



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109790112 B

(45) 授权公告日 2022.08.26

(21) 申请号 201780059123.4

(72) 发明人 M·L·施托克利 M·I·肯普

(22) 申请日 2017.09.27

A·马丁 M·D·伍德罗 A·琼斯

(65) 同一申请的已公布的文献号

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

申请公布号 CN 109790112 A

专利代理人 袁志明

(43) 申请公布日 2019.05.21

(51) Int.CI.

(30) 优先权数据

C07D 207/09 (2006.01)

1616348.7 2016.09.27 GB

C07D 401/12 (2006.01)

1709919.3 2017.06.21 GB

C07D 403/06 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 413/12 (2006.01)

2019.03.26

C07D 417/12 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07D 471/04 (2006.01)

PCT/GB2017/052880 2017.09.27

A61K 31/4025 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 35/00 (2006.01)

W02018/060689 EN 2018.04.05

审查员 韩卫祥

(73) 专利权人 特殊治疗有限公司

权利要求书5页 说明书54页

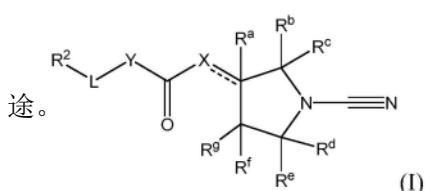
(54) 发明名称

具有作为USP30抑制剂活性的氨基吡咯烷衍

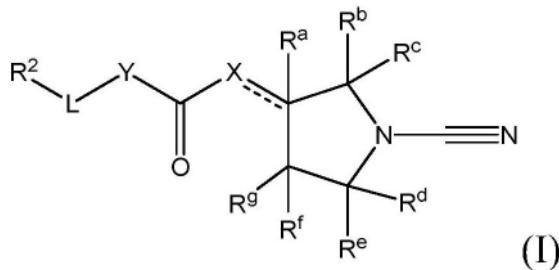
生物

(57) 摘要

本发明涉及一类式(I)的被取代的氨基吡咯烷类化合物,其具有作为去泛素化酶,特别是遍在蛋白C-末端水解酶30或遍在蛋白特异性肽酶30(USP30)的抑制剂的活性,在不同治疗领域,包括癌症和涉及线粒体功能障碍的病症中具有用途。



1. 式(I)的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中：

——表示单键或双键；

当——是双键时，R^a不存在；

当——是双键时，X表示C(R^x)；

当——是单键时，X表示C(R^x)(R^y)；

R^x和R^y各为氢或C₁-C₃烷基；

R^a为氢；

R^b、R^c、R^d和R^e各表示氢；

R^f和R^g各为氢；

Y选自N(R¹)、N(R¹)氮杂环丁烷基和氮杂环丁烷基；

L选自共价键、氧原子和C₁-C₃亚烷基，条件是当Y表示N(R¹)时，L不能为氧原子；

R¹选自氢和C₁-C₃烷基；

R²是5至10元单环或双环芳基或杂芳基环，所述R²未被取代或被一至四个相同或不同的Q¹(R³)_n取代，所述杂芳基包含1至5个选自N、O和S的杂原子；

n是0或1；

当n是0时，Q¹表示Q^{1a}；

当n是1时，Q¹表示Q^{1b}；

Q^{1a}选自卤素、氰基、羟基、CONR⁴R⁵、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤代C₁-C₆烷基、卤代C₁-C₆烷氧基、C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷基和C₁-C₃烷氧基C₁-C₃烷氧基；

Q^{1b}选自共价键和氧原子；

R³选自苯基、异噁唑基、吡啶基、吡咯烷基和吡唑基；

R⁴和R⁵各自独立地选自氢和C₁-C₆烷基；

其中R³未被取代或被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤代C₁-C₆烷基和卤代C₁-C₆烷氧基。

2. 根据权利要求1的化合物，其中L为共价键。

3. 根据权利要求1的化合物，其中R²选自噻唑基、咪唑并吡啶基、苯基、吡啶基、苯并噻唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、喹啉基、吡唑基、噻二唑基、噁二唑基以及吡唑并吡啶基。

4. 根据权利要求1至3任一项的化合物，其中R²未被取代或被1至2个相同或不同的Q¹(R³)_n取代。

5. 根据权利要求1至3任一项的化合物，其中Q^{1a}选自卤素、氰基、羟基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、卤代C₁-C₃烷基以及C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基。

6. 根据权利要求1至3任一项的化合物，其中Q^{1a}选自氟、氯、氰基、羟基、甲基、甲氧基、异

丙氧基、三氟甲基、甲氧基乙氧基和CON(CH₃)₂。

7. 根据权利要求1至3任一项的化合物，其中Q^{1b}为共价键。
8. 根据权利要求1至3任一项的化合物，其中Q^{1b}为氧原子。
9. 根据权利要求1至3任一项的化合物，其中R³为苯基，其未被取代或被1或2个取代基取代，该取代基选自卤素、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、卤代C₁-C₆烷基和卤代C₁-C₆烷氧基。
10. 根据权利要求1至3任一项的化合物，其中R³为苯基，其未被取代或被1或2个取代基取代，该取代基选自氟、氯、氰基、甲基、甲氧基、CF₃和OCF₃。
11. 根据权利要求1至3任一项的化合物，其中Y选自氮杂环丁烷基、N(H)氮杂环丁烷基、N(H)以及N(CH₃)。
12. 根据权利要求1至3任一项的化合物，其中R^x和R^y各自独立地选自氢和甲基。
13. 根据权利要求12的化合物，其中R^x和R^y各是氢。
14. 根据权利要求1的化合物，它选自：
 - 3- (2- (3- (4- 甲氧基苯基) 氮杂环丁烷-1- 基) -2- 氧代乙基) 吡咯烷-1- 脍；
 - N- (3- 氯苯基) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) 乙酰胺；
 - 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) -N- (6- 甲氧基苯并[d] 嘻唑-2- 基) 乙酰胺；
 - 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) -N- (6- (三氟甲基) 吡啶-3- 基) 乙酰胺；
 - N- (6- 氯苯并[d] 嘻唑-2- 基) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) 乙酰胺；
 - 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) -N- (3- 苯基异噁唑-5- 基) 乙酰胺；
 - 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) -N- (5- 苯基吡啶-2- 基) 乙酰胺；
 - N- (5- 氯苯并[d] 噻唑-2- 基) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) 乙酰胺；
 - 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) -N- (3, 4- 二氯苯基) 乙酰胺；
 - 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) -N- (5- 苯基噻唑-2- 基) 乙酰胺；
 - 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) -N- 苯乙基乙酰胺；
 - 3- (2- 氧代-2- (3- 苯氧基氮杂环丁烷-1- 基) 乙基) 吡咯烷-1- 脍；
 - 3- (2- (3- (3- 甲氧基苯基) 氮杂环丁烷-1- 基) -2- 氧代乙基) 吡咯烷-1- 脍；
 - 3- (2- (3- (3, 4- 二氟苯基) 氮杂环丁烷-1- 基) -2- 氧代乙基) 吡咯烷-1- 脍；
 - 3- (2- (3- (2- 甲基吡啶-4- 基) 氮杂环丁烷-1- 基) -2- 氧代乙基) 吡咯烷-1- 脍；
 - 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) -N- (6- (3, 5- 二甲基异噁唑-4- 基) 吡唑并[1, 2-a] 吡啶-2- 基) 乙酰胺；
 - 3- (2- (3- (4- 甲氧基苯基) 氮杂环丁烷-1- 基) -2- 氧代亚乙基) 吡咯烷-1- 脍；
 - 3- (2- 氧代-2- (3- 苯基氮杂环丁烷-1- 基) 亚乙基) 吡咯烷-1- 脍；
 - N- (3- 氯-4- 甲基苯基) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 亚基) 乙酰胺；
 - N- (4- 氯-3- (三氟甲基) 苯基) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 亚基) 乙酰胺；
 - N- (苯并[d] 嘻唑-6- 基) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 亚基) 乙酰胺；
 - 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 亚基) -N- (4- 苯氧基苯基) 乙酰胺；
 - 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 亚基) -N- (喹啉-3- 基) 乙酰胺；
 - 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 亚基) -N- 甲基-N- (喹啉-6- 基甲基) 乙酰胺；
 - 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 亚基) -N- 甲基-N- ((5- 苯基异噁唑-3- 基) 甲基) 乙酰胺；
 - 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 亚基) -N- 甲基-N- (3- (吡啶-4- 基) 苯基) 乙酰胺；

2- (1-氰基吡咯烷-3-亚基) -N- 甲基-N- ((3- 苯基异噁唑-5- 基) 甲基) 乙酰胺；
 2- (1-氰基吡咯烷-3-亚基) -N- 甲基-N- (4- (吡咯烷-1-基) 苄基) 乙酰胺；
 2- (1-氰基吡咯烷-3-亚基) -N- 甲基-N- ((2- 苯基噁唑-4- 基) 甲基) 乙酰胺；
 2- (1-氰基吡咯烷-3-亚基) -N- 甲基-N- ((5- 苯基-1H- 吡唑-3- 基) 甲基) 乙酰胺；
 2- (1-氰基吡咯烷-3-亚基) -N- (2- 氟-5- (三氟甲基) 苄基) 乙酰胺；
 N- (苯并[d] 噁唑-2- 基) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 亚基) -N- 甲基乙酰胺；
 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 亚基) -N- (3,4- 二氯苄基) -N- 甲基乙酰胺；
 (S) -N- (3- (4- 氯苯基) 异噁唑-5- 基) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) 乙酰胺；
 (R) -N- (3- (4- 氯苯基) 异噁唑-5- 基) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) 乙酰胺；
 (R) -N- (3- (3- 氯苯基) 异噁唑-5- 基) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) 乙酰胺；
 (S) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) -N- (3- (3- 甲氧基苯基) 异噁唑-5- 基) 乙酰胺；
 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) -N- (5- 苯基-1,3,4- 噁二唑-2- 基) 乙酰胺；
 (S) -N- (3- (3- 氯苯基) 异噁唑-5- 基) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) 乙酰胺；
 (R) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) -N- (3- (3- 甲氧基苯基) 异噁唑-5- 基) 乙酰胺；
 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) -N- (吡唑并[1,5-a] 吡啶-2- 基) 乙酰胺；
 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) -N- (4- (三氟甲基) 吡啶-2- 基) 乙酰胺；
 N- (5- 氰基吡啶-2- 基) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) 乙酰胺；
 2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) -N- (1- (吡啶-2- 基) 氮杂环丁烷-3- 基) 乙酰胺；
 (S) -N- (5- (3- 氯苯基) -1,3,4- 噁二唑-2- 基) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) 乙酰胺；
 N- (5- (3- 氰基苯基) -1,3,4- 噎二唑-2- 基) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) 乙酰胺；
 (S) -N- (3- (3- 氯苯基) 异噁唑-5- 基) -2- ((S) -1- 氰基吡咯烷-3- 基) 丙烯酰胺；
 (R) -N- (3- (3- 氰基苯基) 异噁唑-5- 基) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) 乙酰胺；
 (S) -3- (2- (3- (4- 氰基苯基) 氮杂环丁烷-1- 基) -2- 氧代乙基) 吡咯烷-1- 脍；
 (R) -N- (3- (3- 氯苯基) 异噁唑-5- 基) -2- ((S) -1- 氰基吡咯烷-3- 基) 丙烯酰胺；
 (R) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) -N- (3- (3- (三氟甲氧基) 苯基) 异噁唑-5- 基) 乙酰胺；
 (R) -N- (5- (3- 氰基苯基) 异噁唑-3- 基) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) 乙酰胺；
 (S) -3- (2- (3- (3- 氰基苯基) 氮杂环丁烷-1- 基) -2- 氧代乙基) 吡咯烷-1- 脍；
 (S) -6- (1- (2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) 乙酰基) 氮杂环丁烷-3- 基) 烟腈；
 (S) -3- (2- (3- (4- 甲氧基苯基) 氮杂环丁烷-1- 基) -2- 氧代乙基) 吡咯烷-1- 脍；
 3- (2- (3- (4- 羟基苯基) 氮杂环丁烷-1- 基) -2- 氧代乙基) 吡咯烷-1- 脍；
 (S) -3- (2- (3- (4- 氰基-3- 甲基苯基) 氮杂环丁烷-1- 基) -2- 氧代乙基) 吡咯烷-1- 脍；
 (S) -4- (1- (2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) 乙酰基) 氮杂环丁烷-3- 基) -N,N- 二甲基苯甲酰胺；
 (S) -3- ((S) -1- (3- (4- 氰基苯基) 氮杂环丁烷-1- 基) -1- 氧代丙-2- 基) 吡咯烷-1- 脍；
 (S) -3- ((R) -1- (3- (4- 氰基苯基) 氮杂环丁烷-1- 基) -1- 氧代丙-2- 基) 吡咯烷-1- 脍；
 (R) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) -N- (5- 苯基-1,3,4- 噎二唑-2- 基) 乙酰胺；
 (S) -2- (1- 氰基吡咯烷-3- 基) -N- (5- 苯基-1,3,4- 噎二唑-2- 基) 乙酰胺；
 (S) -3- (2- (3- (5- 异丙氧基吡啶-2- 基) 氮杂环丁烷-1- 基) -2- 氧代乙基) 吡咯烷-1- 脍；
 (S) -3- (2- (3- (4- (2- 甲氧乙氧基) 苯基) 氮杂环丁烷-1- 基) -2- 氧代乙基) 吡咯烷-1-

睛；

(S)-3-(2-(3-(4-甲氧基-3-(1H-吡唑-5-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-睛；

(S)-3-(2-(3-(4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-睛；

(S)-3-(2-(3-(4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-睛；以及

(S)-3-(2-(3-(2-氟-3-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-睛；

或其药学上可接受的盐。

15. 根据权利要求1至14任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物的病症或病况的药物中的用途，所述的病症或病况选自涉及线粒体功能异常的状况以及癌症。

16. 根据权利要求15的用途，其中所述涉及线粒体功能障碍的病症或病况选自中枢神经系统障碍；神经变性疾病；多发性硬化；线粒体脑病、乳酸酸中毒和中风样发作综合征；神经病；共济失调；色素性视网膜炎；母系遗传性利氏综合征；Danon病；糖尿病；糖尿病肾病；代谢紊乱；心力衰竭；导致心肌梗死的缺血性心脏病；精神病，多发性硫酸酯酶缺乏症；粘脂贮积病II；粘脂贮积病III；粘脂贮积病IV；GM1-神经节苷脂贮积病；神经元蜡样质-脂褐质沉积病；阿尔佩斯病；Barth综合征； β -氧化缺陷；肉碱-酰基-肉碱缺乏病；肉碱缺乏病；肌酸缺乏综合征；辅酶Q10缺乏；复合物I缺乏；复合物II缺乏；复合物III缺乏；复合物IV缺乏；复合物V缺乏；COX缺乏；慢性进行性外侧眼肌麻痹综合征；CPT I缺乏；CPT II缺乏；II型戊二酸尿症；基-塞二氏综合征；乳酸酸中毒；长链酰基CoA脱氢酶缺乏；利氏病或综合征；致命性婴儿心肌病；勒夫特病；中链酰基CoA脱氢酶缺乏；肌阵挛型癫痫和蓬毛样红纤维素综合征；线粒体细胞病；线粒体退缩共济失调综合征；线粒体DNA消耗综合征；肌肉神经胃肠紊乱和脑病；Pearson综合征；丙酮酸脱氢酶缺乏；丙酮酸羧化酶缺乏；POLG突变；中/短链3-羟基酰基-CoA脱氢酶缺乏；极长链酰基-CoA脱氢酶缺乏；以及认知功能和肌肉强度的年龄依赖性衰退。

17. 根据权利要求16的用途，其中所述的神经病为Leber氏遗传性视神经病。

18. 根据权利要求16的用途，其中所述的精神病为精神分裂症。

19. 根据权利要求16的用途，其中所述的神经变性疾病选自帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿病、局部缺血、中风、路易体型痴呆和额颞叶型痴呆。

20. 根据权利要求19的用途，其中所述的帕金森病为与 α 突触核蛋白、帕金蛋白和PINK1中的突变相关的帕金森病、其中帕金蛋白发生突变的常染色体隐性青少年帕金森病。

21. 根据权利要求15的用途，其中所述的癌症选自乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、胃癌、结肠癌、睾丸癌、头颈癌、胰腺癌、脑癌、黑素瘤、骨癌、组织器官的癌症、血细胞的癌症、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、结肠直肠癌；其中细胞凋亡途径失调的癌症；以及其中BCL-2家族蛋白发生突变或过表达或表达减少的癌症。

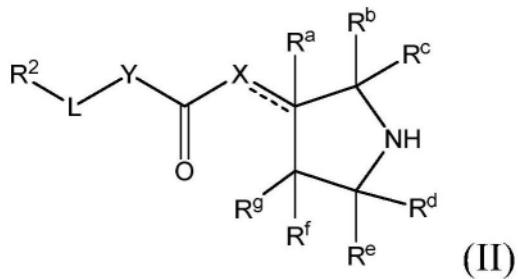
22. 根据权利要求21的用途，其中所述的肺癌为非小细胞肺癌。

23. 根据权利要求21的用途，其中所述的血细胞的癌症为白血病。

24. 药物组合物，它包含根据权利要求1至14任一项的式(I)的化合物或其药学上可接

受的盐，以及药学上可接受的稀释剂或载体。

25. 制备根据权利要求1至14任一项的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的方法，该方法包括使式(II)的胺与溴化氰反应的步骤：



其中R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、X、Y、L和R²如权利要求1至14任一项中所定义。

具有作为USP30抑制剂活性的氰基吡咯烷衍生物

[0001] 本发明涉及一类被取代的氰基吡咯烷类化合物，它们具有作为去泛素化酶，尤其泛素C末端水解酶30或泛素特异性肽酶30 (USP30) 的抑制剂的活性；其用途；其制备方法；以及包含该抑制剂的组合物。这些抑制剂在多个不同的治疗领域(包括癌症和涉及线粒体功能障碍的状况)中具有效用。

[0002] 泛素是由76个氨基酸组成的小蛋白，其对于细胞中蛋白质功能的调节是重要的。泛素化和去泛素化是酶促介导的过程，通过该过程泛素通过去泛素化酶(DUB)共价结合靶蛋白或从靶蛋白上裂解，在去泛素化酶中在人细胞中存在大约95种DUB，它们基于序列同源性被分成亚家族。USP家族的特征在于它们共同的Cys和His盒，该盒包含对于它们的DUB活性至关重要的Cys和His残基。泛素化和去泛素化过程涉及许多细胞功能的调节，包括细胞周期进程、细胞凋亡、细胞表面受体的修饰、DNA转录的调节和DNA修复。因此，泛素系统涉及许多疾病状态的发病机制，所述的疾病状态包括炎症、病毒感染、代谢功能障碍、CNS障碍和肿瘤发生。

[0003] 泛素是线粒体动力学的主要调节剂。线粒体是动态细胞器，它的生物发生、融合和分裂事件经由许多关键因素(如线粒体融合蛋白)的泛素化通过翻译后调控而得到调节。尽管已知泛素连接酶(如帕金蛋白)使许多线粒体蛋白质泛素化，但是直到最近，去泛素化酶仍然是难以理解的。USP30是在线粒体外膜中发现的517个氨基酸的蛋白质(Nakamura等人，Mol Biol 19:1903-11, 2008)。它是具有线粒体寻址信号的唯一去泛素化酶，并且已显示它使许多线粒体蛋白质去泛素化。已证明USP30抵抗帕金蛋白介导的线粒体自噬，并且USP30活性的下降可以拯救线粒体自噬中帕金蛋白介导的缺陷。

[0004] 线粒体功能障碍可以被定义为线粒体含量减少(线粒体自噬或线粒体生物发生)、线粒体活性和氧化磷酸化降低以及活性氧物质(ROS)产生的调节。因此，线粒体功能障碍在非常众多的老化过程和病理学中发挥作用，包括，但不限于，在神经变性疾病(例如，帕金森病(PD)、阿尔茨海默病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化(ALS)、多发性硬化)、癌症、糖尿病、代谢紊乱、心血管疾病、精神疾病(例如，精神分裂症)和骨关节炎。

[0005] 例如，帕金森病影响全世界约1000万人(帕金森病基金会(Parkinson's Disease Foundation))，且其特征在于黑质中多巴胺能神经元的丧失。PD潜在的确切机制尚不清楚；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，并且是家族性和散发性疾病二者的特征，以及毒素诱导的帕金森综合征中的特征。帕金蛋白是涉及早发性PD的许多蛋白质之一。虽然大多数PD病例与 α -突触核蛋白中的缺陷相关，但10%的帕金森病例与特定的基因缺陷有关，其中之一是在泛素E3连接酶帕金蛋白中。帕金蛋白和蛋白激酶PTEN诱导的推定激酶1(PINK1)共同作用使导致线粒体自噬的受损线粒体的线粒体膜蛋白泛素化。线粒体自噬的失调导致氧化性应激提高，它被描述为PD的特征。因此，抑制USP30可能是治疗PD的潜在策略。例如，具有导致活性降低的帕金蛋白突变的PD患者可以通过抑制USP30得到治疗性代偿。

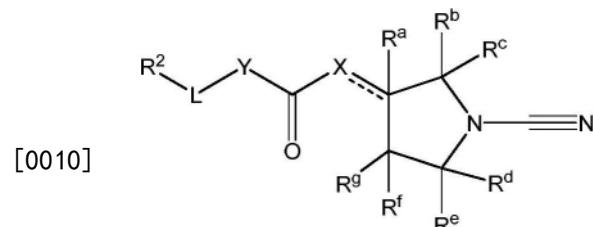
[0006] 据报道，USP30的耗尽增强了线粒体的线粒体自噬清除，并且还增强了帕金蛋白诱导的细胞死亡。还显示USP30调节与帕金蛋白过表达无关的BAX/BAK-依赖性细胞凋亡。

USP30的耗尽使癌细胞对BH-3模拟物(如ABT-737)敏感,而不需要帕金蛋白过表达。因此,已针对USP30证明了抗细胞凋亡作用,因此USP30是抗癌疗法的潜在靶标。

[0007] 在治疗多发性骨髓瘤的蛋白酶体抑制剂硼替佐米批准后,泛素-蛋白酶体系统作为治疗癌症的靶标已获得关注。使用硼替佐米(**Velcade®**)的延长治疗受限于其相关毒性和耐药性。然而,预期靶向蛋白酶体的泛素-蛋白酶体途径上游的特定方面(如DUB)的治疗策略被更好的耐受(Bedford等人,Nature Rev10:29-46,2011)。

[0008] 因此,对作为用于治疗其中需要USP30抑制的适应证的USP30抑制剂的化合物存在需求。

[0009] 根据本发明的第一方面,提供式(I)的化合物:



(I)

[0011] 其互变异构体或者所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐,其中:

[0012] ——表示单键或双键;

[0013] 当——是双键时,R^a不存在;

[0014] 当——是双键时,X表示C(R^x);

[0015] 当——是单键时,X表示C(R^x)(R^y);

[0016] R^x和R^y各独立地选自氢或任选被取代的C₁-C₃烷基;

[0017] 或R^x和R^y一起形成任选被取代的C₃-C₆环烷基环;

[0018] R^a选自氢、氟、氰基、任选被取代的C₁-C₃烷基、任选被取代的C₁-C₃烷氧基,或R^a连接至R^b或R^g形成任选被取代的C₃-C₄环烷基环;

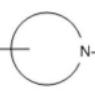
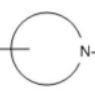
[0019] R^b,R^c,R^d和R^e各独立地表示氢、任选被取代的C₁-C₃烷基;一个或多个螺环基团,其中R^b连接至R^c,或R^d连接至R^e;或R^b连接至R^a形成任选被取代的C₃-C₄环烷基环;或R^e连接至R^f形成任选被取代的C₃-C₄环烷基环;

[0020] R^f和R^g各独立地选自氢、氟、氰基、任选被取代的C₁-C₃烷基、任选被取代的C₁-C₃烷氧基以及任选被取代的3至6元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环;

[0021] 或R^f连接至R^e形成任选被取代的C₃-C₄环烷基环;

[0022] 或R^g连接至R^a形成任选被取代的C₃-C₄环烷基环;

[0023] 或R^g和R^f一起形成螺环基团;

[0024] Y选自N(R¹)、N(R¹)氮杂环丁烷基以及—N—,其中—N—是4至10元单环杂

环或双环杂环;

[0025] L选自共价键和连接部分;

[0026] R¹选自氢和任选被取代的C₁-C₃烷基;

[0027] R^2 是5至10元、单环或双环、芳基或杂芳基环,它可以是未被取代的或被一个或多个可以相同或不同的 $Q^1(R^3)_n$ 取代;

[0028] n 是0或1;

[0029] Q^1 选自 Q^{1a} 和 Q^{1b} ;

[0030] Q^{1a} 选自卤素、氰基、硝基、羟基、 SR^4 、 NR^4R^5 、 $CONR^4R^5$ 、 C_0-C_3 亚烷基- NR^4COR^5 、 $NR^4CONR^5R^6$ 、 COR^4 、 $C(O)OR^4$ 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $NR^4SO_2R^5$ 、 $NR^4SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^4C(O)OR^5$ 、任选被取代的 C_1-C_6 烷基、任选被取代的 C_1-C_6 烷氧基、卤代(C_1-C_6 烷基)、卤代(C_1-C_6 烷氧基)、以及任选被取代的 C_2-C_6 烯基;

[0031] Q^{1b} 选自共价键、氧原子、硫原子、 OR^7 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $C(O)O$ 、 C_0-C_3 -亚烷基- $C(O)NR^4-C_0-C_3$ 亚烷基、 C_0-C_3 -亚烷基- $NR^4-C_0-C_3$ 亚烷基、 C_0-C_3 -亚烷基- $NR^4C(O)-C_0-C_3$ 亚烷基、 NR^4CONR^5 、 SO_2NR^4 、 NR^4SO_2 、 $NR^4SO_2NR^5$ 、 $NR^4C(O)O$ 、 $NR^4C(O)OR^7$ 、任选被取代的 C_1-C_6 亚烷基、以及任选被取代的 C_2-C_6 亚烯基;

[0032] R^3 是3至10元、单环或双环、杂环基、杂芳基、环烷基或芳基环;

[0033] R^4 、 R^5 和 R^6 各独立地选自氢和任选被取代的 C_1-C_6 烷基;

[0034] R^7 是任选被取代的 C_1-C_6 亚烷基;

[0035] 其中 R^3 可以是未被取代的或被一个或多个取代基取代,该取代基选自卤素、氰基、氧化、硝基、羟基、 SR^8 、任选被取代的 C_1-C_6 烷基、任选被取代的 C_1-C_6 烷氧基、任选被取代的 C_2-C_6 烯基、任选被取代的 C_2-C_6 炔基、 $Q^{2a}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-O-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-S-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $Q^{2a}-NR^8CONR^9-Q^{2a}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-COR^8$ 、 $Q^{2a}-CO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8COR^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8CO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8C(O)OR^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8C(O)O-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO_2R^8$ 、 $Q^{2a}-SO_2-$ $Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-CONR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-CONR^8-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-CO_2R^8$ 、 $Q^{2a}-CO_2-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO_2NR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-SO_2NR^8-$ $Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2R^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 、以及 $Q^{2a}-NR^8SO_2NR^9-Q^{2b}-R^{11}$;

[0036] Q^{2a} 和 Q^{2b} 各独立地选自共价键、任选被取代的 C_1-C_6 亚烷基以及任选被取代的 C_2-C_6 亚烯基;

[0037] R^8 、 R^9 和 R^{10} 各独立地选自氢和任选被取代的 C_1-C_6 烷基;

[0038] 以及 R^{11} 是任选被取代的3至10元杂环基、杂芳基、芳基或环烷基环。

[0039] 除非另有说明,否则术语“被取代的”意指被一个或多个所定义的基团取代。在其中可以从多于一个可替代选项中选择基团的情况下,所选择的基团可以是相同的或不同的。该术语独立地表示其中多于一个取代基选自多于一个可能的取代基,那些取代基可以相同或不同。

[0040] 在本说明书的上下文中,除了另有说明,烷基、亚烷基、烷氧基、烯基、亚烯基或炔基取代基(或连接基)基团或取代基中的烷基、烯基部分可以是线性的或有支链。烷基、亚烷基、烯基和亚烯基链还可以包含插入的杂原子例如氧。

[0041] C_x-C_y 烷基是指具有 $x-y$ 个碳原子的饱和脂族烃基,其可以是直链或支链的。例如 C_1-C_6 烷基包含1至6个碳原子且包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 。“支链”是指基团上存在至少有一个碳分支点。例如,叔丁基和异丙基二者都是支链基团。 C_1-C_6 烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、

异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基和正己基。 R^x 、 R^y 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 Q^{1a} 的定义内和 R^3 取代基的定义内的 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_3 烷基可以未被取代或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。因此，被取代的 C_1-C_6 烷基的实例包括 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CN 、 CH_2OH 和 CH_2CH_2OH 。

[0042] C_x-C_y 亚烷基或部分可以是直链或支链的，并且是指如上所定义的 C_x-C_y 烷基少一个氢原子形成的二价烃基。 C_1-C_6 亚烷基可以包括居间的杂原子，例如氧，由此包括亚烷基氧基。如本申请中使用的亚烷基氧基还扩展至其中特定氧原子或非特定氧原子（例如单个氧原子）位于亚烷基链内的实施方案，例如 $CH_2CH_2OCH_2$ 或 CH_2OCH_2 。 C_1-C_6 亚烷基的实例包括亚甲基、亚甲二氧基、亚乙基、亚乙二氧基、亚正丙基、亚正丙氧基、亚正丁基、亚正丁氧基、甲基亚甲基和二甲基亚甲基。除非另有描述，否则 R^{1a} 、 Q^{1b} 、 R^7 、 Q^{2a} 、 Q^{2b} 和L的定义内的 C_0-C_3 亚烷基、 C_1-C_6 亚烷基和 C_1-C_3 亚烷基可以未被取代或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。

[0043] C_2-C_6 烯基是指包含至少两个碳原子和至少一个双键的直链或支链烃链基团，且包括 C_2-C_4 烯基。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-己烯基、2-甲基-1-丙烯基、1,2-丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基和1-己二烯基。除非另有描述，否则 Q^{1a} 的定义内以及 R^3 的取代基的定义内的 C_2-C_6 烯基可以是未被取代的或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。

[0044] C_2-C_6 亚烯基是指由如上所定义的 C_2-C_6 烯基少一个氢原子形成的直链或支链烃链基团。 C_2-C_6 亚烯基的实例包括亚乙烯基、亚丙烯基和亚丁烯基。除非另有描述，否则 Q^{1b} 、 Q^{2a} 和 Q^{2b} 的取代基的定义内的 C_2-C_6 亚烯基可以是未被取代的或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。

[0045] C_2-C_6 炔基是指包含至少两个碳原子和至少一个三键的直链或支链烃链基团。炔基的实例包括乙炔基、丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基和1-己炔基。除非另有具体说明，否则 R^3 的取代基的定义内的 C_2-C_6 炔基可以是未被取代的或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。

[0046] C_1-C_6 烷氧基是指根据上述 C_x-C_y 烷基定义具有 $-O-C_x-C_y$ 烷基的基团或基团的一部分。 C_1-C_6 烷氧基包含1-6个碳原子且包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 。 C_1-C_6 烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、戊氧基和己氧基。本申请中所使用的烷氧基还扩展至特定氧原子或非特定氧原子（例如单个氧原子）位于烷基链内的实施方案，例如 $CH_2CH_2OCH_3$ 或 CH_2OCH_3 。因此，烷氧基可以通过碳连接至分子的其余部分，例如 $CH_2CH_2OCH_3$ ，或者，烷氧基通过氧连接至分子的其余部分，例如 $O-C_{1-6}$ 烷基。在一种情况下，烷氧基通过氧连接至分子的其余部分，但该烷氧基包含另一个氧原子，例如 $OCH_2CH_2OCH_3$ 。除非另有具体说明，否则 R^a 、 R^f 、 R^g 、 Q^{1a} 的定义内和 R^3 取代基的定义内的 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_3 烷氧基可以是未被取代的或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。被取代的 C_1-C_6 烷氧基的实例因此包括 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2CF_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 和 $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 。

[0047] 术语“卤素”是指氯、溴、氟或碘，特别指氯或氟。卤代烷基和卤代烷氧基可以包含一个或多个卤素取代基。实例为三氟甲基和三氟甲氧基。

[0048] 术语“氧代”是指=O。

[0049] 术语“硝基”是指 NO_2 且包括 SF_5 （已知的硝基模拟物）。

[0050] 本申请中公开的和 R^x 、 R^y 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 和Y的定义内的环烷基、

杂环基、芳基和杂芳基环可以为单环或双环。双环环系包括桥连、稠合和螺环系统。特别地，双环环系为稠合环系。如果存在，取代基可以连接至任意适合的环原子，其可以为碳，或在杂芳基和杂环基环系的情况下可以为杂原子。

[0051] “环烷基”是指单环饱和或部分不饱和的非芳族环，其中所有的环原子均为碳，且具有所示数目的环原子。例如， C_3-C_{10} 环烷基是指包含3至10个碳原子的单环或双环烃环。 C_3-C_{10} 环烷基的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和十氢萘基。双环环烷基包括桥接环系，例如双环庚烷和双环辛烷。除非另有具体说明，否则 $R^x, R^y, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^2, R^3$ 和 R^{11} 的定义内的环烷基可以是未被取代的或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。

[0052] “芳基”基团/部分是指包含至少一个芳族基团并且具有5至10个碳原子环成员的任何单环或双环烃基。芳基的实例包括苯基和萘基。双环可以为稠合芳族环，其中两个环均为芳族的，例如萘基。优选的芳基是苯基和萘基，更优选是苯基。除非另有具体说明，否则 R^f, R^g, R^2, R^3 和 R^{11} 的定义内的芳基可以是未被取代的或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。

[0053] 本申请中所用的“杂芳基”是指多不饱和的单环、双环或三环5至10元芳族部分，其包含至少一个且至多5个杂原子，特别是1、2或3个杂原子，所述的杂原子选自N、O和S，且其余环原子为碳原子。杂芳基环氮和硫原子任选被氧化，且氮原子任选被季铵化。杂芳基环可以是单个芳族环或稠合双环，其中双环环系可以是芳族的，或稠合环之一为芳族的而另一个是至少部分饱和的。其中环之一是芳族的而另一个是至少部分饱和的稠合环的实例包括四氢吡啶并吡嗪基、四氢喹啉基和四氢异喹啉基。在这类情况下，双环经由L至基团（它是例如Y的取代基）的连接来自芳族环。在具体的实例中，双环杂芳基是整个稠合环系是芳族的双环杂芳基。双环杂芳基可以在稠合环的任一环上具有至少一个杂原子，例如，具有稠合至部分饱和环的双环可以在芳族环或部分饱和环上包含至少一个杂原子。它可以经由包含杂原子的环或仅包含碳的环连接至基团。杂芳基连接至基团（它是取代基）的点可以经由碳原子或杂原子（例如，氮）。在其中 R^2 是杂芳基的情况下，该环是芳族环且可以与另一个芳族或部分饱和环稠合。实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、恶唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲哚基、吲嗪基、异吲哚基、嘌呤基、呋咱基、咪唑基、吲唑基、异噻唑基、异恶唑基、恶二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、萘啶基、蝶啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢吡咯并吡啶基、喹喔啉基、二氢苯并恶嗪基、四氢吡啶并吡嗪基、四氢喹啉基和四氢异喹啉基。除非另有具体说明，否则 R^f, R^g, R^2, R^3 和 R^{11} 的定义内的杂芳基可以是未被取代的或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。

[0054] 除非另有描述，否则本申请中描述环中所使用的“杂环基”是指单环饱和的或部分不饱和的非芳族环或双环饱和的或部分不饱和的环（其中双环环系是非芳族的），所述的单环或双环具有例如3至10个成员或5至10个成员，其中环的至少一个成员且至多5个成员，特别是1、2或3个成员是选自N、O和S的杂原子，且其余环原子为碳原子，它们以本领域技术人员已知的稳定组合。杂环氮和硫原子可以任选被氧化，且氮原子可以任选被季铵化。如本申请中所使用的，杂环可以是与另一个环系稠合的环以形成双环，即与另一个环系统共有杂

环碳的一个或两个。在杂环基是双环的情况下,第二个环可以是芳族的,例如稠合苯基、吡啶基、吡唑基等。所述杂环基可以通过碳原子或杂原子与分子的其余部分相连,且在杂环是双环的情况下,连接可以经由包含杂原子的环或稠合的环。在杂环基是双环(其中第二个环是芳族的)例如四氢吡啶并吡嗪基、四氢喹啉基或四氢异喹啉基的情况下,所述双环经由L与基团(它是例如Y的取代基)的连接来自杂环。实例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂庚环基、二氮杂庚环基、二氢呋喃基(例如2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基)、二氧戊环基、吗啉基、噁唑烷基、噁嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、哌嗪基、四氢呋喃基、硫代吗啉基、二氢吡喃基(例如3,4-二氢吡喃基、3,6-二氢吡喃基)、高哌嗪基、二噁烷基、六氢嘧啶基、吡唑啉基、吡唑烷基、4H-喹嗪基、奎宁环基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、噻唑烷基、苯并吡喃基、四氢喹啉基、四氢吡咯并吡啶基、二氢苯并噁嗪基、吡咯并吡啶基、二氢萘啶基、二氢异喹啉基和四氢异喹啉基。除非另有具体说明,否则R^x、R^y、R^f、R^g、Y、R³和R¹¹的定义内的杂环基可以是未被取代的或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。

[0055] 适用于任意基团的“任选被取代的”是指如果期望,所述的基团可以被一个或多个取代基(例如1、2、3或4个取代基)取代,它们可以相同或不同。

[0056] 例如在R^x、R^y、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、Q^{1a}的定义内和R³取代基的定义内的“被取代的”和“任选被取代的”C₁-C₆烷基(包括C₁-C₄烷基、C₁-C₃烷基和C₁-C₂烷基)和C₁-C₆烷氧基(包括C₁-C₄烷氧基、C₁-C₃烷氧基和C₁-C₂烷氧基)和C₂-C₆烯基(包括C₂-C₄烯基)和C₂-C₆炔基(包括C₂-C₄炔基),以及例如在Q^{1a}、Q^{1b}、R⁷、Q^{2a}、Q^{2b}和L的定义内的C₁-C₆亚烷基(包括C₁-C₃亚烷基)和C₂-C₆亚烯基的适合取代基的实例包括C₁-C₆烷氧基、卤素、羟基、巯基、氰基、氨基和硝基,特别是卤素(优选氟或氯)、羟基和氰基。

[0057] 例如在R^x、R^y、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R²、R³和R¹¹的定义内的“被取代的”和“任选被取代的”环(即环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环)的适合取代基的实例包括卤素、氰基、氧代、硝基、氨基、酰胺、羟基、C₁-C₆烷基或C₁-C₃烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₃烷氧基、芳基、杂芳基、杂环基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₃烷基氨基、C₂-C₆烯基氨基、二-C₁-C₃烷基氨基、C₁-C₃酰基氨基、二-C₁-C₃酰基氨基、羧基、C₁-C₃烷氧基羰基、甲酰氨基、单-C₁₋₃氨基甲酰基、二-C₁₋₃氨基甲酰基或其中烃基部分自身被卤素(特别是氟)、羟基、氰基、氨基或硝基取代的上述任意基团。在包含氧原子的基团,例如羟基和烷氧基中,氧原子可以被硫替代,以构成这样的基团,例如硫羟基(SH)和硫-烷基(S-烷基)。因此,任选的取代基包括基团,例如S-甲基。在硫-烷基中,硫原子可以进一步被氧化成亚砜或砜,因此任选的取代基包括基团,例如S(0)-烷基和S(0)₂-烷基。

[0058] “被取代的”和“任选被取代的”环的适合取代基的实例特别包括卤素、氧代、氰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、杂环基、环烷基、杂芳基或芳基,其中烷基或烷氧基任选地被一个或多个(例如,一个、两个或三个)取代基取代,所述的取代基独立地选自C₁-C₆烷氧基、卤素、羟基、巯基、氰基、氨基和硝基。特别地,本申请中所公开的“被取代的”和“任选被取代的”环的适合取代基包括氟、氯、氧代、氰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基,其中烷基或烷氧基任选地被一个或多个(例如,一个、两个或三个)取代基取代,所述的取代基选自C₁-C₆烷氧基、卤素、羟基、巯基、氰基、氨基和硝基,特别是一个或多个氟。

[0059] 因此被取代的基团包括,例如Br、Cl、F、CN、Me、Et、Pr、iBu、OMe、OEt、OPr、C(CH₃)₃、

$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 C(O)NHCH_3 、环丙基、苯基等。在芳基的情况下,取代可以是来自芳基环中邻近碳原子的环形式,例如环缩醛类,如 $0\text{-CH}_2\text{-}0$ 。

[0060] 在本发明第一方面的优选实施方案中,提供式(I)的化合物,其中X,L,Y,R^a,R^b,R^c,R^d,R^e,R^f,R^g,以及R²如关于本发明第一方面所定义;其互变异构体或者所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐;且可以优选如下选择其中所述的取代基:

[0061] 优选, R^x选自氢和C₁-C₃烷基,它可以是未被取代的或被一个或多个取代基取代,该取代基选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基和硝基,特别选自氟或氯,羟基和氰基。

[0062] 优选, R^y选自氢和C₁-C₃烷基,它可以是未被取代的或被一个或多个取代基取代,该取代基选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基和硝基,特别选自氟或氯,羟基和氰基。

[0063] 可替代地, R^x和R^y可以一起形成C₃-C₆环烷基环,它可以是未被取代的或被取代基取代,该取代基选自C₁-C₃烷基,C₁-C₃烷氧基,卤素,氰基,氧化,硝基,氨基,酰氨基和羟基,其中所述的烷基和烷氧基可以任选被卤素取代。

[0064] 优选, R^a选自氢、氟、氰基、C₁-C₃烷基,以及C₁-C₃烷氧基,其中所述的烷基和烷氧基可以是未被取代的或被一个或多个取代基取代,该取代基选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基和硝基,特别是卤素(优选氟或氯),羟基或氰基。

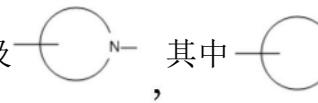
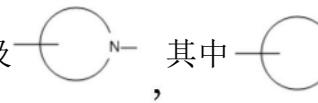
[0065] 优选, R^b,R^c,R^d和R^e各独立地选自氢和C₁-C₃烷基,它可以是未被取代的或被一个或多个取代基取代,该取代基选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基和硝基。

[0066] 优选, R^f和R^g各独立地选自氢,氟,氰基,C₁-C₃烷基,C₁-C₃烷氧基,以及3至6元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环;其中所述的烷基,烷氧基,环烷基,杂环基,芳基和杂芳基环可以是未被取代的或被一个或多个取代基取代,该取代基选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基和硝基。

[0067] 在可替代的实施方案中, R^b和R^c可以一起形成螺环。另外,或可替代地, R^d和R^e可以一起形成螺环。另外,或可替代地, R^f和R^g可以一起形成螺环。在这类情况下,优选仅R^b/R^c, R^d/R^e和R^f/R^g之一形成螺环,其中其余基团如上文所定义,特别其余R^a,R^b,R^c,R^d,R^e,R^f,以及R^g基团各是氢。

[0068] 所述的螺环可以含有3,4,5或6个碳环原子,特别含有3或4个碳环原子,且可以是未被取代的或被取代基取代,该取代基选自C₁-C₃烷基,C₁-C₃烷氧基,卤素,氰基,氧化,硝基,氨基,酰氨基,羟基,以及硝基,其中烷基和烷氧基可以任选被卤素取代。

[0069] 选自R^a,R^b,R^c,R^d,R^e,R^f的相邻R基团以及与氰基吡咯烷核的碳环原子相连的R^g可以一起形成任选被取代的C₃-C₄环烷基环。例如, R^a与R^b或R^g一起,或R^f与R^e一起。在这类情况下,优选一个C₃-C₄环烷基存在,而其余R基团如上文所定义,特别其余R^a,R^b,R^c,R^d,R^e,R^f,以及R^g基团各是氢。C₃-C₄环烷基环可以是未被取代的或被取代基取代,该取代基选自卤素,氰基,氧化,硝基,氨基,酰氨基,羟基,C₁-C₆烷基或C₁-C₃烷基,C₁-C₆烷氧基或C₁-C₃烷氧基,其中所述的烷基和烷氧基可以任选被卤素取代。

[0070] 优选, Y选自N(R¹)、N(R¹)氮杂环丁烷基以及 其中是4至10元单环杂环或双环杂环;其中R¹选自氢和任选被取代的C₁-C₃烷基;且所述的环可以任选被一个

或多个取代基取代,该取代基选自卤素,氧代,氰基,C₁-C₃烷基,以及C₁-C₃烷氧基,其中所述的烷基和烷氧基可以任选被卤素取代。当Y是4至10元杂环时,环氮与相邻碳基直接相连。

[0071] 优选,L选自共价键,氧原子,以及C₁-C₃亚烷基,其可以任选被卤素或羟基取代,条件是当Y表示N(R¹)时,L不能表示氧原子。

[0072] 优选,R²是5至10元(例如5,6,7,8,9或10元)环,其中所述的环是任选被取代的单环或双环芳基或杂芳基环。所述的芳基或杂芳基环可以直接连接至Y或可以经由连接基连接(即当L不是共价键时)。当R²环是双环时,第二个环(即不与Y直接相连或经由连接基相连的环)可以是芳族的或部分不饱和的,因此尽管不是所述5至10元杂芳基或芳基环中的每个原子需要在芳基系统中,在所述5至10个原子中必须有至少一个芳基或杂芳基环。

[0073] 更优选,R²是5至10元单环或双环芳基或杂芳基环且当被取代时,可以被一个或多个(例如一、二、三或四个)Q¹(R³)_n取代,特别是被一个或两个Q¹(R³)_n取代。

[0074] 当n是0时,Q¹表示Q^{1a};以及

[0075] 当n是1时,Q¹表示Q^{1b}。

[0076] 优选,Q^{1a}选自卤素,氰基,硝基,羟基,SR⁴,NR⁴R⁵,CONR⁴R⁵,C₀-C₃-亚烷基-NR⁴COR⁵,NR⁴CONR⁵R⁶,COR⁴,C(O)OR⁴,SO₂R⁴,SO₂NR⁴R⁵,NR⁴SO₂R⁵,NR⁴SO₂NR⁵R⁶,NR⁴C(O)OR⁵,任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的C₁-C₆烷氧基,任选被取代的卤代(C₁-C₆烷基),任选被取代的卤代(C₁-C₆烷氧基),以及任选被取代的C₂-C₆烯基;其中所述的烷基、烷氧基和烯基可以是未被取代的或被基团取代,该基团选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基和硝基。

[0077] 优选,Q^{1b}选自共价键,氧原子,硫原子,OR⁷,SO,SO₂,CO,C(O)O,C₀-C₃亚烷基-C(O)NR⁴-C₀-C₃亚烷基,C₀-C₃亚烷基-NR⁴-C₀-C₃亚烷基,C₀-C₃-亚烷基-NR⁴C(O)-C₀-C₃亚烷基,NR⁴CONR⁵,SO₂NR⁴,NR⁴SO₂,NR⁴SO₂NR⁵,NR⁴C(O)O, NR⁴C(O)OR⁷,任选被取代的C₁-C₆亚烷基和任选被取代的C₂-C₆亚烯基;其中所述的亚烷基或亚烯基可以是未被取代的或被基团取代,该基团选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基和硝基。

[0078] 优选,R⁴,R⁵和R⁶各独立地选自氢和任选被取代的C₁-C₆烷基,它可以是未被取代的或被基团取代,该基团选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基,以及硝基。

[0079] 优选,R⁷是C₁-C₆亚烷基,它可以是未被取代的或被基团取代,该基团选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基,以及硝基。

[0080] 当n是0时,Q¹表示Q^{1a},其中Q^{1a}选自卤素(例如氟、氯或溴),氰基,硝基,羟基,SR⁴,NR⁴R⁵,CONR⁴R⁵,C₀-C₃-亚烷基-NR⁴COR⁵,NR⁴CONR⁵R⁶,COR⁴,C(O)OR⁴,SO₂R⁴,SO₂NR⁴R⁵,NR⁴SO₂R⁵,NR⁴SO₂NR⁵R⁶,NR⁴C(O)OR⁵,任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的C₁-C₆烷氧基和任选被取代的C₂-C₆烯基。所述的烷基、烷氧基或烯基可以是未被取代的或被基团取代,该基团选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基和硝基。

[0081] 优选,Q^{1a}选自卤素(例如氟、氯或溴),任选被取代的C₁-C₃烷基和任选被取代的C₁-C₃烷氧基。所述的烷基或烷氧基可以是未被取代的或被基团取代,该基团选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基和硝基。

[0082] 在特别实例中,n是0且R²表示5或6元杂芳基或芳基环,该环被一个或多个(例如一、二、三或四个)Q^{1a}取代基取代,该取代基独立地选自卤素(例如氟或氯),C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基,其中所述的烷基和烷氧基可以是未被取代的或被一个或多个卤素取代,特别被氟取代。

[0083] 在其它实例中,n是0且R²表示9或10元杂芳基或芳基环,该环任选被一个或多个(例如一、二、三或四个)Q^{1a}取代基取代,该取代基独立地选自卤素(例如氟或氯)和C₁-C₆烷氧基。

[0084] 当n是1,Q¹表示Q^{1b},其中Q^{1b}选自共价键,氧原子,硫原子,OR⁷,SO,SO₂,CO,C(O)O,C₀-C₃-亚烷基-C(O)NR⁴C₀-C₃亚烷基,C₀-C₃-亚烷基-NR⁴-C₀-C₃亚烷基,C₀-C₃-亚烷基-NR⁴C(O)-C₀-C₃亚烷基,NR⁴CONR⁵,SO₂NR⁴,NR⁴SO₂,NR⁴SO₂NR⁵,NR⁴C(O)O,NR⁴C(O)OR⁷,任选被取代的C₁-C₆亚烷基和任选被取代的C₂-C₆亚烯基。所述的亚烷基或亚烯基可以是未被取代的或被基团取代,该基团选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基和硝基。

[0085] 在特别实例中,Q^{1b}选自共价键和氧原子。

[0086] 在特别实例中,R²被直接相连或经由连接基相连的另一个环取代,即,R²被至少一个Q¹⁻(R³)_n取代,其中n是1。

[0087] 当n是1时,R³表示任选被取代的3至10元单环或双环杂环基、杂芳基、环烷基或芳基环(当n是0时,Q¹存在且R³不存在)。所述的杂环基、杂芳基、环烷基或芳基环可以是未被取代的或被取代的。

[0088] 在本申请中所述的所有情况下,R³可以任选被一个或多个取代基取代,该取代基选自卤素,氰基,氧代,硝基,羟基,SR⁸,任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的C₁-C₆烷氧基,任选被取代的C₂-C₆烯基,任选被取代的C₂-C₆炔基,Q^{2a}-R¹¹,Q^{2a}-O-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-S-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-SO-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-NR⁸CONR⁹R¹⁰,Q^{2a}-NR⁸CONR⁹-Q^{2a}-R¹¹,Q^{2a}-NR⁸R⁹,Q^{2a}-NR⁸-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-COR⁸,Q^{2a}-CO-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-NR⁸COR⁹,Q^{2a}-NR⁸CO-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-NR⁸C(O)OR⁹,Q^{2a}-NR⁸C(O)O-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-SO₂R⁸,Q^{2a}-SO₂-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-CONR⁸R⁹,Q^{2a}-CONR⁸-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-CO₂R⁸,Q^{2a}-CO₂-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-SO₂NR⁸R⁹,Q^{2a}-SO₂NR⁸Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-NR⁸SO₂R⁹,Q^{2a}-NR⁸SO₂-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰和Q^{2a}-NR⁸SO₂NR⁹-Q^{2b}-R¹¹,其中所述的烷基、烷氧基、烯基或炔基任选被一个或多个取代基取代,该取代基选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基和硝基。

[0089] Q^{2a}和Q^{2b}各独立地表示共价键,任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的C₂-C₆亚烯基。所述的亚烷基或亚烯基可以是未被取代的或被基团取代,该基团选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基和硝基。

[0090] R⁸,R⁹和R¹⁰各独立地表示氢或任选被取代的C₁-C₆烷基。所述的烷基可以是未被取代的或被基团取代,该基团选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基和硝基。

[0091] R¹¹表示任选被取代的3至10元杂环基、杂芳基、芳基或环烷基环。所述的杂环基、杂芳基、芳基或环烷基可以是未被取代的或被取代的。特别地,R¹¹表示C₃-C₄环烷基环,它可以是未被取代的或被取代基取代,该取代基选自C₁-C₃烷基,C₁-C₃烷氧基,卤素,氰基,氧代,硝基,氨基,酰氨基,羟基,其中所述的烷基和烷氧基可以任选被卤素取代。

[0092] 特别地,R³可以任选被一个或多个取代基取代,该取代基选自卤素,氰基,氧代,硝基,羟基,SR⁸,任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的C₁-C₆烷氧基,任选被取代的C₂-C₆烯基,任选被取代的C₂-C₆炔基,Q^{2a}-NR⁸CONR⁹R¹⁰,Q^{2a}-NR⁸R⁹,Q^{2a}-COR⁸,Q^{2a}-NR⁸COR⁹,Q^{2a}-NR⁸C(O)OR⁹,Q^{2a}-SO₂R⁸,Q^{2a}-CONR⁸R⁹,Q^{2a}-CO₂R⁸,Q^{2a}-SO₂NR⁸R⁹,Q^{2a}-NR⁸SO₂R⁹和Q^{2a}-NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰,其中所述的烷基、烷氧基、烯基或炔基任选被一个或多个取代基取代,该取代基选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基和硝基;

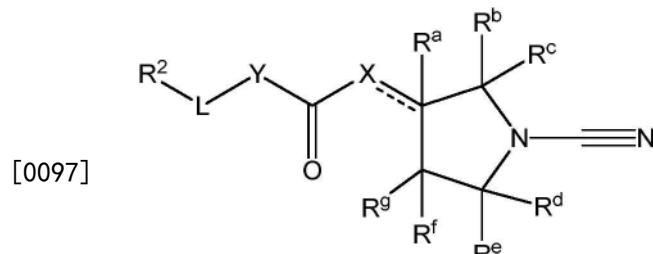
[0093] Q^{2a}和Q^{2b}各独立地表示共价键,任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的C₂-C₆亚

烯基,其中所述的亚烷基或亚烯基可以是未被取代的或被基团取代,该基团选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基和硝基;以及

[0094] R⁸,R⁹和R¹⁰各独立地表示氢或任选被取代的C₁-C₆烷基,其中所述的烷基可以是未被取代的或被基团取代,该基团选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基和硝基。

[0095] R³可以被一个或多个(例如一、二、三或四个)取代基,特别是一个或两个取代基取代,该取代基独立地选自卤素,氰基,氧化,硝基,羟基,SR⁸,任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的C₁-C₆烷氧基,任选被取代的C₂-C₆烯基,任选被取代的C₂-C₆炔基,Q^{2a}-R¹¹,Q^{2a}-O-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-S-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-SO-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-NR⁸CONR⁹R¹⁰,Q^{2a}-NR⁸CONR⁹-Q^{2a}-R¹¹,Q^{2a}-NR⁸R⁹,Q^{2a}-NR⁸-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-COR⁸,Q^{2a}-CO-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-NR⁸COR⁹,Q^{2a}-NR⁸CO-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-NR⁸C(O)OR⁹,Q^{2a}-NR⁸C(O)-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-SO₂R⁸,Q^{2a}-SO₂-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-CONR⁸R⁹,Q^{2a}-CONR⁸-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-CO₂R⁸,Q^{2a}-CO₂-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-SO₂NR⁸R⁹,Q^{2a}-SO₂NR⁸-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-NR⁸SO₂R⁹,Q^{2a}-NR⁸SO₂-Q^{2b}-R¹¹,Q^{2a}-NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰和Q^{2a}-NR⁸SO₂NR⁹-Q^{2b}-R¹¹,其中Q^{2a}和Q^{2b}各独立地表示共价键,任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的C₂-C₆亚烯基,其中R⁸,R⁹和R¹⁰各独立地表示氢或任选被取代的C₁-C₆烷基,且其中R¹¹表示任选被取代的3至10元杂环基、杂芳基、芳基或环烷基,其中任一烷基、烷氧基、烯基、炔基、亚烷基或亚烯基任选被一个或多个(例如一、二、三或四个)取代基取代,该取代基选自C₁-C₆烷氧基,卤素,羟基,巯基,氰基,氨基和硝基,且任一杂环基、杂芳基、芳基或环烷基可以是未被取代的或被取代的。

[0096] 在本发明优选的方面,提供式(I)的化合物:



(I)

[0098] 其互变异构体或者所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐,其中:

[0099] ——表示单键或双键;

[0100] 当——是双键时,R^a不存在;

[0101] 当——是双键时,X表示C(R^x);

[0102] 当——是单键时,X表示C(R^x)(R^y);

[0103] R^x和R^y各独立地选自氢和C₁-C₃烷基;或

[0104] R^x和R^y一起形成C₃-C₆环烷基环;

[0105] R^a选自氢、氟、氰基、C₁-C₃烷基,以及C₁-C₃烷氧基;

[0106] 或R^a连接至R^b或R^g形成C₃-C₄环烷基环;

[0107] R^b,R^c,R^d和R^e各独立地表示氢,C₁-C₃烷基;一个或多个螺环基团,其中R^b连接至R^c,或R^d连接至R^e;或R^b连接至R^a形成C₃-C₄环烷基环;或R^e连接至R^f形成C₃-C₄环烷基环;

[0108] R^f和R^g各独立地选自氢,氟,氰基,C₁-C₃烷基,C₁-C₃烷氧基,以及3至6元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环;

[0109] 或R^f连接至R^e形成C₃-C₄环烷基环;

[0110] 或R^g连接至R^a形成C₃-C₄环烷基环；

[0111] 或R^g和R^f一起形成螺环基团；

[0112] Y选自N(R¹)、N(R¹)氮杂环丁烷基以及 N-, 其中 N-是4至10元单环杂环或双环杂环；其中所述的环可以任选被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素，氧化代，氰基，C₁-C₃烷基，以及C₁-C₃烷氧基，其中所述的烷基和烷氧基可以任选被卤素取代；

[0113] L选自共价键，氧原子，以及C₁-C₃亚烷基，条件是当Y表示N(R¹)时，L不能是氧原子；

[0114] R¹选自氢和C₁-C₃烷基；

[0115] R²是5至10元、单环或双环、芳基或杂芳基环，它可以是未被取代的或被一个或多个可以相同或不同的Q¹(R³)_n取代；

[0116] n是0或1；

[0117] 当n是0时，Q¹表示Q^{1a}；以及

[0118] 当n是1时，Q¹表示Q^{1b}。

[0119] Q^{1a}选自卤素，氰基，硝基，羟基，SR⁴，NR⁴R⁵，CONR⁴R⁵，C₀-C₃-亚烷基-NR⁴COR⁵，NR⁴CONR⁵R⁶，COR⁴，C(O)OR⁴，SO₂R⁴，SO₂NR⁴R⁵，NR⁴SO₂R⁵，NR⁴SO₂NR⁵R⁶，NR⁴C(O)OR⁵，C₁-C₆烷基，C₁-C₆烷氧基，卤代(C₁-C₆烷基)，卤代(C₁-C₆烷氧基)，以及C₂-C₆烯基；其中所述的烷基、烷氧基和烯基可以是未被取代的或被基团取代，该基团选自C₁-C₆烷氧基，卤素，羟基，巯基，氰基，氨基，以及硝基；

[0120] Q^{1b}选自共价键，氧原子，硫原子，OR⁷，SO，SO₂，CO，C(O)O，C₀-C₃亚烷基-C(O)NR⁴-C₀-C₃亚烷基，C₀-C₃亚烷基-NR⁴-C₀-C₃亚烷基，C₀-C₃亚烷基-NR⁴C(O)-C₀-C₃亚烷基，NR⁴CONR⁵，SO₂NR⁴，NR⁴SO₂，NR⁴SO₂NR⁵，NR⁴C(O)O，NR⁴C(O)OR⁷，C₁-C₆亚烷基，以及C₂-C₆亚烯基；

[0121] R³是3至10元单环或双环杂环基、杂芳基、环烷基或芳基环；

[0122] R⁴，R⁵和R⁶各独立地选自氢和任选被取代的C₁-C₆烷基；

[0123] R⁷是任选被取代的C₁-C₆亚烷基；

[0124] 其中R³可以是未被取代的或被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素，氰基，氧化代，硝基，羟基，SR⁸，C₁-C₆烷基，C₁-C₆烷氧基，卤代(C₁-C₆烷基)，卤代(C₁-C₆烷氧基)，C₂-C₆烯基，C₂-C₆炔基，Q^{2a}-R¹¹，Q^{2a}-O-Q^{2b}-R¹¹，Q^{2a}-S-Q^{2b}-R¹¹，Q^{2a}-SO-Q^{2b}-R¹¹，Q^{2a}-NR⁸CONR⁹R¹⁰，Q^{2a}-NR⁸CONR⁹-Q^{2a}-R¹¹，Q^{2a}-NR⁸R⁹，Q^{2a}-NR⁸-Q^{2b}-R¹¹，Q^{2a}-COR⁸，Q^{2a}-CO-Q^{2b}-R¹¹，Q^{2a}-NR⁸COR⁹，Q^{2a}-NR⁸CO-Q^{2b}-R¹¹，Q^{2a}-NR⁸C(O)OR⁹，Q^{2a}-NR⁸C(O)O-Q^{2b}-R¹¹，Q^{2a}-SO₂R⁸，Q^{2a}-SO₂-Q^{2b}-R¹¹，Q^{2a}-CONR⁸R⁹，Q^{2a}-CONR⁸-Q^{2b}-R¹¹，Q^{2a}-CO₂R⁸，Q^{2a}-CO₂-Q^{2b}-R¹¹，Q^{2a}-SO₂NR⁸R⁹，Q^{2a}-SO₂NR⁸-Q^{2b}-R¹¹，Q^{2a}-NR⁸SO₂R⁹，Q^{2a}-NR⁸SO₂-Q^{2b}-R¹¹，Q^{2a}-NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰，以及Q^{2a}-NR⁸SO₂NR⁹-Q^{2b}-R¹¹；

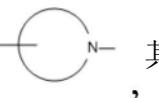
[0125] Q^{2a}和Q^{2b}各独立地选自共价键，C₁-C₆亚烷基，以及C₂-C₆亚烯基；

[0126] R⁸，R⁹和R¹⁰各独立地选自氢和C₁-C₆烷基；

[0127] 以及R¹¹是3至10元杂环基、杂芳基、芳基或环烷基环。

[0128] 在本发明优选方面的优选实施方案中，提供式(I)的化合物，其中X，L，Y，R^a，R^b，R^c，R^d，R^e，R^f，R^g以及R²如关于本发明的第一方面及其优选的实施方案所定义；其互变异构体或者所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐；且可以优选如下选择其中所述的取代基：

- [0129] 优选, R^x选自氢和C₁-C₃烷基。
- [0130] 更优选, R^x选自氢、甲基、乙基以及丙基。
- [0131] 最优选, R^x是氢。
- [0132] 优选, R^y选自氢和C₁-C₃烷基。
- [0133] 更优选, R^y选自氢、甲基、乙基以及丙基。
- [0134] 最优选, R^y是氢。
- [0135] 可替代地, R^x和R^y可以一起形成C₃-C₆环烷基环, 且优选, R^x和R^y可以一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基环。
- [0136] 在更优选的实施方案中, R^x是氢且R^y选自甲基和乙基。最优选, R^x和R^y各是氢。
- [0137] 优选, R^a选自氢、氟、氰基、C₁-C₃烷基和C₁-C₃烷氧基。
- [0138] 更优选, R^a选自氢、氟、氰基、甲基、乙基、甲氧基以及乙氧基。
- [0139] 还更优选, R^a选自氢和甲基。
- [0140] 最优选, R^a是氢。
- [0141] 优选, R^b, R^c, R^d和R^e各独立地选自氢, 以及C₁-C₃烷基。
- [0142] 更优选, R^b, R^c, R^d和R^e各独立地选自氢、甲基和乙基。
- [0143] 还更优选, R^b, 以及R^d各独立地选自氢和甲基; 以及R^c和R^e各是氢。
- [0144] 最优选, R^b, R^c, R^d和R^e各是氢。
- [0145] 优选, R^f和R^g各独立地选自氢, 氟, 氰基, C₁-C₃烷基, 以及C₁-C₃烷氧基。
- [0146] 更优选, R^f和R^g各独立地选自氢, 氟, 以及甲基。
- [0147] 最优选, R^f和R^g各是氢。

[0148] 优选, Y选自N(R¹)、N(R¹)氮杂环丁烷基以及 其中 是4至10元单

环杂环或双环杂环, 该环可以任选被一个或多个取代基取代, 该取代基选自卤素, 氧代, 氰基, 甲基, 乙基, 甲氧基和乙氧基。

[0149] 在一个优选的方面, Y选自N(R¹)和N(R¹)氮杂环丁烷基, 其中R¹选自氢和C₁-C₃烷基。

[0150] 更优选, R¹选自氢, 甲基, 以及乙基。

[0151] 更优选, R¹选自氢和甲基。

[0152] 在另一个优选的方面, Y是4、5或6元单环, 或9或10元双环, 其可以任选被1至4个取代基取代, 该取代基独立地选自卤素, 氧代, 氰基, 甲基, 乙基, 甲氧基和乙氧基。

[0153] 更优选, Y是氮杂环丁烷基, 它可以任选被1或2个取代基取代, 该取代基独立地选自卤素和甲基。

[0154] 最优选, Y选自氮杂环丁烷基, N(H)氮杂环丁烷基, N(H), 以及N(CH₃)。

[0155] 优选, L选自共价键, 氧原子, 以及C₁-C₃亚烷基, 条件是当Y表示N(R¹)时, L不能表示氧原子。

[0156] 更优选, L选自共价键, 氧原子, 亚甲基, 以及亚乙基, 条件是当Y表示N(R¹)时, L不能表示氧原子。

[0157] 优选, R²是5或6元单环, 或9或10元双环, 芳基或杂芳基环, 其包含1至5个杂原子, 该杂原子独立地选自氮、氧和硫; 所述的环任选被一个或多个(例如一、二、三或四个)Q¹(R³)_n取代。

[0158] 优选, R^2 可以任选被1或2个 $Q^1(R^3)_n$ 取代。

[0159] 优选,当 R^2 是杂芳基环时,该环可以包含一个或多个(例如1、2或3个)杂原子,该杂原子独立地选自氮、氧和硫。

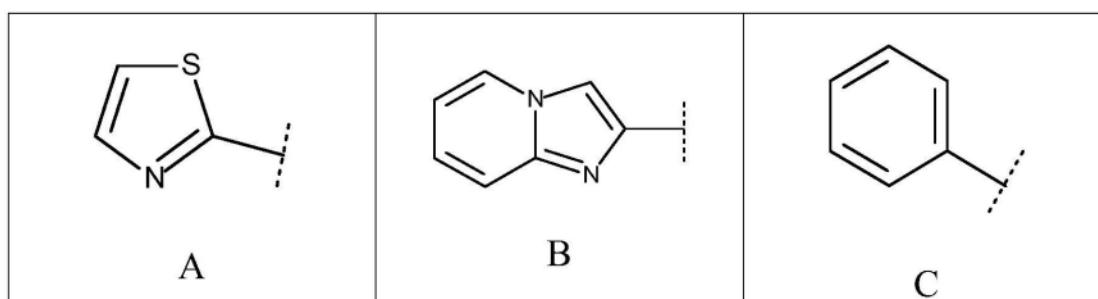
[0160] 还更优选,所述的杂芳基环含有至少一个氮原子,例如,1、2或3个氮原子,优选1或2个氮杂原子。

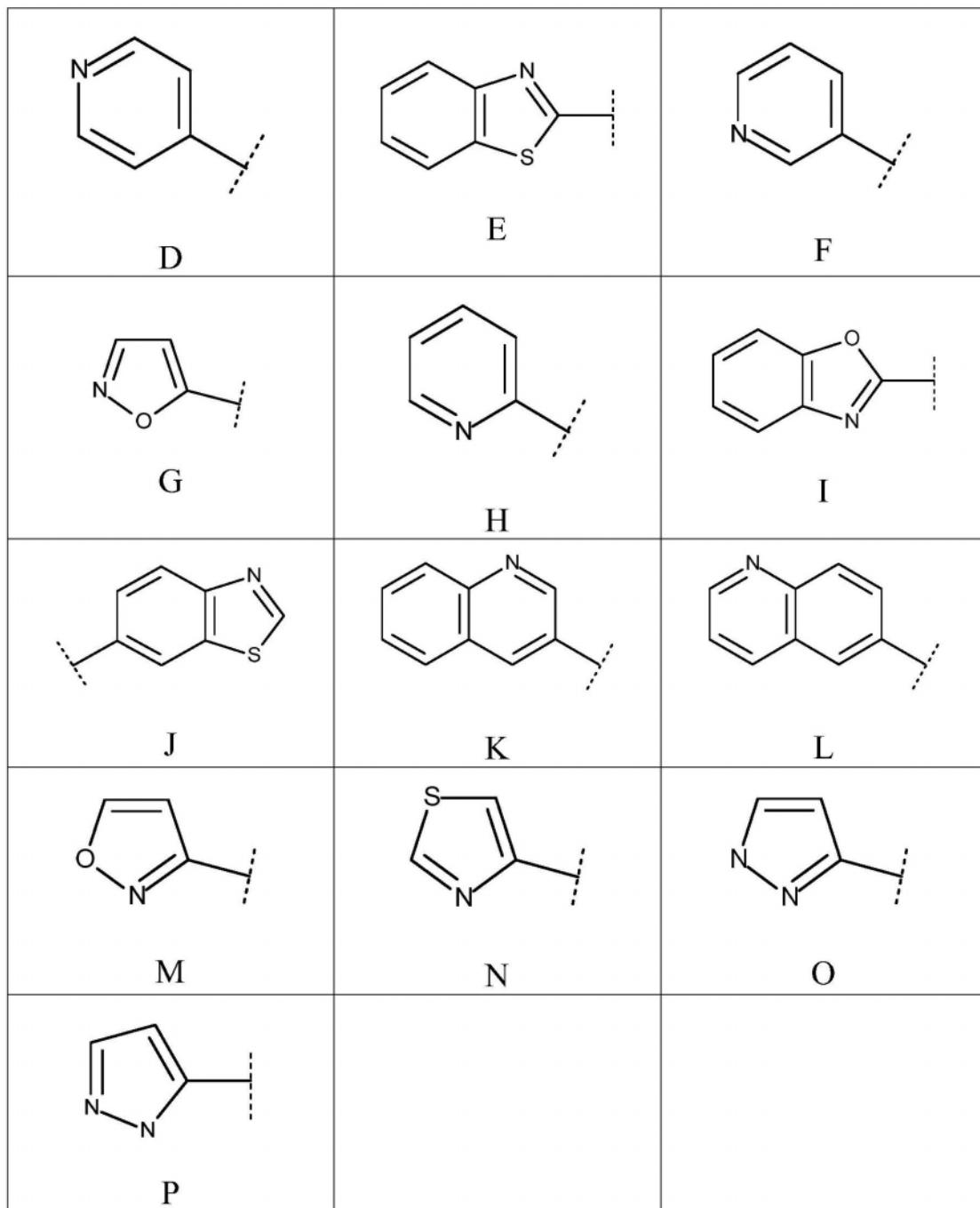
[0161] 甚至更优选, R^2 的杂芳基环选自吡啶基,吡嗪基,嘧啶基,哒嗪基,呋喃基,噻吩基,吡咯基,恶唑基,噻唑基,吡唑基,三唑基,四唑基,吲哚基,吲哚嗪基,异吲哚基,嘌呤基,呋咱基,咪唑基,吲唑基,异噻唑基,异恶唑基,恶二唑基,四唑基,噻二唑基,苯并呋喃基,异苯并呋喃基,苯并噻吩基,异苯并噻吩基,苯并咪唑基,苯并噻唑基,苯并恶唑基,萘啶基,蝶啶基,吡嗪基,喹啉基,异喹啉基,噌啉基,酞嗪基,喹唑啉基,咪唑并吡啶基,吡唑并吡啶基,噻唑并吡啶基,三嗪基,二氢吡啶基,二氢吡咯并吡啶基,喹喔啉基,二氢苯并恶嗪基,四氢吡啶并吡嗪基,四氢喹啉基,四氢异喹啉基,苯基,萘基,以及萘基。

[0162] 最优选, R^2 的杂芳基环选自噻唑基,咪唑并吡啶基,苯基,吡啶基,苯并噻唑基,异恶唑基,苯并恶唑基,喹啉基,吡唑基,噻二唑基,恶二唑基,以及吡唑并吡啶。

[0163] R^2 的优选的环的实例包括如下所示的环:

[0164]





[0166] 其中—表示与分子的其余部分的连接点,即经由L连接至Y,且其中环如本申请中所述任选被取代。

[0167] 在一个优选的方面,n是0。

[0168] 在另一个优选的方面,n是1。

[0169] 优选,Q^{1a}选自卤素,氰基,硝基,羟基,SR⁴,NR⁴R⁵,CONR⁴R⁵,C₀-C₃-亚烷基-NR⁴COR⁵,NR⁴CONR⁵R⁶,COR⁴,C(O)OR⁴,SO₂R⁴,SO₂NR⁴R⁵,NR⁴SO₂R⁵,NR⁴SO₂NR⁵R⁶,NR⁴C(O)OR⁵,C₁-C₆烷基,C₁-C₆烷氧基,卤代(C₁-C₆烷基),卤代(C₁-C₆烷氧基),C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷基,以及C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基和C₂-C₆烯基。

[0170] 更优选,Q^{1a}选自卤素,氰基,羟基,C₁-C₆烷基,C₁-C₆烷氧基,卤代(C₁-C₆烷基),以及

卤代(C_1-C_6 烷氧基), C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷基,以及 C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基。

[0171] 还更优选, Q^{1a} 选自卤素,氰基,羟基, C_1-C_3 烷基, C_1-C_3 烷氧基,卤代(C_1-C_3 烷基), $CON(C_1-C_3\text{烷基})_2$,以及 C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷氧基。

[0172] 最优选, Q^{1a} 选自氟,氯,氰基,羟基,甲基,甲氨基,异丙氨基, CF_3 , $C(O)N(CH_3)_2$,以及甲氧乙氨基。

[0173] 优选, Q^{1b} 选自共价键,氧原子,硫原子, OR^7 , SO , SO_2 , CO , $C(O)O$, C_0-C_3 亚烷基- $C(O)NR^4-C_0-C_3$ 亚烷基, C_0-C_3 亚烷基- $NR^4-C_0-C_3$ 亚烷基, C_0-C_3 亚烷基- $NR^4C(O)-C_0-C_3$ 亚烷基, NR^4CONR^5 , SO_2NR^4 , NR^4SO_2 , $NR^4SO_2NR^5$, $NR^4C(O)O$, $NR^4C(O)OR^7$, C_1-C_6 亚烷基和 C_2-C_6 亚烯基。

[0174] 最优选, Q^{1b} 选自共价键和氧原子。

[0175] 优选, R^4 , R^5 和 R^6 各独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基,更优选选自氢和甲基。

[0176] 优选, R^7 是 C_1-C_6 亚烷基,更优选亚甲基。

[0177] 优选, R^3 是3至10元、单环或双环、杂环基、杂芳基、环烷基或芳基环,它可以是未被取代的或被一个或多个取代基取代,该取代基选自卤素,氰基,氧化,硝基,羟基, SR^8 , 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), C_2-C_6 烯基,以及 C_2-C_6 炔基。

[0178] 更优选, R^3 的杂环基、杂芳基、环烷基或芳基环是4至6元单环,或9至10元双环。

[0179] 优选,当 R^3 是杂环基或杂芳基环,该环可以包含一个或多个(例如1、2或3个)杂原子,该杂原子独立地选自氮、氧和硫。

[0180] 还更优选,所述的杂环基或杂芳基环含有至少一个氮原子,例如,1、2或3个氮原子,优选1或2个氮杂原子。

[0181] 优选, R^3 的杂环基、杂芳基、环烷基或芳基环选自环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,环辛基,十氢萘基,苯基,萘基,萘基,吡啶基,吡咯烷基,吡嗪基,嘧啶基,哒嗪基,呋喃基,噻吩基,吡咯基,恶唑基,噻唑基,吡唑基,四唑基,吲哚基,吲哚嗪基,异吲哚基,二氢吲哚基,嘌呤基,呋咱基,咪唑基,吲唑基,异噻唑基,异恶唑基,恶二唑基,四唑基,噻二唑基,苯并呋喃基,异苯并呋喃基,苯并噻吩基,异苯并噻吩基,苯并咪唑基,苯并噻唑基,萘啶基,蝶啶基,吡嗪基,喹啉基,异喹啉基,噌啉基,酞嗪基,喹啉基,咪唑并吡啶基,吡唑并吡啶基,噻唑并吡啶基,异二氢吲哚基,三嗪基,二氢吡啶基,二氢吡咯并吡啶基,喹喔啉基,二氢苯并恶嗪基,四氢吡啶并吡嗪基,四氢喹啉基,四氢异喹啉基,氮杂环丁烷基,吡咯烷基,哌啶基,氮杂环庚烷基,二氮杂环庚烷基,二氢呋喃基(例如2,3-二氢呋喃基,2,5-二氢呋喃基),二氧杂环戊烷基,吗啉基,恶唑烷基,恶嗪烷基,二氢吲哚基,异二氢吲哚基,哌嗪基,四氢呋喃基,硫代吗啉基,二氢吡喃基(例如3,4-二氢吡喃基,3,6-二氢吡喃基),高哌嗪基,二恶烷基,六氢嘧啶基,吡唑啉基,吡唑烷基,4H-喹嗪基,奎宁啶基,四氢吡喃基,四氢吡啶基,四氢嘧啶基,四氢噻吩基,噻唑烷基,苯并吡喃基,四氢喹啉基,二氢苯并恶嗪基,吡咯并吡啶基,二氢萘啶基,二氢异喹啉基,以及四氢异喹啉基。

[0182] 最优选, R^3 的杂环基、杂芳基、环烷基或芳基环选自苯基,异恶唑基,吡啶基,吡唑基,以及吡咯烷基。

[0183] 在一个优选的方面, R^3 的环是芳基环,其优选苯基。

[0184] 在另一个优选的方面, R^3 的环是杂环,其优选吡咯烷基。

[0185] 在另一个优选的方面, R^3 的环是杂芳基环,其优选选自异恶唑基,吡啶基,以及吡唑基。

[0186] 优选, R^3 未被取代或被一个或多个(优选, 1、2或3个)取代基取代, 该取代基各独立地选自卤素, 氰基, 氧代, 硝基, 羟基, SR^8 , 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), C_2-C_6 烯基, 以及 C_2-C_6 炔基。

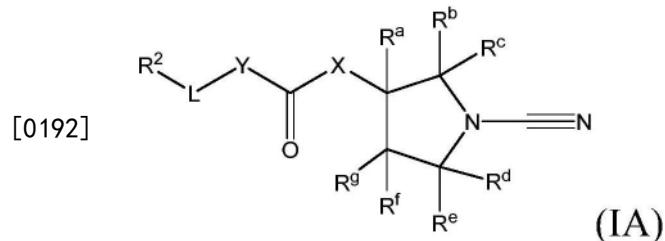
[0187] 更优选, R^3 未被取代或被一个或多个(优选, 1、2或3个)取代基取代, 该取代基各独立地选自卤素, 氰基, 羟基, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, 卤代(C_1-C_4 烷基), 以及卤代(C_1-C_4 烷氧基)。

[0188] 还更优选, R^3 未被取代或被1、2或3个取代基取代, 该取代基各独立地选自氟, 氯, 氰基, 羟基, 甲基, 乙基, 丙基, 异丁基, 叔丁基, 甲氧基, 乙氧基, CF_3 , 以及 OCF_3 。

[0189] 还更优选, R^3 未被取代或被1、2或3个取代基取代, 该取代基独立地选自氟, 氯, 氰基, 甲基, 甲氧基, CF_3 , 以及 OCF_3 。

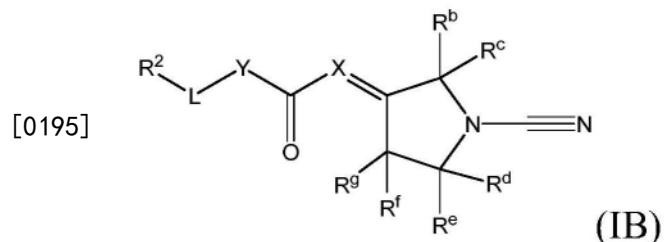
[0190] 最优选, R^3 未被取代或被1或2个取代基取代, 该取代基各独立地选自氟, 氯, 氰基, 甲基, 甲氧基, CF_3 , 以及 OCF_3 。

[0191] 在本发明优选的方面, 提供式(IA)的化合物, 其对应于式(I)的化合物, 其中
—是单键:



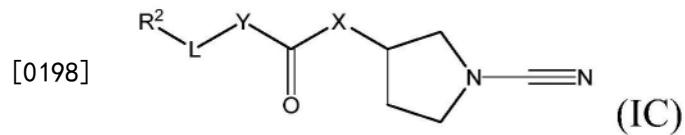
[0193] 其中X, L, Y, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , 以及 R^2 如关于本发明的第一方面和优选的方面及其实实施方案所定义; 其互变异构体或者所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐。

[0194] 在本发明可替代的方面, 提供式(IB)的化合物, 其对应于式(I)的化合物, 其中
—是双键:



[0196] 其中X, L, Y, R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , 以及 R^2 如关于本发明的第一方面和优选的方面及其实实施方案所定义; 其互变异构体或者所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐。

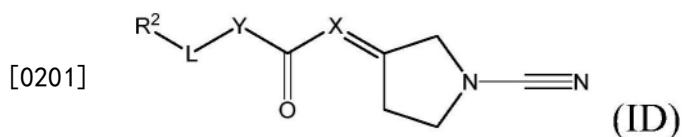
[0197] 在式(IA)化合物的优选实施方案中, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f 和 R^g 各是氢, 以提供式(IC)的化合物:



[0199] 其中X, L, Y, 以及 R^2 如关于本发明的第一方面和优选的方面及其实实施方案所定义; 其互变异构体或者所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐。

[0200] 在式(IB)化合物的优选实施方案中, R^b , R^c , R^d , R^e , R^f 和 R^g 各是氢, 以提供式(IC)的

化合物：



[0202] 其中X,L,Y,以及R²如关于本发明的第一方面和优选的方面及其实施方案所定义；其互变异构体或者所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐。

[0203] 根据本发明优选实施方案的一个实例，提供本申请中所定义的式(I)的化合物；其互变异构体或者所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐，其中：

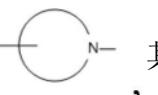
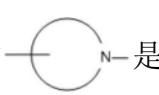
[0204] R^x选自氢和C₁-C₃烷基；

[0205] R^y选自氢和C₁-C₃烷基；

[0206] R^a选自氢、氟、氰基、C₁-C₃烷基和C₁-C₃烷氧基；

[0207] R^b, R^c, R^d和R^e各独立地选自氢和C₁-C₃烷基；

[0208] R^f和R^g各独立地选自氢，氟，氰基，C₁-C₃烷基，以及C₁-C₃烷氧基；

[0209] Y选自N(R¹), N(R¹)氮杂环丁烷基，以及，其中是4至10元单环杂环或双环杂环，该环可以任选被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素，氧代，氰基，甲基，乙基，甲氧基和乙氧基；

[0210] L选自共价键，氧原子，以及C₁-C₃亚烷基，条件是当Y表示N(R¹)时，L不能表示氧原子；

[0211] R¹选自氢和C₁-C₃烷基；

[0212] R²是5或6元单环芳基或杂芳基环，或9或10元双环芳基或杂芳基环，其包含1至5个杂原子，该杂原子独立地选自氮、氧和硫；所述的环任选被1或2个Q¹(R³)_n取代；

[0213] n是0或1；

[0214] 当n是0时，Q¹表示Q^{1a}；

[0215] 当n是1时，Q¹表示Q^{1b}；

[0216] Q^{1a}选自卤素，氰基，羟基，C₁-C₆烷基，C₁-C₆烷氧基，卤代(C₁-C₆烷基)，以及卤代(C₁-C₆烷氧基)，C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷基，以及C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基；

[0217] Q^{1b}选自共价键，氧原子，硫原子，OR⁷, SO, SO₂, CO, C(O)O, C₀-C₃-亚烷基-C(O)NR⁴-C₀-C₃亚烷基，C₀-C₃-亚烷基-NR⁴-C₀-C₃亚烷基，C₀-C₃-亚烷基-NR⁴C(O)-C₀-C₃亚烷基，NR⁴CONR⁵, SO₂NR⁴, NR⁴SO₂, NR⁴SO₂NR⁵, NR⁴C(O)O, NR⁴C(O)OR⁷, C₁-C₆亚烷基和C₂-C₆亚烯基；

[0218] R³是3至10元单环或双环的杂环基、杂芳基、环烷基或芳基环，它可以是未被取代的或被一个或多个取代基取代，该取代基选自卤素，氰基，氧代，硝基，羟基，SR⁸, C₁-C₆烷基，C₁-C₆烷氧基，卤代(C₁-C₆烷基)，卤代(C₁-C₆烷氧基), C₂-C₆烯基，以及C₂-C₆炔基；

[0219] R⁴, R⁵和R⁶各独立地选自氢和C₁-C₆烷基；以及

[0220] R⁷是C₁-C₆亚烷基。

[0221] 根据本发明优选实施方案的另一个实例，提供本申请中所定义的式(I)的化合物；其互变异构体或者所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐，其中：

[0222] R^x选自氢，甲基，乙基，以及丙基，优选时氢；

- [0223] R^y选自氢,甲基,乙基,以及丙基,优选是氢;
- [0224] R^a选自氢、氟、氰基、甲基,乙基,甲氧基,以及乙氧基,优选选自氢和甲基,最优先选氢;
- [0225] R^b,R^c,R^d和R^e各独立地选自氢,甲基和乙基,优选各独立地选自氢和甲基;且R^c和R^e各是氢,最优先各是氢;
- [0226] R^f和R^g各独立地选自氢,氟,以及甲基,最优先各是氢;
- [0227] Y选自N(R¹),N(R¹)氮杂环丁烷基,以及氮杂环丁烷基,其可以任选被1或2个取代基取代,该取代基独立地选自卤素和甲基;优选选自氮杂环丁烷基,N(H)氮杂环丁烷基,N(H),以及N(CH₃)₂;
- [0228] L选自共价键,氧原子,亚甲基,以及亚乙基,条件是当Y表示N(R¹)时,L不能表示氧原子;
- [0229] R¹选自氢,甲基,以及乙基;
- [0230] R²是5或6元单环芳基或杂芳基环,或9或10元双环芳基或杂芳基环,其包含1至5个杂原子,该杂原子独立地选自氮、氧和硫;所述的环任选被1或2个Q¹(R³)_n取代;
- [0231] n是0或1;
- [0232] 当n是0时,Q¹表示Q^{1a};
- [0233] 当n是1时,Q¹表示Q^{1b};
- [0234] Q^{1a}选自卤素,氰基,羟基,C₁-C₃烷基,C₁-C₃烷氧基,卤代(C₁-C₃烷基),CON(C₁-C₃烷基)₂,以及C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷氧基;
- [0235] Q^{1b}选自共价键和氧原子;
- [0236] R³是4至6元单环杂环基、杂芳基、环烷基或芳基环,或9至10元双环杂环基、杂芳基、环烷基或芳基环,它可以是未被取代的或被一个或多个取代基取代,该取代基选自卤素,氰基,氧代,硝基,羟基,SR⁸,C₁-C₆烷基,C₁-C₆烷氧基,卤代(C₁-C₆烷基),卤代(C₁-C₆烷氧基),C₂-C₆烯基,以及C₂-C₆炔基;
- [0237] R⁴,R⁵和R⁶各独立地选自氢和甲基;以及
- [0238] R⁷时亚甲基。
- [0239] 用于本发明的一组优选的式(I)化合物选自:
- [0240] (R)-N-(3-(4-氯苯基)异恶唑-5-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺;
- [0241] (S)-N-(3-(4-氯苯基)异恶唑-5-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺;
- [0242] (S)-N-(3-(3-氯苯基)异恶唑-5-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺;
- [0243] (R)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(3-(3-甲氧基苯基)异恶唑-5-基)乙酰胺;
- [0244] (R)-N-(3-(3-氯苯基)异恶唑-5-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺;
- [0245] (S)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(3-(3-甲氧基苯基)异恶唑-5-基)乙酰胺;
- [0246] (R)-N-(5-(3-氯苯基)-1,3,4-恶二唑-2-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺;
- [0247] (S)-N-(3-(3-氯苯基)异恶唑-5-基)-2-((R)-1-氰基吡咯烷-3-基)丙烯酰胺;
- [0248] (S)-N-(3-(3-氰基苯基)异恶唑-5-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺;
- [0249] (R)-3-(2-(3-(4-氰基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈;
- [0250] (R)-N-(3-(3-氯苯基)异恶唑-5-基)-2-((R)-1-氰基吡咯烷-3-基)丙烯酰胺;
- [0251] (S)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(3-(3-(三氟甲氧基)苯基)异恶唑-5-基)乙酰

胺；

- [0252] (S)-N-(5-(3-氰基苯基)异恶唑-3-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺；
- [0253] (R)-3-(2-(3-(3-氰基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
- [0254] (R)-6-(1-(2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)烟腈；
- [0255] (R)-3-(2-(3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
- [0256] (R)-3-(2-(3-(4-氰基-3-甲基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
- [0257] (R)-4-(1-(2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；
- [0258] (R)-3-((S)-1-(3-(4-氰基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-腈；
- [0259] (R)-3-((R)-1-(3-(4-氰基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-腈；
- [0260] (S)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺；
- [0261] (R)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺；
- [0262] (R)-3-(2-(3-(5-异丙氧基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
- [0263] (R)-3-(2-(3-(4-(2-甲氧乙氧基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
- [0264] (R)-3-(2-(3-(4-甲氧基-3-(1H-吡唑-5-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
- [0265] (R)-3-(2-(3-(4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
- [0266] (R)-3-(2-(3-(4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；以及
- [0267] (R)-3-(2-(3-(2-氟-3-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
- [0268] 其互变异构体或者所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐。
- [0269] 用于本发明的更有选的式(I)化合物选自：(实例)
- [0270] 3-(2-(3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈(实施例1)；
- [0271] N-(3-氯苯基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺；
- [0272] 2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺；
- [0273] 2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酰胺；
- [0274] N-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺；
- [0275] 2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(3-苯基异恶唑-5-基)乙酰胺；
- [0276] 2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰胺；
- [0277] N-(5-氯苯并[d]恶唑-2-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺；
- [0278] 2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(3,4-二氯苯基)乙酰胺；

- [0279] 2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(5-苯基噻唑-2-基)乙酰胺；
[0280] 2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-苯乙基乙酰胺；
[0281] 3-(2-氧代-2-(3-苯氧基氮杂环丁烷-1-基)乙基)吡咯烷-1-腈；
[0282] 3-(2-(3-(3-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
[0283] 3-(2-(3-(3,4-二氟苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
[0284] 3-(2-(3-(2-甲基吡啶-4-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
[0285] 2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(6-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰胺；
[0286] 3-(2-(3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代亚乙基)吡咯烷-1-腈；
[0287] 3-(2-氧代-2-(3-苯基氮杂环丁烷-1-基)亚乙基)吡咯烷-1-腈；
[0288] N-(3-氯-4-甲基苯基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-亚基)乙酰胺；
[0289] N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-亚基)乙酰胺；
[0290] N-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-亚基)乙酰胺；
[0291] 2-(1-氰基吡咯烷-3-亚基)-N-(4-苯氧基苯基)乙酰胺；
[0292] 2-(1-氰基吡咯烷-3-亚基)-N-(喹啉-3-基)乙酰胺；
[0293] 2-(1-氰基吡咯烷-3-亚基)-N-甲基-N-(喹啉-6-基甲基)乙酰胺；
[0294] 2-(1-氰基吡咯烷-3-亚基)-N-甲基-N-((5-苯基异恶唑-3-基)甲基)乙酰胺；
[0295] 2-(1-氰基吡咯烷-3-亚基)-N-甲基-N-(3-(吡啶-4-基)苄基)乙酰胺；
[0296] 2-(1-氰基吡咯烷-3-亚基)-N-甲基-N-((3-苯基异恶唑-5-基)甲基)乙酰胺；
[0297] 2-(1-氰基吡咯烷-3-亚基)-N-甲基-N-(4-(吡咯烷-1-基)苄基)乙酰胺；
[0298] 2-(1-氰基吡咯烷-3-亚基)-N-甲基-N-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)乙酰胺；
[0299] 2-(1-氰基吡咯烷-3-亚基)-N-甲基-N-((5-苯基-1H-吡唑-3-基)甲基)乙酰胺；
[0300] 2-(1-氰基吡咯烷-3-亚基)-N-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)乙酰胺；
[0301] N-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-亚基)-N-甲基乙酰胺；
[0302] 2-(1-氰基吡咯烷-3-亚基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-甲基乙酰胺；
[0303] (S)-N-(3-(4-氯苯基)异恶唑-5-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺；
[0304] (R)-N-(3-(4-氯苯基)异恶唑-5-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺；
[0305] (R)-N-(3-(3-氯苯基)异恶唑-5-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺；
[0306] (S)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(3-(3-甲氧基苯基)异恶唑-5-基)乙酰胺；
[0307] 2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺；
[0308] (S)-N-(3-(3-氯苯基)异恶唑-5-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺；
[0309] (R)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(3-(3-甲氧基苯基)异恶唑-5-基)乙酰胺；
[0310] 2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺；
[0311] 2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰胺；
[0312] N-(5-氰基吡啶-2-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺；
[0313] 2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(1-(吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺；
[0314] (S)-N-(5-(3-氯苯基)-1,3,4-恶二唑-2-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺；
[0315] N-(5-(3-氰基苯基)-1,3,4-恶二唑-2-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺；
[0316] (S)-N-(3-(3-氯苯基)异恶唑-5-基)-2-((S)-1-氰基吡咯烷-3-基)丙烯酰胺；

- [0317] (R)-N-(3-(3-氰基苯基)异恶唑-5-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺；
 [0318] (S)-3-(2-(3-(4-氰基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
 [0319] (R)-N-(3-(3-氯苯基)异恶唑-5-基)-2-((S)-1-氰基吡咯烷-3-基)丙烯酰胺；
 [0320] (R)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(3-(3-(三氟甲氧基)苯基)异恶唑-5-基)乙酰胺；
 [0321] (R)-N-(5-(3-氰基苯基)异恶唑-3-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺；
 [0322] (S)-3-(2-(3-(3-氰基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
 [0323] (S)-6-(1-(2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)烟腈；
 [0324] (S)-3-(2-(3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
 [0325] 3-(2-(3-(4-羟基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
 [0326] (S)-3-(2-(3-(4-氰基-3-甲基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
 [0327] (S)-4-(1-(2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺；
 [0328] (S)-3-((S)-1-(3-(4-氰基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-腈；
 [0329] (S)-3-((R)-1-(3-(4-氰基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-1-腈；
 [0330] (R)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺；
 [0331] (S)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺；
 [0332] (S)-3-(2-(3-(5-异丙氧基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
 [0333] (S)-3-(2-(3-(4-(2-甲氧乙氧基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
 [0334] (S)-3-(2-(3-(4-甲氧基-3-(1H-吡唑-5-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
 [0335] (S)-3-(2-(3-(4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
 [0336] (S)-3-(2-(3-(4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；以及
 [0337] (S)-3-(2-(3-(2-氟-3-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈；
 [0338] 其互变异构体或者所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐。
 [0339] 应该注意的是，上面列出的每个化合物表示本发明的特定和独立的方面。
 [0340] 式(I)化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐和碱盐(包括二盐)。
 [0341] 适合的酸加成盐由形成无毒性盐的酸形成。
 [0342] 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，右旋樟脑磺酸盐，柠檬酸盐，乙二酸盐，乙磺酸盐，富马酸盐，葡萄糖酸盐，葡萄糖酸盐，葡萄糖醛酸盐，海苯酸盐，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,糖二酸盐,硬脂酸盐,琥珀酸盐,硫酸盐,D-和L-酒石酸盐和甲苯磺酸盐。

[0343] 适合的碱盐由形成无毒盐的碱形成。实例包括铝,铵,精氨酸,苄星青霉素,钙,胆碱,二乙胺,三乙胺,二乙醇胺,甘氨酸,赖氨酸,镁,葡甲胺,乙醇胺,钾,钠,氨丁三醇和锌盐。

[0344] 适合的盐还包括氨基酸,例如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸和脯氨酸的盐。其它药学上可接受的盐包括本发明化合物的季铵盐。

[0345] 有关适合的盐的综述参见Stahl和Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Wiley-VCH, Weinheim, 德国(2002)。

[0346] 通过将式(I)化合物的溶液和所需的酸或碱混合在一起,可以容易地制备式(I)的化合物的药学上可接受的盐。盐可以从溶液中沉淀出来并通过过滤收集,或者可以通过蒸发溶剂来回收。还可以通过例如使用适合的离子交换树脂,使盐形式的化合物的抗衡离子与另一种抗衡离子交换,制备盐。

[0347] 本发明的药学上可接受的溶剂化物包括水合物和溶剂化物,其中结晶溶剂可以被同位素取代,例如D₂O、丙酮-d₆、DMSO-d₆。

[0348] 在本发明范围内还存在笼形包合物、药物-客体包合物,其中,与上述溶剂化物相反,药物和客体以非化学计算量存在。有关这类复合物的综述,参见Halebian的J.Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 (1975年8月)。

[0349] 下文中涉及的式(I)的化合物包括其盐和式(I)化合物的溶剂化物和笼形包合物及其盐。

[0350] 本发明包括如上文所定义的式(I)的化合物的所有多晶型物。

[0351] 所谓的式(I)化合物的“前药”也在本发明的范围内。因此,式(I)化合物的某些衍生物本身几乎没有或无药理学活性,当施用于体内或体内时,可以产生具有所需活性的式(I)化合物。这些衍生物被称为“前药”。

[0352] 例如,本发明的前药可以通过将本领域技术人员已知的某些部分替换为式(I)化合物中存在的适当官能团作为“前体部分”来制备,例如,如H Bundgaard的“Design of Prodrugs”(Elsevier, 1985)所述。

[0353] 最终,式(I)的某些化合物自身可以充当式(I)的另外的化合物的前药。

[0354] 包含氮原子的式(I)化合物的某些衍生物也可以形成相应的N-氧化物,且这类化合物也属于本发明的范围。

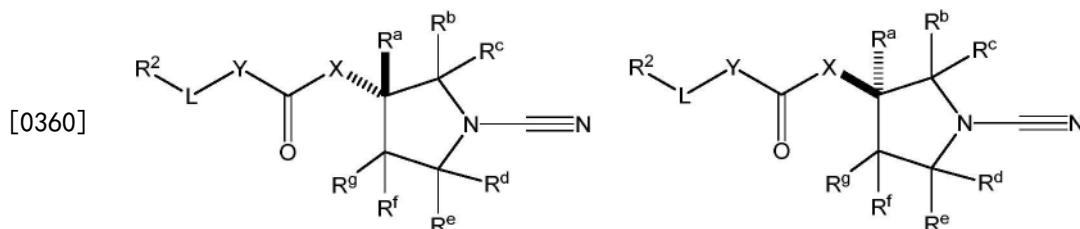
[0355] 含有一个或多个不对称碳原子的式(I)化合物可以作为两种或更多种光学异构体存在。其中式(I)的化合物含有烯基或亚烯基,几何顺/反(或Z/E)异构体是可能的,并且其中该化合物含有例如酮或肟基,异构现象(‘互变异构现象’)可能发生。因此,单一化合物可能表现出一种以上类型的异构现象。

[0356] 包括在本发明范围内的是式的化合物的所有光学异构体、几何异构体和互变异构形式,包括表现出多于一种类型的异构现象的化合物及其一种或多种的混合物。

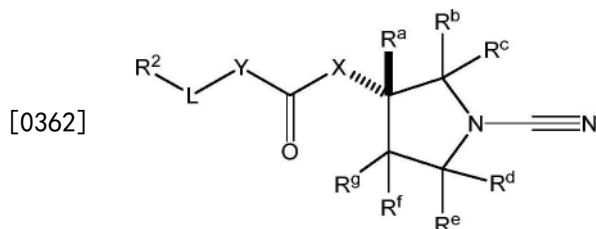
[0357] 顺式/反式异构体可通过本领域技术人员熟知的常规技术分离,例如,分级结晶和色谱法。

[0358] 用于制备/分离单个对映体的常规技术包括使用例如手性高效液相色谱(HPLC)从合适的光学纯前体手性合成或外消旋体(或盐或衍生物的外消旋物)的拆分。或者,外消旋体(或外消旋前体)可以与适合的光学活性化合物(例如醇)反应,或者,其中式(I)化合物中含有酸性或碱性部分,碱或酸如1-苯基乙基胺或酒石酸。可以通过色谱法和/或分级结晶分离所得的非对映异构体混合物,并且通过技术人员熟知的方法将一种或两种非对映异构体转化为相应的纯对映体。本发明的手性化合物(及其手性前体)可以使用色谱法(典型地为HPLC)在不对称树脂上以对映体富集的形式获得,其中流动相由烃(典型地为庚烷或己烷)组成,其含有0至50%体积的异丙醇,典型地为2%至20%和0至5%(体积)的烷基胺,典型地为0.1%二乙胺。浓缩洗脱液得到富集的混合物。本发明包括式(I)化合物的所有晶型,包括其外消旋体及其外消旋混合物(聚集体)。立体异构聚集体可通过本领域技术人员已知的常规技术分离-、参见,例如,E.L.Eliel和S.H.Wilen的“*Stereochemistry of Organic Compounds*”(Wiley, New York, 1994)。

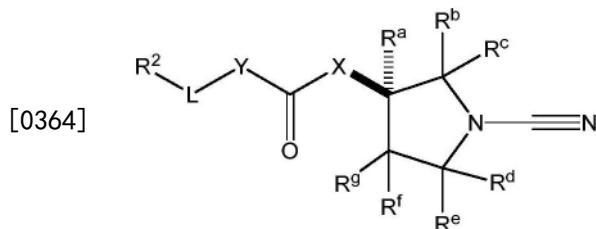
[0359] 特别地,式(I)的化合物在被R^a取代的吡咯烷环的碳原子含有手性中心,因此所述的立体中心可以以(R)或(S)构型存在。根据IUPAC命名法对立体异构体的绝对构型(R)和(S)的命名取决于取代基的属性和顺序-规则程序的应用。因此式(I)的化合物可以以如下任一对映异构体构型存在:



[0361] 在优选的方面,式(I)的化合物具有如下绝对立体化学构型:



[0363] 在另一个优选的方面,式(I)的化合物具有如下绝对立体化学构型:



[0365] 包括在本发明范围内的有单独形式或其混合物形式的式(I)化合物的这些(R)和(S)-异构体的每一种。当式(I)的化合物被分离为单一立体异构体时,该化合物可以以至少80%,优选至少90%,更优选至少95%,例如96%,96%,98%,99%,或100%的对映体过量存在。

[0366] 本发明还包括式(I)化合物的所有药学上可接受的同位素变化形式。将同位素变

化形式定义为这样一种化合物,其中至少一个原子被具有相同原子数、弹原子量与实际上通常发现的原子量不同的原子替代。

[0367] 适合于包含在本发明化合物中的同位素的实例包括氢同位素,例如²H和³H,碳,例如¹³C和¹⁴C,氮,例如¹⁵N,氧,例如¹⁷O和¹⁸O,磷,例如³²P,硫,例如³⁵S,氟,例如¹⁸F和氯,例如³⁶Cl。

[0368] 同位素可以为放射性或非放射性的。在一个实施方案中,化合物不含放射性同位素。这类化合物优先用于治疗用途。然而,在另一个实施方案中,化合物可以包含一种或多种放射性同位素。包含这类放射性同位素的化合物可以用于诊断环境。

[0369] 某些同位素标记的式(I)的化合物,例如结合了放射性同位素的那些,可用于药物和/或底物组织分布研究。鉴于其容易结合和现成的检测方式,放射性同位素,即³H和¹⁴C,对于此目的特别有用。用较重的同位素(即²H)取代可以获得某些由更高的代谢稳定性带来的治疗优点,所述的更高的代谢稳定性例如为增加的体内半衰期或降低的剂量需求,因此在某些情况下可能是优选的。用正电子发射同位素(例如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O和¹³N)进行取代可用于正电子发射断层摄影术(PET)研究,用于检查受体占有率。通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与所附实施例和制备中描述的那些类似的方法,并使用适合的同位素标记的试剂替代之前使用的非标记试剂,来制备式(I)的同位素标记的化合物。

[0370] 式(I)的化合物可以以结晶形式或无定形形式存在,并且一些晶型可以以多晶型物存在,其包括在本发明的范围内。式(I)的多晶型物可以使用许多常规分析技术进行表征和区分,所述的技术包括但不限于红外光谱、拉曼光谱、X射线粉末衍射、差示扫描量热法、热重分析和固态核磁共振。

[0371] 因此,在进一步的实施方案中,本发明提供根据任何所述实施方案的结晶形式的化合物。该化合物可以是50%至100%结晶,更具体地为至少50%结晶,或至少60%结晶,或至少70%结晶,或至少80%结晶,或至少90%结晶,或至少95%结晶,或至少98%结晶,或至少99%结晶,或至少99.5%结晶,或至少99.9%结晶,例如100%结晶。或者,该化合物可以是无定形形式。

[0372] 本申请中所述的发明涉及无论用什么方法制备的任何所公开的化合物的所有晶型、溶剂合物和水合物。在本申请中所公开的任何化合物具有酸或碱性中心(如羧酸酯或氨基)的范围内,所述的化合物的所有盐形式均包括在本申请中。在药物用途的情况下,盐应视为药学上可接受的盐。

[0373] 本发明涉及化合物及其盐的任何溶剂合物。优选的溶剂合物是通过将无毒的药学上可接受的溶剂(以下称为溶剂化溶剂)的分子结合到本发明化合物的固态结构(例如晶体结构)中所形成的溶剂合物。这类溶剂的实例包括水、醇(例如乙醇、异丙醇和丁醇)和二甲亚砜。溶剂合物可以通过用溶剂或包含溶剂化溶剂的溶剂混合物重结晶本发明化合物制备。在任何给定情况下是否形成溶剂合物都可以通过使用众所周知的技术和标准技术,例如热重分析(TGA)、差示扫描量热法(DSC)和X射线晶体学,对化合物的晶体进行分析来确定。

[0374] 溶剂化物可以是化学计量的或非化学计量的溶剂化物。具体的溶剂化物可以是水合物,且水合物的实例包括半水合物,一水合物和二水合物。关于溶剂化物和用于制备和表征它们的方法的更详细讨论,参见Brynn等人Solid-State Chemistry of Drugs,第2版,

SSCI, Inc of West Lafayette出版, IN, USA, 1999, ISBN0-967-06710-3。

[0375] 本发明化合物可以在体内代谢。式(I)化合物的代谢物也在本发明的范围内。术语“代谢物”是指在细胞或生物体，优选哺乳动物中衍生自本发明的任何化合物的所有分子。优选地，该术语涉及与生理条件下存在于任何此类细胞或生物体中的任何分子不同的分子。

[0376] 除了本发明化合物之外，本申请中所定义的治疗可以作为唯一的疗法应用，包括常规手术或放射疗法或化学疗法。此外，式(I)化合物还可以与现有治疗剂组合使用，用于治疗与癌症相关的病症，包括小分子治疗剂或基于抗体的治疗剂。

[0377] 根据另一方面，本发明提供药物组合物，其包含如本申请中所定义的式(I)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与药学上可接受的稀释剂或载体。

[0378] 本发明的药物组合物包含本发明的任意化合物与药学上可接受的载体、佐剂或媒介物的组合。药学上可接受的载体的实例是本领域技术人员已知的，并且包括但不限于防腐剂，填充剂，崩解剂，润湿剂，乳化剂，悬浮剂，甜味剂，矫味剂，芳香剂，抗菌剂，抗真菌剂，润滑剂和分散剂，这取决于施用方式的性质和剂型。组合物可以是例如片剂，胶囊，粉剂，颗粒剂，酏剂，锭剂，栓剂，糖浆剂和包括悬液和溶液在内的液体制剂的形式。在本发明的上下文中，术语“药物组合物”是指包含活性剂并且另外包含一种或多种药学上可接受的载体的组合物。组合物还可以包含选自例如稀释剂，助剂，赋形剂，介质，防腐剂，填充剂，崩解剂，润湿剂，乳化剂，悬浮剂，甜味剂，矫味剂，芳香剂，抗菌剂，抗真菌剂，润滑剂和分散剂的成分，这取决于施用方式的性质和剂型。

[0379] 式(I)的化合物为去泛素化酶USP30抑制剂。

[0380] 根据另一方面，本发明提供如本申请中所定义的式(I)的化合物、其互变异构体或者所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐，其用作药剂。

[0381] 根据另一方面，本发明提供治疗病症或病况的方法，其中已知或可以证实USP30抑制在哺乳动物中产生有益作用，该方法包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的如本申请中所定义的式(I)的化合物、其互变异构体或者所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐。

[0382] 根据另一方面，本发明提供如本申请中所定义的式(I)的化合物、其互变异构体或者所述化合物或互变异构体的药学上可接受的盐在制备治疗病症或病况的药剂中的用途，其中已知或可以证实USP30抑制产生有益作用。

[0383] 术语“治疗(treat)”或“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括预防并且意指在暂时或永久基础上改善、缓解症状、消除症状的原因作用，或防止或减缓所称的障碍或状况的症状的出现。本发明的化合物可用于治疗人类和非人类动物。

[0384] 化合物的剂量是预防患者所患的障碍的症状发生或治疗该障碍的一些症状有效的量。“有效量”或“治疗有效量”或“有效剂量”是指足以引起所期望的药理效应或治疗效果从而导致有效预防或治疗该障碍的量。障碍的预防表现为在医学显著的程度上延迟该障碍的症状发作。障碍的治疗表现为与该障碍相关的症状的减少或该障碍的症状复发的改善。

[0385] 有益于USP30活性的病症或病况选自牵涉线粒体功能障碍的病症和癌症。

[0386] 在本发明所有方面的一个优选实施方案中，有益于USP30活性的病症或病况是牵涉线粒体功能障碍的病症。

[0387] 线粒体功能障碍是由线粒体的缺陷引起的,线粒体是除了红细胞以外身体的每个细胞中存在的特殊化隔室。当线粒体衰败时,在细胞内产生越来越少的能量,且随后发生细胞损伤乃至细胞死亡。如果该过程在体内自始至终重复,则发生这种情况的受试者的生命就会受到严重的损害。线粒体的疾病最常见于能量需求很强的器官,例如脑,心脏,肝脏,骨骼肌,肾脏以及内分泌和呼吸系统。

[0388] 涉及线粒体功能障碍的状况可以选自涉及线粒体自噬缺陷的状况、涉及线粒体DNA突变的状况、涉及线粒体氧化应激的状况、涉及线粒体膜电位缺陷的状况、线粒体生物发生、涉及在线粒体形状或形态中的缺陷的状况以及涉及溶酶体储存缺陷的状况。

[0389] 特别地,涉及线粒体功能障碍的状况可以选自神经变性疾病;多发性硬化(MS)、线粒体肌病、脑病、乳酸酸中毒和中风样发作(MELAS)综合征;Leber氏遗传性视神经病(LHON);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、胰腺癌、脑癌、黑素瘤、骨癌或组织器官癌症和血细胞癌例如淋巴瘤和白血病、多发性骨髓瘤、结肠直肠癌和非小细胞肺癌);神经病,共济失调、色素性视网膜炎、母系遗传性利氏综合征(NARP-MILS);Danon病;糖尿病;糖尿病肾病;代谢紊乱;心力衰竭;导致心肌梗死的缺血性心脏病;精神病,例如精神分裂症;多发性硫酸酯酶缺乏症(MSD);粘脂贮积病II(ML II);粘脂贮积病III(ML III);粘脂贮积病IV(ML IV);GM1-神经节苷脂贮积病(GM1);神经元蜡样质-脂褐质沉积病(NCL1);阿尔佩斯(Alpers)病;Barth综合征; β -氧化缺陷;肉碱-酰基-肉碱缺乏病;肉碱缺乏病;肌酸缺乏综合征;辅酶Q10缺乏;复合物I缺乏;复合物II缺乏;复合物III缺乏;复合物IV缺乏;复合物V缺乏;COX缺乏;慢性进行性外侧眼肌麻痹综合征(CPEO);CPTI缺乏;CPT II缺乏;戊二酸尿症II型;基-塞二氏综合征;乳酸酸中毒;长链酰基CoA脱氢酶缺乏(LCHAD);利氏病或综合征;致命性婴儿心肌病(LIC);勒夫特病;戊二酸尿症II型;中链酰基CoA脱氢酶缺乏(MCAD);肌阵挛型癫痫和蓬毛样红纤维素(MERRF)综合征;线粒体细胞病;线粒体退缩共济失调综合征;线粒体DNA消耗综合征;肌肉神经胃肠紊乱和脑病;Pearson综合征;丙酮酸脱氢酶缺乏;丙酮酸羧化酶缺乏;POLG突变;中/短3-羟基酰基-CoA脱氢酶(M/SCHAD)缺乏;以及极长链酰基-CoA脱氢酶(VLCAD)缺乏;以及认知功能和肌肉强度的年龄依赖性衰退。

[0390] 涉及线粒体功能障碍的状况可以是CNS状况,例如神经变性疾病。

[0391] 神经变性疾病包括但不限于帕金森病,阿尔茨海默病,肌萎缩性侧索硬化(ALS),亨廷顿病,局部缺血,中风,路易体(Lewy)痴呆和额颞叶痴呆。

[0392] 特别地,本发明的化合物可用于治疗帕金森病,包括但不限于与 α -突触核蛋白、帕金蛋白和PINK1中突变相关的PD,其中帕金蛋白突变的常染色体隐性青少年帕金森病(AR-JP)。

[0393] 当被用于治疗涉及线粒体功能障碍的状况时,本申请中所述的本发明的化合物或其药物组合物可与一种或多种另外的药剂组合。所述化合物可以与一种或多种另外的药剂组合,所该另外的药剂选自左旋多巴、多巴胺激动剂、单胺加氧酶(MAO)B抑制剂、儿茶酚O-甲基转移酶(COMT)抑制剂、抗胆碱能药、利鲁唑、金刚烷胺、胆碱酯酶抑制剂、美金刚、丁苯那嗪、抗精神病药、地西泮、氯硝西泮、抗抑郁药和抗惊厥药。

[0394] 在本发明所有方面的另一个优选实施方案中,受益于USP30活性的病症或病况是癌症。所述癌症可能与线粒体功能障碍有关。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,胰腺癌,脑癌,黑色素瘤,骨或其他组织器官癌和血细胞癌,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。

[0395] 特别地,本发明的化合物可以用于治疗癌症,其中细胞凋亡途径失调,且更具体地,其中BCL-2家族蛋白突变或过表达或表达不足。

[0396] 对“治疗”的提及包括治愈性,治标性和预防性,并且包括改善,缓解症状,在临时或永久性基础上消除症状的原因或预防或减缓所述症状或病症的症状的出现的方式。本发明化合物可用于治疗人类和其他哺乳动物。

[0397] 如本申请中所述的本发明化合物或其药物组合物可单独使用或与一种或多种另外的药剂组合使用。化合物可以与另外的抗肿瘤治疗剂组合,例如化疗药或其他调节蛋白的抑制剂。在一个实施方案中,另外的抗肿瘤治疗剂是BH-3模拟物。在进一步的实施方案中,BH-3模拟物可以选自但不限于ABT-737,ABT-199,ABT-263和奥巴克拉中的一种或多种。在进一步的实施方案中,另外的抗肿瘤剂是化疗剂。化疗剂可以选自但不限于奥拉帕利,丝裂霉素C,顺铂,卡铂,奥沙利铂,电离辐射(IR),喜树碱,伊立替康,托泊替康,替莫唑胺,紫杉烷,5氟嘧啶,吉西他滨和多柔比星。

[0398] 本发明的药物组合物可以以任何适合的有效方式施用,例如口服,肠胃外,局部,吸入,鼻内,直肠,阴道内,眼部和肛门。适用于递送本发明化合物的药物组合物及其制备方法对于本领域技术人员来说是显而易见的。这些组合物及其制备方法可以在例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第19版(Mack Publishing Company,1995)中找到。

[0399] 口服施用

[0400] 本发明化合物可以口服施用。口服施用可以包括吞咽,使得化合物进入胃肠道或者可以使用口腔或舌下施用,通过这种方式直接从口腔进入血流。

[0401] 适于口服施用的制剂包括固体制剂,例如片剂,含有颗粒的胶囊,液体或粉末,锭剂(包括液体填充的),咀嚼物,多种和纳米颗粒,凝胶,薄膜(包括粘膜粘合剂),阴道环,喷雾剂和液体制剂。

[0402] 液体制剂包括悬浮液,溶液,糖浆和酏剂。此类制剂可用作软或硬胶囊中的填充剂,并且通常包含载体,例如水,乙醇,丙二醇,甲基纤维素或适合的油和一种或多种乳化剂和/或悬浮剂。液体制剂也可以通过例如从小袋中重构固体来制备。

[0403] 本发明的化合物还可以用于快速溶解的快速崩解剂型,例如Liang和Chen(2001)的Expert Opinion in Therapeutic Patents,11(6),981-986中所述的那些。

[0404] 典型的片剂可以使用制剂化学家已知的标准方法制备,例如,通过直接压片,制粒(干燥,湿润或熔融),熔融凝固或挤出。片剂制剂可包含一层或多层,并可包衣或未包衣。

[0405] 适于口服施用的赋形剂的实例包括载体,例如纤维素,碳酸钙,磷酸氢钙,甘露醇和柠檬酸钠,造粒粘合剂,例如聚乙烯吡咯烷酮,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素和明胶,崩解剂,例如,羟基乙醇酸钠和硅酸钠,润滑剂,例如硬脂酸镁和硬脂酸,润湿剂,例如十二烷基硫酸钠,防腐剂,抗氧化剂,调味剂和着色剂。

[0406] 用于口服施用的固体制剂可以配制成立即和/或调节释放。改良释放制剂包括延迟,持续,脉冲,受控双重,靶向和程序释放。在Verma等人,Pharmaceutical Technology On-line,25(2),1-14(2001)中可以找到适合的改良释放技术如高能分散体,渗透和涂覆颗

粒的细节。其他改良释放制剂描述于美国专利No.6,106,864中。

[0407] 肠胃外施用

[0408] 本发明化合物还可以直接给予血流,肌肉或内脏器官。用于肠胃外给药的适合方式包括静脉内,动脉内,腹膜内,鞘内,心室内,尿道内,胸骨内,颅内,肌肉内和皮下。用于肠胃外施用的适合装置包括针(包括微针)注射器,无针注射器和输注技术。

[0409] 肠胃外制剂通常是水溶液,其可以含有赋形剂,例如盐,碳水化合物和缓冲剂(优选pH值为3至9),但是,对于某些应用,它们可以更适合地配制成无菌非水溶液或作为干燥形式,与适合的载体如无菌无热原水一起使用。

[0410] 在无菌条件下制备肠胃外制剂,例如通过冷冻干燥,可以使用本领域技术人员熟知的标准制药技术容易地完成。

[0411] 用于制备肠胃外溶液的式(I)化合物的溶解度可通过适合的加工来增加,例如,使用高能喷雾干燥的分散体(见,W001/47495)和/或通过使用适当的制剂技术,例如使用溶解度增强剂。

[0412] 用于肠胃外施用的制剂可以配制成立即和/或调节释放。改良释放制剂包括延迟,持续,脉冲,受控双重,靶向和程序释放。

[0413] 本发明的药物组合物还包括本领域已知的用于绕过血脑屏障的组合物和方法,或者可以直接注射到脑中。适合注射的区域包括大脑皮层,小脑,中脑,脑干,下丘脑,脊髓和心室组织以及PNS的区域,包括颈动脉体和肾上腺髓质。

[0414] 剂量

[0415] 当然,化合物的有效剂量的大小将随待治疗病症的严重程度和施用途径而变化。适当剂量的选择在医生的职权范围内。每日剂量范围约为10 μ g-约100mg/kg人和非人动物体重,并且通常可以在约10 μ g-30mg/kg体重/剂量。上述剂量可以每天给予一至三次。

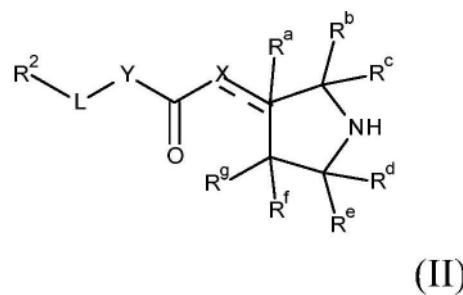
[0416] 例如,口服施用可能需要总剂量为5mg至1000mg,例如5至500mg,而静脉内剂量可能仅需要0.01至30mg/kg体重,例如0.1至10mg/kg。更优选0.1至1mg/kg体重。总日剂量可以单剂量或分剂量施用。

[0417] 本领域技术人员还将理解,在某些病症的治疗中,本发明化合物可以“根据需要”(即根据需要或期望)作为单剂量服用。

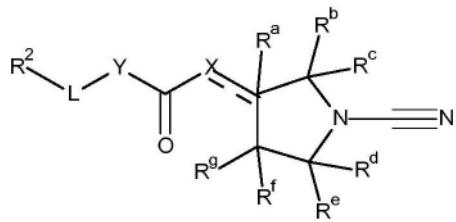
[0418] 合成方法

[0419] 可以使用如下一般反应方案和代表性实施例中所描述的方法制备式(I)的化合物。如果适合,可以以不同次序完成方案内的个体转化。

[0420] 根据另一方面,本发明提供用于制备本申请中所定义的式(I)的化合物的方法,它包括使式(II)的胺与溴化氰基反应形成式(I)的N-CN化合物的步骤:



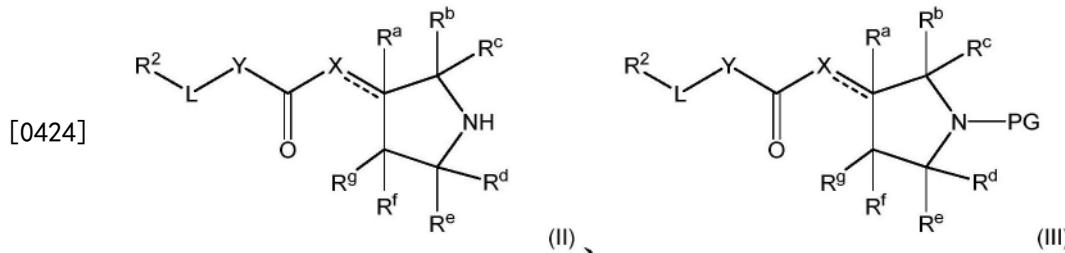
[0421]



(I)

[0422] 其中R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, X, Y, L和R²如本申请中所定义。

[0423] 在另一方面,本发明提供选自式(I)和式(III)的化合物、其互变异构体或者所述化合物或互变异构体的盐:



[0425] 其中PG是保护基,优选BOC或CBZ,且R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, X, Y, L和R²如权利要求1至12任一项中所定义。

[0426] 在另一优选的方面,本发明提供化合物,它选自对应于式(I)化合物的绝对立体化学构型的本申请中所定义的式(II)和式(III),及其优选实施方案。

[0427] 可以使用根据所述一般方案制备的中间以及本领域技术人员已知的其它材料、化合物和试剂体制备另外的代表性化合物及其立体异构体、外消旋混合物、非对映异构体和对映异构体。可以使用标准技术,例如手性HPLC,例如,使用CHIRALART-SA250x4.6mm5μm柱分离对映异构体。

[0428] 通过下面的非限制性实施例举例说明本发明,在这些实施例中使用了如下缩写和定义。

[0429] 通过液相色谱法-质谱法(LCMS)或¹H NMR或二者表征了全部化合物。

[0430] 合成方案

[0431] 缩写:

[0432] BOC 叔丁氧羰基

[0433] d 双峰(NMR信号)

[0434] DCM 二氯甲烷

[0435] DIPEA 二异丙基乙胺

[0436]	DMA	二甲基乙酰胺
[0437]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0438]	DMSO	二甲亚砜
[0439]	dppf	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
[0440]	EDC	1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺
[0441]	ES	电喷雾
[0442]	EtOAc	乙酸乙酯
[0443]	h	小时
[0444]	HATU	1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐
[0445]	HPLC	高效液相色谱法
[0446]	HOBt	1-羟基苯并三唑
[0447]	IPA	异丙醇
[0448]	m	多重峰(NMR信号)
[0449]	MeCN	乙腈
[0450]	min	分钟
[0451]	rt	室温
[0452]	RT	保留时间
[0453]	s	单峰(NMR信号)
[0454]	SFC	超临界流体色谱法
[0455]	T3P	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂己环-2,4,6-三氧化物
[0456]	TEA	三乙胺
[0457]	TFA	三氟乙酸
[0458]	THF	四氢呋喃
[0459]	w/v	每体积的重量
[0460]	分析方法:	

[0461]

方法 A		
柱	X-bridge C18, 50×4.6mm, 3.5μm 或等效柱	
流动相	(A) 0.1% 氨水 (B) 0.1% 氨的 MeCN 溶液	
流速	1.0 ml/min	
	时间	%B
梯度	0.01	5
	5.00	90
	5.80	95
	7.20	95

[0462]

方法 B		
柱	BEH C18, 50×2.1mm, 1.7μm 或等效柱	
流动相	(A) 5mM 乙酸铵+ 0.1% 甲酸水溶液 (B) 0.1% 甲酸的 MeCN 溶液	
流速	0.45 ml/min	
	时间	%B
梯度	0.01	2
	0.50	2
	5.00	90
	6.00	95
	7.00	95

[0463]

方法 C		
柱	BEH C18, 50×2.1mm, 1.7μm 或等效柱	
流动相	(A) 5mM 乙酸铵+ 0.1% 甲酸水溶液 (B) 0.1% 甲酸的 MeCN 溶液	
流速	0.55 ml/min	
	时间	%B
	0.01	5
	0.40	5
梯度	0.80	35
	1.20	55
	2.50	100
	3.30	100

[0464]

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

方法 E		
柱	XBridge ShieldRP18, 50×2.1mm, 5μm	
流动相	(A) 0.05% 氨水 (B) MeCN	
流速	0.8 ml/min	
[0465]	时间	%B
	0	0
梯度	0.4	5
	3.4	100
	4	100
温度	40°C	

方法 F		
柱	Agilent TC-C18, 50×2.1mm, 5μm	
流动相	(A) 0.04% TFA 水溶液 (B) 0.02% TFA 的 MeCN 溶液	
流速	0.8 ml/min	
[0466]	时间	%B
	0	0
梯度	0.4	0
	3.4	100
	4	100
温度	40°C	

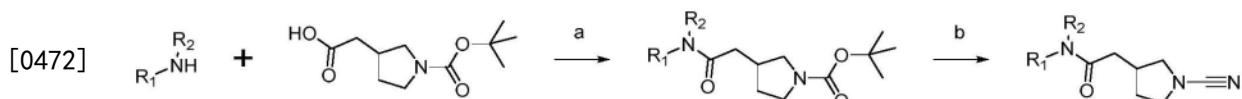
方法 G		
柱	Agilent TC-C18, 50×2.1mm, 5μm	
流动相	(A) 0.04% TFA 水溶液 (B) 0.02% TFA 的 MeCN 溶液	
[0467]	流速 0.8 ml/min	
	时间	%B
	0	10
	3.4	100
	4	100

方法 H		
柱	YMC Triart C18, 150×4.6mm, 5μm	
流动相	(A) 10mM 乙酸铵水溶液 (B) MeCN	
[0468]	流速 1.0 ml/min	
	时间	%B
	0.01	10
	5.00	90
	7.00	100
	11.00	100

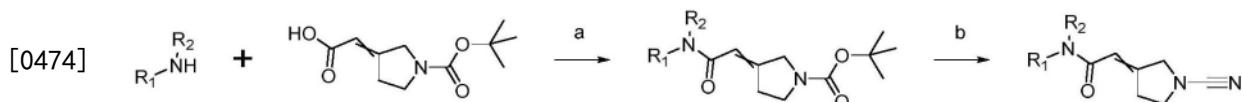
手性 SFC 方法 Y, 使用 Waters SFC Investigator 和 PDA 检测器		
柱	Chiralcel OJ-H, 250×4.6mm, 5μm	
流动相	(A) 液体 CO ₂ (B) IPA	
[0469]	流速 4.0 ml/min	
	时间	%B
	0.01	5
	5.00	50
	10.00	50

手性 SFC 方法 Z, 使用 Waters SFC Investigator 和 PDA 检测器		
[0470]	柱	ChiralPak AD-H, 250×4.6mm, 5μm
	流动相	(A)液体 CO ₂ (B) IPA
[0471]	流速	4.0 ml/min
[0472]	时间	%B
	0.01	5
	梯度	50
	8.00	50

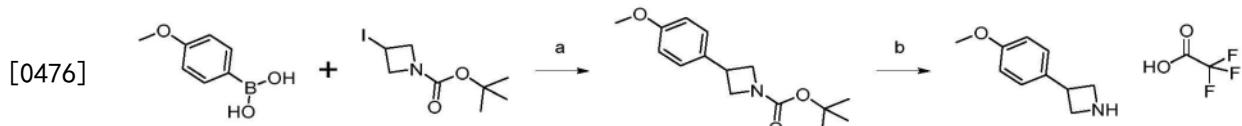
[0471] 一般方法A



[0473] 一般方法B



[0475] 中间体A 3- (4-甲氧基苯基) 氮杂环丁烷.TFA盐

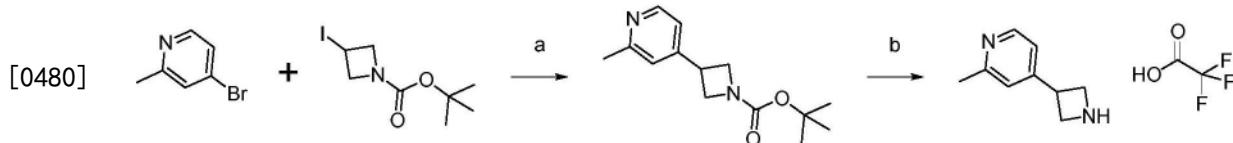


[0477] 步骤a. 在室温搅拌 (4-甲氧基苯基) 硼酸 (CAS号5720-07-0; 5.37g, 35.31mmol)、碘化镍 (0.33g, 1.06mmol) 和反式-2-氨基环己醇盐酸盐 (CAS号5456-63-3; 0.16g, 1.06mmol) 在IPA (50ml) 中的混合物。在室温氮气下在20分钟内将双(三甲基硅)氨基钠 (1M在THF中) (CAS号1070-89-9; 35ml, 35mmol) 滴加到反应混合物中, 在此期间反应混合物的颜色由黑色变成浅绿色。在室温将反应混合物搅拌另外20min。在室温氮气气氛下将3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (CAS号254454-54-1; 60.00g, 211.9mmol) 在IPA (120ml) 中的溶液滴加到反应混合物中。在80℃将反应混合物加热3h。将得到的反应混合物冷却至室温且在减压下浓缩。将获得的残留物用饱和NaHCO₃溶液 (300ml) 稀释且用EtOAc (3x200ml) 萃取。将合并的有机相用盐水 (200ml) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过柱色谱法纯化得到的粗制物质 (5% EtOAc的己烷溶液), 得到3- (4-甲氧基苯基) 氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (3.5g, 13.290mmol)。LCMS: 方法C, 2.586min, MS: ES+264.30; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.23-7.28 (m, 2H), 6.88-6.92 (m, 2H), 4.30-4.34 (m, 2H), 3.93-4.00 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70-3.73 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

[0478] 步骤b. 在0℃向3- (4-甲氧基苯基) 氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (1.65g, 6.27mmol) 在DCM (16.5ml) 中搅拌的溶液中滴加TFA (3.3ml, 2.0w/v)。将反应温热至室温且搅拌2h。将

得到的反应混合物在减压下浓缩且使用DCM(3x20ml)共沸蒸馏,接着使用乙醚(2x20ml)共沸蒸馏。在真空下干燥所得到的物质,得到3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷TFA盐(2.65g,定量)。LCMS:方法C,1.486min,MS:ES+164.22。

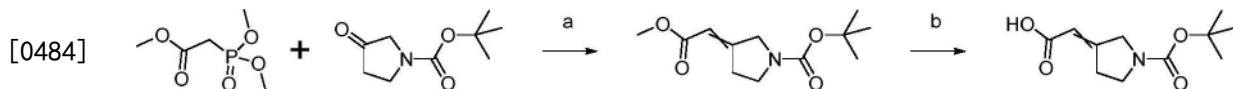
[0479] 中间体B 4-(氮杂环丁烷-3-基)-2-甲基吡啶.TFA盐



[0481] 步骤a. 在室温氮气气氛下在玻璃小瓶-1中向锌粉(0.684g,10.46mmol)在DMA(6ml)中搅拌的混悬液中滴加三甲基氯硅烷(0.158g,1.453mmol)和1,2-二溴乙烷(0.273g,1.453mmol)。在室温将反应混合物搅拌20min。在室温将N-BOC-3-碘氮杂环丁烷(CAS号254454-54-1;2.468g,8.720mmol)添加到反应混合物中。将得到的反应混合物脱气30min。同时在玻璃小瓶-2中制备4-溴-2-甲基吡啶(CAS号22282-99-1;1.000g,5.81mmol)在DMA(6ml)中的溶液。在室温将CuI(0.110g,0.581mmol)和Pd(dppf)Cl₂·DCM(0.332g,0.407mmol)添加到反应混合物中。将得到的反应混合物脱气30min。然后在室温将玻璃小瓶-2反应混合物滴加到玻璃小瓶-1反应混合物中。在80℃将得到的反应混合物加热16h。将反应混合物冷却至室温且倾入水中(100ml)。用EtOAc(2x80ml)萃取得到的混合物。用盐水溶液(100ml)洗涤合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过急骤色谱法纯化所得到的残留物(60%EtOAc的己烷溶液),得到3-(2-甲基吡啶-4-基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.640g,2.58mmol)。LCMS:方法C,1.401min,MS:ES+249.38;¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ ppm 8.38(d,J=5.2Hz,1H),7.22(s,1H),7.14(d,J=5.2Hz,1H),4.21-4.35(m,2H),3.80-3.84(m,2H),3.74-3.78(m,1H),2.45(s,3H),1.39(s,9H)。

[0482] 步骤b. 使用类似于关于中间体A所述的程序,由上述中间体合成了标题化合物。MS:ES+148.99

[0483] 中间体C 2-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-亚基)乙酸



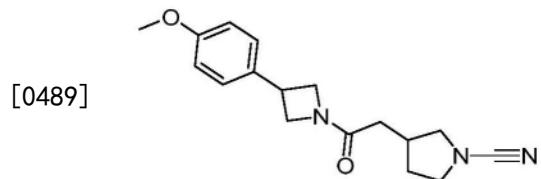
[0485] 步骤a. 在0℃向2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(CAS号5927-18-4;2.360g,12.96mmol)在THF(40ml)中搅拌的溶液中分次添加矿物油中的60%NaH(0.311g,12.96mmol)。在0℃将反应混合物搅拌20min。在0℃将3-氧代吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(CAS号101385-93-7;2.000g,10.80mmol)在THF(10ml)中的溶液滴加到反应混合物中。将反应混合物温热至室温且搅拌16h。将得到的反应混合物与通过相同方法以相同规模制备的另一批合并。将反应混合物用冰冷的水(150ml)猝灭且用EtOAc(3x100ml)萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤且减压浓缩,得到3-(2-甲氧基-2-氧代亚乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.679g,定量)。LCMS:方法C,2.034min,MS:ES+242.50。该物质未经任何进一步纯化被直接用于下一步骤。

[0486] 步骤b. 在室温向3-(2-甲氧基-2-氧代亚乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.659g,23.43mmol)在THF:水(1:1,50ml)中搅拌的溶液中分次添加LiOH(1.970g,46.86mmol)。将反应混合物在50℃加热16h,然后冷却至0℃且使用稀HCl溶液(14ml)调节至pH~4。将得到的

混合物用水稀释(10ml)且用EtOAc(50ml)萃取,接着用10%IPA:CHCl₃混合物(2x100ml)萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,得到2-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-亚基)乙酸(5.540g,定量)。LCMS:方法C,1.652,1.677min,MS:ES+228.30。该物质未经任何进一步纯化被直接用于下一步骤。

[0487] 实施例1 3-(2-(3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈

[0488] (根据一般方法A制备的)

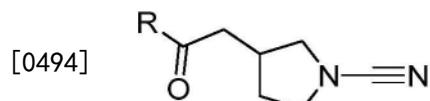


[0490] 步骤a. 在0℃向2-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)乙酸(CAS号175526-97-3;0.200g,0.872mmol)在DMF(5ml)中的溶液中添加HATU(0.397g,1.046mmol)和DIPEA(0.225g,1.744mmol)。在0℃将反应混合物搅拌20min。在室温将3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷TFA盐(中间体A,0.241g,0.872mmol)在DMF(2ml)中的溶液添加到反应混合物中。在室温将反应混合物搅拌16h。将得到的混合物用水(200ml)稀释且用EtOAc(5x50ml)萃取。用稀柠檬酸溶液(2x100ml),接着用饱和NaHCO₃溶液(2x100ml)洗涤合并的有机相。将有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过急骤柱色谱法纯化所得到的残留物(2.5%MeOH的DCM溶液),得到3-(2-(3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.190g,0.507mmol)。LCMS:方法C,1.978min,MS:ES+375.55。

[0491] 步骤b. 在0℃向3-(2-(3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.180g,0.481mmol)在DCM(10ml)中搅拌的溶液中滴加TFA(0.4ml,2.0w/v)。在室温将反应混合物搅拌30min。在减压下浓缩所得到的混合物,得到1-(3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(吡咯烷-3-基)乙烷-1-酮TFA盐(0.170g,定量)。LCMS:方法C,1.398min,MS:ES+275.43。

[0492] 步骤c. 在0℃向1-(3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(吡咯烷-3-基)乙烷-1-酮TFA盐(0.165g,0.425mmol)在THF(15ml)中的溶液中添加K₂CO₃(0.586g,4.252mmol)。在0℃搅拌反应混合物10min。在0℃将溴化氰(0.054g,0.510mmol))添加到反应混合物中,温热至室温且搅拌30min。将所得到的混合物倾入水(50ml)且用EtOAc(6x50ml)萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过急骤柱色谱法纯化所得到的残留物(2%MeOH的DCM溶液),得到标题化合物(0.073g,0.24mmol)。LCMS:方法B,3.360min,MS:ES+300.48;¹H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm:7.28(d,J=8.4Hz,2H),6.90-6.93(m,2H),4.44-4.49(m,1H),4.19-4.24(m,1H),4.04-4.07(m,1H),3.76-3.81(m,2H),3.74(s,3H),3.49-3.53(m,1H),3.33-3.44(m,1H),3.22-3.32(m,1H),2.98-3.03(m,1H),2.44-2.49(m,1H),2.16-2.29(m,2H),1.97-2.04(m,1H),1.52-1.59(m,1H)。

[0493] 根据实施例1所例证的一般方法A,合成了表1中的化合物。

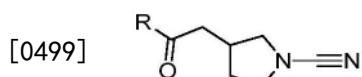


[0495] 表1

实施例	R	名称	LCMS方法	LCMS RT (min)	MS
[0496]	2 	N-(3-氯苯基)-2-(1-氟基吡咯烷-3-基)乙酰胺	D	2.795	ES+ 264.0
	3 	2-(1-氟基吡咯烷-3-基)-N-(6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺	D	2.735	ES+ 317.0

[0497]	4 	2-(1-氟基吡咯烷-3-基)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酰胺	E	2.307	ES+ 299.0
	5 	N-(6-氯苯并[d]噻唑-2-基)-2-(1-氟基吡咯烷-3-基)乙酰胺	D	3.001	ES+ 320.9
	6 	2-(1-氟基吡咯烷-3-基)-N-(3-苯基异恶唑-5-基)乙酰胺	D	2.827	ES+ 297.0
	7 	2-(1-氟基吡咯烷-3-基)-N-(5-苯基吡啶-2-基)乙酰胺	D	2.679	ES+ 307.0
	8 	N-(5-氯苯并[d]恶唑-2-基)-2-(1-氟基吡咯烷-3-基)乙酰胺	D	2.651	ES+ 304.9
	9 	2-(1-氟基吡咯烷-3-基)-N-(3,4-二氯苯基)乙酰胺	D	3.016	ES+ 297.9 & 299.9

[0498] 根据实施例1例证的一般方法A,合成了表2中的化合物。



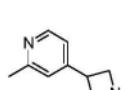
[0500] 表2

实施例	R	名称	胺 CAS 号	¹ H NMR: (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	LCMS 方法	LCMS RT (min)	MS
[0501]	10 	2-(1-氟基吡咯烷-3-基)-N-(5-苯基噻唑-2-基)乙酰胺	39136-63-5	12.26 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.60 - 7.62 (m, 2 H), 7.40 - 7.43 (m, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 3.53 - 3.57 (m, 1 H), 3.42 - 3.47 (m, 1 H), 3.33 - 3.39 (m, 2 H), 3.06 - 3.10 (m, 1 H), 2.59 (d, J=2.0 Hz, 2 H), 2.01 - 2.06 (m, 1 H), 1.57 - 1.62 (m, 1 H)。	A	3.902	ES+ 312.97

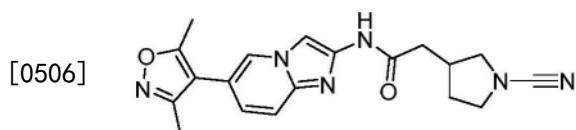
11		2-(1-氨基 吡咯烷 - 3-基)-N- 苯乙基乙 酰胺	64-04-0	7.96 (t , J=5.2 Hz , 1 H), 7.27 - 7.30 (m , 2 H), 7.17 - 7.21 (m , 3 H), 3.37 - 3.44 (m , 2 H), 3.25 - 3.33 (m , 3 H), 2.91 - 2.95 (m , 1 H), 2.68 - 2.72 (m , 2 H), 2.38 - 2.45 (m , 1 H), 2.12 - 2.14 (m , 2 H), 1.86 - 1.93 (m , 1 H), 1.41 - 1.51 (m , 1 H)	B	3.344	ES+ 258.46	
[0502]		3-(2-氧化 -2-(3- 苯 氧基氮杂 环丁烷 - 1-基)乙 基)吡咯 烷-1-腈	301335- 39-7	7.28 - 7.34 (m , 2 H), 7.01 - 7.05 (m , 1 H), 6.75 - 6.77 (m , 2 H), 4.97 - 4.99 (m , 1 H), 4.47 - 4.52 (m , 1 H), 4.38 - 4.42 (m , 1 H), 4.16 - 4.20 (m , 1 H), 4.07 - 4.10 (m , 1 H), 3.64 - 3.68 (m , 1 H), 3.40 - 3.52 (m , 2 H), 3.01 - 3.10 (m , 1 H), 2.67 - 2.72 (m , 1 H), 2. 19 - 2.23 (m , 2 H), 2.12 - 2.17 (m , 1 H), 1.60 - 1.67 (m , 1 H)	B	3.523	ES+ 286.43	

[0503]

13		3-(2-(3-(3-甲氧基苯基)-1-甲基-2-氮杂环丁烷-1-基)-2-氧化乙基)吡咯烷-1-腈	使用类似于关于中间体A所述的程序合成的	7.28 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 6.90 - 6.94 (m, 2 H), 6.83 (dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1 H), 4.46 - 4.48 (m, 1 H), 4.20 - 4.26 (m, 1 H), 4.10 - 4.14 (m, 1 H), 3.79 - 3.84 (m, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.49 - 3.53 (m, 1 H), 3.28 - 3.45 (m, 2 H), 2.98 - 3.03 (m, 1 H), 2.44 - 2.49 (m, 1 H), 2.16 - 2.29 (m, 2 H), 1.99 - 2.04 (m, 1 H), 1.50 - 1.58 (m, 1 H)	A	3.658	ES+ 300.03
14		2-(1-氨基吡咯烷-3-基)-N-(3,4-二氯苯基)乙酰胺	使用类似于关于中间体A所述的程序合成的	7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 1 H), 7.21 - 7.26 (m, 1 H), 4.44 - 4.49 (m, 1 H), 4.20 - 4.24 (m, 1 H), 4.10 - 4.13 (m, 1 H), 3.78 - 3.90 (m, 2 H), 3.49 - 3.53 (m, 1 H), 3.39 - 3.44 (m, 1 H), 3.29 - 3.32 (m, 1 H), 2.98 - 3.03 (m, 1 H), 2.43 - 2.47 (m, 1 H), 2.15 - 2.29 (m, 2 H), 1.98 - 2.03 (m, 1 H), 1.53 - 1.59 (m, 1 H)	A	3.795	ES+ 305.95

[0504]	15		3-(2-(3-(2-甲基 吡啶-4- 基)氨基) 环丁烷- 1-基)-2- 氧代乙 基)吡咯 烷-1-腈	中间体 B	8.39 (dd , J=4.8 , 2.4 Hz , 1 H), 7.25 (s , 1 H), 7.16 - 7.18 (m , 1 H), 4.46 - 4.50 (m , 1 H), 4.21 - 4.25 (m , 1 H), 4.11 - 4.14 (m , 1 H), 3.82 - 3.85 (m , 2 H), 3.44 - 3.53 (m , 1 H), 3.28 - 3.45 (m , 2 H), 2.98 - 3.03 (m , 1 H), 2.46 - 2.49 (m , 1 H), 2.45 (s , 3 H), 2.18 - 2.29 (m , 2 H), 2.00 - 2.03 (m , 1 H), 1.52 - 1.59 (m , 1 H)	H	4.129	ES+ 285.10
--------	----	---	--	----------	--	---	-------	---------------

[0505] 实施例16 2- (1-氰基吡咯烷-3-基) -N- (6- (3,5-二甲基异恶唑-4-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 乙酰胺



[0507] 步骤a. 在0℃向6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-胺(CAS号947248-52-4;0.200g,1.00mmol)和2- (1- (叔丁氧羰基) 吡咯烷-3-基) 乙酸(CAS号175526-97-3;0.229g,1.00mmol)在THF(10ml)中搅拌的溶液中添加TEA(0.200g,2.01mmol)。在0℃将T3P(50%在EtOAc中)(0.479g,1.50mmol)滴加到反应混合物中,然后在室温搅拌1h。将得到的混合物用水(10ml)稀释且用EtOAc(2x10ml)萃取。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过急骤柱色谱法(2%MeOH的DCM溶液)纯化残留物,得到3- (2- ((6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 氨基)-2-氧代乙基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.230g,0.543mmol)。LCMS:方法C,2.048min,MS:ES+423.28,425.30。

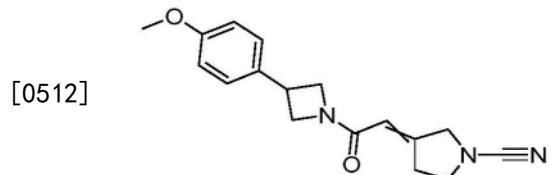
[0508] 步骤b. 在可微波加热的玻璃试管中制备3- (2- ((6-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 氨基)-2-氧代乙基) 吡咯烷-1-甲酸甲基叔丁基酯(0.230g,0.543mmol)和(3,5-二甲基异恶唑-4-基) 硼酸(CAS号16114-47-9;0.190g,1.35mmol)在THF:水(1:1,20ml)中的溶液。将CsF(0.164g,1.078mmol)添加到反应混合物中,然后将它脱气15min,然后添加Pd(PPh₃)₂C₁₂(0.076g,0.108mmol)。密封所述玻璃试管且在100℃使反应混合物进行微波加热1h。将得到的反应混合物冷却至室温,倾入水(10ml)且用EtOAc(2x20ml)萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过急骤柱色谱法(7-8%MeOH的DCM溶液)纯化残留物,得到3- (2- ((3,5-二甲基异恶唑-4-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基) 氨基)-2-氧代乙基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.200g,0.454mmol)。LCMS:方法C,1.920min,MS:ES+440.53。

[0509] 步骤c,d. 使用类似于关于实施例1所述的程序由上述中间体合成了标题化合物。LCMS:方法B,3.041min,MS:ES+365.33;¹H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm10.82(s,1H),8.64(s,1H),8.14(s,1H),7.50(d,J=9.2Hz,1H),7.24(dd,J=9.2,2.0Hz,1H),3.51-3.55(m,

1H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.05-3.09 (m, 1H), 2.59 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.98-2.06 (m, 1H), 1.54-1.64 (m, 1H)。

[0510] 实施例173- (2- (3- (4- 甲氧基苯基) 氮杂环丁烷-1- 基) -2- 氧代亚乙基) 吡咯烷-1- 脍

[0511] (根据一般方法B制备的)

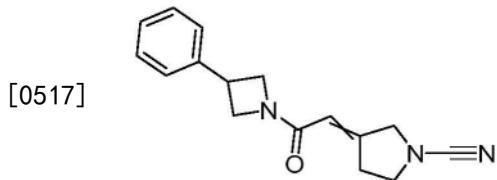


[0513] 步骤a. 在0°C向2- (1- (叔丁氧羰基) 吡咯烷-3- 亚基) 乙酸(中间体C; 1.100g, 4.84) 在THF (10ml) 中搅拌的溶液中添加EDC.HCl (1.390g, 7.26mmol)。将反应混合物搅拌10min, 然后添加HOBT (0.982g, 7.26mmol)。在0°C将反应混合物搅拌另外30min。在0°C将3- (4- 甲氧基苯基) 氮杂环丁烷TFA盐(中间体A; 1.540g, 5.56mmol) 在THF (5ml) 中的溶液滴加到反应混合物中。在室温将所得到的混合物搅拌16h。反应用水 (50ml) 稀释且使用饱和NaHCO₃溶液碱化。用EtOAc (5x30ml) 萃取所得到的混合物。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过急骤柱色谱法 (16% EtOAc的己烷溶液) 纯化残留物, 得到3- (2- (3- (4- 甲氧基苯基) 氮杂环丁烷-1- 基) -2- 氧代亚乙基) 吡咯烷-1- 甲酸叔丁酯 (0.430g, 1.155mmol)。LCMS: 方法C, 8.331, 8.626min, MS: ES+373.20。

[0514] 步骤b. 在0°C向3- (2- (3- (4- 甲氧基苯基) 氮杂环丁烷-1- 基) -2- 氧代亚乙基) 吡咯烷-1- 甲酸叔丁酯 (0.430g, 1.155mmol) 在DCM (10ml) 中搅拌的溶液中滴加TFA (2.1ml)。在室温将反应混合物搅拌45min。将得到的反应混合物在减压下浓缩且使用DCM (3x20ml) , 接着使用乙醚 (2x20ml) 共沸蒸馏。在真空下干燥所得到的物质, 得到1- (3- (4- 甲氧基苯基) 氮杂环丁烷-1- 基) -2- (吡咯烷-3- 亚基) 乙烷-1- 酮TFA盐 (0.440g, 定量)。LCMS: 方法C, 1.402min, MS: ES+273.48。

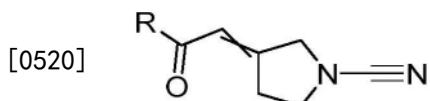
[0515] 步骤c. 在-78°C向1- (3- (4- 甲氧基苯基) 氮杂环丁烷-1- 基) -2- (吡咯烷-3- 亚基) 乙烷-1- 酮TFA盐 (0.440g, 1.14mmol) 在THF (15ml) 中的溶液中添加TEA (0.60ml, 4.55mmol)。在-78°C将反应混合物搅拌10min。在-78°C将溴化氰 (0.181g, 1.71mmol) 添加到反应混合物中。将反应混合物缓慢温热至室温且搅拌1.5h。将所得到的混合物倾入水 (30ml) 且用EtOAc (3x15ml) 萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过急骤柱色谱法纯化所得到的残留物 (60% EtOAc的己烷溶液) , 得到标题化合物 (0.162g, 0.545mmol)。LCMS: 方法B, 3.532, 3.626min, MS: ES+298.48; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δppm: 7.28 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.92 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.98-6.02 (m, 1H), 4.50-4.57 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 2H), 3.77-3.84 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.43-3.46 (m, 1H), 2.99-3.03 (m, 1H), 2.71-2.74 (m, 1H)。

[0516] 实施例18 3- (2- 氧代-2- (3- 苯基氮杂环丁烷-1- 基) 亚乙基) 吡咯烷-1- 脍



[0518] 使用类似于关于实施例17所述的程序,在步骤a中使用3-苯基氮杂环丁烷(CAS号4363-13-7),合成了标题化合物。LCMS:方法B,3.559,3.655min,MS:ES+268.48;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm7.35-7.36(m,4H),7.24-7.28(m,1H),5.99-6.02(m,1H),4.53-4.59(m,1H),4.39(s,1H),4.26-4.32(m,1H),4.11-4.17(m,2H),3.83-3.87(m,2H),3.50-3.53(m,1H),3.40-3.46(m,1H),2.99-3.02(m,1H),2.71-2.74(m,1H)。

[0519] 根据实施例17例证的一般方法B,合成了表3中的化合物。



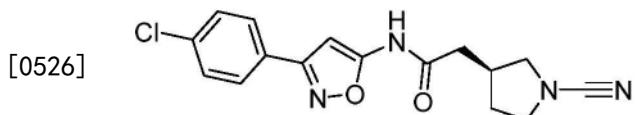
[0521] 表3

实施 例	R	名称	LCMS 方法	LCMS RT (min)	MS
[0522]	19	N-(3-氯-4-甲基苯基)-2-(1-氟基吡咯烷-3-亚基)乙酰胺	F	3.197	ES+ 276.1
	20	N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-2-(1-氟基吡咯烷-3-亚基)乙酰胺	F	3.402	ES+ 330.0

实施例	R	名称	LCMS方法	LCMS RT (min)	MS	
[0523]	21		N-(苯并[d]噻唑-6-基)-2-(1-氟基乙酰胺	D	2.178	ES+ 285.0
	22		2-(1-氟基乙酰胺-3-亚基)-N-(4-苯氧基苯基)乙酰胺	E	2.567	ES+ 320.1
	23		2-(1-氟基乙酰胺-3-亚基)-N-(喹啉-3-基)乙酰胺	E	2.262	ES+ 279.1
	24		2-(1-氟基乙酰胺-3-亚基)-N-甲基-N-(喹啉-6-基甲基)乙酰胺	E	2.822	ES+ 307.2
	25		2-(1-氟基乙酰胺-3-亚基)-N-甲基-N-((5-苯基异恶唑-3-基)甲基)乙酰胺	E	3.261	ES+ 323.2
	26		2-(1-氟基乙酰胺-3-亚基)-N-甲基-N-(3-(吡啶-4-基)苄基)乙酰胺	E	3.029	ES+ 333.2
	27		2-(1-氟基乙酰胺-3-亚基)-N-甲基-N-((3-苯基异恶唑-5-基)甲基)乙酰胺	E	3.219	ES+ 323.2
	28		2-(1-氟基乙酰胺-3-亚基)-N-甲基-N-(4-(吡咯烷-1-基)苄基)乙酰胺	E	3.448	ES+ 325.2
	29		2-(1-氟基乙酰胺-3-亚基)-N-甲基-N-((2-苯基噻唑-4-基)甲基)乙酰胺	E	2.545	ES+ 339.1
	30		2-(1-氟基乙酰胺-3-亚基)-N-甲基-N-((5-苯基-1H-吡唑-3-基)甲基)乙酰胺	E	2.231	ES+ 322.1

实施例	R	名称	LCMS方法	LCMS RT (min)	MS
31		2-(1-氟基吡咯烷-3-亚基)-N-(2-氟-5-(三氟甲基)苄基)乙酰胺	G	2.785	ES+ 328.1
32		N-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-(1-氟基吡咯烷-3-亚基)-N-甲基乙酰胺	F	3.404	ES+ 299.0
33		2-(1-氟基吡咯烷-3-亚基)-N-(3,4-二氯苄基)-N-甲基乙酰胺	G	2.982	ES+ 324.0

[0525] 实施例34 (S)-N-(3-(4-氯苯基)异恶唑-5-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺



[0527] 步骤a. 在0°C向3- (4-氯苯基) -3- 氧代丙腈 (CAS号4640-66-8; 3.000g, 16.70mmol) 和NH₂OH·HCl (1.390g, 20.00mmol) 在水 (45ml) 中的溶液中滴加NaOH (1.330g, 33.41mmol)。将反应混合物加热至100°C 3h。将得到的反应混合物冷却至室温且倾入水中 (250ml) , 然后用EtOAc (4x50ml) 萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄ 干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过急骤柱色谱法纯化所得到的残留物 (32% EtOAc的己烷溶液) , 得到3- (4-氯苯基) 异恶唑-5-胺 (1.800g, 9.277mmol) 。LCMS: 方法C, 1.777min, MS: ES+195.19; ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ ppm 7.75 (d, J=8.8, 2H) , 7.51 (d, J=8.8, 2H) , 6.83 (s, 2H) , 5.42 (s, 1H) 。

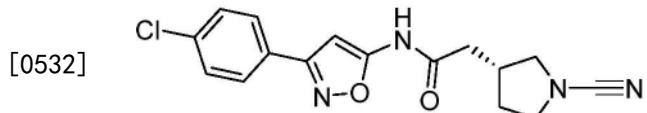
[0528] 步骤b.在0℃向3- (4-氯苯基) 异恶唑-5-胺 (0.170g, 0.876mmol) 和 (S)-2- (1- (叔丁氧羰基) 吡咯烷-3-基) 乙酸 (CAS号204688-61-9; 0.200g, 0.876mmol) 在吡啶 (6ml) 中的溶液中滴加POCl₃ (0.25ml, 2.628mmol)。在室温将反应混合物搅拌30min。将得到的反应混合物倾入水 (100ml) 且用EtOAc (3x25ml) 萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄ 干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过急骤柱色谱法纯化所得到的残留物 (36% EtOAc的己烷溶液), 得到 (S)-3- ((3- (4-氯苯基) 异恶唑-5-基) 氨基)-2- 氧代乙基)-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.153g, 0.377mmol)。LCMS方法C: 2.396min, MS: ES+406.53。

[0529] 步骤c. 在0°C向(S)-3-(2-((3-(4-氯苯基)异恶唑-5-基)氨基)-2-氧化乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.150g, 0.370mmol)的溶液中添加TFA(1.5ml, 10vol)。在室温将反应混合物搅拌1h, 然后在减压下浓缩且使用DCM(3x10ml)共沸蒸馏。在真空下干燥所得到的物质, 得到(S)-N-(4-(4-氯苯基)呋喃-2-基)-2-(吡咯烷-3-基)乙酰胺TFA盐(0.150g, 定量)。LCMS: 方法C, 1.552min, MS: ES+306.43。

[0530] 步骤d.在0℃向(S)-N-(4-(4-氯苯基)呋喃-2-基)-2-(吡咯烷-3-基)乙酰胺TFA盐(0.150g,0.357mmol)在THF(5ml)中的溶液中添加K₂CO₃(0.148g,1.073mmol)。将反应混合物搅拌5min,然后用溴化氰(0.045g,0.429mmol)处理。将反应混合物缓慢温热至室温且搅拌

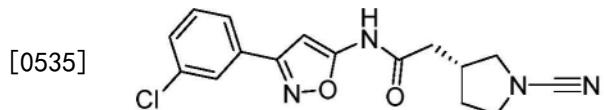
1h。将所得到的混合物倾入水(50ml)且用EtOAc(3x15ml)萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。通过急骤柱色谱法纯化所得到的残留物(72%EtOAc的己烷溶液),得到标题化合物(0.075g,0.226mmol)。LCMS:方法A,4.399min,MS:ES+331.02;¹H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm11.81(s,1H),7.89(d,J=8.4Hz,2H),7.57(d,J=8.4Hz,2H),6.77(s,1H),3.53-3.57(m,1H),3.42-3.47(m,1H),3.35-3.39(m,1H),3.05-3.09(m,1H),2.56-2.60(m,3H),2.02-2.06(m,1H),1.57-1.62(m,1H)。

[0531] 实施例35(R)-N-(3-(4-氯苯基)异恶唑-5-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺



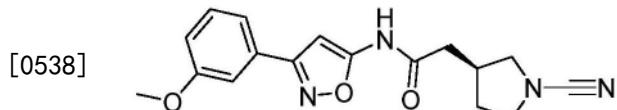
[0533] 使用类似于关于实施例34所述的程序,合成了标题化合物。LCMS:方法A,4.527min,MS:ES+331.02;¹H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm11.77(s,1H),7.86(d,J=8.4Hz,2H),7.52(d,J=8.4Hz,2H),6.74(s,1H),3.50-3.54(m,1H),3.39-3.42(m,1H),3.34-3.36(m,1H),3.03-3.07(m,1H),2.53-2.64(m,3H),1.99-2.02(m,1H),1.54-1.59(m,1H)。

[0534] 实施例36(R)-N-(3-(3-氯苯基)异恶唑-5-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺



[0536] 使用类似于关于实施例34所述的程序,在步骤a中使用3-(3-氯苯基)-3-氧化丙腈(CAS号21667-62-9),合成了标题化合物。LCMS:方法A,4.358min,MS:ES+330.95;手性SFC:方法Z,4.25min;¹H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm11.82(s,1H),7.92(s,1H),7.83-7.85(m,1H),7.51-7.59(m,2H),6.83(s,1H),3.53-3.55(m,1H),3.42-3.47(m,1H),3.35-3.39(m,1H),3.06-3.10(m,1H),2.56-2.60(m,3H),1.99-2.08(m,1H),1.55-1.65(m,1H)。

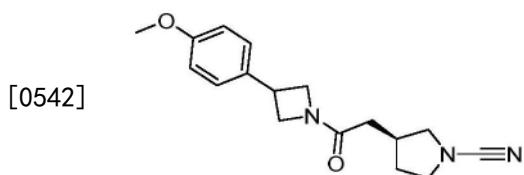
[0537] 实施例37(S)-N-(3-(3-甲氧基苯基)异恶唑-5-基)-2-(1-氰基吡咯烷-3-基)乙酰胺



[0539] 使用类似于关于实施例34,步骤b-d所述的程序,在步骤b中使用3-(3-甲氧基苯基)异恶唑-5-胺(CAS号119162-46-8),合成了标题化合物。LCMS:方法A,3.937min,MS:ES+327.03;手性SFC:方法Z,4.73min;¹H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm11.75(s,1H),7.34-7.39(m,3H),7.03-7.04(m,1H),6.73(s,1H),3.80(s,3H),3.50-3.54(m,1H),3.36-3.41(m,1H),3.31-3.34(m,1H),3.03-3.07(m,1H),2.53-2.56(m,3H),2.00-2.02(m,1H),1.54-1.59(m,1H)。

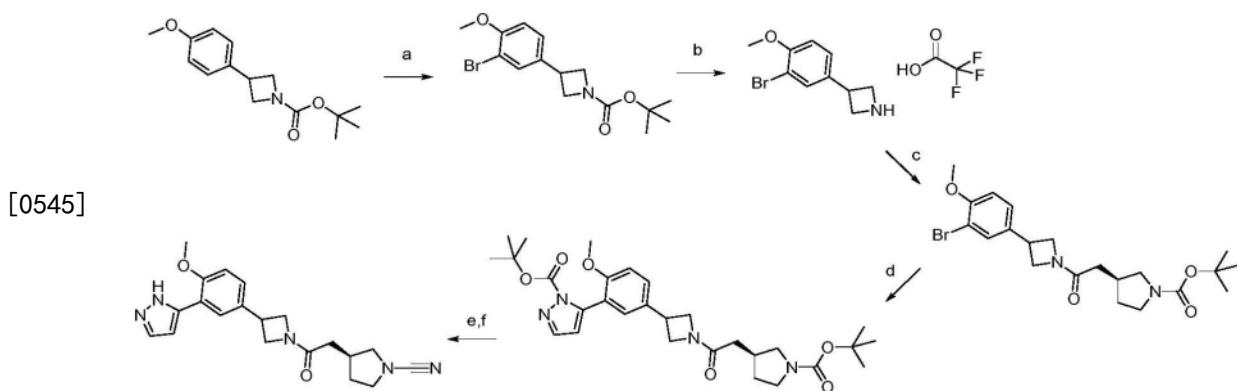
[0540] 实施例38(S)-3-(2-(3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧化乙基)吡咯烷-1-腈

[0541] (根据一般方法A制备的)



[0543] 使用类似于关于实施例1所述的程序,在步骤a中使用(S)-2-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)乙酸(CAS号204688-61-9),合成了标题化合物。LCMS:方法A,3.226min,MS:ES+300.1;手性SFC:方法Y,4.62min;¹H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm7.30(d,J=8.4Hz2H),6.93(d,J=8.8Hz2H),4.46-4.50(m,1H),4.20-4.26(m,1H),4.07-4.09(m,1H),3.75-3.80(m,5H),3.50-3.54(m,1H),3.43-3.46(m,2H),3.00-3.04(m,1H),2.43-2.49(m,1H),2.17-2.30(m,2H),1.99-2.06(m,1H),1.53-1.58(m,1H)。

[0544] 实施例39(S)-3-(2-(3-(4-甲氧基-3-(1H-吡唑-5-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧化乙基)吡咯烷-1-腈



[0546] 步骤a.在惰性气氛下在0℃向N-溴琥珀酰亚胺(1.680g,9.51mmol)在MeCN(20ml)中搅拌的溶液中添加3-(4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(中间体A,步骤a,2.500g,9.51mmol)在MeCN(5ml)中的溶液,然后将在室温搅拌5h。将反应混合物用水(100ml)稀释和用EtOAc(2x100ml)萃取。将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过急骤柱色谱法(用10%EtOAc的己烷溶液洗脱化合物)纯化粗制的残留物,得到3-(3-溴-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.700g,7.90mmol)。LCMS:方法C,1.862min,MS:ES+286.2,288.2(M-56),¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm7.54(d,J=2.4Hz,1H),7.26(dd,J1=2.4Hz,J2=8.8Hz,1H),6.92(d,J=8.4Hz,1H),4.34(t,J=8.8Hz,2H),3.95-3.99(m,2H),3.93(s,3H),3.67-3.71(m,1H),1.46(s,9H)。

[0547] 步骤b.在0℃向3-(3-溴-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.700g,7.90mmol)在DCM(27ml)中搅拌的溶液中滴加TFA(8.1ml)且在室温将所得到的混合物搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩且从DCM(3x20ml)中共沸蒸馏,得到3-(3-溴-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷TFA盐[3.500g,9.83mmol(粗制品)]。LCMS:方法C,1.284min,MS:ES+242.2,244.2。

[0548] 步骤c.在0℃向(S)-2-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)乙酸(0.643g,2.81mmol)在DMF(7ml)中搅拌的溶液中添加DIPEA(2.4ml,14.0mmol)和HATU(1.600g,4.21mmol)。在室温将得到的将反应混合物搅拌1h。将反应混合物冷却至0℃且缓慢添加3-(3-溴-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷TFA盐(1.000g,2.80mmol)在DMF(3ml)中的溶液。在室温在继续搅拌另一

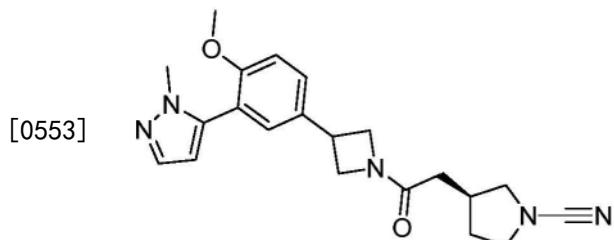
16h。将反应混合物用水(100ml)稀释且萃取到EtOAc(2x100ml)中。将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过急骤柱色谱法纯化所得到的残留物(用95% EtOAc的己烷溶液洗脱化合物),得到(S)-3-(2-(3-(3-溴-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.850g,1.876mmol)。LCMS:方法C,1.706min,MS:ES+453.4/455.4。

[0549] 步骤d.向(S)-3-(2-(3-(3-溴-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.270g,0.60mmol)和(1-(叔丁氧羰基)-1H-吡唑-5-基)硼酸(0.151g,0.72mmol)在1,4-二噁烷:水(6:1;7ml混合物)中添加K₂CO₃(0.164g,1.19mmol)。将所得到的混合物用氮气脱气20min,然后添加PdCl₂(dppf)(0.043g,0.06mmol)且在80℃将得到的反应混合物加热2h。将得到的反应混合物冷却至室温,用水(50ml)稀释且萃取到EtOAc(2x50ml)中。将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过急骤柱色谱法(洗脱化合物用3%MeOH的DCM溶液)纯化粗制的残留物,得到(S)-5-(5-(1-(2-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)乙酰基)-氮杂环丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(0.275g,0.51mmol)。LCMS:方法C,1.828min,MS:ES+541.6。

[0550] 步骤e.在0℃向(S)-5-(5-(1-(2-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)乙酰基)-氮杂环丁烷-3-基)-2-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(0.270g,0.61mmol)在DCM(3ml)中的溶液中添加TFA(1mL)。在室温将反应混合物搅拌1h。将所得到的混合物在减压下浓缩,得到残留物,将该残留物从DCM(3x10ml)中共沸蒸馏且在减压下干燥,得到(S)-1-(3-(4-甲氧基-3-(1H-吡唑-5-基)苯基)-氮杂环丁烷-1-基)-2-(吡咯烷-3-基)乙烷-1-酮TFA盐(0.450g,粗制品)。LCMS:方法C,1.263min,MS:ES+241.5。

[0551] 步骤f.在0℃将(S)-1-(3-(4-甲氧基-3-(1H-吡唑-5-基)苯基)-氮杂环丁烷-1-基)-2-(吡咯烷-3-基)乙烷-1-酮TFA盐(0.450g,来自前一步骤的粗制品)在THF(5ml)中的溶液冷却且向其中添加K₂CO₃(0.683g,4.95mmol)。在0℃搅拌反应混合物15min。在0℃将溴化氰(0.105g,0.99mmol)添加到反应混合物中且搅拌45min。将得到的反应混合物倾入水(50ml)且用EtOAc(2x50ml)萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥且在减压下浓缩。通过柱色谱法纯化粗制的残留物(用4%MeOH的DCM溶液洗脱化合物),得到(S)-3-(2-(3-(4-甲氧基-3-(1H-吡唑-5-基)苯基)-氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈(0.120g,0.33mmol)。LCMS:方法A,2.90min,MS:ES+366.22。¹H NMR(400MHz,DMSO-d6,含一滴TFA)δ ppm 7.89(brs,1H),7.79(d,J=2.0Hz,1H),7.36(d,J=8.4Hz,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),6.90(brs,1H),4.52-4.48(m,1H),4.28-4.24(m,1H),4.15-4.11(m,1H),3.89(s,3H),3.86-3.83(m,2H),3.52-3.50(m,1H),3.45-3.40(m,1H),3.36-3.30(m,1H),3.04-2.99(m,1H),2.31-2.18(m,2H),2.06-2.00(m,1H),1.60-1.52(m,1H),1.23(brs,1H)。

[0552] 实施例40(S)-3-(2-(3-(4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈



[0554] 步骤a.在室温向(S)-3-(2-(3-(3-溴-4-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.220g,0.49mmol)和1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼环戊烷-2-基)-1H-吡唑(0.151g,0.73mmol)在1,4-二恶烷:水混合物(2.5:1;7ml)中的混合物中添加K₂CO₃(0.134g,0.97mmol)。将所得到的混合物用氮气脱气20min,然后添加PdCl₂(dppf)(0.035g,0.05mmol)且将所得到的混合物在100℃加热6h。将冷却至室温,用水(30ml)稀释且萃取到EtOAc(2x30ml)中。将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥,过滤且在减压下浓缩。通过急骤柱色谱法(用DCM洗脱)纯化粗制的残留物,得到(S)-3-(2-(3-(4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代-乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.275g,0.61mmol)。LCMS:方法C,1.577min,MS:ES+455.47。

[0555] 步骤b.在0℃向(S)-5-(5-(1-(2-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-3-基)乙酰基)-2-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(0.270g,0.59mmol)在DCM(5ml)中的溶液中添加TFA(1.4ml)。在室温将反应混合物搅拌2h。将所得到的混合物在减压下浓缩,得到残留物,将该残留物从DCM(3x15ml)中共沸蒸馏且在减压下干燥,得到(S)-1-(3-(4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(吡咯烷-3-基)乙烷-1-酮TFA盐(0.400g,粗制品)。LCMS:方法C,1.322min,MS:ES+355.5。

[0556] 步骤c.在0℃将(S)-1-(3-(4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-(吡咯烷-3-基)乙烷-1-酮TFA盐(0.395g,0.84mmol,来自前一步骤的粗制品)在THF(7ml)中的溶液冷却且向其中K₂CO₃(0.582g,4.22mmol)。在0℃将反应混合物搅拌5min。在0℃将溴化氰(0.089g,0.84mmol)添加到反应混合物且搅拌20min。将得到的反应混合物倾入水(30ml)且用EtOAc(2x30ml)萃取。将合并的有机萃取物用硫酸钠干燥且在减压下浓缩。通过柱色谱法(用80%-100%EtOAc的己烷溶液洗脱化合物)纯化粗制的残留物,得到(S)-3-(2-(3-(4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-腈(0.055g,0.15mmol)。LCMS:方法B,3.267min,MS:ES+380.48;¹H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm7.48-7.45(m,2H),7.27(s,1H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),6.27(s,1H),4.51-4.49(m,1H),4.25-4.15(m,2H),3.84-3.83(m,2H),3.81(s,3H),3.63(s,3H),3.52-3.50(m,1H),3.40-3.49(m,2H),3.04-3.00(m,1H),2.29-2.20(m,2H),2.02(brs,1H),1.59-1.53(m,1H)。

[0557] 根据本申请中描述的方法,合成了表4中的化合物。

[0558] 表4

实施例	名称
[0559]	2-(1-氟基吡咯烷-3-基)-N-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺
	(S)-N-(3-(3-氯苯基)异噁唑-5-基)-2-(1-氟基吡咯烷-3-基)乙酰胺
	(R)-2-(1-氟基吡咯烷-3-基)-N-(3-(3-甲氧基苯基)异噁唑-5-基)乙酰胺
	2-(1-氟基吡咯烷-3-基)-N-(吡唑并[1,5-a]吡啶-2-基)乙酰胺
	2-(1-氟基吡咯烷-3-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙酰胺
	N-(5-氟基吡啶-2-基)-2-(1-氟基吡咯烷-3-基)乙酰胺
	2-(1-氟基吡咯烷-3-基)-N-(1-(吡啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酰胺
	(S)-N-(5-(3-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-氟基吡咯烷-3-基)乙酰胺
	N-(5-(3-氟基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-(1-氟基吡咯烷-3-基)乙酰胺
	(S)-N-(3-(3-氯苯基)异噁唑-5-基)-2-((S)-1-氟基吡咯烷-3-基)丙酰胺
51	(R)-N-(3-(3-氟基苯基)异噁唑-5-基)-2-(1-氟基吡咯烷-3-基)乙酰胺

	52	(S)-3-(2-(3-(4-氟基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧化乙基)吡咯烷-1-睛
	53	(R)-N-(3-(3-氯苯基)异恶唑-5-基)-2-((S)-1-氟基吡咯烷-3-基)丙酰胺
	54	(R)-2-(1-氟基吡咯烷-3-基)-N-(3-(3-(三氟甲氧基)苯基)异恶唑-5-基)乙酰胺
	55	(R)-N-(5-(3-氟基苯基)异恶唑-3-基)-2-(1-氟基吡咯烷-3-基)乙酰胺
	56	(S)-3-(2-(3-(3-氟基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧化乙基)吡咯烷-1-睛
[0560]	57	(S)-6-(1-(2-(1-氟基吡咯烷-3-基)乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)烟腈
	58	3-(2-(3-(4-羟基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧化乙基)吡咯烷-1-睛
	59	(S)-3-(2-(3-(4-氟基-3-甲基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧化乙基)吡咯烷-1-睛
	60	(S)-4-(1-(2-(1-氟基吡咯烷-3-基)乙酰基)氮杂环丁烷-3-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺
	61	(S)-3-(1-(3-(4-氟基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧化丙-2-基)吡咯烷-1-睛(非对映体 1)
	62	(S)-3-(1-(3-(4-氟基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-1-氧化丙-2-基)吡咯烷-1-睛(非对映体 2)
	63	(R)-2-(1-氟基吡咯烷-3-基)-N-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺
	64	(S)-2-(1-氟基吡咯烷-3-基)-N-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)乙酰胺

	65	(S)-3-(2-(3-(5-异丙氧基吡啶-2-基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧化乙基)吡咯烷-1-腈
[0561]	66	(S)-3-(2-(3-(4-(2-甲氧乙氧基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧化乙基)吡咯烷-1-腈
	67	(S)-3-(2-(3-(4-甲氧基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧化乙基)吡咯烷-1-腈
	68	(S)-3-(2-(3-(2-氟-3-甲氧基苯基)氮杂环丁烷-1-基)-2-氧化乙基)吡咯烷-1-腈

[0562] 本发明化合物的生物活性

[0563] 缩写:

[0564] TAMRA 羧基四甲基罗丹明

[0565] PCR 聚合酶链反应

[0566] PBS 磷酸缓冲盐水

[0567] EDTA 乙二胺四乙酸

[0568] Tris 2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇

[0569] NP-40 Nonidet P-40,辛基苯氧基聚乙氧基乙醇

[0570] BSA 牛血清白蛋白

[0571] PNS 周围神经系统

[0572] BH3 Bcl-2同源结构域3

[0573] PTEN 磷酸酶和张力蛋白同系物

[0574] 体外USP30抑制试验

[0575] USP30生化动力学测定法

[0576] 在黑色384孔板(小体积, Greiner 784076)中以21μl最终反应体积一式两份进行反应。用反应缓冲液(40mM Tris, pH7.5, 0.005%吐温20, 0.5mg/ml BSA, 5mMβ-巯基乙醇)将USP30 CD(57-517, #64-0057-050 Ubiquigent)稀释至0、0.005、0.01、0.05、0.1和0.5微升/孔的相当量。针对最佳温度、pH、还原剂、盐、温育时间和洗涤剂, 优化缓冲液。通过添加50nM的经由异肽键连接至泛素的TAMRA标记的肽作为荧光偏振底物, 启动反应。将反应在室温温育并且每2min读数, 持续120min。用Pherastar Plus (BMG Labtech) 进行读数。λ激发540nm; λ发射590nm。

[0577] USP30生化IC50测定法

[0578] 在96孔聚丙烯V型底板(Greiner#651201)中在50%DMSO中以21倍终浓度(对于100 μM终浓度而言为2100μM)制备稀释平板。典型8点稀释系列为100、30、10、3、1、0.3、0.1、0.03 μM最终。在黑色384孔板(小体积, Greiner784076)中以21μl最终反应体积一式两份进行反应。将1μl的50%DMSO或稀释的化合物加到所述平板中。用反应缓冲液(40mM Tris, pH7.5, 0.005%吐温20, 0.5mg/ml BSA, 5mMβ-巯基乙醇)将USP30稀释至0.05微升/孔的相当量, 并且将10μl稀释的USP30加到化合物中。将酶和化合物在室温温育30min。通过添加50nM的经

由异肽键连接至泛素的TAMRA标记的肽作为荧光偏振底物,启动反应。在添加底物和在室温2小时温育后即刻对反应进行读数。用Pherastar Plus (BMG Labtech) 进行读数。 λ 激发540nm; λ 发射590nm。

[0579] 典型化合物在USP30生化IC50测定法中的活性

[0580] 范围:

[0581] $0.001 < A^* < 0.01 \mu M$;

[0582] $0.01 < A < 0.1 \mu M$;

[0583] $0.1 < B < 1 \mu M$;

[0584] $1 < C < 10 \mu M$ 。

[0585]

实施例	IC50 范围
1	B
2	B
3	B
4	C
5	B
6	B
7	B
8	B
9	B
10	B
11	C
12	B
13	B
14	B
15	C
16	C
17	B
18	B

19	B
20	B
21	C
22	A
23	B
24	B
25	B
26	B
27	B
28	B
29	B
30	B
31	C
32	B
33	B
34	B
35	B
36	A*
37	B

[0586]

38	A
39	A
40	A
41	B
42	A
43	A
44	C
45	B
46	C
47	B
48	B
49	B
50	A*
51	A*
52	B
53	A
54	A*

55	A*
56	B
57	B
58	B
59	A
60	B
61	C
62	B
63	C
64	B
65	B
66	C
67	A
68	A