

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200480038081.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/41 (2006.01)

C07D 235/30 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

[43] 公开日 2007年1月17日

[11] 公开号 CN 1897936A

[22] 申请日 2004.12.15

[21] 申请号 200480038081.9

[30] 优先权

[32] 2003.12.19 [33] US [31] 60/531,213

[86] 国际申请 PCT/US2004/042068 2004.12.15

[87] 国际公布 WO2005/065680 英 2005.7.21

[85] 进入国家阶段日期 2006.6.19

[71] 申请人 默克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 E·R·帕米 罗纳德·M·金

E·A·劳斯 D·R·施米德特

C·J·辛兹 常江

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王颖煜 刘玥

权利要求书 19 页 说明书 89 页

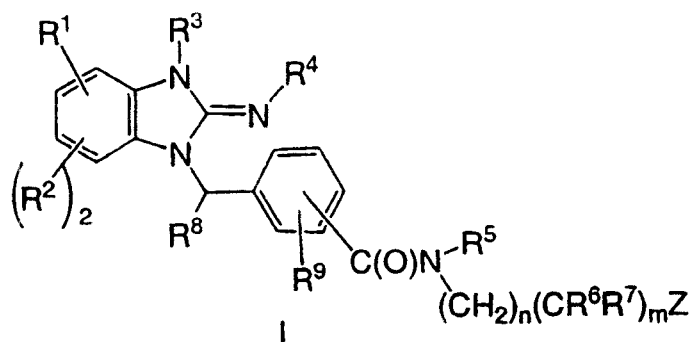
[54] 发明名称

环状胍、含有这种化合物的组合物及其使用方法

[57] 摘要

本发明涉及环状胍、含有这种化合物的组合物和治疗方法。该化合物是胰高血糖素受体拮抗剂，并因此可有效用于治疗、预防或延迟 II 型糖尿病的发病。

1. 式 I 代表的化合物:



或其药学可接受的盐或溶剂化物，其中：

R¹表示 H 或独立地选自：

a) OH, 卤素, CO₂R^a, C(O)NR^bR^c, NR^bR^c, CN 或 S(O)_pR^d;

b) C₁₋₁₀ 烷基, C₂₋₁₀ 烯基, C₂₋₁₀ 炔基, OC₁₋₁₀ 烷基, OC₃₋₁₀ 烯基和 OC₃₋₁₀ 炔基, 所述基团任选被下列取代：

(1) 1-5 个卤素基团直至全卤代烷基;

(2) 1 个氧代基团;

(3) 1-2 个 OH 基;

(4) 1-2 个 C₁₋₁₀ 烷氧基, 每个任选被下列取代：至多五个卤素或全卤代烷氧基、1 个 OH 或 CO₂R^a 基团;

(5) 1 个 CO₂R^a 或 S(O)_pR^d;

(6) 1-2 个芳基, Hetcy 或 HAR 基团, 每个任选被下列取代：

(a) 1-5 个卤素基团,

(b) 1 个 OH, CO₂R^a, CN, S(O)_pR^d, NO₂ 或 C(O)NR^bR^c,

(c) 1-2 个 C₁₋₁₀ 烷基或烷氧基, 每个任选被下列取代：1-5 个卤素最多至全卤代烷基, 和 1-2 个 OH 或 CO₂R^a 基团; 和

(d) 1-2 个苯基环, 每个任选被下列取代：1-5 个卤素基团至全卤素, 1-3 个 C₁₋₁₀ 烷基或烷氧基, 每个进一步任选被 1-5 个卤素最高至全卤素或 1-2 个羟基或 CO₂R^a 基团取代;

c) 芳基, HAR, Hetcy, -O-芳基, -O-HAR 和 -O-Hetcy, 每个任选被下列取代:

(1) 1-3 个 C₁₋₁₀ 烷基, C₂₋₁₀ 烯基或 C₂₋₁₀ 炔基, 任选被下列基团取代:

1-5 个卤素基团; 1-2 个 OH 基; 任选被 1-3 个卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基取代的苯基, 其中烷基和烷氧基进一步任选被 1-3 个卤素基团取代; CO₂R^a; CN 或 S(O)₂R^d 基团; 和

(2) 1-3 个 C₁₋₁₀ 烷氧基, 其烷基部分任选被 1-5 个卤素基团、1-2 个 OH 取代; 任选被 1-3 个卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基取代的苯基, 烷基和烷氧基进一步任选被 1-3 个卤素基团取代; CO₂R^a; CN 或 S(O)₂R^d 基团;

所述芳基、HAR、Hetcy-0-芳基、-O-HAR 和 -O-Hetcy 基团 c) 在碳上进一步任选被选自下列基团取代:

- (3) 1-5 个卤素基团;
- (4) 1-2 个 OH 基;
- (5) 1 个 S(O)₂R^d, NO₂ 或 CN 基团;
- (6) 1-2 个 CO₂R^a;
- (7) -C(O)NR^bR^c;

每个 R² 表示 H 或独立地选自:

a) OH, 卤素, CO₂R^a, C(O)NR^bR^c, NR^bR^c, CN 或 S(O)₂R^d;

c) C₁₋₁₀ 烷基, C₂₋₁₀ 烯基, C₂₋₁₀ 炔基, OC₁₋₁₀ 烷基, OC₃₋₁₀ 烯基和 OC₃₋₁₀ 炔基, 所述基团任选被下列取代:

- (1) 1-5 个卤素基团直至全卤代烷基;
- (2) 1 个氧代基团;
- (3) 1 个 OH 基团;
- (4) 1 个 C₁₋₁₀ 烷氧基, 每个任选被下列取代: 至多五个卤素或全卤代烷氧基、1 个 OH 或 CO₂R^a 基团;
- (5) 1 个 CO₂R^a 或 S(O)₂R^d;
- (6) 1 个芳基, Hetcy 或 HAR 基团, 每个任选被下列取代:
 - (a) 1-5 个卤素基团,
 - (b) 1 个 OH, CO₂R^a, CN, S(O)₂R^d, NO₂ 或 C(O)NR^bR^c,
 - (c) 1-2 个 C₁₋₁₀ 烷基或烷氧基, 每个任选被下列取代: 1-5 个卤素至全卤代烷基, 和 1-2 个 OH 或 CO₂R^a 基团; 和
 - (d) 1-2 个苯基环, 每个任选被下列取代: 1-5 个卤素基团至全卤素; 1-3 个 C₁₋₁₀ 烷基或烷氧基, 每个进一步任选被 1-5 个卤素直至全卤素取代; 和 1-2 个羟基或 CO₂R^a 基团;

c) 芳基, HAR, Hetcy, -O-芳基, -O-HAR 和 -O-Hetcy, 每个任选被下列取代:

(1) 1-3 个 C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基, 每个任选被下列取代:
1-5 个卤素基团, 1-2 个 OH, 苯基, CO_2R^a , CN 或 $S(O)_nR^d$ 基团;

(2) 1-3 个 C_{1-10} 烷氧基, 其烷基部分任选被 1-5 个卤素基团、1-2 个 OH、苯基、 CO_2R^a 、CN 或 $S(O)_nR^d$ 基团取代;

所述芳基、HAR 或 Hetcy 基团 c) 在碳上进一步任选被选自下列的基团取代:

(3) 1-5 个卤素基团至全卤素;

(4) 1 个 OH 基团;

(5) 1 个 $S(O)_nR^d$, NO_2 或 CN 基团;

(6) 1 个 CO_2R^a ;

R^3 选自:

a) C_{1-10} 烷基或 C_{2-10} 烯基, 每个任选被下列取代:

1-5 个卤素基团至全卤素;

1-2 个 OH, C_{1-3} 烷氧基或卤代 C_{1-3} 烷氧基;

1-2 个 NR^eR^d 基团; 和

1-2 个芳基、HAR 或 Hetcy 基团, 每个任选被 1-3 个卤素基团和 1-2 个选自下列的基团取代: CN, NO_2 , C_{1-3} 烷基, 卤代 C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 烷氧基和卤代 C_{1-3} 烷氧基,

b) 芳基、HAR 或 Hetcy, 每个任选被 1-3 个卤素基团和 1-2 个选自下列的基团取代: CN、 NO_2 、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和卤代 C_{1-3} 烷氧基;

R^4 独立地选自: 芳基、HAR 或 Hetcy, 每个任选被下列取代:

(1) 1-3 个 C_{1-14} 烷基, C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基, 任选被 1-5 个卤素基团、1-2 个 OH、 CO_2R^a 、CN 或 $S(O)_nR^d$ 基团或任选被下列取代的苯基: 1-5 个卤素基团至全卤素; 1-3 个 C_{1-10} 烷基或烷氧基, 每个进一步任选被 1-5 个卤素直至全卤素或 1-2 个羟基或 CO_2R^a 基团取代;

(2) 1-3 个 C_{1-10} 烷氧基或 C_{3-10} 链烯氧基, 其烷基部分任选被下列取代: 1-5 个卤素基团、1-2 个 OH、 CO_2R^a 、CN、 $S(O)_nR^d$ 和任选被下列取代的苯基: 1-5 个卤素基团至全卤素; 1-3 个 C_{1-10} 烷基或烷氧基, 每个进一步任选被 1-5 个卤素直至全卤素或 1-2 个羟基或 CO_2R^a 基团取代;

(3) 1-2 个芳基, HAR 或 Hetcy, O 芳基, OHAR 或 OHetcy 基团, 每个任选被下列取代:

(i) 1-3 个卤素基团;

(ii) 1-2 个 C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基, 每个任选被下列取代: 1-5 个卤素基团, 1-2 个 OH, 苯基, CO_2R^s , CN 或 $S(O)_pR^d$ 基团;

(iii) 1-2 个 C_{1-10} 烷氧基, 其烷基部分任选被 1-5 个卤素基团、1-2 个 OH、苯基、 CO_2R^s 、CN 或 $S(O)_pR^d$ 基团取代; 和

(iv) 1-2 个 CO_2R^s , $S(O)_pR^d$, CN, NR^bR^c , NO_2 或 OH 基团;

所述芳基、HAR 或 Hetcy 基团 R^t 在碳上进一步任选被选自下列的基团取代;

(4) 1-5 个卤素基团;

(5) 1-2 个 OH 基团;

(6) 1 个 $S(O)_pR^d$, NO_2 或 CN 基团;

(7) 1-2 个 CO_2R^s ;

R^5 代表 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^6 选自 H、OH、F 或 C_{1-3} 烷基;

R^7 是 H 或 F, 或 R^6 和 R^7 合并在一起并表示氧代;

R^8 表示 H 或 C_{1-6} 烷基, 任选被 OH 和 1-5 个卤素基团直至全卤素取代;

R^9 表示 H, 卤素, OH, C_{1-6} 烷基, 任选被 1-5 个卤素基团直至全卤素取代, 或 C_{1-6} 烷氧基, 任选被 1-3 个卤素基团直至全卤素取代,

或当 R^9 在苄型基团的邻位时, R^8 和 R^9 可以结合在一起, 并表示 $-(CH_2)_{2-4}-$ 或 $-O-(CH_2)_{1-3}-$ 基团;

R^a 是 H 或 C_{1-10} 烷基, 任选被苯基、OH、 OC_{1-6} 烷基、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基和 1-3 个卤素基团取代;

R^b 是 H 或 C_{1-10} 烷基;

R^c 是 H 或独立地选自:

(a) C_{1-10} 烷基, 任选被 OH、 OC_{1-6} 烷基、 CO_2H 、 CO_2C_{1-6} 烷基和 1-3 个卤素基团取代;

(b) 芳基或 $Ar-C_{1-6}$ 烷基, 每个任选被 1-5 个卤素和 1-3 个选自

下列的成员取代：CN，OH， C_{1-10} 烷基和 OC_{1-10} 烷基，所述烷基和烷氧基进一步任选被1-5个卤素基团最多至全卤素取代；

(c) Hetcy 或 Hetcy- C_{1-6} 烷基，任选被1-5个卤素基团和1-3个选自下列的基团取代：氧代， C_{1-10} 烷基和 OC_{1-10} 烷基，所述烷基和烷氧基进一步任选被1-5个卤素基团最高至全卤素取代；和

(d) HAR 或 HAR- C_{1-6} 烷基，任选被1-5个卤素基团和1-3个选自下列的基团取代： C_{1-10} 烷基和 OC_{1-10} 烷基，所述烷基和烷氧基进一步任选被1-5个卤素基团最多至全卤素取代；

R^d 是 C_{1-10} 烷基，芳基或 Ar- C_{1-10} 烷基；

m 是选自 0、1 和 2 的整数；

n 是选自 0 至 6 的整数；

p 是选自 0、1 和 2 的整数，和

当 m 和 n 中的至少一个不是 0 时，Z 选自 CO_2R^e 、5-四唑基和 5-(2-氧代-1, 3, 4-噁二唑基)，当 m 和 n 都是 0 时，Z 选自 5-四唑基和 5-(2-氧代-1, 3, 4-噁二唑基)。

2. 按照权利要求 1 的化合物，其中 R^1 选自：H，卤素， C_{1-10} 烷基和 OC_{1-10} 烷基，所述烷基和 O-烷基任选被 1-5 个卤素基团最多至全卤代烷基或全卤代烷氧基取代。

3. 按照权利要求 2 的化合物，其中 R^1 选自：H，卤素， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，所述烷基和烷氧基任选被 1-3 个卤素基团取代。

4. 按照权利要求 1 的化合物，其中每个 R^2 表示 H 或独立地选自：

a) 卤素或 $S(O)_pR^d$ ；其中 p 是 2， R^d 表示 C_{1-10} 烷基；

b) C_{1-10} 烷基， C_{2-10} 烯基， OC_{1-10} 烷基和 OC_{3-10} 烯基，所述基团任选被下列取代：

(1) 1-5 个卤素基团直至全卤代烷基；

(2) 1 个 C_{1-10} 烷氧基，每个任选被下列取代：至多五个卤素或全卤代烷氧基、1 个 OH 或 CO_2R^e 基团；

(3) 1 个芳基或 HAR 基团，每个任选被下列取代：

(a) 1-5 个卤素基团，

(b) 1-2 个 C_{1-10} 烷基或烷氧基，每个任选被下列取代：1-5 个卤素最多至全卤代烷基，和 1-2 个 OH 或 CO_2R^e 基团；

c) 芳基或 HAR，每个任选被下列取代：

(1) 1-2 个 C_{1-10} 烷基, 任选被 1-5 个卤素基团取代;

(2) 1-2 个 C_{1-10} 烷氧基, 其烷基部分任选被 1-5 个卤素基团取代;

所述芳基或 HAR 在碳上进一步任选被 1-3 个卤素基团最多至全卤素取代。

5. 按照权利要求 4 的化合物, 其中一个 R^2 基团表示 H、另一个表示 H 或选自:

a) 卤素或 $S(O)_pR^d$; 其中 p 是 2, R^d 表示 C_{1-10} 烷基;

b) C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 烯基, OC_{1-10} 烷基或 OC_{3-10} 烯基, 所述基团任选被下列取代:

(1) 1-5 个卤素基团直至全卤代烷基;

(2) 1 个 C_{1-10} 烷氧基, 每个任选被下列取代: 至多五个卤素或全卤代烷氧基、1 个 OH 或 CO_2R^e 基团;

(3) 1 个芳基或 HAR 基团, 每个任选被下列取代:

(a) 1-5 个卤素基团,

(b) 1-2 个 C_{1-10} 烷基或烷氧基, 每个任选被下列取代: 1-5 个卤素最多至全卤代烷基, 和 1-2 个 OH 或 CO_2R^e 基团;

c) 芳基或 HAR, 每个任选被下列取代:

(1) 1-2 个 C_{1-10} 烷基, 任选被 1-5 个卤素基团取代;

(2) 1-2 个 C_{1-10} 烷氧基, 其烷基部分任选被 1-5 个卤素基团取代;

所述芳基或 HAR 在碳上进一步任选被 1-3 个卤素基团最多至全卤素取代。

在该子集内, 所有的其它变量与式 I 的最初定义相同。

6. 按照权利要求 5 的化合物, 其中: 一个 R^2 基团表示 H、另一个表示 H 或选自:

a) 卤素或 $S(O)_pR^d$; 其中 p 是 2, R^d 表示 C_{1-2} 烷基;

b) C_{1-4} 烷基, C_{2-4} 烯基, OC_{1-4} 烷基或 OC_{3-4} 烯基, 所述基团任选被下列取代:

(1) 1-5 个卤素基团直至全卤代烷基;

(2) 1 个 C_{1-4} 烷氧基, 任选被最高至 3 个卤素或全卤代烷氧基取

代;

(3) 1个芳基或 HAR 基团, 每个任选被下列取代:

(a) 1-3个卤素基团,

(b) 1个 C₁₋₄烷基或烷氧基, 每个任选被下列取代: 1-3个卤素最多至全卤代烷基;

c) 芳基或 HAR, 每个任选被下列取代:

(1) 1-2个 C₁₋₄烷基, 任选被 1-3个卤素基团取代;

(2) 1-2个 C₁₋₄烷氧基, 其烷基部分任选被 1-3个卤素基团取代;

所述芳基或 HAR 在碳上进一步任选被 1-3个卤素基团最高至全卤素取代。

7. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 R³选自:

a) C₁₋₆烷基, 任选被下列取代:

1-3个卤素基团最多至全卤素;

1个 OH, C₁₋₃烷氧基或卤代 C₁₋₃烷氧基;

1个 NR^cR^d基团; 和

1个芳基或 HAR 基团, 每个任选被 1-3个卤素基团和 1-2个选自下列的基团取代: C₁₋₃烷基, 卤代 C₁₋₃烷基, C₁₋₃烷氧基和卤代 C₁₋₃烷氧基,

b) 芳基或 HAR 基团, 每个任选被 1-3个卤素基团和 1-2个选自下列的基团取代: C₁₋₃烷基、卤代 C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和卤代 C₁₋₃烷氧基。

8. 按照权利要求 7 的化合物, 其中 R³选自:

a) C₁₋₆烷基, 任选被下列取代:

1-3个卤素基团最多至全卤素;

1个 C₁₋₃烷氧基或卤代 C₁₋₃烷氧基;

1个 NR^cR^d基团; 其中 R^c和 R^d独立地选自 H、C₁₋₃烷基和苯基;

和

1个芳基或 HAR 基团, 每个任选被 1-3个卤素基团和 1-2个选自下列的基团取代: C₁₋₃烷基, 卤代 C₁₋₃烷基, C₁₋₃烷氧基和卤代 C₁₋₃烷氧基,

b) 芳基或 HAR, 每个任选被 1-3个卤素基团和 1个选自下列的基团取代: C₁₋₃烷基、卤代 C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和卤代 C₁₋₃烷氧基。

9. 按照权利要求1的化合物, 其中:

R^4 表示芳基或 HAR 基团, 每个任选被下列取代:

(1) 1-2 个 C_{1-10} 烷基或 C_{2-10} 烯基, 其任选被 1-3 个卤素基团取代, 或任选被 1-2 个卤素、 C_{1-4} 烷基或烷氧基取代的苯基, 每个进一步任选被 1-3 个卤素基团取代;

(2) 1-2 个 C_{1-10} 烷氧基或 C_{3-10} 链烯氧基, 其任选被下列取代: 1-3 个卤素基团、1-2 个 OH 或 $S(O)_n R^d$ 和任选被下列取代的苯基: 1-3 个卤素基团最高至全卤素; 1-2 个 C_{1-6} 烷基或烷氧基, 每个进一步任选被 1-3 个卤素最多至全卤素、或 1-2 个羟基或 $CO_2 R^e$ 基团取代;

(3) 1-2 个芳基, HAR 或 Hetcy, O 芳基, OHAR 或 OHetcy 基团, 每个任选被下列取代:

(i) 1-3 个卤素基团;

(ii) 1-2 个 C_{1-3} 烷基或 C_{2-4} 烯基, 每个任选被下列取代: 1-3 个卤素基团, 1 个 OH, 苯基, $CO_2 R^e$, CN 和 $S(O)_n R^d$;

(iii) 1-2 个 C_{1-3} 烷氧基, 其烷基部分任选被下列取代: 1-3 个卤素基团, 1 个 OH, 苯基, $CO_2 R^e$, CN 或 $S(O)_n R^d$; 和

(iv) 1-2 个 $CO_2 R^e$, $S(O)_n R^d$, CN, $NR^b R^c$, NO_2 或 OH 基团;

所述芳基、HAR 或 Hetcy 基团 R^4 在碳上进一步任选被选自下列的基团取代;

(4) 1-5 个卤素基团;

(5) 1-2 个 OH 基;

(6) 1 个 $S(O)_n R^d$, NO_2 或 CN 基团。

10. 按照权利要求1的化合物, 其中 R^5 表示 H 或 CH_3 。

11. 按照权利要求1的化合物, 其中 R^6 选自 H 和 C_{1-3} 烷基。

12. 按照权利要求1的化合物, 其中 R^6 和 R^7 表示 H。

13. 按照权利要求9的化合物, 其中 R^9 表示 H。

14. 按照权利要求1的化合物, 其中 m 是 0, n 是选自 0 至 2 的整数。

15. 按照权利要求1的化合物, 其中当 n 是 1 或 2 时, Z 选自 $CO_2 R^e$ 和 5-四唑基, 当 m 和 n 都是 0 时, Z 是 5-四唑基。

16. 按照权利要求1的化合物, 其中:

R^1 选自: H, 卤素, C_{1-10} 烷基和 OC_{1-10} 烷基, 所述烷基和 O-烷基任

选被 1-5 个卤素基团最多至全卤代烷基或全卤代烷氧基取代；

每个 R^2 表示 H 或独立地选自：

a) 卤素或 $S(O)_pR^d$ ；其中 p 是 2， R^d 表示 C_{1-10} 烷基；

b) C_{1-10} 烷基， C_{2-10} 烯基， OC_{1-10} 烷基和 OC_{3-10} 烯基，所述基团任选被下列取代：

(1) 1-5 个卤素基团最多至全卤代烷基；

(2) 1 个 C_{1-10} 烷氧基，每个任选被下列取代：至多五个卤素或全卤代烷氧基、1 个 OH 或 CO_2R^e 基团；

(3) 1 个芳基或 HAR 基团，每个任选被下列取代：

(a) 1-5 个卤素基团，

(b) 1-2 个 C_{1-10} 烷基或烷氧基，每个任选被下列取代：

1-5 个卤素最高至全卤代烷基，和 1-2 个 OH 或 CO_2R^e 基团；

c) 芳基或 HAR，每个任选被下列取代：

(1) 1-2 个 C_{1-10} 烷基，任选被 1-5 个卤素基团取代；

(2) 1-2 个 C_{1-10} 烷氧基，其烷基部分任选被 1-5 个卤素基团取代；

所述芳基或 HAR 在碳上进一步任选被 1-3 个卤素基团最多至全卤素取代；

R^3 选自：

a) C_{1-6} 烷基，任选被下列取代：

1-3 个卤素基团最多至全卤素；

1 个 OH， C_{1-3} 烷氧基或卤代 C_{1-3} 烷氧基；

1 个 NR^eR^d 基团；和

1 个芳基或 HAR 基团，每个任选被 1-3 个卤素基团和 1-2 个选自下列的基团取代： C_{1-3} 烷基，卤代 C_{1-3} 烷基， C_{1-3} 烷氧基和卤代 C_{1-3} 烷氧基；

b) 芳基或 HAR 基团，每个任选被 1-3 个卤素基团和 1-2 个选自下列的基团取代： C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和卤代 C_{1-3} 烷氧基；

R^4 表示芳基或 HAR 基团，每个任选被下列取代：

(1) 1-2 个 C_{1-10} 烷基或 C_{2-10} 烯基，其任选被 1-3 个卤素基团取代，或任选被下列基团取代的苯基：1-2 个卤素， C_{1-4} 烷基或烷氧基，每个烷基或烷氧基进一步任选被 1-3 个卤素基团取代；

(2) 1-2 个 C_{1-10} 烷氧基或 C_{3-10} 链烯氧基, 其任选被下列取代: 1-3 个卤素基团、1-2 个 OH 或 $S(O)_pR^d$ 、和任选被下列取代的苯基: 1-3 个卤素基团最多至全卤素; 1-2 个 C_{1-6} 烷基或烷氧基, 每个进一步任选被 1-3 个卤素最高至全卤素、或 1-2 个羟基或 CO_2R^a 基团取代;

(3) 1-2 个芳基, HAR 或 Hetcy, O 芳基, OHAR 或 OHetcy 基团, 每个任选被下列取代:

(i) 1-3 个卤素基团;

(ii) 1-2 个 C_{1-3} 烷基或 C_{2-4} 烯基, 每个任选被下列取代: 1-3 个卤素基团; 一个 OH, 苯基, CO_2R^a , CN 和 $S(O)_pR^d$;

(iii) 1-2 个 C_{1-3} 烷氧基, 其烷基部分任选被下列取代: 1-3 个卤素基团; 一个 OH, 苯基, CO_2R^a , CN 和 $S(O)_pR^d$; 和

(iv) 1-2 个 CO_2R^a , $S(O)_pR^d$, CN, NR^bR^c , NO_2 或 OH 基团;

所述芳基、HAR 或 Hetcy 基团 R^4 在碳上进一步任选被选自下列的基团取代;

(4) 1-5 个卤素基团;

(5) 1-2 个 OH 基;

(6) 1 个 $S(O)_pR^d$, NO_2 或 CN 基团;

R^5 表示 H 或 CH_3 ;

R^6 选自 H 和 C_{1-3} 烷基;

R^6 、 R^7 和 R^9 表示 H;

m 是 0, n 是选自 0 至 2 的整数, 这样当 n 是 1 或 2 时, Z 选自 CO_2R^a 和 5-四唑基, 当 m 和 n 都是 0 时, Z 是 5-四唑基。

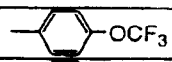
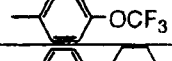
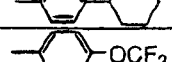
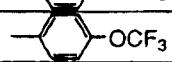
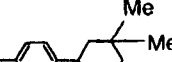
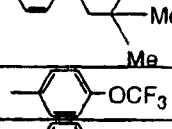
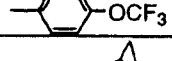
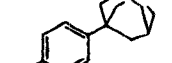
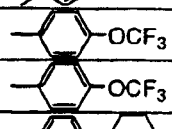
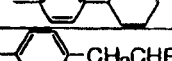
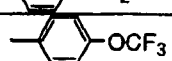
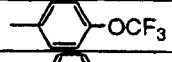
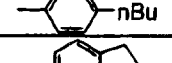
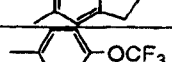
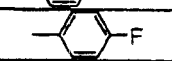
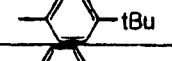
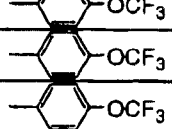
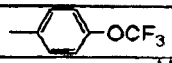
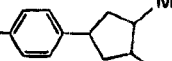
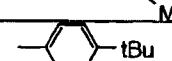







17. 按照权利要求 16 的化合物, 其中 R^1 选自: H, 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 所述烷基和烷氧基任选被 1-3 个卤素基团取代。

18. 选自下列表 1a 或 1b 的按照权利要求 1 的化合物:

表1a

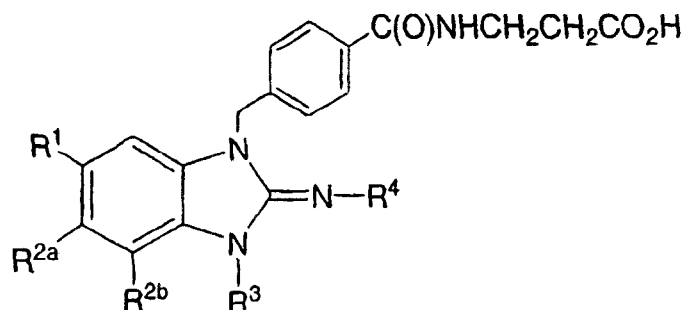
Cpd	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴
1	H	H	H	-Me	
2	Cl	Cl	H	-Et	
3	Cl	H	H	-Me	
4	Cl	Cl	H	-Et	
5	-OCF ₃	H	H	-Me	
6	Cl	H	-O(CH ₂) ₂ CH ₃	-Et	
7	-CF ₃	Cl	H	-Me	
8	Cl	Cl	H	-Me	
9	Cl	H	Cl	-Me	
10	-CF ₃	H	H	-Me	
11	Cl	Cl	H	-Me	
12	-CF ₃	H	H	-Me	
13	H	Cl	H	-Me	
14	Cl	Cl	H	-Me	
18	-CF ₃	H	H	-Et	
19	H	H	H	-Me	
20	-OMe	H	H	-Me	

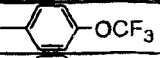
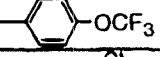
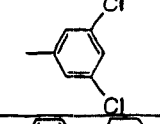
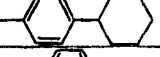

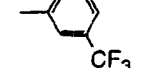
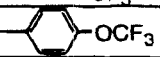
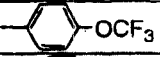
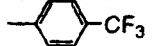
22	Cl	Cl	H	-Me	
23	Cl	Cl	H	-Me	
24	Cl	Cl	H	-Me	
26	-CF3	H	H	-Me	
27	-OnPr	H	H	-Me	
28	Cl	Cl	H	-Me	
31	Cl	Cl	H	-Et	
32	Cl	Cl	H	-Me	
33	Cl	Cl	H	-Me	
34	Cl	Cl	H	-Me	
35	Cl	Cl	H	-Me	
36	Cl	Cl	H	-Me	
37	Cl	Cl	H	-Me	
38	Cl	Cl	H	-Me	
39	-OMe	H	H	-Me	
40	Cl	Cl	H	-Me	
41	Cl	Cl	H		
42	-OMe	H	H	-Me	
43	Cl	H	-OnBu	-Me	
44	H	-OnPr	H	-Me	
45	Cl	Cl	H	-Me	
46	Cl	Cl	H	-Me	
47	Cl	Cl	H	-CH2CH2F	
48	Cl	Cl	H	iPr	

49	Cl	Cl	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	
50	Cl	Cl	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$	
51	CF3	H	H	Me	
52	CF3	H	CF3	Me	
53	Cl	Cl	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{OMe}$	
54	CF3	H	H	Me	
55	CF3	H	Br	Me	
56	Cl	Cl	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$	
57	OMe	H	H	Me	
58	Cl	H	OMe	Me	
59	CF3	H	Et	Me	
60	Cl	H	OMe	Me	
61	H	-OnPr	H	Me	
62	CF3	H	$-\text{CH}=\text{CH}_2$	Me	
63	CF3	H	SO2Me	Me	
64	CF3	H	H	Me	
65	CF3	H	Et	Me	
66	CF3	H	Me	Me	
67	CF3	H	Et	Me	
68	CF3	H	Et	Me	
69	Cl	H	OiPr	Me	
70	Cl	H	OnPr	Me	
71	CF3	H		Me	
72	Cl	H	OEt	Me	
73	CF3	H	H	Me	
74	Cl	H	OMe	Me	
75	CF3	H	Et	Me	

76	OMe	H	H	Me	
77	CF ₃	H	OnBu	Me	
78	CF ₃	H	Et	Me	
79	L	H	OMe	Me	
80	F	H	H	Me	
81	CF ₃	H	OMe	Me	
82	Cl	H	OH	Me	
83	OMe	H	H	Me	
84	CF ₃	H	OnPr	Me	
85	CF ₃	H	OMe	Me	
86	CF ₃	H	OMe	Me	
87	H	H	OnPr	Me	
88	CF ₃	H	OnPr	Me	
90	CF ₃	H	OEt	Me	
91	CF ₃	H	Bt	Et	
92	CF ₃	H	Et	Et	
95	CF ₃	H	Cl	Me	
96	CF ₃	H	H	Me	
97	H	OnPr	H	Me	

表1b



Cpd	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴
15	H	Cl	H	Me	
17	Cl	Cl	H	Me	
21	OMe	H	H	Me	
25	Cl	Cl	H	Me	
29	CF ₃	H	H	Me	
30	CF ₃	H	H	Me	
89	Cl	H	OnPr	Et	
93	H	H	OnPr	Me	
94	CF ₃	H	H	Me	

或其药学可接受的盐或溶剂化物。

19. 一种药物组合物，包括与药学可接受载体组合的按照权利要求 1 的化合物。

20. 在需要治疗的哺乳动物患者中治疗 II 型糖尿病的方法，包括给予所述患者可有效治疗所述 II 型糖尿病数量的按照权利要求 1 的化合物。

21. 在需要的哺乳动物患者中延迟 II 型糖尿病发病的方法，包括给予该患者可有效延迟所述 II 型糖尿病发病数量的按照权利要求 1 的化合物。

22. 在需要治疗的哺乳动物患者中治疗高血糖症、糖尿病或胰岛素耐受的方法，包括给予所述患者有效量的按照权利要求 1 的化合物。

23. 在需要治疗的哺乳动物患者中治疗非胰岛素依赖型糖尿病的方法，包括给予该患者抗糖尿病有效量的按照权利要求 1 的化合物。

24. 在需要治疗的哺乳动物患者中治疗肥胖症的方法，包括给予所述患者可有效治疗肥胖症数量的按照权利要求 1 的化合物。

25. 在需要治疗的哺乳动物患者中治疗 X 综合症的方法，包括给予所述患者可有效治疗 X 综合症数量的按照权利要求 1 的化合物。

26. 在需要治疗的哺乳动物患者中治疗选自下列病症的方法：血脂异常、高血脂、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低 HDL 和高 LDL，包括给予所述患者可有效治疗所述脂类障碍有效量的按照权利要求 1

的化合物。

27. 在需要治疗的哺乳动物患者中治疗动脉粥样硬化的方法，包括给予所述患者可有效治疗动脉粥样硬化数量的按照权利要求 1 的化合物。

28. 在需要治疗的哺乳动物患者中治疗选自下列病症的方法：(1) 高血糖症，(2) 低的葡萄糖耐量，(3) 胰岛素耐受，(4) 肥胖症，(5) 脂类障碍，(6) 血脂异常，(7) 高血脂，(8) 高甘油三酯血症，(9) 高胆固醇血症，(10) 低 HDL 水平，(11) 高 LDL 水平，(12) 动脉粥样硬化和其后遗症，(13) 血管再狭窄，(14) 胰腺炎，(15) 腹部肥胖症，(16) 神经变性疾病，(17) 视网膜病，(18) 肾病，(19) 神经病变，(20) X 综合症，及其它胰岛素耐受是其组成部分的病症和障碍，包括给予患者可有效治疗所述病症数量的按照权利要求 1 的化合物。

29. 在需要治疗的哺乳动物患者中延迟选自下列病症发病的方法：(1) 高血糖症，(2) 低的葡萄糖耐量，(3) 胰岛素耐受，(4) 肥胖症，(5) 脂类障碍，(6) 血脂异常，(7) 高血脂，(8) 高甘油三酯血症，(9) 高胆固醇血症，(10) 低 HDL 水平，(11) 高 LDL 水平，(12) 动脉粥样硬化和其后遗症，(13) 血管再狭窄，(14) 胰腺炎，(15) 腹部肥胖症，(16) 神经变性疾病，(17) 视网膜病，(18) 肾病，(19) 神经病变，(20) X 综合症，及其它胰岛素耐受是其组成部分的病症和障碍，包括给予患者可有效延迟所述病症发病数量的按照权利要求 1 的化合物。

30. 在需要治疗的哺乳动物患者中降低选自下列病症的发展危险的方法：(1) 高血糖症，(2) 低的葡萄糖耐量，(3) 胰岛素耐受，(4) 肥胖症，(5) 脂类障碍，(6) 血脂异常，(7) 高血脂，(8) 高甘油三酯血症，(9) 高胆固醇血症，(10) 低 HDL 水平，(11) 高 LDL 水平，(12) 动脉粥样硬化和其后遗症，(13) 血管再狭窄，(14) 胰腺炎，(15) 腹部肥胖症，(16) 神经变性疾病，(17) 视网膜病，(18) 肾病，(19) 神经病变，(20) X 综合症，及其它胰岛素耐受是其组成部分的病症和障碍，包括给予患者可有效降低所述病症发展危险的数量的按照权利要求 1 的化合物。

31. 在需要治疗的哺乳动物患者中治疗选自下列病症的方法：(1) 高血糖症，(2) 低的葡萄糖耐量，(3) 胰岛素耐受，(4) 肥胖症，(5) 脂类障碍，(6) 血脂异常，(7) 高血脂，(8) 高甘油三酯血症，(9) 高胆固醇

醇血症, (10)低 HDL 水平, (11)高 LDL 水平, (12)动脉粥样硬化和其后遗症, (13)血管再狭窄, (14)胰腺炎, (15)腹部肥胖症, (16)神经变性疾病, (17)视网膜病, (18)肾病, (19)神经病变, (20)X 综合症, 及其它胰岛素耐受是其组成部分的病症和障碍, 包括给予患者有效量的按照权利要求 1 定义的化合物和选自下列的化合物:

- (a) DP-IV 抑制剂;
- (b) 选自 (i) PPAR 激动剂和 (ii) 双胍的胰岛素增敏剂;
- (c) 胰岛素和胰岛素模拟物;
- (d) 磺酰脲类及其它胰岛素促泌剂;
- (e) α -葡萄糖苷酶抑制剂;
- (f) 胰高血糖素受体拮抗剂;
- (g) GLP-1、GLP-1 模拟物和 GLP-1 受体激动剂;
- (h) GIP、GIP 模拟物和 GIP 受体激动剂;
- (i) PACAP、PACAP 模拟物和 PACAP 受体 3 激动剂;
- (j) 选自下列的降胆固醇药剂:

(i) HMG-CoA 还原酶抑制剂, (ii) 多价螯合剂, (iii) 烟醇、烟酸和其盐, (iv) PPAR α 激动剂, (v) PPAR α / γ 双重激动剂, (vi) 胆固醇吸收抑制剂, (vii) 酰基 CoA: 胆固醇酰基转移酶抑制剂, (viii) 抗氧化剂和 (ix) LXR 调节剂;

- (k) PEAR δ 激动剂;
 - (l) 抗肥胖化合物;
 - (m) 回肠胆汁酸运载蛋白抑制剂;
 - (n) 除糖皮质激素外的消炎药; 和
 - (o) 蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制剂,
- 所述化合物将以有效治疗所述病症的数量给予患者。

32. 在需要治疗的哺乳动物患者中治疗选自下列病症的方法: 高胆固醇血症、动脉粥样硬化、低 HDL 水平、高 LDL 水平、高血脂、高甘油三酯血症和血脂异常, 包括给予患者治疗有效量的按照权利要求 1 所定义的化合物和 HMG-CoA 还原酶抑制剂。

33. 按照权利要求 33 的方法, 其中 HMG-CoA 还原酶抑制剂是抑制素。

34. 按照权利要求 34 的方法, 其中抑制素选自: 洛伐他汀, 辛伐

他汀，普伐他汀，氟伐他汀，阿托伐他汀，伊伐他汀，ZD-4522 和瑞伐他汀。

35. 降低选自下列病症的发展危险的方法：高胆固醇血症、动脉粥样硬化、低 HDL 水平、高 LDL 水平、高血脂、高甘油三酯血症和血脂异常和这些病症的后遗症，包括给予需要这种治疗的哺乳动物患者治疗有效量的按照权利要求 1 所定义的化合物和 HMG-CoA 还原酶抑制剂。

36. 在需要治疗的人类患者中延迟动脉粥样硬化发病或降低其发展危险的方法，包括给予所述患者有效量的按照权利要求 1 所定义的化合物和 HMG-CoA 还原酶抑制剂。

37. 按照权利要求 37 的方法，其中 HMG-CoA 还原酶抑制剂是抑制素。

38. 按照权利要求 38 的方法，其中抑制素选自：洛伐他汀，辛伐他汀，普伐他汀，氟伐他汀，阿托伐他汀，伊伐他汀，ZD-4522 和瑞伐他汀。

39. 按照权利要求 39 的方法，其中抑制素是辛伐他汀。

40. 按照权利要求 40 的方法，进一步包括给予胆固醇吸收抑制剂。

41. 按照权利要求 41 的方法，其中胆固醇吸收抑制剂是依泽替米贝。

42. 在需要治疗的人类患者中延迟动脉粥样硬化发病或降低其发展危险的方法，包括给予所述患者有效量的按照权利要求 1 所定义的化合物和胆固醇吸收抑制剂。

43. 按照权利要求 43 的方法，其中胆固醇吸收抑制剂是依泽替米贝。

44. 一种药物组合物，包括：

(1) 按照权利要求 1 的化合物，

(2) 选自下列的化合物：

(a) DP-IV 抑制剂；

(b) 选自 (i) PPAR 激动剂和 (ii) 双胍的胰岛素增敏剂；

(c) 胰岛素和胰岛素模拟物；

(d) 磺酰脲类及其它胰岛素促泌剂；

- (e) α -葡糖苷酶抑制剂;
 - (f) 胰高血糖素受体拮抗剂;
 - (g) GLP-1、GLP-1 模拟物和 GLP-1 受体激动剂;
 - (h) GIP、GIP 模拟物和 GIP 受体激动剂;
 - (i) PACAP、PACAP 模拟物和 PACAP 受体 3 激动剂;
 - (j) 选自下列的降胆固醇药剂: (i) HMG-CoA 还原酶抑制剂, (ii) 多价螯合剂, (iii) 烟醇、烟酸或其盐, (iv) PPAR α 激动剂, (v) PPAR α / γ 双重激动剂, (vi) 胆固醇吸收抑制剂, (vii) 酰基 CoA : 胆固醇酰基转移酶抑制剂, (viii) 抗氧化剂和 (ix) LXR 调节剂;
 - (k) PPAR δ 激动剂;
 - (l) 抗肥胖化合物;
 - (m) 回肠胆汁酸运载蛋白抑制剂;
 - (n) 非糖皮质激素类消炎药; 和
 - (o) 蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制剂; 和
- (3) 药学可接受的载体。

环状脘、含有这种化合物的组合物及其使用方法

发明背景

本发明涉及环状脘衍生物、含有这种化合物的组合物和治疗 II 型糖尿病的方法。

糖尿病是由许多病因因素引起的疾病,其特征是在口服葡萄糖耐量试验期间或给予葡萄糖之后在禁食状态,血浆葡萄糖水平升高(高血糖症)。真正糖尿病(例如,在禁食状态的血糖水平 $> 126 \text{ mg/dL}$)与心血管发病和致死率提前和升高有关,并直接和间接地与各种代谢性病症有关,包括脂类、脂蛋白和载脂蛋白代谢的变化。

患有非胰岛素依赖型糖尿病(II 型糖尿病)的患者,大约占糖尿病患者 95%,常常显示血清脂类例如胆固醇和甘油三酯的水平升高,并具有不良的血液脂类特性,具有高 LDL-胆固醇水平和低 HDL-胆固醇水平。因此那些患有 II 型糖尿病的患者增加了形成大血管和微血管并发症的危险,包括冠心病、中风、外周血管疾病、高血压症(例如,在安静状态血压 $> 130/80 \text{ mmHg}$)、肾病、神经病变和视网膜病。

与非糖尿病患者相比较,患有 II 型糖尿病的患者特异地呈现出血浆胰岛素水平升高;这些患者在主要的胰岛素-敏感组织(肌肉,肝和脂肪组织)中对于葡萄糖和脂类代谢的胰岛素刺激作用已经形成了耐受性。因此,II 型糖尿病至少在疾病的自然发展初期,其特征主要是胰岛素耐受性而不是胰岛素生成减少,导致肌肉中的葡萄糖吸收、氧化和贮存不充分,不能充分抑制脂肪组织中的脂解,肝产生和分泌过量葡萄糖。对于胰岛素敏感性降低的实际效果是在血液循环中的高胰岛素、而血浆葡萄糖没有适当减少(高血糖症)。血胰岛素增多是形成高血压症的危险因素,并有助于形成血管病。

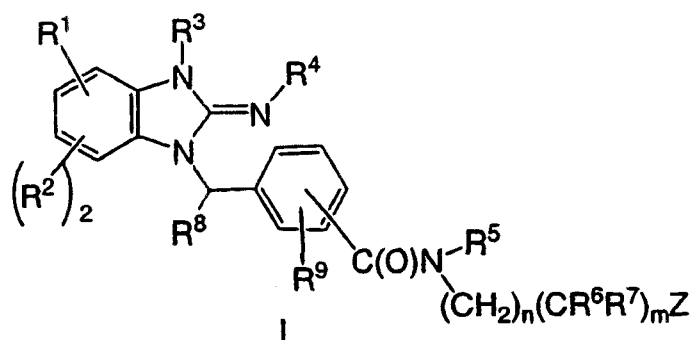
胰高血糖素充当减弱胰岛素作用的主要的调控激素,通过肝脏糖异生的抑制来减弱胰岛素的效果,并通常因血糖水平下降而由胰岛中的 α -细胞分泌。激素与引发糖原分解的肝细胞中的特定受体结合,并通过 cAMP-介导作用增加糖异生。

这些反应产生葡萄糖(例如肝脏的葡萄糖产物),通过防止血糖水平显著下降来帮助保持血糖正常。

除循环胰岛素的水平升高之外，II型糖尿病的血浆胰高血糖素的水平升高，和肝脏葡萄糖产生的速率增加。胰高血糖素的拮抗剂可在肝脏中有效提高胰岛素响应性、降低葡糖异生的速率和降低肝葡萄糖排出量的速率，使血浆葡萄糖水平降低。

发明概述

本发明涉及式 I 表示的化合物：



或其药学可接受的盐或溶剂化物，其中：

R^1 表示 H 或独立地选自：

- a) OH, 卤素, CO_2R^a , $C(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , CN 或 $S(O)_pR^d$;
- b) C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 烯基, C_{2-10} 炔基, OC_{1-10} 烷基, OC_{3-10} 烯基和 OC_{3-10} 炔基, 所述基团任选被下列基团取代：
 - (1) 1-5 个卤素基团直至全卤代烷基；
 - (2) 1 个氧代基团；
 - (3) 1-2 个 OH 基；
 - (4) 1-2 个 C_{1-10} 烷氧基, 每个任选被下列取代：至多五个卤素或全卤代烷氧基、1 个 OH 或 CO_2R^a 基团；
 - (5) 1 个 CO_2R^a 或 $S(O)_pR^d$ ；
 - (6) 1-2 个芳基, Hetcy 或 HAR 基团, 每个任选被下列取代：
 - (a) 1-5 个卤素基团,
 - (b) 1 个 OH, CO_2R^a , CN, $S(O)_pR^d$, NO_2 或 $C(O)NR^bR^c$,
 - (c) 1-2 个 C_{1-10} 烷基或烷氧基, 每个任选被下列取代：1-5 个卤素, 直至全卤代烷基, 和 1-2 个 OH 或 CO_2R^a 基团；和
 - (d) 1-2 个苯基环, 每个任选被下列取代：1-5 个卤素基团至全

卤素, 1-3 个 C_{1-10} 烷基或烷氧基, 每个进一步任选被 1-5 个卤素直至全卤素或 1-2 个羟基或 CO_2R^a 基团取代;

c) 芳基, HAR, -O-芳基, -O-HAR 和 -O-Hetcy, 每个任选被下列取代:

(1) 1-3 个 C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基, 任选被 1-5 个卤素基团取代; 1-2 个 OH 基团; 任选被 1-3 个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基, 其中烷基和烷氧基进一步任选被 1-3 个卤素基团取代; CO_2R^a ; CN 或 $S(O)_pR^d$ 基团; 和

(2) 1-3 个 C_{1-10} 烷氧基, 其烷基部分任选被下列基团取代: 1-5 个卤素基团、1-2 个 OH; 任选被 1-3 个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基, 烷基和烷氧基进一步任选被 1-3 个卤素基团、 CO_2R^a 、 CN 或 $S(O)_pR^d$ 基团取代;

所述芳基、HAR、Hetcy-O-芳基、-O-HAR 和 -O-Hetcy 基团 c) 在碳上进一步任选被选自下列基团取代;

(3) 1-5 个卤素基团;

(4) 1-2 个 OH 基;

(5) 1 个 $S(O)_pR^d$, NO_2 或 CN 基团;

(6) 1-2 个 CO_2R^a ;

(7) $-C(O)NR^bR^c$;

每个 R^2 表示 H 或独立地选自:

a) OH, 卤素, CO_2R^a , $C(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , CN 或 $S(O)_pR^d$;

b) C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 烯基, C_{2-10} 炔基, OC_{1-10} 烷基, OC_{3-10} 烯基和 OC_{3-10} 炔基, 所述基团任选被下列取代:

(1) 1-5 个卤素基团直至全卤代烷基;

(2) 1 个氧代基团;

(3) 1 个 OH 基;

(4) 1 个 C_{1-10} 烷氧基, 每个任选被下列取代: 至多五个卤素或全卤代烷氧基、1 个 OH 或 CO_2R^a 基团;

(5) 1 个 CO_2R^a 或 $S(O)_pR^d$;

(6) 1 个芳基, Hetcy 或 HAR 基团, 每个任选被下列取代:

(a) 1-5 个卤素基团,

(b) 1 个 OH, CO_2R^a , CN , $S(O)_pR^d$, NO_2 或 $C(O)NR^bR^c$,

(c) 1-2 个 C_{1-10} 烷基或烷氧基, 每个任选被下列取代: 1-5

个卤素至全卤代烷基，和 1-2 个 OH 或 CO_2R^a 基团；和

(d) 1-2 个苯基环，每个任选被下列取代：1-5 个卤素基团至全卤素取代；1-3 个 C_{1-10} 烷基或烷氧基，每个进一步任选被 1-5 个卤素直至全卤素取代；和 1-2 个羟基或 CO_2R^a 基团；

c) 芳基，HAR，-O-芳基，-O-HAR 和 -O-Hetcy，每个任选被下列取代：

(1) 1-3 个 C_{1-10} 烷基， C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基，任选被 1-5 个卤素基团、1-2 个 OH、苯基、 CO_2R^a 、CN 或 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ 基团取代；

(2) 1-3 个 C_{1-10} 烷氧基，烷基部分任选被 1-5 个卤素基团、1-2 个 OH、苯基、 CO_2R^a 、CN 或 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ 基团取代；

所述芳基、HAR 或 Hetcy 基团 c) 在碳上进一步任选被选自下列的基团取代；

(3) 1-5 个卤素基团至全卤素；

(4) 1 个 OH 基；

(5) 1 个 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ ， NO_2 或 CN 基团；

(6) 1 个 CO_2R^a ；

R^3 选自：

a) C_{1-10} 烷基或 C_{2-10} 烯基，每个任选被下列取代：

1-5 个卤素基团至全卤素；

1-2 个 OH， C_{1-3} 烷氧基或卤代 C_{1-3} 烷氧基；

1-2 个 NR^cR^d 基团；和

1-2 个芳基、HAR 或 Hetcy 基团，每个任选被 1-3 个卤素基团和 1-2 个选自下列的基团取代：CN， NO_2 ， C_{1-3} 烷基，卤素 C_{1-3} 烷基， C_{1-3} 烷氧基和卤素 C_{1-3} 烷氧基，

b) 芳基、HAR 或 Hetcy 基团；每个任选被 1-3 个卤素基团和 1-2 个选自下列的基团取代：CN、 NO_2 、 C_{1-3} 烷基、卤素 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和卤素 C_{1-3} 烷氧基；

R^4 独立地选自：芳基、HAR 或 Hetcy，每个任选被下列取代：

(1) 1-3 个 C_{1-14} 烷基， C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基，任选被 1-5 个卤素基团、1-2 个 OH、 CO_2R^a 、CN 或 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ 基团或任选被下列取代的苯基：

1-5 个卤素基团至全卤素；1-3 个 C_{1-10} 烷基或烷氧基，每个进一步任选被 1-5 个卤素直至全卤素或 1-2 个羟基或 CO_2R^a 基团取代；

(2) 1-3 个 C_{1-10} 烷氧基或 C_{3-10} 链烯氧基，其烷基部分任选被下列取

代：1-5个卤素基团、1-2个OH、 CO_2R^a 、CN、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ 和任选被下列取代的苯基：1-5个卤素基团至全卤素，1-3个 C_{1-10} 烷基或烷氧基，每个进一步任选被1-5个卤素直至全卤素或1-2个羟基或 CO_2R^a 基团取代；

(3) 1-2个芳基，HAR或Hetcy，O芳基，OHAR，或OHetcy基团，每个任选被下列取代：

(i) 1-3个卤素基团；

(ii) 1-2个 C_{1-10} 烷基， C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基，每个任选被1-5个卤素基团、1-2个OH、苯基、 CO_2R^a 、CN或 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ 基团取代；

(iii) 1-2个 C_{1-10} 烷氧基，其烷基部分任选被1-5个卤素基团、1-2个OH、苯基、 CO_2R^a 、CN或 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ 基团取代；和

(iv) 1-2个 CO_2R^a ， $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ ，CN， NR^bR^c ， NO_2 或OH基；

所述芳基、HAR或Hetcy基团 R^1 在碳上进一步任选被选自下列的基团取代；

(4) 1-5个卤素基团；

(5) 1-2个OH基；

(6) 1个 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ ， NO_2 或CN基团；

(7) 1-2个 CO_2R^a ；

R^5 代表H或 C_{1-6} 烷基；

R^6 选自H、OH、F或 C_{1-3} 烷基；

R^7 是H或F，或 R^6 和 R^7 合并在一起并表示氧代；

R^8 表示H或 C_{1-6} 烷基，任选被OH和1-5个卤素基团直至全卤素取代；

R^9 表示H，卤素，OH， C_{1-6} 烷基，任选被1-5个卤素基团直至全卤素取代，或 C_{1-6} 烷氧基，任选被1-3个卤素基团直至全卤素取代，

或当 R^9 在苜型基团的邻位时， R^8 和 R^9 可以结合在一起，并表示 $-(\text{CH}_2)_{2-4}-$ 或 $-O-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ 基团；

R^a 是H或 C_{1-10} 烷基，任选被苯基、OH、 OC_{1-6} 烷基、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基和1-3个卤素基团取代；

R^b 是H或 C_{1-10} 烷基；

R^c 是H或独立地选自：

(a) C_{1-10} 烷基，任选被OH、 OC_{1-6} 烷基、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基和1-3个卤素基团取代；

(b) 芳基或 Ar-C₁₋₆ 烷基, 每个任选被 1-5 个卤素和 1-3 个选自下列的成员取代: CN, OH, C₁₋₁₀ 烷基和 OC₁₋₁₀ 烷基, 所述烷基和烷氧基进一步任选被 1-5 个卤素基团最高至全卤素取代;

(c) Hetcy 或 Hetcy-C₁₋₆ 烷基, 任选被 1-5 个卤素基团和 1-3 个选自下列的基团取代: 氧代, C₁₋₁₀ 烷基和 OC₁₋₁₀ 烷基, 所述烷基和烷氧基进一步任选被 1-5 个卤素基团最高至全卤素取代; 和

(d) HAR 或 HAR-C₁₋₆ 烷基, 任选被 1-5 个卤素基团和 1-3 个选自下列的基团取代: C₁₋₁₀ 烷基和 OC₁₋₁₀ 烷基, 所述烷基和烷氧基任选被 1-5 个卤素基团最高至全卤素取代;

R^d 是 C₁₋₁₀ 烷基, 芳基或 Ar-C₁₋₁₀ 烷基;

m 是选自 0、1 和 2 的整数;

n 是选自 0 至 6 的整数;

p 是选自 0、1 和 2 的整数, 和

当 m 和 n 中的至少一个不是 0 时, Z 选自 CO₂R^a、5-四唑基和 5-(2-氧代-1, 3, 4-噁二唑基), 当 m 和 n 都是 0 时, Z 选自 5-四唑基和 5-(2-氧代-1, 3, 4-噁二唑基)。

发明详述:

本文使用下面所定义的术语详细地描述了本发明, 除非另作说明。

“烷基”, 以及具有前缀“alk”的其他基团, 例如烷氧基、烷醇等等, 是指可以是直链、支链或环状、或其组合的、含有指明数目碳原子的碳链。如果数目没有详细说明, 直链或支链烷基意味着 1-10 个碳原子。烷基的例子包括甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 仲-和叔丁基, 戊基, 己基, 庚基, 辛基, 壬基等等。环烷基是烷基的子集; 如果没有详细说明原子数目, 形成 1-3 个稠合碳环意味着 3-10 个碳原子。环烷基的例子包括环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 十氢萘基等等。

“烯基”是指含有至少一个碳-碳双键、且可以是直链或支链或其组合的碳链。烯基的例子包括乙烯基, 烯丙基, 异丙烯基, 戊烯基, 己烯基, 庚烯基, 1-丙烯基, 2-丁烯基, 2-甲基-2-丁烯基, 等等。

“炔基”是指含有至少一个碳-碳三键、且可以是直链或支链或其组合的碳链。炔基的例子包括乙炔基, 炔丙基, 3-甲基-1-戊炔基, 2-

庚炔基等等。

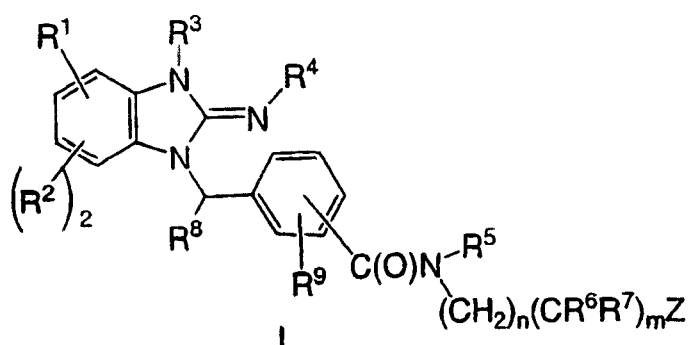
“芳基” (Ar) 是指含有 6-12 个碳原子的单和双环的芳香环。芳基的例子包括苯基, 萘基, 茚基等等。“芳基”还包括与芳基稠合的单环。例子包括四氢萘基、茚满基等等。

“杂芳基” (HAR) 是指含有至少一个选自 O、S 和 N 杂原子的单或双环芳香环或环系, 每个环含有 5 至 6 个原子。例子包括吡咯基, 异噁唑基, 异噻唑基, 吡唑基, 吡啶基, 噁唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 噻唑基, 咪唑基, 三唑基, 四唑基, 呋喃基, 三嗪基, 噻吩基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吡嗪基, 苯并噁唑基, 苯并噻唑基, 苯并咪唑基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 呋喃并 (2, 3-b) 吡啶基, 喹啉基, 吲哚基, 异喹啉基等等。杂芳基还包括与非芳香或部分芳香的杂环稠合的芳香杂环基团、和与环烷基环稠合的芳香杂环基团。杂芳基还包括这种带电荷形式的基团, 例如吡啶鎓。

“杂环基” (Hetcy) 是指含有至少一个选自 N、S 和 O 杂原子的单和双环的饱和环和环系, 每个所述环有从 3 到 10 个原子, 其联结点可以是碳或氮。“杂环基”的例子包括吡咯烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 咪唑烷基, 2, 3-二氢呋喃并 (2, 3-b) 吡啶基, 苯并噁嗪基, 四氢氢喹啉基, 四氢异喹啉基, 二氢吲哚基, 等等。该术语还包括非芳香的部分不饱和的单环, 例如通过氮连接的 2-或 4-吡啶酮或 N-取代的-(1H, 3H)-嘧啶-2, 4-二酮 (N-取代脲嘧啶)。此外, 杂环基包括这种带电荷形式的部分, 例如哌啶鎓。

“卤素” (Halo) 包括氟, 氯, 溴和碘。

在其最宽的方面, 公开了式 I 代表的化合物:



或其药学可接受的盐或溶剂化物, 其中:

R' 表示 H 或独立地选自：

a) OH, 卤素, CO_2R^a , $C(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , CN 或 $S(O)_pR^d$;

b) C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 烯基, C_{2-10} 炔基, OC_{1-10} 烷基, OC_{3-10} 烯基和 OC_{3-10} 炔基, 所述基团任选被下列取代：

(1) 1-5 个卤素基团直至全卤代烷基；

(2) 1 个氧代基团；

(3) 1-2 个 OH 基；

(4) 1-2 个 C_{1-10} 烷氧基, 每个任选被下列取代：至多五个卤素或全卤代烷氧基、1 个 OH 或 CO_2R^a 基团；

(5) 1 个 CO_2R^a 或 $S(O)_pR^d$ ；

(6) 1-2 个芳基, Hetcy 或 HAR 基团, 每个任选被下列取代：

(a) 1-5 个卤素基团,

(b) 1 个 OH, CO_2R^a , CN, $S(O)_pR^d$, NO_2 或 $C(O)NR^bR^c$,

(c) 1-2 个 C_{1-10} 烷基或烷氧基, 每个任选被下列取代：1-5 个卤素至全卤代烷基, 和 1-2 个 OH 或 CO_2R^a 基团；和

(d) 1-2 个苯基环, 每个任选被下列取代：1-5 个卤素基团至全卤素, 1-3 个 C_{1-10} 烷基或烷氧基, 每个进一步任选被 1-5 个卤素最高至全卤素或 1-2 个羟基或 CO_2R^a 基团取代；

c) 芳基, HAR, -O-芳基, -O-HAR 和 -O-Hetcy, 每个任选被下列取代：

(1) 1-3 个 C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基, 任选被下列基团取代：1-5 个卤素基团；1-2 个 OH 基；任选被 1-3 个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基, 其中烷基和烷氧基进一步任选被 1-3 个卤素基团取代； CO_2R^a ；CN 或 $S(O)_pR^d$ 基团；和

(2) 1-3 个 C_{1-10} 烷氧基, 其烷基部分任选被下列基团 1-5 个卤素基团、1-2 个 OH 取代；任选被 1-3 个卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基, 烷基和烷氧基进一步任选被 1-3 个卤素基团取代； CO_2R^a ；CN 或 $S(O)_pR^d$ 基团；

所述芳基、HAR、Hetcy-O-芳基、-O-HAR 和 -O-Hetcy 基团 c) 在碳上进一步任选被选自下列基团取代；

(3) 1-5 个卤素基团；

(4) 1-2 个 OH 基；

(5) 1 个 $S(O)_pR^d$, NO_2 或 CN 基团；

(6) 1-2 个 CO_2R^a ;

(7) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$;

每个 R^2 表示 H 或独立地选自：

a) OH, 卤素, CO_2R^a , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, NR^bR^c , CN 或 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$;

b) C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 烯基, C_{2-10} 炔基, OC_{1-10} 烷基, OC_{3-10} 烯基和 OC_{3-10} 炔基, 所述基团任选被下列取代：

(1) 1-5 个卤素基团直至全卤代烷基;

(2) 1 个氧代基团;

(3) 1 个 OH 基;

(4) 1 个 C_{1-10} 烷氧基, 每个任选被下列取代：至多五个卤素或全卤代烷氧基、1 个 OH 或 CO_2R^a 基团;

(5) 1 个 CO_2R^a 或 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$;

(6) 1 个芳基, Hetcy 或 HAR 基团, 每个任选被下列取代：

(a) 1-5 个卤素基团,

(b) 1 个 OH, CO_2R^a , CN, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$, NO_2 或 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,

(c) 1-2 个 C_{1-10} 烷基或烷氧基, 每个任选被下列取代：1-5 个卤素至全卤代烷基, 和 1-2 个 OH 或 CO_2R^a 基团; 和

(d) 1-2 个苯基环, 每个任选被下列取代：1-5 个卤素基团至全卤素; 1-3 个 C_{1-10} 烷基或烷氧基, 每个进一步任选被 1-5 个卤素至全卤素取代; 和 1-2 个羟基或 CO_2R^a 基团;

c) 芳基, HAR, Hetcy, -O-芳基, -O-HAR 和 -O-Hetcy, 每个任选被下列取代:

(1) 1-3 个 C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基, 任选被 1-5 个卤素基团、1-2 个 OH、苯基、 CO_2R^a 、CN 或 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ 基团取代;

(2) 1-3 个 C_{1-10} 烷氧基, 烷基部分任选被 1-5 个卤素基团、1-2 个 OH、苯基、 CO_2R^a 、CN 或 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$ 基团取代;

所述芳基、HAR 或 Hetcy 基团 c) 在碳上进一步任选被选自下列的基团取代;

(3) 1-5 个卤素基团至全卤素;

(4) 1 个 OH 基;

(5) 1 个 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^d$, NO_2 或 CN 基团;

(6) 1 个 CO_2R^a ;

R³选自：

a) C₁₋₁₀烷基或 C₂₋₁₀烯基，每个任选被下列取代：

1-5个卤素基团至全卤素；

1-2个OH，C₁₋₃烷氧基或卤素C₁₋₃烷氧基；

1-2个NR^cR^d基团；和

1-2个芳基、HAR或Hetcy基团，每个任选被1-3个卤素基团和1-2个选自下列的基团取代：CN，NO₂，C₁₋₃烷基，卤代C₁₋₃烷基，C₁₋₃烷氧基和卤代C₁₋₃烷氧基，

b) 芳基、HAR或Hetcy，每个任选被1-3个卤素基团和1-2个选自下列的基团取代：CN、NO₂、C₁₋₃烷基、卤代C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和卤代C₁₋₃烷氧基；

R⁴独立地选自：芳基、HAR或Hetcy，每个任选被下列取代：

(1) 1-3个C₁₋₁₄烷基，C₂₋₁₀烯基或C₂₋₁₀炔基，任选被1-5个卤素基团、1-2个OH、CO₂R^a、CN或S(O)_pR^d基团取代或任选被下列取代的苯基；

1-5个卤素基团至全卤素；1-3个C₁₋₁₀烷基或烷氧基，每个进一步任选被1-5个卤素直至全卤素或1-2个羟基或CO₂R^a基团取代；

(2) 1-3个C₁₋₁₀烷氧基或C₃₋₁₀链烯氧基，其烷基部分任选被下列取代：1-5个卤素基团、1-2个OH、CO₂R^a、CN、S(O)_pR^d和任选被下列取代的苯基：1-5个卤素基团至全卤素，1-3个C₁₋₁₀烷基或烷氧基，每个进一步任选被1-5个卤素直至全卤素或1-2个羟基或CO₂R^a基团取代；

(3) 1-2个芳基，HAR或Hetcy，O芳基，OHRA或OHetcy基团，每个任选被下列取代：

(i) 1-3个卤素基团；

(ii) 1-2个C₁₋₁₀烷基，C₂₋₁₀烯基或C₂₋₁₀炔基，每个任选被下列取代：1-5个卤素基团，1-2个OH，苯基，CO₂R^a，CN或S(O)_pR^d基团；

(iii) 1-2个C₁₋₁₀烷氧基，其烷基部分任选被下列取代：1-5个卤素基团，1-2个OH，苯基，CO₂R^a，CN或S(O)_pR^d基团；和

(iv) 1-2个CO₂R^a，S(O)_pR^d，CN，NR^bR^c，NO₂或OH基；

所述芳基、HAR或Hetcy基团R⁴在碳上进一步任选被选自下列的基团取代；

(4) 1-5个卤素基团；

- (5) 1-2 个 OH 基;
 (6) 1 个 S(O)_pR^d, NO₂ 或 CN 基团;
 (7) 1-2 个 CO₂R^a;

R⁵ 代表 H 或 C₁₋₆ 烷基;

R⁶ 选自 H、OH、F 或 C₁₋₃ 烷基;

R⁷ 是 H 或 F, 或 R⁶ 和 R⁷ 合并在一起并表示氧化;

R⁸ 表示 H 或 C₁₋₆ 烷基, 任选被 OH 和 1-5 个卤素基团直至全卤素取代;

R⁹ 表示 H, 卤素, OH, C₁₋₆ 烷基, 任选被 1-5 个卤素基团直至全卤素取代, 或 C₁₋₆ 烷氧基, 任选被 1-3 个卤素基团直至全卤素取代, 或当 R⁹ 在苜型基团的邻位时, R⁸ 和 R⁹ 可以结合在一起, 并表示 -(CH₂)₂₋₄- 或 -O-(CH₂)₁₋₃- 基团;

R^a 是 H 或 C₁₋₁₀ 烷基, 任选被苜基、OH、OC₁₋₆ 烷基、CO₂H、CO₂C₁₋₆ 烷基和 1-3 个卤素基团取代;

R^b 是 H 或 C₁₋₁₀ 烷基;

R^c 是 H 或独立地选自:

(a) C₁₋₁₀ 烷基, 任选被 OH、OC₁₋₆ 烷基、CO₂H、CO₂C₁₋₆ 烷基和 1-3 个卤素基团取代;

(b) 苜基或 Ar-C₁₋₆ 烷基, 每个任选被 1-5 个卤素和 1-3 个选自下列的成员取代: CN, OH, C₁₋₁₀ 烷基和 OC₁₋₁₀ 烷基, 所述烷基和烷氧基任选被 1-5 个卤素基团至全卤素取代;

(c) Hetcy 或 Hetcy-C₁₋₆ 烷基, 任选被 1-5 个卤素基团和 1-3 个选自下列的基团取代: 氧化, C₁₋₁₀ 烷基和 OC₁₋₁₀ 烷基, 所述烷基和烷氧基进一步任选被 1-5 个卤素基团最高至全卤素取代; 和

(d) HAR 或 HAR-C₁₋₆ 烷基, 任选被 1-5 个卤素基团和 1-3 个选自下列的基团取代: C₁₋₁₀ 烷基和 OC₁₋₁₀ 烷基, 所述烷基和烷氧基任选被 1-5 个卤素基团最高至全卤素取代;

R^d 是 C₁₋₁₀ 烷基, 苜基或 Ar-C₁₋₁₀ 烷基;

m 是选自 0、1 和 2 的整数;

n 是选自 0 至 6 的整数;

p 是选自 0、1 和 2 的整数, 和

当 m 和 n 中的至少一个不是 0 时, Z 选自 CO₂R^a、5-四唑基和 5-(2-氧化-1, 3, 4-噁二唑基), 当 m 和 n 都是 0 时, Z 选自 5-四唑基和 5-(2-

氧代-1, 3, 4-噁二唑基)。

使人感兴趣的本发明的一个方面涉及式 I 的化合物或其药学可接受的盐或溶剂化物, 其中 R^1 选自: H, 卤素, C_{1-10} 烷基和 OC_{1-10} 烷基, 所述烷基和 O-烷基任选被 1-5 个卤素基团至全卤代烷基或全卤代烷氧基取代。在该子集内, 所有的其它变量与式 I 的最初定义相同。

更特别地, 使人感兴趣的的本发明的一个方面涉及式 I 的化合物或其药学可接受的盐或溶剂化物, 其中 R^1 选自: H, 卤素, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 所述烷基和烷氧基任选被 1-3 个卤素基团取代。在该子集内, 所有的其它变量与式 I 的最初定义相同。

使人感兴趣的本发明的另一个方面涉及式 I 的化合物, 其中每个 R^2 表示 H 或独立地选自:

a) 卤素或 $S(O)_pR^d$; 其中 p 是 2, R^d 表示 C_{1-10} 烷基;

b) C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 烯基, OC_{1-10} 烷基和 OC_{3-10} 烯基, 所述基团任选被下列取代:

(1) 1-5 个卤素基团直至全卤代烷基;

(2) 1 个 C_{1-10} 烷氧基, 每个任选被下列取代: 至多五个卤素或全卤代烷氧基、1 个 OH 或 CO_2R^e 基团;

(3) 1 个芳基或 HAR 基团, 每个任选被下列取代:

(a) 1-5 个卤素基团,

(b) 1-2 个 C_{1-10} 烷基或烷氧基, 每个任选被下列取代: 1-5 个卤素最高至全卤代烷基, 和 1-2 个 OH 或 CO_2R^e 基团;

c) 芳基或 HAR, 每个任选被下列取代:

(1) 1-2 个 C_{1-10} 烷基, 任选被 1-5 个卤素基团取代;

(2) 1-2 个 C_{1-10} 烷氧基, 其烷基部分任选被 1-5 个卤素基团取代;

所述芳基或 HAR 在碳上进一步任选被 1-3 个卤素基团最多至全卤素取代。在该子集内, 所有的其它变量与式 I 的最初定义相同。

更特别地, 使人感兴趣的的本发明的一个方面涉及式 I 的化合物, 其中一个 R^2 基团表示 H、另一个表示 H 或选自:

a) 卤素或 $S(O)_pR^d$; 其中 p 是 2, R^d 表示 C_{1-10} 烷基;

b) C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 烯基, OC_{1-10} 烷基或 OC_{3-10} 烯基, 所述基团任选被下列取代:

- (1) 1-5 个卤素基团直至全卤代烷基;
- (2) 1 个 C_{1-10} 烷氧基, 每个任选被下列取代: 至多五个卤素或全卤代烷氧基、1 个 OH 或 CO_2R' 基团;
- (3) 1 个芳基或 HAR 基团, 每个任选被下列取代:
 - (a) 1-5 个卤素基团,
 - (b) 1-2 个 C_{1-10} 烷基或烷氧基, 每个任选被下列取代: 1-5 个卤素最多至全卤代烷基, 和 1-2 个 OH 或 CO_2R' 基团;
- c) 芳基或 HAR, 每个任选被下列取代:
 - (1) 1-2 个 C_{1-10} 烷基, 任选被 1-5 个卤素基团取代;
 - (2) 1-2 个 C_{1-10} 烷氧基, 其烷基部分任选被 1-5 个卤素基团取代;

所述芳基或 HAR 在碳上进一步任选被 1-3 个卤素基团最多至全卤素取代。

在该子集内, 所有的其它变量与式 I 的最初定义相同。

更加特别地, 使人感兴趣的本发明的一个方面涉及式 I 的化合物, 其中:

一个 R^2 基团表示 H、另一个表示 H 或选自:

- a) 卤素或 $S(O)_pR^d$; 其中 p 是 2, R^d 表示 C_{1-2} 烷基;
- b) C_{1-4} 烷基, C_{2-4} 烯基, OC_{1-4} 烷基或 OC_{3-4} 烯基, 所述基团任选被下列取代:

- (1) 1-5 个卤素基团直至全卤代烷基;
- (2) 1 个 C_{1-4} 烷氧基, 任选被最高至 3 个卤素或全卤代烷氧基取代;
- (3) 1 个芳基或 HAR 基团, 每个任选被下列取代:
 - (a) 1-3 个卤素基团,
 - (b) 1 个 C_{1-4} 烷基或烷氧基, 每个任选被下列取代: 1-3 个卤素基团、最高至全卤代烷基;
- c) 芳基或 HAR, 每个任选被下列取代:
 - (1) 1-2 个 C_{1-4} 烷基, 任选被 1-3 个卤素基团取代;
 - (2) 1-2 个 C_{1-4} 烷氧基, 其烷基部分任选被 1-3 个卤素基团取代;

所述芳基或 HAR 在碳上进一步任选被 1-3 个卤素基团最高至全卤

素取代。

在该子集内，所有的其它变量与式 I 的最初定义相同。

使人感兴趣的本发明的另一个方面涉及式 I 的化合物，其中 R^3 选自：

a) C_{1-6} 烷基，任选被下列取代：

1-3 个卤素基团最高至全卤素；

1 个 OH， C_{1-3} 烷氧基或卤代 C_{1-3} 烷氧基；

1 个 NR^cR^d 基团；和

1 个芳基或 HAR 基团，每个任选被 1-3 个卤素基团和 1-2 个选自下列的基团取代： C_{1-3} 烷基，卤代 C_{1-3} 烷基， C_{1-3} 烷氧基和卤代 C_{1-3} 烷氧基，

b) 芳基或 HAR 基团，每个任选被 1-3 个卤素基团和 1-2 个选自下列的基团取代： C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和卤代 C_{1-3} 烷氧基。在该子集内，所有的其它变量式 I 的最初定义相同。

更加特别地，使人感兴趣的本发明的一个方面涉及式 I 的化合物，其中 R^3 选自：

a) C_{1-6} 烷基，任选被下列取代：

1-3 个卤素基团最多至全卤素；

1 个 C_{1-3} 烷氧基或卤代 C_{1-3} 烷氧基；

1 个 NR^cR^d 基团；其中 R^c 和 R^d 独立地选自 H， C_{1-3} 烷基和苯基；

和

1 个芳基或 HAR 基团，每个任选被 1-3 个卤素基团和 1-2 个选自下列的基团取代： C_{1-3} 烷基，卤代 C_{1-3} 烷基， C_{1-3} 烷氧基和卤代 C_{1-3} 烷氧基，

b) 芳基或 HAR，每个任选被 1-3 个卤素基团和 1 个选自下列的基团取代： C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和卤代 C_{1-3} 烷氧基。在该子集内，所有的其它变量与式 I 的最初定义相同。

使人感兴趣的本发明的另一个方面涉及式 I 的化合物或其药学可接受的盐或溶剂化物，其中：

R^4 表示芳基或 HAR 基团，每个任选被下列取代：

(1) 1-2 个 C_{1-10} 烷基或 C_{2-10} 烯基，其任选被 1-3 个卤素基团取代，或任选被 1-2 个卤素、 C_{1-4} 烷基或烷氧基取代的苯基取代，每个取代基

进一步任选被 1-3 个卤素基团取代;

(2) 1-2 个 C_{1-10} 烷氧基或 C_{3-10} 链烯氧基, 其任选被下列取代: 1-3 个卤素基团、1-2 个 OH 或 $S(O)_nR^d$ 、和任选被下列取代的苯基: 1-3 个卤素基团最多至全卤素; 1-2 个 C_{1-6} 烷基或烷氧基, 每个进一步任选被 1-3 个卤素最高至全卤素、或 1-2 个羟基或 CO_2R^e 基团取代;

(3) 1-2 个芳基, HAR 或 Hetcy, O 芳基, OHAR 或 OHetcy 基团, 每个任选被下列取代:

(i) 1-3 个卤素基团;

(ii) 1-2 个 C_{1-3} 烷基或 C_{2-4} 烯基, 每个任选被下列取代: 1-3 个卤素基团, OH, 苯基, 1 个 CO_2R^e , CN 和 $S(O)_nR^d$;

(iii) 1-2 个 C_{1-3} 烷氧基, 其烷基部分任选被下列取代: 1-3 个卤素基团, OH, 苯基, 1 个 CO_2R^e , CN 或 $S(O)_nR^d$; 和

(iv) 1-2 个 CO_2R^e , $S(O)_nR^d$, CN, NR^bR^c , NO_2 或 OH 基团;

所述芳基、HAR 或 Hetcy 基团 R^f 在碳上进一步任选被选自下列的基团取代;

(4) 1-5 个卤素基团;

(5) 1-2 个 OH 基团;

(6) 1 个 $S(O)_nR^d$, NO_2 或 CN 基团。在该子集内, 所有的其它变量与式 I 的最初定义相同。

在使人感兴趣的本发明的另一个方面, R^5 表示 H 或 CH_3 。在子集内, 所有的其它变量与式 I 的最初定义相同。

在使人感兴趣的本发明的另一个方面, R^8 选自 H 和 C_{1-3} 烷基。在该子集内, 所有的其它变量与式 I 的最初定义相同。

在使人感兴趣的本发明的另一个方面, R^6 和 R^7 表示 H。在该子集内, 所有的其它变量与式 I 的最初定义相同。

在使人感兴趣的本发明的另一个方面, R^9 表示 H。在该子集内, 所有的其它变量与式 I 的最初定义相同。

在使人感兴趣的本发明的另一个方面, m 是 0, n 是选自 0 至 2 的整数。在该子集内, 所有的其它变量式 I 的最初定义相同。

在本发明的另一个方面, 当 n 是 1 或 2 时, Z 选自 CO_2R^e 和 5-四唑基, 当 m 和 n 都是 0 时, Z 是 5-四唑基。在该子集内, 所有的其它变

量与式 I 的最初定义相同。

更特别地,使人感兴趣的的本发明的一个方面涉及式 I 的化合物或其药学可接受的盐或溶剂化物,其中:

R^1 选自: H, 卤素, C_{1-10} 烷基和 OC_{1-10} 烷基, 所述烷基和 O -烷基任选被 1-5 个卤素基团最多至全卤代烷基或全卤代烷氧基取代;

每个 R^2 表示 H 或独立地选自:

a) 卤素或 $S(O)_pR^d$; 其中 p 是 2, R^d 表示 C_{1-10} 烷基;

b) C_{1-10} 烷基, C_{2-10} 烯基, OC_{1-10} 烷基和 OC_{3-10} 烯基, 所述基团任选被下列取代:

(1) 1-5 个卤素基团最多至全卤代烷基;

(2) 1 个 C_{1-10} 烷氧基, 每个任选被下列取代: 至多五个卤素或全卤代烷氧基、1 个 OH 或 CO_2R' 基团;

(3) 1 个芳基或 HAR 基团, 每个任选被下列取代:

(a) 1-5 个卤素基团,

(b) 1-2 个 C_{1-10} 烷基或烷氧基, 每个任选被下列取代: 1-5 个卤素最多至全卤代烷基, 和 1-2 个 OH 或 CO_2R' 基团;

c) 芳基或 HAR, 每个任选被下列取代:

(1) 1-2 个 C_{1-10} 烷基, 任选被 1-5 个卤素基团取代;

(2) 1-2 个 C_{1-10} 烷氧基, 其烷基部分任选被 1-5 个卤素基团取代;

所述芳基或 HAR 在碳上进一步任选被 1-3 个卤素基团最多至全卤素取代;

R^3 选自:

a) C_{1-6} 烷基, 任选被下列取代:

1-3 个卤素基团最多至全卤素;

1 个 OH, C_{1-3} 烷氧基或卤代 C_{1-3} 烷氧基;

1 个 NR^cR^d 基团; 和

1 个芳基或 HAR 基团, 每个任选被 1-3 个卤素基团和 1-2 个选自下列的基团取代: C_{1-3} 烷基, 卤代 C_{1-3} 烷基, C_{1-3} 烷氧基和卤代 C_{1-3} 烷氧基;

b) 芳基或 HAR 基团, 每个任选被 1-3 个卤素基团和 1-2 个选自下列的基团取代: C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和卤代 C_{1-3} 烷氧基;

R^4 表示芳基或 HAR 基团，每个任选被下列取代：

(1) 1-2 个 C_{1-10} 烷基或 C_{2-10} 烯基，其任选被 1-3 个卤素基团取代，或任选被 1-2 个卤素、 C_{1-4} 烷基或烷氧基取代的苯基，每个进一步任选被 1-3 个卤素基团取代；

(2) 1-2 个 C_{1-10} 烷氧基或 C_{3-10} 链烯氧基，其任选被下列取代：1-3 个卤素基团、1-2 个 OH 或 $S(O)_2R^d$ 、和任选被下列取代的苯基：1-3 个卤素基团最多至全卤素；1-2 个 C_{1-6} 烷基或烷氧基，每个进一步任选被 1-3 个卤素最高至全卤素、或 1-2 个羟基或 CO_2R^e 基团取代；

(3) 1-2 个芳基，HAR 或 Hetcy，O 芳基，OHAR 或 OHetcy 基团，每个任选被下列取代：

(i) 1-3 个卤素基团；

(ii) 1-2 个 C_{1-3} 烷基或 C_{2-4} 烯基，每个任选被下列取代：1-3 个卤素基团，1 个 OH，苯基， CO_2R^e ，CN 和 $S(O)_2R^d$ ；

(iii) 1-2 个 C_{1-3} 烷氧基，其烷基部分任选被下列取代：1-3 个卤素基团，1 个 OH，苯基， CO_2R^e ，CN 或 $S(O)_2R^d$ ；和

(iv) 1-2 个 CO_2R^e ， $S(O)_2R^d$ ，CN， NR^bR^c ， NO_2 或 OH 基团；

所述芳基、HAR 或 Hetcy 基团 R^4 在碳上进一步任选被选自下列的基团取代；

(4) 1-5 个卤素基团；

(5) 1-2 个 OH 基团；

(6) 1 个 $S(O)_2R^d$ ， NO_2 或 CN 基团；

R^5 表示 H 或 CH_3 ；

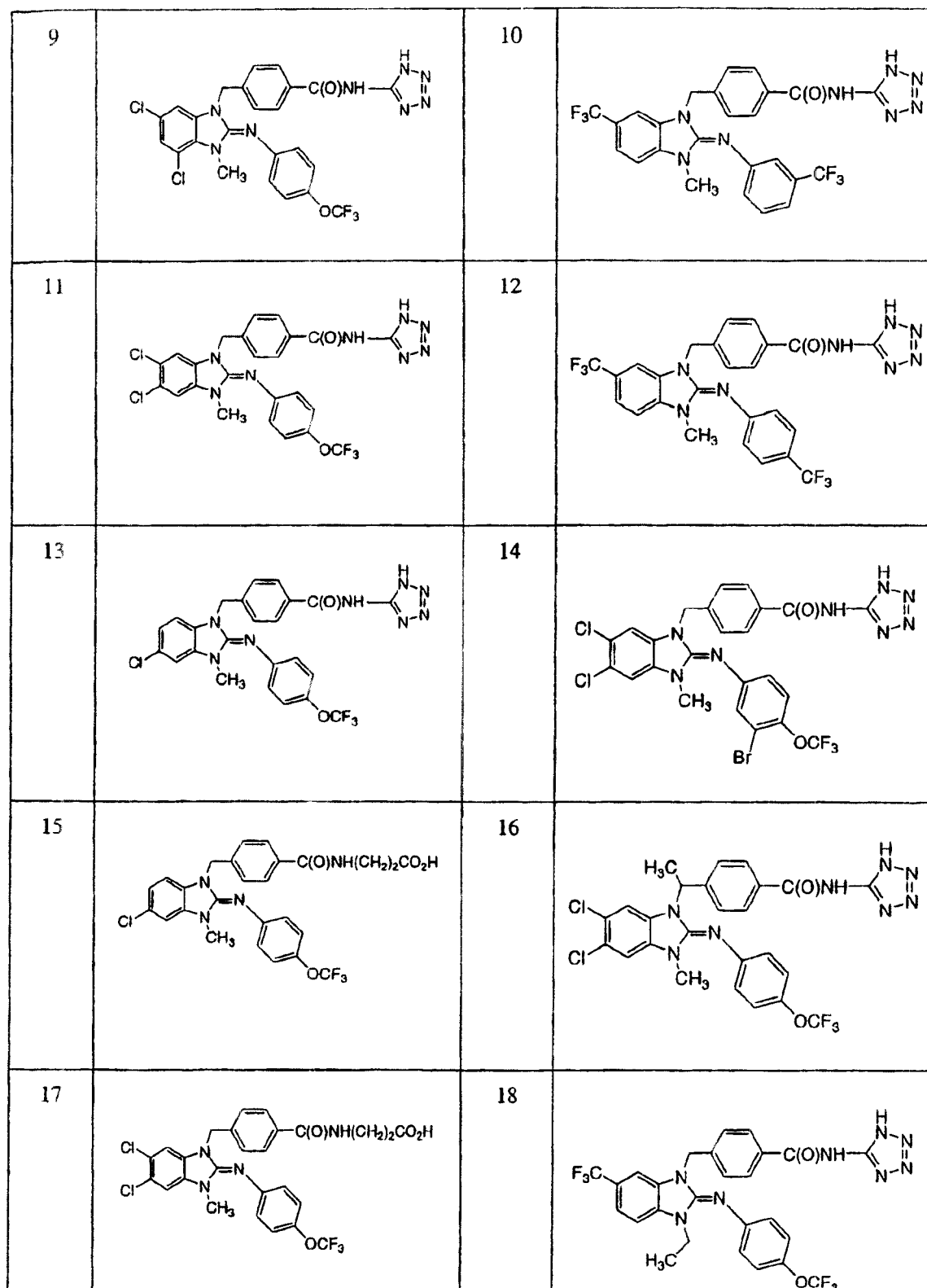
R^6 选自 H 和 C_{1-3} 烷基；

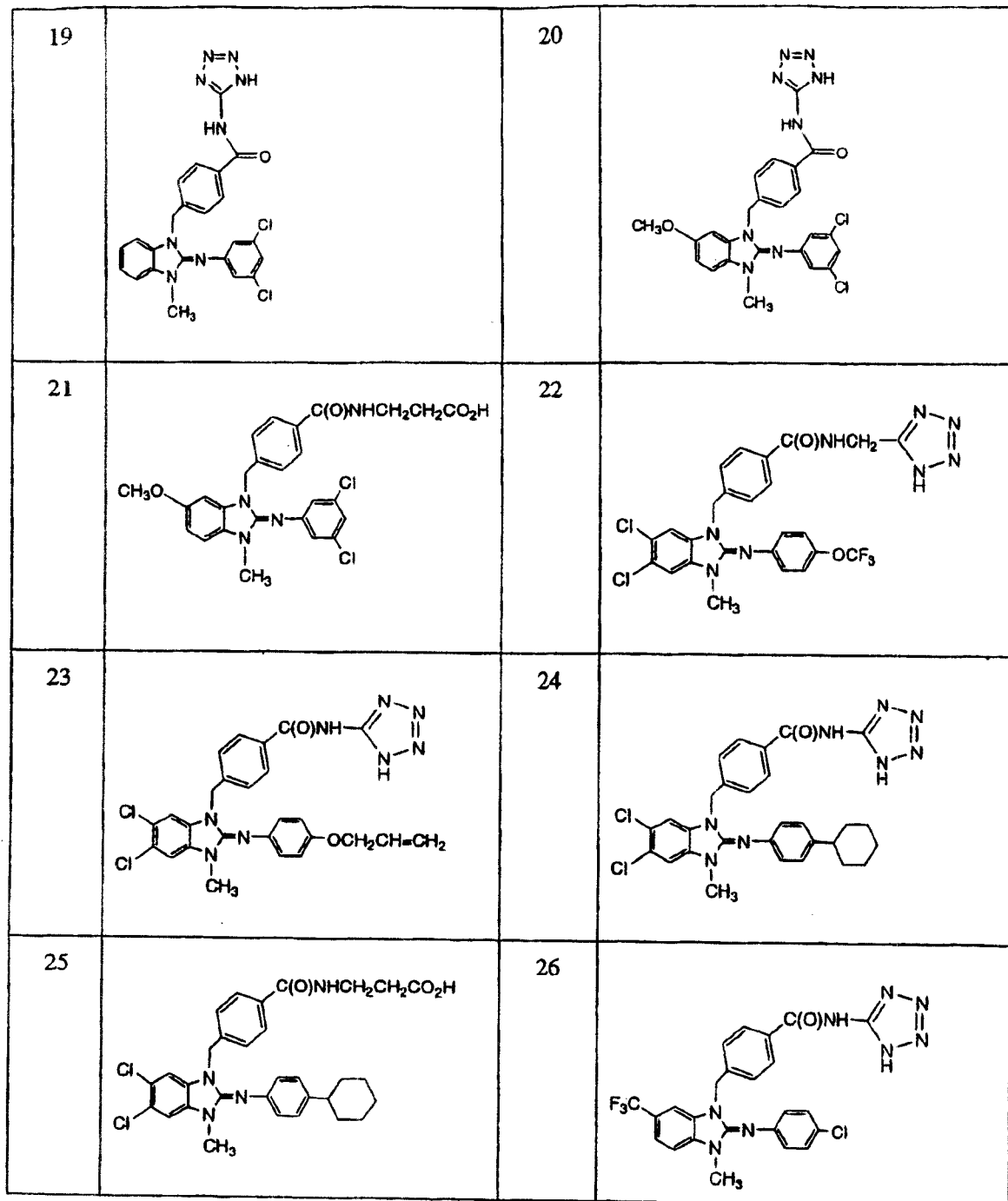
R^6 、 R^7 和 R^9 表示 H；

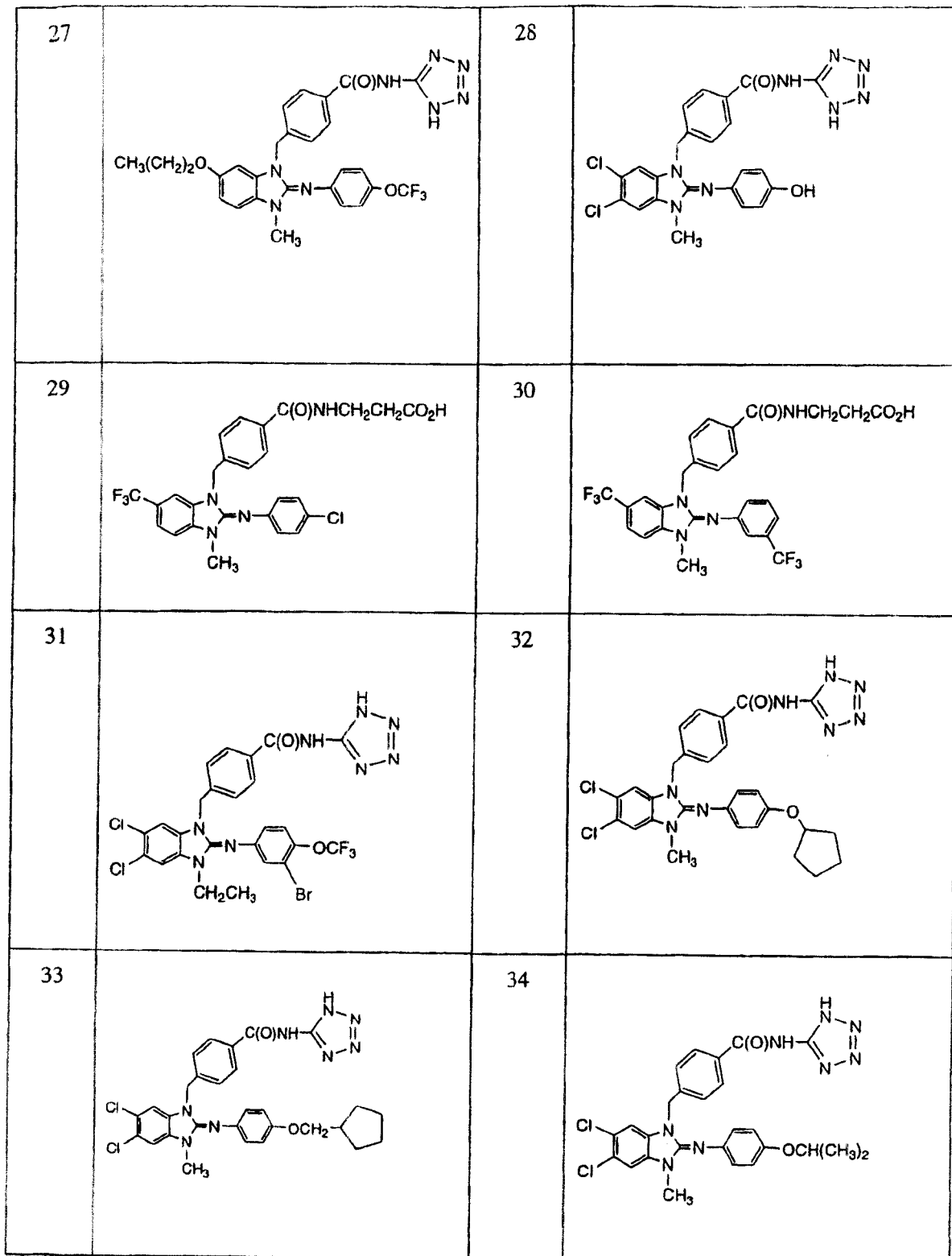
m 是 0， n 是选自 0 至 2 的整数，当 n 是 1 或 2 时， Z 选自 CO_2R^a 和 5-四唑基，当 m 和 n 是 0 时， Z 是 5-四唑基。在该子集内，所有的其它变量与式 I 的最初定义相同。

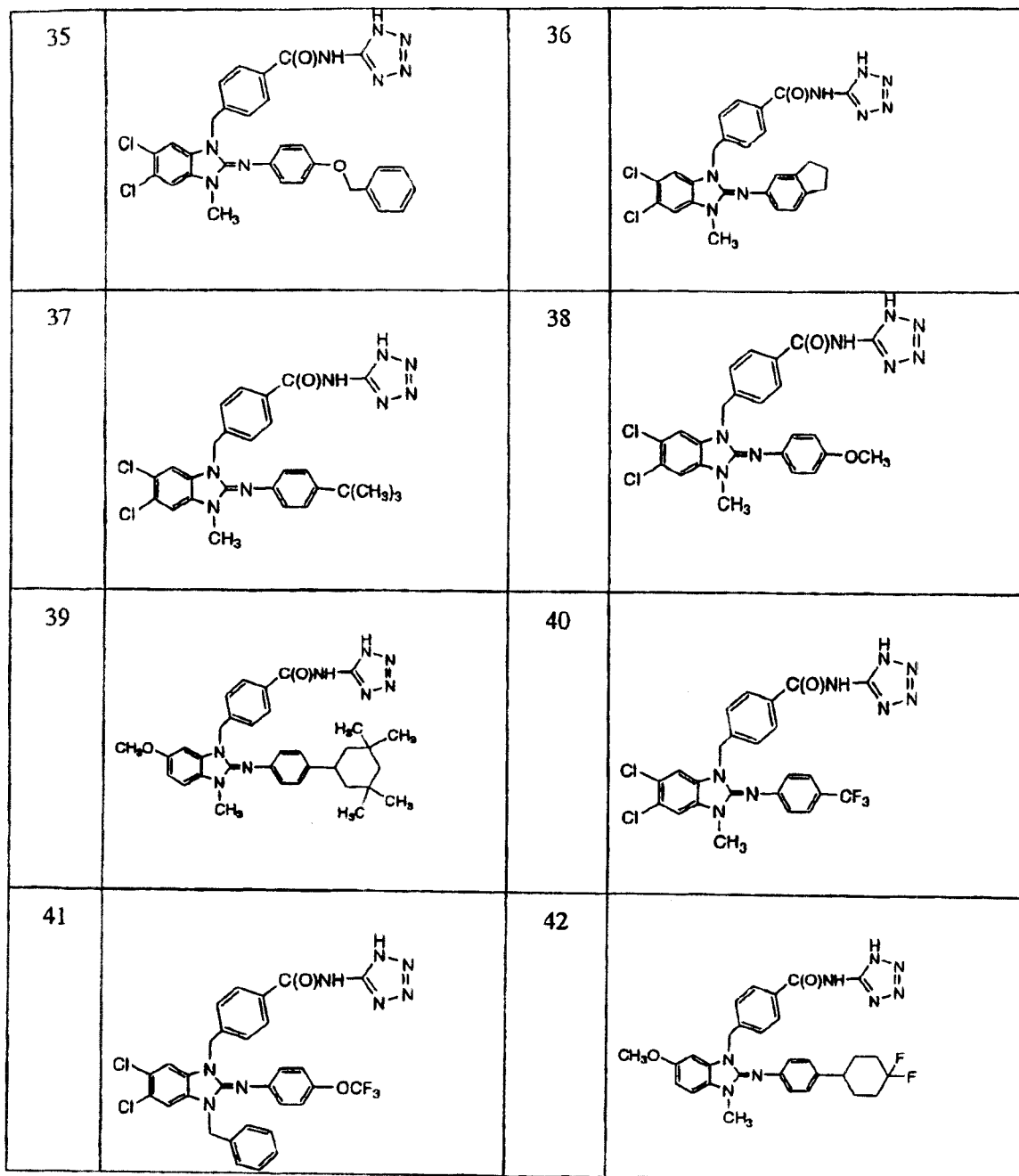
属于本发明的化合物的例子包括下列：

表1	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

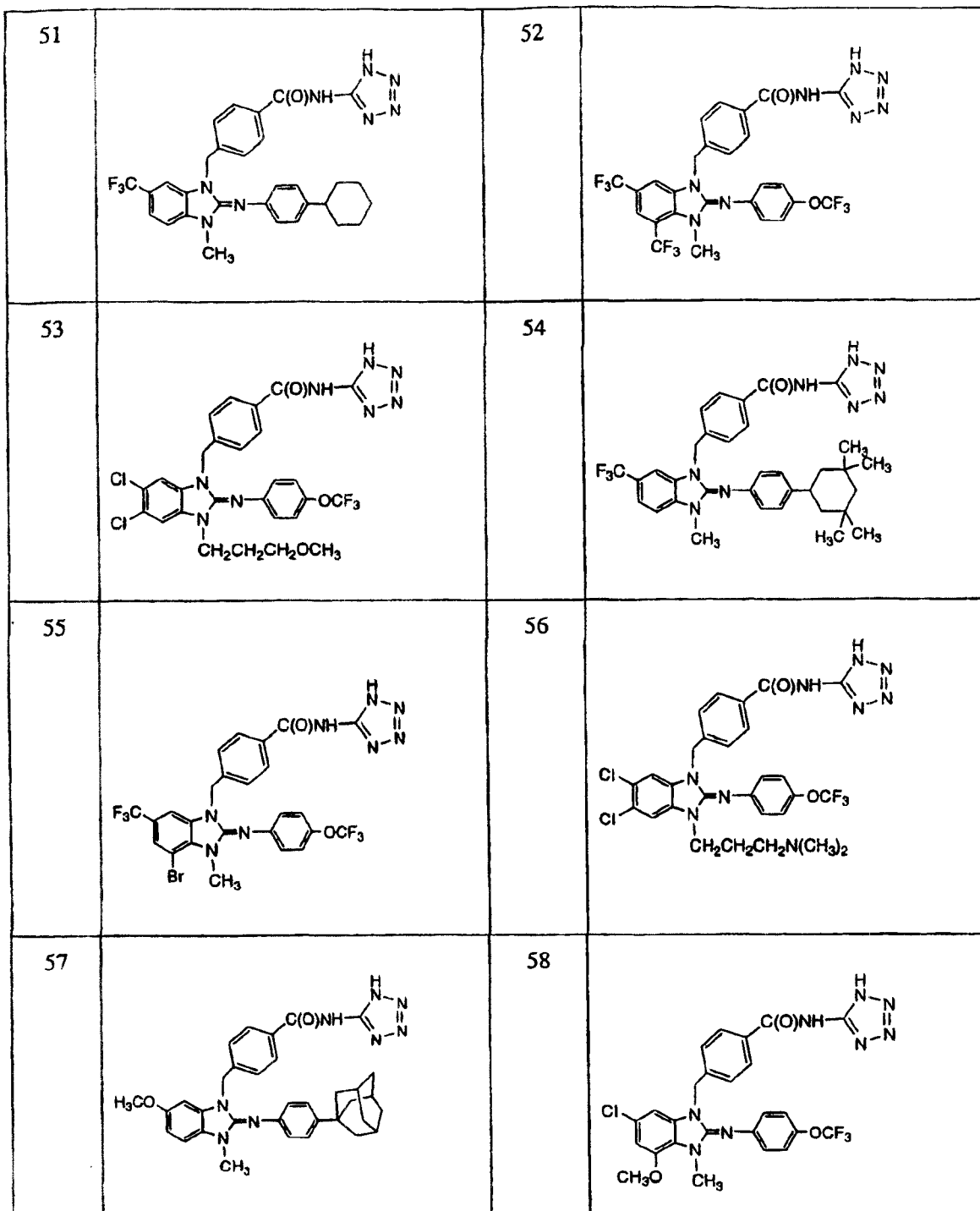


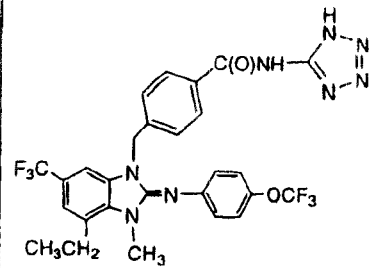
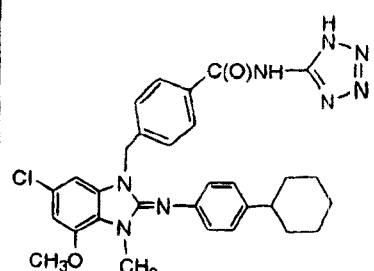
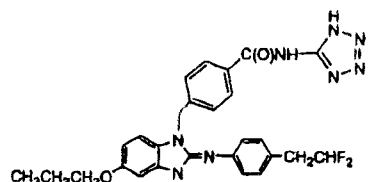
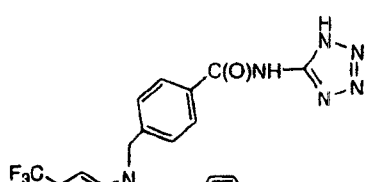
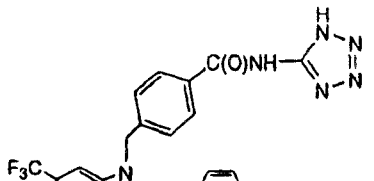
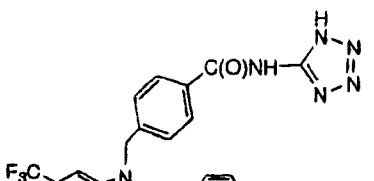
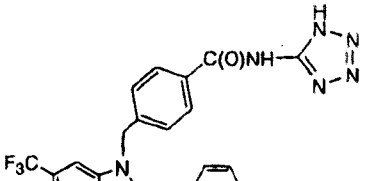
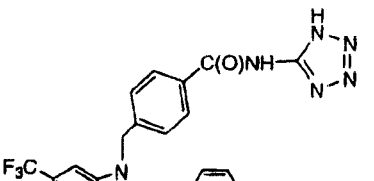


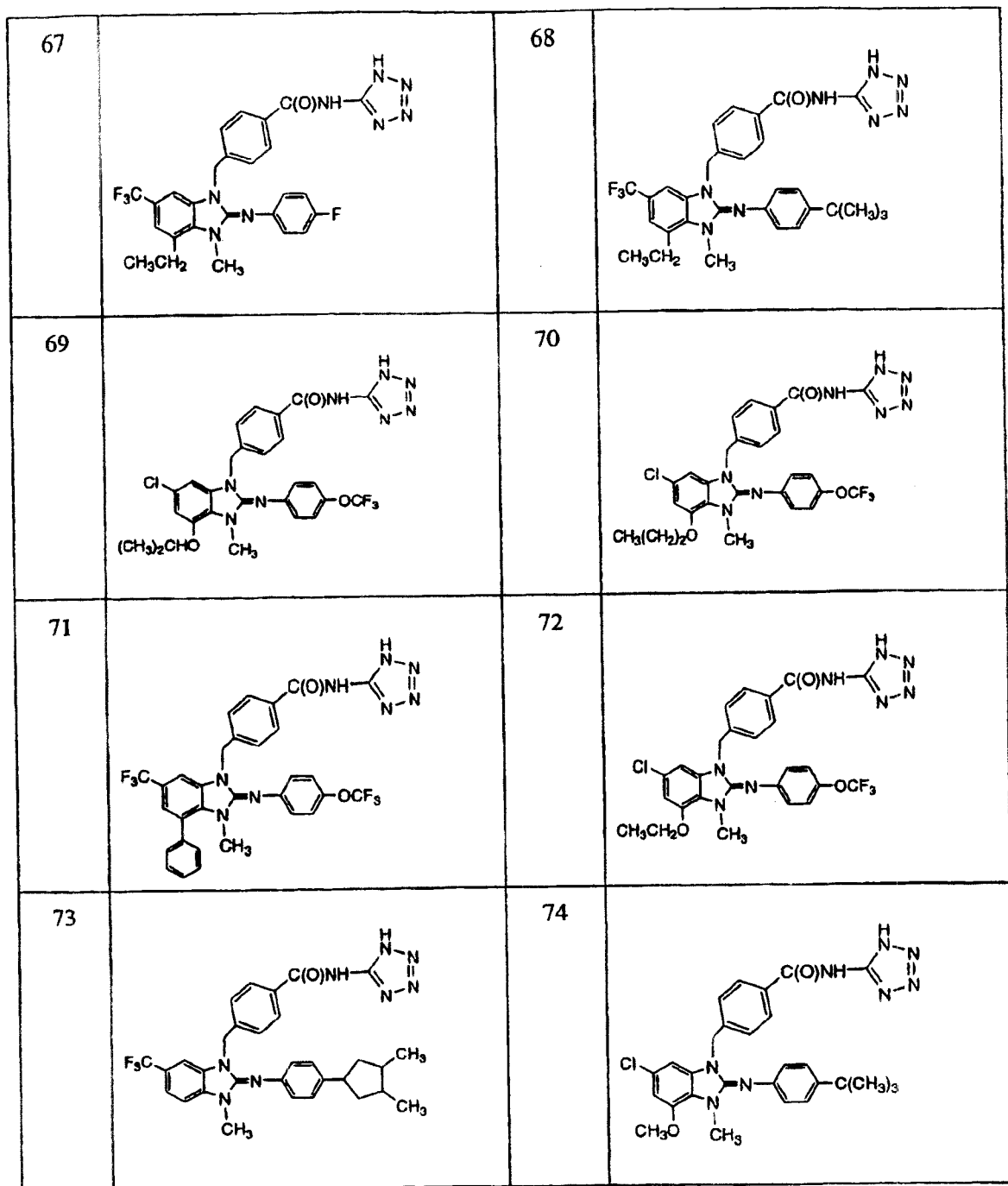


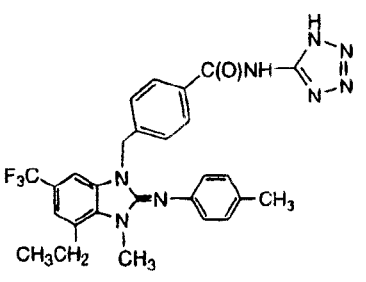
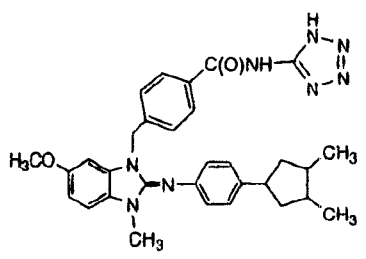
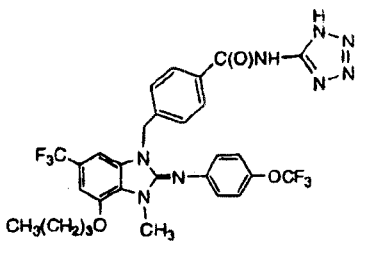
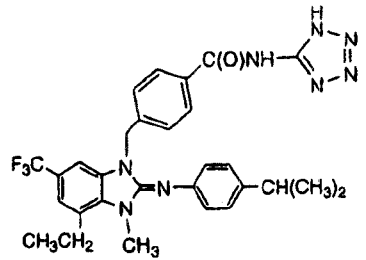
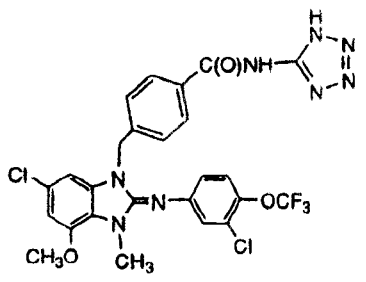
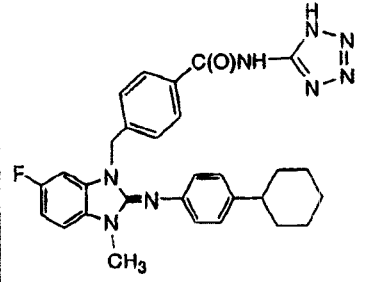
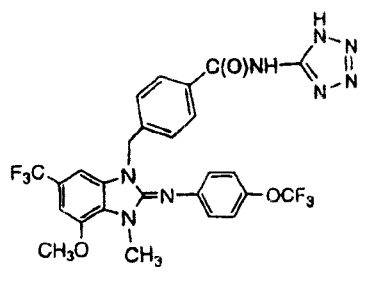
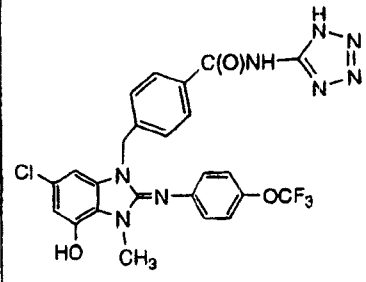


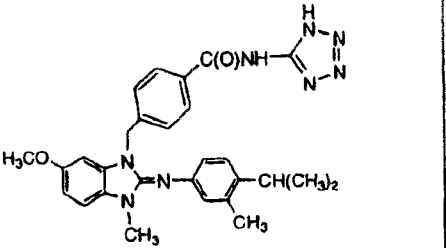
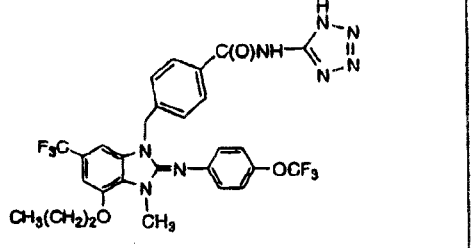
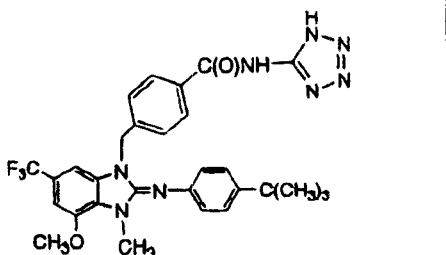
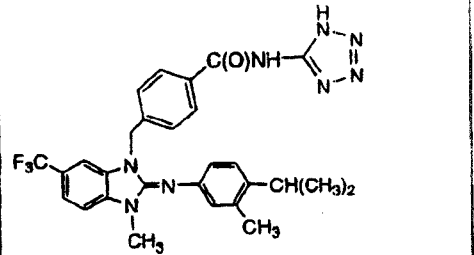
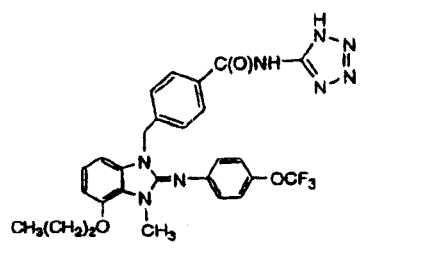
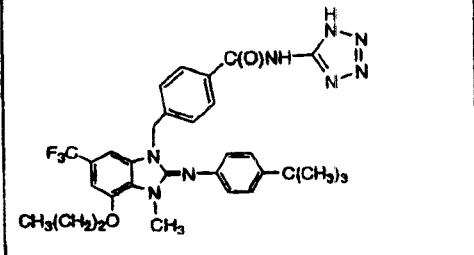
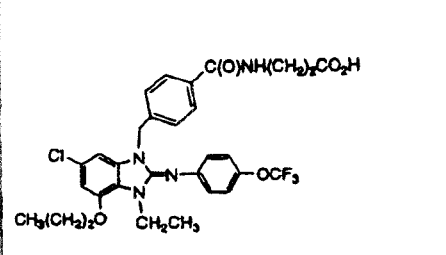
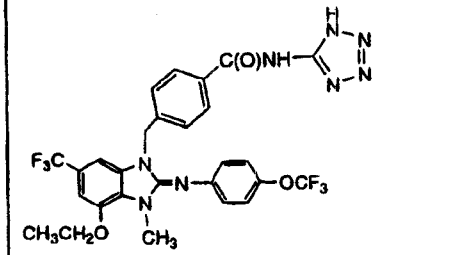
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	

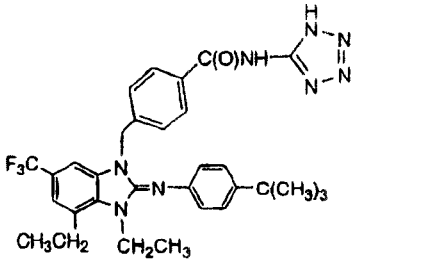
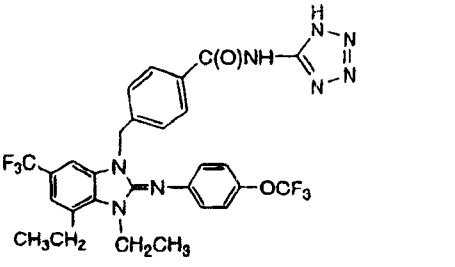
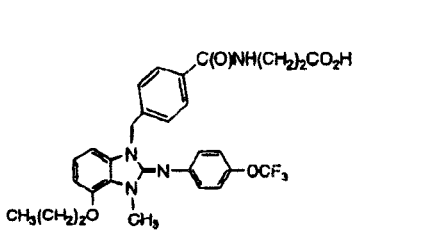
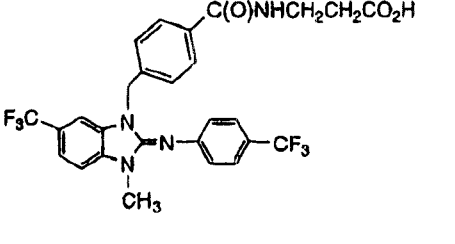
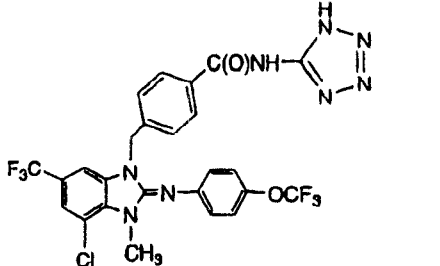
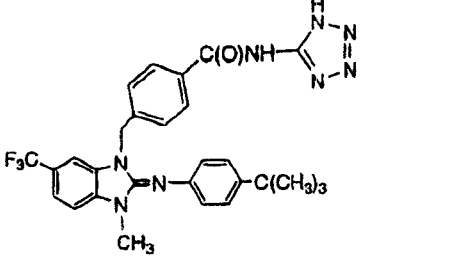
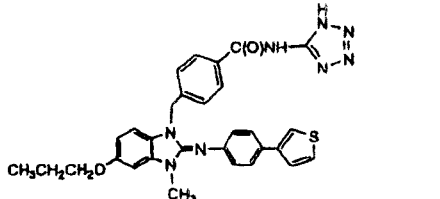


59		60	
61		62	
63		64	
65		66	



75		76	
77		78	
79		80	
81		82	

83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

91		92	
93		94	
95		96	
97			

还包括上面指出的物质的药学可接受的盐和溶剂化物。

本发明进一步包括药物组合物，其由式 I 的化合物或其药学可接受的盐或溶剂化物组成，并与药学可接受载体结合。

还包括的是在需要这种治疗的哺乳动物患者中治疗 II 型糖尿病的方法，包括给予所述患者可有效治疗 II 型糖尿病数量的式 I 的化合物。

还包括的是在有需要的哺乳动物患者中预防或延缓 II 型糖尿病的方法，包括给予所述患者可有效预防或延缓 II 型糖尿病发病数量的式 I 的化合物。

本发明还包括的是在需要这种治疗的哺乳动物患者中治疗高血糖症、糖尿病或胰岛素耐受性的方法，包括给予所述患者有效量的式 I 的化合物。

还包括治疗、预防或延迟与 II 型糖尿病有关疾病或病症的发病的方法。例子包括选自下列的疾病和病症：血脂异常(例如高血脂)，例如胆固醇(高胆固醇血症)、甘油三酯(高甘油三酯血症)或低密度脂蛋白(LDL)(高 LDL 水平)的水平升高，高密度脂蛋白的水平低，微血管或大血管变化和这些病症的后遗症，例如冠心病、中风、外周性血管疾病、高血压、肾性高血压、肾病、神经病变和视网膜病。该方法需要给予 II 型糖尿病患者例如人类患者可有效治疗、预防或延迟这种疾病或病症发病的数量的式 I 化合物。

还包括在本发明内的是，在需要这种治疗的哺乳动物患者中治疗动脉粥样硬化的方法，包括给予所述患者可有效治疗动脉粥样硬化数量的式 I 的化合物。

还包括在本发明内的是在需要这种治疗的哺乳动物患者中治疗选自下列病症的方法：(1)高血糖症，(2)低葡萄糖耐量，(3)胰岛素耐受，(4)肥胖症，(5)脂类障碍，(6)血脂异常，(7)高血脂症，(8)高甘油三酯血症，(9)高胆固醇血症，(10)低 HDL 水平，(11)高 LDL 水平，(12)动脉粥样硬化和其后遗症，(13)血管再狭窄，(14)胰腺炎，(15)腹部肥胖症，(16)神经变性疾病，(17)视网膜病，(18)肾病，(19)神经病变，(20)X 综合症，及其它胰岛素耐受性是其组成部分的病症和障碍，包括给予患者可有效治疗所述病症数量的按照式 I 的化合物。

还包括在本发明内的是在需要这种治疗的哺乳动物患者中延迟选自下列病症发病的方法：(1)高血糖症，(2)低葡萄糖耐量，(3)胰岛素耐受，(4)肥胖症，(5)脂类障碍，(6)血脂异常，(7)高血脂，(8)高甘油三酯血症，(9)高胆固醇血症，(10)低 HDL 水平，(11)高 LDL 水平，(12)动脉粥样硬化和其后遗症，(13)血管再狭窄，(14)胰腺炎，(15)腹部肥胖症，(16)神经变性疾病，(17)视网膜病，(18)肾病，(19)神经病变，(20)X 综合症，及其它胰岛素耐受性是其组成部分的病症和障

碍，包括给予患者可有效延迟所述病症发病数量的式 I 的化合物。

还包括在本发明内的是在需要这种治疗的哺乳动物患者中降低选自下列病症发展的危险的方法：(1) 高血糖症，(2) 低的葡萄糖耐量，(3) 胰岛素耐受，(4) 肥胖症，(5) 脂类障碍，(6) 血脂异常，(7) 高血脂，(8) 高甘油三酯血症，(9) 高胆固醇血症，(10) 低 HDL 水平，(11) 高 LDL 水平，(12) 动脉粥样硬化和其后遗症，(13) 血管再狭窄，(14) 胰腺炎，(15) 腹部肥胖症，(16) 神经变性疾病，(17) 视网膜病，(18) 肾病，(19) 神经病变，(20) X 综合症，及其它胰岛素耐受性是其组成部分的病症和障碍，包括给予患者可有效降低所述病症发展危险的数量的式 I 化合物。

旋光异构体-非对映体-几何异构体-互变异构体

许多式 I 化合物含有一个或多个手性中心，并因此以消旋体和外消旋混合物、单一对映体、非对映体混合物和单一非对映体的形式出现。本发明包括化合物的所有这些异构形式，以纯式和混合物的形式。

本文描述的一些化合物含有烯双键，除非另外详细说明，其意味着包括 E 和 Z 两种几何异构体。

本文描述的一些化合物可以存在具有不同联结点的氢，称为互变异构体。这种例子可以是酮和被称为酮-烯醇互变异构体的其烯醇型。式 I 的化合物包括单一互变异构体和其混合物。

盐和溶剂化物

术语“药学可接受的盐”是指由基本上药学可接受的无毒碱或酸包括无机或有机碱和无机或有机酸制备的盐，以及可以转变为药学可接受的盐的盐。衍生自无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、正锰盐、二价锰、钾、钠、锌等等的盐。尤其优选的是铵、钙、镁、钾和钠盐。衍生自药学可接受的有机无毒碱的盐包括伯、仲和叔胺、取代的胺包括天然存在的取代胺、环胺和碱性离子离子交换树脂的盐，例如乙基吗啡、N-乙基哌啶、葡糖胺、氨基葡糖、组氨酸、哈胺 (hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、葡甲胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇等等的盐。

当本发明的化合物是碱性时，可以由药学可接受的无毒酸来制备盐，包括无机和有机酸。这种酸包括乙酸，苯磺酸，安息香酸，樟脑磺酸，柠檬酸，乙磺酸，富马酸，葡糖酸，谷胺酸，氢溴酸，盐酸，羟乙磺酸，乳酸，马来酸，苹果酸，扁桃酸，甲磺酸，粘酸，硝酸，双羧萘酸，泛酸，磷酸，琥珀酸，硫酸，酒石酸，对甲苯磺酸，等等。特别优选的是柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸、和酒石酸。

本文中使用的溶剂化物是指与溶剂例如水结合的式 I 化合物或其盐。代表性的例子包括水合物、半水化合物、三水合物等等。

对于式 I 化合物，包括药学可接受的盐和溶剂化物。

本发明涉及拮抗或抑制胰高血糖素的产生或活性的方法，从而降低葡糖异生和糖原分解的速率、和血浆中的葡萄糖浓度。

式 I 的化合物可被用于制备用于预防或治疗由葡萄糖水平升高所引起的哺乳动物的疾病状态的药剂，包括将式 I 的化合物与载体材料混合来提供药剂。

剂量范围

当然，预防或治疗剂量的式 I 化合物将随所治疗病症的性质、所选择的具体化合物和其给药途径而变化。它还将根据个体患者的年龄、体重和响应来变化。通常，日剂量范围在大约 0.001 mg 至大约 100 mg/kg 体重的范围内，优选大约 0.01 mg 至大约 50 mg/kg，且更优选 0.1 至 10 mg/kg，以单独或分开剂量的形式。有时候，使用剂量需要超出这些限制的范围。术语“有效量”“抗糖尿病的有效量”和贯穿该申请所使用的其它术语化合物的量，指的是参照所提供的剂量范围所用的化合物的量，考虑到了需要超出这些范围的任何变化，这由熟练的医师来确定。

用于成人的代表性的剂量在大约每天 0.1 mg 至大约 1.0g 的范围，优选大约 1 mg 至大约 200 mg，以单独或分开剂量形式。

当采用静脉内或口服形式时，代表性的剂量范围每天每千克体重从大约 0.001 mg 至大约 100 mg (优选从 0.01 mg 至大约 10 mg) 的式 I 化合物，且更优选每天每千克体重大约 0.1 mg 至大约 10 mg 的式 I 的化合物。

药物组合物

如上所述,药物组合物包括式 I 化合物或其药学可接受的盐或溶剂化物和药学可接受的载体。术语“组合物”包括一种产品,这种产品包括活性组分和组成载体的惰性组分(药学可接受的赋形剂)、以及直接或间接从任何两种或多种组分的组合、络合或聚集、或从一或多种组分的分解、或从组分之间的其它类型的反应或相互作用所得到的任何产品。优选,组合物由有效治疗、预防或延迟 II 型糖尿病发病数量的式 I 化合物与药学可接受载体的组合来构成。

可以采用任何合适的给药途径提供给哺乳动物、尤其是人类的有效剂量的本发明化合物。例如,可以采用口服、直肠、局部、肠胃外、眼睛、肺部、鼻部给予等等。剂型的例子包括片剂、锭剂、分散体、悬浮液、溶液、胶囊、乳膏剂、油膏、气雾剂等等,优选口服片剂。由此,使人感兴趣的本发明的一个方面是式 I 化合物用于制备药物组合物的用途,该药物组合物由式 I 的化合物与载体混合而构成。

在制备口服组合物的过程中,可以采用任何常用的药学介质,就口服液体例如悬浮液、酏剂和溶液而论,例如水、二醇、油类、醇、矫味剂、防腐剂、着色剂等等;或就口服固体例如粉末、胶囊和片剂来说,采用载体例如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等等,优选固体口服制剂。由于容易给予,片剂和胶囊代表了最有利的口服剂量单位形式。如果需要的话,可以通过标准含水或非水技术将片剂包衣。

除上面陈述的常见剂型之外,式 I 的化合物还可以通过控制释放的方法和/或递送装置例如描述在美国专利号 3,845,770、3,916,899、3,536,809、3,598,123、3,630,200 和 4,008,719 中描述的那些方式给予。

适合于口服的本发明药物组合物可以以分散单位形式,例如胶囊、扁囊剂或片剂,每个含有预定数量的活性组分,以粉末或颗粒剂或在含水液体、非水液体、水包油型乳液或油包水乳液中的溶液或悬浮液形式。这种组合物可以通过任何药学方法制备,但所有的方法包括活性组分与构成一或多种必要组分的载体结合的步骤。一般说来,组合物是通过将活性组分与液体载体、磨碎的固体载体、或这两种载体均

匀且紧密地混合来制备的，如果需要的话，然后将产品做成目标外观的形状。例如，片剂可以通过任选与一或多种辅料进行压缩或模塑来制备。压制片可以通过将以能自由流动形式例如粉末或颗粒剂的活性组分、在合适的机械中压制制备，任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性的或分散剂混合。模制片剂可以通过在合适的机器中，将粉末状化合物与惰性液体稀释剂润湿的混合物加以模制来制备。理想地，每片含有大约 1 mg 至大约 1g 活性组分，每个扁囊剂或胶囊含有大约 1 到大约 500 mg 的活性组分。

下列是式 I 化合物的药药剂型的例子：

可注射悬浮液 (I. M.)	mg/mL	片剂	毫克/片
式 I 的化合物	10	式 I 的化合物	25
甲基纤维素	5.0	微晶纤维素	415
Tween 80	0.5	聚乙烯吡咯烷酮	14.0
苯甲醇	9.0	预胶凝淀粉	43.5
苯扎氯铵	1.0	硬脂酸镁	2.5
加入注射用水至	1.0mL	合计	500mg

胶囊	毫克/胶囊	气雾剂	每罐
式 I 的化合物	25	式 I 的化合物	24mg
乳糖粉末	573.5	卵磷脂, NF Liq. Conc.	1.2 mg
硬脂酸镁	1.5	三氟甲烷, NF	4.025g
合计	600mg	二氟二氯甲烷, NF	12.15g

联合治疗

式 I 的化合物可以在与其它用于治疗/预防/延迟 II 型糖尿病发病、以及与 II 型糖尿病有关的疾病和病症的其它药品的组合中使用，这些疾病和病症是使用式 I 的化合物来治疗/预防/延迟的。可以通过一定途径并以通常使用的数量与式 I 化合物同时或顺序给予其它药品。当式 I 的化合物与一或多种其它药品同时使用时，优选除式 I 化合物之外还含有这样的其它药品的药物组合物。相应地，除了式 I 的

化合物之外，本发明的药物组合物包括那些还含有一或多种其它活性组分的药物组合物。既可以分开给药又可以在同一个药物组合物中给药的、可以与式 I 化合物结合的其它活性组分的例子包括但不局限于：
(a) 双胍（例如，丁双胍，二甲双胍，苯乙双胍），(b) PPAR 激动剂（例如，曲格列酮，吡格列酮，罗格列酮），(c) 胰岛素，(d) 生长激素释放抑制因子，(e) α -葡萄糖苷酶抑制剂（例如，伏格列波糖，米格列醇，阿卡波糖），(f) DP-IV 抑制剂，(g) LXR 调节剂和 (h) 胰岛素促泌剂（例如，乙酰苯磺酰环己脲，磺胺丁脲，氯磺丙脲，格列波脲，格列齐特，格列美脲（glimerpiride），格列甲嗪，gliquidine，格列派特（glisoxepid），优降糖，格列己脲，格列平脲，苯磺丁脲，甲磺吡庚脲，甲苯磺丁脲，甲磺环己脲，那格列奈和瑞格列奈）。

式 I 化合物与第二种活性组分的重量比的变化幅度很大，并取决于每个组分的有效剂量。通常，可以使用各个有效剂量。由此，例如，当式 I 的化合物与 PPAR 激动剂组合时，式 I 化合物与 PPAR 激动剂的重量比通常在大约 1000 : 1 至大约 1 : 1000 的范围，优选大约 200 : 1 至大约 1 : 200。式 I 的化合物和其它活性组分的联用药通常也在上述范围之内，但在所有情况下，应该使用各个活性组分的有效剂量。

对于联用药产品，式 I 的化合物可以与任何其它活性组分相结合，然后加入到载体组分中；另外，混合顺序可以变化。

药学联用组合物的例子包括：

- (1) 按照式 I 的化合物，
- (2) 选自下列的化合物：
 - (a) DP-IV 抑制剂；
 - (b) 选自 (i) PPAR 激动剂和 (ii) 双胍的胰岛素增敏剂；
 - (c) 胰岛素和胰岛素模拟物；
 - (d) 磺酰脲类及其它胰岛素促泌剂；
 - (e) α -葡萄糖苷酶抑制剂；
 - (f) 胰高血糖素受体拮抗剂；
 - (g) GLP-1、GLP-1 模拟物和 GLP-1 受体激动剂；
 - (h) GIP、GIP 模拟物和 GIP 受体激动剂；
 - (i) PACAP、PACAP 模拟物和 PACAP 受体 3 激动剂；
 - (j) 选自下列降的胆固醇药剂：(i) HMG-CoA 还原酶抑制剂，(ii)

多价螯合剂, (iii) 烟醇、烟酸或其盐, (iv) PPAR α 激动剂, (v) PPAR α/γ 双重激动剂, (vi) 胆固醇吸收抑制剂, (vii) 酰基 CoA : 胆固醇酰基转移酶抑制剂, (viii) 抗氧化剂和 (ix) LXR 调节剂;

(k) PPAR δ 激动剂;

(l) 抗肥胖化合物;

(m) 回肠胆汁酸运载蛋白抑制剂;

(n) 非糖皮质激素类消炎药; 和

(o) 蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制剂; 和

(3) 药学可接受的载体。

按照本文描述的方法, 一种使人感兴趣的方法涉及在需要这种治疗的哺乳动物患者中治疗选自下列病症的方法: (1) 高血糖症, (2) 低的葡萄糖耐量, (3) 胰岛素耐受, (4) 肥胖症, (5) 脂类障碍, (6) 血脂异常, (7) 高血脂, (8) 高甘油三酯血症, (9) 高胆固醇血症, (10) 低 HDL 水平, (11) 高 LDL 水平, (12) 动脉粥样硬化和其后遗症, (13) 血管再狭窄, (14) 胰腺炎, (15) 腹部肥胖症, (16) 神经变性疾病, (17) 视网膜病, (18) 肾病, (19) 神经病变, (20) X 综合症, 及其它胰岛素耐受是其组成部分的病症和障碍, 包括给予患者有效量的式 I 化合物和选自下列的化合物:

(a) DP-IV 抑制剂;

(b) 选自 (i) PPAR 激动剂和 (ii) 双胍的胰岛素增敏剂;

(c) 胰岛素和胰岛素模拟物;

(d) 磺酰脲类及其它胰岛素促泌剂;

(e) α -葡萄糖苷酶抑制剂;

(f) 胰高血糖素受体拮抗剂;

(g) GLP-1、GLP-1 模拟物和 GLP-1 受体激动剂;

(h) GIP、GIP 模拟物和 GIP 受体激动剂;

(i) PACAP、PACAP 模拟物和 PACAP 受体 3 激动剂;

(j) 选自下列的胆固醇降低药剂: (i) HMG-CoA 还原酶抑制剂, (ii) 多价螯合剂, (iii) 烟醇、烟酸和其盐, (iv) PPAR α 激动剂, (v) PPAR α/γ 双重激动剂, (vi) 胆固醇吸收抑制剂, (vii) 酰基 CoA : 胆固醇酰基转移酶抑制剂, (viii) 抗氧化剂和 (ix) LXR 调节剂;

(k) PPAR δ 激动剂;

- (l) 抗肥胖化合物;
- (m) 回肠胆汁酸运载蛋白抑制剂;
- (n) 除糖皮质激素外的消炎药; 和
- (o) 蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制剂, 所述化合物将以有效治疗所述病症的数量给予患者。

更特别地,使人感兴趣的一种方法涉及在需要这种治疗的哺乳动物患者中治疗选自下列病症的方法: 高胆固醇血症、动脉粥样硬化、低 HDL 水平、高 LDL 水平、高血脂、高甘油三酯血症和血脂异常, 包括给予患者治疗有效量的式 I 的化合物和 HMG-CoA 还原酶抑制剂。

更加特别地, 使人感兴趣的方法包括给予患者治疗有效量的式 I 的化合物和 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 其中 HMG-CoA 还原酶抑制剂是抑制素, 并且更特别地, 抑制素选自洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、伊伐他汀、ZD-4522 和瑞伐他汀 (rivastatin)。

本发明的不同方面涉及降低选自下列病症发展危险的方法: 高胆固醇血症、动脉粥样硬化、低 HDL 水平、高 LDL 水平、高血脂、高甘油三酯血症和血脂异常和这些病症的后遗症, 包括给予需要这种治疗的哺乳动物患者治疗有效量的式 I 的化合物和 HMG-CoA 还原酶抑制剂。

本发明的另一个方面涉及在需要这种治疗的人类患者中延迟动脉粥样硬化发病或降低发病危险的方法, 包括给予所述患者有效量的式 I 的化合物和 HMG-CoA 还原酶抑制剂。更特别地, 该方法包括给予有效量的式 I 的化合物和 HMG-CoA 还原酶抑制剂, 其中 HMG-CoA 还原酶抑制剂是抑制素。更加特别地, 该方法包括给予式 I 的化合物和选自下列的抑制素: 洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、伊伐他汀、ZD-4522 和瑞伐他汀。更特别地, 该方法包括给予式 I 的化合物和被称为辛伐他汀的抑制素。

本发明的另一个方面涉及降低选自下列病症的发展危险的方法: 高胆固醇血症、动脉粥样硬化、低 HDL 水平、高 LDL 水平、高血脂、高甘油三酯血症和血脂异常和这些病症的后遗症, 包括给予需要这种治疗的哺乳动物患者治疗有效量的式 I 的化合物和胆固醇吸收抑制剂。

尤其是，该方法包括给予有效量的式 I 的化合物和被称为依泽替米贝 (ezetimibe) 的胆固醇吸收抑制剂。

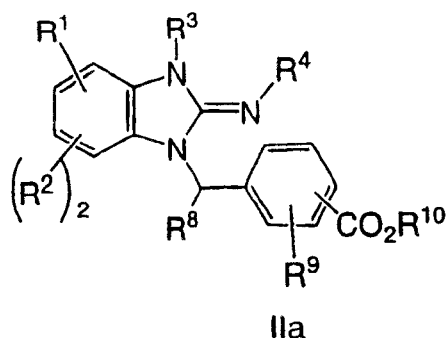
更特别地，所描述的在需要这种治疗的人类患者中延迟动脉粥样硬化发病或降低其发展危险的方法，包括给予所述患者有效量的式 I 的化合物和胆固醇吸收抑制剂。更特别地，该方法包括给予式 I 的化合物和被称为依泽替米贝的胆固醇吸收抑制剂。

贯穿本申请，使用具有下列含义的下列缩写，除非另有陈述：

Bu=丁基, t-Bu=叔丁基	Bn 和 Bnz1=苄基
BOC, Boc=叔丁氧羰基	CBZ, Cbz=苄氧羰基
DCC=二环己基碳二亚胺	DCM=二氯甲烷
DIEA=二异丙基乙胺	DMF=N, N-二甲基甲酰胺
DMAP=4-二甲基氨基吡啶	Et=乙基
EtOAc=乙酸乙酯	EtOH=乙醇
eq.=当量	FAB-质谱=快速原子轰击-质谱
HOAc=乙酸	HPLC=高压液相色谱法
HOBT, HOBt=羟基苯并三唑	LAH=氢化锂铝
Me=甲基	PBS=磷酸盐缓冲生理盐水
Ph=苯基	TFA=三氟乙酸
THF=四氢呋喃	TMS=三甲硅烷
C ₆ H ₁₁ =环己基	Nme ₂ =二甲基氨基
iPr=异丙基	2ClPh=2-氯苯基
2,4-diClPh=2,4-二氯苯基	Py, Pyr=吡啶基

本发明的化合物可以按照下面常规合成反应路线中列出的方法来制备。

在本发明的一个实施方案中，化合物 (Ia) 可以由酯 IIa 来制备 (参见下文)，

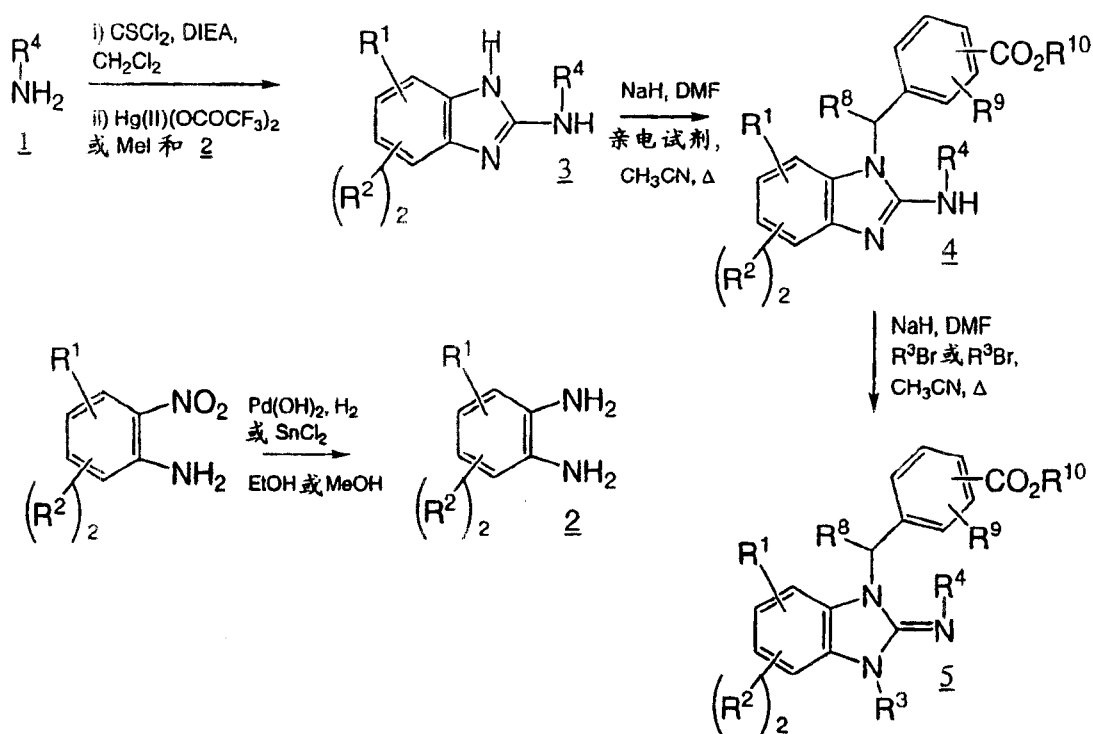


其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁸ 和 R⁹ 如以上所定义，R¹⁰ 代表烷基或芳基。

化合物 IIa 可以使用各种方法来制备，根据本文的论述，这些方法对于那些普通技术人员是显而易见的，在反应路线 1 中举例说明了这种途径之一。在碱例如二乙基异丙胺 (DIEA) 的存在下、在非极性非质子溶剂例如二氯甲烷中、在零至 25℃ 的温度下，将苯胺 1 用硫光气处理，而后直接加入 1,2-苯二胺 2 和三氟乙酸汞 (II) 或碘甲烷 (例如 J. Org. Chem., 1985, 28, 1925 和 Synthesis, 1974, 41)。将反应进一步搅拌 30 分钟至 6 小时，而后用水溶液处理，分离出苯并咪唑 3。1,2-苯二胺类似物 2 是可商业购买的，或本领域技术人员很容易利用相应的 2-硝基苯胺与例如氢和钨催化剂或氯化亚锡进行还原来制备。反应也可以在醇溶剂例如甲醇或乙醇中进行。在有些情况下，上述原位制备的异硫氰酸酯可商业购买，并可直接在反应中使用。

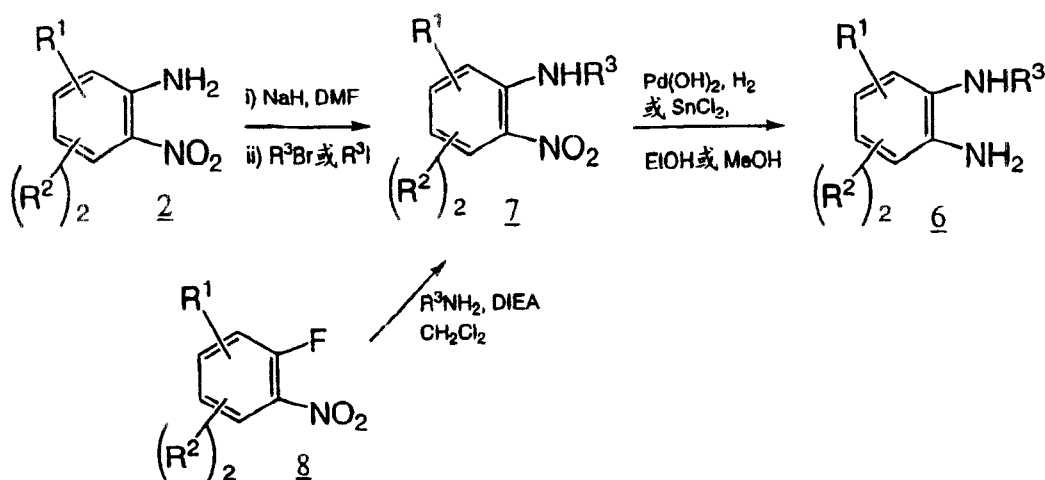
通过用碱例如氢氧化钠、在极性非质子溶剂例如二甲基甲酰胺 (DMF) 中、在 0-25℃ 脱质子化 15 分钟至 2 小时，将苯并咪唑 3 转变为中间体 4，而后加入苄基亲电试剂例如 4-甲酯基苄基溴。如果需要的话，将反应额外加热搅拌 1-24 小时，得到中间体 4。在没有碱的情况下、通过在极性非质子溶剂例如 DMF 或乙腈中、在高温下搅拌亲电试剂与苯并咪唑 3 6-24 小时，也可以实现烷基化。此时可以获得异构体的混合物，可以通过重结晶、研磨、制备薄层色谱、W. C. Still 等人 J. Org. Chem., 43, 2923, (1978) 中描述的硅胶快速色谱或 HPLC 来分离化合物。可以相应的盐形式分离出 HPLC 纯化的化合物。以同样方式实现中间体的纯化。使用亲电试剂如碘甲烷对中间体 4 重复上述反应以得到完全精细的中间体 5。

反应路线 1

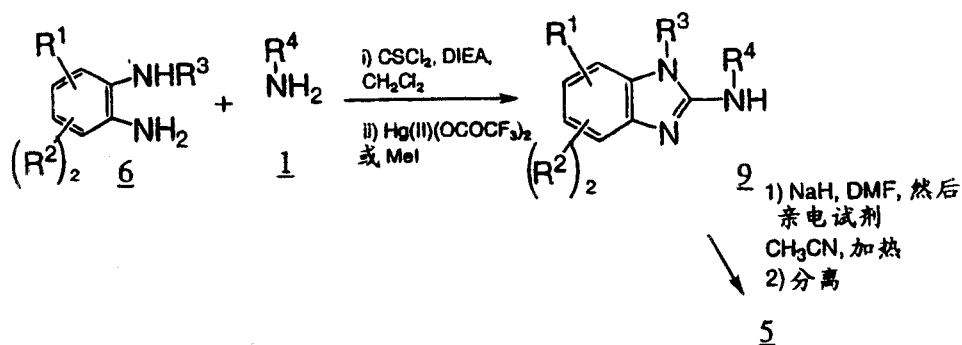


在反应路线 2 和 3 中举例说明了由 N-烷基化 1,2-苯二胺 6 合成环状脒 5 的其他路线。这是可商业购买的,或由本领域技术人员容易制备的。一种这样的方法包括 2-硝基苯胺的烷基化。这是通过用碱例如氢氧化钠、在极性非质子溶剂例如二甲基甲酰胺 (DMF) 中、在 0-25℃ 脱质子化 15 分钟至 2 小时,而后加入亲电试剂例如烷基碘而完成,反应路线 2。将反应额外搅拌 1-24 小时,得到中间体 7,其可以在醇溶剂中被例如氢和钨催化剂或氯化亚锡还原。烷基化的 2-硝基苯胺 7 还可以通过 2-氟硝基苯 8 与胺进行氟的亲核取代来制备,如 *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 3060 所述。这是在溶剂例如二氯甲烷或 DMF 中、用碱例如 DIEA、在 25-80℃ 的温度下进行 1-6 小时实现的,反应路线 2。然后使用胺 1、按照如上所述的相同方式将苯二胺 6 转变为苯并咪唑 9。最后,与适当的亲电试剂例如 4-甲酯基苄基溴反应得到中间体 5,参见上文和反应路线 3 中的举例说明。与两个亲电试剂的反应顺序可以颠倒,这样中间体 2 首先用苄基溴修饰,在与胺 1 反应后得到苯并咪唑 4,然后按反应路线 1 被转变为 5。

反应路线 2

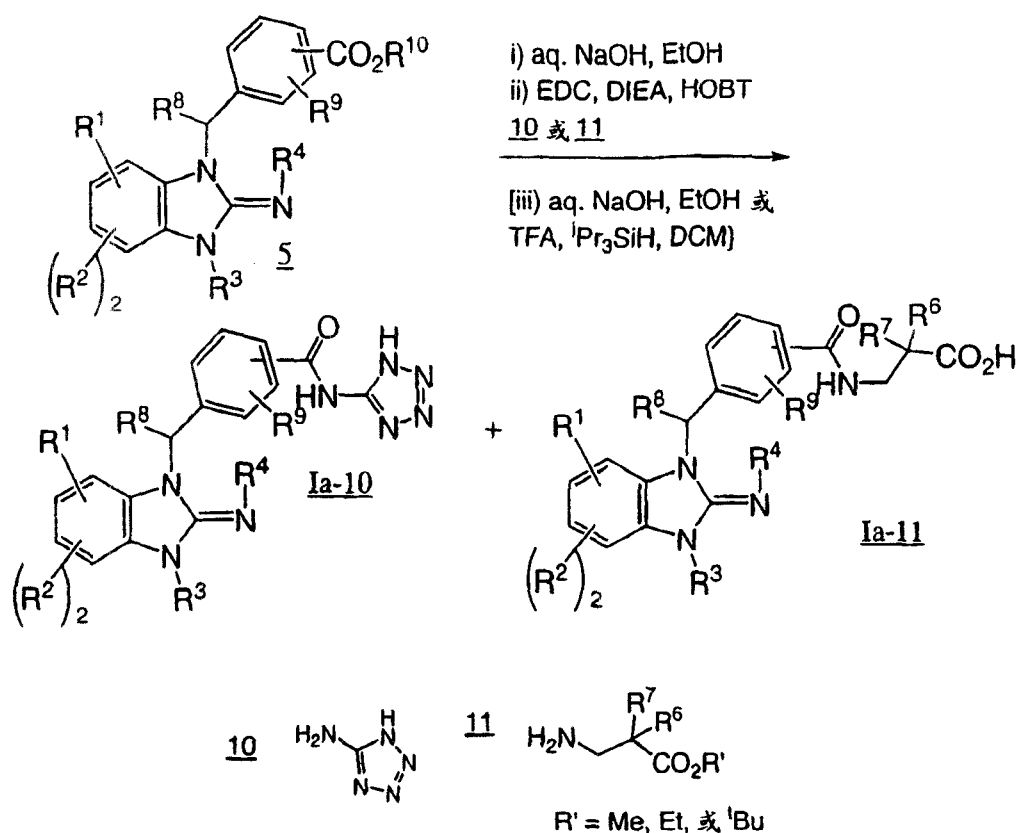


反应路线 3



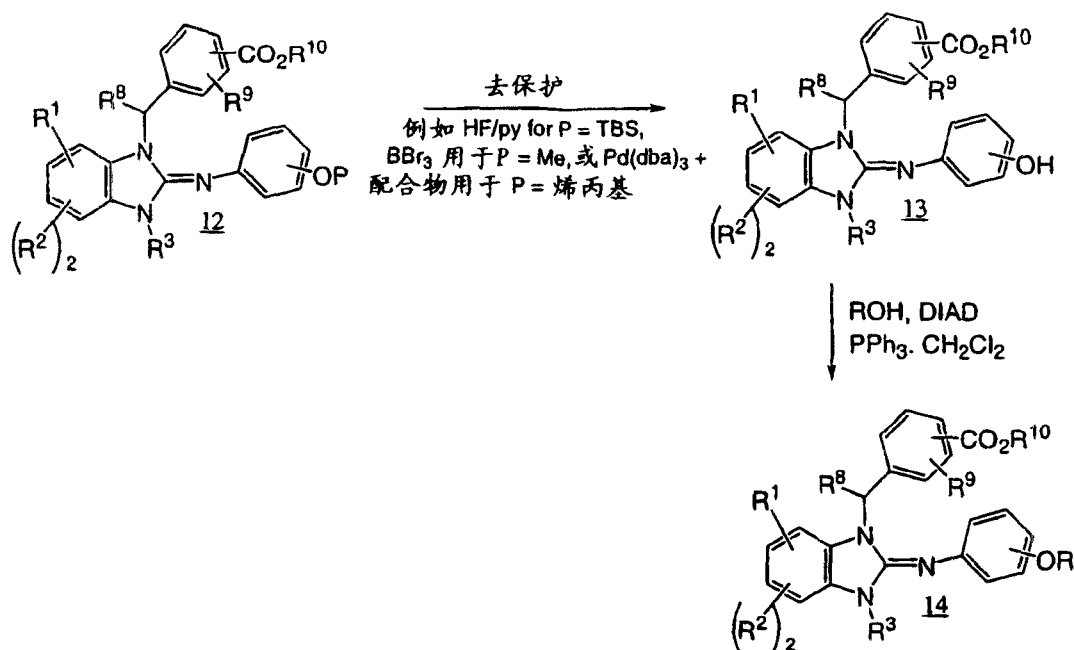
所需要的化合物 Ia 的制备是通过以下方式实现的：使用碱例如氢氧化钠或锂水溶液、在极性溶剂例如四氢呋喃，甲醇，乙醇或类似的溶剂的混合物进行酯皂化，反应路线 4。然后可以在室温下、使用 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺 (EDC)、1-羟基苯并三唑 (HOBt) 和碱，通常是二异丙基乙胺，在溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 或二氯甲烷中实现酸与胺，通常是 5-氨基四唑 10 或 β 丙氨酸衍生物 11 (其可以是在 2-位取代的) 的偶合，偶合 3 到 48 小时，得到化合物 Ia-10 和 Ia-11。还可以使用其它的肽偶合条件。可以通过重结晶、研磨、制备薄层色谱、W. C. Still 等人 J. Org. Chem., 43, 2923, (1978) 中描述的硅胶快速色谱或 HPLC 来提纯产品，除去不需要的副产物。可以相应的盐形式分离出通过 HPLC 纯化的化合物。以同样方式实现中间体的纯化。如本领域技术人员所理解的那样，对于对映体纯化合物的制备，应该使用对映体纯的起始原料。

反应路线 4



在某些情况下，中间体例如 5 的进一步修饰可以以若干不同的方式中的一种来进行。这些操作可能包括，但不局限于取代、还原、氧化、烷基化、酰化和水解反应，其是本领域技术人员通常已知的。在这里所举例说明的一种这样的修饰包括醇的释放和随后的醚化，其中 R^4 是保护的苯酚，如在 12 中。羟基可以以甲硅烷基醚的形式加以保护，在这样的情况下，将氟化物源，通常是氢氟酸或四丁铵氟化物用于该反应。甲氧基醚的脱保护通常可通过在溶剂比如二氯甲烷中、在环境温度下、用三溴化硼处理化合物 1-16 小时的一段时期来实现。最后，如果醇是以烯丙醚形式保护的，其可通过用二甲基巴比妥酸和钯催化剂，通常是三(二亚苄基丙酮)二钯(0)，与配体比如 1,4-二(二苯基膦)丁烷、在非质子溶剂比如二氯甲烷中处理 15 分钟至 2 小时来除去。参见 "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene, Wiley and Sons 出版。

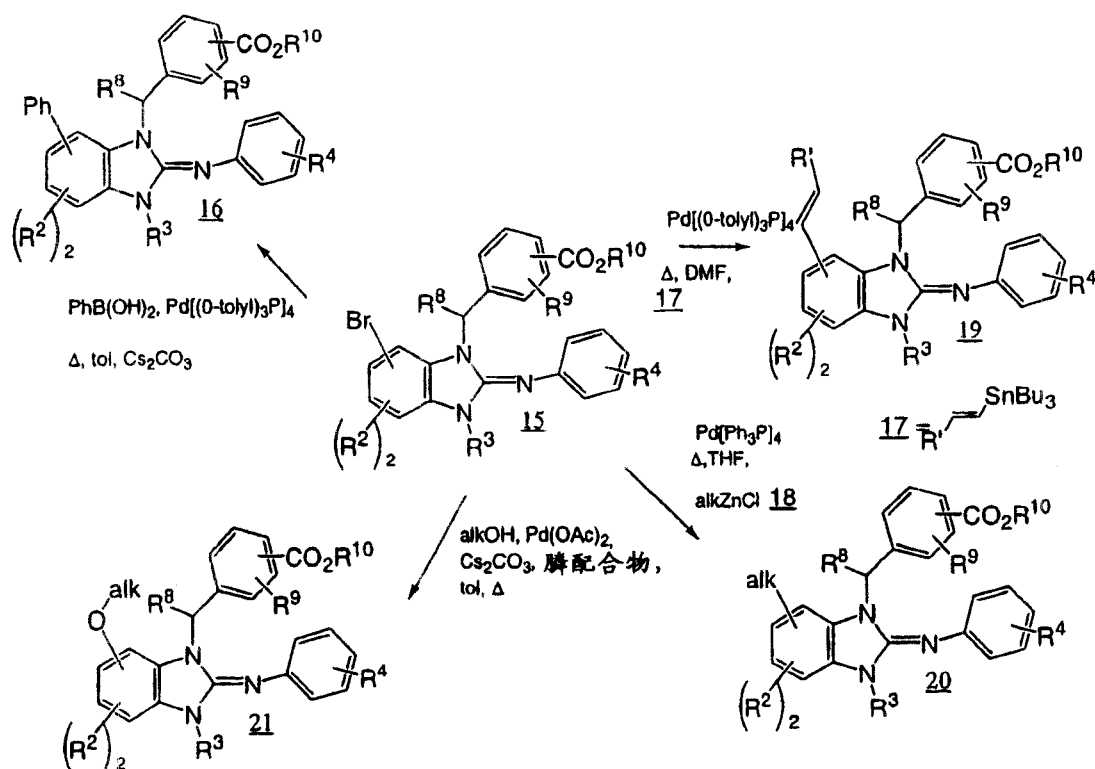
反应路线 5



然后可使用醇和偶合剂，比如二异丙基氮杂二羧酸酯 (DIAD)，和三苯基膦、在非极性溶剂比如二氯甲烷中、在 0 至 40℃ 的温度下进行 1 至 16 小时，将游离羟基进一步修饰来制备醚，反应路线 5。然后将中间体 13 和 14 转变为所需要的产品，如先前所述，参见上文。在 R¹ 或 R² 是保护的醇的情况下可以应用类似的化学反应。

如在这里举例说明，当如在反应路线 6、15 中 R¹ 含有芳香溴化物或碘化物时，其它修饰包括使用钯催化剂比如乙酸钯和三-邻甲苯基膦或三苯基膦的偶合反应，例如在 Suzuki 型偶联中，其中卤素与硼酸偶合，在这里用苯基硼酸举例说明。溶剂通常是 DMF、甲苯或乙醇，并且还向反应中加入碳酸铯或碳酸钠水溶液，其在高温下进行 12-24 小时 (参见 *Helv. Chim. Acta*, 1992, 75, 855)。或者，溴化物 15 可以与烯基锡烷 17 (其中 R' = 烷基) 或烷基锌试剂 18、使用钯催化剂比如三苯基膦、在极性溶剂例如 THF 或 DMF 中、在高温下偶合 (见 *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 3764)。可再次用钯催化剂，最通常的是乙酸钯和膦配体、在碱比如碳酸铯的存在下、在非极性非质子溶剂例如甲苯中、在高温下来实现与醇的偶合，提供醚 21 (见 *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 10770)。

反应路线 6



在 R^2 或 R^4 是芳香溴化物或碘化物的情况下可以应用类似的化学反应。然后将中间体 16 和 19-21 转变为所需要的产品,如先前所述,参见上文。

LC-MS 条件:

方法 A: 柱: Waters Xterra C18 (3.0 X 50 mm)。梯度: 10-98% MeCN (含有 0.05% TFA) / H_2O (含有 0.06% 的 TFA), 3.75 分钟, 1 毫升/分钟

方法 B: 柱: MetaChem Polaris (4.6 X 50 mm)。梯度: 5-95% MeCN / H_2O , (都含有 0.05 % TFA), 2.5 分钟, 2.5 ml/min

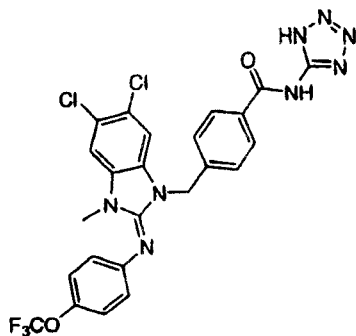
方法 C: 柱: Waters Xterra C18 (3.0 X 50 mm)。梯度: 10-100% MeCN (含有 0.05% 甲酸) / H_2O (含有 0.06% 甲酸), 3.75 分钟, 1 毫升/分钟

制备型 HPLC 在 YMC-Pack Pro C18 柱 (150 X 20 mm i. d.) 上进行, 以初始流速 4 毫升/分钟进行 1.35 分钟, 而后以 20 ml/分钟进行 10.6 分钟。描述了在馏出较快的部分期间所采用的梯度, 且所有馏出

物用 100% 有机物以 20ml/min 进行 0.5 分钟。

提供了下列实施例以使本发明可以更彻底地理解。不应该把它们理解为以任何方式限制本发明。

实施例 1



方法 1

步骤 A. 4,5-二氯-N-甲基-2-硝基苯胺

向 4,5-二氯-2-硝基苯胺 (10 mmol, 2.07 克) 的 DMF (10 毫升) 溶液中加入 NaH (12 mmol, 480 毫克的 60% 悬浮液, 在矿物油中) (放热, 气体逸出)。15 分钟后, 加入 MeI (20 mmol, 1.2 mL)。将反应混合物在室温静置 1 小时, 然后倾倒入饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水中, 得到橙色沉淀产物, 将其过滤, 用水洗涤并真空干燥。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 8.27 (m, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 2.96 (d, J = 4.9 Hz, 3 H)。

步骤 B. 4,5-二氯-N-甲苯-1,2-二胺

将实施例 1 的方法 1 的步骤 A 中的标题化合物 (5 mmol, 1.1 g) 和 SnCl₄·2H₂O (15 mmol, 3.4 g) 在 40 mL DMF 中、在 40°C 下搅拌 16 小时。将反应混合物用 CH₂Cl₂ 稀释, 倾倒在饱和 NaHCO₃ 中, 并搅拌 1 小时。将得到的浆液用硅藻土过滤, 并将滤饼用 CH₂Cl₂ 洗涤。收集有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩, 得到棕色油。利用硅胶快速色谱, 用 20% EtOAc/己烷洗脱, 得到紫色固体产物。LC-MS (ESI, 方法 B): 1.58 min, m/z 191.1 (M + 1)。

步骤 C. 5,6-二氯-1-甲基-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺

将实施例 1 的方法 1 的步骤 B 中的标题化合物溶液 (0.6 mmol, 114 mg) 和 4-三氟甲氧基苯基异硫氰酸酯 (0.6 mmol, 97 μ L) 在 CH_2Cl_2 (1 mL) 中、在 40 $^\circ\text{C}$ 下加热 1 小时, 然后在室温下静置 16 小时。将 DIEA (1.2 mmol, 209 μ l) 和 MeI (0.9 mmol, 75 μ l) 加入到反应中, 并在 40 $^\circ\text{C}$ 将得到的混合物加热 5 小时, 然后直接通过硅胶快速色谱法纯化, 用 20-25% EtOAc / 己烷的梯级梯度洗脱。LC-MS (ESI, 方法 B): 1.94 min, m/z 376.1 (M + 1)。

步骤 D. 4-[(5,6-二氯-3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]亚氨基]-2,3-二氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酸甲基酯

在 DMF (1.2 mL) 中, 向实施例 1 的方法 1 的步骤 C 的标题化合物 (0.38 mmol, 144 mg) 中加入 NaH (0.46 mmol, 18 mg 的 60% 悬浮液, 在矿物油中)。10 分钟后, 加入甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯 (0.46 mmol, 105 mg), 并将反应混合物在室温下放置 16 小时。将反应混合物在 CH_2Cl_2 和 NaHCO_3 之间分配。用 Na_2SO_4 干燥有机相, 真空浓缩。利用硅胶快速色谱, 用 20% EtOAc / 己烷洗脱, 得到产物。 ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.89 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.86 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.14 (s, 3H)。LC-MS (ESI, 方法 B): 2.10 min, m/z 524.0 (M + 1)。

步骤 E. 4-[(5,6-二氯-3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]亚氨基]-2,3-二氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

在二噁烷 (1.6 mL) 中, 向实施例 1 的方法 1 的步骤 D 中的标题化合物 (0.17 mmol, 87 mg) 中加入 LiOH (0.8 mmol, 20 mg) 的 H_2O (0.8 mL) 溶液。将反应在 45 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 2 小时。将产物在 EtOAc 和 pH 值 7 的磷酸盐缓冲液之间分配。将有机相用 MgSO_4 干燥, 减压浓缩, 形成黄色泡沫状的固体。向一部分该固体 (0.12 mmol, 61 mg) 中加入 1H-四唑-5-胺一水合物 (0.36 mmol, 37 mg)、HOBt (0.24 mmol, 37 mg)、EDC (0.24 mmol, 46 mg) 和 DIEA (0.36 mmol, 63 μ L) 的 DMF (1 mL) 溶液。将反应

混合物在室温静置 16 小时，然后减压浓缩。将残余物在 2:1 的二噁烷/水中吸收，用 TFA 酸化，并利用反相色谱法纯化 (20-60%MeCN, 在水中，都含有 0.1% TFA)。冷冻干燥得到标题化合物白色固体。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO +Et₃N): δ 7.90 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8 Hz), 2H), 7.15 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.89 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 3.15 (s, 3H)。LC-MS (ESI, 方法 A): 2.86 min, m/z 577.2 (M + 1)。

方法 2.

步骤 A. 5,6-二氯-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺

将 4,5-二氯-1,2-苯二胺 (2 mmol, 354 毫克) 和 4-三氟甲氧基苯基异硫氰酸酯 (2 mmol, 325 μl) 的 CH₂Cl₂ (3ml) 溶液在 40℃ 加热 4 小时。加入 MeI (2.2 mmol, 137 μl) 和 DIEA (2.0 mmol, 348 μl), 并使反应至 40℃, 保持 24 小时。将反应混合物在 CH₂Cl₂ 和盐水之间分配。用 Na₂SO₄ 干燥有机相, 真空浓缩。利用硅胶色谱, 用 20-40% EtOAc/己烷洗脱, 形成褐色固体产物。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 11.2 (br s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.52 (br s, 1H), 7.34 (d, J = 9 Hz, 2H)。

LC-MS (ESI, 方法 A): 2.96 min, m/z 362.1 (M + 1)。

步骤 B. 4-[(5,6-二氯-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]苯甲酸甲酯

在 DMF (2.5 mL) 中, 向实施例 1 的方法 2 的步骤 A 的标题化合物 (0.36 mmol, 130 mg) 中加入 NaH (0.43 mmol, 17 mg 的 60% 悬浮液, 在矿物油中)。10 分钟后, 加入甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯 (0.36 mmol, 82 mg), 并将反应混合物在室温下放置 1 小时。将水溶液用 CH₂Cl₂ 和盐水处理, 而后利用硅胶快速色谱, 用 20% 和 30% EtOAc/己烷洗脱, 形成产物。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 9.59 (br s, 1H), 7.96 (d, J=9Hz, 2H), 7.93 (d, J=8Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (d, J=9Hz, 2H), 7.27 (d, J=8Hz, 2H), 5.70 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。LC-MS (ESI, 方法 B): 2.30 min, m/z 510.1 (M+1)。

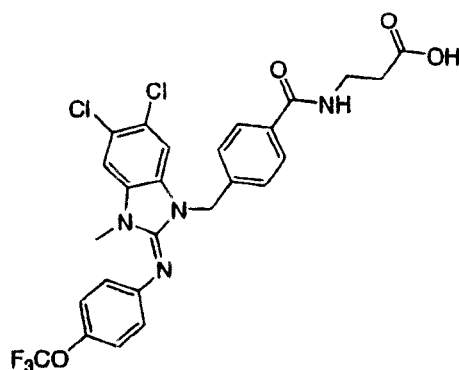
步骤 C. 甲基-4-[(5,6-二氯-3-甲基-2-([4-(三氟甲氧基)苯基]亚氨基)-2,3-二氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酸酯

在 DMF (1.5 mL) 中, 向实施例 1 的方法 2 的步骤 B 的标题化合物 (0.27 mmol, 138 mg) 溶液中加入 NaH (0.32 mmol, 13 mg 的 60% 悬浮液, 在矿物油中)。5 分钟后, 加入 MeI (0.54 mmol, 34 μ L)。2 小时后, 将反应混合物在 CH_2Cl_2 和饱和 NaHCO_3 之间分配。将有机相用 MgSO_4 干燥, 真空浓缩, 以大约 2 : 1 的比例得到所需要的产物 [LC-MS (ESI, 方法 B): 2.13 分钟, m/z 524.1 (M + 1)] 和 2-N-甲基苯并咪唑区域异构体 [LC-MS (ESI, 方法 B): 2.32 分钟, m/z 524.1 (M + 1)], 其可以直接采用。

步骤 D. 4-[(5,6-二氯-3-甲基-2-([4-(三氟甲氧基)苯基]亚氨基)-2,3-二氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

将实施例 1 的方法 2 的步骤 C 的产物溶于 1.6 mL 二噁烷中, 并加入 LiOH (1.1 mmol, 26 mg) 的 0.8 mL H_2O 溶液。将反应在 45 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 2 小时, 然后在 EtOAc 和 pH 值 7 的磷酸盐缓冲液之间分配。将有机相用 MgSO_4 干燥, 减压浓缩, 得到橙色泡沫状产物。向一部分含有两种 N-甲基区域异构体的该固体 (0.18 mmol, 93 mg) 中加入 1H-四唑-5-胺一水合物 (0.5 mmol, 48 mg)、HOBt (0.3 mmol, 47 mg)、EDC (0.3 mmol, 59 mg) 和 DIEA (0.5 mmol, 82 μ L) 的 DMF (1.5 mL) 溶液。使反应混合物至 40 $^\circ\text{C}$, 保持 1 小时, 然后减压浓缩。将残余物在大约 2 : 1 的二噁烷/水中吸收, 用 TFA 酸化, 并利用反相色谱法纯化 (20-60% MeCN/水, 都含有 0.1% TFA)。冷冻干燥得到标题化合物白色固体。光谱数据和上面获得的一样。

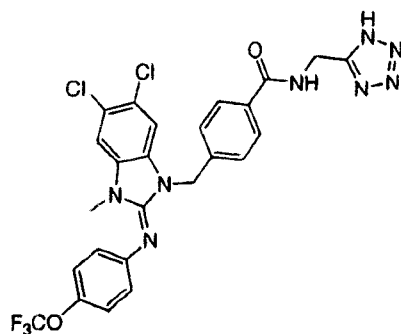
实施例 2



N-(4-[5,6-二氯-3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]亚氨基]-2,3-二氯-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]苯甲酰基)-β-丙氨酸

向实施例 1 的方法 1 的步骤 E 的标题化合物 (0.04 mmol, 20 mg) 中加入 β-丙氨酸叔丁基酯 (0.08 mmol, 15 mg) 的盐酸盐、HOBt (0.08 mmol, 12 mg)、EDC (0.08 mmol, 15 mg) 和 DIEA (0.12 mmol, 21 μL) 的 DMF (0.5 mL) 溶液。将反应混合物在室温静置 16 小时, 然后在 EtOAc/H₂O 之间分配。将有机相用 MgSO₄ 干燥, 并减压除去溶剂。向残余物中加入 1.2 mL 的 2:30:68 水/三氟乙酸/CH₂Cl₂。将得到的溶液搅拌 1 小时, 并减压浓缩。利用反向色谱法 (20-60% MeCN/水, 两者都含有 0.1% TFA), 而后冷冻干燥, 得到白色固体产物。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 8.54 (t, J = 5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.42-3.47 (重叠 s, m, 5H), 2.50 (t, J = 7 Hz, 2H)。LC-MS (ESI, 方法 A): 2.78 min, m/z 581.1 (M + 1)。

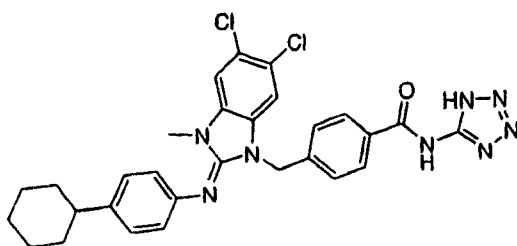
实施例 3



4-[(5,6-二氯-3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]亚氨基]-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基) 甲基]-N-(1H-四唑-5-基甲基) 苯甲酰胺

向实施例1的方法2的步骤C的标题化合物(0.03 mmol, 15 mg) 中加 2-氨基甲基四唑(0.06 mmol, 8 mg)的盐酸盐、HOBt(0.06 mmol, 9mg)、EDC(0.06 mmol, 12 mg)和 DIEA(0.09 mmol, 16 μ L)的 DMF(0.7 mL)溶液。使反应混合物至 40 $^{\circ}$ C, 保持 2 小时, 然后在室温下静置 16 小时, 真空浓缩。通过反相色谱法纯化(20-60% MeCN/水, 两种都含有 0.1% TFA), 而后冷冻干燥, 得到白色固体产物。¹H NMR(500 MHz, *d*₆-DMSO) δ 9.23(t, 5.6 Hz, 1 H), 7.83(d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.58-7.80(重叠 br s, 2 H), 7.22-7.34(重叠 m, 4 H), 7.04-7.20(unres. m, 2 H), 5.32(br s, 2 H), 4.75(d, *J* = 5.8 Hz, 2 H)。LC-MS(ESI, 方法 A): 3.02 min, *m/z* 591.1(M + 1)。

实施例 4



步骤 A. 5,6-二氯-N-[4-(环己基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺

在 0 $^{\circ}$ C, 向 4-环己基苯胺(10 mmol, 1.75 g)和 DIEA(21 mmol, 3.65 mL)的 CH₂Cl₂(10 mL)搅拌溶液中逐滴加入硫光气(10 mmol, 700 μ L)。使该溶液达到室温, 保持 1 小时, 并加入 4,5-二氯-1,2-苯二胺(10.5 mmol, 1.86 g)。将反应混合物加热回流 2 小时, 然后真空浓缩。将残余物在 EtOH(5 mL)和 MeI(20 mmol, 1.25mL)的溶液中吸收, 在 40 $^{\circ}$ C加热 16 小时, 真空浓缩。利用硅胶快速色谱法, 用 18-25%EtOAc/己烷洗脱, 得到红色固体产物。LC-MS(ESI, 方法 C): 3.47 min, *m/z* 360.2(M+1)。

步骤 B. 4-[(5,6-二氯-2-[[4-(环己基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-1-

基)甲基]苯甲酸甲酯

在 DMF (2 mL) 中, 向实施例 4 的步骤 A 的标题化合物 (1.1 mmol, 400 mg) 中加入 NaH (1.2 mmol, 49 mg 的 60% 悬浮液, 在矿物油中)。25 分钟后, 加入甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯 (1.2 mmol, 280 mg), 并将反应混合物在室温下放置 30 分钟。将反应用饱和 NH₄Cl (5 mL) 稀释, 并将粗产品提取到 EtOAc 中。用 Na₂SO₄ 干燥有机相, 真空浓缩。利用硅胶快速色谱, 用 15% EtOAc/己烷洗脱, 得到黄色固体产物。LC-MS (ESI, 方法 C): 4.44 min, m/z 508.1 (M+1)。

步骤 C. 4-[(5,6-二氯-3-甲基-2-[[4-(环己基)苯基]亚氨基]-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酸甲酯

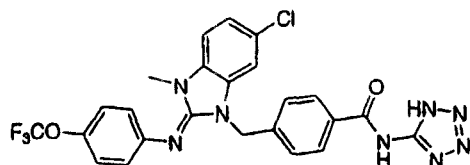
向实施例 4 的步骤 B 的标题化合物 (0.38 mmol, 190 mg) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入 NaH (0.56 mmol, 23 mg 的 60% 悬浮液, 在矿物油中)。将反应混合物搅拌 20 分钟, 加入 MeI (0.56 mmol, 35 μ L)。1 小时后, 将反应用饱和 NH₄Cl 淬灭, 并将粗产品提取到 EtOAc 中。用 Na₂SO₄ 干燥有机相, 真空浓缩。利用硅胶快速色谱, 用 10-15% EtOAc/己烷洗脱, 得到米色泡沫体产物。LC-MS (ESI, 方法 C): 4.64 min, m/z 522.2 (M+1)。

步骤 D. 4-[(5,6-二氯-3-甲基-2-[[4-(环己基)苯基]亚氨基]-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

在二噁烷 (1.8 mL) 中, 向实施例 4 的步骤 C 的标题化合物 (0.15 mmol, 79 mg) 中加入 LiOH (1.5 mmol, 36 mg) 的 H₂O (1 mL) 溶液。将得到的溶液在室温下搅拌 16 小时。真空浓缩反应混合物, 除去二噁烷, 然后用 H₂O (3 mL) 稀释并用 2N HCl 中和。将得到的沉淀过滤, 用水洗涤并真空干燥, 得到白色固体。将一部分该固体 (0.07 mmol, 35 毫克) 在 1H-四唑-5-胺一水合物 (0.34 mmol, 35 毫克)、EDC (0.31 mmol, 60 毫克)、HOBT (0.17 mmol, 26 毫克) 和 DIEA (0.35 mmol, 60 μ L) 的 DMF (1 mL) 溶液中吸收, 并在 40 $^{\circ}$ C 加热 1 小时。通过反向色谱法纯化, 用 20-60% MeCN/H₂O 的梯度洗脱, 两者都含有 0.1% TFA, 而后冷冻干燥, 得到白色固体产物。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.26 (d, J = 6.1 Hz,

2H), 7.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 1.76 (m, 1H), 1.44 (m, 4H), 1.30 (m, 1H). LC-MS (ESI, 方法 C): 2.90 min, m/z 575.2 ($M + 1$).

实施例 5



步骤 A. 4-氯-N-甲基-2-硝基苯胺

向 4-氯-2-硝基苯胺 (10 mmol, 1.73 克) 的 DMF (10 毫升) 溶液中分批加入 NaH (12 mmol, 480 毫克的 60% 悬浮液, 在矿物油中) (放热, 气体逸出)。10 分钟后, 将 MeI (20 mmol, 1.2 mL) 加入到该反应混合物中。1 小时后, 将反应混合物倾倒入 NaHCO_3 水溶液和盐水中, 得到橙色沉淀产物, 将其过滤, 用水洗涤并真空干燥。 ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 8.22 (m, 1 H), 8.02 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J = 9.1$ Hz, 2.5 Hz, 1 H), 7.02 (d, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 2.94 (d, $J = 5.0$ Hz, 3 H)。

步骤 B. 4-氯-1-N-甲苯-1,2-二胺

在 DMF (10 mL) 中, 向实施例 5 的步骤 A 的标题化合物 (5 mmol, 933 mg) 中加入 $\text{SnCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (15 mmol, 3.38 g)。将反应混合物在 40 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 16 小时, 然后倾倒在 EtOAc 和饱和 NaHCO_3 中, 产生黄色沉淀。将浆液通过硅藻土过滤, 用水和 EtOAc 洗涤滤饼, 并将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 形成橙色油。利用硅胶快速色谱法纯化, 用 25% EtOAc/己烷洗脱, 得到琥珀色固体产物。 ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 6.53 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H), 6.48 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2.5 Hz, 1 H), 6.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.74 (br s, 3 H), 2.67 (s, 3H)。LC-MS (ESI, 方法 B): 1.16 min, m/z 157.1 ($M + 1$)。

步骤 C. 5-氯-1-甲基-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺

向实施例 5 的步骤 B 的标题化合物 (0.3 mmol, 47 mg) 的 CH_2Cl_2 (0.5 mL) 溶液中加入 4-三氟甲氧基苯基异硫氰酸酯 (0.3 mmol, 49 μL)。1 小时后, 加入 MeI (0.5 mmol, 53 μL)。将反应混合物在 40 $^\circ\text{C}$ 下加热 1 小时, 然后在室温静置 16 小时。将反应混合物在 CH_2Cl_2 和饱和 NaHCO_3 之间分配。将有机相用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到白色固体。将产物通过硅胶快速色谱分离, 用 25% EtOAc / 己烷洗脱。LC-MS (ESI, 方法 B): 1.67 min, m/z 342.1 ($M + 1$)。

步骤 D. 4-[(6-氯-3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]亚氨基]-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯

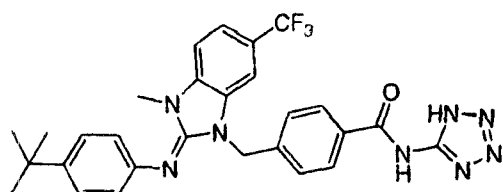
在 DMF (0.4 mL) 中, 向实施例 5 的步骤 C 的标题化合物 (0.13 mmol, 44 mg) 中加入 NaH (0.15 mmol, 6 mg 的 60% 悬浮液, 在矿物油中)。10 分钟后, 加入甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯 (0.17 mmol, 39 mg), 并将反应混合物在室温下放置 1 小时。用 CH_2Cl_2 / 饱和 NaHCO_3 处理水溶液, 而后利用硅胶快速色谱, 用 12% EtOAc / 己烷洗脱, 以大约 1 : 2 的比例形成产物 [LC-MS (ESI, 方法 C) 1.94 分钟, m/z 490.0 ($M + 1$)] 和 2-N-苄基区域异构体 [LC-MS (ESI, 方法 C) 4.16 分钟, m/z 490.1 ($M + 1$)]。

步骤 E. 4-[(6-氯-3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]亚氨基]-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

在二噁烷 (1.8 mL) 中, 向实施例 5 的步骤 D 的产物 (0.11 mmol, 52 mg) 中加入 LiOH (1 mmol, 24 mg) 的 H_2O (0.5 mL) 溶液。将得到的溶液在 40 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 1 小时, 并分配到缓冲至 pH 7 的 EtOAc / 盐水中。用 Na_2SO_4 干燥有机相, 真空浓缩。向该残余物中加入 1H-四唑-5-胺一水合物 (0.2 mmol, 21 mg)、EDC (0.2 mmol, 38 mg)、HOBt (0.2 mmol, 31 mg) 和 DIEA (0.3 mmol, 52 μL) 的 DMF (1 mL) 溶液。将反应混合物在 40 $^\circ\text{C}$ 加热 2 小时, 利用反相色谱法 (20-60% MeCN / H_2O , 两者都含有 0.1% TFA), 而后冷冻干燥, 得到白色固体产物。 ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO + NH_3): δ 7.97 (d, $J = 7.4$ Hz, 2 H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz), 7.19 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 7.08-7.15 (重叠 m, 3 h), 7.05 (dd, $J = 8.5$ Hz,

2.0 Hz, 1 H), 6.88 (m, 2 H), 6.53 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 3.13 (s, 3H). LC-MS (ESI, 方法 C): 4.48 min, m/z 543.1 (M + 1).

实施例 6



步骤 A. N-甲基-2-硝基-4-(三氟甲基)苯胺

将冷却至 0℃ 的 2-硝基-4-三氟甲基苯胺 (200 mmol, 41.2 克) 的 DMF (200 毫升) 溶液中分批加入 NaH (210 mmol, 8.4 克的 60% 悬浮液, 在矿物油中) (放热, 气体逸出)。使反应达到室温, 保持 45 分钟, 然后冷却到 0℃。通过注射器加入 MeI (220 mmol, 13.7 mL) (放热), 并将得到的浆液搅拌 2 小时。将反应混合物倾倒入饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水 (1L) 的 1:1 的混合物中, 形成鲜橙色沉淀产物, 将其过滤用水洗涤并真空干燥。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 7.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 5.3 Hz, 3H)。LC-MS (ESI, 方法 C): 3.34 min, m/z 221.1 (M+1)。

步骤 B. N'-甲基-4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺

在 H₂ (40 psi, Parr 振荡器) 条件下, 将实施例 6 的步骤 A 的标题化合物 (150 mmol, 33 g) 和 Pearlman's 催化剂 (大约 400 mg) 在 MeOH (200 mL) 中摇动 4 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤并将滤液真空浓缩。利用硅胶快速色谱法, 用 20-25% EtOAc/己烷洗脱, 得到淡橙色的固体产物。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.17 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.9 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 3.78 (1H, bs), 3.38 (2H, bs), 2.94 (3H, s)。LC-MS (ESI, 方法 C): 2.71, m/z 191.1 (M + 1)。

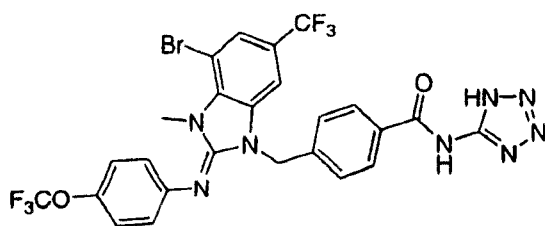
步骤 C. N-(4-叔丁基苯基)-1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-胺

在 0℃, 向 4-叔丁基苯胺 (1.3 mmol, 189 mg) 和 DIEA (2.53 mmol, 441 μL) 的 DCM (3 mL) 搅拌溶液中逐滴加入硫光气 (1.3 mmol, 91 μL)。10 分钟后, 加入实施例 6 的步骤 B 的标题化合物 (10.5 mmol, 1.86 g), 并使反应混合物至 40℃, 保持 2 小时。加入 Hg(O₂CCF₃)₂ (2.5 mmol, 1 克) 和 DIEA (1.3 mmol, 220 μL), 并在 40℃ 加热反应 16 小时。将反应液倾倒入 DCM 和含有 Na₂S 的盐水中, 并将得到的浆液通过硅藻土过滤。收集有机相, 用 MgSO₄ 干燥, 真空浓缩。利用硅胶快速色谱, 用 25% EtOAc/己烷洗脱, 得到黄色固体产物。LC-MS (ESI, 方法 B): 1.81 min, m/z 348.3 (M+1)。

步骤 D. 4-[(2-[[4-(叔丁基)苯基]亚氨基]-3-甲基-6-三氟甲基-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

在 DMF (1.5 mL) 中, 向实施例 6 的步骤 C 的标题化合物 (0.2 mmol, 70 mg) 中加入 NaH (0.4 mmol, 16 mg 的 60% 悬浮液, 在矿物油中)。20 分钟后, 加入甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯 (0.22 mmol, 51 mg)。将反应混合物在室温静置 30 分钟, 然后真空浓缩。将残余物在二噁烷 (2 mL) 中吸收, 加入 LiOH (2 mmol, 48 mg) 的 H₂O (1 mL) 溶液。在 40℃ 搅拌反应混合物 1 小时, 用 H₂O 稀释, 并用 2N HCl 中和。将粗产品用 EtOAc 提取, 用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩, 得到褐色固体。将固体在 1H-四唑-5-胺一水合物 (1 mmol, 103 mg)、EDC (0.8 mmol, 155 mg)、HOBt (0.6 mmol, 92 mg) 和 DIEA (1 mmol, 175 μL) 的 DMF (1.5 mL) 溶液中吸收, 并在 40℃ 加热 3 小时。利用反相色谱法 (20-60% MeCN/H₂O, 两者都含有 0.1% TFA), 冷冻干燥, 得到白色固体产物。¹H NMR (500 MHz, CD₃OD), δ (ppm): 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)。LC-MS (ESI, 方法 B): 2.04 min, m/z 549.4 (M+1)。

实施例 7



步骤 A. 2-溴-N-甲基-6-硝基-4-(三氟甲基)苯胺

向 4-氨基-3-溴-5-硝基三氟甲苯 (5.25 克, 18.4 mmol) 的 DMF (40 毫升) 溶液中加入 NaH (883 毫克, 60% 悬浮液, 在矿物油中, 22.1 mmol)。30 分钟后, 加入 MeI (1.38 mL, 22.1 mmol)。使反应混合物在室温下静置 1 小时, 然后倾倒入饱和 NaHCO₃ 和盐水溶液中。将得到的悬浮液用 CH₂Cl₂ 提取两次, 并将合并的提取物用 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩。通过快速色谱法 (5% EtOAc / 己烷, 然后 8% EtOAc / 己烷) 纯化, 得到标题化合物黄色固体: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (br s, 1 H), 7.86 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.47 (br s, 1 H), 3.07 (d, J = 5.5 Hz, 3 H)。

步骤 B. 2-溴-N¹-甲基-4-(三氟甲基)苯-1,2-二胺

向实施例 7 的步骤 A 的标题化合物 (5.78 克, 19.3 mmol) 的 DMF (40 毫升) 和 H₂O (4 mL) 溶液中加入 SnCl₂·2H₂O (14.6 克, 77.3), 并在 40°C 搅拌该混合物 16 小时。然后将反应混合物慢慢地倾倒入饱和 NaHCO₃ 水溶液 (放热) 和 CH₂Cl₂ 中。将得到的浆液用硅藻土过滤, 并将滤饼用 CH₂Cl₂ 洗涤。收集有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩, 得到红油。通过快速色谱法 (10% EtOAc / 己烷) 纯化, 得到产物无色油: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 4.12 (br s, 2 H), 3.44 (br s, 1 H), 2.71 (s, 3 H)。

步骤 C. 7-溴-1-甲基-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-胺

向标题化合物实施例 7 的步骤的标题化合物 (250 毫克, 0.93 mmol) 的 CH₂Cl₂ (3 mL) 溶液中加入 4-三氟甲氧基苯基异硫氰酸酯 (218 μL, 1.34 mmol), 并在 40°C 搅拌混合物。1 小时后, 使反应混合物冷却至室温。加入 DMF (3 mL), 而后加入三氟乙酸汞 (646 毫克, 1.51 mmol), 并在

40℃搅拌该混合物 12 小时。然后将混合物倾倒入 EtOAc/饱和 Na₂S 水溶液中，并将得到的黑色浆液通过硅藻土过滤。收集有机相，用 Na₂SO₄ 干燥，真空浓缩。通过快速色谱法(10% EtOAc/己烷，然后 20% EtOAc/己烷)纯化，形成标题化合物白色固体：¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 7.71(d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.63(s, 1 H), 7.52(s, 1 H), 7.29(d, J = 9.0 Hz, 2 H), 4.08(s, 3 H)。LC-MS(ESI, 方法 B) 2.04 min, m/z 455.9(M + 3)。

步骤 D. 4-[(4-溴-6-三氟甲基-3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)-苯基]亚氨基])-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]苯甲酸甲酯

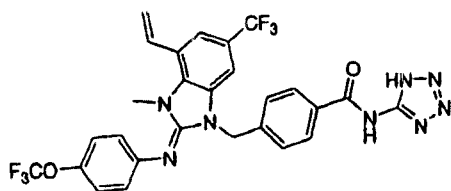
向该标题化合物实施例 7 的步骤的标题化合物(38 毫克, 0.084 mmol)和氢氧化钠(6.0 毫克, 60%悬浮液, 在矿物油中, 0.15 mmol)的混合物中加入 DMF(1 毫升)。十分钟后, 加入甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯(38 mg, 0.168 mmol), 并在室温下搅拌混合物。12 小时以后, 将混合物用 CH₂Cl₂ 稀释, 并倾倒在饱和 NaHCO₃ 水溶液/盐水(1 : 1)中。分离各相, 将有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。粗品反应混合物, 其为大约 5:1 的区域异构体混合物, 可以直接使用:¹H NMR(500 MHz, CDC13) δ 7.97(d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.43(s, 1 H), 7.11(d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.98(d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.85(s, 1 H), 6.78(d, J=8.0Hz, 2H), 4.98(s, 2 H), 3.91(s, 3 H), 3.63(s, 3 H)。LC-MS(ESI, 方法 B)1.97 min, m/z 604.0(M + 1)。

步骤 E. 4-[(4-溴-3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]-亚氨基])-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

向实施例 7 的步骤 D 的标题化合物的二噁烷(1 mL)溶液中加入 LiOH(10 mg, 0.42 mmol)的 0.5 mL H₂O 溶液, 并将反应混合物在 40℃搅拌。1 小时后, 将反应混合物用 EtOAc 稀释, 并用 pH 7 的磷酸盐缓冲液洗涤。用 EtOAc 重提取水相两次, 将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。向羧酸的粗品混合物中加入 EDC(161 mg, 0.84 mmol)、HOBt(128 mg, 0.84 mmol)、DMF(1.5 mL)、DIEA(219 μL, 1.26 mmol)和 1H-四唑-5-胺一水合物(86 mg, 0.84 mmol)。将反应混合物在 40

℃下搅拌 12 小时，然后真空浓缩。通过反向色谱法纯化 (20-80%CH₃CN/H₂O，都含有 0.1% TFA)，冷冻干燥，形成标题化合物白色固体。NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 12.40 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz 2 H), 6.52 (br s, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 3.57 (s, 3 H); LC-MS (ESI, 方法 B) 1.75 min, m/z 655.0 (M + 1)。

实施例 8



步骤 A. 1-甲基-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-(三氟甲基)-7-乙烯基-1H-苯并咪唑-2-胺

向充满氮气的烧瓶中装入 AsPh₃ (44 mg, 0.12 mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (34 mg, 0.037 mmol)。在另外的烧瓶中，将源于实施例 7 的步骤 C 的标题化合物 (165 mg, 0.363 mmol) 和乙烯基三丁基锡烷 (200 μL, 0.68 mmol) 溶于 DMF 中。用氮气鼓泡将该溶液脱气，然后转入含有 AsPh₃ 和 Pd₂(dba)₃ 的烧瓶中，在 60℃ 搅拌该反应混合物 15 小时。然后将混合物冷却到室温，通过硅藻土过滤，用盐水洗涤，浓缩。通过快速色谱法 (10% EtOAc / 己烷，然后 25% EtOAc / 己烷) 纯化，形成标题化合物白色固体：LC-MS (ESI, 方法 B) 1.80 min, m/z 402.3 (M + 1)。

步骤 B. 4-[(3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)-苯基]亚氨基]-6-(三氟甲基)-4-乙烯基-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]苯甲酸甲酯

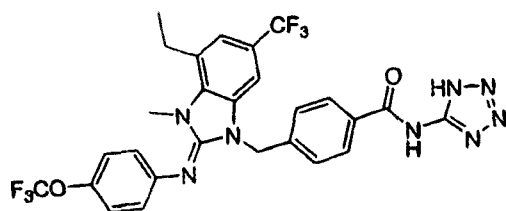
向实施例 8 的步骤 A 的标题化合物 (59 毫克, 0.147 mmol) 和氢氧化钠 (60% 悬浮液, 在矿物油中, 8.9 mg, 0.221 mmol) 的混合物中加入 DMF (1.5 毫升)。十分钟后，加入甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯 (50.5 mg,

0.221 mmol), 并在室温下搅拌混合物。1.5 小时以后, 将混合物用 CH_2Cl_2 稀释, 并倾倒在饱和 NaHCO_3 水溶液/盐水中。分离各相, 将有机相用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。粗品反应混合物, 其为大约 5:1 的区域异构体混合物, 可以直接使用: LC-MS (ESI, 方法 B) 1.95 min, m/z 550.3 ($M + 1$)。

步骤 C. 4-[(3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]亚氨基]-6-(三氟甲基)-4-乙烯基-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

向源于实施例 8 的步骤 B 的标题化合物的二噁烷 (1 mL) 溶液中加入 LiOH (21 mg, 0.88 mmol) 的 0.5 mL H_2O 溶液, 并在 40°C 搅拌该反应混合物。1 小时后, 将反应混合物用 EtOAc 稀释, 并用 pH 7 的磷酸盐缓冲液洗涤。用 EtOAc 重提取水相两次, 将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。向羧酸的粗品混合物中加入 EDC (253 mg, 1.32 mmol)、 HOBT (202 mg, 1.32 mmol)、 DMF (1 mL)、 DIEA (520 μL , 2.94 mmol) 和 1H-四唑-5-胺一水合物 (151 mg, 1.47 mmol)。将反应混合物在 40°C 下搅拌 12 小时, 然后高真空浓缩。通过反相色谱法纯化 (20-80% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 两者都含有 0.1% TFA), 而后冷冻干燥, 形成白色固体产物。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO, 500 MHz) δ 12.40 (s, 1 H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 7.65-7.00 (m, 7 H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 5.90-5.22 (m, 6 H), N-Me 被 H_2O 峰遮盖; LC-MS (ESI, 方法 B) 1.79 min, m/z 603.3 ($M + 1$)。

实施例 9



步骤 A. 7-乙基-1-甲基-5-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-胺

利用氮气鼓泡将实施例8的步骤A的标题化合物(50 mg, 0.12 mmol)的 MeOH(5mL)溶液脱气, 然后装入 10% Pd/C(60 mg)。将该悬浮液在氢气氛围下(气囊)放置, 并快速搅拌 24 小时。通过硅藻土过滤后, 真空浓缩, 将粗产品直接使用: LC-MS(ESI, 方法 B)1.77 min, m/z 404.0(M + 1)。

步骤 B. 4-[(4-乙基-3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)-苯基]亚氨基]-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]苯甲酸甲酯

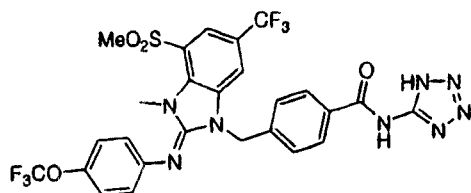
向含有实施例9的步骤A的标题化合物(36毫克, 0.089 mmol)的烧瓶中装入氢氧化钠(60%悬浮液, 在矿物油中, 5.4 mg, 0.134 mmol), 并将该混合物溶于 DMF(1.5mL)中。十分钟后, 加入甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯(31.5 mg, 0.134 mmol), 并在室温下搅拌混合物。1.5小时以后, 将混合物用 CH₂Cl₂ 稀释, 并倾倒入饱和 NaHCO₃ 水溶液/盐水中。分离各相, 将有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。粗品反应混合物, 含有两种 N-苄化了的区域异构体, 可以直接使用: LC-MS(ESI, 方法 B)2.01 min, m/z 552.3(M + 1)。

步骤 C. 4-[(4-乙基-3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]-亚氨基]-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

向源于实施例9的步骤B的粗产品的二噁烷(1mL)溶液中加入 LiOH(12.8 mg, 0.53 mmol)的 0.5 mL H₂O 溶液, 并在 40℃ 搅拌该反应混合物。1小时后, 将反应混合物用 EtOAc 稀释, 并用 pH 7 的磷酸盐缓冲液洗涤。用 EtOAc 重提取水相两次, 将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。向羧酸的粗品混合物中加入 EDC(154 mg, 0.80mmol)、HOBt(122 mg, 0.80mmol)、DMF(1.5mL)、DIEA(236μL, 1.34 mmol)和 1H-四唑-5-胺一水合物(92 mg, 0.89 mmol)。将反应混合物在 40℃ 下搅拌 6 小时, 然后高真空浓缩。通过反向色谱法纯化(20-65%CH₃CN/H₂O, 两者都含有 0.1 % TFA), 而后冷冻干燥, 形成白色固体产物。¹H NMR(500 MHz, d₆-DMSO) δ 12.43(s, 1 H), 8.03(d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.50-7.20(m, 7 H), 7.34(d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.51(br s, 2 H), 1.33(t, J = 7.0 Hz, 3 H), C4-CH₂, N-Me 被

H₂O 峰遮盖; LC-MS (ESI, 方法 A) 3.00 min, m/z 605.3 (M + 1)。

实施例 10



步骤 A. 1-甲基-7-(乙磺酰基)-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-胺

向源于实施例 7 的步骤 C 的标题化合物 (45 mg, 0.10 mmol) 和 CuI (47 mg, 0.25 mmol) 的 DMSO (1 mL) 悬浮液中加入甲烷亚磺酸钠 (24 mg, 0.20 mmol), 并将反应混合物在 110°C 搅拌 15 小时。使混合物冷却到室温, 然后通过棉花塞过滤, 用 EtOAc 稀释。将滤液用水和盐水洗涤, 然后真空浓缩。通过快速色谱法 (20% EtOAc / 己烷, 然后 100% EtOAc) 纯化, 形成标题化合物白色固体: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.99 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 4.20 (s, 3 H), 3.43 (s, 3 H)。LC-MS (ESI, 方法 B) 2.42 min, m/z 454.2 (M + 1)。

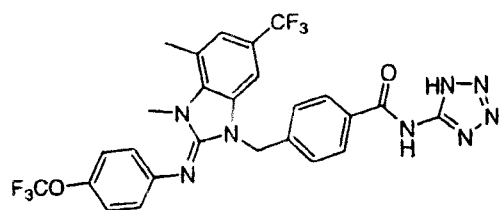
步骤 B. 4-[(3-甲基-4-甲基磺酰基-2-[[4-(三氟甲氧基)-苯基]亚氨基]-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]苯甲酸甲酯

向含有实施例 10 的步骤 A 的标题化合物 (30 毫克, 0.066 mmol) 的烧瓶中装入氢氧化钠 (60% 悬浮液, 在矿物油中, 4.0 mg, 0.10 mmol), 并将该混合物溶于 DMF (1.5 mL) 中。十分钟后, 加入甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯 (18 mg, 0.077 mmol), 并在室温下搅拌混合物。15 小时以后, 将混合物用 CH₂Cl₂ 稀释, 并倾倒在饱和 NaHCO₃ 水溶液/盐水中。分离各相, 将有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。粗品反应混合物, 含有两种 N-苄基区域异构体, 可以直接使用: LC-MS (ESI, 方法 B) 2.25 min, m/z 602.3 (M + 1)。

步骤 C. 4-[(3-甲基-4-甲基磺酰基-2-[[4-(三氟甲氧基)-苯基]亚氨基]-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

向源于实施例 10 的步骤 B 的粗产品的二噁烷(1mL)溶液中加入 LiOH(9.5 mg, 0.04 mmol)的 0.5 mL H₂O 溶液,并在 40℃ 搅拌该反应混合物。1 小时后,将反应混合物用 EtOAc 稀释,并用 pH 7 的磷酸盐缓冲液洗涤。用 EtOAc 重提取水相两次,将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。向羧酸的粗品混合物中加入 EDC(113 mg, 0.59 mmol)、HOBT(91 mg, 0.59 mmol)、DMF(1mL)、DIEA(230 μL, 1.32 mmol)和 1H-四唑-5-胺一水合物(68 mg, 0.66 mmol)。将反应混合物在 40℃ 下搅拌 12 小时,然后高真空浓缩。通过反相色谱法纯化(20-80%CH₃CN/H₂O,两者都含有 0.1% TFA),而后冷冻干燥,形成白色固体产物。¹H NMR(500 MHz, d₆-DMSO) δ 12.40(s, 1 H), 8.00(d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.84(s, 1 H), 7.79(s, 1 H), 7.22(d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.20(br s, 1 H), 7.12(d, J = 8.0 Hz, 2 H), 6.87(d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.24(s, 2 H), 3.66(s, 3 H), 3.56(s, 3 H); LCMS(ESI,) 1.97 min, m/z 655.2(M + 1)。

实施例 11



步骤 A. 1,7-二甲基-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-5-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑-2-胺

向充满氮气的烧瓶中装入 AsPh₃(32 mg, 0.088 mmol)和 Pd₂(dba)₃(20 mg, 0.022 mmol)。在单独的烧瓶中,将源于实施例 7 的步骤 C 的标题化合物(100 mg, 0.22 mmol)和四甲基锡(40 μl, 0.29 mmol)溶于 DMF(1.5 ml)中。然后将此溶液转入含有 AsPh₃和 Pd₂(dba)₃的烧瓶中,在 75℃ 搅拌该反应混合物 15 小时。然后将混合物冷却到室

温，通过硅藻土过滤，用盐水洗涤，浓缩。通过快速色谱法(10% EtOAc / 己烷，然后 25% EtOAc / 己烷)纯化，形成标题化合物无色油：LC-MS (ESI, 方法 B) 2.06 min, m/z 390.2 (M + 1)。

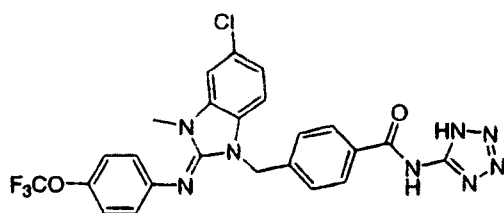
步骤 B. 4-[(3,4-二甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)-苯基]亚氨基]-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]苯甲酸甲酯

向含有实施例 11 的步骤 A 的标题化合物(20 毫克, 0.051 mmol) 的烧瓶中装入氢氧化钠(60%悬浮液, 在矿物油中, 3.0 mg, 0.077 mmol), 并将该混合物溶于 DMF(1mL)中。十分钟后, 加入甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯(18 mg, 0.077 mmol), 并在室温下搅拌混合物。15 小时以后, 将混合物用 CH₂Cl₂ 稀释, 并倾倒在饱和 NaHCO₃ 水溶液/盐水中。分离各相, 将有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。粗品反应混合物, 含有两种 N-苄基区域异构体, 可以直接使用: LC-MS (ESI, 方法 B) 2.24 min, m/z 538.1 (M + 1); 2.60 min, m/z 538.1 (M + 1)。

步骤 C. 4-[(3,4-二甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)-苯基]亚氨基]-6-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

向源于实施例 11 的步骤 B 的粗产品的二噁烷(1mL)溶液中加入 LiOH(10 mg, 0.04 mmol)的 0.5 mL H₂O 溶液, 并在 40℃ 搅拌该反应混合物。1 小时后, 将反应混合物用 EtOAc 稀释, 并用 pH 7 的磷酸盐缓冲液洗涤。用 EtOAc 重提取水相两次, 将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。向羧酸的粗品混合物中加入 EDC(113 mg, 0.59mmol)、HOBt(91 mg, 0.59mmol)、DMF(1mL)、DIEA(230 μL, 1.29 mmol)和 1H-四唑-5-胺一水合物(68 mg, 0.66 mmol)。将反应混合物在 40℃ 下搅拌 12 小时, 然后高真空浓缩。通过反相色谱法纯化(20-75%CH₃CN/H₂O, 两者都含有 0.1% TFA), 而后冷冻干燥, 形成白色固体产物。¹H NMR(500 MHz, d₆-DMSO) δ 12.40(s, 1 H), 8.01(d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.60-6.50(m, 7 H), 7.33(d, J = 8.0 Hz, 2 H), 5.47(s, 2 H), 3.64(s, 3 H), 3.62(s, 3 H); LC-MS (ESI, 方法 B) 2.00 min, m/z 591.3 (M + 1)。

实施例 12



步骤 A. 4-[[[(4-氯-2-硝基苯基)氨基]甲基]甲基]苯甲酸甲酯

向在 DMF (10 毫升) 中的 4-氯-2-硝基苯胺 (10 mmol, 1.73 克) 中加入 NaH (11 mmol, 440 毫克的 60% 悬浮液, 在矿物油中)。30 分钟后, 将反应容器放置在水浴中, 加入甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯 (11 mmol, 2.52 g) (放热)。将反应混合物在室温静置 16 小时, 然后倾倒入饱和 NaHCO₃ 溶液中, 得到橙色沉淀, 将其过滤, 用水洗涤并真空干燥。利用硅胶快速色谱法纯化, 用 15% EtOAc/己烷洗脱, 形成橙色的固体产物。LC-MS (ESI, 方法 C) 3.79 min, m/z 321.1 (M + 1)。

步骤 B. 4-[[[(2-氨基-4-氯苯基)氨基]甲基]甲基]苯甲酸甲基酯

将实施例 12 的步骤 A 中的标题化合物 (3.6 mmol, 1.2 g) 和 SnCl₄·2H₂O (18 mmol, 4 g) 在 DMF (10 mL) 中、在 40℃ 下加热 3 小时。将反应混合物倾倒入 EtOAc 和浓 NaHCO₃ 中, 搅拌。将得到的混合物用硅藻土过滤, 并将滤饼用 EtOAc 洗涤。收集有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并在真空中浓缩。利用硅胶快速色谱, 用 20% 和 30% EtOAc/己烷洗脱, 得到淡白色固体产物。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 6.70 (s, 1 H), 6.32 (s, 1 H), 5.68 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.07 (s, 2 H), 4.41 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H)。LC-MS (ESI, 方法 C) 3.33 min, 291.2 (M + 1)。

步骤 C. 4-[(5-氯-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]苯甲酸甲酯

将实施例 12 的方法 12 的步骤 B 中的标题化合物 (0.5 mmol, 145 mg) 和 4-三氟甲氧基苯基异硫氰酸酯 (0.5 mmol, 81 μL) 在 DCM (1 mL) 中加热 1 小时, 然后在室温下静置 16 小时。加入 MeI (1.0 mmol, 62 μL)、

DIEA (1.0 mmol, 174 μ L) 和 DMF (0.5 mL), 并将溶液在 40 $^{\circ}$ C 加热 2 小时。将反应混合物在 EtOAc/盐水之间分配, 用 Na_2SO_4 干燥有机相, 并真空浓缩。利用硅胶快速色谱, 用 18% EtOAc/己烷洗脱, 得到米色固体产物。LC-MS (ESI, 方法 C): 3.85 min, m/z 476.1 ($M + 1$)。

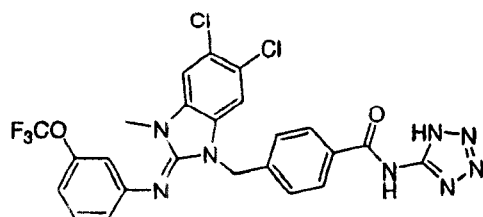
步骤 D. 4-[5-氟-3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)-苯基]亚氨基]-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]苯甲酸甲酯

将实施例 12 的步骤 C 的标题化合物 (0.08 mmol, 36 毫克) 和 NaH (0.1 mmol, 4 毫克的 60% 悬浮液, 在矿物油中) 接纳在 DMF (0.5 mL) 中。10 分钟后, 加入 MeI (0.15 mmol, 9 μ L), 并将反应在室温下静置。1 小时后, 将反应物分配入 $\text{NaHCO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中。用 Na_2SO_4 干燥有机相, 并真空浓缩, 得到 N-甲基区域异构体的混合物, 其可以直接采用。LC-MS (ESI, 方法 C): 2.95 min, m/z 490.0 ($M + 1$)。

步骤 E. 4-[5-氟-3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]-亚氨基]-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

将源于实施例 12 的步骤 D 的残余物在二噁烷 (1 mL) 中吸收, 并加入 LiOH (1 mmol, 24 mg) 的 H_2O (0.5 mL) 溶液。将反应在 40 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时, 然后在缓冲至 pH 7 的 EtOAc 和盐水之间分配。用 Na_2SO_4 干燥有机相, 并真空浓缩。向该残余物中加入 1H-四唑-5-胺一水合物 (0.2 mmol, 21 mg)、EDC (0.2 mmol, 38 mg)、HOBt (0.2 mmol, 31 mg) 和 DIEA (0.3 mmol, 52 μ L) 的 DMF (1 mL) 溶液。将反应混合物在 40 $^{\circ}$ C 下加热 2 小时。利用反相色谱法 (20-60% MeCN/水, 两者都含有 0.1% TFA) 并冷冻干燥, 得到白色固体产物。 ^1H NMR (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 12.42 (s, 1 H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.87 (br m, 1 H), 7.45 (br m, 1 H), 7.39 (br m, 1 H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.31 (br d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.24 (br m, 2 H), 5.45 (s, 2 H), N-Me 被 H_2O 峰遮盖。LCMS (ESI, 方法 C): 2.50 min, m/z 543.1 ($M + 1$)。

实施例 13



步骤 A. 4-[[[(2-氨基-4,5-二氯苯基)氨基]甲基]苯甲酸甲基酯

在室温，将 4,5-二氯-2-硝基苯胺 (10 mmol, 2.07 克)、4-溴甲基苯甲酸酯 (10 mmol, 2.29 克) 和 K_2CO_3 (12 mmol, 1.66 克) 在 DMF (10 毫升) 中搅拌 16 小时。将反应混合物在 CH_2Cl_2 /盐水之间分配，用 Na_2SO_4 干燥有机相，并真空浓缩。通过硅胶快速色谱法，用 15% EtOAc/己烷洗脱，获得单苄化的鲜橙色固体产物。将一部分该硝基化合物 (7.4 mmol, 2.6 g) 和 $SnCl_4 \cdot 2H_2O$ (22 mmol, 5.0 g) 在 40 mL DMF 中、在 40℃ 下加热 16 小时。将反应混合物倾倒入 EtOAc 和饱和 $NaHCO_3$ 中，搅拌，得到沉淀，将其通过硅藻土过滤除去。收集有机相，用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩至棕色油。利用硅胶快速色谱法，用 20%、30% 和 35% 的 EtOAc/己烷的梯级梯度洗脱，形成浅黄色固体产物。LC-MS (ESI, 方法 C) 3.54 min, m/z 325.2 (M + 1)。

步骤 B. 4-[(5,6-二氯-2-[[3-(三氟甲氧基)苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯

通过注射器向 3-三氟甲氧基苯基苯胺 (0.2 mmol, 35 毫克, 27 μ l) 和 DIEA (0.5 mmol, 87 μ l) 的 0.5 毫升 CH_2Cl_2 溶液中加入硫光气 (0.2 mmol, 15 μ l)。使该溶液在室温静置 1 小时，并加入实施例 13 的步骤 A 的标题化合物 (0.2 mmol, 65 mg)。将反应混合物在 40℃ 下加热 1 小时，然后加入 $Hg(O_2CCF_3)_2$ 。将反应在 40℃ 下加热 2 小时，并在室温静置 16 小时。将浆液倾倒入 EtOAc 和含有 Na_2S 的饱和 $NaHCO_3$ 中，然后通过硅藻土过滤。用 Na_2SO_4 干燥有机相，真空浓缩。利用硅胶快速色谱，用 20% 和 35% EtOAc/己烷洗脱，得到米色固体产物。LC-MS (ESI, 方法 B) 1.14 min, m/z 524.1 (M + 1)。

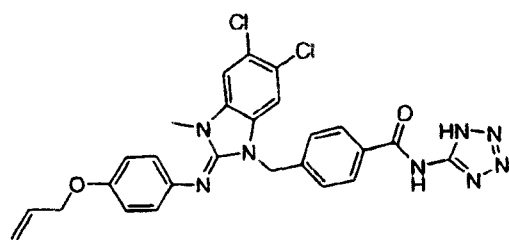
步骤 C. 4-[(5,6-二氯-3-甲基-2-[[3-(三氟甲氧基)苯基]亚氨基]-2,3-二氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯

将实施例 13 的步骤 B 的标题化合物 (0.1 mmol, 51 毫克) 和 NaH (0.2 mmol, 8 毫克的 60% 悬浮液, 在矿物油中) 接纳在 0.7 ml 的 DMF 中。10 分钟后, 将 MeI (0.2 mmol, 13 μ l) 加入到该反应中。15 小时后, 反应没有完成, 所以将额外的 0.2 mmol 的 NaH 和 MeI 加入到反应中。2 小时后, 将反应物在 NaHCO₃/DCM 之间分配。用 Na₂SO₄ 干燥有机相, 并真空还原。通过制备 TLC 在硅胶上分离产物, 用 20% EtOAc/己烷洗脱 (LC-MS), 并可直接采用。LC-MS (ESI, 方法 B) 2.38 min, m/z 510.2 (M + 1)。

步骤 D. 4-[(5,6-二氯-3-甲基-2-[[3-(三氟甲氧基)苯基]-亚氨基]-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

向实施例 13 的步骤 C 的标题的化合物的二噁烷 (4 mL) 溶液中加入 LiOH (2 mmol, 48 mg) 的 H₂O (2 mL) 溶液。将反应在室温搅拌 16 小时, 然后分配到缓冲至 pH 7 的 EtOAc/盐水中。用 Na₂SO₄ 干燥有机相, 真空浓缩。向该残余物中加入 1H-四唑-5-胺一水合物 (0.2 mmol, 21 mg)、EDC (0.2 mmol, 38 mg)、HOBt (0.2 mmol, 31 mg) 和 DIEA (0.3 mmol, 52 μ L) 的 DMF (1 mL) 溶液。将得到的反应混合物在 40 °C 加热 2 小时, 利用反相色谱法 (20-60% MeCN/H₂O, 两者都含有 0.1 TFA) 分离产物。冷冻干燥得到白色固体产物。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 12.42 (s, 1 H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.85 (br s, 1 H), 7.70 (br s, 1 H), 7.35-7.42 (重叠 m, 3 H), 6.97-7.09 (重叠 m, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 3.33 (s, 3 H)。LC-MS (ESI, 方法 B) 1.93 min, m/z 577.0 (M + 1)。

实施例 14



步骤 A. 4-(烯丙氧基)苯胺

向 4-硝基苯酚 (20 mmol, 2.78 g) 的 DMF (12 mL) 溶液中加入

K_2CO_3 (24 mmol, 3.31 g) 和烯丙基溴 (20 mmol, 1.73 mL)。将浆液在室温搅拌 16 小时, 然后在 CH_2Cl_2 和饱和 $NaHCO_3$ 之间分配。用 Na_2SO_4 干燥有机相并真空浓缩, 得到棕色油。将油接纳在 10% 水/DMF (33 mL) 中。加入 $SnCl_4 \cdot 2H_2O$ (77 mmol, 17.3 g), 并在 40℃ 搅拌反应 16 小时。将混合物倾倒入饱和 $NaHCO_3$ 和 CH_2Cl_2 中, 并略略搅拌, 然后通过硅藻土过滤。收集有机相, 用 $MgSO_4$ 干燥, 真空浓缩。利用硅胶快速色谱, 用 20% EtOAc/己烷洗脱, 得到产物棕色油。LC-MS (ESI, 方法 B): 1.09 min, m/z 150.1 ($M + 1$)。

步骤 B. N-[4-(烯丙氧基)苯基]-5,6-二氯-1H-苯并咪唑-2-胺

在 0℃, 向实施例 14 的步骤 A 的标题化合物 (2.5 mmol, 373 mg) 和 DIEA (2.75 mmol, 478 μ L) 的 CH_2Cl_2 (4 mL) 溶液中搅拌加入硫光气 (2.5 mmol, 191 μ L)。使该溶液达到室温, 保持 1 小时, 并将 4,5-二氯-1,2-苯二胺 (2.5 mmol, 443 mg) 加入到反应中。将反应混合物加热至 40℃, 保持 16 小时。加入 MeI (5 mmol, 312 μ L), 并在 40℃ 加热反应 16 小时。将水溶液用 CH_2Cl_2 和盐水处理, 而后利用硅胶快速色谱法, 用 3% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到褐色固体产物。LC-MS (ESI, 方法 B): 1.79 min, m/z 334.1 ($M + 1$)。

步骤 C. 4-[(2-[[4-(烯丙氧基)苯基]氨基]-5,6-二氯-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]苯甲酸甲酯

向在 DMF (5 mL) 中的实施例 14 的步骤 B 的标题化合物 (2.2 mmol, 720 mg) 中加入 NaH (2.6 mmol, 105 mg 的 60% 悬浮液, 在矿物油中)。5 分钟后, 加入甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯 (2.2 mmol, 502 mg), 并将反应混合物在室温下放置 16 小时。将水溶液用 CH_2Cl_2 /盐水处理, 而后利用硅胶快速色谱法, 用 3% MeOH/ CH_2Cl_2 洗脱, 得到棕色油产物。LC-MS (ESI, 方法 B): 2.07 min, m/z 482.2 ($M + 1$)。

步骤 D. 4-[(2-[[4(烯丙氧基-苯基)亚氨基]-5,6-二氯-3-甲基-2,3-二氯-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]苯甲酸甲酯

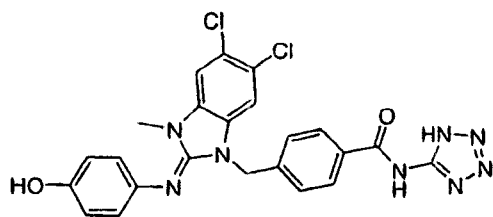
向实施例 14 的步骤 C 的标题化合物 (0.1 mmol, 46 mg) 的 DMF (1 mL) 溶液中加入 NaH (0.12 mmol, 5 mg 的 60% 悬浮液, 在矿物油中)。5 分

钟后，加入 MeI (0.2 mmol, 12 μ L)。1.5 小时后，将反应混合物在 CH_2Cl_2 和饱和 NaHCO_3 之间分配。将有机相用 MgSO_4 干燥，真空浓缩，得到产物和 N-甲基区域异构体。LC-MS (ESI, 方法 B): 2.06 min, m/z 496.2 ($M + 1$)。

步骤 E. 4-[(2-[[4-(烯丙氧基)-苯基]亚氨基]-5,6-二氯-3-甲基-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

向溶于 0.8 mL 二噁烷的实施例 14 的步骤 D 的产物 (0.6 mmol, 30 mg) 中加入 LiOH (0.4 mmol, 10 mg) 的 0.4 毫升 H_2O 溶液。将反应在 40 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 1 小时，然后在 EtOAc/pH 值 7 的磷酸盐缓冲液之间分配。将有机相用 MgSO_4 干燥，减压浓缩，得到琥珀色泡沫状产物。将泡沫体接纳在 1H-四唑-5-胺一水合物 (0.18 mmol, 19mg)、HOBt (0.12 mmol, 18 mg)、EDC (0.12 mmol, 23 mg)、和 DIEA (0.18 mmol, 31 μ L) 的 DMF (1 mL) 溶液中。加热反应混合物至 40 $^\circ\text{C}$ ，保持 1 小时，然后减压浓缩。将残余物在 2:1 的二噁烷/水中吸收，用 TFA 酸化，并利用反相色谱法纯化 (20-60%MeCN/水，两者都含有 0.1% TFA)。冷冻干燥得到标题化合物白色固体。 ^1H NMR (d_6 -DMSO + NEt_3 , 500 MHz) δ 7.90 (br d, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.28-7.26 (重叠 s, d, 3 H), 6.79 (m, 2 H), 6.76 (m, 2 H), 6.03 (m, 1 H), 5.39 (dd, $J = 15.6$ Hz, 1.8 Hz, 1 H), 5.25 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 2 H), 3.12 (s, 3 H)。LC-MS (ESI, 方法 A): 2.99 min, $m/z = 549.2$ ($M + 1$)。

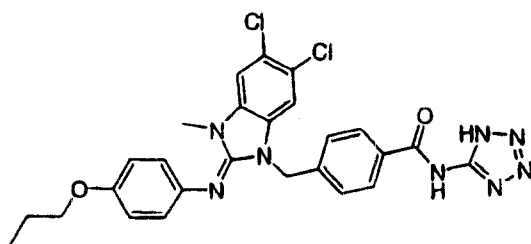
实施例 15



4-[(5,6-二氯-2-[[4-(羟基)苯基]-亚氨基]-3-甲基-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

在 N_2 条件下, 将 Pd_2dba_3 (0.025 mmol, 23mg) 和 1,4-二(二苯基磷酰基)丁烷 (0.05 mmol, 21mg) 在 0.5 毫升 THF 中混合。15 分钟后, 通过注射器将 Pd 溶液转移至另外的烧瓶中, 该烧瓶含有实施例 14 的步骤 E 的标题化合物 (0.015 mmol, 8 mg) 和 1,3-二甲基巴比妥酸 (0.02 mmol, 3 mg) / CH_2Cl_2 (0.7 mL)。将反应在室温下静置 1 小时。利用反相色谱法 (10-80% MeCN/水, 两者都含有 0.1% TFA), 并冷冻干燥形成白色固体产物。 1H NMR (d_6 -DMSO + NEt_3 , 500 MHz) δ 7.90 (宽峰 d, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.29 (宽峰 d, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 6.65 (m, 2 H), 6.61 (m, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 3.10 (s, 3 H)。LC-MS (ESI, 方法 A): 2.71 min, m/z 509.1 (M + 1)。

实施例 16



步骤 A. 4-[(5,6-二氯-2-[[4-(羟基)-苯基]亚氨基]-3-甲基-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯

混合 N_2 条件下, 将 Pd_2dba_3 (0.025 mmol, 23mg) 和 1,4-二(二苯基磷酰基)丁烷 (0.05 mmol, 21mg) 在 0.5 毫升 THF 中混合。15 分钟后, 通过注射器将 Pd 溶液转移至另外的烧瓶中, 该烧瓶含有实施例 14 的步骤 D 的标题化合物 (0.1 mmol, 55 mg) 和 1,3-二甲基巴比妥酸 (0.12 mmol, 19 mg) / DCM (1 mL)。将反应混合物在室温下静置 1 小时。将产物通过硅胶色谱分离, 用 3% MeOH / CH_2Cl_2 洗脱。LC-MS (ESI, 方法 B): 1.86 min, m/z 456.1 (M + 1)。

步骤 B. 4-[(5,6-二氯-3-甲基-2-[[4-(丙氧基)-苯基]亚氨基]-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯

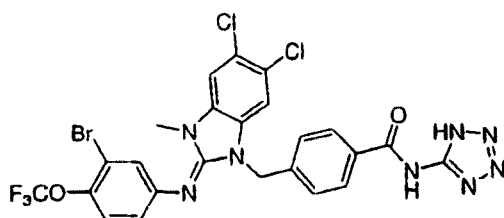
向在 CH_2Cl_2 (0.7 mL) 中的实施例 16 的步骤 A 的标题化合物 (0.04 mmol, 20mg) 中加入 1-丙醇 (0.1 mmol, 7 μ L)、DIAD (0.08 mmol,

16 μ l) 和 Ph₃P (0.08 mmol, 11mg)。1 小时后, 反应没有完成, 所以加入额外的 1-丙醇 (0.1 mmol)、DIAD (0.8 mmol) 和 Ph₃P (0.08 mmol)。4 小时后, 将产物通过硅胶快速色谱分离, 用 10% 和 25% EtOAc / 己烷洗脱, 得到无色油。LC-MS (ESI, 方法 A): 3.40 min, m/z 498.2 (M + 1)。

步骤 C. 4-[(5,6-二氯-3-甲基-2-[[4-(丙氧基)-苯基]-亚氨基]-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

向溶于 0.8 mL 二噁烷的实施例 16 的步骤 B 的标题化合物 (0.04 mmol, 19 mg) 中加入 LiOH (0.4 mmol, 10 mg) 的 0.4 毫升 H₂O 溶液。将反应在 40℃ 下搅拌 2 小时。将产物在 EtOAc / pH 值 7 的磷酸盐缓冲液之间分配。将有机相用 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩, 形成白色泡沫体。向该泡沫体中加入 1H-四唑-5-胺一水合物 (0.12 mmol, 12 mg)、HOBt (0.08 mmol, 12 mg)、EDC (0.08 mmol, 15 mg)、和 DIEA (0.12 mmol, 21 μ L) 的 DMF (1ml) 溶液。加热反应混合物至 40℃, 保持 2 小时, 然后减压浓缩。通过反相色谱法纯化 (20-60% MeCN / 水, 两者都含有 0.1% TFA), 并冷冻干燥, 得到白色固体标题化合物。¹H NMR (d₆-DMSO + NEt₃, 500 MHz) δ 7.90 (宽峰 d, J = 6.8 Hz, 2 H), δ 7.34 (s, 1 H), δ 7.29-7.26 (重叠 s, d, 3 H), δ 7.78-7.74 (重叠 m, 4 H), δ 5.08 (s, 2 H), δ 3.86 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), δ 3.11 (s, 3 H), δ 1.71 (m, J = 7.3 Hz, 2 H), δ 0.97 (t, 被 NEt₃ 遮盖)。LC-MS (ESI, 方法 A): 2.97 min, m/z 551.2 (M + 1)。

实施例 17



步骤 A. 4-[(2-[[3-溴-4-(三氟甲氧基)-苯基]氨基]-5,6-二氯-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯

向在冷水浴中的含有 3-溴-4-三氟甲氧基苯胺 (2 mmol, 512 mg)

和 DIEA (4.5 mmol, 780 μ L) / CH_2Cl_2 (10 mL) 的烧瓶中加入硫光气 (2 mmol, 153 μ L) (放热)。30 分钟后, 加入 4,5-二氯-1,2-苯二胺 (2.2 mmol, 389 mg)。1 小时后, 加入 MeI (4 mmol, 2.28 mg) 和 DIEA (2.3 mmol, 400 μ L), 并将得到的溶液在室温静置 16 小时。将反应混合物在饱和 NaHCO_3 和 CH_2Cl_2 之间分配, 用盐水洗涤有机相, 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。利用硅胶快速色谱, 用 30% 和 40% EtOAc/己烷洗脱, 形成米色固体苯并咪唑。向在 DMF (2 mL) 中的一部分该固体 (0.4 mmol, 176 mg) 中加入 NaH (0.44 mmol, 18 mg 的 60% 悬浮液, 在矿物油中)。10 分钟后, 加入甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯 (0.4 mmol, 92 mg), 并将反应混合物在室温下放置 5 小时。将反应混合物倾倒入饱和 NaHCO_3 中, 形成沉淀, 将其过滤, 用水洗涤并真空干燥。利用硅胶快速色谱, 用 25% 和 35% EtOAc/己烷洗脱, 得到米色固体产物。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.65 (s, 1 H), 8.41 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 7.89-7.96 (重叠 m, 3 H), 7.74 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 5.67 (s, 2 H), 3.82 (s, 3 H)。LC-MS (ESI, 方法 B): 2.68 min, m/z 590.0 ($M + 1$)。

步骤 B. 4-[(2-[[3-溴-4-(三氟甲氧基)-苯基]亚氨基]-5,6-二氯-3-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯

向实施例 17 的步骤 A 的标题化合物 (0.15 mmol, 88 mg) 的 DMF (1 mL) 溶液中加入 NaH (0.2 mmol, 8 mg 的 60% 悬浮液, 在矿物油中)。5 分钟后, 加入 MeI (0.2 mmol, 13 μ L)。2 小时后, 将反应混合物倾倒入饱和 NaHCO_3 中, 形成沉淀, 将其过滤, 用水洗涤并真空干燥。利用具有 25% EtOAc/己烷流动相的硅胶制备 TLC, 得到白色固体产物。LC-MS (ESI, 方法 C) 4.18 min, m/z 604.0 ($M + 3$)。

步骤 C. 4-[(2-[[3-溴-4-(三氟甲氧基)-苯基]亚氨基]-5,6-二氯-3-甲基-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

向溶于二噁烷 (2 mL) 中的实施例 17 的步骤 B 的标题化合物 (0.06 mmol, 35 mg) 中加入 LiOH (1.0 mmol, 24 mg) 的 H_2O (1 mL) 溶液。将反应在 40 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 2 小时, 并在室温搅拌 16 小时。将产物在缓冲至 pH 7 的 EtOAc 和盐水之间分配。将有机相用 MgSO_4 干燥, 减压浓缩, 得到白

1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). LC-MS (ESI, 方法 C) 3.43 min, m/z 211.2 ($M + 1$).

步骤 C. N¹-甲基-5-丙氧基苯-1,2-二胺

向实施例 18 的步骤 B 的标题化合物 (0.492 mmol, 45 mg) 的甲醇 (20 mL) 溶液中加入氢氧化钡 / 碳 (20%重量, 60 mg)。在氢气气囊的条件下搅拌反应。1.5 小时后, 将反应混合物真空浓缩, 再溶解在乙酸乙酯中, 用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。H¹ NMR (500 MHz, d_6 -DMSO): δ 6.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.23 (bs, 1H), 2.84 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。LC-MS (ESI, 方法 B) 1.37 min, m/z 181.1 ($M + 1$)。

步骤 D. N-[4-碘代苯基]-1-甲基-6-丙氧基-1H-苯并咪唑-2-胺

向实施例 18 的步骤 C 的标题化合物 (2.7 mmol, 487 mg) 的 CH_2Cl_2 (5mL) 溶液中加入 4-碘代苯基异硫氰酸酯 (2.25 mmol, 588 mg)。1.5 小时后, 加入三氟乙酸汞 (2.7 mmol, 1.2 g)。加入二甲基甲酰胺 (5mL)。将反应混合物在 40℃ 加热 1 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和 NaHCO_3 洗涤有机相, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到油。将产物通过硅胶快速色谱分离, 用 15 至 85% EtOAc / 己烷洗脱。LC-MS (ESI, 方法 B): 1.99 min, m/z 408.0 ($M + 1$)。

步骤 E. 4-[(2-([4-碘代苯基]亚氨基)-3-甲基-5-丙氧基-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯

向在 DMF (6mL) 中的实施例 18 的步骤 D 的标题化合物 (0.66 mmol, 271 mg) 中加入 NaH (0.73 mmol, 29 mg 的 60% 悬浮液, 在矿物油中)。10 分钟后, 加入甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯 (0.80 mmol, 183 mg), 并将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。用饱和 NH_4Cl 洗涤有机相, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到油。将产物通过硅胶快速色谱分离, 用 15 至 60% EtOAc / 己烷洗脱。

LC-MS (ESI, 方法 B): 1.95 min, m/z 558.0 ($M + 1$)。

步骤 F. 4-[(3-甲基-5-丙氧基-2-[[4-(3-噻吩基)苯基]亚氨基])-2,3-二氧-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]苯甲酸甲酯

将在 DMF 中的实施例 18 的步骤 E 的标题化合物 (100mg, 0.18mmol)、3-噻吩基硼酸 (25mg, 0.20mmol)、三(邻甲苯基)膦 (11mg, 0.04 mmol)、和碳酸铯 (117mg, 0.36 mmol) 脱气。加入乙酸钨 (2.4 mg, 0.01 mmol), 并将反应在 60℃ 下搅拌过夜。将反应用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。将产物通过硅胶快速色谱分离, 用 15% EtOAc / 己烷洗脱。LC-MS (ESI, 方法 B): 1.99 min, m/z 512.0 (M + 1)

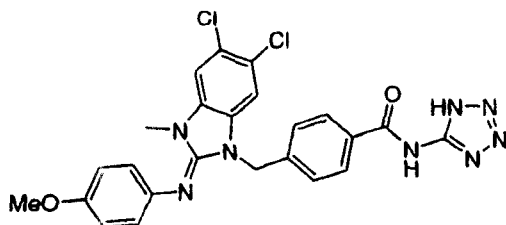
步骤 G. 4-[(3-甲基-5-丙氧基-2-[[4-(3-噻吩基)苯基]亚氨基])-2,3-二氧-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]苯甲酸

向在二噁烷 (6 mL) 中的实施例 18 的步骤 F 的标题化合物 (0.16 mmol, 80 mg) 中加入 LiOH (2.1 mmol, 50 mg) 的 H₂O (4mL) 溶液。在 50 ℃ 搅拌反应 2.5 小时。将产物在 EtOAc 和饱和 NH₄Cl 之间分配。将有机相用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 得到黄色泡沫状的固体产物, 其可以直接采用。LC-MS (ESI, 方法 B): 1.86 min, m/z 498.0 (M + 1)

步骤 H. 4-[(3-甲基-5-丙氧基-2-[[4-(3-噻吩基)苯基]亚氨基])-2,3-二氧-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

向实施例 18 的方法 18 的步骤 G 的标题化合物 (0.18 mmol, 88 mg) 中加入 1H-四唑-5-胺一水合物 (0.72 mmol, 74 mg)、HOBt (0.72 mmol, 110 mg)、EDC (0.72 mmol, 138 mg) 和 DIEA (1.08 mmol, 300μL) 的 DMF (4 mL) 溶液。将反应混合物在 40℃ 下搅拌, 然后减压浓缩。将残余物在 4:1 的二噁烷/H₂O 中吸收, 用 TFA 酸化, 并利用反相色谱法纯化 (20-80% MeCN / H₂O, 两者都含有 0.1% TFA)。冷冻干燥得到标题化合物白色固体。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO): 8.06 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 3.0, 5.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。LC-MS (ESI, 方法 B): 1.79 min, m/z 565.0 (M + 1)。

实施例 19



步骤 A. 5,6-二氯-N-[4-(甲氧基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺

向冷却至 0℃ 的 4-甲氧基苯胺 (6.5 mmol, 800 mg) 和 DIEA (7.2 mmol, 1.24 mL) 的 CH₂Cl₂ (10mL) 溶液中逐滴加入硫光气 (6.5 mmol, 500μL)。使该溶液达到室温, 保持 1 小时, 并将 4,5-二氯-1,2-苯二胺 (6.5 mmol, 1.15 g) 加入到反应中。将反应混合物在 40℃ 加热 16 小时, 并加入 MeI (7.2 mmol, 445μL) 和 DIEA (7.2 mmol, 1.24 mL)。将反应在 40℃ 下加热 8 小时, 并在室温静置 16 小时。将水溶液用 CH₂Cl₂/盐水处理, 而后利用硅胶快速色谱法, 用 4% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到棕色油产物。LC-MS (ESI, 方法 B): 1.62 min, m/z 308.2 (M + 1)。

步骤 B. 4-[(5,6-二氯-2-[[4-(甲氧基)-苯基]氨基]-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯

向在 DMF (5mL) 中的实施例 19 的步骤 A 的标题化合物 (1.3 mmol, 407 mg) 中加入 NaH (1.6 mmol, 62 mg 的 60% 悬浮液, 在矿物油中)。10 分钟后, 加入甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯 (1.3 mmol, 304 mg), 并将反应混合物在室温下静置 2 小时。将水溶液用 CH₂Cl₂/饱和 NaHCO₃ 和盐水处理, 而后利用硅胶快速色谱法, 用 40%、50% 和 60% EtOAc/己烷洗脱, 得到褐色固体产物。LC-MS (ESI, 方法 B): 1.93 min, m/z 456.1 (M + 1)。

步骤 C. 4-[(5,6-二氯-2-[[4-(甲氧基)-苯基]亚氨基]-3-甲基-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯

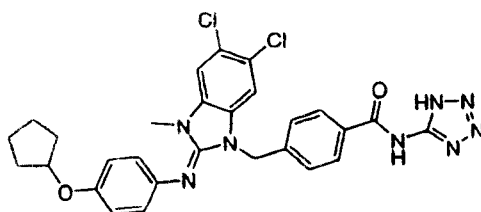
向实施例 19 的步骤 B 的标题化合物 (0.45 mmol, 203 mg) 的

DMF (3mL) 溶液中加入 NaH (0.54mmol, 21mg 的 60% 悬浮液, 在矿物油中)。10 分钟后, 加入 MeI (0.9 mmol, 56 μ L), 并将反应在室温下静置 2 小时。将水溶液用 CH₂Cl₂/饱和 NaHCO₃ 处理, 而后利用硅胶快速色谱法, 用 30% 和 40% EtOAc / 己烷洗脱, 得到白色固体产物。LC-MS (ESI, 方法 B): 1.93 min, m/z 470.2 (M + 1)。

步骤 D. 甲基 4-[(5,6-二氯-2-[[4-(甲氧基)-苯基]亚氨基]-3-甲基-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

向溶于二噁烷 (0.8 mL) 中的实施例 19 的步骤 C 的标题化合物 (0.02 mmol, 8 mg) 中加入 LiOH (0.42 mmol, 10 mg) 的 H₂O (0.4 mL) 溶液。将反应在 40 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时。将产物在 EtOAc 和 pH 值 7 的缓冲液之间分配。将有机相用 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩, 得到泡沫体。向该固体中加入 1H-四唑-5-胺一水合物 (0.1 mmol, 10 mg)、HOBt (0.06 mmol, 9 mg)、EDC (0.06 mmol, 11 mg)、和 DIEA (0.1 mmol, 16 μ L) 的 DMF (0.5 mL) 溶液。加热反应混合物至 40 $^{\circ}$ C, 保持 2 小时, 然后减压浓缩。通过反相色谱法纯化 (10-80% MeCN/水, 两者都含有 0.1% TFA), 并冷冻干燥, 得到白色固体标题化合物。¹H NMR (d₆-DMSO + NEt₃, 500 MHz) δ 7.91 (宽峰 d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.34 (s, 1 H), 7.30-7.27 (重叠 s, d, 3 H), 6.76 (重叠 m, 4 H), 5.08 (s, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H)。LC-MS (ESI, 方法 A): 2.59 min, m/z 523.1 (M + 1)。

实施例 20



步骤 A. 4-[(5,6-二氯-2-[[4-(羟基)-苯基]亚氨基]-3-甲基-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯

向冷却至 -78 $^{\circ}$ C 的、在 CH₂Cl₂ (0.5 mL) 中的实施例 19 步骤 C 的标题化合物 (0.11 mmol, 50 mg) 中逐滴加入 BBr₃ (0.33 mol, 330 μ L, 1 M

溶液, 在 CH_2Cl_2 中)。加入后, 将反应从低温浴上除去 30 分钟, 而后冷却到 -78°C , 用 MeOH 稀释。将混合物减压浓缩, 并将产物通过硅胶谱分离, 用 4% MeOH / CH_2Cl_2 洗脱, 得到白色固体。LC-MS (ESI, 方法 B): 1.80 min, m/z 456.1 (M + 1)。

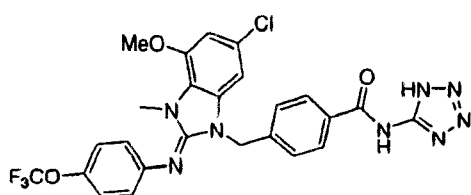
步骤 B. 4-[(5,6-二氯-2-[[4-(环戊基氧基)-苯基]亚氨基]-3-甲基-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]苯甲酸甲酯

向在 CH_2Cl_2 (0.6 mL) 中的实施例 20 的步骤 A 的标题化合物 (0.03 mmol, 14 mg) 中加入环戊醇 (0.08 mmol, 7 μl)、DIAD (0.06 mmol, 12 μl) 和 Ph_3P (0.06 mmol, 16 mg)。将反应混合物在室温静置 16 小时, 然后利用硅胶色谱纯化, 用 10% 和 25% EtOAc / 己烷洗脱, 得到白色固体产物。LC-MS (ESI, 方法 B): 2.12 min, m/z 524.2 (M + 1)。

步骤 C. 甲基 4-[(5,6-二氯-2-[[4-(环戊基氧基)-苯基]亚氨基]-3-甲基-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

向溶于二噁烷 (0.8 mL) 中的实施例 20 的步骤 B 的标题化合物 (0.03 mmol, 15 mg) 中加入 LiOH (0.42 mmol, 10 mg) 的 H_2O (0.4 mL) 溶液。将反应在 40°C 下搅拌 1 小时, 然后在 EtOAc 和 pH 7 的缓冲液之间分配。将有机相用 MgSO_4 干燥, 减压浓缩。向该残余物中加入 1H-四唑-5-胺一水合物 (0.1 mmol, 10 mg)、 HOBT (0.06 mmol, 9 mg)、 EDC (0.06 mmol, 11 mg)、和 DIEA (0.1 mmol, 16 μL) 的 DMF (0.5 mL) 溶液。加热反应混合物至 40°C , 保持 2 小时, 然后减压浓缩。通过反相色谱法纯化 (20-60% MeCN / H_2O , 两者都含有 0.1% TFA), 并冷冻干燥, 得到白色固体标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (d_6 -DMSO + NEt_3 , 500 MHz) δ 7.89 (宽峰 d, $J = 6.9$ Hz, 2 H), δ 7.33 (s, 1 H), 7.27-7.25 (重叠 s, d, 3 H), 6.73 (明显的 s, 4 H), 5.07 (s, 2 H), 4.72 (br m, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 1.86 (br m, 2 H), 1.10 (br m, 2 H), 1.58 (br m, 2 H), δ 1.19 (br m, 2 H)。LC-MS (ESI, 方法 A): 3.13 min, m/z 577.3 (M + 1)。

实施例 21



步骤 A. 2-甲氧基-6-硝基苯胺

向装有 2-氨基-3-硝基苯酚 (32 mmol, 4.9 g) 和 K_2CO_3 (48 mmol, 6.62 g) 的丙酮 (60 mL) 中加入 MeI (32 mmol, 1.98 mL)。将反应混合物在室温下快速搅拌 16 小时。减压除去丙酮, 并将残余物在 CH_2Cl_2 和盐水之间分配。将有机相用 $MgSO_4$ 干燥, 减压浓缩, 形成褐色固体产物。LC-MS (ESI, 方法 C) 2.56 min, m/z 169.1 ($M + 1$)。

步骤 B. 4-氯-2-甲氧基-6-硝基苯胺

在 $60^\circ C$, 向实施例 21 的步骤 A 的标题化合物 (26.6 mmol, 4.5 g) 的 MeCN (30 mL) 溶液中加入 N-氯代琥珀酰亚胺 (29 mmol, 3.9 g)。使溶液回流 2 小时, 并在室温静置 16 小时。将反应混合物在 CH_2Cl_2 和饱和 $NaHCO_3$ 之间分配。用盐水洗涤有机相, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到褐色固体产物。

LC-MS (ESI, 方法 B): 2.14 min, m/z 203.11 ($M + 1$)。

步骤 C. 4-氯-2-甲氧基-N-甲基-6-硝基苯胺

在 $0^\circ C$, 向在 DMF (50 mL) 中的实施例 21 的步骤 B 的标题化合物 (19.9 mmol, 4.03 g) 中分批加入 NaH (31.8 mmol, 1.27 克的 60% 悬浮液, 在矿物油中) (放热, 气体逸出)。10 分钟后, 加入 MeI (23 mmol, 1.5 mL), 并将反应在室温下静置 3 小时。将饱和 $NaHCO_3$ 和盐水加入到反应中, 形成沉淀, 将其过滤, 用水洗涤并在真空中干燥。利用硅胶快速色谱, 用 15% EtOAc/己烷洗脱, 得到鲜红固体产物。LC-MS (ESI, 方法 B): 2.31 min, m/z 217.2 ($M + 1$)。

步骤 D. 5-氯-3-甲氧基-N²-甲苯-1,2-二胺

向在 10% H_2O / DMF (15 mL) 中的实施例 21 的步骤 C 的标题化合物 (2.3 mmol, 500 mg) 中加入 $SnCl_4 \cdot 2H_2O$ (9.3 mmol, 2.08 g)。将反应

混合物在 45℃ 下搅拌 4 小时。将反应混合物倾倒入 EtOAc 和饱和 NaHCO₃ 中，搅拌混合物，得到浅黄色沉淀。将得到的浆液用硅藻土过滤，并将滤饼用水和 EtOAc 洗涤。收集有机相，用 Na₂SO₄ 干燥，真空浓缩。利用硅胶快速色谱，用 0-7% MeOH / CH₂Cl₂ 洗脱，形成棕色油产物。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 6.34 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.25 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.51 (br m, 1 H), 2.51 (s, 3 H)。

LC-MS (ESI, 方法 B): 1.27 min, m/z 187.2 (M + 1)。

步骤 E. 5-氟-7-甲氧基-1-甲基-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺

将实施例 21 的步骤 D 的标题化合物 (0.81 mmol, 151 mg) 和 4-三氟甲氧基苯基异硫氰酸酯 (0.81 mmol, 132 μL) 的 CH₂Cl₂ (1 mL) 溶液在 45℃ 加热 2.5 小时。使反应冷却至室温，然后加入 Hg(O₂CCF₃)₂ (0.97 mmol, 414 mg)、DMF (1 mL)。将反应混合物在 45℃ 加热 16 小时。加入 CH₂Cl₂ 和含有 Na₂S 的盐水，并将得到的浆液通过硅藻土过滤。收集有机相，用 MgSO₄ 干燥，真空浓缩。利用硅胶快速色谱，用 25% 至 40% EtOAc / 己烷洗脱，得到米色固体产物。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 9.11 (s, 1 H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 6.73 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H)。LC-MS (ESI, 方法 B): 1.98 min, m/z 372.1 (M + 1)。

步骤 F. 4-[(6-氟-4-甲氧基-3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]-亚氨基]-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酸甲酯

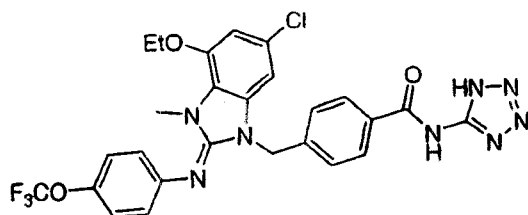
将实施例 21 的步骤 E 的标题化合物 (0.4 mmol, 155 mg) 和甲基-4-(溴甲基)苯甲酸酯 (1.6 mmol, 383 mg) 的 MeCN (2 mL) 溶液加热至 80℃，保持 40 小时。将反应真空浓缩，并利用硅胶快速色谱纯化，用 CH₂Cl₂、然后 2% MeOH / CH₂Cl₂ 洗脱，得到产物油。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 7.9 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 6.81-6.86 (重叠 m, 3 H), 5.12 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.84 (s, 3

H)。LC-MS (ESI, 方法 A): 3.19 min, m/z 520.1 ($M + 1$)。

步骤 G. 4-[(6-氯-4-甲氧基-3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]-亚氨基]-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

向溶于二噁烷 (1 mL) 中的实施例 21 的步骤 F 的标题化合物 (110 mg, 0.21 mmol) 中加入 LiOH (25 mg, 1.1 mmol) 的 H₂O (0.5 mL) 溶液。将反应在 40℃ 下搅拌 1 小时, 然后在 EtOAc 和 pH 7 的磷酸盐缓冲液之间分配。将有机相用 MgSO₄ 干燥, 减压浓缩。向该残余物中加入 1H-四唑-5-胺一水合物 (66 mg, 0.64 mmol)、HOBt (65 mg, 0.42 mmol)、EDC (81 mg, 0.42 mmol)、和 DIEA (111 μ L, 0.64 mmol) 的 DMF (0.5 mL) 溶液。加热反应混合物至 40℃, 保持 2 小时, 然后减压浓缩。通过反相色谱法纯化 (20-60% MeCN/H₂O, 两者都含有 0.1% TFA), 并冷冻干燥, 得到白色固体标题化合物。¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) δ 12.40 (s, 1 H), 8.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.36-6.55 (m, 7 H), 5.44 (s, 2 H), 3.97 (s, 3 H), N-Me 被 H₂O 峰遮盖;; LCMS (ESI, 方法 B) 1.66 min, m/z 573.1 ($M + 1$)。

实施例 22



步骤 A. 4-[(6-氯-4-羟基-3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]-亚氨基]-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酸甲酯

在 -78℃, 向实施例 21 的步骤 F 的标题化合物 (0.12 mmol, 60 mg) 的 CH₂Cl₂ (0.6 mL) 搅拌溶液中逐滴加入 BBr₃ (0.58 mmol, 580 μ L 的 1 M 溶液, 在 CH₂Cl₂ 中)。将反应从低温浴上除去 1.5 小时, 然后冷却到 -78℃, 通过加入 MeOH 猝灭反应。将反应物真空浓缩, 并利用硅胶

快速色谱纯化，用 5% MeOH / CH₂Cl₂ 洗脱，得到白色固体产物。LC-MS (ESI, 方法 B): 2.14 min, m/z 506.2 (M + 1)。

步骤 B. 4-[(6-氯-4-乙氧基-3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]-亚氨基]-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酸甲酯

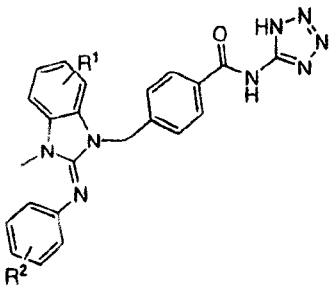
向在 CH₂Cl₂ (0.6 mL) 中的实施例 22 的步骤 A 的标题化合物 (0.03 mmol, 13 mg) 中加入 EtOH (0.06 mmol, 6 μL)、DIAD (0.06 mmol, 12 μL) 和 Ph₃P (0.05 mmol, 13 毫克)。将反应混合物在室温静置 4 小时，然后利用硅胶纯化，用 10% 和 25% EtOAc / 己烷洗脱，形成白色固体产物。LC-MS (ESI, 方法 A): 3.32 min, m/z 534.1 (M + 1)。

步骤 C. 4-[(6-氯-4-乙氧基-3-甲基-2-[[4-(三氟甲氧基)苯基]-亚氨基]-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)甲基]-N-1H-四唑-5-基苯甲酰胺

向溶于二噁烷 (1 mL) 中的实施例 22 的步骤 B 的标题化合物 (0.03 mmol, 13 mg) 中加入 LiOH (0.4 mmol, 10 mg) 的 H₂O (0.5 mL) 溶液。将反应混合物在 40℃ 下搅拌 1 小时，然后在 EtOAc 和 pH 7 的缓冲液之间分配。将有机相用 MgSO₄ 干燥，减压浓缩。向该残余物中加入 1H-四唑-5-胺一水合物 (0.1 mmol, 10 mg)、HOBt (0.06 mmol, 9 mg)、EDC (0.06 mmol, 11 mg)、和 DIEA (0.1 mmol, 16 μL) 的 DMF (0.5 mL) 溶液。加热溶液至 40℃，保持 2 小时，然后减压浓缩。通过反相色谱法纯化 (20-60% MeCN / H₂O, 两者都含有 0.1 % TFA)，并冷冻干燥，得到白色固体标题化合物。¹H NMR (d₆-DMSO + NEt₃, 500 MHz) δ 7.89 (宽峰 d, J = 6.5 Hz, 2 H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.88-6.86 (重叠 s, m, 3 H), 6.80 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.14 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), N-Me 被 H₂O 峰遮盖。LC-MS (ESI, 方法 A): 2.95 min, m/z 587.0 (M + 1)。

表 1-4 列出了按照实施例 1-22 列出的方法制备的化合物:

表1

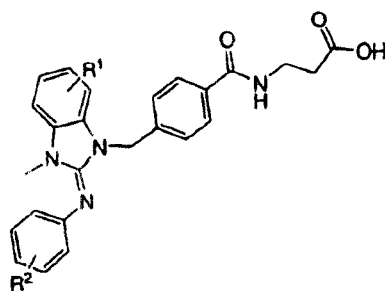


实施例	R ¹	R ²	LCMS数据: 保留时间 (min) / M + H	按照下列实施 例制备
23	H	3,5-diCl	方法A 2.59 min / 493.0 (M + 1)	Ex 4
24	6-MeO	3,5-diCl	方法A 2.68 min / 523.1 (M + 1)	Ex 4
25	H	4-(1'- 环己烯基)	方法C 2.74 min / 505.2 (M + 1)	Ex 4
26	6-CF ₃ O	4-CF ₃ O	方法C 2.72 min / 593.1 (M + 1)	Ex 4
27	6-CF ₃	4-CF ₃ O	方法C 2.79 min / 577.1 (M + 1)	Ex 5
28	4,6-diCl	4-CF ₃ O	方法A 2.88 min / 577.1 (M + 1)	Ex 5
29	6-CF ₃	4-Cl	方法C 2.56 min / 527.2 (M + 1)	Ex 12
30	6-PrO	4-CF ₃ O	方法C 2.66 min / 567.2 (M + 1)	Ex 5
31	6-CF ₃	3-CF ₃	方法C 2.94 min / 561.2 (M + 1)	Ex 13

32	6-CF ₃	4-CF ₃	方法C 3.01 min / 561.2 (M + 1)	Ex 13
33	4-Cl, 6-CF ₃	4-CF ₃ O	方法C 3.56 min / 611.2 (M + 1)	Ex 7
34	5,6-diCl	4-cPentCH ₂ O	方法A 3.23 min / 591.3 (M + 1)	Ex 20
35	5,6-diCl	4- ¹ PrO	方法A 2.99 min / 551.2 (M + 1)	Ex 20
36	5,6-diCl	4-BnO	方法A 2.90 min / 599.1 (M + 1)	Ex 20
37	5,6-diCl	4- ¹ Bu	方法C 2.87 min / 549.2 (M + 1)	Ex 13
38	5,6-diCl	4-CF ₃	方法C 3.14 min / 561.2 (M + 1)	Ex 13
39	6-MeO	4-(3',3',5',5'-四甲基环己基)	方法B 3.2 min / 593.4 (M + 1)	Ex 4
40	6-MeO	4-(4',4'-三氟环己基)	方法B 1.86 min / 573.3 (M + 1)	Ex 4
41	5-PrO	4-CF ₃ CH ₂ O	方法A 3.07 min / 581.1 (M + 1)	Ex 6
42	4-BuO, 6-Cl	4-CF ₃ O	方法A 3.32 min / 615.0 (M + 1)	Ex 22
43	5,6-diCl	3,4-diCl	方法B 1.92 min / 562.9 (M + 3)	Ex 13
44	4,6-diCF ₃	4-CF ₃ O	方法A 3.94 min / 615.0 (M + 1)	Ex 7
45	6-CF ₃	4-(3',3',5',5'-四甲基环己基)	方法C 3.59 min / 631.4 (M + 1)	Ex 4
46	6-MeO	4-(1'-金刚烷基)	方法C 3.19 min / 589.4 (M + 1)	Ex 4
47	4-MeO, 6-Cl	4-环己基	方法C 3.09 min / 571.3 (M + 1)	Ex 4
48	5-PrO	4-CF ₂ HCH ₂	方法B 2.08 min / 547 (M + 1)	Ex 6
49	6-CF ₃	4-Bu	方法B 2.08 min / 549.4 (M + 1)	Ex 6
50	4-Et, 6-CF ₃	4- ¹ Bu	方法A 3.11 min / 577.2 (M + 1)	Ex 21
51	4-Et, 6-CF ₃	4-F	方法A 2.78 / 539.1 (M + 1)	Ex 21

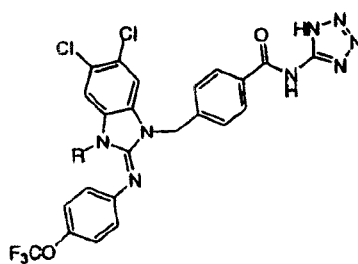
52	4-PrO, 6-Cl	4-CF ₃ O	方法A 3.07 min / 601.03 (M + 1)	Ex 22
53	4- ¹ PrO, 6-Cl	4-CF ₃ O	方法A 3.04 min / 601.0 (M + 1)	Ex 22
54	4-Ph, 6- CF ₃	4-CF ₃ O	方法A 3.17 min / 653.3 (M + 1)	Ex 7
55	4-MeO, 6-Cl	tBu	方法A 2.99 min / 545.2 (M + 1)	Ex 21
56	6-CF ₃	4-(3',5'- 二甲基环戊 基)	方法C 3.46 min / 589.4 (M + 1)	Ex 6
57	6-MeO	4-(3',5'- 二甲基环戊 基)	方法C 3.30 min / 551.4 (M + 1)	Ex 4
58	4-Et, 6- CF ₃	4-Me	方法A 2.88 min / 535.3 (M + 1)	Ex 21
59	4-Et, 6- CF ₃	4- ¹ Pr	方法A 3.04 min / 563.3 (M + 1)	Ex 21
60	4-BuO, 6-CF ₃	4-CF ₃ O	方法A 3.26 min / 649.0 (M + 1)	Ex 21
61	6-F	4-环己基	方法C 3.53 min / 525.3 (M + 1)	Ex 6
62	4-MeO, 6-Cl	3-Cl, 4-CF ₃ O	方法A 2.91 min / 606.9 (M + 1)	Ex 21
63	4-OH, 6- Cl	4-CF ₃ O	方法A 2.70 min / 559.0 (M + 1)	Ex 22
64	4-MeO, 6-CF ₃	4-CF ₃ O	方法C 3.14 min / 607.3 (M + 1)	Ex 21
65	4-PrO, 6-CF ₃	4-CF ₃ O	方法C 3.71 min / 657.2 (M + 1)	Ex 21
66	6-MeO	3-Me, 4- ¹ Pr	方法C 2.99 min / 511.3 (M + 1)	Ex 6
67	6-CF ₃	3-Me, 4- ¹ Pr	方法C 3.17 min / 549.3 (M + 1)	Ex 6
68	4-MeO, 6-CF ₃	4- ¹ Bu	方法B 2.04 min / 579.2 (M + 1)	Ex 21
69	4-PrO, 6-CF ₃	4- ¹ Bu	方法B 2.22 min / 607.3 (M + 1)	Ex 21
70	4-PrO	4-CF ₃ O	方法A 2.99 min / 567.0 (M + 1)	Ex 21
71	4-EtO, 6-CF ₃	4-CF ₃ O	方法A 3.00 min / 621.0 (M + 1)	Ex 21

表2



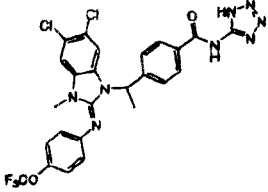
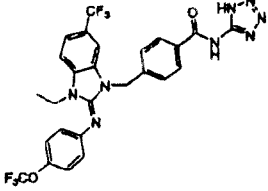
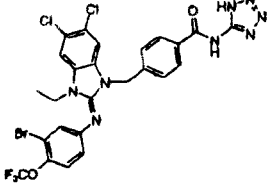
实施例	R ¹	R ²	LCMS数据: 保留时间 (min) / M + H	按下列实施例 制备
72	6-MeO	3,5-diCl	方法A 2.61 min / 527.2 (M + 1)	Ex 4
73	5-Cl	4-CF ₃ O	方法C 2.48 min / 547.1 (M + 1)	Ex 12
74	5,6-diCl	4-环己基	方法C 2.86 min / 579.2 (M + 1)	Ex 4
75	6-CF ₃	4-Cl	方法C 2.50 min / 531.1 (M + 1)	Ex 13
76	6-CF ₃	3-CF ₃	方法C 2.78 min / 565.2 (M + 1)	Ex 13
77	6-CF ₃	4-CF ₃	方法C 2.85 min / 565.2 (M + 1)	Ex 13
78	4-PrO	4-CF ₃ O	方法A 2.84 min / 571.1 (M + 1)	Ex 21

表3



实施例	R	LCMS数据: 保留时间 (min) / M + H	按下列实施例 制备
-----	---	-------------------------------	--------------

79	Et	方法A 2.88 min / 591.1 (M + 1)	Ex 3
80	Pr	方法A 3.24 min / 605.1 (M + 1)	Ex 3
81	Bn	方法A 3.34 min / 652.9 (M + 1)	Ex 3
82	ⁱ Pr	方法A 2.92 min / 605.1 (M + 1)	Ex 3
83	FCH ₂ CH ₂	方法A 2.86 min / 608.9 (M + 1)	Ex 3
84	Me ₂ NCH ₂ CH ₂	方法A 2.74 min / 634.3 (M + 1)	Ex 3
85	MeOCH ₂ CH ₂	方法A 2.94 min / 621.0 (M + 1)	Ex 7
86	MeOCH ₂ CH ₂ CH ₂	方法A 2.95 min / 634.9 (M + 1)	Ex 7
87	Me ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂	方法A 2.46 min / 647.9 (M + 1)	Ex 7

表4			
实施例	R ²	LCMS数据: 保留时间 (min) / M + H	按下列实施例 制备
88		方法A 2.66 min / 647.9 (M + 1)	Ex 3
89		方法C 2.99 min / 591.3 (M + 1)	Ex 13
90		方法C 3.75 min / 673.1 (M + 1)	Ex 3

91		方法C 2.67 min / 533.2 (M + 1)	Ex 13
92		方法A 2.96 min / 561.3 (M + 1)	Ex 21
93		方法A 3.00 min / 605.3 (M + 1)	Ex 21
94		方法A 3.10 min / 577.7 (M + 1)	Ex 21
95		方法A 3.12 min / 615.0 (M + 1)	Ex 21

生物学试验

本发明化合物抑制胰高血糖素的结合能力和它们在治疗或预防 II 型糖尿病和有关病症的应用，可以通过下列体外试验来说明。

胰高血糖素受体结合试验

按照下列描述来培养稳定表达克隆人类胰高血糖素受体的、CHO(中国仓鼠卵巢)细胞系(Chicchi 等人, *J Biol Chem* 272, 7765-9(1997); Cascieri 等人, *J Biol Chem* 274, 8694-7(1999))。为了测定化合物的拮抗结合亲合性，将源于这些细胞的 0.002 mg 细胞膜在含有 50mM Tris-HCl(pH 7.5)、5mM MgCl₂、2mM EDTA、12%甘油和 0.200 mg WGA 包被的 PVT SPA 小球(Amersham)、+/-化合物或 0.001

mM 未标记胰高血糖素的缓冲液中与 ^{125}I -胰高血糖素 (New England Nuclear, MA) 一起培养。在室温下培养 4-12 小时后, 在放射性发射检测计数器 (Wallac-Microbeta) 上测定与细胞膜结合的放射性。使用 GraphPad 公司的软件程序 Prism® 来分析数据。使用假定单一位点竞争的非线性回归分析来计算 IC_{50} 值。

胰高血糖素-刺激引起的胞内 cAMP 形成的抑制作用

借助于无酶分解介质(特殊介质), 将表达人类胰高血糖素受体的、按指数级生长的 CHO 细胞采集, 低速制成球粒, 并重新悬浮在细胞刺激缓冲液中, 该缓冲液在 Flash Plate cAMP 试剂盒中 (New England Nuclear, SMP0004A)。按照厂商说明书来建立腺苷酸环化酶试验。简言之, 将储备的化合物略略在 DMSO 中稀释, 并加入到细胞中, 最终达到 5% 的 DMSO 浓度。在化合物或 DMSO 对照物的存在下, 将按上述制备的细胞在涂有抗 cAMP 抗体 (NEN) 的闪烁板中预培养 30 分钟, 然后用胰高血糖素 (250 pM) 额外刺激 30 分钟。通过加入等量的检测缓冲液来停止细胞刺激作用, 该缓冲液中含有裂解缓冲液 ^{125}I -标记的 cAMP 示踪物 (NEN)。在室温下培养 3 小时后, 在液体闪烁计数器 (TopCount-Packard Instruments) 上测定结合的放射性。使用 DMSO 对照物来测定基础活性 (100% 抑制), 同时将 0% 抑制定义为通过 250 pM 胰高血糖素产生的 pmol cAMP 的量。

尽管已经详细描述了本发明的某些实施方案; 然而, 许多其它实施方案属于本发明的范围。由此, 权利要求不局限于本文描述的具体实施方案。本文中所引用的所有的专利、专利申请和出版物在此以其整体引入本文中作为参考。