

四氢吡咯并环化合物及其应用

本申请主张如下优先权

CN2021101461359, 申请日 2021 年 2 月 2 日;

CN2021106175620, 申请日 2021 年 6 月 2 日;

CN2021109065355, 申请日 2021 年 8 月 11 日;

CN2021116252159, 申请日 2021 年 12 月 27 日。

技术领域

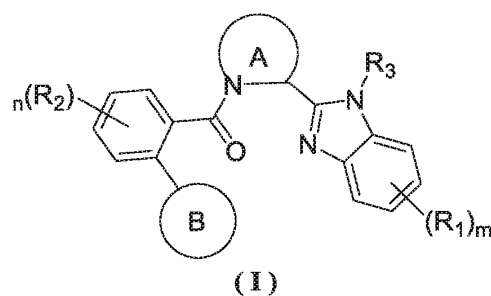
本发明涉及一类四氢吡咯并环化合物, 具体涉及式(I)所示化合物及其药学上可接受的盐。

背景技术

食欲素(食欲肽, Orexin, Hypocretin)信号传导是由两个受体和两个肽激动剂介导的。即食欲素 A 和食欲素 B 结合到两个高亲和力受体, 称为 orexin-1 受体(OX-1 受体)和 orexin-2 受体(OX-2 受体)。OX-1 受体与食欲素 A 的亲和力更高, 而 OX-2 受体以相似的亲和力结合食欲素 A 和食欲素 B。分泌食欲素的神经元主要分布在前额神经核, 下丘脑背侧和下丘脑外侧(C. Peyron 等人, J. Neurosci., 1998, 18(23), 9996-10015)。被分泌出来的食欲素能够影响到大脑的许多区域, 并参与许多行为和生理功能, 包括: 进食, 饮水, 繁殖, 唤醒系统, 压力系统, 奖赏系统等(T. Sakurai, Nature Reviews Neuroscience, 2007, 8(3), 171 -181)。其中, orexin 系统对于睡眠-唤醒过程具有显著的调节作用, 腹膜内施用食欲素的啮齿动物清醒时间延长(Piper 等人, J. Neurosci. 2000, 12, 726-730)。另一方面, 突变或无功能的 orexin-2 受体将导致犬的发作性睡病(Lin 等人, Cell 1999, 98, 365-376)患有发作性睡病的人的脑脊液中食欲素信号不足(Nishino 等人, Lancet 2000, 355, 39-40)。这都说明食欲素系统促进人的觉醒而抑制食欲素系统则有利于促进睡眠。因此食欲素受体拮抗剂可能被用于治疗如下疾病: 失眠症, 抑郁症, 焦虑症, 药物成瘾, 精神失常, 痴呆, 精神分裂, 帕金森氏症, 阿尔茨海默病, 胰岛素抵抗, II 型糖尿病, 高脂血症, 胆结石, 心绞痛, 高血压, 呼吸困难, 心动过速, 不育, 睡眠呼吸暂停, 背部和关节疼痛, 静脉曲张和骨关节炎等等。

发明内容

本发明提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:



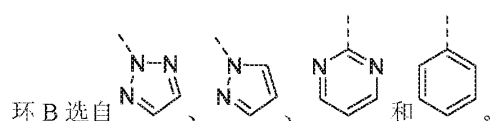
其中,

各 R_1 分别独立地选自卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基，所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素原子取代；

各 R_2 分别独立地选自卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基，所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素原子取代；

R_3 选自 H、 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；

m 和 n 分别独立地选自 0、1、2 和 3；



在本发明的一些方案中，上述各 R_1 分别独立地选自卤素、氰基、甲基和甲氧基，所述甲基和甲氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 F 取代，其他变量如本发明所定义。

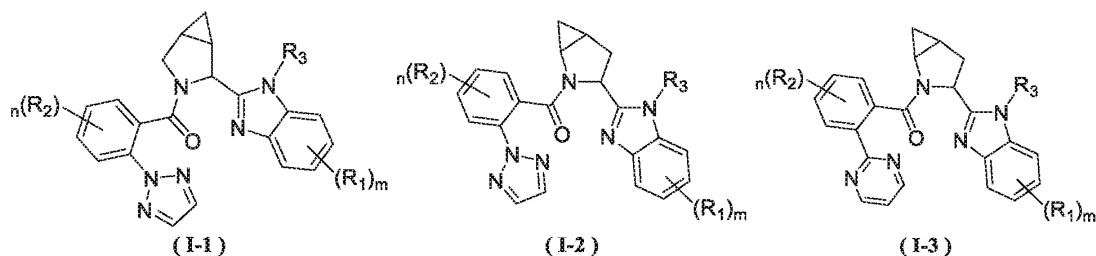
在本发明的一些方案中，上述各 R_1 分别独立地选自 F、Cl、甲基和甲氧基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述各 R_2 分别独立地选自卤素、氰基、甲基和甲氧基，所述甲基和甲氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 F 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述各 R_2 分别独立地选自 F、Cl、甲基和甲氧基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_3 选自 H、甲基和环丙基，其他变量如本发明所定义。

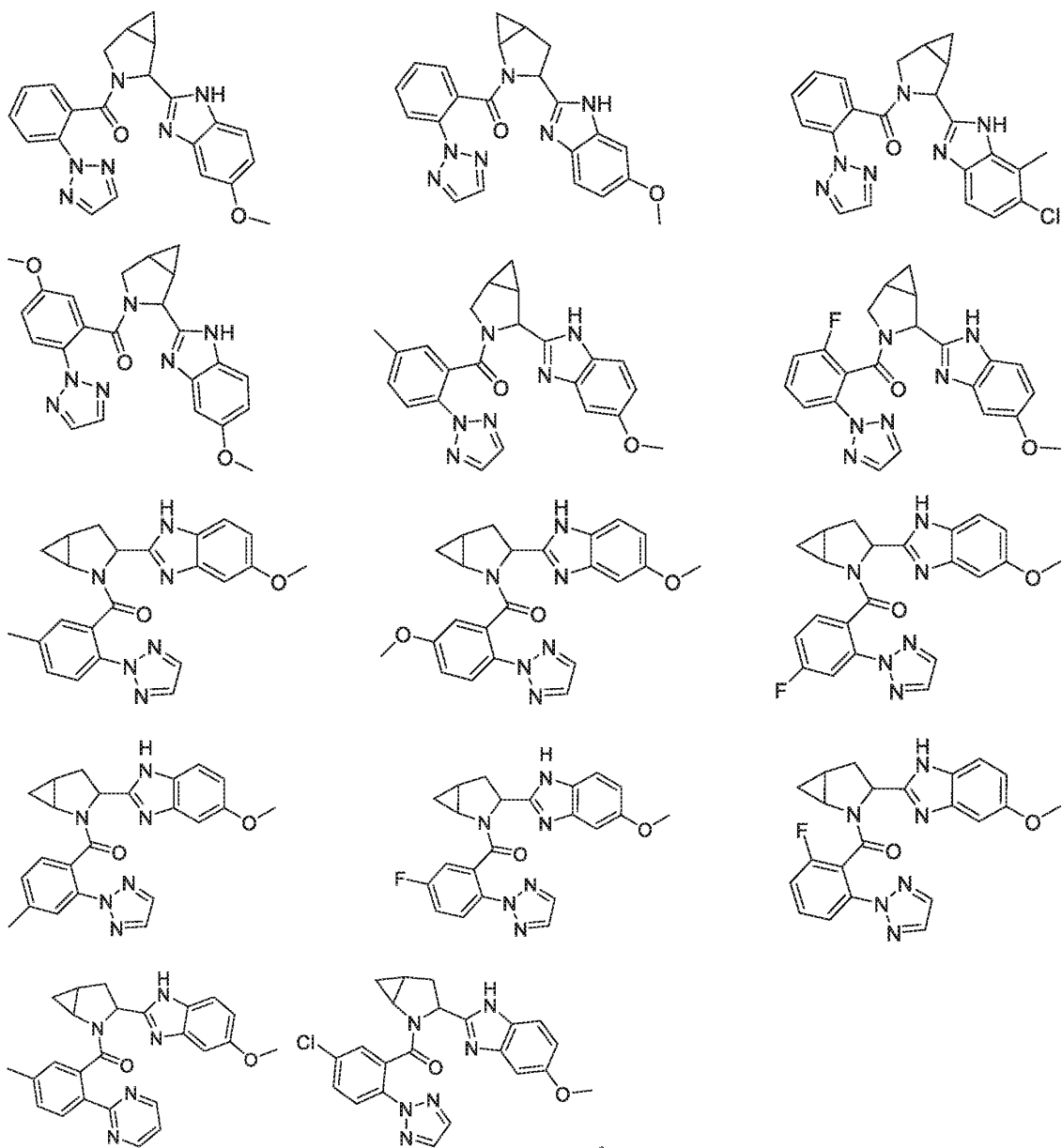
在本发明的一些方案中，上述化合物选自式(I-1)、(I-2)和 (I-3) 所示结构：



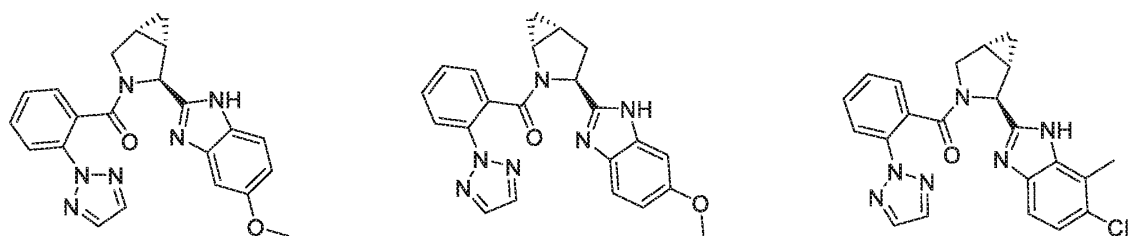
其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 和 n 如本发明所定义。

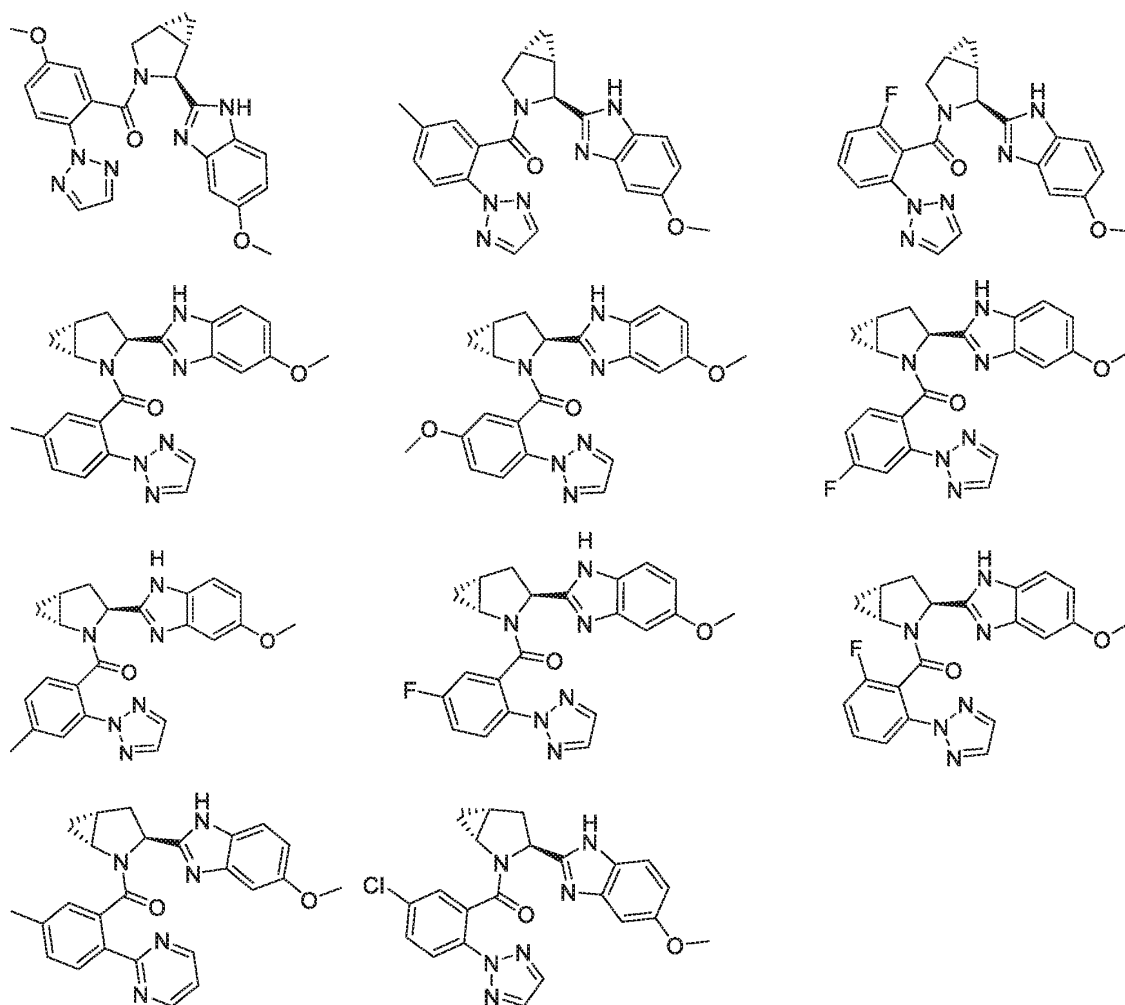
本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

本发明还提供下述化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自：



在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自：





本发明还提供了上述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗选择性食欲素-2 受体拮抗剂相关疾病的药物上的应用。

本发明的一些方案中，所述选择性食欲素-2 受体拮抗剂相关疾病选自失眠和、或抑郁。

本发明还提供了如下的测试方法：

1.大鼠血浆药代动力学参数的测定

选择健康 6-9 周龄 SD 大鼠 4 只，随机分成两组，每组 2 只。一组经静脉注射给予受试化合物 2 mg/kg，另一组经灌胃给予受试化合物 10 mg/kg。静脉组和灌胃组动物均分别于给药后 0.083, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 24 小时采集血浆样品。采用 LC-MS/MS 法进行所有生物样品的定量分析，使用 WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA) 药动学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。 AUC_{0-last} 代表从零时间点到最后一个可检测到浓度时间点的血浆浓度-时间曲线下面积；p.o. 代表口服；i.v. 代表静脉注射； $T_{1/2}$ 代表半衰期；CL 代表清除率；Vd 代表表观分布容积； C_{max} 代表峰浓度； T_{max} 代表达峰时间；F% 代表口服生物利用度。

2.大鼠脑组织药物浓度的测定

选择健康 6-9 周龄 SD 大鼠 4 只，另一组经灌胃给予受试化合物 10 mg/kg。分别在给药后第 0.5 小时和第 2 小时随机选择 2 只动物，收集血浆和脑组织样品，采用 LC-MS/MS 法进行所有生物样品的定量分析。

技术效果

作为 OX-2 受体拮抗剂，本发明化合物对 OX-2 受体具有选择性的拮抗作用，体外试验中体现出良好的活性，可被用于开发治疗失眠，抑郁症等 Orexin 信号通路相关精神类疾病的药物，本发明化合物在大鼠体内表现出良好的药代动力学性质，在大鼠体内能够穿透血脑屏障进入脑组织，并达到较高的药物浓度。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其他问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (包括 *n*-丙基和异丙基) 等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃ 和 C₂ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和异丙氧基) 等。

除非另有规定，“C₃₋₆ 环烷基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环和双环体系，所述 C₃₋₆ 环烷基包括 C₃₋₅、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₆ 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定，术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。

除非另有说明，术语“异构体”意在包括几何异构体、顺反异构体、立体异构体、对映异构体、旋光异构体、非对映异构体和互变异构体。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(+)”表示右旋，“(-)”表示左旋，“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键()和楔形虚线键()表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键()和直形虚线键()表示立体中心的相对构型，用波浪线()表示楔形实线键()或楔形虚线键()，或用波浪线()表示直形实线键()或直形虚线键()。

除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

除非另有说明，术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如，其中一种异构体或对映体的含量为 90%，另一种异构体或对映体的含量为 10%，则异构体或对映体

过量(ee 值)为 80%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(*R*)-和(*S*)-异构体以及 *D* 和 *L* 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的,所述色谱法采用手性固定相,并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚(³H),碘-125(¹²⁵I)或 C-14(¹⁴C)。又例如,可用重氢取代氢形成氘代药物,氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固,相比于未氘化药物,氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。

术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的,并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,取代基可以包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧(即=O)时,意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。

术语“任选被取代的”是指可以被取代,也可以不被取代,除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被 0-2 个 R 所取代,则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代,并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当一个连接基团的数量为 0 时,比如-(CRR)₀-,表示该连接基团为单键。

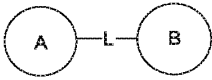
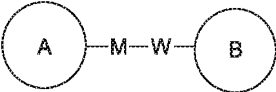
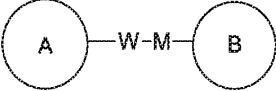
当一个取代基数量为 0 时,表示该取代基是不存在的,比如-A-(R)₀表示该结构实际上是-A。

当一个取代基为空缺时,表示该取代基是不存在的,比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。

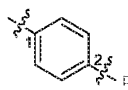
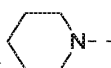
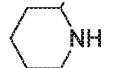
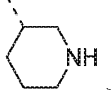
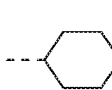
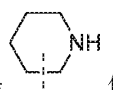
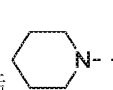
当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个以上原子时,这种取代基可以与这个环上的任意原

子相键合, 例如, 结构单元  或  表示其取代基 R 可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时, 这种取代基可以通过其任何原子相键合, 例如, 吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向, 其连接方向是任意的, 例如,  中连接基团 L 为 -M-W-, 此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成 , 也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定, 当某一基团具有一个或多个可连接位点时, 该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的, 且可连接位点存在 H 原子时, 则连接化学键时, 该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键()、直形虚线键()、或波浪线()表示。例如 -OCH₃ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连;  中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的两端与

其他基团相连;  中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连;  表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连, 至少包括 、、、 这 4 种连接方式, 即使 -N- 上画出了 H 原子, 但是  仍包括  这种连接方式的基团, 只是在连接 1 个化学键时, 该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

除非另有规定, 环上原子的数目通常被定义为环的元数, 例如, “5-7 元环”是指环绕排列 5-7 个原子的“环”。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备, 包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式, 优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构,如果本发明涉及化合物的绝对构型,则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶 X 射线衍射法(SXRD),把培养出的单晶用 Bruker D8 venture 衍射仪收集衍射强度数据,光源为 CuK α 辐射,扫描方式: ϕ/ω 扫描,收集相关数据后,进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构,便可以确证绝对构型。

本发明采用下述缩略词: H₂O 代表水; *eq* 代表当量、等量; PE 代表石油醚; EtOAc 代表乙酸乙酯; EtOH 代表乙醇; MeOH 代表甲醇; HOAc 代表乙酸; HCl 代表盐酸; HPLC 代表高效液相色谱; H₂SO₄ 代表硫酸; HCl/EtOAc 代表盐酸乙酸乙酯溶液; HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐; TFA 代表三氟乙酸; TEA 代表三乙胺; DIEA 或 DIPEA 代表 N,N-二异丙基乙胺; mp 代表熔点; °C 代表摄氏度; h 代表小时; mL 代表毫升; mM 代表毫摩尔每升; mmol 代表毫摩尔; μ mol 代表微摩尔; HNMR 代表核磁共振氢谱; MS 代表质谱; min 代表分钟; pH 代表氢离子摩尔浓度负对数; SFC 代表超临界液相色谱。

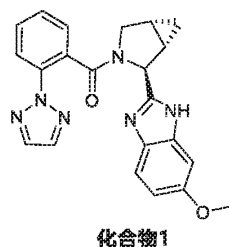
本发明所使用的溶剂可经市售获得。

化合物经手动或者使用 ChemDraw® 软件命名,市售化合物采用供应商目录名称。

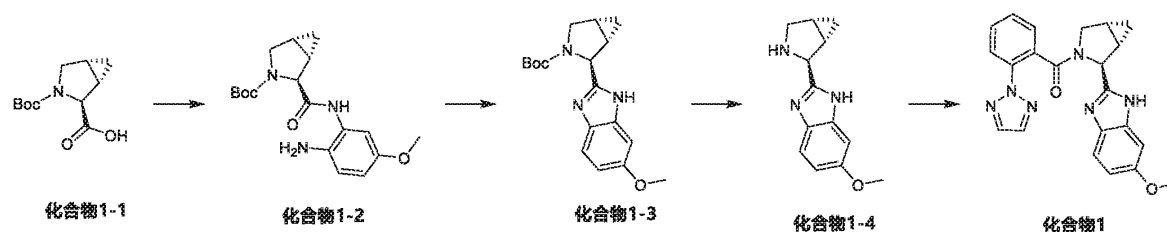
具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述,但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明,其中也公开了其具体实施方式,对本领域的技术人员而言,在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进行将是显而易见的。

实施例 1



合成路线:



步骤 1: 化合物 1-2 的合成

在预先干燥过的烧瓶中加入**化合物 1-1** (233 mg), 4-甲氧基邻苯二胺 (169.99 mg), HATU (584.76 mg),

DIPEA (267.88 μ L) 和溶剂 DMF (3 mL), 在 25°C 氮气保护下, 搅拌 15 h。反应完毕后, 加水(40 mL)淬灭, 乙酸乙酯(20 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 粗品用快速硅胶柱(石油醚: 乙酸乙酯=60:40)纯化, 得到**化合物 1-2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.93 - 7.20 (m, 1 H), 6.31 (br d, J =12.30 Hz, 2 H), 4.43 (s, 1 H), 3.80 - 4.01 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 3.37 - 3.72 (m, 2 H), 1.92 (br s, 1 H), 1.62 (br s, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 0.82 (br d, J =6.02 Hz, 1 H), 0.23 (q, J =4.27 Hz, 1 H)。

步骤 2: 化合物 1-3 的合成

在预先干燥过的烧瓶中加入**化合物 1-2** (100 mg) 和冰醋酸(5 mL), 在 100 °C 下, 搅拌 5 h。反应完毕后, 加入水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(20 mL)和饱和 NaHCO₃ (30 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品**化合物 1-3**, 无需纯化直接用于下一步。LCMS m/z = 330.0[M+H]⁺

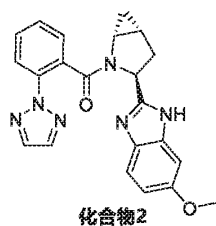
步骤 3: 化合物 1-4 的三氟乙酸盐的合成

在预先干燥过的烧瓶中加入**化合物 1-3** (90 mg) 和溶剂 DCM (2 mL), 然后加入 TFA (2 mL), 在 25 °C 氮气保护下, 搅拌 1 h。反应完毕后将反应液浓缩至干, 得到**化合物 1-4** 的三氟乙酸盐粗品, 无需纯化直接用于下一步。LCMS m/z = 230.0[M+H]⁺

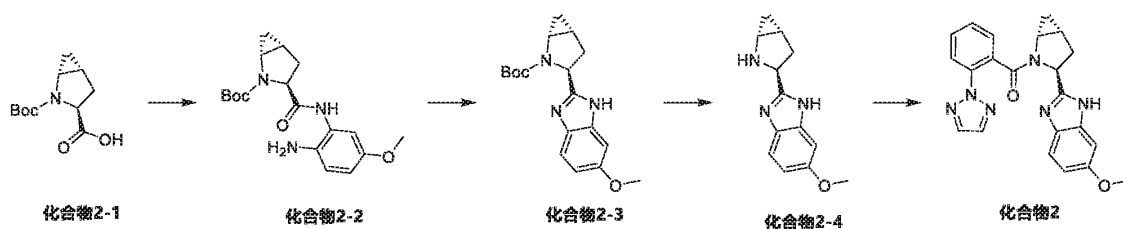
步骤 4: 化合物 1 的合成

在预先干燥过的烧瓶中加入**化合物 1-4** 的三氟乙酸盐 (60 mg), 2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (64.36 mg), HATU (149.25 mg), DIPEA (68.37 μ L) 和溶剂 DMF (3 mL), 在 25°C 下, 搅拌 15 h, 反应完毕后, 加入乙酸乙酯(10 mL)稀释, 水(20 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 经 Pre-HPLC (柱型: Phenomenex Gemini-NX 80 $\times$ 30mm $\times$ 3 μ m; 流动相: [H₂O(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; ACN%: 30%-60%, 9min) 分离, 得到**化合物 1**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.08 (br s, 1 H), 8.24 - 8.00 (m, 1 H), 7.99 - 7.70 (m, 2 H), 7.68 - 7.25 (m, 4 H), 7.21 - 6.99 (m, 1 H), 6.94 - 6.72 (m, 1 H), 5.35 (s, 0.63H), 4.65 (s, 0.37H), 3.97 - 3.60 (m, 5H), 1.95 - 1.52 (m, 2 H), 0.91 - 0.43 (m, 2 H)。LCMS m/z = 401.2[M+H]⁺

实施例 2



合成路线:



步骤 1: 化合物 2-2 的合成

在预先干燥过的烧瓶中加入**化合物 2-1** (500 mg), HATU (1.25 g) 和 DMF (10 mL), 再加入 4-甲氧基邻苯二胺(364.79 mg) 和 DIPEA (1.15 mL), 在 15 °C 下, 搅拌 15 h。反应完毕后, 加乙酸乙酯 (80 mL) 稀释, 用水(100 mL) 和食盐水 (100 mL×2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 粗品用快速硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯=30:70) 纯化, 得到**化合物 2-2**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (br s, 1H), 6.73-7.06 (m, 1H), 6.04-6.34 (m, 2H), 4.68-5.01 (m, 2H), 3.96 (br s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.37 (br s, 1H), 2.22-2.39 (m, 1H), 2.06-2.20 (m, 1H), 1.59 (br s, 1H), 1.29-1.47 (m, 9H), 0.72 (td, J=5.55, 8.47 Hz, 1H), 0.42 (br s, 1H)。

步骤 2: 化合物 2-3 的合成

在预先干燥过的烧瓶中加入**化合物 2-2** (500 mg) 和冰醋酸 (10 mL), 在 100 °C 下, 搅拌 1.5 h。反应完毕后, 反应液直接减压浓缩得到粗品。粗品加入饱和碳酸氢钠 (80 mL), 用 DCM/MeOH (80 mL×2, 10/1) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯=50:50) 纯化, 得到**化合物 2-3**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.41 (br s, 1H), 6.85-7.74 (m, 3H), 4.99 (br s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.24 (br s, 2H), 2.40 (br t, J=10.92 Hz, 1H), 1.81 (br s, 1H), 1.50 (br s, 9H), 0.91 (td, J=5.62, 8.60 Hz, 1H), 0.50 (br s, 1H)。

步骤 3: 化合物 2-4 的盐酸盐的合成

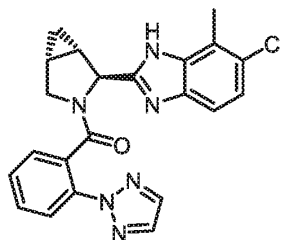
在预先干燥过的烧瓶中加入**化合物 2-3** (300 mg) 和溶剂乙酸乙酯 (8 mL), 然后加入 HCl/EtOAc (4 M, 8 mL), 在 15 °C 下, 搅拌 15h。反应完毕后, 直接浓缩旋干, 得到**化合物 2-4** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.71 (br s, 1H), 7.64 (d, J=9.03 Hz, 1H), 7.19 (d, J=2.26 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=2.38, 8.91 Hz, 1H), 4.79-4.93 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.37-3.49 (m, 1H), 2.53-2.67 (m, 2H), 1.95 (br dd, J=4.27, 8.53 Hz, 1H), 1.09-1.20 (m, 1H), 0.80-0.92 (m, 1H)。

步骤 4: 化合物 2 的合成

在预先干燥过的烧瓶中加入 2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (128.14 mg), HATU (372.02 mg) 和二氯甲烷 (10 mL), 再加入**化合物 2-4** 的盐酸盐 (200 mg) 和 DIEA (393.27 μL), 在 15 °C 下, 搅拌 15 h。反应完毕后, 加二氯甲烷 (80 mL) 稀释, 用水 (80 mL) 和食盐水 (80 mL×2) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯=30:70) 纯化, 得到**化合物 2**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.53-7.64 (m, 4H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.05 (d, J=2.01 Hz, 1H), 6.94

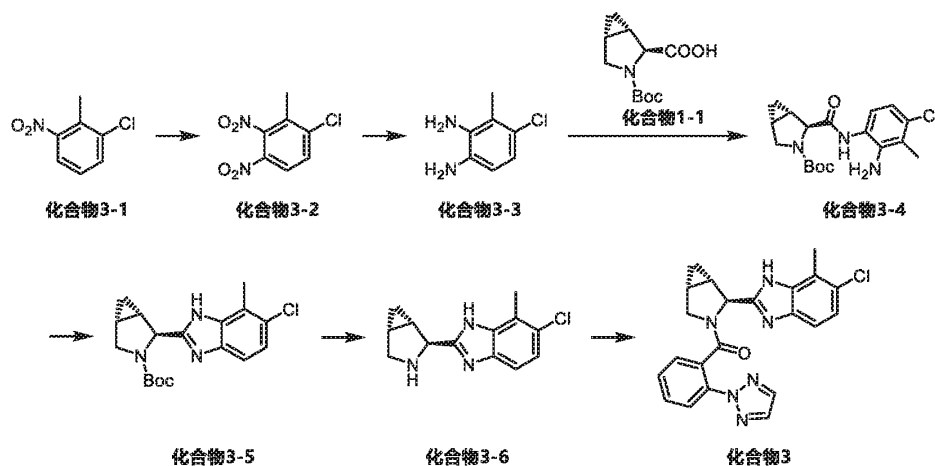
(dd, $J=2.26, 9.03$ Hz, 1H), 5.58 (br d, $J=5.77$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.97-3.09 (m, 2H), 2.44 (dd, $J=9.66, 13.18$ Hz, 1H), 1.89-2.00 (m, 1H), 0.73 (br s, 1H), 0.53 (br s, 1H)。 LCMS $m/z = 401.1[M+H]^+$

实施例 3



化合物 3

合成路线:



步骤 1: 化合物 3-2 的合成

在一个干燥的小瓶中将 H_2SO_4 (50.00 mL) 加入, 然后 $0^\circ C$ 下慢慢滴加 HNO_3 (2.84 mL, 65% 浓度), 然后慢慢加入化合物 3-1 (5 g), 反应在 $15^\circ C$ 搅拌 16 小时。将反应液慢慢倒入 100 mL 冰水中, 然后水相用甲基叔丁基醚萃取 (20 mL $\times$ 2), 有机相合并用无水硫酸钠干燥过滤并浓缩。粗品加 50 mL 石油醚匀浆 1 小时后过滤, 滤饼收集浓缩干燥, 得到化合物 3-2。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.70 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H)。MS m/z : 239 $[M+23]^+$ 。

步骤 2: 化合物 3-3 的合成

在一个单口瓶中将化合物 3-2 (4.6 g) 溶于 EtOH (100 mL) 和 H_2O (50 mL) 并加入 Fe 粉 (11.86 g) 和 NH_4Cl (22.72 g), 反应在 $75^\circ C$ 搅拌 16 小时。向反应液加 200 mL 乙醇稀释后过滤, 滤饼用乙醇 (200 mL $\times$ 2) 洗涤, 滤液浓缩后加 500 mL 乙酸乙酯溶解匀浆 30 分钟后过滤, 滤液浓缩。粗品经柱层析分离纯化 (PE:EtOAc=10:1~1:1), 得到化合物 3-3。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.74 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 6.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 3.41 (br s, 4H), 2.26 (s, 3 H)。MS m/z : 157 $[M+H]^+$ 。

步骤3: 化合物3-4的合成

在一个干燥的小瓶中将**化合物3-3** (227.42 mg)和**化合物1-1** (300 mg) 溶于DMF (10 mL), 氮气保护0°C下加入DIEA (511.83 mg)和三正丙基环磷酸酐乙酸乙酯溶液 (785.10 μ L, 50%含量), 然后反应在15°C下搅拌16小时。将反应液倒入50 mL水中, 水相用乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 有机相合并用水洗涤(20 mL $\times$ 2), 用无水硫酸钠干燥过滤并浓缩。粗品经柱层析分离纯化(PE:EtOAc=10:1~1:1)。得到**化合物3-4**。MS m/z : 310[M+H]⁺。

步骤4: 化合物3-5的合成

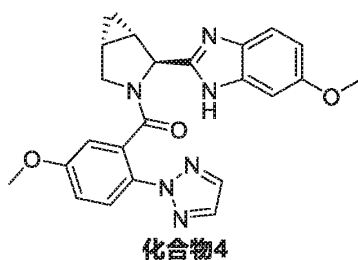
在一个干燥的小瓶中将**化合物3-4** (450 mg)溶于DMF (8 mL)并加入AcOH (703.44 μ L), 反应在130 °C搅拌2小时。将反应液倒入50 mL水中, 水相用乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 有机相合并用水洗涤(20 mL $\times$ 2), 用无水硫酸钠干燥过滤并浓缩。粗品经柱层析分离纯化(PE:EtOAc = 10:1~1:1)得到**化合物3-5**, MS m/z : 348[M+H]⁺。

步骤5: 化合物3-6的盐酸盐的合成

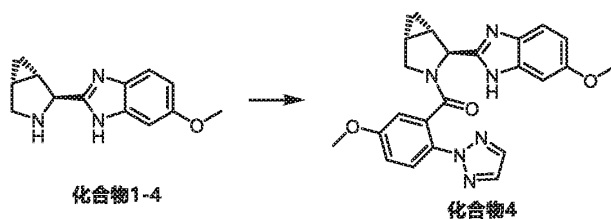
在一个干燥的小瓶中将**化合物3-5** (310 mg)溶于EtOAc (5 mL)并加入HCl/EtOAc (4 M, 4.46 mL), 反应在15°C搅拌16小时。将反应液减压浓缩, 得到粗产品**化合物3-6**的盐酸盐, 无需进一步纯化直接用于下一步, MS m/z: 248[M+H]⁺。

步骤6: 化合物3的合成

在一个干燥的小瓶中将**化合物3-6**的盐酸盐(100 mg)和 2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (66.57 mg)溶于THF (5 mL)并加入TEA (146.93 μ L)和三正丙基环磷酸酐乙酸乙酯溶液 (418.55 μ L, 50%纯度), 反应在氮气保护下50°C继续搅拌16小时。反应结束后将反应液倒入20 mL水中, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 2), 有机相合并用无水硫酸钠干燥过滤并浓缩。粗品经制备HPLC分离纯化(色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3 μ m; 流动相: [水(含10mM NH₄HCO₃)-乙腈];乙腈%: 35%-65%, 8min), 得到**化合物3**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.30-7.89 (m, 3 H), 7.66-7.63 (m, 1 H), 7.58-7.31 (m, 3 H), 7.24-7.20 (m, 1 H), 5.39 (s, 1 H), 4.15-3.86 (m, 1 H), 2.67-2.59 (m, 3 H), 2.43-2.32 (m, 1 H), 1.82-1.58 (m, 3 H), 0.80-0.52 (m, 3H)。MS m/z : 419[M+H]⁺。

实施例4

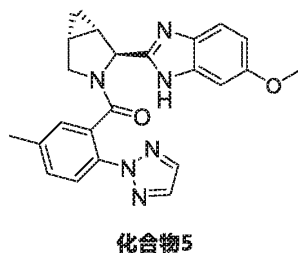
合成路线:



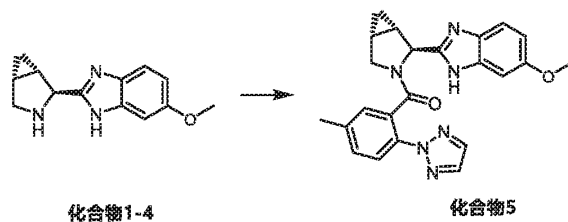
步骤 1: 化合物 4 的合成

在一个干燥的小瓶中将**化合物1-4**的三氟乙酸盐(100 mg)和 5-甲氧基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(82.49 mg)溶于THF (5 mL)并加入TEA (157.13 μ L)和三正丙基环磷酸酐乙酸乙酯溶液 (447.61 μ L, 50%含量), 反应在氮气保护下50°C搅拌16小时。将反应液倒入20 mL水中, 水相用乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 2), 有机相合并用无水硫酸钠干燥过滤并浓缩。粗品经制备 HPLC 分离纯化(色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3 μ m;流动相: [水(10mM NH_4HCO_3)-乙腈];乙腈%: 25%-55%,8min), 得到**化合物4**。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.17-12.10 (m, 1 H), 8.09-8.08 (m, 2 H), 7.77-7.70 (m, 1 H), 7.49-7.47 (m, 1 H), 7.41-7.32 (m, 1 H), 7.20-7.00 (m, 2 H), 6.93-6.79 (m, 1 H), 5.31-4.74 (m, 1 H), 3.99-3.76 (m, 6 H), 3.07 (m, 1H), 2.51-2.49 (m, 1H), 1.66-1.63 (m, 2H), 0.77-0.54 (m, 2H)。MS m/z : 431[M+H] $^+$ 。

实施例 5



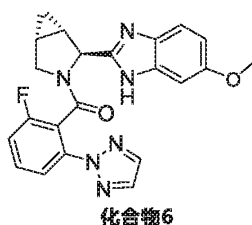
合成路线:



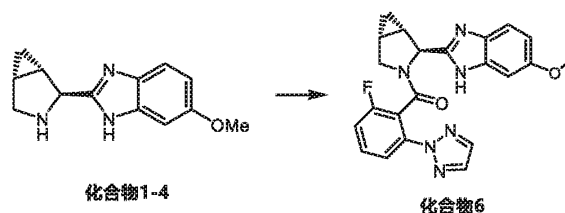
向反应瓶中加入**化合物1-4**的三氟乙酸盐(50 mg), 5-甲基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸(44.31 mg)和 THF (1 mL), 搅拌下加入TEA (151.77 μ L)和三正丙基环磷酸酐乙酸乙酯溶液 (194.54 μ L, 50%含量), 50°C 反应16 h。将反应液加水(10 mL), 用乙酸乙酯(3 $\times$ 10 mL)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 通过制备 HPLC 纯化(色谱柱: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μ m;流动相: [水(10mM NH_4HCO_3)-乙腈];乙腈%: 25%-45%,8min), 得到**化合物5**。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.97 - 12.91 (m, 1 H), 7.81 - 8.39 (m, 1 H), 7.67 - 7.80 (m, 1 H), 7.22 - 7.65 (m, 3 H), 6.87 - 7.21 (m, 1 H), 6.72 - 6.86 (m, 1 H), 6.15 - 6.58 (m, 1 H), 4.61 - 5.38 (m, 1 H), 3.82 - 4.02 (m, 1 H), 3.75 - 3.81 (m, 3 H), 2.56 (br s, 1 H), 2.38 - 2.44 (m, 2

H), 1.57 - 1.86 (m, 3 H), 0.72 - 0.80 (m, 1 H), 0.51 - 0.61 (m, 1 H)。MS m/z : 415 $[M+H]^+$ 。

实施例 6

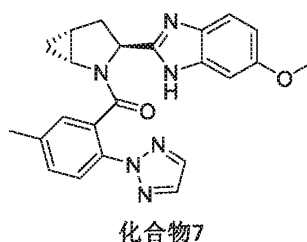


合成路线:

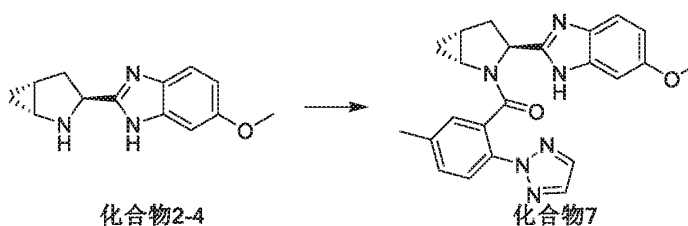


向反应瓶中加入**化合物1-4**的三氟乙酸盐(100 mg), 2-氟-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (99.39 mg) 和 THF (2 mL), 搅拌, 加入TEA (303.54 μ L), 三正丙基环磷酸酐乙酸乙酯溶液 (389.09 μ L, 含量50%), 50°C 反应16 h。将反应液加水(10 mL), 用乙酸乙酯(3 $\times$ 10 mL)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品, 经制备HPLC分离纯化(色谱柱: Phenomenex Gemini-NX C18 75 $\times$ 30mm $\times$ 3 μ m; 流动相: [水(10mM NH_4HCO_3)-乙腈]; 乙腈%: 25%-45%, 8min), 得到**化合物6**。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.53 - 12.33 (m, 1 H), 8.15 - 8.26 (m, 1 H), 7.74 - 7.90 (m, 1 H), 7.60 - 7.73 (m, 1 H), 7.11 - 7.60 (m, 3 H), 6.52 - 7.10 (m, 2 H), 4.52 - 5.50 (m, 1 H), 3.90 - 4.22 (m, 1 H), 3.79 (d, $J=13.13$ Hz, 3 H), 3.21 - 3.50 (m, 1 H), 1.53 - 1.94 (m, 2 H), 0.33 - 0.88 (m, 2 H)。MS m/z : 419 $[M+H]^+$ 。

实施例 7



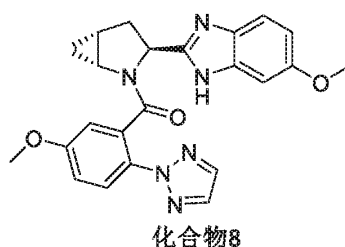
合成路线:



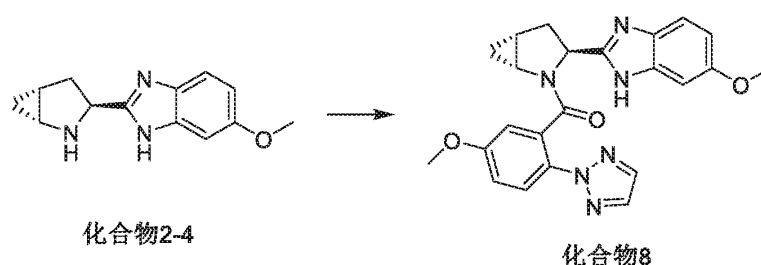
向反应瓶中加入**化合物2-4**的盐酸盐 (100 mg), 5-甲基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (97.49 mg), THF (2 mL), 搅拌, 加入TEA (607.08 μ L), 三正丙基环磷酸酐乙酸乙酯溶液 (778.18 μ L, 含量50%), 15°C反应16 h。反应结束后加入水(10 mL), 用乙酸乙酯(3 $\times$ 10 mL)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过制备HPLC(色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100 $\times$ 30mm $\times$ 10 μ m;流动相: [水(10mM NH₄HCO₃)-乙腈];乙腈%: 20%-50%,8min)纯化, 得到**化合物7**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.75 - 12.09 (m, 1 H), 7.87 - 8.16 (m, 2 H), 7.63 - 7.85 (m, 1 H), 7.41 - 7.53 (m, 2 H), 6.38 - 7.40 (m, 3 H), 4.60 - 5.20 (m, 1 H), 3.73 - 3.79 (m, 3 H), 3.11 (br d, *J*=6.02 Hz, 1 H), 2.30 - 2.45 (m, 4 H), 1.52 - 1.81 (m, 2 H), 0.46 - 0.98 (m, 2 H)。MS *m/z*: 415 [M+H]⁺。

手性纯度经手性SFC(色谱柱: Chiralcel OD-3, 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m;流动相: [超临界CO₂-甲醇(含0.1%异丙胺)]; 甲醇(含0.1%异丙胺)%: 5%-50%,3min)检测, 保留时间=1.161 min, *ee*=100%。

实施例 8



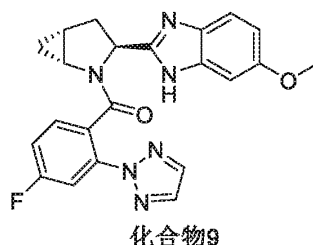
合成路线:



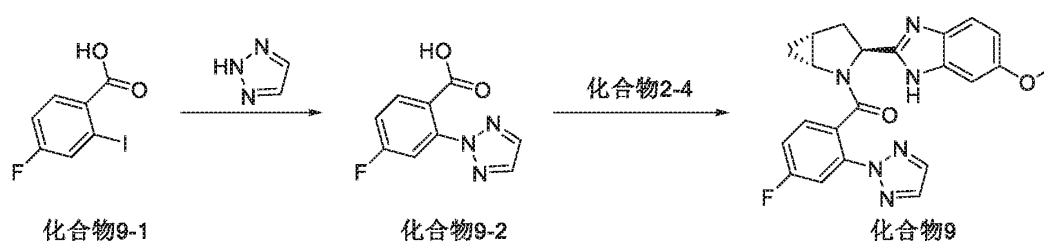
向反应瓶中加入**化合物2-4**的盐酸盐(100 mg), 5-甲氧基-2-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯甲酸 (105.16 mg), THF (2 mL), 搅拌, 加入TEA (607.08 μ L), 三正丙基环磷酸酐乙酸乙酯溶液 (778.18 μ L, 含量50%), 15°C反应16 h。反应结束后加入水(10 mL), 用乙酸乙酯(3 $\times$ 10 mL)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过制备HPLC (色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100 $\times$ 30mm $\times$ 10 μ m;流动相: [水(10mM NH₄HCO₃)-乙腈];乙腈%: 20%-95%,8min)纯化, 得到**化合物8**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.71 (s, 1 H), 7.99 - 8.15 (m, 1 H), 7.81 - 7.91 (m, 2 H), 7.38 - 7.72 (m, 1 H), 7.07 - 7.36 (m, 2 H), 6.44 - 7.03 (m, 2 H), 4.76 - 5.18 (m, 1 H), 3.63 - 3.91 (m, 6 H), 3.17 - 3.20 (m, 1 H), 2.34 - 2.38 (m, 1 H), 1.70 - 1.85 (m, 1 H), 1.11 (s, 1 H), 0.55 - 0.89 (m, 2 H)。MS *m/z*: 431 [M+H]⁺。旋光值: (+) 60.99 $\pm$ 0.13 $^{\circ}$ (10.38 mg/mL氯仿溶液, 长度=50mm, 温度=20 $^{\circ}$ C, *n*=2)。手性纯度经手性SFC(色谱柱: Chiralpak AS-3, 50 $\times$ 4.6mm I.D., 3 μ m;流动相: [超临

界CO₂-甲醇(含0.1%异丙胺)]; 甲醇(含0.1%异丙胺)%: 5%-50%, 3min)检测, 保留时间=0.980 min, ee=100%。

实施例 9



合成路线:



步骤 1: 化合物 9-2 的合成

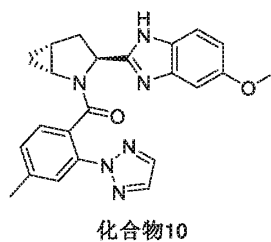
向反应瓶中加入**化合物 9-1** (4.5 g), 1H-1,2,3-三氮唑(1.29 g), 1,10-菲罗啉 (152.43 mg), 碳酸铯 (8.27 g)和1,4-二氧六环 (45 mL), 加入碘化亚铜 (322.18 mg), 置换三次氮气, 100°C反应 16 小时。反应完毕, 将反应液加水(10 mL), 用 HCl 调节 pH=1-2, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过硅胶柱层析分离纯化(洗脱液 DCM : MeOH = 100:1 至 50:1)得到**化合物 9-2**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.1 (s, 1 H), 7.85 (s, 2 H), 7.81-7.83 (m, 1 H), 7.65-7.68 (m, 1 H), 7.46-7.65(m, 1 H)。MS m/z : 208 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 9 的合成

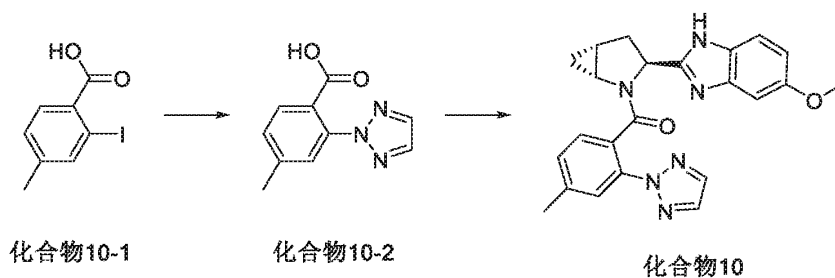
向反应瓶中加入**化合物 9-2** (100.00 mg), 甲苯 (1 mL), 搅拌, 加入二氯亚砷 (38.52 μL), 50°C反应 1 小时, 将反应液减压浓缩, 用 0.5 mL 二氯甲烷溶解备用。向反应瓶中加入**化合物 2-4** 的盐酸盐(100 mg), 二氯甲烷 (1 mL), 三乙胺 (261.89 μL), 搅拌, 降温至 0°C, 滴入上述二氯甲烷溶液, 15°C反应 16 小时。反应完毕, 将反应液加水(10 mL), 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过 HPLC 制备(色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm;流动相: [水 (10mM NH₄HCO₃)-乙腈];乙腈%: 25%-55%,8min)纯化, 得到**化合物 9**。¹H NMR (400 MHz,CDCl₃) δ: 9.59 - 11.75 (m, 1 H), 7.82 (d, *J*=2.4, 1 H), 7.35 - 7.69 (m, 4 H), 7.04 - 7.23 (m, 2 H), 6.95 (d, *J*=4, 1 H), 5.63 (m, 1 H), 3.88(s, 3 H), 3.53 (m, 1 H), 2.72 - 2.83 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 1.92 - 2.08 (m, 1 H), 0.74 - 0.91 (m, 1 H), 0.36 - 0.62 (m, 1 H)。MS m/z : 419 [M+H]⁺。

实施例 10

18



合成路线:



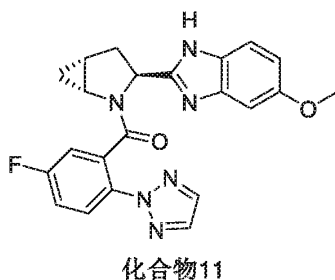
步骤 1: 化合物 10-2 的合成

向反应瓶中加入**化合物 10-1** (2.8 g), 1*H*-1,2,3-三氮唑 (811.78 mg), 碳酸铯 (5.22 g), 1,10-菲罗啉 (96.28 mg) 和 1,4-二氧六环 (28 mL), 加入碘化亚铜 (203.50 mg), 100°C 反应 16 小时。反应完毕, 将反应液加水 (10 mL), 用 HCl 调节 pH=1-2, 用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过硅胶柱层析分离纯化(洗脱液 DCM:MeOH=100:1 至 50:1)得到**化合物 10-2**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12.9 (s, 1 H), 8.06 (s, 2 H), 7.67 (d, *J*=8, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.39 (d, *J*=6.8, 1 H), 2.43 (s, 3 H)。MS *m/z*: 204 [M+H]⁺。

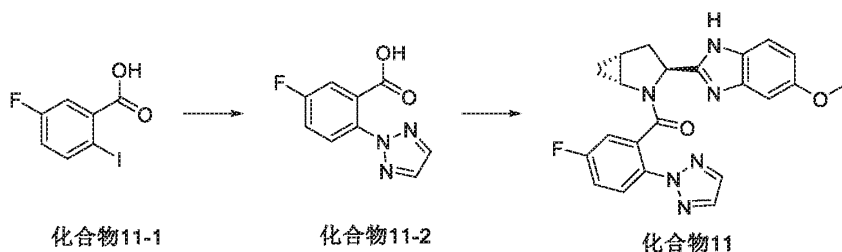
步骤 2: 化合物 10 的合成

向反应瓶中加入**化合物 2-4** 的盐酸盐 (100 mg), **化合物 10-2** (97.49 mg), 四氢呋喃 (2 mL), 搅拌, 加入三乙胺 (607.08 μL), 三正丙基环磷酸酯乙酸乙酯溶液 (778.18 μL, 含量 50%), 15°C 反应 16 小时。反应完毕, 将反应液加水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过制备 HPLC (色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm; 流动相: [水(含 10 mM NH₄HCO₃)-乙腈]; 乙腈%: 25%-45%, 8min)-[乙腈]; 乙腈%: 45%-75%, 10min) 纯化, 得到**化合物 10**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.72 - 12.20 (m, 1 H), 7.87 - 8.19 (m, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.56 - 7.66 (m, 1 H), 6.71 - 7.47 (m, 4 H), 4.53 - 5.32 (m, 1 H), 3.62 - 3.81 (m, 3 H), 3.30 (s, 1 H), 3.02 - 3.14 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 2.21 - 2.31 (m, 1 H), 1.66 - 1.80 (m, 1 H), 0.49 - 1.04 (m, 2 H)。MS *m/z*: 415 [M+H]⁺。

实施例 11



合成路线:



步骤 1: 化合物 11-2 的合成

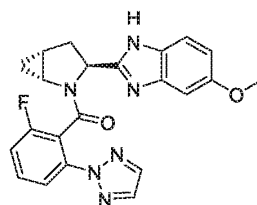
向反应瓶中加入**化合物 11-1** (3 g), 1*H*-1,2,3-三氮唑 (856.80 mg), 碳酸铯 (5.51 g), 1,10-菲罗啉 (101.62 mg) 和 1,4-二氧六环 (30 mL), 加入碘化亚铜 (214.79 mg), 100°C反应 16 小时。反应完毕, 将反应液加水 (10 mL), 用 HCl 调节 pH=1-2, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品根通过硅胶柱层析分离纯化(洗脱液 DCM : MeOH = 100:1 至 50:1)得到的产物又通过制备 HPLC(色谱柱: Phenomenex luna C18 (250*70mm, 15 μ m);流动相: [水(含 HCl)-乙腈];乙腈%: 8%-38%,20min)纯化, 得到**化合物 11-2**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 13.3 (s, 1 H), 8.08 (s, 2 H), 7.79-7.82 (m, 1 H), 7.57-7.63 (m, 2 H)。MS *m/z*: 208 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 11 的合成

向反应瓶中加入**化合物2-4**的盐酸盐 (50 mg), **化合物11-2** (49.69 mg), N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL), 搅拌, 加入N,N-二异丙基乙基胺 (113.95 μ L), HATU(165.84 mg), 15°C反应16小时。反应完毕, 将反应液加水(10 mL), 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过制备HPLC(色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μ m;流动相: [水(含10mM NH₄HCO₃)-乙腈];乙腈%: 20%-50%,8min)纯化得到**化合物11**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 11.75 - 12.21 (m, 1 H), 7.80 - 8.24 (m, 3 H), 7.69 (dd, *J*=8.13, 3.25 Hz, 1 H), 7.19 - 7.56 (m, 2 H), 6.60 - 7.14 (m, 2 H), 4.66 - 5.21 (m, 1 H), 3.69 - 3.81 (m, 3 H), 3.31 (s, 1 H), 3.19 (s, 1 H), 2.34 - 2.42 (m, 1 H), 1.72 - 1.84 (m, 1 H), 0.55 - 1.03 (m, 2 H)。MS *m/z*: 419 [M+H]⁺。

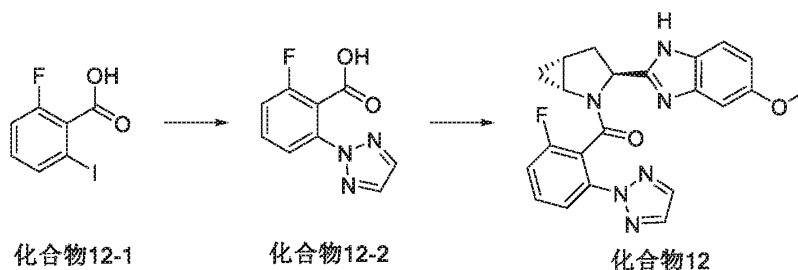
实施例 12

20



化合物12

合成路线:



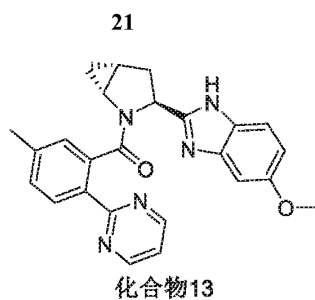
步骤 1: 化合物 12-2 的合成

向反应瓶中加入**化合物 12-1** (1 g), 1*H*-1,2,3-三氮唑 (285.60 mg), 碳酸铯 (1.84 g), 1,10-菲罗啉 (33.87 mg) 和 1,4-二氧六环 (10 mL), 加入碘化亚铜 (71.60 mg), 100°C 反应 16 小时。反应完毕, 将反应液加水 (10 mL), 用 HCl 调节 pH=1-2, 用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过硅胶柱层析分离纯化 (洗脱液 DCM:MeOH=100:1 至 50:1) 得到**化合物 12-2**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.67 (s, 1 H), 8.16 (s, 2 H), 7.71-7.80 (m, 1 H), 7.68-7.70 (m, 1 H), 7.44-7.47 (m, 1 H)。

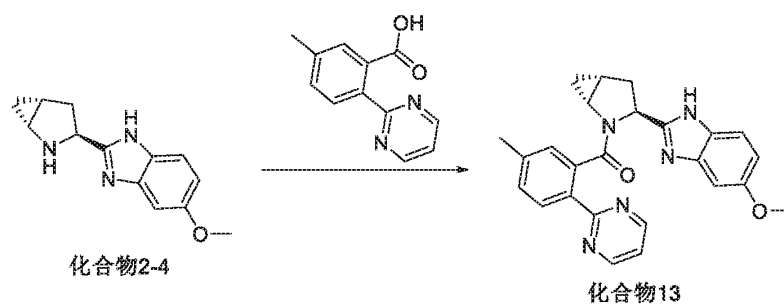
步骤 2: 化合物 12 的合成

在预先干燥过的单口瓶中加入**化合物 2-4** 的盐酸盐 (50 mg), **化合物 12-2** (35.08 mg) 和乙腈 (1 mL), 搅拌, 随后加入试剂 *N,N*-二异丙基乙基胺 (65.55 μL), *N*-甲基咪唑 (52.49 μL), *N,N,N,N*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (63.35 mg), 反应在 15°C 下反应 16 小时。反应完毕, 将反应液加水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过制备 HPLC (色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm; 流动相: [水 (含 10mM NH₄HCO₃)-乙腈]; 乙腈%: 20%-50%, 8min) 纯化得到**化合物 12**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.34 - 12.19 (m, 1 H), 8.10 - 8.29 (m, 1 H), 7.63 - 7.92 (m, 2 H), 7.39 - 7.54 (m, 2 H), 6.59 - 7.37 (m, 3 H), 4.52 - 5.52 (m, 1 H), 3.70 - 3.87 (m, 3 H), 3.12 - 3.31 (m, 1 H), 2.77 - 2.99 (m, 1 H), 2.34 - 2.63 (m, 1 H), 1.74 - 1.97 (m, 1 H), 0.72 - 1.18 (m, 1.5 H), 0.24 - 0.50 (m, 0.5 H)。MS *m/z*: 419 [M+H]⁺。

实施例 13



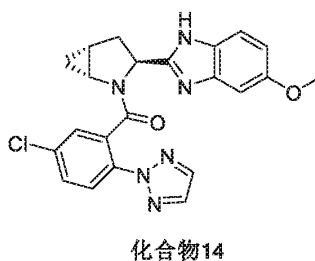
合成路线:



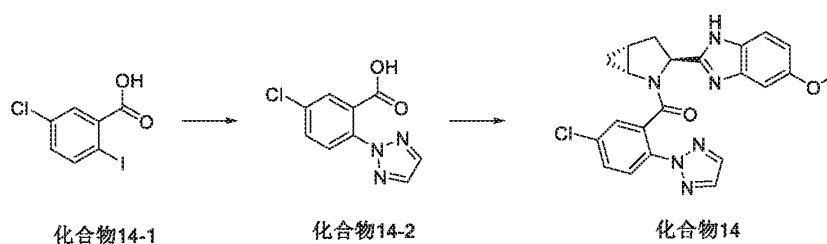
步骤 1: 化合物 13 的合成

向反应瓶中加入**化合物 2-4** 的盐酸盐(30 mg), 5-甲基-2-(吡啶-2-基)苯甲酸 (25.23 mg), 四氢呋喃 (1 mL), 搅拌, 加入三乙胺 (91.06 μ L), 三正丙基环磷酸酐乙酸乙酯溶液(233.45 μ L, 浓度 50%), 15°C反应 16 小时。反应完毕, 将反应液加水(10 mL), 用乙酸乙酯(3 $\times$ 10 mL)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过硅胶柱层析分离纯化(洗脱液石油醚:乙酸乙酯=1:1 至 0:1)得到的产品又经 HPLC 制备(色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100 $\times$ 30mm $\times$ 10 μ m;流动相: [水(含 10 mM NH_4HCO_3)-乙腈];乙腈%: 25%-55%,8min)纯化, 得到**化合物 13**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 - 8.33 (m, 3 H), 7.33 - 7.62 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.04 - 7.19 (m, 1 H), 6.89 - 7.00 (m, 2 H), 5.64 (dd, J =8.82, 2.69 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.57 (m, 1 H), 2.81 - 2.93 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.29 - 2.41 (m, 1 H), 1.94 - 2.04 (m, 1 H), 0.69 - 0.84 (m, 1 H), 0.48 - 0.61 (m, 1 H)。MS m/z : 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 14



合成路线:



步骤 1: 化合物 14-2 的合成

向反应瓶中加入**化合物 14-1** (9 g), 1*H*-1,2,3-三氮唑 (2.42 g), 1,4-二氧六环 (90 mL), 搅拌, 加入碳酸铯 (15.57 g), 1,10-菲罗啉 (287.10 mg), 碘化亚铜(606.82 mg), 置换三次氮气, 100°C反应 16 小时。反应完毕, 将反应液加水(10 mL), 用 HCl 调节 pH=1-2, 用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过硅胶柱层析分离纯化(洗脱液 DCM:MeOH=100:1 至 50:1)得到**化合物 14-2**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.46 (s, 1 H), 8.1 (s, 2 H), 7.77 - 7.82 (m, 3 H)。MS *m/z*: 224 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 14 的合成

向反应瓶中加入乙腈 (1 mL), 15°C搅拌下加入**化合物 2-4** 的盐酸盐 (50 mg)、**化合物 14-2** (43.89 mg)、*N,N*-二异丙基乙基胺 (75.97 μL)、*N*-甲基咪唑 (60.84 μL)和 *N,N,N,N*-四甲基氯甲基六氟磷酸盐(73.43 mg), 15°C反应 16 小时。反应完毕, 将反应液加水(10 mL), 用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产品。粗产品通过制备 HPLC(色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm; 流动相: [水(含 10mM NH₄HCO₃)-乙腈];乙腈%: 30%-60%,8min)纯化得到**化合物 14**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (d, *J*=8.63 Hz, 1 H), 7.38 - 7.62 (m, 5 H), 7.06 - 7.18 (m, 1 H), 6.96 (dd, *J*=8.82, 2.31 Hz, 1 H), 5.63 (dd, *J*=8.57, 2.19 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.53 (m, 1 H), 2.83 (t, 1 H), 2.33 (m, 1 H), 1.98 - 2.10 (m, 1 H), 0.78 - 0.91 (m, 1 H), 0.54 (br s, 1 H)。MS *m/z*: 435 [M+H]⁺。

生物测试

实验例1: OX1和OX2受体体外活性测试

实验目的:

通过 FLIPR 检测细胞内钙信号变化, 以化合物的 IC₅₀ 值为指标, 评价化合物对 OX1R 和 OX2R 受体的拮抗作用。

实验材料:

细胞系: HEK293-OX1R 和 HEK293-OX2R 稳转细胞株

HEK293-OX1R 细胞培养基 (DMEM,Invitrogen#11960-044,10% 血清 Gibco#10099141,L-Glutamine1×, Gibco#25030, 丙酮酸钠 1×,Gibco#11360, Geneticin 300μg/mL, Gibco#10131)

HEK293-OX2R 细胞培养基 (DMEM, Invitrogen#11960-044, 10% 血清 Gibco#10099141, L-Glutamine 1×, Gibco#25030, 丙酮酸钠 1×, Gibco#11360, Geneticin 300μg/mL, Gibco#10131, Blasticin 2μg/mL, Invitrogen#R21001)

表 1. 所用试剂、仪器、品牌和货号

试剂/仪器	品牌和货号
胰酶	Invitrogen, #25200-072
DPBS(杜氏磷酸盐缓冲盐水)	Hyclone, #SH30028.01B
Fluo-4 Direct (荧光探针)	Invitrogen, Cat# F10471
F-127(泊洛沙姆)	Invitrogen#P3000MP
Probenecid(丙磺舒)	Sigma#P8761
384 细胞板	Greiner#781946
384 化合物板	Greiner#781280
CO ₂ 培养箱	Thermo#371
离心机	Eppendorf#5810R
Vi-cell 细胞计数仪	Beckman Coulter
Labcyte FLIPR	Molecular Device
POD 810 Plate Assembler 全自动微孔板预处理系统	

实验步骤和方法:

a) 细胞接种(HEK293-OX1R 和 HEK293-OX2R 细胞)

- 1) 37°C 水浴预热培养基、胰酶、DPBS。吸掉细胞培养的培养基, 用 10 mL DPBS 清洗;
- 2) 加入预热过的胰酶到培养瓶中, 旋转培养瓶使胰酶均匀覆盖培养瓶, 放到 37°C、5%CO₂ 培养箱中消化 1-2 分钟;
- 3) 每个 T150 用 10-15 mL 培养基重悬细胞, 800 rpm 离心 5 分钟, 用 10 mL 培养基重悬细胞, 吸取 1 mL 细胞重悬液, 用 Vi-cell 计数;
- 4) 用培养基稀释 OX1R 细胞到 5×10^5 /mL, OX2R 细胞到 4×10^5 /mL, 用排枪将稀释好的细胞加入到 384 板 (Greiner.781946) (50μL/孔, OX1R 细胞 25000cells/孔, OX2R 细胞 20000cells/孔)。将细胞板放置于 37°C、5%CO₂ 培养箱过夜。

b) 化合物加样:

- 1) 用 DMSO 将化合物稀释成 20 mM, 3 倍稀释, 8 个梯度, 双复孔, 用 Echo 声波移液设备(Echo liquid handler) 加到化合物板中。然后再加 20 μL 缓冲液, 保证 DMSO 终浓度为 0.1%;

c) FLIPR 实验:

- 1)用真空泵洗掉 384 板中的细胞培养基，加入 30 μ L Fluo-4 Direct 荧光染料，37°C、5%CO₂ 培养箱孵育 1 小时，室温再平衡 10 分钟。
- 2)EC₅₀ 测试：在冰上手动稀释 Orexin A, 3 倍稀释，8 个梯度，双复孔。再准备 DMSO 板，使 DMSO 浓度为 0.5%。分别把细胞板、OrexinA 板，以及 DMSO 板放入 FLIPR 中，读取荧光值。
- 3)通过 Orexin A 的 EC₅₀ 值，计算出 EC₇₀ 值，准备 5×EC₇₀ 溶液，用排枪加到 384 化合物板中，放到冰上保存。
- 4)在 FLIPR 中，依次放入化合物板，5×EC₇₀ 板，细胞板，FLIPR 枪头，运行程序，读取荧光值。
- d)分析数据:用 Prism5.0 来分析数据，计算化合物的 IC₅₀ 值。

实验结果见表 2:

表 2. FLIPR 检测 IC₅₀ 测试结果

化合物编号	hOX1R IC ₅₀ (nM)	hOX2R IC ₅₀ (nM)
化合物 1	>10000	25
化合物 2	>10000	72
化合物 4	462	64
化合物 5	337	96
化合物 6	1416	299
化合物 7	877	24
化合物 8	1794	42
化合物 9	3170	42
化合物 10	710	17
化合物 11	3602	33
化合物 12	1278	81
化合物 13	2444	60
化合物 14	1036	30

结论： 本发明化合物对人 Orexin 受体具有一定的拮抗活性，对 OX2 受体体现出更高的活性。

实验例 2：受试物在 SD 大鼠血浆中的药代动力学参数的测定

选择 6-9 周龄健康雄性 SD 大鼠 4 只，随机分成两组，每组 2 只。一组经静脉注射给予受试化合物 2 mg/kg，另一组经灌胃给予受试化合物 10 mg/kg。静脉组和灌胃组动物均分别于给药后 0.083, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 24 小时采集血浆样品。采用 LC-MS/MS 法进行所有生物样品的定量分析，使用 WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA)药动学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。AUC_{0-last} 代表从零时间点到最后一个可检测到浓度时间点的血浆浓度-时间曲线下面积； p.o.代表口服； i.v.

代表静脉注射； $T_{1/2}$ 代表半衰期；CL 代表清除率；Vd 代表表观分布容积； C_{max} 代表峰浓度； T_{max} 代表达峰时间；F%代表口服生物利用度。实验结果见表 3。

表 3. 受试化合物的药代动力学性质

PK 参数		化合物 8
i.v. 2 mg/kg	$T_{1/2}$ (h)	0.2
	Vd _{ss} (L/kg)	0.57
	CL(mL/min/kg)	44
	AUC _{0-last} (nM·h)	1761
p.o. 10 mg/kg	T_{max} (h)	0.25
	C_{max} (nM)	1032
	AUC _{0-last} (nM·h)	1451
	F%	17%

结论：本发明化合物在 SD 大鼠体内表现出良好的药代动力学性质。

实验例 3：受试物在 SD 大鼠脑组织中药物浓度的测定

选择 6-9 周龄健康雄性 SD 大鼠 4 只，经灌胃给予受试化合物。分别在给药后第 0.5 小时、第 2 小时分别随机选择 2 只动物安乐死，收集血浆和脑组织样品，采用 LC-MS/MS 法进行所有生物样品的定量分析。实验结果见表 4。

表 4. 受试化合物在大鼠体内的脑血比

		化合物 8 (0.5 小时)	化合物 8 (2 小时)
p.o. 30 mg/kg	脑部药物浓度 (nmol/L)	1393	212
	血浆药物浓度 (nmol/L)	5600	1100
	脑血比	0.25	0.19

结论：本发明化合物在大鼠体内能够穿透血脑屏障进入脑组织。

实验例 4：受试物在 SD 大鼠脑组织中游离药物比例的测定

取 SD 大鼠的脑组织匀浆液(即基质，购自 BioIVT)，加入受试化合物 DMSO 工作溶液或对照物(普萘洛尔) DMSO 工作溶液，使血浆样品中受试化合物与普萘洛尔终浓度均为 2 μ M，将样品充分混合。控制 DMSO 的终浓度为 0.5%；移取 50 μ L 至样品接收板中，立即加入相应体积的对应空白基质/缓冲液，使得每个样品孔的终体积为 100 μ L，并且基质:透析缓冲液的体积比为 1:1，然后向这些样品中加入终止液，此样品将作为 T_0 样品用于回收率及稳定性测定。将受试化合物和普萘洛尔样品加入到每个透析孔的给药端，

在透析孔对应的接收端中加入空白透析缓冲液。然后置于湿润的 5% CO₂ 的培养箱中，在 37°C、100 rpm 振荡孵育 4 小时。透析结束后，移取 50 μL 透析后的缓冲液样品和透析后的脑组织匀浆液样品到新的样品接收板。在样品中加入相应体积的对应空白基质/缓冲液，使得每个样品孔的终体积为 100 μL，并且血浆:透析缓冲液的体积比为 1:1。所有样品经过蛋白沉淀后进行 LC/MS/MS 分析，并通过以下公式计算化合物的游离率(% Unbound)、结合率(% Bound) 和回收率(% Recovery):

$$\% \text{ Unbound} = 100 * F_C / T_C,$$

$$\% \text{ Bound} = 100 - \% \text{ Unbound},$$

$$\% \text{ Recovery} = 100 * (F_C + T_C) / T_0.$$

其中 F_C 是透析板缓冲液端化合物的浓度；T_C 是透析板基质端化合物的浓度；T₀ 是零时刻血浆样品中化合物的浓度。实验结果见表 5。

表 5. SD 大鼠脑组织结合率测试结果

化合物编号	SD 大鼠脑组织_Unbound (%)
化合物 8	21.8%

结论：本发明化合物在 SD 大鼠脑组织中的非结合状态的药物比例较高。

实验例 5：受试物在比格犬血浆中的药代动力学参数的测定

选择健康雄性比格犬 4 只，随机分成两组，每组 2 只。一组经静脉注射给予受试化合物 1 mg/kg，另一组经灌胃给予受试化合物 5 mg/kg。静脉组和灌胃组动物均分别于给药后 0.033, 0.083, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 24 小时采集血浆样品。采用 LC-MS/MS 法进行所有生物样品的定量分析，使用 WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA) 药动学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。AUC_{0-last} 代表从零时间点到最后一个可检测到浓度时间点的血浆浓度-时间曲线下面积；p.o. 代表口服；i.v. 代表静脉注射；T_{1/2} 代表半衰期；CL 代表清除率；V_d 代表表观分布容积；C_{max} 代表峰浓度；T_{max} 代表达峰时间；F% 代表口服生物利用度。实验结果见表 6。

表 6 受试化合物的药代动力学性质

PK 参数		化合物 8
i.v. 1 mg/kg	T _{1/2} (h)	2.79
	V _{dss} (L/kg)	0.41
	CL(mL/min/kg)	2.57
	AUC _{0-last} (nM·h)	15320
p.o. 5 mg/kg	T _{max} (h)	1
	C _{max} (nM)	6180

	AUC _{0-last} (nM·h)	26182
	F%	34%

结论： 本发明化合物在比格犬体内表现出良好的药代动力学性质。

实验例 6：受试物在比格犬脑脊液中药物浓度的测定

选择健康雄性比格犬 2 只，经灌胃给予受试化合物 5 mg/kg 后，分别在给药后第 0.5 小时、第 2 小时和第 6 小时取脑脊液样品。采用 LC-MS/MS 法进行所有生物样品的定量分析，使用 WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA)药动学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。AUC_{0-last} 代表从零时间点到最后一个可检测到浓度时间点的血浆浓度-时间曲线下面积；p.o.代表口服；i.v.代表静脉注射；T_{1/2} 代表半衰期；CL 代表清除率；V_d 代表表观分布容积；C_{max} 代表峰浓度；T_{max} 代表达峰时间；F%代表口服生物利用度。实验结果见表 7。

表 7. 受试化合物在犬脑脊液中的药物浓度

		化合物 8 (0.5 小时)	化合物 8 (2 小时)	化合物 8 (6 小时)
p.o. 5 mg/kg	脑脊液药物浓度(nmol/L)	1160	773	110

结论： 本发明化合物能够在犬 CSF 中被检测到，说明化合物可以穿过血脑屏障，到达脑部。

实验例 7：受试物对 SD 大鼠自发活动的影响

试验目的：是采取测定大鼠在一段时间内自发活动距离的方式，判断受试化合物对大鼠活动性的影响。

试验方案：12 只 7 周龄的雄性 SD 大鼠，测试开始前的 1 天在实验室中适应环境。实验当天根据体重随机分为 2 组，每组 6 只，分别给予空白溶媒和 30mg/kg 化合物 8。动物在给药后 30 分钟放入测试箱，用 Any-maze 软件记录每 5 分钟动物活动的距离数据，持续记录 60 分钟。通过比较记录时间内动物活动总距离，判断药物是否对动物的自发活动具有显著影响。实验数据由平均值±标准差 (Mean±SEM) 表示，统计方法采用单因素方差分析附加 Dunnett's 多重比较，达到 p<0.05 表示为*，达到 p<0.01 表示为**，达到 p<0.001 表示为***。实验结果见表 8。

表 8. 大鼠自发活动试验数据

组别	自发活动距离	统计分析结果
空白溶媒	31.91±3.92 米	***
30mg/kg 化合物 8	14.73±1.38 米	

结论： 本发明化合物能够显著降低 SD 大鼠的自发活动距离。

实验例 8：通过脑电/肌电遥测技术评价受试物对 SD 大鼠睡眠的影响

试验目的：通过脑电/肌电遥测技术 (EEG) 评价受试物对 SD 大鼠睡眠的影响。

试验方案：36 只 5-6 周龄的雄性 SD 大鼠，在到达设施后需要 5-15 天的适应期，期间将实验动物置于 12h 明暗交替环境中适应（开灯：19:00；关灯：07:00）调整节律时间，每天监测动物的健康状况。动物需要通过手术植入脑电电极和肌电电极，以实现后期的遥测数据收集。手术实验当天用舒泰（i.p., 20mg/kg），联合噻拉嗪（i.p., 8mg/kg）麻醉动物，麻醉后，脑立体定位仪固定，头部剪毛与消毒后，剪开头部皮肤，用止血钳夹住四角，充分暴露颅骨，剥离骨膜，干脱脂棉擦净，直至表面干洁。根据植入子型号进行钻孔，并植入电极，与硬脑膜接触，用牙科水泥，将电极固定于颅骨上；同时将滴落在组织，皮肤上的水泥清理干净。将 2 根肌电电极分别平行穿入颈部肌肉内，并用缝合线固定两端，避免其末端相互接触。然后植入子放入皮下，对手术伤口缝合并进行消毒。术后将大鼠小心放入干净恢复笼内，侧卧位，保证呼吸道通畅。单笼饲养，置屏蔽恢复室，12h 明暗自动交替（开灯时间：19:00，关灯时间：07:00），温度 20-26℃，相对湿度 40~70%。手术后给予动物 3 天护理，手术切口局部给予头孢拉定粉末处理，皮下给予庆大霉素 4-8 mg/kg，连续 3 天皮下注射美洛昔康 0.1 mL/只，恢复 7-10 天后进行实验，实验前一天根据动物体重随机分组。

实验当天先进行基础脑电、肌电记录，完成后开始给药，给药期间和给药后保持脑电和肌电持续记录，直至给药后 24 小时。原始数据由 DSI 系统 Ponemah 软件采集，用 NeuroScore 软件分析。实验数据由平均值±标准误（Mean±SEM）表示，采用单因素方差方法进行统计分析，与空白溶媒组相比，P<0.05 表示有显著性差异，表示为*；P<0.01 表示有非常显著性差异，表示为**；P<0.001 表示有极显著性差异，表示为***。实验结果见表 9。

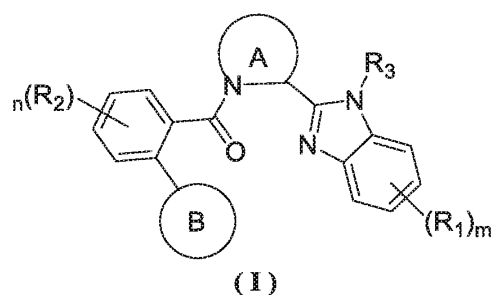
表 9. 大鼠 EEG 试验数据

组别	睡眠潜伏期(分钟)	给药后 7h 内的清醒总 时长（分钟）	给药后 7h 内的 NREM 睡眠时长（分钟）
空白溶媒组	32±3.1	303±20	102±18
5mg/kg 化合物 8	27±8.1	274±19	129±17
10mg/kg 化合物 8	15±2.9**	250±21	144±16
30mg/kg 化合物 8	7±1.3***	228±12*	171±11**

结论：10mg/kg 以及 30mg/kg 的本发明化合物能够显著缩短 SD 大鼠的睡眠潜伏期，30mg/kg 本发明化合物能够在给药后的 7 小时内，显著减少清醒时间，增加睡眠时间。因此，本发明化合物具有良好的促睡眠药效。

权 利 要 求

1.式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,其选自:



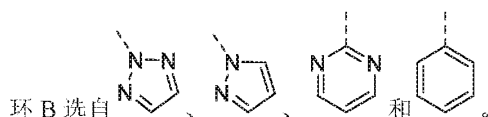
其中,

各 R_1 分别独立地选自卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基,所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素原子取代;

各 R_2 分别独立地选自卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基,所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素原子取代;

R_3 选自 H、 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;

m 和 n 分别独立地选自 0、1、2 和 3;



2.根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,各 R_1 分别独立地选自卤素、氰基、甲基和甲氧基,所述甲基和甲氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 F 取代。

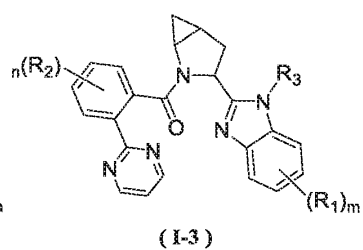
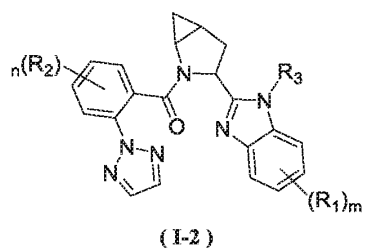
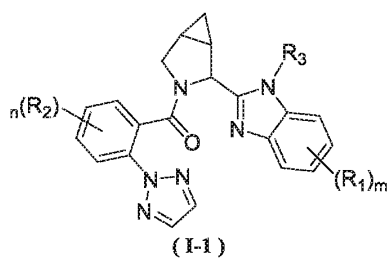
3.根据权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,各 R_1 分别独立地选自 F、Cl、甲基和甲氧基。

4.根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,各 R_2 分别独立地选自卤素、氰基、甲基和甲氧基,所述甲基和甲氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 F 取代。

5.根据权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,各 R_2 分别独立地选自 F、Cl、甲基和甲氧基。

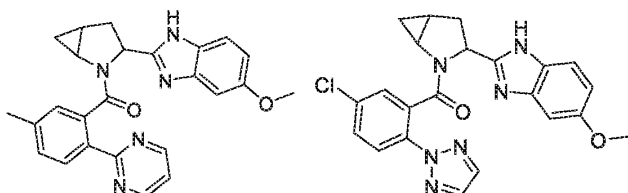
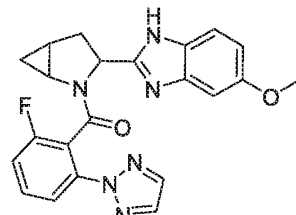
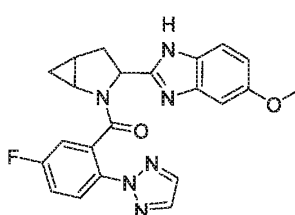
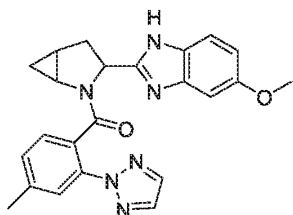
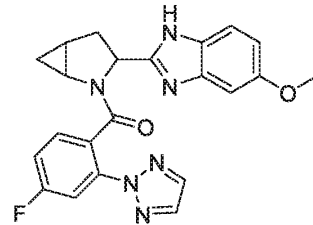
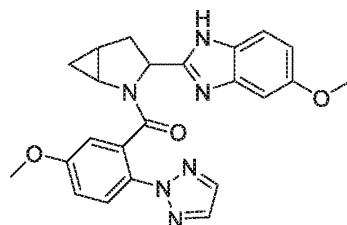
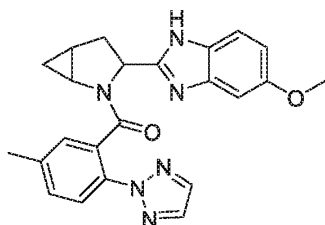
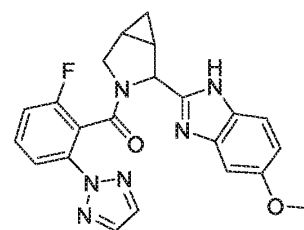
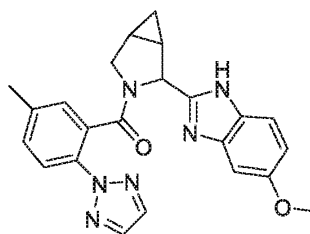
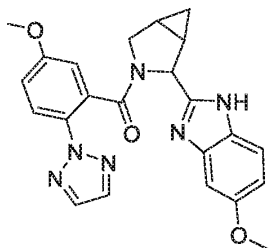
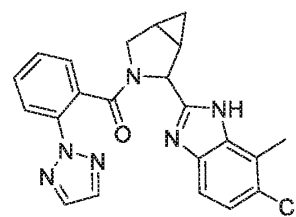
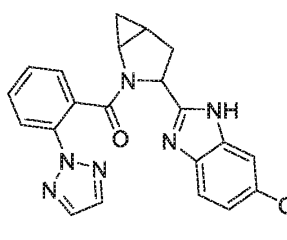
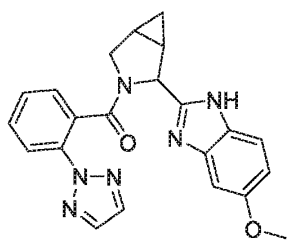
6.根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R_3 选自 H、甲基和环丙基。

7.根据权利要求 1~6 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,化合物选自式(I-1)、(I-2)和(I-3)所示结构,

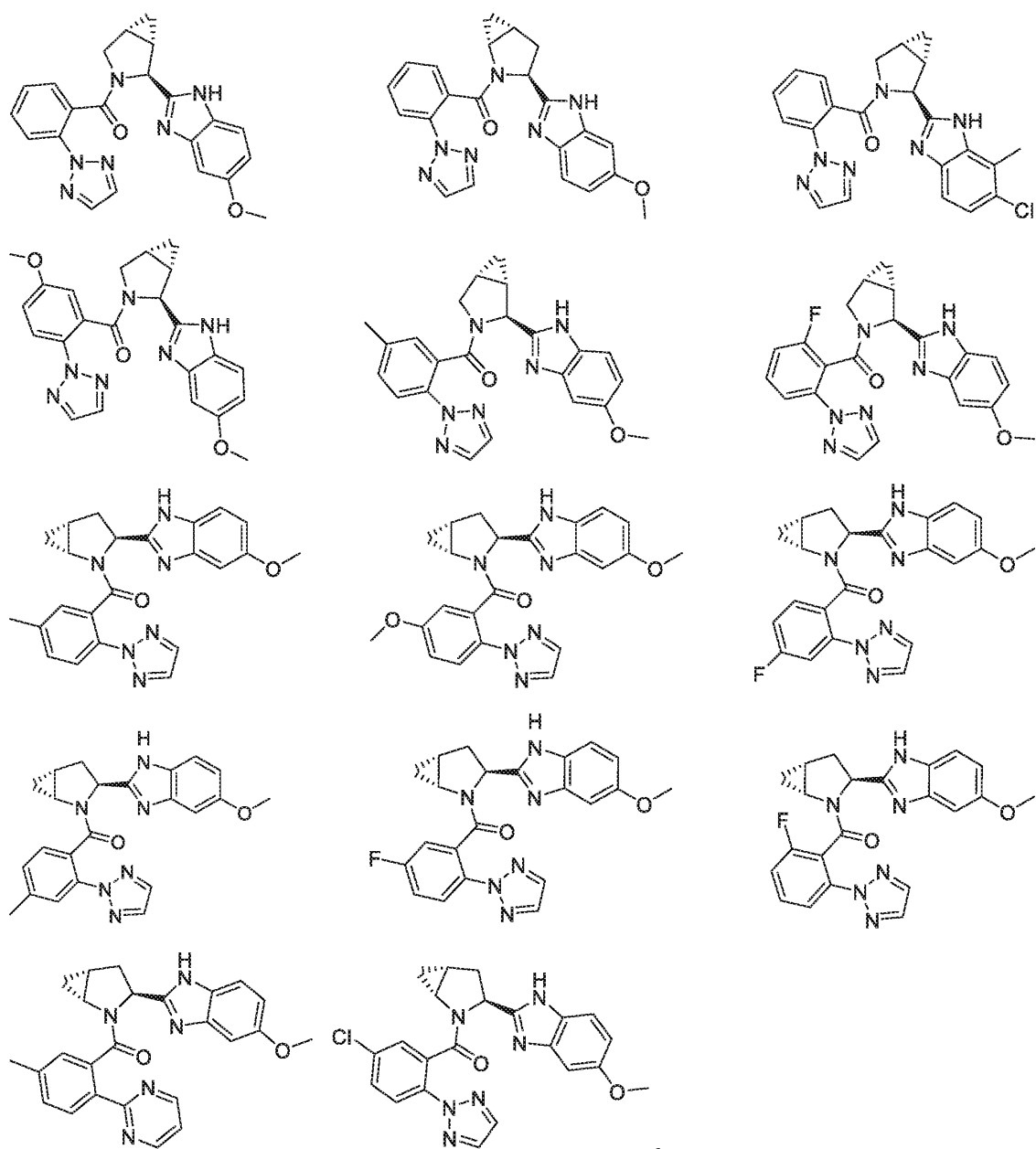


其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 m 和 n 如权利要求 1~6 任意一项所定义。

8. 下式化合物或其药学上可接受的盐：



9. 根据权利要求 8 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自：



10. 根据权利要求1~9任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗选择性食欲素-2受体拮抗剂相关疾病的药物上的应用。

11. 根据权利要求10所述的应用，所述选择性食欲素-2受体拮抗剂相关疾病选自失眠和、或抑郁。