1H, m), 7.20-7.15 (1H, m), 7.15-7.00 (2H, m), 7.00-6.90 (1H, m), 5.00-4.85 (2H, m), 4.20-4.00 (3H, m), 3.55 (1H, s), 3.50-3.45 (1H, d), 3.40-3.25 (1H, m), 2.90-2.75 (2H, m), 2.75-2.60 (1H, m), 2.50-2.40 (1H, m), 2.35-2.15 (2H, m), 1.90-1.40 (4H, m), 1.35-1.25 (1H, m), 1.25-1.10 (1H, m).

MS: 421 (MH^+).

旋光: $[\alpha]_D^{25} = -40.70^\circ$ ($c = 1.0$, 甲醇).

实施例 37

(3S, 5S)-5-(苯氧基甲基)-1-(4-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸酯盐酸盐



5

标题化合物通过与实施例 36 类似的方法从(3R, 5S)-5-(苯氧基甲基)-1-(4-吡啶基甲基)吡咯烷-3-醇[参见制备例 38]和(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸[参见制备例 3]制备。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 3: 1→10: 1(体积比)乙酸乙酯: 己烷的溶剂梯度洗脱得到标题化合物。盐酸盐通过将饱和氯化氢气体的乙醚溶液加入到产物的乙酸乙酯溶液中制得, 分离得到白色固体。

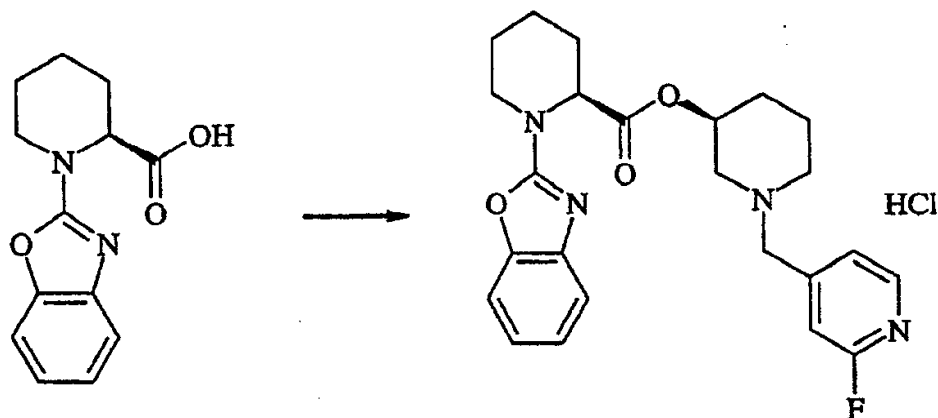
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) (游离碱) δ : 8.54-8.50 (1H, d), 8.39-8.37 (1H, d), 7.34-7.27 (1H, m), 7.26-7.18 (4H, m), 7.18-7.09 (2H, m), 7.02-6.95 (1H, m), 6.95-6.87 (1H, m), 6.84-6.80 (1H, d), 6.78-6.72 (1H, d), 5.08-5.00 (0.5H, m), 5.00-4.94 (1H, m), 4.70-4.64 (0.5H, m), 4.42-4.32 (1H, m), 4.30-4.20 (0.5H, m), 4.20-4.13 (1H, m), 4.10-4.02 (0.5H, d), 3.57 (1H, s), 3.38-3.28 (1H, m), 3.26-3.20 (0.5H, d), 3.11-3.05 (0.5H, d), 3.05-2.97 (1h, m), 2.92-2.83 (0.5H, m), 2.54-2.48 (0.5H, m), 2.46-2.41 (0.5H, dd), 2.39-2.31 (0.5H, m), 2.30-2.24 (1H, d), 2.16-2.06 (1H, m), 1.90-1.68 (3H, m), 1.64-1.50 (1H, m), 1.35-1.22 (2H, m).
 MS : 513 (MH^+).

旋光: $[\alpha]_D^{25} = -18.00^\circ$ ($c = 1.0$, 甲醇).

实施例 38

(3S)-1-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]-3-哌啶基(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸酯盐酸盐



5

标题化合物通过与实施例 36 类似的方法从(3R)-1-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]-3-哌啶醇[参见制备例 39]和(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸[参见制备例 3]制备。将粗产物通过硅胶柱色谱部分纯化,用 3:1→1:1(体积比)乙酸乙酯:己烷的溶剂梯度洗脱,将产物

10 通过用 95:5(体积比)热的己烷:乙酸乙酯研制,然后用热的石油醚:乙醚 95:5 研制进一步纯化得到(3S)-1-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]-3-哌啶基(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸酯。通过将饱和的氯化氢气体的乙醚溶液加入到产物的乙酸乙酯溶液中制备盐酸盐,分离得到白色固体。

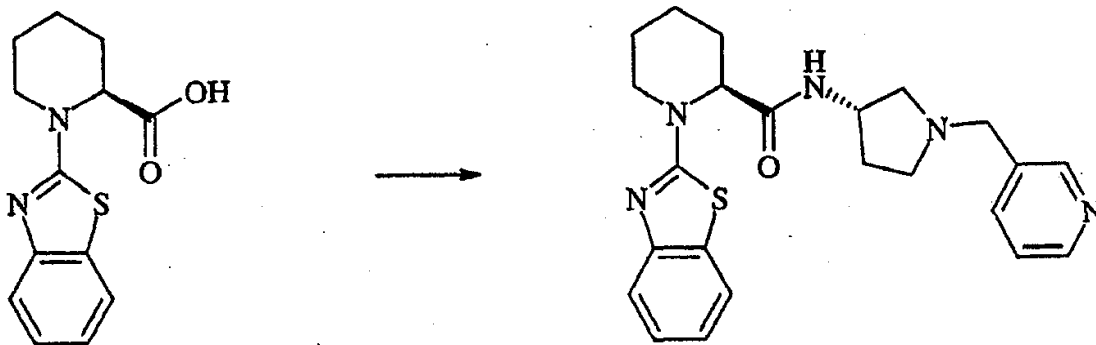
15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 游离碱 δ : 7.93-7.92 (1H, d), 7.29-6.85 (5H, m), 6.72 (1H, s), 5.00-4.80 (2H, m), 4.20-4.10 (2H, dd), 4.08-3.99 (1H, dd), 3.95-3.86 (1H, d), 3.35-3.21 (2H, m), 3.20-3.15 (1H, d), 2.79-2.65 (2H, m), 2.38-2.10 (2H, m), 2.10-1.95 (1H, dd), 1.90-1.60 (3H, m), 1.60-1.40 (2H, m), 1.40-1.20 (1H, m).
MS: 439 (MH^+).

旋光: $[\alpha]_D^{25} = -52.50^\circ$ ($c = 1.0$, 甲醇).

实施例 39

(2S)-1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-N-[(3S)-1-(3-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺



5

标题化合物通过与实施例 1 类似的方法从 (2S)-1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-哌啶甲酸 [参见制备例 43] 和 (3S)-1-(3-吡啶基甲基)吡咯烷-3-胺 [参见制备例 41] 制备, 所不同的是还使用催化量的 4-二甲基氨基吡啶, 制得 (2S)-1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-N-[(3S)-1-(3-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺, 为白色固体。

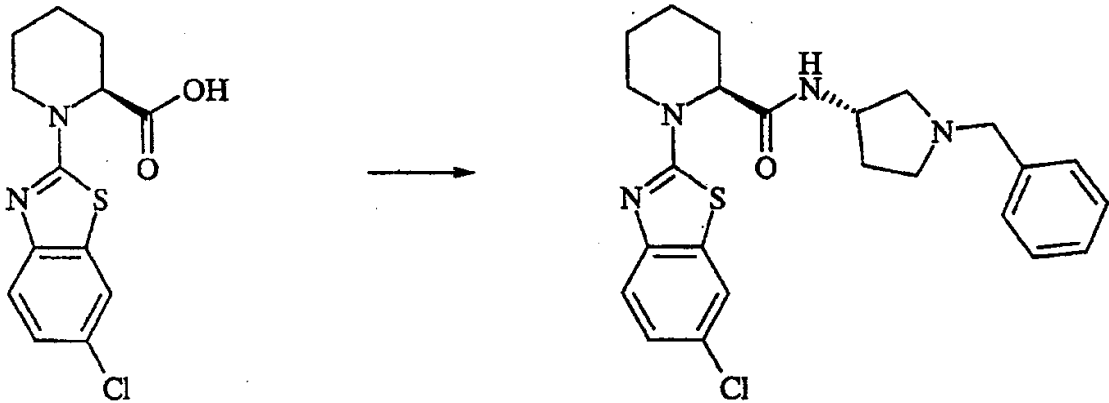
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.40 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.55-7.40 (2H, m), 7.22 (1H, m), 7.10 (2H, m), 6.80 (1H, m), 4.95 (1H, d), 4.40 (1H, bs), 3.80 (1H, m), 3.60-3.40 (2H, m), 3.25 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.60-2.30 (2H, m), 2.30-2.10 (3H, m), 1.80-1.40 (6H, m).

MS: 422 (MH^+).

实施例 40

(2S)-N²-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]-1-(6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺



5

标题化合物通过与实施例 1 类似的方法从 (2S)-1-(6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-哌啶甲酸 [参见制备例 45] 和 (3S)-1-苄基吡咯烷-3-基胺 [参见《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) (1989), 31(8), 1586-1590] 制备, 得到固体状的 (2S)-N²-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]-1-(6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-哌啶甲酰胺。

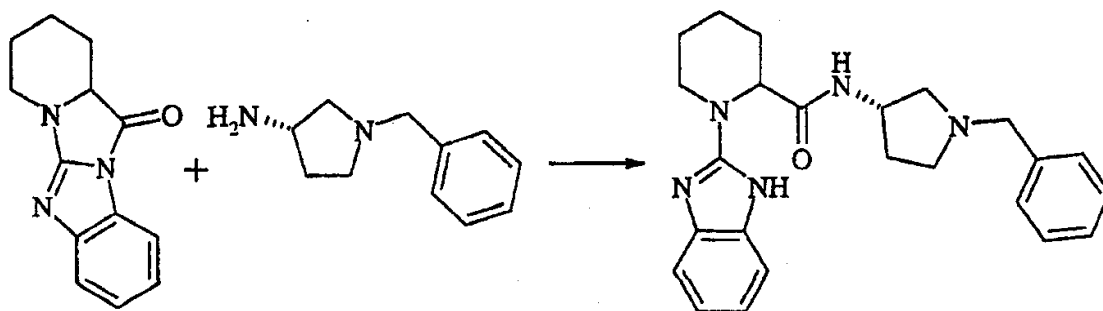
10

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.55 (1H, s), 7.40 (1H, m), 7.20 (5H, m), 6.75 (1H, m), 4.90 (1H, bs), 4.40 (1H, bs), 3.75 (1H, m), 3.60-3.20 (3H, m), 2.80 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.20 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.80-1.40 (6H, m).

MS: 455 (MH⁺).

实施例 41

1-(1H-1,3-苯并咪唑-2-基)-N²-[(3S)-1-苄基吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺



5

将 1,3,4,12a-四氢吡啶并[1',2':3,4]咪唑并[1,2-a][1,3]苯并咪唑-12(2H)-酮(73mg) [参见制备例 49]和 (3S)-1-苄基吡咯烷-3-基胺(62mg)在 1,4-二氧六环(0.5ml)中混合。将反应混合物加热至 90℃并搅拌 4 小时,然后减压蒸除溶剂,将残余物溶于二氯甲烷:甲醇然后预吸附在硅胶上。然后将粗产物通过硅胶柱色谱纯化,用溶剂系统 99:1:0.1→97:3:0.3(体积比)二氯甲烷:甲醇:0.88 氨水洗脱得到固体状 1-(1H-1,3-苯并咪唑-2-基)-N²-[(3S)-1-苄基-1-吡咯烷-3-基]-2-哌啶甲酰胺(69mg)。

10

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.90-8.70 (1H, d), 7.50-7.00 (9H, m), 4.80 (1H, d), 4.40 (1H, bs), 3.80 (2H, d), 3.60 (2H, d), 3.35 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.60-2.40 (2H, m), 2.20 (3H, m), 1.80-1.50 (5H, m).

15

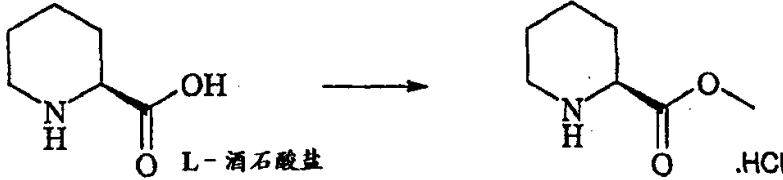
分析: 实测值 C, 71.33, H, 7.33; N, 17.26, C₂₄H₂₉N₅O 理论值 C, 71.44; H, 7.24; N, 17.36%.

旋光: [α]_D²⁵ = +6.00° (c = 0.1, 甲醇).

20

以下制备例描述了前述实施例中所用的某些原料的制备。

制备例 1

(2S)-2-(甲氧羰基)哌啶鎓氯化物

5

将(2S)-哌啶甲酸 L-酒石酸盐(20.0g) [参见 WO-A-96/11185]于 0℃下滴加到亚硫酸氯(54ml)的甲醇(270ml)溶液中。然后将反应混合物室温搅拌 18 小时, 然后减压蒸除溶剂并将残余物与甲苯(3 x 100ml)共沸。将粗产物通过用甲醇(15ml, 加入乙醚使其混浊)重结晶进行纯
10 化, 得到白色结晶状(2S)-2-(甲氧基羰基)哌啶鎓氯化物(11.06g)。

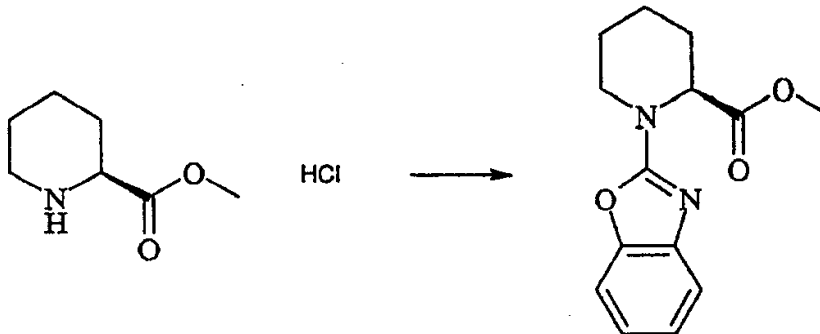
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ : 3.95 (1H, d), 3.70 (3H, m), 3.40 (1H, d), 3.00 (1H, t), 2.20 (1H, d), 1.80 (2H, m), 1.70-1.40 (3H, m)。

旋光: $[\alpha]_D^{25} = -8.40^\circ$ ($c = 0.1$, 甲醇)。

MS:144 (MH^+)。

15

制备例 2

(2S)-1-(1,3-苯并咪唑-2-基)-2-哌啶甲酸甲酯

20

将乙基二异丙基胺(6.52ml)加入到(2S)-2-(甲氧基羰基)哌啶鎓

氯化物 (3.057g) [参见制备例 1] 和 2-氯苯并噁唑 (2.13ml) 的乙腈 (50ml) 溶液中。将反应混合物室温搅拌 18 小时, 然后于 50℃ 继续搅拌 2 小时。减压蒸除溶剂并将残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配, 分出有机层, 用硫酸镁干燥然后减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 80:10:0→0:100:0→0:95:5 (体积比) 己烷: 乙酸乙酯: 甲醇的溶剂梯度洗脱得到固体状 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸甲酯 (3.18g)。

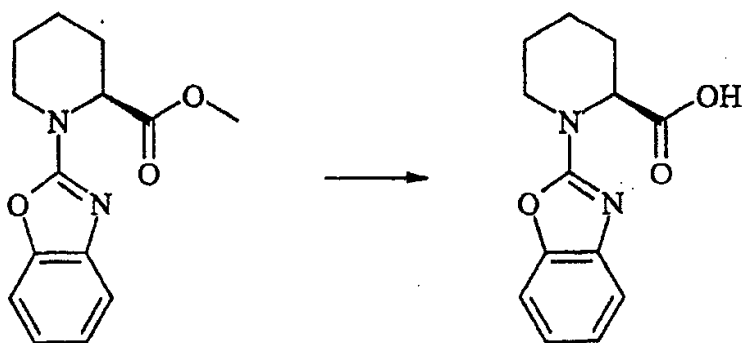
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.35 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.15 (1H, m), 7.00 (1H, m), 5.00 (1H, d), 4.20 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.35 (1H, t), 2.30 (1H, d), 1.80 (3H, m), 1.60 (1H, m), 1.35 (1H, m).

MS: 261 (MH^+).

10

制备例 3

(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸



将氢氧化锂水溶液 (1N, 51ml) 于 0℃ 下加入到 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸甲酯 (8.987g) [参见制备例 2] 的甲醇 (306ml) 溶液中。将反应混合物室温搅拌 18 小时, 然后减压蒸除溶剂并将残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。分出水层并用 2N 盐酸酸化至 pH 2, 将产物用乙酸乙酯萃取, 用硫酸镁干燥然后减压蒸除溶剂得到白色固体状 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸 (8.17g)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40 (1H, d), 7.25 (1H, m), 7.15 (1H, t), 7.00 (1H, t), 5.80 (1H, bs), 4.95 (1H, bs), 4.15 (1H, d), 3.40 (1H, t), 2.40 (1H, d), 1.80 (3H, m), 1.60-1.40 (2H, m).

旋光: $[\alpha]_D^{25} = -116.2^\circ$ ($c = 0.1$, 甲醇).

MS : 247 (MH^+).

5

制备例 4

1-(碘甲基)环丙烷

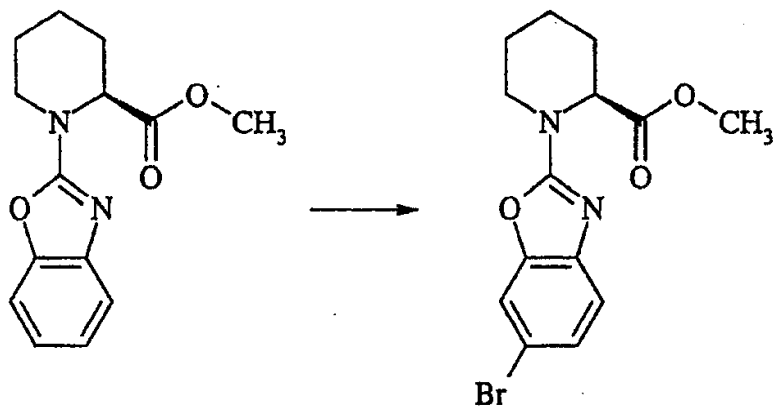


- 10 将碘化钠 (6.07g) 加入到 1-(溴甲基)环丙烷 (1.09g) 的丙酮 (10ml) 溶液中。将反应混合物加热至回流然后搅拌 18 小时，然后滤出白色固体并减压蒸除溶剂。将残余物在乙醚和水之间进行分配，分出有机层并用硫代硫酸钠洗涤，用硫酸镁干燥然后减压蒸除溶剂得到无色液体状 1-(碘甲基)环丙烷 (0.269g)。

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.15 (2H, d), 1.30 (1H, m), 0.80 (2H, m), 0.30 (2H, m).

制备例 5

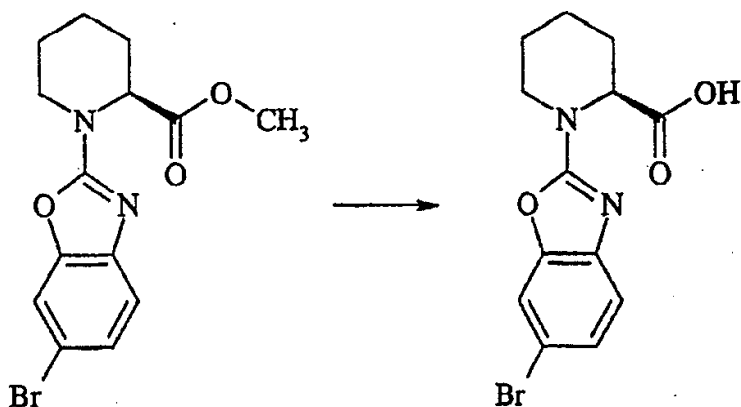
(2S)-1-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸甲酯

- 5 将 2,4,4,6-四溴-2,5-环己二烯-1-酮 (4.7g) 于 -10°C 下用 10 分钟的时间加入到 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸甲酯 (3.0g) [参见制备例 2] 的二氯甲烷 (60ml) 溶液中。然后将反应混合物升温至室温并用二氯甲烷稀释。将有机层用饱和碳酸氢钠洗涤，然后用 1N 氢氧化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥然后减压蒸除溶剂得到紫色油状 (2S)-
- 10 1-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸甲酯 (3.7g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.20 (1H, d), 5.00 (1H, d), 4.20 (1H, d), 3.80 (3H, s), 3.40 (1H, t), 2.40 (1H, d), 1.80 (3H, m), 1.70 (2H, m), 1.40 (1H, m).

制备例 6

(2S)-1-(6-溴-1,3-苯并咪唑-2-基)-2-哌啶甲酸



5 标题化合物通过与制备例 3 类似的方法从 (2S)-1-(6-溴-1,3-苯并咪唑-2-基)-2-哌啶甲酸甲酯 [参见制备例 5] 和 1N 氢氧化锂水溶液制备, 得到粉红色泡沫状的 (2S)-1-(6-溴-1,3-苯并咪唑-2-基)-2-哌啶甲酸。

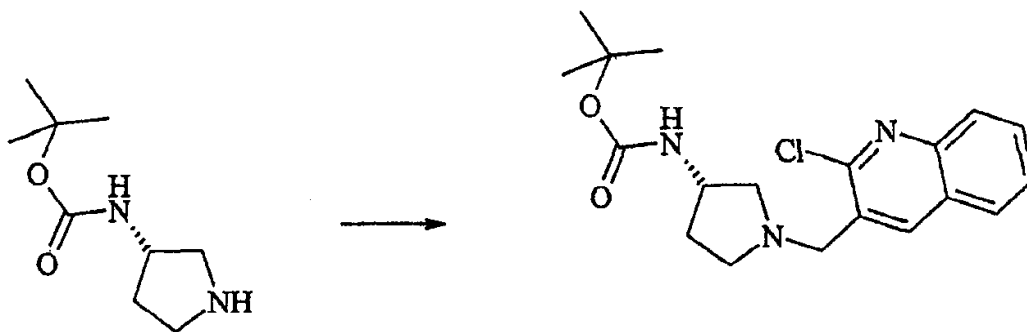
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.40 (1H, s), 7.25-7.20 (2H, m), 5.00 (1H, d), 4.80 (1H, bs), 4.20 (1H, d), 3.40 (1H, t), 2.40 (1H, d), 1.90 (3H, m), 1.70-1.40 (2H, m).

MS: 325 (MH⁺).

10

制备例 7

N-(3S)-1-[(2-氯-3-喹啉基)甲基]吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯



15

将三乙酰氧基硼氢化钠 (2.3g) 加入到 N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基

- 甲酸叔丁酯(10g) [参见《杂环化学杂志》(J. Het. Chem.) (1990), 27, 1527-1536]和 2-氯-3-喹啉甲醛(1.1g) [参见《印度化学会志》(Ind. J. Chem. Soc.) (1985), 24, 1286-1287]的二氯甲烷(20ml)溶液中。将反应混合物室温搅拌 18 小时, 然后加入水(20ml)并将混合物继续搅拌 1 小时。分出有机层, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用溶剂系统 1:1(体积比)乙酸乙酯: 氯仿洗脱得到油状的 N-(3S)-1-[(2-氯-3-喹啉基)甲基]-1-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(1.6g)。

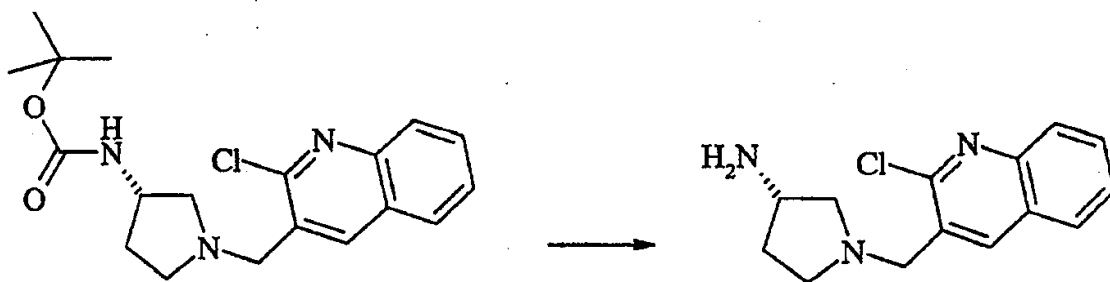
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.20 (1H, s), 7.98 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.68 (1H, m), 7.55 (1H, m), 5.85 (1H, bs), 4.22 (1H, bs), 3.82 (2H, s), 2.85 (1H, bs), 2.78 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.28 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.40 (9H, s).

MS: 262 (MH^+).

10

制备例 8

(3S)-1-[(2-氯-3-喹啉基)甲基]吡咯烷-3-胺盐酸盐



- 15 将氯化氢气体通入到 N-(3S)-1-[(2-氯-3-喹啉基)甲基]吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(1.6g) [参见制备例 7]的氯仿(20ml)溶液中直至饱和。将反应混合物室温搅拌 18 小时, 然后减压蒸除溶剂得到白色固体状 (3S)-1-[(2-氯-3-喹啉基)甲基]吡咯烷-3-胺盐酸盐(1.5g)。

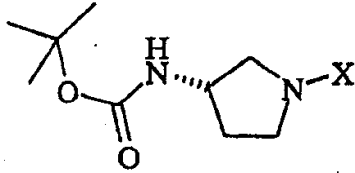
MS: 262 (MH^+).

- 20 R_f : 0.1 (10: 1(体积比)乙酸乙酯: 氯仿)。

制备例 9 至 12

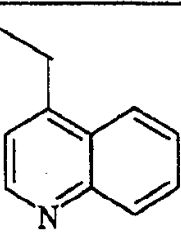
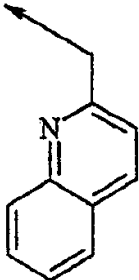
以下列表的制备例(表 2a)中的如下通式的化合物通过与制备例 7

类似的方法从 N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯[参见《杂环化学杂志》(J. Het. Chem.) (1990), 27, 1527-1536]和相应的醛或酮制备。

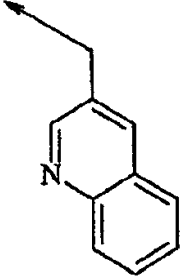
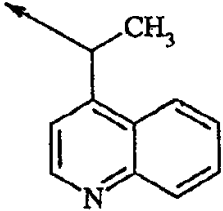


5

表2a

制备例号	X	分析数据
9		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.82 (1H, s), 8.15 (1H, d), 8.10 (1H, d), 7.65 (1H, t), 7.52 (1H, t), 7.40 (1H, d), 4.90 (1H, m), 4.20 (1H, bs), 4.00 (2H, s), 2.80 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.58 (1H, m), 2.40 (1H, m), 2.23 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.40 (9H, s). MS: 328 (MH^+). R_f 0.6 (10:1, 体积比, 乙酸乙酯: 氯仿).
10		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.10 (2H, m), 7.80 (1H, m), 7.65 (1H, m), 7.50 (2H, m), 5.00 (1H, bs), 4.20 (1H, bs), 3.90 (2H, s), 2.85 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.22 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.38 (9H, s). MS: 328 (MH^+). R_f : 0.6 (10:1, 体积比, 乙酸乙酯: 氯仿).

10

11		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.85 (1H, s), 8.10 (2H, m), 7.80 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.50 (1H, m), 4.90 (1H, bs), 4.18 (1H, bs), 3.75 (2H, s), 2.80 (1H, bs), 2.60 (2H, m), 2.40-2.20 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.40 (9H, s). MS : 328 (MH^+). R_f : 0.6 (10:1, 体积比, 乙酸乙酯: 氯仿).
12	 <p>(《合成》 1984, 3, 245)¹.</p>	MS : 342 (MH^+). R_f : 0.5 (10:1, 体积比, 乙酸乙酯: 氯仿).

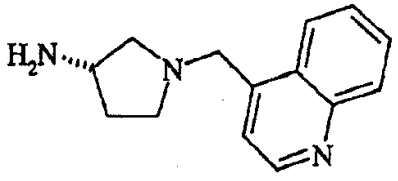
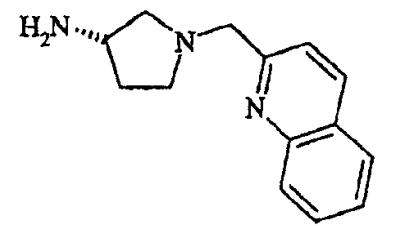
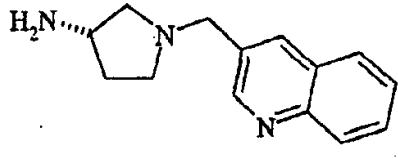
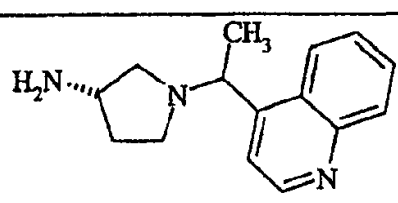
脚注

5 1. 原料制备

制备例 13 至 16

以下列表的制备例(表 2b)中化合物通过与制备例 8 类似的方法从相应的氨基甲酸叔丁酯[参见表 2a]制备。

表 2b

制备例号	原料制备例号	产物	分析数据
13	9		MS : 229 (MH ⁺).
14	10		MS : 228 (MH ⁺).
15	11		MS : 228 (MH ⁺). R _f : 0.1 (10 : 1, by 体积比, 乙酸乙酯: 氯仿).
16	12		MS : 242 (MH ⁺). R _f : 0.1 (10 : 1, by 体积比, 乙酸乙酯: 氯仿).

制备例 17 至 23

以下列表的制备例(表 3a)中的如下通式的化合物通过与实施例 1 类似的方法从 N-[(3S)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯[参见《杂环化学杂志》(J. Het. Chem.) (1990), 27, 1527-1536]和相应的羧酸制备

5

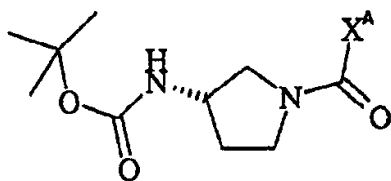
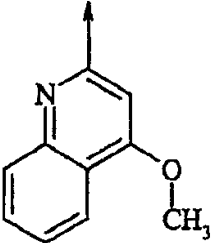
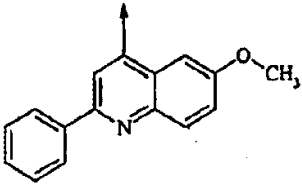
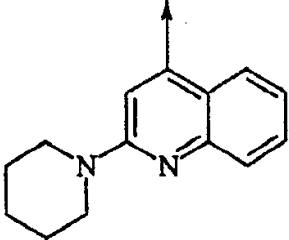
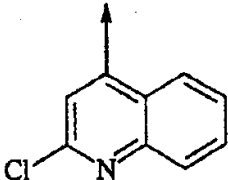
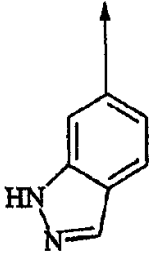


表3a

制备例号	X ^A	分析数据
17		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.22 (1H, d), 8.05 (1H, d), 7.95 (1H, m), 7.82 (1H, d), 7.75 (1H, m), 7.60 (1H, m), 4.80 (1H, bs), 4.20-3.90 (3H, m), 3.80 (2H, m), 2.20 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.40 (9H, s). MS: 342 (MH ⁺).
18	 (J. Am. Chem. Soc., 1932, 54, 4732) ¹ .	¹ H-NMR (旋转异构体混合物) (CDCl ₃) δ: 8.20 (1H, m), 8.10 (2H, m), 7.70 (3H, m), 7.50 (4H, m), 4.50-3.00 (6H, m), 2.40-1.80 (2H, m), 1.45-1.25 (9H, s). MS: 418 (MH ⁺). R _f : 0.70 (20:1, 体积比, 氯仿: 甲醇).

19		¹ H-NMR (旋转异构体混合物) (CDCl ₃) δ : 8.20 (1H, m), 8.00 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.30 (1H, m), 4.80 (1H, bs), 4.05 (3H, s), 4.40-2.60 (5H, m), 2.20 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.42-1.40 (9H, ss). MS : 371 (MH ⁺). R _f : 0.8 (20 : 1, 体积比, 氯仿: 甲醇).
20		¹ H-NMR (旋转异构体混合物) (CDCl ₃) δ : 8.05 (3H, m), 7.78 (1H, d), 7.50-7.30 (4H, m), 7.00 (1H, m), 4.82-4.65 (1H, bsbs), 4.30-4.10 (1H, bsbs), 3.82 (3H, s), 4.10- 3.60 (2H, m), 3.50-3.00 (2H, m), 2.40- 1.80 (2H, m), 1.40-1.20 (9H, ss). MS : 448 (MH ⁺). R _f : 0.75 (10 : 1, 体积比, 氯仿: 甲醇).
21		¹ H-NMR (旋转异构体混合物) (CDCl ₃) δ : 7.70 (1H, bs), 7.50 (2H, m), 7.19 (1H, m), 6.90 (1H, d), 4.75-4.55 (1H, m), 4.40- 3.80 (2H, m), 3.80-3.60 (3H, m), 3.60- 2.90 (3H, m), 2.30-1.70 (2H, m), 1.75- 1.55 (6H, m), 1.42-1.35 (9H, ss). MS : 325 (MH ⁺). R _f : 0.4 (10 : 1, 体积比, 氯仿: 甲醇).

22		MS : 376 (MH ⁺). R _f : 0.8 (10 : 1, 体积比, 氯仿: 甲醇).
23	 (Helv. Chim. Acta, 1976, 59, 2618) ¹ .	¹ H-NMR (旋转异构体混合物) (CDCl ₃) δ : 8.00 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.50 (1H, m), 7.18 (1H, m), 5.40-5.20 (1H, bsbs), 4.30- 4.10 (1H, bsbs), 3.90-3.10 (5H, m), 2.30- 1.80 (2H, m), 1.42-1.30 (9H, ss). MS : 331.2 (MH ⁺).

脚注

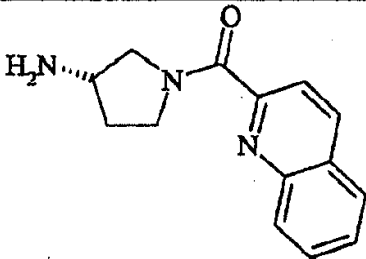
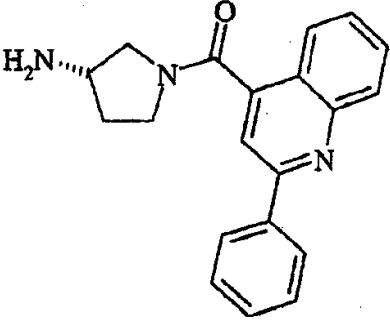
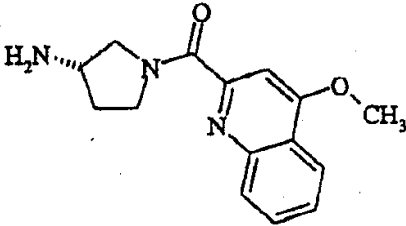
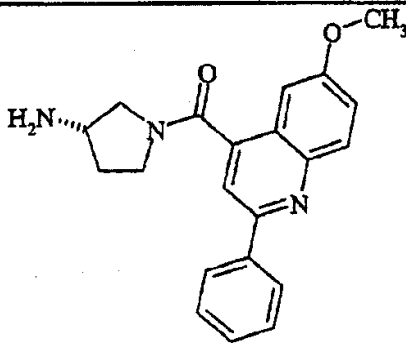
1. 原料制备

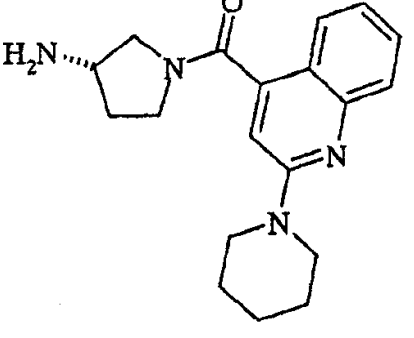
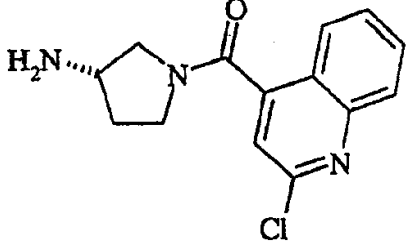
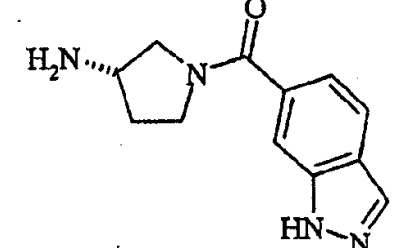
5

· 制备例 24 至 30

以下列表的制备例(表 3b)中的化合物通过与制备例 8 类似的方法从相应的氨基甲酸叔丁酯[参见表 3a]制备。

表3b

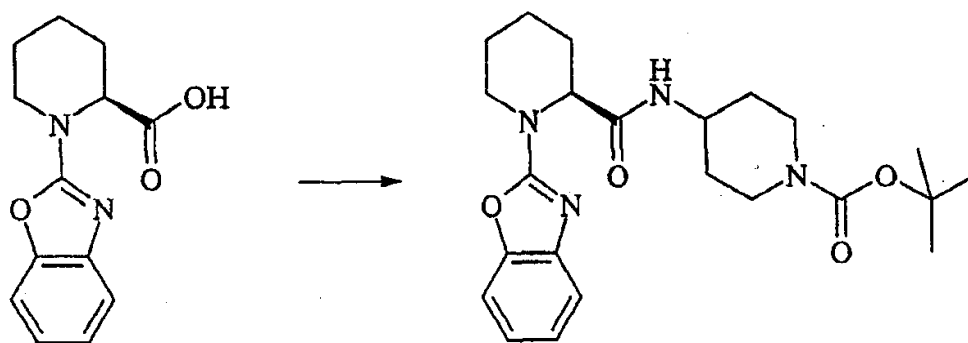
制备例号	原料制备例号	产物	分析数据
24	17		MS: 242 (MH ⁺). R _f : 0.1 (10:1, by 体积比, 氯仿: 甲醇).
25	18		MS: 318 (MH ⁺). R _f : 0.1 (20:1, by 体积比, 氯仿: 甲醇).
26	19		MS: 272 (MH ⁺). R _f : 0.15 (20:1, by 体积比, 氯仿: 甲醇).
27	20		MS: 348 (MH ⁺). R _f : 0.1 (10:1, by 体积比, 氯仿: 甲醇).

28	21		MS : 325 (MH ⁺). R _f : 0.1 (10 : 1, by 体积比, 氯仿: 甲醇).
29	22		MS : 276 (MH ⁺). R _f : 0.12 (10 : 1, by 体积比, 氯仿: 甲醇).
30	23		MS : 231 (MH ⁺).

制备例 31

4-([(2S)-1-(1,3-苯并咪唑-2-基)-2-哌啶基]羧基氨基)哌啶甲酸叔丁酯

5

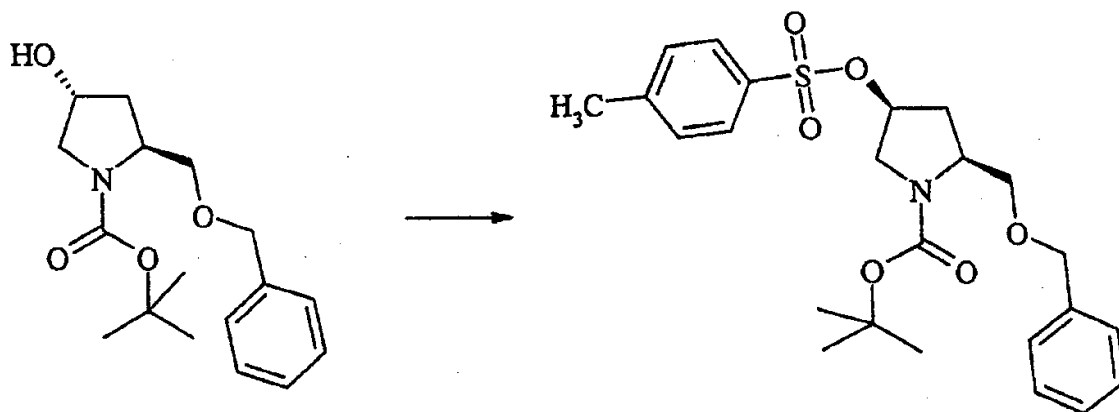


标题化合物通过与实施例 1 类似的方法从 (2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶甲酸 [参见制备例 3] 和 4-氨基-1(2H)-哌啶甲酸叔丁酯 [参见 Takatani, Muneo 等, WO 9740051] 制备。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 2: 1: 0→0: 95: 5 (体积比) 己烷: 乙酸乙酯: 甲醇的溶剂梯度洗脱得到白色泡沫状 4-([(2S)-1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-哌啶基]羧基氨基)哌啶甲酸叔丁酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.10 (1H, m), 6.40 (1H, d), 4.90 (1H, s), 4.30 (1H, d), 4.00 (3H, m), 3.20 (1H, t), 2.90 (2H, m), 2.40 (1H, d), 1.90 (2H, m), 1.80-1.60 (5H, m), 1.40 (9H, s), 1.30 (2H, m).
MS: 429 (MH⁺).

制备例 32

10 (2S, 4S)-2-[(苄氧基)甲基]-4-[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



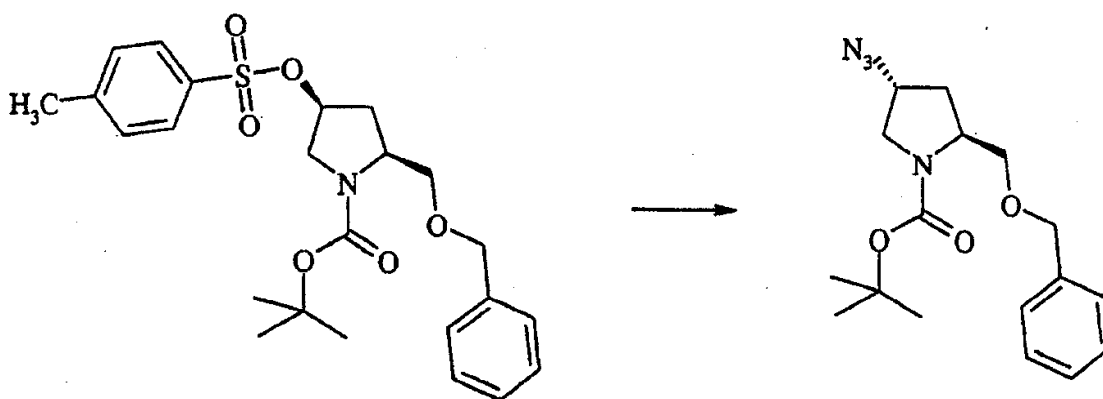
15 将 4-甲基-1-苯磺酸甲酯 (0.8g)、三苯胺 (1.12g) 和偶氮二甲酸二乙酯 (0.68ml) 在 10℃ 及氮气氛下依次加入到 (2S, 4R)-2-[(苄氧基)甲基]-4-羟基-1-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1.1g) [参见 Takano, Seiichi 等, 《化学会志化学通讯》(J. Chem. Soc. Chem Commun.) (1988), 23, 1527-1528] 的干燥四氢呋喃 (10ml) 溶液中。将反应混合物室温搅拌 48 小时, 然后减压蒸除溶剂并将残余物在乙酸乙酯和水之间进行分配。
20 分出有机层, 用硫酸镁干燥然后减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱

色谱纯化，用溶剂系统 85:15(体积比)己烷：乙酸乙酯洗脱得到无色胶状标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.80 (2H, d), 7.30 (7H, m), 5.05 (1H, m), 4.50 (2H, m), 4.00 (1H, m), 3.70 (2H, m), 3.50 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.40-2.20 (2H, m), 1.45 (9H, s).
MS: 462 (MH+).

5

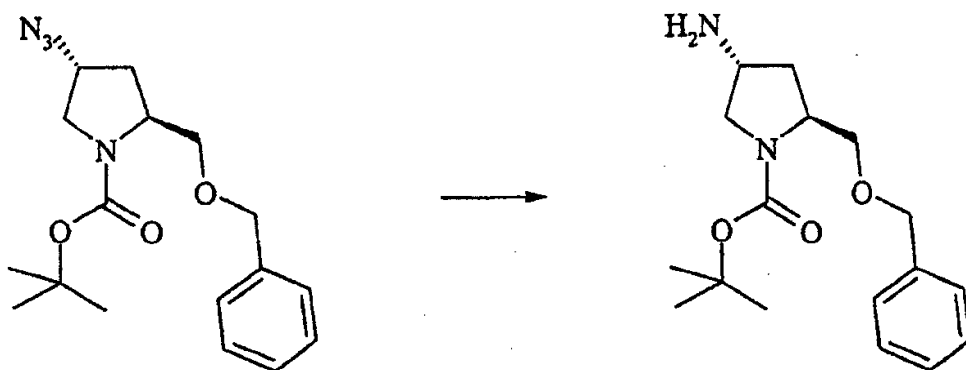
制备例 33

(2S, 4R)-4-叠氮基-2-[(苄氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

10 将叠氮化钠 (0.32g) 加入到 (2S, 4S)-2-[(苄氧基)甲基]-4-[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1.15g) [参见制备例 32] 的乙醇 (20ml) 和二甲基甲酰胺 (5ml) 溶液中。将反应混合物加热至 80
15 $^{\circ}\text{C}$ 4 小时，然后将冷却的反应混合物在乙醚和水之间进行分配。分出有机层并将水层用乙醚萃取两次，将合并的有机层用硫酸镁干燥然后减压蒸除溶剂。将残余物与二氯甲烷共沸得到油状的 (2S, 4R)-4-叠氮基-2-[(苄氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (820mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.30 (5H, m), 4.50 (2H, s), 4.20-4.00 (2H, m), 3.70-3.40 (4H, m), 2.25 (1H, m), 2.15 (1H, m), 1.45 (9H, m).
MS: 333 (MH+).

制备例 34

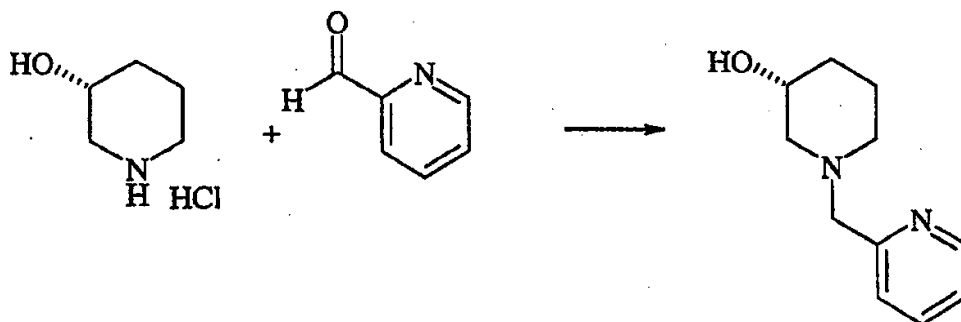
(2S, 4R)-4-氨基-2-[(苄氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

- 5 将三苯膦 (421mg) 加入到 (2S, 4R)-4-叠氮基-2-[(苄氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (455mg) [参见制备例 33] 的干燥四氢呋喃 (10ml) 溶液中。将反应混合物搅拌至不再有氮气溢出，加入水 (0.036ml)，然后将混合物继续搅拌 72 小时。减压蒸除溶剂，将残余物溶于乙醚然后加入己烷直至混合物变为混浊。分出上清液然后减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化，用溶剂系统 90:10 (体积比) 二氯甲烷: 甲醇洗脱得到无色油状 (2S, 4R)-4-氨基-2-[(苄氧基)甲基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (225mg)。
- 10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.30 (5H, m), 4.55 (2H, s), 4.10 (1H, m), 3.70-3.40 (4H, m), 3.10 (1H, m), 2.25 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.50 (9H, m).

MS: 307 (MH⁺).

制备例 35

(3R)-1-(2-吡啶基甲基)-3-哌啶醇

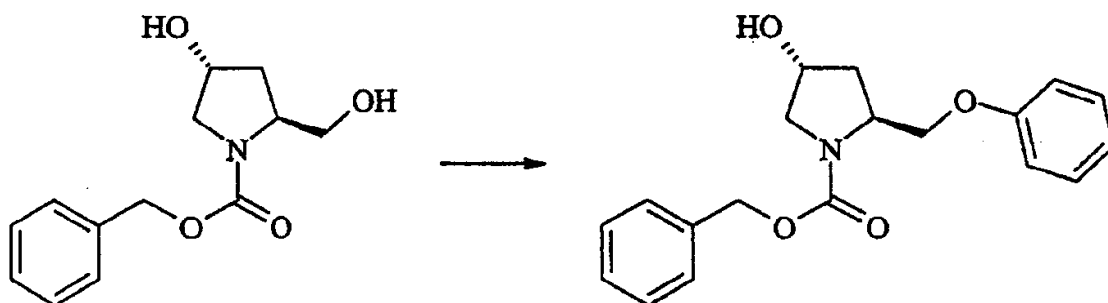
- 5 将 (3R)-3-哌啶醇盐酸盐 (10.0g) 和三乙胺 (10.13ml) 的干燥 1,2-二氯乙烷 (350ml) 溶液于 50℃ 搅拌 15 分钟。加入 2-吡啶甲醛 (7.63ml) 和冰乙酸 (4.16ml) 并将反应混合物回流搅拌 1.5 小时。然后分批加入三乙酰氧基硼氢化钠 (34.65g)，将形成的混合物冷却至室温并继续搅拌 1 小时。然后加入水 (350ml) 和 1M 氢氧化钠水溶液直至混合物达到
- 10 pH 12。分出有机层，将水层用氯仿萃取，将合并的有机层用硫酸镁干燥然后减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化，用溶剂系统 95:5 (体积比) 氯仿: 甲醇洗脱得到棕色油状 (3R)-1-(2-吡啶基甲基)-3-哌啶醇 (8.10g)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 8.55-8.50 (1H, m), 7.65-7.60 (1H, m), 7.30-7.25 (1H, m), 7.15-7.10 (1H, m), 3.85-3.75 (1H, m), 3.60 (2H, s), 2.80-2.70 (1H, bs), 2.60-2.50 (1H, m), 2.50-2.40 (2H, bs), 2.40-2.25 (1H, m), 1.80-1.70 (1H, m), 1.70-1.60 (1H, m), 1.60-1.40 (2H, m).

15

R_f: 0.26 (95:5 (体积比), 氯仿: 甲醇)。

制备例 36

(2S, 4R)-4-羟基-2-(苯氧基甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯

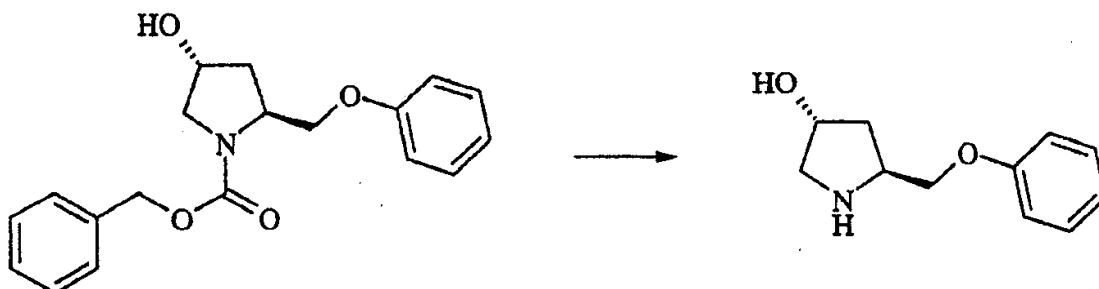
- 5 将 (2S, 4R)-4-羟基-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 (2.0g) [参见 Ceulemans 等, 《欧洲化学杂志》(Chem. Eur. J.) (1997), 3(12), 1997-2010] 加入到苯酚 (1.12g)、三苯膦 (2.51g) 和偶氮二甲酸二乙酯 (1.51 ml) 的干燥四氢呋喃 (40ml) 溶液中。将反应混合物室温搅拌 20 小时, 然后减压蒸除溶剂并将残余物溶于氯仿。将有机溶液依次用 15% 氢氧化钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥然后减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用溶剂系统 1:1 (体积比) 己烷: 乙酸乙酯洗脱得到透明油状 (2S, 4R)-4-羟基-2-(苯氧基甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯 (0.69g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40-7.20 (7H, m), 7.0-6.90 (1H, m), 6.85-6.75 (2H, d), 5.20-5.00 (3H, m), 4.80 (1H, s), 4.30-3.75 (2H, m), 3.75-3.60 (3H, m), 2.30-2.15 (1H, m), 2.10-2.00 (1H, m).

15

R_f : 0.4 (1:1 (体积比) 己烷: 乙酸乙酯)。

制备例 37

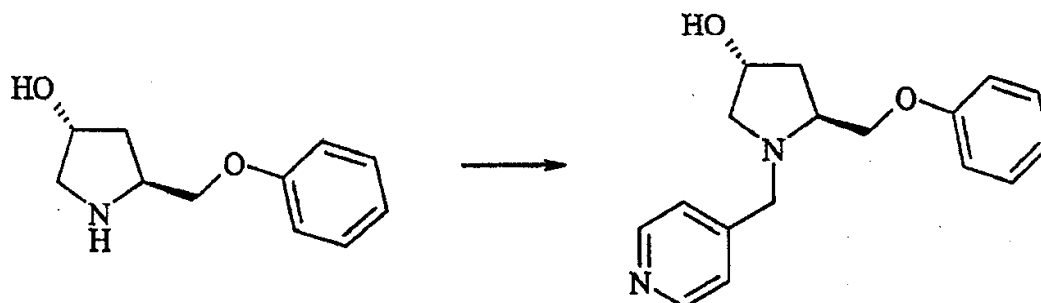
(3R, 5S)-5-(苯氧基甲基)吡咯烷-3-醇

- 5 将 10% w/w 钨碳(0.05g)加入到 (2S, 4R)-4-羟基-2-(苯氧基甲基)吡咯烷-1-甲酸苄酯(0.25g) [参见制备例 36] 和 5M 甲酸铵水溶液(1.45ml)的甲醇(20ml)溶液中。将反应混合物加热回流 3 天, 然后将反应液用硅藻土过滤并减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用溶剂系统 90: 10: 0.5(体积比) 氯仿: 甲醇: 0.88 氨水洗脱得到棕色油状 (3R, 5S)-5-(苯氧基甲基)吡咯烷-3-醇(0.25g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.24-7.20 (2H, t), 6.91-6.85 (1H, t), 6.80-6.75 (2H, d), 4.78-4.71 (1H, m), 3.80-3.68 (2H, bs), 3.64-3.59 (1H, dd), 3.56-3.49 (1H, dd), 3.26-3.19 (1H, m), 3.19-3.16 (1H, d), 3.02-2.94 (1H, dd), 2.24-2.14 (1H, ddd), 1.70-1.60 (1H, ddd).

MS: 194 (MH⁺).

制备例 38

(3R, 5S)-5-(苯氧基甲基)-1-(4-吡啶基甲基)吡咯烷-3-醇

- 5 标题化合物通过与制备例 35 类似的方法从 (3R, 5S)-5-(苯氧基甲基)吡咯烷-3-醇 [参见制备例 37] 和 4-吡啶甲醛制备。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用溶剂系统 95 : 5 (体积比) 氯仿: 甲醇洗脱得到白色固体状 (3R, 5S)-5-(苯氧基甲基)-1-(4-吡啶基甲基)吡咯烷-3-醇。

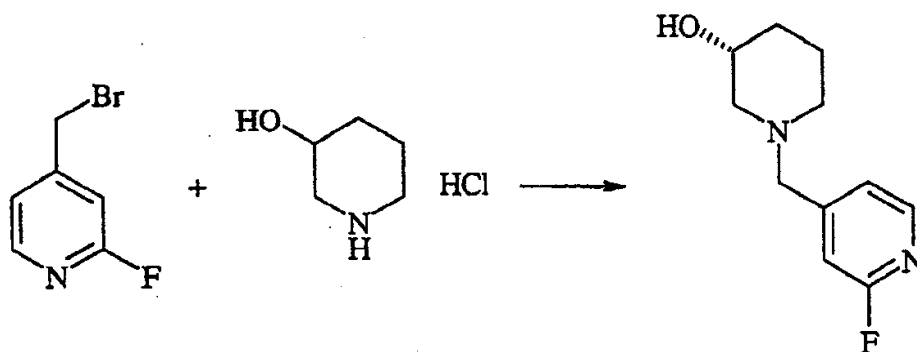
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.45-8.40 (2H, m), 7.25-7.10 (4H, m), 6.90-6.80 (1H, m), 6.80-6.70 (2H, m), 4.73-4.66 (1H, m), 4.08-4.02 (1H, d), 3.73-3.66 (1H, dd), 3.56-3.50 (1H, dd), 3.36-3.28 (1H, d), 3.20-3.13 (2H, d), 2.87-2.80 (1H, m), 2.53-2.46 (1H, dd), 2.43-2.35 (1H, m), 2.12-2.03 (1H, m).

10

旋光: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12.50^\circ$ ($c = 1.0$, 氯仿)。

MS: 285 (MH^+)。

制备例 39

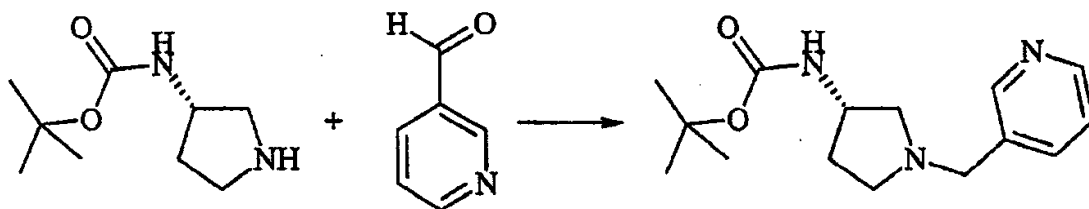
(3R)-1-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]-3-哌啶醇

- 5 将(3R)-3-羟基哌啶盐酸盐(0.188g)加入到 4-(溴甲基)-2-氟吡啶(0.26g) [参见Porter等, WO 9622978]和碳酸钾(0.189g)的乙腈(15ml)溶液中。将反应混合物回流 5 天, 然后减压蒸除溶剂并将残余物在二氯甲烷和水之间进行分配。分出有机层, 将水层调至 pH 12 然后将产物用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用硫酸镁干燥然后减压蒸除溶剂。
- 10 将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用溶剂系统 95: 5(体积比)氯仿: 甲醇洗脱得到浅黄色油状的(3R)-1-[(2-氟-4-吡啶基)甲基]-3-哌啶醇(0.255g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.97-7.96 (1H, d), 7.03-7.01 (1H, d), 6.80 (1H, s), 3.70-3.60 (1H, m), 3.44-3.36 (2H, m), 3.32 (1H, s), 2.55-2.45 (1H, d), 2.35-2.20 (1H, bs), 2.20-2.05 (2H, d), 1.70-1.60 (2H, d), 1.50-1.35 (1H, m), 1.35-1.25 (1H, m).

MS: 211 (MH⁺).

制备例 40

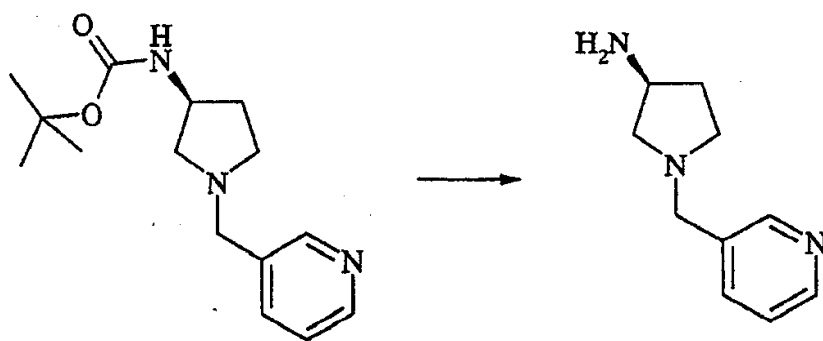
N-[(3S)-1-(3-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯

5

标题化合物通过与制备例 7 类似的方法从 N-[(3S)-1-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯(参见《杂环化学杂志》(J. Het. Chem.), 1990, 27, 1286-1287)和 3-吡啶甲醛制得, 得到的 N-[(3S)-1-(3-吡啶基甲基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯立即用于制备例 41.

10

制备例 41

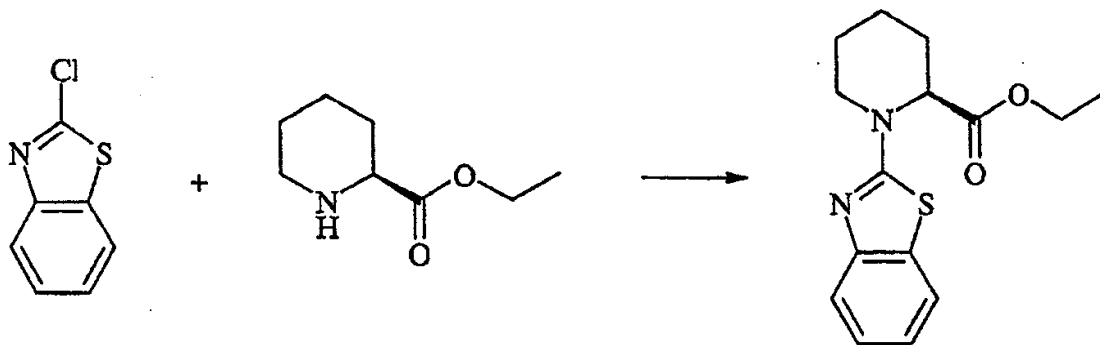
(3S)-1-(3-吡啶基甲基)吡咯烷-3-胺

15

标题化合物通过与制备例 8 类似的方法从 N-[(3S)-1-(3-吡啶基甲基)-1-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯[参见制备例 40]和氯化氢制备, 得到白色固体状的 (3S)-1-(3-吡啶基甲基)吡咯烷-3-胺.

MS:178 (MH⁺).

制备例 42

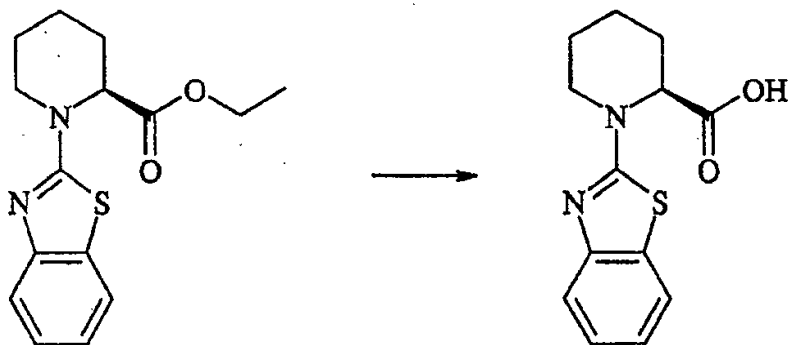
(2S)-1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-哌啶甲酸乙酯

- 5 将 2-氯-1,3-苯并噻唑 (503mg) 加入到 (2S)-2-哌啶甲酸乙酯 (471mg) [J. A. C. S. (1993), 115(22), 9925-9938]、三乙胺盐酸盐 (414mg) 和铜粉 (38mg) 的二甲苯 (5ml) 溶液中。将反应混合物回流 28 小时，然后将乙酸乙酯 (20ml) 加入到冷却的混合物中并滤出固体。将有机层用水洗涤，用硫酸镁干燥然后减压蒸除溶剂得到棕色固体状
- 10 (2S)-1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-哌啶甲酸乙酯 (705mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.58 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.00 (1H, t), 5.10 (1H, d), 4.18 (2H, q), 3.80 (1H, m), 3.42 (1H, m), 2.25 (1H, d), 1.95-1.80 (3H, m), 1.60 (1H, m), 1.40 (1H, m), 1.20 (3H, t).

MS: 291 (MH⁺).

制备例 43

(2S)-1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-哌啶甲酸

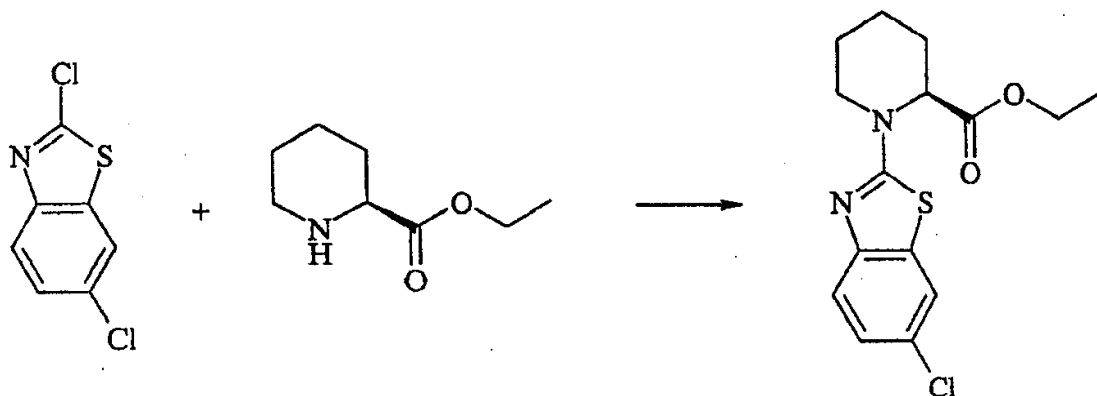
- 5 标题化合物通过与制备例 3 类似的方法从 (2S)-1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-哌啶甲酸乙酯 [参见制备例 42] 和 1N 氢氧化锂水溶液制备。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用溶剂系统 10: 1 (体积比) 二氯甲烷: 甲醇洗脱得到固体状的 (2S)-1-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-哌啶甲酸。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.42 (2H, m), 7.10 (1H, m), 6.95 (1H, m), 4.80 (1H, m), 3.50 (2H, m), 2.10 (1H, m), 1.50 (5H, m).

MS: 261 (MH⁺).

10

制备例 44

(2S)-1-(6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-哌啶甲酸乙酯

15

标题化合物通过与制备例 42 类似的方法从 2,6-二氯-1,3-苯并噻

唑[参见《印度化学会志》(J. Ind. Chem. Soc.), (1993), 10, 565-569]和(2S)-2-哌啶甲酸乙酯(471mg) [参见 J.A.C.S. (1993), 115(22), 9925-9938] 制备, 得到固体状的 (2S)-1-(6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-哌啶甲酸乙酯。

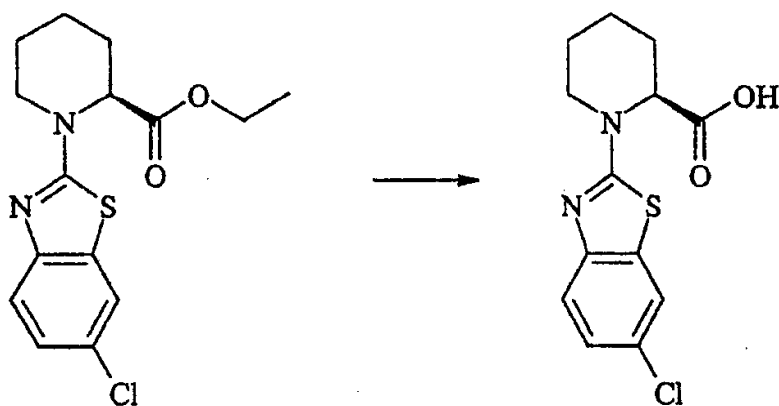
5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.55 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.15 (1H, d), 5.05 (1H, d), 4.15 (2H, q), 3.65 (1H, m), 3.45 (1H, m), 2.22 (1H, m), 1.80 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.35 (1H, m), 1.15 (3H, t).

MS: 325 (MH⁺).

制备例 45

(2S)-1-(6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-哌啶甲酸



10

标题化合物通过与制备例 3 类似的方法从(2S)-1-(6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-哌啶甲酸乙酯[参见制备例 44]和 1N 氢氧化锂水溶液制备, 得到固体状的(2S)-1-(6-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-哌啶甲酸。

15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.80 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.30 (1H, d), 5.60 (1H, bs), 4.75 (1H, bs), 3.40 (2H, m), 2.20 (1H, m), 1.80-1.60 (3H, m), 1.50 (1H, m), 1.30 (1H, m).

MS: 295(MH⁺).

制备例 46

2-氯-1H-1,3-苯并咪唑-1-甲酸叔丁酯

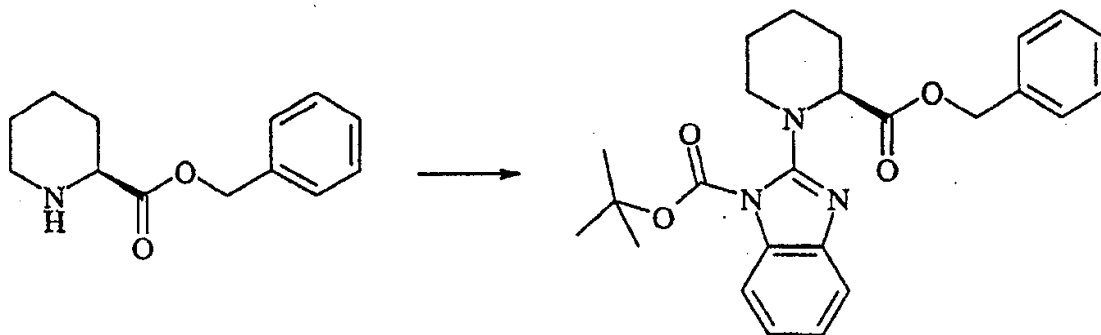
- 5 将 2-氯-1H-1,3-苯并咪唑 (1.07g) 加入到二碳酸二叔丁酯 (1.83g) 和 4-二甲氨基吡啶 (86mg) 的乙腈 (15ml) 溶液中。将反应混合物室温搅拌 30 分钟, 然后减压蒸除溶剂。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 100:0→90:10 (体积比) 己烷: 乙酸乙酯的溶剂梯度洗脱得到白色固体状 2-氯-1H-1,3-苯并咪唑-1-甲酸叔丁酯 (1.68g)。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.90 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.40 (2H, m), 1.80 (9H, s).

MS: 253 (MH⁺).

制备例 47

2-[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]-1-哌啶基]-1H-1,3-苯并咪唑-1-甲酸叔丁酯

15

标题化合物通过与制备例 2 类似的方法从 2-氯-1H-1,3-苯并咪唑-1-甲酸叔丁酯 [参见制备例 46] 和 (2S)-2-哌啶甲酸苄酯 [参见 J. A. C. S.

(1996), 118(7), 1629-1644]制备。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 90: 10→80: 20 (体积比) 己烷: 乙酸乙酯的溶剂梯度以 5% 的增量洗脱得到油状的 2-[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]-1-哌啶基]-1H-1, 3-苯并咪唑-1-甲酸叔丁酯。

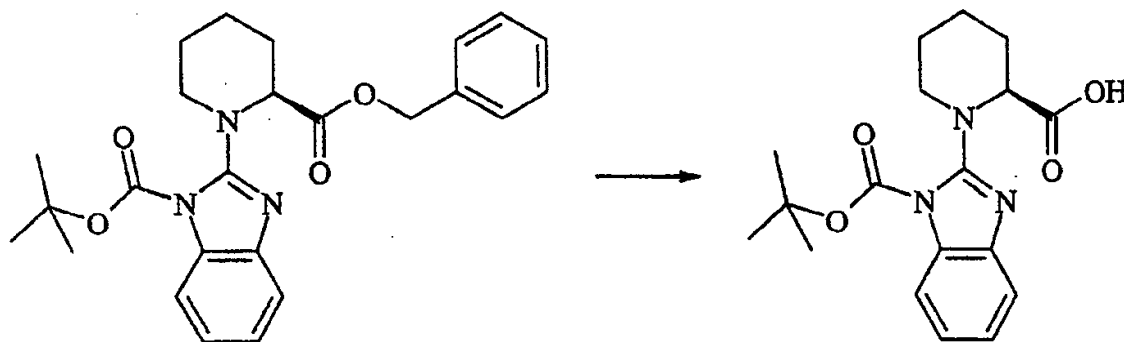
5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.65 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.40 (2H, s), 7.25 (5H, m), 5.20 (2H, s), 4.70 (1H, m), 4.65 (1H, m), 3.60 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.80-1.50 (13H, m).

MS: 436 (MH^+).

制备例 48

(2S)-1-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-1, 3-苯并咪唑-2-基]-2-哌啶甲酸



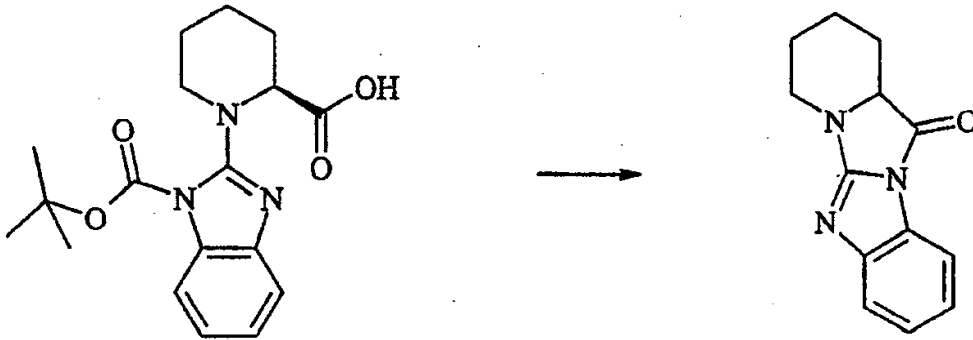
10

将 10%w/w 钨碳 (300mg) 加入到 2-[(2S)-2-[(苄氧基)羰基]-1-哌啶基]-1H-1, 3-苯并咪唑-1-甲酸叔丁酯 (900mg) [参见制备例 47] 的乙醇 (30ml) 溶液中。将反应混合物在 103.5kPa (15psi) 下室温氢化 18 小时。然后滤出催化剂并减压蒸除溶剂得到白色泡沫状 (2S)-1-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-1, 3-苯并咪唑-2-基]-2-哌啶甲酸 (700mg)。

15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.65 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.10 (1H, t), 4.40 (1H, m), 3.50 (2H, m), 2.05 (1H, d), 1.90 (1H, m), 1.70-1.40 (13H, m).

制备例 49

1, 3, 4, 12a-四氢吡啶并[1', 2':3, 4]咪唑并[1, 2-a][1, 3]苯并咪唑-12(2H)-酮

5

标题化合物通过与实施例 1 类似的方法从 (2S)-1-[1-(叔丁氧基羰基)-1H-1, 3-苯并咪唑-2-基]-2-哌啶甲酸 [参见制备例 48] 和 (3S)-1-苄基吡咯烷-3-基胺制备。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化, 用 70: 30→50:50 (体积比) 己烷: 乙酸乙酯、然后是 90: 10: 1 二氯甲烷: 甲醇: 0.88 氨水的溶剂梯度洗脱得到白色固体状 1, 3, 4, 12a-四氢吡啶并[1', 2':3, 4]咪唑并[1, 2-a][1, 3]苯并咪唑-12(2H)-酮。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.60 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.30 (1H, m), 7.10 (1H, t), 4.20 (2H, m), 3.20 (1H, m), 2.35 (1H, d), 2.05 (1H, m), 1.80 (1H, d), 1.70-1.50 (3H, m).
MS: 227 (MH^+).

可以理解, 本发明将要求保护如下内容:

15

- (i) 式 (I) 化合物或其可药用盐或溶剂化物;
- (ii) 式 (I) 化合物或其可药用盐或溶剂化物的制备方法;
- (iii) 含有式 (I) 化合物或其可药用盐或溶剂化物以及可药用赋形剂、稀释剂或载体的药物组合物;

20

- (iv) 式 (I) 化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物用作药物;
- (v) 式 (I) 化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物在生产用于治疗神经元变性的药物中的用途;
- (vi) 式 (I) 化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物在生产用于促进神经元再生和分枝的药物中的用途;

- (vii) 式(I)化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物在生产用于治疗神经病学疾病或障碍如神经变性疾病的药物中的用途;
- (viii) 如(vii)中所述的用途, 其中的神经病学疾病或障碍选自老年性痴呆(老年性痴呆)和其它痴呆症、肌萎缩性侧索硬化和其它形式的运动神经元疾病、帕金森氏症、杭廷顿氏舞蹈病、与中风有关的神经病学缺陷、影响中枢或外周神经系统的各种形式的变性疾病(例如小脑-脑干萎缩、进行性共济失调综合征)、各种形式的肌营养不良、进行性肌萎缩、进行性延髓肌萎缩、对中枢或外周神经系统(例如脊髓)的物理或创伤性损伤、突出、破裂或脱出的椎间盘综合征、颈椎关节强硬、神经丛疾病、胸腔出口综合征、各种形式的外周神经病(糖尿病性的和非糖尿病性的)、三叉神经痛、舌咽神经痛、面神经麻痹、导致中枢或外周神经系统损伤的各种形式的自身免疫相关性疾病(例如多发性硬化、重症肌无力、格-巴二氏综合征)、神经系统的 AIDS 相关性疾病、氨苯砜抽搐、眼神经的眼球和眼球后病变(例如视网膜病和眼球后神经炎)、听力障碍例如耳鸣和朊病毒疾病;
- (ix) 如(viii)中所述的用途, 其中的神经病学疾病或障碍是老年性痴呆(老年性痴呆)或其它的痴呆症、肌萎缩性侧索硬化和其它形式的运动神经元疾病、帕金森氏症、杭廷顿氏舞蹈病、与中风有关的神经病学缺陷、对中枢或外周神经系统(例如脊髓)的物理或创伤性损伤、外周神经病(糖尿病性的或非糖尿病性的)、多发性硬化或听力障碍例如耳鸣;
- (x) 治疗人类患者神经元变性的方法, 该方法包括, 将所述患者用有效量的式(I)化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物进行治疗;
- (xi) 促进人类患者神经元再生和分枝的方法, 该方法包括, 将所述患者用有效量的式(I)化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物进行治疗;
- (xii) 治疗人类患者神经病学疾病或障碍如神经变性疾病的方法, 该方法包括, 将所述患者用有效量的式(I)化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物进行治疗;
- (xiii) 如(xii)中所述的方法, 其中的神经病学疾病或障碍选自老年性痴呆(老年性痴呆)和其它痴呆症、肌萎缩性侧索硬化和其它

5 形式的运动神经元疾病、帕金森氏症、杭廷顿氏舞蹈病、与中风有关的神病学缺陷、影响中枢或外周神经系统的各种形式的变性疾病(例如小脑-脑干萎缩、进行性共济失调综合征)、各种形式的肌营养不良、进行性肌萎缩、进行性延髓肌萎缩、对中枢或外周神经系统(例如脊髓)的物理或创伤性损伤、突出、破裂或脱出的椎间盘综合征、颈椎关节强硬、神经丛疾病、胸腔出口综合征、各种形式的外周神经病(糖尿病性的和非糖尿病性的)、三叉神经痛、舌咽神经痛、面神经麻痹、导致中枢或外周神经系统损伤的各种形式的自身免疫相关性疾病(例如多发性硬化、重症肌无力、格-巴二氏综合征)、神经系统的 AIDS 相关性疾病、氨苯砜抽搐、眼神经的眼球和眼球后病变(例如视网膜病和眼球后神经炎)、听力障碍例如耳鸣和朊病毒疾病;

10 (xiv) 如(xiii)中所述的方法, 其中的神经病学疾病或障碍是老年性痴呆(早老性痴呆)或其它的痴呆症、肌萎缩性侧索硬化和其它形式的运动神经元疾病、帕金森氏症、杭廷顿氏舞蹈病、与中风有关的神病学缺陷、对中枢或外周神经系统(例如脊髓)的物理或创伤性损伤、外周神经病(糖尿病性的或非糖尿病性的)、多发性硬化或听力障碍例如耳鸣; 和

(xv) 文中所描述的所有新中间体。

20 (xvi) 式(I)化合物或其可药用盐、溶剂化物或组合物在生产用于治疗由于 FKBP-12 或 FKBP-52 缺乏或过度生成所引起之疾病的药物中的用途。

25 本发明的化合物对旋转异构酶 FKBP-12 显示出抑制活性。特别是某些优选的化合物, 即实施例 2、6、7、8、13a、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、30、35 和 41 的化合物抑制 FKBP-12 酶的 IC_{50} 值低于 1200nM。实施例 2 的化合物抑制 FKBP-52 酶的 IC_{50} 值为 2790 nM。