



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112955214 B

(45) 授权公告日 2024. 05. 07

(21) 申请号 201980071186.0

S • 彼得斯

(22) 申请日 2019.10.24

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112955214 A

(51) Int.Cl.

(43) 申请公布日 2021.06.11

G07D 401/12 (2006.01)

(30) 优先权数据
18203192.2 2018.10.29 EP

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.04.28

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/078991 2019.10.24

(56) 对比文件

US 2015158813 A1, 2015.06.11

US 2018296560 A1, 2018.10.18

US 2018297987 A1, 2018.10.18

WO 2018149226 A1, 2018.08.23

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/089025 EN 2020.05.07

(73) 专利权人 勃林格殷格翰国际有限公司
地址 德国殷格翰

审查员 王博

(72) 发明人 J • P • 赫恩 A • 布卢姆 O • 哈克

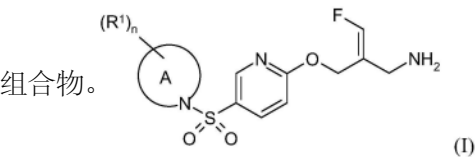
权利要求书7页 说明书68页

(54) 发明名称

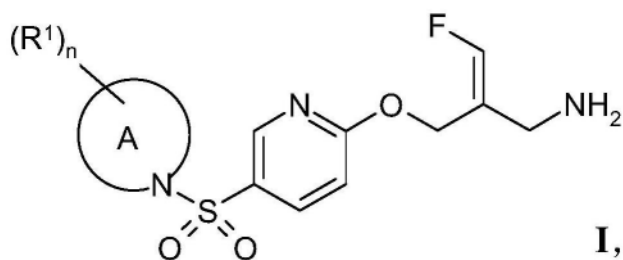
吡啶基磺酰胺衍生物、药物组合物及其用途

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的新的吡啶基磺酰胺衍生物, 其中R¹、A和n是如说明书和权利要求书中所定义的, 涉及它们用作药剂的用途, 涉及用于它们的治疗用途的方法, 并且涉及含有它们的药物



1. 一种式 (I) 的化合物



其中

环A选自：



R^1 选自 H、F、Cl、Br、CN、-OH、 C_{1-4} -烷基、-O- (C_{1-4} -烷基)、- (CH_2)_m-COOH、- (CH_2)_m-C(=O)-O- (C_{1-4} -烷基)、- (CH_2)_m-C(=O)-杂环基、- (CH_2)_m-C(=O)-NH₂、- (CH_2)_m-C(=O)-NH- (C_{1-4} -烷基)、- (CH_2)_m-C(=O)-N (C_{1-4} -烷基)₂、-C(=O)-NH- C_{3-6} -环烷基、-C(=O)-NH-杂环基、- (CH_2)_m-NH-C(=O)- (C_{1-3} -烷基)、-N (C_{1-3} -烷基)-C(=O)- (C_{1-4} -烷基)、-N (C_{1-3} -烷基)-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)-NH- (C_{1-4} -烷基) 和杂环基，

其中每个杂环基选自氮杂环丁基、咪唑烷基、哌啶基、四氢吡喃基、吗啉基并且任选地被独立地选自 OH、氧代基、 C_{1-3} -烷基、-C(=O)-CH₃ 和 -C(=O)-环丙基的一个或两个基团取代；

其中如果 n 是 2，则多个 R^1 可以是相同的或不同的；并且

n 是选自 1 和 2 的整数；并且

m 是选自 0、1 和 2 的整数；并且

其中上述任何烷基可以是直链的或支链的并且任选地被 1 个或多个 F 原子或被一个 OH 或 -O- (C_{1-3} -烷基) 基团取代，

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物，其中

R^1 选自：

H、F、-OH、 C_{1-2} -烷基、-O- (C_{1-2} -烷基)、- (CH_2)_m-COOH、- (CH_2)_m-C(=O)-O- (C_{1-2} -烷基)、- (CH_2)_m-C(=O)-杂环基、- (CH_2)_m-C(=O)-NH₂、- (CH_2)_m-C(=O)-NH- (C_{1-4} -烷基)、- (CH_2)_m-C(=O)-N (C_{1-2} -烷基)₂、-C(=O)-NH-环丙基、-C(=O)-NH-杂环基、- (CH_2)_m-NH-C(=O)- (C_{1-2} -烷基) 和 -杂环基，

其中每个烷基任选地被 1 个或多个 F 原子或被一个 OH 或 -O- (C_{1-2} -烷基) 基团取代；并且

其中每个杂环基选自氮杂环丁基、咪唑烷基、哌啶基、四氢吡喃基、吗啉基并且任选地被独立地选自 OH、氧代基、 C_{1-2} -烷基、-C(=O)-CH₃ 和 -C(=O)-环丙基的一个或两个基团取代；

其中 m 是 0 或 1；并且

其中如果 n 是 2，则多个 R^1 可以是相同的或不同的；

或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求2所述的式(I)的化合物,其中

R^1 选自:

H、-OH、-CH₃、CF₃、-O-CH₃、-(CH₂)_m-COOH、-(CH₂)_m-C(=O)-O-(CH₃)、-(CH₂)_m-C(=O)-杂环基、-(CH₂)_m-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-(C₁₋₄-烷基)、-C(=O)-N(CH₃)₂、-C(=O)-NH-环丙基、-C(=O)-NH-四氢吡喃基、-(CH₂)_m-NH-C(=O)-(C₁₋₂-烷基)和3-甲基-2-氧代-咪唑烷-1-基,

其中每个烷基任选地被1至3个F原子或被一个OH或-O-CH₃基团取代;并且

其中每个杂环基选自氮杂环丁基和吗啉基并且任选地被一个OH基团取代;

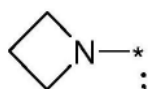
其中m是0或1;并且

其中如果n是2,则多个 R^1 可以是相同的或不同的,并且第二个 R^1 基团选自CH₃和CF₃;

或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物,其中

环A是



R^1 选自H、F、-OH、C₁₋₄-烷基、-O-(C₁₋₃-烷基)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-(C₁₋₄-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₄-烷基)₂和杂环基,

其中每个烷基任选地被1个或多个F原子或被一个OH或-O-(C₁₋₃-烷基)基团取代;并且

其中每个杂环基选自氮杂环丁基、和哌啶基,并且任选地被一个C₁₋₃-烷基、-C(=O)-CH₃或-C(=O)-环丙基取代;并且

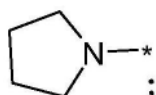
其中如果n是2,则多个 R^1 可以是相同的或不同的,并且第二个 R^1 基团是CH₃;并且

n是选自1和2的整数;

或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物,其中

环A是



R^1 选自H、F、-OH、-O-(C₁₋₂-烷基)、-C(=O)-杂环基、-(CH₂)_m-C(=O)-NH₂、-(CH₂)_m-C(=O)-NH-(C₁₋₄-烷基)、-(CH₂)_m-C(=O)-N(C₁₋₄-烷基)₂、-(CH₂)_m-NH-C(=O)-(C₁₋₃-烷基)和-N(C₁₋₃-烷基)-C(=O)-(C₁₋₄-烷基),

其中每个烷基任选地被1个或多个F原子或被一个OH或-O-(C₁₋₃-烷基)基团取代;并且

其中每个杂环基选自氮杂环丁基、咪唑烷基、哌啶基、四氢吡喃基和吗啉基并且任选地被一个CH₃基团取代;

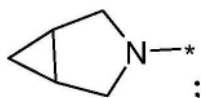
n是1;并且

m是选自0和1的整数;

或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物,其中

环A是



R^1 选自H、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-(C_{1-3}-烷基)$ 、 $-C(=O)-杂环基$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH-(C_{1-3}-烷基)$ 和 $-(CH_2)_m-C(=O)-N(C_{1-3}-烷基)_2$ ，

其中每个烷基任选地被1个或多个F原子或被一个OH或 $-O-CH_3$ 基团取代；并且

其中每个杂环基选自氮杂环丁基、哌啶基、四氢吡喃基和吗啉基并且任选地被一个 CH_3 基团取代；

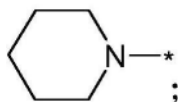
n 是1；并且

m 是选自0和1的整数；

或其药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物，其中

环A是



R^1 选自H、 $-OH$ 、 $C_{1-2}-烷基$ 、 $-O-(C_{1-2}-烷基)$ 、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-(C_{1-2}-烷基)$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-杂环基$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH-(C_{1-4}-烷基)$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-N(C_{1-2}-烷基)_2$ 、 $-C(=O)-NH-环丙基$ 、 $-C(=O)-NH-杂环基$ 、 $-(CH_2)_m-NH-C(=O)-O-(C_{1-2}-烷基)$ 、和杂环基，

其中每个烷基任选地被1个或多个F原子或被一个OH或 $-O-CH_3$ 基团取代；并且

其中每个杂环基选自氮杂环丁基、咪唑烷基、四氢吡喃基和吗啉基并且任选地被独立地选自OH、氧代基、 $C_{1-2}-烷基$ 和 $-C(=O)-CH_3$ 的一个或两个基团取代；并且

其中如果 n 是2，则多个 R^1 可以是相同的或不同的；并且

n 是选自1和2的整数；并且

m 是选自0和1的整数；

或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求7所述的式(I)的化合物，其中

R^1 选自：

H、 $-OH$ 、 CH_3 、 $-O-CH_3$ 、 $-(CH_2)_m-COOH$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-O-CH_3$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-杂环基$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH_2$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NH-(C_{1-3}-烷基)$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-NH-环丙基$ 、 $-C(=O)-NH-杂环基$ 、 $-(CH_2)_m-NH-C(=O)-CH_3$ 和 $-杂环基$ ，

其中每个烷基任选地被1至3个F原子或被一个OH或 $-O-CH_3$ 基团取代；并且

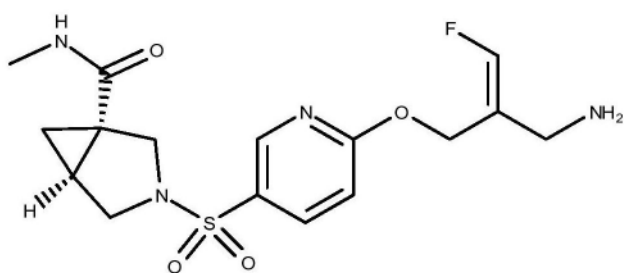
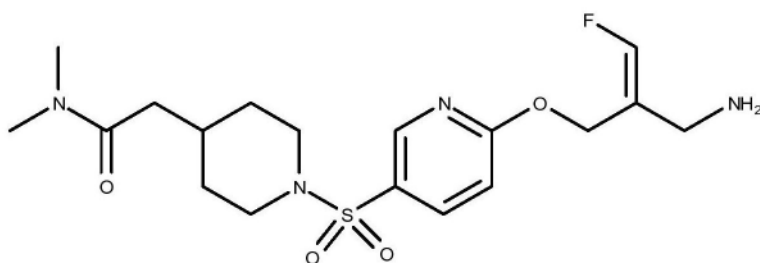
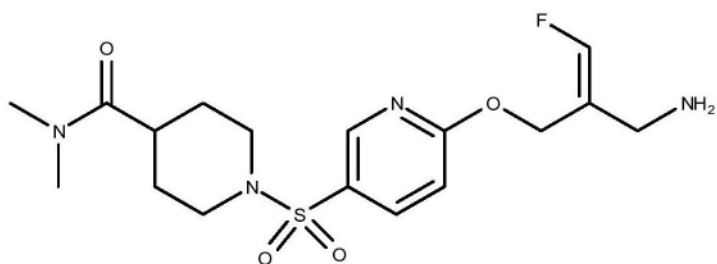
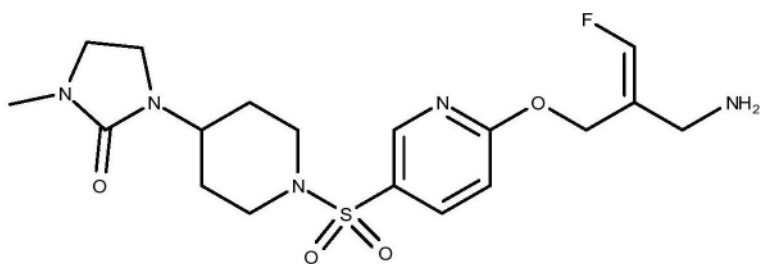
其中每个杂环基选自氮杂环丁基、咪唑烷基和四氢吡喃基，并且任选地被独立地选自OH、氧代基、 CH_3 和 $-C(=O)-CH_3$ 的一个或两个基团取代；并且

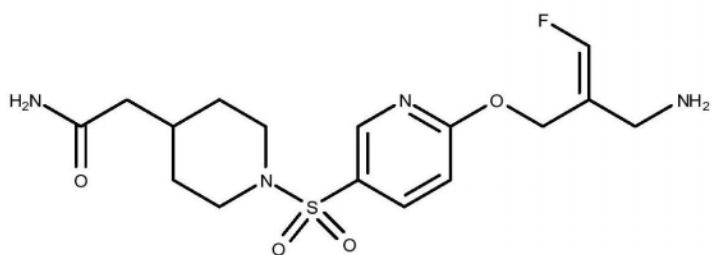
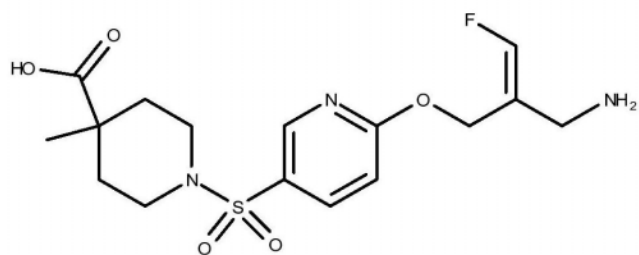
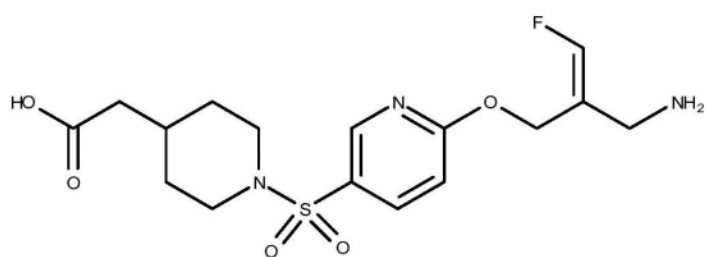
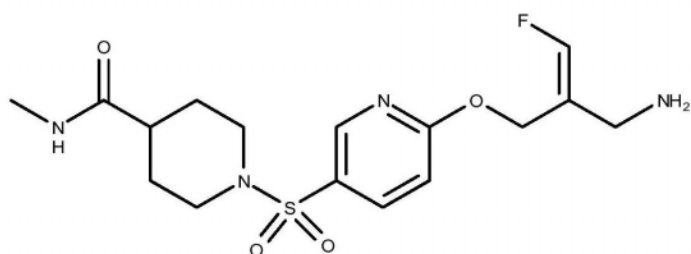
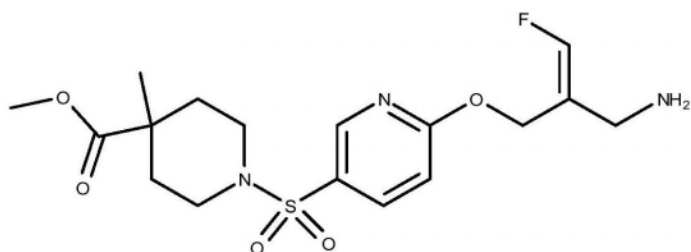
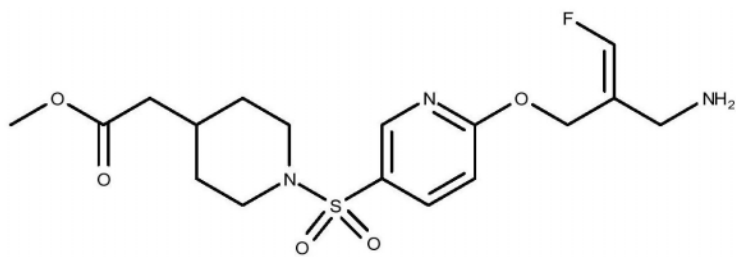
其中 m 是0或1；并且

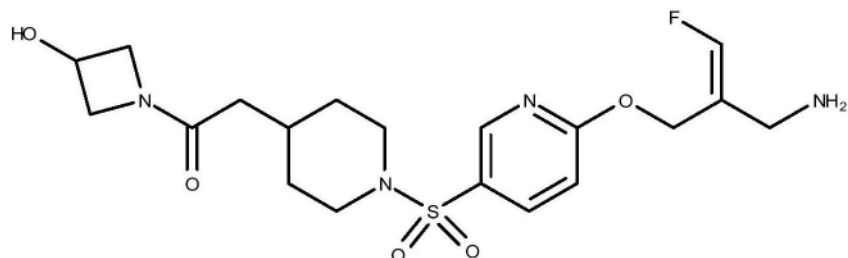
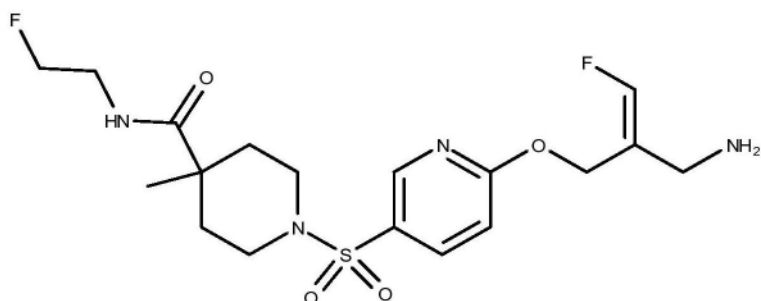
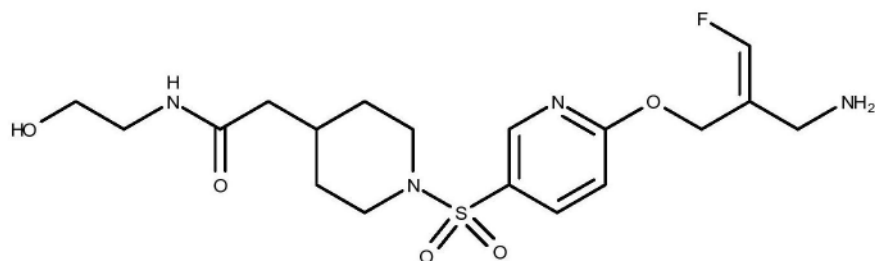
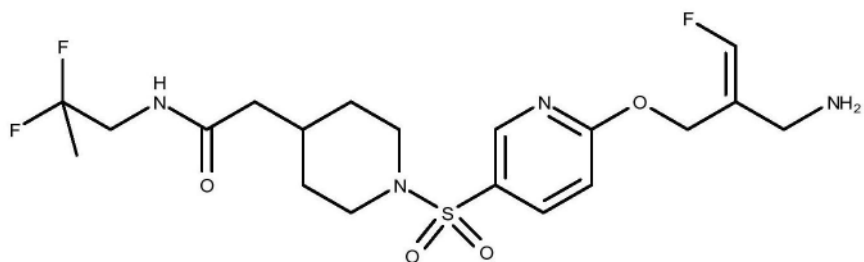
其中如果 n 是2，则多个 R^1 可以是相同的或不同的并且第二个 R^1 基团选自 CH_3 和 CF_3 ；

或其药学上可接受的盐。

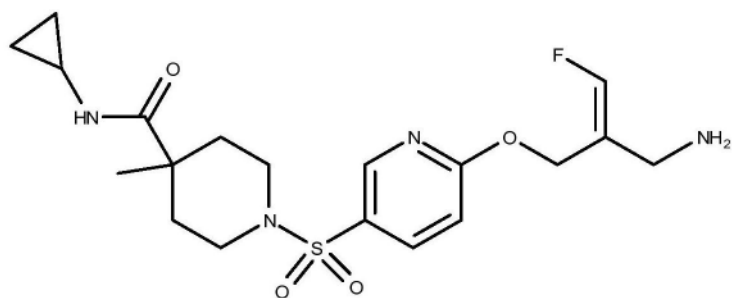
9. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物，其选自：







和



或其药学上可接受的盐。

10. 一种根据权利要求1至9中任一项所述的化合物的药学上可接受的盐。

11. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、任选地连同一种或多种惰性载体。

12. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可

接受的盐、任选地连同一种或多种稀释剂。

13. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至9中一项或多项所述的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、和一种或多种另外的治疗剂、任选地连同一种或多种惰性载体。

14. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至9中一项或多项所述的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐、和一种或多种另外的治疗剂、任选地连同一种或多种惰性稀释剂。

吡啶基磺酰胺衍生物、药物组合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及新化合物、特别是吡啶基磺酰胺衍生物,涉及用于制备此类化合物的方法,涉及它们作为AOC3抑制剂的用途,涉及用于它们的治疗用途(特别是在由AOC3抑制所介导的疾病和病症中)的方法,并且涉及包含它们的药物组合物。

背景技术

[0002] AOC3(含铜胺氧化酶3;血管粘附蛋白1)的酶活性已经在1967年被描述为在慢性肝疾病患者的血浆中的单胺氧化酶活性(Gressner, A.M. 等人, 1982, J.Clin.Chem.Clin.Biochem. 20:509-514;McEwen, C.M., Jr. 等人, 1967, J.Lab Clin.Med. 70:36-47)。AOC3在人类基因组中具有两个密切同源的基因:AOC1,其对应于二胺氧化酶(Chassande, O. 等人, 1994, J.Biol.Chem. 269:14484-14489)和AOC2,其为在视网膜中特异性表达的SSAO(Imamura, Y. 等人, 1997, Genomics 40:277-283)。AOC4是由于内部终止密码子而不在人类中导致功能性基因产物的序列(Schwelberger, H.G., 2007, J.Neural Transm. 114:757-762)。

[0003] 所述酶在活性侧含有氧化的2,4,5-三羟基-苯丙氨酸醌(TPQ)和铜离子。此特征性催化中心将半卡巴肼敏感的胺氧化酶(SSAO, 含铜胺:氧氧化还原酶(脱氨基))进行分类:II型膜蛋白连同若干种其他的二胺和赖氨酰氧化酶一起属于含铜胺氧化酶家族。然而,后者的酶可以以它们对二胺的偏向和对半卡巴肼抑制的低敏感性而区别于AOC3(Dunkel, P. 等人, 2008, Curr.Med.Chem. 15:1827-1839)。在另一方面,单胺氧化酶在它们的反应中心含有黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)辅因子,如单胺氧化酶A(MAO-A)和单胺氧化酶B(MAO-B),并且因此遵循不同的反应方案。

[0004] AOC3催化脂肪族和芳族伯胺的氧化脱氨的两步反应机理。在第一反应中,伯胺形成具有TPQ羰基的席夫(Schiff)碱。将质子从 α 位置的碳中提取到氨基后,发生水解,并且在活性位点形成TPQ的醛和氨基醌醇形式。在氧气的存在下,TPQ的氨基醌醇形式被氧化和水解,以在铜离子的帮助下在氨和过氧化物的形成下重新生成TPQ(Mure, M. 等人, 2002, Biochemistry 41:9269-9278)。已经描述了AOC3的若干种底物,如生理性胺:甲胺、多巴胺、或氨基丙酮,它们的氧化产物与心血管病理相关(Yu, P.H. 等人, 1993, Diabetes 42:594-603)。合成胺已经针对AOC3对它们的转换(turnover)而被优化,如苄胺衍生物(Yraola, F. 等人, 2006, J.Med.Chem. 49:6197-6208)、C-萘-1-甲胺(Marti, L. 等人, 2004, J.Med.Chem. 47:4865-4874)或荧光素衍生物(Valley, M.P. 等人, 2006, Anal.Biochem. 359:238-246)。后者的底物可以用于血浆、组织中AOC3活性的灵敏性检测或用于酶的生物化学表征。

[0005] 在高AOC3活性的病理生理条件下,醛产物是高反应性的,导致高级糖基化终产物(Mathys, K.C. 等人, 2002, Biochem.Biophys.Res.Comm. 297:863-869),所述高级糖基化终产物被认为是糖尿病相关的炎症机理的标志物和驱动因子。

[0006] 此外,副产物过氧化氢被组织感知为炎症的信使。此反应产物能够激活内皮并且

促进白细胞的激活。

[0007] 作为膜结合底物的Siglec-10的结合和修饰提供了酶反应如何能够通过激活的内皮触发白细胞跨迁移的机理性理解。在若干种粘附测定中示出了Siglec-10与AOC3的结合并且导致过氧化氢产生增加(Kivi,E.等人,2009,Blood 114:5385-5392)。激活的白细胞与二聚体细胞外AOC3经由Siglec-10的结合生成与激活的内皮的瞬时缔合。因此,白细胞的滚动速度降低,这增加了白细胞向发炎组织的间质中的跨迁移。此外,在AOC3表面上的保守RGD-基序支持其粘附作用:此序列的缺失减少了白细胞的募集(Salmi,M.等人,2000,Circ.Res.86:1245-1251),很可能经由缺乏整合素 β 1结合活性(Aspinall,A.I.等人,2010,Hepatology 51:2030-2039)。

[0008] 此发现与AOC3敲除小鼠的表型相关,所述表型发挥出降低的白细胞和淋巴细胞(Stolen,C.M.等人,2005,Immunity.22:105-115)跨迁移到淋巴器官和脂肪组织(Bour,S.等人,2009,Am.J.Pathol.174:1075-1083)中的能力。

[0009] AOC3活性可以在大多数组织中发现,并且主要在内皮细胞、平滑肌细胞和脂肪细胞中表达(Boomsma,F.等人,2000,Comp Biochem.Physiol C.Toxicol.Pharmacol.126:69-78;O'Sullivan,J.等人,2004,Neurotoxicology 25:303-315)。在人类中,与小鼠相比,AOC3活性在肝窦内皮细胞中是组成型的(McNab,G.等人,1996,Gastroenterology 110:522-528),并且在此组织在炎症条件下mRNA表达被进一步上调(Lalor,P.F.等人,2002,Immunol.Cell Biol.80:52-64);Bonder,C.S.等人,2005,Immunity.23:153-163)。AOC3不仅作为膜蛋白存在,而且还可以发现作为可溶性血浆活性,这可能是由于金属蛋白酶介导的脱落过程(Abella,A.等人,2004,Diabetologia 47:429-438);Boomsma,F.等人,2005,Diabetologia 48:1002-1007;Stolen,C.M.等人,2004,Circ.Res.95:50-57)。在以下疾病中观察到可溶性AOC3的水平上升:糖尿病(Li,H.Y.等人,2009,Clin.Chim.Acta 404:149-153)、肥胖症(Meszaros,Z.等人,1999,Metabolism 48:113-117;Weiss,H.G.等人,2003,Metabolism 52:688-692)、充血性心力衰竭(Boomsma,F.等人,1997,Cardiovasc.Res.33:387-391)、出血性中风(Hernandez-Guillamon,M.等人,2012,Cerebrovasc.Dis.33,55-63)、终末期肾脏疾病(Kurkijarvi,R.等人,2001,Eur.J.Immunol.31:2876-2884)和炎症肝疾病(Kurkijarvi,R.等人,1998,J.Immunol.161:1549-1557)。对于后者,AOC3血浆活性水平已经与肝纤维化相关,并且用作患有NAFLD患者的预测指标(Weston,C.J.等人,2011,J.Neural Transm.118:1055-1064)。肝硬化性肝的移植后,高AOC3血浆水平恢复到正常值,这支持了在这种病理条件下肝作为血浆AOC3活性的主要来源(Boomsma,F.等人,2003,Biochim.Biophys.Acta 1647:48-54)。

[0010] AOC3在经由过氧化物生成而激活炎症和将白细胞募集到激活的内皮的作用使其成为用于治疗若干种疾病中炎症组分的有吸引力的靶标。因此,已经在不同的疾病动物模型中测试了多种小分子化合物和抗体。其中,AOC3的抑制在以下模型中显示出有益的效果:黑素瘤和淋巴瘤癌症(Marttila-Ichihara,F.等人,2010,J.Immunol.184:3164-3173)、急性和慢性关节(Tabi,T.等人,2013,J.Neural Transm.120:963-967)或肺(foot,J.S.等人,2013,J.Pharmacol.Exp.Ther.347:365-374;Schilter,H.C.等人,2015,Resp.Res.16:42)炎症、糖尿病性黄斑水肿(Inoue,T.等人,2013,Bioorg.Med.Chem.21:1219-1233)、肾纤维化(Wong,M.等人,2014,Am.J.Physiol Renal Physiol 307:F908-F916)、肝同种异体移植

排斥 (Martelius, T. 等人, 2004, Am. J. Pathol. 165:1993-2001) 和非酒精性肝疾病。

[0011] 因此, 开发有效的并且良好耐受的AOC3抑制剂将有益于治疗相应的人类疾病。

[0012] 含铜胺氧化酶2 (AOC2) 酶是对半卡巴肼抑制敏感的同型二聚体胺氧化酶家族成员。人类酶与最接近的同源物AOC3共享65%的氨基酸 (Zhang等人, 2003, Gene 318:45-53)。较长形式sv1的重组过表达提供了细胞表面表达和酶活性的证据, 而较短形式sv2在体外表达系统中在HEK293中仍是细胞质表达。由于活性位点的结构差异, AOC2和AOC3展现出不同的底物特性: 与AOC3酶活性相比, AOC2发挥出针对2-苯基乙胺和色胺的高度普遍性和对于甲胺或苄胺转换的低活性。尽管如此, 两种酶都可以形成异二聚体, 所述异二聚体重构具有保留的底物选择性的酶活性中心。AOC2mRNA的表达分析示出了AOC2基因的两种剪接变体sv1和sv2在肺、脑、心脏、肝、肾、胰腺和外周血淋巴细胞中的广泛表达 (Kaitaniemi等人, 2009, Cellular and Molecular Life 66:2743-2757)。根据AOC2酶组织活性, 具有高AOC2样活性的唯一人类组织是视网膜, 并且如通过免疫组织学研究所示, 表达与视网膜毛细血管相关。在小鼠中, 还发现在小鼠视网膜中AOC2的mRNA表达最高, 然而主要在视网膜神经节细胞层中发现mRNA和蛋白质表达的信号。在大鼠中, AOC2基因的基因组序列在外显子1区中含有终止密码子, 所述终止密码子将肽长度定义为产生非功能蛋白的小鼠和人类AOC2蛋白的17% (Zhang等人, 2003, Gene 318:45-53)。

[0013] 根据酶功能和表达的定位, AOC2生理功能可以让人想起AOC3同源物, 所述AOC3同源物被描述为与例如神经血管、视网膜炎症和免疫细胞的募集相关 (Matsuda等人, 2017, Invest Ophthalmol Vis Sci. 58(7):3254-3261、Noda等人, 2008, FASEB J. 4:1094-103)。目前为止, 尚无关于AOC2的药理抑制或遗传消耗的可用数据, 并且因此难以估计AOC2对视网膜血管炎症的贡献。

[0014] 尽管如此, 与单独的AOC3抑制相比, AOC2和AOC3的组合抑制可能增加人的抗炎效力, 特别是对于眼部疾病的治疗。

[0015] AOC3抑制剂是本领域已知的, 例如在WO 2013/163675、WO 2018/027892、WO 2018/148856和WO 2018/149226中公开的化合物。本发明的吡啶基磺酰胺衍生物可以提供若干种优点, 诸如增强的效力、改善的选择性、降低的血浆蛋白结合、改善的CYP (细胞色素P450) 酶谱和高代谢稳定性、高化学稳定性、改善的组织分布 (例如减少的脑暴露)、改善的副作用概况和/或耐受性和因此低毒性、降低的引起不良事件或不希望的副作用的风险、以及增强的溶解度。

[0016] 本发明的吡啶基磺酰胺展现出对人类AOC2的抑制增强。

[0017] 本发明的吡啶基磺酰胺衍生物展现出针对AOC1的选择性增加。AOC1表达和酶活性主要在肠、胎盘和肾中发现。所述酶催化对源自营养的伯胺的氧化并且保护个体免受组胺、腐胺、色胺和尸胺的心血管代谢作用。对AOC1的抑制可以导致对摄入的组胺的耐受性受损, 导致血浆和组织组胺水平增加, 这可能引起不良事件或不希望的副作用, 如动脉血压降低和由增加心率导致的补偿、心动过速、头痛、潮红、荨麻疹、瘙痒、支气管痉挛和心脏骤停 (Maintz L. 和Novak N. 2007. Am. J. Clin. Nutr. 85:1185-96)。已经在猪的实验中证明了AOC1抑制与组胺摄入组合的结果: 在实验条件下, 在应用AOC1抑制剂氨基胍 (100mg/kg) 和强饲组胺 (2mg/kg) 之后, 动物经历了组胺血液水平增加, 伴随有血压降低、心率增加、潮红、呕吐和死亡 (15只动物中有3只) (Sattler J. 1988. Agents and Actions, 23:361-365)。人类的

组胺不耐受与AOC1的启动子区的突变相关,这导致mRNA表达和血浆AOC1活性降低(Maintz等人2011,Allergy 66:893-902)。

[0018] 本发明的吡啶基磺酰胺衍生物展现出针对MAO-A的选择性增加。这种黄素酶催化伯胺(诸如神经递质多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素和5-羟色胺)的氧化。基于此功能,MAO-A被认为是脑功能的关键调节因子,并且MAO的低活性与若干种行为和神经系统障碍之间存在联系(Shih,J.C.等人1999,Annu.Rev.Neurosci.22:197-217;Frazzetto G.等人2007,PLoS ONE 5:e486)。此外,MAO-A在心血管障碍的发病机理中起重要作用(Gupta V等人,2015,J.of Neurochemistry,134:21-38)。MAO-A在生理上代谢酪胺,并且因此保护人类免受病理性高水平酪胺的影响。如果摄入高酪胺的食物和饮料,则对MAO-A的抑制可能导致高血压危象(Sathyanarayana Rao,T.S.2009,Indian J.of Psychiatry,51:65-66)。

[0019] 发明目的

[0020] 本发明的目的是提供新的化合物,特别是新的吡啶基磺酰胺衍生物,其具有针对AOC2和AOC3的活性。

[0021] 本发明的又一目的是提供新的化合物,特别是吡啶基磺酰胺衍生物,其具有针对AOC2和AOC3的体外和/或体内抑制作用,并且具有合适的药理学和药代动力学特性以将其用作药剂。

[0022] 本发明的又一目的是提供有效的双重AOC2和AOC3抑制剂,特别用于治疗各种疾病,例如癌症、NASH(非酒精性脂肪性肝炎)、肺纤维化、视网膜病变、肾病和中风,特别是出血性中风。

[0023] 本发明的另一目的是提供有效的双重AOC2和AOC3抑制剂,其用于治疗代谢障碍,诸如癌症、NASH(非酒精性脂肪性肝炎)、肺纤维化、视网膜病变、肾病和中风,特别是出血性中风。

[0024] 本发明的又一目的是提供用于治疗患者的由抑制AOC2和AOC3介导的疾病或病症的方法。

[0025] 本发明的又一目的是提供包含至少一种根据本发明的化合物的药物组合物。

[0026] 本发明的又一目的是提供至少一种根据本发明的化合物与一种或多种另外的治疗剂的组合。

[0027] 本发明的又一目的是提供用于合成新的化合物,特别是吡啶基磺酰胺衍生物的方法。

[0028] 本发明的又一目的是提供适用于合成新的化合物的方法的起始和/或中间体化合物。

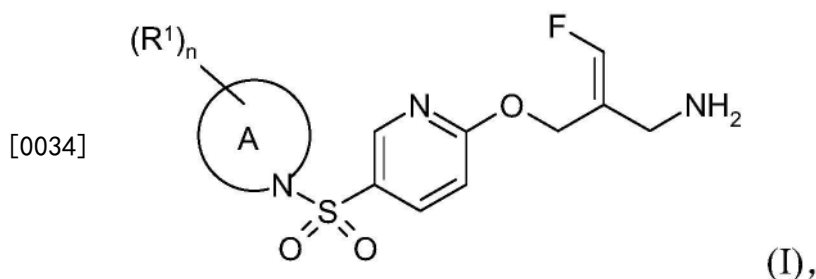
[0029] 通过上文和下文的描述以及通过实施例,本发明的其他目的对于本领域技术人员而言将变得清楚。

[0030] 发明目标

[0031] 在本发明的范围内,现在出人意料地发现,如下文所述的通式(I)的新的化合物展现出针对AOC2和AOC3的抑制活性。

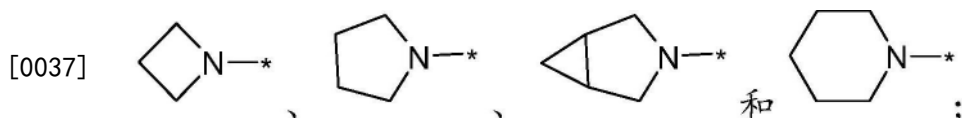
[0032] 根据本发明的另一方面,已经发现如下文所述的通式(I)的新的化合物展现出针对AOC2和AOC3的抑制活性。

[0033] 在第一方面,本发明提供了一种以下通式的化合物



[0035] 其中

[0036] 环A选自由以下组成的组A-G1:



[0038] R^1 选自H、F、Cl、Br、CN、-OH、 C_{1-4} -烷基、-O- (C_{1-4} -烷基)、- (CH_2)_m-COOH、- (CH_2)_m-C(=O)-O- (C_{1-4} -烷基)、- (CH_2)_m-C(=O)-杂环基、- (CH_2)_m-C(=O)-NH₂、- (CH_2)_m-C(=O)-NH- (C_{1-4} -烷基)、- (CH_2)_m-C(=O)-N (C_{1-4} -烷基)₂、-C(=O)-NH- C_{3-6} -环烷基、-C(=O)-NH-杂环基、- (CH_2)_m-NH-C(=O)- (C_{1-3} -烷基)、-N (C_{1-3} -烷基)-C(=O)- (C_{1-4} -烷基)、-N (C_{1-3} -烷基)-C(=O)-NH₂、-NH-C(=O)-NH- (C_{1-4} -烷基)、杂环基和苯基,

[0039] 其中每个烷基或子基团任选地被1个或多个F原子或被一个OH或-O- (C_{1-3} -烷基)基团取代;并且

[0040] 其中每个杂环基选自氮杂环丁基、咪唑烷基、哌啶基、四氢吡喃基、吗啉基并且任选地被独立地选自OH、氧代基、 C_{1-3} -烷基、-C(=O)-CH₃和-C(=O)-环丙基的一个或两个基团取代;

[0041] 其中如果n是2,则多个 R^1 可以是相同的或不同的;并且

[0042] n是选自1和2的整数;并且

[0043] m是选自0、1和2的整数;并且

[0044] 其中在上文所提及的任何定义中,如果没有另外规定,则任何烷基或子基团可以是直链的或支链的并且任选地被1个或多个F原子取代,

[0045] 其互变异构体或立体异构体、

[0046] 或其盐、

[0047] 或其溶剂化物或水合物。

[0048] 在又一方面,本发明涉及用于制备通式(I)的化合物的方法和在这些方法中的新的中间体化合物。

[0049] 本发明的又一方面涉及根据本发明的通式(I)的化合物的盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0050] 在又一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含根据本发明的一种或多种通式(I)的化合物或其一种或多种药学上可接受的盐、任选地连同一种或多种惰性载体和/或稀释剂。

[0051] 在又一方面,本发明涉及一种用于治疗有需要的患者的由抑制AOC3活性介导的疾病或病症的方法,其特征在于向所述患者施用通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0052] 根据本发明的另一方面,提供了一种用于治疗有需要的患者的癌症、NASH(非酒精

性脂肪性肝炎)、肺纤维化、视网膜病变、肾病或中风的方法,其特征在于向所述患者施用通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0053] 根据本发明的另一方面,提供了通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐用于制造用于如上或下文所述的治疗方法的药剂的用途。

[0054] 根据本发明的另一方面,提供了通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于如上或下文所述的治疗方法。

[0055] 在又一方面,本发明涉及一种用于治疗患者的由AOC3的抑制介导的疾病或病症的方法,所述方法包括向需要这样的治疗的所述患者施用治疗有效量的通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂的组合的步骤。

[0056] 在又一方面,本发明涉及通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的治疗剂的组合用于治疗或预防由AOC3的抑制介导的疾病或病症的用途。

[0057] 在又一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含根据通式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种另外的治疗剂、任选地连同一种或多种惰性载体和/或稀释剂。

[0058] 根据如上文和下文所述的说明书和实验部分,本发明的其他方面对于本领域技术人员而言将变得清楚。

具体实施方式

[0059] 除非另外说明,否则基团、残基和取代基(特别是A、R¹和R²)是如上文及下文所定义的。如果残基、取代基或基团(如例如R²)在化合物中出现若干次,则它们可以具有相同的或不同的含义。根据本发明的化合物的个别基团和取代基的一些优选含义将在下文中给出。这些定义中的任何和每个可以彼此组合。

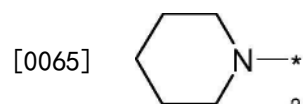
[0060] A:

[0061] A-G1:

[0062] 环A优选地选自如上所定义的组A-G1。

[0063] A-G2:

[0064] 在另一个实施方案中,环A选自由以下组成的组A-G2:



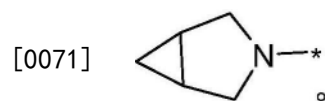
[0066] A-G3:

[0067] 在另一个实施方案中,环A选自由以下组成的组A-G3:



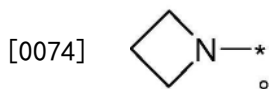
[0069] A-G4:

[0070] 在另一个实施方案中,环A选自由以下组成的组A-G4:



[0072] A-G5:

[0073] 在另一个实施方案中,环A选自由以下组成的组A-G5:



[0075] R^1 :

[0076] R^1 -G1:

[0077] 基团 R^1 优选地选自如上所定义的组 R^1 -G1。

[0078] R^1 -G1a:

[0079] 在一个实施方案中,基团 R^1 选自由以下组成的组 R^1 -G1a:

[0080] H、F、-OH、 C_{1-2} -烷基、-O- (C_{1-2} -烷基)、- (CH_2)_m-COOH、- (CH_2)_m-C(=O)-O- (C_{1-2} -烷基)、- (CH_2)_m-C(=O)-杂环基、- (CH_2)_m-C(=O)-NH₂、- (CH_2)_m-C(=O)-NH- (C_{1-4} -烷基)、- (CH_2)_m-C(=O)-N(C_{1-2} -烷基)₂、-C(=O)-NH-环丙基、-C(=O)-NH-杂环基、- (CH_2)_m-NH-C(=O)- (C_{1-2} -烷基)和-杂环基,

[0081] 其中每个烷基或子基团任选地被1个或多个F原子或被一个OH或-O- (C_{1-2} -烷基)基团取代;并且

[0082] 其中每个杂环基选自氮杂环丁基、咪唑烷基、哌啶基、四氢吡喃基、吗啉基并且任选地被独立地选自OH、氧代基、 C_{1-2} -烷基、-C(=O)-CH₃和-C(=O)-环丙基的一个或两个基团取代;

[0083] 其中m是0或1;并且

[0084] 其中如果n是2,则多个 R^1 可以是相同的或不同的。

[0085] R^1 -G1b:

[0086] 在另一个实施方案中,基团 R^1 选自由以下组成的组 R^1 -G1b:

[0087] H、-OH、-CH₃、CF₃、-O-CH₃、- (CH_2)_m-COOH、- (CH_2)_m-C(=O)-O- (CH_3)、- (CH_2)_m-C(=O)-杂环基、- (CH_2)_m-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH- (C_{1-4} -烷基)、-C(=O)-N(CH₃)₂、-C(=O)-NH-环丙基、-C(=O)-NH-四氢吡喃基、- (CH_2)_m-NH-C(=O)- (C_{1-2} -烷基)和3-甲基-2-氧代-咪唑烷-1-基,

[0088] 其中每个烷基或子基团任选地被1至3个F原子或被一个OH或-O-CH₃基团取代;并且

[0089] 其中每个杂环基选自氮杂环丁基和吗啉基并且任选地被一个OH基团取代;

[0090] 其中m是0或1;并且

[0091] 其中如果n是2,则多个 R^1 可以是相同的或不同的。

[0092] R^1 -G1c:

[0093] 在另一个实施方案中,基团 R^1 选自由以下组成的组 R^1 -G1c:

[0094] H、-OH、-CH₃、CF₃、-O-CH₃、-COOH、- (CH_2)_m-C(=O)-O- (CH_3)、- (CH_2)_m-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH- (C_{1-2} -烷基)、-C(=O)-N(CH₃)₂、-NH-C(=O)- (C_{1-2} -烷基)和3-甲基-2-氧代-咪唑烷-1-基,

[0095] 其中m是0或1;并且

[0096] 其中如果n是2,则多个 R^1 可以是相同的或不同的。

[0097] 如果n是2,则 R^1 -G1、 R^1 -G1a、 R^1 -G1b或 R^1 -G1c的第二个 R^1 基团优选地选自CH₃和CF₃。

[0098] R^1 -G2:

[0099] 在另一个实施方案中,基团 R^1 选自由以下组成的组 R^1 -G2:

[0100] H、-OH、 C_{1-2} -烷基、-O- (C_{1-2} -烷基)、- (CH_2)_m-COOH、- (CH_2)_m-C(=O)-O- (C_{1-2} -烷基)、- (CH_2)_m-C(=O)-杂环基、- (CH_2)_m-C(=O)-NH₂、- (CH_2)_m-C(=O)-NH- (C_{1-4} -烷基)、- (CH_2)_m-C(=O)-N(C_{1-2} -烷基)₂、-C(=O)-NH-环丙基、-C(=O)-NH-杂环基、- (CH_2)_m-NH-C(=O)- (C_{1-2} -烷基)和-杂环基,

[0101] 其中每个烷基或子基团任选地被1至3个F原子或被一个OH或-O-CH₃基团取代;并且

[0102] 其中每个杂环基选自氮杂环丁基、咪唑烷基、四氢吡喃基和吗啉基并且任选地被独立地选自OH、氧代基、 C_{1-2} -烷基和-C(=O)-CH₃的一个或两个基团取代;并且

[0103] 其中m是0或1;并且

[0104] 其中如果n是2,则多个R¹可以是相同的或不同的。

[0105] R¹-G2a:

[0106] 在另一个实施方案中,基团R¹选自由以下组成的组R¹-G2a:

[0107] H、-OH、CH₃、-O-CH₃、- (CH_2)_m-COOH、- (CH_2)_m-C(=O)-O-CH₃、- (CH_2)_m-C(=O)-杂环基、- (CH_2)_m-C(=O)-NH₂、- (CH_2)_m-C(=O)-NH- (C_{1-3} -烷基)、- (CH_2)_m-C(=O)-N(CH₃)₂、-C(=O)-NH-环丙基、-C(=O)-NH-杂环基、- (CH_2)_m-NH-C(=O)-CH₃和-杂环基,

[0108] 其中每个烷基或子基团任选地被1至3个F原子或被一个OH或-O-CH₃基团取代;并且

[0109] 其中每个杂环基选自氮杂环丁基、咪唑烷基和四氢吡喃基,并且任选地被独立地选自OH、氧代基、CH₃和-C(=O)-CH₃的一个或两个基团取代;

[0110] 其中m是0或1;并且

[0111] 其中如果n是2,则多个R¹可以是相同的或不同的。

[0112] R¹-G2b:

[0113] 在另一个实施方案中,基团R¹选自由以下组成的组R¹-G2b:

[0114] H、-OH、CH₃、CF₃、-O-CH₃、- (CH_2)_m-C(=O)-O-CH₃、- (CH_2)_m-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH- (C_{1-2} -烷基)和- (CH_2)_m-C(=O)-N(CH₃)₂,

[0115] 其中m是0或1;并且

[0116] 其中如果n是2,则多个R¹可以是相同的或不同的。

[0117] 组R¹-G2、R¹-G2a和R¹-G2b优选地与组A-G2组合。

[0118] 如果n是2,则R¹-G2、R¹-G2a或R¹-G2b的第二个R¹基团优选地选自CH₃和CF₃。

[0119] R¹-G3:

[0120] 在另一个实施方案中,基团R¹选自由以下组成的组R¹-G3:

[0121] H、F、-OH、-O- (C_{1-2} -烷基)、-C(=O)-杂环基、- (CH_2)_m-C(=O)-NH₂、- (CH_2)_m-C(=O)-NH- (C_{1-4} -烷基)、- (CH_2)_m-C(=O)-N(C_{1-3} -烷基)₂、- (CH_2)_m-NH-C(=O)- (C_{1-3} -烷基)和-N(C_{1-3} -烷基)-C(=O)- (C_{1-4} -烷基),

[0122] 其中每个烷基或子基团任选地被1个或多个F原子或被一个OH或-O- (C_{1-3} -烷基)基团取代;并且

[0123] 其中m是0或1;并且

[0124] 其中每个杂环基选自氮杂环丁基、哌啶基、四氢吡喃基和吗啉基并且任选地被CH₃基团取代;并且

- [0125] 其中如果n是2,则多个R¹可以是相同的或不同的。
- [0126] R¹-G3a:
- [0127] 在另一个实施方案中,基团R¹选自由以下组成的组R¹-G3a:
- [0128] H、-OH、-O- (C₁₋₂-烷基)、-C(=O)-吗啉基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH- (C₁₋₄-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₃-烷基)₂、-NH-C(=O)- (C₁₋₂-烷基)和-N(CH₃)-C(=O)- (C₁₋₂-烷基),
- [0129] 其中每个烷基或子基团任选地被1至3个F原子或被一个OH或-O-CH₃基团取代;并且
- [0130] 其中如果n是2,则多个R¹可以是相同的或不同的。
- [0131] R¹-G3b:
- [0132] 在另一个实施方案中,基团R¹选自由以下组成的组R¹-G3b:
- [0133] -OH、-C(=O)-吗啉基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH- (C₁₋₄-烷基)、-C(=O)-N(CH₃)₂和-NH-C(=O)- (CH₃),
- [0134] 其中如果n是2,则多个R¹可以是相同的或不同的。
- [0135] 组R¹-G3、R¹-G3a和R¹-G3b优选地与组A-G3组合。
- [0136] 如果A选自A-G3,则n优选地是1。
- [0137] R¹-G4:
- [0138] 在另一个实施方案中,基团R¹选自由以下组成的组R¹-G4:
- [0139] H、-(CH₂)_m-COOH、-(CH₂)_m-C(=O)-O- (C₁₋₃-烷基)、-C(=O)-杂环基、-(CH₂)_m-C(=O)-NH₂、-(CH₂)_m-C(=O)-NH- (C₁₋₃-烷基)和-(CH₂)_m-C(=O)-N(C₁₋₃-烷基)₂,
- [0140] 其中每个烷基或子基团任选地被1个或多个F原子或被一个OH或-O-CH₃基团取代;并且
- [0141] 其中每个杂环基选自氮杂环丁基、哌啶基、四氢吡喃基和吗啉基并且任选地被一个CH₃基团取代;并且
- [0142] 其中如果n是2,则多个R¹可以是相同的或不同的。
- [0143] R¹-G4a:
- [0144] 在另一个实施方案中,基团R¹选自由以下组成的组R¹-G4a:
- [0145] -COOH、-C(=O)-O- (C₁₋₂-烷基)、-C(=O)-吗啉基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH- (C₁₋₂-烷基)和-C(=O)-N(C₁₋₂-烷基)₂,
- [0146] 其中每个烷基或子基团任选地被1至3个F原子取代;并且
- [0147] 其中如果n是2,则多个R¹可以是相同的或不同的。
- [0148] R¹-G4b:
- [0149] 在另一个实施方案中,基团R¹选自由以下组成的组R¹-G4b:
- [0150] -COOH、-C(=O)-O-CH₃、-C(=O)-吗啉基和-C(=O)-NH- (CH₃)。
- [0151] 组R¹-G4、R¹-G4a和R¹-G4b优选地与组A-G4组合。
- [0152] 如果A选自A-G4,则n优选地是1。
- [0153] R¹-G5:
- [0154] 在一个实施方案中,基团R¹选自由以下组成的组R¹-G5:
- [0155] H、F、-OH、C₁₋₄-烷基、-O- (C₁₋₄-烷基)、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH- (C₁₋₄-烷基)、-C(=O)-N(C₁₋₄-烷基)₂和杂环基,
- [0156]

[0157] 其中每个烷基或子基团任选地被1个或多个F原子或被一个OH或-O- (C_{1-3} -烷基) 基团取代;并且

[0158] 其中每个杂环基选自氮杂环丁基、和哌啶基,并且任选地被一个 C_{1-3} -烷基、-C(=O)- CH_3 或-C(=O)-环丙基取代;并且

[0159] 其中如果n是2,则多个 R^1 可以是相同的或不同的。

[0160] R^1 -G5a:

[0161] 在另一个实施方案中,基团 R^1 选自由以下组成的组 R^1 -G5a:

[0162] H、-OH、 C_{1-2} -烷基、-O- (C_{1-2} -烷基)、-C(=O)- NH_2 、-C(=O)-NH- (C_{1-2} -烷基)、-C(=O)-N(C_{1-2} -烷基) $_2$ 和哌啶基,

[0163] 其中每个烷基或子基团任选地被1至3个F原子或被一个OH或OH基团取代;并且

[0164] 其中哌啶基任选地被一个-C(=O)- CH_3 或-C(=O)-环丙基取代;并且其中如果n是2,则多个 R^1 可以是相同的或不同的。

[0165] R^1 -G5b:

[0166] 在另一个实施方案中,基团 R^1 选自由以下组成的组 R^1 -G5b:

[0167] -OH、- CH_3 、-O- CH_3 、-C(=O)- NH_2 、-C(=O)-N(CH_3) $_2$ 和哌啶基,

[0168] 其中哌啶基任选地被一个-C(=O)-环丙基取代;并且

[0169] 其中如果n是2,则多个 R^1 可以是相同的或不同的。

[0170] 组 R^1 -G5、 R^1 -G5a和 R^1 -G5b优选地与组A-G5组合。

[0171] 如果n是2,则 R^1 -G5、 R^1 -G5a或 R^1 -G5b的第二个 R^1 基团优选地选自 CH_3 。

[0172] n

[0173] 在一个实施方案中,n是选自1和2的整数。

[0174] 优选地,n是1。

[0175] 在另一个实施方案中,n是2。

[0176] m

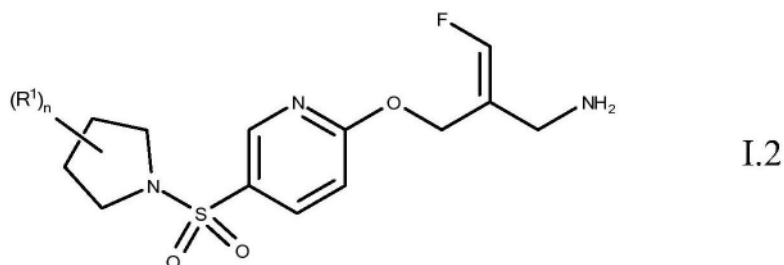
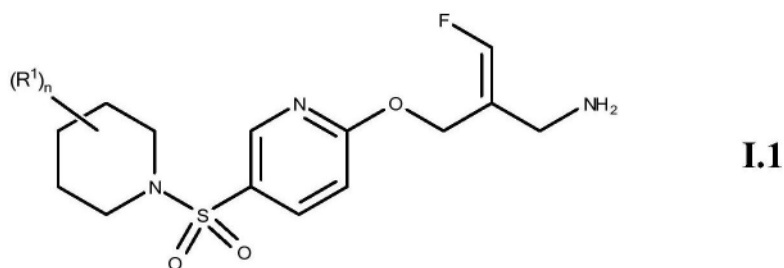
[0177] 在一个实施方案中,m是选自0、1和2的整数。

[0178] 优选地,m是0或1。

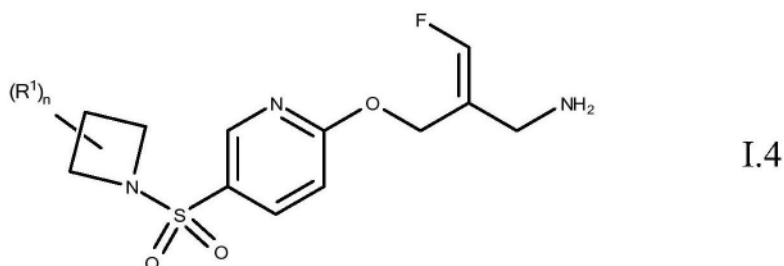
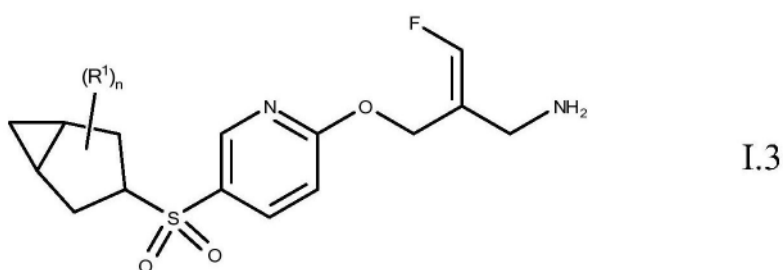
[0179] 在另一个实施方案中,m是0。

[0180] 在又一个实施方案中,m是1。

[0181] 式I的化合物的以下优选实施方案使用通式I.1至I.4进行描述,其中任何互变异构体、溶剂化物、水合物及其盐(特别是其药学上可接受的盐)涵盖在内。



[0182]



[0183] 在上式 (I.1) 至 (I.4) 中, n 和基团 R^1 是如上所定义的。

[0184] 在下表中列出了根据本发明的优选的子类实施方案 (E) 的例子, 其中每个实施方案的每个取代基根据以上列出的定义进行定义:

[0185]

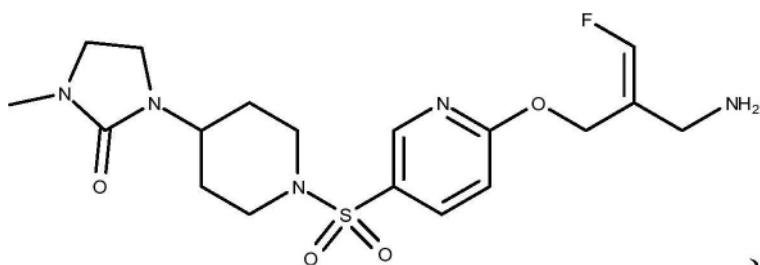
实施方案	式	A	R^1	n
E1	I	A-G1	R^1 -G1	1或2

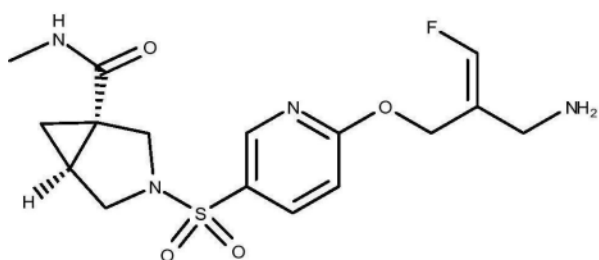
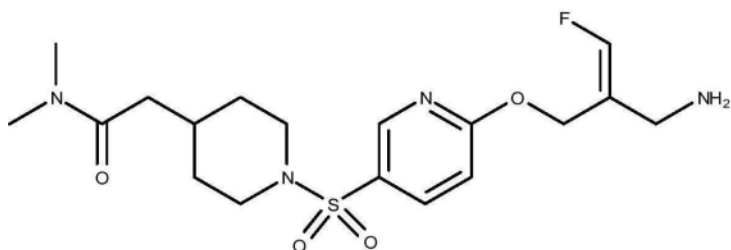
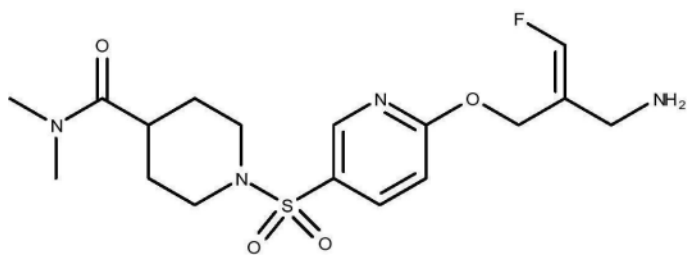
[0186]

E2	I	A-G1	R ¹ -G1	1
E3	I	A-G1	R ¹ -G1a	1或2
E4	I	A-G1	R ¹ -G1a	1
E5	I	A-G1	R ¹ -G1b	1或2
E6	I	A-G1	R ¹ -G1b	1
E7	I	A-G1	R ¹ -G1c	1或2
E8	I	A-G1	R ¹ -G1c	1
E9	I	A-G2	R ¹ -G2	1或2
E10	I	A-G2	R ¹ -G2	1
E11	I	A-G2	R ¹ -G2a	1或2
E12	I	A-G2	R ¹ -G2a	1
E13	I	A-G2	R ¹ -G2b	1或2
E14	I	A-G2	R ¹ -G2b	1
E15	I	A-G3	R ¹ -G3	1或2
E16	I	A-G3	R ¹ -G3	1
E17	I	A-G3	R ¹ -G3a	1或2
E18	I	A-G3	R ¹ -G3a	1
E19	I	A-G3	R ¹ -G3b	1或2
E20	I	A-G3	R ¹ -G3b	1
E21	I	A-G4	R ¹ -G4	1或2
E22	I	A-G4	R ¹ -G4	1
E23	I	A-G4	R ¹ -G4a	1或2
E24	I	A-G4	R ¹ -G4a	1
E25	I	A-G4	R ¹ -G4b	1
E26	I	A-G5	R ¹ -G5	1或2
E27	I	A-G5	R ¹ -G5	1
E28	I	A-G5	R ¹ -G5a	1或2
E29	I	A-G5	R ¹ -G5a	1
E30	I	A-G5	R ¹ -G5b	1或2
E31	I	A-G5	R ¹ -G5b	1

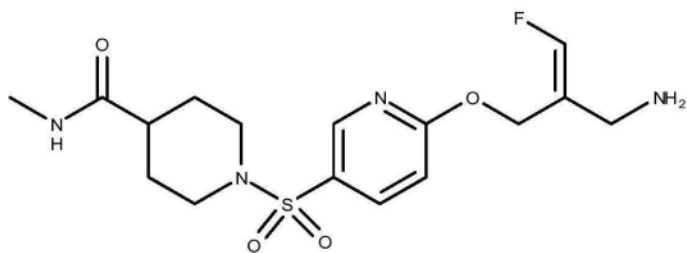
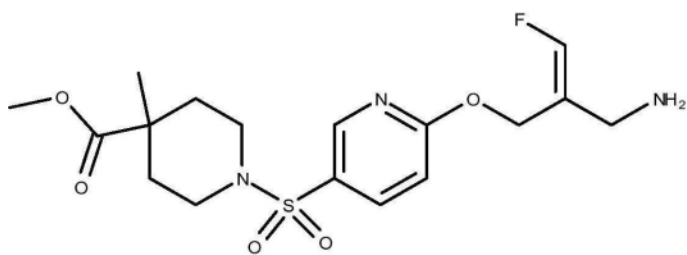
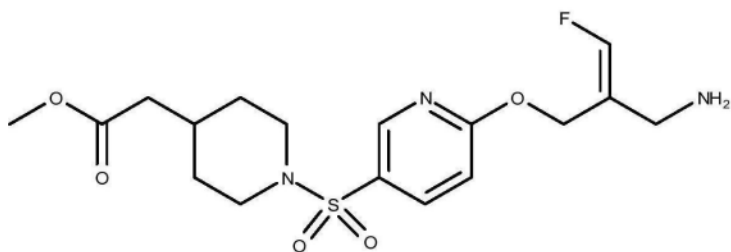
[0187] 本发明的优选化合物包括：

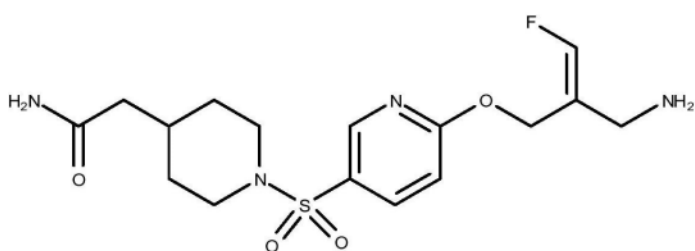
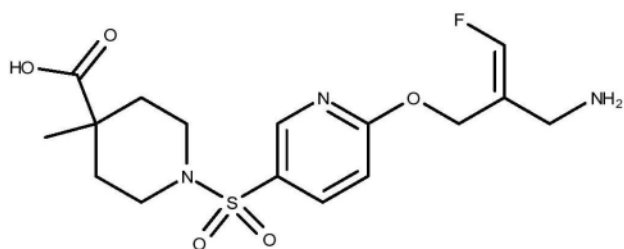
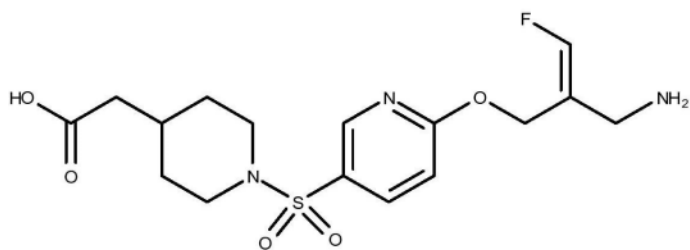
[0188]



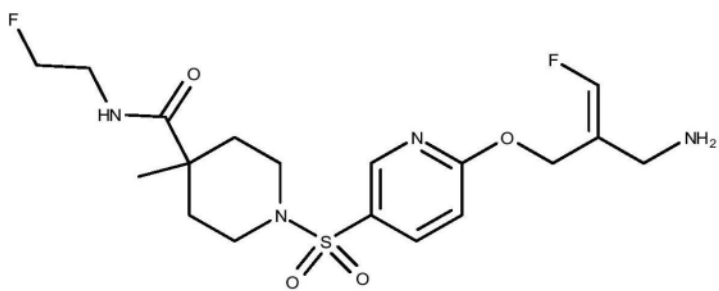
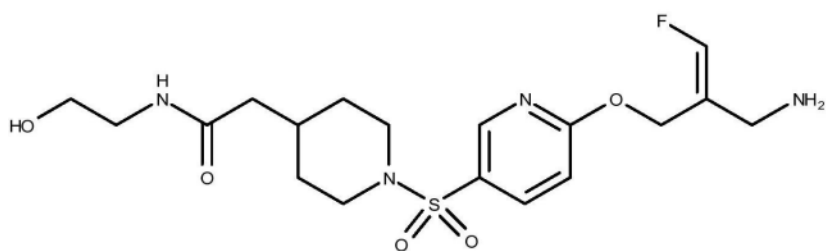
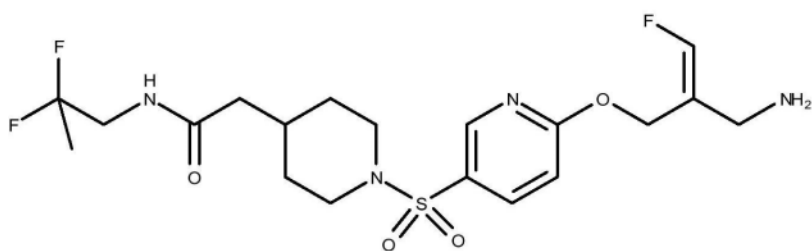


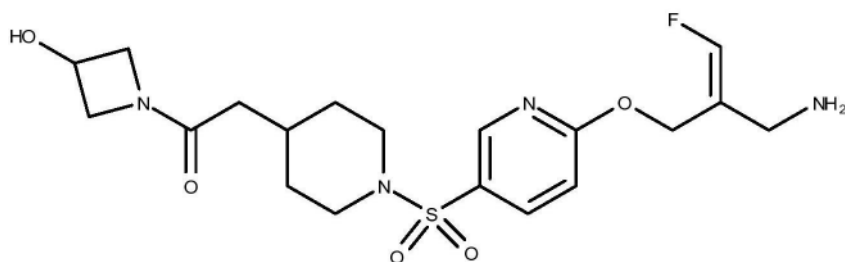
[0189]





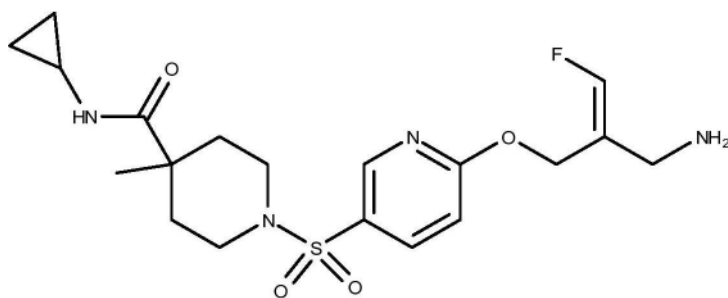
[0190]





和

[0191]



[0192] 及其盐,优选地其药学上可接受的盐。

[0193] 特别优选的化合物(包括它们的互变异构体和立体异构体、其盐、或其任何溶剂化物或水合物)描述于下文的实验部分中。

[0194] 根据本发明的化合物可以使用本领域技术人员已知并且在有机合成文献中描述的合成方法获得。优选地,化合物类似地通过在下文中更加全面解释(特别是如在实验部分中所述)的制备方法获得。

[0195] 术语和定义

[0196] 在本文中沒有明确定义的术语应当被给出本领域技术人员根据本公开文本和上下文而给出的含义。然而,如本说明书所用,除非有相反的规定,否则以下术语具有所指示的含义并且遵守以下约定。

[0197] 术语“根据本发明的化合物”、“式(I)的化合物”、“本发明的化合物”等表示根据本发明的式(I)的化合物,包括它们的互变异构体、立体异构体及其混合物和其盐(特别是其药学上可接受的盐)、以及此类化合物的溶剂化物和水合物(包括此类互变异构体、立体异构体及其盐的溶剂化物和水合物)。尽管如此,本发明的化合物在乙烯基氟化物部分中总是呈Z构型。

[0198] 术语“治疗(treatment和treating)”涵盖预防性(preventative)(即预防性(prophylactic))或治疗性(即治愈性和/或姑息性)治疗。因此,术语“治疗(treatment和treating)”包括对已经患上所述病症(特别是呈表现形式)的患者的治疗性治疗。治疗性治疗可以是对症治疗以减轻具体适应症的症状,或者病因治疗以逆转或部分逆转适应症的病症或阻止或减慢疾病的进展。因此,可以将本发明的组合物和方法用作例如经一段时间的治疗性治疗以及用于慢性疗法。另外,术语“治疗(treatment和treating)”包括预防性治疗,即治疗有患上上文所提及病症的风险的患者,从而降低所述风险。

[0199] 当本发明提及需要治疗的患者时,其主要涉及哺乳动物(特别是人类)中的治疗。

[0200] 术语“治疗有效量”意指本发明化合物的这样的量,所述量的本发明化合物(i)治疗或预防特定疾病或病症,(ii)减弱、改善或消除特定疾病或病症的一种或多种症状,或(iii)预防或延迟本文所述特定疾病或病症的一种或多种症状的发作。

[0201] 除非另外指示,否则如本文所用的术语“调节(modulated或modulating或modulate(s))”是指用本发明的一种或多种化合物抑制AOC3。

[0202] 除非另外指示,否则如本文所用,术语“介导(mediated或mediating或mediate)”是指(i)治疗(包括预防)特定疾病或病症,(ii)减弱、改善或消除特定疾病或病症的一种或多种症状,或(iii)预防或延迟本文所述特定疾病或病症的一种或多种症状的发作。

[0203] 如本文所用,术语“经取代的”意指在指定的原子、自由基或部分上的任何一个或多个氢被来自指示组的选择替代,条件是不超过原子的正常化合价,并且取代产生可接受的稳定的化合物。

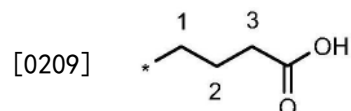
[0204] 在下文所定义的基团、自由基或部分中,碳原子的数目通常在基团之前规定,例如,C₁₋₆-烷基意指具有1至6个碳原子的烷基或自由基。通常,对于包含两个或更多个子基团的基团,最后命名的子基团是自由基附接点,例如,取代基“芳基-C₁₋₃-烷基-”意指芳基与C₁₋₃-烷基-基团结合,后者与核心或与取代基所附接的基团结合。

[0205] 在本发明的化合物以化学名称的形式和作为式描绘的情况下,如果有任何差异,则应以式为准。

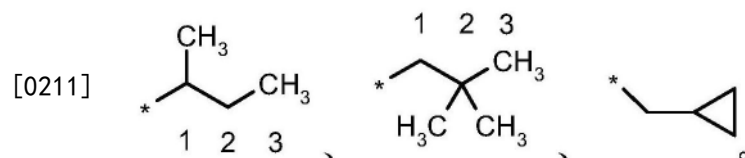
[0206] 星号可以用于子式中以指示与如所定义的核心分子连接的键。

[0207] 取代基的原子的编号开始于与核心或与取代基所附接的基团最靠近的原子。

[0208] 例如,术语“3-羧基丙基-基团”表示以下取代基:



[0210] 其中羧基与丙基的第三碳原子附接。术语“1-甲基丙基-”、“2,2-二甲基丙基-”或“环丙基甲基-”基团表示以下基团:



[0212] 星号在子式中可以用于指示与所定义核心分子连接的键。

[0213] 在基团的定义中,术语“其中每个X、Y和Z基团任选地被……取代”等表示每个基团X、每个基团Y和每个基团Z各自作为单独的基团或各自作为所构成基团的一部分可以如所定义的进行取代。例如,定义“R^{ex}表示H、C₁₋₃-烷基、C₃₋₆-环烷基、C₃₋₆-环烷基-C₁₋₃-烷基或C₁₋₃-烷基-O-,其中每个烷基任选地被一个或多个L^{ex}取代。”等意指在前面提及的包含术语烷基的每一个基团中,即在基团C₁₋₃-烷基、C₃₋₆-环烷基-C₁₋₃-烷基和C₁₋₃-烷基-O-中的每一个中,烷基部分可以被如所定义的L^{ex}取代。

[0214] 在下文中,术语二环包括螺环。

[0215] 除非明确指示,否则贯穿整个说明书和所附权利要求书,给定的化学式或名称应当包括互变异构体和所有立体异构体、光学异构体和几何异构体(例如对映异构体、非对映异构体等…)及其外消旋体以及处于不同比例的单独的对映异构体的混合物、非对映异构体的混合物、或任何前述形式的混合物,其中存在此类异构体和对映异构体,以及盐,包括其药学上可接受的盐及其溶剂化物,例如像水合物,包括游离化合物的溶剂化物或化合物的盐的溶剂化物。尽管如此,本发明的化合物在乙烯基氟化物部分中总是呈Z构型。

[0216] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指代在合理的医学判断范围内适用于与人类和动物组织接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应、或其他问题或并发症,并且与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0217] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸盐或碱盐而被修饰。药学上可接受的盐的例子包括但不限于碱性残基(诸如胺)的矿物酸盐或有机酸盐;酸性残基(诸如羧酸)的碱盐或有机盐等。

[0218] 本发明的药学上可接受的盐可以通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与足量的适当的碱或酸在水中或在有机稀释剂(如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈或其混合物)中反应来制备。

[0219] 除上文所提及那些之外的其他酸的盐(其例如可用于纯化或分离本发明的化合物)也构成本发明的一部分。

[0220] 术语卤素通常表示氟、氯、溴和碘。

[0221] 单独的或与另一个自由基组合的术语“C_{1-n}-烷基”(其中n是从1至n的整数)表示具有1个至n个C原子的无环的、饱和的、支链的或直链的烃自由基。例如,术语C₁₋₅-烷基涵盖基团H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-以及H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-。

[0222] 单独的或与另一个自由基组合的术语“C_{3-n}-环烷基”(其中n是从4至n的整数)表示具有3个至n个C原子的环状、饱和的、非支链的烃自由基。环状基团可以是单环、二环、三环或螺环,最优选地是单环。此类环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环十二烷基、二环[3.2.1]辛基、螺[4.5]癸基、降蒎基(norpinyl)、降冰片基、降萆烷基(norcaryl)、金刚烷基等。

[0223] 上文给出的许多术语可以在式或基团的定义中重复使用,并且在每种情况下彼此独立地具有上文给出的含义之一。

[0224] 如上文和下文所定义的所有剩余部分和取代基可以被一个或多个F原子取代。

[0225] 药理学活性

[0226] 可以使用以下测定证明本发明化合物的活性:

[0227] AOC3生物化学测定

[0228] MAO-GloTM测定(可从PROMEGA商购获得,#V1402)提供了用于测量来自多种组织、生物流体、或重组表达的或纯化的酶的单胺氧化酶(MAO)活性的灵敏方法(Valley, M.P.等人, 2006, Anal. Biochem. 359:238-246)。将甲虫萤光素((4S)-4,5-二氢-2-(6-羟基苯并噻唑基)-4-噻唑-甲酸)的衍生物用作底物,所述衍生物在伯胺部分被氧化。在自发消除和催化的酯酶反应之后,将通过萤光素酶对萤光素的转换记录为AOC3活性的信号。

[0229] 对于AOC3活性或化合物抑制效力的确定,将化合物抑制剂溶解于DMSO中并且用反应缓冲液(50mM HEPES, 5mM KCl, 2mM CaCl₂, 1.4mM MgCl₂, 120mM NaCl, 0.001% (v/v) Tween 20, 100μM TCEP, pH 7.4)调节至相应的测定浓度。将3μL化合物稀释液的等分试样添加到384孔板(Optiplat, PS, 平底, 白色, PERKIN ELMER, #6007290)中,最终的DMSO浓度为

6.6%。将重组CHO细胞(过表达人类(1500个细胞/孔)、小鼠(1000个细胞/孔)或大鼠(500个细胞/孔)AOC3酶)稀释于反应缓冲液中并且以15 μ L的体积添加到孔中。在37 $^{\circ}$ C下孵育20分钟后,添加2 μ L的MAO底物(以16mM溶解于DMSO中,将在反应缓冲液中的测定浓度调节至至20 μ M的最终测定浓度),并且在37 $^{\circ}$ C下进一步孵育60分钟。通过添加20 μ L检测混合物确定底物的转换,所述检测混合物是通过向萤光素检测试剂(PROMEGA,#V1402)中添加具有酯酶的重构缓冲液(PROMEGA,#V1402)生成的。孵育20分钟的时间段后,用Envision 2104多标签读板仪(PERKIN ELMER)测量发光信号。

[0230] 用于确定AOC3酶活性的可替代测定可以是提取 ^{14} C标记的苄胺反应产物或Amplex红单胺氧化酶反应(Molecular Probes,荷兰),如描述于Gella等人(Gella,A.等人,2013,J.Neural Transm.120:1015-1018)中。

[0231] 根据本发明的通式(I)的化合物例如具有低于5000nM、特别地低于1000nM、优选地低于300nM、最优选地低于100nM的IC₅₀值。

[0232] AOC2生物化学测定

[0233] **Amplex®**红测定(可从Thermo Fisher Scientific商购)提供了用于检测在由AOC2催化的酶反应(如胺氧化)期间生成的H₂O₂的灵敏方法。测定试剂是无色底物(N-乙酰基-3,7-二羟基吩噻嗪),所述底物以1:1的化学计量与过氧化氢(H₂O₂)反应以产生荧光染料试卤灵(7-羟基吩噻嗪-3-酮,最大激发/发射=570/585nm)。

[0234] 对于AOC2活性或化合物AOC2抑制效力的确定,将化合物抑制剂溶解于DMSO中并且用反应缓冲液(100mM磷酸钠,0.05%Pluronic F-127(#P3000MP Sigma-Aldrich),pH 7.4)调节至相应的20x测定浓度。将5 μ L化合物稀释液的等分试样以2%的DMSO浓度添加到96孔板(平底F,黑色,GREINER bio-one,#655900)中。

[0235] 通过用在750 μ L的EMEM培养基(#BE12-611F,Lonza)和33,75 μ L Attractene(#301005,Qiagen)中的9 μ g pCMV-SPORT6-AOC2(BC142641rc,#pCS6(BC142641)-seq-TCHS1003-GV0-TRI,BioCat)瞬时转染6x10⁶个HEK293细胞/烧瓶(T75)生成含有AOC2酶的细胞匀浆。将细胞在含有10%FCS(#04-00-1A,Biological Industries)的EMEM培养基中培养3天。用冰冷的PBS洗涤两次后,将细胞通过机械匀浆裂解并且将澄清的上清液在液氮中快速冷冻(shock frozen)并且在-80 $^{\circ}$ C下储存。

[0236] 对于AOC2酶活性的确定,将细胞裂解物在冰上解冻并且用反应缓冲液1:1稀释。将45 μ L等分试样添加到化合物稀释液中并且在37 $^{\circ}$ C下孵育30min。用添加50 μ L的**Amplex®**红反应混合物(最终测定浓度:100mM磷酸钠,120 μ M**Amplex®**红试剂(#A22177Molecular Probes),1.5U/mL辣根过氧化物酶(#P8375Sigma-Aldrich),2mM苯基乙胺(#P6513-25G Sigma-Aldrich),0.05%Pluronic F-127(#P3000MP Sigma-Aldrich),pH 7.4,37 $^{\circ}$ C)开始酶反应。

[0237] 直接用荧光读板仪(Ex 540nm/Em 590nm)(如Envision 2104多标签读板仪(PERKIN ELMER))持续60min来确定底物的转换/次。

[0238] (参见Anal Biochem(1997)253:169-174;Anal Biochem(1997)253:162-168)

[0239] AOC1生物化学测定

[0240] **Amplex®**红测定(可从Thermo Fisher Scientific商购)提供了用于检测在由

AOC1催化的酶反应(如胺氧化)期间生成的H₂O₂的灵敏方法。测定试剂是无色底物(N-乙酰基-3,7-二羟基吩噻嗪),所述底物以1:1的化学计量与过氧化氢(H₂O₂)反应以产生荧光染料试卤灵(7-羟基吩噻嗪-3-酮,最大激发/发射=570/585nm)。

[0241] 对于AOC1活性或化合物AOC1抑制效力的确定,将化合物抑制剂溶解于DMSO中并且用反应缓冲液(100mM磷酸钠,0.05%Pluronic F-127(#P3000MP Sigma-Aldrich),pH 7.4)调节至相应的测定浓度。将3 μ L化合物稀释液的等分试样以6.6%的DMSO浓度添加到384孔板(Optiplate,PS,平底F,黑色,PERKIN ELMER,#6007270)中。

[0242] 将AOC1酶等分试样(#8297-A0-010,R&D Systems)在冰上解冻,稀释于反应缓冲液中并且以7 μ L的体积添加到孔中,以给出1ng/孔的最终测定浓度。将抑制剂和酶在37℃下孵育30分钟后,用添加10 μ L的Amplex®红反应混合物(最终测定浓度:100mM磷酸钠,120 μ M Amplex®红试剂(#A22177 Molecular Probes),1.5U/mL辣根过氧化物酶(#P8375Sigma-Aldrich),200 μ M腐胺(#P7505Sigma-Aldrich),0.05%Pluronic F-127(#P3000MP Sigma-Aldrich),pH 7.4,37℃)开始酶反应。

[0243] 在37℃下孵育30分钟后,用荧光读板仪(Ex 540nm/Em 590nm)(如Envision 2104多标签读板仪(PERKIN ELMER))直接(或在添加过量的胺氧化酶抑制剂之后)确定底物的转换。

[0244] MAO-A生物化学测定

[0245] MAO-GloTM测定(可从PROMEGA商购获得,#V1402)提供了用于测量来自多种组织、生物流体、或重组表达的或纯化的酶的单胺氧化酶(MAO)活性的灵敏方法(Valley,M.P.等人,2006,Anal.Biochem.359:238-246)。将甲虫萤光素((4S)-4,5-二氢-2-(6-羟基苯并噻唑基)-4-噻唑-甲酸)的衍生物用作底物,所述衍生物在伯胺部分被氧化。在自发消除和催化的酯酶反应之后,将通过萤光素酶对萤光素的转换记录为MAO-A活性的信号。

[0246] 对于MAO-A活性或MAO-A化合物抑制效力的确定,将化合物抑制剂溶解于DMSO中并且用反应缓冲液(HEPES 100mM,甘油5%,pH 7.5)调节至相应的测定浓度。将3 μ L化合物稀释液的等分试样以1.025%的DMSO浓度添加到384孔板(Optiplate,PS,平底F,黑色,PERKIN ELMER,#6007270)中。

[0247] 将MAO-A酶等分试样(M7316,Sigma-Aldrich)在冰上解冻,在反应缓冲液中稀释至1.25mU/ μ L并且以5 μ L的体积添加到孔中。在37℃下孵育20分钟后,添加2 μ L的MAO底物(以16mM溶解于DMSO中,在测定缓冲液中稀释至20 μ M以获得4 μ M的最终测定浓度),混合,并且将混合物在37℃下进一步孵育60分钟。

[0248] 通过添加10 μ L检测试剂混合物确定底物的转换,所述检测试剂混合物是通过向萤光素检测试剂(PROMEGA,#V1402)中添加具有酯酶的重构缓冲液(PROMEGA,#V1402)生成的。在37℃下孵育20分钟的时间段后,用荧光读板仪(例如Envision 2104多标签读板仪(PERKIN ELMER))测量发光信号。

[0249] 在下表中呈现了根据本发明的化合物的以IC₅₀(nM)表示的活性,其中如上文所述,在AOC1、AOC2、AOC3和MAO-A测定中确定IC₅₀值。术语“实施例”是指根据以下实验部分的实施例编号。

[0250] 如在AOC2、AOC3、AOC1和MAO-A测定中获得的本发明化合物的生物学数据。nd=未确定。

[0251]

实施例	AOC3 IC ₅₀	AOC2 IC ₅₀	AOC1 IC ₅₀	MAO-A IC ₅₀
01	7 nM	120 nM	15265 nM	>50.0 μM
02	40 nM	272 nM	8139 nM	>50.0 μM
03	88 nM	23.4 μM	16373 nM	>50.0 μM
04	23 nM	394 nM	3425 nM	>50.0 μM
05	27 nM	345 nM	1217 nM	>50.0 μM
06	16 nM	285 nM	678 nM	>50.0 μM
07	4 nM	272 nM	1565 nM	>50.0 μM
08	48 nM	257 nM	497 nM	>50.0 μM
09	15 nM	222 nM	4553 nM	>50.0 μM
10	22 nM	214 nM	3184 nM	>50.0 μM
11	11 nM	210 nM	2550 nM	>50.0 μM
12	15 nM	209 nM	3179 nM	>50.0 μM
13	43 nM	205 nM	667 nM	>50.0 μM
14	8 nM	203 nM	2149 nM	>50.0 μM
15	9 nM	202 nM	4637 nM	>50.0 μM
16	9 nM	189 nM	441 nM	12.8 μM
17	16 nM	189 nM	6251 nM	>50.0 μM
18	50 nM	176 nM	1218 nM	>50.0 μM
19	9 nM	130 nM	12510 nM	>50.0 μM
20	6 nM	119 nM	1355 nM	>50.0 μM
21	28 nM	101 nM	4092 nM	>50.0 μM
22	35 nM	93 nM	13716 nM	>50.0 μM
23	28 nM	79 nM	>50000 nM	>50.0 μM
24	20 nM	72 nM	1003	>50.0 μM
25	13 nM	68 nM	1322	>50.0 μM

[0252]

实施例	AOC3 IC ₅₀	AOC2 IC ₅₀	AOC1 IC ₅₀	MAO-A IC ₅₀
26	9 nM	63 nM	911	>50.0 μM
27	5 nM	62 nM	1255	>50.0 μM
28	13 nM	59 nM	3743 nM	>50.0 μM
29	8 nM	58 nM	1368 nM	>50.0 μM
30	15 nM	44 nM	8895 nM	21.4 μM
31	4 nM	40 nM	869 nM	>50.0 μM
32	4 nM	39 nM	5447 nM	38.6 μM
33	3 nM	nd	1140 nM	40.5 μM
34	4 nM	78 nM	2396 nM	15.2 μM
35	3 nM	277 nM	1841 nM	>50.0 μM
36	4 nM	3 nM	1379 nM	13.5 μM
37	10 nM	193 nM	9876 nM	>50.0 μM
38	3 nM	61 nM	235 nM	32.3 μM
39	6 nM	56 nM	909 nM	>50.0 μM
40	4 nM	40 nM	781 nM	>50.0 μM
41	10 nM	24 nM	133 nM	>50.0 μM
42	6 nM	9 nM	2360 nM	48.2 μM
43	10 nM	210 nM	964 nM	49.1 μM
44	110 nM	1 nM	>50000 nM	>50.0 μM
45	67 nM	70 nM	37587 nM	>50.0 μM
46	493 nM	45 nM	>49988 nM	>50.0 μM
47	548 nM	5 nM	>49959 nM	>50.0 μM
48	33 nM	73 nM	12993 nM	>50.0 μM
49	8 nM	21 nM	553 nM	>50.0 μM
50	8 nM	16 nM	5310 nM	29.6 μM
51	12 nM	nd	10342 nM	20.1 μM
52	17 nM	nd	15087 nM	25.9 μM
53	17 nM	nd	14616 nM	>50.0 μM
54	19 nM	nd	10516 nM	26.9 μM
55	17 nM	nd	27077 nM	>50.0 μM
56	21 nM	nd	11476 nM	>50.0 μM

[0253] 根据AOC2酶组织活性,具有高AOC2样活性的唯一人类组织是视网膜,并且如通过免疫组织学研究所示,表达与视网膜毛细血管相关。根据酶功能和表达的定位,AOC2生理功

能让人想起AOC3同源物,所述AOC3同源物被描述为与例如神经血管、视网膜炎症和免疫细胞的募集相关(Matsuda等人Invest Ophthalmol Vis Sci.2017;58(7):3254-3261,Noda等人FASEB J.2008,4:1094-103)。目前为止,尚无关于AOC2的药理抑制或遗传消耗的可用数据。尽管如此,预期与单独的AOC3抑制相比,AOC2和AOC3的组合抑制增加人的抗炎效力以治疗眼部疾病。

[0254] 因此,本发明的目的是提供对AOC3和AOC2具有高活性的化合物,以便实现所希望的药理作用。

[0255] 因此,测量AOC2活性,并且出人意料地发现,与现有技术中(例如在WO 2013/163675和WO 2018/027892中)所述的最接近的类似物相比,本发明的吡啶基磺酰胺化合物展现出改善的AOC2抑制作用。

[0256] 现在已经发现,出人意料地是,与如例如在WO 2013/163675和WO 2018/027892中所述的相应的现有技术化合物相比,根据本发明的化合物是更具活性的AOC2抑制剂;即,通过吡啶基部分替代苯基或嘧啶基部分以及引入氮杂环丁基-、吡咯烷基-或哌啶基-磺酰基磺酰胺导致对AOC2具有改善的抑制活性而不影响对AOC3的活性的化合物。

[0257] 由于其在磺酰胺基团中具有仲胺取代基,因此与在相同位置上的目前要求保护的环状胺相比,WO 2013/163675的化合物10代表结构上最接近的对比化合物。与本发明公开的环状氮杂环丁基-、吡咯烷基-或哌啶基磺酰胺相比,WO 2013/163675的化合物10含有二甲基氨基-磺酰胺部分。另外,WO 2013/163675的化合物10含有苯基,而本发明公开的化合物含有吡啶基。WO 2013/163675的化合物10是弱的AOC2抑制剂($IC_{50}=538\text{nM}$,比针对AOC3的 IC_{50} 高约270倍)。与之相比,本发明的化合物显示出针对AOC2改善的抑制活性,如通过下表中的实施例33和43所例示的(与AOC3相比,各自针对AOC2仅低约20倍)。

[0258] 此外,与WO 2013/163675中所述的合成类似地,可以获得参考化合物A和B,所述参考化合物与本发明的实施例33和43的不同之处仅在于在结构上相对于吡啶基为苯基。相比之下,本发明的吡啶基衍生物显示出针对AOC2的抑制效力增加。与AOC3相比,参考化合物A针对AOC2的活性低52倍(比率 $IC_{50}\text{AOC2}/IC_{50}\text{AOC3}$),而吡啶基类似物实施例33针对AOC2的活性仅低18倍。与AOC3相比,参考化合物B针对AOC2的活性低58倍,而吡啶基类似物实施例43针对AOC2的活性仅低21倍。

[0259] WO 2018/027892的实施例6的Z异构体与实施例43的不同之处在于相对于吡啶基为嘧啶基并且缺乏磺酰基,并且以2726nM的 IC_{50} 抑制AOC2,而实施例43是更有效的AOC2抑制剂($IC_{50}=210\text{nM}$)。

[0260] AOC1表达和酶活性主要在肠、胎盘和肾中发现。所述酶催化对源自营养的伯胺的氧化并且保护个体免受组胺、腐胺、色胺和尸胺的心血管代谢作用。对AOC1的抑制可以导致对摄入的组胺的耐受性受损,导致血浆和组织组胺水平增加,这可能引起不良事件或不希望的副作用,如动脉血压降低和由增加心率导致的补偿、心动过速、头痛、潮红、荨麻疹、瘙痒、支气管痉挛和心脏骤停(Maintz L.和Novak N.2007.Am.J.Clin.Nutr.85:1185-96)。已经在猪的实验中证明了AOC1抑制与组胺摄入组合的结果:在实验条件下,在应用AOC1抑制剂氨基胍(100mg/kg)和强饲组胺(2mg/kg)之后,动物经历了组胺血液水平增加,伴随有血压降低、心率增加、潮红、呕吐和死亡(15只动物中有3只)(Sattler J.1988.Agents and Actions,23:361-365)。人类的组胺不耐受与AOC1的启动子区的突变相关,这导致mRNA表达

和血浆AOC1活性降低(Maintz等人2011.Allergy 66:893-902)。

[0261] 因此,本发明的目的是提供对AOC1具有低活性的化合物,以便避免这种不希望的副作用。

[0262] 现在已经发现,出人意料地是,与现有技术化合物相比(特别是与WO 2018/027892中公开的化合物相比),本发明的化合物展现出对AOC1的选择性增加。

[0263] WO 2018/027892的实施例6的Z异构体以70nM的 IC_{50} 抑制AOC1,而结构相似的本发明实施例43具有964nM的 IC_{50} ,即本发明的化合物对AOC1的活性对比化合物低14倍,而两种化合物的AOC3效力是可比较的。

[0264] MAO-A是催化伯胺(诸如神经递质多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素和5-羟色胺)的氧化的黄素酶。基于此功能,MAO-A被认为是脑功能的关键调节因子,并且MAO的低活性与若干种行为和神经系统障碍之间存在联系(Shih, J.C. 等人1999, Annu. Rev. Neurosci. 22: 197-217; Frazzetto G. 等人2007, PLoS ONE 5:e486)。此外,MAO-A在心血管障碍的发病机理中起重要作用(Gupta V等人,2015, J. of Neurochemistry, 134:21-38)。MAO-A在生理上代谢酪胺,并且因此保护人类免受病理性高水平酪胺的影响。如果摄入高酪胺的食物和饮料,则对MAO-A的抑制可能导致高血压危象(Sathyanarayana Rao, T.S. 2009, Indian J. of Psychiatry, 51:65-66)。

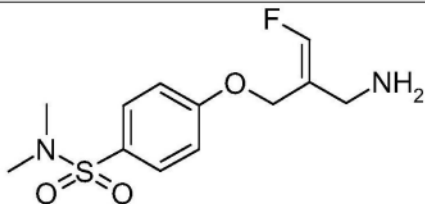
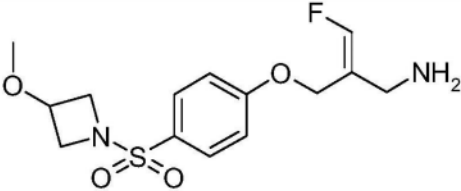
[0265] 因此,本发明的目的是提供对MAO-A具有低活性的化合物,以便避免这种不希望的副作用。

[0266] 现在已经发现,出人意料地是,与现有技术化合物相比(特别是与WO 2013/163675中公开的化合物相比),本发明的化合物展现出对MAO-A的选择性增加。由于其在磺酰胺基团中是仲胺取代基,因此与在相同位置上的目前要求保护的环状胺相比,WO 2013/163675的化合物10代表结构上最接近的对比化合物。当WO 2013/163675的化合物10以7408nM的 IC_{50} 抑制MAO-A时,本发明的化合物典型地以大于20000nM的 IC_{50} 抑制MAO-A,如下表中的实施例33和43所例示。

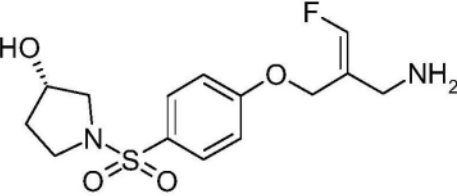
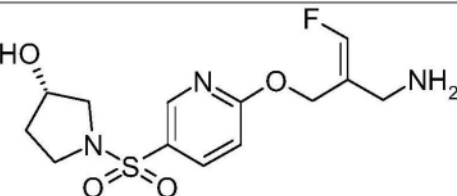
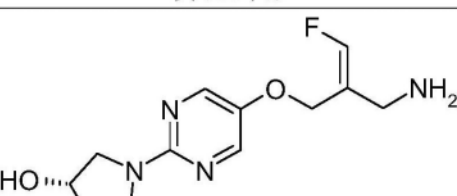
[0267] 与在结构上与本发明实施例33和43不同之处仅在于所要求保护的吡啶基被“现有技术型”苯基交换的参考化合物A和B相比,本发明的吡啶基衍生物显示出针对MAO-A改善的选择性。虽然参考化合物A和吡啶基类似物实施例33针对AOC3具有相似的效力,但是实施例33显示出针对MAO-A低得多的抑制效力。参考化合物B和吡啶基类似物实施例43针对AOC3的效力相似,然而实施例43显示出针对MAO-A低得多的抑制效力。

[0268] 如上所述,在AOC3、AOC2、AOC1和MAO-A测定中获得的某些化合物的生物学数据的比较:

[0269]

结构	IC ₅₀ AOC3	IC ₅₀ AOC2	IC ₅₀ AOC1	IC ₅₀ MAO-A
 WO 2013/163675的化合物10	2 nM	538 nM	963 nM	7408 nM
 参考化合物A	3 nM	156 nM	1746 nM	2354 nM

[0270]

 实施例33	3 nM	55 nM	1140 nM	40521 nM
 参考化合物B	6 nM	350 nM	1214 nM	7254 nM
 实施例43	10 nM	210 nM	964 nM	49088 nM
 WO 2018/027892的实施例6的Z异构体	7 nM	2726 nM	70 nM	56293 nM
 WO 2018/027892的实施例1	4 nM	3359 nM	66 nM	54935 nM

[0271] 鉴于它们抑制AOC3和AOC2的能力,根据本发明的通式(I)的化合物及其相应的盐适用于治疗(包括预防性治疗)可能受AOC3和AOC2活性抑制的影响或由其介导的所有那些疾病或病症。

[0272] 此外,本发明的化合物在MDCK p-GP测定中显示出中度至高度的体外外排和/或低的固有渗透性。因此,预期本发明的化合物在脑中展现出比在血液中更低的游离浓度(Liu, H.等人,2018,Drug Discovery Today 23(7):1357-1372)。

[0273] 因此,本发明涉及作为药剂的通式(I)的化合物。

[0274] 此外,本发明涉及通式(I)的化合物用于治疗 and/或预防患者(优选地人类)的由AOC3的抑制介导的疾病或病症的用途。

[0275] 在又另一方面,本发明涉及用于治疗(包括预防性治疗)哺乳动物的由AOC3的抑制介导的疾病或病症的方法,其包括向需要这样的治疗的患者(优选地人)施用治疗有效量的本发明的化合物或其药物组合物的步骤。

[0276] 由AOC3抑制剂介导的疾病和病症包括癌症、NASH (非酒精性脂肪性肝炎)、肺纤维化、视网膜病变、肾病和中风,特别是出血性中风。

[0277] 根据一个方面,本发明的化合物特别适用于治疗炎性疾病,诸如血管炎性疾病、关节炎、急性和慢性关节炎;湿疹,诸如特应性湿疹、溃疡性银屑病和类风湿性银屑病;疼痛,特别是肌肉骨骼性或伤害性疼痛;炎性肠疾病,特别是非感染性炎性肠疾病;多发性硬化症;硬皮病,肺疾病,诸如呼吸窘迫综合征、哮喘、肺纤维化、特发性肺纤维化 (IPF)、慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 和特发性炎性疾病;肾病、糖尿病性蛋白尿、肾纤维化;糖尿病性视网膜病变或糖尿病性水肿 (诸如黄斑糖尿病性水肿);癌症,特别是黑素瘤和淋巴瘤;肝细胞癌、非特异性结肠炎、类风湿病性克罗恩氏结肠炎病;胆道疾病、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD)、酒精性肝疾病、肝纤维化、肝硬化;溃疡性再灌注损伤、脑缺血和移植排斥。

[0278] 根据另一方面,本发明的化合物特别适用于治疗炎性疾病,诸如血管炎性疾病、关节炎和炎性肠疾病,特别是非感染性炎性肠疾病;肺纤维化和特发性肺纤维化;糖尿病性视网膜病变或糖尿病性水肿 (诸如黄斑糖尿病性水肿);非特异性结肠炎、类风湿病性克罗恩氏结肠炎病;胆道疾病、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD)、酒精性肝疾病、肝纤维化、和肝硬化。

[0279] 每天可应用的通式 (I) 的化合物的剂量范围通常是从0.001mg/kg患者体重至10mg/kg患者体重,优选从0.01mg/kg患者体重至8mg/kg患者体重。各剂量单位可以方便地含有0.1至1000mg的活性物质,优选地它含有0.5至500mg之间的活性物质。

[0280] 当然,实际治疗有效量或治疗剂量将取决于本领域技术人员已知的因素,诸如患者的年龄和体重、施用途径和疾病的严重程度。在任何情况下,施用所述组合的剂量和方式将允许基于患者的独特状况递送治疗有效量。

[0281] 药物组合物

[0282] 用于施用式 (I) 的化合物的合适制剂对于本领域普通技术人员来说将是显而易见的,并且包括例如片剂、丸剂、胶囊、栓剂、锭剂、糖锭、溶液、糖浆、酏剂、小药囊、注射剂、吸入剂和粉末等。一种或多种药物活性化合物的含量有利地在组合物整体的从0.1至90wt.-%,例如从1至70wt.-%的范围内。

[0283] 合适的片剂可以例如通过将一种或多种根据式 (I) 的化合物与已知的赋形剂混合获得,所述赋形剂例如惰性稀释剂、载体、崩解剂、佐剂、表面活性剂、粘合剂和/或润滑剂。片剂也可以由若干层组成。

[0284] 组合疗法

[0285] 本发明的化合物可以进一步与一种或多种、优选地一种另外的治疗剂组合。根据一个实施方案,所述另外的治疗剂选自可用于治疗与代谢综合征、糖尿病、肥胖症、心血管疾病、癌症、NASH (非酒精性脂肪性肝炎)、肺纤维化、视网膜病变、肾病和/或中风相关的疾病或病症的治疗剂。

[0286] 因此,本发明的化合物可以与选自以下的一种或多种另外的治疗剂组合:抗肥胖剂 (包括食欲抑制剂)、降低血糖的药剂、抗糖尿病剂、用于治疗血脂异常的药剂 (诸如降脂剂)、抗高血压剂、抗动脉粥样硬化剂、抗炎活性成分、抗纤维化剂、用于治疗恶性肿瘤的药剂、抗血栓形成剂、抗血管生成剂、用于治疗心力衰竭的药剂和用于治疗由糖尿病引起的或

与糖尿病相关的并发症的药剂。

[0287] 优选地,本发明的化合物和/或包含本发明的化合物(任选与一种或多种另外的治疗剂组合)的药物组合物结合运动和/或饮食施用。

[0288] 因此,在另一方面,本发明涉及根据本发明的化合物与上文和下文所述的一种或多种另外的治疗剂的组合用于治疗或预防可能受AOC3的抑制的影响或由其介导的疾病或病症(特别是如上文和下文所述的疾病或病症)的用途。

[0289] 在又另一方面,本发明涉及用于治疗(包括预防)患者的由AOC3的抑制介导的疾病或病症的方法,其包括向需要这样的治疗的患者(优选地人类)施用治疗有效量的本发明的化合物与治疗有效量的上文和下文所述的一种或多种另外的治疗剂的组合的步骤,

[0290] 根据本发明的化合物与另外的治疗剂的组合的使用可以同时地或以交错的时间发生。

[0291] 根据本发明的化合物及一种或多种另外的治疗剂可以一起存在于一种配制品中,例如片剂或胶囊,或分开地存在于两种相同或不同的配制品中,例如呈所谓的成套试剂盒的形式。

[0292] 因此,在另一方面,本发明涉及药物组合物,其包含根据本发明的化合物和上文和下文所述的一种或多种另外的治疗剂、任选地连同一种或多种惰性载体和/或稀释剂。

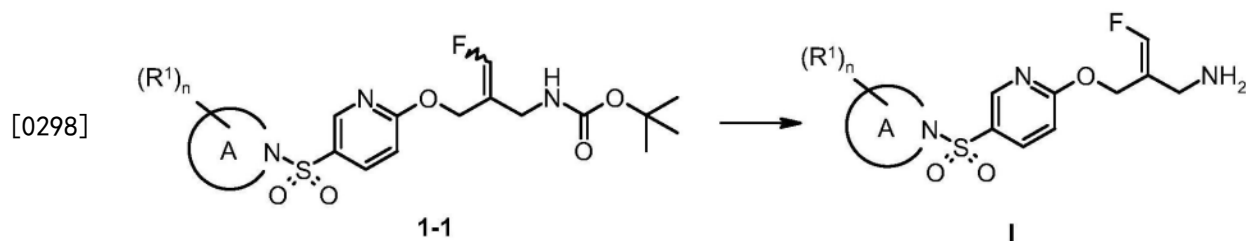
[0293] 合成方案

[0294] 在实验部分中描述了制备本发明化合物的典型方法。

[0295] 本发明化合物的有效抑制作用可以通过如实验部分中所述的体外酶测定来确定。

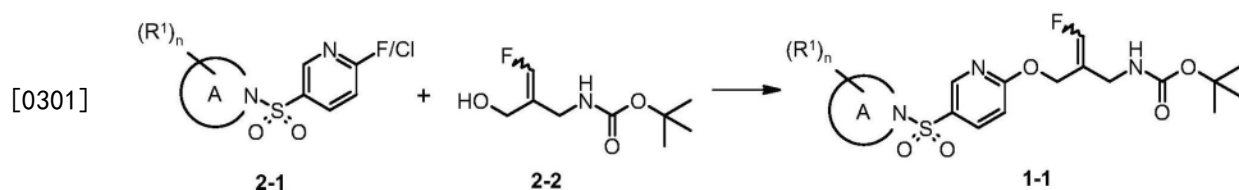
[0296] 本发明的化合物液可以通过本领域已知的方法(包括下文所述的那些方法并且包括本领域技术内的变化)来制备。

[0297] 方案1:



[0299] 可以使用通式1-1的化合物经由方案1中所概述的方法制备通式I的化合物,其中A和R¹是如前所定义的。叔丁氧羰基(=BOC)基团的脱保护可以通过在-20℃与100℃之间的温度下在合适的溶剂(诸如甲醇、二噁烷或二氯甲烷)中用酸(诸如盐酸或三氟乙酸)处理来进行。如果1-1用作E/Z异构体的混合物,则通式I的化合物的乙烯基氟E/Z异构体可以通过制备型HPLC或在硅胶上的柱色谱法(其以异构体纯的形式得到通式I的化合物)分离。

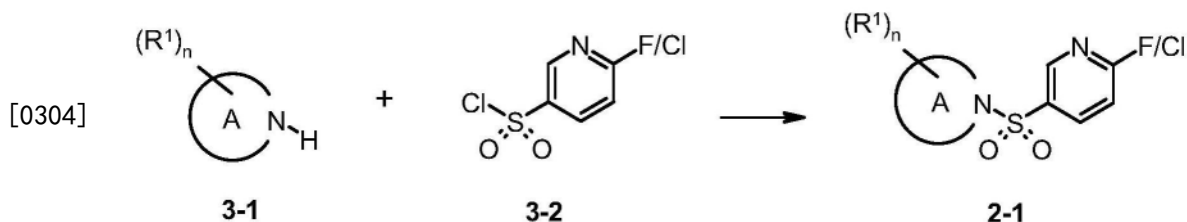
[0300] 方案2:



[0302] 可以在-20℃与100℃之间的温度下在适当的溶剂(诸如THF、DMSO或甲苯)中使用通式2-1(其中A和R¹是如前所定义的)的6-氟或6-氯取代的吡啶基磺酰胺化合物、和醇2-2

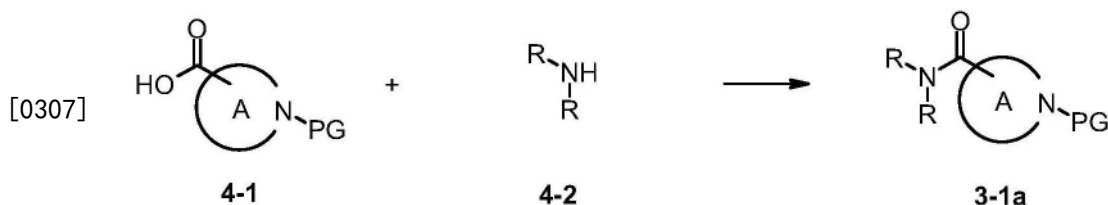
(呈纯的Z异构体或呈E/Z混合物)、和碱(诸如叔丁醇钠或氢化钠)经由方案2中所概述的方法制备通式1-1的中间体,其中A和R¹是如前所定义的。

[0303] 方案3:



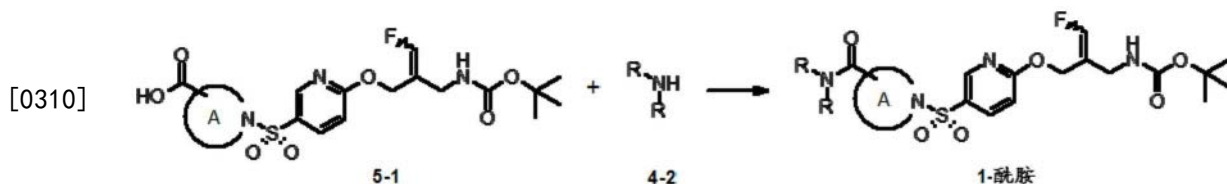
[0305] 可以在-20℃与100℃之间的温度下在适当的溶剂(诸如二氯甲烷、NMP、THF、DMSO或其混合物)中使用通式3-1的胺化合物(其中A和R¹是如前所定义的)、和6-氟-或6-氯吡啶-3-磺酰基氯、和碱(诸如三乙胺)经由方案3中所概述的方法制备通式2-1的中间体,其中A和R¹是如前所定义的。

[0306] 方案4:



[0308] 可以在-20℃与100℃之间的温度下在适当的溶剂(诸如THF或DMF)中使用通式4-1的羧酸、通式4-2的伯胺或仲胺(其中胺取代基R如前针对酰胺所定义的选自取代基R¹)、酰胺偶联试剂(诸如1-丙烷膦酸环酐或HATU)、和碱(诸如三乙胺或DIPEA)经由方案4中所概述的方法制备通式3-1a的中间体,其中胺取代基R如前针对酰胺所定义的选自取代基R¹。

[0309] 方案5:



[0311] 也可以在-20℃与100℃之间的温度下在适当的溶剂(诸如THF或DMF)中从通式5-1的羧酸、通式4.2的伯胺或仲胺(其中胺取代基R如前针对酰胺所定义的选自取代基R¹)、酰胺偶联试剂(诸如1-丙烷膦酸环酐、TCFH或HATU)、和碱(诸如三乙胺或DIPEA)制备通式1-酰胺的化合物,其展现出根据R¹的定义的酰胺基团。通式5-1的羧酸可以在-20℃与100℃之间的温度下在溶剂(诸如甲醇或THF)中通过与氢氧化钠或氢氧化锂的皂化而从相应的烷基酯获得。

[0312] 所呈现的合成路径可以取决于保护基团的使用。例如,存在的反应性基团(诸如羟基、羰基、羧基、氨基、烷基氨基或亚氨基)可以在反应期间通过常规保护基团保护,所述保护基团在反应后会再次裂解。用于相应的官能团和它们的去除的合适保护基团是本领域技术人员熟知的,并且在有机合成的文献中进行了描述。

[0313] 通式I的化合物可以拆分成其对映异构体和/或非对映异构体,如上文所述。

[0314] 作为外消旋物出现的通式I的化合物可以通过本身已知的方法分离成它们的旋光

对映体并且通式I的化合物的非对映异构混合物可以通过利用它们的不同的物理-化学特性使用本身已知的方法(例如色谱法和/或分级结晶)拆分成它们的非对映异构体;如果之后所获得的化合物是外消旋物,则可以将它们拆分成对映异构体,如上文所提及。

[0315] 外消旋体优选地通过在手性相上的柱色谱法或通过从光学活性溶剂中结晶或通过与光学活性物质(其与外消旋化合物形成盐或衍生物诸如酯或酰胺)的反应来进行拆分。对于碱性化合物,可以与对映异构体纯的酸形成盐,并且对于酸性化合物,可以与对映异构体纯的碱形成盐。

[0316] 与对映异构体纯的辅助化合物(例如酸、它们的活化衍生物或醇)形成非对映异构体衍生物。通过利用它们不同的物理化学特性,例如溶解度差异,可以实现对如此获得的盐或衍生物的非对映异构体混合物的分离;通过合适的试剂的作用,游离对映体可以从纯的非对映异构体盐或衍生物中释放出来。通常用于这样的目的的光学活性酸以及可用作辅助残基的光学活性醇是本领域技术人员已知的。

[0317] 如上文所提及,可以将式I的化合物转化成盐,特别是针对药物用途转化成药学上可接受的盐。如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸盐或碱盐而被修饰。

[0318] 实验部分

[0319] 以下的实施例旨在说明本发明而不限本发明。

[0320] 通用定义

[0321] 缩写列表

[0322]	A	酸
[0323]	ACN	乙腈
[0324]	aq.	水溶液
[0325]	B	碱
[0326]	BOC	叔丁氧羰基
[0327]	°C	摄氏度
[0328]	Cbz	苄氧基羰基
[0329]	d	天
[0330]	DCM	二氯甲烷
[0331]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0332]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0333]	DMSO	二甲亚砜
[0334]	eq	当量
[0335]	ESI-MS	电喷雾电离质谱法
[0336]	EtOH	乙醇
[0337]	EtOAc	乙酸乙酯
[0338]	Ex.	实施例
[0339]	exc.	过量
[0340]	g	克
[0341]	h	小时

[0342]	HATU	N,N,N',N'-四甲基-0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐
[0343]	HPLC	高效液相色谱法
[0344]	IBCF	氯甲酸异丁酯
[0345]	iPrOH	异丙醇
[0346]	M	摩尔 (mol/L)
[0347]	MeOH	甲醇
[0348]	min	分钟
[0349]	mg	毫克
[0350]	mL	毫升
[0351]	mmol	毫摩尔
[0352]	MS	质谱法
[0353]	MTBE	2-甲氧基-2-甲基丙烷
[0354]	N	正常=1摩尔=1mol/L
[0355]	NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
[0356]	NMR	核磁共振
[0357]	Pd/C	钯碳
[0358]	PE	石油醚
[0359]	psi	磅力/平方英寸
[0360]	RP	反相
[0361]	RT	室温 (约22℃)
[0362]	R _t	保留时间
[0363]	S	溶剂
[0364]	Sat.	饱和的
[0365]	T	温度
[0366]	t	时间
[0367]	TBTU	苯并三唑基-四甲基脲鎓四氟硼酸盐
[0368]	TCFH	氯-N,N,N',N'-四甲基甲脲鎓六氟磷酸盐三乙胺
[0369]	TEA	
[0370]	TFA	三氟乙酸
[0371]	THF	四氢呋喃
[0372]	THP	四氢吡喃
[0373]	TLC	薄层色谱法
[0374]	Tol	甲苯

[0375] 通用方法

[0376] 除非另有提出,否则所有反应均在室温 (约22℃) 下在惰性气氛 (例如,氩气、N₂) 下和在水条件下进行。所有化合物均通过以下方法中的至少一种来表征:¹H NMR、HPLC、HPLC-MS、或熔点。

[0377] 典型地,通过薄层色谱法 (TLC) 或HPLC-MS监测反应进程。使用以下方法中的至少一种纯化中间体和产物:

[0378] 重结晶、在硅胶上的柱色谱法或反相HPLC,使用C18半制备型柱,用以下的梯度洗脱:

[0379] ACN和H₂O+0.1%TFA

[0380] ACN和H₂O+0.1%NH₄OH

[0381] 分析数据

[0382] 报告的质谱(MS)数据对应于观察到的质量信号(例如,[M+H]⁺)。用于表征本发明化合物的HPLC方法描述于下表中

[0383] HPLC方法

[0384]	方法	流动相 A	流动相 B	梯度			流量 (mL/min)	柱	温度
	HPLC-1	在水中的0.1%TFA	ACN	时 间 (min)	%A	%B		XBridge BEH C18_2.1 x 30 mm_1.7 μm粒径	60°C
				0.0	99.0	1.0	1.6		
				0.02	99.0	1.0	1.6		
				1.0	0.0	100.0	1.6		
				1.1	0.0	100.0	1.6		

[0385]	方法	流动相 A	流动相 B	梯度			流量 (mL/min)	柱	温度
	HPLC-2	在水中的0.1%TFA	ACN	时间 (min)	%A	%B		Sunfire C18_2.1 x 30 mm_2.5 μm粒径	60°C
				0.0	99.0	1.0	1.5		
				0.02	99.0	1.0	1.5		
				1.0	0.0	100.0	1.5		
				1.1	0.0	100.0	1.5		

[0386]	方法	流动相 A	流动相 B	梯度			流量 (mL/min)	柱	温度
	HPLC-3	在水中的0.1%NH ₃	ACN	时 间 (min)	%A	%B		XBridge C18_3.0 x 30 mm_2.5 μm粒径	60°C
				0.0	97.0	3.0	2.2		
				0.2	97.0	3.0	2.2		
				1.2	0.0	100.0	2.2		
				1.25	0.0	100.0	3.0		
				1.4	0.0	100.0	3.0		

[0387]	方法	流动相 A	流动相 B	梯度			流量 (mL/min)	柱	温度
	HPLC-4	在水中的0.1%TFA	ACN	时 间 (min)	%A	%B		XBridge C18_3.0 x 30 mm_2.5 μm粒径	60°C
				0.0	97.0	3.0	2.2		
				0.2	97.0	3.0	2.2		
				1.2	0.0	100.0	2.2		
				1.25	0.0	100.0	3.0		
				1.4	0.0	100.0	3.0		

[0388]

方法	流动相 A	流动相 B	梯度			流量 (mL/min)	柱	温度
HPLC-5	在水中的 0.1% TFA	ACN	时 间 (min)	%A	%B		Sunfire C18_3.0 x 30 mm_2.5 μm粒径	60°C
			0.0	97.0	3.0	2.2		
			0.2	97.0	3.0	2.2		
			1.2	0.0	100.0	2.2		
			1.25	0.0	100.0	3.0		
			1.4	0.0	100.0	3.0		

[0389]

方法	流动相 A	流动相 B	梯度			流量 (mL/min)	柱	温度
HPLC-6	在水中的 0.1% TFA	在ACN 中的 0.08%	时 间 (min)	%A	%B		Sunfire C18_3.0 x 30 mm_2.5 μm粒径	60°C
			0.0	95.0	5.0	1.5		
			1.3	0.0	100.0	1.5		
			1.5	0.0	100.0	1.5		
			1.6	95.0	5.0	1.5		

[0390]

方法	流动相 A	流动相 B	梯度			流 量 (mL/min)	柱	温度
HPLC-7	在水中的 0.1% NH ₃	ACN	时 间 (min)	%A	%B		XBridge C18_3.0 x 30 mm_2.5 μm粒径	60°C
			0.0	95.0	5.0	1.5		
			1.3	0.0	100.0	1.5		
			1.5	0.0	100.0	1.5		

[0391]

			1.6	95.0	5.0	1.5		
--	--	--	-----	------	-----	-----	--	--

[0392]

方法	流动相 A	流动相 B	梯度			流量 (mL/min)	柱	温度
HPLC-8	在水中的 0.1% TFA	在ACN 中的 0.08% TFA	时 间 (min)	%A	%B		Sunfire C18_3.0 x 30 mm_2.5 μm粒径	60°C
			0.0	95.0	5.0	1.5		
			1.3	0.0	100.0	1.5		
			1.5	0.0	100.0	1.5		
			1.6	95.0	5.0	1.5		

[0393]

方法	流动相 A	流动相 B	梯度			流量 (mL/min)	柱	温度
HPLC-9	在水中的 0.1% TFA	ACN	时 间 (min)	%A	%B		Sunfire C18_3.0 x 30 mm_2.5 μm粒径	60°C
			0.0	97.0	3.0	4.0		
			0.15	97.0	3.0	3.0		
			2.15	0.0	100.0	3.0		
			2.2	0.0	100.0	4.5		
			2.4	0.0	100.0	4.5		

[0394] 合成中间体/实施例

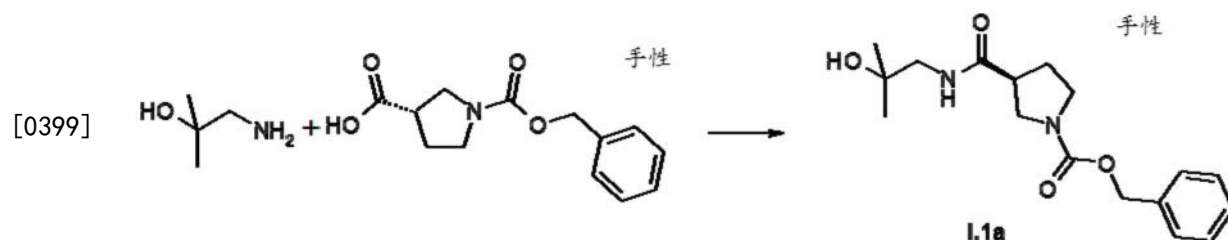
[0395] 随后的中间体和实施例是说明性的,并且如本领域技术人员所认识到的,特定的试剂或条件可以根据单独化合物的需要进行修饰,而无需过度的实验。

[0396] 本发明的化合物可以通过以下呈现的通用方法和实施例以及本领域普通技术人

员已知的方法制备。最佳反应条件和反应时间可以根据所使用的特定反应物而变化。除非另有规定,否则溶剂、温度、压力和其他反应条件可以由本领域普通技术人员容易地选择。合成部分提供了具体的程序。在以下的合成中使用的未描述的中间体是可商购的,或用本领域技术人员已知的方法容易地制备。反应进程可以通过常规方法(诸如薄层色谱法(TLC)或高压液相色谱-质谱法(HPLC-MS))进行监测。中间体和产物可以通过本领域已知的方法纯化,所述方法包括柱色谱法、HPLC、制备型TLC或重结晶。

[0397] 中间体I.1: (S)-吡咯烷酮-3-甲酸[2-甲基-2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-丙基]-酰胺

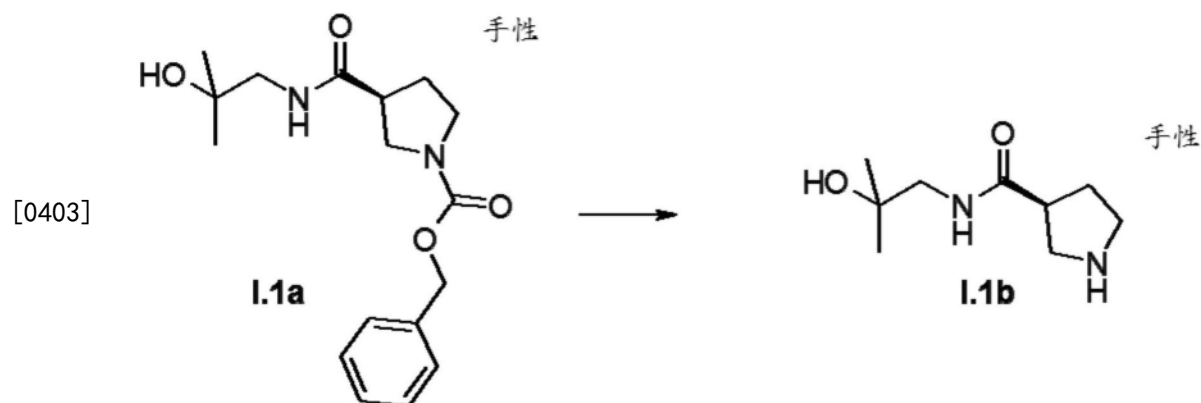
[0398] 酰胺-偶联:



[0400] 将(S)-吡咯烷酮-1,3-二甲酸-1-苄酯(2.00g;8.02mmol)溶解于THF(20.00mL)中,并且添加TEA(9.01mL;64.19mmol)和1-氨基-2-甲基丙-2-醇(0.83g;8.83mmol)。将反应混合物冷却至0℃并且添加1-丙烷膦酸环酐(在THF中50%;7.03mL;12.04mmol)的溶液。将其在室温下搅拌3h。将反应混合物用4N NaOH水溶液(20mL)稀释并且用MTBE(30mL)萃取两次。将合并的有机相干燥并且蒸发以给出粗中间体I.1a。

[0401] 产率:2.51g(98%),ESI-MS: $m/z=321[M+H]^+$, R_t (HPLC):0.90min(HPLC-5)。

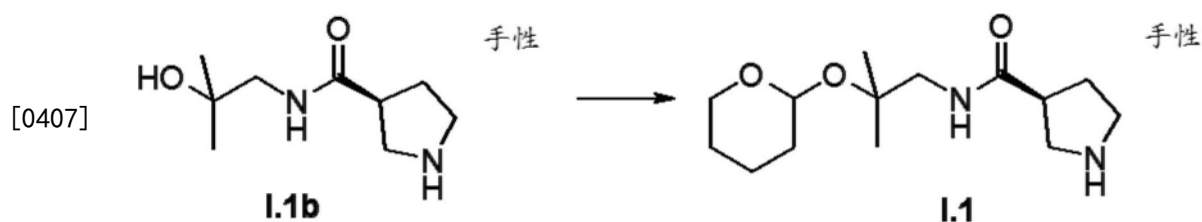
[0402] Cbz脱保护:



[0404] 将中间体I.1a(2.51g;7.83mmol)和10%Pd/C(0.25g)在MeOH(50mL)中的混合物在室温下用氢气(50psi)处理过夜。将反应混合物过滤,用MeOH洗涤并且在真空中浓缩以提供粗中间体I.1b。

[0405] 产率:1.47g(99%),ESI-MS: $m/z=187[M+H]^+$, R_t (HPLC):0.12min(HPLC-5)。

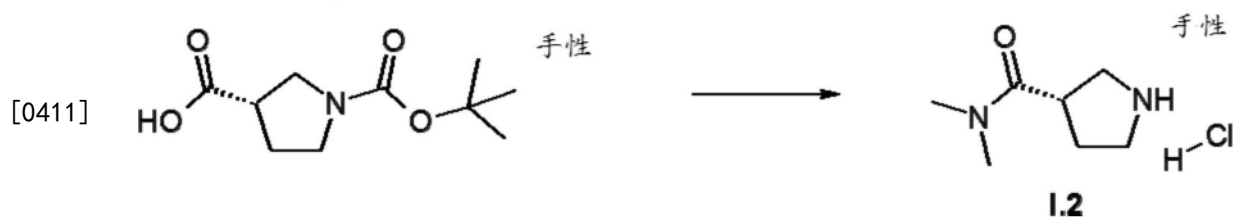
[0406] THP保护:



[0408] 将中间体I.1b(1.47g;7.89mmol)用3,4-二氢-2H-吡喃(10,00mL;108,28mmol)稀释并且添加对甲苯磺酸一水合物(0.15g;0.79mmol)。将反应混合物在室温下搅拌三天并且在真空中浓缩以获得粗中间体I.1。

[0409] 产率:2.54g(99%),ESI-MS: $m/z=271[M+H]^+$, R_t (HPLC):0.75min(HPLC-3)。

[0410] 中间体I.2:(S)-吡咯烷酮-3-甲酸二甲基酰胺盐酸盐

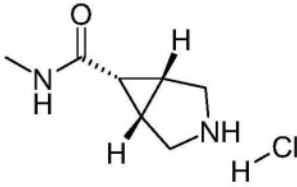
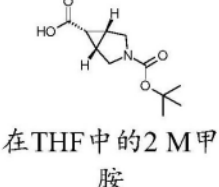


[0412] 步骤1-酰胺-偶联:将(S)-吡咯烷酮-1,3-二甲酸1-叔丁酯(0.5g,2.32mmol)溶解于THF(5.00mL)中,并且添加TEA(2.61mL;18.58mmol)和二甲基胺在THF中的溶液(2M;2.32mL;4.65mmol)。在室温下向反应混合物中添加1-丙烷膦酸环酐的溶液(在THF中50%;2.71mL;4.65mmol)。将反应混合物在室温下搅拌并且用4N氢氧化钠水溶液稀释。将水相用MTBE萃取两次并且将有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在真空中浓缩。

[0413] 步骤2-BOC脱保护:将步骤1的粗材料用MeOH(20mL)稀释并且在室温下用在1,4-二噁烷中的4N HCl(5mL;20.00mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩以提供中间体I.2。

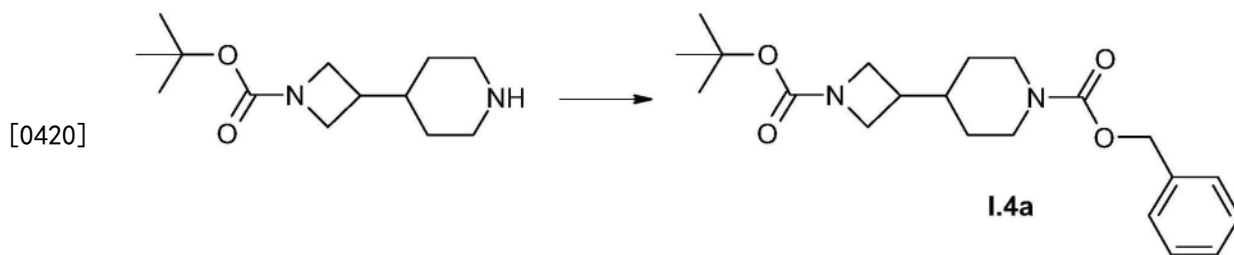
[0414] 产率:442mg(85%),ESI-MS: $m/z=143[M+H]^+$, R_t (HPLC):0.12min(HPLC-5)。

[0415] 使用相应的起始材料,与上述程序类似地制备以下中间体。对于相对于此程序的变化,参见“合成评述”。

[0416]	中间体	结构	起始材料	R_t [min](HPLC方法)	MS	合成评述
[0417]	I.3		 在THF中的2 M 二甲基胺	0.11 (HPLC-5)	141	步骤1: 50 min 步骤2: 4.6 当量HCl

[0418] I.4:1-(3-哌啶-4-基-氮杂环丁烷-1-基)-乙酮

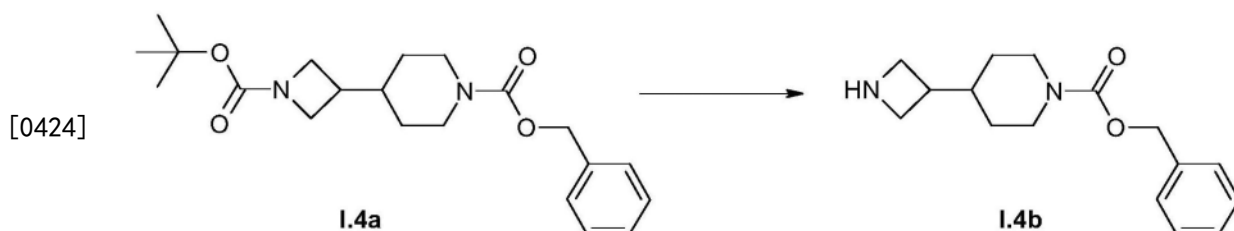
[0419] Cbz保护:



[0421] 将3-哌啶-4-基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(500mg;2.08mmol)溶解于DCM(10mg)中,用TEA(348 μ L;2.50mmol)处理并且冷却至0℃。向反应混合物中逐滴添加氯甲酸苄酯(322 μ L;2.29mmol),并且随后将反应混合物温热至室温。将反应混合物在室温下搅拌过夜,用DCM稀释并且用水萃取两次。将有机相干燥并且在真空中浓缩。将粗材料通过硅胶色谱法纯化以提供中间体I.4a。

[0422] 产率:220mg(28%),ESI-MS: $m/z=375[M+H]^+$, R_t (HPLC):0.81min(HPLC-2)。

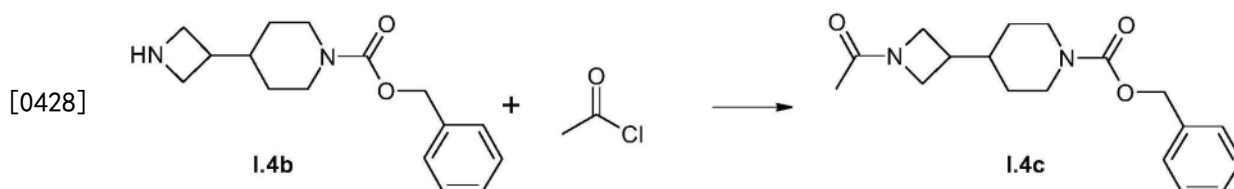
[0423] BOC脱保护:



[0425] 向中间体I.4a(220mg;0.59mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(453 μ L;5.87mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,将溶剂在减压下蒸发并且将残余物用水洗涤一次并且用NaHCO₃水溶液洗涤一次。将有机相干燥并且在真空中浓缩以给出粗中间体I.4b。

[0426] 产率:170mg(100%),ESI-MS: $m/z=275[M+H]^+$, R_t (HPLC):0.43min(HPLC-2)。

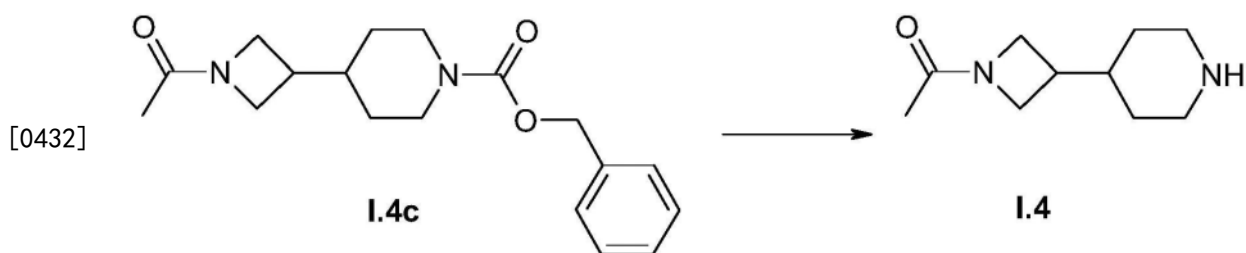
[0427] 乙酰化:



[0429] 将中间体I.4b(170mg;0.62mmol)溶解于DCM(3.00mL)中并且用TEA(258 μ L;1.86mmol)处理。将溶液冷却至0℃并且逐滴添加乙酰基氯(53 μ L;0.74mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10min,温热至室温并且在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水洗涤两次。将有机相干燥并且在真空中浓缩以提供粗中间体I.4c。

[0430] 产率:190mg(97%),ESI-MS: $m/z=317[M+H]^+$, R_t (HPLC):0.60min(HPLC-2)。

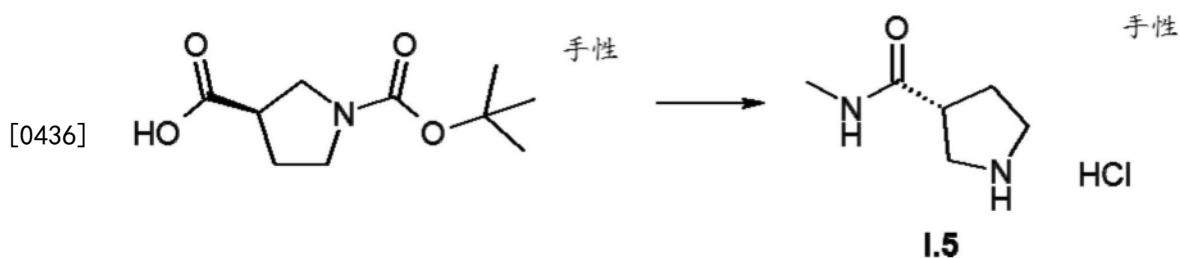
[0431] Cbz脱保护:



[0433] 将中间体I.4c (190mg; 0.60mmol) 和10%Pd/C (50mg) 在MeOH (5mL) 中的混合物在室温下用氢气 (50psi) 处理过夜。将反应混合物过滤并且在真空中浓缩以提供粗中间体I.4。

[0434] 产率: 90mg (82%), ESI-MS: $m/z = 183 [M+H]^+$ 。

[0435] 中间体I.5: (R)-吡咯烷酮-3-甲酸甲酰胺盐酸盐

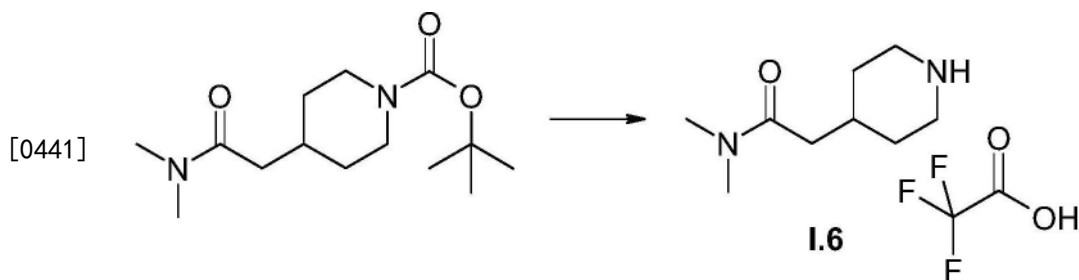


[0437] 步骤1-酰胺-偶联: 将(R)-吡咯烷酮-1,3-二甲酸1-叔丁酯 (800mg, 3.61mmol) 溶解于THF (5.00mL) 中, 并且添加TEA (4.05mL; 28.84mmol) 和甲胺在THF中的溶液 (2M; 3.61mL; 7.21mmol)。在室温下向反应混合物中添加1-丙烷膦酸环酐的溶液 (在THF中50%; 4.21mL; 7.21mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h并且用4N氢氧化钠水溶液 (20mL) 稀释。将水相用MTBE (2x 20mL) 萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥, 过滤并且在真空中浓缩。

[0438] 步骤2-BOC脱保护: 将步骤1的粗材料用EtOAc (20mL) 稀释并且在室温下用在1,4-二噁烷中的4N HCl (2mL; 8.00mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩以提供中间体I.5。

[0439] 产率: 755mg (99%), ESI-MS: $m/z = 129 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 0.12min (HPLC-5)。

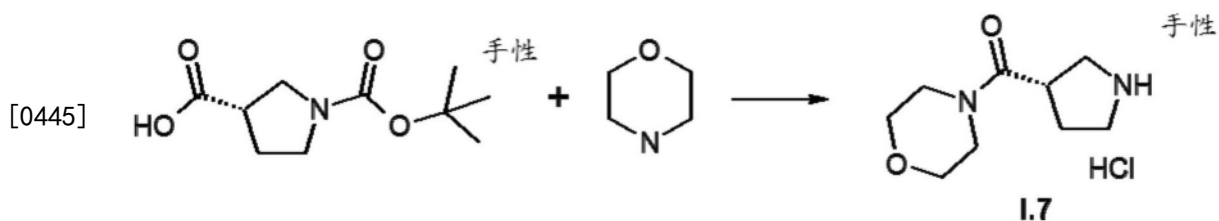
[0440] I.6: N,N-二甲基-2-哌啶-4-基-乙酰胺三氟乙酸盐



[0442] 将4-二甲基氨基甲酰基甲基-哌啶1-甲酸叔丁酯 (2.20g; 8.14mmol) 和DCM (300mL) 冷却至0℃并且添加TFA (25mL)。将反应混合物在0℃下搅拌3h, 在减压下蒸发并且将残余物用二异丙醚悬浮。将剩余的固体过滤以给出中间体I.6。

[0443] 产率: 2.29g (99%)。

[0444] I.7: 吗啉-4-基-(S)-吡咯烷-3-基-甲酮



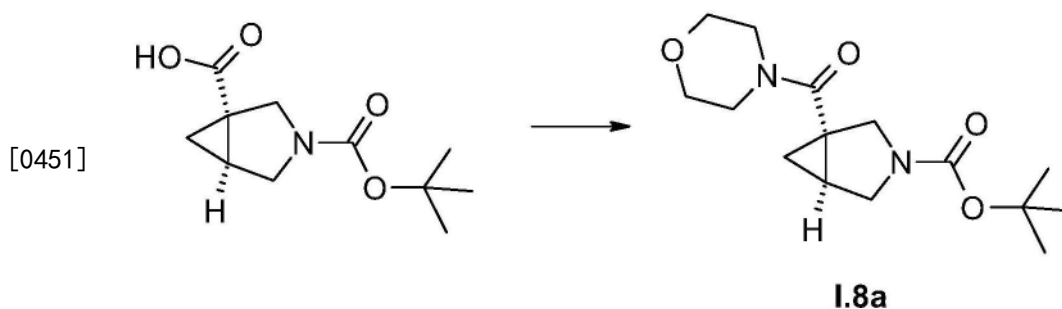
[0446] 步骤1-酰胺-偶联:将(S)-吡咯烷酮-1,3-二甲酸1-叔丁酯(500mg;2.32mmol)溶解于THF(4.50mL)中,并且添加TEA(2.61mL;18.58mmol)和吗啉(220mg;2.56mmol)在THF(0.5mL)中的溶液。在室温下向反应混合物中添加1-丙烷膦酸环酐的溶液(在THF中50%;2.71mL;4.65mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h并且用4N氢氧化钠水溶液(20mL)稀释。将水相用MTBE(2x 20mL)萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空中浓缩。

[0447] 步骤2-BOC脱保护:将步骤1的粗材料用MeOH(20mL)稀释并且在室温下用在1,4-二噁烷中的4N HCl(5mL;20.00mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩并且用甲苯(50mL)共蒸发以提供中间体I.7。

[0448] 产率:527mg(82%),ESI-MS:m/z=185[M+H]⁺,R_t(HPLC):0.12min(HPLC-5)。

[0449] 中间体I.8:外消旋顺式-3-氮杂-二环[3.1.0]己-1-基-吗啉-4-基-甲酮盐酸盐

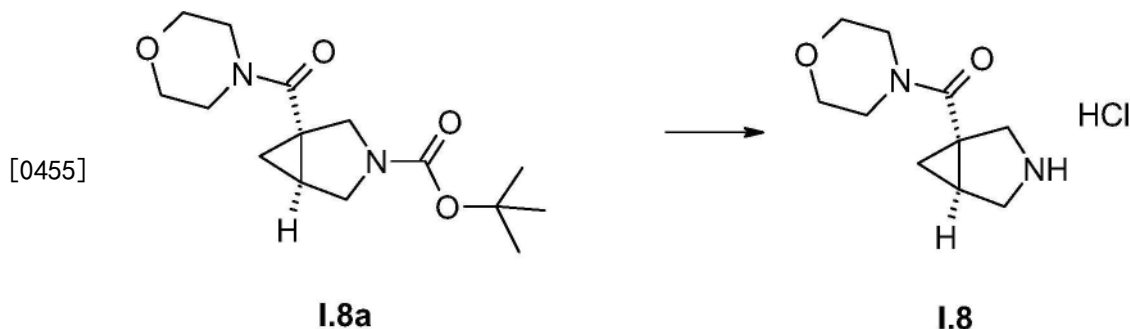
[0450] 酰胺-偶联:



[0452] 将外消旋顺式-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-1,3-二甲酸-3-叔丁酯(1.00g;4.40mmol)和HATU(1.90g;4.84mmol)悬浮于DMF中,并且添加DIPEA(1.89mL;11.00mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30min。向反应混合物中添加吗啉(0.77mL;8.80mmol)并且将溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水(20mL)稀释并且用DCM(3x 20mL)萃取。将合并的有机相用1N NaOH水溶液(20mL)洗涤,干燥并且在真空中浓缩。将粗材料通过RP-HPLC(C18,50℃,ACN+在水中的0.1%TFA)纯化以获得中间体I.8a。

[0453] 产率:1.17g(90%),ESI-MS:m/z=241[M+H]⁺,R_t(HPLC):0.90min(HPLC-5)。

[0454] BOC脱保护:

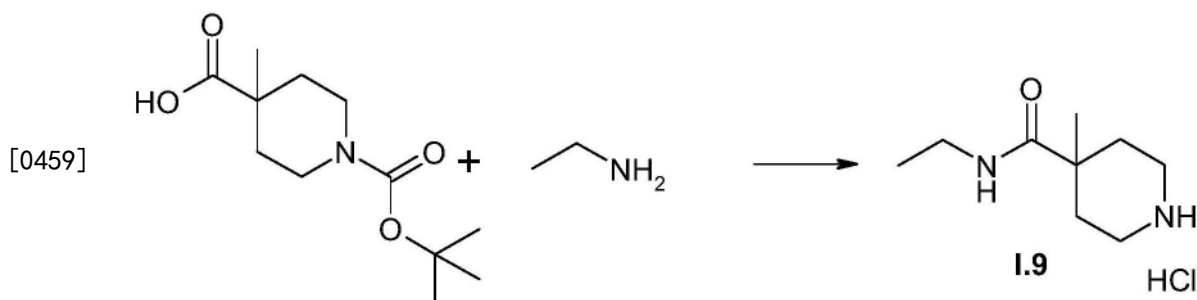


[0456] 将中间体I.8a(0.76g;2.56mmol)溶解于MeOH(2.00mL)中并且添加氯化氢(在1,4-

二噁烷中4N;5.00mL;20.00mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用MTBE稀释,将沉淀物过滤并且用MTBE洗涤。允许蒸发溶剂以获得呈干固体的中间体I.8。

[0457] 产率:0.53g (89%),ESI-MS: $m/z=197[M+H]^+$, R_t (HPLC):0.20min (HPLC-1)。

[0458] I.9:吗啉-4-基-(S)-吡咯烷-3-基-甲酮

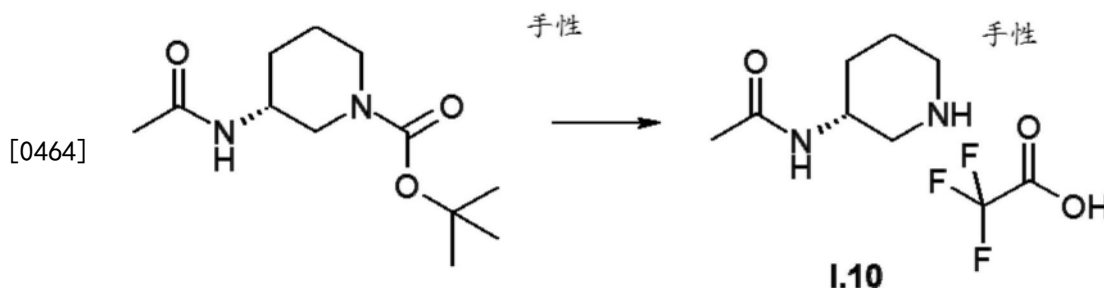


[0460] 步骤1-酰胺-偶联:将4-甲基-哌啶-1,4-二甲酸单叔丁酯(500mg,1.99mmol)溶解于THF(5mL)中,并且添加TEA(2.24mL;15.95mmol)和乙胺在THF中的溶液(2M;1.99mL;3.99mmol)。在室温下向反应混合物中添加1-丙烷膦酸环酐的溶液(在THF中50%;2.33mL;3.99mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h并且用4N氢氧化钠水溶液(20mL)稀释。将水相用MTBE(2x 20mL)萃取并且将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,过滤并且在真空中浓缩。

[0461] 步骤2-BOC脱保护:将步骤1的粗材料用EtOAc(20mL)稀释并且在室温下用在1,4-二噁烷中的4N HCl(1mL;4.00mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩以提供中间体I.9。

[0462] 产率:236mg (46%),ESI-MS: $m/z=171[M+H]^+$, R_t (HPLC):0.13min (HPLC-5)。

[0463] I.10:(R)-N-哌啶-3-基-乙酰胺三氟乙酸盐

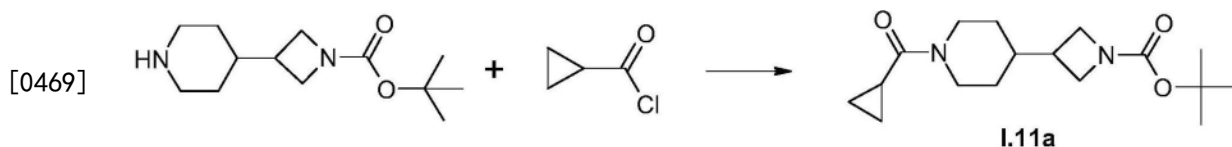


[0465] 将(R)-3-乙酰基氨基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.20g;13.21mmol)、TFA(10.18mL;132.10mmol)和DCM(300mL)在室温下搅拌,在减压下蒸发并且最终用EtOH共蒸发以给出中间体I.10。

[0466] 产率:2.29g (99%),ESI-MS: $m/z=143[M+H]^+$ 。

[0467] I.11:(4-氮杂环丁烷-3-基-哌啶-1-基)-环丙基-甲酮

[0468] 酰化:

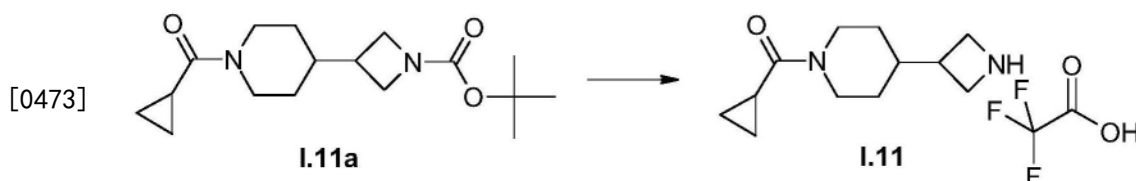


[0470] 将3-哌啶-4-基-氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(530mg;2.21mmol)溶解于DCM(20mL)中并且添加TEA(0.71mL;5.07mmol)。将溶液用冰浴冷却并且添加溶解于DCM(1mL)中的环丙烷羰基氯(300mg;2.87mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1h并且在15℃下搅拌3d。将反应混

合物用DCM稀释并且用NaHCO₃饱和水溶液洗涤一次,用0.5N HCl水溶液洗涤两次并且用盐水洗涤一次。将有机相经Na₂SO₄干燥并且在真空中浓缩以给出中间体I.11a。

[0471] 产率:690mg (91%),ESI-MS:m/z=309[M+H]⁺,R_t(HPLC):0.64min(HPLC-2)。

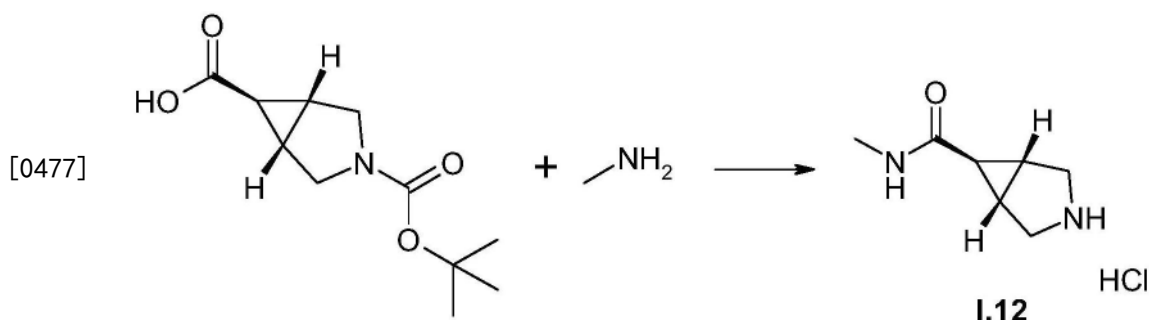
[0472] BOC脱保护:



[0474] 将中间体I.11a (690mg;3.01mmol)、TFA (0.62mL;8.05mmol) 和DCM (20mL) 在室温下搅拌过夜并且蒸发以给出中间体I.11。

[0475] 产率:500mg (77%),ESI-MS:m/z=209[M+H]⁺,R_t(HPLC):0.26min(HPLC-2)。

[0476] I.12:反式-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-6-甲酸甲酰胺



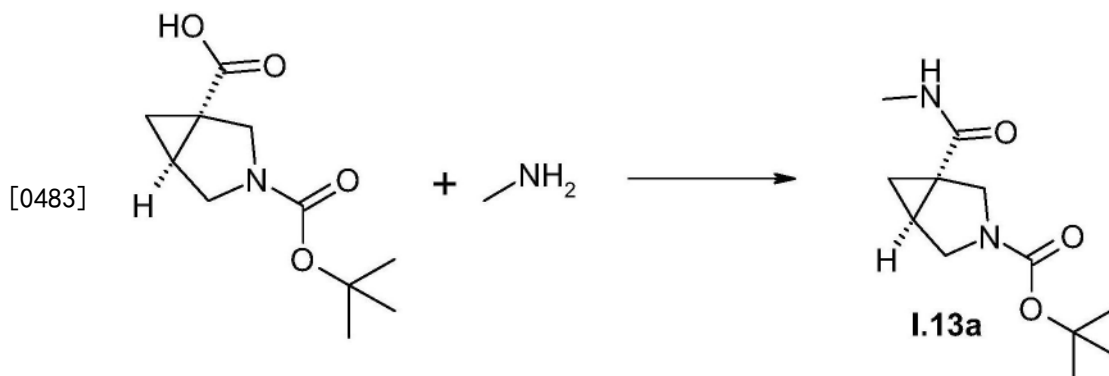
[0478] 步骤1-酰胺-偶联:将反式-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-3,6-二甲酸3-叔丁酯(1,00g,4.40mmol)溶解于THF (5mL) 中,并且添加TEA (4.94mL;35.20mmol) 和甲胺在THF中的溶液 (2M;4.40mL;8.80mmol)。在室温下向反应混合物中添加1-丙烷膦酸环酐的溶液(在THF中50%;5.14mL;8.80mmol)。将反应混合物在室温下搅拌45min并且用4N氢氧化钠水溶液 (25mL) 稀释。将水相用MTBE (2x 25mL) 萃取并且将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空中浓缩。

[0479] 步骤2-BOC脱保护:将步骤1的粗材料用EtOAc (20mL) 和MeOH (20mL) 稀释并且在室温下用在1,4-二噁烷中的4N HCl (5mL;20.00mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩以提供中间体I.12。

[0480] 产率:882mg (91%),ESI-MS:m/z=141[M+H]⁺,R_t(HPLC):0.12min(HPLC-5)。

[0481] I.13:反式-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-1-甲酸甲酰胺盐酸盐

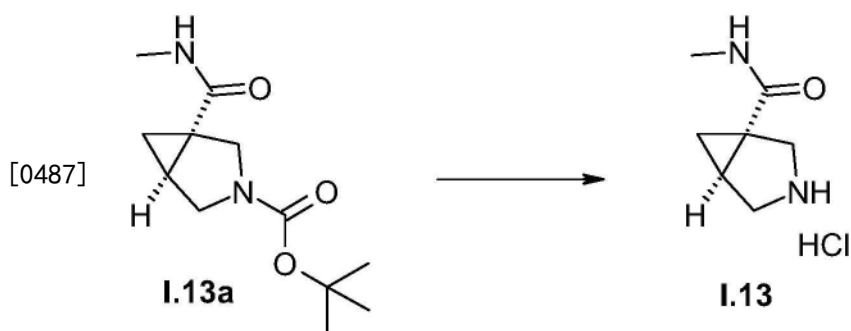
[0482] 酰胺偶联:



[0484] 将反式-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-1,3-二甲酸3-叔丁酯(1.00g, 4.40mmol)、HATU(1.90g; 4.84mmol)和DIPEA(1.89mL; 11.00mmol)溶解于DMF(8mL)中并且在室温下搅拌30min。将在THF中的甲胺(2M; 4.40mL; 8.80mmol)添加到反应混合物中并且将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并且将水相用DCM(3x 20mL)萃取。将合并的有机相用1N NaOH洗涤,干燥并且在真空中蒸发。将残余物通过RP-HPLC(ACN/水+TFA)纯化并且用iPrOH共蒸发以提供中间体I.13a。

[0485] 产率: 949mg (90%), ESI-MS: $m/z = 185 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 0.87min (HPLC-5)。

[0486] BOC脱保护:

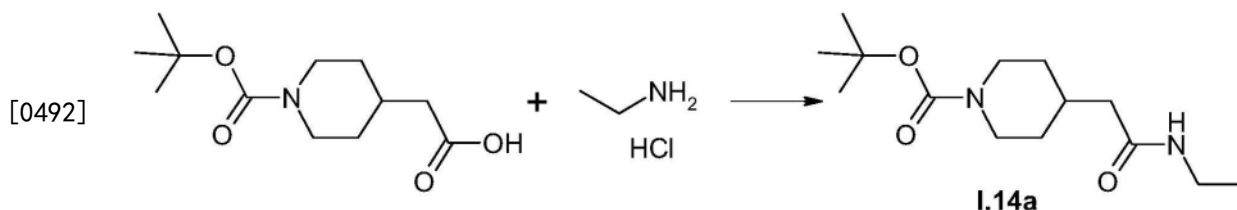


[0488] 将中间体I.13a(650mg; 3.89mmol)溶解于MeOH(2mL)中并且添加氯化氢(在1,4-二噁烷中4N; 5.00mL; 20.00mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h 40min。将反应在真空中还原并且用MeOH(2x)共蒸发以获得中间体I.13。

[0489] 产率: 650mg (95%), ESI-MS: $m/z = 191 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 0.09min (HPLC-9)。

[0490] I.14: N-乙基-2-哌啶-4-基-乙酰胺盐酸盐

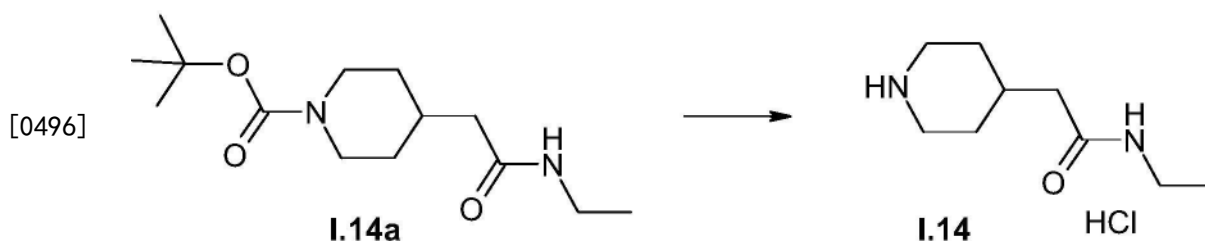
[0491] 酰胺偶联:



[0493] 将4-羧基甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.00g; 12.33mmol)、TBTU(3.96g; 12.33mmol)和TEA(5.19mL; 36.99mmol)溶解于DMF(10mL)中。将溶液在室温下搅拌10min。将乙胺盐酸盐(1.01g; 12.33mmol)添加到反应混合物中并且将其在室温下搅拌过夜。向反应混合物中添加TBTU并且在室温下搅拌5min后,添加乙胺盐酸盐(0.5g; 6.15mmol)。在室温下搅拌4h后,将反应混合物用EtOAc萃取。将有机相在真空中浓缩。将粗材料溶解于DCM中,经碱性Allox-柱筒过滤并且将滤液用0.1N HCl水溶液洗涤并且在减压下蒸发以给出中间体XVII.1。

[0494] 产率: 3.3g (99%), ESI-MS: $m/z = 271 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 0.75min (HPLC-3)。

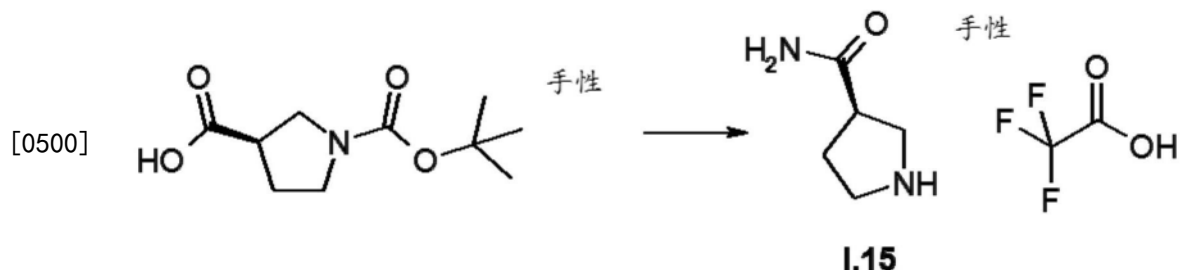
[0495] BOC脱保护:



[0497] 将中间体I.14a (3.30g; 12.21mmol) 溶解于1,4-二噁烷(30mL)中,并且添加氯化氢(在1,4-二噁烷中4N;6.10mL;24.41mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中再次添加氯化氢(在1,4-二噁烷中4N;6.10mL;24.41mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙醚稀释并且将沉淀物过滤以获得中间体I.14。

[0498] 产率:2.52g (100%), ESI-MS: $m/z = 171 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 0.78min (HPLC-5)。

[0499] 中间体I.15: (R)-吡咯烷酮-3-甲酸酰胺三氟乙酸盐

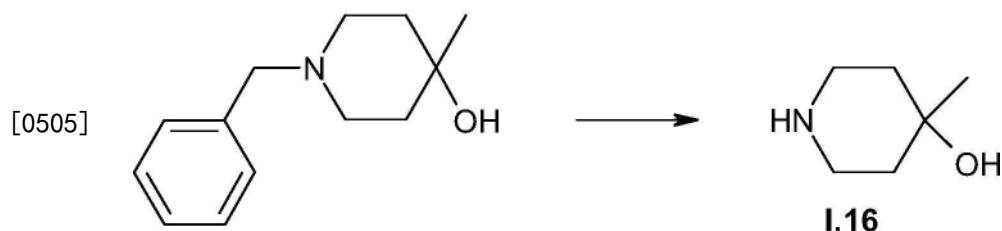


[0501] 步骤1-酰胺-偶联: 将(R)-吡咯烷酮-1,3-二甲酸1-叔丁酯(800mg; 3.61mmol)用DCM(8mL)稀释并且添加N-甲基吗啉(0.45mL; 3.97mmol)。将反应混合物冷却至0℃并且添加IBCF(0.5mL; 3.79mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌5min, 温热至室温并且在室温下搅拌1h。添加NH₄OH水溶液(32%; 0.67mL; 5.41mmol)后, 将反应混合物在室温下搅拌80min。将反应混合物用水稀释并且用DCM(2x 20mL)萃取。将合并的有机相用NaHCO₃饱和水溶液洗涤, 干燥并且在减压下蒸发。

[0502] 步骤2-BOC脱保护: 将步骤1的粗材料溶解于DCM(5mL)中, 添加TFA(0.83mL; 10.81mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌1h。向反应混合物中添加TFA(0.83mL; 10.81mmol)并且将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中浓缩以提供中间体I.15。

[0503] 产率: 1.19g (100%), ESI-MS: $m/z = 115 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 0.11min (HPLC-5)。

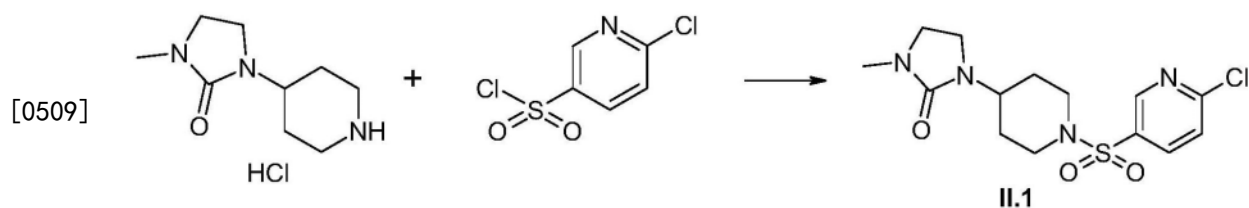
[0504] 中间体I.16: 4-甲基-哌啶-4-醇



[0506] 在氢气气氛(60psi)下, 将在MeOH(150mL)中的1-苄基-4-甲基-哌啶-4-醇(10.0g; 48.71mmol)和Pd/C(10%; 0.5g)在室温下搅拌19.5h。通过过滤去除催化剂后, 将滤液在减压下蒸发以提供中间体I.16。

[0507] 产率: 16.94g (定量)

[0508] 中间体II.1: 1-[1-(6-氯-吡啶-3-磺酰基)-哌啶-4-基]-3-甲基-咪唑烷-2-酮



[0510] 向1-甲基-3-哌啶-4-基-咪唑烷-2-酮盐酸盐(42.8mg; 0.19mmol)在TEA(82μL; 0.58mmol)和NMP(1mL)中的冰冷溶液中添加溶解于NMP(1mL)中的6-氯吡啶-3-磺酰基氯

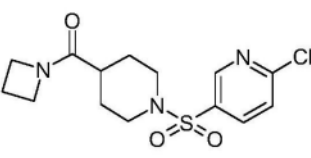
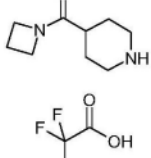
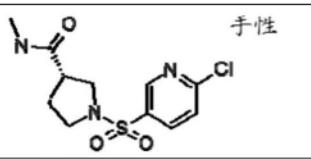
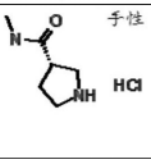
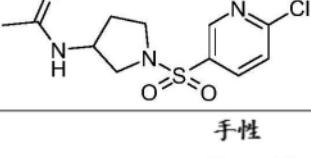
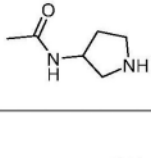
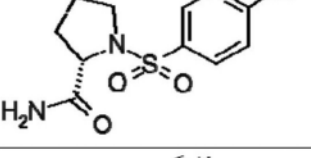
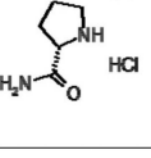
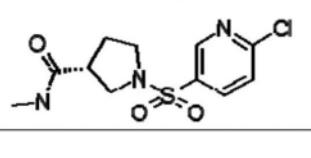
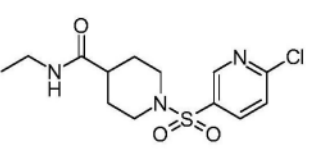
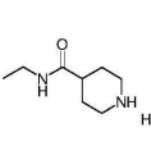
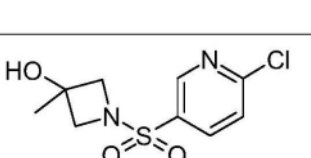
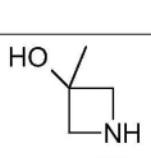
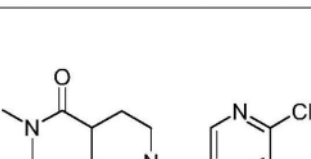
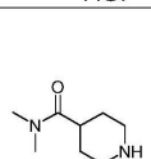
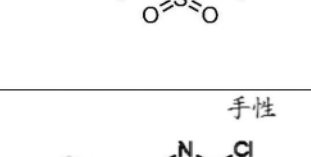
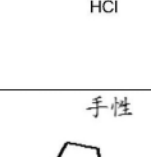
(100mg; 0.45mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h,并且将中间体II.1按原样用于下一步骤。

[0511] 使用6-氯吡啶-3-磺酰基氯和相应的起始材料,与上述程序类似地制备以下中间体。对于相对于此程序的变化,参见“合成评述”。

[0512]

中间体	结构	起始材料	R _t [min](HPLC-5) C方法)	MS	合成评述
II.2		I.1	0.84 (HPLC-5)	362	1,4当量Amin; DCM; 30 min
II.3			0.87 (HPLC-5)	374	6当量TEA 0°C至室温; 过夜; 后处理: 中性和 酸性萃取
II.4		I.2	0.87 (HPLC-5)	318	THF/DMSO 0°C至室温
II.5		I.3	0.76 (HPLC-5)	316	6当量TEA; 0°C至室温; 过夜; 后处理: 中性和 酸性萃取
II.6			-	-	NMP; 2h
II.7			0.79 (HPLC-5)	304	
II.8			-	-	2.5当量TEA; NMP 1h
II.9		I.4	-	-	1.5当量TEA; 0°C至室温; 过夜; 后处理: 用水洗 涤并且在真空中 浓缩

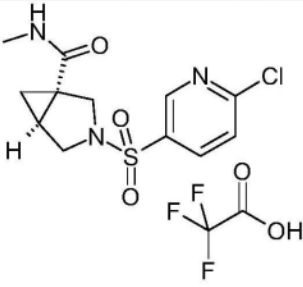
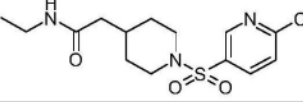
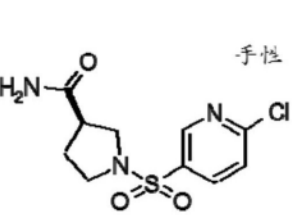
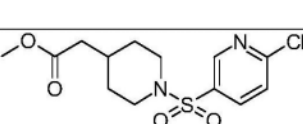
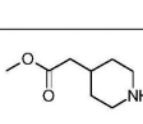
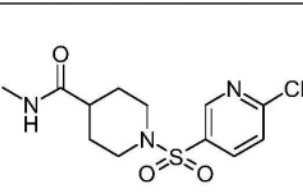
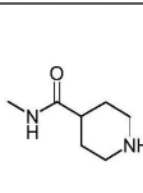
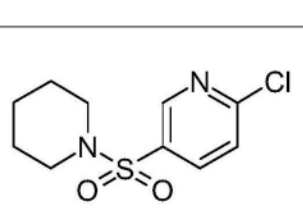
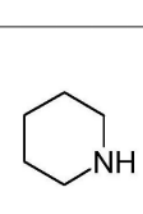
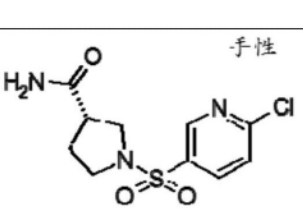
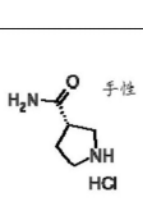
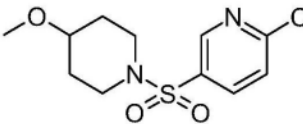
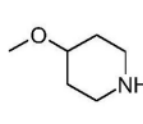
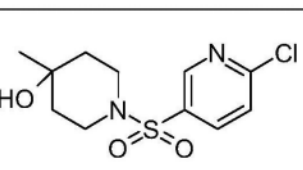
[0513]

II.10			-	-	NMP; 2h
II.11			0.81 (HPLC-5)	306	THF; 0°C至室温; 40 min
II.12			-	-	NMP; 1.5当量TEA; 1h
II.13			0.77 (HPLC-5)	292	NMP; 0°C至室温; 过夜
II.14		I.5	0.81 (HPLC-5)	304	4当量TEA; 40 min
II.15			0.88 (HPLC-5)	332	6当量TEA; 0°C至室温; 过夜; 后处理: 中性和 酸性萃取; 将粗 材料与二异丙 醚一起研磨
II.16			-	-	NMP; 2h
II.17			0.88 (HPLC-5)	332	6当量TEA; 0°C至室温; 过夜; 后处理: 中性和 酸性萃取; 将粗 材料与二异丙 醚一起研磨
II.18			0.76 (HPLC-5)	290	1.5当量TEA; 0°C至室温 40 min

[0514]

II.19		I.6	-	-	NMP; 0°C至室温; 1 h
II.20		 HCl	0.74 (HPLC-5)	276	THF/DMSO; 0°C至室温; 10 min
II.21		I.7	0.87 (HPLC-5)	360	THF/DMSO; 0°C至室温; 40 min
II.22		I.8	0.48 (HPLC-1)	371	1 h; 后处理: 水性萃取; 通过制备型HPLC纯化
II.23		I.9	0.93 (HPLC-5)	346	4当量TEA; THF/DMSO
II.24		I.10	-	-	NMP; 2 h
II.25		 HCl	0.84 (HPLC-5)	304	THF/DMSO; 0°C至室温; 40 min
II.26		I.11	-	-	NMP; 2 h
II.27		I.12	0.83 (HPLC-5)	316	6当量TEA; 0°C至室温; 过夜; 后处理: 用水/1 N HCl水溶液萃取; 将粗材料与二异丙醚一起研磨
II.28		 HBr	-	-	NMP; 2 h

[0515]

II.29		I.13	0.47 (HPLC-1)	315	1 h; 后处理: 用水萃取; 将粗材料与二异丙醚一起研磨
II.30		I.14	-	-	NMP; 2 h
II.31		I.15	0.77 (HPLC-5)	290	5当量TEA; 0°C至室温; 20 min; 后处理: 用水和DCM沉淀; 将产物过滤并且在减压下干燥
II.32			0.60 (HPLC-1)	332	2当量TEA; 1 h;
II.33			0.82 (HPLC-5)	318	0°C至室温; 过夜; 后处理: 中性和酸性萃取; 将粗材料与二异丙醚一起研磨
II.34			0.58 (HPLC-1)	261	2当量TEA; 1 h; 后处理: 用水萃取; 将粗材料与二异丙醚一起研磨
II.35			0.43 (HPLC-2)	290	5°C至室温; 过夜; 后处理: 用水和DCM稀释; 过滤沉淀物
II.36			0.53 (HPLC-1)	291	2当量TEA; 1 h; 后处理: 水性萃取
II.37		I.16	0.53 (HPLC-2)	291	过夜; 后处理: 用水; 1 N HCl水溶液萃取; 将粗材料与二异丙醚一

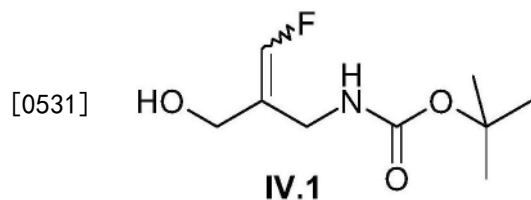
(3.56mL; 25.56mmol) 和 6-氟吡啶-3-磺酰基氯 (1.25g; 6.39mmol) 在 DCM (10mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 45min。将反应混合物用 DCM (50mL) 稀释并且用水 (2x 40mL) 萃取。将有机相用 Na_2SO_4 干燥并且蒸发溶剂。将粗材料悬浮于 MTBE 中并且将固体过滤以给出中间体 III.1。

[0527] 产率: 1.40g (73%), ESI-MS: $m/z = 302 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 0.52min (HPLC-1)。

[0528] 使用 6-氟吡啶-3-磺酰基氯和相应的起始材料, 与上述程序类似地制备以下中间体。对于相对于此程序的变化, 参见“合成评述”。

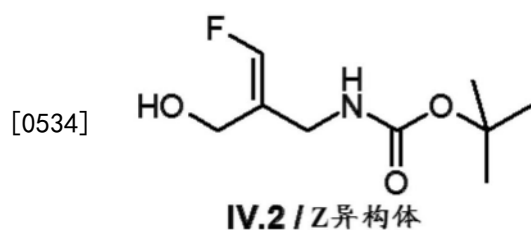
中间体	结构	起始材料	R_t [min] (HPLC-1)	MS	合成评述
III.2			0.53 (HPLC-1)	301	2当量 TEA; 1.5 h
III.3			0.53 (HPLC-1)	301	2当量 TEA; 3.5 h
III.4			0.67 (HPLC-1)	317	2当量 TEA; 3.5 h

[0530] 中间体 IV.1: N-[2-(氟亚甲基)-3-羟基丙基]-氨基甲酸叔丁酯 (E/Z 混合物)



[0532] 根据 W0 2013/163675 第 50-53 页中所述的程序制备醇的 E/Z 混合物。

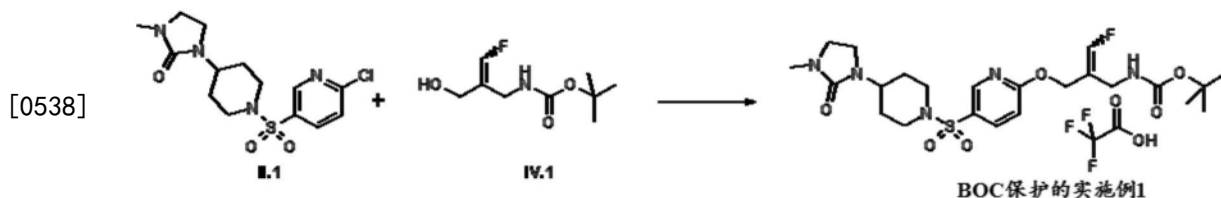
[0533] 中间体 IV.2: 1-((Z)-3-氟-2-羟基甲基-烯丙基)-氨基甲酸叔丁酯



[0535] 将中间体 IV.1 (4.00g; 19.49mmol) 通过在硅胶上的柱色谱法纯化三次以给出单一的 Z 异构体 IV.2 (0.98g; 4.78mmol; 25%)。

[0536] 实施例 1: 1-{1-[6-((Z)-2-氨基甲基-3-氟-烯丙基氧基)-吡啶-3-磺酰基]-哌啶-4-基}-3-甲基-咪唑烷-2-酮三氟乙酸盐

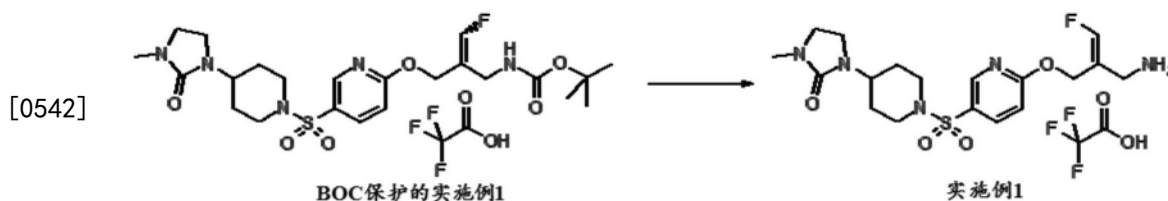
[0537] 取代:



[0539] 将中间体II.1 (在NMP和TEA中的溶液; 0.19mmol) 在冰浴中冷却并且添加中间体IV.1 (40mg; 0.19mmol) 在THF (0.5mL; S) 中的溶液和叔丁醇钠 (在THF中的2M; 390 μ L; 0.78mmol; B)。将反应混合物在室温 (T) 下搅动2h (t), 用水稀释, 用TFA酸化并且通过RP-HPLC (ACN/水+TFA) 纯化以获得BOC保护的实施例1。

[0540] 产率: 36mg (70%), ESI-MS: $m/z = 528 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 1.05min (HPLC-5)。

[0541] BOC脱保护:



[0543] 将BOC保护的实施例1 (36mg; 0.07mmol) 溶解于DCM (0.5mL; S) 中并且添加TFA (1.0mL; 12.31mmol; A)。将反应混合物在室温 (T) 下搅拌2h (t), 然后在减压下蒸发并且通过RP-HPLC (ACN/水+TFA) 纯化以给出实施例1。

[0544] 产率: 7.5mg (7%), ESI-MS: $m/z = 428 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 0.75min (HPLC-5)。

[0545] 使用相应的起始材料, 与上述程序类似地制备以下实施例 (在实施例列中给出实施例编号)。在合成评述列中给出了两个步骤的细节, 通过HPLC-MS确定的保留时间和质量 (ESI-MS, $m/z = [M+H]^+$) 在RT和MS列中给出。

[0546]

实施例	结构
2	
3	
4	
5	

[0547]

6	手性
7	
8	手性
9	
10	
11	手性

[0548]

12	 <chem>CC(=O)N[C@@H]1CCN(S(=O)(=O)c2ccc(OCC(F)=CN)cc2)c1</chem>
13	 <chem>NC(=O)N[C@@H]1CCN(S(=O)(=O)c2ccc(OCC(F)=CN)cc2)c1</chem> 手性
14	 <chem>CC(=O)N[C@@H]1CCN(S(=O)(=O)c2ccc(OCC(F)=CN)cc2)c1</chem> 手性
15	 <chem>CCNC(=O)[C@@H]1CCN(S(=O)(=O)c2ccc(OCC(F)=CN)cc2)CC1</chem>
16	 <chem>OC[C@@H]1CCN(S(=O)(=O)c2ccc(OCC(F)=CN)cc2)CC1</chem>
17	 <chem>CN(C)C(=O)[C@@H]1CCN(S(=O)(=O)c2ccc(OCC(F)=CN)cc2)CC1</chem>

[0549]

18	手性
19	
20	
21	手性
22	
23	

[0550]

24	手性 <chem>CC(=O)N1CCCCC1NS(=O)(=O)c2ccc(OCC(F)=CN)cn2.CC(F)(F)F(=O)O</chem>
25	<chem>CN(C)C(=O)N1CCCN1S(=O)(=O)c2ccc(OCC(F)=CN)cn2.CC(F)(F)F(=O)O</chem>
26	<chem>C1CC1C(=O)N2CCCCC2NS(=O)(=O)c3ccc(OCC(F)=CN)cn3.CC(F)(F)F(=O)O</chem>
27	<chem>CN(C)C(=O)N1CC2CCCC2N1S(=O)(=O)c3ccc(OCC(F)=CN)cn3.CC(F)(F)F(=O)O</chem>
28	<chem>CN(C)C(=O)N1CCCCC1NS(=O)(=O)c2ccc(OCC(F)=CN)cn2.CC(F)(F)F(=O)O</chem>
29	<chem>CN(C)C(=O)N1CC2CCCC2N1S(=O)(=O)c3ccc(OCC(F)=CN)cn3.CC(F)(F)F(=O)O</chem>

[0551]

30	
31	手性
32	
33	
34	

[0552]

实施 例	取代				BOC脱保护		
	起始材 料	R _t [min](HPL C方法)	MS	合成评述	R _t [min](HP LC方法)	MS	合成评述

[0553]

2	II.2; IV.1	1.01 (HPLC-5)	531	S: THF/DCM B: 4.00当量 T: 室温 t: 40 min	0.71 (HPLC-5)	431	S: DCM A: 12当量 TFA T: 室温 t: 1 h
3	II.3; IV.1	1.07 (HPLC-5)	443	S: THF/DMSO B: 1.05当量 T: 0°C至室温 t: 50 min	0.74 (HPLC-5)	443	S: DCM A: 25当量 TFA T: 室温
4	II.4; IV.1	1.04 (HPLC-5)	487	S: THF/DMSO B: 4.10当量 T: 0°C至室温 t: 100 min	0.72 (HPLC-5)	387	S: DCM A: 9当量 TFA(A) T: 室温 t: 75 min
5	II.5; IV.1	1.00 (HPLC-5)	485	S: THF/DMSO B: 1.05当量 T: 0°C至室温 t: 50 min	0.66 (HPLC-5)	385	S: DCM A: 20当量 TFA T: 室温 t: 75 min
6	II.6; IV.1	0.74 (HPLC-7)	487	S: THF/NMP B: 4.10当量 T: 0°C至室温 t: 18 h	0.39 (HPLC-6)	387	S: DCM A: 51当量 TFA T: 室温 t: 1 h
7	II.7; IV.1	0.97 (HPLC-5)	373	S: THF/DMSO B: 1.05当量 T: 0°C至室温 t: 65 min	0.69 (HPLC-5)	373	S: DCM A: 18当量 TFA T: 室温 t: 1 h
8	II.8; IV.1	0.99 (HPLC-5)	473	S: THF/NMP B: 3.00当量 T: 0°C至室温 t: 过夜	0.67 (HPLC-5)	373	S: DCM A: 44当量 TFA T: 室温 t: 2 h
9	II.9; IV.1	-	-	S: DCM/ THF V.1: 2当量 B: 6当量 T: 0°C至室温 t: 2 d; 将粗品用于 BOC脱保护	0.40 (HPLC-2)	427	S: DCM A: 5当量 TFA T: 室温 t: 过夜
10	II.10; IV.1	0.77 (HPLC-7)	512	S: THF/NMP B: 4.10当量 T: 0°C至室温 t: 过夜	0.42 (HPLC-6)	412	S: DCM A: 51当量 TFA T: 室温 t: 1 h

[0554]

11	II.11; IV.1	1.01 (HPLC-5)	473	S: THF/DMSO B: 4.10当量 T: 0°C至室温 t: 100 min	0.69 (HPLC-5)	373	S: DCM A: 11当量 TFA T: 室温
12	II.12; IV.1	0.98 (HPLC-5)	473	S: THF/NMP B: 3.00当量 T: 0°C至室温 t: 18 h	0.67 (HPLC-5)	373	S: DCM A: 63当量 TFA T: 室温 t: 2 h
13	II.13; IV.1	0.97 (HPLC-5)	459	S: THF/NMP B: 4.10当量 T: 0°C至室温 t: 50 min	0.65 (HPLC-5)	359	S: DCM A: 4当量 TFA T: 室温 t: 2 h
14	II.14; IV.1	1.00 (HPLC-5)	473	S: THF/DCM B: 4.00当量 T: 室温 t: 18 h	0.68 (HPLC-5)	373	S: DCM A: 30当量 TFA T: 室温 t: 2 h
15	II.15; IV.1	1.07 (HPLC-5)	401	S: THF/DMSO B: 1.50当量 T: 0°C至室温 t: 50 min	0.74 (HPLC-5)	401	S: DCM A: 30当量 TFA T: 室温 t: 2 h
16	II.16; IV.1	0.74 (HPLC-7)	432	S: THF/NMP B: 4.10当量 T: 0°C至室温 t: 18 h	0.36 (HPLC-6)	332	S: DCM A: 51当量 TFA T: 室温 t: 1 h
17	II.17; IV.1	1.08 (HPLC-5)	401	S: THF/DMSO B: 1.05当量 T: 0°C至室温 t: 1 h	0.74 (HPLC-5)	401	S: DCM A: 25当量 TFA T: 室温 t: 1 h
18	II.18; IV.1	0.98 (HPLC-5)	359	S: THF B: 2.05当量 T: 0°C至室温 t: 1 h	0.65 (HPLC-5)	359	S: DCM A: 5当量 TFA T: 室温 t: 1 h
19	II.19; IV.1	1.05 (HPLC-5)	515	S: THF/NMP B: 4.00当量 T: 0°C至室温 t: 2 h	0.76 (HPLC-5)	415	S: DCM A: 5当量 TFA T: 室温 t: 2 h
20	II.20; IV.1	0.97 (HPLC-5)	445	S: THF/DMSO B: 2.05当量 T: 0°C至室温	0.65 (HPLC-5)	345	S: DCM A: 60当量 TFA

[0555]

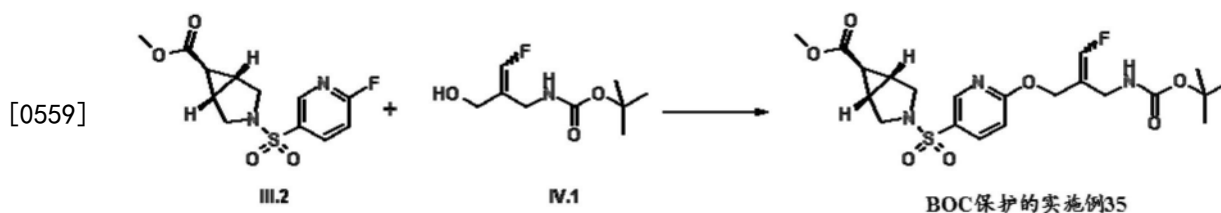
				t: 3 h			T: 室温
21	II.21; IV.1	1.04 (HPLC-5)	529	S: THF/DMSO B: 4.10当量 T: 0°C至室温 t: 1.5 h	0.72 (HPLC-5)	429	S: DCM A: 7当量 TFA T: 室温 t: 2 h
22	II.22; IV.1	0.63 (HPLC-1)	541	S: THF B: 4.00当量 T: 0°C至室温 t: 1.5 h	0.44 (HPLC-1)	441	S: DCM A: 13当量 TFA T: 室温 t: 2 h
23	II.23; IV.1	1.07 (HPLC-5)	515	S: THF/DMSO B: 4.00当量 T: 室温 t: 1.5 h	0.76 (HPLC-5)	415	S: DCM A: 5当量 TFA T: 室温 t: 2 h
24	II.24; IV.1	0.74 (HPLC-7)	487	S: THF/NMP B: 4.10当量 T: 0°C至室温 t: 18 h	0.39 (HPLC-6)	387	S: DCM A: 51当量 TFA T: 室温 t: 1 h
25	II.25; IV.1	1.03 (HPLC-5)	473	S: THF/DMSO B: 4.10当量 T: 0°C至室温 t: 75 min	0.70 (HPLC-5)	373	S: DCM A: 9当量 TFA T: 室温 t: 1 h
26	II.26; IV.1	0.84 (HPLC-7)	553	S: THF/NMP B: 4.10当量 T: 0°C至室温 t: 18 h	0.51 (HPLC-6)	453	S: DCM A: 51当量 TFA T: 室温 t: 1 h
27	II.27; IV.1	1.05 (HPLC-5)	385	S: THF/DMSO B: 1.05当量 T: 0°C至室温 t: 50 min	0.71 (HPLC-5)	385	S: DCM A: 8当量 TFA T: 室温 t: 1 h
28	II.28; IV.1	0.73 (HPLC-7)	501	S: THF/NMP B: 4.10当量 T: 0°C至室温 t: 18 h	0.40 (HPLC-6)	401	S: DCM A: 51当量 TFA T: 室温 t: 1 h
29	II.29; IV.1	0.61 (HPLC-1)	485	S: THF B: 4.00当量 T: 室温 t: 30 min	0.38 (HPLC-1)	385	S: DCM A: 51当量 TFA T: 室温 t: 1 h
30	II.30;	0.78	515	S: THF/NMP	0.44	415	S: DCM

[0556]

	IV.1	(HPLC-7)		B: 4.10当量 T: 0°C至室温 t: 过夜	(HPLC-6)		A: 51当量 TFA T: 室温 t: 1 h
31	II.31; IV.1	0.96 (HPLC-5)	459	S: THF/DMSO B: 1.05当量 T: 室温 t: 过夜	0.65 (HPLC-5)	359	S: DCM A: 18当量 TFA T: 室温 t: 2 h
32	II.32; IV.1	0.71 (HPLC-1)	502	S: 甲苯 B: 2.50当量(固体) T: 室温 t: 3.5 h	0.45 (HPLC-1)	402	S: 1,4-二噁烷 A: 60当量 HCl T: 室温 t: 1 h
33	II.39; IV.2	1.05 (HPLC-5)	432	S: THF/NMP B: 4.0当量(固体) T: 室温 t: 10 min	0.70 (HPLC-5)	332	S: DCM A: 25当量 TFA T: 0°C然后室温 t: 过夜
34	III.1; IV.1	0.69 (HPLC-1)	488	S: 甲苯 B: 1.00当量(固体) T: 室温 t: 1 h	0.45 (HPLC-1)	388	S: DCM A: 4当量 TFA T: 室温 t: 3 d

[0557] 实施例35:反式-3-[6-((Z)-2-氨基甲基-3-氟-烯丙基氧基)-吡啶-3-磺酰基]-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-6-甲酸甲酯三氟乙酸盐

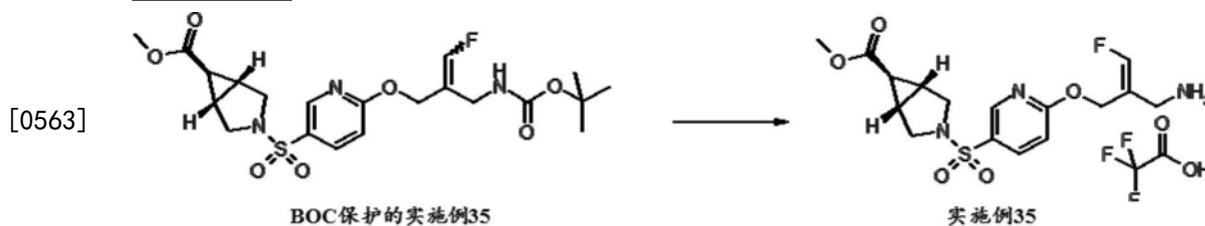
[0558] 取代:



[0560] 向中间体V.1 (1.16g; 5.66mmol) 在甲苯 (30mL; S) 中的溶液中添加叔丁醇钠 (0.54g; 5.66mmol; B; 固体) 和中间体III.2 (1.70g; 5.66mmol)。将反应混合物在室温 (T) 下搅拌70min (t)。将反应混合物用甲苯稀释, 并且用水萃取两次。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 并且在减压下蒸发。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 以提供BOC保护的实施例35。

[0561] 产率: 2.53g (92%), ESI-MS: m/z = 486 [M+H]⁺, R_t (HPLC): 0.69min (HPLC-1)。

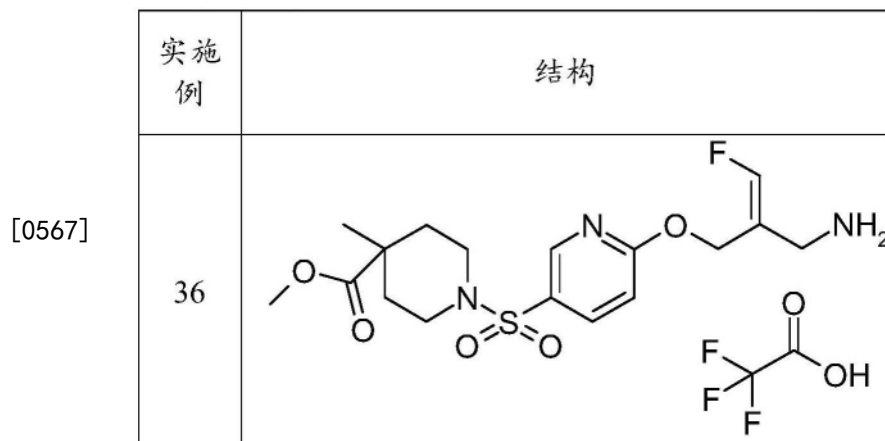
[0562] BOC脱保护:



[0564] 将BOC保护的实施例35 (50mg; 0.10mmol) 溶解于DCM (5mL; S) 中并且添加TFA (20 μ L; 0.21mmol; A)。将反应混合物在室温 (T) 下搅拌过夜 (t), 并且在减压下浓缩。将残余物溶解于MeOH (2mL) 中并且通过RP-HPLC (ACN/水+TFA) 纯化以给出实施例35。

[0565] 产率: 7mg (14%), ESI-MS: $m/z = 385 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 0.44min (HPLC-1)。

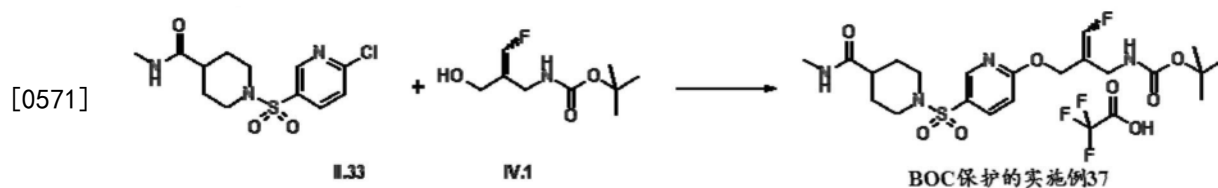
[0566] 使用相应的起始材料, 与上述程序类似地制备以下实施例。在合成评述列中给出了两个步骤的细节, 通过HPLC-MS确定的保留时间和质量 (ESI-MS, $m/z = [M+H]^+$) 在RT和MS列中给出。



实施例	取代				BOC脱保护		
	起始材料	R_t [min](HPLC方法)	MS	合成评述	R_t [min](HPLC方法)	MS	合成评述
[0568] 36	III.3; IV.1	0.72 (HPLC-1)	502	S: 甲苯 B: 1.00当量 T: 室温 t: 1 h	0.50 (HPLC-1)	40 2	S: DCM A: 4当量TFA T: 室温 t: 2 h

[0569] 实施例37: 1-[6-((Z)-氨基甲基-3-氟-烯丙基氧基)-吡啶-3-磺酰基]-哌啶-4-甲酸甲胺三氟乙酸盐

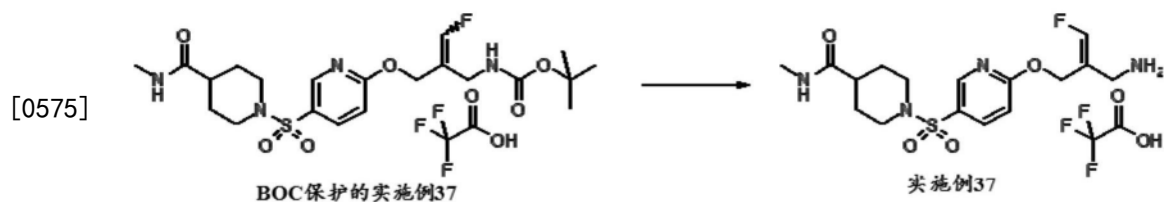
[0570] 取代:



[0572] 在室温 (T) 下向醇IV.1 (70mg; 0.34mmol) 在THF (2.5mL; S) 中的混合物中添加氢化钠 (55%; 30mg; 0.68mmol; B), 并且将所得的混合物搅拌10min。然后添加中间体II.33 (108mg; 0.34mmol) 并且将反应混合物在室温 (T) 下搅拌过夜 (t)。将反应混合物通过RP-HPLC (ACN/水+TFA) 纯化以获得BOC保护的实施例37。

[0573] 产率: 95mg (57%), ESI-MS: $m/z = 487 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 0.64min (HPLC-2)。

[0574] BOC脱保护:



[0576] 将BOC保护的实施例37 (95mg; 0.19mmol) 溶解于DCM (4mL; S) 中并且添加TFA (1.5mL; 19.47mmol; A)。将反应混合物在室温 (T) 下搅拌3h 20min (t), 并且通过RP-HPLC (ACN/水+TFA) 纯化以给出实施例37。

[0577] 产率: 36mg (21%), ESI-MS: $m/z = 387 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 0.69min (HPLC-5)。

[0578] 使用相应的起始材料, 与上述程序类似地制备以下实施例 (在实施例列中给出实施例编号)。在合成评述列中给出了两个步骤的细节, 通过HPLC-MS确定的保留时间和质量 (ESI-MS, $m/z = [M+H]^+$) 在RT和MS列中给出。

[0579]

实施例	结构
-----	----

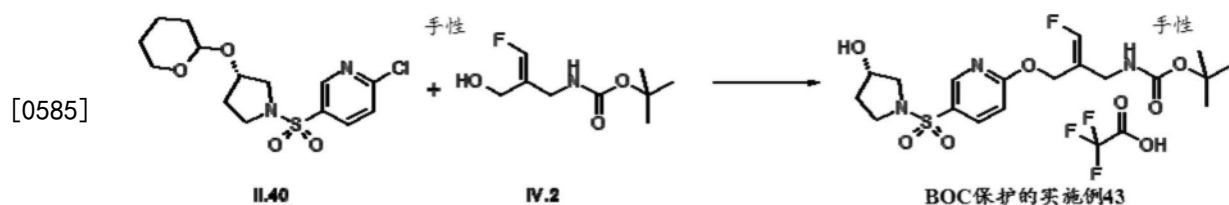
[0580]

38	 <chem>N#CCCC(F)=CCOC1=CC=CC=C1N(S(=O)(=O)C2CCCCC2)</chem>
39	手性 <chem>N#CCC(=O)N1CCCC1N(S(=O)(=O)C2=CC=CC=C2OC3=CC=CC=C3C(F)=CCN)</chem>
40	 <chem>N#CCCC(F)=CCOC1=CC=CC=C1N(S(=O)(=O)C2CCOC2)</chem>
41	 <chem>N#CCCC(F)=CCOC1=CC=CC=C1N(S(=O)(=O)C2CC(C)CC2O)</chem>
42	 <chem>N#CCCC(F)=CCOC1=CC=CC=C1N(S(=O)(=O)C2CC(F)(F)CC2O)</chem>

[0581]	实施 例	取代			BOC脱保护		
	起始 材料	R _t [min](HPLC C方法)	MS	合成评述	R _t [min](HPLC LC方法)	MS	合成评述
	38	II.34; IV.1	-	-	S: THF B: 2.00当量 T: 室温	0.42 (HPLC-1)	330 S: DCM A: 41当量 TFA
[0582]				t: 2 h; 未分离BOC保护的中间体			T: 室温 t: 2 h
	39	II.35; IV.1	0.61 (HPLC-2)	459	S: THF B: 2.00当量 T: 室温 t: 过夜	0.65 (HPLC-5)	359 S: DCM A: 28当量 TFA T: 室温 t: 1 h
	40	II.36; IV.1	-	-	S: THF B: 2.00当量 T: 室温 t: 2 h; 未分离BOC保护的中间体	0.39 (HPLC-1)	360 S: DCM A: 46当量 TFA T: 室温 t: 2 h
	41	II.37; IV.1	0.68 (HPLC-2)	460	S: THF B: 2.00当量 T: 室温 t: 过夜	0.72 (HPLC-5)	360 S: DCM A: 19当量 TFA T: 室温 t: 2 h
	42	II.38; IV.1	0.75 (HPLC-2)	514	S: THF B: 2.00当量 T: 室温 t: 过夜	0.80 (HPLC-5)	414 S: DCM A: 24当量 TFA T: 室温 t: 2 h

[0583] 实施例43: 4(S)-1-[6-(Z)-2-氨基甲基-3-氟-烯丙基氧基]-吡啶-3-磺酰基]-吡咯烷-3-醇三氟乙酸盐

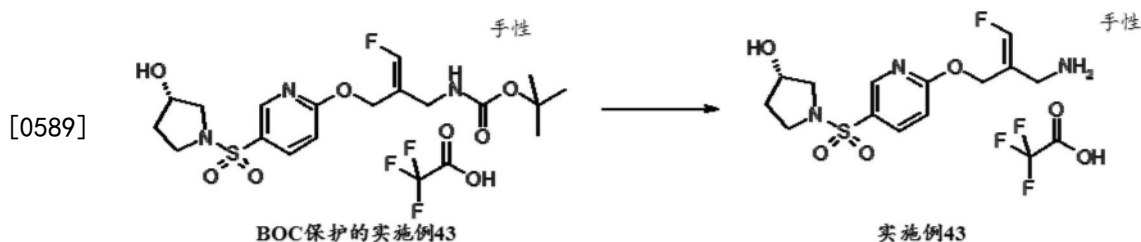
[0584] 取代:



[0586] 将醇IV.2 (39mg; 0.19mmol) 在无水THF (1.0mL; S) 中的溶液冷却至0℃, 并且添加叔丁醇钠 (在THF中2M; 100μL; 0.20mmol)。在0℃下搅拌5min后, 将中间体II.40 (66mg; 0.19mmol) 添加到反应混合物中。将反应混合物温热至室温, 在室温下搅拌33min并且通过RP-HPLC (ACN/水+TFA) 纯化以获得BOC保护的实施例43。

[0587] 产率: 59mg (72%), ESI-MS: m/z = 432 [M+H]⁺, R_t (HPLC): 1.15min (HPLC-5)。

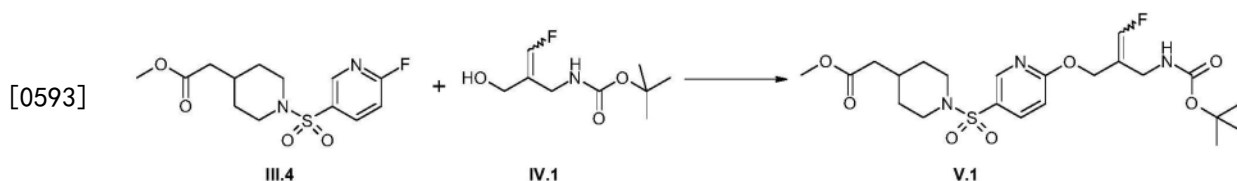
[0588] BOC脱保护:



[0590] 将BOC保护的实施例43 (58mg; 0.13mmol) 用DCM (2mL) 稀释并且添加TFA (104μL; 1.34mmol)。将反应混合物在室温 (T) 下搅拌1h 50min (t), 并且通过RP-HPLC (ACN/水+TFA) 纯化以给出实施例43。

[0591] 产率: 33mg (55%), ESI-MS: $m/z = 332 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 0.29min (HPLC-5)。

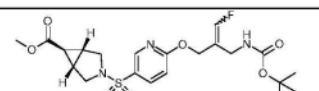
[0592] 中间体V.1: {1-[6-(2-氨基甲基-3-氟-烯丙基氧基)-吡啶-3-磺酰基]-哌啶-4-基}-乙酸甲酯 (E/Z混合物)



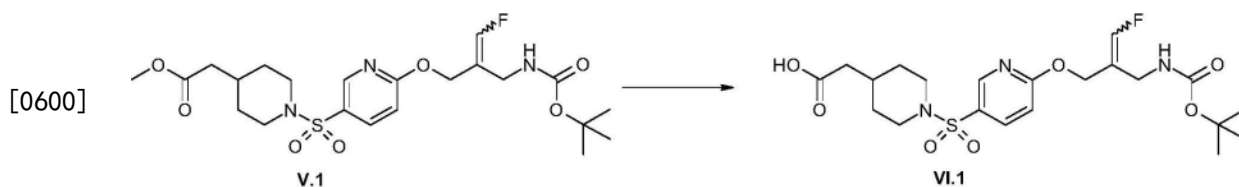
[0594] 将醇IV.1 (0.95g; 4.62mmol) 溶解于甲苯 (30mL) 中, 并且添加叔丁醇钠 (0.44g; 4.62mmol) 和中间体III.4 (1.46g; 4.62mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h, 用甲苯 (30mL) 稀释并且用水萃取两次。将有机相用 Na_2SO_4 干燥并且在减压下蒸发。将残余物通过硅胶谱法 (环己烷/EtOAc) 纯化以给出中间体V.1。

[0595] 产率: 1.85g (80%), ESI-MS: $m/z = 502 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 0.72min (HPLC-1)。

[0596] 使用醇IV.1和相应的起始材料, 与上述程序类似地制备以下中间体。对于相对于此程序的变化, 参见“合成评述”。

中间体	结构	起始材料	R_t [min](HPLC C方法)	MS	合成评述
[0597] V.2		III.2	0.69 (HPLC-1)	486	1 h
[0598]	V.3	III.1	0.71 (HPLC-1)	488	后处理: 用 PE/EtOAc(3:1) 重结晶
	V.4	III.3	0.72 (HPLC-1)	502	70 min

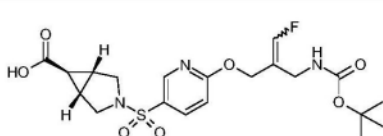
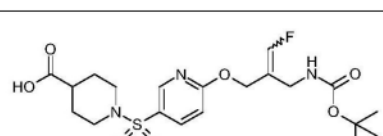
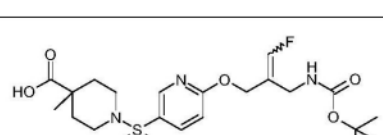
[0599] 中间体VI.1: {1-[6-(2-氨基甲基-3-氟-烯丙基氧基)-吡啶-3-磺酰基]-哌啶-4-基}-乙酸 (E/Z混合物)



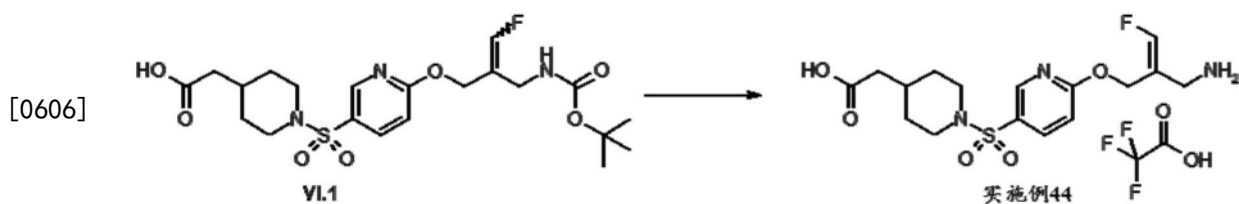
[0601] 将中间体V.1 (1.85g; 3.69mmol) 溶解于MeOH (70mL) 中, 并且添加NaOH水溶液 (1N; 22.13mL; 22.13mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10min, 然后用柠檬酸 (10%) 酸化, 并且将MeOH在减压下蒸发。将残余物冷却至5℃, 将沉淀物过滤, 用水 (10mL) 洗涤并且在40℃下干燥以给出中间体VI.1。

[0602] 产率: 1.31g (73%), ESI-MS: $m/z = 488 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 0.62min (HPLC-1)。

[0603] 使用相应的起始材料, 与上述程序类似地制备以下中间体。对于相对于此程序的变化, 参见“合成评述”。

中间体	结构	起始材料	R_t [min] (HPLC 方法)	MS	反应条件
VI.2		V.2	0.62 (HPLC-1)	472	4当量NaOH; 过夜
VI.3		V.3	0.62 (HPLC-1)	474	4当量NaOH; 3 h
VI.4		V.4	0.63 (HPLC-1)	487	7.2 当量 NaOH; 2 d

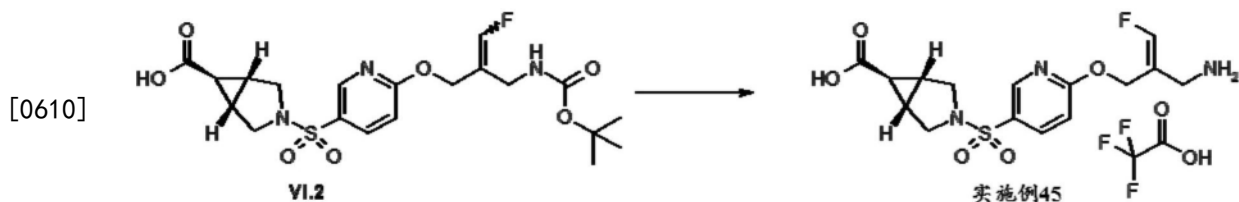
[0605] 实施例44 {1-[6-((Z)-2-氨基甲基-3-氟-烯丙基氧基)-吡啶-3-磺酰基]哌啶-4-基}-乙酸三氟乙酸盐



[0607] 将中间体VI.1 (50mg; 0.10mmol) 溶解于氯化氢 (在1,4-二噁烷中4N; 1.5mL; 6.00mmol) 中并且在室温下搅拌70min。将反应混合物在真空中蒸发。将残余物溶解于MeOH (3mL) 中并且通过RP-HPLC (ACN/水+TFA) 纯化以提供实施例44。

[0608] 产率: 12mg (23%), ESI-MS: $m/z = 388 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 0.41min (HPLC-1)。

[0609] 实施例45反式-3-[6-((Z)-2-氨基甲基-3-氟-烯丙基氧基)-吡啶-3-磺酰基]-3-氮杂-二环[3.1.0]己烷-6-甲酸三氟乙酸盐



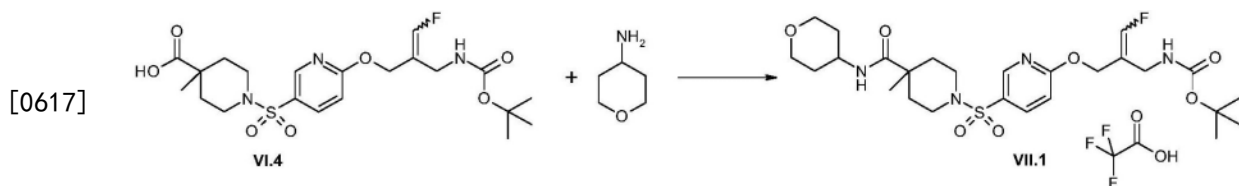
[0611] 向中间体VI.2 (50mg; 0.11mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中添加TFA (50mg; 0.42mmol)。将反应混合物在室温下搅拌50min, 在真空中蒸发并且将残余物通过RP-HPLC (ACN/水+TFA) 纯化以提供实例45。

[0612] 产率: 11mg (21%), ESI-MS: $m/z = 372 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 0.41min (HPLC-1)。

[0613] 使用相应的起始材料, 与上述程序类似地制备以下实施例。对于相对于此程序的变化, 参见“合成评述”。

[0614]	实施例	结构	起始材料	R_t [min](HPLC 方法)	MS	合成评述
46			VI.3	0.43 (HPLC-1)	374	2 h
47			VI.4	0.74 (HPLC-4)	388	15.5 h

[0616] 中间体VII.1: (3-氟-2-{5-[4-甲基-4-(四氢-吡喃-4-基氨基甲酰基)-哌啶-1-磺酰基]-吡啶-2-基氧基甲基}-烯丙基)-氨基甲酸叔丁酯 (E/Z混合物) 三氟乙酸盐



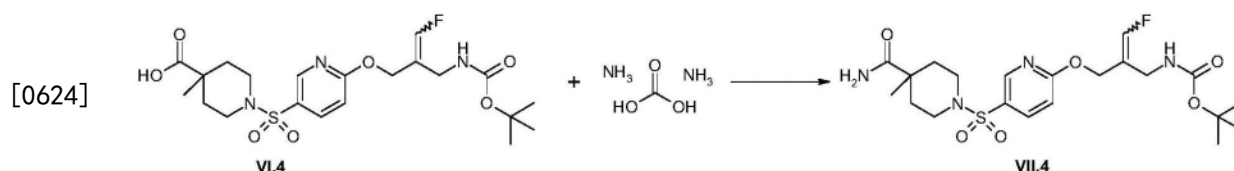
[0618] 将中间体VI.4 (40mg; 0.08mmol) 溶解于DMF (2.00mL) 中, 并且添加TEA (46μL; 0.33mmol) 和TCFH (23mg; 0.08mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10min, 并且添加4-氨基四氢吡喃 (20mg; 0.20mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后用TFA (水溶液; 50%) 酸化并且通过RP-HPLC (ACN/水+TFA) 纯化以提供中间体VII.1。

[0619] 产率: 22mg (47%), ESI-MS: $m/z = 471 [M+H]^+$, R_t (HPLC): 1.05min (HPLC-5)。

[0620] 使用中间体VI.4和相应的起始材料, 与上述程序类似地制备以下中间体。对于相对于此程序的变化, 参见“合成评述”。

中间体	结构	起始材料	R _t [min](HPLC C方法)	MS	合成评述
[0621] VII.2			1.00 (HPLC-3)	433	2当量Amin; 6当量TEA; 3 h; 纯化: RP-HPLC(AC N/水+ NH ₄ OH)
[0622] VII.3			1.02 (HPLC-3)	427	2当量Amin; 纯化: RP-HPLC(AC N/水+ NH ₄ OH)

[0623] 中间体VII.4: {2-[5-(4-氨基甲酰基-4-甲基-哌啶-1-磺酰基)-吡啶-2-基氧基甲基]-3-氟-烯丙基}-氨基甲酸叔丁酯(E/Z混合物)



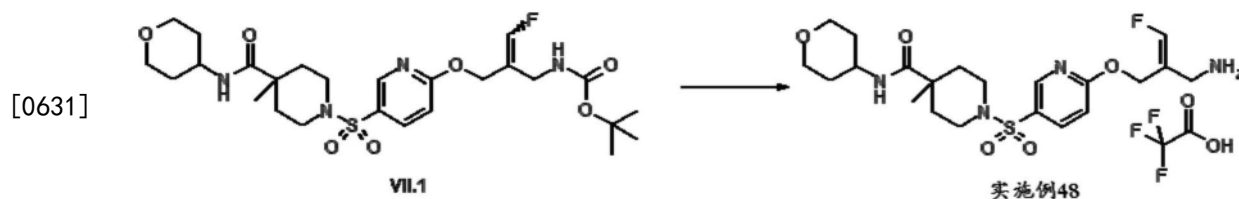
[0625] 向中间体VI.4(30mg;0.06mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加TEA(69μL;0.49mmol)和HATU(23mg;0.06mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌10min。将碳酸铵(30mg;0.31mmol)添加到反应混合物中并且将其在室温下搅拌过夜。将反应混合物通过RP-HPLC(ACN/水+NH₄OH)纯化以提供中间体VII.4。

[0626] 产率:16mg(55%),ESI-MS:m/z=387[M+H]⁺,R_t(HPLC):0.96min(HPLC-3)。

[0627] 使用中间体VI.1和相应的起始材料,与上述程序类似地制备以下中间体。对于相对于此程序的变化,参见“合成评述”。

中间体	结构	起始材料	R _t [min](HPLC方法)	MS	合成条件
[0628] VII.5		在1,4-二噁烷中的0.5 M NH ₃	0.58 (HPLC-1)	487	1.1 当量 HATU; 2.0当量TEA; 100 min; 后处理: 用 EtOAc 进行水性萃取; 酸性 RP-HPLC
VII.6			0.83 (HPLC-7)	565	1,5当量Amin; 4.25当量TEA
VII.7			0.84 (HPLC-7)	615	1,5当量Amin; 4.25当量TEA
[0629] VII.8			0.76 (HPLC-7)	545	1,5当量Amin; 4.25当量TEA
VII.9			0.70 (HPLC-7)	543	1.5当量胺; 4.25当量TEA

[0630] 实施例48: 1-[6-((Z)-2-氨基甲基-3-氟-烯丙基氧基)-吡啶-3-磺酰基]-4-甲基-哌啶-4-甲酸(四氢吡喃-4-基)-酰胺三氟乙酸盐

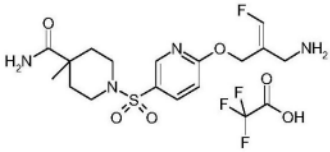
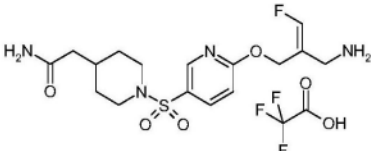


[0632] 将中间体VII.1 (22mg; 0.04mmol) 和TFA (1.00mL; 12,96mmol) 在DCM (1mL) 中的溶液在室温下搅拌2h, 然后在减压下蒸发至干燥, 用TFA (50%) 酸化并且通过RP-HPLC (ACN/水+TFA) 纯化以提供实施例48。

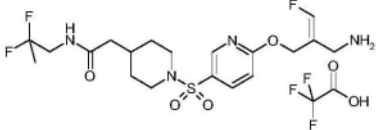
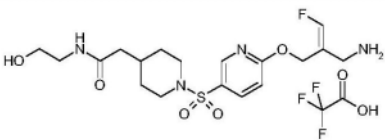
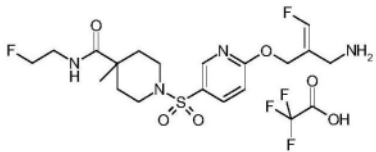
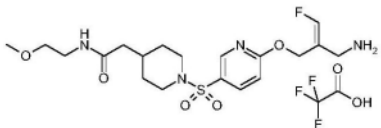
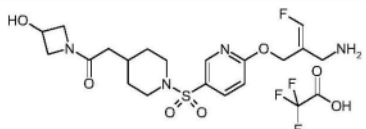
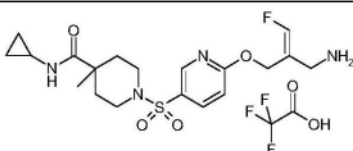
[0633] 产率: 8mg (36%), ESI-MS: m/z = 471 [M+H]⁺, R_t (HPLC): 0.75min (HPLC-5)。

[0634] 使用相应的起始材料, 与上述程序类似地制备以下实施例。对于相对于此程序的变化, 参见“合成评述”。

[0635]

实施例	结构	起始材料	R _t [min](HPLC 方法)	MS	测试条件
49		VII.4	0.70 (HPLC-5)	387	过量TFA
50		VII.5	0.41 (HPLC-1)	386	过量TFA; 105 min

[0636]

51		VII.6	0.49 (HPLC-8)	465	过量TFA; 1 h
52		VII.7	0.38 (HPLC-8)	431	过量TFA; 1 h
53		VII.2	0.75 (HPLC-5)	433	过量TFA
54		VII.8	0.43 (HPLC-8)	445	过量TFA; 1 h
55		VII.9	0.40 (HPLC-8)	443	过量TFA; 1 h
56		VII.3	0.76 (HPLC-5)	427	过量TFA;