

[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 200580028653.X

[51] Int. Cl.

A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
C07D 471/00 (2006.01)
C07D 487/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007年7月25日

[11] 公开号 CN 101005877A

[22] 申请日 2005.8.19

[21] 申请号 200580028653.X

[30] 优先权

[32] 2004.8.23 [33] US [31] 60/603,727

[86] 国际申请 PCT/US2005/029591 2005.8.19

[87] 国际公布 WO2006/023750 英 2006.3.2

[85] 进入国家阶段日期 2007.2.25

[71] 申请人 默克公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 A·E·韦伯 W·T·阿什顿

[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 李连涛

权利要求书9页 说明书86页

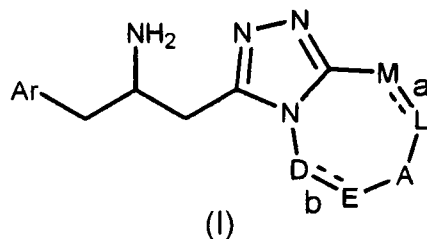
[54] 发明名称

作为用于治疗或预防糖尿病的二肽基肽酶 - IV抑制剂的稠合三唑衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新稠合三唑衍生物, 其是二肽基肽酶 - IV 酶的抑制剂(“DPP - IV 抑制剂”), 并且其可有效用于治疗或预防其中涉及二肽基肽酶 - IV 酶的疾病, 例如糖尿病, 尤其是 II 型糖尿病。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物, 和这些化合物和组合物在预防或治疗涉及二肽基肽酶 - IV 酶的疾病中的用途。

1. 式 I 的化合物:



或其药学可接受的盐；其中

“a”和“b”表示单或双键；

Ar 是苯基，其是未取代的或被一至五个 R^3 取代基取代；

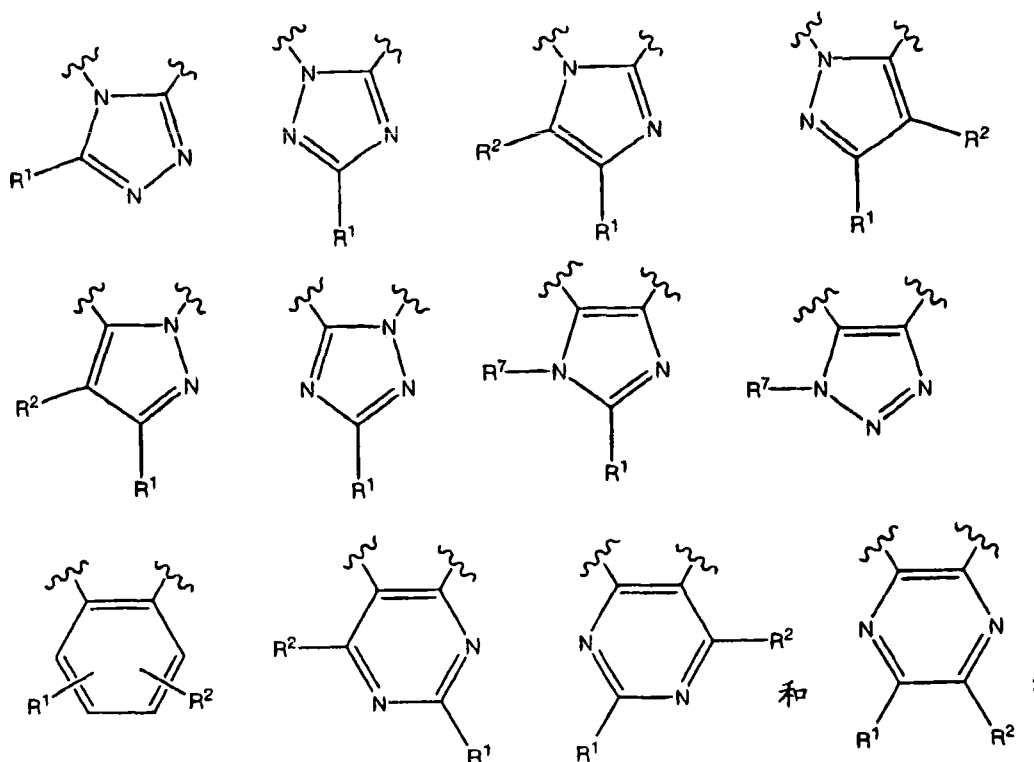
每个 R^3 独立地选自：

- (1) 卤素，
- (2) C_{1-6} 烷基，其是未取代的或被 1-5 个卤素取代，
- (3) C_{1-6} 烷氧基，其是未取代的或被 1-5 个卤素取代，
- (4) CN，和
- (5) 羟基；

A 是 CH_2 ，O，S，或单键；

当 A 是单键时，D-E 一起是 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH=CH-$ ；或当 A 是 CH_2 、O 或 S 时，D-E 一起是 $-CH_2CH_2-$ ；

L-M 一起表示选自下列的稠环：



R¹ 和 R² 各自独立地选自：

- (1) 氢，
- (2) C₁₋₁₀ 烷基，其是未取代的或被下列取代：
 - (a) 一至五个卤素或
 - (b) 苯基，其是未取代的或被一至五个独立选自下列的取代基取代：卤素，CN，OH，R⁴，OR⁴，NHSO₂R⁴，N(C₁₋₆ 烷基)SO₂R⁴，SO₂R⁴，SO₂NR⁵R⁶，NR⁵R⁶，CONR⁵R⁶，CO₂H，和 CO₂C₁₋₆ 烷基，
- (3) 苯基，其是未取代的或被一至五个独立选自下列的取代基取代：卤素，CN，OH，R⁴，OR⁴，NHSO₂R⁴，N(C₁₋₆ 烷基)SO₂R⁴，SO₂R⁴，SO₂NR⁵R⁶，NR⁵R⁶，CONR⁵R⁶，CO₂H，和 CO₂C₁₋₆ 烷基，
- (4) 5-或 6-元杂环，其可以是饱和或不饱和的、含有一至四个独立选自 N、S 和 O 的杂原子，所述杂环是未取代的或被一至三个独立选自下列的取代基取代：氧代，卤素，NO₂，CN，OH，R⁴，OR⁴，NHSO₂R⁴，N(C₁₋₆ 烷基)SO₂R⁴，SO₂R⁴，SO₂NR⁵R⁶，NR⁵R⁶，CONR⁵R⁶，CO₂H，和 CO₂C₁₋₆ 烷基，
- (5) C₃₋₆ 环烷基，其是未取代的或被一至三个独立选自卤素、OH、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基的取代基取代，其中烷基和烷氧基任选被一至五个卤素取代，

- (6) OH,
- (7) OR⁴,
- (8) SR⁴,
- (9) SO₂R⁴,
- (10) SO₂NR⁵R⁶,
- (11) NR⁵R⁶,
- (12) CN,
- (13) CO₂H,
- (14) CO₂C₁₋₆ 烷基,
- (15) CONR⁵R⁶, 和
- (16) 卤素;

R⁴ 是 C₁₋₆ 烷基, 其是未取代的或被一至五个独立选自卤素、CO₂H 和 CO₂C₁₋₆ 烷基的取代基取代;

R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自:

- (1) 氢,
- (2) 苯基, 其是未取代的或被一至五个独立选自卤素、OH、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基的取代基取代, 其中烷基和烷氧基任选被一至五个卤素取代,

(3) C₃₋₆ 环烷基, 其是未取代的或被一至三个独立选自卤素、OH、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基的取代基取代, 其中烷基和烷氧基任选被一至五个卤素取代, 和

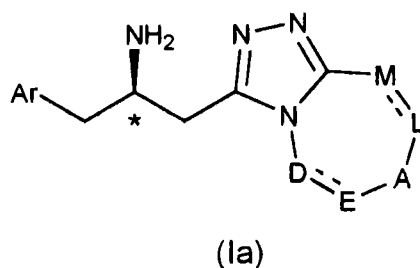
(4) C₁₋₆ 烷基, 其是未取代的或被选自下列的取代基取代:

- (a) 一至五个卤素,
- (b) OH,
- (c) C₁₋₆ 烷氧基, 和
- (d) 苯基, 其是未取代的或被一至五个独立选自卤素、OH、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基的取代基取代, 其中烷基和烷氧基任选被一至五个卤素取代;

或 R⁵ 和 R⁶ 与它们相连接的氮原子一起形成选自氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪和吗啉的杂环, 其中所述杂环是未取代的或被一至五个独立选自卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基的取代基取代, 其中烷基和烷氧基是未取代的或被一至五个卤素取代; 和

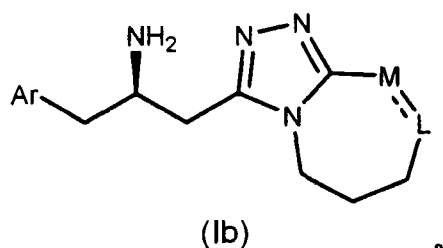
R^7 是氢或 C_{1-4} 烷基。

2. 权利要求 1 的化合物，其中用*标记的碳原子具有 R 立体化学构型，如结构式 Ia 中所描述：

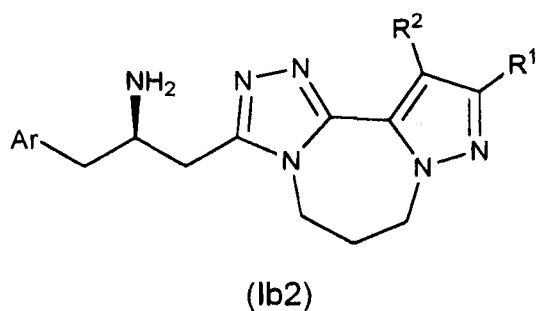


其中 Ar、A、D-E 和 L-M 如权利要求 1 所述。

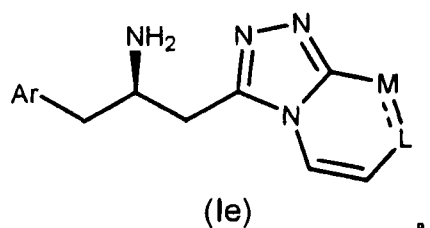
3. 权利要求 2 的化合物，具有结构式 Ib：



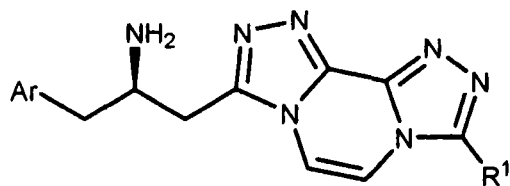
4. 权利要求 3 的化合物，具有结构式 Ib2：



5. 权利要求 2 的化合物，具有结构式 Ie：

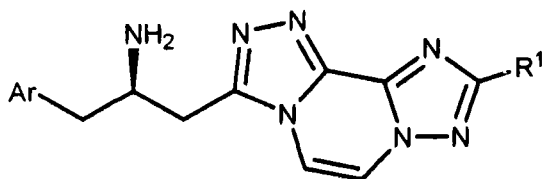


6. 权利要求 5 的化合物，具有结构式 Ie3：



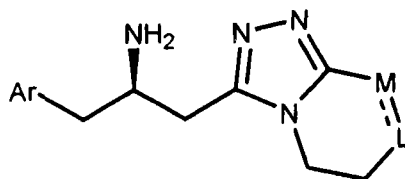
(Ie3)

7. 权利要求 5 的化合物，具有结构式 Ie6:



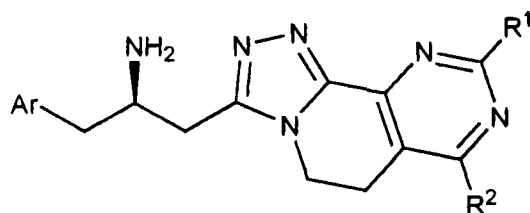
(Ie6)

8. 权利要求 2 的化合物，具有结构式 If:



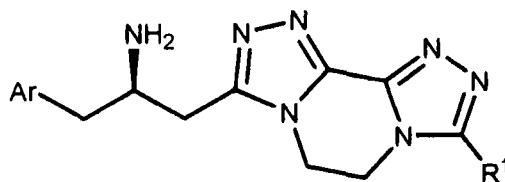
(If)

9. 权利要求 8 的化合物，具有结构式 If1:



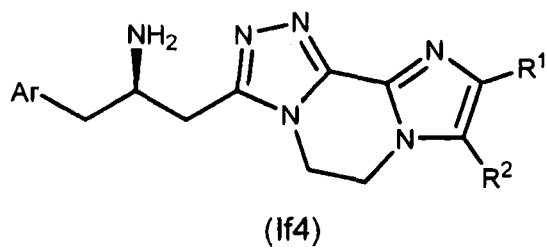
(If1)

10. 权利要求 8 的化合物，具有结构式 If2:

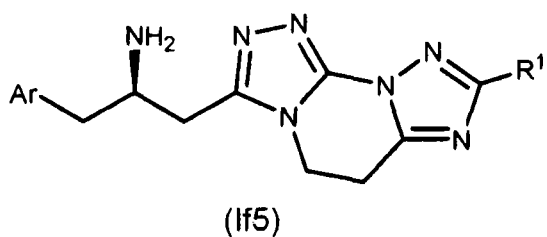


(If2)

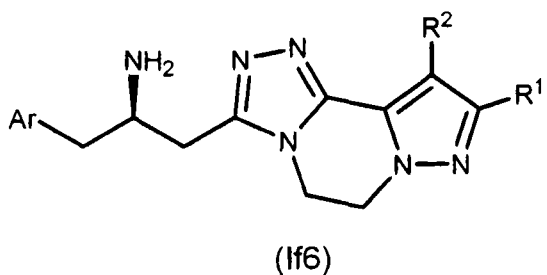
11. 权利要求 8 的化合物，具有结构式 If4:



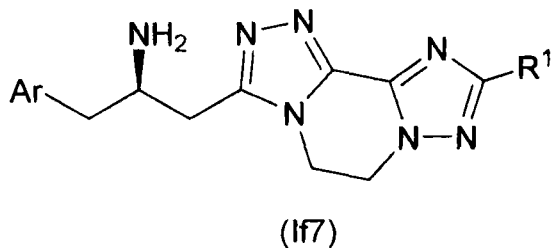
12. 权利要求 8 的化合物，具有结构式 If5:



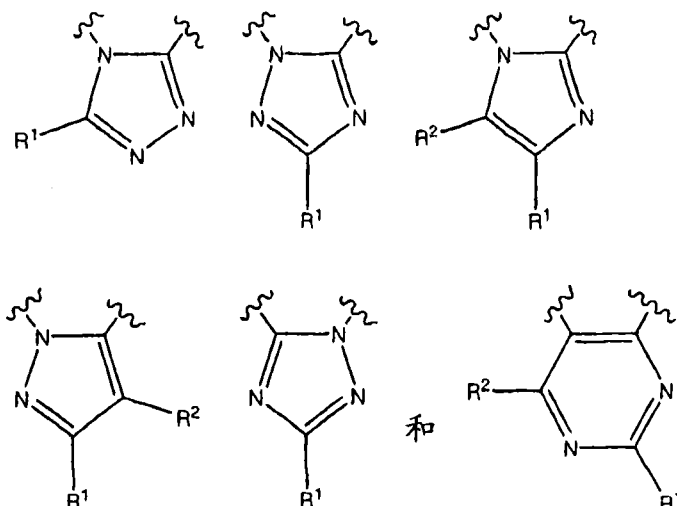
13. 权利要求 8 的化合物，具有结构式 If6:



14. 权利要求 8 的化合物，具有结构式 If7:



15. 权利要求 1 的化合物，其中 L-M 一起表示选自下列的稠环:



16. 权利要求 1 的化合物，其中 Ar 选自苯基；2-氟苯基；3,4-二氟苯基；2,5-二氟苯基；和 2,4,5-三氟苯基。

17. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 和 R^2 各自独立地选自：

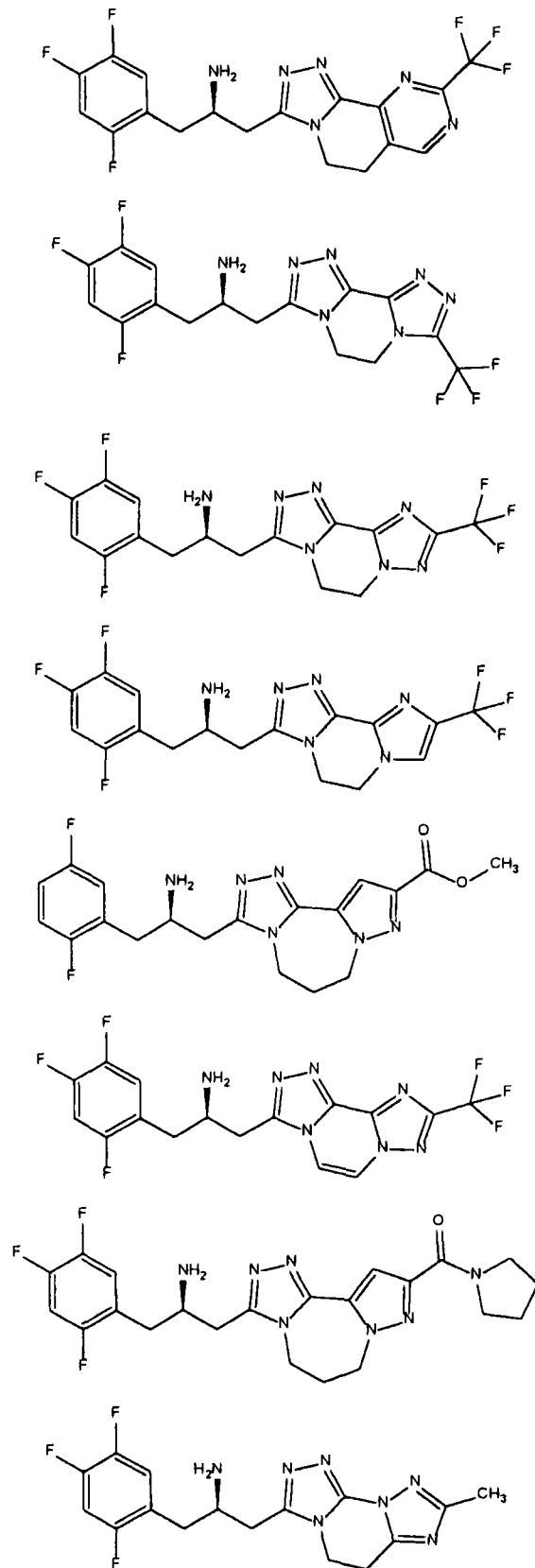
- (1) 氢，
- (2) 甲基，
- (3) CF_3 ，
- (4) 苯基，其是未取代的或被一至三个氟取代，
- (5) CO_2C_{1-4} 烷基，
- (6) $CONR^5R^6$ ，
- (7) 氟，和
- (8) 氯。

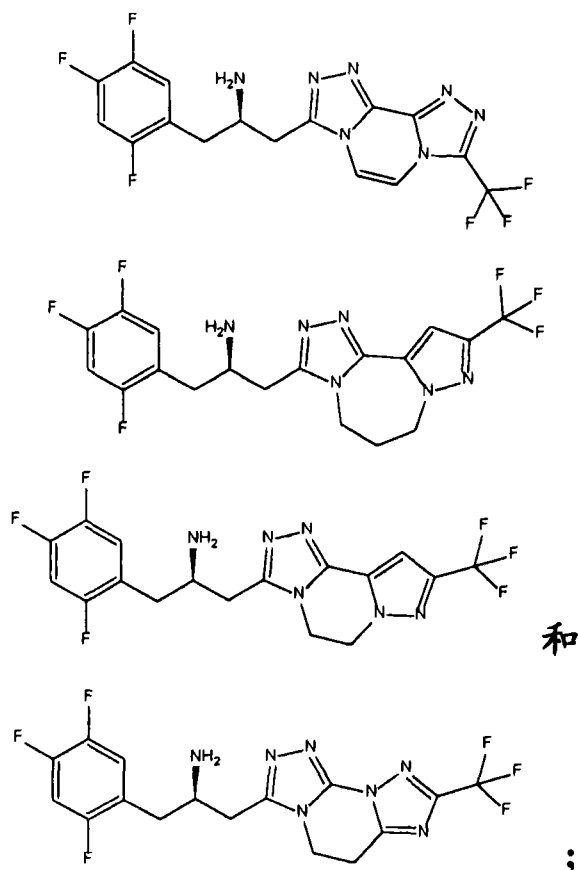
18. 权利要求 1 的化合物，其中 R^5 和 R^6 各自独立地选自：

- (1) 氢，
- (2) 环丙基，和
- (3) C_{1-4} 烷基，其是直链或支链的，且其是未取代的或被氟、OH、 C_{1-4} 烷氧基取代；

或其中 R^5 和 R^6 与它们相连接的氮原子一起形成选自氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪和吗啉的杂环，其中所述杂环是未取代的或被一或两个独立选自氟、羟基、Me 和 OMe 的取代基取代。

19. 权利要求 1 的化合物，其选自：





或其药学可接受的盐。

20. 一种药物组合物，其包括权利要求 1 的化合物和药学可接受的载体。

21. 按照权利要求 1 的化合物在制备用于治疗哺乳动物中选自下列病症的药物中的用途：高血糖症、II 型糖尿病、肥胖症和脂类紊乱。

22. 按照权利要求 21 的用途，其中所述脂类紊乱选自血脂异常，高血脂症，高甘油三酯血症，高胆固醇血症，低 HDL 和高 LDL。

23. 权利要求 20 的药物组合物，其另外包括二甲双胍。

作为用于治疗或预防糖尿病的二肽基 肽酶-IV 抑制剂的稠合三唑衍生物

发明领域

本发明涉及新稠合三唑衍生物，其是二肽基肽酶-IV 酶的抑制剂 (“DPP-IV 抑制剂”)，并且其可用于治疗或预防其中涉及二肽基肽酶-IV 酶的疾病，例如糖尿病，尤其是 II 型糖尿病。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物，和这些化合物和组合物在预防或治疗其中涉及二肽基肽酶-IV 酶的疾病中的用途。

发明背景

糖尿病是由许多病因因素引起的疾病，其特征是在禁食状态中或在口服葡萄糖耐量试验期间给予葡萄糖之后，血浆葡萄糖水平升高或高血糖症。持久性或无控制的高血糖症与发病率增加和早期发病率和致死率有关。通常，异常葡萄糖动态平衡与脂类、脂蛋白和脱脂蛋白代谢的变化及其它代谢性和血液动力学疾病直接和间接地有关。因此，患有 II 型糖尿病的患者特别容易增加大血管和微血管并发症的危险，包括冠心病，中风，周围性血管疾病，高血压症，肾病，神经病和视网膜病。因此，在糖尿病的临床控制和治疗中，治疗性控制葡萄糖动态平衡、脂类代谢和高血压症是极其重要的。

通常有两种糖尿病的认识形式。在 I 型糖尿病或胰岛素-依赖性糖尿病(IDDM)中，患者几乎不产生胰岛素，胰岛素是调节葡萄糖应用的激素。在 II 型糖尿病或非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)中，与非糖尿病患者相比，患者常常具有相同、甚至增加的血浆胰岛素水平；然而，这些患者已经对胰岛素刺激主要胰岛素-敏感组织（肌肉，肝脏和脂肪组织）中的葡萄糖和脂类代谢效果形成抗性，并且尽管血浆胰岛素水平增加，仍不足以克服所形成的胰岛素抗性。

胰岛素抗性不是主要由于胰岛素受体的数量减少造成的，而是由于尚未了解的胰岛素受体结合后的缺陷造成的。对于胰岛素响应的这种抗性，导致胰岛素活化葡萄糖吸收、氧化和肌肉贮存不充分，并且导致胰岛素抑制脂肪组织中的脂解不充分，以及在肝脏中抑制葡萄糖

产生和分泌不充分。

人们已经认识到，对于 II 型糖尿病的可供治疗具有许多限制，这种治疗在许多年中没有明显的变化。尽管体育锻炼和减少饮食摄入的卡路里将显著地改善糖尿病，但这种治疗的顺应性很差，这是由于根深蒂固的固定生活方式和过量食物消耗，特别是含有高饱和脂肪数量的食品。通过给予磺酰脲类(例如甲苯磺丁脲和格列吡嗪)或美格列奈(其可以刺激胰腺 β -细胞分泌更多胰岛素)、和 /或当磺酰脲类或美格列奈无效时通过注入胰岛素而增加的血浆胰岛素水平，可以产生足够高的胰岛素浓度，以刺激胰岛素-抗性组织。然而，危险的低水平血糖，可以由给予胰岛素或胰岛素促泌剂(磺酰脲类或美格列奈)引起，并且增加胰岛素抗性水平，这是由于可以出现更高的血浆胰岛素水平。双胍类可以增加胰岛素灵敏度，引起高血糖症一些的矫正。然而，两种双胍类(苯乙双胍和二甲双胍)可以导致乳酸酸中毒和恶心/腹泻。二甲双胍比苯乙双胍具有更小的副作用，并且常常是治疗 II 型糖尿病的处方药。

近年来，描述了格列酮类(即 5-苄基四氢噻唑-2,4-二酮)是最近描述的具有改善 II 型糖尿病的许多症状的潜力的一类化合物。在一些 II 型糖尿病的动物模型中，这些药剂在肌肉、肝脏和脂肪组织中明显地增加了胰岛素灵敏度，导致增加的血糖血浆水平的部分或全部矫正，并且没有出现低血糖。目前销售的格列酮类是过氧化物酶体增生活化受体(PPAR)的激动剂，主要是 PPAR- γ 亚型的激动剂。通常认为 PPAR- γ 激动作用决定着用格列酮类治疗所观察到的胰岛素敏感性的改善。试验用于治疗 II 型糖尿病的更新的 PPAR 激动剂是 α 、 γ 或 δ 亚型的激动剂，或这些的组合，并且在很多情况下，其在化学上不同于格列酮类(即它们不是噻唑烷二酮类)。对于一些格列酮类例如曲格列酮，已经出现了严重的副作用(例如肝脏毒性)。

其它治疗该疾病的方法还在研究中。最近已经引入或还在研制中的新生物化学方法，包括用 α -葡糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖)和蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制剂进行治疗。

作为二肽基肽酶-IV(“DPP-PV”)酶的抑制剂的化合物也在研究作为药物，其可以用于治疗糖尿病，尤其是 II 型糖尿病。参见例如 WO 97/40832, WO 98/19998, 美国专利 No. 5,939,560, Bioorg. Med. Chem.

Lett., 6: 1163-1166(1996); 和 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6: 2745-2748(1996)。DPP-IV 抑制剂在治疗 II 型糖尿病中的用途, 是基于 DPP-IV 容易使胰高血糖素例如肽-1(GLP-1)和胃抑制肽(GP)体内失活的事实。GLP-1 和 GIP 是肠降血糖素, 并且当消耗食物时产生。肠降血糖素刺激胰岛素的产生。DPP-IV 的抑制引起肠降血糖素的失活降低, 并且其反过来导致肠降血糖素刺激胰腺产生胰岛素的升高的效应。因此, DPP-IV 抑制导致血清胰岛素的水平升高。有利的是, 由于只有当消耗食物时才通过身体产生肠降血糖素, DPP-IV 抑制不能在不适当的时机升高胰岛素水平, 例如在进餐之间, 其可以引起非常低的血糖(血糖过低症)。因此希望 DPP-IV 的抑制可以升高胰岛素, 同时不会增加血糖过低症的危险, 血糖过低症是与使用胰岛素促泌剂有关的危险副作用。

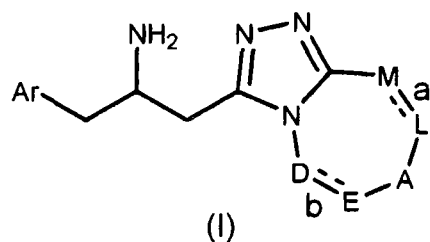
DPP-IV 抑制剂还具有其它治疗学作用, 正如本文所讨论的。迄今为止, 没有广泛地研究 DPP-IV 抑制剂, 特别是用于除糖尿病以外的用途。需要新化合物, 以便可以发现改进的 DPP-IV 抑制剂, 用于治疗糖尿病和潜在的其它疾病和病症。DPP-IV 抑制剂用于治疗 II 型糖尿病的治疗学潜力, 在下列中进行了讨论: DJ. Drucker, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 12: 87-100(2003)和 K. Augustyns, 等人, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 13: 499-510(2003)。

发明概述

本发明涉及新的稠合三唑衍生物, 其是二肽基肽酶-IV 酶的抑制剂(“DPP-IV 抑制剂”), 并且其可有效用于治疗或预防其中涉及二肽基肽酶-IV 酶的疾病, 例如糖尿病, 尤其是 II 型糖尿病。本发明还涉及包括这些化合物的药物组合物, 和这些化合物和组合物在预防或治疗涉及二肽基肽酶-IV 酶的疾病中的用途。

本发明的详细说明

本发明涉及用作二肽基肽酶-IV 抑制剂的稠合三唑衍生物。本发明的化合物通过结构式 I 进行描述:



和其药学可接受的盐；其中

“a”和“b”表示单或双键；

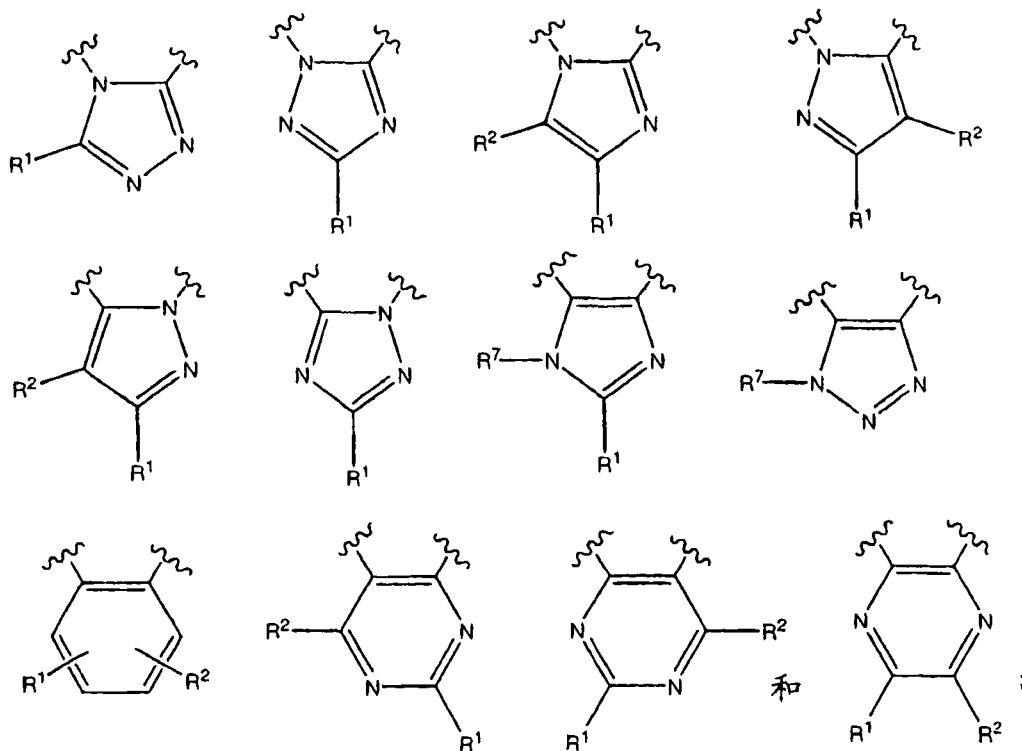
Ar 是苯基，其是未取代的或被一至五个 R^3 取代基取代；
每个 R^3 独立地选自：

- (1) 卤素，
- (2) C_{1-6} 烷基，其是未取代的或被 1-5 个卤素取代，
- (3) C_{1-6} 烷氧基，其是未取代的或被 1-5 个卤素取代，
- (4) CN，和
- (5) 羟基；

A 是 CH_2 ，O，S，或单键；

当 A 是单键时，D-E 一起是 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH=CH-$ ；或当 A 是 CH_2 、O 或 S 时，D-E 一起是 $-CH_2CH_2-$ ；

L-M 一起表示选自下列的稠环：



R^1 和 R^2 各自独立地选自:

(1) 氢,

(2) C_{1-10} 烷基, 其是未取代的或被下列取代:

(a) 一至五个卤素或

(b) 苯基, 其是未取代的或被一至五个独立选自下列的取代基取代: 卤素, CN, OH, R^4 , OR^4 , $NHSO_2R^4$, $N(C_{1-6} \text{ 烷基})SO_2R^4$, SO_2R^4 , $SO_2NR^5R^6$, NR^5R^6 , $CONR^5R^6$, CO_2H , 和 CO_2C_{1-6} 烷基,

(3) 苯基, 其是未取代的或被一至五个独立选自下列的取代基取代: 卤素, CN, OH, R^4 , OR^4 , $NHSO_2R^4$, $N(C_{1-6} \text{ 烷基})SO_2R^4$, SO_2R^4 , $SO_2NR^5R^6$, NR^5R^6 , $CONR^5R^6$, CO_2H , 和 CO_2C_{1-6} 烷基,

(4) 5-或 6-元杂环, 其可以是饱和或不饱和的、含有一至四个独立选自 N、S 和 O 的杂原子, 所述杂环是未取代的或被一至三个独立选自下列的取代基取代: 氧代, 卤素, NO_2 , CN, OH, R^4 , OR^4 , $NHSO_2R^4$, $N(C_{1-6} \text{ 烷基})SO_2R^4$, SO_2R^4 , $SO_2NR^5R^6$, NR^5R^6 , $CONR^5R^6$, CO_2H , 和 CO_2C_{1-6} 烷基,

(5) C_{3-6} 环烷基, 其是未取代的或被一至三个独立选自卤素、OH、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代, 其中烷基和烷氧基任选被一至五个卤素取代,

(6) OH,

(7) OR^4 ,

(8) SR^4 ,

(9) SO_2R^4 ,

(10) $SO_2NR^5R^6$,

(11) NR^5R^6 ,

(12) CN,

(13) CO_2H ,

(14) CO_2C_{1-6} 烷基,

(15) $CONR^5R^6$, 和

(16) 卤素;

R^4 是 C_{1-6} 烷基, 其是未取代的或被一至五个独立选自卤素、 CO_2H 和 CO_2C_{1-6} 烷基的取代基取代;

R^5 和 R^6 各自独立地选自:

(1) 氢,

(2) 苯基, 其是未取代的或被一至三个独立选自卤素、OH、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆烷氧基的取代基取代, 其中烷基和烷氧基任选被一至五个卤素取代,

(3) C₃₋₆环烷基, 其是未取代的或被一至三个独立选自卤素、OH、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆烷氧基的取代基取代, 其中烷基和烷氧基任选被一至五个卤素取代, 和

(4) C₁₋₆烷基, 其是未取代的或被选自下列的取代基取代:

(a) 一至五个卤素,

(b) OH,

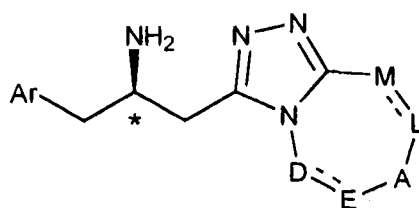
(c) C₁₋₆烷氧基, 和

(d) 苯基, 其是未取代的或被一至五个独立选自卤素、OH、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆烷氧基的取代基取代, 其中烷基和烷氧基任选被一至五个卤素取代;

或 R⁵ 和 R⁶ 与它们相连接的氮原子一起形成选自氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪和吗啉的杂环, 其中所述杂环是未取代的或被一至五个独立选自卤素、羟基、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆烷氧基的取代基取代, 其中烷基和烷氧基是未取代的或被一至五个卤素取代; 和

R⁷ 是氢或 C₁₋₄烷基。

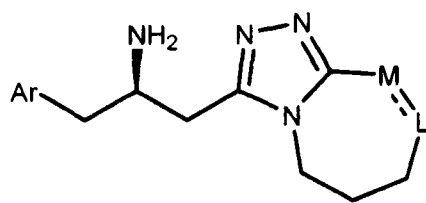
本发明的一个实施方案包括式 Ia 的化合物:



(Ia)

其中用*标记的立构碳原子具有 R 立体化学构型其中 Ar、A、D-E 和 L-M 如上所述。

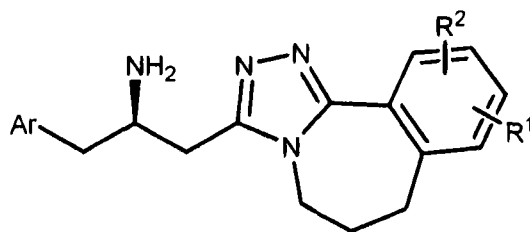
本发明的第二个实施方案包括式 Ib 的化合物:



(Ib)

其中 Ar 和 L-M 如如上所述。

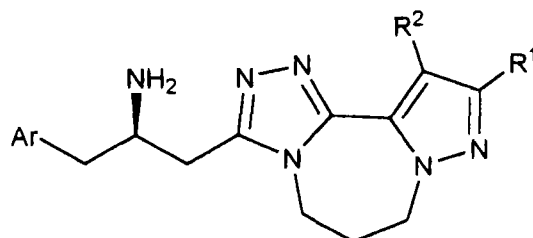
第二个实施方案的一类包括式 Ib1 的化合物：



(Ib1)

其中 Ar, R¹ 和 R² 如以上所定义。

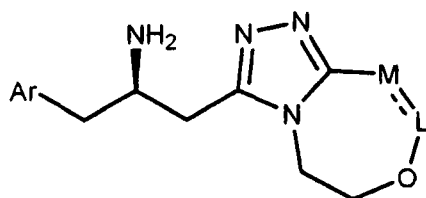
第二个实施方案的另一类包括式 Ib2 的化合物：



(Ib2)

其中 Ar, R¹ 和 R² 如以上所定义。

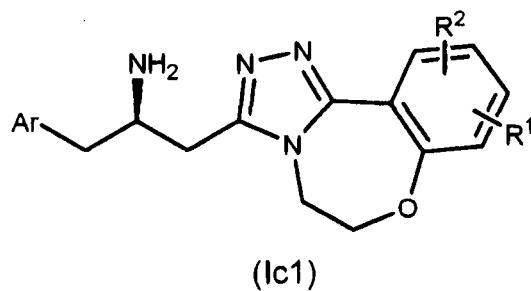
本发明的第三个实施方案包括式 Ic 的化合物：



(Ic)

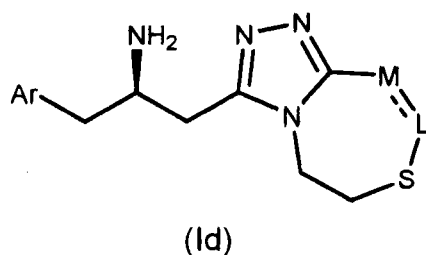
其中 Ar 和 L-M 如上所述。

第三个实施方案的一类包括式 Ic1 的化合物：



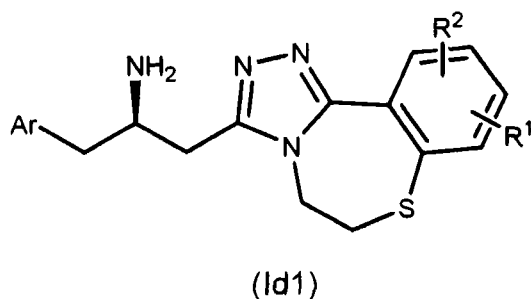
其中 Ar, R¹ 和 R² 如以上所定义。

本发明的第四个实施方案包括式 Id 的化合物:



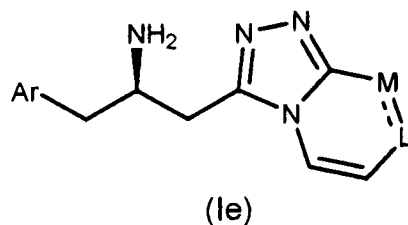
其中 Ar 和 L-M 如上所述。

第四个实施方案的一类包括式 Id1 的化合物:



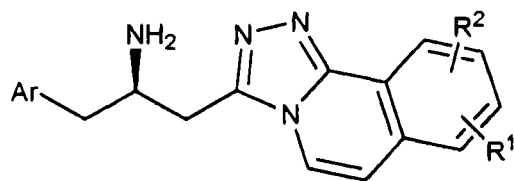
其中 Ar, R¹ 和 R² 如以上所定义。

本发明的第五个实施方案包括式 Ie 的化合物:



其中 Ar 和 L-M 如上所述。

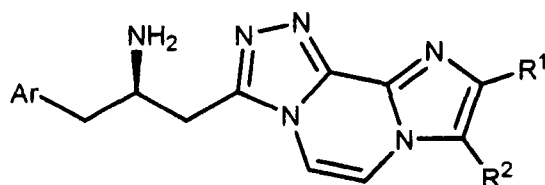
第五个实施方案的一类包括式 Ie1 的化合物:



(Ie1)

其中 Ar, R¹ 和 R² 如以上所定义。

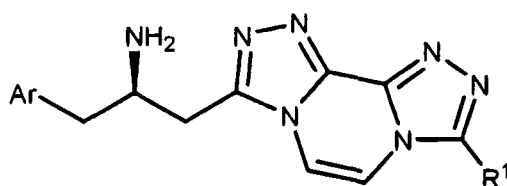
第五个实施方案的第二类包括式 Ie2 的化合物:



(Ie2)

其中 Ar, R¹ 和 R² 如以上所定义。

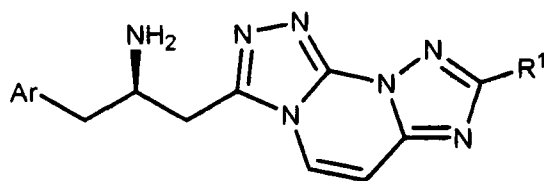
第五个实施方案的第三类包括式 Ie3 的化合物:



(Ie3)

其中 Ar 和 R¹ 如以上所定义。

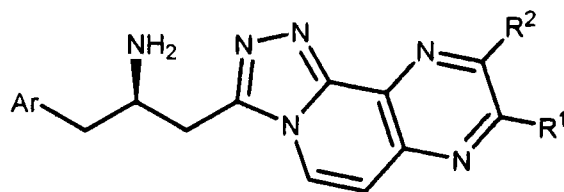
第五个实施方案的第四类包括式 Ie4 的化合物:



(Ie4)

其中 Ar 和 R¹ 如以上所定义。

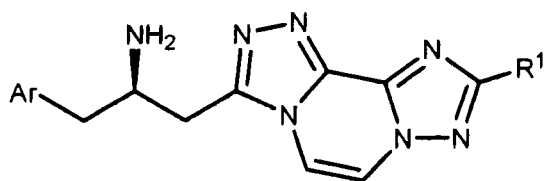
第五个实施方案的第五类包括式 Ie5 的化合物:



(Ie5)

其中 Ar, R¹ 和 R² 如以上所定义。

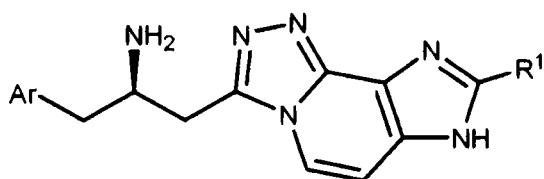
第五个实施方案的第六类包括式 Ie6 的化合物:



(Ie6)

其中 Ar 和 R¹ 如以上所定义。

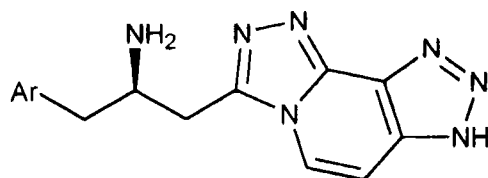
第五个实施方案的第七类包括式 Ie7 的化合物:



(Ie7)

其中 Ar 和 R¹ 如以上所定义。

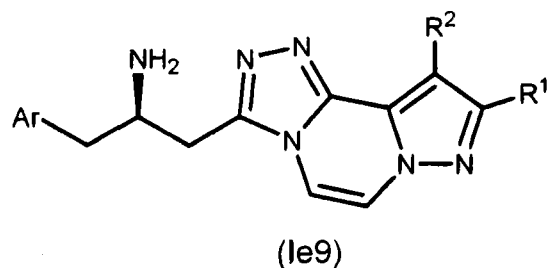
第五个实施方案的第八类包括式 Ie8 的化合物:



(Ie8)

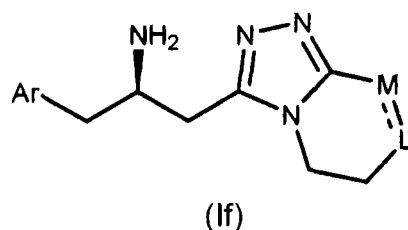
其中 Ar 如以上所定义。

第五个实施方案的第九类包括式 Ie9 的化合物:



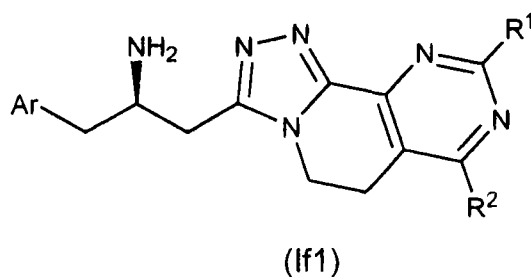
其中 Ar, R¹ 和 R² 如以上所定义。

本发明的第六个实施方案包括式 If 的化合物:



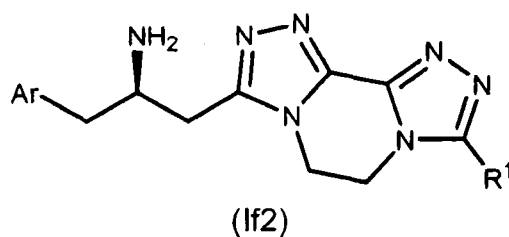
其中 Ar 和 L-M 如上所述。

第六个实施方案的一类包括式 If1 的化合物:



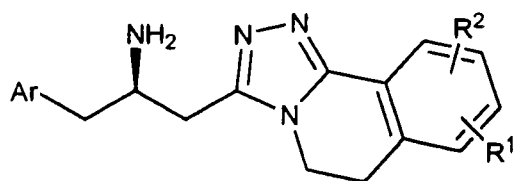
其中 Ar, R¹ 和 R² 如以上所定义。

第六个实施方案的第二类包括式 If2 的化合物:



其中 Ar 和 R¹ 如以上所定义。

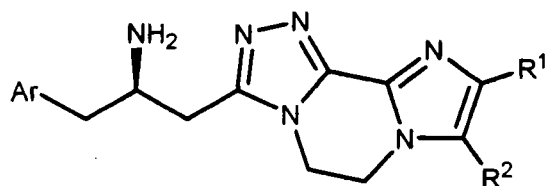
第六个实施方案的第三类包括式 IF₃ 的化合物:



(If3)

其中 Ar, R¹ 和 R² 如以上所定义。

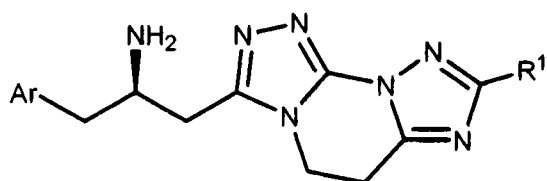
第六个实施方案的第四类包括式 If4 的化合物:



(If4)

其中 Ar, R¹ 和 R² 如以上所定义。

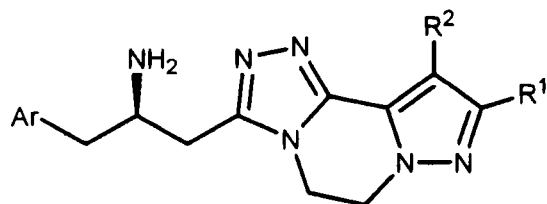
第六个实施方案的第五类包括式 If5 的化合物:



(If5)

其中 Ar 和 R¹ 如以上所定义。

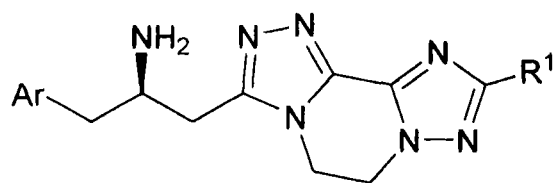
第六个实施方案的第六类包括式 If6 的化合物:



(If6)

其中 Ar, R¹ 和 R² 如以上所定义。

第七个实施方案的第七类包括式 If7 的化合物:



(If7)

其中 Ar 和 R¹ 如以上所定义。

在第七个实施方案中，Ar 是苯基，其是未取代的或被一至五个独立选自下列的 R³ 取代基取代：

- (1) 氟，
- (2) 氯，
- (3) 溴，
- (4) 甲基，
- (5) CF₃，和
- (6) OH。

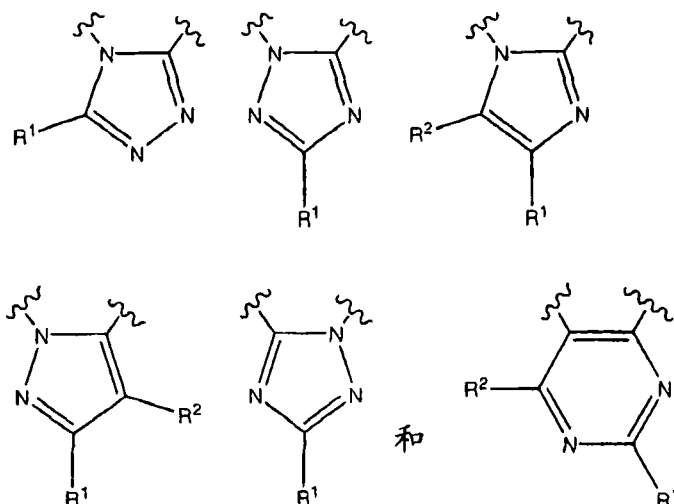
在第七个实施方案的一类中，Ar 选自：

- (1) 苯基，
- (2) 2-氟苯基，
- (3) 3,4-二氟苯基，
- (4) 2,5-二氟苯基，和
- (5) 2,4,5-三氟苯基。

在第八个实施方案中，A 是单键或 CH₂。

在第九个实施方案中，D-E-A 一起是 -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, 或 -CH=CH-。

在第十个实施方案中，L-M 一起表示选自下列的稠环：



在第十一个实施方案中， R^1 和 R^2 各自独立地选自：

- (1) 氢，
- (2) C_{1-6} 烷基，其是未取代的或被苯基或 1-5 个氟取代，
- (3) 苯基，其是未取代的或被一至五个独立选自下列的取代基取代：卤素， R^4 ， OR^4 ， SR^4 ， SO_2R^4 ， $SO_2NR^5R^6$ ， NR^5R^6 ， $CONR^5R^6$ ， CO_2H ，和 CO_2C_{1-6} 烷基，
- (4) 5-或 6-元杂环，其可以是饱和或不饱和的、包括一至四个独立选自 N、S 和 O 的杂原子，该杂环是未取代的或被 1-3 个独立选自下列的取代基取代：氧代，卤素， OH ， R^4 ， OR^4 ， SR^4 ， SO_2R^4 ， $SO_2NR^5R^6$ ， NR^5R^6 ， $CONR^5R^6$ ， CO_2H ，和 CO_2C_{1-6} 烷基，
- (5) C_{3-6} 环烷基，
- (6) OR^4 ，
- (7) SR^4 ，
- (8) SO_2R^4 ，
- (9) $SO_2NR^5R^6$ ，
- (10) NR^5R^6 ，
- (11) CO_2C_{1-6} 烷基，
- (12) $CONR^5R^6$ ，和
- (13) 卤素。

在第十一个实施方案的一类中， R^1 和 R^2 各自独立地选自：

- (1) 氢，
- (2) 甲基，

(3) CF_3 ,

(4) 苯基, 其是未取代的或被一至三个独立选自下列的取代基取代: F , Cl , CH_3 , CF_3 , OMe , OCF_3 , SMe , SO_2Me , SO_2NMe_2 , NMe_2 , 和 CONMe_2 ,

(5) 吡啶、嘧啶、吡嗪、噻吩或噻唑, 其是未取代的或被 1 至 2 个独立选自下列的取代基取代: Me , OMe , 和 CF_3 ,

(6) 环丙基,

(7) OMe ,

(8) SMe ,

(9) SO_2Me ,

(10) SO_2NMe_2 ,

(11) NR^5R^6 ,

(12) $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基,

(13) CONR^5R^6 , 和

(14) 卤素。

在该类的一个亚类中, R^1 和 R^2 各自独立地选自:

(1) 氢,

(2) 甲基,

(3) CF_3 ,

(4) 苯基, 其是未取代的或被一至三个氟取代,

(5) $\text{CO}_2\text{C}_{1-4}$ 烷基,

(6) CONR^5R^6 ,

(7) 氟, 和

(8) 氯。

在第十二个实施方案中, R^5 和 R^6 各自独立地选自:

(1) 氢,

(2) 苯基, 其是未取代的或被一至三个独立选自下列的取代基取代: F , Cl , Me , CF_3 , OMe , 和 OCF_3 ,

(3) C_{3-6} 环烷基,

(4) C_{1-6} 烷基, 其是直链或支链的, 且其是未取代的或被下列取代:

(a) 卤素,

(b) OH,

(c) C₁₋₄ 烷氧基, 和

(d) 苯基, 其是未取代的或被一至五个氟取代;

或其中 R⁵ 和 R⁶ 与它们相连接的氮原子一起形成选自氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪和吗啉的杂环, 其中所述杂环是未取代的或被一或两个独立选自氟、羟基、Me 和 OMe 的取代基取代。

在第十二个实施方案的一类中, R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自:

(1) 氢,

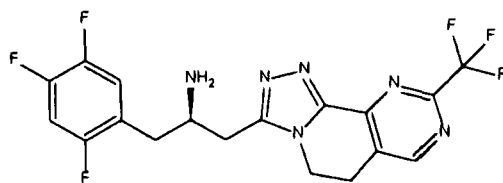
(2) 环丙基, 和

(3) C₁₋₄ 烷基, 其是直链或支链的, 且其是未取代的或被氟、OH、C₁₋₄ 烷氧基取代;

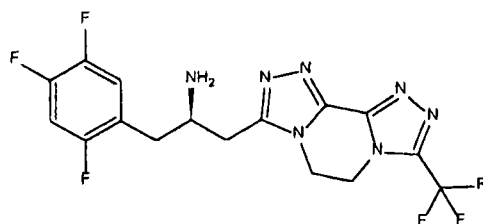
或其中 R⁵ 和 R⁶ 与它们相连接的氮原子一起形成选自氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、哌嗪和吗啉的杂环, 其中所述杂环是未取代的或被一或两个独立选自氟、羟基、Me 和 OMe 的取代基取代。

下列是用作 DPP-IV 抑制剂的本发明化合物的说明性但非限制性的例子:

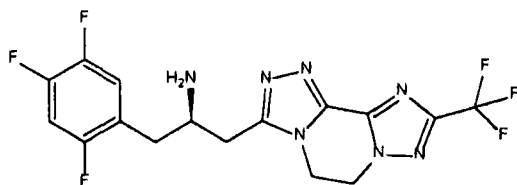
(2R)-1-[9-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4',3':1,2]吡啶并[3,4-d]噻啶-3-基]-3-(2,4,5-三氟苯基)丙-2-胺:



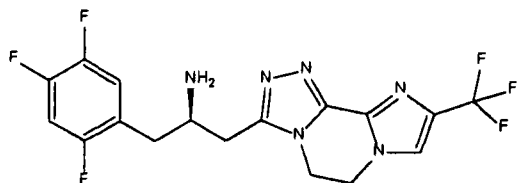
(2R)-1-[8-(三氟甲基)-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[3,4-c:4',3'-a]吡嗪-3-基]-3-(2,4,5-三氟苯基)丙-2-胺:



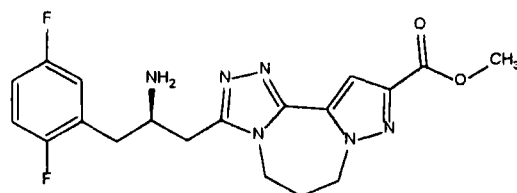
(2R)-1-[9-(三氟甲基)-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[1,5-a:3',4'-c]吡嗪-3-基]-3-(2,4,5-三氟苯基)丙-2-胺:



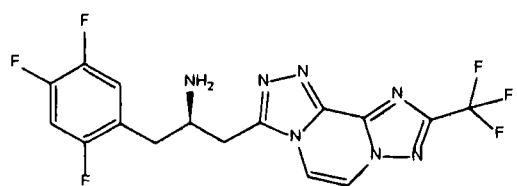
(2R)-1-[9-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡嗪-3-基]-3-(2,4,5-三氟苯基)丙-2-胺:



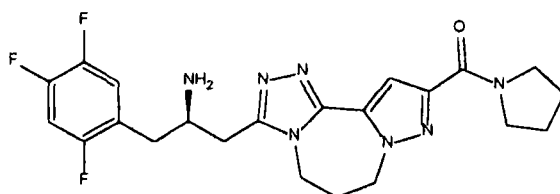
3-[(2R)-2-氨基-3-(2,5-二氟苯基)丙基]-6,7-二氢-5H-吡唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]二氮杂萘-10-羧酸甲酯:



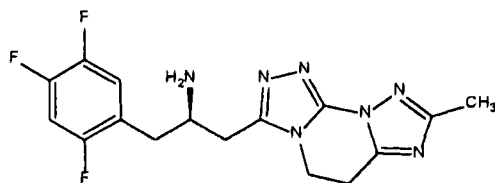
(2R)-1-[9-(三氟甲基)双[1,2,4]三唑并[1,5-a:3',4'-c]吡嗪-3-基]-3-(2,4,5-三氟苯基)丙-2-胺:



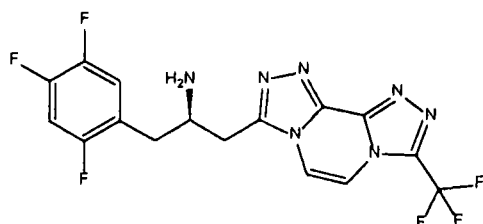
(2R)-1-[10-(吡咯烷-1-基羰基)-6,7-二氢-5H-吡唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]二氮杂萘-3-基]-3-(2,4,5-三氟苯基)丙-2-胺:



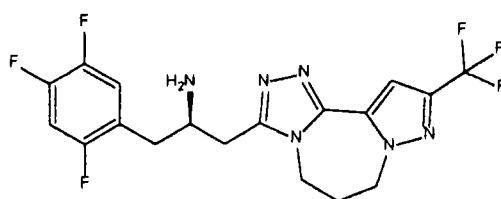
(2R)-1-(8-甲基-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[1,5-c:4',3'-a]嘧啶-3-基)-3-(2,4,5-三氟苯基)丙-2-胺:



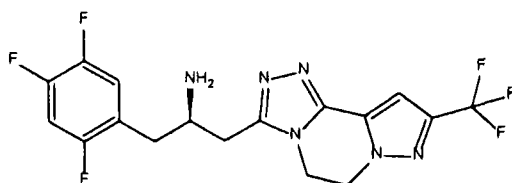
(2R)-1-[8-(三氟甲基)双[1,2,4]三唑并[3,4-c:4',3'-a]吡嗪-3-基]-3-(2,4,5-三氟苯基)丙-2-胺:



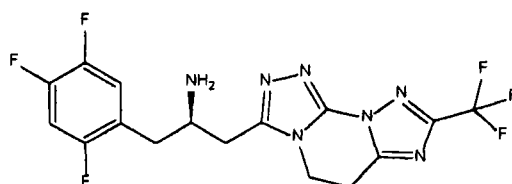
(2R)-1-[10-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-c][1,4]二氮杂萘-3-基]-3-(2,4,5-三氟苯基)丙-2-胺:



(2R)-1-[9-(三氟甲基)-5,6-二氢吡啶并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡嗪-3-基]-3-(2,4,5-三氟苯基)丙-2-胺:



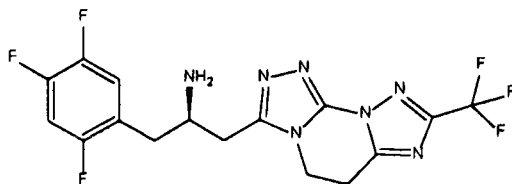
(2R)-1-[8-(三氟甲基)-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[1,5-c:4',3'-a]嘧啶-3-基]-3-(2,4,5-三氟苯基)丙-2-胺:



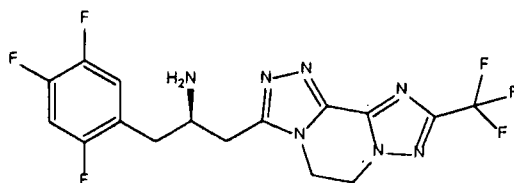
和其药学可接受的盐。

下列是用作 DPP-IV 抑制剂的本发明化合物的进一步例子:

(2R)-1-[8-(三氟甲基)-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[1,5-c:4',3'-a]嘧啶-3-基]-3-(2,4,5-三氟苯基)丙-2-胺:



(2R)-1-[9-(三氟甲基)-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[1,5-a:3',4'-c]吡嗪-3-基]-3-(2,4,5-三氟苯基)丙-2-胺:



和其药学可接受的盐。

本文使用的下列定义是合适的。

“烷基”，以及具有前缀“烷(alk)”的其他基团，例如烷氧基和烷酰基，是指可以是直链或支链和其组合的碳链，除非另外定义碳链。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。如果规定具体的碳原子数目，例如从 C3-10，术语烷基还包括环烷基、和与环烷基结构相结合的直链或支链烷基链的组合。当没有具体的碳原子数目时，意指 C₁₋₆。

“环烷基”是烷基的子集，并是指具有具体数目碳原子的饱和碳环。环烷基的例子包括环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，环辛基，等等。环烷基通常是单环的，除非另有说明。环烷基是饱和的，除非另外定义。

术语“烷氧基”是指具体数目碳原子(例如 C₁₋₁₀ 烷氧基)或在该范围内的任何数目碳原子的直链或支链烃氧化物[即，甲氧基(MeO-), 乙氧基，异丙氧基等等]。

术语“烷硫基”是指具体数目碳原子(例如 C₁₋₁₀ 烷硫基)或在该范围内的任何数目碳原子的直链或支链烷基硫[即，甲硫基(MeS-), 乙硫基，异丙硫基等等]。

术语“烷基氨基”是指具体数目碳原子(例如 C₁₋₆ 烷基氨基)或在该

范围之内的任何数目碳原子的直链或支链烷基胺[即, 甲基氨基, 乙氨基, 异丙氨基, 叔丁氨基等等]。

术语“烷基磺酰基”是指具体数目碳原子(例如 C_{1-6} 烷基磺酰基)或在该范围之内的任何数目碳原子的直链或支链烷基磺酰[即, 甲基磺酰基($MeSO_2-$), 乙磺酰基, 异丙磺酰基等等]。

术语“烷氧羰基”是指具体碳原子数目(例如 C_{1-6} 烷氧羰基)或在该范围之内的任何数目碳原子的本发明羧酸衍生物的直链或支链酯[即, 甲氧基羰基($MeOCO-$), 乙氧基羰基或丁氧羰基]。

“芳基”是指含有碳环原子的单或多环的芳香环系。优选的芳基是单环的或双环的 6-10 元芳香环系统。优选的芳基是苯基和萘基。最优的芳基是苯基。

术语“杂环基”是指含有至少一个选自 O、S 和 N 杂原子的饱和或不饱和的非芳香环或环系, 进一步包括硫的氧化形式, 也就是 SO 和 SO_2 。杂环的例子包括四氢呋喃(THF), 二氢呋喃, 1,4-二噁烷, 吗啉, 1,4-二噻烷, 哌嗪, 哌啶, 1,3-二氧戊烷, 咪唑烷, 咪唑啉, 吡咯啉, 吡咯烷, 四氢吡喃, 二氢吡喃, 氧硫杂环戊烷(oxathiolane), 二硫戊环, 1,3-二噁烷, 1,3-二噻烷, 氧硫杂环己烷, 硫吗啉, 吡咯烷酮, 噁唑烷-2-酮, 咪唑烷-2-酮, 吡啶酮, 等等。

“杂芳基”是指含有至少一个选自 O、S 和 N 的环杂原子的芳香或部分芳香杂环。杂芳基还包括与其它种类环例如芳基、环烷基和非芳香杂环稠合的杂芳基。杂芳基的例子包括吡咯基, 异噁唑基, 异噻唑基, 吡唑基, 吡啶基, 2-氧代-(1H)-吡啶基(2-羟基-吡啶基), 噁唑基, 1,2,4-噁二唑基, 1,3,4-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, 吡嗪基, 苯并异噁唑基, 苯并噁唑基, 苯并噻唑基, 苯并噻二唑基, 二氢苯并呋喃基, 二氢吲哚基, 吡嗪基, 吲唑基, 异氮茛基, 二氢苯并噻吩基, 吲嗪基, 噌啉基, 酞嗪基, 喹唑啉基, 萘啶基, 吡唑基, 苯并二氧杂戊环基(benzodioxolyl), 喹喔啉基, 嘌呤基, 咪唑基, 异苯并呋喃基, 苯并咪唑基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 喹啉基, 吲哚基, 异喹啉基, 二苯并呋喃基, 咪唑并[1,2-a]吡啶基, [1,2,4-三唑并][4,3-a]吡啶基, 吡唑并[1,5-a]吡啶基, [1,2,4-三唑并][1,5-a]吡啶基, 2-氧代-1,3-苯并噁唑基, 4-氧代-3H-喹唑啉基, 3-氧代-[1,2,4]-三唑并[4,3-a]-2H-吡啶基, 5-氧代

-[1,2,4]-4H-噁二唑基, 2-氧代-[1,3,4]-3H-噁二唑基, 2-氧代-1,3-二氢-2H-咪唑基, 3-氧代-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑基, 等等。对于杂环基和杂芳基, 包括含有从3-15个原子的环和环系, 形成1-3个环。

“卤素”是指氟, 氯, 溴和碘。通常优选氯和氟。当卤素在烷基或烷氧基上取代时, 最优选的是氟(例如 CF_3O 和 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$)。

本发明的化合物可以含有一个或多个不对称中心, 并因此以消旋体、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。尤其是, 本发明的化合物在用式 Ia 中的*标记的立构碳原子处具有不对称中心。可以存在另外的不对称中心, 取决于分子上各种取代基的性质。每个这种不对称中心将独立地产生两个旋光异构体, 并且所有可能的旋光异构体和非对映体混合物和纯或部分纯的化合物包括在本发明的范围之内。本发明意味着包括这些化合物的所有这种异构形式。

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以互变异构体形式存在, 其具有伴有一个或多个双键移位的不同的氢联结点。例如, 酮和其烯醇型是酮-烯醇互变异构体。单独的互变异构体以及其混合物包括在本发明化合物范围内。

式 I 显示了不具有优选立体化学的化合物结构。式 Ia 显示了在 NH_2 基团相连接的立构碳原子处的优选立体化学。

这些非对映体的独立合成或其色谱分离可以按照本领域已知的、通过本文公开方法的合适的改进方法来完成。它们的绝对立体化学可以通过结晶产物或衍生的结晶中间体的 X-射线晶体衍射法确定, 如果需要的话, 用含有已知绝对构型的不对称中心的试剂。

如果需要的话, 可以分离化合物的外消旋混合物, 以分离单一对映体。可以通过本领域众所周知的方法进行分离, 例如化合物的外消旋混合物与对映体纯化合物进行偶合, 形成非对映体混合物, 而后通过标准方法例如分级结晶或色谱来分离单一非对映体。偶合反应常常使用对映体纯的酸或碱来形成盐。然后通过将所加入的手性残基解离, 将非对映体的衍生物转变为纯对映体。化合物的外消旋混合物还可以通过利用手性固定相的色谱法来直接分离, 该方法在本领域为

大家所熟知。

或者，化合物的任何对映体可以通过本领域众所周知方法、使用已知构型的旋光纯的起始原料、通过立体选择性合成来获得。

应当理解，本文中使用的结构式 I 化合物的参考意味着还包括药学可接受的盐，以及当它们用作游离化合物或其药学可接受盐或在其它合成操作中的前体物时，还包括非药学可接受的盐。

可以以药学可接受盐的形式给予本发明的化合物。术语“药学可接受的盐”是指由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。包括在术语“药学可接受盐”内的碱性化合物的盐，指的是本发明化合物的无毒盐，通常利用游离碱与合适的有机或无机酸反应来制备。本发明的碱性化合物的代表性盐包括但不限于下列：乙酸盐，苯磺酸盐，苯甲酸盐，碳酸氢盐，硫酸氢盐，酒石酸氢盐，硼酸盐，溴化物，右旋樟脑磺酸盐 (camsylate)，碳酸盐，氯化物，克拉维酸盐，柠檬酸盐，二盐酸盐，乙二胺四乙酸盐，乙二磺酸盐，estolate，esylate，富马酸盐，葡庚糖酸盐，葡糖酸盐，谷氨酸盐，己基间苯二酚盐，氢溴酸盐，盐酸盐，羟基萘酸盐，碘化物，异硫代硫酸盐，乳酸盐，乳糖酸盐，月桂酸盐，苹果酸盐，马来酸盐，苦杏仁酸盐，甲磺酸盐，甲基溴化物，甲基硝酸盐，甲基硫酸盐，粘酸盐，萘磺酸盐，硝酸盐，N-葡甲胺铵盐，油酸盐，草酸盐，双羟基萘酸盐(双羟基萘酸盐)，棕榈酸盐，泛酸盐，磷酸盐/二磷酸盐，多聚半乳糖醛酸盐，水杨酸盐，硬脂酸盐，硫酸盐，碱式乙酸盐，琥珀酸盐，丹宁酸盐，酒石酸盐，teoclate，甲苯磺酸盐，三乙基碘和戊酸盐。而且，如果本发明化合物带有酸性部分，其合适的药学可接受的盐包括但不限于：衍生自无机碱的盐，包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、三价锰、二价锰、钾、钠、锌盐等等。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、环胺和碱性离子交换树脂的盐，例如精氨酸，甜菜碱，咖啡因，胆碱，N,N-二苄基乙二胺，二乙胺，2-二乙氨基乙醇，2-二甲氨基乙醇，乙醇胺，乙二胺，N-乙基吗啉，N-乙基哌啶，葡糖胺，葡糖胺 (glucosamine)，组氨酸，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。

同样，在羧酸(-COOH)或醇基存在于本发明化合物中的情况下，可以采用羧酸衍生物的药学可接受的酯，例如醇的甲基、乙基或新戊酰氧基甲基或酰基衍生物，例如乙酸盐或马来酸盐。还包括本领域已知的那些酯和酰基基团，用于改进用作缓释或前体药物制剂的溶解度或水解特征。

溶剂化物，尤其是结构式 I 化合物的水合物，也包括在本发明中。作为本发明的例子是实施例和本文公开的化合物的用途。

目标化合物可在需要抑制二肽基肽酶-IV 酶的患者例如哺乳动物中有效用于抑制二肽基肽酶-IV 酶的方法，包括给予有效量的该化合物。本发明涉及本文公开的化合物作为二肽基肽酶-IV 酶活性的抑制剂的用途。

除了灵长类例如人类之外，可以按照本发明方法治疗各种其它哺乳动物。例如，可以治疗哺乳动物，哺乳动物包括但不限于：牛，羊，山羊，马，狗，猫，豚鼠，大鼠或其它牛、羊、马属、犬科、猫科、啮齿动物例如小鼠物种。然而，该方法还可以在其它物种中实践，例如鸟类物种(例如，小鸡)。

本发明进一步涉及制备用于抑制人类和动物中的二肽基肽酶-IV 酶活性的药物的方法，包括将本发明的化合物与药学可接受的载体或稀释剂进行混合。更尤其是，本发明涉及结构式 I 化合物在制备用于在哺乳动物中治疗选自高血糖症、II 型糖尿病、肥胖症、和脂类紊乱(lipid disorder) 的药物中的用途，其中脂类病症选自血脂异常，高血脂症，高甘油三酯血症，高胆固醇血症，低 HDL 和高 LDL。

在本方法中治疗的患者一般是哺乳动物，优选人，男性或女性，这些患者需要抑制二肽基肽酶-IV 酶活性。术语“治疗有效量”是指可以引起组织、系统、动物或人类的生物学或医学响应的目标化合物的量，这种响应由研究人员、兽医、医学医生或其它临床医生探寻。

本文中使用的术语“组合物”是用来涵盖一种包括具体含量的具体成分的产品，以及由具体含量的具体成分的结合直接或间接得到的产品。涉及药物组合物的这种术语是指包括包含活性组分和组成载体的惰性成份的产品、以及由任何两种或多种组分的组合、络合或聚集、或由一或多种组分的分解、或由一或多种组分的其它类型反应或相互作用而直接或间接地得到的产品。相应地，本发明的药物组合物包括

通过将本发明化合物和药学可接受的载体混合制成的任何组合物。“药学可接受的”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它组分相容，并且对其接受者无害。

应该理解，术语“给予 (administration of)”和/或“给予 (administering a)”化合物是指给需要治疗的个体提供本发明化合物或本发明化合物的前体药物。

按照本发明化合物作为二肽基肽酶-IV 酶活性抑制剂的应用性，可以通过本领域已知的方法说明。如下测定抑制常数。用基质 Gly-Pro-AMC 进行连续荧光测定，通过 DPP-IV 断裂基质 Gly-Pro-AMC，以释放荧光 AMC 离去基团。描述该反应的动力学参数如下： $K_m = 50 \mu\text{M}$ ； $k_{\text{cat}} = 75 \text{ s}^{-1}$ ； $k_{\text{cat}}/K_m = 1.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 。典型的反应含有大约 50 pM 酶，50 μM Gly-Pro-AMC，和缓冲液(100 mM HEPES, pH 值 7.5, 0.1 mg/ml BSA)，总反应体积 100 μl 。使用 360 nm 的激发波长和 460 nm 的发射波长、在 96 孔平板荧光计中连续监测 AMC 的释放。在此条件下，在 30 分钟内、在 25 $^{\circ}\text{C}$ 产生大约 0.8 μM AMC。在这些研究中使用的酶是在杆状病毒表达系统(Bac-To-Bac, Gibco BRL)中产生的可溶性的(跨膜结构域和胞质附加物除外)人类蛋白。发现 Gly-Pro-AMC 和 GLP-1 水解的动力学常数与天然酶的文献值一致。为了测定化合物的溶解常数，将抑制剂的 DMSO 溶液加入到含有酶和基质的反应中(最终 DMSO 浓度是 1%)。使用如上所述的标准反应条件、在室温下进行所有的实验。为了测定溶解常数(K_i)，通过用于竞争性抑制的 Michaelis-Menton 方程的非线性回归来拟合反应速率。再现溶解常数的误差典型地小于两倍。

尤其是，在上述试验中，下列实施例的化合物在抑制二肽基肽酶-IV 酶中具有活性，通常小于约 1 μM 的 IC_{50} 值。这种结果表现出化合物用作二肽基肽酶-IV 酶活性抑制剂的固有活性。

二肽基肽酶-IV 酶(DPP-IV)是涉及许多生物学功能的细胞表面蛋白，其具有很广泛的组织分布(肠，肾脏，肝脏，胰腺，胎盘，胸腺，脾，上皮细胞，血管内皮，淋巴和骨髓细胞，血清)，和独特的组织和细胞-类型表达水平。DPP-IV 与 T 细胞活性标志 CD26 相同，并且它可以体外断裂许多免疫调节、内分泌、和神经病学肽。这表示这种肽酶在人类或其它物种中的各种疾病过程中的潜在作用。

因此，目标化合物可有效用于预防或治疗下列疾病、障碍和病症的方法。

II型糖尿病和相关障碍：非常确实的是，肠降血糖素 GLP-1 和 GIP 通过 DPP-IV 而快速地体内失活。对 DPP^(-/-)-IV-缺乏的小鼠的研究和初步的临床试验表示，DPP-IV 抑制可以提高 GLP-1 和 GIP 的稳态浓度，导致改进的葡萄糖耐量。通过模拟 GLP-1 和 GIP，很可能涉及葡萄糖调节的其它胰高血糖素家族肽也通过 DPP-IV(例如 PACAP)失活。这些肽通过 DPP-IV 的失活，也可以在葡萄糖动态平衡中起一定作用。因此，本发明的 DPP-IV 抑制剂在治疗 II 型糖尿病和在治疗和预防 II 型糖尿病所常常伴随的许多病症（包括综合症 X(又称为代谢性综合症)，反应性低血糖和糖尿病性血脂异常）中具有应用性。在下面讨论的肥胖症，是另一种病症，常常发现其具有 II 型糖尿病，并可以对本发明化合物的治疗作出反应。

下列疾病、障碍和病症与 II 型糖尿病有关，因此可以用本发明的化合物治疗、控制或在某些情况下治疗性预防：(1)高血糖症，(2)低葡萄糖耐量，(3)胰岛素抗性，(4)肥胖症，(5)脂类紊乱，(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)过敏性肠综合症，(15)炎症性肠病，包括 Crohn' s 疾病和溃疡性结肠炎，(16)其它炎症性的病症，(17)胰腺炎，(18)腹部肥胖症，(19)神经变性疾病，(20)视网膜病，(21)肾病，(22)神经病，(23)综合症 X,(24)卵巢的雄激素过多症(多囊性的卵巢综合症)，及胰岛素抗性是其组成部分的其它障碍。在综合症 X 中（又名代谢性综合症），认为肥胖症可以促进胰岛素抗性、糖尿病、血脂异常、高血压症和增加的心血管危险。因此，DPP-IV 抑制剂也可以用于治疗与这种病症有关的高血压症。

肥胖症：DPP-IV 抑制剂可以用于治疗肥胖症。这基于所观测到的对于 GLP-1 和 GLP-2 的食物摄入和胃排空的抑制效果。在人类中，外源性给予 GLP-1 可以显著地降低食物摄入和减缓胃排空(*Am. J. Physiol.*, 277: R910-R916(1999))。在大鼠和小鼠中 ICV 给予 GLP-1 也对食物摄入具有深刻的影响(*Nature Medicine*, 2: 1254-1258(1996))。在 GLP-1R^(-/-)小鼠中没有观测到这种采食的抑制，表明这些效果是通过脑 GLP-1 受体介导的。通过模拟 GLP-1，很可能 GLP-2 也是通过

DPP-IV 调节的。ICV 给予 GLP-2 也可以抑制食物摄入，类似于所观测到的 GLP-1 的效果(Nature Medicine, 6: 802-807(2000))。此外，对于缺乏 DPP-IV 的小鼠的研究，认为这些动物对于饮食诱导的肥胖症和有关病变(例如高胰岛素血症)具有抗性。

心血管疾病: 当在急性心肌梗塞之后给予患者 GLP-1 时，已经显示其是有益的，可以在初步血管成形术之后提高左心室功能并降低致死率(Circulation, 109: 962-965(2004))。给予 GLP-1 也可在患有扩张性心肌病和缺血性诱发左心室功能障碍的狗中用于治疗左心室的心脏收缩功能障碍，并由此可以证明其可用于治疗患有心力衰竭的患者(US2004/0097411)。期望 DPP-IV 抑制剂可以通过其稳定内源性 GLP-1 的能力来显示类似的效果。

生长激素缺乏: 基于生长-激素释放因子(GRF)可以通过 DPP-IV 酶进行体内断裂的假说，DPP-IV 抑制可用于治疗生长激素缺乏，生长-激素释放因子(GRF)是刺激生长激素从垂体前叶释放的肽(WO 00/56297)。下列数据提供了 GRF 是内源性基质的证据：(1)GRF 可有效地体外断裂，以产生非活性的产物 GRF[3-44](BBA 1122: 147-153(1992));(2)GRF 可在血浆中快速地降解为 GRF[3-44]；这可以通过 DPP-IV 抑制剂 diprotin A 来防止；和(3)在人类 GRF 转基因的猪中发现了 GRF[3-44](J. Clin. Invest., 83: 1533-1540(1989))。由此，DPP-IV 抑制剂可用于与生长激素促泌剂所考虑的范围的适应症。

肠损伤: 研究结果表明，DPP-IV 的可能的内源性基质胰高血糖素样肽-2(GLP-2)可以对于肠的上皮组织显现营养效果，由此提出了使用 DPP-IV 抑制剂来治疗肠损伤的可能性(Regulatory Peptides, 90: 27-32(2000))。给予 GLP-2 可以在啮齿类中增加小肠质量，并在大肠炎和肠炎的啮齿动物模型中减少肠的损伤。

免疫抑制: 基于 DPP-IV 酶涉及 T 细胞活性和趋化因子程序的研究和 DPP-IV 抑制剂在疾病的体内模型中的效果，DPP-IV 抑制可用于调节免疫反应。已经显示 DPP-IV 相同于 CD26，CD26 是活化免疫细胞的细胞表面标志。CD26 的表达是通过免疫细胞的分化和活性状态来调节的。普遍接受的是，CD26 在 T 细胞活化的体外模型中起共同激励分子的作用。许多趋化因子在倒数第二的位置含有脯氨酸，大概可以保护它们免于被非特异性氨肽酶降解。已经显示这些中的许多

可以通过 DPP-IV 进行体外加工。在一些例子中(RANTES, LD78- β , MDC, eotaxin, SDF-1 α), 裂解导致趋化作用和信号试验中的活性改变。受体选择性似乎可以在某些情况下改进(RANTES)。在体外细胞培养物系统中, 已经确定了许多趋化因子的多数 N-末端截断形式, 包括 DPP-IV 水解的预期产物。

已经显示, DPP-IV 抑制剂在移植和关节炎的动物模型中是有效的免疫抑制剂。Prodipine(Pro-Pro-二苯基-磷酸盐), 其是 DPP-IV 的不可逆转的抑制剂, 显示其可以使大鼠中的心脏异源移植存活加倍, 可以在从第 7 天至第 14 天存活(Transplantation, 63: 1495-1500(1997))。已经在大鼠中的胶原和烷基二胺-诱发的关节炎中试验了 DPP-IV 抑制剂, 并且在这种模型中显示了后爪肿胀的统计上显著的减弱[Int. J. Immunopharmacology, 19:15-24(1997)和 Immunopharmacology, 40: 21-26(1998)]。DPP-IV 在许多自身免疫疾病中是向上调节的, 自身免疫疾病包括类风湿性关节炎, 多发性脑硬化, Graves' 疾病和 Hashimoto's 甲状腺炎(Immunology Today, 20: 367-375(1999))。

HIV 感染: DPP-IV 抑制可用于治疗或预防 HIV 感染或 AIDS, 这是因为可以抑制 HIV 细胞通道的许多趋化因子是 DPP-IV 的潜在基质(Immunology Today 20: 367-375(1999))。就 SDF-1 α 来说, 裂解可以降低抗病毒活性(PNAS, 95: 6331-6(1998))。由此, 期待通过抑制 DPP-IV 而获得的 SDF-1 α 的稳定化, 可以降低 HIV 传染性。

血细胞生成: DPP-IV 抑制可用于治疗或预防血细胞生成, 这是因为 DPP-IV 与血细胞生成有关。DPP-IV 抑制剂 (Val-Boro-Pro) 可以在环磷酰胺诱发的中性白细胞减少的小鼠模型中刺激血细胞生成(WO 99/56753)。

神经元的障碍: DPP-IV 抑制可用于治疗或预防各种神经元或精神疾病, 这是因为在各种神经元加工中所涉及的许多肽是通过 DPP-IV 体外断裂的。由此 DPP-IV 抑制剂可以在神经元障碍的治疗中具有治疗学益处。已经显示, 内啡肽(endomorphin)-2、 β -酪啡肽(Casomorphin) 和 P 物质都是 DPP-IV 的体外底物。就所有情况而论, 体外裂解效率很高, 具有约 $10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 或更大的 k_{cat} / K_m 。在大鼠的痛觉丧失的电休克跳跃试验模型中, DPP-IV 抑制剂显示了独立于所存在的外源性内啡肽 (endomorphin)-的显著效果(Brain Research, 815: 278-286(1999))。

DPP-IV 抑制剂的神经保护和神经再生效果,也可以通过抑制剂的保护运动原神经细胞免于兴奋毒素细胞死亡的能力、当与 MPTP 同时给予时的保护多巴胺能神经元的纹状体的神经分布能力、和当 MPTP 治疗之后以治疗学方式给予时的促进纹状体的神经分布密度的回收能力来证明[参见 Yong-Q. Wu, 等人 “Neuroprotective Effects of Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase-IV In Vitro and In Vivo,” Int. Conf. On Dipeptidyl Aminopeptidases: Basic Science and Clinical Applications, September 26-29, 2002(Berlin, Germany)].

焦虑: 天生缺乏DPP-IV的大鼠具有抗焦虑的表型(WO 02/34243; Karl 等人 Physiol. Behav. 2003)。使用 porsolt 和照明/黑暗模型, DPP-IV 缺乏的小鼠也具有抗焦虑表型。由此,可以证明DPP-IV抑制剂可用于治疗焦虑和相关障碍。

记忆和认知: GLP-1激动剂在学习(被动式逃避, Morris水迷宫)和神经元损伤(红藻胺酸酯诱发的神经元的凋亡)的模型中具有活性,正如During等人所说明的那样(Nature Med. 9 : 1173-1179(2003))。该结果表示了GLP-1在学习和神经保护中的生理学作用。期望通过DPP-IV抑制剂的稳定作用可以显示类似的效果。

心肌梗塞: 已经显示,当在急性心肌梗塞之后给予患者 GLP-1 时,其是有益的(Circulation, 109: 962-965(2004))。期望 DPP-IV 抑制剂可以通过其稳定内源性 GLP-1 的能力来显示类似的效果。

肿瘤侵入和转移病变: DPP-IV 抑制可用于治疗或预防肿瘤侵入和转移病变,这是因为已经在正常细胞转化为恶性表型期间观测到了包括DPP-IV的一些外肽酶(ectopeptidases)的表达的增加或减少(J. Exp. Med., 190: 301-305(1999))。这些蛋白质的向上或向下调节似乎具有组织和细胞类型的特异性。例如,已经在T细胞淋巴瘤、T细胞急性淋巴瘤母细胞性白血病、细胞衍生的甲状腺癌、皮肤基底细胞癌和乳房恶性肿瘤上观测到了CD26/DPP-IV的表达增加。由此,DPP-IV抑制剂可以在这种恶性肿瘤的治疗中具有应用性。

良性前列腺肥大: DPP-IV 抑制可用于治疗良性前列腺肥大,这是因为在患有 BPH 的患者的前列腺组织中表明了 DPP-IV 活性增加(Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30: 333-338(1992))。

精子活力/男性避孕: DPP-IV 抑制可用于改变精子活力和男性避

孕，这是因为在对于精子活力重要的精液、前列腺体(prostatosomes)、前列腺衍生的细胞器官中，具有很高水平的 DPP-IV 活性(Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 30: 333-338(1992))。

牙龈炎： DPP-IV 抑制可用于治疗牙龈炎，这是因为，在牙龈缝流体中和在与牙周病严重程度有关的一些研究中发现了 DPP-IV 活性(Arch. Oral Biol., 37: 167-173(1992))。

骨质疏松症： DPP-IV 抑制可用于治疗或预防骨质疏松症，这是因为 GIP 受体存在于成骨细胞中。

干细胞移植： 已经显示，抑制供体干细胞上的 DPP-IV，可以引起它们的骨髓复位效果和植入期的提高、和增加小鼠的存活(Christopherson, 等人 Science, 305:1000-1003(2004))。由此，DPP-IV 抑制剂可以用于骨髓移植。

本发明的化合物在治疗或预防一或多种下列病症或疾病中具有应用性：(1)高血糖症，(2)低葡萄糖耐量，(3)胰岛素抗性，(4)肥胖症，(5)脂类紊乱，(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)过敏性肠综合症，(15)炎症性肠病，包括 Crohn' s 疾病和溃疡性结肠炎，(16)其它炎症性的病症，(17)胰腺炎，(18)腹部肥胖症，(19)神经变性疾病，(20)视网膜病，(21)肾病，(22)神经病，(23)综合症 X，(24)卵巢的雄激素过多症(多囊的卵巢综合症)，(25)II 型糖尿病，(26)生长激素缺乏，(27)中性白细胞减少，(28)神经元障碍，(29)肿瘤转移，(30)良性前列腺肥大，(32)牙龈炎，(33)高血压症，(34)骨质疏松症，及其它可以通过抑制 DPP-IV 来治疗或预防的病症。

在与其它药剂的组合中，目标化合物进一步用于预防或治疗上述疾病、障碍和病症的方法。

本发明的化合物可以在治疗、预防、抑制或改善式 I 化合物或其它药剂具有应用性的疾病或病症过程中与一或多种其它药剂组合使用，其中药剂一起联用比任何一个单独药剂更安全或更有效。这种其它药剂可以通过一定途径、并以通常使用的数量与式 I 化合物同时或顺序给予。当式 I 的化合物与一或多种其它药品同时使用时，含有这种其它药物和式 I 化合物的单位剂型的药物组合物是优选的。然而，组合治疗还可以包括这样的治疗，其中以不同的交迭时间给予式 I 化合物和一或多

种其它药剂。同样包括，当与一或多种其它活性组分组合使用时，本发明的化合物和其它活性组分可以以比各自单独使用时更低的剂量使用。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含有一或多种其它活性组分的药物组合物。

既可以单独又可以在一样药物组合物中给予的、可以与式 I 化合物组合给予的其它活性组分的例子包括但不局限于：

(a)其它二肽基肽酶 IV(DPP-IV)抑制剂；

(b)胰岛素敏化剂，包括(i)PPAR γ 激动剂，例如格列酮类(例如曲格列酮，吡格列酮，恩格列酮，MCC-555，罗格列酮，balaglitazone，等等)及其它 PPAR 配体，包括 PPAR α/γ 双重激动剂，例如 KRP-297，莫格他唑(Muraglitazar)，naveglitazar，tesaglitazar，TAK-559，PPAR α 激动剂，例如非诺贝酸(fenofibric acid)衍生物(吉非贝齐(gemfibrozil)，氟贝丁酯，非诺贝特和苯扎贝特)，和选择性的 PPAR γ 调节剂(SPPAR γ M's)，例如公开在下列中的那些：WO 02/060388，WO 02/08188，WO 2004/019869，WO 2004/020409，WO 2004/020408，和 WO 2004/066963；(ii)双胍类例如二甲双胍和苯乙双胍，和(iii)蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制剂；

(c)胰岛素或胰岛素模拟物；

(d)磺酰脲类及其它胰岛素促泌剂，例如甲苯磺丁脲，格列本脲，格列吡嗪，格列美脲，和氯茴苯酸类，例如那格列奈和瑞格列奈；

(e) α -葡糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖和米格列醇)；

(f)胰高血糖素受体拮抗剂，例如公开在下列中的那些：WO 97/16442；WO 98/04528，WO 98/21957；WO 98/22108；WO 98/22109；WO 99/01423，WO 00/39088，和 WO 00/69810；WO 2004/050039；和 WO 2004/069158；

(g)GLP-1、GLP-1 类似物或模拟物，和 GLP-1 受体激动剂，例如 exendin-4(exenatide)，liraglutide(NN-2211)，CJC-1131，LY-307161，和在 WO 00 / 42026 和 WO 00 / 59887 中公开的那些；

(h)GIP 和 GIP 模拟物，例如在 WO 00 / 58360 中公开的那些，和 GIP 受体激动剂；

(i)PACAP、PACAP 模拟物和 PACAP 受体激动剂，例如在 WO 01 / 23420 中公开的那些；

(j)胆固醇降低药剂, 例如: (i)HMG-CoA 还原酶抑制剂(洛伐他汀, 辛伐他汀, 普伐他汀, 西立伐他汀, 氟伐他汀, 阿妥伐他汀, 伊伐他汀, 和罗苏伐他汀, 及其它抑制素), (ii)多价螯合剂(消胆胺, 考来替泊(Colestipol), 和交联右旋糖酐的二烷基氨基烷基衍生物), (iii)烟醇、烟酸或其盐, (iv)PPAR α 激动剂, 例如非诺贝酸(fenofibric acid)衍生物(吉非贝齐(gemfibrozil), 氟贝丁酯, 非诺贝特和苯扎贝特), (v)PPAR α/γ 双重激动剂, 例如 naveglitazar 和莫格他唑 (Muraglitazar), (vi)胆固醇吸收抑制剂, 例如 β -谷甾醇和依泽替米贝, (vii)酰基 CoA: 胆固醇酰基转移酶抑制剂, 例如 avasimibe, 和(viii)抗氧化剂, 例如普罗布考;

(k)PPAR δ 激动剂, 例如在 WO 97 / 28149 中公开的那些;

(l)抗肥胖化合物, 例如芬氟拉明, 右芬氟拉明, 芬特明, 西布曲明, 奥利司他, 神经肽 Y₁ 或 Y₅ 拮抗剂, CB1 受体反向激动剂和拮抗剂, β 3 肾上腺素能受体激动剂, (促)黑皮质素-受体激动剂, 尤其是(促)黑皮质素-4 受体激动剂, ghrelin 拮抗剂, 铃蟾素受体激动剂(例如铃蟾素受体亚型-3 激动剂), 缩胆囊素 1(CCK-1)受体激动剂, 和黑色素-浓集激素(MCH)受体拮抗剂;

(m)回肠胆汁酸运载蛋白抑制剂;

(n)为用于炎症性病症设计的药剂, 例如阿斯匹林, 非甾体抗炎药(NSAIDs), 糖皮质激素, 柳氮磺吡啶和选择性环加氧酶-2(COX-2)抑制剂;

(o)抗高血压药, 例如 ACE 抑制剂(依那普利, 赖诺普利, 卡托普利, 喹那普利, tandolapril), A-II 受体阻断剂(氯沙坦, 坎地沙坦, 伊贝沙坦, 丙戊沙坦, 替米沙坦, 和依普沙坦), β 阻断剂和钙通道阻断剂;

(p)葡糖激酶活化剂(GKAs), 例如在 WO 03 / 015774; WO 04 / 076420; 和 WO 04 / 081001 中公开的那些;

(q)11 β -羟甾醇脱氢酶 1 型抑制剂, 例如在美国专利 No. 6,730,690、WO 03 / 104207 和 WO 04 / 058741 中公开的那些;

(r)胆固醇酯转移蛋白(CETP)的抑制剂, 例如 torcetrapib; 和

(s)果糖 1,6-二磷酸酶的抑制剂, 例如公开在美国专利 Nos. 6,054,587、6,110,903、6,284,748、6,399,782 和 6,489,476 中的那些。

可以与结构式 I 化合物结合的二肽基肽酶-IV 抑制剂包括公开在下

列中的那些:美国专利 No. 6,699,871; WO 02/076450(2002年10月3日); WO 03/004498(2003年1月16日); WO 03/004496(2003年1月16日); EP 1 258 476(2002年11月20日); WO 02/083128(2002年10月24日); WO 02/062764(2002年8月15日); WO 03/000250(2003年1月3日); WO 03/002530(2009年1月9日); WO 03/002531(2009年1月9日); WO 03/002553(2009年1月9日); WO 03/002593(2009年1月9日); WO 03/000180(2003年1月3日); WO 03/082817(2009年10月9日); WO 03/000181(2003年1月3日); WO 04/007468(2004年1月22日); WO 04/032836(2004年4月24日); WO 04/037169(2004年5月6日); 和 WO 04/043940(2004年5月27日). 具体的 DPP-IV 抑制剂化合物包括异亮氨酸噻唑烷(P32 / 98); NVP-DPP-728; vildagliptin(LAF 237); P93 / 01; 和 saxagliptin(BMS 477118).

可以与结构式 I 化合物结合的抗肥胖化合物包括芬氟拉明, 右芬氟拉明, 芬特明, 西布曲明, 奥利司他, 神经肽 Y₁ 或 Y₅ 拮抗剂, 大麻素 CB1 受体拮抗剂或反向激动剂, (促)黑皮质素受体激动剂, 尤其是, (促)黑皮质素-4 受体激动剂, ghrelin 拮抗剂, 铃蟾素受体激动剂, 和黑色素-浓集激素(MCH)受体拮抗剂。对于可以与结构式 I 化合物结合的抗肥胖症化合物的综述, 参见 S. Chaki 等人 “Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity”, Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692(2001); D. Spanswick 和 K. Lee, “Emerging antiobesity drugs,” Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217-237(2003); 和 J.A. Fernandez-Lopez, 等人., “Pharmacological Approaches for the Treatment of Obesity,” Drugs, 62: 915-944(2002)。

可以与结构式 I 化合物结合的神经肽 Y₅ 拮抗剂包括在美国专利 No. 6,335,345(2002年1月1日)和 WO 01 / 14376(2001年3月1日)中公开的那些; 并且将具体化合物确定为 GW 59884A; GW 569180A; LY366377; 和 CGP-71683A。

可以与结构式 I 化合物结合的大麻素 CB1 受体拮抗剂包括公开在下列中的那些: PCT 出版物 WO 03/007887; 美国专利 No. 5,624,941, 例如利莫那班; PCT 出版物 WO 02/076949, 例如 SLV-319; 美国专利 No. 6,028,084; PCT 出版物 WO 98/41519; PCT 出版物 WO 00/10968; PCT

出版物WO 99/02499; 美国专利No. 5,532,237; 美国专利 No. 5,292,736; PCT出版物WO 03/086288; PCT出版物WO 03/087037; PCT出版物WO 04/048317; PCT出版物WO 03/007887; PCT出版物WO 03/063781; PCT出版物WO 03/075660; PCT出版物WO 03/077847; PCT出版物WO 03/082190; PCT出版物WO 03/082191; PCT出版物WO 03/087037; PCT出版物WO 03/086288; PCT出版物WO 04/012671; PCT出版物WO 04/029204; PCT出版物WO 04/040040; PCT出版物WO 01/64632; PCT出版物WO 01/64633; 和PCT出版物WO 01/64634.

用于本发明中的(促)黑皮质素-4受体(MC4R)激动剂包括但不限于公开在下列中的那些: US 6,294,534, US 6,350,760, 6,376,509, 6,410,548, 6,458,790, US 6,472,398, US 5837521, US 6699873, 本文引入其全部内容作为参考; 美国专利申请出版物 Nos. US 2002/0004512, US2002/0019523, US2002/0137664, US2003/0236262, US2003/0225060, US2003/0092732, US2003/109556, US 2002/0177151, US 2002/187932, US 2003/0113263, 本文引入其全部内容作为参考; 和 WO 99/64002, WO 00/74679, WO 02/15909, WO 01/70708, WO 01/70337, WO 01/91752, WO 02/068387, WO 02/068388, WO 02/067869, WO 03/007949, WO 2004/024720, WO 2004/089307, WO 2004/078716, WO 2004/078717, WO 2004/037797, WO 01/58891, WO 02/070511, WO 02/079146, WO 03/009847, WO 03/057671, WO 03/068738, WO 03/092690, WO 02/059095, WO 02/059107, WO 02/059108, WO 02/059117, WO 02/085925, WO 03/004480, WO 03/009850, WO 03/013571, WO 03/031410, WO 03/053927, WO 03/061660, WO 03/066597, WO 03/094918, WO 03/099818, WO 04/037797, WO 04/048345, WO 02/018327, WO 02/080896, WO 02/081443, WO 03/066587, WO 03/066597, WO 03/099818, WO 02/062766, WO 03/000663, WO 03/000666, WO 03/003977, WO 03/040107, WO 03/040117, WO 03/040118, WO 03/013509, WO 03/057671, WO 02/079753, WO 02//092566, WO 03/-093234, WO 03/095474, 和 WO 03/104761.

在下列中讨论了治疗糖尿病的葡糖激酶(GKAs)的安全和有效活化剂的潜在效用: J. Grimsby 等人 "Allosteric Activators of Glucokinase:

Potential Role in Diabetes Therapy”, *Science*, 301: 370-373(2003).

当本发明的化合物与一或多种其它药物同时使用时，含有除本发明化合物之外还含有这种其它药物的药物组合物是优选的。相应地，本发明的药物组合物包括除了本发明的化合物之外还含有一或多种其它活性组分的那些药物组合物。

本发明化合物与第二种活性组分的重量比可以变化，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。因此，例如，当本发明化合物与另一种药剂组合时，本发明化合物与其它药剂的重量比一般在约 1000:1 至约 1:1000 的范围，优选约 200:1 至约 1:200。本发明化合物和其它活性组分的联用通常还在上述范围之内，但在各个情况下，应该使用各个活性组分的有效剂量。

在这种组合物中，本发明化合物及其它活性剂可以单独或联合给予。此外，可以在给予其它药剂之前、同时或之后给予一种成份。

本发明的化合物可以通过口服、肠胃外(例如肌肉内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入喷雾剂、鼻、阴道、直肠、舌下或局部给药途径给予，并且可以单独或与常规无毒药学可接受的载体、助剂和赋形剂一起配制成适合于各个给药途径的合适剂量单位制剂。除了治疗恒温动物例如小鼠、大鼠、马、牛、羊、狗、猫、猴子等等之外，本发明的化合物可有效用于治疗人类。

用于给予本发明化合物的药物组合物可以方便地存在于剂量单位形式中，并且可以通过药学领域众所周知的任何方法来制备。所有的方法都包括使活性组分与构成一或多种助剂的载体结合的步骤。一般说来，药物组合物是通过将活性组分与液体载体或细碎的固体载体、或这两种载体均匀且紧密地结合来制备的，而后如果需要的话，将产品做成目标制剂的形状。在药物组合物中，依据疾病的过程或状况，以足够产生预期效果的数量包含目标化合物。本文中使用的术语“组合物”是用来涵盖包括具体含量的具体成分的产品，以及由具体含量的具体成分的结合直接或间接得到的产品。

包含活性组分的药物组合物可以以适合于口服的形式使用，例如，以片剂、锭剂、糖锭剂，水或油状悬浮液、可分散性粉剂或颗粒剂、乳状液、硬或软胶囊、或糖浆或酏剂的形式。为口服使用而设计的组合物，可以按照药物组合物制备领域的任何已知的方法来制备，

且为了提供药学上精美的和适口的制品，这种组合物可以包含一或多种选自下列的试剂：甜味剂，增香剂，着色剂和防腐剂。片剂含有与无毒的、药学可接受的、适合于制备片剂的赋形剂混合的活性组分。这些赋形剂可以是例如，惰性稀释剂，例如碳酸钙，碳酸钠，乳糖，磷酸钙或磷酸钠；造粒和崩解剂，例如玉米淀粉或海藻酸；结合剂，例如，淀粉，凝胶或阿拉伯胶；和润滑剂，例如硬脂酸镁，硬脂酸或滑石粉。片剂可以是无包衣的，或可以通过已知的技术进行包衣，以在胃肠道中延迟分解和吸收，从而在比较长时间内提供持续作用。例如，可以使用延时物质例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们也可以按照美国专利 Nos. 4,256,108、4,166,452 和 4,265,874 中描述的技术进行包衣，以形成可以控制释放的渗透性治疗片剂。

用于口服的制剂还可以以硬明胶胶囊的形式提供，其中将活性组分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合，或以软明胶胶囊的形式，其中将活性组分与水或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

水悬浮液含有活性原料与适于制备水悬浮液的赋形剂的混合。这种赋形剂是悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠，甲基纤维素，羟甲基纤维素，海藻酸钠，聚乙烯-吡咯烷酮，黄芪树胶和阿拉伯树胶；分散或润湿剂可以是天然存在的磷脂，例如卵磷脂，或烯基氧化物与脂肪酸的缩合产物，例如聚氧化乙烯硬脂酸酯，或氧化乙烯与长链脂肪醇的缩合产物，例如十七烷环氧丙烷鲸蜡醇，或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物例如聚氧化乙烯山梨糖醇单油酸酯，或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酸酐的偏酯的缩合产物，例如聚氧化乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。水悬浮液还可以含有一或多种防腐剂，例如，对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯，一或多种着色剂，一或多种增香剂，和一或多种甜味剂，例如蔗糖或糖精。

油性的悬浮液可以通过将活性组分悬浮在植物油比如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油、或矿物油比如液体石蜡中加以配制。油性的悬浮液可以含有增稠剂比如蜂蜡，硬石蜡，或鲸蜡醇。可以加入甜味剂，例如上面列出的那些，和增香剂以提供适口的口服制剂。这些组合物可以通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸来保存。

通过加入水而适合于制备水悬浮液的可分散性粉剂和粒剂，提供

了与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一或多种防腐剂混合的活性组分。适宜分散或润湿剂和悬浮剂已经通过如上所述的那些例子举例说明。也可以存在另外的赋形剂，例如甜味剂，调味剂和着色剂。

本发明的药物组合物还可以是水包油乳化剂的形式。油相可以是植物油，例如橄榄油或花生油，或矿物油，比如液体石蜡，或这些的混合物。适宜的乳化剂可以是天然存在的树脂，例如阿拉伯树脂或黄芪树脂，天然存在的磷脂，例如大豆、卵磷脂，和衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯，例如去水山梨糖醇单油酸酯，和所述偏酯与氧化乙烯的缩合产物，例如聚氧化乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。乳液还可能含有甜味剂和增香剂。

糖浆和酏剂可以用甜味剂比如，甘油，丙二醇，山梨糖醇或蔗糖配制。这样的制剂还可以含有缓和剂，防腐剂，调味剂和着色剂。

药物组合物可以是无菌可注射的水或油性悬浮液的形式。该悬浮液可以按照已知的技术、使用如上所述的适宜分散剂或润湿剂和悬浮剂配制。无菌注射制剂还可以是在无毒的、胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液，例如在1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的赋形剂和溶剂是水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外，通常使用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可以使用任何温和的不挥发油包括合成的单-或二酸甘油酯。另外，脂肪酸比如油酸在制备注射剂方面得到应用。

本发明的化合物还可以以用于直肠给药的栓剂形式给予。这些组合物可以通过将药物与适宜的无刺激性的赋形剂混合制备，其中赋形剂在普通的温度下是固体，但在直肠温度下是液体，因此在直肠中融化释放出药物。这种材料是可可脂和聚乙二醇。

对于局部使用，使用含有本发明化合物的乳膏剂、油膏、冻胶、溶液或悬浮液等等。(为了这种应用目的，局部施用应该包含漱口药和含漱液)。

本发明的药物组合物和方法可以进一步包括本文指明的其它治疗活性化合物，该活性化合物通常用于治疗上述的病理学病症。

在治疗或预防需要抑制二肽基肽酶-IV酶活性的过程中，合适的剂量水平一般大约为每天0.01至500 mg/kg患者体重，其可以以单一或多剂量形式给予。优选，剂量水平每天约0.1至约250 mg/kg；更优选

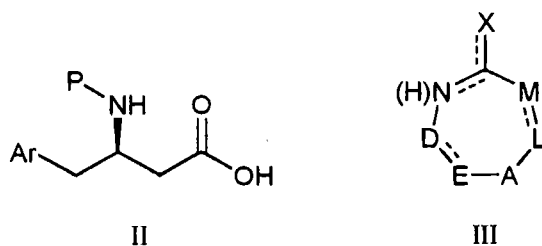
每天约 0.5 至约 100 mg/kg。合适的剂量水平可以是每天约 0.01 至 250 mg/kg，每天约 0.05 至 100 mg/kg，或每天约 0.1 至 50 mg/kg。在该范围内，剂量可以是每天 0.05 至 0.5、0.5 至 5 或 5 至 50 mg/kg。对于口服，优选以片剂的形式给所治疗的患者提供组合物，片剂含有 1.0 至 1000 毫克的活性组分，特别是 1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、75.0、100.0、150.0、200.0、250.0、300.0、400.0、500.0、600.0、750.0、800.0、900.0 和 1000.0 毫克用于症状调节剂量的活性组分。该化合物可以按照每天 1 至 4 次的方案给予，优选每天一次或两次。

当治疗或预防本发明化合物所指明的糖尿病和 / 或高血糖症或高甘油三酯血症或其它疾病时，当每天以从约 0.1 毫克至约 100 毫克每千克动物体重的日剂量给予本发明化合物时，优选以单一日剂量或以一天两至六次的分开剂量、或以持续释放形式给予，通常可以获得令人满意的结果。对于大多数的哺乳动物，总的日剂量约为 1.0 毫克至约 1000 毫克，优选从约 1 毫克至约 50 毫克。在 70 kg 成年人的情况下，总的日剂量一般约为 7 毫克至约 350 毫克。可以调节剂量方案以达到最理想的治疗效果。

然而应当理解，对于任何具体患者，给药的具体剂量水平和频率可以改变，并且取决于各种因素，包括所采用的具体化合物的活性、化合物的代谢稳定性和作用时间、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药模式和次数、排泄速率、药物组合、具体病症的严重度和所进行治疗的宿主。

在下面方案和实施例中说明了制备本发明化合物的合成方法。起始原料可商购或按照本领域已知的方法或本文说明的方法制备。

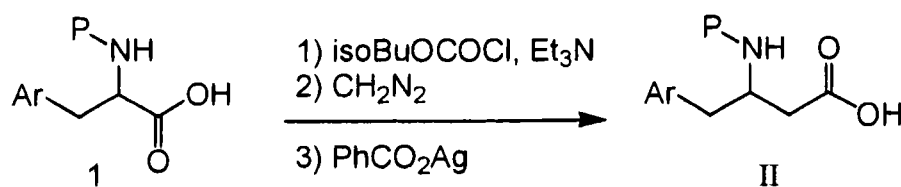
可以通过各种途径、由 β 氨基酸中间体例如式 II 的那些和取代的杂环中间体例如通式 III 的那些来制备本发明的化合物，



其中 Ar、A、D-E 和 L-M 如上所述；P 是合适的氮保护基，例如叔丁

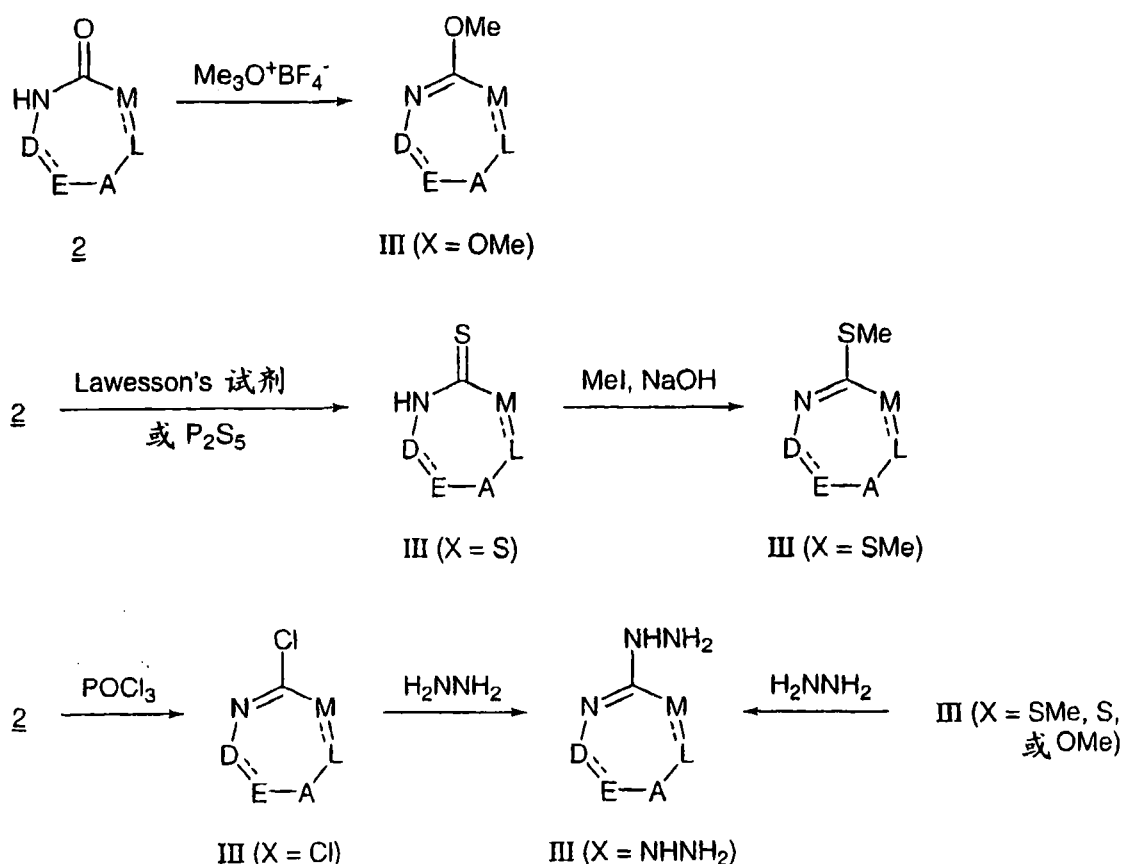
氧羰基, 苄氧羰基或 9-苄基甲氧羰基; X 是 NHNH_2 或合适的离去基团, 例如 Cl、OMe、SMe 或 =S。下面的方案中描述了这些中间体的制备和其转化为式 I 化合物。

方案 1



式 II 的化合物是可商业购买的、在文献中是已知的, 或可以通过本领域技术人员所熟知的各种方法方便地制备。方案 1 说明了一种常见途径。将酸 1 用氯甲酸异丁酯和碱例如三乙胺或 N,N-二异丙基乙胺, 而后重氮甲烷处理, 其中酸 1 是可商业购买的, 或使用例如二-叔丁基-二碳酸酯(P = Boc)、苄氧羰基氯(P = Cbz)、或 N-(9-苄基甲氧羰基氧基)琥珀酰亚胺(P = Fmoc)来保护相应的氨基酸而很容易地制备。然后在溶剂例如甲醇或含水二噁烷中用苯甲酸银处理得到的二偶氮酮, 并可以按照 Sewald 等人 *Synthesis*, 837(1997)的方法进行超声处理, 以提供 β 氨基酸 II。如本领域技术人员所理解的那样, 为了制备对映体纯度的 β 氨基酸 II, 可以使用对映体纯度的 α 氨基酸 1。可以在下面综述中发现这些化合物的其他途径: E. Juaristi, *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, Ed., Wiley-VCH, New York: 1997, Juaristi 等人 *Aldrichimica Acta*, 27, 3(1994), Cole 等人 *Tetrahedron*, 32, 9517(1994)。

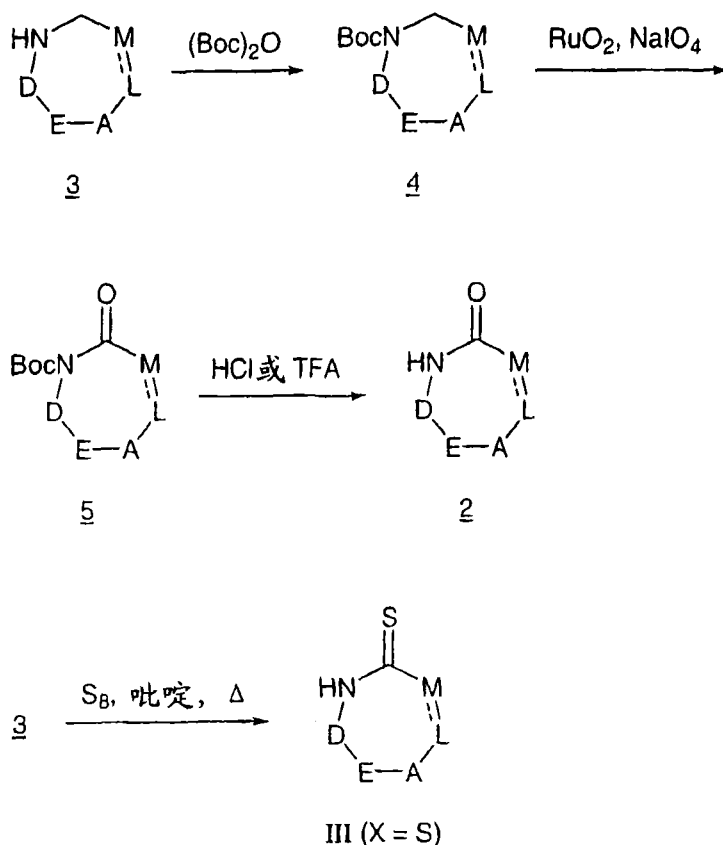
方案 2



式 III 的化合物是可商业购买的、在文献中是已知的，或可以通过本领域技术人员所熟知的各种方法方便地制备。一些适宜方法示于方案 2 中。将内酰胺衍生物 2 O-甲基化，例如，在碳酸钠的存在下、在溶剂例如二氯甲烷中用三甲基氧鎓四氟硼酸盐处理，提供化合物 III(X = OMe)。在溶剂例如二甲苯或甲苯中、在回流温度下用 Lawesson' s 试剂处理 2，提供化合物 III(X = S)。或者，在溶剂例如吡啶中、在回流温度下用五硫化二磷处理 2，或在溶剂例如四氢呋喃中、在大约 20-60℃用五硫化二磷-碳酸钠复合物[参见例如，D. Brillon, *Synth. Commun.*, 20, 3085(1990)]处理 2，可以获得这种中间体。可以通过标准方法[例如，在 50%氢氧化钠中，用碘代甲烷处理 III(X = S)的溶液或悬浮液，如 O. Cherkaoui 等人 *Tetrahedron Lett.*, 31, 5467(1990)所报道]将化合物 III(X = S)甲基化，得到 III(X = SMe)。特别是，如果 D-E 是 CH = CH、A 是单键，可以在约 100-150℃的温度下、用脱氧氯化剂例如三氯氧磷或苯基二氯化磷处理 2 而获得化合物 III(X = Cl)。有时在活性剂例如 N,N-二乙苯胺的存在下进行这种反应是有利的。用过量肼进

一步处理化合物 III(X = Cl)，可以得到化合物 III(X = NHNH₂)。在某些情况下，典型地在溶剂例如乙醇中、在回流温度下，用过量肼处理 III(X = SMe, S 或 OMe)，也可以获得式 III 的化合物(X = NHNH₂)。

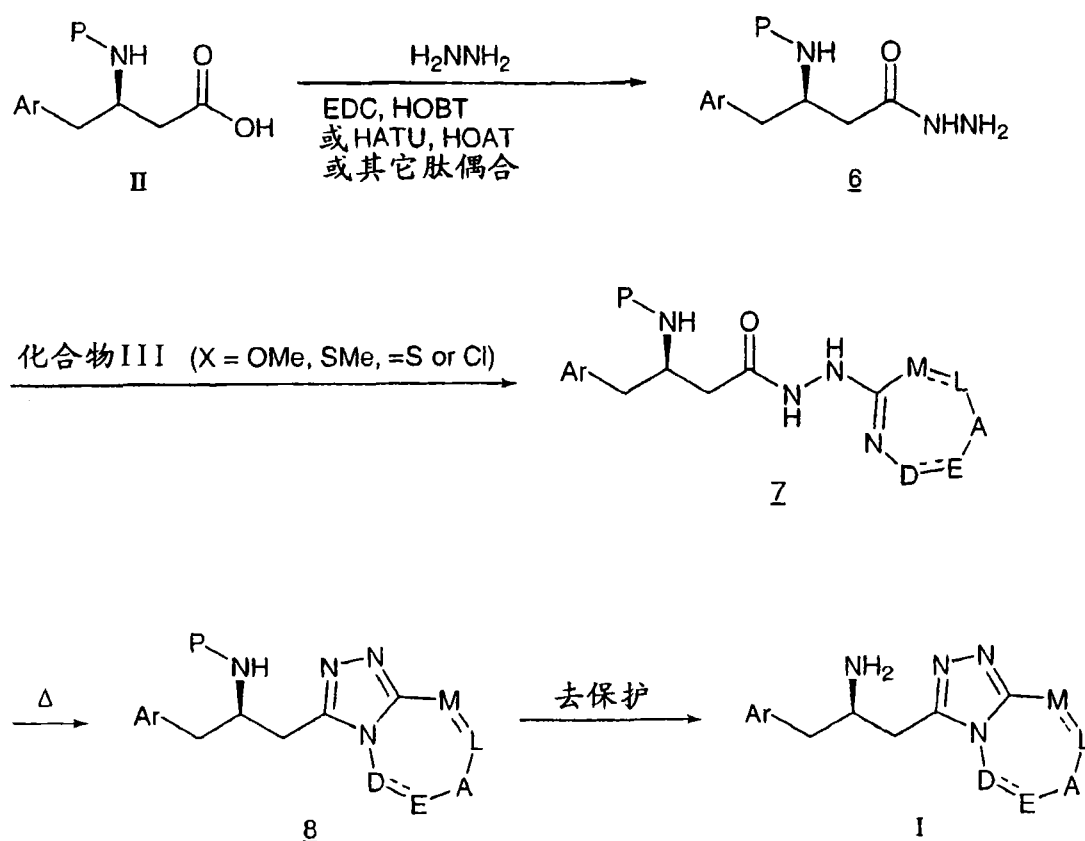
方案 3



源于方案 2 的中间体 2 本身是可商业购买的、在文献中是已知的，或可以通过本领域技术人员所熟知的各种方法方便地制备。当 D-E 是 CH₂CH₂ 时，方案 3 说明了一种这样的方法。在碱例如 N,N-二异丙基乙胺或三乙胺的存在下、在溶剂例如二氯甲烷中，通过与二-叔丁基二碳酸酯反应而首先将环状仲胺 3 进行 Boc-保护，得到 4。然后在高碘酸钠的存在下、在乙酸乙酯-水中、按照 S. Yoshifuji 和 M. Kaname, *Chem. Pharm. Bull.*, 43, 1302(1995)的方法，利用催化剂二氧化钌将活化亚甲基选择性的氧化为羰基，得到 5。在溶剂例如二噁烷中，用无水氯化氢或用三氟乙酸(纯的或用溶剂例如二氯甲烷稀释)很容易除去 Boc 基团，得到 2，其可以按照方案 2 进一步进行加工。同样，如方案 3 所示，在吡啶中、在回流温度下，如 K. I. Ajzert 和 K. Takács, *Ann. Chem.*,

1061(1987)所描述, 某些 3 与硫反应, 得到硫代内酰胺 III (X=S), 其可以按方案 2 继续进行。除了在方案 2 和 3 中说明的一般方法之外, 式 III 的化合物可以通过文献中已知的各种途径来制备, 并且在下述的实验部分中描述了具体实施例。

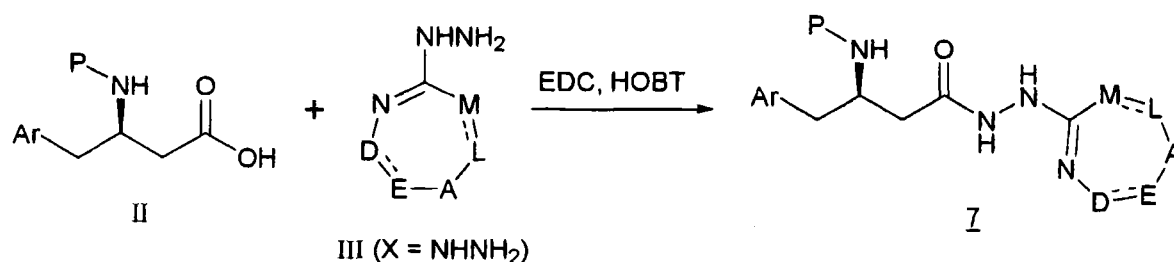
方案 4



如方案 4 所示, 在标准肽偶合试剂例如 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)和 1-羟基苯并三唑(HOBT)或 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)和 1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)的存在下、在叔胺碱例如 N,N-二异丙基乙胺或三乙胺的存在下、在溶剂例如二氯甲烷或 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中, 用过量的肼处理, 式 II 的 N-保护 β 氨基酸可以转变为其酰基酰肼衍生物 6。类似地, 使用 U. Boas 等人 *Syn. Comm.*, 28, 1223(1998)的酰基酰肼合成法, 该反应可以在叔胺例如三乙胺的存在下、在溶剂例如 DMF 中与偶合剂 2-氟-1,3-二甲基咪唑烷脲六氟磷酸盐进行。在溶剂例如 2-甲氧基乙醇、正丁醇、甲醇或乙酸中, 在约 20-130℃ 温度下, 6 与式 III

化合物(X = OMe, SMe, =S, 或 Cl)的反应, 得到加合物 7, 将其在溶剂例如 2-甲氧基乙醇或二甲苯中、在大约 100-150℃ 进一步加热, 可以环化为稠合的三唑衍生物 8。不用总是分离中间体 7, 有时通过在溶剂例如 2-甲氧基乙醇或二甲苯中、在沸点加热 III 可便于直接由 6 制备 8。通过一步或两步方法获得的稠合三唑衍生物的形式, 一些研究者已经进行了报道, 例如: S. Petersen 等人美国专利 2,913,454(1959); D. R. Shridhar 等人 *Indian J. Chem.*, **20B**, 132(1981); M. Langlois 等人 *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 193(1982); M. Bonanomi and L. Baiocchi, *J. Heterocycl. Chem.*, **20**, 1657(1983); O. Cherkaoui 等人 *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5467(1990); 以及 G. A. McCort 和 J. C. Pascal, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4443(1992)。8 的脱保护是通过标准方法实现的, 提供了式 I 的化合物。例如, 如果保护基是叔丁氧羰基(Boc), 在溶剂例如二噁烷或甲醇中用无水 HCl 处理, 可以方便地完成脱保护, 或在二氯甲烷中用三氟乙酸处理。应当指出, 在回流条件下使用乙酸进行 7 至 8 的环闭合, 可通过 N-乙酰基而典型地导致 N-Boc 保护基的复位。可以在 6N HCl 水溶液中、在回流温度下, 通过加热 8 来完成 N-乙酰基的除去。如果保护基是 Boc 且 X = Cl, 闭环和脱保护实际上可以同时进行。即使在其它 X 基团(例如 OMe)的情况下, 在环闭合步骤期间, 有时可以出现至少部分伴生的 Boc 基团的失去。

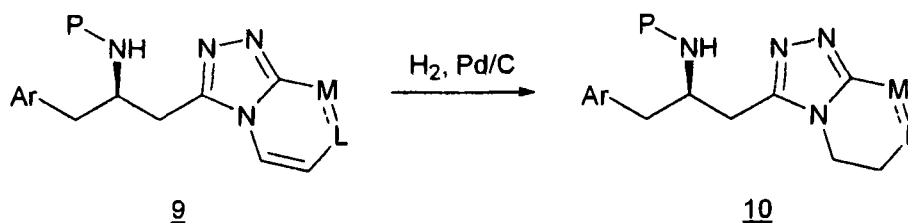
方案 5



方案 5 说明了制备中间体 7 的替代途径。在标准肽偶合条件(例如, EDC 和 HOBT, 在叔胺例如 N,N-二异丙基乙胺的存在下, 在溶剂例如 DMF 或二氯甲烷中)下, 式 II 的 β 氨基酸与式 III(X = NHNH₂) 的胍基杂环反应, 提供 7, 其可以按方案 4 所示继续进行。酸衍生物和胍基杂环至酰基胍基杂环、然后至稠合三唑的相关转化, 已经在文献中进行

了描述[参见, 例如, H. K. Reimlinger 和 J. J. M. Vandewalle, 美国专利 3,775,416(1973)].

方案 6

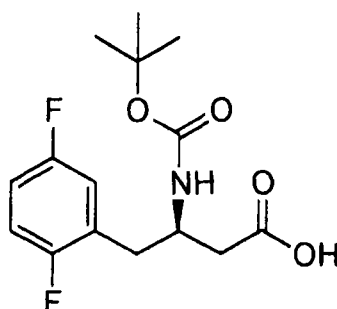


就保护的衍生物 9 来说, 相应于其中 A 是单键且 D-E 一起是 CH=CH 的 8, 往往通过催化氢化可方便地制备二氢衍生物 10, 如方案 6 中的说明。由此, 通过在约 1-4 大气压的氢气压力下, 摇动或搅拌 9、钯/碳催化剂和溶剂例如 2-甲氧基乙醇的混合物, 可以获得 10。如方案 4 所述, 10 的脱保护提供了式 I 的化合物, 其中 A 是单键, D-E 一起是 CH₂CH₂。

脱保护之后, 如果需要的话, 可以通过重结晶、研磨、制备性薄层色谱法、如 W. C. Still 等人 *J. Org. Chem.*, 43, 2923(1978)所描述的在硅胶上的快速色谱法或 HPLC, 将式 I 的胺从不需要的副产物中纯化出来。可以将 HPLC 纯化的化合物分离为相应的盐。以同样方式实现中间体的纯化。

在某些情况下, 如方案 4 所述获得的中间体 8, 可以在除去保护基之前进一步修饰, 例如, 在通过 L-M 所表示稠环上的 R¹ 和 /或 R² 取代基上的操作。这些操作可能包括, 但不局限于还原、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。

在某些情况下可以改变进行上述方案的顺序, 以便于反应或避免不需要的反应产物。提供了下列实施例以使本发明可以更彻底地理解。这些实施例仅仅的为了举例性的, 不应该被看作是以任何方式限制本发明。

中间体 1(3R)-3-[(叔丁氧羰基)氨基]-4-(2,5-二氟苯基)丁酸步骤 A: (R,S)-N-(叔丁氧羰基)-2,5-二氟苯基丙氨酸

向 0.5 克(2.49 毫摩尔)2,5-二氟-DL-苯丙氨酸的 5 毫升叔丁醇溶液中顺序加入 1.5 毫升的 2N 氢氧化钠水溶液和 543 毫克的二-叔丁基二碳酸酯。将反应在室温搅拌 16 小时，并用乙酸乙酯稀释。用 1N 盐酸和盐水顺序洗涤有机相，用硫酸镁干燥，并真空浓缩。将粗品通过快速色谱法(硅胶，97:2:1 二氯甲烷: 甲醇: 乙酸)纯化，得到标题化合物。LC/MS 302(M+1)。

步骤 B: (R,S)-3-[(叔丁氧羰基)氨基]-1-重氮基-4-(2,5-二氟-苯基)丁-2-酮

在 0℃，向 2.23 克(7.4 毫摩尔)(R,S)-N-(叔丁氧羰基)-2,5-二氟苯基丙氨酸的 100 毫升乙醚溶液中顺序加入 1.37 毫升(8.1 毫摩尔)三乙胺和 0.931 毫升(7.5 毫摩尔)氯甲酸异丁酯，并在此温度下搅拌该反应 15 分钟。然后加入冷却的重氮甲烷的醚溶液，直至黄色持久，并进一步继续搅拌 16 小时。通过逐滴加入乙酸来猝灭过量重氮甲烷，将反应用乙酸乙酯稀释，并用 5% 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水顺序洗涤，用硫酸镁干燥，真空浓缩。通过快速色谱法(硅胶，4:1 己烷: 乙酸乙酯)纯化，得到二偶氮酮。

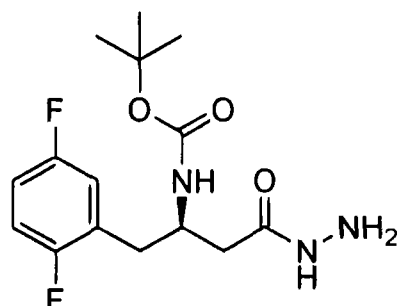
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.03-6.95(m, 1H), 6.95-6.88(m, 2H), 5.43(bs, 1H), 5.18(bs, 1H), 4.45(bs, 1H), 3.19-3.12(m, 1H), 2.97-2.80(m, 1H), 1.38(s, 9H)。

步骤 C: (3R)-3-[(叔丁氧羰基)氨基]-4-(2,5-二氟苯基)丁酸

在-30℃，向溶于100毫升甲醇的2.14克(6.58毫摩尔)(R,S)-3-[(叔丁氧羰基)-氨基]-1-重氮基-4-(2,5-二氟苯基)丁-2-酮溶液中顺序加入3.3毫升(19毫摩尔)N,N-二异丙基乙胺和302毫克(1.32毫摩尔)苯甲酸银。将反应搅拌90分钟，而后用乙酸乙酯稀释，并用2N盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水顺序洗涤。用硫酸镁干燥有机相，真空浓缩，并通过制备手性HPLC(Chiralpak AD柱，5%乙醇/己烷)分离对映体，得到550毫克所要求的(R)-对映体，其首先被洗脱出来。将这种原料溶于50毫升四氢呋喃:甲醇:1N氢氧化锂水溶液(3:1:1)的混合物中，并在50℃搅拌4小时。将反应冷却，用5%稀盐酸酸化，并用乙酸乙酯提取。将合并的有机相用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，真空浓缩，得到标题化合物白色泡沫状的固体。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.21(m, 1H), 6.98(m, 2H), 6.10(bs, 1H), 5.05(m, 1H), 4.21(m, 1H), 2.98(m, 2H), 2.60(m, 2H), 1.38(s, 9H)。

中间体 2

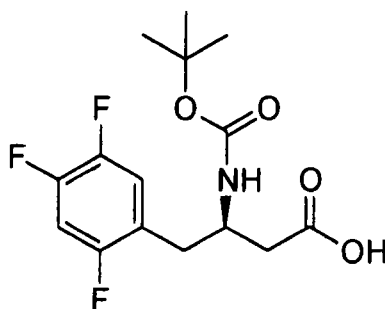


[(1R)-1-(2,5-二氟苯基)-3-胍基-3-氧代丙基]氨基甲酸叔丁基酯

在避免水份的冰浴中搅拌的条件下，向94.6毫克(0.3毫摩尔)(3R)-3-[(叔丁氧羰基)氨基]-4-(2,5-二氟苯基)丁酸(中间体1)的1.5毫升无水二氯甲烷溶液中加入0.0106毫升(10.8毫摩尔)的无水98%胍。然后加入91.8毫克1-羟基苯并三唑水合物，而后加入63.4毫克(0.33毫摩尔)1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)，最后加入0.0574毫升(42.6毫克，0.33毫摩尔)N,N-二异丙基乙胺。15分钟之后，加入额外的0.0574毫升(42.6毫克，0.33毫摩尔)N,N-二异丙基乙胺。2小时之后，从冰浴上移去混合物，并使其升温至室温，沉淀逐渐地增加。22小时之后，过滤收集沉淀的固体，用少量体积的二氯甲烷洗涤，

干燥，得到标题化合物白色固体，熔点 168-169℃。LC-MS 230(M+1-Boc)。

中间体 3



(3R)-3-[(叔丁氧羰基)氨基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酸

步骤 A: (2S,5R)-2,5-二氢-3,6-二甲氧基-2-异丙基-5-(2,4,5-三氟苄基)吡嗪

在-70℃，向 3.42 克(18.5 毫摩尔)可商业购买的(2S)-2,5-二氢-3,6-二甲氧基-2-异丙基吡嗪的 100 毫升四氢呋喃溶液中加入 12 毫升(19 毫摩尔)1.6M 丁基锂的己烷溶液。在此温度搅拌 20 分钟之后，加入 5 克(22.3 毫摩尔)2,4,5-三氟苄基溴的 20 毫升四氢呋喃溶液，并继续搅拌 3 小时，而后将反应温热至室温。用水淬灭反应，真空浓缩，用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤合并的有机相，干燥并真空浓缩。通过快速色谱法(硅胶，0-5%乙酸乙酯/己烷)纯化，得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.01(m, 1H), 6.85(m, 1H), 4.22(m, 1H), 3.78(m, 3H), 3.64(m, 3H), 3.61(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.98(m, 1H), 2.20(m, 1H), 0.99(d, 3H, $J = 8$ Hz), 0.62(d, 3H, $J = 8$ Hz)。

步骤 B: (R)-N-(叔丁氧羰基)-2,4,5-三氟苄基丙氨酸甲酯

向 3.81 克(11.6 毫摩尔)(2S,5R)-2,5-二氢-3,6-二甲氧基-2-异丙基-5-(2,4,5-三氟苄基)吡嗪的 20 毫升乙腈溶液中加入 20 毫升的 2N 盐酸。将反应搅拌 72 小时，并真空浓缩。将残余物溶于 30 毫升二氯甲烷中，并加入 10 毫升(72 毫摩尔)三乙胺和 9.68 克(44.8 毫摩尔)二-叔丁基二碳酸酯。将反应搅拌 16 小时，用乙酸乙酯稀释，用 1N HCl 和盐水顺序洗涤。将有机相用硫酸钠干燥，真空浓缩，通过快速色谱(硅胶，9:1

己烷: 乙酸乙酯)纯化, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}(500\text{ MHz, CDCl}_3)$: δ 6.99(m, 1H), 6.94(m, 1H), 5.08(m, 1H), 4.58(m, 1H), 3.78(m, 3H), 3.19(m, 1H), 3.01(m, 1H), 1.41(s, 9H)。

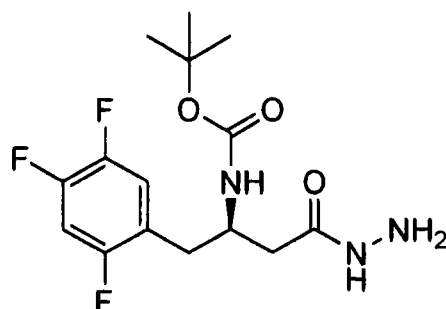
步骤 C: (R)-N-(叔丁氧羰基)-2,4,5-三氟苯基丙氨酸

在 50℃, 将 2.41 克(7.5 毫摩尔)(R)-N-(叔丁氧羰基)-2,4,5-三氟苯基丙氨酸甲酯在大约 200 毫升四氢呋喃: 甲醇: 1N 氢氧化锂(3:1:1)的混合物中的溶液搅拌 4 小时。将反应冷却, 用 5% 盐酸(水溶液)酸化, 并用乙酸乙酯提取。将合并的有机相用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物。LC-MS 220.9(M+1 - BOC)。

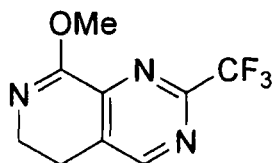
步骤 D: (3R)-3-[(叔丁氧羰基)氨基]-4-(2,4,5-三氟苯基)-丁酸

在 -20℃, 向 0.37 克(1.16 毫摩尔)(R)-N-(叔丁氧羰基)-2,4,5-三氟苯基丙氨酸的 10 毫升乙醚溶液中顺序加入 0.193 毫升(1.3 毫摩尔)的三乙胺和 0.18 毫升(1.3 毫摩尔)的氯甲酸异丁酯, 并在此温度下搅拌该反应 15 分钟。然后加入冷却的重氮甲烷的醚溶液, 直至黄色持久, 并进一步继续搅拌 1 小时。通过逐滴加入乙酸来猝灭过量重氮甲烷, 将反应用乙酸乙酯稀释, 并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水顺序洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩。通过快速色谱法(硅胶, 3:1 己烷: 乙酸乙酯)纯化, 得到 0.36 克二偶氮酮。向溶于 12 毫升 1,4-二噁烷: 水(5:1)中的 0.35 克(1.15 毫摩尔)该二偶氮酮溶液中加入 26 毫克(0.113 毫摩尔)苯甲酸银。将得到的溶液超声处理 2 小时, 而后用乙酸乙酯稀释, 并用 1N 盐酸和盐水顺序洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩。通过快速色谱法(硅胶, 97:2:1 二氯甲烷: 甲醇: 乙酸)纯化, 得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}(500\text{ MHz, CDCl}_3)$: δ 7.06(m, 1H), 6.95(m, 1H), 5.06(bs, 1H), 4.18(m, 1H), 2.98(m, 2H), 2.61(m, 2H), 1.39(s, 9H)。

中间体 4[(1R)-3-联氨基 3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)丙基]氨基甲酸叔丁基酯

将干燥烧瓶中装入 1.00 克(3 毫摩尔)(3R)-3-[(叔丁氧羰基)氨基]-4-(2,4,5-三氟苄基)丁酸(中间体 3)和 865 毫克(3.3 毫摩尔)2-氟-1,3-二甲基咪唑烷鎓六氟磷酸盐, 而后加入 7.5 毫升无水 DMF。将得到的溶液在氮气氛围中搅拌, 同时在冰浴中冷却, 利用注射管通过隔片加入 0.835 毫升三乙胺, 而后加入 0.291 毫升(300 毫克, 6 毫摩尔)水合肼。几分钟之后, 移去冰浴, 并使混合物升温至室温。1 小时后, 通过注射管逐渐地加入 40 毫升水, 同时伴有强烈搅拌。这导致产物的沉淀。一小时以后, 过滤收集固体, 用水温和地洗涤, 干燥。将粗品溶于二氯甲烷-甲醇中, 并蒸发到几克硅胶上, 将其加载到硅胶柱的顶部。利用快速色谱法(1-4%甲醇 / 二氯甲烷), 提供标题化合物白色固体, 熔点 168-168.5℃。LC-MS 248(M+1 -Boc)。

中间体 58-甲氧基-2-(三氟甲基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶步骤A: 7-苄基-2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇

在室温, 向用 3.2 克(133 毫摩尔)金属钠和 200 毫升无水乙醇制备的乙醇钠溶液中加入 8.3 克(74 毫摩尔)三氟乙脒, 而后用 15 分钟分几部分加入 17.8 克(60 毫摩尔)1-苄基-3-氧代哌啶-4-羧酸乙酯盐酸盐。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后回流加热 30 小时。将混合物真

空浓缩。将得到的红色泡沫体在 300 毫升 1N 氢氧化钠水溶液和 300 毫升醚之间分配。将水层用 300 毫升乙醚洗涤，并将合并的醚相用 50 毫升 1N 氢氧化钠水溶液提取。将合并的含水相在冰-水浴中冷却，并用浓盐酸中和至 pH 值 7。收集固体，用水洗涤，真空干燥，得到标题化合物米色固体，其在下面的步骤 B 中按现状使用。用异丙醇重结晶来制备分析样品，得到标题化合物白色粉末。

LC-MS 310(M+1)。

步骤B: 7-苄基-4-氯-2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶

将 29.6 克(95.7 毫摩尔)7-苄基-2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-醇(基本上如上面步骤 A 中所述进行制备)和 53 毫升苯基二氯化磷的混合物在 250 毫升圆底烧瓶中、在 150℃下加热。2 小时之后，通过 TLC 分析，断定反应完成。将混合物冷却至室温，并倒在 400 克冰上，转移至约 500 毫升乙酸乙酯中。用固体碳酸氢钠中和水层，并分离各层。将水层用两部分乙酸乙酯提取。将合并的有机物用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水顺序洗涤，用硫酸钠干燥，浓缩，得到褐色固体。在 2 L 己烷中用活性炭将固体沸腾，过滤，真空浓缩，得到标题化合物黄色固体。LC-MS 328(M+1)。

步骤C: 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶，盐酸盐

将含有 23.4 克(71.41 毫摩尔)7-苄基-4-氯-2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶的 285 毫升乙酸乙酯和 530 毫升甲醇溶液的烧瓶用氮气吹扫，并加入 2 克 10% Pd/C。将混合物在 1 大气压氢气下搅拌，直至通过 TLC 分析断定反应完成(总计约 7.5 小时)。将混合物通过硅藻土过滤，并用甲醇洗涤硅藻土。将有机物真空浓缩，并将得到的浅黄色油用 400 毫升醚研磨。形成晶体，并额外加入 400 毫升醚。将混合物搅拌过夜。通过过滤收集得到的固体，真空干燥，得到类白色晶体，通过 TLC 分析，其含有杂质。将晶体溶于最低量的甲醇中。加入醚，至浑浊，并将该混合物在蒸汽浴上升温。形成晶体，使混合物冷却至室温，并老化 30 分钟。然后将它过滤。将收集的固体真空干燥，得到标题化合物白色结晶固体。LC-MS 204(M+1)。

步骤D: 2-(三氟甲基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-羧酸叔丁基酯

在可以避免水份的冰浴中搅拌的条件下,向 600 毫克(2.5 毫摩尔)2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]嘧啶盐酸盐和 0.883 毫升(5 毫摩尔)N,N-二异丙基乙胺的 10 毫升二氯甲烷溶液中加入 676 毫克(3 毫摩尔)的二-叔丁基二碳酸酯。除去冰浴,将溶液在室温下搅拌 2.5 小时。通过旋转蒸发除去溶剂,并将残余物通过硅胶快速色谱(10-30%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到标题化合物无色油。LC-MS 304(M+1)。

步骤E: 8-氧代-2-(三氟甲基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-羧酸叔丁基酯

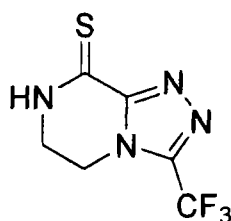
向 51 毫克(0.328 毫摩尔)二氧化钨和 25.9 毫升(11.9 毫摩尔)10%高碘酸钠水溶液的混合物中加入 766 毫克(2.53 毫摩尔)2-(三氟甲基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-羧酸叔丁基酯的 20 毫升乙酸乙酯溶液。将混合物大力搅拌 4 小时,而后在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用额外的 2 部分乙酸乙酯提取。将合并的有机馏份浓缩。利用硅胶快速色谱(9:1 己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到原料,将其过滤收集,并用乙醚洗涤,得到标题化合物白色固体。LC-MS 318(M+1)。

步骤F: 2-(三氟甲基)-6,7-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(5H)-酮

将大约 485 毫克(1.53 毫摩尔)8-氧代-2-(三氟甲基)-5,8-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-7(6H)-羧酸叔丁基酯用 10 毫升 4M HCl/无水二噁烷处理,并在室温下搅拌该溶液 0.5 小时,然后浓缩至干。用乙醚洗涤残余物,干燥,得到标题化合物白色固体。LC-MS 218(M+1)。

步骤G: 8-甲氧基-2-(三氟甲基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶

向 336 毫克(1.33 毫摩尔)2-(三氟甲基)-6,7-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-8(5H)-酮和 2.94 克(27.7 毫摩尔)无水碳酸钠在 15 毫升二氯甲烷的大力搅拌的混合物中加入 979 毫克(6.6 毫摩尔)三甲基氧磷四氟硼酸盐。在室温下继续强烈搅拌 5.5 小时。然后加入 15 毫升水,并摇动该混合物。分离各相之后,将水层用二氯甲烷提取两次。将合并的有机馏份用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱(0-2%甲醇/二氯甲烷)纯化,得到标题化合物黄色固体。LC-MS 232(M+1)。

中间体 63-(三氟甲基)-6,7-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8(5H)-硫酮步骤 A: 3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡嗪

除了粗品之外，将使用类似于文献[P.J. Nelson and K.T. Potts, J. Org. Chem., 27, 3243(1962)]中描述的方法、由 2-氯吡嗪和胼制备的 2-胼基吡嗪样品提取到 10% 甲醇/二氯甲烷中，过滤，并浓缩滤液，通过硅胶快速色谱法纯化，用 100% 乙酸乙酯、而后 10% 甲醇 / 二氯甲烷洗脱。将 2-胼基吡嗪(820 毫克, 7.45 毫摩尔)、三氟乙酸(2.55 克, 22.4 毫摩尔)和多聚磷酸(10 毫升)的混合物加热至 140℃，同时搅拌 18 小时。将该溶液加入到冰中，并加入氢氧化铵进行中和。将水溶液用乙酸乙酯提取三次，用盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥。浓缩，而后利用快速色谱(硅胶, 1:1 己烷: 乙酸乙酯, 然后 100% 乙酸乙酯)纯化，得到标题化合物固体。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.17~8.20(m, 2H), 9.54(s, 1H); C/MS 189(M+1)。

步骤 B: 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡嗪

将 3-(三氟甲基)-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡嗪(540 毫克, 2.87 毫摩尔, 源于步骤 A)在常压氢气下、用 10% Pd / C(200 毫克)作为催化剂、在乙醇(10 毫升)中、在室温下氢化 18 小时。而后通过硅藻土过滤，浓缩得到深色油。将二氯甲烷加入到上述油中，并滤出不能溶解的黑色沉淀。浓缩滤液，得到标题化合物油。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.21(br, 1H), 3.29(t, 2H, J = 5.5 Hz), 4.09(t, 2H, J = 5.5 Hz), 4.24(s, 2H); LC-MS 193(M+1)。

步骤 C: 3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁基酯

利用类似于中间体 5 的步骤 D 所使用的方法，由 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡嗪和二-叔丁基二碳酸酯制备标题化合物。LC-MS 293(M+1)。

步骤 D: 8-氧代-3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁基酯

利用中间体 5 的步骤 E 所使用的方法，由 3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁基酯获得标题化合物灰色固体。LC-MS 307(M+1)。

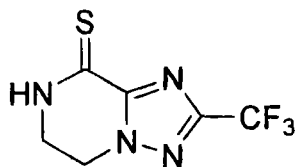
步骤 E: 3-(三氟甲基)-6,7-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8(5H)-酮

按照中间体 5 的步骤 F 所使用的方法，由 8-氧代-3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁基酯制备标题化合物灰色固体。LC-MS 207(M+1)。

步骤 F: 3-(三氟甲基)-6,7-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8(5H)-硫酮

将 173 毫克(0.84 毫摩尔)3-(三氟甲基)-6,7-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8(5H)-酮、703 毫克(1.68 毫摩尔)Lawesson's 试剂和 18 毫升二甲苯的混合物回流搅拌 4.5 小时。冷却至室温之后，倾析出溶剂，并将残余物用乙醚洗涤。将得到的固体干燥，并通过快速色谱法(20-50%丙酮/己烷)纯化，得到标题化合物浅绿黄色固体。LC-MS 223(M+1)。

中间体 7



2-(三氟甲基)-6,7-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8(5H)-硫酮

步骤 A: 2,2,2-三氟-N-吡嗪-2-基乙酰胺

在 0℃，向氨基吡嗪(22.74 克，239 毫摩尔)和三乙胺(36.66 毫升，263 毫摩尔)的二氯甲烷(400 毫升)稍微非均质溶液中逐滴加入三氟乙酸酐(50.20 克，239 毫摩尔)。将溶液在 0℃下搅拌 1 小时，然后在室温

搅拌 2 小时。将得到的白色沉淀过滤，而后用二氯甲烷洗涤，得到标题化合物白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 8.44-8.46(m, 2H), 9.33(d, 1H, $J=1.4$ Hz); LC/MS 192(M+1)。

步骤B: 2,2,2-三氟-N'-羟基-N-吡嗪-2-基乙亚胺基酰胺

向 2,2,2-三氟-N-吡嗪-2-基乙酰胺(14.56 克, 76.26 毫摩尔, 源于步骤 A)的二氯乙烷(325 毫升)悬浮液中分批加入五氯化磷(421.73 克, 99.13 毫摩尔)。将该混合物回流 5 小时。二氯乙烷蒸发之后, 将残余物悬浮在四氢呋喃(325 毫升)中。向上述混合物中逐滴加入 50%羟胺水溶液(20 毫升)。在室温下搅拌 2 小时之后, 将混合物在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间分配。将水层用乙酸乙酯提取三次。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。浓缩, 得到标题化合物黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD): δ 8.04(m, 2H), 8.17(s, 1H); LC/MS 207(M+1)。

步骤C: 2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

将 2,2,2-三氟-N'-羟基-N-吡嗪-2-基乙亚胺基酰胺(10.5 克, 50.97 毫摩尔, 源于步骤 B)和多聚磷酸(80 毫升)的混合物加热至 150°C , 同时搅拌 18 小时。将该溶液加入到冰中, 并加入氢氧化铵进行中和。将黑色水溶液用乙酸乙酯提取三次, 用盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥。浓缩, 而后利用快速色谱(1:1 己烷: 乙酸乙酯, 然后 100%乙酸乙酯), 得到标题化合物黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.42(d, 1H, $J=4.6$ Hz), 8.67(dd, 1H, $J=1.4$ and 4.6 Hz), 9.47(d, 1H, $J=1.4$ Hz); LC/MS 189(M+1)。

步骤D: 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

将 2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(340 毫克, 1.81 毫摩尔, 源于步骤 C)在常压氢气下、用 10%钨/碳(60 毫克)作为催化剂、在乙醇(10 毫升)中、在室温下氢化 18 小时。而后通过硅藻土过滤, 浓缩得到深色油。利用快速色谱(100%乙酸乙酯, 然后 10%甲醇/二氯甲烷), 得到标题化合物白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.80(br, 1H), 3.40(t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 4.22-4.26(m, 4H); LC/MS 193(M+1).

步骤E: 2-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁基酯

利用类似于中间体 5 的步骤 D 使用的方法, 由 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪和二-叔丁基二碳酸酯制备标题化合物。LC/MS 293(M+1)。

步骤F: 8-氧代-2-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁基酯

利用中间体 5 的步骤 E 所使用的方法, 由 2-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁基酯制备标题化合物灰色固体。LC-MS 307(M+1)。

步骤G: 2-(三氟甲基)-6,7-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8(5H)-酮

利用中间体 5 的步骤 F 所使用的方法, 由 8-氧代-2-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁基酯制备标题化合物浅黄色固体。LC-MS 207(M+1)。

步骤H: 2-(三氟甲基)-6,7-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8(5H)-硫酮

利用中间体 6 的步骤 F 所使用的方法, 由 2-(三氟甲基)-6,7-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8(5H)-酮制备标题化合物黄色固体。LC-MS 223(M+1)。

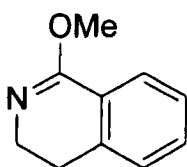
中间体 8



1-胍基异喹啉

按照 J. Druey, 美国专利 No. 2,719,158(1955)的方法制备标题化合物。 LC-MS 160(M+1)。

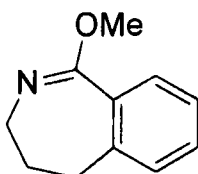
中间体 9



1-甲氧基-3,4-二氢异喹啉

按照中间体5的步骤G的方法, 由3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮[X.-J. Wang等人, *Tetrahedron Lett.*, 39, 6609(1998)]制备标题化合物。 LC-MS 162(M+1)。

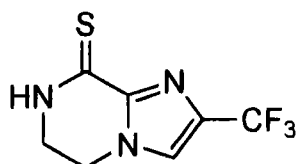
中间体 10



1-甲氧基-4,5-二氢-3H-2-苯并氮杂萘

按照中间体5的步骤G的方法, 由2,3,4,5-四氢-1H-2-苯并氮杂萘-1-酮[A. I. Meyers等人, *Tetrahedron*, 49, 1807(1993)]制备标题化合物。 LC-MS 176(M+1)。

中间体 11



2-(三氟甲基)-6,7-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-8(5H)-硫酮

步骤 A: 2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪

向 2-氨基吡嗪(5.25 克, 55.2 毫摩尔)的乙醇(120 毫升)溶液中加入

1-溴-3,3,3-三氟丙酮(5.73 毫升, 55.2 毫摩尔)。将反应回流搅拌 20 小时。溶剂蒸发之后, 将残余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将水层用乙酸乙酯提取三次。用盐水洗涤合并的有机相, 用硫酸镁干燥并浓缩。将残余物用快速色谱法(硅胶, 1:1 乙酸乙酯: 己烷, 然后 100% 乙酸乙酯)纯化, 得到标题化合物固体。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.02(m, 2H), 8.13(m, 1H), 9.22(s, 1H); LC-MS 188(M+1)。

步骤 B: 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪

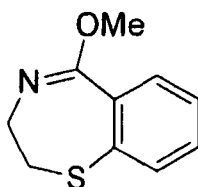
向 2-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡嗪(2.0 克, 10.46 毫摩尔, 源于步骤 A)的甲醇(100 毫升)溶液中加入 10%钨/碳(400 毫克)。将混合物在室温下、在常压氢气下搅拌 14 小时。将混合物通过硅藻土过滤, 并用甲醇洗涤(3x)。浓缩滤液, 并通过快速色谱(硅胶, 10% 甲醇/乙酸乙酯, 然后 15% 甲醇/氯仿(含有 1% 氢氧化铵水溶液))纯化, 得到标题化合物固体。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 1.93(bs, 1H), 3.26(t, 2H, $J=5.5$ Hz), 3.99(t, 2H, $J=5.5$ Hz), 4.10(s, 1H), 7.16(s, 1H); LC-MS 192(M+1)。

步骤 C: 2-(三氟甲基)-6,7-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-8(5H)-硫酮

将 800 毫克(4.18 毫摩尔)2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡嗪、3.36 克硫和 4 毫升吡啶的混合物回流搅拌 3 天, 然后浓缩至干。将残余物用一些氯仿研磨, 以除去杂质, 然后通过硅胶快速色谱法(98:2:0.2 二氯甲烷: 甲醇: 浓氢氧化铵, 而后 97:3:0.3 二氯甲烷: 甲醇: 浓氢氧化铵)纯化, 得到标题化合物橙黄色固体。LC-MS 222(M+1)。

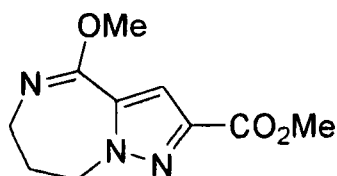
中间体 12



5-甲氧基-2,3-二氢-1-苯并硫杂草

利用中间体5的步骤G的方法，由商用的3,4-二氢-1-苯并硫杂草-5(2H)-酮制备标题化合物。 LC-MS 194(M+1)。

中间体 13

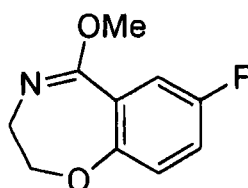


4-甲氧基-7,8-二氢-6H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂草-2-羧酸甲酯

利用中间体5的步骤G所使用的方法，由商用的4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂草-2-羧酸甲酯制备标题化合物。

LC-MS 224(M+1)。

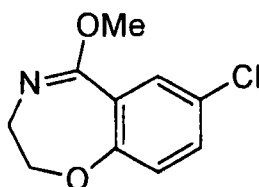
中间体 14



7-氟-5-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并氧杂草

利用中间体5的步骤G所使用的方法，由商用的7-氟-3,4-二氢-1,4-苯并氧杂草-5(2H)-酮制备标题化合物。 LC-MS 196(M+1)。

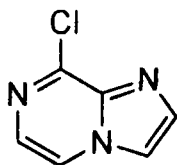
中间体 15



7-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并氧杂草

利用中间体5的步骤G所使用的方法，由商用的7-氯-3,4-二氢-1,4-苯并氧杂草-5(2H)-酮制备标题化合物。 LC-MS 212(M+1)。

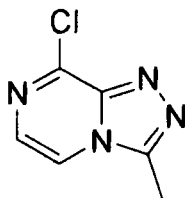
中间体 16



8-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪

利用W. C. Lumma, Jr.,等人*J. Med. Chem.*, 26, 357(1983)的方法制备标题化合物。

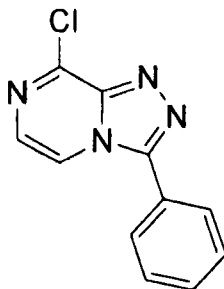
中间体 17



8-氯-3-甲基[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪

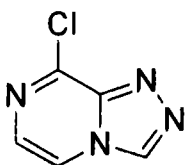
利用T. Huynh-Dinh等人*J. Org. Chem.*, 44, 1028(1979)的方法制备标题化合物。

中间体 18

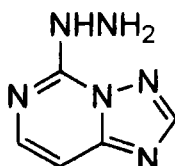


8-氯-3-苯基[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪

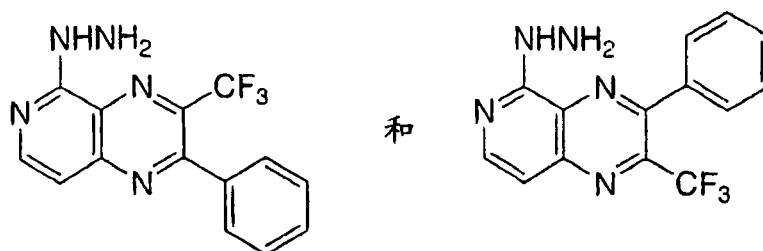
对于中间体 17, 使用T. Huynh-Dinh等人*J. Org. Chem.*, 44, 1028(1979)的一般方法, 除了用三甲基邻苯甲酸酯代替邻乙酸酯之外。将沉淀固体用乙醇重结晶, 得到标题化合物。LC-MS 231(M+1)。

中间体 198-氯[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪

利用 T. Huynh-Dinh 等人 *J. Org. Chem.*, 44, 1028(1979) 的方法制备标题化合物。

中间体 205-肼基[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶

将 155 毫克 (1 毫摩尔) 5-氯[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶 [D. J. Brown 和 K. Shinozuka, *Aust. J. Chem.*, 33, 1147(1980)] 的 6 毫升干燥乙醇溶液逐渐加入到 198 毫克 (204 毫克, 4 毫摩尔) 肼一水合物的 2 毫升干燥乙醇的大力搅拌溶液中。在加入期间, 分离白色沉淀。1.5 小时后, 过滤收集固体。将其悬浮在 2 毫升浓氢氧化铵中, 并摇动几分钟。然后过滤收集固体, 用一些额外的浓氢氧化铵洗涤, 然后用乙醇洗涤, 最后用大量乙醚洗涤。干燥后, 获得标题化合物白色固体, 熔点 245-246 °C (分解)。LC-MS 151(M+1)。

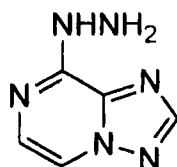
中间体 21 和 225-肼基-2-苯基-3-(三氟甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪和

5-胂基-3-苯基-2-(三氟甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪步骤A: 5-氯-2-苯基-3-(三氟甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪和5-氯-3-苯基-2-(三氟甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪

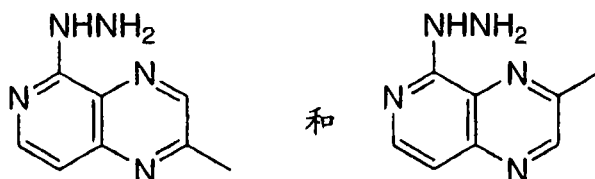
将500毫克(3.48毫摩尔)2-氯吡啶-3,4-二胺 [H. Dvorakova 等人 *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 58, 629(1993)]、718毫克(3.48毫摩尔)3,3,3-三氟-1-苯丙烷-1,2-二酮水合物和10毫升乙醇的混合物回流搅拌4小时。当冷却时,出现沉淀。过滤收集固体,并用冷乙醇洗涤,得到标题化合物的区域异构体(主要产物)。浓缩滤液至干,并将残余物在硅胶快速色谱上分离(10-30%乙酸乙酯/己烷),得到标题化合物的其它区域异构体(副产物)。未确定哪个结构相当于哪种区域异构体。两个区域异构体的LC-MS 310(M+1)。

步骤B: 5-胂基-2-苯基-3-(三氟甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪和5-胂基-3-苯基-2-(三氟甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪

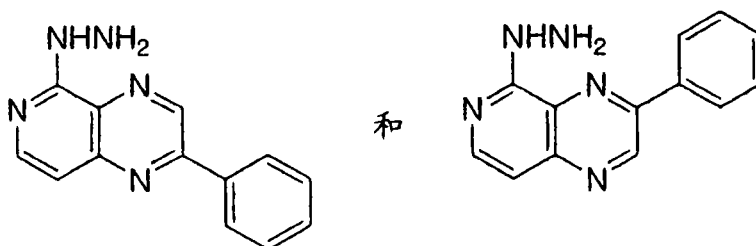
5-氯-2-苯基-3-(三氟甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪或5-氯-3-苯基-2-(三氟甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪的任何一个相应区域异构体的110毫克(0.355毫摩尔)样品的在室温下与4.5毫升水合胂一起搅拌5分钟。然后将反应混合物浓缩至干,并将残余物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物的一种区域异构体浅绿色固体。可以类似地获得其它区域异构体。未确定哪个结构相当于哪种区域异构体。对于两个区域异构体,LC-MS 306(M+1)。

中间体 238-胂基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

按照 B. Verček 等人 *Tetrahedron Lett.*, 4539(1974)的方法制备标题化合物。

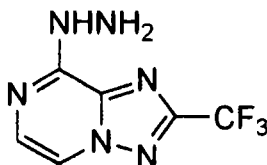
中间体 24 和 255-肼基-2-甲基吡啶并[3,4-b]吡嗪和5-肼基-3-甲基吡啶并[3,4-b]吡嗪

按照中间体21和22所描述的方法制备两个区域异构体的标题化合物。未确定哪个结构相当于哪种区域异构体。对于两个区域异构体，LC-MS 176(M+1)。

中间体 26 和 275-肼基-2-苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪和5-肼基-3-苯基吡啶并[3,4-b]吡嗪

按照中间体21和22所描述的方法制备两个区域异构体的标题化合物。未确定哪个结构相当于哪种区域异构体。

对于两个区域异构体，LC-MS 238(M+1)。

中间体 288-肼基-2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

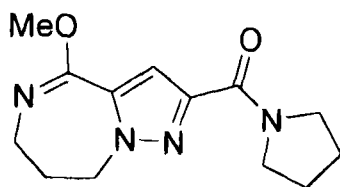
步骤A: 5-溴-2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶, 氢溴酸盐

在 0℃，在避免水份的条件下，将 500 毫克(2.66 毫摩尔)2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(中间体 7, 步骤 C)的 2.5 毫升干燥乙醇溶液用 0.151 毫升(2.92 毫摩尔)溴逐滴处理。在 0℃，20 分钟之后，浓缩溶液，并干燥，得到标题化合物橙色固体。LC-MS 267, 269(M+1)。

步骤 B: 8-胍基-2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪

将 400 毫克(1.15 毫摩尔)5-溴-2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪氢溴酸盐的 2.5 毫升干燥乙醇溶液用 0.799 毫升(11.5 毫摩尔)水合胍逐滴处理，并在室温下继续搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干，并将残余物用二氯甲烷、然后用四氢呋喃提取。将有机提取物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，过滤并浓缩。通过制备 HPLC(C18 反相柱，10-60% 乙腈 / 水 (含有 0.05% 三氟乙酸)) 纯化残余物，得到标题化合物黄色固体。LC-MS 219(M+1)。

中间体 29



4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基羰基)-7,8-二氢-6H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂草

步骤A: 2-(吡咯烷-1-基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂草-4-酮

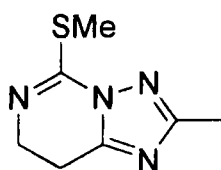
将 200 毫克(1.03 毫摩尔)商用 2-(吡咯烷-1-基羰基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂草-4-酮、0.258 毫升(3.09 毫摩尔)吡咯烷、467 毫克(1.24 毫摩尔)O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐 (HATU)、212 毫克(1.55 毫摩尔)1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HOAT)、0.451 毫升(2.58 毫摩尔)N,N-二异丙基乙胺和 10 毫升无水二氯甲烷的混合物在室温下搅拌过夜，然后浓缩至干。对残余物利用硅胶快速色谱(5-30% 甲醇 / 二氯甲烷)，提供标题化合物浅黄色胶质。LC-MS 249(M+1)。

步骤 B: 4-甲氧基-2-(吡咯烷-1-基羰基)-7,8-二氢-6H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂草

该原料是使用中间体 5 的步骤 G 方法获得的。将粗品通过硅胶快速色谱(3-10% 甲醇 / 二氯甲烷)纯化, 而后利用硅胶制备级薄层色谱(93:7 二氯甲烷: 甲醇), 得到标题化合物浅黄色发粘的固体。

LC-MS 263(M+1).

中间体 30



2-甲基-5-(甲硫基)-7,8-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶

步骤 A: 2-甲基-7,8-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5(6H)-硫酮

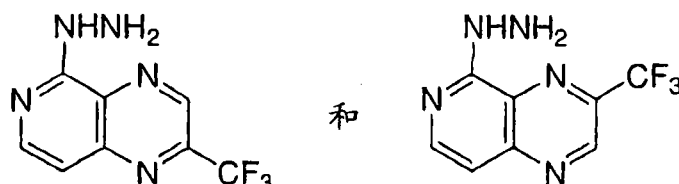
在氮气氛围中, 在室温下, 将 1.99 克(10 毫摩尔)2-(5-甲基-1,2,4-三唑-3-基)乙胺二盐酸盐在 13 毫升水和 7 毫升(35 毫摩尔)5N 氢氧化钠水溶液的混合物中的溶液进行搅拌, 同时用约 30 分钟逐滴加入 5.4 毫升二硫化碳的 30 毫升干燥乙醇溶液。5 小时之后, 通过旋转蒸发除去过量二硫化碳。将得到的溶液在氮气氛围中、在室温下搅拌, 同时用约 10 分钟逐滴加入 1.08 毫升(1.23 克, 11 毫摩尔)的氯甲酸乙酯。在室温下继续搅拌过夜。将溶液部分浓缩, 除去乙醇, 产生沉淀。通过加入乙酸使 pH 值略微呈酸性。然后过滤收集固体, 用少量体积的水洗涤, 干燥, 得到标题化合物固体。LC-MS 169(M+1)。

步骤 B: 2-甲基-5-(甲硫基)-7,8-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶

将 505 毫克(3 毫摩尔)2-甲基-7,8-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5(6H)-硫酮的 12 毫升 50%氢氧化钠(水溶液)悬浮液用 0.187 毫升(426 毫克, 3.3 毫摩尔)碘代甲烷处理。将混合物在塞住的烧瓶中、在室温下大力搅拌。2 小时之后, 将混合物在 25 毫升二氯甲烷和 12 毫升水之间分配(警告: 加入水时放热)。分离有机相, 并将水相用额外的 5 毫升二氯甲烷再提取。将合并的有机馏份用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩至干。对残余物利用硅胶快速色谱(99:1 二氯甲烷: 甲醇), 得到标题化合物白

色晶体，熔点 75.5-76.5℃。LC-MS 183(M+1)。

中间体 31 和 32



5-胂基-2-(三氟甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪和

5-胂基-3-(三氟甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪

步骤A: 5-氟-2-(三氟甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪和

5-氟-3-(三氟甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪

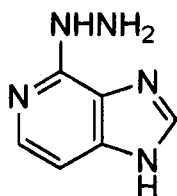
将2.00克(7.41 毫摩尔)1,1-二溴-3,3,3-三氟丙酮、2.42克(29.6 毫摩尔)乙酸钠和1.5毫升水的混合物回流搅拌30分钟，然后冷却。向其中加入532毫克(3.71 毫摩尔)2-氯吡啶-3,4-二胺[H. Dvorakova等人, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 58, 629(1993)]的8毫升乙醇溶液，并将得到的混合物额外回流搅拌5小时。将冷却的反应混合物浓缩至干。由于部分水解，将残余物用过量三氯氧磷处理，并将得到的混合物回流搅拌过夜。将冷却的溶液倾倒在冰上。大部分冰熔化之后，小心加入碳酸钠来中和混合物。气体逸出减弱之后，将产物用二氯甲烷提取。将有机相用硫酸钠干燥，过滤，浓缩。对残余物利用硅胶快速色谱(0-30%乙酸乙酯/己烷)，导致相当于标题化合物的两个区域异构体的分开和分离。未确定哪个结构相当于哪种区域异构体。

对于两个区域异构体，LC-MS 234(M+1)。

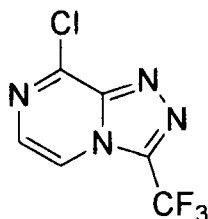
步骤B: 5-胂基-2-(三氟甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪和

5-胂基-3-(三氟甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪

利用中间体21和22的步骤B所使用的方法，将源于上面步骤A的两个区域异构氯化物分别转变为标题化合物。未确定哪个结构相当于哪种区域异构体。对于两个区域异构体，LC-MS 230(M+1)。

中间体 334-肼基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶

将 200 毫克 (1.3 毫摩尔) 4-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶 [J. A. Montgomery 和 K. Hewson, *J. Med. Chem.*, 8, 708(1965)]、0.253 毫升 (261 毫克, 5.2 毫摩尔) 水合肼和 5 毫升乙醇的混合物在室温下搅拌过夜。过滤收集固体, 用少量体积的乙醇洗涤, 干燥, 得到标题化合物固体。LC-MS 150(M+1)。

中间体 348-氯-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶步骤A: 3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶7-氧化物

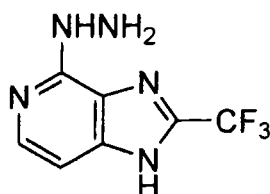
将 250 毫克 (1.33 毫摩尔) 3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (中间体 6, 步骤 A)、0.479 毫升 (4.66 毫摩尔) 30% 过氧化氢水溶液和 2 毫升冰醋酸的混合物在 95℃ 搅拌。8 小时之后, 将溶液冷却并浓缩。将残余物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。硅胶薄层色谱 (90:10:1 二氯甲烷: 甲醇: 浓氢氧化铵溶液) 显示, 产物在水相中。因此, 将水溶液浓缩至干, 并将残余物通过制备 HPLC (C18 反相柱, 0-50% 乙腈 / 水 (含有 0.05% 三氟乙酸)) 纯化, 提供标题化合物白色固体。LC-MS 205(M+1)。

步骤B: 8-氯-3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶

将 40 毫克 (0.196 毫摩尔) 3-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 7-氧

化物的0.9毫升三氯氧磷悬浮液回流搅拌2.5小时。将冷却的溶液浓缩至干。通过制备HPLC(C18反相柱, 10-70%乙腈/水(含有0.05%三氟乙酸))纯化残余物, 然后利用硅胶快速色谱(10-30%乙酸乙酯/己烷), 得到标题化合物白色固体。LC-MS 223(M+1)。

中间体 35



4-胍基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶

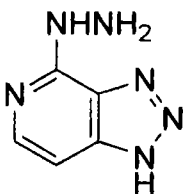
步骤 A: 4-氯-2-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶

将400毫克(2.79毫摩尔)2-氯吡啶-3,4-二胺[H. Dvorakova等人 *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 58, 629(1993)]和几毫升三氟乙酸的混合物回流搅拌过夜。将冷却的溶液浓缩, 然后用乙醇再浓缩。利用硅胶快速色谱[0-10%的(9:1甲醇:浓氢氧化铵溶液)/二氯甲烷], 得到标题化合物泡沫体。LC-MS 222(M+1)。

步骤 B: 4-胍基-2-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶

将132毫克(0.6毫摩尔)4-氯-2-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、0.0787毫升(2.4毫摩尔)胍和3毫升乙醇的混合物回流搅拌2天。将冷却的滤液浓缩, 并在乙酸乙酯和水之间分配残余物。用硫酸钠干燥有机相, 过滤并浓缩, 得到标题化合物。LC-MS 218(M+1)。

中间体 36

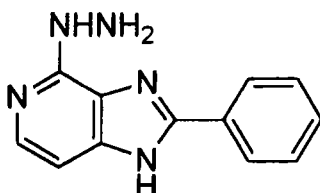


4-胍基-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶

按照 T. Talik 和 B. Brekiesz, *Rocz. Chem.*, 38, 887(1964)的方法制

备标题化合物。

中间体 37



4-胍基-2-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶

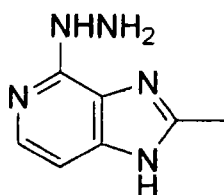
步骤 A: 4-氯-2-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶

将100毫克(0.696 毫摩尔)2-氯吡啶-3,4-二胺[H. Dvorakova等人 *Collect. Czech. Chem. Commun.*,58, 629(1993)]、0.086毫升(0.835 毫摩尔)苯甲醛和2毫升硝基苯的混合物在175℃、在微波照射下加热30分钟。将冷却的溶液用500毫克蒙脱土K 10粘土处理,并在175℃再继续微波照射30分钟。将冷却的混合物通过硅藻土过滤,并用甲醇洗涤滤饼。将合并的滤液和洗液浓缩至干。对残余物利用硅胶快速色谱(0-5% 甲醇/二氯甲烷),得到标题化合物泡沫体。LC-MS 230(M+1)。

步骤 B: 4-胍基-2-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶

将 130 毫克(0.568 毫摩尔)4-氯-2-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、0.110 毫升(114 毫克, 2.4 毫摩尔)水合胍和 3 毫升 2-甲氧基乙醇的混合物回流搅拌 2 天。将冷却的溶液浓缩,并在乙酸乙酯和水之间分配残余物。用硫酸钠干燥有机相,过滤并浓缩,得到标题化合物。LC-MS 226(M+1)。

中间体 38

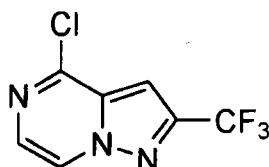


4-胍基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶

按照类似于中间体 37 所使用的方法制备标题化合物。

LC-MS 164(M+1).

中间体 39



4-氯-2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪

步骤A: N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羧酰胺

将 500 毫克(2.78 毫摩尔)3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羧酸、0.333 毫升(3.05 毫摩尔)氨基乙醛二甲基乙缩醛、588 毫克(3.05 毫摩尔)1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)、510 毫克(3.33 毫摩尔)1-羟基苯并三唑(HOBT)、1.92 毫升(11.1 毫摩尔)N,N-二异丙基乙胺和 20 毫升二氯甲烷的混合物在室温下搅拌 20 小时, 然后浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱(0-10% 甲醇 / 二氯甲烷)纯化, 得到标题化合物白色固体。LC-MS 268(M+1)。

步骤B: 2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮

将 267 毫克(1 毫摩尔)N-(2,2-二甲氧基乙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羧酰胺、1.6 毫升三氟乙酸和 1.6 毫升二氯甲烷的混合物在室温下搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物悬浮在多聚磷酸(充分覆盖它)中, 并在 145℃ 加热 4.5 小时。将冷却的混合物用冰处理, 并通过加入浓氢氧化铵溶液将 pH 值调节至 8-9。将混合物转入分液漏斗中, 并与二氯甲烷一起摇动。分离有机相, 将水相用二氯甲烷提取两次以上。将合并的有机馏份用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物固体。

LC-MS 204(M+1)。

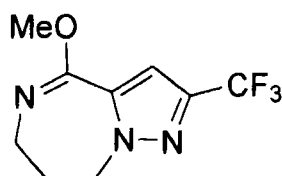
步骤C: 4-氯-2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪

将 60 毫克(0.295 毫摩尔)2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5H)-酮、0.149 毫升(140 毫克, 0.94 毫摩尔)N,N-二乙苯胺和 3 毫升三氯氧磷的混合物回流搅拌 15 小时。将冷却溶液在乙酸乙酯和 2N 盐酸水溶液之间分配。将有机相用额外部分的 2N 盐酸水溶液洗涤, 然后用饱和

碳酸钠水溶液洗涤。将乙酸乙酯溶液用硫酸钠干燥，过滤，浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱(5-20%乙酸乙酯/己烷)纯化，得到标题化合物浅黄色固体。

LC-MS 222(M+1)。

中间体 40



4-甲氧基-2-(三氟甲基)-7,8-二氢-6H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘

步骤A: N-(3-溴丙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羧酰胺

向 500 毫克(2.78 毫摩尔)3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羧酸、682 毫克(3.05 毫摩尔)3-溴丙基胺氢溴酸盐和 1.4 毫升(1.04 克, 8.04 毫摩尔)N,N-二异丙基乙胺的 20 毫升二氯甲烷溶液中加入 1.2 克(3.06 毫摩尔)O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)和 459 毫克(3.38 毫摩尔)1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)。在室温下搅拌 45 分钟之后，将反应混合物在二氯甲烷和饱和碳酸钠水溶液之间分配。将有机相用 5%柠檬酸水溶液洗涤，然后用硫酸钠干燥，并浓缩。将残余物用含有少量甲醇的二氯甲烷浸提。将有机提取物浓缩，得到标题化合物。LC-MS 300, 302(M+1)。

步骤B: 2-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-4H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-4-酮

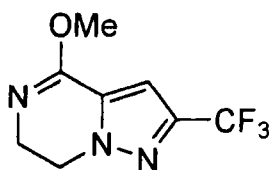
将 400 毫克(1.33 毫摩尔)N-(3-溴丙基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-羧酰胺、350 毫升(2 毫摩尔)N,N-二异丙基乙胺和 8 毫升乙腈的混合物回流搅拌 4.5 小时。将冷却的反应混合物浓缩，并对残余物利用硅胶快速色谱[0-10%的(9:1 甲醇: 浓氢氧化铵)/二氯甲烷]。通过制备 HPLC(C18 反相柱, 10-50%乙腈/水(含有 0.05%三氟乙酸))进一步纯化，从主要副产物 2-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]-1,3-噁嗪烷(oxazinane)中分离出产物，得到标题化合物。

LC-MS 220(M+1)。

步骤 C: 4-甲氧基-2-(三氟甲基)-7,8-二氢-6H-吡唑并[1,5-a][1,4]二氮杂草

利用中间体 5 的步骤 G 所使用的方法，获得标题化合物油。LC-MS 234(M+1)。

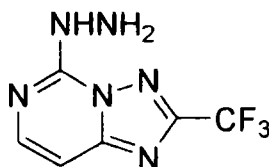
中间体 41



4-甲氧基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪

按照中间体 40 中所描述的方法制备标题化合物，除了在第一步中用 2-(溴)乙胺氢溴酸盐代替 3-(溴)丙胺氢溴酸盐之外。LC-MS 220(M+1)。

中间体 42



5-胍基-2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶

步骤 A: 2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5(6H)-酮

将 631 毫克(5 毫摩尔)4-胍基嘧啶-2(1H)-酮[D. J. Brown 和 K. Shinozuka, *Aust. J. Chem.*, 33, 1147(1980)]和 4 毫升三氟乙酸的混合物在密封管内、在 100℃ 搅拌 40 小时。将溶液浓缩，并用乙醚研磨残余物。过滤收集得到的固体，用一些额外的乙醚洗涤，干燥，得到标题化合物非常淡的、浅灰褐色固体，熔点 203-205℃。LC-MS 205(M+1)。

步骤 B: 5-氟-2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶

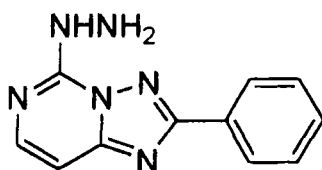
利用中间体 39 的步骤 C 的方法，2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5(6H)-酮转变为标题化合物淡绿晶体，熔点 47-48℃。

LC-MS 223(M+1)。

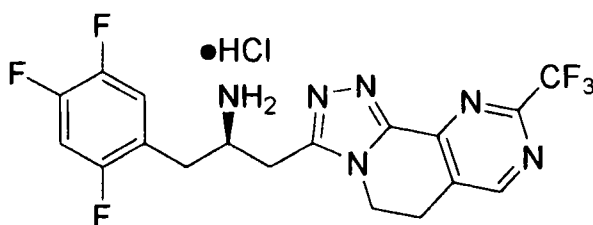
步骤C: 5-胍基-2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶

利用中间体 20 所使用的方法, 5-氯-2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶转变为标题化合物白色晶体, 熔点 161-162.5℃。

LC-MS 219(M+1)。

中间体 43**5-胍基-2-苯基[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶**

利用中间体 20 所使用的方法, 将 5-氯-2-苯基[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶[D. J. Brown 和 K. Shinozuka, *Aust.J. Chem.*, 33, 1147(1980)]转变为标题化合物白色粉末, 熔点 216-217.5℃。 LC-MS 227(M+1)。

实施例 1

{(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[9-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4',3':1,2]吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基]乙基}胺, 盐酸盐

步骤A: ((1R)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-3-{2-[2-(三氟甲基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基]胍}丙基)氨基甲酸叔丁基酯

将 150 毫克(0.433 毫摩尔)[(1R)-3-胍基 3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)丙基]氨基甲酸叔丁基酯(中间体 4)、100 毫克(0.433 毫摩尔)8-甲氧基-2-(三氟甲基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶(中间体 5)和 4 毫升无水甲醇的混合物在室温下搅拌 5.5 小时, 然后用乙醚稀释。过滤收集固体, 干燥, 得到标题化合物。 LC-MS 547(M+1)。

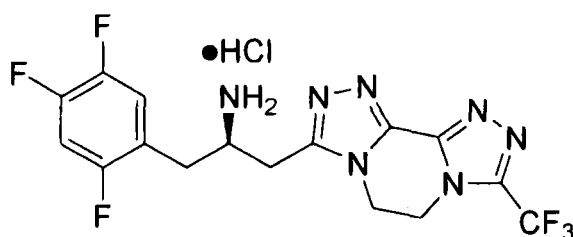
步骤B: {(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[9-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑

并[4',3':1,2]吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯

将 63 毫克(0.115 毫摩尔)((1R)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-3-{2-[2-(三氟甲基)-5,6-二氢吡啶并[3,4-d]嘧啶-8-基]胍}丙基)氨基甲酸叔丁基酯和 2 毫升 2-甲氧基乙醇的混合物回流搅拌 5.5 小时, 然后浓缩。通过制备 HPLC(C18 反相柱, 30-80%乙腈/水(含有 0.05%三氟乙酸))纯化残余物, 得到标题化合物白色固体。LC-MS 529(M+1)。

步骤 C: {(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[9-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4',3':1,2]吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基]乙基}胺, 盐酸盐

向 47 毫克(0.89 毫摩尔){(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[9-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4',3':1,2]吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯中加入 1.8 毫升的 4M HCl/无水二噁烷。将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后浓缩。用乙醚洗涤残余物, 干燥, 得到标题化合物白色固体。LC-MS 429(M+1)。

实施例 2{(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[8-(三氟甲基)-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[3,4-c:4',3'-a]吡嗪-3-基]乙基}胺, 盐酸盐步骤 A: ((1R)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-3-{2-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]胍}丙基)氨基甲酸叔丁基酯

将 207 毫克(0.6 毫摩尔)[(1R)-3-胍基 3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)丙基]氨基甲酸叔丁基酯(中间体 4)、110 毫克(0.5 毫摩尔)3-(三氟甲基)-6,7-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8(5H)-硫酮(中间体 6)和 5.5 毫升甲醇的混合物回流搅拌 1 天。将醚加入到该冷却溶液中, 产生沉淀。过滤除去固体, 将滤液浓缩至干。通过制备 HPLC(C18 反相柱, 30-80%乙腈/水(含有 0.05%三氟乙酸))纯化残余物, 得到标题化合物。LC-MS 536(M+1)。

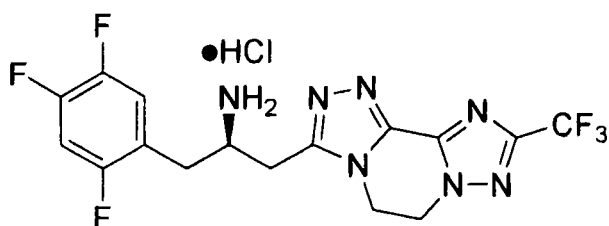
步骤B: {(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[8-(三氟甲基)-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[3,4-c:4',3'-a]吡嗪-3-基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯

利用实施例 1、步骤 B 的方法，由((1R)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-3-{2-[3-(三氟甲基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-8-基]胍}丙基)氨基甲酸叔丁基酯获得标题化合物。LC-MS 518(M+1)。

步骤C: {(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[8-(三氟甲基)-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[3,4-c:4',3'-a]吡嗪-3-基]乙基}胺，盐酸盐

利用实施例 1、步骤 C 的方法，由{(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[8-(三氟甲基)-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[3,4-c:4',3'-a]吡嗪-3-基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯获得标题化合物。LC-MS 418(M+1)。

实施例 3



{(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[9-(三氟甲基)-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[1,5-a:3',4'-c]吡嗪-3-基]乙基}胺，盐酸盐

步骤A: {(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[9-(三氟甲基)-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[1,5-a:3',4'-c]吡嗪-3-基]乙基}胺

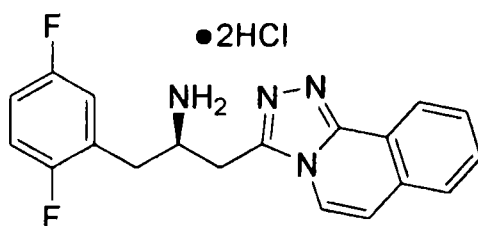
将 208 毫克(0.6 毫摩尔)[(1R)-3-胍基 3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)丙基]氨基甲酸叔丁基酯(中间体 4)、100 毫克(0.45 毫摩尔)2-(三氟甲基)-6,7-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-8(5H)-硫酮(中间体 7)和 5 毫升 2-甲氧基乙醇的混合物回流搅拌 18 小时，得到的主要是初始加合物和失去 Boc 基团的闭环产物。通过制备 HPLC(C18 反相柱，30-75%乙腈/水(含有 0.05%三氟乙酸))纯化冷却的液，得到标题化合物。

LC-MS 418(M+1)。

步骤B: {(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[9-(三氟甲基)-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[1,5-a:3',4'-c]吡嗪-3-基]乙基}胺，盐酸盐

将源于步骤 A 的(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[9-(三氟甲基)-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[1,5-a:3',4'-c]吡嗪-3-基]乙基}胺(游离碱)用过量的 4M HCl/无水二噁烷处理,并将混合物在室温下搅拌 1 小时。将浓缩反应混合物时获得的残余物用醚洗涤,干燥,得到标题化合物白色固体。LC-MS 418(M+1)。

实施例 4



[(1R)-1-(2,5-二氟苄基)-2-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉-3-基乙基]胺, 二盐酸盐

步骤A: [(1R)-1-(2,5-二氟苄基)-3-(2-异喹啉-1-基胍基)-3-氧代丙基]氨基甲酸叔丁基酯

将 158 毫克(0.5 毫摩尔)(3R)-3-[(叔丁氧羰基)氨基]-4-(2,5-二氟苄基)丁酸(中间体 1)、96 毫克(0.5 毫摩尔)1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)和 89 毫克(0.63 毫摩尔, 基于 95%纯度)1-羟基苯并三唑(HOBT)的 4 毫升无水二氯甲烷溶液在塞住的烧瓶中、在室温下搅拌。15-20 分钟之后,将此溶液利用注射管通过隔片逐滴加入到 95.5 毫克(0.6 毫摩尔)1-胍基异喹啉(中间体 8)和 0.261 毫升(194 毫克,1.5 毫摩尔)N,N-二异丙基乙胺的 2 毫升无水二氯甲烷和 2 毫升无水 DMF 的第二个溶液中。在氮气氛围中继续搅拌 4 小时。然后真空浓缩溶液。将残余物在乙酸乙酯和 5%水柠檬酸水溶液之间分配。将有机相用大量 5%柠檬酸、然后用水、最后用饱和碳酸钠水溶液洗涤。用硫酸镁干燥有机溶液,过滤并浓缩。残余物含有标题化合物以及已经进行闭环的一些原料。LC-MS 457(M+1, 标题化合物), 439(M+1, 闭环产物)。

步骤B: [(1R)-1-(2,5-二氟苄基)-2-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉-3-基乙基]氨基甲酸叔丁基酯

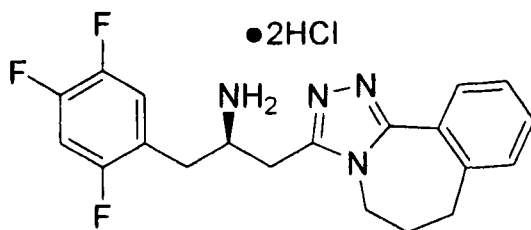
将源于步骤 A 的粗品残余物用 5 毫升 2-甲氧基乙醇处理,并将该

混合物回流搅拌 1 小时。对浓缩时获得的残余物利用硅胶快速色谱(1-2.5% 甲醇 / 二氯甲烷), 提供标题化合物淡褐色固体, 熔点 185-187°C (分解)。LC-MS 439(M+1)。

步骤C: [(1R)-1-(2,5-二氟苄基)-2-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉-3-基乙基]胺, 二盐酸盐

将 43.9 毫克(0.1 毫摩尔)[(1R)-1-(2,5-二氟苄基)-2-[1,2,4]三唑并[3,4-a]异喹啉-3-基乙基]氨基甲酸叔丁基酯和 2 毫升 4M HCl / 无水二噁烷的混合物在室温下、在塞住的烧瓶中搅拌。2 小时之后, 蒸发溶剂, 并将残余物用乙醚搅拌。过滤收集固体, 用乙醚洗涤, 干燥, 得到化合物类白色粉末。LC-MS 339(M+1)。

实施例 5



[(1R)-2-(6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-a][2]苯并氮杂草-3-基)-1-(2,4,5-三氟苄基)乙基]胺, 二盐酸盐

步骤A: [(1R)-2-(6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-a][2]苯并氮杂草-3-基)-1-(2,4,5-三氟苄基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯

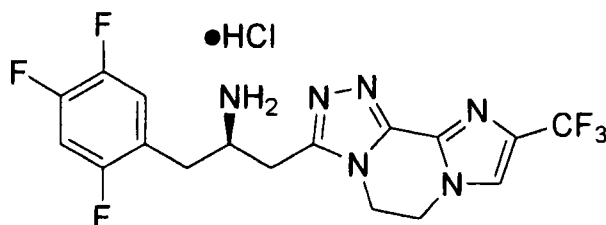
将 90 毫克(0.26 毫摩尔)[(1R)-3-胍基 3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)丙基]氨基甲酸叔丁基酯(中间体 4)、45.5 毫克(0.26 毫摩尔)1-甲氧基-4,5-二氢-3H-2-苯并氮杂草(中间体 10)和 3.5 毫升 2-甲氧基乙醇的混合物回流搅拌 43 小时。将该冷却的溶液浓缩, 并将残余物通过制备 HPLC(C18 反相柱, 20-90% 乙腈 / 水 (含有 0.05% 三氟乙酸))纯化, 得到标题化合物无色油。LC-MS 473(M+1)。

步骤B: [(1R)-2-(6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[3,4-a][2]苯并氮杂草-3-基)-1-(2,4,5-三氟苄基)乙基]胺, 二盐酸盐

按照实施例 1、步骤 C 的方法制备标题化合物, 得到标题化合物

浅黄色固体。LC-MS 373(M+1)。

实施例 6



{(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[9-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡嗪-3-基]乙基}胺，盐酸盐

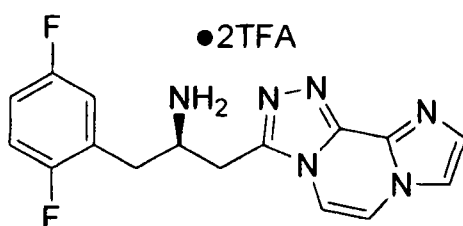
步骤A: {(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[9-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡嗪-3-基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯

将 129 毫克(0.475 毫摩尔)[(1R)-3-胍基 3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)丙基]氨基甲酸叔丁基酯(中间体 4)、129 毫克(0.583 毫摩尔)2-(三氟甲基)-6,7-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-8(5H)-硫酮(中间体 11)和 8.5 毫升 2-甲氧基乙醇回流搅拌 3 天。将该冷却的溶液浓缩，并将残余物通过制备 HPLC(C18 反相柱，20-90%乙腈/水(含有 0.05%三氟乙酸))纯化，得到标题化合物油。LC-MS 517(M+1)。

步骤B: {(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[9-(三氟甲基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡嗪-3-基]乙基}胺，盐酸盐

按照实施例 1、步骤 C 的方法制备标题化合物，得到标题化合物浅黄色固体。LC-MS 417(M+1)。

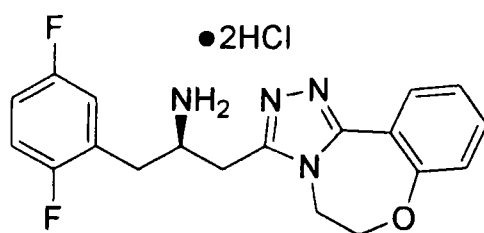
实施例 7



[(1R)-1-(2,5-二氟苄基)-2-咪唑并[1,2-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡嗪-3-基乙基]胺，双(三氟乙酸)盐

将 50 毫克(0.15 毫摩尔)[(1R)-1-(2,5-二氟苄基)-3-胍基 3-氧代丙基]氨基甲酸叔丁基酯(中间体 2)、28 毫克(0.18 毫摩尔)8-氯咪唑并[1,2-a]吡嗪(中间体 16)和 2.5 毫升 2-甲氧基乙醇回流搅拌 43 小时,得到的主要是初始加合物和失去 Boc 基团的闭环产物。将该冷却的溶液浓缩,并将残余物通过制备 HPLC(C18 反相柱, 0-50%乙腈/水(含有 0.05%三氟乙酸))纯化,得到标题化合物黄色固体。LC-MS 329(M+1)。

实施例 8



[(1R)-1-(2,5-二氟苄基)-2-(5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并氧杂萘-3-基)乙基]胺, 二盐酸盐

步骤A: [(1R)-2-(10-氯-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并氧杂萘-3-基)-1-(2,5-二氟苄基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯

利用实施例5、步骤A的方法,由[(1R)-1-(2,5-二氟苄基)-3-胍基3-氧代丙基]氨基甲酸叔丁基酯(中间体2)和7-氯-5-甲氧基-2,3-二氢-1,4-苯并氧杂萘(中间体15)制备标题化合物。LC-MS 491(M+1)。

步骤B: [(1R)-1-(2,5-二氟苄基)-2-(5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并氧杂萘-3-基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯

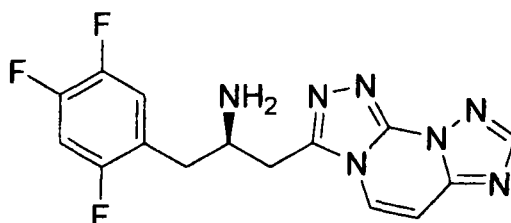
将 20 毫克(0.0407 毫摩尔)[(1R)-2-(10-氯-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并氧杂萘-3-基)-1-(2,5-二氟苄基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯、0.007 毫升(5.1 毫克, 0.05 毫摩尔)三乙胺、9.3 毫克 10%钯/碳和 0.5 毫升甲醇的混合物与氢气(45 psig)一起摇动 3 小时。过滤除去催化剂,浓缩滤液,得到标题化合物。LC-MS 457(M+1)。

步骤C: [(1R)-1-(2,5-二氟苄基)-2-(5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并氧杂萘-3-基)乙基]胺, 二盐酸盐

利用实施例 1、步骤 C 的方法, [(1R)-1-(2,5-二氟苄基)-2-(5,6-二氢

[1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]苯并氧杂萘-3-基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯转变为标题化合物。LC-MS 457(M+1)。

实施例 9



[(1R)-2-双[1,2,4]三唑并[1,5-c:4',3'-a]嘧啶-3-基-1-(2,4,5-三氟苄基)乙基]胺

步骤A: [(1R)-3-氧代-3-(2-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基胍基)-1-(2,4,5-三氟苄基)丙基]氨基甲酸叔丁基酯

将 133 毫克(0.4 毫摩尔)(3R)-3-[(叔丁氧羰基)氨基]-4-(2,4,5-三氟苄基)丁酸(中间体 3)、84.5 毫克(0.44 毫摩尔)1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)和 71 毫克(0.5 毫摩尔, 基于 95%纯度)1-羟基苯并三唑(HOBT)的 1.5 毫升无水 DMF 溶液在室温下、在塞住的烧瓶中搅拌。15 分钟之后, 将此溶液利用注射管通过隔片逐滴加入到 72.1 毫克(0.48 毫摩尔)5-胍基[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶(中间体 20)和 0.209 毫升(155 毫克, 1.2 毫摩尔)N,N-二异丙基乙胺的 1 毫升无水 DMF 搅拌悬浮液中。在氮气氛围中继续搅拌 17 小时。然后过滤混合物, 并真空浓缩。将残余物在乙酸乙酯和 5%柠檬酸水溶液之间分配。将有机相用更多 5%柠檬酸、然后用水、最后用饱和碳酸钠水溶液洗涤。用硫酸镁干燥有机溶液, 过滤并浓缩, 得到标题化合物类白色固体, 熔点 207.5-209.5 °C。LC-MS 488(M+Na), 366(M+1 -Boc)。

步骤B: N-[(1R)-2-双[1,2,4]三唑并[1,5-c:4',3'-a]嘧啶-3-基-1-(2,4,5-三氟苄基)乙基]乙酰胺

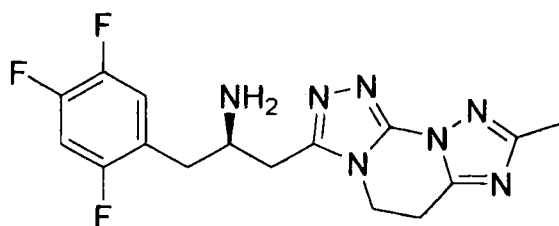
将 93.1 毫克(0.2 毫摩尔)[(1R)-3-氧代-3-(2-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基胍基)-1-(2,4,5-三氟苄基)丙基]氨基甲酸叔丁基酯的 10 毫升冰醋酸溶液在氮气氛围中回流搅拌 40 小时。将冷却的溶液浓缩, 并在 5 毫升乙酸乙酯和 3 毫升饱和碳酸钠水溶液之间分配残余物。用硫酸镁干燥

有机相，过滤并浓缩至干。通过制备级硅胶薄层色谱(92.5:7.5 二氯甲烷: 甲醇)纯化残余物，得到标题化合物白色固体，熔点 233-235℃。LC-MS 390(M+1)。

步骤 C: [(1R)-2-双[1,2,4]三唑并[1,5-c:4',3'-a]嘧啶-3-基-1-(2,4,5-三氟苄基)乙基]胺

将 26.1 毫克(0.067 毫摩尔)N-[(1R)-2-双[1,2,4]三唑并[1,5-c:4',3'-a]嘧啶-3-基-1-(2,4,5-三氟苄基)乙基]乙酰胺的 3 毫升 6N 盐酸溶液在氮气氛围中回流搅拌 12 小时。将溶液蒸干，并通过制备级硅胶薄层色谱(90:10:1 二氯甲烷: 甲醇: 浓氢氧化铵)纯化残余物，得到标题化合物白色固体。LC-MS 348(M+1)。

实施例 10



[(1R)-2-(8-甲基-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[1,5-c:4',3'-a]嘧啶-3-基)-1-(2,4,5-三氟苄基)乙基]胺

步骤 A: [(1R)-3-[2-(2-甲基-7,8-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基)胍基]-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)丙基]氨基甲酸叔丁基酯

将 139 毫克(0.4 毫摩尔)[(1R)-3-胍基 3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)丙基]氨基甲酸叔丁基酯(中间体 4)和 72.9 毫克(0.4 毫摩尔)2-甲基-5-(甲硫基)-7,8-二氢[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶(中间体 30)的 5 毫升 1-丁醇溶液回流搅拌 76 小时。将冷却的溶液浓缩，并在下一步中直接使用含有标题化合物的残余物。LC-MS 482(M+1)。

步骤 B: N-[(1R)-2-(8-甲基-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[1,5-c:4',3'-a]嘧啶-3-基)-1-(2,4,5-三氟苄基)乙基]乙酰胺

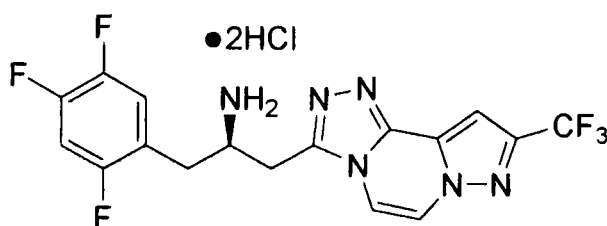
将源于步骤 A 的粗品残余物溶于 5 毫升冰醋酸中，并将得到的溶液回流搅拌 60 小时。将冷却的溶液浓缩，并在 1:1 乙酸乙酯: 四氢呋

喃和饱和碳酸钠水溶液之间分配残余物。用硫酸镁干燥有机相，过滤并浓缩至干。将残余物通过制备级硅胶薄层色谱(在 95:5、92.5:7.5 和 90:10 的二氯甲烷: 甲醇中进行三次连续冲洗)纯化，得到标题化合物粘稠泡沫体。LC-MS 406(M+1)。

步骤C: [(1R)-2-(8-甲基-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[1,5-c:4',3'-a]嘧啶-3-基)-1-(2,4,5-三氟苄基)乙基]胺

利用实施例 9、步骤 C 的方法(反应时间缩短到 6 小时)，N-[(1R)-2-(8-甲基-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[1,5-c:4',3'-a]嘧啶-3-基)-1-(2,4,5-三氟苄基)乙基]乙酰胺转变为标题化合物。LC-MS 364(M+1)。

实施例 11



{(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[9-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡嗪-3-基]乙基}胺，二盐酸盐

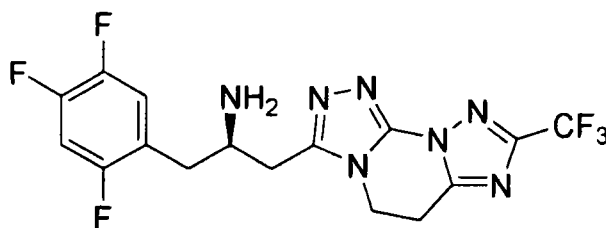
步骤A: {(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[9-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡嗪-3-基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯

将 7.7 毫克(0.22 毫摩尔)[(1R)-3-胍基 3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)丙基]氨基甲酸叔丁基酯(中间体 4)、4.9 毫克(0.22 毫摩尔)4-氯-2-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a]吡嗪(中间体 39)和 0.5 毫升二甲苯的混合物回流搅拌 19 小时。将冷却的溶液浓缩，得到标题化合物，将其充分纯化，用于下一步。LC-MS 515(M+1)。

步骤 B: {(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[9-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡嗪-3-基]乙基}胺，二盐酸盐

利用实施例 1、步骤 C 的方法，由{(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[9-(三氟甲基)吡唑并[1,5-a][1,2,4]三唑并[3,4-c]吡嗪-3-基]乙基}氨基甲酸叔丁基酯获得标题化合物白色固体。LC-MS 415(M+1)。

实施例 12



{(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[8-(三氟甲基)-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[1,5-c:4',3'-a]嘧啶-3-基]乙基}胺

步骤A: ((1R)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-3-{2-[2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基]胍}丙基)氨基甲酸叔丁基酯

利用实施例 9、步骤 A 的方法，将 5-胍基 2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶(中间体 42)用(3R)-3-[(叔丁氧羰基)氨基]-4-(2,4,5-三氟苄基)丁酸(中间体 3)酰化。通过硅胶快速色谱(1-5%甲醇/二氯甲烷)纯化，得到标题化合物淡褐色固体，熔点 159-161℃。LC-MS 534(M+1)。

步骤B: N-{(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[8-(三氟甲基)双[1,2,4]三唑并[1,5-c:4',3'-a]嘧啶-3-基]乙基}乙酰胺

将实施例 9、步骤 B 的方法施用于((1R)-3-氧代-1-(2,4,5-三氟苄基)-3-{2-[2-(三氟甲基)[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基]胍}丙基)氨基甲酸叔丁基酯。通过制备级硅胶薄层色谱(用 95:5 二氯甲烷: 甲醇进行三次连续冲洗，而后用 94:6 二氯甲烷: 甲醇进行最后冲洗)纯化，得到标题化合物类白色粉末。LC-MS 458(M+1)。

步骤C: N-{(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[8-(三氟甲基)-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[1,5-c:4',3'-a]嘧啶-3-基]乙基}乙酰胺

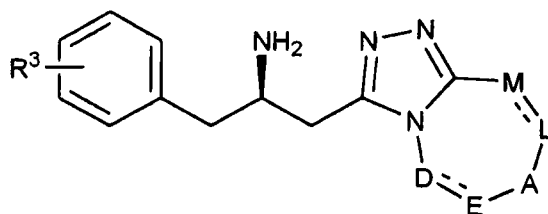
将 52.1 毫克(0.114 毫摩尔)N-{(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[8-(三氟甲基)双[1,2,4]三唑并[1,5-c:4',3'-a]嘧啶-3-基]乙基}乙酰胺、52 毫克 10% 钨/碳和 5 毫升 2-甲氧基乙醇的混合物与氢气(52 psi)一起摇动 26 小时。通过硅藻土过滤除去催化剂，浓缩滤液至干。将残余物通过制备级硅胶薄层色谱(用 92.5:7.5 二氯甲烷: 甲醇进行三次连续冲洗)纯化，提供标题化合物。LC-MS 460(M+1)。

步骤 D: {(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[8-(三氟甲基)-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[1,5-c:4',3'-a]嘧啶-3-基]乙基}胺

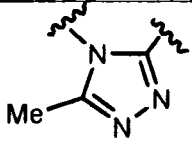
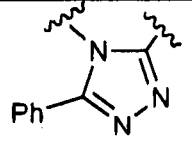
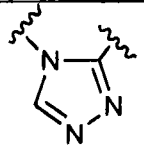
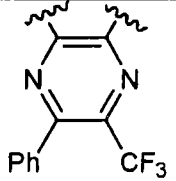
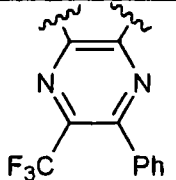
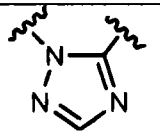
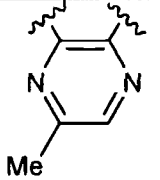
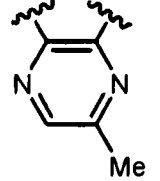
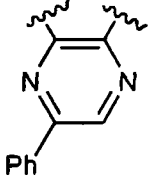
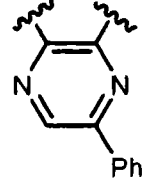
按照实施例 9、步骤 C 的方法，由 N-{(1R)-1-(2,4,5-三氟苄基)-2-[8-(三氟甲基)-5,6-二氢双[1,2,4]三唑并[1,5-c:4',3'-a]嘧啶-3-基]乙基}乙酰胺获得标题化合物。LC-MS 418(M+1)。

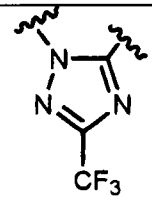
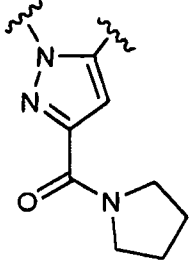
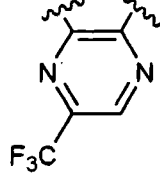
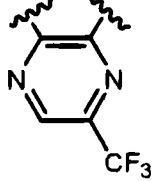
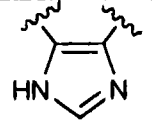
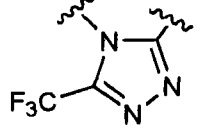
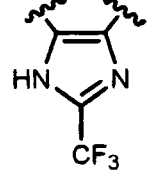
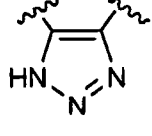
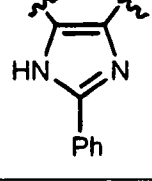
基本上按照实施例 1-12 列出的方法，由本文中描述的中间体制备列于表 2 和 3 中的化合物。

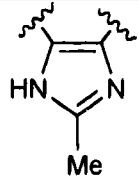
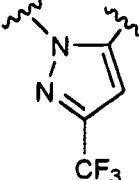
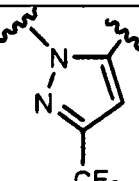
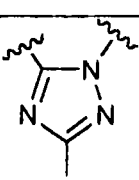
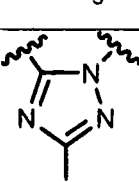
表 1



实施例	R ³	D-E-A	L-M	MS(M+1)
13	2-F,4-F,5-F	-CH ₂ -CH ₂ -		359
14	2-F,5-F	-CH ₂ -CH ₂ -S-		373
15	2-F,5-F	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		403
16	2-F,5-F	-CH ₂ -CH ₂ -O-		375
17	2-F,5-F	-CH ₂ -CH ₂ -O-		391

18	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		362
19	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		424
20	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		348
21	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		503
22	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		503
23	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		348
24	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		373
25	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		373
26	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		435
27	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		435

28	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		416
29	2-F,4-F,5-F	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		460
30	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		427
31	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		427
32	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		370(M+N a)
33	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		416
34	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		415
35	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		348
36	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		423

37	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		361
38	2-F,4-F,5-F	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		431
39	2-F,4-F,5-F	-CH ₂ -CH ₂ -		417
40	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		416
41	2-F,4-F,5-F	-CH=CH-		424

药用制剂的例子

对于口服药物组合物的具体实施方案, 100 毫克有效片剂由下列组成: 100 毫克实施例 1、实施例 2 或实施例 12, 268 毫克微晶纤维素, 20 毫克交联羧甲基纤维素钠和 4 毫克硬脂酸镁。首先将活性的微晶纤维素和交联羧甲基纤维素混合。然后将混合物用硬脂酸镁润滑, 并挤压成片剂。

尽管已经描述并参考其某些实施方案来说明了本发明, 本领域技术人员将会理解, 对于不背离本发明的精神和范围的各种修改、改变、改进、替代、删除或增加, 可以进行。例如, 由于所治疗哺乳动物对于如上所述本发明化合物的任一适应症的响应性的差异, 除本文上面列出的具体剂量以外的有效剂量可以是合适的。所观察到的具体药理学反应可以按照和取决于所选择的具体活性化合物(不管是否存在药理学载体)、以及制剂的类型和所采用的给药模式而变化, 并且在结果

中的这种希望的变化或差别将可按照本发明的目的和实际应用来预期。因此，本发明是由其后的权利要求范围定义的，且合理宽范围地解释这些权利要求。