



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110678176 B

(45) 授权公告日 2023.03.14

(21) 申请号 201880035657.8

A61K 31/4439 (2006.01)

(22) 申请日 2018.05.30

A61K 31/454 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61K 31/5365 (2006.01)

申请公布号 CN 110678176 A

C07D 401/12 (2006.01)

(43) 申请公布日 2020.01.10

C07D 403/14 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 487/04 (2006.01)

1708652.1 2017.05.31 GB

C07D 207/14 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 498/02 (2006.01)

2019.11.29

A61P 31/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 25/00 (2006.01)

PCT/GB2018/051454 2018.05.30

A61P 3/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 29/00 (2006.01)

W02018/220355 EN 2018.12.06

A61P 35/00 (2006.01)

(73) 专利权人 特殊治疗有限公司

(56) 对比文件

WO 2009129371 A1, 2009.10.22

地址 英国剑桥郡

WO 2009129370 A1, 2009.10.22

(72) 发明人 M·L·施托克利 M·I·肯普

WO 0177073 A1, 2001.10.18

A·马丁 M·D·伍德罗

WO 2009129365 A1, 2009.10.22

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

WO 2009026197 A1, 2009.02.26

有限公司 11038

Dramane Lainé等. Discovery of Novel

专利代理人 徐达

Cyanamide-Based Inhibitors of Cathepsin

(51) Int.Cl.

C.《ACS Medicinal Chemistry Letters》.2011,

A61K 31/40 (2006.01)

第2卷(第2期), 第142-147页.

A61K 31/496 (2006.01)

Jiangli Song等. Synthesis and

A61K 31/506 (2006.01)

Biochemical Evaluation of Thiochromanone

C07D 403/12 (2006.01)

Thiosemicarbazone Analogues as Inhibitors

C07D 401/14 (2006.01)

of Cathepsin L.《ACS Med. Chem. Lett》

A61K 31/4025 (2006.01)

.2012, 第3卷(第6期), 第450-453页.

A61K 31/4155 (2006.01)

审查员 常傲

(54) 发明名称

权利要求书4页 说明书37页

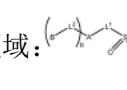
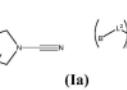
B 具有DUB抑制剂活性的磺酰胺取代的氨基吡咯烷

泛素特异性肽酶30 (USP30) 抑制剂的活性, 用于

(57) 摘要

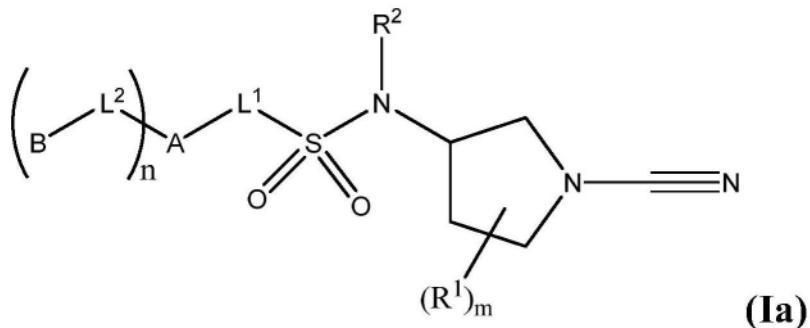
包括癌症和牵涉线粒体功能障碍的病况的各种

治疗领域:

(Ia)  (Ib) 

CN 110678176 B 本发明涉及一类式 (Ia) 和 (Ib) 磺酰胺取代的氨基吡咯烷, 其具有作为脱泛素化酶尤其是泛素C-端水解酶L1 (UCHL1) 和泛素C-端水解酶30或

1. 式 (Ia) 化合物：



或其药学上可接受的盐,其中:

m是1至4;

n是0或1;

一个R¹基团和NR²位于相邻的环原子上,和所述R¹与R²一起形成含有1至2个杂原子的5至6-元杂环,所述杂原子独立地选自N、O和S,其中至少1个是N;

其它R¹基团,在存在时,各自独立地选自卤代,氰基,羟基,(C₁-C₆)烷基,(C₁-C₆)烷氧基,卤代(C₁-C₆)烷基,卤代(C₁-C₆)烷氧基,和(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基;

L¹选自共价键和(C₁-C₄)亚烷基;

L²选自共价键,氧原子,亚甲基,OCH₂,和NHC(O);

基团‘A’选自苯基和包含独立选自N、O和S的1至3个杂原子的5至10-元杂环;条件是对于式(Ia)化合物在L¹是共价键的情况下,‘A’经由环C-原子连接至磺酰胺;

或A-L¹-N-R³任选形成包含独立选自N、O和S的1至4个杂原子的3至10-元杂环,所述杂原子中至少1个是N;

基团‘B’选自苯基和包含独立选自N、O和S的1至3个杂原子的5至6-元杂环;和

各苯基和杂环任选用1至2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤代,氰基,羟基,氧化,(C₁-C₆)烷基,(C₁-C₆)烷氧基,CF₃,OCF₃,和NHC(O)(C₁-C₆)烷基。

2. 根据权利要求1的化合物,其中m是1或2。

3. 根据权利要求1的化合物,其中:

在R¹和NR²位于相邻的环原子上的情况下,R¹与R²一起形成吗啉,哌啶或吡咯烷环;并且其它R¹基团各自,在存在时,独立地选自氟,氰基,甲基,甲氧基和甲氧基甲基。

4. 根据权利要求1的化合物,其中

L¹选自共价键,亚甲基,和亚乙基。

5. 根据权利要求1的化合物,其中

L²选自共价键,氧原子,亚甲基,OCH₂,和NHC(O)。

6. 根据权利要求1的化合物,其中

基团‘A’选自茚满基,苯基,四氢呋喃基,四氢吡喃基,四氢萘基,苯并噻唑基,咪唑基,异噁唑基,哌啶基,吡唑基,吡啶基,嘧啶基,噻唑基,1,2,4-三唑基,和喹啉基;

或A-L¹-N-R³形成选自下述的环:氮杂环丁烷基,异吲哚啉基,哌嗪基,哌啶基,四氢异喹啉基,和4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基。

7. 根据权利要求1的化合物,其中

基团‘B’选自苯基,噁唑基,哌嗪基,哌啶基,吡唑基,吡啶基,嘧啶基,吡咯烷基,1,2-噁唑烷基,和噻唑基。

8. 根据权利要求1的化合物,其中

各苯基和杂环任选用1至2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤代,氰基,羟基,氧化,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)烷氧基,CF₃,OCF₃,和NHC(0)(C_1-C_6)烷基。

9. 根据权利要求8的化合物,其中

各苯基和杂环任选用1至2个取代基取代,所述取代基独立地选自氯,氟,氰基,羟基,氧化,甲基,异丙基,甲氧基,CF₃,OCF₃,和NHC(0)异丁基。

10. 根据权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

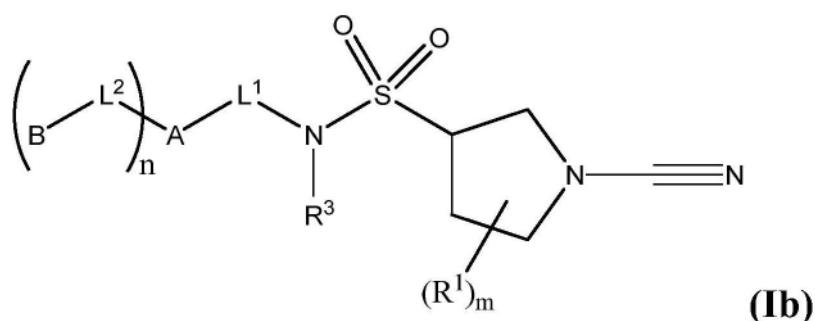
m是1;

L²是共价键;

基团‘A’是苯基;基团‘B’是吡啶基;和

各苯基和吡啶基环任选用1至2个取代基取代,所述取代基独立地选自氯,氟,氰基,羟基,甲基,异丙基,甲氧基,CF₃,OCF₃,和NHC(0)异丁基。

11. 式(Ib)化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

m是0至4;

n是0或1;

各R¹独立地选自卤代,氰基,羟基,(C_1-C_6)烷基,(C_1-C_6)烷氧基,卤代(C_1-C_6)烷基,卤代(C_1-C_6)烷氧基,和(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基;

R²和R³选自氢,(C_1-C_6)烷基,和(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基;

或在R¹和NR²位于相邻的环原子上的情况下,R¹与R²一起形成含有1至2个杂原子的5至6-元杂环,所述杂原子独立地选自N、O和S,其中至少1个是N;

L¹选自共价键,(C_1-C_4)亚烷基,和(C_2-C_4)亚烯基;

L²选自共价键,(C_1-C_4)亚烷基,(C_2-C_4)亚烯基,和(C_0-C_3)亚烷基-X-(C_0-C_3)亚烷基;

X选自O,S,SO,SO₂,NR⁴,NR⁴C(0),C(0)NR⁴,NR⁴C(0)NR⁵,C(0),C(0)O,OC(0),OC(0)O,SO₂NR⁴,NR⁴SO₂,和NR⁴SO₂NR⁵;

R⁴和R⁵各自独立地选自氢,(C_1-C_6)烷基,和(C_1-C_6)烷氧基(C_1-C_6)烷基;

基团‘A’选自3至10-元碳环和包含独立选自N、O和S的1至4个杂原子的3至10-元杂环;

或A-L¹-N-R³任选形成包含独立选自N、O和S的1至4个杂原子的3至10-元杂环,所述杂原子中至少1个是N;

基团‘B’选自3至10-元碳环和包含独立选自N、O和S的1至4个杂原子的3至10-元杂环;

和

各碳环和杂环任选用1至4个取代基取代,所述取代基独立地选自卤代,氰基,羟基,氧化代, (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_6) 烷氧基, (C_1-C_6) 烷氧基 (C_1-C_6) 烷基, 卤代 (C_1-C_6) 烷基, 卤代 (C_1-C_6) 烷氧基, $NH(C_1-C_6)$ 烷基, $N((C_1-C_6)$ 烷基) $_2$, $C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基, $C(O)N((C_1-C_6)$ 烷基) $_2$, $NHC(O)(C_1-C_6)$ 烷基, $N(C_1-C_6)$ 烷基 $C(O)(C_1-C_6)$ 烷基, $C(O)(C_1-C_6)$ 烷基, $C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基, CO_2H , $CONH_2$, $SO_2NH(C_1-C_6)$ 烷基, 和 $SO_2N((C_1-C_6)$ 烷基) $_2$ 。

12. 根据权利要求11的化合物,其中

m 是0、1或2。

13. 根据权利要求11的化合物,其中

各 R^1 独立地选自氟,氰基,甲基,甲氧基和甲氧基甲基;

R^2 和 R^3 选自氢和甲基;

或在 R^1 和 NR^2 位于相邻的环原子上的情况下, R^1 与 R^2 一起形成吗啉,哌啶或吡咯烷环。

14. 根据权利要求11的化合物,其中

L^1 选自共价键,亚甲基,和亚乙基。

15. 根据权利要求11的化合物,其中

L^2 选自共价键,氧原子,亚甲基, OCH_2 , 和 $NHC(O)$ 。

16. 根据权利要求11的化合物,其中

基团‘A’选自茚满基,苯基,四氢呋喃基,四氢吡喃基,四氢萘基,苯并噻唑基,咪唑基,异噁唑基,哌啶基,吡唑基,吡啶基,嘧啶基,噻唑基,1,2,4-三唑基,和喹啉基;

或 $A-L^1-N-R^3$ 形成选自下述的环: 氮杂环丁烷基, 异吲哚啉基, 哌嗪基, 哌啶基, 四氢异喹啉基, 和 4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基。

17. 根据权利要求11的化合物,其中

基团‘B’选自苯基,噁唑基,哌嗪基,哌啶基,吡唑基,吡啶基,嘧啶基,吡咯烷基,1,2-噁唑烷基,和噻唑基。

18. 根据权利要求11的化合物,其中

各碳环和杂环任选用1至2个取代基取代,所述取代基独立地选自卤代,氰基,羟基,氧化代, (C_1-C_6) 烷基, (C_1-C_6) 烷氧基, CF_3 , OCF_3 , 和 $NHC(O)(C_1-C_6)$ 烷基。

19. 根据权利要求18的化合物,其中

各碳环和杂环任选用1至2个取代基取代,所述取代基独立地选自氯,氟,氰基,羟基,氧化代,甲基,异丙基,甲氧基, CF_3 , OCF_3 , 和 $NHC(O)$ 异丁基。

20. 根据权利要求11的化合物,其中

m 是0或1; n 是0或1;

各 R^1 独立地选自氟,氰基,甲基,甲氧基,和甲氧基甲基;

R^3 选自氢和甲基;

L^1 选自共价键,亚甲基,和亚乙基;

L^2 选自共价键,氧原子,和亚甲基;

基团‘A’选自茚满基,苯基,四氢萘基,苯并噻唑基,哌啶基,吡唑基,吡啶基,嘧啶基,噻唑基,1,2,4-三唑基,和喹啉基;

或 $A-L^1-N-R^3$ 形成选自下述的环: 氮杂环丁烷基, 异吲哚啉基, 哌嗪基, 哌啶基, 四氢异喹啉基, 和 4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基。

啉基,和4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基;

基团‘B’选自苯基和吡啶基;和

各碳环和杂环任选用1至2个取代基取代,所述取代基独立地选自氯,氟,羟基,和甲基。

21. 化合物,其选自:

N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺;

N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -[1,1'-联苯]-4-磺酰胺;

(R) -N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -[1,1'-联苯]-4-磺酰胺;

(S) -N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -[1,1'-联苯]-4-磺酰胺;

4- (苄氨基) -N- (1-氰基吡咯烷-3-基) 苯磺酰胺;

N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- (嘧啶-5-基) 苯磺酰胺;

N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯磺酰胺;

N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -5- 苯基吡啶-2-磺酰胺;

N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- (吡啶-4-基) 苯磺酰胺;

N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- (哌啶-1-基) 苯磺酰胺;

N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 苯磺酰胺;

N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -6- 苯氨基吡啶-3-磺酰胺;

N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- 异丙基苯磺酰胺;

N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- ((5- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯磺酰胺;

(R) -N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -N- 甲基-4- (吡啶-3-基) 苯磺酰胺;

(3aR,6aR) -1- ((4- (吡啶-3-基) 苯基) 磺酰基) 六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5 (1H) -腈;

rac- (4aR,7aR) -4- 甲苯磺酰基六氢吡咯并[3,4-b] [1,4] 噻嗪-6 (2H) -腈;

rac- (4aR,7aS) -4- ((4-甲基苄基) 磺酰基) 六氢吡咯并[3,4-b] [1,4] 噻嗪-6 (2H) -腈;

N- (5- (N- (1-氰基吡咯烷-3-基) 氨磺酰基) 吡啶-2-基) -1- 甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺;

N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -N- 甲基-4- ((5- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯磺酰胺;

N- ([1,1'-联苯]-4-基) -1- 氰基吡咯烷-3-磺酰胺;

3- ((4- (4-氟苯基) 哌嗪-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈;

(3- ((4- (吡啶-2-基) 哌嗪-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈;

3- ((4- (嘧啶-2-基) 哌嗪-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈;

3- ((4- (4-氯苯基) 哌啶-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈;

(S) -3- ((4- (4-氯苯基) 哌啶-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈;

(R) -3- ((4- (4-氯苯基) 哌啶-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈;

3- ((4- 苯基哌啶-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈;

3- ((3- (4-氯苯基) 氮杂环丁烷-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈;

(S) -3- ((3- (4-氯苯基) 氮杂环丁烷-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈;

(R) -3- ((3- (4-氯苯基) 氮杂环丁烷-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈; 和3- ((3- 苯氨基氮杂环丁烷-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈;

其互变异构体,或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐。

22. 药物组合物,包含根据权利要求1至21中任一项的化合物或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐,以及药学上可接受的稀释剂或载体。

具有DUB抑制剂活性的碘酰胺取代的氰基吡咯烷

[0001] 本发明涉及一类碘酰胺取代的氰基吡咯烷,其具有脱泛素化酶、尤其是、泛素C-端水解酶L1 (UCHL1) 和泛素C-端水解酶30或泛素特异性肽酶30 (USP30) 抑制剂活性,及其用途,其制备方法和含有所述抑制剂的组合物。这些抑制剂用于包括癌症和牵涉线粒体功能障碍的病况的各种治疗领域。

[0002] 泛素是由76个氨基酸组成的小蛋白质,其能够可逆地连接至蛋白质底物。蛋白质泛素化调节许多细胞功能,包括细胞循环进展,细胞凋亡,细胞表面受体修饰,DNA转录和DNA修复的调节。从而,泛素蛋白酶体系统已牵涉于许多疾病状态的发病机理中,包括炎症,病毒感染,代谢性功能障碍,CNS障碍和肿瘤生成 (Clague et al., *Physiol Rev* 93:1289-1315, 2013)。

[0003] 泛素和泛素样蛋白质 (Ub1s) 通过称为脱泛素化酶 (DUBs) 的异肽酶从蛋白质底物裂解。人类细胞中存在大约100种DUBs,其基于序列同源性分为各亚族:泛素C-端水解酶 (UCHs),泛素特异性蛋白酶 (USPs),卵巢肿瘤蛋白酶 (OTUs),Machado-Josephin域蛋白酶 (MJDs),JAB1/MPN/MOV34金属蛋白酶 (JAMMs) 或Sentrin特异性蛋白酶 (SENPs)。由UCHL1, UCHL3, UCHL5和BAP1组成的UCH家族是通过活性位点巯基起作用的半胱氨酸蛋白酶。UCHs据信优先裂解小蛋白质底物和牵涉于泛素的处理和回收中 (Komander et al., *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:550-563, 2009)。

[0004] UCHL1是223个氨基酸的蛋白质,其表达通常局限于哺乳动物脑、周围神经系统、卵巢和睾丸中。然而,UCHL1表达已报告在包括癌症的数种病理学病症中上调。过表达UCHL1的转基因小鼠易患恶性、主要是淋巴瘤和肺肿瘤,这展示UCHL1是致癌基因 (Hussain et al., *Leukemia* 24:1641-1655, 2010)。UCHL1的致癌功能得到临床研究的进一步支持,其展示肿瘤(包括乳腺,结直肠,骨肉瘤和胰)中的UCHL1表达与患者存活负相关 (Hurst-Kennedy et al., *Biochem Res Int*, 2012, Zheng et al., *Cancer Lett* 359:36-46)。从而,UCHL1的药理学抑制会充当所述癌症的新疗法。

[0005] 泛素是线粒体动力学的主要调节剂。线粒体是动力学细胞器,其生物起源、融合和分裂事件通过翻译后调节经由许多关键因子比如线粒体融合蛋白的泛素化来调节。虽然泛素连接酶比如parkin泛素连接酶已知使得数种线粒体蛋白质泛素化,直至最近脱泛素化酶还是难于把握。USP30是517个氨基酸的蛋白质,其存在于线粒体外膜中。它是携带线粒体寻址信号且已显示使许多线粒体蛋白质脱泛素化的唯一脱泛素化酶。已展示的是,USP30对抗parkin泛素连接酶介导的线粒体自噬并且USP30活性的降低能够援救线粒体自噬中parkin泛素连接酶介导的缺陷。

[0006] 线粒体功能障碍能够定义为是减少的线粒体含量(线粒体自噬或线粒体生物起源),是氧化磷酸化和线粒体活性降低,但还是反应性氧类 (ROS) 产生的调节。于是,线粒体功能障碍在很大数量的衰老过程和病理学状况中扮演角色,包括但不限于神经变性疾病(例如帕金森病 (PD), 阿尔茨海默病, 亨廷顿舞蹈病, 肌萎缩性侧索硬化 (ALS), 多发性硬化), 癌症, 糖尿病, 代谢性疾病, 心血管病, 精神病学疾病(例如精神分裂症), 和骨关节炎。

[0007] 例如,帕金森病在全世界影响大约1千万人(帕金森病基金会)并且特征是黑质中

的多巴胺能神经元损失。PD的精确机理是不清楚的；然而线粒体功能障碍越来越多地被认为是PD中多巴胺能神经元易感性的关键决定因素并且是家族和散发病以及毒素诱导的帕金森症的特征。Parkin泛素连接酶是已牵涉早期发作型PD的数种蛋白质中的一种。虽然绝大多数PD病例与α-突触核蛋白缺陷有关，10%的帕金森症病例与特定基因缺陷有关，其中之一就是泛素E3连接酶parkin泛素连接酶中的缺陷。Parkin泛素连接酶和蛋白质激酶PTEN-诱导的推定激酶1(PINK1)合作地将受损线粒体的线粒体膜蛋白质泛素化，引起线粒体自噬。线粒体自噬失调引起增加的氧化应激，其已描述为PD的特征。因此抑制USP30可以是治疗PD的有用策略。例如，具有导致活性降低的parkin泛素连接酶突变的PD患者能通过抑制USP30得到治疗性补偿。

[0008] 已报告的是，USP30的耗尽增强线粒体的线粒体自噬清除以及增强parkin泛素连接酶诱导的细胞死亡。USP30也已显示调节BAX/BAK-依赖性的细胞凋亡，其独立于parkin泛素连接酶过表达。USP30的耗尽使得癌细胞对BH-3模拟物比如ABT-737敏化，而不需要parkin泛素连接酶过表达。从而，USP30的抗凋亡作用已被展示和因此USP30是抗癌疗法的潜在靶标。

[0009] 在批准蛋白酶体抑制剂硼替佐米(**Velcade®**)用于治疗多发性骨髓瘤之后，泛素-蛋白酶体系统已成为有意义的癌症治疗靶标。用硼替佐米的扩展治疗受到与其有关的毒性和药物抗性的限制。然而，靶向蛋白酶体上游的泛素-蛋白酶体途径的特定方面比如DUBs的治疗策略经预测具有更佳的耐受(Bedford et al., Nature Rev 10:29-46, 2011)。

[0010] 纤维化疾病，包括肾、肝和肺纤维化，是发病和死亡的主要原因并且能够影响全部组织和器官系统。纤维化被视为是组织或器官急性或慢性应激的结果，特征是细胞外基质沉积，血管/小管/通道/气道开通性降低和功能病损，最终引起器官衰竭。许多纤维化病况由生活方式或环境因素所促进；然而，一部分纤维化病况能够通过基因触发物引发或实际上被视为自发性的(即无已知原因)。某些纤维化疾病比如自发性肺纤维化(IPF)，能够用非特异性激酶抑制剂(nintedanib)或不具有充分表征的作用机理的药物(吡非尼酮)来治疗。用于器官纤维化比如肾或肝纤维化的其它治疗减轻器官本身的压力(例如β阻断剂用于肝硬化，血管紧张素受体阻断剂用于慢性肾病)。注意生活方式因素比如葡萄糖和膳食控制还可以影响疾病的过程和严重性。

[0011] 临床前模型可以用来研究潜在的新治疗剂，借助的是其建模与人类病况相符的纤维化病理(例如胶原沉积)的能力。临床前模型能够是毒素介导的(例如博来霉素用于肺和皮肤纤维化)，手术的(例如单侧输尿管梗阻模型用于急性小管间质性纤维化)，和基因的(例如糖尿病性(db/db)小鼠用于糖尿病性肾病)。例如，前文对IPF治疗指出的两种实例(nintedanib和吡非尼酮)在博来霉素肺纤维化模型中显示效力。

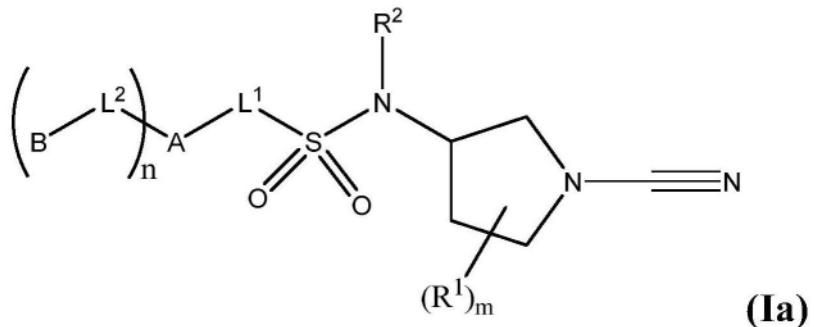
[0012] 线粒体功能障碍已牵涉于许多纤维化疾病中，具有作为关键病原介导因子的功能障碍下游的氧化应激和降低的ATP产生。在临床前模型中，线粒体自噬途径(通过parkin泛素连接酶或PINK1的突变或敲除)的破坏使得肺纤维化和肾纤维化恶化，证据是增加的氧化应激。

[0013] 因此需要这样的化合物，其是一种或多种DUBs比如UCHL1和USP30的抑制剂，用于治疗其中指示USP30或UCHL1的抑制的适应症。

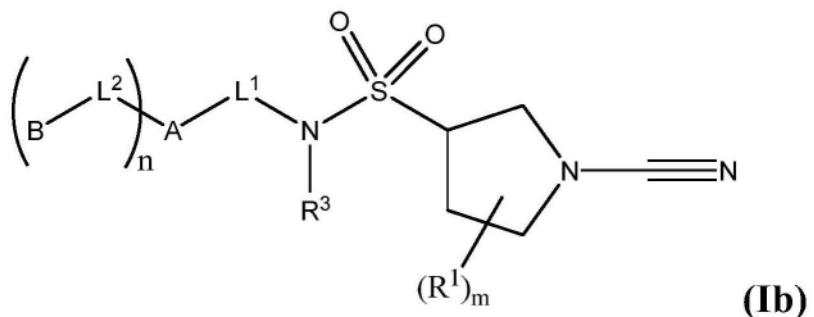
[0014] 一系列氨基取代杂环的衍生物在PCT申请WO 2016/046530, WO 2016/156816, WO

2017/009650, WO 2017/093718, WO 2017/103614, WO 2017/149313, WO 2017/109488, WO 2017/141036, WO 2017/163078, WO 2017/158381, WO 2017/158388, PCT/GB2017/052971, PCT/GB2017/052949, PCT/GB2017/052880, 和PCT/GB2017/052882公开为脱泛素化酶抑制剂。Falgueyret et al., J. Med. Chem. 2001, 44, 94-104和PCT申请WO 01/77073提及氨基吡咯烷充当组织蛋白酶K和L的抑制剂,在治疗骨质疏松症和其它骨吸收有关病况中有潜在效用。PCT申请WO 2015/179190提及N-酰基乙醇胺水解酸酰胺酶抑制剂,在治疗溃疡性结肠炎和克罗恩病中有潜在效用。PCT申请WO 2013/030218提及喹唑啉-4-酮化合物充当泛素特异性蛋白酶比如USP7的抑制剂,在治疗癌症、神经变性疾病、炎性疾病和病毒感染中有潜在效用。PCT申请WO 2015/017502和WO 2016/019237提及Bruton酪氨酸激酶的抑制剂,具有在治疗疾病比如自身免疫性疾病,炎性疾病和癌症中的潜在效用。Laine et al., ACS Med Chem Lett., 2011, 2, 132-147和PCT申请WO 2009/026197, WO 2009/129365, WO 2009/129370和WO 2009/129371提及氨基吡咯烷作为组织蛋白酶C抑制剂,在治疗COPD中有潜在效用。美国专利申请US 2008/0300268提及多芳族化合物充当酪氨酸激酶受体PDGFR的抑制剂。Song et al., ACS Med Chem Lett., 2012, 3, 450-453提及组织蛋白酶L抑制剂。Lonergan D., PCT申请WO 2015/183987提及包含脱泛素化酶抑制剂和人类血清白蛋白的药物组合物,用于治疗癌症,纤维化,自身免疫性疾病或病况,炎性疾病或病况,神经变性疾病或病况或者感染的方法。Lonergan指出脱泛素化酶包括UCHL5/UCH37, USP4, USP9X, USP11和USP15据称已牵涉于TGF- β 信号传导途径的调节当中,该途径的破坏产生神经变性和纤维化疾病,自身免疫功能障碍和癌症。

[0015] 根据第一方面,本发明提供式(I)化合物,其选自(Ia)和(Ib):



[0016]



[0017] 其互变异构体,或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐,其中:

[0018] m是0至4;

[0019] n是0或1;

[0020] 各R¹独立地选自卤代,氨基,羟基,(C₁-C₆)烷基,(C₁-C₆)烷氧基,卤代(C₁-C₆)烷基,

卤代(C_1 - C_6)烷氧基,和(C_1 - C_6)烷氧基(C_1 - C_6)烷基;

[0021] R^2 和 R^3 选自氢, (C_1 - C_6)烷基, 和(C_1 - C_6)烷氧基(C_1 - C_6)烷基;

[0022] 或在 R^1 和 NR^2 位于相邻的环原子上的情况下, R^1 与 R^2 一起可以形成含有1至2个杂原子的5至6-元杂环, 所述杂原子独立地选自N、O和S, 其中至少1个是N;

[0023] L^1 选自共价键, (C_1 - C_4)亚烷基, 和(C_2 - C_4)亚烯基;

[0024] L^2 选自共价键, (C_1 - C_4)亚烷基, (C_2 - C_4)亚烯基, 和(C_0 - C_3)亚烷基-X- (C_0 - C_3)亚烷基;

[0025] X 选自O, S, SO , SO_2 , NR^4 , $NR^4C(O)$, $C(O)NR^4$, $NR^4C(O)NR^5$, $C(O)C(O)O$, $OC(O)O$, SO_2NR^4 , NR^4SO_2 , 和 $NR^4SO_2NR^5$;

[0026] R^4 和 R^5 各自独立地选自氢, (C_1 - C_6)烷基, 和(C_1 - C_6)烷氧基(C_1 - C_6)烷基;

[0027] 基团‘A’选自3至10-元碳环和包含独立选自N、O和S的1至4个杂原子的3至10-元杂环; 条件是对于式(Ia)化合物在 L^1 是共价键的情况下, ‘A’经由环C-原子连接至磺酰胺;

[0028] 或 $A-L^1-N-R^3$ 可以任选形成包含独立选自N、O和S的1至4个杂原子的3至10-元杂环, 其中至少1个是N;

[0029] 基团‘B’选自3至10-元碳环和包含独立选自N、O和S的1至4个杂原子的3至10-元杂环; 和

[0030] 各碳环和杂环可以任选用1至4个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤代, 氟基, 羟基, 氧代, (C_1 - C_6)烷基, (C_1 - C_6)烷氧基, (C_1 - C_6)烷氧基(C_1 - C_6)烷基, 卤代(C_1 - C_6)烷基, $NH(C_1-C_6)$ 烷基, $N((C_1-C_6)$ 烷基)₂, $C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基, $C(O)N((C_1-C_6)$ 烷基)₂, $NHC(O)(C_1-C_6)$ 烷基, $N((C_1-C_6)$ 烷基)₂ $C(O)(C_1-C_6)$ 烷基, $C(O)(C_1-C_6)$ 烷基, $C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基, CO_2H , $CONH_2$, $SO_2NH(C_1-C_6)$ 烷基, 和 $SO_2N((C_1-C_6)$ 烷基)₂;

[0031] 用于在哺乳动物中治疗其中抑制USP30或UCHL1已知或能够显示产生有益效果的障碍或病况。

[0032] 除非另有指定, 烷基、烯基和烷氧基(包括相应二价残基)可以是直链或支化的并且含有1至6个碳原子和一般1至4个碳原子。烷基的实例包括甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 戊基和己基。烷氧基的实例包括甲氧基, 乙氧基, 异丙氧基和正丁氧基。

[0033] 卤代意指氟, 氯, 溴或碘, 尤其是氟或氯。

[0034] 卤代烷基和卤代烷氧基可以含有一个或多个卤代取代基。实例是三氟甲基和三氟甲氧基。

[0035] 碳环可以是单环或双环, 饱和、部分饱和的或芳族的。碳环基团的实例是环丙基, 环戊基, 环己基, 茜满基, 茜基, 萍基, 苯基, 四氢呋喃基, 四氢吡喃基和四氢萘基。

[0036] 杂环可以是单环或双环、包括稠合双环, 饱和的、部分饱和的或芳族的。杂环基团的实例是氮杂环丁烷基, 呋喃基, 嘧啶基, 吡咯基, 吡咯啉基, 吡咯烷基, 吡唑基, 二氧杂环戊烷基, 噻唑基, 嘧唑基, 吡唑基, 咪唑基, 咪唑烷基, 吡唑基, 吡唑啉基, 吡唑烷基, 异噁唑基, 异噁唑基, 噻二唑基, 三唑基, 噻唑烷基, 噻二唑基, 吡喃基, 吡啶基, 味啶基, 二噁烷基, 吗啉代, 二噁烷基, 硫吗啉代, 吡嗪基, 噻啶基, 吡嗪基, 味嗪基, 环丁砜基, 四唑基, 三嗪基, 氮杂草基, 氧氮杂草基, 硫氮杂草基, 二氮杂草基, 噻唑啉基, 苯并咪唑基, 苯并噁唑基, 咪唑并吡啶基, 苯并噁嗪基, 苯并噁嗪基, 噻唑并吡啶基, 苯并呋喃基, 噻啉基, 噻唑啉基, 噻喔

啉基,二氢喹唑啉基,苯并噻唑基,邻苯二甲酰亚胺基,苯并呋喃基,苯并二氮杂草基,吲哚基,异吲哚啉基,异吲哚基,四氢异喹啉基,和四氢吡唑并吡嗪基。

[0037] 除非另有指定,术语“取代的”意指被一个或多个定义的基团取代。在基团可以选自多于一个备择对象的情况下,所选基团可以是相同或不同的。术语“独立地”意指在多于一个取代基选自多于一种可能取代基的情况下,那些取代基可以是相同或不同的。

[0038] 用于本发明的式(I)化合物的优选实施方式定义如下。

[0039] 优选,m选自0,1,2,3和4。

[0040] 更优选,m是0,1或2。

[0041] 优选,各R¹独立地选自卤代,氰基,羟基,甲基,乙基,异丙基,甲氧基,乙氧基,甲氧基甲基,和甲氧基乙基。

[0042] 更优选,R¹独立地选自氟,氰基,甲基和甲氧基。

[0043] 优选,R²和R³选自氢,甲基,乙基,异丙基,甲氧基,乙氧基,甲氧基甲基和甲氧基乙基。

[0044] 更优选,R²和R³选自氢和甲基。

[0045] 在式(Ia)化合物中,R¹基团之一和NR²可以位于相邻环原子上。在该实施方式中,所述R¹与R²一起可以形成含有1至2个杂原子的5至6-元杂环,所述杂原子独立地选自N、O和S,其中至少1个是N。

[0046] 优选,R¹与R²一起形成含有1至2个杂原子的5至6-元杂环,所述杂原子独立地选自N和O,其中至少1个是N。

[0047] 更优选,R¹与R²一起形成吗啉,哌啶,或吡咯烷环。

[0048] 优选,L¹选自共价键,亚甲基,亚乙基,亚丙基,亚异丙基,乙烯基,和烯丙基。

[0049] 更优选,L¹选自共价键,亚甲基,和亚乙基。

[0050] 优选,L²选自共价键,亚甲基,亚乙基,亚丙基,亚异丙基,乙烯基,烯丙基,和(C₀-C₁)亚烷基-X-(C₀-C₁)亚烷基。

[0051] 优选,X选自O,NR⁴,NR⁴C(O),和C(O)NR⁴。

[0052] 优选,R⁴和R⁵各自独立地选自氢,甲基,乙基,异丙基,甲氧基,乙氧基,甲氧基甲基,和甲氧基乙基。

[0053] 更优选,R⁴和R⁵各自独立地选自氢和甲基。

[0054] 最优选,L²选自共价键,氧原子,亚甲基,OCH₂,和NHC(O)。

[0055] 在一种优选实施方式中,基团‘A’是任选经取代的环,选自6至10-元碳环和包含独立选自N、O和S的1至3个杂原子的5至10-元杂环。

[0056] 更优选,基团‘A’是任选经取代的环,选自茚满基,苯基,四氢呋喃基,四氢吡喃基,四氢萘基,苯并噻唑基,咪唑基,异噁唑基,哌啶基,吡唑基,吡啶基,嘧啶基,噻唑基,1,2,4-三唑基,和喹啉基。

[0057] 在又一优选的实施方式中,A-L¹-N-R³形成任选取代的4至10-元杂环,包含独立选自N、O和S的1至3个杂原子,所述杂原子中至少1个是N。

[0058] 更优选,A-L¹-N-R³形成任选经取代的环,选自氮杂环丁烷基,异吲哚啉基,哌嗪基,哌啶基,四氢异喹啉基,和4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪基。

[0059] 优选,基团‘A’的各碳环和杂环和从A-L¹-N-R³形成的环可以任选用1至4个取代基

取代,所述取代基独立地选自卤代,氰基,羟基,氧代,(C_1 - C_6)烷基,(C_1 - C_6)烷氧基,(C_1 - C_6)烷氧基(C_1 - C_6)烷基,卤代(C_1 - C_6)烷基,卤代(C_1 - C_6)烷氧基,和NHC(0) (C_1 - C_6)烷基。

[0060] 更优选,基团‘A’和从A-L¹-N-R³形成的环的可选取代基独立地选自卤代,氰基,羟基,氧代,甲基,乙基,异丙基,甲氧基,乙氧基,甲氧基甲基,三氟甲基,三氟甲氧基,和NHC(0)异丁基。

[0061] 最优选,基团‘A’和从A-L¹-N-R³形成的环可以任选用1至2个取代基取代,所述取代基独立地选自氯,氟,氰基,甲基,异丙基,甲氧基,三氟甲基,三氟甲氧基,和NHC(0)异丁基。

[0062] 优选,基团‘B’是任选经取代的环,选自6至10-元碳环和包含独立选自N、O和S的1至4个杂原子的5至10-元杂环。

[0063] 更优选,基团‘B’是任选经取代的环,选自苯基和包含独立选自N、O和S的1至3个杂原子的5至6-元杂环。

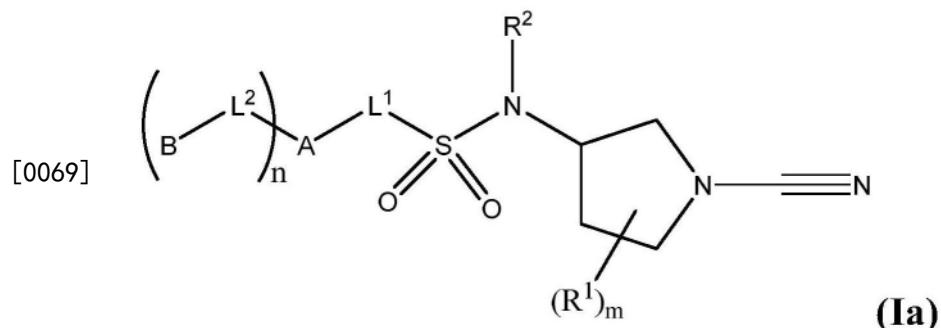
[0064] 还更优选,基团‘B’是任选经取代的环,选自苯基,噁唑基,哌嗪基,哌啶基,吡唑基,吡啶基,嘧啶基,吡咯烷基,1,2-噻唑烷基,和噻唑基。

[0065] 优选,基团‘B’的各碳环和杂环可以任选用1至4个取代基取代,所述取代基独立地选自卤代,氰基,羟基,氧代,(C_1 - C_6)烷基,(C_1 - C_6)烷氧基,(C_1 - C_6)烷氧基(C_1 - C_6)烷基,卤代(C_1 - C_6)烷基,卤代(C_1 - C_6)烷氧基。

[0066] 更优选,基团‘B’的可选取代基独立地选自卤代,氰基,羟基,氧代,甲基,乙基,异丙基,甲氧基,乙氧基,甲氧基甲基,三氟甲基,和三氟甲氧基。

[0067] 最优选,基团‘B’可以任选用1至2个取代基取代,所述取代基独立地选自氯,氟,氧代,甲基,甲氧基,和CF₃。

[0068] 根据一种优选实施方式,用于本发明中的式(I)化合物是式(Ia)化合物:



[0070] 其互变异构体,或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐,其中:

[0071] m是0,1或2;

[0072] n是0或1;

[0073] 各R¹独立地选自氟,氰基,甲基,和甲氧基;

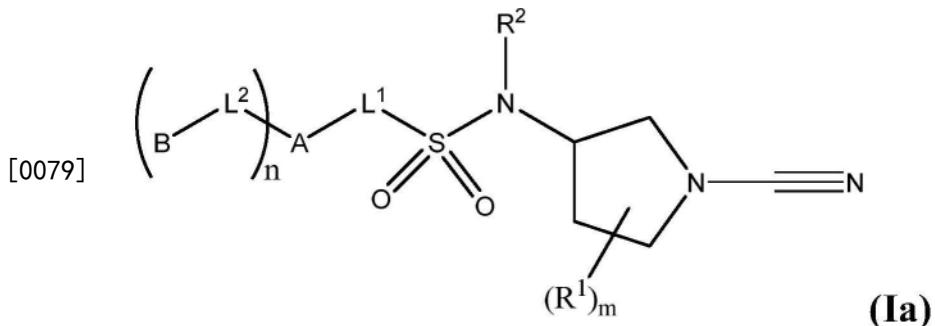
[0074] L¹选自共价键,亚甲基,和亚乙基;

[0075] L²选自共价键,氧原子,亚甲基,0CH₂,和NHC(0);

[0076] 基团‘A’选自6至10-元碳环和包含独立选自N、O和S的1至3个杂原子的5至10-元杂环,其各自可以任选用1至2个取代基取代,所述取代基独立地选自氯,氟,氰基,甲基,异丙基,甲氧基,三氟甲基,三氟甲氧基,和NHC(0)异丁基;和

[0077] 基团‘B’选自苯基和包含独立选自N、O和S的1至3个杂原子的5至6-元杂环,其各自可以任选用1至2个取代基取代,所述取代基独立地选自氯,氟,氧代,甲基,甲氧基,和CF₃。

[0078] 根据又一优选实施方式,用于本发明中的式(I)化合物是式(Ia)化合物:



[0080] 其互变异构体,或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐,其中:

[0081] m是1或2;

[0082] n是0或1;

[0083] R¹基团之一和NR²位于相邻的环原子上,和所述R¹与R²一起形成含有1至2个杂原子的5至6-元杂环,所述杂原子独立地选自N、O和S,其中至少1个是N;

[0084] 另一个任选的R¹选自氟,氰基,甲基,和甲氧基;

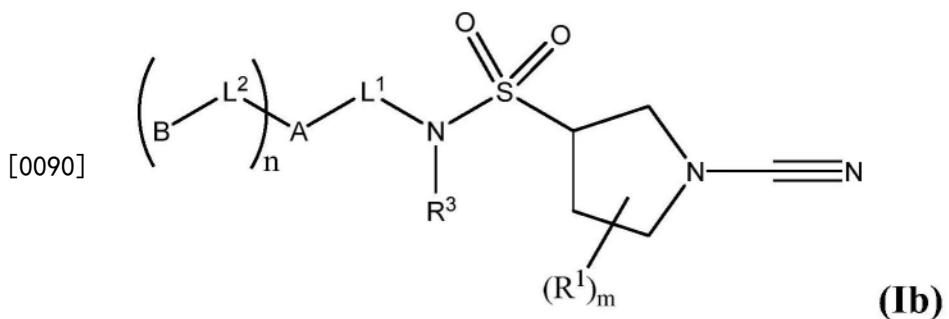
[0085] L¹选自共价键,亚甲基,和亚乙基;

[0086] L²选自共价键,氧原子,亚甲基,OCH₂,和NHC(O);

[0087] 基团‘A’选自6至10-元碳环和包含独立选自N、O和S的1至3个杂原子的5至10-元杂环,其各自可以任选用1至2个取代基取代,所述取代基独立地选自氯,氟,氰基,甲基,异丙基,甲氧基,三氟甲基,三氟甲氧基,和NHC(O)异丁基;和

[0088] 基团‘B’选自苯基和包含独立选自N、O和S的1至3个杂原子的5至6-元杂环,其各自可以任选用1至2个取代基取代,所述取代基独立地选自氯,氟,氧代,甲基,甲氧基,和CF₃。

[0089] 根据又一优选实施方式,用于本发明中的式(I)化合物是式(Ib)化合物:



[0091] 其互变异构体,或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐,其中:

[0092] m是0,1或2;

[0093] n是0或1;

[0094] 各R¹独立地选自氟,氰基,甲基,和甲氧基;

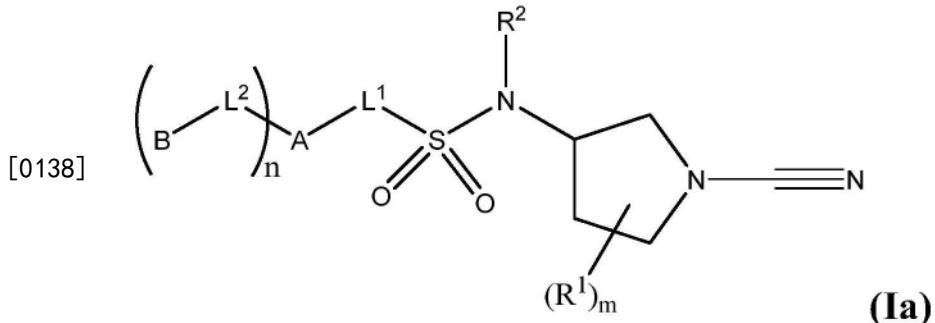
[0095] L²选自共价键,氧原子,亚甲基,OCH₂,和NHC(O);

[0096] A-L¹-N-R³形成包含独立选自N、O和S的1至3个杂原子的4至10-元杂环,所述杂原子中至少1个是N,其可以任选用1至2个取代基取代,所述取代基独立地选自氯,氟,氰基,甲基,异丙基,甲氧基,三氟甲基,三氟甲氧基,和NHC(O)异丁基;和

[0097] 基团‘B’选自苯基和包含独立选自N、O和S的1至3个杂原子的5至6-元杂环,其各自可以任选用1至2个取代基取代,所述取代基独立地选自氯,氟,氧代,甲基,甲氧基,和CF₃。

- [0098] 本发明所用的优选式(I)化合物选自：
- [0099] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺 (Ex.1)；
- [0100] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -[1,1'-联苯]-4-磺酰胺 (Ex.2)；
- [0101] (R)-N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -[1,1'-联苯]-4-磺酰胺 (Ex.3)；
- [0102] (S)-N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -[1,1'-联苯]-4-磺酰胺 (Ex.4)；
- [0103] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) 苯磺酰胺 (Ex.5)；
- [0104] (S)-N- (1-氰基吡咯烷-3-基) 苯磺酰胺 (Ex.6)；
- [0105] (R)-N- (1-氰基吡咯烷-3-基) 苯磺酰胺 (Ex.7)；
- [0106] (4- (苄氧基) -N- (1-氰基吡咯烷-3-基) 苯磺酰胺 (Ex.8)；
- [0107] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- (嘧啶-5-基) 苯磺酰胺 (Ex.9)；
- [0108] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯磺酰胺 (Ex.10)；
- [0109] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -5- 苯基吡啶-2-磺酰胺 (Ex.11)；
- [0110] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4'-氟-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺 (Ex.12)；
- [0111] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- (吡啶-4-基) 苯磺酰胺 (Ex.13)；
- [0112] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- (哌啶-1-基) 苯磺酰胺 (Ex.14)；
- [0113] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 苯磺酰胺 (Ex.15)；
- [0114] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -6- 苯氧基吡啶-3-磺酰胺 (Ex.16)；
- [0115] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -5- 氟-2-甲基苯磺酰胺 (Ex.17)；
- [0116] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- 异丙基苯磺酰胺 (Ex.18)；
- [0117] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- ((5- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯磺酰胺 (Ex.19)；
- [0118] (R)-N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -N- 甲基-4- (吡啶-3-基) 苯磺酰胺 (Ex.20)；
- [0119] (3aR,6aR)-1- ((4- (吡啶-3-基) 苯基) 磺酰基) 六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-腈 (Ex.21)；
- [0120] rac- (4aR,7aR)-4- 甲苯磺酰基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-腈 (Ex.22)；
- [0121] rac- (4aR,7aS)-4- ((4- 甲基苄基) 磺酰基) 六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-腈 (Ex.23)；
- [0122] N- (5- (N- (1-氰基吡咯烷-3-基) 氨磺酰基) 吡啶-2-基) -1- 甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 (Ex.24)；
- [0123] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -N- 甲基-4- ((5- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯磺酰胺 (Ex.25)；
- [0124] N- ([1,1'-联苯]-4-基) -1- 氰基吡咯烷-3-磺酰胺 (Ex.26)；
- [0125] 3- ((4- (4- 氟苯基) 哌嗪-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈 (Ex.27)；
- [0126] 3- ((4- (吡啶-2-基) 哌嗪-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈 (Ex.28)；
- [0127] 3- ((4- (嘧啶-2-基) 哌嗪-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈 (Ex.29)；
- [0128] 3- ((4- (4- 氯苯基) 哌啶-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈 (Ex.30)；
- [0129] (S)-3- ((4- (4- 氯苯基) 哌啶-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈 (Ex.31)；
- [0130] (R)-3- ((4- (4- 氯苯基) 哌啶-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈 (Ex.32)；
- [0131] 3- ((4- 苄基哌啶-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈 (Ex.33)；
- [0132] 3- ((3- (4- 氯苯基) 氮杂环丁烷-1-基) 磺酰基) 吡咯烷-1-腈 (Ex.34)；

- [0133] (S)-3-((3-(4-氯苯基)氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈(Ex.35)；
 [0134] (R)-3-((3-(4-氯苯基)氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈(Ex.36)；和
 [0135] 3-((3-苯氧基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈(Ex.37)；
 [0136] 其互变异构体,或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐。
 [0137] 根据第二方面,本发明提供式(Ia)化合物,选自(i),(ii),(iii),(iv),和(v)：

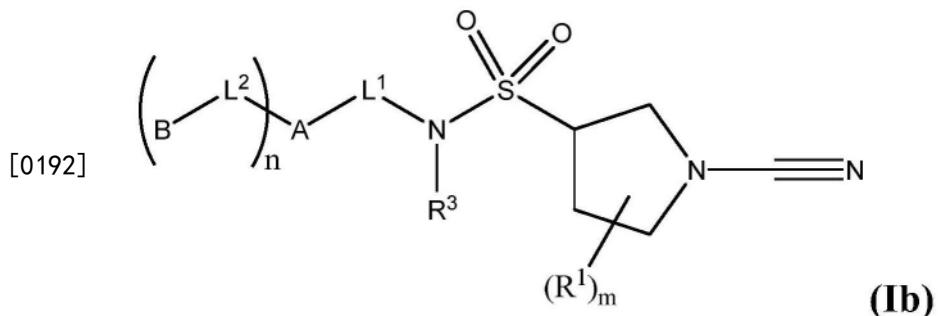


[0139] 在本文中如本发明第一方面及其优选实施方式所定义,其互变异构体,或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐,其中:

- [0140] (i) m是1至4;和
 [0141] R¹基团之一和NR²位于相邻的环原子上,和所述R¹与R²一起形成含有1至2个杂原子的5至6-元杂环,所述杂原子独立地选自N、O和S,其中至少1个是N;
 [0142] (ii) n是0;和
 [0143] 基团‘A’是包含独立选自N、O和S的1至4个杂原子的3至10-元杂环;条件是对于式(Ia)化合物在L¹是共价键的情况下,‘A’经由环C-原子连接至磺酰胺;
 [0144] 条件是
 [0145] (a) 在m是0的情况下;R²选自(C₁-C₆)烷基和(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基;和优选是甲基;
 [0146] (iii) m是0;
 [0147] n是0;
 [0148] R²是氢;和
 [0149] 各碳环和杂环用至少1至2个取代基取代,所述取代基独立选自氰基,羟基,氧化,CF₃,OCF₃,和NHC(O)异丁基;
 [0150] (iv) n是1;和
 [0151] 基团‘B’是包含独立选自N、O和S的1至4个杂原子的取代的3至10-元杂环;
 [0152] (v) n是0;和
 [0153] 基团‘A’是包含独立选自N、O和S的1至4个杂原子的3至10-元杂环;条件是对于式(Ia)化合物在L¹是共价键的情况下,‘A’经由环C-原子连接至磺酰胺;
 [0154] 条件是
 [0155] (a) 在m是0的情况下;R²是氢;和
 [0156] (b) 在m是1至4的情况下;R²选自(C₁-C₆)烷基,和(C₁-C₆)烷氧基(C₁-C₆)烷基;和优选是甲基。
 [0157] 在本发明式(Ia):(i),(ii),(iii),(iv)和(v)化合物第二方面的优选实施方式中:

- [0158] L^1 选自共价键, 亚甲基, 和亚乙基; 和
- [0159] L^2 是共价键。
- [0160] 在本发明式 (Ia) (i) 化合物第二方面的优选实施方式中:
- [0161] m 是 1;
- [0162] L^1 选自共价键, 亚甲基, 和亚乙基。
- [0163] L^2 是共价键;
- [0164] 基团 'A' 是苯基;
- [0165] 基团 'B' 是吡啶基;
- [0166] 各苯基和吡啶基环可以任选用 1 至 2 个取代基取代, 所述取代基独立地选自氯, 氟, 氰基, 羟基, 甲基, 异丙基, 甲氧基, CF_3 , OCF_3 , $NHC(O)$ 异丁基。
- [0167] 在本发明式 (Ia) (iv) 化合物第二方面的优选实施方式中:
- [0168] 基团 'B' 用 1 至 2 个取代基取代, 所述取代基独立选自氯, 氟, 氧代, 甲基, 甲氧基, 和 CF_3 。
- [0169] 根据本发明第二方面的优选式 (I) 化合物选自:
- [0170] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -[1,1'-联苯]-2-磺酰胺 (Ex. 1);
- [0171] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -[1,1'-联苯]-4-磺酰胺 (Ex. 2);
- [0172] (R)-N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -[1,1'-联苯]-4-磺酰胺 (Ex. 3);
- [0173] (S)-N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -[1,1'-联苯]-4-磺酰胺 (Ex. 4);
- [0174] (4- (苄氧基) -N- (1-氰基吡咯烷-3-基) 苯磺酰胺 (Ex. 8);
- [0175] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- (嘧啶-5-基) 苯磺酰胺 (Ex. 9);
- [0176] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯磺酰胺 (Ex. 10);
- [0177] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -5-苯基吡啶-2-磺酰胺 (Ex. 11);
- [0178] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- (吡啶-4-基) 苯磺酰胺 (Ex. 13);
- [0179] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- (哌啶-1-基) 苯磺酰胺 (Ex. 14);
- [0180] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 苯磺酰胺 (Ex. 15);
- [0181] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -6-苯氧基吡啶-3-磺酰胺 (Ex. 16);
- [0182] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- 异丙基苯磺酰胺 (Ex. 18);
- [0183] N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -4- ((5- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯磺酰胺 (Ex. 19);
- [0184] (R)-N- (1-氰基吡咯烷-3-基) -N- 甲基-4- (吡啶-3-基) 苯磺酰胺 (Ex. 20);
- [0185] (3aR, 6aR)-1- ((4- (吡啶-3-基) 苯基) 磺酰基) 六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5 (1H)-腈 (Ex. 21);
- [0186] rac- (4aR, 7aR)-4- 甲苯磺酰基六氢吡咯并[3,4-b] [1,4] 噻嗪-6 (2H)-腈 (Ex. 22);
- [0187] rac- (4aR, 7aS)-4- ((4- 甲基苄基) 磺酰基) 六氢吡咯并[3,4-b] [1,4] 噻嗪-6 (2H)-腈 (Ex. 23);
- [0188] N- (5- (N- (1- 氰基吡咯烷-3-基) 氨磺酰基) 吡啶-2-基) -1- 甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 (Ex. 24); 和
- [0189] N- (1- 氰基吡咯烷-3-基) -N- 甲基-4- ((5- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯磺酰胺 (Ex. 25);
- [0190] 其互变异构体, 或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐。

[0191] 根据第三方面,本发明提供式(Ib)化合物:



[0193] 在本文中如本发明第一方面及其优选实施方式所定义,其互变异构体,或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐。

[0194] 在本发明第三方面的优选实施方式中:

[0195] m是0或1;

[0196] n是0或1;

[0197] 各R¹独立地选自氟,氰基,甲基,甲氧基,和甲氧基甲基;

[0198] R³选自氢和甲基;

[0199] L¹选自共价键,亚甲基,和亚乙基;

[0200] L²选自共价键,氧原子,和亚甲基;

[0201] 基团‘A’选自茚满基,苯基,四氢萘基,苯并噻唑基,哌啶基,吡唑基,哌啶基,嘧啶基,噻唑基,1,2,4-三唑基,和喹啉基;

[0202] 或A-L¹-N-R³可以形成选自下述的环:氮杂环丁烷基,异吲哚啉基,哌嗪基,哌啶基,四氢异喹啉基,和4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]哌嗪基;

[0203] 基团‘B’选自苯基和吡啶基;和

[0204] 各碳环和杂环可以任选用1至2个取代基取代,所述取代基独立地选自氯,氟,羟基和甲基。

[0205] 根据本发明第三方面的优选式(I)化合物选自:

[0206] N-([1,1'-联苯]-4-基)-1-氰基吡咯烷-3-磺酰胺(Ex.26);

[0207] 3-((4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈(Ex.27);

[0208] (3-((4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈(Ex.28);

[0209] 3-((4-(嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈(Ex.29);

[0210] 3-((4-(4-氯苯基)哌啶-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈(Ex.30);

[0211] (S)-3-((4-(4-氯苯基)哌啶-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈(Ex.31);

[0212] (R)-3-((4-(4-氯苯基)哌啶-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈(Ex.32);

[0213] 3-((4-苄基哌啶-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈(Ex.33);

[0214] 3-((3-(4-氯苯基)氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈(Ex.34);

[0215] (S)-3-((3-(4-氯苯基)氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈(Ex.35);

[0216] (R)-3-((3-(4-氯苯基)氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈(Ex.36);和

[0217] 3-((3-苯氧基氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈(Ex.37);

[0218] 其互变异构体,或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐。

[0219] 根据又一方面,本发明提供药物组合物包含根据本发明第二或第三方面的式(Ia)

或(Ib)化合物或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐,以及药学上可接受的稀释剂或载体。

[0220] 本发明药物组合物包含任何本发明化合物和与之组合的任何药学上可接受的载体,助剂或媒介物。药学上可接受的载体的实例是本领域技术人员已知的和包括但不限于防腐剂,填料,崩解剂,润湿剂,乳化剂,助悬剂,甜味剂,矫味剂,芳香剂,抗菌剂,抗真菌剂,润滑剂和分散剂,取决于给药模式和剂型的性质。组合物可以呈例如下述形式:片剂,胶囊,粉末,颗粒,酏剂,糖浆,栓剂,糖浆剂和包括悬浮液和溶液的液体制剂。术语“药物组合物”在本发明的上下文中意指组合物,包含活性剂和额外包含一种或多种药学上可接受的载体。组合物可以还含有选自例如下述的成分:稀释剂,助剂,赋形剂,媒介物,防腐剂,填料,崩解剂,润湿剂,乳化剂,助悬剂,甜味剂,矫味剂,芳香剂,抗菌剂,抗真菌剂,润滑剂和分散剂,取决于给药模式和剂型的性质。

[0221] 式(I)化合物是脱泛素化酶尤其包括UCHL1或USP30或两者的抑制剂。

[0222] 根据又一方面,本发明提供根据本发明第二或第三方面的式(Ia)或(Ib)化合物、其互变异构体、或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐,用作药物。

[0223] 根据又一方面,本发明提供在哺乳动物中治疗其中UCHL1或USP30的抑制已知或能够展示为产生有益效果的障碍或病况的方法,包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的如本文所定义的根据本发明第一、第二和第三方面中任一的式(I)化合物、其互变异构体,或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐。

[0224] 根据又一方面,本发明提供如本文所定义的根据本发明第一、第二和第三方面中任一的式(I)化合物、其互变异构体、或所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗其中UCHL1或USP30的抑制已知或能够经展示产生有益效果的障碍或病况。

[0225] 在本发明全部方面的优选实施方式中,障碍或病况是其中UCHL1的抑制已知或能够经展示产生有益效果的那种。

[0226] 在更优选的实施方式中,得益于UCHL1活性的障碍或病况选自癌症,神经变性疾病(比如阿尔茨海默病,帕金森病),慢性阻塞性肺疾病(COPD),炎症,病毒感染包括MERS或SARS,细菌感染包括TB,代谢性疾病,和纤维化。优选的癌症包括例如乳腺癌,卵巢癌,前列腺癌,肺癌,肾癌,胃癌,结肠癌,睾丸癌,头颈癌,胰癌,脑癌,黑色素瘤,骨癌或组织器官的其它癌症和血液细胞癌比如淋巴瘤和白血病,多发性骨髓瘤,结直肠癌,和非小细胞肺癌。

[0227] 纤维化是指在创伤、炎症、组织修复、免疫学反应、细胞增生和瘤形成之后发生的细胞外基质组分蓄积。可以通过本发明化合物和组合物治疗的纤维化障碍包括尤其是与主要器官疾病例如间质性肺病(ILD),肝硬化,非酒精脂肪肝病(NAFLD)和非酒精脂肪肝炎(NASH)(肝的纤维化),肾病(肾纤维化),心脏或血管病(心脏纤维化)和眼病有关的纤维化障碍/纤维化;纤维增殖性障碍,例如全身性和局灶性硬皮病,瘢痕疙瘩和肥厚性瘢痕,动脉粥样硬化,再狭窄,和杜普伊特伦氏挛缩;与创伤例如手术并发症有关的结瘢,化疗药诱导的纤维化(例如博来霉素诱导的纤维化),辐射诱导的纤维化,意外损伤和灼伤);腹膜后纤维化(Ormond病);和通常在肾移植之后接受腹膜透析的患者中的腹膜结瘢/腹膜纤维化。参见例如Wynn, Thomas A., "Fibrotic disease and the TH1/TH2 paradigm", Nat Rev Immunol. 2004 August; 4(8):583-594。本发明因此涉及治疗主要器官(肺,肝,肾,心脏,皮

肤,眼,胃肠道,腹膜,骨髓等)的和/或与主要器官有关的纤维化障碍/纤维化和本文所描述的其它疾病/障碍的方法,和所述方法中所用的化合物和组合物。

[0228] 间质性肺病 (ILD) 包括其中肺炎和纤维化是最终共同病理途径的障碍,例如结节病,矽肺,药物反应,感染和胶原血管病,比如类风湿性关节炎和系统性硬化症(硬皮病)。肺的纤维化障碍包括例如肺纤维化,自发性肺纤维化 (IPF),寻常型间质性肺炎 (UIP),间质性肺病,隐原性纤维化肺泡炎 (CFA),闭塞性细支气管炎,和支气管扩张症。

[0229] 自发性肺纤维化 (IPF) 是ILD的最常见类型并且不具有已知原因。

[0230] 肝硬化具有与ILD相似的原因并且包括例如与病毒性肝炎、血吸虫病和慢性酒精中毒有关的肝硬化。

[0231] 肾病可以与能够使肾损伤和结疤导致功能进行性损失的糖尿病以及高血压病有关。肾纤维化可以在肾病任何阶段发生,从慢性肾病 (CKD) 直至末期肾病 (ESRD)。肾纤维化能够由心血管疾病比如高血压或糖尿病导致,这两者都给肾功能带来巨大劳损从而促进纤维化应答。然而,肾纤维化还能够是自发的(无已知原因),和某些遗传性线粒体病也呈现肾纤维化表现和有关症状。

[0232] 心脏病可以引起疤痕组织,其能够损伤心脏泵送的能力。

[0233] 眼病包括例如黄斑变性和视网膜和玻璃体视网膜病,其能够损伤视觉。

[0234] 在优选实施方式中,本发明涉及自发性肺纤维化 (IPF) 的治疗。

[0235] 在又一优选的实施方式中,本发明涉及肾纤维化的治疗。

[0236] 本发明全部方面的又一优选实施方式中,障碍或病况是其中USP30的抑制已知或能够经展示产生有益效果的那种。

[0237] 在更优选的实施方式中,得益于USP30活性的障碍或病况选自癌症和线粒体功能障碍。优选的癌症包括例如乳腺癌,卵巢癌,前列腺癌,肺癌,肾癌,胃癌,结肠癌,睾丸癌,头颈癌,胰癌,脑癌,黑色素瘤,骨癌或组织器官的其它癌症和血液细胞癌比如淋巴瘤和白血病,多发性骨髓瘤,结直肠癌,和非小细胞肺癌。

[0238] 牵涉线粒体功能障碍的病况可以选自牵涉线粒体自噬缺陷的病况,牵涉线粒体DNA突变的病况,牵涉线粒体氧化应激的病况,牵涉线粒体膜电势缺陷的病况,线粒体生物起源,牵涉线粒体形状或形态缺陷的病况,和牵涉溶酶体贮藏缺陷的病况。

[0239] 尤其是,牵涉线粒体功能障碍的病况可以选自神经变性疾病;多发性硬化 (MS),线粒体肌病,脑病,乳酸性酸中毒,和似卒中发作 (MELAS) 综合征;Leber氏遗传性视神经病 (LHON);癌症;神经病,共济失调,视网膜色素变性-母系遗传Leigh综合征 (NARP-MILS);Danon病;糖尿病;糖尿病性肾病;代谢性疾病;心力衰竭;导致心肌梗死的缺血性心脏病;精神病学疾病例如精神分裂症;多硫酸酯酶缺乏症 (MSD);粘脂病II (ML II);粘脂病III (ML III);粘脂病IV (ML IV);GM1-神经节苷脂沉积症 (GM1);神经元腊样脂褐质症 (NCL1);Alpers病;Barth综合征;Beta-氧化缺陷;卡尼汀-酰基-卡尼汀缺乏症;卡尼汀缺乏症;肌酸缺乏综合征;辅酶Q10缺乏症;复合体I缺乏症;复合体II缺乏症;复合体III缺乏症;复合体IV缺乏症;复合体V缺乏症;COX缺乏症;慢性进行性外部眼肌麻痹综合征 (CPEO);CPT I缺乏症;CPT II缺乏症;戊二酸尿类型II;Kearns-Sayre综合征;乳酸性酸中毒;长链酰基-CoA脱氢酶缺乏症 (LCHAD);Leigh病或综合征;致死性婴儿心肌病 (LIC);Luft病;戊二酸尿类型II;中链酰基-CoA脱氢酶缺乏症 (MCAD);肌阵挛性癫痫伴破碎红纤维 (MERRF) 综合征;线粒

体细胞病;线粒体隐性共济失调综合征;线粒体DNA耗尽综合征;肌神经胃肠道障碍和脑病;Pearson综合征;丙酮酸脱氢酶缺乏症;丙酮酸羧化酶缺乏症;POLG突变;中链/短链3-羟基酰基-CoA脱氢酶(M/SCHAD)缺乏症;和超长链酰基-CoA脱氢酶(VLCAD)缺乏症。

[0240] 牵涉线粒体功能障碍的病况可以是CNS障碍,例如神经变性疾病。

[0241] 神经变性疾病包括但不限于帕金森病,阿尔茨海默氏病,肌萎缩性侧索硬化(ALS),亨廷顿舞蹈病,缺血,卒中,具有Lewy体的痴呆,和额颞性痴呆。本发明化合物用于治疗帕金森病,包括但不限于涉及 α -突触核蛋白、parkin泛素连接酶和PINK1中突变的PD,其中parkin泛素连接酶突变的常染色体隐性青少年帕金森病(AR-JP)。

[0242] 如本文描述的本发明化合物或其药物组合物可以与一种或多种额外试剂组合。化合物可以与额外的抗-肿瘤治疗剂例如化疗药或其它调节蛋白的抑制剂相组合。在一种实施方式中,额外抗肿瘤治疗剂选自PARP(聚ADP核糖聚合酶)抑制剂,BRCA2抑制剂和ATM抑制剂。在又一实施方式中,PARP(聚ADP核糖聚合酶)抑制剂是抑制性RNA(RNAi)分子(PARPi)。在又一实施方式中,PARP抑制剂可以选自Iniparib(BSI 201),奥拉帕尼(AZD-2281),Rucaparib(AG014699,PF-01367338)和Veliparib(ABT-888),MK-4827,CEP-9722,E7016(GPI-21016),LT-673,MP-124,NMS-P118中的一种或多种。在又一实施方式中,额外的抗肿瘤试剂是化疗药剂。化疗药剂可以选自奥拉帕尼,丝裂霉素C,顺铂,卡铂,奥沙利铂,离子化辐射(IR),喜树碱,伊立替康,托泊替康,替莫唑胺,紫杉类药物,5-氟嘧啶,吉西他滨,和多柔比星。

[0243] 对于式(I)化合物其中:

[0244] n是0和基团‘A’是任选由卤代取代的碳环;或

[0245] n是0,L¹是键,和基团‘A’是未经取代的、饱和杂环;或另选对于不同于式(Ia):(i),(ii),(iii),(iv)和(v)的那些的式(I)化合物:

[0246] 所用于的癌症优选是选自下述的癌症:乳腺癌,卵巢癌,前列腺癌,肺癌,肾癌,胃癌,结肠癌,睾丸癌,头颈癌,胰癌,脑癌,黑色素瘤,骨癌或组织器官的其它癌症和血液细胞癌比如淋巴瘤和白血病,多发性骨髓瘤,结直肠癌,和非小细胞肺癌。

[0247] 额外或另选地,对于不同于式(Ia):(i),(ii),(iii),(iv)和(v)的那些的式(I)化合物,障碍或病况可以优选选自神经变性疾病,病毒或细菌感染和代谢性疾病,并且优选神经变性疾病。

[0248] 本发明药物组合物可以以任何适宜有效方式给予,例如以任何口服可接受的剂型口服给予,所述剂型包括但不限于片剂,锭剂,粉末,酏剂,糖浆剂,液体制剂包括悬浮液,喷雾剂,吸入剂,片剂,糖锭,乳液,溶液,扁囊剂,颗粒剂和胶囊。所述剂型根据药物制剂领域已知的技术制备。在呈喷雾剂或吸入剂形式的情况下药物组合物可以鼻部给予。该意图的适宜制剂是本领域技术人员已知的。

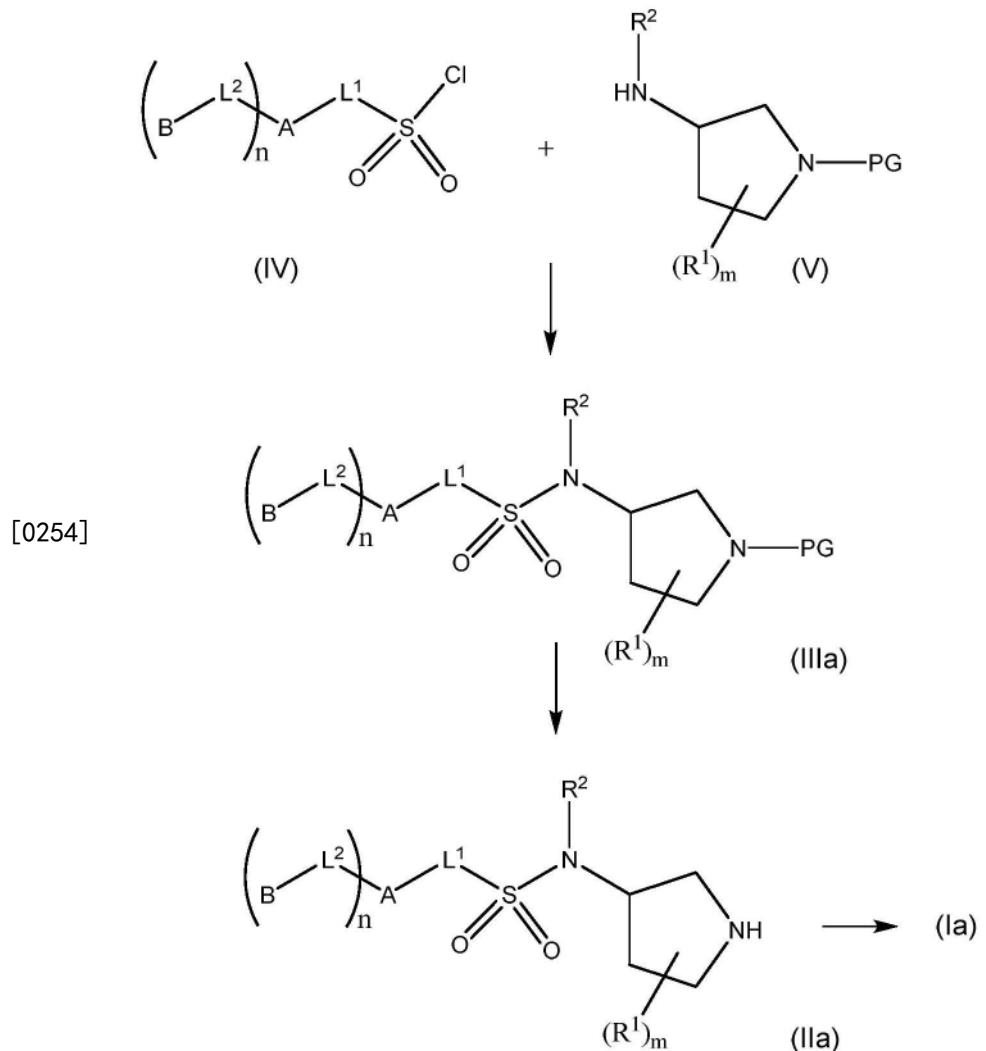
[0249] 本发明的药物组合物可以通过注射给予和可以呈用于注射的无菌液体制剂形式,包括脂质体制剂。本发明的药物组合物还可以呈用于直肠给药的栓剂形式。它们的配制使得药物组合物在室温是固体且在体温是液体,允许活性化合物的释放。

[0250] 化合物有效剂量的大小当然随着待治疗病况的严重性和给药途径而变化。适当剂量的选择属于医师的能力。日剂量范围是约10 μ g至约100mg每kg人类和非人类动物体重,和通常可以是约10 μ g至30mg每kg体重每剂。上述剂量可以每天给予1次至3次。

[0251] 根据又一方面,本发明提供制备根据本发明第二方面的式(Ia):(i),(ii),(iii),(iv)和(v)化合物的方法,包括将式(IV)化合物与式(V)胺反应,其中PG是保护基团比如BOC或CBZ,提供式(IIIa)磺酰胺。

[0252] 额外地,一种式(IIIa)化合物可以例如经由溴-芳基或溴-杂芳基的Suzuki偶联转化为又式(IIIa)化合物。

[0253] 磺酰胺(IIIa)可以用标准方法脱保护以提供胺(IIa),其可以然后与溴化氰反应提供式(Ia)化合物。



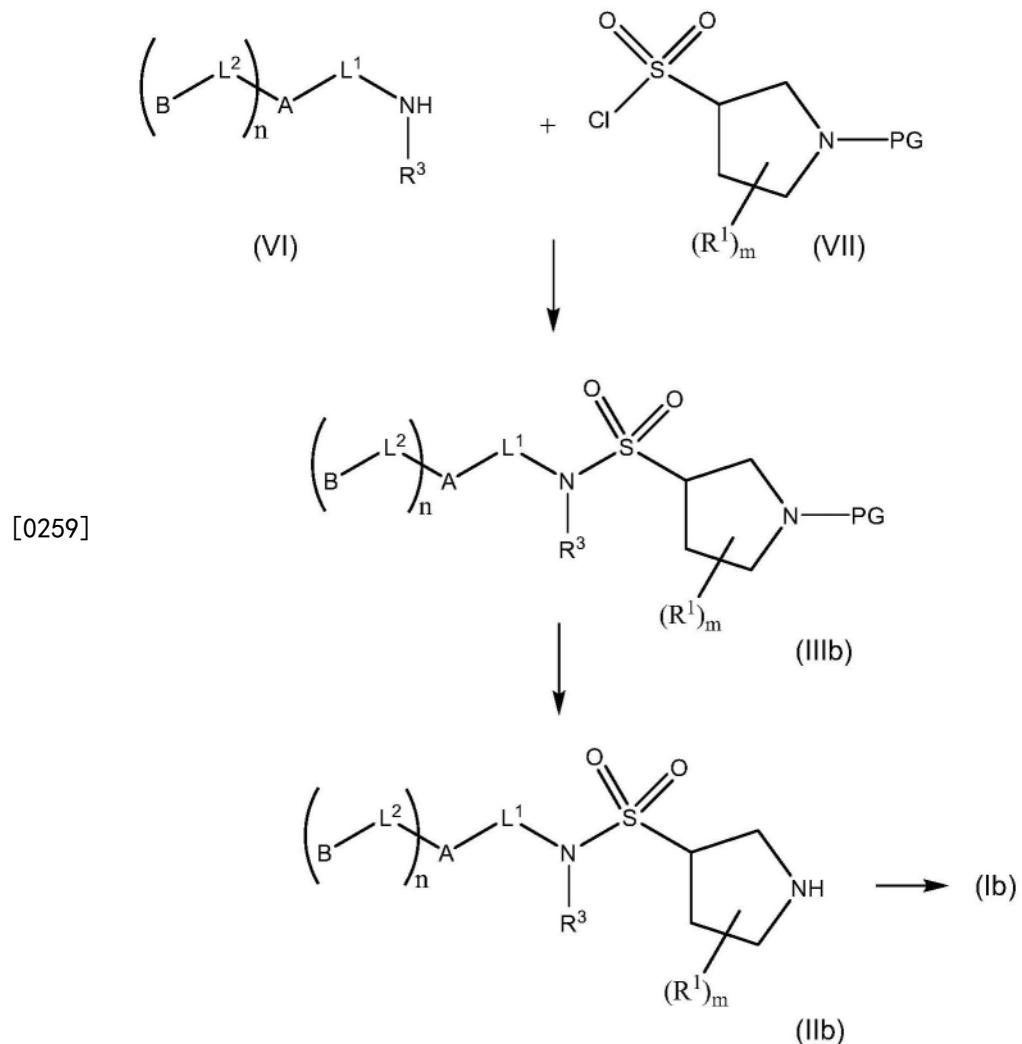
[0255] 根据又一方面,本发明提供式(IIa)或(IIIa)中间体,其中PG是保护基团优选BOC或CBZ,和m,n,R¹,R²,L¹,L²,基团‘A’和基团‘B’如本文对于式(Ia):(i),(ii),(iii),(iv)和(v)化合物所定义,其互变异构体,或所述化合物或互变异构体的盐。

[0256] 根据又一方面,本发明提供制备根据本发明第三方面的式(Ib)化合物的方法,包括将式(VI)胺与式(VII)化合物反应,其中PG是保护基团比如BOC或CBZ,提供式(IIIb)磺酰胺。

[0257] 额外地,一种式(IIIb)化合物可以例如经由溴-芳基或溴-杂芳基的Suzuki偶联转化为又式(IIIb)化合物。

[0258] 磺酰胺(IIIb)可以用标准方法脱保护提供胺(IIb),其可以然后与溴化氰反应提

供式(Ib)化合物。



[0260] 根据又一方面,本发明提供式(Ib)或(IIIb)中间体,其中PG是保护基团优选BOC或CBZ,和 m, n, R^1, R^3, L^1, L^2 ,基团‘A’和基团‘B’如本文对于式(Ib)化合物所定义,其互变异构体,或所述化合物或互变异构体的盐。

[0261] 式(I)化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成和碱盐(包括二-盐)。

[0262] 适宜的酸加成盐形成自形成非毒性盐的酸。

[0263] 实例包括乙酸盐,天冬氨酸盐,苯甲酸盐,苯磺酸盐,碳酸氢盐/碳酸盐,硫酸氢盐,樟脑磺酸盐,柠檬酸盐,乙二磺酸盐,乙磺酸盐,富马酸盐,葡萄糖酸盐,葡萄糖盐,葡萄糖醛酸盐,羟苯酰苯酸盐,盐酸盐/氯化物,氢溴酸盐/溴化物,氢碘酸盐/碘化物,磷酸氢盐,羟乙基磺酸盐,D-和L-乳酸盐,苹果酸盐,马来酸盐,丙二酸盐,甲磺酸盐,甲基硫酸盐,2-萘磺酸盐,烟酸盐,硝酸盐,乳清酸盐,棕榈酸盐,磷酸盐,糖质酸盐,硬脂酸盐,琥珀酸盐硫酸盐,D-和L-酒石酸盐,和甲苯磺酸盐。

[0264] 适宜的碱盐形成自形成非毒性盐的碱。实例包括铝盐,铵盐,精氨酸盐, N, N' -二苯基乙二胺盐,钙盐,胆碱盐,二乙胺盐,二乙醇胺盐,甘氨酸盐,赖氨酸盐,镁盐,葡甲胺盐,乙醇胺盐,钾盐,钠盐,氨基三醇盐和锌盐。

[0265] 适宜盐的综述可参见Stahl and Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002)。

[0266] 式(I)化合物的药学上可接受的盐可以容易制备:视情况将式(I)化合物的溶液和所希望的酸或碱一起混合。盐可以从溶液沉淀和通过过滤收集或者可以通过蒸发溶剂回收。

[0267] 按照本发明的药物可接受的溶剂化物包括水合物和溶剂化物,其中结晶溶剂可以是同位素取代的,例如D₂O、丙酮-d₆、DMSO-d₆。

[0268] 本发明范围还包括包合物、药物-主体包合配合物,其中与前述溶剂化物不同的是药物和主体以非化学计量的量存在。复合物综述可参见J.Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Halebian (August 1975)。

[0269] 下文全部提及式(I)化合物之处都包括其盐和式(I)化合物及其盐的溶剂化物和包合物。

[0270] 本发明包括前文定义的式(I)化合物的全部多晶型物。

[0271] 本发明范围还包括式(I)化合物的所谓"前药"。从而,式(I)化合物的不具有或几乎不具有药理学活性的某些衍生物本身能够在给药至体内或体表后代谢的情况下产生具有希望活性的式(I)化合物。这种衍生物称为"前药"。

[0272] 按照本发明的前药能够例如制备如下:将式(I)化合物中存在的适当官能团替换为本领域技术人员已知为"前药部分"的某些部分,描述于例如"Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985)。

[0273] 最终,某些式(I)化合物可以本身充当其它式(I)化合物的前药。

[0274] 式(I)化合物的含有氮原子的某些衍生物还可以形成相应N-氧化物,并且所述化合物在本发明范围以内。

[0275] 含有一个或多个不对称碳原子的式(I)化合物能够作为两个或更多个旋光异构体存在。在式(I)化合物含有烯基或亚烯基的情况下,可能存在几何顺式/反式(或Z/E)异构体,而在化合物含有例如酮基或肟基团的情况下,可以发生互变异构现象('互变异构')。从而,单个化合物可以展示多于一种类型的异构现象。

[0276] 本发明范围内包括式化合物的全部旋光异构体、几何异构体和互变异构体形式,包括展示多于一种类型异构现象的化合物,及其一种或多种的混合物。

[0277] 顺式/反式异构体可以通过本领域技术人员熟知的常规技术例如分步结晶和色谱法来分离。

[0278] 制备/分离单独立体异构体的常规技术包括转化适宜的光学纯前体,用例如手性HPLC拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体),或分步结晶外消旋体与适宜的光学活性酸或碱例如酒石酸反应形成的非对映异构体盐。

[0279] 本发明也包括式(I)化合物的全部药学上可接受的同位素变型。同位素变型定义为其中至少一个原子被具有相同原子数但原子质量不同于自然界通常存在的原子质量的原子替换。

[0280] 适于包含入本发明化合物的同位素的实例包括氢同位素比如²H和³H,碳同位素比如¹³C和¹⁴C,氮同位素比如¹⁵N,氧同位素比如¹⁷O和¹⁸O,磷同位素比如³²P,硫同位素比如³⁵S,氟同位素比如¹⁸F,和氯同位素比如³⁶Cl。

[0281] 用同位素比如氘取代本发明化合物可以由于更高代谢稳定性而提供某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或降低的剂量要求,于是可以在某些环境中是优选的。

[0282] 式(I)化合物的某些同位素变型,例如掺入放射性同位素的那些,用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚和¹⁴C对于该目的特别有用,原因是它们易于掺入和便于检测。

[0283] 式(I)化合物的同位素变型能够一般通过本领域技术人员已知的常规技术制备或通过与所附实施例和制备例中描述的那些类似的方法用适宜试剂的适当同位素变型制备。

[0284] 合成方法

[0285] 式(I)化合物可以由技术人员用常用一般知识和描述于WO 01/77073, WO 2009/026197, WO 2009/129365, WO 2009/129370, 和WO 2009/129371的程序制备。

[0286] 式(I)化合物还可以如下文描述制备。视情况,方案中的单个转化可以以不同顺序完成。下述方案描述一般合成方法,借此可以制备中间体和本发明靶标化合物。额外的代表性化合物和其立体异构体,外消旋混合物,非对映体和对映体可以用中间体合成,所述中间体按照本领域技术人员已知的一般方案和其它物质、化合物和试剂制备。对映体可以用标准技术比如手性HPLC,例如柱CHIRALART SA 250x4.6mm 5μm分离。

[0287] 全部化合物由液相色谱-质谱 (LCMS) 或¹H NMR或两者表征。

[0288] 缩写:

[0289]	BOC	叔丁氧基羰基
[0290]	CAS	化学文摘服务
[0291]	d	二重峰 (NMR信号)
[0292]	DCM	二氯甲烷
[0293]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0294]	DMA	二甲基乙酰胺
[0295]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0296]	DMSO	二甲亚砜
[0297]	dppf	1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁
[0298]	EDC	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
[0299]	ES	电喷雾
[0300]	EtOAc	乙酸乙酯
[0301]	Fmoc	芴基甲氧羰基
[0302]	Fmoc-OSu	9-芴基甲基N-琥珀酰亚胺基碳酸酯
[0303]	h	小时
[0304]	HATU	1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓
[0305]		3-氧化物六氟磷酸盐
[0306]	HOEt	1-羟基苯并三唑
[0307]	HPLC	高效液相色谱
[0308]	IPA	异丙醇
[0309]	LCMS	液相色谱质谱
[0310]	m	多重峰 (NMR信号)
[0311]	MeCN	乙腈
[0312]	MS	质谱

[0313]	min	分钟
[0314]	rt	室温
[0315]	RT	保留时间
[0316]	s	单峰 (NMR信号)
[0317]	SFC	超临界流体色谱
[0318]	T3P	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物
[0319]	TEA	三乙胺
[0320]	TFA	三氟乙酸
[0321]	THF	四氢呋喃
[0322]	w/v	重量/体积
[0323]	分析方法LCMS	

方法 A		
柱	X-bridge C18, 50x4.6mm, 3.5μm 或等价物	
流动相	(A) 0.1% 氨/水 (B) 0.1% 氨/MeCN	
流速	1.0 ml/min	
	时间	%B

[0325]	梯度	0.01	5
		5.00	90
		5.80	95
		7.20	95

方法 B			
柱	BEH C18, 50x2.1mm, 1.7μm 或等价物		
流动相	(A) 5mM 乙酸铵+ 0.1% 甲酸/水 (B) 0.1% 甲酸/MeCN		
流速	0.45 ml/min		
	时间	%B	
[0326]	梯度	0.01	2
		0.50	2
		5.00	90
		6.00	95
		7.00	95

方法 C			
柱	BEH C18, 50x2.1mm, 1.7μm 或等价物		
流动相	(A) 5mM 乙酸铵+ 0.1% 甲酸/水 (B) 0.1% 甲酸/MeCN		
流速	0.55 ml/min		
	时间	%B	
[0327]	梯度	0.01	5
		0.40	5
		0.80	35
		1.20	55
		2.50	100
		3.30	100

[0328]

方法 D		
柱	Agilent TC-C18, 50×2.1mm, 5μm	
流动相	(A) 0.04% TFA/水 (B) 0.02% TFA/MeCN	
流速	0.8 ml/min	
	时间	%B
梯度	0	0
	0.4	1
	3.4	100
	4	100
温度	50℃	

[0329]

方法 E		
柱	XBridge Shield RP18, 50×2.1mm, 5μm	
流动相	(A) 0.05% 氨/水 (B) MeCN	
流速	0.8 ml/min	

[0330]

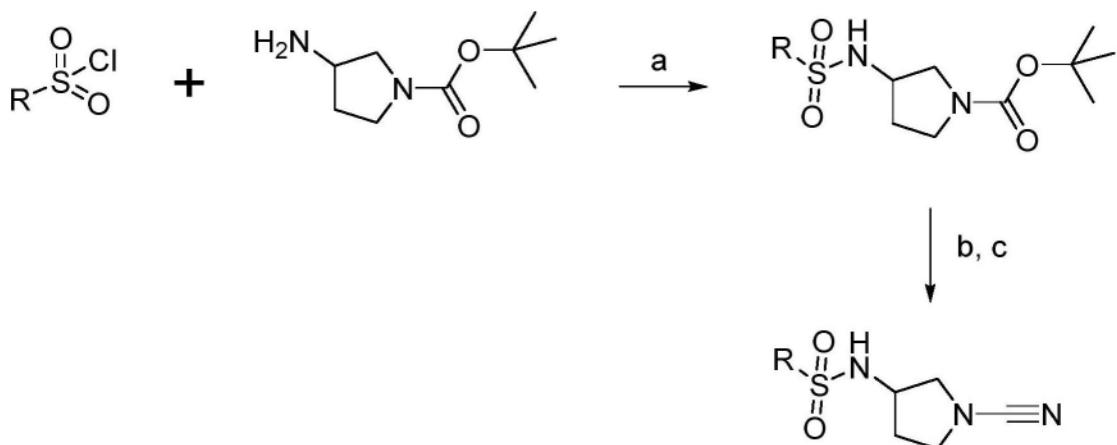
方法 F		
流动相	(A) 5mM 乙酸铵+ 0.1% 甲酸/水	
	(B) 0.1% 甲酸/乙腈	
柱	BEH C18 (50*2.1mm), 1.7um 或等价物	
流速	0.4 ml/min	
	时间(min)	% A
梯度	0.01	90
	5.00	10
	7.00	0
	11.00	0
	11.01	90
	12.00	90

[0331]

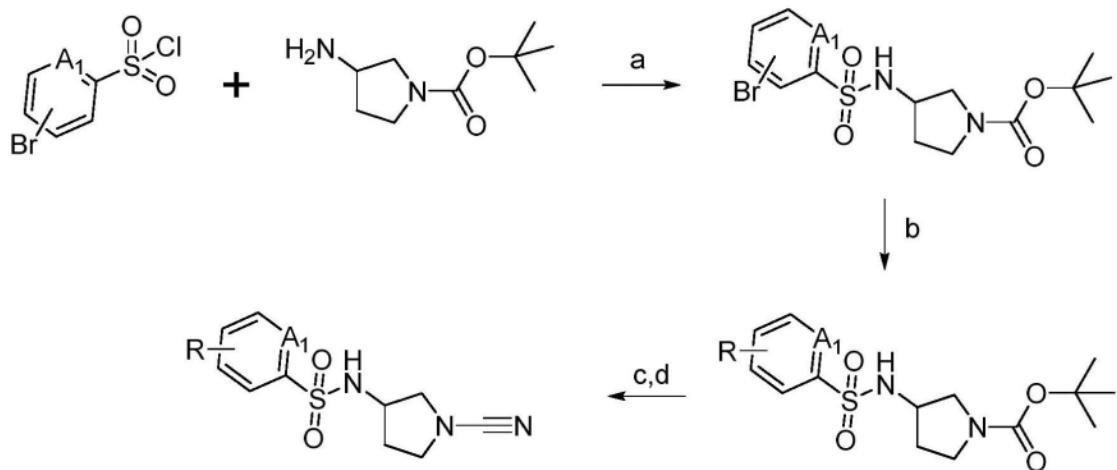
方法 F			
	时间(min)	% A	% B
梯度	0.01	90	10
	5.00	10	90
	7.00	0	100
	11.00	0	100
	11.01	90	10
	12.00	90	10

[0332]

一般方法A



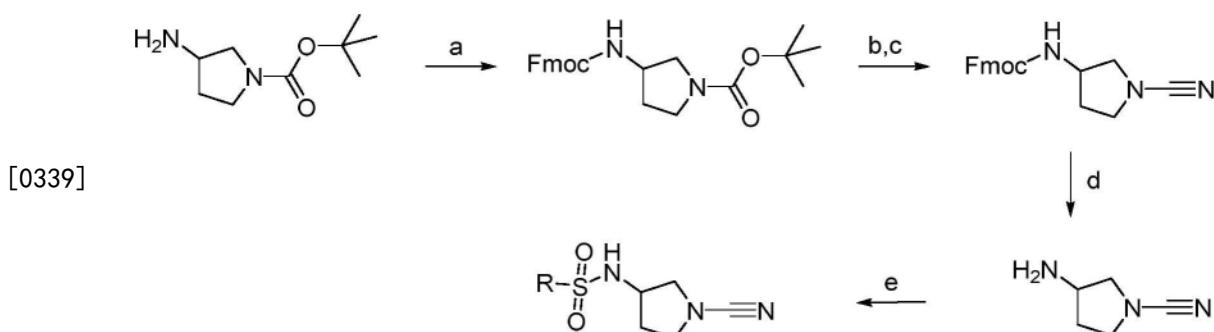
[0335] 一般方法B



$A_1 = C$ 或 N

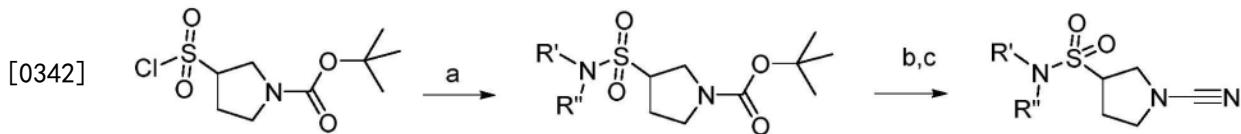
[0337] a. 三乙胺, DCM, rt, 30分钟; b. RB(OH)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, NaCO₃, DMF, 100℃, 3h或R(胺), NaOtBu, Pd₂dba₃, 2-(二环己基膦基)联苯, 甲苯, 80℃, 2h; c. TFA, DCM, rt, 2h; d. CNBr, K₂CO₃, THF, rt, 1小时。

[0338] 一般方法C



[0340] a. Fmoc-OSu; b. HCl, 二噁烷; c. CNBr, NaHCO₃; d. 氨水; e. RS(=O)₂Cl, 二乙胺, DCM。

[0341] 一般方法D



[0343] a. R' R''NH, 三乙胺, DCM; b. TFA, DCM; c. CNBr, NaHCO₃。

表 1 化合物根据一般方法 A 合成。

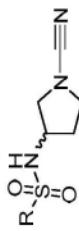


表 1

Ex	R	名称	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	LCMS 方法	LCMS RT (min)	MS (ES+)
1		N-(1-氟基吡咯烷-3-基)-[1,1'-联苯]-2-磺酰胺	7.99 (dd, J = 1.2, 8 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.62 - 7.72 (m, 1 H), 7.50 - 7.61 (m, 1 H), 7.32 - 7.48 (m, 5 H), 3.46 - 3.52 (m, 1 H), 3.33 - 3.40 (m, 1 H), 3.26 - 3.31 (m, 2 H), 3.00 - 3.03 (m, 1 H), 1.81 - 1.90 (m, 1 H), 1.64 - 1.72 (m, 1 H)	A	4.260	327.95
2		N-(1-氟基吡咯烷-3-基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺	8.16 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.89 - 7.93 (m, 4 H), 7.75 - 7.77 (m, 2 H), 7.52 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.73 - 3.77 (m, 1 H), 3.39 - 3.45 (m, 2 H), 3.31 - 3.36 (m, 1 H), 3.13 (dd, J = 4.4 Hz & 10.0 Hz, 1 H), 1.86 - 1.95 (m, 1 H), 1.69 - 1.76 (m, 1 H)	A	4.276	327.95
3		(R)-N-(1-氟基吡咯烷-3-基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺	8.15 - 8.17 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.89 - 7.94 (m, 4 H), 7.75 - 7.77 (m, 2 H), 7.52 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.45 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.72 - 3.77 (m, 1 H), 3.31 - 3.45 (m, 3 H), 3.10 - 3.14 (m, 1 H), 1.86 - 1.93 (m, 1 H), 1.69 - 1.75 (m, 1 H)	A	4.271	327.95
4		(S)-N-(1-氟基吡咯烷-3-基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺	8.15 - 8.17 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.89 - 7.94 (m, 4 H), 7.75 - 7.77 (m, 2 H), 7.51 - 7.54 (m, 2 H), 7.43 - 7.47 (m, 1 H), 3.72 - 3.77 (m, 1 H), 3.31 - 3.45 (m, 3 H), 3.10 - 3.18 (m, 1 H), 1.86 - 1.93 (m, 1 H), 1.69 - 1.74 (m, 1 H)	A	4.270	327.95
5		N-(1-氟基吡咯烷-3-基)苯磺酰胺	8.11 - 8.12 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.82 - 7.84 (m, 2 H), 7.60 - 7.70 (m, 3 H), 3.68 - 3.73 (m, 1 H), 3.29 - 3.43 (m, 3 H), 3.04 - 3.07 (dd, J = 4.4 Hz & 9.6 Hz, 1 H), 1.82 - 1.90 (m, 1 H), 1.62 - 1.70 (m, 1 H)	F	2.359	252.13

[0344]

[0345]

Ex	R	名称	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆)δ ppm	LCMS方法	LCMS RT (min)	MS (ES+)
6		(S)-N-(1-氧基吡咯烷-3-基)苯磺酰胺	8.12 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.84 - 7.82 (m, 2 H), 7.70 - 7.60 (m, 3 H), 3.73 - 3.67 (m, 1 H), 3.43 - 3.29 (m, 3 H), 3.08 - 3.04 (m, 1 H), 1.90 - 1.82 (m, 1 H), 1.70 - 1.62 (m, 1 H)	B	3.011	253.17
7		(R)-N-(1-氧基吡咯烷-3-基)苯磺酰胺	8.12 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.84 - 7.82 (m, 2 H), 7.70 - 7.60 (m, 3 H), 3.73 - 3.67 (m, 1 H), 3.43 - 3.29 (m, 3 H), 3.08 - 3.04 (m, 1 H), 1.90 - 1.82 (m, 1 H), 1.70 - 1.62 (m, 1 H)	B	3.013	253.17
8		(4-(辛氧基)-N-(1-氧基吡咯烷-3-基)苯磺酰胺	7.91 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.76 - 7.73 (m, 2 H), 7.48 - 7.46 (m, 2 H), 7.43 - 7.41 (m, 2 H), 7.37 - 7.34 (m, 1 H), 7.21 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 3.68 - 3.64 (m, 1 H), 3.42 - 3.36 (m, 2 H), 3.31 - 3.28 (m, 1 H), 3.06 (dd, J = 9.6, 4.4 Hz, 1 H), 1.88 - 1.83 (m, 1 H), 1.70 - 1.64 (m, 1 H)	A	4.425	357.89

表 2 化合物根据一般方法 B 合成。

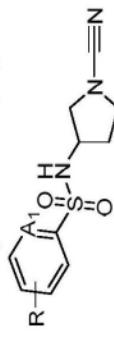
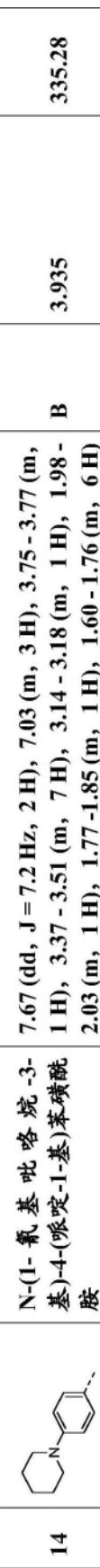
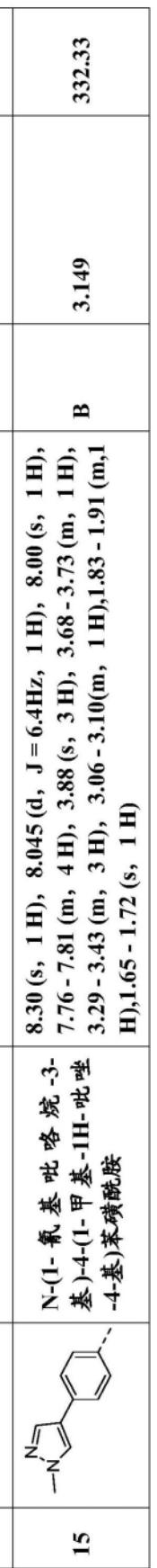


表 2

Ex	R-A ₁	名称	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	LCMS 方法	LCMS RT (min)	MS
9		N-(1-氟基吡咯烷-3-基)-4-(噁唑-5-基)苯磺酰胺	9.24 - 9.30 (m, 3 H), 8.25 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 3.74 - 3.78 (m, 1 H), 3.39 - 3.45 (m, 2 H), 3.31 - 3.33 (m, 1 H), 3.11 - 3.14 (m, 1 H), 1.86 - 1.93 (m, 1 H), 1.69 - 1.75 (m, 1 H)	B	2.828	330.23
10		N-(1-氟基吡咯烷-3-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯磺酰胺	7.74 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 2 H), 3.58 - 3.62 (m, 1 H), 3.29 - 3.42 (m, 7 H), 3.05 - 3.08 (m, 1 H), 2.42 - 2.45 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 1.81 - 1.87 (m, 1 H), 1.65 - 1.71 (m, 1 H)	B	2.155	350.43
11		N-(1-氟基吡咯烷-3-基)-5-苯基吡啶-2-磺酰胺	9.08 - 9.08 (m, 1 H), 8.37 - 8.41 (m, 2 H), 8.02 - 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.83 - 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.48 - 7.64 (m, 3 H), 3.98 - 4.02 (q, 1 H), 3.34 - 3.48 (m, 3 H), 3.16 - 3.21 (m, 1 H), 1.93 - 2.01 (m, 1 H), 1.77 - 1.83 (m, 1 H)	A	3.792	328.94
12		N-(1-氟基吡咯烷-3-基)-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺	8.16 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7.87 - 7.92 (m, 4 H), 7.80 - 7.84 (m, 2 H), 7.33 - 7.38 (m, 2 H), 3.72 - 3.76 (m, 1 H), 3.39 - 3.44 (m, 2 H), 3.30 - 3.36 (m, 1 H), 3.10 - 3.13 (m, 1 H), 1.88 - 1.92 (m, 1 H), 1.68 - 1.73 (m, 1 H)	B	4.103	346.28
13		N-(1-氟基吡咯烷-3-基)-4-(噁唑-4-基)苯磺酰胺	8.70 (dd, J = 4.4 Hz, 4.4 Hz, 2 H), 8.24 (d, J = 6 Hz, 1 H), 8.05 - 8.07 (m, 2 H), 7.94 - 8.01 (m, 2 H), 7.80 (dd, J = 4.4 Hz & 4.8 Hz, 2 H), 3.74 - 3.78 (m, 1 H), 3.42 - 3.45 (m, 2 H), 3.30 - 3.36 (m, 1 H), 3.10 - 3.13 (m, 1 H), 1.86 - 1.95 (m, 1 H), 1.68 - 1.75 (m, 1 H)	B	2.506	329.21

[0346]

Ex		名称	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆)δppm	LCMS方法	LCMS RT (min)	MS
14		N-(1-氨基-1-基)苯磺酰胺	7.67 (dd, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.03 (m, 3 H), 3.75 - 3.77 (m, 1 H), 3.37 - 3.51 (m, 7 H), 3.14 - 3.18 (m, 1 H), 1.98 - 2.03 (m, 1 H), 1.77 - 1.85 (m, 1 H), 1.60 - 1.76 (m, 6 H)	B	3.935	335.28
15		N-(1-氨基-1-基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯磺酰胺	8.30 (s, 1 H), 8.045 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.76 - 7.81 (m, 4 H), 3.88 (s, 3 H), 3.68 - 3.73 (m, 1 H), 3.29 - 3.43 (m, 3 H), 3.06 - 3.10 (m, 1 H), 1.83 - 1.91 (m, 1 H), 1.65 - 1.72 (s, 1 H)	B	3.149	332.33

[0347]

表 3 化合物根据一般方法 C 合成。

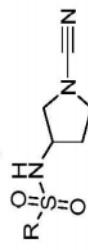
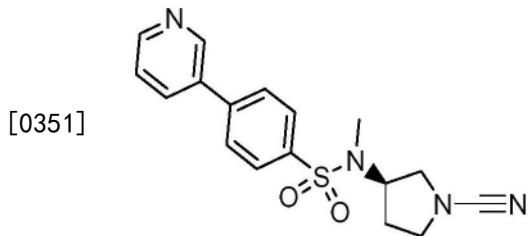


表 3

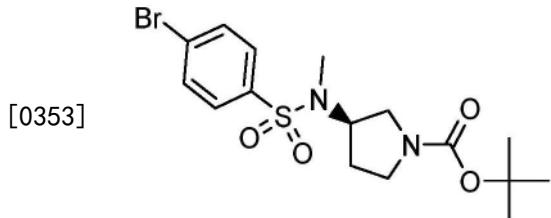
Ex	R	名称	LCMS 方法	LCMS RT (min)	MS
16		N-(1-氧基吡咯烷-3-基)-6-苯氧基吡啶-3-磺酰胺	D	2.591	345.1
17		N-(1-氧基吡咯烷-3-基)-5-氟-2-甲基苯磺酰胺	E	2.047	284.2
18		N-(1-氧基吡咯烷-3-基)-4-异丙基苯磺酰胺	E	2.492	294.2
19		N-(1-氧基吡咯烷-3-基)-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯磺酰胺	D	2.817	413.2

[0349] 实施例20

[0350] (R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-甲基-4-(吡啶-3-基)苯磺酰胺

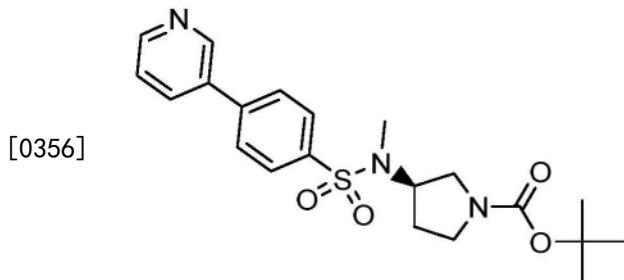


[0352] 步骤1. (R)-3-((4-溴-N-甲基苯基)磺酰氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



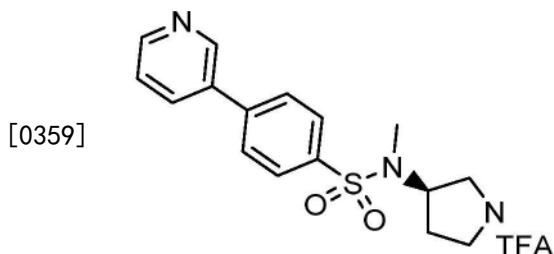
[0354] 在0℃在氮下向搅拌的(R)-3-(甲基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(CAS no.199336-83-9,可获自Combi Blocks)(0.500g,2.50mmol)的THF溶液加入TEA(0.756g,7.49mmol)并在相同温度搅拌10分钟。在0℃将4-溴苯磺酰氯(CAS No.98-58-8,可获自Combi-Blocks)(0.636g,2.50mmol)的THF(1mL)溶液缓慢加至反应混合物。搅拌反应混合物1h在室温下。所得反应混合物用水(30mL)稀释,用EtOAc(3 x 20mL)萃取。经合并的有机相在无水Na₂SO₄上干燥,过滤和减压浓缩,产生(R)-3-((4-溴-N-甲基苯基)磺酰氨基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯[1.00g,95.5% (粗制)]。LCMS:方法C,2.427分钟,MS:ES+363.1,365.1(M-56)。

[0355] 步骤2. (R)-3-((N-甲基-4-(吡啶-3-基)苯基)磺酰氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯



[0357] 向 (R)-3-((4-溴-N-甲基苯基)磺酰氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (1.0g, 2.39mmol) 和吡啶-3-取代硼酸 (CAS No. 1692-25-7, 可获自 Combi-Blocks) (0.293g, 2.39mmol) 在 DMF-水 (3:2; 5mL) 中的混合物加入 Na_2CO_3 (0.505g, 4.77mmol)。将所得混合物脱气 (吹扫氮气通过反应溶液) 15至20min。将四(三苯基膦)钯 (0) (0.275g, 0.24mmol) 加入反应溶液, 将所得混合物在110°C 搅拌16h。反应混合物冷却至室温和用水稀释 (110mL), 用 EtOAc (3x 50mL) 萃取。经合并的有机萃取物在无水 Na_2SO_4 上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生 (R)-3-((N-甲基-4-(吡啶-3-基)苯基)磺酰氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.5g, 1.199mmol), 是粗制团块。LCMS: 方法C, 2.035分钟, MS: ES+418.3。

[0358] 步骤3. (R)-N-甲基-4-(吡啶-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)苯磺酰胺TFA盐



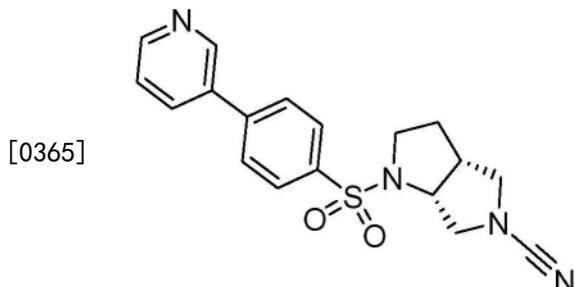
[0360] 在0℃向(R)-3-((N-甲基-4-(吡啶-3-基)苯基)磺酰氨基)吡咯烷-1-羧酸酯(0.4g, 0.96mmol)的DCM(5mL)溶液加入TFA(1mL), 所得溶液在室温下搅拌4h。减压浓缩反应混合物。粗制物与二乙醚(2x 10mL)共沸蒸馏和减压干燥, 提供(R)-N-甲基-4-(吡啶-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)苯磺酰胺TFA盐(0.4g, 定量)。LCMS: 方法C, 1.377分钟, MS: ES+318.3。

[0361] 步骤4. (R)-N-(1-氨基吡咯烷-3-基)-N-甲基-4-(吡啶-3-基)-苯磺酰胺

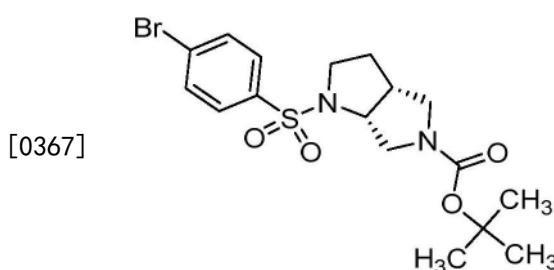
[0362] 在0℃向搅拌的(R)-N-甲基-4-(吡啶-3-基)-N-(吡咯烷-3-基)-苯磺酰胺TFA盐(0.400g, 0.93mmol)的THF(5mL)溶液加入K₂CO₃(0.384g, 2.78mmol)。在0℃将CNBr(0.118g, 1.11mmol)加入反应混合物。在室温下搅拌反应混合物1小时。将所得反应混合物倾倒入水(50mL)中, 用EtOAc(3 x 50mL)萃取。合并的有机萃取物在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过Combi-flash柱色谱法(二氧化硅; 用2.5%MeOH/DCM洗脱)纯化产生标题化合物(0.080g, 0.23mmol)。LCMS: 方法B, 3.096分钟, MS: ES+343.1[M+1]; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm: 9.00 (d, J=2Hz, 1H), 8.66 (dd, J=4.8, 1.2Hz, 1H), 8.19 (dt, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 8.01 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57-7.54 (m, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 2H), 3.33-3.29 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.88-1.83 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 1H)。

[0363] 实施例21

[0364] (3aR,6aR)-1-((4-(吡啶-3-基)苯基)磺酰基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-腈



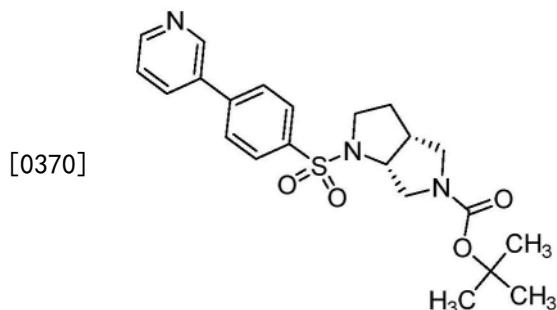
[0366] 步骤1.rac-(3aR,6aR)-1-((4-溴苯基)磺酰基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-羧酸叔丁酯



[0368] 在环境温度向搅拌的4-溴苯磺酰氯(CAS No.98-58-8, 可获自Alfa Aesar)(0.2g, 0.78mmol)和rac-(3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-羧酸叔丁酯(CAS

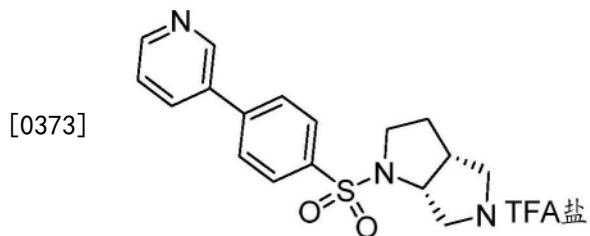
No. 180975-51-3, 可获自Enamine) (0.166g, 0.78mmol) 的 THF (10mL) 溶液加入 K_2CO_3 (0.324g, 2.35mmol)。在室温下搅拌反应混合物8h。所得反应混合物用水 (200mL) 稀释, 用二乙醚 (3x 100mL) 萃取。经合并的有机萃取物在无水 Na_2SO_4 上干燥, 过滤和减压浓缩, 产生 rac- (3aR, 6aR) -1- ((4-溴苯基) 磺酰基) 六氢吡咯并 [3,4-b] 吡咯-5 (1H) -羧酸叔丁酯 (0.350g, 定量), 是粗制团块。LCMS: 方法C, 2.667分钟, MS: ES+448.3, 450.3 (M+18)。

[0369] 步骤2. (3aR,6aR)-1-((4-(吡啶-3-基)苯基)磺酰基)六氢吡咯并-[3,4-b]吡咯-5-(1H)-羧酸叔丁酯



[0371] 向rac- (3aR,6aR)-1- ((4-溴苯基) 磺酰基) -六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5 (1H) -羧酸叔丁酯 (0.350g, 0.81mmol), 吡啶-3-取代硼酸 (CAS No. 1692-25-7, 可获自Combi blocks) (0.120g, 0.98mmol) 在DMF-水 (4:1; 17.5mL) 中的混合物加入K₂CO₃ (0.224g, 1.62mmol)。将反应混合物脱气 (吹扫氮气通过溶液) 30分钟。将PdCl₂ (dppf) (0.060g, 0.08mmol) 加入反应混合物, 所得混合物在80°C 搅拌2h。反应混合物冷却至室温, 用饱和NaHCO₃水溶液 (350mL) 稀释, 用EtOAc (3x 200mL) 萃取。经合并的有机相在Na₂SO₄上干燥, 过滤和减压浓缩。所得残余物通过快速柱色谱法纯化 (用3% MeOH/DCM洗脱), 产生rac- (3aR,6aR)-1- ((4- (吡啶-3-基) 苯基) 磺酰基) 六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5 (1H) -羧酸叔丁酯 (0.350g, 0.82mmol)。LCMS: 方法C, 2.160分钟, MS: ES+430.5

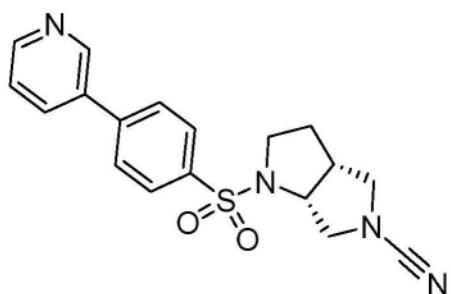
[0372] 步骤3.rac- (3aR,6aR)-1- ((4- (吡啶-3-基) 苯基) 磺酰基) 八氢吡咯并[3,4-b]吡咯TFA盐



[0374] 在0℃向搅拌的rac- (3aR,6aR)-1-((4-(吡啶-3-基)苯基)磺酰基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5(1H)-羧酸叔丁酯(0.350g,0.82mmol)的DCM(20mL)溶液加入TFA(2mL)。在室温下搅拌反应混合物2h。减压浓缩反应混合物。粗制残余物进一步与二乙醚(3 x 10mL)共沸蒸馏和减压干燥,提供rac- (3aR,6aR)-1-((4-(吡啶-3-基)苯基)磺酰基)八氢吡咯并[3,4-b]吡咯TFA盐(0.210g,定量),是粗制团块。LCMS:方法C,1.472分钟,MS:ES+330.29

[0375] 步骤4. (3aR,6aR)-1-((4-(吡啶-3-基)苯基)磺酰基)六氢吡咯并[3,4-b]吡咯-5-(1H)-腈

[0376]



[0377] 在0℃向搅拌的rac- (3aR,6aR)-1-((4-(吡啶-3-基)苯基)磺酰基)八氢吡咯并[3,4-b]吡咯TFA盐(0.200g,0.45mmol)的THF(20mL)溶液加入K₂CO₃(0.333g,2.41mmol),随后在相同温度加入CNBr(0.051g,0.48mmol)。在室温下搅拌反应混合物1h。减压浓缩所得反应混合物和所得残余物通过快速柱色谱法纯化(用3.0%MeOH/DCM洗脱)产生标题化合物(0.150g,0.423mmol)。LCMS:方法A,3.698分钟,MS:ES+354.9[M+1];¹H NMR(400MHz,DMSO-D6):8.96(d,J=2Hz,1H),8.65-8.64(m,1H),8.19-8.17(m,1H),8.02(d,J,8.4Hz,2H),7.95(d,J=8.8Hz,2H),7.54-7.57(m,1H),4.05-4.01(m,1H),3.58(d,J=7.2Hz,2H),3.56-3.48(m,1H),3.41-3.28(m,1H),3.35(dd,J=10.0&6.0Hz,1H),3.18-3.14(m,1H),1.74-1.62(m,1H),1.65-1.71(m,2H)。

[0378] 实施例22

[0379] rac-(4aR,7aR)-4-甲苯磺酰基六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-腈

[0381] 标题化合物经由一般方法A合成,在步骤a中使用吡咯并[3,4-b]-1,4-噁嗪-6(2H)-羧酸,六氢-1,1-二甲基乙基酯,(4aR,7aS)。LCMS:方法D,2.591分钟,MS:ES+345.1[M+1]。

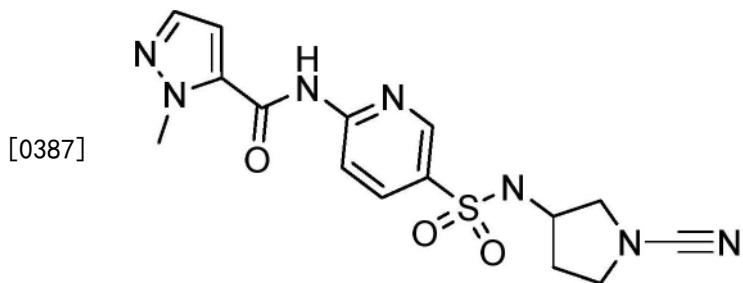
[0382] 实施例23

[0383] rac- (4aR,7aS)-4-((4-甲基苄基)磺酰基)六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6(2H)-腈

[0385] 标题化合物经由一般方法A合成,在步骤a中使用吡咯并[3,4-b]-1,4-噁嗪-6(2H)-羧酸,六氢-1,1-二甲基乙基酯,(4aR,7aS)。LCMS:方法D,2.591分钟,MS:ES+322.4[M+1]。

[0386] 实施例24 N- (5- (N- (1- 氮基吡咯烷-3- 基) 氨磺酰基) 吡啶-2- 基) -1- 甲基-1H- 吡

唑-5-甲酰胺



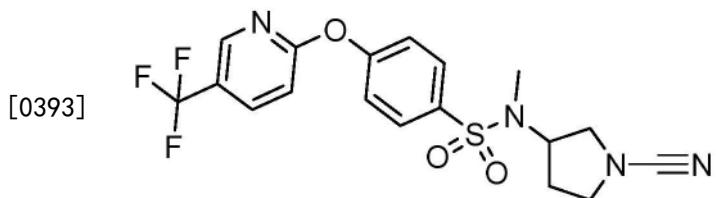
[0388] 步骤1. 在氯磺酸中将吡啶-2-胺加热至150℃, 提供6-氨基吡啶-3-磺酰氯, 将其如粗制用于后续反应。

[0389] 步骤2. 将6-氨基吡啶-3-磺酰氯加入3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯, 使用一般方法A步骤a, 提供3-((6-氨基吡啶)-3-磺酰氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。

[0390] 步骤3. 将3-((6-氨基吡啶)-3-磺酰氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯和1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸与50%T3P/乙酸乙酯、三乙胺和THF加热至70℃持续30小时, 提供3-((6-(1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)吡啶)-3-磺酰氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。

[0391] 步骤4. 标题化合物按照一般方法A步骤b-c的程序合成。LCMS: 方法B, 2.998分钟, MS: ES+376.13 [M+1]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11.32 (s, 1H), 8.77 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.37 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.24-8.26 (m, 2H), 7.55 (d, J=2Hz, 1H), 7.34 (d, J=2Hz, 1H), 4.1 (s, 3H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.31-3.46 (m, 3H), 3.09-3.12 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.66-1.74 (m, 1H)。

[0392] 实施例25 N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-甲基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氧基)苯磺酰胺



[0394] 标题化合物经由一般方法C合成, 在步骤a中使用3-(甲基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。LCMS: 方法D, 3.046分钟, MS: ES+427.2 [M+1]。

表 4 化合物根据一般方法 D 合成。

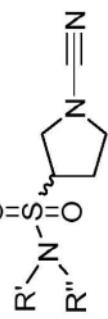


表 4

Ex	R'R''N-	名称	LCMS 方法	LCMS RT (min)	MS (ES+)
26		N-(1,1'-联苯)-4-氟基吡咯烷-3-磺酰胺	B	4.193	326.2 (ES-)
27		3-((4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈	D	2.603	339.1
28		(3-((4-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-基)吡咯烷-1-基)吡咯烷-1-腈	E	2.162	322.1
29		3-((4-(4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-基)吡咯烷-1-腈	E	1.889	323.1
30		3-((4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈	D	2.824	354.1

[0395]

[0396]

Ex	R'R''N-	名称	LCMS 方法	LCMS RT (min)	MS (ES+)
31		(S)-3-((4-(4-氯苯基)哌啶-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈	B	4.586	370.5
32		(R)-3-((4-(4-氯苯基)哌啶-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈	B	4.561	370.5
33		3-((4-苯基哌啶-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈	D	3.107	334.2
34		3-((3-(4-氯苯基)氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈	B	4.129	326.3
35		(S)-3-((3-(4-氯苯基)氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈	B	4.211	326.3
36		(R)-3-((3-(4-氯苯基)氮杂环丁烷-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-腈	B	4.220	326.3

Ex	R'R''N-	名称	LCMS 方法	LCMS RT (min)	MS (ES+)
37		3-((3-苯基氧杂环丁烷-1-基)磺酰基)吡咯烷-1-睛	A	4.239	308.0

[0397]

[0398] 本发明化合物的生物学活性

[0399] 缩写：

- [0400] TAMRA 羧基四甲基若丹明
- [0401] PCR 聚合酶链反应
- [0402] PBS 磷酸缓冲盐水
- [0403] EDTA 乙二胺四乙酸
- [0404] Tris 2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇
- [0405] NP-40 Nonidet P-40,辛基苯氧基聚乙氧基
- [0406] 乙醇
- [0407] BSA 牛血清白蛋白
- [0408] PNS 周围神经系统
- [0409] BH3 Bcl-2同源性区域3
- [0410] PTEN 磷酸酶和张力蛋白(tensin)同系物
- [0411] 体外UCHL1抑制测试
- [0412] UCHL1的表达和纯化
- [0413] 将UCHL1构建体PCR放大和克隆为pFLAG-CMV-6a载体(Sigma-Aldrich),具有N-端FLAG标签。根据生产商的说明使用TransIT-LT1转染剂(Mirus),用FLAG-UCHL1转染HEK293T细胞。在转染之后40小时收获细胞。细胞用PBS洗涤一次并刮拭于裂解缓冲剂中(50mM Tris, pH 7.5, 150mM NaCl, 3mM EDTA, 0.5%NP40, 10%甘油, 5mMβ-巯基乙醇, 蛋白酶抑制剂(complete mini, Roche)和磷酸酶抑制剂(PhosSTOP mini, Roche))。裂解物在冰上温育30分钟,在4°C于1200rpm离心10分钟。将可溶的上清液加入在低盐缓冲剂(20mM Tris, pH 7.5, 150mM NaCl, 0.5mM EDTA, 5mMβ-巯基乙醇)中平衡的FLAG亲和力树脂(EZview Rad ANTI-FLAG M2亲和力凝胶, Sigma-Aldrich)并且于4°C旋转温育3小时。树脂于2000rpm旋转2分钟,除去上清液。树脂用低盐缓冲剂洗涤2次,用高盐缓冲剂(20mM Tris, pH 7.5, 500mM NaCl, 0.5mM EDTA, 5mMβ-巯基乙醇, 蛋白酶抑制剂(complete mini, Roche)和磷酸酶抑制剂(PhosSTOP mini, Roche))洗涤1次。为了洗脱结合的UCHL1,将洗脱缓冲剂(10mM Tris, pH 7.5, 150mM NaCl, 0.5mM EDTA, 10%甘油, 0.5%NP40, 5mMβ-巯基乙醇, 0.15mg/ml 3x FLAG肽(Sigma-Aldrich))加入树脂和在4°C旋转温育2.5小时。将树脂于4000rpm离心30秒,除去含有纯化FLAG-UCHL1的上清液并在-80°C储存。
- [0414] UCHL1生物化学动力学测试
- [0415] 在黑色384孔板(小体积, Greiner 784076)中以21μl的最终反应体积重复进行反应。将UCHL1在反应缓冲剂(20mM Tris, pH 7.5, 100mM NaCl, 0.05%吐温20, 0.5mg/ml BSA, 5mMβ-巯基乙醇)中稀释至0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5和1μl/孔的当量。优化缓冲液的最佳温度, pH, 还原剂, 盐, 温育时间和洗涤剂。加入作为荧光偏振底物的50nM的TAMRA标记的肽引发反应, 所述肽经由异肽键连接至泛素。在室温下温育反应且每2分钟读取, 持续120分钟。读数在Pherastar Plus(BMG Labtech)上进行。激发λ540nm; 发射λ590nm。
- [0416] UCHL1生物化学IC50测试
- [0417] 在96孔聚丙烯V底板(Greiner#651201)中以最终浓度的21倍于50%DMSO中制备稀释板(2100μM, 最终浓度100μM)。典型8点稀释系列是30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01μM(最终)。在黑色384孔板(小体积, Greiner 784076)中以21μl的最终反应体积重复进行反应。将1μl的50%DMSO或稀释化合物加至板。将UCHL1在反应缓冲剂(20mM Tris, pH 7.5, 100mM

NaCl, 0.05% 吐温20, 0.5mg/ml BSA, 5mM β -巯基乙醇) 中稀释至0.05 μ l/孔的当量, 将10 μ l稀释UCHL1加至化合物。将酶和化合物在室温温育30分钟。加入作为荧光偏振底物的50nM的TAMRA标记的肽引发反应, 所述肽经由异肽键连接至泛素。在加入底物之后立即和在室温下温育2小时之后读取反应。读数在Pherastar Plus (BMG Labtech) 上进行。激发 λ 为540nm; 发射 λ 为590nm。

[0418] 示范性化合物在UCHL1生物化学IC50测试中的活性

[0419] 范围:

[0420] A<0.1 μ M;

[0421] 0.1<B<1 μ M;

[0422] 1<C<10 μ M;

[0423] 10 μ M<D<100 μ M

[0424]	实施例	IC50范围	实施例	IC50范围
1	D	13	C	
2	C	14	D	
3	D	15	C	
4	C	16	D	
5	D	18	D	
6	D	19	B	
8	C	20	C	
9	C	24	D	
11	D	25	C	
12	C	26	D	

[0425] 在体外USP30抑制测试

[0426] USP30生物化学动力学测试。在黑色384孔板(小体积, Greiner 784076) 中以21 μ l的最终反应体积重复进行反应。将USP30 CD (57-517, #64-0057-050Ubiquigent) 稀释于反应缓冲剂(40mM Tris, pH 7.5, 0.005% 吐温20, 0.5mg/ml BSA, 5mM β -巯基乙醇) 中达到0, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1和0.5 μ l/孔的当量。优化缓冲液的最佳温度, pH, 还原剂, 盐, 温育时间和洗涤剂。加入作为荧光偏振底物的50nM的TAMRA标记的肽引发反应, 所述肽经由异肽键连接至泛素。反应在室温下温育和每2分钟读取, 持续120分钟。读数在Pherastar Plus (BMG Labtech) 上进行。激发 λ 为540nm; 发射 λ 为590nm。

[0427] USP30生物化学IC50测试

[0428] 在96孔聚丙烯V底板(Greiner#651201) 中以最终浓度的21倍在50% DMSO中制备稀释板(2100 μ M, 最终浓度100 μ M)。典型8点稀释系列将是100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03 μ M(最终)。在黑色384孔板(小体积, Greiner 784076) 中以21 μ l的最终反应体积重复进行反应。将1 μ l 50% DMSO或稀释化合物加至板。将USP30在反应缓冲剂(40mM Tris, pH 7.5, 0.005% 吐温20, 0.5mg/ml BSA, 5mM β -巯基乙醇) 中稀释至0.05 μ l/孔的当量和将10 μ l稀释USP30加至化合物。将酶和化合物在室温温育30分钟。加入作为荧光偏振底物的50nM的TAMRA标记的肽引发反应, 所述肽经由异肽键连接至泛素。在加入底物之后立即和在室温下温育2小时之后读取反应。读数在Pherastar Plus (BMG Labtech) 上进行。激发 λ 为540nm; 发射 λ 为590nm。

- [0429] 在USP30生物化学IC50测试中示范性化合物的活性
- [0430] 范围:
- [0431] A<0.1μM;
- [0432] 0.1<B<1μM;
- [0433] 1<C<10μM;
- [0434] 10μM<D<100μM

[0435]

实施例	IC50 范围	实施例	IC50 范围
1	B	21	B
2	B	22	D
3	B	23	B
4	B	24	B
6	C	25	B
7	C	26	B
8	B	27	D
9	B	28	B
10	C	29	C
11	B	30	A
13	B	31	A
14	B	32	A
15	B	33	B
16	B	34	B
17	C	35	B

[0436]

18	C	36	B
19	B	37	D
20	B		