



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106029639 B

(45)授权公告日 2019.01.08

(21)申请号 201580009034.X

(22)申请日 2015.02.17

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106029639 A

(43)申请公布日 2016.10.12

(30)优先权数据

PA201400086 2014.02.19 DK

(续)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.08.17

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/053327 2015.02.17

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/124576 EN 2015.08.27

(73)专利权人 H.隆德贝克有限公司

地址 丹麦渥尔比

(72)发明人 K·朱尔 M·马里戈 L·塔摩斯

T·延森

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

代理人 吴小瑛

(51)Int.Cl.

C07D 211/72(2006.01)

(续)

(56)对比文件

CN 102933564 A,2013.02.13,

CN 103261199 A,2013.08.21,

CN 103261199 A,2013.08.21,

CN 103403001 A,2013.11.20,

CN 103403001 A,2013.11.20,

CN 102933564 A,2013.02.13,

B

(54)发明名称

治疗阿尔茨海默病的BACE1抑制剂的2-氨基-3,5,5-三氟-3,4,5,6-四氢吡啶

(57)摘要

本发明针对BACE1酶的新颖抑制剂。本发明

WO 2012/147763 A1,2012.11.01,

CN 103429589 A,2013.12.04,

CN 103429589 A,2013.12.04,

CN 103502227 A,2014.01.08,

CN 103502227 A,2014.01.08,

US 8338413 B1,2012.12.25,

US 8338413 B1,2012.12.25,

WO 2013/027188 A1,2013.02.28,

WO 2013/027188 A1,2013.02.28,

WO 2012/168164 A1,2012.12.13,

WO 2012/168164 A1,2012.12.13,

WO 2012/147763 A1,2012.11.01,

Gary Probst et al..Small-molecule

BACE1 inhibitors: a patent literature review(2006–2011).《Expert Opin. Ther. Patents》.2012,第22卷(第5期),511–540.

Gary Probst et al..Small-molecule

BACE1 inhibitors: a patent literature review(2006–2011).《Expert Opin. Ther. Patents》.2012,第22卷(第5期),511–540.

Hans Hilpert et al.. β -Secretase

(BACE1) Inhibitors with High in Vivo Efficacy Suitable for Clinical Evaluation in Alzheimer's Disease.《J. Med. Chem.》.2013,第56卷3980–3995.

Hans Hilpert et al.. β -Secretase

(BACE1) Inhibitors with High in Vivo Efficacy Suitable for Clinical Evaluation in Alzheimer's Disease.《J. Med. Chem.》.2013,第56卷3980–3995. (续)

审查员 张鑫松

权利要求书5页 说明书40页 附图1页

的单独方面针对包括所述化合物的药物组合物以及这些化合物治疗多种障碍,例如阿尔茨海默病的用途,对这些障碍而言A β 沉积物的减少是有益的。

[接上页]

(30)优先权数据

PA201400349 2014.07.01 DK

(51)Int.Cl.

C07D 227/10(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

C07D 405/12(2006.01)

C07D 413/12(2006.01)

C07D 413/14(2006.01)

C07D 417/12(2006.01)

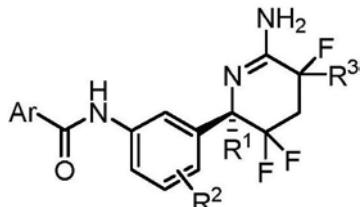
A61K 31/435(2006.01)

(56)对比文件

Thomas J. Woltering et al..BACE1
inhibitors: A head group scan on a series
of amides.《Bioorganic & Medicinal
Chemistry Letters》.2013,第23卷4239-4243.

Thomas J. Woltering et al..BACE1
inhibitors: A head group scan on a series
of amides.《Bioorganic & Medicinal
Chemistry Letters》.2013,第23卷4239-4243.

1. 具有化学式I的化合物



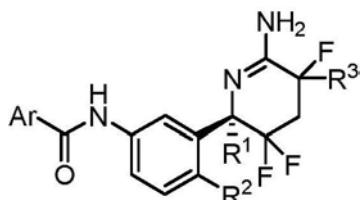
Ar选自下组,该组由以下各项组成:苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、1,2,4-三唑基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、1,3,4-噻二唑基、异噻唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、呋咱基以及1,2,4-噻二唑基,并且其中该Ar任选地被一个或多个卤素、CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆氟烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

R¹是C₁-C₃烷基或C₁-C₃氟烷基;

R²是氢、卤素、C₁-C₃氟烷基或C₁-C₃烷基;

R³是C₁-C₃烷基;或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中该化合物具有化学式Ia



化学式 Ia;

或其药学上可接受的盐。

3. 如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹是CH₃。

4. 如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R²是F或H。

5. 如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³是CH₃。

6. 如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Ar任选地被一个或多个F、Cl、CN、C₁-C₃烷基、C₁-C₃氟烷基或C₁-C₃烷氧基取代。

7. 如权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中立体化学是(2R,5S)。

8. 一种化合物,其中该化合物选自下组,该组由以下各项组成:

N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-氟吡啶酰胺;

N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-氟吡啶酰胺;

N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-氯吡啶酰胺;

N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-氰基吡啶酰胺;

N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺;

N-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺；以及

N-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-2-甲基噁唑-4-甲酰胺，或

其药学上可接受的盐。

9. 如权利要求8所述的化合物，其中该化合物选自下组，该组由以下各项组成：

N-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-氟吡啶酰胺，以及

N-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺，或

其药学上可接受的盐。

10. 一种化合物，其中该化合物选自下组，该组由以下各项组成：

N-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-氟吡啶酰胺；

N-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-氟吡啶酰胺；

N-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-氯吡啶酰胺；

N-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-氰基吡啶酰胺；

N-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺；

N-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺；

N-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-2-甲基噁唑-4-甲酰胺；

N-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-噁唑-2-甲酰胺；

N-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺；

N-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-4-甲基噁唑-2-甲酰胺；

N-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-(三氟甲基)吡啶酰胺；

N-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-甲氧基嘧啶-2-甲酰胺；

N-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-2-(二氟甲基)噁唑-4-甲酰胺；

N-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-

基)-4-(氟甲基)噁唑-2-甲酰胺；

N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-4-(氟甲基)噁唑-2-甲酰胺；

N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-甲氧基吡啶酰胺；

N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-氰基-3-甲基吡啶酰胺；

N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-甲酰胺；

N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺；

N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺；

N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；

N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺；

N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺；

N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-甲氧基噁唑-2-甲酰胺；

N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-4-甲基噁唑-2-甲酰胺；

N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-(三氟甲基)吡啶酰胺；

N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-2-(二氟甲基)噁唑-4-甲酰胺；

N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-4-(氟甲基)噁唑-2-甲酰胺；

N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-4-(氟甲基)噁唑-2-甲酰胺；

N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-氰基吡啶酰胺；

N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-氯吡啶酰胺；

N- (3- ((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-2-甲基噁唑-4-甲酰胺；

N- (3- ((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺；

N- (3- ((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基) 嘻唑-2-甲酰胺；

N- (3- ((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺；

N- (3- ((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-1-二甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺；

N- (3- ((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺；

N- (3- ((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-3-甲基异噁唑-5-甲酰胺；

N- (3- ((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-甲基呋喃-2-甲酰胺；

N- (3- ((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-2-甲基噁唑-5-甲酰胺；

N- (3- ((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-(甲氧基-d₃) 吡啶酰胺；

N- (3- ((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-4-氯苯甲酰胺；

N- (3- ((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-(二氟甲氧基) 吡啶酰胺；

N- (3- ((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-3-氟-5-甲氧基吡啶酰胺；

N- (3- ((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-2,5-二甲基噁唑-4-甲酰胺；

N- (3- ((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-(甲氧基-d₃) 吡啶酰胺；以及

N- (3- ((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-氟-3-甲基吡啶酰胺，或

其药学上可接受的盐。

11. 如权利要求10所述的化合物，其中该化合物选自下组，该组由以下各项组成：

N- (3- ((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-氟吡啶酰胺，

N- (3- ((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺，

N- (3- ((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-甲基吡啶酰胺，

基)-5-甲氧基吡啶酰胺，

N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-氰基-3-甲基吡啶酰胺，以及

N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟-苯基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺，或

其药学上可接受的盐。

12.药物组合物，包括如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

13.如权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于生产治疗阿尔茨海默病的药剂的用途。

治疗阿尔茨海默病的BACE1抑制剂的2-氨基-3,5,5-三氟-3,4,5,6-四氢吡啶

发明领域

[0001] 本发明提供了充当BACE1抑制剂的化合物。本发明的单独方面针对包括所述化合物的药物组合物以及这些化合物治疗阿尔茨海默病的用途。

背景技术

[0002] 痴呆是临床综合征,其特征在于由不能通过正常衰老解释的多个认知区缺陷、功能显著下降和不存在谵妄。另外,经常存在神经精神症状和局灶性神经发现。基于病因学,将痴呆进一步分类。阿尔茨海默病(AD)是痴呆的最常见原因,其次是混合型AD和血管性痴呆、血管性痴呆、路易体痴呆(DLB)以及额颞叶痴呆。

[0003] β -淀粉样沉积物和神经原纤维缠结被认为是与AD相关的主要病理性表征,AD由记忆、认知、推理、判断以及取向的丧失表征。随着疾病发展,还受影响的是运动、感觉和语言能力,直到出现多种认知功能的整体缺损。 β -淀粉样沉积物主要是A β 肽的凝集体,该凝集体转而是作为 β -成淀粉样途径的一部分的淀粉样前体蛋白(APP)蛋白水解的产物,A β 肽产生自一种或多种 γ -分泌酶在C-末端裂解APP并且 β -分泌酶(BACE1)在N-末端裂解APP,该 β -分泌酶又称天冬氨酸蛋白酶2。BACE1活性与自APP生成A β 肽直接相关。

[0004] 研究表明BACE1的抑制妨碍A β 肽的产生。此外,BACE1与其底物APP共定位于高尔基体和胞吞区室中(威廉M(Willem M)等人,细胞与发育生物学研讨会(Semin.Cell Dev.Biol),2009,20,175-182)。小鼠敲除研究已经证实了不存在淀粉样蛋白肽形成,同时这些动物是健康且能育的(大野M(Ohno M)等人,疾病神经生物学(Neurobiol.Dis.),2007,26, 134-145)。过量表达APP小鼠中的BACE1遗传消除已经证实了不存在斑块形成以及认知缺陷的逆转(大野M(Ohno M)等人,神经元(Neuron); 2004,41,27-33)。在散发性AD患者的脑中BACE1水平是升高的(汉佩尔(Hampe1)和沈(Shen),临床与实验室研究斯堪的纳维亚杂志(Scand.J.Clin.Lab.Invest.) 2009,69,8-12)。

[0005] 这些聚合性发现表明,BACE1的抑制可以作为用于治疗AD以及A β 沉积的减少对其而言有益的障碍的治疗靶标。

[0006] 在温哥华举行的2012阿尔茨海默病协会国际会议(Alzheimer's Association International Conference in Vancouver)中,若干药物研发者通告了其处于临床试验中的BACE1抑制剂。礼来制药厂(Eli Lilly)科学家报告了已经进入II期研究的LY2886721的临床前研究。默克公司(Merck)展示了一系列详细说明其BACE抑制剂MK-8931的I期研究的海报,并且通告了单独的III期研究的开始,这些研究将在罹患前驱阿尔茨海默病的人中测试该化合物持续两年。在过去的几年中,已经公开了众多针对BACE1抑制剂的专利申请。

[0007] 阿斯利康(AstraZeneca)于2012年10月通告了AZD3839的发现,AZD3839是一种用于治疗AD的有效且选定的BACE1抑制剂临床候选物(杰普逊,F.(Jeppsson,F.)等人,JBC,2012,287,41245-41257)。导致发现AZD3839的努力被进一步描述于吉恩曼,T.(Ginman,T.)等人,药物化学杂志(Journal of Medicinal Chemistry),2013,56,4181-4205中。吉恩曼

(Ginman) 公开物描述了克服与AZD3839的发现与鉴定相联系的问题。这些问题涉及这些化合物的弱的血脑屏障穿透性和P-糖蛋白介导的外排,从而导致缺乏脑暴露。

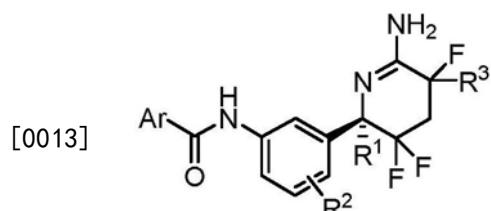
[0008] 吉恩曼 (Ginman) 原稿假定这些差异在很大程度上归因于核心结构并且提供了结构活性关系数据,其中根据核心亚型,将报道的化合物的体外特性给出于四个表中。在表4中,描述了一系列含脒化合物,这些化合物从活性视角被认为是令人感兴趣的。然而,数据暗示含脒核心未展示出有利的血脑屏障穿透曲线。

[0009] 来自豪夫迈·罗氏公司 (Hoffmann-La Roche) 和锡耶纳生物技术 (Siena Biotech) 的研究人员也报道了含脒化合物的发现(沃尔特林,T.J(Woltering, T.J.)等人,生物有机化学与医药化学通讯 (Bioorg. Med. Chem. Lett.) 2013,23,4239–4243)。发现这些化合物(该文章中化合物17和18)不具有任何体内作用(野生型小鼠脑中缺少A_B40减少)。

[0010] 发明概述

[0011] 与吉恩曼 (Ginman) 等人和沃尔特林,T.J(Woltering, T.J.)等人的教导相反,诸位发明人已经发现了一系列脒化合物,这些脒化合物是脑穿透的并且因此在外周给药所述化合物后能够在脑中抑制BACE1。因此,本发明涉及具有BACE1抑制活性的新颖化合物,涉及其制备,涉及其医学用途并且涉及包括它们的药剂。

[0012] 本发明的目的在于提供抑制BACE1的化合物。因此,本发明涉及具有化学式I的化合物。



化学式 I

[0014] Ar选自下组,该组由以下各项组成:苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、吡唑基、1,2,4-三唑基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、1,3,4-噻二唑基、异噻唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、呋咱基以及1,2,4-噻二唑基并且其中该Ar任选地被一个或多个卤素、CN、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆氟烷基或C₁-C₆烷氧基取代;

[0015] R¹是C₁-C₃烷基或C₁-C₃氟烷基;

[0016] R²是氢、卤素、C₁-C₃氟烷基或C₁-C₃烷基;并且

[0017] R³是C₁-C₃烷基;或其药学上可接受的盐。

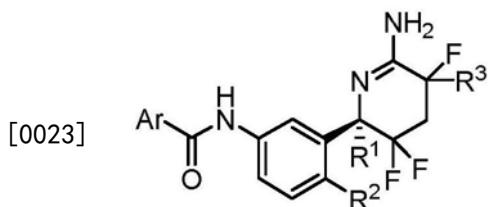
[0018] 本发明进一步提供了药物组合物,该药物组合物包括治疗有效量的具有化学式I的化合物以及药学上可接受的载体。

[0019] 本发明提供了治疗罹患阿尔茨海默病的受试者的方法,该方法包括向该受试者给予治疗有效量的具有化学式I的化合物。

[0020] 本发明是针对如在化学式I中定义的化合物用于生产治疗阿尔茨海默病的药剂的用途。

[0021] 立即在下文提供本发明的另外的实施例:

[0022] 在一个实施例中,该化合物具有化学式Ia



化学式 Ia;

- [0024] 或其药学上可接受的盐。
- [0025] 在一个实施例中, R¹是CH₃。
- [0026] 在一个实施例中, R²是F或H。
- [0027] 在一个实施例中, R³是CH₃。
- [0028] 在一个实施例中, Ar任选地被一个或多个F、Cl、CN、C₁-C₃烷基、C₁-C₃氟烷基或C₁-C₃烷氧基取代。
- [0029] 在一个实施例中, 立体化学是(2R, 5S)。
- [0030] 在一个实施例中, Ar是任选地取代的苯基。
- [0031] 在一个实施例中, Ar是任选地取代的吡啶基。
- [0032] 在一个实施例中, Ar是任选地取代的嘧啶基。
- [0033] 在一个实施例中, Ar是任选地取代的吡嗪基。
- [0034] 在一个实施例中, Ar是任选地取代的咪唑基。
- [0035] 在一个实施例中, Ar是任选地取代的吡唑基。
- [0036] 在一个实施例中, Ar是任选地取代的1,2,4-三唑基。
- [0037] 在一个实施例中, Ar是任选地取代的噻吩基。
- [0038] 在一个实施例中, Ar是任选地取代的噁唑基。
- [0039] 在一个实施例中, Ar是任选地取代的异噁唑基。
- [0040] 在一个实施例中, Ar是任选地取代的1,3,4-噻二唑基。
- [0041] 在一个实施例中, Ar是任选地取代的噻唑基。
- [0042] 在一个实施例中, Ar是任选地取代的异噻唑基。
- [0043] 在一个实施例中, Ar是任选地取代的1,3,4-噁二唑基。
- [0044] 在一个实施例中, Ar是任选地取代的1,2,4-噁二唑基。
- [0045] 在一个实施例中, Ar是任选地取代的呋咱基。
- [0046] 在一个实施例中, Ar是任选地取代的1,2,4-噻二唑基。
- [0047] 在本发明的单独实施例中, 该化合物选自披露于实验部分的示例化合物中的一种。
- [0048] 单独实施例是针对药物组合物, 该药物组合物包括该化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。
- [0049] 另一个实施例是针对治疗阿尔茨海默病的方法, 该方法包括给予治疗有效量的该化合物。
- [0050] 又另一个实施例是针对化合物用于生产治疗阿尔茨海默病的药剂的用途。
- [0051] 一个实施例是用于在疗法中使用的化合物。
- [0052] 又另一个实施例是针对用于在治疗阿尔茨海默病中使用的化合物。

[0053] 也被包括在本发明中的是同位素标记的化合物,这些化合物与化学式I 中要求的那些相同,其中一个或多个原子被具有与自然界中经常发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子置换。可以被掺入本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、硫、氟、氯以及碘的同位素,例如分别为²H、³H、¹³C、¹¹C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl以及¹²⁵I。本发明的化合物、其前药以及包含上述同位素和/或其他原子的其他同位素的所述化合物或所述前药的药学上可接受的盐位于本发明的范围内。本发明的某些同位素标记的化合物,例如掺入放射性同位素(包括但不限于³H和¹⁴C)的那些,在药物和/或底物组织分布测定中是有用的。

[0054] 附图简要说明

[0055] 图1示出了如发现于晶体结构的不对称单位中的两个分子。使用的X射线方法不能区分氢(¹H)和氘(D或²H)。因此,将d3-甲氧基中的氘原子描绘为氢。

[0056] 发明详述

[0057] 本发明是基于以下发现,具有化学式I的化合物是BACE1的抑制剂,并且正因为如此,有用于治疗相关障碍。下文更加详细地解释本发明的某些方面,但是本说明不旨在是本发明以其而实施的所有不同方式,或可以加入本发明中的所有特征的详细编录。因此,以下说明旨在阐明本发明的一些实施例,并不旨在完全详细说明出其所有排列、组合以及变化。

[0058] 如在此所使用,术语“C₁-C₆烷基”是指具有从一个至六个(包含端值)碳原子的直链或支链饱和烃。此类取代基的实例包括但不限于,甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丙基、正戊基以及正己基。类似地,术语“直链或支链C₁-C₃烷基”是指具有从一个至三个(包含端值)碳原子的饱和烃。此类取代基的实例包括但不限于,甲基、乙基和正丙基。

[0059] 同样地,术语“C₁-C₆烷氧基”是指具有从一个至六个(包含端值)碳原子并且开放原子价在氧上的直链或支链饱和烷氧基。此类取代基的实例包括但不限于,甲氧基、乙氧基、正丁氧基、叔丁氧基以及正己氧基。“C₁-C₆烷氧基”任选地被一个或多个氟原子取代。

[0060] 如在此所使用,术语“C₁-C₆氟烷基”是指具有从一个至六个(包含端值)碳原子的被一个或多个氟原子取代的直链或支链饱和烃。此类取代基的实例包括但不限于,三氟甲基、五氟乙基、1-氟乙基、单氟甲基、二氟甲基、1,2-二氟乙基以及3,4-二氟己基。类似地,术语“直链或支链C₁-C₃氟烷基”是指具有从一个至三个(包含端值)碳原子,每个碳原子被一个或多个氟原子取代的饱和烃。

[0061] 术语“卤素”是指氟、氯、溴以及碘。

[0062] 术语“C₂-6-烯基”是指具有从两个至六个碳原子和一个双键的支链或非支链烯基,包括但不限于乙烯基、丙烯基和丁烯基。

[0063] 术语“C₂-6-炔基”应意指具有从两个至六个碳原子和一个三键的支链或非支链炔基,包括但不限于乙炔基、丙炔基和丁炔基。

[0064] 贯穿本说明书和权利要求书,每个化合物编号都对应于在其中披露了生产方法的实验的编号。化合物4和18已经使用如披露于实例4a和18a中的修饰的生产方法进行了再合成。

[0065] 如在此所使用,当应用于本发明的化合物时,短语“有效量”旨在表示足以引起预期的生物效应的量。当应用于本发明的化合物时,短语“治疗有效量”旨在表示足以改善、减

轻、稳定、逆转、减慢或延缓障碍或疾病状态的进展、或者该障碍或疾病的症状的进展的该化合物的量。在实施例中，本发明的方法提供了化合物组合的给药。在此类情况下，“有效量”是足以引起预期的生物效应的该组合的量。

[0066] 如在此所使用，术语“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”意指改善或逆转疾病或障碍的进展或严重性、或者改善或逆转这种疾病或障碍的一种或多种症状或副作用。如在此所使用，“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”还意指抑制或阻断，如延迟、阻止、限制、阻碍或妨碍疾病或障碍的系统、病症或状态的进展。出于本发明的目的，“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”另外意指用于获得有益的或希望的临床结果的方法，其中“有益的或希望的临床结果”包括但不限于症状的缓解、障碍或疾病程度的减小、稳定化的(即没有恶化的)疾病或障碍状态、疾病或障碍状态的延缓或减慢、疾病或障碍状态的改善或减轻、以及疾病或障碍的缓解，不论是部分地或全部地、可检出的或不可检出的。

[0067] 本发明还提供了治疗疾病或障碍的方法，该方法包括向对其有需要的哺乳动物给予治疗有效量的至少一种本发明的化合物或其药学上可接受的盐，其中该疾病或障碍是神经退行性或认知疾病或障碍。

[0068] 在本发明的实施例中，该神经退行性或认知疾病或障碍是阿尔茨海默病、轻度认知缺损、21三体综合征(唐氏综合征)、大脑淀粉样血管病、带有荷兰型淀粉样变性的遗传性脑出血(Hereditary Cerebral Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-Type, HCHWA-DT)、退行性痴呆、肌萎缩性侧索硬化、创伤性脑损伤或中风。

[0069] 在实施例中，该疾病或障碍是周围淀粉样变性，例如淀粉样神经病变或胰腺炎。

[0070] 在实施例中，该疾病或障碍是周围神经损害。

[0071] 本发明提供了治疗患者的阿尔茨海默病的方法，该方法包括向对这样的治疗有需要的患者给予治疗有效量的至少一种具有化学式I的化合物。

[0072] 本发明进一步提供了抑制患者的BACE1的方法，该方法包括向对其有需要的患者给予治疗有效量的至少一种具有化学式I的化合物。

[0073] 本发明还提供了抑制 β -分泌酶介导的裂解淀粉样前体蛋白的方法，该方法包括向对这样的治疗有需要的患者给予治疗有效量的至少一种具有化学式I的化合物。

[0074] 在另外的实施例中，本发明提供了具有化学式I的化合物用于生产治疗阿尔茨海默病的药剂的用途。本发明还提供了具有化学式I的化合物用于生产抑制BACE1的药剂的用途。本发明进一步提供了具有化学式I的化合物用于生产抑制AB肽的产生或积累的药剂的用途。

[0075] 本发明还提供了用于在患者的疗法中使用，例如在治疗阿尔茨海默病中使用或用于减缓患者的轻度认知缺损发展为阿尔茨海默病的具有化学式I的化合物。

[0076] 在另外的实施例中，本发明提供了适于以上治疗和用途中的任一种的药物配制品。

[0077] 在一些实施例中，本发明的方法的哺乳动物是人。

[0078] 在其他实施例中，本发明的方法的患者是人类患者。

[0079] 在本发明的一些实施例中，治疗神经退行性或认知疾病或障碍的至少一种症状。

[0080] 药学上可接受的盐

[0081] 本发明还包括本发明化合物的盐，典型地是药学上可接受的盐。此类盐包括药学

上可接受的酸加成盐。酸加成盐包括无机酸和有机酸的盐。

[0082] 适合的无机酸的代表性实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸以及类似物。适合的有机酸的代表性实例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、反丁烯二酸、乙醇酸、衣康酸、乳酸、甲烷磺酸(methanesulfonic)、顺丁烯二酸、苹果酸、丙二酸、苯乙醇酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水杨酸、丁二酸、甲烷磺酸(methane sulfonic)、乙烷磺酸、酒石酸、抗坏血酸、帕莫(pamoic)酸、双亚甲基水杨酸、乙烷二磺酸、葡萄糖酸、柠檬酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、茶碱乙酸以及8-卤代茶碱(例如,8-溴茶碱以及类似物)。药学上可接受的无机或有机酸加成盐的另外的实例包括在S.M.贝尔热(S.M.Berge)等人,药物科学杂志(J.Pharm.Sci.),1977,66,2中列出的药学上可接受的盐。

[0083] 此外,本发明的化合物能以未溶剂化形式存在以及以与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等的溶剂化形式存在。

[0084] 本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心并且意图在于,作为分离的、纯的或部分纯化的光学异构体的任何光学异构体(即对映异构体或非对映异构体)及其任何混合物(包括外消旋混合物)(即立体异构体的混合物)都被包括在本发明的范围内。

[0085] 在此上下文中,应该理解的是,当指明对映异构体形式时,则该化合物处于对映异构体过量,例如基本处于纯的形式。因此,本发明的一个实施例涉及具有至少60%、至少70%、至少80%、至少85%、至少90%、至少96%、优选至少98%的对映异构体过量的本发明的化合物。

[0086] 可以通过已知方法将外消旋形式拆分为旋光对映体,例如通过用光学活性酸分离其非对映异构盐并且通过用碱处理来离析光学活性胺化合物。可以例如通过分步结晶来实现此类非对映异构体盐的分离。适于此目的的光学活性酸可以包括但不限于d-或l-酒石酸、苯乙醇酸或樟脑磺酸。另一种用于将外消旋体拆分为旋光对映体的方法是基于在光学活性基质上的层析。本发明的化合物还可以通过从手性衍生化试剂(例如,手性烷基化或酰基化试剂)形成并层析分离非对映异构体衍生物,随后裂解手性助剂来拆分。以上方法中的任一种都可以应用于拆分本发明的化合物的旋光对映体自身或应用于拆分合成的中间体的旋光对映体,然后可以通过在此描述的方法将其转化为作为本发明的化合物的光学活性拆分的终产物。

[0087] 可以使用本领域的普通技术人员已知的用于拆分光学异构体的另外的方法。此类方法包括由J.杰奎斯(J.Jaques)、A.科勒特(A.Collect)和S.维伦(S.Wilen)在“对映异构体,外消旋体与拆分(Enantiomers, Racemates, and Resolutions)”,约翰威利父子(John Wiley and Sons),纽约,1981中讨论的那些。光学活性化合物还可以制备自光学活性起始材料。

[0088] 药物组合物

[0089] 本发明进一步提供了药物组合物,该药物组合物包括治疗有效量的具有化学式I的化合物以及药学上可接受的载体。本发明还提供了药物组合物,该药物组合物包括治疗有效量的披露于本说明书中,例如披露于实验部分中的具体化合物中的一种以及药学上可接受的载体。

[0090] 本发明的化合物能以单剂量或多剂量形式单独给予或与药学上可接受的载体或

赋形剂组合给予。根据本发明的药物组合物可以用药学上可接受的载体或稀释剂以及任何其他已知的佐剂和赋形剂根据常规技术配制,这些常规技术是例如在以下中披露的技术:雷明顿:药学科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),第21版,特洛伊(Troy)编,利平科特·威廉斯&威尔金斯(Lippincott Williams&Wilkins),巴尔的摩,马里兰州,美国。

[0091] 用于经口给予的药物组合物包括固体剂型,例如胶囊、片剂、糖衣丸、丸剂、锭剂、粉剂以及颗粒剂。适当时,根据本领域中熟知的方法,这些组合物可以制备为具有包衣,例如肠溶衣,或者它们可以被配制以提供活性成分的控制释放,例如持续或长久释放。用于经口给予的液体剂型包括溶液、乳液、悬浮液、糖浆以及酏剂。用于非经肠给予的药物组合物包括无菌水性及非水性可注射溶液、分散液、悬浮液或乳液以及欲在使用之前在无菌可注射溶液或分散液中复水的无菌粉剂。其他适合的给予形式包括但不限于,栓剂、喷雾剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、吸入剂、皮肤贴片以及植入物。

[0092] 典型的经口剂量范围在每日约0.01mg/kg体重至约100mg/kg体重。

[0093] 本发明的化合物通常以游离物质形式或以其药学上可接受的盐形式利用。一个实例是具有游离碱效用的化合物的酸加成盐。当具有化学式I的化合物含有游离碱时,此类盐以常规方式通过用一摩尔当量的药学上可接受的酸处理具有化学式I的游离碱的溶液或悬浮液来制备。适合的有机酸及无机酸的代表性实例描述于上文。

[0094] 适合的药物载体包括惰性固体稀释剂或填料、无菌水溶液以及各种有机溶剂。固体载体的实例包括乳糖、白土、蔗糖、环糊精、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸以及纤维素的低级烷基醚。液体载体的实例包括但不限于,糖浆、花生油、橄榄油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧化乙烯以及水。类似地,该载体或稀释剂可以包括单独或与蜡混合的本领域中已知的任何持续释放材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。通过组合具有化学式I的化合物与药学上可接受的载体而形成的药物组合物接着以多种适于所披露的给予途径的剂型容易地给予。这些配制品可以方便地通过药学领域已知的方法以单位剂量型呈现。

[0095] 若将固体载体用于经口给予,则该制剂可以被压片、以粉剂或丸粒形式置于硬明胶胶囊中或它可呈糖锭或锭剂形式。固体载体的量将广泛变化,但将在每剂量单位从约25mg至约1g的范围。若使用液体载体,则该制剂可以呈糖浆、乳液、软明胶胶囊或无菌可注射液体(例如水性或非水性液体悬浮液或溶液)形式。

[0096] 实验部分

[0097] 可以通过以下反应方案1-3和实例中所概述的方法制备本发明的具有通式I的化合物(其中R¹、R²、R³以及Ar如上所定义)。在所描述的方法中,使用其本身为本领域的熟练化学师已知或对本领域的普通技术人员而言可以是显而易见的变体或修饰是可能的。此外,根据以下反应方案和实例,用于制备本发明的化合物的其他方法对本领域的普通技术人员而言将是容易显而易见的。

[0098] 例如,方案1-2描述了在合成本发明的化合物的过程中使用选择性保护基。本领域的普通技术人员将能够选择用于具体反应的适当保护基。此外,在下文描述的合成方法中,对于例如氨基、酰胺基、醛及羟基的取代基而言,掺入保护和脱保护策略可以是必要的,以合成具有化学式I的化合物。此类基团保护和脱保护的方法在本领域是熟知的,并且可以发

现于T.格林 (T.Green) 等人,有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis),1991,第2版,约翰威利父子(John Wiley&Sons),纽约中。

[0099] 对于能以两种或更多种互变异构体的混合物或两种或更多种互变异构体的平衡状态存在的化合物而言,在方案中仅体现了一种互变异构体,尽管它可能不是最稳定的互变异构体。对于能以对映异构体、立体异构体或几何异构体形式存在的化合物而言,指明了其几何构型;否则的话,该结构表示立体异构体的混合物。

[0100] 使用以下方法获得分析性LC-MS数据。

[0101] 方法A:

[0102] 在沃特斯(Waters) Acquity UPLC-MS上运行LC-MS,其由以下各项组成:包括柱管理器的沃特斯Aquity、二元溶剂管理器、样品组织器、PDA检测器(在254nm下操作)、ELS检测器以及配备有以正离子模式操作的 APPI源的TQ-MS。

[0103] LC-条件:该柱是Acquity UPLC BEH C18 1.7μm;2.1x 50mm,在60℃下操作,二元梯度为1.2ml/min,该二元梯度由水+0.05%三氟乙酸(A)和乙腈+5%水+0.05%三氟乙酸组成。梯度:0.00min:10%B;1.00min: 100%B;1.01min:10%B;1.15min:10%B。总运行时间:1.15min。

[0104] 方法B:

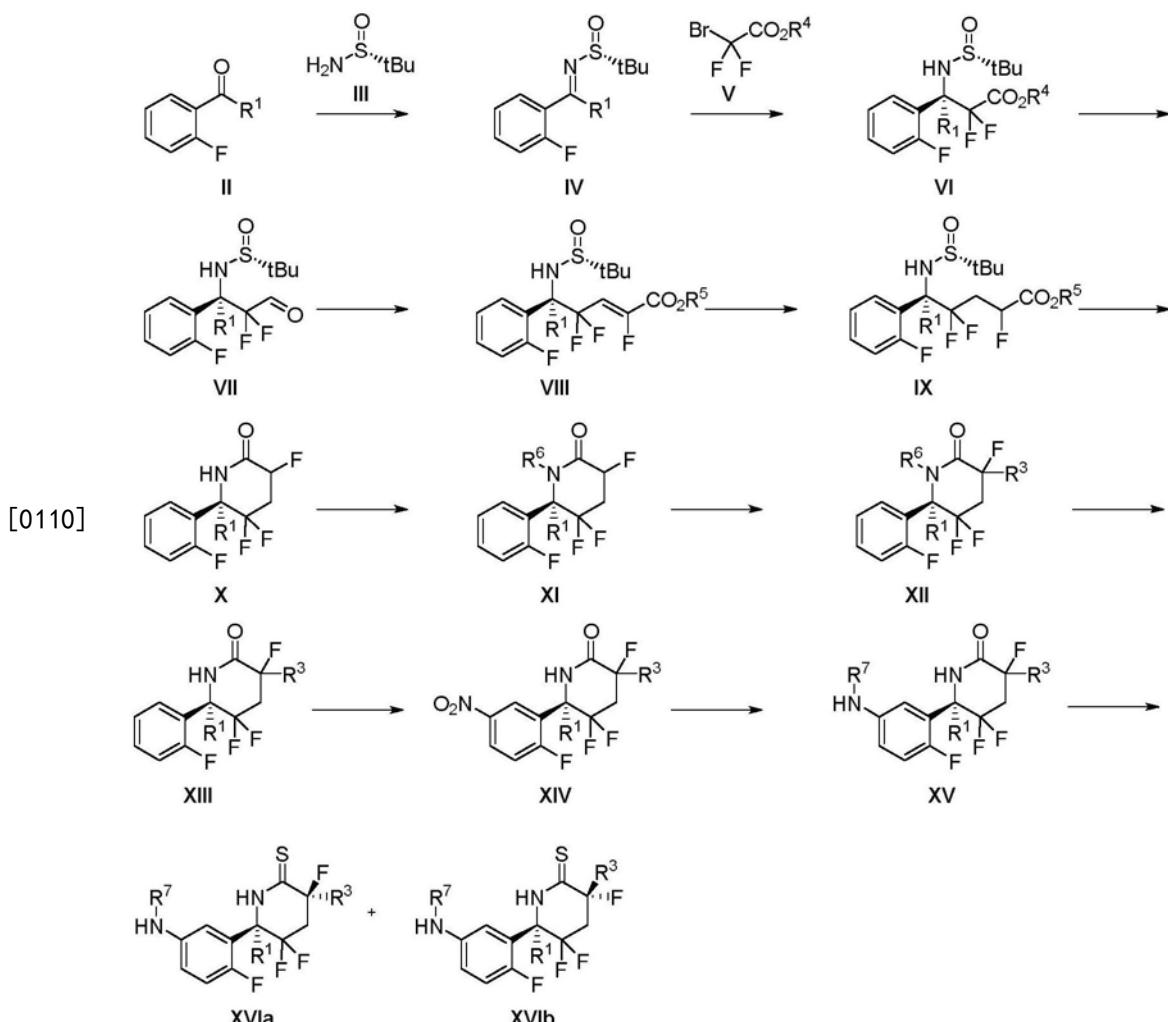
[0105] 在沃特斯Aquity UPLC-MS上运行LC-MS,其由以下各项组成:包括柱管理器的沃特斯Aquity、二元溶剂管理器、样品组织器、PDA检测器(在 254nm下操作)、ELS检测器以及配备有以正离子模式操作的APPI源的 SQ-MS。

[0106] LC-条件:该柱是Acquity UPLC BEH C18 1.7μm;2.1x 150mm,在 60℃下操作,二元梯度为0.6ml/min,该二元梯度由水+0.05%三氟乙酸 (A) 和乙腈+5%水+0.03%三氟乙酸组成。梯度:0.00min:10%B;3.00 min:99.9%B;3.01min:10%B;3.60min:10%B。总运行时间:3.60 min。

[0107] 在Bruker Avance AV-III-600仪器上于600MHz下记录¹H NMR光谱。以相对ppm值表示化学位移值。以下缩写用于NMR信号的多重性:s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,dd=双二重峰,ddd=双双二重峰,dt=双三重峰,br=宽峰并且m=多重峰。

[0108] 作为举例并且其中苯环的邻位中R²是氟,可以如方案1所示制备具有通式XVIa和XVIb的化合物。

[0109] 方案1



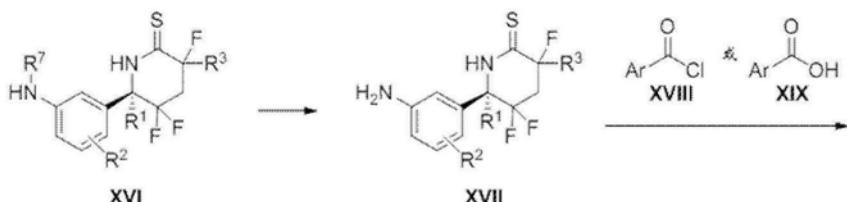
[0111] 其中R¹和R³是如在化学式I下定义的,R⁴和R⁵是烷基(例如甲基或乙基)并且R⁶和R⁷独立地选自胺保护基(例如叔丁氧基羰基)。

[0112] 具有通式IV的化合物(方案1)可以通过使具有通式II的化合物与亚磺酰胺(例如III)在路易斯酸(Lewis acid)/干燥剂(例如四乙氧基钛)的存在下反应来制备。在Zn粉的存在下或在二乙基锌和三(三苯基膦)铑(I)氯化物的存在下,用具有通式V的化合物(例如溴二氟乙酸乙酯)处理具有通式IV的化合物给出具有通式VI的化合物。具有通式VII的化合物从具有通式VI的化合物通过用还原剂(例如氢化二异丁基铝)处理而获得。在一些情况下,化合物VII可以处于水合物形式或其低聚物形式。在氯化锂和碱(例如N,N-二异丙基乙胺)的存在下,用例如2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯的条件处理具有通式VII的化合物给出具有通式VIII的化合物。通过在催化剂(例如钯碳)的存在下氢化具有通式VIII的化合物获得具有通式IX的化合物。通过在甲醇中用酸(例如盐酸)处理具有通式IX的化合物,随后在甲醇中用碳酸钾处理来获得具有通式X的化合物。通过在催化量的DMAP(N,N-二甲基-4-氨基-吡啶)存在下,用二碳酸二叔丁酯处理具有通式X的化合物获得具有通式XI的化合物。通过用碱(例如六甲基二硅基胺基锂)处理具有通式XI的化合物,随后用烷基卤进行烷基化来获得具有通式XII的化合物。将具有通式XII的化合物脱保护给出具有通式XIII的化合物,然后使用硝酸将其硝化,以给出具有通式XIV的化合物。将具有通式XIV的化合物的硝基还原,随后保护形成的苯胺部分给出具有通式XX的化合物。用试剂(例如劳氏试剂

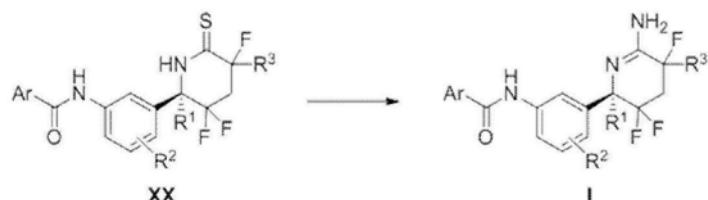
(Lawesson's reagent, 2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫杂二磷杂丁环-2,4-二硫化物)处理具有通式XV的化合物,随后层析分离给出具有通式XVIa和XVIb的化合物。

[0113] 具有通式I的化合物可以如方案2所示制备。

[0114] 方案2



[0115]



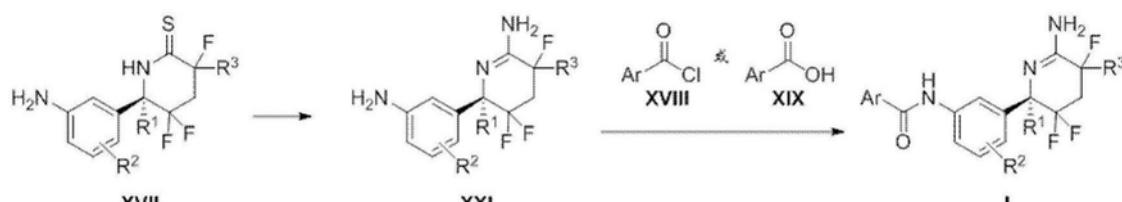
[0116] 其中R¹、R²、R³及Ar是如在化学式I下定义的并且R⁷是胺保护基(例如叔丁氧基羰基)。

[0117] 可以通过将具有通式XVI的化合物脱保护获得具有通式XVII的化合物(方案2)。可以通过使用本领域的熟练化学师已知的程序,使具有通式XVII的化合物与具有通式XVIII的羧酰氯反应或通过与具有通式XIX的羧酸反应制备具有通式XX的化合物。用氨处理具有通式XX的化合物给出具有通式I的化合物。在一些情况下,添加氧化剂(例如叔丁基过氧化氢物)对于协助反应而言可能是必要的。

[0118] 具有通式I的化合物可以如方案3所示制备。

[0119] 方案3

[0120]

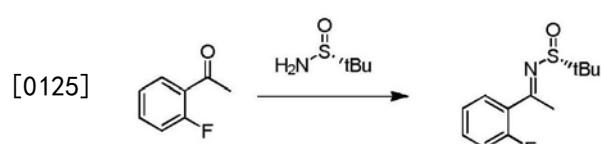


[0121] 其中R¹、R²、R³及Ar是如在化学式I下定义的。

[0122] 可以通过用氨处理具有通式XVII的化合物获得具有通式XXI的化合物(方案3)。可以通过使用本领域的熟练化学师已知的程序,使具有通式XXI的化合物与具有通式XVIII的羧酰氯反应或通过与具有通式XIX的羧酸反应制备具有通式I的化合物。

[0123] 中间体的制备

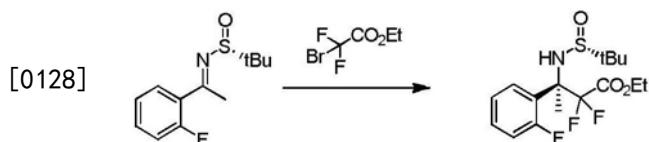
[0124] 中间体:(R)-N-(1-(2-氟苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺



[0126] 将1-(2-氟苯基)乙酮(15g, 109mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(15.79g, 130mmol)放置于配备有回流冷凝器的圆底烧瓶中。添加四氢呋喃(90ml)(用4Å MS干燥),随

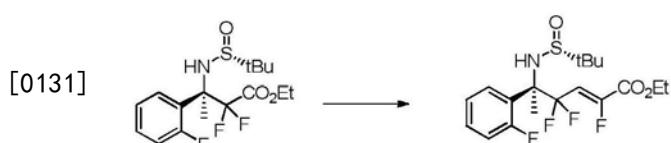
后添加 $Ti(OEt)_4$ (49.5g, 217mmol) 并且将所得黄色溶液在温和回流下搅拌过夜。允许反应冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯 (200mL) 中并在剧烈搅拌下滴加盐水 (100mL)。添加盐水导致立即形成大量的白色沉淀。在室温下搅拌10min 后, 将悬浮液通过硅藻土塞使用乙酸乙酯洗脱进行过滤。将滤液转移至分液漏斗中, 将层分离, 并且有机层用盐水 (150mL) 洗涤。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并在减压下浓缩并且使用CombiFlash系统纯化 (330g SiO_2 , 梯度洗脱; 庚烷:乙酸乙酯100:0→70:30), 以提供 (R)-N-(1-(2-氟苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (20.6g, 70.8% 收率) 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (t, $J=7.1Hz$, 1H), 7.43 (dd, $J=13.0, 6.0Hz$, 1H), 7.18 (td, $J=7.7, 1.0Hz$, 1H), 7.11 (ddd, $J=11.3, 8.3, 0.8Hz$, 1H), 2.78 (d, $J=3.4Hz$, 3H), 1.32 (s, 9H)。

[0127] 中间体: (R)-乙基3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-2,2-二氟-3-(2-氟苯基)-丁酸酯



[0129] 将三(三苯基膦)铑(I)氯化物 (1.50g, 1.62mmol) 放置于干燥的圆底烧瓶中。将烧瓶抽真空并填充氩 (x3)。将 (R)-N-(1-(2-氟苯基)亚乙基)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺 (15.6g, 64.6mmol) 溶解于四氢呋喃 (265ml) (用 4\AA MS 干燥) 中并添加至反应烧瓶中, 随后添加溴二氟乙酸乙酯 (26.2g, 16.6 ml, 129mmol)。使用冰/水浴将暗红色/橙色反应混合物冷却至0°C。以逐滴方式添加二乙基锌 (126ml, 126mmol, 1M 在己烷中)。完成添加后, 将反应在0°C下再搅拌1h, 除去冷却并将反应在室温下搅拌过夜。将反应用乙酸乙酯 (250mL) 稀释并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (100mL) 淹灭。将所得悬浮液通过硅藻土塞过滤, 将各相分离, 并且将有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将粗材料使用CombiFlash系统纯化 (330g SiO_2 , 梯度洗脱; 庚烷:乙酸乙酯100:0→60:40), 以提供 (R)-乙基3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-2,2-二氟-3-(2-氟苯基)丁酸酯 (14.1g, 59.7% 收率)。基于居先的文献 (WO 2012110459) 指定立体化学 1H NMR (600MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (t, $J=8.0Hz$, 1H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.07 (dd, $J=13.0, 8.2Hz$, 1H), 4.65 (d, $J=2.6Hz$, 1H), 4.25 (q, $J=7.2Hz$, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.30-1.21 (m, 12H)。

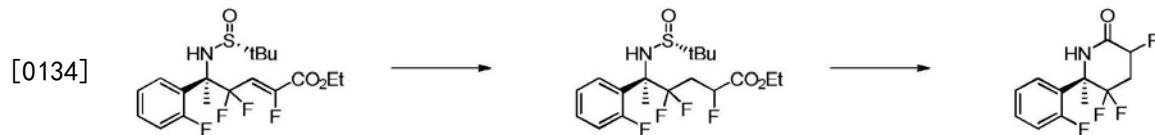
[0130] 中间体: (R)-乙基5-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-2,4,4-三氟-5-(2-氟苯基)己-2-烯酸酯



[0132] 将 (R)-乙基3-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-2,2-二氟-3-(2-氟苯基)丁酸酯 (7.6g, 20.8mmol) 溶解于甲苯 (100ml) (用 4\AA MS 干燥) 中并转移至干燥的圆底烧瓶中。使用干冰/丙酮浴将溶液冷却至-78°C。以逐滴的方式, 使用注射泵添加DIBAL-H (41.6ml, 41.6mmol, 1M 在甲苯中) (添加速率1mL/min)。完成添加后, 将反应在-78°C下再搅拌1h 20min。在-78°C下, 通过添加10mL的乙酸乙酯, 随后添加150mL的酒石酸钠钾饱和水溶液将反应淬灭。完成添加后, 除去冷却, 允许反应加温至室温并在此温度下搅拌1h。将混合物用

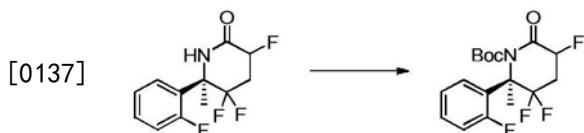
乙酸乙酯(200mL)稀释并通过硅藻土塞使用乙酸乙酯洗脱进行过滤。将滤液转移至分液漏斗中并且将有机层分离。将水相用乙酸乙酯萃取(2x 100mL), 将合并的有机物用盐水(100mL)洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 以提供中间体。将中间体不经进一步纯化而立即用于后续步骤中。将氯化锂(2.20g, 52.0mmol)放置于圆底烧瓶中, 在真空下用加热干燥并允许在真空下冷却至室温。添加乙腈(87 mL), 随后添加2-(二乙氧基磷酰基)-2-氟乙酸乙酯(5.79g, 23.9mmol)。使用冰/水浴将溶液冷却至0°C并添加N,N-二异丙基乙胺(4.03g, 5.5ml, 31.2mmol)。在此温度下搅拌10min后, 添加在乙腈(33ml)中的上述中间体溶液。完成添加后, 除去冷却并且将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩至大约50mL(在真空下), 添加乙酸乙酯(250mL)、水(50 mL)和饱和NH₄Cl水溶液(50mL)。将各相分离并且将水层用乙酸乙酯萃取(2x100mL)。将合并的有机物用MgSO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将粗材料使用CombiFlash系统纯化(220g SiO₂, 梯度洗脱; 庚烷:乙酸乙酯100:0→60:40), 以提供(R)-乙基5-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-2,4,4-三氟-5-(2-氟苯基)己-2-烯酸酯(5.1g, 60%收率)。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (tt, J=4.3, 2.2Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.16 (tt, J=5.4, 2.7Hz, 1H), 7.09 (ddd, J=13.2, 8.2, 1.2Hz, 1H), 6.00 (dt, J=20.3, 14.5Hz, 1H), 4.98 (d, J=4.1Hz, 1H), 4.30 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.24 (s, 9H)。

[0133] 中间体: (6R)-3,5,5-三氟-6-(2-氟苯基)-6-甲基哌啶-2-酮



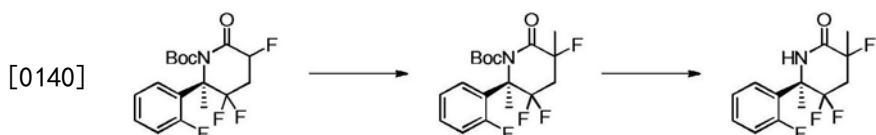
[0135] 将(R)-乙基5-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰氨基)-2,4,4-三氟-5-(2-氟苯基)己-2-烯酸酯(5.1g, 12.5mmol)溶解于乙酸乙酯(200mmol)中并且放置于帕尔烧瓶(Parr-flask)中。添加钯碳(2.65g, 2.49mmol, 10%)并且将帕尔烧瓶放置于帕尔摇床(Parr-shaker)中(最初H₂-压力=2.8巴)。在室温下于帕尔摇床中16h后, 将反应混合物通过硅藻土塞使用乙酸乙酯洗脱进行过滤。将滤液在减压下浓缩。将此材料溶解于乙酸乙酯(200ml, 3494 mmol)中并且将反应混合物等分进两个帕尔烧瓶中。将钯碳(2.65g, 2.49 mmol, 10%)分为两个相等的部分并添加至两个帕尔烧瓶中。将烧瓶放置于两个不同帕尔摇床中(最初H₂-压力=2.8巴)并且平行地运行。在室温下于帕尔摇床中16h后, 将两种悬浮液合并, 并通过硅藻土塞使用乙酸乙酯洗脱进行过滤。将滤液在减压下浓缩。将以此获得的材料溶解于甲醇(330ml)中。添加HCl(4.7ml, 19mmol, 4M在1,4-二噁烷中)并且将反应在室温下搅拌1h 30min。添加K₂CO₃(5.16g, 37.4mmol)并且将反应在室温下再搅拌1h 30min。将反应在减压下浓缩至干燥并且将残余物在水(200 mL)与乙酸乙酯(250mL)之间分配。将各相分离并且将水层用乙酸乙酯萃取(2x 100mL)。将合并的有机物用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将粗材料使用CombiFlash系统纯化(120g SiO₂, 梯度洗脱; 庚烷:乙酸乙酯100:0→45:55), 以提供呈半固体/泡沫的(6R)-3,5,5-三氟-6-(2-氟苯基)-6-甲基哌啶-2-酮(1.86g, 57.2%收率)(非对映异构体的1: 1混合物)LC-MS (m/z) 262.2 (MH⁺) t_R=0.57分钟(方法B)。

[0136] 中间体: (2R)-叔丁基3,3,5-三氟-2-(2-氟苯基)-2-甲基-6-氧代哌啶-1-甲酸酯



[0138] 将 (6R)-3,5,5-三氟-6-(2-氟苯基)-6-甲基哌啶-2-酮 (2.42g, 9.26mmol) (非对映异构体的1:1混合物) 放置于圆底烧瓶中。添加DMAP (0.283 g, 2.316mmol), 随后添加四氢呋喃 (170mL) 中的二碳酸二叔丁酯 (6.07 g, 27.8mmol) 溶液。将溶液在室温下搅拌1h。将反应用乙酸乙酯 (200 mL) 稀释并用水 (50mL) 和饱和水性NH₄Cl (50mL) 的溶液进行洗涤。将各相分离并且将水层用乙酸乙酯萃取 (2x 100mL)。将合并的有机物用盐水 (50mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将粗材料使用CombiFlash系统纯化 (120g SiO₂, 梯度洗脱; 庚烷:乙酸乙酯100: 0→55:45), 以提供 (2R)-叔丁基3,3,5-三氟-2-(2-氟苯基)-2-甲基-6-氧代哌啶-1-甲酸酯 (2.60g, 78%收率) (非对映异构体的1:1混合物)。

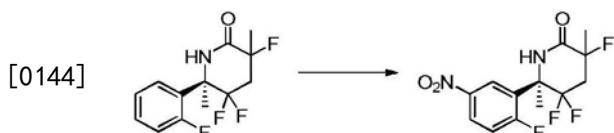
[0139] 中间体: (6R)-3,5,5-三氟-6-(2-氟苯基)-3,6-二甲基哌啶-2-酮



[0141] 对于第一步, 用如下所述的总量在相同条件下平行地运行两个反应。

[0142] 将 (2R)-叔丁基3,3,5-三氟-2-(2-氟苯基)-2-甲基-6-氧代哌啶-1-甲酸酯 (1.30g, 3.60mmol) (非对映异构体的1:1混合物) 溶解于四氢呋喃 (36 mL) (用4 ÅMS干燥) 中并添加至干燥的圆底烧瓶中。使用干冰/丙酮浴将溶液冷却至-78°C。以逐滴的方式添加LiHMDS (六甲基二硅基胺基锂) (4.50mL, 4.50mmol, 1.0M在四氢呋喃中) 并且将所得溶液在-78°C下搅拌1h。以逐滴的方式添加甲基碘 (2.55g, 1.13mL, 18mmol) 并且将溶液在-78°C下搅拌45min, 然后除去冷却并且将溶液在室温下再搅拌15min。将溶液再冷却至-78°C并且用饱和NH₄Cl水溶液 (25mL) 泼灭。除去冷却浴并且允许将反应加温至室温。将两种反应混合物合并并且添加乙酸乙酯 (200mL) 和水 (50mL)。将各相分离并且将水层用乙酸乙酯萃取 (2x 100mL)。将合并的有机物用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将所有以此获得的材料溶解于1,2-二氯乙烷 (85mL) 中并且使用冰 / 水浴将溶液冷却至0°C。添加TFA (21mL, 273mmol) 并且在搅拌反应混合物下允许冷却浴缓慢过夜终止。将反应用甲苯 (50mL) 稀释并在真空下浓缩至大约25mL。将残余物用乙酸乙酯 (150mL) 稀释并用饱和NaHCO₃水溶液 (50mL) 洗涤。将各相分离并且将水层用乙酸乙酯萃取 (2x75 mL)。将合并的有机物用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。将粗材料使用CombiFlash系统纯化 (80g SiO₂, 梯度洗脱; 庚烷:乙酸乙酯100:0→50:50), 以提供 (6R)-3,5,5-三氟-6-(2-氟苯基)-3,6-二甲基哌啶-2-酮 (1.86g, 6.76mmol, 94%收率) (非对映异构体的1:1.8混合物) LC- MS (m/z) 276.2 (MH⁺) t_R=0.62分钟 (方法B)。

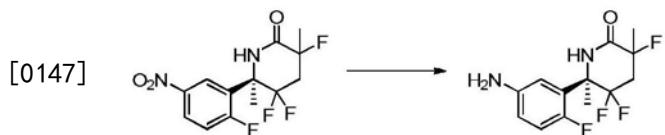
[0143] 中间体: (6R)-3,5,5-三氟-6-(2-氟-5-硝基苯基)-3,6-二甲基哌啶-2-酮



[0145] 将 (6R)-3,5,5-三氟-6-(2-氟苯基)-3,6-二甲基哌啶-2-酮 (1.86g, 6.76 mmol) (非对映异构体的1:1.8混合物) 悬浮于三氟乙酸 (11.5mL, 149 mmol) 中。将混合物冷却至0

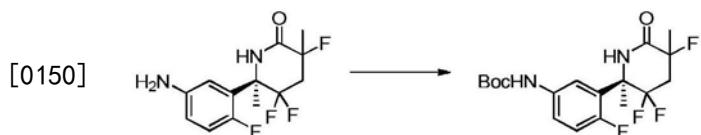
℃并添加浓H₂SO₄(2.86mL, 52.0mmol, 97%)。最后,以逐滴的方式添加发烟HNO₃(0.33mL, 7.4mmol)并且将反应在0℃下搅拌10min。将反应混合物倾倒在150g冰上并使用5M NaOH碱化至pH>11。将所得悬浮液用乙酸乙酯(250mL)萃取。将各相分离并且将水层用乙酸乙酯萃取(2x 100mL)。将合并的有机物用饱和水性NH₄Cl(50mL)和水(50mL)的溶液洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,以提供(6R)-3,5,5-三氟-6-(2-氟-5-硝基苯基)-3,6-二甲基哌啶-2-酮(2.08g, 6.50mmol, 96%收率)(非对映异构体的1:1.8混合物)LC-MS(m/z) 321.1(MH⁺) t_R=0.62分钟(方法B)。

[0146] 中间体:(6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-酮



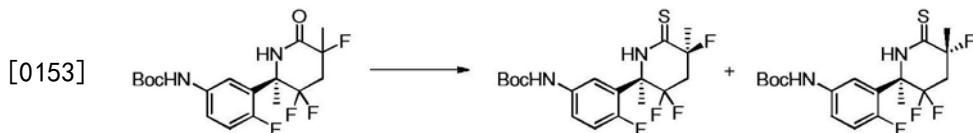
[0148] 将(6R)-3,5,5-三氟-6-(2-氟-5-硝基苯基)-3,6-二甲基哌啶-2-酮(2.08g, 6.50mmol)(非对映异构体的1:1.8混合物)溶解于甲醇(28mL)中。添加甲酸铵(2.05g, 32.5mmol),随后分批添加钯碳(1.38g, 1.30mmol, 10%)。反应是轻微放热的并且将反应混合物短暂地浸入冰/水浴中,以控制温度升高。初始温度升高已经不变后,将反应在室温下再搅拌10min。将反应通过硅藻土塞使用甲醇洗脱进行过滤。将滤液在减压下浓缩并在乙酸乙酯(100mL)与饱和NaHCO₃水溶液(50mL)之间分配。将各相分离并且将水层用乙酸乙酯萃取(2x 50mL)。将合并的有机物用MgSO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以提供(6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-酮(1.73g, 5.96mmol, 92%收率)(非对映异构体的1:1.8混合物)。LC-MS主要的:(m/z) 291.0(MH⁺-叔丁基)t_R=0.40分钟(方法B);次要的:(m/z) 291.0(MH⁺)t_R=0.41分钟(方法B)。将粗材料不经进一步纯化而用于接下来的步骤中。

[0149] 中间体:(4-氟-3-((2R)-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-6-氧代哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯



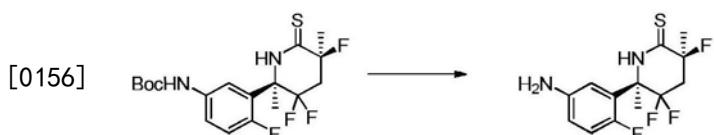
[0151] 将(6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-酮(1.73g, 5.96mmol)(非对映异构体的1:1.8混合物)放置于圆底烧瓶中并添加四氢呋喃(25mL)(用4 Å MS干燥)中的二碳酸二叔丁酯(1.56g, 7.15 mmol)溶液。将溶液加热至50℃并在此温度下搅拌过夜。将反应在减压下浓缩并且将粗材料使用CombiFlash系统纯化(80g SiO₂, 梯度洗脱;庚烷:乙酸乙酯100:0→50:50),以提供(4-氟-3-((2R)-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-6-氧代哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(2.1g, 5.38mmol, 90%收率)(非对映异构体的1:1.7混合物)。LC-MS主要的:(m/z) 335.0(MH⁺-叔丁基)t_R=0.74分钟(方法B);次要的:(m/z) 391.2(MH⁺)t_R=0.76分钟(方法B)。

[0152] 中间体:(4-氟-3-((2R,5S)-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-6-硫代哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯和(4-氟-3-((2R,5R)-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-6-硫代哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯



[0154] 将(4-氟-3-((2R)-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-6-氧代哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(2.1g, 5.38mmol)(非对映异构体的1:1.7混合物)放置于圆底烧瓶中并溶解于甲苯(60mL)(用4 Å MS干燥)中。将氩鼓泡通过该反应持续10min,随后添加劳氏试剂(Lawesson's reagent, 2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫杂二磷杂丁环-2,4-二硫化物)(2.18g, 5.38mmol)。将反应小心地抽真空并回填氩(x3)。将悬浮液加热至80℃。将反应在此温度下搅拌3h 30min。允许反应冷却至室温并在减压下浓缩。将粗材料悬浮于CHCl₃中并过滤。将滤液在减压下浓缩并且将粗材料使用CombiFlash系统纯化(120g SiO₂, 梯度洗脱;庚烷:乙酸乙酯100:0→80:20),以提供(4-氟-3-((2R,5S)-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-6-硫代哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.15 g, 52.6%收率)(快速洗脱异构体)LC-MS (m/z) 407.4 (MH⁺) t_R=0.83分钟(方法B)和(4-氟-3-((2R,5R)-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-6-硫代哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.816g (60%纯度), 22.4%收率)(缓慢洗脱异构体)LC-MS (m/z) 407.4 (MH⁺) t_R=0.82分钟(方法B)。

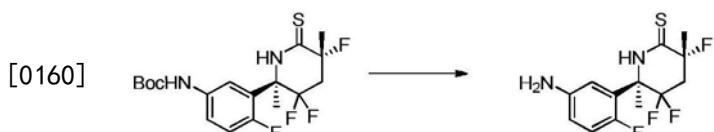
[0155] 中间体:(3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮



[0157] 将(4-氟-3-((2R,5S)-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-6-硫代哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.15g, 2.83mmol)溶解于二氯甲烷(13mL)中。将溶液冷却至0℃并添加TFA(6.5mL, 84mmol)。将溶液在0℃下搅拌1h 20min。将反应用甲苯(25mL)稀释并在减压下浓缩至大约10mL。将残余物用乙酸乙酯(50mL)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液(25mL)洗涤。将各相分离并且将水层用乙酸乙酯萃取(2x 25mL)。将合并的有机物用MgSO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以提供(3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮(548mg (70%纯度), 63.2%收率)。将粗产物不经进一步纯化而用于接下来的步骤中。

[0158] LC-MS (m/z) 307.2 (MH⁺) t_R=0.49分钟(方法B) ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 7.93 (bs, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 6.66-6.61 (m, 1H), 6.59-6.55 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.86 (d, J=22.4Hz, 3H) [α]_D²⁰=-211° (589nm, c=0.1g/100mL, MeOH)

[0159] 中间体:(3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮

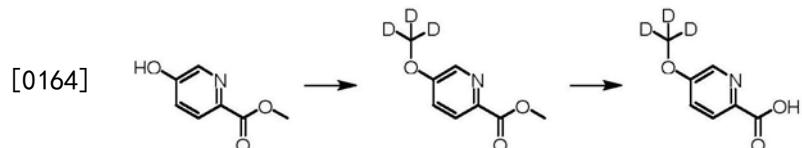


[0161] 将(4-氟-3-((2R,5R)-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-6-硫代哌啶-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(816mg, 2.01mmol)溶解于二氯甲烷(9.2mL)中。将溶液冷却至0℃并添加TFA(4.6mL, 59.5mmol)。将溶液在0℃下搅拌1h 20 min。将反应用甲苯(15mL)稀释并在减压下浓缩至大约10mL。将残余物用乙酸乙酯(50mL)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液(25mL)洗涤。将各相分离并且将水层用乙酸乙酯萃取(2x 25mL)。将合并的有机物用MgSO₄干燥,过滤并在减压下浓缩,以提供(3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫

酮(587mg (50%纯度), 47.7%收率)。将材料不经进一步纯化而用于接下来的步骤中。

[0162] LC-MS (m/z) 307.0 (MH^+) $t_R = 0.47$ 分钟 (方法A) 1H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 8.18 (bs, 1H), 6.92 (dd, $J = 12.0, 8.7$ Hz, 1H), 6.69–6.63 (m, 1H), 6.52–6.45 (m, 1H), 2.78–2.66 (m, 1H), 2.56–2.43 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.79 (dd, $J = 20.3, 12.5$ Hz, 3H)。

[0163] 中间体:5-(甲氧基-d₃) 吡啶甲酸



[0165] 将5-羟基吡啶甲酸甲酯(2.88g, 18.81mmol)溶解于DMF(108mL)中。添加碳酸钾(7.20g, 52.1mmol)并将悬浮液在室温下搅拌45分钟。添加甲基-d₃-碘(3.27g, 1.40ml, 22.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。

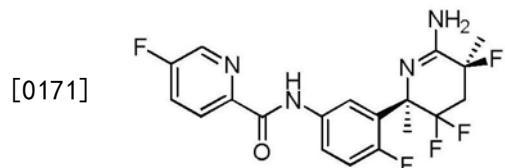
[0166] 添加水和乙酸乙酯。将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。

[0167] 将产物在硅胶上层析分析,以获得5-(甲氧基-d₃) 吡啶甲酸甲酯(2.17 g, 68%收率)。

[0168] 将5-(甲氧基-d₃) 吡啶甲酸甲酯(0.58g, 3.41mmol)溶解于水(4ml)和1,4-二噁烷(12mL)中。添加LiOH(0.20g, 8.5mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用6M HCl(水性)酸化至pH 2。将反应混合物在真空中浓缩,随后与两部分的甲苯共沸除去残留水,以给出5-(甲氧基-d₃) 吡啶甲酸。不经进一步纯化而用于接下来的步骤中。LC-MS (m/z) 157.1 (MH^+) $t_R = 0.19$ 分钟 (方法A)

[0169] 本发明化合物的制备

[0170] 实例1:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-氟吡啶酰胺



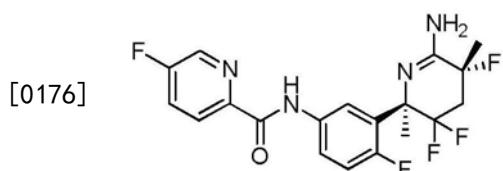
[0172] 将5-氟吡啶甲酸(269mg, 1.906mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸酯(HATU)(797mg, 2.10 mmol)放置于圆底烧瓶中,溶解于DMF(5.2mL)中并在室温下搅拌5 min。添加(3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮(292mg, 0.953mmol),随后添加N,N-二异丙基乙胺(830μl, 4.77 mmol)并且将反应在室温下搅拌5min。将反应用乙酸乙酯(50mL)稀释并用水(25mL)和饱和NH₄Cl水溶液(25mL)的混合物洗涤。将各相分离并且将水层用乙酸乙酯萃取(2x 50mL)。将合并的有机物用MgSO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。将中间体5-氟-N-(4-氟-3-((2R,5S)-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-6-硫代哌啶-2-基)苯基)吡啶酰胺使用CombiFlash系统纯化(40g SiO₂, 梯度洗脱;庚烷:乙酸乙酯100:0→60:40)。将中间体(225mg, 0.523mmol)分为两个相等的部分并放置于两个单独的反应小瓶中。也将氨(14.6mL, 102mmol, 7M在甲醇中)分为两个相等的部分并添加至这两个小瓶中。将小瓶加帽并使用油浴加热至65°C。在此温度下搅拌6h后,允许将反应冷却至室温,将混合物合并并在减压下浓

缩。使粗材料经受硅胶层析 (洗脱液;庚烷:乙酸乙酯=50:50→0:100),以提供N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-氟吡啶酰胺(124 mg,57%收率)。

[0173] LC-MS (*m/z*) 413.2 (MH^+) ; $t_{\text{R}}=0.54$ (方法A) ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 9.78 (br s, 1H), 8.45 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.33 (dd, $J=8.7, 4.6\text{Hz}$, 1H), 7.89 (ddd, $J=8.8, 3.8, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.59 (ddd, $J=8.6, 8.0, 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=6.8, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J=11.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.74 (br s, 2H), 2.60-2.37 (m, 2H), 1.79 (t, $J=2.8\text{Hz}$, 3H), 1.76 (d, $J=23.6\text{Hz}$, 3H)。

[0174] 以类似于实例1的方式制备以下化合物:

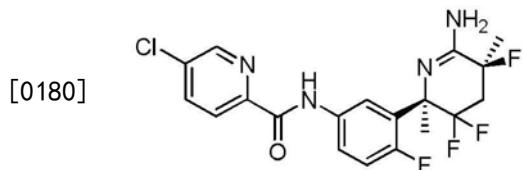
[0175] 实例2:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-氟吡啶酰胺



[0177] 由(3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-氟吡啶甲酸制备

[0178] LC-MS (*m/z*) 413.1 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.55$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 9.78 (br s, 1H), 8.45 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 7.84 (ddd, $J=8.8, 3.8, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.08 (dd, $J=11.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.69 (br s, 2H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.75 (d, $J=23.9\text{Hz}$, 3H)

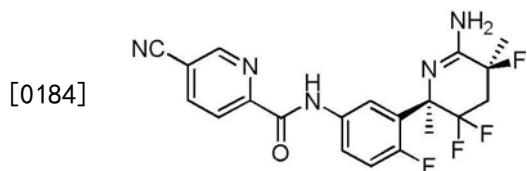
[0179] 实例3:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-氯吡啶酰胺



[0181] 由(3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-氯吡啶甲酸制备

[0182] LC-MS (*m/z*) 429.2 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.57$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 9.81 (br s, 1H), 8.56 (dd, $J=2.4, 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.24 (dd, $J=8.4, 0.7\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=6.9, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J=11.8, 8.8\text{Hz}$, 1H), 2.61-2.35 (m, 2H), 1.80 (t, $J=2.8\text{Hz}$, 3H), 1.76 (d, $J=23.6\text{Hz}$, 3H)

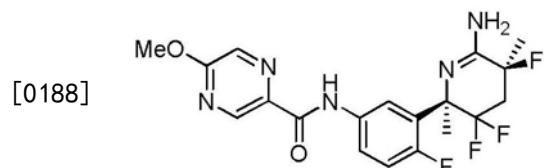
[0183] 实例4:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-氰基吡啶酰胺



[0185] 由 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-氰基吡啶甲酸制备

[0186] LC-MS (*m/z*) 420.0 (MH^+) $t_{\text{R}}=1.79$ 分钟 (方法B) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.82 (br s, 1H), 9.20 (dd, *J*=2.0, 0.8Hz, 1H), 8.58 (dd, *J*=8.1, 2.0Hz, 1H), 8.28 (dd, *J*=8.2, 0.7Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*=7.2, 2.7Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.15 (dd, *J*=11.9, 8.8Hz, 1H), 6.22 (br s, 2H), 2.74-2.59 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 1.67 (d, *J*=22.7Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)

[0187] 实例5:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺



[0189] 由 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-甲氧基吡嗪-2-甲酸制备

[0190] LC-MS (*m/z*) 426.3 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.51$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 9.50 (br s, 1H), 9.00 (d, *J*=1.3Hz, 1H), 8.13 (d, *J*=1.3Hz, 1H), 7.88 (ddd, *J*=8.8, 3.8, 2.9Hz, 1H), 7.58 (dd, *J*=6.8, 2.7Hz, 1H), 7.08 (dd, *J*=11.8, 8.8Hz, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.59-2.35 (m, 2H), 1.79 (t, *J*=2.8Hz, 3H), 1.75 (d, *J*=23.6Hz, 3H)

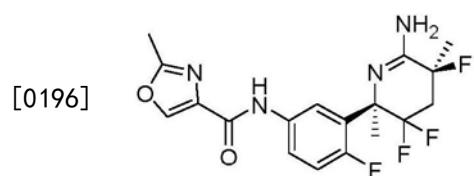
[0191] 实例6:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0193] 由 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酸制备

[0194] LC-MS (*m/z*) 434.2 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.49$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 8.66 (br s, 1H), 7.86 (d, *J*=2.7Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J*=8.8, 3.7, 2.9Hz, 1H), 7.58 (dd, *J*=6.8, 2.7Hz, 1H), 7.18 (t, *J*=60.3Hz, 1H), 7.07 (dd, *J*=11.7, 8.8Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=2.7Hz, 1H), 4.57 (br s, 2H), 2.59-2.34 (m, 2H), 1.80 (t, *J*=2.8Hz, 3H), 1.74 (d, *J*=23.6Hz, 3H)

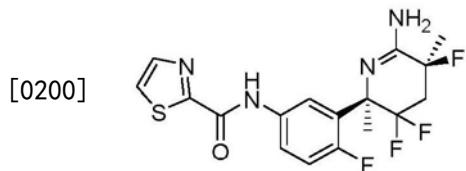
[0195] 实例7:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-2-甲基噁唑-4-甲酰胺



[0197] 由 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和2-甲基噁唑-4-甲酸制备

[0198] LC-MS (*m/z*) 399 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.46$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.82 (dd, *J*=7.1, 2.5Hz, 1H), 7.75 (dt, *J*=8.5, 3.2Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=11.9, 8.8Hz, 1H), 6.19 (br s, 2H), 2.71-2.57 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.47-2.35 (m, 1H), 1.66 (d, *J*=22.8Hz, 3H), 1.61 (s, 3H)

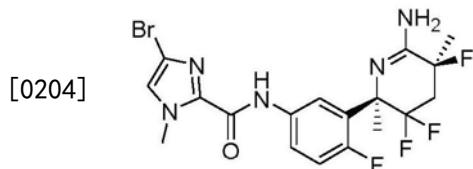
[0199] 实例8:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)噻唑-2-甲酰胺



[0201] 由(3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和噻唑-2-甲酸制备

[0202] LC-MS (*m/z*) 401 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.49$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.83 (br s, 1H), 8.13 (d, *J*=3.1Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=3.1Hz, 1H), 7.97 (dd, *J*=7.2, 2.7Hz, 1H), 7.78 (dt, *J*=8.7, 3.4Hz, 1H), 7.14 (dd, *J*=11.9, 8.8Hz, 1H), 6.22 (br s, 2H), 2.73-2.59 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 1.68 (d, *J*=22.7Hz, 3H), 1.63 (s, 3H)

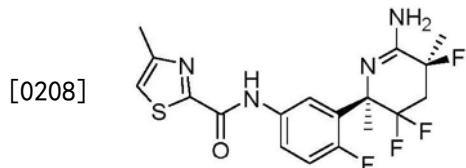
[0203] 实例9:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺



[0205] 由(3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸制备

[0206] LC-MS (*m/z*) 475.9 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.55$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (br s, 1H), 7.83 (dd, *J*=7.2, 2.7Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.09 (dd, *J*=11.9, 8.8Hz, 1H), 6.20 (br s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 1.67 (d, *J*=22.7Hz, 3H), 1.61 (s, 3H)

[0207] 实例10:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基噻唑-2-甲酰胺

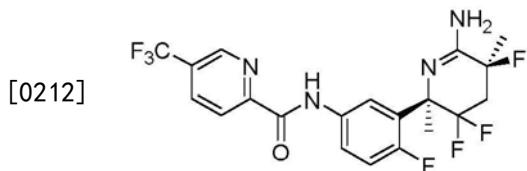


[0209] 由(3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和4-甲基噻唑-2-甲酸制备

[0210] LC-MS (*m/z*) 415 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.53$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.74 (br s, 1H), 7.95 (dd, *J*=7.2, 2.7Hz, 1H), 7.78 (dt, *J*=8.7, 3.4Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=0.8Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=11.9, 8.8Hz, 1H), 6.22 (br s, 2H), 2.72-2.59 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.49-2.36

(m, 1H) , 1.67 (d, J=22.8Hz, 3H) , 1.62 (s, 3H)

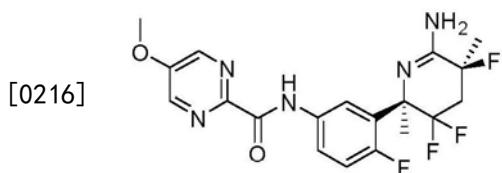
[0211] 实例11:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)吡啶酰胺



[0213] 由(3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-(三氟甲基)吡啶甲酸制备

[0214] LC-MS (m/z) 463 (M^+) $t_R=0.61$ 分钟 (方法A) 1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.81 (br s, 1H) , 9.13-9.11 (m, 1H) , 8.49 (dd, J=8.3, 2.1Hz, 1H) , 8.34 (d, J=8.2Hz, 1H) , 7.95 (dd, J=7.1, 2.7Hz, 1H) , 7.90 (dt, J=8.7, 3.4Hz, 1H) , 7.16 (dd, J=11.9, 8.8Hz, 1H) , 6.25 (br s, 2H) , 2.74-2.61 (m, 1H) , 2.51-2.38 (m, 1H) , 1.69 (d, J=22.7Hz, 3H) , 1.64 (s, 3H)

[0215] 实例12:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基嘧啶-2-甲酰胺



[0217] 由(3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-甲氧基嘧啶-2-甲酸(如描述于斯科特,杰克D.(Scott, Jack D.)等人,PCT国际申请2011044181中制备)制备

[0218] LC-MS (m/z) 426 (M^+) $t_R=0.45$ 分钟 (方法A) 1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (br s, 1H) , 8.72 (s, 2H) , 7.90-7.86 (m, 1H) , 7.83 (dd, J=7.1, 2.7 Hz, 1H) , 7.14 (dd, J=11.9, 8.8Hz, 1H) , 6.23 (br s, 2H) , 4.02 (s, 3H) , 2.74-2.59 (m, 1H) , 2.49-2.37 (m, 1H) , 1.67 (d, J=22.7Hz, 3H) , 1.63 (s, 3H)

[0219] 实例13:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-2-(二氟甲基)𫫇唑-4-甲酰胺

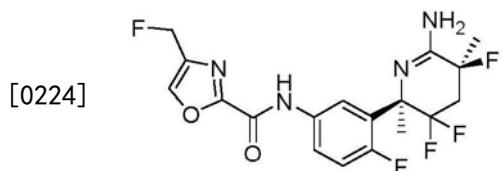


[0221] 由(3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和2-(二氟甲基)𫫇唑-4-甲酸制备

[0222] LC-MS (m/z) 435 (M^+) $t_R=0.51$ 分钟 (方法A) 1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (br s, 1H) , 9.01 (s, 1H) , 7.81 (dd, J=7.1, 2.7Hz, 1H) , 7.76 (dt, J= 8.5, 3.3Hz, 1H) , 7.33 (t, J=51.9Hz, 1H) , 7.12 (dd, J=11.9, 8.8Hz, 1H) , 6.20 (br s, 2H) , 2.74-2.58 (m, 1H) , 2.48-2.36 (m, 1H) , 1.67 (d, J=22.7Hz, 3H) , 1.62 (s, 3H)

[0223] 实例14:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-

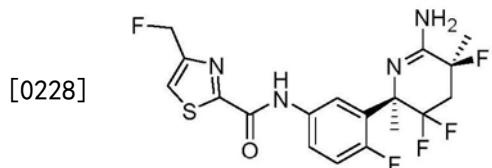
基)-4-氟苯基)-4-(氟甲基)噁唑-2-甲酰胺



[0225] 由 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和4-(氟甲基)噁唑-2-甲酸制备

[0226] LC-MS (*m/z*) 417 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.46$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (br s, 1H), 8.56 (d, *J*=5.0Hz, 1H), 7.88 (dd, *J*=7.2, 2.7Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.14 (dd, *J*=11.9, 8.8Hz, 1H), 6.21 (br s, 2H), 5.43 (d, *J*=48.0 Hz, 2H), 2.74-2.58 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 1H), 1.67 (d, *J*=22.8Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)

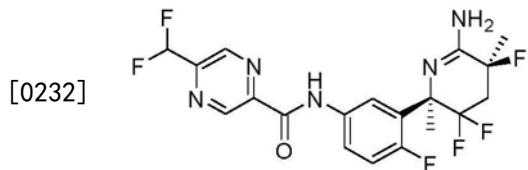
[0227] 实例15:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-(氟甲基)噁唑-2-甲酰胺



[0229] 由 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和4-(氟甲基)噁唑-2-甲酸制备

[0230] LC-MS (*m/z*) 433 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.52$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (br s, 1H), 8.25 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.94 (dt, *J*=11.2, 5.6Hz, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.13 (dd, *J*=11.9, 8.8Hz, 1H), 6.21 (br s, 2H), 5.57 (d, *J*=47.7 Hz, 2H), 2.72-2.57 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 1.67 (d, *J*=22.8Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)

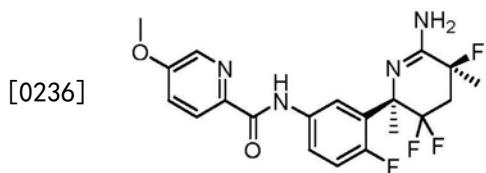
[0231] 实例16:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺



[0233] 由 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸制备

[0234] LC-MS (*m/z*) 446 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.52$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, CDCl₃) δ 9.63 (br s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.63 (dd, *J*=6.8, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=11.6, 8.8Hz, 1H), 6.80 (t, *J*=54.5Hz, 1H), 4.76 (br s, 2H), 2.64 - 2.34 (m, 2H), 1.80 (t, *J*=2.7Hz, 3H), 1.77 (d, *J*=23.5Hz, 3H)

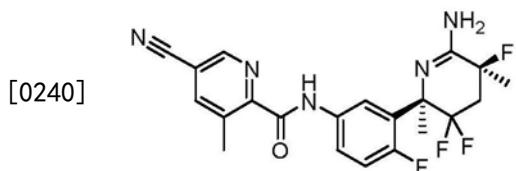
[0235] 实例17:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡啶酰胺



[0237] 由(3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-甲氧基吡啶甲酸制备

[0238] LC-MS (*m/z*) 425 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.52$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (br s, 1H), 8.39 (dd, *J*=2.9, 0.4Hz, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.61 (dd, *J*=8.8, 2.9Hz, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 6.27 (br s, 2H), 3.93 (s, *J*=2.9Hz, 3H), 2.73-2.59 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 1.68 (d, *J*=22.7Hz, 3H), 1.63 (s, 3H)

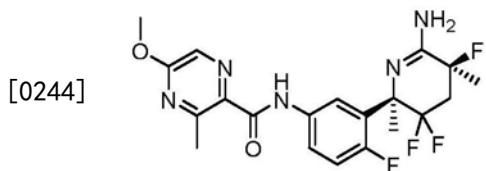
[0239] 实例18:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-氰基-3-甲基吡啶酰胺



[0241] 由(3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-氰基-3-甲基吡啶甲酸(如描述于巴蒂格尔,桑加蒙施(Badiger, Sangamesh)等人,PCT国际申请2012095469中制备)制备

[0242] LC-MS (*m/z*) 434 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.53$ 分钟 (方法A)。

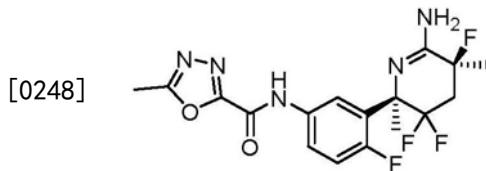
[0243] 实例19:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-甲酰胺



[0245] 由(3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-甲酸(如描述于吉泽,一博(Yoshizawa, Kazuhiro)等人,PCT国际申请2013162065中制备)制备

[0246] LC-MS (*m/z*) 440.1 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.58$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.23 (s, *J*=0.5Hz, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.76 (dd, *J*=7.1, 2.7Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=11.9, 8.8Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.73-2.58 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 1.67 (d, *J*=22.7Hz, 3H), 1.63 (s, 3H)

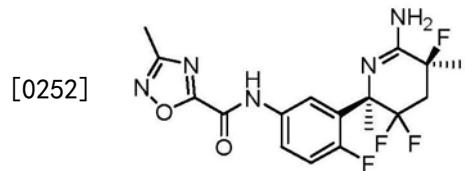
[0247] 实例20:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酰胺



[0249] 由 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-甲酸制备

[0250] LC-MS (*m/z*) 400.1 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.42$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 11.51 (d, *J*=37.6Hz, 1H), 11.40 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 7.97 (dd, *J*=7.3, 2.5Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=12.3, 9.0Hz, 1H), 3.18-3.04 (m, 1H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.94-1.89 (m, 6H)

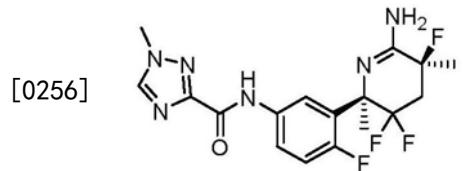
[0251] 实例21:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺



[0253] 由 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲酸制备

[0254] LC-MS (*m/z*) 400 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.46$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 11.54 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.97 (dd, *J*=7.3, 2.5Hz, 1H), 7.34 (dd, *J*=12.3, 9.0Hz, 1H), 3.19-3.04 (m, 1H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.92 (m, 6H)

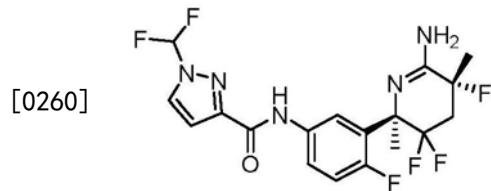
[0255] 实例22:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺



[0257] 由 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸制备

[0258] LC-MS (*m/z*) 399 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.39$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.84 (dd, *J*=7.2, 2.7Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.12 (dd, *J*=11.9, 8.8Hz, 1H), 6.50-6.03 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.75-2.60 (m, 1H), 2.49-2.35 (m, 1H), 1.68 (d, *J*=22.8Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)

[0259] 实例23:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

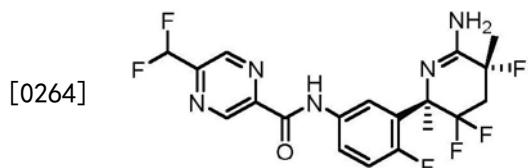


[0261] 由 (3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酸制备

[0262] LC-MS (*m/z*) 434 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.5$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s,

1H), 8.41 (t, J=3.4Hz, 1H), 7.92 (t, J=58.7Hz, 1H), 7.80–7.64 (m, 2H), 7.13 (dd, J=11.9, 8.7Hz, 1H), 7.01 (d, J=2.7Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 2.63–2.45 (d, J=23.4Hz, 1H), 2.28–2.11 (m, 1H), 1.69 (d, J=23.3Hz, 3H), 1.67 (s, 3H)

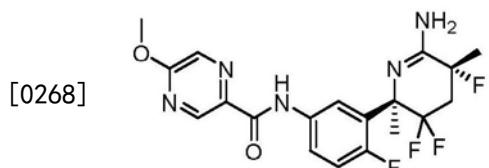
[0263] 实例24:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺



[0265] 由(3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酸制备

[0266] LC-MS (m/z) 446 (MH⁺) t_R=0.52分钟 (方法A) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ11.03 (s, 1H), 9.37 (t, J=2.4Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.89–7.80 (m, 2H), 7.26 (t, J=53.9Hz, 1H), 7.18 (dd, J=11.9, 8.7Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 2.62–2.51 (m, 1H), 2.29–2.14 (m, 1H), 1.71 (d, J=23.2Hz, 3H), 1.68 (s, 3H)

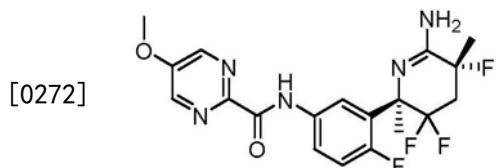
[0267] 实例25:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺



[0269] 由(3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-甲氧基吡嗪-2-甲酸制备

[0270] LC-MS (m/z) 426 (MH⁺) t_R=0.5分钟 (方法A) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ10.63 (s, 1H), 8.88 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.41 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.82 (dd, J=7.2, 2.6Hz, 1H), 7.78 (dt, J=8.6, 3.4Hz, 1H), 7.14 (dd, J=11.9, 8.8Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.60–2.49 (m, 1H), 2.28–2.13 (m, 1H), 1.70 (d, J=23.0Hz, 3H), 1.67 (s, 3H)

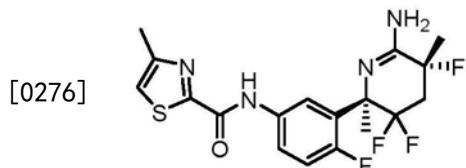
[0271] 实例26:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基嘧啶-2-甲酰胺



[0273] 由(3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-甲氧基嘧啶-2-甲酸制备

[0274] LC-MS (m/z) 426 (MH⁺) t_R=0.45分钟 (方法A) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ11.65 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.05 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.34 (t, J=10.6Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.13–2.99 (m, 1H), 2.76–2.60 (m, 1H), 1.97–1.86 (m, 6H)

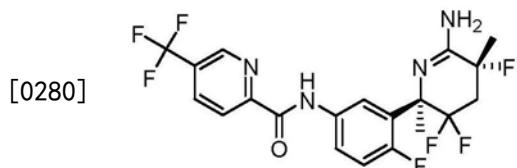
[0275] 实例27:N-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-甲基噻唑-2-甲酰胺



[0277] 由(3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和4-甲基噻唑-2-甲酸制备

[0278] LC-MS (*m/z*) 415 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.54$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.69 (d, *J*=0.9Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=11.9, 8.8Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.74-1.67 (m, 6H)

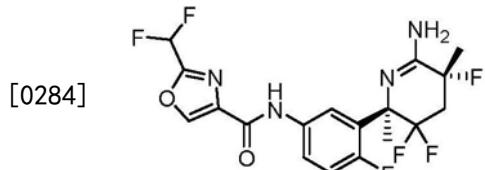
[0279] 实例28:N-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)吡啶酰胺



[0281] 由(3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-(三氟甲基)吡啶甲酸制备

[0282] LC-MS (*m/z*) 463 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.61$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.18-9.09 (m, 1H), 8.48 (dd, *J*=8.3, 2.1Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=8.2Hz, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.17 (dd, *J*=11.9, 8.7Hz, 1H), 6.58-6.29 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 6H)

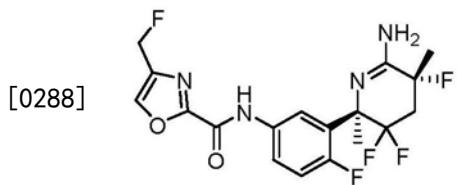
[0283] 实例29:N-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-2-(二氟甲基)噁唑-4-甲酰胺



[0285] 由(3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和2-(二氟甲基)噁唑-4-甲酸制备

[0286] LC-MS (*m/z*) 435 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.51$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.73 (dd, *J*=7.2, 2.6Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.33 (t, *J*=51.9Hz, 1H), 7.14 (dd, *J*=11.9, 8.8Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.25-2.11 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 6H)

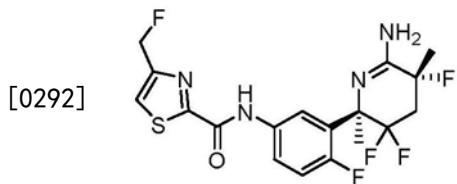
[0287] 实例30:N-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-(氟甲基)噁唑-2-甲酰胺



[0289] 由 (3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和4-(氟甲基)噁唑-2-甲酸制备

[0290] LC-MS (*m/z*) 417 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.47$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.57 (d, *J*=5.0Hz, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.16 (dd, *J*=11.9, 8.7Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 5.43 (d, *J*=48.0Hz, 2H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.23-2.09 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 6H)

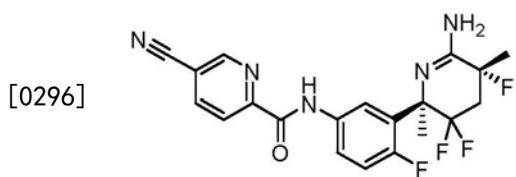
[0291] 实例31:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-(氟甲基)噁唑-2-甲酰胺



[0293] 由 (3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和4-(氟甲基)噁唑-2-甲酸制备

[0294] LC-MS (*m/z*) 433 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.52$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 8.25 (d, *J*=3.2Hz, 1H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.16 (dd, *J*=11.9, 8.7Hz, 1H), 6.35 (dd, *J*=22.8, 15.9Hz, 1H), 5.58 (d, *J*=47.7Hz, 2H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 6H)

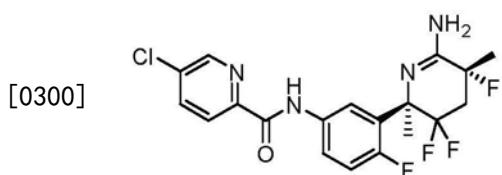
[0295] 实例32:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-氰基吡啶酰胺



[0297] 由 (3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-氰基吡啶甲酸制备

[0298] LC-MS (*m/z*) 420 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.52$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.20 (dd, *J*=2.0, 0.8Hz, 1H), 8.57 (dd, *J*=8.2, 2.1Hz, 1H), 8.31-8.26 (m, 1H), 7.87-7.78 (m, 2H), 7.16 (dd, *J*=11.9, 8.7Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 6H)

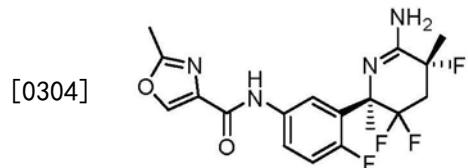
[0299] 实例33:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-氯吡啶酰胺



[0301] 由 (3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-氯吡啶甲酸制备

[0302] LC-MS (*m/z*) 429 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.55$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.80 (s, 1H), 8.80-8.76 (m, 1H), 8.18 (dd, *J*=8.4, 2.4Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.85-7.77 (m, 2H), 7.15 (dd, *J*=11.9, 8.7Hz, 1H), 6.31 (d, *J*=25.7Hz, 2H), 2.58-252 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 6H)

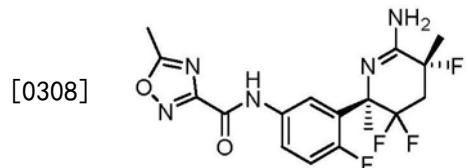
[0303] 实例34:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-2-甲基噁唑-4-甲酰胺



[0305] 由 (3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和2-甲基噁唑-4-甲酸制备

[0306] LC-MS (*m/z*) 399 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.46$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (br s, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.13 (dd, *J*=11.7, 9.0Hz, 1H), 6.40 (br s, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.71 (d, *J*=23.4Hz, 3H), 1.69 (s, 3H)

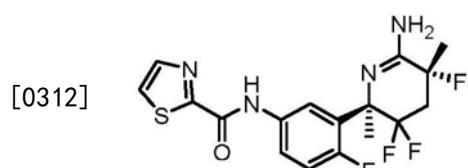
[0307] 实例35:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺



[0309] 由 (3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-甲酸制备

[0310] LC-MS (*m/z*) 400 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.43$ 分钟 (方法A)

[0311] 实例36:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)噻唑-2-甲酰胺

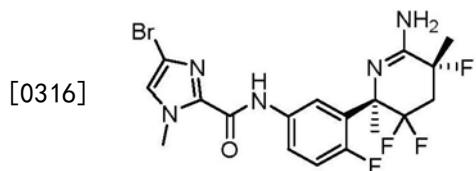


[0313] 由 (3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和噻唑-2-甲酸制备

[0314] LC-MS (*m/z*) 401 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.47$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (br s, 1H), 8.14 (d, *J*=3.1Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=3.1Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.15 (dd, *J*=11.9, 8.8Hz, 1H), 6.33 (br s, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.70 (d, *J*=23.0Hz, 3H), 1.67 (s, 3H)

[0315] 实例37:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-

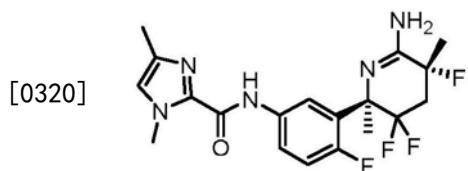
2-基)-4-氟苯基)-4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺



[0317] 由 (3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和4-溴-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸制备

[0318] LC-MS (*m/z*) 476 (MH⁺) *t_R*=0.53分钟 (方法A) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ10.59 (br s, 1H), 7.74 (dt, *J*=8.7, 3.3Hz, 1H), 7.69 (dd, *J*=7.2, 2.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.11 (dd, *J*=11.9, 8.8Hz, 1H), 6.32 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.69 (d, *J*=23.1Hz, 3H), 1.66 (s, 3H)

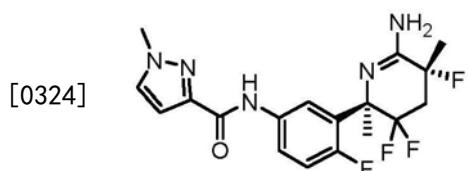
[0319] 实例38:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺



[0321] 由 (3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和1,4-二甲基-1H-咪唑-2-甲酸制备

[0322] LC-MS (*m/z*) 412.3 (MH⁺) *t_R*=0.46分钟 (方法B) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ10.39 (s, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.68 (dd, *J*=7.2, 2.6Hz, 1H), 7.14 (s, *J*=15.0Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.58- 2.52 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.69 (d, *J*=23.0Hz, 3H), 1.66 (s, 3H)。

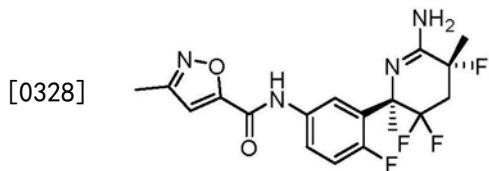
[0323] 实例39:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0325] 由 (3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸制备

[0326] LC-MS (*m/z*) 398 (MH⁺) *t_R*=0.42分钟 (方法B) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ9.93 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00 (t, *J*=2.3Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.61 (m, 3H), 6.31 (br s, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.69 (d, *J*=23.3Hz, 3H), 1.67 (s, 3H)

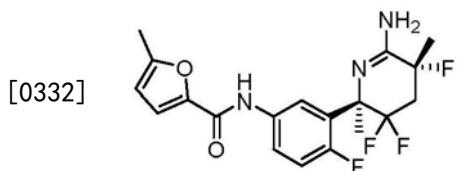
[0327] 实例40:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-3-甲基异噁唑-5-甲酰胺



[0329] 由 (3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和3-甲基异噁唑-5-甲酸制备

[0330] LC-MS (*m/z*) 399.1 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.47$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (br s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.70 (dd, *J*=7.1, 2.7Hz, 1H), 7.16 (dd, *J*=11.9, 8.8Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.35 (br s, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 1.68 (d, *J*=22.6Hz, 3H), 1.67 (s, 3H)

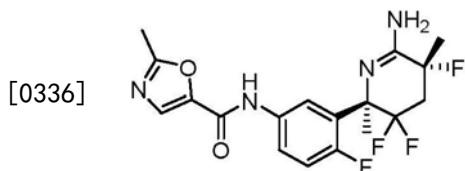
[0331] 实例41:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-甲基呋喃-2-甲酰胺



[0333] 由 (3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-甲基呋喃-2-甲酸制备

[0334] LC-MS (*m/z*) 398.3 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.52$ 分钟 (方法B) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (br s, 1H), 7.67 (dd, *J*=7.2, 2.7Hz, 1H), 7.63 (ddd, *J*=8.7, 3.8, 2.9Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.12 (dd, *J*=11.9, 8.8Hz, 1H), 6.32 (dd, *J*=3.4, 1.0Hz, 1H), 6.31 (br s, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.69 (d, *J*=23.1Hz, 3H), 1.66 (s, 3H)

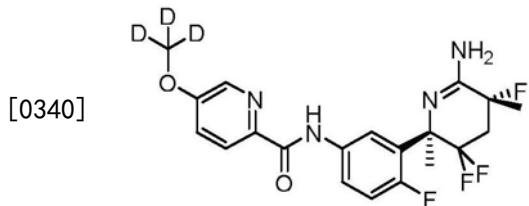
[0335] 实例42:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-2-甲基噁唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐



[0337] 由 (3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和2-甲基噁唑-5-甲酸制备

[0338] LC-MS (*m/z*) 399 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.43$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 3H), 7.36-7.31 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.89 (d, *J*=23.0Hz, 4H)

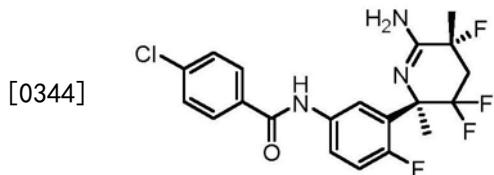
[0339] 实例43:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-(甲氧基-d₃) 吡啶酰胺



[0341] 由 (3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-(甲氧基-d₃)吡啶甲酸制备

[0342] LC-MS (m/z) 428.2 (MH⁺) t_R=0.54分钟 (方法A) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 8.39 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.84 - 7.81 (m, 1H), 7.78 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.7, 2.9Hz, 1H), 7.13 (dd, J=11.8, 8.9Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 2.59-2.45 (m, 1H), 2.36-2.10 (m, 1H), 1.71 (d, J=23.0Hz, 3H), 1.67 (s, 3H)

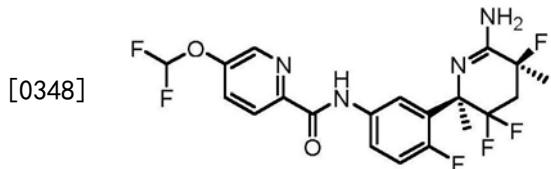
[0343] 实例44:N-(3-((2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-4-氯苯甲酰胺



[0345] 由 (3R,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和4-氯苯甲酸制备

[0346] LC-MS (m/z) 428.1 (MH⁺) t_R=0.58分钟 (方法A) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.15 (dd, J=11.7, 8.9Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.29-2.14 (m, 1H), 1.70 (d, J=22.2Hz, 3H), 1.68 (s, 3H)

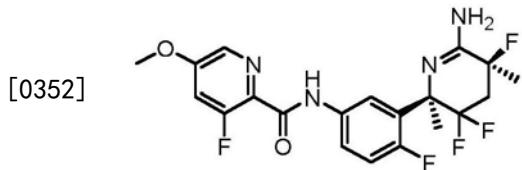
[0347] 实例45:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲氧基)吡啶酰胺



[0349] 由 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-(二氟甲氧基)吡啶甲酸制备

[0350] LC-MS (m/z) 461.1 (MH⁺) t_R=0.55分钟 (方法A) ¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.59 (s, 1H), 8.62 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.22 (dd, J=8.7, 0.5Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.50 (t, J=72.9Hz, 1H), 7.14 (dd, J=11.9, 8.8Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 2.74-2.59 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.49-2.38 (m, 1H), 1.68 (d, J=22.7Hz, 3H), 1.63 (s, 3H)

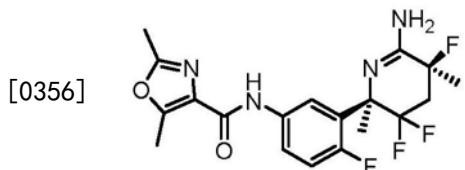
[0351] 实例46:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-3-氟-5-甲氧基吡啶酰胺



[0353] 由 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和3-氟-5-甲氧基吡啶甲酸制备

[0354] LC-MS (*m/z*) 443.1 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.51$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.28 (dd, *J*=2.3, 0.8Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.78 (dd, *J*=7.2, 2.7Hz, 1H), 7.62 (dd, *J*=12.7, 2.4Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=12.0, 8.8Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.72-2.59 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 1.67 (d, *J*=22.7Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)

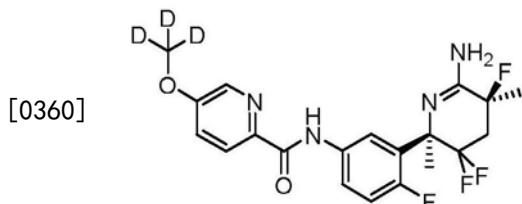
[0355] 实例47:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4氟苯基)-2,5-二甲基噁唑-4-甲酰胺



[0357] 由 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和2,5-二甲基噁唑-4-甲酸制备

[0358] LC-MS (*m/z*) 413.1 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.51$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-*d*₆) 89.90 (s, 1H), 7.80 (dd, *J*=7.2, 2.7Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J*=8.7, 3.8, 2.9Hz, 1H), 7.08 (dd, *J*=12.0, 8.8Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.67 (d, *J*=22.8Hz, 3H), 1.61 (s, 3H)

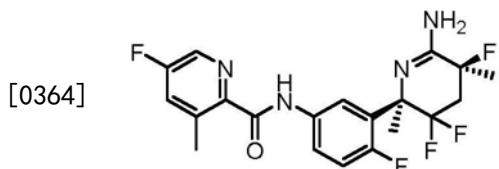
[0359] 实例48:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-5-(甲氧基-d₃)吡啶酰胺



[0361] 由 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-(甲氧基-d₃)吡啶甲酸制备

[0362] LC-MS (*m/z*) 428.1 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.51$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-*d*₆) 810.41 (s, 1H), 8.39 (dd, *J*=2.9, 0.5Hz, 1H), 8.12 (dd, *J*=8.7, 0.5Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.61 (dd, *J*=8.7, 2.9Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.22 (s, 2H), 2.72-2.59 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 1.67 (d, *J*=22.7Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)

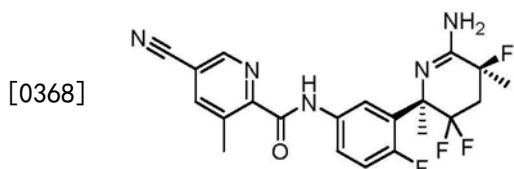
[0363] 实例49:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-氟-3-甲基吡啶酰胺



[0365] 由 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-氟-3-甲基吡啶甲酸制备

[0366] LC-MS (*m/z*) 427.1 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.54$ 分钟 (方法A) ^1H NMR (600MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.53 (dd, *J*=2.7, 0.4Hz, 1H), 7.89–7.84 (m, 1H), 7.81 (ddd, *J*=9.8, 2.7, 0.6Hz, 1H), 7.75 (dd, *J*=7.2, 2.7Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=12.0, 8.8Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 2.75–2.61 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.49–2.37 (m, 1H), 1.67 (d, *J*=22.7Hz, 3H), 1.62 (s, 3H)

[0367] 实例18a:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-氰基-3-甲基吡啶酰胺



[0369] 将 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮 (750 mg, 2.44mmol) 溶解于在甲醇中的7M氨 (36ml, 252mmol) 里。将反应混合物在密封小瓶中于60 °C下搅拌过夜。允许将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩,以提供呈淡黄色固体的 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基-3,4,5,6-四氢吡啶-2-胺 (708mg, 2.448mmol, 100% 收率)。

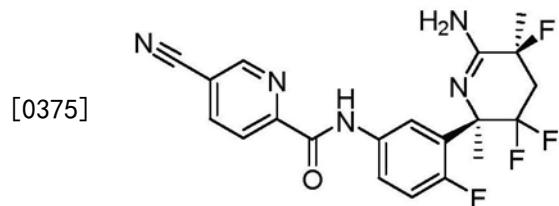
[0370] 将5-氰基-3-甲基吡啶甲酸 (232mg, 1.432mmol) (如描述于巴蒂格尔,桑加蒙施 (Badiger, Sangamesh) 等人, PCT国际申请2012095469中制备) 放置于圆底烧瓶中并溶解于 DMF (7mL) 中。添加HATU (669mg, 1.760mmol) 并且将反应在室温下搅拌5min, 添加N,N-二异丙基乙胺 (0.7 mL, 4.1mmol)。将反应混合物冷却至0°C并且在0°C下, 滴加至DMF (7 mL) 中的 (3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基-3,4,5,6-四氢吡啶-2-胺 (470mg, 1.63mmol) 溶液中。将反应混合物在0°C下搅拌30min, 然后在室温下搅拌30min。将反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释并用水洗涤。将各相分离并且将水层用乙酸乙酯萃取 (2x 100mL)。将合并的有机相用MgSO₄干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将粗材料使用RediSep 自动闪蒸系统在80g硅胶上纯化 (洗脱液:乙酸乙酯/庚烷)。通过以下程序进一步纯化产物: 将产物溶解于乙酸乙酯 (50mL) 中并用饱和NaHCO₃水溶液/水 (1/1) 的溶液洗涤。将有机相共洗涤15次 (每次使用10mL)。将有机相用 MgSO₄干燥, 过滤, 并蒸发, 以给出N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-氰基-3-甲基吡啶酰胺 (153mg, 26% 收率)。

[0371] LC-MS (*m/z*) 434 (MH^+) $t_{\text{R}}=0.53$ 分钟 (方法A)。

[0372] ^1H NMR (600MHz, CDCl₃) 89.97 (s, 1H), 8.72 (dd, *J*=1.9, 0.6Hz, 1H), 7.99–7.90 (m, 2H), 7.44 (dd, *J*=6.8, 2.8Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=11.7, 8.8Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.48 (m, 2H), 1.81–1.74 (m, 6H)。

[0373] 以类似于实例18a的方式制备以下化合物:

[0374] 实例4a:N-(3-((2R,5S)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶-2-基)-4-氟苯基)-5-氰基吡啶酰胺



[0376] 由(3S,6R)-6-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5,5-三氟-3,6-二甲基哌啶-2-硫酮和5-氰基吡啶甲酸制备

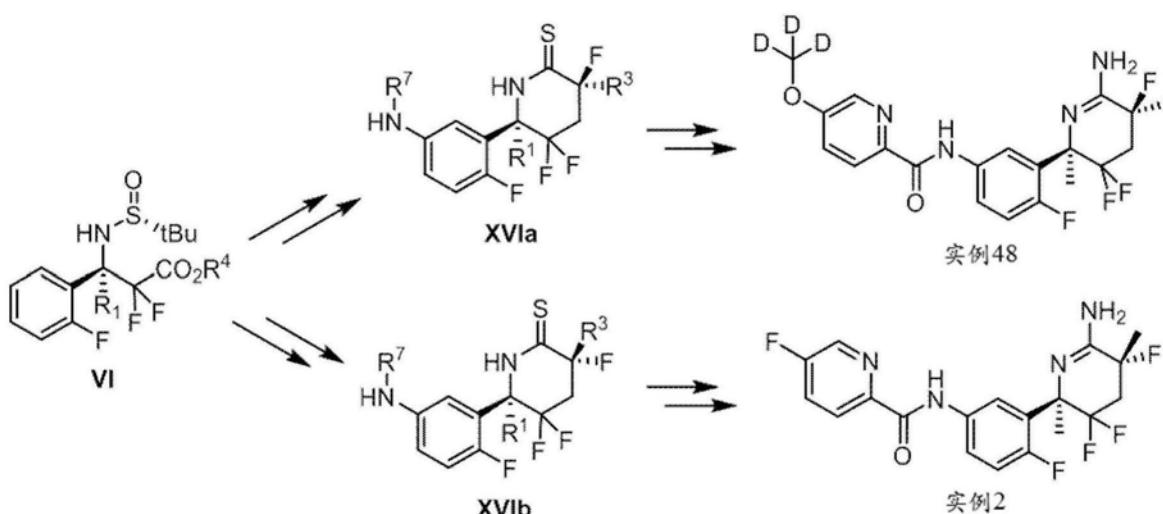
[0377] LC-MS (m/z) 420.0 (MH^+) $t_R = 1.79$ 分钟 (方法B)

[0378] 立体化学

[0379] 通过从庚烷和乙酸乙酯的混合物中重结晶化合物48获得晶体。通过所述晶体的X射线结晶学阐明化合物48的结构。如发现于化合物48的X-射线结构的不对称单位中的两个分子示于图1中并且显示立体构型是(2R,5S)。

[0380] 可以由此合理化本发明的例示化合物的绝对构型。所有实例都合成自中间体XVIa或XVIb (其中 $R^1=R^3=$ 甲基并且 $R^7=$ 叔丁氧基羰基)

[0381]



[0382] 方案4. 用于指定例示化合物的绝对与相对立体化学的原理。 $R^1=R^3=$ 甲基, $R^4=$ 乙基并且 $R^7=$ 叔丁氧基羰基

[0383] 基于实例48的X射线结构,已经将中间体XVIa ($R^1=R^3=$ 甲基并且 $R^7=$ 叔丁氧基羰基) 的相对与绝对立体化学指定为(2R,5S)。基于中间体XV ($R^1=$ 甲基并且 $R^4=$ 乙基) 的绝对构型(其绝对构型基于居先的文献(WO 2012110459)指定),将中间体XVIa ($R^1=R^3=$ 甲基并且 $R^7=$ 叔丁氧基羰基) 的2-位的绝对立体化学指定为(2R)。指定5-位处的立体化学的两种方式是一致的。

[0384] 中间体XVIb ($R^1=R^3=$ 甲基并且 $R^7=$ 叔丁氧基羰基) 的绝对立体化学是基于中间体XV ($R^1=$ 甲基并且 $R^4=$ 乙基) 的绝对构型(其绝对构型基于居先的文献指定)。6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶的5-位处的立体化学与中间体XVIa ($R^1=R^3=$ 甲基并且 $R^7=$ 叔丁氧基羰基) 的该位置处的立体化学相反,因此,中间体XVIb的立体化学为(2R,

5S)。

[0385] 含有(2R,5R)-6-氨基-3,3,5-三氟-2,5-二甲基-2,3,4,5-四氢吡啶结构的例示化合物(例如实例2)的立体化学是基于中间体XVIb($R^1=R^3=$ 甲基并且 $R^7=$ 叔丁氧基羰基)的立体化学。

[0386] 药理学测试

[0387] BACE1结合测定

[0388] 如基于SPA的测定使用从自由式HEK293细胞(Freestyle HEK293cell) 重组表达并且随后纯化的生物素化形式的人类BACE1进行结合测定。在白色清底384板(康宁公司(Corning) #3653)中于50mM乙酸钠缓冲液(pH 4.5)中运行结合测定,该缓冲液包含50mM NaCl和0.03%Tween-20。将10 nM(终浓度)放射性配体([³H]-N-((1S,2R)-1-苄基-3-环丙基氨基-2-羟基-丙基)-5-(甲烷磺酰基-甲基-氨基)-N-((R)-1-苯基-乙基)-异酰酰胺)(购自GE医疗基团(GE Healthcare)的TRQ11569)与给定浓度的测试化合物、6nM(终浓度)人类BACE1和25μg链霉亲和素包衣的PVT核SPA珠粒(RPNQ0007,GE医疗集团生命科学部(GE Healthcare Life Sciences))混合,总体积为40μl。在测定中测试每种测试化合物的若干浓度,用于确定IC₅₀。将板在室温下孵育一小时并且在Wallac Trilux计数器中计数。分别使用缓冲液和1μM(终浓度)的高亲和力BACE1参比抑制剂(S)-6-[3-氯-5-(5-丙-1-炔基-吡啶-3-基)-苯硫-2-基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢-嘧啶-4-酮确定总的和非特异性的结合。对于每种测试化合物,IC₅₀值(介导放射性配体的特异性结合的50%抑制的浓度)确定自浓度-反应曲线并用于从等式 $K_i = IC_{50} / (1 + L/K_d)$ 计算 K_i ,其中L和K_d分别是用于测定的放射性配体的终浓度和放射性配体的解离常数。放射性配体的K_d确定自饱和结合实验。

[0389] 表1:所选化合物的结合亲和力

化 合 物 编 号	BACE1 Ki (nM)
1	83
2	210
3	12
4	11
5	18
6	19
7	33
8	66
9	100
10	44
11	63
12	29
13	28
14	37
15	46
16	58
17	11
18	4.3
19	32
20	1600

[0390]

[0391]

21	58
22	110
23	71
24	420
25	130
26	130
27	140
28	170
29	92
30	260
31	92
32	51
33	62
34	210
35	680
36	390
37	420
38	1000
39	4800
40	8200
41	520
42	1500
43	91
44	740
45	14
46	14
47	65
48	14
49	60

[0392] BACE1有效性测定

[0393] 如基于FRET的测定使用可商购BACE1试剂盒(美国生命技术公司(Life Technologies),P2985)进行有效性测定。将2μl的10μM(终浓度)测试化合物和来自试剂盒的15μl BACE1酶(终浓度3nM)在室温下预孵育15分钟,之后添加来自该试剂盒的15μl底物(250nM终浓度),并且在室温下再孵育90分钟。随后在Pherastar(Ex540/Em590)中对测定板进行读数。将存在测试化合物情况下观察到的酶活性标准化为分别存在缓冲液和10μM(终浓度)的高亲和力BACE1参比抑制剂(S)-6-[3-氯-5(5-丙-1-炔基-吡啶-3-基)-苯硫-2-基]-2-亚氨基-3,6-二甲基-四氢嘧啶-4-酮情况下观察到的酶活性。在10μM(终浓度)下评估测试化合物的有效性并且使用等式%抑制=100%-以百分比计的标准化酶活性,将有效性定义为酶活性的百分比抑制。

[0394] 表2:所选化合物的BACE1活性

化 合 物 编 号	10 μM 下的 BACE1 抑 制 (%)
1	104
2	100
3	102
4	99
5	96
6	100
7	100
8	104
9	103
10	102
11	99
12	104
13	99
14	102
15	101
16	105
17	101
18	102
19	98
20	88
21	102
22	92
23	102
24	98
25	102
26	102
27	98
28	102
29	101
30	103
31	102
32	101
33	103
34	102
35	100
36	100
37	104
38	98
39	74

40	69
41	93
42	84
43	94
44	92
45	103
46	101
47	102
48	99
49	98

[0396]

[0397] BACE1抑制后,评价大鼠脑和血浆中的A β 水平。

[0398] 动物。

[0399] 根据丹麦议会,所有大鼠护理和实验程序都被灵北(Lundbeck)兽医人员批准。将大鼠以12/12-h光暗循环养护在障碍设施中并且任意给予食物和水。

[0400] 首试大鼠的处理。

[0401] 大约250g重的年轻成年雄性斯普拉-道来(Sprague Dawley)大鼠购自查尔斯河公司(Charles River)并且仅通过口服强饲(p.o)接受0-30mg/kg 的运载体(10%HPβCD+1M MeSO₄,pH 2.5)或测试化合物(溶解于运载体中)。以5ml/kg的体积给予化合物。对于每种处理条件,建立5-10只动物的同类组。

[0402] 由兽医人员密切监测经历处理的动物的任何中毒症状。监测参数包括体重、体态、皮毛(coat)外观的变化、无端行为的出现以及对外界刺激的反应迟钝或夸大。

[0403] 组织收集。

[0404] 在初次给药后T=180分钟时,将动物打昏并用铡除刀断头。在将动物断头后,将主干血加样于EDTA涂布的试管中。将血液在4℃下以2200G离心15分钟并收集血浆并且将其冷冻在-80℃下。将血液等分用于AβELISA 和DMPK分析。处死后立即提取脑并将其分为两等份。将右半脑在干冰上快速冷冻并储存在-80℃下。将左半部分解剖;其中额前脑用于进行Aβ ELISA并且剩余部分用于进行DMPK分析。也将这些样品在干冰上快速冷冻并储存在-80℃下,直到分析使用。

[0405] 组织加工。

[0406] 在将皮层样品用速度设定为5的小容量分散仪(T10基础(basic) ULTRA-TURRAX®)均质化5-7sec之前,将其在湿冰上稍微解冻。将组织在其重量的10倍体积的缓冲液中加工,例如将100mg的组织在1000μL的均质化缓冲液中均质化。均质化缓冲液:50ml Milli Q水+50nM NaCl+ 0.2%二乙胺(DEA)+1片完全蛋白酶(Complete Protease)抑制剂混合物+ 1nM 4-(2-氨基乙基)苯磺酰氟盐酸化物不可逆丝氨酸蛋白酶抑制剂(AEBSF)。

[0407] 均质化后,将样品的450μL等分部分收集在1.5ml埃彭道夫管(Eppendorf tube)中并放置在湿冰上,将0.5%NP-40(50ul)添加至所有样品中并且然后将其在冰上孵育30min。这之后使用具有20kHz匀声的超声匀浆器(SONOPLUS HD2070,班德林电子(Bandelin Electronic)) (10 脉冲设定在12%-13%功率)声处理所有样品以提取所有Aβ种类。然后,将样品在4℃下以20000G离心(01e Dich 157MPRF微量离心机)20分钟。离心后,将285μL的上清液用移液管吸取进600μL微管中并用15μL的1M Tris-HCL缓冲液中和。

[0408] ELISA方案。

[0409] 使用WAKO 294-62501人类/大鼠Aβ淀粉样蛋白(40)试剂盒进行所有ELISA分析。将如以上所描述产生的30μL血浆样品或30μL的皮层上清液置于在湿冰上的600μL微管试管中。向其中添加30μL的8M脲(艾普力(AppliChem) A1049,9025),以产生2倍稀释。将血浆和皮层上清液两者都在冰上孵育30min。标准品列制备自提供于试剂盒中的标准肽储备物以及包含1.6M脲(200μL 8M脲+800μL的标准稀释物)和0.8M脲(400 μL 8M脲+3600μL标准稀释物)的标准稀释物。制备从100pmol/ml至0 pmol/L的Aβ40的连续2倍稀释用于进行测定。

[0410] 在用脲孵育之后,通过添加5倍的来自试剂盒的标准稀释物进一步稀释所有样品。这通过将240μL标准稀释物添加至60μL样品/脲混合物中然后将其充分混合来进行。将100μL的每种稀释样品一式两份地用移液管吸取进ELISA板的指定孔中。然后将板覆盖并在4℃

下孵育过夜。第二天，在使用之前将ELISA试剂盒带至室温。将孵育板用稀释于Milli Q水中的20x洗涤溶液洗涤5次。将100 μ L HRP-偶联物施加至每个孔中，并且将板覆盖且在4°C下孵育1hr。再次重复洗涤5次。将100 μ L 3,3',5,5'-四甲基联苯胺 (TMB) 溶液施加至每个孔中并且将板覆盖并在室温下于黑暗中孵育30分钟。接下来，将100 μ L终止溶液施加至每个孔中，并且在将终止溶液添加至孔中的30min内，将板在分光光度计(实验室系统酶标仪(Labsystems Multiscan Ascent))中于450nm波长下进行读数。

[0411] 基于生成自包含已知浓度的合成A β 40的标准品的标准曲线来确定样品中的A β 浓度。本领域的普通技术人员将意识到，二乙胺(DEA)和脲萃取将分别释放可溶性A β 和不可溶性A β 。由于ELISA试剂盒是经过验证的且广泛使用，所以可接受的是只要对于每种测试化合物而言处理条件和测定条件相同，则测定应该针对测试的化合物产生一致的稳健数据并产生最小差异。

[0412] 数据分析

[0413] 为了确定样品中的A β 40浓度，将装载在板上的样品的内插值乘以20，以将当DEA、脲和中和溶液的体积累加时产生的稀释考虑在内。将值计算为与运载体处理的动物相比的A β 40的百分比变化。

[0414] 将化合物1、5、17、18及24以10或30mg/kg的剂量口服强饲给予并且在给药后3小时收集脑和血浆样品并且如以上所描述测量以下的暴露以及 A β 40水平的减少。

[0415] 表3:化合物1的结果

	剂 量 (mg/kg)	实 验 (ng/g)	脑/血浆 比率	A β 40 减少 (%)
大鼠脑	30	2188	0.62	56
大鼠血浆		3545		41

[0417] 表4:化合物5的结果

	剂 量 (mg/kg)	实 验 (ng/g)	脑/血浆 比率	A β 40 减少 (%)
大鼠脑	10	174	1.3	34
大鼠血浆		137		34
大鼠脑	30	954	1.5	61
大鼠血浆		632		39

[0419] 表5:实例17的结果

	剂 量 (mg/kg)	实 验 (ng/g)	脑/血浆 比率	A β 40 减少 (%)
大鼠脑	30	1223	1.48	63
大鼠血浆		828		49

[0421] 表6:实例18的结果

[0422]

	剂 量 (mg/kg)	实 验 (ng/g)	脑/血浆 比率	Aβ40 减少 (%)
大鼠脑	10	412	0.53	66
大鼠血浆	778			54
大鼠脑	30	1606	0.54	61
大鼠血浆	3000			50

[0423]

表7:实例24的结果

[0424]

	剂 量 (mg/kg)	实 验 (ng/g)	脑/血浆 比率	Aβ40 减少 (%)
大鼠脑	10	134	1.39	15
大鼠血浆	96.2			28
大鼠脑	30	809	1.20	49
大鼠血浆	673			61

[0425] 如表3-7所示,本发明的化合物能够穿透血脑屏障并且可有效降低动物脑中的Aβ40水平。

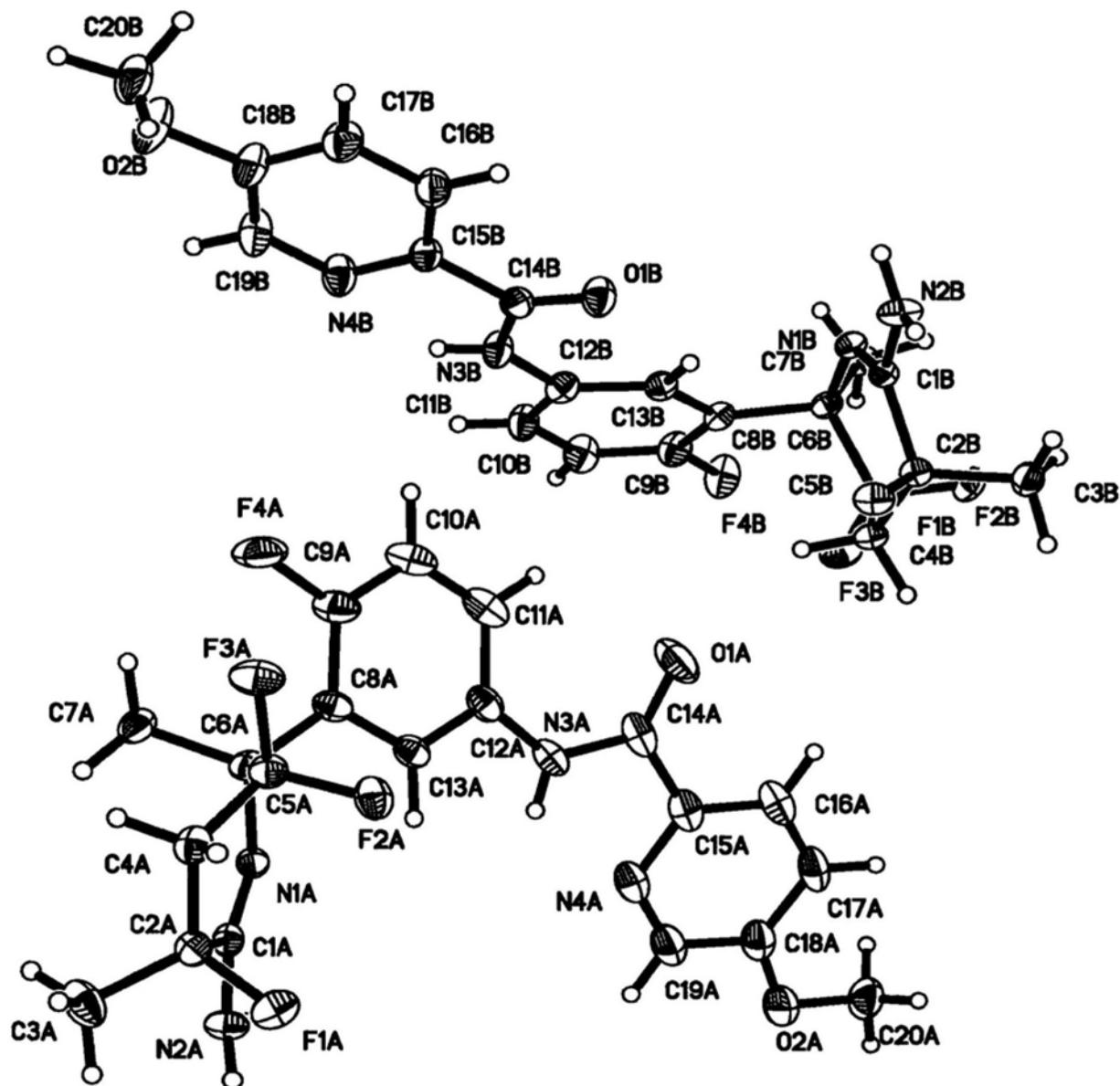


图1