



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106459006 B

(45)授权公告日 2020.02.11

(21)申请号 201580032183.8

(22)申请日 2015.08.12

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 106459006 A

(43)申请公布日 2017.02.22

(30)优先权数据  
14181123.2 2014.08.15 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2016.12.15

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2015/068506 2015.08.12

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02016/023927 EN 2016.02.18

(73)专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司  
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 莉莉·安塞尔姆  
比约恩·巴特尔斯  
科西莫·多伦特 沃尔夫冈·古帕

沃尔夫冈·哈普  
延斯-乌韦·彼得斯  
托马斯·沃尔特林  
乌尔丽克·奥布斯特·森德  
马克·罗杰斯-埃文斯

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任  
公司 11021

代理人 贺卫国 柳春琦

(51)Int.Cl.  
C07D 403/12(2006.01)  
A61K 31/54(2006.01)  
A61K 45/06(2006.01)  
A61P 25/28(2006.01)

(56)对比文件  
WO 2011044181 A1,2011.04.14,  
CN 105683199 A,2016.06.15,  
WO 2011044184 A1,2011.04.14,

审查员 熊潇瑜

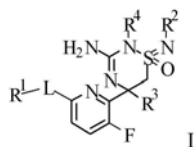
权利要求书3页 说明书37页

(54)发明名称

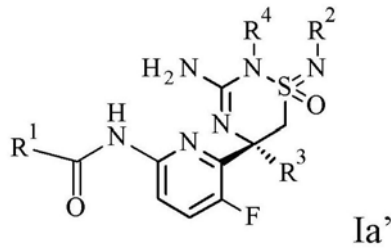
2,2,2-三氟乙基-噻二嗪

(57)摘要

本发明提供具有BACE1抑制活性的式(I)的化合物、其制备、包含其的药物组合物及其作为治疗活性物质的用途。本发明的活性化合物可用于治疗性和/或预防性治疗例如阿尔茨海默病。



1. 一种式Ia' 化合物,



其中

R<sup>1</sup>是被1-2个独立地选自以下各项的取代基取代的吡啶基或吡嗪基: 氰基、甲基、甲氧基、氟甲氧基、三氟乙氧基、丁-2-炔氧基和丙-2-炔氧基;

R<sup>2</sup>是2,2,2-三氟乙基或甲基;

R<sup>3</sup>是甲基;

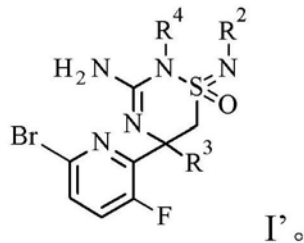
R<sup>4</sup>是甲基或-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

或其药用盐。

2. 根据权利要求1所述的式Ia' 化合物, 其中R<sup>1</sup>是5-氰基-3-氯吡啶基、5-氰基-3-甲基吡啶基、5-氰基-吡啶基、5-氟-3-甲基吡啶基、5-(氟甲氧基)吡啶基、5-丁-2-炔氧基吡嗪基、5-甲氧基吡嗪基、5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶基、5-丙-2-炔氧基吡啶基。

3. 根据权利要求1-2中任一项所述的式Ia' 化合物, 其中R<sup>1</sup>是5-氰基-3-甲基吡啶基、5-氰基-吡啶基、5-氟-3-甲基吡啶基、5-(氟甲氧基)吡啶基、5-丁-2-炔氧基吡嗪基、5-甲氧基吡嗪基、5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶基、5-丙-2-炔氧基吡啶基。

4. 一种式I' 的中间体, 其中R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如权利要求1-3中任一项所述



5. 化合物, 其选自由以下各项组成的组:

(1R, 5R) -5-(6-溴-3-氟-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺; 2,2,2-三氟乙酸,

(1R, 5R) -5-[3-氟-6-(1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基]-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺,

(1R, 5R) -5-[6-(5-氯噻吩-2-基)-3-氟吡啶-2-基]-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺,

(1S, 5R) -5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺; 2,2,2-三氟乙酸,

(5R) -5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺; 2,2,2-三氟乙酸,

N-(6-((5R)-3-氨基-5-甲基-1-(甲基亚氨基)-1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-5,6-二氢-2H-1,2,4-噻二嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲酰胺,

N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,

N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基吡啶-2-甲酰胺,

N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氟-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,

N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-(氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-丁-2-炔氧基吡啶-2-甲酰胺,

N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲酰胺,

N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-丙-2-炔氧基吡啶-2-甲酰胺,

N-[6-[(5R)-3-氨基-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,

N-[6-[(5R)-3-氨基-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,

N-[6-[(5R)-3-氨基-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氟-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,和

N-[6-[3-氨基-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,或其药用盐。

6. 化合物,其选自由以下各项组成的组:

(1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺,

(1S,5R)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺,

N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,

N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基吡啶-2-甲酰胺,

N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氟-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,

N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-(氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-丁-2-炔氧基吡啶-2-甲酰胺,

N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺,

N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲酰胺,

N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-丙-2-炔氧基吡啶-2-甲酰胺,

(1R,5R)-5-[3-氟-6-(1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基]-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺,和

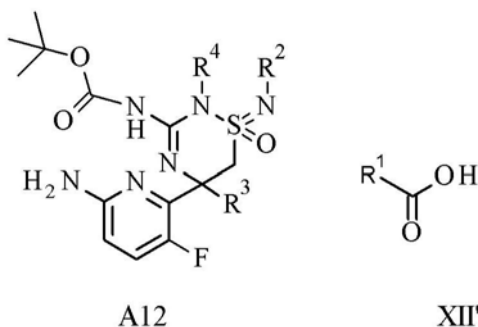
(1R,5R)-5-[6-(5-氯噻吩-2-基)-3-氟吡啶-2-基]-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺,

或其药用盐。

7. 根据权利要求1-3、5和6中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗性和/或预防性治疗以升高的 $\beta$ -淀粉样蛋白水平和/或 $\beta$ -淀粉样蛋白低聚物和/或 $\beta$ -淀粉样蛋白斑和进一步沉积为特征的疾病和病症。

8. 根据权利要求1-3、5和6中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗性和/或预防性治疗阿尔茨海默病。

9. 一种方法,所述方法包括使式A12的化合物与式XII'的化合物反应以生成权利要求1所述的式Ia'化合物,



其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如权利要求1-6中任一项所述。

10. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1-6中任一项所述的化合物。

## 2,2,2-三氟乙基-噻二嗪

### 背景技术

[0001] 阿尔茨海默病 (AD) 是中枢神经系统的神经变性疾病并且导致中年以上人口中的进行性痴呆的产生。其临床症状是记忆、认知、暂时和局部定向、判断和推理的损害,以及严重的情绪紊乱。目前还没有可以预防该疾病或其进展或稳定地逆转其临床症状的有效治疗。在所有具有高预期寿命的社会中AD成为主要的健康问题,并且也成为这些社会健康体系的显著经济负担。

[0002] AD的特征在于中枢神经系统 (CNS) 中的2个主要病理学特征:淀粉样蛋白斑块的出现和神经元纤维缠结 (Hardy等, *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics* (阿尔茨海默病的淀粉样蛋白假说:通向治疗之路的进展和问题), *Science*.2002 Jul 19;297 (5580):353-6, Selkoe, *Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease* (淀粉样蛋白 $\beta$ -蛋白前体的细胞生物学和阿尔茨海默病的机制), *Annu Rev Cell Biol*. 1994;10:373-403)。在唐氏综合征 (三体性21) 患者中通常也发现有这两个病理学特征,其在早期也显示出类似AD的症状。神经元纤维缠结是微管结合蛋白 $\tau$  (MAPT) 的细胞内聚集体。淀粉样蛋白斑块出现在细胞外空间;它们的主要组分为 $A\beta$ -肽。后者是源于 $\beta$ -淀粉样蛋白前体蛋白 (APP) 经由一系列蛋白裂解步骤的一组蛋白水解片段。已经识别出数种形式的APP,其中最大量的是695、751和770个氨基酸长度的蛋白质。它们都经由不同的剪接产生于一个基因。 $A\beta$ -肽源自与APP相同的结构域但是在它们的 N-和C-端不同,主要物种为40和42个氨基酸长度。存在强烈暗示聚集的  $A\beta$ -肽是AD的发病机理中的必需分子的数个证据链:1) 由 $A\beta$ -肽形成的淀粉样蛋白斑块是AD病理学的不变部分;2)  $A\beta$ -肽对于神经元是有毒的;3) 在家族性阿尔茨海默病 (FAD) 中,在致病基因APP、PSN1、PSN2上的突变导致增加水平的 $A\beta$ -肽和早期大脑淀粉样变性;4) 表达了这种FAD 基因的转基因小鼠展现出带有与人类疾病的很多类似处的病理学。 $A\beta$ -肽由APP通过名为 $\beta$ -和 $\gamma$ -分泌酶的2个蛋白水解酶的连续作用产生。 $\beta$ -分泌酶首先将在跨膜结构域 (TM) 外侧大约28个氨基酸的APP细胞外结构域断开以产生含有TM-和细胞质结构域 (CTF $\beta$ ) 的APP的C端片段。CTF $\beta$ 是 $\gamma$ -分泌酶的底物,其在TM内的数个相邻位置裂解以产生 $A\beta$ 肽和细胞质片段。 $\gamma$ -分泌酶是至少4个不同蛋白质的复合物,其催化亚基非常类似早老素蛋白 (PSEN1、PSEN2)。 $\beta$ -分泌酶 (BACE1, Asp2; BACE表示 $\beta$ 位APP 裂解酶) 是通过跨膜结构域锚定至膜中的天冬氨酸蛋白酶 (Vassar等, *Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE* (跨膜天冬氨酸蛋白酶BACE对阿尔茨海默淀粉样蛋白前体蛋白的 $\beta$ -分泌酶裂解), *Science*.1999 Oct 22;286 (5440):735)。它在人类机体的很多组织中被表达,但是其水平在CNS 中尤其高。BACE1基因在小鼠中的基因消除清楚地显示其活性对于导致  $A\beta$ -肽的产生的APP加工是重要的,在没有BACE1的情况下不产生 $A\beta$ -肽 (Luo等, *Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation* (阿尔茨海默 $\beta$ -分泌酶, BACE1缺陷小鼠具有正常的表型,并且消除了 $\beta$ -淀粉样蛋白的产生), *Nat Neurosci*.2001 Mar;4 (3):

231-2, Roberds等, BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics (BACE基因敲除小鼠是健康的, 尽管大脑中缺少基本的 $\beta$ -分泌酶活性: 提示阿尔茨海默病的治疗方法), Hum Mol Genet. 2001 Jun 1; 10(12):1317-24)。通过基因工程表达人类 APP基因并在衰老过程中形成广泛淀粉样蛋白斑块和阿尔茨海默病样病理学的小鼠, 当通过将BACE1等位基因之一基因消除降低 $\beta$ -分泌酶活性时不再表现为这样 (McConlogue等, Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice (BACE1的部分减少对APP转基因小鼠中的阿尔茨海默斑块和突触病理学具有极大的影响). J Biol Chem. 2007 Sep 7; 282(36):26326)。因此推测 BACE1活性的抑制剂可以是可用于阿尔茨海默病(AD)治疗干预的药剂。

[0003] W02011044181描述了亚氨基噻二嗪二氧化物并且W02011044184描述了作为BACE1抑制剂的五氟硫亚氨基杂环。

[0004] 此外,  $\beta$ -淀粉样肽在神经组织(例如, 大脑)之中, 之上或周围的形成或者形成和沉积被本发明的化合物抑制, 即抑制由APP或APP片段产生 A $\beta$ 。

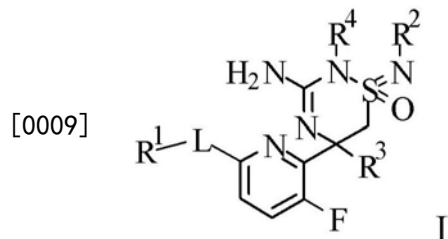
[0005] 本发明提供式I的新化合物, 它们的制备, 基于根据本发明的化合物的药物以及它们的制备, 以及式I化合物在控制或防止疾病如阿尔茨海默病中的用途。

### 发明领域

[0006] 本发明提供具有BACE1抑制性质的三氮杂二环、其制备、包含其的药物组合物及其作为治疗活性物质的用途。

[0007] 发明概述

[0008] 本发明提供式I化合物, 或其药用盐,



[0010] 其中取代基和变量是如以下和权利要求中所述的。

[0011] 本发明的化合物具有Asp2 ( $\beta$ -分泌酶, BACE1或膜天冬氨酸蛋白酶-2 (Memapsin-2)) 抑制活性并且因此可以在特征在于升高的 $\beta$ -淀粉样蛋白水平和/或 $\beta$ -淀粉样蛋白低聚物和/或 $\beta$ -淀粉样蛋白斑以及进一步的沉积物的疾病和病症, 尤其是阿尔茨海默病的治疗性和/或预防性治疗中使用。

[0012] 发明详述

[0013] 本发明提供式I化合物以及它们的药用盐, 上述化合物的制备, 含有它们的药物及其制备, 以及上述化合物在治疗性和/或预防性治疗与抑制 BACE1相关的疾病和病症, 如阿尔茨海默病中的用途。此外, 本发明的化合物通过抑制由APP或APP片段产生A $\beta$ 来抑制 $\beta$ -淀粉样蛋白斑在神经组织(例如, 大脑)中、上或周围的形成或形成和沉积。

[0014] 不管被讨论的术语单独或与其他基团组合地出现, 下列对本说明书中使用的一般

术语的定义均适用。

[0015] 除非另外指明,则本申请中使用的下列术语,包括说明书和权利要求书,均具有下面给出的定义。必须指出的是,当在说明书和所附权利要求中使用时,单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数指代物,除非上下文另外明确地规定。

[0016] 术语“C<sub>1-6</sub>-烷基”,单独或与其它基团组合,表示烃基,所述烃基可以是直链或具有单个或多个分支的支链,其中所述烷基基团通常包含1至6个碳原子,例如,甲基(Me)、乙基(Et)、丙基、异丙基(i-丙基)、正丁基、i-丁基(异丁基)、2-丁基(仲丁基)、t-丁基(叔丁基)、异戊基、2-乙基-丙基(2-甲基-丙基)、1,2-二甲基-丙基等。特别的“C<sub>1-6</sub>-烷基”是“C<sub>1-3</sub>-烷基”。具体基团是甲基和乙基。最具体的基团是甲基。

[0017] 术语“卤素-C<sub>1-6</sub>-烷基”或“C<sub>1-6</sub>-烷基-卤素”,单独或与其它基团组合,是指如本文所定义的C<sub>1-6</sub>-烷基,其被一个或多个卤素,特别是1-5个卤素,更特别是1-3个卤素取代。特别的卤素是氟,特别的“卤素-C<sub>1-6</sub>-烷基”是氟-C<sub>1-6</sub>-烷基并且特别的“卤素-C<sub>1-3</sub>-烷基”是氟-C<sub>1-3</sub>-烷基。实例是三氟甲基、二氟甲基、氟甲基等。具体的基团是氟甲基。

[0018] 术语“氰基”,单独或与其它基团组合,是指N≡C-(NC-)。

[0019] 术语“卤素”,单独或与其它基团组合,表示氯(Cl)、碘(I)、氟(F)和溴(Br)。特别的“卤素”是Cl、I和F。具体基团是F。

[0020] 术语“杂芳基”,单独或与其它基团组合,是指这样的芳香碳环基团,其具有单个4至8元环,尤其是5至8元环,或包含6至14个,尤其是6至10个环原子的多个稠合环,并且含有1、2或3个独立地选自N、O和S的杂原子,尤其是1N或2N,在所述基团中至少一个杂环是芳香性的。“杂芳基”的实例包括苯并咪唑基、苯并咪唑基、1H-苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噁唑基、苯并噁唑基、苯并噁唑基、苯并噁唑基、苯并噁唑基、苯并三唑基、咪唑基、吡唑基、1H-吡唑基、吡唑基、异噻唑基、异噻唑基、异噻唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基(pyrazolyl)(吡唑基(pyrazyl))、1H-吡唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、哒嗪基、吡啶基(pyridinyl)(吡啶基(pyridyl))、嘧啶基(pyrimidinyl)(嘧啶基(pyrimidyl))、吡咯基、噻唑基、四唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、6,7-二氢-5H-[1]氮茛基等。特别的“杂芳基”是吡啶基和吡嗪基。

[0021] 术语“芳基”是指包含6至10个碳环原子的单价芳族碳环单环或二环的环体系。芳基部分的实例包括苯基和萘基。特别的“芳基”是苯基。

[0022] 术语“药用盐”是指适合与人类和动物的组织接触使用的盐。与无机和有机酸的合适的盐的实例为,但是不限于:乙酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、盐酸、乳酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、对甲苯磺酸、琥珀酸、硫酸(硫酸)、酒石酸、三氟乙酸等。具体的酸是甲酸、三氟乙酸和盐酸。具体的酸是三氟乙酸。

[0023] 术语“药用载体”和“药用辅助物质”是指与制剂的其他成分相容的载体和辅助物质如稀释剂或赋形剂。

[0024] 术语“药物组合物”包括包含预定量或比例的特定成分的产品,以及通过组合特定量的特定成分直接地或间接地得到的任何产品。尤其是,它包括包含一种或多种活性组分,和任选的包含惰性成分的载体的产品,以及由任何两种以上的成分的组合、复合或聚集,或者由一种或多种成分的分解,或由一种或多种成分的其他类型的反应或相互作用直接地或间接地得到的任何产物。

[0025] 术语“抑制剂”表示与特定受体的特定配体竞争、减少或防止该特定受体与该特定配体的结合或者减少或防止特定蛋白的功能的抑制的化合物。

[0026] 术语“半最大抑制浓度”(IC<sub>50</sub>)是指在体外获得生物过程的50%抑制所需的特定化合物的浓度。可以将IC<sub>50</sub>值对数地转换为pIC<sub>50</sub>值(-log IC<sub>50</sub>),其中较大的值表示指数地增加的潜力。IC<sub>50</sub>值不是绝对值而依赖于试验条件例如所采用的浓度。可以将IC<sub>50</sub>值使用Cheng-Prusoff公式(Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099)转换为绝对抑制常数(Ki)。术语“抑制常数”(Ki)是指特定抑制剂对受体的绝对结合亲和性。其使用竞争结合测定测量,并且等于如果不存在竞争配体(例如放射性配体)特定抑制剂将占据受体的50%的情况下的浓度。可以将Ki值对数地转换为pKi值(-logKi),其中较大的值表示指数地增加的潜力。

[0027] “治疗有效量”意指当被给药于受试者用于治疗疾病状态时,足以实现对于疾病状态的这种治疗的化合物的量。“治疗有效量”将依赖于化合物、所治疗的疾病状态、所治疗的疾病的严重性、受试者的年龄和相对健康状况、给药的路线和形式、主治医师或兽医的判断以及其他因素而变化。

[0028] 术语“如本文所定义的”和“如本文所描述的”当涉及变量时通过引用结合变量的宽泛定义以及如果有的话,具体的、更具体的和最具体的定义。

[0029] 当涉及化学反应时术语“处理”、“接触”和“反应”意指在合适的条件下加入或混合两种以上的试剂以制备所示和/或所需的产物。应该明白产生所示和/或所需产物的反应可能不一定直接得自最初加入的两种试剂的组合,即,在混合物中可能产生最终导致所示和/或所需产物的形成的一种或多种中间体。

[0030] 术语“芳族的”是指如文献中所定义的芳香性的传统概念,尤其是在 IUPAC-Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A.D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997) 中所定义。

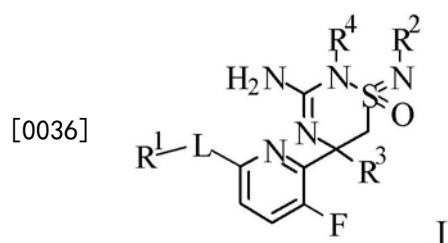
[0031] 术语“药用赋形剂”是指在配制药物产品中使用的不具有治疗活性并且无毒的任意成分,如崩解剂、粘合剂、填充剂、溶剂、缓冲剂、张度剂、稳定剂、抗氧化剂、表面活性剂或润滑剂。

[0032] 当在化学结构中存在手性碳时,意图是该结构包括作为纯立体异构体的与该手性碳相关的所有立体异构体及其混合物。

[0033] 本发明还提供药物组合物、使用上述化合物的方法和制备上述化合物的方法。

[0034] 所有单独的实施方案可以进行组合。

[0035] 本发明的一个实施方案提供式I化合物,



[0037] 其中

[0038] R<sup>1</sup>选自以下各项组成的组:

[0039] i) H,

[0040] ii) 芳基,

[0041] iii) 被1-3个独立地选自以下各项的取代基取代的芳基: 氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>-烷基、卤素-C<sub>1-6</sub>-烷基和、-O-C<sub>1-6</sub>-烷基、-O-C<sub>2-6</sub>-炔基、-O-C<sub>1-6</sub>-烷基- 卤素

[0042] iv) 杂芳基, 和

[0043] v) 被1-3个独立地选自以下各项的取代基取代的杂芳基: 氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>-烷基、卤素-C<sub>1-6</sub>-烷基、-O-C<sub>1-6</sub>-烷基、-O-C<sub>2-6</sub>-炔基和-O-C<sub>1-6</sub>-烷基-卤素;

[0044] R<sup>2</sup>选自由以下各项组成的组:

[0045] i) C<sub>1-6</sub>-烷基, 和

[0046] ii) 卤素-C<sub>1-6</sub>-烷基;

[0047] R<sup>3</sup>选自由以下各项组成的组:

[0048] i) C<sub>1-6</sub>-烷基, 和

[0049] ii) 卤素-C<sub>1-6</sub>-烷基;

[0050] R<sup>4</sup>选自由以下各项组成的组:

[0051] i) C<sub>1-6</sub>-烷基, 和

[0052] ii) 卤素-C<sub>1-6</sub>-烷基;

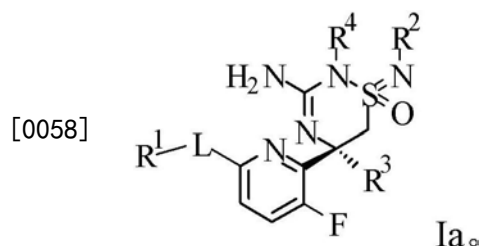
[0053] L选自由以下各项组成的组:

[0054] i) 不存在, 和

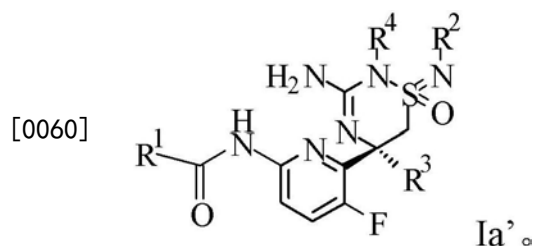
[0055] ii) -NH-C(=O)-;

[0056] 或其药用盐。

[0057] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物, 其具有式Ia, 其中L、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如本文中所述



[0059] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物, 其具有式Ia, 其中L、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如本文中所述



[0061] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物, 其中R<sup>1</sup>是被1-2个独立地选自以下各项的取代基取代的杂芳基: 氰基、卤素、C<sub>1-6</sub>- 烷基、卤素-C<sub>1-6</sub>-烷基、-O-C<sub>1-6</sub>-烷基、-O-C<sub>2-6</sub>-炔基和-O-C<sub>1-6</sub>-烷基-卤素。

[0062] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物, 其中R<sup>1</sup>是被1-2个独立地选自以下各项的取代基取代的吡啶基或吡嗪基: 氰基、甲基、甲氧基、氟甲氧基、三氟乙氧基、丁-2-炔氧基和丙-2-炔氧基。

[0063] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物,其中R<sup>1</sup>是5-氰基-3-氯吡啶基、5-氰基-3-甲基吡啶基、5-氰基-吡啶基、5-氟-3-甲基吡啶基、5-(氟甲氧基)吡啶基、5-丁-2-炔氧基吡啶基、5-甲氧基吡啶基、5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶基、5-丙-2-炔氧基吡啶基。

[0064] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物,其中R<sup>1</sup>是5-氰基-3-甲基吡啶基、5-氰基-吡啶基、5-氟-3-甲基吡啶基、5-(氟甲氧基)吡啶基、5-丁-2-炔氧基吡啶基、5-甲氧基吡啶基、5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶基、5-丙-2-炔氧基吡啶基。

[0065] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物,其中R<sup>2</sup>是卤素-C<sub>1-6</sub>-烷基。

[0066] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物,其中R<sup>2</sup>是2,2,2-三氟乙基。

[0067] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物,其中R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>-烷基。

[0068] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物,其中R<sup>2</sup>是甲基。

[0069] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物,其中R<sup>3</sup>是C<sub>1-6</sub>-烷基。

[0070] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物,其中R<sup>3</sup>是甲基。

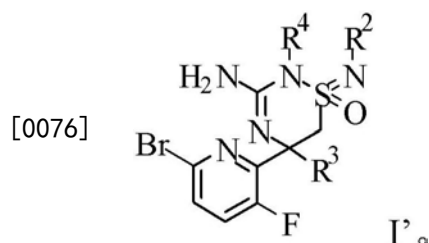
[0071] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物,其中R<sup>4</sup>是C<sub>1-6</sub>-烷基。

[0072] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物,其中R<sup>4</sup>是甲基。

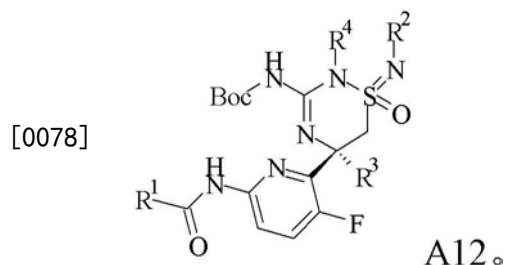
[0073] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物,其中R<sup>4</sup>是卤素-C<sub>1-6</sub>-烷基。

[0074] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物,其中R<sup>4</sup>是-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>。

[0075] 本发明的一个特定的实施方案涉及式I'的中间体化合物,其中R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如本文中所述

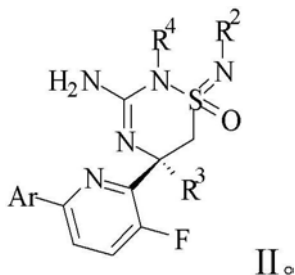


[0077] 本发明的一个特定的实施方案涉及式A12的中间体化合物,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如本文中所述

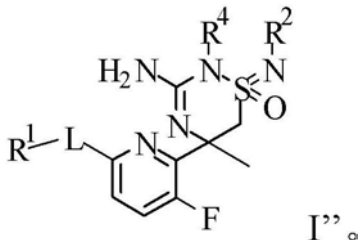


[0079] 本发明的一个特定的实施方案涉及式II的中间体化合物,其中R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如本文中所述并且Ar是如本文所述的芳基或杂芳基。

[0080]

[0081] 本发明的一个特定的实施方案涉及式I”的化合物,其中R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如本文中所述

[0082]



[0083] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物,其选自由以下各项组成的组:

[0084] (1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺;2,2,2-三氟乙酸,

[0085] (1R,5R)-5-[3-氟-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-基]-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺,

[0086] (1R,5R)-5-[6-(5-氯噻吩-2-基)-3-氟吡啶-2-基]-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺,

[0087] (1S,5R)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺;2,2,2-三氟乙酸,

[0088] (5R)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺;2,2,2-三氟乙酸,

[0089] N-(6-((5R)-3-氨基-5-甲基-1-(甲基亚氨基)-1-氧(oxido)-2-(2,2,2-三氟乙基)-5,6-二氢-2H-1,2,4-噻二嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲酰胺,

[0090] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,

[0091] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基吡啶-2-甲酰胺,

[0092] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氟-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,

[0093] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-(氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺,

[0094] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-丁-2-炔氧基吡啶-2-甲酰胺,

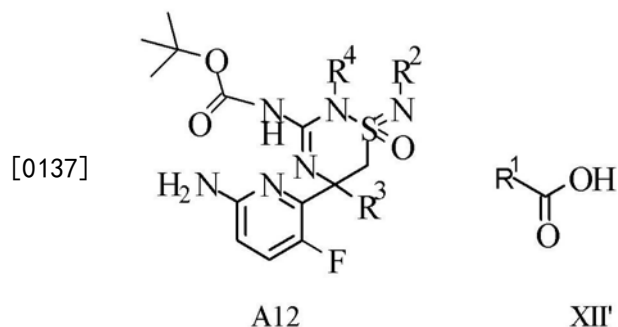
[0095] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲酰胺,

[0096] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,

- 2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲酰胺,
- [0097] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-丙-2-炔氧基吡啶-2-甲酰胺,
- [0098] N-[6-[(5R)-3-氨基-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,
- [0099] N-[6-[(5R)-3-氨基-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,
- [0100] N-[6-[(5R)-3-氨基-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氟-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,和
- [0101] N-[6-[3-氨基-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,
- [0102] 或其药用盐。
- [0103] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物的2,2,2-三氟乙酸盐,其选自由以下各项组成的组:
- [0104] (1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺;2,2,2-三氟乙酸,
- [0105] (1R,5R)-5-[3-氟-6-(1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基]-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺,
- [0106] (1R,5R)-5-[6-(5-氯噻吩-2-基)-3-氟吡啶-2-基]-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺,
- [0107] (1S,5R)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺;2,2,2-三氟乙酸,
- [0108] (5R)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺;2,2,2-三氟乙酸,
- [0109] N-(6-((5R)-3-氨基-5-甲基-1-(甲基亚氨基)-1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-5,6-二氢-2H-1,2,4-噻二嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲酰胺,
- [0110] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,
- [0111] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基吡啶-2-甲酰胺,
- [0112] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氟-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,
- [0113] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-(氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺,
- [0114] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-丁-2-炔氧基吡啶-2-甲酰胺,
- [0115] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲酰胺,
- [0116] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,

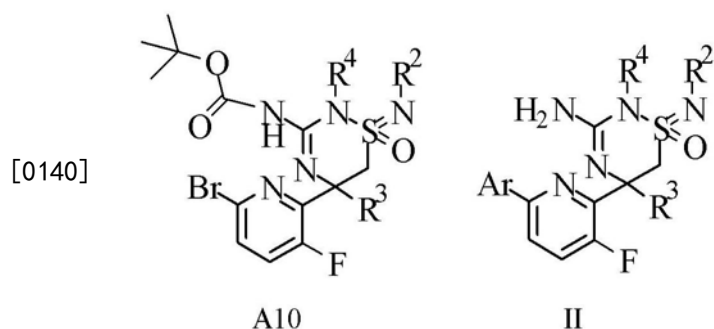
- 2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲酰胺,
- [0117] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-丙-2-炔氧基吡啶-2-甲酰胺,
- [0118] N-[6-[(5R)-3-氨基-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,
- [0119] N-[6-[(5R)-3-氨基-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,
- [0120] N-[6-[(5R)-3-氨基-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氟-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,和
- [0121] N-[6-[3-氨基-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺。
- [0122] 本发明的一个特定的实施方案涉及如本文所述的式I化合物,其选自由以下各项组成的组:
- [0123] (1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺,
- [0124] (1S,5R)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺,
- [0125] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,
- [0126] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基吡啶-2-甲酰胺,
- [0127] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氟-3-甲基吡啶-2-甲酰胺,
- [0128] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-(氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺,
- [0129] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-丁-2-炔氧基吡啶-2-甲酰胺,
- [0130] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-甲氧基吡啶-2-甲酰胺,
- [0131] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲酰胺,
- [0132] N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-丙-2-炔氧基吡啶-2-甲酰胺,
- [0133] (1R,5R)-5-[3-氟-6-(1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基]-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺,和
- [0134] (1R,5R)-5-[6-(5-氯噻吩-2-基)-3-氟吡啶-2-基]-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺,
- [0135] 或其药用盐。
- [0136] 本发明的一个特定的实施方案涉及一种方法,所述方法包括使式XI'的化合物与

式XII'的化合物反应以生成式I化合物。



[0138] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如本文中所述。

[0139] 本发明的一个特定的实施方案涉及一种方法,所述方法包括使式A10的化合物反应以生成式II的化合物,



[0141] 其中R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如本文中所述并且Ar是如本文所述的芳基或杂芳基。

[0142] 本发明的一个特定实施方案提供通过本文所述的方法制备的如本文所述的式I化合物。

[0143] 本发明的一个特定实施方案提供如本文所述的式I化合物,其用作治疗活性物质。

[0144] 本发明的一个特定实施方案提供如本文所述的式I化合物,其用作 BACE1活性的抑制剂。

[0145] 本发明的一个特定实施方案提供如本文所述的式I化合物,其用作治疗活性物质,所述治疗活性物质用于治疗性和/或预防性治疗以升高的β-淀粉样蛋白水平和/或β-淀粉样蛋白低聚物和/或β-淀粉样蛋白斑和进一步沉淀为特征的疾病和病症或阿尔茨海默病。

[0146] 本发明的一个特定实施方案提供如本文所述的式I化合物,其用作治疗活性物质,所述治疗活性物质用于治疗性和/或预防性治疗阿尔茨海默病。

[0147] 本发明的一个特定实施方案提供一种药物组合物,所述药物组合物包含如本文所述的式I化合物和药用载体和/或药用辅助物质。

[0148] 本发明的一个特定实施方案提供如本文所述的式I化合物用于制备药物的用途,所述药物用于抑制BACE1活性。

[0149] 本发明的一个特定实施方案提供如本文所述的式I化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗性和/或预防性治疗以升高的β-淀粉样蛋白水平和/或β-淀粉样蛋白低聚物和/或β-淀粉样蛋白斑和进一步沉淀为特征的疾病和病症或阿尔茨海默病。

[0150] 本发明的一个特定实施方案提供如本文所述的式I化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗性和/或预防性治疗阿尔茨海默病。

[0151] 本发明的一个特定实施方案提供如本文所述的式I化合物用于制备药物的用途,

所述药物用于治疗性和/或预防性治疗阿尔茨海默病。

[0152] 本发明的一个特定实施方案提供如本文中所述的式I化合物,所述化合物用于抑制BACE1活性。

[0153] 本发明的一个特定实施方案提供如本文中所述的式I化合物,所述化合物用于治疗性和/或预防性治疗以升高的 $\beta$ -淀粉样蛋白水平和/或 $\beta$ -淀粉样蛋白低聚物和/或 $\beta$ -淀粉样蛋白斑和进一步沉淀为特征的疾病和病症或阿尔茨海默病。

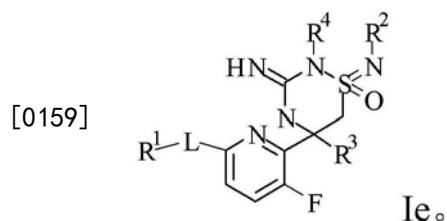
[0154] 本发明的一个特定实施方案提供如本文中所述的式I化合物,所述化合物用于治疗性和/或预防性治疗阿尔茨海默病。

[0155] 本发明的一个特定实施方案提供一种用于抑制BACE1活性,特别是用于治疗性和/或预防性治疗以升高的 $\beta$ -淀粉样蛋白水平和/或 $\beta$ -淀粉样蛋白低聚物和/或 $\beta$ -淀粉样蛋白斑和进一步沉淀为特征的疾病和病症或阿尔茨海默病的方法,所述方法包括向人类或动物给药如本文所述的式I化合物。

[0156] 本发明的一个特定实施方案提供一种用于治疗性和/或预防性治疗阿尔茨海默病的方法,所述方法包括向人类或动物给药如本文所述的式I化合物。

[0157] 此外,本发明包括式I化合物的所有旋光异构体,即非对映异构体、非对映异构体混合物、外消旋混合物、所有它们相应的对映体和/或互变异构体以及它们的溶剂化物。

[0158] 本领域技术人员将认识到式I化合物可以以互变异构形式存在



[0160] 所有互变异构形式都被涵盖在本发明中。

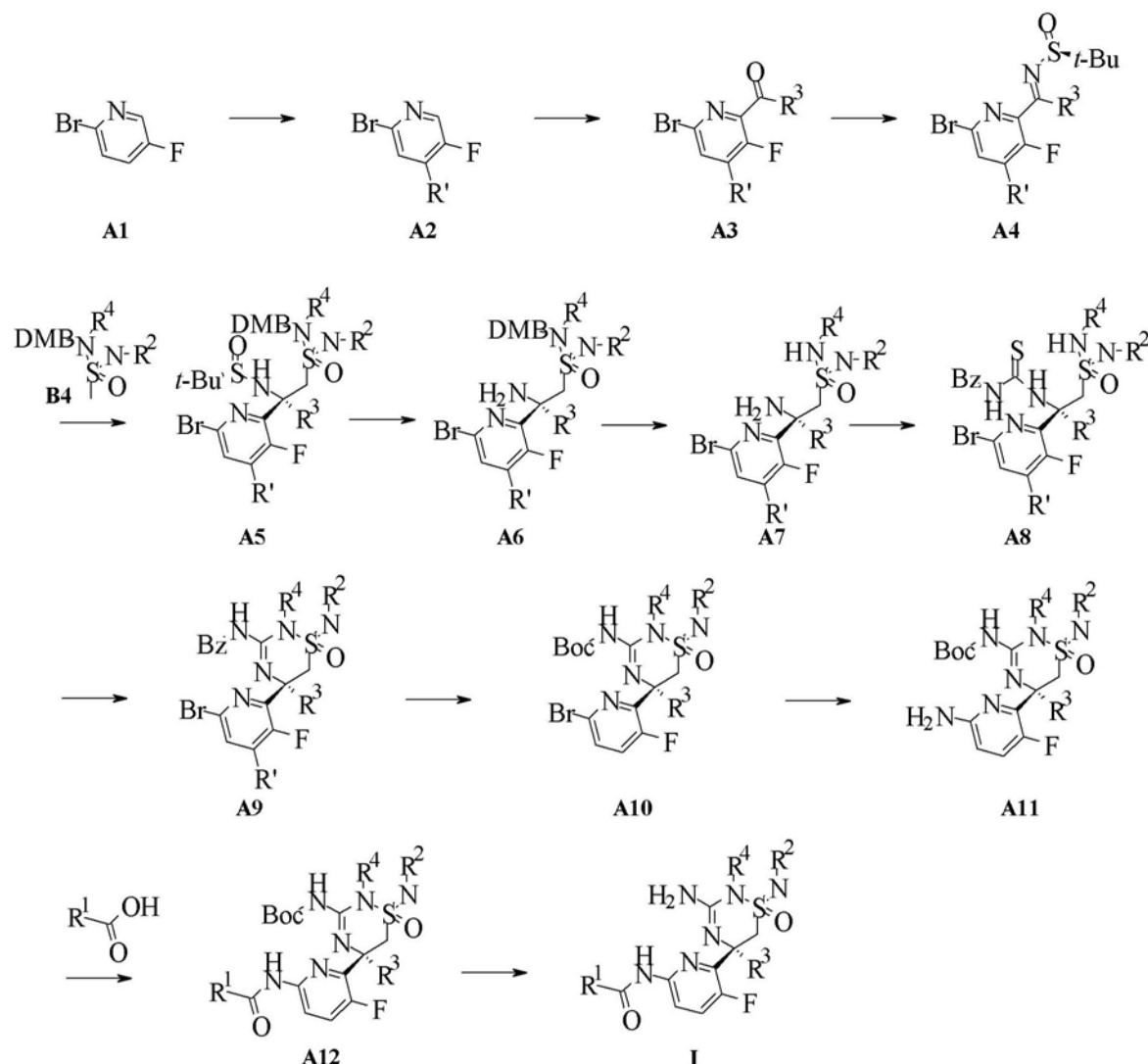
[0161] 式I化合物可以含有一个以上不对称中心,并且因此可以作为以下形式存在:外消旋物、外消旋混合物、单一对映体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体。取决于分子上不同取代基的性质,可以存在另外的不对称中心。每个这种不对称中心将独立地产生两个光学异构体,并且意图是以混合物形式的、作为纯的或部分提纯的化合物的所有可能的的光学异构体和非对映异构体均包含在本发明的范围内。本发明意欲涵盖这些化合物的所有这种同分异构形式。可以如本领域中所公知的通过本文所公开的方法的适当修改形式实现这些非对映体的独立合成或它们的层析分离。可以通过结晶产物或结晶中间体的x射线晶体学确定它们的绝对立体化学,如果需要,将其用含有已知绝对构型的不对称中心的试剂衍生化。如果需要,可以将该化合物的外消旋混合物分离以将单独的对映体分离。可以通过本领域已知的方法进行分离,如化合物的外消旋混合物与对映体纯化合物的偶联以形成非对映异构体混合物,之后通过标准方法分离单独的非对映异构体,如分级结晶或色谱。

[0162] 在实施方案中,在提供旋光纯对映异构体的情况下,旋光纯对映异构体意指化合物含有>90重量%的所需异构体,特别是>95重量%的所需异构体,或者更特别是>99重量%的所需异构体,所述重量百分比基于化合物的一种或多种异构体的总重量。可以通过手性选择合成或通过对映体的分离制备手性纯或手性富集的化合物。可以对最终产物或者备选地对合适的中间体进行对映体的分离。

[0163] 式I化合物可以通过许多合成路线例如方案1中所示制备。本发明式I化合物的制备可以通过顺次或会聚的合成路线进行。本发明化合物的合成示于以下方案1中。进行所述反应和所得产物的纯化所需的技能是本领域技术人员已知的。在下面对方法的描述中使用的取代基和标志具有前文所给出的含义,除非有相反指示。

[0164] 更详细地,根据本发明的式I化合物可以通过下文给出的方法和步骤制备。制备式I化合物的一些典型步骤在方案1中描述。

[0165]



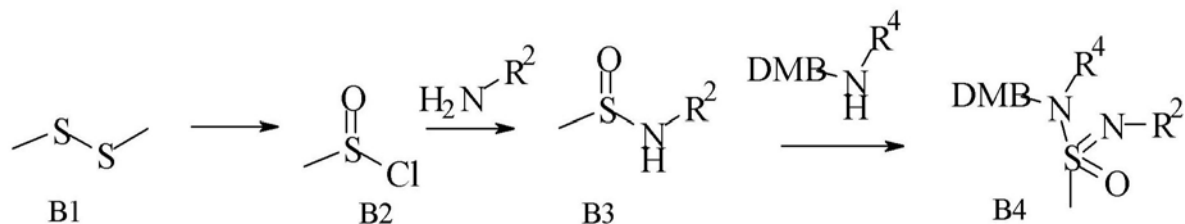
[0166] 方案1:合成化合物I

[0167] 非商购的通式A3的芳基酮可以由通过以下方式制备自吡啶A1的甲硅烷基保护的吡啶A2合成:在惰性非质子溶剂如四氢呋喃或二乙醚中与强碱例如LDA和烷基氯硅烷,优选地三乙基氯硅烷反应。然后可以将受保护的吡啶A2再次与强碱例如LDA和酰胺(例如对于 $R^3 = \text{Me}$ 为乙酰胺,优选地N,N-二甲基乙酰胺)在惰性非质子溶剂如四氢呋喃或二乙醚中反应从而提供所需的芳基酮A3。

[0168] 式A4的亚磺酰亚胺可以类似于T.P.Tang&J.A.Ellman, J.Org.Chem. 1999, 64, 12通过以下方式制备:在路易斯酸例如如烷醇钛(IV),更特别地乙醇钛(IV)存在下,在溶剂如醚例如二乙醚或更特别地四氢呋喃中,将式B3的芳基酮和亚磺酰亚胺,例如烷基亚磺酰亚胺,



[0178]

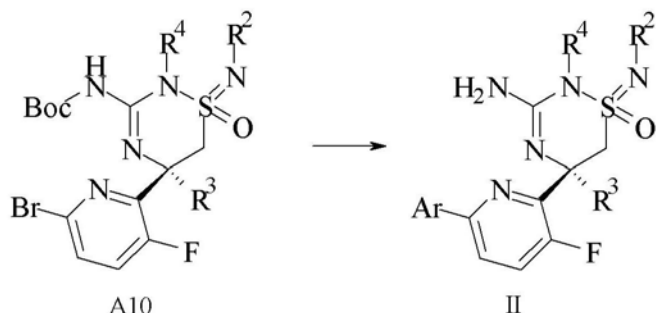


[0179] 方案2:合成中间体B4

[0180] 式B2的甲烷亚磺酰氯可以如Youn, Joo-Hack; Herrmann, Rudolf在 Tetrahedron Letters 1986, 27 (13), 1493-1494中所述通过在-30℃至35℃的温度用硫酰氯和乙酸处理市售的式B1的二甲基二硫制备。粗的式B2的甲烷亚磺酰氯可以通过蒸馏纯化或可以直接用于下个步骤以产生式B3的亚磺酰胺,这是通过在溶剂如二氯甲烷或四氢呋喃中,在开始低至-78℃并且温热至0℃或23℃的温度与过量的胺 $\text{R}^2\text{-NH}_2$ 或胺 $\text{R}^2\text{-NH}_2$ 与胺碱如三乙胺或N-乙基-N,N-二异丙胺的混合物的简单反应实现的。

[0181] 式B4的磺酰亚胺酰胺可以通过以下方式由式B3的亚磺酰胺制备:在惰性溶剂如乙腈、四氢呋喃或二氯甲烷(优选二氯甲烷)中,在开始低至-78℃并且温热至0℃的温度与氯化剂如N-氯琥珀酰胺或次氯酸叔丁酯(优选次氯酸叔丁酯)反应以产生中间体磺亚胺酰氯,之后在开始低至-78℃并且温热至0℃或23℃的温度与过量的胺 $\text{R}^4\text{-NHDMB}$ 或胺 $\text{R}^4\text{-NHDMB}$ 与胺碱如三乙胺或N-乙基-N,N-二异丙胺的混合物反应。胺 $\text{R}^4\text{-NHDMB}$ 通常通过本领域技术人员已知的方法通过胺 $\text{R}^4\text{-NH}_2$ 与2,4-二甲氧基苯甲醛的还原胺化制备。

[0182]



[0183] 方案3:合成化合物II

[0184] 溴衍生物A10向式II的芳基化的化合物的转化可以通过以下方式实现:在碱如碳酸铯、碳酸钾、磷酸钾、乙酸钾和钯催化剂如四(三苯基膦)-钯或2'-(二甲基氨基)-2-联苯-氯化钯(II)二降冰片基膦络合物存在下、在升高的温度、在微波炉中在80℃至120℃、在二噁烷/水或乙腈/水的溶剂混合物中使A10与硼酸或其相应的酯如频哪醇酯反应。在这些条件下,热裂开Boc-保护基以直接产生式II的化合物。

[0185] 可以通过本领域技术人员已知的标准方法获得相应的与酸的药用盐,例如通过将式I化合物溶解在合适的溶剂如二噁烷或四氢呋喃中并加入合适量的相应的酸获得。通常可以通过过滤或通过色谱分离产物。用碱将式I化合物转化为药用盐可以通过将这种化合物用这样的碱处理而进行。形成这种盐的一种可能方法是例如通过向该化合物在合适的溶剂(例如乙醇、乙醇-水混合物、四氢呋喃-水混合物)中的溶液中,加入1/n当量的碱盐如 $\text{M}(\text{OH})_n$ ,其中M=金属或铵阳离子,并且n=氢氧根阴离子的数量,并且通过蒸发或冷冻干燥移除溶剂。特别的盐是盐酸盐、甲酸盐和三氟乙酸盐。具体的是三氟乙酸盐。

[0186] 在其制备未被描述在实施例中的情况下,可以根据类似方法或根据在此给出的方法制备式I化合物以及所有中间体产物。原材料是可商购的,本领域已知的或者可以通过本领域已知方法或与其类似的方法制备。

[0187] 应理解,可以将本发明中通式I化合物在官能团处进行衍生以提供能够在体内转化回母体化合物的衍生物。

[0188] 药理学测试

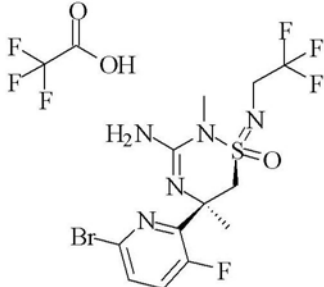
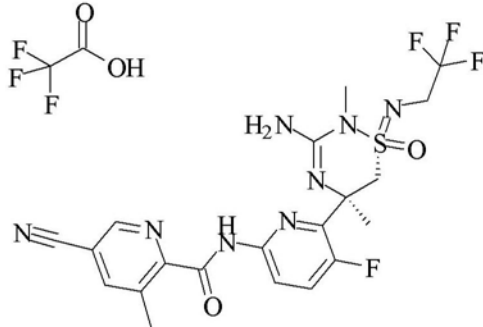
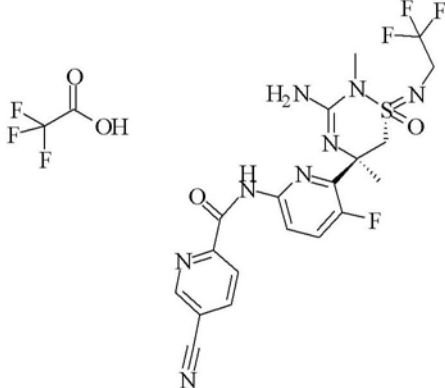
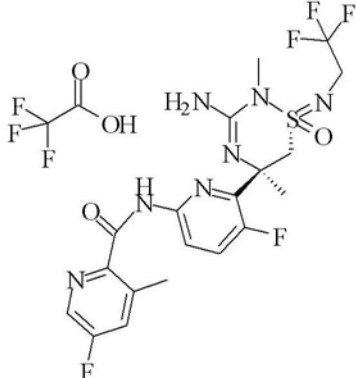
[0189] 式I化合物和它们的药用盐拥有有价值的药理学特性。已经发现本发明的化合物与BACE1活性的抑制有关。按照在下文中给出的测试研究该化合物。

[0190] 细胞A $\beta$ -降低测定:

[0191] 可以使用A $\beta$ 40 AlphaLISA测定。将HEK293 APP细胞接种在96孔微量滴定板中的细胞培养基(Iscove's,加10% (v/v) 胎牛血清、青霉素/链霉素) 中,至约80%会合并且将化合物以在1/3体积培养基中的3x浓度加入(保持终DMSO浓度为1% v/v)。在加湿培养箱中在37°C和5%CO<sub>2</sub>下孵育18-20hrs后,收获培养上清,用于使用Perkin-Elmer人淀粉样蛋白 $\beta$ 1-40 (高特异性) 试剂盒(Cat#AL275C) 确定A $\beta$ 40浓度。

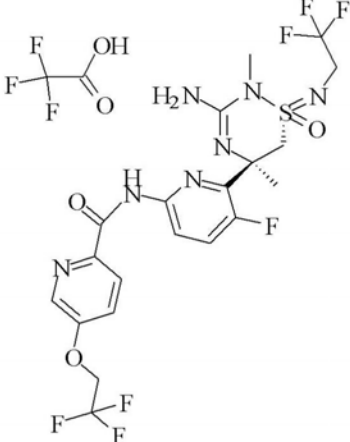
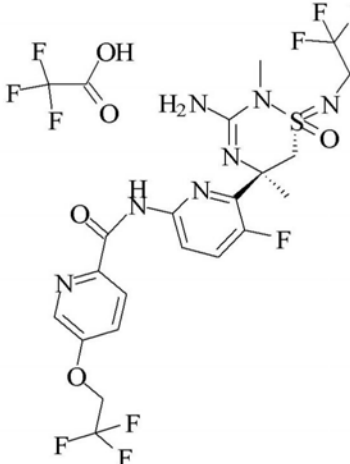
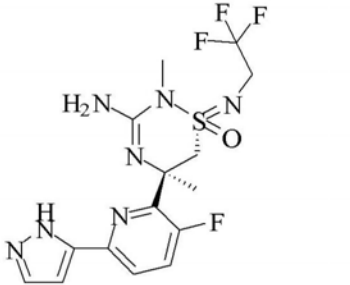
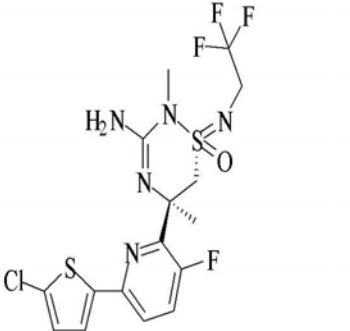
[0192] 在Perkin-Elmer White Optiplate-384 (Cat#6007290) 中,将2 $\mu$ l培养上清与2 $\mu$ l 10X AlphaLISA抗-hA $\beta$ 受体珠+生物素化抗体抗-A $\beta$ 1-40Mix (50  $\mu$ g/mL/5nM) 合并。室温孵育1小时后,将16 $\mu$ l的1.25X链霉亲和素(SA) 供体珠制备物(25 $\mu$ g/mL) 加入并且在暗处孵育30分钟。然后使用EnVision- Alpha读数器记录在615nm处的光发射。将培养上清中A $\beta$ 40水平计算为最大信号(用1%DMSO而不用抑制剂处理的细胞) 的百分比。使用Excel XLfit软件计算IC<sub>50</sub>值。

实施例	结构	BACE1 IC <sub>50</sub> [ $\mu$ M]
[0193] 1		

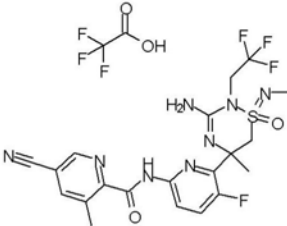
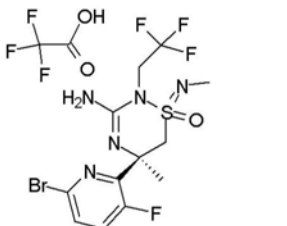
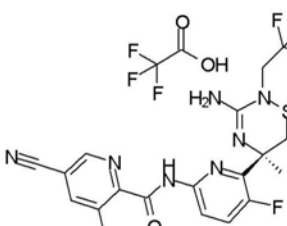
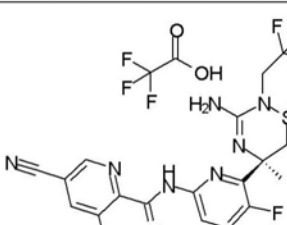
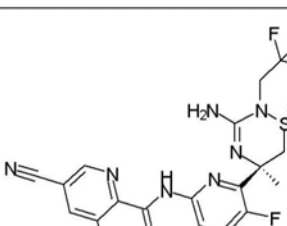
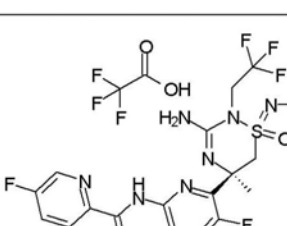
实施例	结构	BACE1 IC <sub>50</sub> [μM]
2		
3		0.000991
4		0.002698
5		0.013943

[0194]



实施例	结构	BACE1 IC <sub>50</sub> [μM]
9		0.050689
10		
11		
12		

[0196]

实施例	结构	BACE1 IC <sub>50</sub> [μM]
13		0.134165
14		
15		0.000986
16		0.000593
17		0.000292
18		0.07452

[0197]

[0198] 表1:IC<sub>50</sub>值[0199] 药物组合物

[0200] 式I化合物和药用盐可以用作治疗活性物质,例如以药物制剂的形式。该药物制剂可以口服服用,例如,以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬剂形式。然而,也可以通过直肠实现给药,例如,以栓剂的形式,或者经肠胃外给药,例如,以针剂的形式。

[0201] 可以将式I化合物及其药用盐与制药学惰性的、无机或有机的载体进行加工用于制备药物制剂。例如,可以使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等作为用于片剂、包衣片剂、糖锭和硬明胶胶囊的载体。适用于软明胶胶囊的载体是例如植物油、蜡、脂肪以及半固体和液体多元醇等。然而,取决于活性成分的性质,在软明胶胶囊的情况下经常不需要载体。用于制备溶液和糖浆的适合的载体是例如水、多元醇、甘油、植物油等。适用于栓剂的载体是,例如,天然或硬化油、蜡、脂肪和半液体或液体多元醇等。

[0202] 此外,药物制剂可以含有药用助剂物质如防腐剂、增溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、增香剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有其它在治疗学上有价值的物质。

[0203] 含有式I化合物或其药用盐以及治疗惰性载体的药物也可以通过本发明提供,与用于其制备的方法一样,所述方法包括将一种或多种式I化合物和/或其药用盐以及,如果需要,一种或多种其他有治疗价值的物质与一种或多种治疗惰性载体一起制成盖仑给药形式。

[0204] 剂量可以在宽范围内变化,当然,在每个具体病例中必须根据个体需求而调节。在口服给药的情形中,用于成人的剂量可以从约0.01mg/天变化至约1000mg/天的通式I化合物或相应量的其药用盐。该日剂量可以以单一剂量给药或以分开的剂量给药,并且此外,当需要时,也可以超过该上限。

[0205] 以下实施例说明本发明,但不对其进行限制,而是仅作为其示例。药物制剂便利地含有约1-500mg,尤其是1-100mg的式I化合物。根据本发明的组合物的实例为:

[0206] 实施例A

[0207] 以通常方式制造具有以下组成的片剂:

[0208]

成分	mg/片			
	5	25	100	500
式 I 化合物	5	25	100	500
乳糖无水 DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
微晶纤维素	30	30	30	450
硬脂酸镁	1	1	1	1
总计	167	167	167	831

[0209] 表2:可能的片剂组成

[0210] 制造过程:

- [0211] 1.将成分1、2、3和4混合,并用纯水利化。  
 [0212] 2.将颗粒在50℃下干燥。  
 [0213] 3.使颗粒通过合适的研磨设备。  
 [0214] 4.加入成分5并混合三分钟;在合适的压机上压制。

[0215] 实施例B-1

[0216] 制备具有以下组成的胶囊:

[0217]

成分	mg/胶囊			
	5	25	100	500
式I化合物	5	25	100	500
含水乳糖	159	123	148	-
玉米淀粉	25	35	40	70
滑石	10	15	10	25
硬脂酸镁	1	2	2	5
总计	200	200	300	600

[0218] 表3:可能的胶囊成分组成

[0219] 制造过程:

[0220] 1.将成分1、2和3在合适的混合机中混合30分钟。

[0221] 2.加入成分4和5,并混合3分钟。

[0222] 3.填充至合适的胶囊中。

[0223] 将式I化合物、乳糖和玉米淀粉首先在混合机中混合,并且之后在粉碎机中混合。将混合物送回混合机;将滑石加入其中并充分混合。将混合物通过机器填充至合适的胶囊中,例如硬明胶胶囊。

[0224] 实施例B-2

[0225] 制备具有以下组成的软明胶胶囊:

[0226]

成分	mg/胶囊
式I化合物	5
黄蜡	8
氢化大豆油	8
部分氢化的植物油	34
大豆油	110
总计	165

[0227] 表4:可能的软明胶胶囊成分组成

[0228]

成分	mg/胶囊
----	-------

明胶	75
甘油85%	32
Karion 83	8(干物质)
二氧化钛	0.4
氧化铁黄	1.1
总计	116.5

[0229] 表5:可能的软明胶胶囊组成

[0230] 制造过程

[0231] 将式I化合物溶解在其他成分的温暖熔体中,并将混合物填充至适当大小的软明胶胶囊中。根据一般程序处理所填充的软明胶胶囊。

[0232] 实施例C

[0233] 制备以下组成的栓剂:

[0234]

成分	mg/栓剂
式I化合物	15
栓剂块	1285
总计	1300

[0235] 表6:可能的栓剂组成

[0236] 制造过程

[0237] 将栓剂块在玻璃或钢容器中熔化,充分混合并冷却至45°C。之后,将细粉化的式I化合物加入其中并搅拌直至其完全分散。将混合物倒入合适大小的栓剂模具中,放置冷却;之后将栓剂从模具移出并单独地包装在蜡纸或金属箔中。

[0238] 实施例D

[0239] 制备以下组成的针剂:

[0240]

成分	mg/针剂
式I化合物	3
聚乙二醇400	150
乙酸	适量至pH 5.0
针剂用水	至1.0ml

[0241] 表7:可能的针剂组成

[0242] 制造过程

[0243] 将式I化合物溶解在聚乙二醇400和注射用水(部分)的混合物中。将pH通过乙酸调节至5.0。通过加入余量的水将体积调节至1.0ml。将溶液过滤,使用适当过量装入小瓶中并灭菌。

[0244] 实施例E

[0245] 制造以下组成的小药囊:

[0246]

成分	mg/小药囊
----	--------

式I化合物	50
乳糖,细粉	1015
微晶纤维素 (AVICEL PH 102)	1400
羧甲基纤维素钠	14
聚乙烯吡咯烷酮K 30	10
硬脂酸镁	10
香味添加剂	1
总计	2500

[0247] 表8:可能的小药囊组成

[0248] 制造过程

[0249] 将式I化合物与乳糖、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混合,并且用聚乙烯吡咯烷酮在水中的混合物造粒。将颗粒与硬脂酸镁和香味添加剂混合,并装入小药囊中。

[0250] 实验部分

[0251] 为说明本发明提供以下实施例。它们不应被认为是作为本发明的范围的限定,而仅作为其代表。

[0252] 总则

[0253] 缩写:

[0254] Boc=叔丁氧基羰基,DMB=3,3-二甲基-1-丁烯基,DCM=二氯甲烷,EDC·HCl=N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐,EtOAc=乙酸乙酯,HCl=氯化氢,HPLC=高效液相色谱,LDA=二异丙基氨基锂,MS=质谱,THF=四氢呋喃,T3P=2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物。

[0255] NMR:在Bruker AC-300频谱仪上,在25℃,利用TMS(四甲基硅烷)或指定的氘化溶剂的残余<sup>1</sup>H作为内标记录<sup>1</sup>H NMR谱。

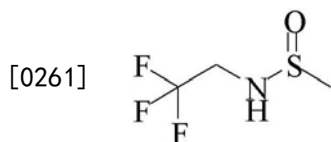
[0256] MS:在Perkin-Elmer SCIEX API 300上用正或负离子喷雾(ISP或ISN)法或在Finnigan MAT SSQ 7000能谱仪上用电子轰击法(EI,70eV)测量质谱(MS)。

[0257] LC-MS(ESI,正或负离子)数据在配备有Waters Acquity、CTC PAL自动取样器和Waters SQD单一四极质谱仪的Waters UPLC-MS Systems上,使用ES离子化模式(正和/或负)记录。在Zorbax Eclipse Plus C18 1,7μm 2.1×30mm柱上,在50℃;A=在水中的0.01%甲酸,B=流动1的乙腈;梯度:0min 3%B,0.2min 3%B,2min 97%B,1.7min 97%B,2.0min 97%B,实现分离。注射体积为2μL。MS(ESI,正或负离子):FIA(流动注射分析)-MS在AppliedBiosystem API150质谱仪上记录。样品引入利用CTC PAL自动取样器和Shimadzu LC-10ADVP Pump进行。在没有柱的情况下,样品以50μL/min的乙腈和10mM乙酸铵的混合物(1:1)的流速被直接冲至质谱仪的ESI源。注射体积为2μL。

[0258] 实施例的合成

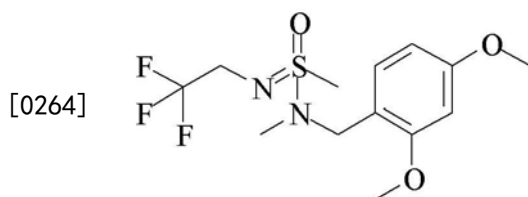
[0259] 实施例1:(1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺2,2,2-三氟乙酸盐

[0260] a)N-(2,2,2-三氟乙基)甲烷亚磺酰胺



[0262] 在-78℃向2,2,2-三氟乙胺(3.02g, 2.41ml, 30.4mmol, 当量:3)在二乙醚(40ml)中的溶液逐滴加入甲磺酰氯(1.0g, 10.1mmol, 当量:1.00)(CAS 676-85-7)在二乙醚(5ml)中的溶液。在完全加入后,形成白色沉淀。使反应混合物温热至0℃并且在该温度搅拌2h。在室温搅拌2h后,反应完成。将白色沉淀滤除并将所得的滤液在30℃蒸发从而产生N-(2,2,2-三氟乙基)甲磺酰胺,为无色液体(1.52g;93%)。MS:m/z=162.0[M+H]<sup>+</sup>

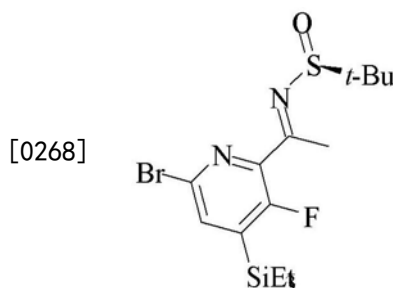
[0263] b) 1-(2,4-二甲氧基苯基)-N-甲基-N-[S-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)-磺亚胺酰基]甲胺



[0265] 警告:t-BuOCl是对光敏感的(在黑暗环境下操作)并且与橡胶反应剧烈,勿用橡胶隔膜!

[0266] 在-78℃向N-(2,2,2-三氟乙基)甲磺酰胺(1.5g, 9.31mmol, 当量:1.00)在无水四氢呋喃(THF)(50ml)中的搅拌的溶液快速加入次氯酸叔丁酯(1.06g, 1.11ml, 9.77mmol, 当量:1.05)并将混合物在-78℃搅拌10min。在-78℃将在THF(10ml)中的1-(2,4-二甲氧基苯基)-N-甲基甲胺(2.02g, 11.2mmol, 当量:1.2)(CAS 102503-23-1)逐滴加入至反应混合物,之后加入三乙胺(1.88g, 2.59ml, 18.6mmol, 当量:2.0)并且在-78℃搅拌10min。用冰浴代替冷却浴并将混合物在0℃搅拌1h,然后在22℃搅拌30min。加入饱和碳酸氢钠(NaHCO<sub>3</sub>)-水溶液并且在室温搅拌10min。其后,小心地将混合物倒入1N HCl水溶液中,用乙酸乙酯稀释,并将各个相分离。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)干燥,过滤并蒸发至干燥。将粗材料通过急骤色谱(硅胶,40g,25%至60%乙酸乙酯(EtOAc),在庚烷中)纯化,从而产生标题化合物,为白色固体(2.56g;80.8%)。MS(ESI):m/z=341.2[M+H]<sup>+</sup>

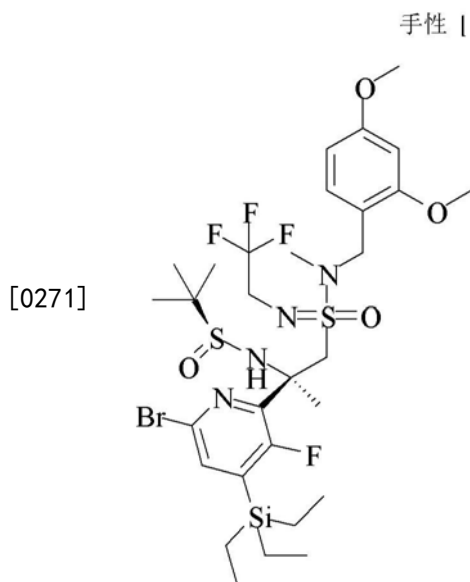
[0267] c) (S,E)-N-(1-(6-溴-3-氟-4-(三乙基甲硅烷基)吡啶-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[0269] 在22℃向根据Badiger,S.等的国际专利申请W0 2012095469A1制备的1-(6-溴-3-氟-4-(三乙基甲硅烷基)吡啶-2-基)乙酮(8.13g)在THF(59ml)中的溶液相继加入(S)-(-)-叔丁基亚磺酰胺(3.26g)和乙醇钛(IV)(11.2g)并将溶液在60℃搅拌6h。将混合物冷却至22℃,用盐水处理,将悬浮液搅拌10min并用硅藻土(dicalite)过滤。将各层分离,将水层

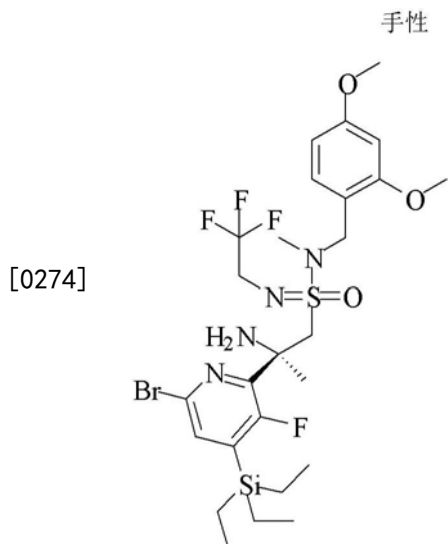
用乙酸乙酯萃取,将合并的有机层用水洗涤,干燥并蒸发。将剩余物通过急骤色谱( $\text{SiO}_2$ ,正庚烷/ $\text{EtOAc}$ ,5:1)纯化,从而提供标题化合物(7.5g,70%),为黄色油状物。MS (ESI): $m/z=435.3,437.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0270] d) N-[ (1R) -1-(6-溴-3-氟-4-三乙基甲硅烷基-2-吡啶基)-2-[S-[ (2,4-二甲氧基苯基) 甲基-甲基-氨基]-N-(2,2,2-三氟乙基) 磺亚胺酰基]-1-甲基-乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺



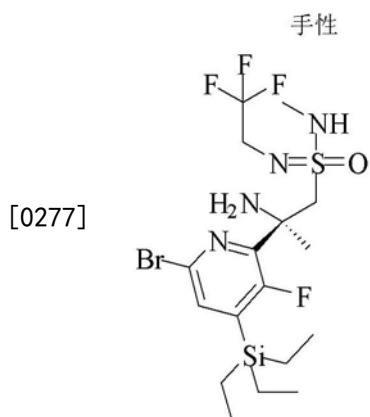
[0272] 在 $-78^\circ\text{C}$ 向1-(2,4-二甲氧基苯基)-N-甲基-N-[S-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)-磺亚胺酰基]甲胺(实施例1b)(7.97g,23.4mmol,当量:1.4)在THF(100 ml)中的溶液逐滴加入n-BuLi(1.6M,在己烷中)(20.7ml,33.1mmol,当量:1.98)。将清的溶液在 $-78^\circ\text{C}/-40^\circ\text{C}$ 搅拌2.5h(使反应混合物在1h后回到 $-40^\circ\text{C}$ ,在该温度搅拌0.5h然后在 $-78^\circ\text{C}$ 搅拌余下的时间)。逐滴加入(S,E)-N-(1-(6-溴-3-氟-4-(三乙基甲硅烷基)吡啶-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(实施例1c)(7.28g,16.7mmol,当量:1.00)在THF(50ml)中的溶液,使得温度保持在 $-78^\circ\text{C}$ 至 $-73^\circ\text{C}$ 之间。将反应混合物在 $-78^\circ\text{C}$ 搅拌3 h,然后在 $-78^\circ\text{C}$ 用饱和氯化铵( $\text{NH}_4\text{Cl}$ )-水溶液(80ml)和水(100ml)猝灭,之后用AcOEt(3x500ml)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并蒸发从而提供褐色油状物。将粗材料通过急骤色谱(硅胶,120g,10%至50% $\text{EtOAc}$ ,在庚烷中)纯化,从而产生标题化合物,为无色粘性油状物(2.14g;17%)。MS (ESI): $m/z=[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,氯仿-d)0.77-1.05(m,15H)1.16-1.32(m,9H)1.92(s,3H)2.78(s,3H)3.22-3.71(m,2H)3.82(6H)3.92(d, $J=14.33\text{Hz}$ ,1H)4.14(d, $J=14.13\text{Hz}$ ,1H)4.24-4.29(d,1H)4.39-4.44(d,1H)5.81(s,1H)6.51(m,2H)6.45-6.51(m,2H)7.15-7.23(m,1H)7.30-7.44(m,1H)7.38(d,1H)。

[0273] e) (2R)-2-(6-溴-3-氟-4-三乙基甲硅烷基-2-吡啶基)-1-[S-[ (2,4-二甲氧基苯基) 甲基-甲基-氨基]-N-(2,2,2-三氟乙基) 磺亚胺酰基]丙-2-胺



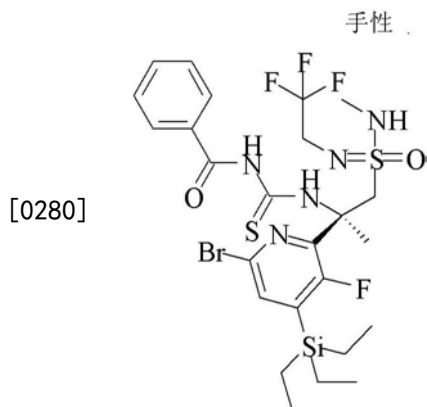
[0275] 在25℃向实施例1d) (2.1g, 2.71mmol, 当量:1.00) 在THF (20ml) 中的搅拌的溶液加入HCl溶液 (37%, 在水中) (1.33g, 1.11ml, 13.5mmol, 当量:5) 并且搅拌2h。将粗混合物蒸发并将剩余物用AcOEt (250ml) / 饱和 NaHCO<sub>3</sub>-水溶液 (100ml) 萃取, 将水层用EtOAc (3x100mL) 反萃取。将有机层合并, 用饱和NaCl水溶液 (1x100mL) 洗涤, 用硫酸镁 (MgSO<sub>4</sub>) 干燥并在真空中浓缩从而产生标题化合物, 为无色粘性油状物 (1.75g; 96%)。MS (ESI) :m/z =673.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0276] f) (2R)-2-(6-溴-3-氟-4-三乙基甲硅烷基-2-吡啶基)-1-[S-(甲基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)磺亚胺酰基]丙-2-胺



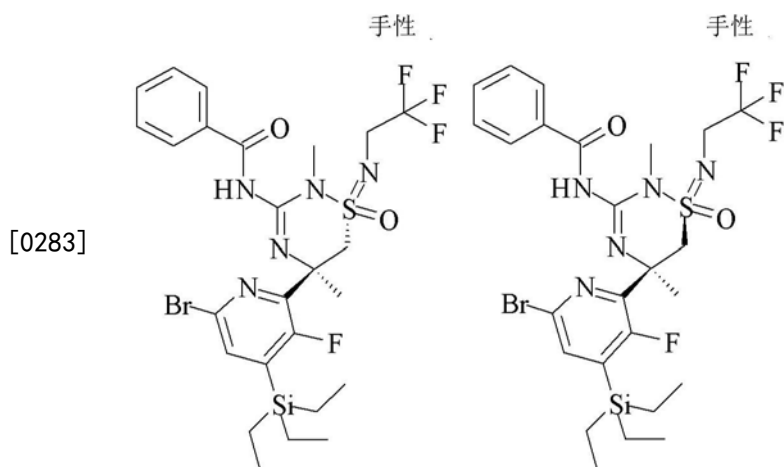
[0278] 在25℃向实施例1e) (1.75g, 2.61mmol, 当量:1.00) 在二氯甲烷 (10ml) 中的搅拌的溶液加入TFA (14.9g, 10.0ml, 130mmol, 当量:50)。将混合物搅拌1h。在加入三氟乙酸 (TFA) 并搅拌约15min后, 形成亮粉色溶液。将反应混合物用冰冷的10%-Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-水溶液 (80ml) 调节至pH=8-9, 用二氯甲烷 (250ml) 萃取, 将水层用二氯甲烷 (3x100mL) 反萃取。将有机层合并, 用盐水 (1x100mL) 洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩从而产生淡黄色蜡状固体 (1.4g; 100%)。MS (ESI) :m/z=523.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0279] g) N-[[ (1R)-1-(6-溴-3-氟-4-三乙基甲硅烷基-2-吡啶基)-1-甲基-2-[S-(甲基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)磺亚胺酰基]乙基]硫代氨基甲酰基]苯甲酰胺



[0281] 在10mL圆底烧瓶中,将(2R)-2-氨基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基甲硅烷基)吡啶-2-基)-N-甲基-N'-(2,2,2-三氟乙基)丙烷-1-磺酰亚胺酰胺(实施例1f), 0.205g, 393 $\mu$ mol, 当量:1.00)与THF(2.4ml)合并从而提供淡黄色稀悬浮液。加入异硫氰酸苯甲酰酯(70.6mg, 58.1 $\mu$ l, 432 $\mu$ mol, 当量:1.1)并将深黄色悬浮液在室温搅拌1.5h。将反应混合物用甲醇(MeOH)(1ml)稀释并将形成的沉淀滤除,将所得的滤液蒸发。随后将粗材料通过急骤色谱(硅胶,12g,0%至40%EtOAc,在正庚烷中)纯化,从而产生标题化合物,为无色无定形固体(214mg;79%)。MS(ESI):m/z=682.3[M+H]<sup>+</sup>。

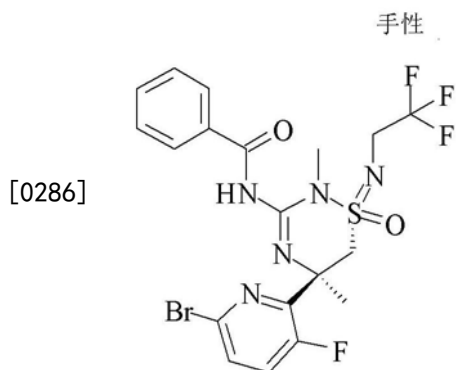
[0282] h) N-[(1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-三乙基甲硅烷基-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]苯甲酰胺和 N-[(1S,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-三乙基甲硅烷基-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]苯甲酰胺



[0284] 在室温向N-((2R)-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基甲硅烷基)吡啶-2-基)-1-(N-甲基-N'-(2,2,2-三氟乙基)磺酰胺亚胺酰基)丙-2-基硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺(实施例1g), 0.210g, 307 $\mu$ mol, 当量:1.00)在乙腈(2.9ml)中的溶液加入 N-1-((乙基亚氨基)亚甲基)-N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺(EDC)(71.4mg, 81.4 $\mu$ l, 460 $\mu$ mol, 当量:1.5)并且在80 $^{\circ}$ C搅拌1.5h。将淡黄色溶液蒸发。将粗材料通过急骤色谱(硅胶,12g,0%至40%EtOAc,在正庚烷中)纯化,从而产生标题化合物,为无色无定形固体,其是非对映体混合物(80mg; 40%; N-[(1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-三乙基甲硅烷基-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]苯甲酰胺和102mg; 51%N-[(1S,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-三乙基甲硅烷基-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-

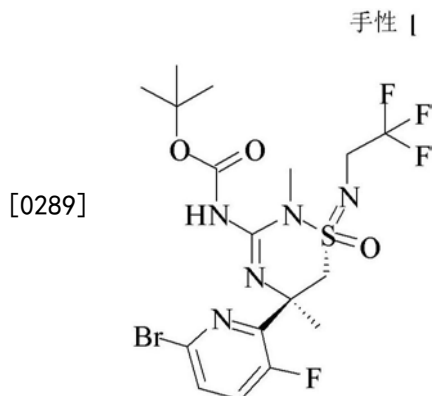
6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]苯甲酰胺)。MS (ESI):  $m/z=652.2[M+H]^+$ 。

[0285] i) N-[(1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]苯甲酰胺



[0287] 在室温向N-[(1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-三乙基甲硅烷基-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]苯甲酰胺(实施例1h), 0.08g, 123 $\mu$ mol, 当量:1.00) 在无水THF (0.8ml) 和DMF (0.8 ml) 中的溶液加入乙酸(14.8mg, 14.1 $\mu$ l, 246 $\mu$ mol, 当量:2) 和氟化钾(14.3 mg, 246 $\mu$ mol, 当量:2) 并将形成的白色悬浮液在室温搅拌1h。将反应混合物蒸发, 将剩余物用AcOEt (20ml) /饱和NaHCO<sub>3</sub>-水溶液(5ml) 萃取。将水层用EtOAc (3x15ml) 反萃取。将有机层合并, 用饱和NaCl (1x5ml) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩从而产生标题化合物, 为白色固体 (0.06g; 91%)。MS (ESI):  $m/z=538.1[M+H]^+$ 。

[0288] j) N-[(1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[0290] 1) 在室温向N-[(1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]苯甲酰胺(实施例1i), 0.060g, 112 $\mu$ mol, 当量:1.00) 在THF (800 $\mu$ l) 中的搅拌的溶液加入三乙胺(24.9mg, 34.3 $\mu$ l, 246 $\mu$ mol, 当量:2.2) 和4-(二甲基氨基)-吡啶基(DMAP) (2.73mg, 22.4 $\mu$ mol, 当量:0.2), 之后加入Boc<sub>2</sub>O (53.7mg, 246 $\mu$ mol, 当量:2.2)。将反应混合物搅拌3h。将深黄色粗反应混合物蒸发至干燥。

[0291] 将剩余物溶解在甲醇(500 $\mu$ l) 并在室温加入氨(7N, 在MeOH中) (799  $\mu$ l, 5.59mmol, 当量:50)。将形成的淡褐色溶液搅拌15min。将反应混合物蒸发随后通过急骤色谱(硅胶, 4g, 0%至30%EtOAc, 在正庚烷中) 纯化, 从而产生标题化合物, 为无色无定形固体 (0.043g; 72%)。MS (ESI):  $m/z=534.1[M+H]^+$ 。

[0292] k) (1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺2,2,2-三氟乙酸盐

[0293] 在室温向N-[(1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯(实施例1j);0.002g,3.76 $\mu$ mol,当量:1.00)在二氯甲烷(60 $\mu$ L)中的搅拌的溶液加入TFA(85.7mg,57.9 $\mu$ L,751 $\mu$ mol,当量:200)并且搅拌2h。将反应混合物在真空中浓缩从而产生标题化合物,为无定形无色固体(2.18mg;106%)。MS(ESI):m/z=434.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0294] 实施例2:(1S,5R)-5-(6-溴-3-氟-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺2,2,2-三氟乙酸盐

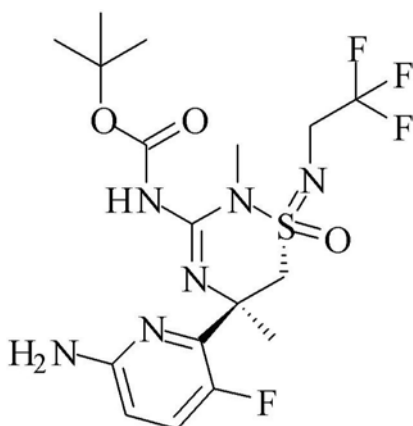
[0295] 类似于实施例1i-k)中所述的方法,由N-[(1S,5R)-5-(6-溴-3-氟-4-三乙基甲硅烷基-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]苯甲酰胺(实施例1h)制备实施例2,从而产生标题化合物,为无色无定形固体(3.32mg;100%)。MS(ESI):m/z=434.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0296] 实施例3:N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟-2-吡啶基]-5-氰基-3-甲基-吡啶-2-甲酰胺2,2,2-三氟乙酸盐

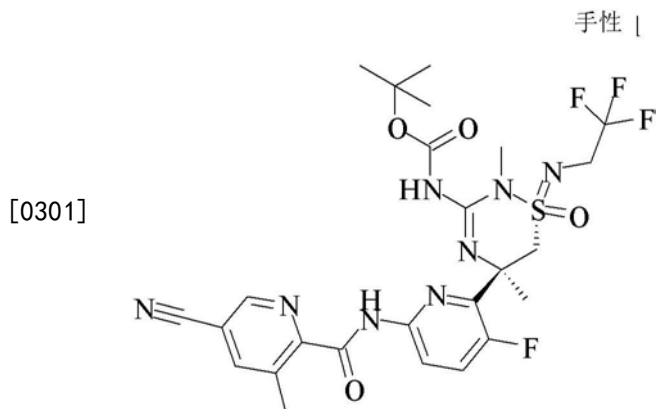
[0297] N-[(1R,5R)-5-(6-氨基-3-氟-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[0298] 在10ml圆底烧瓶中,将实施例1k)(0.075g,141 $\mu$ mol,当量:1.00)与二噁烷(350 $\mu$ l)和水(100 $\mu$ l)合并从而提供无色溶液。在25 $^{\circ}$ C向该溶液加入叠氮化钠(73.3mg,1.13mmol,当量:8)、碘化铜(I)(10.7mg,56.4 $\mu$ mol,当量:0.4)、抗坏血酸钠(11.2mg,56.4 $\mu$ mol,当量:0.4),之后加入反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(12.0mg,13.3 $\mu$ L,84.5 $\mu$ mol,当量:0.6)。将深绿色反应混合物加热至70 $^{\circ}$ C并且搅拌45min。将反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>-水溶液猝灭并用AcOEt(2ml)萃取3次。将有机层合并并用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将粗材料通过急骤色谱(硅胶,4g,5%至40%EtOAc,在正庚烷中)纯化,从而产生标题化合物,为无色无定形固体(51mg;77%)。MS(ESI):m/z=469.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0299]



[0300] a) N-[(1R,5R)-5-[6-[(5-氰基-3-甲基-吡啶-2-羰基)氨基]-3-氟-2-吡啶基]-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[0302] 在0℃向5-氰基-3-甲基吡啶甲酸(1.33mg, 8.2μmol, 当量:1.2)在二氯甲烷(100μl)中的悬浮液加入1-氯-N,N-2-三甲基丙-1-烯-1-胺(1.14mg, 1.13μl, 8.54μmol, 当量:1.25)并将形成的无色悬浮液在0℃搅拌20min。在0℃将N-[(1R,5R)-5-(6-氨基-3-氟-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯(3.2mg, 6.83 μmol, 当量:1.00)在二氯甲烷(146μl)中的溶液加入至以上反应混合物并将所得的黄色溶液在室温搅拌60min。将反应混合物在真空中浓缩。将剩余物通过急骤色谱(4g硅胶, 等度洗脱40%AcOEt, 在正庚烷中)纯化, 从而产生标题化合物, 为无色无定形固体(3.8mg; 91%)。MS (ESI): m/z = 613.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0303] b) N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟-2-吡啶基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺 2,2,2-三氟-乙酸盐

[0304] 在室温向N-[(1R,5R)-5-(6-氨基-3-氟-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯(3.8mg, 6.2μmol, 当量:1.00)在二氯甲烷(70μl)中的搅拌的溶液加入TFA(106mg, 71.7μl, 930μmol, 当量:150)并且搅拌30min。将反应混合物在真空中浓缩从而产生标题化合物, 为无色无定形固体(4.05mg; 100%)。MS (ESI): m/z = 513.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0305] 实施例4: N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟-2-吡啶基]-5-氰基-吡啶-2-甲酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐

[0306] 类似于对于实施例3所述的方法, 由5-氰基吡啶甲酸开始制备实施例4, 从而产生标题化合物, 为无色无定形固体(11.8mg; 100%)。MS (ESI): m/z = 499.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0307] 实施例5: N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氟-3-甲基吡啶-2-甲酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐

[0308] 类似于对于实施例3所述的方法, 由5-氟-2-甲基吡啶甲酸开始制备实施例5, 从而产生标题化合物, 为无色无定形固体(16.6mg; 100%)。MS (ESI): m/z = 506.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0309] 实施例6: N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-(氟甲氧基)吡啶-2-甲酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐

[0310] 类似于对于实施例3所述的方法, 由5-(氟甲氧基)吡啶-2-甲酸开始制备实施例6,

从而产生标题化合物,为淡褐色无定形固体(16.6mg;100%)。MS (ESI): $m/z=522.2[M+H]^+$ 。

[0311] 实施例7:N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-丁-2-炔氧基吡嗪-2-甲酰胺;2,2,2-三氟乙酸

[0312] 类似于对于实施例3所述的方法,由5-丁-2-炔氧基吡嗪-2-甲酸开始制备实施例7,从而产生标题化合物,为淡褐色无定形固体(11.9mg;100%)。MS (ESI): $m/z=543.2[M+H]^+$ 。

[0313] 实施例8:N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐

[0314] 类似于对于实施例3所述的方法,由5-甲氧基吡嗪-2-甲酸开始制备实施例8,从而产生标题化合物,为淡褐色无定形固体(13.1mg;100%)。MS (ESI): $m/z=505.2[M+H]^+$ 。

[0315] 实施例9:N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲酰胺,2,2,2-三氟乙酸盐

[0316] 类似于对于实施例3所述的方法,由5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲酸开始制备实施例9,从而产生标题化合物,为淡褐色无定形固体(3.92mg;95%)。MS (ESI): $m/z=572.1[M+H]^+$ 。

[0317] 实施例10:N-[6-[(1R,5R)-3-氨基-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-丙-2-炔氧基吡啶-2-甲酰胺,2,2,2-三氟乙酸盐

[0318] 类似于对于实施例3所述的方法,由5-丙-2-炔氧基吡啶-2-甲酸开始制备实施例10,从而产生标题化合物,为淡褐色无定形固体(31mg;100%)。MS (ESI): $m/z=528.2[M+H]^+$ 。

[0319] 实施例11:(1R,5R)-5-[3-氟-6-(1H-吡啶-5-基)吡啶-2-基]-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺

[0320] 在微波管中,将N-[(1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯(实施例1j)(30mg,56.4 $\mu\text{mol}$ ,当量:1.00)与乙腈(340 $\mu\text{l}$ )和水(340 $\mu\text{l}$ )合并从而提供无色溶液。向其加入乙酸钾(16.6mg,169 $\mu\text{mol}$ ,当量:3.00)和5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶(13.1mg,67.6 $\mu\text{mol}$ ,当量:1.2)从而提供悬浮液,然后最后在氮气氛下加入四(三苯基膦)钯(0)(6.51mg,5.64 $\mu\text{mol}$ ,当量:0.1)。将微波(MW)管密封并在微波中在140 $^{\circ}\text{C}$ 加热20min。将反应混合物通过制备型HPLC纯化从而产生标题化合物,为无色无定形固体(5.14mg;22%)。MS (ESI): $m/z=420.2[M+H]^+$ 。

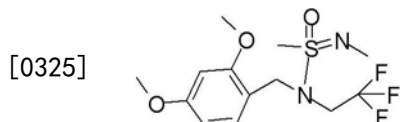
[0321] 实施例12:(1R,5R)-5-[6-(5-氯噻吩-2-基)-3-氟吡啶-2-基]-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺

[0322] 在微波管中,将N-[(1R,5R)-5-(6-溴-3-氟-2-吡啶基)-2,5-二甲基-1-氧代-1-(2,2,2-三氟乙基亚氨基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯(实施例1j)(30mg,56.4 $\mu\text{mol}$ ,当量:1.00)与二噁烷(340 $\mu\text{l}$ )和水(340 $\mu\text{l}$ )合并从而提供无色溶液。向其加入磷酸三钾(35.9mg,169 $\mu\text{mol}$ ,当量:3)和5-氯噻吩-2-基硼酸(11.0mg,67.6 $\mu\text{mol}$ ,当量:1.2)从

而提供悬浮液,然后最后在氮气氛下加入2'-(二甲基氨基)-2-联苯-氯化钾(II)二降冰片基膦络合物(3.16mg,5.64 $\mu$ mol,当量:0.1)。将MW管密封并在微波中在120 $^{\circ}$ C加热300min。将粗反应混合物通过制备型HPLC纯化从而产生标题化合物,为淡黄色固体(8.39mg;32%)。MS(ESI): $m/z=570.1[M+H]^+$ 。

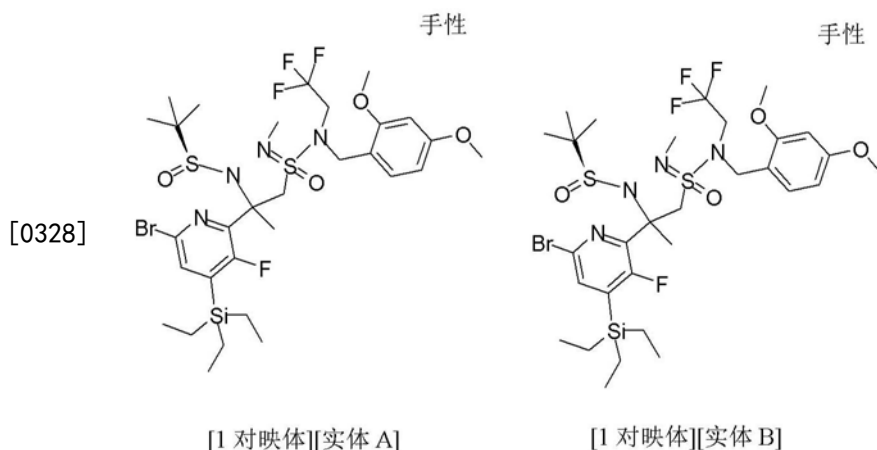
[0323] 实施例13:N-[6-[3-氨基-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺;2,2,2-三氟乙酸

[0324] a)N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-N-(N,S-二甲基磺亚胺酰基)-2,2,2-三氟-乙胺



[0326] 在0 $^{\circ}$ C在黑暗条件下,向甲磺酸甲酰胺(CAS 18649-17-7)(2.4g,25.806 mmol)在THF(30ml)中的搅拌的溶液逐滴加入tBuOCl(4.3ml,38.71mmol)并在相同温度将反应混合物搅拌2h。向该混合物分别加入(2,4-二甲氧基-苄基)-(2,2,2-三氟-乙基)-胺(CAS 1016734-11-4)(8.3g,33.548mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(18.2g,51.613mmol)并且在25 $^{\circ}$ C将溶液搅拌16h。将反应用水猝灭并用二氯甲烷萃取(3次)。将合并的有机层用盐水溶液洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下蒸发从而获得粗产物,将其通过硅胶柱色谱使用0-25%EtOAc-己烷作为洗脱溶剂进行纯化从而获得N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-N-(N,S-二甲基磺亚胺酰基)-2,2,2-三氟-乙胺,为无色液体(2g,22.8%)。 $m/z=341.2[M+H]^+$ 。

[0327] b)N-[2-(6-溴-3-氟-4-三乙基甲硅烷基吡啶-2-基)-1-[S-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基-(2,2,2-三氟乙基)氨基]-N-甲基磺亚胺酰基]丙-2-基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺;非对映体混合物



[0329] 在-78 $^{\circ}$ C向N-(2,4-二甲氧基苄基)-N'-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)甲烷磺酰亚胺酰胺(2.08g,6.11mmol,当量:1.4)在THF(24ml)中的溶液逐滴加入正丁基锂(1.6N,在己烷中)(5.4ml,8.64mmol,当量:1.98)。将清的溶液在-78 $^{\circ}$ C/-40 $^{\circ}$ C搅拌2.5h(使反应混合物在1h后回到-40 $^{\circ}$ C,在该温度搅拌0.5h然后在-78 $^{\circ}$ C搅拌余下的时间)。逐滴加入(S,Z)-N-(1-(6-溴-3-氟-4-(三乙基甲硅烷基)吡啶-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.9g,4.36 mmol,当量:1)在THF(10ml)中的溶液(使得温度保持在-78 $^{\circ}$ C至-73 $^{\circ}$ C之间)。将反应混

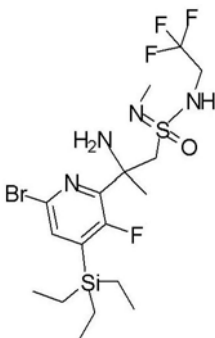
合物在-78℃搅拌3h,然后在-78℃用20ml饱和NH<sub>4</sub>Cl-水溶液和30ml水猝灭,之后用AcOEt (3x150ml)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发从而提供褐色油状物。将粗材料通过急骤色谱(硅胶,80g,10%至50%EtOAc,在庚烷中)纯化两次,从而产生标题化合物实体A (68mg;2%) 和标题化合物实体B (236mg; 7%)。m/z=777.199[M+H]<sup>+</sup>。

[0330] 实体A:<sup>1</sup>H NMR (300MHz, 氯仿-d) ppm 0.82-1.01 (m, 17H) 0.83 -0.84 (m, 1H) 1.31-1.33 (m, 1H) 1.35 (s, 9H) 1.85 (s, 3H) 2.47 (s, 3H) 3.80 (s, 1H) 3.82 (s, 3H) 3.83 (s, 3H) 4.44 (s, 2H) 6.45-6.48 (m, 2H) 6.45- 6.48 (m, 1H) 6.46-6.51 (m, 2H) 7.22 (d, J=8.07Hz, 1H) 7.30 (d, J=2.62Hz, 1H) 7.36 (s, 1H)

[0331] 实体B:<sup>1</sup>H NMR (300MHz, 氯仿-d) ppm 0.83-0.97 (m, 15H) 0.84- 0.98 (m, 15H) 1.18-1.30 (m, 11H) 1.23-1.23 (m, 1H) 1.23-1.23 (m, 1H) 1.23-1.24 (m, 2H) 2.52-2.58 (m, 3H) 3.11 (d, J=13.72Hz, 1H) 3.65-3.76 (m, 1H) 3.78-3.83 (m, 6H) 3.86-3.98 (m, 1H) 4.35-4.43 (m, 1H) 4.45- 4.57 (m, 1H) 6.44-6.49 (m, 2H) 6.56-6.57 (m, 1H) 6.58 (s, 1H) 7.22 (d, J=8.07Hz, 1H) 7.33 (d, J=2.62Hz, 1H)

[0332] c) 2-氨基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基甲硅烷基)吡啶-2-基)-N'-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙烷-1-磺酰亚胺酰胺

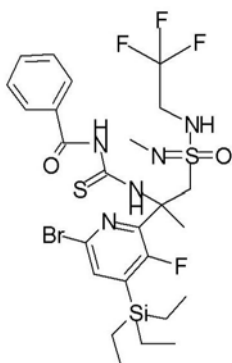
[0333]



[0334] 在室温向2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基甲硅烷基)吡啶-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-2-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰亚胺)-N'-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙烷-1-磺酰亚胺酰胺 (0.1g, 129μmol, 当量:1) 在THF (0.5ml) 中的搅拌的溶液加入HCl (37%, 在水中) (63.5mg, 52.9μl, 644μmol, 当量:5) 并且搅拌1h。将粗混合物蒸发并将剩余物用10ml AcOEt/3ml饱和NaHCO<sub>3</sub>-水溶液萃取,将水层用EtOAc (3x10mL) 反萃取。将有机层合并,用饱和 NaCl水溶液 (1x3mL) 洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩从而产生标题化合物,为淡黄色胶状物 (88mg粗)。m/z=523.2[M+H]<sup>+</sup>。

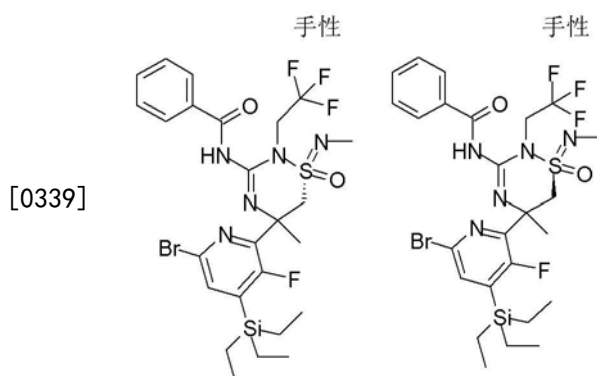
[0335] d) N-[[2-(6-溴-3-氟-4-三乙基甲硅烷基吡啶-2-基)-1-[N-甲基-S-(2,2,2-三氟乙基氨基)磺亚胺酰基]丙-2-基]硫代氨基甲酰基]苯甲酰胺

[0336]



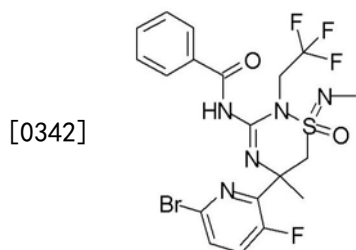
[0337] 在10ml烧瓶中,将2-氨基-2-(6-溴-3-氟-4-(三乙基甲硅烷基)吡啶-2-基)-N'-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)丙烷-1-磺酰亚胺酰胺(0.067g,128 $\mu$ mol,当量:1)与THF(800 $\mu$ l)合并从而提供淡黄色溶液。加入异硫氰酸苯甲酰酯(23.1mg,19 $\mu$ l,141 $\mu$ mol,当量:1.1)并将黄色溶液在25 $^{\circ}$ C搅拌1.5h。将反应混合物蒸发。随后将粗材料通过急骤色谱(硅胶,4g,10%至40% EtOAc,在庚烷中)纯化,从而产生标题化合物,为淡黄色无定形固体(44 mg;50%)。m/z=684.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0338] e) N-[(1R)-5-(6-溴-3-氟-4-三乙基甲硅烷基吡啶-2-基)-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]苯甲酰胺和 N-[(1S)-5-(6-溴-3-氟-4-三乙基甲硅烷基吡啶-2-基)-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]苯甲酰胺(非对映体混合物)



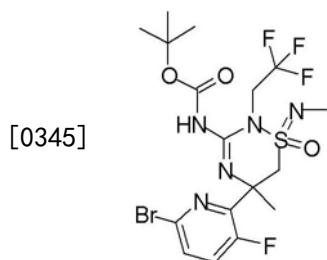
[0340] 在室温向N-[[2-(6-溴-3-氟-4-三乙基甲硅烷基吡啶-2-基)-1-[N-甲基-S-(2,2,2-三氟乙基氨基)磺亚胺酰基]丙-2-基]硫代氨基甲酰基]苯甲酰胺在乙腈(0.7ml)中的溶液加入N-1-((乙基亚氨基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺(14.3mg,16.3 $\mu$ l,92 $\mu$ mol,当量:1.5)并将混合物在80 $^{\circ}$ C搅拌1.5h。将淡黄色溶液蒸发。将粗材料通过急骤色谱(硅胶,4g,0%至40% EtOAc,在庚烷中)纯化,从而产生标题化合物,为无色无定形固体(22mg;55%和10mg;25%)。m/z=653.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0341] f) N-[5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]苯甲酰胺



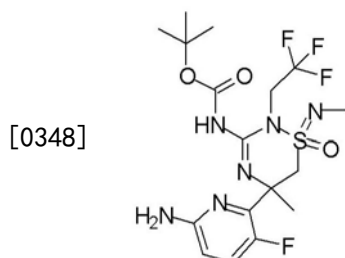
[0343] 在25 $^{\circ}$ C向N-(5-(6-溴-3-氟-4-(三乙基甲硅烷基)吡啶-2-基)-5-甲基-1-(甲基亚氨基)-1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-5,6-二氢-2H-1,2,4-噻二嗪-3-基)苯甲酰胺(0.180g,277 $\mu$ mol,当量:1)在无水THF(1.8ml)和DMF(1.8ml)中的溶液加入乙酸(33.2mg,31.6 $\mu$ l,553 $\mu$ mol,当量:2)和氟化钾(32.1mg,553 $\mu$ mol,当量:2)并将形成的白色悬浮液在25 $^{\circ}$ C搅拌1h。将反应混合物蒸发,将剩余物用7ml AcOEt/3ml饱和NaHCO<sub>3</sub>-水溶液萃取。将水层用EtOAc(3x5ml)反萃取。将有机层合并,用饱和NaCl(1x5ml)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩从而产生标题化合物,为白色固体(72mg;49%)。m/z=538.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0344] g) N-[5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[0346] 在25℃向N-(5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-5-甲基-1-(甲基亚氨基)-1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-5,6-二氢-2H-1,2,4-噻二嗪-3-基)苯甲酰胺(0.085g, 158 μmol, 当量:1)在THF(1.0ml)中的搅拌的溶液加入三乙胺(35.3mg, 48.6 μl, 349 μmol, 当量:2.2)和DMAP(19.4mg, 158 μmol, 当量:1),之后加入二碳酸二叔丁酯(76.1mg, 349 μmol, 当量:2.2)。将反应混合物搅拌6h。将额外的二碳酸二叔丁酯(34.6mg, 158 μmol, 当量:1)、DMAP(3.87 mg, 31.7 μmol, 当量:0.2)、三乙胺(16mg, 22.1 μl, 158 μmol, 当量:1)加入至反应混合物并且搅拌另外1h。将深黄色粗反应混合物蒸发至干燥。将剩余物溶解在MeOH(1.0ml)中并在25℃加入氨(7N, 在MeOH中)(1.13ml, 7.92mmol, 当量:50)。将形成的褐色溶液搅拌25min。将反应混合物蒸发,随后通过急骤色谱(硅胶,4g,0%至30%EtOAc,在庚烷中)纯化,从而产生标题化合物,为无色泡沫状物(42mg;50%)。m/z=534.2 [M+H]<sup>+</sup>。

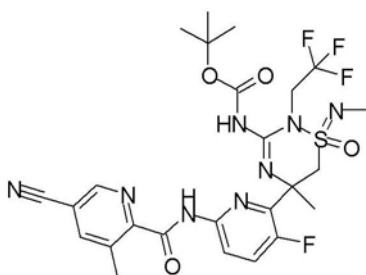
[0347] h) N-[5-(6-氨基-3-氟吡啶-2-基)-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯



[0349] 在10mL圆底烧瓶中,将(5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-5-甲基-1-(甲基亚氨基)-1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-5,6-二氢-2H-1,2,4-噻二嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.045g, 84.5 μmol, 当量:1)与二噁烷(225 μl)和水(90 μl)合并从而提供无色溶液。在25℃向该溶液加入叠氮化钠(44mg, 676 μmol, 当量:8)、碘化铜(I)(6.44mg, 33.8 μmol, 当量:0.4)、抗坏血酸钠(6.7mg, 33.8 μmol, 当量:0.4),之后加入反式-N,N-二甲基环己烷-1,2-二胺(12mg, 13.3 μl, 84.5 μmol, 当量:1)。将深绿色反应混合物加热至70℃并且搅拌70min。将反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>-水溶液猝灭并用AcOEt萃取3次。将有机层合并并用饱和NaCl-水溶液洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将粗材料通过急骤色谱(硅胶,4g,5%至40%EtOAc,在庚烷中)纯化,从而产生标题化合物,为无定形固体(15mg;38%)。m/z=469.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0350] i) N-[5-[6-[(5-氰基-3-甲基吡啶-2-羰基)氨基]-3-氟吡啶-2-基]-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-基]氨基甲酸叔丁酯

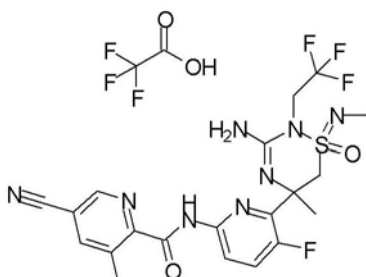
[0351]



[0352] 在0℃向5-氰基-3-甲基吡啶甲酸(7.89mg,48.7μmol,当量:1.2)在二氯甲烷(0.6ml)中的悬浮液加入1-氯-N,N,2-三甲基丙-1-烯-1-胺(Ghosez试剂)(6.77mg,6.71μl,50.7μmol,当量:1.25)并将形成的无色溶液在0℃搅拌15min。在0℃将(5-(6-氨基-3-氟吡啶-2-基)-5-甲基-1-(甲基亚氨基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-5,6-二氢-2H-1,2,4-噻二嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.019g,40.6μmol,当量:1)在二氯甲烷(800μl)中的溶液加入至以上反应混合物并使所得的黄色溶液回到室温并且搅拌60min。将反应混合物在真空中浓缩。将剩余物通过急骤色谱(硅胶,4g,等度洗脱40%AcOEt,在正庚烷中)纯化,从而产生标题化合物,为白色固体(8.8mg;35%)。m/z=513.3[M+H-Boc]<sup>+</sup>。

[0353] j) N-[6-[3-氨基-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺; 2,2,2-三氟乙酸

[0354]



[0355] 在25℃向(5-(6-(5-氰基-3-甲基吡啶甲酰胺基)-3-氟吡啶-2-基)-5-甲基-1-(甲基亚氨基)-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-5,6-二氢-2H-1,2,4-噻二嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯(8.8mg,14.4μmol,当量:1)在二氯甲烷(110μL)中的搅拌的溶液加入TFA(164mg,111μL,1.44mmol,当量:100)并且搅拌30min。将反应混合物在真空中浓缩从而产生标题化合物,为无色无定形固体(8.43 mg;94%)。m/z=513.3[M+H-TFA]<sup>+</sup>。

[0356] 实施例14:(5R)-5-(6-溴-3-氟吡啶-2-基)-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-3-胺;2,2,2-三氟乙酸

[0357] 类似于对于实施例13a)-13g)和13j)所述的方法,由(R,Z)-N-(1-(6-溴-3-氟-4-(三乙基甲硅烷基)吡啶-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺开始制备实施例14,从而产生标题化合物,为淡黄色无定形固体。m/z=434.1[M+H-TFA]<sup>+</sup>。

[0358] 实施例15:N-[6-[(5R)-3-氨基-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺;2,2,2-三氟乙酸([1差向异构体][实体B])

[0359] 类似于对于实施例13a)-13j)所述的方法,由(R,Z)-N-(1-(6-溴-3-氟-4-(三乙基甲硅烷基)吡啶-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺开始制备标题化合物。m/z=434.1[M+H-TFA]<sup>+</sup>。

[0360] 实施例16:N-[6-[(5R)-3-氨基-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙

基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氰基-3-甲基吡啶-2-甲酰胺;2,2,2-三氟乙酸([1差向异构体][实体C])

[0361] 类似于对于实施例13a)-13j)所述的方法,由(R,Z)-N-(1-(6-溴-3-氟-4-(三乙基甲硅烷基)吡啶-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺开始制备标题化合物。 $m/z = 434.1 [M+H-TFA]^+$ 。

[0362] 实施例17:N-(6-((5R)-3-氨基-5-甲基-1-(甲基亚氨基)-1-氧-2-(2,2,2-三氟乙基)-5,6-二氢-2H-1,2,4-噻二嗪-5-基)-5-氟吡啶-2-基)-3-氯-5-氰基吡啶甲酰胺([1差向异构体][实体C])

[0363] 类似于对于实施例13a)-13j)所述的方法,由(R,Z)-N-(1-(6-溴-3-氟-4-(三乙基甲硅烷基)吡啶-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺开始制备标题化合物。 $m/z = 533.1/531.2 [M+H]^+$ 。Cl-同位素。

[0364] 实施例18:N-[6-[(5R)-3-氨基-5-甲基-1-甲基亚氨基-1-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基)-6H-1,2,4-噻二嗪-5-基]-5-氟吡啶-2-基]-5-氟-3-甲基吡啶-2-甲酰胺;2,2,2-三氟乙酸([1差向异构体][实体C])

[0365] 类似于对于实施例13a)-13j)所述的方法,由(R,Z)-N-(1-(6-溴-3-氟-4-(三乙基甲硅烷基)吡啶-2-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺开始制备标题化合物。 $m/z = 506.2 [M+H-TFA]^+$ 。