



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104870433 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 26

(21) 申请号 201380067405. 0

A61K 31/352(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 11. 05

(30) 优先权数据

61/722, 455 2012. 11. 05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 06. 23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/068473 2013. 11. 05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/071363 EN 2014. 05. 08

(71) 申请人 扎夫根股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 T·D·帕林 S·M·克兰普

R·赞勒尔

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 邵华一

(51) Int. Cl.

C07D 311/78(2006. 01)

权利要求书7页 说明书46页

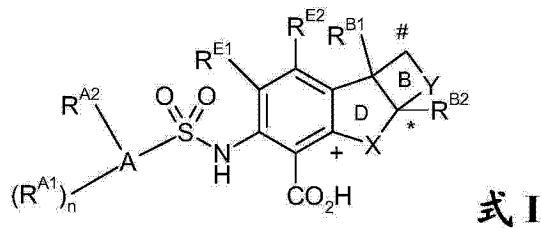
(54) 发明名称

三环化合物及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明提供三环化合物及其在治疗医学障碍比如肥胖中的用途。提供药物组合物和制备各种三环化合物的方法。所述化合物被预期具有对甲硫氨酰基氨基肽酶 2 的活性。

1. 下式代表的三环化合物：



其中：

B 是 3-5 元饱和的杂环或饱和的碳环；其中环 B 可以任选在任意可取代的碳上被一个、两个或更多个氟原子取代；

D 是 5-6 元饱和的杂环或饱和的碳环；其中 B 稠合至 D 从而 B 和 D 共享的两个原子均是碳；并且其中 B 和 D 环共享的键是单键或双键；

X 选自： $^+ -C(R^{D1}R^{D2}) -^*$ ， $^+ -W^1 -^*$ ， $^+ -C(R^{D1}R^{D2}) -C(R^{D3}R^{D4}) -^*$ ， $^+ -W^2 -C(R^{D3}R^{D4}) -^*$ ，和 $^+ -C(R^{D1}R^{D2}) -W^3 -^*$ ；其中 $^+$ 和 * 指出 X 的连接点，如式 I 中所指；

Y 选自：键， $^* -CH_2 -^\#$ ， $^* -O -^\#$ ， $^* -CH_2 -CH_2 -^\#$ ， $^* -O -CH_2 -^\#$ ， $^* -CH_2 -O -^\#$ ，其中 * 和 $^\#$ 指出 Y 的连接点，如式 I 中所指；

W^1 是 O 或 $N(R^{N1})$ ；

W^2 是 O 或 $N(R^{N2})$ ；

W^3 是 O 或 $N(R^{N3})$ ；

R^{B1} 和 R^{B2} 各自独立地选自：氢，氟，羟基，氰基， C_{1-3} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基，其中 C_{1-3} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基可以任选被 C_{1-2} 烷氧基或一个或多个氟原子取代；

R^{E1} 和 R^{E2} 各自独立地选自氢，卤素，氰基， C_{1-3} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基，其中 C_{1-3} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基可以任选被一个或多个氟原子取代；条件是如果基团 R^{E1} 和 R^{E2} 之一是氢则另一个不是氢；

A 是环，选自苯基和具有 1、2 或 3 个各自选自 S、N 或 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基；

R^{A1} 每次出现时独立地选自氢，羟基，氰基，卤素， C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；其中 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基可以任选由一个、两个或多个氟取代；

n 是 1 或 2；

R^{A2} 选自氢， $R^i R^j N^-$ ，杂环基，杂环基氧基和杂环基 $-(NR^a)-$ ；其中所述杂环基可以任选被一个或多个选自 R^g 的取代基取代，并且其中如果所述杂环基含有 $-NH$ 部分则所述氮可以任选被一个或多个基团 R^h 取代；或

R^{A2} 选自： C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-6} 环烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{3-6} 烯氧基， C_{3-6} 炔氧基， C_{3-6} 环烷氧基， C_{1-6} 烷基 $-S(O)_w-$ （其中 w 是 0, 1 或 2）， C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ ， C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-$ ， C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-$ ， C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-N(R^a)-$ ， C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-SO_2-$ ， C_{1-6} 烷基 $-SO_2-N(R^a)-$ ， C_{1-6} 烷氧基羰基 $-N(R^a)-$ ， C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基 $-$ ， C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-C_{1-6}$ 烷基 $-$ ， C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基 $-$ ；其中 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-6} 环烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{3-6} 烯氧基， C_{3-6} 炔氧基， C_{3-6} 环烷氧基， C_{1-6} 烷基 $-S(O)_w-$ ， C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ ， C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-$ ， C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-$ ， C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-N(R^a)-$ ， C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-SO_2-$ ， C_{1-6} 烷基 $-SO_2-N(R^a)-$ ， C_{1-6} 烷氧基羰基 $-N(R^a)-$ ， C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基 $-$ ， C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-C_{1-6}$ 烷基 $-$ ， C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基可以任选地被 R^p ，苯基，苯氧

基,杂芳基,杂芳氧基,杂芳基-(NR^a)-,杂环基,杂环基氧基或杂环基-N(R^a)-取代;和其中所述杂芳基或苯基可以任选地用一个或多个选自R^f的取代基取代;和其中所述杂环基可以任选地被一个或多个选自R^g的取代基取代;并且其中如果所述杂环基含有-NH部分则所述氮可以任选被一个或多个基团R^h取代;

R^{D1}和R^{D2}各自独立地选自氢,氟,羟基,C₁₋₂烷基或C₁₋₂烷氧基;其中C₁₋₂烷基和C₁₋₂烷氧基可以任选被一个或多个氟原子或选自下述的基团取代:氰基或羟基;

R^{D3}和R^{D4}各自独立地选自氢,氟,羟基,氰基,C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基;其中C₁₋₃烷基和C₁₋₃烷氧基可以任选被一个或多个氟原子或选自下述的基团取代:氰基,羟基或N(R^aR^b);

R^{N1}选自氢或C₁₋₂烷基;

R^{N2}选自氢或C₁₋₂烷基;

R^{N3}选自氢,C₁₋₃烷基或C₁₋₂烷基羰基;其中C₁₋₃烷基和C₁₋₂烷基羰基可以任选被一个或多个选自下述的取代基取代:一个或多个氟,氰基,羟基或N(R^aR^b);

R^a和R^b每次出现时独立选自氢和C₁₋₃烷基;其中C₁₋₃烷基可以任选地被一个或多个选自下述的取代基取代:氟,氰基,氧代和羟基;

或R^a和R^b与它们连接至的氮一起可以形成4-6元杂环,其可以具有选自O、S或N的额外杂原子;其中4-6元杂环可以任选地被一个或多个选自下述的取代基取代:氟,氰基,氧代或羟基;

R^f每次出现时独立选自R^p,氢,C₁₋₆烷基,C₃₋₆环烷基,C₂₋₆烯基,C₂₋₆炔基,C₁₋₆烷氧基,C₁₋₆烷基-S(O)_w-, (其中w是0,1或2),C₁₋₆烷基羰基-N(R^a)-和C₁₋₆烷氧基羰基-N(R^a)-;其中C₁₋₆烷基,C₃₋₆环烷基,C₂₋₆烯基,C₂₋₆炔基,C₁₋₆烷氧基,C₁₋₆烷基-S(O)_w-,C₁₋₆烷基羰基-N(R^a)-,C₁₋₆烷氧基羰基-N(R^a)-可以任选由一个或多个选自R^p的取代基取代;

R^g每次出现时独立选自R^p,氢,氧代,C₁₋₆烷基,C₂₋₆烯基,C₂₋₆炔基,C₃₋₆环烷基,C₁₋₆烷氧基,C₁₋₆烷基-S(O)_w-, (其中w是0,1或2),C₁₋₆烷基羰基-N(R^a)-和C₁₋₆烷氧基羰基-N(R^a)-;其中C₁₋₆烷基,C₂₋₆烯基,C₂₋₆炔基,C₃₋₆环烷基,C₁₋₆烷氧基,C₁₋₆烷基-S(O)_w-,C₁₋₆烷基羰基-N(R^a)-,C₁₋₆烷氧基羰基-N(R^a)-可以任选由一个或多个选自R^p的取代基取代;

R^h每次出现时独立选自氢,C₁₋₆烷基,C₃₋₆烯基,C₃₋₆炔基,C₃₋₆环烷基,C₁₋₆烷基-S(O)₂-,C₁₋₆烷氧基羰基-,RⁱR^jN-羰基-和RⁱR^jN-SO₂-;其中C₁₋₆烷基,C₃₋₆烯基,C₃₋₆炔基,C₃₋₆环烷基和C₁₋₆烷基-S(O)₂-,C₁₋₆烷氧基羰基-可以任选地被一个或多个选自R^p的取代基取代;

Rⁱ和R^j每次出现时独立选自氢,C₁₋₄烷基,C₃₋₆环烷基,杂环基和杂环基羰基,其中C₁₋₄烷基和C₃₋₆环烷基可以任选由一个或多个取代基取代,所述取代基选自氟,羟基,氰基,R^aR^bN-,R^aR^bN-羰基-和C₁₋₃烷氧基,并且其中杂环基和杂环基羰基可以任选由一个或多个取代基取代,所述取代基选自C₁₋₆烷基,C₂₋₆烯基,C₂₋₆炔基,C₃₋₆环烷基,C₁₋₆烷氧基,卤代C₁₋₆烷基,羟基C₁₋₆烷基,R^aR^bN-C₁₋₆烷基,C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基,基团和其中如果所述杂环基或杂环基羰基基团含有-NH基团,则所述氮可以任选由一个或多个下述基团取代:C₁₋₆烷基,C₃₋₆烯基,C₃₋₆炔基,C₃₋₆环烷基,C₁₋₆烷基-S(O)₂,和C₁₋₆烷基羰基;

或Rⁱ和R^j与它们连接至的氮一起形成4-7元杂环,其可以具有选自O、S或N的额外杂原子;其中4-7元杂环可以任选在碳上被一个或多个选自下述的取代基取代:氟,羟基,氧代,氰基,C₁₋₆烷基,C₁₋₆烷氧基,R^aR^bN-,R^aR^bN-SO₂-和R^aR^bN-羰基-;其中所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基可以任选被氟,羟基或氰基取代;和其中4-7元杂环可以任选在氮上被一个或多

个选自下述的取代基取代： C_{1-6} 烷基和 R^aR^bN- 羰基 -；和其中所述 C_{1-6} 烷基可以任选由一个或多个选自下述的取代基取代：氟，羟基，氰基；

R^p 每次出现时独立选自卤素，羟基，氰基， C_{1-6} 烷氧基， R^iR^jN- ， R^iR^jN- 羰基 -， $R^iR^jN-SO_2-$ 和 R^iR^jN- 羰基 $-N(R^a)-$ ；

及其药学上可接受的盐，立体异构体，酯和前药。

2. 权利要求 1 的三环化合物，其中 X 选自： $^+-C(R^{D1}R^{D2})-C(R^{D3}R^{D4})-*$ ， $^+-O-C(R^{D3}R^{D4})-*$ ，和 $^+-N(R^{N2})-C(R^{D3}R^{D4})-*$ ；

其中 $^+$ 和 $*$ 指出 X 的连接点，如式 I 中所指。

3. 权利要求 1-2 中任一项的三环化合物，其中 X 是 $^+-O-CH_2-*$ ；其中 $^+$ 和 $*$ 指出 X 的连接点，如式 I 中所指。

4. 权利要求 1-3 中任一项的三环化合物，其中 R^{D1} ， R^{D2} ， R^{N1} 和 R^{N2} 每次出现时独立选自氢和甲基。

5. 权利要求 1-3 中任一项的三环化合物，其中 R^{D1} ， R^{D2} ， R^{N1} 和 R^{N2} 各自是氢。

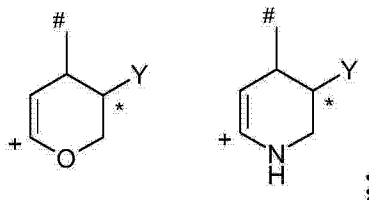
6. 权利要求 1-5 中任一项的三环化合物，其中 R^{D3} 和 R^{D4} 每次出现时独立选自氢，氟，氰基和 C_{1-2} 烷基。

7. 权利要求 1-5 中任一项的三环化合物，其中 R^{D3} 和 R^{D4} 各自是氢。

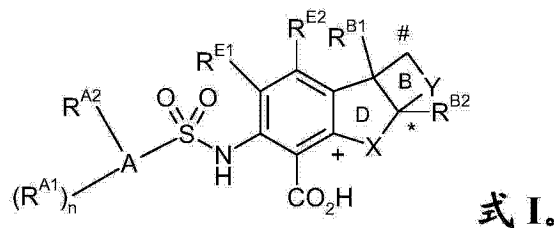
8. 权利要求 1-7 中任一项的三环化合物，其中 R^{E1} 和 R^{E2} 独立选自氢，卤素，甲基或三氟甲基。

9. 权利要求 1-7 中任一项的三环化合物，其中 R^{E1} 和 R^{E2} 之一是氟。

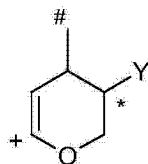
10. 权利要求 1-9 中任一项的三环化合物，其中 D 选自：



其中 $*$ 和 $\#$ 和 $+$ 指出至苯基环和 B 环的连接点，如式 I 中所指：



11. 权利要求 1-10 中任一项的三环化合物，其中 D 是：

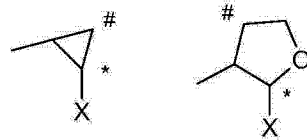


其中 $*$ 和 $\#$ 和 $+$ 指出至苯基环和 B 环的连接点，如式 I 中所指。

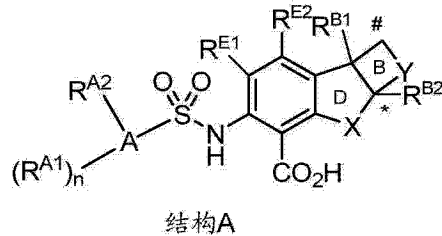
12. 权利要求 1-11 中任一项的三环化合物，其中 Y 是键或 $*-O-CH_2-\#$ 。

13. 权利要求 1-12 中任一项的三环化合物，其中 Y 是键。

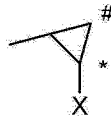
14. 权利要求 1-13 中任一三项的三环化合物,其中 B 选自:



其中 * 和 # 指出至 Y 的连接点,如结构 A 所指



15. 权利要求 1-14 中任一三项的三环化合物,其中 B 是

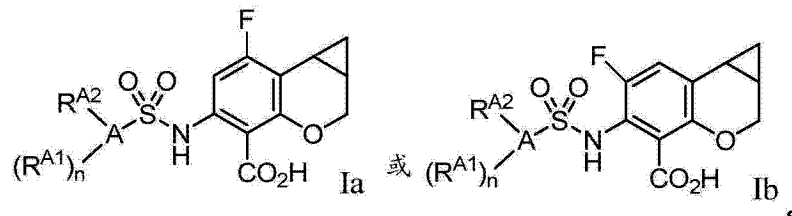


其中 * 和 # 指出至 Y 的连接点,如结构 A 所指。

16. 权利要求 1-15 中任一三项的三环化合物,其中 R^{B1} 和 R^{B2} 每次出现时独立选自氢和甲基。

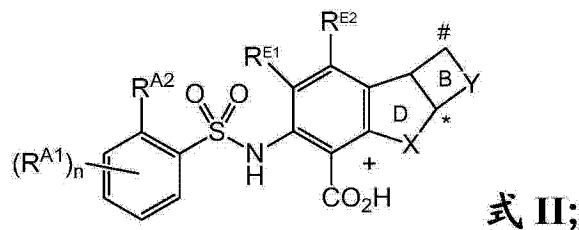
17. 权利要求 1-16 中任一三项的三环化合物,其中 R^{B1} 和 R^{B2} 各自是氢。

18. 权利要求 1-17 中任一三项的三环化合物,其中所述化合物由下式代表:



19. 权利要求 18 的三环化合物,其中 A 是苯基。

20. 下式代表的三环化合物:



其中:

B 是 3-5 元饱和的杂环或饱和的碳环;其中环 B 可以任选在任意可取代的碳上被一个、两个或更多个氟原子取代;

D 是 5-6 元饱和的杂环或饱和的碳环;其中 B 稠合至 D 从而 B 和 D 共享的两个原子均是碳;并且其中 B 和 D 环共享的键是单键或双键;

X 选自: $^+C(R^{D1}R^{D2})-*$, $^+W^1-*$, $^+C(R^{D1}R^{D2})-C(R^{D3}R^{D4})-*$, $^+W^2-C(R^{D3}R^{D4})-*$, 和 $^+C(R^{D1}R^{D2})-W^3-*$;其中 $^+$ 和 $*$ 指出 X 的连接点,如式 I 中所指;

Y 选自 :键, $^*-\text{CH}_2-^{\#}$, $^*-0-^{\#}$, $^*-\text{CH}_2-\text{CH}_2-^{\#}$, $^*-0-\text{CH}_2-^{\#}$, $^*-\text{CH}_2-0-^{\#}$, 其中 * 和 $^{\#}$ 指出 Y 的连接点, 如式 I 中所指 ;

W^1 是 O 或 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}1})$;

W^2 是 O 或 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})$;

W^3 是 O 或 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}3})$;

$\text{R}^{\text{B}1}$ 和 $\text{R}^{\text{B}2}$ 各自独立地选自 :氢, 氟, 羟基, 氰基, C_{1-3} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基, 其中 C_{1-3} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基可以任选被 C_{1-2} 烷氧基或一个或多个氟原子取代 ;

$\text{R}^{\text{E}1}$ 和 $\text{R}^{\text{E}2}$ 各自独立地选自氢, 卤素, 氰基, C_{1-3} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基, 其中 C_{1-3} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基可以任选被一个或多个氟原子取代 ; 条件是如果基团 $\text{R}^{\text{E}1}$ 和 $\text{R}^{\text{E}2}$ 之一是氢则另一个不是氢 ;

A 是环, 选自苯基和具有 1、2 或 3 个各自选自 S、N 或 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基 ;

$\text{R}^{\text{A}1}$ 每次出现时独立地选自氢, 羟基, 氰基, 卤素, C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 ; 其中 C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基可以任选由一个、两个或多个氟取代 ;

n 是 1 或 2 ;

$\text{R}^{\text{A}2}$ 选自氢, $\text{R}^i\text{R}^j\text{N}-$, 杂环基, 杂环基氧基和杂环基 $-(\text{NR}^a)-$; 其中所述杂环基可以任选被一个或多个选自 R^g 的取代基取代, 并且其中如果所述杂环基含有 $-\text{NH}$ 部分则所述氮可以任选被一个或多个基团 R^h 取代 ; 或

$\text{R}^{\text{A}2}$ 选自 : C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{3-6} 烯氧基, C_{3-6} 炔氧基, C_{3-6} 环烷氧基, C_{1-6} 烷基 $-\text{S}(\text{O})_w-$ (其中 w 是 0, 1 或 2), C_{1-6} 烷基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$ 羰基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$ 羰基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{SO}_2-$, C_{1-6} 烷基 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^a)-$, C_{1-6} 烷氧基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$ 羰基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$ 羰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$; 其中 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{3-6} 烯氧基, C_{3-6} 炔氧基, C_{3-6} 环烷氧基, C_{1-6} 烷基 $-\text{S}(\text{O})_w-$, C_{1-6} 烷基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$ 羰基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$ 羰基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$ 羰基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-\text{N}(\text{R}^a)-\text{SO}_2-$, C_{1-6} 烷基 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^a)-$, C_{1-6} 烷氧基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$ 羰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$ 羰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$ 羰基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基可以任选地被 R^p , 苯基, 苯氧基, 杂芳基, 杂芳氧基, 杂芳基 $-(\text{NR}^a)-$, 杂环基, 杂环基氧基或杂环基 $-\text{N}(\text{R}^a)-$ 取代 ; 和其中所述杂芳基或苯基可以任选地用一个或多个选自 R^f 的取代基取代 ; 和其中所述杂环基可以任选地被一个或多个选自 R^g 的取代基取代 ; 并且其中如果所述杂环基含有 $-\text{NH}$ 部分则所述氮可以任选被一个或多个基团 R^h 取代 ;

$\text{R}^{\text{D}1}$ 和 $\text{R}^{\text{D}2}$ 各自独立地选自氢, 氟, 羟基, C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基 ; 其中 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基可以任选被一个或多个氟原子或选自下述的基团取代 : 氰基或羟基 ;

$\text{R}^{\text{D}3}$ 和 $\text{R}^{\text{D}4}$ 各自独立地选自氢, 氟, 羟基, 氰基, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 ; 其中 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基可以任选被一个或多个氟原子或选自下述的基团取代 : 氰基, 羟基或 $\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$;

$\text{R}^{\text{N}1}$ 选自氢或 C_{1-2} 烷基 ;

$\text{R}^{\text{N}2}$ 选自氢或 C_{1-2} 烷基 ;

$\text{R}^{\text{N}3}$ 选自氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-2} 烷基羰基 ; 其中 C_{1-3} 烷基和 C_{1-2} 烷基羰基可以任选被一个或多个选自下述的取代基取代 : 一个或多个氟, 氰基, 羟基或 $\text{N}(\text{R}^a\text{R}^b)$;

R^a 和 R^b 每次出现时独立选自氢和 C_{1-3} 烷基 ; 其中 C_{1-3} 烷基可以任选地被一个或多个选

自下述的取代基取代:氟,氰基,氧代和羟基;

或 R^a 和 R^b 与它们连接至的氮一起可以形成 4-6 元杂环,其可以具有选自 O、S 或 N 的额外杂原子;其中 4-6 元杂环可以任选地被一个或多个选自下述的取代基取代:氟,氰基,氧代或羟基;

R^f 每次出现时独立选自 R^p , 氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基 $-S(O)_w-$, (其中 w 是 0, 1 或 2), C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-$ 和 C_{1-6} 烷氧基羰基 $-N(R^a)-$; 其中 C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基 $-S(O)_w-$, C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷氧基羰基 $-N(R^a)-$ 可以任选由一个或多个选自 R^p 的取代基取代;

R^g 每次出现时独立选自 R^p , 氢, 氧代, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基 $-S(O)_w-$, (其中 w 是 0, 1 或 2), C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-$ 和 C_{1-6} 烷氧基羰基 $-N(R^a)-$; 其中 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基 $-S(O)_w-$, C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷氧基羰基 $-N(R^a)-$ 可以任选由一个或多个选自 R^p 的取代基取代;

R^h 每次出现时独立选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 烯基, C_{3-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷基 $-S(O)_2-$, C_{1-6} 烷氧基羰基 $-$, R^iR^jN- 羰基 $-$ 和 $R^iR^jN-SO_2-$; 其中 C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 烯基, C_{3-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷基 $-S(O)_2-$, C_{1-6} 烷基羰基 $-$ 可以任选地被一个或多个选自 R^p 的取代基取代;

R^i 和 R^j 每次出现时独立选自氢, C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, 杂环基和杂环基羰基, 其中 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基可以任选由一个或多个取代基取代, 所述取代基选自氟, 羟基, 氰基, R^aR^bN- , R^aR^bN- 羰基 $-$ 和 C_{1-3} 烷氧基, 和其中杂环基和杂环基羰基可以任选由一个或多个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷氧基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 羟基 C_{1-6} 烷基, $R^aR^bN-C_{1-6}$ 烷基, C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基, 基团并且其中如果所述杂环基或杂环基羰基基团含有 $-NH$ 基团, 则所述氮可以任选由一个或多个下述基团取代: C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 烯基, C_{3-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷基 $-S(O)_2$, 和 C_{1-6} 烷基羰基;

或 R^i 和 R^j 与它们连接至的氮一起形成 4-7 元杂环, 其可以具有选自 O、S 或 N 的额外杂原子; 其中 4-7 元杂环可以任选在碳上被一个或多个选自下述的取代基取代: 氟, 羟基, 氧代, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, R^aR^bN- , $R^aR^bN-SO_2-$ 和 R^aR^bN- 羰基 $-$; 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基可以任选被氟, 羟基或氰基取代; 和其中 4-7 元杂环可以任选在氮上被一个或多个选自下述的取代基取代: C_{1-6} 烷基和 R^aR^bN- 羰基 $-$; 和其中所述 C_{1-6} 烷基可以任选由一个或多个选自下述的取代基取代: 氟, 羟基, 氰基;

R^p 每次出现时独立选自卤素, 羟基, 氰基, C_{1-6} 烷氧基, R^iR^jN- , R^iR^jN- 羰基 $-$, $R^iR^jN-SO_2-$ 和 R^iR^jN- 羰基 $-N(R^a)-$;

及其药学上可接受的盐, 立体异构体, 酯和前药。

21. 权利要求 20 的三环化合物, 其中 R^{A1} 选自氢, 卤素, C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基; 其中 C_{1-2} 烷基可以任选被一个或多个氟取代。

22. 权利要求 20 的三环化合物, 其中 R^{A1} 是氢或氟。

23. 权利要求 20-22 中任一项的三环化合物, 其中 R^{A2} 选自氢, R^iR^jN , 杂环基, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 烯基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷氧基; 其中所述杂环基可以任选被一个或多个基团 R^g 取代; 和其中如果所述杂环基含有 $-NH$ 部分, 则所述氮可以任选被一个或多个基团 R^h 取代; 和其中所述 C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 烯基, C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷氧基可以任选被一个或多个基团 R^p 或杂环基取代, 其中所述杂环基可以任选被一个或多个基团 R^g 取代; 和其中如果所述杂环基含有 $-NH$

部分,则所述氮可以任选由一个或多个 R^b基团取代。

24. 权利要求 20-23 中任一项的三环化合物,其中 R^{A2}选自 3-(N,N-二乙基氨基)丙基, 1-乙基吡咯烷-3-基甲基,和 (Z)-3-(N,N-二乙基氨基)丙-1-烯基。

25. 选自下述的化合物:

(1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)-4-氟-苯磺酰氨基]-6-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并-[c]色烯-4-羧酸, (1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-二乙基氨基丙基)-4-氟苯磺酰氨基]-7-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸, (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)-4-氟苯磺酰基-氨基]-7-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸, (1aRS, 7bSR)-5-[2-((R)-1-乙基吡咯烷-3-基甲基)-4-氟苯磺酰氨基]-7-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢-环丙烯并[c]色烯-4-羧酸,及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯和前药。

26. 药学上可接受的组合物,包含权利要求 1-24 中任一项的化合物和药学上可接受的赋形剂。

27. 治疗和/或控制肥胖的方法,包括向有需要的患者给予有效量的权利要求 1-24 中任一项的化合物。

28. 在有需要的患者中诱导体重下降的方法,包括向所述患者给予有效量的权利要求 1-24 中任一项的化合物。

29. 权利要求 27 或 28 的方法,其中患者是人类。

30. 权利要求 27 或 28 的方法,其中患者是猫或狗。

31. 权利要求 27-30 中任一项的方法,其中患者在给药之前具有大于或等于约 30kg/m² 的体重指数。

32. 权利要求 27-30 中任一项的方法,其中化合物是口服给药的。

33. 权利要求 26 的组合物,其中组合物配制为单元剂量。

34. 权利要求 26 的组合物,其中组合物被配制用于口服给药。

35. 权利要求 26 的组合物,其中组合物被配制用于静脉内或皮下给药。

36. 权利要求 27 或 28 的方法,包括给予所述化合物,给予的量足以建立细胞内 MetAP2 的抑制,其在患者中有效增加硫氧还蛋白产生和诱导在受试者中抗肥胖过程的多器官刺激。

37. 权利要求 36 的方法,包括给予所述化合物,给予的量不足以减少患者中的血管生成。

三环化合物及其制备方法和用途

[0001] 与有关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2012 年 11 月 5 日提交的 U. S. 临时专利申请 61/722, 455 的优先权，此处通过援引加入。

背景技术

[0003] 据报告全世界有超过 11 亿人超重。据估计仅在美国肥胖就影响超过 9 千万人。在美国超过 20 岁的人群中有 25% 在临床上视为肥胖。在超重或肥胖带来各种问题（例如活动受限、不适合狭小空间比如剧院或飞行器坐位、社交困难等）的同时，这些状况尤其是临床肥胖还影响健康的其它方面，即与超重或肥胖有关的、被超重或肥胖恶化的或被超重或肥胖加快的疾病和其它不利健康条件。在美国肥胖相关性病症的估计死亡率超过 300, 000 例 / 年 (O' Brien 等人 *Amer J Surgery* (2002) 184 :4S-8S ; 和 Hill 等人 (1998) *Science*, 280 :1371)。

[0004] 对超重或肥胖不存在治愈性的治疗。用于治疗超重或肥胖受试者的传统药物疗法，比如 5-羟色胺和去甲肾上腺素能再摄取抑制剂、去甲肾上腺素能再摄取抑制剂、选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂、肠脂酶抑制剂或手术比如胃间隔或胃捆扎，已显示提供低效的短期益处或显著复发率并且还进一步显示对患者的有害副作用。

[0005] MetAP2 编码至少部分通过从一些新翻译的蛋白质酶促除去氨基末端甲硫氨酸残基起作用的蛋白质，比如甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (Warder 等人 (2008) *J Proteome Res* 7:4807)。历史上，增加的 MetAP2 基因表达已与各种形式的癌建立关联。抑制 MetAP2 酶活性的分子已被鉴定和已开发其在治疗各种肿瘤类型 (Wang 等人 (2003) *Cancer Res.* 63:7861) 和传染病比如微孢子虫病，利什曼病，和疟疾 (Zhang 等人 (2002) *J. Biomed. Sci.* 9:34) 中的效用。显著地，在肥胖和肥胖糖尿病性动物中的 MetAP2 活性抑制一部分通过增加脂肪氧化和一部分通过降低食品消耗导致体重降低 (Rupnick 等人 (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:10730)。

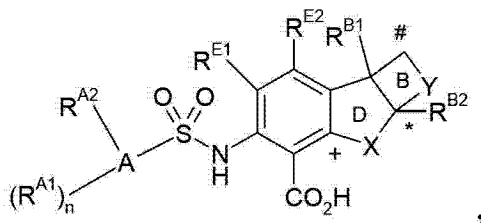
[0006] 所述 MetAP2 抑制剂还可以用于患过度肥胖和肥胖有关病症包括 2 型糖尿病、肝脂腺病和心血管疾病（经由例如改善胰岛素抗性、降低肝脂质含量和降低心脏工作负荷）的患者。因此，需要能调节 MetAP2 的化合物来进行肥胖和有关疾病以及有利地响应 MetAP2 调节剂治疗的其它病患的治疗。

发明概要

[0007] 本发明提供例如可以是 MetAP2 调节剂的化合物，和它们作为药剂的用途，它们的制备方法，和含有它们单独或与其它试剂组合作为活性成分的药物组合物，以及提供它们作为药物的用途和 / 或制备在温血动物比如人类中抑制 MetAP2 活性的药物的用途。尤其是，本发明涉及用于治疗肥胖、2 型糖尿病和其它肥胖相关的病症的化合物的用途。还提供药物组合物，其包含至少一种所公开的化合物和药学上可接受的载体。

[0008] 在一种实施方式中，本文提供式 I 代表的化合物：

[0009]



[0010] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、酯或前药,其中 A, B, D, R^{A1} , R^{A2} , R^{E1} , R^{E2} , R^{B1} , R^{B2} , Y, X 和 n 如本文所定义。

[0011] 发明详述

[0012] 现更具体地描述本公开的特征和其它细节。在进一步描述本发明之前,将说明书、实施例和所附权利要求中所用的某些术语收集于此。这些定义应参考说明书其余部分进行阅读,并按照本领域技术人员的理解。除非另有定义,本文所用的全部技术和科学的术语具有本领域技术人员一般理解的不同含义。

[0013] 定义

[0014] “治疗”包括任何效果例如减少、降低、调节或消除,其引起病况、疾病、障碍等改善。

[0015] 术语“烯基”如本文所用是指具有至少一个碳-碳双键的不饱和的直链或支化的烃。示范性烯基基团包括但不限于直链或支化的 2-6 或 3-4 个碳原子的基团,本文分别称为 C_{2-6} 烯基和 C_{3-4} 烯基。示范性烯基基团包括但不限于乙烯基,烯丙基,丁烯基,戊烯基等。

[0016] 术语“烷氧基”如本文所用是指直链或支化的连接至氧的烷基(烷基-O-)。示范性烷氧基基团包括但不限于 1-6 或 2-6 个碳原子的烷氧基基团,本文分别称为 C_{1-6} 烷氧基和 C_{2-6} 烷氧基。示范性烷氧基基团包括但不限于甲氧基,乙氧基,异丙氧基等。

[0017] 术语“烷氧基烷基”如本文所用是指直链或支化的连接至氧的烷基,其连接至第二直链或支化的烷基(烷基-O-烷基-)。示范性烷氧基烷基基团包括但不限于烷氧基烷基基团,其中烷基各自独立地含有 1-6 个碳原子,本文称为 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基。示范性烷氧基烷基基团包括但不限于甲氧基甲基,2-甲氧基乙基,1-甲氧基乙基,2-甲氧基丙基,乙氧基甲基,2-异丙氧基乙基等。

[0018] 术语“烷氧基羰基”如本文所用是指直链或支化的连接至氧的烷基,其连接至羰基基团(烷基-O-C(O)-)。示范性烷氧基羰基基团包括但不限于 1-6 个碳原子的烷氧基羰基基团,本文称为 C_{1-6} 烷氧基羰基。示范性烷氧基羰基基团包括但不限于甲氧基羰基,乙氧基羰基,叔丁氧基羰基等。

[0019] 术语“烯氧基”如本文所用是指直链或支化的连接至氧的烯基基团(烯基-O-)。示范性烯氧基基团包括但不限于具有 3-6 个碳原子的烯基基团的基团,本文称为 C_{3-6} 烯氧基。示范性“烯氧基”基团包括但不限于烯丙基氧基,丁烯基氧基等。

[0020] 术语“炔氧基”如本文所用是指直链或支化的连接至氧的炔基基团(炔基-O-)。示范性炔氧基基团包括但不限于具有 3-6 个碳原子的炔基基团的基团,本文称为 C_{3-6} 炔氧基。示范性炔氧基基团包括但不限于丙炔基氧基,丁炔基氧基等。

[0021] 术语“烷基”如本文所用是指饱和的直链或支化的烃。示范性烷基包括但不限于直链或支化的 1-6, 1-4 或 1-3 个碳原子的烃,本文分别称为 C_{1-6} 烷基, C_{1-4} 烷基和 C_{1-3} 烷

基。示范性烷基包括但不限于甲基,乙基,丙基,异丙基,2-甲基-1-丁基,3-甲基-2-丁基,2-甲基-1-戊基,3-甲基-1-戊基,4-甲基-1-戊基,2-甲基-2-戊基,3-甲基-2-戊基,4-甲基-2-戊基,2,2-二甲基-1-丁基,3,3-二甲基-1-丁基,2-乙基-1-丁基,丁基,异丁基,叔丁基,戊基,异戊基,新戊基,己基等。

[0022] 术语“烷基羰基”如本文所用是指直链或支化的连接至羰基基团的烷基(烷基-C(O)-)。示范性烷基羰基基团包括但不限于1-6个原子的烷基羰基基团,本文称为C₁₋₆烷基羰基基团。示范性烷基羰基基团包括但不限于乙酰基,丙酰基,异丙酰基,丁酰基等。

[0023] 术语“炔基”如本文所用是指饱和直链或支化的炔,其具有至少一个碳-碳三键。示范性炔基基团包括但不限于直链或支化的2-6或3-6个碳原子的基团,本文分别称为C₂₋₆炔基和C₃₋₆炔基。示范性炔基基团包括但不限于乙炔基,丙炔基,丁炔基,戊炔基,己炔基,甲基丙炔基等。

[0024] 术语“羰基”如本文所用是指残基-C(O)-。

[0025] 术语“氰基”如本文所用是指残基-CN。

[0026] 术语“环烷氧基”如本文所用是指连接至氧的环烷基(环烷基-O-)。示范性环烷氧基基团包括但不限于3-6个碳原子的环烷氧基基团,本文称为C₃₋₆环烷氧基基团。示范性环烷氧基基团包括但不限于环丙氧基,环丁氧基,环己基氧基等。

[0027] 术语“环烷基”或“碳环基团”如本文所用是指饱和或部分不饱和的例如3-6或4-6个碳的烃基团,本文分别称为C₃₋₆环烷基或C₄₋₆环烷基。示范性环烷基包括但不限于环己基,环戊基,环戊烯基,环丁基或环丙基。

[0028] 术语“卤代”或“卤素”如本文所用是指F,Cl,Br或I。

[0029] 术语“杂芳基”或“杂芳族基团”如本文所用是指单环芳族5-6元环系统,其含有一个或多个杂原子,例如1至3个杂原子比如氮,氧和硫。可能的情况下,所述杂芳基环可以通过碳或氮连接至相邻的残基。杂芳基环的实例包括但不限于呋喃,噻吩,吡咯,噻唑,噁唑,异噻唑,异噁唑,咪唑,吡唑,三唑,吡啶或嘧啶等。

[0030] 术语“杂环基”或“杂环基团”是本领域知晓的并且是指饱和或部分不饱和的4-10元环结构,包括桥连或稠合的环,并且其环结构包括1至3个杂原子比如氮、氧和硫。可能的情况下,杂环基环可以通过碳或氮连接至相邻的残基。杂环基基团的实例包括但不限于吡咯烷,哌啶,吗啉,硫吗啉,哌嗪,氧杂环丁烷,氮杂环丁烷,四氢呋喃或二氢呋喃等。

[0031] 术语“杂环基氧基”如本文所用是指连接至氧的杂环基基团(杂环基-O-)。

[0032] 术语“杂芳氧基”如本文所用是指连接至氧的杂芳基基团(杂芳基-O-)。

[0033] 术语“羟基”和“羟基”如本文所用是指残基-OH。

[0034] 术语“氧代”如本文所用是指残基=O。

[0035] “药学上或药理学可接受的”适当地包括在给予至动物或人类时并不产生不利、变应性或其它不希望的反应的分子个体和组合物。对于人类给药,制剂应符合无菌、致热原性和FDA的生物制品办公室标准(Office of Biologics standards)所要求的一般安全和纯度标准。

[0036] 术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”如本文所用是指与药物给药相容的任何各种溶剂、分散媒介、包衣、等渗剂和吸收延缓剂等。所述媒介和试剂用于药学上活性物质的用途是本领域熟知的。组合物还可以含有提供补充、额外或增强的治

疗功能的其它活性化合物。


[0037] 术语“药物组合物”如本文所用是指组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的本文公开的至少一种化合物。

[0038] “个体”、“患者”或“受试者”可互换地使用并且包括任何动物,包括哺乳动物,优选小鼠,大鼠,其它啮齿类,兔子,狗,猫,猪,牛,羊,马或灵长类,和最优选人类。本发明化合物能够给予至哺乳动物比如人类,但是还能够给予至其它哺乳动物比如需要兽医学治疗的动物例如家养动物(例如狗、猫等),农业动物(例如牛、羊、猪、马等)和实验室动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠等)。本发明方法中处理的哺乳动物合意地是希望治疗肥胖或重量损失的哺乳动物。“调节”包括拮抗作用(例如抑制)、激动作用、部分拮抗作用和/或部分激动作用。

[0039] 在本说明书中,术语“治疗有效量”意指引起组织、系统或动物(例如哺乳动物或人类)的生物学或医学应答的主题化合物的量,其是研究者、兽医,医生或其它临床医师所希望的。本发明化合物以治疗有效量给予以治疗疾病。另选地,治疗有效量的化合物是实现希望的治疗效果和/或预防性效果需要的量,比如引起体重下降的量。

[0040] 术语“药学上可接受的盐”如本文所用是指可以存在于组合物中所用的化合物中的酸性或碱性基团的盐。在本发明组合物中包括的碱性化合物能够与各种无机和有机酸形成各式各样的盐。可以用来制备所述碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成非毒性酸加成盐即含药理学可接受的阴离子的盐的那些,所述盐包括但不限于苹果酸盐,草酸盐,盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,硝酸盐,硫酸盐,硫酸氢盐,磷酸盐,酸式磷酸盐,异烟酸盐,乙酸盐,乳酸盐,水杨酸盐,柠檬酸盐,酒石酸盐,油酸盐,单宁酸盐,泛酸盐,酒石酸氢盐,抗坏血酸盐,琥珀酸盐,马来酸盐,龙胆酸盐,富马酸盐,葡糖酸盐,葡萄糖醛酸盐,糖质酸盐,甲酸盐,苯甲酸盐,谷氨酸盐,甲磺酸盐,乙烷磺酸盐,苯磺酸盐,对-甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐(即1,1'-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。在本发明组合物中包括的酸性化合物能够与各种药理学可接受的阳离子形成碱盐。所述盐的实例包括碱金属或碱土金属盐,特别是钙、镁、钠、锂、锌、钾和铁盐。在本发明组合物中包括的具有碱性或酸性部分的化合物还可以与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。本发明化合物可以同时含有酸性和碱性基团;例如1个氨基和1个羧酸基团。在上述情况下,化合物能够作为酸加成盐、两性离子或碱盐存在。

[0041] 本发明化合物可以含有一个或多个手性中心和因此作为立体异构体存在。术语“立体异构体”如本文所用都是指对映体或非对映体。这些化合物可以通过符号“(+)”、“(-)”、“R”或“S”指定,取决于致立体异构碳原子周围的取代基构型,但是本领域技术人员应认识到某一结构可以隐含地表示手性中心。本发明涵盖这些化合物的各种立体异构体及其混合物。对映体或非对映体的混合物可以在命名中指定为“(±)”,但是本领域技术人员应认识到某一结构可以隐含地表示手性中心。

[0042] 本发明化合物可以含有一个或多个双键和因此作为碳-碳双键周围的取代基排列导致的几何异构体存在。符号表示键,其可以是如本文描述的单键、双键或三键。碳-碳双键周围的取代基指定为“Z”或“E”构型,其中术语“Z”和“E”按照IUPAC标准使用。除非另有指定,描述双键的结构涵盖“E”和“Z”异构体。另选地,碳-碳双键周围的取代基能够称为“顺式”或“反式”,其中“顺式”代表取代基在双键的同侧和“反式”代表

取代基在双键的对侧。

[0043] 本发明化合物可以含有碳环或杂环和因此作为环周围的取代基排列导致的几何异构体存在。碳环或杂环周围取代基的排列指定为“Z”或“E”构型,其中术语“Z”和“E”按照 IUPAC 标准应用。除非另有指定,描述碳环或杂环的结构涵盖“Z”和“E”异构体。碳环或杂环周围的取代基还可以称为“顺式”或“反式”,其中术语“顺式”代表取代基在环平面的同侧和术语“反式”代表取代基在环平面的对侧。化合物的混合物,其中取代基位于环平面的同侧和对侧,指定为“顺式/反式。”

[0044] 本发明化合物的单独对映体和非对映异构体能够合成地制备自含不对称或立构中心的可商购原料,或者通过制备外消旋混合物随后进行本领域普通技术人员熟知的拆分方法来制备。这些拆分方法是诸如(1)将对映体混合物连接至手性辅剂,通过重结晶或色谱法分离所得的非对映体的混合物,从辅剂释放光学纯产品,(2)采用旋光拆分剂成盐,(3)在手性液体色谱柱上直接分离光学对映体的混合物,或者(4)用立体选择性的化学或酶促试剂进行动力学拆分。外消旋混合物还能够通过熟知方法比如手性相液体色谱法或手性溶剂中结晶化合物拆分为它们的组分对映体。本领域熟知的是立体选择性合成,其是化学或酶促反应,其中单一反应物在形成新立构中心期间或在转化预先存在的立构中心期间形成不相等的立体异构体的混合物。立体选择性合成涵盖对映选择性和非对映选择性的转化,并且可以牵涉手性辅剂的使用。例如参见 Carreira 和 Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH:Weinheim, 2009。

[0045] 本文公开的化合物能够与药学上可接受的溶剂比如水、乙醇等以溶剂化的以及未溶剂化的形式存在,并且期望的是本发明均包涵溶剂化的和未溶剂化的形式。在一种实施方式中,化合物是无定形的。在一种实施方式中,化合物是单一的多晶型物。在又一实施方式中,化合物是多晶型物的混合物。在又一实施方式中,化合物为晶体形式。

[0046] 本发明也包涵同位素标记的本发明化合物,其与本文描述的那些相同,除了一个或多个原子用具有原子质量或质量数的原子替换,所述原子质量或质量数不同于自然界通常存在的原子质量或质量数。能够掺入本发明化合物的同位素的实例包括氢,碳,氮,氧,磷,硫,氟和氯的同位素,分别比如 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , 和 ^{36}Cl 。例如,本发明化合物中一个或多个 H 原子可以用氘替换。

[0047] 某些同位素标记的所公开的化合物(例如用 ^3H 和 ^{14}C 标记的那些)用于化合物和/或基底组织分布测试。由于制备容易和可检测性,氘化(也即 ^3H)和碳-14(也即 ^{14}C)同位素是特别优选的。此外,用更重的同位素比如氙(也即 ^2H)取代可以提供更高的代谢稳定性所导致的某些治疗优势(例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求),于是在某些情况下可以是优选的。同位素标记的本发明化合物能够一般地制备如下:按照公开于本文实施例中的那些类似的程序,用同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

[0048] 术语“前药”是指化合物,其在体内转化以产生所公开的化合物或该化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。转化可以通过各种机理(比如通过酯酶、酰胺酶、磷酸酶、氧化和或还原性代谢)发生在各种位置(比如肠腔中或通过肠、血液或肝的运输)。前药是本领域熟知的(例如参见 Rautio, Kumpulainen 等人, *Nature Reviews Drug Discovery* 2008, 7, 255)。例如,如果本发明化合物或该化合物的药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物含有羧酸官能团,则前药能够包含用下述基团替换酸基团的氢原子形成的酯:

比如 (C₁₋₈) 烷基, (C₂₋₁₂) 烷基羰氧基甲基, 具有 4 至 9 个碳原子的 1-(烷基羰氧基) 乙基, 具有 5 至 10 个碳原子的 1-甲基-1-(烷基羰氧基)-乙基, 具有 3 至 6 个碳原子的烷氧基羰基氧基甲基, 具有 4 至 7 个碳原子的 1-(烷氧基羰基氧基) 乙基, 具有 5 至 8 个碳原子的 1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基) 乙基, 具有 3 至 9 个碳原子的 N-(烷氧基羰基) 氨基甲基, 具有 4 至 10 个碳原子的 1-(N-(烷氧基羰基) 氨基) 乙基, 3-邻羟甲基苯甲酸内酯基, 4-巴豆酸内酯基, γ -丁内酯-4-基, 二-N,N-(C₁₋₂) 烷基氨基 (C₂₋₃) 烷基 (比如 β -二甲基氨基乙基), 氨基甲酰基-(C₁₋₂) 烷基, N,N-二(C₁₋₂) 烷基氨基甲酰基-(C₁₋₂) 烷基和哌啶子基-, 吡咯烷子基-或吗啉代 (C₂₋₃) 烷基。

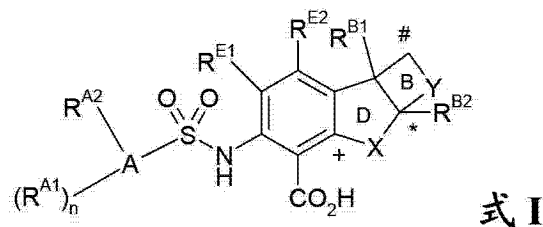
[0049] 类似地, 如果本发明化合物含有醇官能团, 则前药能够通过用下述基团替换醇基团的氢原子形成: 比如 (C₁₋₆) 烷基羰氧基甲基, 1-((C₁₋₆) 烷基羰氧基) 乙基, 1-甲基-1-((C₁₋₆) 烷基羰氧基) 乙基 (C₁₋₆) 烷氧基羰基氧基甲基, N-(C₁₋₆) 烷氧基羰基氨基甲基, 琥珀酰基, (C₁₋₆) 烷基羰基, α -氨基 (C₁₋₄) 烷基羰基, 芳基烷基羰基和 α -氨基烷基羰基, 或 α -氨基烷基羰基- α -氨基烷基羰基, 其中各 α -氨基烷基羰基基团独立选自天然 L-氨基酸, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁₋₆) 烷基)₂ 或糖基 (除去碳水化合物半缩醛形式的羟基基团获得的残基)。

[0050] 如果本发明化合物具有胺官能团, 则前药能够形成如下: 例如形成酰胺或氨基甲酸酯, N-烷基羰氧基烷基衍生物, (氧代二氧杂环戊烯基) 甲基衍生物, N-曼尼希碱, 亚胺或烯胺。此外, 仲胺能够代谢裂解以产生生物学活性的伯胺, 或者叔胺能够代谢裂解以产生生物学活性的伯胺或仲胺。例如参见 Simplicio, 等人, Molecules 2008, 13, 519 及其参考文献。

[0051] I. 三环化合物

[0052] 在某些实施方式中, 本发明提供式 I 化合物:

[0053]



[0054] 其中:

[0055] B 可以是 3-5 元饱和的杂环或饱和的碳环; 其中环 B 可以任选在任意可取代的碳上被一个、两个或更多个氟原子取代;

[0056] D 可以是 5-6 元饱和的杂环或饱和的碳环; 其中 B 稠合至 D 从而 B 和 D 共享的两个原子均是碳; 并且其中 B 和 D 环共享的键是单键或双键;

[0057] X 可以选自: ⁺-C(R^{D1}R^{D2})-*, ⁺-W¹-*, ⁺-C(R^{D1}R^{D2})-C(R^{D3}R^{D4})-*, ⁺-W²-C(R^{D3}R^{D4})-*, 和 ⁺-C(R^{D1}R^{D2})-W³-*; 其中 ⁺和 * 指出 X 的连接点, 如式 I 中所指;

[0058] Y 可以选自: 键, *-CH₂-#, *-O-#, *-CH₂-CH₂-#, *-O-CH₂-#, *-CH₂-O-#, 其中 * 和 # 指出 Y 的连接点, 如式 I 中所指;

[0059] W¹可以是 O 或 N(R^{N1});

[0060] W²可以是 O 或 N(R^{N2});

[0061] W^3 可以是 0 或 $N(R^{N3})$;

[0062] R^{B1} 和 R^{B2} 可以各自独立选自 :氢,氟,羟基,氰基, C_{1-3} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基,其中 C_{1-3} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基可以任选被 C_{1-2} 烷氧基或一个或多个氟原子取代 ;

[0063] R^{E1} 和 R^{E2} 可以各自独立选自氢,卤素,氰基, C_{1-3} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基,其中 C_{1-3} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基可以任选被一个或多个氟原子取代 ;条件是如果基团 R^{E1} 和 R^{E2} 之一是氢则另一个不是氢 ;

[0064] A 可以是环,选自苯基和具有 1、2 或 3 个各自选自 S、N 或 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基 ;

[0065] R^{A1} 在每次出现时可以独立选自氢,羟基,氰基,卤素, C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 ;其中 C_{1-4} 烷基,或 C_{1-3} 烷氧基可以任选由一个,两个或多个氟取代 ;

[0066] n 是 0、1 或 2 的整数 ;

[0067] R^{A2} 可以选自氢, R^iR^jN- , 杂环基, 杂环基氧基和杂环基 $-(NR^a)-$;其中所述杂环基可以任选被一个或多个选自 R^g 的取代基取代,并且其中如果所述杂环基含有 $-NH$ 部分则所述氮可以任选被一个或多个基团 R^h 取代 ;或者

[0068] R^{A2} 可以选自 : C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{3-6} 烯氧基, C_{3-6} 炔氧基, C_{3-6} 环烷氧基, C_{1-6} 烷基 $-S(O)_w-$ (其中 w 是 0、1 或 2), C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-$, C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-SO_2-$, C_{1-6} 烷基 $-SO_2-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷氧基羰基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基 $-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-C_{1-6}$ 烷基 $-$, C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基 $-$;其中 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{3-6} 烯氧基, C_{3-6} 炔氧基, C_{3-6} 环烷氧基, C_{1-6} 烷基 $-S(O)_w-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-$, C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-SO_2-$, C_{1-6} 烷基 $-SO_2-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷氧基羰基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基 $-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-C_{1-6}$ 烷基 $-$, C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基可以任选地被 R^p , 苯基, 苯氧基, 杂芳基, 杂芳氧基, 杂芳基 $-(NR^a)-$, 杂环基, 杂环基氧基或杂环基 $-N(R^a)-$ 取代 ;和其中所述杂芳基或苯基可以任选地用一个或多个选自 R^f 的取代基取代 ;和其中所述杂环基可以任选地被一个或多个选自 R^g 的取代基取代 ;并且其中如果所述杂环基含有 $-NH$ 部分则所述氮可以任选被一个或多个基团 R^h 取代 ;

[0069] R^{D1} 和 R^{D2} 可以各自独立选自氢,氟,羟基, C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基 ;其中 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基可以任选被一个或多个氟原子或选自下述的基团取代 :氰基或羟基 ;

[0070] R^{D3} 和 R^{D4} 可以各自独立选自氢,氟,羟基,氰基, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基 ;其中 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基可以任选被一个或多个氟原子或选自下述的基团取代 :氰基,羟基或 $N(R^aR^b)$;

[0071] R^{N1} 可以选自氢或 C_{1-2} 烷基 ;

[0072] R^{N2} 可以选自氢或 C_{1-2} 烷基 ;

[0073] R^{N3} 可以选自氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-2} 烷基羰基 ;其中 C_{1-3} 烷基和 C_{1-2} 烷基羰基可以任选被一个或多个选自下述的取代基取代 :一个或多个氟,氰基,羟基或 $N(R^aR^b)$;

[0074] R^a 和 R^b 在每次出现时可以独立选自氢和 C_{1-3} 烷基 ;其中 C_{1-3} 烷基可以任选地被一个或多个选自下述的取代基取代 :氟,氰基,氧代和羟基 ;

[0075] 或 R^a 和 R^b 与它们连接至的氮一起可以形成 4-6 元杂环,其可以具有选自 O、S 或

N 的额外杂原子；其中 4-6 元杂环可以任选地被一个或多个选自下述的取代基取代：氟，氰基，氧代或羟基；

[0076] R^f 每次出现时可以独立选自 R^P ，氢， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷基-S(O)_w-，（其中 w 是 0, 1 或 2）， C_{1-6} 烷基羰基-N(R^a)- 和 C_{1-6} 烷氧基羰基-N(R^a)-；其中 C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 环烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷基-S(O)_w-， C_{1-6} 烷基羰基-N(R^a)-， C_{1-6} 烷氧基羰基-N(R^a)- 可以任选由一个或多个选自 R^P 的取代基取代；

[0077] R^g 在每次出现时可以独立选自 R^P ，氢，氧代， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-6} 环烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷基-S(O)_w-，（其中 w 是 0, 1 或 2）， C_{1-6} 烷基羰基-N(R^a)- 和 C_{1-6} 烷氧基羰基-N(R^a)-；其中 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-6} 环烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷基-S(O)_w-， C_{1-6} 烷基羰基-N(R^a)-， C_{1-6} 烷氧基羰基-N(R^a)- 可以任选由一个或多个选自 R^P 的取代基取代；

[0078] R^h 在每次出现时可以独立选自氢， C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 烯基， C_{3-6} 炔基， C_{3-6} 环烷基， C_{1-6} 烷基-S(O)₂-， C_{1-6} 烷氧基羰基-， R^iR^jN - 羰基- 和 $R^iR^jN-SO_2$ -；其中 C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 烯基， C_{3-6} 炔基， C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷基-S(O)₂-， C_{1-6} 烷基羰基- 可以任选地被一个或多个选自 R^P 的取代基取代；

[0079] R^i 和 R^j 每次出现时可以独立选自氢， C_{1-4} 烷基， C_{3-6} 环烷基，杂环基和杂环基羰基，其中 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基可以任选由一个或多个取代基取代，所述取代基选自氟，羟基，氰基， R^aR^bN -， R^aR^bN - 羰基- 和 C_{1-3} 烷氧基，和其中杂环基和杂环基羰基可以任选由一个或多个取代基取代，所述取代基选自 C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-6} 环烷基， C_{1-6} 烷氧基，卤代 C_{1-6} 烷基，羟基 C_{1-6} 烷基， $R^aR^bN-C_{1-6}$ 烷基， C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基，基团和其中如果所述杂环基或杂环基羰基基团含有 -NH 基团，则所述氮可以任选由一个或多个下述基团取代： C_{1-6} 烷基， C_{3-6} 烯基， C_{3-6} 炔基， C_{3-6} 环烷基， C_{1-6} 烷基-S(O)₂，和 C_{1-6} 烷基羰基；

[0080] 或 R^i 和 R^j 与它们连接至的氮一起形成 4-7 元杂环，其可以具有选自 O、S 或 N 的额外杂原子；其中 4-7 元杂环可以任选在碳上被一个或多个选自下述的取代基取代：氟，羟基，氧代，氰基， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基， R^aR^bN -， $R^aR^bN-SO_2$ - 和 R^aR^bN - 羰基-；其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基可以任选被氟，羟基或氰基取代；和其中 4-7 元杂环可以任选在氮上被一个或多个选自下述的取代基取代： C_{1-6} 烷基和 R^aR^bN - 羰基-；和其中所述 C_{1-6} 烷基可以任选由一个或多个选自下述的取代基取代：氟，羟基，氰基；

[0081] R^P 在每次出现时可以独立选自卤素，羟基，氰基， C_{1-6} 烷氧基， R^iR^jN -， R^iR^jN - 羰基-， $R^iR^jN-SO_2$ - 和 R^iR^jN - 羰基-N(R^a)-；

[0082] 及其药学上可接受的盐，立体异构体，酯和前药。

[0083] 在某些实施方式中，X 可以选自：⁺-C(R^{D1}R^{D2})-C(R^{D3}R^{D4})-*，⁺-O-C(R^{D3}R^{D4})-*，⁺-N(R^{N2})-C(R^{D3}R^{D3})-*；其中⁺和*指出 X 的连接点，如式 I 中所指。示范性 X 部分可以是例如⁺-O-CH₂-*；其中⁺和*指出 X 的连接点，如式 I 中所指。

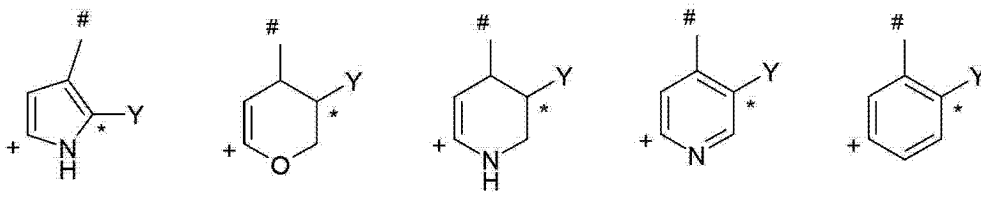
[0084] 在一种实施方式中， R^{D1} ， R^{D2} ， R^{N1} 和 R^{N2} 在每次出现时可以独立选自氢和甲基。例如，在某些实施方式中， R^{D1} ， R^{D2} ， R^{N1} 和 R^{N2} 可以各自是氢。

[0085] 在某些实施方式中， R^{D3} 和 R^{D4} 在每次出现时可以独立选自氢，氟，氰基和 C_{1-2} 烷基。例如， R^{D3} 和 R^{D4} 可以是氢。

[0086] 在一种实施方式中, R^{E1} 和 R^{E2} 可以选自氢, 卤素, 甲基或三氟甲基, 条件是如果基团 R^{E1} 和 R^{E2} 之一是氢则另一个不是氢。例如, R^{E1} 和 R^{E2} 中至少一个可以是氟。

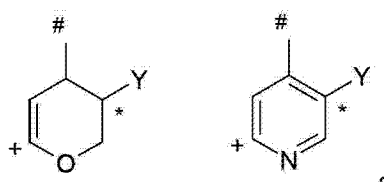
[0087] 在某些实施方式中, 环 D 可以选自:

[0088]



[0089] 其中 * 和 # 和 + 指出至苯基环和 B 环的连接点, 如式 I 中所指。可以形成所预期的三环核心的一部分的示范性 D 环可以包括选自下述的那些:

[0090]



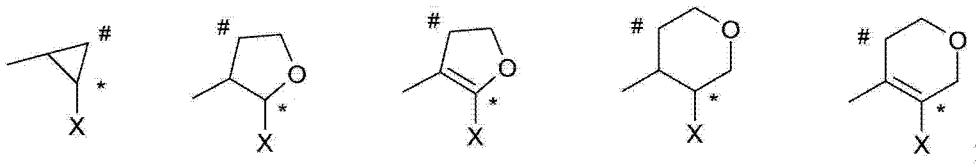
[0091] 例如, D 可以是: 其中 * 和 # 和 + 指出至苯基环和 B 环的连接点, 如式 I

中所指。

[0092] 在某些实施方式中, Y 可以是键或 $*-O-CH_2-#$; 其中 * 和 # 指出至 Y 的连接点, 如式 I 中所指。

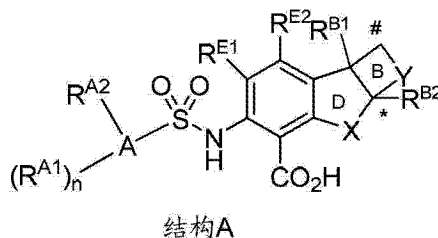
[0093] 例如, 环 B 可以在某些实施方式中选自:

[0094]

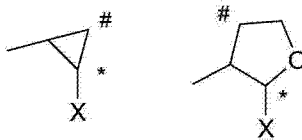


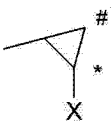
[0095] 其中 * 和 # 指出至 Y 的连接点, 如结构 A 所指:

[0096]



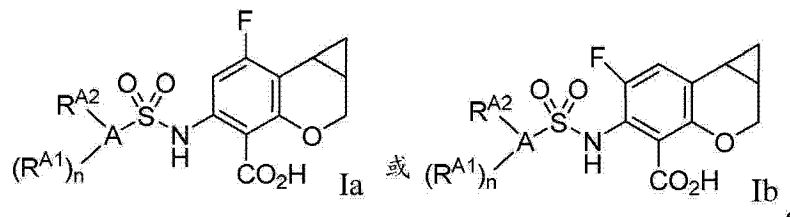
[0097] 例如, 可以形成预期三环核心的一部分的示范性 B 环可以包括可以选自下述的那些:

[0098]  其中 * 和 # 指出至 Y 的连接点, 如结构 A 所指。在某些实

施方式中, B 是  在某些实施方式中 R^{B1} 和 R^{B2} 可以独立选自氢和甲基。例如, R^{B1} 和 R^{B2} 均是氢。

[0099] 本文提供例如式 Ia 和 Ib 代表的三环化合物:

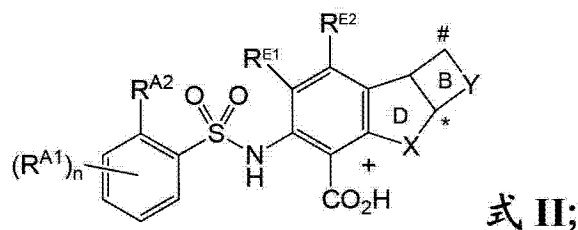
[0100]



[0101] 在某些实施方式中, A 可以是苯基。

[0102] 本文也提供式 II 代表的化合物:

[0103]



[0104] 其中:

[0105] B 可以是 3-5 元饱和的杂环或饱和的碳环; 其中环 B 可以任选在任意可取代的碳上被一个、两个或更多个氟原子取代;

[0106] D 可以是 5-6 元饱和的杂环或饱和的碳环; 其中 B 稠合至 D 从而 B 和 D 共享的两个原子均是碳; 并且其中 B 和 D 环共享的键是单键或双键;

[0107] X 可以选自: ⁺-C(R^{D1}R^{D2})-*, ⁺-W¹-*, ⁺-C(R^{D1}R^{D2})-C(R^{D3}R^{D4})-*, ⁺-W²-C(R^{D3}R^{D4})-*, 和 ⁺-C(R^{D1}R^{D2})-W³-*; 其中 + 和 * 指出 X 的连接点, 如式 I 中所指;

[0108] Y 可以选自: 键, *-CH₂-#, *-O-#, *-CH₂-CH₂-#, *-O-CH₂-#, *-CH₂-O-#, 其中 * 和 # 指出 Y 的连接点, 如式 I 中所指;

[0109] W¹ 可以是 O 或 N(R^{N1});

[0110] W² 可以是 O 或 N(R^{N2});

[0111] W³ 可以是 O 或 N(R^{N3});

[0112] R^{B1} 和 R^{B2} 可以各自独立选自: 氢, 氟, 羟基, 氰基, C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₂ 烷氧基, 其中 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₂ 烷氧基可以任选被 C₁₋₂ 烷氧基或一个或多个氟原子取代;

[0113] R^{E1} 和 R^{E2} 可以各自独立选自氢, 卤素, 氰基, C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₂ 烷氧基, 其中 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₂ 烷氧基可以任选被一个或多个氟原子取代; 条件是如果基团 R^{E1} 和 R^{E2} 之一是氢则另一个不是氢;

[0114] A 可以是环,选自苯基和具有 1、2 或 3 个各自选自 S、N 或 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基;

[0115] R^{A1} 在每次出现时可以独立选自氢,羟基,氰基,卤素, C_{1-4} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;其中 C_{1-4} 烷基,或 C_{1-3} 烷氧基可以任选由一个,两个或多个氟取代;

[0116] n 是 1 或 2;

[0117] R^{A2} 可以选自氢, $R^i R^j N-$, 杂环基, 杂环基氧基和杂环基 $-(NR^a)-$; 其中所述杂环基可以任选被一个或多个选自 R^g 的取代基取代, 并且其中如果所述杂环基含有 $-NH$ 部分则所述氮可以任选被一个或多个基团 R^h 取代; 或者

[0118] R^{A2} 可以选自: C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{3-6} 烯氧基, C_{3-6} 炔氧基, C_{3-6} 环烷氧基, C_{1-6} 烷基 $-S(O)_w-$ (其中 w 是 0, 1 或 2), C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-$, C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-SO_2-$, C_{1-6} 烷基 $-SO_2-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷氧基羰基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基 $-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-C_{1-6}$ 烷基 $-$, C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基 $-$; 其中 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{3-6} 烯氧基, C_{3-6} 炔氧基, C_{3-6} 环烷氧基, C_{1-6} 烷基 $-S(O)_w-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-$, C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-SO_2-$, C_{1-6} 烷基 $-SO_2-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷氧基羰基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基 $-$, C_{1-6} 烷基 $-N(R^a)-$ 羰基 $-C_{1-6}$ 烷基 $-$, C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}$ 烷基可以任选地被 R^p , 苯基, 苯氧基, 杂芳基, 杂芳氧基, 杂芳基 $-(NR^a)-$, 杂环基, 杂环基氧基或杂环基 $-N(R^a)-$ 取代; 和其中所述杂芳基或苯基可以任选地用一个或多个选自 R^f 的取代基取代; 和其中所述杂环基可以任选地被一个或多个选自 R^g 的取代基取代; 并且其中如果所述杂环基含有 $-NH$ 部分则所述氮可以任选被一个或多个基团 R^h 取代;

[0119] R^{D1} 和 R^{D2} 可以各自独立选自氢, 氟, 羟基, C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基; 其中 C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基可以任选被一个或多个氟原子或选自下述的基团取代: 氰基或羟基;

[0120] R^{D3} 和 R^{D4} 可以各自独立选自氢, 氟, 羟基, 氰基, C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; 其中 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基可以任选被一个或多个氟原子或选自下述的基团取代: 氰基, 羟基或 $N(R^a R^b)$;

[0121] R^{N1} 可以选自氢或 C_{1-2} 烷基;

[0122] R^{N2} 可以选自氢或 C_{1-2} 烷基;

[0123] R^{N3} 可以选自氢, C_{1-3} 烷基或 C_{1-2} 烷基羰基; 其中 C_{1-3} 烷基和 C_{1-2} 烷基羰基可以任选被一个或多个选自下述的取代基取代: 一个或多个氟, 氰基, 羟基或 $N(R^a R^b)$;

[0124] R^a 和 R^b 在每次出现时可以独立选自氢和 C_{1-3} 烷基; 其中 C_{1-3} 烷基可以任选地被一个或多个选自下述的取代基取代: 氟, 氰基, 氧代和羟基;

[0125] 或 R^a 和 R^b 与它们连接至的氮一起可以形成 4-6 元杂环, 其可以具有选自 O、S 或 N 的额外杂原子; 其中 4-6 元杂环可以任选地被一个或多个选自下述的取代基取代: 氟, 氰基, 氧代或羟基;

[0126] R^f 每次出现时可以独立选自 R^p , 氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基 $-S(O)_w-$, (其中 w 是 0, 1 或 2), C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-$ 和 C_{1-6} 烷氧基羰基 $-N(R^a)-$; 其中 C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基 $-S(O)_w-$, C_{1-6} 烷基羰基 $-N(R^a)-$, C_{1-6} 烷氧基羰基 $-N(R^a)-$ 可以任选由一个或多个选自 R^p 的取代基取

代；

[0127] R^g 在每次出现时可以独立选自 R^P , 氢, 氧代, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基-S(O)_w- (其中 w 是 0, 1 或 2), C_{1-6} 烷基羰基-N(R^a)- 和 C_{1-6} 烷氧基羰基-N(R^a)-; 其中 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基-S(O)_w-, C_{1-6} 烷基羰基-N(R^a)-, C_{1-6} 烷氧基羰基-N(R^a)- 可以任选由一个或多个选自 R^P 的取代基取代;

[0128] R^h 在每次出现时可以独立选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 烯基, C_{3-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷氧基-S(O)₂-, C_{1-6} 烷氧基羰基-, R^iR^jN - 羰基- 和 $R^iR^jN-SO_2$ -; 其中 C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 烯基, C_{3-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷氧基-S(O)₂-, C_{1-6} 烷氧基羰基- 可以任选地被一个或多个选自 R^P 的取代基取代;

[0129] R^i 和 R^j 每次出现时独立选自氢, C_{1-4} 烷基, C_{3-6} 环烷基, 杂环基和杂环基羰基, 其中 C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基可以任选由一个或多个取代基取代, 所述取代基选自氟, 羟基, 氰基, R^aR^bN -, R^aR^bN - 羰基- 和 C_{1-3} 烷氧基, 和其中杂环基和杂环基羰基可以任选由一个或多个取代基取代, 所述取代基选自 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷氧基, 卤代 C_{1-6} 烷基, 羟基 C_{1-6} 烷基, $R^aR^bN-C_{1-6}$ 烷基, C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基, 基团和其中如果所述杂环基或杂环基羰基基团含有-NH基团, 则所述氮可以任选由一个或多个下述基团取代: C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 烯基, C_{3-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷氧基-S(O)₂, 和 C_{1-6} 烷基羰基;

[0130] 或 R^i 和 R^j 与它们连接至的氮一起形成 4-7 元杂环, 其可以具有选自 O、S 或 N 的额外杂原子; 其中 4-7 元杂环可以任选在碳上被一个或多个选自下述的取代基取代: 氟, 羟基, 氧代, 氰基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, R^aR^bN -, $R^aR^bN-SO_2$ - 和 R^aR^bN - 羰基-; 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基可以任选被氟, 羟基或氰基取代; 和其中 4-7 元杂环可以任选在氮上被一个或多个选自下述的取代基取代: C_{1-6} 烷基和 R^aR^bN - 羰基-; 和其中所述 C_{1-6} 烷基可以任选由一个或多个选自下述的取代基取代: 氟, 羟基, 氰基;

[0131] R^P 每次出现时可以独立选自卤素, 羟基, 氰基, C_{1-6} 烷氧基, R^iR^jN -, R^iR^jN - 羰基-, $R^iR^jN-SO_2$ - 和 R^iR^jN - 羰基-N(R^a)-; 及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯和前药。

[0132] 在某些实施方式中, 式 II 三环化合物的 R^{A1} 可以选自氢, 卤素, C_{1-2} 烷基和 C_{1-2} 烷氧基; 其中 C_{1-2} 烷基可以任选被一个或多个氟取代。例如, R^{A1} 可以是氢或氟。

[0133] 在又一实施方式中, 式 II 三环化合物的 R^{A2} 可以选自氢, R^iR^jN , 杂环基, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 烯基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷氧基; 其中所述杂环基可以任选被一个或多个基团 R^g 取代; 和其中如果所述杂环基含有-NH部分, 则所述氮可以任选被一个或多个基团 R^h 取代; 和其中所述 C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 烯基, C_{3-6} 环烷基和 C_{1-6} 烷氧基可以任选被一个或多个基团 R^P 或杂环基取代, 其中所述杂环基可以任选由一个或多个基团 R^g 取代; 和其中如果所述杂环基含有-NH部分, 则所述氮可以任选被一个或多个基团 R^h 取代。例如, R^{A2} 可以选自 3-(N, N-二乙基氨基)丙基, 1-乙基吡咯烷-3-基甲基, 或 (Z)-3-(N, N-二乙基氨基)丙-1-烯基。

[0134] 本文也提供化合物, 其可以选自: (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)-4-氟-苯磺酰氨基]-6-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并-[c]色烯-4-羧酸, (1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-二乙基氨基丙基)-4-氟苯磺酰氨基]-7-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并-[c]色烯-4-羧酸, (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)-4-氟苯磺酰基-氨基]-7-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并-[c]色烯-4-羧

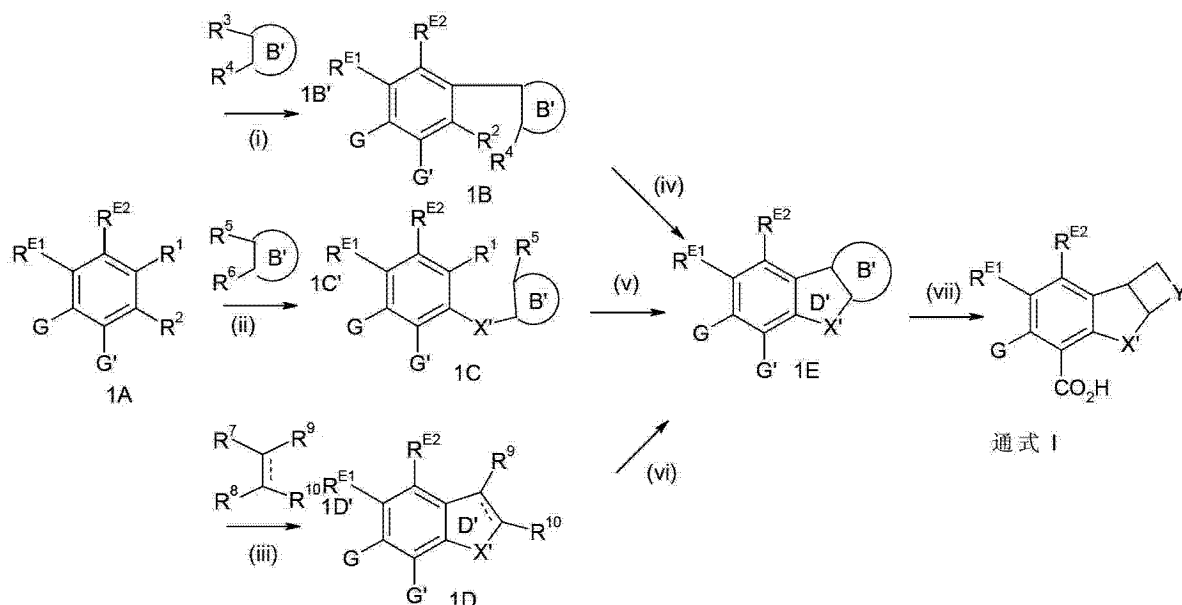
酸, (1aRS, 7bSR)-5-[2-((R)-1-乙基吡咯烷-3-基甲基)-4-氟苯磺酰氨基]-7-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢-环丙烯并[c]色烯-4-羧酸, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯和前药。

[0135] 下文提供制备本文描述的化合物的程序, 参见方案 1-3。在描述如下的反应中, 可以需要保护反应性官能团 (比如羟基、氨基、巯基或羧基基团) 以避免它们不希望地参与反应。加入所述基团和引入和除去它们所需要的方法是本领域技术人员已知的 (例如参见 Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed. (1999))。脱保护步骤可以是合成的最终步骤从而保护基团的除去提供如本文公开或举例说明的式 I 化合物, 例如下述的通式 I。下述方案所用的原料能够购买或通过描述于化学文献的方法或其变型用本领域技术人员已知的方法制备。取决于引入的基团和所用试剂, 进行各步骤的顺序能够变化, 但是对本领域技术人员来说是明显的。

[0136] 用来制备通式 I 三环化合物的一般合成策略描述于方案 1。三环系统可以以各种方式组装, 起始自适当取代的和保护的苯基环 1A。基团 G' 是适宜保护的羧酸, 比如羧酸甲基酯或羧酸叔丁基酯或是可以容易地转化为羧酸的官能团比如腈或醛。基团 G 是磺酰胺基团或可以随后转化为磺酰胺基团的官能团比如适宜保护的苯胺。B'-环能够直接连接至取代的苯基环, 以提供中间体 1B, 然后 D'-环能够通过分子内反应形成, 提供中间体 1E。另选地, B'-环能够经由连接体 X' 连接至取代的苯基环 1A, 提供中间体 1C, 然后 D'-环能够通过分子内反应形成, 提供中间体 1E。另选地, D'-环能够构建至取代的苯基环上, 提供中间体 1D, 然后组装 B'-环, 提供中间体 1E。可以需要对 B' 和 D' 环的修饰, 以提供所需环系并且这可以在三环核心形成之前或在其之后进行。例如, 如果 B' 环是四氢呋喃则其可以制备自相应呋喃化合物: 在金属催化剂 (例如固体载体比如碳上的钨或氢氧化钨) 存在下, 在溶剂 (比如乙酸乙酯、乙醇或二噁烷) 中, 任选在酸 (比如乙酸) 存在下, 进行氢化。氢化可以在化合物合成期间的任意阶段在三环核心形成之前或之后进行。式 I 化合物能够通过除去任意保护基团制备自中间体 1E。另选地, 可以进一步修饰 1E, 比如于 G 修饰, 随后除去任意保护基团, 提供通式 I 化合物。合成过程中的特定步骤更加详细地描述如下。

[0137] 方案 1

[0138]



[0139] 在方案 1 步骤 (i) 中, 结构 1A 的化合物可以在一系列条件下偶联至结构 1B' 的化合物, 其中 B' 是适当的环, 提供类型 1B 的化合物。B' 环的引入可以需要许多步骤和制备许多中间体。还可以需要保护基团。例如, 如果 R¹ 是适宜的基团 (比如卤化物或三氟甲磺酸酯), 则 1B' 能够通过形成碳-碳键转化为 1B。碳-碳键能够形成如下: 在钯催化剂 (比如氯化钯 dppf 或三-(二亚苄基丙酮)-二钯) 存在下, 在碱 (比如碳酸铯) 和适宜试剂 (比如膦例如三叔丁基膦四氟硼酸盐或三苯基膦) 存在下, 在适当溶剂 (比如二噁烷、水或四氢呋喃, 或其混合物) 中, 在 50°C 至溶剂回流温度的温度, 或另选在微波中于多至 180°C 的温度进行辐射, 将结构 1A 的化合物, 其中 R¹ 是适宜的基团 (比如卤化物或三氟甲磺酸酯) 与结构 1B' 的化合物反应, 其中 R³ 是硼烷、取代硼酸酯或取代硼酸基团 (比如 2-甲酰基呋喃-3-取代硼酸酯), 提供 1B。将有机硼烷、取代硼酸酯和取代硼酸偶联至化合物比如 1A 的宽范围的适当的试剂和条件是本领域技术人员已知的。[例如参见 Miyaura, Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457; Suzuki, Modern Arene Chemistry 2002, 53-106]。

[0140] 另选地, 方案 1 步骤 (i) 中的碳-碳键能够形成如下: 在钯催化剂 (比如氯化钯 dppf) 存在下, 在适当溶剂 (比如二甲氧基乙烷或四氢呋喃) 中, 于 50°C 和溶剂回流温度的温度或另选在微波中于多至 180°C 的温度进行辐射, 将结构 1B' 化合物, 其中 B' 是适当的环且其中 R³ 是三烷基锡 (比如三正丁基锡烷) 与结构 1A 化合物偶联, 其中 R¹ 是适宜的基团 (比如卤化物或三氟甲磺酸酯), 提供 1B。将锡烷偶联至芳基卤比如 1A 的宽范围的适当试剂和条件是本领域技术人员已知的。[例如参见 Smith, March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th 版, Wiley: 纽约, 2001, pp. 931-932; De Souza, Current Organic Synthesis 2006, 3(3), 313-326.]。

[0141] 另选地, 在钯催化剂 (比如氯化钯 dppf) 和碱 (比如乙酸钾或二异丙胺) 存在下, 在适当的溶剂 (比如二噁烷和水的混合物) 中, 于 50°C 至溶剂回流温度的温度或另选在微波中于多至 180°C 的温度进行辐射, 结构 1A 化合物, 其中 R¹ 是适宜的基团 (比如卤化物或三氟甲磺酸酯), 能够用例如二取代硼酸酯 (比如二-频哪醇基二硼) 处理, 提供结构 1A 的化合物, 其中 R¹ 是取代硼酸酯。将芳基卤 (或三氟甲磺酸芳基酯) 转化为芳基取代硼酸酯 (或芳基硼烷) 的宽范围适当试剂和条件是本领域技术人员已知的 [例如参见 Marshall

Chemtracts 2000, 13(4), 219-222]。然后,在适宜试剂比如膦(例如三叔丁基膦四氟硼酸盐)、碱(比如碳酸铯)和催化剂(比如三-(二亚苄基丙酮)-二钯)存在下,在适当溶剂(比如水和二噁烷的混合物)中,于 50°C 至溶剂回流温度的温度或另选在微波中于多至 180°C 的温度进行辐射,由此形成的芳基取代硼酸酯(或芳基硼烷)能够用结构 1B' 化合物处理(其中 R³ 是卤素或三氟甲磺酸酯),提供结构 1B 化合物。

[0142] 在方案 1 步骤 (iv) 中,化合物 1B 的基团 R² 和 R⁴ 能够一起偶联,提供形成 D' - 环的基团 X'。R² 或 R⁴ 可以在步骤 (i) 期间被保护基团掩盖并且可以在基团 X' 能够形成之前需要脱保护。另选地, R² 或 R⁴ 可以在基团 X' 能够形成之前需要化学修饰。例如,如果 R² 或 R⁴ 是硝基基团,该基团可以被还原例如在适宜催化剂(比如固体载体比如碳上的钯)存在下用氢还原;或用无机还原剂(比如 DMF 中的氯化锡(II))处理,提供氨基基团。例如,如果 R² 或 R⁴ 是醛,该基团可以用氧化剂(比如高锰酸钾)处理,提供羧酸;或用还原剂(比如硼氢化钠)处理,提供醇。例如,如果 R² 或 R⁴ 是酮,该基团可以用还原剂(比如硼氢化钠)处理提供仲醇。例如,如果 R² 或 R⁴ 是羧酸或酯,该基团可以用还原剂(比如氢化铝锂)处理,提供醇。例如,如果 R² 或 R⁴ 是烯炔基团,该基团可以用硼烷(比如 9-硼二环壬烷)处理和转化为伯醇或仲醇。

[0143] 连接体 X' 的形成可以以本领域技术人员已知的许多方式进行。例如,如果两个基团 R² 和 R⁴ 之一是羟基且另一个是取代的烷基醇,那么 1B 能够在膦(比如三苯基膦)存在下用脱水剂(比如偶氮二羧酸二异丙酯)处理,提供 1E,其中 X' 是醚。另选地,如果两个基团 R² 或 R⁴ 之一是羟基且另一个基团是用离去基团(比如卤素、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯)取代的烷基,则 1B 能够用碱(比如二异丙基乙胺、碳酸钾或氢氧化钠)处理,形成 1E,其中 X' 是醚。

[0144] 另选地,如果两个基团 R² 或 R⁴ 之一是胺或取代的烷基胺且另一个基团是用离去基团(比如卤素、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯)取代的烷基,那么 1B 能够用碱(比如二异丙基乙胺、吡啶或碳酸钾)处理,形成 1E,其中 X' 是取代的胺。

[0145] 另选地,如果两个基团 R² 或 R⁴ 之一是醛且另一个基团是正膦(比如烷基三苯基正膦)或烷基膦酸酯(比如烷基膦酸二乙基酯),那么 1B 能够用碱(比如二异丙基乙胺、碳酸钾或六甲基二硅基氨基钠)处理,形成 1E,其中 X' 是可以或可以不被进一步取代的烯炔。该烯炔可以被进一步修饰:在金属催化剂存在下(比如固体载体比如碳上的钯或氢氧化钯),在溶剂(比如醚例如四氢呋喃或二噁烷,或醇比如甲醇或乙醇)中,任选在酸(比如乙酸)存在下,进行氢化,形成 1E,其中 X' 是饱和的碳链。

[0146] 在方案 1 步骤 (ii) 中,结构 1A 化合物能够与 1C' 反应以形成连接体 X' 并且提供结构 1C 化合物。在结构 1C 化合物中连接体 X' 的形成可以需要许多步骤和制备许多中间体,并且还可以需要使用保护基团。例如,连接体 X' 可以用描述于用于形成 1E 的方案 1 步骤 (iv) 之一的方法形成。

[0147] 在方案 1 步骤 (v) 中,结构 1E 化合物可以制备自结构 1C 化合物:在一系列形成碳-碳键的条件下反应基团 R¹ 和 R⁵。碳-碳键可以用描述于用于形成 1B 的方案 1 步骤 (i) 之一的方法形成。在方案 1 步骤 (iii) 中,结构 1A 化合物可以在一系列条件下与类型 1D' 中间体反应,提供结构 1D 化合物,其中 D' 是六元稠合杂环且 R⁹ 和 R¹⁰ 是可以用来形成 B' - 环的适宜官能团。基团 R¹ 和 R⁷ 可以一起反应形成碳-碳键,并且基团 R² 和 R⁸ 可以一

起反应形成基团 X'。从结构 1A 的取代苯基环形成结构 1D 双环化合物的方法是本领域技术人员熟知的 (参见 Comprehensive Heterocyclic Chemistry Ed. :Katritzky, Ramsden, Scriven, 和 Taylor, Elsevier, 2008)。

[0148] 例如,在适当的溶剂 (比如四氢呋喃或二甲基甲酰胺) 中和在碱 (比如碳酸钠或二异丙基乙胺) 存在下,于室温与溶剂回流温度之间的温度,结构 1A 化合物,其中 R²是羟基基团和 R¹是氢,能够用适当保护的和取代的 3- 卤代 - 丙酸或酯处理,提供类型 1A 化合物,其中 R²是取代的氧基丙酸或酯。该中间体可以用适宜的试剂 (比如强酸例如三氟甲磺酸) 处理,提供 1D,其中 R⁹是氧代, R¹⁰是氢和 X' 是 -OCH₂-。

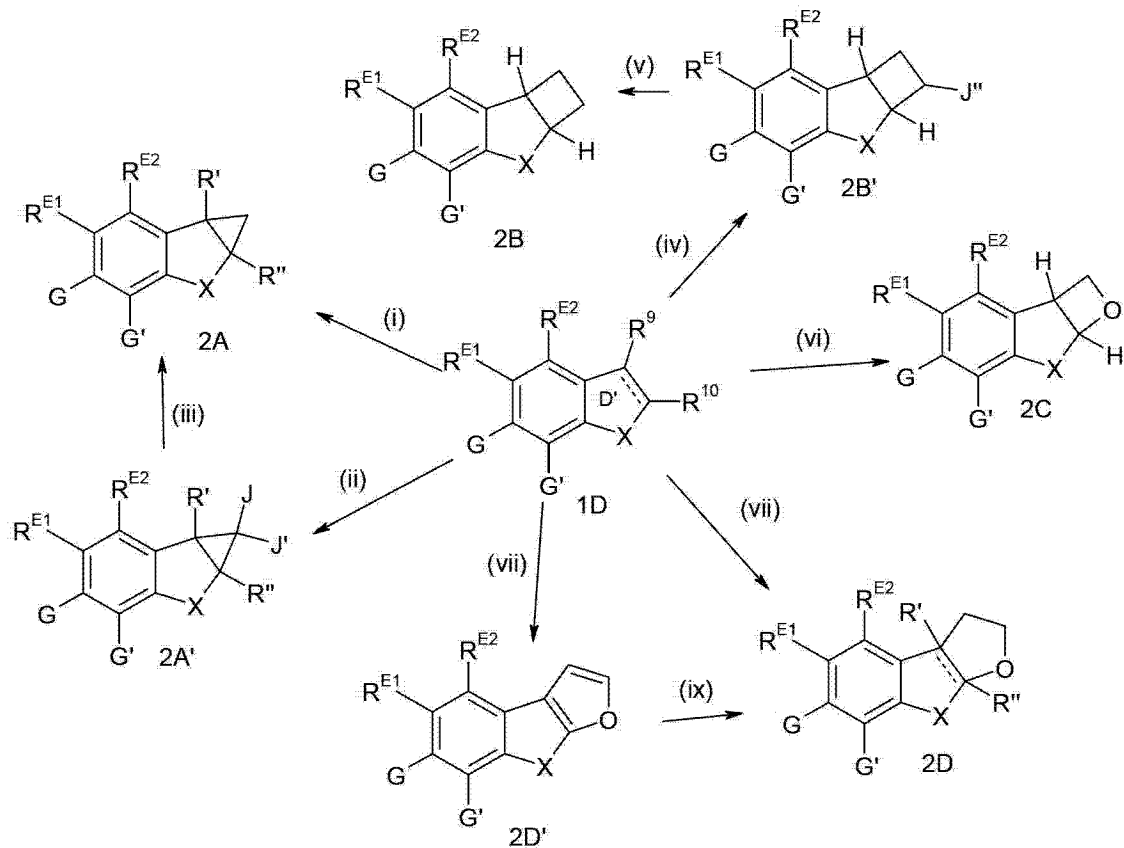
[0149] 另选地,在碱 (比如碳酸钾或碳酸铯) 存在下,在溶剂 (比如丙酮) 中,于室温与溶剂回流温度之间的温度,结构 1A 化合物,其中 R²是羟基和 R¹是氢,能够用炔丙基卤或甲苯磺酸炔丙酯处理,提供类型 1A 化合物,其中 R²是炔丙基氧基基团。该中间体可以被加热至 ~ 200 °C 或在适当的溶剂 (比如甲苯) 中,于 80 °C 与溶剂回流温度之间的温度,用适当的催化剂 (比如金催化剂,例如三苯基膦金三氟甲烷磺酰亚胺) 处理,提供结构 1D 化合物,其中 X' 是 -OCH₂-, R⁹和 R¹⁰是 H 且之间的键是双键 (也即色烯)。

[0150] R⁹和 R¹⁰连接至碳间具有双键的结构 1D 中间体 (比如色烯) 的进一步修饰可以实现:例如,用硼氢化剂 (比如硼烷 -THF 复合物) 处理,随后用例如过氧化氢氧化,提供结构 1D 化合物的混合物,其中 X' 是 OCH₂, R⁹是 H 和 R¹⁰是羟基基团和其中 X' 是 -OCH₂-, R⁹是羟基和 R¹⁰是 H,其可以通过色谱法分离。

[0151] R⁹和 R¹⁰之一是 H 且另一个是羟基的结构 1D 中间体的进一步修饰可以进行。例如,中间体可以通过用氧化剂 (比如 Dess Martin 高碘试剂 (periodinane)) 处理来氧化,提供结构 1D 化合物,其中 R⁹和 R¹⁰之一是 H 而另一个是氧代。制备 1D 的一般合成策略示于方案 2。

[0152] 方案 2

[0153]



[0154] 在方案 2 中, 结构 1D 化合物可以用本领域技术人员已知的反应转化为结构 1E 的各种化合物。在某些情况下, 可以需要对 1D 基团 R⁹ 和 R¹⁰ 的修饰以便能够产生所需的环系。本领域技术人员将认识到各种官能团可以需要在反应之前加以保护。合成程序中的特定步骤更加详细地描述如下。

[0155] 在方案 2 步骤 (i) 中, 任选地在额外的试剂 (比如三氟乙酸或碘化锌) 存在下, 在溶剂 (比如 1, 2- 二氯乙烷) 中, 于 -78°C 至室温的温度, D' 环中碳原子之间的键是双键的 1D 可以用二乙基锌和二碘甲烷处理, 提供结构 2A 化合物, 其中 B' 环是环丙基环。另选地, 在碱 (比如氢氧化钠) 存在下, 在溶剂 (比如二甲亚砜) 中, 于室温与 100°C 之间的温度, 其中 R⁹ 和 R¹⁰ 均是 H 且 D' 环中碳原子之间的键是双键的结构 1D 化合物可以用碘化三甲基氧化铈或碘化三甲基硫处理。另选地, 在催化剂 (比如乙酸钡) 存在下, 在溶剂比如二乙醚中, 于 0°C 至室温之间的温度, 其中 D' 环中碳原子之间的键是双键的结构 1D 化合物可以用重氮甲烷处理。

[0156] 另选地, 结构 2A 化合物可以以两步程序制备。例如, 在方案 2 步骤 (ii) 中, 在催化剂 (比如乙酸钡) 存在下, 在溶剂 (比如二乙醚) 中, 于 0°C 至室温的温度, D' 环中碳原子之间的键是双键的 1D 可以用三甲基甲硅烷基重氮甲烷处理, 提供中间体 2A', 其中 J 是 H 和 J' 是三甲基甲硅烷基基团。在方案 2 步骤 (iii) 中, 其中 J 是 H 和 J' 是三甲基甲硅烷基基团的中间体 2A' 可以转化为结构 2A 化合物: 在溶剂 (比如四氢呋喃) 中, 于 0°C 至室温的温度, 用氟化物 (例如氟化四丁基铵) 源处理。

[0157] 另选地, 在方案 2 步骤 (ii) 中, 在碱比如氢氧化钠或叔丁醇钾存在下, 在催化剂 (比如氯化三乙基苄基铵或溴化四丁基铵) 存在下, 在水和卤化溶剂 (比如二氯甲烷或二氯乙烷) 的混合物中或另选在过量卤仿中, 于室温至 80°C 的温度, 其中 D' 环中碳原子之间的

键是双键的 1D 可以用卤仿（比如氯仿或溴仿）处理，提供中间体 2A'，其中 J 和 J' 都是氯或溴。在方案 2 步骤 (iii) 中，其中 J 和 J' 都是氯或溴的中间体 2A' 可以转化为结构 2A 化合物：在溶剂（比如四氢呋喃）中，于室温与溶剂回流温度之间的温度，用碱（比如甲醇钠或叔丁醇钠）处理。另选地，其中 J 和 J' 都是氯或溴的中间体 2A' 可以通过还原转化为结构 2A 化合物；例如，在溶剂（比如四氢呋喃）中，于 0°C 至溶剂回流温度的温度用氢化铝锂处理，或另选例如，在溶剂（比如甲醇或乙醇）中，任选在碱（比如三乙胺）存在下用催化剂（比如钯 / 碳）氢化。另选地，其中 J 和 J' 都是氯或溴的中间体 2A' 可以通过还原转化为结构 2A 化合物：在例如氯化铵存在下用例如锌还原。另选地，其中 J 和 J' 都是氯或溴的中间体 2A' 可以在自由基条件下转化为结构 2A 化合物；例如，任选在自由基引发剂（比如偶氮 - 二 - 异丁腈）存在下，在溶剂（比如甲苯）中，于室温与溶剂回流温度之间的温度，用氢化锡（比如三丁基氢化锡）处理。

[0158] 结构 2B 化合物可以以多步程序制备。例如，在方案 2 步骤 (iv) 中，在溶剂（比如乙腈）中，在光化学条件下，其中 D' 环中两个碳原子之间的键是双键的 1D 可以用丙烯酸酯（比如丙烯酸乙酯）处理，提供中间体 2B'，其中 J'' 是酯基团（比如乙基酯）。酯可以水解：例如在溶剂比如含水乙醇或含水二噁烷中，于室温与溶剂回流温度之间的温度，用氢氧化钠或氢氧化锂处理，提供结构 2B' 中间体，其中 J'' 是羧酸。在方案 2 步骤 (v) 中，酸可以除去：例如，在例如喹诺酮中，任选在催化剂（比如铜）存在下加热至大约 200°C。

[0159] 在方案 2 步骤 (vi) 中，在碱（比如三乙胺）存在下，任选地在 4- 二甲基氨基吡啶存在下，在溶剂（比如二氯甲烷或甲苯）中，于室温与溶剂回流温度之间的温度，其中 R¹⁰ 是羟基和 R⁹ 是基团 CH₂OH 的 1D 可以用磺酰氯（比如 4- 甲苯磺酰氯或甲烷磺酰氯）处理。产物可以在适当溶剂（比如二氯甲烷、四氢呋喃或 DMF）中用碱（比如三乙胺、二异丙基乙胺或氢氧化钠）处理，提供结构 2C 化合物。

[0160] 在方案 2 步骤 (vii) 中，在碱（比如三乙胺）存在下，任选地在 4- 二甲基氨基吡啶存在下，在溶剂（比如二氯甲烷或甲苯）中，于室温与溶剂回流温度之间的温度，其中 R⁹ 是 CH₂CH₂OH 和 R¹⁰ 是羟基的 1D 可以用磺酰氯（比如 4- 甲苯磺酰氯或甲烷磺酰氯）处理，随后在适当溶剂（比如二氯甲烷、四氢呋喃或二甲基甲酰胺）中，于室温与溶剂回流温度之间的温度用碱（比如三乙胺、二异丙基乙胺或氢氧化钠）处理，提供结构 2E 化合物。

[0161] 另选地，结构 2E 化合物可以以 2 步程序制备。在方案 2 步骤 (xii) 中，其中 R⁹ 是 H 和 R¹⁰ 是氧代的 1D 可以转化为结构 2D' 化合物：在含水碱（比如水中的碳酸氢钠或氢氧化钠）存在下，于 0°C 至室温的温度用氯乙醛或溴乙醛处理，随后在水和有机溶剂（比如乙酸乙酯）的混合物中用酸（比如浓硫酸）处理。

[0162] 在方案 2 步骤 (ix) 中，结构 2D 化合物可以制备自结构 2D' 化合物：在金属催化剂（比如固体载体比如碳上的钯或氢氧化钯）存在下，在溶剂（比如醚例如四氢呋喃或二噁烷，或醇比如甲醇或乙醇）中，任选地在酸（比如乙酸）存在下，进行氢化。

[0163] 在方案 1 步骤 (vii) 中，通式结构 1E 化合物可以转化为通式 I 化合物：将基团 G' 转化为羧酸。如果基团 G' 是羧酸酯（比如甲基、叔丁基或苄基酯），那么能够用各种试剂和条件来将 1E 转化为通式 I 化合物。例如，如果 G' 是甲基、乙基或苄基酯，其可以转化为羧酸：在溶剂（比如甲醇、二噁烷或水，或其混合物）中于室温与溶剂回流温度之间的温度，或另选在 120-180°C 微波辐射，用无机碱（比如氢氧化锂或氢氧化钠）处理。另选地，如果

G' 是苄基酯,其可以转化为羧酸:在催化剂(比如固体载体比如碳上的钯)存在下,在溶剂(比如二噁烷或乙酸乙酯)中氢化。另选地,如果 G' 是叔丁基酯,其可以转化为羧酸:在溶剂(比如二氯甲烷或二噁烷)中,用酸(比如三氟甲磺酸或氯化氢)处理。

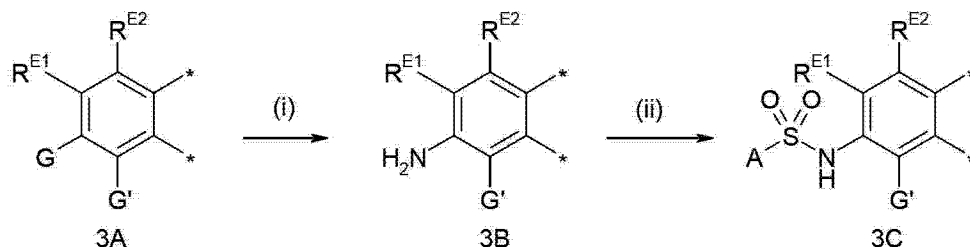
[0164] 另选地,如果基团 G' 是腈,其可以转化为羧酸:在适当条件(比如加热例如至回流)下用含水酸(比如无机酸例如盐酸)处理;或于室温与溶剂回流温度之间的温度用含水碱(比如含水氢氧化物,例如含水氢氧化钠)处理。

[0165] 另选地,如果基团 G' 是醛(CHO)或羟基甲基(CH₂OH)部分,那么其可以转化为羧酸:用适宜的氧化剂(比如高锰酸钾或铬酸)处理。

[0166] 修饰基团 G 的一般合成策略描述于方案 3。基团 G 可以在三环环系组装之前、在三环环系组装期间或在三环环系组装之后加以引入和/或修饰。用来组装磺酰胺的特定步骤更加详细地描述如下。

[0167] 方案 3

[0168]



[0169] 在方案 3,星号表示基团 R¹和 R²(如方案 1 中所示)的存在或 D' 和 B' 环的存在,或制备环的中间体(如方案 1 和 2 所示)。

[0170] 在方案 3 步骤 (i) 中,其中 G 是硝基基团的结构 3A 化合物可以通过还原转化为化合物 3B:例如在金属催化剂(比如固体载体比如碳上的钯)存在下,在溶剂(比如醚例如四氢呋喃,或醇例如甲醇或乙醇)中催化氢化。另选地,其中 G 是硝基基团的结构 3A 化合物可以通过化学还原转化为结构 3B 化合物。例如,还原可以在酸(比如盐酸或乙酸)存在下用金属或金属盐(比如铁、锌或氯化锡(II))实现。

[0171] 在方案 3 步骤 (i) 中,其中 G 是保护的氨基基团的结构 3A 化合物可以通过除去保护基团转化为结构 3B 化合物。氨基基团的保护基团是本领域技术人员熟知的且除去它们的方法同样是熟知的[例如参见 Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Ed. (1999)]。例如,其中 G 是用一个或两个 Boc 基团保护的氨基基团的结构 3A 化合物可以转化为结构 3B 化合物:在溶剂(比如二氯甲烷或二噁烷)中用酸(比如三氟乙酸、甲酸或氯化氢)处理。

[0172] 另选地,在方案 3 步骤 (i) 中,其中 G 是新戊酰基保护的苯胺的结构 3A 化合物可以转化为结构 3B 化合物:在溶剂(比如甲醇)中,于室温与溶剂回流温度之间的温度,用酸(比如浓硫酸)处理。

[0173] 在方案 3 步骤 (ii) 中,结构 3B 化合物可以转化为结构 3C 化合物:在适宜的碱(比如吡啶,二异丙基乙胺或碳酸铯)存在下,在适宜的溶剂(比如二氯甲烷或二甲基甲酰胺)中,于室温与溶剂回流温度之间的温度,用适当的磺酰氯(比如取代的或未经取代的苯磺酰氯)或活化的磺酸酯(比如磺酸五氟苯基酯)处理。

[0174] 制备式 1 或例如通式 1 化合物的中间体可以需要芳族环系的还原,提供式 1 化合

物中需要的饱和环系。该氢化可以进行如下：在金属催化剂（例如在固体载体比如碳上的钯或氢氧化钯）存在下，在溶剂（比如乙醇、乙酸乙酯或二噁烷）中，任选地在酸（比如乙酸）存在下，氢化中间体。芳族环的还原可以在形成三环环系之前、在其之后或在合成期间的任意阶段进行，如本领域技术人员所知。

[0175] 上文描述的式 I 或例如通式 I 化合物，或描述于上述方案的任意中间体，能够用本领域技术人员已知的一种或多种标准合成方法进一步衍生化。所述方法可以牵涉取代、氧化或还原反应。这些方法还能够通过修饰、引入或除去适当官能团用来获得或修饰通式 I 化合物或任意前述中间体。特别的取代途径包括烷基化，芳基化，杂芳基化，酰化，硫酰化，卤化，磺酰化，硝化，甲酰化，水解和偶联程序。这些程序能够用来将官能团引入母体分子（比如芳族环的硝化或磺酰化）。例如，磺酰氯可以制备如下：任选在溶剂（比如二氯甲烷或二氯乙烷）中，于 0°C 至溶剂回流温度的温度，用氯磺酸处理适当地取代的芳族环。另选地，取代过程可以用来将两个分子一起偶联（例如将胺偶联至羧酸提供酰胺；或形成两个杂环间的碳-碳键）。例如，醇或苯酚基团能够转化为醚基团：在溶剂（比如四氢呋喃）中，在膦（比如三苯基膦）和脱水剂（比如偶氮二羧酸二乙基、二异丙基或二甲基酯）存在下，将苯酚与醇偶联。另选地，醚基团能够制备如下：用适宜的碱（比如氢氧化钠）进行醇的脱质子化，随后加入烷基化剂（比如烷基卤或磺酸烷基酯）。

[0176] 在又一实例中，伯胺或仲胺能够用还原性烷基化程序烷基化。例如，胺能够在溶剂（比如卤化烃例如二氯甲烷，或醇例如乙醇）中，视需要在酸（比如乙酸）存在下，用醛和硼氢化物（比如三乙酰氧基硼氢化钠，或氰基硼氢化钠）处理。

[0177] 在又一实例中，羟基基团（包括酚 OH 基团）能够用本领域技术人员已知的条件转化为离去基团，比如卤素原子或磺酰氧基基团（比如烷基磺酰基氧基例如三氟甲磺酰基氧基，或芳基磺酰基氧基例如对甲苯磺酰基氧基）。例如，脂族醇能够在卤化烃（比如二氯甲烷）中，任选在碱存在下与亚硫酸氯反应，提供相应的烷基氯。

[0178] 在又一实例中，酯基团能够根据酯基团性质通过酸或碱催化的水解转化为相应的羧酸。酸催化的水解能够实现如下：用有机或无机酸（比如含水溶剂中的三氟乙酸，或溶剂比如二噁烷中的无机酸比如盐酸）处理。碱催化的水解能够实现如下：用碱金属氢氧化物（比如含水醇例如甲醇中的氢氧化锂）处理。

[0179] 在又一实例中，化合物中的芳族卤素取代基可以进行卤素-金属交换：任选在低温（比如 -78°C），在溶剂（比如四氢呋喃）中用碱（比如锂碱，例如正丁基锂或叔丁基锂）处理，然后混合物可以用亲电试剂淬灭以引入希望的取代基。从而，例如甲酰基基团能够用二甲基甲酰胺作为亲电试剂引入，或者羧酸基团能够用固体二氧化碳作为亲电试剂引入。另选地，适当取代的芳族环可以被锂化：任选在低温（比如 -78°C），在溶剂（比如四氢呋喃）中，用例如正丁基锂或叔丁基锂处理以除去质子。然后混合物能够用亲电试剂淬灭以引入希望的取代基。从而，例如甲酰基基团能够用二甲基甲酰胺作为亲电试剂引入，或者羧酸基团能够用固体二氧化碳作为亲电试剂引入。芳族卤素取代基还能够进行钯催化反应以引入基团比如羧酸、酯、氰基或氨基取代基。

[0180] 在又一实例中，用适当离去基团（比如卤素或磺酰基酯例如三氟甲磺酸酯）取代的芳基或杂芳基环能够与各式各样的底物发生钯催化偶联反应，形成碳-碳键。例如，Heck 反应能够用来将上述环系偶联至烯烃（其可以或可以被不进一步取代）：在配体（比如膦

例如三苯基膦)存在下,在碱(比如碳酸钾或叔胺例如三乙胺)存在下,在适当溶剂(比如四氢呋喃或二甲基甲酰胺)中,于室温与溶剂回流温度之间的温度,或另选在微波中于多至 180°C 的温度进行辐射,用有机钯复合物(比如四(三苯基膦)钯(0)、乙酸钯(II)或氯化钯(II))处理。在又一实例中,Sonogashira 反应能够用来将上述环系偶联至炔(其可以或可以不被进一步取代):在碱(比如碳酸钾或叔胺例如三乙胺)存在下,在适当的溶剂(比如四氢呋喃或二甲基甲酰胺)中,于室温与溶剂回流温度之间的温度,或另选在微波中于多至 180°C 的温度进行辐射,用钯复合物(比如四(三苯基膦)钯(0))和卤化铜(I)(比如碘化铜(I))处理。在又一实例中,Stille 反应能够用来将上述环系偶联至烯烃:在钯复合物(比如四(三苯基膦)钯(0)),存在或不存在盐(比如卤化铜(I))存在下,在适当溶剂(比如二噁烷或二甲基甲酰胺)中,于室温与溶剂回流温度之间的温度,或另选在微波中于多至 180°C 的温度进行辐射,用有机锡化合物(比如炔基锡或烯基锡试剂例如烯基三丁基锡烷)处理。

[0181] 特别的氧化途径包括脱氢化和芳香化,脱羧和将氧加至某些官能团。例如,醛基团能够制备如下:用本领域技术人员熟知的条件氧化相应醇。例如,醇能够在溶剂(比如卤化烃例如二氯甲烷)中用氧化剂(比如 Dess-Martin 高碘试剂)处理。能够使用备择氧化条件:比如用草酰氯和活化量的二甲亚砷处理,随后加入胺(比如三乙胺)猝灭。上述反应能够在适当的溶剂(比如卤化烃例如二氯甲烷)中,在适当条件(比如在室温下冷却例如至 -78°C,随后温热至室温)下进行。在又一实例中,硫原子能够氧化至相应亚砷或砷:在惰性溶剂(比如卤化烃,例如二氯甲烷)中,于大约环境温度,使用氧化剂(比如过氧酸例如 3-氯过氧苯甲酸)。

[0182] 特别的还原途径包括从特别的官能团或不饱和化合物包括芳族或杂芳族环的饱和(或部分饱和)化合物除去氧原子。例如,伯醇能够通过用金属氢化物(比如氢化铝锂或硼氢化钠,在溶剂比如甲醇中)还原产生自相应酯或醛。另选地,CH₂OH 基团能够通过用金属氢化物(比如氢化铝锂,在溶剂比如四氢呋喃中)还原产生自相应羧酸。在又一实例中,硝基基团可以还原至胺:在金属催化剂(比如固体载体比如碳上的钯)存在下,在溶剂(比如醚例如四氢呋喃,或醇比如甲醇)中进行催化氢化,或者在酸(比如乙酸或盐酸)存在下用金属(比如锌、锡或铁)进行化学还原。在进一步的实例中,胺能够通过腈的还原获得:例如在金属催化剂(比如固体载体比如碳上的钯)或拉尼镍存在下,在溶剂(比如四氢呋喃)中,于 0°C 至溶剂回流温度的温度,进行催化氢化。

[0183] 通式 I 化合物的盐能够制备如下:在适宜的溶剂或溶剂(比如醚例如二乙醚,或醇例如乙醇,或含水溶剂)的混合物中,用常规程序将通式 I 化合物与适当的酸或碱反应。通式 I 化合物的盐能够与其它盐交换:用常规的离子交换色谱法程序处理。

[0184] 在希望获得通式 I 化合物的特别对映体时,其可以通过采用任意适宜的常规对映体拆分程序制备自相应的对映体混合物。例如,非对映体的衍生物(比如盐)能够制备如下:将通式 I 化合物对映体的混合物(上述外消旋体)和适当的手性化合物(比如手性碱)反应。然后,非对映体能够通过任意常规的手段比如结晶进行分离,回收所希望的对映体(比如在非对映体是盐的情况下用酸处理)。另选地,酯的外消旋混合物能够通过动力学水解用各种生物催化剂来拆分(例如参见 Patel Stereoselective Biocatalysts, Marcel Decker ;New York2000)。

[0185] 在又一拆分过程中,通式 I 化合物的外消旋体能够用手性高效液相色谱分离。另选地,特别的对映体能够通过用在上述过程之一中的适当手性中间体来获得。在希望获得本发明的特别的几何异构体的情况下,色谱法、重结晶和其它常规的分离程序还可以与中间体或最终产物一起使用。

[0186] II. 方法

[0187] 本发明的又一方面提供调节 MetAP2 活性的方法。所述方法包括将所述受体暴露至本文描述的化合物。在某些实施方式中,前述方法中的一个或多个所用的化合物是本文描述的大类、小类或具体化合物,比如式 I、Ia、Ib 或 II 化合物。本文描述的化合物调节或抑制 MetAP2 的能力能够通过本领域已知的和 / 或本文描述的程序来评价。本发明的又一方面提供治疗与患者中 MetAP2 的表达或活性有关的疾病的方法。例如,预期方法包括给予所公开化合物,其量足以建立细胞内 MetAP2 抑制,其有效增加患者中硫氧还蛋白的产生和诱导受试者中抗肥胖过程的多器官刺激,例如,以不足以减少患者中血管生成的量给予公开化合物。

[0188] 在某些实施方式中,本发明提供通过给予有效量的公开化合物治疗和或改善患者肥胖的方法。本文也提供诱导有需要的患者体重下降的方法。预期的患者不仅包括人类,还包括其它动物比如伴侣动物(例如狗、猫)。

[0189] 其它预期的治疗方法包括通过将本文公开的化合物给予受试者治疗或改善肥胖相关性病症或共同病况的方法。例如,本文预期用于治疗有需要的患者中 2 型糖尿病的方法。

[0190] 示范性共同病况包括心脏障碍,内分泌障碍,呼吸系统障碍,肝障碍,骨骼障碍,精神病障碍,代谢性障碍,和繁殖障碍。

[0191] 示范性心脏障碍包括高血压,血脂异常,缺血性心脏病,心肌病,心肌梗塞,卒中,静脉血栓栓塞病和肺性高血压。示范性内分泌障碍包括 2 型糖尿病和成人中潜在的自免疫型糖尿病。示范性呼吸系统障碍包括肥胖-换气不足综合征,哮喘,和梗阻性睡眠呼吸暂停。示范性肝障碍是非酒精性脂肪肝病。示范性骨骼障碍包括背痛和负重关节的骨关节炎。示范性代谢性疾病包括 Prader-Willi 综合征和多囊卵巢综合征。示范性繁殖障碍包括性功能障碍,勃起功能障碍,不育,产科并发症,和胎儿畸形。示范性精神病障碍包括体重相关的抑郁和焦虑。

[0192] 特别地,在某些实施方式中,本发明提供治疗上述医学适应症的方法,包括向有需要的受试者给药治疗有效量的本文描述的化合物,比如式 I、Ia、Ib 或 II 化合物。

[0193] 肥胖或提及“超重”是指过高的脂肪:瘦体重比例。过量的脂肪蓄积与脂肪组织细胞的尺寸(肥大)以及数量(增生)有关。肥胖在绝对体重,体重:高度比,皮下脂肪分布,和社会和审美规范方面进行不同度量。体脂的一般度量是体重指数(BMI)。BMI 是指体重(表示为千克)与高度(表示为米)的平方的比率。体重指数可以用公式:重量(kg)/高度²(m²)(SI)或 703X 重量(lb)/高度²(in²)(US)精确计算。

[0194] 按照美国疾病防控中心(CDC),超重成人具有 25kg/m²至 29.9kg/m²的 BMI,和肥胖成人具有 30kg/m²或更高的 BMI。40kg/m²或更高的 BMI 指示病态肥胖症或极端肥胖。肥胖还能够指腰围约 102cm 的男性患者和约 88cm 的女性患者。对于儿童,超重和肥胖的定义虑及年龄和性别对体脂的影响。具有不同遗传背景的患者可以在不同于上述一般指南的水平

视为“肥胖”。

[0195] 本发明化合物也可用于降低肥胖的次要结果的风险,比如降低左心室肥大的风险。也预期用于治疗肥胖风险的患者比如那些超重但不肥胖的患者的方法,例如 BMI 为约 25 至 30kg/m²。在某些实施方式中,患者是人类。

[0196] BMI 并未解释过量脂肪能够选择性发生在身体不同部分,和脂肪组织的发展在某些身体部分而不是其它身体部分能够更危害健康。例如,“中央肥胖”,一般与由过量肥胖特别是腹部区域、包括腹部脂肪和内脏脂肪导致的“苹果形”身体有关,并且具有比“外周肥胖”更高的共同病况风险,后者一般与过量肥胖特别是臀部导致的“梨形”身体有关。腰围/臀围比(WHR)的测量能够用作中央肥胖的指示。指示中央肥胖的最小 WHR 已有不同设定,并且中央肥胖的成人一般具有约 0.85 或更高的 WHR(女性)和约 0.9 或更高的 WHR(男性)。

[0197] 确定受试者是否超重或肥胖的解释过高脂肪组织:瘦体重比率方法牵涉获得受试者的身体组成。身体组成能够获得如下:测量身体多个位置的皮下脂肪的厚度,比如腹部区域、肩胛下区域、手臂、臀部和腿部。然后用这些测量来估计总体脂,误差为大约 4 个百分点。又一方法是生物电阻抗分析(BIA),其使用电流通过的电阻来估计体脂。又一方法用大水槽来测量身体飘浮。增加的体脂引起更高的飘浮,而更高的肌肉质量引起沉降倾向。

[0198] 在又一方面中,本发明提供用于治疗超重或肥胖受试者的方法,牵涉确定至少一种涉及受试者超重或肥胖的生物标记的水平,和给予有效量的公开化合物以实现受试者中的靶标水平。示范性生物标记包括体重,体重指数(BMI),腰/臀比 WHR,血浆脂肪因子,和其中两个或更多的组合。

[0199] 在某些实施方式中,前述方法中的一种或多种运用的化合物是本文描述的大类、小类或具体化合物,比如式 I、Ia、Ib 或 II 化合物。

[0200] 本发明化合物可以以提供最佳药物效力的剂量给予至需要所述治疗的患者(动物和人类)。应认识到,用于任何具体施用中的所需剂量在患者之间变化,不仅取决于所选的具体化合物或组合物,但是也取决于给药途径、所治疗病症的特性、患者的年龄和病况,同时的给药或随后给予患者的特别膳食和本领域技术人员认识到的其它因素,其中适当剂量最终由负责的医师确定。为了治疗上述的临床病症和疾病,本发明化合物可以在含有常规非毒性药学上可接受的载体、助剂和媒介物的剂量单元配制剂中口服、经皮下、局部、经肠胃外给予,通过吸入喷雾或直肠给予。肠胃外给药可以包括皮下注射,静脉内或肌内注射或输注技术。

[0201] 治疗能够继续希望的时间长短。组合物可以以例如每天一次至四次或更多次的方案给予。适宜的治疗时间段能够是例如至少约 1 周,至少约 2 周,至少约 1 个月,至少约 6 个月,至少约 1 年,或者不受限制。在希望结果例如体重下降靶标实现的情况下,治疗时间段能够终止。治疗方案能够包括矫正阶段,在此期间给予足以提供体重下降的剂量,并且能够随后进行保持阶段,在此期间例如给予足以防止体重增加的较低剂量。适宜的保持剂量可能位于本文提供的剂量范围的较低部分,但是单独受试者的矫正和保持剂量能够由本领域技术人员基于本文的公开容易地建立,无需过度实验。保持剂量能够用来保持受试者的体重,其体重已预先通过包括膳食和锻炼、肥胖病学操作比如分流或绑扎手术、或用其它药理学试剂治疗的其它手段得以控制。

[0202] III. 药物组合物和试剂盒

[0203] 本发明的又一方面提供药物组合物,其包含与药学上可接受的载体一起配制的本文公开的化合物。尤其是,本公开提供药物组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的本文公开的化合物。这些配制剂包括适于口服、直肠、局部、颊、肠胃外(例如皮下、肌内、真皮内或静脉内)直肠、阴道或气雾剂给药的那些,尽管在任何给定情况下的最适宜的给药形式取决于所治疗的病症的程度和严重性和所用具体化合物的性质。例如,所公开的组合物可以配制为单元剂量,和/或可以配制用于口服或皮下给药。

[0204] 本发明的示范性药物组合物可以以药物制剂的形式使用,例如固体、半固体或液体形式,其含有一个或多个本发明化合物作为活性成分,和与之混合的适于外部、肠或肠胃外施用的有机或无机载体或赋形剂。活性成分可以例如与通常非毒性、药学上可接受的载体混合,所述载体用于片剂,丸剂,胶囊,栓剂,溶液,乳液,悬浮液和适于使用的任何其它形式。活性的目的化合物以足以对疾病的过程或状况产生所希望效果的量包括在药物组合物中。

[0205] 为了制备固体组合物比如片剂,主要活性成分可以与药物载体例如常规压片成分比如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸氢钙或树胶,和其它药物稀释剂例如水混合,以形成含有本发明化合物或其非毒性药学上可接受的盐的均质混合物的固体预配剂组合物。在提及这些预配剂组合物为均质时,指的是活性成分均匀地分散在整个组合物中,从而组合物可以容易地再划分为等同有效的单元剂型比如片剂、丸剂和胶囊。

[0206] 在用于口服给药的固体剂型(胶囊,片剂,丸剂,锭剂,粉剂,颗粒剂等)中,主题组合物与一种或多种药学上可接受的载体比如枸橼酸钠或磷酸氢钙和/或下述任意种混合:(1) 填料或增量剂,比如淀粉,乳糖,蔗糖,葡萄糖,甘露醇,和/或硅酸;(2) 粘合剂,比如羧甲基纤维素,藻酸盐或酯,明胶,聚乙烯吡咯烷酮,蔗糖和/或阿拉伯胶;(3) 保湿剂,比如甘油;(4) 崩解剂,比如琼脂,碳酸钙,马铃薯或木薯淀粉,藻酸,某些硅酸盐,和碳酸钠;(5) 溶解延缓剂,比如石蜡;(6) 吸收加速剂,比如季铵化合物;(7) 润湿剂,比如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯;(8) 吸收剂,比如白陶土和斑脱粘土;(9) 润滑剂,比如滑石,硬脂酸钙,硬脂酸镁,固体聚乙二醇,月桂基硫酸钠,及其混合物;和(10) 着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,组合物还可以包含缓冲剂。相似类型的固体组合物也可以在软填充和硬填充的明胶胶囊中用作填料,采用赋形剂比如乳糖或奶糖类(milk sugars)以及高分子量聚乙二醇等。

[0207] 片剂可以通过压缩或模塑任选与一种或多种附加成分一起制备。压制的片剂可以用粘合剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素),润滑剂,惰性稀释剂,防腐剂,崩解剂(例如羟乙酸淀粉钠或交联的羧甲基纤维素钠),表面活性剂或分散剂来制备。模塑的片剂可以通过在适宜机械中模塑用惰性液体稀释剂湿润的主题组合物的混合物来制备。片剂和其它固体剂型比如锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂,可以任选地刻痕或用包衣和壳层比如肠衣和药物制剂领域熟知的其它包衣制备。

[0208] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的含水或有机溶剂中的溶液和悬浮液或其混合物,以及粉剂。用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂,微乳剂,溶液,悬浮液,糖浆剂和酏剂。除了主题组合物之外,液体剂型还可以含有本领域一般使用的惰性稀释剂比如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,比如乙醇,异丙醇,碳酸乙酯,乙酸乙

酯,苯甲醇,苯甲酸苄酯,丙二醇,1,3-丁二醇,油(尤其是棉籽、花生、玉米、胚芽、橄榄、蓖麻和芝麻油),甘油,四氢糠醇,聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,环糊精及其混合物。

[0209] 除了主题组合物之外,悬浮液还可以含有助悬剂例如乙氧基化的异硬脂基醇,聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨糖醇酯,微晶纤维素,偏氢氧化铝,膨润土,琼脂和黄蓍胶,及其混合物。

[0210] 用于直肠或阴道给药的配制剂可以作为栓剂提供,其可以制备如下:将主题组合物与包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯或盐的一种或多种适宜的无刺激性赋形剂或载体混合,并且其在室温下是固体但在体温是液体,并且因此在体腔中熔化和释放活性剂。

[0211] 用于经皮给药主题组合物的剂型包括粉剂,喷雾剂,软膏剂,糊剂,霜剂,洗剂,凝胶,溶液,贴剂和吸入剂。活性组分可以在无菌条件下与药学上可接受的载体,和与可以需要的任何防腐剂、缓冲液或推进剂混合。

[0212] 除了主题组合物之外,软膏剂、糊剂、霜剂和凝胶还可以含有赋形剂比如动物和植物脂肪,油,蜡,石蜡,淀粉,黄蓍胶,纤维素衍生物,聚乙二醇,有机硅,膨润土,硅酸,滑石和氧化锌,或其混合物。

[0213] 除了主题组合物之外,粉剂和喷雾剂还可以含有赋形剂比如乳糖,滑石,硅酸,氢氧化铝,硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。喷雾剂可以额外地含有常规推进剂,比如氯氟化烃和挥发性的未取代的烃比如丁烷和丙烷。

[0214] 本发明的组合物和化合物可以另选地通过气雾剂给予。这通过制备含有化合物的含水气雾剂、脂质体制剂或固体颗粒来实现。可以使用非水(例如氟碳化物推进剂)悬浮液。可以使用超声雾化器,原因在于它们使得试剂对剪切的暴露最小化,而剪切可以引起包含于主题组合物中的化合物降解。气雾剂通常制备如下:将主题组合物水溶液或悬浮液与常规药学上可接受的载体和稳定剂一起配制。载体和稳定剂随具体主题组合物的需要而变化,但是一般包括非离子表面活性剂(吐温类(Tweens),普流罗尼类(Pluronic)或聚乙二醇),无害蛋白质如血清白蛋白,脱水山梨糖醇酯,油酸,卵磷脂,氨基酸比如甘氨酸,缓冲液,盐,糖类或糖醇。气雾剂一般地制备自等渗溶液。

[0215] 适于肠胃外给药的本发明的药物组合物包含主题组合物和与之组合的一种或多种药学上可接受的无菌等渗水溶液或非水溶液,分散液,悬浮液或乳液,或可以在临使用前重构为无菌可注射溶液或分散液的无菌粉剂,其可以含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂、使得配制剂与期望接受者血液等渗的溶质或助悬剂或增稠剂。

[0216] 可以用于本发明药物组合物的适宜含水和非水载体的实例包括水,乙醇,多元醇(比如甘油、丙二醇、聚乙二醇等),及其适宜的混合物,植物油比如橄榄油,和可注射的有机酯比如油酸乙酯和环糊精。例如通过使用包衣材料比如卵磷脂,通过在分散液情况下保持需要的颗粒尺寸,和通过使用表面活性剂,可以保持合适的流动性。

[0217] 在又一方面,本发明提供肠用药物配制剂,包括所公开的化合物和肠溶物质;及其药学上可接受的载体或赋形剂。肠溶物质是指聚合物,其基本上不溶于胃的酸性环境并且于特定pH主要可溶于肠液。小肠是在胃与大肠之间的胃肠道(肠)的一部分并且包括十二指肠、空肠和回肠。十二指肠的pH为约5.5,空肠的pH为约6.5和远端回肠的pH为约7.5。相应地,肠溶物质例如直至约5.0,约5.2,约5.4,约5.6,约5.8,约6.0,约6.2,约6.4,约

6.6, 约 6.8, 约 7.0, 约 7.2, 约 7.4, 约 7.6, 约 7.8, 约 8.0, 约 8.2, 约 8.4, 约 8.6, 约 8.8, 约 9.0, 约 9.2, 约 9.4, 约 9.6, 约 9.8, 或约 10.0 的 pH 才可溶。示范性肠溶物质包括醋酸纤维素邻苯二甲酸酯 (CAP), 羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 (HPMCP), 聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯 (PVAP), 羟基丙基甲基醋酸纤维素琥珀酸酯 (HPMCAS), 醋酸纤维素偏苯三酸酯, 羟基丙基甲基纤维素琥珀酸酯, 醋酸纤维素琥珀酸酯, 醋酸纤维素六氢邻苯二甲酸酯, 纤维素丙酸酯邻苯二甲酸酯, 醋酸纤维素马来酸酯, 醋酸纤维素丁酸酯, 醋酸纤维素丙酸酯, 甲基甲基丙烯酸 (methacrylic acid) 和甲基丙烯酸甲酯的共聚物, 丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的共聚物, 甲基乙烯醚和马来酸酐的共聚物 (Gantrez ES 系列), 甲基丙烯酸乙酯 - 甲基丙烯酸甲酯 - 氯三甲基铵乙基丙烯酸盐 (chlorotrimethylammonium ethyl acrylate) 共聚物, 天然树脂比如玉米醇溶蛋白、虫胶和柯巴树脂松香, 和数种可商购的肠分散液系统 (例如, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl30D, Coateric, 和 Aquateric)。各上述物质的溶解度是已知或可在体外容易地确定。前述是可能物质的列表, 但本领域技术人员参阅本公开后会认识到其并非穷举, 并且存在符合本发明目标的其它肠溶物质。

[0218] 有利地, 本发明也提供试剂盒, 用于供例如需要体重下降的消费者使用。所述试剂盒包括适宜剂型比如上文描述的那些和描述用所述剂型来介导、降低或预防炎症的方法的说明。所述说明会指导消费者或医学人员根据本领域技术人员已知的给药模式来给予剂型。所述试剂盒能有利地以单个或多个试剂盒单元包装和销售。上述试剂盒的实例是所谓的泡罩包装。泡罩包装是包装业熟知的, 并且广泛用于药物单元剂型 (片剂、胶囊等) 的包装。泡罩包装一般地由相对硬质的物质片组成, 其覆盖有优选透明塑料物质的箔材。在包装过程期间, 在塑料箔材中形成凹槽。凹槽具有待包装的片剂或胶囊的尺寸和形状。随后, 将片剂或胶囊置于凹槽中, 于背向形成的凹槽方向的箔材面相对塑料箔材将硬质物质的片密封。作为结果, 片剂或胶囊封于在塑料箔材与片材之间的凹槽中。优选片材的强度使得片剂或胶囊能够通过凹槽上手动施加压力从泡罩包装除去, 由此在片材中在凹槽位置形成的开口。然后, 片剂或胶囊能够经由所述开口取出。

[0219] 可以希望的是, 在试剂盒上提供记忆辅助物, 例如以邻近片剂或胶囊的数字形式, 由此数字相应于应摄入所指片剂或胶囊方案的天数。上述记忆辅助物的又一实例是印刷在卡上的日历, 例如如下 " 第一周, 星期一, 星期二, ... 等 ... 第二周, 星期一, 星期二, ... " 等。记忆辅助物的其它变型也是很明显的。" 日剂量 " 能够是在给定天服用的单一片剂或胶囊或数个丸剂或胶囊。另外, 第一化合物的日剂量能够由一个片剂或胶囊组成, 而第二化合物的日剂量能够由数个片剂或胶囊组成, 并且反之亦然。记忆辅助物应反映此点。

[0220] 本文也预期包括第二活性剂或给予第二活性剂的方法和组合物。例如, 除了超重或肥胖之外, 受试者或患者还能够进一步具有超重或肥胖相关性的共同病况, 也即与超重或肥胖有关、被超重或肥胖恶化或被超重或肥胖加快的疾病和其它不利健康条件。本文预期公开化合物与至少一种预先显示治疗这些超重或肥胖相关性条件的其它试剂的组合。

[0221] 例如, II 型糖尿病已与肥胖建立联系。II 型糖尿病的某些并发症例如病废和过早死亡, 能够通过持续的体重下降得以预防、改善或消除 (Astrup, A. Pub Health Nutr (2001) 4:499-515)。给予用来治疗 II 型糖尿病的试剂包括磺脲类 (例如, 氯磺丙脲, 格列吡嗪, 格列本脲, 格列美脲); 氯茴苯酸类 (例如, 瑞格列奈和那格列奈); 双胍 (例如,

二甲双胍);噻唑烷二酮(罗格列酮,曲格列酮,和吡格列酮);二肽基肽酶-4 抑制剂(例如,西格列汀,维格列汀(vildagliptin),和沙格列汀);高血糖素类肽-1 模拟物(例如,艾塞那肽和利拉鲁肽(liraglutide));和 α -葡萄糖苷酶抑制剂(例如,阿卡波糖和米格列醇。

[0222] 心脏障碍和病症例如高血压,血脂异常,缺血性心脏病,心肌病,心肌梗塞,卒中,静脉血栓栓塞病和肺性高血压,已与超重或肥胖建立联系。例如,高血压已与肥胖建立联系,原因在于过量的脂肪组织分泌物受肾作用,引起高血压。额外地,伴随肥胖一般存在较高量的胰岛素产生(因为过量的脂肪组织)和这种过量胰岛素也升高血压。高血压的主要治疗选项是降低体重。给予治疗高血压的试剂包括氯噻酮;氢氯噻嗪;呋达帕胺,美托拉宗;循环利尿药(例如,布美他尼,依他尼酸,呋塞米,呋塞米(Lasix),托拉塞米(torsemide));保钾剂(例如,阿米洛利盐酸盐,苯扎明(benzamil),螺内酯,和氨苯蝶啶);外周试剂(例如,利舍平);中央 α -激动剂(例如,可乐定盐酸盐,胍那苄乙酸盐,胍法辛盐酸盐,和甲基多巴); α -阻断剂(例如,多沙唑嗪甲磺酸盐,哌唑嗪盐酸盐,和特拉唑嗪盐酸盐); β -阻断剂(例如,醋丁洛尔,阿替洛尔,倍他洛尔,比索洛尔富马酸盐,卡替洛尔盐酸盐,美托洛尔酒石酸盐,美托洛尔琥珀酸盐,纳多洛尔,喷布洛尔硫酸盐,吲哚洛尔,普萘洛尔盐酸盐,和噻吗洛尔马来酸盐);组合的 α -和 β -阻断剂(例如,卡维地洛和拉贝洛尔盐酸盐);直接血管扩张剂(例如,胍屈嗪盐酸盐和米诺地尔);钙拮抗剂(例如,地尔硫草盐酸盐和维拉帕米盐酸盐);二氢吡啶(例如,苯磺酸氨氯地平,非洛地平,伊拉地平,尼卡地平,硝苯地平,和尼索地平);ACE 抑制剂(贝那普利盐酸盐,卡托普利,依那普利马来酸盐,福辛普利钠,赖诺普利,莫昔普利,喹那普利盐酸盐,雷米普利,群多普利);血管紧张素 II 受体阻断剂(例如,氯沙坦钾,缬沙坦,和厄贝沙坦);肾素抑制剂(例如,阿利吉仑);及其组合。这些化合物以本领域已知的方案和剂量给予。

[0223] Carr 等人(The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism(2004) Vol. 89, No. 6:2601-2607) 讨论在超重或肥胖与血脂异常之间的联系。血脂异常一般用抑制素治疗。抑制素即 HMG-CoA 还原酶抑制剂减缓受试者中的胆固醇产生和/或从动脉除去胆固醇积累。抑制素包括美伐他汀,洛伐他汀,普伐他汀,辛伐他汀,velostatin,二氢美伐他汀,氟伐他汀,阿托伐他汀,达伐他汀,卡伐他汀(carvastatin),克伐他汀,贝伐他汀(bevastatin),头孢伐他汀(cefvastatin),罗苏伐他汀,匹伐他汀,和格仑伐地汀。这些化合物以本领域已知的方案和剂量给予。Eckel(Circulation(1997)96:3248-3250) 讨论在超重或肥胖与缺血性心脏病之间的联系。给予治疗缺血性心脏病的试剂包括抑制素,硝酸酯(例如硝酸异山梨酯和单硝酸异山梨酯), β -阻断剂和钙通道拮抗剂。这些化合物以本领域已知的方案和剂量给予。

[0224] Wong 等人(Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine(2007)4:436-443) 讨论在超重或肥胖与心肌病之间的联系。给予治疗心肌病的试剂包括变力性试剂(例如地高辛),利尿药(例如,呋塞米),ACE 抑制剂,钙拮抗剂,抗心律失常试剂(例如甲磺胺嘧啶,胺碘酮和丙吡胺),和 β -阻断剂。这些化合物以本领域已知的方案和剂量给予。Yusef 等人(Lancet(2005)366(9497):1640-1649) 讨论在超重或肥胖与心肌梗塞之间的联系。给予治疗心肌梗塞的试剂包括 ACE 抑制剂,血管紧张素 II 受体阻断剂,直接血管扩张剂, β 阻断剂,抗心律失常试剂和血栓溶解剂(例如阿替普酶,瑞替普酶(retaplase),替奈普酶,阿尼普酶,和尿激酶)。这些化合物以本领域已知的方案和剂量给

予。

[0225] Suk 等人 (Stroke(2003)34:1586-1592) 讨论在超重或肥胖与卒中之间的联系。给予治疗卒中的试剂包括抗血小板试剂 (例如,阿司匹林,氯吡格雷,双嘧达莫,和噻氯匹定),抗凝剂 (例如肝素),和血栓溶解剂。Stein 等人 (The American Journal of Medicine(2005)18(9):978-980) 讨论在超重或肥胖与静脉血栓栓塞病之间的联系。给予治疗静脉血栓栓塞病的试剂包括抗血小板试剂,抗凝剂和血栓溶解剂。Sztrymf 等人 (Rev Pneumol Clin(2002)58(2):104-10) 讨论在超重或肥胖与肺性高血压之间的联系。给予治疗肺性高血压的试剂包括变力性试剂,抗凝剂,利尿药,钾 (例如 K-dur),血管扩张剂 (例如硝苯地平和地尔硫草),波生坦,依前列醇,和西地那非 (Sildenafil)。呼吸系统障碍和病症比如肥胖-换气不足综合征,哮喘,和梗阻性睡眠呼吸暂停已与超重或肥胖建立联系。Elamin (Chest(2004)125:1972-1974) 讨论在超重或肥胖与哮喘之间的联系。给予治疗哮喘的试剂包括支气管扩张药,抗炎剂,白细胞三烯阻断剂,和抗-Ige 试剂。特别的哮喘药包括扎鲁司特,氟尼缩松,曲安西龙,倍氯米松,特布他林,氟替卡松,福莫特罗,倍氯米松,沙美特罗,茶碱,和左沙丁胺醇。

[0226] Kessler 等人 (Eur Respir J(1996)9:787-794) 讨论在超重或肥胖与梗阻性睡眠呼吸暂停之间的联系。给予治疗睡眠呼吸暂停的试剂包括莫达非尼和安非他明类。

[0227] 肝障碍和病症,比如非酒精性脂肪肝疾病,已与超重或肥胖建立联系。Tolman 等人 (Ther Clin Risk Manag(2007)6:1153-1163) 讨论在超重或肥胖与非酒精性脂肪肝病之间的联系。给予治疗非酒精性脂肪肝病的试剂包括抗氧化剂 (例如维生素 E 和 C),胰岛素敏化物 (二甲双胍,吡格列酮,罗格列酮和甜菜碱),保肝药,和降脂药。

[0228] 骨骼障碍和病症比如背痛和负重关节的骨关节炎已与超重或肥胖建立联系。van Saase (J Rheumatol(1988)15(7):1152-1158) 讨论在超重或肥胖与负重关节骨关节炎之间的联系。给予治疗负重关节骨关节炎的试剂包括对乙酰氨基酚,非甾族抗炎剂 (例如布洛芬,依托度酸,奥沙普秦,萘普生,双氯芬酸,和萘丁美酮),COX-2 抑制剂 (例如塞来考昔),类固醇,补充剂 (例如氨基葡萄糖和硫酸软骨素),和人工关节液。

[0229] 代谢性疾病和条件例如 Prader-Willi 综合征和多囊卵巢综合征已与超重或肥胖建立联系。Cassidy (Journal of Medical Genetics(1997)34:917-923) 讨论在超重或肥胖与 Prader-Willi 综合征之间的联系。给予治疗 Prader-Willi 综合征的试剂包括人类生长激素 (HGH),生长激素,和减轻体重药 (例如奥利司他,西布曲明,甲基苯丙胺,苯丁胺,芬特明,安非他酮,安非拉酮,苯甲曲秦, Benzphetamine 和托吡酯)。

[0230] Hoeger (Obstetrics and Gynecology Clinics of North America(2001)28(1):85-97) 讨论在超重或肥胖与多囊卵巢综合征之间的联系。给予治疗多囊卵巢综合征的试剂包括胰岛素-敏化物,合成雌激素和黄体酮的组合,螺内酯,依氟鸟氨酸和氯米芬。繁殖障碍和病症比如性功能障碍,勃起功能障碍、不育、产科并发症和胎儿畸形已与超重或肥胖建立联系。Larsen 等人 (Int J Obes(Lond)(2007)8:1189-1198) 讨论在超重或肥胖与性功能障碍之间的联系。Chung 等人 (Eur Urol(1999)36(1):68-70) 讨论在超重或肥胖与勃起功能障碍之间的联系。给予治疗勃起功能障碍的试剂包括磷酸二酯酶抑制剂 (例如他达拉非,西地那非 (Sildenafil) 柠檬酸盐和伐地那非),前列腺素 E 类似物 (例如前列地尔),生物碱类 (例如育亨宾),和睾酮。Pasquali 等人 (Hum

Reprod(1997)1:82-87) 讨论在超重或肥胖与不育之间的联系。给予治疗不育的试剂包括氯米芬, 氯米芬柠檬酸盐, 溴隐亭, 促性腺激素-释放激素 (GnRH), GnRH 激动剂, GnRH 拮抗剂, 他莫昔芬 / 三苯氧胺, 促性腺激素, 人类绒促性素 (HCG), 人类绝经促性腺激素 (HmG), 黄体酮, 重组滤泡刺激激素 (FSH), 尿促卵泡素, 肝素, 促卵泡素 α , 和促滤泡素 β 。

[0231] Weiss 等人 (American Journal of Obstetrics and Gynecology(2004)190(4):1091-1097) 讨论在超重或肥胖与产科并发症之间的联系。给予治疗产科并发症的试剂包括布比卡因盐酸盐, 地诺前列酮 PGE₂, 麦啉 HCl, Ferro-叶酸-500/iberet-叶酸-500, 麦啉, 甲麦角新碱马来酸盐, 罗哌卡因 HCl, 纳布啡 HCl, 羟吗啡酮 HCl, 缩宫素, 地诺前列酮, 利托君, 东莨菪碱氢溴酸盐, 舒芬太尼柠檬酸盐和催产药。

[0232] 精神病障碍和病症, 例如, 体重相关的抑郁和焦虑已与超重或肥胖建立联系。Dixon et al. (Arch Intern Med(2003)163:2058-2065) 讨论在超重或肥胖与抑郁之间的联系。给予治疗抑郁的试剂包括 5-羟色胺重摄取抑制剂 (例如氟西汀, 依他普仑, 西酞普兰, 帕罗西汀, 舍曲林, 和文拉法辛); 三环抗抑郁药 (例如阿米替林, 阿莫沙平, 氯米帕明, 地昔帕明, 度硫平盐酸盐, 多塞平, 丙米嗪, 伊普吲哚, 洛非帕明, 去甲替林, 奥匹哌醇, 普罗替林, 和曲米帕明); 单胺氧化酶抑制剂 (例如异卡波肼, 吗氯贝胺, 苯乙肼, 反苯环丙胺, 司来吉兰, 雷沙吉兰, 尼亚拉胺, 异丙烟肼, 异丙氯肼, 托洛沙酮, 利奈唑胺, 二烯内酯卡瓦吡喃酮去甲氧基醉椒素, 和右苯丙胺); 精神兴奋药 (例如苯丙胺, 甲基苯丙胺, 哌甲酯, 和槟榔碱); 抗精神病药 (例如丁酰苯类, 吩噻嗪, 噻吨, 氯氮平, 奥氮平, 利培酮, 喹硫平, 齐拉西酮, 氨磺必利, 帕利哌酮, Symbyax, 丁苯那嗪, 和大麻二酚); 和情绪稳定剂 (例如碳酸锂, 丙戊酸, Divalproex 钠, 丙戊酸钠, 拉莫三嗪, 卡马西平, 加巴喷丁, 奥卡西平, 和托吡酯)。

[0233] Simon 等人 (Archives of General Psychiatry(2006)63(7):824-830) 讨论在超重或肥胖与焦虑之间的联系。给予治疗焦虑的试剂包括 5-羟色胺重摄取抑制剂, 情绪稳定剂, 苯二氮~~革~~类 (例如, 阿普唑仑, 氯硝西洋, 地西洋, 和劳拉西洋), 三环抗抑郁药, 单胺氧化酶抑制剂, 和 β -阻断剂。

[0234] 本发明的又一方面提供促进和保持受试者体重下降的方法, 牵涉向受试者给予有效引起受试者体重下降的量的公开化合物; 和给予治疗有效量的不同的减轻体重药以保持受试者降低的体重。减轻体重药包括 5-羟色胺和去甲肾上腺素能再摄取抑制剂; 去甲肾上腺素能再摄取抑制剂; 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂; 和肠脂酶抑制剂。特别的减轻体重药包括奥利司他, 西布曲明, 甲基苯丙胺, 苯丁胺, 芬特明, 安非他酮, 安非拉酮, 苯甲曲秦, Benzphetamine, 溴隐亭, 氯卡色林 (lorcaserin), 托吡酯, 或通过阻断胃生长激素释放肽作用, 抑制二酰基甘油酰基转移酶 1 (DGAT1) 活性, 抑制硬脂酰 CoA 去饱和酶 1 (SCD1) 活性, 抑制神经肽 Y 受体 1 功能, 活化神经肽 Y 受体 2 或 4 功能, 或抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白 1 或 2 活性来调节食品摄入的试剂。这些化合物以本领域已知的方案和剂量给予。

实施例

[0235] 本文描述的化合物能够基于本文所含的教导和本领域已知的合成程序以许多方式制备。在描述如下的合成方法的说明中, 应理解全部提出的反应条件, 包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和后处理程序, 能够加以选择以符合该反应的标准条件, 除非另有指定。有机合成领域的技术人员理解分子各部分的官能团应与提出的试剂和

反应相容。本领域技术人员十分清楚与反应条件不相容的取代基,并且因此指出替代方法。实施例的原料是可商购的或通过标准方法容易地制备自己知物质。

[0236] 本文中至少某些确认为“中间体”的化合物预期是本发明的化合物。

[0237] ¹H NMR 谱图记录如下:在环境温度,对实施例化合物用 Varian Unity Inova(400MHz) 光谱仪,配有三重共振 5mm 探针;并且对中间体化合物用 Bruker Avance DRX(400MHz) 光谱仪或 Bruker Avance DPX(300MHz) 光谱仪。化学位移表示为相对四甲基硅烷的 ppm。已使用下述缩写:br = 宽信号, s = 单峰, d = 二重峰, dd = 双二重峰, ddd = 双倍二重峰, dt = 双三重峰, t = 三重峰, q = 四重峰, m = 多重峰。

[0238] 确定保留时间和有关质量离子的质谱(LCMS)实验用下述方法进行:

[0239] 方法 A:实验在 Waters 平台 LC 四极杆光谱仪上进行,其连接至配有二极管阵列检测器的 Hewlett Packard 1100 LC 系统。光谱仪具有以正和负离子模式运行的电喷雾源。额外检测用 Sedex85 蒸发光散射检测器实现。LC 用 Luna 3 微米 30x4.6mm C18 柱和 2mL/分的流速进行。初始的溶剂系统是前 0.3 分钟 95%的含 0.1%甲酸的水(溶剂 A)和 5%的含 0.1%甲酸的乙腈(溶剂 B),随后在后续 4 分钟内梯度改变至 5%溶剂 A 和 95%溶剂 B。最终的溶剂系统再保持稳定 1 分钟。

[0240] 方法 B:实验在 Waters Micromass ZQ2000 四极质谱上进行,其连接至配有 PDA UV 检测器的 Waters Acquity UPLC 系统。光谱仪具有以正和负离子模式运行的电喷雾源。LC 用 Acquity BEH 1.7 微米 C18 柱、Acquity BEH Shield 1.7 微米 RP18 柱或 Acquity HSST 1.8 微米柱进行。各柱具有 100x 2.1mm 的尺度和保持在 40°C,流速 0.4mL/分。初始的溶剂系统是前 0.4 分钟 95%的含 0.1%甲酸的水(溶剂 A)和 5%的含 0.1%甲酸的乙腈(溶剂 B),随后在后续 6 分钟内梯度改变至 5%溶剂 A 和 95%溶剂 B。最终的溶剂系统再保持稳定 0.8 分钟。

[0241] 制备型 HPLC 纯化用 Genesis 的 C18- 反相柱(C18)或 Phenomenex 的 C6- 苯基柱(C6- 苯基)(100x22.5mm 内径,7 微米颗粒尺寸,UV 检测于 230 或 254nm,流速 5-15mL/分)进行,用 100-0 至 0-100%水/乙腈或水/含 0.1%甲酸的甲醇的梯度洗脱。合并含所需产物的级分(通过 LCMS 分析简单),蒸发除去有机级分,冻干剩余的含水级分,提供产物。

[0242] 需要进行柱色谱法的化合物手工地或全自动地用配有 Touch Logic Control™的 Biotage SP1™快速纯化系统或分别具有预填充硅胶 **Isolute®SPE** 柱、Biotage SNAP 柱或 **Redisep®Rf** 柱的 Combiflash **Companion®** 纯化。

[0243] 化合物已用 ISISDraw 的 Autonom2000 命名。

[0244] 缩写:

[0245] DCM 二氯甲烷

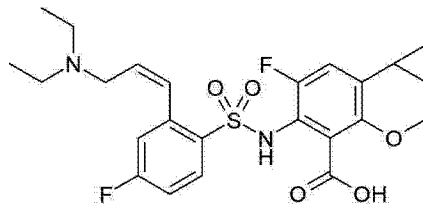
[0246] IMS 工业甲基化酒精

[0247] THF 四氢呋喃

[0248] DMSO 二甲亚砜

[0249] 实施例 1:(1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)-4-氟苯-磺酰氨基]-6-氟-1,1a, 2, 7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸

[0250]



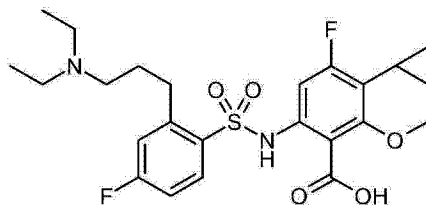
[0251] 在 90℃, 将 (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)-4-氟苯磺酰氨基]-6-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸甲酯(中间体 1, 0.025g) 和氢氧化锂(0.025g) 在二噁烷(1.5mL) 和水中的混合物(0.5mL) 搅拌和加热 6 小时。冷却之后, 将混合物蒸发至干, 残余物用甲酸酸化, 用最低量的 DMSO 和水稀释, 然后通过制备型 HPLC(C18) 纯化, 提供玻璃状残余物, 将其与醚研磨, 过滤, 提供 (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)-4-氟苯磺酰基-氨基]-6-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸(0.0095g), 是白色固体。

[0252] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.52(1H, m), 7.30(1H, d), 7.15(2H, m), 7.03(1H, d), 6.09(1H, m), 4.10(1H, d), 3.76(2H, br s), 3.49(1H, d), 2.99(4H, m), 1.93(1H, m), 1.72(1H, m), 1.07(6H, t), 0.96(1H, m), 0.78(1H, m)。

[0253] LCMS(方法 B)r/t 3.00(M+H) 493。

[0254] 实施例 2:(1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-二乙基氨基丙基)-4-氟苯磺酰氨基]-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸

[0255]



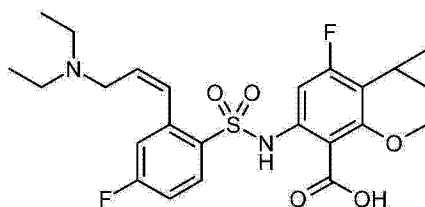
[0256] 通过氮/真空吹扫, 将 (1aRS, 7bSR)-5-[2-((E)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)-4-氟苯磺酰氨基]-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸(实施例 3A, 0.048g), 20%氢氧化钡/碳(0.048g), 乙酸乙酯(20mL) 和 IMS(20mL) 的混合物脱气。将混合物置于氢气氛下, 在室温下快速搅拌。在 2 小时之后, 过滤混合物, 减压除去溶剂。残余物通过制备型 HPLC(C18) 纯化, 提供 (1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-二乙基氨基丙基)-4-氟-苯磺酰氨基]-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸(0.023g), 是白色固体。

[0257] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.93(1H, dd), 7.28(1H, dd), 7.15(1H, td), 7.77(1H, d), 4.17(1H, dd), 3.69(1H, dd), 3.08-2.90(8H, m), 1.98-1.90(1H, m), 1.83-1.63(3H, m), 1.15(6H, t), 0.99-0.92(1H, m), 0.70-0.64(1H, m)。

[0258] LCMS(方法 B)r/t 3.51(M+H) 495。

[0259] 实施例 3:(1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)-4-氟苯磺酰基-氨基]-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸

[0260]



[0261] 将 (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)-4-氟苯磺酰氨基]-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸甲酯 (中间体 15, 0.790g), 氢氧化锂一水合物 (0.655g), 二噁烷 (15mL) 和水 (10mL) 的混合物搅拌, 在 100°C 在氮下加热。在 20 小时之后, 将混合物冷却至室温, 减压除去挥发物, 加入柠檬酸水溶液 (10%) 酸化残余物。混合物用 DCM 萃取, 干燥有机层 (Na_2SO_4), 过滤。蒸发滤液至干, 残余物通过制备型 HPLC (C18) 纯化, 提供 (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)-4-氟苯磺酰氨基]-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸 (0.140g), 是白色固体。

[0262] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.85 (1H, dd), 7.36-7.26 (2H, m), 7.19 (1H, dd), 6.68 (1H, d), 6.07-5.97 (1H, m), 4.20 (1H, dd), 3.80-3.68 (3H, m), 3.08-2.94 (4H, m), 2.03-1.96 (1H, m), 1.77-1.69 (1H, m), 1.09-0.97 (7H, m), 0.73-0.67 (1H, m)。

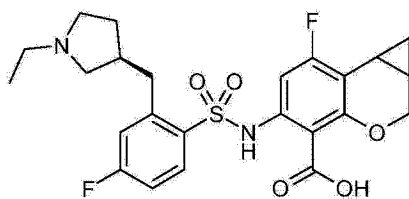
[0263] LCMS (方法 B) r/t 3.46 (M+H) 493。

[0264] 从混合物分离第二组分, 是 (1aRS, 7bSR)-5-[2-((E)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)-4-氟苯磺酰氨基]-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸 (实施例 3A, 0.048g), 是白色固体, 将其用于实施例 2。

[0265] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 11.45 (1H, br s), 7.99 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.09 (2H, dd), 6.98 (1H, dt), 6.20 (1H, dt), 4.37-4.28 (1H, m), 3.88-3.87 (1H, m), 3.77-3.67 (2H, m), 3.32 (4H, q), 2.12-2.01 (1H, m), 1.67-1.55 (1H, m), 1.40 (6H, t), 1.05-0.90 (2H, m)。

[0266] 实施例 4: (1aRS, 7bSR)-5-[2-((R)-1-乙基吡咯烷-3-基甲基)-4-氟苯磺酰氨基]-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸

[0267]



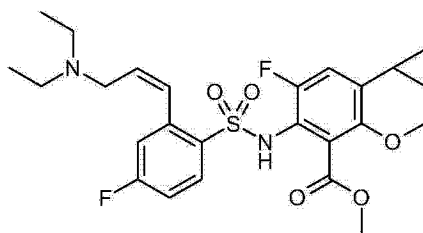
[0268] 将 (1aRS, 7bSR)-5-[2-((R)-1-乙基吡咯烷-3-基甲基)-4-氟苯磺酰氨基]-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸甲酯 (中间体 26, 0.164g), 氢氧化锂一水合物 (0.136g), 二噁烷 (10mL) 和水 (5mL) 的混合物搅拌, 在 100°C 在氮下加热。在 22 小时之后, 将混合物冷却至室温, 减压除去挥发物, 加入柠檬酸水溶液 (10%) 酸化残余物。混合物用 DCM 萃取, 干燥有机层 (Na_2SO_4), 过滤。蒸发滤液至干, 残余物通过制备型 HPLC (C18) 纯化, 提供 (1aRS, 7bSR)-5-[2-((R)-1-乙基吡咯烷-3-基甲基)-4-氟苯磺酰氨基]-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸 (0.054g), 是白色固体。

[0269] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.84 (1H, dd), 7.21 (1H, dd), 7.14 (1H, dt), 6.70 (1H, dd), 4.16 (1H, dd), 3.68 (1H, dt), 3.19-2.80 (9H, m), 2.11 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.65 (2H, m), 1.15 (3H, t), 0.95 (1H, m), 0.67 (1H, m)。

[0270] LCMS(方法 B)r/t 3.42(M+H) 493

[0271] 中间体 1:(1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)-4-氟苯磺酰氨基]-6-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸甲酯

[0272]

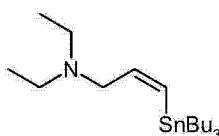


[0273] 将 (1aRS, 7bSR)-5-(2-溴-4-氟苯磺酰氨基)-6-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸甲酯 (中间体 5, 0.04g), N,N-二乙基-N-((Z)-1-三丁基锡烷基丙-1-烯-3-基)胺 (中间体 2, 0.102g), 三-叔丁基磷四氟硼酸盐 (0.003g) 和三-(二亚苄基丙酮)二钯 (0.004g) 在二噁烷 (1mL) 和无水 DMSO (0.1mL) 中的混合物搅拌, 在 80°C 加热过夜。冷却之后, 混合物用乙酸乙酯稀释, 过滤通过 C 盐。蒸发滤液至干, 残余物在 DCM 与水之间分配。干燥有机层 (MgSO₄), 过滤, 蒸发滤液至干。残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化, 用甲醇和 DCM 的混合物洗脱, 提供 (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)-4-氟苯磺酰氨基]-6-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸甲酯 (0.025g), 是胶状物。

[0274] NMR(CDCl₃) δ :7.87 (1H, m), 7.27 (1H, m), 7.06 (1H, d), 6.99 (2H, m), 6.06 (1H, m), 4.33 (1H, d), 3.85 (3H, s), 3.81 (1H, d), 3.20 (2H, m), 2.63 (4H, m), 1.91 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.14-1.04 (2H, m), 0.95 (6H, t)。

[0275] 中间体 2:N,N-二乙基-N-((Z)-1-三丁基锡烷基丙-1-烯-3-基)胺

[0276]

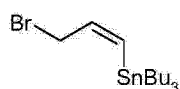


[0277] 将二乙胺 (19mL) 加入 ((Z)-3-溴丙-1-烯基)-三丁基-锡烷 (中间体 3, 7.52g) 的 THF (60mL) 溶液, 搅拌混合物 3 小时。反应混合物蒸发至干, 残余物通过色谱法在预先用 20% 三乙胺 / 乙腈洗涤的二氧化硅柱上纯化。柱用乙酸乙酯和戊烷的混合物洗脱, 梯度为 0-10%, 提供 N,N-二乙基-N-((Z)-1-三丁基锡烷基丙-1-烯-3-基)胺 (4.75g), 是橙色油状物。

[0278] ¹H NMR(CDCl₃) δ :6.59 (1H, dt), 5.97 (1H, dt), 3.08 (2H, dd), 2.53 (4H, q), 1.49 (6H, m), 1.37-1.24 (6H, m), 1.04 (6H, t), 0.92-0.89 (15H, m)。

[0279] 中间体 3:((Z)-3-溴丙-1-烯基)-三丁基锡烷

[0280]



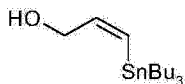
[0281] 将三苯基磷 (5.32g) 的 DCM (60mL) 溶液加入 (Z)-3-三丁基锡烷基丙-2-烯-1-醇 (中间体 4, 6.4g) 和四溴化碳 (9.18g) 的 DCM (60mL) 溶液, 搅拌混合物 2.5 小时。蒸发混合

物至低体积,加入戊烷。过滤除去固体,蒸发滤液至干。加入戊烷,再次过滤除去固体,蒸发滤液至干,提供 ((Z)-3- 溴丙 -1- 烯基)-三丁基锡烷 (12.14g),是油状物。

[0282] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :6.71 (1H, dt), 6.11 (1H, d), 3.88 (2H, d), 1.52-1.50 (6H, m), 1.37-1.27 (6H, m), 0.99-0.97 (6H, m), 0.90 (9H, t)。

[0283] 中间体 4 : (Z)-3- 三丁基锡烷基丙 -2- 烯 -1- 醇

[0284]

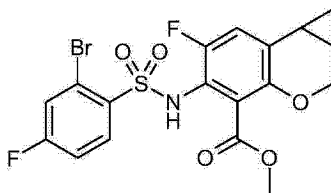


[0285] 在 -78°C , 将炔丙基醇 (5mL) 加入氢化铝锂 (1M, 在 THF 中, 43mL) 的 THF (70mL) 溶液。将所得混合物温热至室温和搅拌 18 小时。将其再冷却至 -78°C , 加入氯化三正丁基锡 (8.32mL) 的二乙醚 (50mL) 溶液, 搅拌混合物 3 小时同时逐渐温热至室温。将反应混合物冷却至 -5°C , 加水和 15% 氢氧化钠水溶液猝灭, 然后温热至室温。加入乙酸乙酯, 混合物搅拌 1 小时。过滤混合物通过 C 盐, 蒸发滤液至干。残余物通过色谱法在预先用 20% 三乙胺 / 乙腈洗涤的二氧化硅柱上纯化。柱用乙酸乙酯和戊烷的混合物洗脱, 梯度为 0-10%, 提供 (Z)-3- 三丁基锡烷基丙 -2- 烯 -1- 醇 (5.06g), 是透明油状物。

[0286] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :6.70 (1H, dt), 6.08 (1H, dt), 4.12 (2H, dd), 1.49 (6H, m), 1.31 (6H, m), 0.98-0.84 (15H, m)。

[0287] 中间体 5 : (1aRS, 7bSR)-5-(2- 溴 -4- 氟苯磺酰氨基)-6- 氟 -1, 1a, 2, 7b- 四氢环丙烯并 [c] 色烯 -4- 羧酸甲酯

[0288]

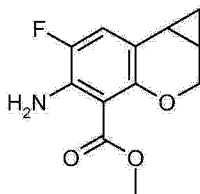


[0289] 将 (1aRS, 7bSR)-5-氨基-6-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并-[c]色烯-4-羧酸甲酯 (中间体 6, 0.1g) 和 2- 溴 -4- 氟苯磺酰氯 (0.2g) 在 THF (5mL) 中的混合物加至六甲基二硅基氨基钠 (0.2g) 的 THF (5mL) 溶液。搅拌混合物 30 分钟, 然后加入额外的六甲基二硅基氨基钠 (0.263g), 搅拌混合物 30 分钟。加水, 混合物用乙酸乙酯萃取, 干燥 (MgSO_4), 过滤。蒸发滤液至干, 残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化, 用乙酸乙酯和环己烷的混合物以梯度 0-50% 洗脱, 提供 (1aRS, 7bSR)-5-(2- 溴 -4- 氟苯磺酰氨基)-6- 氟 -1, 1a, 2, 7b- 四氢环丙烯并-[c]色烯-4-羧酸甲酯 (0.025g), 是灰白固体。

[0290] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :8.00 (1H, dd), 7.53 (1H, br s), 7.49 (1H, dd), 7.10 (1H, dt), 6.99 (1H, d), 4.34 (1H, d), 3.85 (3H, s), 3.80 (1H, d), 1.92 (1H, m), 1.77 (1H, m), 1.14 (1H, m), 1.08 (1H, m)。

[0291] 中间体 6 : (1aRS, 7bSR)-5-氨基-6-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢-环丙烯并 [c] 色烯 -4- 羧酸甲酯

[0292]

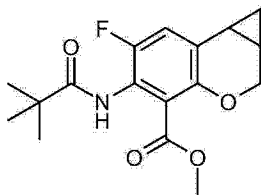


[0293] 搅拌 (1aRS, 7bSR)-5-(2,2-二甲基丙酰氨基)-6-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸甲酯 (中间体 7, 1.18g) 在甲醇 (30mL) 和浓硫酸 (15 滴) 中的混合物, 在回流下加热过夜。冷却混合物, 加入额外的浓硫酸 (4mL), 搅拌混合物, 在回流下加热过夜。冷却之后, 将混合物倾至水中, 用 DCM 萃取, 干燥 (MgSO_4), 过滤。蒸发滤液至干, 将残余物再溶于甲醇 (30mL), 加入浓硫酸 (4mL)。搅拌所得混合物, 在回流下加热过夜。冷却之后, 将混合物倾至水中, 加入饱和碳酸氢钠水溶液仔细碱化, 用 DCM 萃取。干燥有机相 (MgSO_4), 过滤, 蒸发滤液至干。残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化, 用乙酸乙酯和环己烷的混合物以梯度 0-40% 洗脱。所得固体进一步通过制备型 HPLC (C18) 纯化, 提供 (1aRS, 7bSR)-5-氨基-6-氟-1,1a,2,7b-四氢-环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸甲酯 (0.135g), 是玻璃状物。

[0294] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 6.96 (1H, d), 4.97 (2H, br s), 4.32 (1H, d), 3.89 (3H, s), 3.81 (1H, d), 1.79 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.01 (1H, m), 0.95 (1H, m)。

[0295] 中间体 7: (1aRS, 7bSR)-5-(2,2-二甲基丙酰氨基)-6-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸甲酯

[0296]

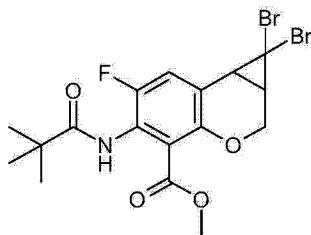


[0297] 将 (1aRS, 7bSR)-5-(2,2-二甲基丙酰氨基)-1,1-二溴-6-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸甲酯 (中间体 8, 1.87g), 锌粉 (1.81g) 和氯化铵 (2.1g) 在绝对乙醇 (50mL) 中的混合物搅拌, 在回流下加热 6 小时。冷却之后, 通过 C 盐过滤混合物, 蒸发滤液至干。残余物在乙酸乙酯与水之间分配, 干燥有机相 (MgSO_4), 过滤。蒸发滤液至干, 残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化, 用乙酸乙酯和环己烷的混合物洗脱, 梯度为 0-50%。合并含希望产物和中间体一溴化合物的混合物的级分, 溶于绝对乙醇 (50mL), 用锌粉 (1.81g) 和氯化铵 (2.1g) 处理。然后搅拌混合物, 在回流下加热过夜。冷却之后, 过滤混合物通过 C 盐, 蒸发滤液至干。残余物在 DCM 与水之间分配, 干燥有机层 (MgSO_4), 过滤。蒸发滤液至干, 将残余物再次再溶于绝对乙醇 (50mL), 用锌粉 (1.81g) 和氯化铵 (2.1g) 处理, 然后搅拌混合物, 在回流下加热 6 天。冷却之后, 过滤混合物通过 C 盐, 蒸发滤液至干, 残余物在 DCM 与水之间分配。干燥有机层 (MgSO_4), 过滤, 蒸发滤液至干, 提供 (1aRS, 7bSR)-5-(2,2-二甲基丙酰氨基)-6-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸甲酯 (1.16g), 是胶状物。

[0298] ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7.69 (1H, br s), 7.10 (1H, d), 4.36 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.82 (1H, d), 1.94 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.29 (9H, s), 1.13 (1H, m), 1.06 (1H, m)。

[0299] 中间体 8: (1aRS, 7bSR)-5-(2,2-二甲基丙酰氨基)-1,1-二溴-6-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸甲酯

[0300]

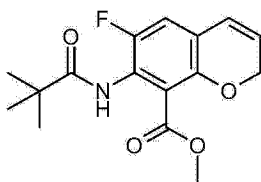


[0301] 将 50% 含水氢氧化钠溶液 (3mL) 加入 7-(2, 2- 二甲基丙酰氨基)-6- 氟 -2H- 色烯 -8- 羧酸甲酯 (中间体 9, 1.98g) 和 苄基三乙基氯化铵 (0.305g) 的溴仿 (5.3mL) 悬浮液, 搅拌所得混合物, 在 60°C 加热 3 小时。冷却之后, 混合物用乙酸乙酯和水稀释, 过滤通过 C 盐。滤液的有机相用盐水溶液洗涤, 干燥 (MgSO₄) 被加入活性炭。过滤混合物通过 C 盐, 蒸发滤液至干。残余物与环己烷研磨, 过滤收集固体, 提供 (1aRS, 7bSR)-5-(2, 2- 二甲基丙酰氨基)-1, 1- 二溴 -6- 氟 -1, 1a, 2, 7b- 四氢环丙烯并-[c] 色烯 -4- 羧酸甲酯 (1.87g), 是米白色的固体。

[0302] ¹H NMR(CDCl₃) δ :7.81(1H, br s), 7.23(1H, d), 4.43(1H, dd), 4.31(1H, dd), 3.86(3H, s), 2.86(1H, d), 2.47(1H, ddd), 1.29(9H, s)。

[0303] 中间体 9 :7-(2, 2- 二甲基丙酰氨基)-6- 氟 -2H- 色烯 -8- 羧酸甲酯

[0304]

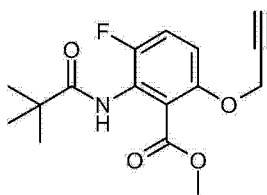


[0305] 将 2-(2, 2- 二甲基丙酰氨基)-3- 氟 -6-(丙 -2- 炔基氧基) 苯甲酸甲酯 (中间体 10, 1.92g) 和 [二(三氟甲磺酰基)-亚氨酸酯]-(三苯基膦) 金 (2:1) 甲苯加合物 (0.7g) 的甲苯 (35mL) 溶液搅拌, 在 85°C 加热 3 小时。将混合物与来自进一步实验的物质合并, 所述实验用甲苯 (10mL) 中的 2-(2, 2- 二甲基丙酰氨基)-3- 氟 -6-(丙 -2- 炔基氧基) 苯甲酸甲酯 (中间体 10, 0.34g) 和 [二(三氟甲烷-磺酰基)亚氨酸酯]-(三苯基膦) 金 (2:1) 甲苯加合物 (0.01g)。冷却之后, 将混合物蒸发至干, 残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化, 用乙酸乙酯和戊烷的混合物以梯度 0-50% 洗脱, 提供 7-(2, 2- 二甲基丙酰氨基)-6- 氟 -2H- 色烯 -8- 羧酸甲酯 (1.98g), 是玻璃状物, 放置固化。

[0306] ¹H NMR(CDCl₃) δ :7.83(1H, br s), 6.83(1H, d), 6.35(1H, dt), 5.86(1H, dt), 4.82(2H, dd), 3.87(3H, s), 1.30(9H, s)。

[0307] 中间体 10 :2-(2, 2- 二甲基丙酰氨基)-3- 氟 -6-(丙 -2- 炔基氧基) 苯甲酸甲酯

[0308]



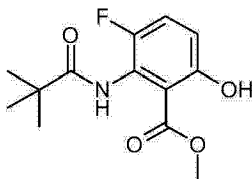
[0309] 将 2-(2, 2- 二甲基丙酰氨基)-3- 氟 -6- 羟基苯甲酸甲酯 (中间体 11, 6.12g), 炔

丙基溴 (80% 甲苯溶液, 2.8mL) 和碳酸钾 (5g) 在丙酮 (50mL) 中的混合物搅拌, 在回流下加热 6 小时。冷却之后, 混合物用醚稀释, 过滤。蒸发滤液至干, 残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化, 乙酸乙酯和戊烷的混合物以梯度 0-50% 洗脱。产物与醚研磨, 过滤收集固体, 提供 2-(2, 2-二甲基丙酰氨基)-3-氟-6-(丙-2-炔基氧基) 苯甲酸甲酯 (1.92g), 是白色粉末。

[0310] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:7.83(1H, br s), 7.17(1H, t), 6.96(1H, dd), 4.70(2H, d), 3.89(3H, s), 2.52(1H, t), 1.30(9H, s)。

[0311] 中间体 11 :2-(2, 2-二甲基丙酰氨基)-3-氟-6-羟基-苯甲酸甲酯

[0312]



[0313] 在 5 分钟内, 将三甲基甲硅烷基重氮甲烷溶液 (2M 甲苯溶液, 25mL) 滴加至搅拌且在 0°C 冷却的 2-(2, 2-二甲基丙酰氨基)-3-氟-6-羟基苯甲酸 (中间体 12, 8.8g) 的无水甲苯 (60mL) 和甲醇 (30mL) 混合物溶液。加入完成后, 让混合物温热至室温, 搅拌 4 小时。蒸发所得混合物至干, 提供 2-(2, 2-二甲基丙酰氨基)-3-氟-6-羟基苯甲酸甲酯 (6.12g), 是褐色胶状物, 将其不加进一步纯化地使用。

[0314] 中间体 12 :2-(2, 2-二甲基丙酰氨基)-3-氟-6-羟基苯甲酸

[0315]

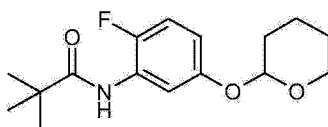


[0316] 将正丁基锂 (2.5M 己烷溶液, 28mL) 加入搅拌、在 -78°C 冷却的 N-[2-氟-5-四氢吡喃-2-基氧基) 苯基]-2, 2-二甲基丙酰胺 (中间体 13, 6.72g) 的无水 THF 溶液。加入完成后, 在 -78°C 搅拌混合物 10 分钟, 然后在 0°C 进行 1 小时。将混合物再冷却至 -78°C, 仔细地倾倒入固体二氧化碳上。搅拌混合物, 让其温热至室温, 然后用乙酸酸化, 用水稀释, 用醚萃取, 干燥 (MgSO_4), 过滤。蒸发滤液至干, 提供 2-(2, 2-二甲基丙酰氨基)-3-氟-6-羟基苯甲酸 (8.8g), 是油状物。

[0317] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:8.33(1H, br s), 7.23(1H, t), 6.82(1H, dd), 3.46(1H, 2s), 1.33(9H, s)。

[0318] 中间体 13 :N-[2-氟-5-四氢吡喃-2-基氧基) 苯基]-2, 2-二甲基-丙酰胺

[0319]



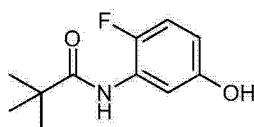
[0320] 将 N-(2-氟-5-羟基苯基)-2, 2-二甲基丙酰胺 (中间体 14, 4.4g), 二氢吡喃 (2.63g) 和吡啶鎓 4-甲基苯磺酸盐 (0.344g) 在无水的 DCM (50mL) 中的混合物搅拌, 在回流

下加热过夜。冷却之后,混合物用 DCM 稀释,用水、1M 含水氢氧化钠洗涤,干燥 (MgSO_4) 并加入活性炭,过滤通过 C 盐。蒸发滤液至干,提供 N-[2- 氟 -5- 四氢吡喃 -2- 基氧基) 苯基]-2, 2- 二甲基丙酰胺 (6.72g), 是红色油状物。

[0321] ^1H NMR (CDCl_3) δ :8.14(1H, dd), 7.60(1H, br s), 6.97(1H, dd), 6.71(1H, ddd), 5.38(1H, t), 3.90(1H, dt), 3.60(1H, m), 1.97(1H, m), 1.83(2H, m), 1.62(3H, m), 1.32(9H, s)。

[0322] 中间体 14 :N-(2- 氟 -5- 羟基苯基)-2, 2- 二甲基丙酰胺

[0323]

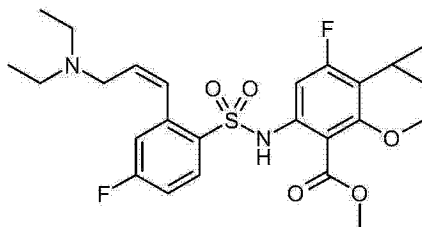


[0324] 将 2, 2- 二甲基丙酰氯 (1.23mL) 滴加至搅拌、在 0°C 冷却的 2- 氟 -5- 羟基苯胺 (1.27g) 的吡啶 (5mL) 溶液。然后除去冷却浴, 让混合物温热至室温, 搅拌 1 小时。加水, 混合物用乙酸乙酯萃取, 用 1M 盐酸、水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤。蒸发滤液至干, 残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化, 用乙酸乙酯和戊烷的混合物以梯度 10-30% 洗脱, 提供 N-(2- 氟 -5- 羟基苯基)-2, 2- 二甲基丙酰胺 (1.57g), 是米白色固体。

[0325] ^1H NMR (CDCl_3) δ :8.47(1H, s), 8.23(1H, dd), 7.82(1H, br s), 6.96(1H, dd), 6.57(1H, ddd), 1.36(9H, s)。

[0326] 中间体 15 : (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3- 二乙基氨基丙烯基)-4- 氟苯 - 磺酰氨基]-7- 氟 -1, 1a, 2, 7b- 四氢环丙烯并 [c] 色烯 -4- 羧酸甲酯

[0327]

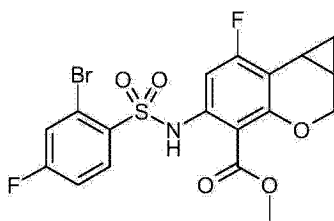


[0328] 将 (1aRS, 7bSR)-5-(2- 溴 -4- 氟苯磺酰氨基)-7- 氟 -1, 1a, 2, 7b- 四氢环丙烯并 [c] 色烯 -4- 羧酸甲酯 (中间体 16, 0.910g), N,N- 二乙基 -N-((Z)-1- 三丁基锡烷基丙 -1- 烯 -3- 基) 胺 (中间体 2, 1.54g), 三 - 叔丁基磷四氟硼酸盐 (0.056g) 在二噁烷 (25mL) 和 DMSO (1.0mL) 中的混合物脱气, 用氮吹扫。加入三 -(二亚苄基丙酮)- 二钨 (0.088g), 在 75°C 加热混合物 3.25 小时。冷却之后, 混合物用盐水稀释, 用乙酸乙酯萃取。有机层用水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤。蒸发滤液至干, 残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化, 用甲醇和 DCM 的混合物以梯度 0-10% 洗脱, 提供 (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3- 二乙基氨基丙 -1- 烯基)-4- 氟苯 - 磺酰氨基]-7- 氟 -1, 1a, 2, 7b- 四氢环丙烯并 [c] 色烯 -4- 羧酸甲酯 (0.790g), 是褐色固体。

[0329] LCMS (方法 A) r/t 2.47 (M+H) 507。

[0330] 中间体 16 : (1aRS, 7bSR)-5-(2- 溴 -4- 氟苯磺酰氨基)-7- 氟 -1, 1a, 2, 7b- 四氢环丙烯并 [c] 色烯 -4- 羧酸甲酯

[0331]

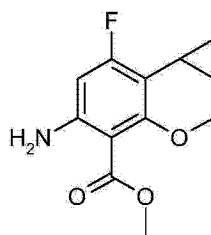


[0332] 将 2-溴-4-氟苯磺酰氯 (0.691g) 加入 (1aRS, 7bSR)-5-氨基-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸甲酯 (中间体 17, 0.5g) 的 DCM (15mL) 和吡啶 (5mL) 溶液, 在室温下搅拌所得混合物 2 天。将混合物蒸发至干, 残余物溶于 DCM, 用 2N 盐酸洗涤。干燥有机层 (Na_2SO_4), 过滤, 蒸发滤液至干。残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化, 用乙酸乙酯和环己烷的混合物以梯度 0-40% 洗脱, 提供 (1aRS, 7bSR)-5-(2-溴-4-氟苯磺酰氨基)-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸甲酯 (0.91g), 是白色固体。

[0333] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.96 (1H, br s), 8.20 (1H, dd), 7.41 (1H, dd), 7.15 (1H, td), 6.92 (1H, d), 4.36 (1H, dd), 3.91-3.84 (4H, m), 2.18-2.08 (1H, m), 1.76-1.65 (1H, m), 1.13-1.03 (1H, m), 1.01-0.93 (1H, m)。

[0334] 中间体 17: (1aRS, 7bSR)-5-氨基-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并 [c]-色烯-4-羧酸甲酯

[0335]

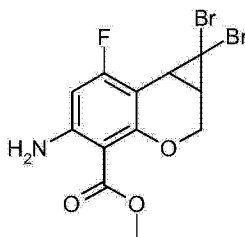


[0336] 在 85°C 在 N_2 下, 将 (1aRS, 7bSR)-5-氨基-1,1-二溴-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸甲酯 (中间体 18, 2.18g), 锌粉 (2.67g), 氯化铵 (2.68g) 和 IMS (50mL) 的混合物加热 20 小时。冷却之后, 混合物用乙酸乙酯稀释, 过滤。减压浓缩滤液, 残余物在水与乙酸乙酯之间分配。干燥有机层 (Na_2SO_4), 过滤。蒸发滤液至干, 残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化, 用乙酸乙酯和环己烷的混合物以梯度 0-35% 洗脱, 提供 (1aRS, 7bSR)-5-氨基-7-氟-1,1a,2,7b-四氢-环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸甲酯 (1.07g)。

[0337] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.02 (1H, d), 5.17 (2H, br s), 4.32 (1H, dd), 3.93 (1H, dd), 3.86 (3H, s), 2.12-2.02 (1H, m), 1.70-1.59 (1H, m), 1.06-0.96 (1H, m), 0.96-0.88 (1H, m)。

[0338] 中间体 18: (1aRS, 7bSR)-5-氨基-1,1-二溴-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并 [c]-色烯-4-羧酸甲酯

[0339]

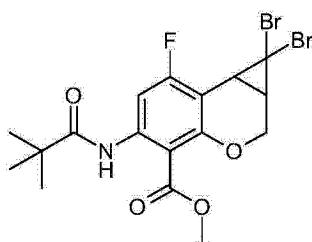


[0340] 将 (1aRS, 7bSR)-1, 1-二溴-5-(2, 2-二甲基丙酰氨基)-7-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸甲酯 (中间体 19, 3.19g), 浓硫酸 (1.6mL) 和甲醇 (80mL) 的混合物在回流下加热 24 小时。加入原甲酸甲酯 (0.801mL), 继续加热额外 24 小时。冷却之后, 减压除去挥发物, 残余物在乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。有机层用水和盐水洗涤, 然后干燥 (Na_2SO_4), 过滤。减压除去溶剂, 残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化, 用乙酸乙酯和环己烷的混合物以梯度 0-35% 洗脱, 提供 (1aRS, 7bSR)-5-氨基-1, 1-二溴-7-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并-[c] 色烯-4-羧酸甲酯 (0.66g), 是橙色胶状物。

[0341] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 6.04 (1H, d), 5.46 (2H, br s), 4.66-4.57 (1H, m), 4.22-4.14 (1H, m), 3.84 (3H, s), 2.85 (1H, dd), 2.41-2.31 (1H, m)。

[0342] 中间体 19: (1aRS, 7bSR)-1, 1-二溴-5-(2, 2-二甲基丙酰氨基)-7-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸甲酯

[0343]

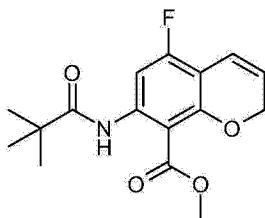


[0344] 在室温下, 向 7-(2, 2-二甲基丙酰氨基)-5-氟-2H-色烯-8-羧酸甲酯 (中间体 20, 2.92g), 苄基三乙基氯化铵 (0.433g), 溴仿 (8.3mL) 和 DCM (20mL) 的混合物滴加 50% 含水氢氧化钠 (4.5mL) 溶液。然后, 将混合物加热至 50°C 持续 2 小时。冷却之后, 混合物用 DCM 和水稀释, 有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤。减压除去溶剂, 残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化, 用乙酸乙酯和环己烷的混合物以梯度 0-20% 洗脱, 提供 (1aRS, 7bSR)-1, 1-二溴-5-(2, 2-二甲基丙酰氨基)-7-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并-[c] 色烯-4-羧酸甲酯 (3.19g), 是橙色固体。

[0345] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 10.44 (1H, br s), 8.14 (1H, d), 4.64-4.55 (1H, m), 4.31-4.23 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.01-2.95 (1H, m), 2.48-2.39 (1H, m), 1.29 (9H, s)。

[0346] 中间体 20: 7-(2, 2-二甲基丙酰氨基)-5-氟-2H-色烯-8-羧酸甲酯

[0347]

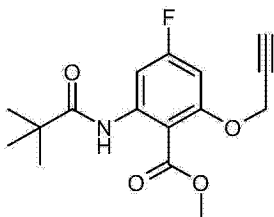


[0348] 在 85°C, 将 [二(三氟甲磺酰基)亚氨酸酯] (三苯基膦) 金 (I) (2:1) 加合物和甲苯 (0.412g), 2-(2, 2-二甲基丙酰氨基)-4-氟-6-丙-2-炔基氧基苯甲酸甲酯 (中间体 21, 4.03g) 和无水甲苯 (100mL) 的混合物加热 3 小时。冷却之后, 过滤混合物, 减压浓缩滤液。残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化, 用乙酸乙酯和环己烷的混合物以梯度 0-25% 洗脱, 提供 7-(2, 2-二甲基丙酰氨基)-5-氟-2H-色烯-8-羧酸甲酯 (2.92g), 是白色固体。

[0349] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 10.55 (1H, br s), 8.05 (1H, d), 6.60 (1H, dt), 5.79 (1H, dt),

4.84(2H, dd), 3.91(3H, s), 1.30(9H, s)。

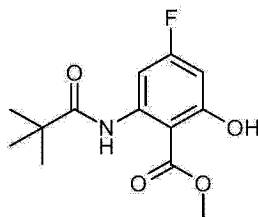
[0350] 中间体 21 :2-(2, 2- 二甲基丙酰氨基)-4- 氟 -6- 丙 -2- 炔基 - 氧基苯甲酸甲酯
[0351]



[0352] 在室温下, 将炔丙基溴 (80 % 甲苯溶液, 2.3mL) 加入 2-(2, 2- 二甲基丙酰氨基)-4- 氟 -6- 羟基苯甲酸甲酯 (中间体 22, 3.65g), 碳酸钾 (5.62g) 和丙酮 (100mL) 的混合物。在回流下加热混合物 20 小时, 然后冷却至 RT。过滤混合物, 减压浓缩滤液。残余物溶于醚, 用水、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤。蒸发滤液至干, 提供 2-(2, 2- 二甲基丙酰氨基)-4- 氟 -6- 丙 -2- 炔基氧基 - 苯甲酸甲酯 (4.03g), 是黄色油状物。

[0353] ¹H NMR(CDCl₃) δ :10.44(1H, br s), 8.11(1H, dd), 6.54(1H, dd), 4.72(2H, d), 3.93(3H, s), 2.56(1H, t), 1.30(9H, s)。

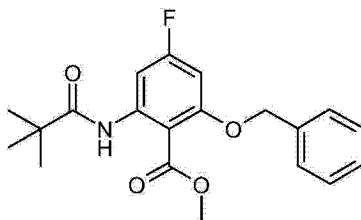
[0354] 中间体 22 :2-(2, 2- 二甲基丙酰氨基)-4- 氟 -6- 羟基 - 苯甲酸甲酯
[0355]



[0356] 通过氮 / 真空吹扫将 2- 苄氧基 -6-(2, 2- 二甲基丙酰氨基)-4- 氟苯甲酸甲酯 (中间体 23, 5.0g), 20% 氢氧化钡 / 碳 (0.5g), 乙酸乙酯 (150mL), IMS (50mL) 和乙酸 (1mL) 的混合物脱气。将混合物置于氢气氛下, 在室温下快速搅拌。在 25 小时之后, 过滤混合物, 减压除去溶剂, 提供 2-(2, 2- 二甲基丙酰氨基)-4- 氟 -6- 羟基苯甲酸甲酯 (3.65g)

[0357] ¹H NMR(CDCl₃) δ :10.72(1H, br s), 10.53(1H, br s), 8.14(1H, dd), 6.40(1H, dd), 4.08(3H, s), 1.32(9H, s)。

[0358] 中间体 23 :2- 苄氧基 -6-(2, 2- 二甲基丙酰氨基)-4- 氟 - 苯甲酸甲酯
[0359]



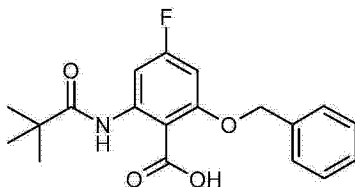
[0360] 在 0°C 在氮下, 将 (三甲基甲硅烷基) 重氮甲烷溶液 (2M 醚溶液, 8.7mL) 滴加至 2- 苄氧基 -6-(2, 2- 二甲基丙酰氨基)-4- 氟苯甲酸 (中间体 24, 5g), 甲苯 (80mL) 和甲醇 (20mL) 的溶液。让混合物温热至室温, 搅拌 2 小时。加入乙酸 (1mL), 然后混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 减压除去溶剂,

提供 2-苄氧基-6-(2,2-二甲基丙酰氨基)-4-氟苯甲酸甲酯 (3.65g), 是黄色油状物。

[0361] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 10.49 (1H, br s), 8.07 (1H, dd), 7.45-7.32 (5H, m), 6.45 (1H, dd), 5.09 (2H, s), 3.90 (3H, s), 1.30 (9H, s)。

[0362] 中间体 24 : 2-苄氧基-6-(2,2-二甲基丙酰氨基)-4-氟苯甲酸

[0363]

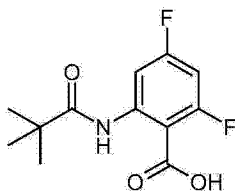


[0364] 将叔丁醇锂 (3.12g) 加入苯甲醇 (4.22g) 的 DMSO (100mL) 溶液, 在 80°C 加热混合物 5 分钟, 然后让其冷却。一批加入 2-(2,2-二甲基丙酰氨基)-4,6-二氟苯甲酸 (中间体 25, 5g), 在 80°C 在氮下加热混合物 20 小时。冷却之后, 将混合物倾至水 (1.4L) 中, 用 10% 柠檬酸溶液酸化至 pH3。过滤收集固体, 用水洗涤, 在 50°C 减压干燥, 提供 2-苄氧基-6-(2,2-二甲基丙酰氨基)-4-氟苯甲酸 (6.26g), 是米白色固体。

[0365] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO})$ δ : 10.21 (1H, br s), 7.66 (1H, dd), 7.50-7.29 (5H, m), 6.89 (1H, dd), 5.20 (2H, s), 1.21 (9H, s)。

[0366] 中间体 25 : 2-(2,2-二甲基丙酰氨基)-4,6-二氟苯甲酸

[0367]

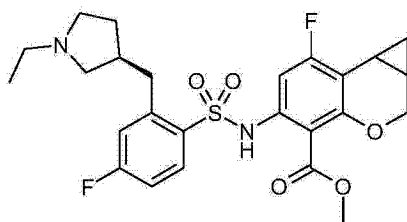


[0368] 将 2,2-二甲基丙酰氯 (11.6mL) 加入 2-氨基-4,6-二氟苯甲酸 (7.2g), 吡啶 (7.64mL) 和二噁烷 (100mL) 的混合物。在 85°C 加热混合物 3 小时, 让其冷却, 在室温下搅拌 18 小时。减压浓缩混合物, 在乙酸乙酯与 1M 盐酸之间分配。有机层用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤。减压浓缩滤液, 残余物溶于 IMS (100mL), 在室温下用氢氧化钠 (2.5g) 的水 (50mL) 溶液处理。在 2 小时之后, 将混合物浓缩至一半体积, 用水 (400mL) 稀释, 用 2N 盐酸酸化至 pH1。过滤收集固体, 用水充分洗涤, 在 50°C 减压干燥, 提供 2-(2,2-二甲基丙酰氨基)-4,6-二氟苯甲酸 (9.52g), 是米白色固体。

[0369] $^1\text{H NMR}(\text{DMSO})$ δ : 11.17 (1H, br s), 8.15 (1H, dt), 7.12-7.00 (1H, m), 1.23 (9H, s)。

[0370] 中间体 26 : (1aRS, 7bSR)-5-[2-((R)-1-乙基吡咯烷-3-基甲基)-4-氟苯磺酰氨基]-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并 [c] 色烯-4-羧酸甲酯

[0371]



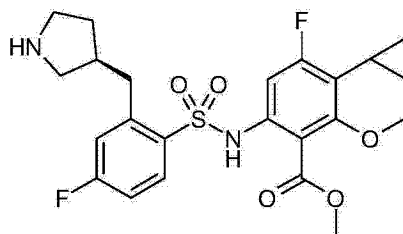
[0372] 在室温下, 将乙醛 (0.055g) 和钠三乙酰氧基硼氢化物 (0.266g) 加入 (1aRS,

7bSR)-7-氟-5-[4-氟-2-((R)-1-吡咯烷-3-基甲基)苯磺酰氨基]-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸甲酯(中间体 27, 0.3g)的 DCM(32mL)溶液。在 20 小时之后,混合物用水和 DCM 稀释,干燥有机层 (Na_2SO_4),过滤,减压除去溶剂。残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化,用 2N 氨的甲醇溶液和 DCM 的混合物以梯度 0-20% 洗脱,提供 (1aRS, 7bSR)-5-[2-((R)-1-乙基吡咯烷-3-基甲基)-4-氟苯磺酰氨基]-7-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸甲酯(0.164g),是黄色固体。

[0373] ^1H NMR(CDCl_3) δ : 7.80(1H, dd), 7.07-6.92(2H, m), 6.85(1H, d), 4.38-4.31(1H, m), 3.91-3.79(4H, m), 3.14-2.93(2H, m), 2.86-2.76(1H, m), 2.76-2.40(5H, m), 2.26-1.95(3H, m), 1.76-1.65(1H, m), 1.60-1.45(1H, m), 1.14-1.03(4H, m), 1.00-0.92(1H, m)。

[0374] 中间体 27:(1aRS, 7bSR)-7-氟-5-[4-氟-2-((R)-1-吡咯烷-3-基甲基)苯磺酰氨基]-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸甲酯

[0375]

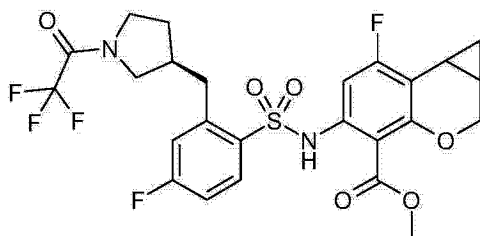


[0376] 将 (1aRS, 7bSR)-7-氟-5-[4-氟-2-[(R)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)吡咯烷-3-基甲基]苯磺酰氨基]-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸甲酯(中间体 28, 1.12g),碳酸钾(1.35g),甲醇(40mL)和水(10mL)的混合物加热至 45°C 持续 60 分钟。冷却之后,减压浓缩混合物,在盐水与乙酸乙酯之间分配。干燥有机层 (Na_2SO_4),过滤,减压除去溶剂。残余物溶于 DCM,过滤,减压除去溶剂,提供 (1aRS, 7bSR)-7-氟-5-[4-氟-2-((R)-1-吡咯烷-3-基甲基)苯磺酰氨基]-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸甲酯(0.662g),是黄色固体。

[0377] LCMS(方法 A)r/t 2.42(M+H) 479。

[0378] 中间体 28:(1aRS, 7bSR)-7-氟-5-[4-氟-2-[(R)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)吡咯烷-3-基甲基]苯磺酰氨基]-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸甲酯

[0379]

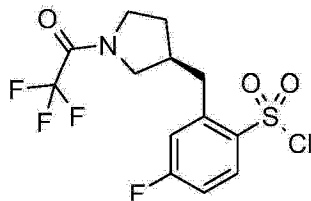


[0380] 将 DCM(15mL)中的 4-氟-2-[(R)-1-(2,2,2-三氟乙酰基)吡咯烷-3-基甲基]苯磺酰氯(中间体 29, 1.1g)加入 (1aRS, 7bSR)-5-氨基-7-氟-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸甲酯(中间体 17, 0.51g)的 DCM(15mL)和吡啶(5mL)溶液,在室温下搅拌所得混合物 3 天。将混合物蒸发至干,残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化,用乙酸乙

酯和环己烷的混合物以梯度0-50%洗脱,提供(1aRS, 7bSR)-7-氟-5-{4-氟-2-[(R)-1-(2, 2, 2-三氟乙酰基)-吡咯烷-3-基甲基]苯磺酰氨基}-1, 1a, 2, 7b-四氢环丙烯并-[c]色烯-4-羧酸甲酯(1.12g),是米白色固体。

[0381] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.81 (1H, br s), 8.03-7.95 (1H, m), 7.08-6.93 (2H, m), 6.92-6.84 (1H, m), 4.40-4.31 (1H, m), 3.91-3.69 (6H, m), 3.64-3.40 (1H, m), 3.38-2.91 (3H, m), 2.81-2.56 (1H, m), 2.21-1.99 (2H, m), 1.89-1.61 (2H, m), 1.15-1.05 (1H, m), 1.01-0.93 (1H, m)。

[0382] 中间体 29 : 4-氟-2-[(R)-1-(2, 2, 2-三氟乙酰基)吡咯烷-3-基甲基]苯磺酰氯
[0383]

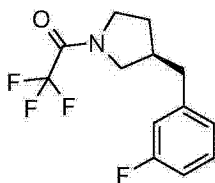


[0384] 将氯磺酸(6mL)加入冰冷的2, 2, 2-三氟-1-[(R)-3-(3-氟苄基)吡咯烷-1-基]乙酮(中间体30, 2.0g)的氯仿(10mL)溶液。除去冷却浴,继续搅拌45分钟。将反应混合物倾至冰和乙酸乙酯的混合物中,有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤。减压浓缩滤液,提供4-氟-2-[(R)-1-(2, 2, 2-三氟乙酰基)吡咯烷-3-基甲基]苯磺酰氯(1.72g),是无色和粘稠胶状物。

[0385] LCMS(方法A)r/t 4.16(M+H) 374。

[0386] 中间体 30 : 2, 2, 2-三氟-1-[(R)-3-(3-氟苄基)吡咯烷-1-基]乙酮

[0387]

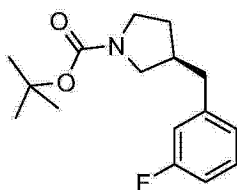


[0388] 让(R)-3-(3-氟苄基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体31, 2.21g)的三氟乙酸(10mL)和DCM(10mL)溶液在室温下放置30分钟。减压浓缩反应混合物,残余物与甲苯共沸。残余物溶于DCM(30mL)和三乙胺(2.52g)的混合物,在冰浴中冷却。加入三氟乙酸酐(2.1g),搅拌所得混合物30分钟,然后用水洗涤,过滤通过相分离器。减压浓缩滤液,残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化,用乙酸乙酯和环己烷的混合物以梯度0-20%洗脱,提供2, 2, 2-三氟-1-[(R)-3-(3-氟苄基)吡咯烷-1-基]乙酮(2.02g),是无色油状物。

[0389] LCMS(方法A)r/t 4.04(M+H) 276。

[0390] 中间体 31 : (R)-3-(3-氟苄基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0391]

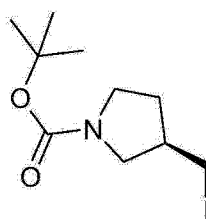


[0392] 将碘化镍 (0.147g), 反式-2-氨基环己醇 HCl 盐 (0.74g), 3-氟苯取代硼酸 (0.78g) 和六甲基二硅基氨基钠 (0.208g) 置于密封管中, 脱气和用氩吹扫。加入异丙醇 (8mL), 搅拌反应混合物, 在 40°C 加热 5 分钟。加入 (R)-3-(碘甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (中间体 32, 1.44g) 的异丙醇 (8mL) 溶液, 在 70°C 加热混合物过夜。冷却之后, 混合物用乙酸乙酯稀释, 过滤通过 C 盐, 蒸发滤液至干。残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化, 用乙酸乙酯和环己烷的混合物以梯度 0-60% 洗脱, 提供 (R)-3-(3-氟苄基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.515g), 是油状物。

[0393] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.27-7.21 (2H, m), 6.95-6.84 (2H, m), 3.51-3.39 (2H, m), 3.31-3.19 (1H, m), 2.98 (1H, dd), 2.69-2.62 (2H, m), 2.47-2.30 (1H, m), 1.98-1.85 (1H, m), 1.64-1.47 (1H, m), 1.46 (9H, s)。

[0394] 中间体 32: (R)-3-(碘甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

[0395]



[0396] 将碘 (1.91g) 分批加入激烈搅拌的冰冷却的咪唑 (0.681g) 和三苯基膦 (1.97g) 的二乙醚 (12mL) 悬浮液。搅拌混合物 10 分钟, 随后滴加 (R)-3-羟基甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1g) 的二噁烷 (6mL) 溶液。所得混合物在室温下搅拌过夜, 然后用二乙醚稀释, 过滤。固体用二乙醚洗涤, 蒸发经合并的滤液至干。残余物通过色谱法在二氧化硅上纯化, 用乙酸乙酯和戊烷的混合物以梯度 0-20% 洗脱, 提供 (R)-3-(碘甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.44g), 是油状物。

[0397] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 3.64-3.46 (2H, m), 3.33 (1H, m), 3.19 (2H, d), 3.02 (1H, dd), 2.49 (1H, m), 2.07 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.46 (9H, s)。

[0398] 生物学实施例:

[0399] 用下述测试来测试化合物抑制重组人类 MetAP2 活性的能力。

[0400] 在 Sf9 细胞中表达人类重组 MetAP2, 随后进行亲和力纯化和 EDTA 处理以除去内源活性位点阳离子, 对 MnCl_2 透析, 产生测试所用的锰酶。于 25°C 在 50mM HEPES 缓冲剂中进行测试 30 分钟, 所述缓冲剂含有 100mM NaCl, pH 7.5。采用纯化的 MetAP2 稀释液, 0.75mM 甲硫氨酸-丙氨酸-丝氨酸 (MAS) 底物和 50 $\mu\text{g/ml}$ 氨基酸氧化酶的存在提供 >3 倍的信噪比。用荧光检测并定量 MetAP2 对底物的裂解、氨基酸氧化酶对游离甲硫氨酸的氧化, 所述荧光产生自 Amplex 红 (10-乙酰基-3,7-二羟基吩噻嗪) 与辣根过氧化物酶的组合, 其检测在氧化步骤期间的 H_2O_2 释放。荧光信号用多孔荧光计检测。将化合物稀释于 DMSO, 随后加至测试缓冲剂, 测试中的最终 DMSO 浓度是 1%。

[0401] IC_{50} 定义为给定化合物相比对照实现 50% 抑制的浓度。 IC_{50} 值用 Xlfit 软件包 (版本 2.0.5) 计算。

[0402] 在该实施例的测试中, 本发明化合物展示活性, 如下表所指, 其中 A 代表 $\text{IC}_{50} < 0.05 \mu\text{M}$ 而 B 代表 IC_{50} 在 $> 0.05 \mu\text{M}$ 之间。

[0403]

化合物名称	活性
(1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)-4-氟-苯磺酰氨基]-6-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并-[c]色烯-4-羧酸	B
(1aRS,7bSR)-5-[2-(3-二乙基氨基丙基)-4-氟苯磺酰氨基]-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并-[c]色烯-4-羧酸	B
(1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-二乙基氨基丙-1-烯基)-4-氟苯磺酰基-氨基]-7-氟-1,1a,2,7b-四氢环丙烯并[c]色烯-4-羧酸	A
(1aRS,7bSR)-5-[2-((R)-1-乙基吡咯烷-3-基甲基)-4-氟苯磺酰氨基]-7-氟-1,1a,2,7b-四氢-环丙烯并[c]色烯-4-羧酸	A

[0404] 援引加入

[0405] 本文提及的全部公开和专利、包括下文所列的那些项目通过援引全部并入本文，用于全部意图，就如同各自单独公开或专利特别且单独地通过援引加入那样。在冲突的情况下，以本申请为准，包括本文中的任何定义。

[0406] 等价方式

[0407] 虽然本发明的特定实施方式已加以讨论，上述说明书是示例性而非限制性的。在参阅本说明书之后，本发明的许多变化对本领域技术人员来说是明显的。本发明的全部范围应取决于所附权利要求及其等价方式的全部范围，和具有所述变化的说明书。

[0408] 除非另有指定，说明书和权利要求中所用的表达成分、反应条件等的全部数字应理解为在全部情况中都带术语“约”加以限定。相应地，除非相反指出，本说明书和所附权利要求中的数字参数是近似值，其可以取决于本发明致力于获得的所希望特性而变化。