



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 104768941 B

(45) 授权公告日 2016. 08. 24

(21) 申请号 201380057789. 8

C07D 311/00(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 10. 30

C07D 217/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 319/00(2006. 01)

12382431. 0 2012. 11. 06 EP

C07D 263/00(2006. 01)

61/748, 935 2013. 01. 04 US

C07D 207/00(2006. 01)

C07D 273/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 307/00(2006. 01)

2015. 05. 05

(56) 对比文件

(86) PCT国际申请的申请数据

CN 102459158 A, 2012. 05. 16,

PCT/US2013/067466 2013. 10. 30

EP 1655283 A1, 2006. 05. 10,

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 2008075070 A1, 2008. 06. 26,

W02014/074365 EN 2014. 05. 15

WO 2010095767 A1, 2010. 08. 26,

(73) 专利权人 伊莱利公司

EP 2078719 A1, 2009. 07. 15,

地址 美国印第安纳州

EP 1659113 A1, 2006. 05. 24,

审查员 王茜

(72) 发明人 F·J·阿赫哈斯-奇卡罗

N·迪亚兹 比佐 J·M·格鲁贝尔

D·R·斯塔克

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 杨春刚 黄革生

(51) Int. Cl.

C07D 309/00(2006. 01)

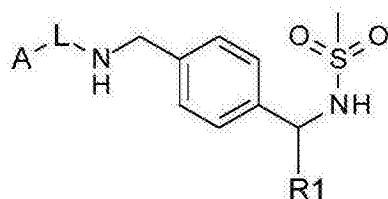
权利要求书3页 说明书31页

(54) 发明名称

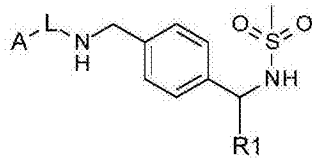
用作 MoGAT-2 抑制剂的新苄基磺酰胺化合物

(57) 摘要

本发明提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐:其中 R1、L 和 A 同文中所定义的, 制备所述化合物的方法, 以及利用所述化合物治疗病患例如高甘油三酯血症的方法。



1. 下式的化合物和其药学上可接受的盐：

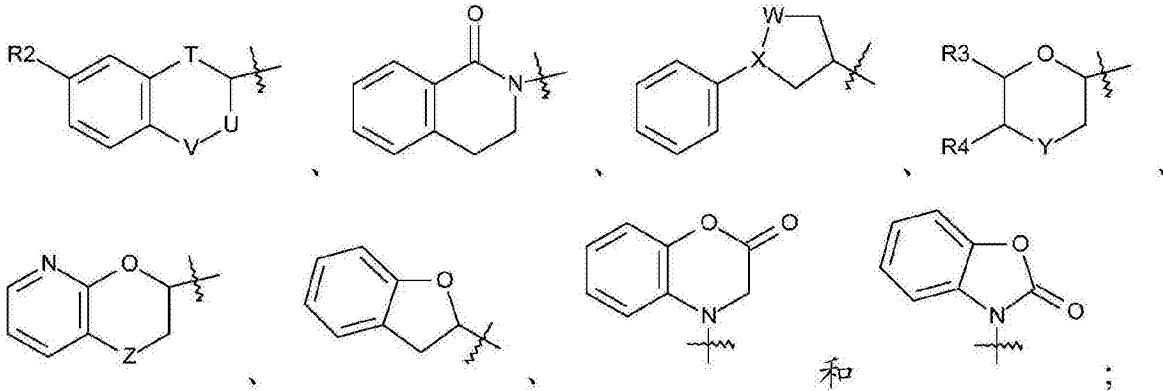


其中：

L选自：-CH<sub>2</sub>-和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-；

R<sub>1</sub>选自：-CH<sub>3</sub>和-CF<sub>3</sub>；

A选自：



其中，

T选自：CH<sub>2</sub>、NH和O；

U选自：CH<sub>2</sub>、NH和O；

V选自：CH<sub>2</sub>、C=O、NH、N-CH<sub>3</sub>和O；

前提是T、U和V中至少一个但不是所有的都是CH<sub>2</sub>，并且当U是O时，则T不是O或NH，且V不是O、NH或N-CH<sub>3</sub>；

W选自：CH<sub>2</sub>和O；

X选自：CH和N；前提是当W是CH<sub>2</sub>时，X是N，并且当W是O时，X是CH；


Y选自CH<sub>2</sub>、N-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>和O；

Z选自CH<sub>2</sub>和O；

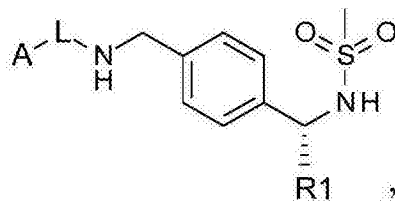
R<sub>2</sub>选自H和卤素；

R<sub>3</sub>选自H、环丙基和苯基；

R<sub>4</sub>选自H和苯基；

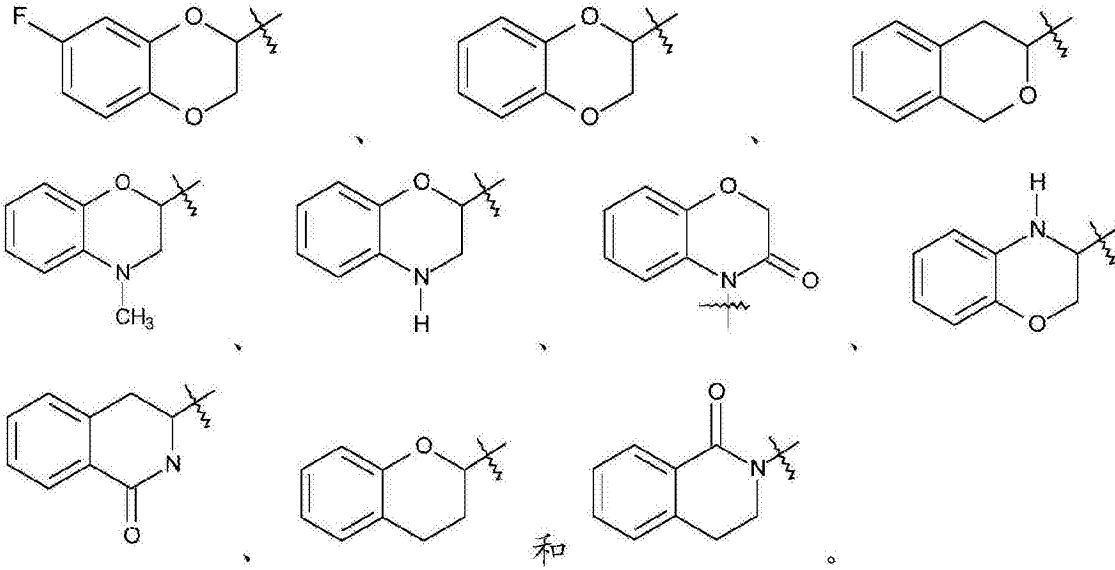
其中  表示将A连接至L的键。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其是：

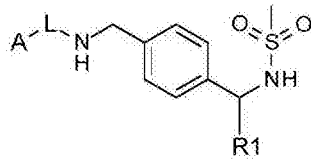


或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中L是-CH<sub>2</sub>-。
4. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中R1是-CH<sub>3</sub>。
5. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中R1是-CF<sub>3</sub>。
6. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中A选自:



7. 下式化合物或其药学上可接受的盐:

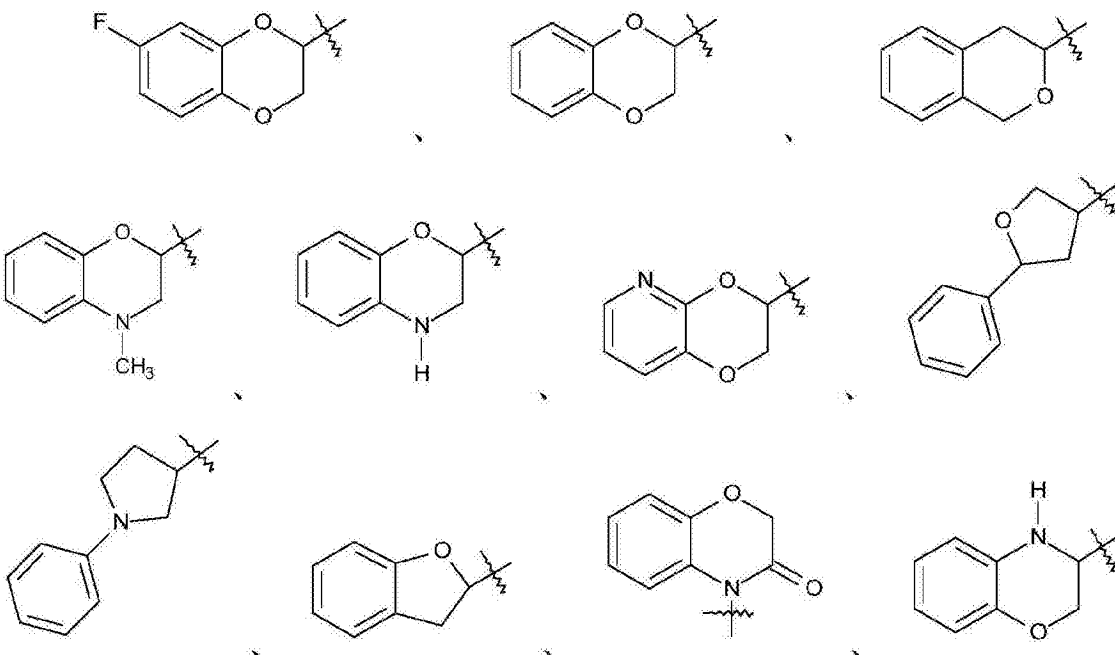


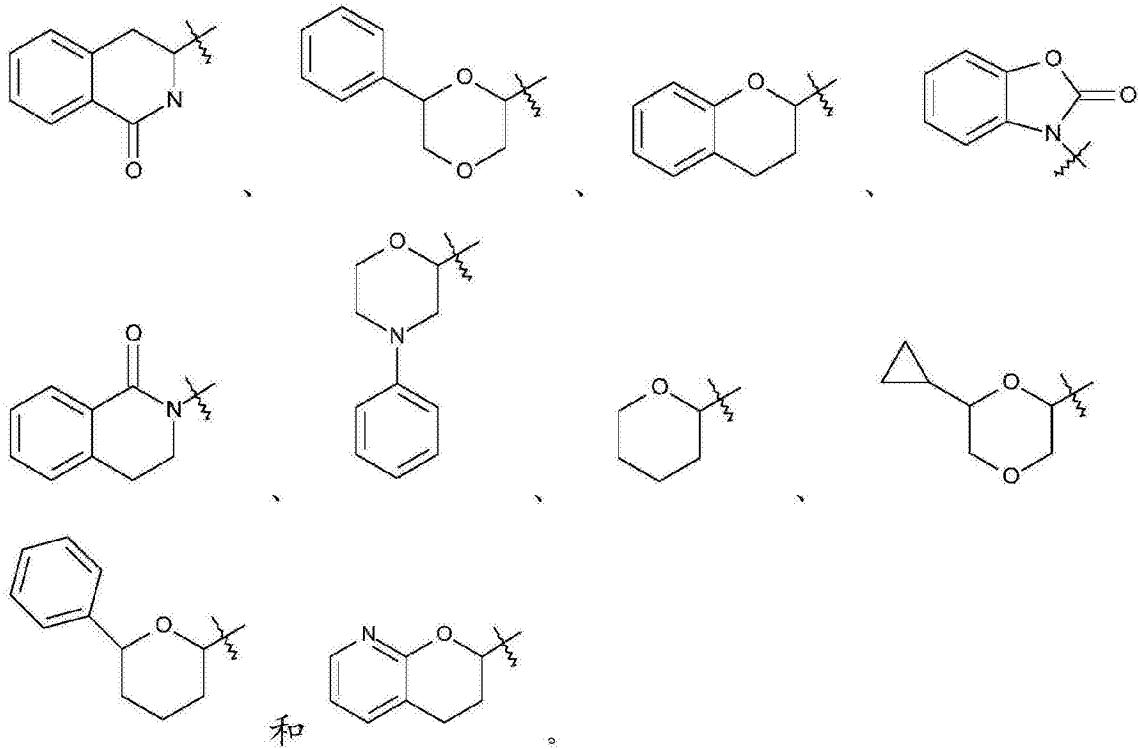
其中:

L选自:-CH<sub>2</sub>-和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

R1选自:-CH<sub>3</sub>和-CF<sub>3</sub>;

A选自:





8. 药物组合物,其含有根据权利要求1-7中任何一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

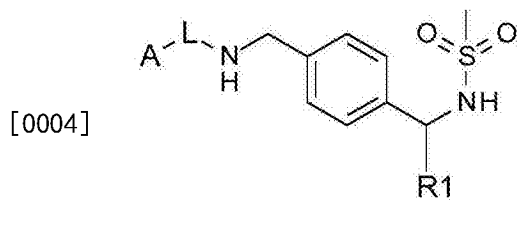
9. 根据权利要求1-7中任何一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗高甘油三酯血症的药物中的用途。

## 用作MoGAT-2抑制剂的新苄基磺酰胺化合物

[0001] 过量膳食脂肪的摄取是饮食引起的肥胖的主要原因,并可对人的健康产生严重的有害作用。对于人类,超过90%的膳食脂肪是三酰基甘油(或甘油三酯),所述三酰基甘油几乎完全由小肠吸收。认为酶酰基CoA:单酰基甘油酰基转移酶-2(MoGAT-2)在膳食脂肪于小肠的吸收中起重要作用。已表明:当喂食高脂饮食时,MoGAT-2缺陷小鼠得到保护,防止形成肥胖、葡萄糖耐受不良、高胆固醇血症和形成脂肪肝。此外,还已表明:在膳食橄榄油激发后,MoGAT-2缺陷小鼠显示较低的血浆三酰基甘油水平(Yen等人, *Nat. Med.* 2009, 15(4), 442-446)。

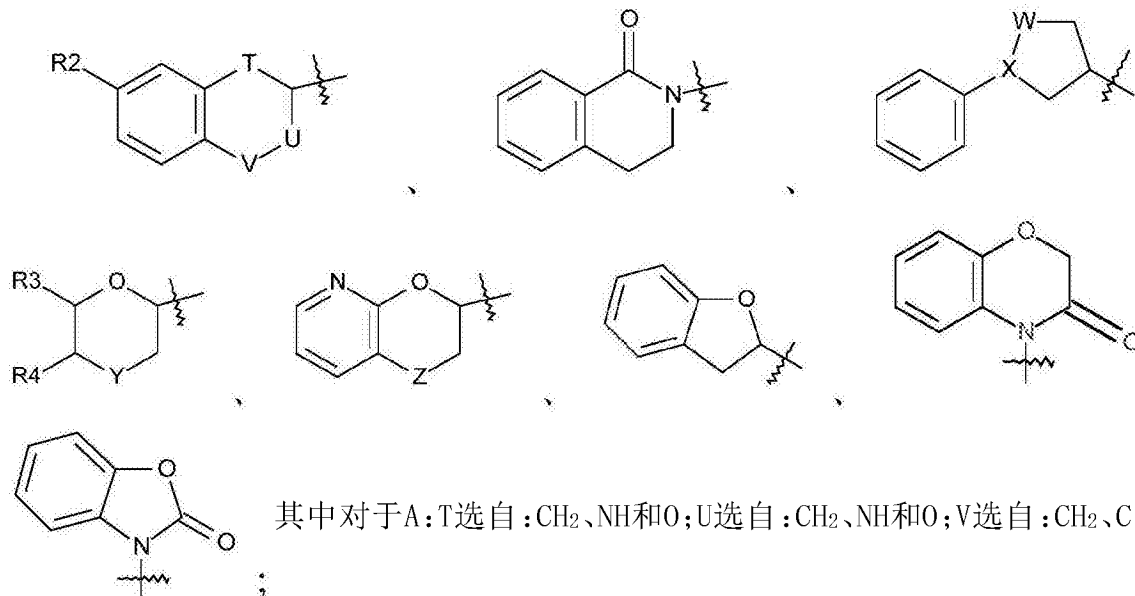
[0002] 存在对用于治疗高甘油三酯血症的其他药物的需求。还存在对MoGAT-2受体新抑制剂的需求。本发明通过提供可适合于治疗高甘油三酯血症的备选化合物和治疗方法而解决一种或多种所述需求。

[0003] 本发明提供下述式I化合物:

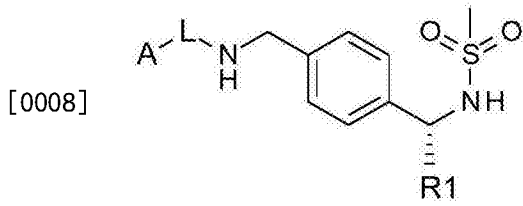


[0005] 其中:L选自:-CH<sub>2</sub>-和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;R<sub>1</sub>选自:-CH<sub>3</sub>和-CF<sub>3</sub>;并且A选自:

[0006]



[0007] 在一实施方案中,式I化合物及其药学上可接受的盐具有下面所示的立体化学:

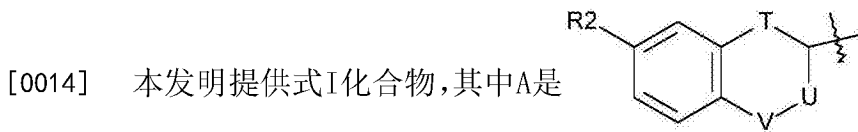
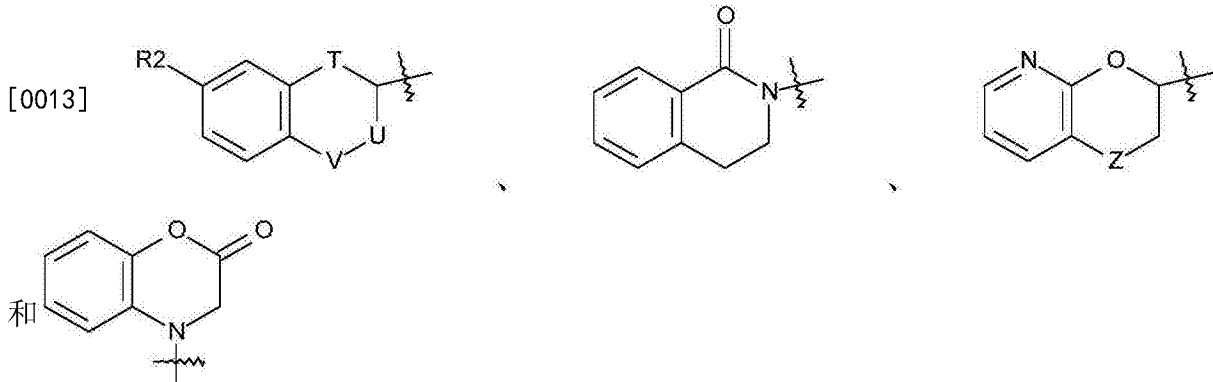


[0009] 其中R1、L、A、T、U、V、W、X、Y、Z、R2、R3和R4同上文所述的。

[0010] 本发明提供式I化合物及其药学上可接受的盐,其中L优选是-CH<sub>2</sub>-。

[0011] 在一式I化合物的实施方案中,R1是-CH<sub>3</sub>;在另一实施方案中,R1是-CF<sub>3</sub>。本发明提供所述两个实施方案的药学上可接受的盐。

[0012] 本发明提供式I化合物或其药学上可接受的盐,其中A优选选自:



[0015] 优选地,T是O或N;U是CH<sub>2</sub>;V是O或N。

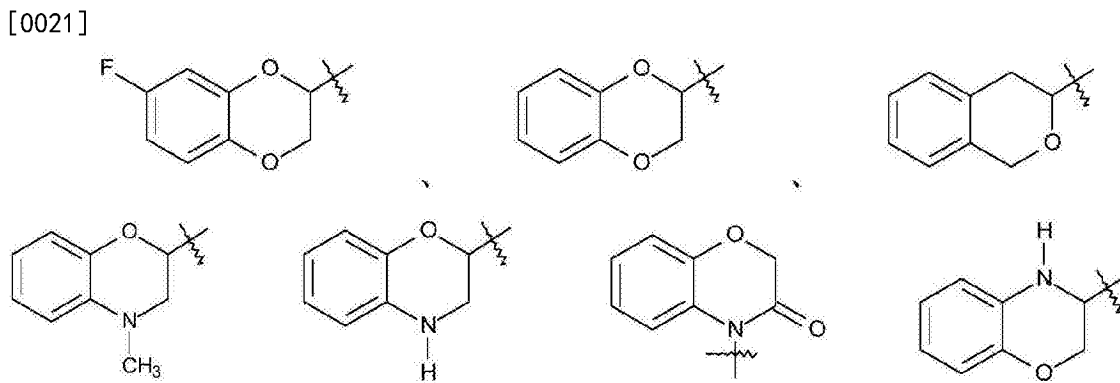
[0016] 在一实施方案中,T和V都是O。

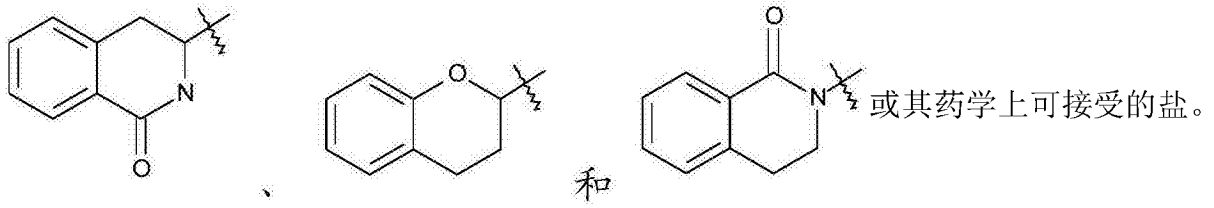
[0017] 在另一实施方案中,T是O,且V是N。

[0018] 在另一实施方案中,T和V都是CH<sub>2</sub>,且U是O。

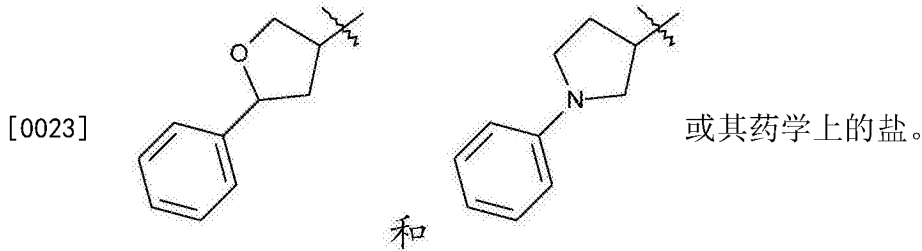
[0019] 本发明提供式I化合物,其中R2优选选自:H和F;更优选地,R2是H。

[0020] 本发明提供式I化合物,其中A选自:

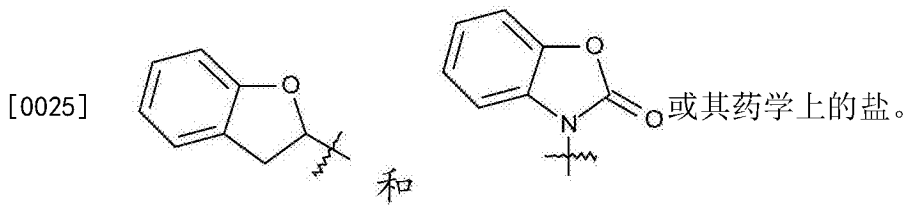




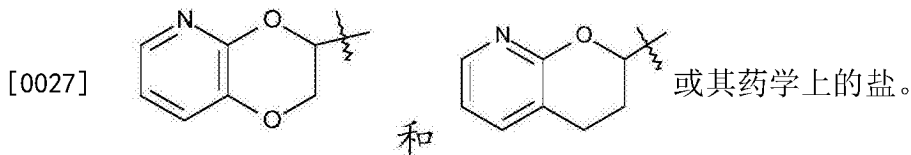
[0022] 本发明提供式I化合物,其中A选自:



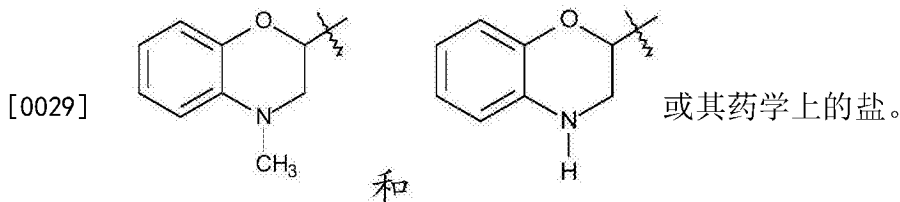
[0024] 本发明提供式I化合物,其中A选自:



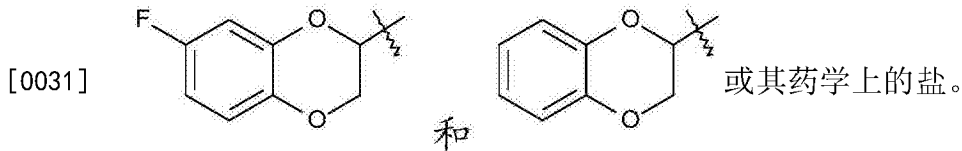
[0026] 本发明提供式I化合物,其中A选自:



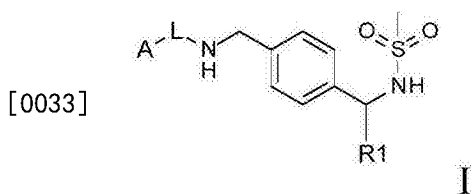
[0028] 本发明提供式I化合物,其中A选自:



[0030] 本发明提供式I化合物,其中A选自:

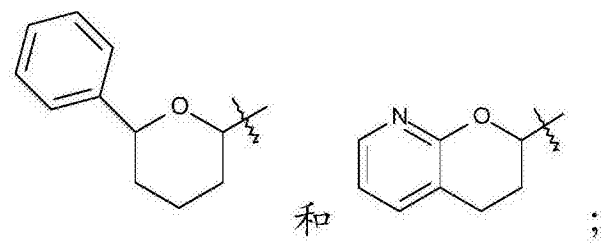
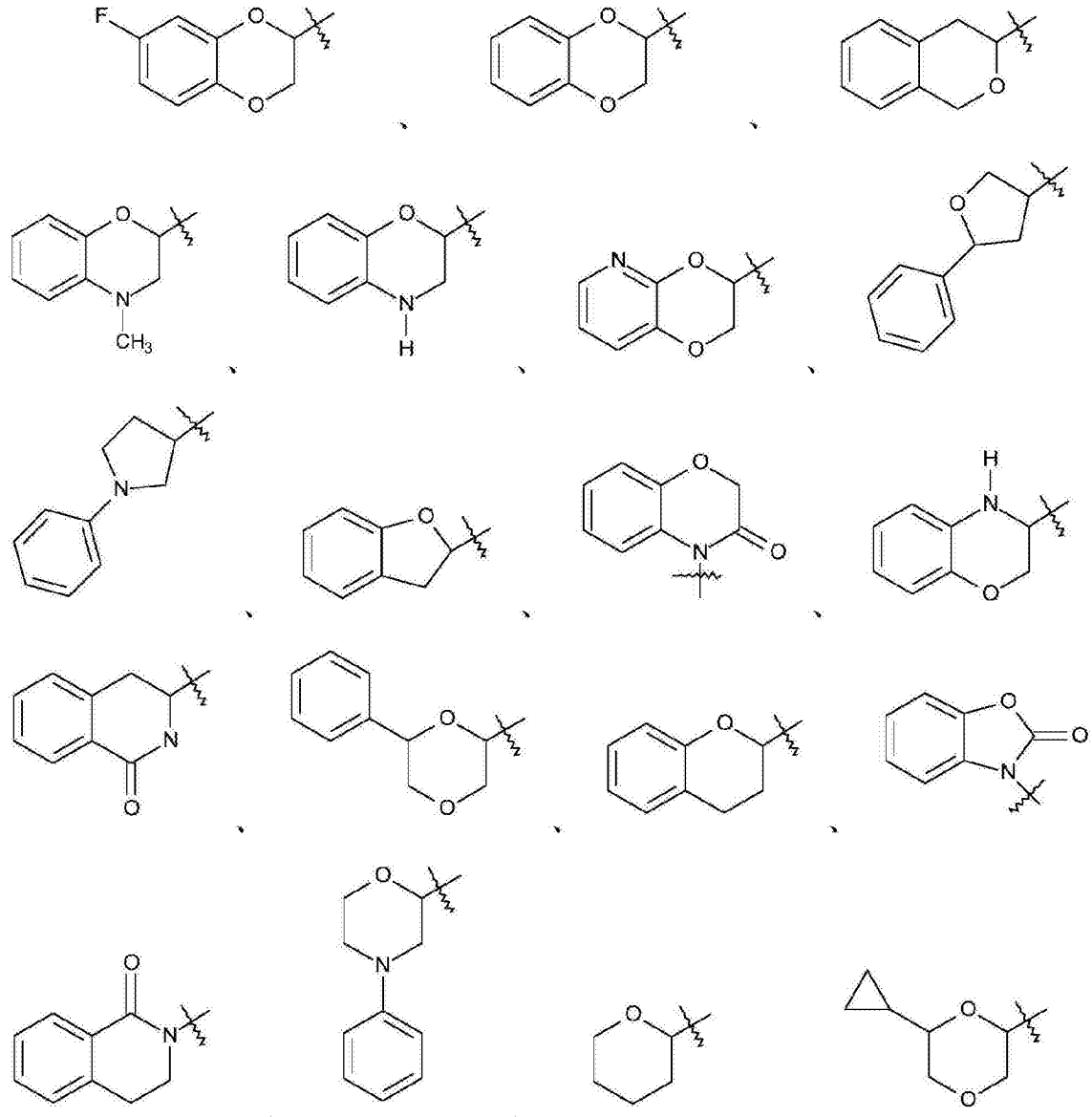


[0032] 本发明提供式I化合物,



[0034] 其中,L选自:-CH<sub>2</sub>-和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;R1选自:-CH<sub>3</sub>和-CF<sub>3</sub>;其中A选自:

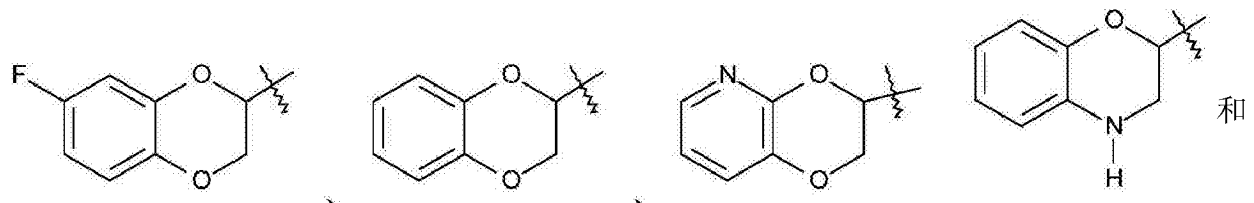
[0035]



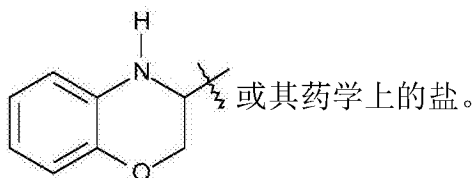
或其药学上可接受的盐。

[0036] 本发明提供式I化合物,其中A是:

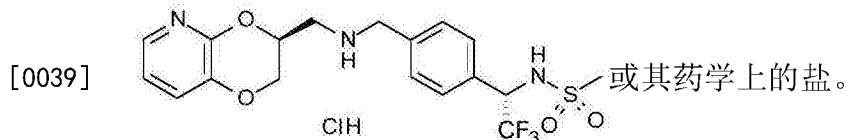
[0037]



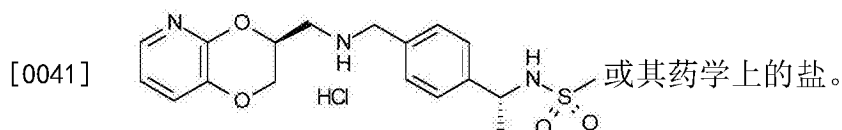
和



[0038] 本发明提供如下化合物,其是:



[0040] 本发明提供如下化合物,其是:



[0042] 本发明提供药物组合物,其含有根据上述式I的化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0043] 本发明提供治疗需要治疗高甘油三酯血症的患者的方法。所述方法包括向患者施用有效量的根据上述式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0044] 本发明提供治疗需要治疗高甘油三酯血症的患者的方法。该方法包括向患者施用有效量的药物组合物,所述组合物包含根据上述式I的化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0045] 本发明提供用于治疗的根据式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0046] 本发明提供用于治疗高甘油三酯血症的根据式I的化合物或其药学上可接受的盐。

[0047] 本发明提供根据式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗高甘油三酯血症的药物中的用途。

[0048] 术语“药学上可接受的盐”指对于临床和/或兽医使用而言,认为是可接受的本发明化合物的盐。药学上可接受的盐,以及制备所述盐的常规方法学是本领域已知的。参见例如,P.Stahl等人,药用盐手册:性质、选择和应用(*Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*), (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M.Berge等人,“药用盐 (Pharmaceutical Salts)”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 第66卷, 第1期, 1977年1月。

[0049] 如文中所用,需要治疗的患者指哺乳动物,优选人;伴侣动物例如狗或猫;或者家禽。

[0050] 可以通过本领域已知的方法,利用已知的成分包括载体、稀释剂和/或赋形剂,制备本发明的药物制剂。文中所用的术语“药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂”指可与制剂的其他成分相容且对患者无害的一种或多种载体、稀释剂和赋形剂。药物组合物及其制备方法是本领域已知的,且示例可参见Remington,“药理学科学和实践”(The Science and Practice of Pharmacy)(A.Gennaro等人编,第19版, Mack出版公司)。适合于所述制剂的药学上可接受的载体、赋形剂和稀释剂的非限制性示例包括下述:淀粉、糖、甘露醇和硅土衍

生物;粘合剂例如羧甲基纤维素和其他纤维素衍生物、藻酸盐、明胶和聚乙烯-吡咯烷酮。

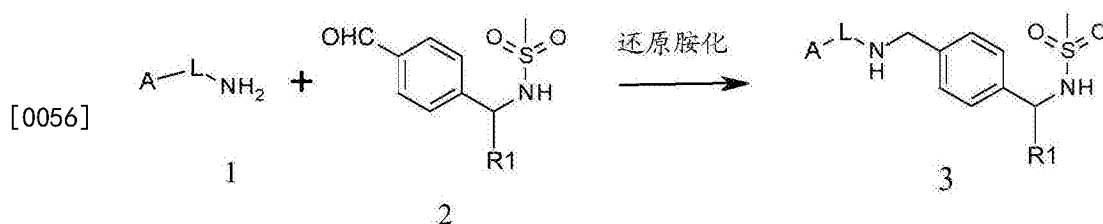
[0051] 利用ACDLABS或Symyx Draw 3.2将文中所述的化合物进行命名和编号,除非相反地指明。

[0052] 通用化学

[0053] 如文中所用,下述术语具有指明的含义:“ACN”指乙腈;“DCM”指二氯甲烷;“DEA”指二乙胺;“DMEA”指二甲基乙胺;“DMF”指二甲基甲酰胺;“ee”指对映体过量;“EtOAc”指乙酸乙酯;“EtOH”指乙醇;“IPA”指异丙醇;“IPA”指异丙胺;“异构体1”指在文中所述条件下第一个洗脱的异构体;“异构体2”指在文中所述条件下第二个洗脱的异构体;“LC/MS”指液相色谱与质谱联用;“MeOH”指甲醇;“MS”指质谱;“NMR”指核磁共振;“Prep”指制备;“SFC”指超临界流体色谱;“THF”指四氢呋喃。

[0054] 流程1说明式I化合物的通用合成。

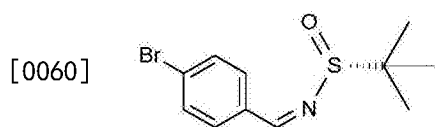
[0055] 流程1



[0057] 在技术人员普遍已知的还原胺化条件下,使商业可获得的或利用已知文献方法合成的取代胺化合物1与醛化合物2反应,提供式3化合物(参见:Richard C.Larock,综合有机转化:官能团制备的指导“Comprehensive Organic Transformations:a guide to functional group preparations”,第2版,835-846页,Wiley-VCH,(1999)).更具体地讲,在还原剂例如三乙酰氧基硼氢化物和酸例如乙酸存在下,取代的胺化合物1与醛化合物2于二氯甲烷(DCM)中反应,得到式3化合物。可例如用盐酸将式3化合物转化为盐,以形成盐酸盐。可用具有所需的R或S构型的手性醛2起始,制备特定的对映体或非对映体。

[0058] 制备1

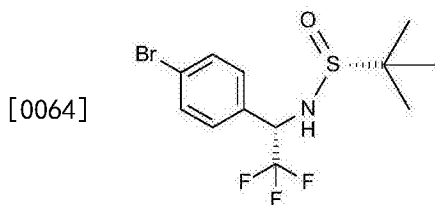
[0059] (N-Z)-N-[(4-溴苯基)亚甲基]-(R)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺



[0061] 向4-溴苯甲醛(65.57g,0.35mol)的甲苯(283mL)溶液中,分份加入(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(40.5g,0.33mol)。在环境温度下,将混合物搅拌15分钟,然后加入氢氧化钠(1.34g,0.33mol)。在环境温度下,将混悬液搅拌12小时。加入硫酸钠(16g)和硅藻土®(16g),并将混悬液搅拌15分钟。过滤,并减压浓缩滤液。经采用己烷/EtOAc(100%至70%己烷)洗脱的硅胶色谱纯化,得到为白色固体的标题化合物(85.5g,88%产率)。MS(m/z):288(M+1)。

[0062] 制备2

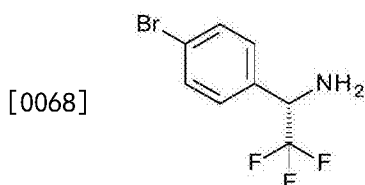
[0063] N-[(1S)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟-乙基]-(R)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺



[0065] 0℃下,向搅拌的四丁基醋酸铵(88g,0.29mol)和(N-Z)-N-[(4-溴苯基)亚甲基]-(R)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(85g,0.29mol)的DMF(1.2L)溶液中,加入纯净的(三氟甲基)三甲基硅烷(109mL,0.74mol)。将混合物在0-5℃下搅拌90min。加入饱和的氯化铵水溶液(1.2L),并用EtOAc萃取(4x 400mL)。合并有机提取物;随后,用水洗涤提取物,然后用盐水(2x 1L)洗涤提取物;经MgSO<sub>4</sub>干燥;过滤;并减压浓缩滤液。用己烷(200mL)研磨残留物10min;过滤;并减压干燥,得到为黄色固体的标题化合物(81g,76%产率,>98de)。MS(m/z): 358(M+1)。

[0066] 制备3

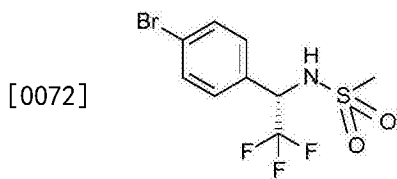
[0067] (1S)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙胺



[0069] 向N-[(1S)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟-乙基]-(R)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(81g,0.23mol)的MeOH(670mL)混悬液中,加入HCl(4M的二噁烷溶液,226mL,0.9mol)。在环境温度下搅拌1小时。在减压下,除去溶剂,并用甲基叔丁基醚(200mL)将残留物研磨10分钟,以得到为褐色固体的标题化合物的HCl盐。将盐溶解于水中,并加入2N NaOH溶液,直到混合物的pH是10。用甲基叔丁基醚(3x 500mL)萃取混合物。用水、然后用盐水(每次500mL)洗涤合并的有机提取物;经MgSO<sub>4</sub>干燥;过滤;并减压浓缩滤液,得到为黄色固体的标题化合物(46g,80%产率,98% ee)。MS(m/z): 358(M+1)。

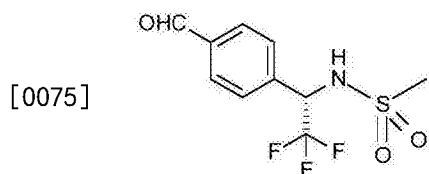
[0070] 制备4

[0071] N-[(1S)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟-乙基]甲磺酰胺



[0073] 0℃下,(1S)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟乙胺(49g,0.19mol)、4-二甲氨基吡啶(1.18g,9.0mmol)、2,6-二甲基吡啶(67mL,0.57mol)的DCM(250mL)混合物中,滴加甲磺酰氯(16.42mL,0.21mol)。将混合物温热至环境温度,并在所述温度下,将混合物搅拌20h。用DCM(300mL)稀释反应混合物,并将其依次用盐酸水溶液(2M,2x 200mL)、水(250mL),然后用盐水(250mL)洗涤。收集有机相;经MgSO<sub>4</sub>干燥;过滤;并减压浓缩滤液。将残留物用己烷(200mL)研磨10分钟;过滤;并减压干燥固体,得到为浅棕色固体的标题化合物(60g,93%产率,98% ee)。MS(m/z): 332(M+1)。制备5

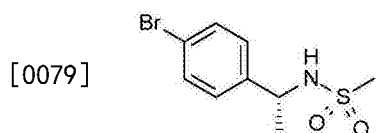
[0074] N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-(4-乙酰基苯基)乙基]甲磺酰胺



[0076] 将N-[(1S)-1-(4-溴苯基)-2,2,2-三氟-乙基]甲磺酰胺(30g,90mmol)、醋酸钨(II)(0.81g,3.6mmol)、丁基二-1-金刚烷基膦(3.89g,10.84mmol)和四甲基乙二胺(10.50g,90mmol)以及甲苯(1.5mL)合并于2L PARR反应器中。用合成气体(75psi的1:1 CO/H<sub>2</sub>)填充反应器,然后将其密封。加热至95℃,并将反应混合物搅拌16小时。冷却混合物;排气;然后打开反应器。将混合物经硅藻土过滤,并减压浓缩滤液。经采用己烷/EtOAc(8:2至1:1)洗脱的硅胶色谱纯化,得到标题化合物(22.8g,90%,80%ee)。利用手性柱:Chiralpak AS-H(2.1x25cm,5μm)CO<sub>2</sub>/EtOH(9:1),富集手性纯度,得到标题化合物(19g,75%产率,98%ee)。MS(m/z):282(M+1)。

[0077] 制备6

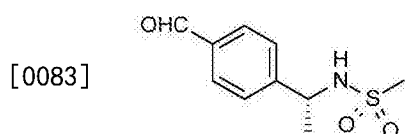
[0078] N-[(1R)-1-(4-溴苯基)乙基]甲磺酰胺



[0080] 0℃下,向(1R)-1-(4-溴苯基)乙胺(25g,0.12mol)和三乙胺(51mL,0.36mol)的混合物的DCM溶液(250mL)中,加入甲磺酰氯(13.44mL,0.17mmol)。温热至环境温度,并搅拌2.5小时。用HCl水溶液(2M,100mL)洗涤反应混合物。随后,用水洗涤有机相,然后用盐水(2x 100mL)洗涤。经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机相;过滤;并减压浓缩滤液,得到残留物。用己烷(150mL)研磨残留物;过滤;并减压干燥,得到为黄色固体的标题化合物(33.24g,96%,ee>98%)。MS(m/z):278(M+1)。

[0081] 制备7

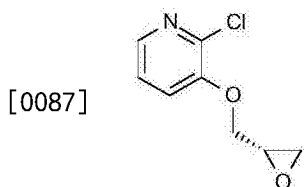
[0082] N-[(1R)-1-(4-甲酰基苯基)乙基]甲磺酰胺



[0084] 将N-[(1R)-1-(4-溴苯基)乙基]-甲磺酰胺(10g,35mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁)二氯化钨(II)(733mg,0.9mmol)、碳酸钠(3.81g,35mmol)和DMF(50mL)合并于300mL PARR反应器中。加入三乙基硅烷(11.6mL,0.72mmol),并用一氧化碳填充反应器三次。用一氧化碳(50psi)填充反应器;密封;并在90℃下,将混合物搅拌15小时。将反应器冷却至环境温度;经硅藻土垫过滤产生的混合物;并用DCM(150mL)冲洗垫。收集滤液,并依次用水和盐水(2x 80mL)洗涤滤液。减压浓缩有机滤液,得到为橙色油状物的残留物。经采用己烷/EtOAc(0%-30%EtOAc)洗脱的硅胶快速色谱纯化,得到标题化合物(5.6g,70%,ee>98%)。MS(m/z):228(M+1)。

[0085] 制备8

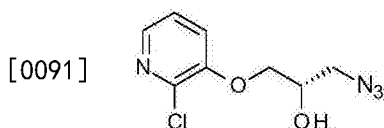
[0086] 2-氯-3-[[[(2S)-环氧乙烷-2-基]甲氧基]吡啶



[0088] 将(R)-环氧乙烷甲醇(32.85g, 443.5mmol)与2-氯-3-羟基吡啶(52.23g, 403.18mmol)合并于THF(1.34L)中。搅拌混合物,直到固体溶解。将其冷却至0℃,并缓慢加入三苯基膦(116.33g, 443.5mmol)。所有固体溶解后,历经25分钟,以非常慢地速度滴加偶氮二甲酸二异丙酯(87.92mL, 443.5mmol),以保持反应物的内部温度低于10℃。搅拌混合物,并冷却30分钟,然后将混合物温热至环境温度,并继续搅拌过夜。加入EtOAc,并用NaOH(2x 1.0N)洗涤。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥有机层;过滤;并减压浓缩滤液。用2:1 Et<sub>2</sub>O:己烷混合物研磨残留物,并搅拌5分钟。过滤,并减压浓缩滤液,以得到残留物。经用梯度0-66% THF/己烷洗脱的快速柱色谱(2x 330g SiO<sub>2</sub>)纯化残留物。合并所需的流分,并减压浓缩,得到为白色固体的标题化合物(32.6g, 43.6%)。MS(m/z):186(M+1)。

[0089] 制备9

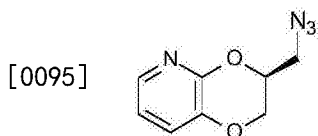
[0090] (2S)-1-叠氮基-3-[(2-氯-3-吡啶基)氧基]丙-2-醇



[0092] 将叠氮化钠(22.84g, 351.3mmol)溶解于水(195mL)中。单独地,将2-氯-3-[(2S)-环氧乙烷-2-yl]甲氧基]吡啶(32.6g, 175.6mmol)溶解于1,4-二噁烷(800mL)中。将水/叠氮化钠溶液缓慢加入到二噁烷溶液中;加热至90℃;并搅拌1小时。冷却混合物,并将其减压浓缩。加入水;用EtOAc(2X)萃取;合并萃取物;经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的萃取物;过滤;并收集滤液。减压除去溶剂,得到为淡红白色固体的标题化合物(40.28g, 92.8%)。MS(m/z):229(M+1)。

[0093] 制备10

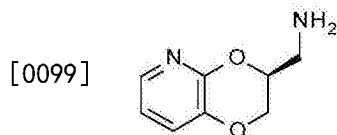
[0094] (3S)-3-(叠氮基甲基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶



[0096] 将(2S)-1-叠氮基-3-[(2-氯-3-吡啶基)氧基]丙-2-醇(40.28g, 176.17mmol)溶解于THF(880mL)中,并缓慢加入氢化钠(矿物油中的60%分散体, 14.09g, 352.35mmol)。将混合物加热至90℃,并在所述温度下搅拌2小时。将混合物缓慢倒入1升堆积冰中,以淬灭反应。减压除去二噁烷类,并用EtOAc(3x)萃取得到的混合物。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥合并的萃取物;过滤;并减压浓缩滤液。经用0-75% Et<sub>2</sub>O的己烷溶液梯度洗脱的利用2x330g硅胶的快速柱色谱纯化。合并产物流分,并减压除去溶剂,得到为黄色固体的标题化合物(7.5g, 22.15%)。MS(m/z):193(M+1)。

[0097] 制备11

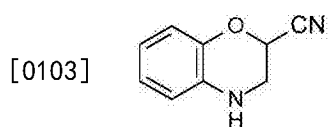
[0098] [(3S)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基]甲胺



[0100] 将(3S)-3-(叠氮基甲基)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶(7.5g, 39.03mmol)溶解于MeOH(390mL)中。将混合物进行减压脱气,然后回充氮气(3X);加入10% Pd/C(2.08g,1.95mmol);并将混合物脱气。环境温度下,将得到的脱气混合物在氢气气氛下搅拌17小时。将得到的混合物经硅藻土过滤,并减压除去滤液的溶剂,得到为油状物的标题化合物(6.5g,100%)。MS(m/z):167(M+1)。

[0101] 制备12

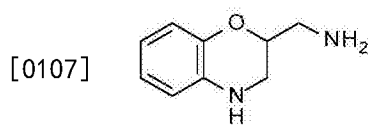
[0102] 3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲腈



[0104] 将2-氯-2-丙烯腈(3.0g,34.3mmol)、2-氨基苯酚(3.27g,29.96mmol)、丙酮(50mL)和氯化钾(5g,36.18mmol)合并。将混合物在环境温度搅拌16小时。过滤混合物,并用EtOAc洗涤滤饼。减压浓缩滤液,得到残留物。经利用1-50%EtOAc的石油醚溶液梯度洗脱的快速柱色谱纯化。合并产物流分,并减压除去溶剂,得到标题化合物(1.5g,21.6%)。MS(m/z):161(M+1)。

[0105] 制备13

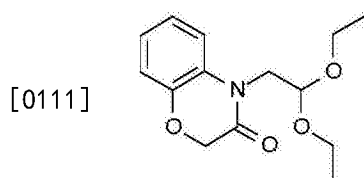
[0106] 3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-基甲胺



[0108] 将3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-2-甲腈(600mg,3.75mmol)加入到THF(20mL)中,然后缓慢加入氢化铝锂(1.0M的THF溶液;1mL,1.0mmol)。将混合物在环境温度搅拌30分钟。加入水(1mL),淬灭反应;过滤;并用EtOAc洗涤滤饼。经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥滤液;过滤;并减压浓缩滤液,得到残留物。经利用20-50%MeOH的DCM溶液梯度的快速柱色谱纯化。合并所需流分,并减压除去溶剂,得到为白色固体的标题化合物(390mg,63.1%)。MS(m/z):165(M+1)。

[0109] 制备14

[0110] 4-(2,2-二乙氧基乙基)-1,4-苯并噁嗪-3-酮

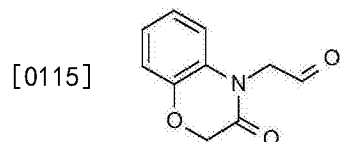


[0112] 将2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮(1.0g,6.64mmol)溶解于二甲基乙酰胺(5mL)中;加入叔丁醇钾(1.54g,13.28mmol);并在环境温度搅拌5分钟。加入2-溴-1,1-二乙氧基乙烷

(10.1mL, 66.4mmol)和四-N-丁基碘化铵(2.49g, 6.64mmol)。将反应混合物加热至80℃, 并搅拌2小时。此后, 将反应物冷却至环境温度。用Et<sub>2</sub>O和水稀释反应混合物; 分层; 并用另外的Et<sub>2</sub>O萃取水层。合并有机提取物; 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥; 过滤; 并减压浓缩滤液。经利用不连续梯度的0%、10%、20%和30%EtOAc的己烷溶液快速柱色谱纯化。浓缩所需流分, 得到为蜡状固体的标题化合物(1.65g, 93.7%)。<sup>1</sup>H(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.36-7.32(m, 1H), 7.03-6.97(m, 3H), 4.78(t, J=5.5Hz, 1H), 4.59(s, 2H), 4.02(d, J=5.5Hz, 2H), 3.81-3.70(m, 2H), 3.58-3.48(m, 2H), 1.16(t, J=7.0Hz, 6H)。

[0113] 制备15

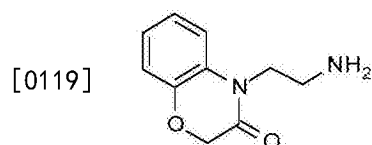
[0114] 2-(3-氧代-1,4-苯并咪唑-4-基)乙醛



[0116] 将4-(2,2-二乙氧基乙基)-1,4-苯并咪唑-3-酮(710mg, 2.68mmol)溶解于THF(5.35mL)中, 并加入HCl水溶液(3M, 3.57mL, 10.7mmol)。在环境温度搅拌7小时。利用氮气气流除去有机溶剂, 并用EtOAc萃取水性残留物。合并有机萃取物; 用水和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗涤; 并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤, 并减压除去滤液的溶剂, 得到为白色固体的标题化合物(490mg, 89.07%)。MS(m/z): 192(M+1)。

[0117] 制备16

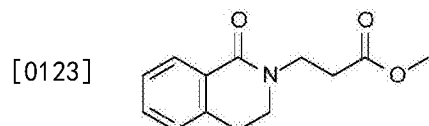
[0118] 4-(2-氨基乙基)-1,4-苯并咪唑-3-酮



[0120] 将醋酸铵(1.3g, 16.19mmol)溶解于EtOH(15.69mL)中; 加入2-(3-氧代-1,4-苯并咪唑-4-基)乙醛(150mg, 0.78mmol)、氰基硼氢化钠(155.7mg, 2.35mmol)和氨水(32%; 5.64g, 105.91mmol)。用混合物填充可密封管, 并密封该管。加热至80℃, 并搅拌过夜。随后, 将混合物冷却至环境温度, 并减压除去溶剂。加入EtOAc; 用盐水洗涤; 用NaHCO<sub>3</sub>(饱和的水溶液)洗涤; 干燥; 过滤; 并减压浓缩滤液。经采用5%、10%和20%不连续梯度的MeOH的DCM溶液洗脱的快速柱色谱纯化。合并所需流分, 并减压除去溶剂, 得到标题化合物(170mg, 80%)。MS(m/z): 193(M+1)。

[0121] 制备17

[0122] 3-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯

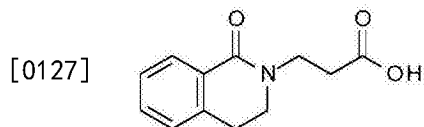


[0124] 将3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(500mg, 3.40mmol)溶解于THF(20mL)中, 并加入氢氧化钠(274.5mg, 6.79mmol), 随后加入丙烯酸甲酯(438.7mg, 5.10mmol)的THF(1mL)溶液。将混合物在环境温度搅拌3小时; 用水(20mL)淬灭; 然后用EtOAc(100mL)稀释。用盐水洗涤得

到的混合物;将有机相经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥;过滤;并减压浓缩滤液,得到为黄色油状物的标题化合物(530mg,66.9%)。MS(m/z):234(M+1)。

[0125] 制备18

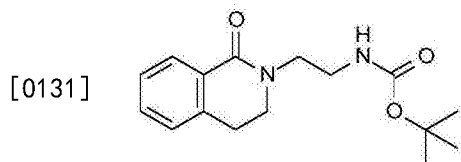
[0126] 3-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙酸



[0128] 将3-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙酸甲酯(0.3g,1.29mmol)溶解于THF(12mL)和MeOH(4mL)中。加入氢氧化锂(0.2g,8.23mmol,在4mL  $\text{H}_2\text{O}$ 中)。在环境温度下搅拌2小时。减压从反应混合物中蒸发溶剂。用2N HCl将pH调至5。加入EtOAc(60mL);用盐水洗涤;经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥;过滤;并减压浓缩滤液,得到标题化合物(无色油状物,0.27g,95.8%)。MS(m/z):220(M+1)。

[0129] 制备19

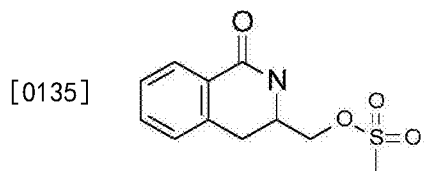
[0130] 2-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基氨基甲酸叔丁酯



[0132] 将3-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)丙酸(150mg,0.53mmol)、叠氮磷酸二苯酯(489.55mg,1.78mmol)、叔丁醇(10mL)和三乙胺(207.7mg,2.05mmol)合并。将混合物加热回流,并搅拌过夜。减压浓缩,并经利用10%MeOH/DCM洗脱的制备-TLC纯化残留物,得到为无色油状物的标题化合物(270mg,68.0%)。MS(m/z):235(M-tBu+1)。

[0133] 制备20

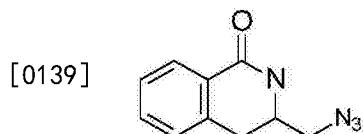
[0134] 甲磺酸(1-氧代-3,4-二氢-2H-异喹啉-3-基)甲基酯



[0136] 将3-(羟基甲基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(6.0g,33.86mmol)溶解于DCM(60mL)中,加入三乙胺(7.25g,67.72mmol)。冷却至 $0^\circ\text{C}$ ,并滴加甲磺酰氯(4.65g,40.63mmol)。搅拌1小时;用DCM稀释;用水洗涤,然后用盐水洗涤。减压除去溶剂,得到标题化合物(8.0g,92%)。MS(m/z):256(M+1)。

[0137] 制备21

[0138] 3-(叠氮基甲基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮

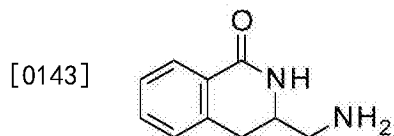


[0140] 将甲磺酸(1-氧代-3,4-二氢-2H-异喹啉-3-基)甲基酯(3g,11.7mmol)溶解于DMF(10mL)中。加入 $\text{NaN}_3$ ;加热至 $70^\circ\text{C}$ ,并搅拌过夜。减压浓缩;加入水;并用EtOAc萃取。合并萃

取物,并减压除去溶剂,得到标题化合物(1.7g,71.5%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 8.1(s, 1H),7.6(m,1H),7.5(m,1H),7.0(s,1H),3.9(m,1H),3.5(m,2H),3.0(m,2H)。

[0141] 制备22

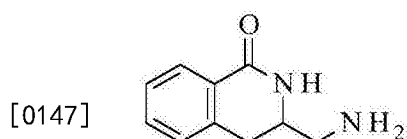
[0142] 3-(氨基甲基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮



[0144] 将3-(叠氮基甲基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(1.8g,8.9mmol)溶解于EtOAc(15mL)中。在氮气气氛下,加入10%Pd/C(0.2g),然后在氢气气氛下搅拌过夜。经硅藻土过滤反应混合物,并用EtOAc洗涤硅藻土。MS(m/z):177(M+1)。

[0145] 制备23

[0146] 3-(氨基甲基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮,异构体1

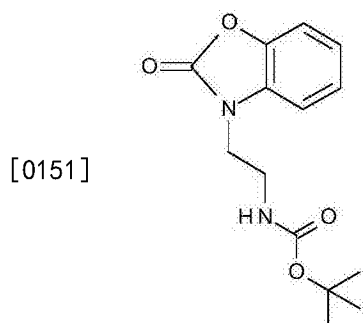


异构体 1

[0148] 利用手性色谱条件L(参见下文),分离3-(氨基甲基)-3,4-二氢-2H-异喹啉-1-酮(360mg,1.70mmol)的对映异构体,并收集第一个洗脱的异构体,得到标题化合物(140mg,47%)。MS(m/z):177(M+1)。

[0149] 制备24

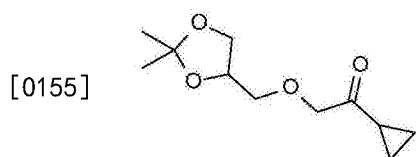
[0150] N-[2-(2-氧代-1,3-苯并噁唑-3-基)乙基]氨基甲酸叔丁酯



[0152] 将2-(3H)-苯并噁唑酮(0.4g,2.9mmol)、2-溴乙基氨基甲酸叔丁酯(715.14mg,3.19mmol)、叔丁醇钾(508.7mg,4.35mmol)、碘化钾(0.1g,0.6mmol)合并于DMF(6mL)中。加热至80℃,并将混合物搅拌过夜。过滤;收集滤液;并经HPLC条件M纯化(参见下文),以得到标题化合物(0.53g,65.6%),作为油状固体。MS(m/z):223(M-tBu+1)。

[0153] 制备25

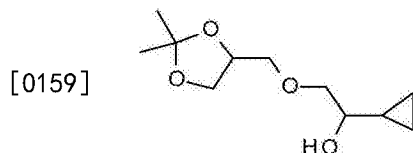
[0154] 1-环丙基-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)乙酮



[0156] 用(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(10g,75.7mmol)填充瓶子,加热至85℃,并加入新切割的钠(465mg,20.23mmol)。加热至85℃,并搅拌1小时。加入2-溴-1-环丙基乙酮(3.0g,18.4mmol),维持温度在85℃,并搅拌30分钟。过滤,并用ACN(20mL)洗涤固体物。收集滤液,并减压浓缩。经HPLC条件Z纯化,得到为无色油状物的标题化合物(650mg,16.5%)。MS(m/z):215(M+1)。

[0157] 制备26

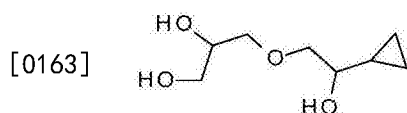
[0158] 1-环丙基-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)乙醇



[0160] 将1-环丙基-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)乙醇(1.2g,5.6mmol)、MeOH(20mL)和四氢硼酸钠(310mg,8.19mmol)溶解。在环境温度搅拌1小时。减压浓缩。加入水(30mL),并用EtOAc(3x)萃取。合并萃取物;用盐水洗涤;并经MgSO<sub>4</sub>干燥。过滤;收集滤液;并减压除去溶剂,得到为无色油状物的标题化合物(1.2g,99%)。MS(m/z):199(M-H<sub>2</sub>O+1)。

[0161] 制备27

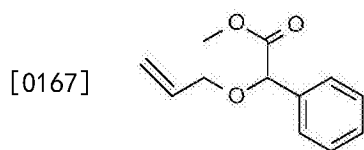
[0162] 3-(2-环丙基-2-羟基乙氧基)丙烷-1,2-二醇



[0164] 将1-环丙基-2-((2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)甲氧基)乙醇(1.1g,5.09mmol)溶解于MeOH(20mL)中,加入HCl(1M的Et<sub>2</sub>O溶液;18mL,18mmol)。在环境温度搅拌3小时。减压浓缩,得到为无色油状物的标题产物(880mg,98.2%)。MS(m/z):199(M+23)。

[0165] 制备28

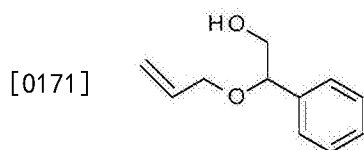
[0166] 2-(烯丙氧基)-2-苯基乙酸酯



[0168] 将2-羟基-2-苯基乙酸甲酯(1.5g,9.03mmol)和3-溴丙-1-烯(1.6g,13.23mmol)溶解于THF(15mL)中。加入氧化银(4.15g,17.91mmol),并用微波辐射法加热至80℃,保持2小时。过滤物质;将固体物用THF(30mL)漂洗;减压浓缩滤液。经利用DCM和石油醚(1:1)溶液的快速色谱法纯化,得到为无色油状物的标题化合物(600mg,32.2%)。MS(m/z):207(M+1)。

[0169] 制备29

[0170] 2-(烯丙氧基)-2-苯基乙酸酯



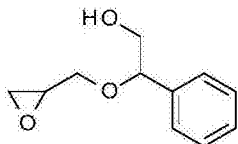
[0172] 将2-(烯丙氧基)-2-苯基乙酸酯(1.2g,5.82mmol)溶解于THF(40mL)中,并经注射

器,加入氢化铝锂(1M的THF溶液;6.40ml,6.4mmol)。搅拌2小时;加入冰水(650mg),以淬灭反应物;并再搅拌20分钟。过滤,并用THF(20ml)洗涤固体。减压浓缩滤液,得到为无色油状物的标题化合物(850mg,81.97%)。MS(m/z):195(M+18)。

[0173] 制备30

[0174] 2-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-2-苯基乙醇

[0175]

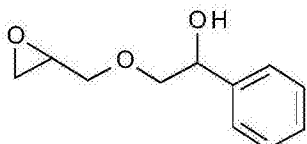


[0176] 将2-(烯丙氧基)-2-苯基乙酸酯(850mg,4.77mmol)溶解于DCM(40mL)中,并一次性加入间氯过氧苯甲酸(1.5g,8.69mmol)。在环境温度搅拌过夜。减压浓缩,并经利用10% MeOH的DCM溶液洗脱的快速柱色谱纯化。减压除去溶剂,得到为无色油状物的产物(900mg,97.2%)。MS(m/z):195(M+1)。

[0177] 制备31

[0178] 2-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-1-苯基乙醇

[0179]

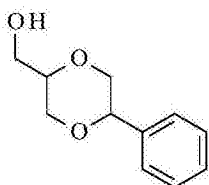


[0180] 基本利用制备30的方法,制备2-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-1-苯基乙醇。MS(m/z) 212(M+18)。

[0181] 制备32

[0182] 反式-(5-苯基-1,4-二噁烷-2-基)甲醇

[0183]

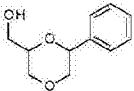
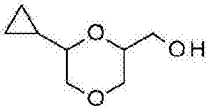


[0184] 将反式-2-(环氧乙烷-2-基甲氧基)-2-苯基乙醇(800mg,4.12mmol)溶解于20mL DCM中,并加入(1S)-(+)-10-樟脑磺酸(95mg,0.409mmol)。将混合物加热至回流,并搅拌过夜。减压浓缩,并经色谱条件R(参见下文)纯化,得到标题化合物(330mg,41.25%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,CDCl<sub>3</sub>)δ7.32(m,5H),4.55(m,1H),3.96(m,2H),3.79-3.52(m,5H)。

[0185] 基本根据制备32的方法,制备表1的下述化合物。

[0186] 表1

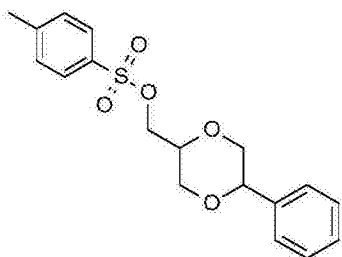
[0187]

制备	化学名称	结构	MS (m/z):
33	(6-苯基-1,4-二噁烷-2-基)甲醇		195 (M+1)
34	(6-环丙基-1,4-二噁烷-2-基)甲醇		159 (M+1)

[0188] 制备35

[0189] 反式-5-苯基-1,4-二噁烷-2-基)甲基苯磺酸酯

[0190]

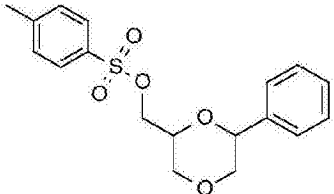
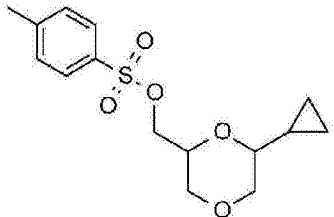


[0191] 将反式-5-苯基-1,4-二噁烷-2-基)甲醇(311mg, 1.6mmol)、对甲苯磺酰氯(336mg, 1.76mmol)、N,N-二甲基吡啶胺(195mg, 1.57mmol)、三乙胺(0.35mL, 2.51mmol)和DCM(20mL)合并。环境温度下,将反应物搅拌过夜。减压浓缩,得到残留物。经用DCM洗脱的快速柱色谱纯化。合并所需的流分,并减压除去溶剂,以得到为白色固体的标题化合物(510mg, 91.4%)。MS(m/z):349(M+1)

[0192] 基本根据制备35的方法,制备表2的所述化合物。

[0193] 表2

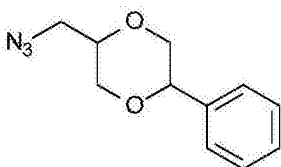
[0194]

制备	化学名称	结构	MS (m/z):	色谱条件
36	6-苯基-1,4-二噁烷-2-基)甲基-4-甲基苯磺酸酯		366 (M+18)	
37	顺式-6-环丙基-1,4-二噁烷-2-基)甲基-4-甲基苯磺酸酯		313 (M+1)	W

[0195] 制备38

[0196] 反式-2-叠氮基甲基-5-苯基-1,4-二噁烷

[0197]



[0198] 将反式-5-苯基-1,4-二噁烷-2-基)甲基苯磺酸酯(510mg, 1.46mmol)溶解于DMF (10mL)中。向DMF溶液中,一次性加入叠氮化钠(152mg, 2.34mmol)。将混合物加热至105℃,并搅拌2小时。用H<sub>2</sub>O(20mL)淬灭,并用EtOAc(3x20mL)提取。用盐水洗涤有机提取物;经MgSO<sub>4</sub>干燥;过滤;并浓缩滤液,得到为无色油状物的标题化合物(319mg, 99.4%)。MS(m/z):242(M+23)。

[0199] 基本根据制备38的方法,制备表3的下述化合物。

[0200] 表3

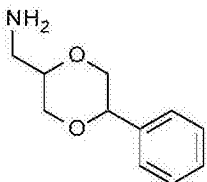
[0201]

制备	化学名称	结构	MS (m/z):
39	2-(叠氮基甲基)-6-苯基-1,4-二噁烷		237 (M+18)
40	顺式-2-(叠氮基甲基)-6-环丙基-1,4-二噁烷		183 (M+1)

[0202] 制备41

[0203] (反式-5-苯基-1,4-二噁烷-2-基)甲胺

[0204]

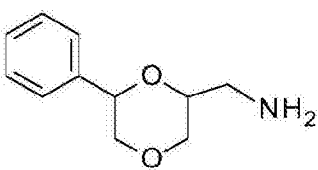
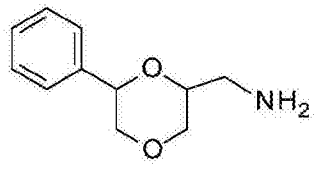
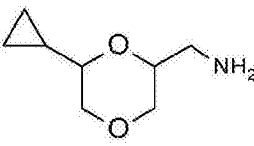


[0205] 将反式-2-叠氮基甲基-5-苯基-1,4-二噁烷(319mg, 1.46mmol)、三苯基膦(765mg, 2.92mmol)、THF(20mL)和H<sub>2</sub>O(5mL)合并。室温下,将反应混合物搅拌过夜。向反应物中,加入Dowex AG 50W-X8阳离子交换树脂(铵型,200-400目,1g),并在环境温度下搅拌20分钟。过滤,并依次用THF(10mL)和H<sub>2</sub>O(10mL)洗涤树脂。通过将SCX树脂用NH<sub>3</sub>的MeOH溶液(120mL 7N)冲洗而洗脱,并减压浓缩滤液,得到为无色油状物的标题化合物(280mg, 99.6%)。MS(m/z):194(M+1)。

[0206] 基本根据制备41的方法,制备表4的下述化合物。

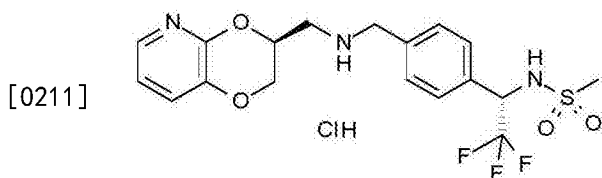
[0207] 表4

[0208]

制备	化学名称	结构	MS (m/z)	色谱条件
42	反式(6-苯基-1,4-二噁烷-2-基)甲胺		194 (M+1)	Q
43	顺式(6-苯基-1,4-二噁烷-2-基)甲胺		194 (M+1)	Q
44	((顺式)-6-环丙基-1,4-二噁烷-2-基)甲胺		158 (M+1)	

[0209] 实施例1

[0210] N-((1S)-1-[4-(([(3S)-2,3-二氢[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)氨基]甲基)苯基]-2,2,2-三氟乙基)甲磺酰胺盐酸盐

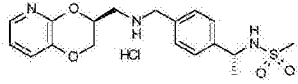
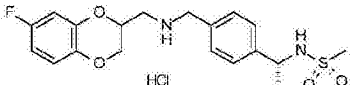
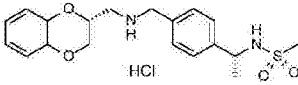


[0212] 将[(3S)-2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基]甲胺(9.71g, 58.4mmol)、N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-(4-甲酰基苯基)-乙基]-甲磺酰胺(16.43g, 58.4mmol)和MeOH(292mL)合并。加入4Å分子筛(30mL),并在环境温度下,将混合物于氮气气氛下搅拌1h。分批加入硼氢化钠(8.84g, 233.7mmol),并在环境温度下搅拌10分钟,通过MS和<sup>1</sup>H NMR监测反应。缓慢加入H<sub>2</sub>O,以淬灭反应,并经硅藻土过滤。收集滤液;减压除去溶剂;并经利用梯度0-100%(5%(2N NH<sub>3</sub>/MeOH)的DCM溶液)的(5%MeOH/DCM)溶液的快速柱色谱纯化,以洗脱产物。合并产物流分,并减压除去溶剂,得到作为残留物的游离碱。将残留物溶解于DCM中,并在搅拌下,加入HCl(1N的Et<sub>2</sub>O溶液;87.7mL, 87.7mmol)。加完后,搅拌10分钟,然后减压除去溶剂,得到为白色固体的标题产物(12.9g, 47.3%)。MS(m/z): 432(M-Cl)。

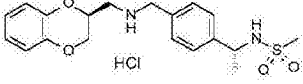
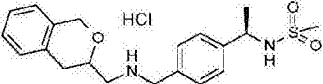
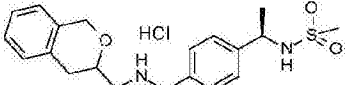
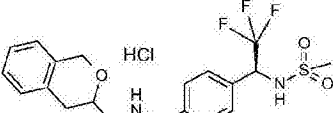
[0213] 基本根据实施例1的方法,可制备表5的下述实施例。通过从手性原料开始和/或利用下文确定的色谱柱和条件,表5的所有下述实施例可作为单一异构体分离得到。

[0214] 表5

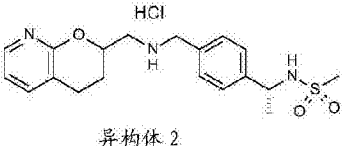
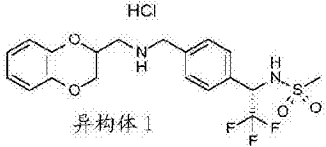
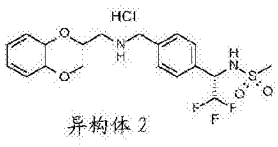

[0215]

实施 例#	化学名称	结构	MS (m/z)	色谱 条件
2	N-((1R)-1-[4-((3S)-2,3-二氢[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-3-基甲基)氨基}甲基)苯基]乙基}甲磺酰胺盐酸盐		378 (M-Cl)	
3	N-((1R)-1-[4-((7-氟-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-2-基)甲基)氨基}甲基)苯基]乙基}甲磺酰胺盐酸盐, 异构体 1		395 (M-Cl)	D
4	N-((1R)-1-[4-((2R)-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-2-基甲基)氨基}甲基)苯基]乙基}甲磺酰胺盐酸盐		377 (M-Cl)	

[0216]

实施例#	化学名称	结构	MS (m/z)	色谱 条件
5	N-((1R)-1-[4-(((2S)-2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-2-基甲基)氨基)甲基]苯基)乙基]甲磺酰胺盐酸盐		377 (M-Cl)	
6	N-[(1R)-1-(4-[[3,4-二氢-1H-异色烯-3-基甲基)氨基]甲基]苯基)乙基]甲磺酰胺盐酸盐, 异构体 1		375 (M-Cl)	F
7	N-[(1R)-1-(4-[[3,4-二氢-1H-异色烯-3-基甲基)氨基]甲基]苯基)乙基]甲磺酰胺盐酸盐, 异构体 2		375 (M-Cl)	F
8	N-[(1S)-1-(4-[[3,4-二氢-1H-异色烯-3-基甲基)氨基]甲基]苯基)-2,2,2-三氟乙基]甲磺酰胺盐酸盐, 异构体 2		429 (M-Cl)	F

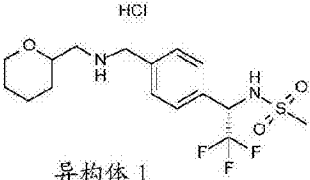
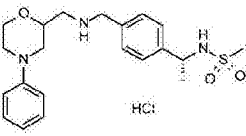
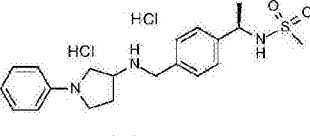

[0217]

实施例#	化学名称	结构	MS (m/z)	色谱 条件
9	N-[(1R)-1-(4-[(3,4-二氢-2h-吡喃并[2,3-b]吡啶-2-基甲基)氨基]甲基}苯基)乙基]甲磺酰胺盐酸盐异构体 2		376 (M-Cl)	G
10	N-[(1S)-1-(4-[(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-2-基甲基)氨基]甲基}苯基)-2,2,2-三氟乙基]甲磺酰胺盐酸盐, 异构体 1		431 (M-Cl)	B
11	N-[(1S)-1-(4-[(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-2-基甲基)氨基]甲基}苯基)-2,2,2-三氟乙基]甲磺酰胺盐酸盐, 异构体 2		431 (M-Cl)	C
12	N-[(1R)-1-(4-[(2,3-二氢-1-苯并呋喃-2-基甲基)氨基]甲基}苯基)乙基]甲磺酰胺盐酸盐, 异构体 2		361 (M-Cl)	A

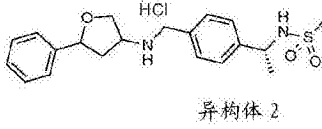
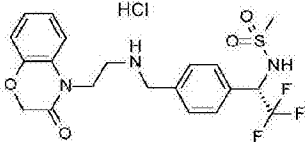
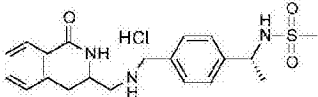
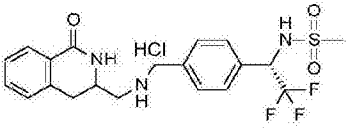
[0218]

实施 例#	化学名称	结构	MS (m/z)	色谱 条件
13	N-[(1R)-1-(4-[(3,4-二氢-2h-1,4-苯并噁嗪-3-基甲基)氨基]甲基}苯基)乙基]甲磺酰胺二盐酸盐 异构体 1		376 (M-2HCl +1)	C
14	N-[(1R)-1-(4-[(3,4-二氢-2h-1,4-苯并噁嗪-3-基甲基)氨基]甲基}苯基)乙基]甲磺酰胺二盐酸盐 异构体 2		376 (M-2HCl +1)	C
15	N-[(1R)-1-[4-[(2r)-3,4-二氢-2h-色烯-2-基甲基]氨基]甲基}苯基]乙基}甲磺酰胺 盐酸盐		375 (M-Cl)	
16	N-[(1R)-1-(4-[(3,4-二氢-2h-1,4-苯并噁嗪-2-基甲基)氨基]甲基}苯基)乙基]甲磺酰胺二盐酸盐 异构体 2		376 (M-2HCl +1)	J

[0219]

实施 例#	化学名称	结构	MS (m/z)	色谱 条件
17	N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-(4-[[[(四氢-2h-吡喃-2-基甲基)氨基]甲基}苯基)乙基]甲磺酰胺盐酸盐, 异构体 1		381 (M-Cl)	N
18	N-[(1R)-1-[4-[[[(4-苯基吗啉-2-基)甲基]氨基}甲基)苯基]乙基]甲磺酰胺盐酸盐, 异构体 2		404 (M-Cl)	O
19	N-[(1R)-1-(4-[[[(1-苯基吡咯烷-3-基)氨基]甲基}苯基)乙基]甲磺酰胺二盐酸盐, 异构体 2		374 (M-2HCl +1)	P
20	顺式 N-[(1R)-1-(4-[[[(5-苯基四氢呋喃-3-基)氨基]甲基}苯基)乙基]甲磺酰胺盐酸盐, 异构体 1		375 (M-Cl)	K

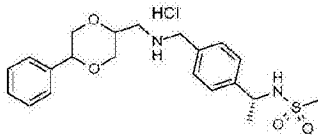
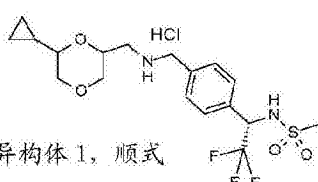
[0220]

实施 例#	化学名称	结构	MS (m/z)	色谱 条件
21	顺式 N-[(1R)-1-(4-[(5- 苯基四氢呋喃-3- 基)氨基]甲基}苯 基)乙基]甲磺酰胺 盐酸盐 异构体 2		375 (M-Cl)	K
22	N-[(1S)-2,2,2-三氟 -1-[4-([2-(3-氧代 -2,3-二氢-4h-1,4-苯 并噁嗪-4-基)乙基] 氨基}甲基)苯基]乙 基}甲磺酰胺盐酸 盐		458 (M-Cl)	
23	N-[(1R)-1-[4-([1- 氧代-1,2,3,4-四氢 异喹啉-3-基)甲基] 氨基}甲基)苯基]乙 基}甲磺酰胺盐酸 盐 异构体 1		388 (M-Cl)	Y
24	N-[(1S)-2,2,2-三氟 -1-[4-([1-氧代 -1,2,3,4-四氢异喹 啉-3-基)甲基]氨基} 甲基)苯基]乙基}甲 磺酰胺盐酸盐 异 构体 1		442 (M-Cl)	

[0221]

实施 例#	化学名称	结构	MS (m/z)	色谱 条件
25	N-{1-[4-({(4-甲基-3,4-二氢-2h-1,4-苯并噁嗪-2-基)甲基)氨基}甲基)苯基]乙基}甲磺酰胺二盐酸盐 异构体 1	<p>HCl 异构体 1</p>	390 (M-2HCl +1)	H
26	N-{1-[4-({(4-甲基-3,4-二氢-2h-1,4-苯并噁嗪-2-基)甲基)氨基}甲基)苯基]乙基}甲磺酰胺二盐酸盐 异构体 2	<p>HCl 异构体 2</p>	390 (M-2HCl +1)	H
27	反式 N-((1R)-1-[4-({(6-苯基-1,4-二噁烷-2-基)甲基)氨基}甲基)苯基]乙基}甲磺酰胺盐酸盐 异构体 1	<p>HCl</p>	405 (M-Cl)	T
28	顺式 N-((1R)-1-[4-({(6-苯基-1,4-二噁烷-2-基)甲基)氨基}甲基)苯基]乙基}甲磺酰胺盐酸盐 异构体 2	<p>HCl 异构体 2, 顺式</p>	405 (M-Cl)	T

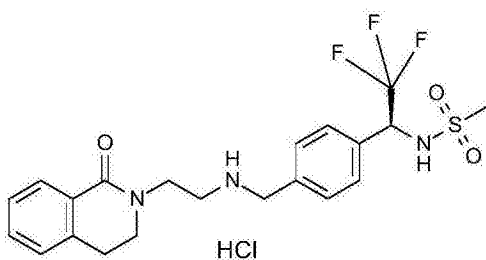
[0222]

实施 例#	化学名称	结构	MS (m/z)	色谱 条件
29	反式 -N-((1R)-1-[4-((5- 苯基-1,4-二噁烷-2- 基)甲基)氨基}甲 基)苯基]乙基}甲磺 酰胺盐酸盐 异构 体 2	 异构体 2, 反式	405 (M-Cl)	S
30	顺式 -N-((1S)-1-[4-((6- 环丙基-1,4-二噁烷 -2-基)甲基)氨基}甲 基)苯基]-2,2,2-三氟 乙基}甲磺酰胺盐 酸盐 异构体 1	 异构体 1, 顺式	423 (M-Cl)	U

[0223] 实施例31

[0224] N-((1S)-2,2,2-三氟-1-[4-((2-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基)氨基)甲基)苯基]乙基}甲磺酰胺盐酸盐

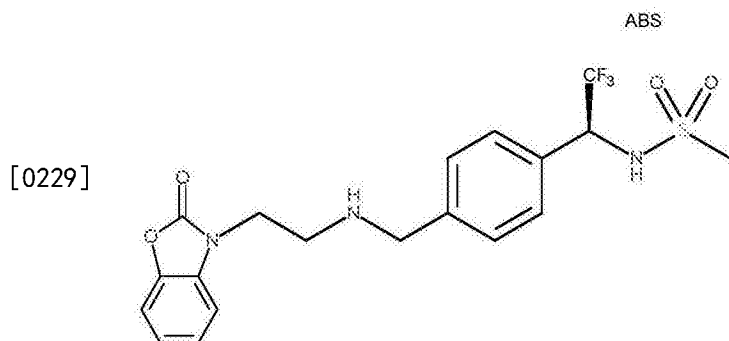
[0225]



[0226] 将2-(1-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙基氨基甲酸叔丁酯(220mg, 0.76mmol)溶解于DCM(3mL)中,并加入三氟乙酸(1mL,13.23mmol)。在环境温度下搅拌30分钟。减压浓缩混合物,然后溶解于1,2-二氯乙烷(20mL)中。加入N-[(1S)-2,2,2-三氟-1-(4-甲酰基苯基)-乙基]-甲磺酰胺(150mg,0.53mmol)、乙酸(0.05mL,0.87mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(642.3mg,3.03mmol)。将混合物在环境温度下搅拌过夜。减压浓缩,得到残留物,并用MeOH(2mL)稀释残留物。经利用10%MeOH的DCM溶液的制备型TLC纯化残留物,得到无色油状物。将油状物溶解于MeOH(3mL)中,并加入HCl(1M的乙醚溶液;0.5mL;0.5mmol),并搅拌30分钟。减压浓缩,得到为白色固体的标题化合物(10mg,3.7%)。MS(m/z):456(M-Cl)。

[0227] 实施例32

[0228] N-((1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({[2-(2-氧代-1,3-苯并咪唑-3(2h)-基)乙基]氨基}甲基)苯基]乙基)甲磺酰胺盐酸盐



[0230] 基本根据实施例31的制备方法,制备N-((1S)-2,2,2-三氟-1-[4-({[2-(2-氧代-1,3-苯并咪唑-3(2h)-基)乙基]氨基}甲基)苯基]乙基)甲磺酰胺盐酸盐。MS(m/z)444(M-CI).

[0231] 表6提供色谱条件,其中它们根据上述实施例而变化。

[0232] 表6

[0233]

条件	柱子	柱子大小	流动相
A	Chiralpak AD	20x250 mm 10 um	EtOH 100%
B	Chiralpak AD-H	21 x 150 mm 5 um	CO <sub>2</sub> /IPA (0.2%IPAm) 80/20
C	Chiralpak IC-H	30x250 5 um	己烷 /EtOH(0.1% DEA) 55/45
D	Chiralpak AD-H	21x150 mm 5 um	CO <sub>2</sub> /IPA (0.2%IPAm) 70/30
F	Chiralpak AY	30x250 mm 5 um	己烷 /EtOH(0.1% DEA)

[0234]

条件	柱子	柱子大小	流动相
			30/70
G	Chiralpak AY-H	30 mm	30% MeOH(0.1% DEA) /CO <sub>2</sub>
H	Chiralcel OD-H	30x250 mm 5 um	40% MeOH(0.1% DEA)/CO <sub>2</sub>
J	Chiralpak AY-H	30x250 mm 5 um	己烷 /EtOH(0.1% DEA) 60/40
K	Chiralcel OJ-H	30x250 mm 5 um	MeOH(0.2% IPAm)
L	Chiralcel OJ	20x250mm 10 um	己烷 (0.2% DMEA) / IPA 75/25
M	岛津 C18	19x250 mm 15 um	45-55% (10 mmol NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O) / 乙腈.
N	Chiralcel OD	21.2x250mm 10 um	己烷 (0.2% DMEA)/IPA 70/30
O	Chiralpak AD-H	20 x 250 mm 5 um	CO <sub>2</sub> /IPA-DEA (0.2%) 70/30
P	Chiralpak AS	20x250 mm 10 um	己烷 (0.2% DMEA) / 乙醇 75/25
Q	岛津 PRC-ODS	20x250 mm 15 um	10-30% (10 mmol NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O) / 乙腈.
R	岛津 C18	19x250 mm 15 um	30-40% (10 mmol NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O) / 乙腈.
S	RegisCell OD	30x250 mm 5 um	CO <sub>2</sub> /[MeOH-DEA (0.1%) 14-56% 梯度]
T	Chiralpak IA	30x250 mm 5um	己烷 :EtOH(0.1%DEA), 70:30
U	AD	30x250 mm 5 um	CO <sub>2</sub> /MeOH-DEA (0.1%) 85/15
W	岛津 C18	19x250 mm 15 um	(10 mmol NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O) / 乙腈 40/60
X	Chiralpak AD	20x250 mm 10 um	甲醇(0.2% DMEA) 100%
Y	Chiralcel OJ	10x250 mm 10 um	(0.2% DMEA 的 EtOH 溶液) 100%
Z	岛津 PRC-ODS	20x250 mm 15um	25-50% ACN / 水 (10 mMol/L NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> )

[0235] MOGAT-2抑制测试

[0236] 在本项测试中,评价化合物对人MoGAT-2的体外抑制活性。MoGAT-2从油酰基-CoA向单油酰基-甘油(“MAG”)转移油酰基基团,在肠内甘油三酯再合成途径中形成二油酰基-甘油(“DAG”)。所述测试利用Microscint E提取,其选择性提取疏水性分子,而不是亲水性分子,以从<sup>14</sup>C-DAG中分离<sup>14</sup>C-油酰基-CoA。

[0237] 遗传工程昆虫SF9细胞表达人MoGAT-2。用蛋白酶抑制剂(罗氏Cat#11873580001)在20mM NaCl中制备细胞裂解液。在15,000rpm下,将表达人MoGAT-2的SF9细胞匀化20x2秒(PT-3100 Polytrone)。4℃下,将匀浆在1000g离心10分钟。将上清液收集到单独的管中,用于蛋白质定量和活性测试。用色谱法纯化一油酸甘油酯底物(Spectrum Chemical,CAS#25496-72-4)。在磷脂囊泡(二油酰基磷脂酰胆碱“DOPC”)中制备单酰基甘油(MAG)底物。以20mM总脂(MAG和DOPC)浓度,制备MAG/DOPC囊泡。制备不同摩尔比率的MAG:总脂,用于化合物筛选(8.9%)或者化合物动力学研究(2.6-40%)。在玻璃管中,将适当量的纯化的MAG和DOPC(Avanti极性脂质#850375C)混合进氯仿中。随后,在N<sub>2</sub>气气流下,蒸发氯仿,然后减压干燥30分钟。向干燥的MAG/DOPC混合物中,加入适当量的缓冲液(Tris-Cl pH 7.4,250mM蔗糖,1mM EDTA),以得到所需的总脂浓度。超声处理MAG/DOPC溶液,至溶液澄清。利用动态光散射,测量囊泡大小,以确定均匀度。

[0238] 测试缓冲液由100mM Tris(pH 7.5,Invitrogen 15567-022)、11%DMSO、250mM蔗糖(Sigma S-0389)、1mM EDTA和完全蛋白酶抑制剂混合物(Roche Diagnostic 12454800)构成。向缓冲液中,加入受试化合物,以及底物和酶。反应的终浓度是0.016mg/mL SF9细胞提取物、20μM油酰基-CoA(3.5μM <sup>14</sup>C-油酰基-CoA)、1.26mM超声处理囊泡形的总脂(8.9:91.1摩尔比率的MAG:DOPC构成)。在室温下培养90分钟后,通过加入AESSM(按体积,12.5%的100%变性EtOH;11%DI H<sub>2</sub>O;2.5%1.0N NaOH;59%异丙醇(万灵科3031-08);15%庚烷(Omni Solv HX0078))终止反应。加入Microscint E,然后密封板子,并在室温下平衡至少4小时后,在闪烁计数器上计数。利用Excel Fit软件(版本4;利用4-参数非线性逻辑方程分析数据(Abase方程式205)),通过浓度vs.MoGAT-2相对活性标绘,计算IC<sub>50</sub>(达到半数最大抑制的浓度)。

[0239] 文中所示的所有化合物具有低于100nM的IC<sub>50</sub>。实施例1显示2.28nM的IC<sub>50</sub>。结果显示所示化合物在本测试中是MoGAT-2抑制剂。

[0240] 在MOGAT-2细胞测试中的抑制活性

[0241] 在本项测试中,评价化合物在细胞环境中对人MoGAT-2的抑制活性。Caco-2是人结肠癌细胞株,并通常用作肠上皮细胞的模型。Caco-2不表达MoGAT-2,并由此通过稳定转染将人MoGAT-2表达到(engineered into)细胞株中。将MAG类似物2-O-十六烷基甘油(HDG)用于检测细胞的MoGAT-2活性,因为HDG不被水解,且得到的产物容易通过质谱检测。作为含有DOPC的混合物,以超声囊泡的形式,将底物递送到细胞。

[0242] 将Caco2细胞接种到100mm盘中,在完全培养基(3/1DMEM:F12+10%FBS+20mM HEPES+庆大霉素)中24小时后,至80%融合。利用Lipofectamine 2000(Invitrogen),用hMoGAT-2质粒(MOGAT-2-pCDNA3.1-Hygro)转染细胞。暴露至转染混合物中6小时后,用PBS洗涤细胞3次,然后加入培养基。将细胞再培养18小时,用胰蛋白酶处理细胞,并依次将其稀释到100mm盘中。加入完全培养基+400μg/ml潮霉素,并培养至克隆出现。分离克隆并将其转移至24孔盘中,并生长至融合。利用Qiagen RNAeasy试剂盒,从所述克隆制备RNAs。利用ABI

inventoried测试(HS00228262),在7900序列检测系统(ABI)上完成Taqman分析。通过利用山羊多克隆抗体的蛋白印迹分析(Santa Cruz,SC-32392),从所述克隆分析裂解物,以确证相应于MoGAT-2的38kD蛋白质的人MoGAT-2表达。

[0243] 在玻璃管中,将2-0-十六烷基甘油(“HDG”,Biosynth Chemistry&Biology,#H-1806,562.7 $\mu$ l,20mg/ml)和DOPC(14.3ml,20mg/ml)混合于氯仿中;首先在N<sub>2</sub>气下干燥;然后再减压干燥30分钟。向所述干燥的HDG/DOPC混合物中,加入20ml缓冲液(150mM Tris-Cl pH 7.4,250mM蔗糖,1mM EDTA),并超声至溶液变得澄清。在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>下,将Caco2细胞置于多聚-D-赖氨酸包被的96-孔板中(所述“细胞板”),过夜。除去生长培养基,并用含有2%BSA(Sigma)的DMEMF12(3:1)培养基(GIBCO 93-0152DK)中的受试化合物预处理细胞30分钟。用含有40 $\mu$ M油酸和800 $\mu$ M的8.9:91.9(摩尔比)HDG/DOPC的2%BSA DMEMF12(3:1)培养基中的一种受试化合物处理细胞4小时。用50 $\mu$ l胰蛋白酶溶液的胰蛋白酶处理细胞,并加入50 $\mu$ l PBS。将细胞立即在干冰上冷冻,并贮存于-20 $^{\circ}$ C,用于LC-MS分析。如下述,用氯仿/甲醇提取细胞:将细胞转移至2ml板子中;用200 $\mu$ L甲醇洗涤细胞板,然后将甲醇冲洗液转移至2ml板子;再用200 $\mu$ L PBS冲洗细胞板,并将PBS冲洗液转移至2ml板子中。将含有内标(19.52ng/mL)DAG(15:0,15:0(Sigma))、D5-TAG(39.03ng/mL)CDN(16,16,16)的氯仿(400 $\mu$ L)加入到2ml板子中。上下转动2ml密封板(10x),然后涡旋并旋转。从2ml板子中除去400 $\mu$ L较底层,并加入到另一个板子“最终板子”的孔中。向2ml板子中,加入CHCl<sub>3</sub>:MeOH(400 $\mu$ L 2:1)。再上下转动2ml密封板(10x),然后涡旋并旋转。从所述2ml板子中除去220 $\mu$ L较底层,并加入到最终板子中。干燥最终板子,并用500mL IPA重构。密封最终板子,并振摇5min。利用装配10 $\mu$ L环(连接至岛津溶剂输送系统)的Leap自动进样器,从最终板子向保持在60 $^{\circ}$ C的Halo C8柱(2.1x 50,2.7 $\mu$ L粒度)上注射10 $\mu$ l样品。检测通道,以收集D5 C16 TAG内标、以及醚TAG和C52与C54天然TAGs的数据。溶剂A是含有20 $\mu$ M醋酸铵的80/20 H<sub>2</sub>O/甲醇。溶剂B是含有20 $\mu$ M醋酸铵的50/50 IPA/THF。流速是0.4mL/min。冲洗溶剂是H<sub>2</sub>O/MeOH和DCM。利用Xcalibur软件提取所关注峰的面积,并将数据输出至Excel,其使用下述公式:(醚TAG的面积/C54天然TAG的面积)/IS的面积。所述比率有效地说明各孔中细胞数的变化。

[0244] 下面表7中提供所述的基于MOGAT-2细胞测试的结果,并显示表7中所列的实施例抑制细胞环境中的人MoGAT-2。

[0245] 表7

[0246]

实施例	C <sub>50</sub> nM(Std Dev.;n*)
1	3.8(2.7;2)
14	479(N/A;1)
19	105(N/A;1)
29	294(N/A;1)
31	266(N/A;1)

[0247] \*试验数

[0248] 在狗油推注模型中的药理作用

[0249] 抑制发现于小肠中的MoGAT-2可用于治疗过度脂肪摄入引起的高甘油三酯血症。MoGAT-2的抑制中断甘油三酯类的再合成,这降低甘油三酯类从肠的分泌。因此,,MoGAT-2

抑制干扰致使甘油三酯类最终分泌入肠道用于经过身体的最终循环的特异性过程。为了评价一种或多种所示化合物抑制MoGAT-2诱导的TAG向肠道分泌的能力(根据血液系统中测量的),可采用下述策略:

[0250] 21只雄性比格(beagles)猎犬用于各研究中,所选择的每只犬具有9-13kg的体重。将犬圈养在具有标准光照周期(12小时光亮和12小时黑暗)的笼子里;环境温度下:72±8°F;且在30%-70%的相对湿度下。研究开始前16小时,将狗禁食,然后为禁食的狗施用溶媒(1%HEC,0.25%吐温80,止泡剂)或者所述溶媒中的一种受试化合物。给药1小时后,采集狗血(颈静脉,0.5ml),用作时间点0的样品。时间点0样品采样后,立即给狗施用橄榄油(Sigma Catalog#:0-1514,5ml/kg)。在施用化合物/溶媒后1.5、2、3、5、7和9小时,将样品收集至置于冰上的EDTA管中。将样品在9000cpm离心15min,然后利用Roche Hitachi 917分析(Roche Cat no.1877771)血浆的总甘油三酯。对于血浆TAG18.1\_18.1\_18.1测量,萃取样品,并利用10μL血浆,完成类似于上述MoGAT-2细胞测试中所述的LC/MS/MS分析。

[0251] 分析物是TAG 18:1 18:1 18:1的[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>离子,其具有902.8m/z的质量;内标是D5 TAG 16:0 16:0 16:0,其具有829.8m/z的质量。报道902.8m/z(TAG 18:1 18:1 18:1)的603.5m/z子离子与829.8m/z(D5 TAG 16:0 16:0 16:0内标)的556.5m/z子离子的比例在TAG 18:1 18:1 18:1相对量中变化。利用Graphpad Prism4,计算从总TAG AUC减去基线TAG AUC的净血浆TAG AUC:(净AUC<sub>TAG</sub>=油推注后的AUC<sub>TAG</sub>-0小时的AUC<sub>TAG</sub>)。如下计算血浆甘油三酯的抑制百分数:(净TAG AUC的油推注组平均值-用化合物治疗的净TAG AUC的油推注组平均值/净TAG AUC的油推注组平均值)\*100。最终统计学分析使用单向方差分析的Dunnett方法,用于与对照比较。将所有净TAG AUC值转化为分类的平均AUC,用于比较以限制研究内的变异性。本发明所示化合物抑制MoGAT-2活性和降低TAG体内吸收的能力可根据所述测试进一步评价。

[0252] 在该模型中以10mg/kg剂量评价实施例2。对于用于评价油推注诱导的循环中甘油三酯类的游弋(excursion)的两个参数,观察到统计学显著(p<0.05)的降低。结果如下:总甘油三酯77%的降低和TAG 18.1\_18.1\_18.1 67%的降低。

[0253] 根据公认的实践例如Remington's Pharmaceutical Sciences,Gennaro编,Mack Publishing Co.Easton Pa.1990中发现的,可容易地将本发明所示例的化合物配制成药物组合物。

[0254] 治疗医生或者其他医学人员将能测定用于治疗需要的人特别是用于治疗高甘油三酯血症的化合物的有效量。可将优选的药物组合物配制为用于口服施用的片剂或胶囊。片剂或胶囊可以以有效量包括本发明的化合物,用于治疗需要治疗的患者。