

[接上页]

(72) 发明人 艾莉森·斯图沃特

迈克尔·希金伯特姆

爱德华·萨沃里 艾恩·辛普森

玛丽安·尼尔森 马丁·哈拉尔德松

艾瑞克·诺丁

托比亚斯·库奥梅斯特

(57) 摘要

基)-N-甲基-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-胺；
1-[4-(氟甲基)苯基]-3-(噁烷-4-基)-1H-吡
啶并[3,4-c]吡啶；和 3-({4-[1-(4-氯苯
基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌
啶-1-基}甲基)吡啶用于抑制 SSAO 活性。

1. 一种化合物,及其可药用盐,所述化合物选自:
 - 2-{4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基}乙-1-胺;
 - 4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-甲酸-3-氨基丙酯;
 - 1-{4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基}-4-(二甲氨基)丁-1-酮;
 - 5-氨基-1-{4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基}戊-1-酮;
 - N-(2-氨基乙基)-4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-甲酰胺;
 - N-(3-氨基丙基)-4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-甲酰胺;
 - 4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-N-[3-(二甲氨基)丙基]哌啶-1-甲酰胺;
 - 1-({4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基}羰基)哌嗪;
 - 4-({4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基}羰基)吗啉;
 - 1-({4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基}羰基)-1,4-二氮杂环庚烷;
 - 1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-甲酸乙酯;
 - 1-[1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-甲酸乙酯;
 - 1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-甲酸;
 - N-(2-氨基乙基)-1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-甲酰胺;
 - 4-({1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-基}羰基)吗啉;
 - 1-({1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-基}羰基)哌嗪;
 - {4-[1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-基}甲醇;
 - {4-[1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-2-基}甲醇;
 - [(3R)-4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-基]甲醇;
 - 4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-甲酸甲酯;
 - N-(2-氨基乙基)-4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-甲酰胺;
 - 2-{4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-基}乙-1-醇;
 - 1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-2-甲酸甲酯;
 - N-(2-氨基乙基)-1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-2-甲酰胺;
 - 1-({1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-2-基}羰基)哌嗪;
 - 4-[1-(4-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]吗啉;
 - 1-(4-氯苯基)-3-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-醇;
 - N-丁基-1-(4-氯苯基)-N-甲基-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-胺;
 - 1-[4-(氟甲基)苯基]-3-(噁烷-4-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶;

3-({4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基}甲基)吡啶。

2. 一种药物组合物,包含如权利要求1所述的化合物,以及一种或多种可药用载体和/或赋形剂。

3. 权利要求1所述的化合物在制备用于治疗炎性疾病、免疫性疾病、或者抑制肿瘤生长的药物中的应用。

4. 根据权利要求3所述的应用,其中,所述炎性疾病或免疫性疾病为关节炎、滑膜炎、脉管炎、与肠的炎症有关的病症、动脉粥样硬化、多发性硬化症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、炎症性肺部疾病、纤维化疾病、皮肤炎性疾病、全身炎症反应综合征、败血症、肝脏的炎性疾病、I型或II型糖尿病和/或其并发症、慢性心力衰竭、充血性心力衰竭、缺血性疾病或心肌梗塞和/或其并发症。

5. 权利要求1所述的化合物在制备用于治疗炎症的药物中的应用。

6. 权利要求1所述的化合物在制备用于治疗自身免疫性疾病的药物中的应用。

7. 根据权利要求6所述的应用,其中所述自身免疫病症是肝脏的自身免疫病症。

8. 根据权利要求7所述的应用,其中所述肝脏的自身免疫病症是自身免疫性胆管炎或自身免疫性肝炎。

9. 根据权利要求4所述的应用,其中,所述炎性疾病为类风湿性关节炎、慢性阻塞性肺病或特应性皮炎。

10. 根据权利要求4所述的应用,其中,所述关节炎是类风湿性关节炎、骨关节炎或牛皮癣性关节炎。

11. 根据权利要求4所述的应用,其中,所述与肠的炎症有关的病症是克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎性肠病或肠易激综合征。

12. 根据权利要求4所述的应用,其中,所述炎症性肺部疾病是哮喘、慢性阻塞性肺病或急性呼吸窘迫综合征。

13. 根据权利要求4所述的应用,其中,所述纤维化疾病是特发性肺纤维化、心肌纤维化或还称为硬皮病的系统性硬化症。

14. 根据权利要求4所述的应用,其中,所述皮肤炎性疾病是接触性皮炎、特应性皮炎或牛皮癣。

15. 根据权利要求4所述的应用,其中,所述肝脏的炎性病症是原发性胆汁性肝硬化、酒精性肝病、或硬化性胆管炎。

16. 根据权利要求4所述的应用,其中,所述缺血性疾病是中风或缺血性再灌注损伤。

17. 根据权利要求3所述的应用,用于抑制肿瘤生长。

18. 根据权利要求10所述的应用,其中,所述类风湿性关节炎是幼年类风湿性关节炎。

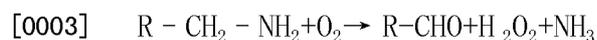
酶抑制剂化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及作为 SSAO 活性的抑制剂的化合物。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物以及这些化合物在受益于 SSAO 活性抑制的疾病状态的治疗或预防中的应用,所述疾病状态例如炎症性疾病、免疫疾病和肿瘤生长的抑制。

背景技术

[0002] 氨基脲敏感性胺氧化酶(SSAO)活性是由血管粘附蛋白-1(VAP-1)或含铜的胺氧化酶3(AOC3)表达的酶活性,AOC3属于酶的含铜胺氧化酶家族(EC.1.4.3.6)。因此,SSAO酶的抑制剂也可以调节VAP-1蛋白的生物学功能。该酶家族的成员通过氨基脲对抑制作用敏感,并且利用铜离子和蛋白-衍生多巴醌(TPQ)辅助因子根据以下反应将伯胺氧化脱氨成为醛、过氧化氢和氨:



[0004] 人类 SSAO 的已知物质包括内源性甲胺和氨基丙酮以及一些异生素胺,诸如苜胺 [Lyles, Int. J. Biochem. Cell Biol. 1996, 28, 259-274; Klinman, Biochim. Biophys. Acta 2003, 1647(1-2), 131-137; Mátyus 等人, Curr. Med. Chem. 2004, 11(10), 1285-1298; O'Sullivan 等人, Neurotoxicology 2004, 25(1-2), 303-315]。类比于其他含铜胺氧化酶, DNA 序列分析和结构测定表明,与组织结合的人类 SSAO 是一种由通过单一 N-末端跨膜结构域锚定于质膜的两个 90-100kDa 亚基组成的同源二聚体糖蛋白 [Morris 等人, J. Biol. Chem. 1997, 272, 9388-9392; Smith 等人, J. Exp. Med. 1998, 188, 17-27; Airene 等人, Protein Science 2005, 14, 1964-1974; Jakobsson 等人, Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr. 2005, 61(Pt11), 1550-1562]。

[0005] 已经在多种组织(包括血管和非血管平滑肌组织、内皮细胞和脂肪组织)中发现了 SSAO 活性 [Lewinsohn, Braz. J. Med. Biol. Res. 1984, 17, 223-256; Nakos & Gossrau, Folia Histochem. Cytobiol. 1994, 32, 3-10; Yu 等人, Biochem. Pharmacol. 1994, 47, 1055-1059; Castillo 等人, Neurochem. Int. 1998, 33, 415-423; Lyles & Pino, J. Neural. Transm. Suppl. 1998, 52, 239-250; Jaakkola 等人, Am. J. Pathol. 1999, 155, 1953-1965; Morin 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 297, 563-572; Salmi & Jalkanen, Trends Immunol. 2001, 22, 211-216]。另外,在血浆中发现了 SSAO 蛋白,并且这种可溶形式呈现出与组织结合形式具有相似的性质 [Yu 等人, Biochem. Pharmacol. 1994, 47, 1055-1059; Kurkijärvi 等人, J. Immunol. 1998, 161, 1549-1557]。最近的研究表明,循环的人和啮齿动物 SSAO 起源于该组织结合形式 [Göktürk 等人, Am. J. Pathol. 2003, 163(5), 1921-1928; Abella 等人, Diabetologia 2004, 47(3), 429-438; Stolen 等人, Circ. Res. 2004, 95(1), 50-57],而在其他哺乳动物中,血浆/血清 SSAO 也是由被称为 AOC4 的单独基因编码的 [Schwelberger, J. Neural. Transm. 2007, 114(6), 757-762]。

[0006] 尚未完全确定这种含量丰富的酶的准确生理学作用,但 SSAO 及其反应产物呈现出在细胞信号传导和调控中具有若干功能。例如,最近的发现表

明了 SSAO 在 GLUT4- 介导的葡萄糖摄取 [Enrique-Tarancon 等人, J. Biol. Chem. 1998, 273, 8025-8032; Morin 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 297, 563-572] 和脂肪细胞分化 [Fontana 等人, Biochem. J. 2001, 356, 769-777; Mercier 等人, Biochem. J. 2001, 358, 335-342] 中起作用。另外, SSAO 已经显示出与炎症过程有关, 其中其作为白细胞的粘附蛋白起作用 [Salmi&Jalkanen, Trends Immunol. 2001, 22, 211-216; Salmi&Jalkanen, in "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251], 并且还在结缔组织基质发育和保持中起作用 [Langford 等人, Cardiovasc. Toxicol. 2002, 2(2), 141-150; Göktürk 等人, Am. J. Pathol. 2003, 163(5), 1921-1928]。而且, 最近发现了 SSAO 和血管发生之间的联系 [Noda 等人, FASEB J. 2008, 22(8), 2928-2935], 并且基于这种联系预期 SSAO 的抑制剂具有抗血管发生效果。

[0007] 在人类中进行的若干研究已证明在诸如充血性心力衰竭、糖尿病、阿尔茨海默病和炎症的条件下, 血浆中的 SSAO 活性提高 [Lewinsohn, Braz. J. Med. Biol. Res. 1984, 17, 223 - 256; Boomsma 等人, Cardiovasc. Res. 1997, 33, 387 - 391; Ekblom, Pharmacol. Res. 1998, 37, 87 - 92; Kurkijärvi 等人, J. Immunol. 1998, 161, 1549 - 1557; Boomsma 等人, Diabetologia 1999, 42, 233 - 237; Meszaros 等人, Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1999, 24, 299 - 302; Yu 等人, Biochim. Biophys. Acta 2003, 1647(1 - 2), 193 - 199; Mátyus 等人, Curr. Med. Chem. 2004, 11(10), 1285-1298; O' Sullivan 等人, Neurotoxicology 2004, 25(1-2), 303-315; del Mar Hernandez 等人, Neurosci. Lett. 2005, 384(1-2), 183-187]。还不清楚酶活性的这些变化的潜在机制。研究表明由内源性胺氧化酶类产生的反应性醛类和过氧化氢有助于心血管疾病、糖尿病并发症和阿尔茨海默病的发展 [Callingham 等人, Prog. Brain Res. 1995, 106, 305-321; Ekblom, Pharmacol. Res. 1998, 37, 87-92; Yu 等人, Biochim. Biophys. Acta 2003, 1647(1-2), 193-199; Jiang 等人, Neuropathol Appl Neurobiol. 2008, 34(2), 194-204]。此外, SSAO 的酶活性与炎症部位的白细胞游出过程有关, 其中 SSAO 已经显示出在血管内皮上的强表达 [Salmi 等人, Immunity 2001, 14(3), 265-276; Salmi&Jalkanen, in "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251 中]。因此, 说明 SSAO 的抑制在预防糖尿病并发症和炎症疾病中具有治疗价值 [Ekblom, Pharmacol. Res. 1998, 37, 87-92; Salmi 等人, Immunity 2001, 14(3), 265-276; Salter-Cid 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 315(2), 553-562]。

[0008] SSAO 敲除动物的表现型是明显正常的, 但显示出在响应于多种炎性刺激物时所诱发的炎性应答显著减少 [Stolen 等人, Immunity 2005, 22(1), 105-115]。另外, 在使用抗体和 / 或小分子的人类疾病 (例如, 角叉菜胶诱发的爪炎症、噁唑酮诱发的结肠炎、脂多糖诱发的肺炎、胶原诱发的关节炎、内毒素诱发的葡萄膜炎) 的多种动物模型中的野生型动物中, 已经显示出其功能的拮抗作用在减少白细胞浸润、降低疾病表现型的严重程度和降低炎性细胞因子和趋化因子的水平方面受到保护 [Kirton 等人, Eur. J. Immunol. 2005, 35(11), 3119-3130; Salter-Cid 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005, 315(2), 553-562; McDonald 等人, Annual Reports in Medicinal Chemistry 2007, 42, 229-243; Salmi&Jalkanen, in "Adhesion Molecules: Functions and Inhibition" K. Ley (Ed.), 2007, pp. 237-251; Noda 等

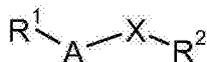
人, FASEB J. 2008 22(4), 1094-1103; Noda 等人, FASEB J. 2008, 22(8), 2928-2935]。这种抗炎保护似乎提供了大范围的炎症模型, 其均具有独立的动因机制, 而不限于一种特定疾病或疾病模型。这表明了 SSAO 可能是炎症应答调控的关键节点, 并因此 SSAO 抑制剂在大范围的人类疾病中有可能成为有效的抗炎药物。

[0009] SSAO (VAP-1) 在胃癌中被上调并且已经在人黑素瘤、肝癌和头颈肿瘤的肿瘤脉管系统中得到确认 (Yoong KF, McNab G, Hubscher SG, Adams DH. (1998), J Immunol 160, 3978 - 88.; Irjala H, Salmi M, Alanen K, Grenman R, Jalkanen S (2001), Immunol. 166, 6937 - 6943; Forster-Horvath C, Dome B, Paku S, 等人 (2004), Melanoma Res. 14, 135 - 40)。一份报告 (Marttila-Ichihara F, Castermans K, Auvinen K, Oude Egbrink MG, Jalkanen S, Griffioen AW, Salmi M. (2010), J Immunol. 184, 3164-3173) 示出了带有酶失活的 VAP-1 的小鼠的黑素瘤生长要慢得多, 并且肿瘤血管数量减少且直径减小。骨髓抑制细胞的浸润减少 (减少 60%-70%) 也反映了这些肿瘤的生长减少。令人鼓舞的是, VAP-1 缺陷并不影响正常组织中血管和淋巴管的形成。

[0010] 之前已经披露过作为 SSAO 抑制剂的不同结构类别的小分子, 例如在 W002/38153 (四氢咪唑并 [4, 5-c] 吡啶衍生物) 中、在 W003/006003 (2-茛菪基胍衍生物) 中、在 W02005/014530 (烯丙基胍和羟胺(氨基氧) 化合物) 中以及在 W02007/120528 (烯丙基氨基化合物) 中。PCT/EP2009/062011 和 PCT/EP2009/062018 中描述了另外的 SSAO 抑制剂。

[0011] 我们的共同未决国际专利申请第 PCT/EP2011/053818 号涉及式 (I) 的 SSAO 抑制剂或其可药用盐, 或 N-氧化物:

[0012]



(I)

[0013] 其中

[0014] R^1 为苯基或 6-元杂芳基, 可选地被选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、氰基、 C_{1-4} -烷基、卤代- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、羟基- C_{1-4} -烷基、氰基- C_{1-4} -烷基、氨基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基氨基- C_{1-4} -烷基、二(C_{1-4} -烷基)氨基- C_{1-4} -烷基、 $-\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、和 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$;

[0015] A 为键;

[0016] R^2 为 $-\text{B}-\text{Q}-[\text{R}^3]_n$ 或 $-\text{B}-\text{R}^3$;

[0017] 其中 $n=1, 2, 3$ 或 4

[0018] B 为键、O、 NR^4 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 C_{1-3} -亚烷基;

[0019] Q 为饱和的或部分不饱和的单环 3-7 元杂环或 C_{3-7} -环烷基环;

[0020] 当 R^2 为 $-\text{B}-\text{Q}-[\text{R}^3]_n$ 时, R^3 选自氢、卤素、氰基、氨基、羟基、氧基、 C_{1-4} -烷基、卤代- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、羟基- C_{1-4} -烷基、氰基- C_{1-4} -烷基、氨基- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷基氨基- C_{1-4} -烷基、di(C_{1-4} -烷基)氨基- C_{1-4} -烷基、 $-\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4A}\text{R}^{4B}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^5$ 、苯基- C_{1-4} -烷基和杂芳基- C_{1-4} -烷基, 并且其中任一苯基或杂芳基残基为可选地被选自以下的一个或多个取代基取代: 卤素、氰基、 C_{1-4} -烷基、卤代- C_{1-4} -烷基、 C_{1-4} -烷氧基、 C_{1-4} 烷氧

基-C₁₋₄烷基、羟基-C₁₋₄烷基、氰基-C₁₋₄烷基、氨基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基氨基-C₁₋₄烷基、二(C₁₋₄烷基)氨基-C₁₋₄烷基、-NR^{4A}R^{4B}、-NR⁶C(O)OR⁵、-NR⁶C(O)R⁵、-NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}、-C(O)NR^{4A}R^{4B}、-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-NR⁶S(O)₂R⁵;

[0021] 当R²为-B-R³时,R³选自氨基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、羟基-C₁₋₄烷基、氰基-C₁₋₄烷基、氨基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基氨基-C₁₋₄烷基、二(C₁₋₄烷基)氨基-C₁₋₄烷基、-NR^{4A}R^{4B}、-NR⁶C(O)OR⁵、-NR⁶C(O)R⁵、-NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}、-C(O)NR^{4A1}R^{4B}、-C(O)R⁵、-NR⁶S(O)₂R⁵、苯基-C₁₋₄烷基和杂芳基-C₁₋₄烷基,并且其中任一苯基或杂芳基残基为可选地被选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、氰基、C₁₋₄烷基、卤代-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、羟基-C₁₋₄烷基、氰基-C₁₋₄烷基、氨基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基氨基-C₁₋₄烷基、二(C₁₋₄烷基)氨基-C₁₋₄烷基、-NR^{4A}R^{4B}、-NR⁶C(O)OR⁵、-NR⁶C(O)R⁵、-NR⁶C(O)NR^{4A}R^{4B}、-C(O)NR^{4A}R^{4B}、-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-NR⁶S(O)₂R⁵,条件是,当R²为-B-R³,B为键且R³为-C(O)R⁵时,R⁵不为氢;

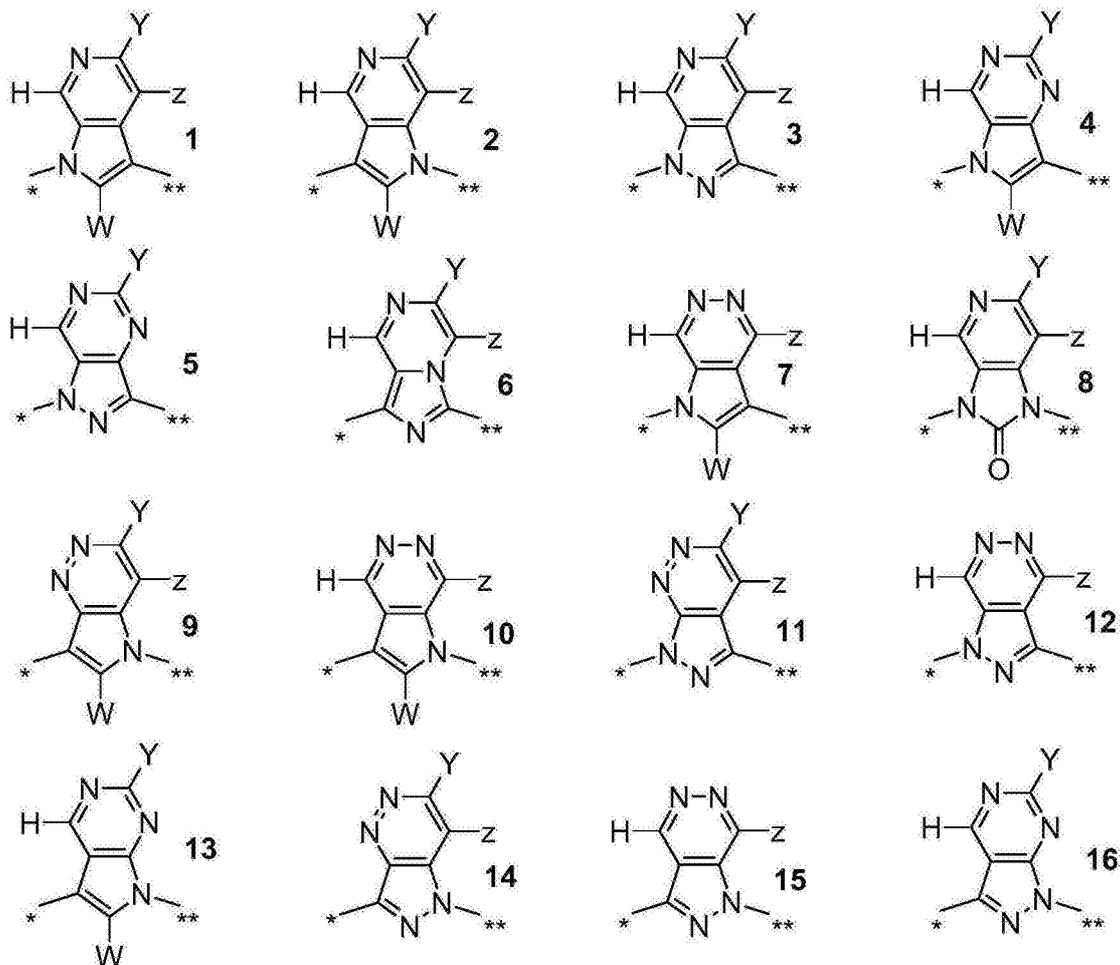
[0022] R^{4A}、R^{4B}和R⁵各自独立地选自氢、C₁₋₄烷基、羟基-C₁₋₄烷基、卤代-C₁₋₄烷基、氰基-C₁₋₄烷基、氨基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基氨基-C₁₋₄烷基、二(C₁₋₄烷基)-氨基-C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基;或R^{4A}和R^{4B}与它们所连接的氮一起形成环状氨基(cyclicamino)基团,例如哌啶基、哌嗪基、N-取代的哌嗪基、吗啉基或高哌啶基(homopiperidyl);

[0023] R^{4A1}选自C₁₋₄烷基、羟基-C₁₋₄烷基、卤代-C₁₋₄烷基、氰基-C₁₋₄烷基、氨基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基氨基-C₁₋₄烷基、二(C₁₋₄烷基)-氨基-C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基;或R^{4A1}和R^{4B}与它们所连接的氮一起形成环状氨基基团,例如哌啶基、哌嗪基、N-取代的哌嗪基、吗啉基或高哌啶基;

[0024] R⁶为氢或C₁₋₄烷基;以及

[0025] X选自式(1-16)的基团,其中标记为*的键连接至R^{1A}-,而标记为**的键连接至-R²;

[0026]



[0027] 其中 Y 选自氢、羟基、氨基、 $-NHR^6$ 、 $-OCH_3$;

[0028] Z 选自氢、氟、羟基、 C_{1-4} -烷氧基、卤代 $-C_{1-4}$ -烷基、 $CONH_2$ 、氰基、 SO_2NH_2 、氨基、 $-NHR^6$;

[0029] W 选自 H、 C_{1-4} -烷基、卤代 $-C_{1-4}$ -烷基。

发明内容

[0030] 本发明涉及落入 PCT/EP2011/053818 的总体公开内容范围内的一组特定化合物，但并不是其中示例性示出的化合物。本发明的化合物具有本文中所披露的用途。

具体实施方式

[0031] 根据本发明，提供了选自以下的化合物及其可药用盐：

[0032] 2- $\{4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基\}$ 乙-1-胺；

[0033] 4- $\{1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基\}$ 哌啶-1-甲酸 3-氨基丙酯；

[0034] 1- $\{4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基\}$ -4-(二甲氨基)丁-1-酮；

[0035] 5-氨基-1- $\{4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基\}$ 戊-1-酮；

[0036] N-(2-氨基乙基)-4- $\{1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基\}$ 哌啶-1-甲酰胺；

- [0037] N-(3-氨基丙基)-4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-甲酰胺；
- [0038] 4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-N-[3-(二甲氨基)丙基]哌啶-1-甲酰胺；
- [0039] 1-({4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基}羰基)哌嗪；
- [0040] 4-({4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基}羰基)吗啉；
- [0041] 1-({4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基}羰基)-1,4-二氮杂环庚烷；
- [0042] 1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-甲酸乙酯；
- [0043] 1-[1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-甲酸乙酯；
- [0044] 1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-甲酸；
- [0045] N-(2-氨基乙基)-1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-甲酰胺；
- [0046] 4-({1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-基}羰基)吗啉；
- [0047] 1-({1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-基}羰基)哌嗪；
- [0048] {4-[1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-基}甲醇；
- [0049] {4-[1-(4-甲基苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-2-基}甲醇；
- [0050] [(3R)-4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-基]甲醇；
- [0051] 4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-甲酸甲酯；
- [0052] N-(2-氨基乙基)-4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-甲酰胺；
- [0053] 2-{4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-基}乙-1-醇；
- [0054] 1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-2-甲酸甲酯；
- [0055] N-(2-氨基乙基)-1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-2-甲酰胺；
- [0056] 1-({1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-2-基}羰基)哌嗪；
- [0057] 4-[1-(4-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]吗啉；
- [0058] 1-(4-氯苯基)-3-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-醇；
- [0059] N-丁基-1-(4-氯苯基)-N-甲基-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-胺；
- [0060] 1-[4-(氟甲基)苯基]-3-(噁烷-4-基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶；
- [0061] 3-({4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基}甲基)吡啶。

[0062] 预期本发明的化合物可以水合物和溶剂化物的形式制备。本申请,包括其权利要求中提到的任何“本发明涉及的化合物”或“本发明的化合物”等均包括这样的化合物的

盐、水合物和溶剂化物。本文中使用的术语“溶剂化物”来描述包含本发明化合物和化学计量量的一种或多种可药用溶剂分子(例如,乙醇)的分子复合物。当所述溶剂为水时,使用术语“水合物”。

[0063] 本发明的个别化合物可以无定形形式和 / 或若干多晶形式存在,并且可以不同的晶体惯态(crystal habit)获得。本申请,包括其权利要求中提到的任何“本发明涉及的化合物”或“本发明的化合物”等均包括该化合物,而与无定形或多晶形式无关。

[0064] 定义

[0065] 除非另外说明或指明,以下的定义应适用于说明书和所附权利要求全文。

[0066] 如本文中所使用的,术语“本发明的化合物”是指上文中所列出的 30 种化合物,并且包括其可药用盐、水合物和溶剂化物。

[0067] “可药用”意指在用于制备药物组合物时是安全、无毒的并且既没有生物学上不希望的性质也没有其他不希望的性质,并且包括用于兽医用途以及人类药物用途。

[0068] 本文中所使用的“治疗”包括所述疾病或病症的预防,或者所述疾病发生后的改善或消除。

[0069] “有效量”是指对所治疗的受试者提供治疗效果的化合物的量。该治疗效果可以是客观的(即,通过一些测试或标记物)或主观的(即,受试者给出效果的指标或感觉)。

[0070] “前药”是指在生理学条件下或通过溶剂分解可转化为本发明的生物活性化合物的化合物。当向有需要的受试者给药时,前药可以是无活性的,但其在体内可转化为本发明的活性化合物。前药在体内通常迅速发生转化以产生本发明的母体化合物,例如,通过在血液中水解。前药化合物通常具有在哺乳动物生物体内的溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见 Silverman, R. B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 第 2 版, Elsevier Academic Press (2004), pp. 498-549)。本发明化合物的前药可通过修饰本发明化合物中存在的官能团(例如羟基、氨基或巯基)从而在常规操作中或在体内使得修饰被断裂为本发明的化合物来制备。前药的实例包括,但不限于,羟基官能团的乙酸酯、甲酸酯和琥珀酸酯衍生物或者氨基官能团的氨基甲酸苯酯衍生物。

[0071] 在说明书和所附权利要求的全文中,给定的化学式或化学命名应该也涵盖其所有的盐、水合物、溶剂化物、N-氧化物和前药形式。而且,给定的化学式或化学命名应该涵盖其所有的互变异构和立体异构形式。对映体能够以其纯的形式存在,或者作为两种异构体的外消旋(等量)形式或非等量混合物形式存在。非对映体能够以其纯的形式存在,或者作为非对映体的混合物存在。非对映体还包括几何异构体,其能够以纯的顺式或反式的形式或作为它们的混合物存在。

[0072] 本发明的化合物可以用作或以适当的形式用作其可药用盐(酸加成盐或碱加成盐)。下文中提到的可药用加成盐意在包含该混合物能够形成的治疗活性无毒酸加成盐和碱加成盐形式。具有碱性性质的混合物能够通过用适合的酸处理该碱性形式而转化为其可药用酸加成盐。示例性的酸包括无机酸,例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸,和有机酸,例如甲酸、乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、乙醇酸、马来酸、丙二酸、草酸、苯磺酸、甲苯磺酸、甲磺酸、三氟乙酸、富马酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、水杨酸、对氨基水杨酸、帕莫酸、苯甲酸、抗坏血酸等。示例性的碱加成盐形式为钠、钾、钙盐或与可药用胺的盐,例如氨水、烷基胺、苯胺和氨基酸如精氨酸和赖氨酸。本文中所使用的术语加成盐还可包含该

化合物及其盐能够形成的溶剂化物,例如水合物、醇化物等。

[0073] 一方面,本发明涉及本发明的化合物用于治疗的应用。上文中定义的化合物可用作 SSAO 活性的抑制剂。因而,其可用于治疗或预防一些疾病和病症,其中抑制 SSAO 活性有利于这些疾病和病症。更具体地,其可用于治疗或预防炎症、炎性疾病、免疫或主动免疫病症、或抑制肿瘤生长。

[0074] 尤其是,据信本发明的化合物可用于治疗或预防关节炎(例如类风湿性关节炎、幼年类风湿性关节炎、骨关节炎和牛皮癣性关节炎)、滑膜炎、脉管炎、与肠的炎症有关的病症(例如克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎性肠病和肠易激综合征)、动脉粥样硬化、多发性硬化症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、炎症性肺部病症(例如哮喘、慢性阻塞性肺病和急性呼吸窘迫综合征)、纤维化疾病(包括特发性肺纤维化、心肌纤维化和系统性硬化症(硬皮病))、皮肤炎性疾病(例如接触性皮炎、特应性皮炎和牛皮癣)、全身炎症反应综合征、败血症、肝脏的炎性和 / 或自身免疫病症(例如自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、酒精性肝病、硬化性胆管炎和自身免疫性胆管炎)、糖尿病(I 型或 II 型)和 / 或其并发症、慢性心力衰竭、充血性心力衰竭、缺血性疾病(例如中风和缺血性再灌注损伤)和心肌梗塞和 / 或其并发症。

[0075] 据信本发明的化合物尤其可用于治疗或预防脉管炎,包括但不限于巨细胞动脉炎、大动脉炎(Takayasu's arteritis)、结节性多动脉炎、川崎病(Kawasaki disease)、韦格纳肉芽肿(Wegener's granulomatosis)、Churg-Strauss 综合征、显微镜下多血管炎、过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura)、冷球蛋白血症、皮肤白细胞破碎性血管炎和原发性中枢神经系统血管炎。

[0076] 还据信本发明的化合物尤其可用于治疗类风湿性关节炎、慢性阻塞性肺病或特应性皮炎。

[0077] 根据以上介绍中所述的证据,在若干种癌症(包括胃癌、黑素瘤、肝癌和头颈肿瘤)中 VAP-1 被上调并且带有酶促失活 VAP-1 的小鼠的黑素瘤生长要慢得多,并且根据 VAP-1 和血管发生之间的联系,也能够预期本发明的化合物是抗血管发生的,并因此可通过抑制肿瘤生长而被用于治疗癌症。

[0078] 因此,本发明包括本发明化合物用于治疗或预防上述疾病或病症的用途。本发明还包括所述化合物在制备用于治疗或预防上述疾病或病症的药物中的用途。本发明进一步包括用于治疗或预防这样的疾病或病症的方法,其包括向需要这种治疗的哺乳动物(包括人)给予有效量的上述化合物。

[0079] 本文中描述的方法包括那些其中受试者被鉴定为需要特定状态治疗的情形。鉴定受试者需要这种治疗可基于受试者或保健专业人员的评判或者可以是主观的(例如评价)或客观的(例如可通过测试或诊断方法进行测量)。

[0080] 另一方面,本文中的方法还可包括监测受试者对治疗性给药的应答的步骤。这样的监测可以包括对受试者组织、体液、样本、细胞、蛋白、化学标志物、遗传材料等的周期性取样,以作为治疗方案的标志物或指标。在其他方法中,通过对这种治疗的适用性的相关标志物或指标的评价将受试者预先筛选或鉴定为对这种治疗有需要。

[0081] 在一种实施方式中,本发明提供了一种监测治疗进行的方法,该方法包括在患有或疑似患有本文所述疾病或其综合征的受试者中确定诊断标志物(标志物,Marker)(例如,受到本文中的化合物调节的本文中所描述的任何靶标或细胞类型)或诊断性测量(例如,筛

选、试验)的步骤,其中已向该受试者给予足以治疗其疾病或综合征的治疗性剂量的本发明化合物。可将该方法中确定的标志物的水平与健康正常对照和其他患病患者中的已知标志物水平进行比较,以确定受试者的疾病状态。在优选的实施方式中,在晚于确定第一水平的时间点确定受试者中标志物的第二水平,并比较这些第二水平以监测疾病的进程和治疗的效力。在某些优选的实施方式中,在根据本发明开始进行治疗之前确定受试者中标志物的预处理水平;然后可将标志物的该预处理水平与治疗开始后受试者中的标志物水平进行比较,以确定治疗的效力。

[0082] 在某些方法实施方式中,至少一次确定受试者中标志物水平和标志物活性。标志物水平与例如从同一患者、另一患者或正常受试者之前或之后获得的标志物水平的另一测量结果进行比较,可用于确定根据本发明的治疗是否具有所期望的效果,并由此能够适当地调整剂量水平。可利用本领域已知或本文中所述的任何适合的取样/表达试验方法来确定标志物的水平。优选地,首先从受试者获取组织或体液样品。适合的样品的实例包括血液、尿液、组织、口腔或颊细胞、以及带发根的毛发样品。其他适合的样品可以是本领域技术人员已知的。能够利用本领域已知的任何适合的技术来确定样品中的蛋白质水平和/或 mRNA 水平(例如标志物水平),包括但不限于酶免疫测定、ELISA、放射性标记/测定技术、印迹/化学发光法、实时 PCR 等。

[0083] 组合物

[0084] 目前优选的本发明实施方式为包含本发明化合物以及一种或多种可药用载体和/或赋形剂的药物组合物。

[0085] 为了用于临床应用,将本发明的化合物配制为用于不同给药方式是药物组合物。本发明的化合物可被适当地与生理学可接受的载体、赋形剂或稀释剂一起给药。可通过适合的途径给药本发明的药物组合物,优选通过口服、直肠、鼻内、局部(包括经颊和舌下)、舌下、经皮、鞘内、透粘膜或肠胃外(包括皮下、经肌肉、静脉内和真皮内)给药。

[0086] 可以单位剂型的形式存在其他制剂,例如片剂和缓释胶囊,或存在于脂质体中,并且可以通过制药领域公知的方法来制备。通常通过将活性物质或其可药用盐与常规的可药用载体、稀释剂或赋形剂混合来制备药物制剂。赋形剂的实例为水、明胶、阿拉伯胶、乳糖、微晶纤维素、淀粉、羧甲基淀粉钠、磷酸氢钙、硬脂酸镁、滑石粉、胶体二氧化硅等。这样的制剂还可以含有其他药理学有效的活性剂,以及常规添加剂,例如稳定剂、润湿剂、乳化剂、矫味剂、缓冲剂等。通常,对于肠胃外应用,活性化合物的量为制剂的 0.1-95wt%,优选制剂的 0.2-20wt%,并且对于口服给药更优选为制剂的 1-50wt%。

[0087] 还可通过已知方法来制备该制剂,例如造粒、压制、微囊化、喷雾涂覆等。可通过常规方法以片剂、胶囊剂、颗粒剂、粉剂、糖浆剂、混悬剂、栓剂或注射剂的形式制备该制剂。可通过将活性物质溶解于或悬浮于水或其他适合的媒介中来制备液体制剂。可以常规方式涂覆片剂和颗粒剂。为了在延长的时期内保持治疗有效的血浆浓度,可将本发明的化合物与缓慢释放制剂组合。

[0088] 具体化合物的剂量水平和剂量频率根据不同的因素而有所变化,这些因素包括所采用的具体化合物的效力、该化合物的代谢稳定性和作用时长、患者的年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食状况、给药的方式和时间、排泄速率、药物联用、待治疗疾病的严重程度、以及患者正在接受的治疗。每日剂量范围可以是,例如,约 0.001mg 至约 100mg/ 千克体重,

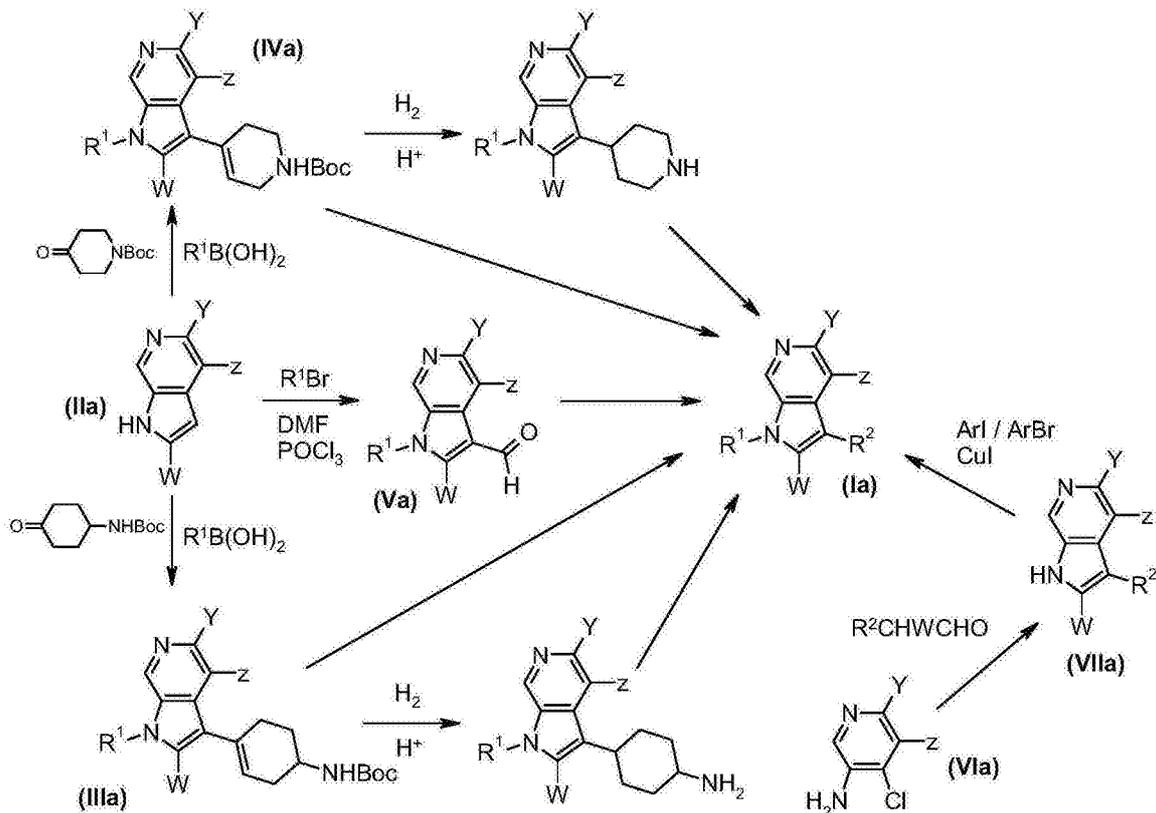
单次或多次剂量给药,例如每次约 0.01mg 至约 25mg。通常,这样的剂量通过口服给药,但也可以选择肠胃外给药。

[0089] 本发明化合物的制备

[0090] 本发明的化合物可通过常规方法或与常规方法类似的方法来制备。尤其可通过以下方案说明根据本发明的实施例的中间体和化合物的制备方法。本文的方案中的结构中变量的定义与本文中所述化学式中相应位置的定义相对应。

[0091] 方案 1. 用于制备式(Ia)化合物的通用合成路线

[0092]

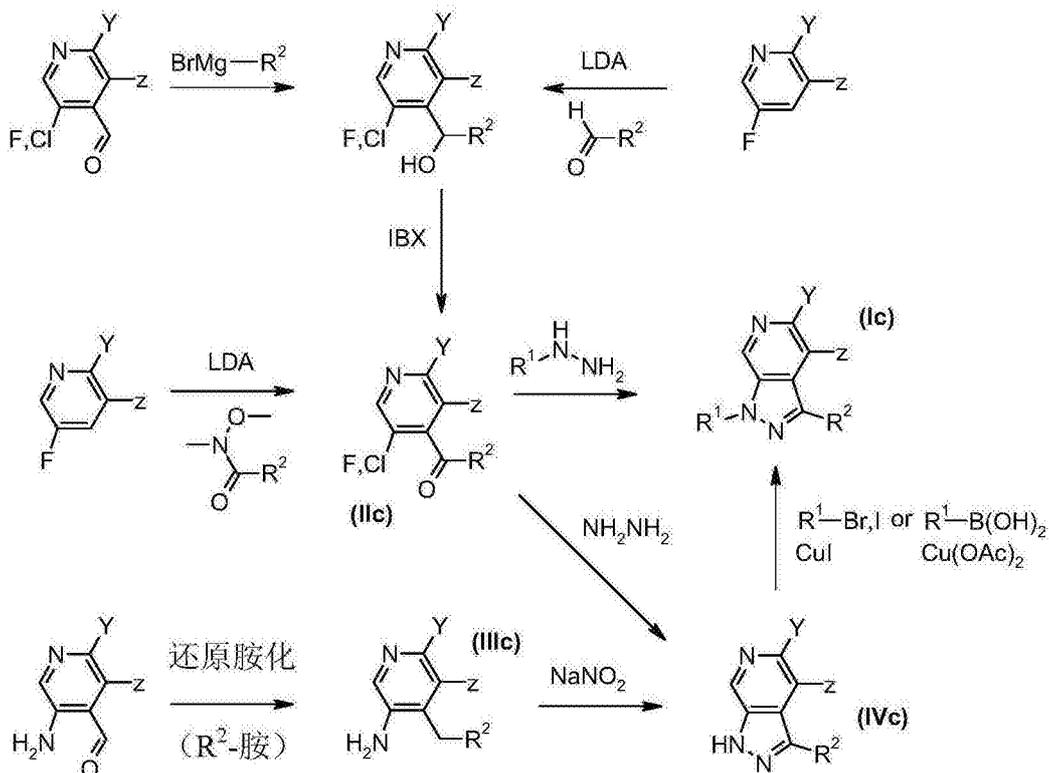


[0093] 其中 W、Y、Z、R¹和 R²如式(I)中所定义。

[0094] 通过与酮反应以在 R²处引入官能团接着引入 R¹ (例如通过 Suzuki 反应) 以得到式(IIIa/IVa)的混合物,或者通过先引入 R¹接着再在 R²处引入官能团(其可被修饰以得到替代的 R²,如在(Va)中),能够容易地由 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(IIa)制备通式(Ia)的化合物。通过标准合成方法能够容易地使式(IIIa)、(IVa)和(Va)的化合物转化为通式(Ia)的化合物。可替代地,4-氯-3-氨基吡啶(VIa)可与适合的醛成环,以得到通式(VIIa)的化合物,之后再引入 R¹ (例如,通过芳基化反应)。后一种方法是本领域技术人员公知的,例如, Xu 等人, Synthesis, 24, 3981-3987, 2008。

[0095] 方案 2. 用于制备式(Ic)化合物的通用合成路线

[0096]



[0097] 其中 Y、Z、R¹、R²和 R³如式(I)中所定义。

[0098] 通式(Ic)的化合物可根据科技文献中已知的标准方法容易地制备,例如,通过使通式(IIc)的3-卤代-4-[(吡啶-4-基)羰基]化合物与肼发生环化,或者通过通式(IIIc)的化合物的环化得到通式(IVc)的化合物并随后引入 R¹ (例如通过芳基化反应)来制备。这样的方法是本领域技术人员公知的,例如 Verma 等人, Tet. Lett., 50, 383, 2009 和 Zhu 等人, BioOrg. Med. Chem. Lett., 15, 2441-2452, 2007。

[0099] 可选地,也可在一个或多个合成步骤中,将式(I)的化合物转化为式(I)的另一化合物。

[0100] 使用以下的缩写:

- | | | |
|--------|-------------------|--------|
| [0101] | Ac | 乙酰基 |
| [0102] | Ac ₂ O | 乙酸酐 |
| [0103] | AcOH | 乙酸 |
| [0104] | aq | 水 |
| [0105] | Ar | 芳基 |
| [0106] | Boc | 叔丁氧基羰基 |
| [0107] | nBuLi | 正丁基锂 |
| [0108] | calcd | 计算的 |
| [0109] | cat | 催化的 |
| [0110] | CDI | 羰基二咪唑 |
| [0111] | conc | 浓缩 |
| [0112] | d | 天 |
| [0113] | DCE | 二氯乙烷 |

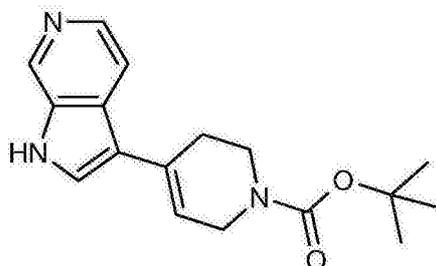
[0114]	DCM	二氯甲烷
[0115]	DIBALH	二异丁基氢化铝
[0116]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0117]	DMAP	4-二甲氨基吡啶
[0118]	DMF	二甲基甲酰胺
[0119]	EDC	1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
[0120]	ES+	电喷雾离子化
[0121]	EtOAc	乙酸乙酯
[0122]	EtOH	乙醇
[0123]	h	小时
[0124]	HBTU	O-偶氮苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐
[0125]	HOBt	1-羟基苯并三唑一水物
[0126]	HPLC	高效液相色谱
[0127]	HRMS	高分辨质谱
[0128]	IBX	2-碘酰基苯甲酸
[0129]	Int	中间体
[0130]	LCMS	液相色谱-质谱联用
[0131]	LDA	二异丙基氨基锂
[0132]	M	摩尔
[0133]	Me	甲基
[0134]	MeCN	乙腈
[0135]	MeOH	甲醇
[0136]	min	分钟
[0137]	MS	质谱
[0138]	NaBH(OAc) ₃	三乙酰氧基硼氢化钠
[0139]	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
[0140]	NIS	N-碘代琥珀酰亚胺
[0141]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[0142]	Ph	苯基
[0143]	PhMe	甲苯
[0144]	Rf	保留时间
[0145]	RT	室温
[0146]	sat	饱和的
[0147]	SCX	强阳离子交换
[0148]	SM	起始材料
[0149]	TFA	三氟乙酸
[0150]	THF	四氢呋喃
[0151]		实施例和中间体化合物
[0152]		实验方法

[0153] 除非另外说明,反应在室温下进行。用 Biotage 微波反应器利用装配有铝帽和隔片的处理瓶(process vials)进行微波反应。利用 Thales H-Cube 进行氢化反应。在 Merck 硅胶 60 (230-400 目)上或利用装配有 Strata SI-1 二氧化硅 gigatubes 的 Flash Master Personal 系统,或利用装配有 RediSep 硅胶柱的 CombiFlash Companion 系统进行快速色谱分析。在装配有 Merck LiChroprep[®] RP-18 (40-63 μ m) 柱的 Gilson 系统 (Gilson 321 泵和 Gilson FC204 组分收集器)上进行反相柱色谱。在装配有 Phenomenex Synergi Hydro RP150 \times 10mm 或 YMC ODS-A100/150 \times 20mm 柱的带有 UV 检测器的 Gilson 系统上进行反相 HPLC。收集最纯的组分,并在真空下浓缩和干燥。在纯度分析之前,通常在 40 $^{\circ}$ C 真空烘箱中干燥化合物。利用连接于具有 Phenomenex Synergi, RP-Hydro 柱 (150 \times 4.6mm, 4 μ m, 1.5mL/分钟, 30 $^{\circ}$ C 梯度 5-100%MeCN (+0.085%TFA) 在水中 (+0.1%TFA) 持续 7 分钟, 200-300nm) 的 Agilent1100HPLC 系统的 Agilent1100HPLC 系统/Waters ZQ 质谱仪通过 HPLC/LCMS 进行化合物分析。利用装配有 Advio TriVersa NanoMate 电喷雾离子源的 Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL 测量准确质量(HRMS) (在分析期间,通过三个质量检查校准。以正离子电喷射方式获得谱图。所获得的质量范围为 m/z100-2000。在分析前将样品溶解于 DMSO 得到 10mM 溶液,接着用 MeOH 或 MeOH 中的 10mM NH₄OAc 继续稀释,成为 \sim 0.1M 溶液)。所报告的值对应于质子化分子离子(MH⁺)。利用 ACD 命名法 6.0、7.0 或 10.0 来命名所制备的化合物。

[0154] 中间体 1

[0155] 4-{1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0156]

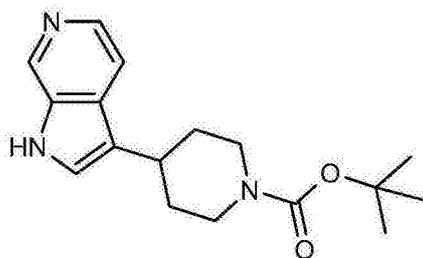


[0157] 将 6-氮杂吡啶(4.48g, 37.9mmol)溶解于 MeOH (70mL)和 KOH (4.68g, 83.4mmol)中,并加入 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯(8.31g, 41.7mmol)。在 70 $^{\circ}$ C 加热反应混合物 18 小时。将残余物在水(250mL)和 DCM (250mL)之间分离,并用 DCM (2 \times 250mL)萃取水相。将合并的有机组分干燥(MgSO₄)并真空浓缩,得到标题化合物,其为黄色泡沫(11.3g, 99%)。LCMS(ES⁺):300.1[MH]⁺。

[0158] 中间体 2

[0159] 4-{1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0160]

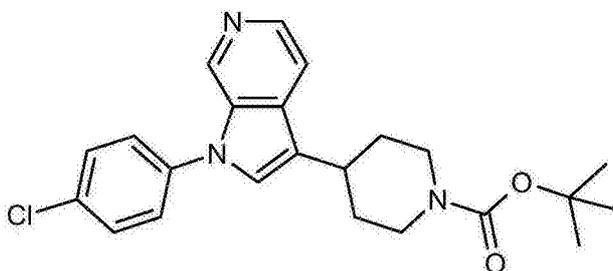


[0161] 将中间体 1 (11.3g, 37.7mmol) 溶解于 EtOH (200mL) 并在 H-cube 中在 90℃ 和 90 巴的条件下在 10%Pd/C 上氢化。真空浓缩反应混合物, 得到标题化合物, 其为黄色固体 (11.1g, 97%)。LCMS (ES⁺): 302.1 [MH]⁺。

[0162] 中间体 3

[0163] 4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0164]

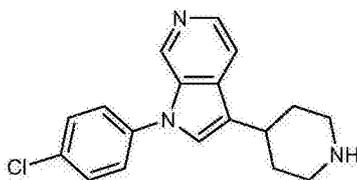


[0165] 在氮气条件下, 将中间体 2 (11.1g, 36.7mmol) 溶解于 DMF (60mL), 并加入 1-氯-4-碘-苯 (10.5g, 44.0mmol)、N,N'-二甲基乙撑二胺 (789 μL, 7.33mmol)、K₃PO₄ (16.3g, 77.0mmol) 和 CuI (698mg, 3.67mmol)。在微波炉中于 160℃ 将反应混合物加热 20 分钟并真空浓缩。将残余物在水 (250mL) 和 DCM (250mL) 之间分离, 并用 DCM (2×250mL) 萃取水相。干燥 (MgSO₄) 合并的有机组分并真空浓缩。通过柱色谱纯化残余物, 得到标题化合物, 其为黄色固体 (6.86g, 45%)。LCMS (ES⁺): 411.9 [MH]⁺, HPLC: Rf 5.91 分钟, 纯度 76%。

[0166] 中间体 4

[0167] 4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶

[0168]

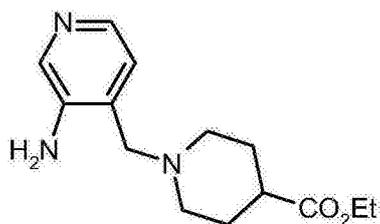


[0169] 将中间体 3 (6.86g, 16.6mmol) 溶解于 DCM (200mL) 和 TFA (50mL) 中, 并搅拌 2 小时。在真空中除去溶剂并将残余物溶解于 1M Na₂CO₃ 水溶液 (200mL), 并用 DCM (3×200mL) 萃取。干燥 (MgSO₄) 合并的有机组分并真空浓缩。通过柱色谱纯化残余物, 得到标题化合物, 其为红色胶状物 (3.18g, 61%)。LCMS (ES⁺): 312.1 [MH]⁺。HPLC: Rf 3.61 分钟, 纯度 96%。

[0170] 中间体 5

[0171] 1-[(3-氨基吡啶-4-基)甲基]哌啶-4-甲酸乙酯

[0172]



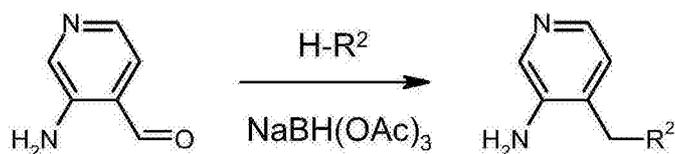
[0173] 将 3-氨基-吡啶-4-甲醛 (5.00g, 40.9mmol) 溶解于 DCM (60mL) 中, 并加入 4-哌啶甲酸乙酯 (7.57mL, 49.1mmol) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (10.4g, 49.1mmol), 在微波炉中于 60°C 将反应混合物加热 5 分钟。用 DCM (100mL) 稀释反应混合物并用 Na_2CO_3 饱和水溶液 (50mL) 终止反应。用 NH_4Cl 饱和水溶液 (30mL) 洗涤有机组分。用 DCM ($2 \times 50\text{mL}$) 萃取合并的水相组分, 并干燥 (MgSO_4) 合并的有机组分, 真空浓缩, 得到粗制标题化合物, 其为黄色胶状物 (11.3g)。LCMS (ES^+): 264.1 $[\text{MH}]^+$ 。

[0174] 中间体 6 至 12

[0175] 通过利用适合的胺将 3-氨基-吡啶-4-甲醛还原胺化, 以类似于中间体 5 的方法来制备中间体 6-12; 参见下表 1。

[0176] 表 1: 3-氨基-吡啶-4-甲醛的还原胺化

[0177]



[0178]

Int	结构	粗产物 产率	LCMS (ES ⁺)	中间体名称
6		2.88 g 48%	266.1 [MH] ⁺	乙酸{4-[(3-氨基吡啶-4-基)甲基]吗啉-3-基}甲酯
7		666 mg 14%	224.0 [MH] ⁺	[(3R)-4-[(3-氨基吡啶-4-基)甲基]吗啉-3-基]甲醇
8		5.77 g 44%	266.1 [MH] ⁺	乙酸{4-[(3-氨基吡啶-4-基)甲基]吗啉-2-基}甲酯
9		673 mg 85%	194.1 [MH] ⁺	4-{丁基(甲基)氨基}甲基}吡啶-3-胺
10		2.43 g 99%	252.1 [MH] ⁺	4-[(3-氨基吡啶-4-基)甲基]吗啉-3-甲酸甲酯
11		3.16 g 63%	266.1 [MH] ⁺	2-{4-[(3-氨基吡啶-4-基)甲基]吗啉-3-基}乙酸甲酯

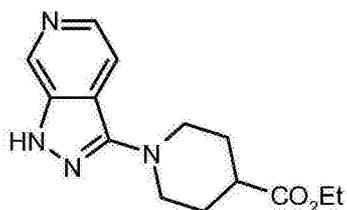
[0179]

Int	结构	粗产物 产率	LCMS (ES ⁺)	中间体名称
12		1.76 g 40%	250.1 [MH] ⁺	1-[(3-氨基吡啶-4-基)甲基]哌啶-2-甲酸甲酯

[0180] 中间体 13

[0181] 1-{1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基}哌啶-4-甲酸乙酯

[0182]



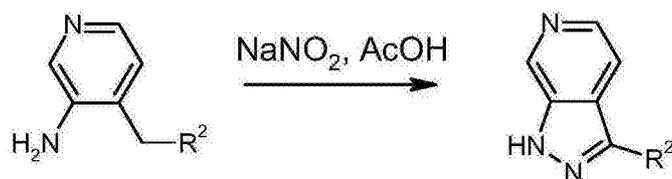
[0183] 将中间体 5 (6.81g, 25.9mmol) 溶解于 AcOH (334mL), 冷却至 0℃ 并加入 NaNO₂ (1.78g, 25.9mmol) 的水 (2.72mL) 溶液。于 0℃ 搅拌反应混合物 5 分钟并真空浓缩。将残余物溶解于 EtOAc (200mL), 用饱和 Na₂CO₃ 饱和水溶液 (2×100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩, 得到粗制标题化合物, 其为棕色胶状物 (12.2g)。LCMS (ES⁺): 275.1 [MH]⁺。

[0184] 中间体 14 至 20

[0185] 通过使中间体 6-12 与 NaNO₂ 环化, 以类似于中间体 13 的方法来制备中间体 14-20; 参见下表 2。

[0186] 表 2 :3-氨基吡啶的环化

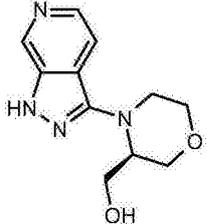
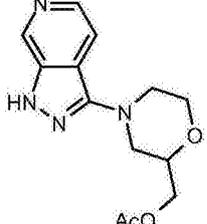
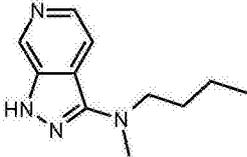
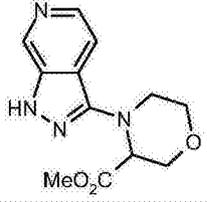
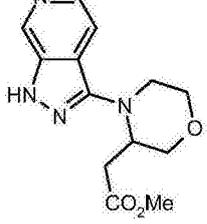
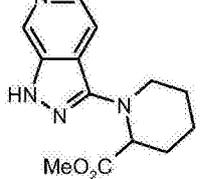
[0187]



[0188]

Int	结构	SM/粗产物产率	LCMS (ES ⁺)	中间体名称
-----	----	----------	-------------------------	-------

[0189]

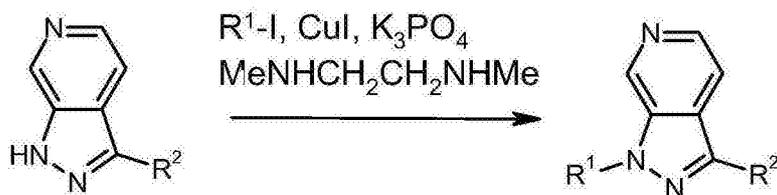
Int	结构	SM/粗产物产率	LCMS (ES ⁺)	中间体名称
14		Int 6 1.73 g 58%	277.1 [MH] ⁺	乙酸(4-{1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基}吗啉-3-基)甲酯
15		Int 7 194 mg 65%	235.1 [MH] ⁺	[(3R)-4-{1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基}吗啉-3-基]甲醇
16		Int 8 3.85 g 64%	277.1 [MH] ⁺	乙酸(4-{1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基}吗啉-2-基)甲酯
17		Int 9 622 mg 88%	205.1 [MH] ⁺	N-丁基-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-胺
18		Int 10 1.97 g 74%	263.0 [MH] ⁺	4-{1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基}吗啉-3-甲酸甲酯
19		Int 11 2.00 g 100%	277.1 [MH] ⁺	2-(4-{1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基}吗啉-3-基)乙酸甲酯
20		Int 12 650 g 89%	261.1 [MH] ⁺	1-{1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基}哌啶-2-甲酸甲酯

[0190] 中间体 21 至 22

[0191] 通过 1H-吡唑并[3,4-c]吡啶的 N-乙酰化,以类似于中间体 3 的方法来制备中间体 21-22;参见下表 3。

[0192] 表 3 :1H- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶的 N- 乙酰化

[0193]



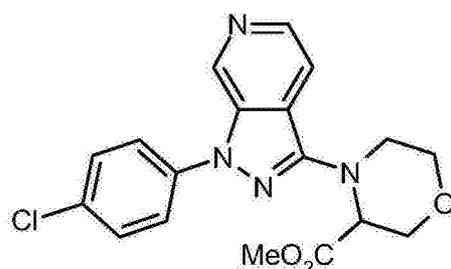
[0194]

Int	结构	SM/粗产物产率	LCMS (ES ⁺)	中间体名称
21		Int 14 51.0 mg 2%	367.0 [MH] ⁺	乙酸{4-[1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-基} 甲酯
22		Int 16 260 mg 5%	367.0 [MH] ⁺	乙酸{4-[1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-2-基} 甲酯

[0195] 中间体 23

[0196] 4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-基} 甲酸甲酯

[0197]

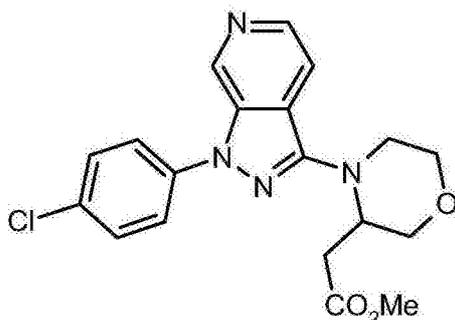


[0198] 将中间体 18 (1.98g, 7.53mmol)、4-氯苯基硼酸(2.36g, 15.1mmol)、Cu(OAc)₂ (2.74g, 15.1mmol)和吡啶(3.03mL, 37.7mmol)悬浮于DCE(52mL)中并搅拌过夜。通过柱色谱纯化反应混合物,得到标题化合物,其为深黄色固体(552mg, 20%)。LCMS(ES⁺):373.2[MH]⁺。HPLC:Rf5.23分钟,纯度98.0%。

[0199] 中间体 24

[0200] 2-{4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-基} 乙酸甲酯

[0201]



[0202] 将中间体 19 (1.64g, 5.94mmol)、4-氯苯基硼酸(1.86g, 11.9mmol)、Cu(OAc)₂ (2.16g, 11.9mmol) 和吡啶(2.39mL, 29.7mmol) 悬浮于 DCE (41mL) 中, 并搅拌过夜。通过柱色谱纯化反应混合物, 得到标题化合物, 其为黄色胶状物(866mg, 38%)。LCMS(ES⁺):387.3[MH]⁺。HPLC:Rf5.32 分钟, 纯度 100%。

[0203] 中间体 25

[0204] 4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-甲酸盐酸盐

[0205]

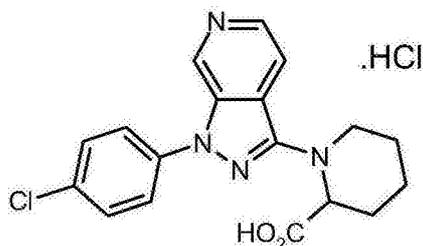


[0206] 将中间体 23 (84.0mg, 0.23mmol) 溶解于 1:1THF/水(2mL), 加入 LiOH/H₂O (20.8mg, 0.50mmol) 并搅拌反应混合物 3 小时。在真空中除去 THF 并用 1M HCl 水溶液(1mL) 将含水残余物酸化至 pH1, 真空浓缩, 得到粗制标题化合物, 其为橙色胶状物(115mg)。LCMS(ES⁺):359.2[MH]⁺。HPLC:Rf4.59 分钟, 纯度 97.1%。

[0207] 中间体 26

[0208] 1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-2-甲酸盐酸盐

[0209]

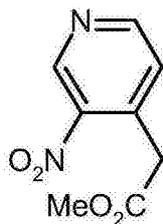


[0210] 利用实施例 23 代替中间体 23, 类似于中间体 25 来制备中间体 26, 得到粗制标题化合物, 其为棕色固体(332mg)。LCMS(ES⁺):357.0[MH]⁺。

[0211] 中间体 27

[0212] 2-(3-硝基吡啶-4-基)乙酸甲酯

[0213]

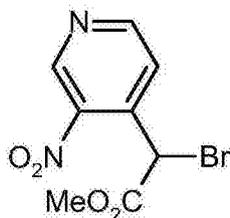


[0214] 在 0°C 下将 3-硝基吡啶 (5.00g, 40.3mmol) 和氯代乙酸甲酯 (7.30g, 67.3mmol) 溶解于 THF (50mL) 中并将其逐滴加到 KOtBu (18.1g, 161mmol) 在 THF (50mL) 中的浆液中。在室温下搅拌反应混合物 1 小时, 冷却至 0°C 并用 NH₄Cl 饱和水溶液 (100mL) 终止反应。真空除去 THF 并用 DCM (75mL) 稀释反应混合物。用 DCM (3×40mL) 萃取水相组分, 将合并得到的有机组分用盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。通过柱色谱纯化残余物, 得到标题化合物, 其为深棕色油状物 (3.94g, 50%)。LCMS (ES⁺): 196.9 [MH]⁺。

[0215] 中间体 28

[0216] 2-溴-2-(3-硝基吡啶-4-基)乙酸甲酯

[0217]

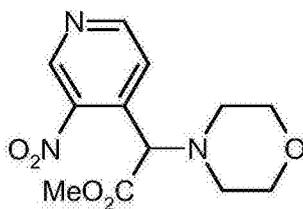


[0218] 将中间体 27 (2.66g, 13.6mmol)、NBS (2.65g, 14.9mmol) 和偶氮二异丁腈 (66.8mg, 0.41mmol) 溶解于 CCl₄ (20mL) 中, 并将反应混合物在回流下加热 5 小时并真空浓缩。通过柱色谱纯化残余物, 得到标题化合物, 其为橙色油状物 (3.25g, 87%)。LCMS (ES⁺): 274.3, 276.3 [MH]⁺。

[0219] 中间体 29

[0220] 2-(吗啉-4-基)-2-(3-硝基吡啶-4-基)乙酸甲酯

[0221]

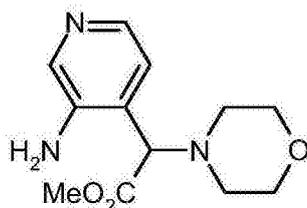


[0222] 将中间体 28 (2.00g, 7.27mmol) 溶解于 MeCN (30mL) 中, 加入吗啉 (944 μL, 10.9mmol) 并搅拌反应混合物过夜。通过过滤除去沉淀物并真空浓缩滤液。通过正相柱色谱纯化残余物, 得到标题化合物, 其为黄色油状物 (1.63g, 80%)。LCMS (ES⁺): 282.0 [MH]⁺。

[0223] 中间体 30

[0224] 2-(3-氨基吡啶-4-基)-2-(吗啉-4-基)乙酸甲酯

[0225]

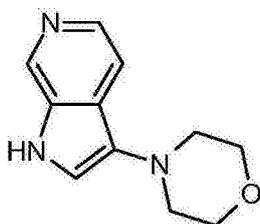


[0226] 将中间体 29 (989mg, 3.52mmol) 溶解于 EtOAc (33mL) 和 MeOH (37mL) 中并利用 Thales H-cube (55°C, 1 巴) 在 10%Pd/C 上氢化。真空浓缩反应混合物, 得到粗制标题化合物, 其为棕色油状物(916mg, 100%)。LCMS (ES⁺): 252.0 [MH]⁺。

[0227] 中间体 31

[0228] 4-{1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}吗啉

[0229]

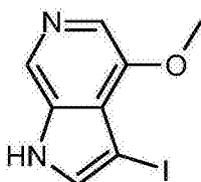


[0230] 将中间体 30 (916mg, 3.65mmol) 溶解于 THF (10mL) 中, 冷却至 -78°C 并加入 LiAlH₄ (2.28mL, 2.4M 在 THF 中, 5.47mmol)。在 -78°C 下搅拌反应混合物 1 小时, 再次加入 LiAlH₄ (759 μL, 2.4M 在 THF 中, 1.82mmol) 并在 -78°C 下搅拌反应混合物 1 小时。反应混合物用 1M NaOH 水溶液终止反应, 通过硅藻土(celite) 过滤并真空浓缩。通过正相柱色谱纯化残余物, 得到标题化合物(517mg, 70%), 其为浅黄色胶状物。LCMS (ES⁺): 204.0 [MH]⁺。

[0231] 中间体 32

[0232] 3-吡啶-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

[0233]

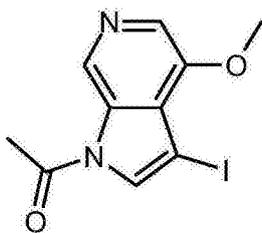


[0234] 将 4-甲氧基-6-氮杂吡啶(662mg, 4.47mmol) 溶解于 CHCl₃ (20mL) 中, 加入 NIS (1.06g, 4.69mmol), 并搅拌反应混合物 18 小时。通过过滤收集沉淀物并真空浓缩滤液。将残余物溶解于 EtOAc (50mL), 用 10% 硫代硫酸钠水溶液(50mL)、NaHCO₃ 饱和水溶液(50mL) 和水(50mL) 洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩并与沉淀物合并, 得到标题化合物, 其为红色固体(1.12g, 91%)。LCMS (ES⁺): 274.9 [MH]⁺。HPLC: Rf 3.98 分钟, 纯度 96%。

[0235] 中间体 33

[0236] 1-{3-吡啶-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基}乙-1-酮

[0237]

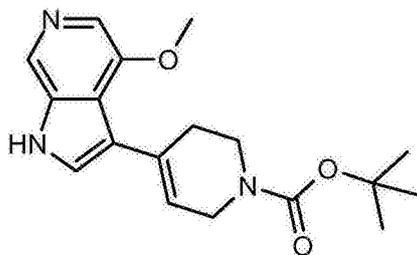


[0238] 将中间体 32 (1.12g, 4.09mmol) 溶解于 DCM (30mL) 和 DMAP (49.9mg, 0.41mmol) 中, 并加入 DIPEA (710 μ L, 4.09mmol) 和 Ac_2O (424 μ L, 4.50mmol)。将反应混合物搅拌 18 小时, 用 DCM (100mL) 稀释, 用 $1\text{MNa}_2\text{CO}_3$ 水溶液 (100mL) 和水 (100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩, 得到标题化合物, 其为橙色固体 (1.25g, 97%)。LCMS (ES^+): 316.9 [MH^+]。HPLC: Rf3.92 分钟, 纯度 97%。

[0239] 中间体 34

[0240] 4-{4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯

[0241]

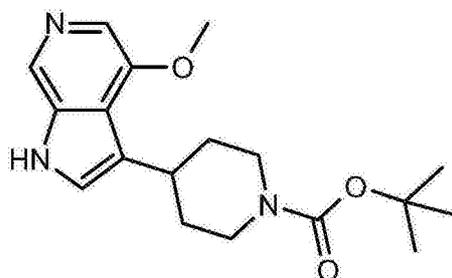


[0242] 将中间体 33 (1.14g, 3.61mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶-1-甲酸叔丁酯 (1.12g, 3.61mmol) 和 Na_2CO_3 (1.15g, 10.8mmol) 溶解于二噁烷 (15mL) 和水 (3mL) 中, 并加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (624mg, 0.54mmol)。在微波反应器中在 100°C 加热反应混合物 2 小时, 用水 (100mL) 稀释, 并用 DCM ($2 \times 100\text{mL}$) 和 EtOAc ($2 \times 100\text{mL}$) 萃取。干燥 (MgSO_4) 合并的有机组分, 真空浓缩并通过柱色谱纯化, 得到标题化合物, 其为黄色固体 (502mg, 37%)。LCMS (ES^+): 330.0 [MH^+]。

[0243] 中间体 35

[0244] 4-{4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基}哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0245]



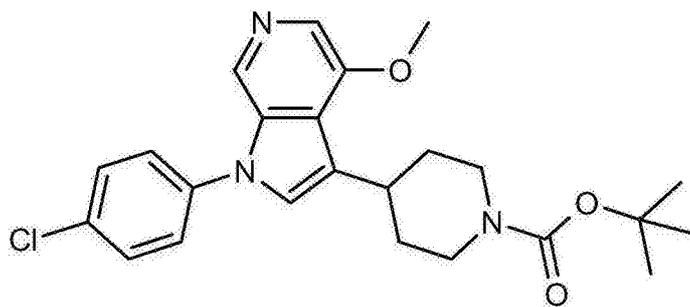
[0246] 利用中间体 34 代替中间体 1, 类似于中间体 2 来制备中间体 35, 得到标题化合物, 其为黄色胶状物 (260mg, 51%)。LCMS (ES^+): 332.1 [MH^+]。

[0247] 中间体 36

[0248] 4-[1-(4-氯苯基)-4-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-甲酸叔

丁酯

[0249]

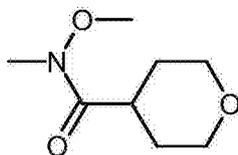


[0250] 利用中间体 35 代替中间体 2, 类似于中间体 3 来制备中间体 36, 得到标题化合物, 其为黄色固体 (141mg, 41%)。LCMS (ES⁺): 442.0 [MH]⁺。

[0251] 中间体 37

[0252] N- 甲氧基 -N- 甲基哌烷 -4- 甲酰胺

[0253]

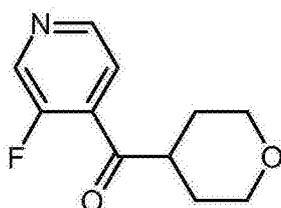


[0254] 将 N, O- 二甲基羟胺盐酸盐 (1.23g, 12.7mmol) 和 N- 甲基吗啉 (3.80mL, 34.5mmol) 溶解于 DCM (20mL) 中, 并逐滴加入 哌烷 -4- 甲酰氯 (1.71g, 11.5mmol) 的 DCM (20mL) 溶液。将反应混合物搅拌 2 小时, 然后用 DCM 稀释至 200mL, 用 1M HCl 水溶液 (2×100mL)、1M Na₂CO₃ 水溶液 (100mL) 和水 (100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩, 得到粗制标题化合物, 其为黄色油状物 (1.87g, 94%)。LCMS (ES⁺): 174.1 [MH]⁺。

[0255] 中间体 38

[0256] 3- 氟 -4- [(哌烷 -4- 基) 羰基] 吡啶

[0257]

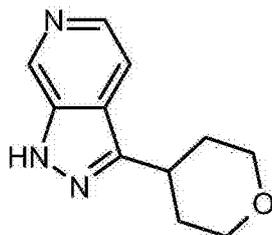


[0258] 在氮气气氛中将二异丙基胺 (1.50mL, 10.8mmol) 溶解于 THF (30mL) 并冷却至 -78℃。逐滴加入 nBuLi (4.32mL, 2.5M 在己烷中, 10.8mmol) 并在 -78℃ 搅拌所得溶液 10 分钟, 在 0℃ 搅拌 30 分钟, 然后再冷却至 -78℃。在 5 分钟内逐滴加入 3- 氟 - 吡啶 (0.93mL, 10.8mmol) 并搅拌反应混合物 2 小时。加入中间体 37 (1.87g, 10.8mmol) 的 THF (15mL) 溶液并将反应混合物升温至室温并搅拌 15 分钟。反应混合物用 NH₄OAc 饱和水溶液 (10mL) 终止反应并用 EtOAc (200mL) 稀释。用水 (2×50mL) 洗涤有机组分, 干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩, 得到粗制标题化合物, 其为橙色油状物 (1.45g, 64%), LCMS (ES⁺): 210.1 [MH]⁺。

[0259] 中间体 39

[0260] 3- (哌烷 -4- 基) -1H- 吡唑并 [3, 4-c] 吡啶

[0261]

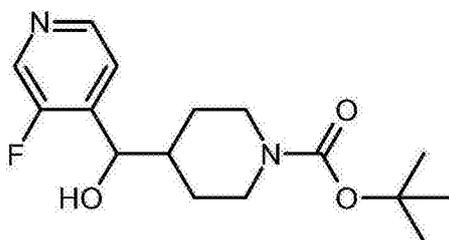


[0262] 将中间体 38 (255mg, 1.22mmol) 和水合肼 (134mg, 2.68mmol) 溶解于 NMP (3mL) 中并在微波炉中在 160°C 加热反应混合物 20 分钟。通过 SCX 纯化该反应混合物, 得到标题化合物, 其为橙色油状物 (245mg, 99%)。LCMS (ES⁺): 204.1 [MH]⁺。

[0263] 中间体 40

[0264] 4-[(3-氟吡啶-4-基)(羟基)甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0265]

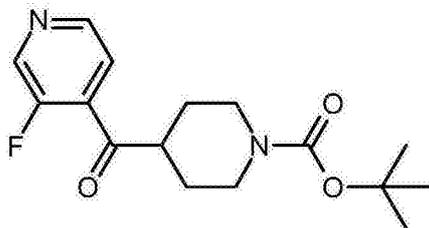


[0266] 将二异丙基胺 (0.66ml, 4.69mmol) 溶解于 THF (30ml) 中并冷却至 -78°C。逐滴加入 nBuLi (2.13ml, 2.20M 在环己烷中, 4.69mmol), 并将反应混合物在 -78°C 搅拌 10 分钟, 在 0°C 搅拌 30 分钟, 并再次冷却至 -78°C。在 5 分钟内逐滴加入 3-氟-吡啶 (0.40ml, 4.69mmol), 并搅拌反应混合物 45 分钟。加入 N-Boc-4-哌啶甲醛 (1.00g, 4.69mmol) 的 THF (10ml) 溶液并将反应混合物升温至室温并搅拌 15 分钟。反应混合物用 NH₄OAc (10mL) 饱和水溶液终止反应, 用 EtOAc (100mL) 稀释, 用水 (2×50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩, 得到标题化合物, 其为橙色油状物 (1.42g, 98%)。LCMS (ES⁺): 255.0 [MH-t-Bu]⁺。

[0267] 中间体 41

[0268] 4-[(3-氟吡啶-4-基)羰基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0269]

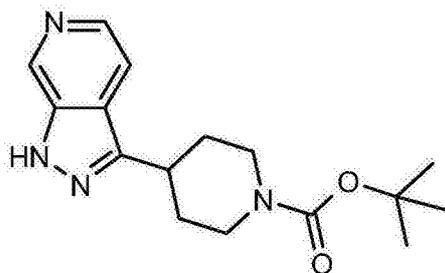


[0270] 将中间体 40 (1.42g, 4.58mmol) 和 IBX (1.93g, 6.88mmol) 溶解于 DCE (30mL) 中并于 65°C 搅拌反应混合物 16 小时。冷却反应混合物并过滤, 真空浓缩滤液, 得到粗制标题化合物 (1.96g), 其为黄色液体。LCMS (ES⁺): 209.1 [MH-Boc]⁺。

[0271] 中间体 42

[0272] 4-{1H-吡啶并[3,4-c]吡啶-3-基}哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0273]

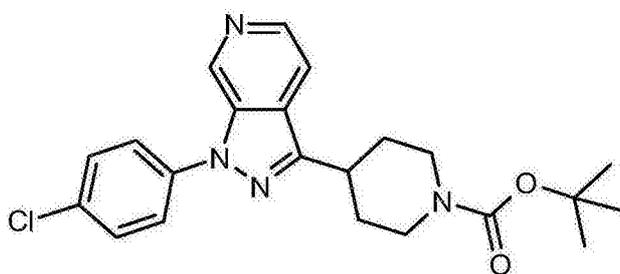


[0274] 将中间体 41 (1.42g, 4.61mmol) 和水合肼 (407 μ l, 8.31mmol) 溶解于 NMP (5mL) 中并在微波反应器中在 160 $^{\circ}$ C 加热反应混合物 20 分钟, 并通过 SCX 和柱色谱纯化, 得到标题化合物, 其为橙色油状物 (1.15g, 83%)。LCMS (ES⁺): 303.1 [MH]⁺。

[0275] 中间体 43

[0276] 4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶 -3-基] 哌啶 -1-甲酸叔丁酯

[0277]

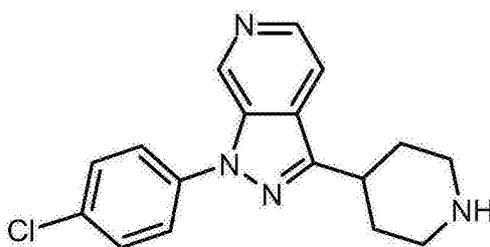


[0278] 利用中间体 42 代替中间体 2, 类似于中间体 3 来制备中间体 43, 得到标题化合物, 其为棕色胶状物 (1.02g, 67%)。LCMS (ES⁺): 413.0 [MH]⁺。

[0279] 中间体 44

[0280] 4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并 [3,4-c] 吡啶 -3-基] 哌啶

[0281]

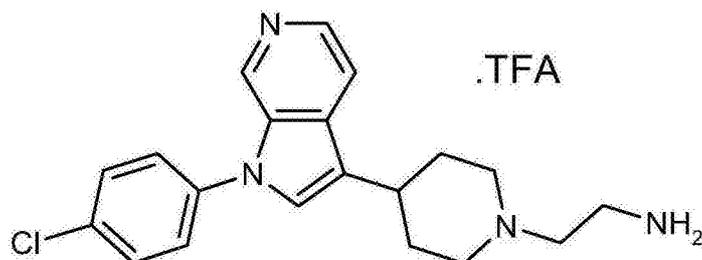


[0282] 将中间体 43 (1.02g, 2.46mmol) 溶解于 DCM (50mL) 中, 并加入 TFA (10mL)。搅拌反应混合物 1 小时, 真空浓缩, 并用 SCX 纯化, 得到标题化合物, 其为棕色油状物 (696mg, 90%)。LCMS (ES⁺): 313.0 [MH]⁺。

[0283] 实施例 1

[0284] 2,2,2-三氟乙酸; 2-{4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并 [2,3-c] 吡啶 -3-基] 哌啶 -1-基} 乙 -1-胺

[0285]

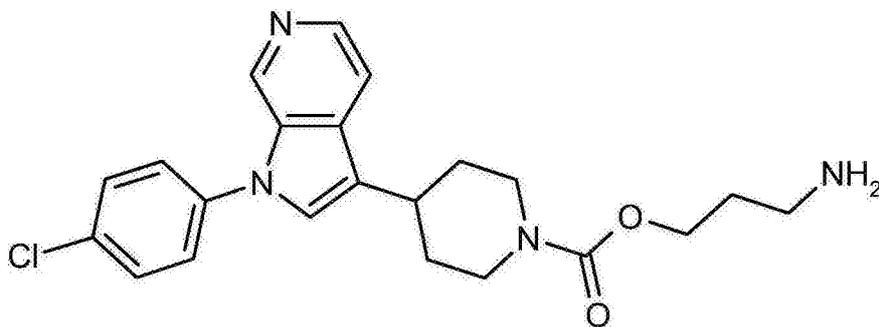


[0286] 将中间体 4 (200mg, 0.64mmol) 溶解于 DCM (5mL) 中, 并加入 N-(2-氧基乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (203 μ L, 1.28mmol)。将反应混合物搅拌 1 小时, 并加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (340mg, 1.60mmol)。将反应混合物搅拌 18 小时, 并在 1M Na_2CO_3 水溶液 (50mL) 和 DCM (50mL) 之间分离。用 DCM (2 \times 50mL) 萃取水相, 干燥 (MgSO_4) 合并的有机组分并真空浓缩。通过柱色谱纯化残余物, 将其溶解于 DCM (5mL) 和 TFA (1mL) 中, 并搅拌 3 小时。真空浓缩反应混合物, 并将其溶解于 1M Na_2CO_3 水溶液 (50mL) 中, 并用 DCM (3 \times 50mL) 萃取。干燥 (MgSO_4) 合并的有机组分并真空浓缩。通过反相 HPLC (TFA 缓冲) 纯化残余物, 得到标题化合物, 其为无色胶状物 (1.10mg, 0.4%)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClN}_4$ 的 HRMS (ESI+) 计算值 355.1684, 实测值 355.1687。 HPLC: Rf 3.31 分钟, 纯度 97%。

[0287] 实施例 2

[0288] 4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-甲酸 3-氨基丙酯

[0289]

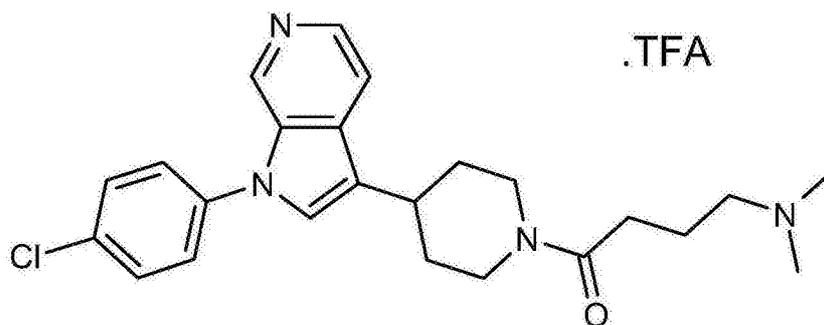


[0290] 将二(三氯甲基)碳酸酯 (triphosgene) (119mg, 0.40mmol) 溶解于 DCM (5mL) 中并加入 N-(3-羟基丙基) 氨基甲酸叔丁酯 (211mg, 1.20mmol) 和 DIPEA (209 μ L, 1.20mmol) 在 DCM (1mL) 中的溶液中。将反应混合物搅拌 3 小时并加入中间体 4 (250mg, 0.80mmol) 和 DIPEA (209 μ L, 1.20mmol) 在 DCM (1mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌 3 天, 用 EtOAc (50mL) 稀释, 并用 10% 柠檬酸水溶液 (50mL) 和 1M Na_2CO_3 水溶液 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩。通过柱色谱纯化残余物, 将其溶解于 DCM (20mL) 和 TFA (5mL) 中, 并搅拌 2 小时。真空浓缩反应混合物, 将其溶解于 1M Na_2CO_3 水溶液 (50mL) 中, 并用 DCM (3 \times 50mL) 萃取。真空浓缩合并的有机组分并通过柱色谱纯化残余物, 得到标题化合物, 其为无色胶状物 (52.0mg, 16%)。 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 的 HRMS (ESI+) 计算值 413.1739, 实测值 413.1739。 HPLC: Rf 3.96 分钟, 纯度 98%。

[0291] 实施例 3

[0292] 1-{4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基}-4-(二甲氨基)丁-1-酮; 2,2,2-三氟乙酸

[0293]

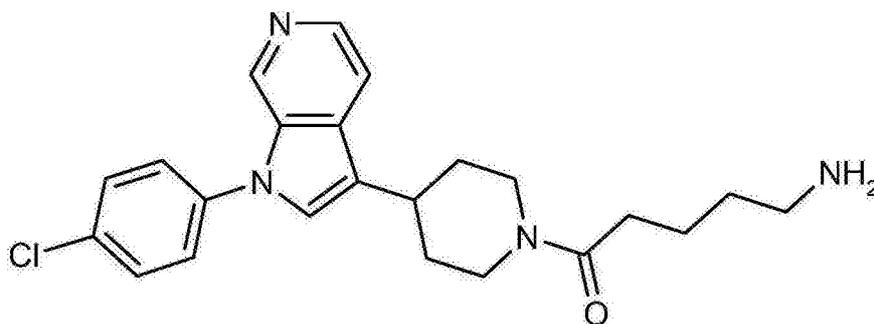


[0294] 将中间体 4 (200mg, 0.64mmol)、4-(二甲氨基)丁酸盐(140mg, 0.83mmol)、HOBt (113mg, 0.83mmol) 和 DIPEA (290 μ L, 1.67mmol) 溶解于 DMF (5mL) 中, 并加入 EDC (160mg, 0.83mmol)。将反应混合物搅拌 18 小时并真空浓缩。将残余物溶解于 1M Na_2CO_3 水溶液(50mL)中, 并用 DCM (3 \times 50mL)萃取。干燥(MgSO_4)合并的有机组分并真空浓缩。通过柱色谱和反相 HPLC (TFA 缓冲)纯化残余物, 得到标题化合物, 其为无色胶状物(37.0mg, 11%)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}$ 的 HRMS (ESI+) 计算值 425.2103, 实测值 425.2109。HPLC: Rf4.00 分钟, 纯度 98%。

[0295] 实施例 4

[0296] 5-氨基-1-{4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基}戊-1-酮

[0297]

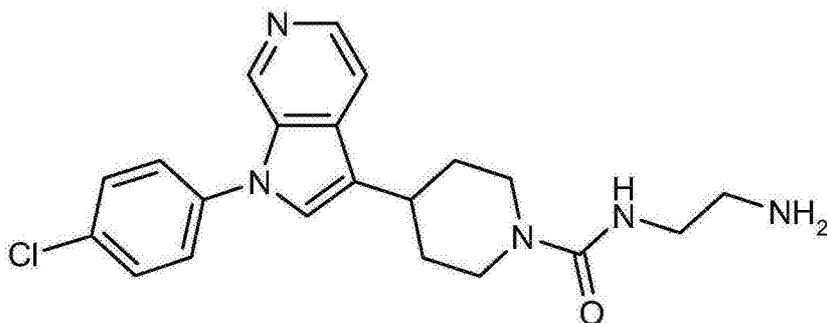


[0298] 将中间体 4 (200mg, 0.64mmol) 溶解于 DMF (10mL) 中, 并加入 5-[(叔丁氧基)羰基]氨基}戊酸(181mg, 0.83mmol)、HOBt (113mg, 0.83mmol) 和 EDC (160mg, 0.83mmol)。将反应混合物搅拌 3 天并真空浓缩。将残余物溶解于 1M Na_2CO_3 水溶液(50mL)中, 并用 DCM (3 \times 50mL)萃取。干燥(MgSO_4)合并的有机组分并真空浓缩。通过柱色谱纯化残余物并溶解于 DCM (10mL)和 TFA (2mL)中, 并搅拌 2 小时。真空浓缩反应混合物并将残余物溶解于 1M Na_2CO_3 水溶液(50mL)中, 并用 DCM (3 \times 50mL)萃取。干燥(MgSO_4)合并的有机组分并真空浓缩。通过柱色谱纯化残余物, 得到标题化合物, 其为无色胶状物(43.0mg, 16%)。 $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_4\text{O}$ 的 HRMS (ESI+) 计算值 411.1946, 实测值 411.1947。HPLC: Rf3.84 分钟, 纯度 99%。

[0299] 实施例 5

[0300] N-(2-氨基乙基)-4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-甲酰胺

[0301]

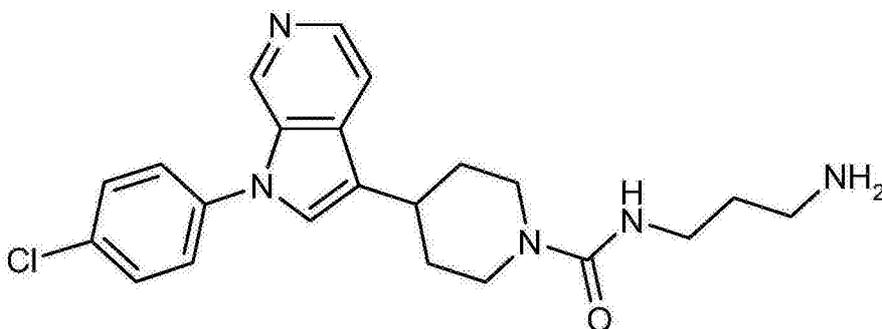


[0302] 将 CDI (125mg, 0.77mmol) 溶解于 DCM (10mL) 中, 并加入 N-(2-氨基乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (123mg, 0.77mmol) 和 DIPEA (167 μ L, 0.96mmol) 的 DCM (1mL) 溶液。将反应混合物搅拌 18 小时, 加入中间体 4 (200mg, 0.64mmol) 和 DIPEA (167 μ L, 0.96mmol) 的 DCM (1mL) 溶液, 并将反应混合物搅拌 24 小时。用 EtOAc (50mL) 稀释反应混合物, 用 10% 柠檬酸水溶液 (50mL) 和 1M Na_2CO_3 (50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩。将残余物溶解于 DCM (5mL) 和 TFA (1mL) 中并搅拌 1 小时。将反应混合物真空浓缩并通过反相 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物, 其为无色胶状物 (36.0mg, 14%)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}$ 的 HRMS (ESI+) 计算值 398.1742, 实测值 398.1745。HPLC: Rf 3.71 分钟, 纯度 99%。

[0303] 实施例 6

[0304] N-(3-氨基丙基)-4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-甲酰胺

[0305]

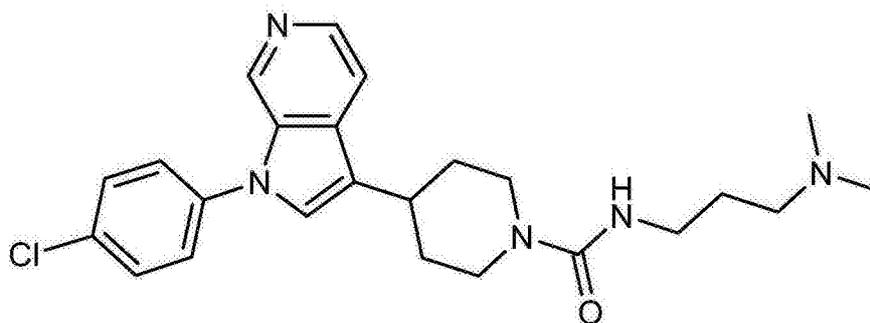


[0306] 利用 N-(3-氨基丙基) 氨基甲酸叔丁酯代替 N-(2-氨基乙基) 氨基甲酸叔丁酯, 类似于实施例 5 来制备实施例 6 (178mg, 8%)。 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}$ 的 HRMS (ESI+) 计算值 412.1899, 实测值 412.1902。HPLC: Rf 3.82 分钟, 纯度 100%。

[0307] 实施例 7

[0308] 4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-N-[3-(二甲氨基)丙基]哌啶-1-甲酰胺

[0309]

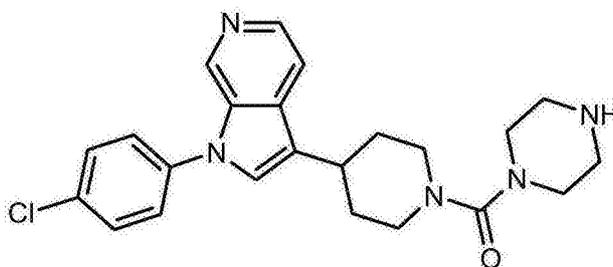


[0310] 利用 (3-氨基丙基) 二甲基胺代替 N-(2-氨基乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (并且无脱保护步骤), 类似于实施例 5 制备实施例 7 (99.0mg, 23%)。C₂₄H₃₀ClN₅O 的 HRMS (ESI+) 计算值 440.2212, 实测值 440.2213。HPLC: Rf3.99 分钟, 纯度 99.7%。

[0311] 实施例 8

[0312] 1-({4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基}羰基)哌嗪

[0313]

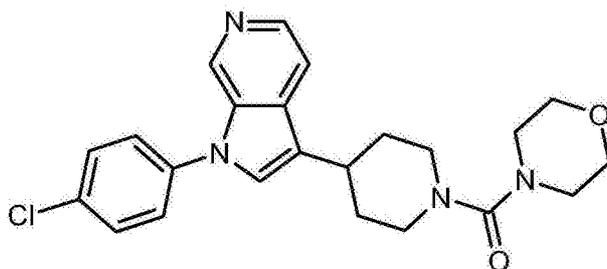


[0314] 将二(三氯甲基)碳酸酯(triphosgene)(111mg, 0.37mmol)溶解于 DCM(10mL)中, 并加入 1-哌嗪甲酸叔丁酯(210mg, 1.13mmol)和 DIPEA (215 μL, 1.24mmol)的 DCM (2mL)溶液。搅拌反应混合物 18 小时, 并加入中间体 4(351mg, 1.13mmol)、DIPEA(215 μL, 1.24mmol)和 DMAP (13.7mg, 0.11mmol)的 DCM (2mL)溶液。将反应混合物搅拌 24 小时, 用 1M Na₂CO₃水溶液稀释(50mL), 并用 DCM (3×50mL)萃取。干燥(MgSO₄)合并的有机组分并真空浓缩。通过柱色谱纯化残余物, 溶解于 DCM (10mL)和 TFA (2.5mL)中并搅拌 1 小时。真空除去溶剂并将残余物溶解于 1M Na₂CO₃水溶液(50mL)中, 并用 DCM (3×50mL)萃取。干燥(MgSO₄)合并的有机组分并真空浓缩。通过反相 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物, 其为白色固体(54.0mg, 11%)。C₂₃H₂₆ClN₅O 的 HRMS (ESI+) 计算值 424.1899, 实测值 424.19。HPLC: Rf3.93 分钟, 纯度 100%。

[0315] 实施例 9

[0316] 4-({4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基}羰基)吗啉

[0317]

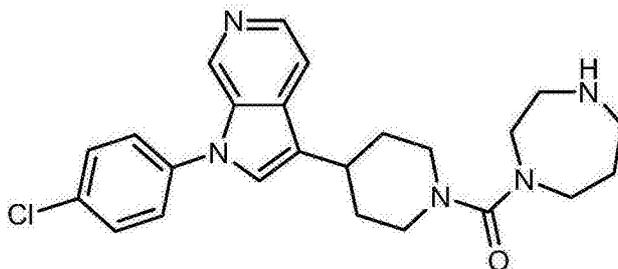


[0318] 将中间体 4 (300mg, 0.96mmol)、DIPEA (184 μ L, 1.06mmol) 和 DMAP (11.7mg, 0.10mmol) 溶解于 DCM (10mL) 中, 并加入 4-吗啉甲酰氯 (158mg, 1.06mmol)。将反应混合物搅拌 18 小时, 用 1M Na_2CO_3 水溶液 (50mL) 稀释, 并用 DCM (3 \times 50mL) 萃取。干燥 (MgSO_4) 合并的有机组分并真空浓缩。通过反相 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物, 其为白色固体 (252mg, 62%)。 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 的 HRMS (ESI+) 计算值 425.1739, 实测值 425.1742。 HPLC: Rf4.79 分钟, 纯度 96%。

[0319] 实施例 10

[0320] 1-({4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基}羰基)-1,4-二氮杂环庚烷

[0321]

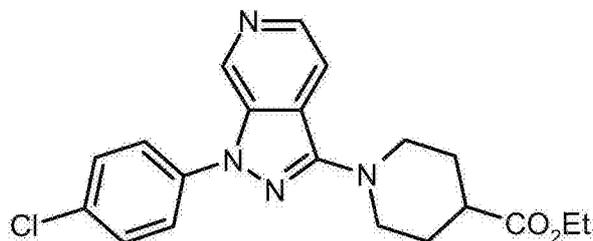


[0322] 利用 1,4-二氮杂环庚-1-甲酸叔丁酯代替 1-哌啶甲酸叔丁酯, 类似于实施例 8 来制备实施例 10 (70.0mg, 20%)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}$ 的 HRMS (ESI+) 计算值 438.2055, 实测值 438.2056。 HPLC: Rf3.94 分钟, 纯度 100%。

[0323] 实施例 11

[0324] 1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-甲酸乙酯

[0325]

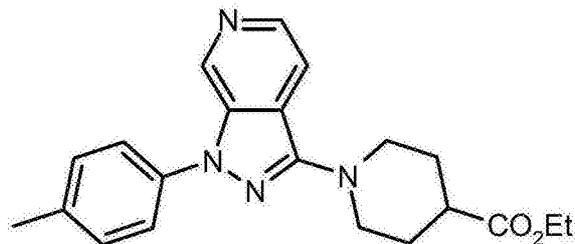


[0326] 将中间体 13 (3.49g, 12.7mmol)、4-氯苯基硼酸 (3.98g, 25.5mmol)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (4.63g, 25.5mmol) 和吡啶 (5.13mL, 63.7mmol) 悬浮于 DCE (88mL) 中并搅拌过夜。通过柱色谱纯化反应混合物, 得到标题化合物, 其为灰白色固体 (619mg, 13%)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 的 HRMS (ESI+) 计算值 385.1426, 实测值 385.143。 HPLC: Rf6.13 分钟, 纯度 98.9%。

[0327] 实施例 12

[0328] 1-[1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-甲酸乙酯

[0329]

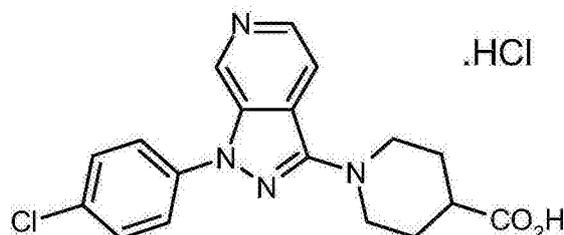


[0330] 利用 4-甲基甲基苯硼酸代替 4-氯苯基硼酸,类似于实施例 11 来制备实施例 12,得到标题化合物,其为白色固体(74.0mg, 56%)。C₂₁H₂₄N₄O₂的 HRMS (ESI+) 计算值 365.1972, 实测值 365.1975。HPLC:Rf5.87 分钟, 纯度 99.1%。

[0331] 实施例 13

[0332] 1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-甲酸盐盐酸盐

[0333]

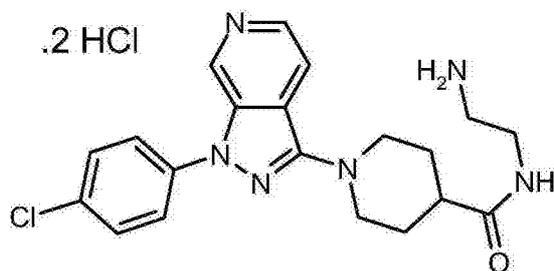


[0334] 将实施例 11 (834mg, 2.17mmol) 溶解于 1:1THF/水(16mL)中,加入 LiOH·H₂O (200mg, 4.77mmol),并将反应混合物搅拌 3 小时。真空除去 THF 并用 1M HCl 水溶液(5mL)将反应混合物酸化至 pH1。通过过滤收集沉淀物并用水洗涤,得到标题化合物,其为橙色固体(450mg, 53%)。C₁₈H₁₇ClN₄O₂的 HRMS (ESI+) 计算值 357.1113, 实测值 357.1112。HPLC:Rf4.92 分钟, 纯度 99.6%。

[0335] 实施例 14

[0336] N-(2-氨基乙基)-1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-甲酰胺二盐酸盐

[0337]



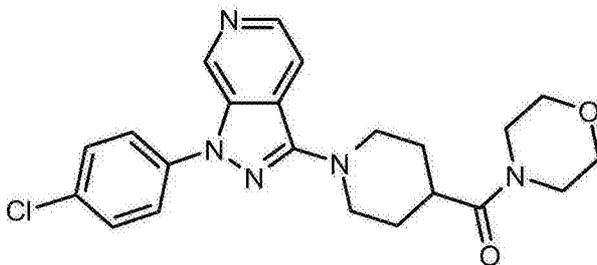
[0338] 将实施例 13 (200mg, 0.51mmol)溶解于 DMF (2mL)中,加入 HBTU (231mg, 0.61mmol)并将反应混合物搅拌 30 分钟。加入 N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(97.8mg, 0.61mmol)和 DIPEA (266mL, 1.53mmol),并搅拌反应混合物过夜。真空浓缩反应混合物并从 EtOAc (25mL)和 MeOH (10mL)碾磨(triturate)两次。将残余物溶解于 1.25M HCl 的 EtOH 溶液(5mL)中,搅拌 20 小时并真空浓缩,得到标题化合物,其为橙色固体(50.1mg, 95%)。C₂₀H₂₃ClN₆O 的 HRMS (ESI+) 计算值 399.1695, 实测值 399.1694。HPLC:Rf3.96 分钟, 纯度

99.8%。

[0339] 实施例 15

[0340] 4-({1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-基}羰基)吗啉

[0341]

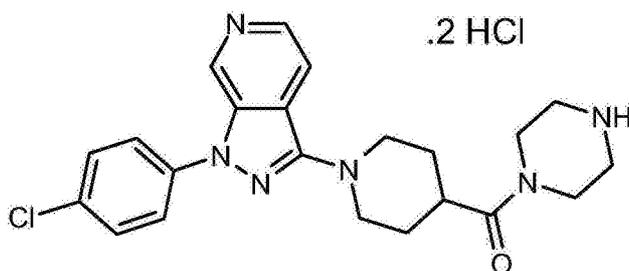


[0342] 利用吗啉代替 N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(并且无脱保护步骤),类似于实施例 14 来制备实施例 15,得到标题化合物,其为浅黄色固体(78.7mg, 36%)。C₂₂H₂₄ClN₅O₂的 HRMS (ESI+) 计算值 426.1691, 实测值 426.1691。HPLC:Rf4.96 分钟, 纯度 100%。

[0343] 实施例 16

[0344] 1-({1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-4-基}羰基)哌嗪二盐酸盐

[0345]

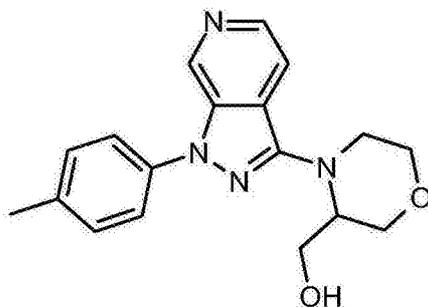


[0346] 利用 1-哌嗪甲酸叔丁酯代替 N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯,类似于实施例 14 来制备实施例 16,得到标题化合物,其为橙色固体(122mg, 96%)。C₂₂H₂₅ClN₆O 的 HRMS (ESI+) 计算值 425.1851, 实测值 425.1846。HPLC:Rf3.98 分钟, 纯度 98.8%。

[0347] 实施例 17

[0348] {4-[1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-基}甲醇

[0349]



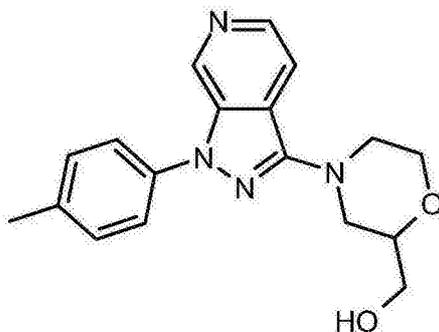
[0350] 将中间体 21 (50.0mg, 0.14mmol) 溶解于 MeOH (1mL) 中, 并加入 K₂CO₃ (75.4mg, 0.55mmol), 并将反应混合物搅拌 30 分钟。真空浓缩反应混合物并将残余物在 DCM

(10mL) 和水 (5mL) 之间分离。用 DCM (3×10mL) 萃取水相组分, 干燥 (MgSO₄) 合并的有机组分并真空浓缩, 得到标题化合物, 其为黄色胶状物 (40.0mg, 90%)。LCMS (ES⁺): 325.1 [MH]⁺。HPLC: Rf4.36 分钟, 纯度 94.9%。

[0351] 实施例 18

[0352] {4-[1-(4-甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-2-基} 甲醇

[0353]

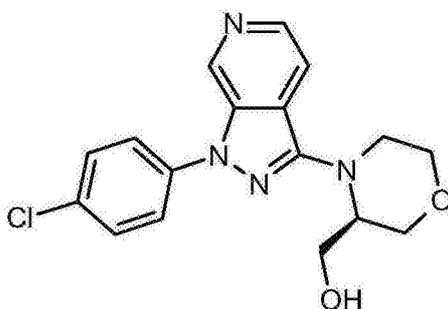


[0354] 利用中间体 22 代替中间体 21, 类似于实施例 17 来制备实施例 18, 得到标题化合物, 其为橙色胶状物 (3.74mg, 36%)。C₁₈H₂₀N₄O₂ 的 HRMS (ESI⁺) 计算值 325.1659, 实测值 325.1663。HPLC: Rf4.29 分钟, 纯度 98.8%。

[0355] 实施例 19

[0356] [(3R)-4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-基] 甲醇

[0357]

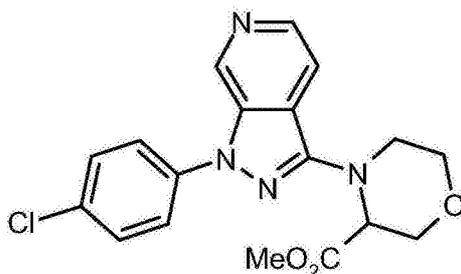


[0358] 利用中间体 15 代替中间体 13, 类似于实施例 11 来制备实施例 19, 得到标题化合物, 其为深黄色胶状物 (11.6mg)。HRMS (ESI⁺) 计算值 C₁₇H₁₇ClN₄O₂ 345.1113, 实测值 345.1117。HPLC: Rf4.58 分钟, 纯度 100%。

[0359] 实施例 20

[0360] 4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-甲酸甲酯

[0361]



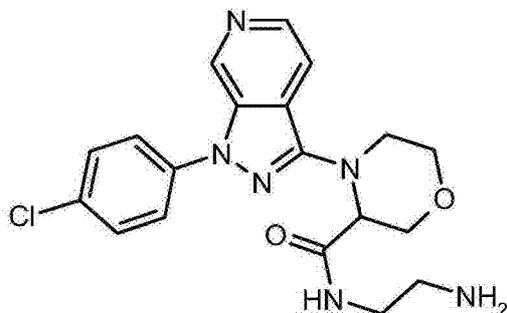
[0362] 利用中间体 18 代替中间体 13, 类似于实施例 11 来制备实施例 20, 得到标题化合

物,其为深黄色固体(552mg, 20%)。C₁₈H₁₇ClN₄O₃的 HRMS (ESI+) 计算值 373.1062, 实测值 373.1065。HPLC:Rf5.23 分钟, 纯度 98.0%。

[0363] 实施例 21

[0364] N-(2-氨基乙基)-4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-甲酰胺

[0365]

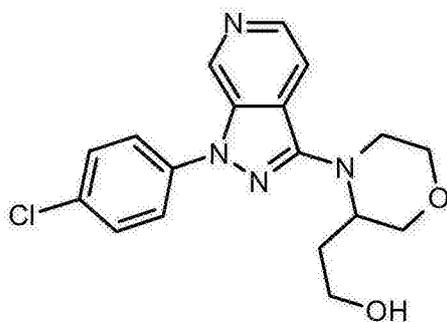


[0366] 将中间体 25 (70.0mg, 0.18mmol) 溶解于 DMF (1.1mL) 中, 冷却至 0℃, 并加入 HBTU (67.2mg, 0.18mmol)、N-(2-氨基乙基) 氨基甲酸叔丁酯(34.1mg, 0.21mmol) 和 DIPEA (30.9 μL, 0.18mmol)。于 0℃ 搅拌反应混合物 2.5 小时, 并通过柱色谱纯化。将残余物溶解于 1.25M HCl 的 EtOH 溶液(1.00mL) 中, 并搅拌 2 小时。真空浓缩反应混合物, 并通过柱色谱纯化, 得到标题化合物, 其为浅黄色固体(3.09mg, 4%)。C₁₉H₂₁ClN₆O₂的 HRMS (ESI+) 计算值 401.1487, 实测值 401.149。HPLC:Rf3.83 分钟, 纯度 100%。

[0367] 实施例 22

[0368] 2-{4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]吗啉-3-基}乙-1-醇

[0369]

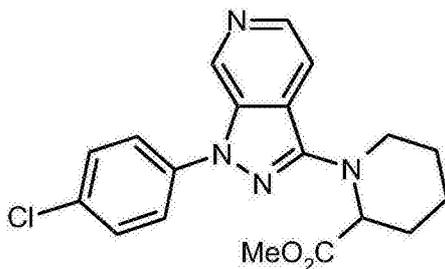


[0370] 将中间体 24 (50.0mg, 0.13mmol) 溶解于 DCM (1mL) 中, 冷却至 0℃, 并逐滴加入 DIBALH (0.47mL, 1.0M 在庚烷中, 0.47mmol)。将反应混合物搅拌 48 小时, 冷却至 0℃ 并用 NaHCO₃饱和水溶液(1mL) 终止反应。用 DCM (5×20mL) 萃取反应混合物, 干燥(MgSO₄) 合并的有机组分并真空浓缩。通过反相色谱纯化残余物, 得到标题化合物, 其为浅黄色固体(13.9mg, 30%)。C₁₈H₁₉ClN₄O₂的 HRMS (ESI+) 计算值 359.1269, 实测值 359.1274。HPLC:Rf4.72 分钟, 纯度 99.5%。

[0371] 实施例 23

[0372] 1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-2-甲酸甲酯

[0373]

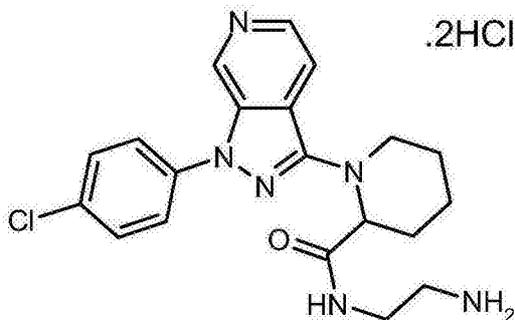


[0374] 利用中间体 20 代替中间体 13, 类似于实施例 11 来制备实施例 23, 得到标题化合物, 其为深黄色固体 (260mg, 28%)。C₁₉H₁₉ClN₄O₂ 的 HRMS (ESI+) 计算值 371.1269, 实测值 371.1273。HPLC: Rf 5.91 分钟, 纯度 99.3%。

[0375] 实施例 24

[0376] N-(2-氨基乙基)-1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐

[0377]

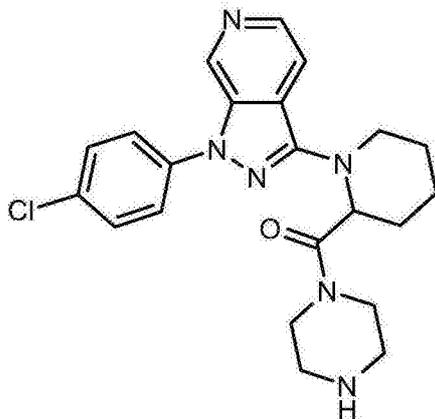


[0378] 利用中间体 26 代替中间体 25, 类似于实施例 21 来制备实施例 24, 得到标题化合物, 其为橙色固体 (22.5mg, 28%)。LCMS (ES+): 399.0 [MH]⁺。HPLC: Rf 4.10 分钟, 纯度 98.5%。

[0379] 实施例 25

[0380] 1-({1-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-2-基}羰基)哌嗪

[0381]

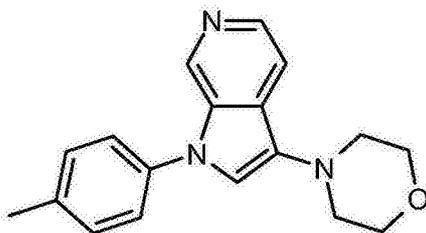


[0382] 利用 1-哌嗪甲酸叔丁酯代替 N-(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁基酯, 类似于实施例 24 来制备实施例 25, 得到标题化合物, 其为黄色固体 (10.3mg, 14%)。LCMS (ES+): 424.9 [MH]⁺。HPLC: Rf 3.91 分钟, 纯度 99.5%。

[0383] 实施例 26

[0384] 4-[1-(4-甲基苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]吗啉

[0385]

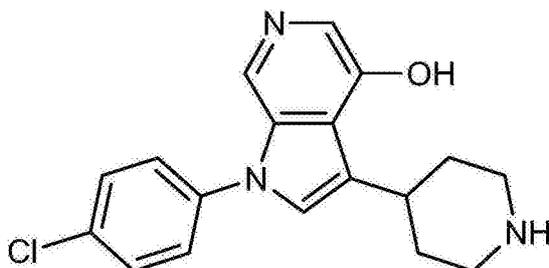


[0386] 中间体 31 (81.0mg, 0.40mmol)、4-碘甲苯(104mg, 0.48mmol)、N,N'-二甲基亚乙基二胺(8.58 μ L, 0.08mmol)和 K_3PO_4 (178mg, 0.84mmol) 悬浮于 DMF (1mL) 中并加入 CuI (7.60mg, 0.04mmol)。在微波反应器中在 170 $^{\circ}C$ 加热反应混合物 1 小时并真空浓缩。用 MeOH (15mL) 稀释残余物, 过滤, 真空浓缩, 并通过反相 HPLC 和正相色谱纯化, 得到标题化合物, 其为深黄色胶状物(2.00mg, 2%)。 $C_{18}H_{19}N_3O$ 的 HRMS (ESI+) 计算值 294.1601, 实测值 294.1604。 HPLC: Rf 4.43 分钟, 纯度 100%。

[0387] 实施例 27

[0388] 1-(4-氯苯基)-3-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-醇

[0389]

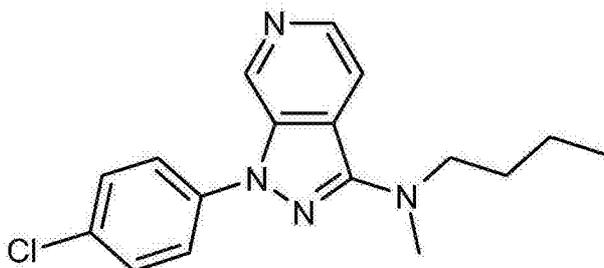


[0390] 将中间体 36 (130mg, 0.29mmol) 溶解于 DCM (10mL) 中, 加入 BBr_3 (84 μ L, 0.88mmol) 并将反应混合物搅拌 3 小时, 用 1M NaOH 水溶液 (1mL) 终止反应并搅拌 1 小时。 $NaHCO_3$ 饱和水溶液 (25mL) 稀释反应混合物并用 DCM (3 \times 25mL) 萃取。用 AcOH 将水相组分酸化至 pH9, 并用 EtOAc (2 \times 25mL) 萃取。干燥 ($MgSO_4$) 合并的有机组分并真空浓缩。通过反相 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物, 其为无色胶状物 (8.40mg, 9%)。 $C_{18}H_{18}ClN_3O$ 的 HRMS (ESI+) 计算值 328.1211, 实测值 328.1216。 HPLC: Rf 3.70 分钟, 纯度 89%。

[0391] 实施例 28

[0392] N-丁基-1-(4-氯苯基)-N-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-胺

[0393]



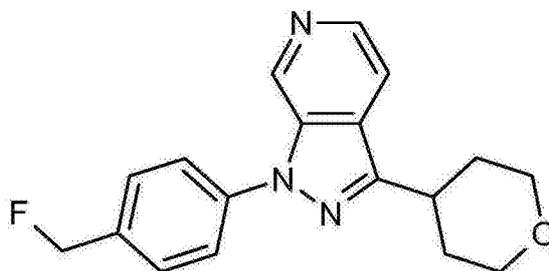
[0394] 利用中间体 17 代替中间体 31, 并利用 1-氯-4-碘甲苯代替 4-碘甲苯, 类似于实施例 26 来制备实施例 28, 得到标题化合物, 其为黄色胶状物 (212mg, 22%)。 $C_{17}H_{19}ClN_4$ 的

HRMS(ESI+) 计算值 315.1371, 实测值 315.1375. HPLC:Rf6.54 分钟, 纯度 100%。

[0395] 实施例 29

[0396] 1-[4-(氟甲基)苯基]-3-(噁烷-4-基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶

[0397]

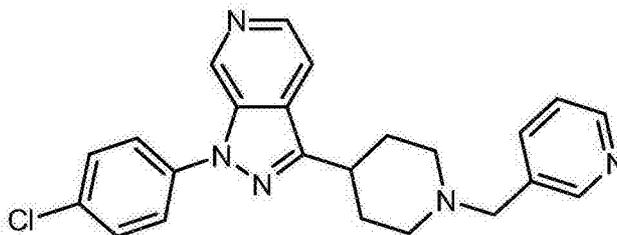


[0398] 利用中间体 39 代替中间体 31, 并利用 1-溴-4-氟甲基苯代替 4-碘甲苯, 类似于实施例 26 来制备实施例 29, 得到标题化合物, 其为黄色胶状物(36.6mg, 7%)。C₁₈H₁₈FN₃O 的 HRMS(ESI+) 计算值 312.1507, 实测值 312.151. HPLC:Rf4.84 分钟, 纯度 99.2%。

[0399] 实施例 30

[0400] 3-({4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-3-基]哌啶-1-基}甲基)吡啶

[0401]



[0402] 将中间体 44 (232mg, 0.74mmol) 溶解于 DCM (25mL), 并加入 3-吡啶甲醛 (167 μL, 1.78mmol)、AcOH (44.6 μL, 0.78mmol) 和 NaBH(OAc)₃ (472mg, 2.23mmol)。将反应混合物搅拌 18 小时, 用 DCM (50mL) 稀释, 并用水 (20mL) 终止反应。用 Na₂CO₃ 饱和水溶液 (20mL) 洗涤有机组分, 干燥(MgSO₄) 并真空浓缩。通过反相 HPLC 纯化残余物, 得到标题化合物, 其为棕色胶状物(63.7mg, 21%)。C₂₃H₂₂ClN₅ 的 HRMS(ESI+) 计算值 404.1636, 实测值 404.1639. HPLC:Rf4.63 分钟, 纯度 98.3%。

[0403] 生物学试验

[0404] SSAO 酶抑制剂的生物学测定

[0405] 所有的初步测定在室温下利用纯化的重组表达人 SSAO 进行。基本如 Öhman 等人 (Protein Expression and Purification 46(2006) 321 - 331) 所述来制备酶。另外, 利用由多种组织制备的 SSAO 或纯化的大鼠重组 SSAO 进行次级测定和选择性测定。用苯胺作为底物, 通过利用 ¹⁴C- 标记的底物测量苯甲醛的产生, 或者通过利用辣根过氧化物酶 (IIRP) 偶合反应中过氧化氢的产生来测定酶活性。简言之, 将试验化合物溶解于二甲亚砜 (DMSO) 至浓度为 10mM。通过用 DMSO 制备 1:10 系列稀释液以产生 7 个点的曲线或通过用 DMSO 制备 1:3 系列稀释液以产生 11 个点的曲线来测定剂量响应测量值。根据化合物及其在反应缓冲液中的稀释液的效力调整最高浓度以使得最终 DMSO 浓度 ≤ 2%。

[0406] 过氧化氢检测：

[0407] 在辣根过氧化物酶(HRP)偶合反应中,过氧化氢氧化 10-乙酰基-3,7-二羟基吩噻嗪产生试卤灵(resorufin),其是一种高度荧光发光的化合物(Zhout and Panchuk-Voloshina. Analytical Biochemistry 253(1997) 169-174; **Amplex[®] Red Hydrogen Peroxide/peroxidase Assay kit**, Invitrogen A22188)。将 pH7.4、于 50mM 磷酸钠中的酶和化合物放置在平底微量滴定板中预培养大约 15 分钟,之后通过加入 HRP、苯胺和 Amplex 试剂的混合物引发反应。将苯胺浓度固定为对应于米氏常数的浓度,利用标准程序来确定该浓度。然后在 1-2 小时内的多个时间点测量荧光强度,在 544nm 处激发并在 590nm 处显示发射。对于人 SSAO 测定,测定孔中的试剂的最终浓度为:SSAO 酶 1 $\mu\text{g/ml}$ 、苯胺 100 μM 、Amplex 试剂 20 μM 、HRP 0.1U/mL 以及不同浓度的测试化合物。抑制被测量为与无抑制剂对照(仅稀释的 DMSO)相比的信号下降%。所有数据点都扣除来自不含 SSAO 酶的样品的背景信号。将数据拟合为四参数逻辑模型并利用 GraphPad Prism4 或 XLfit4 程序计算 IC_{50} 值。

[0408] 醛检测：

[0409] 利用 ^{14}C -标记的苯胺测定 SSAO 活性并通过测量放射性苯甲醛进行分析。在 96 孔白板 optiplate(Packard)中在室温下边连续搅拌边将 20 μL 稀释的测试化合物与 20 μL SSAO 酶一起预培养大约 15 分钟。用 PBS 完成所有的稀释。通过加入含有 [^{14}C] 苯胺盐酸盐 (CFA589, GE Healthcare)的苯胺底物溶液引发反应。如上所述培养板 1 小时,之后通过酸化 (10 μL 1M HCl)停止反应。然后向每个孔中加入 90 μL Micro Scint-E 溶液(Perkin-Elmer)并将板连续混合 15 分钟。立即发生相分离并在 Topcount 闪烁计数器(Perkin-Elmer)上读取活性。在最终反应孔中,人重组 SSAO 浓度为 10 $\mu\text{g/ml}$ 。为了优化灵敏度,与 HPR 偶合测定相比降低了底物浓度,以获得较高比例的放射性产物。在人 SSAO 测定中,苯胺浓度为 40 μM (0.2 $\mu\text{Ci/mL}$)。如上所述分析数据。

[0410] 在 SSAO 情形下,本发明的所有示例性化合物具有的 IC_{50} 值为 1-2500nM (参见表 4)。

[0411] 表 4:SSAO 抑制活性

[0412] (A:<100nM, B:100-500nM, C:500-2500nM)

[0413]

化合物	IC_{50} (nM)	化合物	IC_{50} (nM)	化合物	IC_{50} (nM)
1	A	11	C	21	A
2	A	12	B	22	A
3	A	13	B	23	C
4	A	14	B	24	A
5	A	15	C	25	A
6	A	16	B	26	B
7	A	17	A	27	A
8	A	18	A	28	C
9	B	19	A	29	B
10	A	20	B	30	B