

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880021955.8

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/147 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

[43] 公开日 2010年3月31日

[11] 公开号 CN 101687864A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 491/04 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

[22] 申请日 2008.6.24

[21] 申请号 200880021955.8

[30] 优先权

[32] 2007.6.26 [33] US [31] 60/946,178

[32] 2008.4.7 [33] US [31] 61/042,840

[86] 国际申请 PCT/GB2008/050486 2008.6.24

[87] 国际公布 WO2009/001129 英 2008.12.31

[85] 进入国家阶段日期 2009.12.25

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 A·G·多塞特 N·M·赫伦

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 韦欣华 付磊

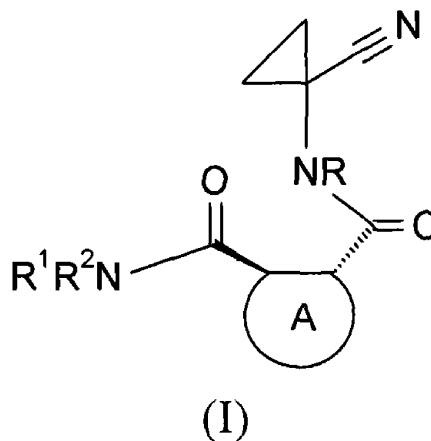
权利要求书7页 说明书75页

[54] 发明名称

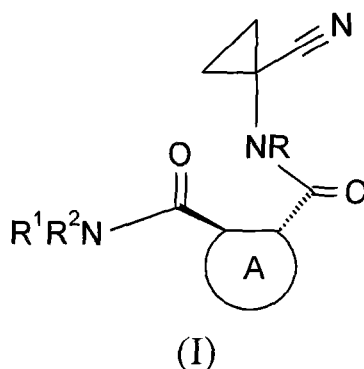
作为组织蛋白酶 K 抑制剂的 1-氰基环丙基-
衍生物

[57] 摘要

本发明涉及用于治疗与半胱氨酸蛋白酶活性有关的疾病的式(I)的化合物和组合物。该化合物是半胱氨酸蛋白酶的可逆抑制剂,所述半胱氨酸蛋白酶包括组织蛋白酶 B、K、C、F、H、L、O、S、W 和 X。特别感兴趣的是与组织蛋白酶 K 有关的疾病。



1. 式(I)的化合物及其药学可接受的盐,



其中:

A 是 5-7 元脂族环, 其任选地含有双键以及任选地包含氧原子作为环成员并且任选地被最多三个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤素, C_{1-2} 烷基和 C_{3-4} 碳环基;

R 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成 5-7 元单环饱和或部分不饱和杂环, 该环与第二单环饱和、部分不饱和或不饱和环共用至少一个原子从而形成双环体系;

该双环体系与第三饱和、部分不饱和或不饱和环共用至少一个原子从而形成包含最多 19 个环原子的三环体系,

并且其中该三环体系任选地包含最多五个各自独立地选自 O、S 或 N 原子的杂原子, 并且任选地被最多三个各自独立地选自以下的取代基取代: 苯基, 苄基, 萘基, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 氰基, 卤素, $COOR^3$, COR^3 , NO_2 , OR^3 , $CONR^4R^5$, NR^4R^5 , C_{1-2} 烷磺酰基-, 包含最多 7 个环原子的单环杂芳基和包含最多 12 个碳原子的双环杂芳基,

并且该三环体系任选地在相邻碳原子上被基团 $-O-C(R^8)_2-O-$ 取代从而形成 1,3-二氧戊环并基团, 其中每个 R^8 是氢或卤素原子,

并且其中

(i) 苯基, 萘基, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基和苄基任选地进一步被最多三个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤素, NR^4R^5 , SO_2R^3 , $CONR^4R^5$, 氰基, OR^3 , $SO_2NR^4R^5$, NSO_2R^3 , NR^4COR^5 和 C_{1-6} 烷基, 作为取代基的 C_{1-6} 烷基自身任选地被最多三个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, 氰基, SO_2R^3 , NR^4R^5 , OR^3 , $SO_2NR^4R^5$, NSO_2R^3 , NR^4COR^5

和 CONR^4R^5 ,

和

(ii) 单环或双环杂芳基任选地进一步被最多三个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤素, NR^4R^5 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, NSO_2R^3 , NR^4COR^5 , CONR^4R^5 , SO_2R^3 , 氰基, OR^3 和苯基, 作为取代基的苯基自身任选地被最多三个卤素基团, SO_2R^3 或 C_{1-6} 烷基取代, 作为苯基的取代基的 C_{1-6} 烷基自身任选地被最多三个独立地选自以下的取代基取代: 卤素, 氰基, SO_2R^3 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, NSO_2R^3 , NR^4COR^5 , NR^4R^5 , OR^3 , C_{3-7} 碳环基和 CONR^4R^5 ;

R^3 选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-7} 碳环基, 苯基, 单环杂芳基, 包含最多三个各自独立地选自 O、S 或 N 原子的杂原子的 4-7 元单环饱和杂环, 并且其中 C_{1-6} 烷基和苯基和单环杂芳基各自可任选地被最多三个独立地选自以下的基团取代: 卤素, 氰基, CONR^4R^5 , NR^4R^5 , $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, NSO_2R^3 和 SO_2R^3 ;

R^4 和 R^5 独立地是氢, C_{1-6} 烷基, COR^3 , 包含最多 7 个环原子的单环杂芳基或包含最多 12 个环原子的双环杂芳基, 或者 R^4 和 R^5 与它们所连接的氮一起形成 5-7 元单环饱和杂环, 该杂环任选地包含最多三个另外的各自独立地选自 O、S 或 N 原子的杂原子并且任选地被 C_{1-6} 烷基取代, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被 NR^6R^7 取代;

R^6 和 R^7 独立地是氢, C_{1-6} 烷基, 或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮一起形成 5-7 元单环饱和杂环, 该杂环任选地包含最多三个另外的各自独立地选自 O、S 或 N 原子的杂原子。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 是任选地被最多三个独立地选自卤素和 C_{3-4} 碳环基的取代基取代的 5-7 元脂族环。

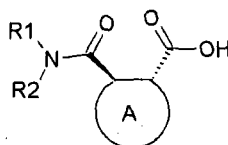
3. 权利要求 1-3 中任一项的化合物, 其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成 5-6 元单环饱和或部分饱和的杂环, 该环与第二饱和或不饱和环共用两个原子从而形成双环体系, 该双环体系与第三饱和或不饱和环共用 1 或 2 个原子从而形成含有总共最多 15 个环原子的三环体系, 其中该三环体系可任选地含有最多三个各自独立地选自 O、S 或 N 原子的杂原子并且可任选地被最多三个如权利要求 1 所定义的取代基取代。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中第二环是包含一个选自 N 和 O 的杂

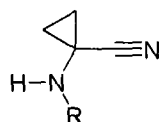
原子的 5-6 元不饱和环, 以及第三环是任选地包含一个选自 N 的杂原子的 6 元环。

5. 制备如权利要求 1 定义的式(I)化合物的方法, 该方法包括:

(a) 使用式(III)的化合物处理式(II)的化合物:



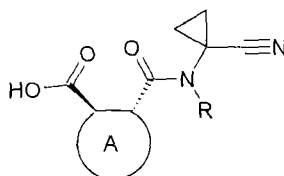
(II)



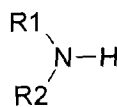
(III)

其中 R、R¹ 和 R² 的定义如权利要求 1-5 中任一项所述, 或

(b) 使用式(V)的化合物处理式(IV)的化合物:



(IV)



(V)

其中 R、R¹ 和 R² 的定义如权利要求 1-5 中任一项所述,

以及任选地在(a)或(b)之后形成药学可接受的盐。

6. 如权利要求 1-5 中任一项定义的式(I)化合物, 其用于治疗。

7. 如权利要求 1-5 中任一项定义的式(I)化合物, 其用于其中希望抑制组织蛋白酶 K 的治疗。

8. 如权利要求 1-5 中任一项定义的式(I)化合物, 其用于治疗骨质疏松症、类风湿性关节炎、骨关节炎、转移性骨病、溶骨性骨病或骨相关性神经性疼痛。

9. 包含如权利要求 1-5 中任一项定义的式(I)化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的稀释剂或载体的药物组合物。

10. 在需要治疗的哺乳动物中抑制半胱氨酸蛋白酶的方法, 该方法包括对所述哺乳动物给予有效量的如权利要求 1-5 中任一项定义的化合物或其药学可接受的盐。

11. 如权利要求 1-5 中任一项定义的式(I)化合物或其药学可接受的盐在制备用于在温血动物中抑制组织蛋白酶 K 的药物中的用途。

12. 如权利要求 1 定义的并选自以下任一种的化合物或其药学可接受的盐:

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(8-氟-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1R,2R)-2-[(8-氟-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]-N-(1-氰基环丙基)环己烷甲酰胺;

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(6-氟-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-(1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基羰基)环己烷甲酰胺;

(1R,2R)-2-[(8-溴-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]-N-(1-氰基环丙基)环己烷甲酰胺;

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(6-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(8-(三氟甲基)-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(8-甲氧基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(8-异丙基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(9-氟-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(7-氟-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(8-氟-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并

[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-2-[(6-溴-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]-*N*-(1-氰基环丙基)环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[1,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3- β]-7-氮杂吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-({8-[(二甲基氨基)甲基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基)环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-{{8-(甲基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基}羰基}环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(6-甲氧基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(1*H*-螺[异喹啉-4,4'-哌啶]-2(3*H*)-基羰基)环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-2-[(6-氯-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]-*N*-(1-氰基环丙基)环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(6-氰基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(9-甲基-5,7,8,9-四氢-6*H*-吡咯并[2,3-*b*:4,5-*c'*]联吡啶-6-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-{{6-(甲基硫基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基}羰基}环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(苯并呋喃并[3,2-*c*]-1,2,3,4-四氢吡啶基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-{{6-(三氟甲氧基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基}羰基}环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(6-乙氧基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(5-甲氧基羰基甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(5-羟基羰基甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(5-环丙基甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶

并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(5-甲氧基乙基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[[6-(三氟甲基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基]羰基}环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[[6-(甲基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基]羰基}环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-2-[[6-(苄基氧基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基]羰基}-*N*-(1-氰基环丙基)环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[[6-羟基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[[6-丙氧基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[[6-(氰基甲氧基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基]羰基}环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羰基)环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(6-(2-吗啉代乙氧基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羰基)环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(6-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羰基)环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(6-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羰基)环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(5-甲磺酰基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺;

(1*R*,2*R*)-2-(7,8-二氢-5*H*-呋喃并[2,3-*b*:4,5-*c'*]联吡啶-6-羰基)-环己烷甲酸(1-氰基-环丙基)-酰胺;

(1*R*,2*R*)-2-(7-甲磺酰基-1,3,4,5-四氢-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羰基)-环己烷甲酸(1-氰基-环丙基)-酰胺;

(1*R*,2*R*)-2-(9-甲磺酰基-1,3,4,5-四氢-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羰基)-环己烷甲酸(1-氰基-环丙基)-酰胺;

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(2,2-二氟-7,8,9,10-四氢-6*H*-[1,3]二氧戊

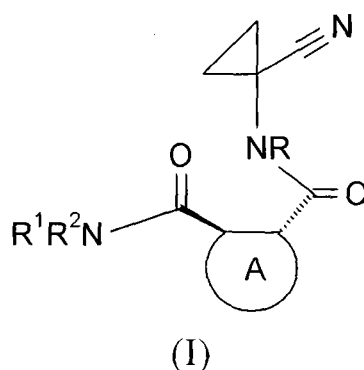
环并[4,5-*g*]吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-羰基)环己烷甲酰胺; 和
(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(8-氟-6-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并
[4,3-*b*]吡啶-2-羰基)环己烷甲酰胺。

作为组织蛋白酶K抑制剂的1-氰基环丙基-衍生物

本发明涉及用于治疗与半胱氨酸蛋白酶活性有关的疾病的化合物和组合物。所述化合物是半胱氨酸蛋白酶的可逆抑制剂，所述半胱氨酸蛋白酶包括组织蛋白酶 B、K、C、F、H、L、O、S、W 和 X。特别感兴趣的是与组织蛋白酶 K 有关的疾病。另外，本发明还公开了制备这种抑制剂的方法。

组织蛋白酶 K 是半胱氨酸蛋白酶的番木瓜酶超家族的成员，半胱氨酸蛋白酶还包括组织蛋白酶 B、C、F、H、L、O、S、W 和 X。组织蛋白酶 K 是溶酶体胶原酶样酶，在破骨细胞中被高度表达并且在骨骼生长和发育中的骨有机基质的更新和降解中起作用，还在疾病中起作用。在这方面，组织蛋白酶 K 的抑制剂在治疗，但不限于，骨质疏松症、骨关节炎、哮喘、类风湿性关节炎、转移性骨病、溶骨性骨癌和骨相关性神经性疼痛中可为有用的试剂。

因此，本发明提供式(I)的化合物及其药学可接受的盐：



其中：

A 是 5-7 元脂族环，其任选地含有双键以及任选地包含氧原子作为环成员并且任选地被最多三个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素，C₁₋₂ 烷基和 C₃₋₄ 碳环基；

R 是氢或 C₁₋₆ 烷基；

R¹ 和 R² 与它们所连接的氮原子一起形成 5-7 元单环饱和或部分不饱和杂环，该环与第二单环饱和、部分不饱和或不饱和环共用至少一个原子从而形成双环体系；

该双环体系与第三饱和、部分不饱和或不饱和环共用至少一个原子

从而形成包含最多 19 个环原子的三环体系，

并且其中该三环体系任选地包含最多五个各自独立地选自 O、S 或 N 原子的杂原子，并且任选地被最多三个各自独立地选自以下的取代基取代：苯基，苜基，萘基，C₁₋₆ 烷基，C₂₋₆ 烯基，C₂₋₆ 炔基，氰基，卤素，COOR³，COR³，NO₂，OR³，CONR⁴R⁵，NR⁴R⁵，C₁₋₂ 烷磺酰基-，包含最多 7 个环原子的单环杂芳基和包含最多 12 个碳原子的双环杂芳基，

并且该三环体系任选地在相邻碳原子上被基团-O-C(R⁸)₂-O-取代从而形成 1,3-二氧戊环并基团，其中每个 R⁸ 是氢或卤素原子，

并且其中

(i) 苯基，萘基，C₁₋₆ 烷基，C₂₋₆ 烯基，C₂₋₆ 炔基和苜基任选地进一步被最多三个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素，NR⁴R⁵，SO₂R³，CONR⁴R⁵，氰基，OR³，SO₂NR⁴R⁵，NSO₂R³，NR⁴COR⁵ 和 C₁₋₆ 烷基，作为取代基的 C₁₋₆ 烷基自身任选地被最多三个独立地选自以下的取代基取代：卤素，氰基，SO₂R³，NR⁴R⁵，OR³，SO₂NR⁴R⁵，NSO₂R³，NR⁴COR⁵ 和 CONR⁴R⁵，

和

(ii) 单环或双环杂芳基任选地进一步被最多三个各自独立地选自以下的取代基取代：卤素，NR⁴R⁵，SO₂NR⁴R⁵，NSO₂R³，NR⁴COR⁵，CONR⁴R⁵，SO₂R³，氰基，OR³ 和苯基，作为取代基的苯基自身任选地被最多三个卤素基团，SO₂R³ 或 C₁₋₆ 烷基取代，作为苯基的取代基的 C₁₋₆ 烷基自身任选地被最多三个独立地选自以下的取代基取代：卤素，氰基，SO₂R³，SO₂NR⁴R⁵，NSO₂R³，NR⁴COR⁵，NR⁴R⁵，OR³，C₃₋₇ 碳环基和 CONR⁴R⁵；

R³ 选自氢，C₁₋₆ 烷基，C₃₋₇ 碳环基，苯基，单环杂芳基，包含最多三个各自独立地选自 O、S 或 N 原子的杂原子的 4-7 元单环饱和杂环，并且其中 C₁₋₆ 烷基和苯基和单环杂芳基各自可任选地被最多三个独立地选自以下的基团取代：卤素，氰基，CONR⁴R⁵，NR⁴R⁵，SO₂NR⁴R⁵，NSO₂R³ 和 SO₂R³；

R⁴ 和 R⁵ 独立地是氢，C₁₋₆ 烷基，COR³，包含最多 7 个环原子的单环杂芳基或包含最多 12 个环原子的双环杂芳基，或者 R⁴ 和 R⁵ 与它们所连接的氮一起形成 5-7 元单环饱和杂环，该杂环任选地包含最多三个另外的各自独立地选自 O、S 或 N 原子的杂原子并且任选地被 C₁₋₆ 烷基取

代, 所述 C_{1-6} 烷基任选地被 NR^6R^7 取代;

R^6 和 R^7 独立地是氢, C_{1-6} 烷基, 或者 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮一起形成 5-7 元单环饱和杂环, 该杂环任选地包含最多三个另外的各自独立地选自 O、S 或 N 原子的杂原子。

在本发明说明书的背景下, 除非另有陈述, 否则烷基、烯基或炔基或者在取代基中的烷基、烯基或炔基部分可为直链或支链的。然而, 提到的单独的烷基诸如“丙基”, 仅特指直链型式, 提到的单独的支链烷基诸如叔丁基, 仅特指支链型式。例如, “ C_{1-3} 烷基”包括甲基、乙基、丙基和异丙基, 并且“ C_{1-6} 烷基”的例子包括“ C_{1-3} 烷基”的例子以及另外包括叔丁基、戊基、2,3-二甲基丙基、3-甲基丁基和己基。“ C_{1-8} 烷基”的例子包括“ C_{1-6} 烷基”的例子并且另外包括庚基、2,3-二甲基戊基、1-丙基丁基和辛基。类似的约定适用于其它术语, 例如“ C_{2-6} 烯基”包括乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基丁-1-烯基、1-戊烯基和 4-己烯基, 并且“ C_{2-6} 炔基”的例子包括乙炔基、1-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基和 1-甲基戊-2-炔基。

“ C_{3-4} 碳环基”是饱和的、部分饱和的或不饱和的、包含 3-4 个碳环原子的单环, 其中 $-CH_2-$ 基团可任选地被 $-C(O)-$ 替代, “ C_{3-4} 碳环基”的适当的例子是环丙基和环丁基。

“ C_{3-7} 碳环基”是饱和的、部分饱和的或不饱和的、包含 3-7 个碳环原子的单环, 其中 $-CH_2-$ 基团可任选地被 $-C(O)-$ 替代, “ C_{3-7} 碳环基”的适当的例子是环丙基, 环戊基, 环丁基, 环己基, 环己烯基, 4-氧代环己-1-基和 3-氧代环庚-5-烯-1-基。

芳基包括苯基和萘基。

“单环杂芳基”包括含有一个或多个选自 N、S、O 的杂原子的 5 或 6 元环。例子包括吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 吡咯基, 哒嗪基, 噻唑基, 噁唑基, 吡唑基, 咪唑基, 呋喃基, 噻吩基和三唑基。单环杂芳基的具体例子包括吡啶基, 特别是吡啶-2-基和吡啶-6-基。

“5-7 元单环饱和或部分饱和的杂环”的例子包括吡咯烷基, 哌啶基, 高哌啶基, 哌嗪基, 吗啉基, 高吗啉基, 硫代吗啉基, 1,1-二氧化硫代吗啉基, 1,4-二氮杂环庚烷基和高哌嗪基。任选地包含一个或多个 O、S 或 N 原子的 5、6 或 7 元单环饱和杂环的具体例子包括吡咯烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 高哌嗪基, 1,4-二氮杂环庚烷基, 特别是吡咯烷-1-基, 哌

啉-1-基，哌嗪-1-基，高哌嗪-1-基和 1,4-二氮杂环庚烷-1-基。

“4-7 元单环饱和杂环”的例子包括氮杂环丁基，吡咯烷基，哌啶基，高哌啶基，哌嗪基，吗啉基，高吗啉基，硫代吗啉基，1,1-二氧化硫代吗啉基和高哌嗪基。任选地包含一个或多个 O、S 或 N 原子的 5、6 或 7 元单环饱和杂环的具体例子包括氮杂环丁基，吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，高哌嗪基，特别是氮杂环丁-1-基，吡咯烷-1-基，哌啶-1-基，哌嗪-1-基，高哌嗪-1-基。

“三环体系”的例子包括 1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶基，5,7,8,9-四氢-6*H*-吡咯并[2,3-*b*:4,5-*c*]联吡啶基，1,3,4,5-四氢-2*H*-吡咯并[2,3-*c*:4,5-*c*]联吡啶基，1,3,4,5-四氢-2*H*-吡咯并[3,2-*c*:4,5-*c*]联吡啶基，5,6,7,9-四氢-8*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[2,3-*b*]吡嗪基，5,6,7,9-四氢-8*H*-吡咯并[3,2-*b*:4,5-*c*]联吡啶基，5,7,8,9-四氢-6*H*-吡啶并[3',4':4,5]吡咯并[2,3-*c*]噁嗪基，1,2,3,4-四氢[1]苯并呋喃并[3,2-*c*]吡啶基，6,7,8,9-四氢呋喃并[3,2-*b*:4,5-*c*]联吡啶基，5,6,7,8-四氢呋喃并[2,3-*b*:4,5-*c*]联吡啶基，5,6,7,8-四氢噻吩并[2,3-*b*:4,5-*c*]联吡啶基，1,2,3,4-四氢[1]苯并噻吩并[3,2-*c*]吡啶基，6,7,8,9-四氢噻吩并[3,2-*b*:4,5-*c*]联吡啶基，5,6,7,8-四氢-4*H*-[1,3]噻唑并[4',5':4,5]吡咯并[3,2-*c*]吡啶基，5,6,7,8-四氢-4*H*-[1,3]噻唑并[5',4':4,5]吡咯并[3,2-*c*]吡啶基，5,6,7,8-四氢-4*H*-噻吩并[2',3':4,5]吡咯并[3,2-*c*]吡啶基，5,6,7,8-四氢-4*H*-噻吩并[3',2':4,5]吡咯并[3,2-*c*]吡啶基，5,6,7,8-四氢-4*H*-呋喃并[2',3':4,5]吡咯并[3,2-*c*]吡啶基，5,6,7,8-四氢-4*H*-呋喃并[3',2':4,5]吡咯并[3,2-*c*]吡啶基，5,6,7,8-四氢-4*H*-[1,3]噁唑并[4',5':4,5]吡咯并[3,2-*c*]吡啶基，5,6,7,8-四氢-4*H*-[1,3]噁唑并[5',4':4,5]吡咯并[3,2-*c*]吡啶基，1,4,5,6,7,8-六氢咪唑并[4',5':4,5]吡咯并[3,2-*c*]吡啶基，3,4,5,6,7,8-六氢咪唑并[4',5':4,5]吡咯并[3,2-*c*]吡啶基，2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]-7-氮杂吡啶基，2,3-二氢-1*H*-螺[异喹啉-4,4'-哌啶基]，苯并呋喃并[3,2-*c*]-1,2,3,4-四氢吡啶基。任选地包含一个或多个 O、S 或 N 原子的三环体系的具体例子包括 1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶基，5,7,8,9-四氢-6*H*-吡咯并[2,3-*b*:4,5-*c*]联吡啶基，2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]-7-氮杂吡啶基，2,3-二氢-1*H*-螺[异喹啉-4,4'-哌啶基]，苯并呋喃并[3,2-*c*]-1,2,3,4-四氢吡啶基，并且特别是 1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基和 5,7,8,9-四氢-6*H*-吡咯并[2,3-*b*:4,5-*c*]联吡啶-6-基，2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]-7-氮杂吡啶-2-基，2,3-二氢-1*H*-螺[异喹啉-4,4'-哌

啶-2-基], 苯并咪喃并[3,2-c]-1,2,3,4-四氢吡啶-2-基。

术语“卤代”指氟代、氯代、溴代和碘代。

当任选的取代基选自“最多三个”基团时,可理解为,该定义包括所有的取代基都选自特定基团中的一种,或者所述取代基选自特定基团中的两种或更多种。类似的约定适用于选自“1或2”个基团的取代基。

一些式(I)化合物能够以立体异构形式存在。可理解为,本发明涵盖了式(I)化合物的所有的几何异构体和光学异构体及其混合物,包括外消旋物在内。

可理解为,如上定义的一些式I的化合物可表现出互变异构现象。特别地,互变异构可影响任何携带1或2个氧代取代基的杂环基团。可理解为,本发明在其定义内包含任何的这种互变异构形式或其混合物,其具有上述活性并且不仅仅限于在所绘制的式或是在实施例中所提及的任何一种互变异构形式。

还可理解为,某些式(I)化合物及其盐可以溶剂合物和非溶剂合物的形式存在,诸如例如,以水合物形式存在。可理解为,本发明涵盖所有这些溶剂合物形式。

式(I)化合物的合适的药学可接受的盐是例如式(I)化合物的酸加成盐,例如,与无机酸或有机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、三氟乙酸、柠檬酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、酒石酸或马来酸形成的酸加成盐;或者,例如,具有足够酸性的式(I)化合物的盐,例如,碱金属盐或碱土金属盐诸如钙盐或镁盐,或者铵盐。式(I)化合物的另外的合适的药学可接受盐是例如在给药式(I)化合物后在人体或动物体内形成的盐。

本发明的化合物可以前药的形式被给药,所述前药是在人体或动物体内分解释放本发明化合物的化合物。可使用前药来改变本发明化合物的物理性质和/或药代动力学性质。当本发明的化合物包含合适的、可连接上改性基团的基团或取代基时可以形成前药。前药的例子包括可在式(I)化合物中的羧基或羟基处形成的可在体内裂解的酯衍生物以及可在式(I)化合物中的羧基或氨基处形成的可在体内裂解的酰胺衍生物。

因此,本发明包括那些可通过有机合成被制得的以及经由其前药的裂解在人体或动物体内可被获得的上述的式(I)化合物。因此,本发明包括那些通过有机合成手段被制得的以及经由前体化合物的代谢在人体或动物体内生成的式(I)化合物,也就是说,式(I)化合物可以是合成制得

的化合物或者是代谢生成的化合物。

式(I)化合物的合适的药学可接受的前药是基于合理的医学判断适于对人体或动物体给药而没有不希望的药理学活性也没有过度的毒性的物质。

已经描述了多种形式的前药，例如，参见以下文献：-

a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, K. Widder等人编 (Academic Press, 1985);

b) Design of Pro-drugs, H. Bundgaard编, (Elsevier, 1985);

c) A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen和 H. Bundgaard编, 第5章“Design and Application of Pro-drugs”, H. Bundgaard p. 113-191 (1991);

d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

e) H. Bundgaard等人, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

f) N. Kakeya等人, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);

g) T. Higuchi和V. Stella, “Pro-Drugs as Novel Delivery Systems”, A.C.S. Symposium Series, 第14卷; 和

h) E. Roche (编辑), “Bioreversible Carriers in Drug Design”, Pergamon Press, 1987.

具有羧基的式(I)化合物的合适的药学可接受的前药是例如其体内可裂解的酯。含有羧基的式(I)化合物的体内可裂解酯是例如药学可接受的酯，其在人体或动物体内裂解生成母体酸。用于羧基的合适的药学可接受的酯包括(1-6C)烷基酯诸如甲基、乙基和叔丁基，(1-6C)烷氧基甲基酯诸如甲氧基甲基酯，(1-6C)烷酰基氧基甲基酯诸如新戊酰基氧基甲基酯，3-酞酸酯，(3-8C)环烷基羰基氧基-(1-6C)烷基酯诸如环戊基羰基氧基甲基和1-环己基羰基氧基乙基酯，2-氧代-1,3-二氧戊烯基甲基酯诸如5-甲基-2-氧代-1,3-二氧戊烯-4-基甲基酯，以及(1-6C)烷氧基羰基氧基-(1-6C)烷基酯诸如甲氧基羰基氧基甲基和1-甲氧基羰基氧基乙基酯。

具有羟基的式(I)化合物的合适的药学可接受的前药是例如其体内可裂解的酯或醚。含有羟基的式(I)化合物的体内可裂解的酯或醚是例如药学可接受的酯或醚，其在人体或动物体内裂解生成母体羟基化合物。用于羟基的合适的形成药学可接受的酯的基团包括无机酯诸如磷酸酯

(包括磷氨酸(phosphoramidic)环状酯)。用于羟基的另外合适的形成药学可接受的酯的基团包括(1-10C)烷酰基诸如乙酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基,以及被取代的苯甲酰基和苯基乙酰基,(1-10C)烷氧基羰基诸如乙氧基羰基,*N,N*-[二-(1-4C)烷基]氨基甲酰基,2-二烷基氨基乙酰基和2-羧基乙酰基。苯基乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的例子包括氨基甲基,*N*-烷基氨基甲基,*N,N*-二烷基氨基甲基,吗啉代甲基,哌嗪-1-基甲基和4-(1-4C)烷基哌嗪-1-基甲基。用于羟基的合适的形成药学可接受的醚的基团包括 α -酰氧基诸如乙酰氧基甲基和新戊酰基氧基甲基。

具有氨基的式(I)化合物的合适的药学可接受的前药是例如其体内可裂解的酰胺衍生物。得自氨基的合适的药学可接受的酰胺包括例如与(1-10C)烷酰基形成的酰胺,所述(1-10C)烷酰基为诸如乙酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基,以及被取代的苯甲酰基和苯基乙酰基。苯基乙酰基和苯甲酰基上的环取代基的例子包括氨基甲基,*N*-烷基氨基甲基,*N,N*-二烷基氨基甲基,吗啉代甲基,哌嗪-1-基甲基和4-(1-4C)烷基哌嗪-1-基甲基。

式(I)化合物的体内作用可部分地由在给药式(I)化合物后在人体或动物体内形成的一种或多种代谢物所发挥。如上所述,式(I)化合物的体内作用还可由前体化合物(前药)的代谢来发挥。

本发明的具体的新型化合物包括例如其中除非另有说明否则每个A、R、R¹和R²具有上文或下文所定义的任何含义的式(I)化合物或其药学可接受的盐:

方便地,A是任选地含有双键以及任选地包含氧原子作为环成员并且任选地被1、2或3个独立地选自卤素和C₃₋₄碳环基的取代基取代的5-7元脂族环。双键可存在于环A的任何合适的位置。除了双键之外,如果需要,氧原子可存在于环A的任何合适的位置。

方便地,A是任选地被1、2或3个独立地选自卤素和C₃₋₄碳环基的取代基取代的5-7元脂族环。更方便地,A选自环戊烷、降蒎烷、环庚烷和环己烷中任一种。更方便地,A是环己烷。

方便地,R是氢或C₁₋₄烷基。

更方便地,R是氢,甲基,乙基或丙基。

更方便地,R是氢。

方便地,R¹和R²与它们所连接的氮原子一起形成5-6元单环饱和或部分饱和的杂环,该环与第二饱和或不饱和环共用两个原子从而形成

双环体系，该双环体系与第三饱和或不饱和环共用 1 或 2 个原子从而形成含有总共最多 18 个原子的三环体系，该三环体系可任选地含有最多三个各自独立地选自 O、S 或 N 原子的杂原子并且可任选地被最多三个如上文或下文所定义的取代基取代。

方便地，由 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成的三环体系含有最多 15 个原子。

方便地，由 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成的三环体系可任选地含有最多三个各自独立地选自 O 或 N 原子的杂原子并且可任选地被最多三个如上文或下文所定义的取代基取代。更方便地，三环体系可任选地被 1 或 2 个由上文或下文所定义的取代基取代。

方便地，由 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成的三环体系可任选地含有最多三个各自独立地选自 O、S 或 N 原子的杂原子并且可任选地被最多三个独立地选自以下的取代基取代： C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，氰基，卤素， $COOR^3$ ， COR^3 ， NO_2 ， OR^3 ， SO_2R^3 ， SR^3 ， $CONR^4R^5$ ， NR^4R^5 ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基可任选地进一步被 1 或 2 个独立地选自以下的取代基取代：卤素， NR^4R^5 ， SO_2R^3 ， $CONR^4R^5$ ，氰基， OR^3 ， $SO_2NR^4R^5$ ， NSO_2R^3 ， NR^8COR^9 或 C_{3-4} 碳环基。

方便地， R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成以下的任一种：1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶基，5,7,8,9-四氢-6H-吡咯并[2,3-b:4,5-c]联吡啶基环，2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]-7 氮杂吡啶基，2,3-二氢-1H-螺[异喹啉-4,4'-哌啶基]，苯并咪喃并[3,2-c]-1,2,3,4-四氢吡啶基，5,6,7,8-四氢咪喃并[2,3-b:4,5-c]联吡啶，其中任一环可任选地被 1、2 或 3 个如上文或下文所定义的取代基取代。

方便地， R^3 是氢， C_{3-7} 碳环基或任选地被 NR^6R^7 取代的 C_{1-6} 烷基。

方便地， R^4 是氢或任选地被卤素、氰基、 $CONR^5R^6$ 、 NR^6R^7 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 NSO_2R^3 或 SO_2R^3 取代的 C_{1-6} 烷基。

更方便地， R^4 是氢或任选地被卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

方便地， R^5 是氢或 C_{1-6} 烷基。

方便地， R^6 和 R^7 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基。

可理解为，本发明的方便的化合物包括各自被独立选择的每个示例性化合物，及其药学可接受的盐、可在体内水解的酯。

下面每一组化合物，以及每组内化合物的任何组合，及其药学可接

受的盐、可在体内水解的酯，代表了本发明的独立的方面：

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(8-氟-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1R,2R)-2-[(8-氯-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]-N-(1-氰基环丙基)环己烷甲酰胺

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(6-氟-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-(1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基羰基)环己烷甲酰胺

(1R,2R)-2-[(8-溴-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]-N-(1-氰基环丙基)环己烷甲酰胺

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(6-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-{{8-(三氟甲基)-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基}羰基}环己烷甲酰胺

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(8-甲氧基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(8-异丙基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(9-氟-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(7-氟-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(8-氟-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1R,2R)-2-[(6-溴-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]-N-(1-氰基环丙基)环己烷甲酰胺

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-β]-7-氮杂吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-({8-[(二甲基氨基)甲基]-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基}羰基)环己烷甲酰胺

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-{{8-(甲基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶

并[4,3-*b*]吡啶-2-基]羰基}环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(6-甲氧基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(1*H*-螺[异喹啉-4,4'-吡啶]-2(3*H*)-基羰基)环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-2-[(6-氯-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]-*N*-(1-氰基环丙基)环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(6-氰基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(9-甲基-5,7,8,9-四氢-6*H*-吡咯并[2,3-*b*:4,5-*c'*]联吡啶-6-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-{[6-(甲基硫基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基]羰基}环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(苯并呋喃并[3,2-*c*]-1,2,3,4-四氢吡啶基)羰基]环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-{[6-(三氟甲氧基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基]羰基}环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(6-乙氧基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(5-甲氧基羰基甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(5-羟基羰基甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(5-环丙基甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(5-甲氧基乙基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-{[6-(三氟甲基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基]羰基}环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-{[6-(甲基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基]羰基}环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-2-{[6-(苄基氧基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基]

羰基}-*N*-(1-氰基环丙基)环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(6-羟基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺。

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(6-丙氧基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-{[6-(氰基甲氧基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基]羰基}环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羰基)环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(6-(2-吗啉代乙氧基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羰基)环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(6-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羰基)环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(6-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羰基)环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(5-甲磺酰基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

(1*R*,2*R*)-2-(7,8-二氢-5*H*-咪喃并[2,3-*b*:4,5-*c'*]联吡啶-6-羰基)-环己烷甲酸(1-氰基-环丙基)-酰胺

(1*R*,2*R*)-2-(7-甲磺酰基-1,3,4,5-四氢-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羰基)-环己烷甲酸(1-氰基-环丙基)-酰胺

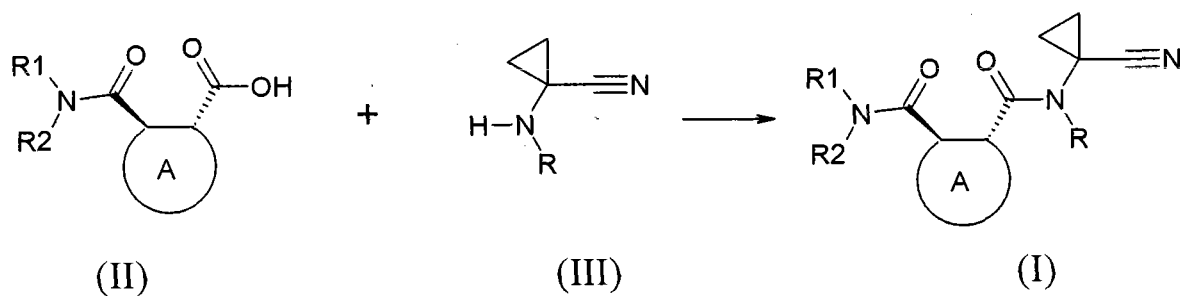
(1*R*,2*R*)-2-(9-甲磺酰基-1,3,4,5-四氢-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羰基)-环己烷甲酸(1-氰基-环丙基)-酰胺

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(2,2-二氟-7,8,9,10-四氢-6*H*-[1,3]二氧戊环并[4,5-*g*]吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-羰基)环己烷甲酰胺

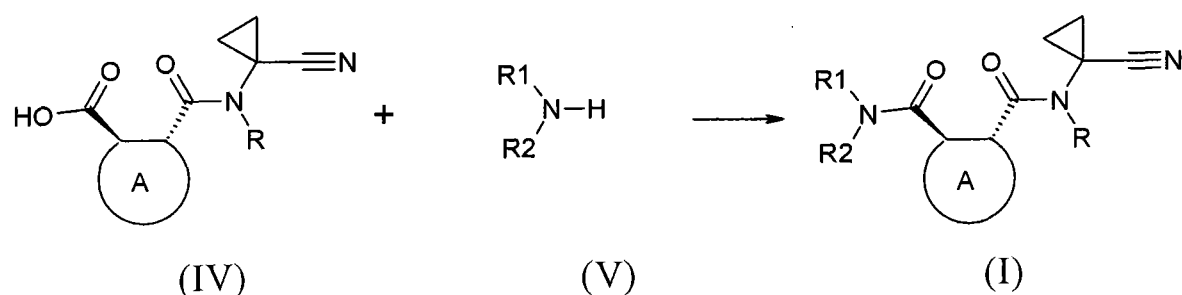
(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(8-氟-6-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-羰基)环己烷甲酰胺。

式(I)化合物可根据以下任一路径制备:

路径 A

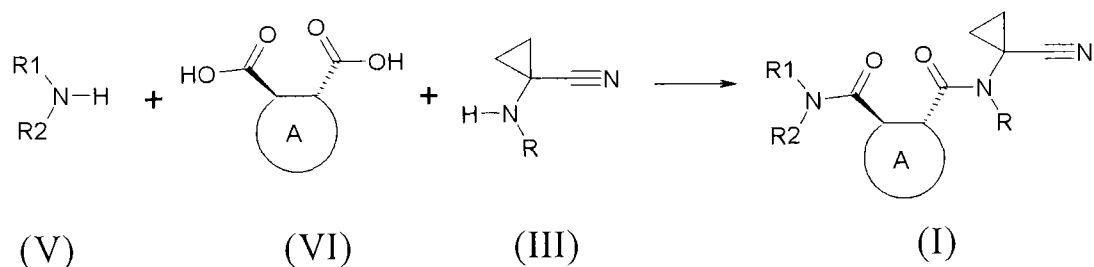


路径 B



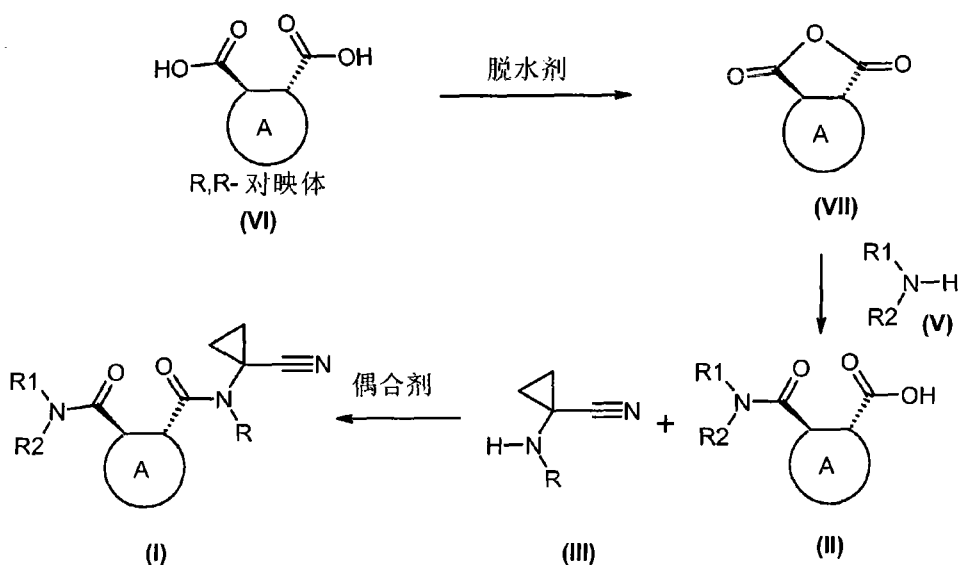
这些路径进一步通过以下路线进行说明:

路线 1



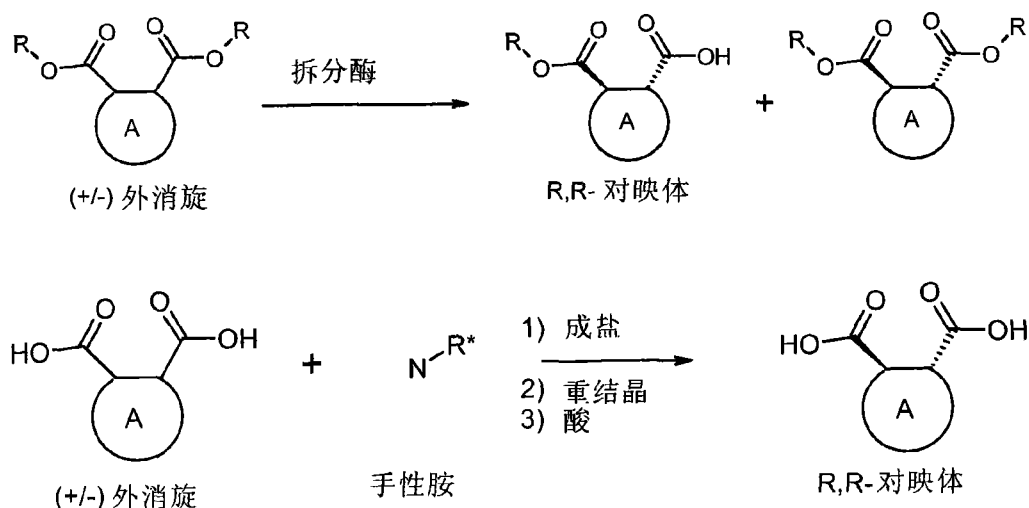
类型(I)的化合物可通过结合如上所述的三个组件块来合成。由通式结构(V)表示的类型的仲胺与类型(VI)的环状 1,2-二酸的单一对映体偶合,然后将被适当取代的 1-氨基环丙基甲腈(III)偶合到剩余的酸上。

路线 2



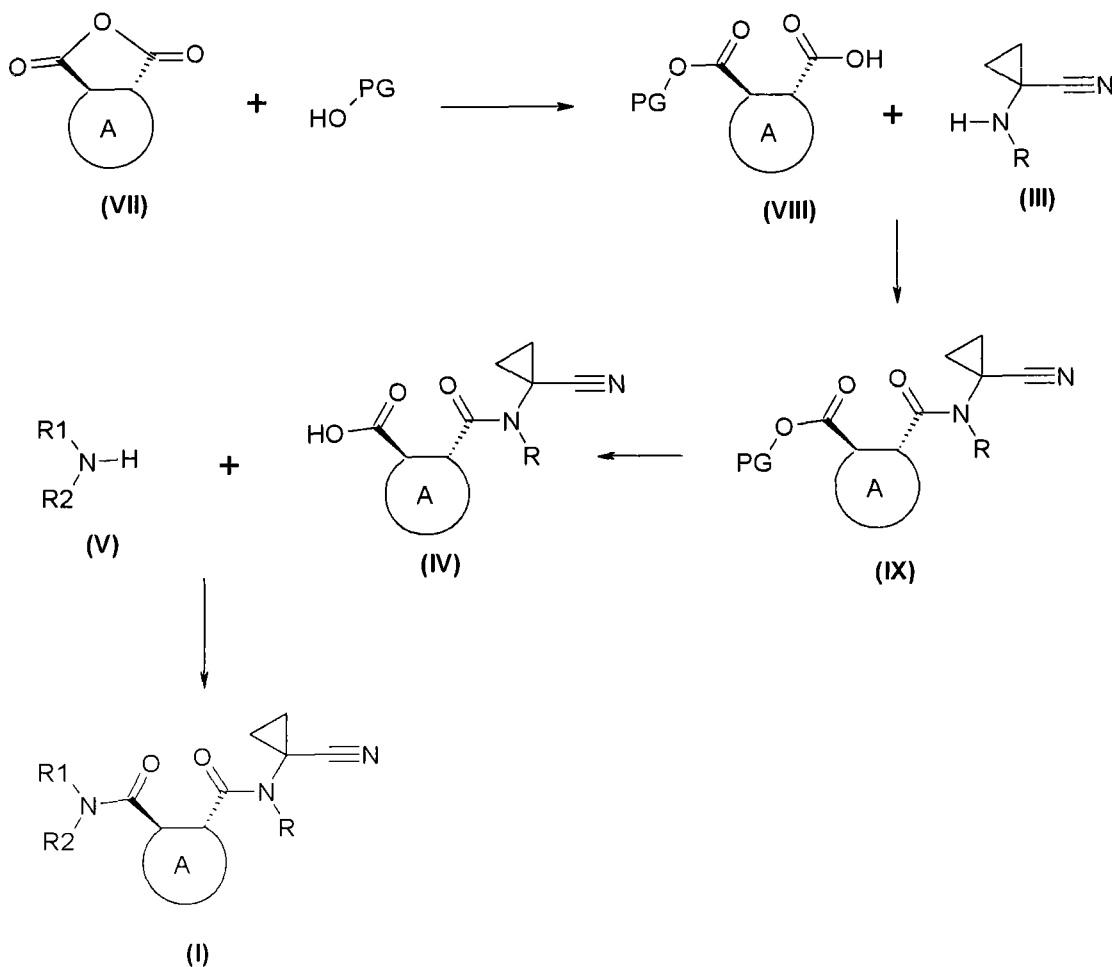
更详细地，手性的环状 1,2-二酸(VI)可用合适的试剂诸如乙酸酐、乙酰氯、二环己基碳二亚胺(DCC)、亚硫酸氯等，优选用乙酸酐，在室温到 100℃ 的温度，进行脱水，然后除去过量的脱水剂，得到类型(VII)的双环酐。酐(VII)在合适的碱诸如三乙胺，二乙基异丙胺，1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)等或离子碱诸如碳酸钾存在或不存下，在合适的非质子溶剂诸如二氯甲烷(DCM)、四氢呋喃(THF)、乙醚、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、叔丁基甲基醚(TBME)、甲苯中，朝着类型(V)的仲胺的方向反应。随后的酸与被适当取代的 1-氨基环丙基甲腈结合，采用偶合剂诸如 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)、二环己基碳二亚胺(DCC)/羟基苯并三唑(HOBT)、1-苯并三唑基氧基-三-二甲基氨基-磷六氟磷酸盐(BOP)、苯并三唑基氧基-三-吡咯烷子基-磷六氟磷酸盐(PyBOP)、*N,N*-二甲基氨基乙基环己基碳二亚胺(EDC)、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物(DMTMM)、三氯乙酰氯，在合适的碱诸如三乙胺、二乙基异丙胺、DBU 等或离子碱诸如碳酸钾存在下，在活化碱诸如 *N,N*-二甲基-4-氨基-吡啶(DMAP)存在或不存在下，在合适的溶剂二氯甲烷(DCM)、四氢呋喃(THF)、乙醚、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、叔丁基甲基醚(TBME)、甲苯中，在 0℃ 到 60℃ 的温度，通过形成活性酯，得到类型(I)的化合物。优选 HATU 或 PyBOP 在 DMF 或 DCM 中在室温到 35℃ 的温度结合。

类型(VI)的手性环状 1,2-二酸可以通过文献-WO2004000825, Eur. J. Org. Chem. 2002, 2948-2952 中所示方法制得, 其包括手性拆分, 通过色谱法进行手性分离, 使用酯酶诸如猪肝酯酶去对称化, 总结如下。



优选的 R,R-环己基-1,2-二甲酸可以通过 Eur. J. Org. Chem. 2002, 2948-2952 所述方法, 通过使用手性胺碱形成非对映盐和使单一对映体重结晶的拆分方法拆分市售的外消旋二酸来制得。

路线 3

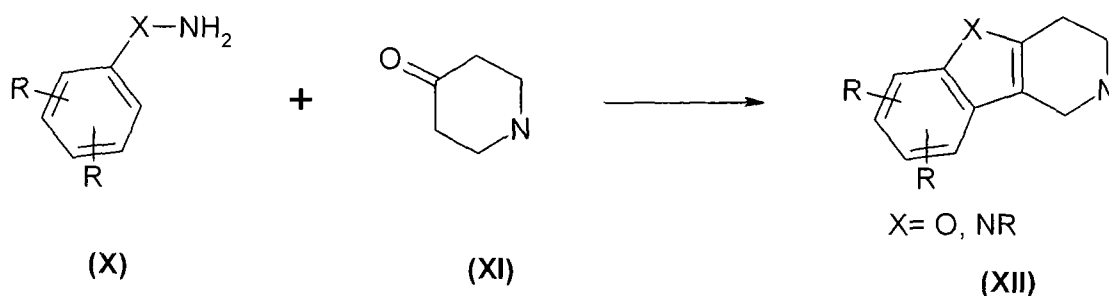


类型(I)的化合物的可供选择的合成方法可以如以上路线3中所述路径进行。先前所述的手性1,2-二酸可与合适的醇诸如苄基醇、被取代的苄基醇(例如4-甲氧基苄基醇)、乙醇、甲醇、丙-1-醇、异丙醇、丁-1-醇,在室温到50℃,在合适的非反应性溶剂诸如THF、DCM、DMF等中反应,得到类型(VIII)的酯-酸。优选与苄基醇和被取代的苄基醇反应。酯基现在由基团PG表示,因为其在形式上是掩蔽酸的保护基。关于有机合成中的合适的保护基的说明可参见Green和Wuts的*Protective groups in Organic synthesis*, 1991, John Wiley。按照与上文所述的类似方式,类型(VIII)的游离酸可与被适当取代的1-氨基环丙基甲腈(III)偶合,使用偶合剂诸如HATU、PyBOP、EDC、DCC/HOBt、BOP、PyBOP、EDC、DMTMM、三氯乙酰氯,在合适的碱诸如三乙胺、二乙基异丙胺、DBU等或合适的离子碱诸如碳酸钾存在下,在适当的溶剂二氯甲烷(DCM)、四氢呋喃(THF)、乙醚、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、叔丁基甲基醚(TBME)、甲苯中,在0℃到100℃的温度,通过形成活性酯,

得到类型(IX)的化合物。可供选择的方法是使用合适的试剂诸如草酰氯、亚硫酰氯等转化成酰基氯，然后在上面所列的碱存在下加入仲胺(V)。优选 HATU 或 PyBOP 在 DMF 或 DCM 中在室温到 50°C 的温度结合。通过 Green 和 Wuts 的 *Protective groups in Organic synthesis*, 1991, John Wiley 所述的方法，可以从类型(IX)的化合物除去保护基，得到类型(IV)的酸。在优选的苄基基团(PG=CH₂-苯基)的情况中，其可通过用氢气和合适的催化剂诸如炭载钌(5-10%负载)、氢氧化钌等进行处理或者通过使用诸如乙酸钌(II)和甲酸铵在合适的溶剂诸如甲醇、乙醇、乙酸乙酯等中的体系并在 0°C-100°C 之间加热进行转移氢化而被除去。然后，适当的仲胺(V)(HNR₁R₂)可与类型(IV)的酸偶合，采用偶合剂诸如 HATU、PyBOP、EDC、DCC/HOBt、BOP、PyBOP、EDC、DMTMM，在合适的碱诸如三乙胺、二乙基异丙胺、DBU 等或合适的离子碱诸如碳酸钾存在下，在适当的溶剂二氯甲烷(DCM)、四氢呋喃(THF)、乙醚、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、叔丁基甲基醚(TBME)、甲苯中，在 0°C-100°C，通过形成活性酯，得到类型(I)的化合物。优选 HATU 或 PyBOP 在 DMF 或 DCM 中在室温到 50°C 的温度结合。

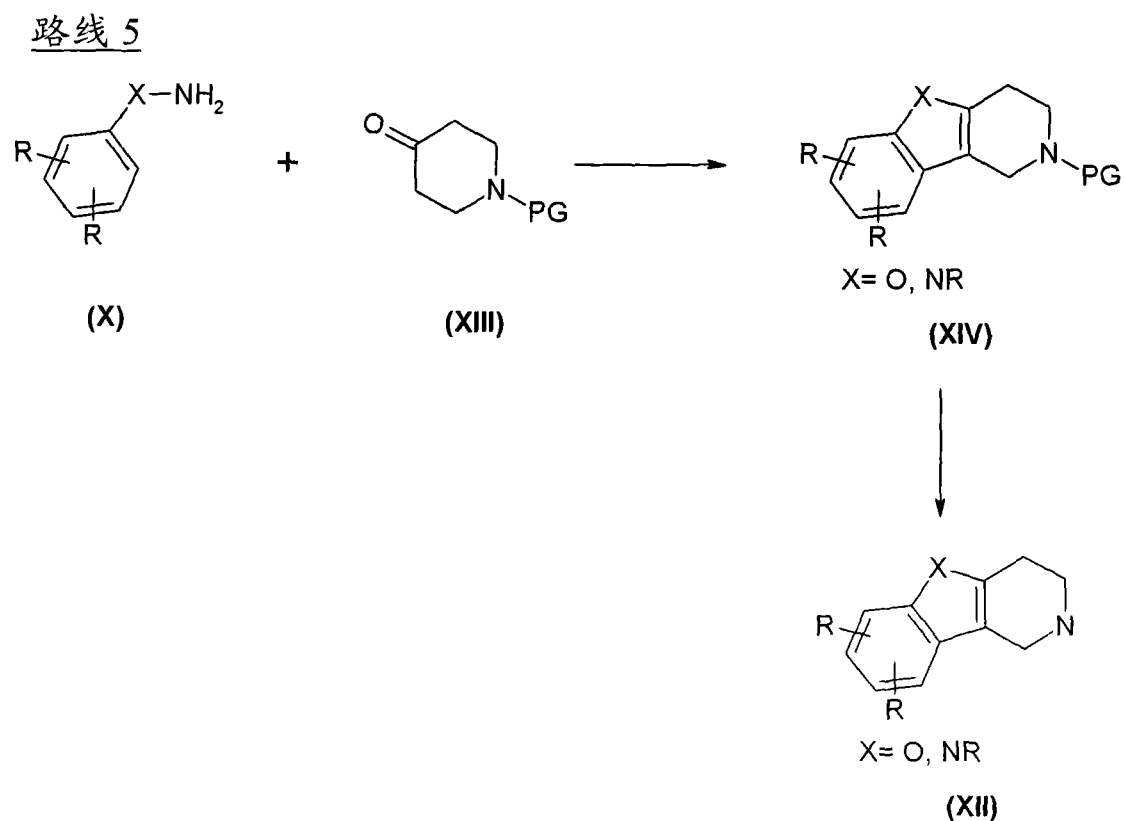
以下在合成实施例中使用的许多仲胺(HNR₁R₂)来自市售来源或来自文献中先前描述的路径。概括地讲，化合物可通过如下所述的路径被制得。

路线 4



一般地，类型(XII)的三环化合物可以通过 Fischer 吲哚或等效物与哌啶酮(XI)进行[3,3] σ 移位重排反应来合成(路线 4)。被适当取代的芳族化合物(X)与哌啶酮通过在合适的情性溶剂诸如二氯甲烷、甲醇、乙醇等中，在酸诸如盐酸、硫酸或 TFA 存在或不存在下混合，发生缩合形成中间体脞。中间体脞可被分离和表征，或者通过在适当的高沸点溶剂诸

如甲苯、nBuOH 或二甲苯、乙酸中并且可能使用微波技术被直接用于成环步骤。该反应还可在强酸诸如多磷酸、盐酸、硫酸或路易斯酸诸如氯化锌、三氟化硼醚络合物等存在下，通常结合在 50°C 到 200°C 的加热(根据溶剂不同而异)得以推动。用这样的方式，可以直接分离三环化合物。



在某些情况下，为了进行成环反应，哌啶酮的氮原子需要保护。适当的保护基的连接和除去方法可参见 Greene 和 Wuts 的 *Protective groups in Organic synthesis*, 1991, John Wiley。例如，氨基甲酸苄基酯，氨基甲酸叔丁基酯，三氟乙酰基和苄基是上面路线 5 中的基团 PG 的代表。该合成路线使用如上所述的成环条件得到类型(XIV)的化合物，然后除去保护基得到所需的仲胺(XII)。

根据本发明的另外的特征，提供了式(I)化合物或其药学可接受的盐，其用作治疗剂。

根据本发明的另外的特征，提供了式(I)化合物或其药学可接受的盐，其用作其中希望抑制组织蛋白酶 K 的治疗剂。

根据本发明的另外的特征，提供了在需要这种治疗的温血动物诸如人中抑制半胱氨酸蛋白酶的方法，该方法包括对所述动物给予有效量的

本发明的化合物或其药学可接受的盐。

本发明还提供了式(I)化合物或其药学可接受的盐，其用作药物；本发明的式(I)化合物或其药学可接受的盐在制备用于在温血动物诸如人中抑制半胱氨酸蛋白酶的药物中的用途。特别地，本发明的化合物可用于治疗炎症和免疫病症，诸如，但不限于，骨质疏松症，类风湿性关节炎，骨关节炎，转移性骨病，溶骨性骨病和骨相关性神经性疼痛。

特别地，本发明提供了本发明的式(I)化合物或其药学可接受的盐在制备用于在温血动物诸如人中抑制组织蛋白酶K的药物中的用途。为了使用式(I)化合物或其药学可接受的盐来治疗性地治疗包括人在内的哺乳动物，特别是用于抑制半胱氨酸蛋白酶，通常根据标准药学实践将其配制成药物组合物。

因此，在本发明的另一个方面，提供了药物组合物，其包含式(I)化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的稀释剂或载体。

本发明的药物组合物可以标准方式被给药，用于其所希望治疗的病况，所述给药方式例如经口、直肠或非肠道给药。为了这些目的，本发明的化合物可通过本领域已知方法配制成例如以下的形式：片剂，胶囊，水性或油性的溶液或悬浮液，(脂)乳液，可分散的粉剂，栓剂，膏剂，霜剂，滴剂和无菌可注射的水性或油性的溶液或悬浮液。

本发明的合适的药物组合物是适于口服给药的单位剂量形式的药物组合物，例如，包含1 mg到1 g的本发明的化合物的片剂或胶囊。

在另一个方面，本发明的药物组合物是适于静脉内、皮下、肌肉内或关节内注射的药物组合物。

每名患者可接受例如 0.01 mgkg^{-1} 到 100 mgkg^{-1} 的本发明的化合物的静脉内、皮下或肌肉内剂量，优选 0.1 mgkg^{-1} 到 20 mgkg^{-1} 的本发明的化合物，该组合物每天可被给予1-4次。静脉内、皮下和肌肉内剂量可通过快速浓注被给予。或者，静脉内剂量可以在一定时段内通过连续输注被给予。或者，每名患者接受与每日非肠道剂量大约相等的每日口服剂量，所述组合物每天被给予1-4次。

本发明还涉及联合治疗，其中本发明的化合物或其药学可接受的盐或包含本发明化合物的药物组合物或配方与另外的治疗剂或药剂同时或按序被给予或作为结合的制剂被给予，用于治疗上述的一种或多种病况。

特别地, 为了治疗(但不限于)骨质疏松症、类风湿性关节炎、骨关节炎、转移性骨病、溶骨性骨病原和骨相关性神经性疼痛, 本发明的化合物可与以下所列的药剂组合使用。

非甾体抗炎药(在下文中称为 NSAID)包括经局部或系统给药的非选择性环加氧酶 COX-1/COX-2 抑制剂(诸如吡罗昔康, 双氯芬酸, 丙酸类诸如萘普生、氟比洛芬、非诺洛芬、酮洛芬和布洛芬, 芬那酸酯类诸如甲芬那酸, 吲哚美辛, 舒林酸, 阿扎丙宗, 吡唑啉酮类诸如保泰松, 水杨酸类诸如阿司匹林); 选择性 COX-2 抑制剂(诸如美洛昔康, 塞来昔布, 罗非昔布, 伐地昔布, 罗美昔布, 帕瑞昔布和依托昔布); 环加氧酶抑制氧化一氮供体(CINOD); 糖皮质类固醇类(经局部、口、肌肉内、静脉内或关节内途径给药); 甲氨蝶呤; 来氟米特; 羟氯喹; d-青霉胺; 金诺芬或其它的非肠道或口服金制剂; 止痛药; 双醋瑞因; 关节内治疗剂诸如透明质酸衍生物; 和营养增补剂诸如氨基葡萄糖。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与以下药剂的组合: 细胞因子或细胞因子功能的激动剂或拮抗剂(包括作用于细胞因子信号途径的试剂诸如 SOCS 系统的调节剂), 包括 α -、 β -和 γ -干扰素; 胰岛素样生长因子 I 型(IGF-1); 白细胞介素(IL), 包括 IL1-17, 和白细胞介素拮抗剂或抑制剂诸如阿那白滞素; 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)抑制剂, 诸如, 抗 TNF 单克隆抗体(例如英利昔单抗; 阿达木单抗和 CDP-870)以及 TNF 受体拮抗剂, 包括免疫球蛋白分子(诸如依那西普)和小分子量试剂诸如己酮可可豆碱。

另外, 本发明涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与靶向于 B-淋巴细胞的单克隆抗体(诸如 CD20 (利妥西单抗), MRA-aIL16R 和胸腺体依赖淋巴细胞, CTLA4-Ig, HuMax Il-15)的组合。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与趋化因子受体功能的调节剂的组合, 所述趋化因子受体功能的调节剂为诸如 CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 和 CCR11 (对于 C-C 家族); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 和 CXCR5 (对于 C-X-C 家族)和 CX₃CR1 (对于 C-X₃-C 家族)的拮抗剂。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与基质金属蛋白酶(MMP)的抑制剂的组合, 包括诸如强力霉素的药剂, 所述基质金属

蛋白酶即基质溶素,胶原酶和明胶酶以及聚蛋白多糖酶;特别是胶原酶-1 (MMP-1), 胶原酶-2 (MMP-8), 胶原酶-3 (MMP-13), 基质溶素-1 (MMP-3), 基质溶素-2 (MMP-10)和基质溶素-3 (MMP-11)和 MMP-9 和 MMP-12。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与以下药剂的组合: 白细胞三烯生物合成抑制剂, 5-脂氧合酶(5-LO)抑制剂或 5-脂氧合酶活化蛋白(FLAP)拮抗剂诸如; 齐留通; ABT-761; 芬留顿; 替泊沙林; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-取代的)-噻吩-2-烷基磺酰胺类; 2,6-二-叔丁基苯酚胺类; 甲氧基四氢吡喃类诸如 Zeneca ZD-2138; 化合物 SB-210661; 被吡啶基取代的 2-氰基萘化合物诸如 L-739,010; 2-氰基喹啉化合物诸如 L-746,530; 或吲哚或喹啉化合物诸如 MK-591、MK-886 和 BAY x 1005。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与以下药剂的组合: 白细胞三烯(LT) B₄、LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄ 的受体拮抗剂, 选自酚噻嗪-3-1 类诸如 L-651,392; 脘基化合物诸如 CGS-25019c; 苯并噁胺类 (benzoxalamines) 诸如昂唑司特; 苯甲酰亚胺酰胺类 (benzenecarboximidamides) 诸如 BIIL 284/260; 和诸如扎鲁司特、阿鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、维鲁司特(MK-679)、RG-12525、Ro-245913、伊拉司特(CGP 45715A)和 BAY x 7195 的化合物。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与以下药剂的组合: 磷酸二酯酶(PDE)抑制剂诸如甲基黄嘌呤, 包括茶碱和氨茶碱; 选择性 PDE 同工酶抑制剂, 包括 PDE4 抑制剂, 同工型 PDE4D 的抑制剂或 PDE5 的抑制剂。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与以下药剂的组合: 组胺 1 型受体拮抗剂诸如西替利嗪、氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定、阿伐斯汀、特非那定、阿司咪唑、氮卓斯汀、左卡巴斯汀、氯苯那敏、异丙嗪、赛克力嗪或咪唑斯汀; 经口、局部或非肠道给药。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与质子泵抑制剂(诸如奥美拉唑)或胃保护性组胺 2 型受体拮抗剂的组合。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与组胺 4 型受体拮抗剂的组合。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与 α -1/ α -2 肾上

腺素能受体激动剂血管收缩拟交感神经药诸如丙己君、去氧肾上腺素、苯丙醇胺、麻黄碱、伪麻黄碱、盐酸茶唑啉、羟甲唑啉盐酸盐、四氢唑啉盐酸盐、赛洛唑啉盐酸盐、曲马唑啉盐酸盐或乙基去甲肾上腺素盐酸盐的组合。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与抗胆碱能药的组合，所述抗胆碱能药包括毒蕈碱能受体(M1、M2和M3)拮抗剂诸如阿托品、东莨菪碱、甘罗溴铵、异丙托溴铵、噻托溴铵、氧托溴铵、哌仑西平或替仑西平。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与 β -肾上腺素能受体激动剂(包括 β 受体亚型1-4)诸如异丙肾上腺素、沙丁胺醇、福莫特罗、沙美特罗、特布他林、奥西那林、甲磺酸比托特罗或吡布特罗或其手性对映体的组合。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与色酮类诸如色甘酸二钠或奈多罗米钠的组合。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与糖皮质激素诸如氟尼缩松、曲安奈德、二丙酸氯地米松、布地奈德、丙酸氟替卡松、环索奈德或糠酸莫米松的组合。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与调节核激素受体诸如PPAR的药剂的组合。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与免疫球蛋白(Ig)或Ig制剂或调节Ig功能的拮抗剂或抗体诸如抗IgE(例如奥马佐单抗)的组合。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与另外的经系统或局部给药的抗炎药诸如沙利度胺或其衍生物、维甲酸类、地萘酚或卡泊三醇的组合。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与以下药剂的组合：氨基水杨酸类和磺胺嘧啶类诸如柳氮磺吡啶、美沙拉秦、巴柳氮和奥沙拉秦；和免疫调节剂诸如巯基嘌呤和皮质类固醇类诸如布地奈德。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与以下药剂的组合：抗菌剂诸如青霉素衍生物、四环素类、大环内酯类、 β -内酰胺类、氟喹诺酮类，甲硝唑，吸入性氨基糖苷类；抗病毒剂，包括阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦、更昔洛韦、西多福韦、金刚烷胺、金刚乙胺、利

巴韦林、扎那米韦和奥司他韦；蛋白酶抑制剂诸如茚地那韦、奈非那韦、利托那韦和沙奎那韦；核苷逆转录酶抑制剂诸如去羟肌苷、拉米夫定、司他夫定、扎西他滨或齐多夫定；或非核苷逆转录酶抑制剂诸如奈维拉平或依发韦仑。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与选自以下的试剂的组合：心血管药诸如钙通道阻断剂， β -肾上腺素能受体阻断剂，血管紧张素-转化酶(ACE)抑制剂，血管紧张素-2受体拮抗剂；降脂药诸如他汀类或贝特类；血细胞形态调节剂诸如己酮可可豆碱；血栓溶解药或抗凝血药诸如血小板聚集抑制剂。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与以下药剂的组合：CNS 药物诸如抗抑郁药(诸如舍曲林)，抗帕金森病药(诸如苯炔胺、左旋多巴、罗匹尼洛、普拉克索，MAOB 抑制剂诸如塞乐吉(selegine)和雷沙吉兰，comP 抑制剂诸如它斯马(tasmar)，A-2 抑制剂，多巴胺再摄取抑制剂，NMDA 拮抗剂，烟碱激动剂，多巴胺激动剂或神经元氧化氮合酶抑制剂)，或抗阿尔茨海默病药物诸如多奈哌齐、利凡斯的明、他克林、COX-2 抑制剂、丙戊茶碱或美曲磷酸。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与以下药剂的组合：用于治疗急性或慢性疼痛的药剂，诸如在中央或周围起作用的止痛药(例如鸦片样物质或其衍生物)，卡马西平，苯妥英，丙戊酸钠，阿米替林，或其它的抗抑郁药，对乙酰氨基酚或非甾体抗炎药。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与经非肠道或局部(包括吸入)给药的局麻剂诸如利多卡因或其衍生物的组合。

本发明的化合物或其药学可接受的盐还可与抗骨质疏松药(包括激素类药物诸如雷洛昔芬或双膦酸盐类诸如阿仑膦酸盐)组合使用。

本发明还涉及本发明的化合物或其药学可接受的盐与以下药剂的组合：(i)类胰蛋白酶抑制剂；(ii)血小板活化因子(PAF)拮抗剂；(iii)白细胞介素转化酶(ICE)抑制剂；(iv) IMPDH 抑制剂；(v)粘着分子抑制剂，包括 VLA-4 拮抗剂；(vi)组织蛋白酶；(vii)激酶抑制剂，诸如酪氨酸激酶(诸如 Btk、Itk、Jak3 或 MAP，例如吉非替尼或甲磺酸伊马替尼)的抑制剂，丝氨酸-苏氨酸激酶的抑制剂(诸如 MAP 激酶诸如 p38、JNK、蛋白激酶 A、B 或 C 或 IKK 的抑制剂)，或牵涉细胞周期调节的激酶(诸如周期素依赖性激酶)的抑制剂；(viii)葡萄糖-6 磷酸脱氢酶抑制剂；(ix)细

胞分裂素-B₁-或 B₂-受体拮抗剂; (x)抗痛风药, 例如秋水仙碱; (xi)黄嘌呤氧化酶抑制剂, 例如别嘌醇; (xii)尿酸排泄促进药, 例如丙磺舒、磺吡酮或苯溴马隆; (xiii)生长激素促泌剂; (xiv)转化生长因子(TGFβ); (xv)血小板衍生生长因子(PDGF); (xvi)成纤维细胞生长因子例如碱性成纤维细胞生长因子(bFGF); (xvii)粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF); (xviii)辣椒素霜剂; (xix)速激肽 NK₁ 或 NK₃ 受体拮抗剂诸如 NKP-608C、SB-233412 (他奈坦)或 D-4418; (xx)弹性酶抑制剂诸如 UT-77 或 ZD-0892; (xxi) TNF-α 转化酶抑制剂(TACE); (xxii)诱导型氧化氮合酶(iNOS)抑制剂; (xxiii)在 TH2 细胞上表达的趋化物受体-同源分子(诸如 CRTH2 拮抗剂); (xxiv) P38 的抑制剂; (xxv)调节 Toll 样受体(TLR)功能的药剂; (xxvi)调节嘌呤能受体诸如 P2X7 的活性的药剂; 或(xxvii)转录因子激活诸如 NFκB、API 或 STATS 的抑制剂。

本发明的化合物或其药学可接受的盐还可与现有的用于治疗癌的治疗剂组合使用, 例如, 适当的药剂包括:

(i) 在医药肿瘤学中使用的抗增殖药/抗肿瘤药或其组合, 诸如烷化剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、马利兰或亚硝基脲); 抗代谢物(例如抗叶酸物诸如氟嘧啶如 5-氟脲嘧啶或替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、羟基脲、吉西他滨或紫杉醇); 抗癌抗生素(例如蒽环类诸如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素或普卡霉素); 抗有丝分裂药(例如长春花生物碱诸如长春新碱、长春碱、长春地辛或长春瑞滨, 或紫杉醇类诸如紫杉醇或泰素帝); 或拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼白脂素诸如依托泊苷、替尼泊苷、安吡啶、拓扑替康或喜树碱);

(ii) 细胞生长抑制剂, 诸如抗雌激素(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬或碘昔芬), 雌激素受体负调节物(例如氟维司群), 抗雄激素(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特或醋酸赛普龙), LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林或布舍瑞林), 孕激素类(例如醋酸甲地孕酮), 芳香化酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、沃拉唑或依西美坦)或 5α-还原酶的抑制剂诸如非那雄胺;

(iii) 抑制癌细胞侵入的药剂(例如金属蛋白酶抑制剂诸如马马司他或尿激酶血纤维蛋白溶解酶原活化剂受体功能的抑制剂);

(iv) 生长因子功能抑制剂, 例如: 生长因子抗体(例如抗-erbb2 抗体

曲妥珠单抗或抗-*erbB1* 抗体西妥昔单抗[C225]), 法尼基转移酶抑制剂, 酪氨酸激酶抑制剂或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂, 表皮生长因子家族的抑制剂(例如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂, 诸如 *N*-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼, AZD1839), *N*-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃罗替尼, OSI-774)或 6-丙烯酰胺基-*N*-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉基丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033)), 血小板衍生生长因子家族的抑制剂, 或肝细胞生长因子家族的抑制剂;

(v) 抗血管生成药, 诸如抑制血管内皮细胞生长因子的作用的药剂(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗, 在 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 或 WO 98/13354 中公开的化合物), 或通过其它机制起作用的化合物(例如利诺米得(linomide), 整联蛋白 $\alpha v\beta 3$ 功能的抑制剂, 或血管抑素);

(vi) 血管损伤剂诸如考布他汀 A4, 或在 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 或 WO 02/08213 中公开的化合物;

(vii) 在反义治疗中使用的药剂, 例如针对上述靶标之一的药剂, 诸如 ISIS 2503、抗 *ras* 反义;

(viii) 在基因治疗手段中使用的药剂, 所述手段是例如代替异常基因诸如异常 *p53* 或异常 *BRCA1* 或 *BRCA2* 的手段, GDEPT(基因导向酶前药治疗)手段诸如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些, 和增加患者对化疗或放疗的耐受性的手段诸如多药抗性基因治疗; 或

(ix) 在免疫治疗手段中使用的药剂, 所述手段是例如增加患者肿瘤细胞免疫原性的离体和体内手段, 诸如用细胞因子诸如白细胞介素 2、白细胞介素 4 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子转染, 降低 T-细胞无力的手段, 使用被转染的免疫细胞诸如被细胞因子转染的树状细胞的手段, 使用被细胞因子转染的肿瘤细胞内称的手段和使用抗个体基因型抗体的手段。

现在通过以下的实施例来举例说明本发明, 其中视情况而定使用本领域化学家已知的标准技术和与这些实施例所描述相类似的技术:

^1H NMR 谱如下进行记录: 使用 Bruker DPX300 FT 光谱仪或借助于使用 AVANCE 500 FT 光谱仪的 Flow NMR 方法, 以及使用 d_6 -二甲基

亚砷(d_6 -DMSO)或氘代氯仿($CDCl_3$), 数据以距离内标 TMS 的化学位移表示(ppm)并基于 δ 标度和峰裂数(b=宽峰, s=单峰, d=二重峰, t=三重峰, q=四重峰, qn=五重峰, sx=六重峰, h=七重峰)和积分。

使用 Waters 液相色谱质谱联用系统获得低分辨率质谱, 其中纯度通过在波长为 254 nm 下的 UV 吸收测定, 并且质量离子通过电喷射电离 (Micromass 仪器)测定。使用的反相柱是 4.6 mm x 50 mm Phenomenex Synergi Max-RP 80Å 并且溶剂系统是含 0.1%甲酸的水和乙腈, 除非另有说明。典型运转是 5.5 分钟, 其中 4.0 分钟为 0-95%乙腈的梯度。

在普通设置或高设置的 Smith Synthesiser (300 kW)中, 使用由制造商推荐的适当的管路进行微波反应。

柱色谱纯化一般地使用硅胶(Merck 7734 级)和本文记载的溶剂混合物和梯度进行。反相高效色谱纯化一般地使用 Perkin Elmer 仪器进行, 使用在 254 nm 的 UV 检测, 和 C18 1500 x 21.2 mm Phenomenex 柱 100 Å。酸性条件(0.1 到 0.5%的甲酸)或碱性条件(氨, 到 pH10)与乙腈和水的梯度溶剂混合物一起使用。

Scx 柱由 International Sorbent Technology 提供并且在本说明书中根据指导被使用。

高纯度的和无水的溶剂由 Aldrich 提供并且以原样使用。

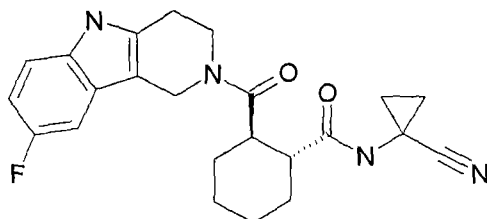
本文使用了以下的缩写:

BOP	1-苯并三唑基氧基-三-二甲基氨基-磷六氟磷酸盐
PyBOP	苯并三唑基氧基-三-吡咯烷子基-磷六氟磷酸盐
EDC	N,N-二甲基氨基乙基环己基碳二亚胺
DMTMM	4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
NMP	1-甲基-2-吡咯烷酮
DMAP	N,N-二甲基-4-氨基-吡啶
DIPEA	二-异丙基乙基胺
HPLC	高效液相色谱法
TBAF	四丁基氟化铵
LCMS	液体色谱/质谱
DMF	二甲基甲酰胺

TFA	三氟乙酸
NaHMDS	六甲基二甲硅烷基氮化钠
DMA	二甲基乙酰胺
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
<i>m</i> CPBA	间氯过苯甲酸
DMSO	二甲基亚砷
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCM	二氯甲烷
Reagent 10	1.0 M 盐酸, 在甲醇中

实施例 1

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(8-氟-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺



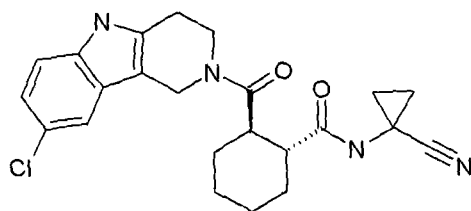
将(1*R*,2*R*)-环己烷-1,2-二甲酸(150 mg, 0.87 mmol)悬浮在乙酸酐(2 mL)中并在 80 °C 搅拌 1 小时。将混合物冷却, 真空浓缩, 与甲苯共沸一次并真空干燥, 得到(3*aR*,7*aR*)-六氢-2-苯并呋喃-1,3-二酮, 为白色固体。将其吸收在 DMF (5 mL) 中, 加入 8-氟-2,3,4,5-四氢吡啶并[4,3-*B*]吲哚(166 mg, 0.87 mmol)并将溶液在室温下搅拌 3 小时。加入 1-氨基环丙烷甲腈盐酸盐(114 mg, 0.96 mmol), 然后加入三乙胺(0.36 mL, 2.61 mmol)和苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷子基磷六氟磷酸盐(PyBOP, 499 mg, 0.96 mmol)并将混合物搅拌过夜。真空除去 DMF 并将残余物在 DCM (2 x 30 mL) 和 50% 盐水(10 mL)之间分配。将合并的有机物用饱和酸氢钠水溶液(10 mL)和盐水(10 mL)处理, 干燥(硫酸镁), 真空浓缩并吸附到二氧化硅上用于进行快速色谱纯化(0-80% 乙酸乙酯/异己烷)。为了进一步纯化, 将样品与无水乙醚(2 x 5 mL)研磨两次, 过滤并真空干燥。得到(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(8-氟-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺, 为白色固体(24.0 mg, 7%)。

MS (+ve ESI) : 408.9 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 2H), 9.9 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 11.0 (s, 1H)

实施例 2

(1*R*,2*R*)-2-[(8-氯-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]-*N*-(1-氰基环丙基)环己烷甲酰胺



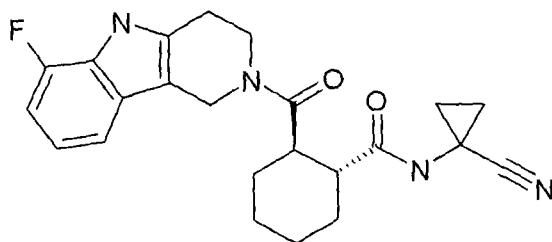
根据实施例 1, 但是从 8-氯-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(91.0 mg, 0.44 mmol)开始并进行硅胶色谱纯化(用 0-100%乙酸乙酯/异己烷洗脱), 得到所需化合物, 为白色固体(62.0 mg, 17%收率)。

MS (-ve ESI) : 426 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 8.6 (m, 1H), 11.1 (s, 1H)

实施例 3

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(6-氟-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺



根据实施例 1, 但是从 6-氟-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(166 mg, 0.87 mmol)开始, 得到所需化合物, 为白色固体(119 mg, 34%收率)。

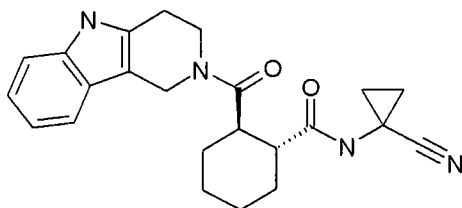
MS (-ve ESI) : 410 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 2H), 6.85 (m,

1H), 7.3 (m, 2H), 8.5 (m, 1H), 11.0 (s, 1H)

实施例 4

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-(1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-基羰基)环己烷甲酰胺



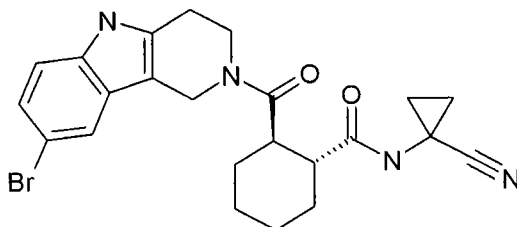
根据实施例 1, 但是从 2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚(149 mg, 0.87 mmol)开始, 得到所需化合物, 为白色固体(109 mg, 32%收率)。

MS (-ve ESI) : 392 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 8.5 (m, 1H), 11.0 (s, 1H)

实施例 5

(1R,2R)-2-[(8-溴-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-基)羰基]-N-(1-氰基环丙基)环己烷甲酰胺



根据实施例 1, 但是从 8-溴-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚(106 mg, 0.42 mmol)开始, 得到所需化合物, 为灰白色固体(23.0 mg, 12%收率)。

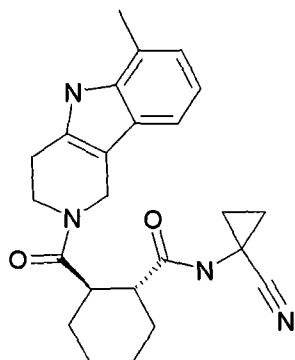
MS (-ve ESI) : 470 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 11.0 (s, 1H)

实施例 6

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(6-甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]

吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺



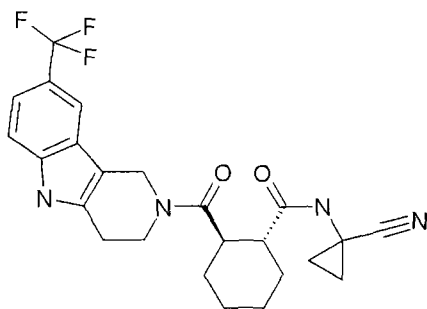
根据实施例 1, 但是从 6-氯-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(206 mg, 1.00 mmol)开始, 得到所需化合物, 为白色泡沫(179 mg, 42%收率)。

MS (+ve ESI) : 425 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 0.85-1.96 (11H, m), 2.62 (1H, t), 2.87 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.61-4.40 (2H, m), 4.67-4.90 (2H, m), 6.63 (1H, d), 7.04 (1H, m), 7.16 (1H, t), 7.35 (1H, m), 8.16 (1H, m)

实施例 7

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氟基环丙基)-2-[[8-(三氟甲基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基]羰基]环己烷甲酰胺

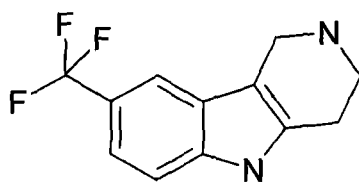


根据实施例 1, 但是从 8-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(240 mg, 1.00 mmol)开始, 得到所需化合物, 为黄色胶状物(249 mg, 54%收率)。

MS (+ve ESI) : 459 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 0.83-1.96 (12H, m), 2.59-3.10 (4H, m), 3.72-4.21 (2H, m), 4.52-5.06 (2H, m), 6.81 (1H, d), 7.33 (1H, m), 7.39 (1H, s), 7.70 (1H, d), 8.45 (1H, d)

8-(三氟甲基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚以如下方式被制得:



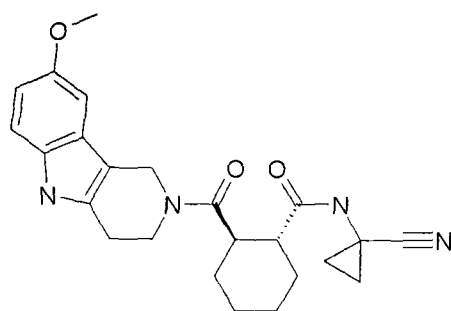
根据上面的实施例，但是从(4-三氟甲基)苯基胍盐酸盐(1.36 g, 10 mmol)开始，得到所需化合物，为灰白色固体(1.60 mg, 66%收率)。

MS (+ve ESI) : 240 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.75 (2H, t), 3.08 (2H, t), 3.94 (2H, s), 7.34 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.75 (1H, s), 11.30 (1H, s)

实施例 8

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(8-甲氧基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]咪唑-2-基)羰基]环己烷甲酰胺



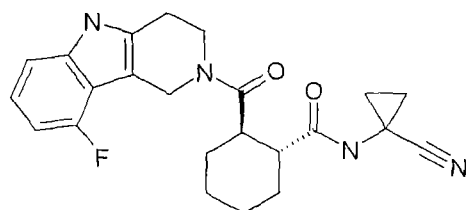
根据实施例 1，但是从 8-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]咪唑 (202 mg, 1 mmol)开始，得到所需化合物，为黄色固体(192 mg, 46%收率)。

MS (+ve ESI) : 421 (M+H)⁺

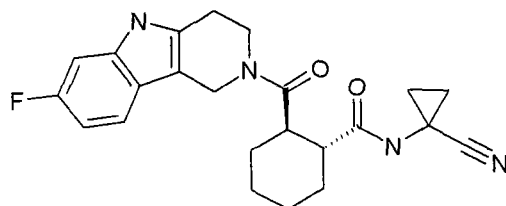
¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 0.82-1.91 (13H, m), 2.63 (1H, m), 2.82 (1H, m), 3.00 (1H, m), 3.61 和 4.38 (1H, m), 3.86 (3H, d), 3.86 (1H, m), 4.76 (2H, m), 6.68 (1H, d), 6.81 (1H, m), 6.90 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.82 (1H, d)

实施例 9 和 10

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(9-氟-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]咪唑-2-基)羰基]环己烷甲酰胺



(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(7-氟-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺



根据实施例1,但是从1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-9-氟-2,3,4,5-四氢和1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-氟-2,3,4,5-四氢(30:70)(390 mg, 2.05 mmol)的混合物开始并将Pybop反应混合物在60℃加热18小时,得到所需化合物,为异构体的混合物。用柱色谱纯化(0-80%乙酸乙酯/异己烷),得到(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(9-氟-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺,为黄色固体(34.0 mg, 5%收率)和(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(7-氟-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺,为黄色固体(66.0 mg, 8%收率)。

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(9-氟-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

MS (+ve ESI) : 409 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 2H), 6.7 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.1 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 11.2 (s, 1H)

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(7-氟-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

MS (+ve ESI) : 409 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 2H), 6.8 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 8.7 (s, 1H), 11.0 (s, 1H)

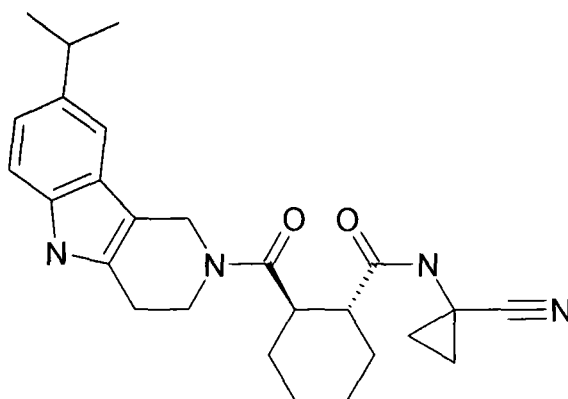
用作起始原料的1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-9-氟-2,3,4,5-四氢和1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-7-氟-2,3,4,5-四氢以如下方式被制得:

将哌啶-4-酮盐酸盐(3.37 g, 24.8 mmol)溶解在乙醇(80 mL)中。加入水(3滴),然后加入3-氟苯基胍盐酸盐(4.04 g, 24.8 mmol)并将反应混合物加热回流1小时。使混合物冷却到室温并向溶液中鼓泡通过氯化氢气

体历时约 15 分钟。重新开始回流历时 1.5 小时。将悬浮液冷却到室温过夜，冷却到 0℃ 并将生成物过滤和用乙醇(约 30 mL)洗涤。将残余物吸收在水中(30 mL)，用 2 M 氢氧化钠水溶液使呈碱性并滤出所得的沉淀物并用水洗涤，得到所需化合物，为由异构体的混合物组成的灰白色固体(9-氟-2,3,4,5-四氢吡啶并[4,3-B]吡啶：7-氟-2,3,4,5-四氢吡啶并[4,3-B]吡啶(30:70))(1.76 g, 37%收率)。通过柱色谱法不能将异构体分离开并将该混合物直接用于下一步中。

实施例 11

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(8-异丙基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺



根据实施例 1，但是从 8-异丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶(214 mg, 1 mmol)开始，得到所需化合物，为黄色固体(180 mg, 42%收率)。

MS (+ve ESI) : 433 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 0.83-1.92 (19H, m), 2.58-3.09 (5H, m), 3.59 和 4.40 (1H, m), 3.88 (1H, m), 4.65-4.92 (2H, m), 7.05 (1H, t), 7.23 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.85 (1H, d)

8-异丙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶

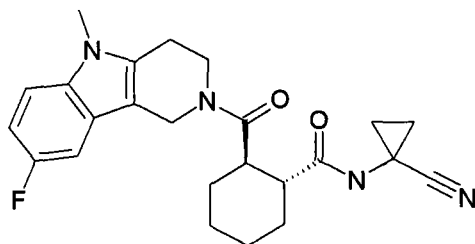
根据实施例 9 和 10，但是从 4-异丙基苯基胍盐酸盐(1.86 g, 10 mmol)开始，得到所需化合物，为灰白色固体(1.50 g, 71%收率)。

MS (+ve ESI) : 215 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (6H, d), 2.74 (2H, t), 2.99 (1H, m), 3.22 (2H, t), 4.07 (2H, s), 7.02 (1H, m), 7.22 (2H, m), 7.69 (1H, s)

实施例 12

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(8-氟-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并

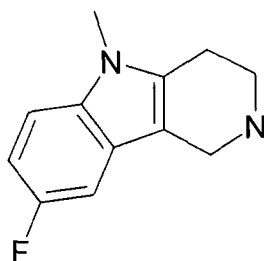
[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

根据实施例 1, 但是从 8-氟-5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(250 mg, 1.04 mmol)开始并将 Pybop 反应混合物在 60℃加热过夜, 得到所需化合物, 为黄色固体(76.0 mg, 17%收率)。

MS (+ve ESI): 423 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 3H), 3.65 (d, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.5-4.75 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 8.5 (m, 1H)

用作起始原料的 8-氟-5-甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚盐酸盐以如下方式被制得:



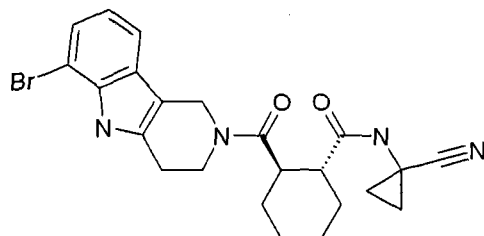
将 8-氟-5-甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-甲酸叔丁基酯⁴ (340 mg, 1.12 mmol)溶解在甲醇(10 mL)中。加入在 1,4-二氧杂环己烷(1 mL)中的 4 N 氯化氢, 并将溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩, 与甲苯共沸一次并真空干燥, 得到所需化合物, 为褐色固体(260 mg, 97%收率)。

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 3.05 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.3(d, 1H), 7.5(m, 1H), 9.7 (s, 1H)

⁴ Ruediger, Edward H.; Deon, Daniel H.; Kadow, John F. Preparation of tetrahydrocarbolines for treatment of HIV infection and AIDS. U.S. Pat. Appl. Publ. (2005), 12 pp. CODEN: USXXCO US 2005267130 A1 20051201 CAN 144:22907 AN 2005:1262744 CAPLUS

实施例 13

(1*R*,2*R*)-2-[(6-溴-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]-*N*-(1-氰基环丙基)环己烷甲酰胺



根据实施例 1，但是从 6-溴-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(251 mg, 1.0 mmol)开始并将 Pybop 反应混合物在 60℃加热过夜，得到所需化合物，为白色泡沫(306 mg, 65%收率)。

MS (+ve ESI) : 469 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 0.83-1.96 (13H, m), 2.62 (1H, t), 2.87 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.61-4.39 (2H, m), 4.77 (2H, m), 6.68 (1H, d), 6.99 (1H, m), 7.31 (1H, t), 7.38 (1H, t), 8.12 (1H, s)

用作起始原料的 6-溴-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚以如下方式被制得：

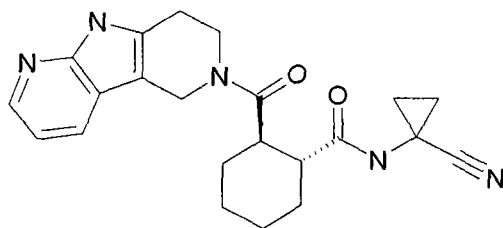
根据实施例 9 和 10，但是从(2-溴苯基)肼(2.24 g, 10 mmol)开始，得到所需化合物，为灰白色固体(716 mg, 29%收率)

MS (+ve ESI) : 251 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.70 (2H, t), 3.01 (2H, t), 3.84 (2H, s), 6.88 (1H, t), 7.20 (1H, d), 7.33 (1H, d), 10.88 (1H, s)

实施例 14

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[1,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*B*]-7-氮杂吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺



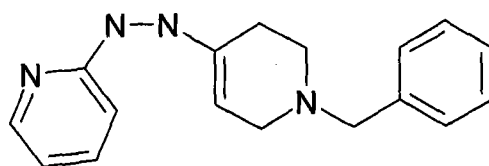
根据实施例 1，但是从 2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]-7-氮杂吲哚(200 mg, 1.15 mmol)开始并将 Pybop 反应混合物在 60℃加热过夜，得到

所需化合物，为灰白色固体(40.0 mg, 9%收率)。

MS (+ve ESI) : 392 (M+H)⁺

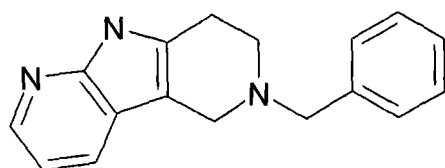
¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.5-4.7 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 11.4 (s, 1H)

用作起始原料的 2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]-7-氮杂吲哚以如下方式被制得:



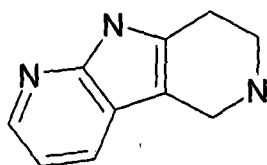
a) 将 2-胍基吡啶二盐酸盐(5 g, 27.5 mmol)和 1-苄基哌啶-4-酮(6.18 g, 27.5 mmol)悬浮在乙醇(70 mL)中。加入乙酸(2 mL)并将混合物回流搅拌 2 小时，冷却到室温并真空浓缩。将残余物在 2 N 的氢氧化钠水溶液(10 mL)和二氯甲烷(2 x 30 mL)之间分配并将合并的有机物干燥(硫酸钠)，真空浓缩并吸附到二氧化硅上用于进行色谱纯化，用 0-15% 甲醇/二氯甲烷洗脱。得到 1-苄基哌啶-4-酮吡啶-2-基胍，为浅黄色胶状物，其以粗品形式用于后面的反应(7.70 g, 100%收率)。

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.3 (t, 2H), 2.4 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 3.5 (m, 2H), 6.7 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.55 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.4 (s, 1H)



b) 将多磷酸(60 g)加入到 1-苄基哌啶-4-酮吡啶-2-基胍(7.69 g, 27.5 mmol)中并将混合物在 150°C 温和地搅拌 24 小时。将混合物冷却到室温并加入冰(50 g)以破坏多磷酸胶体。用 2 M 氢氧化钠水溶液使反应混合物呈碱性并用乙酸乙酯提取(3 x 300 mL)。将合并的有机提取物用盐水(90 mL)处理，干燥(硫酸钠)，真空浓缩并吸附到二氧化硅上用于色谱纯化，用 0-10% 甲醇/二氯甲烷洗脱。得到的芥末色固体(3.80 g)通过 NMR 显示是不纯的并因此与少量二氯甲烷研磨，过滤并干燥，得到所需化合物，为沙色固体(3.00 g, 42%收率)。

^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.8 (s, 4H), 3.6 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 6.95 (m, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.7 (d, 1H), 8.1 (s, 1H), 11.35 (s, 1H)

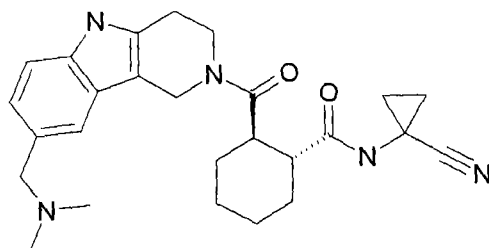


c) 将 2,3,4,5-四氢-1-苄基-吡啶并[4,3-B]-7-氮杂吲哚(2.90 g, 11.0 mmol)、甲酸铵(2.78 g, 44.0 mmol)和 20%炭载氢氧化钡(290 mg)悬浮在乙醇(200 mL)中并在回流下搅拌。1 小时后, 加入更多的甲酸铵(695 mg, 1 当量)并继续回流 1 小时。通过硅藻土滤出催化剂, 用少量二氯甲烷洗涤并将合并的滤液真空浓缩和真空干燥, 得到所需化合物, 为灰白色固体(1.90 g, 100%收率)。

^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.7 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.85 (s, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.05 (m, 1H), 11.2 (s, 1H)

实施例 15

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-({8-[(二甲基氨基)甲基]-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基}羰基)环己烷甲酰胺

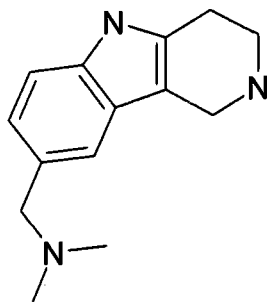


根据实施例 1, 但是从 *N,N*-二甲基-1-(2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基)甲胺(330 mg, 1.44 mmol)开始并将 Pybop 反应混合物在 60°C 加热过夜, 得到所需化合物, 为灰白色固体(102 mg, 16%收率)。

MS (+ve ESI) : 448 (M+H)⁺

^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.7 (m, 8H), 3.0 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 4.4-4.9 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.6 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 11.1 (s, 1H)

N,N-二甲基-1-(2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-8-基)甲胺



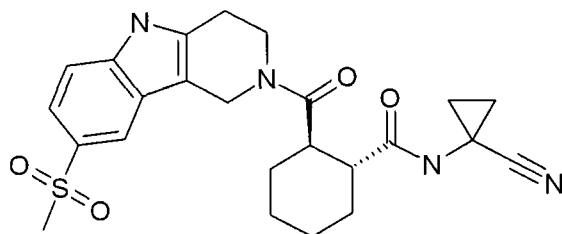
根据实施例 13, 但是从二甲基氨基甲基苯基胍盐酸盐⁵ (3.90 g, 5.36 mmol) 开始。将残余物进行硅胶色谱纯化。用 100% 的二氯甲烷洗脱, 然后增加极性到在 50% 乙醇/二氯甲烷中的 5% 氨水, 得到所需化合物, 为浅褐色胶状物 (450 mg, 37% 收率)。

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.1 (s, 6H), 2.7 (m, 3H), 3.2 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.2 (m, 2H), 10.6 (s, 1H)

⁵J. Moron, etc, J. Heterocyclic Chemistry, 1992, 29(6), 1573-1576

实施例 16

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-{[8-(甲基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基]羰基}环己烷甲酰胺

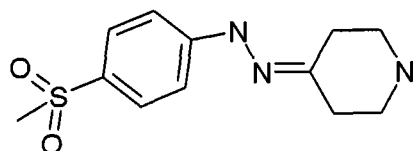


根据实施例 1, 但是从 8-(甲基磺酰基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚 (200 mg, 0.80 mmol) 开始并将 Pybop 反应混合物在 60°C 加热过夜, 得到所需化合物, 为灰白色固体 (156 mg, 42% 收率)。

MS (+ve ESI) : 469 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.7-3.0 (m, 3H), 3.15 (m, 3H), 3.85 (m, 2H), 4.4-4.9 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 11.5 (s, 1H)

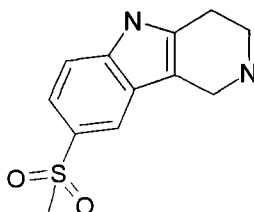
8-(甲基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚以如下方式被制得:



将 4-(甲基磺酰基)苯基肼(1.00 g, 5.37 mmol)悬浮在乙醇(30 mL)中。加入水(3 滴), 然后加入 4-哌啶酮二盐酸盐(925 mg, 5.37 mmol)和乙酸(1 mL)并将混合物在回流下搅拌 1 小时。使其冷却到室温并真空浓缩, 与甲苯共沸一次并真空干燥。得到 4-甲基磺酰基-N-(4-哌啶叉基氨基)苯胺盐酸盐, 为黄色固体(1.57 g, 96%)。

MS (+ve ESI) : 268 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.7(m, 4H), 3.3(s, 3H), 3.6 (m, 4H), 7.25 (d, 2H), 7.7 (d, 2H).

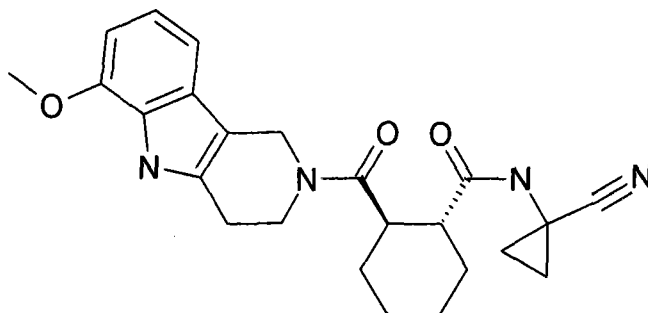


将 4-甲基磺酰基-N-(4-哌啶叉基氨基)苯胺盐酸盐(1.56 g, 5.13 mmol)悬浮在乙酸(30 mL)中并在氩气中在室温下搅拌。一次性加入三氟化硼乙醚络合物(1.26 mL, 10.3 mmol)并将黄色悬浮液在 90℃ 搅拌 2 小时, 得到深红色溶液。将其冷却到室温并真空除去乙酸。将残余物在 2 N 的氢氧化钠水溶液(30 mL)和二氯甲烷(2 x 100mL)之间分配。将合并的有机物干燥(硫酸钠), 真空浓缩并吸附到二氧化硅上用于快速二氧化硅色谱纯化(100% DCM 到含 5% 氨水的 50% 乙醇/DCM)。得到 8-甲磺酰基-2,3,4,5-四氢吡啶并[4,3-b]吲哚, 为浅黄色泡沫(560 mg, 44%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.7 (m, 2H), 3.05(m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.9 (s, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 11.4 (s, 1H).

实施例 17

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(6-甲氧基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺

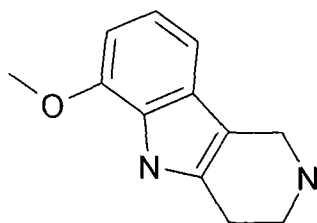


根据实施例 1, 但是从 6-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚 (202 mg, 1 mmol) 开始, 得到所需化合物, 为黄色胶状物 (271 mg, 65% 收率)。

MS (+ve ESI) : 421 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, CDCl₃) δ 0.82-1.97 (12H, m), 2.59-3.08 (4H, m), 3.56 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.94 (3H, d), 4.42 (0H, m), 4.65-4.90 (2H, m), 6.64 (1H, t), 6.89 (1H, s), 7.04 (2H, m), 8.17 (1H, d)

用作起始原料的 6-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚以如下方式被制得:

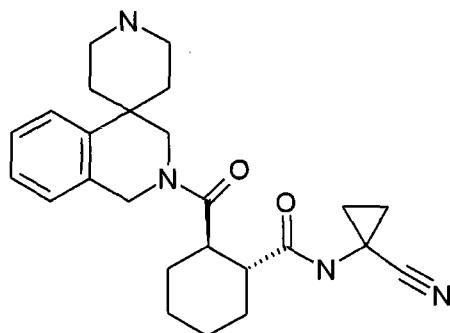


根据实施例 13, 但是从 2-甲氧基苯基胍盐酸盐 (1.38 g, 10 mmol) 开始, 得到所需化合物, 为褐色固体 (712 mg, 35% 收率), 其直接用于下一步。

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.65 (2H, t), 3.01 (2H, t), 3.83 (2H, s), 3.89 (3H, s), 6.59 (1H, d), 6.84 (1H, t), 6.91 (1H, d), 10.71 (1H, s)

实施例 18

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(1*H*-螺[异喹啉-4,4'-吡啶]-2(3*H*)-基羰基)环己烷甲酰胺

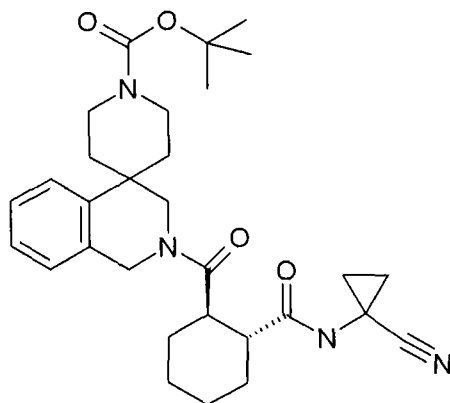


向 2-(((1R,2R)-2-((1-氰基环丙基)氨基)羧基}环己基)羧基]-2,3-二氢-1H,1'H-螺[异喹啉-4,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(100 mg, 0.19 mmol)在 DCM (20 mL)中的溶液中滴加 TFA (22 mg, 0.19 mmol)并将反应混合物搅拌 4 小时。将反应混合物真空浓缩并将残余物进行碱性 HPLC 纯化(化合物用乙腈/H₂O 稀释;经过滤;用 NH₃ 调节 pH >9, 被注射到 Waters 100 mm x 19 mm XBridge C18 5μ柱上;流速 16 mL/min;溶剂 A=0.1%NH₃/水,溶剂 B=CH₃CN; λ=230 nm),得到所需化合物,为白色固体(58.0 mg, 73%收率)。

MS (+ve ESI) : 421 (M+H)⁺

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.04-1.13 (1H, m), 1.15-1.21 (1H, m), 1.31-1.62 (6H, m), 1.86-1.92 (6H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 2.61 (1H, m), 2.88-3.11 (5H, m), 3.48-4.34 (2H, m), 4.75-4.79 (2H, m), 7.06 (1H, s), 7.11 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.26 (1H, d), 7.45 (1H, m)

2-(((1R,2R)-2-((1-氰基环丙基)氨基)羧基}环己基)羧基]-2,3-二氢-1H,1'H-螺[异喹啉-4,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

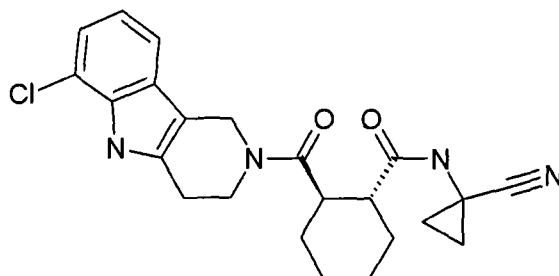


根据实施例 1,但是从开始 2,3-二氢-1H,1'H-螺[异喹啉-4,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(655 mg, 1.93 mmol),得到所需化合物,为无色油状物(285 mg, 30%收率)。

MS (-ve ESI) : 519 (M-H)⁺

实施例 19

(1*R*,2*R*)-2-[(6-氯-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]-*N*-(1-氰基环丙基)环己烷甲酰胺

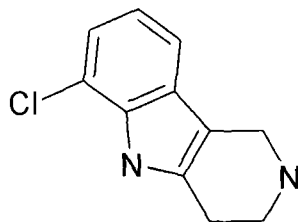


根据实施例 1, 但是从 6-氯-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(206 mg, 1.9 mmol)开始, 得到所需化合物, 为白色泡沫(179 mg, 42%收率)。

MS (+ve ESI) : 425 (M+H)⁺

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.85-1.96 (11H, m), 2.62 (1H, t), 2.87 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.61-4.40 (2H, m), 4.67-4.90 (2H, m), 6.63 (1H, d), 7.04 (1H, m), 7.16 (1H, t), 7.35 (1H, m), 8.16 (1H, m)

6-氯-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



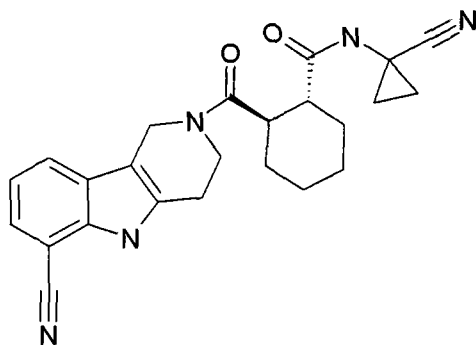
根据实施例 13, 但是从(2-氯苯基)胍盐酸盐(1.79 g, 10 mmol)开始, 得到所需化合物, 为灰白色固体(592 mg, 29%收率)。

MS (+ve ESI) : 207 (M+H)⁺

¹H NMR (400.13 MHz, DMSO) δ 2.70 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.85 (2H, m), 6.93 (1H, m), 7.07 (1H, m), 7.23-7.38 (1H, m), 11.00 (1H, s)

实施例 20

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(6-氯-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺



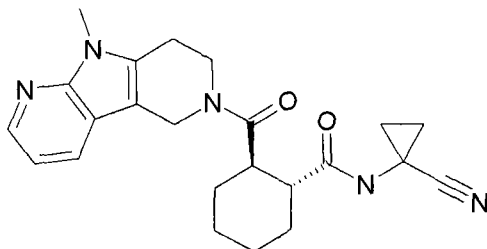
根据实施例 1, 但是从 2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚-6-甲腈 [WO 2004/056324] (198 mg, 1.00 mmol) 开始, 得到所需化合物, 为白色固体(247 mg, 59%收率)。

MS (+ve ESI) : 416 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) 0.69-1.04 (m, 2H), 1.11-1.46 (m, 6H), 1.60-1.88 (m, 4H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.55-3.07 (m, 3H), 3.68-3.94 (m, 2H), 4.61 (q, 1H), 4.78 (s, 1H), 7.09-7.19 (m, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.85 (q, 1H), 8.71 (d, 1H), 11.86 (s, 1H)

实施例 21

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(9-甲基-5,7,8,9-四氢-6H-吡咯并[2,3-b:4,5-c]联吡啶-6-基)羰基]环己烷甲酰胺



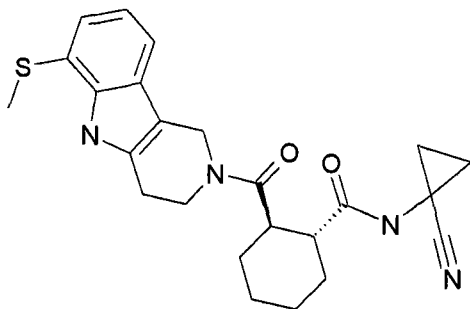
将(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-B]-7-氮杂吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺(实施例 14, 80.0 mg, 0.20 mmol)溶解在 DMF (5 mL) 并在氩气中在室温下搅拌。加入碘甲烷(0.012 mL), 然后加入氢氧化钠(9.0 mg, 0.20 mmol)。1 小时后, 将反应用盐水(10 mL)淬灭并用乙酸乙酯(3 x 30 mL)进行分配。将合并的有机提取物干燥(硫酸钠), 真空浓缩并吸附到二氧化硅上用于快速色谱纯化(0-5% 甲醇/二氯甲烷)。得到(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[1,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-B]-7-N-甲基氮杂吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺, 为白色固体(42.0 mg, 52%)。

MS (+ve ESI) : 406 (M+H)⁺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.65-3.2 (m, 3H), 3.65 (m, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.5-4.75 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.65 (s, 1H).

实施例 22

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-{[6-(甲基硫基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基]羰基}环己烷甲酰胺



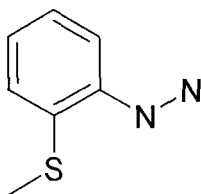
根据实施例 1, 但是从 6-甲基硫烷基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(510 mg, 2.00 mmol)开始, 得到所需化合物, 为白色固体(224 mg, 24%收率)。

MS (+ve ESI) : 454 (M+H)⁺

$^1\text{H NMR}$ (400.132 MHz, DMSO) δ 0.70-1.05 (m, 2H), 1.22-1.54 (m, 4H), 2.31-2.47 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.85 (t, 2H), 2.91-3.07 (m, 2H), 3.20 (t, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.48-3.93 (m, 4H), 4.48-4.75 (m, 2H), 6.97 (q, 1H), 7.05 (q, 1H), 7.36 (q, 1H), 8.69 (s, 2H), 10.94 (s, 1H)

6-甲基硫烷基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚以如下方式被制得:

[2-(甲基硫基)苯基]肼



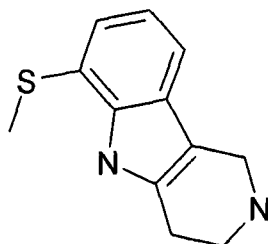
将 2-甲基硫基苯胺(10.0 mL, 80.0 mmol)在浓盐酸(100 mL)和三氟乙酸(60 mL)中的一部分溶液冷却到约 0°C 并保持在该温度下, 在此期间, 在 30 分钟内加入亚硝酸钠(6.63 g, 96.0 mmol)在水(22 mL)中的溶液。将反应在相同温度搅拌另外 1 小时, 此时在 15 分钟内加入在盐酸(50 mL)

中的氯化锡(30.3 g, 160 mmol)。在搅拌下使反应温热过夜。滤出所得的固体, 用 IPA 洗涤并干燥(17.8 g)

MS (+ve ESI) : 454 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 7.03 (q, 2H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 10.23 (s, 2H)

6-(甲基硫基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚



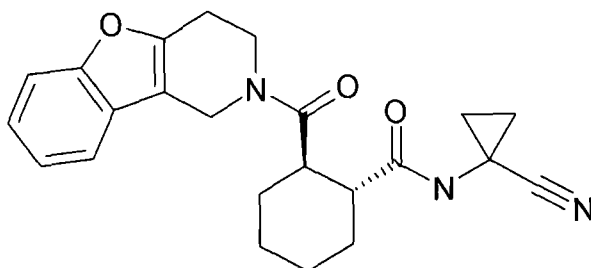
将 2-(甲基硫基)苯基胍(5.32g, 30.0 mmol)和 4-哌啶酮(4.07g, 30.0 mmol)部分地溶解在乙醇(75 mL)中并最初加热至回流历时 1 小时。从几乎透明溶液中形成重质沉淀物。该反应然后用浓盐酸(2.5 mL)处理并用另外的乙醇(25 mL)稀释以帮助搅拌, 并继续加热历时另外 4 小时。在冷却到室温过夜后, 将固体过滤并用异丙醇(25 mL)洗涤, 得到 7.70 g。

MS (+ve ESI) : 454 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.90 (t, 2H), 2.98 (s, 2H), 3.04 (t, 1H), 3.39 (s, 3H), 4.27 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.30-7.46 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 11.17 (s, 1H).

实施例 23

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(苯并呋喃并[3,2-c]-1,2,3,4-四氢吡啶基)羰基]环己烷甲酰胺

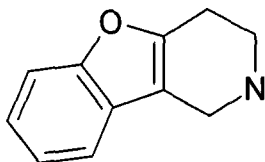


根据实施例 1, 但是从苯并呋喃并[3,2-c]-1,2,3,4-四氢吡啶(562 mg, 3.24 mmol)开始, 得到所需化合物, 为白色固体(331 mg, 26%收率)。

MS (+ve ESI) : 392 (M+H)⁺

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.65-3.2 (m, 3H), 3.8 (m, 2H), 4.5-4.8 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 8.75 (m, 1H)。

用作起始原料的苯并呋喃并[3,2-c]-1,2,3,4-四氢吡啶以如下方式被制得：



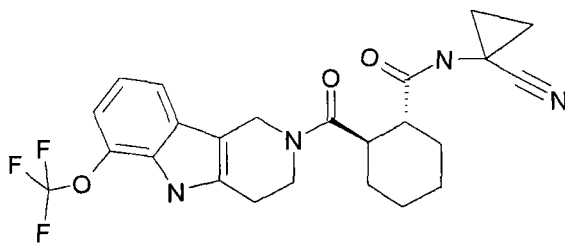
将 O-苯基羟基胺盐酸盐(2.00 g, 13.7 mmol)和 4-哌啶酮盐酸盐(1.87 g, 13.7 mmol)悬浮在乙醇(15 mL)中。加入浓盐酸(5 mL)并将混合物在回流下搅拌 3 小时。使其冷却到室温，然后在冰浴中冷却，将所得沉淀物过滤并用少量冷乙醇洗涤。然后将其在水中(20 mL)成淤浆并用 DCM (3 x 30 mL)提取。将合并的有机物用盐水(20 mL)洗涤，干燥(硫酸钠)，真空浓缩并吸附到二氧化硅上用于快速色谱纯化(100% DCM 至含 5% 甲醇-氨的 50% 乙醇/二氯甲烷中)。得到苯并呋喃并[3,2-c]-1,2,3,4-四氢吡啶，为白色固体(1.28 g, 54%)。

MS (+ve ESI) : 392 (M+H)⁺

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.7 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.8 (s, 2H), 6.9 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.5 (m, 2H)。

实施例 24

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-{[6-(三氟甲氧基)-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]咪唑-2-基]羰基}环己烷甲酰胺



将含 6-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]咪唑(232 mg, 0.79 mmol)和(3aR,7aR)-六氢-2-苯并呋喃-1,3-二酮(122 mg, 0.79 mmol)的 DCM (15 mL)在氩气中用二异丙基乙基胺(550 μL , 3.16 mmol)处理并搅拌 1 小时。将溶剂大规模地蒸发并用 DMF (5 mL)替换，然后加入氨基环

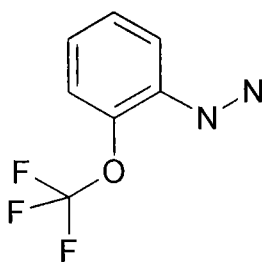
丙烷甲脒盐酸盐(140 mg, 1.19 mmol)、HATU (451 mg, 1.19 mmol)和另外的二异丙基乙基胺(550 μ L, 3.16 mmol)。将反应搅拌过夜。将反应混合物分成两份,并用乙脒水溶液稀释,进行制备性 HPLC 纯化(2次注射)(甲酸漂移峰法, CH₃CN/H₂O 梯度)。将产物级分合并,并蒸发得到白色粉末(121 mg, 32%)。

MS (+ve ESI) : 475 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 0.68-1.05 (m, 2H), 1.11-1.47 (m, 6H), 1.58-1.87 (m, 4H), 2.64-3.09 (m, 4H), 3.66-3.94 (m, 2H), 4.60 (q, 1H), 4.76 (s, 1H), 6.98-7.09 (m, 2H), 7.41-7.57 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 11.50 (s, 1H)

6-三氟甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶以如下方式被制得。

[2-(三氟甲氧基)苯基]胍盐酸盐

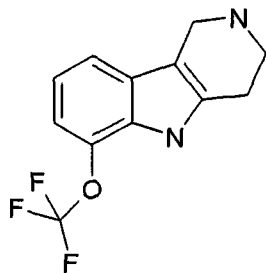


将 2-(三氟甲氧基)苯胺(2.00 mL, 15.0 mmol)冷却并加入浓盐酸(10 mL)。在再冷却到 0°C 后,滴加亚硝酸钠(1.25 g, 18.0 mmol)在水(10 mL)中的溶液。将反应在相同温度下搅拌 30 分钟,此时滴加在盐酸(10 mL)中的氯化锡(8.53 g, 45.0 mmol),也要保持温度为约 0°C。将反应保存在冷冻机中过夜,然后再冷却到 0°C。滤出所得固体,用饱和 NaCl (10 mL)洗涤,然后用乙醚:己烷 = 1:2 洗涤,干燥,得到固体(2.36 g, 69%)

MS (+ve ESI) : 193 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 7.04 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 10.26 (s, 2H)

6-(三氟甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶

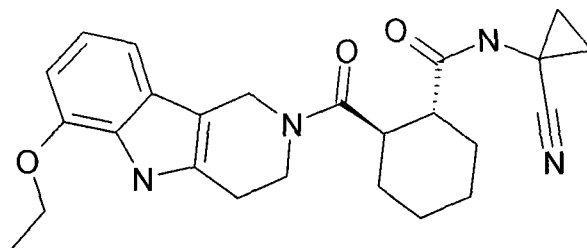


将2-(甲基硫基)苯基肼(442 mg, 2.30 mmol)和4-哌啶酮(312 mg, 2.30 mmol)部分地溶解在乙醇(5 mL)中并最初加热至回流历时1小时。从几乎透明溶液中形成重质沉淀物。然后将反应用浓盐酸(1 mL)处理并用另外的乙醇(5 mL)稀释以帮助搅拌,并继续加热另外4小时。在冷却到室温过夜后,将固体过滤并用异丙醇(25 mL)洗涤,所述物质作为粗品被使用。

MS (+ve ESI) : 219 (M+H)⁺

实施例 25

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(6-乙氧基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺



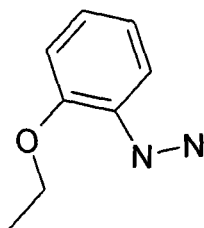
根据实施例 24,但是从6-乙氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(253 mg, 1.00 mmol)开始,得到所需化合物,为白色固体(261 mg, 60%收率)。

MS (+ve ESI) : 435 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 0.73-1.03 (m, 2H), 1.11-1.44 (m, 9H), 1.60-1.85 (m, 4H), 2.41-2.50 (m, 1H), 2.54-3.06 (m, 3H), 3.63-3.94 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.55 (q, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.83-6.92 (m, 1H), 7.02 (q, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.87 (s, 1H)。

6-乙氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚以如下方式被制得:

(2-乙氧基苯基)肼

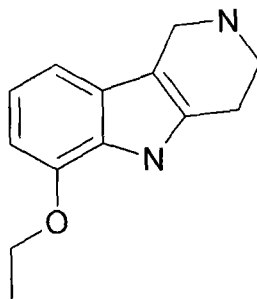


将 2-乙氧基苯胺(6.53 mL, 50.0 mmol)冷却并加入浓盐酸(80 mL)。在再冷却到 0°C 后, 滴加亚硝酸钠(4.14 g, 60.0 mmol)在水中(20 mL)的溶液。反应在相同温度下搅拌 30 分钟, 此时滴加在盐酸(40 mL)中的氯化锡(33.9 g 150 mmol), 也要保持温度为约 0°C。将所得固体滤出, 用饱和 NaCl 洗涤, 然后用乙醚:己烷 = 1:2 洗涤, 然后悬浮在冰/水和乙醚中并用 10 M NaOH 碱化。从水层和被悬浮的固体材料中分离乙醚层。在与另外的提取物合并后, 将醚干燥并蒸发, 得到黄色结晶固体 10 (9.71 g, 69%)。

MS (+ve ESI) : 177 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.33 (t, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.98 (q, 2H), 5.85 (s, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.76-6.83 (m, 1H), 7.00 (d, 1H)

6-乙氧基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚



将含(2-乙氧基苯基)-胍(1.22 g, 8.00 mmol)和 4-哌啶酮盐酸盐(1.09 g 8.00 mmol)的乙醇(20 mL)加热至回流历时 1 小时。加入(立即, 颜色变深)在二氧杂环己烷中的 4 M HCl (1 mL)并继续加热 4 小时。将反应冷却到室温。蒸发溶剂并将残余物与乙醚(约 10 mL)研磨, 得到暗褐色固体。将固体与最少量的水成淤浆, 过滤并干燥(MgSO₄)。反复这一过程, 得到灰白色固体(1.19 g, 59%)。材料无需纯化即可使用。

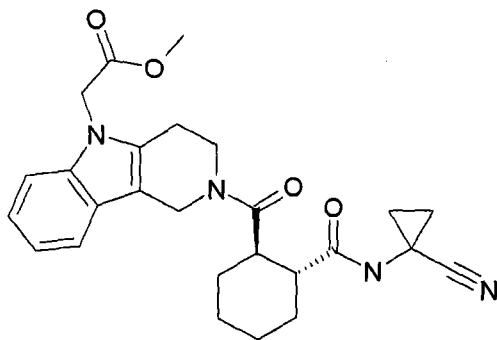
MS (+ve ESI) : 177 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.42 (t, 3H), 3.00 (t, 1H), 3.44 (q, 2H), 4.18 (q, 2H), 4.26 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 9.38

(s, 1H), 11.12 (s, 1H).

实施例 26

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(5-甲氧基羰基甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺



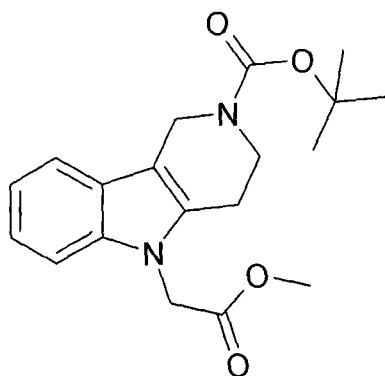
根据实施例 24, 但是从 5-甲氧基羰基甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚盐酸盐(305 mg, 1.09 mmol)开始, 得到所需化合物, 为淡黄色固体(199 mg, 40%收率)。

MS (+ve ESI) : 463 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.65-3.1 (m, 3H), 3.7(m, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.5-4.85 (m, 2H), 5.05 (m, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.35-7.6 (m, 2H), 8.7 (s, 1H).

5-甲氧基羰基甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚盐酸盐以如下方式被制得。

5-甲氧基羰基甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-甲酸叔丁基酯



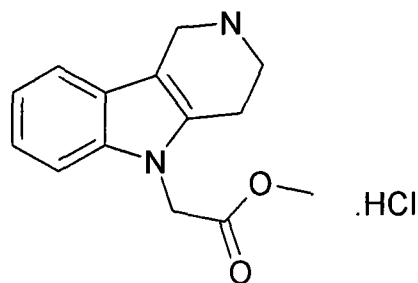
将 *N*-*boc*-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(450 mg, 1.65 mmol)溶解在 DMF (7 mL)并在室温下搅拌。将容器充入氩气并加入氢氧化钠(67.0 mg, 1.65 mmol)。在 30 分钟后, 加入含溴乙酸甲酯(253 mg, 1.65 mmol)

的 DMF (2 mL) 并将混合物搅拌过夜。真空除去溶剂并将残余物在盐水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (2 x 40 mL) 之间分配。将合并的有机物干燥 (硫酸钠), 真空浓缩并吸附到二氧化硅上用于快速色谱纯化 (0-40% 乙酸乙酯/异己烷)。得到 5-甲氧基羰基甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-甲酸叔丁基酯, 为浅黄色泡沫 (387 mg, 68%)。

MS (+ve ESI) : 245.2 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.45 (s, 9H), 2.7 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.4 (m, 2H)。

5-甲氧基羰基甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚盐酸盐



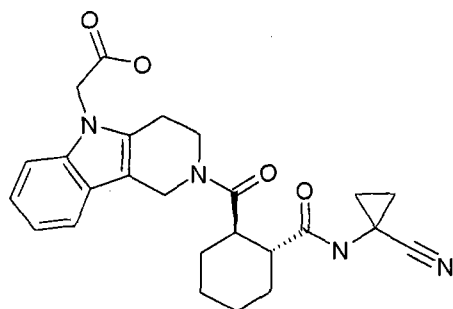
将 5-甲氧基羰基甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-甲酸叔丁基酯 (377 mg, 1.09 mmol) 溶解在甲醇 (15 mL)。加入在 1,4-二氧杂环己烷 (1.5 mL) 中的 4 N HCl 并将混合物在室温下搅拌过夜。将溶液真空浓缩, 与甲苯共沸一次并真空干燥, 得到 5-甲氧基羰基甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚盐酸盐, 为灰白色固体 (314 mg, 100% 假设为 HCl 盐)。

MS (+ve ESI) : 245.2 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.0 (t, 2H), 3.5 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 4.3 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.05 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 9.5 (m, 2H)。

实施例 27

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(5-羟基羰基甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺



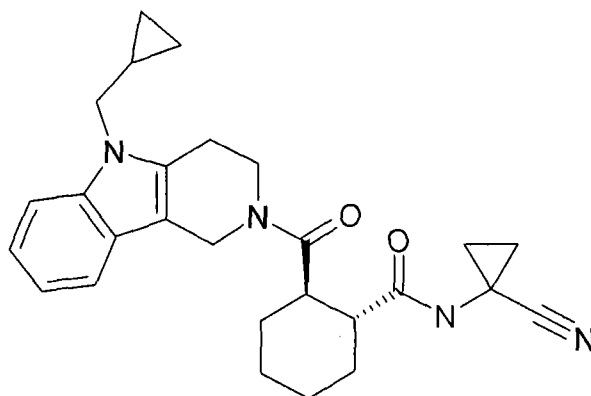
将(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(5-甲氧基羰基甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺(150 mg, 0.32 mmol)和碘化锂(520 mg, 3.89 mmol)悬浮在位于带盖的微波容器中的吡啶(5 mL)中。将其在微波中在 150°C 加热 1 小时(吸光度: N)。真空除去吡啶并将残余物与甲苯共沸一次。将其吸收在 50% 盐水(20 mL)中,用乙酸酸化并用乙酸乙酯(2 x 80 mL)进行分配。将合并的有机物干燥(硫酸镁),真空浓缩,与甲苯共沸一次并吸附到二氧化硅上用于快速色谱纯化(0-20% 甲醇/DCM)。得到(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(5-羟基羰基甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺,为浅黄色固体(84.0 mg, 59%)。

MS (+ve ESI) : 449 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.65-3.1 (m, 3H), 3.7-4.0(m, 2H), 4.5-4.85 (m, 4H), 7.1 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.4-7.55 (m, 1H), 8.8 (s, 1H)。

实施例 28

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(5-环丙基甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺



根据实施例 24,但是从 5-环丙基甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]

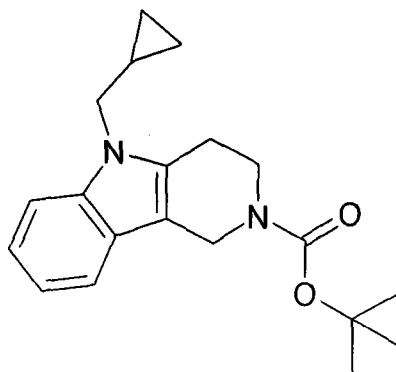
吲哚盐酸盐(365 mg, 1.39 mmol)开始, 得到所需化合物, 为脆性的白色固体(199 mg, 40%收率)。

MS (+ve ESI) : 445 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.35 (m, 2H), 0.45 (m, 2H), 0.75-1.0 (m, 2H), 1.15-1.4 (m, 7H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.75-3.1 (m, 3H), 3.7-4.0 (m, 4H), 4.55-4.75 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 8.7 (s, 1H)。

5-环丙基甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚盐酸盐以如下方式被制得。

5-环丙基甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-甲酸叔丁基酯

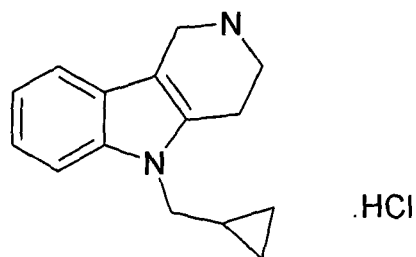


将 N-boc-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(450 mg, 1.65 mmol)溶解在 DMF (7 mL)中并在室温下搅拌。将容器充入氩气并加入氢氧化钠(67 mg, 1.65 mmol)。在 30 分钟后, 加入含环丙基甲基溴化物(0.16 ml, 1.65 mmol)的 DMF (2 mL)并将混合物搅拌过夜。真空除去溶剂并将残余物在盐水(20 mL)和乙酸乙酯(2 x 40 mL)之间分配。将合并的有机物干燥(硫酸钠), 真空浓缩并吸附到二氧化硅上用于快速色谱纯化(0-40%乙酸乙酯/异己烷)。得到 5-环丙基甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-甲酸叔丁基酯, 为浅黄色胶状物(451 mg, 84%)。

MS (+ve ESI) : 327 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.0 (m, 2H), 0.1 (m, 2H), 0.8 (m, 1H), 1.1 (s, 9H), 2.5 (t, 2H), 3.4 (t, 2H), 3.65 (d, 2H), 4.2 (s, 2H), 6.65 (t, 1H), 6.75 (t, 1H), 7.1 (m, 2H)。

5-环丙基甲基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚盐酸盐



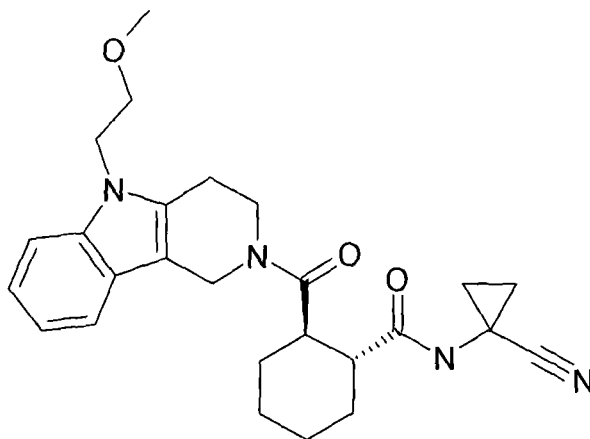
将 5-环丙基甲基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-甲酸叔丁基酯(440 mg, 1.35 mmol)溶解在甲醇(15 mL)中。加入在 1,4-二噁烷(1.5 mL)中的 4 N HCl 并将混合物在室温下搅拌过夜。将溶液真空浓缩, 与甲苯共沸一次并真空干燥, 得到 5-环丙基甲基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚盐酸盐, 为灰白色固体(374 mg, 100%假设为 HCl 盐)。

MS (+ve ESI) : 227 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.15 (m, 2H), 0.25 (m, 2H), 0.9 (m, 1H), 2.85 (t, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.8 (d, 2H), 4.1 (s, 2H), 6.8 (t, 1H), 6.9 (t, 1H), 7.25 (m, 2H), 9.2 (m, 2H)。

实施例 29

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(5-甲氧基乙基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺



根据实施例 24, 但是从 5-甲氧基乙基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚盐酸盐(340 mg, 1.27 mmol)开始, 得到所需化合物, 为脆性的淡黄色固体(148 mg, 26%)。

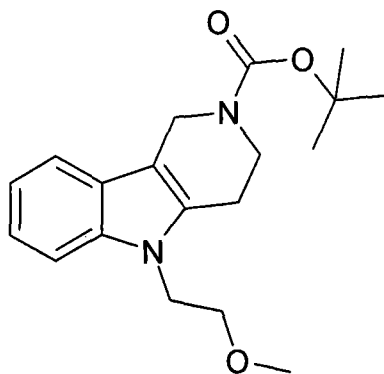
MS (+ve ESI) : 449 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.75-1.0 (m, 2H), 1.15-1.4 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.75-3.1 (m, 3H), 3.2 (m, 3H), 3.55-4.0 (m, 4H),

4.25 (m, 2H), 4.55-4.8 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 8.7 (s, 1H)。

5-甲氧基乙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚盐酸盐以如下方式被制得:

5-环丙基甲基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-甲酸叔丁基酯

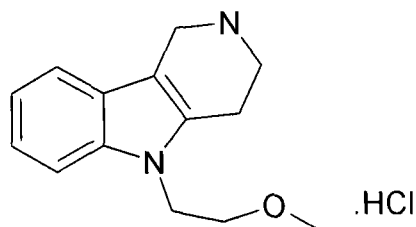


将 N-boc-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(450 mg, 1.65 mmol)溶解在 DMF (7 mL)中并在室温下搅拌。将容器充入氩气并加入氢氧化钠(67 mg, 1.65 mmol)。在 30 分钟后, 加入含 1-溴-2-甲氧基乙烷(230 mg, 1.65 mmol)的 DMF (2 mL)并将混合物搅拌过夜。真空除去溶剂并将残余物在盐水(20 mL)和乙酸乙酯(2 x 40 mL)之间分配。将合并的有机物干燥(硫酸钠), 真空浓缩并吸附到二氧化硅上用于快速色谱纯化(0-40%乙酸乙酯/异己烷)。得到 5-(2-甲氧基)乙基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-甲酸叔丁基酯, 为浅黄色胶状物(443 mg, 81%)。

MS (+ve ESI) : 331 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.45 (s, 9H), 2.8 (t, 2H), 3.2 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.0 (t, 1H), 7.1 (t, 1H), 7.4 (m, 2H)。

5-甲氧基乙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚盐酸盐



将 5-(2-甲氧基)乙基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-甲酸叔丁基酯(430 mg)溶解在甲醇(15 mL)中。加入在 1,4-二噁烷(1.5 mL)中的 4 N HCl 并将混合物在室温下搅拌过夜。将溶液真空浓缩, 与甲苯共沸一次

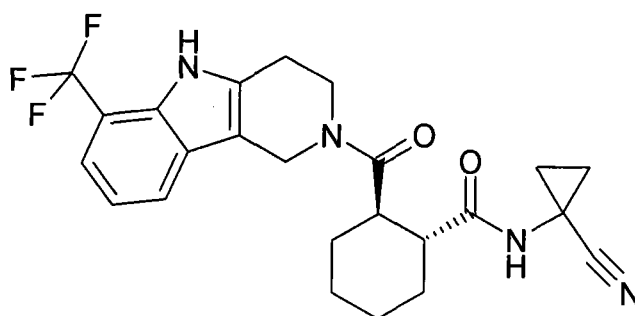
并真空干燥。得到 5-(2-甲氧基)乙基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚盐酸盐，为灰色泡沫(350 mg, 100%假设为 HCl 盐)。

MS (+ve ESI) : 331 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.2 (t, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.6 (m, 4H), 4.3 (m, 4H), 7.15 (m, 2H), 7.5 (d, 2H), 9.6 (m, 2H)。

实施例 30

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氟基环丙基)-2-{[6-(三氟甲基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基]羰基}环己烷甲酰胺

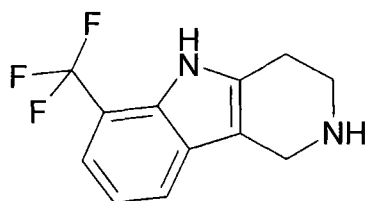


根据实施例 24，但是从 6-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(481 mg, 2.00 mmol)开始，得到所需化合物，为白色固体(314 mg, 34%)。

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.87-1.89 (12H, m), 2.58-2.64 (1H, m), 2.83-3.10 (3H, m), 3.64-3.71 (0.5H, m), 3.87-3.99 (1H, m), 4.35-4.41 (0.5H, m), 4.74-4.77 (1.5H, m), 4.88 (0.5H, d), 6.49和6.57 (2 x 0.5H, 2 x s), 7.14-7.21 (1H, m), 7.42 (1H, t), 7.62 (1H, t), 8.29 (1H, d)

6-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚以如下方式被制得：

6-(三氟甲基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



向含 4-哌啶酮.HCl (1.36 g, 10.0 mmol)和 2-三氟甲基苯基胍.HCl (2.13 g, 10.0 mmol)的乙酸(50 mL)中加入 1.0 M 三氟化硼乙醚络合物 (2.46 mL, 20.0 mmol)并将反应在 90°C 搅拌 8 小时，然后使其冷却。将混

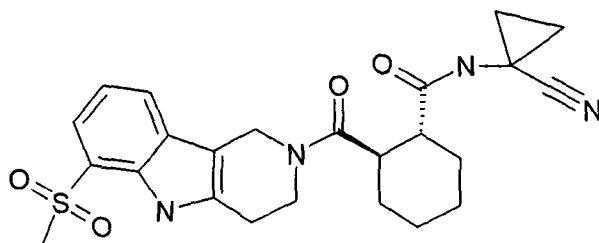
合物真空浓缩并加入乙醇(约 20 mL), 然后冷却到 0°C, 滤出固体并将母液真空浓缩, 并将水(用 2 M NaOH 调节到 pH 14)加入到残余物中。滤出固体并用水洗涤, 并真空干燥。

MS (+ve ESI) : 240 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 3.07 (2H, t), 3.47 (2H, t), 4.33 (2H, s), 7.19 (1H, t), 7.45 (1H, d), 7.79 (1H, d), 11.52 (1H, s)

实施例 31

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-{[6-(甲基磺酰基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基]羰基}环己烷甲酰胺



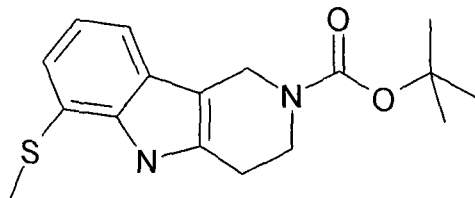
根据实施例 24, 但是从 6-甲磺酰基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(155 mg, 0.61 mmol)开始, 得到所需化合物, 为灰白色固体(23.4 mg, 8.2%)。

MS (+ve ESI) : 469 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 0.70-1.08 (m, 2H), 1.09-1.49 (m, 6H), 1.52-1.87 (m, 4H), 2.32-2.47 (m, 1H), 2.54-3.21 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.69-3.97 (m, 2H), 4.64 (q, 1H), 4.80 (s, 1H), 7.16-7.25 (m, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.87 (q, 1H), 8.71 (d, 1H), 11.24 (d, 1H)

6-甲磺酰基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚以如下方式被制得:

6-甲基硫烷基-1,3,4,5-四氢-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-甲酸叔丁基酯



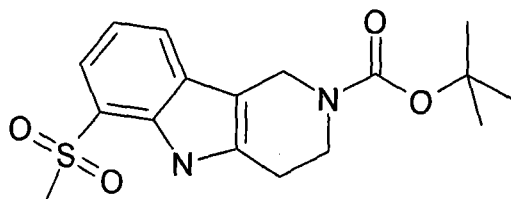
在无水 THF (20 mL)中的 6-甲基硫烷基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(1.10 g 5.00 mmol)用二-叔丁基-二碳酸酯(2.40 g, 11.0 mmol)处理, 然后用少量 4-二甲基氨基吡啶的晶体处理。将反应在 60°C 搅拌 2 小时。与少量乙醚研磨, 得到纯产物, 为白色固体(191 mg)。材料以粗

品形式被使用。

MS (+ve ESI) : 319 (M-tBu)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.50 (s, 9H), 2.85 (t, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.76 (t, 2H), 4.57 (s, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 10.93 (s, 1H)

6-甲磺酰基-1,3,4,5-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-甲酸叔丁基酯

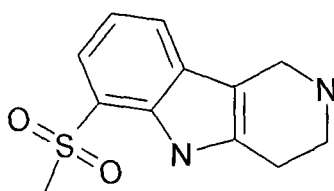


将在 DCM (10 mL) 中的 6-甲基磺烷基-1,3,4,5-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-甲酸叔丁基酯(99.0 mg, 0.31 mmol)冷却到 >0 °C 并在 30 分钟内滴加含 MCPBA (148 mg, 0.62 mmol) 的 DCM (5 mL)。使反应温热到室温。将反应用 NaHCO₃ 饱和溶液(2 x 20 mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发, 得到黄色胶状物(109 mg, 100%)。

MS (+ve ESI) : 249 (M-tBu)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 1.45 (s, 9H), 2.86 (t, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 11.17 (s, 1H)

6-甲磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚



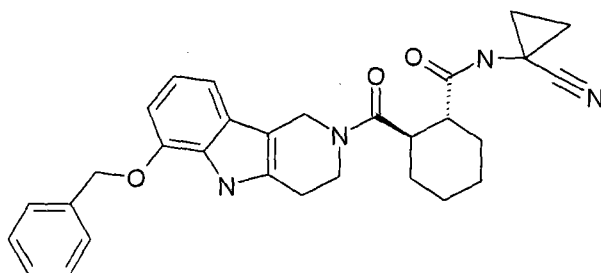
将 6-甲磺酰基-1,3,4,5-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-甲酸叔丁基酯(214 mg, 0.61 mmol)溶解在 DCM (1 mL) 中并加入在二氧杂环己烷中的 4 M 的 HCl (1 mL)。立即开始放出气体并将反应搅拌 2.5 小时, 此时不再有气体放出, 但是从反应中析出黑色固体。

LCMS 保留时间 0.62 min MS (+ve ESI) : 251 (M+H)⁺

实施例 32

(1R,2R)-2-[[6-(苄基氧基)-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-基]

羰基}-*N*-(1-氰基环丙基)环己烷甲酰胺



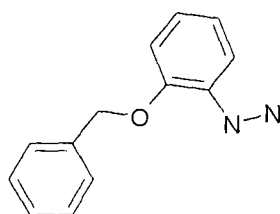
根据实施例 24, 但是从 6-苄基氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶.HCl (945 mg, 3.00 mmol)开始, 得到所需化合物, 为灰白色固体(822 mg, 55%)。

MS (+ve ESI) : 497 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 0.72-1.04 (m, 2H), 1.15-1.44 (m, 6H), 1.60-1.86 (m, 4H), 2.42-2.49 (m, 1H), 2.64-3.09 (m, 3H), 3.63-3.96 (m, 2H), 4.56 (q, 1H), 4.71 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.73 (t, 1H), 6.88 (五重峰, 1H), 7.05 (q, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.64 (s, 1H), 10.94 (s, 1H)

6-苄基氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶.HCl 以如下方式被制得。

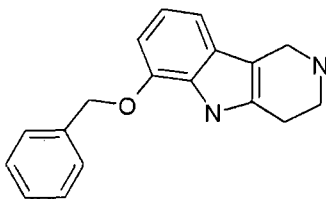
(2-苄基氧基苯基)-肼



将部分地溶解在浓盐酸(15 mL)中的 2-苄基氧基苯胺(4.99 g, 25.0 mmol)冷却到低于 0°C 并滴加亚硝酸钠(2.07 g, 30.0 mmol)在水中(10 mL)的溶液。将反应在相同温度下搅拌 30 分钟, 此时滴加在盐酸(10 mL)中的氯化锡(16.9 g, 75.0 mmol), 也要保持温度为约 0°C。将反应保存在冷冻机中过夜。倾析掉水相, 得到黑色油性胶状物并与饱和 NaCl (约 50 mL)研磨, 然后与乙醚:己烷 = 1:2 (50 mL)研磨, 然后用 10 M NaOH(水溶液)中和, 并进行外部冷却和提取进入乙醚(2 x 100 mL)。将合并的乙醚层用水(100 mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发, 得到棕色油状物, 其放置时结晶(4.52 g, 84%)。材料以粗品形式被使用, 无需进一步纯化。

^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 3.95 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 6.58 (t, 1H), 6.79-6.90 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.49 (d, 2H).

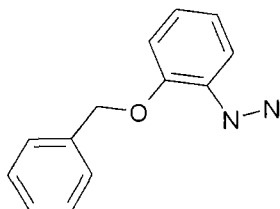
6-苄基氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚.HCl



将含(2-苄基氧基苄基)-胼(3.39 g, 15.8 mmol)和 4-哌啶酮盐酸盐(2.15 g, 15.8 mmol)的乙醇(30 mL)加热至回流历时 45 分钟。加入在二氧杂环己烷中的 4 M 的 HCl (1.0 M, 6 mL)并继续加热。30 分钟后, 形成重质沉淀物。将反应在冰浴中冷却并将固体过滤, 用少量异丙醇洗涤, 然后用乙醚(约 5 mL)洗涤, 然后干燥, 得到 2.61 g 52.5% 的白色固体。

^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 3.01 (t, 2H), 3.40-3.49 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.42 (t, 3H), 7.56 (d, 2H), 9.34 (s, 2H), 11.22 (s, 1H)

(2-苄基氧基苄基)-胼



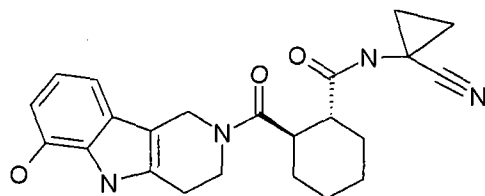
将部分地溶解在浓盐酸(15 mL)中的 2-苄基氧基苄胺(4.99 g, 25.0 mmol)冷却到低于 0°C 并滴加亚硝酸钠(2.07 g, 30.0 mmol)在水中(10 mL)的溶液。将反应在相同温度下搅拌 30 分钟, 此时滴加在盐酸(10 mL)中的氯化锡(16.9 g, 75.0 mmol), 也要保持温度为约 0°C。将反应保存在冷冻机中过夜。倾析掉水相, 得到黑色油性胶状物并与饱和 NaCl (约 50 mL)研磨, 然后与乙醚:己烷 = 1:2 (50 mL)研磨, 然后用 10 M NaOH (水溶液)中和, 并进行外部冷却和提取进入乙醚(2 x 100 mL)。将合并的乙醚层用水(100 mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发, 得到棕色油状物, 其放置时结晶(4.52 g, 84%)。材料以粗品形式被使用, 无需进一步纯化。

^1H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 3.95 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.96 (s,

1H), 6.58 (t, 1H), 6.79-6.90 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.49 (d, 2H).

实施例 33

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(6-羟基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺.



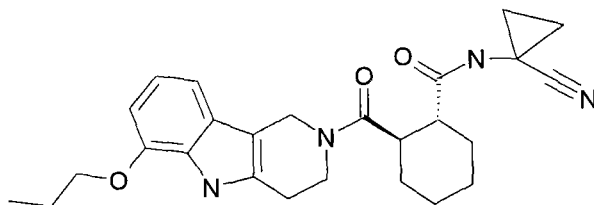
将含(1R,2R)-2-(6-羟基氧基-1,3,4,5-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羰基)-环己烷甲酸(1-氰基-环丙基)-酰胺的乙酸乙酯(15 mL)使用 5%的炭载钯(10 mg)进行氢化。在明显摄取 5 mL (30 min)后,使反应停止,并取得样品用于 LCMS 分析。滤出催化剂并加入不同批次的催化剂和乙醇(5 mL)并继续进行氢化。尽管在 3 小时后没有明显的进一步摄取,也使反应停止,并且 LCMS 显示已经发生还原得到所需产物。用制备性 HPLC (0.5% HCOOH, CH₃CN/H₂O 梯度)纯化,得到白色粉末(34.7 mg, 43%)

MS (+ve ESI) : 407 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 0.73-1.07 (m, 2H), 1.10-1.48 (m, 6H), 1.61-1.86 (m, 4H), 2.54-2.58 (m, 1H), 2.64-3.07 (m, 3H), 3.60-3.97 (m, 2H), 4.54 (q, 1H), 4.68 (s, 1H), 6.48 (t, 1H), 6.76 (五重峰, 1H), 6.88 (q, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.35 (d, 1H), 10.63 (s, 1H)。

实施例 34

(1R,2R)-N-(1-氰基环丙基)-2-[(6-丙氧基-1,3,4,5-四氢-2H-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-基)羰基]环己烷甲酰胺



将含(1R,2R)-2-(6-羟基-1,3,4,5-四氢-吡啶并[4,3-b]吡啶-2-羰基)-环己烷甲酸(1-氰基-环丙基)-酰胺(102 mg, 0.25 mmol)、1-溴丙烷(28.0 μL, 0.30 mmol)和碳酸钾(35.0 mg, 0.25 mmol)的丙酮(5 mL)加热至回流历时 3 小时。加入另外的 1-溴丙烷(58.0 μL, 0.60 mmol)和碳酸钾(70.0 mg, 0.50

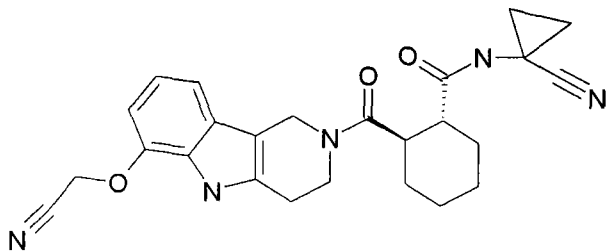
mmol)并加热过夜。反应颜色显著变深并且 LCMS 显示有 60%的所需产物和 40%的 SM。将反应过滤并将液体蒸干,然后再溶解在乙腈中并用制备性 HPLC 进行纯化(0.5% HCOOH, CH₃CN/H₂O 梯度),得到棕色玻璃状物(21.3 mg, 18%)。

MS (+ve ESI) : 449 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 0.64-1.00 (m, 5H), 1.01-1.34 (m, 6H), 1.47-1.76 (m, 6H), 2.42-2.96 (m, 4H), 3.49-3.84 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.43 (q, 1H), 4.58 (s, 1H), 6.49 (t, 1H), 6.70-6.98 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 10.67 (s, 1H)。

实施例 35

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-{[6-(氰基甲氧基)-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基]羰基}环己烷甲酰胺



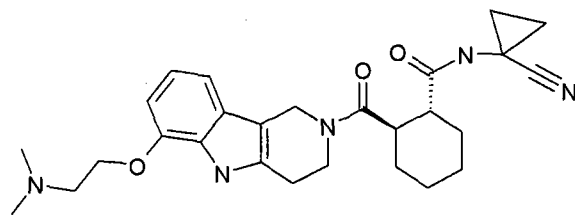
根据实施例 34, 将含(1*R*,2*R*)-2-(6-羟基-1,3,4,5-四氢-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羰基)-环己烷甲酸(1-氰基-环丙基)-酰胺(102 mg, 0.25 mmol)、溴乙腈(50 μL, 0.75 mmol)和碳酸钾(104 mg, 0.75 mmol)的 DMF (5 mL)加热到 80°C 历时 1 小时, 此时反应完成约 60%。制备性 HPLC (0.5% HCOOH, CH₃CN/H₂O 梯度)得到黄色固体(51.9, 47%)。

MS (+ve ESI) : 446(M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 0.71-1.04 (m, 2H), 1.09-1.47 (m, 6H), 1.59-1.85 (m, 4H), 2.54-2.57 (m, 1H), 2.59-3.28 (m, 3H), 3.62-3.98 (m, 2H), 4.57 (q, 1H), 4.72 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.80 (t, 1H), 6.95 (五重峰, 1H), 7.18 (q, 1H), 8.70 (s, 1H), 11.14 (s, 1H)。

实施例 36

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羰基)环己烷甲酰胺



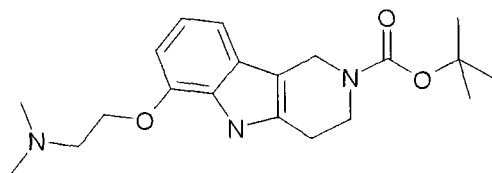
在室温下在空气 中将(3aR,7aR)-六氢异苯并呋喃-1,3-二酮(125 mg, 0.81 mmol)加入到含 *N,N*-二甲基-2-(2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-6-基氧基)乙胺(210 mg, 0.81 mmol)的 DMF (10 ml)中。将得到的溶液在室温下搅拌 2 小时。然后向混合物中加入 *N,N*-二异丙基乙基胺(0.535 ml, 3.24 mmol)、HATU (462 mg, 1.21 mmol)和 1-氨基-1-环丙烷甲腈 HCL (144 mg, 1.21 mmol)。将得到的溶液在室温下搅拌 20 小时。将粗产物用制备性 HPLC 进行纯化(0.1% NH₃, CH₃CN/H₂O 梯度洗脱), 作为洗脱物, 得到褐色胶状物(89 mg, 23%)。

MS (+ve ESI) : 478(M+H)⁺

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.71-1.52 (4H, m), 1.64-2.00 (8H, m), 2.56-2.60 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.91-3.03 (3H, m), 3.11 (2H, t), 3.88-3.90 (1H, m), 4.13 和 4.40 (1H, m), 4.29 (2H, t), 4.73-4.78 (1H, m), 4.78-4.81 (1H, m), 6.53-6.61 (2H, m), 6.93-7.01 (1H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 8.59 (1H, s)

N,N-二甲基-2-(2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-6-基氧基)乙胺以如下方式被制得。

6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2(5H)-甲酸叔丁基酯

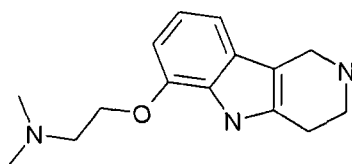


将 6-碘-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2(5H)-甲酸叔丁基酯(500 mg, 1.26 mmol), 碘化铜(I)(71.7 mg, 0.38 mmol)和磷酸三钾(533 mg, 2.51 mmol)悬浮在 2-二甲基氨基乙醇(10 ml, 99.40 mmol)中并密封到微波管中。将反应在微波反应器中加热到 150°C 历时 1 小时并冷却到室温。将反应混合物用 DCM (100 mL)稀释, 并用 2N NaOH (3 x 50 mL)洗涤。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发, 得到粗产物。该粗产物通过制备

性 HPLC 进行纯化(0.1% NH₃, CH₃CN/H₂O 梯度), 得到 6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2(5H)-甲酸叔丁基酯(304 mg, 67%), 为黄色胶状物。

MS (+ve ESI) : 360 (M+H)⁺

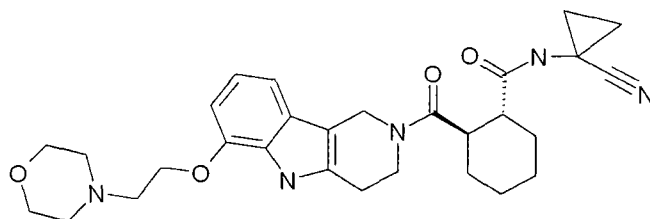
N,N-二甲基-2-(2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-6-基氧基)乙胺



在 0℃ 在空气中将 6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2(5H)-甲酸叔丁基酯(304 mg, 0.85 mmol)加入到含甲醇的 HCl (20 ml, 试剂 10)中。将得到的溶液在室温下搅拌 19 小时。减压除去溶剂, 得到 *N,N*-二甲基-2-(2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-6-基氧基)乙胺(205 mg, 93%), 为黄色固体。

实施例 37

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(6-(2-吗啉代乙氧基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羰基)环己烷甲酰胺



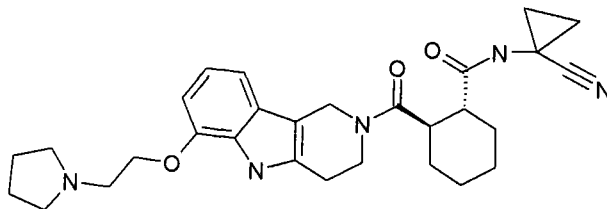
根据实施例 34, 在 25℃ 在空气中将 4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐(90 mg, 0.48 mmol)加入到含 (1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(6-羟基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羰基)环己烷甲酰胺(131 mg, 0.32 mmol)和碳酸钾(134 mg, 0.97 mmol)的 DMF (5 ml)中。将得到的溶液在室温下搅拌 45 小时, 在纯化后得到奶油状固体(4.00 mg, 2.4%)。

MS (+ve ESI) : 520 (M+H)⁺

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.05-1.75 (8H, m), 1.83-1.90 (4H, m), 2.61 (4H, t), 2.79-2.84 (2H, m), 2.82 (2H, t), 2.97-2.98 (2H, m), 3.40 和 4.38 (1H, 2 x m), 3.61-3.92 (1H, m), 3.75-3.78 (4H, m), 4.24-4.27 (2H, m), 4.73-4.78 (2H, m), 6.42 和 6.53 (1H, 2 x s), 6.66 (1H, t), 6.96-7.03 (1H, m), 7.08-7.12 (1H, m), 9.13 (1H, m)

实施例 38

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(6-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羰基)环己烷甲酰胺



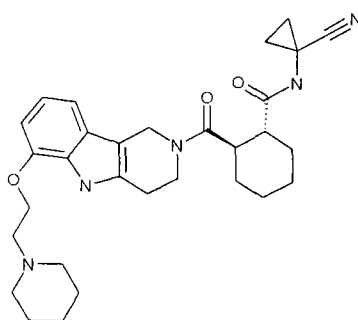
根据实施例 34, 在 25°C 在空气中将 1-(2-氯乙基)吡咯烷盐酸盐(82.0 mg, 0.48 mmol)加入到含(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(6-羟基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羰基)环己烷甲酰胺(131 mg, 0.32 mmol)和碳酸钾(134 mg, 0.97 mmol)的 DMF (5 mL)中。将得到的溶液在室温下搅拌 45 小时, 在纯化后得到奶油状固体(6.00 mg, 3.7%)。

MS (+ve ESI) : 504 (M+H)⁺

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.88 (13H, m), 1.90-1.92 (2H, m), 2.01-2.05 (1H, m), 2.38 (1H, t), 2.59 (1H, t), 2.71-2.82 (4H, m), 2.86-3.04 (4H, m), 3.85 和 4.41 (1H, 2 x m), 3.87-3.89 (1H, m), 4.26 (2H, t), 4.73-4.77 (2H, m), 6.51 和 6.59 (1H, 2 x s), 6.64 (1H, t), 6.94-7.01 (1H, m), 7.08-7.11 (1H, m), 10.03 (1H, m)。

实施例 39

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(6-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羰基)环己烷甲酰胺



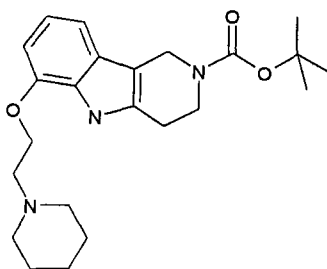
根据实施例 24, 但是从 6-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(1.00 g, 3.34 mmol)开始, 得到所需化合物, 为白色固体(356 mg, 21%收率)

MS (+ve ESI) : 518 (M+H)⁺

^1H NMR (400.13 MHz, CDCl_3) δ 0.86-1.21 (2H, m), 1.27-1.51 (6H, m), 1.64-1.68 (5H, m), 1.72-1.89 (4H, m), 2.63-2.67 (8H, m), 2.70-3.05 (3H, d), 3.55 和 4.45 (2 x 1H, m), 3.86-3.92 (1H, m), 4.24 (2H, t), 4.70-4.91 (2H, m), 6.66-6.75 (2H, m), 6.95-7.03 (1H, m), 7.12 (1H, t), 9.90-9.96 (1H, m)

6-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚以如下方式被制得。

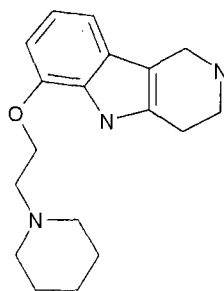
6-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2(5H)-甲酸叔丁基酯



将磷酸三钾(1.92 g, 9.04 mmol)、6-碘-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2(5H)-甲酸叔丁基酯(1.80 g, 4.52 mmol)和碘化铜(I)(0.430 g, 2.26 mmol)悬浮在 2-(哌啶-1-基)乙醇(15 ml, 大量过量)中并在使氩气鼓泡通过溶液历时 5 分钟后将其密封到微波管中。在微波反应器中将反应加热到 150 $^{\circ}\text{C}$ 历时 1.5 小时并冷却到室温。将该反应重复三次并将合并的粗反应混合物如下进行处理。将混合物用 DCM (50 mL) 稀释并用 NaOH (3 x 30 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并减压除去溶剂。粗产物通过制备性 HPLC (0.1% HCOOH , CH_3CN , H_2O) 进行纯化。蒸干含有所需化合物的级分, 得到 6-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)-3,4-二氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2(5H)-甲酸叔丁基酯(1.33 g, 25% 收率), 为黄色胶状物。

LCMS 保留时间 1.60 min MS (+ve ESI) : 400 (M+H) $^{+}$

6-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



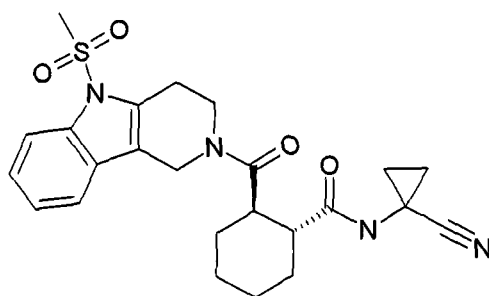
在 25 $^{\circ}\text{C}$ 在空气中将 6-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)-3,4-二氢-1H-吡啶并

[4,3-*b*]吲哚-2(5H)-甲酸叔丁基酯(1.33 g, 3.32 mmol)加入到含 HCl 的 MeOH 中(试剂 10, 25 ml)。将得到的溶液在室温下搅拌 3 天。减压除去溶剂, 得到(1.00 g, 100%), 为黄色胶状物。材料以粗品形式被使用。

LCMS 保留时间 2.17 min MS (+ve ESI) : 300 (M+H)⁺

实施例 40

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-[(5-甲磺酰基-1,3,4,5-四氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-基)羰基]环己烷甲酰胺



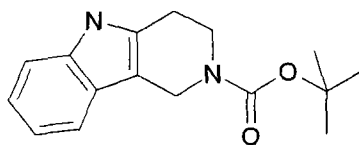
根据实施例 24, 但是从 5-甲磺酰基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚盐酸盐(130 mg, 0.52 mmol)开始, 得到所需化合物, 为浅褐色固体(37 mg, 16%)。

MS (+ve ESI) : 469 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.8-1.1 (m, 2H), 1.3 (m, 6H), 1.75 (m, 4H), 2.4 (m, 1H), 2.9-3.3 (m, 3H), 3.35(s, 3H), 3.9 (m, 2H), 4.5-4.8 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.7 (s, 1H)。

5-甲磺酰基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚盐酸盐以如下方式被制得。

N-Boc-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚



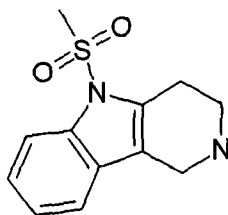
在室温下在氩气中将 2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚盐酸盐(3.64 g, 17.4 mmol)悬浮在二氯甲烷(120 mL)中并在室温下搅拌。加入三乙胺(7.29 mL, 52.3 mmol), 然后加入含二叔丁基二碳酸酯(3.81g, 17.4 mmol)的 DCM (30 mL)并在除去氩气源后将得到的溶液搅拌过夜。真空除去 DCM 并将残余物在盐水(50 mL)和乙酸乙酯(2 x 100 mL)之间分配。将合并的有机物干燥(硫酸钠)并真空浓缩, 得到 *N*-*boc*-2,3,4,5-四氢-1*H*-

吡啶并[4,3-*b*]咪唑, 为浅黄色固体(4.23 g, 89%)。

MS (+ve ESI) : 271(M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.45 (s, 9H), 2.8 (t, 2H), 3.7 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.95 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 10.85 (s, 1H)。

5-甲磺酰基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]咪唑



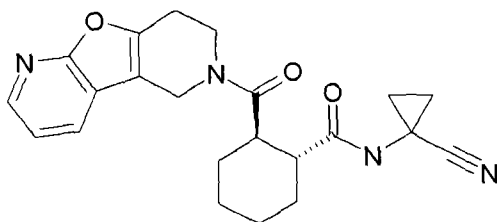
将 *N*-Boc-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]咪唑(800 mg, 2.94 mmol)溶解在 DMF (20 mL)中并在室温下搅拌。将容器充入氩气并加入氢氧化钠(235 mg, 5.87 mmol)。30 分钟后, 将反应冷却到 0°C 并在 5 分钟内滴加甲磺酰氯(0.46 mL, 5.87 mmol)。将混合物搅拌并使其温热到室温过夜, 并真空除去溶剂。TLC 和 LCMS 显示 BOC 基团在这一过程期间被除去。然后, 将残余物在 2 M 氢氧化钠水溶液(30 mL)和二氯甲烷(2 x 100 mL)之间分配, 并将合并的有机物用盐水(30 mL)处理, 干燥(硫酸钠), 真空浓缩。进行快速柱色谱纯化(二氧化硅, 用 100%二氯甲烷/含 5%甲醇-氨的 50%乙醇/二氯甲烷洗脱), 得到 5-甲磺酰基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]咪唑, 为浅黄色脆性固体(135 mg, 18%)。

MS (+ve ESI) : 251 (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.85 (t, 2H), 3.1 (t, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.9 (s, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.9 (d, 1H)。

实施例 41

(1*R*,2*R*)-2-(7,8-二氢-5*H*-咪喃并[2,3-*b*:4,5-*c'*]联吡啶-6-羰基)-环己烷甲酸(1-氰基-环丙基)-酰胺



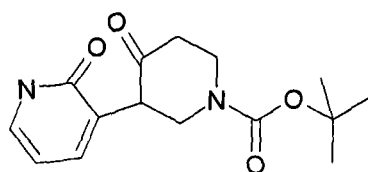
根据实施例 24, 但是从 1,5,6,7,8,9a-六氢-咪喃并[2,3-*b*:4,5-*c'*]联吡啶 (209 mg, 1.20 mmol) 开始, 得到所需化合物, 为浅褐色固体 (44.0 mg, 9.3%)。

MS (+ve ESI) : 393 (M+H)⁺

¹H NMR (500.13 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.93 (2H, d), 1.26-1.43 (6H, m), 1.73-1.86 (4H, m), 2.52-2.56 (2H, m), 2.90 (1H, obs), 3.00-3.07 (1H, m), 3.89-3.98 (2H, m), 4.66-4.71 (2H, m), 7.29-7.32 (1H, m), 8.03 (1H, d), 8.22-8.23 (1H, m), 8.29 (1H, s)

1,5,6,7,8,9a-六氢-咪喃并[2,3-*b*:4,5-*c'*]联吡啶以如下方式被制得。

4-氧代-3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯

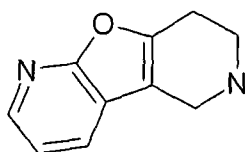


在 0°C 在氩气中将叔丁醇钾 (1.22 g, 10.8 mmol) 加入到含 4-(羟基亚氨基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (2.11 g, 9.85 mmol) 的 DMF (10 mL) 中。将得到的悬浮液搅拌 20 分钟。向反应混合物中加入 2-氟吡啶 (0.85 mL, 9.85 mmol) 并将得到的溶液在 80°C 搅拌 21 小时。将反应混合物倾入到冰水 (100 mL) 中并用 EtOAc (2 x 50 mL) 提取。将有机层合并并用盐水 (2 x 50 mL) 洗涤。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发, 得到粗产物。快速柱色谱 (二氧化硅, 梯度为 5-100% EtOAc 在异己烷中), 得到 4-氧代-3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (0.654 g, 23%), 为奶油状固体。

MS (+ve ESI) : 293 (M+H)⁺

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (9H, s), 2.64 (2H, s), 3.41 (1H, s), 3.48 (2H, t), 3.73 (1H, s), 4.26 (2H, s), 6.26 (1H, t), 7.24-7.27 (1H, m), 7.30-7.32 (1H, m)

1,5,6,7,8,9a-六氢-咪喃并[2,3-*b*:4,5-*c'*]联吡啶



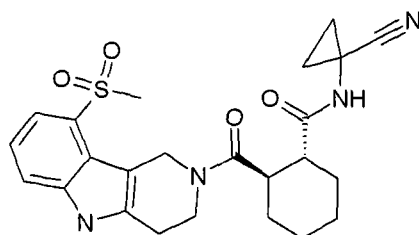
将浓硫酸 (1.0 mL, 18.8 mmol) 加入到 4-氧代-3-(2-氧代-1,2-二氢吡

啉-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁基酯(350 mg, 1.20 mmol)中。将得到的浓稠溶液在室温下搅拌过夜。将反应在 60°C 加热直到通过 LCMS 显示反应完成。将反应用 90% 乙腈/10% 水稀释, 并小心地加入固体碳酸钾至中性 pH (冒泡), 将浆料过滤并蒸发滤液, 所得的残余物无需进一步纯化即可使用。

MS (+ve ESI) : 175 (M+H)⁺

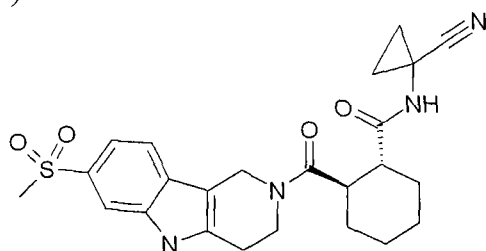
实施例 42

(1R,2R)-2-(7-甲磺酰基-1,3,4,5-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羰基)-环己烷甲酸(1-氰基-环丙基)-酰胺



实施例 43

(1R,2R)-2-(9-甲磺酰基-1,3,4,5-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羰基)-环己烷甲酸(1-氰基-环丙基)-酰胺



根据实施例 23, 使用 9-甲磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚和 7-甲磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚为 1:1 的混合物(220 mg, 0.88 mmol)。通过手性 HPLC 分离两个产物(溶剂 A=0.1%NH₃/水, 溶剂 B=CH₃CN)(1R,2R)-2-(7-甲磺酰基-1,3,4,5-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羰基)-环己烷甲酸(1-氰基-环丙基)-酰胺, 为白色固体(65.0 mg, 14%), 和 (1R,2R)-2-(9-甲磺酰基-1,3,4,5-四氢-吡啶并[4,3-b]吲哚-2-羰基)-环己烷甲酸(1-氰基-环丙基)-酰胺, 为白色固体(56.0 mg, 12%)。

实施例 42

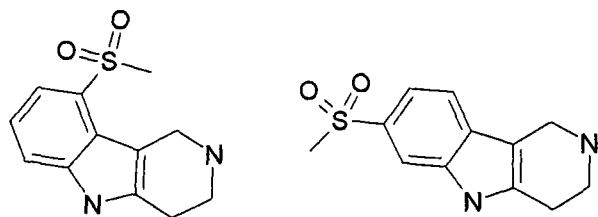
LCMS 保留时间 1.71 min (+ve ESI) : 469 (M+H)⁺

实施例 43

LCMS 保留时间 1.70 (+ve ESI) : 469 (M+H)⁺

9-甲磺酰基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吲哚和 7-甲磺酰

基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶的混合物以如下方式被制得。

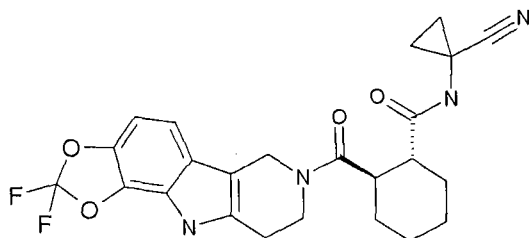


将(3-甲磺酰基-苯基)-胍(605 mg, 3.25 mmol)和 4-哌啶酮盐酸盐(443 mg, 3.25 mmol)悬浮在乙酸(15 mL)中并在室温下在氩气中搅拌。一次性加入三氟化硼乙醚络合物(0.80 mL, 6.51 mmol)并将黄色悬浮液在 110°C 搅拌 2 小时, 得到深红色溶液。将其冷却到室温并真空除去乙酸。将残余物在 2 N 氢氧化钠水溶液(30 mL)和二氯甲烷(2 x 100 mL)之间分配。将合并的有机物干燥(Na_2SO_4), 真空浓缩。快速柱色谱(二氧化硅, 100% 二氯甲烷梯度到含 5% 氨水的 50% 乙醇/二氯甲烷), 得到 1:1 的混合物(480 mg, 60%)。

LCMS 保留时间 1.34 min (+ve ESI) : 251 (M+H)+

实施例 44

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(2,2-二氟-7,8,9,10-四氢-6*H*-[1,3]二氧戊环并[4,5-*g*]吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-羰基)环己烷甲酰胺



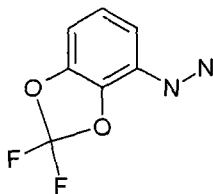
根据实施例 24, 不同之处在于使用 2,2-二氟-7,8,9,10-四氢-6*H*-[1,3]二氧戊环并[4,5-*g*]吡啶并[4,3-*b*]吡啶(147 mg, 0.58 mmol), 在纯化后得到产物(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(2,2-二氟-7,8,9,10-四氢-6*H*-[1,3]二氧戊环并[4,5-*g*]吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-羰基)环己烷甲酰胺(58.0 mg, 21%), 为米色固体。

MS (+ve ESI) : 175 (M+H)+

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 0.70-1.07 (m, 2H), 1.10-1.56 (m, 6H), 1.55-1.87 (m, 4H), 2.61-3.15 (m, 4H), 3.66-3.96 (m, 2H), 4.58 (q, $J=23.0$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 6.98-7.39 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 11.52 (s, 1H)

2,2-二氟-7,8,9,10-四氢-6H-[1,3]二氧戊环并[4,5-g]吡啶并[4,3-b]喹啉以如下方式被制得。

(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基)肼

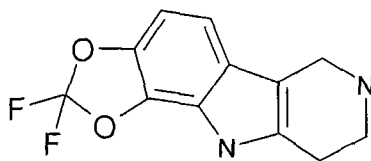


将 2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基胺(1.99 g, 11.5 mmol)冷却并加入浓盐酸(10 mL)。在再冷却到 0°C 或更低温度后,滴加亚硝酸钠(873 mg, 12.7 mmol)在水中(10 mL)中的溶液。将反应在相同温度搅拌 30 分钟,此时滴加在盐酸(10 mL)中的氯化锡(6.55 g, 34.5 mmol),也要保持温度为约 0°C(注意,最初加入 SnCl₂ 时高度放热,并且最初生成的浓稠的沉淀物要求使用大型搅拌器来进行搅拌)。将反应保存在冷冻机中在 0°C 过夜。将所得的固体滤出,用饱和 NaCl (50 mL)洗涤,然后用乙醚:己烷 = 1:2 (50 mL)洗涤,然后干燥,得到白色固体。将该固体用 50%的氢氧化钠水溶液(100 mL)处理并用乙醚(3 x 50 mL)提取。将合并的提取物干燥并过滤,得到黄色油状物,其在放置时结晶形成长针状(1.28 g, 60%)。

MS (+ve ESI) : 205 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 4.15 (s, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.07 (s, 1H)

2,2-二氟-7,8,9,10-四氢-6H-[1,3]二氧戊环并[4,5-g]吡啶并[4,3-b]喹啉



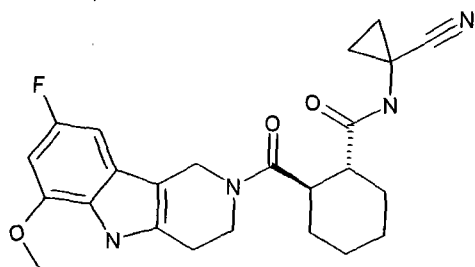
将含(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-肼(753 mg, 4.00 mmol)和 4-吡啶酮盐酸盐(543 mg, 4.00 mmol)的乙醇(10 mL)加热至回流历时 45 分钟。加入在二氧杂环己烷(2 mL)中的 4 M 的 HCl 并继续加热 2 小时。除去样品并且简短地鼓泡 HCl 气体后在微波中加热到 110°C 历时 10 分钟。将其余的材料分 5 批进行处理并将合并的黑色反应过滤,用少量水洗涤,然后用 Et₂O:己烷 = 1:2 (约 10 mL)沉淀,然后干燥,得到灰色固体(147 mg, 13%收率)

MS (+ve ESI) : 253 (M+H)⁺

¹H NMR (400.132 MHz, DMSO) δ 3.04 (s, 1H), 3.26-3.54 (m, 5H), 4.30 (s, 1H), 7.07-7.40 (m, 2H).

实施例 45

(1*R*,2*R*)-*N*-(1-氰基环丙基)-2-(8-氟-6-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚-2-羰基)环己烷甲酰胺



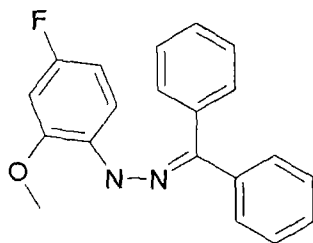
根据实施例 24, 不同之处在于使用 8-氟-6-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(20.0 mg, 0.09 mmol), 得到标题化合物, 为白色泡沫(31.6 mg, 79%)。

MS (+ve ESI) : 439.4 (M+H)⁺

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 0.83-0.89 (0.5H, m), 0.98-1.50 (6H, m), 1.62 1.90 (5H, m), 2.56-2.62 (1H, m), 2.75-2.98 (3H, m), 3.62-3.90 (2H, m), 3.92 (3H, d), 4.29-4.35 (0.5H, m), 4.60-4.85 (2H, m), 6.37-6.47 (2H, m), 6.69-6.75 (1H, m), 7.99 (1H, s)

8-氟-6-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吲哚以如下方式被制得。

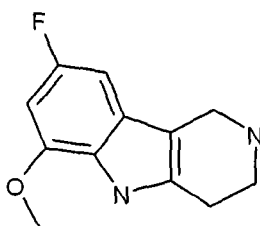
二苯基甲酮(4-氟-2-甲氧基苯基)脞



向 2-氯-5-氟苯甲醚(0.52 ml, 4.10 mmol)、二苯甲酮脞(0.98 g, 5.00 mmol)、叔丁醇钠(561 mg, 5.80 mmol)在甲苯(8.0 ml)中的混合物中加入 Pd₂(dba)₃(77.0 mg, 0.08 mmol)和 2-(二-叔丁基膦)联苯(50.0 mg, 0.17 mmol)并在氩气中加热到 80°C。将混合物搅拌过夜并用 LCMS 和 TLC 检查。使混合物冷却到室温并将反应混合物用 EtOAc (20 ml)稀释并过

滤，材料以粗品形式用于下一步。

8-氟-6-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚。



在 25°C 在 1 分钟内在空气中将对甲苯磺酸(129 mg, 0.75 mmol)加入到含吡啶-4-酮盐酸盐(50.8 mg, 0.37 mmol)和 1-(二苯基亚甲基)-2-(4-氟-2-甲氧基苯基)胍(80.0 mg, 0.25 mmol)的乙醇(1.25 mL)中。将所得的悬浮液在 80°C 搅拌 16 小时，将反应混合物用 EtOH (20 mL)和 EtOAc (100 mL)稀释，然后按顺序地用饱和 NaHCO₃ (75 mL)、饱和 NaHCO₃ (75 mL)和饱和盐水(75 mL)洗涤。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥，过滤并蒸发，得到粗产物。将粗产物用离子交换色谱法进行纯化，使用 SCX 柱。使用 7 M NH₃/MeOH 从柱上洗脱出所需的产物并将纯级分蒸干得到粗产物。将粗产物用制备性 HPLC 进行纯化(含有 0.1% NH₃ 的 CH₃CN/H₂O)作为洗脱物。将包含所需化合物的级分蒸干，得到 8-氟-6-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1H-吡啶并[4,3-*b*]吲哚(25.0 mg, 46%)，为灰白色固体。

MS (+ve ESI) : 221.3 (M+H)⁺

¹H NMR (400.13 MHz, CDCl₃) δ 1.63 (1H, bs), 2.75 (2H, t), 3.21 (2H, t), 3.92 (3H, s), 3.99 (2H, t), 6.39-6.42 (1H, m), 6.67-6.70 (1H, m), 7.99 (1H, s)

鉴定组织蛋白酶 K 抑制剂的试验

使用 QFRET 技术(淬灭荧光共振能量转移)测量试验化合物对由组织蛋白酶 K 介导的合成肽 Z-Phe-Arg-AMC 裂解的抑制。在十二个浓度(3.5x10⁻⁸ - 10uM)下在两个单独的情况下筛选化合物，并报道了平均 pIC₅₀ 值。

将在磷酸盐缓冲液中的 0.5nM[最终]人组织蛋白酶 K 加入到包含供研究化合物的 384 孔黑色微滴定板中。将酶和化合物在室温下预温育 30 分钟，然后加入在磷酸盐缓冲液中的 50mM[最终]的 Z-Phe-Arg-AMC 合成底物。将板覆盖并在室温下避光温育 1 小时。在温育后，用 7.5%[最终]的乙酸使反应停止。使用 Ultra 读板器在 360nm 激发波长和 425nm

发射波长下测量相对荧光。

相对于背景荧光(不含酶的最小对照)校正数据。使用该数据绘制抑制曲线并使用在 Origin 7.5 分析程序包中的可变斜率、偏移量=零模型通过非线性回归计算 pIC50 值。使用质量管理统计分析程序包评价数据的重现性,从而如果 pIC50 SD > 0.345,则试验的内部可变性显示是重复检测(n = 3)。

通过如上所述的试验测量,实施例化合物具有 Cat K FRET 竞争性结合,各自的 pIC50 > 6.5。单个值如下所示。

实施例 No	CatK FRET 平均 pIC50
1	9.071
2	8.524
3	9.115
4	8.887
5	8.195
6	8.553
7	7.376
8	7.39
9	7.302
10	7.991
11	8.435
12	8.547
13	8.649
14	8.969
15	8.05
16	7.105
17	9.182
18	8.149
19	8.75
20	8.718
21	8.835

22	8.365
23	8.649
24	8.725
25	9.046
26	8.545
27	NA
28	8.462
29	8.41
30	8.26
31	7.759
32	8.999
33	8.989
34	9.313
35	9.253
36	9.489
37	8.495
38	8.785
39	9.138
40	7.965
41	8.191
42	6.903
43	7.141
44	8.671
45	9.093