

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680008572.8

[51] Int. Cl.

C07D 213/82 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

[43] 公开日 2008年3月12日

[11] 公开号 CN 101142189A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 29/00 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

[22] 申请日 2006.3.14

[21] 申请号 200680008572.8

[30] 优先权

[32] 2005.3.16 [33] SE [31] 0500604-4

[86] 国际申请 PCT/SE2006/000327 2006.3.14

[87] 国际公布 WO2006/098683 英 2006.9.21

[85] 进入国家阶段日期 2007.9.17

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 彼得·汉森 卡罗利那·拉维茨

汉斯·朗 安东尼奥斯·尼基蒂迪斯

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 陈 桢

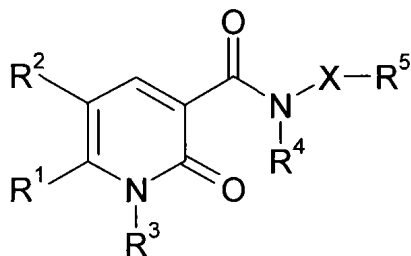
权利要求书6页 说明书50页

[54] 发明名称

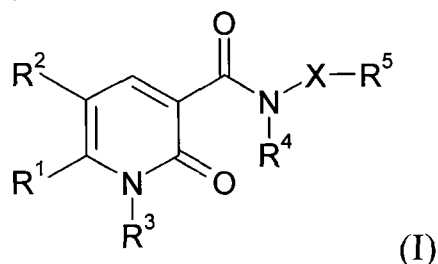
作为嗜中性白细胞弹性蛋白酶的2-吡啶衍生物

[57] 摘要

本发明披露式(I)化合物,其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和X如说明书所定义,或其旋光异构体、外消旋物与互变异构体,或其药学上可接受的盐;以及它们的制备方法、含有它们的药物组合物和它们在治疗中的用途。这些化合物是人嗜中性白细胞弹性蛋白酶的抑制剂。



1. 式(I)化合物或其药学上可接受的盐



其中

R^1 表示氢或 C_1 - C_6 烷基;

R^2 表示卤素、氰基、羧基、羟基、硝基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 或者选自如下的基团: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基, 以及饱和或不饱和的 3-至 10-元环系, 该环系任选地包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子, 每个基团任选地被一个或多个独立选自如下的取代基取代: 卤素、氰基、羧基、羟基、氧、硝基、 $-S(O)_pR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_qR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基, 以及饱和或不饱和的 5-至 6-元单环环系, 该环系任选地包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子;

R^3 表示苯基, 其被选自: 卤素、氰基、硝基、三氟甲基或甲基羰基中的至少一个取代基取代;

R^4 表示氢或 C_1 - C_6 烷基, 所述 C_1 - C_6 烷基任选地被选自羟基和 C_1 - C_6 烷氧基中的至少一个取代基取代;

X 表示价键或基团 $-C_1$ - C_6 亚烷基- Y -, 其中 Y 表示单键、氧原子、 NR^{24} 或 $S(O)_w$;

R^5 表示单环环系, 选自

i) 苯氧基,

ii) 苯基,

iii) 5-或 6-元杂芳族环, 其包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子,

iv) 饱和或部分不饱和的 C_3 - C_6 烃基环, 或者

v) 饱和或部分不饱和的 4-至 7-元杂环, 其包含至少一个选自氧、 $S(O)_r$ 和 NR^{20} 的环杂原子, 其中至少一个环碳原子可以任选地被羰基代替,

R^5 被至少一个选自如下的取代基取代：氧、 C_3 - C_8 环烷基、 $-S(O)_vR^{21}$ ，以及被选自氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基和 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 中的至少一个取代基取代的 C_1 - C_6 烷基；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地表示氢或 C_1 - C_6 烷基；

p 是 0、1 或 2；

q 是 0、1 或 2；

r 是 0、1 或 2；

w 是 0、1 或 2；

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地表示氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^{20} 表示氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基或 C_1 - C_6 烷氧基羰基；

v 是 0、1 或 2；

R^{21} 表示氢、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_8 环烷基；

R^{22} 和 R^{23} 各自独立地表示氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^{24} 表示氢或 C_1 - C_6 烷基；

条件是若 R^5 被 C_3 - C_8 环烷基或 $-S(O)_vR^{21}$ 取代基取代，则 R^2 表示

(a) 取代的 C_1 - C_6 烷基，其中至少一个取代基是氰基、羰基、 $-S(O)_pR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_qR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 或 C_1 - C_6 烷氧基羰基，

(b) 取代的 C_2 - C_6 炔基，其中至少一个取代基是羟基，或者

(c) 取代的 C_1 - C_6 烷氧基，其中至少一个取代基是 5-至 6-元饱和或不饱和的单环环系，该环系任选地包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 表示 C_1 - C_6 烷基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中 R^2 表示卤素或者选自如下的基团： C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_2 - C_4 炔基，以及饱和或不饱和的 3-至 6-元环系，该环系任选地包含两个独立选自氮和氧的环杂原子，每个基团任选地被一个或两个独立选自如下的取代基取代：氰基、羰基、羟基、 $-S(O)_pR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_qR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基羰基，以及饱和或不饱和的 5-至 6-元单环环系，该环系任选地包含两个独立选自氮和氧的环杂原子。

4. 权利要求 1 至 3 中任一项的化合物，其中 R^3 表示被三氟甲基取代基取代的苯基。

5. 权利要求 1 至 4 中任一项的化合物, 其中 R^5 表示单环环系, 选自苯基或者 5-或 6-元杂芳族环, 该环包含一个或两个独立选自氮和氧的环杂原子, 该单环环系被一个或两个独立选自如下的取代基取代: C_3-C_6 环烷基、 $-S(O)_nR^{21}$, 以及被独立选自氰基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷硫基和 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 中的一个或两个取代基取代的 C_1-C_4 烷基。

6. 权利要求 1 所定义的式(I)化合物, 选自:

N-{[3-(2-羟基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-{[3-(2-羟基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-{[3-(2-羟基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-5-碘-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-{[3-(羟甲基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-{[3-(羟甲基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-乙基-N-{[3-(羟甲基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-环丙基-N-{[3-(羟甲基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-{[3-(甲氧基甲基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲基-N-([3-[(甲硫基)甲基]异噁唑-5-基]甲基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-{[3-(3-氨基-3-氧代丙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-{[3-(2-氰基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-{[3-(3-羟基丙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-(3-氨基-3-氧代丙基)-N-([3-环丙基异噁唑-5-基]甲基)-6-甲基-2-氧代

-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-(2-氰基乙基)-N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-5-[3-(二甲基氨基)-3-氧代丙基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

3-{5-({[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]氨基}羰基)-2-甲基-6-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,6-二氢吡啶-3-基}丙酸;

N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-6-甲基-5-[3-(甲磺酰基)丙基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-6-甲基-5-{3-[(甲磺酰基)氨基]丙基}-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

6-甲基-5-{3-[(甲磺酰基)氨基]丙基}-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-(3-氨基-3-氧代丙基)-N-[4-(环丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-5-(2-吗啉-4-基乙氧基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-[4-(环丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-5-[(甲磺酰基)甲基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-(1-氰基乙基)-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

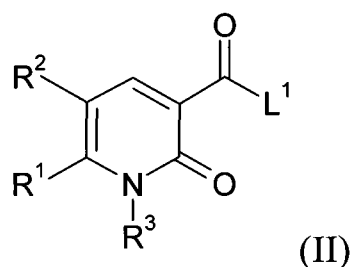
3-{5-({[4-(环丙基磺酰基)苄基]氨基}羰基)-2-甲基-6-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,6-二氢吡啶-3-基}丙酸乙酯;

3-{5-({[4-(环丙基磺酰基)苄基]氨基}羰基)-2-甲基-6-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,6-二氢吡啶-3-基}丙酸;

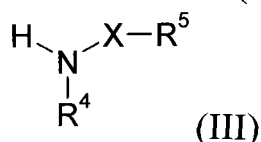
或其中任一化合物的药学上可接受的盐。

7. 制备权利要求 1 所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的方法, 包括:

(a) 使式(II)化合物与式(III)化合物反应,

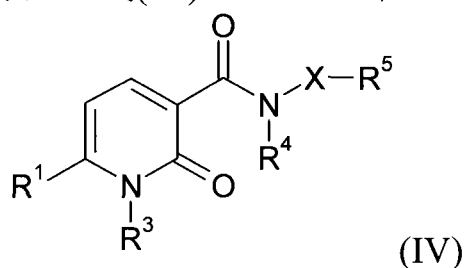


其中 L^1 表示离去基团, R^1 、 R^2 和 R^3 如式(I)所定义,



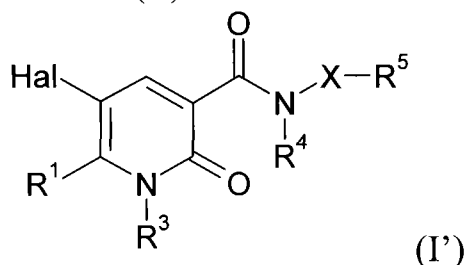
其中 X 、 R^4 和 R^5 如式(I)所定义; 或者

(b) 当 R^2 表示卤原子时, 使式(IV)化合物与卤化剂反应



其中 X 、 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如式(I)所定义; 或者

(c) 当 R^2 不是卤原子时, 使式(I')化合物与亲核试剂 $R^{2'}-M$ 反应



其中 Hal 表示卤原子, X 、 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如式(I)所定义,

$R^{2'}-M$ 中的 $R^{2'}$ 为如式(I)所定义的 R^2 , 但不包括卤原子, M 表示有机锡或有机硼酸基团;

在(a)、(b)或(c)之后任选地进行一步或多步下述步骤:

- 将所得化合物转化为权利要求 1 的其它化合物,
- 生成该化合物的药学上可接受的盐。

8. 一种药物组合物, 包含权利要求 1 至 6 中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐以及结合有药学上可接受的助剂、稀释剂或载体。

9. 制备权利要求 8 的药物组合物的方法, 包括混合权利要求 1 至 6 中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的助剂、稀释剂或载体。

10. 用于治疗的权利要求 1 至 6 中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

11. 权利要求 1 至 6 中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途, 该药物用于治疗其中嗜中性白细胞弹性蛋白酶的调节是有益的人类疾病或病症。

12. 权利要求 1 至 6 中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在药物制备中的用途, 该药物用于治疗成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、囊性纤维化、肺气肿、支气管炎、支气管扩张、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺动脉高压、哮喘、鼻炎、局部缺血-再灌注损伤、类风湿性关节炎、骨关节炎、癌症、动脉粥样硬化或胃粘膜损伤。

13. 治疗其中嗜中性白细胞弹性蛋白酶活性的抑制是有益的疾病或病症或者减少其危险的方法, 包括对有该需要的患者给药治疗有效量的权利要求 1 至 6 中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

14. 治疗炎性疾病或病症或者减少其危险的方法, 包括对有该需要的患者给药治疗有效量的权利要求 1 至 6 中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

15. 权利要求 13 或权利要求 14 的方法, 其中该疾病或病症是成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、囊性纤维化、肺气肿、支气管炎、支气管扩张、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺动脉高压、哮喘、鼻炎、局部缺血-再灌注损伤、类风湿性关节炎、骨关节炎、癌症、动脉粥样硬化或胃粘膜损伤。

作为嗜中性白细胞弹性蛋白酶的 2-吡啶衍生物

技术领域

本发明涉及 2-吡啶酮衍生物、它们的制备方法、含有它们的药物组合物和它们在治疗中的用途。

背景技术

弹性蛋白酶可能是机体中最有破坏性的酶，具有降解事实上所有的结缔组织组分的能力。弹性蛋白酶的失控性蛋白分解降解作用已经在一些病理条件中有牵连。人嗜中性白细胞(hNE)是丝氨酸蛋白酶的胰凝乳蛋白酶超家族成员，是一种 33KDa 的酶，其贮存在嗜中性白细胞的嗜苯胺蓝颗粒中。在嗜中性白细胞中，NE 的浓度超过 5mM，它的总细胞含量据估计达到 3pg。一旦激活，NE 从颗粒中迅速释放进入细胞外空间，仍有一定比例保持与嗜中性白细胞质膜结合(参见 Kawabat et al. 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10)。NE 的主要细胞内生理功能是降解被嗜中性白细胞吞噬的外来有机分子，而细胞外弹性蛋白酶的主要靶点是弹性蛋白(Janoff and Scherer, 1968, J. Exp. Med. 128, 1137-1155)。NE 与其它蛋白酶(例如蛋白酶 3)相比是独一无二的，因为它具有降解几乎所有细胞外基质和关键血浆蛋白的能力(参见 Kawabat et al., 2002, Eur. J. Pharmacol. 451, 1-10)。它降解广泛的细胞外基质蛋白，例如弹性蛋白、3 型与 4 型胶原、层粘连蛋白、纤连蛋白、细胞因子等(Ohbayashi, H., 2002, Expert Opin. Investig. Drugs, 11, 965-980)。NE 是在慢性肺病(包括上皮损伤)中所观察到的多种病理性改变的主要共同调质(Stockley, R.A. 1994, Am. J. Resp. Crit. Care Med. 150, 109-113)。

NE 的破坏性角色几乎在 40 年前即固定下来，当时 Laurell 和 Eriksson 报道了慢性气流阻塞和肺气肿(emphysema)与血清 α_1 -抗胰蛋白酶缺陷有关(Laurell and Eriksson, 1963, Scand. J. Clin. Invest. 15, 132-140)。随后确定， α_1 -抗胰蛋白酶是人 NE 的最重要的内源性抑制剂。人 NE 与内源性抗蛋白酶之间的失衡被相信导致肺组织中的过量人 NE，这被认为是慢性阻塞性肺病(COPD)中的主要致病因素。过量的人 NE 显示突出的破坏性行为，主动参

与破坏正常的肺结构，接着不可逆扩大呼吸空间，主要见于肺气肿中。存在嗜中性白细胞向肺募集的增加，这与 α_1 -蛋白酶抑制剂-缺陷性小鼠中肺弹性蛋白酶负担和肺气肿增加有关(Cavarra et al., 1996, Lab. Invest. 75, 273-280)。支气管肺泡灌洗液中 NE- α_1 蛋白酶抑制剂复合物水平较高的个体与较低水平者相比，显示肺功能有显著加速的衰退(Betsuyaku et al. 2000, Respiration, 67, 261-267)。在大鼠中经由气管滴注人 NE 导致肺出血、急性期间的嗜中性白细胞蓄积和慢性期间的肺气肿性改变(Karaki et al., 2002, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 166, 496-500)。研究已经显示，预先用 NE 抑制剂处理能够抑制由 NE 导致的仓鼠急性期肺气肿和肺出血(Fujie et al., 1999, Inflamm. Res. 48, 160-167)。

嗜中性白细胞-占优势的气道炎症和气道粘液阻塞是 COPD 的主要病理特性，包括囊性纤维化(cystic fibrosis)和慢性支气管炎(chronic bronchitis)。NE 减少粘蛋白的产生，引起气道的粘液阻塞。据报道 NE 增加主要呼吸性粘蛋白基因 MUC5AC 的表达(Fischer, B.M & Voynow, 2002, Am. J. Respir. Cell Biol., 26, 447-452)。经气雾剂向豚鼠施用 NE 在接触 20 分钟内引起广泛的上皮损伤(Suzuki et al., 1996, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 153, 1405-1411)。此外，NE 体外减少人呼吸上皮的纤毛振动频率(Smallman et al., 1984, Thorax, 39, 663-667)，这与在 COPD 患者中见到的粘纤毛廓清率降低相一致(Currie et al., 1984, Thorax, 42, 126-130)。向气道滴注 NE 引起仓鼠的粘液腺增生(Lucey et al., 1985, Am. Resp. Crit. Care Med., 132, 362-366)。NE 的角色也在哮喘中的粘液分泌过多中有牵连。在变应原致敏的豚鼠急性哮喘模型中，NE 抑制剂防止杯状细胞脱粒和粘液分泌过多(Nadel et al., 1999, Eur. Resp. J., 13, 190-196)。

NE 也已经显示在肺纤维化的发病中扮演角色。NE- α_1 -蛋白酶抑制剂复合物在肺纤维化患者的血清中增加，这与这些患者的临床参数相关联(Yamanouchi et al., 1998, Eur. Resp. J. 11, 120-125)。在人肺纤维化的鼠类模型中，NE 抑制剂减少了博莱霉素-诱发的肺纤维化(Taooka et al., 1997, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 156, 260-265)。此外，研究人员已经指出，NE 缺陷性小鼠耐受于博莱霉素-诱发的肺纤维化(Dunsmore et al., 2001, Chest, 120, 35S-36S)。血浆 NE 水平被发现在进展为 ARDS 的患者中升高，表明 NE 在早期 ARDS 疾病发病中的重要性(Donnelly et al., 1995, Am. J. Res. Crit. Care

Med., 151, 428-1433)。抗蛋白酶和与抗蛋白酶复合的 NE 在肺癌区域中增加 (Marchandise et al., 1989, Eur. Resp. J. 2, 623-629)。最近的研究已经指出, NE 基因启动子区的多态性与肺癌形成有关 (Taniguchi et al., 2002, Clin. Cancer Res., 8, 1115-1120)。

由内毒素导致的实验动物急性肺损伤与 NE 水平升高有关 (Kawabata, et al., 1999, Am. J. Resp. Crit. Care, 161, 2013-2018)。由脂多糖的气管内注射导致的小鼠急性肺炎已经显示升高支气管肺泡灌洗液中的 NE 活性, 这被 NE 抑制剂所显著抑制 (Fujie et al., 1999, Eur. J. Pharmacol., 374, 117-125; Yasui, et al., 1995, Eur. Resp. J., 8, 1293-1299)。在由肿瘤坏死因子 α (TNF α) 和佛波醇肉豆蔻酸酯乙酸酯 (PMA) 导致的离体灌注兔肺急性肺损伤模型中观察到嗜中性白细胞-诱导的肺微血管渗透性增加, NE 也在其中扮演重要角色 (Miyazaki et al., 1998, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 157, 89-94)。

NE 的角色也已经在野百合碱-诱导的肺血管壁增厚和心脏肥大中有提示 (Molteni et al., 1989, Biochemical Pharmacol. 38, 2411-2419)。丝氨酸弹性蛋白酶抑制剂逆转野百合碱-诱发的肺动脉高压和大鼠肺动脉再造 (Cowan et al., 2000, Nature Medicine, 6, 698-702)。最近的研究已经指出, 丝氨酸弹性蛋白酶、也就是 NE 或血管弹性蛋白酶是吸烟-诱发的豚鼠小肺动脉肌化中的重要因素 (Wright et al., 2002, Am. J. Respir. Crit. Care Med., 166, 954-960)。

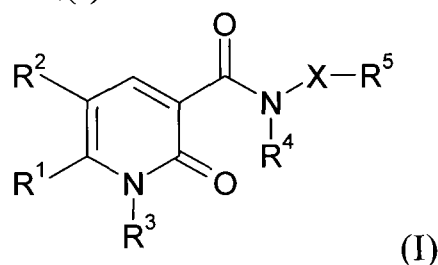
NE 在实验性脑缺血损伤 (Shimakura et al., 2000, Brain Research, 858, 55-60)、局部缺血-再灌注性肺损伤 (Kishima et al., 1998, Ann. Thorac. Surg. 65, 913-918) 和大鼠心脏心肌缺血 (Tiefenbacher et al., 1997, Eur. J. Physiol., 433, 563-570) 中扮演关键角色。血浆中的人 NE 水平在炎症性肠病 (inflammatory bowel disease) 中显著增加高于正常, 例如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎 (Adeyemi et al., 1985, Gut, 26, 1306-1311)。另外, NE 也已经被假定牵涉在类风湿性关节炎的发病中 (Adeyemi et al., 1986, Rheumatol. Int., 6, 57)。胶原诱发的小鼠关节炎的形成被 NE 抑制剂所抑制 (Kakimoto et al., 1995, Cellular Immunol. 165, 26-32)。

因而, 人 NE 已知是最有破坏性的丝氨酸蛋白酶之一, 已经在多种炎症性疾病中有牵连。人 NE 的重要内源性抑制剂是 α_1 -抗胰蛋白酶。人 NE 与抗蛋白酶之间的失衡被相信引起过量的人 NE, 导致失控的组织破坏。蛋白酶/抗蛋白酶平衡可以因 α_1 -抗胰蛋白酶的可利用性降低而混乱, 这可以通过被

氧化剂灭活，例如吸烟，或者是遗传上不能产生充分的血清水平的结果。人NE已经在一些疾病的促进或恶化中有牵连，例如肺气肿、肺纤维化、成人呼吸窘迫综合征(adult respiratory distress syndrome, ARDS)、局部缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis)和肺动脉高压(pulmonary hypertension)。

发明内容

根据本发明，因此提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐：



其中

R^1 表示氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^2 表示卤素、氰基、羧基、羟基、硝基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 或者选自如下的基团： C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基，以及饱和或不饱和的 3-至 10-元环系，该环系任选地包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子，每个基团任选地被一个或多个独立选自如下的取代基取代：卤素、氰基、羧基、羟基、氧、硝基、 $-S(O)_pR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_qR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基，以及饱和或不饱和的 5-至 6-元单环环系，该环系任选地包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子；

R^3 表示苯基，其被选自：卤素、氰基、硝基、三氟甲基或甲基羰基中的至少一个取代基取代；

R^4 表示氢或 C_1 - C_6 烷基，所述 C_1 - C_6 烷基任选地被选自羟基和 C_1 - C_6 烷氧基中的至少一个取代基取代；

X 表示价键或基团 $-C_1$ - C_6 亚烷基- Y -，其中 Y 表示单键、氧原子、 NR^{24} 或 $S(O)_w$ ；

R^5 表示单环环系，选自

- i) 苯氧基，
- ii) 苯基，

iii) 5-或 6-元杂芳族环, 其包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子,

iv) 饱和或部分不饱和的 C₃-C₆ 烃基环(hydrocarbyl ring), 或者

v) 饱和或部分不饱和的 4-至 7-元杂环, 其包含至少一个选自氧、S(O)_r和 NR²⁰ 的环杂原子, 其中至少一个环碳原子可以任选地被羰基代替,

R⁵ 被至少一个选自如下的取代基取代: 氧、C₃-C₈ 环烷基、-S(O)_vR²¹, 以及被选自氰基、羟基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基和 -C(O)NR²²R²³ 中的至少一个取代基取代的 C₁-C₆ 烷基;

R¹⁰、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 各自独立地表示氢或 C₁-C₆ 烷基;

p 是 0、1 或 2;

q 是 0、1 或 2;

r 是 0、1 或 2;

w 是 0、1 或 2;

R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸ 和 R¹⁹ 各自独立地表示氢或 C₁-C₆ 烷基;

R²⁰ 表示氢、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基羰基或 C₁-C₆ 烷氧基羰基;

v 是 0、1 或 2;

R²¹ 表示氢、C₁-C₆ 烷基或 C₃-C₈ 环烷基;

R²² 和 R²³ 各自独立地表示氢或 C₁-C₆ 烷基;

R²⁴ 表示氢或 C₁-C₆ 烷基;

条件是若 R⁵ 被 C₃-C₈ 环烷基或 -S(O)_vR²¹ 取代基取代, 则 R² 表示

(a) 取代的 C₁-C₆ 烷基, 其中至少一个取代基是氰基、羧基、-S(O)_pR¹⁵、-NR¹⁶S(O)_qR¹⁷、-C(O)NR¹⁸R¹⁹ 或 C₁-C₆ 烷氧基羰基,

(b) 取代的 C₂-C₆ 炔基, 其中至少一个取代基是羟基, 或者

(c) 取代的 C₁-C₆ 烷氧基, 其中至少一个取代基是 5-至 6-元饱和或不饱和的单环环系, 该环系任选地包含至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子。

在本说明书的上下文中, 除非另有规定, 烷基、烯基或炔基取代基或者取代基中的烷基部分可以是直链或支链的。与之相似, 亚烷基可以是直链或支链的。在 R² 的定义中, 饱和或不饱和的 3-至 10-元环系以及饱和或不饱和的 5-至 6-元单环环系各自可以具有脂环族或芳族性质。不饱和的环系将是部分或完全不饱和的。

R¹ 表示氢或 C₁-C₆ 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)。

在本发明的一实施方式中， R^1 表示 C_1 - C_4 烷基或 C_1 - C_2 烷基，特别是甲基。

R^2 表示卤素(例如氟、氯、溴或碘)、氰基、羧基、羟基、硝基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 或者选自如下的基团：

C_1 - C_6 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)，

C_1 - C_6 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基或正己氧基)，

C_1 - C_6 烷基羰基(例如甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、叔丁基羰基、正戊基羰基或正己基羰基)

C_1 - C_6 烷氧基羰基(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、正戊氧基羰基或正己氧基羰基)

C_2 - C_6 烯基(例如乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、己-1-烯基或 2-甲基-戊-2-烯基)，

C_2 - C_6 炔基(例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、戊-1-炔基、己-1-炔基或 2-甲基-戊-2-炔基)，

饱和或不饱和的 3-至 10-元(例如 3-、4-或 5-至 6-、7-、8-、9-或 10-元)环系，任选地包含至少一个(例如一个、两个、三个或四个独立)选自氮、氧和硫的环杂原子，

每个基团任选地被一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)独立选自如下的取代基取代：卤素(例如氟、氯、溴或碘)、氰基、羧基、羟基、氧、硝基、 $-S(O)_pR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_qR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 C_1 - C_6 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)、 C_1 - C_6 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基或正己氧基)、 C_1 - C_6 烷基羰基(例如甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、叔丁基羰基、正戊基羰基或正己基羰基)、 C_1 - C_6 烷氧基羰基(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、正戊氧基羰基或正己氧基羰基)和饱和或不饱和的 5-至 6-元单环环系，该环系任选地包含至少一个(例如一个、两个、三个或四个独立)选自

氮、氧和硫的环杂原子。

可以使用的饱和或不饱和的 3-至 10-元环系可以是单环或多环的(例如二环的), 其中两个或多个环是稠合的, 实例包括如下一种或多种(任意组合): 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、二环[2.2.1]庚基、环戊烯基、环己烯基、苯基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基、萘基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、喹啉基、噁唑基、2,3-二氢苯并呋喃基、四氢吡喃基、吡唑基、吡嗪基、噻唑烷基、二氢茛基(indanyl)、噻吩基、异噁唑基、哒嗪基、噻二唑基、吡咯基、呋喃基、噻唑基、吡啶基、咪唑基、嘧啶基、苯并咪唑基、三唑基、四唑基和吡啶基。

优选的环系包括环丙基、异噁唑基和吡唑基。

可以使用的饱和或不饱和的 5-至 6-元单环环系的实例包括吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、苯基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、三唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基和四唑基。

优选的环系包括吗啉基和哌嗪基。

在本发明的实施方式中, R^2 表示卤素、氰基、羧基、羟基、硝基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 或者选自如下的基团: C_1-C_6 烷基或 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基或 C_1-C_4 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基或 C_1-C_4 烷氧基羰基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基, 以及饱和或不饱和的 3-至 6-元环系, 该环系任选地包含一个或两个独立选自氮、氧和硫的杂原子, 每个基团任选地被一个或两个独立选自如下的取代基取代: 卤素、氰基、羧基、羟基、氧、硝基、 $-S(O)_pR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_qR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基或 C_1-C_4 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基或 C_1-C_4 烷氧基羰基, 以及饱和或不饱和的 5-至 6-元单环环系, 该环系任选地包含一个或两个独立选自氮、氧和硫的环杂原子。

在本发明的另一实施方式中, R^2 表示卤素或者选自如下的基团: C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_2-C_4 炔基, 以及饱和或不饱和的 3-至 6-元环系, 该环系任选地包含两个独立选自氮和氧的环杂原子, 每个基团任选地被一个或两个独立选自如下的取代基取代: 氰基、羧基、羟基、 $-S(O)_pR^{15}$ 、

$-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基羰基，以及饱和或不饱和的 5-至 6-元单环环系，该环系任选地包含两个独立选自氮和氧的环杂原子。

在本发明的另一实施方式中， R^2 表示碘或者选自如下的基团：甲基、乙基、正丙基、正丙氧基、丙-1-炔基、环丙基、异噁唑基和吡唑基，每个基团任选地被一个或两个独立选自如下的取代基取代：氰基、羧基、羟基、 $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 、甲基、乙氧基羰基和吗啉基。

R^3 表示苯基，其被至少一个(例如一个、两个或三个独立)选自如下的取代基取代：卤素(例如氟、氯、溴或碘)、氰基、硝基、三氟甲基或甲基羰基。

在一实施方式中， R^3 表示苯基，其被一个或两个独立选自如下的取代基取代：氟、氯、氰基、硝基、三氟甲基或甲基羰基。

在另一实施方式中， R^3 表示苯基，其被一个选自氟、氯或三氟甲基的取代基取代。

在另一实施方式中， R^3 表示苯基，其被三氟甲基取代基取代(优选地在间位取代)。

R^4 表示氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)，所述烷基任选地被至少一个(例如一个或两个独立)选自羟基和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基或正己氧基)的取代基取代。

在一实施方式中， R^4 表示氢或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基，所述 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基任选地被一个或两个独立选自羟基和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基的取代基取代。

在另一实施方式中， R^4 表示氢。

X 表示价键或基团 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚烷基-Y。为了避免疑问，X 是如此取向的，以便 Y 连接于式(I)中的 R^5 。

在本发明的实施方式中，Y 表示单键，所述亚烷基是直链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基。

在本发明的另一实施方式中，X 表示亚甲基。

R^5 表示单环环系，选自

- i) 苯氧基，
- ii) 苯基，

iii) 5-或 6-元杂芳族环, 包含至少一个(例如一个、两个、三个或四个独立)选自氮、氧和硫的环杂原子,

iv) 饱和或部分不饱和的 C_3-C_6 烷基环, 或者

v) 饱和或部分不饱和的 4-至 7-元杂环, 包含至少一个(例如一个、两个、三个或四个独立)选自氧、 $S(O)_r$ 和 NR^{20} 的环杂原子, 其中至少一个环碳原子可以任选地被羰基代替,

单环环系(在环原子上)被至少一个(例如一个、两个或三个独立)选自如下的取代基取代: 氧(例如生成 N-氧化物)、 C_3-C_8 环烷基(环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基)、 $-S(O)_vR^{21}$ 和 C_1-C_6 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基), 所述烷基被至少一个(例如一个、两个或三个独立)选自如下的取代基取代: 氰基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基或正己氧基)、 C_1-C_6 烷硫基(例如甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、叔丁硫基、正戊硫基或正己硫基)和 $-C(O)NR^{22}R^{23}$ 。

5-或 6-元杂芳族环的实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、1,2,4-咪唑基、1,3,4-咪唑基、异咪唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基。优选的杂芳族环包括异咪唑基。

除非另有说明, “饱和或部分不饱和的 C_3-C_6 烷基环” 表示 3-至 6-元非芳族烷基环, 其任选地结合有一个或多个双键, 它们的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基和环己烯基。

除非另有说明, 如上所指定的 “饱和或部分不饱和的 4-至 7-元杂环” 表示 4-至 7-元非芳族杂环, 其任选地结合有一个或多个双键, 并且任选地结合有羰基, 它们的实例包括四氢呋喃基、四亚甲磺酰基(tetramethylene sulfonyl)、四氢吡喃基、4-氧代-4H-吡喃基(4H-吡喃-4-酮基)、吡咯烷基、3-吡咯啉基、咪唑烷基、1,3-二氧戊环基(1,3-二氧杂环戊烷基)、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、全氢氮杂萘基(六亚甲基亚氨基)、吡咯烷酮基和哌啶酮基。

在本发明的另一实施方式中, R^5 表示单环环系, 选自

i) 苯氧基,

ii) 苯基,

iii) 5-或 6-元杂芳族环, 包含一个或两个独立选自氮、氧和硫的环杂原子,

iv) 饱和或部分不饱和的 C₃-C₆ 烷基环, 或者

v) 饱和或部分不饱和的 4-至 7-元杂环, 包含一个或两个独立选自氧、S(O)_r 和 NR²⁰ 的环杂原子, 其中至少一个环碳原子可以任选地被羰基代替;

该单环环系被一个或两个独立选自如下的取代基取代: C₃-C₆ 环烷基、-S(O)_vR²¹, 以及被独立选自氰基、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷硫基和 -C(O)NR²²R²³ 中的一个或两个取代基取代的 C₁-C₄ 烷基。

在本发明的另一实施方式中, R⁵ 表示单环环系, 选自苯基或者 5-或 6-元杂芳族环, 该环包含一个或两个独立选自氮和氧的环杂原子, 该单环环系被一个或两个独立选自如下的取代基取代: C₃-C₆ 环烷基、-S(O)_vR²¹, 以及被独立选自氰基、羟基、C₁-C₄ 烷氧基、C₁-C₄ 烷硫基和 -C(O)NR²²R²³ 中的一个或两个取代基取代的 C₁-C₄ 烷基。

在另一实施方式中, R⁵ 表示单环环系, 选自苯基或者 5-或 6-元杂芳族环, 该环包含一个或两个独立选自氮和氧的环杂原子(例如异噁唑基), 该单环环系被一个或两个独立选自如下的取代基取代: 环丙基、-S(O)_vR²¹、甲基、乙基和正丙基, 这些烷基继而被一个或两个独立选自如下的取代基取代: 氰基、羟基、甲氧基、甲硫基和 -C(O)NR²²R²³。

在另一实施方式中, R⁵ 表示单环环系, 选自苯基或者 5-元杂芳族环, 该环包含两个独立选自氮和氧的环杂原子, 该单环环系被一个选自如下的取代基取代: 环丙基、-S(O)_vR²¹、甲基、乙基和正丙基, 这些烷基继而被一个选自如下的取代基取代: 氰基、羟基、甲氧基、甲硫基和 -C(O)NR²²R²³。

R¹⁰、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 各自独立地表示氢或 C₁-C₆ 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)。

在本发明的实施方式中, R¹⁰、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 各自独立地表示氢或甲基。

在一实施方式中, p 是 2。

在一实施方式中, q 是 2。

R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸ 和 R¹⁹ 各自独立地表示氢或 C₁-C₆ 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)。

在本发明的实施方式中, R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸ 和 R¹⁹ 各自独立地表示氢或甲基。

R^{20} 表示氢、 C_1 - C_6 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)、 C_1 - C_6 烷基羰基(例如甲基羰基(乙酰基)、乙基羰基、正丙基羰基、异丙基羰基、正丁基羰基、异丁基羰基、叔丁基羰基、正戊基羰基或正己基羰基)或 C_1 - C_6 烷氧基羰基(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、正戊氧基羰基或正己氧基羰基)。

在本发明的实施方式中, R^{20} 表示氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷基羰基或 C_1 - C_4 烷氧基羰基。

在另一实施方式中, R^{20} 表示氢、甲基、乙基、甲基羰基、乙基羰基、甲氧基羰基或乙氧基羰基。

在一实施方式中, v 是 2。

R^{21} 表示氢、 C_1 - C_6 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)或 C_3 - C_8 环烷基(环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基)。

在本发明的实施方式中, R^{21} 表示氢、 C_1 - C_3 烷基或 C_3 - C_6 环烷基。

在另一实施方式中, R^{21} 表示 C_1 - C_3 烷基(特别是甲基或异丙基)或环丙基。

R^{22} 和 R^{23} 各自独立地表示氢或 C_1 - C_6 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)。

在本发明的实施方式中, R^{22} 和 R^{23} 各自独立地表示氢。

R^{24} 表示氢或 C_1 - C_6 烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基或正己基)。

在本发明的实施方式中, R^{24} 表示氢。

在本发明的实施方式中,

R^1 表示甲基;

R^2 表示碘或者选自如下的基团: 甲基、乙基、正丙基、正丙氧基、丙-1-炔基、环丙基、异噁唑基和吡唑基, 每个基团任选地被一个或两个独立选自如下的取代基取代: 氰基、羧基、羟基、 $-S(O)_pR^{15}$ 、 $-NR^{16}S(O)_qR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{18}R^{19}$ 、甲基、乙氧基羰基和吗啉基;

R^3 表示被三氟甲基取代基取代的苯基;

R^4 表示氢;

X 表示亚甲基;

R⁵ 表示单环环系, 选自苯基或 5-元杂芳族环, 该环包含两个独立选自氮和氧的环杂原子, 该单环环系被一个选自如下的取代基取代: 环丙基、-S(O)_vR²¹、甲基、乙基和正丙基, 这些烷基继而被一个选自如下的取代基取代: 氰基、羟基、甲氧基、甲硫基和-C(O)NR²²R²³;

p 是 2;

q 是 2;

R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸ 和 R¹⁹ 各自独立地表示氢或甲基;

v 是 2;

R²¹ 表示 C₁-C₃ 烷基或环丙基;

R²² 和 R²³ 各自独立地表示氢。

本发明化合物的实例包括:

N-{{3-(2-羟基乙基)异噁唑-5-基}甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-{{3-(2-羟基乙基)异噁唑-5-基}甲基}-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-{{3-(2-羟基乙基)异噁唑-5-基}甲基}-5-碘-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-{{3-(羟甲基)异噁唑-5-基}甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-{{3-(羟甲基)异噁唑-5-基}甲基}-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-乙基-N-{{3-(羟甲基)异噁唑-5-基}甲基}-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-环丙基-N-{{3-(羟甲基)异噁唑-5-基}甲基}-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-{{3-(甲氧基甲基)异噁唑-5-基}甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲基-N-{{3-[(甲硫基)甲基]异噁唑-5-基}甲基}-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-{{3-(3-氨基-3-氧代丙基)异噁唑-5-基}甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡

唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-{[3-(2-氰基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-{[3-(3-羟基丙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-(3-氨基-3-氧代丙基)-N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-(2-氰基乙基)-N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-5-[3-(二甲基氨基)-3-氧代丙基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

3-{5-({[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]氨基}羰基)-2-甲基-6-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,6-二氢吡啶-3-基}丙酸;

N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-6-甲基-5-[3-(甲磺酰基)丙基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-6-甲基-5-{3-[(甲磺酰基)氨基]丙基}-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

6-甲基-5-{3-[(甲磺酰基)氨基]丙基}-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-(3-氨基-3-氧代丙基)-N-[4-(环丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-5-(2-吗啉-4-基乙氧基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

N-[4-(环丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-5-[(甲磺酰基)甲基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

5-(1-氰基乙基)-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺;

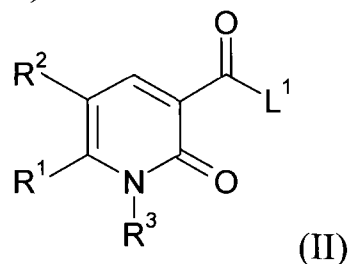
3-{5-({[4-(环丙基磺酰基)苄基]氨基}羰基)-2-甲基-6-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,6-二氢吡啶-3-基}丙酸乙酯;

3-{5-([4-(环丙基磺酰基)苄基]氨基)羰基}-2-甲基-6-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,6-二氢吡啶-3-基}丙酸;

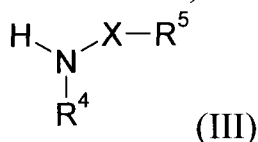
或其中任一化合物的药学上可接受的盐。

本发明进一步提供制备如上所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的方法, 包括:

(a) 使式(II)化合物与式(III)化合物反应,

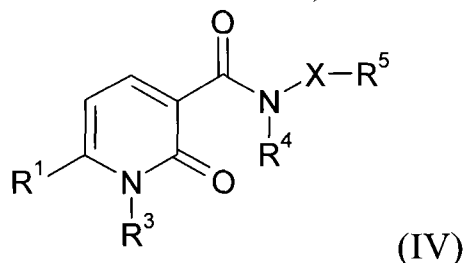


其中 L^1 表示离去基团(例如卤素或羟基), R^1 、 R^2 和 R^3 如式(I)所定义,



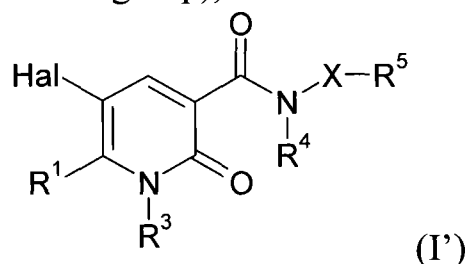
其中 X 、 R^4 和 R^5 如式(I)所定义; 或者

(b) 当 R^2 表示卤原子时, 使式(IV)化合物与卤化剂反应(例如 N-碘代琥珀酰亚胺, 在酸(例如三氟乙酸或三氟甲磺酸)的存在下)



其中 X 、 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如式(I)所定义; 或者

(c) 当 R^2 不是卤原子时, 使式(I')化合物与亲核试剂 $R^{2'}-M$ (其中 $R^{2'}$ 为如式(I)所定义的 R^2 , 但不包括卤原子, M 表示有机锡或有机硼酸基团 (organo-tin or organo boronic acid group)) 反应,



其中 Hal 表示卤原子, X 、 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如式(I)所定义; 以及在(a)、(b)或(c)之后任选地进行一步或多步下述步骤:

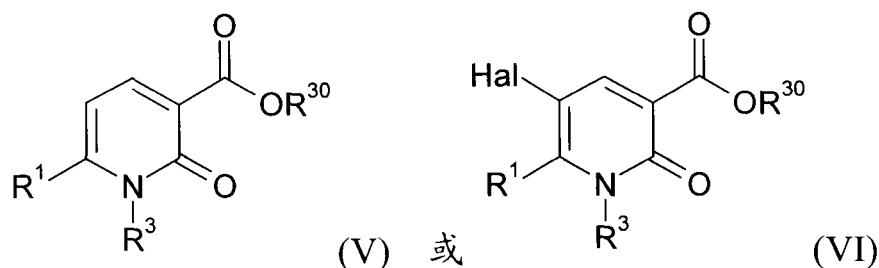
- 将所得化合物转化为本发明的其它化合物,
- 生成该化合物的药学上可接受的盐。

在方法(a)中,反应可以适宜地如下进行:在有机溶剂(例如二氯甲烷或N-甲基吡咯烷酮)中,在例如从0°C至溶剂沸点的温度。如果必要或需要的话,可以加入碱和/或偶联剂,例如HATU(O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基铍六氟磷酸盐)、HOAT(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)、HOBT(1-羟基苯并三唑水合物)或DIEA(N,N-二异丙基乙基胺)。

在方法(b)中,反应可以适宜地如下进行:在有机溶剂(例如乙腈)中,在例如从0°C至50°C的温度,在酸(例如三氟甲磺酸)的存在下。

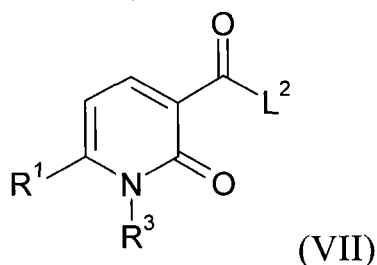
在方法(c)中,反应可以适宜地如下进行:在有机溶剂(例如甲苯)中,在高温(也就是环境温度20°C以上),例如50°C至150°C,在过渡金属催化剂(例如钯)的存在下。如果必要或需要的话,可以加入碱,例如碳酸钾。

式(II)化合物可以借助类似于上文(b)和(c)所述方法制备,从式(V)或(VI)化合物开始:



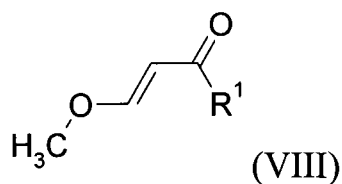
其中Hal表示卤原子, R^{30} 表示氢或C₁-C₆烷基, R^1 和 R^3 如式(I)所定义。

式(IV)化合物可以如下制备:使式(VII)化合物与如上所定义的式(III)化合物反应,条件与上文方法(a)所述相同

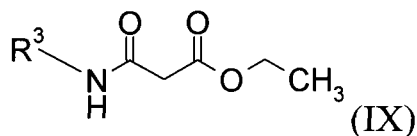


其中 L^2 表示离去基团(例如卤素或羟基), R^1 和 R^3 如式(I)所定义。

式(VII)化合物是商业上可获得的、是文献中已知的或者可以利用已知技术制备。例如, L^2 表示羟基的式(VII)化合物可以如下制备:在碱(例如甲醇钠)的存在下,在有机溶剂(例如乙醇)中,缩合式(VII)化合物与式(IX)化合物,接着加入用碱(例如氢氧化钠)进行水解,



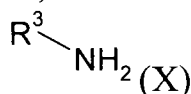
其中 R¹ 如式(I)所定义,



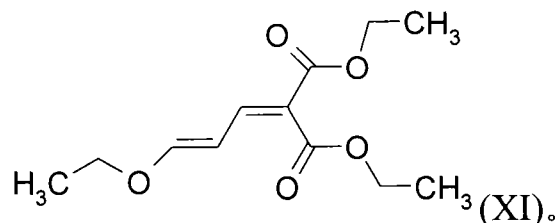
其中 R³ 如式(I)所定义。

式(VIII)和(IX)化合物是已知的或者可以利用将为本领域技术人员所显而易见的方法制备。例如, 式(VIII)化合物可以按照 S.M Brombridge et al., *Synthetic Communications*, 1993, **23**, 487-494 的方法制备, 式(IX)化合物可以按照 Igor V. Ukrainets et al., *Tetrahedron*, 1994, **50**, 10331-10338 的方法制备。

作为替代选择, L² 表示羟基且 R¹ 表示氢的式(VII)化合物可以如下制备: 在例如 160°C 的温度, 使式(X)化合物与式(XI)化合物反应, 接着进行碱促进的环化反应(base promoted cyclisation)和酸水解

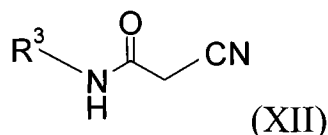


其中 R³ 如式(I)所定义,



式(XI)化合物可以按照美国专利 No. 3,838,155 的公开内容制备。

作为另一种替代选择, L² 表示羟基且 R¹ 表示甲基的式(VII)化合物可以如下制备: 使式(XII)化合物与 4-甲氧基-3-丁烯-2-酮反应



其中 R³ 如式(I)所定义。反应适宜地如下进行: 在有机溶剂(例如二甘醇一甲醚)中, 在例如 20°C 至 110°C 的温度, 在碱(例如 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷)的存在下, 接着进行酸水解。

式(III)、(V)、(X)和(XII)化合物是商业上可获得的、是文献中已知的或者可以利用已知技术制备。

式(I)化合物可以利用标准工艺转化为其它式(I)化合物。

例如, 其中 R^2 表示 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 的式(I)化合物可以如下制备: 将相应的羧酸转化为相应的酰氯(也就是其中 R^2 位被取代基 $-C(O)Cl$ 占据), 然后与式 $HNR^{10}R^{11}$ 的胺反应, 其中 R^{10} 和 R^{11} 如上所定义; 或者其中 R^2 表示 $-NR^{12}R^{13}$ 的式(I)化合物可以如下制备: 将相应的羧酸转化为相应的酰基叠氮化物(也就是其中 R^2 位被取代基 $-C(O)N_3$ 占据), 然后与含水酸或适合的(二)烷基胺在溶剂(例如甲苯)中、在高温(例如 50°C 至 150°C 的范围)下反应, 在酰基叠氮化物已被加热约 0.5 至 16 小时后加入所述酸或所述(二)烷基胺。

将为本领域技术人员所理解的是, 在本发明的方法中, 试剂中的某些官能团, 例如羟基或氨基可能需要被保护基团保护起来。因而, 式(I)化合物的制备可能在适当的阶段包括一个或多个保护基团的添加和/或脱除。

官能团的保护和脱保护描述在 'Protective Groups in Organic Chemistry', edited by J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) and 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3rd edition, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999) 中。

上述式(I)化合物可以转化为其药学上可接受的盐, 优选酸加成盐, 例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、丙酮酸盐、琥珀酸盐、草酸盐、甲磺酸盐或对-甲苯磺酸盐。

式(I)化合物能够以立体异构形式存在。应当理解, 本发明涵盖式(I)化合物的全部几何与旋光异构体(包括阻转异构体)及其混合物、包括外消旋物的用途。互变异构体及其混合物的用途也构成本发明的一个方面。对映体纯的形式是特别需要的。

式(I)化合物和它们药学上可接受的盐具有作为药物的活性, 特别是作为丝氨酸蛋白酶(例如蛋白酶 3 和胰腺弹性蛋白酶, 尤其人嗜中性白细胞弹性蛋白酶)的调节剂, 因此对炎症疾病和病症的治疗或预防是有利的。

这类病症的实例包括: 成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、囊性纤维化、肺气肿、支气管炎、支气管扩张(bronchiectasis)、慢性阻塞性肺病(COPD)和局部缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury)。本发明化合物也可以用于调节内源性和/或外源性生物刺激物, 它们导致和/或传播动脉粥样硬化、糖尿病、心肌梗塞; 肝疾患(包括但不限于肝硬化)、系统性红斑狼疮、淋巴起

源的炎性疾病(包括但不限于 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、胸腺细胞); 自身免疫疾病、骨髓、关节炎(尤其类风湿性关节炎、骨关节炎和痛风); 胃肠道炎症(尤其炎症性肠病、溃疡性结肠炎、胰腺炎和胃炎); 皮炎(尤其牛皮癣、湿疹、皮炎); 肿瘤转移或侵入; 与失控的细胞外基质降解有关的疾病(例如骨关节炎); 骨吸收疾病(例如骨质疏松和变形性骨炎)、与异常血管生成有关的疾病、与糖尿病、牙周疾病(例如齿龈炎)、角膜溃疡形成、皮肤溃疡、手术后病症(例如结肠联结现象)与皮肤创伤愈合有关的胶原再造增强、中枢与外周神经系统的脱髓鞘性疾病(例如多发性硬化); 年龄相关性疾病(例如痴呆)、心血管起源的炎性疾病; 肉芽肿性疾病; 肾疾病(包括但不限于肾炎和动脉炎); 癌症; 肺动脉高压、食物中毒、皮肤接触、蛰伤、叮咬; 哮喘; 鼻炎; HIV 疾病进展; 减少器官移植术中的器官排斥(包括但不限于人体器官)和蛋白酶抑制剂的替代治疗。

因而, 本发明提供用于治疗的如上所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

在另一方面, 本发明提供如上所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗的药物中的用途。

在本说明书的上下文中, 除非有与此相反的具体说明, 术语“治疗”也包括“预防”。应该相应地解释术语“治疗学的”和“治疗地”。

预防被认为与患有所述疾病或病症的先前发作的人员的治疗特别有关, 或被认为与处于所述疾病或病症的增加危险之中的人员的治疗特别有关。处于形成具体疾病或病症的危险之中的人员, 通常包括具有该疾病或病症的家族史的那些人员, 或已经通过遗传学试验或筛选确定为对形成该疾病或病症特别敏感的那些人员。

本发明也提供治疗其中嗜中性白细胞弹性蛋白酶活性的抑制是有益的疾病或病症或者减少其危险的方法, 包括对有该需要的患者给药治疗有效量的如上所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

本发明进一步提供治疗炎性疾病或病症或者减少其危险的方法, 该方法包括对有该需要的患者给药治疗有效量的如上所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

具体地, 本发明化合物可以用于治疗成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、囊性纤维化、肺气肿、支气管炎、支气管扩张、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺

动脉高压、哮喘、鼻炎、局部缺血-再灌注损伤、类风湿性关节炎、骨关节炎(osteoarthritis)、癌症、动脉粥样硬化(atherosclerosis)和胃粘膜损伤(gastric mucosal injury)。

就上述治疗用途而言,所施用的剂量当然因所采用的化合物、给药方式、所需治疗和适应症而异。本发明化合物的每日剂量可以在 0.05mg/kg 至 100mg/kg 的范围内。

可以单独使用式(I)的化合物及其药学上可接受的盐,但通常以药物组合物的形式给药,在药物组合物中,式(I)化合物/盐(活性组分)与药学上可接受的助剂、稀释剂或载体结合。例如,选择和制备合适药物制剂的常规方法描述在下面中:“Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs”, M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988。

取决于给药方式,药物组合物优选包含 0.05 至 99%w(重量百分比),更优选 0.05 至 80%w,更优选 0.10 至 70%w,甚至更优选 0.10 至 50%w 的活性成分,所有的重量百分数基于全部组合物。

本发明也提供药物组合物,包含如上所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐以及结合有药学上可接受的助剂、稀释剂或载体。

本发明进一步提供制备本发明药物组合物的方法,包括混合如上所定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的助剂、稀释剂或载体。

本发明的药物组合物可如下给药:局部给药(例如至皮肤或者肺和/或气道),剂型例如霜剂、溶液剂、混悬剂、七氟烷(HFA)气雾剂和干粉制剂,例如在吸入装置中的制剂,名为 Turbuhaler®;或者全身给药,例如口服给药,剂型为片剂、胶囊剂、糖浆剂、粉剂或颗粒剂;或者肠胃外给药,剂型为溶液剂或混悬剂;或者皮下给药;或者直肠给药,剂型为栓剂,或者透皮给药。

本发明化合物的干粉制剂和加压 HFA 气雾剂可以经口或鼻吸入给药。就吸入而言,化合物需要是微细粉碎的。微细粉碎的化合物优选地具有小于 10 μ m 的质量中值直径,并且可以借助分散剂悬浮在推进剂混合物中,例如 C₈-C₂₀ 脂肪酸或其盐(例如油酸)、胆汁盐、磷脂、烷基糖、全氟化或聚乙氧基化表面活性剂或者其它药学上可接受的分散剂。

本发明化合物也可以借助干粉吸入器给药。吸入器可以是单或多剂量

吸入器，并且可以是呼吸驱动的干粉吸入器。

一种可能性是混合微细粉碎的本发明化合物和载体物质，例如单-、二-或多-糖、糖醇或者另一种多元醇。适合的载体是糖类，例如乳糖、葡萄糖、蜜三糖、松三糖、乳糖醇(lactitol)、麦芽糖醇、海藻糖、蔗糖、甘露糖醇；和淀粉。作为替代选择，微细粉碎的化合物可以被另一种物质包衣。粉末混合物也可以被分装在硬胶囊中，每粒含有所需剂量的活性化合物。

另一种可能性是将微细粉碎的粉末加工为球体，在吸入工艺期间破碎。也可将这种球化粉末填充在多剂量吸入器的药物储库内，例如名为Turbuhaler®者，其中配药单元计量所需的剂量，然后由患者吸入。利用这种系统，在有或没有载体物质的情况下，将活性成分递送至患者。

就口服给药而言，本发明化合物可以与助剂或载体混合，例如乳糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇；淀粉，例如马铃薯淀粉、玉米淀粉或支链淀粉；纤维素衍生物；粘合剂，例如明胶或聚乙烯吡咯烷酮；和/或润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、聚乙二醇、蜡、石蜡等，然后压制成片。如果需要包衣片，如上所述制备的片芯可以用浓糖溶液包衣，其中可以含有例如阿拉伯胶、明胶、滑石和二氧化钛。作为替代选择，片剂可以用适合的聚合物溶于易挥发有机溶剂中的溶液包衣。

就软胶囊剂的制备而言，本发明化合物可以与例如植物油或聚乙二醇混合。硬胶囊剂可以含有化合物的颗粒，其中用到上文关于片剂所提到的赋形剂。也可将本发明化合物的液体或半固体制剂也可以填充到硬胶囊内。

口服用的液体制剂可以是糖浆剂或悬混剂的形式，例如含有本发明化合物的溶液，余量为糖和乙醇、水、甘油与丙二醇的混合物。任选地，这类液体制剂可以含有着色剂、矫味剂、糖精和/或羧甲基纤维素作为增稠剂或者本领域技术人员已知的其它赋形剂。

本发明化合物也可以与用于治疗上述病症的其它化合物联合给药。

现在将参照下列说明性实施例进一步解释本发明。

一般方法

在 Varian Inova 400MHz 或 Varian Mercury-VX 300MHz 仪器上记录 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 光谱。使用氯仿- d (δ_{H} 7.27ppm)、二甲基亚砜- d_6 (δ_{H} 2.50ppm)、乙腈- d_3 (δ_{H} 1.95ppm)或甲醇- d_4 (δ_{H} 3.31ppm)的中心峰作为内部参

照。使用硅胶(0.040-0.063mm, Merck)进行柱色谱分析。除非另有规定,原料是商业上可获得的。全部溶剂和商品试剂都是实验室级的,按原样使用。

LC/MS 分析采用下列方法:

仪器 Agilent 1100; 柱 Waters Symmetry 2.1 x 30mm; 质量 APCI; 流速 0.7ml/分钟; 波长 254nm; 溶剂 A: 水 + 0.1% TFA; 溶剂 B: 乙腈 + 0.1% TFA; 梯度 15-95%/B 8 分钟, 95% B 1 分钟。

在粒径 3.5 μ m 的 Symmetry C₁₈-柱 2.1 x 30mm 上进行分析型色谱分析,以乙腈/水/0.1%三氟乙酸作为移动相,梯度为 5%至 95%乙腈历经 8 分钟,流速 0.7ml/分钟。

实施例中使用的缩写或术语具有下列含义:

HBTU:	O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基铍六氟磷酸盐
HATU:	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基铍六氟磷酸盐
HOAT:	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
NMP:	1-N-甲基-2-吡咯烷酮
DME:	1,2-二甲氧基乙烷
THF:	四氢呋喃
TFA:	三氟乙酸
DMF:	N,N-二甲基甲酰胺
DCM/CH ₂ Cl ₂ :	二氯甲烷
SOCl ₂ :	亚硫酸氯
DIPEA:	N,N-二异丙基乙胺
EtOAc:	乙酸乙酯
TEA:	三乙胺
NaOMe:	甲醇钠
Pd:	钯
Pd(PPh ₃) ₄ :	四(三苯膦)钯(0)
Pd ₂ (DBA) ₃ :	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
Pd(OAc) ₂ :	乙酸钯(II)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ :	三苯膦氯化钯(IV)
MeOH:	甲醇

p-TSA:	对-甲苯磺酸
Na ₂ CO ₃ :	碳酸钠
NaOH:	氢氧化钠
Na ₂ SO ₄ :	硫酸钠
PPh ₃ :	三苯膦
P(c-Hex) ₃ :	三环己基膦
K ₃ PO ₄ :	磷酸钾
TMS-多磷酸盐:	四甲基硅烷-多磷酸盐
NaHCO ₃ :	碳酸氢钠
CHCl ₃ :	三氯甲烷
NCS:	N-氯琥珀酰亚胺
KHCO ₃ :	碳酸氢钾
MeCN/CH ₃ CN:	乙腈
EtOH:	乙醇
CuI:	碘化亚铜(I)
NaS ₂ O ₄ :	连二亚硫酸钠
DMSO:	二甲基亚砷

中间体实施例 1

6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸

a) 3-氧代-3-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}丙酸乙酯

向冰冷的 3-(三氟甲基)苯胺(64.5g, 0.40mol)与三乙胺(60ml)的丙酮(700ml)溶液滴加 3-氯-3-氧代丙酸乙酯(63.6g, 0.42mol)的丙酮(50ml)溶液。加入后(大约 30 分钟),继续在室温搅拌过夜。除去溶剂,加入水(1200ml)。滤出所得沉淀,用水充分洗涤两次,然后干燥,得到副标题化合物,为黄色粉末(109g, 99%)。

APCI-MS m/z: 276.1 [MH⁺].

b) 6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸

向 3-氧代-3-{[3-(三氟甲基)苯基]氨基}丙酸乙酯(实施例 1a, 19.2g, 70mmol)与甲醇钠(7.6g, 140mmol)的 EtOH (250ml)溶液加入 4-甲氧基丁-3-烯

-2-酮(90%) (7.72g, 77mmol)。加入后,使反应混合物回流2小时,然后冷却。加入水(50ml)和2M NaOH,将混合物在室温搅拌过夜。除去有机溶剂,反应混合物用EtOAc萃取(洗涤)。水相用盐酸酸化至pH 3-4,出现橙色沉淀,滤出,用水洗涤,干燥。从庚烷/EtOAc (4:1)中重结晶两次,得到标题化合物(12g, 58%),为白色粉末。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 13.68 (1H, s); 8.54 (1H, d); 7.86 (1H, d); 7.79 (1H, t); 7.55 (1H, brs); 7.48 (1H, d); 6.58 (1H, d); 2.16 (3H, s).

APCI-MS m/z : 298.1 [MH^+].

实施例 1

N-([3-(2-羟基乙基)异噁唑-5-基]甲基)-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

a) 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸丙-2-炔基酰胺

在烧瓶中,将6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(如中间体实施例1所述制备,0.5g, 1.68mmol)溶于 CH_2Cl_2 (7ml)和TFA (3ml)。加入N-碘代琥珀酰亚胺(0.378g, 1.68mmol),将混合物在室温搅拌1小时。蒸发除去挥发物,得到5-碘化产物,将其溶于 CH_2Cl_2 (5ml),加入 SOCl_2 (5ml)。将混合物搅拌1小时,然后充分浓缩。将粗的固体酰氯溶于1,4-二噁烷(10ml, 无水),加入Hunigs碱(DIPEA, 1ml)与炔丙基胺(0.165g, 3mmol)的混合物。将混合物剧烈搅拌5分钟,蒸发,在EtOAc与水之间分配。将有机相干燥,真空浓缩。在二氧化硅上纯化,得到0.46g (58%)副标题化合物,为淡黄色固体。

APCI-MS m/z : 461.2 [MH^+].

b) 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-异噁唑-5-基甲基}-酰胺

将5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸丙-2-炔基酰胺(实施例1a, 0.1g, 0.217mmol)、2-(3-硝基-丙氧基)-四氢-吡喃(0.056g, 0.3mmol)、异氰酸苯酯(0.071g, 0.6mmol)和TEA (三乙胺, 2滴)溶于苯(无水, 2.5ml)。将混合物加热(90 $^\circ\text{C}$)同时搅拌3小时。蒸发,经制备型HPLC纯化,

接着冷冻干燥, 得到 0.063g (46%)淡黄色固体。

APCI-MS m/z: 548.2 [MH⁺].

c) N-{[3-(2-羟基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

在小瓶中, 将 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-异噁唑-5-基甲基}-酰胺(实施例 1b, 0.032g, 0.051mmol)和 1-甲基-5-三甲基甲锡烷基-1H-吡唑(0.037g, 0.152mmol)溶于 DME (二甲氧基乙烷, 2ml)。用氮气对溶液进行脱气, 加入 Pd(PPh₃)₄ (10mg)。将小瓶密封, 加热(120°C)搅拌 2 小时。将反应混合物过滤, 真空浓缩。将残余物溶于 MeOH (10ml), 加入 p-TSA (对-甲苯磺酸一水合物, 10mg), 将该混合物搅拌过夜, 得到标题化合物的粗混合物。真空蒸发混合物, 经制备型 HPLC 纯化, 冷冻干燥, 得到 0.013g (51%)标题化合物。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.83 (1H, t, *J* 6.3 Hz); 8.22 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92 (1H, d, *J* 7.3 Hz); 7.87-7.80 (2H, m); 7.53 (1H, d, *J* 1.8 Hz); 6.33 (1H, d, *J* 1.8 Hz); 6.23 (1H, s); 4.74 (1H, t, *J* 5.0 Hz); 4.61 (2H, d, *J* 6.1 Hz); 3.72 (3H, s); 3.63 (2H, q, *J* 6.3 Hz); 2.69 (2H, t, *J* 6.3 Hz); 1.82 (3H, s)

APCI-MS m/z: 502.4 [MH⁺].

实施例 2

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-{[3-(2-羟基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

按照实施例 1c 所述方法, 由 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-异噁唑-5-基甲基}-酰胺(实施例 1b, 0.032g, 0.051mmol)、3,5-二甲基异噁唑-4-基-硼酸(0.020g, 0.142mmol)和 Na₂CO₃ (2M, 1.5ml)开始制备该化合物, 不同的是使中间体在 EtOAc/水之间分配, 在二氧化硅上纯化有机相, 然后水解。经制备型 HPLC 纯化, 冷冻干燥, 得到 0.010g (38%)标题化合物, 为白色固体。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.88 (1H, t, *J*=6.3 Hz); 8.18 (1H, s); 8.01 (1H, d, *J* 5.5 Hz); 7.92 (1H, d, *J* 7.2 Hz); 7.87-7.79 (2H, m); 6.23 (1H, s); 4.60 (2H, d, *J* 6.3 Hz); 3.62 (2H, t, *J* 6.6 Hz); 2.69 (2H, t, *J* 6.6 Hz); 2.32-2.29 (3H, m)

2.14-2.10 (3H, m); 1.81 (3H, s)

APCI-MS m/z: 517.4 [MH⁺].

实施例 3

N-{[3-(2-羟基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-5-碘-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

按照实施例 1c 所述水解步骤水解 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸{3-[2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-异噁唑-5-基甲基}-酰胺(实施例 1b, 0.14g, 0.22mmol)。经制备型 HPLC 纯化, 冷冻干燥, 得到 0.060g (50%)标题化合物, 为白色固体。

中间体实施例 2

6-甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)-苯基]-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸

a) 6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸乙酯

在氮气氛围下, 将 6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸(中间体实施例 1b, 13.1g, 43.9mmol)、碳酸钠(5.2g, 48.3mmol)与碘代乙烷(10.6g, 67.7mmol)的 NMP (60ml)悬浮液在环境温度搅拌 19 小时。使反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。收集有机相, 用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物经过二氧化硅快速色谱纯化, 用叔丁基甲基醚/甲醇(10:0.4)洗脱, 得到副标题化合物, 为浅褐色固体(12.5g, 87%)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.21 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 7.75 (1H, d, *J* 7.8 Hz); 7.68 (1H, t, *J* 7.8 Hz); 7.49 (1H, s); 7.42 (1H, d, *J* 7.8 Hz); 6.25 (1H, d, *J* 7.4 Hz); 4.36 (2H, q, *J* 7.2 Hz); 2.03 (3H, s); 1.37 (3H, t, *J* 7.2 Hz).

APCI-MS m/z: 326.1 [MH⁺].

b) 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸乙酯

在氮气氛围下, 向 6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(中间体实施例 2a, 9.9g, 30.5mmol)的 CH₂Cl₂ (45ml)与 TFA (38ml)溶液加入 N-碘代琥珀酰亚胺(6.89g, 30.6mmol)。在环境温度搅拌 19 小时后, 真空浓缩溶剂。向残余物加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液以中和剩余

的 TFA。收集有机相，用水和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩。残余物为副标题化合物，为黄色固体(11.4g, 83%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.52 (1H, s); 7.76 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.69 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.46 (1H, s); 7.38 (1H, d, J 7.7 Hz); 4.36 (2H, q, J 7.1 Hz); 2.26 (3H, s); 1.37 (3H, t, J 7.2 Hz).

APCI-MS m/z : 452.0 [MH^+].

c) 6-甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸

将 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(中间体实施例 2b, 0.77g, 1.7mmol)、DME (25ml)、5-三甲基甲锡烷基-1-甲基-1H-吡唑(0.49g, 2mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.10g, 0.087mmol)和磁搅拌子置于压力安全玻璃容器中。将容器密封，加热(130 $^\circ\text{C}$)搅拌过夜。LC-MS 显示产物生成完全。使混合物冷却，然后用 EtOAc (50ml)稀释，用水和盐水洗涤，进一步用 Na_2SO_4 干燥。过滤，蒸发，随后在二氧化硅上纯化，得到中间体酯。将该产物溶于 THF (10ml)和水(5ml)，加入 NaOH (2M, 1ml, 2mmol)。将混合物在 50 $^\circ\text{C}$ 搅拌 1 小时。蒸发除去 THF，酸化水溶液，由此沉淀出产物。产物用 EtOAc 萃取。将萃取液干燥(Na_2SO_4)，蒸发，得到标题化合物(0.3g, 47%)，为淡黄色固体。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 13.80 (1H, s); 8.25 (1H, s); 8.07 (1H, s); 7.99-7.93 (1H, m); 7.90-7.55 (2H, m); 7.54 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.36 (1H, d, J 1.8 Hz); 3.73 (3H, s); 1.86 (3H, s).

APCI-MS m/z : 363.3 [MH^+].

实施例 4

N-{[3-(羟甲基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

将 6-甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(中间体实施例 2, 0.020g, 0.053mmol)、HBTU (0.020g, 0.053mmol)和 Hunigs 碱(DIPEA, 0.034g, 0.26mmol)溶于 1,4-二噁烷(无水, 5ml)，在室温搅拌 30 分钟。向该混合物加入 5-氨基甲基-3-羟甲基-异噁唑

(0.014g, 0.053mmol)。将所得混合物搅拌过夜，蒸发溶剂，经制备型 HPLC 纯化残余物。冷冻干燥，得到 0.014g (54%) 标题化合物，为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.85 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.21 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92 (1H, d, J 7.3 Hz); 7.87-7.80 (2H, m); 7.53 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.27 (1H, s); 4.63 (2H, d, J 6.1 Hz); 4.44 (2H, s); 3.72 (3H, s); 1.82 (3H, s)

APCI-MS m/z : 488.2 [MH^+].

中间体实施例 3

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸

将 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸乙酯 (中间体实施例 2b, 72g, 1.6mmol)、DME (20ml)、3,5-二甲基异噁唑基-4-硼酸 (0.28g, 2mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ (0.036g, 0.039mmol)、 PPh_3 (0.062g, 0.23mmol)、2M Na_2CO_3 (10ml) 和磁搅拌子置于压力安全玻璃容器中。将容器密封，加热 (120 $^\circ\text{C}$) 搅拌过夜。LC-MS 显示所需产物生成完全 (包括酯的水解)。使混合物冷却，酸化水相，将有机相用 EtOAc (50ml) 稀释，使各相分离。将有机相用水和盐水洗涤，进一步用 Na_2SO_4 干燥。过滤，蒸发，得到粗混合物，经过制备型 HPLC 纯化，得到标题化合物 (0.27g, 43%)，为淡黄色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 13.93 (1H, s); 8.25 (1H, s); 8.07 (1H, s); 7.99-7.93 (1H, m); 7.89-7.85 (2H, m); 2.35 (3H, m); 2.15-2.10 (3H, m); 1.85 (3H, s).

APCI-MS m/z : 393.1 [MH^+].

实施例 5

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-{[3-(羟甲基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

按照实施例 4 所述方法，由 5-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸 (中间体实施例 3, 0.023g, 0.059mmol) 开始制备该化合物。冷冻干燥，得到 0.019g (64%) 标题化合物，为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.89 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.18 (1H, s); 8.01 (1H, d, J

5.3Hz); 7.92 (1H, d, J 7.3 Hz); 7.87-7.80 (2H, m); 6.27 (1H, s); 5.41 (1H, t, J 6.0 Hz); 4.62 (2H, d, J 6.0 Hz); 4.44 (2H, d, J 5.7 Hz); 2.34 (3H, ds); 2.13 (3H, ds); 1.81 (3H, s)

APCI-MS m/z : 503.1 $[MH^+]$.

中间体实施例 4

5-乙基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸

a) 5-乙基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸乙酯

在压力安全玻璃容器中加入 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(中间体实施例 2b, 1.0g, 2.21mmol)、二甲氧基乙烷(DME, 30ml)、乙基-三丁基锡烷(1.4g, 4.4mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.04g, 0.035mmol)和磁搅拌子。将容器密封, 加热(110°C)搅拌 5 小时。LC-MS 显示中间体乙基酯生成完全。使混合物冷却, 真空蒸发溶剂。在二氧化硅(庚烷:EtOAc)上纯化所得油, 得到 0.6g (77%)所需中间体, 为淡黄色固体。

¹H NMR (DMSO): δ 8.32 (1H, s); 7.78 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.83 (1H, s); 7.80 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.66 (1H, d, J 7.8 Hz); 6.81 (1H, dd); 5.64 (1H, d, J 17.6 Hz); 5.28 (1H, d, J 11.2 Hz); 4.22 (2H, q, J 7.2 Hz); 2.00 (3H, s); 1.26 (3H, t, J 7.2 Hz)

APCI-MS m/z : 352.2 $[MH^+]$.

b) 5-乙基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸乙酯

在烧瓶中, 将 5-乙基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(中间体实施例 4a, 0.6g, 1.7mmol)溶于 EtOAc (20ml)和 EtOH (20ml), 加入 5%钨/碳(0.12g)。使混合物在常压和室温下氢化 48 小时。通过 Celite®过滤除去催化剂, 随后真空浓缩, 得到 0.55g (91%)中间体, 为米色固体。

¹H NMR (DMSO): δ 8.04 (1H, s); 7.87 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.81-7.76 (2H, m); 7.62 (1H, d, J 7.9 Hz); 4.20 (2H, q, J 7.1 Hz); 2.53-2.46 (2H, m); 1.92 (3H, s); 1.24 (3H, t, J 7.1 Hz); 1.11 (3H, t, J 7.6 Hz)

APCI-MS m/z: 354.1 [MH⁺].

c) 5-乙基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸

在烧瓶中, 将 5-乙基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(中间体实施例 4b, 0.55g, 1.55mmol)溶于 THF (20ml)和水(10ml)。向该搅拌的混合物加入 NaOH (1M, 4ml, 4mmol), 将混合物在室温搅拌 3 小时。LC-MS 显示酯完全水解, 真空除去 THF。将水溶液酸化, 用 EtOAc 萃取(2 x 20ml)。将萃取液用水和盐水洗涤, 最后经 Na₂SO₄ 干燥。过滤和蒸发, 得到 0.50g (100%)标题化合物, 为米色固体。

¹H NMR (DMSO): δ 14.25 (1H, s); 8.38 (1H, s); 7.97 (1H, s); 7.94 (1H, d, *J* 7.8 Hz); 7.85 (1H, t, *J* 7.7 Hz); 7.77 (1H, d, *J* 7.7 Hz); 2.62 (2H, q, *J* 7.5 Hz); 2.04 (3H, s); 1.15 (3H, t, *J* 7.5 Hz) APCI-MS m/z: 326.2 [MH⁺].

实施例 6

5-乙基-N-{[3-(羟甲基)异噻唑-5-基]甲基}-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

按照实施例 4 所述方法, 由 5-乙基-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(中间体实施例 4, 0.032g, 0.10mmol)开始制备该化合物。冷冻干燥, 得到 0.023g (53%)标题化合物, 为白色固体。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.97 (1H, t, *J* 6.1 Hz); 8.33 (1H, s); 7.91-7.86 (2H, m); 7.81 (1H, t, *J* 7.9 Hz); 7.69 (1H, d, *J* 7.9 Hz); 6.25 (1H, s); 5.40 (1H, t, *J* 6.0 Hz); 4.61 (2H, d, *J* 6.0 Hz); 4.43 (2H, d, *J* 5.8 Hz); 2.57 (2H, q, *J* 7.4 Hz); 1.98 (3H, s); 1.14 (3H, t, *J* 7.5 Hz)

APCI-MS m/z: 436.5 [MH⁺].

中间体实施例 5

5-环丙基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸

将 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸乙酯(中间体实施例 2b, 0.77g, 1.6mmol)、甲苯(35ml)、环丙基-硼酸(0.257g, 3mmol)、Pd(OAc)₂ (0.072g, 0.35mmol)、P(c-Hex)₃ (0.169g, 0.6mmol)、K₃PO₄ 一水合物(1.6g, 6.9mmol)、水(0.7ml)和磁搅拌子置于压力安全玻璃容器中。

将容器密封，加热(130℃)搅拌过夜。LC-MS 显示中间体乙基酯生成完全。使混合物冷却，各相用 EtOAc (50ml)和水(50ml)稀释，使各相分离。将有机相用水和盐水洗涤，进一步用 Na₂SO₄ 干燥。过滤和蒸发，得到粗中间体。将该产物溶于 THF (10ml)和水(5ml)。向该溶液加入 NaOH (1M, 3ml, 3mmol)，将混合物在 50℃ 搅拌 2 小时。蒸发 THF，将残留水相酸化，用 EtOAc 萃取 (2 x 20ml)。将萃取液用水和盐水洗涤，最后经 Na₂SO₄ 干燥。过滤和蒸发，得到标题化合物(0.19g, 33%)。

APCI-MS m/z: 338.1 [MH⁺].

实施例 7

5-环丙基-N-{[3-(羟甲基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

按照实施例 4 所述方法，由 5-环丙基-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(中间体实施例 5, 0.030g, 0.11mmol, 如上所述)开始制备该化合物。冷冻干燥，得到 0.021g (47%)标题化合物，为白色固体。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.94 (1H, t, *J* 6.0 Hz); 8.18 (1H, s); 7.92-7.86 (2H, m); 7.82 (1H, t, *J* 7.8 Hz); 7.70 (1H, d, *J* 7.8 Hz); 6.25 (1H, s); 5.40 (1H, t, *J* 6.0 Hz); 4.60 (2H, d, *J* 6.0 Hz); 4.43 (2H, d, *J* 6.0 Hz); 2.13 (3H, s); 1.88-1.79 (1H, m); 0.98-0.90 (2H, m); 0.64-0.57 (2H, m)

APCI-MS m/z: 448.4 [MH⁺].

实施例 8

N-{[3-(甲氧基甲基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

将(3-羟甲基-异噁唑-5-基甲基)-氨基甲酸叔丁基酯(0.045g, 0.2mmol)溶于 1,4-二噁烷(2ml)。加入 Hunigs 碱(DIPEA, 0.050g, 0.38mmol)和甲磺酰氯(0.043g, 0.30mmol)。将混合物在室温放置 1 小时，然后真空浓缩。将残余物溶于 MeOH (2ml)，一次性加入 NaOMe (0.032g, 0.6mmol)，将混合物加热(50℃)搅拌过夜。真空浓缩混合物，溶于 CH₂Cl₂ (5ml)和 TFA (1ml)。将混合物放置 1 小时，再次真空浓缩，得到{[3-(甲氧基甲基)异噁唑-5-基]甲基}胺，为粗产物。

按照实施例 4 所述方法, 由 6-甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(中间体实施例 2, 0.038g, 0.1mmol)开始, 并且使用上述粗产物{[3-(甲氧基甲基)异噁唑-5-基]甲基}胺作为胺制备标题化合物。冷冻干燥, 得到 0.010g (20%)标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.86 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.21 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92 (1H, d, J 7.3 Hz); 7.87-7.80 (2H, m); 7.53 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.30 (1H, s); 4.63 (2H, d, J 6.1 Hz); 4.42 (2H, s); 3.71 (3H, s); 3.27 (3H, s); 1.82 (3H, s)

APCI-MS m/z : 502.6 [MH^+].

实施例 9

5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-甲基-N-([3-[(甲硫基)甲基]异噁唑-5-基]甲基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

将 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-N-([3-(羟甲基)异噁唑-5-基]甲基)-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(实施例 5, 0.050g, 0.1mmol)溶于 1,4-二噁烷(3ml), 接着加入二甲基硫醚(0.075g, 0.8mmol)和三乙基膦(0.094g, 0.8mmol)。将混合物在氮气氛下加热(80 $^{\circ}\text{C}$)搅拌 3 小时, 然后蒸发。残余物经过制备型 HPLC 纯化, 冷冻干燥, 得到 0.040g (75%)标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.89 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.18 (1H, s); 8.01 (1H, d, J 5.3Hz); 7.92 (1H, d, J 7.3 Hz); 7.87-7.80 (2H, m); 6.27 (1H, s); 4.62 (2H, d, J 6.1 Hz); 3.66 (2H, s); 2.31 (3H, m); 2.13 (3H, m); 1.99 (3H, s), 1.81 (3H, s)

APCI-MS m/z : 533.5 [MH^+].

实施例 10

N-([3-(3-氨基-3-氧代丙基)异噁唑-5-基]甲基)-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

a) 3-[5-([5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧基]-氨基)-甲基]-异噁唑-3-基]-丙酸甲酯

按照实施例 1b 所述方法, 由 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯

基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸丙-2-炔基酰胺(实施例 1a)和 4-硝基丁酸甲酯开始制备该化合物。在二氧化硅上纯化粗产物,洗脱 0.14g (47%)产物,纯度足够进一步合成。

APCI-MS m/z: 589.7 [MH⁺].

b) N-{[3-(3-氨基-3-氧代丙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

使 3-[5({[5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧基]-氨基}-甲基)-异噁唑-3-基]-丙酸甲酯(实施例 10a, 0.13g, 0.22mmol)与 1-甲基-5-三甲基甲锡烷基-1H-吡啶(0.162g, 6.6mmol)按照实施例 1c 所述方法第一部分反应。将滤液溶于 THF (10ml)。加入水(2ml)和 NaOH (2M, 2ml, 4mmol), 将溶液在室温搅拌 1 小时, 导致酯的完全水解。蒸发 THF, 将水相用水稀释, 酸化。用 EtOAc 萃取, 经过制备型 HPLC 纯化, 冷冻干燥, 得到 0.071g (61%)中间体羧酸(6-甲基-5-(2-甲基-2H-吡啶-3-基)-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-(2-氨基乙酰基-乙基)-异噁唑-5-基甲基]-酰胺), 为白色固体。将这种化合物溶于 CH₂Cl₂ (5ml), 加入 SOCl₂ (4 滴), 使混合物在密封烧瓶中放置 1 小时。真空浓缩混合物。将所得酰氯溶于 1,4-二噁烷(无水, 5ml), 加入氨(32%水溶液, 2ml), 使混合物在室温放置 5 分钟, 接着蒸发至干。粗的酰胺经过制备型 HPLC 纯化, 冷冻干燥, 得到 0.039g (33%)标题化合物, 为白色固体。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.83 (1H, t, *J* 6.0 Hz); 8.21 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92 (1H, d, *J* 7.2 Hz); 7.87-7.80 (2H, m); 7.53 (1H, d, *J* 1.8 Hz); 7.32 (1H, bs); 6.80 (1H, bs); 6.33 (1H, d, *J* 1.8 Hz); 6.18 (1H, s); 4.60 (2H, d, *J* 6.1 Hz); 3.72 (3H, s); 2.76 (2H, t, *J* 7.6 Hz); 2.38 (2H, t, *J* 7.6 Hz); 1.82 (3H, s)

APCI-MS m/z: 529.4[MH⁺].

实施例 11

N-{[3-(2-氨基乙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

将 N-{[3-(3-氨基-3-氧代丙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(实施例 10,

0.022g, 0.041mmol)溶于 TMS-多磷酸盐(2ml, CH₂Cl₂-溶液, *Synthesis* 1982 p 591-2), 加热(80℃)搅拌 2 小时。将混合物用 CH₂Cl₂ 稀释, 用水洗涤, 干燥。蒸发, 得到该化合物的粗混合物, 经过制备型 HPLC 纯化。冷冻干燥, 得到 0.016g (75%)标题化合物, 为白色固体。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.85 (1H, t, *J* 6.1 Hz); 8.21 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92 (1H, d, *J* 7.3 Hz); 7.88-7.80 (2H, m); 7.53 (1H, d, *J* 1.8 Hz); 6.33 (1H, d, *J* 1.8 Hz); 6.32 (1H, s); 4.64 (2H, d, *J* 6.0 Hz); 3.72 (3H, s); 2.96-2.82 (4H, m); 1.82 (3H, s)

APCI-MS m/z: 511.3[MH⁺].

实施例 12

N-{[3-(3-羟基丙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

a) 乙酸 3-[5-({[5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羰基]-氨基}-甲基)-异噁唑-3-基]-丙基酯

按照实施例 1b 所述方法, 由 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸丙-2-炔基酰胺(实施例 1a)和乙酸 3-硝基丙基酯开始制备该化合物。在二氧化硅上纯化粗产物, 得到 0.17g (76%)副标题化合物。

APCI-MS m/z: 603.9[MH⁺].

b) N-{[3-(3-羟基丙基)异噁唑-5-基]甲基}-6-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

使乙酸 3-[5-({[5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羰基]-氨基}-甲基)-异噁唑-3-基]-丙基酯(实施例 12a, 0.16g, 0.26mmol)与 1-甲基-5-三甲基甲锡烷基-1H-吡唑(0.162g, 6.6mmol)按照实施例 1c 所述方法的第一部分反应。将溶液过滤, 在二氧化硅上纯化, 得到 0.060g (41%)中间体(6-甲基-5-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸[3-(3-羟基-丙基)-异噁唑-5-基甲基]-酰胺)。按照实施例 10b 中的水解作用进行水解, 但是搅拌 5 小时。经 HPLC 纯化后, 冷冻干燥, 得到 0.033g (62%)标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 9.83 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.21 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.92 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.87-7.80 (2H, m); 7.53 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.33 (1H, d, J 1.8 Hz); 6.20 (1H, s); 4.60 (2H, d, J 6.0 Hz); 4.50 (1H, t, J 5.2 Hz); 3.72 (3H, s); 3.40 (2H, q, J 5.9 Hz); 2.59 (2H, t, J 7.7 Hz); 1.82 (3H, s); 1.70 (2H, p, J 7.4 Hz)
APCI-MS m/z : 516.4 [MH^+].

实施例 13

5-(3-氨基-3-氧代丙基)-N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

a) 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(3-环丙基-异噁唑-5-基甲基)-酰胺

将环丙烷甲醛(0.7g, 0.01mmol)溶于 MeOH (25ml)。加入盐酸羟胺(1.4g, 0.02mmol)和 NaHCO_3 (1.7g, 0.02mmol), 使混合物回流过夜, 然后过滤。真空浓缩滤液, 溶于 CHCl_3 (20ml)。在磁搅拌下, 将溶液在冰浴上冷却, 加入 NCS (N-氯琥珀酰亚胺, 1.3g, 0.03mmol), 接着加入吡啶(4 滴)。加入完成后, 除去冰浴, 将混合物搅拌 1 小时。将淡绿色溶液用水洗涤, 干燥。对有机相进行蒸发, 得到 1.05g (75%)油, 直接用在进一步的合成中。将 0.22g (2mmol) 该油加入到搅拌的 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸丙-2-炔基酰胺(实施例 1a, 0.15g, 0.326mmol)的 EtOAc (30ml)溶液中。向该混合物加入水(0.3ml)和 KHCO_3 (0.2g, 2mmol)。将混合物加热(45 $^\circ\text{C}$)搅拌过夜。加入水, 分离各相, 将有机相用盐水洗涤, 干燥。过滤和蒸发, 得到粗混合物, 在二氧化硅上纯化, 得到 0.15g (85%)副标题化合物, 为无定形半固体产物。

APCI-MS m/z : 543.8 [MH^+].

b) 3-[5-[(3-环丙基-异噁唑-5-基甲基)-氨甲酰基]-2-甲基-6-氧代-1-(3-三氟甲基苯基)-1,6-二氢-吡啶-3-基]-丙烯酸甲酯

将 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(3-环丙基-异噁唑-5-基甲基)-酰胺(实施例 13a, 0.20g, 0.37mmol)和丙烯酸甲酯(0.17g, 1.9mmol)溶于 CH_3CN (3ml)。向该溶液加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.015g)和 TEA (三乙胺, 0.2ml)。将混合物在氮气氛下加热(95 $^\circ\text{C}$)搅拌 2 小时。将溶液过滤,

真空浓缩。在二氧化硅上纯化，得到 0.14g (75%)副标题化合物，为淡黄色无定形固体。

APCI-MS m/z: 502.4 [MH⁺].

c) 3-[5-[(3-环丙基-异噁唑-5-基甲基)-氨基甲酰基]-2-甲基-6-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,6-二氢-吡啶-3-基]-丙酸

将 3-[5-[(3-环丙基-异噁唑-5-基甲基)-氨基甲酰基]-2-甲基-6-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,6-二氢-吡啶-3-基]-丙烯酸甲酯(实施例 13b, 0.14g, 0.28mmol)溶于 EtOAc (5ml)和 EtOH (99.5%, 5ml), 加入 Pd/C (10%, 0.015g)。将混合物氢化过夜。过滤除去催化剂。蒸发，得到 0.13g (92%)副标题化合物。将该产物(0.127g, 0.25mmol)溶于 THF (5ml)、水(3ml)和 NaOH (2M, 0.5ml, 1mmol)。将溶液在室温下搅拌 1 小时。蒸发 THF，将残留水溶液用水稀释，用 1M H₂SO₄ 酸化。用 EtOAc 萃取，分离酸的粗溶液，真空浓缩。经过制备型 HPLC 纯化，冷冻干燥，得到 0.075g (75%)副标题化合物，为白色固体。

APCI-MS m/z: 490.4 [MH⁺].

d) 5-(3-氨基-3-氧代丙基)-N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

按照实施例 10b 所述方法，由 3-[5-[(3-环丙基-异噁唑-5-基甲基)-氨基甲酰基]-2-甲基-6-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,6-二氢-吡啶-3-基]-丙酸(实施例 13c)开始制备该化合物(最后一步使用 1,4-二噁烷和氨)，以及不同的是用氨的 MeOH 溶液代替氨水。经 HPLC 纯化，冷冻干燥，得到 0.010g (80%)标题化合物，为白色固体。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.90 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.32 (1H, s); 7.90 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.83 (1H, s); 7.82 (1H, t, J 8.0 Hz); 7.66 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.33 (1H, bs), 6.82 (1H, bs); 6.04 (1H, s); 4.55 (2H, d, J 6.0 Hz); 2.76 (2H, t, J 7.6 Hz); 2.30 (2H, t, J 7.6 Hz); 1.99 (3H, s); 1.99-1.90 (1H, m); 1.00-0.92 (2H, m); 0.74-0.68 (2H, m)

APCI-MS m/z: 489.4 [MH⁺].

实施例 14

5-(2-氟基乙基)-N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

按照实施例 11 所述方法, 由粗产物 5-(3-氨基-3-氧代丙基)-N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(实施例 13d)开始进行制备, 得到 0.013g (56%)标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.87 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.41 (1H, s); 7.91 (1H, d, J 7.6 Hz); 7.85 (1H, s); 7.82 (1H, t, J 7.6 Hz); 7.67 (1H, d, J 7.6 Hz); 6.04 (1H, s), 4.55 (2H, d, J 6.0 Hz); 2.91 (2H, t, J 6.8 Hz); 2.74 (2H, t, J 6.8 Hz); 2.98 (3H, s); 1.99-1.90 (1H, m); 1.00-0.91 (2H, m); 0.74-0.67 (2H, m)

APCI-MS m/z : 471.4 [MH^+].

实施例 15

N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-5-[3-(二甲基氨基)-3-氧代丙基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

按照实施例 10b 所述方法, 由 3-[5-[(3-环丙基-异噁唑-5-基)甲基]-氨基甲酰基]-2-甲基-6-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,6-二氢-吡啶-3-基]-丙酸(实施例 13c)开始进行制备(最后一步使用 1,4-二噁烷和氨), 并且用二甲胺淬灭, 得到 0.012g (75%)标题化合物, 为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.91 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.36 (1H, s); 7.90 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.83 (1H, s); 7.81 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.66 (1H, d, J 7.9 Hz); 6.04 (1H, s); 4.54 (2H, d, J 6.1 Hz); 2.95 (3H, s); 2.82 (3H, s), 2.76 (2H, t, J 7.5 Hz); 2.56 (2H, t, J 7.5 Hz); 1.99 (3H, s); 1.98-1.90 (1H, m); 0.99-0.92 (2H, m); 0.74-0.67 (2H, m)

实施例 16

3-{5-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]氨基}羰基)-2-甲基-6-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,6-二氢吡啶-3-基}丙酸

a) 5-(3-羟基-丙-1-炔基)-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(3-环丙基-异噁唑-5-基)甲酰胺

将 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(3-环

丙基-异噁唑-5-基甲基)-酰胺(实施例 13a, 0.18g, 0.33mmol)、炔丙醇(0.034g, 0.62mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.007g)和 CuI (0.0007g)溶于二乙胺(7ml, 99.5%)。将混合物在氮气氛下加热(50℃)搅拌 2 小时, 然后真空浓缩。残余物经过制备型 HPLC 纯化, 冷冻干燥, 得到 0.093g (60%)副标题化合物, 为白色固体。

APCI-MS m/z: 472.4 [MH⁺].

b) 3-{5-({[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]氨基}羰基)-2-甲基-6-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,6-二氢吡啶-3-基}丙酸

将 5-(3-羟基-丙-1-炔基)-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(3-环丙基-异噁唑-5-基甲基)-酰胺(实施例 16a, 0.093g, 0.19mmol)溶于 EtOAc (5ml)和 EtOH (99.5%, 5ml)。加入 Pd/C (10%, 0.010g), 将混合物在室温和常压下氢化 3 小时。过滤溶液, 真空浓缩。经过制备型 HPLC 纯化, 冷冻干燥, 得到 0.073g (81%)标题化合物, 为白色固体。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.93 (1H, t, *J* 6.0 Hz); 8.31 (1H, s); 7.89 (1H, d, *J* 8.1 Hz); 7.87 (1H, s); 7.81 (1H, t, *J* 7.8 Hz); 7.68 (1H, d, *J* 7.7 Hz); 6.04 (1H, s); 4.55 (2H, d, *J* 6.0 Hz); 4.52 (1H, t, *J* 5.1 Hz); 3.45 (2H, q, *J* 5.8 Hz); 2.58 (2H, t, *J* 7.6 Hz); 1.98 (3H, s); 1.98-1.90 (1H, m); 1.65 (2H, p, *J* 6.9 Hz); 0.99-0.92 (2H, m); 0.73-0.68 (2H, m)

APCI-MS m/z: 476.4 [MH⁺]. 保留时间 2.17 分钟

实施例 17

N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-6-甲基-5-[3-(甲磺酰基)丙基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

a) 甲磺酸 3-[5-[(3-环丙基-异噁唑-5-基甲基)-氨甲酰基]-2-甲基-6-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,6-二氢-吡啶-3-基]-丙基酯

将 3-{5-({[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]氨基}羰基)-2-甲基-6-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,6-二氢吡啶-3-基}丙酸 (实施例 16, 0.070g, 0.147mmol)溶于 1,4-二噁烷(无水, 5ml)。加入 Hunigs 碱(DIPEA, 0.050g, 0.38mmol)和甲磺酰氯(0.050g, 0.4mmol), 使混合物在室温放置 1 小时, 然后真空浓缩。残余物经过制备型 HPLC 纯化, 冷冻干燥, 得到 0.038g (47%)副标题化合物, 为白色固体。

APCI-MS m/z: 554.4 [MH⁺].

b) 6-甲基-5-(3-甲硫基-丙基)-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(3-环丙基-异噁唑-5-基甲基)-酰胺

将甲磺酸 3-[5-[(3-环丙基-异噁唑-5-基甲基)-氨基酰基]-2-甲基-6-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,6-二氢-吡啶-3-基]-丙基酯(实施例 17a, 0.037g, 0.067mmol)溶于 DMF (1.5ml)。加入甲硫醇钠(NaSMe, 0.012g, 0.156mmol), 将混合物在室温搅拌 1 小时。经制备型 HPLC 纯化, 蒸发, 得到 0.026g (77%) 副标题化合物, 为淡黄色油。

APCI-MS m/z: 506.4 [MH⁺].

c) N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-6-甲基-5-[3-(甲磺酰基)丙基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

将 6-甲基-5-(3-甲硫基-丙基)-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(3-环丙基-异噁唑-5-基甲基)-酰胺(实施例 17b, 0.022g, 0.044mmol)溶于 CH₂Cl₂ (5ml)。加入 m-CPBA (间-氯过苯甲酸, 0.025g, 大约 0.10mmol), 将溶液在室温搅拌 1 小时。真空浓缩混合物, 经过制备型 HPLC 纯化。冷冻干燥, 得到 0.021g (89%)标题化合物, 为白色固体。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.92 (1H, t, *J* 6.0 Hz); 8.34 (1H, s); 7.90 (1H, d, *J* 7.8 Hz); 7.87 (1H, s); 7.81 (1H, t, *J* 7.8 Hz); 7.69 (1H, d, *J* 7.8 Hz); 6.04 (1H, s); 4.55 (2H, d, *J* 6.0 Hz); 3.23-3.25 (2H, m); 2.97 (3H, s); 2.73-2.66 (2H, m); 1.99 (3H, s); 1.97-1.86 (3H, m); 0.99-0.92 (2H, m); 0.74-0.68 (2H, m)

APCI-MS m/z: 538.4 [MH⁺].

实施例 18

N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-6-甲基-5-{3-[(甲磺酰基)氨基]丙基}-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

a) {3-[5[(3-环丙基-异噁唑-5-基甲基)-氨基酰基]-2-甲基-6-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,6-二氢-吡啶-3-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯

分两步制备该化合物: 第一步按照实施例 16a 所述方法进行, 由 5-碘-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(3-环丙基-异噁唑

-5-基甲基)-酰胺(实施例 13a)和炔丙基胺-N-叔丁基氨基甲酸酯开始制备。在二氧化硅上纯化,得到 0.09g 中间体,为无定形固体。第二步为氢化 12 小时,按照实施例 16b 所述方法进行,但是无需纯化。而是真空浓缩滤液,得到 0.09g (77%)副标题化合物,为淡黄色无定形固体。

APCI-MS m/z: 575.1 [MH⁺].

b) 5-(3-氨基-丙基)-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(3-环丙基-异噁唑-5-基甲基)-酰胺

将{3-[5[(3-环丙基-异噁唑-5-基甲基)-氨基酰基]-2-甲基-6-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,6-二氢-吡啶-3-基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯(实施例 18a, 0.09g, 0.156mmol)溶于 CH₂Cl₂ (5ml)和 TFA (1ml)。使混合物放置 1 小时,接着加入真空浓缩,得到副标题化合物,为微褐色油,无需纯化即可用于合成。

APCI-MS m/z: 475.5 [MH⁺].

c) N-[(3-环丙基异噁唑-5-基)甲基]-6-甲基-5-{3-[(甲磺酰基)氨基]丙基}-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

将 5-(3-氨基-丙基)-6-甲基-2-氧代-1-(3-三氟甲基-苯基)-1,2-二氢-吡啶-3-羧酸(3-环丙基-异噁唑-5-基甲基)-酰胺(实施例 18b, 0.039mmol)溶于 CH₂Cl₂ (2ml)、Hunigs 碱(DIPEA, 5 滴)和甲磺酰氯(3 滴)。使混合物放置 20 分钟,真空浓缩。经过制备型 HPLC 纯化,冷冻干燥,得到 0.009g (42%)标题化合物,为白色固体。

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.92 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.34 (1H, s); 7.89 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.86 (1H, s); 7.81 (1H, t, J 7.7 Hz); 7.68 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.06 (1H, t, J 5.7 Hz); 6.04 (1H, s); 4.55 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.01 (2H, q, J 6.2 Hz); 2.90 (3H, s); 2.63-2.56 (2H, m); 1.98 (3H, s); 1.98-1.90 (1H, m); 1.70 (2H, p, J 7.5 Hz); 0.99-0.90 (2H, m); 0.74-0.67 (2H, m)

APCI-MS m/z: 553.4 [MH⁺].

中间体实施例 6

5-碘-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二

氢吡啶-3-甲酰胺

a) 6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

使 6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸(中间体实施例 1b, 7.43g, 25mmol)、HATU (10.5g, 27.5mmol)、HOAT (3.75g, 27.5mmol) 与 DIEA (14.2ml, 82.5mmol) 在 NMP (65ml) 中的混合物反应 1 小时, 然后加入 4-甲磺酰基苄基胺盐酸盐(5.8g, 26mmol)。1 小时后, 将反应混合物缓慢倒入搅拌的冰水(1L)中。生成粉末, 含水混合物用柠檬酸(0.5M)酸化至 pH 3, 继续搅拌 1 小时。滤出沉淀, 用水洗涤, 真空干燥过夜。从 EtOAc 中重结晶, 得到 8.1g (70%) 副标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 10.00 (1H, brt); 8.60 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.83 (1H, d); 7.76 (1H, t); 7.53 (3H, m); 7.46 (1H, d); 6.49 (1H, d); 4.68 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.10 (3H, s).

APCI-MS m/z : 465.1 [MH^+].

b) 5-碘-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

在室温和氩气气氛下, 向 6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(中间体实施例 6a, 200mg, 0.43mmol) 的 MeCN (1.5ml) 溶液加入三氟甲磺酸(1ml), 接着加入 N-碘代琥珀酰亚胺(97mg, 0.43mmol)。45 分钟后, 将反应混合物用 DCM 稀释, 用含水 NaHCO_3 、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 水溶液和水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 蒸发, 得到标题化合物(200mg)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.85 (1H, brt); 8.90 (1H, d); 7.88 (2H, d); 7.76 (2H, m); 7.50 (2H, d); 7.48 (1H, s); 7.40 (1H, d); 4.65 (2H, m); 3.03 (3H, s); 2.32 (3H, s).

APCI-MS m/z : 591.0 [MH^+].

中间体实施例 7

N-[4-(环丙基磺酰基)苄基]-5-碘-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

利用类似于中间体实施例 6 所述工艺制备标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.86 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.90 (1H, s); 7.83-7.80 (3H, m);

7.75 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.49-7.47 (3H, m); 7.40 (1H, d, J 7.8 Hz); 4.66 (2H, t, J 5.7 Hz); 2.42 (1H, m); 2.31 (3H, s); 1.32 (2H, m); 1.01 (2H, m).

APCI-MS m/z : 617 [MH^+].

实施例 19

6-甲基-5-{3-[(甲磺酰基)氨基]丙基}-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

按照实施例 18 所述工艺, 由 5-碘-6-甲基-*N*-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(中间体实施例 6)开始制备标题化合物。

1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.00 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.35 (1H, s); 7.91-7.84 (4H, m); 7.80 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.68 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.53 (2H, d, J 8.0 Hz); 7.06 (1H, t, J 5.7 Hz); 4.58 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.17 (3H, s); 3.01 (2H, q, J 6.1 Hz); 2.90 (3H, s); 2.63-2.56 (2H, m); 1.98 (3H, s); 1.70 (2H, p, J 7.5 Hz)

APCI-MS m/z : 600.4 [MH^+].

实施例 20

5-(3-羟基丙-1-炔-1-基)-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

按照实施例 16a 所述工艺, 由 5-碘-6-甲基-*N*-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(中间体实施例 6, 0.10g, 0.169mmol)开始制备该化合物。按照该方法, 得到 0.064g (73%)标题化合物, 为白色固体。

1H NMR (DMSO- d_6): δ 9.78 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.31 (1H, s); 7.95 (1H, s); 7.91 (1H, d, J 8.1 Hz); 7.86 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.83 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.76 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.53 (2H, d, J 8.2 Hz); 5.34 (1H, t, J 5.9 Hz); 4.58 (2H, d, J 6.1 Hz); 4.33 (2H, d, J 6.0 Hz); 3.17 (3H, s); 2.16 (3H, s)

APCI-MS m/z : 518.8 [MH^+].

实施例 21

5-(3-氨基-3-氧代丙基)-N-[4-(环丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-2-氧代

-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

按照实施例 13a-13d 所述工艺,由 *N*-[4-(环丙基磺酰基)苄基]-5-碘-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(中间体实施例 7)开始制备该化合物。这得到 0.015g (75%)标题化合物,为白色固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.99 (1H, t, J 6.1 Hz); 8.33 (1H, s); 7.89 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.85-7.78 (4H, m); 7.67 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.53 (2H, d, J 8.2 Hz); 7.33 (1H, bs); 6.82 (1H, bs); 4.58 (2H, d, J 6.1 Hz); 2.84-2.74 (1H, m); 2.76 (2H, t, J 7.7 Hz); 2.31 (2H, t, J 7.6 Hz); 1.99 (3H, s); 1.11-1.06 (2H, m); 1.05-0.97 (2H, m)

APCI-MS m/z : 562.4 [MH^+].

中间体实施例 8

5-羟基-*N*-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

a) *N*-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

在氩气气氛下,向 6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-羧酸(中间体实施例 1b, 16.27g, 54.5mmol)在 DCM 中的混合物加入亚硫酸氯(12ml, 165mmol)。在环境温度搅拌 50 分钟后,蒸发除去溶剂。与甲苯共沸蒸发除去最后痕量的亚硫酸氯。在剧烈搅拌下,向冰冷的残余物的 DCM 溶液滴加 1-[4-(异丙基磺酰基)苄基]甲胺(11.8g, 55.4mmol)与三乙胺(30ml, 215mmol)在 DCM 中的混合物。加入后,使深色悬浮液升温至室温。在环境温度搅拌 30 分钟后,真空浓缩反应混合物,使残余物在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层用水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,得到深色的油,放置后结晶。将固体用乙酸乙酯研制,过滤,用乙酸乙酯、醚、庚烷洗涤,在真空下干燥,得到标题化合物,为浅黄色粉末(15.3g)。收集滤液,浓缩,进一步经过二氧化硅快速色谱纯化,用叔丁基甲基醚至 5%甲醇的叔丁基甲基醚溶液梯度洗脱,又得到 8.78g 粗产物。合并固体,得到(24.1g, 89%)副标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.96 (1H, t, J 5.5 Hz); 8.57 (1H, d, J 7.4 Hz); 7.78 (3H, t, J 4.1 Hz); 7.72 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.52-7.45 (3H, m); 7.43 (1H, d, J 7.7 Hz);

6.46 (1H, d, J 7.6 Hz); 4.67 (2H, ddd, J 22.0 15.7 6.2 Hz); 3.13 (1H, septet, J 9.8 Hz); 2.07 (3H, s); 1.26 (6H, d, J 6.9 Hz).

APCI-MS m/z : 493.2 [MH^+].

b) 5-碘-N-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向搅拌的 N-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(中间体实施例 8a, 23.98g, 48.73mmol)与 TFA (90ml)的 DCM (90ml)溶液加入 N-碘代琥珀酰亚胺(11.03g, 49.14mmol)。2 小时后反应完全, 蒸发除去溶剂。伴随着搅拌向残余物加入乙酸乙酯(100ml)和饱和碳酸氢钠水溶液(60ml)。抽吸过滤收集黄色固体, 用水洗涤, 风干 30 分钟, 再次用乙醚、庚烷洗涤, 真空干燥, 得到副标题化合物, 为浅黄色粉末(29.67g, 98%)。

1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.83 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.90 (1H, s); 7.83-7.76 (3H, m); 7.73 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.47 (3H, d, J 8.0 Hz); 7.39 (1H, d, J 7.7 Hz); 4.66 (2H, ddd, J 22.3, 15.8 and 6.3 Hz); 3.13 (1H, septet, J 9.0 Hz); 2.29 (3H, s); 1.26 (6H, d, J 6.9 Hz).

APCI-MS m/z : 619.1 [MH^+].

c) 5-乙酰基-N-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

将 5-碘-N-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(中间体实施例 8b, 3.55g, 5.7mmol)、双[1,2-双(二苯膦基)乙烷]-钯(0) (24.5mg, 0.03mmol)、正丁基乙烯基醚(1.16g, 11.6mmol)、三乙胺(4ml, 28.7mmol)在 DMF (14ml)中的混合物在 100°C 氩气下搅拌 19 小时。将反应混合物冷却, 真空浓缩。将残余物溶于甲醇(20ml), 加入 2M 盐酸(2ml)。在室温搅拌 1 小时后, 使混合物在乙酸乙酯/水之间分配, 用饱和碳酸氢钠水溶液碱化。水层用乙酸乙酯(2 x 50ml)和 DCM (1 x 30ml)萃取。合并有机层, 用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物经过二氧化硅快速色谱纯化, 用叔丁基甲基醚/甲醇(10:0.2)洗脱, 得到副标题化合物, 为浅黄色固体(2.5g, 82%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.71 (1H, t, J 5.7 Hz); 9.05 (1H, s); 7.85-7.78 (3H, m); 7.75 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.51-7.44 (3H, m); 7.39 (1H, d, J 8.2 Hz); 4.68 (2H, ddd, J 22.4, 15.8 and 6.2 Hz); 3.14 (1H, septet, J 7.7 Hz); 2.63 (3H, s); 2.40 (3H, s); 1.26 (6H, d, J 6.9 Hz).

APCI-MS m/z : 535.2 [MH^+].

d) 5-羟基-N-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向冰冷的 35%过氧化氢(11.11g, 114.4mmol)加入浓硫酸(8.92g, 91.0mmol)和 5-乙酰基-N-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(中间体实施例 8c, 2.2g, 4.1mmol)的 DCM (3ml)溶液。将混合物剧烈搅拌, 在 45°C 加热 1.5 小时。将反应混合物冷却至室温, 然后伴随着搅拌滴加到冰冷的乙酸乙酯(100ml)与饱和碳酸钠水溶液混合物上。收集有机层, 水层用乙酸乙酯萃取(2 x 60ml)。合并有机层, 用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物经过二氧化硅快速色谱纯化, 用叔丁基甲基醚/甲醇(10:0.2)洗脱, 得到标题化合物, 为黄色固体(1.1g, 52%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 10.66 (1H, t, J 6.0 Hz); 8.97 (1H, s); 8.16 (1H, s); 7.81 (3H, m); 7.74 (1H, t, J 7.8 Hz); 7.51 (3H, t, J 4.1 Hz); 7.43 (1H, d, J 7.8 Hz); 4.68 (2H, td, J 9.5 4.5 Hz); 3.16 (1H, 五重峰, J 6.9 Hz); 2.04 (3H, s); 1.28 (6H, d, J 6.9 Hz).

APCI-MS m/z : 509.1 [MH^+].

实施例 22

N-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-5-(2-吗啉-4-基乙氧基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

a) 5-(2-溴乙氧基)-N-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 5-羟基-N-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(中间体实施例 8, 500mg, 0.98mmol)与碳酸铯(1.28g, 3.94mmol)在 DMF 中的混合物加入 1,3-二溴丙烷(795mg, 3.94mmol),

将混合物加热至 70°C 达 0.5 小时。然后经制备型 HPLC 纯化化合物。冷冻干燥混合物，得到标题化合物(100mg, 16%)。

APCI-MS m/z : 629.2 $[MH^+]$.

b) N-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-5-(2-吗啉-4-基乙氧基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

将 5-(2-溴乙氧基)-N-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(实施例 22a, 23mg, 0.036mmol)与吗啉(32mg, 0.36mmol)的溶液在 50°C 微波加热 5 分钟。混合物经过制备型 HPLC 纯化，得到标题化合物，为白色固体(3mg, 13%)。

1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.10 (1H, t, $J=5.9$ Hz); 8.40 (1H, s); 7.90 (2H, d); 7.82 (3H, dd, $J=11.6, 8.3$ Hz); 7.72 (1H, d, $J=8.2$ Hz); 7.54 (2H, d, $J=8.2$ Hz); 4.61 (2H, d, $J=6.0$ Hz); 4.03 (2H, t); 3.62 (3H, s); 3.39 (3H, t, $J=6.7$ Hz); 1.96 (3H, s); 1.13 (6H, d, $J=6.8$ Hz)

APCI-MS m/z : 636.3 $[MH^+]$.

中间体实施例 9

5-(1-羟基乙基)-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

a) 5-(1-丁氧基乙烯基)-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

在配有磁搅拌子的 Schlenk 容器中放置 5-碘-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(中间体实施例 6, 101.5mg, 0.17mmol)、双[1.2-双(二苯膦基)乙烷]-钯(0) (16.5mg, 18.3 μ mol)、正丁基乙烯基醚(60 μ l, 0.46mmol)、三乙胺(0.5ml, 3.6mmol)和 DMF (6ml)。将容器用氩气净化，密封，在 100°C 加热过夜。将反应混合物冷却，在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层经硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩。残余物经过制备型 HPLC 纯化，得到副标题化合物，为白色固体(27.3mg, 28%)。

1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.96 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.64 (1H, s); 7.89 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.82 (1H, d, J 8.0 Hz); 7.75 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.56-7.50 (3H, m); 7.46 (1H, d, J 7.8 Hz); 4.69 (2H, ddd, J 22.1, 15.7, 6.2 Hz); 4.43 (1H, d, J 2.6 Hz); 4.26 (1H,

d, J 2.6 Hz); 3.83 (2H, t, J 6.5 Hz); 3.03 (3H, s); 2.11 (3H, s); 1.74 (2H, 五重峰, J 9.2 Hz); 1.46 (2H, sextet, J 9.1 Hz); 0.98 (3H, t, J 7.4 Hz).

APCI-MS m/z: 563 [MH⁺].

b) 5-乙酰基-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

向 5-(1-丁氧基乙烯基)-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(中间体实施例 9a, 38mg, 67.5 μ mol)的 DMF (0.5ml)溶液加入盐酸水溶液(2.0M, 50 μ l)。20 分钟后, 溶液用碳酸氢钠水溶液中和。反应混合物经过制备型 HPLC 纯化, 得到副标题化合物, 为白色固体(17.6mg, 51%)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 9.75 (1H, t, J 5.7 Hz); 9.08 (1H, s); 7.90 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.85 (1H, d, J 7.9 Hz); 7.78 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.54 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 8.0 Hz); 4.70 (2H, t, J 6.0 Hz); 3.03 (3H, s); 2.66 (3H, s); 2.43 (3H, s).

APCI-MS m/z: 507 [MH⁺].

c) 5-(1-羟基乙基)-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

将 5-乙酰基-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(中间体实施例 9b, 180mg, 0.35mmol)与三仲丁醇铝(0.2mg, 0.79mmol)在无水的异丙醇(30ml)中的混合物在 85 $^{\circ}$ C 氮气氛围下搅拌 48 小时。将反应混合物冷却至室温, 加入水(0.2ml), 然后真空浓缩混合物。残余物经过制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体(134mg, 74%)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.01 (1H, t, J 5.7 Hz); 8.84 (1H, d, J 1.9 Hz); 7.87 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.81 (1H, d, J 7.8 Hz); 7.74 (1H, t, J 8.0 Hz); 7.52 (2H, d, J 8.3 Hz); 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, d, J 7.9 Hz); 5.03 (1H, dd, J 10.9 1.6 Hz); 4.67 (2H, q, J 6.3 Hz); 3.02 (3H, s); 2.12 (3H, s); 1.91 (1H, t, J 3.9 Hz); 1.58 (3H, dd, J 6.4 2.6 Hz).

APCI-MS m/z: 509.2 [MH⁺].

中间体实施例 10

5-(氯甲基)-6-甲基-N-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

a) 5-(羟甲基)-6-甲基-N-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

利用类似于中间体实施例 9c 所述工艺制备标题化合物。

b) 5-(氯甲基)-6-甲基-N-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

将 5-(羟甲基)-6-甲基-N-[4-(异丙基磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(中间体实施例 10a)用亚硫酸氯处理,得到标题化合物。

实施例 23

N-[4-(环丙基磺酰基)苄基]-6-甲基-5-[(甲磺酰基)甲基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

将 5-(氯甲基)-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(中间体实施例 10, 103mg, 0.192mmol)与甲亚磺酸钠(29.5mg, 0.288mmol)在 DMSO (2ml)中的混合物在 50℃于氩气气氛下加热过夜。混合物经过制备型 HPLC 纯化,得到标题化合物,为白色固体(18mg, 16%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, dmsO): δ 9.89 (1H, t, $J=6.0$ Hz); 8.47 (1H, s) 7.91 (3H, t, $J=7.7$ Hz); 7.82 (3H, t, $J=8.2$ Hz); 7.72 (1H, d, $J=7.8$ Hz); 7.53 (2H, d, $J=8.3$ Hz); 4.60 (4H, m); 3.57 (3H, s); 3.04 (3H, s); 2.80 (1H, m); 2.08 (3H, s); 1.09 (2H, m); 1.01 (2H, m);

APCI-MS m/z : 583.3 [MH^+].

实施例 24

5-(1-氰基乙基)-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

在氩气气氛下,向 5-(1-羟基乙基)-6-甲基-N-[4-(甲磺酰基)苄基]-2-氧代

-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(中间体实施例 9, 71mg, 0.03mmol)的二氯甲烷(2.5ml)溶液加入亚硫酸氯(0.5ml, 6.9mmol)。在环境温度搅拌 2 小时后, 真空除去溶剂。与甲苯共沸蒸发除去最后痕量的亚硫酸氯。将残余物溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺(2ml), 加入氰酸钾(113mg, 1.8mmol)。在 55℃ 搅拌 20 分钟后, 将反应混合物用水稀释, 经过制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体(59.8mg, 82%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.88 (1H, t, J 5.7 Hz); 8.71 (1H, d, J 6.7 Hz); 7.88 (3H, d, J 8.3 Hz); 7.84 (3H, d, J 7.9 Hz); 7.77 (1H, mult); 7.52 (3H, d, J 8.3 Hz); 7.49 (3H, s); 7.43 (2H, t, J 9.3 Hz); 4.68 (2H, mult); 3.95 (1H, q, J 7.3 Hz); 3.02 (3H, s); 2.16 (3H, d, J 3.0 Hz); 1.73 (3H, dd, J 7.3, 2.9 Hz).

APCI-MS m/z: 518.1 [MH^+].

实施例 25

3-{5-([4-(环丙基磺酰基)苄基]氨基)羰基)-2-甲基-6-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,6-二氢吡啶-3-基}丙酸乙酯

a) (2E)-3-{5-([4-(环丙基磺酰基)苄基]氨基)羰基)-2-甲基-6-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,6-二氢吡啶-3-基}丙烯酸乙酯

按照实施例 13b 所述工艺, 由 N-[4-(环丙基磺酰基)苄基]-5-碘-6-甲基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(中间体实施例 7)开始制备标题化合物。

APCI-MS m/z: 589.6 [MH^+].

b) 3-{5-([4-(环丙基磺酰基)苄基]氨基)羰基)-2-甲基-6-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,6-二氢吡啶-3-基}丙酸乙酯

将(2E)-3-{5-([4-(环丙基磺酰基)苄基]氨基)羰基)-2-甲基-6-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,6-二氢吡啶-3-基}丙烯酸乙酯(实施例 25a, 157.6mg, 0.27mmol)、5%钯/碳(15.6mg)在乙醇(10ml)与乙酸乙酯(10ml)中的混合物在氢气气氛下剧烈搅拌 6 小时。将混合物通过硅藻土过滤, 蒸发滤液至干, 残余物经过制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体(132.3mg, 82%)。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 10.01 (1H, t, J 5.8 Hz); 8.54 (1H, s); 7.82 (2H, d, J 8.4

Hz); 7.79 (1H, s); 7.74 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.49 (3H, d, J 8.1 Hz); 7.41 (1H, d, J 7.7 Hz); 4.67 (2H, mult); 4.16 (2H, q, J 7.2 Hz); 2.89 (2H, t, J 7.6 Hz); 2.62 (2H, t, J 7.6 Hz); 2.42 (1H, mult); 2.08 (3H, s); 1.33 (2H, mult); 1.28 (3H, t, J 7.2 Hz); 1.01 (2H, mult).

APCI-MS m/z: 591.6 [MH⁺].

实施例 26

3-{5-([4-(环丙基磺酰基)苄基]氨基)羧基}-2-甲基-6-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,6-二氢吡啶-3-基}丙酸

将 3-{5-([4-(环丙基磺酰基)苄基]氨基)羧基}-2-甲基-6-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1,6-二氢吡啶-3-基}丙酸乙酯(实施例 25, 108.8mg, 0.18mmol)、甲醇(1ml)、THF (1ml)、水(0.5ml)与 2M 氢氧化钠溶液(0.2ml, 0.4mmol)的混合物在环境温度搅拌 20 分钟。将溶液用乙酸酸化, 用水稀释, 经过制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体(88.1mg, 87%)。

¹H NMR (CDCl₃): δ 10.10 (1H, t, J 5.9 Hz); 8.58 (1H, s); 7.82 (2H, d, J 8.4 Hz); 7.80 (1H, s); 7.74 (1H, t, J 7.9 Hz); 7.49 (3H, d, J 8.1 Hz); 7.42 (1H, d, J 8.0 Hz); 4.67 (2H, mult); 2.91 (2H, t, J 7.4 Hz); 2.70 (2H, t, J 7.4 Hz); 2.42 (1H, mult); 2.09 (3H, s); 1.32 (2H, mult); 1.00 (2H, mult).

APCI-MS m/z: 563.6 [MH⁺].

人嗜中性白细胞弹性蛋白酶淬灭的 FRET 测定法

该测定法使用从血清纯化的人嗜中性白细胞弹性蛋白酶(HNE) (Calbiochem art. 324681; Ref. Baugh, R.J. et al., 1976, Biochemistry. 15, 836-841)。将 HNE 贮存在 50mM 乙酸钠(NaOAc)、200mM 氯化钠(NaCl), pH 5.5 中, 加入有 30%甘油, 温度为-20℃。所用的蛋白酶底物是荧光弹性蛋白酶底物 V, 即 MeOSuc-AAPV-AMC (Calbiochem art. 324740; Ref. Castillo, M.J. et al., 1979, Anal. Biochem. 99, 53-64)。将底物贮存在-20℃的二甲基亚砜(DMSO)中。测定条件如下: 向黑色的 96 孔平底平板(Greiner 655076)加入供试化合物和对照物, 1μL 100% DMSO, 接着加入 30μL HNE 的测定缓冲液, 其中含有 0.01% Triton(商标)X-100 洗涤剂。测定缓冲液组成为: 100mM 三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS) (pH 7.5)和 500mM NaCl。将酶和化合物在室温培

养 15 分钟。然后加入 30 μ L 底物的测定缓冲液。在室温培养 30 分钟。在培养期间的 HNE 酶和底物的浓度分别为 1.7nM 和 100 μ M。然后加入 60 μ L 终止溶液(140mM 乙酸, 200mM 单氯乙酸钠, 60mM 乙酸钠, pH 4.3)终止测定。在 Wallac 1420 Victor 2 仪器上测量荧光, 设置为: 激发 380nm, 发射 460nm。利用模型 205, 使用 Xlfit 曲线确定 IC₅₀ 值。

当在上述筛选中测试时, 实施例化合物抑制人嗜中性白细胞弹性蛋白酶活性的 IC₅₀ 值小于 30 μ M(微摩尔), 这表明本发明化合物如所期望地具备有效的治疗性质。样品结果如下表所示:

化合物	人嗜中性白细胞弹性蛋白酶的抑制 IC ₅₀ (微摩尔, μ M)
实施例 4	0.031
实施例 6	0.045
实施例 7	0.048
实施例 20	0.023
实施例 23	0.061