



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102056902 A

(43) 申请公布日 2011.05.11

(21) 申请号 200980121151.X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2009.06.08

C07D 211/96 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 233/38 (2006.01)

08158075.5 2008.06.11 EP

C07D 241/04 (2006.01)

C07D 241/08 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07D 401/10 (2006.01)

2010.12.06

C07D 413/12 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

A61K 31/4166 (2006.01)

PCT/EP2009/056986 2009.06.08

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

A61P 3/06 (2006.01)

W02009/150109 EN 2009.12.17

(71) 申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 亨丽埃塔·德姆洛

乌尔里克·奥布斯特森德

坦贾·舒尔兹-加施 马修·赖特

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 柳春琦

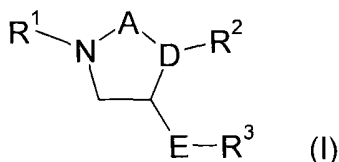
权利要求书 5 页 说明书 31 页

(54) 发明名称

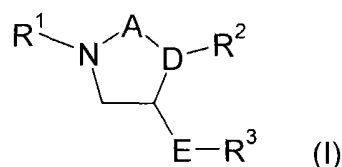
咪唑烷衍生物

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的新型咪唑烷衍生物, 其中 R^1 至 R^3 , A, D 和 E 如说明书和权利要求书中所定义, 以及其生理上可接受的盐和酯。这些化合物与 LXR α 和 LXR β 结合, 并且可用作药物。



1. 式 (I) 化合物



其中

A 是 $-C(O)-$, $-CH_2-C(O)-$, $-C(O)-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$;

D 是 N 或 CH;

E 是亚芳基,其可以任选被 1 至 4 个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素,低级-烷基和氟-低级-烷基;

R^1 是低级-烷基 $-O-C(O)$ 或 R^4-SO_2 ;

R^2 是低级-烷基或芳基,其中芳基可以任选被 1 至 4 个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素,低级-烷基,低级-烷氧基,氟-低级-烷基和氟-低级-烷氧基;

R^3 是芳基或杂芳基,其中芳基或杂芳基可以任选被 1 至 4 个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素,低级-烷基,低级-烷氧基,氟-低级-烷基,氟-低级-烷氧基,COOH,低级-烷基 $-SO_2$,低级-烷基 $-SO_2-NH$,低级-烷基 $-SO_2-N$ (低级-烷基),COOH-低级-烷基,羟基-低级-烷基, NH_2 -低级-烷基, $N(H,低级-烷基)-低级-烷基$, $N(低级-烷基)_2-低级-烷基$, NO_2 ,CN, NH_2-SO_2 , $N(H,低级-烷基)-SO_2$, $N(低级-烷基)_2-SO_2$,低级-烷基 $-NH-SO_2$ 和低级-烷基 $-N(低级-烷基)-SO_2$;

R^4 是低级-烷基,芳基或杂芳基,其中芳基或杂芳基可以任选被 1 至 4 个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素,低级-烷基,低级-烷氧基,氟-低级-烷基和氟-低级-烷氧基;

及其药用盐和酯。

2. 根据权利要求 1 的化合物,其中 A 是 $-C(O)-$, $-CH_2-CH_2-$ 或 $-C(O)-CH_2-$ 。

3. 根据权利要求 1-2 中任何一项的化合物,其中 D 是 N。

4. 根据权利要求 1-2 中任何一项的化合物,其中 D 是 CH。

5. 根据权利要求 1-4 中任何一项的化合物,其中 E 是亚苯基。

6. 根据权利要求 1-5 中任何一项的化合物,其中 E 是 1,3-亚苯基。

7. 根据权利要求 1-6 中任何一项的化合物,其中 R^1 是低级-烷基 $-O-C(O)$ 。

8. 根据权利要求 1-7 中任何一项的化合物,其中 R^1 是 $(CH_3)_3C-O-C(O)$ 。

9. 根据权利要求 1-6 中任何一项的化合物,其中 R^1 是 R^4-SO_2 并且 R^4 如权利要求 1 中定义。

10. 根据权利要求 1-9 中任何一项的化合物,其中 R^2 是低级-烷基或苯基,所述苯基可以任选被 1 至 2 个独立地选自低级-烷基中的取代基取代。

11. 根据权利要求 1-10 中任何一项的化合物,其中 R^2 是异丙基,苯基或 2-甲基-苯基。

12. 根据权利要求 1-11 中任何一项的化合物,其中 R^3 是苯基或吡啶基,所述苯基或吡啶基可以任选被 1 至 3 个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素,低级-烷基,低级-烷氧基,COOH,低级-烷基 $-SO_2$,低级-烷基 $-SO_2-NH$,COOH-低级-烷基,羟基-低级-烷基, NH_2 -低级-烷基, NO_2 ,CN, NH_2-SO_2 和 $N(H,低级-烷基)-SO_2$ 。

13. 根据权利要求 1-12 中任何一项的化合物,其中 R^3 是苯基或吡啶基,所述苯基或吡啶基可以任选被 1 至 2 个取代基取代,所述取代基独立地选自:低级-烷基-SO₂,羟基-低级-烷基, NH₂-低级-烷基和 NH₂-SO₂。

14. 根据权利要求 1-13 中任何一项的化合物,其中 R^3 是 3-甲磺酰基-苯基,4-羟甲基-3-甲磺酰基-苯基,3-氨磺酰基-苯基,5-甲磺酰基-吡啶-3-基或 3-氨基甲基-苯基。

15. 根据权利要求 1-14 中任何一项的化合物,其中 R^4 是低级-烷基,苯基或异噁唑基,所述苯基或异噁唑基可以任选被 1 至 2 个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素和低级-烷基。

16. 根据权利要求 1-15 中任何一项的化合物,其中 R^4 是低级-烷基或苯基,所述苯基可以任选被卤素取代。

17. 根据权利要求 1-16 中任何一项的化合物,其中 R^4 是乙基,异丙基,苯基或 2-氟-苯基。

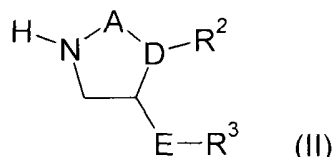
18. 根据权利要求 1-17 中任何一项的化合物,所述的化合物选自:

- 4'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-4-甲酸,
- 4'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-3-甲酸,
- 1-苯磺酰基-4-(2',5'-二甲基-联苯-4-基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮,
- 1-苯磺酰基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮,
- 3'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-4-甲酸,
- 3'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-3-甲酸,
- 1-苯磺酰基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮,
- N-[3'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-3-基]-甲磺酰胺,
- N-[4'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-3-基]-甲磺酰胺,
- 3-[3'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-4-基]-丙酸,
- 3'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-2-甲酸,
- (RS)-1-苯磺酰基-3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮,
- 3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-(丙烷-2-磺酰基)-咪唑烷-2-酮,
- 1-(2-氟-苯磺酰基)-3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮,
- 3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-(5-甲基-异噁唑-4-磺酰基)-咪唑烷-2-酮,
- 1-苯磺酰基-4-(4'-羟甲基-3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮,
- 3-异丙基-1-甲磺酰基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮,
- 1-乙磺酰基-3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮,
- 1-苯磺酰基-4-(4'-羟甲基-3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮,
- 1-苯磺酰基-4-(4'-羟甲基-3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,
- 1-苯磺酰基-3-异丙基-4-(3'-硝基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮,
- 1-苯磺酰基-4-(5'-氟-2'-甲基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,
- 1-苯磺酰基-3-异丙基-4-[3-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-咪唑烷-2-酮,

- 3'-(1-苯磺酰基-3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-4-基)-联苯-3-磺酰胺,
1-苯磺酰基-4-(2'-氯-5'-氟-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,
1-苯磺酰基-4-(5'-氯-2'-甲基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,
1-苯磺酰基-4-(5'-氟-2'-甲氧基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,
3'-(1-苯磺酰基-3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-4-基)-6-氯-联苯-3-甲腈,
3'-(1-苯磺酰基-3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-4-基)-联苯-3-磺酸叔丁酰胺,
1-苯磺酰基-4-(5'-乙氧基-2'-氟-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,
1-苯磺酰基-4-(2',5'-二甲基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,
1-苯磺酰基-4-(2',5'-二氟-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,
4-苯磺酰基-6-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-苯基-哌嗪-2-酮,
4-苯磺酰基-2-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-苯基-哌嗪,
C-[3'-(4-苯磺酰基-1-苯基-哌嗪-2-基)-联苯-3-基]-甲胺,
反式-1-苯磺酰基-3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶,
反式-[3'-(1-苯磺酰基-4-苯基-哌啶-3-基)-联苯-3-基]-甲胺,
反式-3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
顺式-1-苯磺酰基-3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶,
反式-3-(2',5'-二甲基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
顺式-3-(2',5'-二甲基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
顺式-3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
反式-3-[3-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
反式-3-(3'-甲基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
顺式-5-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
顺式-5-[3-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
顺式-5-(2',5'-二甲基-联苯-3-基)-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-邻甲苯基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯,
3-[3-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-4-邻甲苯基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯,和
4-苯磺酰基-2-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-邻甲苯基-哌嗪,
及其药用盐和酯。
19. 根据权利要求1-18中任何一项的化合物,所述的化合物选自:
- 1-苯磺酰基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮,
3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-(丙烷-2-磺酰基)-咪唑烷-2-酮,
1-(2-氟-苯磺酰基)-3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮
1-乙磺酰基-3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮,
1-苯磺酰基-4-(4'-羟甲基-3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,
1-苯磺酰基-3-异丙基-4-[3-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-咪唑烷-2-酮,
3'-(1-苯磺酰基-3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-4-基)-联苯-3-磺酰胺,
4-苯磺酰基-2-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-苯基-哌嗪,

反式-1-苯磺酰基-3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶,
反式-[3'-(1-苯磺酰基-4-苯基-哌啶-3-基)-联苯-3-基]-甲胺,
顺式-5-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-邻甲苯基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯,和
4-苯磺酰基-2-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-邻甲苯基-哌嗪,
及其药用盐和酯。

20. 一种用于制备如权利要求 1-19 中任何一项中所定义的式 (I) 化合物的方法,该方法包括:使式 (II) 化合物



与式 R^1-C1 的化合物反应,其中 R^1 , R^2 , R^3 , A, D 和 E 如权利要求 1-19 中任何一项所定义。

21. 由根据权利要求 20 的方法制备的根据权利要求 1-19 中任何一项的化合物。

22. 药物组合物,其包含根据权利要求 1-19 中任何一项的化合物和药用载体和 / 或辅料。

23. 根据权利要求 1-19 中任何一项的化合物,其用作治疗活性物质。

24. 根据权利要求 1-19 中任何一项的化合物,其用作用于治疗和 / 或预防由 LXR α 和 / 或 LXR β 激动剂调节的疾病的的治疗活性物质。

25. 一种用于治疗 and / 或预防性治疗由 LXR α 和 / 或 LXR β 激动剂调节的疾病的方法,特别是用于治疗 and / 或预防性治疗以下疾病的方法:升高的脂质水平,升高的胆固醇水平,低 HDL-胆固醇,高 LDL-胆固醇,动脉粥样硬化病,糖尿病,非胰岛素依赖型糖尿病,代谢综合征,异常脂肪血症,脓毒病,炎症性疾病,传染病,皮肤病,结肠炎,胰腺炎,肝脏胆汁郁积,肝脏纤维变性,银屑病,老年性痴呆,受损 / 可改善的认知功能, HIV,癌症,年龄相关形式的黄斑变性,遗传形式的黄斑变性和 / 或施塔加特疾病,该方法包括将根据权利要求 1-19 中任何一项的化合物对人类或动物给药。

26. 根据权利要求 1-19 中任何一项的化合物用于治疗 and / 或预防性治疗由 LXR α 和 / 或 LXR β 激动剂调节的疾病的应用。

27. 根据权利要求 1-19 中任何一项的化合物用于治疗 and / 或预防性治疗以下疾病的应用:升高的脂质水平,升高的胆固醇水平,低 HDL-胆固醇,高 LDL-胆固醇,动脉粥样硬化病,糖尿病,非胰岛素依赖型糖尿病,代谢综合征,异常脂肪血症,脓毒病,炎症性疾病,传染病,皮肤病,结肠炎,胰腺炎,肝脏胆汁郁积,肝脏纤维变性,银屑病,老年性痴呆,受损 / 可改善的认知功能, HIV,癌症,年龄相关形式的黄斑变性,遗传形式的黄斑变性和 / 或施塔加特疾病。

28. 根据权利要求 1-19 中任何一项的化合物在制备用于治疗 and / 或预防性治疗由 LXR α 和 / 或 LXR β 激动剂调节的疾病的药物中的应用。

29. 根据权利要求 1-19 中任何一项的化合物在制备用于治疗 and / 或预防性治疗以下疾病的药物中的应用:升高的脂质水平,升高的胆固醇水平,低 HDL-胆固醇,高 LDL-胆固醇,动脉粥样硬化病,糖尿病,非胰岛素依赖型糖尿病,代谢综合征,异常脂肪血症,脓毒病,炎

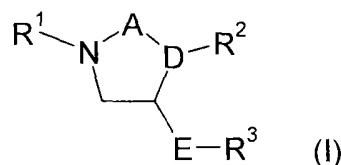
性疾病,传染病,皮肤病,结肠炎,肺炎,肝脏胆汁郁积,肝脏纤维变性,银屑病,老年性痴呆,受损 / 可改善的认知功能, HIV, 癌症, 年龄相关形式的黄斑变性, 遗传形式的黄斑变性和 / 或施塔加特疾病。

30. 如上定义的本发明。

咪唑烷衍生物

[0001] 本发明涉及下式 (I) 的新型咪唑烷衍生物：

[0002]



[0003] 其中

[0004] A 是 $-C(O)-$, $-CH_2-C(O)-$, $-C(O)-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ ；

[0005] D 是 N 或 CH；

[0006] E 是亚芳基,其可以任选被 1 至 4 个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素,低级-烷基和氟-低级-烷基；

[0007] R^1 是低级-烷基 $-O-C(O)$ 或 R^4-SO_2 ；

[0008] R^2 是低级-烷基或芳基,其中芳基可以任选被 1 至 4 个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素,低级-烷基,低级-烷氧基,氟-低级-烷基和氟-低级-烷氧基；

[0009] R^3 是芳基或杂芳基,其中芳基或杂芳基可以任选被 1 至 4 个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素,低级-烷基,低级-烷氧基,氟-低级-烷基,氟-低级-烷氧基,COOH,低级-烷基 $-SO_2$,低级-烷基 $-SO_2-NH$,低级-烷基 $-SO_2-N$ (低级-烷基),COOH-低级-烷基,羟基-低级-烷基, NH_2 -低级-烷基, $N(H,低级-烷基)$ -低级-烷基, $N(低级-烷基)_2$ -低级-烷基, NO_2 ,CN, NH_2-SO_2 , $N(H,低级-烷基)-SO_2$, $N(低级-烷基)_2-SO_2$,低级-烷基 $-NH-SO_2$ 和低级-烷基 $-N(低级-烷基)-SO_2$ ；

[0010] R^4 是低级-烷基,芳基或杂芳基,其中芳基或杂芳基可以任选被 1 至 4 个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素,低级-烷基,低级-烷氧基,氟-低级-烷基和氟-低级-烷氧基；

[0011] 及其药用盐和酯。

[0012] 此外,本发明涉及制备上述化合物的方法,含有这种化合物的药物制剂,以及这些化合物用于制备药物制剂的用途。

[0013] 肝脏-X-受体(LXR)是核激素受体超家族的成员。LXR由内源氧甾醇类和葡萄糖激活并且调节控制多条代谢途径的基因的转录。已经描述了两种亚型,LXR α 和LXR β (Willy, P. J. 等, Genes Dev. 1995,9:1033-45; Song, C. 等, Proc Natl Acad Sci USA. 1994,91:10809-13)。LXR β 被遍在表达,而LXR α 主要在胆固醇代谢组织如肝脏、脂肪、肠和巨噬细胞中表达。LXR调节多种多样的生理反应,包括调节胆固醇吸收、胆固醇消除(胆汁酸合成)和胆固醇从外周组织通过血浆脂蛋白向肝脏的转运。LXR还似乎调节参与葡萄糖代谢,脑内的胆固醇代谢,细胞分化和细胞凋亡(apoptosis),炎症和传染病的基因(Geyeregger, R. 等, Cell. Mol. Life. Sci. 2006,63:524-539)。

[0014] 所有患有冠心病的患者中接近半数具有低浓度的血浆高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。HDL的防动脉粥样硬化功能(atheroprotective function)是大约在25年前被首次强调的,并且刺激了影响HDL-C水平的遗传和环境因子的探索(Miller NE., Lipids

1978,13 :914-9)。HDL 的保护作用来自其在称作反向胆固醇转运过程中所起的作用 (Forrester, J. S. 和 Shah, P. K., *Am. J. Cardiol.* 2006,98 :1542-49)。HDL 介导了从外周组织中的细胞,包括动脉壁的动脉粥样硬化病灶中的巨噬细胞泡沫细胞,清除胆固醇。HDL 将其胆固醇传递给肝和甾醇代谢器官,用以转化成胆汁并在粪便中排出。研究已经显示 HDL-C 水平是独立于低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平的冠状动脉病风险的前兆 (Gordon, T. 等, *Am J Med.* 1977,62 :707-14)。

[0015] 目前,在 HDL-C 小于 35mg/dl 的 20 岁及 20 岁以上美国人中经过年龄调整过的估计发病率为 16% (男性) 和 5.7% (女性)。目前通过用各种制剂形式的烟酸治疗实现了 HDL-C 相当大的提高。但是,其相当大的不利副作用限制了该方法的治疗潜力。

[0016] 已经观察到,在美国的一千四百万确诊的 2 型糖尿病患者中,多达 90% 超重或者肥胖,并且高比例的 2 型糖尿病患者的脂蛋白浓度异常。研究已经表明,总胆固醇 > 240mg/dl 的发病率在男性糖尿病患者中为 37%,女性为 44%。男性和女性糖尿病患者中 LDL-C > 160mg/dl 的各自的比率分别为 31% 和 44%,而 HDL-C < 35mg/dl 是分别为 28% 和 11%。糖尿病是患者控制血液中葡萄糖水平的能力因为对胰岛素作用的响应被部分削弱而降低的疾病。II 型糖尿病 (T2D) 也称作非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM),在发达国家有 80-90% 的所有糖尿病患者受其折磨。在 T2D 中, Langerhans 胰岛持续产生胰岛素。但是,胰岛素作用的靶器官,主要是肌肉、肝和脂肪组织,却对胰岛素刺激表现出深度抗性。机体通过产生非生理性的高水平胰岛素持续进行补偿,但是由于胰腺胰岛素生产能力的耗尽和丧失,胰岛素水平在疾病的晚期最终降低。因此,T2D 是和多种并发症 (co-morbidities) 相关的心血管-代谢综合征,所述并发症包括胰岛素抗性、异常脂肪血症、高血压、内皮功能障碍和炎性动脉粥样硬化。

[0017] 目前,一线的异常脂肪血症和糖尿病治疗通常包括低脂肪和低葡萄糖饮食、锻炼和减轻体重。但是,顺应性可能是温和的,并且随着疾病的进展,多种代谢缺陷的治疗变得必需起来,所用药物为例如用于异常脂肪血症的脂类调节剂,如他汀类 (statins) 和贝特类 (fibrates),以及降血糖药,例如磺酰脲类,二甲双胍,或用于胰岛素抗性的 PPAR γ -激动剂噻唑烷二酮 (TZD) 类的胰岛素敏化剂。最近的研究提供证据表明,LXR 的调节剂将导致具有增强治疗潜力的化合物,因此,LXR 的调节剂将改善血浆脂质分布,和提高 HDL-C 水平 (Lund, E. G. 等, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003,23 :1169-77 ;Mitro, N. 等, *Nature* 2007,445 :219-23)。还已知 LXR 控制胆固醇从动脉粥样硬化病灶中的巨噬细胞泡沫细胞的流出,并且 LXR 的激动剂已经显示是防动脉粥样硬化的 (Joseph, S. B. 和 Tontonoz, P., *Curr. Opin. Pharmacol.* 2003,3 :192-7)。因此,LXR 的调节剂是动脉粥样硬化病的有效治疗,动脉粥样硬化病构成心血管发病和中风以及心脏病发病的基础。最近的研究还提示,除了它在防动脉粥样硬化中的作用以外,还存在独立的 LXR 介导的对胰岛素-敏化的作用 (Cao, G. 等, *J Biol Chem.* 2003,278 :1131-6)。因此,与现有治疗相比,除了对糖尿病的另外效果以外,LXR 调节剂还能够显示对 HDL- 升高的优越的治疗功效和防动脉粥样硬化作用。

[0018] 已经发现本发明的新型化合物结合并且选择性地激活 LXR α 和 / 或 LXR β 或者共激活 LXR α 和 LXR β 。因此,减少了胆固醇吸收,增加了 HDL 胆固醇,减少了炎性动脉粥样硬化。由于联合的异常脂肪血症和胆固醇体内平衡的多方面受 LXR 调节剂调节,与本领域已知的化合物相比,本发明的新型化合物具有增强的治疗潜力。它们因此可以用于治疗和预

防受 LXR α 和 / 或 LXR β 激动剂调节的疾病。这些疾病包括升高的脂质和胆固醇水平,特别是低 HDL-胆固醇,高 LDL-胆固醇,动脉粥样硬化病,糖尿病,特别是非胰岛素依赖型糖尿病,代谢综合征,异常脂肪血症,早老性痴呆,脓毒病,和炎症性疾病,如结肠炎,胰炎,肝脏的胆汁郁积 / 纤维变性,银屑病,和其它皮肤炎症性疾病,和具有炎症成分的疾病,如早老性痴呆或受损的 / 可改善的认知功能。此外,本发明的新型化合物可以用于治疗传染病如 HIV,癌症和预防年龄相关的和遗传(例如,施塔加特病)形式的黄斑变性。

[0019] 先前已经提出了结合并且激活 LXR α 和 LXR β 的其它化合物(例如:WO 03/099769)。然而,仍需要性能得到改善的新型化合物。本发明提供结合 LXR α 和 / 或 LXR β 的新型的式(I)的化合物。本发明的化合物与本领域已知的化合物相比,出人意料地表现出改善的药理学性能,涉及例如代谢稳定性、选择性、生物利用度和活性。

[0020] 除非另外指出,如下所述的定义是用于说明和限定此处用于描述本发明的各种术语的含义和范围。

[0021] 在本说明书中,术语“低级”用于表示由 1 至 7、优选 1 至 4 个碳原子构成的基团。

[0022] 术语“卤素”指氟、氯、溴和碘,其中优选氟、氯和溴。

[0023] 术语“烷基”,单独或与其它基团组合地,是指具有 1 至 20 个碳原子、优选 1 至 16 个碳原子、更优选 1 至 10 个碳原子的支链或直链一价饱和脂族烃基。如下所述的低级-烷基也是优选的烷基。

[0024] 术语“低级-烷基”,单独或与其它基团组合地,是指 1 到 7 个碳原子、优选 1 到 4 个碳原子的支链或直链一价烷基。该术语进一步示例为诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等的基团。

[0025] 低级-烷基可以任选被例如羟基取代。这种基团称作“羟基-低级-烷基”。羟基-低级-烷基的实例是例如羟甲基,羟乙基,羟丙基或羟丁基,优选羟乙基。

[0026] 术语“氟-低级-烷基”是指被氟单-或多取代的低级-烷基。氟-低级-烷基的实例为,例如 CFH₂、CF₂H、CF₃、CF₃CH₂、CF₃(CH₂)₂、(CF₃)₂CH 和 CF₂H-CF₂。

[0027] 术语“氨基”,单独或组合地,表示通过氮原子结合的伯、仲或叔氨基,其中仲氨基带有烷基或环烷基取代基,并且叔氨基带有两个同样或不同的烷基或环烷基取代基,或者两个氮取代基一起形成环,如 -NH₂,甲基氨基,乙基氨基,二甲基氨基,二乙基氨基,甲基-乙基氨基,吡咯烷-1-基或哌啶子基等。

[0028] 术语“环烷基”是指 3 到 10 个碳原子、优选 3 到 6 个碳原子的一价碳环基,如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。环烷基可以任选如下面在说明书和权利要求书中所述取代。

[0029] 术语“烷氧基”是指基团 R' -O-,其中 R' 是烷基。术语“低级-烷氧基”是指基团 R' -O-,其中 R' 是低级-烷基。

[0030] 术语“氟-低级-烷氧基”是指基团 R'' -O-,其中 R'' 是氟-低级-烷基。氟-低级-烷氧基的实例为例如 CFH₂-O、CF₂H-O、CF₃-O、CF₃CH₂-O、CF₃(CH₂)₂-O、(CF₃)₂CH-O 和 CF₂H-CF₂-O。

[0031] 术语“亚烷基”表示 1 至 20 个碳原子的,优选 1 至 16 个碳原子的,更优选最多 10 个碳原子的直链或支链二价饱和脂族烃基。如下面所述的低级-亚烷基也是优选的亚烷基。术语“低级-亚烷基”表示 1 至 7 个,优选 1 至 6 个或 3 至 6 个碳原子的直链或支链二价饱和脂族烃基。优选直链亚烷基或低级-亚烷基。

[0032] 术语“芳基”，单独或组合地，表示苯基或萘基，优选苯基，其可以任选地被 1 至 5 个，优选 1 至 3 个取代基所取代，所述取代基独立地选自：低级-烷基，低级-烷氧基、卤素、羟基、CN、CF₃、氨基、氨基羰基、羧基、NO₂、二氧化-低级-亚烷基（形成例如苯并二氧基）、低级-烷基磺酰基、氨基磺酰基、低级-烷基羰基，低级-烷基羰基氧基，低级-烷基羰基-NH，低级-烷氧基羰基，氟-低级-烷基，氟-低级-烷氧基，低级-烷氧基-低级-烷基，环烷基和苯基氧基。除非另外指出，优选的取代基是卤素，低级-烷基，氟-低级-烷基，低级-烷氧基和氟-低级-烷氧基。此外，芳基可以优选如下面在说明书和权利要求书中所述取代。

[0033] 术语“杂芳基”表示芳族 5 至 6 元单环或 9 至 10 元双环，其可以包含选自氮、氧和/或硫中的 1、2 或 3 个原子，如呋喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、异噻唑基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-噻二唑基、苯并咪唑基、吲哚基、吡唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、3-噻吩并 [3,2-c] 吡啶-4-基和喹啉基。优选的杂芳基为异噁唑基和吡啶基。杂芳基可以任选具有如在上关于术语“芳基”所述的取代样式。此外，杂芳基可以优选如下面在说明书和权利要求书中所述被取代。

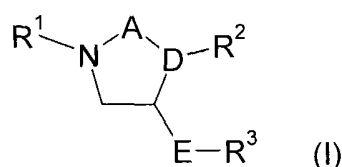
[0034] 术语“亚芳基”是指如上定义的二价芳基。

[0035] 式 (I) 的化合物可以形成可药用的酸加成盐。这种药用盐的实例为：式 (I) 的化合物与生理相容的无机酸如盐酸、硫酸、亚硫酸或磷酸的盐；或者与有机酸如甲磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、乳酸、三氟乙酸、柠檬酸、富马酸、马来酸、酒石酸、琥珀酸或水杨酸的盐。术语“药用盐”是指这些盐。式 (I) 化合物可以另外与碱形成盐。这种盐的实例有碱金属盐、碱土金属盐和铵盐，如例如 Na⁻、K⁻、Ca⁻ 和三甲铵盐。术语“药用盐”还指这些盐。

[0036] 术语“药用酯”包括式 (I) 化合物的衍生物，其中羧基已经转化为酯。低级-烷基酯，羟基-低级-烷基酯，低级-烷氧基-低级-烷基酯，氨基-低级-烷基酯，单-或二-低级-烷基-氨基-低级-烷基酯，吗啉代-低级-烷基酯，吡咯烷基-低级-烷基酯，哌啶子基-低级-烷基酯，哌嗪子基-低级-烷基酯，低级-烷基-哌嗪子基-低级-烷基酯和芳烷基酯是适宜酯的实例。甲基酯，乙基酯，丙基酯，丁基酯和苄基酯是优选的酯。特别优选甲基酯和乙基酯。此外术语“药用酯”包括式 (I) 化合物，其中羟基已经用无机或有机酸转化为相应的酯，所述无机或有机酸如硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等，它们对于活生物体是非毒性的。

[0037] 详细地，本发明涉及式 (I) 化合物

[0038]



[0039] 其中

[0040] A 是 -C(O)-, -CH₂-C(O)-, -C(O)-CH₂- 或 -CH₂-CH₂-；

[0041] D 是 N 或 CH；

[0042] E 是亚芳基，其可以任选被 1 至 4 个取代基取代，所述取代基独立地选自：卤素，低

级-烷基和氟-低级-烷基；

[0043] R^1 是低级-烷基 $-O-C(O)$ 或 R^4-SO_2 ；

[0044] R^2 是低级-烷基或芳基，其中芳基可以任选被 1 至 4 个取代基取代，所述取代基独立地选自：卤素，低级-烷基，低级-烷氧基，氟-低级-烷基和氟-低级-烷氧基；

[0045] R^3 是芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基可以任选被 1 至 4 个取代基取代，所述取代基独立地选自：卤素，低级-烷基，低级-烷氧基，氟-低级-烷基，氟-低级-烷氧基， $COOH$ ，低级-烷基 $-SO_2$ ，低级-烷基 $-SO_2-NH$ ，低级-烷基 $-SO_2-N$ (低级-烷基)， $COOH$ -低级-烷基，羟基-低级-烷基， NH_2 -低级-烷基， $N(H, 低级-烷基)$ -低级-烷基， $N(低级-烷基)_2$ -低级-烷基， NO_2 ， CN ， NH_2-SO_2 ， $N(H, 低级-烷基)-SO_2$ ， $N(低级-烷基)_2-SO_2$ ，低级-烷基 $-NH-SO_2$ 和低级-烷基 $-N(低级-烷基)-SO_2$ ；

[0046] R^4 是低级-烷基，芳基或杂芳基，其中芳基或杂芳基可以任选被 1 至 4 个取代基取代，所述取代基独立地选自：卤素，低级-烷基，低级-烷氧基，氟-低级-烷基和氟-低级-烷氧基；

[0047] 及其药用盐和酯。

[0048] 式 (I) 化合物是单独优选的，其药用盐是单独优选的，并且其药用酯是单独优选的，其中式 (I) 化合物是特别优选的。

[0049] 式 (I) 化合物含有一个或多个不对称 C 原子，并且因而其存在形式可以是对映异构体的混合物、立体异构体混合物或旋光纯化合物。

[0050] 根据本发明的优选化合物是其中 A 是 $-C(O)-$ ， $-CH_2-CH_2-$ 或 $-C(O)-CH_2-$ 的那些化合物。基团 $-C(O)-$ ， $-CH_2-CH_2-$ 或 $-C(O)-CH_2-$ 中的每个单独表示一个独自的优选实施方案。

[0051] 其它优选的化合物是其中 D 是 N 的那些化合物。此外，优选的是 D 是 CH。另一个优选实施方案涉及如上定义的化合物，其中 E 是亚苯基，优选 1,3-亚苯基或 1,4-亚苯基。更优选 E 是 1,3-亚苯基。

[0052] 此外，优选的是 R^1 是低级-烷基 $-O-C(O)$ 。更优选地， R^1 是 $(CH_3)_3C-O-C(O)$ 。此外，其中 R^1 是 R^4-SO_2 并且 R^4 如上定义的化合物也是优选的。

[0053] 本发明的另一个优选实施方案涉及如上定义的化合物，其中 R^2 是低级-烷基或苯基，所述苯基可以任选被 1 至 2 个独立地选自低级-烷基中的取代基取代。更优选地， R^2 是异丙基，苯基或 2-甲基-苯基。

[0054] 本发明其它优选的化合物是那些化合物，其中 R^3 是苯基或吡啶基，所述苯基或吡啶基可以任选被 1 至 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自：卤素，低级-烷基，低级-烷氧基， $COOH$ ，低级-烷基 $-SO_2$ ，低级-烷基 $-SO_2-NH$ ， $COOH$ -低级-烷基，羟基-低级-烷基， NH_2 -低级-烷基， NO_2 ， CN ， NH_2-SO_2 和 $N(H, 低级-烷基)-SO_2$ 。更优选地， R^3 是苯基或吡啶基，所述苯基或吡啶基可以任选被 1 至 2 个取代基取代，所述取代基独立地选自：低级-烷基 $-SO_2$ ，羟基-低级-烷基， NH_2 -低级-烷基和 NH_2-SO_2 。再更优选地， R^3 是 3-甲磺酰基-苯基，4-羟甲基-3-甲磺酰基-苯基，3-氨磺酰基-苯基，5-甲磺酰基-吡啶-3-基或 3-氨基甲基-苯基。

[0055] 本发明其它优选的化合物是那些化合物，其中 R^4 是低级-烷基，苯基或异噁唑基，所述苯基或异噁唑基可以任选被 1 至 2 个取代基取代，所述取代基独立地选自：卤素和低级-烷基。优选地， R^4 是低级-烷基或苯基，所述苯基可以任选被卤素取代。更优选地， R^4

是乙基, 异丙基, 苯基或 2- 氟 - 苯基。

[0056] 具体而言, 优选的化合物是在实施例 1 中作为单独化合物描述的式 (I) 化合物, 以及其药用盐和酯。

[0057] 优选的式 (I) 化合物是那些化合物, 其选自:

[0058] 4' - (1- 苯磺酰基 -2- 氧代 -3- 苯基 - 咪唑烷 -4- 基) - 联苯 -4- 甲酸,

[0059] 4' - (1- 苯磺酰基 -2- 氧代 -3- 苯基 - 咪唑烷 -4- 基) - 联苯 -3- 甲酸,

[0060] 1- 苯磺酰基 -4- (2' , 5' - 二甲基 - 联苯 -4- 基) -3- 苯基 - 咪唑烷 -2- 酮,

[0061] 1- 苯磺酰基 -4- (3' - 甲磺酰基 - 联苯 -4- 基) -3- 苯基 - 咪唑烷 -2- 酮,

[0062] 3' - (1- 苯磺酰基 -2- 氧代 -3- 苯基 - 咪唑烷 -4- 基) - 联苯 -4- 甲酸,

[0063] 3' - (1- 苯磺酰基 -2- 氧代 -3- 苯基 - 咪唑烷 -4- 基) - 联苯 -3- 甲酸,

[0064] 1- 苯磺酰基 -4- (3' - 甲磺酰基 - 联苯 -3- 基) -3- 苯基 - 咪唑烷 -2- 酮,

[0065] N-[3' - (1- 苯磺酰基 -2- 氧代 -3- 苯基 - 咪唑烷 -4- 基) - 联苯 -3- 基] - 甲磺酰胺,

[0066] N-[4' - (1- 苯磺酰基 -2- 氧代 -3- 苯基 - 咪唑烷 -4- 基) - 联苯 -3- 基] - 甲磺酰胺,

[0067] 3-[3' - (1- 苯磺酰基 -2- 氧代 -3- 苯基 - 咪唑烷 -4- 基) - 联苯 -4- 基] - 丙酸,

[0068] 3' - (1- 苯磺酰基 -2- 氧代 -3- 苯基 - 咪唑烷 -4- 基) - 联苯 -2- 甲酸,

[0069] (RS)-1- 苯磺酰基 -3- 异丙基 -4- (3' - 甲磺酰基 - 联苯 -3- 基) - 咪唑烷 -2- 酮,

[0070] 3- 异丙基 -4- (3' - 甲磺酰基 - 联苯 -3- 基) -1- (丙烷 -2- 磺酰基) - 咪唑烷 -2- 酮,

[0071] 1- (2- 氟 - 苯磺酰基) -3- 异丙基 -4- (3' - 甲磺酰基 - 联苯 -3- 基) - 咪唑烷 -2- 酮,

[0072] 3- 异丙基 -4- (3' - 甲磺酰基 - 联苯 -3- 基) -1- (5- 甲基 - 异噁唑 -4- 磺酰基) - 咪唑烷 -2- 酮,

[0073] 1- 苯磺酰基 -4- (4' - 羟甲基 -3' - 甲磺酰基 - 联苯 -3- 基) -3- 苯基 - 咪唑烷 -2- 酮,

[0074] 3- 异丙基 -1- 甲磺酰基 -4- (3' - 甲磺酰基 - 联苯 -3- 基) - 咪唑烷 -2- 酮,

[0075] 1- 乙磺酰基 -3- 异丙基 -4- (3' - 甲磺酰基 - 联苯 -3- 基) - 咪唑烷 -2- 酮,

[0076] 1- 苯磺酰基 -4- (4' - 羟甲基 -3' - 甲磺酰基 - 联苯 -4- 基) -3- 苯基 - 咪唑烷 -2- 酮,

[0077] 1- 苯磺酰基 -4- (4' - 羟甲基 -3' - 甲磺酰基 - 联苯 -3- 基) -3- 异丙基 - 咪唑烷 -2- 酮,

[0078] 1- 苯磺酰基 -3- 异丙基 -4- (3' - 硝基 - 联苯 -3- 基) - 咪唑烷 -2- 酮,

[0079] 1- 苯磺酰基 -4- (5' - 氟 -2' - 甲基 - 联苯 -3- 基) -3- 异丙基 - 咪唑烷 -2- 酮,

[0080] 1- 苯磺酰基 -3- 异丙基 -4- [3- (5- 甲磺酰基 - 吡啶 -3- 基) - 苯基] - 咪唑烷 -2- 酮,

[0081] 3' - (1- 苯磺酰基 -3- 异丙基 -2- 氧代 - 咪唑烷 -4- 基) - 联苯 -3- 磺酰胺,

[0082] 1- 苯磺酰基 -4- (2' - 氯 -5' - 氟 - 联苯 -3- 基) -3- 异丙基 - 咪唑烷 -2- 酮,

[0083] 1- 苯磺酰基 -4- (5' - 氯 -2' - 甲基 - 联苯 -3- 基) -3- 异丙基 - 咪唑烷 -2- 酮,

- [0084] 1-苯磺酰基-4-(5'-氟-2'-甲氧基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,
- [0085] 3'-(1-苯磺酰基-3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-4-基)-6-氯-联苯-3-甲腈,
- [0086] 3'-(1-苯磺酰基-3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-4-基)-联苯-3-磺酸叔丁酰胺,
- [0087] 1-苯磺酰基-4-(5'-乙氧基-2'-氟-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,
- [0088] 1-苯磺酰基-4-(2',5'-二甲基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,
- [0089] 1-苯磺酰基-4-(2',5'-二氟-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,
- [0090] 4-苯磺酰基-6-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-苯基-哌嗪-2-酮,
- [0091] 4-苯磺酰基-2-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-苯基-哌嗪,
- [0092] C-[3'-(4-苯磺酰基-1-苯基-哌嗪-2-基)-联苯-3-基]-甲胺,
- [0093] 反式-1-苯磺酰基-3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶,
- [0094] 反式-[3'-(1-苯磺酰基-4-苯基-哌啶-3-基)-联苯-3-基]-甲胺,
- [0095] 反式-3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
- [0096] 顺式-1-苯磺酰基-3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶,
- [0097] 反式-3-(2',5'-二甲基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
- [0098] 顺式-3-(2',5'-二甲基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
- [0099] 顺式-3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
- [0100] 反式-3-[3-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
- [0101] 反式-3-(3'-甲基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
- [0102] 顺式-5-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
- [0103] 顺式-5-[3-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
- [0104] 顺式-5-(2',5'-二甲基-联苯-3-基)-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,
- [0105] 3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-邻甲苯基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯,
- [0106] 3-[3-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-4-邻甲苯基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯,
- 和
- [0107] 4-苯磺酰基-2-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-邻甲苯基-哌嗪,
- [0108] 及其药用盐和酯。
- [0109] 特别优选的式(I)化合物是那些化合物,其选自:
- [0110] 1-苯磺酰基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮,
- [0111] 3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-(丙烷-2-磺酰基)-咪唑烷-2-酮,
- [0112] 1-(2-氟-苯磺酰基)-3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮
- [0113] 1-乙磺酰基-3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮,
- [0114] 1-苯磺酰基-4-(4'-羟甲基-3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,
- [0115] 1-苯磺酰基-3-异丙基-4-[3-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-咪唑

烷-2-酮,

[0116] 3'-(1-苯磺酰基-3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-4-基)-联苯-3-磺酰胺,

[0117] 4-苯磺酰基-2-(3'-(甲磺酰基-联苯-3-基)-1-苯基-哌嗪,

[0118] 反式-1-苯磺酰基-3-(3'-(甲磺酰基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶,

[0119] 反式-[3'-(1-苯磺酰基-4-苯基-哌啶-3-基)-联苯-3-基]-甲胺,

[0120] 顺式-5-(3'-(甲磺酰基-联苯-3-基)-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,

[0121] 3-(3'-(甲磺酰基-联苯-3-基)-4-邻甲苯基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯,和

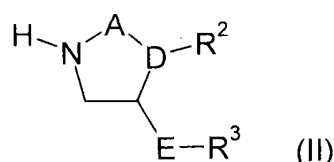
[0122] 4-苯磺酰基-2-(3'-(甲磺酰基-联苯-3-基)-1-邻甲苯基-哌嗪,

[0123] 及其药用盐和酯。

[0124] 应当理解,可以将本发明中的通式(I)化合物在官能团处衍生,以提供能够在体内转化回母体化合物的衍生物。

[0125] 本发明还涉及一种制备如上所定义的式(I)化合物的方法,该方法包括使式(II)化合物

[0126]



[0127] 与式 R¹-Cl 的化合物反应,其中 R¹, R², R³, A, D 和 E 如上定义。

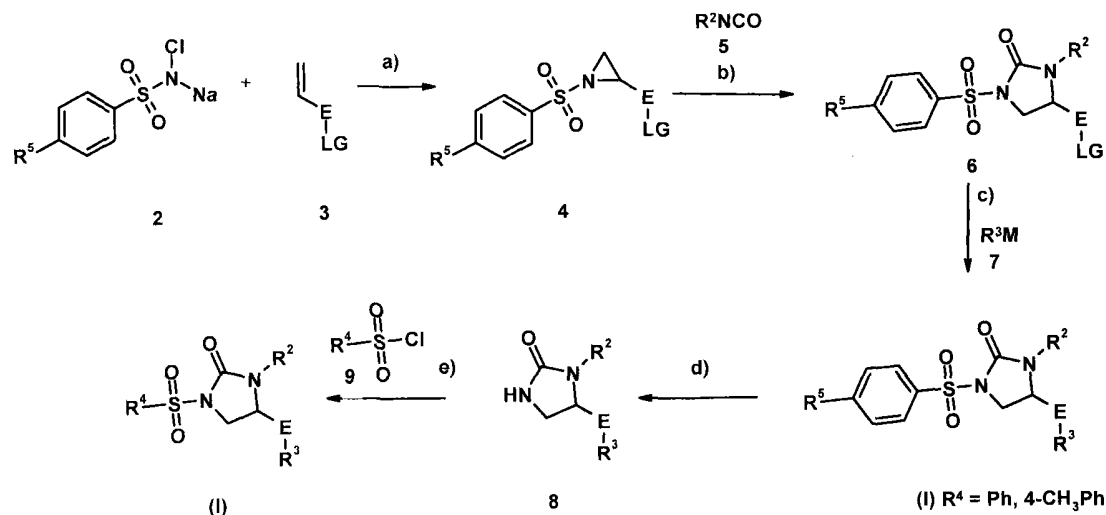
[0128] 上面给出的反应可以在本领域技术人员周知的条件下进行,例如如在下面关于方案 1, 2 和 3 的上下文中所述或类似于此的条件下进行。

[0129] 本发明还涉及由如上面所述的方法制备的如上面所定义的式(I)化合物。

[0130] 式(I)化合物可以由本领域中周知的方法或如下面在方案 1 至 3 中所述制备。所有原料或是可商购的,在文献中描述的,或可以由本领域中周知的方法制备。除非另外指出, R¹, R², R³, R⁴, A, D 和 E 如上所述。

[0131] 方案 1

[0132]

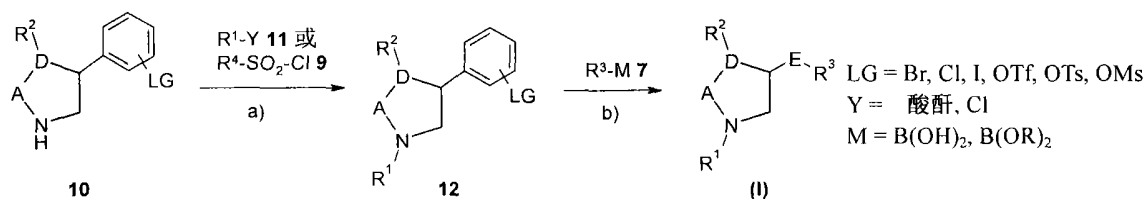


$R^5 = \text{H}, \text{Me}$
 $\text{LG} = \text{Br}, \text{I}, \text{Cl}, \text{OMs}, \text{OTs}, \text{OTf}$
 $\text{M} = \text{B}(\text{OH})_2, \text{B}(\text{OR})_2$

[0133] 式 (I) 化合物可以根据在方案 1 中所述的方法制备：在催化剂如碘、CuCl 或氯化三辛基甲基铵 (Aliquat 336) 存在下，在溶剂如乙腈，叔丁醇，水，乙醇，磷酸盐缓冲液，二甲基甲酰胺或它们的混合物中，在 0℃ 和溶剂的回流之间的温度，通过使氯胺-T (2, $R^5 = \text{Me}$) 或氯胺-B (2, $R^5 = \text{H}$) 与苯乙烯衍生物 3 反应，可以合成吡丙啶 4。此类型的反应已经描述于 Tetrahedron 1998, 54, 13485 和 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 3186 中 (步骤 a)。在金属卤化物如碘化钠或溴化镁存在下，在溶剂如四氢呋喃或二噁烷中，在 0℃ 和室温之间的温度，吡丙啶 4 用异氰酸酯 5 (或者可商购的，或者在文献中描述的或者由本领域的技术人员周知的方法制备的) 的处理得到磺酰基-咪唑烷酮 6 (步骤 b)。其中 LG 表示离去基团如 Cl, Br, I, OMs, OTs 或 OTf 的化合物 6 可以与式 7 的适当取代的芳基或杂芳基金属物种，优选硼酸或硼酸酯，例如硼酸甲酯，硼酸乙二醇酯或硼酸频哪醇酯偶联，偶联反应在合适的催化剂，优选钯催化剂如二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 合钯 (II) 或四(三苯膦)合钯 (0) 和碱，优选碳酸钠，氟化钾，碳酸钾或三乙胺存在下，在溶剂如二噁烷，水，甲苯，N,N-二甲基甲酰胺或其混合物中进行，得到式 (I) 化合物，其中 R^4 表示苯基或 4-甲基苯基取代基 (步骤 c)。可以在使用镁在回流的甲醇中的还原条件下，裂开在步骤 c 中得到的 N-芳基磺酰基-咪唑烷酮的 N-芳基磺酰基键 (参见, J. Heterocyclic Chem. 2004, 41, 737)，得到咪唑烷酮 8 (步骤 c)。在溶剂如二甲基乙酰胺，四氢呋喃，二噁烷或二氯甲烷中，在碱如氢化钠、N-乙基-二异丙胺或三乙胺存在下，任选在 DMAP 存在下，在 0℃ 至室温，用磺酰氯 9 实现化合物 8 的磺酰化 (步骤 e)。

[0134] 方案 2：

[0135]



[0136] 化合物 (I) 的一种备选合成描述于方案 2 中。原料 10 是文献中已知的或是可以

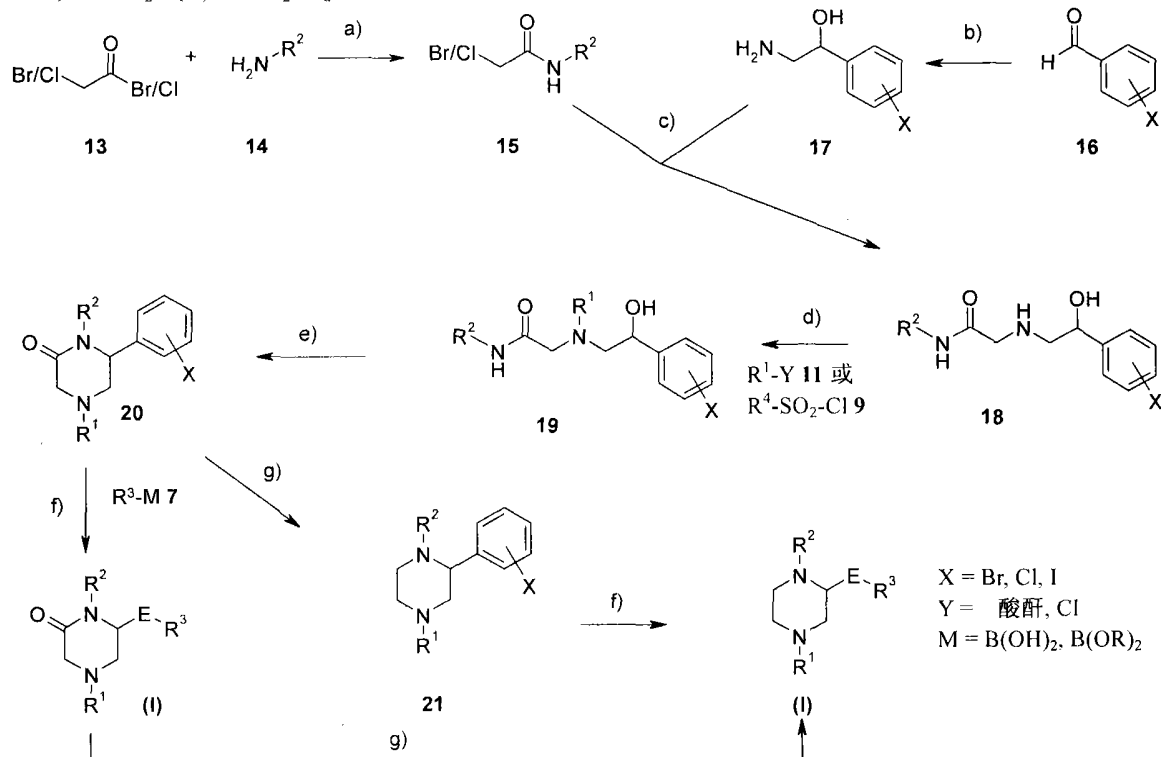
根据已知的程序获得的：哌啶衍生物，例如到 S. Petit, J. P. Nallet, M. Guillard, J. Dreux, R. Chermat, M. Poncelet, C. Bulach, P. Simon, C. Fontaine 等, *European Journal of Medicinal Chemistry* 1991, 26, 19, α -哌啶酮，类似于例如 W. Barr, J. W. Cook, *J. Chem. Soc.*, 1945, 438 或 C. F. Koelsch, R. F. Raffauf, *J. Am. Chem. Soc.* 1944, 66, 1857。对于胺，残基 $R^1 = SO_2R^4$ 的引入是通过如下实现的：在溶剂如二氯甲烷，THF，DMF 或二噁烷中，在存在碱如 N-乙基-二异丙胺或三乙胺的条件下，任选在 DMAP 存在下，在 0℃ 至室温，用磺酰氯 9 处理（步骤 a）。对于 $R^1 = \text{低级-烷基-O-C(=O)}$ ，原料 10 可以通过如下转化成化合物 12：在四氢呋喃或乙醚中，在 N,N-二甲基-氨基吡啶存在下，用相应的二碳酸低级烷基酯 11a 处理，或者在碱如 Huenigs 碱，N-甲基吗啉或三乙胺存在下，在二噁烷或 CH_2Cl_2 中，用氯甲酸低级烷基酯 11b 处理。对于酰胺， R^1 的引入如下实现：采用磺酰氯 9，二碳酸低级烷基酯 11a 或氯甲酸低级烷基酯 11b，使用氢化钠或氢化钾，N-乙基-二异丙胺或三乙胺，在溶剂如二甲基乙酰胺，四氢呋喃，二噁烷或二氯甲烷中，在 0℃ 至回流之间的温度。化合物 12 与式 7 的适当取代的芳基或杂芳基金属物种，优选硼酸或硼酸酯，例如硼酸甲酯，硼酸乙二醇酯或硼酸频哪醇酯的钯催化交叉偶联得到式 (I) 化合物（步骤 b），该交叉偶联反应在合适的催化剂，优选钯催化剂如二氯 [1,1'-双（二苯基膦基）二茂铁] 合钯 (II) 或四（三苯膦）合钯 (0) 和碱，优选碳酸钠，氟化钾，碳酸钾或三乙胺存在下，在溶剂如二噁烷，水，1,2-二甲氧基乙烷，甲苯，N,N-二甲基甲酰胺或其混合物中进行。如果 R^1 是保护部分如 BOC，则需要的残基 R^1 可以作为最后步骤引入。在此情况下，BOC 基团的裂开是用于在 CH_2Cl_2 中的 TFA 或用于在醇如乙醇或甲醇中的 HCl 实现的。然后，将中间体胺通过如下转化为化合物 (I)：如对于胺的步骤 a 所述，通过用磺酰氯 9，二碳酸低级烷基酯 11a 或氯甲酸低级烷基酯 11b 处理，并且对于酰胺，使用氢化钠或氢化钾，N-乙基-二异丙胺或三乙胺，在溶剂如二甲基乙酰胺，四氢呋喃，二噁烷或二氯甲烷中，在 0℃ 至回流之间的温度，用磺酰氯 9，二碳酸低级烷基酯 11a 或氯甲酸低级烷基酯 11b 处理。

[0137] 如果原料 7, 9, 10, 11 之一含有一个或多个在所述条件下不稳定的或反应性的官能团，则在引入残基 R^1 或进行钯催化交叉偶联之前，采用本领域中周知的方法，可以引入适宜的保护基团（如例如描述在“*Protective Groups in Organic Chemistry*”，T. W. Greene 和 P. G. M. Wutts, 第 2 版, 1991, Wiley N. Y.）。使用文献中描述的标准方法，可以在合成的稍后阶段除去这样的保护基团。

[0138] 方案 3：

[0139]

D=N, A = -CH₂-C(O)- 或 -CH₂CH₂-



[0140] 其中 A = CH₂CH₂ 或 CH₂CO 并且 D = N 的式 (I) 衍生物的制备描述于方案 3 中。合成开始于溴-乙酰溴或氯-乙酰氯 13 和氨基衍生物 14, 它们在碱如三乙胺, N,N-二异丙基乙胺或 N-乙基吗啉存在下, 在溶剂如乙醚, 四氢呋喃或二氯甲烷中, 在室温转化为溴/氯-乙酰胺 15 (步骤 a)。第二关键中间体 17 可以由醛 16 经由羟肟通过如下制备: 使用氰化三甲基硅烷和碱如三乙胺, N,N-二异丙基乙胺或 N-乙基吗啉, 在溶剂如乙醚, 四氢呋喃中, 接着用还原剂如氢化铝锂在 THF 或乙醚中还原 (步骤 b)。然后可以在适宜的溶剂如乙腈, THF, DMA 或 DMF 中, 在 RT 至回流, 在碱如碳酸钾或碳酸钠存在下, 将化合物 15 用相应的氨基醇 17 转化为胺 18 (步骤 c)。残基 R¹ = SO₂R⁴ 的引入是通过如下实现的: 在溶剂如二氯甲烷, THF, DMF 或二噁烷中, 在存在碱如 N-乙基-二异丙胺或三乙胺的情况下, 任选在 DMAP 存在下, 在 0℃ 至室温, 用磺酰氯 9 处理 (步骤 d)。对于 R¹ = 低级-烷基-O-C(O), 胺 18 可以通过如下转化成化合物 19: 在四氢呋喃或乙醚中, 在 N,N-二甲基-氨基吡啶存在下, 用相应的二碳酸低级烷基酯 11a 处理, 或者在碱如 Huenigs 碱, N-甲基吗啉或三乙胺存在下, 在二噁烷或 CH₂Cl₂ 中, 用氯甲酸低级烷基酯 11b 处理。如果必要, 所述氯甲酸酯可以通过低级烷基醇与 Cl₃CCOCl 在喹啉中反应制备。至哌嗪酮 20 的环化由采用三苯膦, 偶氮二羧酸二乙酯 (DEAD) 或偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD), 在四氢呋喃中, 在 0℃ 至 RT 的 Mitsunobu 条件实现 (步骤 e)。化合物 20 与式 7 的适当取代的芳基或杂芳基金属物种, 优选硼酸或硼酸酯, 例如硼酸甲酯, 硼酸乙二醇酯或硼酸频哪醇酯的钯催化交叉偶联得到式 (I) 化合物 (步骤 f), 该交叉偶联反应在合适的催化剂, 优选钯催化剂如二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 合钯 (II) 或四(三苯膦)合钯 (0) 和碱, 优选碳酸钠, 氟化钾, 碳酸钾或三乙胺存在下, 在溶剂如二噁烷, 水, 1,2-二甲氧基乙烷, 甲苯, N,N-二甲基甲酰胺或其混合物中进行。化合物 (I, 其中 A = -CH₂-C(O)-) 用硼烷四氢呋喃配合物在四氢呋喃中, 在室温和回流之间的温度还原, 得到化合物 (I, 其中 A = -CH₂-CH₂-)。备选地, 在钯催化交叉偶联成化合物 (I) (步

骤 f) 之前, 可以将化合物 20 用硼烷四氢呋喃配合物在四氢呋喃中, 在室温和回流之间的温度还原为哌嗪 21 (步骤 g)。如果 R^1 是保护部分如 BOC, 则需要的残基 R^1 可以作为最后步骤引入。在此情况下, BOC 基团的裂开是用在 CH_2Cl_2 中的 TFA 或用在醇如乙醇或甲醇中的 HCl 实现的。然后, 将中间体胺通过如下转化为化合物 (I): 如对于步骤 d 所述, 通过用磺酰氯 9, 二碳酸低级烷基酯 11a 或氯甲酸低级烷基酯 11b 处理。

[0141] 通式 I 的化合物可以含有一个或多个立体中心, 如果没有使用手性原料, 则可以任选地通过本领域中周知的方法, 例如通过 HPLC 色谱, 手性 HPLC 柱色谱, 用手性洗脱剂的色谱将化合物 I 分离成旋光纯的对映异构体或非对映异构体。

[0142] 将式 (I) 化合物转化为药用盐可以通过将这样的化合物用无机酸, 例如氢卤酸例如盐酸或氢溴酸, 或其它无机酸如硫酸, 硝酸, 磷酸等, 或者用有机酸, 例如乙酸, 柠檬酸, 马来酸, 富马酸, 酒石酸, 甲磺酸或对甲苯磺酸处理来进行。形成这样的盐的一种方法是例如通过将 $1/n$ 当量的酸, 其中 n = 酸上的酸性质子的数量, 加入到该化合物在合适的溶剂 (例如乙醇, 乙醇-水混合物, 四氢呋喃-水混合物) 中的溶液中, 并且通过蒸发或冻干除去溶剂。如果存在酸性基团, 可以由式 (I) 化合物通过用生理上相容的碱处理而制备相应的盐。形成这样的盐的一种可能的方法是例如通过将 $1/n$ 当量的碱式盐例如 $M(OH)_n$, 其中 M = 金属或铵阳离子并且 n = 氢氧根阴离子的数量, 加入到该化合物在合适的溶剂 (例如乙醇, 乙醇-水混合物, 四氢呋喃-水混合物) 中的溶液中, 并且通过蒸发或冻干除去溶剂。

[0143] 式 (I) 化合物向药用酯的转化可以如下进行: 例如通过使用缩合试剂, 用适宜的醇处理存在于分子中的羧基, 以制备羧酸酯, 所述缩合试剂如苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐 (BOP), N, N'-二环己基碳二亚胺 (DCC), N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) 或 O-(1, 2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-N,N,N,N'-四甲基脒鎓-四氟硼酸盐 (TPTU)。此外, 式 (I) 化合物中存在的羟基可以与适宜的酸在如上所述的类似条件下反应。

[0144] 只要它们的制备在实施例中没有描述, 式 (I) 化合物以及所有中间产物都可以根据类似的方法或者根据上述方法制备。原料是可商购的或者是本领域已知的。

[0145] 如上所述, 已经发现本发明的新型化合物结合并且选择性地激活 LXR α 和 LXR β 或者共激活 LXR α 和 LXR β 。因此, 减少了胆固醇吸收, 增加了 HDL 胆固醇, 并且减少了炎症动脉粥样硬化。它们因此可以用于治疗和预防受 LXR α 和 / 或 LXR β 激动剂调节的疾病。这些疾病包括升高的脂质和胆固醇水平, 特别是低 HDL-胆固醇, 高 LDL-胆固醇, 动脉粥样硬化病, 糖尿病, 特别是非胰岛素依赖型糖尿病, 代谢综合征, 异常脂肪血症, 脓毒病, 和炎症性疾病, 如结肠炎, 胰腺炎, 肝脏的胆汁郁积 / 纤维变性, 银屑病, 和其它皮肤炎症性疾病, 和具有炎症成分的疾病, 如早老性痴呆或受损的 / 可改善的认知功能。此外, 本发明的新型化合物可以用于治疗传染病如 HIV 以及癌症和用于预防年龄相关的和遗传 (例如, 施塔加特病) 形式的黄斑变性。

[0146] 因此, 本发明还涉及包含如上定义的化合物和可药用载体和 / 或辅料的药物组合物。

[0147] 同样, 本发明包括用作治疗活性物质, 特别是用作用于治疗和 / 或预防由 LXR α 和 / 或 LXR β 激动剂调节的疾病的活性物质的如上所述化合物, 尤其是用作用于治疗和 / 或预防升高的脂质水平, 升高的胆固醇水平, 低 HDL-胆固醇, 高 LDL-胆固醇, 动脉粥样硬

化病,糖尿病,非胰岛素依赖型糖尿病,代谢综合征,异常脂肪血症,脓毒病,炎性疾病,传染病,皮肤病,结肠炎,胰炎,肝脏胆汁郁积,肝脏纤维变性,银屑病,早老性痴呆,受损/可改善的认知功能,HIV,癌症,年龄相关形式的黄斑变性,遗传形式的黄斑变性和/或施塔加特疾病的治疗活性物质。

[0148] 在另一个优选实施方案中,本发明涉及治疗和/或预防性治疗由 LXR α 和/或 LXR β 激动剂调节的疾病的方法,特别是用于治疗和/或预防性治疗升高的脂质水平,升高的胆固醇水平,低 HDL-胆固醇,高 LDL-胆固醇,动脉粥样硬化病,糖尿病,非胰岛素依赖型糖尿病,代谢综合征,异常脂肪血症,脓毒病,炎性疾病,传染病,皮肤病,结肠炎,胰炎,肝脏胆汁郁积,肝脏纤维变性,银屑病,早老性痴呆,受损/可改善的认知功能,HIV,癌症,年龄相关形式的黄斑变性,遗传形式的黄斑变性和/或施塔加特疾病的方法,该方法包括将如上定义的化合物向人或动物给药。

[0149] 本发明还包括如上定义的化合物用于治疗 and/或预防性治疗由 LXR α 和/或 LXR β 激动剂调节的疾病的用途,特别是用于治疗和/或预防性治疗升高的脂质水平,升高的胆固醇水平,低 HDL-胆固醇,高 LDL-胆固醇,动脉粥样硬化病,糖尿病,非胰岛素依赖型糖尿病,代谢综合征,异常脂肪血症,脓毒病,炎性疾病,传染病,皮肤病,结肠炎,胰炎,肝脏胆汁郁积,肝脏纤维变性,银屑病,早老性痴呆,受损/可改善的认知功能,HIV,癌症,年龄相关形式的黄斑变性,遗传形式的黄斑变性和/或施塔加特疾病的用途。

[0150] 本发明还涉及如上所述的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and/或预防性治疗由 LXR α 和/或 LXR β 激动剂调节的疾病,特别是用于治疗和/或预防性治疗升高的脂质水平,升高的胆固醇水平,低 HDL-胆固醇,高 LDL-胆固醇,动脉粥样硬化病,糖尿病,非胰岛素依赖型糖尿病,代谢综合征,异常脂肪血症,脓毒病,炎性疾病,传染病,皮肤病,结肠炎,胰炎,肝脏胆汁郁积,肝脏纤维变性,银屑病,早老性痴呆,受损/可改善的认知功能,HIV,癌症,年龄相关形式的黄斑变性,遗传形式的黄斑变性和/或施塔加特疾病。这样的药物包含如上所述的化合物。

[0151] 预防和/或治疗升高的脂质水平,升高的胆固醇水平,动脉粥样硬化病,异常脂肪血症或糖尿病是优选的适应症,特别是预防和/或治疗升高的脂质水平,升高的胆固醇水平,动脉粥样硬化病或异常脂肪血症,尤其是预防和/或治疗动脉粥样硬化病或异常脂肪血症。糖尿病,特别是非胰岛素依赖性糖尿病是另一种优选的疾病。

[0152] 进行如下测试是为了确定本发明化合物的活性。在以下文献中可以找到所进行的试验的背景信息:Nichols JS等,"Development of a scintillation proximity assay for peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand binding domain", Anal. Biochem. 1998, 257:112-119。

[0153] 构建哺乳动物表达载体来表达全长人类 LXR α 和 LXR β 。构建细菌表达载体来生产人 LXR α (aa 164 到 447) 和人 LXR β (aa 155 到 460) 的配体结合结构域 (LBD) 的标记形式。为了实现此目的,通过 PCR 从全长克隆中扩增编码 LBD 的序列的部分,然后亚克隆到质粒载体中。通过 DNA 序列分析证实最终的克隆 (Willy 等, Genes Dev. 1995, 9:1033-45; Song 等, Proc Natl Acad Sci USA. 1994, 91:10809-13)。

[0154] 通过标准方法在大肠杆菌菌株 BL21 (pLysS) 细胞中进行 LBD 蛋白的诱导、表达和纯化(参考:Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Press, Ausubel 等编辑)。

[0155] 放射性配体结合测定

[0156] 在缓冲液中测定 LXR α 和 LXR β 受体结合, 所述缓冲液由 50mM HEPES, pH 7.4, 10mM NaCl, 5mM MgCl₂ 组成。对于每个 96-孔反应, 通过振荡将 500ng LXR α -LBD 或 700ng LXR β -LBD 蛋白分别与 80 μ g 或 40 μ g SPA 珠粒结合, 终体积为 50 μ l。获得的淤浆在 RT 下温育 1 小时并且在 1300Xg 离心 2 分钟。去除含有未结合的蛋白的上清液, 将含有受体-包被的珠粒的半干颗粒重新悬浮在 50 μ l 缓冲液中。加入放射性配体 (例如, 100,000dpm (N-(2,2,2-三氟乙基)-N-[4-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基乙基)-苯基]-苯磺酰胺)), 反应在 RT 下在测试化合物存在下温育 1 小时, 然后进行闪烁近似计数。所有的结合测定在 96-孔平板中进行, 结合的配体的量在 Packard TopCount 上使用 OptiPlates (Packard) 测量。在 10^{-10} M 至 10^{-4} M 的浓度范围内测量剂量反应曲线。

[0157] 荧光素酶转录报道基因测定

[0158] 在 37°C 下在 95% O₂ : 5% CO₂ 气氛中, 在含有 10% FBS 的 DMEM 培养基中培养幼仓鼠肾细胞 (BHK21 ATCC CCL10)。以 10^5 细胞 / 孔的密度将细胞接种在 6-孔平板中, 然后用全长 LXR α 或全长 LXR β 表达质粒加上报道质粒批-转染, 所述报道质粒表达在 LXR 应答元件的控制下的荧光素酶。使用 Fugene 6 试剂 (Roche Molecular Biochemicals) 按照推荐方案完成转染。转染后 6 小时, 通过胰蛋白酶消化收获细胞并且以 10^4 细胞 / 孔的密度接种在 96-孔平板中。在 24 小时使细胞附着后, 去除培养基并用 100 μ l 不含酚红的含有试验物质或对照配体的培养基替换 (DMSO 终浓度 : 0.1%)。在细胞与物质温育 24 小时之后, 丢弃 50 μ l 上清液, 然后加入 50 μ l Luciferase Constant-Light Reagent (Roche Molecular Biochemicals) 以裂解细胞和引发荧光素酶反应。作为荧光素酶活性的量度, 在 Packard TopCount 中检测发光。在测试物质存在下的转录激活被表示为与在缺少所述物质下温育的细胞的发光相比, 发光的倍数变化。使用 Xlfit 程序 (ID Business Solutions Ltd. UK) 计算 EC₅₀ 值。

[0159] 按照式 (I) 的化合物在上述测定 (EC₅₀ 或 IC₅₀) 中的至少一个中具有 1nM 至 100 μ M, 优选 1nM 至 10 μ M, 更优选 1nM 至 1 μ M 的活性。

[0160] 例如, 下列化合物在结合测定中显示下列 IC₅₀ 值 :

[0161]	实施例	LXR α 结合 IC50[μ mol/l]	LXR β 结合 IC50[μ mol/l]
	1	11.645	2.885
	2	7.97	8.045
	3	10.155	5.255
	4	1.68	0.28
	5	4.14	5.425
	6	5.72	9.025
	7	0.09	0.004
	8	0.335	0.0745
	9	0.425	0.36

	10	3.35	2.69
	11	13.03	46.14
	12	0.1467	0.0243
	13	2.485	0.036
	14	0.01	0.006
	15	2.575	0.16
	16	0.475	0.029
	17	52.765	2.725
	18	5.005	0.106
	19	0.045	0.018
	20	0.006	0.001
	21	2.915	0.155
	22	4.705	1.365
	23	2.795	0.025
[0162]	24	0.048	0.001
	25	2.03	0.265
	26	1.985	0.315
	27	6.23	3.795
	28	2.955	0.505
	29	2.25	0.41
	30	0.095	0.0104
	31	0.815	0.165
	32	0.95	0.0995
	33	52.745	0.53
	34	0.056	0.002
	35	2.62	0.425
	36	0.07	0.025
	37	2.54	2.09
	38	0.16	0.025
	39	3.03	2.75

	40	44.065	19.305
	41	27.445	36.775
	42	2.825	0.61
	43	3.98	0.755
	44	53.685	5.51
[0163]	45	0.24	0.021
	46	8.215	0.385
	47	0.185	0.22
	48	5.525	0.355
	49	8.88	3.745
	50	12.325	0.165

[0164] 这些结果已经通过使用上述试验获得。

[0165] 可以将式 I 的化合物和 / 或它们的药用盐用作药物, 例如以药物制剂形式用于经肠的、肠胃外或局部给药。它们可以这样给药, 例如经口给药, 其形式如片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或悬浮剂; 直肠给药, 如以栓剂形式; 肠胃外给药, 如以注射液或悬浮液或输液形式; 或者局部给药, 如以软膏剂、乳膏剂或油形式。优选口服给药。

[0166] 药物制剂的制备可以用本领域技术人员熟悉的方式进行的, 将任选与其它有治疗价值的物质组合的所述的式 I 化合物和 / 或它们的药用盐和合适的、无毒的、惰性的、治疗相容的固体或液体载体材料以及如果需要, 与普通的药物辅料一起制成盖伦氏给药形式。

[0167] 合适的载体材料不仅有无机载体材料, 而且有有机载体材料。因此, 可以使用例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐作为用于片剂、包衣片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的载体材料。软明胶胶囊的合适载体材料为, 例如植物油、蜡、脂肪以及半固体和液体多元醇 (但是, 根据活性成分的性质, 在软明胶胶囊的情况下可以不需要载体)。制造溶液剂和糖浆的合适载体材料为, 例如水、多元醇、蔗糖, 转化糖等。注射液的合适载体材料为, 例如水, 醇类, 多元醇, 甘油和植物油。栓剂的合适载体材料为, 例如天然或硬化油、蜡、脂肪和半液体或液体多元醇。局部制剂的合适载体材料为甘油酯类、半合成和合成甘油酯类、氢化油、液态蜡、液体石蜡、液态脂肪醇、甾醇、聚乙二醇和纤维素衍生物。

[0168] 可考虑使用常用的稳定剂、防腐剂、湿润剂和乳化剂、稠度改善剂、增香剂、用于改变渗透压的盐、缓冲物质、增溶剂、着色剂以及掩蔽剂和抗氧化剂作为药物辅料。

[0169] 根据所要控制的疾病、患者的年龄和个体状况以及给药方式, 式 I 化合物的剂量可以在宽的限度内变化, 当然, 在每个具体病例中将和个体需求相适合。对于成年患者, 可考虑的每日剂量为约 1mg 到 2000mg, 特别是约 1mg 到 500mg。根据疾病的严重程度和精确的药代动力学曲线, 可以将化合物以一个或几个日剂量单位例如以 1 至 3 个剂量单位给药。

[0170] 药物制剂方便地包含约 1-500mg、优选 1-200mg 的式 I 化合物。

[0171] 如下实施例起到更详细地说明本发明的作用。而它们不意在以任何方式限制本发明的范围。

实施例

[0172] 实施例 1

[0173] 4'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-4-甲酸

[0174] 步骤 1:在氩气下,向氯胺 B(CAS[127-52-6],1.35g)在乙腈(18mL)中的搅拌悬浮液中,加入碘(0.16g)。加入 4-溴苯乙烯(2.41g),并且将混合物于室温搅拌 19h。加入二氯甲烷(240mL)和水(120mL),并且将混合物用二氯甲烷萃取。将有机相用水和盐水洗涤,用 MgSO_4 和 K_2CO_3 干燥并且过滤。将滤液浓缩,并且将产物使用柱色谱(SiO_2 ,环己烷/乙酸乙酯 95:5=>乙酸乙酯)纯化,得到 1-苯磺酰基-2-(4-溴-苯基)-吡丙啉(1.04g),为无色油状物。MS:340.0($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0175] 步骤 2:在氩气下,向 1-苯磺酰基-2-(4-溴-苯基)-吡丙啉(1.00g)在四氢呋喃(16.5mL)中的搅拌溶液中加入碘化钠(0.487g)和异氰酸苯酯(0.539g)。将混合物于室温搅拌 5 天。将混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释并且用水洗涤。将有机相干燥(MgSO_4),过滤并且浓缩。将产物使用柱色谱(SiO_2 ,环己烷/乙酸乙酯 1:0=>0:1)纯化,得到 1-苯磺酰基-4-(4-溴-苯基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮(0.974g),为无色固体。MS:458.9($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0176] 步骤 3:在氩气下,向 1-苯磺酰基-4-(4-溴-苯基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮(100mg)和 4-羧基苯基硼酸(57mg)在二噁烷(0.6mL)和水(0.4mL)中的搅拌溶液中加入 2M 碳酸钠水溶液(0.33mL)和二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钯二氯甲烷加合物(9mg)。将混合物于 80℃搅拌 3h。在冷却至室温后,将混合物过滤。将滤液用乙酸乙酯稀释,并且用 10% KHSO_4 水溶液洗涤。将有机相干燥(MgSO_4),过滤并且浓缩。将产物使用柱色谱(SiO_2 ,二氯甲烷/甲醇 1:0=>4:1)纯化,得到 4'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-4-甲酸(36mg),为灰白色固体。MS:497.1($[\text{M}-\text{H}]^-$)

[0177] 实施例 2

[0178] 4'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-3-甲酸

[0179] 类似于实施例 1,步骤 3,在二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钯二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下,在二噁烷/水中,1-苯磺酰基-4-(4-溴-苯基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮(实施例 1,步骤 2)与 3-羧基苯基硼酸反应,得到 4'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-3-甲酸,为灰白色固体。MS:497.1($[\text{M}-\text{H}]^-$)

[0180] 实施例 3

[0181] 1-苯磺酰基-4-(2',5'-二甲基-联苯-4-基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮

[0182] 类似于实施例 1,步骤 3,在二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钯二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下,在二噁烷/水中,1-苯磺酰基-4-(4-溴-苯基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮(实施例 1,步骤 2)与 2,5-二甲基苯基硼酸反应,得到 1-苯磺酰基-4-(2',5'-二甲基-联苯-4-基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮,为无色固体。MS:483.2($[\text{M}+\text{H}]^+$)

[0183] 实施例 4

[0184] 1-苯磺酰基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮

[0185] 类似于实施例 1, 步骤 3, 在二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 合钨二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下, 在二噁烷 / 水中, 1- 苯磺酰基 -4-(4- 溴 - 苯基) -3- 苯基 - 咪唑烷 -2- 酮 (实施例 1, 步骤 2) 与 (3- 甲基磺酰基苯基) 硼酸反应, 得到 1- 苯磺酰基 -4-(3' - 甲磺酰基 - 联苯 -4- 基) -3- 苯基 - 咪唑烷 -2- 酮, 为灰白色固体。MS : 533.2 ([M+H]⁺)

[0186] 实施例 5

[0187] 3' - (1- 苯磺酰基 -2- 氧代 -3- 苯基 - 咪唑烷 -4- 基) - 联苯 -4- 甲酸

[0188] 步骤 1 : 在氩气下, 向氯胺 B (CAS [127-52-6], 2.97g), 碘 (0.353g) 和氯化三辛基甲基铵 (Aliquat 336, 0.562g) 在水 (40mL) 中的搅拌悬浮液中, 加入 3- 溴苯乙炔 (5.09g)。将混合物于室温搅拌 2h, 随后用乙酸乙酯萃取。将有机相用水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并且浓缩。将产物使用柱色谱 (SiO₂, 环己烷 / 乙酸乙酯 1 : 0 => 4 : 1) 纯化, 得到 1- 苯磺酰基 -2-(3- 溴 - 苯基) - 吡丙啶 (3.18g), 为淡褐色油状物。

[0189] 步骤 2 : 类似于实施例 1, 步骤 2, 1- 苯磺酰基 -2-(3- 溴 - 苯基) - 吡丙啶与异氰酸苯酯和碘化钠反应, 得到 1- 苯磺酰基 -4-(3- 溴 - 苯基) -3- 苯基 - 咪唑烷 -2- 酮, 为无色固体。MS : 459.0 ([M+H]⁺)

[0190] 步骤 3 : 类似于实施例 1, 步骤 3, 在二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 合钨二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下, 在二噁烷 / 水中, 1- 苯磺酰基 -4-(3- 溴 - 苯基) -3- 苯基 - 咪唑烷 -2- 酮与 4- 羧基苯基硼酸反应, 得到 3' - (1- 苯磺酰基 -2- 氧代 -3- 苯基 - 咪唑烷 -4- 基) - 联苯 -4- 甲酸, 为灰白色固体。MS : 497.0 ([M-H]⁻)

[0191] 实施例 6

[0192] 3' - (1- 苯磺酰基 -2- 氧代 -3- 苯基 - 咪唑烷 -4- 基) - 联苯 -3- 甲酸

[0193] 类似于实施例 1, 步骤 3, 在二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 合钨二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下, 在二噁烷 / 水中, 1- 苯磺酰基 -4-(3- 溴 - 苯基) -3- 苯基 - 咪唑烷 -2- 酮 (实施例 5, 步骤 2) 与 3- 羧基苯基硼酸反应, 得到 3' - (1- 苯磺酰基 -2- 氧代 -3- 苯基 - 咪唑烷 -4- 基) - 联苯 -3- 甲酸, 为灰白色固体。MS : 497.2 ([M-H]⁻)

[0194] 实施例 7

[0195] 1- 苯磺酰基 -4-(3' - 甲磺酰基 - 联苯 -3- 基) -3- 苯基 - 咪唑烷 -2- 酮类似于实施例 1, 步骤 3, 在二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 合钨二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下, 在二噁烷 / 水中, 1- 苯磺酰基 -4-(3- 溴 - 苯基) -3- 苯基 - 咪唑烷 -2- 酮 (实施例 5, 步骤 2) 与 (3- 甲基磺酰基苯基) 硼酸反应, 得到 1- 苯磺酰基 -4-(3' - 甲磺酰基 - 联苯 -3- 基) -3- 苯基 - 咪唑烷 -2- 酮, 为灰白色固体。MS : 533.1 ([M+H]⁺)

[0196] 实施例 8

[0197] N-[3' - (1- 苯磺酰基 -2- 氧代 -3- 苯基 - 咪唑烷 -4- 基) - 联苯 -3- 基] - 甲磺酰胺

[0198] 类似于实施例 1, 步骤 3, 在二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 合钨二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下, 在二噁烷 / 水中, 1- 苯磺酰基 -4-(3- 溴 - 苯基) -3- 苯基 - 咪唑烷 -2- 酮 (实施例 5, 步骤 2) 与 (3- 甲基磺酰基氨基苯基) 硼酸反应, 得到 N-[3' - (1- 苯磺酰基 -2- 氧代 -3- 苯基 - 咪唑烷 -4- 基) - 联苯 -3- 基] - 甲磺酰胺, 为灰白色固体。MS :

548.2 ([M+H]⁺)

[0199] 实施例 9

[0200] N-[4'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-3-基]-甲磺酰胺

[0201] 类似于实施例 1, 步骤 3, 在二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 合钯二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下, 在二噁烷 / 水中, 1-苯磺酰基-4-(4-溴-苯基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮 (实施例 1, 步骤 2) 与 (3-甲基磺酰基氨基苯基) 硼酸反应, 得到 N-[4'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-3-基]-甲磺酰胺, 为无色固体。MS : 548.2 ([M+H]⁺)

[0202] 实施例 10

[0203] 3-[3'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-4-基]-丙酸

[0204] 类似于实施例 1, 步骤 3, 在二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 合钯二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下, 在二噁烷 / 水中, 1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮 (实施例 5, 步骤 2) 与 4-(2-羧基乙基) 苯硼酸反应, 得到 3-[3'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-4-基]-丙酸, 为灰白色固体。MS : 525.1 ([M-H]⁻)

[0205] 实施例 11

[0206] 3'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-2-甲酸

[0207] 类似于实施例 1, 步骤 3, 在二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 合钯二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下, 在二噁烷 / 水中, 1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮 (实施例 5, 步骤 2) 与 2-羧基苯基硼酸反应, 得到 3'-(1-苯磺酰基-2-氧代-3-苯基-咪唑烷-4-基)-联苯-2-甲酸, 为灰白色固体。MS : 497.1 ([M-H]⁻)

[0208] 实施例 12

[0209] 1-苯磺酰基-3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮

[0210] 步骤 1: 类似于实施例 1, 步骤 2, 1-苯磺酰基-2-(3-溴-苯基)-吡丙啉 (实施例 5, 步骤 1) 与碘化钠和异氰酸异丙酯在四氢呋喃中反应, 得到 1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮, 为无色油状物。

[0211] 步骤 2: 类似于实施例 1, 步骤 3, 在二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 合钯二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下, 在二噁烷 / 水中, 1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮与 (3-甲基磺酰基苯基) 硼酸反应, 得到 1-苯磺酰基-3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮, 为无色泡沫。MS : 499.0 ([M+H]⁺)

[0212] 实施例 13

[0213] 3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-(丙烷-2-磺酰基)-咪唑烷-2-酮

[0214] 步骤 1: 将 1-苯磺酰基-3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮 (实施例 12, 步骤 2, 1.386g) 和镁 (0.541g) 悬浮在甲醇 (30mL) 中。将混合物加热至回流 4h, 随后过滤。将滤液浓缩并且将产物由柱色谱 (SiO₂, 环己烷 / 乙酸乙酯 7 : 3 => 0 : 1) 纯化, 得到 1-异丙基-5-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮 (0.293g), 为无色固体。MS : 359.1 ([M+H]⁺)

[0215] 步骤 2: 在氩气下, 于 0°C, 向 1-异丙基-5-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑

烷-2-酮 (40mg) 在 N,N-二甲基乙酰胺 (1mL) 中的溶液中,加入氢化钠分散液 (在矿物油中 55%,6mg)。将混合物于 0℃ 搅拌 1.5h。加入异丙基磺酰氯 (19mg)。将混合物于 0℃ 搅拌 30min 并且于室温搅拌过夜。加入冰冷的水,并且将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用水洗涤并且浓缩。将产物使用柱色谱 (SiO₂, 环己烷 / 乙酸乙酯 1 : 0 => 0 : 1) 纯化,得到 3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-(丙烷-2-磺酰基)-咪唑烷-2-酮 (28mg),为无色泡沫。MS :465.3 ([M+H]⁺)

[0216] 实施例 14

[0217] 1-(2-氟-苯磺酰基)-3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮

[0218] 类似于实施例 13,步骤 2,1-异丙基-5-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮 (实施例 13,步骤 1) 与氢化钠和 2-氟苯磺酰氯反应,得到 1-(2-氟-苯磺酰基)-3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮,为无色固体。MS :517.4 ([M+H]⁺)

[0219] 实施例 15

[0220] 3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-(5-甲基-异噁唑-4-磺酰基)-咪唑烷-2-酮

[0221] 类似于实施例 13,步骤 2,1-异丙基-5-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮 (实施例 13,步骤 1) 与氢化钠和 5-甲基-4-异噁唑磺酰氯反应,得到 3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-(5-甲基-异噁唑-4-磺酰基)-咪唑烷-2-酮,为淡褐色固体。

[0222] MS :502.4 ([M-H]⁻)

[0223] 实施例 16

[0224] 1-苯磺酰基-4-(4'-羟甲基-3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮

[0225] 在氩气下,向 1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮 (实施例 5,步骤 2,129mg) 和 2-甲磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂环戊烷 (dioxaborolan)-2-基)-苯基]-甲醇 (CAS[918328-16-2],80mg) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (2mL) 中的搅拌溶液中,加入氟化铯 (87mg) 和四(三苯膦)合钨 (0) (45mg)。将混合物于 80℃ 搅拌 18h。在冷却至室温之后,加入水并且将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用盐水洗涤并且浓缩。将产物使用柱色谱 (SiO₂, 环己烷 / 乙酸乙酯 1 : 0 => 0 : 1) 纯化,得到 1-苯磺酰基-4-(4'-羟甲基-3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮 (33mg),为无色固体。MS :621.3 ([M+OAc]⁻)

[0226] 实施例 17

[0227] 3-异丙基-1-甲磺酰基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮

[0228] 类似于实施例 13,步骤 2,1-异丙基-5-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮 (实施例 13,步骤 1) 与氢化钠和甲磺酰氯反应,得到 3-异丙基-1-甲磺酰基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮,为灰白色固体。MS :454.4 ([M+NH₄]⁺)

[0229] 实施例 18

[0230] 1-乙磺酰基-3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮

[0231] 类似于实施例 13,步骤 2,1-异丙基-5-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪

唑烷-2-酮(实施例13,步骤1)与氢化钠和乙磺酰氯反应,得到1-乙磺酰基-3-异丙基-4-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮,为无色固体。MS:468.3([M+NH₄)⁺)

[0232] 实施例19

[0233] 1-苯磺酰基-4-(4'-羟甲基-3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮

[0234] 类似于实施例16,在1,2-二甲氧基乙烷中,在氟化铯和四(三苯膦)合钨(0)存在下,1-苯磺酰基-4-(4-溴-苯基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮(实施例1,步骤2)与2-甲磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-甲醇(CAS[918328-16-2])反应,得到1-苯磺酰基-4-(4'-羟甲基-3'-甲磺酰基-联苯-4-基)-3-苯基-咪唑烷-2-酮,为无色固体。MS:563.3([M+H]⁺)

[0235] 实施例20

[0236] 1-苯磺酰基-4-(4'-羟甲基-3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮

[0237] 在氩气下,向1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮(实施例12,步骤1,146mg)和2-甲磺酰基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-甲醇(CAS[918328-16-2],90mg)在1,2-二甲氧基乙烷(1.5mL)中的搅拌溶液中加入氟化铯(88mg),二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钨二氯甲烷加合物(12mg)和1M碳酸钠水溶液(0.72mL)。将混合物于80℃搅拌36h。在冷却至室温之后,加入水并且将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并且浓缩。将产物使用柱色谱(SiO₂,环己烷/乙酸乙酯1:0=>0:1)纯化,得到1-苯磺酰基-4-(4'-羟甲基-3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮(70mg),为灰白色固体。MS:545.9([M+NH₄)⁺)

[0238] 实施例21

[0239] 1-苯磺酰基-3-异丙基-4-(3'-硝基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮

[0240] 类似于实施例1,步骤3,在二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钨二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下,在二噁烷/水中,1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮(实施例12,步骤1)与(3-硝基苯基)硼酸反应,得到1-苯磺酰基-3-异丙基-4-(3'-硝基-联苯-3-基)-咪唑烷-2-酮,为淡黄色油状物。MS:466.0([M+H]⁺)

[0241] 实施例22

[0242] 1-苯磺酰基-4-(5'-氟-2'-甲基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮

[0243] 类似于实施例1,步骤3,在二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钨二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下,在二噁烷/水中,1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮(实施例12,步骤1)与5-氟-2-甲基苯基硼酸反应,得到1-苯磺酰基-4-(5'-氟-2'-甲基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,为淡黄色油状物。MS:453.1([M+H]⁺)

[0244] 实施例23

[0245] 1-苯磺酰基-3-异丙基-4-[3-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-咪唑烷-2-酮

[0246] 类似于实施例1,步骤3,在二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钨二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下,在二噁烷/水中,1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-异丙基-咪

唑烷-2-酮(实施例12,步骤1)与5-(甲基磺酰基)-3-吡啶硼酸反应,得到1-苯磺酰基-3-异丙基-4-[3-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-咪唑烷-2-酮,为淡黄色油状物。MS:499.9([M+H]⁺)

[0247] 实施例24

[0248] 3'-(1-苯磺酰基-3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-4-基)-联苯-3-磺酰胺

[0249] 类似于实施例1,步骤3,在二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钯二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下,在二噁烷/水中,1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮(实施例12,步骤1)与3-二羟硼基(borono)苯磺酰胺反应,得到3'-(1-苯磺酰基-3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-4-基)-联苯-3-磺酰胺,为无色固体。MS:499.9([M+H]⁺)

[0250] 实施例25

[0251] 1-苯磺酰基-4-(2'-氯-5'-氟-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮

[0252] 类似于实施例1,步骤3,在二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钯二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下,在二噁烷/水中,1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮(实施例12,步骤1)与2-氯-5-氟苯基硼酸反应,得到1-苯磺酰基-4-(2'-氯-5'-氟-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,为淡黄色油状物。MS:472.9([M+H]⁺)

[0253] 实施例26

[0254] 1-苯磺酰基-4-(5'-氯-2'-甲基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮

[0255] 类似于实施例1,步骤3,在二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钯二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下,在二噁烷/水中,1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮(实施例12,步骤1)与5-氯-2-甲基苯基硼酸反应,得到1-苯磺酰基-4-(5'-氯-2'-甲基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,为淡黄色油状物。MS:469.1([M+H]⁺)

[0256] 实施例27

[0257] 1-苯磺酰基-4-(5'-氟-2'-甲氧基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮

[0258] 类似于实施例1,步骤3,在二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钯二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下,在二噁烷/水中,1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮(实施例12,步骤1)与5-氟-2-甲氧基苯基硼酸反应,得到1-苯磺酰基-4-(5'-氟-2'-甲氧基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮,为灰白色固体。MS:469.2([M+H]⁺)

[0259] 实施例28

[0260] 3'-(1-苯磺酰基-3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-4-基)-6-氯-联苯-3-甲腈

[0261] 类似于实施例1,步骤3,在二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]合钯二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下,在二噁烷/水中,1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮(实施例12,步骤1)与(2-氯-5-氰基苯基)硼酸反应,得到3'-(1-苯磺酰基-3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-4-基)-6-氯-联苯-3-甲腈,为淡黄色油状物。MS:480.0([M+H]⁺)

[0262] 实施例29

[0263] 3'-(1-苯磺酰基-3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-4-基)-联苯-3-磺酸叔丁酰胺

[0264] 类似于实施例 1, 步骤 3, 在二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 合钯二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下, 在二噁烷/水中, 1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮(实施例 12, 步骤 1) 与 3-叔丁基氨磺酰基-苯硼酸反应, 得到 3'-(1-苯磺酰基-3-异丙基-2-氧代-咪唑烷-4-基)-联苯-3-磺酸叔丁酰胺, 为灰白色油状物。MS: 572.8 ([M+NH₄]⁺)

[0265] 实施例 30

[0266] 1-苯磺酰基-4-(5'-乙氧基-2'-氟-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮

[0267] 类似于实施例 1, 步骤 3, 在二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 合钯二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下, 在二噁烷/水中, 1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮(实施例 12, 步骤 1) 与 5-乙氧基-2-氟苯基硼酸反应, 得到 1-苯磺酰基-4-(5'-乙氧基-2'-氟-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮, 为淡黄色油状物。MS: 483.2 ([M+H]⁺)

[0268] 实施例 31

[0269] 1-苯磺酰基-4-(2', 5'-二甲基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮

[0270] 类似于实施例 1, 步骤 3, 在二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 合钯二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下, 在二噁烷/水中, 1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮(实施例 12, 步骤 1) 与 2,5-二甲基苯基硼酸反应, 得到 1-苯磺酰基-4-(2', 5'-二甲基-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮, 为淡黄色油状物。MS: 449.2 ([M+H]⁺)

[0271] 实施例 32

[0272] 1-苯磺酰基-4-(2', 5'-二氟-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮

[0273] 类似于实施例 1, 步骤 3, 在二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 合钯二氯甲烷加合物和碳酸钠存在下, 在二噁烷/水中, 1-苯磺酰基-4-(3-溴-苯基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮(实施例 12, 步骤 1) 与 2,5-二氟苯基硼酸反应, 得到 1-苯磺酰基-4-(2', 5'-二氟-联苯-3-基)-3-异丙基-咪唑烷-2-酮, 为无色固体。MS: 457.2 ([M+H]⁺)

[0274] 实施例 33

[0275] 4-苯磺酰基-6-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-苯基-哌嗪-2-酮

[0276] 步骤 1: 向 3-溴苯甲醛 (1.58mL) 在 THF (15mL) 中的冷却溶液中, 加入氰化三甲基硅烷 (1.7mL) 和 N, N-二异丙基乙胺 (0.23mL)。将混合物于室温搅拌 2d 并且于回流搅拌 2h。使溶液冷却至室温, 然后慢慢地加入到氢化铝锂 (769mg) 在 THF (10mL) 中的冷却悬浮液中。将混合物于 0℃ 搅拌 10min, 移走冷却浴, 并且将混合物于回流加热 3h。在冷却至室温之后, 慢慢地加入乙酸乙酯, 接着加入 Na₂SO₄/硅胶/H₂O 的混合物。在搅拌悬浮液 30min 后, 将混合物过滤, 将滤液干燥 (Na₂SO₄), 并且真空中浓缩。将剩余物由色谱 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/氨 90:10:2) 纯化, 得到 (1.59g) 2-氨基-1-(3-溴-苯基)-乙醇, 为黄色油状物。

[0277] 步骤 2: 于 0℃, 向苯胺 (2.45mL) 和三乙胺 (0.73mL) 在二氯甲烷 (30mL) 中的溶液中, 滴加氯乙酰氯 (2.56mL) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液。将反应物于 0℃ 搅拌 30min, 然后于室温搅拌 1 小时。加入 1M KHSO₄ 水溶液, 进行相分离, 并且将无机相用乙酸乙酯

(x3) 萃取。将合并的有机层用水, 盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并且真空中浓缩, 得到粗制的 2-氯-N-苯基-乙酰胺, 其在没有进一步纯化的情况下进行下一反应。

[0278] 步骤 3: 向 2-氨基-1-(3-溴-苯基)-乙醇 (实施例 33, 步骤 1, 1.34g) 和粗制的 2-氯-N-苯基-乙酰胺 (实施例 33, 步骤 2, 1.0g) 在乙腈 (15mL) 中的溶液中, 加入碳酸钾 (1.03g)。将混合物加热至 80°C 过夜。加入 1M KH_2PO_4 溶液, 接着加入乙酸乙酯。进行相分离, 并且将无机相用乙酸乙酯 (x2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 且真空中浓缩。柱色谱 (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95 : 5), 接着从二乙醚 / 正庚烷 (1 : 4) 的混合物中沉淀得到 2-[2-(3-溴-苯基)-2-羟基-乙基氨基]-N-苯基-乙酰胺 (0.87g, 42%), 为白色固体, MS : 349.1 (M+H, 1Br)⁺。

[0279] 步骤 4: 向 2-[2-(3-溴-苯基)-2-羟基-乙基氨基]-N-苯基-乙酰胺 (840mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (760mL) 在二氯甲烷 (20mL) 中的冷却悬浮液中, 加入苯磺酰氯 (0.31mL)。将混合物于 0°C 搅拌 1 小时, 并且于室温搅拌过夜。加入 1M KHSO_4 水溶液, 进行相分离, 并且将无机相用乙酸乙酯 (x2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并且真空中浓缩。将剩余物由急骤色谱 (SiO_2 , 正庚烷 / 乙酸乙酯 1 : 1) 纯化, 得到 2-{苯磺酰基-[2-(3-溴-苯基)-2-羟基-乙基]-氨基}-N-苯基-乙酰胺 (1.17g, 99%), 为白色泡沫, MS : 489.0 (M+H, 1Br)⁺。

[0280] 步骤 5: 于 0°C, 向 2-{苯磺酰基-[2-(3-溴-苯基)-2-羟基-乙基]-氨基}-N-苯基-乙酰胺 (1.15g) 和三苯膦 (678mg) 在乙酸乙酯 (10mL) 中的溶液中, 滴加偶氮二羧酸二乙酯 (0.4mL) 在乙酸乙酯 (5mL) 中的溶液。在 15min 之后, 移走冷却浴, 并且将混合物于 RT 搅拌 3h。加入另外量的三苯膦 (31mg) 和偶氮二羧酸二乙酯 (0.18mL), 并且将搅拌继续 1h。将混合物用水和乙酸乙酯稀释, 进行相分离, 并且将无机相用乙酸乙酯 (x2) 萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并且真空中浓缩。粗制产物由急骤色谱 (SiO_2 , 正庚烷 / 乙酸乙酯 7 : 3) 纯化, 得到 4-苯磺酰基-6-(3-溴-苯基)-1-苯基-哌嗪-2-酮 (0.99g, 89%), 为白色泡沫, MS : 471.4 (M+H, 1Br)⁺。

[0281] 步骤 6: 向 4-苯磺酰基-6-(3-溴-苯基)-1-苯基-哌嗪-2-酮 (100mg), (3-甲基磺酰基苯基) 硼酸 (46.7mg) 和四(三苯膦)合钯 (0) (24.5mg) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (2mL) 中的溶液中, 加入碳酸钾 (73.3mg)。将反应混合物于 80°C 搅拌过夜。加入另外量的 (3-甲基磺酰基苯基) 硼酸 (21mg), 碳酸钾 (58.6mg) 和四(三苯膦)合钯 (0) (24.5mg), 并且将搅拌于 80°C 继续 3h。向反应混合物中, 加入水和乙酸乙酯, 进行相分离, 并且将无机相用乙酸乙酯 (x2) 萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并且真空中浓缩。粗制产物由柱色谱 (SiO_2 , 正庚烷 / 乙酸乙酯 1 : 3, 接着 ISOLUTE Flash NH_2 , 正庚烷 / 乙酸乙酯 1 : 1) 纯化, 得到 58mg (50%) 的 4-苯磺酰基-6-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-苯基-哌嗪-2-酮, 为白色泡沫, MS : 547.3 (M+H)⁺。

[0282] 实施例 34

[0283] 4-苯磺酰基-2-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-苯基-哌嗪

[0284] 将硼烷在 THF 中的溶液 (1M, 274.4 μL) 加入到 4-苯磺酰基-6-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-苯基-哌嗪-2-酮 (50mg) 在 THF (1.5mL) 中的溶液中。将反应混合物加热至 85°C, 历时 3 小时。慢慢地加入 KH_2PO_4 水溶液 (1M, 2mL), 并且将双相混合物加热至 75°C, 历时 15min, 然后倾倒入碳酸氢钠饱和溶液中。加入乙酸乙酯, 进行相分离, 并且

将无机相用乙酸乙酯 (x2) 萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),并且真空中浓缩。柱色谱 (SiO_2 , 正庚烷 / 乙酸乙酯 1 : 1) 得到 4- 苯磺酰基 -2-(3' - 甲磺酰基 - 联苯 -3- 基) -1- 苯基 - 哌啶 (14mg, 29%), 为白色泡沫, MS :533. 3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0285] 实施例 35

[0286] C-[3' -(4- 苯磺酰基 -1- 苯基 - 哌啶 -2- 基) - 联苯 -3- 基] - 甲胺

[0287] 步骤 1 : 类似于实施例 33, 步骤 6, 由 4- 苯磺酰基 -6-(3- 溴 - 苯基) -1- 苯基 - 哌啶 -2- 酮和 (3- 氰基苯基) 硼酸, 制备 3' -(4- 苯磺酰基 -6- 氧代 -1- 苯基 - 哌啶 -2- 基) - 联苯 -3- 甲腈, 为白色泡沫, MS :494. 0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0288] 步骤 2 : 类似于实施例 34, 由 3' -(4- 苯磺酰基 -6- 氧代 -1- 苯基 - 哌啶 -2- 基) - 联苯 -3- 甲腈, 制备 C-[3' -(4- 苯磺酰基 -1- 苯基 - 哌啶 -2- 基) - 联苯 -3- 基] - 甲胺, 为白色泡沫, MS :484. 4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0289] 实施例 36

[0290] 反式 -1- 苯磺酰基 -3-(3' - 甲磺酰基 - 联苯 -3- 基) -4- 苯基 - 哌啶

[0291] 步骤 1 : 向在二氯甲烷 (10mL) 中的外消旋 - 反式 -3-(间 - 氯苯基) -4- 苯基哌啶盐酸盐 (CAS 登记号 : [134823-41-9]) (500mg) 中, 加入三乙胺 (677 μL) 和苯磺酰氯 (229 μL)。将反应混合物于室温搅拌 4h, 加入水, 进行相分离, 并且将无机相用乙酸乙酯 (x3) 萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并且真空中浓缩。柱色谱 (SiO_2 , 正庚烷 / 乙酸乙酯 3 : 1) 得到反式 -1- 苯磺酰基 -3-(3- 氯 - 苯基) -4- 苯基 - 哌啶 (0. 66g, 98%), 为白色泡沫, MS :411 (M , 1Cl)。

[0292] 步骤 2 : 向反式 -1- 苯磺酰基 -3-(3- 氯 - 苯基) -4- 苯基 - 哌啶 (150mg) 和 (3- 甲基磺酰基苯基) 硼酸 (109mg) 在 DMA/ 水的混合物 (2. 1mL, 20 : 1) 中的溶液中, 加入氟化钾 (42. 3mg), 四 (三苯膦) 合钯 (0) (50. 5mg) 和三苯膦 (22. 9mg)。反应混合物用微波、于 160°C 以至多 80min 的间隔辐照。加入水, 进行相分离, 并且将无机相用二乙醚 (x2) 萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并且真空中浓缩。柱色谱 (SiO_2 , 正庚烷 / 乙酸乙酯 1 : 1) 得到反式 -1- 苯磺酰基 -3-(3' - 甲磺酰基 - 联苯 -3- 基) -4- 苯基 - 哌啶 (51mg, 26%), 为白色泡沫, MS :531. 5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0293] 实施例 37

[0294] 反式 -[3' (1- 苯磺酰基 -4- 苯基 - 哌啶 -3- 基) - 联苯 -3- 基] - 甲胺

[0295] 步骤 1 : 类似于实施例 36, 由反式 -1- 苯磺酰基 -3-(3- 氯 - 苯基) -4- 苯基 - 哌啶和 3-(N-Boc)- 氨基甲基苯基硼酸, 制备反式 -[3' -(1- 苯磺酰基 -4- 苯基 - 哌啶 -3- 基) - 联苯 -3- 基甲基] - 氨基甲酸叔丁酯, 为无色油状物, MS :483. 3 ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9$)⁺。

[0296] 步骤 2 : 于室温, 将在乙醇 (0. 2mL) 中的反式 -[3' -(1- 苯磺酰基 -4- 苯基 - 哌啶 -3- 基) - 联苯 -3- 基甲基] - 氨基甲酸叔丁酯 (10mg) 用 HCl 在乙醇中的饱和溶液 (0. 2mL) 处理 4h。蒸发溶液, 并且再溶解于 NaHCO_3 的水溶液和乙酸乙酯中。进行相分离, 并且将无机相用乙酸乙酯 (x2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并且浓缩。柱色谱 (ISOLUTE Flash NH_2 , 正庚烷 / 乙酸乙酯 1 : 3) 得到反式 -[3' (1- 苯磺酰基 -4- 苯基 - 哌啶 -3- 基) - 联苯 -3- 基] - 甲胺 (7mg), 为无色油状物, MS :483. 5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0297] 实施例 38

[0298] 反式 -3-(3' - 甲磺酰基 - 联苯 -3- 基) -4- 苯基 - 哌啶 -1- 甲酸叔丁酯

[0299] 步骤 1: 于 0℃, 向外消旋 - 反式 -3-(间-氯苯基)-4-苯基哌啶 (CAS 登记号: [134823-41-9]) 在 THF (15mL) 中的溶液中, 加入二碳酸二叔丁酯 (481.8mg) 和 4-二甲基氨基吡啶 (22.5mg)。将反应混合物于 RT 搅拌 2.5 小时。加入另外的二碳酸二叔丁酯 (200mg), 并且将搅拌继续过夜。加入 NaHCO₃ 饱和水溶液, 进行相分离, 并且将无机相用乙酸乙酯 (x2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并且浓缩。柱色谱 (ISOLUTE Flash NH₂, 正庚烷 / 乙酸乙酯 3 : 1) 得到反式 -3-(3-氯-苯基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (602mg, 88%), 为无色油状物, MS : 372.0 (M+H, 1Cl)⁺。

[0300] 步骤 2: 向反式 -3-(3-氯-苯基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (50mg) 和 3-(甲基磺酰基)苯基硼酸 (40.3mg) 在 DMA/ 水的混合物 (1.1mL, 10 : 1) 中的溶液中, 加入 Cs₂CO₃ (87.6mg) 和 [(t-Bu)₂P(OH)]₂PdCl₂ (POPd) (8.1mg)。反应混合物用微波、于 90℃ 辐照 10min, 并且于 140℃ 辐照 10 和 15min。加入水, 进行相分离, 并且将无机相用乙酸乙酯 (x2) 萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并且真空中浓缩。柱色谱 (SiO₂, 正庚烷 / 乙酸乙酯 1 : 1, 并且在 ISOLUTE Flash NH₂ 上, 正庚烷 / 乙酸乙酯 3 : 1) 得到反式 -3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯 (33mg, 49%), 为无色油状物, MS : 509.3 (M+NH₄)⁺。

[0301] 实施例 39

[0302] 顺式 -1-苯磺酰基-3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶

[0303] 步骤 1: 类似于实施例 38, 由外消旋 - 顺式 -3-(间-氯苯基)-4-苯基哌啶 (CAS 登记号: [735259-16-2]) 和苯磺酰氯, 制备顺式 -1-苯磺酰基-3-(3-氯-苯基)-4-苯基-哌啶, 为无色油状物, MS : 412.2 (M+H, 1Cl)⁺。

[0304] 步骤 2: 类似于实施例 38, 由顺式 -1-苯磺酰基-3-(3-氯-苯基)-4-苯基-哌啶和 (3-甲基磺酰基苯基) 硼酸, 制备顺式 -1-苯磺酰基-3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶, 为无色油状物, MS : 549.3 (M+NH₄)⁺。

[0305] 实施例 40

[0306] 反式 -3-(2', 5' - 二甲基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0307] 类似于实施例 38, 由反式 -3-(3-氯-苯基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯和 2, 5-二甲基苯基硼酸, 制备反式 -3-(2', 5' - 二甲基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯, 为无色油状物, MS : 442.3 (M+H)⁺。

[0308] 实施例 41

[0309] 顺式 -3-(2', 5' - 二甲基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0310] 步骤 1: 类似于实施例 38, 由外消旋 - 顺式 -3-(间-氯苯基)-4-苯基哌啶 (CAS 登记号: [735259-16-2]) 和二碳酸二叔丁酯, 制备顺式 -3-(3-氯-苯基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯, 为无色油状物, MS : 372.0 (M+H, 1Cl)⁺。

[0311] 步骤 2: 类似于实施例 38, 由顺式 -3-(3-氯-苯基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯和 2, 5-二甲基苯基硼酸, 制备顺式 -3-(2', 5' - 二甲基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯, 为无色油状物, MS : 442.3 (M+H)⁺。

[0312] 实施例 42

[0313] 顺式 -3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0314] 类似于实施例 38, 由顺式 -3-(3-氯-苯基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯和

3-(甲基磺酰基)苯基硼酸,制备顺式-3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,为无色油状物,MS:509.2(M+NH₄)⁺。

[0315] 实施例 43

[0316] 反式-3-[3-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0317] 类似于实施例 38,由反式-3-(3-氯-苯基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯和 5-(甲基磺酰基)-3-吡啶硼酸,制备反式-3-[3-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,为无色油状物,MS:493.2(M+H)⁺。

[0318] 实施例 44

[0319] 反式-3-(3'-甲基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0320] 类似于实施例 38,由反式-3-(3-氯-苯基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯和间甲苯基硼酸,制备反式-3-(3'-甲基-联苯-3-基)-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,为无色油状物,MS:428.4(M+H)⁺。

[0321] 实施例 45

[0322] 顺式-5-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0323] 步骤 1:类似于实施例 38,步骤 1,由外消旋顺式-5-(3-氯-苯基)-4-苯基-哌啶-2-酮(类似于 W. Barr, J. W. Cook, J. Chem. Soc., 1945, 438 制备)和二碳酸二叔丁酯,在 4-二甲基氨基吡啶存在下,在二氯甲烷中制备顺式-5-(3-氯-苯基)-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,为淡黄色油状物,MS:386.2(M+H, 1Cl)⁺。

[0324] 步骤 2:类似于实施例 38,由顺式-5-(3-氯-苯基)-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯和 3-(甲基磺酰基)苯基硼酸,制备顺式-5-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,为无色油状物,MS:406.5(M+H, -BOC)⁺。

[0325] 实施例 46

[0326] 顺式-5-[3-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0327] 类似于实施例 38,由顺式-5-(3-氯-苯基)-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯和 5-(甲基磺酰基)-3-吡啶硼酸,制备顺式-5-[3-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,为白色固体,MS:507.1(M+H)⁺。

[0328] 实施例 47

[0329] 顺式-5-(2',5'-二甲基-联苯-3-基)-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0330] 类似于实施例 38,由顺式-5-(3-氯-苯基)-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯和 2,5-二甲基苯基硼酸,制备顺式-5-(2',5'-二甲基-联苯-3-基)-2-氧代-4-苯基-哌啶-1-甲酸叔丁酯,为无色油状物,MS:456.4(M+H)⁺。

[0331] 实施例 48

[0332] 3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-邻甲苯基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0333] 步骤 1:类似于实施例 33 步骤 2,由邻甲苯胺和溴乙酰溴,制备 2-溴-N-邻甲苯基-乙酰胺,为粗制产物,将其直接进行下一反应。

[0334] 步骤 2:类似于实施例 33 步骤 3,由 2-氨基-1-(3-溴-苯基)-乙醇(实施例 33,步骤 1)和 2-溴-N-邻甲苯基-乙酰胺,制备 2-[2-(3-溴-苯基)-2-羟基-乙基氨

基]-N-邻甲苯基-乙酰胺,为灰白色固体,MS:363.2(M+H,1Br)⁺。

[0335] 步骤3:向在THF(100mL)中的2-[2-(3-溴-苯基)-2-羟基-乙基氨基]-N-邻甲苯基-乙酰胺(4g)中,于0℃加入在THF(100mL)中的DMAP(134mg)和(BOC)₂O(2.89g)。将混合物于室温搅拌2h。加入NaHCO₃水溶液和乙酸乙酯,进行相分离,并且将无机相用乙酸乙酯(x2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且浓缩。柱色谱(SiO₂,正庚烷/乙酸乙酯 1:1,)得到[2-(3-溴-苯基)-2-羟基-乙基]-(邻甲苯基氨基甲酰基-甲基)-氨基甲酸叔丁酯(0.88g,88%),为无色油状物,MS:463.1(M+H,1Br)⁺。

[0336] 步骤4:类似于实施例33,步骤5,由[2-(3-溴-苯基)-2-羟基-乙基]-(邻甲苯基氨基甲酰基-甲基)-氨基甲酸叔丁酯,制备3-(3-溴-苯基)-5-氧代-4-邻甲苯基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯,为淡橙色泡沫,MS:445.1(M+H,1Br)⁺。

[0337] 步骤5:类似于实施例34,由3-(3-溴-苯基)-5-氧代-4-邻甲苯基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯,制备3-(3-溴-苯基)-4-邻甲苯基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯,为白色泡沫,MS:431.2(M+H,1Br)⁺。

[0338] 步骤6:类似于实施例33步骤6,由3-(3-溴-苯基)-4-邻甲苯基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯和(3-甲基磺酰基苯基)硼酸,制备3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-邻甲苯基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯,为白色泡沫,MS:507.1(M+H)⁺。

[0339] 实施例49

[0340] 3-[3-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-4-邻甲苯基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0341] 类似于实施例33步骤6,由3-(3-溴-苯基)-4-邻甲苯基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯和5-(甲基磺酰基)-3-吡啶硼酸,制备3-[3-(5-甲磺酰基-吡啶-3-基)-苯基]-4-邻甲苯基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯,为橙色油状物,MS:508.1(M+H)⁺。

[0342] 实施例50

[0343] 4-苯磺酰基-2-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-邻甲苯基-哌嗪

[0344] 步骤1:将在乙醇(1mL)中的3-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-4-邻甲苯基-哌嗪-1-甲酸叔丁酯(90mg)用HCl在乙醇中的饱和溶液(1mL)于室温处理过夜。真空中浓缩溶液,得到粗制的2-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-邻甲苯基-哌嗪盐酸盐,MS:407.3(M+H)⁺。

[0345] 步骤2:向2-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-邻甲苯基-哌嗪盐酸盐(58mg)在THF(1mL)中的溶液中,加入氢化钠(12.3mg,在矿物油中的60%)。室温搅拌30min之后,于0℃加入苯磺酰氯,并且将搅拌于室温继续过夜。加入水和乙酸乙酯,进行相分离,并且将无机相用乙酸乙酯(x3)萃取。将合并的有机层用水,盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并且真空中浓缩。柱色谱(SiO₂,正庚烷/乙酸乙酯 2:1,)得到4-苯磺酰基-2-(3'-甲磺酰基-联苯-3-基)-1-邻甲苯基-哌嗪(55mg,42%),为无色油状物,MS:547.1(M+H)⁺。

[0346] 实施例A

[0347] 可以按照常规方式制造含有如下成分的薄膜包衣片剂:

<u>成分</u>		<u>每片</u>	
核：			
	式(I)的化合物	10.0 mg	200.0 mg
	微晶纤维素	23.5 mg	43.5 mg
	含水乳糖	60.0 mg	70.0 mg
	聚乙烯基吡咯烷酮 K30	12.5 mg	15.0 mg
	淀粉羟乙酸钠	12.5 mg	17.0 mg
[0348]	硬脂酸镁	1.5 mg	4.5 mg
	(核重)	120.0 mg	350.0 mg
薄膜包衣：			
	羟丙基甲基纤维素	3.5 mg	7.0 mg
	聚乙二醇 6000	0.8 mg	1.6 mg
	滑石	1.3 mg	2.6 mg
	氧化铁(iron oxyde)(黄)	0.8 mg	1.6 mg
	二氧化钛	0.8 mg	1.6 mg

[0349] 将活性成分过筛并与微晶纤维素混合,并且该混合物用聚乙烯基吡咯烷酮水溶液造粒。将所述颗粒与淀粉羟乙酸钠和硬脂酸镁混合并压缩,得到分别重 120 或 350mg 的核。将所述核用上述薄膜包衣的水溶液 / 悬浮液涂覆。

[0350] 实施例 B

[0351] 可以按照常规方式制造含有如下成分的胶囊剂:

<u>成分</u>		<u>每个胶囊</u>
	式(I)的化合物	25.0 mg
[0352]	乳糖	150.0 mg
	玉米淀粉	20.0 mg
	滑石	5.0 mg

[0353] 将所述组分过筛并混合,然后装入 2 号胶囊中。

[0354] 实施例 C

[0355] 注射液可以具有如下组成:

[0356]	式 (I) 的化合物	3.0mg
[0357]	聚乙二醇 400	150.0mg
[0358]	乙酸	适量使 pH 为 5.0
[0359]	注射液用水	补足 1.0mL

[0360] 将活性成分溶解在聚乙二醇 400 和注射液用水 (一部分) 的混和液中。用乙酸将 pH 调节到 5.0。通过加入余量的水将体积调节到 1.0mL。过滤溶液,将其适当过量地装入小

瓶中并且灭菌。

[0361] 实施例 D

[0362] 可以按照常规方式制造含有如下成分的软明胶胶囊：

[0363] 胶囊内容物

[0364] 式 (I) 的化合物 5. 0mg

[0365] 黄蜡 8. 0mg

[0366] 氢化大豆油 8. 0mg

[0367] 部分氢化的植物油 34. 0mg

[0368] 大豆油 110. 0mg

[0369] 胶囊内容物重量 165. 0mg

[0370] 明胶胶囊

[0371] 明胶 75. 0mg

[0372] 甘油 85% 32. 0mg

[0373] Karion 83 8. 0mg (干物质)

[0374] 二氧化钛 0. 4mg

[0375] 氧化铁黄 1. 1mg

[0376] 将活性成分溶解在其它成分的温热熔融体中，并将该混合物装入合适大小的软明胶胶囊中。将填充后的软明胶胶囊按照通常的程序进行处理。

[0377] 实施例 E

[0378] 可以按照常规方式制造含有如下成分的小药囊：

[0379] 式 (I) 的化合物 50. 0mg

[0380] 乳糖，细粉 1015. 0mg

[0381] 微晶纤维素 (AVICEL PH 102) 1400. 0mg

[0382] 羧甲基纤维素钠 14. 0mg

[0383] 聚乙烯基吡咯烷酮 K30 10. 0mg

[0384] 硬脂酸镁 10. 0mg

[0385] 香味添加剂 1. 0mg

[0386] 将活性成分与乳糖、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混合，并用聚乙烯基吡咯烷酮和水的混合液将其造粒。将所述颗粒与硬脂酸镁和香味添加剂混合，并装入小药囊中。