



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101903372 A

(43) 申请公布日 2010. 12. 01

(21) 申请号 200880122314. 1

M·罗格斯-艾温斯

(22) 申请日 2008. 12. 11

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

(30) 优先权数据

代理人 黄革生 安佩东

07150294. 2 2007. 12. 21 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2010. 06. 21

C07D 401/12 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

C07D 409/14 (2006. 01)

PCT/EP2008/067273 2008. 12. 11

C07D 413/12 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

C07D 413/14 (2006. 01)

W02009/080533 EN 2009. 07. 02

C07D 417/12 (2006. 01)

(71) 申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

C07D 417/14 (2006. 01)

地址 瑞士巴塞尔

C07D 498/04 (2006. 01)

A61K 31/4025 (2006. 01)

(72) 发明人 H·柯纳斯特 M·内特科文

A61P 25/00 (2006. 01)

E·皮那德 O·罗切

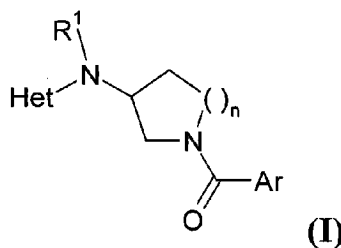
权利要求书 7 页 说明书 81 页

(54) 发明名称

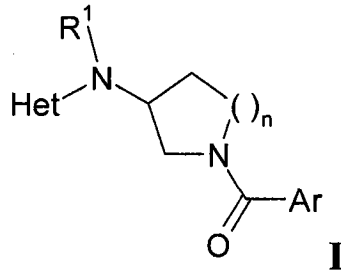
作为食欲肽受体拮抗剂的杂芳基衍生物

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的化合物或其适于药用的酸加成盐、光学纯对映体、外消旋体或非对映体混合物, 其中 Ar 是未取代的或取代的芳基或杂芳基, 其中的芳基和杂芳基可被一个或多个取代基 R²取代; R²是羟基、卤素、低级烷基、被卤素取代的低级烷基、低级烷氧基、被卤素取代的低级烷氧基、C(O)-低级烷基、硝基、NRR", 氰基、S-低级烷基、SO₂-低级烷基、环烷基、杂环烷基、苯氧基、苄氧基、苯基、NH-苯基或杂芳基, 其中的苯基和杂芳基是未取代的或被一个或多个选自低级烷基或卤素的取代基取代; R' /R", 彼此独立地是氢或低级烷基; R¹是氢或低级烷基; Het 是杂芳基, 其未被取代或被一个或多个选自 R³的取代基所取代; R³是羟基、卤素、= O、低级烷基、被卤素取代的低级烷基、低级烷氧基、苯基、被卤素取代的低级烷氧基、硝基、氰基、SO₂-低级烷基、环烷基或杂环烷基; n 是 1 或 2。已发现式 (I) 的化合物是食欲肽受体拮抗剂, 相关化合物可用于治疗睡眠呼吸暂停、发作性睡病、失眠、深眠状态、时差综合征、昼夜节律障碍或与神经学疾病有关的睡眠障碍。



1. 式 I 化合物或其适于药用的酸加成盐、光学纯对映体、外消旋体或非对映体混合物



其中

Ar 是未取代的或取代的芳基或杂芳基, 其中的芳基和杂芳基可被一个或多个取代基 R² 取代;

R² 是羟基、卤素、低级烷基、被卤素取代的低级烷基、低级烷氧基、被卤素取代的低级烷氧基、C(O)-低级烷基、硝基、NR' R''、氰基、S-低级烷基、SO₂-低级烷基、环烷基、杂环烷基、苯氧基、苄氧基、苯基、NH-苯基或杂芳基, 其中的苯基和杂芳基是未取代的或被一个或多个选自低级烷基或卤素的取代基取代;

R' /R'' 彼此独立地是氢或低级烷基;

R¹ 是氢或低级烷基;

Het 是杂芳基, 其未被取代或被一个或多个选自 R³ 的取代基所取代;

R³ 是羟基、卤素、=O、低级烷基、被卤素取代的低级烷基、低级烷氧基、苯基、被卤素取代的低级烷氧基、硝基、氰基、SO₂-低级烷基、环烷基或杂环烷基;

n 是 1 或 2。

2. 权利要求 1 所述的式 I 化合物, 其中 Het 是苯并噁唑基, 其未被取代或被一个或多个选自 R³ 的取代基所取代。

3. 权利要求 2 所述的式 I 化合物, 其中 Ar 是未取代的或 R²-取代的芳基。

4. 权利要求 2 所述的式 I 化合物, 其中 Ar 是未取代的或 R²-取代的杂芳基。

5. 权利要求 2 所述的式 I 化合物, 其中的化合物是

[3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲

酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-吡咯-1-基-苯基)-甲

酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二氯-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-氯-6-甲基-苯基)-甲

酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-乙基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-乙氧基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲硫基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-二氟甲氧基-苯基)-甲

酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-呋喃-2-基-苯基)-甲

酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-苯基-异噁唑-4-基)-甲

酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-吡啶-3-基-苯基)-甲

酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-噻吩-2-基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二乙氧基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(3'-甲基-联苯-2-基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲基-4-苯基-噻唑-5-基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-氯-6-三氟甲基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-噻吩-3-基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-咪喃-3-基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-氟-6-吡咯烷-1-基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(6-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲

酮

[(R)-3-(7-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲

酮

(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(4-甲基-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲

酮

[(R)-3-(7-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

[(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

[(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮

[(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲基-5-苯基-噁唑-4-基)-甲酮

[(R)-3-(6-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

[(R)-3-(6-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮或

[(R)-3-(6-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲基-5-苯基-噁唑-4-基)-甲酮。

6. 权利要求1所述的式I化合物,其中Het是喹喔啉基,其未被取代或被一个或多个选自R³的取代基所取代。

7. 权利要求6所述的式I化合物,其中Ar是未取代的或R²-取代的芳基。

8. 权利要求6所述的式I化合物,其中Ar是未取代的或R²-取代的杂芳基。

9. 权利要求6所述的式I化合物,其中的化合物是

(2,6-二甲氧基-苯基)-[3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(6-氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲基-苯基)-甲

酮

[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲

酮

[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)

基)-苯基]-甲酮

[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮

[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮

(2-氯-5-甲基-苯基)-[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲基-5-苯基-噁唑-4-基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮

[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮

(2-氯-5-甲基-苯基)-[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲基-5-苯基-噁唑-4-基)-甲酮

[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮

[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

(2-甲基-5-苯基-噁唑-4-基)-[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[(R)-3-(7-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

(R)-3-(6-叔丁基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

(R)-3-(6-氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

(R)-3-(7-氯-6-甲基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮或

(R)-3-(6-氯-7-甲基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮。

10. 权利要求 1 所述的式 I 化合物, 其中 Het 是苯并噻唑基, 其未被取代或被一个或多个选自 R³ 的取代基所取代。

11. 权利要求 10 所述的式 I 化合物, 其中 Ar 是未取代的或 R²- 取代的芳基。

12. 权利要求 10 所述的式 I 化合物, 其中 Ar 是未取代的或 R²- 取代的杂芳基。

13. 权利要求 10 所述的式 I 化合物, 其中的化合物是

[3-(6- 氯 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - (2,6- 二甲氧基 - 苯基) - 甲酮

酮

[(R)-3-(4- 氯 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - (2,6- 二甲氧基 - 苯基) - 甲

酮

(2,6- 二甲氧基 - 苯基) - [(R)-3-(6- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - 甲

酮

(2,6- 二甲氧基 - 苯基) - [(R)-3-(4- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - 甲

酮

(2,6- 二甲氧基 - 苯基) - [(R)-3-(7- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - 甲

酮

[(R)-3-(5,7- 二氟 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - (2,6- 二甲氧基 - 苯基) - 甲酮

[(R)-3-(6- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - (2- 三氟甲基 - 苯基) - 甲酮

[(R)-3-(6- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - (2- 三氟甲氧基 - 苯基) - 甲

酮

[(R)-3-(6- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - [2-(1,1,2,2- 四氟 - 乙氧基) - 苯基] - 甲酮

[(R)-3-(6- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - (5- 甲基 -2- 三氟甲基 - 苯基) - 甲酮

[(R)-3-(6- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - (5- 甲基 -3- 苯基 - 异噁唑 -4- 基) - 甲酮

[(R)-3-(6- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - [2-(3- 甲基 - [1,2,4] 噁二唑 -5- 基) - 苯基] - 甲酮

(2- 氯 -5- 甲基 - 苯基) - [(R)-3-(6- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - 甲酮

[(R)-3-(6- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - (2- 甲基 -5- 苯基 - 噻唑 -4- 基) - 甲酮

[(R)-3-(4- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - (2- 三氟甲氧基 - 苯基) - 甲酮

[(R)-3-(4- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - [2-(1,1,2,2- 四氟 - 乙氧基) - 苯基] - 甲酮

[(R)-3-(4- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - (5- 甲基 -2- 三氟甲基 - 苯基) - 甲酮

[(R)-3-(4-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮

[(R)-3-(5,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

[(R)-3-(5,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基]-甲酮

[(R)-3-(5,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮

[(R)-3-(5,6-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[5-甲基-2-三氟甲基-苯基]-甲酮或

(R)-3-(4-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[5-甲基-2-三氟甲基-苯基]-甲酮。

14. 权利要求 1 所述的式 I 化合物, 其中 Het 是嘧啶基, 其未被取代或被一个或多个选自 R³ 的取代基所取代。

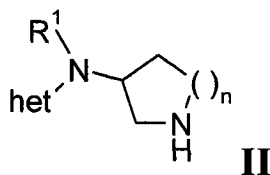
15. 权利要求 14 所述的式 I 化合物, 其中 Ar 是未取代的或 R²- 取代的芳基。

16. 权利要求 14 所述的式 I 化合物, 其中 Ar 是未取代的或 R²- 取代的杂芳基。

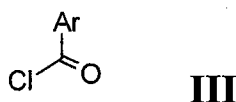
17. 权利要求 14 所述的式 I 化合物, 其中的化合物是 (5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-[(R)-3-(2-苯基-嘧啶-4-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮。

18. 制备式 I 化合物的方法, 所述方法包括

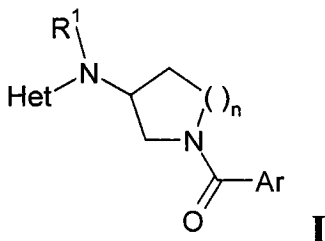
a) 将式 II 的化合物



与式 III 的酰氯反应



生成式 I 化合物



其中的取代基如权利要求 1 所述, 并且

如果需要的话, 将获得的化合物转化成可药用酸加成盐。

19. 通过权利要求 18 所述的方法或通过等同方法制备的权利要求 1 所述的式 I 化合物。

20. 包含一种或多种式 I 化合物和可药用赋形剂的药物。

21. 用于治疗如下疾病的权利要求 20 所述的药物: 睡眠障碍, 包括睡眠呼吸暂停、发作

性睡眠、失眠、深眠状态、时差综合征、昼夜节律障碍、多动腿综合征、精神病学、神经病学和神经变性障碍,包括焦虑、抑郁、躁狂抑郁、强迫症、情感性神经机能病、抑郁性神经症、焦虑性神经机能病、心境障碍、谵妄、惊恐发作障碍、创伤后应激障碍、性功能障碍、精神分裂症、精神病、认知障碍、阿尔茨海默病和帕金森病、痴呆、精神发育迟缓、运动障碍如亨廷顿舞蹈病和图雷特综合征、成瘾、与药物滥用有关的嗜欲、发作性障碍、癫痫、代谢疾病如肥胖、糖尿病、进食障碍,包括食欲缺乏和食欲过盛、哮喘、偏头痛、疼痛、神经性疼痛、与精神病学、神经病学和神经变性障碍有关的睡眠障碍、神经性疼痛、对疼痛的敏感性增加或过大如痛觉过敏、灼痛和异常性疼痛、急性疼痛、烧灼伤疼痛、背痛、复杂性区域疼痛综合征 I 和 II、关节炎疼痛、中风后疼痛、手术后疼痛、神经痛、与 HIV 感染有关的疼痛、化学治疗后疼痛或肠易激惹综合征。

22. 用于治疗睡眠障碍的权利要求 21 所述的药物,其中的睡眠障碍是睡眠呼吸暂停、发作性睡病、失眠、深眠状态、时差综合征和与神经精神病学疾病有关的睡眠障碍。

23. 权利要求 1 所述的式 I 化合物在制备用于治疗如下疾病的药物中用途:睡眠障碍,包括睡眠呼吸暂停、发作性睡眠、失眠、深眠状态、时差综合征、昼夜节律障碍、多动腿综合征、精神病学、神经病学和神经变性障碍,包括焦虑、抑郁、躁狂抑郁、强迫症、情感性神经机能病、抑郁性神经症、焦虑性神经机能病、心境障碍、谵妄、惊恐发作障碍、创伤后应激障碍、性功能障碍、精神分裂症、精神病、认知障碍、阿尔茨海默病和帕金森病、痴呆、精神发育迟缓、运动障碍如亨廷顿舞蹈病和图雷特综合征、成瘾、与药物滥用有关的嗜欲、发作性障碍、癫痫、代谢疾病如肥胖、糖尿病、进食障碍,包括食欲缺乏和食欲过盛、哮喘、偏头痛、疼痛、神经性疼痛、与精神病学、神经病学和神经变性障碍有关的睡眠障碍、神经性疼痛、对疼痛的敏感性增加或过大如痛觉过敏、灼痛和异常性疼痛、急性疼痛、烧灼伤疼痛、背痛、复杂性区域疼痛综合征 I 和 II、关节炎疼痛、中风后疼痛、手术后疼痛、神经痛、与 HIV 感染有关的疼痛、化学治疗后疼痛或肠易激惹综合征。

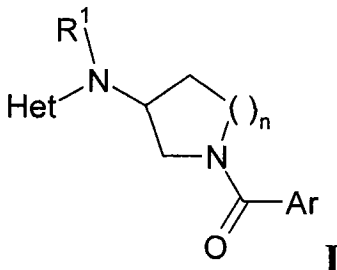
24. 根据权利要求 23 所述的式 I 化合物的用途,其中所述睡眠障碍是睡眠呼吸暂停、发作性睡眠、失眠、深眠状态、时差综合征、昼夜节律障碍或与神经精神病学疾病有关的睡眠障碍。

25. 上文所述的发明。

作为食欲肽受体拮抗剂的杂芳基衍生物

[0001] 本发明涉及式 I 化合物或其适于药用的酸加成盐、光学纯对映体、外消旋体或非对映体混合物

[0002]



[0003] 其中

[0004] Ar 是未取代的或取代的芳基或杂芳基，其中的芳基和杂芳基可被一个或多个取代基 R² 取代；

[0005] R² 是羟基、卤素、低级烷基、被卤素取代的低级烷基、低级烷氧基、被卤素取代的低级烷氧基、C(O)-低级烷基、硝基、NR' R''、氰基、S-低级烷基、SO₂-低级烷基、环烷基、杂环烷基、苯氧基、苄氧基、苯基、NH-苯基或杂芳基，其中的苯基和杂芳基是未取代的或被一个或多个选自低级烷基或卤素的取代基取代；

[0006] R' /R'' 彼此独立地是氢或低级烷基；

[0007] R¹ 是氢或低级烷基；

[0008] Het 是杂芳基，其未被取代或被一个或多个选自 R³ 的取代基所取代；

[0009] R³ 是羟基、卤素、=O、低级烷基、被卤素取代的低级烷基、低级烷氧基、苯基、被卤素取代的低级烷氧基、硝基、氰基、SO₂-低级烷基、环烷基或杂环烷基；

[0010] n 是 1 或 2。

[0011] 已经发现式 I 化合物是食欲肽受体拮抗剂，相关化合物可用于治疗其中涉及食欲肽途径的障碍，如睡眠障碍，包括睡眠呼吸暂停、发作性睡眠、失眠、深眠状态、时差综合征、昼夜节律障碍、多动腿综合征、精神病学、神经病学和神经变性障碍，包括焦虑、抑郁、躁狂抑郁、强迫症、情感性神经机能病 (affective neurosis)、抑郁性神经症、焦虑性神经机能病、心境障碍、谵妄、惊恐发作障碍、创伤后应激障碍、性功能障碍、精神分裂症、精神病、认知障碍、阿尔茨海默病和帕金森病、痴呆、精神发育迟缓、运动障碍如亨廷顿舞蹈病和图雷特综合征、成瘾、与药物滥用有关的嗜欲、发作性障碍 (seizure disorder)、癫痫、代谢疾病如肥胖、糖尿病、进食障碍，包括食欲缺乏和食欲过盛、哮喘、偏头痛、疼痛、神经性疼痛、与精神病学、神经病学和神经变性障碍有关的睡眠障碍、神经性疼痛、对疼痛的敏感性增加或过大如痛觉过敏、灼痛和异常性疼痛、急性疼痛、烧灼伤疼痛 (burn pain)、背痛、复杂性区域疼痛综合征 I 和 II、关节炎疼痛、中风后疼痛、手术后疼痛、神经痛、与 HIV 感染有关的疼痛、化学治疗后疼痛、肠易激惹综合征和其它与全身性食欲肽系统功能障碍有关的疾病。

[0012] 食欲肽 (下丘泌素) 是一族下丘脑神经肽，在调控摄食行为、能量内稳态和睡眠-清醒周期中发挥重要作用 (Siegel, Annu. Rev. Psychol., 55, 125-148, 2004)。食欲

肽-A/下丘泌素1(OX-A, 33个氨基酸)和食欲肽-B/下丘泌素2(OX-B, 28个氨基酸)通过对130个氨基酸的前原食欲肽进行蛋白酶解加工而衍生自该相同前体(de Lecea等人, Proc Natl Acad Sci USA, 95, 322-327, 1998; Sakurai T.等人, Cell, 92, 573-585, 1998)。食欲肽水平表现出昼间变化,在活性周期期间最高。已经鉴定了两种受体亚型,称为食欲肽-1受体(OX₁R)和食欲肽-2受体(OX₂R)。在结合和功能测定法中对这两种受体的定性证明OX₂R对OX-A和-B而言均是非选择性受体,而OX₁R对OX-A而言是选择性的,换言之,OX-A是一种非选择性神经肽,以相似的亲和性与OX₁R和OX₂R结合,而OX-B是选择性的,对OX₂R具有更高的亲和性(Sakurai T.等人, Cell, 92, 573-585, 1998)。这两种受体均属于A类G-蛋白偶联受体(GPCR)家族,其经由G_{q/11}偶联活化磷脂酶C,从而导致磷酸肌醇(PI)水解和细胞内Ca²⁺水平升高。然而,已经证明,OX₂R也能经由G_{i/o}偶联,以影响cAMP途径(Sakurai, Regulatory Peptides, 126, 3-10, 2005)。成年大鼠组织的RNA印迹分析表明,前原食欲肽mRNA仅在脑中被检测到(除了在睾丸中检测到少量以外),并且OX₁R和OX₂R转录物也仅在脑中被检测到(Sakurai T.等人, Cell, 92, 573-585, 1998)。使用人多组织RNA印迹也获得了相似的结果。使用原位杂交和免疫组织化学进行的在大鼠脑中的分布研究已经证明,仅在下丘脑外侧区发现了食欲肽神经元,它们投射至整个CNS(Peyron等人, J Neurosci, 18, 9996-10015, 1998; Nambu等人, Brain Res., 827, 243-60, 1999)。另外,OX₁和OX₂受体均存在于对调节睡眠/清醒而言非常重要的脑区域中。

[0013] 有人提出食欲肽系统的破坏是发作性睡眠的原因,其证据思路如下:(a)敲除前原食欲肽的小鼠具有特征与发作性睡眠非常相似的表型(Chemelli等人, Cell, 98, 437-451, 1999), (b)发现破坏编码OX₂R的基因的突变(*canarc-1*)是造成犬科动物发作性睡眠的原因(Lin等人, Cell, 98, 65-376, 1999), (c)观察到在发作性睡眠人类患者中缺乏OX-A和OX-B(Nishino等人, Lancet, 355, 39-40, 2000; Peyron等人, Nature Medicine, 6, 991-997, 2000), (d)已经证明,莫达非尼(一种作用机理不明的抗发作性睡眠药物)活化食欲肽神经元(Mignot等人, Sleep, 11, 1012-1020, 1997; Chemelli等人, Cell, 98, 437-451, 1999)。脑室内(icv)施用OX-A剂量-依赖性地增加大鼠的清醒并且还使总REM睡眠减少84%(Piper等人, Eur. J. Neuroscience, 12, 726-730, 2000)。结合在一起,这些观察结果一致表明了食欲肽系统在调控睡眠/清醒周期中的关键作用。

[0014] 食欲肽通过在下丘脑中与促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)系统相互作用在应激和焦虑中发挥重要作用(Sakamoto等人, Regul Pept., 118, 183-91, 2004)。icy注射OX-A诱发理毛行为(应激-反应),该行为被CRF拮抗剂部分阻断(Ida等人, Biochem. Biophys. Res. Comm., 270, 318-323, 2000)。OX₂R在肾上腺髓质中高表达,而OX₁R在肾上腺皮质中高表达。OX-A和OX-B均刺激皮质酮在血浆中的释放并在下丘脑的室旁核(PVN)中诱导c-Fos(Kuru等人, Neuroreport, 11, 1977-1980, 2000)。此外,投射在CRF神经元上的食欲肽神经元主要表达OX₂R(Winsky-Sommerer等人, J. Neuroscience, 24, 11439-11448, 2004)。因此,OX₂R刺激活化丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴。有趣的是,已经报道食欲肽A-诱导的血浆ACTH增加被OX₂R的选择性拮抗剂(N-{(1S)-1-(6,7-二甲氧基-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉基)羰基}-2,2-二甲基丙基)-N-{4-吡啶基甲基}胺所弱化(Chang等人, Neurosci Res., 21 Dec 2006)。最近的临床前报告(Suzuki等人, Brain Research, 1044, 116-121, 2005)已经表明了OX-A的致焦虑作用。Icv注射OX-A在小鼠中导致焦虑样行为。

其作用类似于作为对照同时测试的促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF)。最近的研究还证明了功能性 OX1 和 OX2A 受体在人脂肪组织中的存在以及它们在脂肪组织代谢和脂肪形成中的作用 (Digby 等人, *J. Endocrinol.*, 191, 129-36, 2006)。

[0015] 总之, 考虑到食欲肽系统在觉醒、睡眠 / 清醒、食欲调节中所发挥的非常多样化的功能和它们在焦虑和应激反应中的作用等, 预计靶向于食欲肽系统的药物 (或化合物) 将对治疗疾病具有有益的治疗作用, 所述疾病例如睡眠障碍, 包括睡眠呼吸暂停、发作性睡眠、失眠、深眠状态、时差综合征、昼夜节律障碍、多动腿综合征、精神病学、神经病学和神经变性障碍, 包括焦虑、抑郁、躁狂抑郁、强迫症、情感性神经机能病、抑郁性神经症、焦虑性神经机能病、心境障碍、谵妄、惊恐发作障碍、创伤后应激障碍、性功能障碍、精神分裂症、精神病、认知障碍、阿尔茨海默病和帕金森病、痴呆、精神发育迟缓、运动障碍如亨廷顿舞蹈病和图雷特综合征、成瘾、与药物滥用有关的嗜欲、发作性障碍、癫痫、代谢疾病如肥胖、糖尿病、进食障碍, 包括食欲缺乏和食欲过盛、哮喘、偏头痛、疼痛、神经性疼痛、与精神病学、神经病学和神经变性障碍有关的睡眠障碍、神经性疼痛、对疼痛的敏感性增加或过大如痛觉过敏、灼痛和异常性疼痛、急性疼痛、烧灼伤疼痛、背痛、复杂性区域疼痛综合征 I 和 II、关节炎疼痛、中风后疼痛、手术后疼痛、神经痛、与 HIV 感染有关的疼痛、化学治疗后疼痛、肠易激惹综合征和其它与全身性食欲肽系统功能障碍有关的疾病。

[0016] 许多文献描述了关于食欲肽途径的现有知识, 例如下列文献:

[0017] -Expert Opin. Ther. Patents (2006), 16 (5), 631-646

[0018] -Current Opinion in Drug Discovery & Development, 2006, 9 (5), 551-559

[0019] -J. Neurosci (2000), 20 (20), 7760-7765

[0020] -Neurosci Lett, (2003), 341 (3), 256-258

[0021] 本说明书中所用的通用术语的下列定义在所述术语单独出现和组合出现时均适用。

[0022] 本文所用的术语“低级烷基”表示含有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正-丁基、异-丁基、叔-丁基等。术语“烷基”表示含有 1-7 个碳原子的直链或支链烷基。

[0023] 术语“低级烷氧基”表示其中的烷基如上文所定义并且经由氧原子连接的基团。

[0024] 术语“环烷基”表示 3-10 个碳原子、优选 3-6 个碳原子的单价碳环基团, 例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。环烷基可任选地按照如下说明书和权利要求中的描述被取代。

[0025] 术语“杂环烷基”表示 3-6 个碳原子的环状烷基, 其可含有 1 或 2 个选自氮、氧或硫的原子, 例如四氢呋喃、吡咯烷或吗啉。

[0026] 术语“卤素”表示氯、碘、氟和溴。

[0027] 术语“芳基”意指由一个环或多个稠环组成的、其中至少一个环在性质上是芳族环的单价环状芳族烃基。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、联苯基、蒽满基、蒽醌基 (anthraquinolyl) 等。

[0028] 术语“杂烷基”意指其中至少一个碳原子被杂原子例如 N、S 或 O 代替的非芳族碳环基团, 例如吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基或哌啶基。

[0029] “杂芳基”意指具有一个或多个环的、在环内具有 1, 2 或 3 个杂原子 (选自氮、氧

或硫)的单价芳族碳环基团。杂芳基的实例包括但不限于咪唑基、噁唑基、吡唑基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、[1,2,4]三唑基、[1,2,4]噁二唑基、异噁唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并吡喃基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基、茶啉基等。

[0030] 术语“可药用的酸加成盐”包括与无机酸和有机酸如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等的盐。

[0031] 优选的化合物是其中 Het 是苯并噁唑基的化合物,例如如下化合物:

[0032] [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0033] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0034] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-吡咯-1-基-苯基)-甲酮

[0035] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二氯-苯基)-甲酮

[0036] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-氯-6-甲基-苯基)-甲酮

[0037] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-乙基-苯基)-甲酮

[0038] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-乙氧基-苯基)-甲酮

[0039] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲硫基-苯基)-甲酮

[0040] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-二氟甲氧基-苯基)-甲酮

[0041] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-呋喃-2-基-苯基)-甲酮

[0042] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0043] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基]-甲酮

[0044] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0045] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-吡啶-3-基-苯基)-甲酮

[0046] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0047] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

- [0048] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮
- [0049] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-噻吩-2-基-苯基)-甲酮
- [0050] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮
- [0051] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-甲酮
- [0052] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二乙氧基-苯基)-甲酮
- [0053] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(3'-甲基-联苯-2-基)-甲酮
- [0054] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲基-4-苯基-噻唑-5-基)-甲酮
- [0055] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-氯-6-三氟甲基-苯基)-甲酮
- [0056] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮
- [0057] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-噻吩-3-基-苯基)-甲酮
- [0058] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-呋喃-3-基)-甲酮
- [0059] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-氟-6-吡咯烷-1-基-苯基)-甲酮
- [0060] [(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮
- [0061] (2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(6-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
- [0062] [(R)-3-(7-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮
- [0063] (2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(4-甲基-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮
- [0064] [(R)-3-(7-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮
- [0065] [(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮
- [0066] [(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮
- [0067] [(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟

甲基-苯基)-甲酮

[0068] [(R)-3-(6,7-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0069] [(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲基-5-苯基-噁唑-4-基)-甲酮

[0070] [(R)-3-(6-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮

[0071] [(R)-3-(6-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

[0072] [(R)-3-(6-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮或

[0073] [(R)-3-(6-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲基-5-苯基-噁唑-4-基)-甲酮。

[0074] 本发明的另一个实施方案是其中 Het 是苯并噁唑并且 Ar 是未取代的或 R²-取代的芳基的化合物。

[0075] 本发明的另一个实施方案是其中 Het 是苯并噁唑并且 Ar 是未取代的或 R²-取代的杂芳基的化合物。

[0076] 优选的化合物是其中 Het 是喹喔啉基的化合物,例如如下化合物:

[0077] (2,6-二甲氧基-苯基)-[3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0078] (2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0079] [(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0080] (2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(6-氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0081] [(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0082] [(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮

[0083] [(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

[0084] [(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0085] [(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮

[0086] (2-氯-5-甲基-苯基)-[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0087] [(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮

[0088] [(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲基-5-苯基-噁

唑-4-基)-甲酮

[0089] [(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

[0090] [(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0091] [(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0092] [(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮

[0093] (2-氯-5-甲基-苯基)-[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0094] [(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲基-5-苯基-噁唑-4-基)-甲酮

[0095] [(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0096] [(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮

[0097] [(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

[0098] (5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0099] (2-甲基-5-苯基-噁唑-4-基)-[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0100] [(R)-3-(7-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

[0101] (R)-3-(6-叔丁基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0102] (R)-3-(6-氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0103] (R)-3-(7-氯-6-甲基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮或

[0104] (R)-3-(6-氯-7-甲基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮。

[0105] 本发明的另一个实施方案是其中 Het 是喹喔啉并且 Ar 是未取代的或

[0106] R²-取代的芳基的化合物。

[0107] 本发明的另一个实施方案是其中 Het 是喹喔啉并且 Ar 是未取代的或

[0108] R²-取代的杂芳基的化合物。

[0109] 另外优选的化合物是其中 Het 是苯并噁唑基的化合物,例如如下化合物:

[0110] [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0111] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯

基)-甲酮

[0112] [(R)-3-(4-氯-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0113] (2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0114] (2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(4-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0115] (2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(7-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0116] [(R)-3-(5,7-二氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0117] [(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0118] [(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮

[0119] [(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

[0120] [(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0121] [(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-3-苯基-异噻唑-4-基)-甲酮

[0122] [(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮

[0123] (2-氯-5-甲基-苯基)-[(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0124] [(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮

[0125] [(R)-3-(4-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮

[0126] [(R)-3-(4-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

[0127] [(R)-3-(4-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0128] [(R)-3-(4-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮

[0129] [(R)-3-(5,7-二氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

[0130] [(R)-3-(5,7-二氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-3-苯基-异噻唑-4-基)-甲酮

[0131] [(R)-3-(5,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮

[0132] [(R)-3-(5,6-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[5-甲基-2-三氟甲基-苯基]-甲酮或

[0133] (R)-3-(4-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[5-甲基-2-三氟甲基-苯基]-甲酮。

[0134] 本发明的另一个实施方案是其中 Het 是苯并噁唑并且 Ar 是未取代的或 R²-取代的芳基的化合物。

[0135] 本发明的另一个实施方案是其中 Het 是苯并噁唑并且 Ar 是未取代的或 R²-取代的杂芳基的化合物。

[0136] 另外优选的化合物是其中 Het 是嘧啶基的化合物,例如如下化合物:(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-[(R)-3-(2-苯基-嘧啶-4-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮。

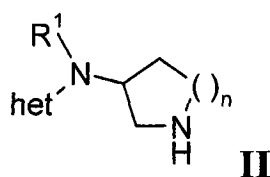
[0137] 本发明的另一个实施方案是其中 Het 是嘧啶基并且 Ar 是未取代的或 R²-取代的芳基的化合物。

[0138] 本发明的另一个实施方案是其中 Het 是嘧啶基并且 Ar 是未取代的或 R²-取代的杂芳基的化合物。

[0139] 本发明的式 I 化合物及其可药用盐可以通过本领域已知的方法制备,例如通过下述方法制备,所述方法包括

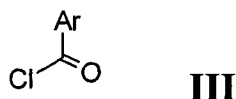
[0140] a) 将式 II 的化合物

[0141]



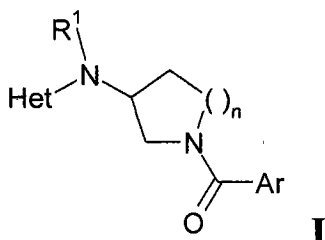
[0142] 与式 III 的酰氯反应

[0143]



[0144] 生成式 I 化合物

[0145]



[0146] 其中的取代基如上所述,并且

[0147] 如果需要的话,将获得的化合物转化成可药用酸加成盐。

[0148] 一般实验方法:

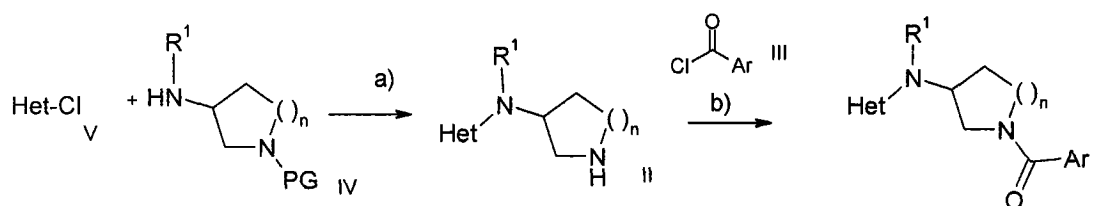
[0149] 本发明的式 I 化合物的制备可以以连续式或会聚式的合成路线来进行。本发明的

化合物的合成如下面的流程图中所示。进行反应和纯化所得产物所需的技能是本领域技术人员已知的。在下面的方法描述中所用的取代基和符号具有上文给出的含义，除非有相反的指示。

[0150] 更具体地，式 I 化合物可通过下面给出的方法、通过实施例中给出的方法或通过类似的方法制备。用于各反应步骤的适宜反应条件是本领域技术人员已知的。反应顺序不限于流程图 1 中所给出的反应顺序，根据原料和它们各自的反应性，可随意改变反应步骤的顺序。原料是可购买到的或者能通过下面给出的方法、通过本说明书中所引用的参考文献中或实施例中所述的方法或通过本领域已知的方法制备。

[0151] 流程图 1

[0152]



[0153] 步骤 a)

[0154] 芳香族杂环化合物 (Het-Cl) V 可购买到或者可按照文献中所述的方法例如从相应的 HET-OH 衍生物合成 (文献中所述的影响所述反应的反应条件参见例如: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 第 2 版, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999)。保护的氨基哌啶或吡咯烷 (IV, R¹ = H) 可购买到或可按照文献中所述的方法合成。保护的氨基哌啶或吡咯烷 (IV, R¹ = H) 可通过还原氨基化用适当的醛方便地转化成保护的氨基哌啶或吡咯烷 (IV, R¹ = 低级烷基), 其可与 Het-Cl V 在存在或不存在溶剂以及存在或不存在碱的条件下反应。对所用溶剂的性质没有特别限制, 只要其对该反应和所涉及的反应物没有不良影响并且能至少在一定程度上溶解反应物即可。适宜溶剂的例子包括二氯甲烷 (DCM)、二甲基甲酰胺 (DMF)、四氢呋喃 (THF) 等。对于该阶段所用的碱的性质没有特别限制, 该类型的反应中常用的任何碱均可以同样应用于此。这类碱的实例包括 NEt₃、DIPEA 等。该反应可在宽范围的温度下进行, 精确的反应温度对本发明而言不是关键。在从环境温度至回流的加热下进行该反应是便利的。该反应所需的时间也可以在宽范围内变化, 这取决于许多因素, 特别是反应温度和反应物的性质。然而, 从 0.5 小时至数天的时间通常将足以产生保护的中间体 (优选的 PG = Boc), 可将其在溶剂的存在下进行保护基的酸裂解。对所用溶剂的性质没有特别限制, 只要其对该反应和所涉及的反应物没有不良影响并且能至少在一定程度上溶解反应物即可。适宜溶剂的例子包括二氯甲烷 (DCM)、二恶烷、四氢呋喃 (THF) 等。对于该阶段所用的酸的性质没有特别限制, 该类型的反应中常用的任何酸均可以同样应用于此。所述酸的例子包括 HCl 等。该反应可在宽范围的温度下进行, 精确的反应温度对本发明而言不是关键。在从环境温度至回流的加热下进行该反应是便利的。该反应所需的时间也可以在宽范围内变化, 这取决于许多因素, 特别是反应温度和反应物的性质。然而, 从 0.5 小时至数天的时间通常将足以产生氨基哌啶或吡咯烷衍生物 IV。

[0155] 步骤 b)

[0156] 将中间体氨基哌啶或吡咯烷衍生物 II 用酸 (使用偶联试剂在偶联条件下) 或酰

氯进行转化是本领域公知的。关于文献中的类似实例可以参见 *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 第 2 版, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999。但是, 我们发现可以方便地将中间体氨基哌啶或吡咯烷衍生物 II 与酰氯在存在或不存在碱以及存在或不存在溶剂的条件下进行反应。对所用溶剂的性质没有特别限制, 只要其对该反应和所涉及的反应物没有不良影响并且能至少在一定程度上溶解反应物即可。适宜溶剂的例子包括二氯甲烷 (DCM)、二甲基甲酰胺 (DMF)、四氢呋喃 (THF) 等。对于该阶段所用的碱的性质没有特别限制, 该类型的反应中常用的任何碱均可以同样应用于此。这类碱的实例包括吡啶、 NEt_3 、DIPEA 等。该反应可在宽范围的温度下进行, 精确的反应温度对本发明而言不是关键。在从环境温度至回流的加热下进行该反应是便利的。该反应所需的时间也可以在宽范围内变化, 这取决于许多因素, 特别是反应温度和反应物的性质。然而, 从 0.5 小时至数天的时间通常将足以产生氨基哌啶或吡咯烷衍生物 I。

[0157] 按照下文给出的试验对化合物进行了研究。

[0158] 细胞内 Ca^{2+} 动员 (mobilization) 测定法

[0159] 将稳定表达人食欲肽 -1 (hOX1) 或人食欲肽 -2 (hOX2) 受体的中国仓鼠卵巢 (dHFr-) 突变细胞系供养在具有 GlutaMax™1、4500mg/L D-葡萄糖和丙酮酸钠 (目录号 31966-021, Invitrogen, Carlsbad, CA)、5% 经透析的胎牛血清 (目录号 26400-044)、100 $\mu\text{g/ml}$ 青霉素和 100 $\mu\text{g/ml}$ 链霉素的 Dulbecco 改良的 Eagle 培养基 (1X) 中。将细胞以 5×10^4 个细胞 / 孔接种在聚-D-赖氨酸处理的黑色 / 透明底 96-孔板 (目录号 BD356640, BD Biosciences, Palo Alto, CA) 中。24 小时后, 于 37°C 给细胞荷载 4 μM 在 FLIPR 缓冲液 (1×HBSS, 20mM HEPES, 2.5mM 丙磺舒) 中的 Flou-4 乙酰氧基甲基酯 (目录号 F-14202, Molecular Probes, Eugene, OR) 达 1 小时。Hanks 平衡盐溶液 (HBSS) (10X) (目录号 14065-049) 和 HEPES (1M) (目录号 15630-056) 购自 Invitrogen, Carlsbad, CA。丙磺舒 (250mM) (目录号 P8761) 来自 Sigma, Buchs, 瑞士。将细胞用 FLIPR 缓冲液洗涤五次以除去过量的染料, 如文献中描述的那样 (Malherbe 等人, *Mol. Pharmacol.*, 64, 823-832, 2003) 用荧光成像板读取器 (FLIPR-96, Molecular Devices, Menlo Park, CA) 测量细胞内钙动员 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 。用食欲肽 A (目录号 1455, Toris Cookson Ltd, Bristol, UK) 作为激动剂。将食欲肽 A (50mM 在 DMSO 中的储备液) 稀释在 FLIPR 缓冲液 +0.1% BSA 中。在 CHO (dHFr-) -OX1R 和 -OX2R 细胞系中利用标准激动剂浓度 - 响应曲线每天测量食欲肽 -A 的 EC_{50} 和 EC_{80} 值。所有化合物均溶解在 100% DMSO 中。通过加入 11 种浓度 (0.0001-10 μM) 的抑制性化合物并使用作为激动剂的食欲肽 -A 的 EC_{80} 值 (产生 80% 最大激动剂响应的浓度, 每天测定) 测定抑制曲线。应用拮抗剂 25 分钟 (于 37°C 孵育), 然后应用激动剂。测量响应, 表示为荧光峰值增加减去基底, 将其标化为食欲肽 -A 或食欲肽 -B 的 EC_{80} 值所诱导的最大刺激作用。使用 Excel-fit 4 软件 (Microsoft) 根据 Hill 方程拟合抑制曲线: $y = 100 / (1 + (x / \text{IC}_{50})^{n_H})$, 其中 n_H = 斜率因子。

[0160] 按照下列方程计算 K_b 值: $K_b = \text{IC}_{50} / (1 + [\text{A}] / \text{EC}_{50})$, 其中 A 是所加入的激动剂的浓度, 其非常接近激动剂的 EC_{80} 值, IC_{50} 和 EC_{50} 值分别来自拮抗剂抑制作用和食欲肽 -A 或 B 激动剂曲线。

[0161] 化合物在人中对食欲肽受体表现出 < 1.0 的 K_b 值 (μM)。优选的化合物表现出

< 0.5 μ M 的 K_b 值,如下表所示。

[0162]

实施例	K_b (μ M) OX2R (人)	实施例	K_b (μ M) OX2R (人)	实施例	K_b (μ M) OX2R (人)
1	0.0279	84	0.0056	155	0.0304
5	0.0242	86	0.0169	157	0.0247
6	0.0104	90	0.0186	158	0.0039
7	0.0228	92	0.0029	159	0.0205
24	0.0415	93	0.0164	164	0.047
25	0.0163	94	0.0091	165	0.0185
28	0.0096	95	0.0426	166	0.009
33	0.0354	97	0.0063	167	0.001
35	0.045	100	0.01	168	0.0038
41	0.0302	102	0.0144	169	0.0021
43	0.0015	106	0.0129	170	0.0129
45	0.0031	110	0.0319	171	0.0245
47	0.0377	112	0.0344	172	0.0032
52	0.0249	113	0.0217	175	0.0187
53	0.0299	114	0.002	176	0.014
56	0.047	115	0.0068	177	0.0423
57	0.0025	116	0.0261	178	0.0244
61	0.0054	117	0.0197	181	0.028
62	0.014	118	0.039	182	0.027
63	0.0219	120	0.0188	183	0.02

65	0.0272	122	0.0193	184	0.0021
67	0.0051	123	0.0032	185	0.0075
68	0.0018	124	0.0363	189	0.028
69	0.0155	126	0.0144	192	0.0324
70	0.0024	132	0.016	200	0.0073
71	0.0097	134	0.0228	202	0.0046
72	0.0298	135	0.0394	203	0.008
73	0.0012	141	0.0138	204	0.0052
75	0.0163	148	0.0386	207	0.0046
78	0.0145	149	0.0072	212	0.0086
79	0.0173	150	0.0136	213	0.0371
82	0.0041	151	0.0355		

[0163]

[0164] 式 I 化合物和式 I 化合物的可药用的盐可用作药物,例如以药物制剂的形式用作药物。药物制剂可口服施用,例如以片剂、包衣片、糖锭剂 (dragée)、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬剂的形式口服施用。但也可直肠施用,例如以栓剂的形式直肠施用,或胃肠外施用,例如以注射溶液的形式胃肠外施用。

[0165] 可将式 I 化合物与药学上惰性的无机或有机载体一起加工以制备药物制剂。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸类或其盐等可用作例如片剂、包衣片、糖锭剂和硬明胶胶囊的载体。用于软明胶胶囊的合适载体是例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。但是,根据活性物质的性质,在软明胶胶囊的情况下通常不需要载体。用于制备溶液和糖浆的合适载体是例如水、多元醇、甘油、植物油等。用于栓剂的合适载体是例如天然或硬化的油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇等。

[0166] 此外,药物制剂还可含有防腐剂、助溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可含有其它治疗上有价值的物质。

[0167] 含有式 I 化合物或其可药用的盐以及治疗上惰性的载体的药物也是本发明的一个目的,制备它们的方法也是本发明的一个目的,所述方法包括将一种或多种式 I 化合物和 / 或其可药用的酸加成盐以及如果需要的话一种或多种其它治疗上有价值的物质与一种或多种治疗上惰性的载体一起制成盖伦施用形式。

[0168] 本发明最优选的适应症是包括以下疾病的那些:睡眠障碍,包括睡眠呼吸暂停、

发作性睡眠、失眠、深眠状态、时差综合征、昼夜节律障碍、多动腿综合征、精神病学、神经病学和神经变性障碍,包括焦虑、抑郁、躁狂抑郁、强迫症、情感性神经机能病、抑郁性神经症、焦虑性神经机能病、心境障碍、谵妄、惊恐发作障碍、创伤后应激障碍、性功能障碍、精神分裂症、精神病、认知障碍、阿尔茨海默病和帕金森病、痴呆、精神发育迟缓、运动障碍如亨廷顿舞蹈病和图雷特综合征、成瘾、与药物滥用有关的嗜欲、发作性障碍、癫痫、代谢疾病如肥胖、糖尿病、进食障碍,包括食欲缺乏和食欲过盛、哮喘、偏头痛、疼痛、神经性疼痛、与精神病学、神经病学和神经变性障碍有关的睡眠障碍、神经性疼痛、对疼痛的敏感性增加或过大如痛觉过敏、灼痛和异常性疼痛、急性疼痛、烧灼伤疼痛、背痛、复杂性区域疼痛综合征 I 和 II、关节炎疼痛、中风后疼痛、手术后疼痛、神经痛、与 HIV 感染有关的疼痛、化学治疗后疼痛、肠易激惹综合征和其它与全身性食欲肽系统功能障碍有关的疾病。

[0169] 剂量可在宽范围内变化,并且当然在每种特定情况下必须根据个体需要进行调整。在口服施用的情况下,用于成人的剂量可以是约 0.01mg 至约 1000mg 通式 I 化合物 / 天或相应量的其可药用的盐。日剂量可以以单剂量的形式或以多个分剂量的形式施用,此外,当发现适合时,也可超出所述上限。

[0170] 片剂制剂 (湿法制粒)

[0171]	项目	成分	mg/片			
[0172]			5mg	25mg	100mg	500mg
[0173]	1.	式 I 化合物	5	25	100	500
[0174]	2.	无水乳糖 DTG	125	105	30	150
[0175]	3.	Sta-Rx1500	6	6	6	30
[0176]	4.	微晶纤维素	30	30	30	150
[0177]	5.	硬脂酸镁	1	1	1	1
[0178]		总计	167	167	167	831

[0179] 制备操作

- [0180] 1. 将项目 1、2、3 和 4 混合并用纯化水制粒。
- [0181] 2. 将颗粒在 50°C 下干燥。
- [0182] 3. 使颗粒通过合适的粉碎装置。
- [0183] 4. 加入项目 5 并混合 3 分钟;在合适的压片机上压制。

[0184] 胶囊制剂

[0185]	项目	成分	mg/胶囊			
[0186]			5mg	25mg	100mg	500mg
[0187]	1.	式 I 化合物	5	25	100	500
[0188]	2.	含水乳糖	159	123	148	---
[0189]	3.	玉米淀粉	25	35	40	70
[0190]	4.	滑石粉	10	15	10	25
[0191]	5.	硬脂酸镁	1	2	2	5
[0192]		总计	200	200	300	600

[0193] 制备操作

- [0194] 1. 将项目 1、2 和 3 在合适的混合器中混合 30 分钟。

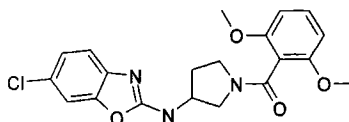
[0195] 2. 加入项目 4 和 5 并混合 3 分钟。

[0196] 3. 填充入合适的胶囊中。

[0197] 实施例 1

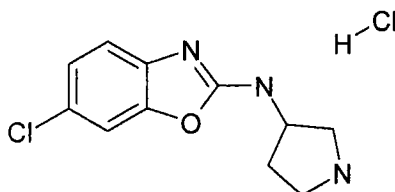
[0198] [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0199]



[0200] a) 步骤 1: (6-氯-苯并噁唑-2-基)-吡咯烷-3-基-胺; 盐酸盐

[0201]



[0202] 将 470mg (2.5mmol) 2,6-二氯-苯并噁唑 (可购买到)、511mg (2.75mmol) 3-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (可购买到) 和 328mg (3.25mmol) NEt_3 在 8mL DCM 中的混合物在室温下搅拌过夜。加入 KHSO_4 水溶液 (1N) 并将有机层在减压下蒸发。向残余物中加入 10mL HCl 的二恶烷溶液 (4N) 并减压浓缩得到粗品标题化合物, 其不经进一步纯化直接用于随后的步骤 (MH^+) 238.0。

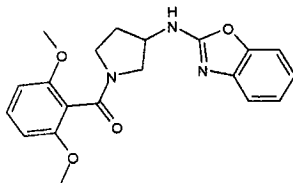
[0203] b) 步骤 2: [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0204] 将 110mg (6-氯-苯并噁唑-2-基)-吡咯烷-3-基-胺; 盐酸盐 (粗品) 和 120mg (0.6mmol) 2,6-二甲氧基苯甲酰氯在 1.6mL 吡啶中的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物蒸发并进行反相制备型 HPLC, 用乙腈、水和 NEt_3 形成的梯度进行洗脱。将合并的含有产物的级分蒸发得到 1.6mg 标题化合物。 (MH^+) 402.2。

[0205] 实施例 2

[0206] [3-(苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0207]



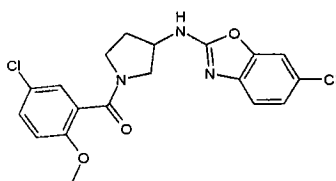
[0208] 按照与合成 [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮 (实施例 1) 所述类似的方法, 从 2-氯-苯并噁唑 (可购买到)、3-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (可购买到) 和 2,6-二甲氧基苯甲酰氯 (可购买到) 制备标题化合物。 (MH^+) 368.2

[0209] 实施例 3

[0210] [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-甲

酮

[0211]

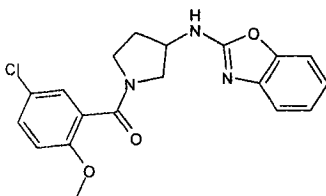


[0212] 按照与合成 [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(实施例1)所述类似的方法,从2,6-二氯-苯并噁唑(可购买到)、3-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(可购买到)和5-氯-2-甲氧基-苯甲酰氯(可购买到)制备标题化合物。(MH⁺)406.1

[0213] 实施例4

[0214] [3-(苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-甲酮

[0215]

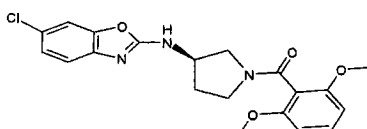


[0216] 按照与合成 [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(实施例1)所述类似的方法,从2-氯-苯并噁唑(可购买到)、3-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(可购买到)和5-氯-2-甲氧基-苯甲酰氯(可购买到)制备标题化合物。(MH⁺)372.2。

[0217] 实施例5

[0218] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0219]

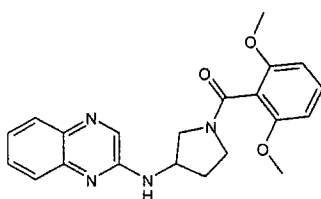


[0220] 按照与合成 [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(实施例1)所述类似的方法,从2,6-二氯-苯并噁唑(可购买到)、3-(R)-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(可购买到)和2,6-二甲氧基苯甲酰氯(可购买到)制备标题化合物。(MH⁺)402.2。

[0221] 实施例6

[0222] (2,6-二甲氧基-苯基)-[3-(喹啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0223]

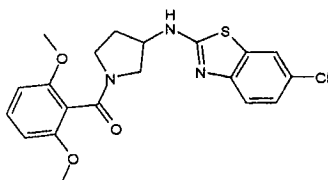


[0224] 按照与合成 [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(实施例1)所述类似的方法,从2-氯-喹喔啉(可购买到)、3-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(可购买到)(在升高的温度下偶联)和2,6-二甲氧基苯甲酰氯(可购买到)制备标题化合物。(MH⁺)379.2。

[0225] 实施例7

[0226] [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0227]

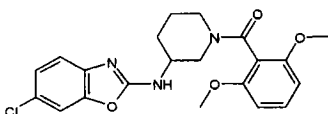


[0228] 按照与合成 [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(实施例1)所述类似的方法,从2,6-二氯-苯并噁唑(可购买到)、3-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(可购买到)和2,6-二甲氧基苯甲酰氯(可购买到)制备标题化合物。(MH⁺)418.2。

[0229] 实施例8

[0230] [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-哌啶-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0231]

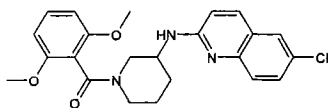


[0232] 按照与合成 [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(实施例1)所述类似的方法,从2,6-二氯-苯并噁唑(可购买到)、3-氨基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(可购买到)和2,6-二甲氧基苯甲酰氯(可购买到)制备标题化合物。(MH⁺)416.2。

[0233] 实施例9

[0234] [3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-哌啶-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0235]

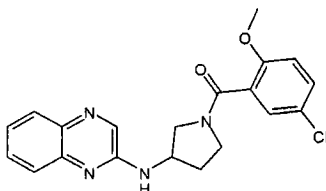


[0236] 按照与合成 [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(实施例1)所述类似的方法,从2,6-二氯-喹喔啉(可购买到)、3-氨基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(可购买到)和2,6-二甲氧基苯甲酰氯(可购买到)制备标题化合物。(MH⁺)426.2。

[0237] 实施例10

[0238] (5-氯-2-甲氧基-苯基)-[3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0239]

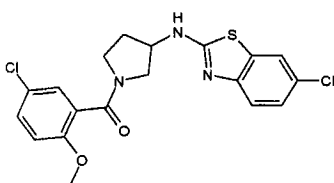


[0240] 按照与合成 [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(实施例1)所述类似的方法,从2-氯-喹喔啉(可购买到)、3-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(可购买到)和5-氯-2-甲氧基-苯甲酰氯(可购买到)制备标题化合物。(MH⁺)383.2。

[0241] 实施例11

[0242] [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-甲酮

[0243]

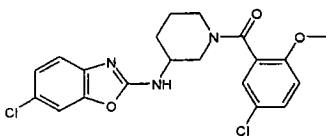


[0244] 按照与合成 [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(实施例1)所述类似的方法,从2,6-二氯-苯并噁唑(可购买到)、3-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(可购买到)和5-氯-2-甲氧基-苯甲酰氯(可购买到)制备标题化合物。(MH⁺)422.1。

[0245] 实施例12

[0246] [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-哌啶-1-基]-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-甲酮

[0247]

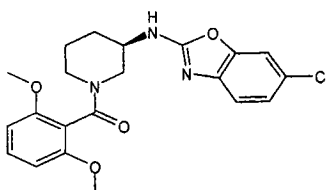


[0248] 按照与合成 [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(实施例1)所述类似的方法,从2,6-二氯-苯并噁唑(可购买到)、3-氨基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(可购买到)和5-氯-2-甲氧基-苯甲酰氯(可购买到)制备标题化合物。(MH⁺)420.1。

[0249] 实施例13

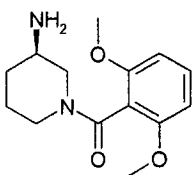
[0250] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-哌啶-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0251]



[0252] a) 步骤 1: ((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0253]



[0254] 将 0.143g (0.786mmol) 2,6-二甲氧基苯甲酸 (可购买到)、0.15g (0.749mmol) (R)-哌啶-3-基-氨基甲酸叔丁酯 (可购买到)、0.264g (0.824mmol) TBTU 和 0.145g (1.123mmol) DIPEA 在 9.2mL DMF 中的混合物在室温下搅拌过夜。蒸除 DMF 并将残余物进行反相制备型 HPLC 纯化,用乙腈、水和甲酸形成的梯度进行洗脱。将含有产物的级分蒸发,将残余物用 4NHCl 的二恶烷溶液处理并在 50°C 下搅拌过夜。将混合物蒸发至干并用 NaHCO₃ 水溶液和 DCM 处理。将有机层分离,用 MgSO₄ 干燥并蒸发得到 22mg (11%) 无色油状标题化合物 (MH⁺) 265.1。

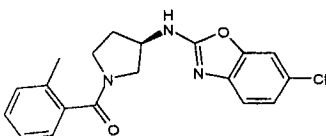
[0255] h) 步骤 2:

[0256] 将 22mg (0.083mmol) ((R)-3-氨基-哌啶-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮、15.6mg (0.083mmol) 2,6-二氯苯并噁唑和 12.6mg (0.125mmol) NEt₃ 在 3mL DCM 中的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物蒸发至干并将残余物进行反相制备型 HPLC 纯化,用乙腈、水和甲酸形成的梯度进行洗脱。将含有产物的级分蒸发得到 12mg (35%) 无色油状标题化合物。(MH⁺) 416.2。

[0257] 实施例 14

[0258] [(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-邻甲苯基-甲酮

[0259]

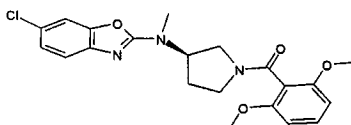


[0260] 将 32.9mg (0.12mmol) (6-氯-苯并噁唑-2-基)-吡咯烷-3-基-胺; 盐酸盐、19.6mg (0.144mmol) 2-甲基-苯甲酸、53.9mg (0.168mmol) TBTU 和 77.5mg (0.6mmol) DIPEA 在 2mL DMF 中的混合物在室温下搅拌 16 小时。将混合物浓缩,加入甲醇和甲酸并进行反相制备型 HPLC 纯化,用乙腈、水和甲酸形成的梯度进行洗脱。将含有产物的级分蒸发得到 26.2mg (61%) 标题化合物。(MH⁺) 356.1。

[0261] 实施例 15

[0262] {(R)-3-[(6-氯-苯并噁唑-2-基)-甲基-氨基]-吡咯烷-1-基}-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0263]



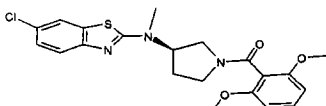
[0264] 将 20mg (0.05mmol) [3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮 (实施例 1)、353mg (2.48mmol) 碘甲烷和 10mg (0.075mmol) K₂CO₃ 在 0.5mL DMF 中的混合物在 75°C 下搅拌。将混合物浓缩,加入水和甲醇并将混合物进行反相

制备型 HPLC 纯化,用乙腈、水和甲酸形成的梯度进行洗脱。将含有产物的级分蒸发得到 9.6mg (461%) 浅黄色固体状标题化合物。(MH⁺)418.1。

[0265] 实施例 16

[0266] {(R)-3-[(6-氯-苯并噻唑-2-基)-甲基-氨基]-吡咯烷-1-基}-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0267]

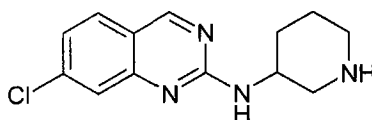


[0268] 按照与合成 {(R)-3-[(6-氯-苯并噻唑-2-基)-甲基-氨基]-吡咯烷-1-基}-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮 (实施例 15) 所述类似的方法,从 [3-(6-氯-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基}-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮 (实施例 7) 和碘甲烷制备标题化合物。(MH⁺)432.1。

[0269] 中间体 1

[0270] (7-氯-喹唑啉-2-基)-哌啶-3-基-胺

[0271]

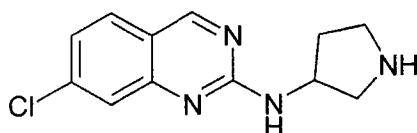


[0272] 按照与合成 (6-氯-苯并噻唑-2-基)-吡咯烷-3-基-胺;盐酸盐 (实施例 1,步骤 1) 所述类似的方法,从 2,7-二氯-喹唑啉 (Synthesis 1978,5,379-82) 和 3-氨基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (可购买到) 制备标题化合物,随后将叔丁氧基羰基保护基在酸性条件下裂解。(MH⁺)263.1。

[0273] 中间体 2

[0274] (7-氯-喹唑啉-2-基)-吡咯烷-3-基-胺

[0275]

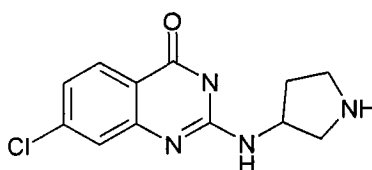


[0276] 按照与合成 (6-氯-苯并噻唑-2-基)-吡咯烷-3-基-胺;盐酸盐 (实施例 1,步骤 1) 所述类似的方法,从 2,7-二氯-喹唑啉 (Synthesis 1978,5,379-82) 和 3-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (可购买到) 制备标题化合物,随后将叔丁氧基羰基保护基在酸性条件下裂解。(MH⁺)249.1。

[0277] 中间体 3

[0278] 7-氯-2-(吡咯烷-3-基氨基)-3H-喹唑啉-4-酮

[0279]



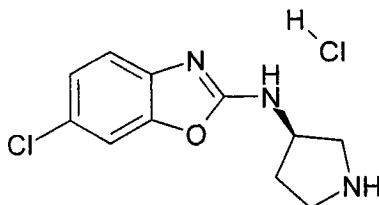
[0280] 按照与合成 (6-氯-苯并噻唑-2-基)-吡咯烷-3-基-胺;盐酸盐 (实施例 1,步

骤1) 所述类似的方法,从2,7-二氯-4(3H)-咪唑啉酮(Bioorganic & Medicinal Chemistry 2003, 11, 2439-2444) 和3-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(可购买到)制备标题化合物,随后将叔丁氧基羰基保护基在酸性条件下裂解。(MH⁺) 265. 1

[0281] 中间体 4

[0282] (6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐

[0283]

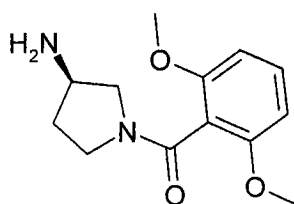


[0284] 按照与合成(6-氯-苯并噁唑-2-基)-吡咯烷-3-基-胺;盐酸盐(实施例1, 步骤1) 所述类似的方法,从2,6-二氯-苯并噁唑(可购买到)和R-3-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(可购买到)制备标题化合物,随后将叔丁氧基羰基保护基在酸性条件下裂解。(MH⁺) 238. 0。

[0285] 中间体 5

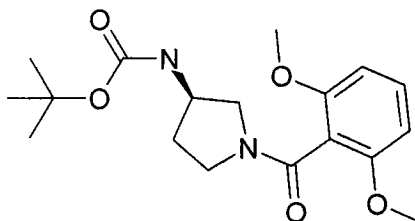
[0286] ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0287]



[0288] a) 步骤 1: [(R)-1-(2,6-二甲氧基-苯甲酰基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯

[0289]



[0290] 将 2.94g(15.8mmol) (R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯(可购买到)、2,6-二甲氧基苯甲酰氯(可购买到)和 2.08g(2.05mmol) NEt₃ 在 15mLDCM 中的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物吸附在不溶性 SPE 上并通过硅胶柱色谱纯化,用庚烷和乙酸乙酯形成的梯度进行洗脱得到 3.78g(68%) 白色泡沫状标题化合物。(MH⁺) 351. 2

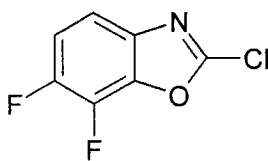
[0291] b) 步骤 2:

[0292] 将 3.78g(10.8mmol) [(R)-1-(2,6-二甲氧基-苯甲酰基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯和 13.5mL 4N HCl 的二恶烷溶液的混合物在室温下搅拌 1 小时。将混合物浓缩,加入 NaHCO₃ 饱和水溶液并用 DCM 萃取。将合并的有机层蒸发得到 2.6g 标题化合物,其不经进一步纯化直接使用。(MH⁺) 251. 1

[0293] 中间体 6

[0294] 2-氯-6,7-二氟-苯并噁唑

[0295]

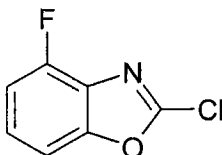


[0296] 可购买到。

[0297] 中间体 7

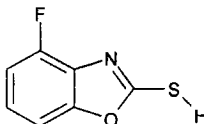
[0298] 2-氯-4-氟-苯并噁唑

[0299]



[0300] a) 步骤 1 : 4-氟-苯并噁唑-2-硫醇

[0301]



[0302] 将 1g (7.867mmol) 2-氨基-3-氟苯酚和 1.42g (8.654mmol) 乙基黄原酸钾在 28mL 甲醇中的混合物在 70°C 的油浴中加热 3 小时。真空蒸除溶剂。将残余物溶于 50mL 水。将水层用 HCl 2N 酸化。滤出固体,用水洗涤并干燥得到 568mg (42.7%) 浅灰色固体状标题化合物。MS(m/e) :168.0 (M-H⁺)。

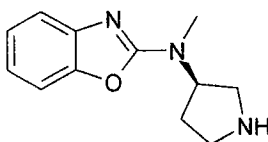
[0303] h) 步骤 2 : 2-氨基-4-氟-苯并噁唑

[0304] 向 560mg (3.31mmol) 4-氟-苯并噁唑-2-硫醇在 3.6mL (49.65mmol) 亚硫酸氯中的溶液中在室温下滴加 60.3 μL 无水 N,N-二甲基甲酰胺。将混合物在室温下搅拌 2.5 小时。真空蒸除溶剂。将粗品化合物用快速硅胶柱色谱进行纯化,用正庚烷和乙酸乙酯形成的梯度进行洗脱得到 434mg (76.4%) 白色固体状标题化合物。MS(m/e) :171 (M+H⁺)。

[0305] 中间体 8

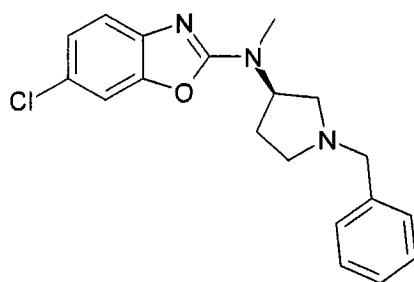
[0306] 苯并噁唑-2-基-甲基-(R)-吡咯烷-3-基-胺

[0307]



[0308] a) 步骤 1 : ((R)-1-苄基-吡咯烷-3-基)-(6-氯-苯并噁唑-2-基)-甲基-胺

[0309]



[0310] 将 0.5g(2.6mmol) 2,6-二氯苯并噁唑、0.68g(3.58mmol) ((R)-1-苄基-吡咯烷-3-基)-甲基-胺和 0.4g(4mmol) NEt_3 在 12mL DCM 中的混合物在室温下搅拌过夜。加入 DCM 并将混合物用 NaHCO_3 水溶液洗涤,用 MgSO_4 干燥并蒸发至干得到黄色油状标题化合物,其不经进一步纯化直接用于随后的步骤。(MH⁺) 342.1

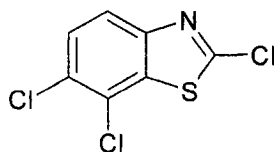
[0311] b) 步骤 2:

[0312] 将 0.99g((R)-1-苄基-吡咯烷-3-基)-(6-氯-苯并噁唑-2-基)-甲基-胺在 5mL 乙醇和 0.4mL 乙酸中的混合物用 Pd/C 10% 氢化,过滤并蒸发后得到黄色油状标题化合物,其不经进一步纯化直接用于随后的步骤。(MH⁺) 218.0

[0313] 中间体 9

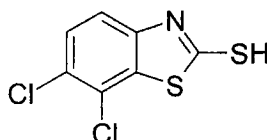
[0314] 2,6,7-三氯-苯并噁唑

[0315]



[0316] a) 步骤 1: 6,7-二氯-苯并噁唑-2-硫醇

[0317]



[0318] 将 1.5g(8.33mmol) 3,4-二氯-2-氟苯胺和 1.64g(10.00mmol) 乙基黄原酸钾在 8mL 无水 N,N-二甲基甲酰胺中的混合物在 95°C 的油浴中加热 5 小时。将反应混合物冷却至室温并用水 (25mL) 稀释。将混合物用 2N HCl 水溶液酸化。过滤收集沉淀,用水洗涤并干燥得到 1.8g(92%) 白色固体状标题化合物。MS(m/e) :233.8(M-H⁺)。

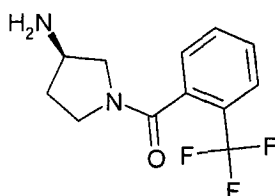
[0319] b) 步骤 2: 2,6,7-三氯-苯并噁唑

[0320] 向 300mg(1.270mmol) 6,7-二氯-苯并噁唑-2-硫醇在 1.4mL(19.05mmol) 亚硫酸氯中的悬浮液中在室温下滴加 32.3 μL 无水 N,N-二甲基甲酰胺。将混合物在室温下搅拌 4 小时。真空蒸除溶剂。将残余物用快速硅胶柱色谱纯化,用正庚烷和乙酸乙酯形成的梯度洗脱得到 127mg(41.9%) 黄色固体状标题化合物。MS(m/e) :239(M+H⁺)。

[0321] 中间体 10

[0322] ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0323]

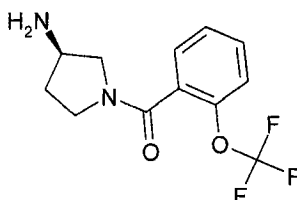


[0324] 将 0.363g(1.95mmol) (R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯(可购买到)、0.38g(2mmol) 2-三氟甲基-苯甲酸(可购买到)、0.69g(2.15mmol) TBTU 和 0.378g(2.92mmol) DIPEA 在 8mL DMF 中的混合物在室温下搅拌 16 小时。加入 KHSO_4 水溶液并将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层蒸发,将残余物用 4.87mL 4N HCl 的二恶烷溶液处理并在室温下搅拌 16 小时。将混合物浓缩,加入甲醇和水并将混合物通过碱性固相萃取短柱,用甲醇洗脱。蒸发后得到标题化合物,其不经进一步纯化直接用于随后的步骤。 (MH^+) 259.1。

[0325] 中间体 11

[0326] ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮

[0327]

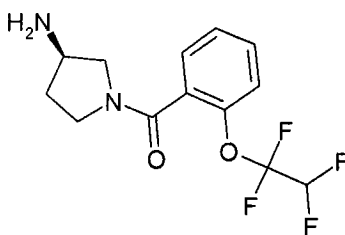


[0328] 按照与合成 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 10) 所述类似的方法,从 (R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯(可购买到)、2-三氟甲氧基-苯甲酸(可购买到) 制备标题化合物,随后将叔丁氧基羰基保护基在酸性条件下裂解。 (MH^+) 275.1。

[0329] 中间体 12

[0330] ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮

[0331]

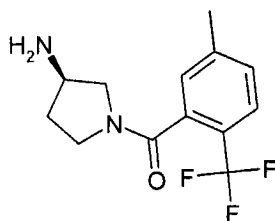


[0332] 按照与合成 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 10) 所述类似的方法,从 (R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯(可购买到)、2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯甲酸(可购买到) 制备标题化合物,随后将叔丁氧基羰基保护基在酸性条件下裂解。 (MH^+) 307.1。

[0333] 中间体 13

[0334] ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0335]

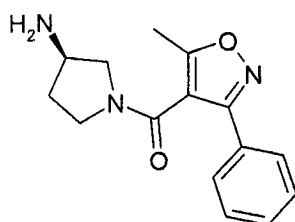


[0336] 按照与合成 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮 (中间体 10) 所述类似的方法,从 (R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯 (可购买到)、5-甲基-2-三氟甲基-苯甲酸 (可购买到) 制备标题化合物,随后将叔丁氧基羰基保护基在酸性条件下裂解。(MH⁺) 273.1。

[0337] 中间体 14

[0338] ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0339]

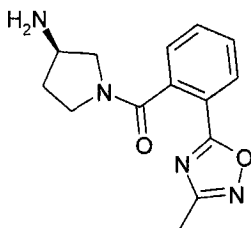


[0340] 按照与合成 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮 (中间体 10) 所述类似的方法,从 (R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯 (可购买到)、5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-甲酸 (可购买到) 制备标题化合物,随后将叔丁氧基羰基保护基在酸性条件下裂解。(MH⁺) 272.1。

[0341] 中间体 15

[0342] ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮

[0343]

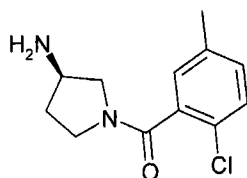


[0344] 按照与合成 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮 (中间体 10) 所述类似的方法,从 (R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯 (可购买到)、2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯甲酸 (可购买到) 制备标题化合物,随后将叔丁氧基羰基保护基在酸性条件下裂解。(MH⁺) 273.1。

[0345] 中间体 16

[0346] ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-氯-5-甲基-苯基)-甲酮

[0347]

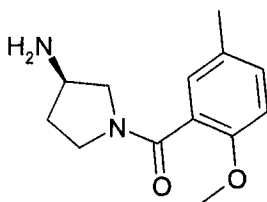


[0348] 按照与合成 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 10) 所述类似的方法,从 (R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯(可购买到)、2-氯-5-甲基-苯甲酸(可购买到) 制备标题化合物,随后将叔丁氧基羰基保护基在酸性条件下裂解。
(MH⁺) 239.0

[0349] 中间体 17

[0350] ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮

[0351]

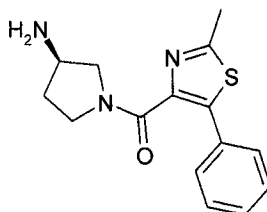


[0352] 按照与合成 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 10) 所述类似的方法,从 (R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯(可购买到)、2-甲氧基-5-甲基-苯甲酸(可购买到) 制备标题化合物,随后将叔丁氧基羰基保护基在酸性条件下裂解。

[0353] 中间体 18

[0354] ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮

[0355]

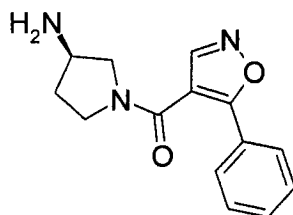


[0356] 按照与合成 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 10) 所述类似的方法,从 (R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯(可购买到)、2-甲基-5-苯基-噻唑-4-甲酸(可购买到) 制备标题化合物,随后将叔丁氧基羰基保护基在酸性条件下裂解。(MH⁺) 288.1。

[0357] 中间体 19

[0358] ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0359]

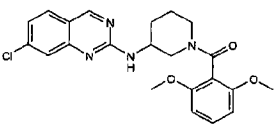
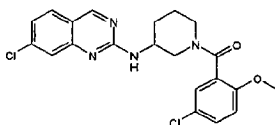


[0360] 按照与合成 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体

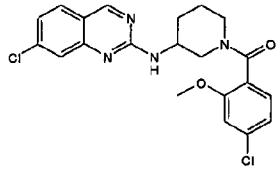
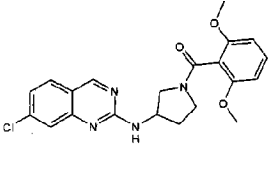
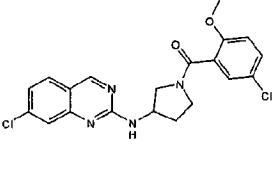
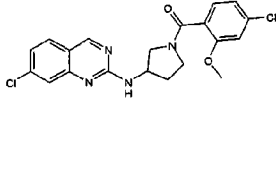
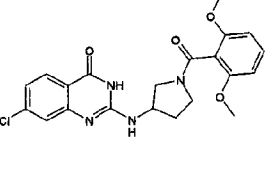
10) 所述类似的方法,从(R)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯(可购买到)、5-苯基-4-异噁唑甲酸(可购买到)制备标题化合物,随后将叔丁氧基羰基保护基在酸性条件下裂解。(MH⁺) 258.3。

[0361] 按照关于实施例 1、13 和 14 所述类似的方法,从表 1 所列的原料合成了其它化合物。表 1 包括实施例 17-199。

[0362]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
17		426.9	[3-(7-氯-喹唑啉-2-基氨基)-哌啶-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮	(7-氯-喹唑啉-2-基)-哌啶-3-基-胺(中间体 1) 和 2,6-二甲氧基-苯甲酰氯(可购买到)	427.3
18		431.3	(5-氯-2-甲氧基-苯基)-[3-(7-氯-喹唑啉-2-基氨基)-哌啶-1-基]-甲酮	(7-氯-喹唑啉-2-基)-哌啶-3-基-胺(中间体 1) 和 5-氯-2-甲氧基-苯甲酰氯(可购买到)	431.1

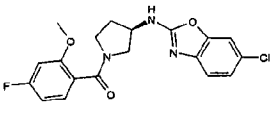
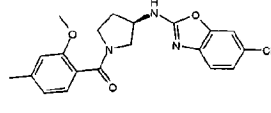
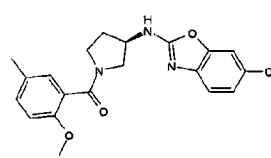
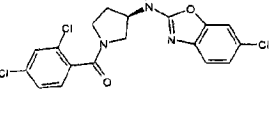
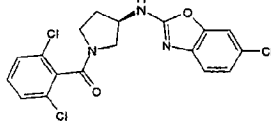
[0363]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH+)
19		431.3	(4-氯-2-甲氧基-苯基)-[3-(7-氯-喹唑啉-2-基氨基)-哌啶-1-基]-甲酮	(7-氯-喹唑啉-2-基)-哌啶-3-基-胺(中间体 1)和 4-氯-2-甲氧基-苯甲酸(可购买到)	431.1
20		412.9	[3-(7-氯-喹唑啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮	(7-氯-喹唑啉-2-基)-吡咯烷-3-基-胺(中间体 2)和 2,6-二甲氧基-苯甲酰氯(可购买到)	413.3
21		417.3	(5-氯-2-甲氧基-苯基)-[3-(7-氯-喹唑啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	(7-氯-喹唑啉-2-基)-吡咯烷-3-基-胺(中间体 2)和 5-氯-2-甲氧基-苯甲酰氯(可购买到)	417.4
22		417.3	(4-氯-2-甲氧基-苯基)-[3-(7-氯-喹唑啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	(7-氯-喹唑啉-2-基)-吡咯烷-3-基-胺(中间体 2)和 4-氯-2-甲氧基-苯甲酸(可购买到)	417.4
23		428.9	7-氯-2-[1-(2,6-二甲氧基-苯甲酰基)-吡咯烷-3-基氨基]-3H-喹唑啉-4-酮	7-氯-2-(吡咯烷-3-基氨基)-3H-喹唑啉-4-酮(中间体 3)和 2,6-二甲氧基-苯甲酰氯(可购买到)	429.4

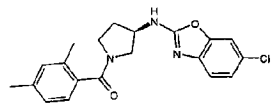
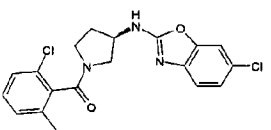
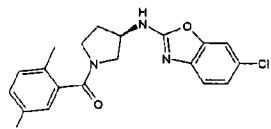
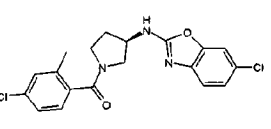
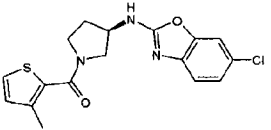
[0364]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
24		378.4	(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯-喹喔啉(可购买到)、3-(R)-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(可购买到)(在升高的温度下偶联)和 2,6-二甲氧基苯甲酰氯(可购买到)	379.2
25		417.9	[(R)-3-(6-氯-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮	2,6-二氯-苯并噻唑(可购买到)、3-(R)-氨基-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(可购买到)和 2,6-二甲氧基苯甲酰氯(可购买到)	418.1
26		366.8	2-[(R)-3-(6-氯-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-苄腈	(6-氯-苯并噻唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐和 2-氨基-苯甲酸(可购买到)	367.1
27		371.8	[(R)-3-(6-氯-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲氧基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噻唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4)和 2-甲氧基-苯甲酸(可购买到)	372.1
28		406.9	[(R)-3-(6-氯-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-吡咯-1-基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噻唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4)和 2-吡咯-1-基-苯甲酸(可购买到)	407.1

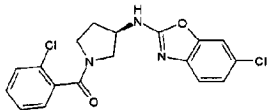
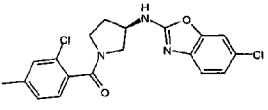
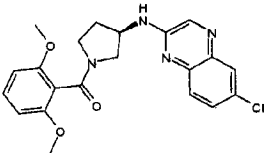
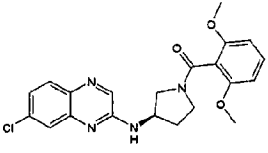
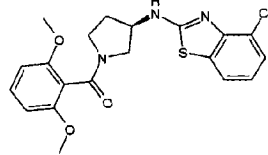
[0365]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
29		389.8	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 4-氟-2-甲氧基-苯甲酸(可购买到)	390.1
30		385.8	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲氧基-4-甲基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-甲氧基-4-甲基-苯甲酸(可购买到)	386.1
31		385.8	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-甲氧基-5-甲基-苯甲酸(可购买到)	386.1
32		410.7	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,4-二氯-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2,4-二氯-苯甲酸(可购买到)	410
33		410.7	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二氯-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2,6-二氯-苯甲酸(可购买到)	410

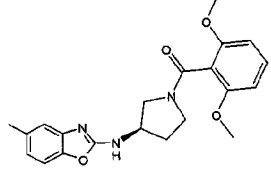
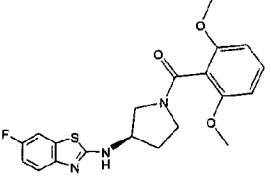
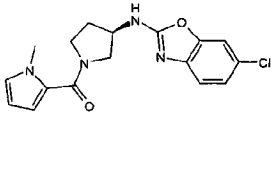
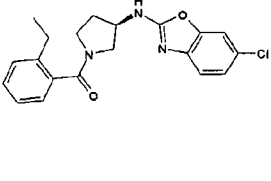
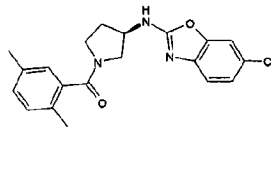
[0366]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
34		369.9	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,4-二甲基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2,4-二甲基-苯甲酸 (可购买到)	370.1
35		390.3	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-氯-6-甲基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-氯-6-甲基-苯甲酸 (可购买到)	390.1
36		390.3	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-氯-2-甲基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 5-氯-2-甲基-苯甲酸 (可购买到)	390.1
37		390.3	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(4-氯-2-甲基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 4-氯-2-甲基-苯甲酸 (可购买到)	390.1
38		361.9	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(3-甲基-噻吩-2-基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 3-甲基-噻吩-2-甲酸 (可购买到)	362.1

[0367]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
39		376.2	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-氯-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4)和 2-氯-苯甲酸(可购买到)	376
40		390.3	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-氯-4-甲基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4)和 2-氯-4-甲基-苯甲酸(可购买到)	390.1
41		412.9	[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮	((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)和 2,6-二氯-喹喔啉(可购买到)	413.1
42		412.9	[(R)-3-(7-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮	((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)和 2,7-二氯-喹喔啉(可购买到)	413.1
43		417.9	[(R)-3-(4-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮	((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)和 2,4-二氯-苯并噁唑(可购买到)	418.1

[0368]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH+)
44		381.4	(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(5-甲基-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)和 2-氯-5-甲基-1,3-苯并噁唑(可购买到)	382.2
45		401.5	(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(6-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)和 2-氯-5-氟苯并噁唑(可购买到)	402.1
46		344.8	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4)和 1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸(可购买到)	345.1
47		369.9	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[(2-乙基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4)和 2-乙基-苯甲酸(可购买到)	370.1
48		369.9	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[(2,5-二甲基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4)和 2,5-二甲基-苯甲酸(可购买到)	370.1

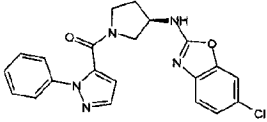
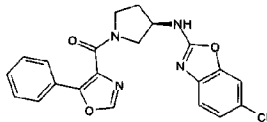
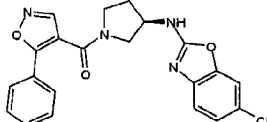
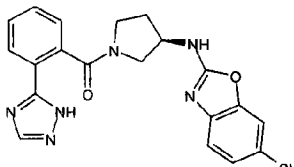
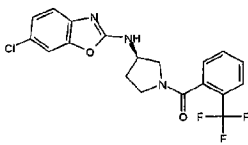
[0369]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
49		370.8	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲基氨基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-甲基氨基-苯甲酸(可购买到)	371.1
50		377.8	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二氟-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2,6-二氟-苯甲酸(可购买到)	378.1
51		384.9	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(2-二甲氨基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-二甲氨基-苯甲酸(可购买到)	385.1
52		385.8	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(2-乙氧基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-乙氧基-苯甲酸(可购买到)	386.1
53		387.9	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲硫基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-甲硫基-苯甲酸(可购买到)	388.1

[0370]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
54		394.2	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-氯-6-氟-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-氯-6-氟-苯甲酸(可购买到)	394
55		397.9	1-{2-[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-丙-1-酮-2-基}-丙-1-酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-丙酰基-苯甲酸(可购买到)	398.1
56		407.8	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-二氟甲氧基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-二氟甲氧基-苯甲酸(可购买到)	408.1
57		407.9	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-呋喃-2-基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-呋喃-2-基-苯甲酸(可购买到)	408.1
58		407.9	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1H-咪唑-2-基)-苯基]-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-(1H-咪唑-2-基)-苯甲酸(可购买到)	408.1

[0371]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
59		407.9	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-苯基-2H-吡唑-3-基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-苯基-2H-吡唑-3-甲酸(可购买到)	408.1
60		408.8	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-苯基-噁唑-4-基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 5-苯基-噁唑-4-甲酸(可购买到)	409.1
61		408.8	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 5-苯基-异噁唑-4-甲酸(可购买到)	409.1
62		408.8	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-(2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-(2H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯甲酸(可购买到)	409.1
63		409.8	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-三氟甲基-苯甲酸(可购买到)	410.1

[0372]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
64		413.9	(2-叔丁氧基-苯基)-[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-吡啶-3-基-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-叔丁氧基-苯甲酸(可购买到)	414.1
65		418.9	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-吡啶-3-基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-吡啶-3-基-苯甲酸(可购买到)	419.1
66		419.9	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲磺酰基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-甲磺酰基-苯甲酸(可购买到)	420.1
67		422.9	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-甲酸(可购买到)	423.1
68		423.8	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 5-甲基-2-三氟甲基-苯甲酸(可购买到)	424.1

[0373]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
69		423.9	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]咪唑-5-基)-苯基]-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-(3-甲基-[1,2,4]咪唑-5-基)-苯甲酸(可购买到)	424.1
70		423.9	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(噻吩-2-基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-噻吩-2-基-苯甲酸(可购买到)	424.1
71		425.8	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(三氟甲氧基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-三氟甲氧基-苯甲酸(可购买到)	426.1
72		427.8	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(2-氟-6-三氟甲基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-氟-6-三氟甲基-苯甲酸(可购买到)	428.1
73		429.9	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(2,6-二乙氧基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2,6-二乙氧基-苯甲酸(可购买到)	430.1

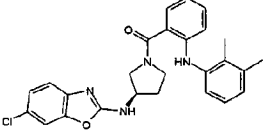
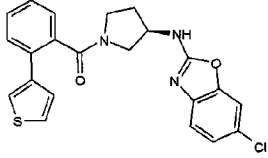
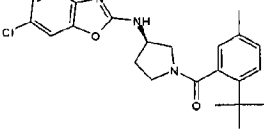
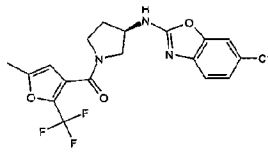
[0374]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
74		431.9	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2'-甲基-联苯-2-基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2'-甲基-联苯-2-甲酸(可购买到)	432.1
75		431.9	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(3'-甲基-联苯-2-基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 3'-甲基-联苯-2-甲酸(可购买到)	432.1
76		433.9	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-苯氧基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-苯氧基-苯甲酸(可购买到)	434.1
77		435.9	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(4'-氟-联苯-2-基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 4'-氟-联苯-2-甲酸(可购买到)	436.1
78		438.9	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲基-4-苯基-噻唑-5-基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-甲基-4-苯基-噻唑-5-甲酸(可购买到)	439.1

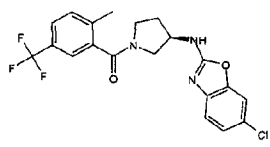
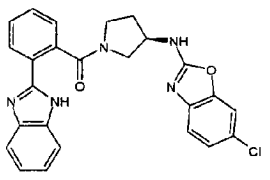
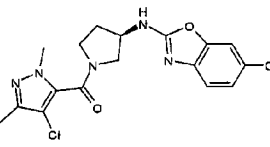
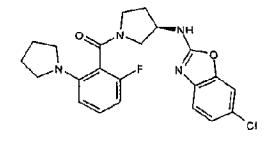
[0375]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
79		444.2	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-氯-6-三氟甲基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-氯-6-三氟甲基-苯甲酸(可购买到)	444.1
80		447.9	(2-苄氧基-苯基)-[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-苄氧基-苯甲酸(可购买到)	448.1
81		457.3	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[3-(2-氯-苯基)-5-甲基-异噁唑-4-基]-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 3-(2-氯-苯基)-5-甲基-异噁唑-4-甲酸(可购买到)	457.1
82		457.8	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-五氟乙氧基-苯甲酸(可购买到)	458.1

[0376]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
83		461.0	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(2,3-二甲基-苯基氨基)-苯基]-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-(2,3-二甲基-苯基氨基)-苯甲酸(可购买到)	461.2
84		423.9	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-噻吩-3-基-苯基]-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-噻吩-3-基-苯甲酸(可购买到)	424.1
85		411.9	(2-叔丁基-5-甲基-苯基)-[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-叔丁基-5-甲基-苯甲酸(可购买到)	412.1
86		413.8	[(R)-3-(6-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[5-甲基-2-三氟甲基-咪唑-3-基]-甲酮	(6-氯-苯并咪唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 5-甲基-2-三氟甲基-咪唑-3-甲酸(可购买到)	414.1

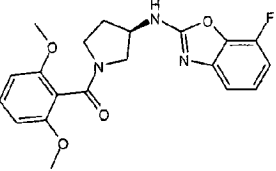
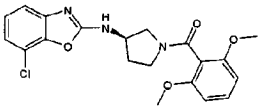
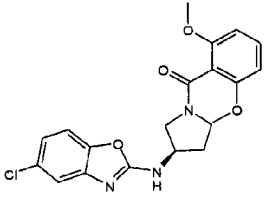
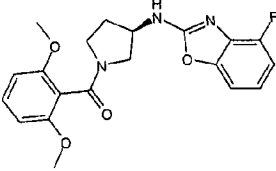
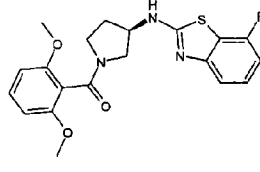
[0377]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
87		423.8	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲基-5-三氟甲基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-甲基-5-三氟甲基-苯甲酸(可购买到)	424.1
88		457.9	[2-(1H-苯并噁唑-2-基)-苯基]-[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-(1H-苯并噁唑-2-基)-苯甲酸(可购买到)	458.1
89		394.3	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(4-氯-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 4-氯-2,5-二甲基-2H-吡唑-3-甲酸(可购买到)	394.1
90		428.9	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-氟-6-吡咯烷-1-基-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-氟-6-吡咯烷-1-基-苯甲酸(可购买到)	429.1

[0378]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
91		402.9	[(R)-3-(6-氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-二甲基氨基-6-氟-苯基)-甲酮	(6-氯-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基胺, 盐酸盐(中间体 4) 和 2-二甲基氨基-6-氟-苯甲酸(可购买到)	403.1
92		414.4	[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮	2-氯-6,7-二氟喹喔啉 (WO2003051368)和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	415.1
93		403.4	[(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮	2-氯-6,7-二氟-苯并噁唑(中间体 6)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	404.1
94		401.5	(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(4-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯-4-氟苯并噁唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	402.1
95		385.4	(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(6-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯-6-氟苯并噁唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	386.1

[0379]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
96		385.4	(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(7-氟-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氟-7-氟苯并咪唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	386.1
97		401.8	[(R)-3-(7-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮	2,7-二氯苯并咪唑 (WO8301448A1) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	402.1
98		401.8	[(R)-3-(5-氯-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮	2,6-二氯苯并咪唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	402.1
99		385.4	(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(4-氟-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氟-4-氟-苯并咪唑(中间体 7)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	386.1
100		401.5	(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(7-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氟-7-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	402.1

[0380]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH+)
101		451.5	(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(6-三氟甲基-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯-6-三氟甲基苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	452.1
102		419.5	[(R)-3-(5,7-二氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮	2-氯-5,7-二氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	420.1
103		437.4	[(R)-3-(苯并噻唑-2-基-甲基-氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]-甲酮	苯并噻唑-2-基-甲基-(R)-吡咯烷-3-基-胺(中间体 8)和 2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯甲酸(可购买到)	438.2
104		403.5	[(R)-3-(苯并噻唑-2-基-甲基-氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-噻吩-2-基-苯基)-甲酮	苯并噻唑-2-基-甲基-(R)-吡咯烷-3-基-胺(中间体 8)和 2-噻吩-2-基-苯甲酸(可购买到)	404.2

[0381]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
105		381.4	(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(6-甲基-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯-6-甲基苯并噁唑 (Organic Process Research & Development, 1997, 1, 331)和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	382.2
106		381.4	(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(4-甲基-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯-6-甲基苯并噁唑 (WO2008005368)和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	382.2
107		452.4	[(R)-3-(6,7-二氯-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮	2,6,7-三氯-苯并噁唑 (中间体 9)和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮 (中间体 5)	452.1
108		419.5	[(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮	2-氯-6,7-二氟-苯并噁唑 (WO2007146066)和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	420.1
109		397.4	(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(6-甲氧基-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯-6-甲氧基苯并噁唑 (EP621271)和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	398.2

[0382]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
110		396.4	(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(6-氟-喹啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯-6-氟喹啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	397.2
111		469.5	(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(5-氟-6-三氟甲基-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯-5-氟-6-三氟甲基-苯并噻唑(WO2007023882)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	470.2
112		409.4	[(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-2-(三氟甲基-苯基)-甲酮	2-氯-6-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 10)	410.1
113		425.4	[(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-2-(三氟甲氧基-苯基)-甲酮	2-氯-6-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 11)	426.1

[0383]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
114		457.4	[(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]-甲酮	2-氯-6-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]-甲酮(中间体 12)	458.2
115		423.4	[(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[5-甲基-2-三氟甲基-苯基]-甲酮	2-氯-6-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[5-甲基-2-三氟甲基-苯基]-甲酮(中间体 13)	424.1
116		422.5	[(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基]-甲酮	2-氯-6-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基]-甲酮(中间体 14)	423.2
117		423.5	[(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮	2-氯-6-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮(中间体 15)	424.1

[0384]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH+)
118		389.9	(2-氯-5-甲基-苯基)-[(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯-6-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-氯-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 16)	390.1
119		385.5	[(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮	2-氯-6-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 17)	386.1
120		438.5	[(R)-3-(6-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	2-氯-6-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮(中间体 18)	439.1
121		409.4	[(R)-3-(4-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮	2-氯-4-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 10)	410.1
122		425.4	[(R)-3-(4-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮	2-氯-4-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 11)	426.1

[0385]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
123		457.4	[(R)-3-(4-氟-苯并噻唑-2-基-氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮	2-氯-4-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮(中间体 12)	458.1
124		423.4	[(R)-3-(4-氟-苯并噻唑-2-基-氨基)-吡咯烷-1-基]-[5-甲基-2-三氟甲基-苯基]-甲酮	2-氯-4-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[5-甲基-2-三氟甲基-苯基]-甲酮(中间体 13)	424.1
125		422.5	[(R)-3-(4-氟-苯并噻唑-2-基-氨基)-吡咯烷-1-基]-[5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基]-甲酮	2-氯-4-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基]-甲酮(中间体 14)	423.1
126		423.5	[(R)-3-(4-氟-苯并噻唑-2-基-氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮	2-氯-4-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮(中间体 15)	424.1

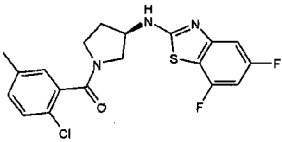
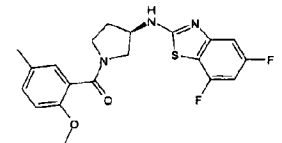
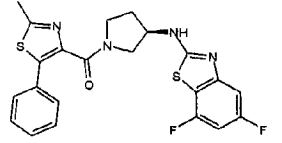
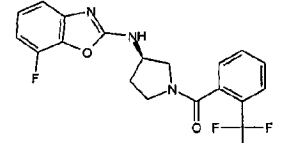
[0386]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
127		389.9	(2-氯-5-甲基-苯基)-[(R)-3-(4-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯-4-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-氯-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 16)	390.1
128		385.5	[(R)-3-(4-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮	2-氯-4-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 17)	386.1
129		438.5	[(R)-3-(4-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	2-氯-4-氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮(中间体 18)	439.1
130		427.4	[(R)-3-(5,7-二氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮	2-氯-5,7-二氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 10)	428.1
131		443.4	[(R)-3-(5,7-二氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮	2-氯-5,7-二氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 11)	444.1

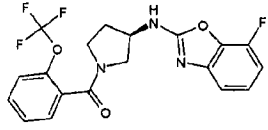
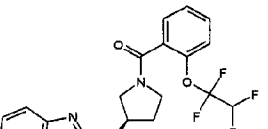
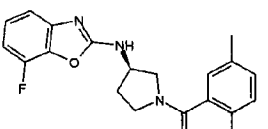
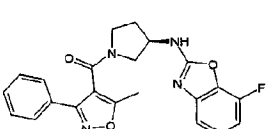
[0387]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
132		475.4	[(R)-3-(5,7-二氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]-甲酮	2-氯-5,7-二氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]-甲酮(中间体 12)	476.2
133		441.4	[(R)-3-(5,7-二氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[5-甲基-2-三氟甲基-苯基]-甲酮	2-氯-5,7-二氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[5-甲基-2-三氟甲基-苯基]-甲酮(中间体 13)	442.1
134		440.5	[(R)-3-(5,7-二氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基]-甲酮	2-氯-5,7-二氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基]-甲酮(中间体 14)	441.1
135		441.5	[(R)-3-(5,7-二氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮	2-氯-5,7-二氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮(中间体 15)	442.2

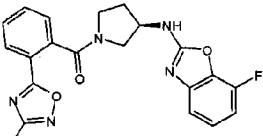
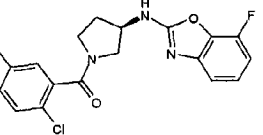
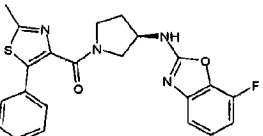
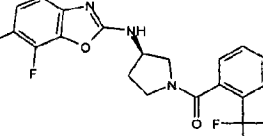
[0388]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
136		407.9	(2-氯-5-甲基-苯基)-[(R)-3-(5,7-二氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯-5,7-二氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-氯-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 16)	408.1
137		403.5	[(R)-3-(5,7-二氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮	2-氯-5,7-二氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 17)	404.2
138		456.5	[(R)-3-(5,7-二氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	2-氯-5,7-二氟苯并噻唑(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮(中间体 18)	457.1
139		393.3	[(R)-3-(7-氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮	2-氯-7-氟苯并噻唑(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 10)	394.1

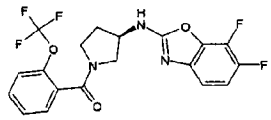
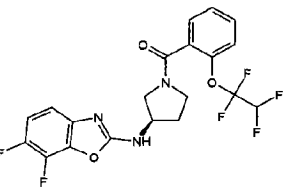
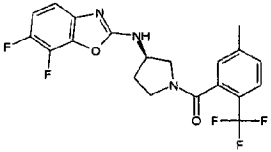
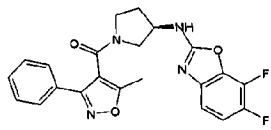
[0389]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH+)
140		409.3	[(R)-3-(7-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(三氟甲氧基-苯基)-甲酮	2-氯-7-氟苯并噁唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(三氟甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 11)	410.1
141		441.4	[(R)-3-(7-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]-甲酮	2-氯-7-氟苯并噁唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]-甲酮(中间体 12)	442.1
142		407.4	[(R)-3-(7-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[5-甲基-2-(三氟甲基)-苯基]-甲酮	2-氯-7-氟苯并噁唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[5-甲基-2-(三氟甲基)-苯基]-甲酮(中间体 13)	408.2
143		406.4	[(R)-3-(7-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基]-甲酮	2-氯-7-氟苯并噁唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基]-甲酮(中间体 14)	407.2

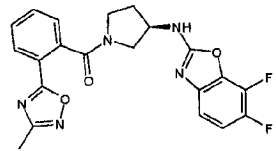
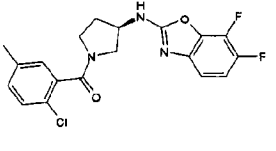
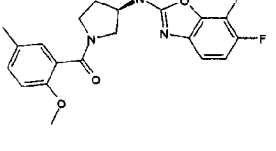
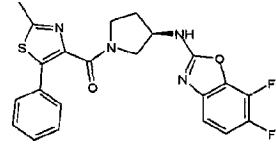
[0390]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH+)
144		407.4	[(R)-3-(7-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮	2-氯-7-氟苯并噁唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮(中间体 15)	408.2
145		373.8	(2-氯-5-甲基-苯基)-[(R)-3-(7-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯-7-氟苯并噁唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-氯-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 16)	374.1
146		422.5	[(R)-3-(7-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	2-氯-7-氟苯并噁唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮(中间体 18)	423.1
147		411.3	[(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(三氟甲基-苯基)-甲酮	(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺(中间体 6)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 10)	412.1

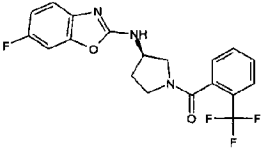
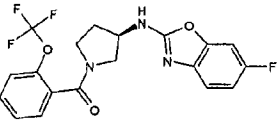
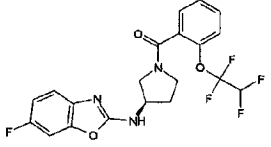
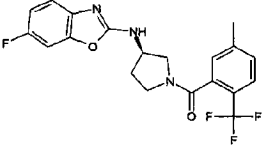
[0391]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH+)
148		427.3	[(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-三氟甲氧基-苯基]-甲酮	(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺(中间体 6)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-三氟甲氧基-苯基]-甲酮(中间体 11)	428.1
149		459.3	[(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮	(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺(中间体 6)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮(中间体 12)	460.2
150		425.4	[(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[5-甲基-2-三氟甲基-苯基]-甲酮	(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺(中间体 6)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[5-甲基-2-三氟甲基-苯基]-甲酮(中间体 13)	426.1
151		424.4	[(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基]-甲酮	(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺(中间体 6)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基]-甲酮(中间体 14)	425.2

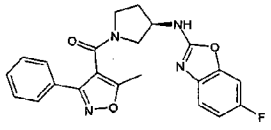
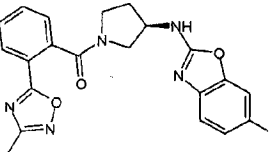
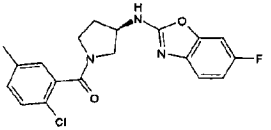
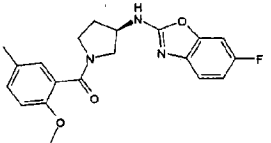
[0392]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
152		425.4	[(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮	(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺(中间体 6)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮(中间体 15)	426.2
153		391.8	(2-氯-5-甲基-苯基)-[(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺(中间体 6)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-氯-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 16)	392.1
154		387.4	[(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-甲氧基-5-甲基-苯基]-甲酮	(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺(中间体 6)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 17)	388.2
155		440.5	[(R)-3-(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基]-甲酮	(6,7-二氟-苯并噁唑-2-基)-(R)-吡咯烷-3-基-胺(中间体 6)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮(中间体 18)	441.1

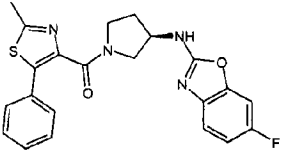
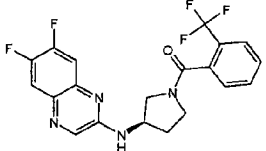
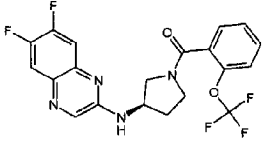
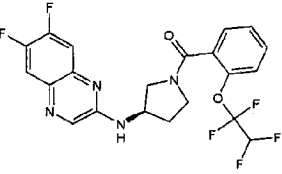
[0393]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
156		393.3	[(R)-3-(6-氟-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(三氟甲基-苯基)-甲酮	2-氯-6-氟苯并咪唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 10)	394.1
157		409.3	[(R)-3-(6-氟-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(三氟甲氧基-苯基)-甲酮	2-氯-6-氟苯并咪唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(三氟甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 11)	410.1
158		441.4	[(R)-3-(6-氟-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]-甲酮	2-氯-6-氟苯并咪唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]-甲酮(中间体 12)	442.1
159		407.4	[(R)-3-(6-氟-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[5-甲基-2-(三氟甲基-苯基)-甲酮	2-氯-6-氟苯并咪唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[5-甲基-2-(三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 13)	408.2

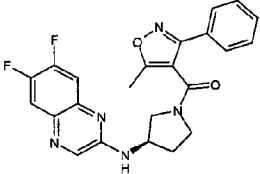
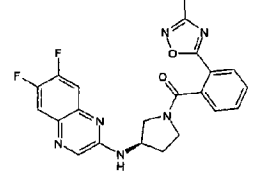
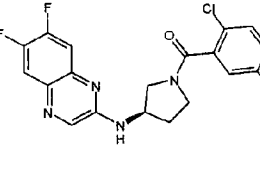
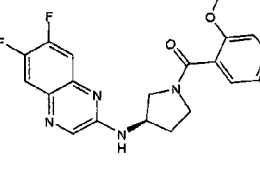
[0394]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
160		406.4	[(R)-3-(6-氟-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮	2-氯-6-氟苯并咪唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮(中间体 14)	407.2
161		407.4	[(R)-3-(6-氟-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-1,2,4)噁二唑-5-基]-苯基]-甲酮	2-氯-6-氟苯并咪唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(3-甲基-1,2,4)噁二唑-5-基]-苯基]-甲酮(中间体 15)	408.2
162		373.8	(2-氯-5-甲基-苯基)-[(R)-3-(6-氟-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯-6-氟苯并咪唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-氯-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 16)	374.1
163		369.4	[(R)-3-(6-氟-苯并咪唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮	2-氯-6-氟苯并咪唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689) 和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 17)	370.2

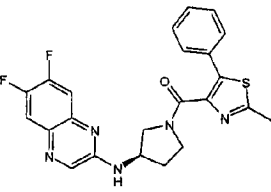
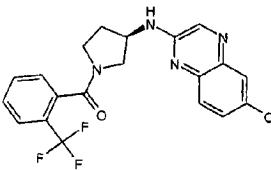
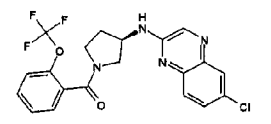
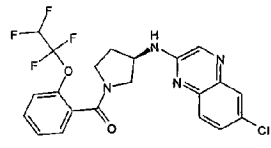
[0395]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
164		422.5	[(R)-3-(6-氟-苯并噁唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	2-氯-6-氟苯并噁唑 (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 4689)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮(中间体 18)	423.1
165		422.4	[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮	2-氯-6,7-二氟喹喔啉(WO2003051368)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 10)	423.2
166		438.4	[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮	2-氯-6,7-二氟喹喔啉(WO2003051368)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 11)	439.2
167		470.4	[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮	2-氯-6,7-二氟喹喔啉(WO2003051368)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮(中间体 12)	471.3

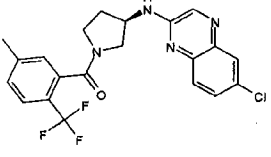
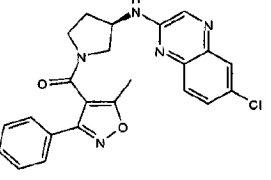
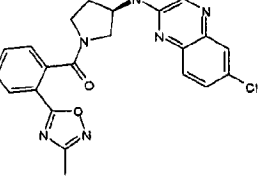
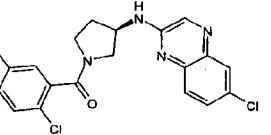
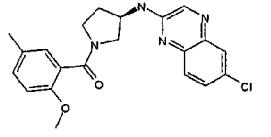
[0396]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
168		435.4	[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮	2-氯-6,7-二氟喹喔啉 (WO2003051368)和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮(中间体 14)	436.2
169		436.4	[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮	2-氯-6,7-二氟喹喔啉 (WO2003051368)和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮(中间体 15)	437.2
170		402.8	(2-氯-5-甲基-苯基)-[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯-6,7-二氟喹喔啉 (WO2003051368)和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-氯-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 16)	403.2
171		398.4	[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮	2-氯-6,7-二氟喹喔啉 (WO2003051368)和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 17)	399.2

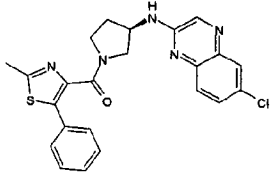
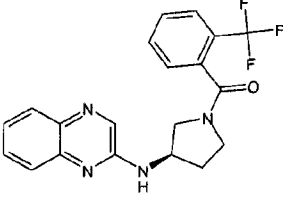
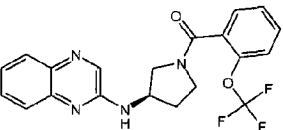
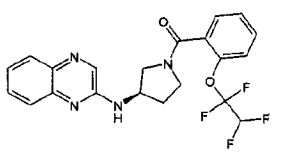
[0397]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
172		451.5	[(R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	2-氯-6,7-二氟喹喔啉(WO2003051368)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮(中间体 18)	452.2
173		420.8	[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮	2,6-二氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 10)	421.2
174		436.8	[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮	2,6-二氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 11)	437.2
175		468.8	[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮	2,6-二氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮(中间体 12)	469.2

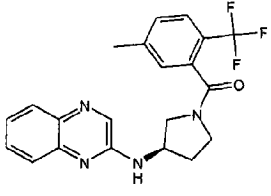
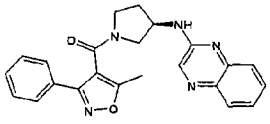
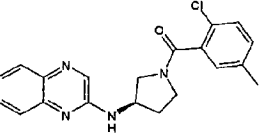
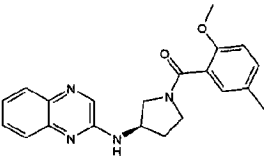
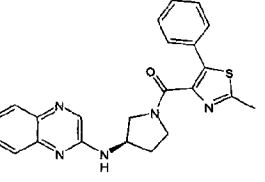
[0398]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH+)
176		434.8	[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮	2,6-二氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 13)	435.2
177		433.9	[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮	2,6-二氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮(中间体 14)	434.2
178		434.9	[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-1,2,4)噁二唑-5-基]-苯基]-甲酮	2,6-二氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(3-甲基-1,2,4)噁二唑-5-基]-苯基]-甲酮(中间体 15)	435.2
179		401.3	(2-氯-5-甲基-苯基)-[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2,6-二氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-氯-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 16)	401.2
180		396.9	[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮	2,6-二氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 17)	397.2

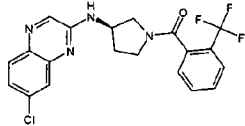
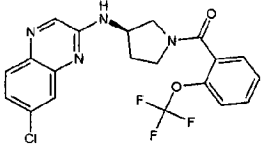
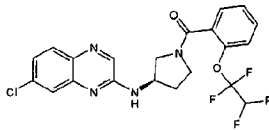
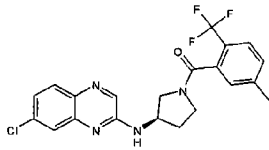
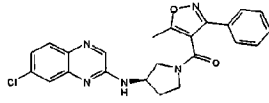
[0399]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
181		450.0	[(R)-3-(6-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	2,6-二氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮(中间体 18)	450.2
182		386.4	[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮	2-氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 10)	387.2
183		402.4	[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮	2-氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 11)	403.2
184		434.4	[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]-甲酮	2-氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基]-甲酮(中间体 12)	435.2

[0400]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH+)
185		400.4	(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 13)	401.2
186		399.5	(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮(中间体 14)	400.3
187		366.9	(2-氯-5-甲基-苯基)-[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-氯-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 16)	367.2
188		362.4	(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 17)	363.2
189		415.5	(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-[(R)-3-(喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮(中间体 18)	416.2

[0401]

编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
190		420.8	[(R)-3-(7-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮	2,7-二氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 10)	421.2
191		436.8	[(R)-3-(7-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮	2,7-二氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-三氟甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 11)	437.2
192		468.8	[(R)-3-(7-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基)-甲酮	2,7-二氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯基]-甲酮(中间体 12)	469.2
193		434.8	[(R)-3-(7-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮	2,7-二氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 13)	435.2
194		433.9	[(R)-3-(7-氯-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮	2,7-二氯喹喔啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-3-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮(中间体 14)	434.2

[0402]

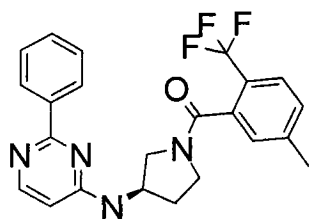
编号	结构式	MW	名称	原料	MW 实测值 (MH ⁺)
195		434.9	[(R)-3-(7-氯-喹啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮	2,7-二氯喹啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-[2-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-苯基]-甲酮(中间体 15)	435.2
196		401.3	(2-氯-5-甲基-苯基)-[(R)-3-(7-氯-喹啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2,7-二氯喹啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-氯-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 16)	401.2
197		396.9	[(R)-3-(7-氯-喹啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮	2,7-二氯喹啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-甲酮(中间体 17)	397.2
198		450.0	[(R)-3-(7-氯-喹啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	2,7-二氯喹啉(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮(中间体 18)	450.2
199		404.5	(2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(4-苯基-嘧啶-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮	2-氯-4-苯基嘧啶(可购买到)和((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮(中间体 5)	405.2

[0403] 实施例 200

[0404] (5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-[(R)-3-(2-苯基-嘧啶-4-基氨基)-吡咯

烷-1-基]-甲酮

[0405]

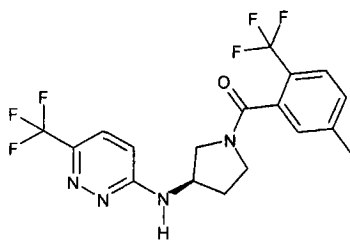


[0406] 将 30mg (0.16mmol) 4-氯-2-苯基-咪啶 (CAS:14790-42-2)、42.8mg (0.16mmol) ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮 (中间体 13)、54.3mg (0.39mmol) K_2CO_3 和 6.5mg (0.039mmol) KI 在 1mL N,N-二甲基乙酰胺中的溶液在 60°C 加热 2 小时,然后在 100°C 加热 23 小时。真空蒸除溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯并用水洗涤两次。将有机层用 Na_2SO_4 干燥并过滤。将混合物浓缩并用快速硅胶柱色谱纯化,用正庚烷和乙酸乙酯形成的梯度洗脱得到 31mg (46%) 浅黄色固体状标题化合物。MS(m/e): 427.2 (M+H⁺)。

[0407] 实施例 201

[0408] (5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-[(R)-3-(6-三氟甲基-哒嗪-3-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0409]

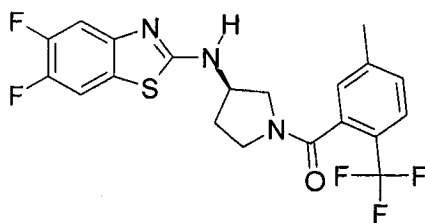


[0410] 按照与实施例 200 所述类似的方法,从 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮 (中间体 13) 和 3-氯-6-三氟甲基-哒嗪 (可购买到) 制备标题化合物。(MH⁺) 419.3。

[0411] 实施例 202

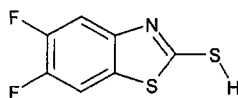
[0412] [(R)-3-(5,6-二氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0413]



[0414] a) 步骤 1: 5,6-二氟-苯并噻唑-2-硫醇

[0415]

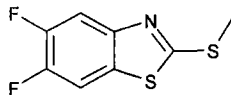


[0416] 将 1g (6.80mmol) 2,4,5-三氟苯胺和 1.33g (8.16mmol) 乙基黄原酸钾在 5mL 无水

N, N- 二甲基甲酰胺中的混合物在 95°C 油浴中加热 7 小时。将反应混合物冷却至室温并用水 (15mL) 稀释。将混合物用 2N HCl 水溶液酸化。通过过滤收集沉淀,用水洗涤并干燥得到 0.55g (40%) 浅黄色固体状标题化合物。MS(m/e) :201.9(M-H⁺)。

[0417] b) 步骤 2 :5,6- 二氟 -2- 甲硫基 - 苯并噻唑

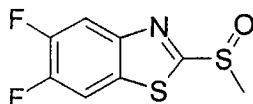
[0418]



[0419] 在氮气下,向 300mg (1.476mmol) 5,6- 二氟 - 苯并噻唑 -2- 硫醇和 306mg (2.214mmol) 碳酸钾在 6mL N, N- 二甲基甲酰胺中的悬浮液 (0 °C) 中加入 110.5 μ L (1.77mmol) 碘甲烷。将混合物在 0°C 搅拌 1 小时。将混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取液用水和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤并真空浓缩得到 294mg (91.7%) 固体状标题化合物。MS(m/e) :218.3(M+H⁺)。

[0420] c) 步骤 3 :外消旋 -5,6- 二氟 -2- 甲基亚磺酰基 - 苯并噻唑

[0421]



[0422] 在氮气下,向 240mg (1.1mmol) 5,6- 二氟 -2- 甲硫基 - 苯并噻唑在 8mL 甲醇中的溶液中于 0-5°C 下滴加 1.019g (1.658mmol) Oxone 的 4mL 水溶液。将反应混合物在 0°C 搅拌 1 小时。将悬浮液用水 (10mL) 稀释。将固体过滤,用水洗涤并溶于二氯甲烷。将溶液用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,真空浓缩并用快速硅胶柱色谱纯化,用正庚烷和乙酸乙酯形成的梯度洗脱得到 130mg (50.6%) 白色固体状标题化合物。MS(m/e) :234.1(M+H⁺)。

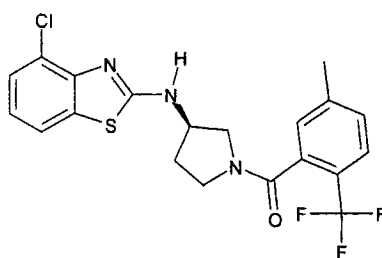
[0423] d) 步骤 4 :[(R)-3-(5,6- 二氟 - 苯并噻唑 -2- 基氨基)- 吡咯烷 -1- 基]-(5- 甲基 -2- 三氟甲基 - 苯基)- 甲酮

[0424] 将 30mg (0.129mmol) 外消旋 -5,6- 二氟 -2- 甲基亚磺酰基 - 苯并噻唑和 70.3mg (0.258mmol) ((R)-3- 氨基 - 吡咯烷 -1- 基)-(5- 甲基 -2- 三氟甲基 - 苯基)- 甲酮 (中间体 13) 在 540 μ L 二甲基亚砷中的混合物在 100°C 的油浴中加热 4 小时。将溶液冷却至室温,用水稀释并用饱和 NaHCO₃ 溶液碱化。将混合物搅拌 1 小时。滤出固体,用水洗涤并溶于二氯甲烷。将溶液用 Na₂SO₄ 干燥,过滤并真空浓缩。将粗品化合物用快速硅胶柱色谱进行纯化,用正庚烷和乙酸乙酯形成的梯度洗脱得到 27mg (47.6%) 白色固体状标题化合物。MS(m/e) :442.2(M+H⁺)。

[0425] 实施例 203

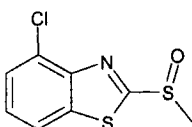
[0426] (R)-3-(4- 氯 - 苯并噻唑 -2- 基氨基)- 吡咯烷 -1- 基]-(5- 甲基 -2- 三氟甲基 - 苯基)- 甲酮

[0427]



[0428] 步骤 1 : 外消旋 -4- 氯 -2- 甲基亚磺酰基 - 苯并噻唑

[0429]



[0430] 按照与实施例 202, 步骤 1-3 所述类似的方法, 从 2-氨基-3-氯-苯硫酚制备标题化合物。($M+H^+$) 232. 1。

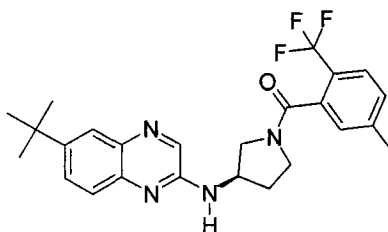
[0431] 步骤 2 : (R)-3-(4-氯-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0432] 按照与实施例 202, 步骤 4 所述类似的方法, 从外消旋-4-氯-2-甲基亚磺酰基-苯并噻唑和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮 (中间体 13) 制备标题化合物。($M+H^+$) 440. 2。

[0433] 实施例 204

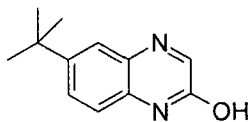
[0434] (R)-3-(6-叔丁基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0435]



[0436] 步骤 1 : 6-叔丁基-喹喔啉-2-醇

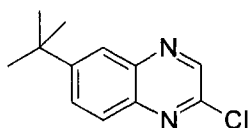
[0437]



[0438] 在氩气及室温下, 向 2g (12. 18mmol) 4-叔丁基-1, 2-二氨基苯在 20mL 乙醇中的溶液中加入 3. 139mL (15. 83mmol) 乙醛酸乙酯 (50% 的甲苯溶液)。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。将形成的悬浮液过滤并用乙醇洗涤。将粉末干燥得到 257mg (10. 4%) 白色固体状标题化合物。MS (m/e): 201. 0 ($M-H$)。

[0439] 步骤 2 : 6-叔基-2-氯-喹喔啉

[0440]



[0441] 将 250mg (1.236mmol) 6-叔丁基-喹喔啉-2-醇在 1.07mL (11.43mmol) 三氯氧磷中的溶液在氮气氛下于 110°C 加热 3 小时。将溶液冷却至室温并滴加至水 (10-15°C) 中。加入乙酸乙酯。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将粗品化合物用快速硅胶柱色谱进行纯化, 用正庚烷和乙酸乙酯形成的梯度洗脱得到 219mg (80.3%) 绿色固体状标题化合物。MS (m/e) : 220 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

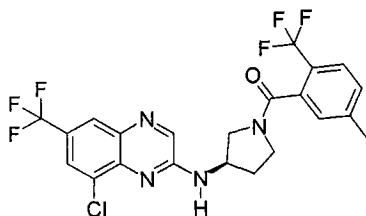
[0442] 步骤 3 : (R)-3-(6-叔丁基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0443] 按照与实施例 200 所述类似的方法, 从 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮 (中间体 13) 和 6-叔丁基-2-氯-喹喔啉制备标题化合物 (MH^+) 457.3。

[0444] 实施例 205

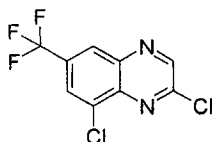
[0445] (R)-3-(8-氯-6-三氟甲基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0446]



[0447] 步骤 1 : 2,8-二氯-6-三氟甲基-喹喔啉

[0448]



[0449] 按照与实施例 204, 步骤 1-2 所述类似的方法, 从 3-氯-5-三氟甲基-苯-1,2-二胺制备标题化合物。(M^+) 266。

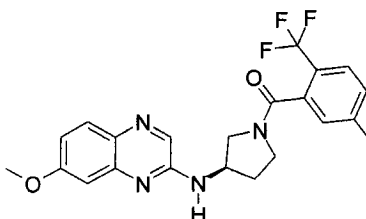
[0450] 步骤 2 : (R)-3-(8-氯-6-三氟甲基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0451] 按照与实施例 200 所述类似的方法, 从 2,8-二氯-6-三氟甲基-喹喔啉和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮制备标题化合物。($\text{M}-\text{H}^+$) 501.1。

[0452] 实施例 206

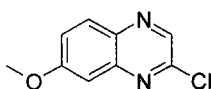
[0453] (R)-3-(7-甲氧基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0454]



[0455] 步骤 1 : 2-氯-7-甲氧基-喹啉

[0456]



[0457] 按照与实施例 204, 步骤 1-2 所述类似的方法, 从 4-甲氧基-苯-1,2-二胺制备标题化合物。($M+H^+$) 195.2。

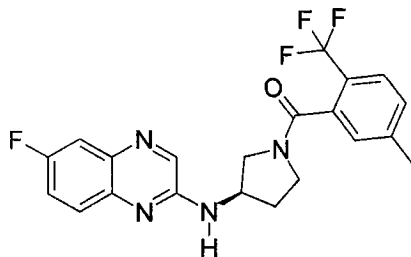
[0458] 步骤 2 : (R)-3-(7-甲氧基-喹啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0459] 按照与实施例 200 所述类似的方法, 从 2-氯-7-甲氧基-喹啉和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮 (中间体 13) 制备标题化合物。($M-H^+$) 431.3。

[0460] 实施例 207

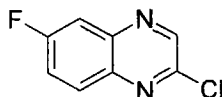
[0461] (R)-3-(6-氟-喹啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0462]



[0463] 步骤 1 : 2-氯-6-氟-喹啉

[0464]



[0465] 按照与实施例 204, 步骤 1-2 所述类似的方法, 从 4-氟-苯-1,2-二胺制备标题化合物。($M+H^+$) 182.0。

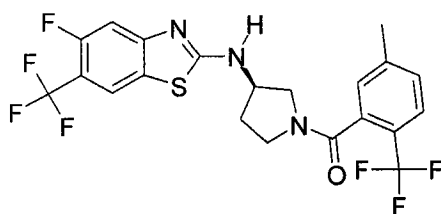
[0466] 步骤 2 : (R)-3-(6-氟-喹啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0467] 按照与实施例 200 所述类似的方法, 从 2-氯-6-氟-喹啉和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮制备标题化合物 (中间体 13), ($M-H^+$) 419.3。

[0468] 实施例 208

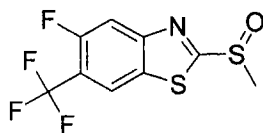
[0469] (R)-3-(5-氟-6-三氟甲基-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0470]



[0471] 步骤 1: 外消旋 -5- 氟 -2- 甲基亚磺酰基 -6- 三氟甲基 - 苯并噻唑

[0472]



[0473] 按照与实施例 202, 步骤 1-3 所述类似的方法, 从 2-氨基 -4- 氟 -5- 三氟甲基 - 苯硫酚制备标题化合物。($M+H^+$) 284. 0。

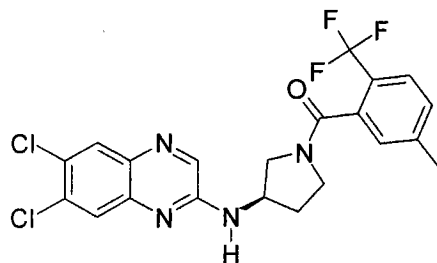
[0474] 步骤 2: (R)-3-(5- 氟 -6- 三氟甲基 - 苯并噻唑 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - (5- 甲基 -2- 三氟甲基 - 苯基) - 甲酮

[0475] 按照与实施例 202, 步骤 4 所述类似的方法, 从外消旋 -5- 氟 -2- 甲基亚磺酰基 -6- 三氟甲基 - 苯并噻唑和 ((R)-3- 氨基 - 吡咯烷 -1- 基) - (5- 甲基 -2- 三氟甲基 - 苯基) - 甲酮 (中间体 13) 制备标题化合物。($M+H^+$) 492. 2。

[0476] 实施例 209

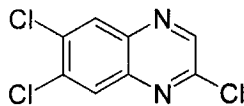
[0477] (R)-3-(6,7- 二氯 - 喹喔啉 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - (5- 甲基 -2- 三氟甲基 - 苯基) - 甲酮

[0478]



[0479] 步骤 1: 2,6,7- 三氯 - 喹喔啉

[0480]



[0481] 按照与实施例 204, 步骤 1-2 所述类似的方法, 从 4,5- 二氯 - 苯 -1,2 二胺制备标题化合物。($M+H^+$) 182. 0

[0482] 步骤 2: (R)-3-(6,7- 二氯 - 喹喔啉 -2- 基氨基) - 吡咯烷 -1- 基] - (5- 甲基 -2- 三氟甲基 - 苯基) - 甲酮

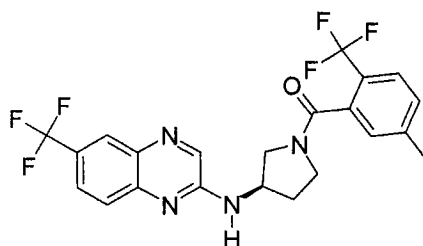
[0483] 按照与实施例 200 所述类似的方法, 从 2,6,7- 三氯 - 喹喔啉和 ((R)-3- 氨基 - 吡咯烷 -1- 基) - (5- 甲基 -2- 三氟甲基 - 苯基) - 甲酮 (中间体 13) 制备标题化合物。($M+H^+$) 469. 2。

[0484] 实施例 210

[0485] (5- 甲基 -2- 三氟甲基 - 苯基) - (R)-3-(6- 三氟甲基 - 喹喔啉 -2- 基氨基) - 吡咯

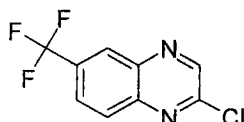
烷-1-基]-甲酮

[0486]



[0487] 步骤 1 : 2-氯-6-三氟甲基-喹喔啉

[0488]



[0489] 按照与实施例 204, 步骤 1-2 所述类似的方法, 从 4-三氟甲基-苯-1,2-二胺制备标题化合物。($M+H^+$) 232。

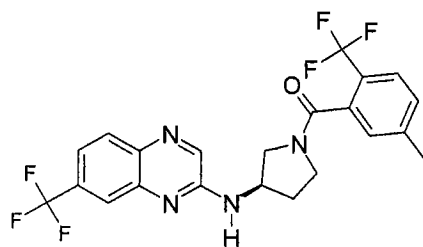
[0490] 步骤 2 : (5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-[(R)-3-(6-三氟甲基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0491] 按照与实施例 200 所述类似的方法, 从 2-氯-6-三氟甲基-喹喔啉和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮 (中间体 13) 制备标题化合物。($M+H^+$) 469. 2。

[0492] 实施例 211

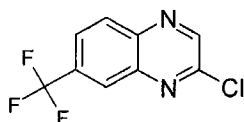
[0493] (5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-(R)-3-(7-三氟甲基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0494]



[0495] 步骤 1 : 2-氯-7-三氟甲基-喹喔啉

[0496]



[0497] 按照与实施例 204, 步骤 1-2 所述类似的方法, 从 4-三氟甲基-苯-1,2-二胺制备标题化合物。($M+H^+$) 232。

[0498] 步骤 2 : (5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-[(R)-3-(7-三氟甲基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

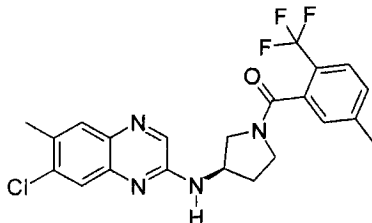
[0499] 按照与实施例 200 所述类似的方法, 从 2-氯-7-三氟甲基-喹喔啉和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮 (中间体 13) 制备标题化合物。

(M+H⁺) 469. 2。

[0500] 实施例 212

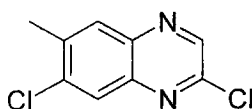
[0501] (R)-3-(7-氯-6-甲基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0502]



[0503] 步骤 1 : 2,7-二氯-6-甲基-喹喔啉

[0504]



[0505] 按照与实施例 204, 步骤 1-2 所述类似的方法, 从 4-氯-5-甲基-苯-1,2-二胺制备标题化合物。(M-H⁺) 212。

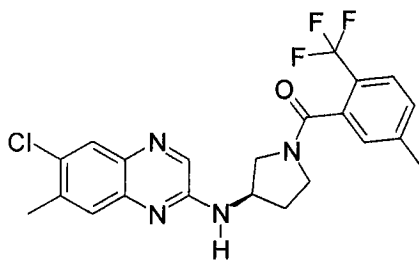
[0506] 步骤 2 : (R)-3-(7-氯-6-甲基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0507] 按照与实施例 200 所述类似的方法, 从 2,7-二氯-6-甲基-喹喔啉和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮 (中间体 13) 制备标题化合物。(M+H⁺) 449. 2。

[0508] 实施例 213

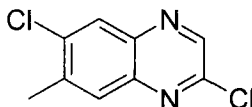
[0509] (R)-3-(6-氯-7-甲基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0510]



[0511] 步骤 1 : 2,6-二氯-7-甲基-喹喔啉

[0512]



[0513] 按照与实施例 204, 步骤 1-2 所述类似的方法, 从 4-氯-5-甲基-苯-1,2-二胺制备标题化合物。(M-H⁺) 212。

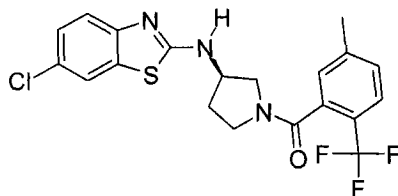
[0514] 步骤 2 : (R)-3-(6-氯-7-甲基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0515] 按照与实施例 200 所述类似的方法,从 2,6-二氯-7-甲基-喹喔啉和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 13) 制备标题化合物。
(M+H⁺) 449. 2。

[0516] 实施例 214

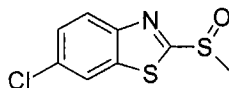
[0517] (R)-3-(6-氯-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0518]



[0519] 步骤 1:外消旋-6-氯-2-甲基亚磺酰基-苯并噻唑

[0520]



[0521] 按照与实施例 202,步骤 1-3 所述类似的方法,从 2-氨基-5-氯-苯硫酚制备标题化合物。(M+H⁺) 232. 1。

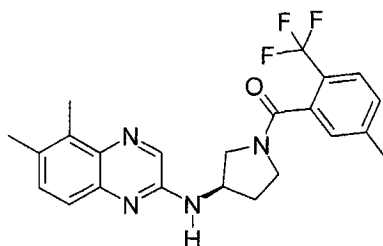
[0522] 步骤 2:(R)-3-(6-氯-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0523] 按照与实施例 202,步骤 4 所述类似的方法,从外消旋-6-氯-2-甲基亚磺酰基-苯并噻唑和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 13) 制备标题化合物。(M+H⁺) 440. 2。

[0524] 实施例 215

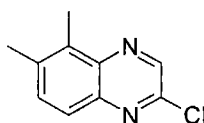
[0525] (R)-3-(5,6-二甲基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0526]



[0527] 步骤 1:2-氯-5,6-二甲基-喹喔啉

[0528]



[0529] 按照与实施例 204,步骤 1-2 所述类似的方法,从 3,4-二甲基-苯-1,2-二胺制备标题化合物。(M+H⁺) 193。

[0530] 步骤 2:(R)-3-(5,6-二甲基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基-(5-甲

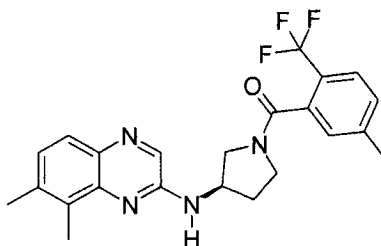
基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0531] 按照与实施例 200 所述类似的方法,从 2-氯-5,6-二甲基-喹喔啉和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 13) 制备标题化合物。
(M+H⁺) 429.3。

[0532] 实施例 216

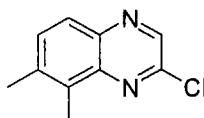
[0533] (R)-3-(7,8-二甲基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0534]



[0535] 步骤 1:2-氯-7,8-二甲基-喹喔啉

[0536]



[0537] 按照与实施例 204,步骤 1-2 所述类似的方法,从 3,4-二甲基-苯-1,2-二胺制备标题化合物。(M+H⁺) 193。

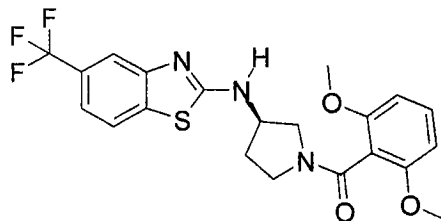
[0538] 步骤 2:(R)-3-(7,8-二甲基-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0539] 按照与实施例 200 所述类似的方法,从 2-氯-7,8-二甲基-喹喔啉和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮(中间体 13) 制备标题化合物。
(M+H⁺) 429.3。

[0540] 实施例 217

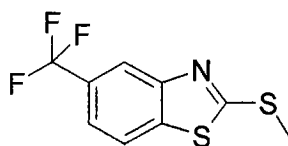
[0541] (2,6-二甲氧基-苯基)-(R)-3-(5-三氟甲基-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0542]



[0543] 步骤 1:2-甲硫基-5-三氟甲基-苯并噻唑

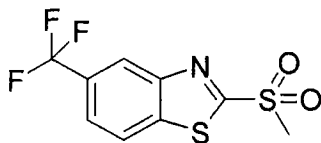
[0544]



[0545] 按照与实施例 202, 步骤 1-2 所述类似的方法, 从 2-氨基-4-三氟甲基-苯硫酚制备标题化合物。(M+H⁺) 250.1

[0546] 步骤 2 : 2-甲磺酰基-5-三氟甲基-苯并噻唑

[0547]



[0548] 按照与实施例 202, 步骤 3 所述类似的方法, 从 2-甲磺基-5-三氟甲基-苯并噻唑制备标题化合物。(M+H⁺) 282.0。

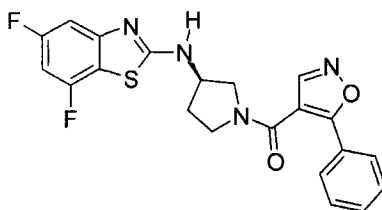
[0549] 步骤 3 : (2,6-二甲氧基-苯基)-[(R)-3-(5-三氟甲基-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-甲酮

[0550] 按照与实施例 202, 步骤 4 所述类似的方法, 从 2-甲磺酰基-5-三氟甲基-苯并噻唑和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮 (中间体 5) 制备标题化合物。(M+H⁺) 452.2。

[0551] 实施例 218

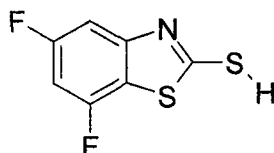
[0552] (R)-3-(5,7-二氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基-(5-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0553]



[0554] 步骤 1 : 5,7-二氟-苯并噻唑-2-硫醇

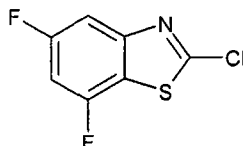
[0555]



[0556] 按照与实施例 202, 步骤 1 所述类似的方法, 从 2-氨基-4,6-二氟-苯硫酚制备标题化合物。(M-H⁺) 201.9。

[0557] 步骤 2 : 2-氯-5,7-二氟-苯并噻唑

[0558]



[0559] 向 2g (9.841mmol) 5,7-二氟-苯并噻唑-2-硫醇在 10.7mL (147.6mmol) 亚硫酸氯中的悬浮液中在室温下滴加 215 μL N,N-二甲基甲酰胺。将混合物在室温下搅拌 2 天。真空蒸除溶剂。将粗品化合物用快速硅胶柱色谱进行纯化, 用正庚烷和乙酸乙酯形成的梯度洗脱得到 659mg (32.6%) 米白色固体状标题化合物。MS(m/e) : 205 (M+H⁺)。

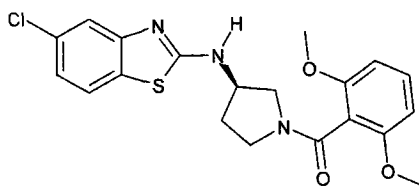
[0560] 步骤 3 : (R)-3-(5,7-二氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-苯基-异噻唑-4-基)-甲酮

[0561] 向 30mg (0.146mmol) 2-氯-5,7-二氟-苯并噻唑和 45mg (0.175mmol) ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-苯基-异噻唑-4-基)-甲酮 (中间体 19) 在 0.5mL DMF 中的溶液中加入 50 μ L (0.292mmol) N-乙基二异丙基胺。将混合物在 90 $^{\circ}$ C 的油浴中加热 20 分钟。减压蒸除溶剂。将粗品胶状物用快速硅胶柱色谱进行纯化,用正庚烷和乙酸乙酯形成的梯度洗脱得到 13.2mg (21%) 浅黄色固体状标题化合物。MS(m/e) : 427.1 (M+H⁺)。

[0562] 实施例 219

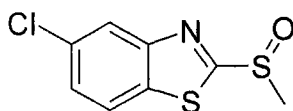
[0563] (R)-3-(5-氯-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮

[0564]



[0565] 步骤 1 : 外消旋-5-氯-2-甲基亚磺酰基-苯并噻唑

[0566]



[0567] 按照与实施例 202, 步骤 1-3 所述类似的方法, 从 2-氨基-4-氯-苯硫酚制备标题化合物。(M+H⁺) 232.1。

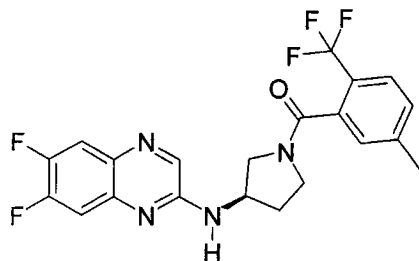
[0568] 步骤 2 : (R)-3-(5-氟-6-三氟甲基-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0569] 按照与实施例 202, 步骤 4 所述类似的方法, 从外消旋-5-氯-2-甲基亚磺酰基-苯并噻唑和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(2,6-二甲氧基-苯基)-甲酮 (中间体 5) 制备标题化合物。(M+H⁺) 418.3。

[0570] 实施例 220

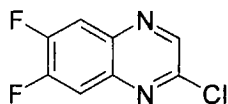
[0571] (R)-3-(6,7-二氟-喹喔啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基]-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0572]



[0573] 步骤 1 : 2-氯-6,7-二氟-喹喔啉

[0574]



[0575] 按照与实施例 204, 步骤 1-2 所述类似的方法, 从 4,5-二氟-苯 1,2-二胺制备标题化合物。(M+H⁺) 200。

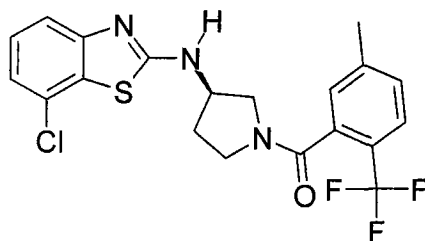
[0576] 步骤 2:(R)-3-(5,6-二甲基-喹啉-2-基氨基)-吡咯烷-1-基-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0577] 按照与实施例 200 所述类似的方法, 从 2-氯-6,7-二氟-喹啉和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮 (中间体 13) 制备标题化合物。(M+H⁺) 437.3。

[0578] 实施例 221

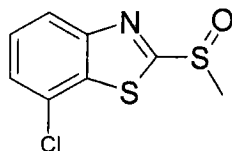
[0579] (R)-3-(7-氯-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0580]



[0581] 步骤 1:外消旋-7-氯-2-甲基亚磺酰基-苯并噻唑

[0582]



[0583] 按照与实施例 202, 步骤 1-3 所述类似的方法, 从 2-氨基-6-氯-苯硫酚制备标题化合物。(M+H⁺) 232.1。

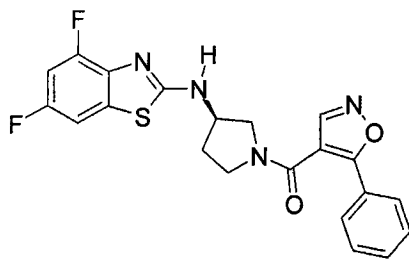
[0584] 步骤 2:(R)-3-(7-氯-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0585] 按照与实施例 202, 步骤 4 所述类似的方法, 从外消旋-7-氯-2-甲基亚磺酰基-苯并噻唑和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮 (中间体 13) 制备标题化合物。(M-H⁺) 438.1。

[0586] 实施例 222

[0587] (R)-3-(4,6-二氟-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基-(5-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮

[0588]

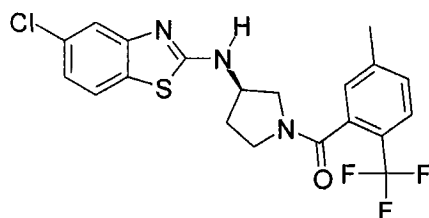


[0589] 按照与实施例 217, 步骤 3 所述类似的方法, 从 2-氯-4,6-二氟-苯并噻唑 (可购买到) 和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-苯基-异噁唑-4-基)-甲酮 (中间体 19) 制备标题化合物, (M-H⁺) 427. 1。

[0590] 实施例 223

[0591] ((R)-3-(5-氯-苯并噻唑-2-基氨基)-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮

[0592]



[0593] 按照与实施例 202, 步骤 4 所述类似的方法, 从 5-氯-2-甲基亚磺酰基-苯并噻唑 (实施例 219, 步骤 1) 和 ((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-(5-甲基-2-三氟甲基-苯基)-甲酮 (中间体 13) 制备标题化合物。 (M+H⁺) 440. 2。