



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 108290863 B

(45)授权公告日 2020.05.05

(21)申请号 201680062288.2

(22)申请日 2016.09.02

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108290863 A

(43)申请公布日 2018.07.17

(30)优先权数据

415078 2015.12.04 PL

62/214,299 2015.09.04 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.04.24

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2016/055269 2016.09.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/037670 EN 2017.03.09

(73)专利权人 昂科艾伦迪治疗法公司

地址 波兰,华沙

(72)发明人 M·马祖尔 R·科勒夫斯基

B·博雷克 S·奥列尼克扎克

W·J·克斯洛伐克

M·C·皮奥特维兹

J·P·奥尔查克

A·A·戈列波斯基

A·巴托谢维奇 E·马齐尔兹

M·L·科瓦尔斯基

(74)专利代理机构 北京市铸成律师事务所

11313

代理人 张波 戴国琛

(51)Int.Cl.

C07D 401/14(2006.01)

C07D 413/14(2006.01)

C07D 417/14(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

C07D 498/04(2006.01)

A61K 31/4523(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

A61P 37/08(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

W0 2015095701 A1,2015.06.25,

审查员 马良晓

权利要求书9页 说明书178页

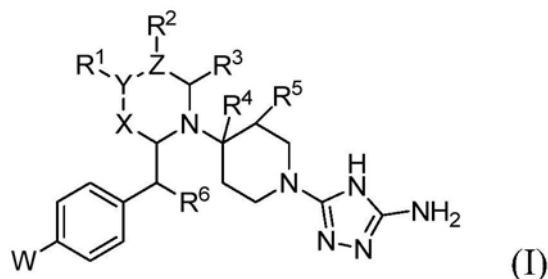
(54)发明名称

可用作人壳多糖酶抑制剂的经取代的氨基三唑

(57)摘要

公开了经嘧啶基环取代的氨基三唑化合物,所述嘧啶基环本身经杂环状环取代。这些化合物是酸性哺乳动物壳多糖酶和壳三糖苷酶的抑制剂。还公开了使用所述化合物治疗由过敏原引起的哮喘反应以及急性和慢性炎症性疾病、自身免疫疾病、牙科疾病、神经疾病、代谢性疾病、肝病、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症以及癌症的方法。

1. 一种由式 (I) 表示的化合物,



其中:

W是卤基、(C₁-C₃) 烷基、或 (C₁-C₃) 烷氧基-;

X是单键、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-C((C₁-C₃) 烷基)₂-或-C(O)-;

Y是单键、-CH-、-CHCH₂-、-CH₂CH-、-N-、-O-、-OCH₂-、-S(O)-或-S(O)₂-;

如果Y是单键、-O-、-OCH₂-、-S(O)-或-S(O)₂-,则R¹不存在;

R¹是H、OH、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 羟烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、-C(O)(C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂(C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂芳基、-S(O)₂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-CO₂H、-C(O)O(C₁-C₆) 烷基、-((C₁-C₆) 亚烷基)C(O)OH、或-((C₁-C₆) 亚烷基)C(O)O(C₁-C₆) 烷基;

Z是-CH-、-C(O)-、-C((C₁-C₃) 烷基)-或-C(=CH₂)-;

如果Z是-C(O)-,则R²不存在,

R²是H、OH、卤基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 羟烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、-CO₂H、-C(O)O(C₁-C₆) 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH((C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N((C₁-C₆) 烷基)₂、(C₃-C₇) 环烷基 (C₁-C₆) 烷基-、或芳基 (C₁-C₆) 烷基;

或R¹和R²与插入的原子一起形成碳环状环或杂环状环;

R³是H、(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基 (C₁-C₃) 烷基、或 (C₁-C₆) 卤代烷基;

R⁴是H、(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、或 (C₁-C₃) 烷氧基 (C₁-C₃) 烷基-;

R⁵是H、卤基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、或 (C₁-C₆) 卤代烷氧基;以及

R⁶是H、卤基、-OH、或-SH;或

R⁶与带有它的碳原子一起表示-C(O)-;

其中:

任何出现的烷基、芳基、芳基烷基、亚烷基、杂环基、环烷基、烷氧基、卤代烷基或羟烷基任选地经一个或多个独立地选自以下各项组成的组的取代基取代:-OH、卤基、-NH₂、-NH((C₁-C₆) 烷基)、-N((C₁-C₆) 烷基)₂、-CN、-NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、以及 (C₃-C₇) 环烷基;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或多晶型物,

其中,芳基选自苯基、萘基、二氢茛-1-基、二氢茛-2-基、二氢茛-3-基、二氢茛-4-基、茛-1-基、茛-2-基、茛-3-基、茛-4-基、二氢萘-2-基、二氢萘-3-基、二氢萘-4-基、二氢萘-1-基、1,2,3,4-四氢萘基、5,6,7,8-四氢萘-1-基、5,6,7,8-四氢萘-2-基和茚基组成的组;

碳环状环是指各自具有3至12个碳原子的单环或双环或桥联的饱和或部分饱和的碳

环;并且

杂环状环是指单环、双环和三环,其是完全饱和的或者其含有一个或多个不饱和单元,各自具有5-10个环成员,其中1-4个环成员是选自由O、N和S组成的组的杂原子,其余环原子是C。

2.如权利要求1所述的化合物,其中:

X是单键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$;

Y是单键、 $-\text{CH}-$ 、 $-\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$;

如果Y是单键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$,则 R^1 不存在;

R^1 是H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 卤代烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 羟烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{C}(\text{O})$ (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2$ (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2$ 芳基、 $-\text{S}(\text{O})_2$ 芳基 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (C_1-C_6) 烷基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 亚烷基 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、或 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ 亚烷基 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ (C_1-C_6) 烷基;

Z是 $-\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{C}((\text{C}_1-\text{C}_3)\text{烷基})-$;

如果Z是 $-\text{C}(\text{O})-$,则 R^2 不存在,

R^2 是H、卤基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 羟烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})_2$ 、 (C_3-C_7) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基-、或芳基 (C_1-C_6) 烷基。

3.如权利要求1所述的化合物,其中W是氟、氯、溴、甲基或甲氧基。

4.如权利要求1所述的化合物,其中 R^6 是H或 $-\text{OH}$ 。

5.如权利要求1所述的化合物,其中X是单键、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

6.如权利要求1所述的化合物,其中Y是单键、 $-\text{CH}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 。

7.如权利要求1所述的化合物,其中Y是 $-\text{CH}-$ 或 $-\text{N}-$ 。

8.如权利要求7所述的化合物,其中 R^1 是H或 (C_1-C_6) 烷基。

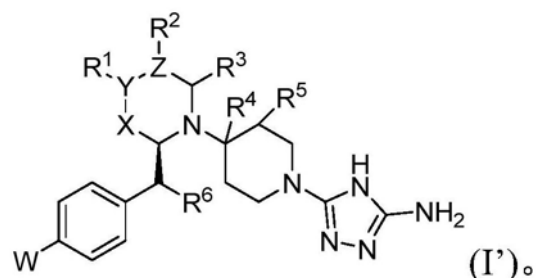
9.如权利要求7所述的化合物,其中 R^1 是 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$ (C_1-C_6) 烷基。

10.如权利要求1所述的化合物,其中Z是 $-\text{CH}-$ 。

11.如权利要求10所述的化合物,其中 R^2 是H、卤基、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_1-C_6) 羟烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (C_1-C_6) 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{烷基})_2$ 、 (C_3-C_7) 环烷基 (C_1-C_6) 烷基-、或芳基 (C_1-C_6) 烷基。

12.如权利要求10所述的化合物,其中 R^2 是H、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基。

13.如权利要求1所述的化合物,其由式(I')表示:



14.如权利要求1所述的化合物,其中:

W是溴或氯;

X是单键、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{C}(\text{O})-$;

Y是单键、-CH-、-N-、-O-或-S(O)₂-;

如果Y是单键、-O-或-S(O)₂-,则R¹不存在;

R¹是H、甲基、异丁基、甲氧基、乙酰基、甲氧基羰基、甲磺酰基、对甲苯磺酰基、甲氧基羰基甲基或羧甲基;

Z是-CH-、-C(O)-或-C(CH₃)-;

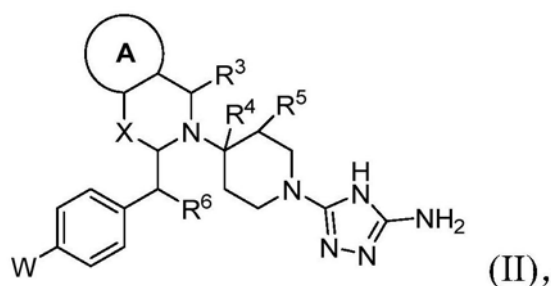
如果Z是-C(O)-,则R²不存在;

R²是H、甲基、乙基、异丙基、异丁基、-C(O)NH₂、-C(O)NHMe、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(CH₃)₂OCH₃、-CO₂H、-CO₂CH₂CH₃、-OCH₃、-F、-CH₂-(对氯苯基)或-CH₂-环己基;

R³、R⁴和R⁵各自是H;并且

R⁶是H或OH。

15. 一种由式 (II) 表示的化合物,



其中:

W是卤基、(C₁-C₃) 烷基、或 (C₁-C₃) 烷氧基-;

X是单键、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-C((C₁-C₃) 烷基)₂-、-C(O)-、-CH₂O-、-CH₂NH-或-CH₂N((C₁-C₃) 烷基)-,其中当X是-CH₂O-、-CH₂NH-或-CH₂N((C₁-C₃) 烷基)-时,则O或N原子共价键合至环A;

环A表示芳基或杂芳基环;

R³是H、(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基 (C₁-C₃) 烷基、或 (C₁-C₆) 卤代烷基;

R⁴是H、(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、或 (C₁-C₃) 烷氧基 (C₁-C₃) 烷基-;

R⁵是H、卤基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、或 (C₁-C₆) 卤代烷氧基;以及

R⁶是H、或卤基;或

R⁶与带有它的碳原子一起表示-C(O)-;

其中:

任何出现的烷基、芳基、杂芳基、亚烷基、烷氧基、或卤代烷基任选地经一个或多个独立地选自以下各项组成的组的取代基取代:-OH、卤基、-NH₂、-NH((C₁-C₆) 烷基)、-N((C₁-C₆) 烷基)₂、-CN、-NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、以及 (C₁-C₆) 烷氧基;

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或多晶型物,

其中,芳基选自苯基、萘基、二氢茚-1-基、二氢茚-2-基、二氢茚-3-基、二氢茚-4-基、茚-1-基、茚-2-基、茚-3-基、茚-4-基、二氢萘-2-基、二氢萘-3-基、二氢萘-4-基、二氢萘-1-基、1,2,3,4-四氢萘基、5,6,7,8-四氢萘-1-基、5,6,7,8-四氢萘-2-基和茚基组成的组;并且

杂芳基是指具有5-10个环成员的单环或双环芳族基团,其中1-4个环成员是选自O、N

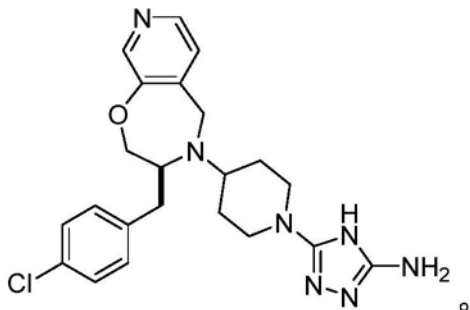
和S组成的组的杂原子。

16. 如权利要求15所述的化合物,其中W是氟、氯、溴、甲基或甲氧基。

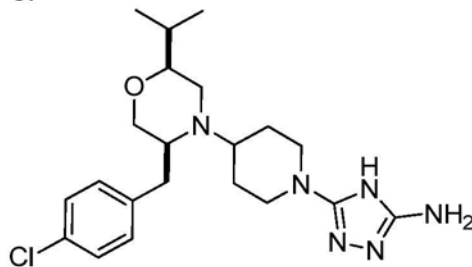
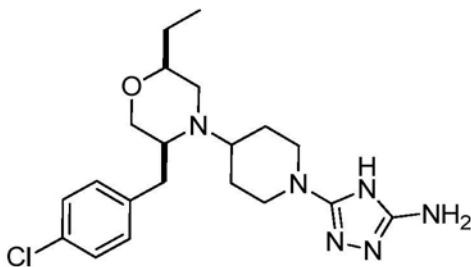
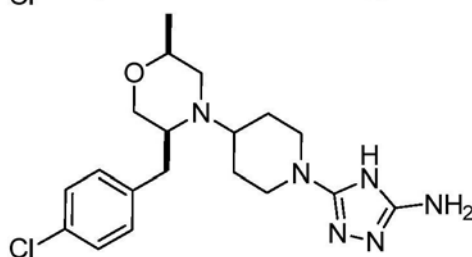
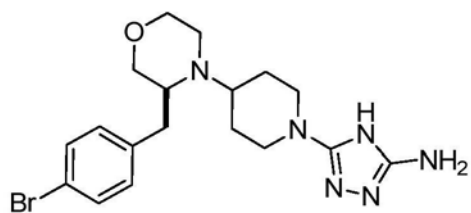
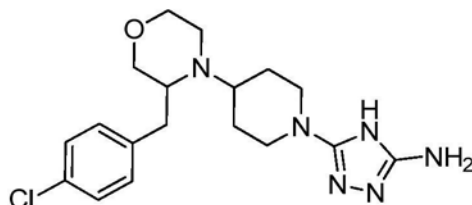
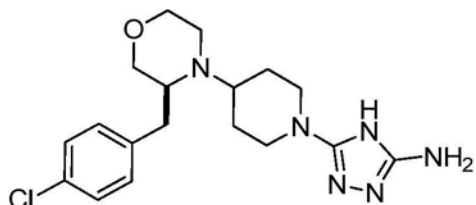
17. 如权利要求15所述的化合物,其中X是 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 或 $-\text{CH}_2\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_3)\text{烷基})-$ 。

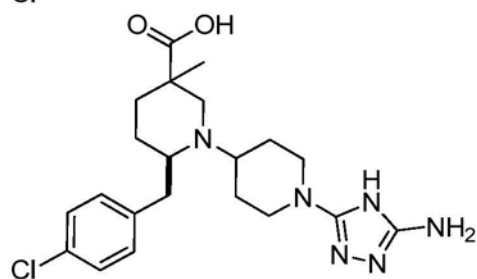
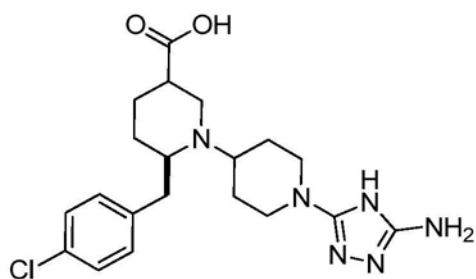
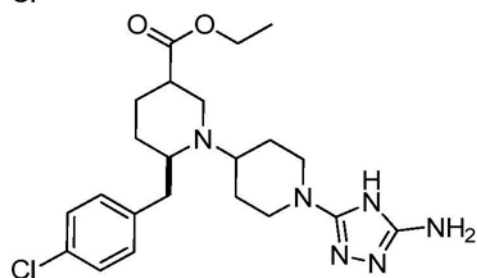
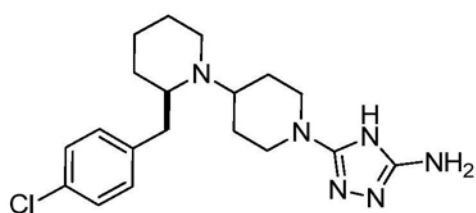
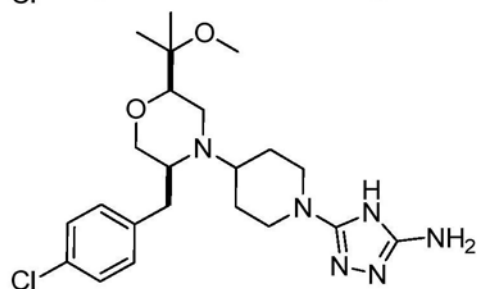
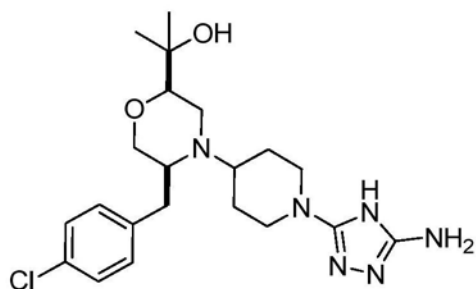
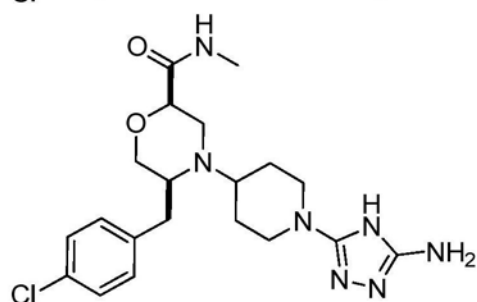
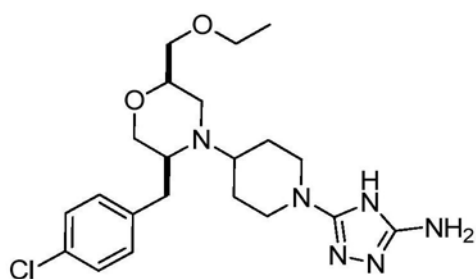
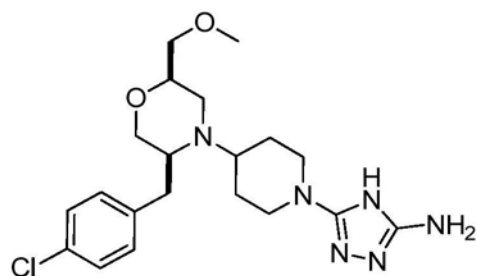
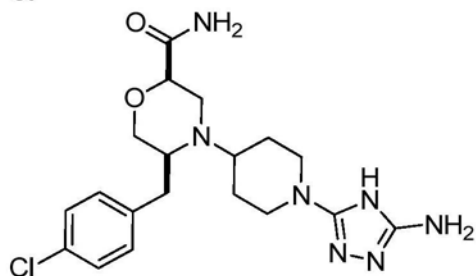
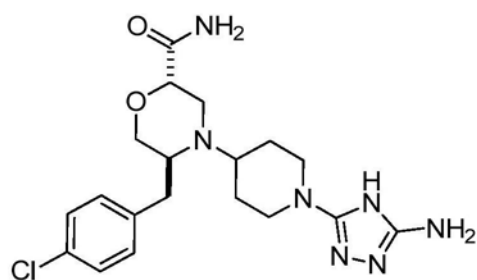
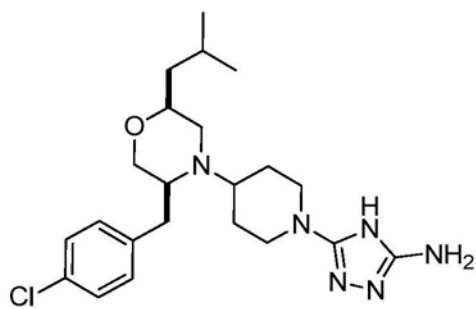
18. 如权利要求15所述的化合物,其中环A表示杂芳基环。

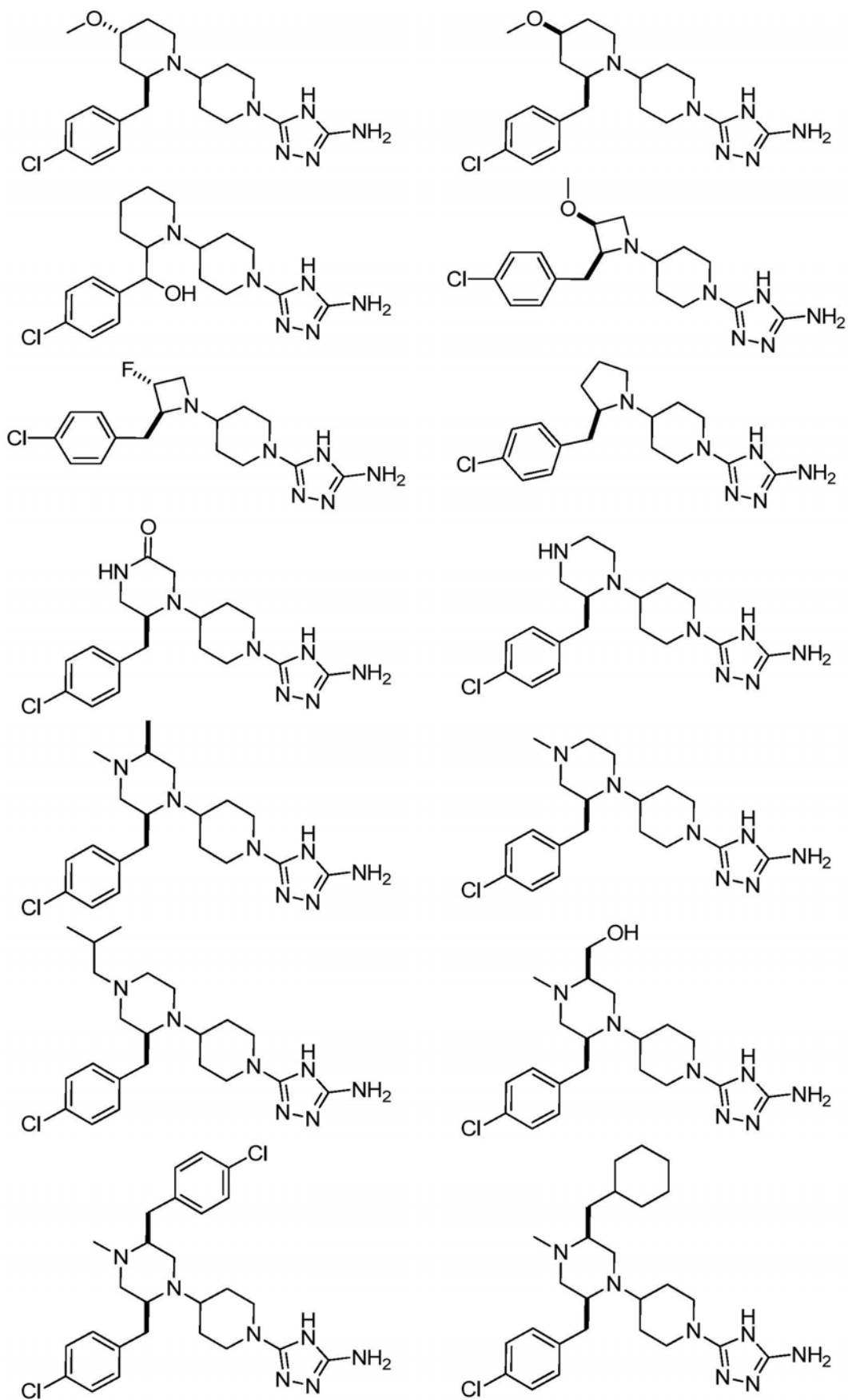
19. 如权利要求15所述的化合物,其具有下列结构式:

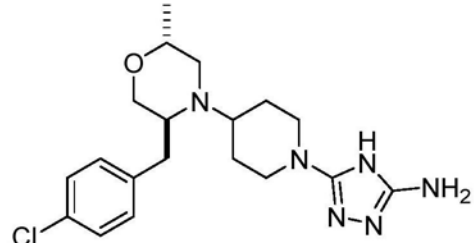
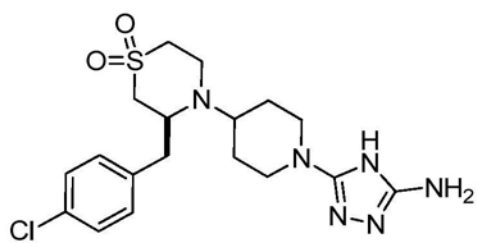
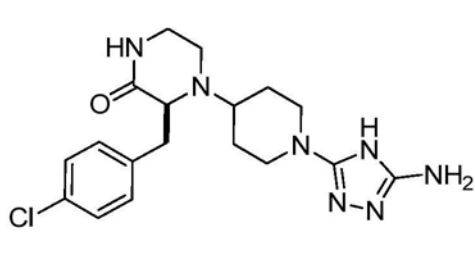
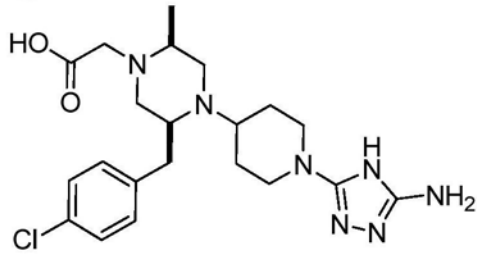
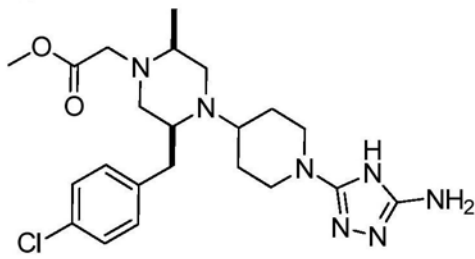
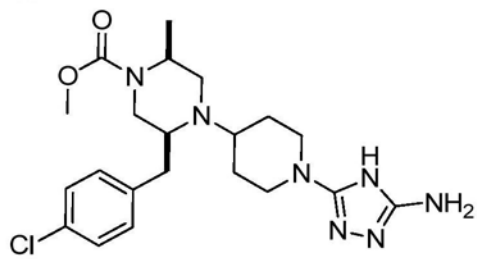
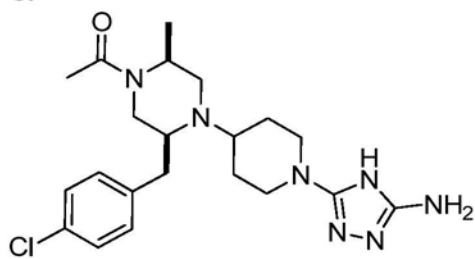
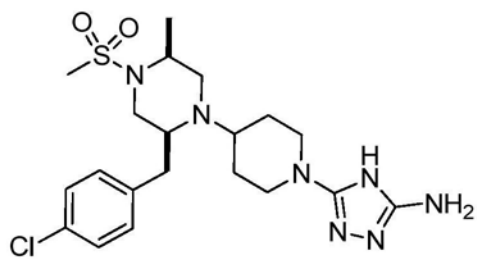
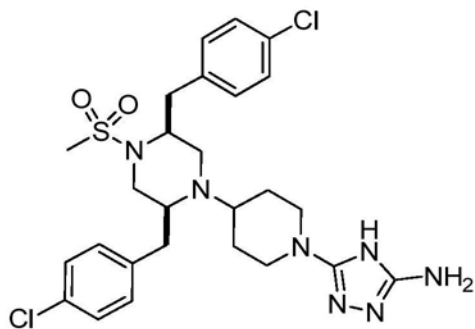
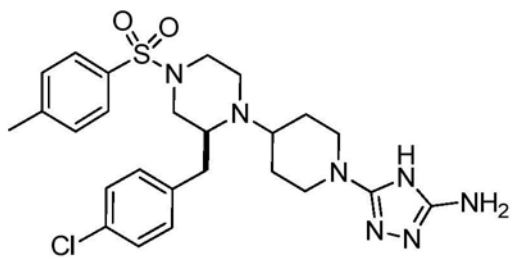
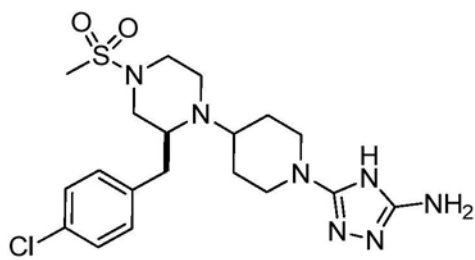
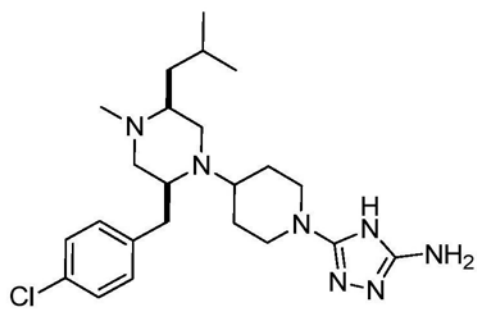


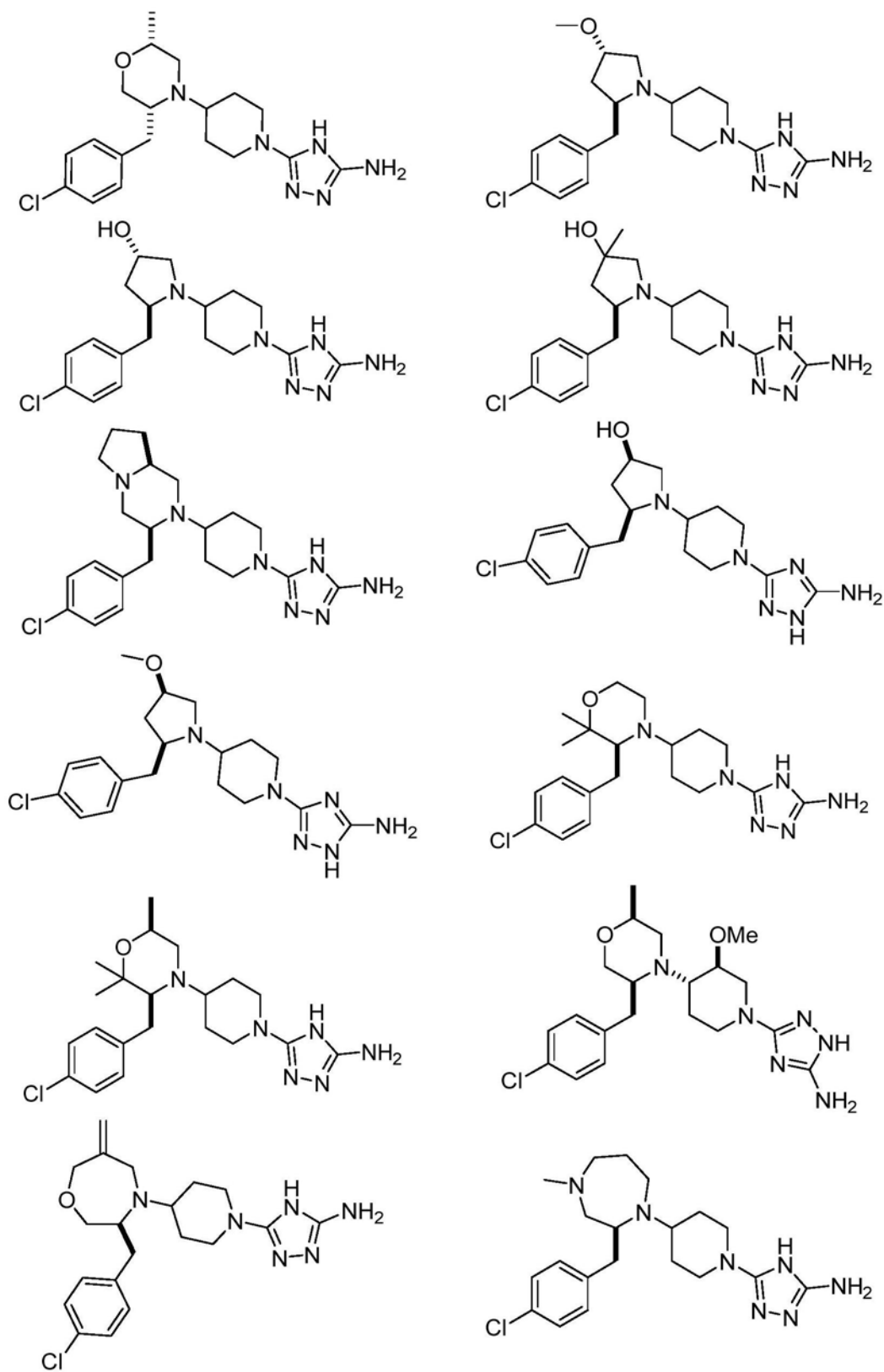
20. 如权利要求1所述的化合物,其选自由以下结构式组成的组:

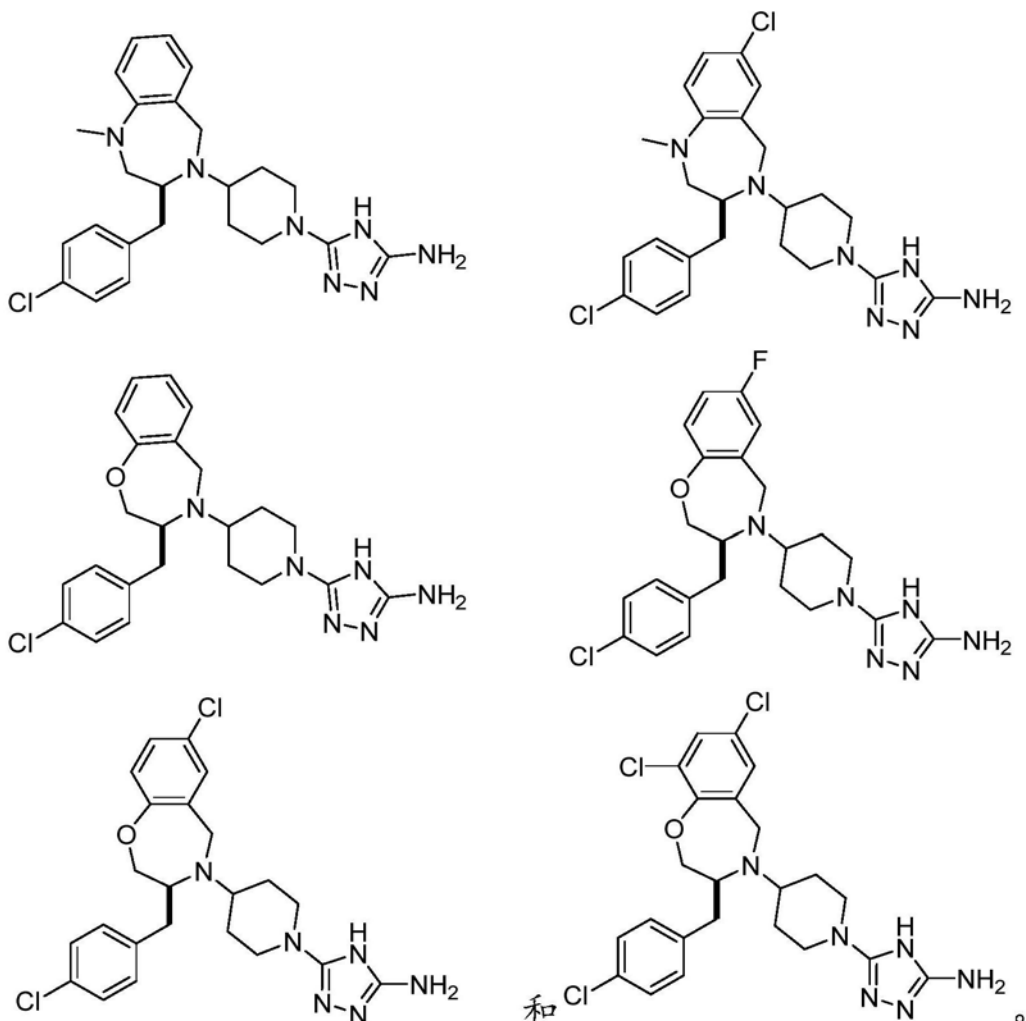












21. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的如权利要求1-20中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

22. 治疗有效量的至少一种根据权利要求1-20中任一项所述的化合物在制备用于治疗或预防与酸性哺乳动物壳多糖酶的异常表达或活性相关的疾病、病症或病状的药物中的用途,所述治疗或预防包括向有需要的受试者施用所述治疗有效量的至少一种根据权利要求1-20中任一项所述的化合物。

23. 治疗有效量的至少一种根据权利要求1-20中任一项所述的化合物在制备用于治疗或预防与壳三糖苷酶的异常表达或活性相关的疾病、病症或病状的药物中的用途,所述治疗或预防包括向有需要的受试者施用所述治疗有效量的至少一种根据权利要求1-20中任一项所述的化合物。

24. 如权利要求22所述的用途,其中所述疾病、病症或病状选自由以下各项组成的组: 过敏性疾病、急性和慢性炎性疾病、自身免疫性疾病、牙科疾病、神经疾病、代谢性疾病、肝病、肾病、皮肤病、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症、纤维化病症、贮积病以及癌症。

可用作人壳多糖酶抑制剂的经取代的氨基三唑

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2015年9月4日提交的美国临时专利申请序列号62/214,299的优先权权益,所述专利申请的内容特此以引用的方式并入。

[0003] 发明背景

[0004] 酸性哺乳动物壳多糖酶(AMC酶(AMCase); M_r = 约52.2kD)是通常在胃、唾液腺和肺中发现的一种分泌型酶。哺乳动物酶的独特之处在于它具有最佳的酸性pH,所述酶催化人工壳多糖样底物的水解。它在Th2炎症期间通过IL-13依赖性机制诱导。壳多糖酶据信在对寄生虫和其它传染因子的先天免疫中起关键作用。当以失调方式产生时,酶也可在过敏症和/或哮喘的发病机制中起重要作用。

[0005] 哮喘是气道的慢性炎症性疾病,其特征可逆性气道阻塞和气道高反应性(AHR)的反复发作。典型的临床表现包括可能变得危及生命或致命的呼吸短促、喘息、咳嗽和胸闷。虽然现有疗法集中于减轻有症状的支气管痉挛和肺部炎症,但人们越来越意识到长期呼吸道重塑在哮喘患者的肺部加速恶化中的作用。气道重塑是指许多病理特征,包括上皮平滑肌和肌成纤维细胞增生和/或化生、上皮纤维化和基质沉积。

[0006] 人们通常认为,过敏性哮喘是由对空气传播的过敏原不适当的炎症反应引发的。哮喘患者的肺部展现淋巴细胞、肥大细胞,且特别是嗜酸性粒细胞的深入浸润。AMC酶在来自抗原致敏且激发及IL-13转基因小鼠的肺中显著表达。AMC酶mRNA在来自无已知肺病的患者的肺组织中不容易检测到,但是在组织学和形态学上已经在来自哮喘患者的组织中的上皮细胞和上皮细胞中检测到。

[0007] 初步公开的研究(Zhu Z,Zheng T,Homer RJ,Kim YK,Chen NY,Cohn L,Hamid Q,和Elias JA.Acidic mammalian chitinase in asthmatic Th2inflammation and IL-13pathway activation.Science 304:1678-1682,2004;Matsumoto T,等人Demethylallosamidin,a chitinase inhibitor,suppresses airway inflammation and hyperresponsiveness.Biochem Biophys Res Commun 390:103-108,2009)表明AMC酶在过敏性哮喘的鼠类模型中在Th-2驱动的炎症响应中起作用。Th-1响应似乎没有涉及。在表达Th-1但不表达Th-2的小鼠模型中未观察到治疗作用(Fitz LJ,等人.Acidic mammalian chitinase is not a critical target for allergic airway disease.Am J Respir Cell Mol Biol 46:71-9,2011)。由于Th-1细胞主要参与宿主抵抗病原体的防御,所以将预期这种结果。

[0008] 壳三糖苷酶1(CHIT1, M_r = 约52kD或约39kDa)是主要在骨髓细胞和肺上皮细胞中表达的壳多糖酶,作为消化含壳多糖的真核病原体的细胞壁的先天性免疫介体。CHIT1是具有内壳多糖分解活性和转糖基化活性的循环酶。除了其在壳多糖识别和先天性免疫响应中的作用之外,CHIT1还牵涉于纤维化肺病的发病机制中。肺纤维化在博来霉素-诱导的肺纤维化动物模型中的CHIT1敲除小鼠中显著降低,并且它表明这种壳多糖酶在肺的组织重塑和纤维发生中起作用。

[0009] 特发性肺纤维化(IPF)是目前的药物治疗法难治的进行性纤维增殖性病症,其在诊

断后的中值存活期仅为3-5年。IPF是一种毁灭性疾病,其特征在于破坏肺实质的正常结构的过度基质沉积。IPF的关键病理学特征包括成纤维细胞病灶、与肺的蜂窝状外观相关的上皮囊肿区域以及与II型细胞增殖区域相关的轻度淋巴浆细胞性间质性炎症。每种形式的肺纤维化的发病机制仍然知之甚少。它们各自导致肺功能逐渐丧失伴随呼吸困难增加,并且大多数形式最终导致死亡。

[0010] IPF患者的不良预后引起对新靶标的巨大需求,所述靶标可用作治疗策略来改善IPF (其中具有CHIT1) 的临床结果。CHIT1过度表达显示在纤维化间质性肺病 (ILD), 包括IPF (Bargagli W等人Chitotriosidase activity in patients with interstitial lung diseases. *Respir Med.* 101 (10) :2176-81, 2007) 和特征在于炎症和组织重塑的慢性阻塞性肺病 (COPD) (Letuve S等人Lung chitinolytic activity and chitotriosidase are elevated in chronic obstructive pulmonary disease and contribute to lung inflammation. *Am J Pathol.* 176 (2) :638-49, 2010) 中, 并且令人感兴趣地显示为TGF β 信号传导的有效放大器 (Lee CG等人Chitinase is a biomarker for and therapeutic target in scleroderma-associated interstitial lung disease that augments TGF- β 1 signaling. *J Immunol.* 189 (5) :2635-44, 2012)。一项研究表明, 与对照相比, CHIT1活性在IPF患者的BAL中升高, 从而表明其可能负责在来自IPF患者的肺中观察到的重塑和组织损伤。因此, 可以想象CHIT1可能参与其它ILD的纤维发生, 如全身性硬化症 (SSc), 其中具有肺受累的患者组显示高水平的与疾病严重程度相关的循环CHIT1活性。

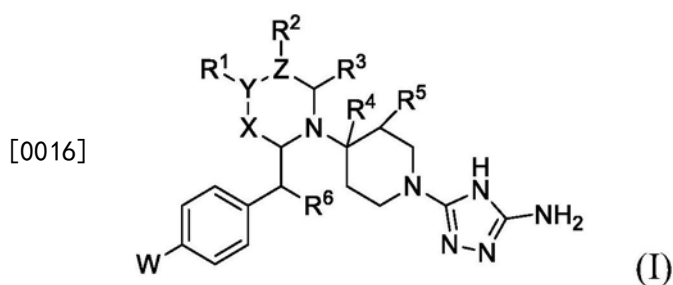
[0011] 下文更详细地论述由AMC酶和CHIT1介导的疾病、病症和病状。

[0012] 已经描述了抑制AMC酶和CHIT1的经取代的氨基三唑 (参见国际专利申请公布号WO 2015/095701和美国临时专利申请号62/094, 446)。

[0013] 目前需要研究对AMC酶和CHIT1的抑制, 以及发现用于与AMC酶或CHIT1的表达升高相关的病状 (如哮喘和过敏性响应或COPD以及纤维增生性病状) 的治疗。具体地说, 需要有效地抑制AMC酶和CHIT1、因此可充当用于治疗这些病状的治疗剂的新分子支架。

[0014] 发明概述

[0015] 在一方面, 本发明提供一种由式 (I) 表示的化合物,



[0017] 其中:

[0018] W是卤基、(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基-或 (C₁-C₃) 烷硫基-;

[0019] X是单键、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C((C₁-C₃) 烷基)₂-或-C(O)-;

[0020] Y是单键、-CH-、-CHCH₂-、-CH₂CH-、-C=CH-、-CH=C-、-N-、-O-、-OCH₂-、-S(O)-或-S(O)₂-;

[0021] 如果Y是单键、-O-、-OCH₂-、-S(O)-或-S(O)₂-, 则R¹不存在;

[0022] R¹是H、OH、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 羟烷基、(C₁-C₆)

烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-C(O) (C₁-C₆) 烷基、-C(O) 芳基、-C(O) 杂芳基、-C(O) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、-C(O) 杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂ (C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂ 芳基、-S(O)₂ 杂芳基、-S(O)₂ 芳基 (C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂ 杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-CO₂H、-C(O)O (C₁-C₆) 烷基、-C(O)O (芳基)、-C(O)O (杂芳基)、-C(O)O (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)O (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NHOH、-C(O)NHCN、-C(O)NH (C₁-C₆) 烷基、-C(O)N (C₁-C₆) 烷基)₂、-C(O)NH (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N (芳基 (C₁-C₆) 烷基)₂、-C(O)NH (芳基)、-C(O)N (芳基) (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N (芳基)₂、-C(O)N (C₁-C₆) 烷基) (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N (芳基) (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)NH (C₁-C₆) 卤代烷基)、-C(O)N (C₁-C₆) 卤代烷基)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH (C₁-C₆) 烷基)、-S(O)₂NH (C₁-C₆) 卤代烷基)、-S(O)₂NH (芳基)、-S(O)₂NH (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-S(O)₂NH (杂芳基)、-S(O)₂N (C₁-C₆) 烷基)₂、-S(O)₂NHC(O) (C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂NHC(O) (C₁-C₆) 卤代烷基、-S(O)₂NHC(O) 芳基、-S(O)₂NHC(O) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂NHC(O) 杂芳基、-S(O)₂NHC(O) 杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-NHS(O)₂ (C₁-C₆) 烷基、-NHS(O)₂ 芳基、-NHS(O)₂ (C₁-C₆) 卤代烷基、-NHS(O)₂ 芳基 (C₁-C₆) 烷基、-NHS(O)₂ 杂芳基、-NHS(O)₂ 杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-NHC(O) (C₁-C₆) 烷基)、-NHC(O) (C₁-C₆) 卤代烷基)、-NHC(O) (芳基)、-NHC(O) (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-NHC(O) (杂芳基)、-NHC(O) (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-NHC(O)NH (C₁-C₆) 烷基、-NHC(O)NH (芳基)、-NHC(O)NH (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-NHC(O)NH (杂芳基)、-NHC(O)NH (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)NHS(O)₂ (C₁-C₆) 烷基、-C(O)NHS(O)₂ 芳基、C(O)NHS(O)₂ (C₁-C₆) 卤代烷基)、-C(O)NHS(O)₂ (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)NHS(O)₂ 杂芳基、-C(O)NHS(O)₂ (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-P(O)(OH)₂、-(C₁-C₆) 亚烷基)C(O)OH、-(C₁-C₆) 亚烷基)C(O)O (C₁-C₆) 烷基、-NH₂、-NH (C₁-C₆) 烷基、-N (C₁-C₆) 烷基)₂、-NC、-CN、-C(S)NH₂、-NHC(O)NH₂、-C≡CH、(C₁-C₆) 烷硫基-、(C₁-C₆) 巯基烷基-或-C(O) 杂环基；

[0023] Z是-CH-、-C(O)-、-C (C₁-C₃) 烷基)-或-C(=CH₂)-；

[0024] 如果Z是-C(O)-，则R²不存在，

[0025] R²是H、OH、卤基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 羟烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、-CO₂H、-C(O)O (C₁-C₆) 烷基、-C(O)O (芳基)、-C(O)O (杂芳基)、-C(O)O (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)O (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)NHOH、-C(O)NHCN、-C(O)NH₂、-C(O)NH (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N (C₁-C₆) 烷基)₂、-C(O)NH (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N (芳基 (C₁-C₆) 烷基)₂、-C(O)NH (芳基)、-C(O)N (芳基) (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N (芳基)₂、-C(O)N (C₁-C₆) 烷基) (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N (芳基) (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)NH (C₁-C₆) 卤代烷基)、-C(O)N (C₁-C₆) 卤代烷基)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH (C₁-C₆) 烷基)、-S(O)₂NH (C₁-C₆) 卤代烷基)、-S(O)₂NH (芳基)、-S(O)₂NH (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-S(O)₂NH (杂芳基)、-S(O)₂NH (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-S(O)₂N (C₁-C₆) 烷基)₂、-S(O)₂NHC(O) (C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂NHC(O) (C₁-C₆) 卤代烷基、-S(O)₂NHC(O) 芳基、-S(O)₂NHC(O) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂NHC(O) 杂芳基、-S(O)₂NHC(O) 杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-NHS(O)₂ (C₁-C₆) 烷基、-NHS(O)₂ 芳基、NHS(O)₂ (C₁-C₆) 卤代烷基、-NHS(O)₂ 芳基 (C₁-C₆) 烷基、-NHS(O)₂ 杂芳基、-NHS(O)₂ 杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-NHC(O) (C₁-C₆) 烷基)、-NHC(O) (C₁-C₆) 卤代烷基)、-NHC(O) (芳基)、-NHC(O) (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-NHC(O) (杂芳基)、-NHC(O) (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-NHC(O)NH (C₁-C₆) 烷基、-NHC(O)NH 芳基、-NHC(O)NH (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-NHC(O)NH (杂芳基)、-NHC(O)NH (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)NHS(O)₂ (C₁-C₆) 烷基、-C(O)NHS(O)₂ 芳基、C(O)NHS(O)₂ (C₁-C₆) 卤代烷基)、-C(O)NHS(O)₂ (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)

NHS (O)₂ 杂芳基、-C (O) NHS (O)₂ (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-P (O) (OH)₂、芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基 (C₁-C₆) 烷基、-NC、-CN、-C (S) NH₂、-NHC (O) NH₂、-C≡CH、(C₁-C₆) 烷硫基、(C₁-C₆) 巯基烷基-或-C (O) 杂环基；

[0026] 或R¹和R²与插入的原子一起形成碳环状环或杂环状环；

[0027] R³是H、(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基 (C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷硫基 (C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、-NC、-CN、-C (S) NH₂、-NHC (O) NH₂或-C≡CH；

[0028] R⁴是H、(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷硫基 (C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₃) 烷氧基 (C₁-C₃) 烷基-或 (C₁-C₄) 羟烷基；

[0029] R⁵是H、卤基、-NO₂、-CN、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、-NH₂、-NH ((C₁-C₆) 烷基)、-N ((C₁-C₆) 烷基)₂、-OH、(C₁-C₆) 烷氧基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、-SH、(C₁-C₃) 烷硫基 (C₁-C₃) 烷基、-NC、-C (S) NH₂、-NHC (O) NH₂或-C≡CH；以及

[0030] R⁶是H、卤基、-OH、-NH₂或-SH；或

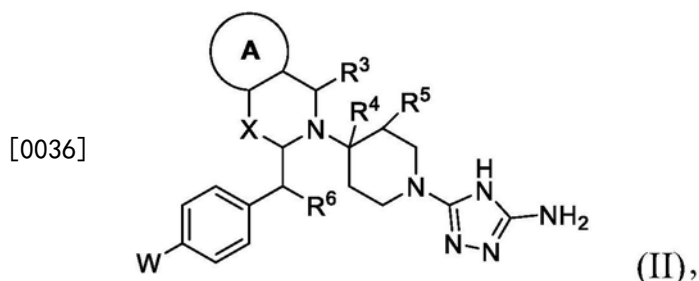
[0031] R⁶与带有它的碳原子一起表示-C (O) -；

[0032] 其中：

[0033] 烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、亚烷基、杂环基、环烷基、烷氧基、烷硫基、卤代烷基或羟烷基的任何出现任选地经一个或多个独立地选自由以下各项组成的组的取代基取代：-OH、卤基、-NH₂、-NH ((C₁-C₆) 烷基)、-N ((C₁-C₆) 烷基)₂、-CN、-NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、芳基、杂芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、杂环基、-C (O) OH、-C (O) O (C₁-C₆) 烷基、-C (O) NH₂、-C (O) NH (C₁-C₆) 烷基以及-C (O) N ((C₁-C₆) 烷基)₂；

[0034] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或多晶型物。

[0035] 在某些实施方案中，本发明提供一种由式 (II) 表示的化合物，



[0037] 其中：

[0038] W是卤基、(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基-或 (C₁-C₃) 烷硫基-；

[0039] X是单键、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C ((C₁-C₃) 烷基)₂-、-C (O) -、-CH₂O-、-CH₂NH-或-CH₂N ((C₁-C₃) 烷基)-，其中当X是-CH₂O-、-CH₂NH-或-CH₂N ((C₁-C₃) 烷基)-时，则O或N原子共价键合至环A；

[0040] 环A表示任选取代的芳基或杂芳基环；

[0041] R³是H、(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基 (C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷硫基 (C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、-NC、-CN、-C (S) NH₂、-NHC (O) NH₂或-C≡CH；

[0042] R⁴是H、(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷硫基 (C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₃) 烷氧基 (C₁-C₃) 烷基-或 (C₁-C₄) 羟烷基；

[0043] R⁵是H、卤基、-NO₂、-CN、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、-NH₂、-NH ((C₁-C₆) 烷基)、-N

((C₁-C₆) 烷基)₂、-OH、(C₁-C₆) 烷氧基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、-SH、(C₁-C₃) 烷硫基 (C₁-C₃) 烷基、-NC、-C(S)NH₂、-NHC(O)NH₂或-C≡CH; 以及

[0044] R⁶是H、卤基、-OH、-NH₂或-SH; 或

[0045] R⁶与带有它的碳原子一起表示-C(O)-;

[0046] 其中:

[0047] 烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、亚烷基、杂环基、环烷基、烷氧基、烷硫基、卤代烷基或羟烷基的任何出现任选地经一个或多个独立地选自以下各项组成的组的取代基取代:-OH、卤基、-NH₂、-NH((C₁-C₆) 烷基)、-N((C₁-C₆) 烷基)₂、-CN、-NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、芳基、杂芳基、芳基(C₁-C₆) 烷基、杂芳基(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、杂环基、-C(O)OH、-C(O)O(C₁-C₆) 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆) 烷基以及-C(O)N((C₁-C₆) 烷基)₂;

[0048] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或多晶型物。

[0049] 本文还提供了包含治疗有效量的本发明化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0050] 在某些方面,所述药物组合物还包含一种或多种选自以下各项组成的组的第二治疗剂:类固醇、膜稳定剂、5LO抑制剂、白三烯合成和受体抑制剂、IgE同种型转换或IgE合成的抑制剂、IgG同种型转换或IgG合成的抑制剂、β-激动剂、类胰蛋白酶抑制剂、乙酰水杨酸、COX抑制剂、甲氨蝶呤、抗TNF药物、瑞图宣(rituxin)、PD4抑制剂、p38抑制剂、PDE4抑制剂以及抗组胺药。

[0051] 另一方面,本发明提供了用于抑制细胞或组织中的酸性哺乳动物壳多糖酶的方法,所述方法包括使所述细胞或所述组织与至少一种本发明的化合物或与本发明药物组合物接触。

[0052] 另一方面,本发明提供了用于抑制细胞或组织中的壳三糖苷酶1(CHIT1)的方法,所述方法包括使所述细胞或所述组织与至少一种本发明的化合物或与本发明的药物组合物接触。

[0053] 本文还提供用于治疗或预防与酸性哺乳动物壳多糖酶的异常表达或活性相关的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的至少一种本发明的化合物或本发明的药物组合物。

[0054] 本发明还提供用于治疗或预防与CHIT1的异常表达或活性相关的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的至少一种本发明的化合物或本发明的药物组合物。

[0055] 本文还提供用于治疗或预防选自以下各项组成的组的疾病、病症或病状的方法:过敏性疾病、急性和慢性炎性疾病、自身免疫性疾病、牙科疾病、神经疾病、代谢性疾病、肝病、肾病、皮肤疾病、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症、纤维化病症、贮积病以及癌症,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的至少一种本发明的化合物或本发明的药物组合物。

[0056] 本发明还提供用于抑制细胞或组织中的壳三糖苷酶和酸性哺乳动物壳多糖酶的方法,所述方法包括使细胞或组织与至少一种本发明的化合物或与本发明的药物组合物接触。

[0057] 详述

[0058] 本发明是基于以下出人意料的发现：用杂环状环（例如，取代的吗啉或哌嗪）对氨基三唑4-氨基哌啶小分子化合物进行化学修饰增加所述分子的刚性，从而固定其分子几何结构。这种几何刚性有利地改变许多分子性质，并且对酸性哺乳动物壳多糖酶产生出人意料抑制功效。

[0059] 因此，根据本发明的氨基三唑化合物可用于治疗与AMC酶活性上调和失调相关的病症（如哮喘和过敏反应）以及与CHIT1活性上调和失调相关的那些病症。

[0060] 定义

[0061] 冠词“一个/种 (a/an)”在本文中用来指代冠词的语法对象中的一个或多个（即，“至少一个”）。通过举例，“一个/种要素”是指一个/种要素或多个/种要素。

[0062] 术语“基团 (group)”和“基团 (radical)”在本文中可互换使用并且表示所讨论的分子的通过共价键（或者如由先前段落产生的多个键）与分子的其余部分结合的一部分。

[0063] 本文所用的术语可在单划线“-”或双划线“=”之前和/或之后，以指示所述取代基与其母体部分之间的键的键顺序；单划线表示单键，并且双划线表示双键。在不存在单或双划线的情况下，应理解，在取代基与其母体部分之间形成单键；此外，取代基意图“从左至右”读取，除非划线另有指示。例如，(C₁-C₆)-烷氧基羰基氧基和-OC(O) (C₁-C₆) 烷基表示相同的官能团；类似地，芳基烷基和-烷基芳基表示相同的官能团。

[0064] 如本文所用的术语“单键”表示两个原子之间的单个共价键，如C-C、C-H或C-O。

[0065] 如本文所用的术语“烷基”是本领域的术语，并且是指饱和脂肪族基团，包括直链烷基和支链烷基。C后面的下标表示直链或支链烷基中碳原子的数目（或数目范围）。在某些实施方案中，直链或支链烷基在其主链中具有约30个或更少的碳原子（例如，对于直链C₁-C₃₀，对于支链C₃-C₃₀），以及可替代地约20个或更少、10个或更少或优选1-6个碳。（C₁-C₆烷基）的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基以及正己基。C₁-C₃烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基和异丙基。烷基可表示基团（如已经定义），或较大部分的一部分，如（C₁-C₃）烷氧基（C₁-C₃）烷基。（C₁-C₃）烷氧基（C₁-C₃）烷基通过（C₁-C₃）烷基部分与分子的其余部分结合。

[0066] 术语“环烷基”是指各自具有3至12个碳原子的单环或双环或桥联的饱和或部分饱和的碳环。某些环烷基在其环结构中具有3-8个或3-6个碳原子。某些环烷基在其环结构中具有5-12个碳原子，并且可在环结构中具有6-10个碳。优选地，环烷基是（C₃-C₇）环烷基，其表示具有3至7个碳原子的单环饱和碳环。单环环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基以及环辛基。双环环烷基环系统包括桥联单环和稠合双环。桥联单环含有单环环烷基环，其中单环的两个不相邻碳原子通过一个碳原子与三个另外的碳原子之间的亚烷基桥（即，形式-(CH₂)_w-的桥联基团，其中w是1、2或3）连接。双环系统的代表性实例包括但不限于双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷以及双环[4.2.1]壬烷。稠合双环环烷基环系统含有与苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环基或单环杂芳基稠合的单环环烷基环。桥联或稠合双环环烷基通过单环环烷基环内包含的任何碳原子连接至母体分子部分。环烷基任选地经取代。在某些实施方案中，稠合双环环烷基是与苯基环、5或6元单环环烷基、5或6元单环环烯基、5或6元单环杂环基或5或6元单环杂芳基稠合的5或6元单环环烷基环，其中所述稠合

双环烷基任选地经取代。

[0067] 如本文所用的术语“环烷基烷基”是指经一个或多个环烷基取代的烷基。环烷基烷基的一个实例是环己基甲基。

[0068] 如本文所用的术语“杂环基”是指非芳族环系统的基团,包括但不限于单环、双环和三环,其可以是完全饱和的或者其可含有一个或多个不饱和单元(为避免疑问,不饱和度不产生芳族环系统)并且具有3至14或3至12个原子,包括至少一个杂原子,如氮、氧或硫。更优选的杂环烷基具有5-10个环成员,其中1-4个环成员是选自O、N和S组成的组的杂原子,其余环原子是C。出于举例说明的目的,其不应经解释为限制本发明的范围,以下是杂环状环的实例:氮丙啶基、吡丙啶基(aziriny)、环氧乙烷基、硫杂环丙烷基、硫杂丙烯环基(thiirenyl)、二环氧乙烷基、二吡丙啶基、二氮杂环庚烷基、1,3-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、1,3-二硫戊环基、1,3-二噻烷基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、氮杂环丁二烯基(azetyl)、氧杂环丁烷基、氧杂环丁二烯基(oxetyl)、硫杂环丁烷基、硫杂环丁二烯基(thietyl)、二氮杂环丁烷基、二氧杂环丁烷基、二氧杂环丁烯基、二硫杂环丁烷基、二硫杂环丁二烯基、二氧戊环基、噁唑基、噻唑基、三嗪基、异噻唑基、异噻唑基、氮杂环庚烷、氮杂环丁烷基、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、氧代哌啶基、氧代吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、奎宁环基、硫代吗啉基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噻二唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、噻喃基以及三噻烷基。杂环基任选地经一个或多个如下所述的取代基取代。

[0069] 如本文所用,术语“亚杂环基”是指具有3-10个成员和1-4个选自S、O和N的杂原子的二价杂环基(杂环烷基)基团,即环状亚烷基。一个实例是哌啶-2,3-二甲酸,即在所述化合物中,哌啶环是亚杂环基。

[0070] 术语“杂原子”是本领域公认的,并且包括除碳或氢之外的任何元素的原子。说明性杂原子包括硼、氮、氧、磷、硫和硒,以及可替代地氧、氮或硫。

[0071] 如本文所用的术语“杂环烷基烷基”是指经一个或多个杂环烷基(即,杂环基)取代的烷基。

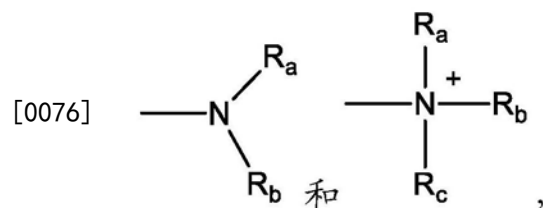
[0072] 如本文所用的术语“烯基”是指含有2至10个碳且含有至少一个通过除去两个氢而形成的碳-碳双键的直链或支链烃基。优选地,烯基含有2至6个碳。烯基的代表性实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基以及5-己烯基。烯基的不饱和键可位于所述部分中的任何位置,并且可具有围绕双键的(Z)或(E)构型。仅在其围绕双键的构型方面不同的分子经称为几何异构体。

[0073] 如本文所用的术语“炔基”是指含有2至10个碳原子并含有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。炔基的代表性实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基以及1-丁炔基。

[0074] 术语“亚烷基”是本领域公认的,并且如本文所用涉及通过除去如上文所定义的烷基的两个氢原子而获得的二基。在一个实施方案中,亚烷基是指二取代的烷烃,即在两个位置经取代基取代的烷烃,所述取代基如卤素、叠氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰胺基、磷酸根、次磷酸根、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、磺酰胺基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、氟烷基(如三氟甲

基)、氰基等。即,在一个实施方案中,“取代的烷基”是“亚烷基”。

[0075] 术语“氨基”是本领域的术语,并且如本文所用是指未取代的和取代的胺,例如可由以下通式表示的部分:



[0077] 其中 R_a 、 R_b 和 R_c 各自独立地表示氢、烷基、烯基、 $-(CH_2)_x-R_d$,或 R_a 和 R_b 与它们所连接的N原子一起形成在环结构中具有4至8个原子的杂环; R_d 表示芳基、环烷基、环烯基、杂环基或多环基;并且 x 是0或1至8范围内的整数。在某些实施方案中, R_a 或 R_b 中仅一个可以是羰基,例如 R_a 、 R_b 和氮一起不形成酰亚胺。在其它实施方案中, R_a 和 R_b (以及任选地 R_c)各自独立地表示氢、烷基、烯基或 $-(CH_2)_x-R_d$ 。在某些实施方案中,术语“氨基”是指 $-NH_2$ 。

[0078] 如本文所用,术语“酰胺基”是指 $-NHC(=O)-$,其中酰胺基通过氮与母体分子部分结合。酰胺基的实例包括烷基酰胺基,如 $CH_3C(=O)N(H)-$ 和 $CH_3CH_2C(=O)N(H)-$ 。

[0079] 术语“酰基”是本领域的术语,并且如本文所用是指形式 $RCO-$ 的任何基团或基团,其中 R 是任何有机基团,例如烷基、芳基、杂芳基、芳烷基以及杂芳烷基。代表性酰基包括乙酰基、苯甲酰基和丙二酰基。

[0080] 如本文所用的术语“氨基烷基”是指经一个或多于一个氨基取代的烷基。在一个实施方案中,术语“氨基烷基”是指氨基甲基。

[0081] 术语“氨基酰基”是本领域的术语,并且如本文所用是指经一个或多个氨基取代的酰基。

[0082] 如本文所用的术语“氨基亚硫酰基(aminothionyl)”是指其中 $RC(O)-$ 的O已经硫取代且因此具有形式 $RC(S)-$ 的氨基酰基的类似物。

[0083] 如本文所用,术语“叠氮化物”或“叠氮基”是指 $-N_3$ 基团。

[0084] 如本文所用的术语“羰基”是指 $-C(=O)-$ 。

[0085] 如本文所用的术语“硫代羰基”是指 $-C(=S)-$ 。

[0086] 如本文所用的术语“烷硫基”是指烷基 $-S-$ 。 (C_1-C_6) 烷硫基的代表性实例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基以及叔丁硫基。 (C_1-C_3) 烷硫基的代表性实例包括甲硫基、乙硫基和正丙硫基。

[0087] 如本文所用的术语“巯基烷基”是指经 $-SH$ 部分取代的烷基。 (C_1-C_6) 巯基烷基的代表性实例包括巯基甲基、巯基乙基和巯基正丙基。

[0088] 如本文所用,术语“羧基”是指 $-CO_2H$ 基团。此基团可形成另一个取代基,如羧甲基(即 HO_2C-CH_2-)的一部分。

[0089] 术语“芳基”是本领域的术语,并且如本文所用是指包括单环、双环和多环芳族烃基,例如苯、萘、1,2,3,4-四氢萘、茚、2,3-二氢茚以及芘。芳族环可在一个或多个环位置经一个或多个取代基取代,所述取代基如卤素、叠氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、(环烷基)烷氧基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰胺基、膦酸根、亚膦酸根、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、氨基磺酰基、磺酰胺基、酮、醛、酯、杂环

基、杂环基烷基、芳族或杂芳族部分、氨基烷基、卤代烷基、氟烷基(如三氟甲基)、卤代烷氧基、氰基等。术语“芳基”还包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个或更多个碳为两个相邻环所共有(所述环是“稠环”),其中所述环中的至少一个是芳族烃,例如其它环状环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。多环芳基环系统的代表性实例包括但不限于甘菊环基、萘基、二氢茛-1-基、二氢茛-2-基、二氢茛-3-基、二氢茛-4-基、2,3-二氢吲哚-4-基、2,3-二氢吲哚-5-基、2,3-二氢吲哚-6-基、2,3-二氢吲哚-7-基、茛-1-基、茛-2-基、茛-3-基、茛-4-基、二氢萘-2-基、二氢萘-3-基、二氢萘-4-基、二氢萘-1-基、5,6,7,8-四氢萘-1-基、5,6,7,8-四氢萘-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-4-基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基、2,3-二氢苯并呋喃-6-基、2,3-二氢苯并呋喃-7-基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、2H-苯并吡喃-2-酮-5-基、2H-苯并吡喃-2-酮-6-基、2H-苯并吡喃-2-酮-7-基、2H-苯并吡喃-2-酮-8-基、异吲哚啉-1,3-二酮-4-基、异吲哚啉-1,3-二酮-5-基、茛-1-酮-4-基、茛-1-酮-5-基、茛-1-酮-6-基、茛-1-酮-6-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-5-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷-6-基、2H-苯并[b][1,4]噁嗪3(4H)-酮-5-基、2H-苯并[b][1,4]噁嗪3(4H)-酮-6-基、2H-苯并[b][1,4]噁嗪3(4H)-酮-7-基、2H-苯并[b][1,4]噁嗪3(4H)-酮-8-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-5-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-6-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-7-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-8-基、喹啉-4(3H)-酮-5-基、喹啉-4(3H)-酮-6-基、喹啉-4(3H)-酮-7-基、喹啉-4(3H)-酮-8-基、喹啉-2(1H)-酮-5-基、喹啉-2(1H)-酮-6-基、喹啉-2(1H)-酮-7-基、喹啉-2(1H)-酮-8-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-4-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-5-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-6-基以及苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-7-基。在某些实施方案中,双环芳基是(i)萘基,或(ii)与5或6元单环环烷基、5或6元单环环烯基或5或6元单环杂环基稠合的苯基环,其中稠合的环烷基、环烯基和杂环基是任选取代的。在某些实施方案中,术语“芳基”是指苯基。

[0090] 术语“杂芳基”是本领域的术语,并且如本文所用是指环结构中具有3至14个、5至14个、3至12个或3至10个总原子(包括一个或多个杂原子如氮、氧或硫)的单环或双环芳族基团。更优选的杂芳基具有5-10个环成员,其中1-4个环成员是选自由O、N和S组成的组的杂原子。示例性杂芳基包括例如氮杂吲哚基、苯并(b)噻吩基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、呋喃基、咪唑基、咪唑并吡啶基、吲哚基、二氢吲哚基、吲唑基、异二氢吲哚基、异噁唑基、异噻唑基、异喹啉基、噁二唑基、噁唑基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、喹啉基、喹唑啉基、三唑基、噻唑基、苯硫基、四氢吲哚基、四唑基、噻二唑基、噻吩基、硫代吗啉基、三唑基或莨菪烷基(tropanyl)等。任何杂芳基可任选地在一个或多个环位置经一个或多个取代基取代,所述取代基如卤素、叠氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰胺基、膦酸酯根、亚膦酸根、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、磺酰胺基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、氟烷基(如三氟甲基)、氰基等。术语“杂芳基”还包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个或更多个碳为两个相邻环所共有(所述环是“稠环”),其中所述环中的至少一个是在环结构中具有一个或多个杂原子的芳族基团,例如,其它环状环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。双环杂芳基的代表性实例包括但不限于苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、喹啉基、5,6-

二氢喹啉-2-基、5,6-二氢异喹啉-1-基、呋喃并吡啶基、吡啶基、吡咯基、异喹啉基、萘啶基、喹啉基、嘌呤基、5,6,7,8-四氢喹啉-2-基、5,6,7,8-四氢喹啉-3-基、5,6,7,8-四氢喹啉-4-基、5,6,7,8-四氢异喹啉-1-基、噻吩并吡啶基、4,5,6,7-四氢苯并[c][1,2,5]噁二唑基以及6,7-二氢苯并[c][1,2,5]噁二唑-4(5H)-酮基。任何杂芳基或双环杂芳基可如下文所详述经任选取代。

[0091] 术语“芳烷基”、“芳基烷基”或“芳基(C₁-C₆)烷基”是本领域的术语,并且如本文所用是指经芳基取代的烷基,例如C₁-C₆烷基,其中所述部分通过烷基附接至母体分子。芳烷基的实例是苄基,即苯基-甲基-基团。

[0092] 术语“亚芳基”是本领域公认的,并且如本文所用涉及通过除去如上文定义的芳基的两个氢原子而获得的二基。示例性亚芳基是1,4-亚苯基。

[0093] 术语“杂芳烷基”、“杂芳基烷基”或“杂芳基(C₁-C₆)烷基”是本领域的术语并且如本文所用是指通过烷基附接至母体分子部分的经杂芳基取代的烷基,例如C₁-C₆烷基。

[0094] 如本文所用的术语“烷氧基(alkoxy)”或“烷氧基(alkoxyl)”是指通过氧原子附接至母体分子部分的如本文所定义的烷基。优选地,烷氧基是(C₁-C₆)烷氧基。代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基以及己氧基。(C₁-C₃)烷氧基的代表性实例包括甲氧基、乙氧基和丙氧基。

[0095] 术语“烷氧基羰基”是指通过如本文所定义的羰基(由-C(=O)-表示)附接至母体分子部分的如本文所定义的烷氧基。烷氧基羰基的代表性实例包括但不限于甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基。烷氧基羰基可形成另一部分的一部分,例如甲氧基羰基甲基。

[0096] 如本文所用的术语“烷基羰基”是指通过如本文所定义的羰基附接至母体分子部分的如本文所定义的烷基。烷基羰基的代表性实例包括但不限于乙酰基、1-氧代丙基、2,2-二甲基-1-氧代丙基、1-氧代丁基和1-氧代戊基。

[0097] 如本文所用的术语“芳基羰基”是指通过如本文所定义的羰基附接至母体分子部分的如本文所定义的芳基。芳基羰基的代表性实例包括但不限于苯甲酰基和(2-吡啶基)羰基。

[0098] 如本文所用,术语“烷基羰基氧基”和“芳基羰基氧基”是指通过氧原子附接至母体分子部分的如本文所定义的烷基羰基或芳基羰基。烷基羰基氧基的代表性实例包括但不限于乙酰氧基、乙基羰基氧基和叔丁基羰基氧基。芳基羰基氧基的代表性实例包括但不限于苯基羰基氧基。

[0099] 术语“烯氧基(alkenoxy)”或“烯氧基(alkenoxyl)”是指通过氧原子附接至母体分子部分的如本文所定义的烯基。烯氧基的代表性实例包括但不限于2-丙烯-1-氧基(即CH₂=CH-CH₂-O-)和乙烯氧基(即,CH₂=CH-O-)。

[0100] 如本文所用的术语“芳氧基”是指通过氧原子附接至母体分子部分的如本文所定义的芳基。

[0101] 如本文所用的术语“杂芳基氧基”是指通过氧原子附接至母体分子部分的如本文所定义的杂芳基。

[0102] 术语“氰基”和“腈”是本领域的术语,并且如本文所用是指-CN。

[0103] 如本文所用,术语“硝基”是指-NO₂。

[0104] 术语“卤代”或“卤素”是本领域的术语,并且如本文所用是指-F、-Cl、-Br或-I。

[0105] 如本文所用的术语“卤代烷基”是指如本文所定义的烷基,其中一些或全部氢经卤素原子置换。术语“卤代烷氧基”是指如本文所定义的烷氧基,其中一些或全部氢经卤素原子取代。示例性(C₁-C₆)卤代烷基是三氟甲基。

[0106] 术语“羟基”是本领域的术语,并且如本文所用是指-OH。

[0107] 如本文所用的术语“羟烷基”是指如本文所定义的至少一个羟基通过如本文所定义的烷基附接至母体分子部分。(C₁-C₆)羟烷基的代表性实例包括但不限于羟甲基、2-羟乙基、3-羟丙基以及2,3-二羟戊基。

[0108] 如本文所用,术语“磺酰基”是指可形成较大部分的一部分的基团-S(O)₂-,如甲磺酰基或对甲苯磺酰基。

[0109] 如本文所用的术语“甲硅烷基”包括甲硅烷基(H₃Si-)的烃基衍生物(即(烃基)₃Si-),其中烃基是通过从烃除去氢原子而形成的单价基团,例如乙基、苯基。烃基可以是不同基团的组合,所述组合可变化以便提供多个甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基(TMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS/TBDMS)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)以及[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基(SEM)。

[0110] 如本文所用,术语“甲硅烷基氧基”是指如本文所定义的甲硅烷基通过氧原子附接至母体分子。

[0111] 包含在本发明组合物中的某些化合物可以特定的几何或立体异构形式存在。另外,本发明的化合物也可以是光学活性的。本发明涵盖所有此类化合物,包括顺式和反式异构体、(R)-和(S)-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、其外消旋混合物以及属于本发明范围内的它们的其它混合物。另外的不对称碳原子可存在于取代基如烷基中。所有此类异构体以及其混合物都意图包括在本发明中。

[0112] 术语“外消旋混合物”是指含有相等比率的所述分子的第一对映异构体和所述分子的第二对映异构体的混合物,其中第二对映异构体是第一对映异构体的镜像。

[0113] 术语“非外消旋(scalemic)混合物”是指所述分子的立体异构体的任何非外消旋混合物。

[0114] 例如,如果需要本发明化合物的特定对映异构体,那么它可例如通过不对称合成或通过用手性助剂衍生来制备,其中分离所得非对映异构混合物,并且裂解辅助基团以提供纯的所需对映异构体。或者,在分子含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)的情况下,用适当的光学活性酸或碱形成非对映异构体盐,接着通过本领域熟知的分级结晶或色谱手段拆分由此形成的非对映异构体,并随后回收纯对映体。

[0115] 有机化合物通常以多于一种结晶形式存在,所述形式可在其物理和生物学性质(如熔点、稳定性、溶解度、生物利用度)方面不同。此类晶体形式经称为多晶型物。式(I)的本发明化合物及其盐的所有多晶型物都意图在本发明的范围内。

[0116] 由于许多化学元素可以同位素形式出现,因此它们在式(I)的本发明化合物的分子中的丰度可与自然界中相同或经改变。一些同位素表现出不同的光谱或生物学性质,并且这种现象可用于分析药物在受体体内的分布和代谢。均具有任何其构成元素的天然或非天然丰度的同位素的所有形式的式(I)化合物都意图在本发明的范围内。

[0117] 应理解,“取代”或“经.....取代”包括隐含条件,即这种取代与经取代原子及取代基的允许化合价一致,并且取代产生稳定的化合物,例如所述化合物不会通过如重排、片

段化、分解、环化、消除或其它反应自发经历转化。

[0118] 术语“取代的”还预期包括有机化合物的所有可允许的取代基。在广义方面,可允许的取代基包括有机化合物的无环和环状的、支链和非支链的、碳环和杂环的、芳族和非芳族的取代基。说明性取代基包括例如卤素、叠氮化物、烷基、芳烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基、(环烷基)烷氧基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰胺基、膦酸根、亚膦酸根、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、氨基磺酰基、磺酰胺基、酮、醛、酯、杂环基、杂环基烷基、芳族或杂芳族部分、氨基烷基、卤代烷基、氟烷基(如三氟甲基)、卤代烷氧基、氰基或上文所述的其它取代基。对于适当的有机化合物,可允许的取代基可以是一个或多个以及相同或不同的。出于本发明的目的,杂原子如氮可具有氢取代基和/或本文所述的满足杂原子的化合价的有机化合物的任何可允许的取代基。本发明不意图以任何方式限制于有机化合物的可允许的取代基。

[0119] 如本文所用,短语“保护基团”是指保护潜在的反应性官能团免受不希望的化学转化的暂时取代基。此类保护基团的实例分别包括羧酸的酯、醇的甲硅烷基醚、以及醛和酮的缩醛和缩酮。已经综述了保护基团化学领域(Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2版; Wiley: New York, 1991)。本发明化合物的保护形式包括在本发明的范围内。

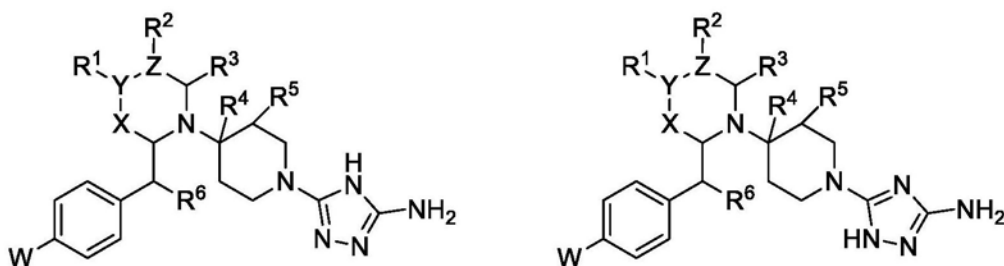
[0120] “饱和的”或“完全饱和的”化合物是指所提及的化学结构不包含任何多个碳-碳键。例如,如本文所定义的饱和环烷基包括环己基、环丙基等。

[0121] “不饱和的”或“部分饱和的”化合物是指所提及的化学结构可含有一个或多个碳-碳键,但不是芳族的。例如,如本文所定义的不饱和的环烷基包括环己烯基、环戊烯基、环己二烯基等。

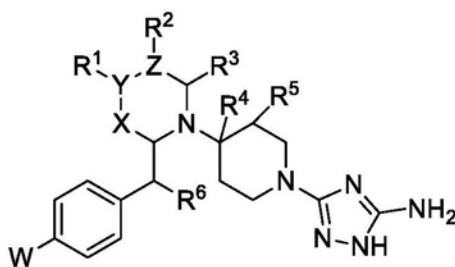
[0122] 出于本发明的目的,化学元素根据元素周期表,IUPAC版本,The Merck Index,第12版,1996,内封面来鉴别。

[0123] 本文中的其它化学术语根据本领域中的常规用法使用,如由The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Parker, S. 编辑, 1985), McGraw-Hill, San Francisco) 所例示。除非另外定义,否则本文中所用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域一般技术人员通常所理解含义相同的含义。

[0124] 本领域的技术人员应了解,本公开的化合物可以互变异构形式存在。例如,以下结构说明了三唑基团的一些互变异构形式。



[0125]



[0126] 在本说明书中,对于每种化合物仅描绘了一种互变异构形式,但是所述化合物的所有此类互变异构形式都在本公开的范围。

[0127] 除非另外说明,否则本文所描绘的结构还意在包括所述结构的所有立体化学形式;即,每个不对称中心的R和S构型。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体和非对映异构体混合物在本公开的范围。R和S立体化学异构体以及其所有混合物都包括在本公开的范围。

[0128] 本文采用短语“药学上可接受的”来指在合理医学判断范围内、适用于与人和动物组织接触而无过量毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症、与合理的利益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0129] 如本文所用的术语“药学上可接受的盐”包括源自无机酸或有机酸的盐,所述无机酸或有机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、磷酸、甲酸、乙酸、乳酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、乙醇酸、水杨酸、柠檬酸、甲磺酸、苯磺酸、苯甲酸、丙二酸、三氟乙酸、三氯乙酸、萘-2-磺酸以及其它酸。药学上可接受的盐形式可包括其中包含盐的分子的比率不是1:1的形式。例如,盐可包含碱的每个分子超过一个无机或有机酸分子,如式I化合物的每个分子两个盐酸分子。作为另一个实例,盐可包含碱的每个分子少于一个无机或有机酸分子,例如酒石酸的每个分子式I化合物的两个分子。

[0130] 如本文所用,质子溶剂是具有与氧(如在羟基中)或氮(如在胺基团中)结合的氢原子的溶剂。一般而言,任何含有不稳定H⁺的溶剂都被称为质子溶剂。此类溶剂的分子容易地将质子(H⁺)提供至试剂。相比之下,非质子溶剂是不具有与氧(如在羟基中)或氮(如在胺基团中)结合的氢原子的溶剂,并且它不能提供氢。

[0131] 如本文所用,极性质子溶剂是将溶解许多盐的质子溶剂。通常,这些溶剂具有高介电常数和高极性。极性质子溶剂的非限制性实例包括乙酸、氨、乙醇、甲酸、异丙醇、甲醇、正丁醇、硝基甲烷、正丙醇、叔丁醇以及水。

[0132] 如本文所用,极性非质子溶剂是将溶解许多盐但不含酸性氢的溶剂;这些溶剂通常具有中等至高介电常数和极性。极性非质子溶剂的非限制性实例包括丙酮、乙腈、二氯甲

烷 (DCM)、二甲亚砜 (DMSO)、乙酸乙酯、六甲基磷酰三胺 (HMPT)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) 以及四氢呋喃 (THF)。

[0133] 如本文所用,非极性非质子溶剂是将溶解许多盐但不含酸性氢的溶剂;这些溶剂通常具有低介电常数和极性。非极性非质子溶剂的非限制性实例包括苯、氯仿、环己烷、乙醚、己烷、戊烷以及甲苯。

[0134] 具有本领域的普通技术的医师或兽医能够容易地确定并开出治疗有效量的所需药物组合物。例如,医师或兽医可以低于实现所需治疗作用所需水平的水平开始药物组合物或化合物的剂量且逐渐增加剂量直到实现所需作用。“治疗有效量”是指化合物的足以引发所需治疗作用的浓度。通常应了解,化合物的有效量将根据受试者的体重、性别、年龄和病史而变化。影响有效量的其它因素可包括但不限于患者病状的严重程度、所治疗的病症、化合物的稳定性、施用模式、具体化合物的生物利用度以及(如果需要)与本发明的化合物一起施用的另一类型的治疗剂。可通过多次施用药剂来递送更大的总剂量。用于确定功效和剂量的方法是本领域的技术人员已知的 (Isselbacher 等人 (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 第13版,1814-1882,以引用的方式并入本文)。

[0135] “调节 (Modulating)”或“调节 (modulate)”是指功能、病状或病症的治疗、预防、抑制、增强或诱导。

[0136] 术语“治疗”包括预防性和/或治疗性治疗。术语“预防性或治疗性”治疗是本领域公认的,并且包括向宿主施用一种或多种主题组合物。如果在不想要的病状(例如宿主动物的疾病或其它不想要的状态)的临床表现之前施用治疗,则所述治疗是预防性的(即,其保护宿主免于发展不想要的病状),而如果在不想要的病状的表现之后施用治疗,则所述治疗是治疗性的(即,意图减轻、改善或稳定现有的不想要的病状或其副作用)。

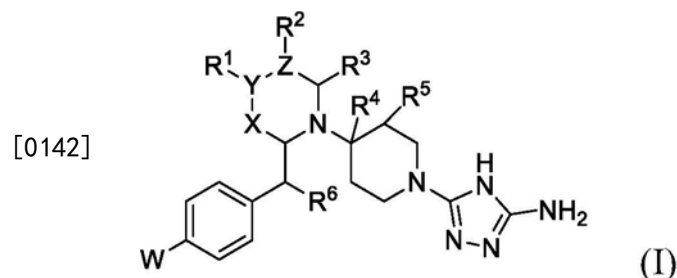
[0137] 如本文所用,“受试者”是指患有或可能患有本文所述的一种或多种疾病和病症的温血动物,如哺乳动物,优选人或人类儿童。

[0138] “EC₅₀”是指特定测试化合物的在被特定测试化合物诱导、激发或增强的特定应答的最大表达的50%时引发剂量依赖性应答剂量、浓度或量。

[0139] “IC₅₀”是指在测量这种应答的测定中实现最大应答的50%抑制的具体测试化合物的量、浓度或剂量。

[0140] 本发明的化合物

[0141] 在某些实施方案中,本发明涉及一种由式 (I) 表示的化合物,



[0143] 其中:

[0144] W是卤基、(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基-或 (C₁-C₃) 烷硫基-;

[0145] X是单键、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C((C₁-C₃) 烷基)₂-或-C(O)-;

[0146] Y是单键、-CH-、-CHCH₂-、-CH₂CH-、-C=CH-、-CH=C-、-N-、-O-、-OCH₂-、-S(O)-或-S

(O) ₂-;

[0147] 如果Y是单键、-O-、-OCH₂-、-S(O)-或-S(O)₂-,则R¹不存在;

[0148] R¹是H、OH、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 羟烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-C(O) (C₁-C₆) 烷基、-C(O) 芳基、-C(O) 杂芳基、-C(O) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、-C(O) 杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂ (C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂ 芳基、-S(O)₂ 杂芳基、-S(O)₂ 芳基 (C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂ 杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-CO₂H、-C(O) O (C₁-C₆) 烷基、-C(O) O (芳基)、-C(O) O (杂芳基)、-C(O) O (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O) O (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O) NH₂、-C(O) NHOH、-C(O) NHCN、-C(O) NH ((C₁-C₆) 烷基)、-C(O) N ((C₁-C₆) 烷基)₂、-C(O) NH (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O) N (芳基 (C₁-C₆) 烷基)₂、-C(O) NH (芳基)、-C(O) N (芳基) ((C₁-C₆) 烷基)、-C(O) N (芳基)₂、-C(O) N (C₁-C₆) 烷基 (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O) N (芳基) (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O) NH ((C₁-C₆) 卤代烷基)、-C(O) N ((C₁-C₆) 卤代烷基)₂、-S(O)₂ NH₂、-S(O)₂ NH ((C₁-C₆) 烷基)、-S(O)₂ NH ((C₁-C₆) 卤代烷基)、-S(O)₂ NH (芳基)、-S(O)₂ NH (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-S(O)₂ NH (杂芳基)、-S(O)₂ N ((C₁-C₆) 烷基)₂、-S(O)₂ NHC(O) (C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂ NHC(O) (C₁-C₆) 卤代烷基、-S(O)₂ NHC(O) 芳基、-S(O)₂ NHC(O) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂ NHC(O) 杂芳基、-S(O)₂ NHC(O) 杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-NHS(O)₂ (C₁-C₆) 烷基、-NHS(O)₂ 芳基、-NHS(O)₂ (C₁-C₆) 卤代烷基、-NHS(O)₂ 芳基 (C₁-C₆) 烷基、-NHS(O)₂ 杂芳基、-NHS(O)₂ 杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-NHC(O) ((C₁-C₆) 烷基)、-NHC(O) ((C₁-C₆) 卤代烷基)、-NHC(O) (芳基)、-NHC(O) (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-NHC(O) (杂芳基)、-NHC(O) (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-NHC(O) NH (C₁-C₆) 烷基、-NHC(O) NH (芳基)、-NHC(O) NH (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-NHC(O) NH (杂芳基)、-NHC(O) NH (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O) NHS(O)₂ (C₁-C₆) 烷基、-C(O) NHS(O)₂ 芳基、-C(O) NHS(O)₂ ((C₁-C₆) 卤代烷基)、-C(O) NHS(O)₂ (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O) NHS(O)₂ 杂芳基、-C(O) NHS(O)₂ (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-P(O) (OH)₂、-(C₁-C₆) 亚烷基 C(O) OH、-(C₁-C₆) 亚烷基 C(O) O (C₁-C₆) 烷基、-NH₂、-NH (C₁-C₆) 烷基、-N ((C₁-C₆) 烷基)₂、-NC、-CN、-C(S) NH₂、-NHC(O) NH₂、-C≡CH、(C₁-C₆) 烷硫基-、(C₁-C₆) 烷基烷基-或-C(O) 杂环基;

[0149] Z是-CH-、-C(O)-、-C((C₁-C₃) 烷基)-或-C(=CH₂)-;

[0150] 如果Z是-C(O)-,则R²不存在,

[0151] R²是H、OH、卤基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 羟烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、-CO₂H、-C(O) O (C₁-C₆) 烷基、-C(O) O (芳基)、-C(O) O (杂芳基)、-C(O) O (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O) O (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O) NHOH、-C(O) NHCN、-C(O) NH₂、-C(O) NH ((C₁-C₆) 烷基)、-C(O) N ((C₁-C₆) 烷基)₂、-C(O) NH (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O) N (芳基 (C₁-C₆) 烷基)₂、-C(O) NH (芳基)、-C(O) N (芳基) ((C₁-C₆) 烷基)、-C(O) N (芳基)₂、-C(O) N (C₁-C₆) 烷基 (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O) N (芳基) (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O) NH ((C₁-C₆) 卤代烷基)、-C(O) N ((C₁-C₆) 卤代烷基)₂、-S(O)₂ NH₂、-S(O)₂ NH ((C₁-C₆) 烷基)、-S(O)₂ NH ((C₁-C₆) 卤代烷基)、-S(O)₂ NH (芳基)、-S(O)₂ NH (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-S(O)₂ NH (杂芳基)、-S(O)₂ NH (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-S(O)₂ N ((C₁-C₆) 烷基)₂、-S(O)₂ NHC(O) (C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂ NHC(O) (C₁-C₆) 卤代烷基、-S(O)₂ NHC(O) 芳基、-S(O)₂ NHC(O) 芳基 (C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂ NHC(O) 杂芳基、-S(O)₂ NHC(O) 杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-NHS(O)₂ (C₁-C₆) 烷基、-NHS(O)₂ 芳基、-NHS(O)₂ (C₁-C₆) 卤代烷基、-NHS(O)₂ 芳基 (C₁-C₆) 烷基、-NHS(O)₂ 杂芳基、-NHS(O)₂ 杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-NHC(O) ((C₁-C₆) 烷基)、-NHC(O) ((C₁-C₆) 卤代烷基)、-NHC(O) (芳基)、-NHC(O) (芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-NHC(O) (杂芳基)、-NHC

(O) (杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-NHC(O)NH(C₁-C₆) 烷基、-NHC(O)NH芳基、-NHC(O)NH(芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-NHC(O)NH(杂芳基)、-NHC(O)NH(杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)NHS(O)₂(C₁-C₆) 烷基、-C(O)NHS(O)₂芳基、C(O)NHS(O)₂((C₁-C₆) 卤代烷基)、-C(O)NHS(O)₂(芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)NHS(O)₂杂芳基、-C(O)NHS(O)₂(杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-P(O)(OH)₂、芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基 (C₁-C₆) 烷基、-NC、-CN、-C(S)NH₂、-NHC(O)NH₂、-C≡CH、(C₁-C₆) 烷硫基、(C₁-C₆) 巯基烷基-或-C(O)杂环基；

[0152] 或R¹和R²与插入的原子一起形成碳环状环或杂环状环；

[0153] R³是H、(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基 (C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷硫基 (C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、-NC、-CN、-C(S)NH₂、-NHC(O)NH₂或-C≡CH；

[0154] R⁴是H、(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷硫基 (C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₃) 烷氧基 (C₁-C₃) 烷基-或(C₁-C₄) 羟烷基；

[0155] R⁵是H、卤基、-NO₂、-CN、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、-NH₂、-NH((C₁-C₆) 烷基)、-N((C₁-C₆) 烷基)₂、-OH、(C₁-C₆) 烷氧基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷氧基、-SH、(C₁-C₃) 烷硫基 (C₁-C₃) 烷基、-NC、-C(S)NH₂、-NHC(O)NH₂或-C≡CH；以及

[0156] R⁶是H、卤基、-OH、-NH₂或-SH；或

[0157] R⁶与带有它的碳原子一起表示-C(O)-；

[0158] 其中：

[0159] 烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、亚烷基、杂环基、环烷基、烷氧基、烷硫基、卤代烷基或羟烷基的任何出现任选地经一个或多个独立地选自以下各项组成的组的取代基取代：-OH、卤基、-NH₂、-NH((C₁-C₆) 烷基)、-N((C₁-C₆) 烷基)₂、-CN、-NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、芳基、杂芳基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、杂环基、-C(O)OH、-C(O)O(C₁-C₆) 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆) 烷基以及-C(O)N((C₁-C₆) 烷基)₂；

[0160] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或多晶型物。

[0161] 在其它实施方案中，本发明涉及一种式(I)化合物，其中：

[0162] W是卤基、(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基-或(C₁-C₃) 烷硫基-；

[0163] X是单键、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-或-C(O)-；

[0164] Y是单键、-CH-、-CHCH₂-、-CH₂CH-、-C=CH-、-CH=C-、-N-、-O-、-S(O)-或-S(O)₂-；

[0165] 如果Y是单键、-O-、-S(O)-或-S(O)₂-，则R¹不存在；

[0166] R¹是H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 羟烷基、(C₁-C₆) 烷氧基 (C₁-C₆) 烷基、芳基 (C₁-C₆) 烷基、杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-C(O)(C₁-C₆) 烷基、-C(O)芳基、-C(O)杂芳基、-C(O)芳基 (C₁-C₆) 烷基、-C(O)杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂(C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂芳基、-S(O)₂杂芳基、-S(O)₂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂杂芳基 (C₁-C₆) 烷基、-CO₂H、-C(O)O(C₁-C₆) 烷基、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(杂芳基)、-C(O)O(芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)O(杂芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NHOH、-C(O)NHCN、-C(O)NH((C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N((C₁-C₆) 烷基)₂、-C(O)NH(芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N(芳基 (C₁-C₆) 烷基)₂、-C(O)NH(芳基)、-C(O)N(芳基)((C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N(芳基)₂、-C(O)N(C₁-C₆) 烷基(芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N(芳基)(芳基 (C₁-C₆) 烷基)、-C(O)NH((C₁-C₆) 卤代烷基)、-C(O)N((C₁-C₆) 卤代烷基)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH((C₁-C₆) 烷基)、-S(O)₂NH((C₁-C₆) 卤代烷基)、-S(O)₂NH(芳基)、-S(O)₂NH(杂芳基 (C₁-C₆)

烷基)、-S(O)₂NH(杂芳基)、-S(O)₂N((C₁-C₆)烷基)₂、-S(O)₂NHC(O)(C₁-C₆)烷基、-S(O)₂NHC(O)(C₁-C₆)卤代烷基、-S(O)₂NHC(O)芳基、-S(O)₂NHC(O)芳基(C₁-C₆)烷基、-S(O)₂NHC(O)杂芳基、-S(O)₂NHC(O)杂芳基(C₁-C₆)烷基、-NHS(O)₂(C₁-C₆)烷基、-NHS(O)₂芳基、-NHS(O)₂(C₁-C₆)卤代烷基、-NHS(O)₂芳基(C₁-C₆)烷基、-NHS(O)₂杂芳基、-NHS(O)₂杂芳基(C₁-C₆)烷基、-NHC(O)((C₁-C₆)烷基)、-NHC(O)((C₁-C₆)卤代烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(芳基(C₁-C₆)烷基)、-NHC(O)(杂芳基)、-NHC(O)(杂芳基(C₁-C₆)烷基)、-NHC(O)NH(C₁-C₆)烷基、-NHC(O)NH(芳基)、-NHC(O)NH(芳基(C₁-C₆)烷基)、-NHC(O)NH(杂芳基)、-NHC(O)NH(杂芳基(C₁-C₆)烷基)、-C(O)NHS(O)₂(C₁-C₆)烷基、-C(O)NHS(O)₂芳基、C(O)NHS(O)₂((C₁-C₆)卤代烷基)、-C(O)NHS(O)₂(芳基(C₁-C₆)烷基)、-C(O)NHS(O)₂杂芳基、-C(O)NHS(O)₂(杂芳基(C₁-C₆)烷基)、-P(O)(OH)₂、-((C₁-C₆)亚烷基)C(O)OH、-((C₁-C₆)亚烷基)C(O)O(C₁-C₆)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆)烷基、-N((C₁-C₆)烷基)₂、-NC、-CN、-C(S)NH₂、-NHC(O)NH₂、-C≡CH、(C₁-C₆)烷硫基-、(C₁-C₆)巯基烷基-或-C(O)杂环基；

[0167] Z是-CH-、-C(O)-或-C((C₁-C₃)烷基)-；

[0168] 如果Z是-C(O)-，则R²不存在，

[0169] R²是H、卤基、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基、(C₁-C₆)羟烷基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、-CO₂H、-C(O)O(C₁-C₆)烷基、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(杂芳基)、-C(O)O(芳基(C₁-C₆)烷基)、-C(O)O(杂芳基(C₁-C₆)烷基)、-C(O)NHOH、-C(O)NHCN、-C(O)NH₂、-C(O)NH((C₁-C₆)烷基)、-C(O)N((C₁-C₆)烷基)₂、-C(O)NH(芳基(C₁-C₆)烷基)、-C(O)N(芳基(C₁-C₆)烷基)₂、-C(O)NH(芳基)、-C(O)N(芳基)((C₁-C₆)烷基)、-C(O)N(芳基)₂、-C(O)N(C₁-C₆)烷基(芳基(C₁-C₆)烷基)、-C(O)N(芳基)(芳基(C₁-C₆)烷基)、-C(O)NH((C₁-C₆)卤代烷基)、-C(O)N((C₁-C₆)卤代烷基)₂、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH((C₁-C₆)烷基)、-S(O)₂NH((C₁-C₆)卤代烷基)、-S(O)₂NH(芳基)、-S(O)₂NH(杂芳基(C₁-C₆)烷基)、-S(O)₂NH(杂芳基)、-S(O)₂NH(杂芳基(C₁-C₆)烷基)、-S(O)₂N((C₁-C₆)烷基)₂、-S(O)₂NHC(O)(C₁-C₆)烷基、-S(O)₂NHC(O)(C₁-C₆)卤代烷基、-S(O)₂NHC(O)芳基、-S(O)₂NHC(O)芳基(C₁-C₆)烷基、-S(O)₂NHC(O)杂芳基、-S(O)₂NHC(O)杂芳基(C₁-C₆)烷基、-NHS(O)₂(C₁-C₆)烷基、-NHS(O)₂芳基、NHS(O)₂(C₁-C₆)卤代烷基、-NHS(O)₂芳基(C₁-C₆)烷基、-NHS(O)₂杂芳基、-NHS(O)₂杂芳基(C₁-C₆)烷基、-NHC(O)((C₁-C₆)烷基)、-NHC(O)((C₁-C₆)卤代烷基)、-NHC(O)(芳基)、-NHC(O)(芳基(C₁-C₆)烷基)、-NHC(O)(杂芳基)、-NHC(O)(杂芳基(C₁-C₆)烷基)、-NHC(O)NH(C₁-C₆)烷基、-NHC(O)NH芳基、-NHC(O)NH(芳基(C₁-C₆)烷基)、-NHC(O)NH(杂芳基)、-NHC(O)NH(杂芳基(C₁-C₆)烷基)、-C(O)NHS(O)₂(C₁-C₆)烷基、-C(O)NHS(O)₂芳基、C(O)NHS(O)₂((C₁-C₆)卤代烷基)、-C(O)NHS(O)₂(芳基(C₁-C₆)烷基)、-C(O)NHS(O)₂杂芳基、-C(O)NHS(O)₂(杂芳基(C₁-C₆)烷基)、-P(O)(OH)₂、芳基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基(C₁-C₆)烷基、-NC、-CN、-C(S)NH₂、-NHC(O)NH₂、-C≡CH、(C₁-C₆)烷硫基-、(C₁-C₆)巯基烷基-或-C(O)杂环基；

[0170] R³是H、(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷硫基(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、-NC、-CN、-C(S)NH₂、-NHC(O)NH₂或-C≡CH；

[0171] R⁴是H、(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷硫基(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基-或(C₁-C₄)羟烷基；

[0172] R⁵是H、卤基、-NO₂、-CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、-NH₂、-NH((C₁-C₆)烷基)、-N((C₁-C₆)烷基)₂、-OH、(C₁-C₆)烷氧基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)

卤代烷氧基、-SH、(C₁-C₃) 烷硫基 (C₁-C₃) 烷基、-NC、-C(S)NH₂、-NHC(O)NH₂或-C≡CH;以及

[0173] R⁶是H、卤基、-OH、-NH₂或-SH;或

[0174] R⁶与带有它的碳原子一起表示-C(O)-;

[0175] 其中:

[0176] 烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、亚烷基、杂环基、环烷基、烷氧基、烷硫基、卤代烷基或羟烷基的任何出现任选地经一个或多个独立地选自以下各项组成的组的取代基取代:-OH、卤基、-NH₂、-NH((C₁-C₆) 烷基)、-N((C₁-C₆) 烷基)₂、-CN、-NO₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、芳基、杂芳基、芳基(C₁-C₆) 烷基、杂芳基(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、杂环基、-C(O)OH、-C(O)O(C₁-C₆) 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆) 烷基以及-C(O)N((C₁-C₆) 烷基)₂。在某些实施方案中,W是氟、氯、溴、甲基或甲氧基。

[0177] 在某些实施方案中,W是氯或溴。

[0178] 在某些实施方案中,W是氯。

[0179] 在某些实施方案中,R⁶是H或-OH。

[0180] 在某些实施方案中,R⁶是H。

[0181] 在某些实施方案中,X是单键、-CH₂-或-C(O)-。

[0182] 在某些实施方案中,X是-CH₂-。

[0183] 在某些实施方案中,Y是单键、-CH-、-N-、-O-或-S(O)₂-。

[0184] 在某些实施方案中,Y是单键、-O-或-S(O)₂-。

[0185] 在某些实施方案中,Y是单键。

[0186] 在某些实施方案中,Y是-O-。

[0187] 在某些实施方案中,Y是-CH-或-N-。

[0188] 在某些实施方案中,Y是-CH-。

[0189] 在某些实施方案中,Y是-N-。

[0190] 在某些实施方案中,R¹是H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 羟烷基、(C₁-C₆) 烷氧基(C₁-C₆) 烷基、芳基(C₁-C₆) 烷基、杂芳基(C₁-C₆) 烷基、-C(O)(C₁-C₆) 烷基、-C(O)芳基、-C(O)杂芳基、-C(O)芳基(C₁-C₆) 烷基、-C(O)杂芳基(C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂(C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂芳基、-S(O)₂杂芳基、-S(O)₂芳基(C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂杂芳基(C₁-C₆) 烷基、-CO₂H、-C(O)O(C₁-C₆) 烷基、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(杂芳基)、-C(O)O(芳基(C₁-C₆) 烷基)、-C(O)O(杂芳基(C₁-C₆) 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NHOH、-C(O)NHCN、-C(O)NH((C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N((C₁-C₆) 烷基)₂、-C(O)NH(芳基(C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N(芳基(C₁-C₆) 烷基)₂、-C(O)N(C₁-C₆) 烷基(芳基(C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N(芳基)(芳基(C₁-C₆) 烷基)、-(C₁-C₆) 亚烷基C(O)OH、-(C₁-C₆) 亚烷基C(O)O(C₁-C₆) 烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆) 烷基、-N((C₁-C₆) 烷基)₂或-C(O)杂环基。

[0191] 在某些实施方案中,R¹是H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 羟烷基、(C₁-C₆) 烷氧基(C₁-C₆) 烷基、-C(O)(C₁-C₆) 烷基、-C(O)芳基、-C(O)杂芳基、-C(O)芳基(C₁-C₆) 烷基、-C(O)杂芳基(C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂(C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂芳基、-C(O)O(C₁-C₆) 烷基、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(杂芳基)、-C(O)O(芳基(C₁-C₆) 烷基)、-C(O)O(杂芳基(C₁-C₆) 烷基)、-(C₁-C₆) 亚烷基C(O)OH、-(C₁-C₆) 亚烷基C(O)O(C₁-C₆) 烷基或-C(O)杂环基。

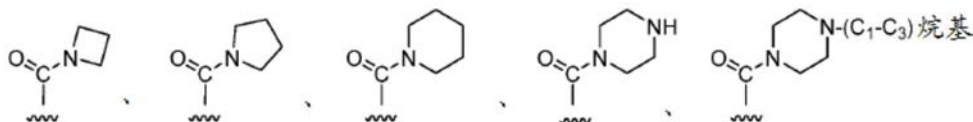
[0192] 在某些实施方案中,R¹是H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、-C(O)(C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂

(C₁-C₆) 烷基、-S(O)₂芳基、-C(O)O(C₁-C₆) 烷基、-((C₁-C₆) 亚烷基)C(O)OH或-((C₁-C₆) 亚烷基)C(O)O(C₁-C₆) 烷基。

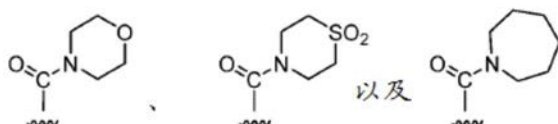
[0193] 在某些实施方案中, R¹是H或(C₁-C₆) 烷基。

[0194] 在某些实施方案中, R¹是(C₁-C₄) 烷基。

[0195] 在某些实施方案中, R¹是选自由以下各项组成的组的-C(O) 杂环基:



[0196]



[0197] 在某些实施方案中, R¹是-CH₂CO₂H或-CH₂C(O)O(C₁-C₆) 烷基。

[0198] 在某些实施方案中, Z是-C(O)-。

[0199] 在某些实施方案中, Z是-C((C₁-C₃) 烷基)-。

[0200] 在某些实施方案中, Z是-CH-。

[0201] 在某些实施方案中, R²是H、卤基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 羟烷基、(C₁-C₆) 烷氧基(C₁-C₆) 烷基、-CO₂H、-C(O)O(C₁-C₆) 烷基、-C(O)O(芳基)、-C(O)O(杂芳基)、-C(O)O(芳基(C₁-C₆) 烷基)、-C(O)O(杂芳基(C₁-C₆) 烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH((C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N((C₁-C₆) 烷基)₂、-C(O)NH(芳基(C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N(芳基(C₁-C₆) 烷基)₂、-C(O)NH(芳基)、-C(O)N(芳基)((C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N(芳基)₂、-C(O)N(C₁-C₆) 烷基(芳基(C₁-C₆) 烷基)、-C(O)N(芳基)(芳基(C₁-C₆) 烷基)、-C(O)NH((C₁-C₆) 卤代烷基)、-C(O)N((C₁-C₆) 卤代烷基)₂、芳基(C₁-C₆) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基(C₁-C₆) 烷基或-C(O)杂环状环基。

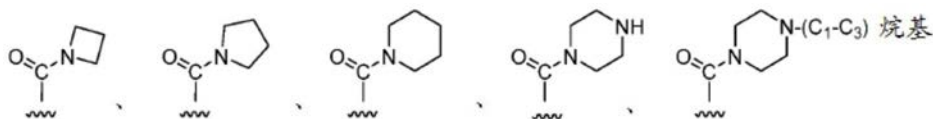
[0202] 在某些实施方案中, R²是H、卤基、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₁-C₆) 羟烷基、(C₁-C₆) 烷氧基(C₁-C₆) 烷基、-CO₂H、-C(O)O(C₁-C₆) 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH((C₁-C₆) 烷基)、芳基(C₁-C₆) 烷基或(C₃-C₇) 环烷基(C₁-C₆) 烷基-。

[0203] 在某些实施方案中, R²是在任何位置处任选地经-OH、卤基、-NH₂、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 卤代烷基或(C₁-C₆) 烷氧基取代的芳基(C₁-C₆) 烷基或(C₃-C₇) 环烷基(C₁-C₆) 烷基-。

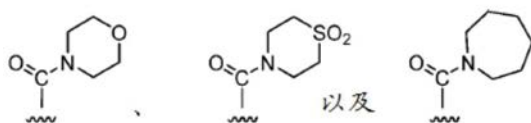
[0204] 在某些实施方案中, R²是H、(C₁-C₆) 烷基或(C₁-C₆) 烷氧基(C₁-C₆) 烷基。

[0205] 在某些实施方案中, R²是H、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基(C₁-C₃) 烷基、羧基、(C₁-C₃) 烷氧基羰基、羧甲基或(C₁-C₃) 烷氧基羰基甲基。

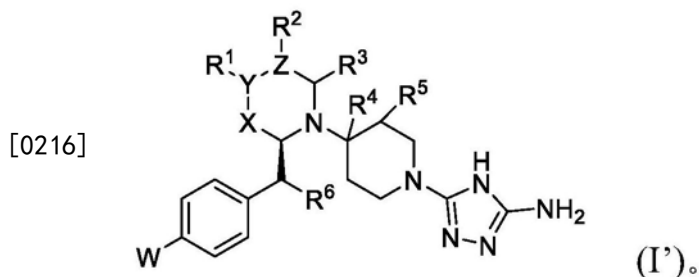
[0206] 在某些实施方案中, R²是选自由以下各项组成的组的-C(O) 杂环基:



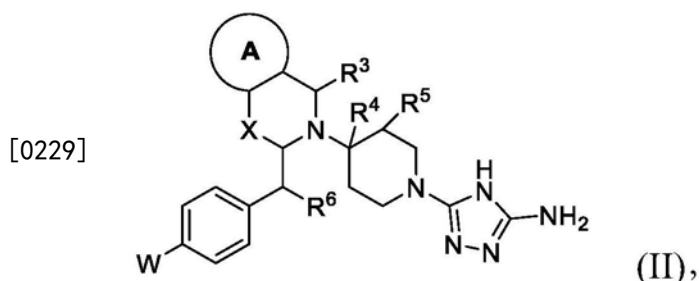
[0207]



- [0208] 在某些实施方案中, R^2 是卤代 (1,4-亚苯基) 甲基。
 [0209] 在某些实施方案中, R^3 是 H 或 (C₁-C₃) 烷基。
 [0210] 在某些实施方案中, R^3 是 H。
 [0211] 在某些实施方案中, R^4 是 H 或 (C₁-C₃) 烷基。
 [0212] 在某些实施方案中, R^4 是 H。
 [0213] 在某些实施方案中, R^5 是 H 或 (C₁-C₃) 烷基。
 [0214] 在某些实施方案中, R^5 是 H。
 [0215] 在某些实施方案中, 所述化合物由式 (I') 表示:



- [0217] 在式 (I) 化合物的某些实施方案中:
 [0218] W 是溴或氯;
 [0219] X 是单键、-CH₂- 或 -C(O)-;
 [0220] Y 是单键、-CH-、-N-、-O- 或 -S(O)₂-;
 [0221] 如果 Y 是单键、-O- 或 -S(O)₂-, 则 R^1 不存在,
 [0222] R^1 是 H、甲基、异丁基、甲氧基、乙酰基、甲氧基羰基、甲磺酰基、对甲苯磺酰基、甲氧基羰基甲基或羧甲基;
 [0223] Z 是 -CH-、-C(O)- 或 -C(CH₃)-;
 [0224] 如果 Z 是 -C(O)-, 则 R^2 不存在,
 [0225] R^2 是 H、甲基、乙基、异丙基、异丁基、-C(O)NH₂、-C(O)NHMe、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-C(CH₃)₂OH、-C(CH₃)₂OCH₃、-CO₂H、-CO₂CH₂CH₃、-OCH₃、-F、-CH₂- (对氯苯基) 或 -CH₂-环己基;
 [0226] R^3 、 R^4 和 R^5 各自是 H; 并且
 [0227] R^6 是 H 或 OH。
 [0228] 在某些实施方案中, 本发明提供一种由式 (II) 表示的化合物,



- [0230] 其中:
 [0231] W 是卤基、(C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基-或 (C₁-C₃) 烷硫基-;
 [0232] X 是单键、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-、-C((C₁-C₃) 烷基)₂-、-C(O)-、-CH₂O-、-CH₂NH-

或-CH₂N((C₁-C₃)烷基)-,其中当X是-CH₂O-、-CH₂NH-或-CH₂N((C₁-C₃)烷基)-时,则O或N原子共价键合至环A;

[0233] 环A表示任选取代的芳基或杂芳基环;

[0234] R³是H、(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷硫基(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、-NC、-CN、-C(S)NH₂、-NHC(O)NH₂或-C≡CH;

[0235] R⁴是H、(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₃)烷硫基(C₁-C₃)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₃)烷氧基(C₁-C₃)烷基-或(C₁-C₄)羟烷基;

[0236] R⁵是H、卤基、-NO₂、-CN、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、-NH₂、-NH((C₁-C₆)烷基)、-N((C₁-C₆)烷基)₂、-OH、(C₁-C₆)烷氧基、羟基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)卤代烷氧基、-SH、(C₁-C₃)烷硫基(C₁-C₃)烷基、-NC、-C(S)NH₂、-NHC(O)NH₂或-C≡CH;以及

[0237] R⁶是H、卤基、-OH、-NH₂或-SH;或

[0238] R⁶与带有它的碳原子一起表示-C(O)-;

[0239] 其中:

[0240] 烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、亚烷基、杂环基、环烷基、烷氧基、烷硫基、卤代烷基或羟烷基的任何出现任选地经一个或多个独立地选自由以下各项组成的组的取代基取代:-OH、卤基、-NH₂、-NH((C₁-C₆)烷基)、-N((C₁-C₆)烷基)₂、-CN、-NO₂、(C₁-C₆)烷基、(C₁-C₆)卤代烷基、(C₁-C₆)烷氧基、芳基、杂芳基、芳基(C₁-C₆)烷基、杂芳基(C₁-C₆)烷基、(C₃-C₇)环烷基、杂环基、-C(O)OH、-C(O)O(C₁-C₆)烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C₁-C₆)烷基以及-C(O)N((C₁-C₆)烷基)₂;

[0241] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、互变异构体、立体异构体或多晶型物。

[0242] 在式(II)化合物的某些实施方案中,W是氟、氯、溴、甲基或甲氧基,优选氯。

[0243] 在式(II)化合物的某些实施方案中,R⁶是H。

[0244] 在某些实施方案中,X是-CH₂O-、-CH₂NH-或-CH₂N((C₁-C₃)烷基)-,优选-CH₂O-或-CH₂N(CH₃)-。

[0245] 在某些实施方案中,R³是H。

[0246] 在某些实施方案中,R⁴是H。

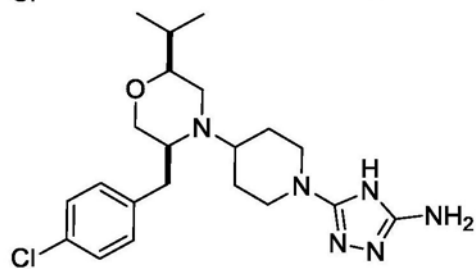
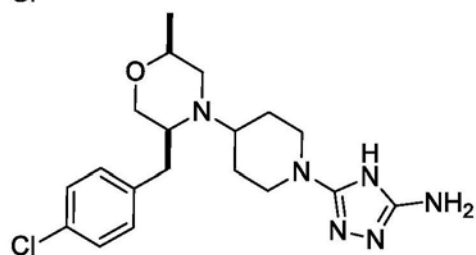
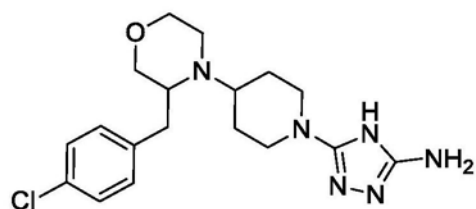
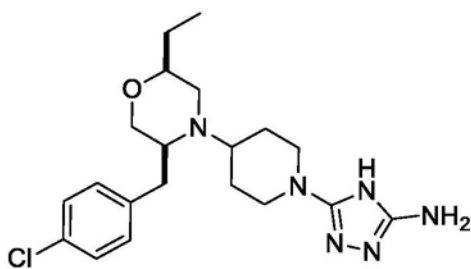
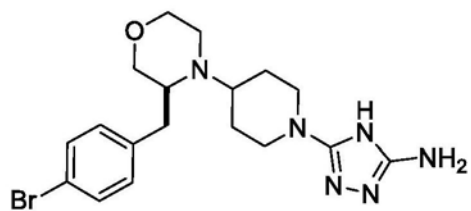
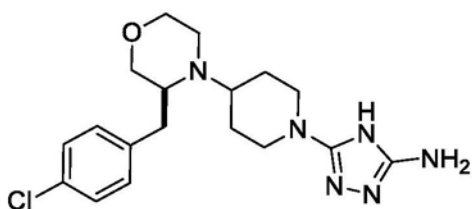
[0247] 在某些实施方案中,R⁵是H。

[0248] 在某些实施方案中,环A表示杂芳基环,如吡啶基环。

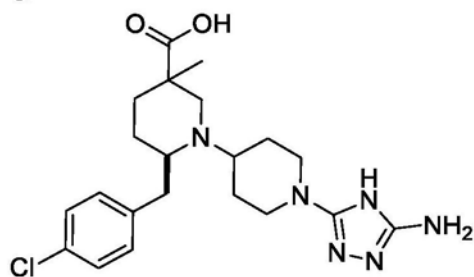
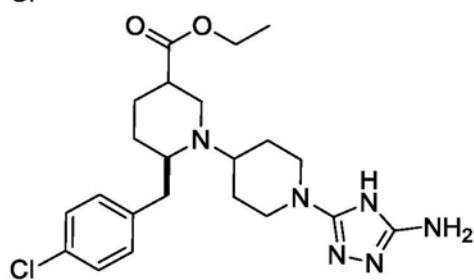
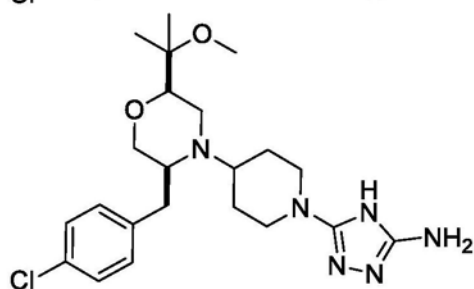
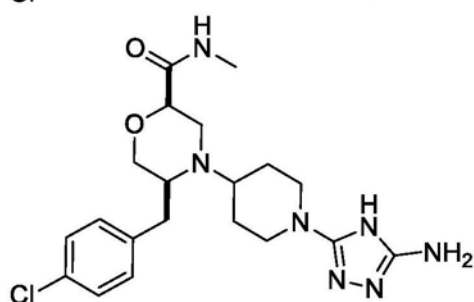
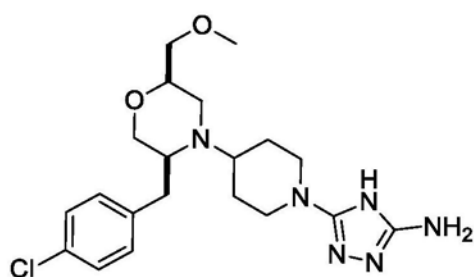
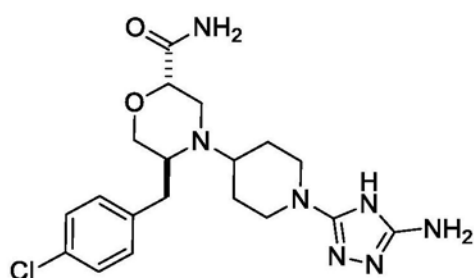
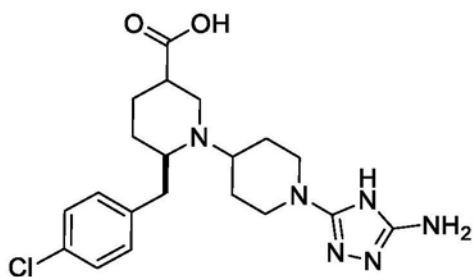
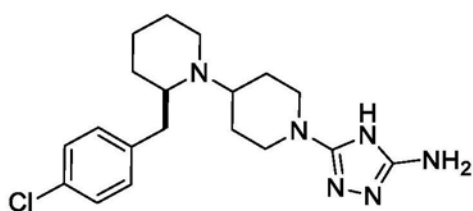
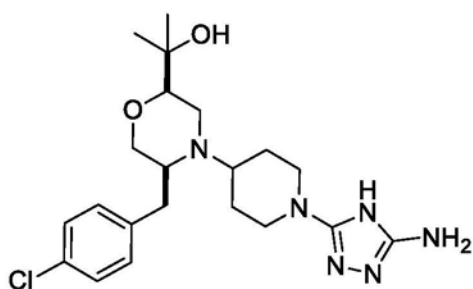
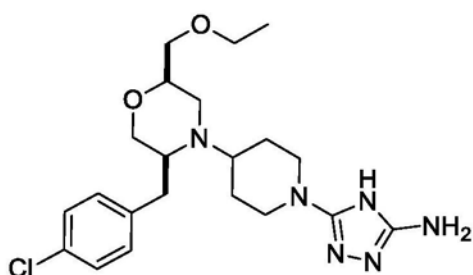
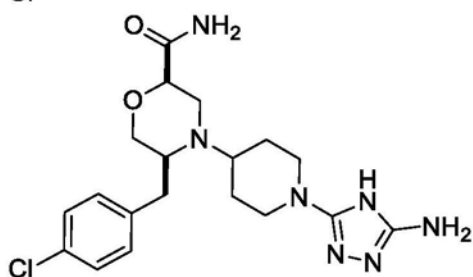
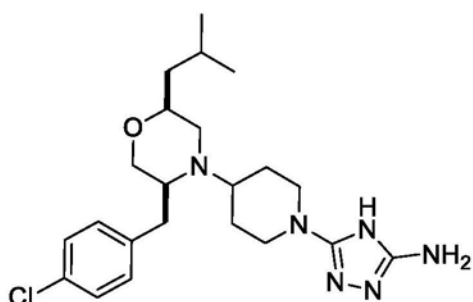
[0249] 在某些实施方案中,环A表示任选取代的苯基环。例如,环A可表示经卤代(如氯)的一次或多次出现取代的苯基环。

[0250] 在某些实施方案中,本发明涉及一种具有以下结构式中的任一种的化合物:

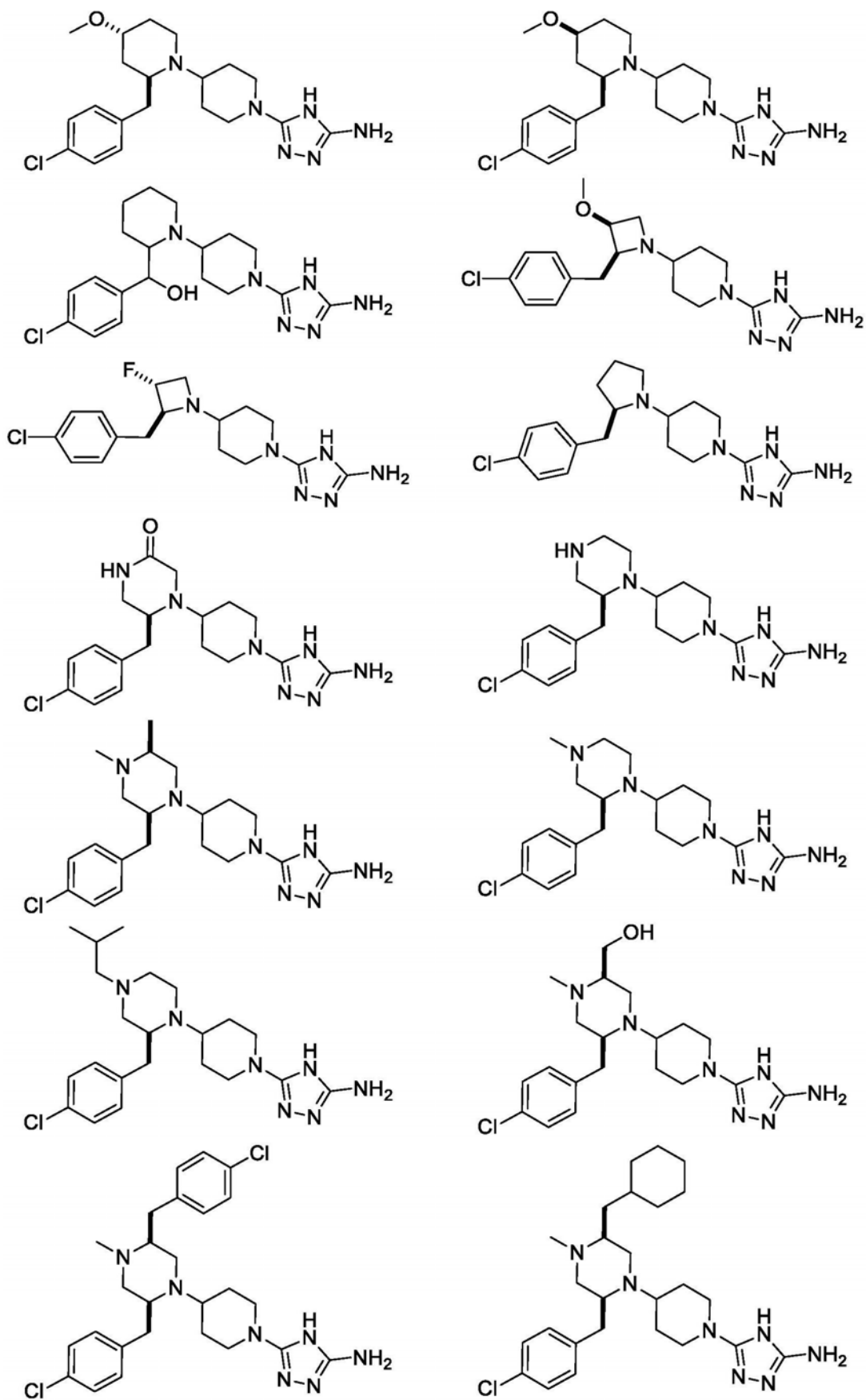
[0251]



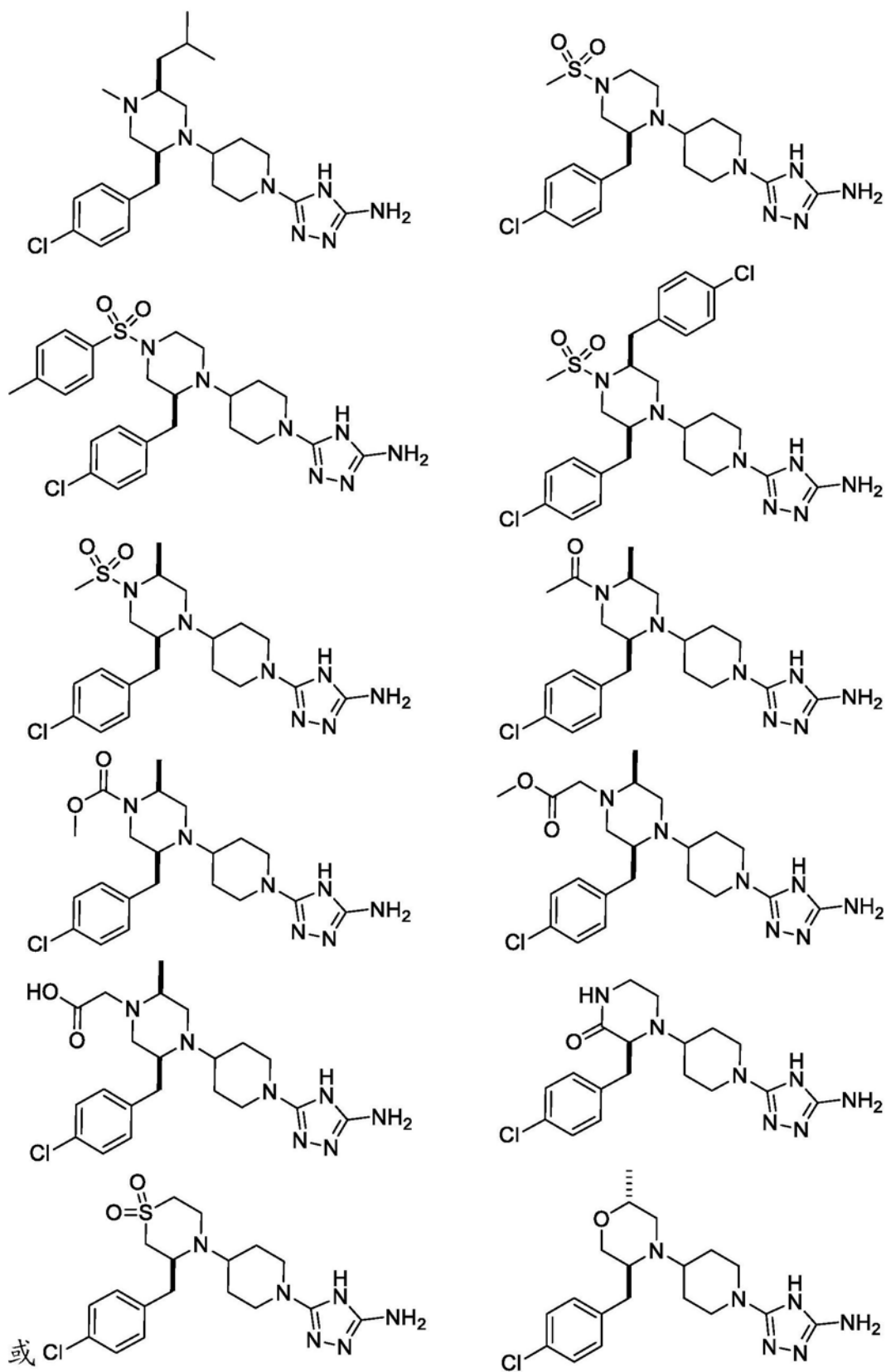
[0252]



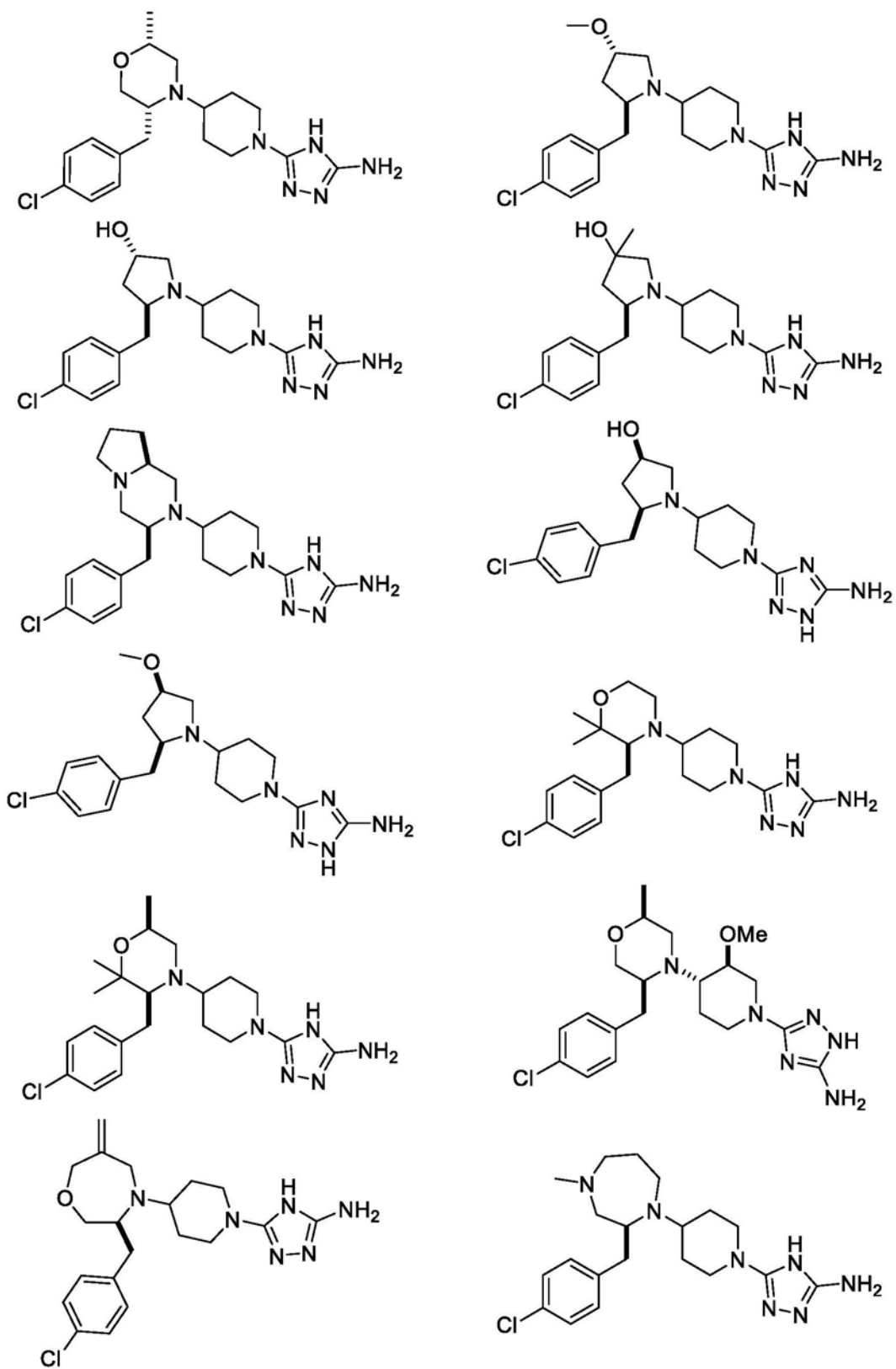
[0253]

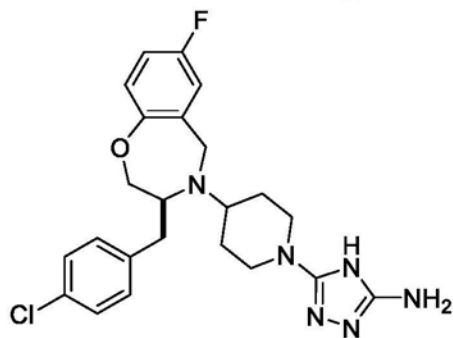
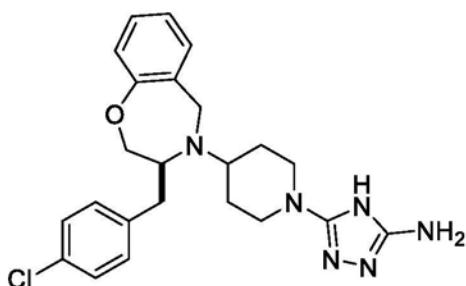
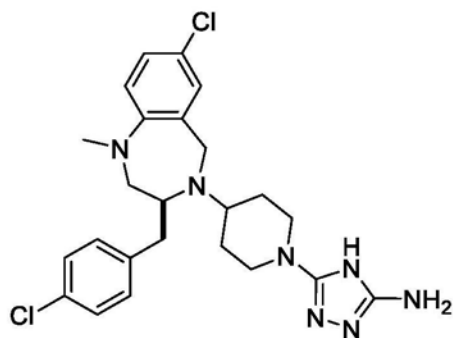
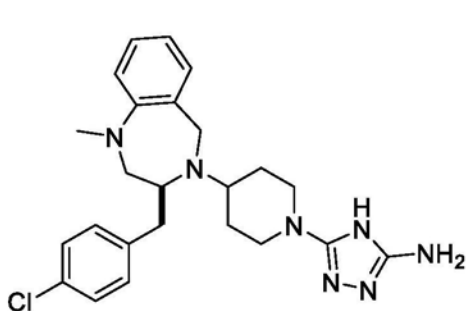


[0254]

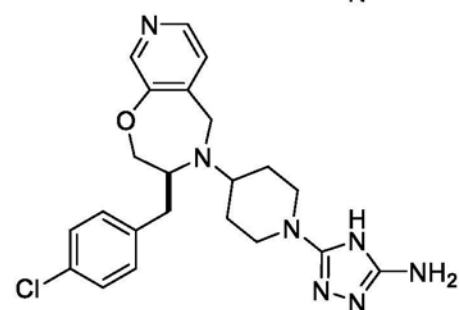
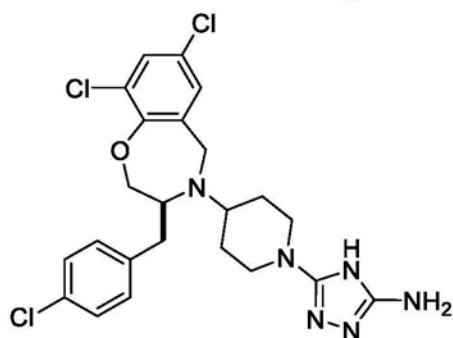
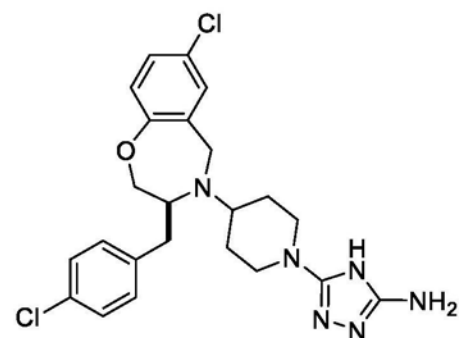


[0255]





[0256]



[0257] 本发明化合物的盐、水合物和溶剂化物优选是药学上可接受的盐、水合物和溶剂化物。除了本发明化合物的分子之外，溶剂化物可含有化学计算或非化学计算量的一种或多种溶剂，如水、乙醇或乙酸乙酯。与水形成的溶剂化物经称为水合物。

[0258] 本文所述的化合物可用于治疗炎症性疾病，如食管嗜酸细胞性炎症、角膜结膜炎、季节性过敏性结膜炎、干眼综合征或伴有或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎。所述化合物可用于治疗由诸如真菌、蠕虫和寄生虫的传染物质引起的疾病。所述化合物可用于治疗慢性阻塞性肺病 (COPD) 或自身免疫性疾病，包括但不限于炎症肠病或类风湿性关节炎。

[0259] 本发明的药物组合物

[0260] 本发明的另一方面提供一种药物组合物，所述药物组合物包含治疗有效量的本发明化合物 (例如式 (I) 化合物) 和药学上可接受的载体。

[0261] 载体或例如赋形剂或稀释剂的确切性质将取决于组合物的所需用途，并且对于兽

医使用可以是合适或可接受的和/或对于人使用可以是合适或可接受的。所述组合物可任选地包含一种或多种另外的化合物,包括一种或多种另外的治疗剂。

[0262] 本发明的化合物可与其它治疗剂组合。本发明的化合物和其它治疗剂可同时或顺序施用。当同时施用其它治疗剂时,它们可在相同或分开的制剂中施用,但它们基本上同时施用。当其它治疗剂和本发明化合物的施用在时间上分开时,所述其它治疗剂与彼此并与本发明化合物顺序施用。施用这些化合物之间的时间分隔可能是几分钟,或者它可更长。

[0263] 可与本发明化合物一起施用的其它治疗剂的实例包括类固醇、膜稳定剂、5L0抑制剂、白三烯合成和受体抑制剂、IgE同种型转换或IgE合成的抑制剂、IgG同种型转换或IgG合成的抑制剂、 β -激动剂、类胰蛋白酶抑制剂、阿司匹林、COX抑制剂、甲氨蝶呤、抗TNF药物、瑞图宣、PD4抑制剂、p38抑制剂、PDE4抑制剂以及抗组胺药。

[0264] 因此,本发明的另一方面提供一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的本发明化合物和第二治疗剂,所述第二治疗剂选自由以下各项组成的组:类固醇、膜稳定剂、5L0抑制剂、白三烯合成和受体抑制剂、IgE同种型转换或IgE合成的抑制剂、IgG同种型转换或IgG合成的抑制剂、 β -激动剂、类胰蛋白酶抑制剂、乙酰水杨酸、COX抑制剂、甲氨蝶呤、抗TNF药物、瑞图宣和其它B细胞靶向剂、TNF靶向剂、PD4抑制剂、p38抑制剂、PDE4抑制剂以及抗组胺药。

[0265] 如上所述,“有效量”是指足以实现所需生物作用的任何量。结合本文提供的教义,通过在各种活性化合物和权重因子如效力、相对生物利用度、患者体重、不良副作用的严重程度和优选的施用模式之中选择,可计划有效的预防或治疗方案,所述方案不会引起实质性不想要的毒性并且对于治疗特定受试者是有效的。用于任何特定应用的有效量可取决于诸如所治疗的疾病或病状、所施用的特定本发明化合物、受试者的大小或疾病或病状的严重程度的因素而变化。本领域的普通技术人员可凭经验确定本发明的具体化合物和/或其它治疗剂的有效量而无需过度实验。通常优选的是使用最大剂量,即根据一些医学判断的最高安全剂量。可考虑每天多个剂量以实现化合物的适当全身水平。适当的全身水平可通过例如测量患者的峰值或持续血浆药物水平来确定。“剂量”和“用量”在本文中可互换使用。

[0266] 通常,对于人受试者,活性化合物的每日口服剂量将是约0.0001毫克/千克/天、0.001毫克/千克/天或0.01毫克/千克/天至约100毫克/千克/天或1000毫克/千克/天。预期每天一次或数次施用的在0.5至50毫克/千克范围内的口服剂量将产生所需的结果。取决于施用模式,可适当调整剂量以实现足以实现或维持局部或全身的所需治疗作用的所需药物水平。例如,预期静脉内施用将是每天低一个数量级至几个数量级的剂量。如果受试者的反应在此类剂量下不足,则可采用甚至更高的剂量(或通过不同的更局部的递送途径的有效更高剂量)至患者耐受允许的程度。预期每天多个剂量以实现化合物的适当全身水平。所述化合物可取决于(除了其它因素之外)施用方式、所治疗的具体适应症和开处方医师的判断而每周一次、每周数次(例如每隔一天)、每天一次或每天多次施用。

[0267] 在一个实施方案中,本发明化合物的静脉内施用通常可以是0.1mg/kg/天至20mg/kg/天。

[0268] 确定用于特定用途和施用模式的化合物的有效剂量完全在本领域技术人员的能力范围内。有效剂量可从体外活性和代谢测定初始估计。例如,可配制用于动物的化合物的

初始剂量以实现代谢物活性化合物的循环血液或血清浓度,所述浓度处于或高于特定化合物的 IC_{50} ,如在体外测定中所测量。考虑到特定化合物经由所需施用途径的生物利用度来计算实现此类循环血液或血清浓度的剂量完全在本领域技术人员的能力范围内。化合物的初始剂量也可从体内数据如动物模型估计。对于本文所述的任何化合物,治疗有效量可初始地从动物模型确定。治疗有效剂量也可根据已经在人中进行测试的本发明化合物和已知表现出类似药理学活性的化合物(例如其它相关活性剂)的人数据确定。对于胃肠外施用,可能需要更高的剂量。所施加的剂量可基于所施用化合物的相对生物利用度和效力进行调整。基于上述方法和本领域中众所周知的其它方法调整剂量以实现最大功效完全在普通技术人员的能力范围内。

[0269] 本发明的制剂可以药学上可接受的溶液施用,所述溶液可常规地含有药学上可接受浓度的盐、缓冲剂、防腐剂、相容性载体、佐剂以及任选的其它治疗成分。

[0270] 包含本发明化合物的药物组合物可通过常规混合、溶解、制粒、制糖丸、粉碎、乳化、封装、包埋或冻干过程来制造。可使用一种或多种生理学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或助剂以常规方式来配制所述组合物,所述载体、稀释剂、赋形剂或助剂有助于将所述化合物加工成药学上可使用的制剂。

[0271] 为了用于治疗,可通过将本发明的化合物递送至所需表面的任何模式将有效量的本发明化合物施用至受试者。施用本发明的药物组合物可通过本领域的技术人员已知的任何方式来完成。施用途径包括但不限于口服、经颊、鼻、直肠、阴道、眼部、局部、静脉内、肌肉内、腹膜内、皮下、经皮、鞘内、直接注射(例如到脓肿中)、粘膜、吸入以及吹入。

[0272] 对于口服施用,可通过将活性化合物与本领域中熟知的药学上可接受的载体组合来容易地配制化合物(即本发明的化合物和其它治疗剂)。此类载体使得本发明的化合物能够经配制成用于由待治疗的患者口服摄取的片剂、丸剂、糖衣剂、锭剂、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、混悬液等。用于口服使用的药物制剂可通过以下方式获得:添加固体赋形剂,任选地研磨所得混合物,并且(如果需要)在添加合适的助剂之后,加工颗粒的混合物以获得片剂或糖衣丸核心。合适的赋形剂具体地是粘合剂、填充剂、润滑剂、崩解剂和润湿剂。合适的填充剂包括糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制剂,例如像玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要,可添加崩解剂,如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐,如海藻酸钠。任选地,口服制剂还可配制在盐水或缓冲液(例如用于中和和内部酸性条件的EDTA)中,或者可在没有任何载体的情况下施用。

[0273] 还特别考虑了一种或多种上述组分的口服剂型。一种或多种组分可经化学改性,以使得衍生物的口服递送是有效的。一般来说,所考虑的化学改性是至少一个部分与组分分子本身的连接,其中所述部分允许(a)抑制酸水解;和(b)从胃或肠摄取到血流中。还期望一种或多种组分的整体稳定性的增加以及体内循环时间的增加。此类部分的实例包括:聚乙二醇、乙二醇与丙二醇的共聚物、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮以及聚脯氨酸。Abuchowski and Davis, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts", In: Enzymes as Drugs, Hoenberg and Roberts, 编辑, Wiley-Interscience, New York, N.Y., 第367-383页(1981); Newmark等人, J Appl Biochem 4:185-9(1982)。其它可使用的聚合物是聚-1,3-二氧戊环和聚-1,3,6-三氧杂环辛烷(tioxocane)。如上所述,优选用于药物用途的是聚乙二

醇部分。

[0274] 对于组分(或衍生物),释放的位置可以是胃、小肠(十二指肠、空肠或回肠)或大肠。本领域的技术人员具有可用的制剂,所述制剂将不会溶解在胃中,但将物质释放在十二指肠或肠中的其它地方中。优选地,通过保护本发明的化合物(或衍生物)或通过生物活性物质释放到胃环境以外(如肠中),释放将避免胃环境的有害作用。

[0275] 为了确保完全的胃阻力,不可渗透至少pH 5.0的包衣是必不可少的。用作肠溶衣的更常见的惰性成分的实例是乙酸偏苯三酸纤维素(CAT)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)、HPMCP 50、HPMCP 55、聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯(PVAP)、Eudragit L30D、Aquateric、邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP)、Eudragit L、Eudragit S以及虫胶。这些包衣可用作混合膜。

[0276] 片剂上也可使用包衣或包衣的混合物,所述片剂不意图用于提供针对胃的保护。这可包括糖衣或使片剂易于吞咽的包衣。胶囊可由用于递送干燥治疗剂(例如粉末)的硬壳(如明胶)组成;对于液体形式,可使用软明胶壳。扁囊剂的壳材料可以是厚淀粉或其它可食用纸。对于丸剂、锭剂、模制片剂或片剂研磨剂,可使用湿润成团技术。

[0277] 治疗剂可作为呈粒度约1mm的颗粒或小丸形式的精细多微粒包含在制剂中。用于胶囊施用的材料的制剂也可作为粉末、略微压制的栓剂或甚至作为片剂。治疗剂可通过压制来制备。

[0278] 着色剂和调味剂都可包括。例如,可配制本发明的化合物(或衍生物)(如通过脂质体或微球封装),且然后进一步包含在可食用产品如含有着色剂和调味剂的冷冻饮料中。

[0279] 可用惰性物质稀释或增加治疗剂的体积。这些稀释剂可包括碳水化合物,特别是甘露糖醇、 α -乳糖、无水乳糖、纤维素、蔗糖、改性的葡聚糖以及淀粉。某些无机盐也可用作填充剂,包括三磷酸钙、碳酸镁和氯化钠。一些可商购的稀释剂是Fast-Flo、Emdex、STA-Rx1500、Emcompress以及Avicell。

[0280] 崩解剂可包含在治疗剂制剂中成为固体剂型。用作崩解剂的材料包括但不限于淀粉,包括基于淀粉的商业崩解剂Explotab。淀粉羟乙酸钠、安伯来特、羧甲基纤维素钠、超支链淀粉、海藻酸钠、明胶、橙皮、酸性羧甲基纤维素、天然海绵以及膨润土都可使用。另一种形式的崩解剂是不溶性阳离子交换树脂。粉状树胶可用作崩解剂和粘合剂,并且这些可包括粉状树胶如琼脂、刺梧桐胶或黄芪胶。海藻酸及其钠盐也可用作崩解剂。

[0281] 可使用粘合剂来将治疗剂保持在一起以形成硬片剂并且包括来自天然产物如阿拉伯胶、黄芪胶、淀粉以及明胶的材料。其它包括甲基纤维素(MC)、乙基纤维素(EC)和羧甲基纤维素(CMC)。聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)两者均可用于醇溶液中以使治疗剂颗粒化。

[0282] 抗摩擦剂可包含于治疗剂的配方中以防止配制过程中的粘连。润滑剂可用作治疗剂与模壁之间的层,并且这些可包括但不限于:硬脂酸(包括其镁盐和钙盐)、聚四氟乙烯(PTFE)、液体石蜡、植物油以及蜡。也可使用可溶性润滑剂,如月桂基硫酸钠、月桂基硫酸镁、各种分子量的聚乙二醇、Carbowax 4000和6000。

[0283] 可添加助流剂,所述助流剂可在配制过程中改进药物的流动性质并在压制过程中有助于重排。助流剂可包括淀粉、滑石、热解二氧化硅以及水合硅铝酸盐。

[0284] 为了有助于治疗剂溶解到水性环境中,可添加表面活性剂作为润湿剂。表面活性

剂可包括阴离子洗涤剂,如月桂基硫酸钠、磺基丁二酸钠二辛酯和磺酸钠二辛酯。可使用阳离子洗涤剂,并且可包括苯扎氯铵和苄索氯铵。可作为表面活性剂包含在制剂中的潜在非离子型洗涤剂包括聚桂醇400、聚氧乙烯40硬脂酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油10、50和60、单硬脂酸甘油酯、聚山梨酯40、60、65和80、蔗糖脂肪酸酯、甲基纤维素以及羧甲基纤维素。这些表面活性剂可单独或作为不同比率的混合物存在于本发明化合物或衍生物的制剂中。

[0285] 可口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合型胶囊(push-fit capsule)以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨糖醇)制成的软密封型胶囊。推入配合型胶囊可包含与填充剂(如乳糖)、粘合剂(如淀粉)和/或润滑剂(如滑石或硬脂酸镁)以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可溶解或混悬于合适的液体,如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外,可添加稳定剂。为口服施用配制的微球也可使用。此类微球在本领域中已经良好地定义。用于口服施用的所有制剂都应适用于这种施用的剂量。

[0286] 用于口服施用的液体制剂可采取例如酏剂、溶液、糖浆或混悬液的形式,或它们可呈现为用于在使用之前用水或其它合适的媒介物复原的干燥产品。此类液体制剂可通过常规手段用药学上可接受的添加剂制备,所述添加剂如混悬剂(例如,山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或氢化食用脂肪);乳化剂(例如,卵磷脂或阿拉伯胶);非水媒介物(例如,扁桃油、油酯、乙醇或分馏植物油);以及防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)。所述制剂还可包含适当的缓冲盐、防腐剂、调味剂、着色剂以及甜味剂。

[0287] 药物组合物可在需要时存在于包装或分配器装置中,所述包装或分配器装置可包括含有所述化合物的一个或多个单位剂型。所述包装可例如包括金属或塑料箔,如泡罩包装。所述包装或分配器装置可附有施用说明书。

[0288] 对于经颊施用,组合物可采用以常规方式配制的片剂或锭剂的形式。

[0289] 对于局部施用,化合物可经配制为本领域中熟知的溶液、凝胶、软膏、乳膏、混悬液等。全身制剂包括经设计用于通过注射(例如皮下、静脉内、肌内、鞘内或腹膜内注射)施用的制剂,以及经设计用于经皮、经粘膜口服或肺部施用的那些制剂。

[0290] 对于吸入施用,根据本发明使用的化合物可使用适合的推进剂(例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体)从加压包装或喷雾器以气溶胶喷雾剂呈现形式方便地递送。在加压气雾剂的情况下,可以通过提供阀门以便递送计量的量来确定剂量单位。可配制含有化合物与适合的粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物的用于在吸入器或吹入器中使用的(例如)明胶的胶囊和药筒。

[0291] 本文也考虑了本发明化合物(或其衍生物)的肺部递送。本发明的化合物(或衍生物)在吸入时经递送至哺乳动物的肺并穿过肺上皮层至血流。其它吸入分子报道包括 Adjei等人,Pharm Res 7:565-569(1990);Adjei等人,Int J Pharmaceutics 63:135-144(1990)(醋酸亮丙瑞林);Braquet等人,J Cardiovasc Pharmacol 13(增刊5):143-146(1989)(内皮素-1);Hubbard等人,Annal Int Med 3:206-212(1989)(α 1-抗胰蛋白酶);Smith等人,1989,J Clin Invest 84:1145-1146(α -1-蛋白酶);Oswein等人,1990,"Aerosolization of Proteins",Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II,Keystone,Colorado,March,(重组人生长激素);Debs等人,1988,J Immunol 140:3482-3488(干扰素 γ 和肿瘤坏死因子 α)以及Platz等人,美国专利号5,284,656(粒细胞集落刺激因子)。出于全身作用用于药物的肺部递送的方法和组合物描述于Wong等人的

1995年9月19日发布的美国专利号5,451,569中。

[0292] 考虑用于本发明的实践中的是经设计用于肺部递送治疗产品的广泛范围的机械装置,包括但不限于雾化器、计量剂量吸入器以及粉末吸入器,这些全部是本领域的技术人员所熟悉的。

[0293] 适用于本发明实践的可商购装置的一些具体实例是由Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Mo.制造的Ultravent雾化器;由Marquest Medical Products, Englewood, Colo.制造的Acorn II雾化器;由Glaxo Inc., Research Triangle Park, North Carolina制造的Ventolin计量剂量吸入器;由Fisons Corp., Bedford, Mass.制造的Spinhaler粉末吸入器;以及由Boehringer Ingelheim, Germany制造的Respimat Soft Mist吸入器。其它手动或人力吸入装置也适用。

[0294] 所有此类装置都需要使用适用于分配本发明化合物(或衍生物)的制剂。通常,每种制剂对于所用装置的类型具有特异性,并且除了可用于治疗的常用稀释剂、佐剂和/或载体之外,还可涉及使用适当的推进剂材料。此外,考虑使用脂质体、微胶囊或微球、包合复合物或其它类型的载体。取决于化学改性的类型或所用装置的类型,本发明的化学改性的化合物也可以不同的制剂制备。

[0295] 适用于与喷雾器(喷射型、超声波型或软雾型)一起使用的制剂通常将包含以每mL溶液约0.1至25mg本发明的生物活性化合物的浓度溶于水中的本发明化合物(或衍生物)。所述制剂还可包含缓冲剂和简单糖(例如,用于本发明化合物稳定化和调控渗透压)。喷雾器制剂也可含有表面活性剂以降低或防止由溶液在形成气雾剂时的雾化引起的表面诱导的本发明化合物的聚集。

[0296] 与计量剂量吸入器装置一起使用的制剂通常将包含含有借助于表面活性剂混悬在推进剂中的本发明化合物(或衍生物)的细碎粉末。推进剂可以是用于此目的的任何常规材料,如氯氟烃、氢氯氟烃、氢氟烃或烃,包括三氯氟甲烷、二氯二氟甲烷、二氯四氟乙醇以及1,1,1,2-四氟乙烷或其组合。合适的表面活性剂包括脱水山梨糖醇三油酸酯和大豆卵磷脂。油酸也可用作表面活性剂。

[0297] 用于从粉末吸入器装置分配的制剂将包含含有本发明化合物(或衍生物)的细碎干燥粉末,并且还可包含促进粉末从所述装置分散的量(例如制剂的50重量%-90重量%)的增积剂,如乳糖、山梨糖醇、蔗糖或甘露糖醇。本发明化合物(或衍生物)应有利地以平均粒度小于10微米(μm)、最优选0.5至5 μm 的微粒形式制备,以最有效地递送至肺深部。

[0298] 还考虑本发明的药物组合物的经鼻递送。经鼻递送允许本发明的药物组合物在将治疗产品施用于鼻后直接进入血流,而无需将产品沉积在肺中。用于经鼻递送的制剂包括具有葡聚糖或环糊精的制剂。

[0299] 对于经鼻施用,有用的装置是附有计量剂量喷雾器的小硬瓶。在一个实施方案中,通过将本发明溶液的药物组合物抽吸到限定体积的腔室中来递送计量剂量,所述腔室具有尺寸设定为在腔室中的液体经压缩时通过形成喷雾而使气雾剂制剂雾化的孔。所述腔室经压缩以施用本发明的药物组合物。在具体实施方案中,所述腔室是活塞布置。此类设备是可商购的。

[0300] 或者,使用具有孔或开口的塑料挤压瓶,所述孔或开口的尺寸设定为在使用挤压时通过形成喷雾而使气雾剂制剂雾化。开口通常位于瓶的顶部中,并且所述顶部通常是锥

形的以部分配合在鼻道中以有效施用气雾剂制剂。优选地，鼻吸入器将提供计量量的气雾剂制剂，以用于施用测量剂量的药物。

[0301] 当需要全身递送化合物时，所述化合物可配制用于通过注射（例如通过快速浓注或连续输注）进行胃肠外施用。注射用制剂可以单位剂型呈现，例如在安瓿中或在多剂量容器中，并加有防腐剂。所述组合物可采用诸如在油性或水性媒介物中的无菌混悬液、溶液或乳液的形式，且可含有诸如混悬剂、稳定剂和/或分散剂的配制剂。

[0302] 用于胃肠外施用的药物制剂包括呈水溶性形式的活性化合物的水溶液。此外，活性化合物的混悬液可经制备为适当的油性注射混悬液。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油（如芝麻油）或合成脂肪酸酯（如油酸乙酯或甘油三酸酯）或脂质体。水性注射混悬液可含有增加混悬液粘度的物质，如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地，所述混悬液也可包含合适的稳定剂或增加化合物的溶解度以允许制备高浓度溶液的试剂。

[0303] 或者，活性化合物可呈粉末形式，以用于在使用前用合适的媒介物如无菌无热原水、缓冲液、右旋糖溶液进行复原。为此，活性化合物可通过任何现有技术已知的技术如冻干来干燥，并且在使用前复原。

[0304] 所述化合物还可经配制为直肠或阴道组合物，如（例如）含有常规栓剂基质（如可可脂或其它甘油酯）的栓剂或保留灌肠剂。

[0305] 对于经粘膜施用，适合于待渗透的屏障的渗透剂用于制剂中。此类渗透剂通常是本领域中已知的。

[0306] 对于眼部施用，一种或多种化合物可经配制成适用于施用至眼睛的溶液、乳液、混悬液等。可用于向眼睛施用化合物的各种媒介物是本领域中已知的。

[0307] 除了上述制剂外，为了延长递送，化合物还可经配制成用于通过例如植入或肌肉注射施用的储库制剂。此类长效制剂可用合适的聚合或疏水性材料（例如，配制为在可接受的油中的乳液）或离子交换树脂配制，或配制为微溶性衍生物，例如配制为微溶性盐。或者，可使用作为缓慢释放用于经皮吸收的化合物的吸盘或贴片制造的经皮递送系统。为此，可使用渗透促进剂来促进化合物的经皮渗透。

[0308] 所述药物组合物还可包含合适的固体或凝胶相载体或赋形剂。此类载体或赋形剂的实例包括但不限于碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物如聚乙二醇。

[0309] 合适的液体或固体药物制剂形式是例如用于吸入的水性或盐水溶液，微囊化、螺旋化、涂覆到微观金颗粒上，包含于脂质体中，雾化去污剂，用于植入皮肤中的球丸或干燥到尖锐物体上以划入皮肤中。所述药物组合物还包括颗粒、粉末、片剂、包衣片剂、（微）胶囊、栓剂、糖浆、乳液、混悬液、乳膏、滴剂或延长释放活性化合物的制剂，在所述制剂中赋形剂和添加剂和/或诸如崩解剂、粘合剂、包衣剂、溶胀剂、润滑剂、调味剂、甜味剂或增溶剂的助剂通常如上所述使用。所述药物组合物适用于多种药物递送系统中。关于药物递送方法的简要综述，参见Langer R, Science 249:1527-33 (1990)，其以引用的方式并入本文。

[0310] 本发明的化合物和任选的其它治疗剂可本身（净）或以药学上可接受的盐的形式施用。当在药物中使用时，盐应该是药学上可接受的，但是非药学上可接受的盐可常规地用于制备其药学上可接受的盐。此类盐包括但不限于由以下酸制备的那些盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、马来酸、乙酸、水杨酸、对甲苯磺酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、丙二

酸、琥珀酸、萘-2-磺酸以及苯磺酸。而且,此类盐可经制备成碱金属盐或碱土金属盐,如羧酸基团的钠盐、钾盐或钙盐。通常,此类盐比相应的游离酸和碱更易溶于水溶液,但也可形成溶解度比相应游离酸和碱低的盐。

[0311] 可替代地,所述化合物可本身配制在药物组合物中,或以水合物、溶剂化物或N-氧化物的形式配制。

[0312] 合适的缓冲剂包括:乙酸和盐(1-2%w/v);柠檬酸和盐(1-3%w/v);硼酸和盐(0.5-2.5%w/v);以及磷酸和盐(0.8-2%w/v)。合适的防腐剂包括苯扎氯铵(0.003-0.03%w/v);氯丁醇(0.3-0.9%w/v);对羟基苯甲酸酯(0.01-0.25%w/v)和硫柳汞(0.004-0.02%w/v)。

[0313] 本发明的药物组合物含有有效量的本发明化合物和任选地包含在药学上可接受的载体中的治疗剂。术语“药学上可接受的载体”是指适于向人或其它脊椎动物施用的一种或多种相容的固体或液体填充剂、稀释剂或包封物质。术语“载体”表示天然的或合成的有机或无机成分,活性成分与所述载体组合以促进应用。药物组合物的组分还能够与本发明的化合物以及彼此以这样一种方式共混:所述方式使得不存在会实质性地减损所需药物效率的相互作用。

[0314] 治疗剂(具体地包括但不限于本发明的化合物)可以颗粒形式提供。如本文所用的颗粒是指可全部或部分由本发明化合物或本文所述的其它治疗剂组成的纳米颗粒或微颗粒(或在一些情况下较大颗粒)。所述颗粒可包含经包衣(包括但不限于肠溶包衣)包围的核心中的治疗剂。所述治疗剂也可分散在整个颗粒中。所述治疗剂也可经吸附到颗粒中。所述颗粒可具有任何级数的释放动力学,包括零级释放、一级释放、二级释放、延迟释放、持续释放、立即释放及其任何组合等。除治疗剂外,所述颗粒还可包含药学和药物领域中常规使用的那些材料中的任一种,包括但不限于可侵蚀的、不可侵蚀的、可生物降解的或不可生物降解的材料或其组合。所述颗粒可以是含有处于溶液或半固体状态的本发明化合物的微胶囊。颗粒可具有实际上任何形状。

[0315] 生物不可降解和生物可降解的聚合物材料均可用于制造用于递送治疗剂的颗粒。此类聚合物可以是天然的或合成的聚合物。基于期望释放的时间段来选择聚合物。特别感兴趣的生物粘附聚合物包括Sawhney H S等人(1993)Macromolecules 26:581-7中描述的生物可侵蚀性水凝胶,其教义并入本文。这些包括聚透明质酸、酪蛋白、明胶、明胶蛋白、聚酸酐、聚丙烯酸、海藻酸盐、壳聚糖、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸乙酯)、聚(甲基丙烯酸丁酯)、聚(甲基丙烯酸异丁酯)、聚(甲基丙烯酸己酯)、聚(甲基丙烯酸异癸酯)、聚(甲基丙烯酸月桂酯)、聚(甲基丙烯酸苯酯)、聚(丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸异丙酯)、聚(丙烯酸异丁酯)以及聚(丙烯酸十八烷基酯)。

[0316] 所述治疗剂可包含在控制释放系统中。术语“控制释放”意图指任何含药物的制剂,其中控制从制剂中释放药物的方式和概况。这是指立即释放和非立即释放制剂,其中非立即释放制剂包括但不限于持续释放制剂和延迟释放制剂。术语“持续释放”(也称为“延长释放”)以其常规意义用于指在延长的时间段内提供药物的逐渐释放并且优选地(但不一定)在延长的时间段内产生药物的基本上恒定的血液水平的药物制剂。术语“延迟释放”以其常规意义用于指药物制剂,其中在施用制剂与从其释放药物之间存在时间延迟。“延迟释放”可能或可能不涉及在延长的时间段内逐渐释放药物,并且因此可能或可能不是“持续释

放”。

[0317] 长期持续释放植入物的使用可能特别适用于慢性病状的治疗。如本文所用,“长期”释放是指植入物经构建且布置成递送治疗水平的活性成分持续至少7天,并且优选30-60天。长期持续释放植入物是本领域的普通技术人员所熟知的并且包括上述释放系统中的一些。

[0318] 相关领域的普通技术人员将理解,根据本文所包含的本发明的描述,鉴于本领域普通技术人员已知的信息,对本文所述的组合物和方法的其它合适的修改和改编是显而易见的,并且可在不脱离本发明或其任何实施方案的范围的情况下进行。

[0319] 方法和用途

[0320] 如本文所示,本发明的化合物可用于抑制酸性哺乳动物壳多糖酶(“AMC酶”)和壳三糖苷酶1(“CHIT1”)的酶和生物活性。

[0321] 因此,本发明提供了用于抑制细胞或组织中的酸性哺乳动物壳多糖酶的方法,所述方法包括使细胞或组织与至少一种根据本发明的化合物或与根据本发明的药物组合物接触。

[0322] 类似地,本发明提供了用于抑制细胞或组织中的壳三糖苷酶1的方法,所述方法包括使细胞或组织与至少一种根据本发明的化合物或与根据本发明的药物组合物接触。

[0323] 在其它方面,本发明提供用于治疗或预防与酸性哺乳动物壳多糖酶的异常表达或活性相关的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的至少一种根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物。

[0324] 类似地,本发明提供用于治疗或预防与壳三糖苷酶1的异常表达或活性相关的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的至少一种根据本发明的化合物或根据本发明的药物组合物。

[0325] 在某些实施方案中,与酸性哺乳动物壳多糖酶的异常表达或活性相关的疾病、病症或病状包括过敏性疾病、急性和慢性炎性疾病、自身免疫性疾病、牙科疾病、神经疾病、代谢性疾病、肝病、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症以及癌症。

[0326] 在其它实施方案中,与壳三糖苷酶1的异常表达或活性相关的疾病、病症或病状包括哮喘或纤维化病症,如特发性肺纤维化(IPF)。在其它实施方案中,此类疾病和病症包括纤维化间质性肺病如IPF或慢性阻塞性肺病(COPD)。

[0327] 此外,本发明提供了治疗由传染因子如真菌、蠕虫和寄生虫引起的疾病的方法,所述方法包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的一种或多种本发明的化合物。

[0328] 在一个实施方案中,本发明提供了治疗过敏症的方法,所述方法包括向需要这种治疗的受试者施用有效量的一种或多种本发明的化合物。在某些实施方案中,此类过敏症是由各种抗原中的任一种引起的,所述抗原包括生物来源(如尘螨、霉菌、蟑螂和其它昆虫)、来自宠物或其它哺乳动物的毛屑、花粉、孢子、霉菌、其它真菌来源和其它植物抗原或非生物来源(如化学品(例如异氰酸酯))。

[0329] 在其它实施方案中,本发明提供一种筛选可用于治疗哺乳动物的哮喘的治疗剂的方法,所述方法包括:(a)使酸性哺乳动物壳多糖酶蛋白与化合物(例如,本发明的化合物)和所述壳多糖酶的底物接触;以及(b)确定所述化合物是否抑制所述壳多糖酶的活性;其中如果所述化合物抑制所述壳多糖酶的活性,则所述化合物是可用于治疗哮喘的治疗剂。

[0330] 在其它方面,本发明提供了用于监测用于哮喘的治疗的功效的方法,所述方法包括(a)向哺乳动物施用本发明的化合物,以及(b)在施用所述化合物后监测所述哺乳动物中酸性哺乳动物壳多糖酶的表达,其中酸性哺乳动物壳多糖酶的表达降低表明所述化合物可用于治疗哮喘,过敏性疾病如枯草热、过敏性鼻炎、特应性皮炎或其它Th-2介导的或相关的疾病。

[0331] 在其它实施方案中,本发明提供一种筛选可用于治疗哺乳动物的哮喘的治疗剂的方法,所述方法包括:(a)使壳三糖苷酶1蛋白与化合物(例如,本发明的化合物)和所述蛋白质的底物接触;以及(b)确定所述化合物是否抑制所述壳三糖苷酶1的活性;其中如果所述化合物抑制所述壳三糖苷酶1的活性,则所述化合物是可用于治疗哮喘的治疗剂。

[0332] 在其它方面,本发明提供了用于监测用于哮喘和其它过敏性疾病的治疗的功效的方法,所述方法包括(a)向哺乳动物施用本发明的化合物,以及(b)在施用所述化合物后监测从所述哺乳动物获得的支气管-肺泡洗液、痰或组织中的炎性介质(如IL-13、IL-5、IL-4、嗜酸细胞活化趋化因子或IgE)或炎性细胞(如嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞或淋巴细胞)的表达;其中表达降低表明所述化合物可用于治疗哮喘或过敏性疾病,如枯草热、过敏性鼻炎、特应性皮炎或其它Th-2介导的或相关的疾病。

[0333] 另一方面,本发明提供了用于评估用于治疗受试者的哮喘的药剂的功效的方法,所述方法包括以下步骤:

[0334] a)检测在第一时间点采集的受试者样品中酸性哺乳动物壳多糖酶蛋白的表达水平;

[0335] b)在施用所述药剂之后的一个或多个随后时间点重复步骤a);以及

[0336] c)将在步骤a)中检测到的酸性哺乳动物壳多糖酶蛋白的表达水平与在步骤b)中检测到的表达水平进行比较,

[0337] 其中相对于至少一个随后时间点,在所述第一时间点的酸性哺乳动物壳多糖酶蛋白的较高表达水平表明所述药剂在治疗哮喘方面是有效的。

[0338] 在某些实施方案中,通过这种方法鉴定的药剂在治疗哮喘、枯草热、过敏性鼻炎、特应性皮炎、过敏反应或与Th-2相关的病症方面是有效的。

[0339] 或者,可经由在从所述哺乳动物获得的支气管-肺泡洗液、痰或组织中测量炎性介质(如IL-13、IL-5、IL-4、嗜酸细胞活化趋化因子、IgE)的表达水平或测量炎性细胞(如嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞或淋巴细胞)的量来评估用于治疗哮喘或过敏反应的药剂的功效。在某些此类实施方案中,可在施用药剂之前和之后测量所述表达水平。在施用药剂后,当炎症介质的表达水平或炎性细胞的水平降低时,这种药剂在治疗哮喘、枯草热、过敏性鼻炎、特应性皮炎、过敏反应或与Th-2相关的病症方面是有效的。

[0340] 本发明的另一方面提供了鉴定用于治疗哮喘的药剂的方法,所述方法包括:

[0341] a)使包含酸性哺乳动物壳多糖酶蛋白的样品与所述药剂接触;以及

[0342] b)确定所述药剂抑制酸性哺乳动物壳多糖酶蛋白的活性的能力,其中酸性哺乳动物壳多糖酶蛋白的活性降低鉴定用于治疗哮喘的药剂。

[0343] 在某些实施方案中,通过使用经酸性哺乳动物壳多糖酶蛋白水解的试剂的荧光测定来评估酸性哺乳动物壳多糖酶蛋白的活性。在某些实施方案中,所述试剂是4-甲基伞形酮基B-D-N,N'-二乙酰基壳二糖苷水合物。

[0344] 治疗应用

[0345] 本发明化合物可用于抑制酸性哺乳动物壳多糖酶 (AMC酶) 和壳三糖苷酶1 (CHIT1) 的酶和生物活性。AMC酶已显示在哮喘的动物模型和死于哮喘的人中诱导, 而用AMC酶的抗血清或通过阿洛氨菌素 (allosamidin) (Zhu等人Science 304:1678-1682, 2004) 或去甲基阿洛氨菌素 (Matsumoto等人, Biochemical and Biophysical Research Communications 390:103-108, 2009) 抑制AMC酶减轻小鼠的炎症。此外, 这些研究明确确定了IL-13与诱导AMC酶之间的联系, 并且过敏性炎症依赖于AMC酶活性。CHIT1的过度表达一直与纤维化间质性肺病, 包括特发性肺纤维化和慢性阻塞性肺病 (COPD) 有关。

[0346] 更具体地说, 本发明提供了用于抑制细胞中的AMC酶的方法, 所述方法包括使细胞与至少一种根据本发明的化合物或如本文所述的其组合物接触。

[0347] 在一些实施方案中, 本发明提供了用于治疗或预防与受试者中AMC酶的表达或活性相关的疾病或病状的方法。例如, 所述疾病、病症或病状选自由以下各项组成的组: 过敏性疾病、急性和慢性炎性疾病、自身免疫性疾病、牙科疾病、神经疾病、代谢性疾病、肝病、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症以及癌症。

[0348] 根据某些实施方案, 本发明的化合物可用于治疗过敏性疾病, 如哮喘、过敏性鼻炎、季节性过敏性鼻炎、伴有或不伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎、结膜炎、角膜结膜炎、季节性过敏性结膜炎、干眼综合征、嗜酸细胞性食管炎、乳糜泻、食物过敏、肠易激综合征、肠易激疾病、特应性湿疹、特应性皮炎、过敏性接触性皮炎、嗜酸细胞性中耳炎、嗜酸细胞性肺炎以及IgG4介导的疾病。

[0349] 在某些实施方案中, 由过敏原引起的反应是过敏性鼻炎或特应性皮炎。

[0350] 在某些实施方案中, 由过敏原引起的反应的特征在于一种或多种症状的出现, 所述症状可包括红眼、瘙痒、流鼻涕、湿疹、听力受损、荨麻疹、哮喘发作、肺中粘液产生增加、咳嗽、喘息以及呼吸短促。

[0351] 可使用本发明的化合物治疗的示例性急性和慢性炎性病症包括真菌病、寄生虫感染、乳糜泻、显微镜下结肠炎、慢性阻塞性肺病 (COPD)、特发性肺纤维化、间质性肺病、囊性纤维化 (CF)、哈布二氏 (Hermansky-Pudlak) 以及阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease, AD)。

[0352] 在某些实施方案中, 通过本发明的方法治疗的疾病或病状是选自由以下各项组成的组的自身免疫性病症: 炎性肠病、溃疡性结肠炎 (UC)、克罗恩氏病 (Crohn's disease, CD)、类风湿性关节炎 (RA)、骨关节炎、银屑病、硬皮病、多发性硬化 (MS)、斯耶格伦氏综合征 (Sjögren's syndrome)、动脉粥样硬化以及类肉状瘤病。

[0353] 根据本发明的化合物还可用于治疗牙科疾病, 如牙周炎和代谢性疾病, 如胰岛素依赖性糖尿病 (IDDM) 和非胰岛素依赖性糖尿病 (NIDDM)。

[0354] 在某些实施方案中, 本发明提供了治疗选自由以下各项组成的组的肝病的方法: 非酒精性脂肪肝病、非酒精性脂肪性肝炎、丙型肝炎病毒诱导的纤维化和肝硬化以及酒精性纤维化。

[0355] 在一些实施方案中, 本发明的方法用于治疗癌症, 其中所述癌症选自由以下各项组成的组: 成胶质细胞瘤、乳腺癌、结肠癌、原发性和转移性肺癌、间皮瘤、骨肉瘤、恶性黑色素瘤、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌、肝癌、胃癌、转移性肾癌、白血病以及淋巴瘤。

[0356] 在一些实施方案中,接受治疗的受试者是哺乳动物。例如,本文描述的方法和用途适用于人的医学用途。或者,所述方法和用途也适用于兽医背景,其中本发明可施用于温血动物、鸟类和爬行动物。温血动物包括例如所有非人灵长类动物(例如黑猩猩和猿)、反刍动物(例如牛、绵羊和山羊)、猪科动物(如猪)、马科动物(例如马、骡和驴)、驼科动物(例如骆驼和单峰驼)、犬科动物(例如狗)、猫科动物(例如猫)、兔科动物(例如兔)、鼠科动物(例如小鼠和大鼠)、豚鼠科(例如豚鼠)、沙鼠科(例如沙鼠)、仓鼠科(例如仓鼠)、鼯科动物(如雪貂和黄鼠狼)以及毛丝鼠科(如毛丝鼠)。鸟类包括禽类的动物,例如所有的雉科(例如鸡和鹌鹑)、鹅科(例如鹅)、鸭科(例如鸭)、吐绶鸡科(例如火鸡)、*daruduelines*(例如金丝雀)、鸚鵡科(例如鸚鵡、金刚鸚鵡、长尾小鸚鵡和情侣鸚鵡)、凤头鸚鵡科(例如凤头鸚鵡)以及鸠鸽科(例如鸽子和斑鸠)。

[0357] 在某些实施方案中,本发明优选施用于家养伴侣动物以及生产性和育种动物。

[0358] 哮喘

[0359] 如上所述,AMC酶蛋白已经显示在哮喘动物模型和死于哮喘的人的肺中经诱导(Zhu等人*Science* 304:1678-1682,2004,Matsumoto等人,*Biochemical and Biophysical Research Communications* 390:103-108,2009,Sutherland等人*Chemistry and Biology* 18:569-579,2011)。此外,这些研究人员还证实,用AMC酶的抗血清或通过AMC酶活性的抑制剂抑制AMC酶减轻小鼠的炎症和气道高反应性。这些研究还明确确定了良好描述的Th-2白细胞介素IL-13与AMC酶蛋白表达的诱导之间的联系。这些研究还证实,IL-13介导的过敏性炎症可通过抑制AMC酶的酶活性减轻或消除,从而证明过敏性炎症部分或完全依赖于AMC酶活性。在本发明的一个实施方案中,抑制AMC酶的酶活性或AMC酶的生物活性的化合物可施用于患有哮喘和或哮喘症状的受试者以抑制相关炎症并缓解疾病症状。

[0360] 鼻炎

[0361] 在另一个实施方案中,本发明的化合物可施用于患有过敏性鼻炎、季节性过敏性鼻炎或慢性鼻窦炎的受试者以治疗所述疾病,因为这些综合征与IL-13相关(Akdis等人,*J.Allergy and Clinical Immunology* 131:1479-1490,2013)并且AMC酶已知是由来自伴有鼻息肉的慢性鼻窦炎的上皮细胞产生的(Ramanathan等人.,*Am.J.Rhinol.*20:330-335,2006.,Lalaker等人,*Am.J.Rhinol.Allergy*23(1):8-14,2009.,Gu等人,*J.Otolaryngol.Head Neck Surg.*40(1):64-69,2011)。

[0362] 眼病

[0363] AMC酶已经清楚地证明为结膜炎、角膜结膜炎、季节性过敏性结膜炎和干眼综合征中的炎性介质(Bucolo等人,*Frontiers in Pharmacology* 2(43):1-4,2011;Musumeci等人,*Cornea* 28(6):667-672,2009。)此外,在炎性眼病的动物模型中抑制AMC酶已显示缓解炎症(Bucolo等人*Pharmacol Res.*3:247-252,2008)。壳多糖酶蛋白也显示在黄斑变性患者的眼组织中增加(Rakic等人,*Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.*44(4)1740-1746,2003)。因此,本发明的一个方面是使用本文所述的一种或多种化合物的制剂来治疗炎症和其它眼病。

[0364] 其它过敏性疾病

[0365] 嗜酸性细胞性中耳炎已知涉及诱导AMC酶的细胞因子IL-13(Ohta等人,*Allergology International* 63:171-180,2014)并且AMC酶介导IL-13炎症和病理学的方面。特应性湿疹是另一种过敏性疾病,其中临床严重程度一直与损伤皮肤中IL-13的水平相关(Szeqedi等

人, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., epub 2015)。

[0366] 过敏性接触性皮炎也涉及IL-13,其也经提出作为所述疾病的补充测试(Martins和Reis, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 27 (3) :390-393, 2013)。

[0367] 鉴于这些病状都与IL-13 (AMC酶上调的一种强效刺激物) 相关并且AMC酶的抑制已显示可减轻IL-13介导的炎症,所以用本文所述的一种或多种化合物治疗受试者预期可产生这些疾病的改善。

[0368] 食管嗜酸细胞性炎症 (EoE)

[0369] EoE是由Th-2炎症介导的病状,包括嗜酸性粒细胞、CD8+淋巴细胞、FcεpsilonRI、肥大细胞、胶原沉积以及嗜酸细胞活化趋化因子-3 (CCL26) mRNA的存在。EoE与其它过敏性疾病相关,其中抗原经常是食物,但也可以是花粉。现有治疗疗效低(试图消除抗原暴露)和副作用(局部使用类固醇,然后口服类固醇,然后机械扩张)。在EoE小鼠模型中,AMC酶水平在食管组织中增加。重要的是,AMC酶抑制剂阿洛氨菌素抑制嗜酸细胞性炎症(包括嗜酸性粒细胞的数量)、食管重塑和嗜酸细胞活化趋化因子-1蛋白(Cho等人, Int. Immunopharmacol. 18 (1) :35-42, 2014)。通过本文所述的一种或多种化合物治疗患有EoE的受试者预期可减轻或治愈疾病症状。

[0370] 乳糜泻、食物过敏、肠易激综合征、炎性肠病

[0371] 乳糜泻的一种形式通常与EoE相关,并且还具有过敏性疾病的特征,包括组织嗜酸性粒细胞升高(Mehta和Furuta, Immunol. Allergy Clin. North Am. 35 (3) :413-437, 2015)。乳糜泻也经定义为与小麦过敏不同的自身免疫性疾病,并且与肠易激综合征有一些重叠(Elli等人, World J. Gastroenterology 21 (27) :8221-8226, 2015)。Mehta和Furuta还包括在疾病发病机制中涉及嗜酸性粒细胞的炎性肠病。因此,由于AMC酶在胃肠道中组成性表达(Boot等人, J. Histochem. Cytochem. 53:1283-1292, 2005)并且在这些疾病中至少存在过敏性炎症的部分参与,因此可通过所描述的AMC酶抑制剂来治疗患有这些或类似疾病的受试者中AMC酶的抑制。

[0372] 自身免疫性疾病

[0373] 对于包括炎性肠病(IBD)、类风湿性关节炎(RA)、多发性硬化(MS)和胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)或I型糖尿病的自身免疫性疾病,有证据表明18糖基水解酶家族中的AMC酶和其它蛋白质的上调。也有证据表明这些蛋白质可活化自身免疫(Sekine等人, Ann. Rheum. Dis., 60 (1) 49-54, 2001, Tsuruha等人, J. Rheumatol., 29 (7) :1459-1466, 2002, Du等人, Rheumatol. Int., 26 (1) :35-41, 2005)

[0374] 炎性肠病(溃疡性结肠炎和克罗恩氏病)

[0375] 壳多糖酶已显示在炎性肠病(IBD)的发病机制和IBD模型中起作用。越来越多的证据表明IBD症状可通过改变肠道生物群系来改变(Strober等人, J. Clin. Invest. 117:514-521, 2007., Zatorski和Fichna, 1:15-16, 2014)。还已经确定,细菌的致病菌株经由细菌壳多糖结合蛋白和壳多糖酶样分子与结肠上皮细胞结合(Kawanda等人, Lab. Invest. 88:883-895, 2008),特别是在克罗恩氏病中(Chassing等人, Gastroenterology 140:1720-1728, 2011)。CD中的细菌的致病菌株经由与上皮细胞结合而侵入肠粘膜,并且在IBD小鼠模型中的研究表明,当小鼠感染具有经由壳多糖酶蛋白对结肠上皮细胞的结合能力增强的细菌时,结肠炎增强(Low等人 Gastroenterology 145 (3) :602-612, 2013)。用本发明的一种或多

种化合物的制剂治疗患有肠炎(UC、CD、肠易激疾病、显微镜下结肠炎和或其它肠病)的哺乳动物可用于治疗疾病和疾病症状。

[0376] 类风湿性关节炎(RA)和骨关节炎(OA)

[0377] 壳多糖酶样蛋白在来自RA和OA患者的关节软骨细胞和滑膜成纤维细胞以及血清中过度表达(Hakala等人,J.Biol.Chem.,268(34):25803-25810,1993,Hu等人,J.Biol.Chem.,271(32):19415-19420,1996,Volck等人,Scand.J.Rheumatol.28(3):171-179,1999,Connor等人,Osteoarthritis Cartilage 8(2):87-95,2000)。壳多糖酶样蛋白的血清浓度与RA和OA中的关节炎症和破坏相关(Kzyshkowska等人,Biomarker Insights 2:128-146,2007)。已知IL-6(一种用于治疗RA的著名细胞因子和靶标)可上调至少一种壳多糖酶样蛋白的表达(Johansen等人Can.Epidemiol.Biomarkers Prev.15(2)194-202,2006)。此外,壳多糖酶蛋白已经显示在RA白细胞中诱导Th1免疫应答并且刺激滑膜细胞的生长(Kzyshkowska等人,Biomarker Insights 2:128-146,2007)且因此可增加和延长RA中的慢性炎症。

[0378] 多发性硬化(MS)

[0379] 壳多糖酶蛋白在复发性缓解型MS和视神经脊髓炎患者的中枢脊髓液中升高。这些壳多糖酶增加炎性介质释放并刺激炎性细胞跨过体外血脑屏障的迁移(Correale和Fiol,Mult.Scler.17(5):521-31,2011)。本文所述的化合物可用于治疗多发性硬化和相关的神经疾病。

[0380] 糖尿病

[0381] 在增生性糖尿病性视网膜病变患者中,与健康个体相比,玻璃体中的IL-13增加,并且特别是在已经发生纤维血管膜并且导致视网膜病变的区域中存在升高的水平(Yoshida等人,Br.J.Ophthalmol.,99(5):629-634,2014)。本发明化合物的应用抑制AMC酶(IL-13作用的一种下游介质)并且可预期干扰糖尿病性视网膜病变。在II型糖尿病(也称为非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM))中,壳多糖酶样分子的血浆浓度与胰岛素抗性相关(Rathcke等人,Inflamm.Res.,55(2):53-59,2006),并且处于糖尿病风险中的儿童表现出与正常儿童相比增加的壳多糖酶蛋白水平(Kyrgios等人,Metabolism 61(4)562-568,2012)。可合理预期用一种或多种本发明化合物治疗患有糖尿病或前驱糖尿病的患者可治疗或预防糖尿病。

[0382] 斯耶格伦氏综合征(SS)

[0383] 壳多糖酶表达在SS患者中增加并且水平与疾病严重程度相关(Greenwell-Wild等人,Arthritis Rheum.63(10):3103-3115,2011),从而表明患有这种综合征的受试者可通过本文中的化合物进行治疗。

[0384] 动脉粥样硬化

[0385] 壳多糖酶和相关家族蛋白是动脉粥样硬化斑块中的活化巨噬细胞的指示物,并且酶水平在动脉粥样硬化斑块中增加高达55倍(Boot等人,J.Biol.Chem.,273(40):25680-25685,1998.,Artieda等人,Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.,23(9):1645-1652,2003)并引起血管平滑肌细胞迁移。利用参与动脉粥样硬化发病机制的壳多糖酶,本发明中描述的壳多糖酶的抑制剂可合理地预期治疗、预防或消退受影响的受试者的动脉粥样硬化。

[0386] 类肉状瘤病

[0387] 壳多糖酶在患有类肉状瘤病的患者的血清中也升高 (Grosso 等人, Scand.J.Clin.Lab.Invest., 64 (1):57-62, 2004), 并在肺中的肉样瘤性肉芽肿中产生 (Johansen 等人, Resp.Med. 99 (4):396-402, 2005)。本文所述的壳多糖酶抑制剂可用于治疗类肉状瘤病患者。

[0388] 肝病

[0389] 增加的壳多糖酶在非酒精性脂肪肝脂肪性肝炎 (NASH) 患者的库柏法细胞中合成, 并刺激肝星状细胞的活化, 从而表明壳多糖酶蛋白在肝纤维化进展中的作用 (Malaguarnera 等人, Gut 55 (9):1313-1320, 2006, Malaguarnera 等人, Am.J.Gastroenterol., 10 (9):2060-2069, 2006)。壳多糖酶家族蛋白也与丙型肝炎病毒 (HCV) 诱导的纤维化和肝硬化以及酒精性和非酒精性肝纤维化相关 (Shakel 等人, Hepatology 38 (3):577-588, 2003, Tran 等人, Eur.J.Gastroenterol.Hepatol. 12 (9):989-993, 2000)。此外, 在代谢和心血管疾病的背景下发生的酒精性脂肪性肝炎; 非酒精性脂肪性肝炎和非酒精性脂肪酸肝病; 病毒诱导的肝纤维化; 以及具有自身免疫性基础的原发性胆汁性肝硬化与慢性炎症和纤维化相关, 且因此本发明所述的化合物可用于治疗各种肝病。

[0390] 肾脏疾病

[0391] 炎症和纤维化伴随许多肾脏疾病如肾病, 包括糖尿病性肾病、局灶性节段性肾小球硬化、肾小管间质纤维化、移植后纤维化以及腹膜后纤维化/奥蒙德氏病 (Ormond's disease)。本文所述的化合物可用于治疗患有这些病症的受试者以缓解症状并减少恶化和疾病进展。

[0392] 皮肤病

[0393] 增加的纤维化与皮肤损伤和伴随形成过度或增生性瘢痕、瘢痕疙瘩、自身免疫性疾病如硬皮病、全身性红斑狼疮 (SLE) 的慢性炎症相关。本发明中描述的化合物合理地预期为有效预防或治疗这些疾病。

[0394] 慢性阻塞性肺病 (COPD)

[0395] 壳多糖酶家族的蛋白质通过暴露于香烟烟雾而增加并且在 COPD 患者中以非常高的水平存在 (Nikola 等人, Resp.Res., 12:39-50, 2011; Letuve 等人, Am.J.Pathol., 176:638-649, 2010), 并且壳多糖酶刺激其它介导肺组织破坏的促炎性介质的释放。肺功能与壳多糖酶表达之间也存在遗传相关性 (Aminuddin 等人, Hum.Genet. 131 (7):1105-1114, 2012)。本文所述的化合物可用于治疗患有 COPD 的受试者以缓解症状并减少恶化和疾病进展。

[0396] 间质性肺病、硬皮病和哈布二氏综合征

[0397] 特发性肺纤维化 (IPF) 和其它间质性肺病与肺组织和血浆中的壳多糖酶增加相关, 并且增加了 TGF β 促纤维化活性 (Cho 等人, Allergy Asthma Immunol.Res. 7 (1):14-21, 2015; Lee 等人, J Immunol. 189 (5):2635-44, 2012), 并且壳多糖酶蛋白导致损伤 (Zhou 等人, J Clin Invest. 125 (8):3178-3192, 2015; Zhou 等人, Sci.Transl.Med., 6 (240):240ra76, 2014), 以使得壳多糖酶抑制剂可合理预期用于治疗具有肺纤维化变化的受试者。

[0398] 囊性纤维化 (CF)

[0399] 壳多糖酶样蛋白在 CF 中升高并与疾病严重程度相关 (Hector 等人, Plos One, 6 (9):e24399-24405, 2011)。因此, 用一种或多种本发明化合物治疗 CF 患者可预期改善症状和疾病严重程度或进展。

[0400] 阿尔茨海默氏病 (AD)

[0401] 在阿尔茨海默氏病中,壳多糖酶家族mRNA和蛋白质在患者脑中高度升高,并且这些蛋白质还与小鼠AD模型中的致病性或活化的小胶质细胞相关(Colton等人J.Neuroinflamm.3:27-38 2006)。壳多糖酶表达在缺血性脑血管性痴呆(CvD)中也升高(DiRosa等人.,Eur.J.Neurosci.,23(10)2648-2656,2006)。通过本文所述的一种或多种化合物治疗患有AD或CvD的受试者预期减轻疾病病理和进展。

[0402] 多囊卵巢综合征 (PCOS) 和子宫内膜异位症

[0403] 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种低度慢性炎症状态,伴随显著增加的血清壳多糖酶活性(Alanbay等人Arch Gynecol Obstet.2012;286:1065;Aydogdu等人.Exp Clin Endocrinol Diabetes.2012;120:261)。患有子宫内膜异位症的患者血浆中的壳多糖酶活性也显著增加(Alanbay等人Gynecol Endocrinol.2012;28:220)。通过本文所述的一种或多种化合物治疗患有PCOS或子宫内膜异位症的受试者预期减轻疾病病理和进展。

[0404] 其它疾病和应用

[0405] 由于壳多糖是大多数真菌和昆虫生长所必需的,并且在这些生物体的生长过程中需要壳多糖重塑(包括壳多糖酶活性以降解壳多糖以及壳多糖合成),所以壳多糖酶活性以及因此这些生物体重塑的能力的抑制剂、脱落的外骨架等、本发明中描述的化合物还可用于医疗、农业、食品加工和生产,或壳多糖酶抑制将导致含有壳多糖的生物体的存活降低的其它应用。这些包括但不限于哺乳动物的真菌疾病如曲霉病、隐球菌病以及由真菌感染或昆虫损伤引起的植物病害、热带病包括但不限于疟疾和其它寄生虫病。事实上,壳多糖酶活性在疟疾中增加(Barone等人,Clin.Chim.Acta.331(1-2):79-85,2003),且因此壳多糖酶的抑制可用于灭活或以其它方式使寄生虫无效。

[0406] 贮积病

[0407] 壳多糖酶在戈谢病(Gaucher disease)中强烈上调(Bussink等人Int Rev Cytol.2006;252:71-128)。因此预期用本文所述的化合物抑制壳多糖酶可减轻贮积病如戈谢病、法布里病(Fabry disease)、溶酶体贮积症、尼曼-匹克病(Niemann-Pick disease)、肾病性胱氨酸病、X-连锁的globotriaosylceramidosis的进展。

[0408] 癌症

[0409] 壳多糖酶和壳多糖酶样蛋白在许多癌症中过表达,所述癌症包括脑肿瘤如成胶质细胞瘤(Francescone等人J Biol Chem 2011;286:15332-43;Ku等人Int J Cancer 2011;128:1316-26)或星形细胞瘤(Zhang等人Cancer.2010;116:2688)、乳腺癌(Johansen等人Breast Cancer Res Treat 2003;80:15-21)、结肠癌(Nutt等人,2005,Pelloski等人,2005;Fijneman等人Clin Cancer Res.2012;18:2613;Chen等人Am J Pathol.2011;179:1494)、原发性和转移性肺癌(Wang等人Tumour Biol 2015;36:901-7;Johansen等人Lung Cancer 2004;46:333-40)、间皮瘤(Corradi等人Anticancer Res.2013Dec;33(12):5517)、骨肉瘤、恶性黑色素瘤(Ma等人Cancer Res 2015;75:487-96)、卵巢癌(Hogdall等人BMC Cancer 2009;9:8;Dupont等人J Clin Oncol.2004;22:3330)、宫颈癌(Ngernyuang等人Int J Biochem Cell Biol 2014;51:45-52.)、前列腺癌(Jeet等人Endocr Relat Cancer.2014;21:723)、肝癌(Pan等人J Cancer Res Clin Oncol 2013;139:1043-54)、胃癌(Li等人Chin Med J 2012;125:1777)、转移性肾癌(Zhang等人Tumour Biol 2014;35:

12131-7)、血液恶性肿瘤如白血病或淋巴瘤 (Mactier等人J Proteome Res.2011;10:1030; Marchesi等人Vet Pathol.2006;43:773-6;Marchesi等人J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med.2003;50:103) 以及其它类型的具有炎性背景的癌症 (Quershi等人Genes Cancer.2011;2:74;Eurich等人World J Gastroenterol.2009;15:5249;Roslind和Johansen,Methods of Mol Biol.2009;511:159)。事实上,较高的血浆水平表明对于几种癌症预后不良和转移潜能增加 (Johansen等人,Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.,15 (2):194-202,2006)。用本发明中描述的一种或多种化合物抑制壳多糖酶和壳多糖酶样蛋白质的生物学功能预期在癌症患者中具有治疗效用。

实施例

[0410] 通过以下实施例进一步说明本发明,所述实施例绝不应被解释为限制所要求保护的发明的范围。

[0411] 材料及制备和表征方法

[0412] 本公开的化合物可通过使用已知的化学反应和程序来制备。以下给出用于合成本公开的化合物的代表性方法。应理解,合乎需要的目标化合物所需的取代基的性质通常决定了优选的合成方法。这些方法的所有可变基团如果没有在下文具体地定义,则如一般描述中所述。

[0413] 本领域的技术人员将认识到,原料和反应条件可变化,反应顺序可改变,以及用于产生本公开所涵盖的化合物的另外步骤,如以下实施例所证明。提供可用于合成所公开的化合物的通常已知的化学合成方案和条件的许多通用参考文献是可获得的 (参见,例如Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,第五版,Wiley-Interscience,2001;或Vogel,A Textbook of Practical Organic Chemistry,Including Qualitative Organic Analysis,第四版,New York:Longman,1978)。

[0414] 所述反应在适合于所用的试剂和材料并且适合于正在实现的转化的溶剂中进行。有机合成领域的技术人员将理解,存在于分子上的官能度应该与所计划的转化一致。为了获得本公开的所需化合物,有时需要判断来改变合成步骤的顺序或选择一种特殊的工艺方案而非另一个。

[0415] 在一些情况下,保护某些反应性官能团对于实现上述转化中的一些可能是必要的。通常,对于有机合成领域的技术人员来说,需要此类保护基团以及附接和除去此类基团所必需的条件将是显而易见的。描述对受过训练的从业者的多种替代方案的权威性报道是J.F.W.McOmie,"Protective Groups in Organic Chemistry,"Plenum Press,London and New York 1973,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,"Protective Groups in Organic Synthesis,"第三版,Wiley,New York 1999,"The Peptides;"第3卷 (编辑:E.Gross和J.Meienhofer),Academic Press,London and New York 1981,"Methoden der organischen Chemie,"Houben-Weyl,第4版,第15/1卷,Georg Thieme Verlag,Stuttgart 1974,H.-D.Jakubke和H.Jescheit,"Aminosäuren,Peptide,Proteine,"Verlag Chemie,Weinheim,Deerfield Beach,and Basel 1982,和/或Jochen Lehmann,"Chemie der Kohlenhydrate:Monosaccharide und Derivate,"Georg Thieme Verlag,Stuttgart

1974。所述保护基团可使用本领域已知的方法在方便的随后阶段除去。本申请中提及的所有文章和参考文献(包括专利)的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0416] 下文概述用于制备本发明化合物的代表性合成程序。除非另有说明,否则取代基带有与上文所定义相同的含义。

[0417] 原料可从商业来源获得或通过本领域的技术人员已知的完善的文献方法制备。

[0418] 可商购获得的所有溶剂、底物和试剂都不经进一步纯化即使用。使用来自Fluorochem Ltd,UK的预涂覆的玻璃板(0.2±0.03mm厚,GF-254,粒度0.01-0.04mm)进行TLC分析。使用来自Fluka的高纯度级硅胶(孔径60 Å,粒度220-440目,粒径35-75µm)进行柱色谱。

[0419] 在Agilent Mercury 400MHz光谱仪以及Bruker Avance 500、600和700MHz光谱仪(分别为DRX400、DXR500、DRX600和DXR700)上记录¹H NMR光谱。

[0420] 所有光谱都以可商购的合适的氘化溶剂(CDCl₃、DMSO-d₆、D₂O、CD₃OD等)记录。

[0421] 相对于四甲基硅烷以百万分率给出共振。数据报告如下:化学位移(δ)、多重性(s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,m=多重峰,bs=宽单峰)、耦合常数(以Hz表示的J)和积分。

[0422] 在具有PDA 1996UV检测器和Waters Micromass ZQ 2000质量检测器的Waters Alliance 2695分离模块(所述质量检测器配备有Kinetex 2.1/50mm,2.6µm C18柱,所述柱用乙腈水溶液的3-100%梯度的0.3mL/min流速(经6分钟)洗脱)和具有SPD-M20A PDA检测器和Shimadzu LCMS-2020质量检测器的Shimadzu Prominence LC-20AD分离模块(所述质量检测器配备有Luna,C18,2µm,100A,150x3mm柱,所述柱用乙腈水溶液的15-90%梯度的0.5mL/min流速(经13分钟)洗脱)上获得ESI-MS光谱。

[0423] 人AMC酶活性测定

[0424] 为了建立化合物的抑制活性,使用了用重组人AMC酶进行的酶测定(Boot等人,2001,JBC:276)。测定以96孔板格式进行,每个反应的总体积为100µL。使用4-甲基伞形酮基B-D-N,N'-二乙酰基壳二糖糖苷水合物作为酶的底物。在通过AMC酶水解后,所述底物释放当在碱性pH下电离时在460nm下发射荧光的4-甲基伞形酮基(4MU)。

[0425] 简言之,将40µL底物添加至每个孔,然后添加10µL化合物稀释液和50µL的hAMC酶重组酶溶液。所述反应在柠檬酸盐缓冲液(pH 5.2)中在黑暗中以37℃下振荡60分钟进行。此后,通过向各孔添加195µL终止缓冲液(pH 10.5)来终止反应。反应产物的荧光在Perkin Elmer Envision荧光读板仪中在355nm的激发波长下测量。使用GraphPad Prism计算IC₅₀值。

[0426] 人CHIT1活性测定

[0427] 为了建立化合物的抑制活性,使用了用重组人CHIT1进行的酶测定法(Boot等人,2001,JBC:276)。测定以96孔板格式进行,每个反应的总体积为100µL。4-甲基伞形酮基β-D-N,N',N''-三乙酰基壳三糖用作酶的底物。在由CHIT1水解后,所述底物释放当在碱性pH下电离时在460nm下发射荧光的4-甲基伞形酮基(4MU)。

[0428] 简言之,将40µL底物添加至每个孔,然后添加10µL化合物稀释液和50µL的CHIT1重组酶溶液。所述反应在柠檬酸盐缓冲液(pH 5.2)中在黑暗中以37℃下振荡60分钟进行。此后,通过向各孔添加195µL终止溶液(pH 10.5)来终止反应。反应产物的荧光在Perkin Elmer Envision荧光读板仪中在355nm的激发波长下测量。使用GraphPad Prism计算IC₅₀值。

[0429] 表1中公开的化合物具有通常在约0.01µM至约100µM范围内的IC₅₀值。它们的活性

范围分配如下：

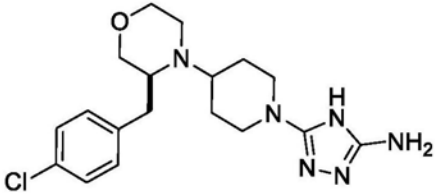
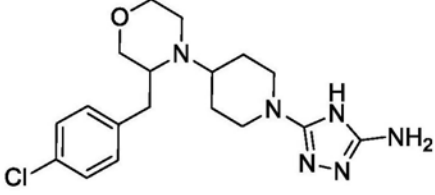
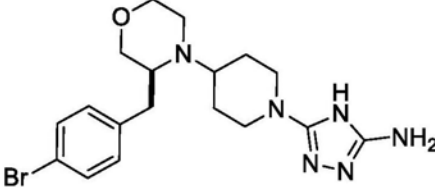
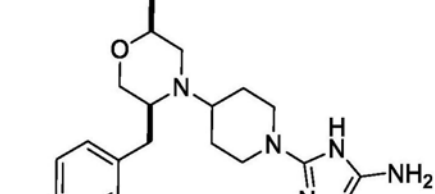
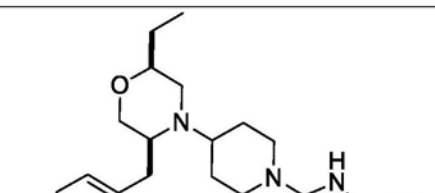
[0430] A:<0.1 μ M;

[0431] B:0.1-1 μ M;

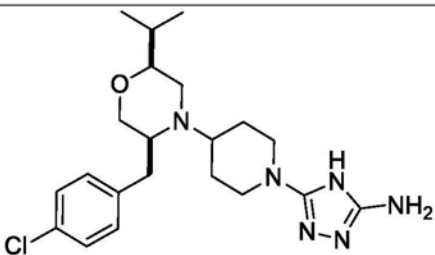
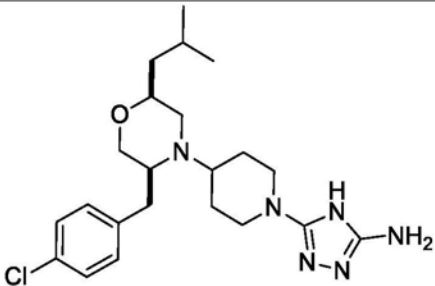
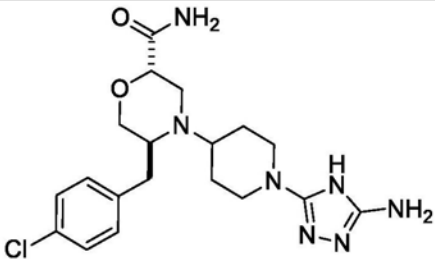
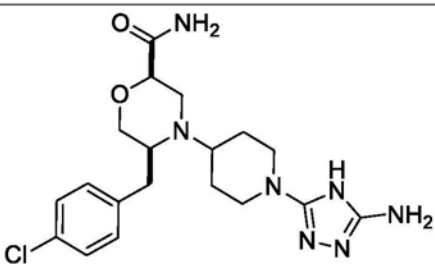
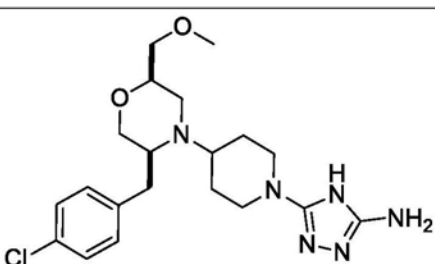
[0432] C:1-10 μ M;以及

[0433] D:10-100 μ M。

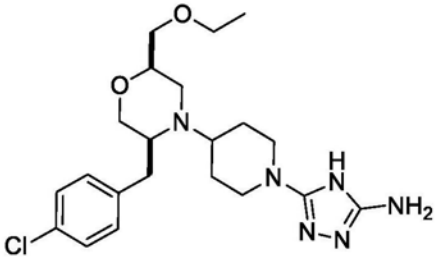
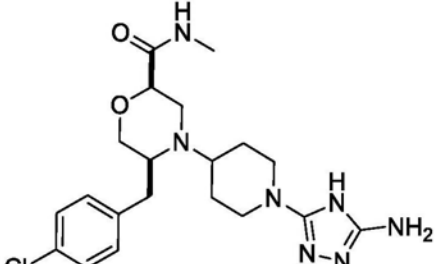
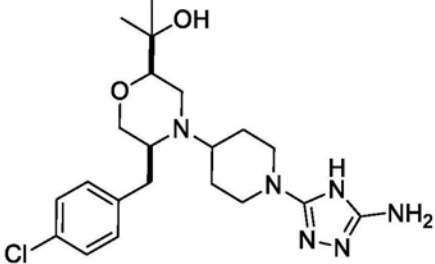
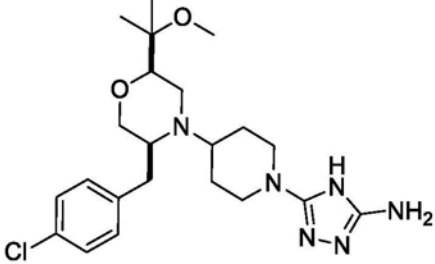
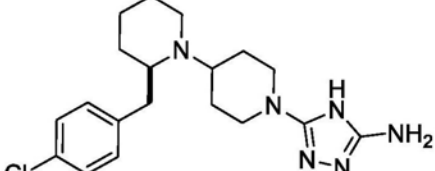
[0434] 表1

实施例	结构	对 hAM C 酶的 活性, IC ₅₀	对 hCHI T1 的活 性, IC ₅₀	IUPAC 名称
1		A	A	(S)-5-(4-(3-(4-氯苄基)吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
2		A	B	5-(4-(3-(4-氯苄基)吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
3		A	A	(S)-5-(4-(3-(4-溴苄基)吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
4		A	A	5-(4-((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
5		A	A	5-(4-((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-乙基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三

[0436]

				唑-3-胺
6		A	A	5-(4-((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-异丙基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
7		A	A	5-(4-((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-异丁基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
8		B	C	(2S,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)吗啉-2-甲酰胺
9		A	A	(2R,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)吗啉-2-甲酰胺
10		A	A	5-(4-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(甲氧基甲基)吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺

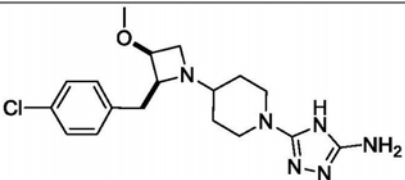
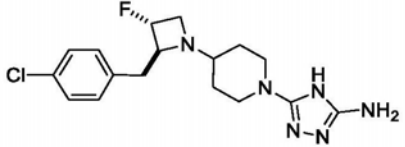
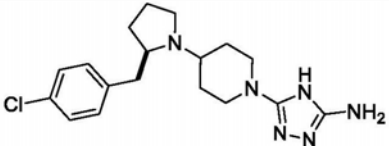
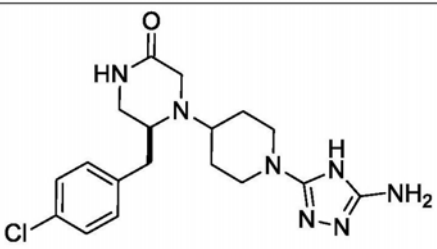
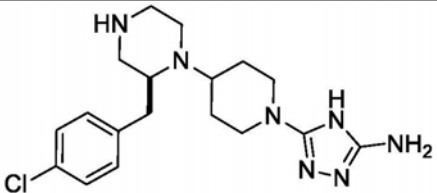
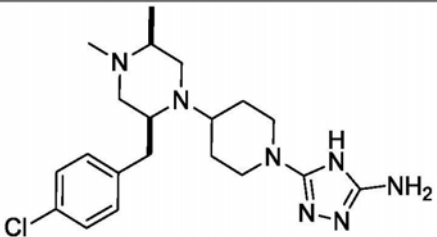
[0437]

11		A	A	5-(4-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(乙氧基甲基)吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
12		A	A	(2R,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-N-甲基吗啉-2-甲酰胺
13		A	A	2-((2R,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)吗啉-2-基)丙-2-醇
14		A	A	5-(4-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(2-甲氧基丙烷-2-基)吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
15		A	A	(R)-5-(2-(4-氯苄基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺

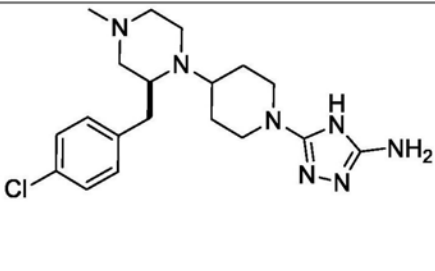
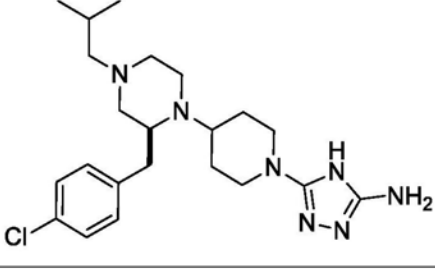
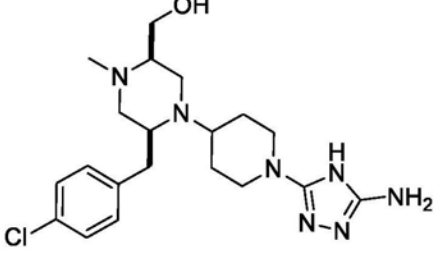
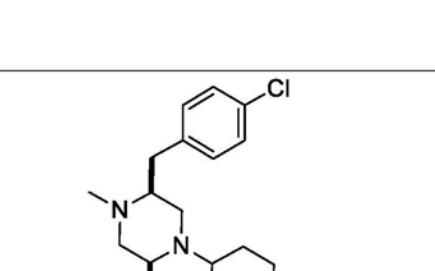
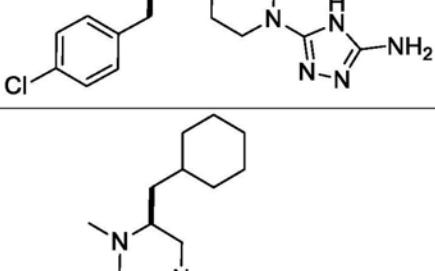
[0438]

16		A	A	(6R)-1'-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-氯苄基)-[1,4'-联哌啶]-3-甲酸乙酯
17		A	B	(6R)-1'-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-氯苄基)-[1,4'-联哌啶]-3-甲酸
18		A	C	(6R)-1'-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-氯苄基)-[1,4'-联哌啶]-3-甲基-3-甲酸
19		A	C	5-((2S,4R)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
20		A	B	5-((2S,4S)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
21		C	D	(1'-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-[1,4'-联哌啶]-2-基)(4-氯苄基)甲醇

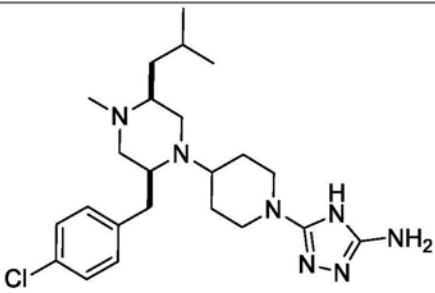
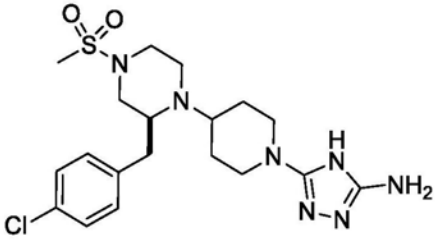
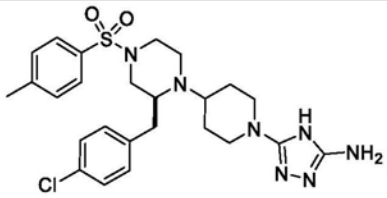
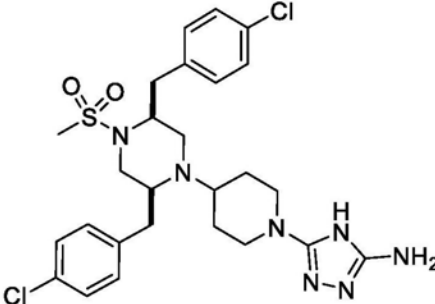
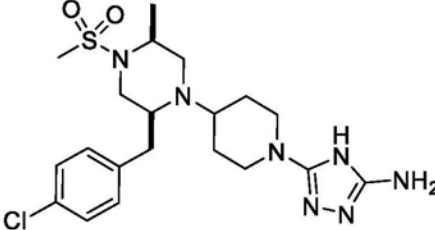
[0439]

22		C	B	5-(4-((2S,3S)-2-(4-氯苄基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
23		C	D	5-(4-((2S,3R)-2-(4-氯苄基)-3-氟氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
24		A	A	(R)-5-(4-(2-(4-氯苄基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
25		C	C	(S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)哌嗪-2-酮
26		B	C	(S)-5-(4-(2-(4-氯苄基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
27		A	C	5-(4-((2S,5S)-2-(4-氯苄基)-4,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺

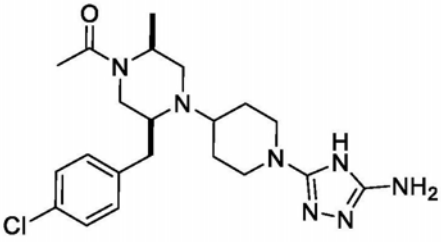
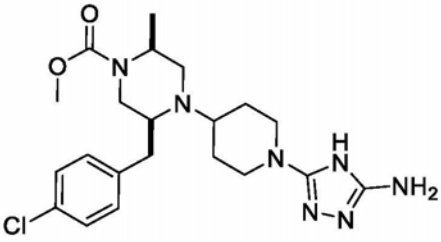
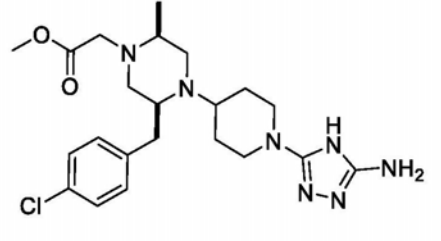
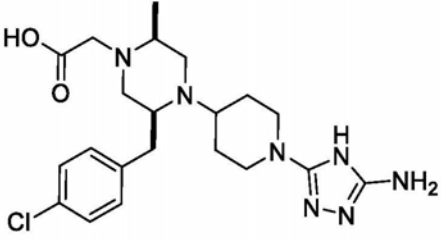
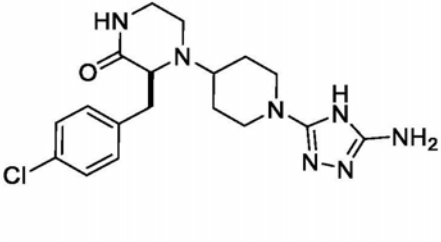
[0440]

28		B	D	(S)-5-(4-(2-(4-氯苄基)-4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
29		B	D	(S)-5-(4-(2-(4-氯苄基)-4-异丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
30		B	C	((2R,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-1-甲基哌嗪-2-基) 甲醇
31		A	C	5-(4-((2S,5S)-2,5-双(4-氯苄基)-4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
32		A	C	5-(4-((2S,5S)-2-(4-氯苄基)-5-(环己基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺

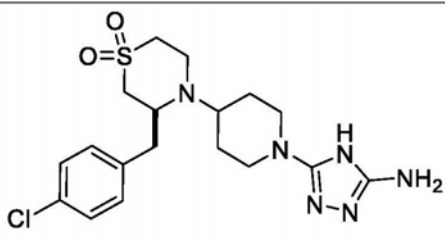
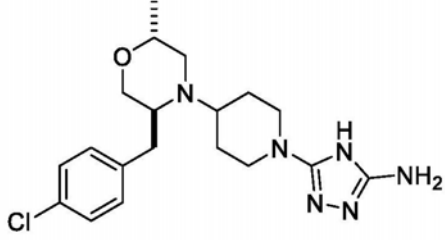
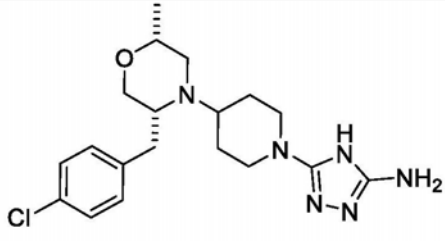
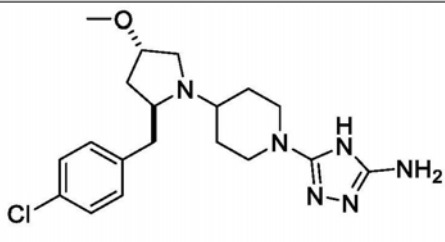
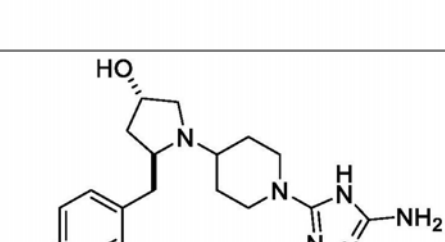
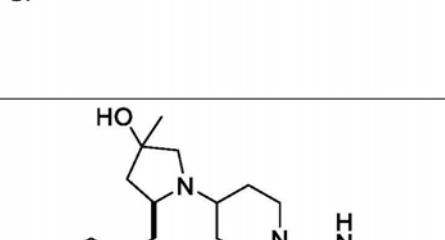
[0441]

33		A	C	5-(4-((2S,5S)-2-(4-氯苄基)-5-异丁基-4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
34		C	D	(S)-5-(4-(2-(4-氯苄基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
35		C	D	(S)-5-(4-(2-(4-氯苄基)-4-甲苯磺酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
36		D	D	5-(4-((2S,5S)-2,5-双(4-氯苄基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
37		C	D	5-(4-((2S,5S)-2-(4-氯苄基)-5-甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺

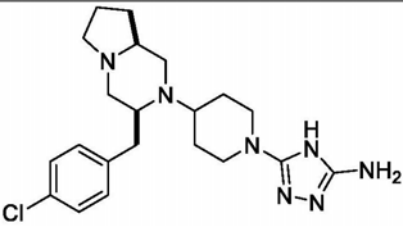
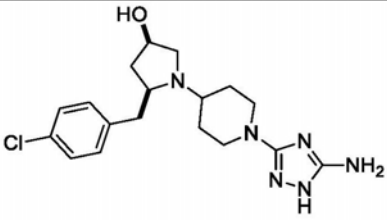
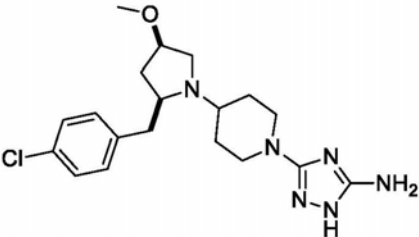
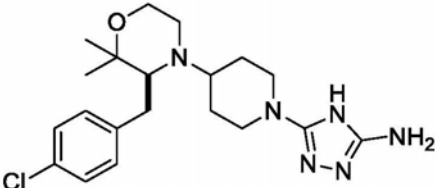
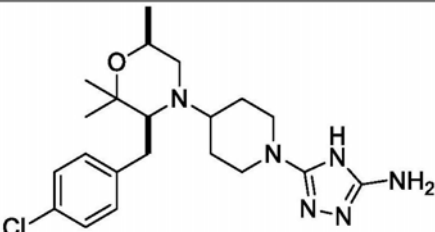
[0442]

38		D	E	1-((2S,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯-4-基)-5-(4-氯苄基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酮
39		C	D	(2S,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯-4-基)-5-(4-氯苄基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸甲酯
40		A	B	2-((2S,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯-4-基)-5-(4-氯苄基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酸甲酯
41		A	B	2-((2S,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯-4-基)-5-(4-氯苄基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酸
42		C	E	(S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡咯-4-基)-3-(4-氯苄基)哌嗪-2-酮

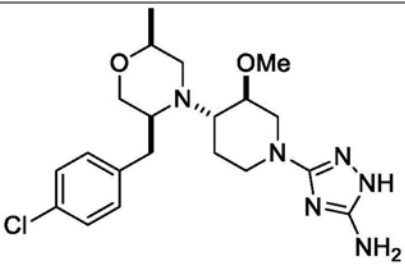
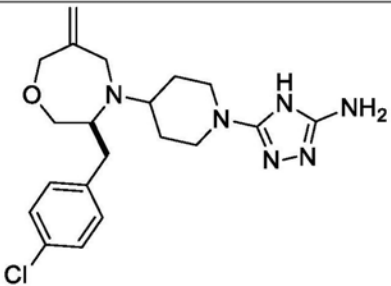
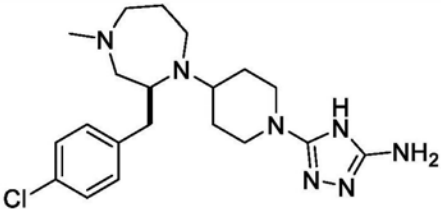
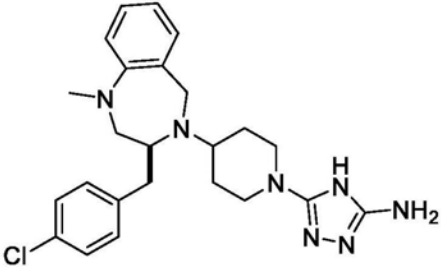
[0443]

43		B	C	(S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-氯苄基)硫代吗啉1,1-二氧化物
44		B	C	5-(4-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
45		E	D	5-(4-((2R,5R)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
46		A	A	5-(4-((2S,4S)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
47		A	A	(3S,5S)-1-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)吡咯烷-3-醇
48		A	B	(5S)-1-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-

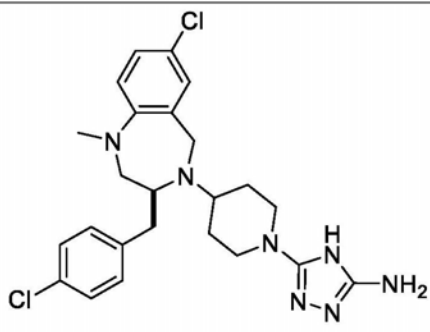
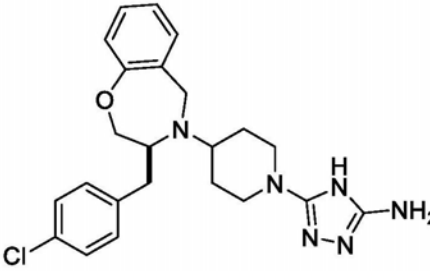
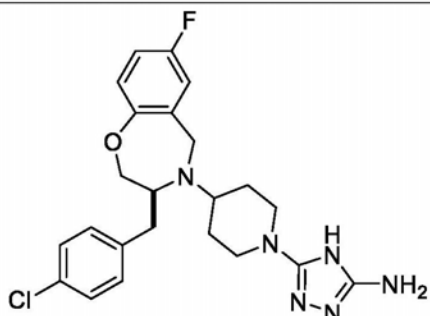
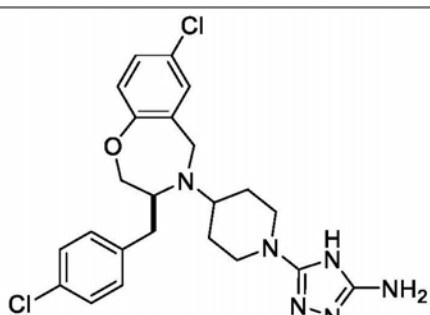
[0444]

				氯苄基)-3-甲基吡咯烷-3-醇
49		A	C	5-(4-((3S,8aS)-3-(4-氯苄基)-六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
50		A	A	(3R,5S)-1-(1-(5-氨基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)吡咯烷-3-醇
51		A	A	3-(4-((2S,4R)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺
52		D	E	(S)-5-(4-(3-(4-氯苄基)-2,2-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
53		C	D	5-(4-((3S,6S)-3-(4-氯苄基)-2,2,6-三甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺

[0445]

54		B	B	3-((3S,4S)-4-(2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉代)-3-甲氧基哌啶-1-基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺
55		A	B	(S)-5-(4-(3-(4-氯苄基)-6-亚甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
56		C	E	(S)-5-(4-(2-(4-氯苄基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
57		A	B	(S)-5-(4-(3-(4-氯苄基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-4(5H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺

[0446]

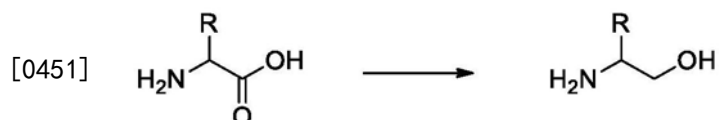
58		A	B	(S)-5-(4-(7-氯-3-(4-氯苄基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-4(5H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
59		A	B	(S)-5-(4-(3-(4-氯苄基)-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-4(5H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
60		A	B	(S)-5-(4-(3-(4-氯苄基)-7-氟-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-4(5H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
61		A	C	(S)-5-(4-(7-氯-3-(4-氯苄基)-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘-4(5H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺

[0447]	62		A	D	(S)-5-(4-(7,9-二氯-3-(4-氯苄基)-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-4(5H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺
	63		A	C	(S)-5-(4-(3-(4-氯苄基)-2,3-二氢吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂草-4(5H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺

[0448] 通用合成程序

[0449] 通用程序I

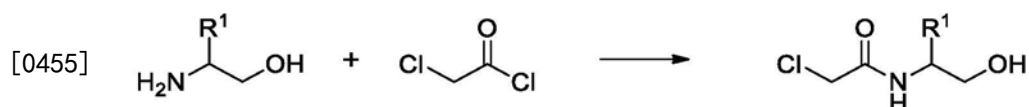
[0450] 将 α -氨基酸还原成相应的氨基醇。



[0452] 在0℃下,向氨基酸于无水四氢呋喃(THF)(3mL/mmol)中的混悬液逐滴添加硼烷-二甲基硫醚复合物(BH₃.DMS;3当量)(小心:起泡!)。移除冷却浴并将反应混合物回流过夜,此后色谱揭示没有原料存在。将混合物冷却至室温,并小心添加6M HCl(相对于原料8当量)(小心:起泡!),且再将混合物回流1.5小时。将混合物冷却至室温,并用4M NaOH将pH调至10。将产物用乙酸乙酯(AcOEt)萃取数次,将萃取物合并、经MgSO₄干燥、过滤并真空浓缩。将粗产物用乙醚(Et₂O)研磨并滤出。

[0453] 通用程序II

[0454] 用氯乙酰氯进行氨基醇或N-Boc二胺的氨基选择性酰化。

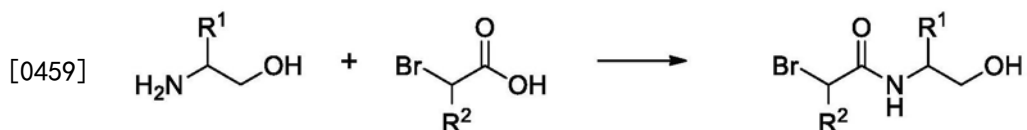


[0456] 向氨基醇或N-Boc二胺于THF(6mL/mmol)中的溶液添加三乙胺(相对于氨基醇1.2当量)并将溶液冷却至0℃。以反应的内部温度不超过5℃的这样一种方式缓慢添加氯乙酰氯(相对于氨基醇1当量)。然后除去冷却浴并将混合物再搅拌20分钟。TLC显示此时原料完全消耗。然后添加二乙醚(体积为用于反应的THF的体积的两倍),并将整个反应混合物依次用1M HCl、1M NaOH、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并蒸发至干以得到粗产物。从热二乙醚中

结晶通常提供纯度为98%+的酰胺基醇或酰胺基胺。

[0457] 通用程序III

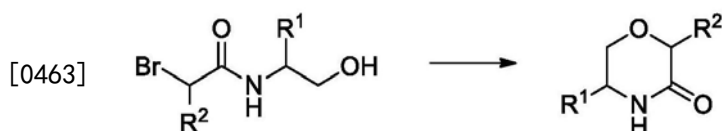
[0458] 使用形成酰胺的试剂,用 α -溴代酸进行氨基醇的氨基选择性酰化。



[0460] 向 α -溴代酸于二氯甲烷 (7mL/mmol) 中的溶液依次添加二异丙基乙胺 (DIPEA, 相对于起始 α -溴代酸1当量)、偶联剂 (1当量; 通常TBTU或HATU, 但是也可使用其它常用的偶联剂) 和氨基醇 (1当量), 并将反应混合物在室温下搅拌1.5小时。此后, TLC控制显示原料完全消耗, 因此将反应混合物转移至分液漏斗并依次用1M HCl、1M NaOH和盐水洗涤。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干以得到粗产物, 将所述粗产物通过结晶或硅胶色谱进一步纯化。

[0461] 通用程序IV

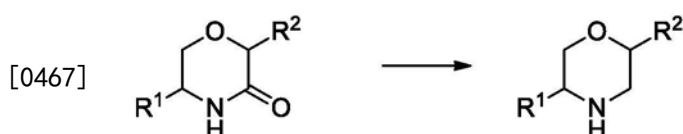
[0462] α -卤代酰胺环化为吗啉-3-酮



[0464] 向 α -卤代酰胺 (即 α -氯或 α -溴酰胺) 于THF (10mL/mmol) 中的溶液一次添加3当量氢化钠 (NaH) (当以较大规模工作时, 在添加NaH之前冷却所述溶液可能是可取的), 并使反应混合物在室温下搅拌2小时。然后通过逐滴添加盐水小心地猝灭过量的NaH, 且然后添加另外体积的盐水 (等于THF的初始体积), 从而引起相分离。分离有机层并用二乙醚另外萃取水层。然后将合并的有机萃取物经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发溶剂。在大多数情况下, 粗产物足够纯以用于下一步骤而无需任何额外的纯化。

[0465] 通用程序V

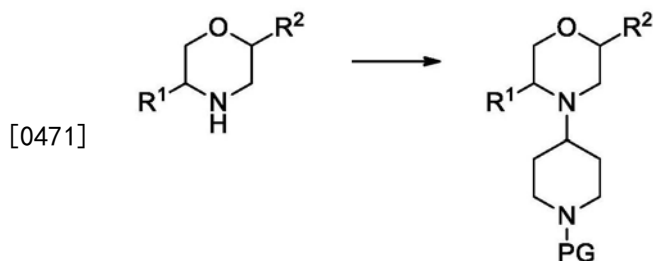
[0466] 将吗啉-3-酮还原为吗啉或将2-哌嗪酮还原为哌嗪或将酰胺还原为胺。



[0468] 向吗啉-3-酮或2-哌嗪酮或酰胺于THF (3mL/mmol) 中的溶液添加3当量的BH₃·DMS复合物, 并将反应混合物回流3小时, 此后TLC控制显示原料完全消耗。将反应混合物冷却至室温, 并小心添加2M HCl (相对于原料6当量)。将所得反应混合物回流2小时, 并冷却回至室温。然后通过逐滴添加6M NaOH将溶液的pH调节至强碱性 (约10)。分离有机层并用二乙醚另外萃取水层。然后将合并的有机萃取物经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发溶剂。在大多数情况下, 所获得的粗产物足够纯以用于下一步骤而无需任何额外的纯化。

[0469] 通用程序VI

[0470] 用环状仲胺 (即, 吗啉、哌嗪、哌嗪-3-酮等) 进行环酮 (即, N-保护的哌啶-4-酮) 的还原性胺化。



[0472] 将环状仲胺溶解于1,2-二氯乙烷 (DCE, 0.65mL/mmol) 中, 并添加N-Boc-哌啶-4-酮 (相对于环胺1.5当量) 和冰乙酸 (AcOH) (相对于环胺2当量), 并将混合物搅拌4小时。然后一次性添加三乙酰氧基硼氢化钠 [$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 2当量], 并将稠混合物在室温下搅拌过夜。此后添加5%碳酸氢钠 (NaHCO_3) 水溶液 (所用DCE的体积的两倍), 并将双相混合物搅拌30分钟。分离各层并用二氯甲烷另外萃取水层。然后将合并的有机萃取物经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发溶剂, 从而提供粗产物, 所述粗产物通常需要通过硅胶色谱进一步纯化。

[0473] 通用程序VII

[0474] 从胺中除去叔丁氧基羰基 (Boc-) 基团

[0475] 将N-Boc保护的胺用HCl (5mL/mmol的原料) 于适当有机溶剂 (例如, AcOEt、1,4-二噁烷、MeOH、DCM) 中的4M溶液处理完全消耗原料所需的时间 (通常30分钟-2小时)。然后真空除去挥发物, 从而提供其盐酸盐形式的所需化合物。粗产物通常足够纯以用于下一步骤, 但用二乙醚额外研磨可有助于除去任何有色杂质。

[0476] 通用程序VIII

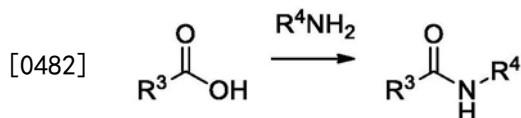
[0477] 将2,5-二氨基-1,2,4-三唑环安装在仲胺的盐酸盐上



[0479] 将仲胺的盐酸盐、无水碳酸钾 (K_2CO_3) (2当量) 和S,S'-二甲基-N-氰基-二硫代亚氨基碳酸酯 (1.2摩尔当量) 添加至乙腈 (2mL/mmol的原料), 并将所得溶液回流1-7小时 (通过TLC监测)。然后添加一水合肼 (3-5当量) 并将反应物再进一步回流2-5小时, 此后将其冷却至室温并滤出固体。将滤液真空浓缩, 并通过从适当溶剂中结晶或常规硅胶或反相C-18硅胶上色谱纯化粗产物。

[0480] 通用程序IX

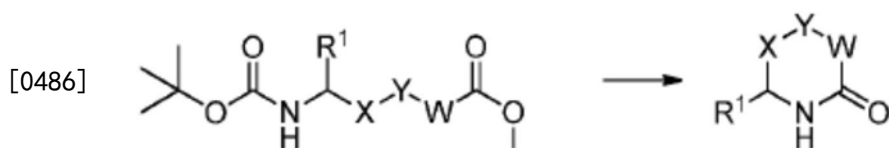
[0481] 通过混合酸酐活化羧基基团, 然后形成酰胺。



[0483] 将羧酸溶解于二氯甲烷 (DCM) (3-8mL/mmol, 取决于溶解度) 并添加N-甲基吗啉 (1.2当量)。将溶液冷却至-15℃并添加氯甲酸烷基 (通常甲基、乙基或异丁基) 酯 (1.2当量), 并将混合物再搅拌10分钟, 此时添加适当的胺 (纯的, 1.2当量) 或氨水。使反应混合物升温至室温并通常搅拌过夜, 但是在反应性胺的情况下偶联通常在数分钟内完成。分离粗产物, 依次随后用1M HCl、1M NaOH和盐水洗涤有机相 (DCM)。将有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发至干以得到粗产物, 将所述粗产物通过结晶或硅胶色谱进一步纯化。

[0484] 通用程序X

[0485] 从胺中除去叔丁氧基羰基 (Boc-), 然后环化成六元环 (即吗啉-3-酮、哌嗪-2-酮等) 和七元环 (1,4-氧氮杂^草、1,4-苯并氧氮杂^草、1,4-苯并二氮杂^草等)。



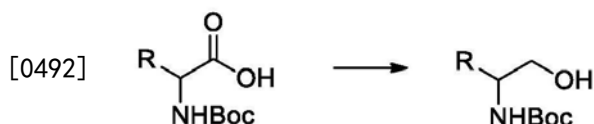
[0487] X、Y、W可以是CH₂、CH(R)、C=O、O、NH、

[0488] NH(烷基)、S、SO、SO₂等

[0489] 将典型Boc-基团除去程序 (参见通用程序VII) 的粗胺盐酸盐混悬于甲醇 (3mL/mmol) 中, 添加三乙胺 (5当量), 并将混合物回流适当时间 (TLC控制)。真空除去甲醇和过量的三乙胺, 将残余物溶于乙酸乙酯和水性酸/碱洗涤液中, 经MgSO₄干燥, 过滤并将滤液真空浓缩。将粗产物通过结晶或硅胶色谱纯化。

[0490] 通用程序XI

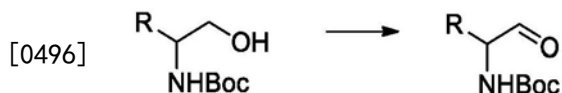
[0491] 经由混合酸酐将Boc保护的氨基酸还原为相应的Boc保护的氨基醇



[0493] 将起始Boc-保护的氨基酸溶解于THF (4mL/mmol) 中, 并如通用程序IX中所述通过形成混合酸酐活化羧基基团。迅速滤出沉淀的N-甲基吗啉盐酸盐, 并将滤液转移到更大的圆底烧瓶中。然后小心地添加NaBH₄ (2当量) 于水 (1mL/mmol) 中的混悬液 (小心: 剧烈起泡!), 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。添加体积等于所用THF的体积的1M NaOH并将混合物再搅拌30分钟, 此后用乙酸乙酯萃取3次。干燥溶液并除去溶剂得到产物, 所述产物通常足够纯以直接用于下一步骤, 尽管结晶或用适当的溶剂研磨可进一步提高其纯度。

[0494] 通用程序XII

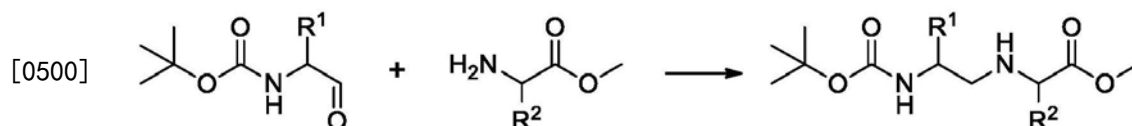
[0495] 用戴斯-马丁高碘烷 (Dess-Martinperiodinane) 将Boc-保护的氨基醇氧化为相应的N-保护的氨基醛



[0497] 向Boc-保护的氨基醇于二氯甲烷 (1.5mL/mmol) 中的溶液添加戴斯-马丁高碘烷 (1.1当量), 并通过TLC跟踪反应进程。通常在2小时后实现完全转化, 并用10% 硫代硫酸钠水溶液猝灭反应以便除去任何氧化物质。将反应混合物用二氯甲烷稀释5倍, 并通过用1M NaOH碱性后处理分离产物。将有机相经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干以得到粗产物, 所述粗产物通常足够纯以直接用于下一步骤, 尽管结晶或用适当的溶剂研磨可进一步提高其纯度。

[0498] 通用程序XIII

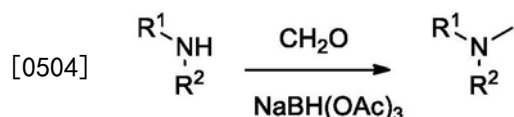
[0499] 用氨基酸的甲酯进行Boc保护的氨基醛的还原性胺化



[0501] 向氨基酸的甲酯的盐酸盐于DCE (3mL/mmol) 中的混悬液添加Boc-保护的氨基醛 (1当量) 和冰AcOH (1-2当量), 并将混合物在室温下搅拌2小时, 之后一次性添加NaBH(OAc)₃ (3当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜, 并按照通用程序VI中所述的相同方式分离产物。如果所用的原料具有合理纯度, 则在大多数情况下粗产物不需要进一步纯化。

[0502] 通用程序XIV

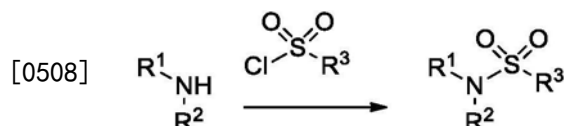
[0503] 用甲醛进行仲胺(直链或环状)的N-甲基化。



[0505] 将仲胺(或其盐)溶解于二氯乙烷 (3mL/mmol) 中, 并向此溶液中添加3当量福尔马林水溶液, 然后添加NaBH(OAc)₃ (4当量)。将反应混合物在室温下剧烈搅拌2-3小时 (TLC控制), 此后按照通用程序VI中所述的相同方式分离粗产物。

[0506] 通用程序XV

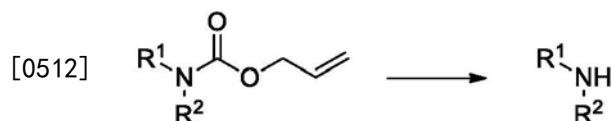
[0507] 仲胺的N-磺酰化



[0509] 将起始胺、三乙胺 (6当量)、磺酰氯 (3当量) 溶解于无水吡啶 (5mL/mmol 的原料) 中, 并将所得红橙色溶液在室温下搅拌2小时。然后添加乙二胺 (相对于原料3当量), 并将反应混合物在室温下再搅拌12小时, 此后将其用乙酸乙酯 (所用吡啶的量的4倍) 稀释, 并用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。将其用无水MgSO₄进一步干燥, 过滤, 并真空除去溶剂。粗产物通常需要通过结晶或硅胶色谱进一步纯化。

[0510] 通用程序XVI

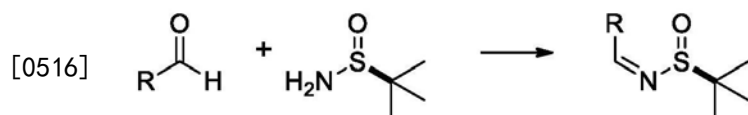
[0511] 烯丙氧基羰基 (Alloc-) 基团的脱保护



[0513] 向Alloc-保护的胺于无水脱气二氯甲烷 (5mL/mmol) 中的溶液添加5mol%的Pd(PPh₃)₄和苯基硅烷 (10当量)。在室温下剧烈搅拌反应混合物1-3小时 (TLC控制)。此后将2M HCl添加至反应物并分离各相。用6M NaOH将水相碱化至pH 12, 并用二氯甲烷萃取3次。将合并的有机萃取物经无水MgSO₄干燥, 过滤并真空除去溶剂, 从而提供粗胺, 所述粗胺通常足够纯以用于下一步骤。

[0514] 通用程序XVII

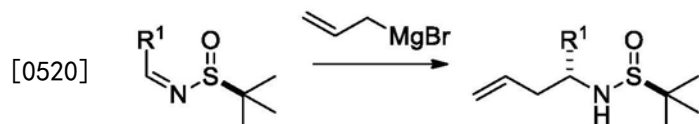
[0515] 由醛和手性磺酰胺形成亚磺酰亚胺



[0517] 将醛(S或R)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(1当量)、 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (2当量)于无水二氯甲烷(2mL/mmol)中的溶液回流2小时,然后在搅拌下稍微加热过夜。添加无水 MgSO_4 (200mg/1mL所用溶剂),并在15分钟后,通过硅藻土垫过滤反应物。浓缩滤液并通过在AcOEt/己烷溶剂系统中的柱色谱纯化粗产物。

[0518] 通用程序XVIII

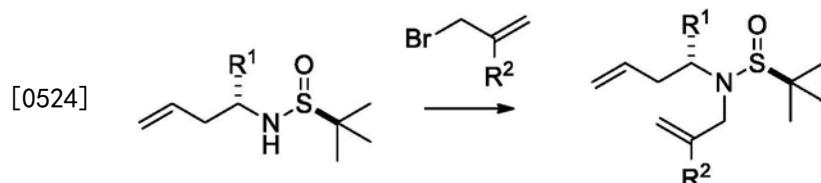
[0519] 向手性亚磺酰胺中添加烯丙基-格氏试剂



[0521] 向光学纯(S)-叔丁基磺亚胺于二氯甲烷(2mL/mmol)中的冷却(-20°C)溶液逐滴添加适当格氏试剂(1.5当量,于二乙醚或THF中1M)的溶液。在添加完成后,移除冷却浴并使反应物升温至室温。此后,将反应混合物倒入饱和氯化铵溶液中并用二乙醚萃取3次。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过AcOEt/己烷溶剂系统中的柱色谱纯化。

[0522] 通用程序XIX

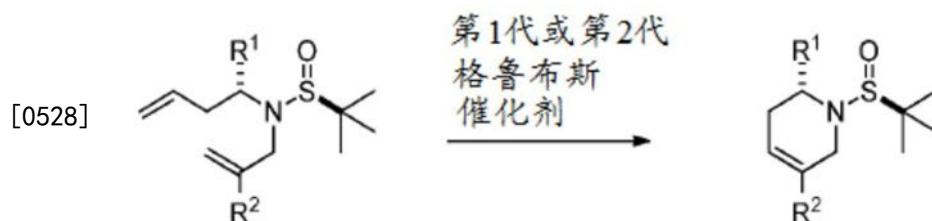
[0523] 用(取代的)烯丙基溴对手性高烯丙基亚磺酰胺的N-烷基化



[0525] 向亚磺酰胺于DMF(2mL/mmol)中的溶液添加氢化钠(2当量)。在20分钟后,逐滴添加(取代的)烯丙基溴(1.5当量)并将反应混合物搅拌1小时。此后,将反应混合物倒入饱和氯化铵溶液中并用二乙醚萃取数次。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过AcOEt/己烷溶剂系统中的柱色谱纯化。

[0526] 通用程序XX

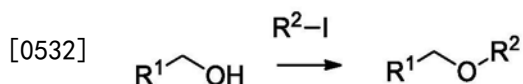
[0527] N-烯丙基化手性高烯丙基亚磺酰胺的闭环复分解



[0529] 向原料于二氯甲烷(20mL/mmol)中的溶液添加第一代或第二代格鲁布斯催化剂(Grubbs catalyst)(5mol%)并将反应混合物回流1.5小时。此后,将反应混合物冷却并浓缩。将所需产物通过在AcOEt/己烷溶剂系统中的硅胶柱色谱分离。

[0530] 通用程序XXI

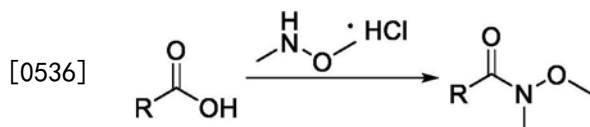
[0531] 用烷基卤进行羟基基团的烷基化



[0533] 向醇于无水THF (10mL/mmol) 中的溶液添加氢化钠 (3当量)。在5分钟后,添加适当的烷基卤 (1.5当量),并将反应混合物在室温下搅拌,完全消耗原料 (TLC控制)。然后将其倒入饱和氯化铵溶液中,并用二乙醚萃取3次。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过AcOEt/己烷溶剂系统中的柱色谱纯化。

[0534] 通用程序XXII

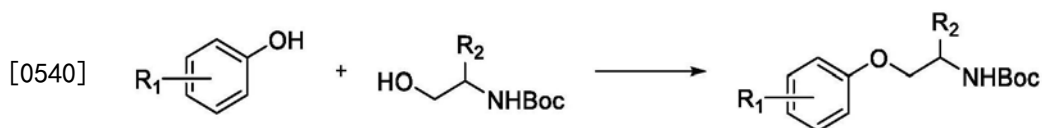
[0535] 使用酰胺形成试剂由羧酸和N,0-二甲基羟胺盐酸盐形成Weinreb酰胺



[0537] 向羧酸于二氯甲烷 (2mL/mmol) 中的溶液添加DIPEA (2.1当量),然后添加N,0-二甲基羟胺盐酸盐 (1.1当量)。将TBTU (1.1当量) 添加至反应混合物,并且将反应物在室温下搅拌持续完全消耗原料所必需的时间 (通常16-24小时),如通过TLC所判断。将反应混合物用二氯甲烷稀释,然后用2M HCl和盐水洗涤。将有机层经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将产物通过在AcOEt/己烷系统中的硅胶柱色谱纯化。

[0538] 通用程序XXIII

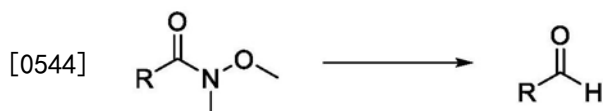
[0539] 经由光延反应进行Boc保护的氨基醇与苯酚的偶联



[0541] 在惰性气体 (通常氩气) 气氛下,向苯酚 (1mmol) 和Boc-保护的氨基醇 (1.25当量) 于无水THF (3mL/mmol) 中的溶液添加三苯基膦 (1.5当量),并将混合物冷却至-15℃。在此温度下逐滴添加DIAD (1.5当量),然后除去冷却浴并将反应物在室温下搅拌24小时。将反应混合物浓缩并通过AcOEt/己烷系统中的硅胶柱色谱纯化油状残余物。

[0542] 通用程序XXIV

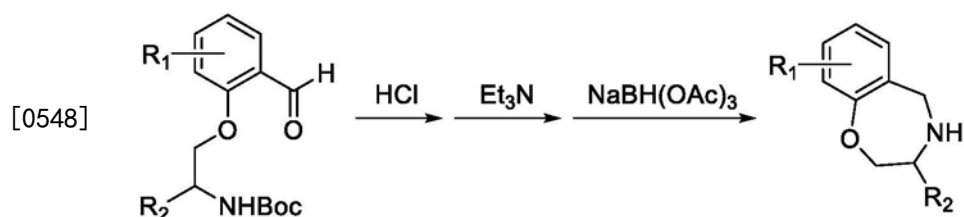
[0543] 将Weinreb酰胺还原成相应的醛



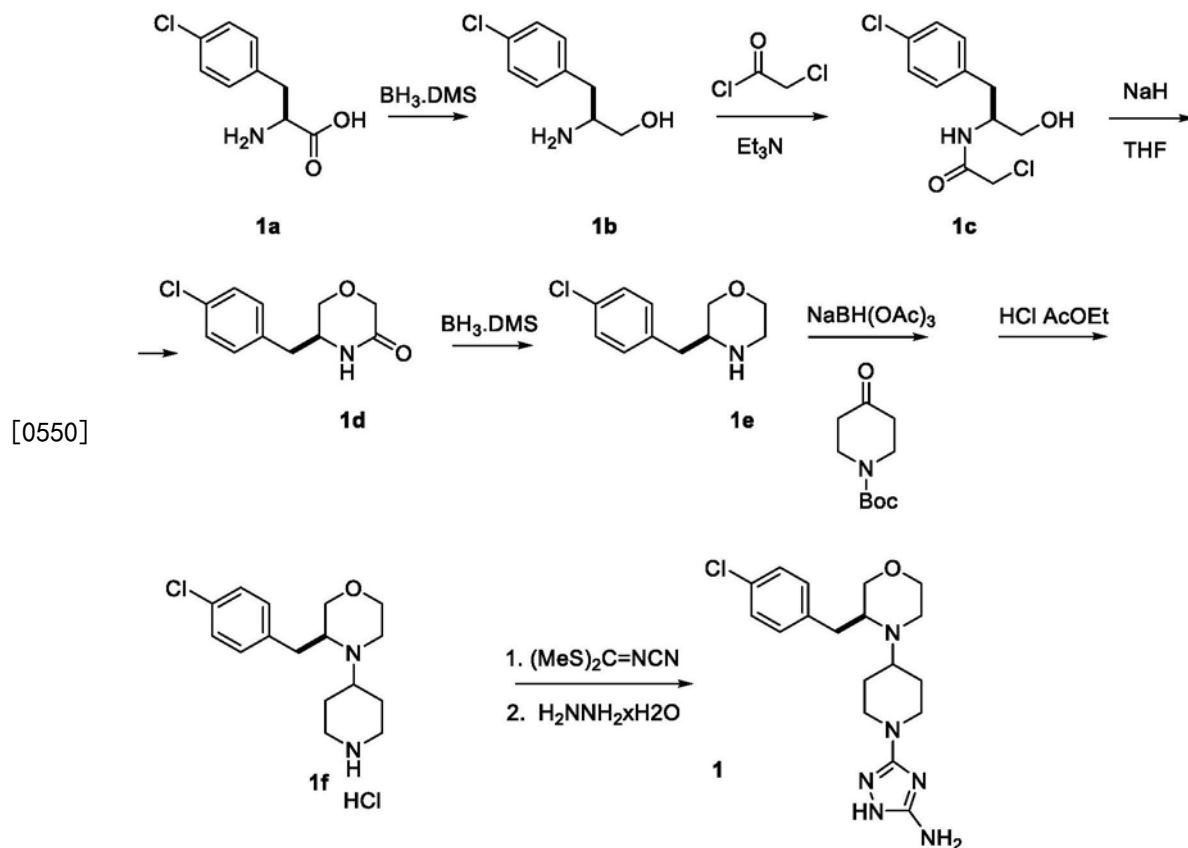
[0545] 在0℃在惰性气体气氛下,向Weinreb酰胺 (1mmol) 于无水THF (5mL/mmol) 中的溶液添加氢化铝锂,并在此温度下搅拌混合物直到原料被消耗 (通常30分钟-2小时),如通过TLC所判断。将反应用饱和硫酸氢钾水溶液猝灭,并用二乙醚 (4x 10mL) 萃取产物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。粗醛足够纯以直接用于下一步骤。

[0546] 通用程序XXV

[0547] 从胺中除去叔丁氧基羰基 (Boc-),然后环化七元环 (即苯并氧氮杂⁷草),且随后将亚胺还原成胺



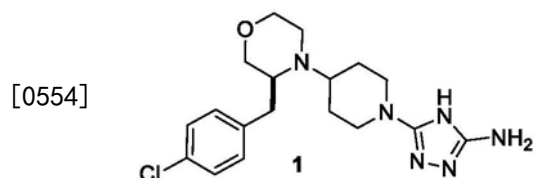
[0549] 将典型Boc-基团除去程序(参见通用程序VII)的粗胺盐酸盐混悬于1,2-二氯乙烷(2mL/mmol)中,添加三乙胺(1.1当量),并将混合物加热至70℃持续1-2个小时。在冷却至室温后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(2.5当量)并将混合物搅拌过夜。将过量的还原剂用5%碳酸氢钠水溶液(所用DCE的体积的两倍)分解,并用二氯甲烷萃取产物。分离各层并用二氯甲烷另外萃取水层。将合并的有机萃取物经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。粗胺足够纯以用于下一步骤而无需额外纯化。



[0551] 实施例1的合成

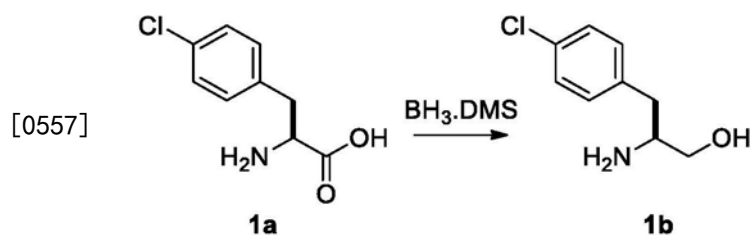
[0552] 实施例1

[0553] (S)-3-(4-(3-(4-氯苄基)吗啉代)哌啶-1-基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺(1)



[0555] 步骤1

[0556] 合成(2S)-2-氨基-3-(4-氯苄基)丙-1-醇(1b)



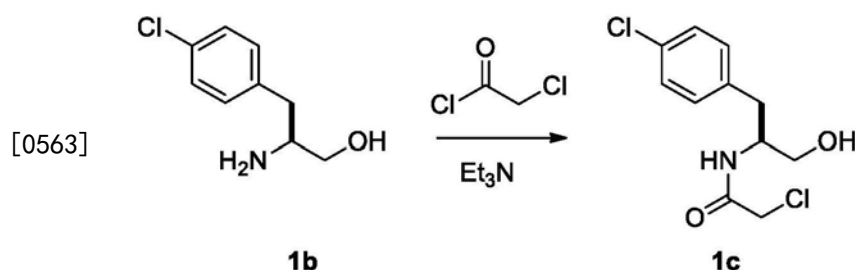
[0558] 以光学纯L-对氯苯丙氨酸((2S)-2-氨基-3-(4-氯苯基)丙酸)-1a开始如通用程序I中所描述获得标题化合物(1b)。合成8.6g化合物1b(87%产率,46.5mmol)。

[0559] $C_9H_{12}ClNO$ 的ESI-MS m/z ,实测值185.7/187.7 ($M+1$)⁺

[0560] ^1H NMR ($CDCl_3$,500MHz) δ 7.28 (d, $J=8.3$ Hz,2H),7.11 (d, $J=8.3$ Hz,2H),3.62 (dd, $J=10.6,3.8$ Hz,1H),3.37 (dd, $J=10.5,6.9$ Hz,1H),3.11-3.07 (brs,1H),2.76 (dd, $J=13.6,5.4$ Hz,1H),2.50 (dd, $J=13.6,8.6$ Hz,1H)。

[0561] 步骤2

[0562] 2-氯-N-[(1S)-1-(4-氯苄基)-2-羟乙基]乙酰胺(1c)的合成



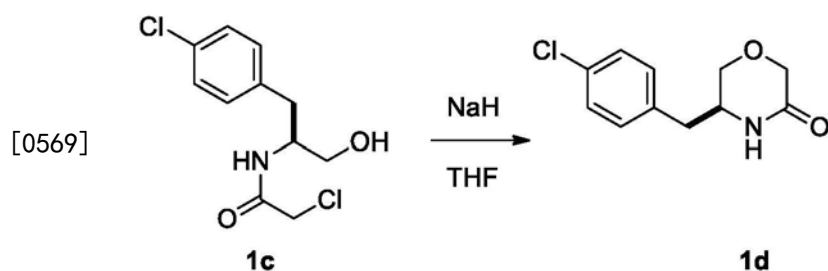
[0564] 如通用程序II中所描述,由化合物1b获得标题化合物。获得85%产率。

[0565] $C_{11}H_{13}Cl_2NO_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值262.2/264.2 ($M+1$)⁺

[0566] ^1H NMR ($CDCl_3$,500MHz) δ 8.05 (d, $J=8.5$ Hz,1H),7.27 (d, $J=8.3$ Hz,2H),7.18 (d, $J=8.3$ Hz,2H),4.85 (t, $J=5.5$ Hz,1H),3.95 (s,2H),3.88-3.81 (m,1H),3.36-3.27 (m,2H),2.8 (dd, $J=5.5,13.7$ Hz,1H),2.6 (dd, $J=8.6,13.7$ Hz,1H)

[0567] 步骤3

[0568] (5S)-5-(4-氯苄基)吗啉-3-酮(1d)的合成



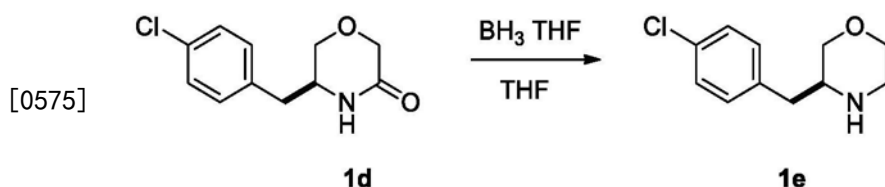
[0570] 根据通用程序IV由化合物1c以59%产率获得标题化合物(1d)。

[0571] $C_{11}H_{12}ClNO_2$ 的ESI-MS m/z ;实测值226.2/228.2 ($M+1$)⁺

[0572] ^1H NMR ($CDCl_3$,500MHz) δ 7.30 (d, $J=8.3$ Hz,2H),7.11 (d, $J=8.3$ Hz,2H),4.15 (d, $J=2.8$ Hz,2H),3.87 (dd, $J=3.5,11.8$ Hz,1H),3.73-3.67 (m,1H),3.57-3.52 (m,1H),2.85 (dd, $J=6.0,13.7$ Hz,1H),2.71 (dd, $J=8.6,13.7$ Hz,1H)

[0573] 步骤4

[0574] (5S)-5-(4-氯苄基)吗啉(1e)的合成



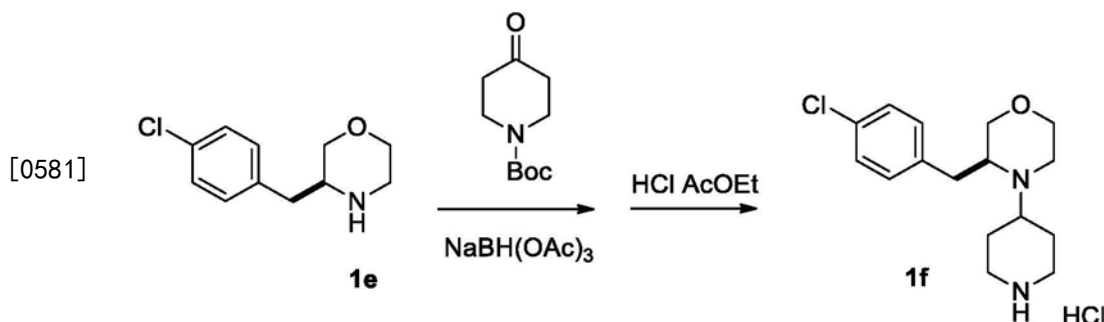
[0576] 根据通用程序V由化合物1d以64%产率获得标题化合物(1e)。

[0577] $C_{11}H_{14}ClNO$ 的ESI-MS m/z ;实测值212.2/214.2 ($M+1$)⁺

[0578] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 7.28 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.81-3.75 (m, 2H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.24 (t, $J=10$ Hz, 1H), 3.0-2.98 (m, 1H), 2.89-2.8 (m, 2H), 2.62 (dd, $J=4.9, 13.5$ Hz, 1H), 2.44 (dd, $J=9.2, 13.5$ Hz, 1H)

[0579] 步骤5

[0580] (S)-3-(4-氯苄基)-4-(哌啶-4-基)吗啉(1f)的合成



[0582] 如通用程序VI中所描述,使步骤4的产物(化合物1e)进行与N-Boc-哌啶-4-酮的还原性胺化反应。根据通用程序VII,使还原性胺化的粗产物直接进行Boc-基团的除去。将如此获得的标题化合物的粗盐酸盐溶于乙酸乙酯与2M NaOH之间,并分离有机层且用2M NaOH、水和盐水洗涤。将其经无水 $MgSO_4$ 干燥并过滤,且真空除去溶剂,从而得到足够纯以用于下一步骤的产物(1f)。获得78%两步产率。

[0583] $C_{16}H_{23}ClN_2O$ 的ESI-MS m/z ;实测值295.1/297.1 ($M+1$)⁺

[0584] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 7.26 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.49 (dd, $J=2.6, 11.2$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J=5.5, 11.2$ Hz, 1H), 3.2-3.14 (m, 2H), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.86 (dd, $J=4.0, 13.5$ Hz, 1H), 2.84-2.8 (m, 1H), 2.76-2.7 (m, 2H), 2.68-2.6 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.51 (dq, $J=3.8, 11.8$ Hz, 1H), 1.41 (dq, $J=3.8, 11.8$ Hz, 1H)

[0585] 步骤6

[0586] (S)-5-(4-(3-(4-氯苄基)吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(1)的合成。

[0587] 根据通用程序VIII由化合物1f开始合成标题化合物。获得56%产率。

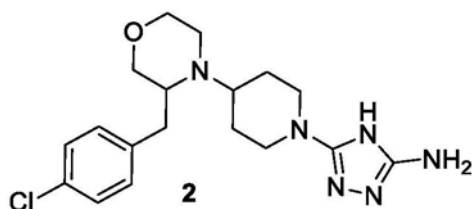
[0588] $C_{18}H_{25}ClN_6O$ 的ESI-MS m/z ;实测值377.1/379.1 ($M+1$)⁺

[0589] ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 700MHz) δ 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.70 (brs, 2H), 3.80 (brs, 2H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.80 (brs, 1H), 2.69-2.62 (m, 3H), 2.53-2.51 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.47 (dq, $J=4.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.34 (dq, $J=4.2, 12.0$ Hz, 1H)。

[0590] 实施例2

[0591] 5-(4-(3-(4-氯苄基)吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(2)的合成

[0592]



[0593] 以外消旋对氯苯丙氨酸(2-氨基-3-(4-氯苯基)丙酸)开始,以与实施例1类似的方式获得标题化合物2(51%总产率)。

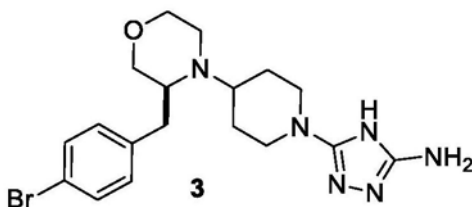
[0594] $C_{18}H_{25}ClN_6O$ 的ESI-MS m/z ;376.9实测值377.1/379.1 ($M+1$)⁺

[0595] ^1H NMR ($DMSO-d_6$,700MHz) δ 7.31 (d, $J=8.3Hz$,2H),7.20 (d, $J=8.3Hz$,2H),5.70 (brs,2H),3.80 (brs,2H),3.59-3.53 (m,2H),3.36-3.33 (m,1H),3.24-3.21 (m,1H),2.89-2.83 (m,2H),2.80 (brs,1H),2.69-2.62 (m,3H),2.53-2.51 (m,2H),1.77-1.73 (m,1H),1.69-1.65 (m,1H),1.47 (dq, $J=4.0,12.0Hz$,1H),1.34 (dq, $J=4.2,12.0Hz$,1H)。

[0596] 实施例3

[0597] (S)-5-(4-(3-(4-溴苄基)吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(3)的合成。

[0598]



[0599] 以L-对溴苯丙氨酸((2S)-2-氨基-3-(4-溴苯基)丙酸)开始,根据与实施例1类似的程序获得标题化合物3(62%总产率)。

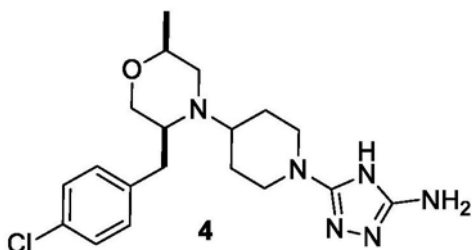
[0600] $C_{18}H_{25}BrN_6O$ 的ESI-LCMS m/z ,实测值421.5/423.5 ($M+1$)

[0601] ^1H NMR ($DMSO-d_6$,500MHz) δ 7.50 (d, $J=8.3Hz$,2H),7.21 (d, $J=8.3Hz$,2H),3.84 (brs,2H),3.73-3.70 (m,1H),3.69 (brs,1H),3.67 (brs,1H),3.58-3.53 (m,1H),3.36-3.31 (m,1H),3.26 (brs,1H),3.17-3.13 (m,1H),2.96-2.88 (m,2H),2.81-2.76 (m,1H),2.02 (brs,2H),1.75-1.62 (m,2H)。

[0602] 实施例4

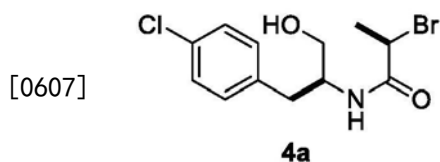
[0603] 5-(4-((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(4)的合成

[0604]



[0605] 步骤1

[0606] (R)-2-溴-N-((S)-1-(4-氯苯基)-3-羟基丙烷-2-基)丙酰胺(4a)的合成



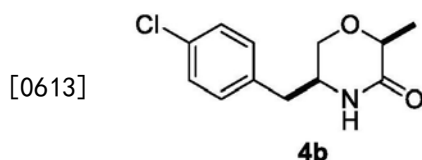
[0608] 以通用程序III中所描述的方式,使用TBTU作为酰胺键形成试剂将(2S)-2-氨基-3-(4-氯苄基)丙-1-醇(1b)与(R)-2-溴丙酸偶联。在使用DCM/MeOH 100:1溶剂系统的硅胶色谱后由1.0g原料获得1.1g标题化合物4a(64%产率,白色固体)。

[0609] $C_{12}H_{15}BrClNO_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值320.7/322.7 ($M+1$)⁺

[0610] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 7.25 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J=14.1, 7.1$ Hz, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.61-3.57 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 2H), 2.17 (brs, 1H), 1.82 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)。

[0611] 步骤2

[0612] (2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉-3-酮(4b)的合成



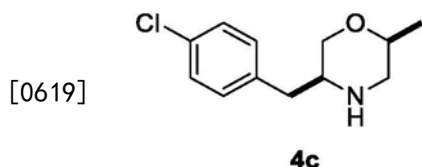
[0614] 根据通用程序IV由1.1g化合物4a以79%产率获得标题化合物(4b)(2.71mmol, 650mg)。通过HPLC获得的纯度为92%的粗产物直接用于随后的步骤

[0615] $C_{12}H_{14}ClNO_2$ 的ESI-LCMS m/z ,实测值240.1/242.1 ($M+1$)⁺

[0616] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 7.27 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.13 (brs, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.76 (d, $J=3.0$ Hz, 2H), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 2H), 1.46 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)

[0617] 步骤3

[0618] (2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉(4c)的合成



[0620] 根据通用程序V由1.1g吗啉酮4b以90%产率获得标题化合物(4c)(>95%纯度)。

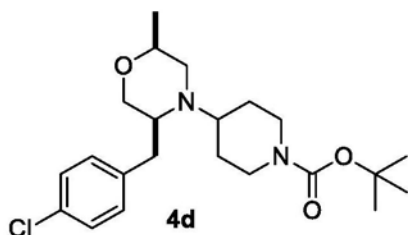
[0621] $C_{12}H_{16}ClNO$ 的ESI-MS m/z ,实测值226.4/228.4 ($M+1$)⁺

[0622] ^1H NMR ($DMSO-d_6+D_2O$; 500MHz) δ 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.65 (dd, $J=12.4$ Hz, 8.3Hz, 1H), 2.58 (dd, $J=12.4$ Hz, 3.0Hz, 1H), 1.09 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)

[0623] 步骤4

[0624] 4-((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-甲酸叔丁酯(4d)的合成

[0625]



[0626] 根据通用程序VI由4c (6.02mmol, 1.36g) 获得标题化合物 (4d)。在DCM/MeOH 200:1 溶剂系统中进行色谱后,以45%产率获得4d (2.71mmol, 1.1g)。

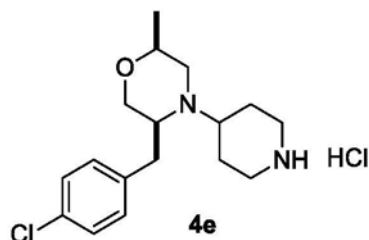
[0627] $C_{22}H_{33}ClN_2O_3$ 的ESI-LCMS m/z , 实测值409.2/411.2 (M+1)⁺

[0628] ^1H NMR (DMSO- d_6 +D $_2$ O; 500MHz) δ 7.33 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3Hz, 2H), 3.84 (brs, 2H), 3.51-3.46 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.35-3.33 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 3H), 2.82 (brs, 1H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.64-2.60 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.26-1.21 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 1H), 1.1 (d, J=6.2Hz, 3H)

[0629] 步骤5

[0630] (2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基-4-(哌啶-4-基)吗啉盐酸盐 (4e) 的合成

[0631]



[0632] 根据通用程序VII,在用二乙醚研磨粗产物后,由化合物4b以79%产率获得标题化合物 (4e)。

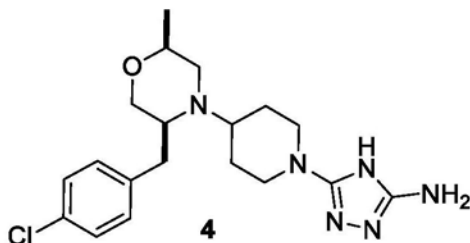
[0633] $C_{17}H_{25}ClN_2O$ 的ESI-MS m/z , 实测值309.9/311.9 (M+1)⁺

[0634] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 7.35 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.04 (brs, 2H), 3.59 (brs, 2H), 3.45 (brs, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.10 (brs, 2H), 2.98 (brs, 1H), 2.87 (brs, 2H), 2.31 (brs, 2H), 2.17 (brs, 2H), 1.21 (d, J=6.2Hz, 3H)

[0635] 步骤6

[0636] 5-(4-((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (4) 的合成

[0637]



[0638] 根据通用程序VIII,在AcOEt/MeOH (100:1) 溶剂系统中进行硅胶色谱、随后从MeOH/Et $_2$ O结晶后,由化合物4e (1.86mmol, 640mg) 以72%产率获得标题化合物 (4) (1.34mmol, 455mg)。

[0639] $C_{19}H_{27}ClN_6O$ 的ESI-MS m/z , 实测值341.8/343.8 (M+1)⁺

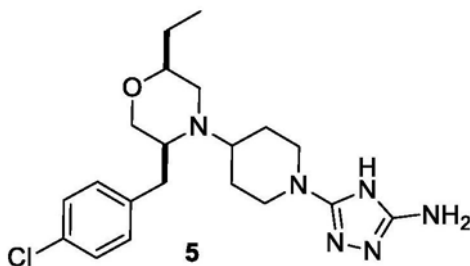
[0640] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 7.39 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.3Hz, 2H), 3.87-

3.79 (m, 3H), 3.66 (brs, 2H), 3.58 (brs, 1H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.09 (brs, 2H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.92-2.88 (m, 1H), 2.20 (brs, 2H), 1.67 (brs, 2H), 1.20 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H)

[0641] 实施例5

[0642] 5-(4-((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-乙基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(5)的合成

[0643]



[0644] 以与实施例4相同的方式制备标题化合物,不同之处在于在第一合成步骤中使用(2R)-2-溴丁酸代替(2R)-2-溴丙酸。

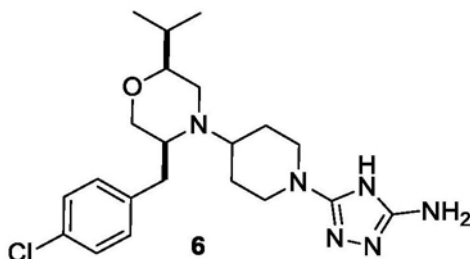
[0645] $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}$ 的ESI-MS m/z ,实测值405.1/407.0 ($M+1$)⁺,403.1/405.1 ($M-1$)⁻

[0646] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$, 500MHz): δ 7.38 (d, $J_{AA'BB'}=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J_{AA'BB'}=8.3\text{Hz}$, 2H), 3.81 (brd, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.52-3.56 (m, 4H), 3.38-3.41 (m, 1H), 2.99-3.06 (m, 3H), 2.85-2.93 (m, 2H), 2.15-2.21 (m, 2H), 1.48-1.60 (m, 4H), 0.89 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[0647] 实施例6

[0648] 5-(4-((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-异丙基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(6)的合成

[0649]



[0650] 以与实施例4相同的方式制备标题化合物6,不同之处在于在第一合成步骤中使用(2R)-2-溴-3-甲基丁酸代替(2R)-2-溴丙酸。

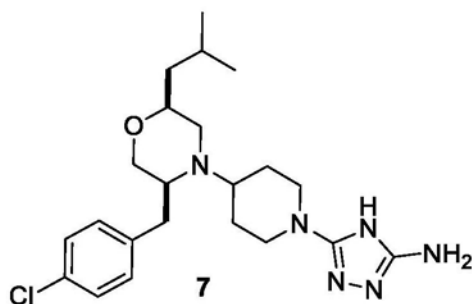
[0651] $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}$ 的ESI-MS m/z ,实测值419.0/421.0 ($M+1$)⁺

[0652] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 700MHz): δ 10.15 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.05 (bs, 2H), 3.88 (t, $J=16.8\text{Hz}$, 2H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 3H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 1H), 3.03 (t, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 2.94 (t, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 2.84 (t, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 2.28 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 2.22 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 1.82 (ddd, $J=13.7, 9.4, 5.9\text{Hz}$, 1H), 1.69-1.59 (m, 2H), 0.97 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.96 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[0653] 实施例7

[0654] 5-(4-((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-异丁基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(7)的合成

[0655]



[0656] 以与实施例4相同的方式制备标题化合物7,不同之处在于在第一合成步骤中使用(2R)-2-溴-4-甲基戊酸代替(2R)-2-溴丙酸。

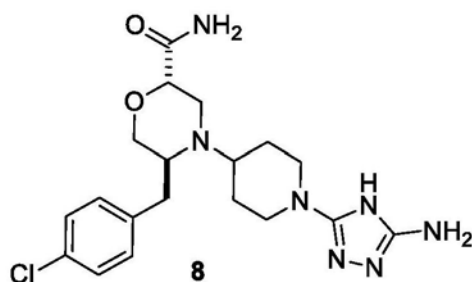
[0657] $C_{22}H_{33}ClN_6O$ 的ESI-MS m/z ,实测值433.1/434.9 $(M+1)^+$

[0658] ^1H NMR ($DMSO-d_6$, 700MHz): δ 7.43 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.99 (br s, 1H), 3.89-3.85 (m, 3H), 3.79-3.47 (m, 7H), 3.12 (d, $J=7$ Hz, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.86-2.83 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 1H), 1.31-1.27 (m, 1H), 0.91-0.87 (m, 6H)。

[0659] 实施例8

[0660] (2S, 5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)吗啉-2-甲酰胺(8)的合成

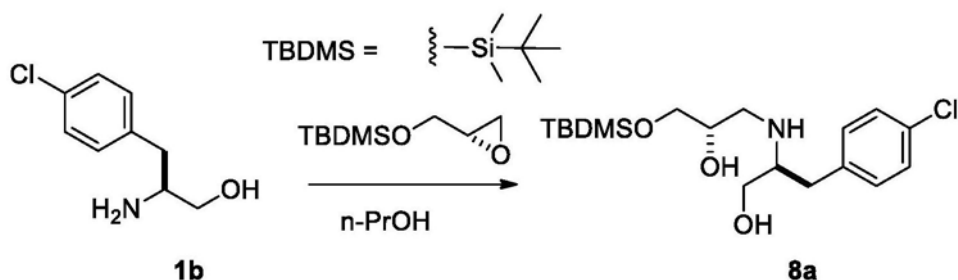
[0661]



[0662] 步骤1

[0663] (S)-2-(((S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟丙基)氨基)-3-(4-氯苄基)丙-1-醇(8a)的合成

[0664]



[0665] 将(S)-叔丁基二甲基(环氧乙烷-2-基甲氧基)硅烷(4.5mL, 26.54mmol)和(2S)-2-氨基-3-(4-氯苄基)丙-1-醇(1b)(4.9g, 26.39mmol)于1-丙醇中的溶液在回流下加热15小时。将所得黄色溶液真空浓缩,并通过硅胶快速色谱(梯度为0%至10%的于AcOEt中的MeOH)分离标题化合物。获得6.06g(15.6mmol)的化合物8a(75%产率)。

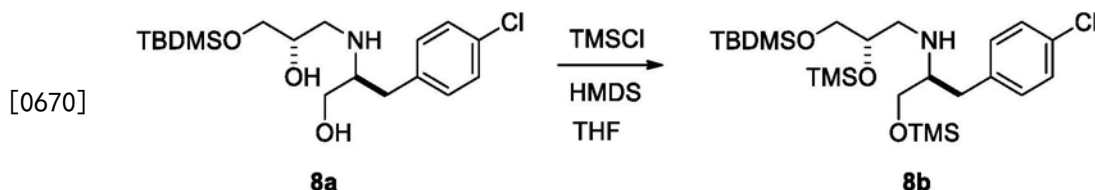
[0666] $C_{18}H_{32}ClNO_3Si$ 的ESI-MS m/z ,实测值374.0/376.0 $(M+1)^+$

[0667] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 7.25 (AA'BB', $J=8.3$ Hz, 2H), 7.12 (AA'BB', $J=8.1$ Hz, 2H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 3H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.9-2.83 (m, 1H), 2.83-2.65

(m, 3H), 2.64–2.58 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。

[0668] 步骤2

[0669] (S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-N-((S)-1-(4-氯苯基)-3-((三甲基甲硅烷基)氧基)丙烷-2-基)-2-((三甲基甲硅烷基)氧基)丙-1-胺 (8b) 的合成

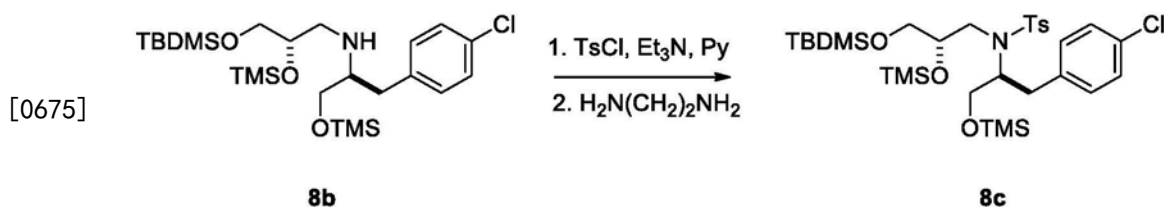


[0671] 在0℃下,将六甲基二硅氮烷(HMDS,6.9mL,33.21mmol)和三甲基甲硅烷基氯(TMSCl,0.4mL,3.24mmol)依次添加至氨基二醇8a(6.06g,16.2mmol)于THF(160mL)的溶液中。在2分钟后,除去冷却浴,并将所得白色混悬液在室温下搅拌70分钟,然后添加另一部分的TMSCl(0.8mL,6.44mmol),并将混悬液再搅拌30分钟。将反应混合物分配在醚与磷酸盐缓冲水溶液(0.05M)和盐水(200mL)的1/1混合物之间。分离有机层,并用醚萃取水层。将合并的有机萃取物经MgSO₄干燥并浓缩,从而提供呈浅黄色液体的双-三甲基甲硅烷基醚8b(8.3g,99%产率)。

[0672] ¹H NMR(CDCl₃,500MHz) δ7.24(AA'BB',J=8.1Hz,2H),7.13(AA'BB',J=7.7Hz,2H),3.78–3.72(m,1H),3.65–3.40(m,4H),2.92–2.51(m,4H),1.87–1.82(m,1H),1.70–1.68(m,1H),0.88(s,9H),0.11(s,9H),0.07(s,9H),0.05(s,6H)

[0673] 步骤3

[0674] N-((S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-((三甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-N-((S)-1-(4-氯苯基)-3-((三甲基甲硅烷基)氧基)丙烷-2-基)-4-甲基苯磺酰胺(8c)的合成

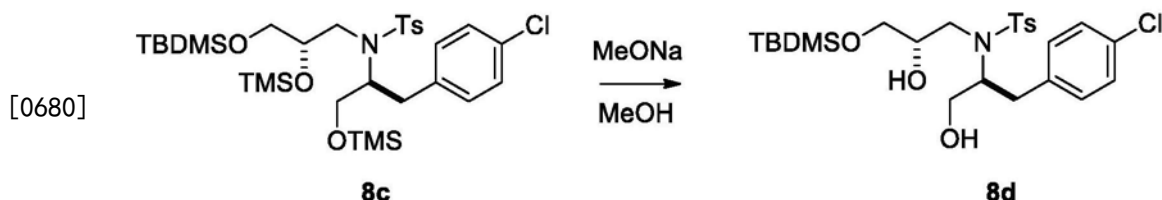


[0676] 根据通用程序XV,在AcOEt/己烷1:10溶剂系统中的硅胶色谱后,由化合物8b(8.3g,16.01mmol)以71%产率获得标题化合物(8c)(7.6g,无色油状物)。(8.3g,16.01mmol)

[0677] ¹H NMR(CDCl₃,500MHz) δ7.65(d,2H,J=8.2Hz),7.19(m,4H),7.08(d,J=8.2Hz,2H),4.14–4.05(m,1H),4.00–3.90(m,1H),3.62–3.52(m,2H),3.51–3.45(m,1H),3.41(dd,J=5.2,15.2Hz,1H),3.36(dd,J=5.1,11.0Hz,1H),3.14(dd,J=6.9,15.4Hz,1H),2.95–2.83(m,2H),2.41(s,3H),0.91(s,9H),0.16(s,9H),0.06(s,9H),-0.11(s,6H)。

[0678] 步骤4

[0679] N-((S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟丙基)-N-((S)-1-(4-氯苯基)-3-羟基丙烷-2-基)-4-甲基苯磺酰胺(8d)的合成



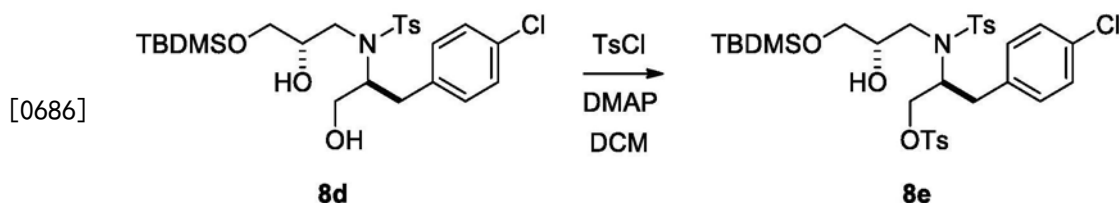
[0681] 在室温下,将甲醇钠(122mg,2.26mmol)一次性添加至磺酰胺8c(7.6g,11.3mmol)于甲醇(112mL)中的溶液。将所得溶液搅拌40分钟,且然后将其真空浓缩。将浓缩物分配在乙酸乙酯与饱和氯化铵水溶液和盐水的1/1混合物之间。分离有机层,并用另一部分乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机物经MgSO₄干燥并干燥、过滤且浓缩以得到呈白色固体的二醇8d(5.47g,92%产率)。

[0682] C₂₅H₃₈ClNO₅SSi的ESI-MS m/z,实测值528.3/530.3(M+1)⁺

[0683] ¹H NMR(CDCl₃,500MHz) δ7.60(d,J=8.3Hz,2H),7.23(d,J=8.1Hz,2H),7.14(d,J=8.3Hz,2H),6.93(d,J=8.3Hz,2H),4.09-4.00(m,1H),3.91-3.83(m,1H),3.72-3.57(m,4H),3.51-3.27(m,4H),3.04-2.96(m,1H),2.74(dd,J=8.2,13.7Hz,1H),2.58(dd,J=6.5,13.7Hz,1H),2.42(s,3H),0.91(s,9H),0.09(s,6H)。

[0684] 步骤5

[0685] 4-甲基苯磺酸(S)-2-(N-((S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟丙基)-4-甲基苯基磺酰胺基)-3-(4-氯苄基)丙酯(8e)的合成



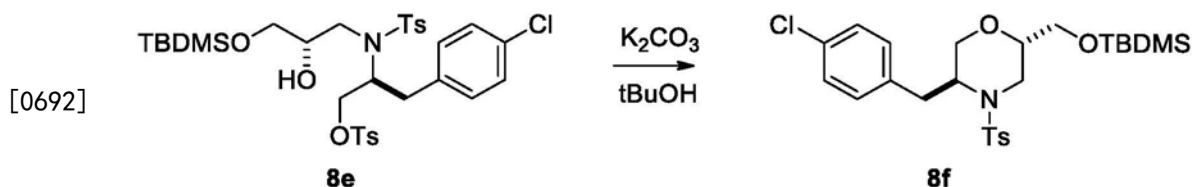
[0687] 向二醇8d(5.47g,10.35mmol)、三乙胺(Et₃N,5.9mL,41.4mmol)于DCM中的溶液依次添加4-二甲基氨基吡啶(DMAP,0.5g,4.14mmol)和甲苯磺酰氯(TsCl,2.0g,10.86mmol),并将所得溶液在室温下搅拌1小时。将反应物用饱和氯化铵溶液和盐水洗涤。将有机物经MgSO₄干燥并浓缩。通过快速色谱(乙酸乙酯/己烷)纯化油状残余物,从而得到呈透明油状物的8e(5.6g,80%产率)。

[0688] C₃₂H₄₄ClNO₇S₂Si的ESI-MS m/z,实测值705.4/707.4(M+Na)⁺

[0689] ¹H NMR(CDCl₃,500MHz) δ7.63(d,J=8.3Hz,2H),7.53(d,J=8.3Hz,2H),7.3(d,J=7.9Hz,2H),7.19(d,J=8.1Hz,2H),7.09(d,J=8.3Hz,2H),6.91(d,J=8.3Hz,2H),4.22(dd,J=6.7,10.3Hz,1H),4.13-4.04(m,1H),3.96(dd,J=5.4,10.3Hz,1H),3.80-3.72(m,1H),3.58-3.47(m,2H),3.38-3.33(m,1H),3.13(dd,J=8.1,15.8Hz,1H),2.95-2.83(m,3H),2.45(s,3H),2.42(s,3H),0.9(s,9H),0.08(s,6H)

[0690] 步骤6

[0691] (2S,5S)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(4-氯苄基)-4-甲苯磺酰基吗啉(8f)的合成



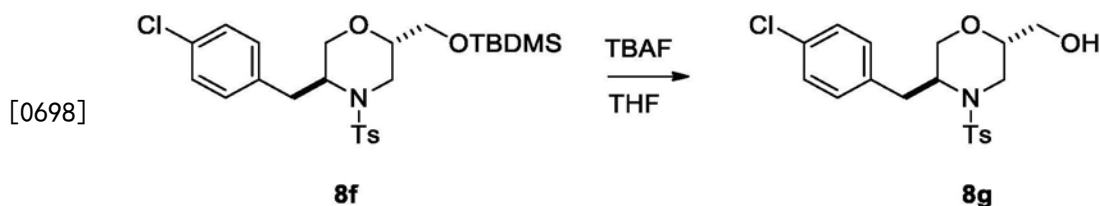
[0693] 将碳酸钾 (2.3g, 16.41mmol) 添加至甲苯磺酸酯8e (5.6g, 8.2mmol) 于叔丁醇 (300mL) 中的溶液。将所得混合物在回流下加热2小时, 且然后分配在乙酸乙酯与饱和氯化铵水溶液和盐水的1/1混合物之间。分离有机层, 并用另一部分乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机物经MgSO₄干燥并浓缩干燥的萃取物。通过快速柱色谱 (AcOEt/己烷1/20) 纯化残余物以得到呈白色固体的N-甲苯磺酰基吗啉8f (2.7g, 66%产率)。

[0694] C₂₅H₃₆ClNO₄SSi的ESI-MS m/z, 实测值533.4/535.4 (M+Na)⁺

[0695] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz,) δ7.65 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.29 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.3Hz, 2H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 3H), 3.54 (dd, J=2.6, 12.0Hz, 1H), 3.49 (dd, J=3.9, 12.8Hz, 1H), 3.40 (dd, J=3.7, 12.7Hz, 1H), 3.35 (dd, J=2.4, 12.0Hz, 1H), 3.03 (dd, J=11.0, 13.3Hz, 1H), 2.89 (dd, J=4.1, 13.3Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H)。

[0696] 步骤7

[0697] ((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-4-甲苯磺酰基吗啉-2-基) 甲醇 (8g) 的合成



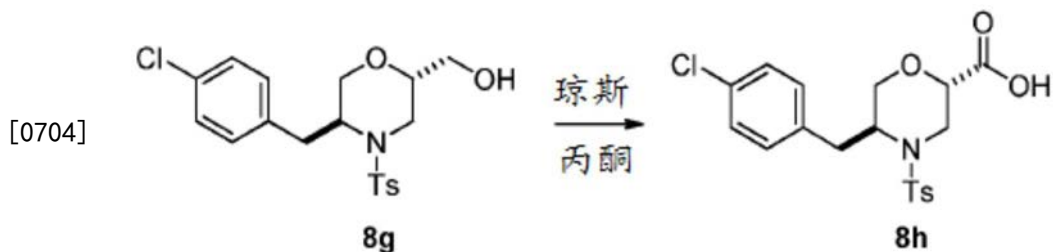
[0699] 在室温下, 用四丁基氟化铵 (TBAF) (2.5mL, 2.46mmol, 于THF中1M) 处理N-甲苯磺酰基吗啉8f (0.63g, 1.23mmol) 于THF (2mL) 中的溶液2小时。将反应混合物吸附到硅胶上并通过柱色谱 (AcOEt/己烷, 然后纯AcOEt) 纯化以得到醇8g (0.56g, 99%产率)。

[0700] C₁₉H₂₂ClNO₄S的ESI-MS m/z, 实测值396.0/398.0 (M+1)⁺

[0701] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ7.58 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.27 (d, 8.4Hz, 2H), 7.18 (d, 8.3Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.3Hz, 2H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 4H), 3.53 (dd, J=3.9, 13.1Hz, 1H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.43 (s, 3H)。

[0702] 步骤8

[0703] ((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-4-甲苯磺酰基吗啉-2-基) 甲酸 (8h) 的合成



[0705] 向醇8g (0.97g, 2.45mmol) 于丙酮中的冷却至0℃的溶液逐滴添加琼斯试剂 (三氧化铬在稀硫酸和丙酮中的溶液), 直到所有底物被消耗 (4.3mL的2.6M琼斯试剂)。然后用

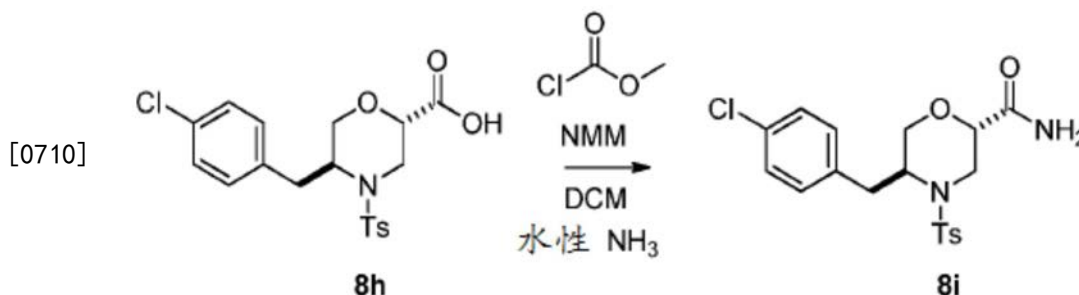
AcOEt 稀释反应物,随后用水及盐水/0.5M EDTA的混合物洗涤,干燥并浓缩以得到呈白色泡沫的酸8h (0.92g, 92% 产率)。

[0706] $C_{19}H_{20}ClNO_5S$ 的 ESI-MS m/z , 实测值 432.0/434.0 ($M+Na$)⁺

[0707] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 7.65 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.11 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.55-4.49 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.63-3.50 (m, 2H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.41 (s, 3H)。

[0708] 步骤9

[0709] (2S, 5S) -5-(4-氯苄基)-4-甲苯磺酰基吗啉-2-甲酰胺 (8i) 的合成



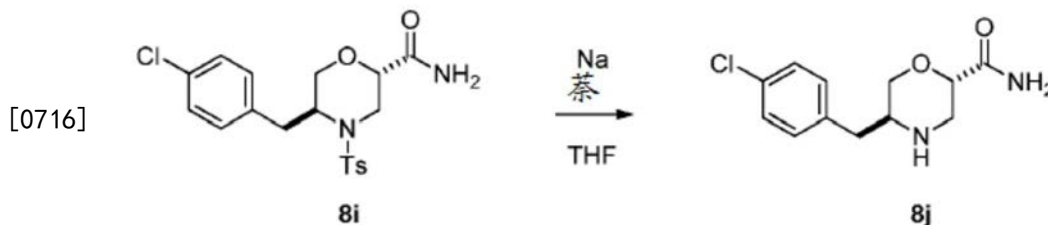
[0711] 根据通用程序 IX 由化合物 8h (0.9g, 2.19mmol) 以 92% 产率获得呈白色泡沫的标题化合物 (8i) (2.01mmol, 0.82g)。

[0712] $C_{19}H_{21}ClN_2O_4S$ 的 ESI-MS m/z , 实测值 409.0/411.0 ($M+1$)⁺, 431.0/433.0 ($M+Na$)⁺

[0713] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 7.72 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.35 (bs, 1H), 5.63 (bs, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.08-3.01 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)。

[0714] 步骤10

[0715] (2S, 5S) -5-(4-氯苄基)吗啉-2-甲酰胺 (8j) 的合成



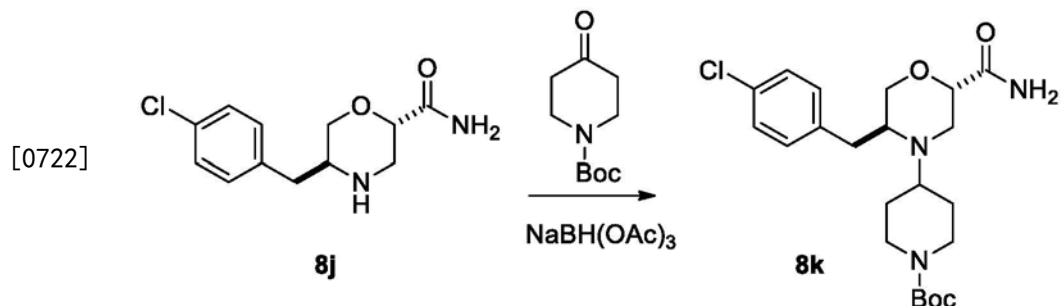
[0717] 将萘 (1.4g, 10.95mmol) 一次性添加至剧烈搅拌的钠 (0.31g, 13.68mmol) 于无水 THF (6.8mL, 0.5mL/1mmol Na) 中的混悬液。将所得绿色混悬液在室温下搅拌2小时。然后在-70℃下将绿色溶液逐滴添加至酰胺8i (0.82g, 2.00mmol) 于 THF (30mL) 中的溶液,直到反应溶液变为深绿色(添加5mL的 $NaC_{10}H_8$)。在-70℃下在10分钟后用饱和氯化铵溶液猝灭反应并使其升温至室温。然后将混合物分配在醚与 $NaHCO_3$ 和盐水的混合物之间。将有机相分离,经 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。通过柱色谱 AcOEt/己烷 1/2、然后纯 AcOEt、然后 AcOEt/MeOH 2/1 溶剂系统纯化残余物。获得呈白色固体的吗啉8j (0.29g, 56% 产率)。

[0718] $C_{12}H_{15}ClN_2O_2$ 的 ESI-MS m/z , 实测值 255.6/257.6 ($M+1$)⁺

[0719] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 7.28 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.12 (d, 8.1Hz, 2H), 6.46 (bs, 1H), 5.65 (bs, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 1H)。

[0720] 步骤11

[0721] 4-((2S,5S)-2-氨基甲酰基-5-(4-氯苄基)吗啉代)哌啶-1-甲酸叔丁酯(8k)的合成

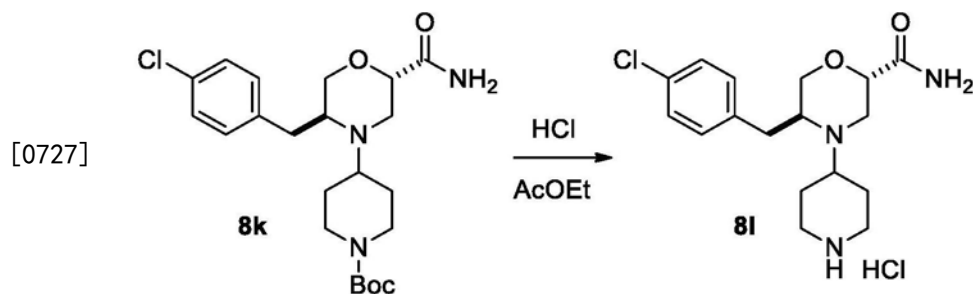


[0723] 根据通用程序VI,在硅胶色谱(梯度洗脱AcOEt/己烷1/1,然后纯AcOEt,然后AcOEt/MeOH 10/1)后,由化合物8j(0.29g,1.13mmol)以32%产率获得标题化合物(8k)(3.65mmol,0.16g)。

[0724] $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 的ESI-MS m/z ,实测值438.2/440.2 ($M+1$)⁺

[0725] 步骤12

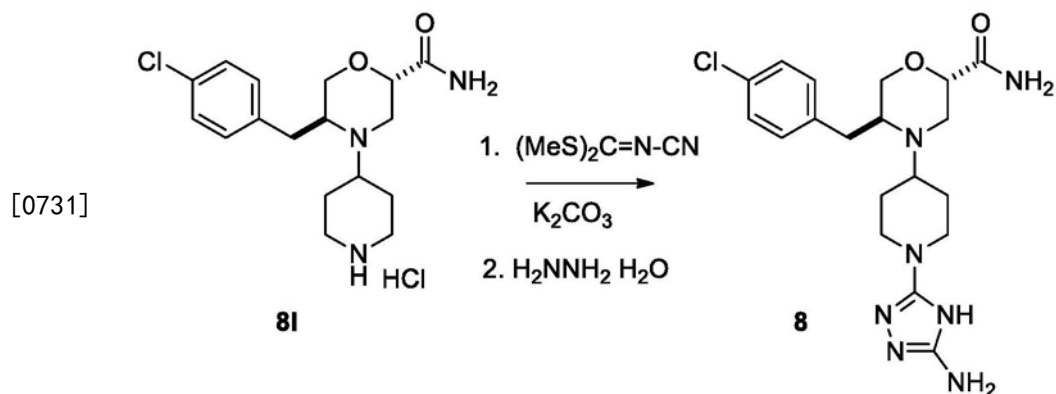
[0726] (2S,5S)-5-(4-氯苄基)-4-(哌啶-4-基)吗啉-2-甲酰胺盐酸盐(8l)的合成



[0728] 根据通用程序VII,从化合物8k(0.37mmol,160mg)中除去Boc保护基团,从而以87%产率得到粗标题化合物8l(120mg),其直接用于下一步骤。

[0729] 步骤13

[0730] (2S,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)吗啉-2-甲酰胺(8)的合成



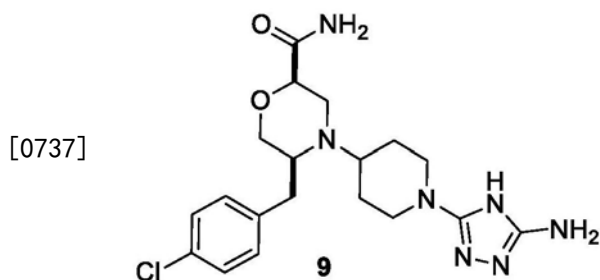
[0732] 根据通用程序VIII将三唑环安装在哌啶8l上,并通过制备型HPLC色谱分离所需的产物(8)。将含有产物的级分合并并且冷冻干燥,从而得到呈白色粉末的标题化合物8(28%产率)。

[0733] $C_{19}H_{26}ClN_7O_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值420.1/422.1 ($M+1$)⁺

[0734] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 7.36 (AA'BB', $J=8.3$ Hz, 2H), 7.30 (AA'BB', $J=8.3$ Hz, 2H), 7.21 (bs, 1H), 7.08 (bs, 1H), 3.89-3.84 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.21-3.18 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.35-1.27 (m, 1H)。

[0735] 实施例9

[0736] (2R,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)吗啉-2-甲酰胺(9)



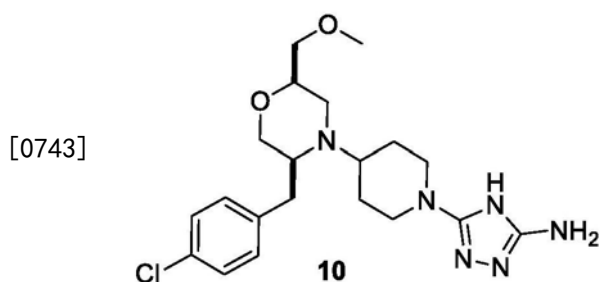
[0738] 除了使TBDMS-(R)-缩水甘油醚(代替其(S)-对映异构体)与(2S)-2-氨基-3-(4-氯苄基)丙-1-醇(2b)在第一合成步骤中反应外,以与实施例8相同的方式制备标题化合物9。

[0739] $C_{19}H_{26}ClN_7O_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值420.0/422.0 ($M+1$)⁺

[0740] ^1H NMR (DMSO- d_6+D_2O , 700MHz) δ 7.38 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.20 (bs, 2H), 3.83 (d, $J=13.8$ Hz, 2H), 3.60-3.47 (m, 5H), 3.65 (s, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H)。

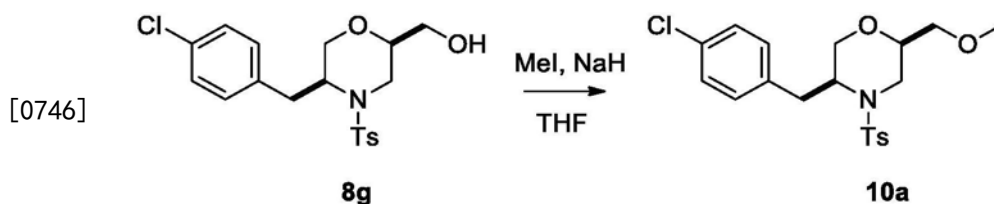
[0741] 实施例10

[0742] 5-(4-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(甲氧基甲基)吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(10)



[0744] 步骤1

[0745] (2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(甲氧基甲基)-4-甲苯磺酰基吗啉(10a)的合成



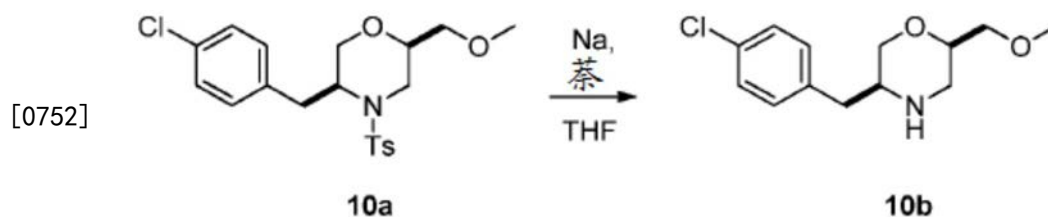
[0747] 根据通用程序XXI,在硅胶色谱(梯度洗脱AcOEt/己烷1:10至1:1)后,由化合物8g (0.8g, 2.02mmol)以95%产率获得标题化合物(10a) (1.9mmol, 0.78g, 白色固体)。

[0748] $C_{20}H_{24}ClNO_4S$ 的ESI-MS m/z ,实测值410.0/412.0 (M+1)⁺

[0749] ^1H NMR (CDCl₃, 500MHz,) δ 7.57 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.62 (dd, J=2.8, 13.3Hz, 1H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.06 (dd, J=11.1, 13.1Hz, 1H), 2.97 (dd, J=9.6, 13.3Hz, 1H), 2.74 (dd, 5.6, 13.3Hz, 1H), 2.40 (s, 3H)。

[0750] 步骤2

[0751] (2R, 5S) -5-(4-氯苄基) -2-(甲氧基甲基) 吗啉 (10b) 的合成



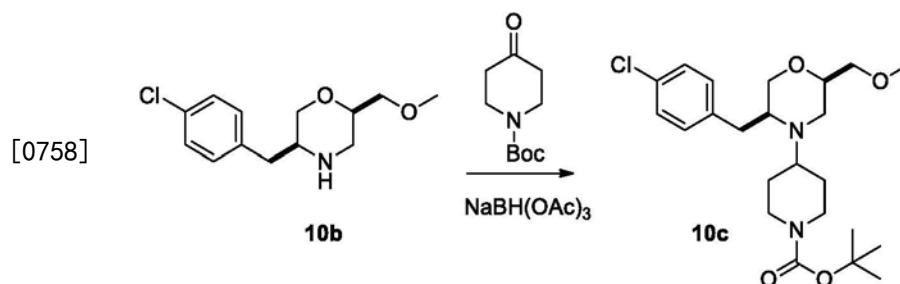
[0753] 以先前针对化合物8i所描述的方式从化合物10a (780mg, 1.9mmol) 中除去甲苯磺酰基保护基团。以70%产率获得340mg的标题化合物10b。

[0754] $C_{13}H_{18}ClNO_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值255.8/257.8 (M+1)⁺

[0755] ^1H NMR (CDCl₃, 500MHz,) δ 7.27 (AA'BB', J=8.3Hz, 2H), 7.14 (AA'BB', J=8.3Hz, 2H), 3.83-3.70 (m, 3H), 3.56 (dd, J=6.4, 10.1Hz, 1H), 3.45 (dd, J=3.9, 10.1Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.09-3.03 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 2H), 2.90 (dd, J=7.1, 13.3Hz, 1H), 2.81 (dd, J=3.0, 12.2Hz, 1H)。

[0756] 步骤3

[0757] 4-((2R, 5S) -5-(4-氯苄基) -2-(甲氧基甲基) 吗啉代) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (10c) 的合成

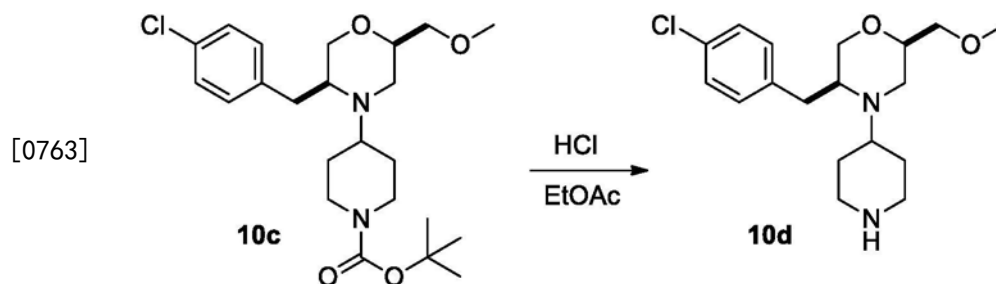


[0759] 根据通用程序VI由化合物10b (1.51mmol, 340mg) 以87%产率获得标题化合物 (10c)。

[0760] $C_{23}H_{35}ClN_2O_4$ 的ESI-MS m/z ,实测值439.2/441.2 (M+1)⁺

[0761] 步骤4

[0762] (2R, 5S) -5-(4-氯苄基) -2-(甲氧基甲基) -4-(哌啶-4-基) 吗啉 (10d) 的合成

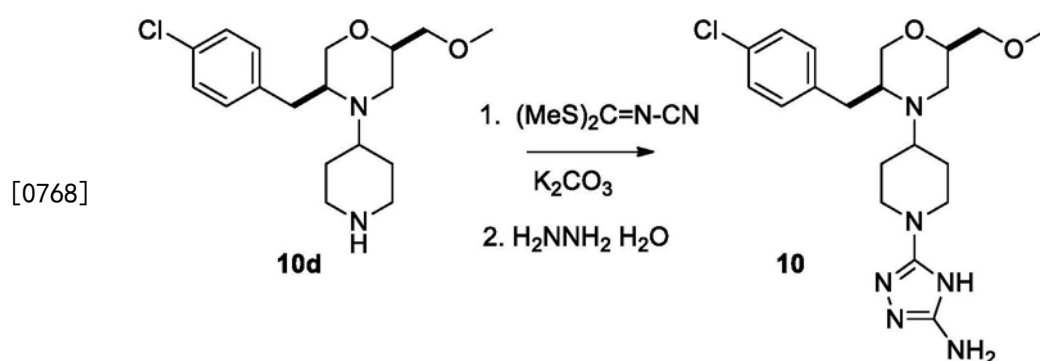


[0764] 根据通用程序VII,从化合物10c (1.03mmol, 450mg) 除去Boc-保护基团,从而得到标题化合物10d (99%产率)。

[0765] $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值339.0/341.0 ($\text{M}+1$)⁺

[0766] 步骤5

[0767] 5-(4-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(甲氧基甲基)吗啉代)吡啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(10)的合成



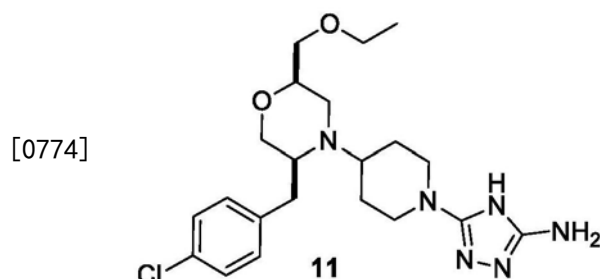
[0769] 使用通用程序VIII由化合物10d (1.03mmol, 410mg) 以55%产率合成标题化合物(10) (0.56mmol, 237mg)。

[0770] $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值421.1/423.1 ($\text{M}+1$)⁺

[0771] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ 7.42 (AA'BB', $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.33 (AA'BB', $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 3.91-3.80 (m, 4H), 3.64-3.53 (m, 3H), 3.53-3.44 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.15-3.02 (m, 3H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 2H)。

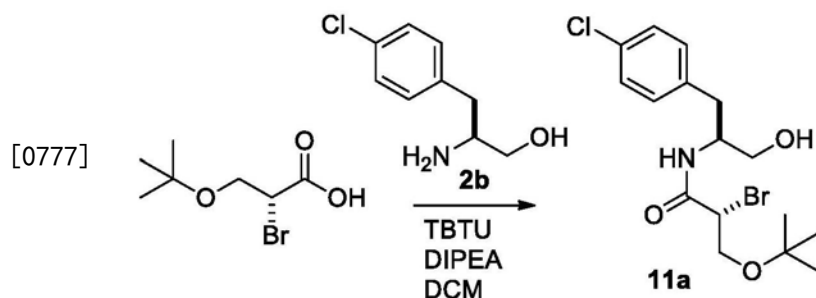
[0772] 实施例11

[0773] 5-(4-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(乙氧基甲基)吗啉代)吡啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(11)



[0775] 步骤1

[0776] (R)-2-溴-3-(叔丁氧基)-N-((S)-1-(4-氯苄基)-3-羟基丙烷-2-基)丙酰胺(11a)的合成

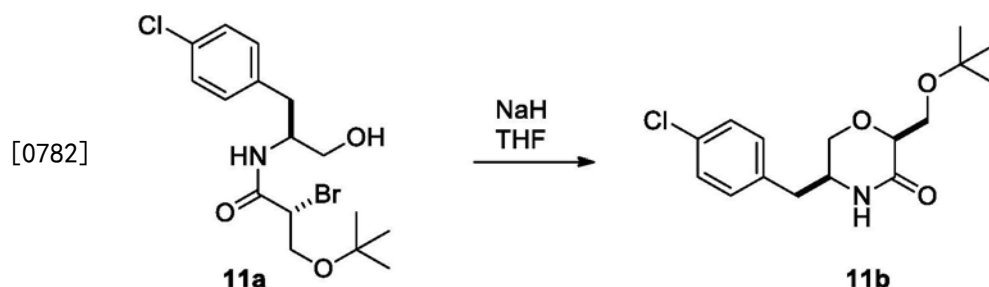


[0778] 根据通用程序III,使用TBTU作为酰胺键形成试剂将(2S)-2-氨基-3-(4-氯苯基)丙-1-醇(2b)(10.2mmol,1.89g)与(2R)-2-溴-3-叔丁氧基丙酸偶联。以70%产率获得标题化合物11a(2.96g)。

[0779] $C_{16}H_{23}BrClNO_3$ 的ESI-MS m/z ,实测值415.3/417.3 ($M+Na$)⁺

[0780] 步骤2

[0781] (2S,5S)-2-(叔丁氧基甲基)-5-(4-氯苄基)吗啉-3-酮(11b)的合成

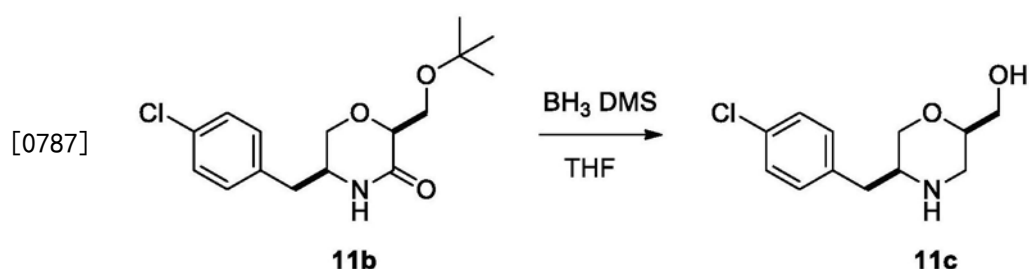


[0783] 向化合物11a(1.2g,3.05mmol)于无水THF(30mL)中的溶液一次性添加氢化钠(NaH)(0.44g,9.16mmol),且然后将反应混合物在室温下搅拌1小时。用2M HCl小心猝灭反应并用乙醚萃取。将有机物用水、盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩得到呈黄色油状物的标题化合物11b(0.85g,89%产率),其足够纯以进入下一步骤。

[0784] $C_{16}H_{22}ClNO_3$ 的ESI-MS m/z ,实测值334.1/336.1 ($M+Na$)⁺

[0785] 步骤3

[0786] ((2R,5S)-5-(4-氯苄基)吗啉-2-基)甲醇(11c)的合成

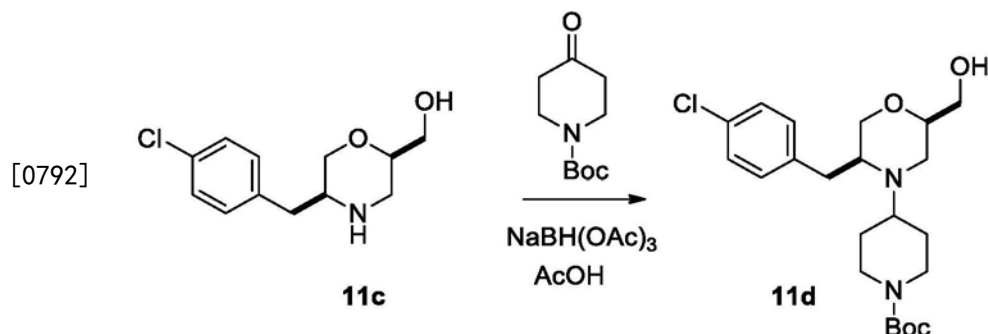


[0788] 将化合物11b(0.85g,2.72mmol)溶解于27mL无水THF中并小心地添加硼烷-二甲基硫醚复合物(0.8mL,8.17mmol),并将反应混合物在搅拌下加热约24小时。此后,TLC揭示原料完全消耗。将反应混合物用2M HCl小心地猝灭并继续加热1小时。将反应混合物冷却,用醚洗涤。将水相碱化至pH 12并用醚萃取。将有机相经MgSO₄干燥并浓缩。获得0.48g(74%产率)的标题化合物11c。

[0789] $C_{12}H_{16}ClNO_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值242.2/244.2 ($M+1$)⁺

[0790] 步骤4

[0791] 4-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(羟甲基)吗啉代)哌啶-1-甲酸叔丁酯(11d)的合成



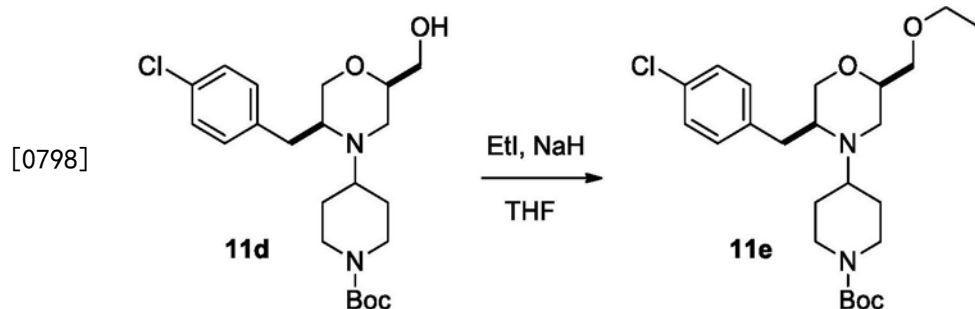
[0793] 根据通用程序VI完成化合物11c (0.45g, 1.86mmol) 和Boc-哌啶-4-酮的还原性胺化。以56%产率获得标题化合物11d (0.44g, 1.04mmol)。

[0794] $C_{22}H_{33}ClN_2O_4$ 的ESI-MS m/z , 实测值425.1/427.1 ($M+H$)⁺

[0795] ^1H NMR ($CDCl_3$, 700MHz) δ 7.28 (AA'BB', $J=8.4Hz$, 2H), 7.21 (AA'BB', $J=8.3Hz$, 2H), 4.14-3.98 (m, 2H), 3.72-3.61 (m, 4H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.72-2.62 (m, 3H), 2.55-2.49 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)。

[0796] 步骤5

[0797] 4-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(乙氧基甲基)吗啉代)哌啶-1-甲酸叔丁酯(11e)的合成

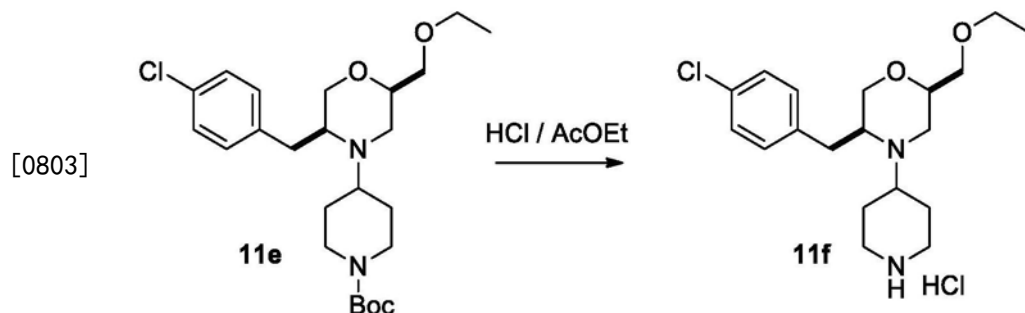


[0799] 根据通用程序XXI将化合物11d O-烷基化。以74%产率获得标题化合物11e (0.34g, 0.75mmol)。

[0800] $C_{24}H_{37}ClN_2O_4$ 的ESI-MS m/z , 实测值453.1/455.1 ($M+1$)⁺

[0801] 步骤6

[0802] (2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(乙氧基甲基)-4-(哌啶-4-基)吗啉盐酸盐(11f)的合成

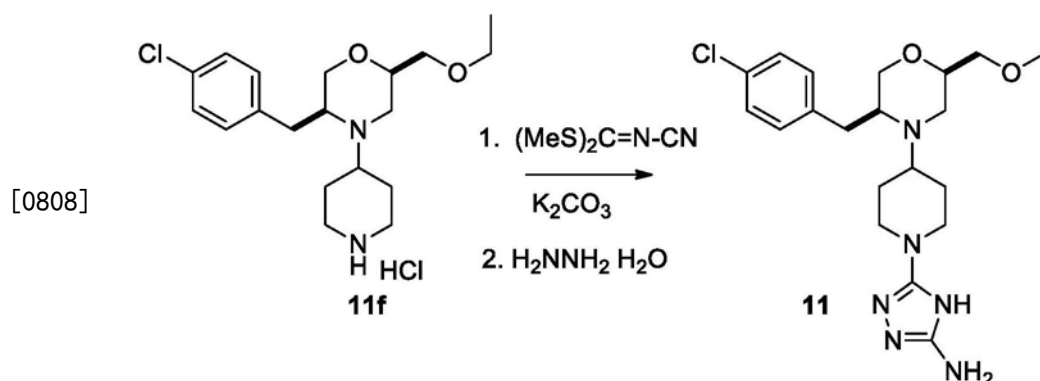


[0804] 根据通用程序VII, 从化合物11e除去Boc-保护基团, 从而以95%产率得到标题化合物(10f), 其足够纯以进入下一步骤。

[0805] $C_{19}H_{29}ClN_2O_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值353.2/355.2 (M+1)⁺

[0806] 步骤7

[0807] 5-(4-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(乙氧基甲基)吗啉代)吡啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(11)的合成



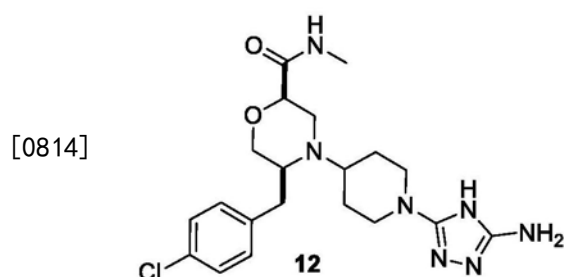
[0809] 使用通用程序VIII由化合物11f以45%产率获得标题化合物(11)(185mg, 0.43mmol)。

[0810] $C_{21}H_{31}ClN_6O_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值435.1/437.1 (M+1)⁺

[0811] ^1H NMR ($DMSO-d_6+D_2O$, 700MHz) δ 7.35 (AA'BB', $J=8.3Hz$, 2H), 7.25 (AA'BB', $J=8.5Hz$, 2H), 3.86-3.74 (m, 3H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.64-3.38 (m, 8H), 3.16-3.00 (m, 3H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.67-2.49 (m, 2H), 1.07 (t, $J=7.1Hz$, 3H)。

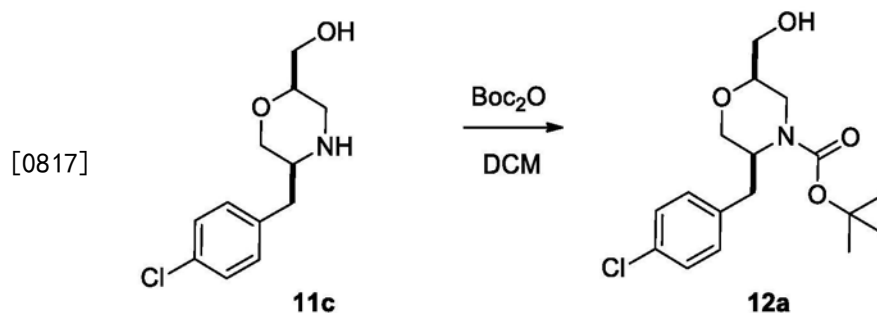
[0812] 实施例12

[0813] (2R,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-N-甲基吗啉-2-甲酰胺(12)



[0815] 步骤1

[0816] (2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(羟甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(12a)的合成



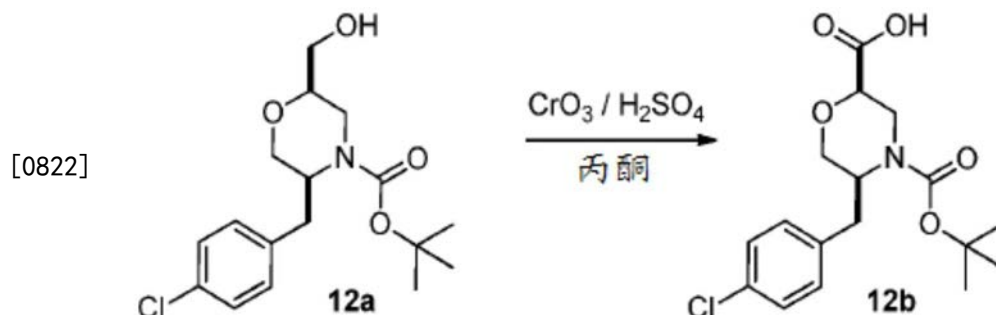
[0818] 向氨基醇11c (2.87g, 11.9mmol) 于二氯甲烷 (110mL) 中的溶液添加二碳酸二叔丁酯 (Boc_2O) (2.46g, 11.3mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌2小时, 此后TLC显示原料几乎

完全消耗。真空除去挥发物,并通过AcOEt/己烷1:1中的柱色谱纯化残余物,从而得到呈无色油状物的N-Boc-保护的氨基醇12a (3.14g, 77%产率)。

[0819] $C_{17}H_{24}ClNO_4$ 的ESI-MS m/z ,实测值242.1/246.1 ($M+1-Boc$)⁺

[0820] 步骤2

[0821] (2R,5S)-4-(叔丁氧基羰基)-5-(4-氯苄基)吗啉-2-甲酸(12b)的合成



[0823] 向醇12a (1.8g, 5.26mmol) 于丙酮(40mL)中的冷却至0℃的溶液逐滴添加琼斯试剂(12mL, 2.6M)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,且然后添加异丙醇(iPrOH) (5mL)。在10分钟后,添加乙酸乙酯(150mL),并将混合物通过硅藻土垫过滤。将滤液用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并蒸发,从而得到呈白色泡沫的标题化合物12b (1.7g, 91%产率)。

[0824] $C_{17}H_{22}ClNO_5$ 的ESI-MS m/z ,实测值378.3/380.3 ($M+Na$)⁺, 256.1/258.1 ($M+1-Boc$)⁺

[0825] 步骤3

[0826] (2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(甲基氨基甲酰基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(12c)的合成

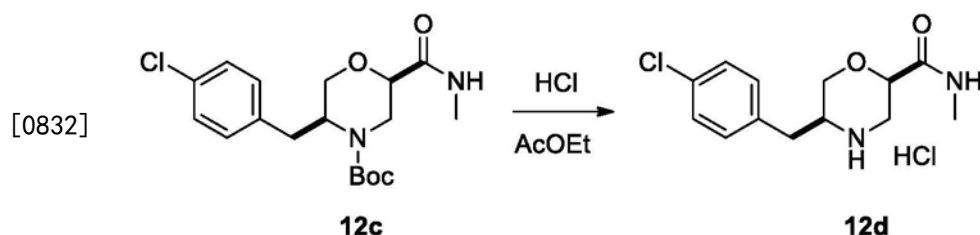


[0828] 根据通用程序IX由化合物12b (0.24g, 0.8mmol) 以79%产率获得标题化合物(12c) (0.23g, 0.59mmol)。

[0829] $C_{18}H_{25}ClN_2O_4$ 的ESI-MS m/z ,实测值391.7/393.7 ($M+Na$)⁺

[0830] 步骤4

[0831] (2R,5S)-5-(4-氯苄基)-N-甲基吗啉-2-甲酰胺盐酸盐(12d)的合成



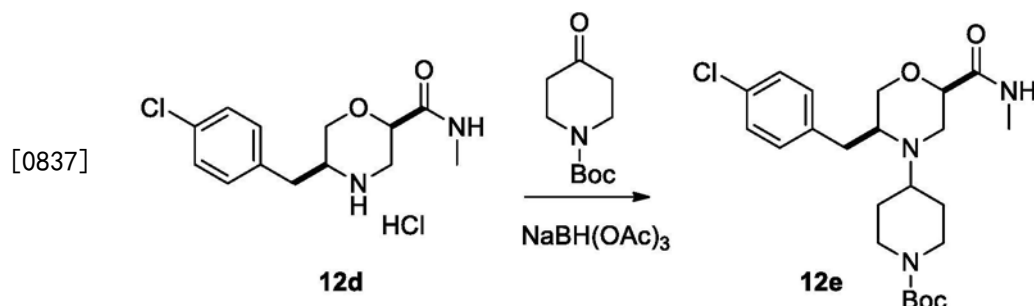
[0833] 如通用程序VII中所描述,用乙酸乙酯中的4M HCl(气体)处理Boc-保护的吗啉12c (0.33g, 0.89mmol)。在1小时后,将反应物真空浓缩,并将吗啉12d的粗盐酸盐用于下一步

骤。

[0834] $C_{13}H_{17}ClN_2O_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值269.2/271.2 ($M+Na$)⁺

[0835] 步骤5

[0836] 4-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(甲基氨基甲酰基)吗啉代)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(12e)的合成

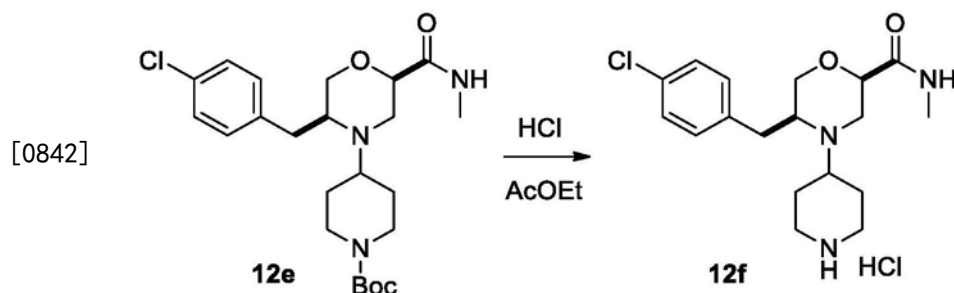


[0838] 根据通用程序VI,从胺12d (0.89mmol, 239mg) 和N-Boc-哌啶-4-酮开始完成还原性胺化。在色谱纯化后,以62%产率获得标题化合物12e (0.55mmol, 249mg)。

[0839] $C_{23}H_{34}ClN_3O_4$ 的ESI-MS m/z , 实测值452.2/454.2 ($M+1$)⁺

[0840] 步骤6

[0841] (2R,5S)-5-(4-氯苄基)-N-甲基-4-(哌啶-4-基)吗啉-2-甲酰胺盐酸盐(12f)的合成

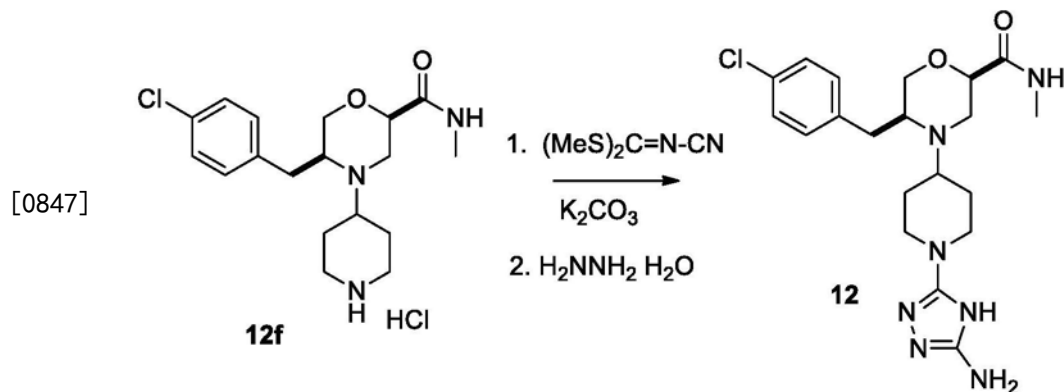


[0843] 如通用程序VII中所描述,用乙酸乙酯中的4N HCl (气体) 处理Boc-保护的哌啶12e (0.25g, 0.55mmol)。在1小时后,将反应混合物真空浓缩,并将哌啶12f的粗盐酸盐直接用于下一步骤。

[0844] $C_{18}H_{26}ClN_3O_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值352.4/354.4 ($M+1$)⁺

[0845] 步骤7

[0846] (2R,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-N-甲基吗啉-2-甲酰胺(12)的合成



[0848] 根据通用程序VIII,由化合物12f开始完成1,2,4-三唑环的形成。通过反相色谱纯化以67%产率获得最终化合物12(0.16g,0.37mmol)。

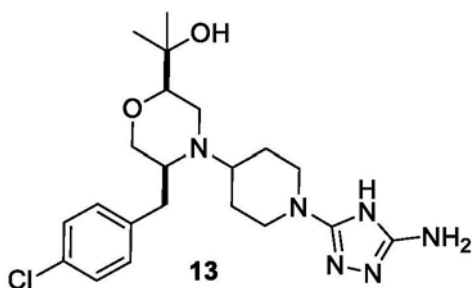
[0849] $C_{20}H_{28}ClN_7O_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值434.0/436.0 ($M+1$)⁺

[0850] ^1H NMR ($DMSO-d_6$, +75°C, 700MHz) δ 7.62 (bs, 1H), 7.35 (AA'BB', $J=8.5$ Hz, 2H), 7.30 (AA'BB', $J=8.5$ Hz, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.30-3.11 (m, 2H), 3.02-2.82 (m, 6H), 2.66 (d, $J=4.7$ Hz, 3H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H)。

[0851] 实施例13

[0852] 2-((2R,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)吗啉-2-基)丙-2-醇(13)

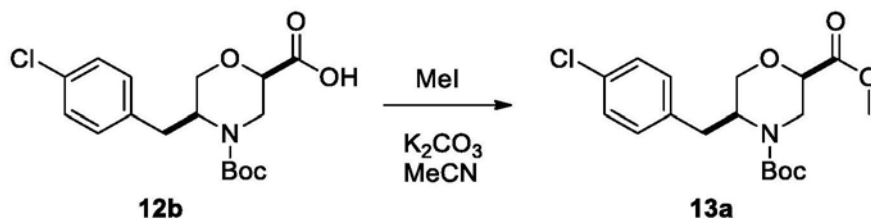
[0853]



[0854] 步骤1

[0855] 5-(4-氯苄基)吗啉-2,4-二甲酸4-叔丁酯(2R,5S)-2-甲酯(13a)的合成

[0856]



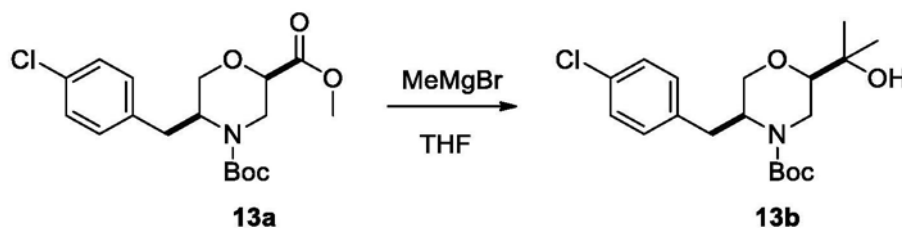
[0857] 在室温下向Boc-保护的氨基酸12b(1g,2.81mmol)于乙腈中的溶液添加碳酸钾(0.77g,5.62mmol),然后添加甲基碘(MeI)(0.26mL,4.21mmol)。在如通过TLC判断反应完成后,过滤反应混合物并蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯中,用盐水洗涤并经 $MgSO_4$ 干燥。将溶剂真空蒸发以得到0.4g(40%产率)呈黄色油状物的标题化合物13a,其足够纯以用于下一步骤。

[0858] $C_{18}H_{24}ClNO_5$ 的ESI-MS m/z ,实测值393.1/395.1 ($M+Na$)⁺

[0859] 步骤2

[0860] (2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(2-羟基丙烷-2-基)吗啉-4-甲酸叔丁酯(13b)的合成

[0861]



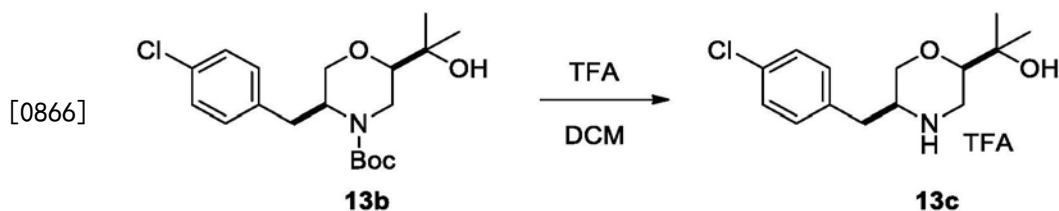
[0862] 在室温下向酯13a(0.4g,1.08mmol)于无水THF中的溶液逐滴添加甲基溴化镁(1.1mL,3.24mmol,于 Et_2O 中3M)中的溶液。在10分钟后,将反应混合物用饱和氯化铵溶液猝灭并用醚萃取。将有机相用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥并浓缩以得到0.4g(1.08mmol,100%产率)。

率)的粗醇13b,其不经进一步纯化用于下一步骤。

[0863] ESI-MS $C_{19}H_{28}ClNO_4$ 实测值393.2/395.2 ($M+Na$)⁺, 270.0/272.0 ($M+1-Boc$)⁺

[0864] 步骤3

[0865] 2-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)吗啉-2-基)丙-2-醇2,2,2-三氟乙酸酯(13c)的合成



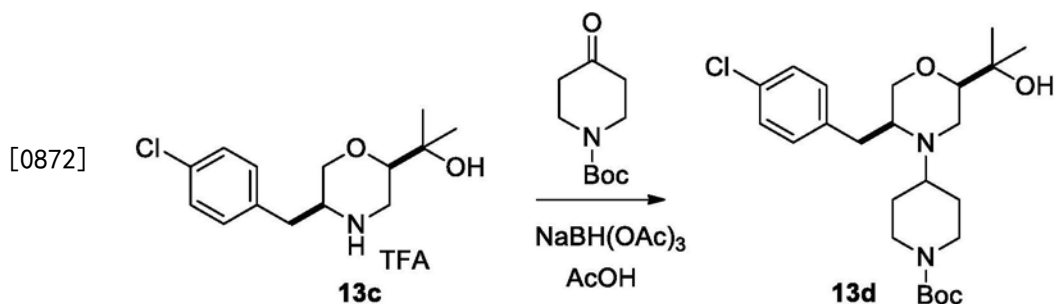
[0867] 在室温下,用于二氯甲烷中的3mL 50%三氟乙酸(TFA)处理0.4g (1.08mmol) 化合物13b 30分钟,此后真空除去挥发物,并且粗标题化合物13c (0.37g; 90%产率) 不经进一步纯化用于下一步骤。

[0868] $C_{14}H_{20}ClNO_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值270.1/272.1 ($M+1$)⁺

[0869] ^1H NMR (DMSO- d_6 +D₂O, 500MHz) δ 7.34 (AA'BB', $J=6.2$ Hz, 2H), 7.25 (AA'BB', $J=6.4$ Hz, 2H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.42-3.36 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.48 (m, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)。

[0870] 步骤4

[0871] 4-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(2-羟基丙烷-2-基)吗啉代)哌啶-1-甲酸叔丁酯(13d)的合成



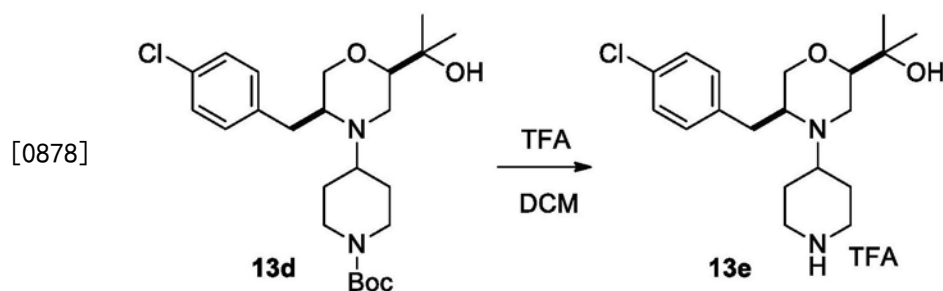
[0873] 根据通用程序VI,从胺13c (0.97mmol) 和N-Boc-哌啶-4-酮开始完成还原性胺化。在色谱纯化后以79%产率获得标题化合物13d。

[0874] $C_{24}H_{37}ClN_2O_4$ 的ESI-MS m/z , 实测值454.1/456.1 ($M+1$)⁺

[0875] ^1H NMR (DMSO+D₂O, 500MHz) δ 7.29 (AA'BB', $J=8.3$ Hz, 2H), 7.19 (AA'BB', $J=8.1$ Hz, 2H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 3H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 3H), 2.72-2.65 (m, 2H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。

[0876] 步骤5

[0877] 2-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-4-(哌啶-4-基)吗啉-2-基)丙-2-醇2,2,2-三氟乙酸酯(13e)的合成



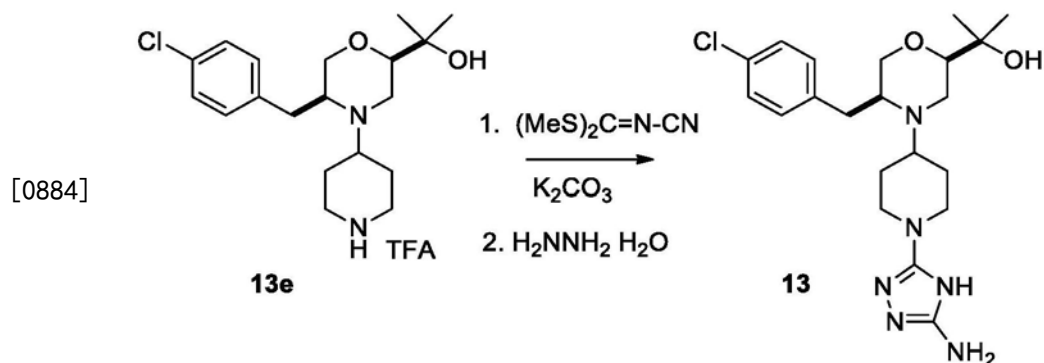
[0879] 在室温下,用于二氯甲烷中的3mL 50%三氟乙酸处理0.38g (0.77mmol) 化合物13d 30分钟,此后真空除去挥发物,并且粗标题化合物13e (125mg; 58% 产率) 不经进一步纯化用于下一步骤。

[0880] $C_{19}H_{29}ClN_2O_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值353.4/355.1 ($M+1$)⁺

[0881] ^1H NMR ($DMSO-d_6+D_2O$, 600MHz) δ 7.39 (AA'BB', $J=8.3Hz$, 2H), 7.30 (AA'BB', $J=8.1Hz$, 2H), 3.75-3.52 (m, 2H), 3.49-3.33 (m, 4H), 3.20-2.82 (m, 6H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.87-1.68 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)。

[0882] 步骤6

[0883] 2-((2R,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)吗啉-2-基)丙-2-醇(13)的合成



[0885] 根据通用程序VIII,由化合物13e开始完成1,2,4-三唑环的形成。在通过反相色谱纯化后以产率获得最终化合物13 (120mg, 0.22mmol)。

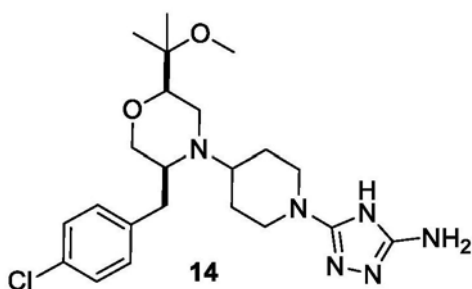
[0886] $C_{21}H_{31}ClN_6O_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值435.1/437.1 ($M+1$)⁺

[0887] ^1H NMR ($DMSO-d_6+D_2O$, 600MHz) δ 7.39 (AA'BB', $J=8.5Hz$, 2H), 7.31 (AA'BB', $J=8.5Hz$, 2H), 3.89-3.77 (m, 2H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.67-3.53 (m, 3H), 3.46-3.37 (m, 2H), 3.21-2.97 (m, 3H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.25-2.16 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)。

[0888] 实施例14

[0889] 5-(4-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(2-甲氧基丙烷-2-基)吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(14)

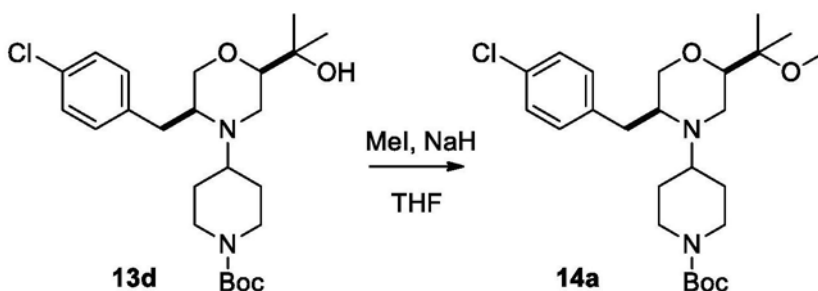
[0890]



[0891] 步骤1

[0892] 4-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(2-甲氧基丙烷-2-基)吗啉代)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (14a) 的合成

[0893]



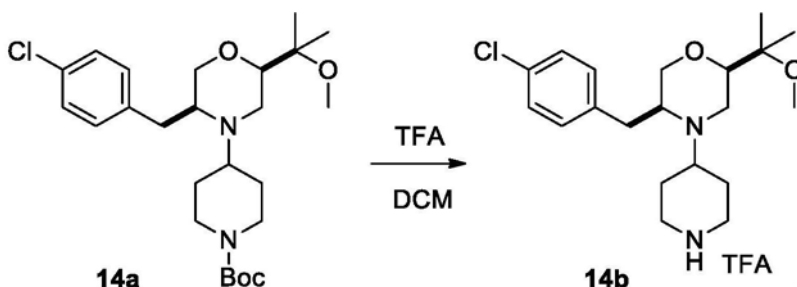
[0894] 根据通用程序XXI以86%产率(0.16g, 0.34mmol)获得化合物14a(0.18g, 0.4mmol)。

[0895] $C_{25}H_{39}ClN_2O_4$ 的ESI-MS m/z , 实测值467.2/469.2 ($M+1$)⁺

[0896] 步骤2

[0897] (2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(2-甲氧基丙烷-2-基)-4-(哌啶-4-基)吗啉2,2,2-三氟乙酸酯(14b)的合成

[0898]



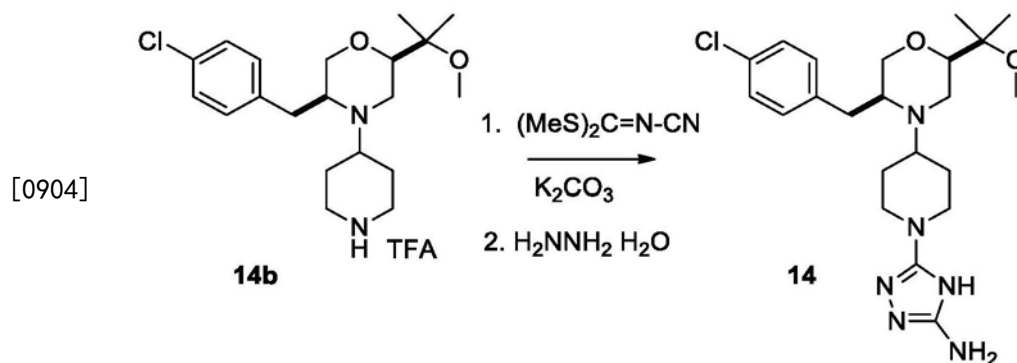
[0899] 在室温下用1.5mL 50%三氟乙酸处理0.16g(0.34mmol)的化合物14a,此后真空除去挥发物,并将粗标题化合物14b直接用于下一步骤。

[0900] $C_{20}H_{31}ClN_2O_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值367.2/369.2 ($M+1$)⁺

[0901] ^1H NMR ($DMSO-d_6+D_2O$, 600MHz) δ 7.37 (AA'BB', $J=8.3Hz$, 2H), 7.25 (AA'BB', $J=8.3Hz$, 2H), 3.76-3.51 (m, 4H), 3.48-1.39 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.09-2.81 (m, 5H), 2.42-2.30 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.14 (s, 6H)。

[0902] 步骤3

[0903] 5-(4-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-(2-甲氧基丙烷-2-基)吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(14)的合成



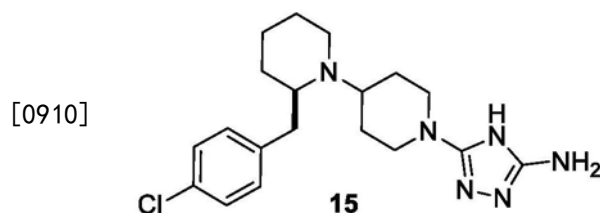
[0905] 根据通用程序VIII,由化合物14b开始完成1,2,4-三唑环的形成。在通过反相色谱纯化后以产率29%获得最终化合物14 (45mg, 0.1mmol)。

[0906] $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{ClN}_6\text{O}_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值449.1/451.1 ($\text{M}+1$)⁺

[0907] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$, 600MHz) δ 7.40 (AA'BB', $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.29 (AA'BB', $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.66-3.51 (m, 5H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.13-3.08 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.17 (s, 6H)。

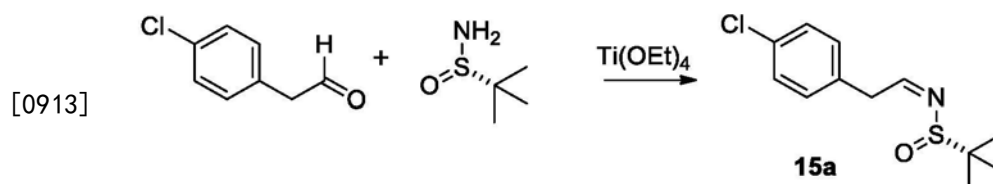
[0908] 实施例15

[0909] (R)-5-(2-(4-氯苄基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (15)



[0911] 步骤1

[0912] (S,Z)-N-(2-(4-氯苄基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (15a) 的合成

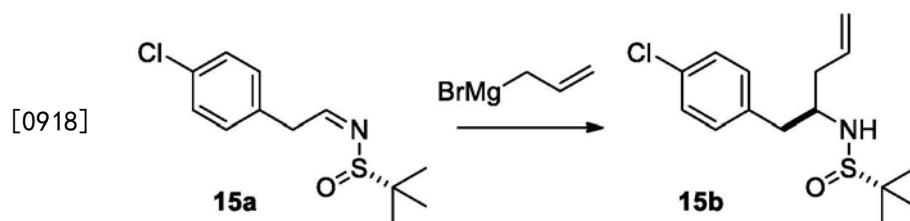


[0914] 根据通用程序XVII,由对氯苄基乙醛 (6.5g, 42.04mmol)、(S)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺 (5.09g, 42.04mmol) 以67%产率获得化合物15a (7.35g, 28.5mmol)。

[0915] $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNOS}$ 的ESI-MS m/z , 实测值258.1/260.1 ($\text{M}+1$)⁺

[0916] 步骤2

[0917] (S)-N-((R)-1-(4-氯苄基)戊-4-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (15b) 的合成



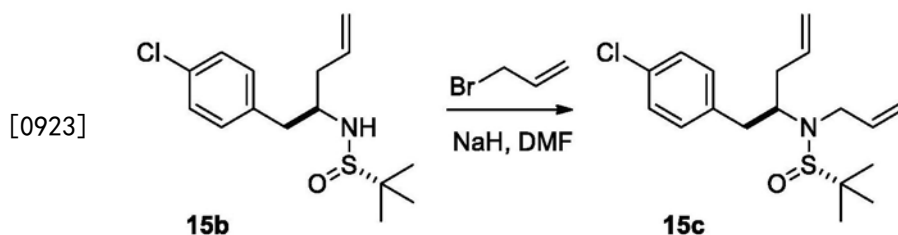
[0919] 根据通用程序XVIII,在用AcOEt/己烷1:4进行柱色谱后,由15a (7.35g, 28.5mmol)

以58%产率获得化合物15b (5.0g, 16.7mmol)。 $C_{15}H_{22}ClNOS$ 的ESI-MS m/z , 实测值300.1/302.1 ($M+1$)⁺

[0920] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 7.21 (AA'BB', $J=8.3Hz$, 2H), 7.08 (AA'BB', $J=8.5Hz$, 2H), 5.81-5.71 (m, 1H), 5.18-5.10 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.78 (dd, $J=7.1, 13.7Hz$, 1H), 2.69 (dd, $J=6.4, 13.7Hz$, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.08 (s, 9H)。

[0921] 步骤3

[0922] (S)-N-烯丙基-N-((R)-1-(4-氯苄基)戊-4-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (15c) 的合成

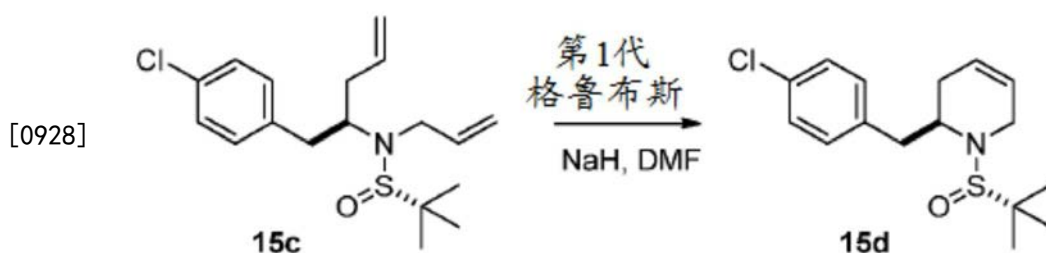


[0924] 根据通用程序XIX,在用AcOEt/己烷1:3进行柱色谱后,由15b (1g, 3.33mmol) 以71%产率获得化合物15c (0.78g, 2.29mmol)。

[0925] $C_{18}H_{26}ClNOS$ 的ESI MS m/z , 实测值340.2/342.2 ($M+1$)⁺

[0926] 步骤4

[0927] (R)-1-((S)-叔丁基亚磺酰基)-2-(4-氯苄基)-1,2,3,6-四氢吡啶 (15d) 的合成

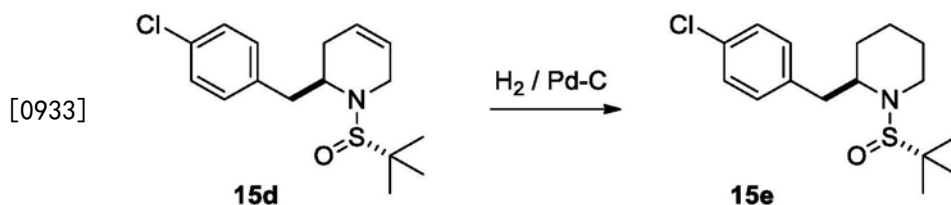


[0929] 根据通用程序XX,在用AcOEt/己烷1:10进行柱色谱后,由15c (0.78g, 2.29mmol) 以94%产率获得化合物15d (0.67g, 2.15mmol)。

[0930] $C_{16}H_{22}ClNOS$ 的ESI-MS m/z , 实测值312.2/314.2 ($M+1$)⁺

[0931] 步骤5

[0932] (R)-1-((S)-叔丁基亚磺酰基)-2-(4-氯苄基)哌啶 (15e) 的合成

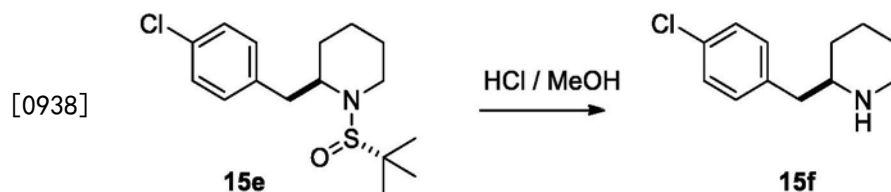


[0934] 向底物15d (0.62g, 1.98mmol) 于甲醇 (5mL) 中的溶液添加催化量的钯碳。将反应混合物在氢气下搅拌过夜。此后,通过硅藻土垫滤出催化剂,并将滤液浓缩至干且通过使用AcOEt/己烷 (1:4) 的柱色谱纯化,从而提供0.48g (1.53mmol, 77%产率) 的产物15e。

[0935] $C_{16}H_{24}ClNOS$ 的ESI-MS m/z , 实测值314.2/316.2 ($M+1$)⁺

[0936] 步骤6

[0937] (R)-2-(4-氯苄基)哌啶 (15f) 的合成



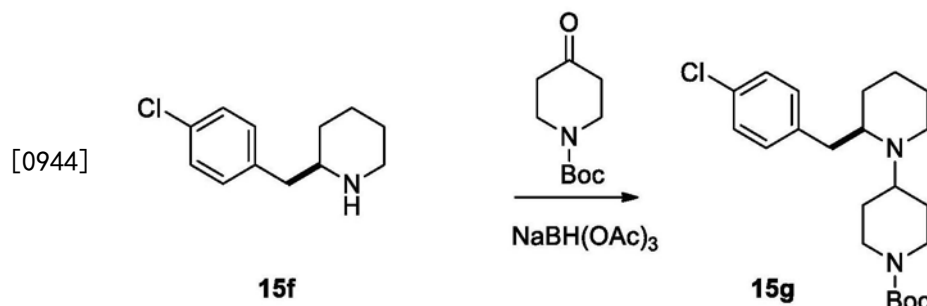
[0939] 在室温下用HCl/MeOH处理化合物15e (0.48g, 1.5mmol) 1小时, 且然后将反应物浓缩至干。将残余物溶于DCM/1N NaOH之间并分离各相。用DCM萃取水相, 然后合并有机物, 干燥并浓缩以得到0.23g呈游离胺的化合物15f (1.1mmol; 72%产率)。

[0940] $C_{12}H_{16}ClN$ 的ESI-MS m/z , 实测值210.2/212.2 ($M+1$)⁺

[0941] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 7.27-7.21 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 3.00 (dp, $J=11.8$, 2.0Hz, 1H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.34-1.23 (m, 1H), 1.22-1.13 (m, 1H)。

[0942] 步骤7

[0943] (R)-2-(4-氯苄基)-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯 (15g) 的合成

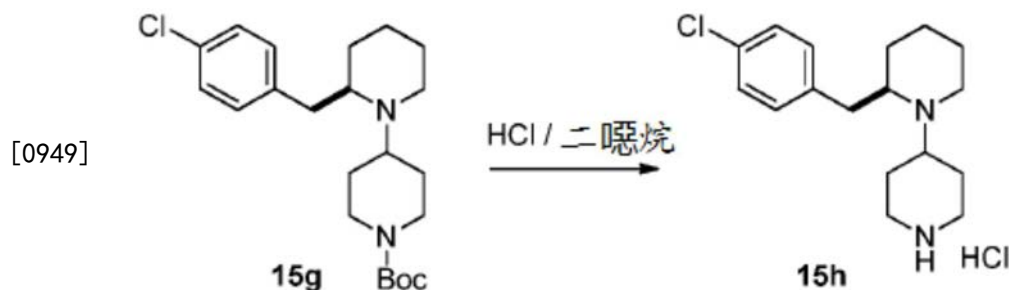


[0945] 根据通用程序VI完成化合物15f和N-Boc-哌啶-4-酮的还原性胺化。以40%产率获得标题化合物 (0.17g, 0.43mmol)。

[0946] $C_{22}H_{33}ClN_2O_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值393.1/395.1 ($M+1$)⁺

[0947] 步骤8

[0948] (R)-2-(4-氯苄基)-1,4'-联哌啶盐酸盐 (15h) 的合成

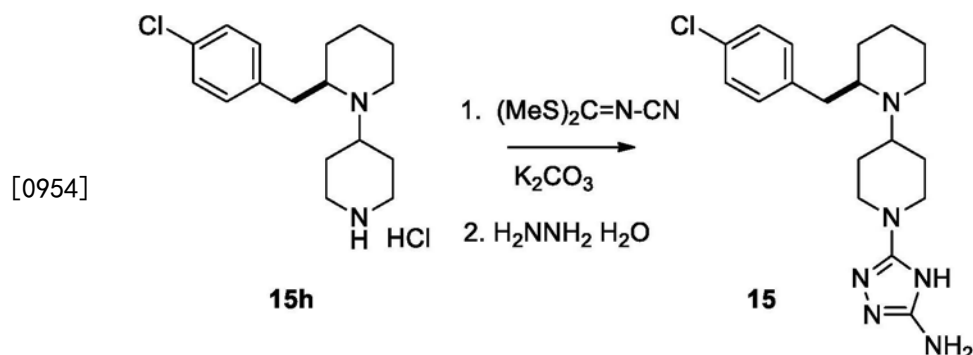


[0950] 根据通用程序VII从化合物15g除去Boc-保护基团。以产率91%获得呈HCl盐的标题化合物 (15h) (0.13g, 0.39mmol)。

[0951] $C_{17}H_{25}ClN_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值293.1/295.1 ($M+1$)⁺

[0952] 步骤9

[0953] (R)-5-(2-(4-氯苄基)-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (15) 的合成



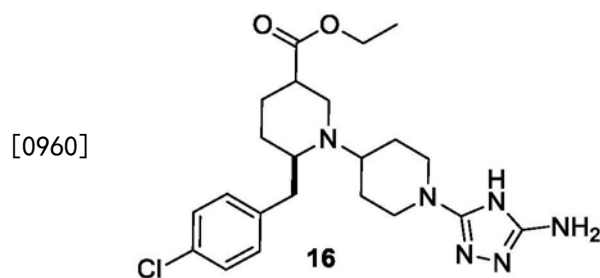
[0955] 根据通用程序VIII,由化合物15h开始完成1,2,4-三唑环的形成。以28%产率获得标题化合物(15) (0.10mmol;40mg)。

[0956] $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClN}_6$ 的ESI-MS m/z ,实测值391.0/393.0 ($\text{M}+1$)⁺

[0957] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ : 7.47–7.37 (m, 2H), 7.34–7.29 (m, 2H), 3.91–3.72 (m, 3H), 3.65–2.34 (m, 5H), 3.02–2.81 (m, 3H), 2.71–2.60 (m, 1H), 2.10–2.00 (m, 1H), 1.92–1.22 (m, 2H), 1.71–1.52 (m, 3H), 1.55–1.32 (m, 2H)。

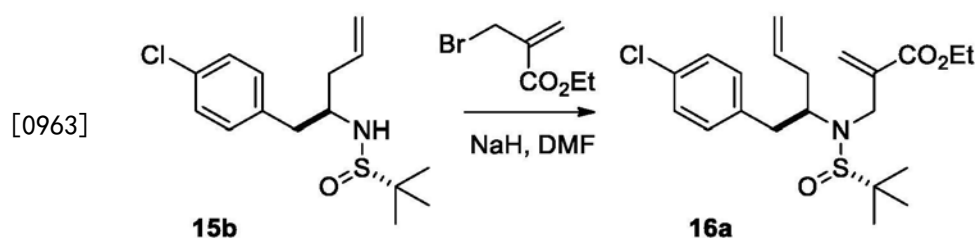
[0958] 实施例16

[0959] (6R)-1'-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-氯苄基)-[1,4'-联哌啶]-3-甲酸乙酯(16)



[0961] 步骤1

[0962] 2-(((S)-N-((R)-1-(4-氯苄基)戊-4-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-基亚磺酰胺基)甲基)丙烯酸乙酯(16a)的合成



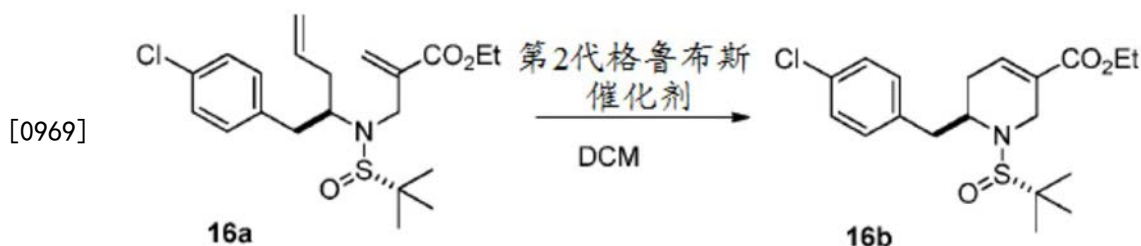
[0964] 根据通用程序XIX,在用1:20至1:8的AcOEt/己烷梯度进行柱色谱后,由15b (2.0g, 6.9mmol)以84%产率获得化合物16a (2.4g, 5.82mmol)。

[0965] $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ClNO}_3\text{S}$ 的ESI-MS m/z ,实测值434.1/436.1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

[0966] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ : 7.21 (AA'BB', $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.12 (AA'BB', $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 6.32 (bs, 1H), 5.81 (bs, 1H), 5.70–5.58 (m, 1H), 5.01–4.92 (m, 2H), 4.24–4.12 (m, 3H), 3.38–3.30 (m, 1H), 3.22–3.09 (m, 2H), 2.85–2.77 (m, 1H), 2.46–2.36 (m, 1H), 2.30–2.21 (m, 1H), 1.26 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.18 (s, 9H)。

[0967] 步骤2

[0968] (R)-1-((S)-叔丁基亚硫酸基)-6-(4-氯苄基)-1,2,5,6-四氢吡啶-3-甲酸乙酯 (16b) 的合成



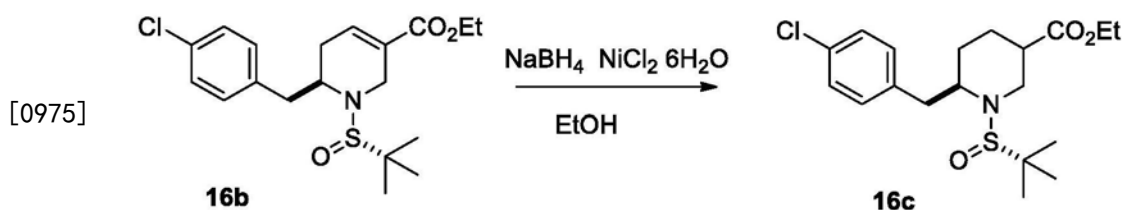
[0970] 根据通用程序XX,在用AcOEt/己烷1:10进行柱色谱后,由16a (2.4g, 5.82mmol) 和第2代格鲁布斯催化剂以81%产率获得化合物16b (1.8g, 4.69mmol)。

[0971] $C_{19}H_{26}ClNO_3S$ 的ESI-MS m/z ,实测值384.1/386.1 ($M+1$)⁺

[0972] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ : 7.24 (AA'BB', $J=8.3$ Hz, 2H), 7.10 (AA'BB', $J=8.3$ Hz, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 4.23-4.11 (m, 3H), 3.70-3.58 (m, 2H), 2.88 (dd, $J=7.9, 13.5$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J=7.7, 13.7$ Hz, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.15-2.07 (m, 1H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.96 (s, 9H)。

[0973] 步骤3

[0974] (6R)-1-((S)-叔丁基亚硫酸基)-6-(4-氯苄基)哌啶-3-甲酸乙酯 (16c) 的合成

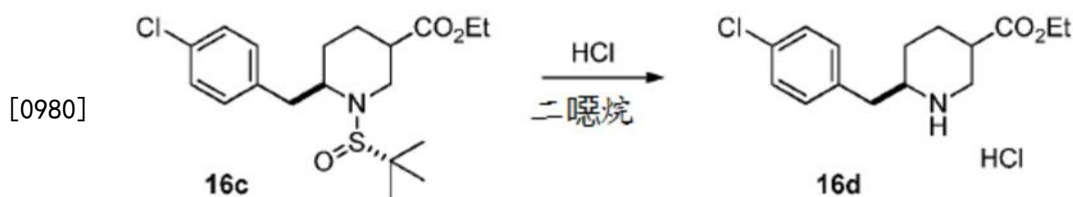


[0976] 向化合物16b (1.0g, 2.6mmol) 和 $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (61mg, 0.26mmol) 于100mL无水乙醇中的溶液逐份添加硼氢化钠 ($NaBH_4$) (100mg, 2.6mmol)。将反应物搅拌1小时,且然后浓缩至其初始体积的1/3,添加DCM (40mL) 并将所得混悬液通过硅藻土垫过滤。将滤液用1M HCl、水和盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥并浓缩以得到1.0g (2.57mmol; 99%产率) 的标题化合物16c。

[0977] $C_{19}H_{28}ClNO_3S$ 的ESI-MS m/z ,实测值408.9/410.9 ($M+Na$)⁺

[0978] 步骤4

[0979] (6R)-6-(4-氯苄基)哌啶-3-甲酸乙酯盐酸盐 (16d) 的合成



[0981] 在室温下,用1N HCl (气体) /1,4-二噁烷溶液处理化合物16c (1.0g, 2.6mmol) 1小时。然后将反应混合物浓缩至干,从而得到0.82g (2.58mmol; 99%产率) 的呈盐酸盐形式的哌啶16d。

[0982] $C_{15}H_{20}ClNO_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值282.2/284.2 ($M+1$)⁺

[0983] 步骤5-7

[0984] (6R)-1'-((5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基))-6-(4-氯苄基)-[1,4'-联哌啶]-3-甲酸

乙酯(16)的合成

[0985] 如通用程序VI(用N-Boc-哌啶-4-酮进行还原性胺化)、通用程序VII(Boc-去保护)和通用程序VIII(三唑环形成)中所描述,使哌啶16d进行剩余的合成步骤。

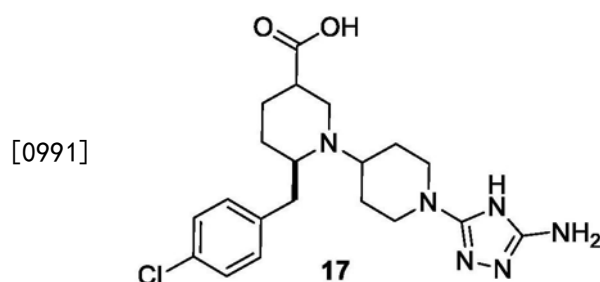
[0986] 合成了180mg(0.40mmol,16%产率)的标题化合物16。

[0987] ESI-MS $C_{22}H_{31}ClN_6O_2$ 实测值447.1/449.1 (M+1)⁺

[0988] ¹H NMR (DMSO-d₆,500MHz) δ7.36 (AA'BB',J=8.3Hz,2H),7.31 (AA'BB',J=8.3Hz,2H),4.17-4.07 (m,2H),3.92-3.82 (m,2H),3.82-3.12 (m,4H),3.20-3.06 (m,1H),3.06-2.96 (m,1H),2.91-2.79 (m,3H),2.16-1.99 (m,2H),1.93-1.50 (m,5H),1.55-1.43 (m,1H),1.21 (t,J=7.1Hz,3H)。

[0989] 实施例17

[0990] (6R)-1'-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-氯苄基)-[1,4'-联哌啶]-3-甲酸(17)



[0992] 将化合物16(50mg,0.11mmol)溶解于6M HCl(2mL)中并回流1小时,此后真空除去挥发物,并且通过反相色谱纯化残余物。

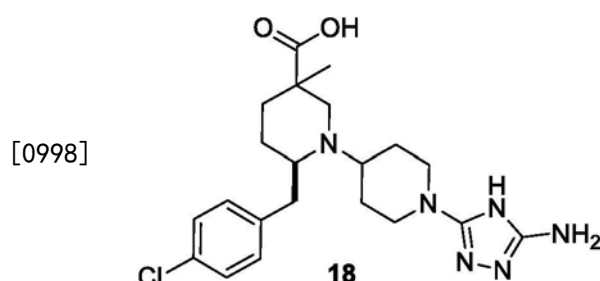
[0993] 获得25mg(0.059mmol;54%产率)的目标化合物17。

[0994] ESI-MS $C_{20}H_{27}ClN_6O_2$ 实测值419.1/421.1 (M+1)⁺

[0995] ¹H NMR (DMSO-d₆,75°C,500MHz) δ7.36 (AA'BB',J=8.3Hz,2H),7.31 (AA'BB',J=8.3Hz,2H),3.94-3.84 (m,2H),3.82-3.71 (m,1H),3.66-3.56 (m,1H),3.52-3.19 (m,3H),3.17-3.10 (m,1H),3.06-2.97 (m,1H),2.87-2.76 (m,3H),2.13-1.97 (m,2H),1.92-1.60 (m,5H),1.56-1.46 (m,1H)。

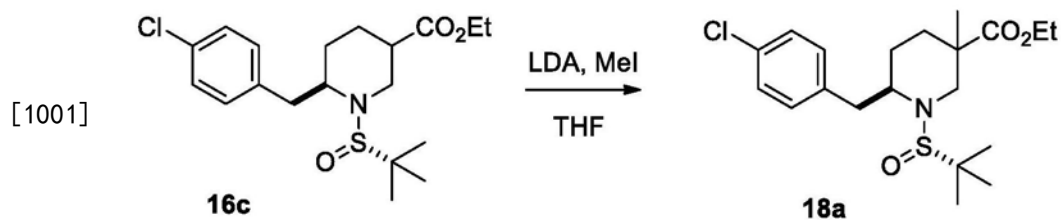
[0996] 实施例18

[0997] (6R)-1'-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-氯苄基)-3-甲基-[1,4'-联哌啶]-3-甲酸(18)



[0999] 步骤1

[1000] (6R)-1-((S)-叔丁基亚硫酰基)-6-(4-氯苄基)-3-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(18a)的合成



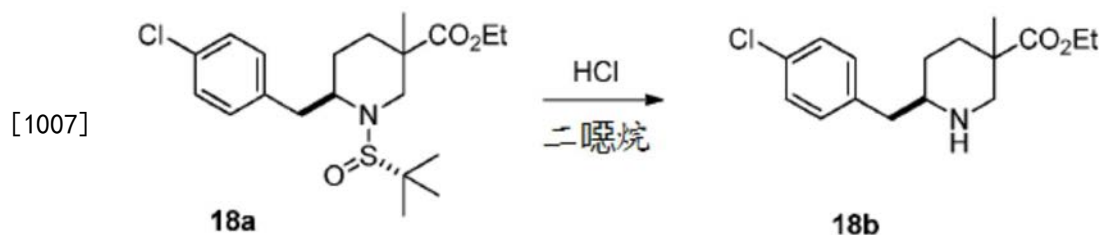
[1002] 在-78℃下向LDA(于5mL THF中2.32mmol)的新鲜制备的溶液逐滴添加化合物16c(0.62g, 1.6mmol)于THF(5mL)中的溶液。在-78℃下1小时后,逐滴添加甲基碘(0.34g, 2.4mmol),并使反应物升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物倒入饱和氯化铵溶液中并用二乙醚萃取。将有机相用1N HCl、盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩。在EtOAc/己烷1:6中进行柱色谱得到0.14g(0.35mmol;22%产率)的标题化合物18a。

[1003] C₂₀H₃₀ClNO₃S的ESI-MS m/z,实测值422.1/424.1 (M+Na)⁺

[1004] ¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ7.24 (AA'BB', J=8.3Hz, 2H), 7.16 (AA'BB', J=8.3Hz, 2H), 4.23-4.12 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.56-3.37 (m, 1H), 3.32-3.23 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.77-1.55 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.1Hz, 2H), 1.21 (m, 2H), 1.18 (s, 9H)。

[1005] 步骤2

[1006] (6R)-6-(4-氯苄基)-3-甲基哌啶-3-甲酸乙酯(18b)的合成

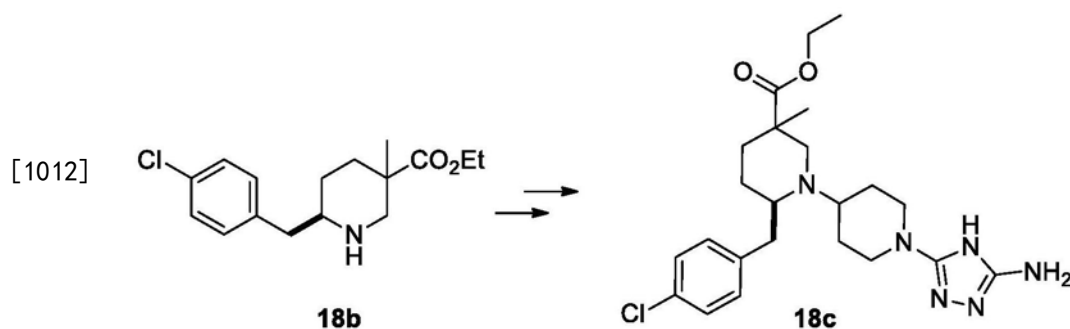


[1008] 在室温下,用1N HCl(气体)/1,4-二噁烷溶液处理化合物18a(0.14g, 0.35mmol)1小时。然后将反应混合物浓缩至干,从而得到0.11g(0.34mmol;97%产率)的呈盐酸盐形式的哌啶18b。

[1009] C₁₆H₂₂ClNO₂的ESI-MS m/z,实测值296.1/298.1 (M+1)⁺

[1010] 步骤3-5

[1011] (6R)-1'-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-氯苄基)-3-甲基-[1,4'-联哌啶]-3-甲酸乙酯(18c)的合成

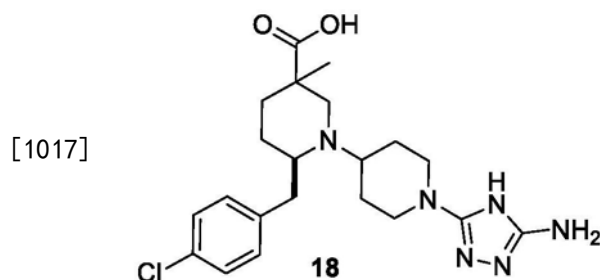


[1013] 如通用程序VI(用N-Boc-哌啶-4-酮进行还原性胺化)、通用程序VII(Boc-去保护)和通用程序VIII(三唑环形成)中所描述,使哌啶18b进行随后三个合成步骤。合成了30mg(0.065mmol;19%3步产率)的化合物18c。

[1014] $C_{23}H_{33}ClN_6O_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值461.0/463.0 ($M+1$)⁺

[1015] 步骤6

[1016] (6R)-1'-((5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-6-(4-氯苄基)-3-甲基-[1,4'-联哌啶]-3-甲酸(18)的合成。



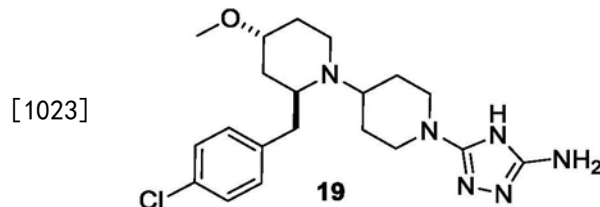
[1018] 用1M NaOH(2mL)处理化合物18c(30mg,0.065mmol)于MeOH(1mL)中的溶液并在50℃下加热2小时。然后将反应物冷却至室温,用2M HCl酸化至中性pH,并真空除去溶剂。通过反相色谱纯化残余物。获得2mg(0.005mmol;7%产率)的标题化合物18。

[1019] $C_{21}H_{29}ClN_6O_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值433.1/435.1 ($M+1$)⁺

[1020] ^1H NMR($CDCl_3$,500MHz), δ 7.40(AA'BB', $J=8.3$ Hz,2H),7.34(AA'BB', $J=8.3$ Hz,2H),3.99-3.89(m,2H),3.71-2.90(m,5H),2.90-2.81(m,2H),2.26-2.13(m,1H),2.04-1.97(m,1H),1.94-1.58(m,6H),1.49-1.38(m,1H),1.26(s,3H)。

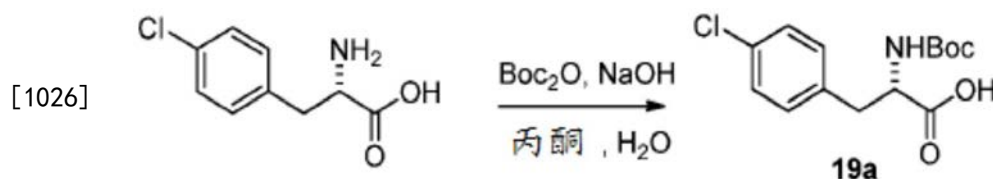
[1021] 实施例19

[1022] 5-((2S,4R)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(19)



[1024] 步骤1

[1025] (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氯苄基)丙酸(19a)的合成



[1027] 在0℃下,向对-氯-L-苯丙氨酸(18.0g,75mmol)于丙酮-水(150mL:150mL)中的溶液添加氢氧化钠(6g,150mmol),然后添加二碳酸二叔丁酯(16.4g,75mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将丙酮蒸发。用2M HCl将水层酸化至pH 2并用乙酸乙酯萃取。将有机层经硫酸镁干燥,过滤且在减压下浓缩。将粗产物从己烷中结晶以得到18.0g呈白色固体的产物19a(80%产率)。

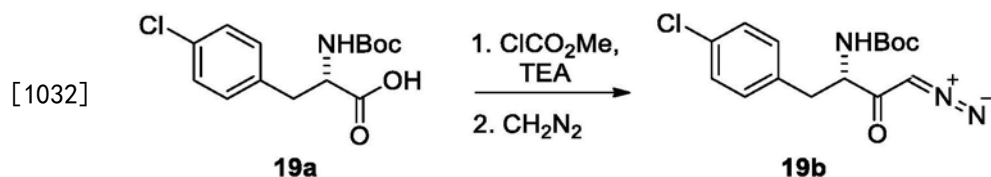
[1028] $C_{14}H_{18}ClNO_4$ 的ESI-MS m/z , 实测值299.8/301.8 ($M+1$)⁺

[1029] ^1H NMR($DMSO-d_6$,500MHz) δ :7.29(d, $J=8.3$ Hz,2H),7.21(d, $J=8.3$ Hz,2H),7.02(d, $J=7.3$ Hz,1H),4.08-3.99(m,1H),2.96(dd, $J=4.3,13.7$ Hz,1H),2.76(dd, $J=10.5$,

13.6Hz, 1H)。

[1030] 步骤2

[1031] (S)-(1-(4-氯苯基)-4-重氮基-3-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(19b)的合成



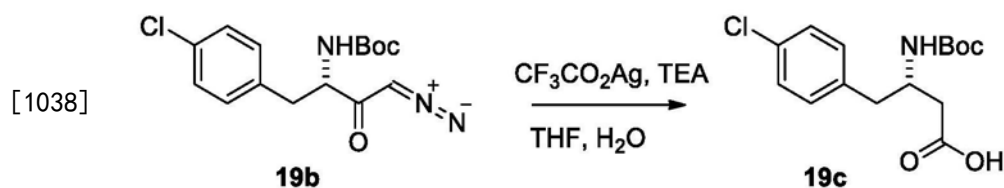
[1033] 在-10℃下向酸19a(17.2g, 57mmol)于四氢呋喃(200mL)中的溶液添加三乙胺(17mL, 120mmol)和氯甲酸甲酯(4.87mL, 63mmol)。在15分钟后,在-30℃下添加重氮甲烷(342mmol)于二乙醚(400mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用乙酸(15mL)破坏过量的重氮甲烷。将混合物用二乙醚稀释并用5%NaHCO₃、饱和NH₄Cl和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩以得到呈橙色固体的产物19b(18.0g, 96%产率)。

[1034] C₁₅H₁₈ClN₃O₃的ESI-MS m/z, 实测值324.1/326.1 (M+1)⁺

[1035] ¹H NMR (CDCl₃, 700MHz) δ 7.28 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.2Hz, 2H), 5.26 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.03 (dd, J=7.0, 14.0Hz, 1H), 2.97 (dd, J=6.1, 13.5Hz, 1H), 1.42 (s, 9H)。

[1036] 步骤3

[1037] (S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-(4-氯苯基)丁酸(19c)的合成



[1039] 在-5℃下向化合物19b(18g, 65mmol)于四氢呋喃:水(135:15mL)中的溶液添加三氟乙酸银(1.57g, 7.1mmol)于三乙胺(25mL, 182mmol)中的溶液。将反应混合物搅拌1小时。此后在减压下除去溶剂。将残余物用饱和NaHCO₃水溶液稀释并用二乙醚萃取混合物。

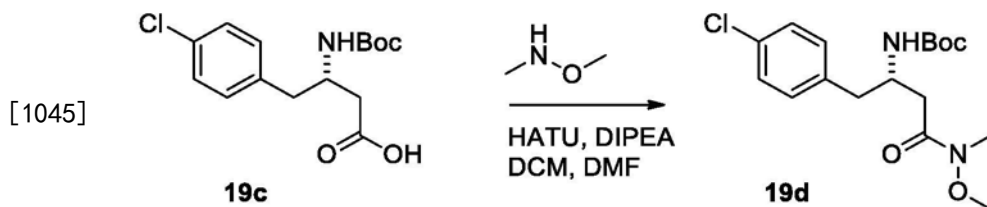
[1040] 在0℃下将1M HCl添加至水层直至pH 2-3,并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。收集有机层,经硫酸镁干燥并减压蒸发。将粗产物从二乙醚中结晶以40%产率得到7g呈白色固体的19c。

[1041] C₁₅H₂₀ClNO₄的ESI-MS m/z, 实测值312.3/314.3 (M-1)⁻

[1042] ¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 12.14 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 2.68 (dd, J=5.27, 13.4Hz, 1H), 2.60 (dd, J=8.5, 13.4Hz, 1H), 2.30 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.25 (s, 9H)。

[1043] 步骤4

[1044] (S)-(1-(4-氯苯基)-4-(甲氧基(甲基)氨基)-4-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(19d)的合成



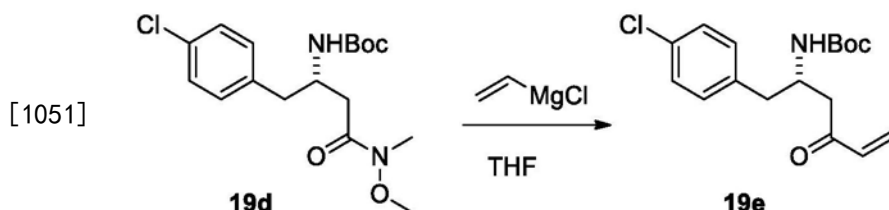
[1046] 根据通用程序XXII (以提高19c的溶解度, DCM/DMF 10:1的混合物用作反应溶剂), 在使用己烷-乙酸乙酯 (20:1至1:1的梯度洗脱) 的快速色谱后, 由19c (7g, 22.3mmol) 以93%产率 (7.4g) 获得的化合物19d。

[1047] $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_4$ 的ESI-MS m/z , 实测值380.1/382.1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

[1048] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.13 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 5.48 (br s, 1H), 4.14–4.10 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.00–2.94 (m, 1H), 2.84 (dd, $J=7.9$, 13.6Hz, 1H), 2.58 (qd, $J=3.8$, 16.4Hz, 2H), 1.39 (s, 9H)。

[1049] 步骤5

[1050] (S)-(1-(4-氯苯基)-4-氧代己-5-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯(19e)的合成

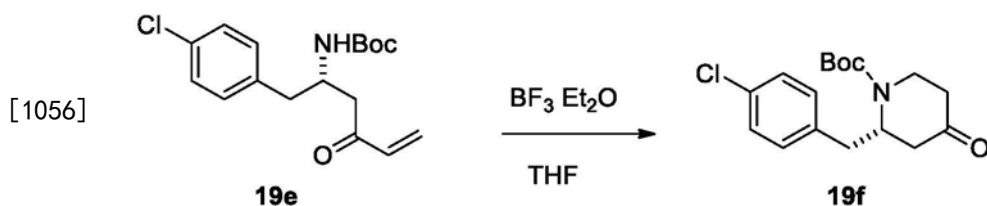


[1052] 在0℃下向19d (6.9g, 19.3mmol) 于无水四氢呋喃 (50mL) 中的溶液添加THF中的乙
烯基氯化镁 (48mL, 77.3mmol)。使混合物达到室温并搅拌3小时。将反应混合物倒入饱和
NH₄Cl水溶液中并用二乙醚萃取。将有机层用1M HCl、盐水洗涤, 经硫酸镁干燥并减压浓缩。
使用己烷-乙酸乙酯 (10:1至5:1梯度洗脱) 通过快速色谱纯化产物19e。获得2.0g呈白色固
体 (32%产率)。

[1053] $C_{17}H_{22}ClNO_3$ 的ESI-MS m/z , 实测值323.8/325.8 $(M+1)^+$

[1054] 步骤6

[1055] (S)-2-(4-氯苄基)-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (19f) 的合成



[1057] 向19e (1.1g, 3.4mmol) 于四氢呋喃 (10mL) 中的溶液添加三氟化硼二乙醚复合物 (4.27mL, 34mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将混合物用乙酸乙酯稀释并用4M NaOH洗涤。将有机层经硫酸镁干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过使用己烷-乙酸乙酯 (6:1至2:1的梯度洗脱) 的快速色谱纯化产物19f以得到480mg呈无色油状物 (43%产率)。

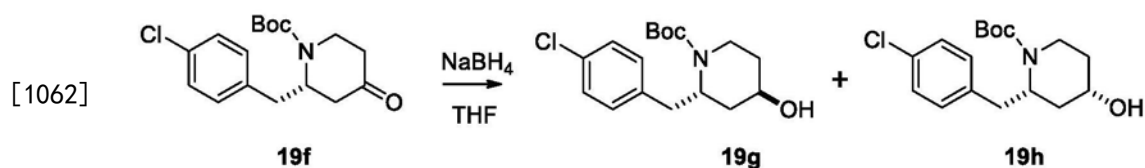
[1058] $C_{17}H_{22}ClNO_3$ 的ESI-MS m/z , 实测值346.1/348.1 (M+Na)⁺

[1059] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.26 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.09 (d, J=6.6Hz, 2H), 4.74 (br s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.30 (qd, J=3.7, 11.5Hz, 1H), 2.81 (dd, J=7.3, 13.6Hz, 1H), 2.68 (dd, J=7.9, 13.7Hz, 1H), 2.60 (dd, J=6.8, 14.5Hz, 1H), 2.54-2.49 (m, 1H), 2.39-2.34 (m,

2H), 1.40 (s, 9H)。

[1060] 步骤7

[1061] (2S, 4R)-2-(4-氯苄基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (19g) 和 (2S, 4S)-2-(4-氯苄基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (19h) 的合成



[1063] 在0℃下向19f (470mg, 1.45mmol) 于甲醇 (5mL) 中的溶液添加硼氢化钠 (66mg, 1.75mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时, 然后添加1N NaOH。用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤且减压浓缩。通过使用己烷-乙酸乙酯 (6:1至1:1) 的快速色谱纯化产物。分别以40%和42%产率获得呈无色油状物的187mg (19g在羟基基团处具有未知构型的单一对映异构体) 和200mg (19h在羟基基团处具有未知构型的单一对映异构体) 的产物19g和19h。

[1064] 19g

[1065] $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3$ 的ESI-MS m/z , 实测值349.0/351.0 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

[1066] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.23 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.20 (t, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.31 (td, $J=3.8, 13.4\text{Hz}$, 1H), 3.10 (dd, $J=7.1, 13.1\text{Hz}$, 1H), 3.01 (dd, $J=8.1, 13.2\text{Hz}$, 1H), 1.71-1.68 (m, 4H), 1.34 (s, 9H)。

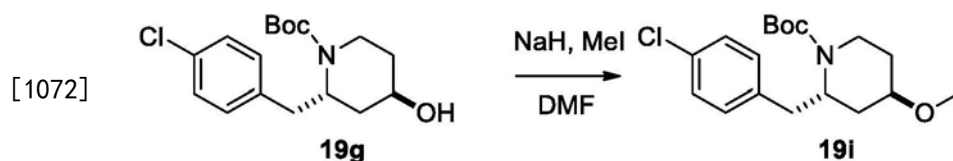
[1067] 19h

[1068] $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3$ 的ESI-MS m/z , 实测值349.0/351.0 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

[1069] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.50 (br s, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 2.94 (td, $J=2.6, 13.6\text{Hz}$, 1H), 2.82 (dd, $J=8.3, 13.4\text{Hz}$, 1H), 2.68 (dd, $J=7.5, 13.0\text{Hz}$, 1H), 2.00 (d, 11.9Hz, 1H), 1.87 (d, 12.4Hz, 1H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.31 (s, 9H)。

[1070] 步骤8

[1071] (2S, 4R)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (19i) 的合成



[1073] 根据通用程序XXI (以提高溶解度, DMF用作反应溶剂), 在使用己烷/EtOAc (10:1至5:1的梯度洗脱) 的快速色谱后, 由19g (190mg, 0.58mmol) 以97%产率获得化合物19i (190mg, 0.56mmol, 白色固体)。

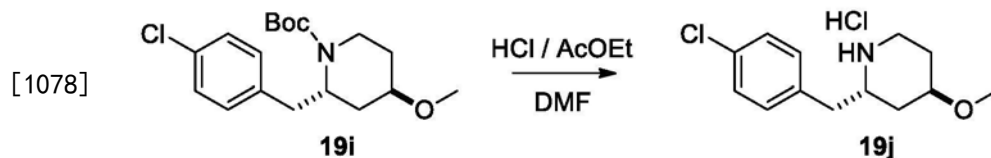
[1074] $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3$ 的ESI-MS m/z , 实测值362.1/364.1 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

[1075] ^1H NMR (CDCl_3 , 700MHz) δ 7.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.16 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 4.33-4.31 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.59-3.57 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.20 (td, $J=2.6, 13.3\text{Hz}$, 1H), 3.06 (dd, $J=8.0, 13.3\text{Hz}$, 1H), 2.94 (dd, 7.6, 13.2Hz, 1H), 1.93-1.91 (m, 1H), 1.86-1.83 (m,

1H), 1.64–1.60 (m, 2H), 1.35 (s, 9H)。

[1076] 步骤9

[1077] (2S,4R)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基哌啶盐酸盐 (19j) 的合成

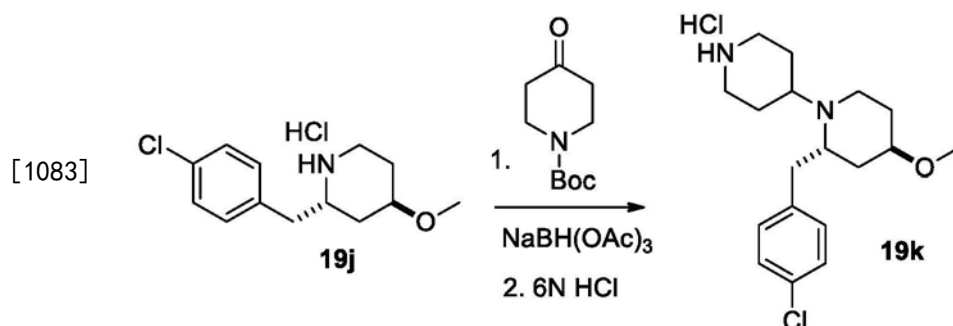


[1079] 根据通用程序VII,由19i (190mg,0.56mmol)以93%产率获得呈白色固体的化合物19j (150mg,0.54mmol)。

[1080] $C_{13}H_{18}ClNO$ 的ESI-MS m/z ,实测值240.1/242.2 ($M+1$)⁺

[1081] 步骤10

[1082] (2S,4R)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基-1,4'-联哌啶盐酸盐 (19k) 的合成

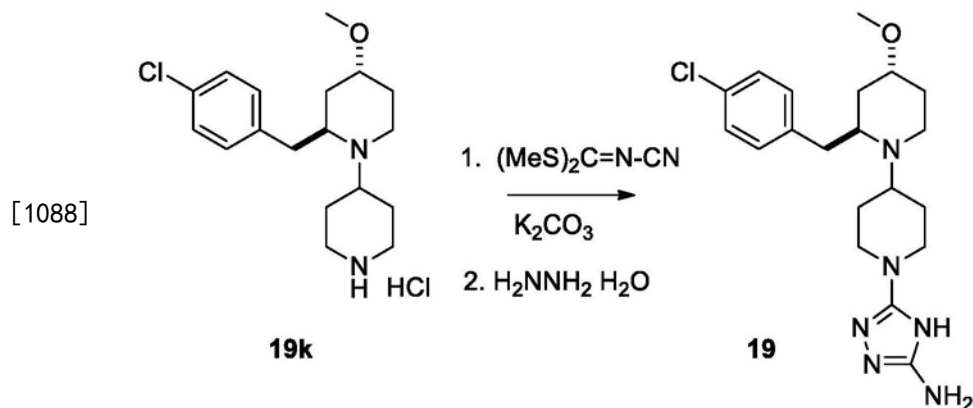


[1084] 根据通用程序VI,接着使用己烷/AcOEt (10:1至1:4的梯度洗脱)的快速色谱,由19j (150mg,0.54mmol)获得化合物19k。在下一步骤中,通过将在快速色谱后获得的物质溶解在乙酸乙酯中并将其转移至6M HCl水溶液中来除去Boc保护基团。用4M NaOH将强酸性水层碱化以使pH至10,且然后将其用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机物经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩以得到90mg呈无色油状物的产物19k (0.28mmol;51%产率)。

[1085] $C_{18}H_{27}ClN_2O$ 的ESI-MS m/z ,实测值323.3/325.2 ($M+1$)⁺

[1086] 步骤11

[1087] 5-((2S,4R)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (19) 的合成



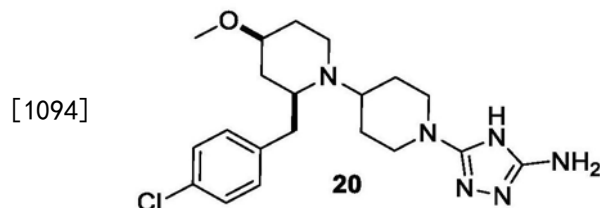
[1089] 根据通用程序VIII,在通过制备型反相色谱纯化后,由19k (90mg,0.28mmol)以35%产率获得化合物19 (50mg,0.1mmol,白色固体)。

[1090] 在甲氧基基团处具有未知构型的单一非对映异构体

[1091] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$, 700MHz) δ 7.40 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.31 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 3.84-3.78 (m, 3H), 3.70-3.67 (m, 1H), 3.50-3.48 (m, 1H), 3.42 (dd, $J=4.6, 13.6\text{Hz}$, 1H), 3.32-3.30 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.93 (td, $J=1.8, 13.4\text{Hz}$, 1H), 2.87 (td, $J=1.3, 13.0\text{Hz}$, 1H), 2.71 (dd, $J=9.7, 13.1\text{Hz}$, 1H), 2.19 (d, 12.1Hz, 1H), 1.93-1.85 (m, 4H), 1.65 (qd, $J=4.6, 12.7\text{Hz}$, 1H), 1.48 (qd, $J=3.8, 13.5\text{Hz}$, 1H), 1.43-1.38 (m, 1H)。

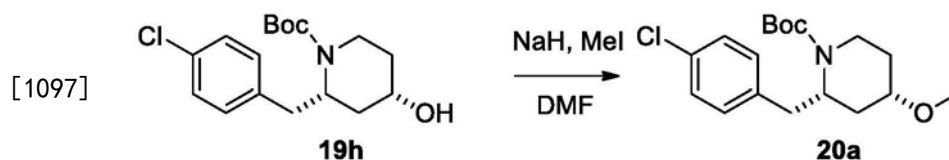
[1092] 实施例20

[1093] 5-((2S,4S)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基-1,4'-联哌啶)-1'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (20)



[1095] 步骤1

[1096] (2S,4S)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (20a) 的合成



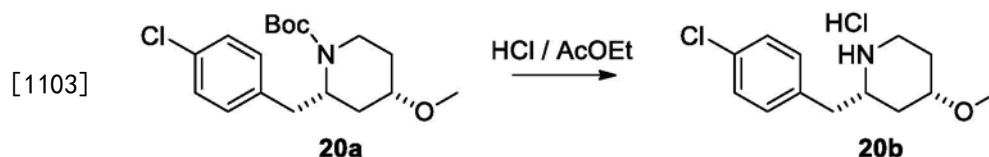
[1098] 根据通用程序XXI (以提高溶解度, DMF用作反应溶剂), 在使用己烷/EtOAc (10:1至5:1的梯度洗脱) 的快速色谱后, 由19h (190mg, 0.58mmol) 以78%产率获得化合物20a (0.46mmol; 150mg, 白色固体)。

[1099] $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClNO}_3$ 的ESI-MS m/z , 实测值362.1/364.1 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

[1100] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.10 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.51 (br s, 1H), 4.21 (br s, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.48 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.92 (td, $J=2.6, 13.7\text{Hz}$, 1H), 2.83 (dd, $J=8.1, 13.4\text{Hz}$, 1H), 2.68 (dd, $J=7.5, 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.06 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.32 (s, 9H)。

[1101] 步骤2

[1102] (2S,4S)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基哌啶盐酸盐 (20b) 的合成

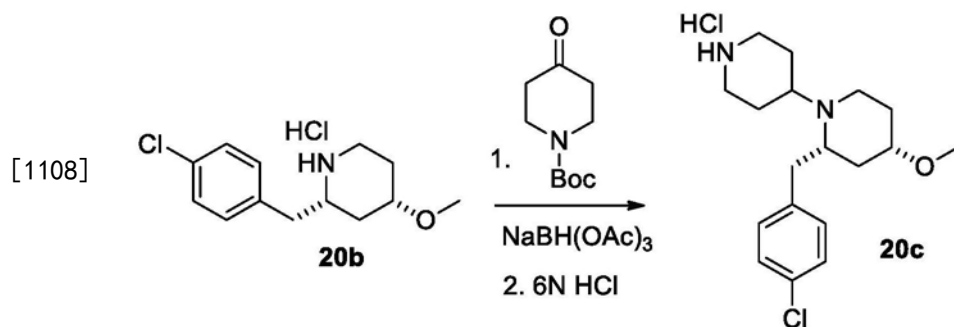


[1104] 根据通用程序VII, 由20a (165mg, 0.48mmol) 以90%产率获得化合物20b (0.43mmol; 165mg)。

[1105] $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNO}$ 的ESI-MS m/z , 实测值240.2/242.2 ($\text{M}+1$) $^+$ 。

[1106] 步骤3

[1107] (2S,4S)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基-1,4'-联哌啶盐酸盐 (20c) 的合成

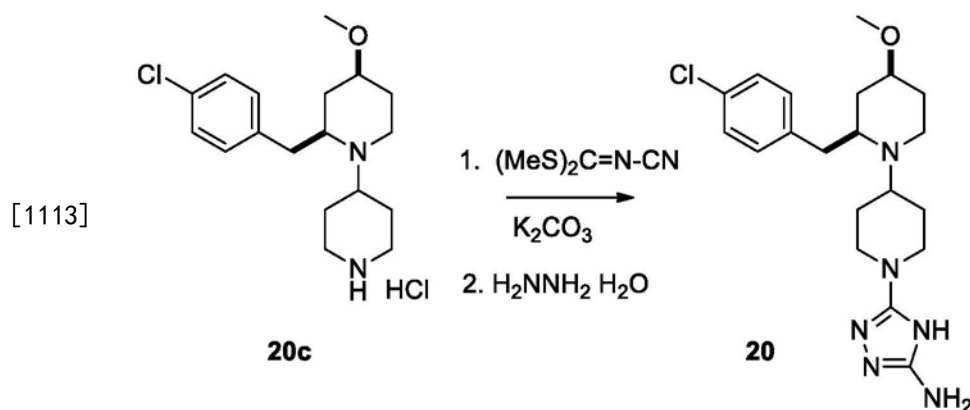


[1109] 根据通用程序VI,接着使用己烷/AcOEt (10:1至1:4的梯度洗脱)的快速色谱,由20b (120mg, 0.43mmol) 获得化合物20c。在下一步骤中,通过将在快速色谱后获得的物质溶解在乙酸乙酯中并将其转移至6M HCl水溶液中来除去Boc保护基团。用4M NaOH将强酸性水层碱化以使pH至10,且然后将其用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机物经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩以得到65mg呈无色油状物的产物20c (0.20mmol; 46%产率)。

[1110] $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}$ 的ESI-MS m/z ,实测值323.2/325.2 ($M+1$)⁺

[1111] 步骤4

[1112] 5-((2S,4S)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基-[1,4'-联哌啶]-1'-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (20) 的合成



[1114] 根据通用程序VIII,在通过制备型反相色谱纯化后,由20c (65mg, 0.20mmol) 以56%产率获得化合物20 (58mg, 0.14mmol, 白色固体)。

[1115] 具有未知甲氧基基团构型的单一非对映异构体。

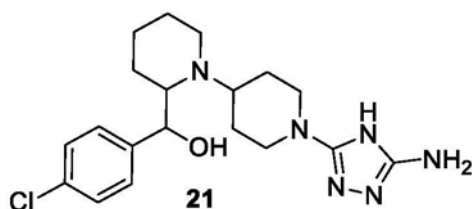
[1116] $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{ClN}_6\text{O}$ 的ESI-MS m/z ,实测值405.1/407.1 ($M+1$)⁺

[1117] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$, 500MHz) δ 7.36 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.39 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 3.26 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 3.11-3.07 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.99-2.89 (m, 4H), 2.60 (t, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 3H)。

[1118] 实施例21

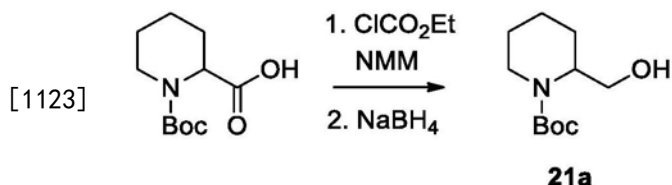
[1119] (1'-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-[1,4'-联哌啶]-2-基)(4-氯苄基)甲醇 (21)

[1120]



[1121] 步骤1

[1122] 2-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (21a) 的合成

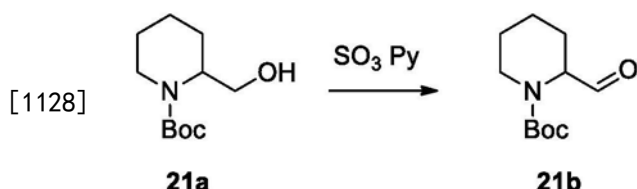


[1124] 根据通用程序XI, 由1-Boc-哌啶酸 (25g, 109mmol) 以73%产率获得化合物21a (17g, 79.1mmol, 白色固体)。

[1125] $C_{11}H_{21}NO_3$ 的ESI-MS m/z , 实测值216.1 ($M+1$)⁺

[1126] 步骤2

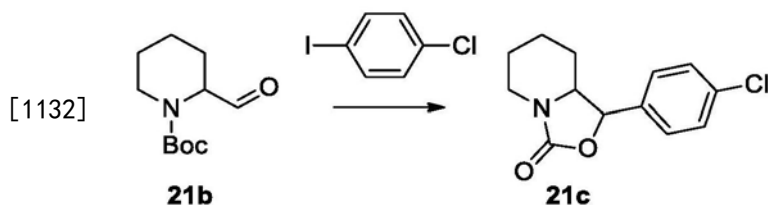
[1127] 2-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (21b) 的合成



[1129] 将醇21a (2.3g, 10.68mmol) 溶解于DMSO (10mL) 中, 添加三乙胺 (4.44mL, 32.05mmol), 然后添加三氧化硫吡啶复合物 (3.4g, 21.37mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时, 且然后在乙酸乙酯与2M HCl之间分离。将有机层用2M HCl、盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干。通过快速色谱 (硅胶上) 纯化产物以得到1.17g (5.49mmol; 51%产率) 的醛21b, 其立即进入下一反应

[1130] 步骤3

[1131] 1-(4-氯苯基) 四氢-1H-噁唑并[3,4-a]吡啶-3(5H)-酮 (21c) 的合成

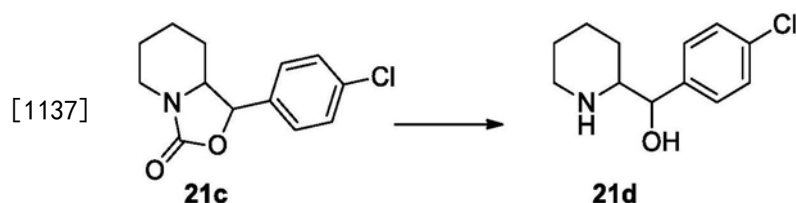


[1133] 在-78℃下在氩气下, 向1-氯-4-碘苯 (1.57g, 6.58mmol) 于无水THF (10mL) 中的溶液逐滴添加异丙基氯化镁氯化锂复合物溶液 (iPrMgCl·LiCl) (于THF中1.3M) (5.1mL, 6.58mmol), 且然后在-78℃下搅拌1小时。在-78℃下, 逐滴添加5mL无水THF中的醛21b (1.17g, 5.49mmol)。在20分钟后, 将反应混合物用饱和NH₄Cl猝灭, 且然后放置过夜。将产物用乙酸乙酯萃取, 经MgSO₄干燥, 过滤并蒸发至干以得到1.55g (6.18mmol; 94%产率) 的双环产物21c。

[1134] $C_{13}H_{14}ClNO_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值252.2/254.2 ($M+1$)⁺

[1135] 步骤4

[1136] (4-氯苯基)(哌啶-2-基)甲醇(21d)的合成

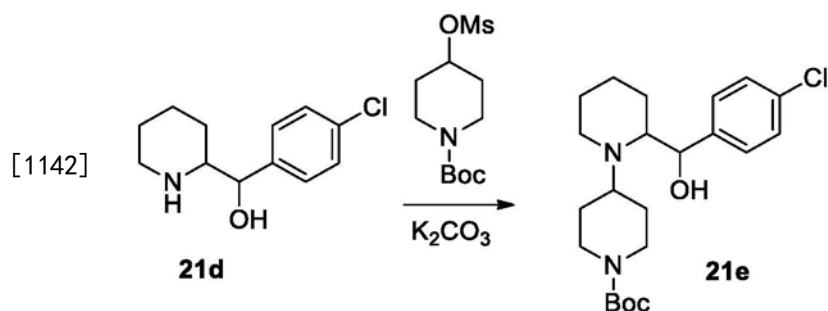


[1138] 将1.55g (6.18mmol)的化合物21c混悬于6M HCl中,回流过夜且然后蒸发至干。将残余物溶于1M K_2CO_3 与AcOEt之间。将有机层用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤,蒸发至干以得到0.80g的氨基醇产物21d (3.56mmol; 58%产率)。

[1139] $C_{12}H_{16}ClNO$ 的ESI-MS m/z ; 225.1实测值226.2 ($M+1$)⁺

[1140] 步骤5

[1141] 2-((4-氯苯基)(羟基)甲基)-[1,4'-联哌啶]-1'-甲酸叔丁酯(21e)的合成

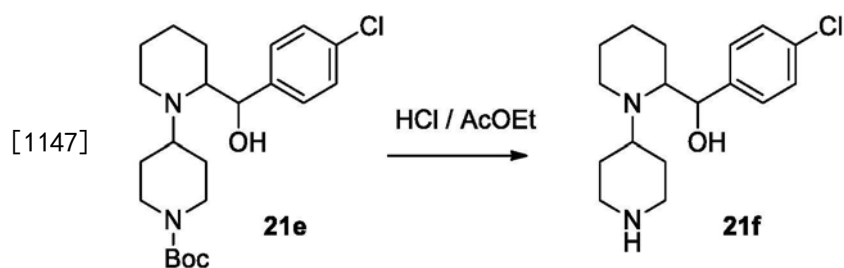


[1143] 将氨基醇21d (0.4g, 1.77mmol)、4-[(甲基磺酰基)氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.47g, 8.86mmol) 和 K_2CO_3 (1.22g, 8.86mmol) 于MeCN中的混合物回流3天。将反应混合物冷却至室温,并在乙酸乙酯与水之间分离。将有机层用水、1M HCl、盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并蒸发至干。将粗产物经硅胶快速色谱纯化以得到0.21g (0.51mmol; 29%产率)的化合物21e。

[1144] $C_{22}H_{33}ClN_2O_3$ 的ESI-MS m/z , 实测值409.6/411.6 ($M+1$)⁺

[1145] 步骤6

[1146] [1,4'-联哌啶]-2-基(4-氯苯基)甲醇(21f)的合成

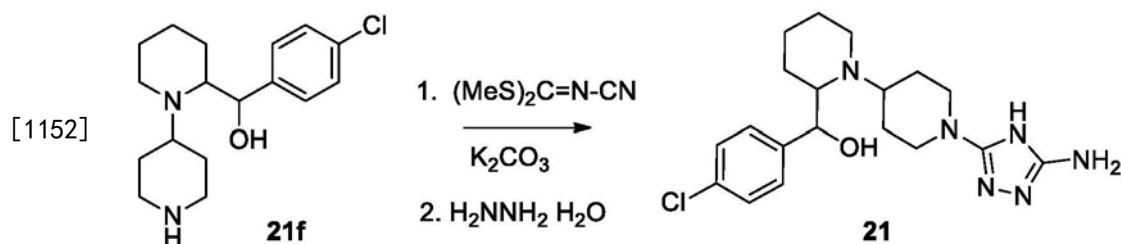


[1148] 将化合物21e (0.21g, 0.51mmol) 溶解于3N HCl/AcOEt (3mL) 中,将反应混合物搅拌30分钟且然后蒸发至干。使残余物溶于1N NaOH与乙酸乙酯之间。用AcOEt洗涤水层三次。将有机层合并,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并蒸发至干以得到0.13g (0.42mmol; 83%产率)的游离胺21f。

[1149] $C_{17}H_{25}ClN_2O$ 的ESI-MS m/z , 实测值309.4/310.4 ($M+1$)⁺

[1150] 步骤7

[1151] (1'-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-[1,4'-联哌啶]-2-基)(4-氯苄基)甲醇(21)的合成



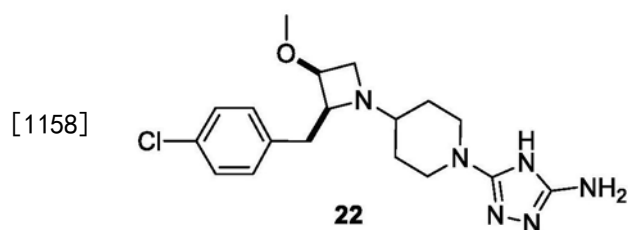
[1153] 根据通用程序VIII,由21f(0.13g,0.42mmol)获得化合物21。通过制备型反相色谱纯化产物。将含有纯产物的级分合并且蒸发至干。添加2M HCl(3mL)并蒸发至干,从而以6%产率得到盐酸盐形式的产物21(10mg,0.023mmol)。

[1154] $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}$ 的ESI-MS m/z ,实测值391.5/393.5 $(\text{M}+1)^+$

[1155] ^1H NMR(CD_3OD ,500MHz) δ 7.44(d, $J=8.3\text{Hz}$,2H),7.39(d, $J=8.3\text{Hz}$,2H),5.45(s,1H),4.17-4.11(m,1H),4.07-3.98(m,2H),3.67(d, $J=11.3\text{Hz}$,1H),3.59-3.53(m,1H),3.3-3.25(m,1H),3.24-3.19(m,1H),3.1-3.02(m,1H),2.34-2.27(m,1H),2.18-2.08(m,2H),2.03-1.97(m,1H),1.92-1.86(m,1H),1.84-1.77(m,1H),1.77-1.71(m,2H),1.42-1.33(m,2H)

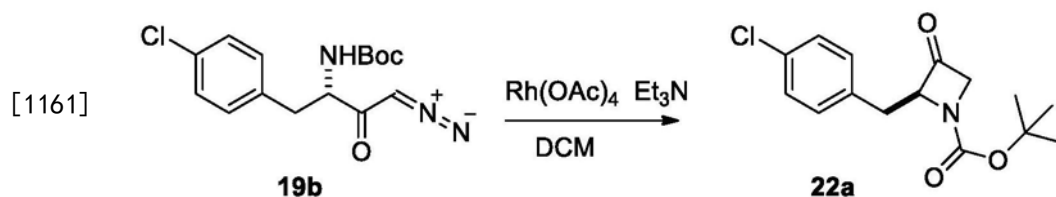
[1156] 实施例22

[1157] 5-(4-((2S,3S)-2-(4-氯苄基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(22)



[1159] 步骤1

[1160] (S)-2-(4-氯苄基)-3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(22a)的合成



[1162] 向化合物19b(3.6g,11mmol)于二氯甲烷(55mL)中的溶液添加三乙胺(16 μL ,0.11mmol)。将反应混合物冷却至0 $^{\circ}\text{C}$,并且添加乙酸铑(25mg,0.056mmol)。除去冷却浴并将反应物在室温下搅拌过夜。用水(50mL)稀释混合物,分离各相并用二氯甲烷(3x 25mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。通过使用AcOEt/己烷1:15溶剂系统的快速色谱纯化标题产物(22a)。获得1.5g(5.1mmol;46%产率)的化合物22a。

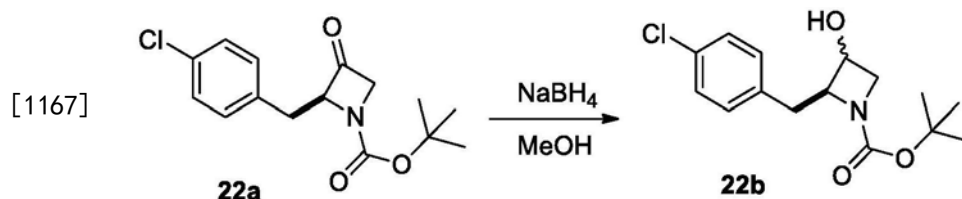
[1163] $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$ 的ESI-MS m/z ,实测值296.1/298.1 $(\text{M}+1)^+$

[1164] ^1H NMR(CDCl_3 ,500MHz) δ 7.26(d, $J=8.5\text{Hz}$,2H),7.12(d, $J=8.5\text{Hz}$,2H),5.11-5.08

(m, 1H), 4.54 (d, J=16.8Hz, 1H), 4.06 (dd, J=4.3, 16.8Hz, 1H), 3.16 (dd, J=6.2, 14.3Hz, 1H), 3.07 (dd, J=4.1, 14.3Hz, 1H), 1.47 (s, 9H)。

[1165] 步骤2

[1166] (2S)-2-(4-氯苄基)-3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (22b) 的合成



[1168] 将化合物22a (1.5g, 5.07mmol) 溶解于甲醇 (20mL) 中, 并在0℃下添加硼氢化钠 (0.23g, 6.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时, 且然后添加15mL的1M NaOH并减压蒸发甲醇。用乙酸乙酯 (3x25mL) 萃取水层。将合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤且减压浓缩。通过使用AcOEt/己烷1:5溶剂系统的快速色谱纯化标题产物。

[1169] 获得1.3g (4.36mmol; 86%产率) 的化合物22b (10:1比率的非对映异构体的混合物)

[1170] C₁₅H₂₀ClNO₃的ESI-MS m/z, 实测值320.2/322.2 (M+Na)⁺

[1171] 非对映异构体A:

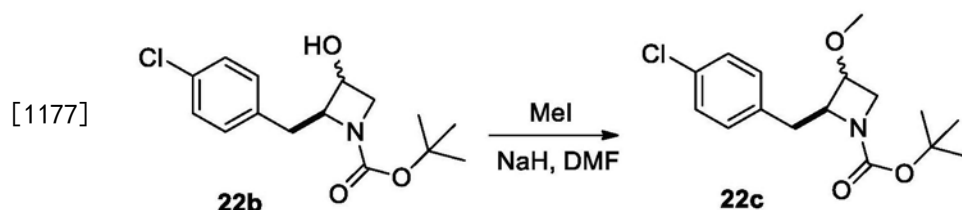
[1172] ¹H NMR (DMSO-d₆, 75℃, 700MHz) δ 7.29 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.6Hz, 2H), 5.42 (d, J=6.3Hz, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.00 (dd, J=7.0, 9.0Hz, 1H), 3.53 (ddd, J=0.9, 4.3, 9.0Hz, 1H), 3.15 (dd, J=8.6, 14.1Hz, 1H), 2.92 (dd, J=5.0, 14.0Hz, 1H), 1.32 (s, 9H)。

[1173] 非对映异构体B:

[1174] ¹H NMR (DMSO-d₆, 75℃, 700MHz) δ 7.33 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.24 (d, 2H), 5.33 (d, J=6.7Hz, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.76 (ddd, J=0.9, 6.6, 8.8Hz, 1H), 3.44 (dd, J=4.6, 8.8Hz, 1H), 2.89 (dd, J=8.3, 14.1Hz, 1H), 1.39 (s, 9H)。

[1175] 步骤3

[1176] (2S)-2-(4-氯苄基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (22c) 的合成



[1178] 根据通用程序XXI (以提高溶解度, DMF用作反应溶剂), 在使用己烷/EtOAc (10:1至5:1的梯度洗脱) 的快速色谱后, 由22b (0.40g, 1.34mmol) 以>99%产率获得化合物22c (1.34mmol; 418mg的9:1比率的非对映异构体混合物)。

[1179] C₁₆H₂₂ClNO₃的ESI-MS m/z, 实测值334.1/336.1 (M+Na)⁺

[1180] 非对映异构体A:

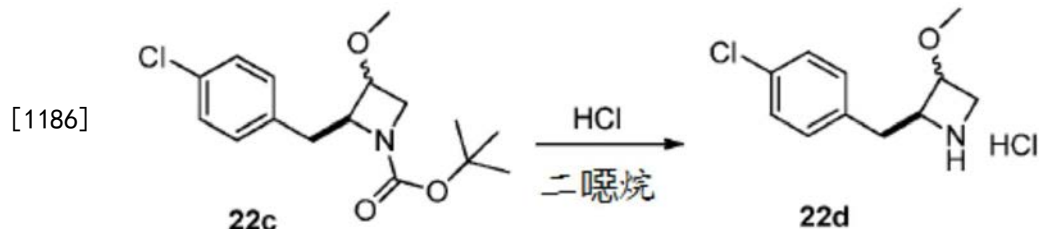
[1181] ¹H NMR (DMSO-d₆, 75℃, 700MHz) δ 7.29 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.45-4.42 (m, 1H), 4.18 (td, J=4.3, 6.7Hz, 1H), 3.96 (dd, J=6.7, 9.2Hz, 1H), 3.61 (ddd, J=0.9, 4.3, 9.2Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.11-3.06 (m, 1H), 2.97-2.95 (m, 1H), 1.31 (s, 9H)。

[1182] 非对映异构体B:

[1183] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 75°C, 700MHz) δ 7.34 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 2H), 3.50-3.49 (m, 1H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.90 (dd, $J=8.7, 13.9\text{Hz}$, 1H), 1.40 (s, 9H)。

[1184] 步骤4

[1185] (2S)-2-(4-氯苄基)-3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐 (22d) 的合成



[1187] 根据通用程序VII, 用1,4-二噁烷 (2.2mL, 9.04mmol) 中的4M HCl (气体) 处理化合物 22c (418mg, 1.34mmol)。用二乙醚研磨粗产物, 从而得到256mg (1.03mmol, 产率77%) 的呈其盐酸盐形式的氮杂环丁烷22d (9:1比率的非对映异构体的混合物)。

[1188] $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ 的ESI-MS m/z , 实测值212.1/214.1 ($M+1$) $^+$

[1189] 非对映异构体A:

[1190] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 75°C, 600MHz) δ 7.35-7.33 (m, 4H), 4.73 (dd, $J=7.3, 14.1\text{Hz}$, 1H), 4.25 (td, $J=4.0, 6.2\text{Hz}$, 1H), 4.08 (ddd, $J=0.8, 6.2, 11.3\text{Hz}$, 1H), 3.72 (ddd, $J=0.8, 3.9, 11.3\text{Hz}$, 1H), 3.18 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 3.06 (s, 3H)。

[1191] 非对映异构体B:

[1192] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 75°C, 600MHz) δ 7.39-7.37 (m, 4H), 4.33-4.29 (m, 1H), 4.14 (dd, $J=6.6, 13.2\text{Hz}$, 1H), 4.02 (ddd, $J=0.6, 7.2, 10.5\text{Hz}$, 1H), 3.96 (dd, $J=5.1, 12.2\text{Hz}$, 1H), 3.80 (dd, $J=4.7, 12.1\text{Hz}$, 1H), 3.64 (dd, $J=6.4, 10.7\text{Hz}$, 1H), 3.45 (s, 3H)。

[1193] 步骤5-7

[1194] 5-(4-((2S,3S)-2-(4-氯苄基)-3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (22) 的合成

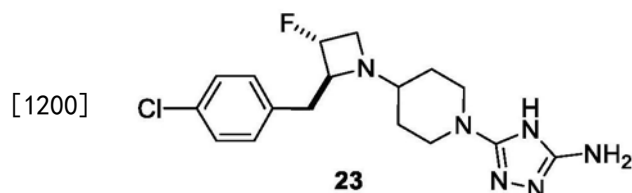
[1195] 如通用程序VI (用N-Boc-哌啶-4-酮进行还原性胺化)、通用程序VII (Boc-去保护) 和通用程序VIII (三唑环形成) 中所描述, 使氮杂环丁烷22d进行剩余的合成步骤。合成了142mg (0.37mmol, 37% 3步产率) 的呈单一非对映体 (未知构型; 推测为顺式) 形式的标题化合物22 (在通过反相色谱的最终纯化中除去次要非对映异构体)。

[1196] $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}$ 的ESI-MS m/z , 实测值377.0/378.9 ($M+1$) $^+$, 375.1/377.0 ($M-1$) $^-$

[1197] ^1H NMR (DMSO- d_6+D_2O , 500MHz) δ 7.39 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J=8.5$, 2H), 4.88 (br s, 1H), 4.11 (d, $J=5.2$, 2H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.81 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.77 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.96 (dd, $J=4.8, 13.9\text{Hz}$, 1H), 2.78 (q, $J=10.5\text{Hz}$, 2H), 1.96 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 1.88 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 1.43-1.35 (m, 2H)。

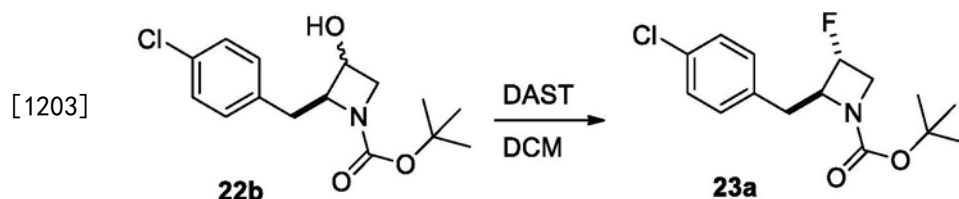
[1198] 实施例23

[1199] 5-(4-((2S,3R)-2-(4-氯苄基)-3-氟氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (23)



[1201] 步骤1

[1202] (2S,3R)-2-(4-氯苄基)-3-氟氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (23a) 的合成



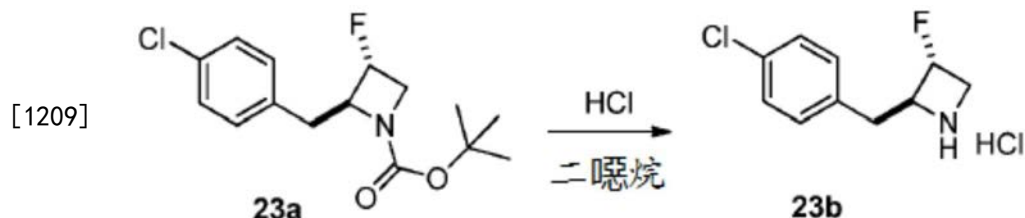
[1204] 在氩气下向化合物22b (400mg, 1.34mmol) 于二氯甲烷 (10mL) 中的冷却 (-78℃) 溶液添加350μL的 (2.68mmol) (二乙基氨基) 三氟化硫 (DAST)。使反应混合物升温至室温, 并在室温下搅拌过夜。将其用5% NaHCO₃水溶液 (20mL) 猝灭并用乙酸乙酯 (3x 15mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤且减压浓缩。在AcOEt/己烷1:15中进行快速色谱纯化得到200mg (0.67mmol; 50%产率) 的呈单一非对映异构体 (构型未确立; 推测为反式) 的标题化合物 (23a)。

[1205] C₁₅H₁₉ClFNO₂的ESI-MS m/z, 实测值300.2/302.2 (M+1)⁺

[1206] ¹H NMR (DMSO-d₆, 75℃, 600MHz) δ 7.31 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.22 (d, J=8.3Hz, 2H), 5.31 (dtd, J=3.0, 6.2Hz, J_{HF}=60Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.10-3.04 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)。

[1207] 步骤2

[1208] (2S,3R)-2-(4-氯苄基)-3-氟氮杂环丁烷盐酸盐 (23b) 的合成



[1210] 根据通用程序VII, 用1,4-二噁烷 (2.2mL, 9.04mmol) 中的4N HCl (气体) 处理化合物23a (190mg, 0.63mmol)。用二乙醚研磨粗产物, 从而得到150mg (0.63mmol, 100%产率) 呈盐酸盐形式的氮杂环丁烷23b。

[1211] C₁₀H₁₁ClFN的ESI-MS m/z, 实测值200.1/202.1 (M+1)⁺

[1212] 步骤3-5

[1213] 5-(4-((2S,3R)-2-(4-氯苄基)-3-氟氮杂环丁烷-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (23) 的合成

[1214] 如通用程序VI (用N-Boc-哌啶-4-酮进行还原性胺化)、通用程序VII (Boc-去保护) 和通用程序VIII (三唑环形成) 中所描述, 使氮杂环丁烷23b (0.63mmol, 150mg) 进行剩余的合成步骤。

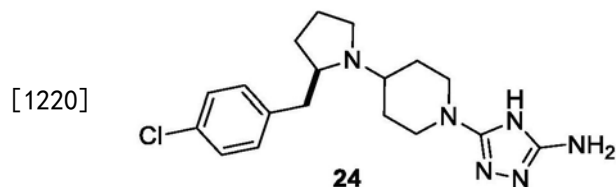
[1215] 以59%3步产率合成了134mg (0.37mmol) 的标题化合物23。

[1216] $C_{17}H_{22}ClFN_6$ 的ESI-MS m/z , 实测值365.0/367.0 ($M+1$)⁺, 363.0/365.0 ($M-1$)⁻

[1217] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 700MHz) δ 7.41 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.34 (dt, $J_{HF}=56$ Hz, $J=4.95$ Hz, 1H), 5.0 (br s, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.26 (dd, $J=13.1$ Hz, $J_{HF}=23.3$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $J=12.7$ Hz, $J_{HF}=22.0$ Hz, 2H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.33 (dd, $J=11.2, 13.9$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J=3.3, 13.5$ Hz, 1H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.02 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.92 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 1.42 (qd, $J=4.4, 12.2$ Hz, 2H)。

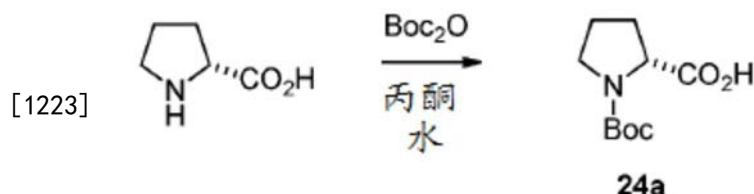
[1218] 实施例24

[1219] (R)-5-(4-(2-(4-氯苄基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (24)



[1221] 步骤1

[1222] (R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸 (24a) 的合成

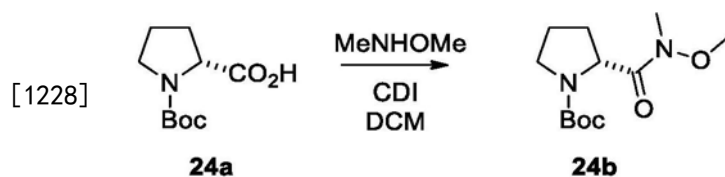


[1224] 向D-脯氨酸20g (173.7mmol) 于丙酮/水1:1中的溶液添加氢氧化钠13.9g (347.44mmol), 随后添加Boc₂O 39.8g (182.41mmol)。将反应物在pH约9下搅拌2天。LCMS指示反应完成。通过蒸发除去丙酮。将剩余的水相用二乙醚洗涤, 酸化至pH约3并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥并蒸发至干。将固体残余物用己烷洗涤并干燥。获得31.1g (144mmol; 产率83%) 呈白色固体的产物24a。

[1225] $C_{10}H_{17}NO_4$ 的ESI-MS m/z , 实测值216.1 ($M+1$)⁺

[1226] 步骤2

[1227] (R)-2-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (24b) 的合成



[1229] 向酸24a 10g (46.5mmol) 于二氯甲烷中的溶液添加羰基二咪唑11.3g (69.7mmol)。在30分钟后, 添加N,0-二甲基羟胺6.8g (69.7mmol) 并将反应物搅拌过夜。LC/MS指示反应完成。将反应混合物用盐酸、5%碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥并浓缩。通过柱色谱己烷/EtOAc 4/1纯化产物。获得6.19g (24.2mmol; 产率52%) 呈无色油状物的化合物24b。

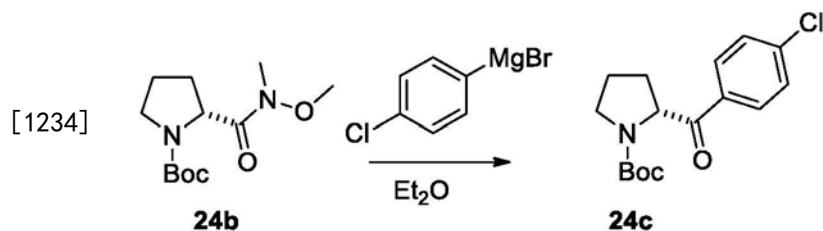
[1230] $C_{12}H_{22}NO_4$ 的ESI-MS m/z , 实测值259.1 ($M+1$)⁺, 281.0 ($M+Na$)⁺

[1231] ^1H NMR (CDCl₃, 600MHz) δ 4.70, 4.60 (m, m, 1H, 2种构象异构体), 3.79, 3.72 (s, s, 3H, 2种构象异构体), 3.58 (m, 1H), 3.48, 3.40 (m, m, 1H, 2种构象异构体), 3.19 (s, 3H), 2.18 (m,

1H), 1.91 (m, 3H), 1.46, 1.41 (s, s, 9H, 2种构象异构体)。

[1232] 步骤3

[1233] (R)-2-(4-氯苯甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (24c) 的合成



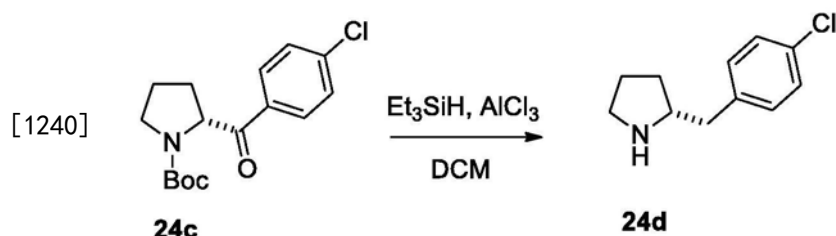
[1235] 在氩气氛下将酰胺24b 3.0g (11.61mmol) 溶解于无水二乙醚中并冷却至 -70°C 。在 -70°C 下将先前由镁875mg (36.0mmol) 和对溴氯苯6.67g (34.8mmol) 产生的对氯苯基溴化镁逐滴添加至酰胺24b溶液。在添加格氏试剂后,将反应物在室温下搅拌2小时。LCMS指示反应完成。将反应物用饱和氯化铵溶液猝灭15分钟,并用二乙醚萃取。用1M盐酸和盐水洗涤有机层。蒸发溶剂并通过柱色谱己烷/EtOAc10/1纯化油状残余物。获得2.47g (8.0mmol; 69%产率) 呈白色结晶固体的产物26c。

[1236] $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$ 的ESI-MS m/z ,实测值310.0/312.0 ($\text{M}+1$)⁺

[1237] ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) δ 7.94, 7.90 (AA'BB', $J=8.4\text{Hz}$, AA'BB', $J=8.4\text{Hz}$, 2H, 2种构象异构体), 7.47, 7.43 (AA'BB', $J=8.4\text{Hz}$, AA'BB', $J=8.4\text{Hz}$, 2H, 2种构象异构体), 5.28, 5.27 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=3.6\text{Hz}$, dd, $J_1=9.6\text{Hz}$, $J_2=4.8\text{Hz}$, 1H, 2种构象异构体), 3.68, 3.62 (m, m, 1H, 2种构象异构体), 3.56, 3.48 (m, m, 1H, 2种构象异构体), 2.30 (m, 1H), 1.92 (m, 3H), 1.46, 1.26 (s, s, 9H, 2种构象异构体)。

[1238] 步骤4

[1239] (R)-2-(4-氯苄基)吡咯烷 (24d) 的合成

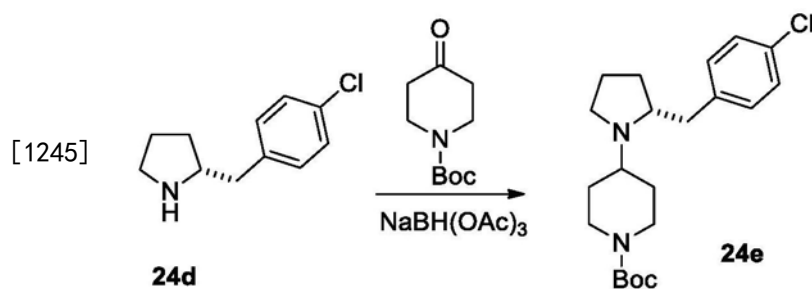


[1241] 向酮24c 1g (3.23mmol) 于二氯甲烷中的溶液添加无水氯化铝1.29g (9.68mmol) 和三乙基硅烷1.55mL (9.68mmol)。在搅拌1小时后,LCMS指示反应完成。用4M NaOH与盐水的混合物猝灭反应。将水相用二氯甲烷萃取,经无水硫酸镁干燥并浓缩。获得632mg (3.22mmol; 99%产率) 呈黄色油状物的产物24d并直接进入下一步骤。

[1242] $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}$ 的ESI-MS m/z ,实测值195.9/197.9 ($\text{M}+1$)⁺

[1243] 步骤5

[1244] (R)-4-(2-(4-氯苄基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (24e) 的合成



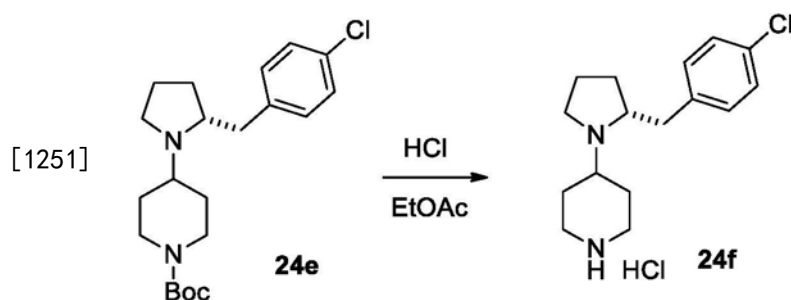
[1246] 根据通用程序VI,接着使用甲醇/二氯甲烷1:50的快速色谱,由24d (632mg, 3.23mmol) 以44%产率获得化合物24e (540mg, 1.42mmol, 黄色油状物)。

[1247] $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值379.1/381.1 ($M+1$)⁺

[1248] ^1H NMR (CDCl_3 , 600MHz) δ 7.24 (AA'BB', $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.11 (AA'BB', $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.03 (brs, 1H), 2.94 (brs, 1H), 2.86 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 2.70 (brs, 4H), 2.58 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.84 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 1.78 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 1.72 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 1.65 (m, 3H), 1.55 (m, 3H), 1.46 (s, 9H)。

[1249] 步骤6

[1250] (R)-4-(2-(4-氯苄基)吡咯烷-1-基)哌啶盐酸盐 (24f) 的合成

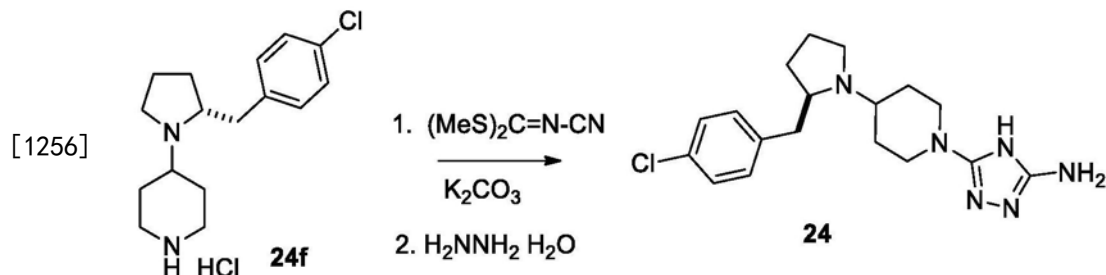


[1252] 根据通用程序VII,用乙酸乙酯 (6.5mL, 12.81mmol) 中的2N HCl (气体) 处理化合物24e (540mg, 1.42mmol)。用二乙醚研磨粗产物,从而得到447mg (1.42mmol, >99%产率,黄色晶体) 呈盐酸盐形式的24f。

[1253] $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClN}_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值279.2/281.2 ($M+1$)⁺

[1254] 步骤7

[1255] (R)-5-(4-(2-(4-氯苄基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (24) 的合成



[1257] 根据通用程序VIII,由24f (447mg, 1.42mmol) 获得化合物24。将产物通过制备型反相色谱纯化以得到201mg (0.56mmol; 39%产率) 的标题化合物24。

[1258] $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_6$ 的ESI-MS m/z ,实测值361.0/363.0 ($M+1$)⁺

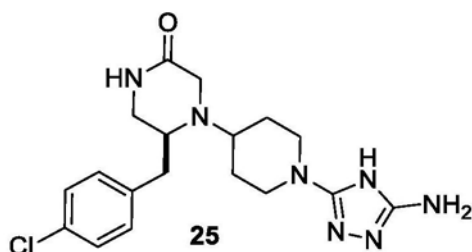
[1259] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6+D_2O$, 600MHz): δ 7.36 (AA'BB', $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.30 (AA'BB', $J=$

8.4Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.78 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 3.48 (t, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.40 (q, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.90 (q, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.72 (t, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 2.10 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 2.02 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.66 (m, 3H)。

[1260] 实施例25

[1261] (S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)哌嗪-2-酮 (25)

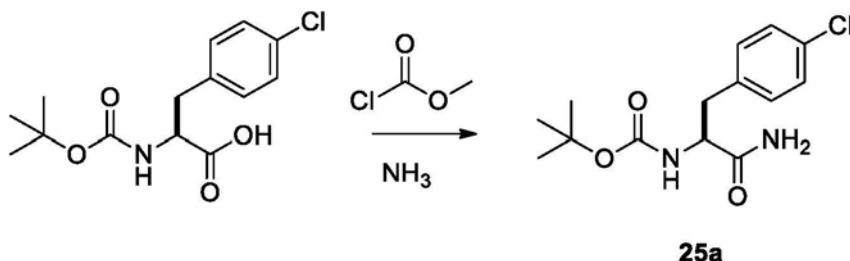
[1262]



[1263] 步骤1

[1264] (S)-(1-氨基-3-(4-氯苄基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (25a) 的合成

[1265]



25a

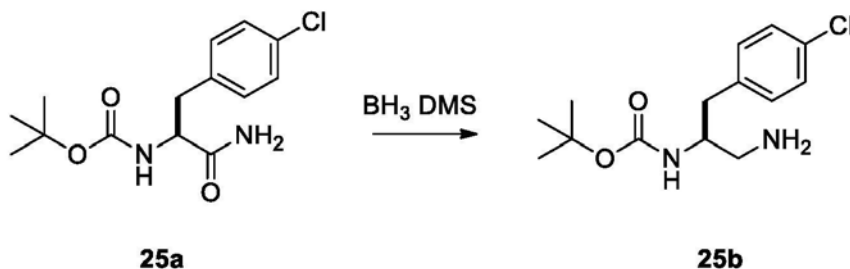
[1266] 根据通用程序IX由Boc-L-对氯苯丙氨酸 (1.4g, 4.67mmol) 以97%产率获得呈白色粉末的标题化合物 (25) (1.36g, 4.54mmol)。

[1267] $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 的ESI-MS m/z , 实测值299.0 ($\text{M}+1$)⁺, 321.0 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

[1268] 步骤2

[1269] (S)-(1-氨基-3-(4-氯苄基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (25b) 的合成

[1270]



25a

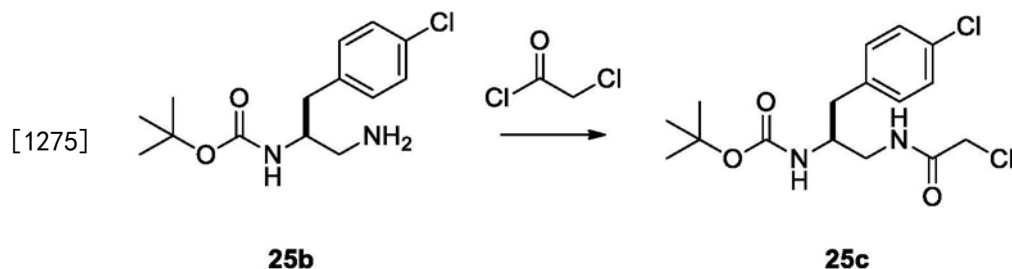
25b

[1271] 根据通用程序V将酰胺25a还原为标题化合物。在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 溶剂系统 (70:1至20:1的梯度洗脱) 中进行快速硅胶柱纯化得到360mg (1.26mmol, 28%产率) 的纯产物25b。

[1272] $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值285.3/287.3 ($\text{M}+1$)⁺

[1273] 步骤3

[1274] (S)-(1-(2-氯乙酰胺基)-3-(4-氯苄基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (25c) 的合成

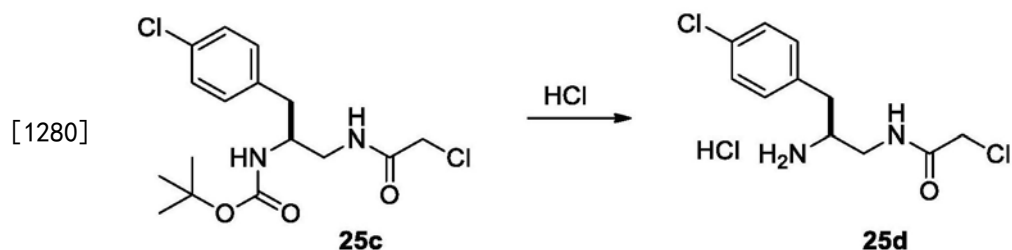


[1276] 如通用程序II中所描述,使360mg (1.26mmol)的胺25b与氯乙酰氯反应。发现水性后处理后的粗产物25c足够纯以用于以下步骤而无需进一步纯化。

[1277] $C_{16}H_{22}Cl_2N_2O_3$ 的ESI-MS m/z ,实测值361.3/363.3 ($M+1$)⁺,383.3/385.3 ($M+Na$)⁺

[1278] 步骤4

[1279] (S)-N-(2-氨基-3-(4-氯苯基)丙基)-2-氯乙酰胺盐酸盐 (25d) 的合成

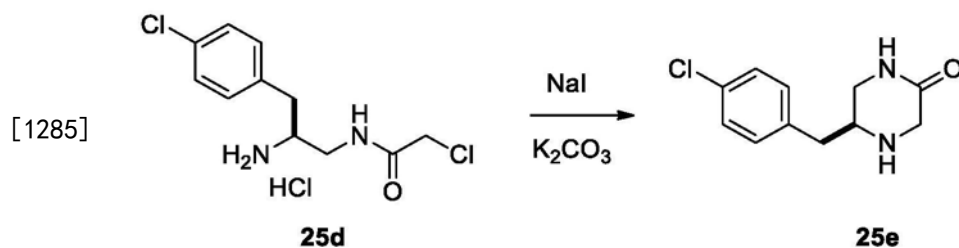


[1281] 根据通用程序VII完成Boc-保护基团的除去。获得355mg (1.2mmol)的标题化合物25d (90%两步产率)。使呈盐酸盐形式的粗产物25d进入下一步骤。

[1282] $C_{11}H_{14}Cl_2N_2O$ 的ESI-MS m/z ,实测值261.2/263.2 ($M+1$)⁺

[1283] 步骤5

[1284] (S)-5-(4-氯苄基)哌嗪-2-酮 (25e) 的合成

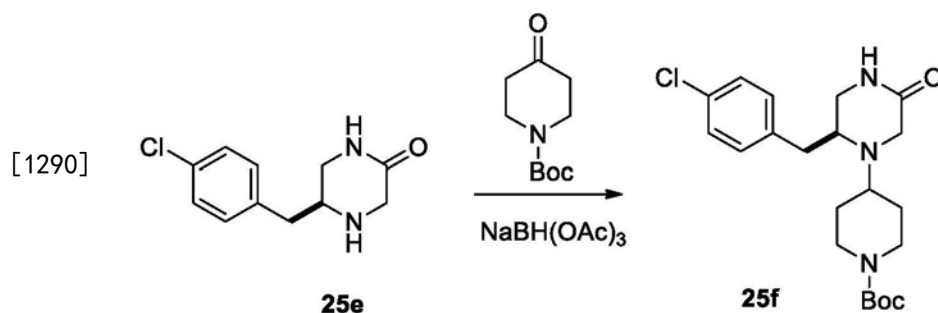


[1286] 将355mg (1.2mmol)的化合物25d溶解于50mL乙腈中,并依次添加无水碳酸钾 (437mg;3.16mmol)和碘化钠 (20mg)。将反应物在50℃下搅拌5小时,且然后在室温下过夜。滤出固体,浓缩滤液并通过使用梯度洗脱液 $CH_2Cl_2/MeOH$ 溶剂系统 (40:1至5:1的梯度洗脱)的快速硅胶柱色谱纯化产物。获得160mg (0.71mmol;60%产率)的标题化合物 (25e)。

[1287] $C_{11}H_{13}ClN_2O$ 的ESI-MS m/z ,实测值225.2/227.2 ($M+1$)⁺

[1288] 步骤6

[1289] (S)-4-(2-(4-氯苄基)-5-氧代哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (25f) 的合成

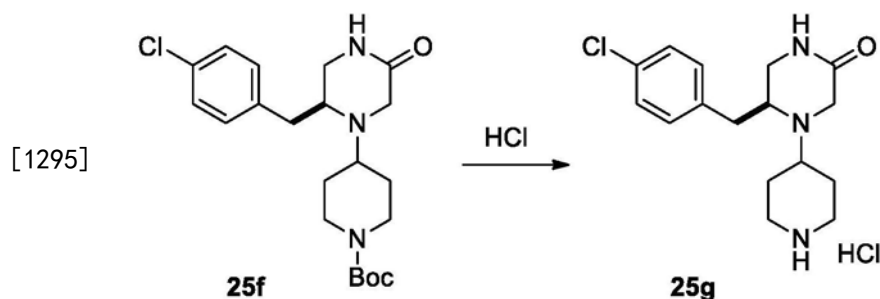


[1291] 根据通用程序VI,完成用N-Boc-哌啶-4-酮进行的化合物25e的还原性胺化。在通过使用CH₂Cl₂/MeOH 20:1溶剂系统的快速硅胶柱色谱纯化后获得175mg (0.43mmol;60%产率)的标题化合物25f。

[1292] C₂₁H₃₀ClN₃O₃的ESI-MS m/z,实测值408.4/410.4 (M+1)⁺

[1293] 步骤7

[1294] (S)-5-(4-氯苄基)-4-(哌啶-4-基)哌嗪-2-酮盐酸盐 (25g) 的合成



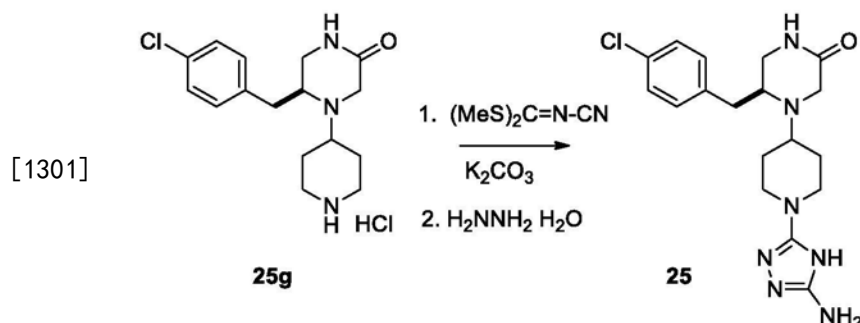
[1296] 根据通用程序VII完成化合物25f的Boc-脱保护,从而得到96mg (0.31mmol,72%产率)的标题化合物25g。

[1297] C₁₆H₂₂ClN₃O的ESI-MS m/z,实测值308.4/310.3 (M+1)⁺

[1298] ¹H NMR (CDCl₃,500MHz) δ7.27 (AA'BB',J'=8.5Hz,2H),7.08 (AA'BB',J=8.5Hz,2H),6.01 (brs,1H),3.19-3.30 (m,4H),3.00-3.06 (m,1H),2.82-2.88 (m,1H),2.64-2.71 (m,3H),2.01-2.13 (m,4H),1.88-1.95 (m,2H),1.47-1.57 (m,2H)。

[1299] 步骤8

[1300] (S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)哌嗪-2-酮 (25) 的合成



[1302] 根据通用程序VIII完成氨基三唑合成。从90mg (0.292mmol) 原料25g,在通过反相色谱纯化后获得43mg的目标化合物25。

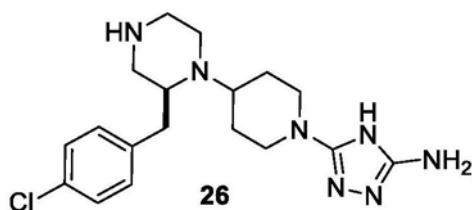
[1303] C₁₆H₂₂ClN₃O的ESI-MS m/z,实测值390.0/392.0 (M+1)⁺,388.0/390.1 (M-1)⁻

[1304] ^1H NMR (D_2O , 500MHz) δ 7.28 (AA'BB', $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.14 (AA'BB', $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 4.07-4.12 (m, 1H), 4.01 (d, $J=16.7\text{Hz}$, 1H), 3.86 (d, $J=16.9\text{Hz}$, 1H), 3.73-3.77 (m, 2H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.17-3.22 (m, 2H), 2.81-3.04 (m, 4H), 2.09-2.15 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 2H)。

[1305] 实施例26

[1306] (S)-5-(4-(2-(4-氯苄基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (26)

[1307]



[1308] 根据通用程序V完成将2-哌嗪酮25还原为标题化合物26。通过反相制备型HPLC柱纯化粗产物。将含有产物的级分冷冻干燥,从而得到13mg (34%产率)的标题化合物26。

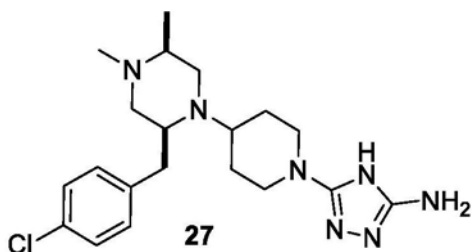
[1309] $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_7$ 的ESI-MS m/z , 实测值376.0/378.0 ($\text{M}+1$) $^+$

[1310] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$, 700MHz) δ 7.40 (AA'BB', $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.32 (AA'BB', $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.74 (t, $J=15.1\text{Hz}$, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.24 (m, 3H), 3.03 (m, 3H), 2.88 (m, 3H), 2.74 (dd, $J=9.3, 14.1\text{Hz}$, 1H), 1.82 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 1.78 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), 1.70 (dq, $J=4.1, 11.9\text{Hz}$, 1H), 1.51 (dq, $J=4.2, 12.2\text{Hz}$, 1H)。

[1311] 实施例27

[1312] 5-(4-((2S,5S)-2-(4-氯苄基)-4,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (27)

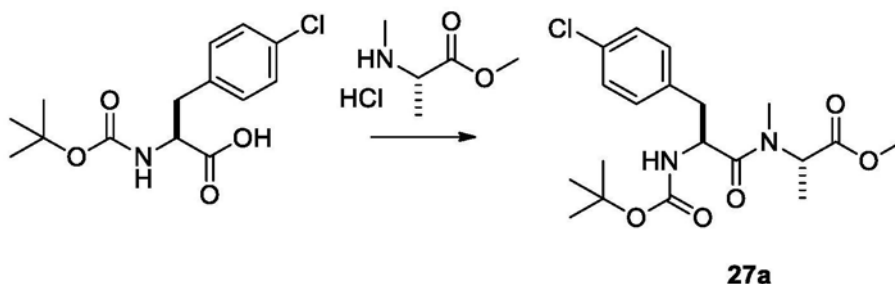
[1313]



[1314] 步骤1

[1315] (S)-2-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氯苄基)-N-甲基丙酰胺基)丙酸甲酯 (27a) 的合成

[1316]



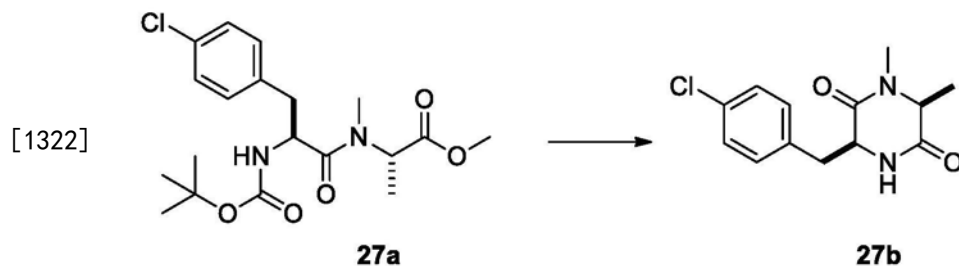
[1317] 如通用程序IX中所描述,将Boc-L-对氯苯丙氨酸与N-Me-L-丙氨酸甲酯盐酸盐偶联。在从乙酸乙酯结晶后获得1.3g的标题化合物27a (99%产率)。

[1318] $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_5$ 的ESI-MS m/z , 实测值399.1/401.1 ($\text{M}+1$) $^+$

[1319] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 250MHz) 7.20 (AA'BB', 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.01 (AA'BB', 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 4.87-4.64 (m, 1H), 4.54-4.32 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.75-2.54 (m, 2H), 1.19 (s, 9H), 1.14 (d, 3H, $J=6\text{Hz}$)。

[1320] 步骤2

[1321] (3S,6S)-3-(4-氯苄基)-1,6-二甲基哌嗪-2,5-二酮 (27b) 的合成



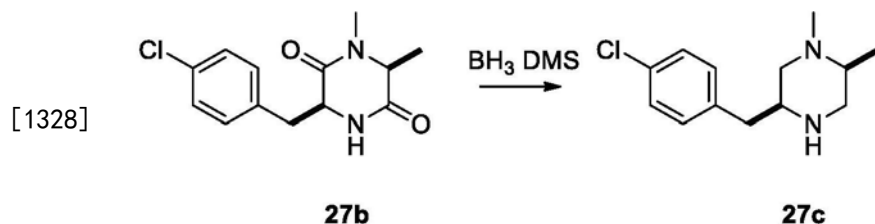
[1323] 从甲酯27a开始,根据通用程序X通过氨基基团的酸性脱保护、然后立即闭环来制备标题化合物。在从乙酸乙酯结晶后获得0.64g的标题化合物27b (73%产率)。

[1324] $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值266.9/268.9 ($M+1$)⁺

[1325] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 250MHz) δ 8.17 (bs, 1H), 7.25 (AA'BB', $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.99 (AA'BB', $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.57 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 2.99 (dd, $J=4.1, 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.72 (dd, $J=4.8, 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.04 (d, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

[1326] 步骤3

[1327] (2S,5S)-5-(4-氯苄基)-1,2-二甲基哌嗪 (27c) 的合成

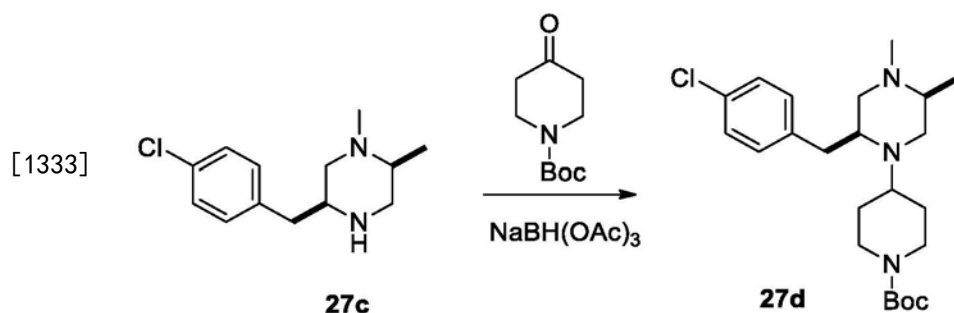


[1329] 向0.62g (2.32mmol)的2,5-二酮哌嗪27b于THF (7mL/mmol)中的溶液添加2mL的 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ 复合物,并将反应混合物回流5小时,此后TLC控制显示原料完全消耗。将其冷却至室温并小心地添加8mL的2M HCl (小心:发泡!),并将反应混合物再回流2小时并冷却回室温。然后通过逐滴添加6M NaOH 使溶液的pH达到13。分离有机层并用乙酸乙酯另外萃取水层。然后将合并的有机萃取物经 MgSO_4 干燥,过滤并将溶剂蒸发,从而得到0.53g的产物27c (2.26mmol, 94%产率),其不经纯化即用于下一步骤。

[1330] $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值238.6/240.6 ($M+1$)⁺

[1331] 步骤4

[1332] 4-((2S,5S)-2-(4-氯苄基)-4,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (27d) 的合成

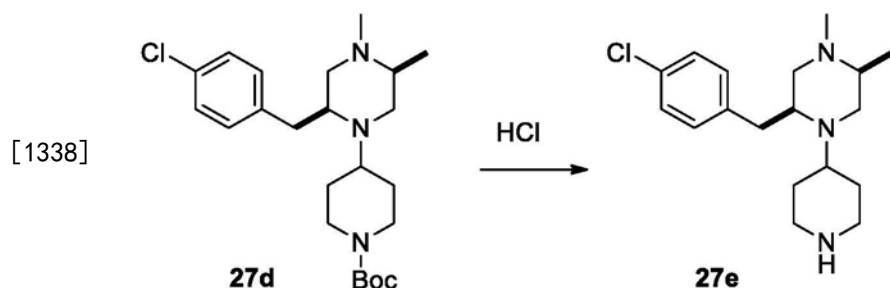


[1334] 根据通用程序VI,完成用N-Boc-哌啶-4-酮进行的化合物27c的还原性胺化。在通过使用CH₂Cl₂/MeOH 15:1溶剂系统的快速硅胶柱色谱纯化后获得0.36g (0.85mmol;38%产率)的标题化合物27d。

[1335] C₂₃H₃₆ClN₃O₂的ESI-MS m/z实测值422.1/424.1 (M+1)⁺

[1336] 步骤5

[1337] (2S,5S)-2-(4-氯苄基)-4,5-二甲基-1-(哌啶-4-基)哌嗪 (27e) 的合成

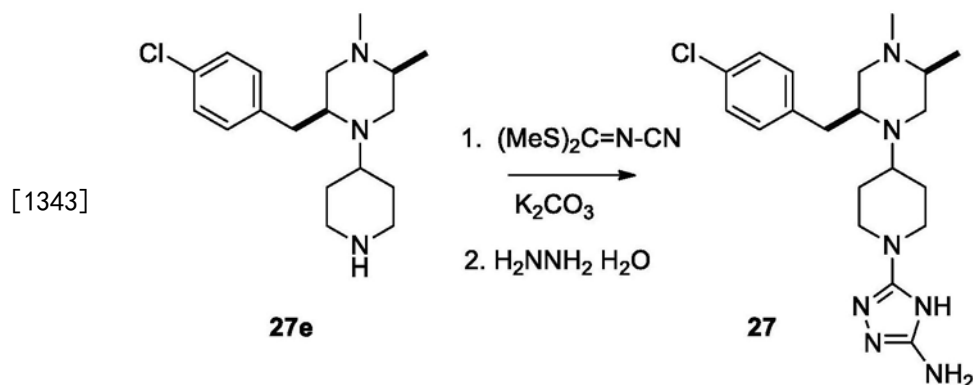


[1339] 根据通用程序VII完成化合物27d的Boc-脱保护。将粗盐酸盐溶于乙酸乙酯与2M K₂CO₃溶液之间。将水层用乙酸乙酯萃取几次,将合并的有机物经MgSO₄干燥,过滤并将溶剂真空蒸发。获得0.18g (0.56mmol;66%产率)的标题化合物27e。

[1340] C₁₈H₂₈ClN₃的ESI-MS m/z,实测值322.1/324.1 (M+1)⁺

[1341] 步骤6

[1342] 5-(4-((2S,5S)-2-(4-氯苄基)-4,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (27) 的合成



[1344] 根据通用程序VIII完成氨基三唑合成。

[1345] 从180mg (0.56mmol) 的原料27e,在通过CHCl₃/MeOH 20:1溶剂系统中的硅胶色谱纯化后获得80mg (0.20mmol;产率35%)的目标化合物27。

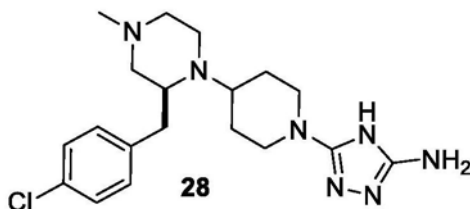
[1346] C₂₀H₃₀ClN₇的ESI-MS m/z,实测值404.2/406.2 (M+1)⁺

[1347] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 250MHz) δ 7.38 (AA'BB', $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.24 (AA'BB', $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 5.58 (bs, 1H), 3.84-3.71 (m, 2H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.86-2.59 (m, 5H), 2.48-2.25 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.06-1.88 (m, 4H), 1.49-1.26 (m, 2H), 1.04 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H)。

[1348] 实施例28

[1349] (S)-5-(4-(2-(4-氯苄基)-4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (28)

[1350]



[1351] 除了在第一合成步骤中使Boc-L-对氯苯丙氨酸与(甲基氨基)乙酸甲酯盐酸盐(肌氨酸甲酯盐酸盐)(代替N-甲基-L-丙氨酸甲酯)偶联之外,以与实施例27相同的方式制备标题化合物及其中间体。

[1352] 合成了270mg的标题化合物28。

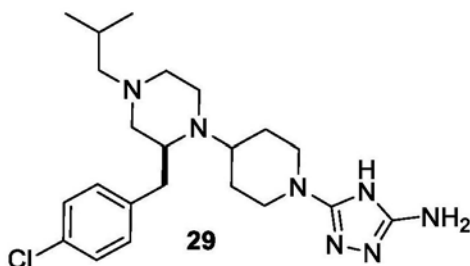
[1353] $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{ClN}_7$ 的ESI-MS m/z , 实测值390.2/392.3 ($\text{M}+1$) $^+$

[1354] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ 10.86 (bs, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.17 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.77-3.67 (m, 2H), 2.91-2.71 (m, 3H), 2.70-2.51 (m, 7H), 2.00 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.49-1.22 (m, 2H)。

[1355] 实施例29

[1356] (S)-5-(4-(2-(4-氯苄基)-4-异丁基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (29)

[1357]



[1358] 除了在第一合成步骤中使Boc-L-对氯苯丙氨酸与(异丁基氨基)乙酸甲酯盐酸盐(N-异丁基甘氨酸甲酯盐酸盐)(代替N-甲基-L-丙氨酸甲酯)偶联之外,以与实施例27相同的方式制备标题化合物及其中间体。

[1359] 合成了50mg的标题化合物29。

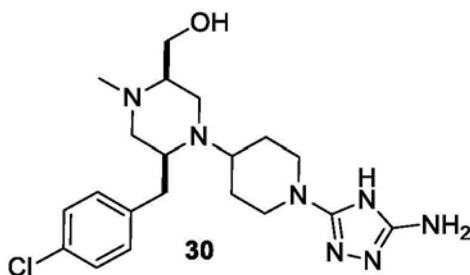
[1360] $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{ClN}_7$ 的ESI MS m/z , 实测值432.2/434.2 ($\text{M}+1$) $^+$

[1361] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 250MHz) δ 7.45-7.33 (m, 2H), 7.34-7.21 (m, 2H), 5.57 (bs, 1H), 3.83 (d, 2H, $J=12.5\text{Hz}$), 3.10-2.63 (m, 7H), 2.45-2.03 (m, 4H), 2.01-1.24 (m, 7H), 0.89 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H)。

[1362] 实施例30

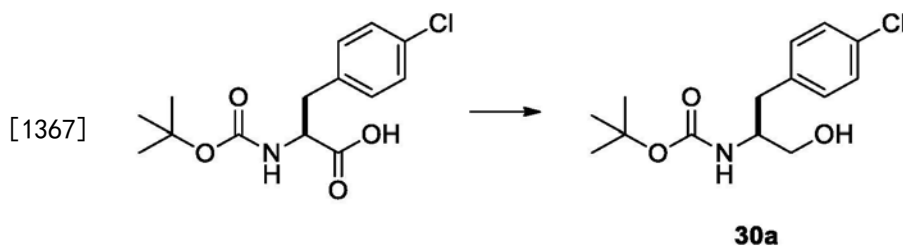
[1363] ((2R,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-1-甲基哌嗪-2-基)甲醇 (30)

[1364]



[1365] 步骤1

[1366] (S)-2-((1-(4-氯苯基)-3-羟基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (30) 的合成

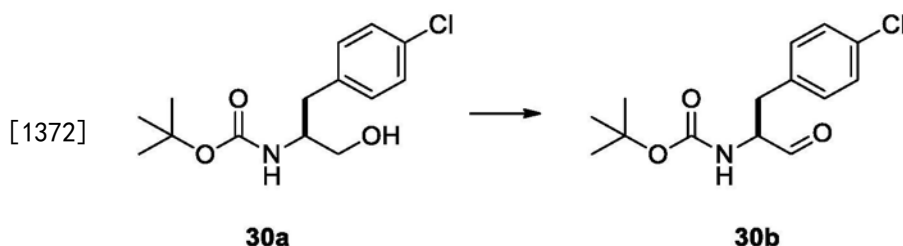


[1368] 如通用程序XI中所描述,将Boc-L-对氯苯丙氨酸还原成标题化合物。从15g (50mmol) 原料获得11.5g (40.2mmol, 81%产率) 的化合物30a。

[1369] $C_{14}H_{20}ClNO_3$ 的ESI-MS m/z , 实测值285.9/287.9 ($M+1$)⁺

[1370] 步骤2

[1371] (S)-2-((1-(4-氯苯基)-3-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (30b) 的合成

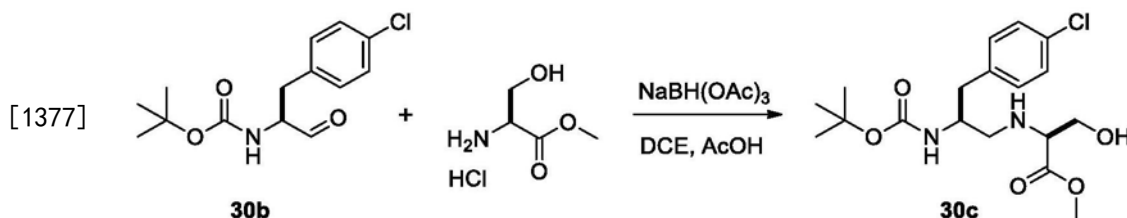


[1373] 根据通用程序XII将化合物30a氧化成标题化合物。从10g (35mmol) 原料获得8.5g (29.9mmol, 85%产率) 的化合物30b。

[1374] $C_{14}H_{18}ClNO_3$ 的ESI-MS m/z , 实测值283.9/285.9 ($M+1$)⁺

[1375] 步骤3

[1376] (S)-2-(((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氯苯基)丙基)氨基)-3-羟基丙酸甲酯 (30c) 的合成

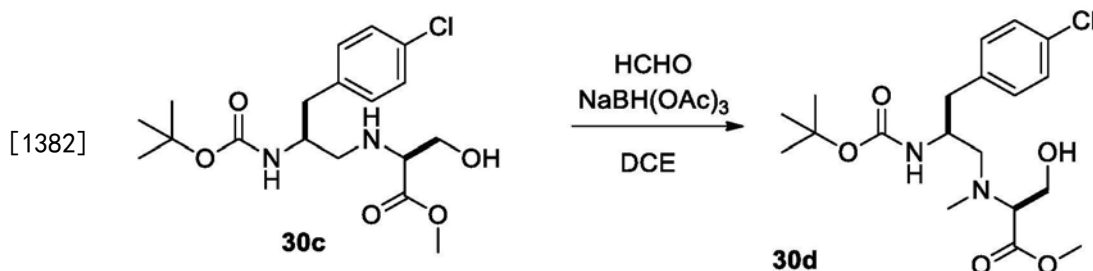


[1378] 根据通用程序XIII完成用L-丝氨酸甲酯盐酸盐 (2.3g, 14.8mmol) 进行化合物30b (2.8g, 9.87mmol) 的还原性胺化。粗产物30c (3.0g, 7.8mmol; 79%产率) 足够纯以用于下一步骤而无需进一步纯化。

[1379] $C_{18}H_{27}ClN_2O_5$ 的ESI-MS m/z , 实测值387.1/389.1 ($M+1$)⁺

[1380] 步骤4

[1381] (S)-2-(((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氯苄基)丙基)(甲基)氨基)-3-羟基丙酸甲酯(30d)的合成

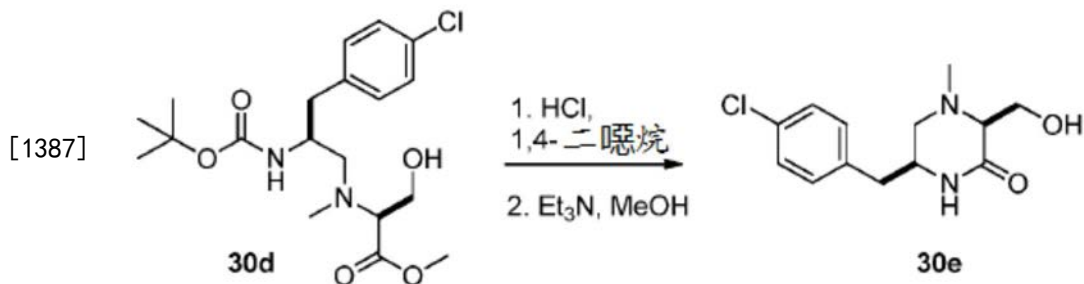


[1383] 根据通用程序XIV完成用HCHO水溶液(0.72mL, 9.3mmol)进行的胺30c(3.0g, 7.75mmol)的N-甲基化。通过硅胶快速色谱(氯仿/MeOH 20:1溶剂系统)纯化粗产物以得到1.2g(2.99mmol; 39%产率)的标题化合物30d。

[1384] $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_5$ 的ESI-MS m/z , 实测值401.1/403.1 ($M+1$)⁺

[1385] 步骤5

[1386] (3S, 6S)-6-(4-氯苄基)-3-(羟甲基)-4-甲基哌嗪-2-酮(30e)的合成

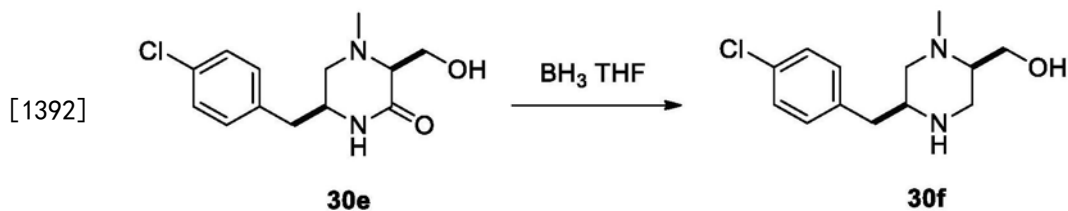


[1388] 根据通用程序X完成化合物30d(1.2g, 3mmol)的环化。获得0.61g(2.27mmol; 76%产率)的产物30e, 其足够纯以进入下一步骤。

[1389] $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值269.1/271.1 ($M+1$)⁺

[1390] 步骤6

[1391] ((2R, 5S)-5-(4-氯苄基)-1-甲基哌嗪-2-基)甲醇(30f)的合成

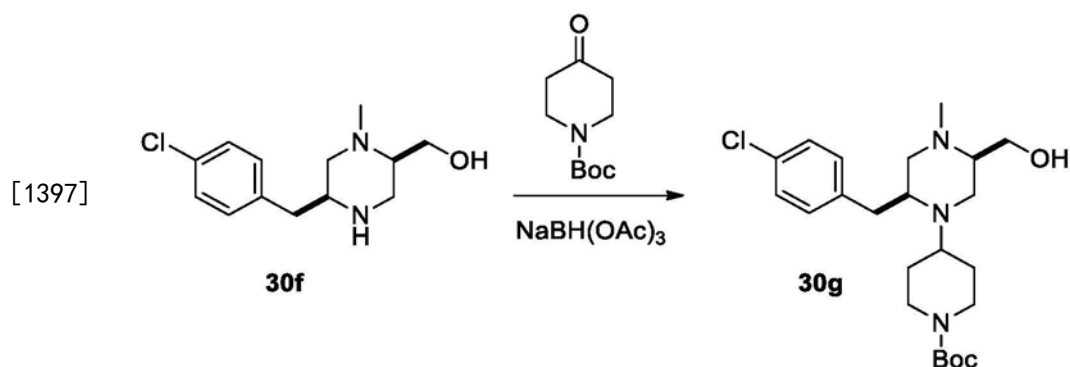


[1393] 根据通用程序V完成30e的还原(0.61g, 2.23mmol)。获得0.45g的产物30f(1.76mmol; 79%产率)

[1394] $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$ 的ESI-MS m/z , 实测值255.3/257.3 ($M+1$)⁺

[1395] 步骤7

[1396] 4-((2S, 5R)-2-(4-氯苄基)-5-(羟甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(30g)的合成

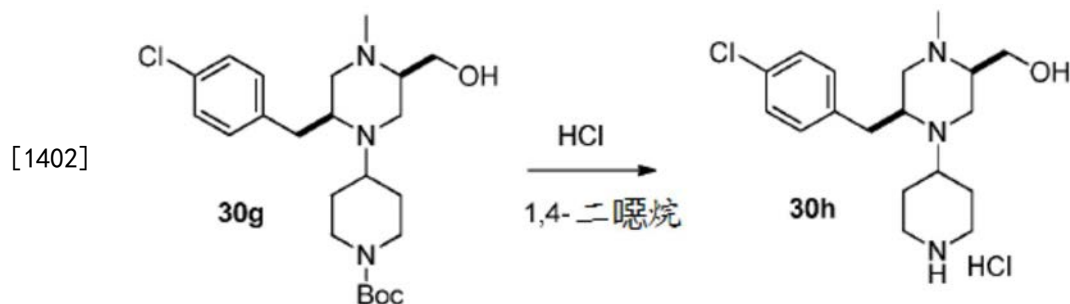


[1398] 根据通用程序VI完成用N-Boc-哌啶-4-酮进行的化合物30f (0.15g, 0.59mmol) 的还原性胺化。在通过使用CH₂Cl₂/MeOH 20:1溶剂系统的快速硅胶柱色谱纯化后获得71mg (0.16mmol; 27%产率) 的标题化合物30g。

[1399] C₂₃H₃₆ClN₃O₃的ESI-MS m/z, 实测值438.0/440.0 (M+1)⁺

[1400] 步骤8

[1401] ((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-1-甲基-4-(哌啶-4-基)哌嗪-2-基) 甲醇盐酸盐 (30h) 的合成

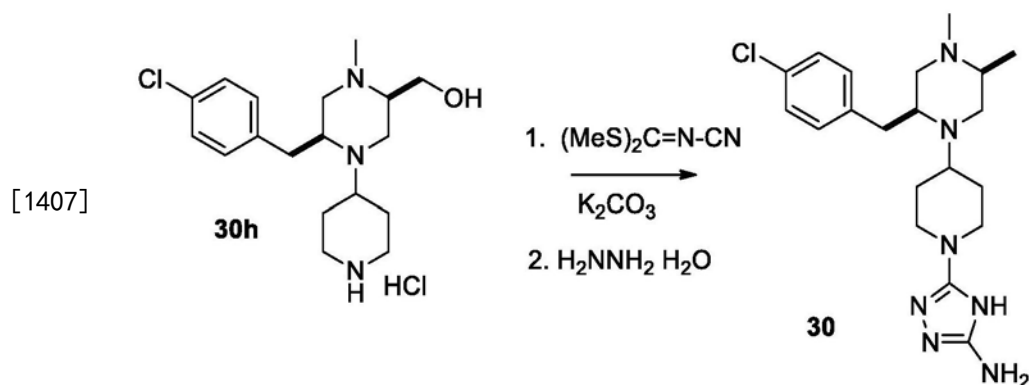


[1403] 根据通用程序VII, 将70mg (0.16mmol) 的化合物30g在HCl于1,4-二噁烷中的5mL的4M溶液中搅拌1小时。真空除去挥发物以得到71mg (100%) 呈盐酸盐形式的标题化合物30h。

[1404] C₁₈H₂₈ClN₃O的ESI-MS m/z, 实测值338.2/340.2 (M+1)⁺

[1405] 步骤9

[1406] 5-(4-((2S,5S)-2-(4-氯苄基)-4,5-二甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (30) 的合成



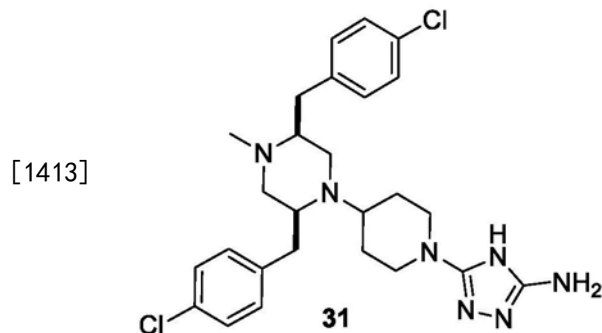
[1408] 根据通用程序VIII, 由化合物30h开始完成1,2,4-三唑环的形成。在通过反相色谱纯化 (44%产率) 后获得30mg (0.07mmol) 的最终化合物30。

[1409] C₂₀H₃₀ClN₇O的ESI-MS m/z, 实测值420.1/422.1 (M+1)⁺

[1410] ^1H NMR (D_2O , 700MHz) δ 7.35–7.33 (m, 2H), 7.27–7.25 (m, 2H), 4.03–3.99 (m, 1H), 3.81 (d, $J=13\text{Hz}$, 2H), 3.73 (brs, 1H), 3.6–3.56 (m, 1H), 3.45–3.4 (m, 1H), 3.37–3.33 (m, 1H), 3.3 (brs, 3H), 3.28–3.25 (m, 1H), 3.21–3.16 (m, 2H), 2.99–2.94 (m, 1H), 2.92–2.88 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.01–1.97 (m, 1H), 1.93–1.89 (m, 1H), 1.62–1.55 (m, 2H)。

[1411] 实施例31

[1412] 5-(4-((2S,5S)-2,5-双(4-氯苄基)-4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (31)



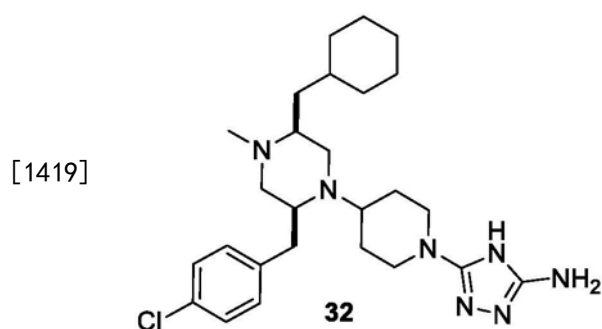
[1414] 除了在第三合成步骤中用L-对氯苯丙氨酸甲酯代替L-丝氨酸甲酯使化合物30b还原性胺化之外,以与实施例30相同的方式制备标题化合物31及其中间体。制备了83mg的标题化合物31。

[1415] $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_7$ 的ESI-MS m/z ,实测值514.2/516.1 ($M+1$) $^+$

[1416] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 700MHz) δ 7.34–7.26 (m, 4H), 7.22 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 5.44 (bs, 2H), 3.69–3.60 (m, 2H), 2.95–2.84 (m, 2H), 2.83–2.75 (m, 1H), 2.71–2.52 (m, 5H), 2.38–2.31 (m, 1H), 2.27–2.21 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01–1.98 (m, 1H), 1.75–1.68 (m, 1H), 1.60–1.52 (m, 1H), 1.35–1.07 (m, 2H)。

[1417] 实施例32

[1418] 5-(4-((2S,5S)-2-(4-氯苄基)-5-(环己基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (32)



[1420] 除了在第三合成步骤中用L-环己基丙氨酸甲酯代替L-丝氨酸甲酯使化合物30b还原性胺化之外,以与实施例30相同的方式制备标题化合物及其中间体。制备了59mg的标题化合物32。

[1421] $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{ClN}_7$ 的ESI-MS m/z ,实测值486.3/488.3 ($M+1$) $^+$

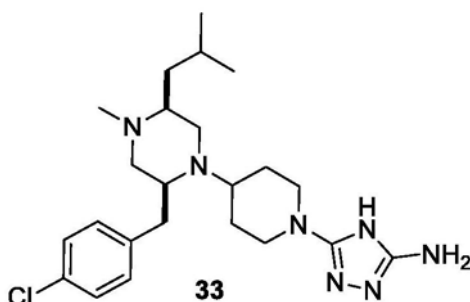
[1422] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ 7.34 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.28 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 5.55 (bs, 1H), 3.92–3.59 (m, 2H), 3.17–2.49 (m, 12H), 1.79 (m, 7H), 1.45–1.00 (m, 7H), 0.99–

0.71m, 2H)。

[1423] 实施例33

[1424] 5-(4-((2S,5S)-2-(4-氯苄基)-5-异丁基-4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(33)

[1425]



[1426] 除了第三合成步骤中用L-亮氨酸甲酯代替L-丝氨酸甲酯使化合物30b还原性胺化之外,以与实施例30相同的方式制备标题化合物及其中间体。制备了37mg的标题化合物33。

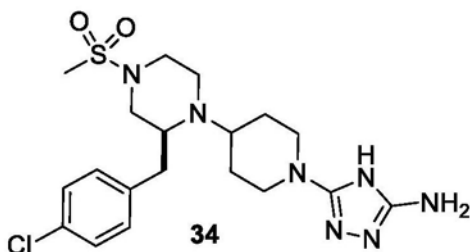
[1427] $C_{23}H_{36}ClN_7$ 的ESI-MS m/z , 实测值446.2/448.2 ($M+1$)⁺

[1428] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250MHz) δ 7.38 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 3.79 (dd, $J=9.7, 6.6$ Hz, 2H), 3.13-2.60 (m, 6H), 2.54-2.30 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.17-1.2 (m, 9H), 0.93 (dd, $J=11.6, 6.4$ Hz, 6H)。

[1429] 实施例34

[1430] (S)-5-(4-(2-(4-氯苄基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(34)

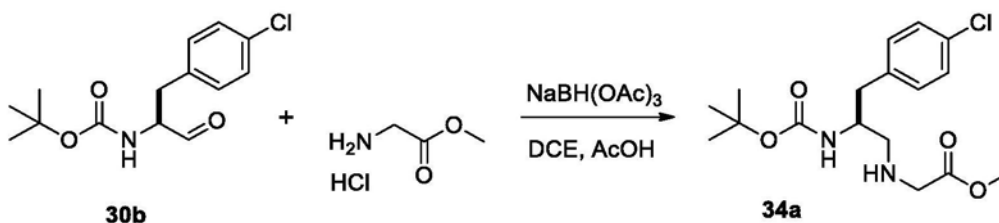
[1431]



[1432] 步骤1

[1433] (S)-2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氯苄基)丙基)-氨基)乙酸甲酯(34a)的合成

[1434]

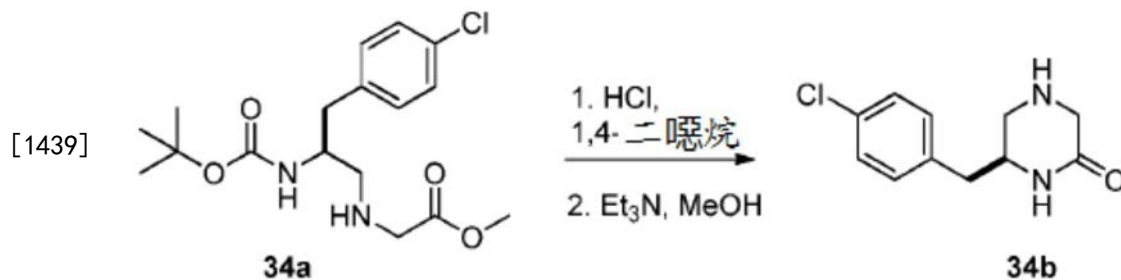


[1435] 根据通用程序XIII,由醛30b和甘氨酸甲酯盐酸盐合成标题化合物。获得2.49g (7.0mmol)的化合物34a (99%产率)。

[1436] $C_{17}H_{25}ClN_2O_4$ 的ESI-MS m/z , 实测值357.2/359.2 ($M+1$)⁺

[1437] 步骤2

[1438] (S)-6-(4-氯苄基)哌嗪-2-酮 (34b) 的合成

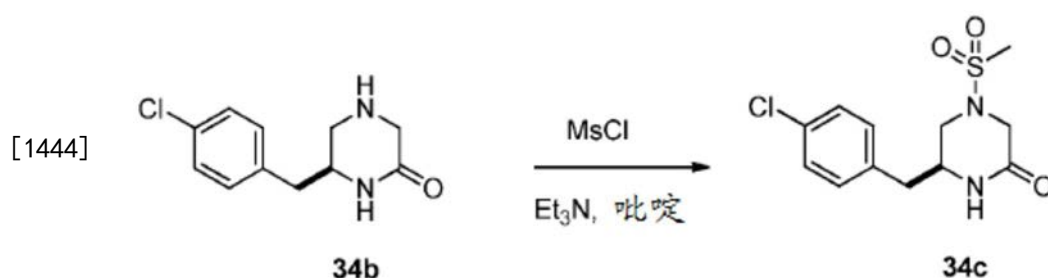


[1440] 根据通用程序X由化合物34a合成标题化合物。获得0.97g (4.3mmol) 的化合物34b (64%产率)。

[1441] C₁₁H₁₃ClN₂O的ESI-MS m/z, 实测值225.2/227.2 (M+1)⁺

[1442] 步骤3

[1443] (S)-6-(4-氯苄基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪-2-酮 (34c) 的合成

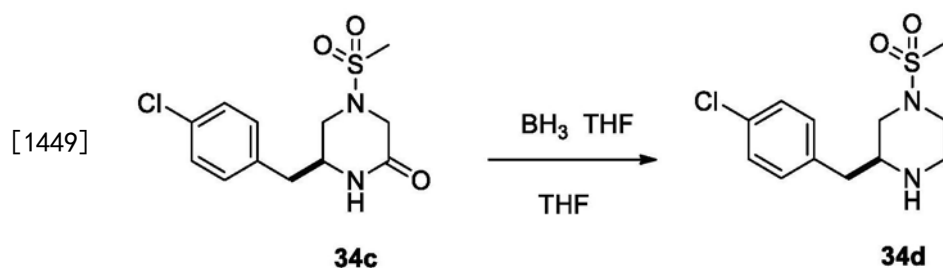


[1445] 根据通用程序XV由化合物34b合成标题化合物。获得0.45g (1.5mmol) 的化合物34c (37%产率)。

[1446] C₁₂H₁₅ClN₂O₃S的ESI-MS m/z, 实测值303.1/305.1 (M+1)⁺

[1447] 步骤4

[1448] (S)-3-(4-氯苄基)-1-(甲基磺酰基)哌嗪 (34d) 的合成

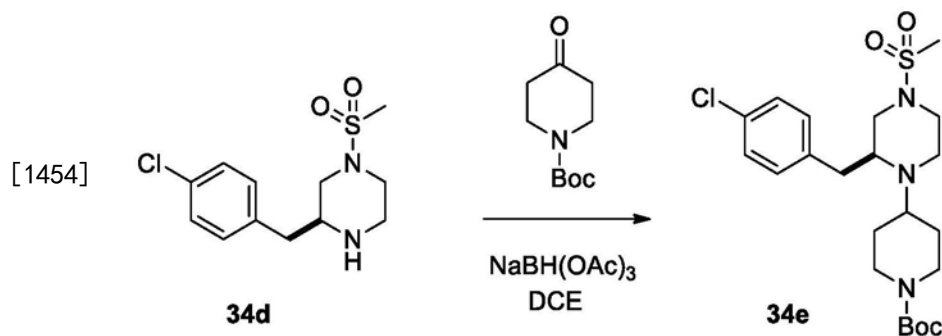


[1450] 根据通用程序VI由化合物34c合成标题化合物。获得0.29g (1.0mmol) 的化合物34d (87%产率)。

[1451] C₁₂H₁₇ClN₂O₂S的ESI-MS m/z, 实测值289.2/291.2 (M+1)⁺

[1452] 步骤5

[1453] (S)-4-(2-(4-氯苄基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (34e) 的合成

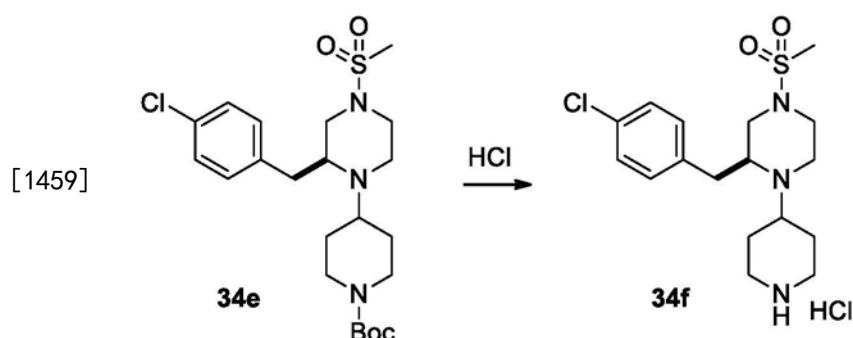


[1455] 根据通用程序VII,通过用化合物34d进行N-Boc哌啶-4-酮的还原性胺化来完成标题化合物的合成。获得0.36g (0.76mmol) 的化合物34e (87%产率)。

[1456] $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ 的ESI-MS m/z ,实测值472.2/474.2 ($M+1$)⁺

[1457] 步骤6

[1458] (S)-2-(4-氯苄基)-4-(甲基磺酰基)-1-(哌啶-4-基)哌啶盐酸盐 (34f) 的合成

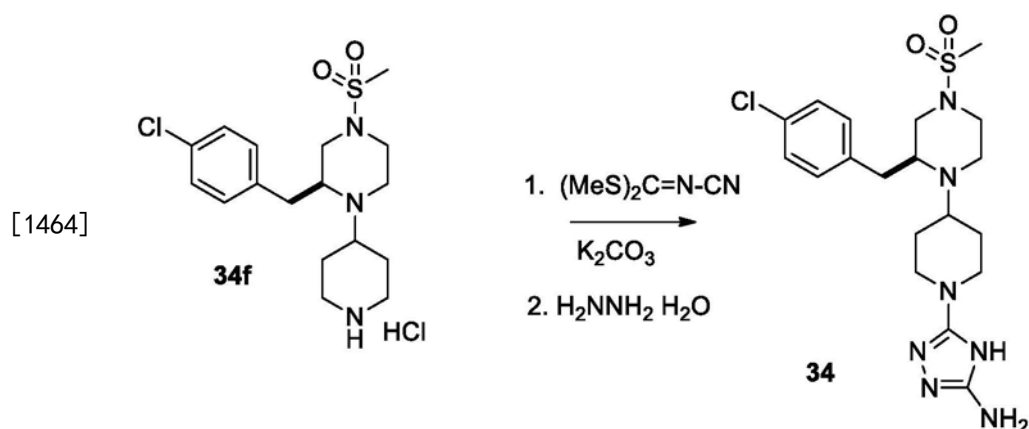


[1460] 根据通用程序VII由化合物34e合成标题化合物。获得0.26g (0.7mmol) 的化合物34f (92%产率)。

[1461] $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ 的ESI-MS m/z ,实测值372.2/374.2 ($M+1$)⁺

[1462] 步骤7

[1463] (S)-5-(4-(2-(4-氯苄基)-4-(甲基磺酰基)哌啶-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (34) 的合成



[1465] 根据通用程序VIII,从化合物34f开始完成1,2,4-三唑环的形成。合成了170mg (0.37mmol) 的最终化合物 (54%产率)。

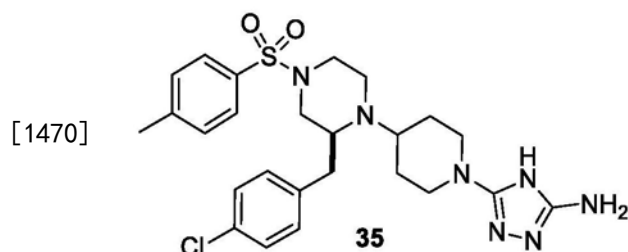
[1466] $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}$ 的ESI-MS m/z ,实测值454.2/456.2 ($M+1$)⁺

[1467] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 250MHz) δ 10.86 (s, 1H), 7.33-7.06 (m, 4H), 5.42 (s, 2H), 3.67 (dd,

$J=13.1, 3.7\text{Hz}, 2\text{H}$), $3.13\text{--}2.71\text{ (m, 6H)}$, 2.70 (s, 3H) , $2.68\text{--}2.48\text{ (m, 6H)}$, $1.79\text{--}1.56\text{ (m, 2H)}$, $1.46\text{--}1.14\text{ (m, 2H)}$ 。

[1468] 实施例35

[1469] (S)-5-(4-(2-(4-氯苄基)-4-甲苯磺酰基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (35)



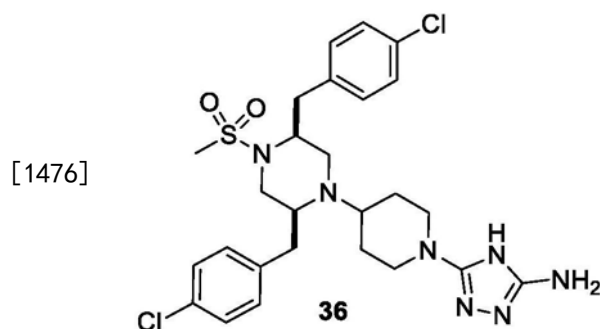
[1471] 除了第三合成步骤中用甲苯磺酰氯代替甲磺酰氯使化合物34b磺酰化之外, 以与实施例34相同的方式制备标题化合物及其中间体。制备了37mg的标题化合物35。

[1472] $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}$ 的ESI-MS m/z , 实测值530.1/532.1 ($M+1$)⁺

[1473] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6, 500\text{MHz}$) δ 10.91 (s, 1H), 7.52–7.47 (m, 2H), 7.41–7.30 (m, 4H), 7.25–7.19 (m, 2H), 5.48 (bs, 1H), 3.68 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 3.06–2.93 (m, 2H), 2.83–2.47 (m, 9H), 2.54–2.47 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.74–1.57 (m, 2H), 1.33–1.22 (m, 2H)。

[1474] 实施例36

[1475] 5-(4-((2S,5S)-2,5-双(4-氯苄基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (36)



[1477] 步骤1

[1478] (3S,6S)-3,6-双(4-氯苄基)哌嗪-2-酮 (36a) 的合成

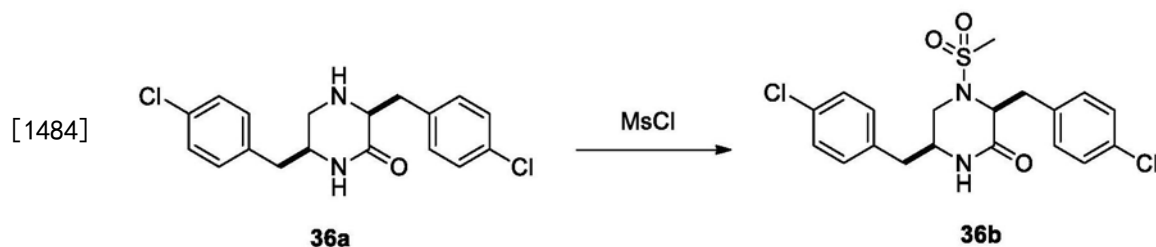


[1480] 根据通用程序XIII将通过L-对氯苯丙氨酸甲酯和N-保护的氨基醛30b的还原性胺化而获得的化合物31c (实施例31的合成中的中间体) 脱保护并且根据通用程序X环化, 从而提供哌嗪酮36a。合成了1.0g (2.86mmol) 的化合物36a (83%产率)。

[1481] $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ 的ESI-MS m/z , 实测值349.3/351.3 ($M+1$)⁺

[1482] 步骤2

[1483] (3S,6S)-3,6-双(4-氯苄基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪-2-酮(36b)的合成

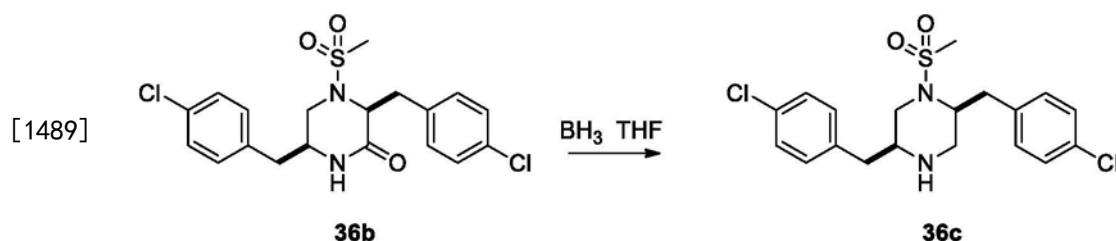


[1485] 根据通用程序XV由化合物36a合成标题化合物。获得0.21g (0.49mmol) 的化合物36b (50%产率)。

[1486] $C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_3S$ 的ESI-MS m/z , 实测值427.5/429.5 ($M+1$)⁺

[1487] 步骤3

[1488] (2S,5S)-2,5-双(4-氯苄基)-1-(甲基磺酰基)哌嗪(36c)的合成



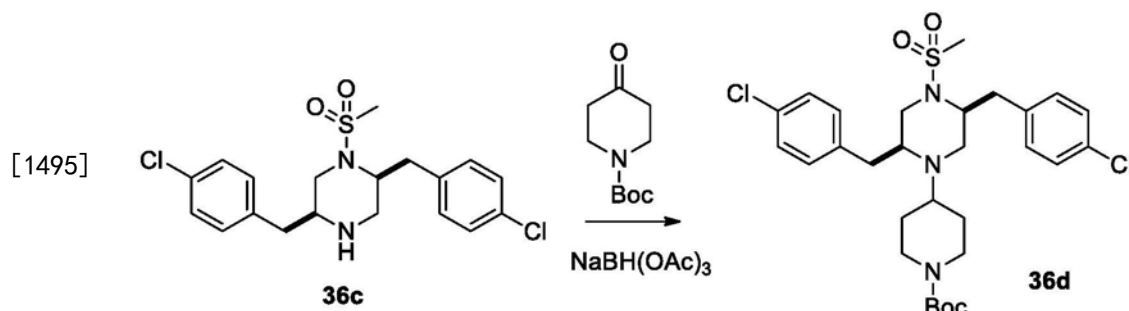
[1490] 根据通用程序VI由化合物36b合成标题化合物。获得0.20g (0.48mmol) 的化合物36c (99%产率)。

[1491] $C_{19}H_{22}Cl_2N_2O_2S$ 的ESI-MS m/z , 实测值413.5/415.5 ($M+1$)⁺

[1492] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 7.33–7.22 (m, 4H), 7.23–7.05 (m, 4H), 4.08–4.00 (m, 1H), 3.71–3.53 (m, 1H), 3.15–2.98 (m, 2H), 2.95–2.70 (m, 4H), 2.56–2.44 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.58–1.49 (m, 1H), 1.46–1.32 (m, 1H)。

[1493] 步骤4

[1494] 4-((2S,5S)-2,5-双(4-氯苄基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(36d)的合成



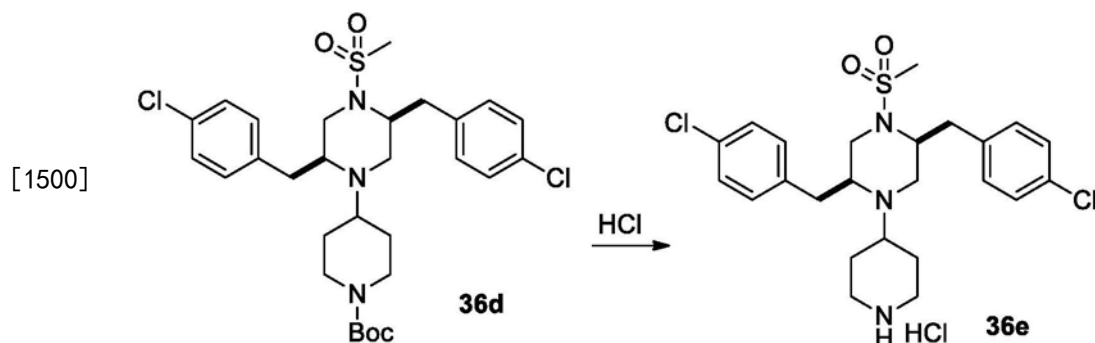
[1496] 根据通用程序VII由化合物36c合成标题化合物。获得0.30g (0.50mmol) 的化合物36d (83%产率)。

[1497] $C_{29}H_{39}Cl_2N_3O_4S$ 的ESI-MS m/z , 实测值597.1/599.1 ($M+1$)⁺

[1498] 步骤5

[1499] (2S,5S)-2,5-双(4-氯苄基)-1-(甲基磺酰基)-4-(哌啶-4-基)哌嗪盐酸盐(36e)

的合成

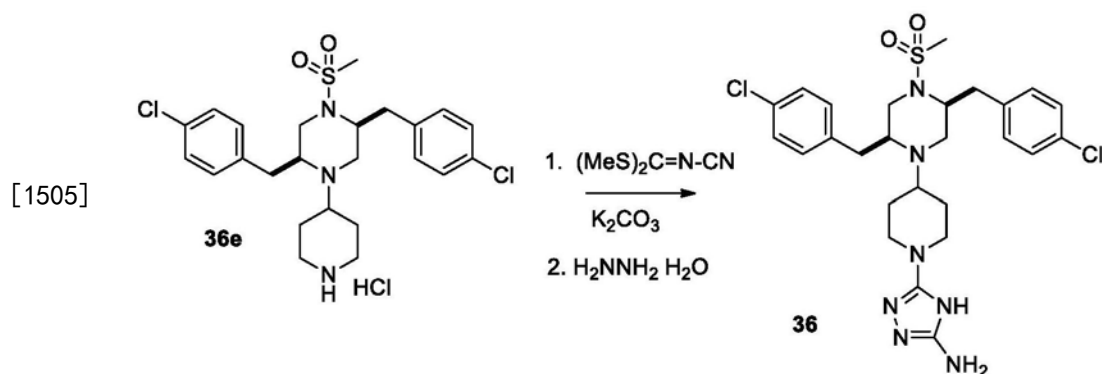


[1501] 根据通用程序VII由化合物36d合成标题化合物。获得0.16g (0.32mmol) 的化合物36e (66%产率)。

[1502] $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 的ESI-MS m/z , 实测值497.1/499.1 ($M+1$)⁺

[1503] 步骤6

[1504] 5-(4-((2S,5S)-2,5-双(4-氯苄基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(36)的合成



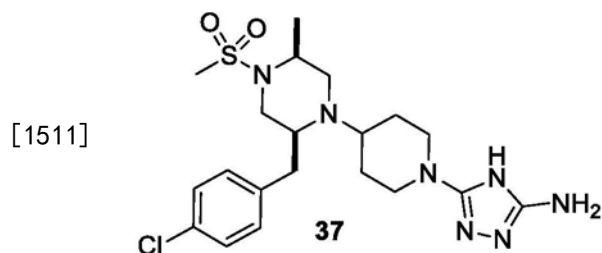
[1506] 根据通用程序VIII,从化合物36e开始完成1,2,4-三唑环的形成。合成了25mg (0.043mmol) 的最终化合物36 (20%产率)。

[1507] $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ 的ESI-MS m/z , 实测值578.0/580.0 ($M+1$)⁺

[1508] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ 7.34 (m, 4H), 7.19 (m, 4H), 3.97-3.82 (m, 1H), 3.78 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.68 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.24-2.94 (m, 6H), 2.93-2.72 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.36-2.19 (m, 1H), 1.70-1.39 (m, 3H), 1.31-1.15 (m, 1H)。

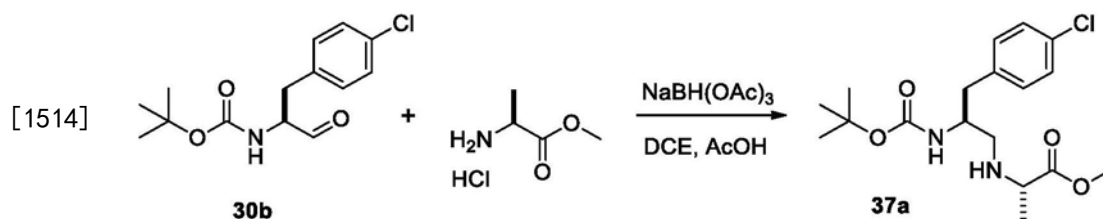
[1509] 实施例37

[1510] 5-(4-((2S,5S)-2-(4-氯苄基)-5-甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(37)



[1512] 步骤1

[1513] (S)-2-(((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氯苄基)丙基)氨基)丙酸甲酯(37)的合成



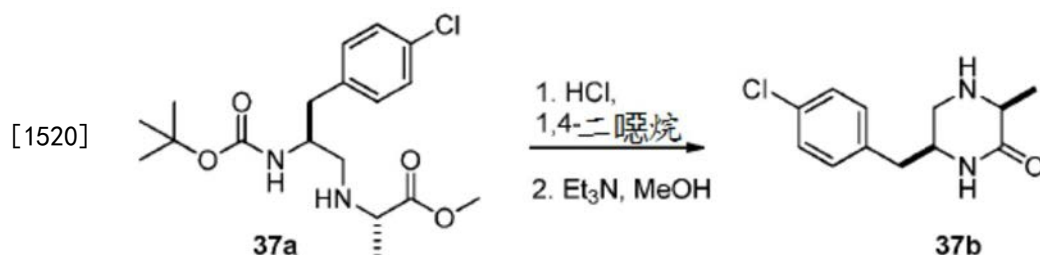
[1515] 根据通用程序XIII,由中间体30b和L-丙氨酸甲酯盐酸盐合成标题化合物。在通过于AcOEt/己烷1:6溶剂系统中的柱色谱纯化后获得10.2g(27.5mmol)的化合物37a(72%产率)。

[1516] $C_{18}H_{27}ClN_2O_4$ 的ESI-MS m/z ,实测值371.2/373.2(M+1)⁺

[1517] ^1H NMR(DMSO- d_6 ,500MHz) δ 7.26(AA'BB',J=8.3Hz,2H),7.15(AA'BB',J=8.5Hz,2H),3.57(s,3H),3.55-3.18(m,2H),2.76(dd,J=5.4,13.3Hz,1H),2.55-2.46(m,2H),2.38-2.30(m,1H),1.26(s,9H),1.13(d,J=7Hz,3H)。

[1518] 步骤2

[1519] (3S,6S)-6-(4-氯苄基)-3-甲基哌嗪-2-酮(37b)的合成

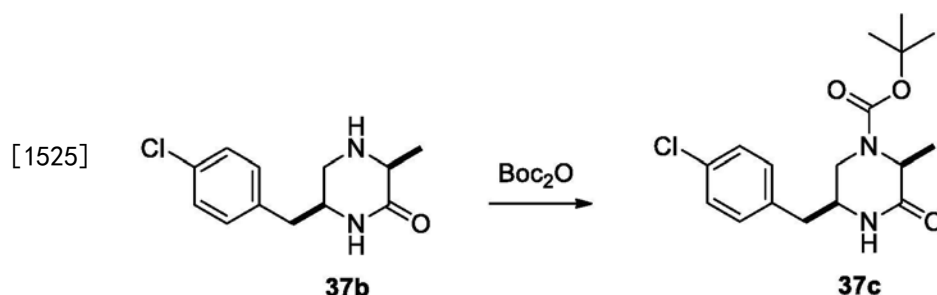


[1521] 根据通用程序X由化合物37a合成标题化合物。获得5.8g(24.3mmol)的产物37b(89%产率)。

[1522] $C_{12}H_{15}ClN_2O$ 的ESI-MS m/z ,实测值239.0/241.0(M+1)⁺

[1523] 步骤3

[1524] (2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基-3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁酯(37c)的合成

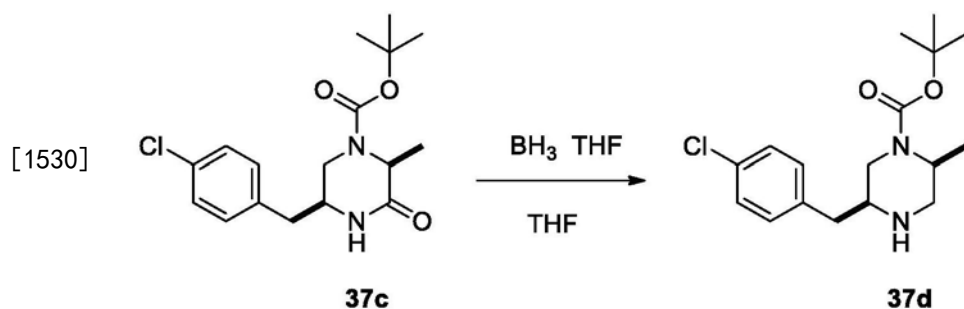


[1526] 向化合物37b(3.74g,15.6mmol)于DCM(60mL)中的溶液添加二碳酸二叔丁酯(Boc₂O)(5.1g,23.5mmol)。在1小时后,将反应混合物浓缩并直接上样到硅胶上,并通过AcOEt/己烷溶剂系统中的柱色谱(1:8至1:1的梯度洗脱)纯化,从而得到3.70g(10.9mmol;70%产率)的标题化合物37c。

[1527] $C_{17}H_{23}ClN_2O_3$ 的ESI-MS m/z ,实测值339.1/341.1(M+1)⁺

[1528] 步骤4

[1529] (2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(37d)的合成

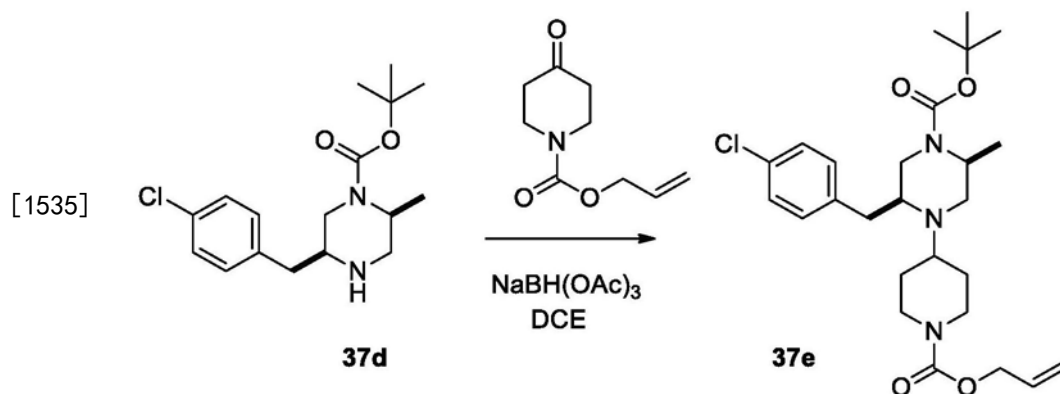


[1531] 根据通用程序V合成标题化合物,不同之处在于未添加2M HCl,而是将反应混合物小心地用水(30mL)猝灭,然后添加150mL的1MNaOH,并用二乙醚萃取反应物数次。将有机物经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,从而得到5.5g(16.9mmol;99%产率)的化合物37d。它经发现具足够的纯度以用于下一步骤。

[1532] C₁₇H₂₅ClN₂O₂的ESI-MS m/z,实测值269.2/271.2 (M+1-tBu)⁺,225.1/227.1 (M+1-Boc)⁺

[1533] 步骤5

[1534] (2S,5S)-4-(1-((烯丙氧基)羰基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(37e)的合成

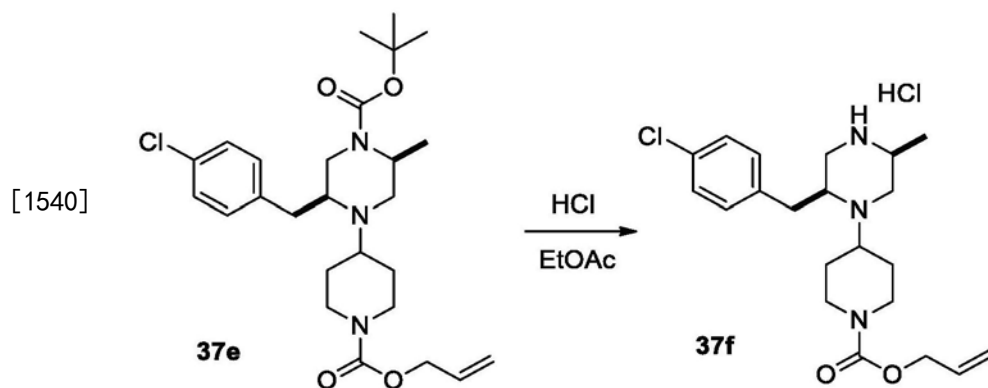


[1536] 根据通用程序VI,通过使化合物37d与N-Alloc-哌啶-4-酮反应来完成标题化合物的合成。从5.5g(16.9mmol)原料37d开始,在AcOEt/己烷1:2溶剂系统中进行色谱纯化后,获得2.64g(5.36mmol,31%产率)的化合物37e。

[1537] C₂₆H₃₈ClN₃O₄的ESI-MS m/z,实测值492.2/494.2 (M+1)⁺

[1538] 步骤6

[1539] 4-((2S,5S)-2-(4-氯苄基)-5-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸烯丙酯盐酸盐(37f)的合成



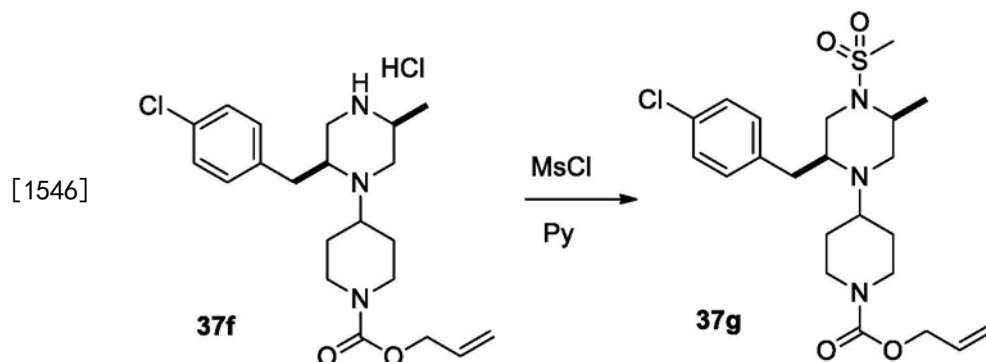
[1541] 根据通用程序VII从化合物37e除去Boc-保护基团。获得2.1g (4.91mmol) 的标题化合物37f (92%产率)。

[1542] $C_{21}H_{30}ClN_3O_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值392.0/394.0 (M+1)⁺

[1543] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 7.32 (AA'BB', J=8.5Hz, 2H), 7.28 (AA'BB', J=8.5Hz, 2H), 5.92-5.83 (m, 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 4H), 2.80-2.71 (m, 4H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 1.65-1.57 (m, 1H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.14 (d, J=6.4Hz, 3H)。

[1544] 步骤7

[1545] 4-((2S,5S)-2-(4-氯苄基)-5-甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸烯丙酯 (37g) 的合成

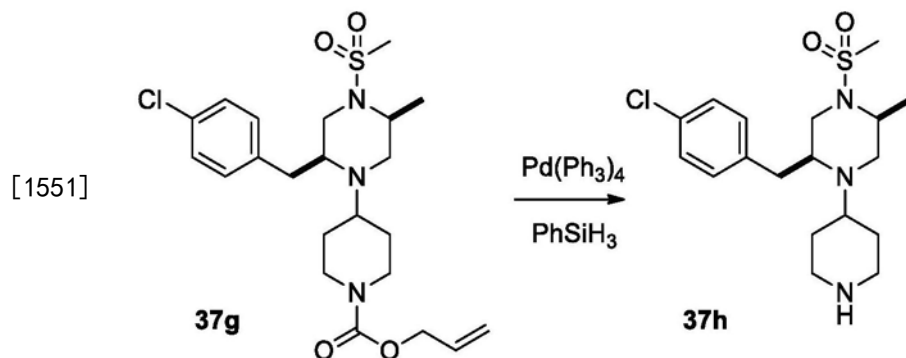


[1547] 根据通用程序XV由中间体37f合成标题化合物。获得0.34g (0.72mmol) 的化合物37g (85%产率)。

[1548] $C_{22}H_{32}ClN_3O_4S$ 的ESI-MS m/z , 实测值470.1/472.1 (M+1)⁺

[1549] 步骤8

[1550] (2S,5S)-2-(4-氯苄基)-5-甲基-4-(甲基磺酰基)-1-(哌啶-4-基)哌嗪 (37h) 的合成



[1552] 根据通用程序XVI由中间体37g合成标题化合物。获得260mg足够纯以用于下一反应的标题化合物37h (0.67mmol; 产率93%)。

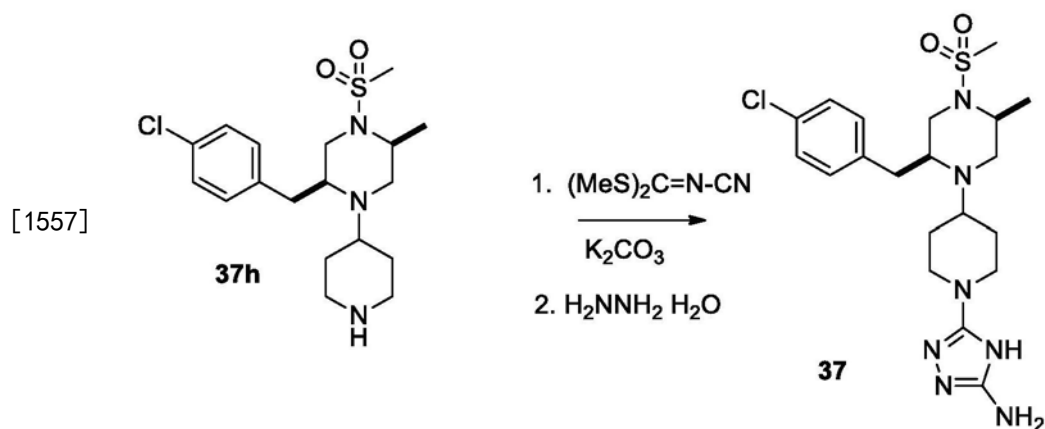
[1553] $C_{18}H_{28}ClN_3O_2S$ 的ESI-MS m/z , 实测值386.2/388.2 (M+1)⁺

[1554] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz), δ 7.35-7.22 (m, 4H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.07-2.89 (m, 3H), 2.86-2.72 (m, 5H), 2.78 (s, 3H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.60-2.47 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.30-1.16 (m, 1H), 1.14 (d, J

=6.6Hz, 3H)。

[1555] 步骤9

[1556] 5-(4-((2S,5S)-2-(4-氯苄基)-5-甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(37)的合成



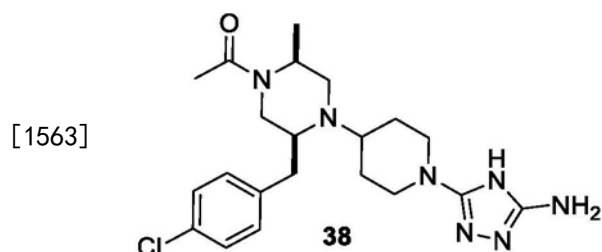
[1558] 根据通用程序VIII,由化合物37h开始完成1,2,4-三唑环的形成。合成了32mg (0.07mmol)的最终化合物37。

[1559] $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}$ 的ESI-MS m/z ,实测值468.3/470.3 $(\text{M}+1)^+$

[1560] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ 7.38 (AA'BB', $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.33 (AA'BB', $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 3.85-3.72 (m, 6H), 3.37-3.00 (m, 5H), 2.89 (s, 3H), 2.80-2.64 (m, 2H), 2.03-1.65 (m, 3H), 1.60-1.41 (m, 1H), 1.26 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 3H)。

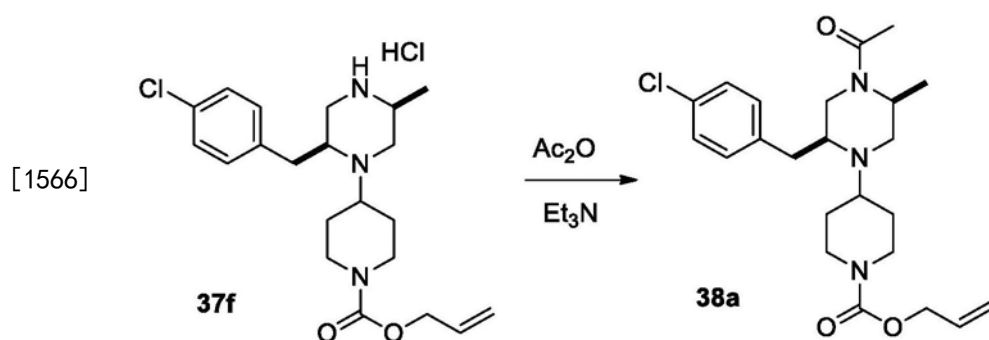
[1561] 实施例38

[1562] 1-((2S,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酮(38)



[1564] 步骤1

[1565] 4-((2S,5S)-4-乙酰基-2-(4-氯苄基)-5-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸烯丙酯(38a)的合成



[1567] 向中间体37f (0.35g, 0.75mmol) 和三乙胺 (Et_3N) (0.2mL, 1.5mmol) 于5mL二氯甲烷中的溶液添加乙酸酐 (0.11g, 1.12mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时, 且然后用0.1M HCl 、5% NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤, 干燥并浓缩以得到0.23g (0.53mmol; 产率71%) 呈无色油状物的标题化合物38a。

[1568] $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 的ESI-MS m/z , 实测值434.1/436.1 ($\text{M}+1$)⁺

[1569] 步骤2和3

[1570] 1-((2S, 5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1, 2, 4-三唑-3-基) 哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-2-甲基哌嗪-1-基) 乙酮 (38) 的合成

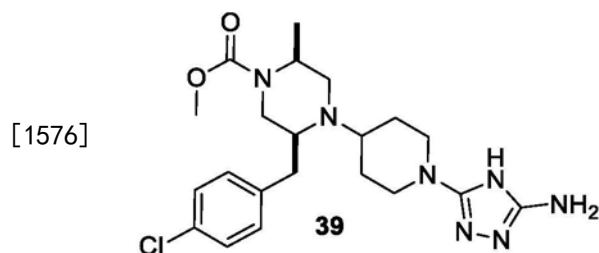
[1571] 分别根据通用程序XVI和通用程序VIII, 从化合物38a开始完成Alloc-基团除去和1, 2, 4-三唑环形成。合成了28mg (0.06mmol) 的最终化合物38。

[1572] $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}$ 的ESI-MS m/z , 实测值432.1/434.1 ($\text{M}+1$)⁺

[1573] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, +75°C, 500MHz) δ 7.34 (AA'BB', $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.31 (AA'BB', $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.88-3.71 (m, 4H), 3.48-3.28 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 3.00-2.64 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.82-1.62 (m, 3H), 1.55-1.38 (m, 1H), 1.15 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 3H)。

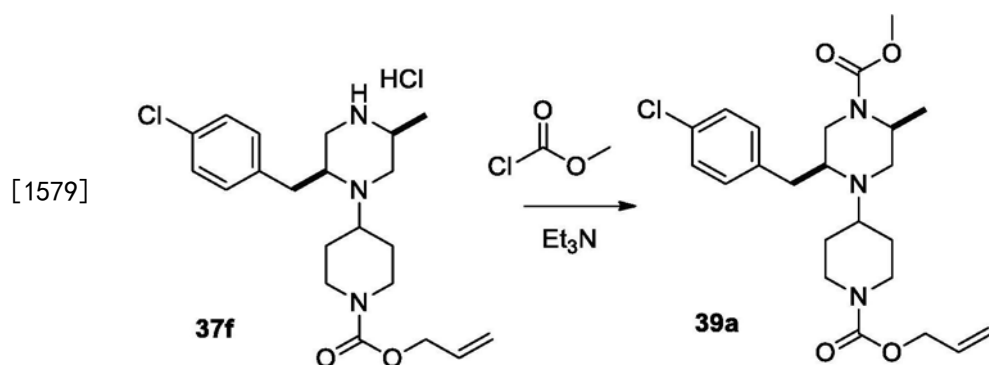
[1574] 实施例39

[1575] (2S, 5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1, 2, 4-三唑-3-基) 哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸甲酯 (39)



[1577] 步骤1

[1578] (2S, 5S)-4-(1-((烯丙氧基) 羰基) 哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸甲酯 (39a) 的合成



[1580] 向中间体37f (0.35g, 0.75mmol) 和三乙胺 (Et_3N) (0.2mL, 1.5mmol) 于5mL二氯甲烷中的溶液添加氯甲酸甲酯 (0.11g, 1.2mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时, 且然后将其用0.1M HCl 、5% NaHCO_3 、盐水洗涤, 干燥并浓缩以得到0.26g (0.58mmol, 77% 产率) 呈无色油状物的标题化合物39a。

[1581] $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 的ESI-MS m/z , 实测值449.1/451.1 ($\text{M}+1$)⁺

[1582] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz), δ 7.23 (AA'BB', $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.11 (AA'BB', $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 5.96-5.84 (m, 1H), 5.30-5.13 (m, 3H), 4.55-4.51 (m, 2H), 4.30-4.04 (m, 4H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.02-2.86 (m, 3H), 2.85-2.65 (m, 3H), 2.62-2.39 (m, 5H), 1.12 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)

[1583] 步骤2和3

[1584] (2S, 5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-2-甲基哌嗪-1-甲酸甲酯 (39) 的合成

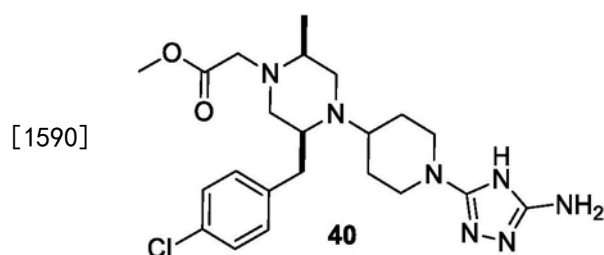
[1585] 分别根据通用程序XVI和通用程序VIII, 从化合物39a开始完成Alloc-基团除去和1,2,4-三唑环形成。合成了57mg (0.06mmol) 的最终化合物39。

[1586] $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{ClN}_7\text{O}_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值448.0/450.0 ($M+1$)⁺

[1587] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ 7.44 (AA'BB', $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.33 (AA'BB', $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 4.30-4.19 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 4H), 3.68-3.54 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.40-3.28 (m, 2H), 3.03-2.87 (m, 3H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.67-1.49 (m, 1H), 1.18 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H)。

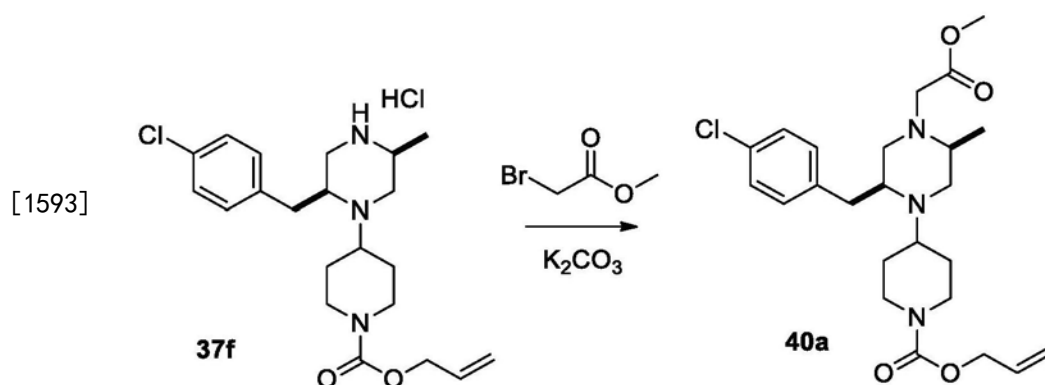
[1588] 实施例40

[1589] 2-((2S, 5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酸甲酯 (40)



[1591] 步骤1

[1592] 4-((2S, 5S)-2-(4-氯苄基)-4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-5-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-甲酸烯丙酯 (40a) 的合成



[1594] 将化合物37f (0.8g, 1.72mmol)、溴乙酸甲酯 (0.47mL, 5.16mmol) 和碳酸钾 (K_2CO_3) (0.72g, 5.16mmol) 于乙腈 (10mL) 中的混合物在60℃下加热2小时。通过过滤除去固体并将滤液吸收到硅胶上, 且通过在AcOEt/己烷1:2中的柱色谱纯化产物, 从而得到0.79g (1.70mmol) 的标题化合物40a (99%产率)。

[1595] $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 的ESI-MS m/z , 实测值464.1/466.1 ($M+1$)⁺

[1596] 步骤2和3。

[1597] 2-((2S,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酸甲酯(40)的合成

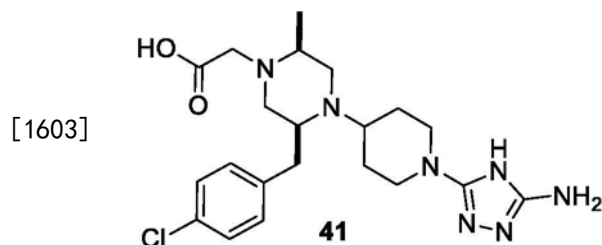
[1598] 分别根据通用程序XVI和通用程序VIII,从化合物40a开始完成Alloc-基团除去和1,2,4-三唑环形成。合成了125mg (0.27mmol)的最终化合物40。

[1599] $C_{22}H_{32}ClN_7O_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值462.2/464.2 ($M+1$)⁺

[1600] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.65 (bs, 1H), 7.40 (AA'BB', $J=8.5$ Hz, 2H), 7.33 (AA'BB', $J=8.3$ Hz, 2H), 3.92-3.76 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.56-3.16 (m, 6H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.95-2.77 (m, 4H), 2.64-2.50 (m, 1H), 2.26-2.10 (m, 2H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.08 (d, $J=5.6$ Hz, 3H)。

[1601] 实施例41

[1602] 2-((2S,5S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-2-甲基哌嗪-1-基)乙酸(41)



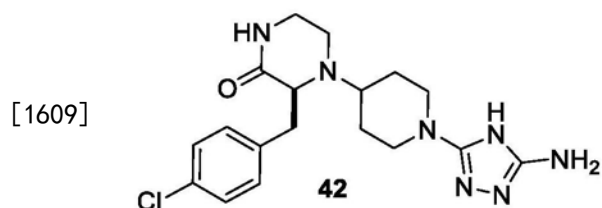
[1604] 将化合物40 (110mg; 0.24mmol) 在2mL的3N HCl中回流3小时,此后真空除去挥发物,并且通过反相色谱纯化残余物。获得65mg (0.14mmol; 60%产率)的标题化合物41。

[1605] $C_{21}H_{30}ClN_7O_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值448.1/450.1 ($M+1$)⁺

[1606] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz) δ 9.60 (bs, 1H), 7.39 (AA'BB', $J=8.3$ Hz, 2H), 7.34 (AA'BB', $J=8.5$ Hz, 2H), 3.94-3.34 (m, 6H), 3.31-3.18 (m, 2H), 3.12-2.96 (m, 2H), 2.96-2.76 (m, 4H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.27-2.08 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 2H), 1.09 (d, $J=5$ Hz, 3H)。

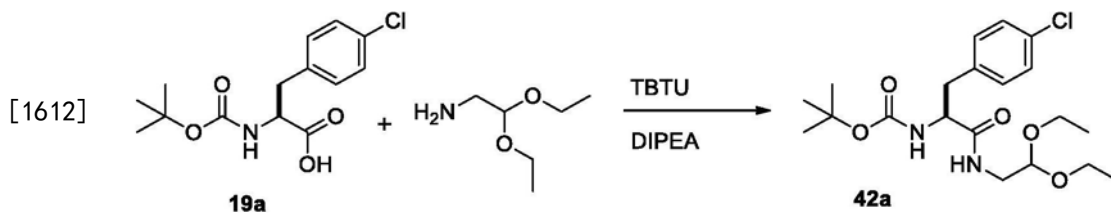
[1607] 实施例42

[1608] (S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-氯苄基)哌嗪-2-酮(42)



[1610] 步骤1

[1611] (S)-(3-(4-氯苄基)-1-((2,2-二乙氧基乙基)氨基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(42a)的合成



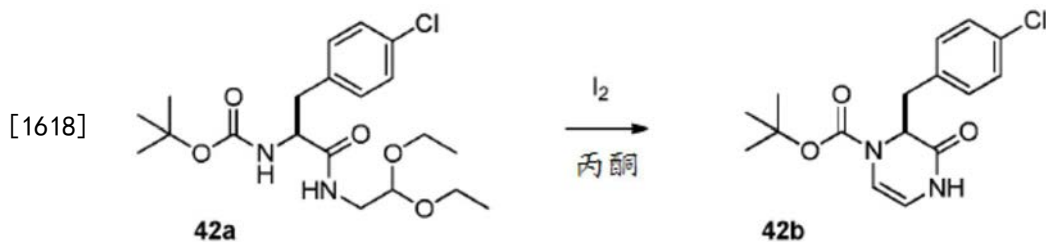
[1613] 在室温下,将化合物19a (1.00g, 3.34mmol) 溶解于DCM (13.4mL) 并添加二异丙基乙胺 (0.87mL, 5.0mmol), 然后添加氨基乙醛二乙基乙缩醛 (0.54mL, 3.67mmol) 和O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐 (TBTU) (1.13g, 3.50mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时,用二氯甲烷稀释并用1M K_2CO_3 和1M HCl 盐水洗涤,经无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤并真空浓缩。通过使用二氯甲烷 (DCM)、然后DCM/MeOH 100:1溶剂系统的快速色谱纯化残余物。获得1.27g (3.07mmol; 92%产率) 的标题化合物42a。

[1614] $C_{20}H_{31}ClN_2O_5$ 的ESI-MS m/z , 实测值415.4/417.4 ($M+1$)⁺

[1615] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ 7.23 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 5.92 (brs, 1H), 5.02 (brs, 1H), 4.28 (brs, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.25 (brs, 1H), 2.99 (brs, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.14 (q, $J=6.9$ Hz, 6H)

[1616] 步骤2

[1617] (S)-2-(4-氯苄基)-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-1(2H)-甲酸叔丁酯 (42b) 的合成



[1619] 将化合物42a (1.38g, 3.33mmol) 溶解于丙酮 (33mL, 10mL/mmol) 中, 然后添加 I_2 (85mg, 0.33mmol) 并将混合物在室温下搅拌过夜。真空除去溶剂, 并将油状残余物溶解于 Et_2O 中, 然后用10% $Na_2S_2O_4$ 洗涤两次。将有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩。通过使用纯DCM、然后DCM/MeOH 100:1溶剂系统的快速色谱纯化残余物。获得0.88g (2.72mmol; 82%产率) 的标题化合物。

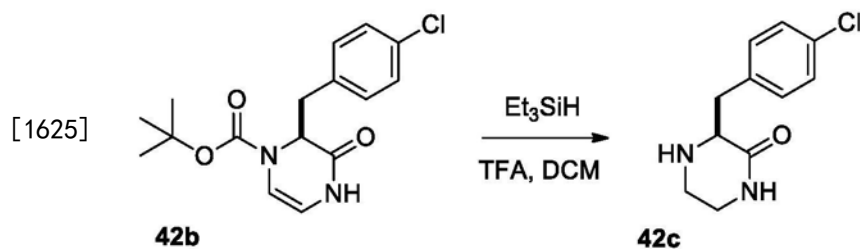
[1620] $C_{16}H_{19}ClN_2O_3$ 的ESI-MS m/z , 实测值322.7/324.7 ($M+1$)⁺

[1621] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) - 由于受阻旋转 δ 而存在两种构象异构体

[1622] {[7.62 (第1种异构体, brs), 7.58 (第2种异构体, brs)], 1H}, {[7.25 (第2种异构体, d, $J=8.0$ Hz), 7.20 (第1种异构体, d, $J=8.0$ Hz)], 2H}, {[7.08 (第1种异构体, d, $J=8.0$ Hz), 7.06 (第2种异构体, d, $J=8$ Hz)], 2H}, {[6.36 (第2种异构体, d, $J=5.8$ Hz), 6.10 (第1种异构体, d, $J=5.8$ Hz)], 1H}, {[5.67 (第2种异构体, t, $J=5.1$ Hz), 5.42 (第1种异构体, t, $J=5.1$ Hz)], 1H}, {[4.99-4.95 (第1种异构体, m), 4.80-4.76 (第2种异构体, m)], 1H}, {[3.02-2.96 (第1种异构体, m), 2.90-2.86 (第2种异构体, m)], 2H}, {[1.35 (第1种异构体, s), 1.17 (第2种异构体, s)], 9H}

[1623] 步骤3

[1624] (S)-3-(4-氯苄基)吡嗪-2-酮 (42c) 的合成



[1626] 向化合物42b (0.58g, 1.80mmol) 于二氯甲烷 (DCM) (5mL) 中的溶液添加三乙基硅烷 Et_3SiH (1.4mL, 8.9mmol), 接着缓慢添加三氟乙酸 (TFA) (1.3mL, 17.8mmol) 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后真空除去挥发物, 并将残余物溶于1M NaOH/与DCM之间。将有机相用盐水洗涤, 干燥并浓缩, 从而得到0.32g (1.42mmol; 79%产率) 的标题化合物42c。

[1627] $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}$ 的ESI-MS m/z , 实测值225.2/227.2 ($\text{M}+1$)⁺

[1628] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.29–7.23 (m, 2H), 7.18 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.11 (s, 1H), 3.59 (dd, $J=9.6, 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.41–3.30 (m, 2H), 3.24 (dq, $J=11.2, 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.06 (dt, $J=12.6, 3.9\text{Hz}$, 1H), 2.93–2.82 (m, 2H)。

[1629] 步骤4–6

[1630] (S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-氯苄基)哌嗪-2-酮 (42) 的合成

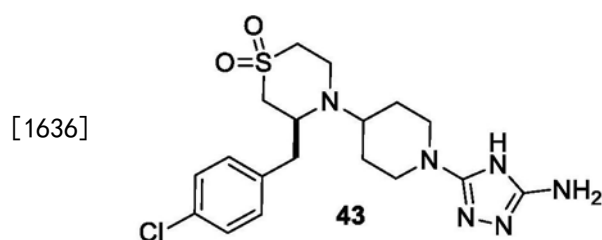
[1631] 如通用程序VI (用N-Boc-哌啶-4-酮进行还原性胺化)、通用程序VII (Boc-去保护) 和通用程序VIII (三唑环形成) 中所描述, 使哌嗪酮42c进行剩余的合成步骤。获得150mg (0.38mmol) 的标题化合物42。

[1632] $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClN}_7\text{O}$ 的ESI-MS m/z , 实测值390.1/392.1 ($\text{M}+1$)⁺

[1633] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz) δ 7.88 (s, 1H), 7.32–7.22 (m, 4H), 3.85–3.59 (m, 4H), 3.15–2.75 (m, 8H), 1.73 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 1.66–1.53 (m, 1H), 1.51–1.28 (m, 2H)。

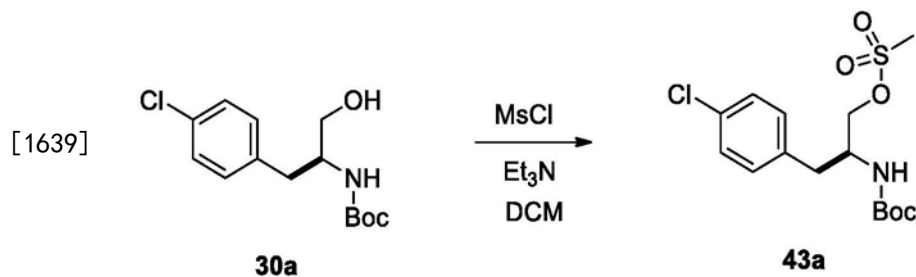
[1634] 实施例43

[1635] (S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-氯苄基)硫代吗啉1,1-二氧化物 (43)



[1637] 步骤1

[1638] (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氯苄基)丙基甲磺酸酯 (45a) 的合成

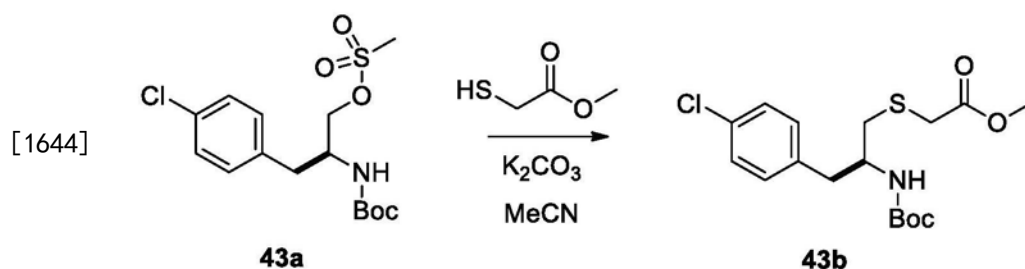


[1640] 向底物30a (1.8g, 6.29mmol) 和三乙胺 (1.4mL, 9.44mmol) 于二氯甲烷的溶液中逐滴添加甲磺酰氯 (0.73mL, 9.44mmol)。在搅拌1小时后, 将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用2M HCl、5% NaHCO₃水溶液、盐水洗涤, 干燥并浓缩。用醚洗涤残余物, 从而得到2.09g呈白色固体的产物43a (5.76mmol; 92%产率)。

[1641] C₁₉H₂₈ClN₃O的ESI-MS m/z, 实测值386.1/388.1 (M+Na)⁺

[1642] 步骤2

[1643] (S)-2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氯苯基)丙基)硫代)乙酸甲酯(43b)的合成

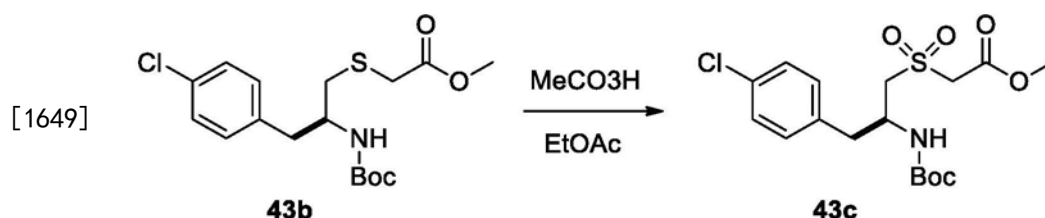


[1645] 将乙腈中的甲磺酸酯43a (2.09g, 5.74mmol)、K₂CO₃ (1.58g, 11.48mmol) 和硫代乙醇酸甲酯 (0.65mL, 11.48mmol) 在回流下加热30分钟, 然后用水稀释反应混合物并用二乙醚萃取产物。将有机物用2M HCl、5% NaHCO₃水溶液、盐水洗涤, 干燥并浓缩, 从而得到2.1g呈黄色油状物的产物43b (5.61mmol; 98%产率)。

[1646] C₁₇H₂₄ClNO₄S的ESI-MS m/z, 实测值374.1/376.1 (M+1)⁺

[1647] 步骤3

[1648] (S)-2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氯苯基)丙基)磺酰基)乙酸甲酯(43c)的合成

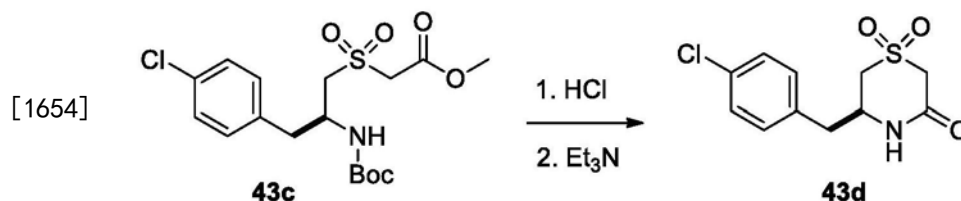


[1650] 向43b (2.1g, 5.74mmol) 于乙酸乙酯中的溶液逐滴添加过乙酸 (2.1mL, 12.83mmol, 于AcOH中39%), 然后将反应物在室温下搅拌过夜并浓缩至干。将残余物用二乙醚研磨, 并且粗43c用于下一步骤。

[1651] C₁₇H₂₄ClNO₆S的ESI-MS m/z, 实测值406.1/408.1 (M+1)⁺

[1652] 步骤4

[1653] (S)-5-(4-氯苄基)硫代吗啉-3-酮1,1-二氧化物(43d)的合成



[1655] 用HCl/二噁烷处理化合物43c (5.74mmol) 并搅拌1小时, 然后浓缩至干。将残余物

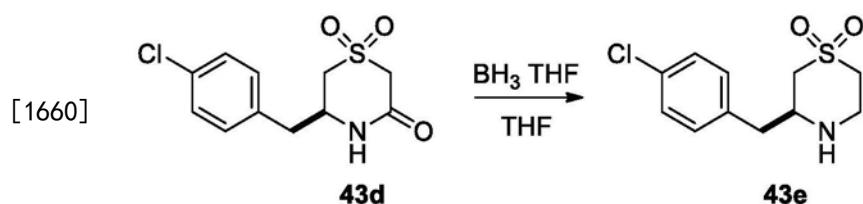
溶解于MeOH中并用Et₃N(1.8mL, 11.48mmol)处理。在30分钟后,浓缩反应物,将残余物溶于二氯甲烷中,用2M HCl、5% NaHCO₃水溶液、盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥并浓缩,从而得到橙色固体。通过用二乙醚研磨除去有色杂质,从而得到0.52g (1.90mmol; 33% 两步产率) 的呈白色固体的化合物43d。

[1656] C₁₁H₁₂ClNO₃S的ESI-MS m/z, 实测值274.1/276.1 (M+1)⁺

[1657] ¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ8.43 (bs, 1H), 7.35 (AA'BB', J=8.3Hz, 2H), 7.26 (AA'BB', J=8.3Hz, 2H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.00 (dd, J=2.6, 16.1Hz, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.09 (dd, J=11.1, 13.7Hz, 1H), 2.97 (dd, J=4.7, 13.5Hz, 1H), 2.82 (dd, J=7.5, 13.5Hz, 1H)。

[1658] 步骤5

[1659] (S)-3-(4-氯苄基)硫代吗啉1,1-二氧化物(43e)的合成



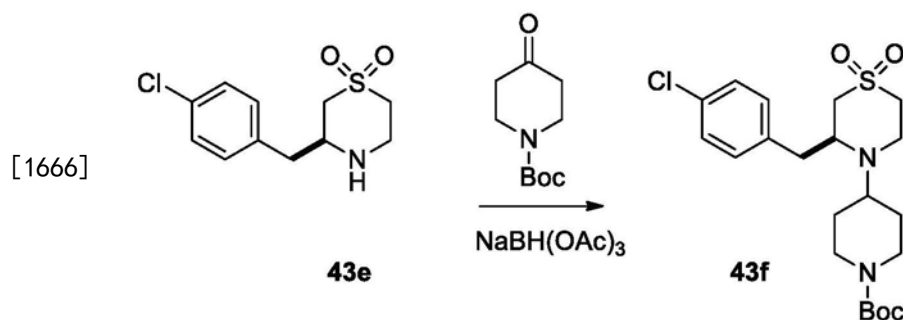
[1661] 将化合物43d (0.42g, 1.53mmol) 溶解于15mL无水THF中并小心地添加硼烷-四氢呋喃复合物(4.6mL, 4.6mmol), 并将反应物在搅拌下加热1小时。此后, TLC揭示原料完全消耗。将反应混合物用水猝灭。添加1N NaOH并且用二乙醚萃取反应混合物。将有机物经MgSO₄干燥并浓缩以得到0.4g的产物43e (1.53mmol; 99% 产率)。

[1662] C₁₁H₁₄ClNO₂S的ESI-MS m/z, 实测值260.1/262.1 (M+1)⁺

[1663] ¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ7.31 (AA'BB', J=8.3Hz, 2H), 7.21 (AA'BB', J=8.3Hz, 2H), 3.37-3.17 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.97-2.74 (m, 4H), 2.72-2.63 (m, 2H)。

[1664] 步骤6

[1665] (S)-4-(3-(4-氯苄基)-1,1-二氧桥硫代吗啉代)哌啶-1-甲酸叔丁酯(43f)的合成



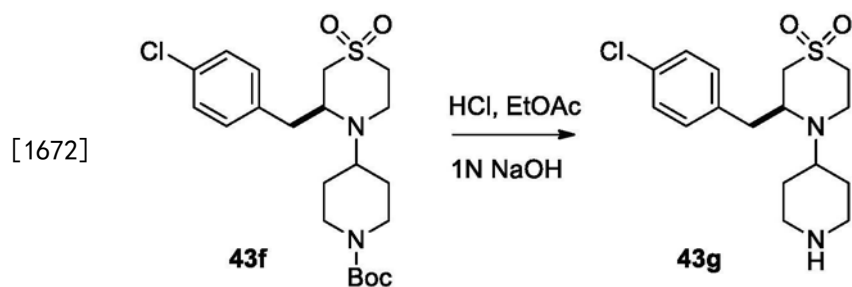
[1667] 根据通用程序VI, 从胺43e (0.4g, 1.53mmol) 和N-Boc-哌啶-4-酮开始进行还原性胺化以得到0.61g的产物43f (1.38mmol; 90% 产率)。

[1668] C₂₁H₃₁ClN₂O₄S的ESI-MS m/z, 实测值443.1/445.1 (M+1)⁺

[1669] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ7.24 (AA'BB', J=8.3Hz, 2H), 7.10 (AA'BB', J=8.3Hz, 2H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.14-3.01 (m, 2H), 3.02-2.57 (m, 6H), 2.26-1.98 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

[1670] 步骤7

[1671] (S)-3-(4-氯苄基)-4-(哌啶-4-基)硫代吗啉1,1-二氧化物(43g)的合成

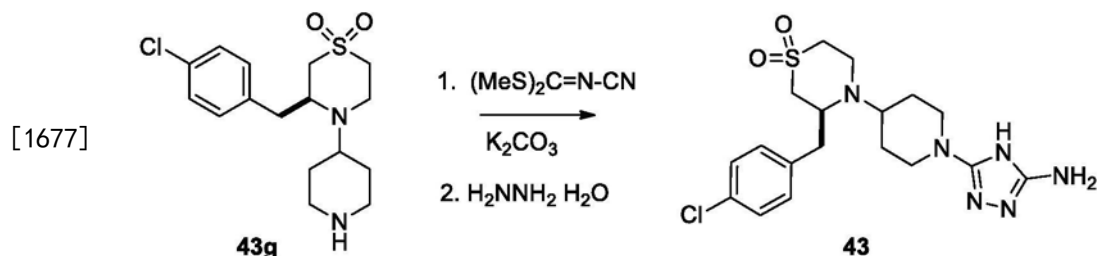


[1673] 如通用程序VII中所描述完成Boc脱保护。通过将其溶于2MNaOH与乙酸乙酯之间,将化合物43g的粗盐酸盐转化为游离碱。分离各相并以通常方式干燥有机相。蒸除溶剂得到0.42g (1.22mmol; 89%产率)的标题化合物43g。

[1674] $C_{16}H_{23}ClN_2O_2S$ 的ESI-MS m/z , 实测值343.0/345.0 ($M+1$)⁺

[1675] 步骤8

[1676] (S)-4-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-3-(4-氯苄基)硫代吗啉1,1-二氧化物(43)的合成



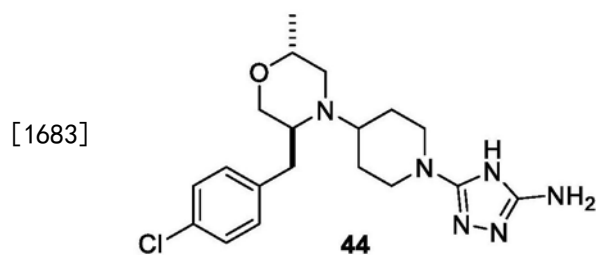
[1678] 根据通用程序VIII,从化合物43g开始完成1,2,4-三唑环的形成。获得75mg (0.18mmol; 15%产率)的标题化合物。

[1679] $C_{18}H_{25}ClN_6O_2S$ 的ESI-MS m/z , 实测值425.0/427.0 ($M+1$)⁺

[1680] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz,) δ 7.31 (AA'BB', $J=8.5$ Hz, 2H), 7.24 (AA'BB', $J=8.5$ Hz, 2H), 5.48 (bs, 2H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.11-2.96 (m, 3H), 2.94-2.79 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.37-1.18 (m, 3H)。

[1681] 实施例44

[1682] 5-(4-((2R,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(44)



[1684] 以与实施例4相同的方式制备标题化合物,不同之处在于在第一合成步骤中使用(2S)-2-溴丙酸代替(2R)-2-溴丙酸。

[1685] $C_{19}H_{27}ClN_6O$ 的ESI-LCMS m/z , 实测值391.1/393.1 ($M+1$)⁺

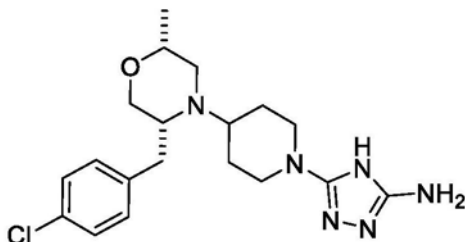
[1686] ^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.08

(br s, 1H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 3.48 (d, J=12.7Hz, 2H), 2.87 (t, J=11.6Hz, 1H), 2.75 (t, J=11.5Hz, 1H), 2.70 (dd, J=14.5, 7.7Hz, 1H), 2.65 (t, J=12.0Hz, 1H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.63 (qd, J=12.3, 4.2Hz, 1H), 1.11 (d, J=6.2Hz, 3H)。

[1687] 实施例45

[1688] 5-(4-((2R,5R)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (45)

[1689]



[1690] 以与实施例4相同的方式制备标题化合物,不同之处在于在第一合成步骤中使用(2R)-2-氨基-3-(4-氯苄基)丙-1-醇和(2S)-2-溴丙酸代替(2S)-2-氨基-3-(4-氯苄基)丙-1-醇和(2R)-2-溴丙酸。

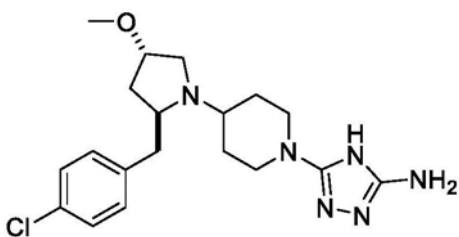
[1691] ESI-LCMS: $C_{19}H_{27}ClN_6O$ 的m/z,实测值:391.2/392.9 (M+1)⁺。

[1692] ¹H NMR (DMSO-d₆, 700MHz): δ7.34 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.46 (br s, 2H), 4.12 (br s, 1H), 3.74 (br d, J=12.6Hz, 2H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 4H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.29-2.26 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.11 (d, J=6.3Hz, 3H)。

[1693] 实施例46

[1694] 5-(4-((2S,4S)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (46)

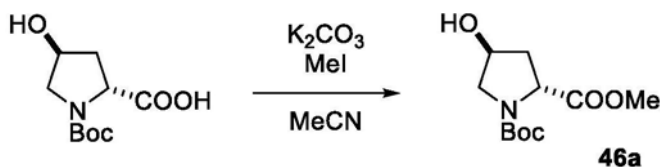
[1695]



[1696] 步骤1

[1697] (2R,4S)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (46a) 的合成

[1698]



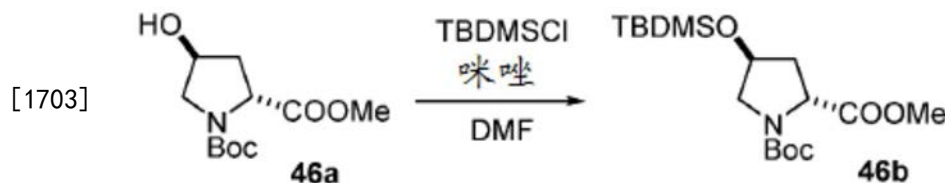
[1699] 向N-Boc-反式-4-羟基-D-脯氨酸(10.00g;43.25mmol)于MeCN(100mL)中的溶液添加碳酸钾(11.95g;86.50mmol),然后添加甲基碘(5.40mL,86.50mmol),并将所得混合物搅拌过夜。LCMS指示存在底物。添加另一部分的碳酸钾(5.98g;43.25mmol)和甲基碘(2.7mL;43.25mmol)并将反应物搅拌2天,此后LCMS指示反应完成。过滤反应混合物并用EtOAc洗涤

固体残余物。在蒸发有机相后,获得9.37g (38.22mmol;88%产率) 呈淡黄色油状物的产物。

[1700] $C_{11}H_{19}NO_5$ 的ESI-MS m/z ,实测值145.9 (M-Boc+1)⁺,268.0 (M+Na)⁺。

[1701] 步骤2

[1702] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(46b)的合成



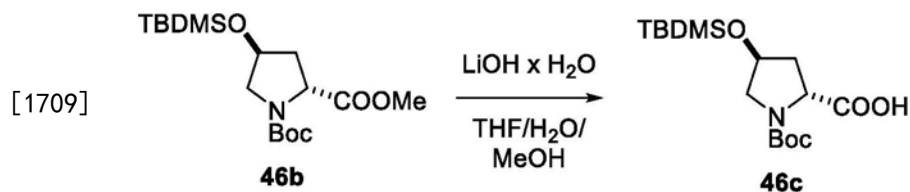
[1704] 向46b (5g;20.38mmol) 于DMF (60mL) 中的溶液添加咪唑 (6.94g;101.90mmol), 然后添加TBDMSCl (4.61g;30.57mmol) 并将反应物搅拌过夜。在LCMS指示反应完成后,将反应混合物在水与EtOAc之间萃取。将有机层用水、盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥并浓缩。将粗产物通过柱色谱(己烷/EtOAc 8:1)纯化以得到6.70g呈无色油状物的46b (18.63mmol;92%产率)。

[1705] $C_{17}H_{33}NO_5Si$ 的ESI-MS m/z ,实测值260.2 (M-Boc+1)⁺,382.1 (M+Na)⁺。

[1706] ^1H NMR (CDCl₃,700MHz) δ [4.43-4.40 (m);4.33 (d,J=7.7Hz);2H], [3.74 (s);3.72 (s);3H], [3.61 (dd,J=11.2,4.6Hz);3.57 (dd,J=11.0,4.8Hz);1H], [3.40 (dd,J=11.4,1.3Hz);3.37 (dd,J=11.2,2.4Hz);1H], 2.20-2.14 (m,1H), 2.04-1.98 (m,1H), [1.46 (s);1.41 (s);9H], 0.87 (s,9H), 0.06 (s,6H)。

[1707] 步骤3

[1708] (2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)吡咯烷-2-甲酸(46c)的合成

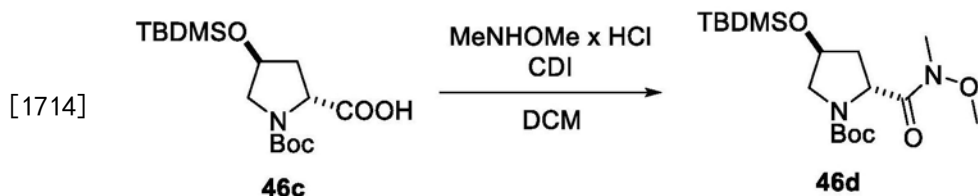


[1710] 将化合物46b (6.70g;18.63mmol) 溶解于200mL THF和100mL MeOH的混合物中。将氢氧化锂水合物于100mL水中的溶液添加至反应混合物,并将所得混合物搅拌过夜。在LCMS控制指示反应完成后,浓缩反应混合物。在0℃下用2N HCl将水残余物酸化至pH 4,并用EtOAc萃取产物。将有机层用盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥且蒸发以得到5.13g呈淡黄色油状物的产物46c (14.85mmol;80%产率)。

[1711] $C_{16}H_{31}NO_5Si$ 的ESI-MS m/z ,实测值246.1 (M-Boc+1)⁺,368.1 (M+Na)⁺,344.1 (M-1)⁻。

[1712] 步骤4

[1713] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(46d)的合成



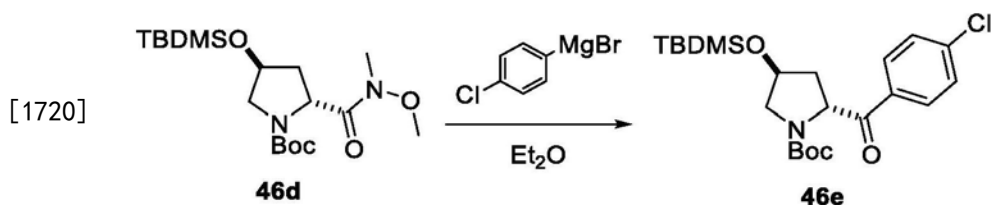
[1715] 向化合物46c (10g; 14.85mmol) 于DCM (40mL) 中的溶液添加三乙胺 (5.2mL; 37.12mmol), 然后添加羰基二咪唑 (CDI; 3.61g; 22.28mmol), 并将反应物搅拌1小时。添加N, O-二甲基羟胺盐酸盐 (2.17g; 22.28mmol) 并将反应物搅拌过夜, 此后LCMS控制指示反应完成。用水和盐水洗涤反应混合物。将有机层经无水MgSO₄干燥并浓缩。将粗产物通过柱色谱 (己烷/EtOAc 5:1) 纯化以得到4.15g呈无色油状物的46d (10.68mmol; 72%产率)。

[1716] C₁₈H₃₆N₂O₅Si的ESI-MS m/z, 实测值289.7/290.3 (M-Boc+1)⁺, 411.1/412.3 (M+Na)⁺。

[1717] ¹H NMR (CDCl₃, 700MHz) δ [4.82 (brs); 4.73 (t, J=7.0Hz); 1H], 4.45 (dq, 1H, J=18.0, 4.8Hz), [3.79 (s); 3.72 (s); 3H], [3.68 (dd, J=11.0, 5.3Hz); 3.64 (dd, J=11.0, 5.3Hz); 1H], [3.40 (dd, J=11.0, 3.1Hz); 3.32 (dd, J=10.8, 3.7Hz); 1H], 3.20 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), [1.45 (s); 1.41 (s); 9H], 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

[1718] 步骤5

[1719] (2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(4-氯苯甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (46e) 的合成



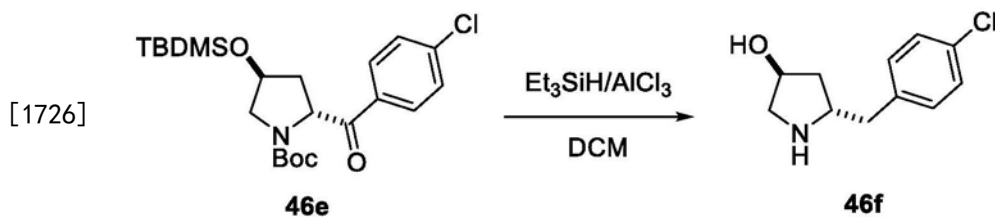
[1721] 在-70℃下在氩气下向化合物46d (1.00g; 2.57mmol) 于无水Et₂O (8mL) 中的溶液添加先前由对溴氯苯 (6.67g; 34.84mmol) 和镁 (875mg; 36.00mmol) 于Et₂O (4mL) 中生成的对氯苯基溴化镁。将反应物在-70℃下搅拌15分钟并在室温下搅拌2小时。此后, LCMS控制显示反应完成。将反应物用饱和NH₄Cl猝灭, 并用EtOAc萃取产物。将合并的有机层用水、盐水洗涤并经无水MgSO₄干燥且浓缩。将粗产物通过柱色谱 (己烷/EtOAc 10:1) 纯化以得到970mg呈无色油状物的46e (2.20mmol; 86%产率)。

[1722] C₂₂H₃₄ClNO₄Si的ESI-MS m/z, 实测值340.0/341.9 (M-Boc+1)⁺, 462.1 (M+Na)⁺。

[1723] ¹H NMR (DMSO-d₆+D₂O, 700MHz) δ 7.97-7.95 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 2H), 5.27-5.22 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 1H), [3.52 (dd, J=11.4, 4.4Hz); 3.48 (dd, J=11.4, 4.4Hz); 1H], [3.34 (m); 3.30 (m); 1H], 2.24-2.19 (m, 1H), [1.92 (ddd, J=12.9, 7.8, 4.8Hz); 1.85 (ddd, J=13.0, 7.7, 4.8Hz); 1H], [1.34 (s); 1.11 (s); 9H], 0.83 (s, 9H), [0.04 (s); 0.03 (s); 6H]。

[1724] 步骤6

[1725] (3S,5S)-5-(4-氯苄基)吡咯烷-3-醇 (46f) 的合成

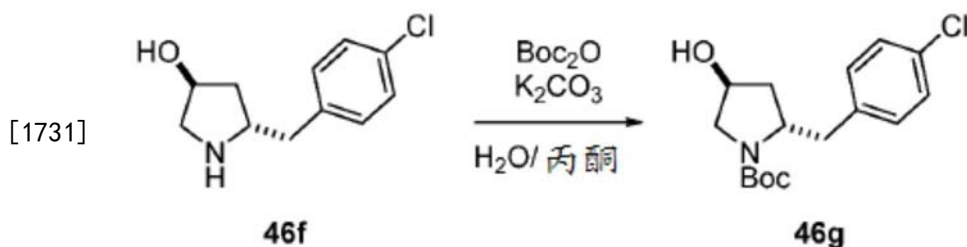


[1727] 在氩气下,向化合物46e (970mg; 2.20mmol) 于DCM (11mL) 中的溶液添加 AlCl_3 (880mg; 6.60mmol), 然后添加三乙基硅烷 (1.05mL; 6.60mmol)。搅拌反应物45分钟, 此后LCMS控制指示反应完成。将反应物用4M NaOH猝灭, 用氯化钠饱和, 并通过硅藻土过滤。用DCM从水相萃取产物3次, 20mL。将合并的有机层经无水 MgSO_4 干燥并蒸发以得到1.04g呈淡黄色油状物的产物46f (>99%产率)。

[1728] $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClNO}$ 的ESI-MS m/z , 实测值211.9 ($\text{M}+1$)⁺。

[1729] 步骤7

[1730] (2S, 4S)-2-(4-氯苄基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (46g) 的合成

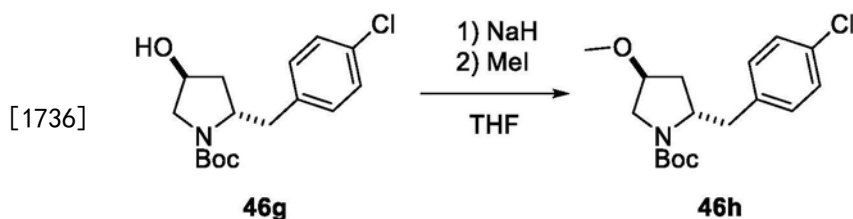


[1732] 向化合物46f (840mg; 3.97mmol) 于丙酮 (8mL) 中的溶液添加水 (8mL) 并用 K_2CO_3 (1.1g; 7.94mmol) 将pH调节至12。一次性添加 Boc_2O (954mg; 4.37mmol) 并将反应物搅拌过夜, 此后LCMS控制指示反应完成。浓缩反应混合物以除去丙酮。将水残余物用NaCl饱和并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水 MgSO_4 干燥并浓缩。将粗产物通过柱色谱 (己烷/EtOAc 1:1) 纯化以得到71mg呈无色油状物的46g (0.23mmol; 6%产率)。

[1733] $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$ 的ESI-MS m/z , 实测值211.0/213.9 ($\text{M}-\text{Boc}+1$)⁺, 256.0/257.8 ($\text{M}-t\text{Bu}+1$)⁺, 333.9 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

[1734] 步骤8

[1735] (2S, 4S)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (46h) 的合成

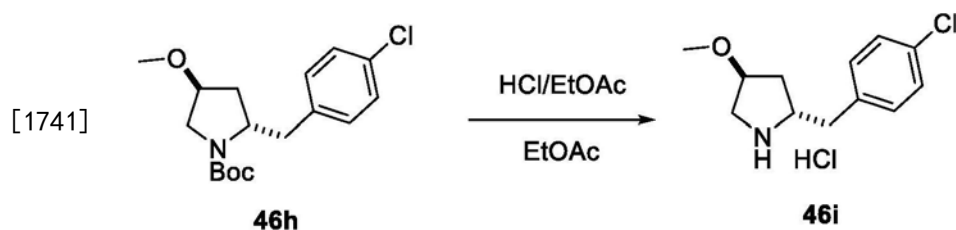


[1737] 根据通用程序XXI由化合物46g (71mg; 0.23mmol) 以99%产率获得标题化合物 (46h) (87mg, 0.27mmol, 透明油状物)。

[1738] $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClNO}_3$ 的ESI-MS m/z , 实测值226.0 ($\text{M}-\text{Boc}+1$)⁺, 270.0 ($\text{M}-t\text{Bu}+1$)⁺, 349.9 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

[1739] 步骤9

[1740] (2S, 4S)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基吡咯烷盐酸盐 (46i) 的合成

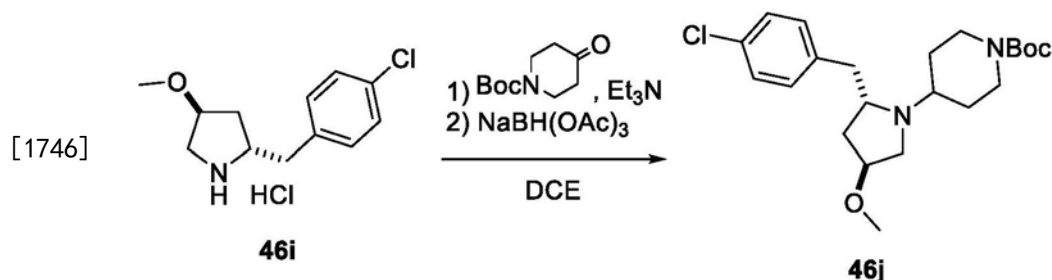


[1742] 根据通用程序VII,由化合物46h (87mg;0.27mmol) 制备标题化合物,并且作为白色固体获得 (70mg;99%产率)

[1743] $C_{12}H_{16}ClNO$ 的ESI-MS m/z ,实测值226.0/227.9 ($M+1$)⁺。

[1744] 步骤10

[1745] 4-((2S,4S)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(46j)的合成

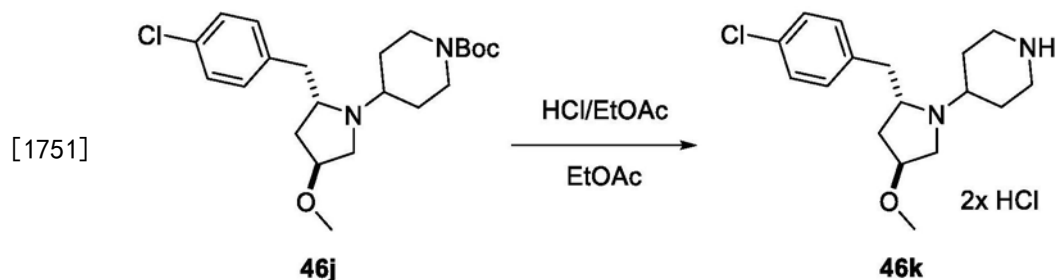


[1747] 根据通用程序VI,由化合物46i (70mg;0.27mmol) 制备标题化合物,并且作为淡黄色油状物获得 (129mg;99%产率)

[1748] $C_{22}H_{33}ClN_2O_3$ 的ESI-MS m/z ,实测值409.1 ($M+1$)⁺。

[1749] 步骤11

[1750] 4-((2S,4S)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基)哌啶二盐酸盐(46k)的合成

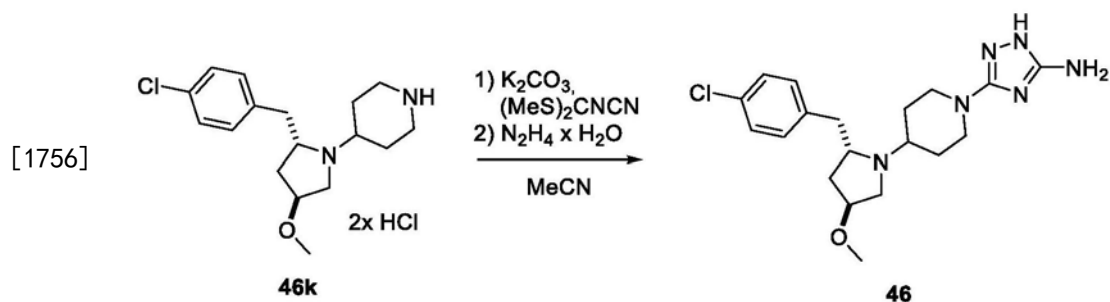


[1752] 根据通用程序VII,由化合物46j (110mg;0.27mmol) 制备标题化合物,并且作为白色固体获得 (103mg;99%产率)

[1753] $C_{17}H_{25}ClN_2O$ 的ESI-MS m/z ,实测值309.2 ($M+1$)⁺。

[1754] 步骤12

[1755] 3-(4-((2S,4S)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺(46)的合成



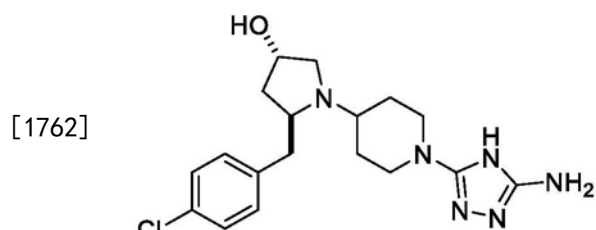
[1757] 根据通用程序VIII,由化合物46k (103mg;0.27mmol) 制备标题化合物46。通过反相色谱纯化粗产物以得到呈TFA盐的46 (11mg;8%产率)。

[1758] $C_{19}H_{27}ClN_6O$ 的ESI-MS m/z ,实测值391.2 ($M+1$)⁺。

[1759] ^1H NMR (DMSO- d_6 +D $_2$ O, 700MHz) δ 7.40 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.94-3.80 (m, 3H), 3.56-3.41 (m, 3H), 3.31 (d, $J=10.9$ Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.89-2.77 (m, 3H), 2.02 (brs, 2H), 1.92 (brs, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.65 (dd, $J=5.1$, 9.7Hz, 2H)。

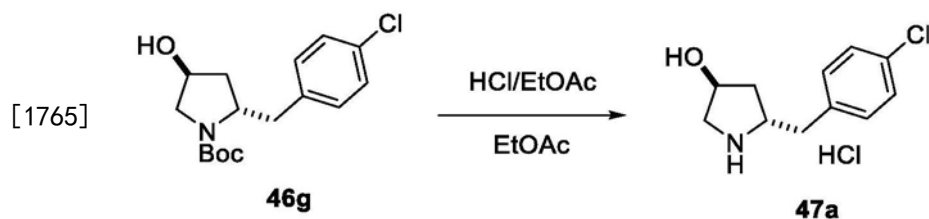
[1760] 实施例47

[1761] (3S,5S)-1-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)吡咯烷-3-醇 (47)



[1763] 步骤1

[1764] (3S,5S)-5-(4-氯苄基)吡咯烷-3-醇盐酸盐 (47a) 的合成

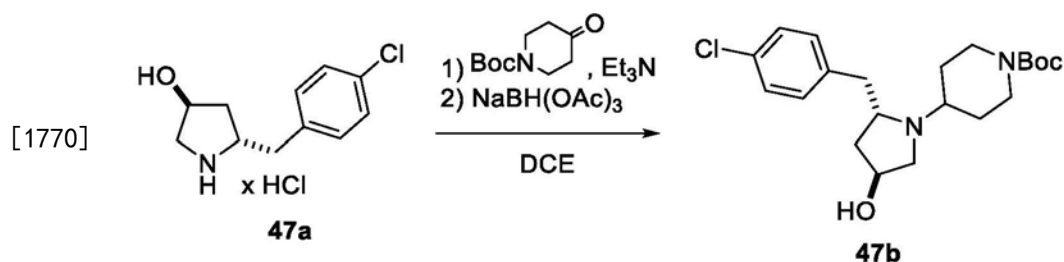


[1766] 根据通用程序VII,由化合物46g (276mg;0.88mmol) 合成标题化合物,并且作为白色粉末获得 (204mg;0.82mmol,93%产率)

[1767] $C_{16}H_{23}ClN_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值212.0/213.9 ($M+1$)⁺。

[1768] 步骤2

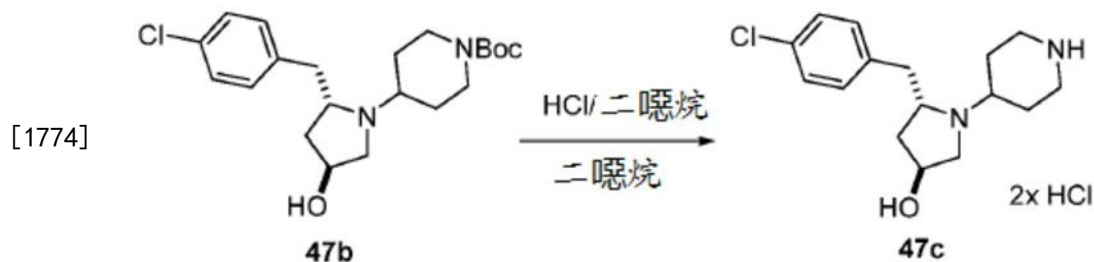
[1769] 4-((2S,4S)-2-(4-氯苄基)-4-羟基吡咯烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (47b) 的合成



[1771] 根据通用程序VI,由化合物47a (204mg;0.82mmol) 制备标题化合物,并且作为透明油状物获得 (147mg;0.37mmol;45%产率)

[1772] 步骤3

[1773] (3S,5S)-5-(4-氯苄基)-1-(哌啶-4-基)吡咯烷-3-醇二盐酸盐 (47c) 的合成

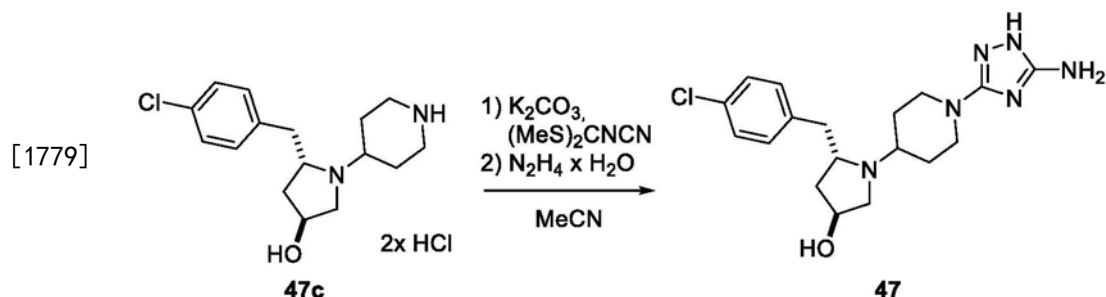


[1775] 根据通用程序VII,由化合物47b (147mg;0.37mmol) 制备标题化合物,并且作为白色粉末获得 (135mg;99%产率)

[1776] C₁₆H₂₃ClN₂O的ESI-MS m/z,实测值295.1 (M+1)⁺。

[1777] 步骤4

[1778] (3S,5S)-1-(1-(5-氨基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)吡咯烷-3-醇 (47) 的合成

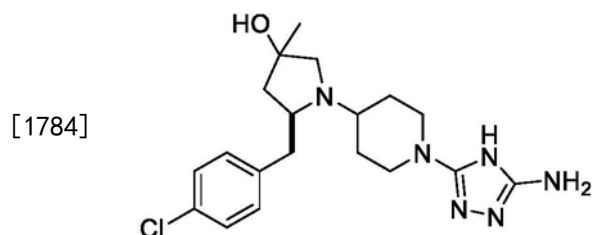


[1780] 根据通用程序VIII,由化合物47c (135mg;0.37mmol) 合成标题化合物47。将其通过反相色谱纯化并以TFA盐形式获得 (80mg,44%产率)。

[1781] C₁₈H₂₅ClN₆O的ESI-MS m/z,实测值377.2 (M+1)⁺。

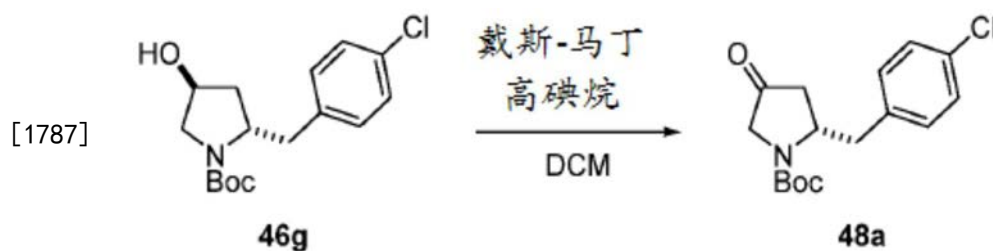
[1782] 实施例48

[1783] (5S)-1-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-3-甲基吡咯烷-3-醇 (48)



[1785] 步骤1

[1786] (S)-2-(4-氯苄基)-4-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(48a)的合成

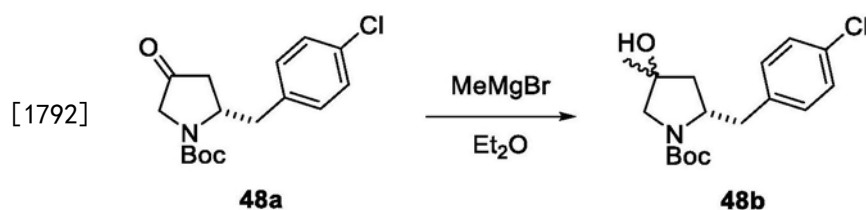


[1788] 根据通用程序XII,由化合物46g(1.00g;3.21mmol)制备标题化合物,并且作为白色固体获得(839mg;2.71mmol;84%产率)

[1789] $C_{16}H_{20}ClNO_3$ 的ESI-MS m/z ,实测值210.1 ($M-Boc+1$),254.2 ($M-tBu+1$)⁺.

[1790] 步骤2

[1791] (2S)-2-(4-氯苄基)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(48b)的合成



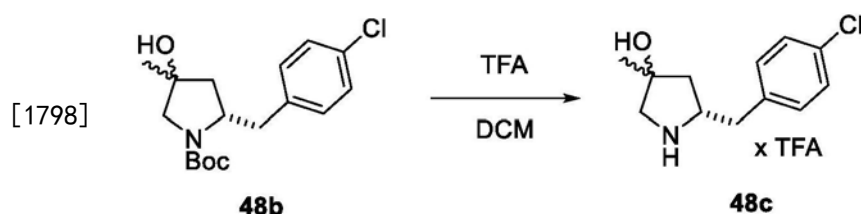
[1793] 在-78℃下在氩气下,向化合物48a(400mg;1.29mmol)于无水Et₂O(20mL)中的溶液逐滴添加甲基溴化镁(3.0M于Et₂O中的溶液;860μL;2.58mmol)。将反应物在-78℃下搅拌30分钟并使其升温至室温并搅拌2天。将反应用饱和NH₄Cl水溶液猝灭,并用EtOAc萃取产物。将有机层经无水MgSO₄干燥并浓缩。通过柱色谱(己烷/EtOAc4:1)纯化产物并作为透明油状物获得(152mg;0.47mmol;36%产率)。

[1794] $C_{17}H_{24}ClNO_3$ 的ESI-MS m/z ,实测值270.2 ($M-tBu+1$)⁺。

[1795] ¹H NMR(DMSO-d₆+D₂O,700MHz) δ7.30(AA' BB', J=8.4Hz,2H),7.18(AA' BB', J=8.4Hz,2H),3.87-3.83(m,1H),3.22(d, J=11.4Hz,1H),3.15(d, J=11.0Hz,1H),3.07(dd, J=13.2,4.0Hz,1H),2.86(dd, J=12.8,9.2Hz,1H),1.72(dd, J=13.2,8.8Hz,1H),1.67(dd, J=12.8,4.0Hz,1H),1.39(s,9H),1.19(s,3H)。

[1796] 步骤3

[1797] (5S)-5-(4-氯苄基)-3-甲基吡咯烷-3-醇三氟乙酸酯(48c)的合成

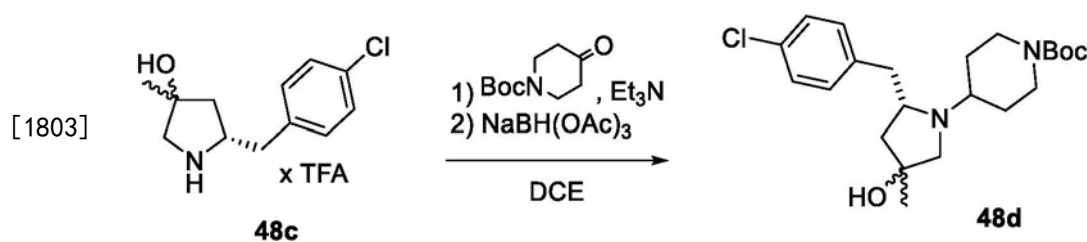


[1799] 向化合物48b(150mg,0.46mmol)于DCM(15mL)中的溶液添加TFA(5mL;67.09mmol)。如LCMS所指示,反应在1小时后完成。将混合物用DCM稀释并蒸发至干。获得呈深黄色油状物的产物(155mg;0.46mmol;99%产率)。

[1800] $C_{12}H_{16}ClNO$ 的ESI-MS m/z ,实测值226.2 ($M+1$)⁺。

[1801] 步骤4

[1802] 4-((2S)-2-(4-氯苄基)-4-羟基-4-甲基吡咯烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(48d)的合成



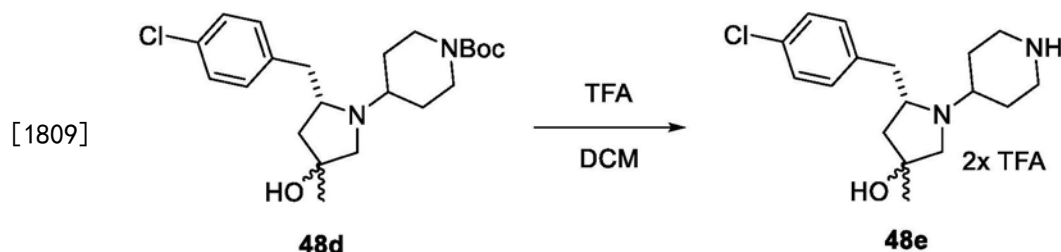
[1804] 向化合物48c (156mg; 0.46mmol) 于DCE (1mL) 中的溶液添加 Et_3N (64 μL ; 0.46mmol), 然后添加1-Boc-哌啶-4-酮 (102mg; 0.51mmol)。将反应混合物加热至70℃并在室温下搅拌1小时。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (195mg; 0.92mmol) 并将反应物搅拌过夜, 此后LCMS控制指示反应完成。将反应用5% NaHCO_3 溶液猝灭30分钟并分离各层。将有机层用5% NaHCO_3 溶液、盐水洗涤, 经无水 MgSO_4 干燥并浓缩。通过柱色谱 (EtOAc/MeOH 20:1) 纯化粗产物以得到呈透明油状物的48d (126mg; 0.31mmol; 67%产率)。

[1805] $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 的ESI-MS m/z , 实测值409.3 ($\text{M}+1$)⁺。

[1806] ^1H NMR (700MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 7.25 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.18 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.93-3.87 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 3.04 (tt, $J=9.6, 4.9\text{Hz}$, 1H), 2.85 (dd, $J=13.2, 4.1\text{Hz}$, 1H), 2.74 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 2.72-2.63 (m, 3H), 2.62-2.57 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.28 (qd, $J=112.3, 4.2\text{Hz}$, 1H), 1.20 (qd, $J=12.3, 4.3\text{Hz}$, 1H), 1.13 (s, 3H)。

[1807] 步骤5

[1808] (5S)-5-(4-氯苄基)-3-甲基-1-(哌啶-4-基)吡咯烷-3-醇二氟乙酸酯(48e)的合成

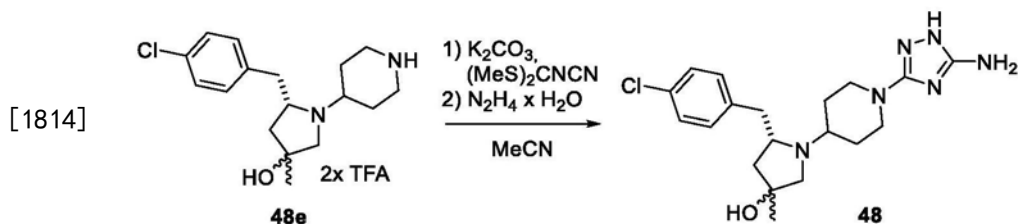


[1810] 向化合物48d (150mg; 0.46mmol) 于DCM (1.2mL) 中的溶液添加TFA (231 μL ; 3.10mmol) 并将混合物在室温下搅拌。1小时后, LCMS指示反应完成。将混合物用DCM稀释并蒸发至干以得到呈黄色油状物的标题产物 (166mg; 99%产率)。

[1811] $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$ 的ESI-MS m/z , 实测值309.3 ($\text{M}+1$)⁺。

[1812] 步骤6

[1813] (5S)-1-(1-(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-3-甲基吡咯烷-3-醇(48)的合成



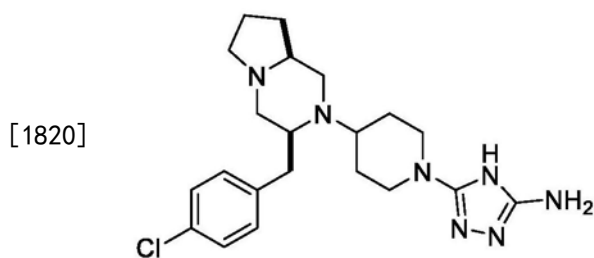
[1815] 根据通用程序VIII,由化合物48e (166mg;0.31mmol) 合成标题化合物48。将其通过反相色谱纯化并以TFA盐形式获得 (69mg,0.14mmol,44%产率)。

[1816] $C_{19}H_{27}ClN_6O$ 的ESI-MS m/z ,实测值391.3 (M+1)⁺。

[1817] ^1H NMR (DMSO- d_6 +D $_2$ O,700MHz) δ 7.39 (AA' BB', J=8.4Hz,2H),7.31 (AA' BB', J=8.4Hz,2H),4.05-4.01 (m,1H),3.85-3.80 (m,2H),3.48-3.43 (m,1H),3.36 (dd, J=11.4,1.8Hz,2H),3.16 (dd, J=12.8,3.5Hz,1H),3.11-3.05 (m,2H),2.85 (dq, J=11.4,1.8Hz,2H),2.26-2.24 (m,1H),2.02-2.00 (m,1H),1.94 (dd, J=13.2,10.1Hz,1H),1.82-1.66 (m,3H),1.29 (s,3H)。

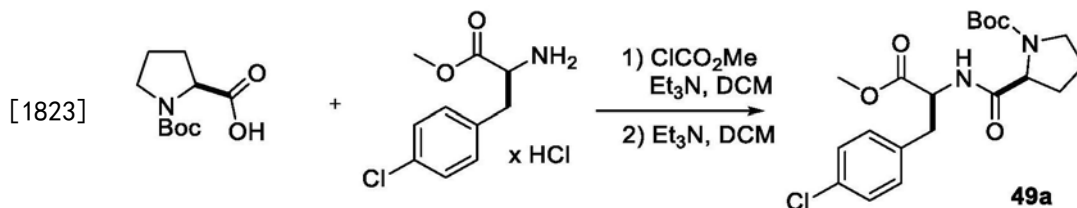
[1818] 实施例49

[1819] 5-(4-((3S,8aS)-3-(4-氯苄基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(49)



[1821] 步骤1

[1822] (S)-2-(((S)-3-(4-氯苄基)-1-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(49a)的合成

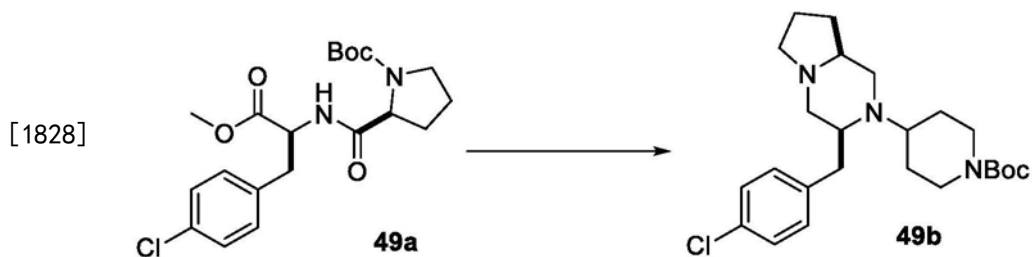


[1824] 根据通用程序IX,由N-Boc-L-脯氨酸(1.5g;6.968mmol)和4-氯-L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐(1.92g;7.665mmol)合成标题化合物49a,不同之处在于使用Et₃N(2.5当量)代替N-甲基吗啉。产物49a作为无色油状物获得(1.42g;3.46mmol;49%产率)且不经另外纯化即可用于下一步骤。

[1825] $C_{20}H_{27}ClN_2O_5$ 的ESI-LCMS m/z ,实测值311.0 (M-Boc+1)⁺,433.0 (M+Na)⁺。

[1826] 步骤2-4

[1827] 4-((3S,8aS)-3-(4-氯苄基)六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(49b)的合成



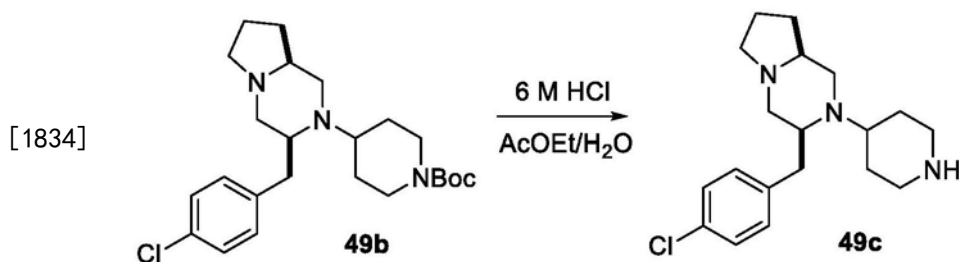
[1829] 按反应的顺序根据通用程序X (Boc-脱保护, 然后环化成二酮哌嗪)、通用程序V (酰胺基团的还原) 和通用程序VI (用Boc-哌啶-4-酮进行的还原性胺化), 由化合物49a (1.42g; 3.46mmol) 制备化合物49b, 并且作为无色油状物获得 (720mg; 1.66mmol; 48% 产率)。

[1830] $C_{24}H_{36}ClN_3O_2$ 的ESI-LCMS m/z , 实测值434.3/436.3 ($M+1$)⁺。

[1831] ^1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ : 7.24 (AA' BB', $J=8.4$ Hz, 2H), 7.11 (AA' BB', $J=8.4$ Hz, 2H), 4.07 (bs, 2H), 3.17-3.09 (m, 1H), 3.04 (dd, $J=12.5, 10.1$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J=11.6, 3.0$ Hz, 1H), 2.93 (td, $J=8.5, 1.7$ Hz, 1H), 2.84-2.65 (m, 5H), 2.45 (dd, $J=11.5, 9.7$ Hz, 1H), 2.22-2.09 (m, 3H), 1.91-1.65 (m, 5H), 1.56-1.33 (m, 3H), 1.45 (s, 9H)。

[1832] 步骤5

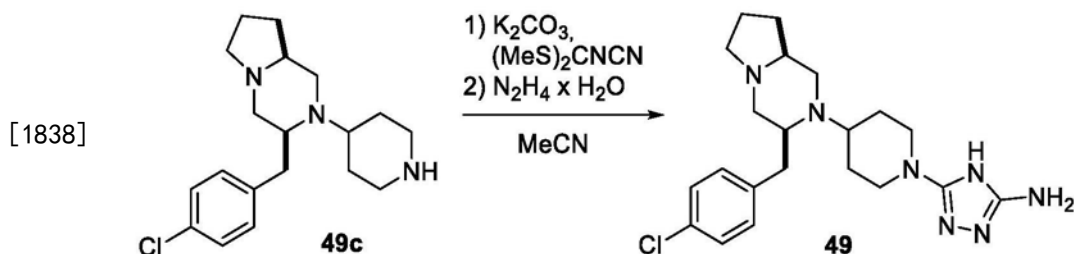
[1833] (3S, 8aS) -3-(4-氯苄基)-2-(哌啶-4-基)八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪 (49c) 的合成



[1835] 向化合物49b (698mg; 1.61mmol) 于AcOEt (6mL) 中的溶液添加AcOEt 2.67M溶液中的HCl (6mL; 16.08mmol) 并将混合物在室温下搅拌2小时。如TLC (DCM/MeOH 10:1) 所指示, 由于底物转化不良, 添加6N HCl水溶液 (5mL) 并将混合物搅拌10分钟。分离各相, 并用6M HCl (5mL) 洗涤有机相。将合并的水相用4M NaOH碱化至pH约14, 并用AcOEt (4x 20mL) 萃取产物。将合并的有机溶液经无水 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。粗产物 (654mg; 1.607mmol) 用于下一步而无需另外纯化。

[1836] 步骤6

[1837] 5-(4-((3S, 8aS) -3-(4-氯苄基) 六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基) 哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (49) 的合成



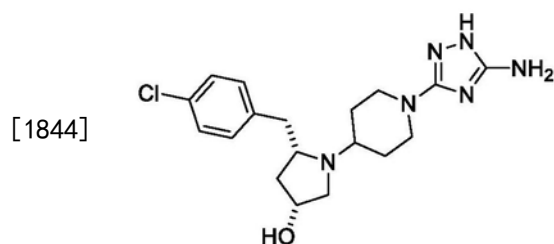
[1839] 根据通用程序VIII, 由化合物49c (654mg; 1.607mmol) 制备标题化合物49, 并且作为白色固体获得 (259mg; 0.622mmol; 38% 产率)

[1840] $C_{21}H_{30}ClN_7$ 的ESI-LCMS m/z , 实测值208.7 ($M+2$)²⁺, 416.2 ($M+1$)⁺。

[1841] ^1H NMR (MeOH-d_4 , 400MHz) δ : 7.27 (AA' BB', $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.21 (AA' BB', $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.83 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 2H), 3.23-3.14 (m, 1H), 3.08 (dd, $J=11.5, 3.0\text{Hz}$, 1H), 3.04 (dd, $J=12.9, 10.1\text{Hz}$, 1H), 2.94 (td, $J=8.6, 2.0\text{Hz}$, 1H), 2.89-2.73 (m, 3H), 2.82 (dd, $J=12.8, 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.77 (dd, $J=11.1, 2.3\text{Hz}$, 1H), 2.45 (dd, $J=11.4, 10.2\text{Hz}$, 1H), 2.10-1.93 (m, 5H), 1.90-1.66 (m, 3H), 1.58-1.40 (m, 3H)。

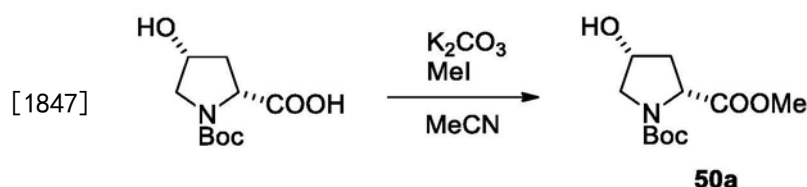
[1842] 实施例50

[1843] (3R, 5S)-1-(1-(5-氨基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)吡咯烷-3-醇 (50)



[1845] 步骤1

[1846] (2R, 4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (50a) 的合成

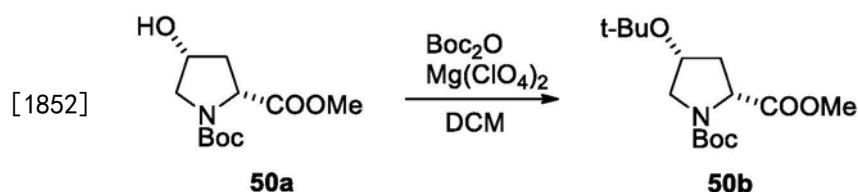


[1848] 向N-Boc-顺式-4-羟基-D-脯氨酸 (15.00g, 64.88mmol) 于325mL MeCN中的溶液添加 K_2CO_3 (17.93g, 129.76mmol), 随后添加MeI (8.1mL, 129.76mmol) 并将反应物搅拌过夜, 此后LCMS控制指示存在底物。添加另一部分的MeI (4.0mL, 64.88mmol) 并使反应物回流过夜。当另一LCMS控制指示反应完成时, 将混合物过滤, 并用EtOAc洗涤固体残余物。在溶剂蒸发后, 获得16.06g (99%产率) 呈淡黄色油状物的产物50a。

[1849] $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ 的ESI-MS m/z , 实测值146.2 ($\text{M}-\text{Boc}+1$)+, 268.2 ($\text{M}+\text{Na}$)+。

[1850] 步骤2

[1851] (2R, 4R)-4-(叔丁氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (50b) 的合成



[1853] 向化合物50a (16.06g; 65.48mmol) 于DMF (100mL) 中的溶液添加 $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ (1.46g; 6.55mmol), 然后添加 Boc_2O (32.87g; 150.60mmol) 并将反应物搅拌过夜。第二天, 将另一部分的 $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ 和 Boc_2O (44.30g; 203.03mmol) 和反应物搅拌过夜, 此后LCMS控制指示反应完成。将反应混合物过滤并蒸发至干。通过柱色谱 (己烷/EtOAc 9/1) 纯化产物并作为白色结晶固体获得 (13.51g; 68%产率)。

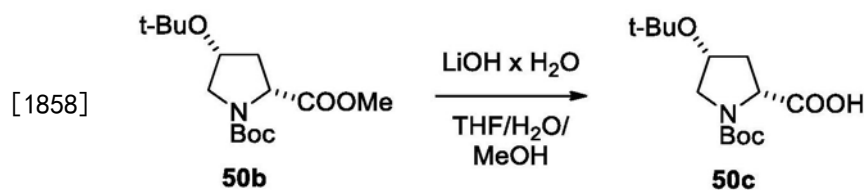
[1854] $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ 的ESI-MS m/z , 实测值302.4 ($\text{M}+1$)+, 324.3 ($\text{M}+\text{Na}$)+。

[1855] ^1H NMR ($\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$, 700MHz) δ : 4.24-4.19 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), [3.61 (s);

3.58 (s) ; 3H] , 3.54-3.51 (m, 1H) , 2.99-2.94 (m, 1H) , 2.38-2.30 (m, 1H) , 1.75-1.71 (m, 1H) , [1.36 (s) ; 1.29 (s) ; 9H] , [1.08 (s) ; 1.07 (s) ; 9H] 。

[1856] 步骤3

[1857] (2R,4R)-4-(叔丁氧基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸(50c)的合成



[1859] 将化合物50b (13.51g; 44.83mmol) 溶解于THF/MeOH (450mL/220mL) 的混合物中。然后, 添加氢氧化锂水合物 (9.97g; 237.60mmol) 于水 (220mL) 中的溶液, 并将混合物搅拌过夜, 此时LCMS控制指示反应完成。浓缩反应混合物以除去THF和MeOH, 并且在0℃下用2M HCl将水性残余物酸化至pH 4。用EtOAc萃取产物, 并将有机层用盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥。在溶剂蒸发后, 获得12.13g (94%产率) 的呈白色固体油状物的产物50c。

[1860] C₁₄H₂₅NO₅的ESI-MS m/z, 实测值310.3 (M+Na)⁺, 286.0 (M-1)⁻。

[1861] 步骤4

[1862] (2R,4R)-4-(叔丁氧基)-2-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50d)的合成



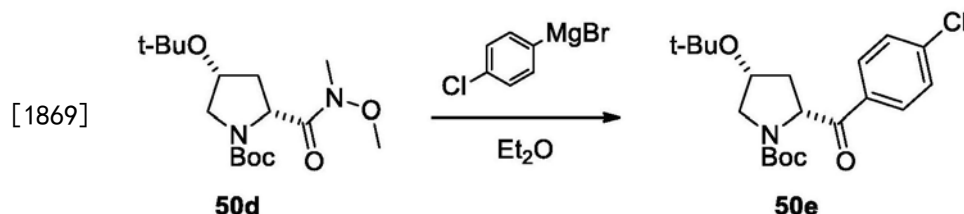
[1864] 向化合物50c (12.13g; 42.21mmol) 于DCM (100mL) 中的溶液添加Et₃N (14.7mL; 105.52mmol), 接着添加CDI (10.27g; 63.32mmol), 并将反应物搅拌30分钟。添加N,0-二甲基羟胺盐酸盐 (6.18g; 63.32mmol) 并将反应物搅拌过夜, 此后LCMS控制指示反应完成。将反应混合物用水和盐水洗涤, 有机层经无水MgSO₄干燥并浓缩。通过柱色谱 (己烷/EtOAc 5/1) 纯化粗产物以获得呈白色结晶固体的50d (9.34g; 67%产率)。

[1865] C₁₆H₃₀N₂O₅的ESI-MS m/z, 实测值331.4 (M+1)⁺。

[1866] ¹H NMR (DMSO-d₆+D₂O, 700MHz) δ: 4.49 (t, J=8.4Hz, 1H) , 4.20 (q, J=7.7Hz, 1H) , 3.66-3.63 (m, 4H) , 3.09 (s, 3H) , 2.91 (brs, 1H) , 2.47 (dt, J=2.3, 7.9Hz, 1H) , 1.54-1.50 (m, 1H) , 1.31 (brs, 9H) , 1.11 (s, 9H) 。

[1867] 步骤5

[1868] (2R,4R)-4-(叔丁氧基)-2-(4-氯苯甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50e)的合成



[1870] 在-70℃下在氩气下向50d (4.50g; 13.62mmol) 于无水Et₂O (30mL) 中的溶液添加先前由对溴氯苯 (5.22g; 27.24mmol) 和镁 (695mg; 28.60mmol) 于Et₂O (25mL) 中生成的对氯苯

基溴化镁。将反应物在-70℃下搅拌30分钟并在室温下搅拌2小时。此后,LCMS控制显示反应完成。将反应用饱和NH₄Cl猝灭,并用EtOAc萃取产物。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥且浓缩。通过柱色谱(己烷/EtOAc 9/1)纯化粗产物以获得呈白色晶体的50e (2.11g;40%产率)。

[1871] C₂₀H₂₈ClNO₄的ESI-MS m/z,实测值326.3 (M-^tBu+1)⁺。

[1872] ¹H NMR (DMSO-d₆+D₂O, 700MHz) δ: 7.94 (AA' BB', J=8.8Hz, 2H), 7.58 (AA' BB', J=8.4Hz, 2H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.65 (dt, J=7.0, 10.6Hz, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 1H), [1.35 (s); 1.12 (s); 9H], [1.05 (s); 1.02 (s); 9H]。

[1873] 步骤6

[1874] (2S,4R)-2-(4-氯苄基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50f)的合成



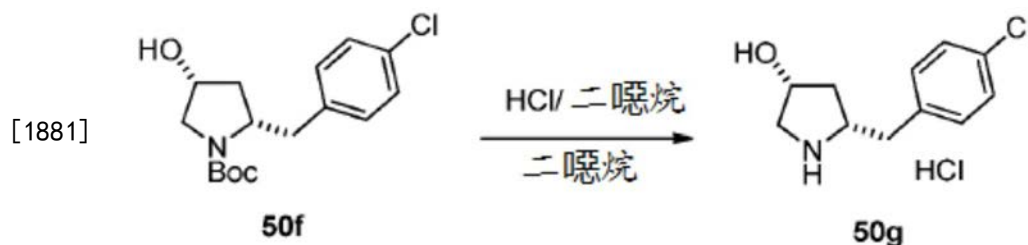
[1876] 在氩气下,向化合物50e (2.11g;5.52mmol)于DCM (30mL)中的溶液添加AlCl₃ (2.95g;22.08mmol),然后添加三乙基硅烷 (3.5mL;22.08mmol)。将反应物搅拌30分钟。LCMS指示反应完成。用冰猝灭反应并分离各层。用2M HCl萃有机层取。将合并的水层用己烷洗涤。用KHCO₃将水残余物的pH调节至8,并添加丙酮 (100mL)中的Boc₂O (1.44g;6.62mmol)。将反应物搅拌过夜,此后LCMS指示反应完成。将反应混合物浓缩并用NaCl饱和。用EtOAc萃取产物。将合并的有机层用盐水洗涤并经无水MgSO₄干燥。通过柱色谱(己烷/EtOAc 4:1)纯化产物并作为白色结晶固体获得 (928mg;54%产率)。

[1877] C₁₆H₂₂ClNO₃的ESI-MS m/z,实测值256.2 (M-^tBu+1)⁺。

[1878] ¹H NMR (DMSO-d₆+D₂O, 700MHz) δ: 7.30 (AA' BB', J=8.6Hz, 2H), 7.18 (AA' BB', J=8.2Hz, 2H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 1H), 3.50 (dd, J=5.6, 11.6Hz, 1H), 3.10-3.05 (m, 2H), 2.81 (dd, J=9.5, 12.9Hz, 1H), 1.88 (ddd, J=5.6, 8.1, 13.4Hz, 1H), 1.59 (d, J=12.9Hz, 1H), 1.39 (s, 9H)。

[1879] 步骤7

[1880] (3R,5S)-5-(4-氯苄基)吡咯烷-3-醇盐酸盐(50g)的合成

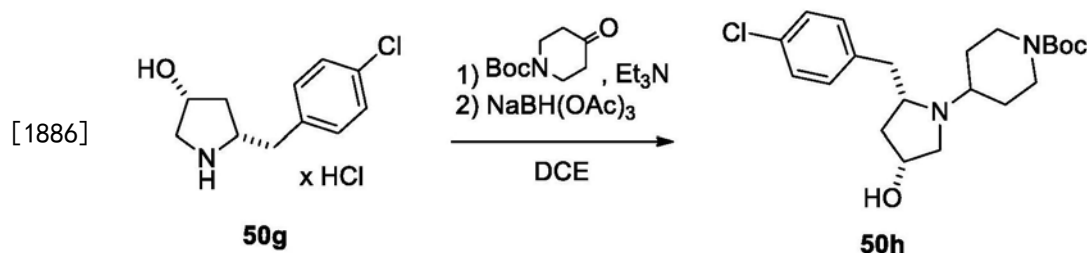


[1882] 根据通用程序VII,由化合物50f (250mg;0.80mmol)合成标题化合物50g,并且作为白色固体获得 (195mg;98%产率)。

[1883] C₁₁H₁₄ClNO的ESI-MS m/z,实测值212.2 (M+1)⁺。

[1884] 步骤8

[1885] 4-((2S,4R)-2-(4-氯苄基)-4-羟基吡咯烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(50h)的合成



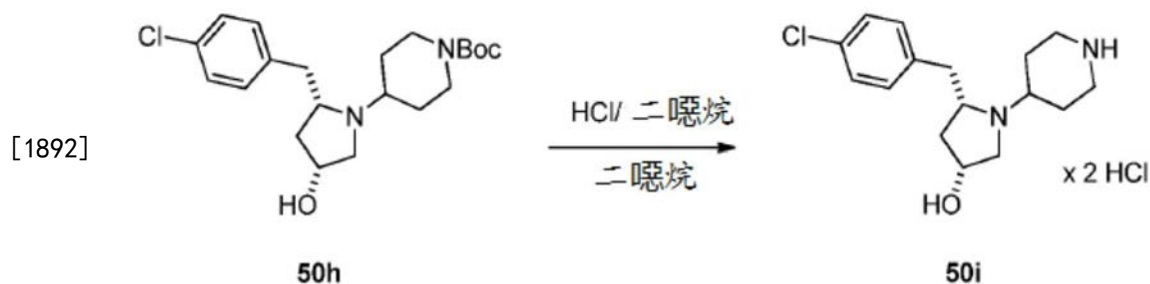
[1887] 根据通用程序VI,由化合物50g(195mg;0.78mmol)制备标题化合物50h,并且作为透明油状物获得(212mg;68%产率)

[1888] $C_{21}H_{31}ClN_2O_3$ 的ESI-MS m/z ,实测值295.4 (M-Boc+1)⁺,395.4 (M+1)⁺。

[1889] ^1H NMR (DMSO- d_6 +D $_2$ O,700MHz) δ :7.27 (AA' BB', J=2.6,8.6Hz,2H),7.19 (AA' BB', J=2.6,8.2Hz,2H),4.08-4.05 (m,1H),3.92-3.90 (m,2H),3.03-2.99 (m,1H),2.85 (dd, J=4.7,13.3Hz,1H),2.76 (dd, J=6.2,10.1Hz,1H),2.71-2.62 (m,4H),2.57 (dd, J=9.0,12.9Hz,1H),1.81 (dt, J=7.1,12.9Hz,1H),1.70-1.65 (m,2H),1.37 (s,9H),1.36-1.34 (m,1H),1.29-1.18 (m,3H)。

[1890] 步骤9

[1891] (3R,5S)-5-(4-氯苄基)-1-(哌啶-4-基)吡咯烷-3-醇二盐酸盐(50i)的合成

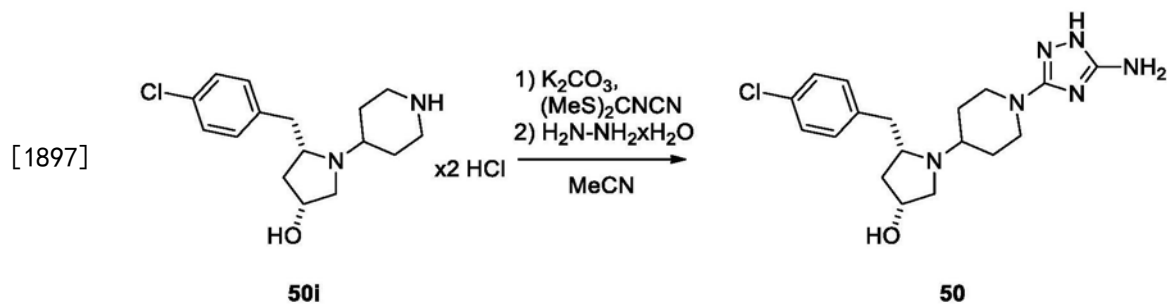


[1893] 根据通用程序VII,由化合物50h(212mg;0.54mmol)制备标题化合物50i,并且作为白色固体获得(193mg;98%产率)。

[1894] $C_{16}H_{23}ClN_2O$ 的ESI-MS m/z ,实测值295.4 (M+1)⁺。

[1895] 步骤10

[1896] (3R,5S)-1-(1-(5-氨基-1H-1,2,4-三唑-3-基)哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)吡咯烷-3-醇(50)的合成



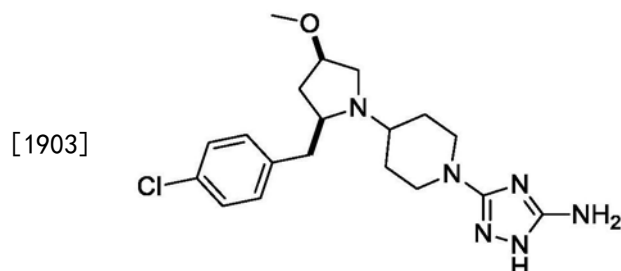
[1898] 根据通用程序VIII,由化合物50i(193mg;0.52mmol)合成标题化合物50。将其通过反相色谱纯化并以TFA盐形式获得(105mg,33%产率)。

[1899] $C_{18}H_{25}ClN_6O$ 的ESI-MS m/z ,实测值377.4 ($M+1$)⁺。

[1900] ^1H NMR (DMSO- d_6 +D $_2$ O, 700MHz) δ : 7.38 (AA' BB', $J=2.6, 8.2Hz, 2H$), 7.31 (AA' BB', $J=8.6Hz, 2H$), 4.37 (brs, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 3H), 3.47 (t, $J=11.6Hz, 2H$), 3.38 (d, $J=11.6Hz, 1H$), 3.21 (m, 1H), 2.99 (t, $J=12.5Hz, 1H$), 2.92-2.85 (m, 2H), 2.22 (d, $J=11.6Hz, 1H$), 2.07-2.01 (m, 2H), 1.78 (dq, $J=4.3, 12.0Hz, 1H$), 1.72-1.66 (m, 2H)。

[1901] 实施例51

[1902] 3-(4-((2S,4R)-2-(4-氯苄基)-4-甲氧基吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺 (51)



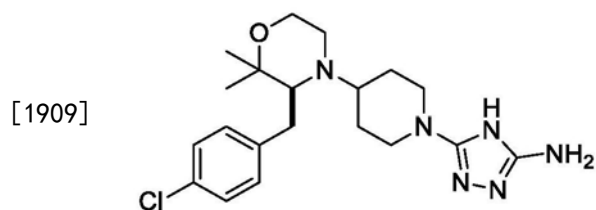
[1904] 以与实施例46相同的方式合成标题化合物51,不同之处在于在第一合成步骤中使用化合物50f代替46g。

[1905] $C_{19}H_{27}ClN_6O$ 的ESI-MS m/z ,实测值391.4 ($M+1$)⁺

[1906] ^1H NMR (DMSO- d_6 +D $_2$ O, 700MHz) δ : 7.37 (AA' BB', $J=2.6, 8.2Hz, 2H$), 7.29 (AA' BB', $J=2.6, 8.6Hz, 2H$), 4.07-4.06 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.57 (d, $J=12.5Hz, 1H$), 3.50 (tt, $J=3.0, 12.0Hz, 2H$), 3.28 (s, 3H), 3.22 (dd, $J=4.5, 13.6Hz, 1H$), 2.92-2.82 (m, 3H), 2.17-2.11 (m, 2H), 2.30-2.00 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 3H)。

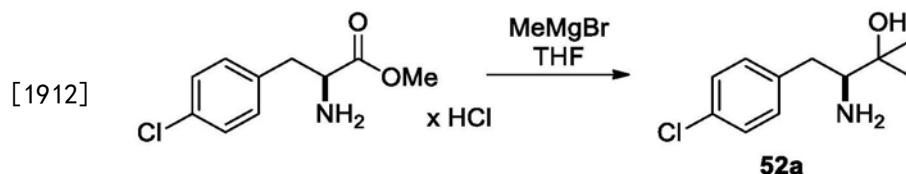
[1907] 实施例52

[1908] (S)-5-(4-(3-(4-氯苄基)-2,2-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (52)



[1910] 步骤1

[1911] (S)-3-氨基-4-(4-氯苄基)-2-甲基丁-2-醇 (52a) 的合成

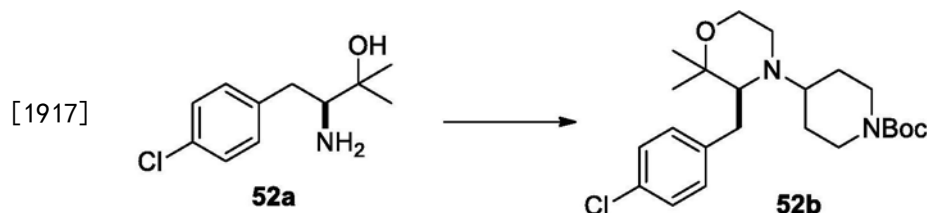


[1913] 反应在氩气氛下进行。在室温下,向4-氯-L-苯丙氨酸甲酯盐酸盐 (1g; 4.69mmol) 于无水THF (13mL) 中的溶液逐滴添加甲基溴化镁于Et $_2$ O (11.6mL; 32.9mmol) 中的3.0M溶液并搅拌过夜。将反应用饱和NH $_4$ Cl溶液猝灭,并用AcOEt萃取产物。将有机层经无水Na $_2$ SO $_4$ 干燥并浓缩以得到产物52a (0.82g; 82%产率),所述产物不经进一步纯化即用于下一个步骤。

[1914] $C_{11}H_{16}ClNO$ 的ESI-MS m/z ,实测值214.2 $[M+H]^+$;196.2 $[M+H-H_2O]^+$ 。

[1915] 步骤2-5

[1916] (S)-4-(3-(4-氯苄基)-2,2-二甲基吗啉代)哌啶-1-甲酸叔丁酯(52b)的合成

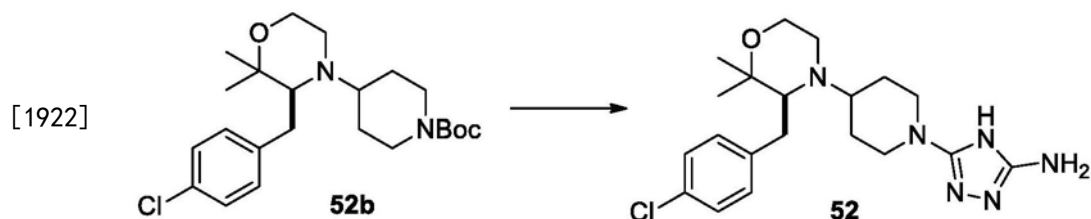


[1918] 按反应的顺序根据通用程序II(用氯乙酰氯进行氨基醇的选择性酰化)、通用程序IV(α -卤代酰胺环化成吗啉-3-酮)、通用程序V(将吗啉-3-酮还原成吗啉)以及通用程序VI(用1-Boc-哌啶-4-酮进行还原性胺化),由化合物52a(0.82g;3.85mmol)制备化合物52b,并以蜡状固体形式获得(0.471g;29%四步产率)。

[1919] $C_{23}H_{35}ClN_2O_3$ 的ESI-MS m/z ,实测值423.3 $[M+1]^+$ 。

[1920] 步骤6-7

[1921] (S)-5-(4-(3-(4-氯苄基)-2,2-二甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(52)的合成



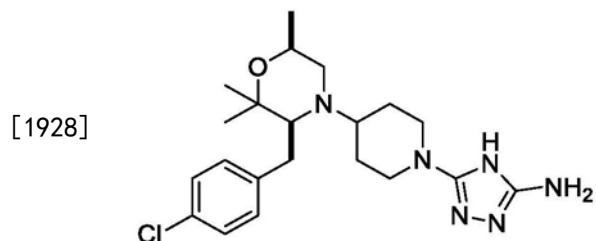
[1923] 按反应的顺序根据通用程序VII和通用程序VIII由化合物52b(0.471g;1.115mmol)制备化合物52并以白色固体形式获得(0.181g;40%两步产率)。

[1924] $C_{20}H_{29}ClN_6O$ 的ESI-MS m/z ,实测值405.3 $[M+1]^+$ 。

[1925] ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ :7.35-7.27(m,4H),3.82-3.70(m,2H),3.70-3.59(m,1H),3.54-3.44(m,1H),2.96-2.90(m,2H),2.87(d, $J=3.0$ Hz,1H),2.85-2.78(m,1H),2.74-2.65(m,3H),2.52-2.44(m,2H),1.71-1.59(m,2H),1.37(s,3H),1.29(dd, $J=11.6,4.2$ Hz,1H),1.21(s,3H)。

[1926] 实施例53

[1927] 5-(4-((3S,6S)-3-(4-氯苄基)-2,2,6-三甲基吗啉代)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(53)



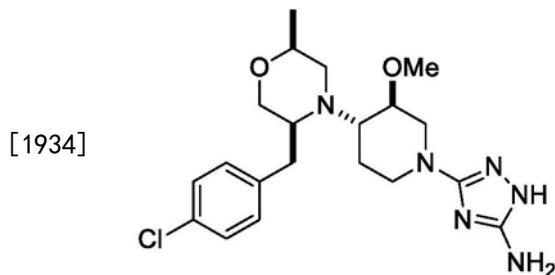
[1929] 以与实施例52相同的方式制备标题化合物,不同之处在于在第一合成步骤中使用外消旋氯丙酰氯代替氯乙酰氯。

[1930] $C_{21}H_{31}ClN_6O$ 的ESI-MS m/z ,实测值419.4 $[M+1]^+$ 。

[1931] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.28-7.21 (m, 4H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.03-2.89 (m, 3H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.72 (dd, $J=12.0, 3.3\text{Hz}$, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.10 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 0.99 (s, 3H)。

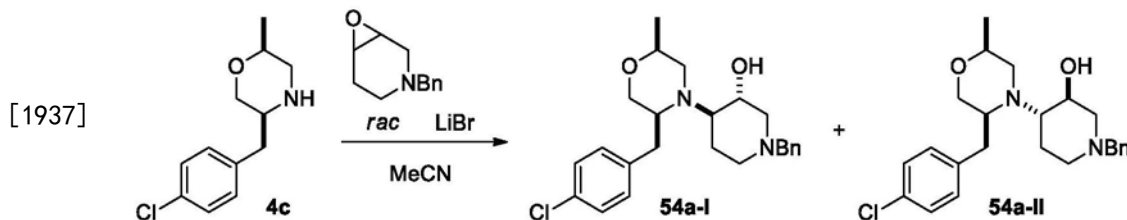
[1932] 实施例54

[1933] 3-((3S,4S)-4-((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉代)-3-甲氧基哌啶-1-基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺 (54)



[1935] 步骤1

[1936] (3R,4R)-1-苄基-4-((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉代)哌啶-3-醇 (54a-I) 和 (3S,4S)-1-苄基-4-((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉代)哌啶-3-醇 (54a-II) 的非对映异构体混合物的合成



[1938] 向外消旋-1-苄基-3,4-环氧基哌啶 (1.5g, 8.0mmol) (根据在以下文献中描述的的程序制备: Ian S. Young等人 Org. Process. Res. Dev. 2012, 16, 1558-1565.) 和溴化锂 (1.044g, 5.0mmol) 于无水乙腈 (30mL) 中的溶液添加 (2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉 (4c) (1.8g, 8.0mmol, 1.0当量), 并将反应混合物在室温下搅拌24小时, 然后加热至50℃持续4小时。通过反应混合物的小样品的LCMS分析监测反应进程。在28小时后, 将反应混合物冷却至室温, 并添加20mL水。减压蒸发乙腈, 并用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取残余物。将有机层合并、减压蒸发, 通过使用己烷-乙酸乙酯 (10:1至1:10的梯度洗脱) 的快速色谱纯化粗产物以得到2.3g呈白色固体的 (54a-I) 和 (54a-II) (75%产率, 非对映异构体的1:1混合物)。

[1939] 通过使用二氯甲烷-甲醇25:1作为流动相在制备型TLC上分离产物而获得小部分的纯非对映体。

[1940] $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 的ESI-MS m/z , 实测值415.2/417.2 ($M+1$)⁺

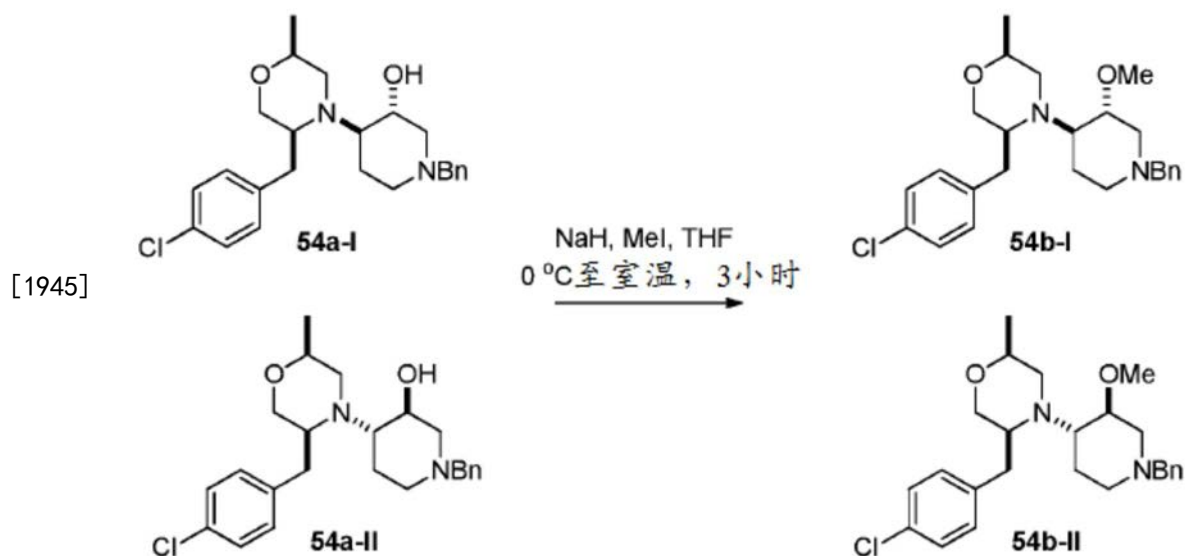
[1941] 低极性非对映异构体: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.34-7.29 (m, 5H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.64-3.42 (m, 6H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 3H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.67 (dd, $J=11.9, 10.2\text{Hz}$, 1H), 2.55 (dd, $J=12.0, 2.8\text{Hz}$, 1H), 2.40 (ddd, $J=13.4, 9.4, 4.0\text{Hz}$, 1H), 2.09 (td, $J=11.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 1.92 (t, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.70 (ddd, $J=25.1, 12.2, 4.0\text{Hz}$, 1H), 1.15 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H)。

[1942] 高极性非对映异构体: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 7.32-7.29 (m, 5H), 7.27-7.23 (m,

2H), 7.21-7.13 (m, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.66-3.44 (m, 6H), 2.99 (ddd, $J=10.7, 4.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 2.95-2.73 (m, 5H), 2.69 (dd, $J=13.0, 3.1\text{Hz}$, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 1.99 (td, $J=11.4, 2.3\text{Hz}$, 1H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.59 (ddd, $J=24.6, 11.6, 3.9\text{Hz}$, 1H), 1.14 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 3H)。

[1943] 步骤2

[1944] (2S,5S)-4-((3R,4R)-1-苄基-3-甲氧基哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉 (54b-I) 和 (2S,5S)-4-((3S,4S)-1-苄基-3-甲氧基哌啶-4-基)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉 (54b-II) 的非对映异构体混合物的合成

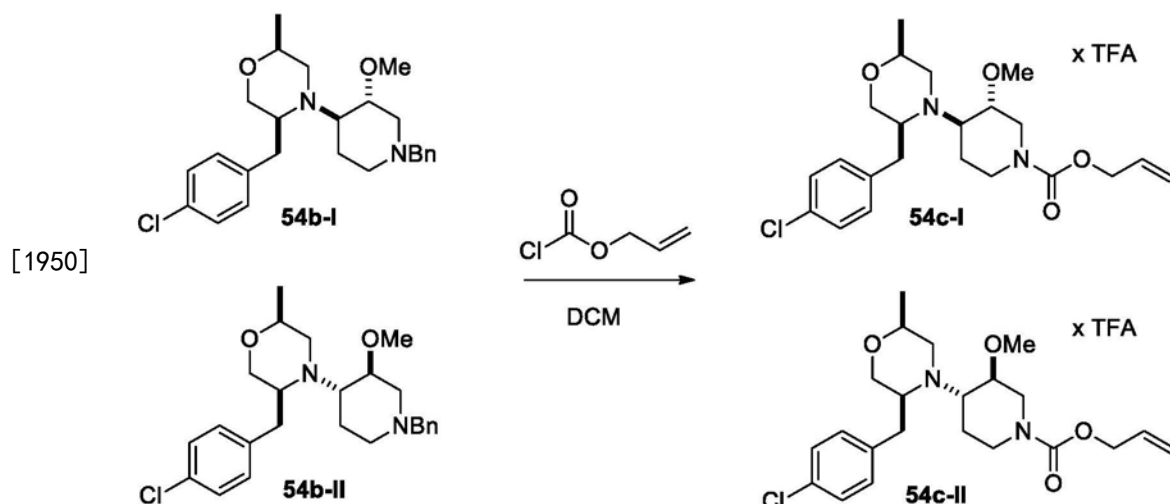


[1946] 根据通用程序XXI,使用THF中的氢化钠 (NaH) 和甲基碘,由化合物 (54a-I) 和 (54a-II) 的非对映异构体混合物以3.0mmol规模合成标题化合物。通过使用二氯甲烷-甲醇 (50:1至10:1的梯度洗脱) 的快速色谱纯化粗产物,以得到600mg呈淡黄色油状物的 (54b-I) 和 (54b-II) (47%产率,非对映异构体的1:1混合物)。

[1947] $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值429.2/431.2 ($M+1$)⁺。

[1948] 步骤3

[1949] (3R,4R)-4-((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉代)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸烯丙酯 (54c-I) 和 (3S,4S)-4-((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉代)-3-甲氧基哌啶-1-甲酸烯丙酯 (54c-II) 的非对映异构体混合物的合成。

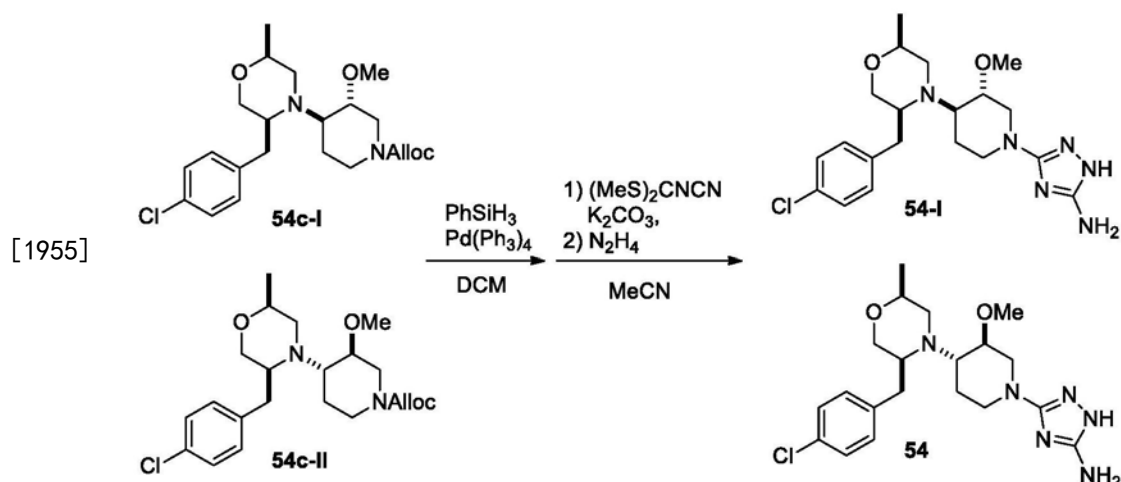


[1951] 在0℃下向(54c-I)和(54c-II)(600mg, 1.4mmol, 1.0当量)的非对映异构体混合物于二氯甲烷(10mL)中的溶液逐滴添加氯甲酸烯丙酯(224μL, 2.1mmol)。在添加完成后,将反应混合物升温至室温并搅拌16小时。此后,粗反应混合物的LCMS分析显示完全转化,并用10%NaHCO₃水溶液(5mL)猝灭反应。分离有机相,并用二氯甲烷(2×20mL)萃取水相。蒸发合并的有机相,并通过使用水-乙腈-0.1%TFA(10:1至1:5的梯度洗脱)的反相色谱纯化粗产物,以得到400mg呈淡黄色油状物的(54c-I·TFA)和(54c-II·TFA)(53%产率,非对映异构体的1:1混合物,TFA盐)。

[1952] C₂₂H₃₁ClN₂O₄的ESI-MS m/z,实测值423.2/425.2(M+1)⁺

[1953] 步骤4-5

[1954] 3-((3R,4R)-4-((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉代)-3-甲氧基哌啶-1-基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺(54-I)和3-((3S,4S)-4-((2S,5S)-5-(4-氯苄基)-2-甲基吗啉代)-3-甲氧基哌啶-1-基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺(54)的合成



[1956] 根据通用程序XVI和通用程序VIII,分别从400mg、0.75mmol的化合物(54c-I·TFA)和(54c-II·TFA)开始,完成Alloc-基团除去和1,2,4-三唑环形成。通过使用水-乙腈-0.1%TFA(5:1至2:1的梯度洗脱)的反相色谱分离非对映异构体,30mg的54(dr>95:5,高极性非对映异构体)。低极性非对映异构体54-I的纯化不成功。

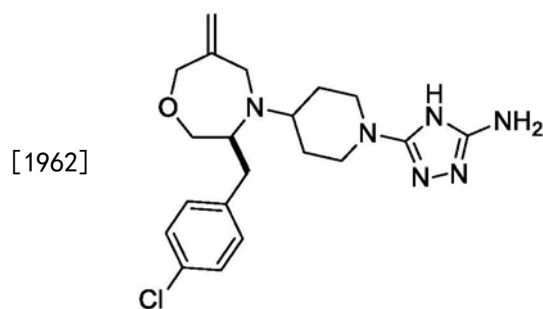
[1957] 高极性非对映异构体54:

[1958] $C_{20}H_{29}ClN_6O_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值423.2/425.2 ($M+1$)⁺

[1959] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.41-7.34 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 4.29 (dd, $J=12.9$, 2.6Hz, 1H), 3.98 (ddd, $J=10.5$, 6.3, 2.4Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.83 (td, $J=9.5$, 4.7Hz, 2H), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.61-3.55 (m, 2H), 3.52 (d, $J=10.6$ Hz, 3H), 3.33 (dd, $J=11.9$, 3.7Hz, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.11 (ddd, $J=14.8$, 9.0, 2.6Hz, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.32 (t, $J=19.5$ Hz, 1H), 2.07-1.86 (m, 1H), 1.32 (t, $J=6.5$ Hz, 3H)。

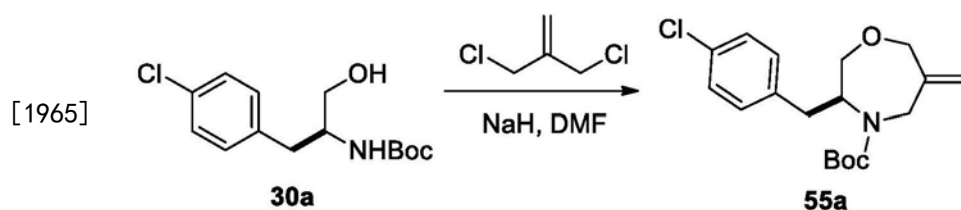
[1960] 实施例55

[1961] (S)-5-(4-(3-(4-氯苄基)-6-亚甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(55)



[1963] 步骤1

[1964] (S)-3-(4-氯苄基)-6-亚甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-甲酸叔丁酯(55a)的合成

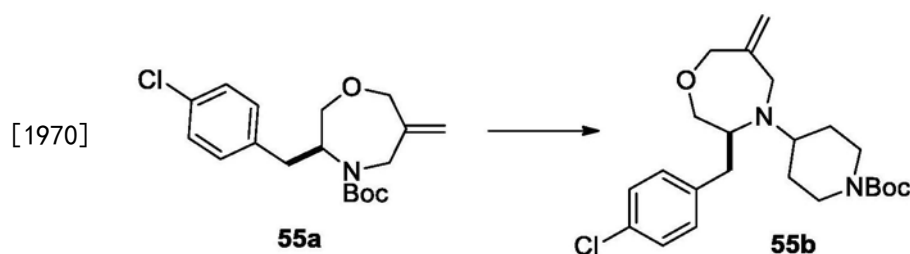


[1966] 根据通用程序XXI,由化合物30a (520mg; 1.819mmol) 和3-氯-2-氯甲基-1-丙烯 (0.20mL; 1.910mmol) 合成标题化合物55a,并且之后作为透明油状物获得 (317mg; 0.938mmol; 51%产率)。

[1967] $C_{18}H_{24}ClNO_3$ 的ESI-LCMS m/z ,实测值 ($M-Boc+1$)⁺238.1。

[1968] 步骤2-3

[1969] (S)-4-(3-(4-氯苄基)-6-亚甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(55b)的合成

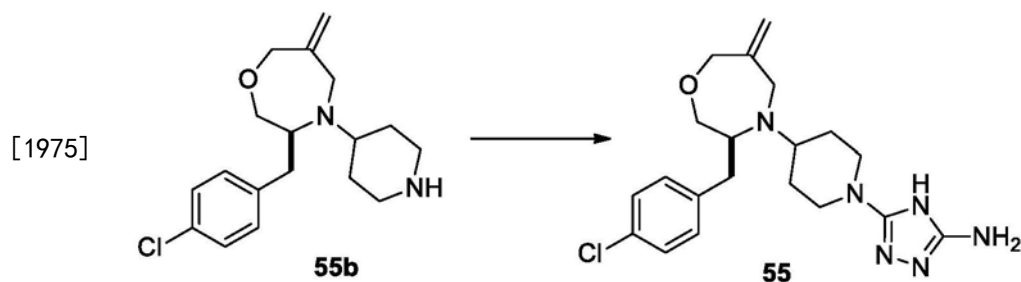


[1971] 以两步程序由化合物55a (210mg; 0.621mmol) 制备标题化合物55b,所述两步程序包括除去Boc-基团(通用程序VII) 和用1-Boc-哌啶-4-酮进行还原性胺化(通用程序VI),并且作为黄色油状物获得 (236mg; 0.560mmol; 90%产率)。

[1972] $C_{23}H_{33}ClN_2O_3$ 的ESI-LCMS m/z ,实测值 ($M-Boc+1$)⁺421.3。

[1973] 步骤4-5

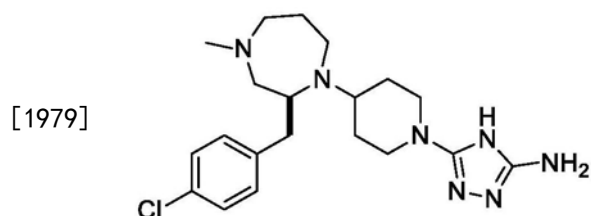
[1974] (S)-5-(4-(3-(4-氯苄基)-6-亚甲基-1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(55)的合成



[1976] 根据通用程序VIII,由化合物55b(236mg;0.560mmol)合成标题化合物55。将其通过柱色谱(AcOEt/MeOH 100:1→100:5)纯化并作为白色泡沫获得(106mg;0.263mmol;47%产率)。

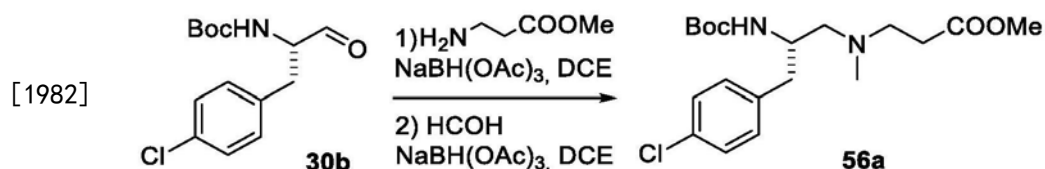
[1977] 实施例56

[1978] (S)-5-(4-(2-(4-氯苄基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺(56)



[1980] 步骤1-2

[1981] (S)-3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氯苄基)丙基)(甲基)氨基)丙酸甲酯(56a)的合成

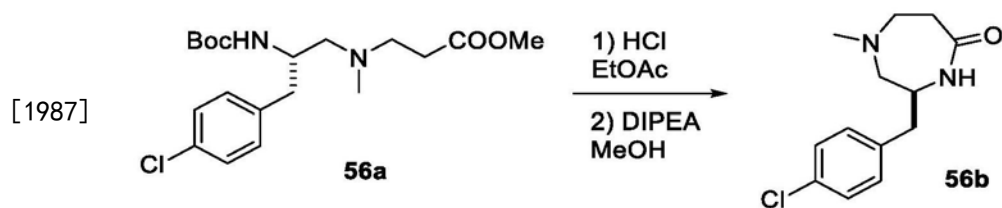


[1983] 根据通用程序XIII和XIV,由化合物30b(960mg;3.38mmol)合成标题化合物,并且作为透明油状物获得(1.12g;2.91mmol;86%产率)。

[1984] $C_{19}H_{29}ClN_2O_4$ 的ESI-MS m/z ,实测值285.1(M-Boc+1)⁺,385.2/386.9(M+1)⁺。

[1985] 步骤3-4

[1986] (S)-3-(4-氯苄基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮(56b)的合成



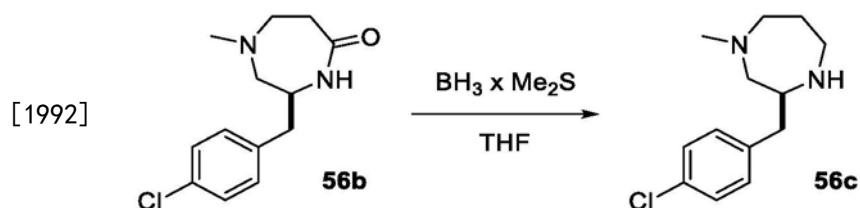
[1988] 以两步程序由化合物56a(1.04g;2.70mmol)制备标题化合物56b,所述两步程序包括移除Boc-基团(通用程序VII)和环化七元环((通用程序X),除了使用N,N-二异丙基乙胺

代替Et₃N。获得呈棕色结晶固体的产物56b (698mg, 99%产率)。

[1989] C₁₃H₁₇ClN₂O的ESI-MS m/z, 实测值253.1/254.9 (M+1)⁺。

[1990] 步骤5

[1991] (S)-3-(4-氯苄基)-1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷(56c)的合成

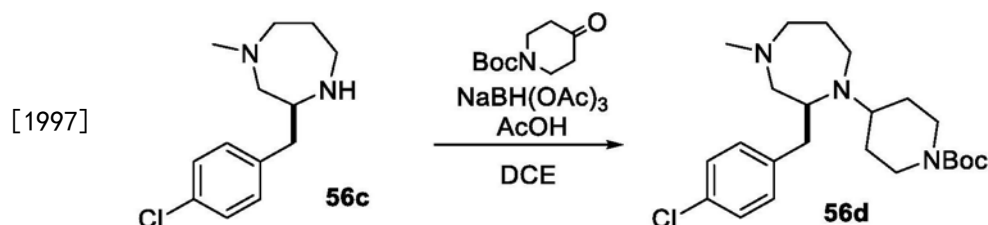


[1993] 根据通用程序V, 由化合物56b (695mg; 2.75mmol) 合成标题化合物56c, 并且作为黄色油状物获得 (562mg; 2.36mmol; 86%产率)。

[1994] C₁₃H₁₉ClN₂的ESI-MS m/z, 实测值239.1/241.0 (M+1)⁺。

[1995] 步骤6

[1996] (S)-4-(2-(4-氯苄基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(56d)的合成

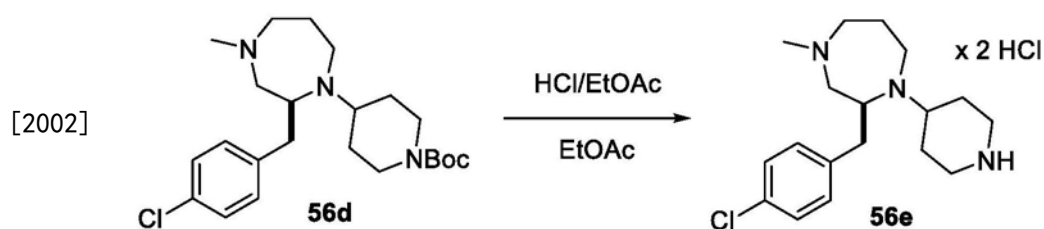


[1998] 根据通用程序VI, 由化合物56c (558mg; 2.34mmol) 合成标题化合物56d, 并且作为黄色油状物获得 (885mg; 2.10mmol; 90%产率)。

[1999] C₂₃H₃₆ClN₃O₂的ESI-MS m/z, 实测值322.2 (M-Boc+1)⁺, 422.2/423.6 (M+1)⁺。

[2000] 步骤7

[2001] (S)-2-(4-氯苄基)-4-甲基-1-(哌啶-4-基)-1,4-二氮杂环庚烷二盐酸盐(50e)的合成

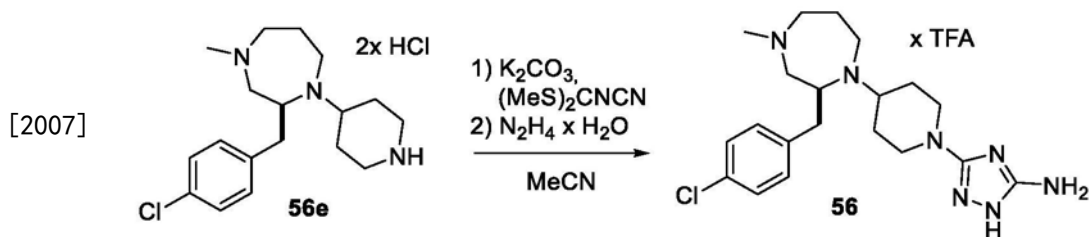


[2003] 根据通用程序VII, 由化合物56d (880mg; 2.08mmol) 合成标题化合物56e, 并且作为白色粉末获得 (788mg; 2.00mmol, 88%产率)。

[2004] C₁₈H₂₈ClN₃的ESI-MS m/z, 实测值322.2 (M+1)⁺。

[2005] 步骤8

[2006] (S)-3-(4-(2-(4-氯苄基)-4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)哌啶-1-基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺三氟乙酸盐(56)的合成



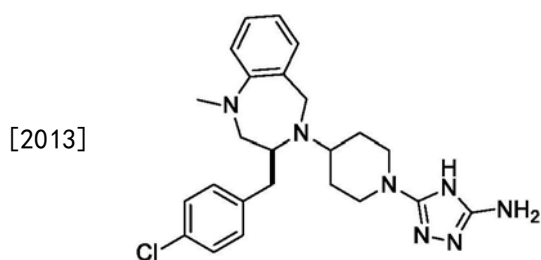
[2008] 根据通用程序VIII,由化合物56e (555mg;1.29mmol) 合成标题化合物56。将其通过反相色谱纯化并以TFA盐形式获得 (26mg,0.05mmol,5% 产率)。

[2009] $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{ClN}_7$ 的ESI-MS m/z ,实测值404.2 ($\text{M}+1$)⁺。

[2010] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$,700MHz) δ 7.24 (AA' BB', $J=8.4\text{Hz}$,2H),7.19 (AA' BB', $J=8.4\text{Hz}$,2H),3.64 (m,2H),3.47 (ddd, $J=13.8,8.7,5.4\text{Hz}$,1H),3.16 (bs,1H),3.08 (dd, $J=14.5,8.2\text{Hz}$,1H),3.01 (dd, $J=14.2,5.4\text{Hz}$,2H),2.91-2.87 (m,1H),2.85-2.77 (m,6H),2.65 (s,3H),1.75-1.73 (m,3H),1.70-1.66 (m,1H),1.44 (dq, $J=12.3,4.4\text{Hz}$,1H),1.36 (dq, $J=12.1,4.2\text{Hz}$,1H)。

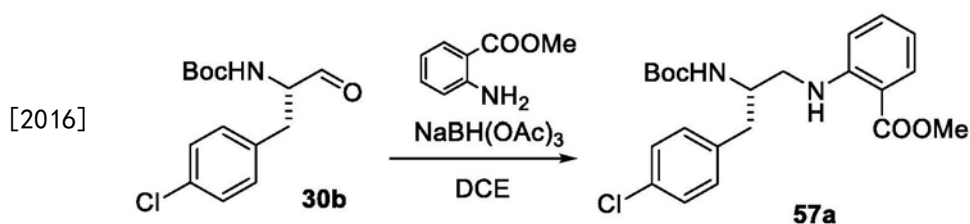
[2011] 实施例57

[2012] (S)-5-(4-(3-(4-氯苄基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂萘-4(5H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (57)



[2014] 步骤1

[2015] (S)-2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氯苄基)丙基)氨基)苯甲酸甲酯 (57a) 的合成



[2017] 向30b 1.50g (5.29mmol) 于5mL 1,2-二氯乙烷中的溶液添加2-氨基苯甲酸甲酯 800mg (5.29mmol)。将反应混合物加热至70℃并在1小时内冷却至室温。添加三乙酰氧基硼氢化钠2.80g (13.22mmol) 并将反应物搅拌两天,此后LCMS控制指示反应完成。将反应用5% NaHCO_3 溶液猝灭30分钟并分离各层。将有机层用5% NaHCO_3 溶液、盐水洗涤,且经无水 MgSO_4 干燥并浓缩。通过柱色谱(己烷/EtOAc 8/1)纯化粗产物以得到755mg呈白色固体的57a (1.80mmol;34% 产率)。

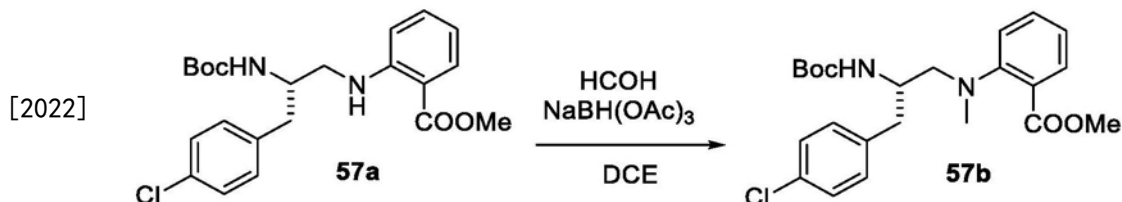
[2018] $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_4$ 的ESI-MS m/z ,实测值319.1 ($\text{M}-\text{Boc}+1$)⁺,363.1/364.9 ($\text{M}-t\text{Bu}+1$)⁺。

[2019] ^1H NMR (CDCl_3 ,700MHz) δ 7.93 (m,1H),7.37 (m,1H),7.30, (s,1H),7.18 (d, $J=$

8.0Hz, 2H), 6.75 (d, J=7.7Hz, 2H), 6.65 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.59 (bs, 1H), 4.13 (bs, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.33 (dd, J=13.5, 5.1Hz, 1H), 3.26 (dd, J=13.0, 5.4Hz, 1H), 2.92 (d, J=6.3Hz, 1H), 1.44 (s, 9H)。

[2020] 步骤2

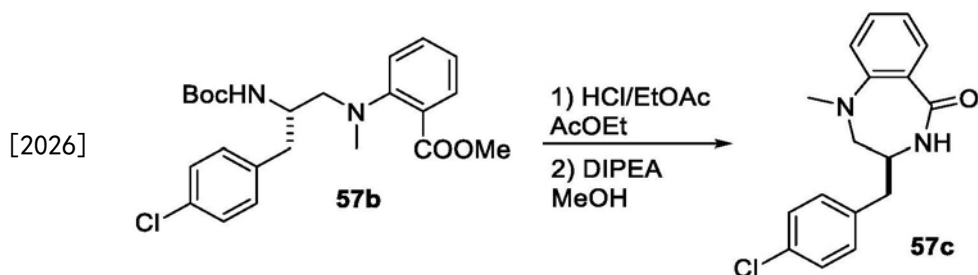
[2021] (S)-2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氯苄基)丙基)(甲基)氨基)苯甲酸甲酯(57b)的合成



[2023] 根据通用程序XIV,由化合物57a(500mg;1.19mmol)合成标题化合物,并且作为透明油状物透明油状物获得(461mg;1.07mmol;89%产率) $C_{23}H_{29}ClN_2O_4$ 的ESI-MS m/z ,实测值333.2(M-Boc+1) $^+$,433.2/435.0(M+1) $^+$ 。

[2024] 步骤3-4

[2025] (S)-3-(4-氯苄基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂^草-5(2H)-酮(57c)的合成



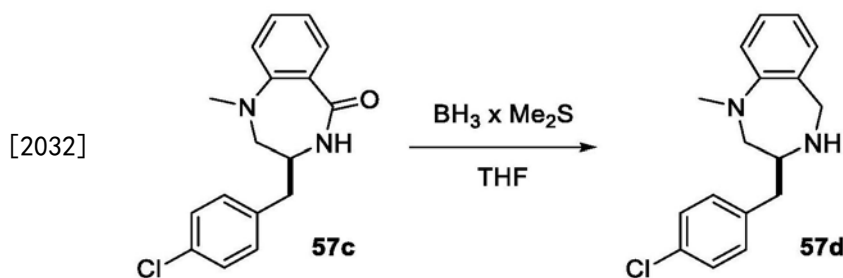
[2027] 以两步程序由化合物57b(461mg;1.06mmol)制备标题化合物57c,所述两步程序包括移除Boc-基团(通用程序VII)和环化七元环((通用程序X),除了使用N,N-二异丙基乙胺代替Et₃N。通过柱色谱(己烷/EtOAc 1:2)纯化粗产物以得到呈透明油状物的57c(137mg;0.46mmol;44%产率)。

[2028] $C_{17}H_{17}ClN_2O$ 的ESI-MS m/z ,实测值301.2/303.0(M+1) $^+$ 。

[2029] ^1H NMR(DMSO- d_6 ,700MHz) δ 8.15(d,J=5.7Hz,1H),7.38(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.36(m,1H),7.32(AA'BB',J=8.7Hz,2H),7.30(AA'BB',J=8.7Hz,2H),6.93-6.90(m,2H),3.49(m,1H),3.25(t,J=11.0Hz,1H),2.90(dd,J=10.8,3.6Hz,1H),2.80(dd,J=13.8,8.3Hz,1H),2.75(s,3H)。

[2030] 步骤5

[2031] (S)-3-(4-氯苄基)-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂^草(57d)的合成



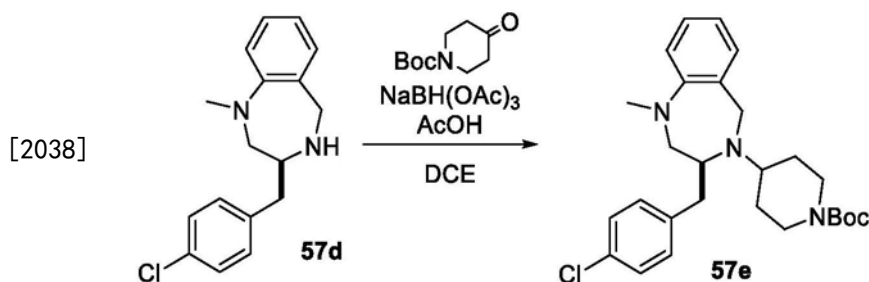
[2033] 根据通用程序V,由化合物**57c** (130mg;0.43mmol) 合成标题化合物**57d**,并且作为淡黄色油状物获得 (122mg;0.42mmol;98%产率)。

[2034] $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值287.1 ($\text{M}+1$)⁺。

[2035] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$, 700MHz) δ 7.33 (AA' BB', $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.26 (AA' BB', $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.13 (td, $J=7.7, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J=7.3, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.83 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 3.62 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 3.07 (dd, $J=13.5, 2.3\text{Hz}$, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.63–2.57 (m, 3H)。

[2036] 步骤6

[2037] (S)-4-(3-(4-氯苄基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂**草**-4(5H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (**57e**) 的合成

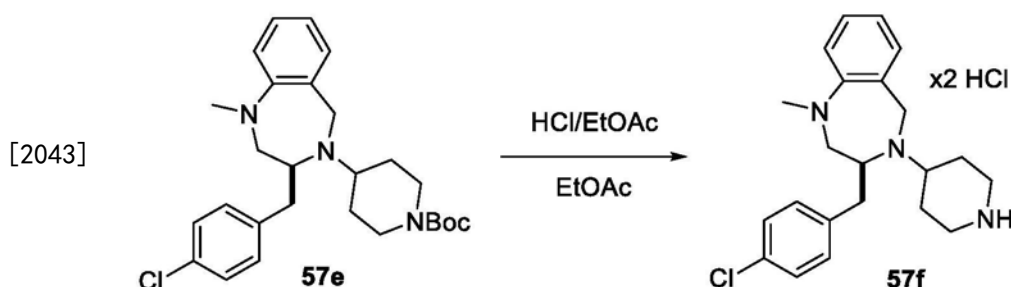


[2039] 根据通用程序VI,由化合物**57d** (122mg;0.42mmol) 合成标题化合物**57e**,并且作为透明油状物获得 (78mg;0.16mmol;38%产率)。

[2040] $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 的ESI-MS m/z ,实测值470.6/471.6/472.4 ($\text{M}+1$)⁺。

[2041] 步骤7

[2042] (S)-3-(4-氯苄基)-1-甲基-4-(哌啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂**草**二盐酸盐 (**57f**) 的合成

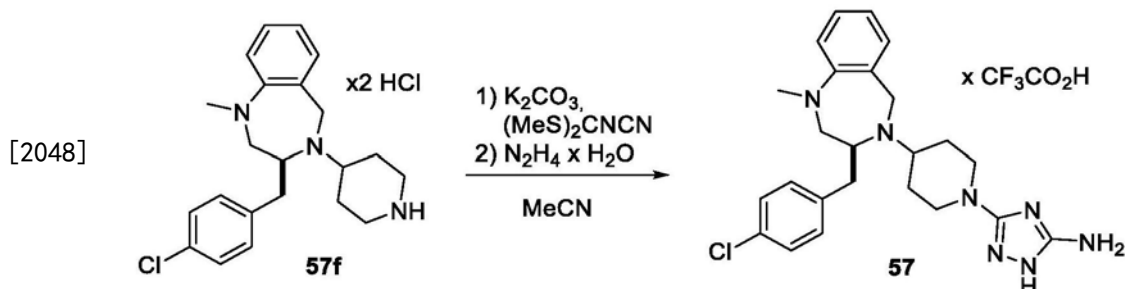


[2044] 根据通用程序VII,由化合物**57e** (78mg;0.16mmol) 合成标题化合物**57f**,并且作为白色粉末获得 (76mg;0.16mmol,99%产率)。

[2045] $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ 的ESI-MS m/z ,实测值370.1 ($\text{M}+1$)⁺。

[2046] 步骤8

[2047] (S)-3-(4-(3-(4-氯苄基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-4(5H)-基)哌啶-1-基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺三氟乙酸盐 (57) 的合成



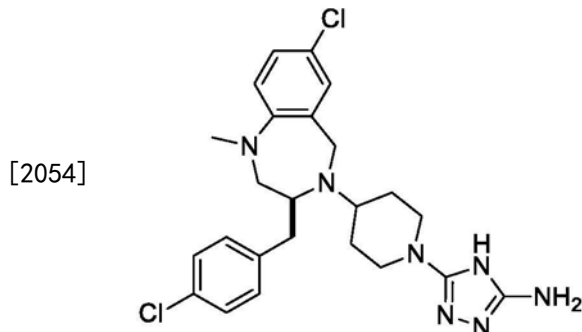
[2049] 根据通用程序VIII,由化合物57f (76mg;0.19mmol) 合成标题化合物57。将其通过反相色谱纯化并以TFA盐形式获得 (22mg,0.04mmol,23%产率)。

[2050] $C_{24}H_{30}ClN_7$ 的ESI-MS m/z ,实测值452.1 ($M+1$)⁺。

[2051] ^1H NMR (DMSO- d_6 + D_2O , 700MHz) δ 7.35 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 4H), 6.84-6.81 (m, 2H), 4.47-4.37 (m, 2H), 3.86 (bs, 1H), 3.74 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 3.40 (bs, 2H), 3.08-3.06 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.65-2.63 (m, 1H), 2.12 (bs, 1H), 2.02 (bs, 1H), 1.68 (m, 2H)。

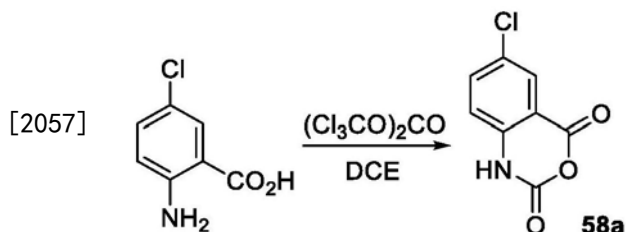
[2052] 实施例58

[2053] (S)-5-(4-(7-氯-3-(4-氯苄基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-4(5H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (58)



[2055] 步骤1

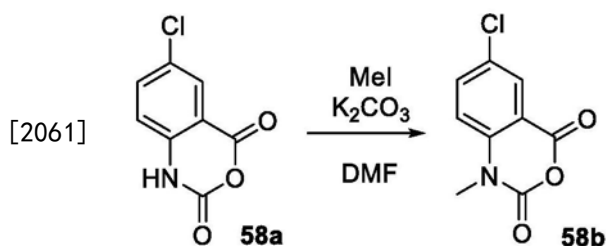
[2056] 6-氯-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 (58a) 的合成



[2058] 向5-氯邻氨基苯甲酸 (1000mg;5.828mmol) 于1,2-二氯乙烷 (5mL) 中的混悬液添加于1,2-二氯乙烷溶液 (10mL) 中的三光气 (692mg;2.331mmol), 并将混合物加热至回流4小时。在冷却至室温后, 过滤沉淀, 用冷DCM洗涤并干燥以得到白色固体 (1.128g;5.709mmol; 产率98%)。

[2059] 步骤2

[2060] 6-氯-1-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(58b)的合成

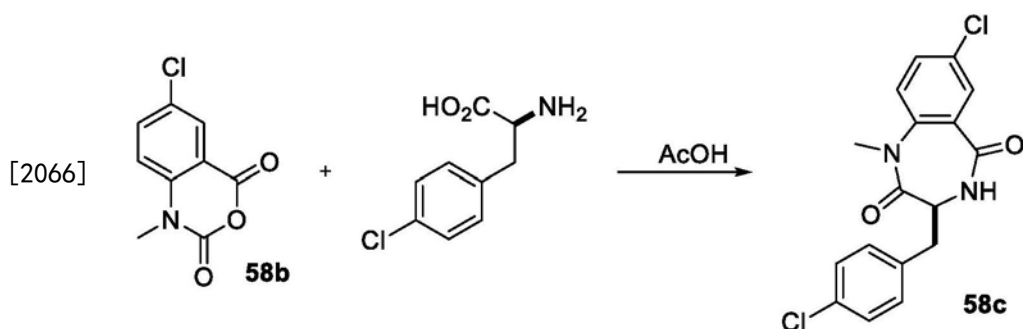


[2062] 向58a (1125mg; 5.694mmol) 于DMF (6mL) 中的溶液添加粉末碳酸钠 (724mg; 6.833mmol), 然后添加甲基碘 (0.53mL; 8.541mmol), 并将混合物在室温下搅拌18小时。此后, 将混合物冷却至0℃, 并小心地添加碎冰 (5g) 和1M HCl (5mL)。滤出沉淀的固体, 用冷水 (2x10mL) 洗涤并真空干燥。获得呈黄色固体的产物 (960mg; 4.536mmol; 80% 产率), 并且所述产物不经另外纯化而用于下一步骤。

[2063] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 7.95 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.89 (dd, $J=9.0, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 3.44 (s, 3H)。

[2064] 步骤3

[2065] (S)-7-氯-3-(4-氯苄基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂~~草~~-2,5-二酮(58c)的合成



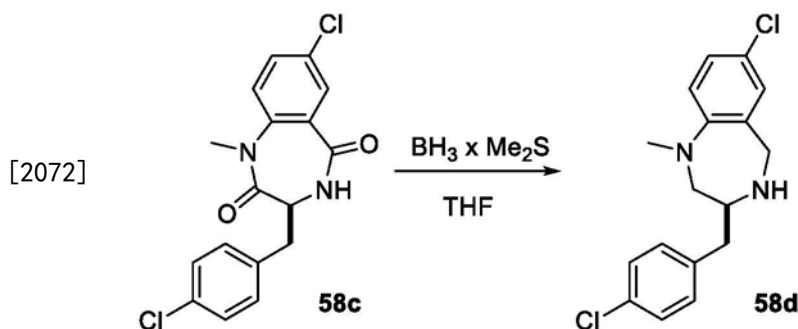
[2067] 将58b (1140mg; 5.387mmol) 和L-4-氯苯丙氨酸 (1129mg; 5.656mmol) 在冰乙酸 (11mL) 中的混合物加热至回流18小时。此后, TLC (己烷/AcOEt 1:1) 显示反应完成。将混合物浓缩并将残余物用饱和 Na_2CO_3 (10mL) 剧烈搅拌。然后用AcOEt (3x 50mL) 萃取产物。将合并的有机溶液用饱和 Na_2CO_3 (10mL), 盐水 (10mL) 洗涤并浓缩。通过柱色谱 (石油醚/AcOEt 10:1 $\rightarrow$ 1:1) 纯化产物并作为白色固体获得 (1262mg; 3.613mmol; 产率67%)。

[2068] ESI-LCMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 的 m/z 。实测值349.1 ($\text{M}+1$) $^+$ 。

[2069] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.81 (d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.52 (dd, $J=8.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.26 (AA' BB', $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.21 (AA' BB', $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 3.95 (dd, $J=13.4, 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.39 (dd, $J=14.4, 6.7\text{Hz}$, 1H), 3.02 (dd, $J=14.5, 7.7\text{Hz}$, 1H)。

[2070] 步骤4

[2071] (S)-7-氯-3-(4-氯苄基)-1-甲基-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂~~草~~(58d)的合成

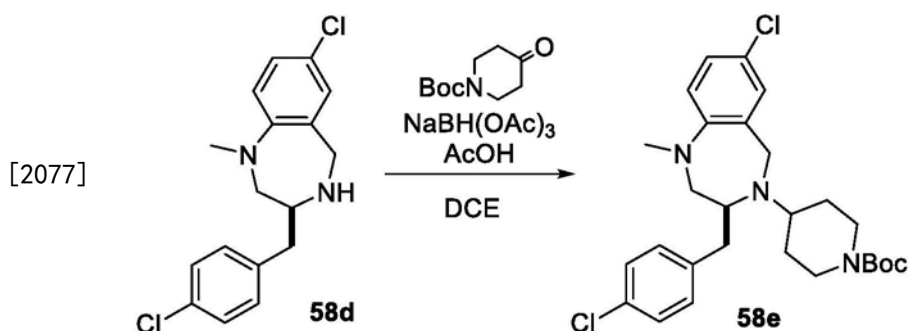


[2073] 根据通用程序V,由化合物58c (1245mg;3.565mmol) 合成标题化合物58d,并且作为黄色油状物获得 (1.140g;3.548mmol;99%产率)。

[2074] ESI-LCMS: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2$ 的 m/z ,实测值321.2 (M+1)⁺。

[2075] 步骤5

[2076] (S)-4-(7-氯-3-(4-氯苄基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂~~草~~-4(5H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (58e) 的合成



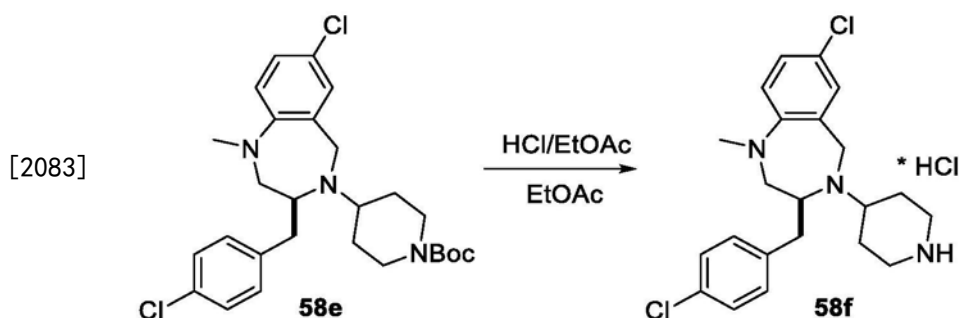
[2078] 根据通用程序VI,由化合物58d (1140mg;3.548mmol) 合成标题化合物58e,并且作为黄色油状物获得 (1237mg;2.451mmol;63%两步后产率)。

[2079] ESI-LCMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 的 m/z ,实测值504.3 (M+1)⁺。

[2080] ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400MHz): δ 7.27 (AA' BB', $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.21 (AA' BB', $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.06 (dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.41 (d, $J=16.3\text{Hz}$, 1H), 3.84-3.67 (m, 2H), 3.74 (d, $J=16.5\text{Hz}$, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.25 (dd, $J=14.3, 7.3\text{Hz}$, 1H), 3.06 (dd, $J=14.3, 3.7\text{Hz}$, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.81 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.73-2.56 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.31-1.01 (m, 2H)。

[2081] 步骤6

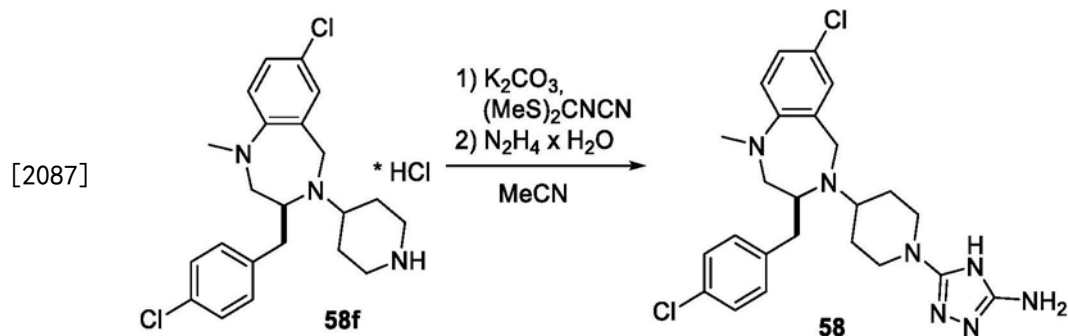
[2082] (S)-7-氯-3-(4-氯苄基)-1-甲基-4-(哌啶-4-基)-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂~~草~~盐酸盐 (58f) 的合成



[2084] 根据通用程序VII,由化合物58e (1.22g;2.418mmol) 合成标题化合物58f,并将其用于下一步骤而无需额外纯化。

[2085] 步骤7

[2086] (S)-5-(4-(7-氯-3-(4-氯苄基)-1-甲基-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂草-4(5H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (58) 的合成



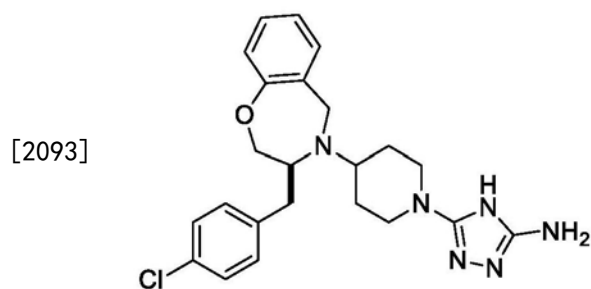
[2088] 根据通用程序VIII,由化合物58f (1.066g;2.418mmol) 合成标题化合物58。将其通过硅胶色谱 (AcOEt/MeOH系统) 纯化并作为浅黄色固体获得 (930mg;1.916mmol;79%产率)。

[2089] ESI-LCMS: $C_{24}H_{29}Cl_2N_7$ 的 m/z , 实测值 243.8 ($M+2$)²⁺, 486.3 ($M+1$)⁺。

[2090] ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400MHz): δ 7.26 (AA' BB', $J=8.5$ Hz, 2H), 7.21 (AA' BB', $J=8.5$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 3.69-3.46 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.22 (dd, $J=14.4, 6.9$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J=14.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.82 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.74-2.50 (m, 3H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.44-1.20 (m, 2H)。

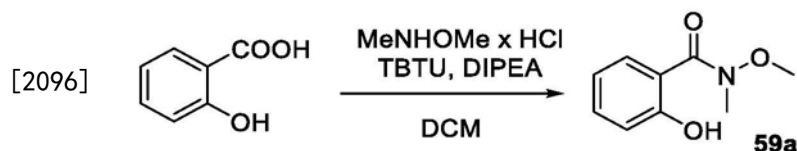
[2091] 实施例59

[2092] (S)-5-(4-(3-(4-氯苄基)-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂草-4(5H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (59)



[2094] 步骤1

[2095] 2-羟基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (59a) 的合成

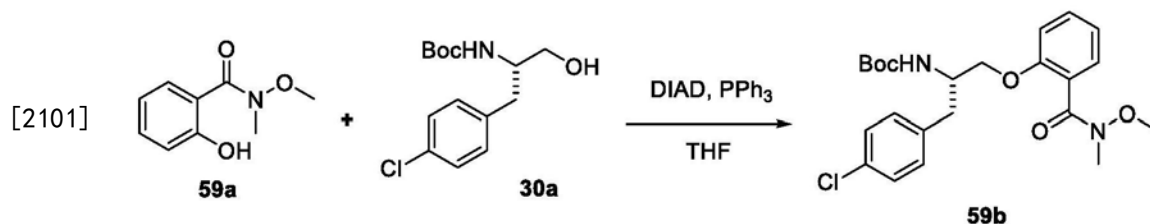


[2097] 根据通用程序XXII,由水杨酸 (10.00g;72.35mmol) 制备标题化合物,并且作为无色油状物获得 (6.98g;38.54mmol;53%产率)

[2098] $C_9H_{11}NO_3$ 的 ESI-MS m/z , 实测值 182.0 ($M+1$)⁺。

[2099] 步骤2

[2100] (S)-(1-(4-氯苯基)-3-(2-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)苯氧基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(59b)的合成

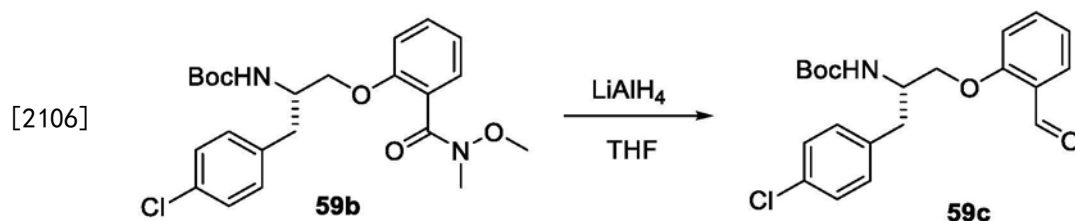


[2102] 根据通用程序XXIII,由化合物59a(1.27g;7.00mmol)和30a(2.50g;8.75mmol)合成标题化合物,并且作为白色固体获得(260mg;0.58mmol;8%产率)。

[2103] $C_{23}H_{29}ClN_2O_5$ 的ESI-MS m/z ,实测值471.1(M+Na)⁺。

[2104] 步骤3

[2105] (S)-(1-(4-氯苯基)-3-(2-甲酰基苯氧基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(59c)的合成



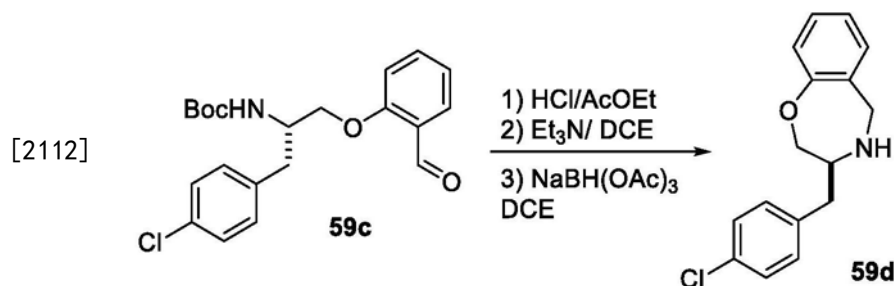
[2107] 根据通用程序XXIV,由化合物59b(260mg;0.58mmol)制备标题化合物,并且作为透明油状物获得(217mg;0.56mmol;96%产率)。

[2108] $C_{21}H_{24}ClNO_4$ 的ESI-MS m/z ,实测值290.0/292.0(M+1)⁺。

[2109] ^1H NMR(DMSO- d_6 ,700MHz) δ 10.38(s,1H),7.66(dd,,1H),7.62-7.60(m,1H),7.29(AA'BB',J=8.3Hz,2H),7.24(AA'BB',J=8.4Hz,2H),7.14(d,J=7.1Hz,1H),7.06(t,J=7.6Hz,1H),4.10(dd,J=9.5,4.0Hz,1H),4.07-4.03(m,1H),3.99-3.97(m,1H),3.57(ddd,J=6.2,4.2,2.5Hz,1H),2.89(dd,J=13.9,5.3Hz,1H),1.74-1.72(m,1H),1.26(s,9H)。

[2110] 步骤4

[2111] (S)-3-(4-氯苄基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂萘(59d)的合成



[2113] 根据通用程序XXV,由化合物59c(217mg;0.56mmol)合成标题化合物,并且作淡黄色油状物获得(150mg;0.55mmol;98%产率)。

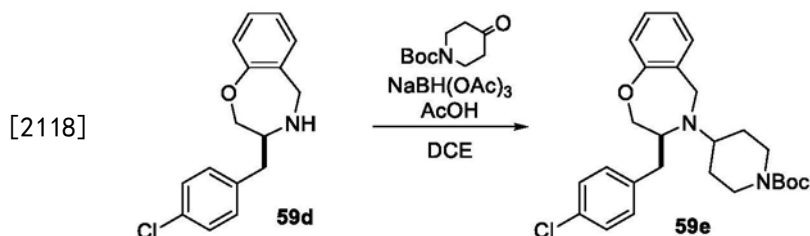
[2114] $C_{16}H_{16}ClNO$ 的ESI-MS m/z ,实测值274.1/276.0(M+1)⁺。

[2115] ^1H NMR(DMSO- d_6 ,700MHz) δ 7.35(AA'BB',J=8.3Hz,2H),7.28(AA'BB',J=8.3Hz,

2H), 7.16–7.14 (m, 2H), 6.97 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.20 (dd, $J=12.3$, 2.5Hz, 1H), 3.89–3.81 (m, 2H), 3.49 (bs, 1H), 3.07 (bs, 3H), 2.68–2.63 (m, 1H)。

[2116] 步骤5

[2117] (S)-4-(3-(4-氯苄基)-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-4(5H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(59e)的合成



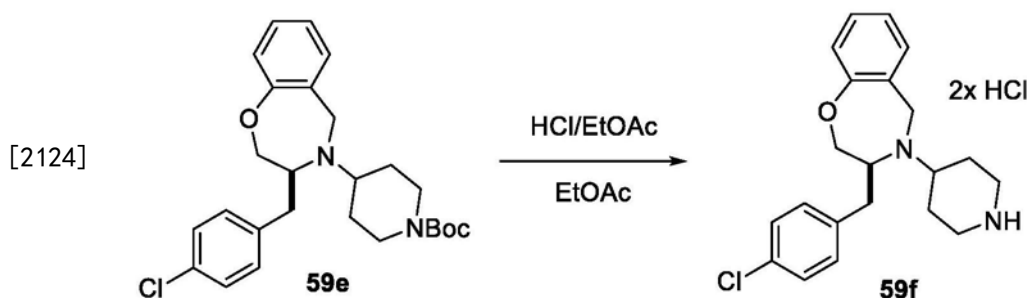
[2119] 根据通用程序VI,由化合物59d(150mg;0.55mmol)制备标题化合物,并且作为透明固体获得(46mg;0.10mmol;18%产率)

[2120] $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 的ESI-MS m/z ,实测值457.1 ($M+1$)⁺。

[2121] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$, 700MHz) δ 7.30 (AA' BB', $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.25 (AA' BB', $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.13–7.10 (m, 2H), 6.92 (td, $J=7.4$, 1.1Hz, 1H), 6.82 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.40 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 4.13–4.08 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.72 (d, $J=17.0\text{Hz}$, 1H), 3.62–3.59 (m, 1H), 3.47 (bs, 1H), 3.39–3.35 (m, 1H), 2.71 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.58–2.54 (m, 2H), 1.54 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 1.47 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.03 (m, 1H), 0.88 (bs, 1H)。

[2122] 步骤6

[2123] (S)-3-(4-(3-(4-氯苄基)-4-(哌啶-4-基)-2,3,4,5-四氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~二盐酸盐(59f)的合成

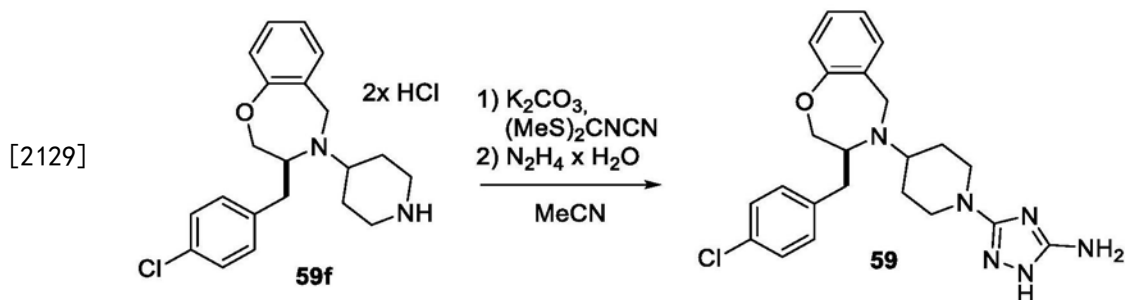


[2125] 根据通用程序VII,由化合物59e(46mg;0.10mmol)合成标题化合物59f,并且作为白色粉末获得(43mg;0.10mmol,99%产率)。

[2126] $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$ 的ESI-MS m/z ,实测值357.1 ($M+1$)⁺。

[2127] 步骤7

[2128] (S)-3-(4-(3-(4-氯苄基)-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-4(5H)-基)哌啶-1-基)-1H-1,2,4-三唑-5-胺(59)的合成



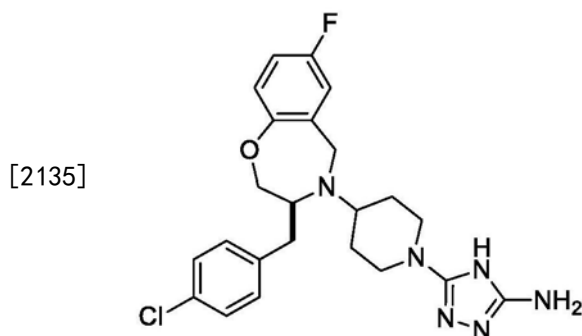
[2130] 根据通用程序VIII,由化合物59f (43mg;0.10mmol) 合成标题化合物59。将其通过反相色谱纯化并以TFA盐形式获得 (28mg,0.06mmol,63%产率)。

[2131] $C_{23}H_{27}ClN_6O$ 的ESI-MS m/z ,实测值439.0 ($M+1$)⁺。

[2132] ^1H NMR ($DMSO-d_6+D_2O$,700MHz) δ 7.34 (m,3H),7.29-7.27 (m,3H),7.02 (t, $J=7.2$ Hz,1H),6.97 (d, $J=8.0$ Hz,1H),4.57-4.51 (m,2H),4.28 (bs,1H),3.91-3.87 (m,2H),3.74-3.72 (m,2H),3.46 (bs,1H),3.21 (bs,1H),3.10-3.06 (m,1H),2.81 (t, $J=12.2$ Hz,1H),2.72 (s,1H),2.08-1.94 (m,2H),1.70-1.62 (m,2H)。

[2133] 实施例60

[2134] (S)-5-(4-(3-(4-氯苄基)-7-氟-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-4(5H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (60)



[2136] 以与实施例59相同的方式制备标题化合物60,不同之处在于在第一合成步骤中使用5-氟水杨酸代替水杨酸。

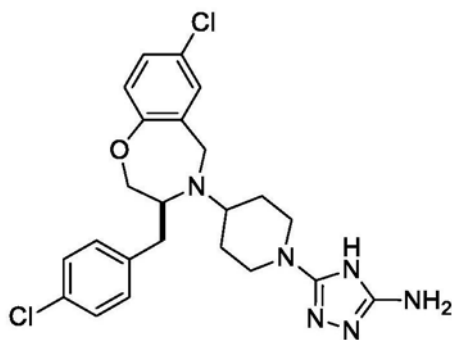
[2137] $C_{23}H_{26}ClFN_6O$ 的ESI-MS m/z ,实测值457.1/459.1 ($M+1$)⁺。

[2138] ^1H NMR ($MeOH-d_4$,400MHz) δ :7.27 (AA' BB', $J=8.7$ Hz,2H),7.24 (AA' BB', $J=8.7$ Hz,2H),6.90 (dd, $J=8.5,2.2$ Hz,1H),6.87-6.80 (m,2H),4.49 (d, $J=16.6$ Hz,1H),4.16-4.07 (m,2H),3.81 (d, $J=16.7$,1H),3.67-3.59 (m,1H),3.58-3.50 (m,1H),3.48-3.40 (m,1H),2.86 (dd, $J=13.4,6.5$ Hz,1H),2.81 (dd, $J=13.3,7.7$ Hz,1H),2.73-2.55 (m,3H),1.78-1.70 (m,1H),1.68-1.60 (m,1H),1.44-1.21 (m,2H)。

[2139] 实施例61

[2140] (S)-5-(4-(7-氯-3-(4-氯苄基)-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-4(5H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (61)

[2141]



[2142] 以与实施例59相同的方式制备标题化合物59,不同之处在于在第一合成步骤中使用5-氯水杨酸代替水杨酸。

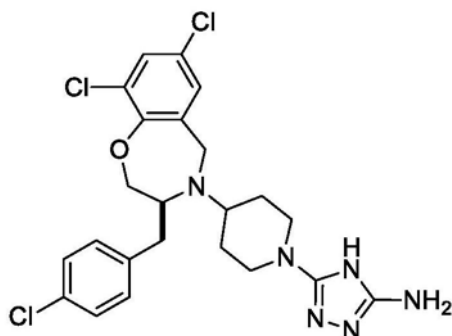
[2143] $C_{23}H_{26}Cl_2N_6O$ 的ESI-MS m/z ,实测值473.1/475.1 $(M+1)^+$ 。

[2144] ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400MHz) δ : 7.26 (AA' BB', $J=8.7$ Hz, 2H), 7.22 (AA' BB', $J=8.7$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=8.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.81 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 2.80 (dd, $J=13.4, 6.4$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J=13.4, 7.7$ Hz, 1H), 2.71-2.53 (m, 3H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.44-1.19 (m, 2H)。

[2145] 实施例62

[2146] (S)-5-(4-(7,9-二氯-3-(4-氯苄基)-2,3-二氢苯并[f][1,4]氧氮杂~~草~~-4(5H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (62)

[2147]



[2148] 以与实施例59相同的方式制备标题化合物,不同之处在于在第一合成步骤中使用3,5-二氯水杨酸代替水杨酸。

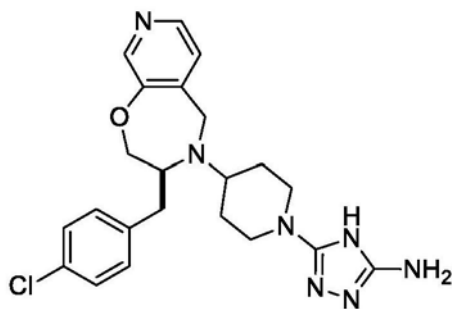
[2149] ESI-LCMS: $C_{23}H_{25}Cl_3N_6O$ 的 m/z ,实测值255.2 $(M+2)^{2+}$, 509.2 $(M+1)^+$ 。

[2150] ^1H NMR (MeOH- d_4 , 400MHz) δ : 7.30-7.20 (m, 5H), 7.12 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=16.7$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J=13.1, 7.2$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J=13.2, 4.5$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 3.67-3.44 (m, 3H), 2.81 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.75-2.48 (m, 3H), 1.70-1.63 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.38-1.22 (m, 2H)。

[2151] 实施例63

[2152] (S)-5-(4-(3-(4-氯苄基)-2,3-二氢吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~草~~-4(5H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (63)

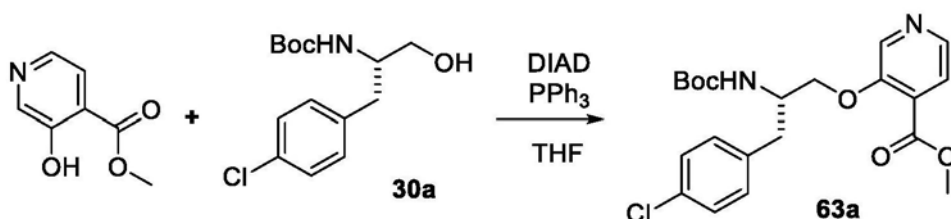
[2153]



[2154] 步骤1

[2155] (S)-3-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-氯苯基)丙氧基)异烟酸甲酯 (63a) 的合成

[2156]



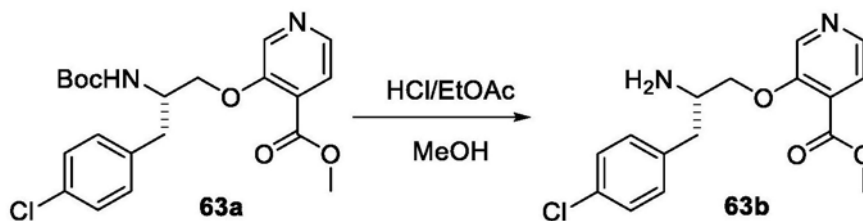
[2157] 根据通用程序XXII,由3-羟基-4-吡啶甲酸甲酯(495mg;3.232mmol)和化合物30a(967mg;3.394mmol)制备标题化合物。为了增加产率,使用2当量的三苯基膦(1.98g;6.788mmol)和DIAD(1.34mL;6.788mmol)。在硅胶柱色谱(石油醚/AcOEt系统)上纯化得到呈白色固体的标题产物(1.0g;2.375mmol;73%产率)。

[2158] ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.37 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.66 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.25 (AA' BB', $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 7.17 (AA' BB', $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 5.36 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.21-4.01 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.07-2.93 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

[2159] 步骤2

[2160] (S)-3-(2-氨基-3-(4-氯苯基)丙氧基)异烟酸甲酯 (63b) 的合成

[2161]

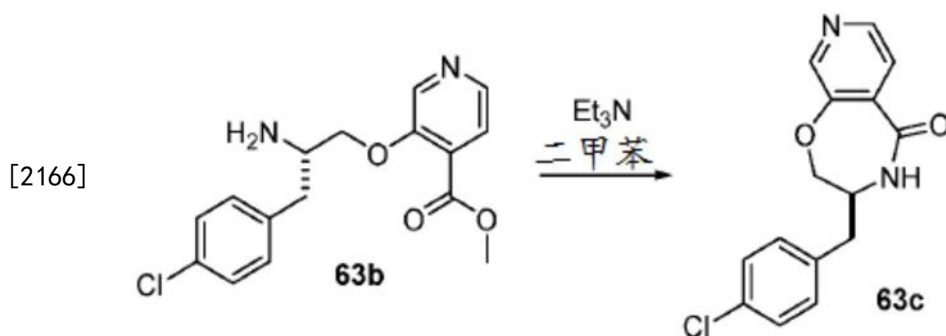


[2162] 根据通用程序VII,由化合物63a(990mg;2.352mmol)合成标题化合物并且作为固体获得(840mg;2.351mmol;99%产率),其不经额外纯化即用于下一步骤。

[2163] ESI-LCMS: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 的 m/z ,实测值:321.1 ($\text{M}+1$) $^+$ 。

[2164] 步骤3

[2165] (S)-3-(4-氯苄基)-3,4-二氢吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂萘-5(2H)-酮 (63c) 的合成



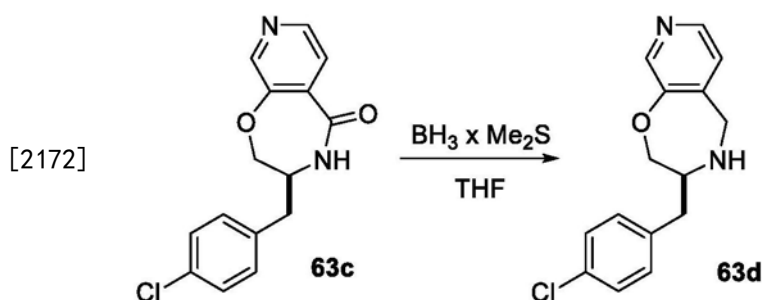
[2167] 向粗63b(840mg;2.351mmol)于二甲苯(23mL)中的混悬液添加三乙胺(8mL;58.78mmol)并将混合物在回流下加热4小时。此后,反应如通过TLC(DCM/MeOH 10:1)所指示完成。浓缩混合物,并在从MeOH结晶后获得呈白色固体的产物(354mg;1.226mmol)。浓缩滤液并以与上述相同的方式进行环化和结晶以得到第二批产物(96mg;0.332mmol),总产率为66%(440mg;1.558mmol)。

[2168] ESI-LCMS: $C_{15}H_{13}ClN_2O_2$ 的 m/z ,实测值:289.1(M+1)⁺。

[2169] ¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ :8.49(s,1H),8.35(d,J=5.2Hz,1H),8.00(d,J=5.2Hz,1H),7.32(d,J=8.3Hz,2H),7.16(d,J=8.2Hz,2H),6.77(bs,1H),4.40-4.29(m,2H),3.89-3.78(m,1H),2.94(dd,J=13.8,7.0Hz,1H),2.84(dd,J=13.9,8.3Hz,1H)。

[2170] 步骤4

[2171] (S)-3-(4-氯苄基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~草~~(63d)的合成

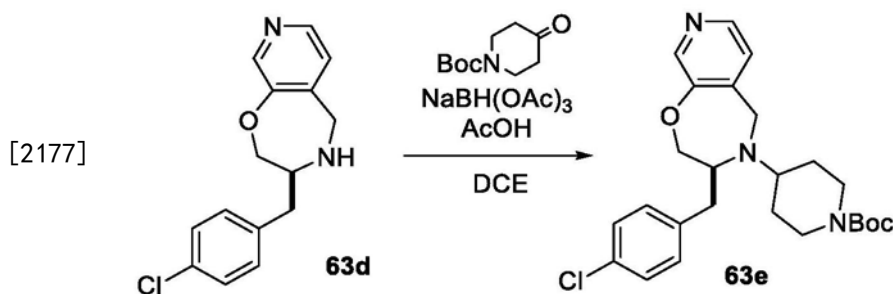


[2173] 根据通用程序V,由化合物63c(441mg;1.527mmol)合成标题化合物,并且作为油状物获得(415mg;1.510mmol;99%产率)。

[2174] ESI-LCMS: $C_{15}H_{15}ClN_2O$ 的 m/z ,实测值275.1(M+1)⁺。

[2175] 步骤5

[2176] (S)-4-(3-(4-氯苄基)-2,3-二氢吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~草~~-4(5H)-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(63e)的合成



[2178] 根据通用程序VI,由化合物63e(410mg;1.492mmol)制备标题化合物,并且作为玻

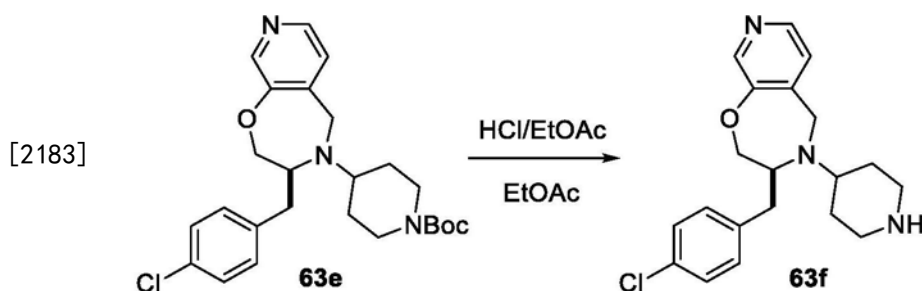
璃获得 (207mg; 0.451mmol; 29% 产率)。

[2179] ESI-LCMS: $C_{25}H_{32}ClN_3O_3$ 的 m/z , 实测值 402.2 ($M+1-^tBu$)⁺, 458.3 ($M+1$)⁺。

[2180] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 8.21 (s, 1H), 8.16 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.27 (AA' BB', $J=8.8$ Hz, 2H), 7.14 (AA' BB', $J=8.4$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.78 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 2.79 (dd, $J=13.5, 6.8$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J=13.5, 7.0$ Hz, 1H), 2.66-2.47 (m, 3H), 1.65-1.50 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.29-1.11 (m, 3H)。

[2181] 步骤6

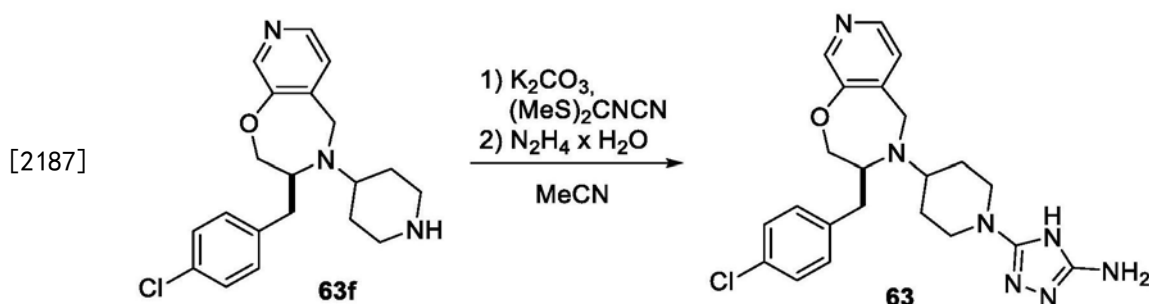
[2182] (S)-3-(4-氯苄基)-4-(哌啶-4-基)-2,3,4,5-四氢吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂萆 (63f) 的合成



[2184] 向化合物 63e (201mg; 0.438mmol) 于 MeOH (1mL) 中的溶液添加 6M HCl 水溶液 (2mL), 并将混合物搅拌 16 小时。此后, TLC (DCM/MeOH 10:1) 显示反应完成。将混合物用 4N NaOH 碱化以将 pH 调节至约 14, 并用 DCM (4x 10mL) 萃取产物。将合并的有机溶液经无水 MgSO₄ 干燥并浓缩。获得呈油状物的粗产物 (154mg; 0.430mmol; 98% 产率), 并且所述产物不经额外纯化即用于下一步骤。

[2185] 步骤7

[2186] (S)-5-(4-(3-(4-氯苄基)-2,3-二氢吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂萆-4(5H)-基)哌啶-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺 (63) 的合成



[2188] 根据通用程序VIII, 由化合物 63f (154mg; 0.430mmol) 合成标题化合物 63。将其通过 AcOEt/MeOH 系统中的硅胶色谱纯化并作为白色固体获得 (140mg; 0.318mmol; 72% 产率)。

[2189] ESI-LCMS: $C_{22}H_{26}ClN_7O$ 的 m/z , 实测值 220.7 ($M+2$)²⁺, 440.2 ($M+1$)⁺。

[2190] ¹H NMR (MeOH- d_4 , 400MHz) δ : 8.07 (s, 1H), 8.06 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.27 (AA' BB', $J=8.7$ Hz, 2H), 7.24 (AA' BB', $J=8.7$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J=13.1, 5.4$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J=13.1, 7.4$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 3.67-3.49 (m, 3H), 2.78 (dd, $J=13.4, 6.3$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J=13.4, 7.5$ Hz, 1H), 2.70-2.44

(m, 3H) , 1.69–1.55 (m, 2H) , 1.35–1.19 (m, 2H) 。

[2191] 以引用的方式并入

[2192] 本文提及的指定美国的所有美国专利、美国公布的专利申请以及PCT公布的专利申请都特此以引用的方式整体并入,如同每个单独的公布或专利明确且单独地被指明以引用的方式并入。在冲突的情况下,将以本申请(包括本文的任何定义)为准。

[2193] 等效方案

[2194] 前述书面说明书经认为足以使本领域的技术人员能够实践本发明。本发明在范围方面不受提供的实施例限制,因为实施例旨在作为对本发明的一个方面的单一说明,并且其它功能等效实施方案在本发明的范围内。除本文所示和所述的那些修改之外,根据先前描述,本发明的各种修改将变得为本领域技术人员显而易见,并且属于随附权利要求的范围。本发明的优势和目标不一定由本发明的各实施方案所涵盖。