



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103403001 A

(43) 申请公布日 2013. 11. 20

(21) 申请号 201280011449. 7

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

(22) 申请日 2012. 01. 11

代理人 隋晓平 黄革生

(30) 优先权数据

77/DEL/2011 2011. 01. 13 IN

61/534, 591 2011. 09. 14 US

(51) Int. Cl.

C07D 413/14 (2006. 01)

C07D 487/04 (2006. 01)

A61K 31/5377 (2006. 01)

A61P 25/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 09. 03

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2012/050395 2012. 01. 11

(87) PCT申请的公布数据

W02012/095469 EN 2012. 07. 19

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 S·巴迪格 M·舍布罗鲁

K·胡尔特 S·雅基耶

R·M·吕尔恩德 R·马绍尔

H·鲁伊格尔

M·廷特尔诺特-布洛莱伊

S·J·费恩施塔尔 M·沃格特勒

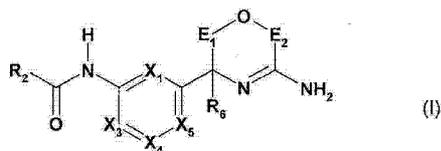
权利要求书6页 说明书97页

(54) 发明名称

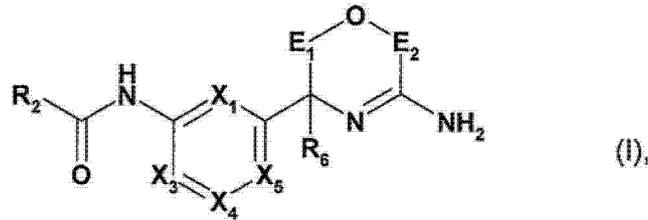
新的杂环衍生物及其在神经性疾病治疗中的应用

(57) 摘要

本发明涉及新的式 (I) 杂环化合物, 在式 (I) 中, 所有的变量均如说明书中所定义, 本发明还涉及其药用组合物、其组合产品以及它们作为药物的用途, 特别用于通过抑制 BACE-1 或 BACE-2 而治疗阿尔茨海默病或糖尿病的用途。



1. 式 (I) 化合物或其可药用的盐：



其中：

X_1 为 CR_1 或 N；

X_3 为 CR_3 或 N；

X_4 为 CR_4 或 N；

X_5 为 CR_5 或 N；

其中 X_1 、 X_3 、 X_4 和 X_5 中至少一个为 N， X_1 、 X_3 、 X_4 和 X_5 中不多于 2 个为 N；

或者

X_1 为 CR_1 或 N；

X_3 为 CR_3 、N 或 S；

X_4 为键；

X_5 为 CR_5 、N 或 S；

其中 X_1 、 X_3 和 X_5 中至少一个为 N 或 S， X_1 、 X_3 和 X_5 中不多于 2 个为 N， X_3 和 X_5 中不多于 1 个为 S；

R_1 为氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基、卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基或 (C_{2-8}) 炔基；

R_2 为芳基、杂芳基或非芳族杂环基团 G_1 ，其中基团 G_1 任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的基团所取代：氰基、氨基、氨基- (C_{1-8}) 烷基、N- (C_{1-4}) 烷基-氨基- (C_{1-8}) 烷基、N,N-二- (C_{1-4}) 烷基-氨基- (C_{1-8}) 烷基、氨基羰基、硫代氨基甲酰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-8}) 烷氧基、卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基、 (C_{2-8}) 炔基、 (C_{2-8}) 链烯氧基、 (C_{2-8}) 炔氧基和 (C_{3-8}) 环烷基； R_2 还为芳基、杂芳基或非芳族杂环基团 G_2 ，其中基团 G_2 任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的基团所取代：氰基、氨基羰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、羟基、 (C_{1-8}) 烷氧基、卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基和 (C_{2-8}) 炔基；

R_3 为氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基；卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基或 (C_{2-8}) 炔基；

R_4 为氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基、卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基或 (C_{2-8}) 炔基；

R_5 为氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基、卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基或 (C_{2-8}) 炔基；

或者

R_4 和 R_5 一起为 $-C(H) = C(H) - C(H) = C(H) -$ 或 (C_{1-8}) 亚烷基，其中 (C_{1-8}) 亚烷基基团中的 1 或 2 个 $-CH_2-$ 环成员任选被独立选自下列基团的杂环成员替代： $-N(H)-$ 、 $-N[(C_{1-8})$ 烷基] $-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ ；

R_6 为 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、羟基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、巯基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、氨基- (C_{1-8}) 烷基、 $N-(C_{1-4})$ 烷基-氨基- (C_{1-8}) 烷基、 $N,N-$ 二 (C_{1-4}) 烷基-氨基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{2-8}) 链烯基或 (C_{2-8}) 炔基；

或者

R_5 和 R_6 一起为 (C_{1-4}) 亚烷基基团，其中 (C_{1-4}) 亚烷基基团中的 1 个 $-CH_2-$ 环成员任选被独立选自下列基团的杂环成员替代： $-N(H)-$ 、 $-N[(C_{1-4})$ 烷基] $-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ ；

E_1 为 $-C(R_7)(R_8)-$ 或 $-C(R_7)(R_8)-C(R_9)(R_{10})-$ ；

E_2 为 $-C(R_{11})(R_{12})-$ 或 $-C(R_{11})(R_{12})-C(R_{13})(R_{14})-$ ；

或者

每个 R_7 和 R_8 独立为选自下列的基团：氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基和 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基；

或者

R_7 和 R_8 一起为氧代或 $-CH_2-CH_2-$ ；

每个 R_9 和 R_{10} 独立为选自下列的基团：氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基和 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基；

或者

R_9 和 R_{10} 一起为氧代或 $-CH_2-CH_2-$ ；

每个 R_{11} 和 R_{12} 独立为选自下列的基团：氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基和 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基；

或者

R_{11} 和 R_{12} 一起为氧代或 $-CR_{15}R_{16}-CR_{17}R_{18}-$ ，

其中 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 独立选自氢和氟；并且

每个 R_{13} 和 R_{14} 独立为选自下列的基团：氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基和 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基；

或者

R_{13} 和 R_{14} 一起为氧代或 $-CH_2-CH_2-$ 。

2. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐,其中 R_1 为氢。

3. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐,其中 R_2 为 5- 或 6- 元杂芳基基团,在该结构中 1、2、3 或 4 个环成员为独立选自氮环成员、氧环成员和硫环成员的杂环成员,该基团任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的基团所取代:氰基、氨基、氨基羰基、硫代氨基甲酰基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素- (C_{1-4}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基、卤素- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{2-4}) 链烯基、 (C_{2-4}) 炔基、 (C_{2-4}) 链烯氧基和 (C_{2-4}) 炔氧基。

4. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐,其中 R_3 为氢。

5. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐,其中:

X_1 为 CH 或 N;

X_3 为 CH 或 N;

X_4 为 CR_4 或 N;

X_5 为 CR_5 ;

其中 X_1 、 X_3 和 X_4 中的一个并且不多于一个为 N。

6. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐,其中 R_4 为氢或卤素; R_5 为氢或卤素。

7. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐,其中 R_6 为 (C_{1-3}) 烷基或卤素- (C_{1-3}) 烷基。

8. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐,其中 E_1 为 $-C(R_7)(R_8)-$,并且

每个 R_7 和 R_8 为氢;

或者

R_7 和 R_8 一起为氧代。

9. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐,其中 E_2 为 $-C(R_{11})(R_{12})-$,并且

每个 R_{11} 和 R_{12} 独立为选自下列的基团:氢、 (C_{1-3}) 烷基和卤素- (C_{1-3}) 烷基;

或者

R_{11} 和 R_{12} 一起为氧代。

10. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐,所述化合物选自下列化合物:

5- 溴-吡啶-2- 甲酸 [6-(5- 氨基-3- 甲基-3,6- 二氢-2H-[1,4]- 噁嗪-3- 基)-吡啶-2- 基]- 酰胺;

5- 氯-吡啶-2- 甲酸 [6-(5- 氨基-3- 氟甲基-3,6- 二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3- 基)-吡啶-2- 基]- 酰胺;

5- 溴-吡啶-2- 甲酸 [6-(5- 氨基-3- 氟甲基-3,6- 二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3- 基)-吡啶-2- 基]- 酰胺;

5- 氰基-3- 甲基-吡啶-2- 甲酸 [6-(5- 氨基-3- 氟甲基-3,6- 二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3- 基)-吡啶-2- 基]- 酰胺;

4,6- 二氘-5- 氯-3- 三氟甲基-吡啶-2- 甲酸 [6-(5- 氨基-3- 氟甲基-3,6- 二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3- 基)-吡啶-2- 基]- 酰胺;

5- 硫代氨基甲酰基-吡啶-2- 甲酸 [6-(5- 氨基-3- 氟甲基-3,6- 二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3- 基)-吡啶-2- 基]- 酰胺;

5- 氰基-3- 甲基-吡啶-2- 甲酸 [6-(5- 氨基-3,6- 二甲基-6- 三氟- 甲基-3,6- 二

氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

5-氰基-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

4,6-二氘-5-氯-3-三氘甲基-吡啶-2-甲酸[4-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

5-氯-吡啶-2-甲酸[4-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[4-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

5-溴-吡啶-2-甲酸[5-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-6-氯-吡啶-3-基]-酰胺;

3-氨基-5-氰基-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

5-氯-4,6-二氘-3-三氘甲基-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

5-溴-3-氯-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

3-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

5-甲氧基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

3-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

3-氨基-5-氰基-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

5-二氟甲氧基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

3-氯-5-二氟甲氧基-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

3,5-二氯-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

5-氟甲氧基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

5-甲基-吡嗪-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基] 酰胺;

3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基] 酰胺;

3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [4-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

3-氯-5-二氟甲氧基-吡啶-2-甲酸 [4-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [4-(5-氨基-6,6-二氟甲基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3-二氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3-二氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

3,5-二甲基-吡嗪-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基] 酰胺;

3-氨基-5-(3-氟-丙氧基)-吡嗪-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基] 酰胺;

3-氨基-5-(2-甲氧基-乙基)-5H-吡咯并 [2,3-b] 吡嗪-2-甲酸 [6-((5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基) 酰胺;

3-氨基-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基] 酰胺;

3-氨基-5-(2,2-二氟-乙基)-5H-吡咯并 [2,3-b] 吡嗪-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

4-氯-1-二氟甲基-1H-吡啶-3-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

6-氯-1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡咯并 [3,2-b] 吡啶-5-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;和

6-氯-1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡咯并 [3,2-b] 吡啶-5-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺。

11. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐,用作药物。

12. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐,用于治疗或预防阿尔茨海默病或轻度认知障碍。

13. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐,用于治疗或预防胰岛素抗性、葡萄糖不耐症、II 型糖尿病、肥胖、高血压或糖尿病并发症。

14. 药用组合物,该药用组合物含有作为活性药物成分的权利要求 1 的化合物或其可药用的盐以及至少一种可药用的载体或稀释剂。

15. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐在生产用于治疗或预防阿尔茨海默病或轻度认知障碍的药物中的用途。

16. 权利要求 1 的化合物或其可药用的盐在生产用于治疗或预防胰岛素抗性、葡萄糖不耐症、II 型糖尿病、肥胖、高血压或糖尿病并发症的药物中的用途。

17. 药用组合产品, 该组合产品包括同时或顺序给药的治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用的盐以及第二种药物。

新的杂环衍生物及其在神经性疾病治疗中的应用

技术领域

[0001] 本发明涉及新的杂环衍生物及其可药用的盐、其药用组合物、其药用组合产品及其作为药物的用途,特别是通过抑制 BACE-1 治疗神经退行性疾病或通过抑制 BACE-2 治疗糖尿病的用途。

背景技术

[0002] 阿尔茨海默病是一种破坏性神经退行性疾病。其散在发生的形式影响老年人群 (> 75 岁的发病率急剧增加),此外,还有许多家族性形式,疾病发作在人生的第四个或第五个十年中。从病理学上来说,其特征在于:在患者脑中存在细胞外衰老斑和细胞内神经原纤维缠结。衰老斑的核组成是小的 4kDa 淀粉样蛋白肽类。它们通过蛋白水解加工一种大的跨膜蛋白—淀粉样蛋白前体蛋白 (APP) 而产生。 β -分泌酶 (BACE-1) 对 APP 的裂解能够释放可溶性 APP- β 片段,而 99 个氨基酸长的 C-末端保持束缚至膜上。该 C-末端片段随后被 γ -分泌酶 (膜多酶复合物) 蛋白水解加工以产生各种长度 (主要是 40 至 42 个) 的氨基酸长的淀粉样蛋白肽 (Hardy J, Selkoe DJ (2002) Science ;297 (5580) :353-356)。

[0003] 在病理学状态下,如果这些肽的产生速率提高,或如果它们从脑中的去除被干扰,那么脑淀粉样蛋白肽浓度的增加会导致寡聚物、原纤维以及最终斑块的形成 (Farris W 等人 (2007) Am. J. Pathol. ;171 (1) :241-251)。已经显示,脑中淀粉样蛋白肽和斑块的沉积是阿尔茨海默病发病机制中第一可测量的事件,并且它是突触、突触性接触和神经元丧失的触发器 (Grimmer T 等人 (2009) Neurobiology of Aging ;30 (12) :1902-1909)。由大量神经元丧失引起的脑萎缩之后是认知、记忆、定位以及进行日常生活能力的损害,即临床上表现为痴呆 (Okello A 等人 (2009) Neurology ;73 (10) :754-760)。

[0004] BACE-1 也称为 Asp2 或膜天冬氨酸蛋白酶 2,是一种在神经元中高度表达的跨膜天冬氨酸蛋白酶。其与其底物 APP 共定位于 Golgi 和内吞隔室中 (Willem M, Lammich S, Haass C (2009) Semin. Cell Dev. Biol ;20 (2) :175-182)。在小鼠中进行的敲除研究已证明存在淀粉样蛋白肽形成的缺失,然而动物是健康且是具备生殖能力的 (Ohno M 等人 (2007) Neurobiol. Dis. ;26 (1) :134-145)。APP-过表达小鼠中 BACE-1 的基因切除已证明无斑块形成以及认知缺陷的逆转 (Ohno M 等人 (2004) Neuron ;41 (1) :27-33)。BACE-1 水平在散发型阿尔茨海默病患者的脑中有所升高 (Hampel H, Shen Y (2009) Scand. J. Clin. Lab. Invest. ;69 (1) :8-12)。

[0005] 总体看来,这些发现表明 BACE-1 的抑制可以是阿尔茨海默病的一种有利的治疗策略。

[0006] β -位淀粉样前体蛋白裂解酶 2 (BACE-2) 是一种跨膜天冬氨酸蛋白酶,在胰腺 β 细胞和其它外周组织中高度表达 (Brian D. Bennett, Safura Babu-Khan, Richard Loeloff, Jean-Claude Louis, Eileen Curran ;Martin Citron, 和 Robert Vassar (2000) J. Biol. Chem. 275 (27) 20647-20651)。BACE-2 与 BACE-1 或 β 分泌酶密切相关。然而,尽管结构和序列具有相似性,但是 BACE-1 和 BACE-2 的底物特异性似乎不同。尽管 A β 或

β -淀粉样蛋白肽是 BACE-1 的主要底物,但是 BACE-2 却不会产生任何形式的 A β (Vassar, R., Bennett, B. D., Babu-Khan, S., Kahn, S., Mendiaz, E. A., Denis, P., Teglou, D. B., Ross, S., Amarante, P., Loeloff, R., Luo, Y., Fisher, S., Fuller, J., Edenson, S., Lile, J., Jarosinski, M. A., Biere, A. L., Curran, E., Burgess, T., Louis, J.-C., Collins, F., Treanor, J., Rogers, G., 和 Citron, M. (1999) Science 286, 735-741)。

[0007] 跨膜蛋白 27 (TMEM27 或 collectrin) 在 β -细胞增殖和胰岛素分泌中起到重要的作用 (Pinar Akpinar, Satoru Kuwajima, Jan Krützfeldt, 和 Markus Stoffel (2005) Tmem27 :Cell Metabolism. 2 (6) 385-397), 已经被鉴定为 BACE-2 的底物 (WO 2010/063718)。Tmem27 以二聚体的形式存在,胞外域以 β 细胞特异方式被裂解并自血浆中流出。全长 Tmem27 (并非切去末端的或可溶性的蛋白) 的过度表达增加了 β 细胞的增殖,这说明全长蛋白是该生物学功能所需要的。Tcf1 (肝细胞核因子 -1 α , HNF-1 α) 控制着 TMEM27 的转录。Tcf1 定向缺失的小鼠能够减少 β 细胞量,采用 RNAi 敲除 Tmem27 导致细胞增殖的减少。与其野生型同窝幼崽相比,在胰腺 β 细胞中提高 Tmem27 表达的转基因小鼠显示 β 细胞量增加。该数据表明, TMEM27 在 β 细胞量的控制方面起到了作用,抑制能够裂解 TMEM27 的 BACE-2 可以用于治疗 β 细胞量的损失和功能,它们是导致糖尿病的根本原因。

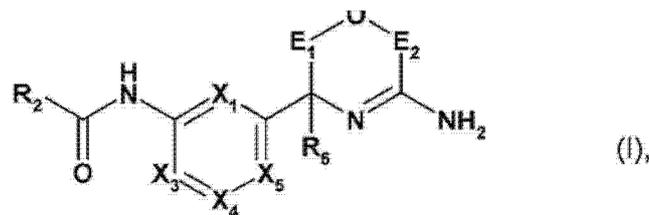
[0008] 总体看来,这些发现表明 BACE-2 的抑制可以是治疗和预防与 β 细胞量减少和/或功能降低有关的糖尿病 (例如 II 型糖尿病) 的一种有利策略。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明涉及具有 BACE 抑制活性的新的杂环衍生物、其制备、其医学用途以及含有它们的药物。

[0011] 更具体地讲,第一方面,本发明涉及下式化合物或其可药用的盐:

[0012]



[0013] 其中:

[0014] X_1 为 CR_1 或 N;

[0015] X_3 为 CR_3 或 N;

[0016] X_4 为 CR_4 或 N;

[0017] X_5 为 CR_5 或 N;

[0018] 其中 X_1 、 X_3 、 X_4 和 X_5 中至少一个为 N, X_1 、 X_3 、 X_4 和 X_5 中不多于 2 个为 N;

[0019] 或者

[0020] X_1 为 CR_1 或 N;

[0021] X_3 为 CR_3 、N 或 S;

[0022] X_4 为键;

[0023] X_5 为 CR_5 、N 或 S;

[0024] 其中 X_1 、 X_3 和 X_5 中至少一个为 N 或 S, X_1 、 X_3 和 X_5 中不多于 2 个为 N, X_3 和 X_5 中不

多于 1 个为 S；

[0025] R_1 为氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基、卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基或 (C_{2-8}) 炔基；

[0026] R_2 为芳基、杂芳基或非芳族杂环基团 G_1 ，其中基团 G_1 任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的基团所取代：氰基、氨基、氨基- (C_{1-8}) 烷基、N- (C_{1-4}) 烷基-氨基- (C_{1-8}) 烷基、N,N-二- (C_{1-4}) 烷基-氨基- (C_{1-8}) 烷基、氨基羰基、硫代氨基甲酰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-8}) 烷氧基、卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基、 (C_{2-8}) 炔基、 (C_{2-8}) 链烯氧基、 (C_{2-8}) 炔氧基 (alkynoxy) 和 (C_{3-8}) 环烷基； R_2 还为芳基、杂芳基或非芳族杂环基团 G_2 ，其中基团 G_2 任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的基团所取代：氰基、氨基羰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、羟基、 (C_{1-8}) 烷氧基、卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基和 (C_{2-8}) 炔基；

[0027] R_3 为氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基；卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基或 (C_{2-8}) 炔基；

[0028] R_4 为氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基、卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基或 (C_{2-8}) 炔基；

[0029] R_5 为氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基、卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基或 (C_{2-8}) 炔基；

[0030] 或者

[0031] R_4 和 R_5 一起为 $-C(H)=C(H)-C(H)=C(H)-$ 或 (C_{1-8}) 亚烷基，其中 (C_{1-8}) 亚烷基基团中的 1 或 2 个 $-CH_2-$ 环成员任选被独立选自下列基团的杂环成员替代： $-N(H)-$ 、 $-N[(C_{1-8})$ 烷基] $-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$ ；

[0032] R_6 为 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、羟基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、巯基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、氨基- (C_{1-8}) 烷基、N- (C_{1-4}) 烷基-氨基- (C_{1-8}) 烷基、N,N-二- (C_{1-4}) 烷基-氨基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{2-8}) 链烯基或 (C_{2-8}) 炔基；

[0033] 或者

[0034] R_5 和 R_6 一起为 (C_{1-4}) 亚烷基基团，其中 (C_{1-4}) 亚烷基基团中的 1 个 $-CH_2-$ 环成员任选被独立选自下列基团的杂环成员替代： $-N(H)-$ 、 $-N[(C_{1-4})$ 烷基] $-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=$

0)- 或 $-S(=O)_2-$;

[0035] E_1 为 $-C(R_7)(R_8)-$ 或 $-C(R_7)(R_8)-C(R_9)(R_{10})-$;

[0036] E_2 为 $-C(R_{11})(R_{12})-$ 或 $-C(R_{11})(R_{12})-C(R_{13})(R_{14})-$;

[0037] 或者

[0038] 每个 R_7 和 R_8 独立为选自下列的基团: 氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素 $-(C_{1-8})$ 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基 $-(C_{1-8})$ 烷基和 (C_{1-8}) 烷硫基 $-(C_{1-8})$ 烷基;

[0039] 或者

[0040] R_7 和 R_8 一起为氧代或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

[0041] 每个 R_9 和 R_{10} 独立为选自下列的基团: 氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素 $-(C_{1-8})$ 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基 $-(C_{1-8})$ 烷基和 (C_{1-8}) 烷硫基 $-(C_{1-8})$ 烷基;

[0042] 或者

[0043] R_9 和 R_{10} 一起为氧代或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

[0044] 每个 R_{11} 和 R_{12} 独立为选自下列的基团: 氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素 $-(C_{1-8})$ 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基 $-(C_{1-8})$ 烷基和 (C_{1-8}) 烷硫基 $-(C_{1-8})$ 烷基;

[0045] 或者

[0046] R_{11} 和 R_{12} 一起为氧代或 $-\text{CR}_{15}\text{R}_{16}-\text{CR}_{17}\text{R}_{18}-$,

[0047] 其中 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 独立选自氢和氟; 并且

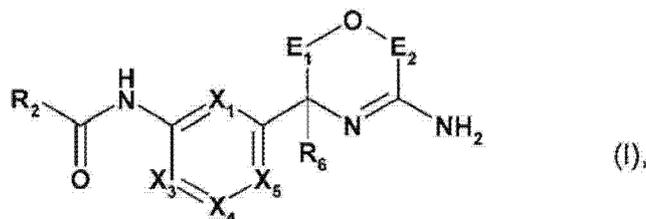
[0048] 每个 R_{13} 和 R_{14} 独立为选自下列的基团: 氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素 $-(C_{1-8})$ 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基 $-(C_{1-8})$ 烷基和 (C_{1-8}) 烷硫基 $-(C_{1-8})$ 烷基;

[0049] 或者

[0050] R_{13} 和 R_{14} 一起为氧代或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

[0051] 第二方面, 本发明涉及下式化合物或其可药用的盐:

[0052]



[0053] 其中

[0054] X_1 为 CR_1 或 N ;

[0055] X_3 为 CR_3 或 N ;

[0056] X_4 为 CR_4 或 N ;

[0057] X_5 为 CR_5 或 N ;

[0058] 其中 X_1 、 X_3 、 X_4 和 X_5 中至少一个为 N , X_1 、 X_3 、 X_4 和 X_5 中不多于 2 个为 N ;

[0059] 或者

[0060] X_1 为 CR_1 或 N ;

[0061] X_3 为 CR_3 、 N 或 S ;

[0062] X_4 为键;

[0063] X_5 为 CR_5 、 N 或 S ;

[0064] 其中 X_1 、 X_3 和 X_5 中至少一个为 N 或 S, X_1 、 X_3 和 X_5 中不多于 2 个为 N, X_3 和 X_5 中不多于 1 个为 S;

[0065] R_1 为氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基、卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基或 (C_{2-8}) 炔基;

[0066] R_2 为芳基、杂芳基或非芳族杂环基团 G_1 , 其中基团 G_1 任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的基团所取代: 氰基、氨基、氨基- (C_{1-8}) 烷基、N- (C_{1-4}) 烷基-氨基- (C_{1-8}) 烷基、N,N-二- (C_{1-4}) 烷基-氨基- (C_{1-8}) 烷基、氨基羰基、硫代氨基甲酰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-8}) 烷氧基、卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{3-8}) 环烷基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基、 (C_{2-8}) 炔基、 (C_{2-8}) 链烯氧基、 (C_{2-8}) 炔氧基和 (C_{3-8}) 环烷基; R_2 还为芳基、杂芳基或非芳族杂环基团 G_2 , 其中基团 G_2 任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的基团所取代: 氰基、氨基羰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、羟基、 (C_{1-8}) 烷氧基、卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基和 (C_{2-8}) 炔基;

[0067] R_3 为氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基; 卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基或 (C_{2-8}) 炔基;

[0068] R_4 为氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基、卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基或 (C_{2-8}) 炔基;

[0069] R_5 为氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基、卤素- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基或 (C_{2-8}) 炔基;

[0070] 或者

[0071] R_4 和 R_5 一起为 $-C(H)=C(H)-C(H)=C(H)-$ 或 (C_{1-8}) 亚烷基基团, 其中 (C_{1-8}) 亚烷基基团中的 1 或 2 个 $-CH_2-$ 环成员任选被独立选自下列基团的杂环成员替代: $-N(H)-$ 、 $-N[(C_{1-8})$ 烷基] $-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 或 $-S(=O)_2-$;

[0072] R_6 为氢、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、羟基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基、巯基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基、氨基- (C_{1-8}) 烷基、N- (C_{1-4}) 烷基-氨基- (C_{1-8}) 烷基、N,N-二- (C_{1-4}) 烷基-氨基- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{2-8}) 链烯基或 (C_{2-8}) 炔基;

[0073] 或者

[0074] R_5 和 R_6 一起为 (C_{1-4}) 亚烷基基团, 其中 (C_{1-4}) 亚烷基基团中的 1 个 $-CH_2-$ 环成

员任选被独立选自下列基团的杂环成员替代： $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{N}[(\text{C}_{1-4})\text{烷基}]-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ；

[0075] E_1 为 $-\text{C}(\text{R}_7)(\text{R}_8)-$ 或 $-\text{C}(\text{R}_7)(\text{R}_8)-\text{C}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})-$ ；

[0076] E_2 为 $-\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})-$ 或 $-\text{C}(\text{R}_{11})(\text{R}_{12})-\text{C}(\text{R}_{13})(\text{R}_{14})-$ ；

[0077] 每个 R_7 和 R_8 独立为选自下列的基团：氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素 $-(\text{C}_{1-8})$ 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基 $-(\text{C}_{1-8})$ 烷基和 (C_{1-8}) 烷硫基 $-(\text{C}_{1-8})$ 烷基；

[0078] 或者

[0079] R_7 和 R_8 一起为氧代或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；

[0080] 每个 R_9 和 R_{10} 独立为选自下列的基团：氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素 $-(\text{C}_{1-8})$ 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基 $-(\text{C}_{1-8})$ 烷基和 (C_{1-8}) 烷硫基 $-(\text{C}_{1-8})$ 烷基；

[0081] 或者

[0082] R_9 和 R_{10} 一起为氧代或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；

[0083] 每个 R_{11} 和 R_{12} 独立为选自下列的基团：氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素 $-(\text{C}_{1-8})$ 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基 $-(\text{C}_{1-8})$ 烷基和 (C_{1-8}) 烷硫基 $-(\text{C}_{1-8})$ 烷基；

[0084] 或者

[0085] R_{11} 和 R_{12} 一起为氧代或 $-\text{CR}_{15}\text{R}_{16}-\text{CR}_{17}\text{R}_{18}-$ ，

[0086] 其中 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 和 R_{18} 独立选自氢和氟；并且

[0087] 每个 R_{13} 和 R_{14} 独立为选自下列的基团：氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素 $-(\text{C}_{1-8})$ 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基 $-(\text{C}_{1-8})$ 烷基和 (C_{1-8}) 烷硫基 $-(\text{C}_{1-8})$ 烷基；

[0088] 或者

[0089] R_{13} 和 R_{14} 一起为氧代或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

[0090] 定义

[0091] 卤素代表氟、氯、溴或碘。

[0092] 卤代基团或部分，例如卤代烷基，可以是单-、二-、三-、多-或全-卤代。

[0093] 芳基基团、环或部分为萘基或苯基基团、环或部分。

[0094] 杂芳基基团、环或部分为单环芳族 5- 或 6- 元结构，该结构的 1、2、3 或 4 个环成员是独立地选自氮环成员、氧环成员和硫环成员的杂环成员，例如呋喃基、吡咯基、噁吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基或吡啶基；或者为

[0095] 双环芳族 9- 或 10- 元结构，该结构 1、2、3、4 或 5 个环成员为独立选自氮环成员、氧环成员和硫环成员的杂环成员。构成双环基团的稠合环可以仅含有碳原子，可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的。双环杂芳基包含至少一个全芳族环，但另一个稠合的环可以是芳族或非芳族。双环杂芳基的示例包括苯并呋喃基、苯并噁吩基、咪唑并吡啶基、吡啶基、吡啶基、异喹啉基、吡啶并吡啶基、喹啉基、吡咯并吡嗪基（特别是吡咯并 [2,3-b] 吡嗪基）和吡咯并吡啶基（特别是吡咯并 [3,2-b] 吡啶基）。杂芳基可以通过碳原子或杂原子结合。

[0096] 非芳族杂环基基团、环或部分为非芳族 4-、5-、6- 或 7- 元环状结构，在该环状结构中 1、2 或 3 个环成员为独立选自氮环成员、氧环成员和硫环成员的杂环成员，例如氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噁吩基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基或全氢氮杂萘基。

[0097] 具有多于一个碳原子的任何非-环状含碳基团或部分为直链或支链的。

[0098] 术语“烷氧基”、“链烯氧基”和“炔氧基”分别表示经氧连接的烷基、链烯基和炔基。

[0099] “N, N-二(C₁₋₄)烷基-氨基-(C₁₋₈)烷基”基团可以含有两个相同或两个不同的(C₁₋₄)部分。

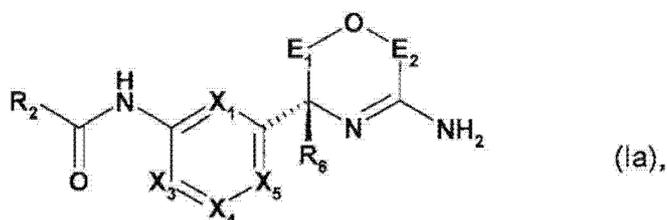
[0100] 发明详述

[0101] 本发明提供了如上文所定义的式(I)化合物及其药用组合物,它们可以用于治疗或预防通过抑制 BACE 能够调节的疾病、病症和/或不适。

[0102] 由于式 I 化合物中可存在一个或多个不对称碳原子,相应的式 I 化合物可以以纯旋光形式存在或以旋光异构体混合物的形式存在,例如以外消旋混合物的形式存在。所有此类纯旋光异构体和所有其混合物(包括外消旋混合物)是本发明的一部分。

[0103] 因此,在一个实施方案中,本发明涉及下式化合物或其可药用的盐:

[0104]

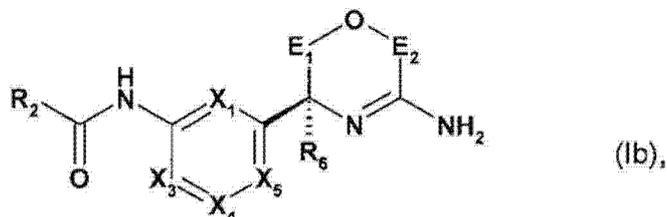


[0105] 其中:

[0106] E₁、E₂、R₂、R₆、X₁、X₃、X₄ 和 X₅ 如上文式 I 中所定义。

[0107] 因此,在一个实施方案中,本发明涉及下式化合物或其可药用的盐:

[0108]



[0109] 其中

[0110] E₁、E₂、R₂、R₆、X₁、X₃、X₄ 和 X₅ 如上文式 I 中所定义。

[0111] 在一个实施方案中,本发明提供了作为分离的立体异构体的实施例的化合物,其中化合物具有一个立体异构中心,该立体异构体呈 R 构型。

[0112] 在另一个实施方案中,本发明提供了作为分离的立体异构体的实施例的化合物,其中化合物具有一个立体异构中心,该立体异构体呈 S 构型。

[0113] 在另一个实施方案中,本发明提供了作为分离的立体异构体的实施例的化合物,其中化合物具有两个立体异构中心,该立体异构体呈 RR 构型。

[0114] 在另一个实施方案中,本发明提供了作为分离的立体异构体的实施例的化合物,其中化合物具有两个立体异构中心,该立体异构体呈 RS 构型。

[0115] 在另一个实施方案中,本发明提供了作为分离的立体异构体的实施例的化合物,其中化合物具有两个立体异构中心,该立体异构体呈 SR 构型。

[0116] 在另一个实施方案中,本发明提供了作为分离的立体异构体的实施例的化合物,其中化合物具有两个立体异构中心,该立体异构体呈 SS 构型。

[0117] 在一个实施方案中,本发明提供了实施例的化合物,其中化合物存在一或两个立体异构中心,是外消旋混合物。

[0118] 本文所用的术语“异构体”是指不同化合物,它们具有相同分子式但是原子的排列和构型不同。本文所用的术语“旋光异构体”或“立体异构体”是指对于本发明给定化合物来说可存在的任何各种立体异构体构型,且包括几何异构体。应理解,取代基可以连接在碳原子的手性中心上。因此,本发明包括化合物的对映体、非对映体或外消旋体。“对映体”是彼此互为非重叠镜像的一对立体异构体。一对对映体的 1 : 1 混合物是“外消旋”混合物。在适当的情况下,该术语用于指外消旋混合物。“非对映体”是具有至少两个不对称原子、但彼此不互为镜像的立体异构体。绝对立体化学是根据 Cahn-Ingold-Prelog R-S 系统指定的。当化合物是纯对映体时,在每个手性碳上的立体化学可以被指定为 R 或 S。绝对构型是未知的、经拆分的化合物可以根据它们在钠 D 线波长处旋转平面偏振光的方向(右旋或左旋)指定为 (+) 或 (-)。本文所述的某些化合物含有一个或多个不对称中心或轴,因此可以产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构体形式,其可根据绝对立体化学定义为 (R)- 或 (S)-。本发明意在包括所有这些可能的异构体,包括外消旋混合物、光学纯形式和中间混合物。可以用手性合成子或手性试剂制备或者用常规技术拆分旋光 (R)- 和 (S)- 异构体。如果化合物包含双键,取代基可以是 E 或 Z 构型。如果化合物包含二取代的环烷基,则环烷基取代基可以具有顺式 - 或反式 - 构型。

[0119] 式 I 化合物可以以互变异构形式存在。所有此类互变异构体是本发明的一部分。

[0120] 式 I 化合物可以以游离形式或盐形式存在,例如酸加成盐形式的碱性化合物或碱加成盐形式的酸性化合物。所有此类游离化合物及盐是本发明的一部分。

[0121] 在一个实施方案中,本发明涉及游离形式的本文定义的式 I、Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 的化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及盐形式的本文定义的式 I、Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 的化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及酸加成盐形式的本文定义的式 I、Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 的化合物。在又一个实施方案中,本发明涉及可药用的盐形式的本文定义的式 I、Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 的化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及盐酸盐形式的本文定义的式 I、Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 的化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及游离形式的任何一种实施例的化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及盐形式的任何一种实施例的化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及酸加成盐形式的任何一种实施例的化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及可药用的盐形式的任何一种实施例的化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及盐酸盐形式的任何一种实施例的化合物。

[0122] 如本文所用的术语“盐”是指本发明化合物的酸加成盐或碱加成盐。“盐”尤其包括“可药用的盐”。术语“可药用的盐”是指保留本发明化合物的生物学效力和性质、并且通常在生物学上或在其它方面上不是不被期望的盐。在很多情况下,由于存在氨基和 / 或羧基或与其类似的基团,本发明的化合物能够形成酸和 / 或碱盐。

[0123] 可药用的酸加成盐可以用无机酸和有机酸形成,例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物 / 氢溴酸盐、碳酸氢盐 / 碳酸盐、硫酸氢盐 / 硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物 / 盐酸盐、氯茶碱盐 (chlortheophyllonate)、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐 / 碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘

甲酸盐、萘磺酸盐 (napsylate)、烟酸盐、硝酸盐、十八酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐 / 磷酸氢盐 / 磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。可以由其衍生得到盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸等。可以由其衍生得到盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸和磺基水杨酸等。可药用的碱加成盐可以用无机碱和有机碱形成。可以由其衍生得到盐的无机碱包括例如铵盐和来自周期表的 I 族至 XII 族的金属。在某些实施方案中, 该盐由钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜衍生得到; 特别适合的盐包括铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0124] 可以由其衍生得到盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺 (包括天然存在的取代的胺)、环胺、碱性离子交换树脂。某些有机胺包括异丙胺、苄星青霉素 (benzathine)、胆碱盐、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺 (meglumine)、哌嗪和氨丁三醇。

[0125] 通过常规化学方法, 本发明的可药用的盐可以从母体化合物 (碱性或酸性部分) 合成。一般来讲, 可以如下制备此类盐: 使所述化合物的游离酸形式与化学计算量的适当的碱 (例如 Na、Ca、Mg 或 K 的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等) 反应, 或使所述化合物的游离碱形式与化学计算量的适当的酸反应。这类反应通常在水或有机溶剂或两者的混合物中进行。一般来讲, 如果可行时, 非水介质例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是合适的。其它合适的盐的列表可以见于例如 Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿药物科学), 第 20 版, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985); 以及 Stahl 和 Wermuth 的“药用盐手册: 性质、选择和用途 (Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)” (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

[0126] 当碱基和酸基存在于同一分子中时, 本发明的化合物还可形成内盐, 例如两性离子分子。

[0127] 另外, 本发明的化合物 (包括其盐) 也可以以其水合物的形式获得, 或含有其它用于其结晶的溶剂。本发明的化合物可固有地或通过设计与可药用的溶剂 (包括水) 形成溶剂合物; 因此, 本发明应当涵盖溶剂化形式和非溶剂化形式。术语“溶剂合物”是指本发明化合物 (包括其可药用的盐) 与一个或多个溶剂分子的分子复合物。此类溶剂分子是常用于药学领域的溶剂分子, 其已知对受者是无毒的, 例如水、乙醇等。术语“水合物”是指其中溶剂分子是水的复合物。

[0128] 本发明的化合物 (包括其盐、水合物和溶剂合物) 可固有地或通过设计形成多晶型物。所有此类多晶型物是本发明的一部分。

[0129] 本发明包括所有可药用的同位素标记的式 I 化合物, 其中一个或一个以上的原子被一个或一个以上的具有相同原子序数但原子质量不同于通常在自然界中发现的原子质量的原子所代替。此类同位素的实例是碳同位素如 ^{11}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C ; 氯同位素, 例如 ^{36}Cl ; 氟同位素, 例如 ^{18}F ; 溴同位素, 例如 ^{76}Br ; 氢同位素, 例如 ^2H 或 ^3H ; 碘同位素, 例如 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 或 ^{131}I ; 氮同位素, 例如 ^{13}N 或 ^{15}N ; 氧同位素, 例如 ^{15}O 、 ^{17}O 或 ^{18}O ; 磷同位素, 例如 ^{32}P ; 或硫同位素, 例如 ^{35}S 。同位素标记的式 I 化合物可通过类似于实施例中所述的方法或通过本领域技术人员已知的常规技术采用适当的同位素标记的试剂或起始材料制备。掺入较重的同位素例如 ^2H 可使式 I 化合物具有更高的代谢稳定性, 这可使得例如化合物的体内半衰期增加或

剂量需求减少。某些同位素标记的式 I 化合物例如掺入放射性同位素如 ^3H 或 ^{14}C 的式 I 化合物可用于药物或底物 - 组织分布研究。具有正电子发射同位素例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{13}N 或 ^{15}O 的式 I 化合物可用于正电子发射断层摄影术 (PET) 或单光子发射计算机断层摄影术 (SPECT) 研究, 例如用于检查底物 - 受体占有率。

[0130] 根据本发明的药学可接受的溶剂化物包括那些结晶溶剂可以是同位素取代的溶剂的溶剂化物, 例如 D_2O 、 d_6 -丙酮、 d_6 -DMSO。

[0131] 含有能够充当氢键的供体和 / 或受体基团的本发明的化合物即式 I、Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 的化合物能够与适合的共晶形成剂 (co-crystal former) 形成共晶。这些共晶可由式 I、Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 的化合物通过已知的共晶形成方法制备。此类方法包括研磨、加热、共升华、共熔, 或在溶液中将式 I、Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 的化合物与共晶形成剂在结晶条件下接触并且分离由此形成的共晶。适合的共晶形成剂包括 WO 2004/078163 中所述的那些。因此, 本发明还提供包含式 I、Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 化合物的共晶。

[0132] 在某些实施方案中, 本发明涉及式 I、Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 的化合物或其可药用的盐, 其中:

[0133] (1) X_1 为 CR_1 或 N;

[0134] X_3 为 CR_3 或 N;

[0135] X_4 为 CR_4 或 N;

[0136] X_5 为 CR_5 ;

[0137] 其中 X_1 、 X_3 和 X_4 中至少一个为 N, X_1 、 X_3 和 X_4 中不多于 2 个为 N。

[0138] (2) X_1 为 CH 或 N;

[0139] X_3 为 CH 或 N;

[0140] X_4 为 CR_4 或 N;

[0141] X_5 为 CR_5 ;

[0142] 其中 X_1 、 X_3 和 X_4 中的一个并且不多于一个为 N;

[0143] (3) X_1 为 N; X_3 为 CR_3 ; X_4 为 CR_4 ; 并且 X_5 为 CR_5 。

[0144] (4) X_1 为 CR_1 ; X_3 为 N; X_4 为 CR_4 ; 并且 X_5 为 CR_5 。

[0145] (5) X_1 为 CR_1 ; X_3 为 CR_3 ; X_4 为 N; 并且 X_5 为 CR_5 。

[0146] (6) X_1 为 CR_1 ; X_3 为 CR_3 ; X_4 为 CR_4 ; 并且 X_5 为 N。

[0147] (7) X_1 为 N; X_3 为 N; X_4 为 CR_4 ; 且 X_5 为 CR_5 。

[0148] (8) X_1 为 N; X_3 为 CR_3 ; X_4 为 N; 并且 X_5 为 CR_5 。

[0149] (9) X_1 为 N; X_3 为 CR_3 ; X_4 为 CR_4 ; 并且 X_5 为 N。

[0150] (10) X_1 为 CR_1 ; X_3 为 N; X_4 为 N; 并且 X_5 为 CR_5 。

[0151] (11) X_1 为 CR_1 ; X_3 为 N; X_4 为 CR_4 ; 并且 X_5 为 N。

[0152] (12) X_1 为 CR_1 ; X_3 为 CR_3 ; X_4 为 N; 并且 X_5 为 N。

[0153] (13) R_1 为氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素 - (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基、卤素 - (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基、卤素 - (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷氧基 - (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基 - (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷氧基 - (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{1-8}) 烷硫基 - (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷硫基 - (C_{1-8}) 烷氧基、 (C_{1-8}) 烷硫基 - (C_{1-8}) 烷硫基、 (C_{2-8}) 链烯基或 (C_{2-8}) 炔基。

[0154] (14) R_1 为氢、氰基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素 - (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基或卤素 - (C_{1-4})

烷氧基。

[0155] (15) R_1 为氢。

[0156] (16) R_2 为芳基或杂芳基基团 G_1 , 该基团 G_1 任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的基团所取代: 氰基、氨基、氨基-(C_{1-6}) 烷基、(C_{1-6}) 烷基-氨基-(C_{1-6}) 烷基、二(C_{1-4}) 烷基-氨基-(C_{1-6}) 烷基、氨基羰基、硫代氨基甲酰基、卤素、(C_{1-6}) 烷基、卤素-(C_{1-6}) 烷基、羟基、氧代、(C_{1-6}) 烷氧基、卤素-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷硫基、卤素-(C_{1-6}) 烷硫基、(C_{1-6}) 烷氧基-(C_{1-6}) 烷基、(C_{3-6}) 环烷基-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷氧基-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷氧基-(C_{1-6}) 烷硫基、(C_{1-6}) 烷硫基-(C_{1-6}) 烷基、(C_{1-6}) 烷硫基-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷硫基-(C_{1-6}) 烷硫基、(C_{2-6}) 链烯基、(C_{2-6}) 炔基、(C_{2-6}) 链烯氧基、(C_{2-6}) 炔氧基和 (C_{3-6}) 环烷基; R_2 还为芳基、杂芳基或非芳族杂环基团 G_2 , 该基团 G_2 任选被 1-4 个独立选自下列基团的取代基所取代: 氰基、氨基羰基、卤素、(C_{1-6}) 烷基、卤素-(C_{1-6}) 烷基、羟基、(C_{1-6}) 烷氧基、卤素-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷硫基、卤素-(C_{1-6}) 烷硫基、(C_{1-6}) 烷氧基-(C_{1-6}) 烷基、(C_{1-6}) 烷氧基-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷氧基-(C_{1-6}) 烷硫基、(C_{1-6}) 烷硫基-(C_{1-6}) 烷基、(C_{1-6}) 烷硫基-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷硫基-(C_{1-6}) 烷硫基、(C_{2-6}) 链烯基和 (C_{2-6}) 炔基。

[0157] (17) R_2 为杂芳基基团, 该基团任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的基团所取代: 氰基、氨基、氨基-(C_{1-6}) 烷基、(C_{1-6}) 烷基-氨基-(C_{1-6}) 烷基、二(C_{1-4}) 烷基-氨基-(C_{1-6}) 烷基、氨基羰基、硫代氨基甲酰基、卤素、(C_{1-6}) 烷基、卤素-(C_{1-6}) 烷基、羟基、氧代、(C_{1-6}) 烷氧基、卤素-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷硫基、卤素-(C_{1-6}) 烷硫基、(C_{1-6}) 烷氧基-(C_{1-6}) 烷基、(C_{3-6}) 环烷基-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷氧基-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷氧基-(C_{1-6}) 烷硫基、(C_{1-6}) 烷硫基-(C_{1-6}) 烷基、(C_{1-6}) 烷硫基-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷硫基-(C_{1-6}) 烷硫基、(C_{2-6}) 链烯基、(C_{2-6}) 炔基、(C_{2-6}) 链烯氧基、(C_{2-6}) 炔氧基。

[0158] (18) R_2 为 9- 或 10- 元双环杂芳基基团, 该基团任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的基团所取代: 氰基、氨基、氨基-(C_{1-6}) 烷基、(C_{1-6}) 烷基-氨基-(C_{1-6}) 烷基、二(C_{1-4}) 烷基-氨基-(C_{1-6}) 烷基、氨基羰基、硫代氨基甲酰基、卤素、(C_{1-6}) 烷基、卤素-(C_{1-6}) 烷基、羟基、氧代、(C_{1-6}) 烷氧基、卤素-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷硫基、卤素-(C_{1-6}) 烷硫基、(C_{1-6}) 烷氧基-(C_{1-6}) 烷基、(C_{3-6}) 环烷基-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷氧基-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷氧基-(C_{1-6}) 烷硫基、(C_{1-6}) 烷硫基-(C_{1-6}) 烷基、(C_{1-6}) 烷硫基-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷硫基-(C_{1-6}) 烷硫基、(C_{2-6}) 链烯基、(C_{2-6}) 炔基、(C_{2-6}) 链烯氧基、(C_{2-6}) 炔氧基。

[0159] (19) R_2 为 9- 或 10- 元双环杂芳基基团, 该基团任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的基团所取代: 氰基、氨基、卤素、(C_{1-4}) 烷基、二氟甲基、三氟甲基、羟基、氧代、(C_{1-4}) 烷氧基、(C_{1-4}) 烷氧基-(C_{1-4}) 烷基和卤素-(C_{1-4}) 烷氧基。

[0160] (20) R_2 为 9- 元双环杂芳基基团, 在该结构中 1、2 或 3 个环成员为氮环成员, 其任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的基团所取代: 氰基、氨基、氨基-(C_{1-6}) 烷基、(C_{1-6}) 烷基-氨基-(C_{1-6}) 烷基、二(C_{1-4}) 烷基-氨基-(C_{1-6}) 烷基、氨基羰基、硫代氨基甲酰基、卤素、(C_{1-6}) 烷基、卤素-(C_{1-6}) 烷基、羟基、氧代、(C_{1-6}) 烷氧基、卤素-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷硫基、卤素-(C_{1-6}) 烷硫基、(C_{1-6}) 烷氧基-(C_{1-6}) 烷基、(C_{3-6}) 环烷基-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷氧基-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷氧基-(C_{1-6}) 烷硫基、(C_{1-6}) 烷硫基-(C_{1-6}) 烷基、(C_{1-6}) 烷硫基-(C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷硫基-(C_{1-6}) 烷硫基、(C_{2-6}) 链烯基、(C_{2-6}) 炔基、(C_{2-6}) 链烯氧基、(C_{2-6}) 炔氧基。

[0161] (21) R_2 为 9-元双环杂芳基基团,在该结构中 1、2 或 3 个环成员为氮环成员,其任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的基团所取代:氰基、氨基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、二氟甲基、三氟甲基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷基和卤素- (C_{1-4}) 烷氧基。

[0162] (22) R_2 为 5-或 6-元杂芳基基团,在该结构中 1、2、3 或 4 个环成员为杂环成员,其独立选自氮环成员、氧环成员和硫环成员,该基团任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的基团所取代:氰基、氨基、氨基羰基、硫代氨基甲酰基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素- (C_{1-4}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基、卤素- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-4}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{2-4}) 链烯基、 (C_{2-4}) 炔基、 (C_{2-4}) 链烯氧基和 (C_{2-4}) 炔氧基。

[0163] (23) R_2 为 6-元杂芳基基团,在该结构中 1、2、3 或 4 个环成员为杂环成员,它独立选自氮环成员、氧环成员和硫环成员,该基团任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的基团所取代:氰基、氨基、氨基羰基、硫代氨基甲酰基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素- (C_{1-4}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基、卤素- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-4}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{2-4}) 链烯基、 (C_{2-4}) 炔基、 (C_{2-4}) 链烯氧基和 (C_{2-4}) 炔氧基。

[0164] (24) R_2 为 6-元杂芳基基团,在该结构中 1、2、3 或 4 个环成员为杂环成员,它们独立选自氮环成员、氧环成员和硫环成员,该基团任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的基团所取代:氰基、氨基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素- (C_{1-4}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基和卤素- (C_{1-4}) 烷氧基。

[0165] (25) R_2 为吡啶基或吡嗪基基团,该基团任选被 1、2 或 3 个独立选自下列基团的取代基所取代:氰基、氨基、氨基羰基、硫代氨基甲酰基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素- (C_{1-4}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基、卤素- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-4}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{2-4}) 链烯基、 (C_{2-4}) 炔基、 (C_{2-4}) 链烯氧基和 (C_{2-4}) 炔氧基。

[0166] (26) R_2 为吡啶基或吡嗪基,它任选被 1、2 或 3 个独立选自下列基团的取代基所取代:氰基、氨基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素- (C_{1-4}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基和卤素- (C_{1-4}) 烷氧基。

[0167] (27) R_2 为吡啶-2-基或吡嗪-2-基,它任选被 1、2 或 3 个独立选自下列基团的取代基所取代:氰基、氨基、氨基羰基、硫代氨基甲酰基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素- (C_{1-4}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基、卤素- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-4}) 环烷基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{2-4}) 链烯基、 (C_{2-4}) 炔基、 (C_{2-4}) 链烯氧基和 (C_{2-4}) 炔氧基。

[0168] (28) R_2 为吡啶-2-基或吡嗪-2-基,它任选被 1、2 或 3 个独立选自下列基团的取代基所取代:氰基、氨基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素- (C_{1-4}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基和卤素- (C_{1-4}) 烷氧基。

[0169] (29) R_2 为吡啶 -2- 基或吡嗪 -2- 基, 它任选被 1 或 2 个独立选自下列基团的取代基所取代: 氰基、氨基、氟、溴、氯、羟基、氧代、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0170] (30) R_2 为吡啶基或吡嗪基, 它任选被 1、2 或 3 个取代基取代并且其中一个取代基相对于酰胺连接基位于吡啶基或吡嗪基的对位, 其中所述取代基独立选自氰基、氨基、氨基羰基、硫代氨基甲酰基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素 - (C_{1-4}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素 - (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基、卤素 - (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷氧基 - (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-4}) 环烷基 - (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基 - (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基 - (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷硫基 - (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷硫基 - (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基 - (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{2-4}) 链烯基、 (C_{2-4}) 炔基、 (C_{2-4}) 链烯氧基和 (C_{2-4}) 炔氧基。

[0171] (31) R_2 为吡啶基或吡嗪基, 它任选被 1、2 或 3 个取代基取代并且其中一个取代基相对于酰胺连接基位于吡啶基或吡嗪基的对位, 其中所述取代基独立选自氰基、氨基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素 - (C_{1-4}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基和卤素 - (C_{1-4}) 烷氧基。

[0172] (32) R_2 为吡啶 -2- 基或吡嗪 -2- 基, 它被 1、2 或 3 个取代基取代并且其中一个取代基相对于酰胺连接基位于吡啶 -2- 基或吡嗪 -2- 基的对位, 其中所述取代基独立选自氰基、氨基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素 - (C_{1-4}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基和卤素 - (C_{1-4}) 烷氧基。

[0173] (33) R_2 为吡啶基或吡嗪基, 它任选被 2 或 3 个取代基取代并且其中一个取代基相对于酰胺连接基位于吡啶基或吡嗪基的对位, 一个取代基相对于酰胺连接基位于吡啶基或吡嗪基的邻位, 其中所述取代基独立选自氰基、氨基、氨基羰基、硫代氨基甲酰基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素 - (C_{1-4}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素 - (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基、卤素 - (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷氧基 - (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-4}) 环烷基 - (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基 - (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基 - (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷硫基 - (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷硫基 - (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基 - (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{2-4}) 链烯基、 (C_{2-4}) 炔基、 (C_{2-4}) 链烯氧基和 (C_{2-4}) 炔氧基。

[0174] (34) R_2 为吡啶基或吡嗪基, 它任选被 2 或 3 个取代基取代并且其中一个取代基相对于酰胺连接基位于吡啶基或吡嗪基的对位, 一个取代基相对于酰胺连接基位于吡啶基或吡嗪基的邻位, 其中所述取代基独立选自氰基、氨基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素 - (C_{1-4}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基和卤素 - (C_{1-4}) 烷氧基。

[0175] (35) R_2 为吡啶 -2- 基或吡嗪 -2- 基, 它任选被 2 个取代基取代并且其中一个取代基相对于酰胺连接基位于吡啶 -2- 基或吡嗪 -2- 基的对位, 一个取代基相对于酰胺连接基位于吡啶基或吡嗪基的邻位, 其中所述取代基独立选自氰基、氨基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素 - (C_{1-4}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基和卤素 - (C_{1-4}) 烷氧基。

[0176] (36) R_2 为吡啶 -2- 基或吡嗪 -2- 基, 它任选被 2 个取代基取代并且其中一个取代基相对于酰胺连接基位于吡啶 -2- 基或吡嗪 -2- 基的对位, 一个取代基相对于酰胺连接基位于吡啶基或吡嗪基的邻位, 其中所述取代基独立选自氰基、氨基、氟、溴、氯、羟基、氧代、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0177] (37) R_3 为氢、氰基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素 - (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素 - (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基、卤素 - (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷氧基 - (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基 - (C_{1-4})

烷氧基、(C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷硫基、(C₁₋₄) 烷硫基-(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷硫基-(C₁₋₄) 烷氧基、(C₁₋₄) 烷硫基-(C₁₋₄) 烷硫基、(C₂₋₄) 链烯基或 (C₂₋₄) 炔基。

[0178] (38)R₃ 为氢、氰基、卤素、(C₁₋₄) 烷基、卤素-(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基或卤素-(C₁₋₄) 烷氧基。

[0179] (39)R₃ 为氢。

[0180] (40)R₄ 为氢、氰基、卤素、(C₁₋₄) 烷基、卤素-(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、卤素-(C₁₋₄) 烷氧基、(C₁₋₄) 烷硫基、卤素-(C₁₋₄) 烷硫基、(C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷氧基、(C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷硫基、(C₁₋₄) 烷硫基-(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷硫基-(C₁₋₄) 烷氧基、(C₁₋₄) 烷硫基-(C₁₋₄) 烷硫基、(C₂₋₄) 链烯基或 (C₂₋₄) 炔基。

[0181] (41)R₄ 为氢、氰基、卤素、(C₁₋₄) 烷基、卤素-(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基或卤素-(C₁₋₄) 烷氧基。

[0182] (42)R₄ 为氢或卤素。

[0183] (43)R₄ 为氢。

[0184] (44)R₄ 为氟。

[0185] (45)R₅ 为氢、氰基、卤素、(C₁₋₄) 烷基、卤素-(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、卤素-(C₁₋₄) 烷氧基、(C₁₋₄) 烷硫基、卤素-(C₁₋₄) 烷硫基、(C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷氧基、(C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷硫基、(C₁₋₄) 烷硫基-(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷硫基-(C₁₋₄) 烷氧基、(C₁₋₄) 烷硫基-(C₁₋₄) 烷硫基、(C₂₋₄) 链烯基或 (C₂₋₄) 炔基。

[0186] (46)R₅ 为氢、氰基、卤素、(C₁₋₄) 烷基、卤素-(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基或卤素-(C₁₋₄) 烷氧基。

[0187] (47)R₅ 为氢或卤素。

[0188] (48)R₅ 为氢或氟。

[0189] (49)R₅ 为卤素。

[0190] (50)R₅ 为氟。

[0191] (51)R₅ 为氢。

[0192] (52)R₆ 为氢、(C₁₋₄) 烷基、卤素-(C₁₋₄) 烷基、羟基-(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷基、巯基-(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷硫基-(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、(C₂₋₄) 链烯基或 (C₂₋₄) 炔基。

[0193] (53)R₆ 为 (C₁₋₄) 烷基、卤素-(C₁₋₄) 烷基、羟基-(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基-(C₁₋₄) 烷基、巯基-(C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷硫基-(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、(C₂₋₄) 链烯基或 (C₂₋₄) 炔基。

[0194] (54)R₆ 为 (C₁₋₃) 烷基或卤素-(C₁₋₃) 烷基。

[0195] (55)R₆ 为 (C₁₋₃) 烷基或氟-(C₁₋₃) 烷基。

[0196] (56)R₆ 为甲基、氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。

[0197] (57)E₁ 为 -C(R₇)(R₈)- 或 -C(R₇)(R₈)-C(R₉)(R₁₀)-。

[0198] (58)E₁ 为 -C(R₇)(R₈)-。

[0199] (59)E₂ 为 -C(R₁₁)(R₁₂)- 或 -C(R₁₁)(R₁₂)-C(R₁₃)(R₁₄)-。

[0200] (60)E₂ 为 -C(R₁₁)(R₁₂)-。

[0201] (61)每个 R₇ 和 R₈ 独立为选自下列的基团：氢、氰基、卤素、(C₁₋₈) 烷基、卤素-(C₁₋₈)

烷基、(C₁₋₈) 烷氧基 -(C₁₋₈) 烷基和 (C₁₋₈) 烷硫基 -(C₁₋₈) 烷基；

[0202] 或者

[0203] R₇ 和 R₈ 一起为氧代或 -CH₂-CH₂-。

[0204] (62) 每个 R₇ 和 R₈ 独立为选自下列的基团：氢、氰基、卤素、(C₁₋₃) 烷基和卤素 -(C₁₋₃) 烷基；

[0205] 或者

[0206] R₇ 和 R₈ 一起为氧代或 -CH₂-CH₂-。

[0207] (63) 每个 R₇ 和 R₈ 为氢；

[0208] 或者

[0209] R₇ 和 R₈ 一起为氧代。

[0210] (64) 每个 R₇ 和 R₈ 为氢。

[0211] (65) 每个 R₉ 和 R₁₀ 独立为选自下列的基团：氢、氰基、卤素、(C₁₋₈) 烷基、卤素 -(C₁₋₈) 烷基、(C₁₋₈) 烷氧基 -(C₁₋₈) 烷基和 (C₁₋₈) 烷硫基 -(C₁₋₈) 烷基；

[0212] 或者

[0213] R₉ 和 R₁₀ 一起为氧代或 -CH₂-CH₂-。

[0214] (66) 每个 R₉ 和 R₁₀ 为氢。

[0215] (67) 每个 R₁₁ 和 R₁₂ 独立为选自下列的基团：氢、氰基、卤素、(C₁₋₈) 烷基、卤素 -(C₁₋₈) 烷基、(C₁₋₈) 烷氧基 -(C₁₋₈) 烷基和 (C₁₋₈) 烷硫基 -(C₁₋₈) 烷基；

[0216] 或者

[0217] R₁₁ 和 R₁₂ 一起为氧代或 -CH₂-CH₂-。

[0218] (68) 每个 R₁₁ 和 R₁₂ 独立为选自下列的基团：氢、卤素、(C₁₋₈) 烷基和卤素 -(C₁₋₈) 烷基；

[0219] 每个 R₁₁ 和 R₁₂ 独立为选自下列的基团：氢、(C₁₋₈) 烷基和卤素 -(C₁₋₈) 烷基；

[0220] (69) 每个 R₁₁ 和 R₁₂ 独立为选自下列的基团：氢、氰基、卤素、(C₁₋₃) 烷基和卤素 -(C₁₋₃) 烷基；

[0221] 或者

[0222] R₁₁ 和 R₁₂ 一起为氧代或 -CR₁₅R₁₆-CR₁₇R₁₈-，

[0223] 其中 R₁₆、R₁₇、R₁₈ 和 R₁₉ 独立选自氢和氟；

[0224] (70) 每个 R₁₁ 和 R₁₂ 独立为选自下列的基团：氢、(C₁₋₃) 烷基和卤素 -(C₁₋₃) 烷基；

[0225] 或者

[0226] R₁₁ 和 R₁₂ 一起为氧代；

[0227] (71) 每个 R₁₁ 和 R₁₂ 独立为选自下列的基团：氢、甲基和乙基；

[0228] 或者

[0229] R₁₁ 和 R₁₂ 一起为氧代；

[0230] (72) 每个 R₁₁ 和 R₁₂ 独立为选自下列的基团：氢、(C₁₋₃) 烷基和卤素 -(C₁₋₃) 烷基；

[0231] (73) R₁₁ 为 (C₁₋₈) 烷基，且 R₁₂ 为卤素 -(C₁₋₈) 烷基；

[0232] (74) R₁₁ 为 (C₁₋₃) 烷基并且 R₁₂ 为卤素 -(C₁₋₃) 烷基；

[0233] (75) 每个 R₁₁ 和 R₁₂ 独立为选自下列的基团：氢、(C₁₋₃) 烷基和氟 -(C₁₋₃) 烷基；

[0234] (76) 每个 R₁₁ 和 R₁₂ 独立为选自下列的基团：氢、甲基、氟甲基、二氟甲基和三氟甲

基；

[0235] (77) R_{11} 和 R_{12} 为氢；

[0236] (78) R_{11} 和 R_{12} 一起为氧代；

[0237] (79) 每个 R_{13} 和 R_{14} 独立为选自下列的基团：氢、氰基、卤素、 (C_{1-8}) 烷基、卤素- (C_{1-8}) 烷基、 (C_{1-8}) 烷氧基- (C_{1-8}) 烷基和 (C_{1-8}) 烷硫基- (C_{1-8}) 烷基；

[0238] 或者

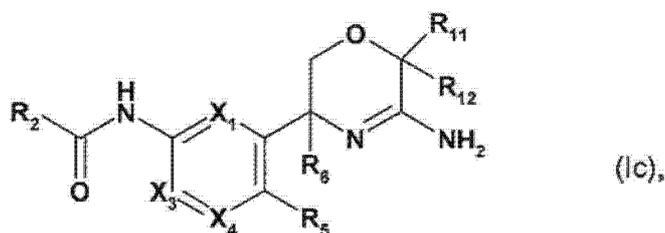
[0239] R_{13} 和 R_{14} 一起为氧代或 $-CH_2-CH_2-$ ；

[0240] (80) 每个 R_{13} 和 R_{14} 为氢。

[0241] 技术人员应当理解，实施方案 (1) 至 (80) 可以独立、共同或以任何组合或亚组合的方式使用以定义与式 I、Ia、Ib、Ic、Id 或 Ie 的化合物有关的上文所述的本发明范围。

[0242] 在一个实施方案中，本发明涉及下式化合物或其可药用的盐：

[0243]



[0244] 其中：

[0245] X_1 为 CR_1 或 N；

[0246] X_3 为 CR_3 或 N；

[0247] X_4 为 CR_4 或 N；

[0248] 其中 X_1 、 X_3 和 X_4 中至少一个为 N， X_1 、 X_3 和 X_4 中不多于 2 个为 N；

[0249] R_1 为氢、氰基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素- (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基或卤素- (C_{1-4}) 烷氧基；

[0250] R_2 为 5- 或 6- 元杂芳基，在该结构中 1、2、3 或 4 个环成员为杂环成员，其独立选自氮环成员、氧环成员和硫环成员，该基团任选被 1、2、3 或 4 个独立选自下列的基团所取代：氰基、氨基、氨基羰基、硫代氨基甲酰基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素- (C_{1-4}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基、卤素- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{2-4}) 链烯基、 (C_{2-4}) 炔基、 (C_{2-4}) 链烯氧基和 (C_{2-4}) 炔氧基；

[0251] R_3 、 R_4 和 R_5 独立选自氢、氰基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素- (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基或卤素- (C_{1-4}) 烷氧基；

[0252] R_6 为 (C_{1-3}) 烷基或氟- (C_{1-3}) 烷基；并且

[0253] 每个 R_{11} 和 R_{12} 独立为选自下列的基团：氢、 (C_{1-3}) 烷基和卤素- (C_{1-3}) 烷基。

[0254] 在另一个实施方案中，本发明涉及式 Ic 化合物或其可药用的盐：

[0255] 其中：

[0256] X_1 为 CH 或 N；

[0257] X_3 为 CH 或 N；

[0258] X_4 为 CR_4 或 N ;

[0259] 其中 X_1 、 X_3 和 X_4 中的一个并且不多于一个为 N ;

[0260] R_2 为吡啶基或吡嗪基,其任选被 1、2 或 3 个独立选自下列基团的取代基取代:氰基、氨基、氨基羰基、硫代氨基甲酰基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素- (C_{1-4}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基、卤素- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷氧基- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷氧基、 (C_{1-4}) 烷硫基- (C_{1-4}) 烷硫基、 (C_{2-4}) 链烯基、 (C_{2-4}) 炔基、 (C_{2-4}) 链烯氧基和 (C_{2-4}) 炔氧基 ;

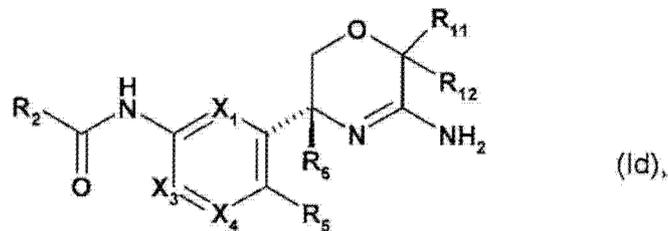
[0261] R_4 和 R_5 独立为氢或卤素 ;

[0262] R_6 为 (C_{1-3}) 烷基或氟- (C_{1-3}) 烷基 ;并且

[0263] 每个 R_{11} 和 R_{12} 独立为选自下列的基团 :氢、 (C_{1-3}) 烷基和氟- (C_{1-3}) 烷基。

[0264] 在另一个实施方案中,本发明涉及下式化合物或其可药用的盐 :

[0265]



[0266] 其中 :

[0267] X_1 为 CH 或 N ;

[0268] X_3 为 CH 或 N ;

[0269] X_4 为 CR_4 或 N ;

[0270] 其中 X_1 、 X_3 和 X_4 中的一个并且不多于一个为 N ;

[0271] R_2 为吡啶基或吡嗪基,其被 2 或 3 个取代基取代,其中一个取代基相对于酰胺连接基位于吡啶基或吡嗪基的对位,一个取代基相对于酰胺连接基位于吡啶基或吡嗪基的邻位,其中所述取代基独立选自氰基、氨基、卤素、 (C_{1-4}) 烷基、卤素- (C_{1-4}) 烷基、羟基、氧代、 (C_{1-4}) 烷氧基和卤素- (C_{1-4}) 烷氧基 ;

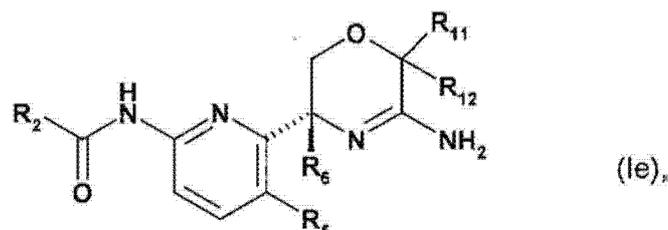
[0272] R_4 和 R_5 独立为氢或卤素 ;

[0273] R_6 为甲基、氟甲基、二氟甲基或三氟甲基 ;并且

[0274] 每个 R_{11} 和 R_{12} 独立为选自下列的基团 :氢、甲基、氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。

[0275] 在另一个实施方案中,本发明涉及下式化合物或其可药用的盐 :

[0276]



[0277] 其中 :

[0278] R_2 为吡啶-2-基或吡嗪-2-基,其被 2 个取代基取代,其中一个取代基相对于

酰胺连接基位于吡啶-2-基或吡嗪-2-基的对位,一个取代基相对于酰胺连接基位于吡啶-2-基或吡嗪-2-基的邻位,其中所述取代基独立选自氰基、氨基、氟、溴、氯、羟基、氧代、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基;

[0279] R_5 为氢或氟;

[0280] R_6 为甲基、氟甲基或二氟甲基;且

[0281] 每个 R_{11} 和 R_{12} 独立为选自下列的基团:氢、甲基、氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。

[0282] 在另一个实施方案中,本发明涉及选自下列化合物的本发明化合物:

[0283] 5-溴-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0284] 5-氯-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0285] 5-溴-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0286] 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0287] 4,6-二氘-5-氯-3-三氘甲基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0288] 5-硫代氨基甲酰基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0289] 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0290] 5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0291] 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

[0292] 4,6-二氘-5-氯-3-三氘甲基-吡啶-2-甲酸 [4-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0293] 5-氯-吡啶-2-甲酸 [4-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0294] 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [4-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

[0295] 5-溴-吡啶-2-甲酸 [5-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-6-氯-吡啶-3-基]-酰胺;

[0296] 3-氨基-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0297] 3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0298] 5-氯-4,6-二氘-3-三氘甲基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

- [0299] 5-溴-3-氯-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0300] 3-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡嗪-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0301] 3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0302] 5-甲氧基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基] 酰胺；
- [0303] 3-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡嗪-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基] 酰胺；
- [0304] 3-氨基-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基] 酰胺；
- [0305] 5-二氟甲氧基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基] 酰胺；
- [0306] 3-氯-5-二氟甲氧基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基] 酰胺；
- [0307] 3,5-二氯-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基] 酰胺；
- [0308] 5-氟甲氧基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基] 酰胺；
- [0309] 5-甲基-吡嗪-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基] 酰胺；
- [0310] 3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基] 酰胺；
- [0311] 3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [4-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0312] 3-氯-5-二氟甲氧基-吡啶-2-甲酸 [4-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0313] 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [4-(5-氨基-6,6-二氟甲基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0314] 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3-二氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0315] 3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3-二氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0316] 3,5-二甲基-吡嗪-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基] 酰胺；
- [0317] 3-氨基-5-(3-氟-丙氧基)-吡嗪-2-甲酸 [6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基] 酰胺；
- [0318] 3-氨基-5-(2-甲氧基-乙基)-5H-吡咯并 [2,3-b] 吡嗪-2-甲酸 [6-((5-氨

基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺;

[0319] 3-氨基-5-三氟甲基-吡嗪-2-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺;

[0320] 3-氨基-5-(2,2-二氟-乙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

[0321] 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡啶-3-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

[0322] 6-氯-1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;
和

[0323] 6-氯-1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸[6-(5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

[0324] 及其可药用的盐。

[0325] 在另一个实施方案中,本发明涉及选自下列化合物的本发明化合物:

[0326] 5-溴-吡啶-2-甲酸[6-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0327] 5-氯-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0328] 5-溴-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0329] 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0330] 4,6-二氘-5-氯-3-三氘甲基-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0331] 5-硫代氨基甲酰基-吡啶-2-甲酸[6-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0332] 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0333] 5-氰基-吡啶-2-甲酸[6-((3S,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0334] 5-氰基-吡啶-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

[0335] 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

[0336] 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[6-((3S,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺;

[0337] 4,6-二氘-5-氯-3-三氘甲基-吡啶-2-甲酸[4-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺;

- [0338] 5-氯-吡啶-2-甲酸 [4-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0339] 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [4-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0340] 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [4-((3S,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0341] 5-溴-吡啶-2-甲酸 [5-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-6-氯-吡啶-3-基]-酰胺；
- [0342] 3-氨基-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0343] 3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0344] 5-氯-4,6-二氘-3-三氘甲基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0345] 5-溴-3-氯-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0346] 3-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0347] 3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0348] 5-甲氧基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0349] 3-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0350] 3-氨基-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0351] 3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-((3S,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0352] 5-二氟甲氧基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0353] 3-氯-5-二氟甲氧基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0354] 3,5-二氯-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0355] 5-氟甲氧基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0356] 5-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；
- [0357] 3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟

甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺；

[0358] 3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸[4-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；

[0359] 3-氯-5-二氟甲氧基-吡啶-2-甲酸[4-((3S,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；

[0360] 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[4-((R)-5-氨基-6,6-二氟甲基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；

[0361] 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[6-((R)-5-氨基-3-二氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；

[0362] 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[6-((S)-5-氨基-3-二氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；

[0363] 3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸[6-((R)-5-氨基-3-二氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；

[0364] 3,5-二甲基-吡啶-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺；

[0365] 3-氨基-5-(3-氟-丙氧基)-吡啶-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺；

[0366] 3-氨基-5-(2-甲氧基-乙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺；

[0367] 3-氨基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺；

[0368] 3-氨基-5-(2,2-二氟-乙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；

[0369] 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡啶-3-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；

[0370] 6-氯-1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；和

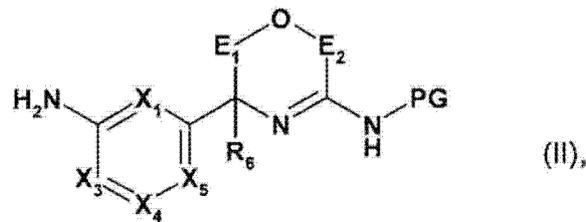
[0371] 6-氯-1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺；

[0372] 及其可药用的盐。

[0373] 另一方面,本发明涉及游离形式或盐形式的式 I 化合物的制备方法,该方法包括:

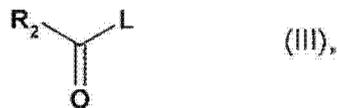
[0374] a) 使得游离形式或盐形式的下式化合物:

[0375]



[0376] 其中 X_1 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_6 、 E_1 和 E_2 如式 I 所定义, PG 为保护基团, 与游离形式或盐形式的下式化合物反应:

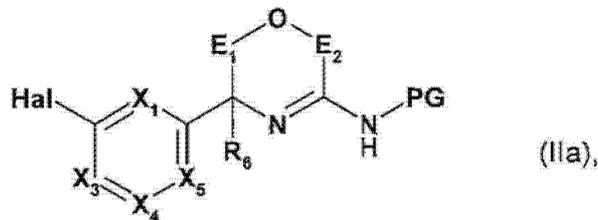
[0377]



[0378] 其中 R_2 如式 I 所定义, L 为离去基团, 例如羟基,

[0379] b) 使得游离形式或盐形式的下式化合物:

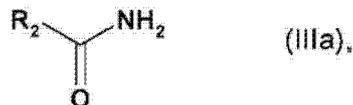
[0380]



[0381] 其中 X_1 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_6 、 E_1 和 E_2 如式 I 所定义, Hal 为卤素, 例如溴, PG 为保护基团,

[0382] 与游离形式或盐形式的下式化合物反应:

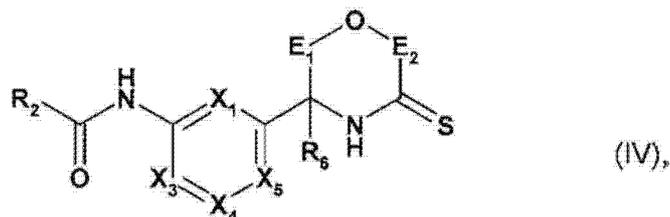
[0383]



[0384] 其中 R_2 如式 I 所定义,

[0385] c) 使得游离形式或盐形式的下式化合物:

[0386]



[0387] 其中 X_1 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 R_2 、 R_6 、 E_1 和 E_2 如式 I 所定义,

[0388] 与氨反应,

[0389] d) 将获得化合物任选进行还原、氧化或进行其它官能化反应,

[0390] e) 将任选存在的保护基团裂解, 并且

[0391] f) 回收如此获得的游离形式或盐形式的式 I 化合物。

[0392] 根据常规方法进行该反应, 例如实施例中所述方法。

[0393] 反应混合物的处理以及如此获得的化合物的纯化可以根据已知的方法实施。

[0394] 盐可以根据已知方式由游离化合物制备, 反之亦然。

[0395] 更具体地讲,可以在适当的偶合试剂(例如 1-羟基-7-氮杂苯并三唑)、适当的活化剂(例如 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐)、适当的碱(例如二异丙基乙胺)、适当的溶剂(例如二甲基甲酰胺)存在下,于适当的温度下(例如 0-50°C,更优选 0-25°C)下,实施步骤 a) 中所述的式 (II) 化合物与式 (III) 化合物的反应。

[0396] 更具体地讲,在适当的催化剂(例如三(二亚苄基-丙酮)二钯)、适当的配体(例如 Xanthphos)、适当的碱(例如碳酸铯)、适当的溶剂(例如 1,4-二氧六环)存在下、于适当的温度下(例如 10-100°C,更优选 30-85°C),实施步骤 b) 中所述的式 (IIa) 化合物与式 (IIIa) 化合物的反应。

[0397] 更具体地讲,在适当的溶剂(例如甲醇)存在下、于适当的温度下(例如 0-50°C,更优选 0-30°C),实施步骤 c) 中所述的式 (IV) 化合物与氨的反应。

[0398] 式 I 化合物也可通过其它方法(该方法是本发明的其它方面)制备,例如通过实施例中所所述的方法制备。

[0399] 式 II、IIa、III、IIIa 和 IV 的起始材料是已知的,或可根据常规方法由已知化合物开始制备,可以根据实施例中所所述由已知化合物制备或者可使用类似于实施例中所所述的方法制备。

[0400] 当在体外或体内测试时,在下文中常称为“本发明成分”的游离形式、盐形式或可药用的盐形式的式 I 化合物表现出有价值的药理性质,并且因此在治疗中用作药物或作为研究用的化学试剂,例如作为工具化合物使用。

[0401] 例如,本发明成分是 BACE-1 和 BACE-2 的抑制剂,可以用于治疗或预防与此类酶处理作用有关的病症、疾病或不适,特别是用于治疗或预防 β -淀粉样蛋白的产生及随后聚集成低聚物和原纤维以及 β 细胞量和 / 或功能的损失。

[0402] 可在下文所述的试验中评价本发明成分对蛋白酶的抑制性质。

[0403] 试验 1 :人 BACE-1 的抑制

[0404] 将 0.1 至 10nM 浓度的重组 BACE-1(胞外域,用标准方法在杆状病毒中表达并纯化)与各种浓度的试验化合物一起于室温下在含有 0.1% CHAPS 的 10 至 100mM 乙酸盐缓冲液 (pH 4.5) 中温育 1 小时。加入合成的荧光淬灭的肽底物(衍生自 APP 序列且含有适当的荧光团-淬灭剂对)使终浓度为 1 至 5 μ M,于微板分光荧光计中、于适当的激发 / 发射波长下以 1 分钟间隔记录荧光的增加,持续 5 至 30 分钟。根据随试验化合物浓度变化的 BACE-1 活性抑制百分比计算 IC_{50} 值。

[0405] 试验 2 :人 BACE-2 的抑制

[0406] 将 0.1 至 10nM 浓度的重组 BACE-2(胞外域,用标准方法在杆状病毒中表达并纯化)与各种浓度的试验化合物一起于室温下在含有 0.1% CHAPS 的 10 至 100mM 乙酸盐缓冲液 (pH 4.5) 中温育 1 小时。加入合成的荧光淬灭的肽底物(衍生自 APP 序列且含有适当的荧光团-淬灭剂对)使终浓度为 1 至 5 μ M,于微板分光荧光计中、在适当的激发 / 发射波长下以 1 分钟间隔记录荧光的增加,持续 5 至 30 分钟。根据随试验化合物浓度变化的 BACE-2 活性抑制百分比计算 IC_{50} 值。

[0407] 试验 3 :人组织蛋白酶 D 的抑制

[0408] 重组组织蛋白酶 D(在杆状病毒中以组织蛋白酶 D 原 (procathepsin D) 的形式表达,用标准方法纯化并通过在甲酸钠缓冲液 (pH 3.7) 中温育而活化)与各种浓度的试验化

合物一起于室温下在甲酸钠或醋酸钠缓冲液（在 pH3.0 至 5.0 范围内的适当 pH 下）中温育 1 小时。向其中加入合成肽底物 Mca-Gly-Lys-Pro-Ile-Leu-Phe-Phe-Arg-Leu-Lys (DNP)-D-Arg-NH₂ 至 1-5 μM 的终浓度，以 1 分钟的时间间隔在 325nm 的激发波长和 400nm 的发射波长下、在微量培养板荧光分光光度计中记录荧光的增加，持续 5-30 分钟。根据随试验化合物浓度变化的组织蛋白酶 D- 活性抑制百分比计算 IC₅₀ 值。

[0409] 试验 4 :淀粉样蛋白肽 1-40 的细胞释放的抑制

[0410] 将中国仓鼠卵巢细胞用淀粉样蛋白前体蛋白的人基因转染。在 96- 孔微量板中将这些细胞以 8000 个细胞 / 孔的密度铺板，将其在含有 10% FCS 的 DMEM 细胞培养基中培养 24 小时。向该细胞中加入各种浓度的试验化合物，将细胞在试验化合物存在下培养 24 小时。收集上清液，用现有技术发展水平的免疫测定技术例如夹心酶联免疫分析 (sandwich ELISA)、均相时间分辨荧光 (HTRF) 免疫测定法或电 - 化学发光免疫测定法测定淀粉样蛋白肽 1-40 的浓度。根据随试验化合物浓度变化的淀粉样蛋白肽释放抑制百分比计算化合物的功效。

[0411] 在上述试验中的至少一个中测试本发明成分。

[0412] 实施例化合物在上文中所述试验 1 中显示了下列平均 IC₅₀ 值：

[0413] 表 1

[0414]

实施例	BACE-1 IC ₅₀ [μ M]	实施例	BACE-1 IC ₅₀ [μ M]
1	0.39	2	0.79
3	2.6	4	1.6
5	0.27	6	0.55
7	2.1	8	0.005
9	6.2	10	0.039
11	0.004	12	0.49
13	3.7	14	8.1
15	> 10	16	0.082
17	7.6	18	0.14
19	0.043	20	0.01
21	0.031	22	0.013
23	1.2	24	0.006

[0415]

25	0.093	26	0.4
27	0.011	28	1.1
29	0.026	30	0.025
31	0.007	32	0.045
33	0.82	34	0.007
35	0.15	36	0.41
37	0.38	38	0.033
39	1.5	40	0.042
41	0.23	42	0.2
43	1.2	44	0.04
45	> 10	46	0.01
47	> 10	48	7.3

[0416] 实施例化合物在上文中所述试验 2 中显示了下列平均 IC₅₀ 值：

[0417] 表 2

[0418]

实施例	BACE-2 IC ₅₀ [μM]	实施例	BACE-2 IC ₅₀ [μM]
1	0.26	2	0.36
3	1.4	4	1.7
5	1	6	0.24
7	8.7	8	0.02
9	9.9	10	0.1
11	0.012	12	1.3
13	1.5	14	4.8
15	> 10	16	0.055
17	4.2	18	0.13

19	0.082	20	0.041
21	0.008	22	0.005
23	> 10	24	0.01
25	0.015	26	6.4
27	0.012	28	1.9
29	0.024	30	0.024
31	0.001	32	0.007
33	0.33	34	0.03
35	0.12	36	0.28
37	0.43	38	0.16
39	6.5	40	0.17
41	0.13	42	1.0
43	> 10	44	0.18
45	> 10	46	0.005
47	5.4	48	> 10

[0419]

[0420] 实施例化合物在上文中所述试验 4 中显示了下列平均 IC_{50} 值：

[0421] 表 3

[0422]

实施例	淀粉样蛋白 - β 1-40 释放 IC ₅₀ [μ M]	实施例	淀粉样蛋白 - β 1-40 释放 IC ₅₀ [μ M]
1	0.041	2	0.058
3	0.14	4	0.098
5	0.04	6	0.063
7	0.64	8	0.006
9	1.9	10	0.017
11	0.002	12	0.28
13	0.55	14	0.66
15	NT	16	0.077
17	4.8	18	0.015
19	0.048	20	0.005
21	0.11	22	0.029
23	0.7	24	0.003
25	0.076	26	0.28
27	0.005	28	NT
29	0.024	30	0.024
31	0.01	32	0.026
33	0.13	34	0.003
35	0.14	36	0.41
37	0.083	38	0.005
39	0.29	40	0.012
41	0.161	42	0.072
43	0.37	44	0.03
45	3.6	46	NT
47	NT	48	NT

[0423]

[0424] NT = 没有测试的

[0425] 本文所用的术语“可药用的载体”包括任何和所有的溶剂、分散介质、包衣材料、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂（例如抗菌剂、抗真菌剂）、等渗剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、染料等及其组合，它们是本领域普通技术人员所公知的（见例如“雷明顿药物科学”，第18版，Mack Printing Company, 1990, 1289-1329 页）。可以在治疗或药物组合物中使用任何常规载体，除非其与

活性成分不能相容。

[0426] 术语本发明的化合物的“治疗有效量”是指可以引起受试者的生物学或医学反应的本发明的化合物的量,所述反应例如减轻或抑制酶或蛋白活性、或改善症状、缓和症状、减慢或延缓疾病恶化或预防疾病等。在一个非限定性实施方案中,术语“治疗有效量”是指当施用于受试者时能够有效地发挥下列作用的本发明的化合物的量:(1)至少部分缓和、抑制、预防和/或改善(i)由BACE-1介导的或(ii)与BACE-1活性相关的或(iii)以BACE-1活性(正常或异常)为特征的病症或障碍或疾病;或(2)减轻或抑制BACE-1活性。在另一个非限定性实施方案中,术语“治疗有效量”是指当施用于细胞或组织或非细胞生物学材料或介质时能够有效地至少部分减轻或抑制BACE-1活性的本发明化合物的量。如上述实施方案中对于BACE-1所阐述的术语“治疗有效量”的含义也可以通过相同的方式应用于任何其它相关的蛋白质/肽/酶,例如BACE-2或组织蛋白酶D。

[0427] 本文所用的术语“受试者”是指动物。通常所述动物是哺乳动物。受试者还指例如灵长类动物(例如人,男性或女性)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中,受试者是灵长类动物。在其它实施方案中,受试者是人。

[0428] 本文所用的术语“抑制”是指特定的病症、症状或障碍或疾病的减轻或抑制,或者是指生物学活性或过程的基线活性的显著降低。

[0429] 本文所用的术语任何疾病或障碍的“治疗”在一个实施方案中是指改善疾病或病症(即减慢或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一个实施方案中,“治疗”是指从身体上(例如稳定可察觉的症状)、生理学上(例如稳定身体的参数)或上述两方面调节疾病或病症。

[0430] 本文所用的术语任何特定疾病或病症的“预防”是指在该疾病或步骤的任何症状明显之前施用本发明化合物于受试者。

[0431] 如果受试者将在生物学、医学或生活质量方面受益于此类治疗,则受试者是本文所用的“需要”治疗的受试者。

[0432] 本文所用的术语本发明的“成分”可与术语本发明的“化合物”交换使用,并且其含义没有任何差异。

[0433] 如本文所用的术语“一”、“该”和本发明上下文中(尤其在权利要求的上下文中)所用的类似术语应理解为涵盖单数和复数,除非本文另有指出或上下文明显相矛盾。使用任意和所有实施例或本文提供的示例性语言(如“例如”)仅意指更好地说明本发明而非对另外要求保护的本发明范围构成限定。

[0434] 由于其对蛋白酶(特别是BACE-1)具有抑制特性,所以本发明成分可用于例如治疗或预防其中 β -淀粉样蛋白产生或聚集起作用的多种导致身体虚弱的精神病学(disabling psychiatric)、精神病、神经病或血管状态,例如血管系统或神经系统的病症、疾病或障碍。由于其对BACE-2(β -位APP-裂解酶2)或组织蛋白酶D(其是胃蛋白酶型天冬氨酰蛋白酶和 β -分泌酶的接近的同系物)的抑制,以及BACE-2或组织蛋白酶D表达与肿瘤细胞的更严重的致癌或转移的可能性之间的相关性,本发明成分也可以用作抗癌药物,例如抑制与肿瘤细胞相关的转移过程。另外,由于对BACE-2的抑制以及BACE-2活性与TME27裂解和 β 细胞量之间的相关性,本发明成分也可以用于治疗或预防 β 细胞量和/或功能的损失,例如用于治疗糖尿病。

[0435] 所述血管系统或神经系统的病症、疾病或障碍例如且包括但不限于以下：焦虑症，例如患有或不患有广场恐怖症的惊慌性障碍、无惊慌障碍历史的广场恐怖症、动物或其它特定的恐慌症，包括社交恐惧症、社交焦虑症、焦虑症、强迫症、应激障碍，包括创伤后或急性应激障碍，或广泛性或药物诱发性焦虑症；神经症；突然发作 (seizure)；癫痫，特别是部分性发作，简单、复杂或部分性发作发展为二级广泛性发作或广泛性发作 [失神性 (absence) (典型或不典型)、肌阵挛性、阵挛性、强直性、强直-阵挛性或无张力性发作]；惊厥；偏头痛；情感障碍，包括抑郁或双相障碍，例如单次发作或重复发作的重度抑郁症、重度抑郁症、情绪不良障碍、情绪不良、NOS 抑郁症、I 型或 II 型双相躁狂症或循环性心境障碍；精神性障碍，包括精神分裂症或抑郁症；神经变性，例如脑局部缺血引起的神经变性；急性、创伤或慢性的神经系统退化过程，例如帕金森氏病、唐氏综合症、痴呆症如老年痴呆症、路易体痴呆症或额颞叶痴呆症 (fronto-temporal dementia)、认知障碍、认知损害如轻度认知损害、记忆缺陷、淀粉样神经病变、周围神经病变、阿尔茨海默氏症、Gerstmann-Straeussler-Scheinker 综合征、Niemann-Pick 病如 C 型 Niemann-Pick 病、脑炎症、脑部、脊髓或神经创伤如创伤性脑损伤 (TBI)、神经创伤或脑创伤、血管淀粉样变性、伴淀粉样变性的脑出血、亨廷顿舞蹈病、肌萎缩侧索硬化症、多发性硬化症或脆性 X 综合征 (fragile X syndrome)；痒病 (scrapie)；脑淀粉样血管病；脑病 (encephalopathy)，如传染性海绵样脑病；中风；注意力障碍，如注意力缺陷多动症；Tourette 综合征；语言障碍，包括口吃；昼夜节律紊乱，如受到时差或换班影响的患者；疼痛；伤害感受；瘙痒；呕吐，包括急性、延迟或预期性呕吐，如化疗或放射引起的呕吐、晕动病或术后恶心或呕吐；饮食障碍，包括神经性厌食症或神经性贪食症；经前综合征；肌肉抽搐或痉挛状态，如在截瘫患者中；听力障碍，如耳鸣或年龄相关性听力损伤；尿失禁；青光眼；包涵体肌炎 (inclusion body myositis)；或精神物质相关的障碍，包括精神物质滥用或依赖，包括精神物质如酒精戒断障碍。本发明成分还可用于加强认知，如在受痴呆病症如阿尔茨海默氏病折磨的对象中；用作麻醉前或小的医疗侵入前用药，例如内窥镜，包括胃镜；或作为配体，如放射性配体或正电子发射断层摄影术 (PET) 配体。

[0436] 由于其对 BACE-2 的抑制特性，本发明化合物可以用于治疗或预防由 BACE-2 介导的疾病或病症。与 BACE-2 相关的疾病或病症包括：代谢综合征（例如血脂异常、肥胖、胰岛素抗性、高血压、微量白蛋白尿 (microalbuminemia)、高尿酸血症和高凝状态)、胰岛素抗性、葡萄糖不耐症（也称为葡萄糖耐受性受损或葡萄糖耐量受损, IGT)、肥胖、高血压或糖尿病并发症（例如视网膜病、糖尿病足、溃疡、大血管病变、代谢性酸中毒或酮病、反应性低血糖、高胰岛素血症）、葡萄糖代谢障碍、不同原因的血脂代谢异常、动脉粥样硬化症及相关疾病、高血压、慢性心衰、X 综合征、糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、II 型糖尿病、I 型糖尿病、体重障碍、体重损失、身体质量指数和瘦素相关疾病。

[0437] 本发明化合物适用于预防 β -细胞退化（例如胰腺 β 细胞的凋亡或坏死），用于改善或恢复胰腺细胞的功能和 / 或增加胰腺 β 细胞数量和 / 或大小。

[0438] 如果所述患者显示出至少下列一种情况，则本文中所述患者患有“肥胖症”：

[0439] ● 身体质量指数 (BMI)，即患者的质量（以 kg 表示）除以患者身高（以 m 表示）的平方，为 30 或以上；

[0440] ● 男性的绝对腰围 > 102cm，或女性的绝对腰围 > 88cm；

- [0441] ●男性腰臀比例 > 0.9 , 或女性 > 0.85 ; 或
- [0442] ●男性机体脂肪比例 $> 25\%$, 或女性 $> 30\%$ 。
- [0443] 如果患者符合世界卫生组织糖尿病诊断标准 (糖尿病和中度高血糖症的定义和诊断 (Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia), WHO, 2006), 即患者具有至少下列一种表现, 则本文中所述患者患有“II 型糖尿病”:
- [0444] ●空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol/l}$ (126mg/dl); 或者
- [0445] ●口服摄入 75g 葡萄糖后 2 小时静脉血糖 $\geq 11.1\text{mmol/l}$ (200mg/dl)。
- [0446] 如果患者符合世界卫生组织 IGT 诊断标准 (糖尿病和中度高血糖症的定义和诊断, WHO, 2006), 即患者表现出下列两种情况, 则本文中所述患者患有“IGT”:
- [0447] ●空腹血糖 $< 7.0\text{mmol/l}$ (126mg/dl); 并且
- [0448] ●口服摄入 75g 葡萄糖后 2 小时静脉血糖 ≥ 7.8 和 $< 11.1\text{mmol/l}$ (200mg/dl)。
- [0449] 本文中使用的术语“代谢综合征”是指用于描述包括下列疾病组合的公认的临床术语: II 型糖尿病、葡萄糖耐量受损、胰岛素抗性、高血压、肥胖、腹围增加、高甘油三酯血症、低 HDL、高尿酸血症、高凝状态和 / 或微白蛋白血症 (microalbuminemia)。美国心脏病学协会 (The American Heart Association) 公布了代谢综合征的诊断指南: Grundy, S. 等, (2006) *Cardiol. Rev.* 第 13 卷, 第 6 期, 第 322-327 页。
- [0450] 对于上述适应症而言, 适宜的剂量取决于例如作为活性药用成分使用的化合物、宿主、施用方式、疾患、疾病或病症的性质和严重程度或者所期望的效果。但是, 一般而言, 在约 0.1 至约 100 (优选约 1 至约 50) mg/kg 动物体重的日剂量下可在动物中获得令人满意的结果。在较大的哺乳动物例如人中, 推荐的日剂量为约 0.5 至约 2000 (优选约 2 至约 200) mg 的本发明成分, 其可以方便地例如以每天最多四次的分剂量或以缓释形式被施用。
- [0451] 本发明成分可以通过任何常规途径施用, 特别是经肠施用, 优选口服施用, 例如以片剂或胶囊剂的形式施用, 或者经胃肠外施用, 例如以注射用溶液或混悬液形式施用。
- [0452] 在另一方面, 本发明涉及药物组合物, 其包含作为活性药用成分的本发明成分和至少一种可药用的载体或稀释剂, 并任选包含其它辅助物质, 如细胞色素 P450 酶抑制剂、防止活性药物成分被细胞色素 P450 降解的物质、改善或加强活性药物成分的药动学性质的物质、提高或加强活性药物成分的生物利用度的物质等, 例如葡萄柚汁 (grapefruit juice)、酮康唑, 优选利托那韦。该组合物可通过常规方式生产, 例如混合其各组分。单位剂量形式含有如约 0.1 至约 1000 (优选约 1 至约 500) mg 的本发明成分。
- [0453] 此外, 本发明的药物组合物可制成固体形式 (包括但不限于胶囊、片剂、丸剂、颗粒、粉末或栓剂) 或液体形式 (包括但不限于溶液、混悬液或乳剂)。药物组合物可经过常规药学处理, 例如灭菌, 和 / 或可以含有常规惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂以及辅助剂, 例如防腐剂、稳定性、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等。
- [0454] 通常, 药物组合物是片剂或明胶胶囊, 其包含活性成分, 以及
- [0455] a) 稀释剂, 例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素和 / 或甘氨酸;
- [0456] b) 润滑剂, 例如硅胶、滑石、硬脂酸、其镁盐或钙盐和 / 或聚乙二醇; 对于片剂还可以包含
- [0457] c) 粘合剂, 例如硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和

/ 或聚乙烯吡咯烷酮 ; 如果需要还可以包含

[0458] d) 崩解剂, 例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐, 或泡腾混合物 ; 和 / 或

[0459] e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0460] 片剂可以根据本领域已知的方法进行薄膜包衣或肠包衣。

[0461] 适用于口服施用的组合物包含有效量的本发明化合物, 它可以是片剂、锭剂、水性或油性混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊或糖浆剂或酞剂形式。预期用于口服使用的组合物可以根据本领域采用的制备药物组合物的已知的任何方法制备, 此类组合物可含有一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的成分以提供药学上精致且适口的制剂。片剂可含有活性成分以及与之混合的适用于制备片剂的无毒可药用的赋形剂。这些赋形剂包括 : 例如惰性稀释剂, 例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠 ; 制粒剂和崩解剂, 例如玉米淀粉或海藻酸 ; 粘合剂, 例如淀粉、明胶或阿拉伯胶 ; 润滑剂, 例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂是未包衣的, 或通过已知技术包衣以延缓其在胃肠道中的崩解和吸收从而在较长时间内提供持续作用。例如, 可以采用时间延迟材料例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服使用的制剂可以为硬明胶胶囊, 其中活性成分与惰性固体稀释剂 (例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土) 混合 ; 或为软明胶胶囊, 其中活性成分与水或油性介质 (例如花生油、液体石蜡或橄榄油) 混合。

[0462] 某些注射组合物优选为等张水溶液或混悬液, 栓剂有利地自脂肪乳或混悬液制备。所述组合物可以是无菌的和 / 或含有辅助剂, 如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、调节渗透压的盐和 / 或缓冲剂。此外, 它们也可含有其它治疗上有价值的物质。所述组合物可以分别根据常规的混合、制粒或包衣方法制备, 含有约 0.1-75% 或含有约 1-50% 的活性成分。

[0463] 适用于经皮应用的组合物包含有效量的本发明化合物以及适宜的载体。适用于经皮递送的载体包括有助于透过宿主皮肤的可吸收的药学上可接受的溶剂。例如, 透皮装置为绷带的形式, 其包含背衬部分、含有所述化合物和任选载体的贮库、任选的控速屏障以在延长的一段时间内以受控和预定的速度将化合物传递至宿主皮肤以及将装置固定于皮肤上的工具。

[0464] 适用于局部应用 (例如应用于皮肤和眼睛) 的制剂包括水溶液剂、混悬剂、软膏剂、霜剂、凝胶剂或喷雾制剂, 例如用于经气溶胶等递送。这种局部递送系统特别适合于皮肤应用, 例如用于治疗皮肤癌, 例如在防晒霜、洗液、喷剂等中用于预防用途。因此它们特别适合于局部使用, 包括本领域熟知的化妆品制剂。此类制剂可含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0465] 本文中所述的局部应用还可涉及吸入或鼻内应用。它们可方便地以干粉形式 (单独的形式, 混合物形式, 例如与乳糖的干共混物, 或混合型组分颗粒, 例如与磷脂的混合型组分颗粒) 通过干粉吸入器递送, 或者以气溶胶喷雾形式在使用或未使用适合的推进剂下由加压容器、泵、喷雾、喷雾器或雾化器递送。

[0466] 本发明进一步提供了包含作为活性成分的本发明化合物的无水药物组合物和剂型, 因为水可能会促进某些化合物的降解。

[0467] 本发明的无水药物组合物和剂型可使用无水或低含水量的成分并在低水分或低湿度条件下制备。无水药物组合物可被制备并且储存以使保持其无水性质。因此, 采用已知

的防止暴露于水的材料对无水组合物进行包装从而使它们可被包装在适宜的规定药盒中。适宜的包装实例包括但不限于密封箔、塑料、单位剂量容器（例如小瓶）、泡罩包装和条带包装。

[0468] 本发明进一步提供了包含一种或多种降低作为活性成分的本发明化合物的分解速率的成分的药物组合物和剂型。本文被称为“稳定剂”的此类成分包括但不限于抗氧化剂，例如抗坏血酸、pH 缓冲剂或盐缓冲剂等。

[0469] 根据前述，在另一方面，本发明涉及用作药物的本发明成分，例如用于治疗或预防其中 β -淀粉样蛋白产生或聚集起作用的神经学或血管病症、疾病或障碍，或用于抑制与肿瘤细胞相关的转移过程，或用于治疗或预防 β 细胞量和 / 或功能的损失。在又一个实施方案中，本发明涉及本发明的成分，其用于治疗由 BACE-1、BACE-2 或组织蛋白酶 D 活性介导的疾病或病症。在另一个实施方案中，本发明涉及本发明的成分，其用于治疗或预防阿尔茨海默病或轻度认知损害。在另一个实施方案中，本发明涉及本发明的成分，用于治疗或预防胰岛素抗性、葡萄糖不耐症、II 型糖尿病、肥胖、高血压或糖尿病并发症。在另一个实施方案中，本发明涉及本发明的化合物，用于治疗葡萄糖耐量受损或 II 型糖尿病。

[0470] 另一方面，本发明涉及用作活性药物成分的本发明成分在药物中的用途，例如用于治疗或预防其中 β -淀粉样蛋白产生或聚集起作用的神经学或血管病症、疾病或障碍，或用于抑制与肿瘤细胞相关的转移过程，或用于治疗或预防 β 细胞量和 / 或功能的损失。在另一个实施方案中，本发明涉及作为活性药物成分的本发明成分在药物中的用途，其用于治疗或预防由 BACE-1、BACE-2 或组织蛋白酶 D 活性介导的疾病或病症。在一个实施方案中，本发明涉及作为活性药物成分的本发明成分在药物中的用途，其用于治疗或预防阿尔茨海默病或轻度认知损害。在另一个实施方案中，本发明涉及作为活性药物成分的本发明成分在药物中的用途，用于治疗或预防胰岛素抗性、葡萄糖不耐症、II 型糖尿病、肥胖、高血压或糖尿病并发症。在另一个实施方案中，本发明涉及作为活性药物成分的本发明成分在药物中的用途，用于治疗葡萄糖耐量受损或 II 型糖尿病。

[0471] 另一方面，本发明涉及本发明成分在生产药物中的用途，所述药物用于治疗或预防其中 β -淀粉样蛋白产生或聚集起作用的神经学或血管病症、疾病或障碍，或用于抑制与肿瘤细胞相关的转移过程，或用于治疗或预防 β 细胞量和 / 或功能的损失。在另一个实施方案中，本发明涉及本发明成分在生产药物中的用途，所述药物用于治疗或预防由 BACE-1、BACE-2 或组织蛋白酶 D 活性介导的疾病或病症。在一个实施方案中，本发明涉及本发明成分在生产药物中的用途，所述药物用于治疗或预防阿尔茨海默病或轻度认知损害。在另一个实施方案中，本发明涉及作为活性药物成分的本发明化合物在药物中的用途，所述药物用于治疗或预防胰岛素抗性、葡萄糖不耐症、II 型糖尿病、肥胖、高血压或糖尿病并发症。在另一个实施方案中，本发明涉及作为活性药物成分的本发明化合物在药物中的用途，所述药物用于治疗葡萄糖耐量受损或 II 型糖尿病。

[0472] 另一方面，本发明涉及在需要此类治疗、预防或抑制的患者中治疗或预防其中 β -淀粉样蛋白产生或聚集起作用的神经学或血管病症、疾病或障碍的方法，或抑制与肿瘤细胞相关的转移过程的方法，或治疗或预防 β 细胞量和 / 或功能的损失的方法，该方法包括给予此类患者有效量的本发明成分。在一个实施方案中，本发明涉及在患者中调节 BACE-1、BACE-2 或组织蛋白酶 D 活性的方法，其中所述方法包括向所述患者施用治疗有效

量的本发明成分。在另一个实施方案中,本发明涉及在需要此类治疗或预防的患者中治疗或预防由 BACE-1、BACE-2 或组织蛋白酶 D 活性介导的疾病的方法,所述方法包括向此类患者施用有效量的本发明成分。在又一个实施方案中,本发明涉及在需要此类治疗或预防的患者中治疗或预防阿尔茨海默病或轻度认知损害的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的本发明成分。在另一个实施方案中,本发明涉及在需要此类治疗或预防的患者中治疗或预防胰岛素抗性、葡萄糖不耐症、II 型糖尿病、肥胖、高血压或糖尿病并发症,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的本发明化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及在需要此类治疗或预防的患者中治疗或预防葡萄糖耐量受损或 II 型糖尿病的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的本发明化合物。

[0473] 本发明的活性剂可以作为单独的活性药学成分给药,或与至少一种其它活性药学成分组合给药,所述至少一种其它活性药学成分可以例如:有效地治疗或预防其中 β -淀粉样蛋白产生或聚集起作用的神经学或者血管病症、疾病或障碍,或者有效地抑制与肿瘤细胞相关的转移过程,或者有效地治疗或预防 β 细胞量和 / 或功能的损失。此类药物组合可以是单位剂量形式,该单位剂量形式包含预定量的至少两种活性组分中的一种以及至少一种可药用的载体或稀释剂。或者,该药物组合可以是含有至少两种独立的活性组分的包装形式,例如用于同时或分别施用至少两种活性组分的包装形式或分配装置,其中这些活性组分分别放置。另一方面,本发明涉及此类药物组合产品。

[0474] 在另一方面,本发明因此涉及药物组合产品,其包含治疗有效量的本发明成分和第二药物,用于同时或相继施用。

[0475] 在一个实施方案中,本发明提供了产品,其包含本发明成分和至少一种其它治疗药物,作为组合制剂用于在治疗中同时、单独或相继使用。在一个实施方案中,所述治疗是对由 BACE-1、BACE-2 或组织蛋白酶 D 活性介导的疾病或病症的治疗,例如阿尔茨海默病、轻度认知障碍、葡萄糖耐量受损或 II 型糖尿病。

[0476] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含本发明成分和另外一种或多种治疗药物。任选地,药物组合物可包含如上所述的可药用的赋形剂。

[0477] 在一个实施方案中,本发明提供了套盒,其包含两种或更多种单独的药物组合物,其中至少一种包含本发明成分。在一个实施方案中,该套盒包含用于单独地保存所述组合物的装置,例如容器、分开的瓶或分开的箔包装。此类套盒的实例是泡罩包装,如常用于片剂、胶囊等的泡罩包装。本发明的套盒可用于施用不同的剂型,例如口服和胃肠外剂型,用于在不同的剂量间隔施用单独的组合物,或用于彼此滴定 (titrating) 单独的组合物。为了协助顺应性,本发明的套盒通常包括给药说明。

[0478] 在本发明的组合疗法中,本发明成分和其它治疗药物可由相同和 / 或不同的生产厂家制备和 / 或生产。而且,本发明化合物和其它治疗药物可以如下一起组合治疗:(i) 在向医师发放组合产品之前(例如在套盒包含本发明化合物和另一种治疗药物的情况下);(ii) 在施用前不久由医师自身(或在医师的指导下);(iii) 患者自身,例如在相继施用本发明化合物和另一种治疗药物的时段内。因此,本发明提供了用于治疗由 BACE-1、BACE-2 或组织蛋白酶 D 活性介导的疾病或病症的本发明成分,所述疾病例如阿尔茨海默病、葡萄糖耐量受损或 II 型糖尿病,其中所述药物与另一种治疗药物一起制备施用。本发明还提供了另一种治疗药物的用途,用于治疗由 BACE-1、BACE-2 或组织蛋白酶 D 活性介导的疾病或

病症,所述疾病例如阿尔茨海默病、葡萄糖耐量受损或 II 型糖尿病,其中所述药物与本发明成分一起施用。

[0479] 本发明还提供了用于治疗由 BACE-1、BACE-2 或组织蛋白酶 D 活性介导的疾病或病症的方法的本发明成分,所述疾病例如阿尔茨海默病、葡萄糖耐量受损或 II 型糖尿病,其中本发明成分与另一种治疗药物一起制备施用。本发明还提供了用于治疗由 BACE-1、BACE-2 或组织蛋白酶 D 活性介导的疾病或病症的方法的另一种治疗药物,所述疾病例如阿尔茨海默病、葡萄糖耐量受损或 II 型糖尿病,其中所述另一种治疗药物与本发明成分一起制备施用。本发明还提供了用于治疗由 BACE-1、BACE-2 或组织蛋白酶 D 活性介导的疾病或病症的方法的本发明成分,所述疾病例如阿尔茨海默病、葡萄糖耐量受损或 II 型糖尿病,其中本发明成分与另一种治疗药物一起施用。本发明还提供了用于治疗由 BACE-1、BACE-2 或组织蛋白酶 D 活性介导的疾病或病症的方法的另一种治疗药物,所述疾病例如阿尔茨海默病、葡萄糖耐量受损或 II 型糖尿病,其中另一种治疗药物与本发明成分一起施用。

[0480] 本发明还提供了本发明成分用于治疗由 BACE-1、BACE-2 或组织蛋白酶 D 活性介导的疾病或病症的用途,所述疾病例如阿尔茨海默病、葡萄糖耐量受损或 II 型糖尿病,其中该患者之前(例如在 24 小时内)已用另一种治疗药物进行了治疗。本发明还提供了另一种治疗药物用于治疗由 BACE-1、BACE-2 或组织蛋白酶 D 活性介导的疾病或病症的用途,所述疾病例如阿尔茨海默病、葡萄糖耐量受损或 II 型糖尿病,其中该患者之前(例如在 24 小时内)已用本发明成分进行了治疗。

[0481] 在一个实施方案中,本发明涉及与另一种治疗药物组合的本发明的化合物,其中另一种治疗药物选自:

[0482] (a) 乙酰胆碱脂酶抑制剂,例如多奈哌齐 (Aricept™)、卡巴拉汀 (Exelon™) 和加兰他敏 (Razadyne™);

[0483] (b) 谷氨酸拮抗剂,例如美金刚 (memantine) (Namenda™);

[0484] (c) 用于情绪低落和易怒的抗抑郁药,例如西酞普兰 (citalopram) (Celexa™)、氟西汀 (Prozac™)、帕罗西汀 (Paxil™)、舍曲林 (Zoloft™) 和曲唑酮 (Desyrel™);

[0485] (d) 用于焦虑症、坐立不安、言语破坏性行为和抗性的抗焦虑药,例如劳拉西泮 (Ativan™) 和奥沙西洋 (Serax™);

[0486] (e) 用于幻觉、妄想、攻击、激动、敌视和不合作性的抗精神病药物,例如阿立哌唑 (aripiprazole) (Abilify™)、氯氮平 (Clozaril™)、氟哌啶醇 (Haldol™)、奥氮平 (Zyprexa™)、喹硫平 (Seroquel™)、利培酮 (Risperdal™) 和齐拉西酮 (Geodon™);

[0487] (f) 情绪稳定剂,例如卡马西平 (Tegretol™) 和双丙戊酸 (Depakote™);

[0488] (g) 烟碱 α -7 激动剂;

[0489] (h) mGluR₅ 拮抗剂;

[0490] (i) H3 激动剂;和

[0491] (j) 淀粉样蛋白治疗疫苗。

[0492] 因此,在一个实施方案中,本发明提供了药用组合物,其包含:

[0493] i) 本发明化合物或其可药用的盐;

[0494] ii) 至少一种选自下列的化合物:

[0495] a) 乙酰胆碱酯酶抑制剂,

- [0496] b) 谷氨酸盐拮抗剂,
- [0497] c) 抗抑郁药,
- [0498] d) 抗焦虑药,
- [0499] e) 抗精神病药,
- [0500] f) 情绪稳定剂,
- [0501] g) 烟碱 α -7 激动剂,
- [0502] h) mGluR5 拮抗剂,
- [0503] i) H3 激动剂, 和
- [0504] j) 淀粉样蛋白治疗疫苗 ; 和
- [0505] ii) 一或多种可药用的载体。

[0506] 在另一个实施方案中, 本发明涉及本发明化合物或其可药用的盐以及与之组合的另一种治疗药物, 其中另一种治疗药物选自 :

[0507] a) 抗糖尿病药, 例如胰岛素, 胰岛素衍生物和拟似物 ; 胰岛素促分泌剂, 例如磺酰脲类, 例如格列吡嗪、格列本脲和格列美脲 ; 促胰岛素磺酰脲受体配体, 例如氯茴苯酸类, 例如那格列奈和瑞格列奈 ; 蛋白酪氨酸磷酸酯酶 -1B (PTP-1B) 抑制剂, 例如 PTP-112 ; GSK3 (糖原合成酶激酶 -3) 抑制剂, 例如 SB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441 和 NN-57-05445 ; RXR 配体, 例如 GW-0791 和 AGN-194204 ; 钠依赖性葡萄糖协同转运蛋白抑制剂, 例如 T-1095 ; 糖原磷酸化酶 A 抑制剂, 例如 BAYR3401 ; 双胍类, 例如二甲双胍 ; α -糖苷酶抑制剂, 例如阿卡波糖 ; GLP-1 (胰高血糖素样肽 -1)、GLP-1 类似物, 例如艾塞那肽 -4 和 GLP-1 拟似物 ; DPP-IV (二肽基肽酶 IV) 抑制剂, 例如维达列汀 (vildagliptin) ;

[0508] b) 降血脂药, 例如 3-羟基-3-甲基-戊二酰基辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 例如洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、velostatin、氟伐他汀、达伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和西立伐他汀 (rivastatin) ; 角鲨烯合成酶抑制剂 ; FXR (法尼醇 X 受体) 和 LXR (肝 X 受体) 配体 ; 消胆胺 ; 贝特类 ; 烟酸胆酸结合树脂, 例如消胆胺 ; 贝特类 ; 烟酸和其它 GPR109 激动剂 ; 胆固醇吸收抑制剂, 例如依泽替米贝 ; CETP 抑制剂 (胆固醇-酯-转运蛋白抑制剂) 和阿司匹林 ;

[0509] c) 减肥药, 例如奥利司他、西布曲明和大麻素受体 1 (CB1) 拮抗剂, 例如利莫那班 ; 和

[0510] d) 抗高血压药, 例如, 袽利尿药, 如依他尼酸、呋塞米和托拉塞米 ; 血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂, 例如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫西普利、perinodopril、喹那普利、雷米普利和群多普利 ; Na-K-ATP 酶膜泵抑制剂, 例如地高辛 ; 中性肽链内切酶 (NEP) 抑制剂 ; ACE/NEP 抑制剂, 例如奥马曲拉、山帕曲拉 (sampatrilat) 和法西多曲 (fasidotril) ; 血管紧张素 II 拮抗剂, 例如坎地沙坦、依普沙坦、厄贝沙坦、洛沙坦、替米沙坦和缬沙坦, 特别是缬沙坦 ; 肾素抑制剂, 例如地特吉伦 (ditekiren)、占吉仑 (zankiren)、特拉吉仑 (terlakiren)、阿利克仑 (aliskiren)、R0 66-1132 和 R0-66-1168 ; β -肾上腺素能受体阻断剂, 例如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和噻吗洛尔 ; 正性肌力药, 例如地高辛、多巴酚丁胺和米力农 ; 钙通道阻断剂, 例如氨氯地平、苜普地尔、地尔硫卓、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平、尼索地平和维拉帕米 ; 醛固酮受体拮抗剂 ; 醛固酮合成酶抑制剂。

[0511] e) 过氧化物酶体增殖物-激活剂受体激动剂,例如非诺贝特、比格列酮、罗格列酮、替赛格列他 (tesaglitazar)、BMS-298585、L-796449、在专利申请 WO 2004/103995 中特别描述的化合物 (即实施例 1-35 的化合物或权利要求 21 中特别列出的化合物) 或在专利申请 WO 03/043985 中特别描述的化合物 (即实施例 1-7 的化合物或权利要求 19 中特别列出的化合物,特别是 (R)-1-[4-[5-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噁唑-4-基甲氧基]-苯磺酰基]-2,3-二氢-1H-吡啶-2-甲酸或其盐。

[0512] 因此,在一个实施方案中,本发明提供了药用组合物,它包含:

[0513] i) 本发明的化合物或其可药用的盐,和

[0514] ii) 至少一种选自下列的化合物:

[0515] a) 抗糖尿病药,

[0516] b) 降血脂药,

[0517] c) 减肥药,

[0518] d) 抗高血压药,

[0519] e) 过氧化物酶体增殖物-激活剂受体激动剂,和

[0520] ii) 一或多种可药用的载体。

[0521] 其它具体的抗糖尿病化合物由 Patel Mona 描述于 Expert Opin Investig Drugs, 2003, 12(4), 623-633, 图表 1-7。

[0522] 通过编码号、通用名或商品名辨识的治疗成分的结构可以获自现行版的标准纲要 “The Merck Index (默克索引)”, 或获自数据库, 例如国际专利 (Patents International) (例如 IMS World Publications)。

实施例

[0523] 下列实施例阐述了本发明但并非对其加以限定。

[0524] 缩写

[0525]

aq.	含水的
anhy.	无水的
Boc	叔-丁氧基羰基
Boc ₂ O	二碳酸二-叔-丁基酯
t-Bu	叔-丁基
t-BuOH	叔-丁醇
conc.	浓缩的
(1R)-(-)-10-CSA	(1R)-(-)-10-樟脑磺酸
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIPEA	二异丙基乙胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EDC	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
eq.	当量
ESI	电喷雾离子化
ETA	乙醇/浓氨水 95/5
Et ₃ N	三乙胺
Et ₂ O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
h	小时
HOAt	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
HPLC	高效液相色谱
LC	液相色谱
MeOH	甲醇
min	分钟
MS	质谱

[0526]

NEt₃	三乙胺
NMR	核磁共振谱
org	有机
Rf	保留因子
ROESY	旋转坐标系奥夫豪塞效应谱(Rotating-frame Overhauser Effect Spectroscopy)
Rt	保留时间(min)
rt	室温
soln.	溶液
TBDMS	叔丁基二甲基硅烷基
TBME	叔-丁基-甲基-醚
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱
UPLC	超高效液相色谱
Xantphos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene)

[0527] NMR 方法

[0528] 除非另有说明,在Bruker 400MHz 超清盾光谱仪(ultrashield spectrometer)上记录质子光谱。化学位移以相对于甲醇(δ 3.31)、二甲基亚砜(δ 2.50)或氯仿(δ 7.29)的ppm表示。将小量的干燥样品(2-5mg)溶于适当的氘化溶剂(0.7mL)中。自动补偿,根据常规方法获得光谱。

[0529] 通用色谱信息

[0530] HPLC 方法 H1(R_{tH1}):

[0531] HPLC-柱尺寸:3.0×30mm

[0532] HPLC-柱类型:Zorbax SB-C18,1.8 μ m

[0533] HPLC-洗脱液:A)水+0.05Vol.-%TFA;B)ACN+0.05Vol.-%TFA

[0534] HPLC-梯度:30-100%B,3.25min,流速=0.7ml/min

[0535] HPLC 方法 H2(R_{tH2}):

[0536] HPLC-柱尺寸:3.0×30mm

[0537] HPLC-柱类型:Zorbax SB-C18,1.8 μ m

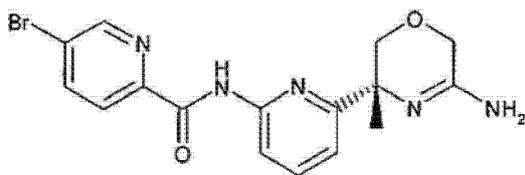
[0538] HPLC-洗脱液:A)水+0.05Vol.-%TFA;B)ACN+0.05Vol.-%TFA

[0539] HPLC-梯度:0-100%B,3.25min,流速=0.7ml/min

[0540] LCMS 方法 H3(R_{tH3}):

- [0541] HPLC- 柱尺寸 :3.0×30mm
- [0542] HPLC- 柱类型 :Zorbax SB-C18,1.8 μ m
- [0543] HPLC- 洗脱液 :A) 水 +0.05Vol.-% TFA, B) ACN+0.05Vol.-% TFA
- [0544] HPLC- 梯度 :10-100% B,3.25min,流速 = 0.7ml/min
- [0545] UPLCMS 方法 H4(Rt_{H4}) :
- [0546] HPLC- 柱尺寸 :2.1×50mm
- [0547] HPLC- 柱类型 :Acquity UPLC HSS T3,1.8 μ m
- [0548] HPLC- 洗脱液 :A) 水 +0.05Vol.-% 甲酸 +3.75mM 乙酸铵 B) ACN+0.04Vol.-% 甲酸
- [0549] HPLC- 梯度 :2-98% B,1.4min,98% B 0.75min,流速 = 1.2ml/min
- [0550] HPLC- 柱温 :50℃
- [0551] UPLCMS 方法 H5(Rt_{H5}) :
- [0552] HPLC- 柱尺寸 :2.1×50mm
- [0553] HPLC- 柱类型 :Acquity UPLC HSS T3,1.8 μ m
- [0554] HPLC- 洗脱液 :A) 水 +0.1Vol.-% 甲酸, B) ACN+0.1% 甲酸
- [0555] HPLC- 梯度 :10-95% B,1.5min,1.0min 95% B,流速 = 1.2ml/min
- [0556] HPLC- 柱温 :50℃
- [0557] LCMS 方法 H6(Rt_{H6}) :
- [0558] HPLC- 柱尺寸 :2.1×30mm
- [0559] HPLC- 柱类型 :Ascentis Express C18,2.7 μ m
- [0560] HPLC- 洗脱液 :A) 水 +0.05Vol.-% 甲酸 +0.05 乙酸铵, B) ACN+0.04Vol.-% 甲酸
- [0561] HPLC- 梯度 :2-98% B,1.4min,0.75min 98% B,流速 = 1.2ml/min
- [0562] HPLC- 柱温 :50℃
- [0563] LCMS 方法 H7(Rt_{H7}) :
- [0564] HPLC- 柱尺寸 :4.0×20mm
- [0565] HPLC- 柱类型 :Mercury MS Synergi,2 μ m
- [0566] HPLC- 洗脱液 :A) 水 +0.1Vol.-% 甲酸, B) ACN
- [0567] HPLC- 梯度 :0.5min 30% B,30-95% B 1min,0.9min 95% B,流速 = 2.0ml/min
- [0568] HPLC- 柱温 :30℃
- [0569] LCMS 方法 H8(Rt_{H8}) :
- [0570] HPLC- 柱尺寸 :4.0×20mm
- [0571] HPLC- 柱类型 :Mercury MS Synergi,2 μ m
- [0572] HPLC- 洗脱液 :A) 水 +0.1Vol.-% 甲酸, B) ACN
- [0573] HPLC- 梯度 :0.5min 70% B,70-100% B,1min,0.9min 100% B,流速 = 2.0ml/min
- [0574] HPLC- 柱温 :30℃
- [0575] HPLC 方法 H9(Rt_{H9}) :
- [0576] HPLC- 柱尺寸 :4.6×150mm
- [0577] HPLC- 柱类型 :Zorbax XDB-C18,5 μ m
- [0578] HPLC- 洗脱液 :A) 水 +0.01Vol.-% TFA ;B) ACN/MeOH 1 : 1
- [0579] HPLC- 梯度 :1min 30% B,30-100% B 5min,100-30% B 4min,流速 = 1.0ml/min

- [0580] HPLC- 柱温 :40°C
- [0581] HPLC 方法 H10($R_{t_{H10}}$) :
- [0582] HPLC- 柱尺寸 :4.6×150mm
- [0583] HPLC- 柱类型 :Zorbax XDB-C18,5 μ m
- [0584] HPLC- 洗脱液 :A) 水 +0.01Vol.-% TFA ;B) ACN/MeOH 1 : 1
- [0585] HPLC- 梯度 :1min 5% B,5-100% B 5min,100-5% B 4min,流速 = 1.0ml/min
- [0586] HPLC- 柱温 :40°C
- [0587] LCMS 方法 H11($R_{t_{H11}}$) :
- [0588] HPLC- 柱尺寸 :3.0×30mm
- [0589] HPLC- 柱类型 :Zorbax SB-C18,1.8 μ m
- [0590] HPLC- 洗脱液 :A) 水 +0.05Vol.-% TFA ;B) ACN+0.05Vol.-% TFA
- [0591] HPLC- 梯度 :70-100% B,3.25min,流速 = 0.7ml/min
- [0592] LCMS 方法 H12($R_{t_{H12}}$) :
- [0593] HPLC- 柱尺寸 :3.0×30mm
- [0594] HPLC- 柱类型 :Zorbax SB-C18,1.8 μ m
- [0595] HPLC- 洗脱液 :A) 水 +0.05Vol.-% TFA ;B) ACN+0.05Vol.-% TFA
- [0596] HPLC- 梯度 :80-100% B,3.25min,流速 = 0.7ml/min
- [0597] LCMS 方法 H13($R_{t_{H13}}$) :
- [0598] HPLC- 柱尺寸 :3.0×30mm
- [0599] HPLC- 柱类型 :Zorbax SB-C18,1.8 μ m
- [0600] HPLC- 洗脱液 :A) 水 +0.05Vol.-% TFA ;B) ACN+0.05Vol.-% TFA
- [0601] HPLC- 梯度 :40-100% B,3.25min,流速 = 0.7ml/min
- [0602] 实施例 1 :5- 溴 - 吡啶 -2- 基 - 甲酸 [6-((R)-5- 氨基 -3- 甲基 -3,6- 二氢 -2H-[1,4]- 噁嗪 -3- 基)- 吡啶 -2- 基]- 酰胺
- [0603]



- [0604] a) 5-(6- 溴 - 吡啶 -2- 基)-5- 甲基 - 咪唑烷 -2,4- 二酮
- [0605] 向 1-(6- 溴 - 吡啶 -2- 基)- 乙酮 (CAS 49669-13-8,8.75g,43.7mmol) 和氰化钾 (4.27g,65.6mmol) 的乙醇 / 水 (40.0/26.7ml) 溶液中加入碳酸铵 (21.02g,219.0mmol)。将反应混合物在高压釜中于 100°C 搅拌 17h,然后用水、1M aq. NaHCO₃ soln. 和 EtOAc 稀释。分离各相,水相用 EtOAc、Et₂O 和 DCM 再萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,获得为灰白色固体的目标化合物,其无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。
- [0606] HPLC $R_{t_{H4}} = 0.62\text{min}$;ESIMS :270,272 [(M+H)⁺] ;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 10.86 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 1.68 (s, 3H)。
- [0607] b) 4-(6- 溴 - 吡啶 -2- 基)-4- 甲基 -2,5- 二氧代 - 咪唑烷 -1,3- 二甲酸二 - 叔 - 丁基酯

[0608] 将 5-(6-溴-吡啶-2-基)-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮 (22.8g, 84.4mmol)、 Boc_2O (58.8ml, 55.3g, 253.4mmol) 和 DMAP (0.516g, 4.22mmol) 的 THF (600ml) 溶液于室温下搅拌 4h。将反应混合物浓缩至干, 然后溶于 EtOAc, 通过硅胶过滤。硅胶柱用 EtOAc 和 THF 洗涤, 将合并的滤液浓缩, 获得为浅黄色固体的目标化合物, 其无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。

[0609] HPLC $R_{t_{H4}} = 1.23\text{min}$; ESIMS: 470, 472 $[(M+H)^+]$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 7.82(m, 1H), 7.65(m, 2H), 2.11(s, 3H), 1.60(s, 9H), 1.30(s, 9H)。

[0610] c) 2-氨基-2-(6-溴-吡啶-2-基)-丙酸

[0611] 将 4-(6-溴-吡啶-2-基)-4-甲基-2,5-二氧代-咪唑烷-1,3-二甲酸二叔-丁基酯 (31.53g, 67.0mmol) 的 2.5M aq. NaOH soln. (215ml) 回流 40h。反应混合物用 EtOAc (100ml) 稀释并过滤。分离滤液, 有机层用 H_2O 洗涤。将合并的水层蒸发至干得到固体, 将其悬浮于 MeOH (350ml) 中, 搅拌 30min。过滤悬浮液, 白色沉淀物用 MeOH 洗涤。蒸发滤液, 获得浅橙色固体, 其无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。

[0612] HPLC $R_{t_{H4}} = 0.35\text{--}0.37\text{min}$; ESIMS: 245, 247 $[(M+H)^+]$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ 7.60-7.51(m, 2H), 7.36(dd, 1H), 1.62(s, 3H)。

[0613] d) 2-氨基-2-(6-溴-吡啶-2-基)-丙-1-醇

[0614] 向 2-氨基-2-(6-溴-吡啶-2-基)-丙酸 (25.5g, 72.8mmol) 和 Boc_2O (33.8ml, 31.8g, 145.7mmol) 的乙腈 (300ml) 和甲醇 (150ml) 悬浮液中加入四甲基氢氧化铵 (65.1ml 的 25% 水溶液, 182mmol)。将反应物于室温下搅拌 6.5h 并过滤。滤液用 MeOH 和 CH_3CN 洗涤, 然后蒸发获得橙色固体, 将其与 DCM 和盐水一起研磨。分离各相, 水相用 DCM 萃取三次。浓缩合并的有机相, 获得粗品 2-(6-溴-吡啶-2-基)-2-叔-丁氧基羰基氨基-丙酸, 为浅褐色泡沫状物 (HPLC $R_{t_{H4}} = 0.96\text{--}0.97\text{min}$, ESIMS: 345, 347 $[(M+H)^+]$)。

[0615] 于 0°C , 向 2-(6-溴-吡啶-2-基)-2-叔-丁氧基羰基氨基-丙酸 (14.1g, 40.8mmol) 的 THF (150ml) 悬浮液中分次加入 NaBH_4 (3.45g, 90.0mmol)。在 15 分钟内滴加 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ soln. (11.39ml, 12.75g, 90.0mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 17h。为了使剩余的原料反应完全, 于 0°C 加入 NaBH_4 (1.0g, 26.43mmol) 和 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ soln. (3.3ml, 26.43mmol), 将反应混合物于室温下再搅拌 23h。加入 MeOH, 将反应混合物于 80°C 搅拌 30min, 然后冷却至 rt 并过滤。蒸发滤液获得白色泡沫状物, 将其溶于 EtOAc 和 1N aq. NaOH soln.。分离各相, 水相用 EtOAc 萃取三次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 获得 [1-(6-溴-吡啶-2-基)-2-羟基-1-甲基-乙基]-氨基甲酸叔-丁基酯以及 2-氨基-2-(6-溴-吡啶-2-基)-丙-1-醇的混合物。将该混合物 (7.5g, 9.74mmol) 采用 Boc_2O (5.65ml, 5.31g, 24.34mmol) 和四甲基氢氧化铵 (65.1ml 的 25% aq. soln., 182mmol) 的乙腈 (100ml) 溶液再 boc 化。于室温下搅拌 1.5h 后, 反应混合物用水骤冷, 用 EtOAc 稀释。分离各相, 水层用 EtOAc 再萃取两次。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并除去溶剂, 获得黄色固体, 其无需进一步纯化, 该固体采用 100ml 4N aq. HCl 以 8.1g 的规模进行脱 boc 化。将反应混合物于室温下搅拌 17h, 浓缩, 将残留物溶于 H_2O 和 EtOAc。分离各相, 有机相用水洗涤。合并的水相用 2N aq. NaOH soln. 碱化, 然后用 EtOAc 萃取。分离各相, 水相用 EtOAc 再萃取两次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩获得 2-氨基-2-(6-溴-吡啶-2-基)-丙-1-醇, 为无色固体。HPLC $R_{t_{H4}} = 0.35\text{min}$; ESIMS: 231, 233 $[(M+H)^+]$; ^1H

NMR(400MHz, DMSO- d_6) : δ 7.73-7.63(m, 2H), 7.45(dd, 1H), 4.72-4.69(m, 1H), 3.58(dd, 1H), 3.40(dd, 1H), 2.00(br s, 2H), 1.26(s, 3H)。

[0616] e) N-[1-(6-溴-吡啶-2-基)-2-羟基-1-甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺

[0617] 向 2-氨基-2-(6-溴-吡啶-2-基)-丙-1-醇(4.9g, 21.2mmol) 的 DCM(50ml) 溶液中加入 K_2CO_3 (5.86g, 42.4mmol)。将反应混合物冷却至 0°C, 滴加 2-氯代乙酰氯(2.55ml, 3.59g, 31.8mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌 5h。加入 MeOH(20ml), 于室温下继续搅拌 1h。反应混合物用水和 DCM 稀释, 分离各相, 水相用 DCM 萃取两次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并除去溶剂, 获得 N-[1-(6-溴-吡啶-2-基)-2-羟基-1-甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺, 为橙色油状物。HPLC $R_{t_{H_4}} = 0.73-0.77\text{min}$; ESIMS : 307, 309 $[(M+H)^+]$; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) : δ 8.35(s, 1H), 7.70-7.66(m, 1H), 7.48(dd, 1H), 7.38(dd, 1H), 5.05-5.02(m, 1H), 4.14(s, 2H), 3.68-3.66(m, 2H), 1.55(s, 3H)。

[0618] f) 5-(6-溴-吡啶-2-基)-5-甲基-吗啉-3-酮

[0619] 向 N-[1-(6-溴-吡啶-2-基)-2-羟基-1-甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺的叔-丁醇(90ml) 溶液中加入 KOtBu, 将反应混合物于室温下搅拌 4h。反应混合物用水骤冷, 用 EtOAc 稀释。分离各相, 水相用 EtOAc 萃取两次。合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并除去溶剂, 获得为浅黄色固体的目标化合物。HPLC $R_{t_{H_4}} = 0.73\text{min}$; ESIMS : 271, 273 $[(M+H)^+]$; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) : δ 8.72(s, 1H), 7.82-7.78(m, 1H), 7.57-7.51(m, 2H), 4.10(d, 2H), 4.00(d, 1H), 3.65(d, 1H), 1.42(s, 3H)。

[0620] g) 5-(6-溴-吡啶-2-基)-5-甲基-吗啉-3-硫酮

[0621] 将 5-(6-溴-吡啶-2-基)-5-甲基-吗啉-3-酮(4.65g, 17.15mmol) 和 P_2S_5 (4.57g, 20.58mmol) 在吡啶(60ml) 中的混合物于 80°C、在氮气环境中搅拌 6h。将反应混合物冷却至 rt, 用 0.5N aq. HCl 和 EtOAc 稀释。分离各相, 水相用 EtOAc 萃取两次。合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速色谱(环己烷/EtOAc 100 : 0-75 : 25) 纯化, 获得为浅黄色固体的目标化合物。HPLC $R_{t_{H_4}} = 0.89\text{min}$; ESIMS : 287, 289 $[(M+H)^+]$; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) : δ 11.15(s, 1H), 7.86-7.82(m, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.39(dd, 1H), 4.44-4.34(d, 2H), 4.13(d, 1H), 3.74(d, 1H), 1.52(s, 3H)。

[0622] h) 5-(6-溴-吡啶-2-基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺

[0623] 将 5-(6-溴-吡啶-2-基)-5-甲基-吗啉-3-硫酮(1.4g, 4.88mmol) 在 7NNH₃/MeOH(20.89ml, 146mmol) 中的混合物在高压釜中于 50°C 搅拌 3 天。将反应混合物蒸发至干, 经 FC 纯化(梯度洗脱: 环己烷 : EtOAc 75 : 25-50 : 50, 然后 +10% Et₃N, 最后 MeOH+10% Et₃N), 获得粗品目标化合物, 通过 DCM 洗涤进一步纯化。HPLC $R_{t_{H_4}} = 0.54\text{min}$; ESIMS : 270, 272 $[(M+H)^+]$; 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) : δ 8.51(br s, 2H), 7.83-7.79(m, 1H), 7.63-7.61(m, 2H), 4.45(s, 2H), 4.11(d, 1H), 3.84(d, 1H), 1.51(s, 3H)。

[0624] i) [5-(6-溴-吡啶-2-基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯

[0625] 将 5-(6-溴-吡啶-2-基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺(1.100g, 4.07mmol)、Boc₂O(1.229ml, 1.155g, 5.29mmol) 和 DIPEA(1.067ml, 0.789g, 6.11mmol) 在 DCM(30ml) 中的悬浮液于室温下搅拌 20h。反应混合物用水和 DCM 洗涤。分离各相, 水相用 DCM 再萃取两次。合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到目标化合物, 为

无色固体,其无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。HPLC $R_{t_{H_4}} = 0.92\text{min}$;ESIMS:370, 372 $[(M+H)^+]$ 。

[0626] j) (+)-和 (-)-5-(6-氨基-吡啶-2-基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯

[0627] 将 [5-(6-溴-吡啶-2-基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯 (986mg, 2.66mmol)、环己烷二甲基二胺 (0.420ml, 379mg, 2.66mmol)、抗坏血酸钠 (211mg, 1.07mmol)、 NaN_3 (1385mg, 21.31mmol) 和 CuI (203mg, 1.07mmol) 在乙醇/水 (22.0/8.8ml) 中的混合物在干冰/EtOH 浴中用氮气脱气。然后将反应混合物于 45°C 搅拌 4h。将反应混合物温热至室温,通过 hyflo 过滤,用 EtOAc 冲洗并浓缩。经硅胶快速色谱 (环己烷/EtOAc 梯度洗脱 0-3min 100:0, 3-25min 60:40, 40-52min 50:50), 获得目标化合物。HPLC $R_{t_{H_4}} = 0.60, 0.66\text{min}$;ESIMS:305 $[(M-H)^+]$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.77-7.73(m, 1H), 6.81-6.76(m, 2H), 4.71-4.63(m, 1H), 4.70-4.56(m, 2H), 4.06-3.96(m, 2H), 1.69(s, 3H), 1.51(s, 9H)。

[0628] 将外消旋的 5-(6-氨基-吡啶-2-基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯通过制备性手性 HPLC (柱:Chiralpak AS;溶剂:正庚烷/乙醇/异丙基胺=80:12:8;流速:70ml/min;于 220nm 检测) 分离为纯对映体。对映体 1: $[\alpha]_D = -138.5^\circ$ ($c = 1.00, \text{MeOH}$)。对映体 2: $[\alpha]_D = +141.5^\circ$ ($c = 1.03, \text{MeOH}$)。(-)-对映体 1 用于下一步骤,其构型指定为 (R),其相似结构的构型已经通过 x-射线衍射结晶分析确定。

[0629] k) ((R)-5-{6-[(5-溴-吡啶-2-羰基)-氨基]-吡啶-2-基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-氨基甲酸叔-丁基酯

[0630] 向 5-溴吡啶-2-甲酸 (34.5mg, 0.171mmol) 的 DCM (2ml) 溶液中加入 1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺 (0.045ml, 45.7mg, 0.342mmol), 将反应混合物于 0°C 搅拌 1h。然后将反应混合物于 0°C 滴加至 (-)-5-(6-氨基-吡啶-2-基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯 (获自上面工艺步骤 j) 的对映体 1, 47.6mg, 0.155mmol) 和 NEt_3 (0.048ml, 34.6mg, 0.342mmol) 的 DCM (2ml) 无水溶液中。将反应混合物温热至室温并于室温下搅拌 20min。反应混合物用 DCM 稀释,用水骤冷。分离各相,水相用 DCM 萃取。合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并经 HPLC 纯化两次 (Alltech Grom Saphir65 Si 10 μM 柱 150 \times 30mm, 梯度 1:正庚烷:EtOAc 0-1.2min 85:15, 1.2-9min 0:100, 9-12min 0:100; 梯度 2:正庚烷:EtOAc:MeOH 0-1.2min 47:50:3, 1.2-9min 0:60:40, 9-12min 0:60:40; 流速 50ml/min, 254nm 检测)。HPLC $R_{t_{H_4}} = 1.10\text{min}$;ESIMS:490, 492 $[(M+H)^+]$ 。

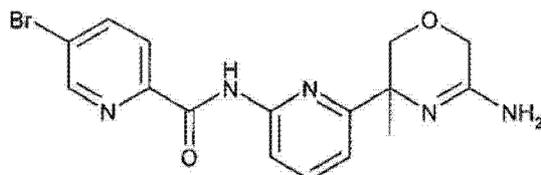
[0631] 1) 5-溴-吡啶-2-甲酸 [6-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺

[0632] 向 5-{6-[(5-溴-吡啶-2-羰基)-氨基]-吡啶-2-基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-氨基甲酸叔-丁基酯 (43mg, 0.088mmol) 的 DCM (270 μl) 溶液中加入 TFA (270 μl , 400mg, 3.51mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 1h。反应混合物用 1M aq. NaHCO_3 soln. 骤冷,用 DCM 稀释。分离各相,水相用 DCM 再萃取两次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,浓缩,经手动快速色谱纯化 (NH_3 -去活硅胶, 己烷:DCM:MeOH

10 : 10 : 1, 然后 DCM : MeOH 10 : 1, 然后 +0.1% NH₃, 最后 MeOH+1% NH₃, 得到目标化合物, 为无色固体。向游离碱的 DCM 溶液中加入 1eq. 2N HCl/Et₂O, 收集获得的盐酸盐。HPLC Rt_{H₂} = 0.76min; ESIMS : 390, 392 [(M+H)⁺]; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.88 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.27-8.24 (m, 1H), 8.24-7.98 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 1.78 (s, 3H)。

[0633] 实施例 2 : 5-溴-吡啶-2-甲酸 [6-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺

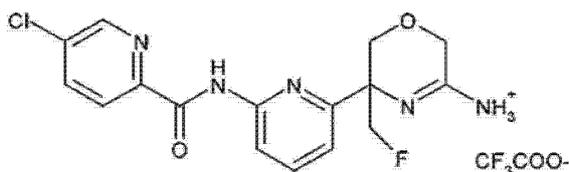
[0634]



[0635] 实施例 1 的外消旋物可以根据实施例 1 中使用的方法制备, 采用获自实施例 1 步骤 j) 的外消旋混合物完成合成, 其具有相同的分析数据。

[0636] 实施例 3 : 5-{6-[(5-氯-吡啶-2-羰基)-氨基]-吡啶-2-基}-5-氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基-三氟乙酸铵

[0637]



[0638] a) 2-(6-溴-吡啶-2-基)-丙二酸二乙酯

[0639] 将二异丙基氯化锂 (2.0M 的庚烷/THF/乙基苯溶液, 581.3ml) 溶于无水 THF (400ml) 中, 冷却至 -78°C。在相同的温度下, 将 2-溴-6-甲基吡啶 (50.0g, 296.64mmol) 在 15 分钟内缓慢加至 LDA 溶液中, 持续搅拌 30min。然后将氯代甲酸乙酯 (94.62g, 871.94mmol) 的无水 THF (50ml) 溶液滴加至该搅拌的反应物中, 将该反应物于 -78°C 搅拌 2h。反应混合物用饱和的氯化铵溶液骤冷, 形成的产物用乙酸乙酯萃取, 用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥。减压浓缩有机层, 经柱色谱纯化, 采用 10% 乙酸乙酯的己烷液洗脱, 获得为棕色液体的目标化合物。收率 = 65.0g (71.4%)。TLC (10% 乙酸乙酯的己烷液) R_f = 0.31; LCMS : Rt_{H₂} = 1.866; [M+1] = 315.8 和 317.9; HPLC : Rt_{H₂} = 4.636min (48%); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.587 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 3.91 (s, 1H), 4.25-4.09 (m, 4H), 1.24 (t, 6H)。

[0640] b) (6-溴-吡啶-2-基)-乙酸

[0641] 将 2-(6-溴-吡啶-2-基)-丙二酸二乙酯 (64.0g, 202.4mmol) 于室温下加至碳酸钾 (279.8g, 2024mmol) 的水 (400ml) 溶液中, 将反应混合物于 100°C 加热至回流 36h。反应混合物采用饱和的氯化铵溶液处理, 形成的产物用乙酸乙酯萃取 (3×800ml), 用盐水洗涤 (10ml)。减压浓缩有机层, 获得为浅棕色固体的目标化合物。收率 = 34.0g (77.7%)。TLC (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) R_f = 0.11; LCMS : Rt_{H₂} = 0.45; [M+1] = 216.0 和 218.0。

[0642] c) (6-溴-吡啶-2-基)-乙酸乙酯

[0643] 向 (6-溴-吡啶-2-基)-乙酸 (34.0g, 158.14mmol) 的乙醇 (300ml) 溶液中加入

conc. H₂SO₄ (5.0ml), 于回流下加热 12h。将反应混合物冷却至 rt 并减压浓缩至干。向残留物中加入水, 产物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并减压浓缩, 获得粗品产物。经柱色谱纯化, 获得为棕色液体的目标化合物。收率 = 31.2g (82%)。TLC (20% 乙酸乙酯的己烷溶液) R_f = 0.51; LCMS: Rt_{H7} = 0.996, [M+1]⁺ = 244.0 和 246.0; HPLC: Rt_{H9} = 3.87min (97.2%); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.53 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.19 (q, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.25 (t, 3H)。

[0644] d) 2-(6-溴-吡啶-2-基)-3-羟基-2-羟基甲基-丙酸乙酯

[0645] 于 0°C 至 -10°C, 向多聚甲醛 (9.6g, 319.55mmol) 和乙醇钠 (0.87g, 12.784mmol) 的无水 THF (250ml) 溶液中加入 (6-溴-吡啶-2-基)-乙酸乙酯 (31.2g, 127.82mmol), 将反应混合物在相同的温度下搅拌 4h。过滤在反应混合物中形成的固体, 用乙酸乙酯洗涤, 浓缩滤液, 获得为棕色液体的粗品产物。收率 = 30.0g (粗品)。TLC (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) R_f = 0.28; LCMS: Rt_{H8} = 0.702, M+1 = 304.0 和 306.0。

[0646] e) 2-(6-溴-吡啶-2-基)-3-甲氧基甲氧基-2-甲氧基甲氧基甲基-丙酸乙酯

[0647] 向 2-(6-溴-吡啶-2-基)-3-羟基-2-羟基甲基-丙酸乙酯 (30.0g, 98.638mmol) 的无水 THF (250ml) 溶液中加入四丁基溴化铵 (15.8g, 49.319mmol) 和二异丙基乙胺 (127.47g, 163.0ml), 随后于室温下滴加甲氧基甲基氯。获得的反应物于 65°C 回流 3h, 冷却至 rt。将反应混合物减压浓缩, 经硅胶柱色谱纯化, 采用 10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 获得为棕色液体的目标化合物。收率 = 20.4g (52%)。TLC (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) R_f = 0.55; LCMS: Rt_{H7} = 1.639, [M+1]⁺ = 392.0 和 394.0; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.49 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.62-4.47 (m, 4H), 4.24-4.16 (m, 6H), 3.25 (s, 6H), 1.23 (t, 3H)。

[0648] f) 2-(6-溴-吡啶-2-基)-3-甲氧基甲氧基-2-甲氧基甲氧基甲基-丙酸

[0649] 将氢氧化锂 (10.69g, 254.95mmol) 于室温下加至 2-(6-溴-吡啶-2-基)-3-甲氧基甲氧基-2-甲氧基甲氧基甲基-丙酸乙酯 (20.0g, 50.99mmol) 的乙醇 (100ml) 和水 (100ml) 溶液中, 将反应混合物搅拌过夜。将反应物减压浓缩, 于 0°C 采用稀 HCl 酸化。产物用乙酸乙酯萃取, 用最小量的盐水洗涤。减压浓缩有机层, 获得为棕色液体的目标化合物。收率 = 18.0g。TLC (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) R_f = 0.05; LCMS: Rt_{H8} = 1.383, [M+1] = 364.0 和 366.0; HPLC: Rt_{H9} = 3.844min (49%) 和 3.885min. (22%)。

[0650] g) 1-(6-溴-吡啶-2-基)-2-甲氧基甲氧基-1-甲氧基甲氧基甲基-乙基胺

[0651] 于室温下, 向 2-(6-溴-吡啶-2-基)-3-甲氧基甲氧基-2-甲氧基甲氧基甲基-丙酸 (18.0g) 的甲苯 (150ml) 悬浮液中加入二苯基磷酰基叠氮化物 (4.08g, 148.27mmol) 和三乙胺 (14.97g [20.6ml], 148.27mmol), 于 100°C 搅拌 15h。将反应混合物冷却至 rt 并减压浓缩。获得的残留物溶于 THF (600ml), 于室温下加入 20% NaOH 溶液, 搅拌 1h。减压除去溶剂, 形成的产物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥。减压浓缩有机部分, 粗品产物经柱色谱纯化, 采用 35% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 获得为棕色液体的目标化合物。收率 = 15.0g (88% [2步])。TLC (70% 乙酸乙酯的己烷溶液) R_f = 0.51; LCMS: Rt_{H7} = 0.28, [M+1] = 335.0 和 337.0。

[0652] h) N-[1-(6-溴-吡啶-2-基)-2-甲氧基甲氧基-1-甲氧基甲氧基甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺

[0653] 于 0℃, 向 1-(6-溴-吡啶-2-基)-2-甲氧基甲氧基-1-甲氧基甲氧基甲基-乙基胺 (15.0g, 44.75mmol) 的 DCM(150ml) 溶液中加入 Na₂CO₃ 水溶液 (10.91g, 102.925mmol) 的水溶液, 30ml) 并搅拌 10min。将氯代乙酰氯 (5.56g, 49.225mmol) 于 0℃ 加至获得的反应混合物中, 于室温下持续搅拌 1h。反应混合物用 DCM 稀释 (~ 11), 用水、盐水洗涤处理反应混合物, 经无水硫酸钠干燥。分离有机层并减压浓缩, 获得为棕色液体的目标化合物。收率 = 9.0g (48%)。TLC(50% 乙酸乙酯的己烷溶液) R_f = 0.54; LCMS: Rt_{H7} = 1.341, [M+1] = 411.0 和 413.0; HPLC: Rt_{H9} = 4.27min (50.4%); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.11(d, 1H), 7.57-7.52(m, 1H), 7.46-7.37(m, 2H), 4.59-4.52(m, 4H), 4.23-4.17(m, 4H), 4.09-4.04(m, 2H), 3.21(s, 6H)。

[0654] i) N-[1-(6-溴-吡啶-2-基)-2-羟基-1-羟基甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺

[0655] 于 0℃, 向 N-[1-(6-溴-吡啶-2-基)-2-甲氧基甲氧基-1-甲氧基甲氧基甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺 (9.0g, 21.861mmol) 的乙硫醇 (30ml) 溶液中加入 BF₃·Et₂O (9.3g, 141.93mmol), 搅拌 10min。于室温下持续搅拌 3h。反应混合物用饱和的 NaHCO₃ 溶液骤冷, 形成的产物用乙酸乙酯萃取。分离有机层, 用盐水溶液洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。减压浓缩有机层, 经柱色谱纯化, 采用 2% 的甲醇氯仿溶液洗脱, 获得为棕色液体的目标化合物。收率 = 5.5g (77%)。TLC(10% 的甲醇氯仿溶液) R_f = 0.51; LCMS: Rt_{H8} = 0.916, [M+1] = 322.9 和 324.8; HPLC Rt_{H9} = 5.931min (89%); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.27(s, 1H), 7.56(t, 1H), 7.42-7.39(m, 2H), 4.38(s, 2H), 4.09-4.07(m, 4H), 3.95(d, 2H)。

[0656] j) 5-(6-溴-吡啶-2-基)-5-羟基甲基-吗啉-3-酮

[0657] 于室温下, 向 N-[1-(6-溴-吡啶-2-基)-2-羟基-1-羟基甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺 (5.4g, 16.69mmol) 的 t-BuOH(80ml) 溶液中加入 t-BuOK (2.06g, 18.38mmol), 随后加入碘化钠 (0.25g, 1.669mmol), 将反应混合物于 90℃ 搅拌 1h。减压浓缩反应混合物, 获得的残留物用水处理。残留物中存在的化合物用乙酸乙酯萃取 (2×100ml)。有机部分用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并减压浓缩, 获得粘性化合物。再将形成的产物与正戊烷 (5.0ml) 和乙醚 (5.0ml) 一起研磨, 获得为浅黄色胶状物的目标化合物。收率 = 3.3g (68.8%)。TLC(50% 乙酸乙酯的己烷溶液) R_f = 0.21; LCMS: Rt_{H8} = 0.155, [M+1] = 286.9 和 288.8; HPLC Rt_{H9} = 3.03min (69.8%); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.40(s, 1H), 7.79(t, 1H), 7.57(d, 2H), 5.11(s, 1H), 4.15(d, 1H), 3.99(d, 2H), 3.88(d, 1H), 3.71-3.60(m, 2H)。

[0658] k) 5-(6-溴-吡啶-2-基)-5-氟甲基-吗啉-3-酮

[0659] 于室温下, 向 5-(6-溴-吡啶-2-基)-5-羟基甲基-吗啉-3-酮 (2.8g, 9.756mmol) 的无水 THF (30ml) 溶液中加入二乙基氨基三氟化硫 (4.72g, 29.268mmol), 持续搅拌 4h。然后向获得的反应混合物中加入 Na₂CO₃, 再搅拌 30min。减压浓缩反应混合物, 产物用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并减压浓缩, 获得为粘性残留物的粗品化合物。将该粗品产物采用 45% 的乙酸乙酯的己烷溶液溶剂系统纯化, 获得为灰白色固体的目标化合物。收率 = 1.15g (40%)。TLC(70% 乙酸乙酯的己烷溶液) R_f = 0.49; LCMS: Rt_{H7} = 0.383, [M+1]⁺ = 289 和 289; HPLC Rt_{H9} = 3.27min (84%); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.62(t, 1H), 7.49(dd, 1H), 7.32(d, 1H), 7.09(br. s, 1H), 4.92(dd, 1H), 4.52(dd, 1H), 4.32-4.17(m, 3H), 3.98-3.93(dd, 1H); ¹⁹F NMR(376.2MHz): δ -255.65(t, 1F)。

[0660] l) 5-氯-吡啶-2-甲酸 [6-(3-氟甲基-5-氧代-吗啉-3-基)-吡啶-2-基]-酰

胺

[0661] 将 4,5-二(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(0.04g,0.069mmol)、三(二亚苄基-丙酮)二钯(0)(0.032g,0.035mmol)和碳酸铯(0.678g,2.083mmol)溶于1,4-二氧六环,用氩气脱气10min。向获得的反应混合物中加入5-(6-溴-吡啶-2-基)-5-氟甲基-吗啉-3-酮(0.2g,0.694mmol),随后加入5-氯代-2-吡啶甲酰胺(0.119g,0.764mmol),再用氩气脱气5min。然后将反应混合物于80℃加热16h,冷却至rt。反应物用水处理,产物用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。减压浓缩有机层获得液体,将其与正-戊烷一起研磨,获得为灰白色固体的目标化合物。收率=0.24g(粗品)。TLC(50%乙酸乙酯的己烷溶液) $R_f = 0.45$;LCMS: $R_{t_{H8}} = 1.215$, $[M+1] = 365.1$ 和 366.9 ;HPLC $R_{t_{H9}} = 4.367\text{min}$ (53%)。

[0662] m)5-氯-吡啶-2-甲酸[6-(3-氟甲基-5-硫代-吗啉-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺

[0663] 于室温下,向5-氯-吡啶-2-甲酸[6-(3-氟甲基-5-氧代-吗啉-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺(0.24g,0.658mmol)的THF(10.0ml)溶液中加入劳氏试剂(Lawesson's reagent)(0.798g,1.974mmol),于回流温度下加热24h。减压浓缩反应物。粗品化合物经柱色谱直接纯化,采用23%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,获得为灰白色固体的目标化合物。收率=0.19g(72%[2步骤])。TLC(50%乙酸乙酯的己烷溶液) $R_f = 0.71$;LCMS: $R_{t_{H8}} = 1.578$, $[M+1]^+ = 381.1$ 和 382.9 。

[0664] n)5-{6-[(5-氯-吡啶-2-羰基)-氨基]-吡啶-2-基}-5-氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基-三氟乙酸铵

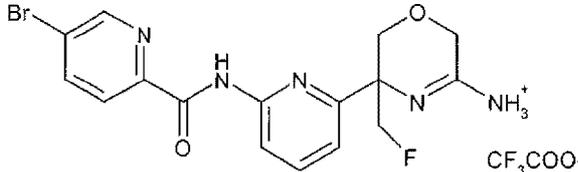
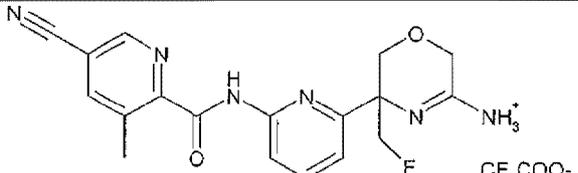
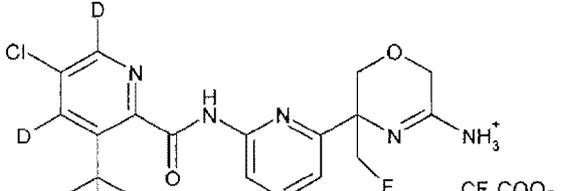
[0665] 于0℃,在密封的试管中,向5-氯-吡啶-2-甲酸[6-(3-氟甲基-5-硫代-吗啉-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺(0.19g,0.499mmol)的甲醇(2.0ml)溶液中加入10%的氨甲醇溶液(8.0ml,于室温下搅拌24h。减压浓缩反应物,通过制备性HPLC直接纯化。条件:柱:C18-ZORBAX 21.2×150mm;5 μ m。流动相:0.1%TFA的水溶液(A)/ACN;流速:20ml/min。收率:86mg(36%)。M.P.:216-218℃。TLC(20%的甲醇氯仿溶液) $R_f = 0.45$;LCMS: $R_{t_{H8}} = 0.194$ $[M+1] = 364.0$ 和 366.1 ;HPLC $R_{t_{H9}} = 3.222\text{min}$ (98.7%); $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ 10.85(s,1H),10.37(s,1H),9.37(s,1H),8.50-8.79(m,2H),8.31-8.23(m,3H),8.06(t,1H),7.37(d,1H),4.96(dd,1H),4.85(dd,1H),4.62(dd,2H),4.25-4.16(m,2H)。产物的形成也可以通过2DNMR-ROESY证实。

[0666] 实施例4-7:表4中列示的化合物通过采用与实施例3中类似的方法制备。

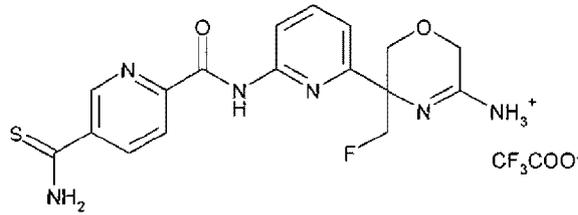
[0667] 表4

[0668]

[0669]

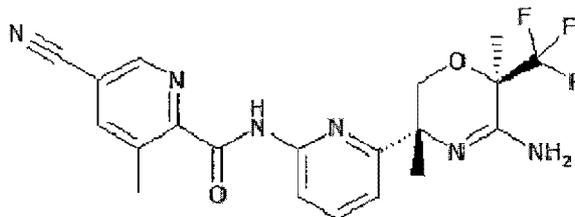
实施例	化合物	¹ H-NMR (δ ; DMSO-d ₆)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
4	 <p>5-{6-[(5-溴-吡啶-2-羰基)-氨基]-吡啶-2-基}-5-氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基-三氟乙酸铵</p>	10.74 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.92 (t, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 4.96 (dd, 1H), 4.86 (dd, 1H), 4.62 (dd, 2H), 4.25-4.15 (m, 2H).	LCMS : Rt _{H8} = 0.239 [M+1] = 408.0, 410.0
5	 <p>5-{6-[(5-氰基-3-甲基-吡啶-2-羰基)-氨基]-吡啶-2-基}-5-氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基-三氟乙酸铵</p>	9.01 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.874 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.59-4.45 (m, 2H), 4.03-3.85 (m, 6H), 2.61 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).	LCMS : Rt _{H8} = 0.127 ; [M+1] = 369.4
6	 <p>5-{6-[(4,6-二氘-5-氯-3-三氟甲基-吡啶-2-羰基)-氨基]-吡啶-2-基}-5-氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基-三氟乙酸铵</p>	10.80 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.02 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.99-4.76 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.18 (t, 2H).	LCMS : Rt _{H8} = 0.208 ; [M+1] = 383.3

[0670]

实施例	化合物	¹ H-NMR (δ ; DMSO-d ₆)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
7	 <p>5-{6-[(5-硫代氨基甲酰基-吡啶-2-羰基)-氨基]-吡啶-2-基}-5-氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基-三氟乙酸铵</p>	<p>10.82 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 90.1-9.09 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.28 (dd, 2H), 8.06 (t, 1H), 7.37 (d, 1H), 5.03-4.78 (m, 2H), 4.61 (dd, 2H), 4.26-4.16 (m, 2H).</p>	<p>LCMS : R_{tH7} = 0.153 ; [M+1] = 389.1</p>

[0671] 实施例 8 :5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺

[0672]



[0673] a) 4-(6-溴-吡啶-2-基)-4-甲基-2-氧代-2λ⁴-[1,2,3]氧杂噻唑烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0674] 于 0℃, 向预冷的亚硫酸氯 (3.42ml, 5.57g, 46.8mmol) 的吡啶 (9.46ml, 9.25g, 117.0mmol) 溶液中滴加 [1-(6-溴-吡啶-2-基)-2-羟基-1-甲基-乙基]-氨基甲酸叔-丁基酯 (参见实施例 1 步骤 d, 7.75g, 23.4mmol) 的 DCM(230ml) 溶液。将反应混合物于室温下搅拌 1h, 然后加入 0.5N aq. HCl 和 DCM, 分离各相, 水相用 DCM 再萃取两次。合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 获得目标化合物 (非对映异构体的混合物), 为橙色固体。HPLC R_{tH4} = 1.16, 1.20min (非对映异构体); ESIMS : 377, 379 [M+H]⁺。

[0675] b) 4-(6-溴-吡啶-2-基)-4-甲基-2,2-二氧化代-2λ⁶-[1,2,3]氧杂噻唑烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0676] 向 4-(6-溴-吡啶-2-基)-4-甲基-2-氧代-2λ⁴-[1,2,3]氧杂噻唑烷-3-甲酸叔-丁基酯 (8.83g, 23.4mmol) 的乙腈 (60ml) 和 H₂O (30.0ml) 溶液中加入 RuCl₃ 水合物 (0.971g, 4.68mmol) 和 NaIO₄ (10.01g, 46.8mmol)。将反应混合物于 0℃ 搅拌 2h。加入 H₂O 和 DCM, 分离各相, 水相用 DCM 再萃取两次。合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残留物溶于 DCM, 通过硅胶过滤, 蒸发滤液, 残留物与 TBME (10ml) 和正己烷 (100ml) 一起研磨。过滤获得的沉淀物, 用正己烷洗脱, 得到目标化合物, 为无色的结晶固体。HPLC R_{tH4} = 1.16min; ESIMS : 393, 395 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.63-7.59 (m, 1H),

7.47-7.42(m, 2H), 4.73(d, 1H), 4.47(d, 1H), 2.00(s, 3H), 1.52(s, 9H)。

[0677] c) (R)-2-[(RS)-2-(6-溴-吡啶-2-基)-2-叔-丁氧基羰基氨基-丙氧基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙酸乙酯

[0678] 于 0°C, 将 NaH(0.508g 的 60% 矿物油分散液, 12.69mmol) 加至 4-(6-溴-吡啶-2-基)-4-甲基-2,2-二氧化-2-λ⁶-[1,2,3]氧杂噻唑烷-3-甲酸叔-丁基酯(3.84g, 9.76mmol) 和 (R)-3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基-丙酸乙酯(2.54g, 13.67mmol) 的 DMF 溶液(10ml, 溶液通过 4Å 分子筛预干燥)。将反应混合物于室温下搅拌 30min, 然后于 60°C 搅拌 17h, 反应混合物用水骤冷, 用 1N aq. HCl 和 EtOAc 稀释。分离各相, 水相用 EtOAc 再萃取两次。合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速色谱纯化(环己烷: EtOAc, 梯度 0-5min 100:0, 5-30min 90:10, 30-40min 90:10, 40-50min 80:20, 50-55min 80:20), 获得目标化合物(非对映异构体混合物), 为澄清的油状物。HPLC $R_{t_{H_4}} = 1.39\text{min}$; ESIMS: 499, 501 [(M+H)⁺]。

[0679] d) [(RS)-1-(6-溴-吡啶-2-基)-2-((R)-1-氨基甲酰基-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-1-甲基-乙基]-氨基甲酸叔-丁基酯

[0680] 将 (R)-2-[(RS)-2-(6-溴-吡啶-2-基)-2-叔-丁氧基羰基氨基-丙氧基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙酸乙酯(3.0g, 6.01mmol) 的 7N NH₃/MeOH(6.5ml) 溶液在密封的玻璃瓶中于 55°C 搅拌 72h。浓缩反应混合物, 获得为无色固体的目标化合物, 其无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。HPLC $R_{t_{H_4}} = 1.12, 1.14\text{min}$ (非对映异构体); ESIMS: 470, 472 [(M+H)⁺]。

[0681] e) [(RS)-1-(6-溴-吡啶-2-基)-2-((R)-1-氰基-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-1-甲基-乙基]-氨基甲酸叔-丁基酯

[0682] 于 0°C, 向预冷的 [(RS)-1-(6-溴-吡啶-2-基)-2-((R)-1-氨基甲酰基-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-1-甲基-乙基]-氨基甲酸叔-丁基酯(2.18g, 4.64mmol) 和 NEt₃(1.615ml, 1.173g, 11.59mmol) 的 DCM(30ml) 溶液中滴加 TFAA(0.773ml, 1.168g, 5.56mmol)。于 0°C 搅拌 5min, 然后于室温下搅拌 1h 后, 反应混合物用 sat. aq. Na₂CO₃ soln. 和 DCM 稀释。分离各相, 水相用 DCM 再萃取两次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩获得浅黄色油状物, 将其与 7N NH₃/MeOH 一起搅拌 5min。将混合物蒸发至干, 经快速色谱纯化(环己烷: EtOAc 0-3min 100:0, 3-35min 65:35), 得到为澄清油状物的目标化合物。

[0683] HPLC $R_{t_{H_4}} = 1.30\text{min}$; ESIMS: 452, 454 [(M+H)⁺]; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.59-7.53(m, 1H), 7.42-7.36(m, 2H), 5.66(br s, 1H), 4.41-4.31(m, 1H), 4.25-4.18(m, 1H), 1.71(d, 3H), 1.66(d, 3H), 1.43(s, 9H)。

[0684] f) (R)-2-[(RS)-2-氨基-2-(6-溴-吡啶-2-基)-丙氧基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙腈

[0685] 将 [(RS)-1-(6-溴-吡啶-2-基)-2-((R)-1-氰基-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-1-甲基-乙基]-氨基甲酸叔-丁基酯(0.456g, 1.008mmol) 和 TFA(1.554ml, 2.299g, 20.17mmol) 的 DCM(5ml) 溶液于室温下搅拌 30min, 浓缩, 与 7N NH₃/MeOH 一起于室温下搅拌 20min, 再次浓缩, 获得目标化合物, 其无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。HPLC $R_{t_{H_4}} = 0.69, 0.73\text{min}$ (非对映异构体); ESIMS: 352, 354 [(M+H)⁺]。

[0686] g) (2R,5RS)-5-(6-溴-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺

[0687] 将 (R)-2-[(RS)-2-氨基-2-(6-溴-吡啶-2-基)-丙氧基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙腈 (0.688g, 1.172mmol)、N-乙酰基-L-半胱氨酸 (0.383g, 2.344mmol) 和 K_2CO_3 (0.356g, 2.560mmol) 在无水 EtOH (4ml) 中的悬浮液于 80 °C 搅拌 18h。反应混合物用 10% aq. K_2CO_3 soln. 骤冷, 用 TBME 萃取三次。合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 获得目标化合物, 为无色固体。HPLC $R_{t_{H_4}} = 0.68-0.70\text{min}$; ESIMS : 352, 354 $[(M+H)^+]$ 。

[0688] h) [(2R,5R)-5-(6-溴-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯和 (2R,5S)-非对映异构体

[0689] 将 (R)-5-(6-溴-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺、 Boc_2O 和 DIPEA 在 DCM (4ml) 中的混合物于室温下搅拌 20h。反应混合物用 sat. aq. $NaHCO_3$ soln. 骤冷, 用 DCM 稀释。分离各相, 水相用 DCM 再萃取两次。合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。HPLC 纯化 (Alltech Grom Saphir 65Si, 10 μm , 250 \times 50mm 柱, 梯度 Hept : EtOAc 0-1.6min 85 : 15, 1.6-16min 0 : 100, 16-21.2min 0 : 100, 流速 : 100ml/min, 检测 : 254nm), 获得需要的 (2R,5R) 以及不需要的 (2R,5S) 非对映异构体。HPLC $R_{t_{H_4}} = 1.28\text{min}$ (2R,5S), 1.30min (2R,5R); ESIMS : 452, 454 $[(M+H)^+]$; 1H NMR (2R,5R) (400MHz, $CDCl_3$) : δ 10.98 (br s, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.55 (s, 12H); 1H NMR (2R,5S) (400MHz, $CDCl_3$) : δ 11.01 (br s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.91 (d, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.55 (s, 19H)。

[0690] i) ((2R,5R)-5-{6-[(5-氰基-3-甲基-吡啶-2-羰基)-氨基]-吡啶-2-基}-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-氨基甲酸叔-丁基酯

[0691] 将 [(2R,5R)-5-(6-溴-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯 (60.00mg, 0.133mmol)、5-氰基-3-甲基吡啶酰胺 (23.52mg, 0.146mmol)、咕吨 (6.91mg, 0.012mmol) 和 Cs_2CO_3 (60.50mg, 0.186mmol) 在二氧六环 (0.611ml) 中的混合物用氩气脱气 5min, 然后加入 Pd_2dba_3 (3.64mg, 3.98 μmol), 将反应混合物于 40 °C 搅拌 18h。反应混合物用 H_2O 和 TBME 稀释。分离各相, 水相用 TBME 再萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经 HPLC 纯化 (Alltech Grom Saphir 65Si 10 μM 柱, 150 \times 30mm, 梯度正庚烷 : EtOAc 0-1.2min 75 : 25, 1.2-9min 0 : 100, 9-12min 0 : 100, 流速 : 50ml/min, 检测 : 254nm), 获得目标化合物, 为无色固体。HPLC $R_{t_{H_4}} = 1.37\text{min}$; ESIMS : 533 $[(M+H)^+]$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ 11.22 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.57 (br s, 12H)。

[0692] j) 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺

[0693] 向 ((2R,5R)-5-{6-[(5-氰基-3-甲基-吡啶-2-羰基)-氨基]-吡啶-2-基}-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-氨基甲酸叔-丁基酯 (50.0mg, 0.094mmol) 的 DCM (0.3ml) 溶液中加入 TFA (0.289ml, 428.0mg, 3.760mmol), 将反应混合物

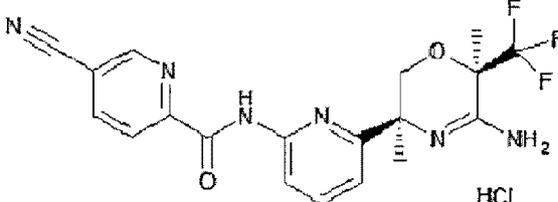
于室温下搅拌 2h。蒸发除去溶剂,加入 sat. aq. NaHCO₃ soln. 和 TBME,分离各相,水相用 TBME 再萃取两次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,残留物用 MeOH 洗涤,获得为无色结晶固体的目标化合物。HPLC $R_{tH4} = 0.84\text{min}$; ESIMS: 433 $[(M+H)^+]$; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.85 (s, 1H), 8.21-8.18 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.46-1.45 (2s, 6H)。

[0694] 实施例 9 和 10:表 5 中列示的化合物可以根据实施例 8 采用的方法制备。

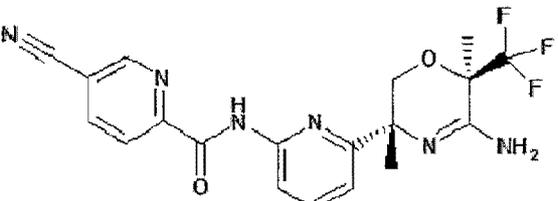
[0695] 通过加入盐酸的二氧六环溶液或盐酸的乙醚溶液并蒸发溶剂,盐酸盐可以获自相应的游离碱的溶液。

[0696] 表 5

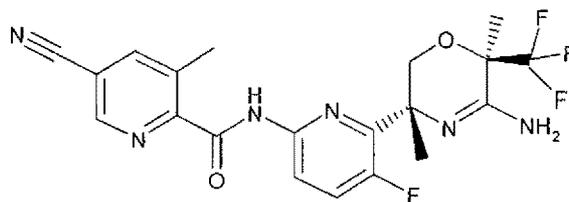
[0697]

实施例	化合物	¹ H-NMR	MS [m/z; (M+1) ⁺]
9	 <p>5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-((3S,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺盐酸盐</p>	$(\delta; \text{CDCl}_3)$: 10.26 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.29-8.12 (m, 2H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.94 (d, 1H), 1.69 (br s, 3H), 1.55 (br s, 3H).	UPLCMS: $R_{tH4} = 0.77$ $[M+1] = 419.3$

[0698]

实施例	化合物	¹ H-NMR	MS [m/z; (M+1) ⁺]
10	 <p>5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺</p>	$(\delta; \text{CD}_3\text{OD})$: 9.07 (d, 1H), 8.45-8.39 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 1.47 (s, 6H).	UPLCMS: $R_{tH4} = 0.79$ $[M+1] = 419.3$

[0699] 实施例 11 :5- 氰基 -3- 甲基 - 吡啶 -2- 甲酸 [6-((3R,6R)-5- 氨基 -3,6- 二甲基 -6- 三氟甲基 -3,6- 二氢 -2H-[1,4] 噁嗪 -3- 基) -5- 氟 - 吡啶 -2- 基) - 酰胺
[0700]



[0701] a) 2-(6- 溴 -3- 氟 - 吡啶 -2- 基) - 丙 -2- 醇

[0702] 于 -78°C , 在氮气环境中, 向 2- 溴 -5- 氟吡啶 (25g, 142mmol) 的乙醚 (600ml) 溶液中缓慢加入正 - 丁基锂 (2.5M 的己烷溶液, 56.8ml, 142mmol)。将获得的黄色反应混合物于 -78°C 搅拌 2 小时, 30 分钟内加入无水丙酮 (11.47ml, 156mmol)。于 -78°C 持续搅拌 1 小时。加入 HCl (2N, 50ml), 将反应混合物温热至 0°C 。采用 2N HCl 溶液将混合物的 pH 调节至 ~ 7 。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗品产物 (29.36g) 经硅胶色谱纯化 (环己烷 : 乙酸乙酯 9 : 1) : 22.3g (67.1% 收率)。TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 9 : 1) $R_f = 0.33$; LCMS $R_{t_{H5}} = 0.89\text{min}$ (ES+234, 236)。 $^1\text{H-NMR}$ (360MHz, DMSO- d_6) : 7.72-7.62 (m, 2H), 5.27 (s, 1H, OH), 1.50 (s, 6H, 2xCH₃)。

[0703] b) 6- 溴 -3- 氟 -2- 异丙烯基 - 吡啶

[0704] 于 0°C , 向 2-(6- 溴 -3- 氟 - 吡啶 -2- 基) - 丙 -2- 醇 (22.3g, 95mmol) 和甲磺酸酐 (49.8g, 286mmol) 的二氯甲烷溶液中滴加三乙胺 (53.1ml, 381mmol)。将反应混合物于室温搅拌 20 小时。反应混合物用碳酸钠水溶液骤冷, 用二氯甲烷稀释。水相用二氯甲烷萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸发 (挥发物)。粗品棕色油状物经硅胶色谱纯化 (环己烷 : 乙酸乙酯 9 : 1), 获得为澄清液体的目标化合物。17.35g (84% 收率)。TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 9 : 1) $R_f = 0.58$; $^1\text{H-NMR}$ (360MHz, CDCl₃) : 7.26-7.15 (m, 2H), 5.72 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 2.12 (s, 3H, CH₃)。

[0705] c) 2-(6- 溴 -3- 氟 - 吡啶 -2- 基) - 丙烷 -1,2- 二醇

[0706] 向 6- 溴 -3- 氟 -2- 异丙烯基 - 吡啶 (17.35g, 80mmol) 的丙酮 (45ml) 和水 (90ml) 溶液中加入 N- 甲基吗啉 -N- 氧化物水合物 (11.4g, 84mmol) 和四氧化锇 (5.04ml, 0.402mmol)。将获得的反应混合物于室温搅拌 44 小时。加入四氧化锇 (2g) 的水 (70ml) 溶液, 将反应混合物搅拌 15 分钟, 然后过滤并真空浓缩。加入乙酸乙酯, 有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。18.29g 浅黄色固体 (91% 收率)。LCMS $R_{t_{H5}} = 0.64\text{min}$ (ES+250, 252); $^1\text{H-NMR}$ (360MHz, CDCl₃) : 7.46 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 5.09 (s, 1H, OH), 3.96 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 2.45 (宽的, 1H, OH), 1.53 (s, 3H, CH₃)。

[0707] d) 甲磺酸 2-(6- 溴 -3- 氟 - 吡啶 -2- 基) -2- 羟基 - 丙基酯

[0708] 向 2-(6- 溴 -3- 氟 - 吡啶 -2- 基) - 丙烷 -1,2- 二醇 (18.29g, 73.1mmol) 的二氯甲烷 (350ml) 溶液中加入三乙胺 (20.39ml, 146mmol)。于 0°C , 10 分钟内滴加甲磺酰氯 (6.27ml, 80mmol)。于 0°C 持续搅拌 30 分钟。反应混合物用饱和的碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。31.46g (粗品, 无需进一步纯化可以直接用于下一步骤)。LCMS $R_{t_{H5}} = 0.81\text{min}$ (ES+328, 330); $^1\text{H-NMR}$ (360MHz, CDCl₃) : 7.52 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 5.13 (s, 1H, OH), 4.61 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.05 (s, 3H, CH₃SO₂), 1.61 (s, 3H,

CH₃)。

[0709] e) 1-叠氮基-2-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-丙-2-醇

[0710] 将甲磺酸 2-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2-羟基-丙基酯 (5g, 15.24mmol)、氯化铵 (4.08g, 76mmol) 和叠氮化钠 (2.476g, 38.1mmol) 在乙醇 (100ml) 中的混合物于 80℃ 加热 20 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 并用水和盐水洗涤, 有机层经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。3.1g (74% 的收率)。TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 9 : 1) $R_f = 0.35$; LCMS $R_{t_{H5}} = 0.97\text{min.}$ (ES+275, 277); ¹H-NMR (360MHz, CDCl₃): 7.51 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 5.18 (s 宽的, 1H, OH), 3.68-3.60 (AB 系统, 2H), 1.59 (s, 3H, CH₃)。

[0711] f) 6-溴-3-氟-2-(2-甲基-氮杂环丙烷-2-基)-吡啶

[0712] 向 1-叠氮基-2-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-丙-2-醇 (11.2g, 40.7mmol) 的 THF (60ml) 溶液中加入三苯膦 (10.68g, 40.7mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 18 小时。真空除去溶剂, 将获得的残留物溶于乙醚, 通过棉塞过滤除去三苯膦氧化物。滤液采用柠檬酸 (9.6g 的 20ml 水溶液) 洗涤, 分离有机相。水层采用 2N NaOH 酸化, 用乙醚萃取。有机层经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发得到目标化合物, 其中存在一些 TPP0: 8.1g 黄色油状物 (收率 69%)。TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 2 : 1) $R_f = 0.28$; LCMS $R_{t_{H6}} = 0.46$ (ES+231, 233);

[0713] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 7.34 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.65 (s, 3H, CH₃)。

[0714] g) 6-溴-3-氟-2-[2-甲基-1-(2-硝基-苯磺酰基)-氮杂环丙烷-2-基]-吡啶

[0715] 向 6-溴-3-氟-2-(2-甲基-氮杂环丙烷-2-基)-吡啶 (8g, 27.7mmol) 的 THF (48ml) 和水 (16ml) 溶液中加入 N-甲基吗啉 (3.5ml, 27.7mmol) 和邻硝基苯磺酰氯。将反应混合物于室温下搅拌 4 小时。加入 3g 中性 AlOx, 过滤反应混合物。滤液用二氯甲烷稀释, 用饱和的碳酸氢钠溶液和水洗涤。有机相经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。11.2g 粗品产物经硅胶色谱纯化 (环己烷: 乙酸乙酯 60 : 40), 获得目标化合物。8.69g (收率 75%)。LCMS $R_{t_{H5}} = 1.09\text{min.}$ (ES+416, 418)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): 8.27 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 3H), 7.46 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.10 (s, 3H, CH₃)。

[0716] h) (R)-2-[2-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2-(2-硝基-苯磺酰基氨基)-丙氧基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙酸乙酯

[0717] 于室温下, 向 (R)-3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基-丙酸乙基酯 (715mg, 3.84mmol) 的 DMF (4ml) 溶液中加入 NaH (55%) (154mg, 3.84mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 30 分钟。加入 6-溴-3-氟-2-[2-甲基-1-(2-硝基-苯磺酰基)-氮杂环丙烷-2-基]-吡啶 (800mg, 1.922mmol) 的 DMF (9ml) 溶液, 将反应混合物于室温搅拌 48 小时。将反应混合物倒入冰 / 2N HCl / 叔-丁基-甲基醚的混合物中。有机层用饱和的碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。经硅胶色谱纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯), 获得目标化合物, 为两种非对映异构体的混合物。300mg (收率 26%)。TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 2 : 1) $R_f = 0.42$; LCMS $R_{t_{H5}} = 1.25\text{min}$ (100%, TIC ES+602, 604)。

[0718] i) (R)-2-[2-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2-(2-硝基-苯磺酰基氨基)-丙氧基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙酰胺

[0719] 将 (R)-2-[2-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2-(2-硝基-苯磺酰基氨基)-丙氧基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙酸乙基酯 (720mg, 1.195mmol) 在 NH₃ 7N 的甲醇 (19ml,

133mmol) 溶液中在密封的 25ml 微波瓶中于 50 °C 搅拌 2 天。真空除去溶剂, 残留物 (987mg) 经硅胶色谱纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯), 获得目标化合物, 为两种非对映异构体的混合物 (500mg, 收率 73%)。TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 1 : 1) $R_f = 0.30$; LC-MS $R_{t_{H5}} = 1.05\text{min}$ (ES+573, 575)。

[0720] j) N-[1-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2-((R)-1-氰基-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-1-甲基-乙基]-2-硝基-苯磺酰胺

[0721] 于 0-5 °C, 向 (R)-2-[2-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2-(2-硝基-苯磺酰基氨基)-丙氧基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙酰胺 (200mg, 0.349mmol) 和三乙胺 (0.121ml, 0.872mmol) 的二氯甲烷 (3ml) 溶液中加入 TFAA (0.059ml, 0.419mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 18 小时。再加入 TFFA 和三乙胺 (分别为 0.6 和 1.2 当量), 24 小时后反应完成。将反应混合物加至冷却的饱和碳酸氢钠溶液中, 产物用二氯甲烷萃取。有机层用冷的 0.1N HCl 溶液、水和饱和的碳酸氢钠溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空蒸发。190mg (收率 98%) 粗品产物为两种非对映体的混合物。TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 3 : 1) $R_f = 0.24$; LCMS $R_{t_{H5}} = 1.20\text{min}$ (ESI+555, 557)。

[0722] k) (2R,5S)-5-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺和 (2R,5R)-5-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺

[0723] 将 N-[1-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2-((R)-1-氰基-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-1-甲基-乙基]-2-硝基-苯磺酰胺 (1000mg, 1.801mmol)、碳酸钾 (548mg, 3.96mmol) 和 N-乙酰基半胱氨酸 (588mg, 3.6mmol) 的乙醇 (17ml) 溶液于 80 °C 搅拌 3 天直至原料消耗完毕。真空浓缩反应混合物, 将黄色泡沫状物再溶于乙酸乙酯和 20% 的碳酸钾水溶液中。有机相用饱和的碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发, 获得 660mg 黄色油状物。两种非对映异构体通过正相制备性 HPLC 色谱分离 (环己烷 / 乙酸乙酯 / MeOH)。

[0724] (2R,5S)-5-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺 (顺式衍生物): 76mg。TLC (甲苯 / 乙酸乙酯 8 : 2+5% ETA) $R_f = 0.26$; LCMS $R_{t_{H4}} = 0.73\text{min}$ (100% 纯度, EI+370, 372); $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- D_6): 7.69-7.61 (m, 2H), 6.0 (宽峰 s, 2H, NH₂, 脛), 4.15 (d, 1H, AB-系统), 3.71 (s, 1H, AB-系统), 1.59 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 3H, CH₃)。

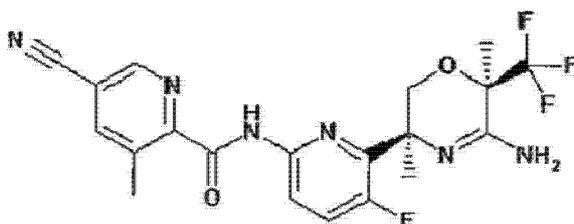
[0725] (2R,5R)-5-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺 (反式衍生物): 89mg。TLC (甲苯 / 乙酸乙酯 8 : 2+5% ETA) $R_f = 0.31$; LCMS $R_{t_{H4}} = 0.73\text{min}$ (100% 纯度, EI+370, 372); $^1\text{H-NMR}$ (600MHz, DMSO- D_6): 7.73-7.61 (m, 2H), 6.0 (宽 s, 2H, NH₂, 脛), 4.04 (d, 1H, AB-系统), 3.72 (d, 1H, AB-系统), 1.52 (s, 3H, CH₃), 1.48 (s, 3H, CH₃)。

[0726] 1) 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺

[0727] 将 (2R,5R)-5-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺 (80mg, 0.216mmol)、5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酰胺 (34.8mg, 0.216mmol, 参见中间体酰胺 1)、咕吨 (11.26mg, 0.019mmol) 和碳酸铯 (99mg, 0.303mmol) 的二氧六环 (2ml) 混合物采用氩气脱气 5 分钟。加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5.94mg, 6.48 μmol), 将微波瓶

密封,于80℃搅拌18小时。反应混合物用水和TBME稀释。有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。获得173mg橙色固体。经硅胶色谱纯化(采用两块20×20cm板,1mm,二氯甲烷:甲醇9:1,再用二氯甲烷:甲醇95:5两次跑板),获得目标化合物:15mg和21mg。合并的量:36mg(收率37%)。TLC(二氯甲烷/甲醇9:1) $R_f = 0.53$;API ES+MS 451。LCMS $R_{t_{H4}} = 0.87\text{min.}$ (100%, ES+451), $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 10.80(br s, 1H), 8.83(br s, 1H), 8.41(dd, 1H), 7.93(br s, 1H), 7.55(t, 1H), 5.8-4.6(非常宽, 2H), 4.23(br s, 2H), 2.83(s, 3H), 1.75(s, 3H), 1.66(s, 3H)。

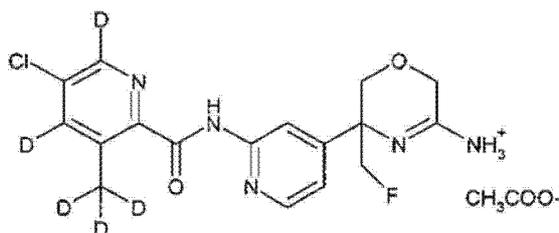
[0728] 实施例12:5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[6-((3S,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺
[0729]



[0730] 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[6-((3S,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺可以根据实施例11中采用的类似方法制备。

[0731] TLC(二氯甲烷/甲醇9:1) $R_f = 0.47$;API ES+MS 451。LCMS $R_{t_{H4}} = 0.86\text{min.}$ (100%, ES+451); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 10.65(br s, 1H), 8.83(d, 1H), 8.37(dd, 1H), 7.96(d, 1H), 7.51(dd, 1H), 6.0-5.0(非常宽, 2H), 4.38(d, 1H), 4.09(d, 1H), 2.85(s, 3H), 1.78(s, 3H), 1.71(s, 3H)。

[0732] 实施例13:5-{2-[5-氯-4,6-二氘-3-三氟甲基-吡啶-2-羰基]-氨基}-吡啶-4-基}-5-氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基-乙酸铵
[0733]



[0734] a)2-(2-溴-吡啶-4-基)-丙二酸二乙酯

[0735] 30分钟内,将2-溴-4-甲基吡啶(70.0g,407mmol)滴加至冷却的(-78℃)LDA(2.0M的甲苯/THF/乙基苯溶液,610.4ml,1.22mol)的无水THF(600ml)溶液中。于-78℃,通过滴加漏斗向反应混合物中加入氯代甲酸乙酯(132.3g,1.22mol),持续搅拌90min。反应混合物采用饱和的 NH_4Cl 溶液处理,采用乙酸乙酯处理,用水、盐水洗涤,随后经无水硫酸钠干燥。减压浓缩有机层获得粗品产物,其通过柱色谱纯化,采用10%乙酸乙酯的己烷溶液获得目标化合物,为棕色油性液体。收率:115.0g(89%)。TLC(10%乙酸乙酯的己烷溶液) $R_f = 0.15$;LCMS: $R_{t_{H8}} = 1.475$ [M+1] $^+ = 315.8$ 和317.8;HPLC $R_{t_{H9}} = 7.30\text{min}$ (86.7%); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.38(d, 1H), 7.56(t, 1H), 7.34(dd, 1H),

4.55 (s, 1H), 4.29-4.18 (m, 4H), 1.28 (t, 6H)。

[0736] b) (2-溴-吡啶-4-基)-乙酸

[0737] 在恒定搅拌下,将 2-(2-溴-吡啶-4-基)-丙二酸二乙基酯 (115g, 316mmol) 和 K_2CO_3 (125.23g, 907.5mmol) 的水 (500ml) 悬浮液于 100℃ 加热 8h。将反应混合物冷却至 rt 并减压浓缩以完全除去溶剂。将固体残留物溶于最小量的水 (25ml) 中,用 20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗涤以除去非极性杂质。分离水层,冷却至 0℃,随后采用 aq. 6N HCl 调节 pH ~ 6 至 7。采用布氏漏斗过滤沉淀的固体,用冰冷的水洗涤,真空干燥,获得为灰白色固体的目标化合物,具有足够的纯度。收率:60.0g (76.3%)。TLC (70% 乙酸乙酯的己烷溶液) $R_f = 0.05$;

[0738] LCMS: $R_{t_{H8}} = 0.193$; $[M+1]^+ = 215.9$ 和 217.9 ; HPLC $R_{t_{H9}} = 3.025\text{min}$ (98%); ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 12.71 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 3.71 (s, 3H)。

[0739] c) (2-溴-吡啶-4-基)-乙酸乙酯

[0740] 于室温下,向 (2-溴-吡啶-4-基)-乙酸 (60.0g, 277.7mmol) 的乙醇 (600ml) 溶液中加入浓硫酸 (5.0ml),将反应混合物于 90℃ 加热 9h。将反应混合物冷却至 rt,减压浓缩以完全除去溶剂。将获得的残留物冷却至 0℃,采用 10% 的 $NaHCO_3$ 水溶液将 pH 调节至 8。获得的产物用乙酸乙酯处理,用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。减压浓缩有机层,获得粗品化合物。粗品化合物经柱色谱纯化,采用 15% 的乙酸乙酯己烷溶液作为洗脱液,获得为棕色油状物的目标化合物。收率:65.0g (88.5%)。TLC (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) $R_f = 0.39$; LCMS: $R_{t_{H7}} = 0.824$ $[M+1]^+ = 243.8$ 和 245.8 ; HPLC $R_{t_{H9}} = 3.759\text{min}$ (69%); ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (t, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 4.18 (q, 2H), 1.27 (t, 3H)。

[0741] d) 2-(2-溴-吡啶-4-基)-3-羟基-2-羟基甲基-丙酸乙酯

[0742] 向搅拌的、冰冷的 (2-溴-吡啶-4-基)-乙酸乙酯 (40.0g, 163.93mmol) 和多聚甲醛 (9.84g, 327.8mmol) 的无水 DCM 混合物中加入 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (1.49g, 1.49ml, 9.83mmol) 并搅拌 2h。反应混合物采用 (1R)-(-)-10-樟脑磺酸 (2.283g, 9.83mmol) 于 0℃ 处理,有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。浓缩有机层获得粘性油状物。粗品化合物经三乙胺处理的硅胶纯化,采用 5-8% 的甲醇 DCM 溶液作为洗脱液,获得为棕色液体的目标化合物。收率 = 20.0g (40%)。TLC (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) $R_f = 0.06$; LCMS: $R_{t_{H7}} = 0.191$; $[M+1]^+ = 303.9$ 和 305.8 ; HPLC $R_{t_{H9}} = 6.019\text{min}$ (43%); ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 8.36-8.31 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 1H), 6.37-6.33 (m, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 4.04-3.91 (m, 4H), 1.13 (t, 3H)。

[0743] e) 5-(2-溴-吡啶-4-基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧六环-5-甲酸乙酯

[0744] 将 2-(2-溴-吡啶-4-基)-3-羟基-2-羟基甲基-丙酸乙酯 (30.0g, 98.6mmol)、2,2-二甲氧基丙烷 (51.11g, [60.5ml], 493.1mmol) 和 (1R)-(-)-10-樟脑磺酸 (5.72g, 24.65mmol) 的 DMF (100ml) 混合物于 80℃ 加热 10h。将反应混合物冷却至 rt 并减压浓缩。将残留物溶于乙酸乙酯,通过采用水、盐水洗涤处理,随后经无水硫酸钠干燥。减压浓缩有机层,粗品产物经柱色谱纯化,采用 10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,获得为黄色固体的目标化合物。收率 = 18.15g (53%)。TLC (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) $R_f = 0.52$; LCMS: $R_{t_{H7}} = 1.487$; $[M+1]^+ = 344.0$ 和 346.0 ; HPLC $R_{t_{H9}} = 7.6\text{min}$ (74%); ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$):

δ 8.41-8.34 (t, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 4.51 (dd, 2H), 4.27-4.21 (q, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.23 (t, 3H)。

[0745] f) 5-(2-溴-吡啶-4-基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧六环-5-甲酸乙酯

[0746] 于 0°C, 向 LiOH·H₂O (11.1g, 263.5mmol) 的水 (10ml) 溶液中加入 5-(2-溴-吡啶-4-基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧六环-5-甲酸乙酯 (18.1g, 52.7mmol) 的乙醇 (60ml) 溶液, 将获得的反应混合物于室温下搅拌 3h。减压浓缩反应混合物以完全除去溶剂。将获得的湿产物冷却至 0°C, 用乙酸酸化 (保持在 pH ~ 6), 产物用乙酸乙酯萃取 (2×100ml)。有机层用盐水洗涤并浓缩, 获得棕色固体, 其无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。收率 = 14.1g (85%)。TLC (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) R_f = 0.03; LCMS: Rt_{H8} = 0.343 [M+1]⁺ = 316.0, 318.0; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.28-8.21 (t, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 4.21-3.95 (dd, 4H), 1.36 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)。

[0747] g) 5-(2-溴-吡啶-4-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-5-基胺

[0748] 于 0°C, 将二苯基磷酰基叠氮化物 (14.3ml, 66.45mmol) 加至 5-(2-溴-吡啶-4-基)-2,2-二甲基-[1,3]二氧六环-5-甲酸乙酯 (14.0g, 44.3mmol) 和三乙胺 (17.24ml, 133.0mmol) 的甲苯 (100ml) 溶液中。将获得的反应混合物于 80°C、持续搅拌下加热 7h。将反应混合物减压浓缩以完全除去溶剂。将浓缩后获得的残留物溶于 THF (100ml), 冷却至 0°C。滴加 2N aq. NaOH 溶液, 于室温下搅拌 30min。减压浓缩反应混合物以除去 THF, 获得的残留物用乙酸乙酯萃取。有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥。减压浓缩有机层, 获得微棕色油性产物, 将其于低温下固化 (< 10°C)。收率 = 9.5g (75%)。TLC (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) R_f = 0.15; LCMS: Rt_{H7} = 0.083; [M+1]⁺ = 287.0 和 289.0。

[0749] h) N-[5-(2-溴-吡啶-4-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-5-基]-2-氯-乙酰胺

[0750] 于 0°C, 向 5-(2-溴-吡啶-4-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-5-基胺 (9.5g, 33.1mmol) 的 DCM (100ml) 溶液中加入 aq. Na₂CO₃ (8.7g in 50ml), 持续搅拌 5min。向获得的反应混合物中滴加氯代乙酰氯 (2.9ml, 36.41mmol), 于 0°C 搅拌 30 分钟。反应物用 DCM 稀释 (200ml), 有机层相继用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并减压浓缩, 获得棕色固体。产物无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。收率 = 10.2g (85%)。TLC (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) R_f = 0.15; LCMS: Rt_{H8} = 0.55 [M+1]⁺ = 363.0 和 364.9。

[0751] i) N-[1-(2-溴-吡啶-4-基)-2-羟基-1-羟基甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺

[0752] 将 N-[5-(2-溴-吡啶-4-基)-2,2-二甲基-[1,3]二噁烷-5-基]-2-氯-乙酰胺 (10.0g, 27.6mmol) 的 DCM (150ml) 溶液冷却至 0°C 10min, 加入三氟甲基乙酸 (15.0ml)。持续搅拌 2h, 减压浓缩获得的产物。形成的残留物采用 aq. NH₄OH 溶液碱化, 产物用乙酸乙酯萃取 (3×200ml), 盐水洗涤 (5.0ml) 有机层, 经无水硫酸钠干燥。减压浓缩有机层, 获得为棕色液体的目标化合物, 其无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。收率 = 8.1g (91%)。TLC (70% 乙酸乙酯的己烷溶液) R_f = 0.15; LCMS: Rt_{H8} = 0.12 [M+1]⁺ = 322.9 和 324.9; HPLC Rt_{H9} = 5.266min (61%), 5.104 (25%)。

[0753] j) 5-(2-溴-吡啶-4-基)-5-羟基甲基-吗啉-3-酮

[0754] 向 N-[1-(2-溴-吡啶-4-基)-2-羟基-1-羟基甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺 (8.0g, 24.8mmol) 的 t-BuOH (50ml) 溶液中加入 t-BuOK (5.5g, 49.6mmol) 和 NaI (0.375g,

2.48mmol), 加热至 90°C 1h。减压浓缩反应物, 残留物用 EtOAc 稀释。分离有机层, 用氯化铵溶液、盐水洗涤, 随后经无水硫酸钠干燥。粗品产物经柱色谱纯化, 采用 5% 的甲醇 DCM 溶液洗脱, 获得为浅棕色胶状物的目标化合物。收率 = 3.25g (46%)。TLC (乙酸乙酯) $R_f = 0.17$; LCMS: $R_{t_{MS}} = 0.12$; $[M+1]^+ = 286.7$ 和 289。

[0755] k) 5-(2-溴-吡啶-4-基)-5-氟甲基-吗啉-3-酮

[0756] 于 0°C, 向 5-(2-溴-吡啶-4-基)-5-羟基甲基-吗啉-3-酮 (3.25g, 11.0mmol)、 Na_2CO_3 (3.5g, 13.06mmol) 的无水 THF (15ml) 悬浮液中加入二乙基氨基三氟化硫 (2.25ml, 17.0mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌 2h。向反应混合物中再次加入固体 Na_2CO_3 (3.5g), 于室温下搅拌 4h。反应混合物中的固体通过布氏漏斗过滤。滤液减压浓缩, 粗品产物经柱色谱纯化, 采用 5% 的甲醇 DCM 溶液洗脱, 获得为浅黄色固体的目标化合物。收率 = 2.1g (66%)。TLC (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) $R_f = 0.17$; LCMS: $R_{t_{MS}} = 0.201$; $[M+1]^+ = 289$ 和 291; HPLC: $R_{t_{MS}} = 5.171$ min. (50%) 和 5.063 (21%)。

[0757] l) 5-氯-4,6-二氟-3-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 [4-(3-氟甲基-5-氧代-吗啉-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺

[0758] 将搅拌的 5-(2-溴-吡啶-4-基)-5-氟甲基-吗啉-3-酮 (0.2g, 0.695mmol)、5-氯-4,6-二氟-3-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 (酸 2) (0.135g, 0.763mmol) 和碳酸铯 (0.678g, 2.085mmol) 的 1,4-二氧六环 (5.0ml) 溶液用氩气脱气 10min。向获得的混合物中加入 4,5-二(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨 (0.041g, 0.035mmol), 再次脱气 10min。最后加入三(二亚苄基-丙酮)二钯 (0) (0.032g, 0.07mmol), 用氩气再次脱气 5min。将反应混合物加热至 80°C 20h, 冷却至 rt。向反应混合物中加入水, 产物用乙酸乙酯萃取, 盐水洗涤随后经无水硫酸钠干燥。减压浓缩有机层, 获得为粘性固体的目标化合物, 其无需纯化可以直接用于下一步骤。收率 = 0.14g (52%)。TLC (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) $R_f = 0.45$; LCMS: $R_{t_{MS}} = 0.868$ $[M+1]^+ = 384.0$; 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 10.7 (s, 1H), 8.51-8.41 (m, H) 7.51-7.46 (d, 1H), 7.34-7.16 (m, 1H), 4.99-4.60 (m, 2H), 4.34-3.79 (m, 4H)。

[0759] m) 5-氯-4,6-二氟-3-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 [4-(3-氟甲基-5-硫代-吗啉-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺

[0760] 将劳氏试剂 (0.46g, 1.135mmol) 加至搅拌的 5-氯-4,6-二氟-3-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 [4-(3-氟甲基-5-氧代-吗啉-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺 (0.14g, 0.378mmol) 的 THF (4.0ml) 溶液中, 加热至回流 2h。减压浓缩反应混合物, 获得为粘性固体的粗品产物, 将其经柱色谱纯化, 采用 25% 乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液, 获得为粘性固体的目标化合物。收率 = 0.095g (65%)。TLC (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) $R_f = 0.61$; LCMS: $R_{t_{MS}} = 1.489$ $[M+1]^+ = 399.8$ 。

[0761] n) 5-{2-[(5-氯-4,6-二氟-3-三氟甲基-吡啶-2-羰基)-氨基]-吡啶-4-基}-5-氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基-乙酸铵

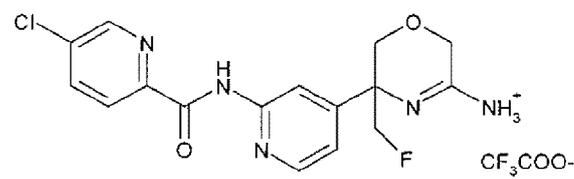
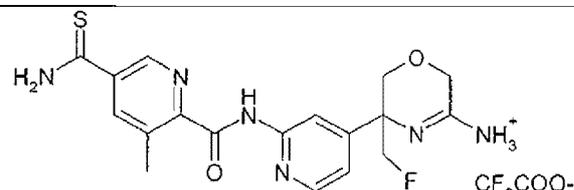
[0762] 将 5-氯-4,6-二氟-3-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 [4-(3-氟甲基-5-硫代-吗啉-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺 (0.095g, 0.238mmol) 的 10% 甲醇制氨水 (5.0ml) 溶液在密封的试管中于室温下搅拌 16h。减压浓缩反应混合物获得半固体。产物经制备性 HPLC 方法纯化, 获得为半固体的目标化合物。制备性 HPLC 的条件: 柱: Agilent Zorbax XDB C18; 流动相: A: 10mm; 乙酸铵; B: ACN, 60ml; 流速: 20ml/min.; 梯度: 0-30, 2-40, 10-80。

收率 = 28mg (31%)。LCMS : $R_{tH7} = 0.191 [M+1]^+ = 383.1$; HPLC : $R_{tH9} = 3.208\text{min} (97\%)$; $^1\text{H NMR} (300\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: δ 10.52 (s, 1H), 8.35 (dd, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.15 (br. s, 1H), 4.51-4.28 (m, 2H), 4.07-3.94 (m, 3H), 3.69 (d, 2H), 1.89 (s, 3H); $^{19}\text{F NMR} (376.1)$: δ -218.9.

[0763] 实施例 14 和 15 : 表 6 中所列化合物通过实施例 13 中采用的类似方法制备。

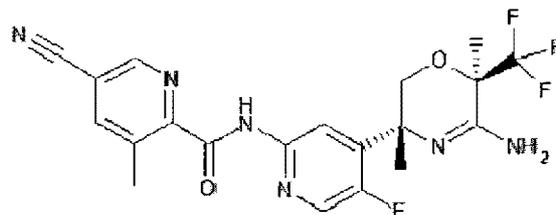
[0764] 表 6

[0765]

实施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (δ ; DMSO- d_6)	MS [m/z; (M+1) $^+$]
14	 <p>5-{2-[(5-氯-吡啶-2-羰基)-氨基]-吡啶-4-基}-5-氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基-三氟乙酸铵</p>	10.3 (br. s, 1H), 8.83 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.45 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 6.07 (brs, 2H), 4.51-4.28 (m, 2H), 4.06-3.93 (m, 4H), 3.7-3.67 (m, 2H).	LCMS : $R_{tH7} = 0.112$ [M + 1] $^+$ = 363.9
15	 <p>5-氟甲基-5-{2-[(3-甲基-5-硫代氨基甲酰基-吡啶-2-羰基)-氨基]-吡啶-4-基}-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基-三氟乙酸铵</p>	8.96 (d, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.45 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 5.11-4.99 (m, 2H), 4.72 (s, 3H), 4.27-4.19 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H).	LCMS : $R_{tH7} = 0.118$; [M + 1] $^+$ = 403.1

[0766] 实施例 16 : 5-氟基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [4-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺

[0767]



[0768] a) 2-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-丙-2-醇

[0769] 于 -78°C, 在氮气环境中, 向 2-溴-5-氟-吡啶 (CAS 41404-58-4, 25.0g, 139mmol)

的 THF (300ml) 溶液中滴加 LDA (100ml 的 2M THF/庚烷/乙基苯溶液, 200mmol)。于 -78°C 持续搅拌 1h, 然后滴加丙酮 (20.44ml, 16.17g, 278mmol), 于 -78°C 再持续搅拌 1h。反应混合物采用 aq. 1M 氯化铵溶液骤冷, 用 EtOAc 稀释。分离各相, 水相用 EtOAc 再萃取两次。合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速色谱 (梯度环己烷: EtOAc 100:0-90:10), 随后自戊烷中结晶, 获得目标化合物, 为无色固体。HPLC $R_{\text{H4}} = 0.81\text{min}$; ESIMS: 234, 236 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.32 (br s, 1H), 7.71 (d, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.90 (t, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 1H), 1.39 (s, 3H)。

[0770] b) 2-溴-5-氟-4-异丙烯基-吡啶

[0771] 向 2-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-丙-2-醇 (24.7g, 106mmol) 和甲磺酸酐 (55.1g, 317mmol) 的 DCM (250ml) 溶液中加入三乙胺 (58.8ml, 42.7g, 422mmol)。将反应混合物于室温下搅拌 20h。加入另一份 1eq. (18g) 的甲磺酸酐和 1.2eq. (17ml) 的三乙胺, 将反应混合物于室温下再搅拌 20h。反应混合物采用 1M aq. Na_2CO_3 sol. 骤冷, 用 DCM 稀释。分离各相, 水相采用 DCM 再萃取两次。合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速色谱 (己烷: EtOAc 8:1) 纯化, 获得为澄清无色液体的目标化合物。HPLC $R_{\text{H4}} = 1.12\text{min}$; ESIMS: 216, 218 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.20 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 5.48-5.44 (m, 2H), 2.14 (s, 3H)。

[0772] c) 2-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-丙烷-1,2-二醇

[0773] 向 2-溴-5-氟-4-异丙烯基-吡啶 (17.1g, 79mmol) 的丙酮 (50ml) 和 H_2O (100ml) 溶液中加入 N-甲基吗啉氧化物 (10.51g, 87mmol) 和 OsO_4 (4.97ml, 4.02g, 0.396mmol)。将该双相混合物于室温下搅拌 17h。反应混合物采用连二硫酸钠 (1.516g, 8.71mmol) 的 H_2O (50ml) 溶液骤冷, 于室温下搅拌 20min。反应混合物通过硅藻土过滤, 滤饼用丙酮洗涤三次。将合并的滤液蒸发, 残留物溶于 EtOAc 和 1N aq. NaOH soln。分离各相, 水相用 EtOAc 再萃取。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到为浅紫色固体的目标化合物。HPLC $R_{\text{H4}} = 0.60\text{min}$; ESIMS: 250, 252 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.32 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.89 (t, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 1.39 (s, 3H)。

[0774] d) 甲磺酸 2-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2-羟基-丙基酯

[0775] 于 0°C , 10 分钟内向 2-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-丙烷-1,2-二醇 (17.45g, 69.8mmol) 和三乙胺 (19.45ml, 14.12g, 140mmol) 的 DCM (350ml) 悬浮液中滴加甲磺酰氯 (5.71ml, 8.39g, 73.3mmol)。将反应混合物于 0°C 搅拌 30min, 然后用 1M aq. NaHCO_3 soln. 骤冷。分离各相, 水相用 DCM 再萃取两次, 合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经硅胶快速色谱 (梯度庚烷: EtOAc 0-5min 88:12, 5-37.5min 24:76) 获得为澄清油状物的目标化合物。HPLC $R_{\text{H4}} = 0.76\text{min}$; ESIMS: 328, 330 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.22 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 4.58-4.47 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.00 (s, 1H), 1.64 (s, 3H)。

[0776] e) 1-叠氨基-2-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-丙-2-醇

[0777] 向甲磺酸 2-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2-羟基-丙基酯 (10.36g, 31.6mmol) 的乙醇 (160ml) 溶液中加入 NaN_3 (5.13g, 79.0mmol) 和 NH_4Cl (8.44g, 158.0mmol)。将反应混合物于 80°C 搅拌 20h。反应混合物用 H_2O 和 TBME 稀释, 分离各相。水相用 TBME 再萃取两次, 合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。HPLC $R_{\text{H4}} = 0.89\text{min}$; ESIMS: 275,

277 [(M+H)⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.65 (d, 1H), 1.61 (s, 3H)。

[0778] f) 甲磺酸 2-叠氮基-1-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-1-甲基-乙酯

[0779] 于 0 °C, 将甲磺酰氯 (2.04ml, 3.00g, 26.20mmol) 滴加至 1-叠氮基-2-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-丙-2-醇 (6.00g, 21.81mmol) 和 NEt₃ (3.65ml, 2.65g, 26.2mmol) 的 DCM (200ml) 溶液中。将反应混合物于 0 °C 搅拌 1h, 然后于 0 °C 至室温再搅拌 1h。反应混合物采用 1M aq. NaHCO₃ soln. 骤冷, 用 DCM 稀释。分离各相, 水相用 DCM 再萃取两次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经 HPLC 纯化 (Alltech Grom Saphir 65Si 10 μM 柱, 250×50mm; 梯度正庚烷: EtOAc 0-1.6min 85:15, 1.6-16min 0:100, 16-21.2min 0:100; 流速 100ml/min; 254nm 检测), 获得目标化合物以及回收的原料, 其可以根据上述方法再次反应。HPLC Rt_{H4} = 0.96min; ESIMS: 353, 355 [(M+H)⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.28 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。

[0780] g) 2-溴-5-氟-4-[2-甲基-1-(2-硝基-苯磺酰基)-氮杂环丙烷-2-基]-吡啶

[0781] 将甲磺酸 2-叠氮基-1-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-1-甲基-乙酯 (2.1g, 6.09mmol) 和 PPh₃ (1.597g, 6.09mmol) 的 THF (20ml) 混合物于室温下搅拌 30min。将反应混合物蒸发至干, 残留物溶于 TBME 和 10% aq. 柠檬酸 soln. 水相用 TBME 再萃取, 合并的有机相用 H₂O 洗涤。合并的水相采用 2N aq. NaOH soln. 碱化, 用 TBME 萃取三次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到 2-溴-5-氟-4-(2-甲基-氮杂环丙烷-2-基)-吡啶与 Ph₃P=O 的混合物, 其无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。HPLC Rt_{H4} = 0.96min; ESIMS: 231, 233 [(M+H)⁺]。

[0782] 向粗品 2-溴-5-氟-4-(2-甲基-氮杂环丙烷-2-基)-吡啶 (3.17g 的与 Ph₃P=O 的 45% 混合物, 6.17mmol) 和 2-硝基苯-1-磺酰氯 (1.368g, 6.17mmol) 的 THF (23.15ml) 和 H₂O (7.72ml) 溶液中加入 N-甲基吗啉, 将反应混合物于室温下搅拌 1.5h。加入中性 Al₂O₃ (2-3 小铲), 反应混合物通过硅藻土过滤, 用 DCM 洗涤, 滤液用 DCM 和 1M aq. NaHCO₃ soln 稀释。分离各相, 水相用 DCM 再萃取两次。合并的有机相经硫酸钠干燥并浓缩。经硅胶快速色谱纯化 (庚烷: EtOAc 4:1-3:1), 然后自 EtOAc/己烷中重结晶, 获得目标化合物, 为无色固体。HPLC Rt_{H4} = 1.11min; ESIMS: 416, 418 [(M+H)⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.31-8.30 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.86-7.77 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.09 (s, 3H)。

[0783] h) (R)-2-[(RS)-2-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2-(2-硝基-苯磺酰基氨基)-丙氧基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙酸乙酯

[0784] 向 2-溴-5-氟-4-[2-甲基-1-(2-硝基-苯磺酰基)-氮杂环丙烷-2-基]-吡啶 (795mg, 1.91mmol) 和 (R)-3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基-丙酸乙酯 (498mg, 2.67mmol) 的 DMF (8ml, 溶液经分子筛预干燥) 溶液中加入 NaH (99mg 的 60% 矿物油分散液, 2.48mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 3h。反应混合物采用 aq. 1N HCl 骤冷, 用 H₂O 和 TBME 稀释。分离各相, 水相用 TBME 萃取两次。合并的有机相用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。硅胶快速色谱纯化 (庚烷: EtOAc 1:1) 获得目标化合物 (非对映异构体混合物), 为无色固体。HPLC Rt_{H4} = 1.26min; ESIMS: 602, 604 [(M+H)⁺]; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.99 (m, 1H),

7.95-7.93 (m, 1H), 7.79-7.61 (m, 4H), 6.94 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 3.94-3.81 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.61 (m, 3H), 1.40-1.34 (m, 3H)。

[0785] i) (R)-2-[(RS)-2-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2-(2-硝基-苯磺酰基氨基)-丙氧基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙酰胺

[0786] 将 (R)-2-[(RS)-2-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2-(2-硝基-苯磺酰基氨基)-丙氧基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙酸乙基酯 (920mg, 1.527mmol) 的 7N NH_3/MeOH (11ml) 溶液在密封的玻璃瓶中于 55°C 搅拌 44h。将反应混合物蒸发至干, 获得黄色固体, 其无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。(非对映异构体混合物)。 $R_{\text{H4}} = 1.03\text{min}$; ESIMS: 573, 575 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.00 (m, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.80-7.63 (m, 3H), 7.55 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 1.84 (2s, 3H), 1.69 (2s, 3H)。

[0787] j) N-[(RS)-1-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2-((R)-1-氰基-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-1-甲基-乙基]-2-硝基-苯磺酰胺

[0788] 于室温下, 向 (R)-2-[(RS)-2-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2-(2-硝基-苯磺酰基-氨基)-丙氧基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙酰胺 (860mg, 1.35mmol) 的 DCM (9ml) 无水溶液中加入 NEt_3 (0.470ml, 342mg, 3.38mmol)。于 0°C, 滴加三氟乙酸酐 (0.229ml, 340mg, 1.62ml)。将反应混合物温热至室温并搅拌 1.5h。反应混合物用 1M aq. Na_2CO_3 soln. 和 DCM 稀释。分离各相, 水相用 DCM 再萃取两次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到粗品目标化合物, 为橙色固体, 其无需进一步纯化可以直接用于下一步骤(非对映异构体混合物)。 $R_{\text{H4}} = 1.19\text{min}$; ESIMS: 555, 557 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.01-7.93 (m, 2H), 7.79-7.63 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 1.85-1.84 (2d, 3H), 1.78-1.76 (2d, 3H)。

[0789] k) (2R,5R)-和(2R,5S)-5-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2,5-二甲基-2-三氟-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺

[0790] 在氮气环境中, 将 N-[1-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2-((R)-1-氰基-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-1-甲基-乙基]-2-硝基-苯磺酰胺 (585mg, 1.053mmol)、N-乙酰基半胱氨酸 (344mg, 2.107mmol) 和 K_2CO_3 (291mg, 2.107mmol) 的 EtOH (7ml) 混合物于 85°C 搅拌 68h。将反应混合物浓缩至其体积的 1/3, 用冷的 10% aq. K_2CO_3 soln. 和 TBME 稀释。分离各相, 水相用 TBME 萃取两次。合并的有机相用 1M aq. NaHCO_3 soln. 和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。采用 HPLC (Alltech Grom Saphir 65Si 10 μM 柱, 150 \times 30mm; 梯度正庚烷: EtOAc: MeOH 0-1.2min 68:30:2, 1.2-9min 0:80:20, 9-12min 0:65:35; 流速: 50ml/min; 检测: 254nm), 分离目标化合物的 (2R,5S)-和(2R,5R)-非对映异构体分离。 $R_{\text{H4}} = 0.70\text{min}$; ESIMS: 370, 372 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): (2R,5R)-非对映异构体 δ 8.39 (brs, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.28 (br s, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (s, 3H);

[0791] (2R,5S)-非对映异构体 δ 8.37 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.34 (br s, 2H), 3.91 (d, 1H), 3.83 (d, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

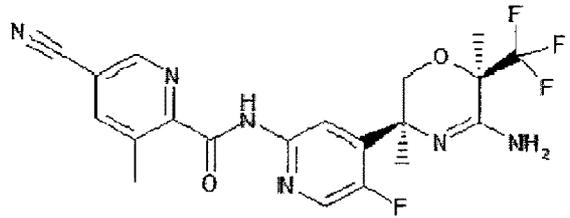
[0792] l) 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [4-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺

[0793] 将 5-氟基-3-甲基-吡啶-2-甲酸酰胺 (43.5mg, 0.270mmol)、(2R, 5R)-5-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]-噁嗪-3-基胺 (100.0mg, 0.270mmol)、咕吨 (14.1mg, 0.024mmol) 和 Cs_2CO_3 (123.0mg, 0.378mmol) 的二氧六环 (2.5ml) 混合物采用氩气脱气 5min, 然后加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7.42mg, 8.11 μmol), 将反应混合物于 60°C 搅拌 24h。反应混合物用 H_2O 和 TBME 稀释。分离各相, 水相用 TBME 再萃取两次。合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。经 Prep HPLC 纯化 (Alltech Grom Saphir 65Si 10 μM 柱, 150×30mm; 梯度正庚烷: EtOAc: MeOH 0-1.2min 68:30:2, 1.2-9min 0:80:20, 9-12min 0:65:35; 流速: 50ml/min; 检测: 254nm), 获得母体化合物, 为无色固体。 $\text{Rt}_{\text{H4}} = 0.83\text{min}$; ESIMS: 451 $[(\text{M}+\text{H})^+]$; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (br s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.30 (dd, 1H), 6.24 (brs, 2H), 3.97 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)。

[0794] 表 7 中的化合物可以根据实施例 16 中采用的类似方法制备。

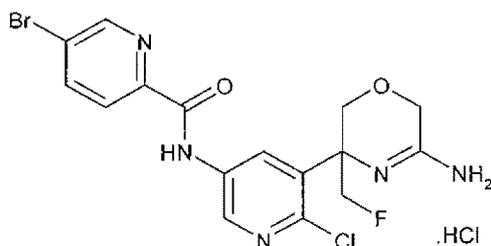
[0795] 表 7

[0796]

实施例	化合物	$^1\text{H-NMR}$ (δ ; DMSO- d_6)	MS [m/z; (M+1) $^+$]
17	 <p>5-氟基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [4-((3S,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺</p>	10.75 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.27 (d, 1H), 6.21 (br s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)。	UPLCMS: $\text{Rt}_{\text{H4}} = 0.79$ [M+1] = 451

[0797] 实施例 18: 5-溴-吡啶-2-甲酸 [5-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-6-氯-吡啶-3-基]-酰胺盐酸盐

[0798]



[0799] a) 5-溴-2-氯-3-硝基甲基-吡啶

[0800] 向锡箔包裹的烧瓶中的 5-溴-3-溴甲基-2-氯-吡啶 (4.10g, 14.37mmol) 的 TBME (50.3ml) 溶液中加入亚硝酸银 (2.65g, 17.24mmol), 将反应混合物于室温搅拌 15h。滤

除固体,用TBME冲洗,蒸发滤液。残留物经硅胶色谱纯化(环己烷至环己烷/EtOAc 3:2),获得为浅棕色油状物的目标化合物。

[0801] HPLC:Rt_{H4} = 0.91min;ESIMS[M-H]⁻ = 248.9,251.0;¹H-NMR(600MHz, DMSO-d₆): 8.71(d,1H),8.40(d,1H),5.92(s,2H)。

[0802] b)2-(5-溴-2-氯-吡啶-3-基)-2-硝基丙烷-1,3-二醇

[0803] 向5-溴-2-氯-3-硝基甲基-吡啶(286mg,1.14mmol)的二氧六环(2.3ml)溶液中加入35%甲醛水溶液(215mg,2.50mmol)、三乙胺(0.079ml,0.57mmol),将反应混合物于室温搅拌2h,向混合物中加入饱和的aq. NaCl和12N HCl(0.05ml,0.6mmol)。然后将混合物用TBME萃取,合并的有机层用饱和的aq. NaCl洗涤,Na₂SO₄干燥并蒸发。残留物经硅胶色谱纯化(环己烷-环己烷/EtOAc 1:1),获得为无色固体的目标化合物。M. p. 162-163°C。HPLC:Rt_{H4} = 0.69min;ESIMS[M+H]⁺ = 311.0,313.0;¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆):8.64(d,1H),8.11(d,1H),5.60(t,2H),4.34(dd,2H),4.19(dd,2H)。

[0804] c)2-(5-溴-2-氯-吡啶-3-基)-2-硝基丙烷-1,3-二醇

[0805] 在1小时内,向锌屑(2.03g,31mmol)的乙酸(8.6ml)悬浮液中滴加2-(5-溴-2-氯-吡啶-3-基)-2-硝基丙烷-1,3-二醇(1.61g,5.17mmol)的乙酸(17.3ml)和DMF(5.2ml)溶液,同时保持温度在30至40°C(冰浴)之间,将反应混合物于40°C搅拌1.5h。过滤混合物,残留物用甲醇洗涤,于0°C将滤液倒入EtOAc和饱和的aq. NaHCO₃的1:1混合物中。通过加入1N NaOH将pH调节至12,分层,水相用EtOAc萃取。合并的有机层用饱和的aq. NaCl洗涤,Na₂SO₄干燥并蒸发,获得为黄色固体的目标化合物。

[0806] HPLC:Rt_{H5} = 0.22min;ESIMS[M+H]⁺ = 281.0,283.0;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.43(d,1H),8.38(d,1H),4.80(t,2H),3.93(dd,2H),3.67(dd,2H),2.18(br. s,2H)。

[0807] d)N-[1-(5-溴-2-氯-吡啶-3-基)-2-羟基-1-羟基甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺

[0808] 向2-(5-溴-2-氯-吡啶-3-基)-2-硝基丙烷-1,3-二醇(904mg,3.21mmol)的DCM(64ml)悬浮液中加入吡啶(2.6ml,32.1mmol),冷却至-30°C后,在10分钟内加入氯-乙酰氯(1.022ml,12.84mmol)的DCM(32ml)溶液,将反应混合物于-30°C搅拌1.5h。于-30°C加入1M HCl和DCM,分层,水相用DCM萃取,合并的有机层用半饱和的aq. NaHCO₃和半饱和的aq. NaCl洗涤,硫酸钠干燥并蒸发。将获得的全乙酰化(per-acetylated)产物溶于甲醇(19.3ml),加入K₂CO₃粉末(222mg,1.6mmol),将混合物于室温搅拌30min。加入1M HCl和TBME后分层,水层用TBME萃取,合并的有机层用半饱和的aq. NaCl洗涤,硫酸钠干燥并蒸发。残留物经硅胶色谱纯化(环己烷/EtOAc 1:0-环己烷/EtOAc 0:1),获得为无色固体的目标化合物。

[0809] HPLC:Rt_{H5} = 0.51min;ESIMS[M+H]⁺ = 356.9,358.9;¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆): 8.44(d,1H),8.27(s,1H),7.99(s,1H),5.08(t,2H),4.11(s,2H),4.00-3.95(m,2H),3.94-3.89(m,2H)。

[0810] e)5-(5-溴-2-氯-吡啶-3-基)-5-羟基甲基-吗啉-3-酮

[0811] 于0°C,向N-[1-(5-溴-2-氯-吡啶-3-基)-2-羟基-1-羟基甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺(622mg,1.74mmol)的叔-丁醇(10.2ml)悬浮液中加入叔丁醇钾(292mg,2.61mmol),将反应混合物于室温搅拌1h。加入水,蒸发叔-丁醇,混合物用EtOAc

萃取,合并的有机层用半饱和的 aq. NaCl 洗涤,硫酸钠干燥并蒸发,获得为米色泡沫状物的目标化合物。

[0812] HPLC : $R_{t_{H4}} = 0.58\text{min}$; ESIMS $[M+H]^+ = 320.9, 322.9$; $^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) : 8.56 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 5.44 (t, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.94 (dd, 1H), 3.90 (d, 1H), 3.86 (d, 1H)。

[0813] f) 5-(5-溴-2-氯-吡啶-3-基)-5-氟甲基-吗啉-3-酮

[0814] 于 0°C, 在 5 分钟内向 5-(5-溴-2-氯-吡啶-3-基)-5-羟基甲基-吗啉-3-酮 (547mg, 1.70mmol) 的 THF (13.6ml) 悬浮液中加入 DAST (1.01ml, 7.65mmol) 的 THF (7.2ml) 溶液, 将反应混合物于室温搅拌 6h。将混合物冷却至 0°C, 加入半饱和的 aq. Na_2CO_3 , 混合物用 EtOAc 萃取, 合并的有机层用半饱和的 aq. NaCl 洗涤, 硫酸钠干燥并蒸发。残留物经硅胶色谱纯化 (环己烷-环己烷/EtOAc 1 : 4), 获得目标化合物, 为无色固体。

[0815] HPLC : $R_{t_{H5}} = 0.66\text{min}$; ESIMS $[M-H]^- = 320.8, 322.8$; $^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) : 8.80 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 5.01-4.93 (m, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.95 (d, 1H)。

[0816] g) 5-[5-(二亚苄基-氨基)-2-氯-吡啶-3-基]-5-氟甲基-吗啉-3-酮

[0817] 向 5-(5-溴-2-氯-吡啶-3-基)-5-氟甲基-吗啉-3-酮 (199mg, 0.615mmol)、二苯甲酮亚胺 (86mg, 0.473) 和 Cs_2CO_3 (620mg, 1.89mmol) 的甲苯 (4.6ml) 和二氧六环 (4.6ml) 溶液中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22mg, 0.024mmol) 和咕吨 (41mg, 0.071mmol), 向混合物中充入氮气, 将反应混合物加热至 100°C 4h。冷却至 0°C 后加入水, 混合物用 EtOAc 萃取。合并的有机层用水洗涤, 硫酸钠干燥并蒸发。残留物经硅胶色谱纯化 (环己烷-环己烷/EtOAc 1 : 4), 获得目标化合物, 为微黄色泡沫状物。

[0818] HPLC : $R_{t_{H5}} = 1.11\text{min}$; ESIMS $[M+H]^+ = 424.1$; $^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) : 8.71 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.36 (d, 4H), 7.16 (d, 2H), 4.87-4.70 (m, 2H), 4.28 (d, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.80 (d, 1H)。

[0819] h) 5-(5-氨基-2-氯-吡啶-3-基)-5-氟甲基-吗啉-3-硫酮

[0820] 向 5-[5-(二亚苄基-氨基)-2-氯-吡啶-3-基]-5-氟甲基-吗啉-3-酮 (206mg, 0.467mmol) 的 THF (2.4ml) 溶液中加入劳氏试剂 (189mg, 0.467mmol), 将反应混合物加热至回流 1h。蒸发溶剂, 将粗品产物溶于 THF (12ml), 加入 2M HCl (6.3ml), 将混合物于室温下搅拌 17h。冷却至 0°C 后加入 aq. $2\text{MK}_2\text{CO}_3$, 碱性混合物用 EtOAc 萃取。合并的有机层用半饱和的 aq. NaCl 洗涤, 硫酸钠干燥并蒸发。残留物经硅胶色谱纯化 (环己烷/EtOAc 1 : 0-环己烷/EtOAc 0 : 1), 获得目标化合物, 为米色泡沫状物。

[0821] HPLC : $R_{t_{H5}} = 0.59\text{min}$; ESIMS $[M+H]^+ = 276.0$; $^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) : 10.99 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.99 (dd, 1H), 4.82 (dd, 1H), 4.46-4.35 (m, 3H), 3.96 (d, 1H)。

[0822] i) 5-溴-吡啶-2-甲酸 [6-氯-5-(3-氟甲基-5-硫代-吗啉-3-基)-吡啶-3-基]-酰胺

[0823] 将 5-(5-氨基-2-氯-吡啶-3-基)-5-氟甲基-吗啉-3-硫酮 (33mg, 0.12mmol)、5-溴-吡啶-2-甲酸 (36mg, 0.18mmol) 和 HOAt (29mg, 0.215mmol) 的 DMF (0.4ml) 溶液冷却至 0°C, 加入 DIPEA (0.042ml, 0.24mmol) 和 EDC (34mg, 0.18mmol), 将反应混合物于 0°C 搅拌

10min,然后温热至室温过夜。于0℃加入 aq. 1M KHC_3 ,混合物用甲苯萃取。合并的有机层用水洗涤,硫酸钠干燥并蒸发。将残留物溶于 DCM/MeOH 65/35,产物自其中开始结晶。过滤,用 DCM 洗涤结晶物,干燥,获得为黄色结晶的目标化合物。

[0824] TLC(环己烷/EtOAc 1 : 1) $R_f = 0.45$;HPLC : $R_{t_{H5}} = 1.08\text{min}$;ESIMS[M+H]⁺ = 458.9,461.0。

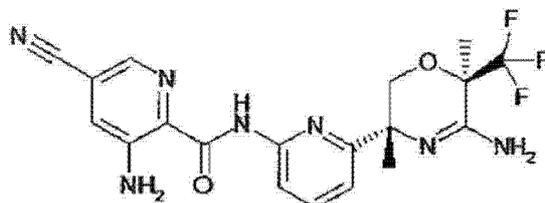
[0825] j)5-溴-吡啶-2-甲酸 [5-(5-氨基-3-氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-6-氯-吡啶-3-基]-酰胺盐酸盐

[0826] 于-20℃,向5-溴-吡啶-2-甲酸 [6-氯-5-(3-氟甲基-5-硫代-吗啉-3-基)-吡啶-3-基]-酰胺 (26mg,0.057mmol) 的7M NH_3 的 MeOH(0.23ml) 悬浮液中加入叔-丁基过氧化氢 (0.055ml,0.566mmol) 和 aq. 25% NH_3 (0.15ml,0.99mmol),将反应混合物于室温搅拌80min,加入7M NH_3 的 MeOH(0.69ml) 溶液,持续搅拌20h。于0℃加入半饱和的 aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$,混合物用 EtOAc 萃取。合并的有机层用半饱和的 aq. NaCl 洗涤,硫酸钠干燥并蒸发。残留物经制备性 TLC DCM/MeOH 9 : 1 纯化,得到为无色泡沫状物的目标化合物。将产物溶于 DCM/MeOH,加入5当量的5M HCl 的 Et_2O 溶液,蒸发溶剂,获得目标化合物,为米色固体。

[0827] TLC(DCM/MeOH 9 : 1) $R_f = 0.22$;HPLC : $R_{t_{H5}} = 0.71\text{min}$;ESIMS[M+H]⁺ = 442.0,443.9;¹H NMR(600MHz, DMSO- d_6) :11.12(s,1H),8.88(d,1H),8.86(s,1H),8.65(d,1H),8.35(dd,1H),8.09(d,1H),6.02(br. s,2H),4.80-4.66(m,2H),4.13-3.93(m,4H)。

[0828] 实施例19 :3-氨基-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺

[0829]



[0830] a) (2R,5R)-5-(6-氨基-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺

[0831] 将 (2R,5R)-5-(6-溴-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺 (6.0g,17.04mmol,实施例8步骤h)、 Cu_2O (0.122g,0.852mmol)、 K_2CO_3 (0.471g,3.41mmol) 和 N,N'-二甲基亚乙基二胺 (0.15g,1.704mmol) 悬浮于乙二醇 (34ml) 中,加入53ml aq. NH_3 (25% w)。将烧瓶密封,将该悬浮液于60℃搅拌20h。获得绿色溶液。有时必须振摇烧瓶以保证所有不溶性部分变成溶液。将混合物在水和 EtOAc 之间分配。水相用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,硫酸钠干燥并蒸发,获得5.11g的绿色树脂,将其经硅胶色谱纯化 (DCM/1-4% (EtOH 25% aq NH_3 9 : 1)),获得2.77g目标化合物,为无色泡沫状物。

[0832] HPLC : $R_{t_{H2}} = 2.480\text{min}$;ESIMS :289[(M+H)⁺];¹H-NMR(600MHz, DMSO- d_6) :7.31(t,1H),6.63(d,1H),6.27(d,1H),5.89(br s,2H),5.77(br s,2H),3.90(d,1H),3.65(d,1H),1.40(s,3H),1.28(s,3H)。

[0833] b) [(2R,5R)-5-(6-氨基-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯

[0834] 将 (2R,5R)-5-(6-氨基-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺 (2.77g, 9.61mmol)、Boc₂O (2.31g, 10.57mmol) 和 DIPEA (2.2ml, 12.5mmol) 的 DCM (28ml) 和 THF (2ml) 溶液搅拌 3 天。将混合物蒸发并经硅胶色谱纯化 (己烷/10-20% EtOAc), 获得 3.34g 目标化合物, 为无色固体。HPLC :Rt_{H3} = 3.048min ;ESIMS :389 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆) :10.88 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.01 (br s, 2H), 4.16 (d, 1H), 4.11 (d, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

[0835] c) ((2R,5R)-5-{6-[(3-氨基-5-氰基-吡啶-2-羰基)-氨基]-吡啶-2-基}-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-氨基甲酸叔-丁基酯

[0836] 将 [(2R,5R)-5-(6-氨基-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯 (80mg, 0.206mmol)、3-氨基-5-氰基-吡啶-2-甲酸 (40.3mg, 0.247mmol, 酸-4, HOAt (50.5mg, 0.371mmol) 的 DMF (1ml) 和 EDC·HCl (59.2mg, 0.309mmol) 混合物搅拌过夜。反应混合物用 EtOAc 稀释, 用 aq. NaHCO₃ 和盐水洗涤, 用 MgSO₄·H₂O 干燥。经硅胶色谱纯化 (甲苯/1-3% EtOAc) 获得 71mg 目标化合物, 为浅黄色固体, 含有微量的某些原料。HPLC :Rt_{H1} = 3.608min ;ESIMS :534 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (600MHz, CDCl₃) :10.92 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.33 (br, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.12 (d, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.60 (s, 9H), 1.59 (s, 3H)。

[0837] d) 3-氨基-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺

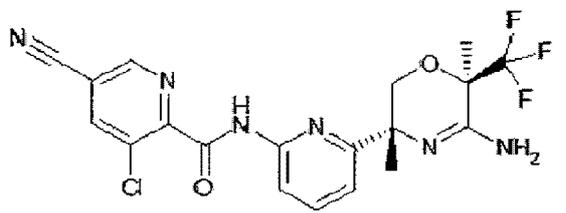
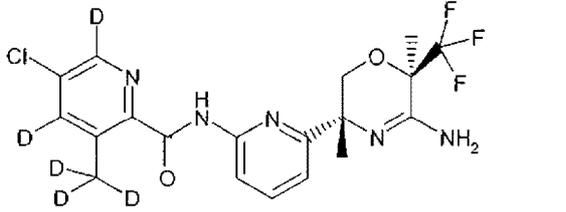
[0838] 向 ((2R,5R)-5-{6-[(3-氨基-5-氰基-吡啶-2-羰基)-氨基]-吡啶-2-基}-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-氨基甲酸叔-丁基酯 (71mg, 0.133mmol) 的 DCM (3ml) 溶液中加入 TFA (1ml)。搅拌 1.5h 后, 将混合物倒入 10% aq. Na₂CO₃ 中, 用 DCM 萃取三次。合并的有机层经 K₂CO₃ 干燥, 过滤并蒸发。经硅胶色谱纯化 (己烷/15-25% (EtOAc/EtOH 9 : 1)), 获得为黄色固体的目标化合物 (46mg)。HPLC :Rt_{H3} = 3.027min ;ESIMS :434 [(M+H)⁺]; ¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆) :10.23 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 宽的, 3H), 6.12-6.00 (s, 宽的, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。

[0839] 实施例 2-23 :表 8 中所列化合物可以根据实施例 19 中采用的类似方法制备。

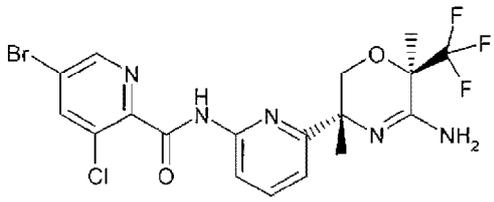
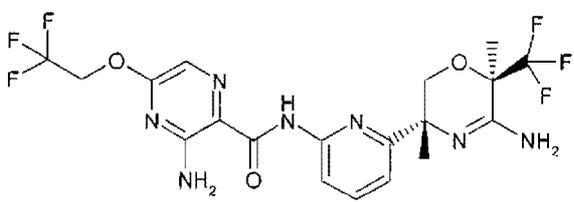
[0840] 通过加入盐酸的二氧六环溶液或盐酸的乙醚溶液并蒸发溶剂, 可以自相应的游离碱溶液获得盐酸盐。

[0841] 表 8

[0842]

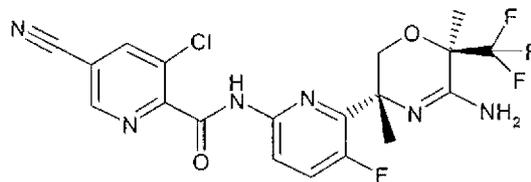
实施例	化合物	¹ H-NMR	MS [m/z; (M+1) ⁺]
20	 <p>3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺</p>	<p>(δ; DMSO-d₆): 11.04 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.02 (br s, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)</p>	<p>UPLCM S: Rt_{H4} = 0.78 [M+1] = 453</p>
21	 <p>5-氯-4,6-二氘-3-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺</p>	<p>(δ; DMSO-d₆; 600 MHz): 10.41 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.10 – 5.98, (s, 宽的, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).</p>	<p>LCMS: Rt_{H3} = 3.367 [M+1] = 447, 449</p>

[0843]

实施例	化合物	¹ H-NMR	MS [m/z; (M+1) ⁺]
22	 <p>5-溴-3-氯-吡啶-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺</p>	(δ ; DMSO-d ₆ ; 600 MHz): 10.86 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.10 – 6.01, (s, 宽的, 2H), 3.94 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。	LCMS: Rt _{H3} = 3.180 [M+1] = 506, 508, 510
23	 <p>3-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-吡啶-2-基]-酰胺</p>	(δ ; DMSO-d ₆ ; 600 MHz): 9.88 (s, 1H), 8.05 – 7.72 (s, 宽的, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.08 – 6.01, (s, 宽的, 2H), 5.03 (q, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。	LCMS: Rt _{H3} = 3.343 [M+1] = 508

[0844] 实施例 24 :3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺

[0845]



[0846] a) (2R,5R)-5-(6-氨基-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基胺和(2R,5S)-5-(6-氨基-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基胺

[0847] 向玻璃/不锈钢高压釜中充入氮气,然后加入(2R,5S)-5-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基胺和(2R,5R)-5-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基胺(13.3g,35.9mmol,约1:3的混合物,实施例11(步骤k)或参见后面的可替代方法)、Cu₂O(1.271g,8.88mmol)和氨水(150ml,25%,aq.,1078mmol,30当量)的乙二醇

(215ml) 混合物。将高压釜密闭,将悬浮液加热至 60℃,然后将溶液搅拌约 48 小时(最大压力 0.9bar,内部温度 58-60℃)。反应混合物用乙酸乙酯和水稀释。有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。获得深绿色粗品产物(13.64g,含有某些乙二醇,定量收率),其无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。

[0848] LCMS : $R_{t_{H_4}} = 0.62\text{min}$ (23%, ES+307) 和 $R_{t_{H_4}} = 0.65\text{min}$ (74%, ES+307)

[0849] b) [(2R,5R)-5-(6-氨基-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯和 [(2R,5S)-5-(6-氨基-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯

[0850] 将 (2R,5R)-5-(6-氨基-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺和 (2R,5S)-5-(6-氨基-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺(10.99g, 35.9mmol, 约 3 : 1 的混合物)、 Boc_2O (7.05g, 32.3mmol) 和 Hünig 碱(7.52ml, 43.1mmol) 的二氯甲烷(120ml) 溶液于 0℃ 搅拌 4 小时,然后于室温下搅拌过夜。蒸发反应混合物,残留物用乙酸乙酯稀释。加入碎冰,混合物用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。粗品产物(14.23g) 与甲苯/环己烷/乙酸乙酯 4 : 4 : 2 一起研磨,冷却并过滤。获得 5.14g 无色固体。蒸发滤液,获得的混合物经硅胶过滤(TBME),获得两种异构体,为 8 : 2 的混合物(6.31g)。将无色固体(5.14g) 溶于二氯甲烷,经硅胶色谱纯化(甲苯/环己烷/乙酸乙酯 4 : 4 : 2),获得两种异构体。

[0851] [(2R,5R)-5-(6-氨基-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯:1.38g, TLC $R_f = 0.16$ (甲苯:环己烷:乙酸乙酯 4 : 4 : 2), $[\alpha]_D^{25} = -86.4^\circ$, $c = 0.975$ (19.5mg 的 2ml CHCl_3 溶液), LC/MS $R_{t_{H_4}} = 1.17\text{min}$ (100%, ES+407/408), HPLC 手性(CHIRACEL oJ-h, 庚烷/乙醇/甲醇 80 : 10 : 10+0.1% dea) $R_t = 3.937\text{min}$ (99.16%), % ee 98.3%。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 11.50(s, 1H, NH), 7.24(t, 1H), 6.47(br. d, 1H), 4.55-4.40(br. s, 2H, NH₂), 4.35(d, 1H, AB), 4.10(d, 1H, AB-系统), 1.71(s, 3H, CH₃), 1.69(s, 3H, CH₃), 1.55(s, 9H)。

[0852] [(2R,5S)-5-(6-氨基-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯:1.12g, TLC $R_f = 0.19$ (甲苯:环己烷:乙酸乙酯 4 : 4 : 2), $[\alpha]_D^{25} = +72.9^\circ$, $c = 1.01$ (20.2mg 的 2ml CHCl_3 溶液), LC/MS $R_{t_{H_4}} = 1.16\text{min}$ (100%, ES+407/408), HPLC 手性(CHIRACEL oJ-h, 庚烷/乙醇/甲醇 80 : 10 : 10+0.1% dea) $R_t = 5.36\text{min}$ (99.44%), % ee 98.9%。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 11.65(s, 1H, NH), 7.23(t, 1H), 6.47(br. d, 1H), 4.55-4.40(br. s, 2H, NH₂), 4.35(dd, 1H, AB), 4.24(d, 1H, AB-系统), 1.78(s, 3H, CH₃), 1.70(s, 3H, CH₃), 1.58(s, 9H)。

[0853] 将混合的组分(2.53g) 和自滤液的回收物(6.31g) 分别纯化,获得另外 4.13g 的 [(2R,5R)-5-(6-氨基-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯和 1.07g 的 [(2R,5S)-5-(6-氨基-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯。

[0854] c) ((2R,5R)-5-{6-[3-氯-5-氰基-吡啶-2-羰基]-氨基}-3-氟-吡啶-2-基)-2,

5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-氨基甲酸叔-丁基酯

[0855] 将 [(2R,5R)-5-(6-氨基-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯 (406mg, 0.999mmol)、3-氯-5-氰基吡啶甲酸 (201mg, 1.099mmol)、HOAt (245mg, 1.798mmol) 和 EDC 盐酸盐 (287mg, 1.499mmol) 的混合物在 DMF (10.2ml) 中于室温下搅拌 44 小时。反应混合物用甲苯稀释, 用 sat. aq. 碳酸氢钠溶液、水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗品产物 (595mg) 经硅胶色谱纯化 (甲苯: 乙酸乙酯 9:1) 得到目标化合物: 455mg (收率 76%)。

[0856] TLC (硅胶, 甲苯: 乙酸乙酯 9:1) $R_f = 0.28$; ESIMS $[M+H]^+$ 571, 573;

[0857] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 11.7 (s, 1H, NH), 10.33 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.45 (br. d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.60 (br. t, 1H), 4.40 (d, 1H, AB), 4.20 (d, 1H, AB), 1.75 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 9H)。

[0858] d) 3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺

[0859] 将 ((2R,5R)-5-{6-[3-氯-5-氰基-吡啶-2-羰基]-氨基}-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-氨基甲酸叔-丁基酯 (450mg, 0.788mmol) 和 TFA (0.90ml, 11.68mmol) 的二氯甲烷 (9ml) 混合物于室温下搅拌 5 小时。蒸发溶剂, 残留物用乙酸乙酯和氨水稀释。加入冰, 有机相用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。无色固体: 360mg (收率 96%)。

[0860] LC-MS: $R_{t_{\text{H}_4}} = 0.79\text{min}$ (99%, ESI+471, 473);

[0861] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 10.2 (br. s, 1H, NH), 8.85 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 4.32 (d, 1H, AB), 3.93 (d, 1H, AB), 1.64 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)。

[0862] 制备 (2R,5R)-5-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺的可供选择的立体选择性方法

[0863] a) 2-溴-5-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶

[0864] 将二异丙基胺 (25.3g, 250mmol) 的 370ml THF 溶液采用干冰丙酮溶于 -75°C 冷却。滴加 BuLi (100ml, 250mmol, 2.5M 的己烷溶液), 同时保持温度低于 -50°C 。当混合物的温度再次低于 -75°C 后, 滴加 2-溴-5-氟吡啶 (36.7g, 208mmol) 的 45ml THF 溶液。将混合物于 -75°C 搅拌 1h。快速加入三乙基氯代硅烷 (39.2g, 260mmol)。温度保持低于 -50°C 。移除冷浴, 将反应混合物温热至 -15°C , 倒入 aq. NH_4Cl (10%) 中。加入 TBME, 分层。有机层用盐水洗涤, $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 干燥, 过滤并蒸发获得棕色液体, 将其于 0.5mm Hg 蒸馏, 得到为浅黄色液体的目标化合物 (b. p. $105-111^\circ\text{C}$)。HPLC: $R_{t_{\text{H}_1}} = 2.284\text{min}$; ESIMS: 290, 292 $[(M+H)^+, 1\text{Br}]$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.14 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 1.00-0.82 (m, 15H)。

[0865] b) 1-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-乙酮

[0866] 将二异丙基胺 (25.4g, 250mmol) 的 500ml THF 溶液冷却至 -75°C 。滴加 BuLi (100ml, 250mmol, 2.5M 的己烷溶液), 同时保持温度低于 -50°C 。当反应温度再次达到 -75°C 后, 滴加 2-溴-5-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶 (56.04g, 193mmol) 的 60ml THF 溶液。将混合物于干冰浴中搅拌 70 分钟。快速加入 N,N-二甲基乙酰胺 (21.87g, 250mmol), 反应温度升高至 -57°C 。将反应混合物在干冰浴中搅拌 15min, 然后温热至 -40°C 。将其倒入 2M aq. HCl (250ml, 500mmol)、250ml 水和 100ml 盐水的混合物中。混合物用 TBME 萃取, 用盐水洗

涤, $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 干燥, 过滤并蒸发获得黄色油状物, 将其经硅胶柱纯化, 采用己烷 / 0-5% TBME 洗脱, 得到 58.5g 目标化合物, 为黄色液体。TLC (Hex/TBME 99/1) : $R_f = 0.25$; HPLC : $R_{t_{H11}} = 1.921\text{min}$; ESIMS : 332, 334 $[(M+H)^+, 1\text{Br}]$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 7.57 (d, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.00-0.84 (m, 15H)。

[0867] c) (S)-2-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-2-三甲基硅烷基氧基-丙腈

[0868] 首先, 通过将 100ml 无水 DCM ($\leq 0.001\%$ 水) 溶于水 (54mg, 3.00mmol) 制备催化剂溶液。将该湿的 DCM (44ml, 1.32mmol 的水含量) 加至充分搅拌的叔丁醇钛 (IV) (500mg, 1.47mmol) 的 20ml 无水 DCM 溶液中。将获得的澄清溶液回流 1h。然后将溶液冷却至室温, 加入 2,4-二-叔-丁基-6- $\{[(E)-(S)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基亚氨基]-甲基\}$ -苯酚 [CAS 155052-31-6] (469mg, 1.47mmol)。将获得的黄色溶液于室温下搅拌 1h。将该催化剂溶液 (0.023M, 46.6ml, 1.07mmol) 加至 1-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-乙酮 (35.53g, 107mmol) 和三甲基甲硅烷基氧化物 (12.73g, 128mmol) 的 223ml 无水 DCM 溶液中。将混合物搅拌 2 天, 蒸发获得 47g 粗品目标化合物, 为橙色油状物。HPLC : $R_{t_{H12}} = 2.773\text{min}$; ESIMS : 431, 433 $[(M+H)^+, 1\text{Br}]$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 7.46 (d, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.00 (t, 9H), 1.03-0.87 (m, 15H), 0.20 (s, 9H)。

[0869] d) (R)-1-氨基-2-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-丙-2-醇盐酸盐

[0870] 将硼烷二甲基硫化物复合物 (16.55g, 218mmol) 加至粗品 (S)-2-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-2-三甲基硅烷基氧基-丙腈 (47g, 109mmol) 的 470ml THF 溶液中。将混合物回流 2h。移除加热浴, 反应混合物通过小心地滴加 MeOH 骤冷。气体溢出停止后, 缓慢加入 aq. 6M HCl (23.6ml, 142mmol)。蒸发获得的溶液, 残留物溶于甲醇, 蒸发 (两次) 得到 44.5g 黄色泡沫状物, 纯度足够用于其它反应。HPLC : $R_{t_{H1}} = 2.617\text{min}$; ESIMS : 363, 365 $[(M+H)^+, 1\text{Br}]$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : 7.93 (s, br, 3H), 7.53 (d, 1H), 6.11 (s, br, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 0.99-0.81 (m, 15H)。

[0871] e) (R)-N-(2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基甲硅烷基)吡啶-2-基)-2-羟基丙基)-4-硝基苯磺酰胺

[0872] 向粗品 (R)-1-氨基-2-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-丙-2-醇盐酸盐 (43.5g, 109mmol) 的 335ml THF 溶液中加入 NaHCO_3 (21.02g, 250mmol) 的 500ml 水溶液。将混合物冷却至 0-5 $^\circ\text{C}$, 滴加 4-硝基苯磺酰氯 (26.5g, 120mmol) 的 100ml THF 溶液。将获得的乳状液搅拌过夜, 同时将温度升至室温。混合物用 TBME 萃取。有机层用 $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 干燥, 过滤并蒸发, 获得橙色树脂, 将其经硅胶柱纯化, 采用己烷 / 10-20% EtOAc 洗脱, 得到 37.56g 目标化合物, 为黄色树脂。TLC (Hex/EtOAc 3/1) $R_f = 0.34$; HPLC : $R_{t_{H11}} = 1.678\text{min}$; ESIMS : 548, 550 $[(M+H)^+, 1\text{Br}]$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : 8.40 (d, 2H), 8.06 (t, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.23 (d, 2H), 1.44 (s, 3H) 0.97-0.81 (m, 15H); 手性 HPLC (手性 pak AD-H 1213, UV 210nm) : 90% ee。

[0873] f) 6-溴-3-氟-2-[(S)-2-甲基-1-(4-硝基-苯磺酰基)-氮杂环丙烷-2-基]-4-三乙基硅烷基-吡啶

[0874] 将三苯膦 (21.55g, 82mmol) 和 (R)-N-(2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基甲硅烷基)吡

啉-2-基)-2-羟基丙基)-4-硝基苯磺酰胺 (37.56g, 69mmol) 的 510ml THF 溶液冷却至 4℃。滴加偶氮二甲酸二乙基酯的甲苯溶液 (40% 重量比, 38.8g, 89mmol), 同时保持温度低于 10℃。移除冷浴, 于室温下搅拌 1h。反应混合物用约 1000ml 甲苯稀释, 通过在旋转蒸发仪上蒸发除去 THF。获得的粗品产物的甲苯溶液经硅胶柱再纯化, 采用己烷 /5-17% EtOAc 洗脱。合并纯组分, 蒸发, 自 TBME/己烷中结晶, 得到 29.2g 目标化合物, 为白色结晶。HPLC :Rt_{H11} = 2.546min ;ESIMS :530, 532 [(M+H)⁺, 1Br] ;¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :8.40 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.01 (s, 3H) 1.03-0.83 (m, 15H) ; α [D]_D-35.7° (c = 0.97, DCM)。

[0875] g) 6-溴-3-氟-2-[(S)-2-甲基-1-(4-硝基-苯磺酰基)-氮杂环丙烷-2-基]-吡啉

[0876] 将氟化钾 (1.1g, 18.85mmol) 加至 6-溴-3-氟-2-[(S)-2-甲基-1-(4-硝基-苯磺酰基)-氮杂环丙烷-2-基]-4-三乙基硅烷基-吡啉 (5g, 9.43mmol) 和 AcOH (1.13g, 9.43mmol) 的 25ml THF 溶液中。加入 DMF (35ml), 将悬浮液于室温下搅拌 1h。将反应混合物倒入 sat. aq. NaHCO₃ 和 TBME 的混合物中。分层, 用盐水和 TBME 洗涤。合并的有机层经 MgSO₄·H₂O 干燥, 过滤并蒸发获得黄色油状物, 将其自 TBME/己烷中结晶, 得到 3.45g 目标化合物, 为白色结晶。HPLC :Rt_{H13} = 2.612min ;ESIMS :416, 418 [(M+H)⁺, 1Br] ;¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :8.41 (d, 2H), 8.19 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.35 (t, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.04 (s, 3H) ; α [D]_D-35.7° (c = 0.89, DCM)。

[0877] h) (R)-2-[(R)-2-(6-溴-3-氟-吡啉-2-基)-2-(4-硝基-苯磺酰基氨基)-丙氧基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙酸乙酯

[0878] 将 (R)-3,3,3-三氟-2-羟基-2-甲基-丙酸乙基酯 (11.93g, 64.1mmol) 的 DMF (158ml) 溶液用氮气排空 / 充气两次。滴加 KOtBu (6.21g, 55.5mmol) 的 DMF (17ml) 溶液, 同时采用水浴冷却保持反应温度约 25℃。15min 后, 加入固体 6-溴-3-氟-2-[(S)-2-甲基-1-(4-硝基-苯磺酰基)-氮杂环丙烷-2-基]-吡啉 (17.78g, 42.7mmol), 持续搅拌 3h。将反应混合物倒入 1M HCl (56ml)、盐水和 TBME 的混合物中。分层, 用盐水和 TBME 洗涤。合并的有机层经 MgSO₄·H₂O 干燥, 过滤并蒸发。粗品反应产物经硅胶色谱纯化 (己烷 /25-33% TBME), 得到 16.93g 目标化合物, 为黄色树脂, 含有同分异构的副产物 (¹H-NMR 检测比例为 70 : 30)。

[0879] HPLC :Rt_{H13} = 2.380min ;ESIMS :602, 604 [(M+H)⁺, 1Br] ;¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :8.32 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.39-4.30 (m, 2H), 3.95 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.40-1.34 (m, 3H) + 同分异构副产物。

[0880] i) (R)-2-[(R)-2-(6-溴-3-氟-吡啉-2-基)-2-(4-硝基-苯磺酰基氨基)-丙氧基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙酰胺

[0881] 将 (R)-2-[(R)-2-(6-溴-3-氟-吡啉-2-基)-2-(4-硝基-苯磺酰基氨基)-丙氧基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙酸乙基酯 (16.93g, 28.1mmol) 的 NH₃/MeOH (7M, 482ml) 溶液在密封容器中于 50℃ 搅拌 26h。蒸发反应混合物, 残留物自 DCM 中结晶, 得到 9.11g 目标化合物, 为无色结晶。

[0882] HPLC :Rt_{H13} = 2.422min ;ESIMS :573, 575 [(M+H)⁺, 1Br] ;¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) :

8.33(d, 2H), 8.06(d, 2H), 7.42(dd, 1H), 7.30-7.26(m, 1H), 7.17(s, br, 1H), 6.41(s, 1H), 5.57(s, br, 1H), 4.15(m, 2H), 1.68(s, 3H), 1.65(s, 3H)。

[0883] j) N-[(R)-1-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2-((R)-1-氰基-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-1-甲基-乙基]-4-硝基-苯磺酰胺

[0884] 将(R)-2-[(R)-2-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2-(4-硝基-苯磺酰基氨基)-丙氧基]-3,3,3-三氟-2-甲基-丙酰胺(8.43g, 14.70mmol)和三乙胺(5.12ml, 36.8mmol)在85ml DCM中的悬浮液冷却至0-5℃。30分钟内滴加三氟乙酸酐(2.49ml, 17.64mmol),加入另一份三乙胺(1.54ml, 11.07mmol)和三氟乙酸酐(0.75ml, 5.29mmol)以完成反应。反应混合物通过加入14ml氨水(25%)和14ml水骤冷。将乳状液搅拌15min,加入更多的水和DCM,分层。有机层经MgSO₄·H₂O干燥,过滤并蒸发。经硅胶柱色谱纯化(己烷/10-25% EtOAc),获得8.09g目标化合物,为黄色树脂。

[0885] HPLC:Rt_{H3} = 3.120min; ESIMS:555, 557[(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): 8.35(d, 2H), 8.11(d, 2H), 7.50(dd, 1H), 7.32(dd, 1H), 6.78(s, 1H), 4.39(d, 1H), 4.22(d, 1H), 1.68(s, 6H)。

[0886] k) (2R,5R)-5-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺

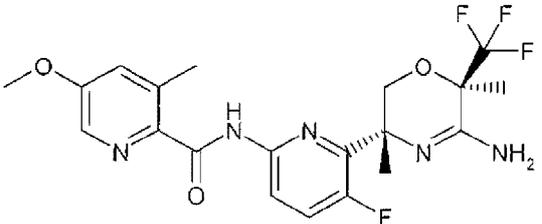
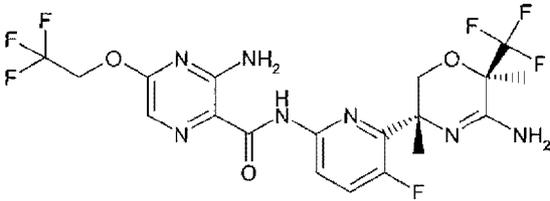
[0887] 将N-[(R)-1-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-2-((R)-1-氰基-2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-1-甲基-乙基]-4-硝基-苯磺酰胺(9.18g, 16.53mmol)和N-乙酰基半胱氨酸(5.40g, 33.10mmol)的92ml乙醇溶液排空并充入氮气。加入K₂CO₃(4.57g, 33.1mmol),将混合物于80℃搅拌3天。将反应混合物真空浓缩至原体积的1/4,在水和TBME之间分配。有机层用10% aq. K₂CO₃溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发获得黄色油状物。经柱色谱纯化(己烷/14-50% (EtOAc : MeOH 95 : 5)),获得4.55g目标化合物,为灰白色固体。

[0888] HPLC:Rt_{H3} = 2.741min; ESIMS:370, 372[(M+H)⁺, 1Br]; ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): 7.71-7.62(m, 2H), 5.97(s, br, 2H), 4.02(d, 1H), 3.70(d, 1H), 1.51(s, 3H), 1.47(s, 3H)。

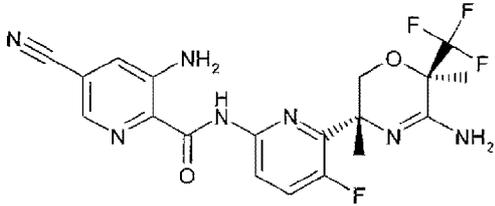
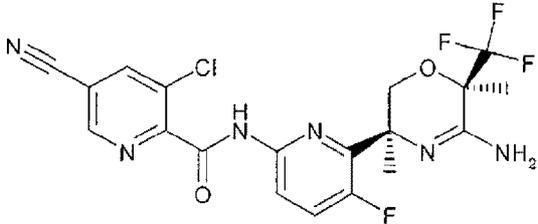
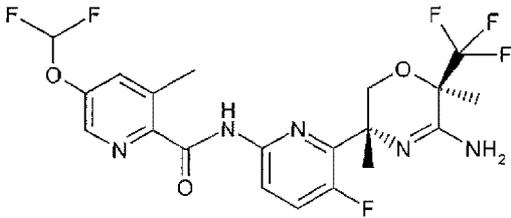
[0889] 实施例25-34:表9中的化合物根据根据11或实施例24的类似方法制备;实施例28需要的中间体[(2R,5S)-5-(6-氨基-3-氟-吡啶-2-基)-2,5-二甲基-2-三氟-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯获自实施例24(步骤b, 第二种异构体)。

[0890] 表9

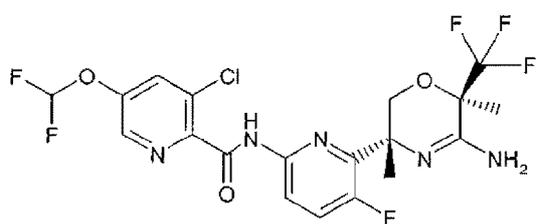
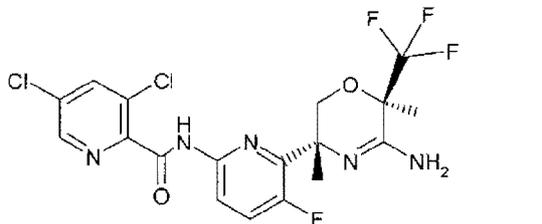
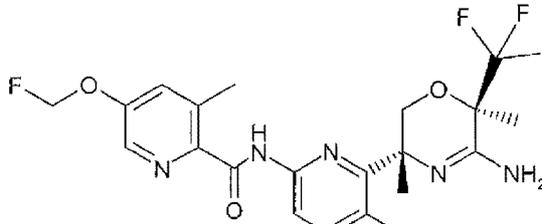
[0891]

实施例	化合物	¹ H-NMR	MS [m/z; (M+1) ⁺]
25	 <p data-bbox="343 571 901 761">5-甲氧基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺</p>	<p data-bbox="925 324 1252 403">δ ; DMSO-d₆, 600 MHz):</p> <p data-bbox="925 414 1252 761">10.40 (br. s, 1H, NH), 8.28 (d, 1H), 8.18 (br. d, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.00 (br. s, 2H, NH₂), 4.11 (d, 1H, AB), 3.91 (s, 3H), 3.75 (d, 1H, AB), 2.70 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).</p>	<p data-bbox="1276 414 1396 683">LCMS: R_{tH4} = 0.88 ; [M + 1]⁺ = 456.4</p>
26	 <p data-bbox="343 1086 901 1288">3-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺</p>	<p data-bbox="925 795 1252 873">(δ; DMSO-d₆ + 1 滴 TFA, 600 MHz):</p> <p data-bbox="925 884 1252 1344">10.10 (br. s, 1H, NH), 9.68 (s, 1H, NH-脒), 9.50 (s, 1H, NH-脒), 8.26 (dd, 1H), 8.20-7.70 (宽的, 2H, NH₂-吡嗪), 7.92 (t, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.02 (q, 2H), 4.40 (d, 1H, AB), 4.25 (d, 1H, AB), 1.70 (s, 3H), 1.68 (s, 3H).</p>	<p data-bbox="1276 929 1396 1198">LCMS: R_{tH4} = 0.93 ; [M + 1]⁺ = 526.3</p>

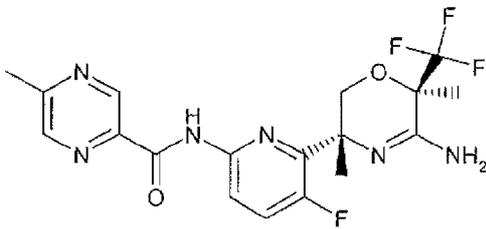
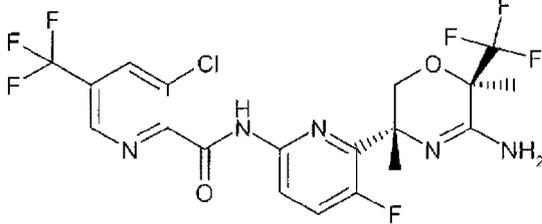
[0892]

实施例	化合物	¹ H-NMR	MS [m/z; (M+1) ⁺]
27	 <p>3-氨基-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺</p>	<p>δ ; DMSO-d₆, 600 MHz): 10.30 (br. s, 1H, NH), 8.23 (d, 1H), 8.12 (br. d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.31 (br. s, 2H, NH₂-吡啶), 5.95 (br. s, 2H, NH₂-脒), 4.11 (d, 1H, AB), 3.72 (d, 1H, AB), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).</p>	<p>LCMS: R_{tH4} = 0.86; [M + 1]⁺ = 452.1</p>
28	 <p>3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-((3S,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺</p>	<p>(δ ; DMSO-d₆, 600 MHz): 11.10 (s, 1H, NH), 9.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.10 (br. d, 1H), 7.72 (br. t, 1H), 5.90 (br. s, 2H, NH₂-脒), 4.20 (br. s, 1H, AB), 3.70 (br. s, 1H, AB), 1.60 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).</p>	<p>LCMS: R_{tH4} = 0.77; [M + 1]⁺ = 471.1</p>
29	 <p>5-二氟甲氧基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺</p>	<p>(δ ; DMSO-d₆, 600 MHz): 10.45 (br. s, 1H, NH), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.45 (t, 1H), 5.90 (br. s, 2H, NH₂), 4.11 (d, 1H, AB), 3.72 (d, 1H, AB), 2.68 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).</p>	<p>LCMS: R_{tH4} = 0.90; [M + 1]⁺ = 492.3</p>

[0893]

实施例	化合物	¹ H-NMR	MS [m/z; (M+1) ⁺]
30	 <p>3-氯-5-二氟甲氧基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲 基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡 啶-2-基]酰胺</p>	(δ ; DMSO-d ₆ , 600 MHz): 10.90 (br. s, 1H, NH), 8.59 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 5.88 (br. s, 2H, NH ₂), 4.11 (d, 1H, AB), 3.72 (d, 1H, AB), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: Rt _{H4} = 0.85; [M + 1] ⁺ = 512.2
31	 <p>3,5-二氯-吡啶-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基 -3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢 -2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺</p>	(δ ; DMSO-d ₆ , 400 MHz): 10.92 (br. s, 1H, NH), 8.73 (br. s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 5.88 (br. s, 2H, NH ₂), 4.11 (d, 1H, AB), 3.72 (d, 1H, AB), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).	LCMS: Rt _{H4} = 0.86 ; [M + 1] ⁺ = 480, 482, 484
32	 <p>5-氟甲氧基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲 基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡 啶-2-基]酰胺</p>	(δ ; DMSO-d ₆ , 400 MHz): 10.42 (br. s, 1H, NH), 8.43 (d, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 6.04 (d, 2H, CH ₂ F), 5.91 (br. s, 2H, NH ₂), 4.13 (d, 1H, AB), 3.74 (d, 1H, AB), 2.70 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: Rt _{H4} =0.87 ; [M + 1] ⁺ = 474

[0894]

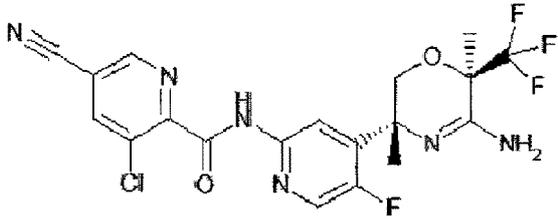
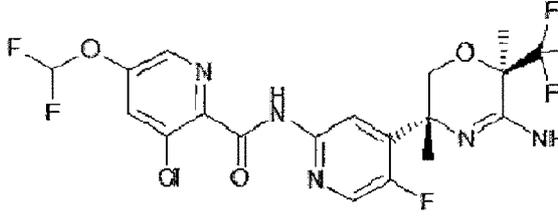
实施例	化合物	¹ H-NMR	MS [m/z; (M+1) ⁺]
33	 <p>5-甲基-吡嗪-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺</p>	(δ ; DMSO-d ₆ , 400 MHz): 10.19 (br. s, 1H, NH), 9.22 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 5.92 (br. s, 2H, NH ₂), 4.15 (d, 1H, AB), 3.76 (d, 1H, AB), 2.66 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).	LCMS: R _{tH4} = 0.78 ; [M + 1] ⁺ = 427
34	 <p>3-氯-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺</p>	(δ ; DMSO-d ₆ , 400 MHz): 11.15 (br. s, 1H, NH), 9.06 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 5.88 (br. s, 2H, NH ₂), 4.13 (d, 1H, AB), 3.73 (d, 1H, AB), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: R _{tH4} = 0.93 ; [M + 1] ⁺ = 514, 516

[0895] 实施例 35-36 :表 10 中的化合物可以根据实施例 16 中采用的类似方法制备。

[0896] 表 10

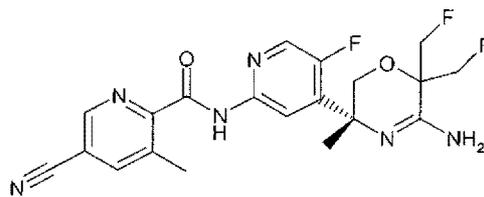
[0897]

[0898]

实施例	化合物	¹ H-NMR (δ ; DMSO-d ₆)	MS [m/z; (M+1) ⁺]
35	 <p>3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸[4-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺</p>	11.23 (br s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.33-8.30 (m, 2H), 6.23 (br s, 2H), 3.97 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)	UPLCMS : Rt _{H4} = 0.78 [M+1] = 471.2
36	 <p>3-氯-5-二氟甲氧基-吡啶-2-甲酸[4-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺</p>	10.95 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.37-8.25 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 6.23 (br s, 2H), 3.97 (d, 1H), 3.82 (d, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)	UPLCMS : Rt _{H4} = 0.89 [M+1] = 512.2

[0899] 实施例 37 :5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[4-((R)-5-氨基-6,6-二氟甲基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺

[0900]



[0901] a) 2-[2-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2-(2-硝基-苯磺酰基氨基)-丙氧基]-3-氟-2-氟甲基-丙酸乙酯

[0902] 将 3-氟-2-氟甲基-2-羟基-丙酸乙酯 (参见中间体羟基酯 1, 0.606g, 3.60mmol) 的 DMF (7ml) 溶液经活化的 4Å 分子筛预干燥, 然后加入 NaH 悬浮液 (0.135g 的 60% 矿物油分散液, 3.36mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 10min。缓慢加入 2-溴-5-氟-4-[2-甲基-1-(2-硝基-苯磺酰基)-氮杂环丙烷-2-基]-吡啶 (参见实施例 16 步骤 g, 1.0g, 2.403mmol) 的 DMF 溶液 (7ml, 溶液经活化的 4Å 分子筛预干燥)。将反应混合物于室温下搅拌 3.5h, 然后用 aq. 1N HCl soln. 骤冷, 用 H₂O 和 TBME 稀释。分离各相, 水层用 TBME 再萃取两次。合并的有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。获得的

粗品目标化合物经 NP-HPLC 纯化 (Alltech Grom Saphir65 Si 10 μ m 柱, 250 \times 50mm, 梯度正庚烷: EtOAc 75 : 25-0 : 100)。

[0903] HPLC : $R_{t_{H_4}} = 1.18\text{min}$; ESIMS $[M+H]^+ = 584, 586 (1\text{Br})$;

[0904] $^1\text{H-NMR} (400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) : \delta 8.76 (\text{s}, 1\text{H}), 8.21 (\text{d}, 1\text{H}), 7.94-7.92 (\text{m}, 2\text{H}), 7.88-7.75 (\text{m}, 2\text{H}), 7.70 (\text{d}, 1\text{H}), 4.85-4.46 (\text{m}, 4\text{H}), 4.20 (\text{q}, 2\text{H}), 4.04 (\text{d}, 1\text{H}), 3.83 (\text{d}, 1\text{H}), 1.62 (\text{s}, 3\text{H}), 1.21 (\text{t}, 3\text{H})$ 。

[0905] b) 2-[2-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2-(2-硝基-苯磺酰基氨基)-丙氧基]-3-氟-2-氟甲基-丙酰胺

[0906] 将 2-[2-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2-(2-硝基-苯磺酰基氨基)-丙氧基]-3-氟-2-氟甲基-丙酸乙基酯 (970mg, 1.660mmol) 和 7M NH_3 的 MeOH (10ml) 溶液在密封的玻璃瓶中于 55 $^\circ\text{C}$ 搅拌 20h。加入另一份 3ml 的 7N NH_3/MeOH , 于 55 $^\circ\text{C}$ 持续搅拌 16h。浓缩反应混合物, 获得为黄色固体的目标化合物, 其无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。

[0907] HPLC : $R_{t_{H_4}} = 0.95\text{min}$; ESIMS $[M+H]^+ = 555, 557 (1\text{Br})$;

[0908] $^1\text{H-NMR} (400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) : \delta 9.01 (\text{s}, 1\text{H}), 8.25 (\text{d}, 1\text{H}), 7.99-7.90 (\text{m}, 2\text{H}), 7.85-7.58 (\text{m}, 5\text{H}), 4.73-4.51 (\text{m}, 4\text{H}), 3.96 (\text{d}, 1\text{H}), 3.90 (\text{d}, 1\text{H}), 1.58 (\text{s}, 3\text{H})$ 。

[0909] c) N-[1-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2-(氰基-二氟甲基-甲氧基)-1-甲基-乙基]-2-硝基-苯磺酰胺

[0910] 向 2-[2-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2-(2-硝基-苯磺酰基氨基)丙氧基]-3-氟-2-氟甲基-丙酸乙基酯 (900mg, 1.621mmol) 的 DCM (11ml) 溶液中加入 NEt_3 (0.565ml, 410mg, 4.050mmol)。将反应混合物冷却至 0 $^\circ\text{C}$, 然后滴加 TFA 酸酐 (0.275ml, 408mg, 1.945mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌 18h。为了使得转化完全, 将反应混合物再冷却至 0 $^\circ\text{C}$, 加入更多的 TFA 酸酐 (0.450ml, 670mg, 3.190mmol), 随后加入 NEt_3 (0.230ml, 168mg, 1.659mmol), 将反应混合物温热至室温并再搅拌 30min。

[0911] 反应混合物用 sat. aq. Na_2CO_3 soln. 和 DCM 稀释。分离各相, 水相用 DCM 再萃取两次。合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。获得的粗品目标化合物经 NP-HPLC 纯化 (Alltech Grom Saphir65 Si 10 μ m 柱, 150 \times 30mm, 梯度正庚烷: EtOAc 85 : 15-0 : 100)。

[0912] HPLC : $R_{t_{H_4}} = 1.09\text{min}$; ESIMS $[M+H]^+ = 537, 339 (1\text{Br})$;

[0913] $^1\text{H-NMR} (400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6) : \delta 9.02 (\text{s}, 1\text{H}), 8.24 (\text{d}, 1\text{H}), 7.94-7.90 (\text{m}, 2\text{H}), 7.87-7.75 (\text{m}, 2\text{H}), 7.61 (\text{d}, 1\text{H}), 4.95-4.48 (\text{m}, 4\text{H}), 4.14-4.02 (\text{m}, 2\text{H}), 1.60 (\text{s}, 3\text{H})$ 。

[0914] d) 5-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2,2-二氟甲基-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺

[0915] 将 N-[1-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2-(氰基-二氟甲基-甲氧基)-1-甲基-乙基]-2-硝基-苯磺酰胺 (840mg, 1.563mmol)、N-乙酰基-L-半胱氨酸 (510mg, 3.13mmol) 和 K_2CO_3 (432mg, 3.130mmol) 的无水 EtOH (10ml) 溶液于 85 $^\circ\text{C}$ 搅拌 18h。加入 N-乙酰基-L-半胱氨酸 (250mg, 1.533mmol) 和 K_2CO_3 (210mg, 1.519mmol), 于 85 $^\circ\text{C}$ 持续搅拌 18h。将反应混合物浓缩至其体积的 1/3, 用 10% aq. K_2CO_3 soln. 骤冷, 用 TBME 萃取三次。合并的有机相用 sat. aq. NaHCO_3 soln. 盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 获得粗品目标化合物, 将其经 NP-HPLC 纯化 (Alltech Grom Saphir65 Si 10 μ m 柱, 150 \times 30mm, 梯度: 正

庚烷：EtOAc：MeOH 68：30：2-0：65：35)。

[0916] HPLC:Rt_{H4} = 0.57min;ESIMS[M+H]⁺ = 352,354(1Br)；

[0917] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ 8.35(d, 1H), 7.76(d, 1H), 6.32(br s, 2H), 4.98-4.71(m, 2H), 4.66-4.39(m, 2H), 3.94(dd, 1H), 3.82(d, 1H), 1.40(s, 3H)。

[0918] e)5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[4-(5-氨基-6,6-二氟甲基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺

[0919] 将5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酰胺(参见中间体酰胺1,96mg,0.596mmol)、5-(2-溴-5-氟-吡啶-4-基)-2,2-二氟甲基-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺(210mg,0.596mmol)、咕吨(31.1mg,0.054mmol)和Cs₂CO₃(272mg,0.835mmol)在二氧六环(6ml)中的混合物用氩气脱气,加入Pd₂(dba)₃(16.38mg,0.018mmol),将反应混合物于60℃搅拌16h。加入更多的Pd₂(dba)₃(8.19mg,0.009mmol)和咕吨(15.60mg,0.027mmol),于60℃持续搅拌4h。反应混合物通过硅藻土过滤,滤垫用DCM洗涤。将合并的滤液浓缩,获得的粗品目标化合物经NP-HPLC纯化(Alltech Grom Saphir65 Si 10μm柱,150×30mm,梯度正庚烷：EtOAc：MeOH68：30：2-0：65：35),然后经RP-HPLC纯化(Waters SunFire C18柱,5μM,30×100mm,梯度10-30%的ACN+0.1%TFA),经SCX短柱过滤后获得游离碱。

[0920] HPLC:Rt_{H4} = 0.72min;ESIMS[M+H]⁺ = 433；

[0921] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ 10.75(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.42(s, 2H), 8.28(s, 1H), 6.20(br s, 2H), 5.05-4.45(m, 4H), 4.02-3.84(m, 2H), 2.58(s, 3H), 1.45(s, 3H)

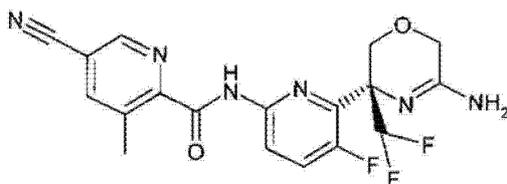
[0922] f)5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[4-((R)-5-氨基-6,6-二氟甲基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺

[0923] 将外消旋的(5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[4-(5-氨基-6,6-二氟甲基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺通过制备性手性HPLC(柱：Chiralpak AD-H 20×250mm,5μM;溶剂：正庚烷/乙醇75：25;流速：1.2ml/min;于220nm检测)分离为纯对映体。对映体1:Rt 8.964min。对映体2:Rt 16.220min(通过分析HPLC测定,采用Chiralpak AD-H250×4.6mm,5μM柱;溶剂：正庚烷/乙醇/MeOH 70：25：5+DEA;流速：1.600ml/min;于220nm检测)。根据X-射线衍射结晶分析确定的其类似结构的构型将对映体2的绝对构型指定为(R)。

[0924] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ 10.76(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.42(s, 2H), 8.28(s, 1H), 6.21(br s, 2H), 5.02-4.45(m, 4H), 3.95(d, 1H), 3.89(d, 1H), 2.58(s, 3H), 1.44(s, 3H)。

[0925] 实施例38:5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸[6-((R)-5-氨基-3-二氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺

[0926]



[0927] a)2-溴-5-氟-4-三乙基硅烷基吡啶

[0928] 在低于-50℃的温度下,向二异丙基胺(25.3g,250mmol)的THF(400ml)溶液中加入n-BuLi(100ml,2.5mol/L的己烷溶液)。将2-溴-5-氟吡啶(41.9g,238mmol)的

THF (60ml) 溶液于 -78°C 滴加至 LDA- 溶液中。60 分钟后, 于 -78°C 快速加入三乙基氯代硅烷 (44ml, 262mmol), 保持温度低于 -50°C 。移除冷浴, 使得反应混合物的温度达到 -20°C 。将反应混合物倒入 1M aq. HCl (250ml) 和 aq. NH_4Cl (10%) 的混合物中。加入叔-丁基甲醚, 分层。有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并蒸发获得黄色液体。蒸馏 (bp. $99-101^{\circ}\text{C}$, 0.5mm Hg), 获得为浅黄色液体的目标化合物: 66.26g (收率 96%)

[0929] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.17 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 1.01-0.97 (m, 9H), 0.92-0.87 (m, 6H)。

[0930] b) 1-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-2,2-二氟-乙酮

[0931] 于 -78°C , 向新鲜制备的 LDA (6.25mmol) 的 THF (5ml) 溶液中滴加 2-溴-5-氟-4-三乙基硅烷基吡啶 (1.6g, 5.51mmol) 的 THF (12ml) 溶液。于 -78°C 持续搅拌 3 小时。滴加 2,2-二氟乙酸乙酯 (0.58ml, 5.51mmol), 将溶液于 -78°C 搅拌 3 小时。反应混合物用饱和的氯化铵溶液 (20ml) 骤冷, 加入乙酸乙酯。有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗品棕色油状物 (2.11g) 经硅胶色谱纯化 (环己烷 / 乙酸乙酯) 获得目标化合物。1.53g (收率 75%, 酮和水合物形式的混合物)。

[0932] TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 10 : 1) $R_f = 0.26$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.70 (d, 1H), 6.96 (t, 1H, CHF_2), 1.02-0.98 (m, 9H), 0.96-0.92 (m, 6H)。

[0933] c) (S)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 [1-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-2,2-二氟-亚乙基]-酰胺

[0934] 将 1-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-2,2-二氟-乙酮 (9.8g, 26.6mmol)、(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (3.23g, 26.6mmol) 和四乙氧基钛 (13.81ml, 53.2mmol) 的 THF (66.5ml) 混合物在三个密封微波瓶 ($3 \times 25\text{ml}$) 中于 80°C 搅拌 3 小时。将冷的反应混合物倒入冰冷的水中, 将沉淀物通过 hyflo 垫过滤, 用乙酸乙酯充分洗涤。有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗品产物 (12.5g) 经硅胶色谱纯化 (环己烷 : 乙酸乙酯 5 : 1), 获得目标化合物。7.96g (收率 63%)。

[0935] TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 5 : 1) $R_f = 0.65$; LCMS $R_{\text{H4}} = 1.53\text{min}$. (100% 纯度, ESI+471, 473); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.50 (d, 1H), 6.49 (t, 1H, CHF_2), 1.33 (s, 9H), 1.03-0.98 (m, 9H), 0.93-0.89 (m, 6H)。

[0936] d) (S)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 [(S)-1-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-1-二氟甲基-烯丙基]-酰胺和 (S)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 [(R)-1-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-1-二氟甲基-烯丙基]-酰胺

[0937] 将 1M 乙烯基溴化镁的 THF 溶液 (2.3ml, 2.3mmol) 加至二氯甲烷 (5ml) 中, 将溶液冷却至 -78°C 。向上述溶液中滴加 (S)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 [1-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-2,2-二氟-亚乙基]-酰胺 (500mg, 1.06mmol) 的二氯甲烷 (5ml) 溶液中, 保持温度低于 -65°C 。30 分钟后, 反应物于 -78°C 用氯化铵溶液 (10%) 骤冷, 反应混合物用 TBME 萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。620mg (定量收率) 的 4 : 1 非对映异构体混合物, 无需纯化可以直接用于下一步骤。

[0938] TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 10 : 1) $R_f = 0.15$ 和 (环己烷 / 乙酸乙酯 10 : 1); $R_f = 0.10$; LCMS $R_{\text{H4}} = 1.50\text{min}$. (ESI+499, 501); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.56 (s, 1H, NH), 7.47 和 7.45 (d, 1H), 6.60-6.30 (t, 1H, CHF_2), 6.25-6.16 (m, 1H), 5.65-5.30 (m, 2H), 1.34 和

1. 31 (s, 9H), 0. 99-0. 96 (m, 9H), 0. 90-0. 84 (m, 6H)。

[0939] e) (S)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 [(R)-1-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-2,2-二氟-1-羟基甲基-乙基]-酰胺和 (S)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 [(S)-1-(6-溴-3-氟-4-三乙基甲硅烷基-吡啶-2-基)-2,2-二氟-1-羟基甲基-乙基]-酰胺

[0940] 将获自步骤 d) 的 (S)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 [(S)-1-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-1-二氟甲基-烯丙基]-酰胺和 (S)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 [(R)-1-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-1-二氟甲基-烯丙基]-酰胺的混合物 (5. 137g, 10. 28mmol) 溶于二氯甲烷 (77ml) 和甲醇 (25. 7ml), 加入碳酸氢钠 (1. 296g, 15. 43mmol), 将反应混合物冷却至 -78°C。向溶液中充入臭氧直到呈现蓝色 (4hr)。过量的臭氧用氮气吹出直到蓝色消失。向溶液中加入硼氢化钠 (1. 945g, 51. 4mmol), 将反应混合物于 -78°C 搅拌 3 小时。反应混合物用 TBME 和 2N HCl 稀释以破坏过量的硼氢化钠。有机层用 1N HCl 溶液和盐水小心地洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。获得 6. 15g 黄色油状物。粗品产物经硅胶色谱纯化 (120g, 环己烷 / 乙酸乙酯 3 : 1) 获得目标化合物:

[0941] (S)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 [(R)-1-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-2,2-二氟-1-羟基甲基-乙基]-酰胺 : 2. 36g (收率 45. 6%)。

[0942] TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 3 : 1) $R_f = 0. 24$; LCMS $R_{t_{H4}} = 1. 36\text{min.}$ (93% 的纯度, ESI+503, 505);

[0943] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7. 46 (d, 1H), 6. 24 (t, 1H, CHF_2), 4. 60 (br. s, 1H, NH), 4. 47 (br. s, 2H, AB), 3. 48 (br. s, 1H, OH), 1. 32 (s, 9H), 0. 99 (t, 9H), 0. 89 (q, 6H)。

[0944] (S)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 [(S)-1-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-2,2-二氟-1-羟基甲基-乙基]-酰胺 : 1. 72g (33. 2% 的收率)。

[0945] TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 3 : 1) $R_f = 0. 31$;

[0946] LCMS $R_{t_{H4}} = 1. 43\text{min.}$ (100% 纯度, ESI+503, 505);

[0947] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7. 47 (d, 1H), 6. 62 (br. s, 1H), 6. 23 (t, 1H, CHF_2), 4. 51-4. 48 (d, 1H, AB), 4. 36-4. 32 (d, 1H, AB), 1. 42 (s, 9H), 0. 99 (t, 9H), 0. 89 (q, 6H)。

[0948] f) (R)-2-氨基-2-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-3,3-二氟-丙-1-醇

[0949] 向 (S)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 [(R)-1-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-2,2-二氟-1-羟基甲基-乙基]-酰胺 (2. 3g, 4. 57mmol) 的二氯甲烷 (45ml) 溶液中加入 HCl (5. 48ml, 16. 45mmol, 3 摩尔的甲醇溶液), 将反应混合物于室温下搅拌 5 小时。真空除去溶剂, 残留物用乙酸乙酯稀释, 倒入氨水 2N/ 冰的混合物中。分层, 有机相用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。获得 2. 15g 产物。无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。

[0950] LCMS $R_{t_{H4}} = 1. 18\text{min.}$ (94 % 的纯度, ESI+399, 401); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7. 43 (d, 1H), 6. 16 (t, 1H, CHF_2), 4. 13-4. 10 (d, 1H, AB), 3. 99-3. 93 (d, 1H, AB), 2. 52 (br. s, 3H, OH, NH_2), 0. 99 (t, 9H), 0. 89 (q, 6H)。

[0951] g) N-[(R)-1-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-2,2-二氟-1-羟基甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺

[0952] 于 0℃, 向 (R)-2-氨基-2-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-3,3-二氟-丙-1-醇 (2.15g, 5.38mmol) 的二氯甲烷 (14.55ml) 溶液中加入 aq. 碳酸钠溶液 (14.55ml, 10% aq. 溶液)。于 0℃ 滴加 2-氯代乙酰氯 (0.518ml, 6.46mmol), 加入完成后移除冰浴。将反应混合物于室温下搅拌 15min。加入甲醇, 将反应混合物于 50℃ 搅拌 10min。反应混合物用二氯甲烷和水稀释。混合物用二氯甲烷萃取, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗品黄色油状物 (2.91g) 经硅胶色谱纯化 (40g redisepp 柱, 环己烷 / 乙酸乙酯 10-70%), 获得目标化合物。2.32g (91% 的收率)。

[0953] TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 2 : 1) $R_f = 0.53$; LCMS $R_{t_{H4}} = 1.30\text{min}$. (ESI+475, 477, 479);

[0954] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 8.17 (br. s, 1H, NH), 7.47 (d, 1H), 6.58 (t, 1H, CHF_2), 4.64-4.55 (m, 1H, AB), 4.20-4.12 (m, 3H, AB), 0.98 (t, 9H), 0.89 (q, 6H)。

[0955] h) (R)-5-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-5-二氟甲基-吗啉-3-酮

[0956] 向 N-[(R)-1-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-2,2-二氟-1-羟基甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺 (2.32g, 4.88mmol) 的叔丁醇 (50ml) 溶液中加入叔丁醇钾 (7.31ml, 7.31mmol, 1M 的 THF 溶液), 将溶液在密封瓶中于 100℃ 搅拌 18h。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水、sat. NaHSO_4 溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗品产物 (2.36g) 经硅胶色谱纯化 (24g redisepp 柱, 环己烷 / 乙酸乙酯 10-80%) 获得目标化合物。1.13g (71% 的收率)。回收三乙基甲硅烷基化的内酰胺 (640mg)。

[0957] TLC (环己烷 / 乙酸乙酯 1 : 1) $R_f = 0.25$;

[0958] LCMS $R_{t_{H4}} = 0.79\text{min}$. (ESI+325, 327); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.59-7.57 (m, 1H), 7.51 (br. s, 1H, NH), 7.45-7.42 (m, 1H), 6.23 (t, 1H, CHF_2), 4.86 (d, 1H, AB), 4.38 (d, 1H, AB), 4.16 (d, 1H, AB), 3.97 (d, 1H, AB)。

[0959] i) (R)-5-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-5-二氟甲基-吗啉-3-硫酮

[0960] 向 (R)-5-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-5-二氟甲基-吗啉-3-酮 (1.13g, 3.48mmol) 的吡啶 (34.8ml) 溶液中加入五硫化磷, 密封瓶子, 将反应混合物于 100℃ 搅拌 2h。反应混合物用 2M HCl 溶液和乙酸乙酯稀释。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗品产物 (1.4g) 无需纯化可以直接用于下一步骤。

[0961] LCMS $R_{t_{H4}} = 0.98\text{min}$. (ESI+341, 343); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 9.40 (br. s, 1H, NH), 7.62 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 6.25 (t, 1H, CHF_2), 4.93 (dd, 1H, AB), 4.79 (d, 1H, AB), 4.44 (d, 1H, AB), 4.00 (dd, 1H, AB)。

[0962] j) (R)-5-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-5-二氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺

[0963] 向 (R)-5-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-5-二氟甲基-吗啉-3-硫酮 (611mg, 1.79mmol) 的甲醇 (15ml) 溶液中加入氨 (5.12ml, 35.8mmol, 7M 的甲醇溶液), 密封瓶, 将反应混合物于室温下搅拌 20h。反应混合物用乙酸乙酯稀释。有机层用硫代硫酸钠水溶液 (10%)、水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗品产物 (640mg) 经硅胶色谱纯化 (14g, 二氯甲烷 / 甲醇 95/5+0.5% NH_3) 获得目标化合物。180mg (31% 的收率)。

[0964] LCMS $R_{t_{H4}} = 0.55\text{min}$. (ESI+325, 327); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): 7.45 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H), 6.31 (t, 1H, CHF_2), 4.38 (d, 1H, AB), 4.22 (d, 1H, AB), 4.15 (d, 1H, AB), 4.10 (d,

1H, AB), 3.0-1.5 (very br. s, 2H, NH₂)。

[0965] k) [(R)-5-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-5-二氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯

[0966] 将 (R)-5-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-5-二氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺 (180mg, 0.555mmol)、BOC-酸酐 (121mg, 0.555mmol) 和 Hünig 碱 (108mg, 0.833mmol) 的二氯甲烷 (5.5ml) 溶液于室温下搅拌 18h。反应混合物用二氯甲烷稀释, 用 aq. 饱和的碳酸氢盐溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗品产物 (352mg 浅黄色固体) 经硅胶色谱纯化 (4g, 环己烷 / 乙酸乙酯 5-40%) 获得目标化合物。190mg (81% 的收率)。

[0967] TLC(环己烷 / 乙酸乙酯 3 : 1) $R_f = 0.30$;

[0968] LCMS $R_{t_{H4}} = 1.11\text{min.}$ (93% 的纯度, ESI+424, 426) ; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 9.97 (s, 1H, NH), 7.77-7.75 (m, 2H), 6.40 (t, 1H, CHF₂), 4.51 (br. s, 2H, AB), 4.21 (d, 1H, AB), 3.88 (d, 1H, AB), 1.41 (s, 9H)。

[0969] l) ((R)-5-{6-[(5-氰基-3-甲基-吡啶-2-羰基)-氨基]-3-氟-吡啶-2-基}-5-二氟甲基-4,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-氨基甲酸叔-丁基酯

[0970] 将 [(R)-5-(6-溴-3-氟-吡啶-2-基)-5-二氟甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-氨基甲酸叔-丁基酯 (90mg, 0.212mmol)、4-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酰胺 (41mg, 0.255mmol)、咕吨 (11.05mg, 0.019mmol) 和碳酸铯 (97mg, 0.297mmol) 在二氧六环 (3ml) 中的混合物用氩气脱气 5 分钟。加入 Pd₂(dba)₃ (5.83mg, 6.36μmol), 将密封瓶于 60°C 加热 18h。反应混合物用水和 TBME 稀释。分离各相, 水相用 TBME 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。粗品产物经硅胶色谱纯化 (12g redisepp 柱, 环己烷 / 乙酸乙酯 5-40%) 获得目标化合物, 76mg (71% 的收率)。

[0971] TLC(环己烷 / 乙酸乙酯 3 : 1) $R_f = 0.15$; LCMS $R_{t_{H4}} = 1.16\text{min.}$ (100% 纯度, ESI+505)。

[0972] m) 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-((R)-5-氨基-3-二氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺

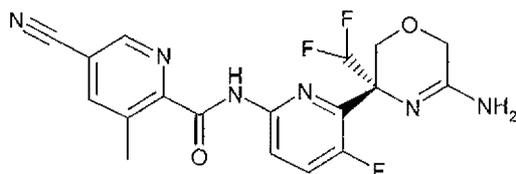
[0973] 将 ((R)-5-{6-[(5-氰基-3-甲基-吡啶-2-羰基)-氨基]-3-氟-吡啶-2-基}-5-二氟甲基-4,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-氨基甲酸叔-丁基酯 (75mg, 0.149mmol) 和 TFA (115 μl, 1.48mmol) 的二氯甲烷溶液于室温下搅拌 2h。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 倒入冰 / 氨 2M 混合物中。有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。62mg 固体 (定量产量)。

[0974] TLC(二氯甲烷 / 甲醇 95/5+0.5% 氨) $R_f = 0.21$;

[0975] LCMS $R_{t_{H4}} = 0.75\text{min.}$ (ESI+405) ; ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 10.75 (br. s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 6.36 (t, 1H, CHF₂), 6.06 (br. s, 2H, NH₂), 4.27 (d, 1H, AB), 4.04-3.86 (m, 3H, AB), 2.61 (s, 3H)。

[0976] 实施例 39 : 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 [6-((S)-5-氨基-3-二氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺

[0977]

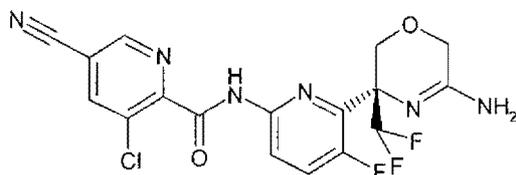


[0978] 实施例 39 (实施例 38 的对映体) 根据实施例 38 的方法采用步骤 e) 的中间体 (S)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酸 [(S)-1-(6-溴-3-氟-4-三乙基硅烷基-吡啶-2-基)-2,2-二氟-1-羟基甲基-乙基]-酰胺制备。

[0979] LCMS $R_{t_{H4}} = 0.75\text{min.}$ (ESI+405); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): 10.75 (br. s, 1H, NH), 9.02 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 6.36 (t, 1H, CHF_2), 6.06 (br. s, 2H, NH_2), 4.27 (d, 1H, AB), 4.04-3.86 (m, 3H, AB), 2.61 (s, 3H)。

[0980] 实施例 40 :3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸 [6-((R)-5-氨基-3-二氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺

[0981]



[0982] 实施例 40 根据实施例 38 的方法采用步骤 m) 的酰胺-2 制备。

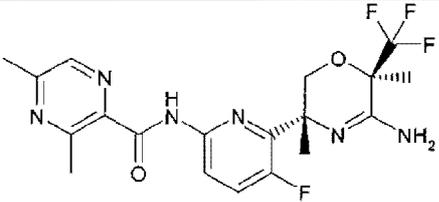
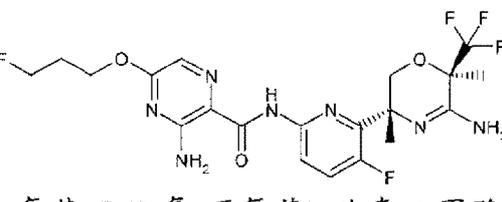
[0983] LCMS $R_{t_{H12}} = 0.66\text{min.}$ (ESI+424); $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.22 (br. s, 1H, NH), 9.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 6.31 (t, 1H), 6.04 (br. s, 2H, NH_2), 4.29 (d, 1H, AB), 3.96 (dd, 2H), 3.87 (d, 1H, AB)。

[0984] 实施例 41-48 :表 11 中的化合物根据实施例 11 或实施例 24 中所述相似方法制备, 实施例 42、43、45、47 和 48 分别采用酸 5、6、7、8 和 9 制备。

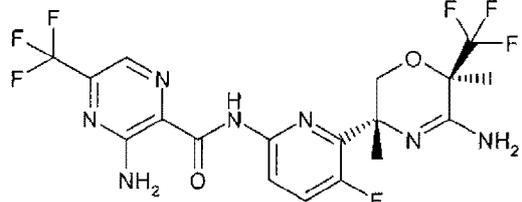
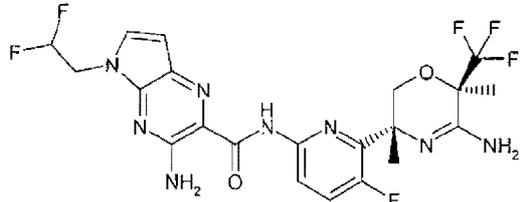
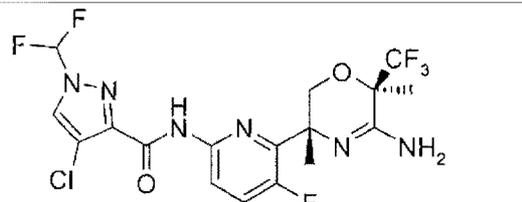
[0985] 表 11

[0986]

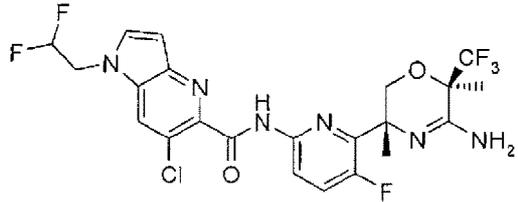
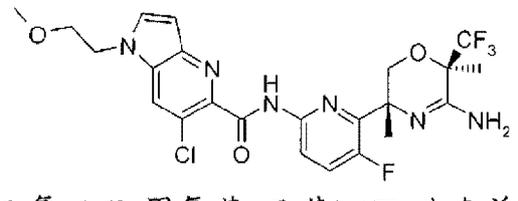
[0987]

实施例	化合物	¹ H-NMR	MS [m/z; (M+1) ⁺]
41	 <p>3,5-二甲基-吡嗪-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺</p>	<p>δ; DMSO-d₆, 400 MHz): 10.44 (br. s, 1H, NH), 8.52 (s, 1H), 8.15 (br. d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 5.90 (br. s, 2H, NH₂), 4.12 (d, 1H, AB), 3.73 (d, 1H, AB), 2.80 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).</p>	<p>LCMS: R_{tH13} = 0.79 ; [M + 1]⁺ = 440.2</p>
42	 <p>3-氨基-5-(3-氟-丙氧基)-吡嗪-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺</p>	<p>δ; DMSO-d₆, 400 MHz): 9.88 (br. s, 1H, NH), 8.12 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.90 (br s, 2H, NH₂), 4.68 (t, 1H), 4.56 (t, 1H), 4.42 (t, 2H), 4.12 (d, 1H, AB), 3.73 (d, 1H, AB), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).</p>	<p>LCMS: R_{tH4} = 0.91 ; [M + 1]⁺ = 503.0</p>
43	 <p>3-氨基-5-(2-甲氧基-乙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]酰胺</p>	<p>δ; DMSO-d₆, 400 MHz): 10.26 (br. s, 1H, NH), 8.18 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.51 (br. s, 2H, NH₂), 6.58 (d, 1H), 5.92 (br. s, 2H, NH₂), 4.26 (t, 2H), 4.15 (d, 1H, AB), 3.78 (d, 1H, AB), 3.70 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).</p>	<p>LCMS: R_{tH12} = 0.84 ; [M + 1]⁺ = 525.2</p>

[0988]

实施例	化合物	¹ H-NMR	MS [m/z; (M+1) ⁺]
44	 <p>3-氨基-5-三氟甲基-吡啶-2-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟 甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5- 氟-吡啶-2-基]酰胺</p>	<p>δ; DMSO-d₆, 400 MHz): 10.24 (br. s, 1H, NH), 8.37 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 5.91 (br. s, 2H, NH₂), 4.15 (d, 1H, AB), 3.75 (d, 1H, AB), 1.52 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).</p>	<p>LCMS: R_tH₁₂ = 0.86 ; [M + 1]⁺ = 496.4</p>
45	 <p>3-氨基-5-(2,2-二氟-乙基)-5H-吡咯并 [2,3-b]吡啶-2-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基 -3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢 -2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5-氟-吡啶-2-基] 酰胺</p>	<p>δ; DMSO-d₆, 400 MHz): 10.23 (s 宽的, 1H, NH), 8.14 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (s 宽的, 2H, NH₂), 6.64 (d, 1H), 6.41 (tt, 1H), 5.90 (s 宽的, 2H, NH₂), 4.54 (td, 2H), 4.12 (d, 1H, AB), 3.75 (d, 1H, AB), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).</p>	<p>LCMS: R_tH₁₂ = 0.87 ; [M + 1]⁺ = 531.1</p>
46	 <p>4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸 [6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟 甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基)-5- 氟-吡啶-2-基]-酰胺</p>	<p>δ; DMSO-d₆, 400 MHz): 10.15 (br. s, 1H, NH), 8.80 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.75 (dd, 1H), 5.88 (br. s, 2H, NH₂), 4.14 (d, 1H, AB), 3.73 (d, 1H, AB), 1.52 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).</p>	<p>LCMS: R_tH₁₂ =0.79 ; [M + 1]⁺ = 485.5-4 87.1</p>

[0989]

实施例	化合物	¹ H-NMR	MS [m/z; (M+1) ⁺]
47	 <p>6-氯-1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻唑-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺</p>	δ ; DMSO-d ₆ , 400 MHz): 10.77 (br. s, 1H, NH), 8.37 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.44 (tt, 1H), 5.87 (br. s, 2H, NH ₂), 4.84 (td, 2H), 4.14 (d, 1H, AB), 3.73 (d, 1H, AB), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: Rt _{H12} = 0.86; [M + 1] ⁺ = 549.1
48	 <p>6-氯-1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸[6-((3R,6R)-5-氨基-3,6-二甲基-6-三氟甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噻唑-3-基)-5-氟-吡啶-2-基]-酰胺</p>	δ ; DMSO-d ₆ , 400 MHz): 10.72 (br. s, 1H, NH), 8.30 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.88 (br. s, 2H, NH ₂), 4.44 (t, 2H), 4.15 (d, 1H, AB), 3.74 (d, 1H, AB), 3.67 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).	LCMS: Rt _{H12} = 0.86; [M + 1] ⁺ = 543.2

[0990] 中间体的制备

[0991] 取代的酸构建模块可以获自商业;或者可以根据文献中所述方法或类似方法制备,例如 DE19725802A1, Tetrahedron :Asymmetry 1999, 10(4), 679-687;或者根据后面所述方法或类似的方法制备。

[0992] 酸 1 :5-氟基-3-甲基-吡啶-2-甲酸

[0993] a) 5-溴-3-甲基-吡啶-2-甲酸叔-丁基酯

[0994] 向 5-溴-3-甲基-吡啶-2-甲酸 (10.20g, 47.2mmol) 和二碳酸二-叔-丁基酯 (20.61g, 94mmol) 的 100ml THF 溶液中加入 DMAP (0.577g)。CO₂ 立刻开始溢出,将混合物于室温下搅拌 2h。加入 TBME 和 sat aq NaHCO₃。分层,有机层用 sat aq NaHCO₃ 和盐水洗涤, MgSO₄·H₂O 干燥。硅胶色谱纯化 (己烷/EtOAc 1-7% 获得为黄色液体的目标化合物。

[0995] HPLC :Rt_{H3} = 3.018min; ESIMS [M+H]⁺ = 272, 274 (1Br); ¹H-NMR (360MHz, CDCl₃): δ 8.59s, 1H), 7.77 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.65 (s, 9H)。

[0996] b) 5-溴-3-甲基-吡啶-2-甲酸叔-丁基酯

[0997] 在氮气环境中,将 5-溴-3-甲基-吡啶-2-甲酸叔-丁基酯 (6.0g, 22.05mmol)、Zn(CN)₂ (1.813g, 15.43mmol)、锌粉 (0.144g, 2.205mmol) 和 Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (0.571g, 0.551mmol) 的混合物悬浮于 10ml DMF 中。加入 tBu₃P (0.321ml, 1.323mmol), 将混合物于

60℃搅拌 5h。冷却后,混合物用 TBME 稀释,硅藻土过滤,用盐水洗涤三次。粗品产物经柱硅胶色谱纯化(己烷/EtOAc 5-15%),获得为灰白色固体的目标化合物。TLC(己烷/EtOAc 3:1); $R_f = 0.31$;HPLC: $R_{t_{H3}} = 2.431\text{min}$;ESIMS $[M+Na]^+ = 241$; $^1\text{H-NMR}$ (360MHz, CDCl_3): δ 8.78(s, 1H), 7.88(s, 1H), 2.56(s, 3H), 1.67(s, 9H);Ft-IR: 2231cm^{-1} (CN)。

[0998] c)5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸

[0999] 向 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸叔-丁基酯(8.50g, 38.9mmol)的 1,3-二甲氧基苯(51ml, 389mmol)溶液中加入 TFA(85ml)并搅拌 6.5h。反应混合物用甲苯稀释并蒸发。将残留物溶于甲苯并蒸发(2×)。产物自 TBME/己烷中结晶,获得为白色粉末的目标化合物。HPLC: $R_{t_{H1}} = 2.314\text{min}$;ESIMS $[M+Na]^+ = 163$; $^1\text{H-NMR}$ (360MHz, CDCl_3): δ 8.77(s, 1H), 8.07(s, 1H), 2.87(s, 3H)。

[1000] 酸 2 :5-氯-4,6-二氘-3-三氘甲基-吡啶-2-甲酸

[1001] 将 500mg(2.91mmol)5-氯-3-甲基-吡啶-2-甲酸(CAS Nr. :886365-46-4)的 9ml D_2O (99,96% D)悬浮液采用 1ml 的 40% NaOD 的 D_2O 溶液处理。将该均匀溶液在 100ml Teflon 容器中采用 Synthos 3000 微波设备加热。将混合物于 160℃加热 5h,冷却。产物的 $^1\text{H-NMR}$ 和 MS 分析显示氘化已经进行到较高的程度。只有少量的四氘衍生物存在。反应混合物采用 2NHCl 酸化至 pH 3,用 EtOAc 萃取。有机相经 $\text{MgSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 干燥并蒸发,获得为白色固体的目标化合物,其纯度足以用于进一步转化。

[1002] HPLC: $R_{t_{H1}} = 2.820\text{min}$;ESIMS $[M+H]^+ = 177(5\text{D})$; $^1\text{H-NMR}$ (360MHz, D_2O): δ 未氘化的杂质。

[1003] 酸-3 :3-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡嗪-2-甲酸

[1004] a)3-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡嗪-2-甲酸甲酯

[1005] 将 2,2,2-三氟乙醇(6.9ml, 96mmol)和碳酸铯(1.56g, 4.8mmol)的混合物搅拌 20min,加入 3-氨基-5-氯-吡嗪-2-甲酸甲酯(600mg, 3.2mmol; GB 1248146),将混合物于室温下搅拌 42h。为完成反应,再将混合物加热至回流 3h。加入饱和的 aq. NH_4Cl ,混合物用 EtOAc 萃取。合并的有机层用饱和的氯化钠水溶液洗涤,硫酸钠干燥并蒸发。残留物经硅胶色谱纯化(环己烷-环己烷/EtOAc 3:7),获得目标化合物,为无色固体。

[1006] HPLC: $R_{t_{H4}} = 0.83\text{min}$;ESIMS $[M+H]^+ = 252.2$; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.66(s, 1H), 7.60(br s, 2H), 5.03(q, 2H), 3.81(s, 3H)。

[1007] b)3-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡嗪-2-甲酸

[1008] 向 3-氨基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-吡嗪-2-甲酸甲酯(400mg, 1.59mmol)的 20ml THF 溶液中加入 2.5ml(2.5mmol)1N 氢氧化钠,将混合物于室温搅拌过夜。向混合物中加入 1N HCl(2.39ml, 2.39mmol),搅拌 5min 后加入甲苯,蒸发溶剂,获得目标化合物与氯化钠的混合物,为灰白色固体。该混合物无需进一步纯化可以用于偶合反应。

[1009] HPLC: $R_{t_{H4}} = 0.71\text{min}$;ESIMS $[M+H]^+ = 238.2$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 7.46(s, 1H), 4.97(q, 2H)。

[1010] 酸-4 :3-氨基-5-氰基-吡啶-2-甲酸

[1011] a)5-溴-3-硝基-吡啶-2-甲酸叔-丁基酯

[1012] 向冰冷的 5-溴-3-硝基-吡啶-2-甲酸(4.84g, 19.59mmol, CAS 954240-89-2)的 THF(59ml)溶液中加入 DMAP(239mg, 1.96mmol)和 Boc_2O (5.56g, 25.5mmol),将反应混合

物加热至 60℃ 3h。冷却至 0℃ 后,加入半饱和的 aq. 碳酸氢钠,混合物用 EtOAc 萃取。合并的有机层用水和半饱和的 aq. NaCl 洗涤,硫酸钠干燥并蒸发。残留物经硅胶色谱纯化(环己烷-环己烷/EtOAc 3 : 2),获得为浅米黄色固体的目标化合物。

[1013] HPLC :Rt_{H5} = 1.17min ;ESIMS [M+H]⁺ = 304.1 ;¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆) : δ 9.11 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 1.53 (s, 9H)。

[1014] b) 5- 氰基 -3- 硝基 - 吡啶 -2- 甲酸叔 - 丁基酯

[1015] 向 5- 溴 -3- 硝基 - 吡啶 -2- 甲酸叔 - 丁基酯 (888mg, 2.93mmol) 的 DMF (8.8ml) 溶液中加入氰化锌 (206mg, 1.76mmol) 和锌粉 (2mg, 0.03mmol)。向混合物中充入氮气 (3 次), 加入二 (三 - 叔 - 丁基膦) 钯 (0) (150mg, 0.293mmol), 将混合物加热至 80℃ 4h。冷却至 0℃ 后加入水, 混合物用 EtOAc 萃取, 合并的有机层用半饱和的 aq. NaCl 洗涤, 硫酸钠干燥并蒸发。残留物经硅胶色谱纯化 (环己烷 - 环己烷 /EtOAc 1 : 4), 获得目标化合物, 为米色固体。

[1016] HPLC :Rt_{H5} = 1.04min ;ESIMS [M+H]⁺ = 248.0 ;¹H-NMR (600MHz, DMSO-d₆) : δ 9.39 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 1.55 (s, 9H)。

[1017] c) 3- 氨基 -5- 氰基 - 吡啶 -2- 甲酸叔 - 丁基酯

[1018] 向 5- 氰基 -3- 硝基 - 吡啶 -2- 甲酸叔 - 丁基酯 (130mg, 0.522mmol) 的水 (3ml) 混合物中加入乙酸 (0.149ml, 2.61mmol), 将混合物于室温搅拌 20min, 加入连二亚硫酸钠 (454mg, 2.61mmol), 持续搅拌 23h。加入另一份连二亚硫酸钠 (182mg, 1.043mmol), 将反应混合物再搅拌 48h。混合物用 DCM 萃取, 合并的有机层用水和饱和的 aq. NaCl 洗涤, 硫酸钠干燥并蒸发, 获得目标化合物, 为黄色固体。产物无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。

[1019] HPLC :Rt_{H4} = 0.86min ;ESIMS [M+H]⁺ = 220.2 ;¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 8.15 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.95 (br. s, 2H), 1.55 (s, 9H)。

[1020] d) 3- 氨基 -5- 氰基 - 吡啶 -2- 甲酸

[1021] 在 10min 内, 向 3- 氨基 -5- 氰基 - 吡啶 -2- 甲酸叔 - 丁基酯 (60mg, 0.274mmol) 和 1,3- 二甲氧基苯 (0.358ml, 2.74mmol) 混合物中滴加 TFA (0.59ml, 7.66mmol), 将反应混合物搅拌 6h。加入甲苯, 蒸发溶剂, 获得为黄色固体的目标化合物。产物无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。

[1022] HPLC :Rt_{H4} = 0.38min ;ESIMS [M+H]⁺ = 164.1 ;¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 13.05 (br. s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.08 (br. s, 2H)。

[1023] 酸 -5 :3-(二 - 叔 - 丁氧基羰基 - 氨基) -5-(3- 氟 - 丙氧基) - 吡啶 -2- 甲酸

[1024] a) 3-(二 - 叔 - 丁氧基羰基 - 氨基) -5-(3- 氟 - 丙氧基) - 吡啶 -2- 甲酸 3- 氟 - 丙基酯

[1025] 3-(二 - 叔 - 丁氧基羰基 - 氨基) -5-(3- 氟 - 丙氧基) - 吡啶 -2- 甲酸甲酯和 3-(二 - 叔 - 丁氧基羰基 - 氨基) -5-(3- 氟 - 丙氧基) - 吡啶 -2- 甲酸 3- 氟 - 丙基酯的约 1 : 1 混合物根据酸 -3 步骤 a) 中所述方法获得。

[1026] 向该混合物 (245mg, 0.89mmol)、DIPEA (1.31ml, 7.48mmol) 和 DMAP (13mg, 0.11mmol) 在 DCM (10ml) 中的冰冷的溶液中加入 Boc₂O (1.05g, 4.81mmol) 的 DCM (10ml) 溶液, 将混合物搅拌并温热至室温过夜。加入水后, 混合物用 EtOAc 萃取 (3×), 合并的有机层用 0.5N HCl、饱和的氯化钠水溶液洗涤, 硫酸钠干燥并蒸发。残留物经硅胶色谱纯化

(环己烷+5% NEt_3 -环己烷+0.5% $\text{NEt}_3/\text{EtOAc}$ +0.5% NEt_3 : 7), 获得目标化合物以及 3-(二-叔-丁氧基羰基-氨基)-5-(3-氟-丙氧基)-吡嗪-2-甲酸甲酯的混合物, 为黄色粘性油状物。该混合物可以直接用于下一步骤。

[1027] HPLC : $R_{t_{H4}} = 1.19\text{min}$; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476.3$; (Me-Ester : HPLC : $R_{t_{H4}} = 1.15\text{min}$; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430.3$)。

[1028] b) 3-(二-叔-丁氧基羰基-氨基)-5-(3-氟-丙氧基)-吡嗪-2-甲酸

[1029] 向 3-(二-叔-丁氧基羰基-氨基)-5-(3-氟-丙氧基)-吡嗪-2-甲酸 3-氟-丙基酯和 3-(二-叔-丁氧基羰基-氨基)-5-(3-氟-丙氧基)-吡嗪-2-甲酸甲酯 (395mg, 0.92mmol) 的 THF (10ml) 溶液中加入 0.5N LiOH (2.02ml, 1.01mmol), 将混合物搅拌 5.5h。向反应混合物中加入 1N HCl (0.92ml, 0.92mmol), 搅拌 5min 后加入甲苯, 蒸发溶剂, 获得目标化合物以及氯化锂的混合物, 为浅黄色固体。该混合物无需进一步纯化可以直接用于偶合反应。

[1030] HPLC : $R_{t_{H4}} = 0.98\text{min}$; ESIMS $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+ = 316.2$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.26 (s, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.55 (t, 1H), 4.41 (t, 2H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.32 (s, 18H)。

[1031] 酸-6 : 3-氨基-5-(2-甲氧基-乙基)-5H-吡咯并 [2,3-b] 吡嗪-2-甲酸

[1032] a) 3-氨基-6-溴-5-(2-甲氧基-乙基氨基)-吡嗪-2-甲酸甲酯

[1033] 向 3-氨基-5,6-二氯-吡嗪-2-甲酸甲酯 [CAS 1458-18-0] 和 3-氨基-6-溴-5-氯-吡嗪-2-甲酸甲酯 [CAS 14340-25-1] (799mg, 3mmol) 的 DMF 混合物中加入 2-甲氧基-乙基胺 (0.31ml, 3.6mmol) 和 NEt_3 (2.09ml, 15mmol), 将混合物于室温下搅拌 3.5h。将反应混合物倒入水 (150ml) 中, 用甲苯萃取 (2×150ml)。有机层用饱和的氯化钠水溶液洗涤, 合并, 硫酸钠干燥并蒸发。残留物经硅胶色谱纯化 (环己烷/EtOAc 100 : 0-0 : 100%), 获得目标化合物与 3-氨基-6-氯-5-(2-甲氧基-乙基氨基)-吡嗪-2-甲酸甲酯的混合物 (约 1 : 1), 为无色固体。该混合物可以用于下一步骤。

[1034] HPLC : $R_{t_{H4}} = 0.77\text{min}$; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 305.1$; (Cl-吡嗪 : HPLC : $R_{t_{H4}} = 0.73\text{min}$; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261.1$)。

[1035] b) 3-氨基-5-(2-甲氧基-乙基氨基)-6-三甲基硅烷基乙炔基-吡嗪-2-甲酸甲酯

[1036] 在氩气环境中, 向乙炔基-三甲基-硅烷 (1.05g, 10.7mmol)、二(三苯膦)氯化钯 (II) (150mg, 0.214mmol)、碘化铜 (I) (41mg, 0.214mmol) 和 NEt_3 (2.09ml, 14.98mmol) 的 THF (17ml) 溶液中加入 3-氨基-6-溴-5-(2-甲氧基-乙基氨基)-吡嗪-2-甲酸甲酯和 3-氨基-6-氯-5-(2-甲氧基-乙基氨基)-吡嗪-2-甲酸甲酯 (651mg, 2.14mmol) 的混合物 (约 1 : 1), 将混合物加热至 80°C 17h。反应混合物通过 Hyflo 过滤, 蒸发溶剂。残留物经硅胶色谱纯化 (环己烷-环己烷/EtOAc 60 : 40), 获得为棕色固体的目标化合物。

[1037] HPLC : $R_{t_{H4}} = 1.12\text{min}$; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 323.3$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.46 (br, 2H), 6.65 (t, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.59-3.45 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 0.25 (s, 9H)。

[1038] c) 3-氨基-5-(2-甲氧基-乙基)-5H-吡咯并 [2,3-b] 吡嗪-2-甲酸

[1039] 向 3-氨基-5-(2-甲氧基-乙基氨基)-6-三甲基硅烷基乙炔基-吡嗪-2-甲酸甲酯 (487mg, 1.51mmol) 的 THF (7.6ml) 溶液中加入 KOtBu (356mg, 3.17mmol) 的 THF (7.6ml) 悬浮液, 将反应混合物于室温下搅拌 2h。于 0°C 加热固体 NH_4Cl (848mg), 将混合物搅拌 30min。

加入半饱和的 NH_4Cl 溶液 (15ml) 后, 混合物用 EtOAc 萃取 ($2 \times 15\text{ml}$), 水相 pH 通过加入 1N HCl 将 pH 调节至 4。水相用 DCM/EtOH 9 : 1 ($2 \times 100\text{ml}$) 萃取, 合并的有机层经硫酸钠干燥并蒸发。残留物通过硅胶垫过滤 (DCM/EtOH 90 : 10), 获得为棕色粉末的目标化合物。该物质无需进一步纯化可以直接用于偶合反应。

[1040] HPLC : $R_{\text{H4}} = 0.53\text{min}$; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 237.1$; $^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6) : δ 12.59 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.26 (br s, 2H), 6.46 (d, 1H), 4.21 (t, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.22 (s, 3H)。

[1041] 酸 -7 : 3-氨基 -5-(2,2-二氟 - 乙基) -5H- 吡咯并 [2,3-b] 吡嗪 -2- 甲酸

[1042] 3-氨基 -5-(2,2-二氟 - 乙基氨基) -6- 三甲基硅烷基乙炔基 - 吡嗪 -2- 甲酸甲酯
根据酸 -6 (步骤 a 和 b) 的相似方法制备, 在步骤 a) 中用 80°C 代替室温。

[1043] a) 3-氨基 -5-(2,2-二氟 - 乙基) -6H- 吡咯并 [2,3-b] 吡嗪 -2- 甲酸甲酯

[1044] 向 3-氨基 -5-(2,2-二氟 - 乙基氨基) -6- 三甲基硅烷基乙炔基 - 吡嗪 -2- 甲酸甲酯 (624mg, 1.9mmol) 的 DMF (19ml) 溶液中加入碘化铜 (I) (181mg, 0.95mmol), 将混合物加热至 120°C 2h。反应混合物通过 Hyflo 过滤, 残留物用甲苯洗涤。合并的有机相用水萃取, 硫酸钠干燥并蒸发。残留物经硅胶色谱纯化 (环己烷 - 环己烷 /EtOAc 40 : 60), 获得为黄色固体的目标化合物。

[1045] HPLC : $R_{\text{H4}} = 0.67\text{min}$; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 257.1$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 7.64-7.51 (m, 1H), 7.27 (br s, 2H), 6.56 (m, 1H), 6.43 (t, 1H), 4.62-4.46 (m, 2H), 3.86 (s, 3H)。

[1046] b) 3-氨基 -5-(2,2-二氟 - 乙基) -5H- 吡咯并 [2,3-b] 吡嗪 -2- 甲酸

[1047] 向 3-氨基 -5-(2,2-二氟 - 乙基) -6H- 吡咯并 [2,3-b] 吡嗪 -2- 甲酸甲酯 (192mg, 0.749mmol) 的 THF (3.8ml) 溶液中加入 1M LiOH 溶液 (0.824ml, 0.824mmol), 将反应混合物于室温下搅拌 20h。于 0°C 加热 1M HCl (0.749ml), 混合物用甲苯 (7.5ml) 稀释。蒸发溶剂, 获得目标化合物与 LiCl 的混合物, 为棕色粉末。该物质无需进一步纯化可以直接用于偶合反应。

[1048] HPLC : $R_{\text{H4}} = 0.57\text{min}$; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 243.1$; $^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO-d_6) : δ 12.71 (br s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.35 (br s, 2H), 6.55 (d, 1H), 6.41 (t, 1H), 4.61-4.43 (m, 2H)。

[1049] 酸 -8 : 6-氯 -1-(2,2-二氟 - 乙基) -1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡啶 -5- 甲酸

[1050] a) 6-氯 -1-(2,2-二氟 - 乙基) -1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡啶 -5- 甲酸乙酯

[1051] 向 6-氯 -1H- 吡咯并 [3,2-b] 吡啶 -5- 甲酸乙基酯 (210mg, 0.935mmol) 的 DMF (10ml) 溶液中加入碳酸铯 (457mg, 1.402mmol), 于室温下搅拌 15min 后, 加入 1,1-二氟 -2- 碘乙烷 (538mg, 2.8mmol), 持续搅拌过夜。加入四丁基碘化铵 (34.5mg, 0.093mmol), 再持续搅拌 48h。向反应混合物中加入饱和的 aq. NH_4Cl , 混合物用 MTBE 萃取 ($2 \times$)。合并的有机层用半饱和的 aq. NaCl 洗涤, 硫酸钠干燥并蒸发。残留物经硅胶色谱纯化 (环己烷 - 环己烷 /EtOAc 20 : 80), 获得为黄色固体的目标化合物。

[1052] HPLC : $R_{\text{H4}} = 0.88\text{min}$; ESIMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 289.4/291.1$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 8.34 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.40 (t, 1H), 4.78 (td, 2H), 4.35 (q, 2H), 1.31 (t, 3H)。

[1053] b) 6-氯-1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸

[1054] 向 6-氯-1-(2,2-二氟-乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸乙基酯 (150mg, 0.520mmol) 的 THF (10ml) 溶液中加入 1N aq. 氢氧化钠 (0.624ml, 0.624mmol), 将混合物于 65°C 搅拌 4.5h。蒸发溶剂, 将残留物溶于水, 采用 2N aq. HCl 酸化, 混合物用 EtOAc 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并蒸发, 获得为浅橙色固体的目标化合物。

[1055] HPLC: $R_{t_{H_4}} = 0.50\text{min}$; ESIMS $[M+H]^+ = 261.0/263.1$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 13.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.39 (t, 1H), 4.87-4.67 (m, 2H)。

[1056] 酸-9: 6-氯-1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸

[1057] 6-氯-1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-甲酸根据酸-9 [步骤 a) 和 b)] 的相似方法制备, 在步骤 a) 中采用 1-溴-2-甲氧基-乙烷代替 1,1-二氟-2-碘-乙烷, 不加入四丁基碘化铵, 过夜, 只搅拌一次。

[1058] HPLC: $R_{t_{H_4}} = 0.47\text{min}$; ESIMS $[M+H]^+ = 255.1/257.1$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 13.26 (br. s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.38 (t, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.17 (s, 3H)。

[1059] 酰胺 1: 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸酰胺

[1060] 向白色的 5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酸 (84mg, 0.518mmol) 的 DCM (1.5ml) 溶液中加入草酰氯 (0.068ml, 99mg, 0.777mmol) 和催化量的 DMF。将反应混合物于室温下搅拌 1h, 然后于 0°C 滴加至 25% aq. NH_4OH soln. (0.300ml) 中。将反应混合物于室温下搅拌 10min, 加入 H_2O 和 TBME, 分离各相, 水相用 TBME 再萃取两次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩获得白色粉末, 其无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。 $R_{t_{H_4}} = 0.47\text{min}$; ESIMS: 162 $[M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.68 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.80 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 2.80 (s, 3H)。

[1061] 酰胺 2: 3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酰胺根据酰胺 1 所述方法制备自 3-氯-5-氰基-吡啶-2-甲酸 (CAS 1200497-81-9)。

[1062] $R_{t_{H_4}} = 0.45\text{min}$;

[1063] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.01 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H)。

[1064] 酰胺 3: 3-氯-5-二氟甲氧基-吡啶-2-甲酰胺根据上述方法制备自 3-氯-5-二氟甲氧基-吡啶-2-甲酸 (CAS 1262860-72-9)。 $R_{t_{H_4}} = 0.62\text{min}$; ESIMS: 223 $[M+H]^+$;

[1065] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.49 (d, 1H), 8.08-7.97 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.45 (t, 1H)。

[1066] 羧基酯 1: 3-氟-2-氟甲基-2-羟基-丙酸乙酯

[1067] a) 3-氟-2-氟甲基-2-三甲基硅烷基氧基-丙腈

[1068] 30 分钟内, 向 1,3-二氟-丙-2-酮 (8.5g, 90mmol) 中滴加 TMS-氰化物 (8.97g, 90mmol)。将反应混合物于室温下搅拌 16h。收率 = 17.4g (100%)。

[1069] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.55 (d, 2H), 4.44 (d, 2H), 0.28 (s, 9H)。

[1070] $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz, CDCl_3) δ -226 (t)。

[1071] b) 3-氟-2-氟甲基-2-羟基-丙酸

[1072] 3-氟-2-氟甲基-2-三甲基硅烷基氧基-丙腈 (17.4g, 90mmol) 采用 37%

HCl (300ml) 处理, 加热至微微回流 3h。将反应混合物冷却至室温, 真空浓缩。将如此获得的固体再溶于 300ml 乙醇, 真空浓缩并高真空干燥。

[1073] 如此获得的固体 (17g) 含有大量的氯化铵, 无需进一步纯化可以直接使用。

[1074] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.0-7.3 (m, 4H), 5.6-6.5 (s, 1H), 4.43-4.58 (m, 4H)。

[1075] $^{13}\text{C-NMR}$ (150MHz, DMSO- d_6) δ 171 (t), 85 (d), 83 (d), 75 (t)。

[1076] c) 3-氟-2-氟甲基-2-羟基-丙酸乙酯

[1077] 将粗品 3-氟-2-氟甲基-2-羟基-丙酸 (17g) 溶于乙醇 (400ml), 加入 H_2SO_4 (98%, 30g)。将反应混合物回流 16h。

[1078] 将反应混合物冷却至室温并过滤。溶液采用 30g 固体 Na_2CO_3 小心地处理, 将获得的混合物于室温下搅拌 30min。加入 400ml DCM, 过滤混合物。将溶液浓缩 (50°C, 150mbar), 通过蒸馏进一步纯化 (82°C, 20mbar), 获得无色液体。

[1079] 收率 = 9.8g (97%)。

[1080] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 4.43-4.65 (m, 4H), 4.30 (q, 2H), 3.63-3.88 (s, 1H), 1.30 (t, 3H)。