



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101790522 B

(45) 授权公告日 2012.06.27

(21) 申请号 200880104835.4

代理人 周铁 李连涛

(22) 申请日 2008.08.19

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

60/968344 2007.08.28 US

61/048752 2008.04.29 US

C07D 241/20 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.02.26

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/073543 2008.08.19

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

W02009/029439 EN 2009.03.05

A61P 25/06 (2006.01)

(56) 对比文件

EP 1254905 A1, 2002.11.06,

WO 2004/067703 A2, 2004.08.12,

WO 2004/069794 A2, 2004.08.19,

CN 1340045 A, 2002.03.13,

(73) 专利权人 伊莱利公司

地址 美国印第安纳州

审查员 原悦

(72) 发明人 M·P·科亨 S·A·费拉

S·L·赫尔曼 S·P·霍林希德

M·W·蒂德威尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

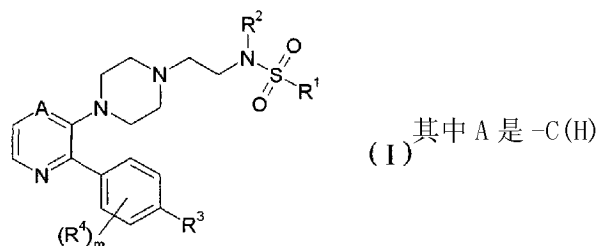
司 72001

权利要求书 2 页 说明书 37 页

(54) 发明名称

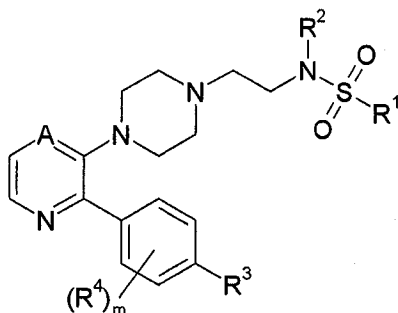
取代的哌嗪基吡嗪和吡啶作为 5-HT₇ 受体拮抗剂

(57) 摘要

本发明提供通式 (I) 的选择性 5-HT₇ 受体拮抗剂化合物和它们在偏头痛的治疗中的用途:

= 或 -N = ; m 是 0, 1 或 2 ; R¹ 是任选被取代的苯基, 任选取代的吡唑-4-基; 任选取代的咪唑基, 任选取代的吡啶基, 或噻吩基; R² 是氢或甲基; 和 R³ 和 R⁴ 按照说明书中所定义。

1. 下式的化合物或该化合物的药物学上可接受的盐：



式中

A 是 $-C(H)=$ 或 $-N=$,

R^1 选自于任选被甲氧基或 1-3 个独立地选择的氯或氟取代基所取代的苯基；任选被 1 到 3 个甲基或乙基取代的吡唑-4-基；任选被 1 或 2 个甲基或乙基取代的咪唑基；任选被氟或氯取代的吡啶基；和噻吩基；

R^2 是氢或甲基；

m 是 0, 1 或 2；

R^3 选自氢, 氟, 氯, 羟基, 甲氧基, 羟甲基, 氰基甲基, 甲氧基甲基, 乙酰基, 甲基羰基氨基, 甲基羰基氨基甲基, 吡唑-1-基甲基, 和三唑基甲基, 前提条件是当 R^3 是氢时, m 不是 0；

各 R^4 独立地选自氟, 氯, 甲基和甲氧基；或者, 两个 R^4 基团与它们所连接到的苯基一起相结合形成吡啶-4-基。

2. 根据权利要求 1 的化合物或该化合物的药物学上可接受的盐, 其中 A 是 $-N=$ 。

3. 根据权利要求 1 的化合物或该化合物的药物学上可接受的盐, 其中 A 是 $-CH=$ 。

4. 根据权利要求 1 到 3 中任何一项的化合物或该化合物的药物学上可接受的盐, 其中 R^1 是任选被甲氧基或 1 到 3 个独立地选择的氯或氟取代基取代的苯基。

5. 根据权利要求 1 到 3 中任何一项的化合物或该化合物的药物学上可接受的盐, 其中 R^1 是任选被 1 到 3 个甲基或乙基取代的吡唑-4-基。

6. 根据权利要求 1 到 3 中任何一项的化合物或该化合物的药物学上可接受的盐, 其中 R^1 是任选被 1 或 2 个甲基或乙基取代的咪唑基。

7. 根据权利要求 1 到 3 中任何一项的化合物或该化合物的药物学上可接受的盐, 其中 R^1 是任选被氟或氯取代的吡啶基。

8. 根据权利要求 1 到 3 中任何一项的化合物或该化合物的药物学上可接受的盐, 其中 R^1 是噻吩基。

9. 根据权利要求 1 到 3 中任何一项的化合物或该化合物的药物学上可接受的盐, 其中 R^3 是氟, 羟甲基, 甲氧基甲基, 或氰基甲基。

10. 根据权利要求 1 到 3 中任何一项的化合物或该化合物的药物学上可接受的盐, 其中 R^3 是氟或甲氧基甲基。

11. 根据权利要求 1 到 3 中任何一项的化合物或该化合物的药物学上可接受的盐, 其中 R^3 是氟。

12. 根据权利要求 1 到 3 中任何一项的化合物或该化合物的药物学上可接受的盐, 其中

R³ 是甲氧基甲基。

13. 根据权利要求 1 的化合物或它的药物学上可接受的盐,所述化合物是 1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 磺酸 {2-[3'-(4- 甲氧基甲基 - 苯基)-2,3,5,6- 四氢-[1,2'] 联吡嗪 -4- 基]- 乙基}- 甲基 - 酰胺。

14. 根据权利要求 1 的化合物或它的药物学上可接受的盐,所述化合物是 1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 磺酸 {2-[3'-(4- 羟甲基 - 苯基)-2,3,5,6- 四氢-[1,2'] 联吡嗪 -4- 基]- 乙基}- 甲基 - 酰胺。

15. 药物组合物,它包括根据权利要求 1 到 14 中任何一项的化合物作为活性成分以及药物学上可接受的赋形剂。

16. 根据权利要求 1 到 14 中任何一项的化合物在制备用于治疗人偏头痛的药物中的用途。

17. 根据权利要求 1 到 14 中任何一项的化合物在制备用于预防性治疗人偏头痛的药物中的用途。

取代的哌嗪基吡嗪和吡啶作为 5-HT₇ 受体拮抗剂

[0001] 神经递质血清素 (5-羟色胺, 5-HT) 具有来源于至少 14 种不同受体的异源群体中的丰富药理学内涵。各受体具有在整个身体中的不同、虽然常常重叠的分布以及独特的血清素结合部位, 后者导致对血清素的不同的亲合性和对于与血清素相互作用的不同生理响应。5-HT₇ 受体已经表明在体温调节、昼夜节律、学习和记忆、海马信号传导和睡眠上具有重要的功能性作用。该 5-HT₇ 受体还与包括偏头痛和焦虑症在内的各种神经系统紊乱有关, 并且与持续性疼痛 (更具体地说炎症性疼痛和神经病性疼痛) 有关。

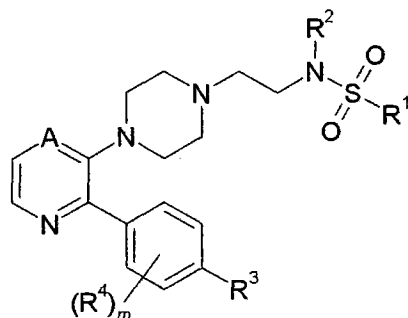
[0002] 高亲合性 5-HT₇ 受体拮抗剂为包括偏头痛和持续性疼痛 (特别是炎症性和神经性疼痛) 在内的上述与 5-HT₇ 受体相关的病症的治疗提供有用的治疗途径。对于 5-HT₇ 受体也有选择性的高亲合性 5-HT₇ 受体拮抗剂将提供该治疗益处, 但没有出现与其它 5-羟色胺受体亚类如 5-HT_{1A}、5-HT_{1B} 和 5-HT_{1D} 的调节相关的不希望有的不利事件。为 5-HT₇ 受体实现选择性已经证明在设计 5-HT₇ 拮抗剂时有困难。5-HT_{1A} 受体激动剂与血清素综合症相关。5-HT_{1B} 和 5-HT_{1D} 受体激动剂已经证明与不利的事件如胸痛相关。

[0003] Leopoldo, M. (2004) Serotonin (7) receptors (5-HT (7) Rs) and their ligands. Curr. Med. Chem. 11, 629-661, 描述了获得 5-HT₇ 受体配体的各种现有技术方法。WO 2004/067703 公开了某些化合物, 如 5-HT₇ 拮抗剂化合物, 其中的一些是 2-(4-烷基-哌嗪-1-基)-3-(4-杂芳基-苯基)-吡啶化合物。

[0004] 本发明提供新型有效的 5-HT₇ 受体拮抗剂。与其它血清素受体相比, 本发明的某些化合物对于 5-HT₇ 受体是选择性的。

[0005] 本发明提供通式 I 的 5-HT₇ 受体拮抗剂化合物或其药物学上可接受的盐:

[0006]



I

[0007] 式中:

[0008] A 是 -C(H)= 或 -N=,

[0009] R¹ 选自于任选被甲氧基或 1-3 个独立地选择的氟或氯取代基所取代的苯基; 任选被 1 到 3 个甲基或乙基取代的吡啶-4-基; 任选被 1 或 2 个甲基或乙基取代的咪唑基; 任选被氟或氯取代的吡啶基; 和噻吩基;

[0010] R² 是氢或甲基;

[0011] m 是 0, 1 或 2;

[0012] R^3 选自氢, 氟, 氯, 羟基, 甲氧基, 羟甲基, 氰基甲基, 甲氧基甲基, 乙酰基, 甲基羰基氨基, 甲基羰基氨基甲基, 吡唑-1-基甲基, 和三唑基甲基, 前提条件是当 R^3 是氢时, m 不是 0;

[0013] 各 R^4 独立地选自氟, 氯, 甲基和甲氧基; 或者, 两个 R^4 基团与它们所连接到的苯基一起相结合形成咪唑-4-基。

[0014] 本发明还提供药物组合物, 它包括通式 I 的化合物或它的药物学上可接受的盐, 以及药物学上可接受的载体, 稀释剂或赋形剂。

[0015] 在本发明的另一个方面中, 提供通式 I 的一种或多种化合物, 或其药物学上可接受的盐用于治疗。这一方面包括通式 I 的一种或多种化合物, 或其药物学上可接受的盐用作药物。同样地, 本发明的这一方面提供通式 I 的一种或多种化合物或其药物学上可接受的盐用于哺乳动物 (特别是人) 的偏头痛的治疗, 用于哺乳动物 (特别是人) 的偏头痛的预防性治疗, 或用于哺乳动物 (特别是人) 的持续性疼痛, 特别是炎症性或神经性疼痛的治疗。

[0016] 本发明的这一方面的一个实施方案提供治疗哺乳动物中的偏头痛的方法, 该方法包括对需要该治疗的哺乳动物施用有效量的通式 I 的化合物或它的药物学上可接受的盐。

[0017] 本发明的这一方面的另一个实施方案提供哺乳动物的偏头痛的预防性治疗方法, 该方法包括对需要该治疗的哺乳动物即容易发生偏头痛的哺乳动物施用有效量的通式 I 的化合物或它的药物学上可接受的盐。

[0018] 本发明的这一方面的又一个实施方案提供治疗哺乳动物中的持续性疼痛的方法, 该方法包括对需要该治疗的哺乳动物施用有效量的通式 I 的化合物或它的药物学上可接受的盐。这一方面的特殊的实施方案是炎症性疼痛和 / 或神经性疼痛的治疗。

[0019] 本发明的这一方面的又一个实施方案提供治疗哺乳动物中的焦虑症的方法, 该方法包括对需要该治疗的哺乳动物施用有效量的通式 I 的化合物或它的药物学上可接受的盐。

[0020] 在采用通式 I 的化合物或它的药物学上可接受的盐类的以上治疗方法的优选实施方案中, 所述哺乳动物是人。

[0021] 在本发明的另一个方面中, 提供通式 I 的化合物或它的药物学上可接受的盐类在制造用于治疗和 / 或预防性治疗偏头痛的药物中的用途。

[0022] 本发明的另一个方面提供包括本发明的化合物或它的药物学上可接受的盐的配制剂, 以及使用本发明的化合物或它的药物学上可接受的盐用于治疗或防止偏头痛的方法。

[0023] 在本发明的另一个方面中, 提供通式 I 的化合物或它的药物学上可接受的盐在制造用于治疗持续性疼痛、特别是炎症性和 / 或神经性疼痛的药物中的用途。

[0024] 在本发明的另一个方面中, 提供通式 I 的化合物或它的药物学上可接受的盐在制造用于治疗焦虑症的药物中的用途。

[0025] 另外, 本发明提供适合于偏头痛的治疗和 / 或适合于偏头痛的预防性治疗的药物配制剂, 其包括通式 I 的化合物, 或它的药物学上可接受的盐, 以及药物学上可接受的载体, 稀释剂或赋形剂。

[0026] 同样地, 本发明提供适合于持续性疼痛、特别是炎症性和 / 或神经性疼痛的治疗

的药物配制剂,其包括通式 I 的化合物,或它的药物学上可接受的盐,以及药物学上可接受的载体,稀释剂或赋形剂。

[0027] 另外,本发明提供适合于焦虑症的治疗的药物配制剂,其包括通式 I 的化合物,或它的药物学上可接受的盐,以及药物学上可接受的载体,稀释剂或赋形剂。

[0028] 自始至终使用的一般化学术语具有它们的通常意义。例如,在本说明书中使用的术语“氨基保护基团”是指在使化合物上的其它官能团进行反应的同时,通常用于封闭或保护氨基官能团的取代基。所使用的氨基保护基团的种类不是关键的,只要衍生的氨基对于在该分子的其它位置上的后续反应的条件是稳定的并且能够在没有干扰该分子的剩余部分的情况下在合适的时间点被除去。氨基保护基团的选择和使用(加成和后续除去)是现有技术中的普通技术人员所熟知的。在以上术语所提及的基团的其它例子已经由 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 3rd edition, John Wiley and Sons, New York, NY, 1999, 第 7 章进行描述,下文称作“Greene”。

[0029] 当这里用作形容词时术语“药物”或“药物学上可接受的”是指对于接受者基本上无毒的和基本上无害的。

[0030] 至于“药物组合物”,其进一步指载体,溶剂,赋形剂和/或盐必须与组合物的活性成分(例如通式 I 的化合物)相容。本领域中的那些普通技术人员可以理解的是,术语“药物配制剂”和“药物组合物”一般是可互换的,并且它们也这样用于本申请的目的。

[0031] 术语“有效量”意指能够拮抗 5-HT₇ 受体和/或引起所给定的药理效果的通式 I 化合物的量。

[0032] 术语“合适的溶剂”指充分地溶解反应物以获得介质的任何溶剂或溶剂混合物,在该介质内进行所希望的反应并且该介质不干涉所希望的反应。

[0033] 本领域中普通技术人员一般会理解,预期用于药物组合物中的化合物通常,但不一定,转化成盐形式,以便优化特性,如处置性能,稳定性,药物动力学,和/或生物利用率,等等。将化合物转化成给定的盐的方法是现有技术中众所周知的(参见,例如, P. Stahl 等人, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); Berge, S. M, Bighley, LD., and Monkhouse, D. C., J. Pharm. Sci., 66:1, (1977))。因为本发明的化合物是胺和因此是碱性的,它们容易地与各种各样的药物学上可接受的有机和无机酸反应,从而与酸形成药物学上可接受的酸加成盐。此类盐也是本发明的实施方案。

[0034] 众所周知的是,此类化合物能够与酸按照各种摩尔比率形成盐,以得到,例如,半酸盐,单酸盐,二酸盐,等等。其中在盐形成程序中,该酸是按照特定的化学计量比添加的,除非另外经分析证实该盐被推测(但不是已知)按照该摩尔比率形成。

[0035] 在这里使用的缩写被定义如下:

[0036] “盐水”指饱和氯化钠水溶液。

[0037] “EtOAc”指乙酸乙酯。

[0038] “LC MS (ES)”是指液相色谱法,接着采用电喷射离子化进行质谱分析。

[0039] “MS (ES)”指采用电喷射离子化的质谱分析。

[0040] “聚合物结合的吗啉”指用作催化剂的 N- 连接到聚合物如聚苯乙烯上的吗啉,例如 Aldrich 产品号码 49,381-3; 聚合物结合的吗啉,1%交联,200-400 目。

[0041] “SCX 色谱法”指在 SCX 柱或盒上的色谱法。

[0042] 在这里使用的“SCX 柱”或“SCX 盒”指 Varian Bond **Elute®** 硅石型强阳离子交换树脂柱或一次性盒或等同物（例如 SCX-2 盒）。

[0043] 尽管全部的本发明化合物可用作 5-HT₇ 拮抗剂，但是某些种类是优选的，例如具有下面列举的取代基的选择中的任何一种的化合物：

[0044] 1) R¹ 选自于任选被甲氧基或 1-3 个独立地选择的氟或氯取代基所取代的苯基；任选被 1 或 2 个独立选择的甲基或乙基取代基取代的吡啶-4-基；和任选被 1 或 2 个甲基取代的咪唑基；

[0045] 2) R¹ 选自于任选被甲氧基或 1 到 3 个氟取代基取代的苯基；和任选被 1 或 2 个甲基或乙基取代基取代的吡啶-4-基；

[0046] 3) R¹ 是 1-甲基吡啶-4-基或 1,3-二甲基吡啶-4-基；

[0047] 4) R¹ 是 1-甲基吡啶-4-基；

[0048] 5) R¹ 是 1,3-二甲基吡啶-4-基；

[0049] 6) R¹ 是任选被甲氧基或 1 到 3 个独立地选择的氟或氯取代基取代的苯基；

[0050] 7) R¹ 是苯基；

[0051] 8) R¹ 是在 4-位上被甲氧基或氟取代的苯基；

[0052] 9) R¹ 是 4-氟苯基；

[0053] 10) R² 是甲基；

[0054] 11) R² 是氢；

[0055] 12) m 是 0；

[0056] 13) R³ 是氟，羟甲基，甲氧基甲基，或氰基甲基；

[0057] 14) R³ 是氟或甲氧基甲基；

[0058] 15) R³ 是甲氧基甲基；

[0059] 16) R³ 是氟；

[0060] 一般，吡嗪基化合物比吡啶基化合物（即 A 是 -CH=）更优选。在吡嗪基化合物当中，优选的化合物是具有根据以上段落 1 至 16 中任何一个的取代基选择的那些化合物。在吡啶基化合物当中，优选的化合物是具有根据以上段落 1 至 16 中任何一个的取代基选择的那些化合物。

[0061] 在段落 1) 至 16) 中列出的优选定义是各取代基 R¹、R² 和 R³ 各自和彼此独立的优选选择项。因此，对于以上优选取代基 R¹⁻³ 的任何给定的选择，进一步优选的化合物是具有第一个所选择的优选取代基和还具有以上其它取代基 R¹⁻³ 中的一个或多个的优选选择项的那些化合物。作为此类优选的结合的例子，但不认为是限制性的，优选选择项的下列结合是优选的结合：

[0062] 17) 根据段落 1) 至 9) 的任何一个优选的选择（即 R¹ 的优选选择项）与根据段落 13) 至 16) 的任何一个优选的选择（即 R³ 的优选选择项）相结合；

[0063] 18) 化合物，其中 R¹ 选自于：任选被甲氧基或 1 到 3 个独立选择的氟或氯取代基取代的苯基；任选被 1 到 2 个独立选择的甲基或乙基取代基取代的吡啶-4-基；和任选被 1 或 2 个甲基取代的咪唑基；和 R³ 是氟，羟甲基，甲氧基甲基，或氰基甲基；

[0064] 19) 化合物，其中 R¹ 选自于：任选被甲氧基或 1 到 3 个独立选择的氟或氯取代基取

代的苯基；任选被 1 到 2 个独立选择的甲基或乙基取代基取代的吡啶-4-基；和任选被 1 或 2 个甲基取代的咪唑基；和 R^3 是氟或甲氧基甲基；

[0065] 20) 化合物，其中 R^1 选自于任选被甲氧基或 1 到 3 个氟取代基取代的苯基；和任选被 1 到 2 个甲基或乙基取代基取代的吡啶-4-基，和 R^3 是氟，羟甲基，甲氧基甲基或氰基甲基；

[0066] 21) 化合物，其中 R^1 选自于任选被甲氧基或 1 到 3 个氟取代基取代的苯基；和任选被 1 到 2 个甲基或乙基取代基取代的吡啶-4-基，和 R^3 是氟或甲氧基甲基；

[0067] 22) 化合物，其中 R^1 是 1-甲基吡啶-4-基或 1,3-二甲基吡啶-4-基，和 R^3 是氟，羟甲基，甲氧基甲基或氰基甲基；

[0068] 23) 化合物，其中 R^1 是 1-甲基吡啶-4-基或 1,3-二甲基吡啶-4-基，和 R^3 是氟或甲氧基甲基；

[0069] 本发明的特定的优选化合物是描述在实施例中的那些，其中包括该化合物的游离碱和药物学上可接受的盐类。在例举化合物当中，一种特别优选的化合物是 1-甲基-1H-吡啶-4-磺酸 {2-[3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-甲基-酰胺和 / 或它的药物学上可接受的盐。

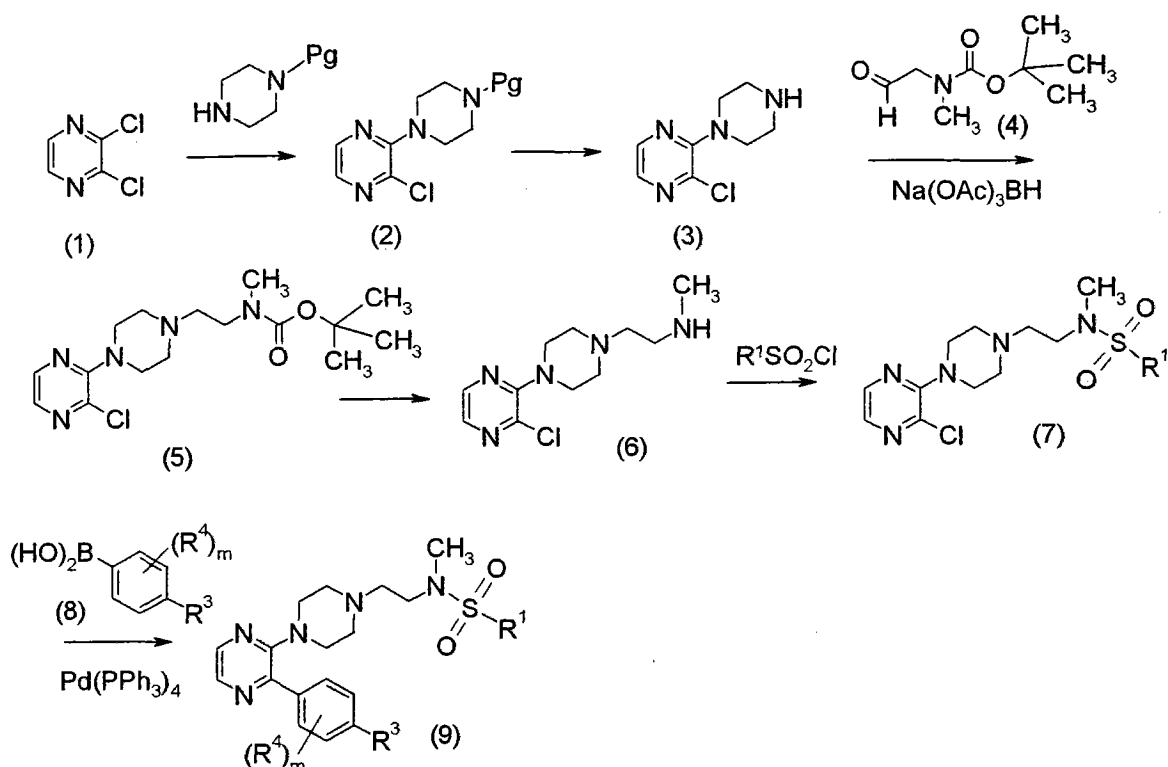
[0070] 一般反应路线

[0071] 本发明的化合物能够根据以下合成反应路线，通过现有技术中众所周知的和了解的方法来制备。这些反应路线的各个步骤的合适反应条件是现有技术中已知的并且溶剂和辅助试剂的合适替代是在本领域中技术人员的能力范围之内。同样地，本领域中的那些技术人员可以理解的是，合成中间体可以通过所需要或希望的各种众所周知的技术来分离和 / 或提纯，并且常常地，有可能在没有或几乎没有提纯的情况下将各种中间体直接用于后续的合成步骤中。此外，本领域中技术人员将会认识到，在一些情况下，结构部分引入的顺序不是关键的。生产通式 I 的化合物所需要的各步骤的具体顺序取决于所要合成的具体化合物，起始化合物和被取代的结构部分的相对不稳定性，这是本领域中技术人员所充分理解的。全部的取代基，除非另有说明，否则都按照前面所定义，并且全部的试剂是现有技术中众所周知的和了解的。

[0072] 下面的反应路线 I 显示了用于制备本发明的吡啶化合物的一种合适的合成序列。在这一反应路线中，2,3-二氯吡啶 (1) 用单-N-保护的哌啶亲核取代，得到哌啶并吡啶 (2)。去保护和在 (3) 和醛 (4) 之间的还原胺化反应 [(4) 的合成列于反应路线 II 中] 得到 Boc 保护的胺 (5)。去保护，然后用适宜取代的芳基或杂芳基磺酰氯酰化剂的酰化可得到中间体 (7)。最终，在合适的钯催化剂存在下使用适当取代的或未取代的苯基硼酸 (8) 的 Suzuki 反应将得到所需产物 (9)。

[0073] 反应路线 I

[0074]

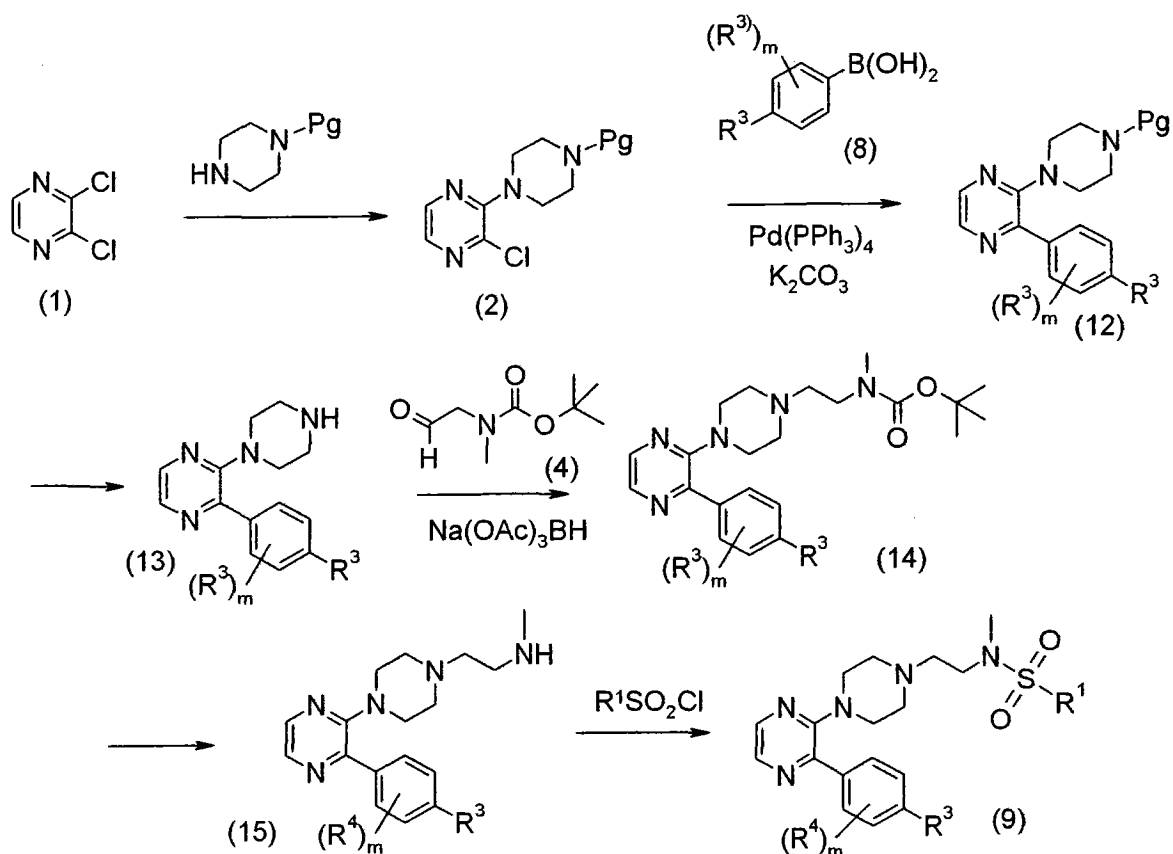


[0075] 虽然苯基硼酸 (8) 用于以上示例 (反应路线 I) 中,但是可以理解的是其它试剂可用于提供产物 (9) (例如苯基锡烷,但是锌酸苯酯,或苯基格利雅试剂与合适的催化剂)。类似地,与合适的去保护方法一起,还可以使用各种 N- 保护基团,这是现有技术中容易理解的。示例的保护基团包括,但不限于 Boc, 乙酰基, 苄基, 苄氧基羰基或乙氧基羰基。本领域技术人员也会理解,以上反应可对于各种溶剂和反应条件作修改,而且最优的条件将取决于所要合成的具体化合物。

[0076] 如果需要,在反应路线 I 中的耦合步骤的顺序可以加以改变,正如在反应路线 II 中所述。因此 N- 保护的哌嗪 (2) 可以首先与硼酸 (等等) 耦合,得到 (12)。它然后进行去保护和接着进行用 (4) 的还原胺化,最终进行去保护和酰化,获得所需产物 (9),如上所述。

[0077] 反应路线 II

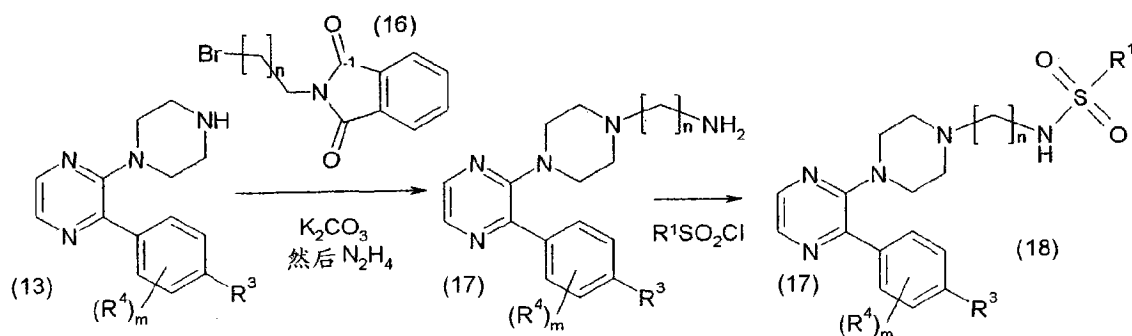
[0078]



[0079] 其中 R² 是氢的相应化合物可以按照在反应路线 III 中所述来制备。因此,去保护的胺 (13) 用 N- 溴烷基邻苯二甲酰亚胺 (16) 来烷基化。通过除去肼的顺序处理可获得游离胺 (17),它然后用所需的酰化剂酰化,获得所需产物 (18)。

[0080] 反应路线 III

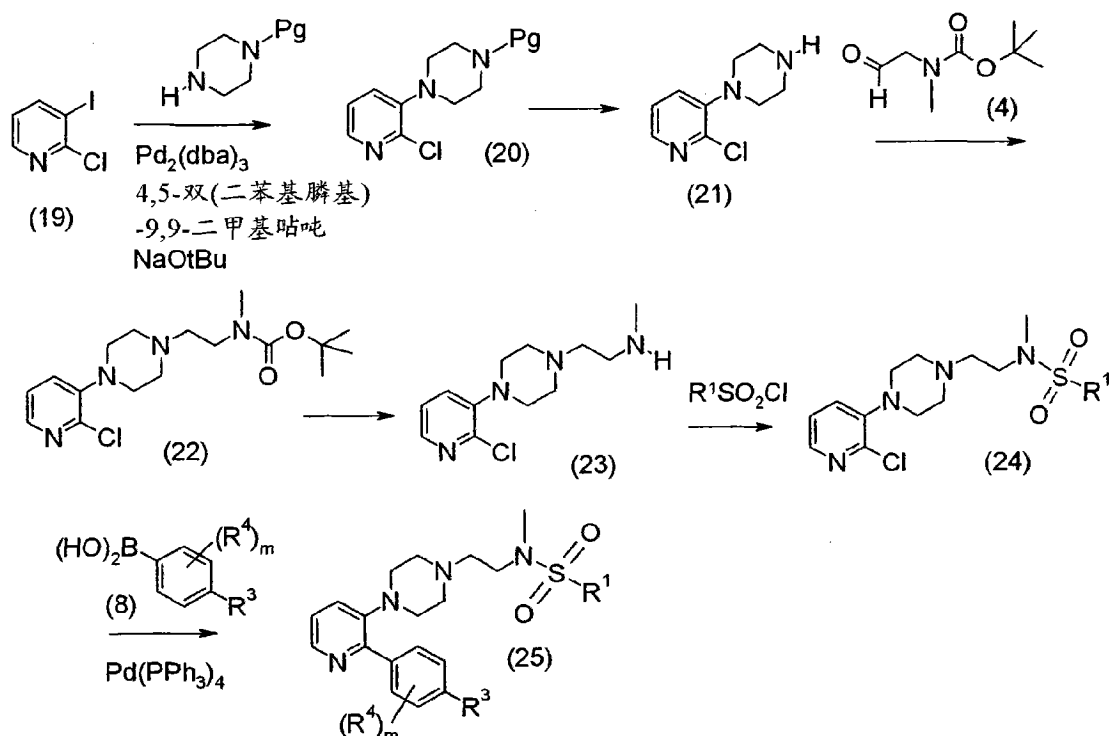
[0081]



[0082] 以类似的方式,相应的吡啶基靶分子 (25) 能够根据描述在反应路线 IV 中的程序来合成。因此,2- 氯 -3- 碘 - 吡啶 (19) 与单 -N- 保护的哌嗪在合适的钯催化剂存在下耦联,得到相应的 N- 保护的 2- 氯 -3- 哌嗪并吡啶 (20)。在此之后进行去保护得到 (21),然后用醛 (4) 进行还原胺化反应,获得保护的胺 (22)。去保护得到胺 (23) 和用合适的磺酰氯酰化,得到磺酰胺 (24)。最终,使用合适取代的苯基硼酸 (8) 所进行的 Suzuki 耦合得到了所需的吡啶基产物 (25)。

[0083] 反应路线 IV

[0084]

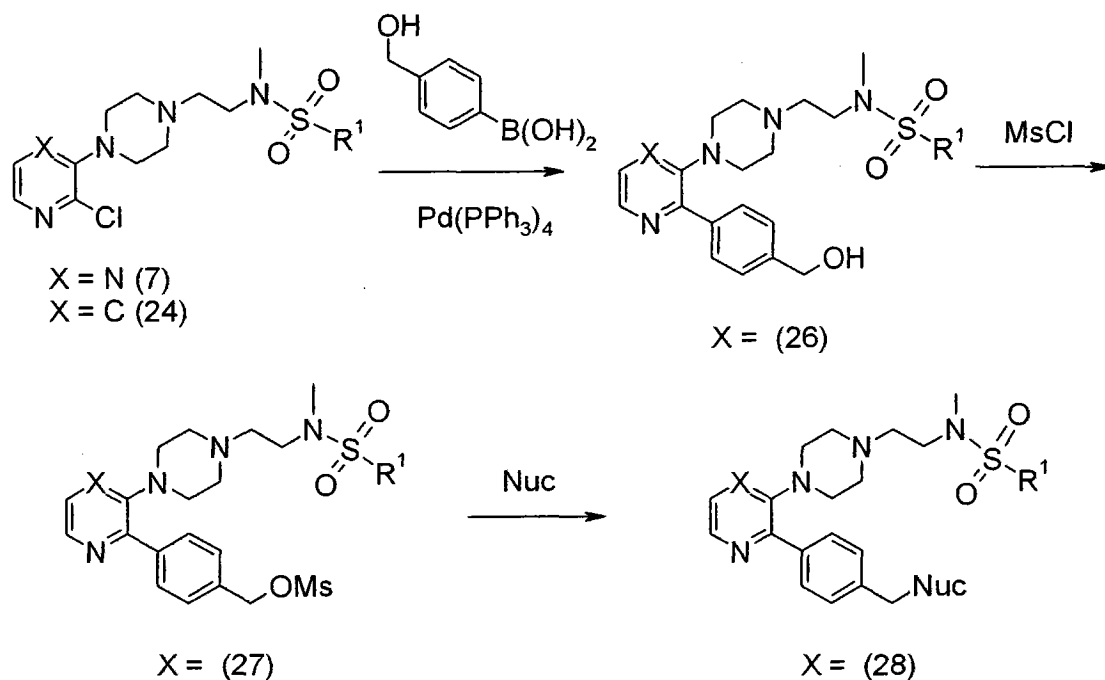


[0085] 虽然苯基硼酸 (8) 用于以上示例,但是可以理解的是,其它苯基化试剂也可以使用 (例如苯基锡烷, 锌酸苯酯, 或苯基格利雅试剂与合适的催化剂)。

[0086] 此外,其中 R^3 是的化合物可以根据反应路线 V 制备。

[0087] 反应路线 V

[0088]



$\text{X} = \text{C}, \text{N}$

[0089] 因此,在 (7) 或 (24) 与 4-羟甲基-硼酸之间的 Suzuki 反应产物生成产物 (26 : $\text{X} = \text{N}$ 或 C , 分别地)。后续的甲磺酰化和用合适亲核试剂的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 置换产生靶分子 (28 : $\text{X} = \text{N}$ 或 C , 分别地)。

[0090] 下列制备例和实施例是用于本发明的化合物的合成中的方法的示例。在制备例和实施例中举例说明的许多化合物的名称是从用**ChemDraw®**, 7.0 版软件或 ISIS/Draw 的 Autonom 2000 描绘的结构所提供的。

[0091] **制备例 1:** 3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-羧酸叔丁酯

[0092] 在 2L 的三颈圆底烧瓶中加入 2,3-二氯吡嗪 (78.7g, 0.532mol), 吡嗪-1-羧酸叔丁酯 (100g, 0.537mol), 碳酸钾 (88.2g, 0.638mol), 随后添加 N,N-二甲基乙酰胺 (0.780L), 然后将所得淤浆在氮气氛围下在强烈搅拌下加热至 110℃。冷却到室温, 添加水 (0.390L) 和叔丁基甲基醚 (0.390L), 然后搅拌混合物 60 分钟。停止搅拌和分离两层。有机层用水 (2×200mL) 洗涤, 在 MgSO₄ 上干燥, 过滤和浓缩得到标题制备例产物, 为黄色糖浆状物 (145g, 91% 产率)。

[0093] **制备例 2:** 3'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪

[0094] 向 3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-羧酸叔丁酯 (10g, 33.4mmol, 1 当量) 在 1,4-二噁烷 (160mL) 中的溶液中添加由盐酸在 1,4-二噁烷中形成的 4M 溶液 (80mL, 0.3mol, 10 当量), 然后在氮气氛围中在室温下搅拌一夜。用 DCM (600mL) 稀释, 然后用 50% 氢氧化钠水溶液碱化。添加水 (100mL), 分离两层, 然后用 DCM (200mL) 萃取水相两次。合并该有机萃取物, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 干燥 (硫酸镁), 过滤, 和浓缩得到粘性油形式的 3'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪, 它在静置时固化 (6.39g, 96%)。MS (ES) : m/z = 199.1, 201.1 [M+H]⁺。

[0095] **制备例 3:** 3'-(4-氟-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪二盐酸化物

[0096] 在反应器中加入 2,3-二氯吡嗪 (73.6g, 0.497mol, 1.0 当量), 吡嗪-1-羧酸叔丁酯 (101.9g, 0.547mol, 1.1 当量) 和粉末碳酸钾 (164.8g, 1.19mol, 2.4 当量)。添加 N,N-二甲基乙酰胺 (1.1L) 和在氮气氛围中加热到 110℃ 保持 5 小时。冷却反应到室温, 然后添加 4-氟苯基硼酸 (83.4g, 0.596mol, 1.2 当量), 四(三苯基膦)钯 (0) (2.87g, 2.5mmol, 0.005 当量) 和水 (442mL)。在氮气氛中加热反应到 110℃ 保持 5 小时。冷却反应到 60℃ 和用水 (800mL) 和甲基叔丁基醚 (1.0L) 稀释。冷却到室温和分离所得到的两层。用 200mL 的水洗涤有机层, 分离两层, 然后浓缩得到浅黄色固体形式的 3-(4-氟苯基)-2-[4-(叔丁基氧基羰基)吡嗪-1-基]吡嗪, 它无需进一步提纯就可用于下一步。

[0097] 将粗 3-(4-氟苯基)-2-[4-(叔丁基氧基羰基)吡嗪-1-基]吡嗪与正丁醇 (1.67L) 和甲苯 (99mL) 一起加入到反应器中。加热反应混合物到 60℃, 然后将由 HCl 在正丁醇中形成的溶液 (835mL, 通过在 0℃ 下将 2.33 摩尔的乙酰氯添加到 668mL 的正丁醇中而制备) 就地滴加到反应中。在添加结束之后, 在 60℃ 下搅拌 2 小时, 然后冷却至室温。在室温下搅拌所得固体物, 过滤, 用正丁醇 (200mL) 洗涤, 然后在真空烘箱中在 70℃ 下干燥一夜, 得到黄色固体形式的标题中间体 (148.95g, 经过四个步骤后 86% 产率, 对于夹含在固体中的正丁醇进行矫正)。MS (ES) : m/z = 259 [M+H]⁺。

[0098] **制备例 4:** 3'-(2-氟-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪二盐酸化物

[0099] 使用 2-氟苯基硼酸, 采用与制备例 3 基本上相同的方法来制备标题中间体。MS (ES) m/z = 259 [M+H]⁺。

[0100] **制备例 5:** 3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-羧酸叔丁酯

[0101] 将 3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-羧酸叔丁酯 (3.0g, 10.1mmol, 1 当量) 溶解在 1,2 二甲氧基乙烷 (6mL) 中。添加 4-甲氧基甲基-苯硼酸 (2.01g, 12.12mmol, 1.2 当量)。添加四(三苯基膦)-钯 (1.17g, 1.01mmol, 0.1 当量), 随后添加碳酸钾 (3.77g, 27.3mmol, 2.7 当量)。在 100℃ 下加热反应混合物 17 小时。将反应混合物分配在 EtOAc 和水之间。分离两层。用二氯甲烷萃取水层。合并有机层, 在无水 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤和浓缩。通过使用 10-30% EtOAc/ 己烷的正相色谱法进行提纯, 获得该标题制备例 (3.7g, 96% 产率)。LC MS(ES) :m/z = 385.3[M+H]。

[0102] 制备例 6: 3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪

[0103] 将 3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-羧酸叔丁酯 (3.72g, 9.70mmol) 溶解在二氯甲烷 (25mL) 中。添加冷三氟乙酸 (30mL, 44.2g, 388mmol, 40 当量)。搅拌 1 小时。将粗反应混合物分配在 5N NaOH 水溶液和二氯甲烷之间。分离两层 (pH 水层 = 14)。水层用二氯甲烷 (2×50mL) 萃取。合并有机层, 在无水 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤和浓缩而获得标题制备例 (2.76g, 100% 产率)。LC MS(ES) :m/z = 285.0[M+H]。

[0104] 制备例 7: 甲基-(2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯

[0105] 在氮气氛中将 2-甲基氨基乙醇 (1.00 当量; 1.24 摩尔; 93.44g) 添加到氯仿 (6.23 摩尔; 744g) 中, 然后冷却到约 5℃。将重碳酸二叔丁酯 (1.24 摩尔; 280mL) 在氯仿 (200mL) 中的溶液滴加进去, 保持反应混合物冷却到低于约 5℃。在室温下搅拌反应混合物一夜。浓缩, 得到澄清油形式的 (2-羟基-乙基)-甲基-氨基甲酸叔丁酯 (230g)。

[0106] 在氮气氛中, 掺混二氯甲烷 (37.91mol, 2.43L), 二甲亚砜 (7.30 摩尔; 518.4mL), 三乙基胺 (1.85 摩尔; 257.7mL), 和 (2-羟基-乙基)-甲基-氨基甲酸叔丁酯 (924.5mmol; 162.0g)。逐步添加三氧化硫: 吡啶配合物 (1.849 摩尔; 300.3g), 维持反应温度低于 20℃。在环境温度下搅拌反应混合物一夜。添加 1.0L 水, 分离有机层, 用 10% 柠檬酸水溶液 (800mL)、水和盐水洗涤。浓缩和流过硅石栓塞, 用 20% 乙酸乙酯/己烷洗脱。添加甲苯 (200mL) 和浓缩, 得到标题中间体 (产率 62.45%, 100g)。

[0107] 制备例 8: {2-[3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯

[0108] 将 3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪 (1.76g, 6.2mmol, 1 当量) 溶解在 1,2 二氯乙烷 (20mL) 中。添加甲基-(2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯 (1.13g, 6.51mmol, 1.05 当量)。添加三乙酰氧基硼氢化钠 (1.97g, 9.3mmol, 1.5 当量)。在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物分配在饱和 NaHCO₃ 水溶液和二氯甲烷之间。分离两层。有机层用二氯甲烷 (2×100mL) 萃取。合并有机层, 在无水 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤和浓缩。通过使用 30% EtOAc/己烷-100% EtOAc 的正相色谱法进行提纯, 获得该标题制备例 (1.01g, 37% 产率)。MS(loop) :m/z = 442.3[M+H]。

[0109] 制备例 9: {2-[3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-胺

[0110] 将 {2-[3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯 (1.01g, 2.3mmol, 1 当量) 溶解在二氯甲烷 (20mL) 中。添加三氟乙酸 (10.5g, 7.1mL, 92mmol, 40 当量)。在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物分配在 5N NaOH 水溶液 (pH 水层 = 14) 和二氯甲烷之间。分离两层。水层用二氯甲烷 (2×50mL) 萃

取。合并有机层,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤和浓缩而获得标题制备例 (0.76g, 97% 产率)。MS(loop) :m/z = 342.3[M+H]。

[0111] 制备例 10: {2-[3'-(4-氟-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯

[0112] 将 3'-(4-氟-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪 (2.5g, 9.7mmol, 1 当量) 溶解在 1,2-二氯乙烷 (20mL) 中。添加甲基-(2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯 (1.77g, 10.19mmol, 1.05 当量)。添加三乙酰氧基-硼氢化钠 (3.10g, 14.6mmol, 1.5 当量)。在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物分配在饱和 NaHCO_3 水溶液和二氯甲烷之间。分离两层。有机层用二氯甲烷 (2×100mL) 萃取。合并有机层,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤和浓缩。通过使用 30% EtOAc/己烷-100% EtOAc 的正相色谱法进行提纯,获得该标题制备例 (3.8g, 97% 产率)。

[0113] MS(loop) :m/z = 416.3[M+H]。

[0114] 制备例 11: {2-[3'-(4-氟-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-胺

[0115] 将 {2-[3'-(4-氟-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯 (3.8g, 9.16mmol, 1 当量) 溶解在二氯甲烷 (20mL) 中。添加三氟乙酸 (41.2g, 27.8mL, 366.4mmol, 40 当量)。在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物分配在 5N NaOH 水溶液 (pH 水层 = 14) 和二氯甲烷之间。分离两层。水层用二氯甲烷 (2×50mL) 萃取。合并有机层,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤和浓缩而获得标题制备例 (3.04g, 100% 产率)。MS(loop) :m/z = 316.3[M+H]。

[0116] 制备例 12: {2-[3'-(2-氟-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-胺

[0117] 通过使用 3'-(2-氟-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪二盐酸化物,采用与制备例 10 和 11 基本上相同的方法制备标题中间体。

[0118] 制备例 13: 2-[3'-(4-氟苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基胺

[0119] 将 3'-(4-氟苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪 (1.00g, 3.87mmol), N-(3-溴乙基)邻苯二甲酰亚胺 (3.87mmol), 和碳酸钾 (0.536g, 3.87mmol) 溶解在丙酮 (33mL) 中。让反应回流 18 小时。冷却到室温和浓缩。溶于二氯甲烷中和用水洗涤,随后用饱和 NaCl 水溶液洗涤。合并的水层用二氯甲烷萃取,干燥 (硫酸镁),过滤,浓缩和提纯 (硅胶色谱法,用 0 : 100 到 10 : 90 甲醇:二氯甲烷洗脱),得到 2-[3-[3'-(4-氟苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基]-异吲哚-1,3-二酮。

[0120] 将 2-[3-[3'-(4-氟苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基]-异吲哚-1,3-二酮溶解在乙醇 (80mL) 中。添加水合肼 (0.793g, 15.8mmol) 和回流 18 小时。冷却到室温 and 过滤,用乙醇洗涤。浓缩,添加 1N NaOH (100mL),然后在室温下搅拌五分钟。水溶液用乙醚萃取三次,用饱和 NaCl 水溶液洗涤合并的有机层一次,干燥 (硫酸镁),过滤,浓缩和提纯 (SCX 色谱法),得到标题制备例 (503mg, 90% 产率)。MS(ES) :m/z = 302[M+H]⁺。

[0121] 制备例 14: N-{2-[3'-(4-氟-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-2-氧代-乙基}-N-甲基-苯磺酰胺

[0122] 将 (苯磺酰基-甲基-氨基)-乙酸 (0.150g, 0.654mmol) 溶解在二氯甲烷 (5mL)

中。添加 1-羟基苯并三唑水合物 (0.081g, 0.595mmol), 随后添加 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.114g, 0.595mmol)。添加 3'-(4-氟-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡嗪 (0.154g, 0.595mmol), 然后在环境温度下搅拌 18 小时。添加二氯甲烷和水, 然后分离两层。水层用二氯甲烷萃取三次。合并的有机层在硫酸镁上干燥, 过滤和在减压下浓缩, 得到残留物。使用硅胶色谱法, 通过用 50-100% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 提纯残留物, 得到标题制备例 (193mg, 69% 产率)。MS (ES+) m/z : 470 (M+H)⁺。

[0123] **制备例 15:** [2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2'] 联吡嗪-4-基)-乙基]-甲基胺二盐酸化物

[0124] 将甲基-(2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯 (27.69mmol; 4.80g) 和 3'-氯-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡嗪 (25.17mmol; 5.00g) 添加到已加冰的 1,2-二氯乙烷 (50.0mL) 中。将三乙酰氧基硼氢化钠 (32.7mmol; 6.93g) 分 3 份添加进去。在室温下搅拌反应混合物一夜。反应用水淬灭, 分离有机层和浓缩。在己烷中洗涤, 过滤, 得到 [2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2'] 联吡嗪-4-基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯, 为澄清油。

[0125] 将甲醇的溶液冷却到 5℃。滴加乙酰氯 (5 当量) 和搅拌反应 10 分钟。将以上 [2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2'] 联吡嗪-4-基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯溶解在甲苯中, 然后作为一份添加到甲醇溶液中。将该均匀溶液在室温下搅拌 2 小时。过滤所得固体物, 然后在真空烘箱中干燥, 获得标题中间体, 为二盐酸化物盐。从乙醇/甲醇 (10:1) 中重结晶。

[0126] **制备例 16:** N-[2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2'] 联吡嗪-4-基)-乙基]-N-甲基-苯磺酰胺

[0127] 将 [2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2'] 联吡嗪-4-基)-乙基]-甲基胺二盐酸化物盐 (2.0g, 6.09mmol) 溶解在二氯甲烷 (50mL) 中。添加三乙基胺 (3.39mL, 24.4mmol), 和苯磺酰氯 (854 μ L, 6.69mmol)。在环境温度下搅拌 18 小时。添加二氯甲烷和 1N HCl 水溶液。分离有机层, 然后用二氯甲烷萃取水层两次。合并有机层和干燥 (硫酸镁), 过滤, 和浓缩。经由 SCX 色谱法提纯, 随后进行硅胶色谱法 (100:0 到 0:100 己烷:乙酸乙酯) 得到标题制备例 (1.88g, 78%)。MS (ES) m/z = 396 [M+H]⁺。

[0128] **制备例 17:** 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 [2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2'] 联吡嗪-4-基)-乙基]-甲基-酰胺

[0129] 将三乙基胺 (0.852mL, 6.116mmol) 添加到 [2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2'] 联吡嗪-4-基)-乙基]-甲基-胺 (0.500g, 1.529mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的搅拌溶液中。在室温下添加 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯 (0.331g, 1.834mmol)。在室温下搅拌 18 小时。用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液稀释。分离和用二氯甲烷萃取水层。合并有机层, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 和浓缩。通过用己烷:丙酮 6:4 到 4:6 洗脱, 由硅胶色谱法提纯所得物质, 获得标题制备例 (0.514g, 84% 产率)。MS ES m/z = 400 [M+H]⁺。

[0130] **制备例 18:** 甲磺酸 4-(4-{2-[甲基-(1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰基)-氨基]-乙基}-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2'] 联吡嗪-3'-基)-苄酯

[0131] 在室温下在氮气氛围中将三乙基胺 (0.653mmol, 0.091mL) 添加到 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 {2-[3'-(4-羟甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2'] 联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-酰胺 (0.594mmol, 0.280g) 在干燥二氯甲烷 (5mL) 中的搅拌溶液中。添加甲磺

酰氯 (0.653mmol, 0.051mL)。让混合物升至室温, 然后搅拌 1 小时。用二氯甲烷和盐水稀释。分离和用二氯甲烷萃取水相。合并有机层, 在 Na_2SO_4 上干燥, 浓缩至干燥, 而获得标题制备例 (0.330g, 粗产物)。该物质无需进一步提纯就可使用。MS ES :m/z = 550[M+H]⁺。

[0132] 制备例 19: 1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酸 [2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基)-乙基]-甲基-酰胺

[0133] 将 [2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基)-乙基]-甲基胺盐酸盐 (0.5g, 1.29mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 中, 然后在冰浴中冷却。添加三乙胺 (0.90mL, 6.44mmol), 然后添加 1,3-二甲基吡唑-4-磺酰氯 (250mg, 1.29mmol)。移走冰浴, 然后升至环境温度, 让其搅拌 2 小时。有机相用碳酸氢钠水溶液、盐水和水洗涤。在硫酸钠上干燥, 和浓缩。通过用 1 : 2 己烷 : 丙酮洗脱, 由色谱法提纯, 获得白色泡沫形式的标题制备例 (535mg, 100% 产率)。MS ES :m/z = 414[M+H]⁺。

[0134] 制备例 20: 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 [2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基)-乙基]-甲基-酰胺

[0135] 将 [2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基)-乙基]-甲基胺盐酸盐 (1.0g, 2.57mmol) 溶解在二氯甲烷 (20mL) 中, 然后在冰浴中冷却。添加三乙胺 (1.79mL, 12.87mmol), 然后添加 1-甲基吡唑-4-磺酰氯 (465mg, 2.57mmol)。移走冰浴, 然后升至环境温度, 让其搅拌 20 小时。合并的有机层用碳酸氢钠水溶液、盐水和水洗涤。在硫酸钠上干燥, 和浓缩。通过用 1 : 2 己烷 : 丙酮洗脱, 由色谱法提纯, 获得白色泡沫形式的标题化合物 (1.1g, 97% 产率)。MS ES :m/z = 400[M+H]⁺。

[0136] 制备例 21: 吡啶-3-磺酸 [2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基)-乙基]-甲基-酰胺

[0137] 将三乙胺 (0.426mL, 3.058mmol) 添加到 [2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基)-乙基]-甲基-胺 (0.200g, 0.612mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的搅拌溶液中。在室温下添加吡啶-3-磺酰氯盐酸盐 (0.157g, 0.734mmol)。在室温下搅拌 20 分钟。用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液稀释。分离和用二氯甲烷萃取水级分。合并有机级分, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 和浓缩。通过用己烷 : 丙酮 4 : 1 洗脱, 由硅胶色谱法提纯所得物质, 获得标题制备例 (0.220g, 91% 产率)。MS ES :m/z = 397[M+H]⁺。

[0138] 制备例 22: 吡啶-2-磺酸 [2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基)-乙基]-甲基-酰胺

[0139] 通过使用吡啶-2-磺酰氯, 采用与制备例 21 中基本上相同的方法制备标题制备例 (69% 产率)。

[0140] 制备例 23: 4-(2-氯-吡啶-3-基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0141] 将 2-氯-3-碘吡啶 (2.0g, 8.37mmol) 溶解在甲苯 (7mL) 中。添加哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (1.2g, 6.4mmol), 随后添加三(二苄叉基丙酮)二钯(0) (0.12g, 0.13mmol), 4,5-双(二苯基-膦基)-9,9-二甲基咕吨 (0.23g, 0.39mmol), 和叔丁醇钠 (0.93g, 9.7mmol)。在 100°C 下加热 3.5 小时。浓缩和将残留物分配在 EtOAc 和水之间。水相用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤。干燥有机萃取物 (硫酸钠), 过滤, 浓缩和提纯 (硅胶色谱法, 用 0 : 100 到 20 : 80 乙酸乙酯 : 己烷洗脱), 得到标题制备例 (95%)。MS (ES) :m/z = 298[M+H]⁺。

[0142] 制备例 24: 1-(2-氯-吡啶-3-基)-哌嗪盐酸盐

[0143] 将 4-(2-氯-吡啶-3-基)-哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (8.300g, 27.872mmol) 溶解在二氯甲烷 (200mL) 中。将在二噁烷中的 4N HCl (42mL) 慢慢地添加进去。在室温下搅拌 8 小时。浓缩和所得固体物用乙醚洗涤, 获得标题制备例 (7.500g, 99% 产率)。MS ES :m/z = 198 [M+H]⁺。

[0144] 制备例 25: {2-[4-(2-氯-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-乙基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯

[0145] 通过流过 SCX 树脂 (15g 柱), 用二氯甲烷、甲醇和然后用在甲醇中的 2N 氨水洗脱, 将 1-(2-氯-吡啶-3-基)-哌嗪盐酸盐 (5.800g) 转化成到游离碱。浓缩合适的级分, 获得游离碱 (4.3g)。将游离碱 (21.754mmol, 4.300g) 溶解在干燥 1,2-二氯乙烷 (100mL) 中, 然后在室温下在氮气氛围中添加甲基-(2-氧代-乙基)-氨基甲酸叔丁酯 (5.652g, 32.631mmol)。冷却到 0℃ 和搅拌 5 分钟。在 0℃ 下慢慢地添加三乙酰氧基硼氢化钠 (43.508mmol, 9.221g), 让反应混合物逐渐地升至室温, 然后搅拌 18 小时。浓缩和用乙酸乙酯稀释。慢慢地添加盐水。分离两相, 用乙酸乙酯萃取水相。合并有机相, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 和浓缩。通过用己烷: 丙酮 1 : 1 洗脱, 由硅胶色谱法提纯所得物质, 获得标题制备例 (4.960g, 64% 产率)。MS ES :m/z = 355 [M+H]⁺。

[0146] 制备例 26: {2-[4-(2-氯-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-乙基}-甲基-胺盐酸盐

[0147] 将 {2-[4-(2-氯-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-乙基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯 (4.900g, 13.807mmol) 溶解在二氯甲烷 (100mL) 中。将在二噁烷中的 4N HCl (20.711mL, 82.845mmol) 慢慢地添加进去。在室温下搅拌 18 小时。浓缩和所得固体物用乙醚洗涤, 获得标题制备例 (7.500g, 99% 产率)。MS ES :m/z = 255 [M+H]⁺。

[0148] 制备例 27: N-{2-[4-(2-氯-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-乙基}-4-氟-N-甲基-苯磺酰胺

[0149] 将三乙胺 (0.850mL, 6.103mmol) 添加到 {2-[4-(2-氯-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-乙基}-甲基-胺盐酸盐 (2.000g, 6.103mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的搅拌溶液中。在室温下搅拌 5 分钟。在室温下添加 4-氟-苯磺酰氯 (0.356g, 1.831mmol)。在室温下搅拌 18 小时。用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液稀释。分离两相, 用二氯甲烷萃取水相。合并有机相, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 和浓缩。通过用己烷: 丙酮 1 : 1 洗脱, 由硅胶色谱法提纯所得物质, 获得标题制备例 (0.525g, 83% 产率)。MS ES :m/z = 413 [M+H]⁺。

[0150] 制备例 28: 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 {2-[4-(2-氯-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-乙基}-甲基-酰胺

[0151] 将三乙胺 (3.403mL, 24.414mmol) 添加到 {2-[4-(2-氯-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-乙基}-甲基-胺盐酸盐 (2.000g, 6.103mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的搅拌溶液中。在室温下添加 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯 (1.102g, 6.103mmol)。在室温下搅拌 30 分钟。用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液稀释。分离两相, 用二氯甲烷萃取水相。合并有机相, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 和浓缩。通过用己烷: 丙酮 1 : 1 洗脱, 由硅胶色谱法提纯所得物质, 获得标题制备例 (1.600g, 66% 产率)。MS ES :m/z = 399 [M+H]⁺。

[0152] 制备例 29: 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯

[0153] 将 1-甲基-1H-吡唑 (100g, 1.18mol) 滴加到氯磺酸 (325mL, 4.84mol) 中, 然后在

0℃下在氮气氛围中搅拌。将反应混合物在 110℃下加热 3 小时。冷却到室温,然后在搅拌下小心地倾倒在碎冰中。真空过滤回收所得白色固体,用水洗涤,然后在真空下干燥。无需进一步提纯就可使用所得物质 (72.2g, 33%)。

[0154] **制备例 30:** 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸(2,2-二甲氧基-乙基)-甲基-酰胺

[0155] 将甲基氨基乙醛二甲基乙缩醛 (22.5mL, 0.18mol) 和三乙胺 (26.5mL, 0.19mol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液冷却到 0℃,然后将 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰氯的溶液 (30g, 0.17mol) 滴加进去。反应混合物在室温下搅拌一夜,用 CH_2Cl_2 (500mL) 稀释,然后用水洗涤。合并的有机层在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和浓缩。将所得油置于高真空下,在两小时内形成灰白色固体,它无需进一步提纯就可使用 (38.22g, 87%)。

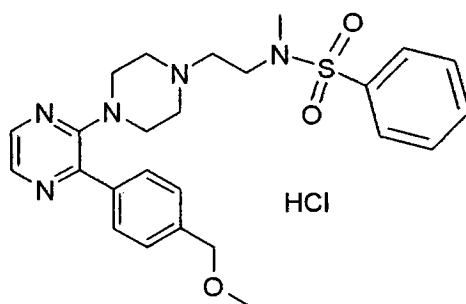
[0156] **制备例 31:** 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲基-(2-氧代-乙基)-酰胺

[0157] 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸(2,2-二甲氧基-乙基)-甲基-酰胺 (12.16g, 46.18mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液用 1.0M HCl (50mL) 处理。所得混合物在回流下搅拌 1 小时,然后用 5.0M HCl (50mL) 处理,然后进一步回流 2 小时。冷却反应到室温,用 EtOAc 和 CH_2Cl_2 萃取。合并有机层,在 Na_2SO_4 上干燥,过滤和浓缩,得到油形式的标题中间体 (8.96g, 89.3%)。

[0158] 或者,将 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸(2,2-二甲氧基-乙基)-甲基-酰胺 (1.0 当量) 悬浮于甲苯 (5 倍体积) 和水 (0.5 倍体积) 中,然后添加三氟乙酸,保持温度低于 25℃。所得溶液在低于 25℃下搅拌至少 8 小时,取样检验反应是否完成。一旦反应被认为完成,溶液被浓缩成油。将所得油溶于盐水 (7.5 倍体积) 和水 (2.5 倍体积) 中。将碳酸钾分几份添加进去,保持温度低于 25℃,直至实现 7.5 的 pH。反应然后用二氯甲烷 (3×10 倍体积) 洗涤,合并的有机层用硫酸钠 (200wt%) 干燥。淤浆然后过滤,滤饼用二氯甲烷 (2×3 倍体积) 洗涤。所得滤液在真空下保持 ≥ 24 小时,浓缩该标题制备例,得到粘稠琥珀油 (92% 产率)。

[0159] **实施例 1:** N-{2-[3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-N-甲基-苯磺酰胺盐酸盐

[0160]



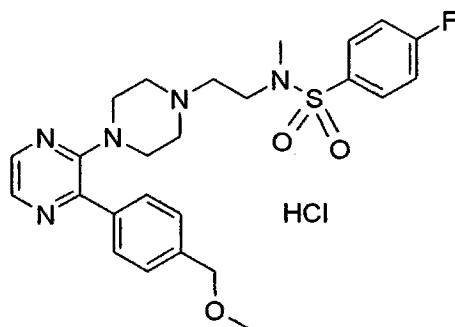
[0161] 将苯磺酰氯 (0.087g, 0.49mmol, 1.1 当量) 溶解在二氯甲烷 (4mL) 中。添加 {2-[3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-胺 (0.150g, 0.440mmol, 1 当量)。添加聚合物结合的吗啉 (0.201g, 0.490mmol, 1.1 当量)。在室温下搅拌 2 小时。用 SCX 色谱法提纯 (柱用甲醇洗涤,用 7N NH_3/MeOH 萃取),获得标题化合物的游离碱 (0.202g, 95% 产率)。MS(loop): $m/z = 482.3[\text{M}+\text{H}]$ 。

[0162] 将该游离碱 (0.202g, 0.42mmol) 溶解在乙腈 (2mL) 和水 (4mL) 中。添加 1N HCl 水溶液 (1 当量, 0.42mmol, 0.42mL),然后搅拌 5 分钟。冻干获得标题化合物 (0.214g, 98%

产率)。LC MS(ES) :m/z = 482.3[M+H]。

[0163] 实施例 2:4- 氟 -N-{2-[3'-(4- 甲氧基甲基 - 苯基)-2,3,5,6- 四氢-[1,2'] 联吡嗪-4-基]-乙基}-N- 甲基 - 苯磺酰胺盐酸盐

[0164]

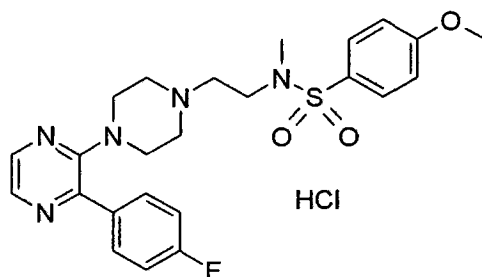


[0165] 将 4- 氟 - 苯磺酰氯 (0.095g, 0.49mmol, 1.1 当量) 溶解在二氯甲烷 (4mL) 中。添加 {2-[3'-(4- 甲氧基甲基 - 苯基)-2,3,5,6- 四氢-[1,2'] 联吡嗪-4-基]-乙基}- 甲基 - 胺 (0.150g, 0.440mmol, 1 当量)。添加聚合物结合的吗啉 (0.201g, 0.490mmol, 1.1 当量)。在室温下搅拌 2 小时。用 SCX 色谱法提纯 (柱用甲醇洗涤, 用 7N NH₃/MeOH 萃取), 获得标题化合物的游离碱 (0.220g, 100% 产率)。MS(loop) :m/z = 500.0[M+H]。

[0166] 将该游离碱 (0.220g, 0.44mmol) 溶解在乙腈 (2mL) 和水 (4mL) 中。添加 1N HCl 水溶液 (1 当量, 0.44mmol, 0.44mL) 和搅拌 5 分钟。冻干获得标题化合物 (0.232g, 98% 产率)。LC MS(ES) :m/z = 500.3[M+H]。

[0167] 实施例 3:N-{2-[3'-(4- 氟 - 苯基)-2,3,5,6- 四氢-[1,2'] 联吡嗪-4-基]-乙基}-4- 甲氧基 -N- 甲基 - 苯磺酰胺盐酸盐

[0168]

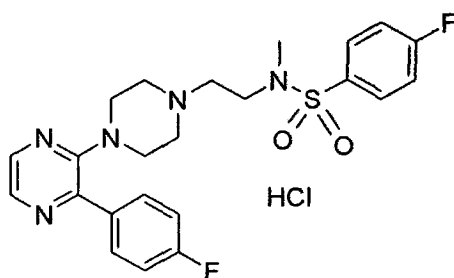


[0169] 将 4- 甲氧基 - 苯磺酰氯 (0.110g, 0.530mmol, 1.1 当量) 溶解在二氯甲烷 (4mL) 中。添加 {2-[3'-(4- 氟 - 苯基)-2,3,5,6- 四氢-[1,2'] 联吡嗪-4-基]-乙基}- 甲基 - 胺 (0.150g, 0.480mmol, 1 当量)。添加聚合物结合的吗啉 (0.220g, 0.530mmol, 1.1 当量)。在室温下搅拌 2 小时。用 SCX 色谱法提纯 (柱用甲醇洗涤, 用 7N NH₃/MeOH 萃取), 获得标题化合物的游离碱 (0.187g, 80% 产率)。MS(loop) :m/z = 486.0[M+H]。

[0170] 将该游离碱 (0.187g, 0.39mmol) 溶解在乙腈 (2mL) 和水 (4mL) 中。添加 1N HCl 水溶液 (1 当量, 0.39mmol, 0.39mL)。搅拌 5 分钟, 然后冻干, 获得标题化合物 (0.192g, 95% 产率)。LC MS(ES) :m/z = 486.3[M+H]。

[0171] 实施例 4:4- 氟 -N-{2-[3'-(4- 氟 - 苯基)-2,3,5,6- 四氢-[1,2'] 联吡嗪-4-基]-乙基}-N- 甲基 - 苯磺酰胺盐酸盐

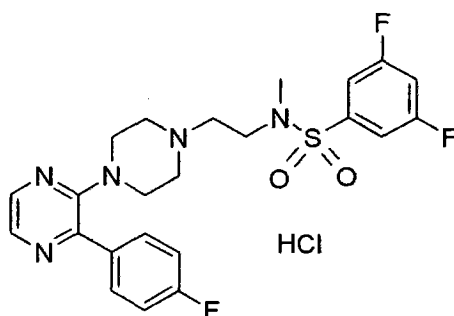
[0172]



[0173] 通过使用 4-氟-苯磺酰氯,基本上根据实施例 3 的程序来制备标题化合物。(游离碱 -77 % 收率,0.174g;MS(loop): $m/z = 474.0$ [M+H]⁺;成盐 -100 % 收率,0.194g;LC MS(ES): $m/z = 474.3$ [M+H]⁺)。

[0174] 实施例 5:3,5-二氟-N-{2-[3'-(4-氟-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-N-甲基-苯磺酰胺盐酸盐

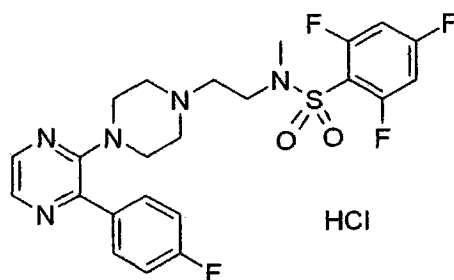
[0175]



[0176] 通过使用 3,5-二氟-苯磺酰氯,基本上在实施例 3 的程序来制备标题化合物。游离碱 -84 % 收率,0.197g;MS(loop): $m/z = 492.0$ [M+H]⁺;成盐 -97 % 收率,0.205g, LC MS(ES): $m/z = 492.3$ [M+H]⁺)。

[0177] 实施例 6:2,4,6-三氟-N-{2-[3'-(4-氟-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-N-甲基-苯磺酰胺盐酸盐

[0178]

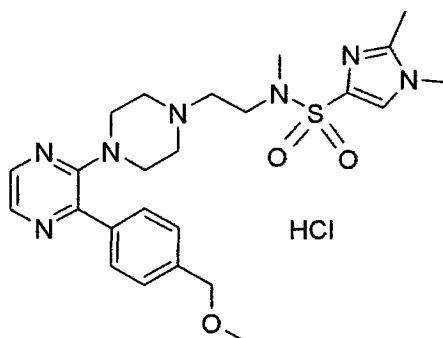


[0179] 将 2,4,6-三氟-苯磺酰氯 (0.120g,0.530mmol,1.1 当量) 溶解在二氯甲烷 (4mL) 中。添加 {2-[3'-(4-氟-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-N-甲基-胺 (0.150g,0.480mmol,1 当量)。添加聚合物结合的吗啶 (0.220g,0.530mmol,1.1 当量)。在室温下搅拌 2 小时。用 SCX 色谱法 (柱用甲醇洗涤,用 7N NH₃/MeOH 萃取),用 10-20 % MeOH/EtOAc 的正相色谱法,和反相色谱法进行提纯,获得游离碱 (0.035g,14 % 产率)。MS(loop): $m/z = 510.0$ [M+H]⁺)。

[0180] 基本上按照在实施例 3 中所述方法将游离碱转化成盐酸盐,得到标题化合物 (86 % 产率,0.032g)。LC MS(ES): $m/z = 510.0$ [M+H]⁺)。

[0181] 实施例 7:1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺酸 {2-[3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,

5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-磺酰胺盐酸盐
[0182]

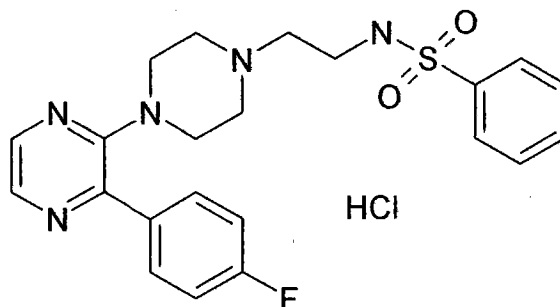


[0183] 将 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯 (0.100g, 0.49mmol, 1.1 当量) 溶解在二氯甲烷 (4mL) 中。添加 {2-[3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪]-乙基}-甲基-胺 (0.150g, 0.440mmol, 1 当量)。添加聚合物结合的吗啉 (0.201g, 0.490mmol, 1.1 当量)。在室温下搅拌 50 小时。用 SCX 色谱法 (柱用 MeOH 洗涤, 用 7N NH_3/MeOH 萃取), 和用 10-15% EtOAc/己烷的正相色谱法进行提纯, 获得标题化合物的游离碱 (0.063g, 29% 产率)。MS(loop) :m/z = 500.0 [M+H]。

[0184] 基本上按照在实施例 3 中所述方法将游离碱转化成盐酸盐, 得到标题化合物。

[0185] **实施例 8:** N-{2-[3'-(4-氟苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-苯磺酰胺盐酸盐

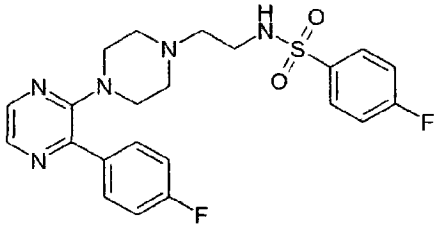
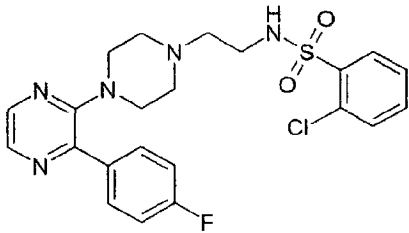
[0186]



[0187] 将 2-[3'-(4-氟苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基胺 (0.099g, 0.329mmol) 溶解在二氯甲烷 (3mL) 中。添加树脂结合的吗啉 (0.145g, 0.362mmol) 和在环境温度下振荡 10 分钟。添加苯磺酰氯 (0.064g, 0.362mmol) 和在室温下振荡反应 18 小时。过滤, 浓缩和提纯 (SCX 色谱法, 随后硅胶色谱法, 用 0 : 100 到 10 : 90 甲醇 : 二氯甲烷洗脱), 得到标题化合物的游离碱 (109mg, 75%)。将标题化合物的游离碱 (0.105g, 0.238mmol) 溶解在甲醇中, 然后将氯化铵 (0.013g, 0.238mmol) 在最少量的 MeOH 中形成的溶液添加进去。在环境温度下振荡 18 小时, 然后浓缩, 得到标题化合物 (114mg, 100%)。MS(ES) :m/z = 442 [M+H]⁺。

[0188] 通过使用合适的胺和磺酰氯, 基本上按照在实施例 8 中所述的方法制备实施例 9-13 的化合物。

[0189]

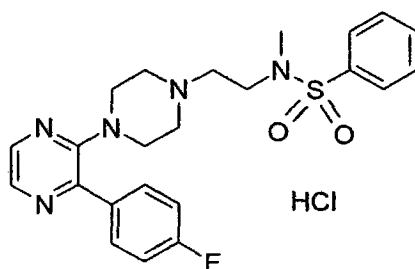
实施例	结构	化合物	MS (ES) [M+H]
9		4-氟-N-{2-[3'-(4-氟苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-苯磺酰胺	460
10		2-氯-N-{2-[3'-(4-氟苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-苯磺酰胺	476

[0190]

11		6-氯吡啶-3-磺酸 {2-[3'-(4-氟苯 基)-2,3,5,6-四氢-[1,2'] 联吡嗪-4-基]-乙基}-甲 基酰胺	491
12		1,2-二甲基-1H-咪唑-4- 磺酸{2-[3'-(4-氟苯 基)-2,3,5,6-四氢-[1,2'] 联吡嗪-4-基]-乙基}-甲 基酰胺	474
13		噻吩-2-磺酸{2-[3'-(4-氟 苯基)-2,3,5,6-四氢 -[1,2']联吡嗪-4-基]-乙 基}-甲基酰胺	462

[0191] 实施例 14: N-{2-[3'-(4-氟苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-N-甲基苯磺酰胺盐酸盐

[0192]



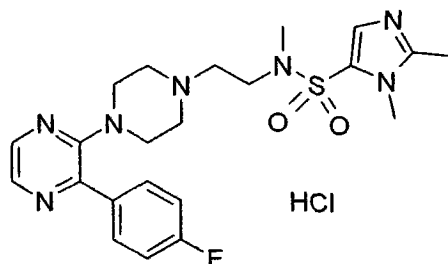
[0193] 将 N-{2-[3'-(4-氟苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-2-氧代乙基}-N-甲基苯磺酰胺 (0.190g, 0.405mmol) 溶解在四氢呋喃 (2.3mL) 中。将反应混合物在冰浴中冷却, 然后滴加 1M 硼烷-四氢呋喃配合物 (4.05mL, 4.05mmol)。在室温下搅拌 18 小时。用甲醇淬灭, 然后浓缩。溶于 1,2-二氯乙烷 (8mL) 中和添加乙二胺 (400 μ L)。在 90 $^{\circ}$ C 下回流 45 分钟, 然后冷却到室温。添加二氯甲烷和水, 然后分离两层。水层用二氯甲烷萃取三次。用饱和氯化钠水溶液洗涤合并的有机层, 干燥 (硫酸镁), 过滤, 浓缩和提纯 (硅胶色谱法, 用 1 : 1 到 100 : 0 乙酸乙酯 : 己烷洗脱), 得到标题化合物的游离碱 (50mg, 27%

产率)。

[0194] 将游离碱 (0.045g, 0.099mmol) 溶解在甲醇中, 然后将氯化铵 (0.005g, 0.099mmol) 在最少体积量的甲醇中的溶液添加进去。在环境温度下振荡 18 小时, 然后浓缩, 得到标题化合物 (49mg, 100% 产率)。MS (ES) : $m/z = 456 [M+H]^+$ 。

[0195] 实施例 15: 2,3-二甲基-3H-咪唑-4-磺酸 {2-[3'-(4-氟-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-甲基-酰胺盐酸盐

[0196]

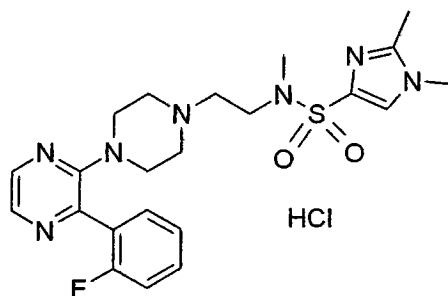


[0197] 将 {2-[3'-(4-氟-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-甲基-胺 (0.111g, 0.352mmol) 溶解在二氯甲烷 (4mL) 中。添加树脂结合的吗啉 (0.155g, 0.387mmol), 随后添加 1,2-二甲基咪唑-5-磺酰氯 (0.075g, 0.387mmol), 和在环境温度下振荡 72 小时。过滤, 浓缩和提纯 (SCX 色谱法, 随后硅胶色谱法, 其中用 100 : 0 到 0 : 100 己烷 : 乙酸乙酯, 然后 10 : 90 甲醇 : 乙酸乙酯, 然后 20 : 80 甲醇 : 乙酸乙酯洗脱) 得到标题化合物的游离碱 (118mg, 71%)。

[0198] 将游离碱 (0.115g, 0.243mmol) 溶解在甲醇中, 然后将氯化铵 (0.013g, 0.243mmol) 在最少体积量的甲醇中的溶液添加进去。在环境温度下振荡 18 小时, 然后浓缩, 得到标题化合物 (124mg, 100%)。MS (ES) : $m/z = 474 [M+H]^+$ 。

[0199] 实施例 16: 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺酸 {2-[3'-(2-氟-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-甲基-酰胺盐酸盐

[0200]



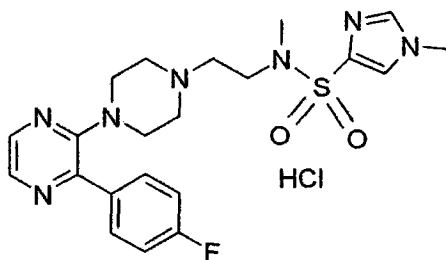
[0201] 将 {2-[3'-(2-氟-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-甲基-胺 (0.059g, 0.190mmol) 溶解在二氯甲烷 (5mL) 中。添加三乙胺 (29 μ L, 0.209mmol), 随后添加 1,2-二甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯 (0.041g, 0.209mmol), 然后在环境温度下搅拌 72 小时。在减压下浓缩和提纯 (硅胶色谱法, 用 20 : 80 到 0 : 100 己烷 : 乙酸乙酯, 然后 10 : 90 甲醇 : 乙酸乙酯, 然后 20 : 80 甲醇 : 乙酸乙酯洗脱) 得到标题化合物的游离碱 (71mg, 79%)。

[0202] 将游离碱 (0.069g, 0.146mmol) 溶解在甲醇中, 然后将氯化铵 (0.007g, 0.146mmol) 在最少体积量的甲醇中的溶液添加进去。在环境温度下振荡 18 小时, 然后浓

缩,得到标题化合物 (75mg, 100%)。MS (ES) : $m/z = 474 [M+H]^+$ 。

[0203] **实施例 17**: 1-甲基-1H-咪唑-4-磺酸 {2-[3'-(4-氟-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-甲基-磺酰胺盐酸盐

[0204]

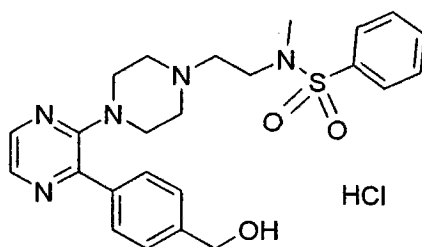


[0205] 将 {2-[3'-(4-氟-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-甲基-胺 (0.032g, 0.101mmol) 溶解在二氯甲烷 (5mL) 中。添加三乙胺 (16 μ L, 0.209mmol), 随后添加 1-甲基-1H-咪唑-4-磺酰氯 (0.020g, 0.112mmol), 然后在环境温度下搅拌 72 小时。在减压下浓缩和提纯 (硅胶色谱法, 用 20 : 80 到 0 : 100 己烷 : 乙酸乙酯, 然后 10 : 90 甲醇 : 乙酸乙酯, 然后 20 : 80 甲醇 : 乙酸乙酯洗脱) 得到标题化合物的游离碱 (23mg, 50%)。

[0206] 将游离碱 (0.020g, 0.044mmol) 溶解在甲醇中, 然后将氯化铵 (0.002g, 0.044mmol) 在最少体积量的甲醇中的溶液添加进去。在环境温度下振荡 18 小时, 然后浓缩, 得到标题化合物 (22mg, 100%)。MS (ES) : $m/z = 460 [M+H]^+$ 。

[0207] **实施例 18**: N-{2-[3'-(4-羟甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-N-甲基-苯磺酰胺盐酸盐

[0208]



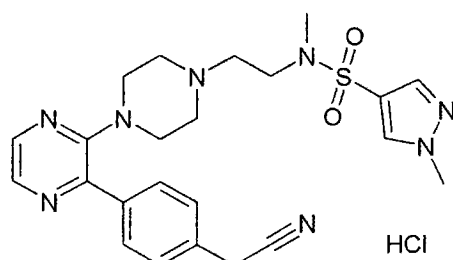
[0209] 将 N-[2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基)-乙基]-N-甲基-苯磺酰胺 (0.300g, 0.758mmol), 碳酸钾 (0.251g, 1.82mmol), (4-(羟甲基)苯基)硼酸 (0.138g, 0.909mmol), 和四(三苯膦)钯 (0) (0.009g, 0.008mmol) 在 N,N-二甲基乙酰胺 (1.5mL) 中掺混。添加水 (760mL), 然后让反应回流 6 小时。在 70°C 下继续加热 18 小时。添加 (4-(羟甲基)苯基)硼酸 (0.069g, 0.56mmol) 和四(三苯膦)钯 (0) (0.009g, 0.008mmol), 然后加热到 115°C 保持 6 小时。在环境温度下继续搅拌 72 小时。添加二氯甲烷和用水洗涤。水层用二氯甲烷萃取三次。干燥合并的有机层和提纯 (硅胶色谱法, 用 0 : 100 到 100 : 0 乙酸乙酯 : 己烷洗脱), 得到标题化合物的游离碱 (278mg, 78%)。

[0210] 将游离碱 (0.268g, 0.573mmol) 溶解在乙腈 (688 μ L) 中, 然后添加 1N HCl 水溶液 (688 μ L, 0.688mmol)。在环境温度下振荡 15 分钟。冻干得到标题化合物 (290mg, 100%)。MS (ES) : $m/z = 468 [M+H]^+$ 。

[0211] **实施例 19**: 1-甲基-1H-吡啶-4-磺酸 {2-[3'-(4-氰基甲基-苯基)-2,3,5,6-四

氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-酰胺盐酸盐

[0212]



[0213] 将 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 [2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基)-乙基]-甲基-酰胺 (0.250g, 0.625mmol) 溶解在 DMA-H₂O (或 DME : H₂O) (6mL ; 3 : 1v/v, 预先用氮气脱空气) 中。添加 4-氰基甲基苯基硼酸 (0.121g, 0.750mmol), 碳酸钾 (0.207g, 1.500mmol) 和四(三苯膦)钯 (0.036g, 0.031mmol)。在 110℃ 下搅拌反应混合物 18 小时。冷却和用乙酸乙酯和水稀释。水层用乙酸乙酯萃取, 合并有机层。将合并的有机层在硫酸钠上干燥, 过滤, 和浓缩。由 SCX 色谱法提纯, 其中依次用二氯甲烷, 二氯甲烷: 甲醇 1 : 1, 甲醇, 和在甲醇中 1N 氨水洗脱。通过用己烷: 丙酮 1 : 1 洗脱, 由硅胶色谱法提纯, 获得标题化合物的游离碱 (0.214g, 71% 产率)。

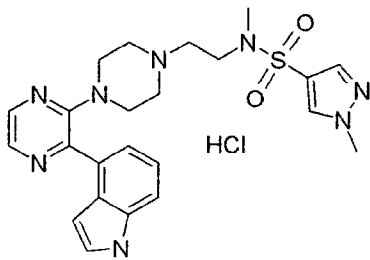
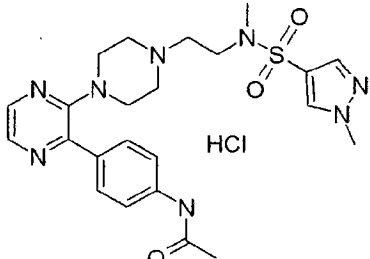
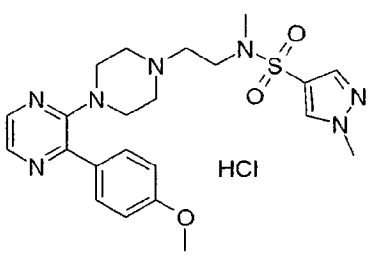
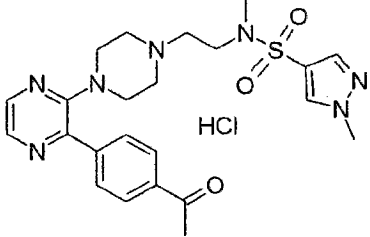
[0214] 通过将游离碱 (0.214g) 溶解在乙腈中, 并添加 1N 盐酸水溶液 (0.489mL, 0.489mmol), 来制备该盐酸盐。在室温下搅拌 1 小时。除去有机相, 冻干剩下的含水部分而获得标题化合物 (0.212g)。MS ES : m/z = 481 [M+H]⁺。

[0215] 基本上按照在实施例 19 中所述的相同方法, 通过使用合适的硼酸或硼酸酯, 来制备实施例 20 到 24。

[0216]

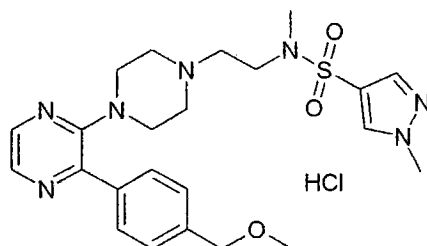
实施例	结构	化合物	收率 (%)	MS (ES) [M+H]
20	HCl	1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 {2-[3'-(4-羟甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-酰胺盐酸盐	77	472

[0217]

21		1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 {2-[3'-(1H-咪唑-4-基)-2,3,5,6-四氢-[1,2'] 联吡啶-4-基]-乙基}-甲 基-酰胺盐酸盐	83	481
22		N-[4-(4-{2-[甲基-(1-甲 基-1H-吡唑-4-磺酰基)- 氨基]-乙基}-3,4,5,6-四 氢-2H-[1,2']联吡啶-3'- 基)-苯基]-乙酰胺盐酸 盐	91	499
23		1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 {2-[3'-(4-甲氧基-苯 基)-2,3,5,6-四氢-[1,2'] 联吡啶-4-基]-乙基}-甲 基-酰胺盐酸盐	90	472
24		1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 {2-[3'-(4-乙酰基-苯 基)-2,3,5,6-四氢-[1,2'] 联吡啶-4-基]-乙基}-甲 基-酰胺盐酸盐	90	484

[0218] 实施例 25: 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 {2-[3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-甲基-酰胺盐酸盐

[0219]



[0220] 将 3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪二盐酸化物 (23.62g, 66.11mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (500mL) 中的悬浮液冷却在 5℃。用 1.0M NaOH(141mL, 141mmol) 处理, 分离两层, 有机相在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤, 然后添加到由 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲基-(2-氧代-乙基)-酰胺 (17.66g, 81.29mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (1L) 中形成的溶液中。将反应混合物冷却到 5-10℃, 用三乙酰氧基硼氢化钠 (29.50g, 132.2mmol) 处理, 然后在室温下搅拌一夜。将反应再冷却到 5℃, 用 5M NaOH(200mL) 处理, 然后分离所得到的层。水层用 CH₂Cl₂ (500mL) 萃取, 合并有机相, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤和浓缩。将该粗物质溶解在 MeOH/EtOAc 之中, 用活性炭 (50g) 在室温下处理 1 小时, 然后经由赛力特硅藻土过滤, 和浓缩, 得到油形式的标题化合物的游离碱 (29.8g, 93%)。冷却无水 EtOH(100mL) 到 5℃, 然后滴加乙酰氯 (4.45mL, 61.39mmol)。将所得溶液在室温下搅拌约 15 分钟, 然后将它滴加到由以上游离碱溶于无水 EtOH(800mL) 中所形成的溶液中。在室温下搅拌 0.5 小时, 然后在真空中浓缩到原始体积的约 20%。用 EtOAc (1.5L) 处理所得的油/固体。由真空过滤回收所得黄色固体, 然后在真空中干燥, 得到标题化合物 (27.28g, 85.2%)。MS ES :m/z = 486 [M+H]⁺。

[0221] 或者, 标题化合物的游离碱可如下制备。将 3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡嗪 (1.0 当量) 和 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲基-(2-氧代-乙基)-酰胺 (1.1 当量) 悬浮在 2-甲基四氢呋喃 (10 倍体积) 中, 然后搅拌至少 30 分钟, 直到完全的亚胺形成为止。将该溶液分几份添加到由三乙酰氧基硼氢化钠 (1.5 当量) 在 2-甲基四氢呋喃 (5 倍体积) 中形成的淤浆中, 保持温度低于 25℃。将所得淤浆搅拌至少 30 分钟, 直到反应完成为止。添加 1N 氢氧化钠 (10 倍体积), 保持温度低于 25℃。搅拌至少 30 分钟, 直到反应完成为止, 让各相沉降至少 30 分钟, 然后分离各相。用 1N NaOH(5 倍体积) 和水 (1 倍体积) 洗涤有机层。加热有机层, 和用 2-丙醇置换溶剂, 直到 2-丙醇的最终体积是基于理论 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 {2-[3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-酰胺计的 5 倍体积为止。经过至少 30 分钟冷却反应到 50℃, 然后用 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 {2-[3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-酰胺 (1wt%) 的晶体接种。在 50℃下保持至少 60 分钟之后, 所得淤浆经过至少 60 分钟被冷却到 20℃。让该淤浆在 20℃下经过至少 60 分钟成粒。所得固体用 2-丙醇 (2×3 倍体积) 洗涤。在 50℃下和在真空下用氮气流干燥滤饼至少 12 小时, 获得 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 {2-[3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-酰胺, 为浅黄色固体 (70% 产率)。

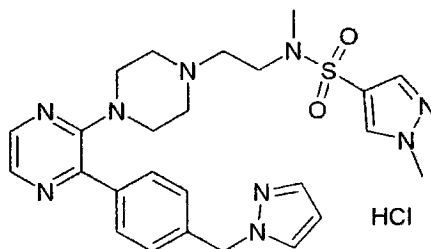
[0222] 实施例 26: 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 {2-[3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-酰胺酒石酸盐

[0223] 将 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 {2-[3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-酰胺 (1.0 当量) 和 L-酒石酸 (0.95 当量) 悬浮于 2B3 EtOH(10 倍体积) 中, 然后加热到至少 75℃保持至少 60 分钟。所得淤浆然后经过至少 90 分钟被冷却到 20℃。在 20℃下经过至少 60 分钟成粒后, 所得固体被过滤和用 2B3EtOH(2×3 倍体积) 洗涤。滤饼然后在 50℃下和在真空下用氮气流干燥至少 12 小时。1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 {2-[3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-酰胺, 为浅黄色固体 (70% 产率)。

基}-甲基-酰胺 L-酒石酸盐作为灰白色固体被分离 (92% 收率)。m. p. 161°C。

[0224] 实施例 27: 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲基-{2-[3'-(4-吡唑-1-基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-酰胺盐酸盐

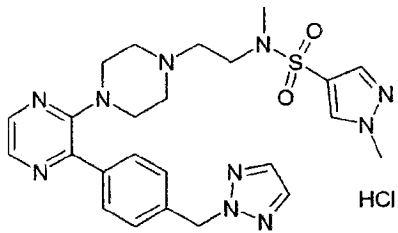
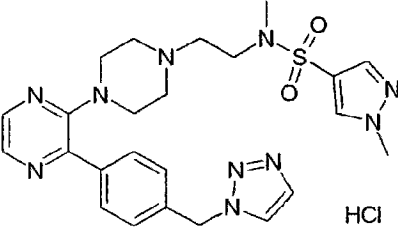
[0225]



[0226] 在室温下和在氮气氛围中将 1H-吡唑 (2.401mmol, 0.163g) 溶解在二甲基甲酰胺 (5mL) 中。添加氢化钠 (2.401mmol, 0.096g, 在矿物油中的 60% 分散体)。在室温下搅拌混合物 30 分钟。将甲磺酸 4-(4-{2-[甲基-(1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰基)-氨基]-乙基}-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-3'-基)-苄酯 (0.600mmol, 0.330g) 作为在二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液添加进去。在室温下搅拌一夜。用水和乙酸乙酯稀释。分离和用乙酸乙酯萃取水相。合并有机相, 用水、盐水、水和盐水洗涤。分离和用硫酸钠干燥有机相, 过滤, 浓缩和然后通过用二氯甲烷: 2N 氨/甲醇溶液 9:1 洗脱, 由硅胶色谱法提纯, 获得含有少量杂质的游离碱。让混合物经由 SCX 树脂过滤, 其中使用二氯甲烷, 二氯甲烷: 甲醇 1:1, 甲醇, 和在甲醇中 1N 氨溶液。将各级分与所需产物掺混, 浓缩, 然后流过硅胶栓塞, 用二氯甲烷: 甲醇 4:1 洗脱, 而获得标题化合物的游离碱 (0.156g)。通过将该游离碱溶解在丙酮 (2mL) 中, 然后在搅拌下添加在乙醚中的 1M HCl (0.359mL, 0.359mmol), 来制备盐酸盐。所得沉淀物用乙醚洗涤, 获得标题化合物 (0.160g, 48% 产率)。MS ES :m/z = 522[M+H]⁺。

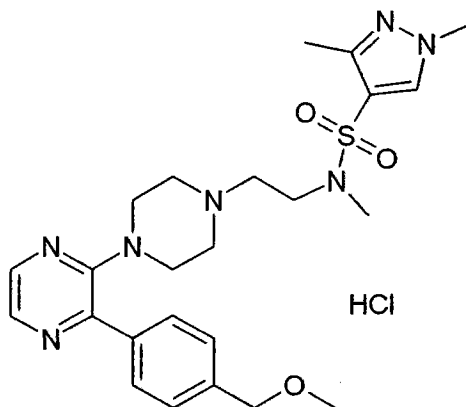
[0227] 通过使用 1H-1,2,3-三唑, 基本上使用与实施例 27 中相同的方法来制备实施例 28 和 29。

[0228]

实施例	结构	化合物	收率 (%)	MS (ES) [M+H]
28		1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲基 -{2-[3'-(4-[1,2,3]三唑-2-基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-酰胺盐酸盐	23	523
29		1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲基 -{2-[3'-(4-[1,2,3]三唑-1-基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-酰胺盐酸盐	56	523

[0229] **实施例 30**: 1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酸 {2-[3'-(4-甲氧基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-甲基-酰胺盐酸盐

[0230]



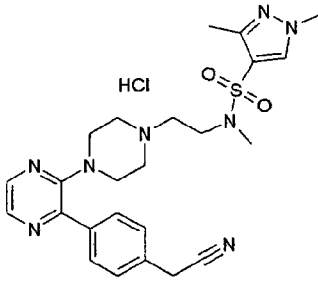
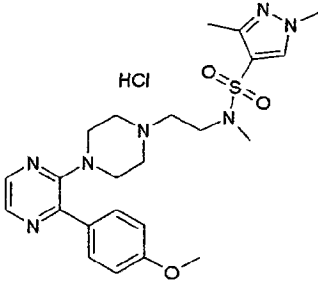
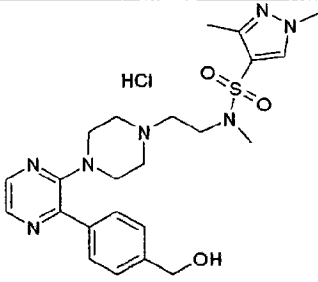
[0231] 将 1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酸 [2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基)-乙基]-甲基-酰胺 (270mg, 0.652mmol) 溶解在 DMA-H₂O (10mL; 3 : 1v/v, 预先用氮气脱空气) 中。添加 4-甲氧基甲基苯基硼酸 (130mg, 0.783mmol), 碳酸钾 (216mg, 1.56mmol) 和四(三苯膦)钯 (38mg, 0.0326mmol)。在 110℃ 下加热反应混合物 18 小时。冷却和用乙酸乙酯和水稀释。水层用乙酸乙酯萃取, 合并有机层。用盐水洗涤有机层, 然后浓缩。通过用 1 : 2 己烷 : 丙酮洗脱, 由色谱法提纯, 获得白色泡沫形式的标题化合物的游离碱 (182mg, 56% 产率)。

[0232] 通过将游离碱 (182mg) 溶解在乙腈中和然后添加 1N HCl 水溶液 (0.401mL,

0.401mmol), 来制备盐酸盐。在环境温度下搅拌 1 小时。除去有机相, 冻干剩下的含水部分而获得标题化合物 (100% 产率)。MS ES : $m/z = 500 [M+H]^+$ 。

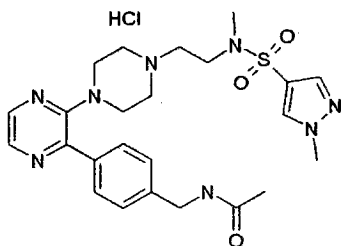
[0233] 通过使用合适的硼酸, 基本上按照与实施例 30 中相同的方法, 制备实施例 31-33。

[0234]

实施例	结构	化合物	收率 (%)	MS (ES) [M+H]
31		1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酸{2-[3'-(4-氰基甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-甲基-酰胺盐酸盐	47	495
32		1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酸{2-[3'-(4-甲氧基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-甲基-酰胺盐酸盐	75	486
33		1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酸{2-[3'-(4-羟甲基-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基]-乙基}-甲基-酰胺盐酸盐	76	486

[0235] 实施例 34: N-[4-(4-(2-[甲基-(1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰基)-氨基]-乙基)-3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-3'-基)-苄基]-乙酰胺盐酸盐

[0236]



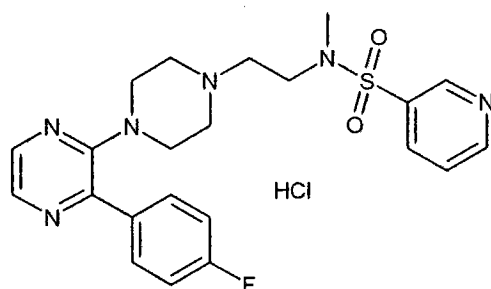
[0237] 将 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸[2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡

嗪-4-基)-乙基]-甲基-酰胺 (200mg, 0.483mmol) 溶解在 DMA-H₂O (10mL ; 3 : 1v/v, 预先用氮气脱空气) 中。添加 4-乙酰胺基苯基硼酸 (112mg, 0.580mmol), 碳酸钾 (160mg, 1.16mmol) 和四(三苯膦)钯 (28mg, 0.024mmol)。在 110℃ 下加热反应混合物 18 小时。冷却和用乙酸乙酯和水稀释。水层用乙酸乙酯萃取, 合并有机层。用盐水洗涤合并的有机层, 然后浓缩。通过用 1 : 2 己烷 : 丙酮洗脱, 由色谱法提纯, 获得白色泡沫形式的标题化合物的游离碱 (124mg, 50% 产率)。

[0238] 通过将游离碱 (124mg) 溶解在乙腈中和然后添加 1N HCl 水溶液 (0.266mL, 0.266mmol), 来制备盐酸盐。在环境温度下搅拌 1 小时。除去有机相, 冻干剩下的含水部分而获得标题化合物 (100% 产率)。MS ES : m/z = 513 [M+H]⁺。

[0239] **实施例 35:** 吡啶-3-磺酸 {2-[3'-(4-氟-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-酰胺盐酸盐

[0240]

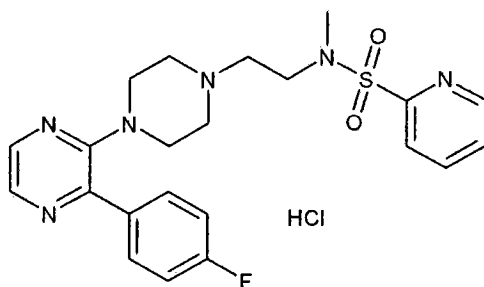


[0241] 将吡啶-3-磺酸 [2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基)-乙基]-甲基-酰胺 (0.200g, 0.504mmol) 溶解在 DMA-H₂O (4mL ; 3 : 1v/v, 预先用氮气脱空气) 中。添加 4-氟苯基硼酸 (0.084g, 0.605mmol), 碳酸钾 (0.167g, 1.209mmol) 和四(三苯膦)钯 (0.029g, 0.025mmol)。在 110℃ 下搅拌反应混合物 18 小时。冷却和用乙酸乙酯和水稀释。水层用乙酸乙酯萃取, 合并有机层。将有机层在硫酸钠上干燥, 过滤, 和浓缩。由 SCX 色谱法提纯, 其中依次用二氯甲烷, 二氯甲烷 : 甲醇, 甲醇, 和在甲醇中 1N 氨水洗脱。通过用己烷 : 丙酮 1 : 1 洗脱, 由硅胶色谱法提纯, 获得标题化合物的游离碱 (0.136g, 59% 产率)。

[0242] 通过将游离碱 (0.136g) 溶解在乙腈中, 并添加 1N 盐酸水溶液 (0.626mL, 0.626mmol), 来制备该盐酸盐。在室温下搅拌 1 小时。除去有机相, 冻干剩下的含水部分而获得标题化合物 (0.138g, 56% 产率)。MS ES : m/z = 457 [M+H]⁺。

[0243] **实施例 36:** 吡啶-2-磺酸 {2-[3'-(4-氟-苯基)-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基]-乙基}-甲基-酰胺盐酸盐

[0244]

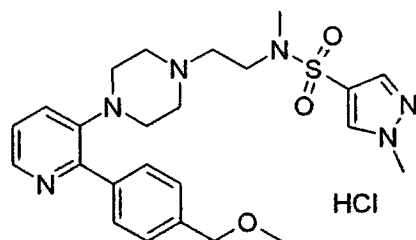


[0245] 通过使用吡啶-3-磺酸 [2-(3'-氯-2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基)-乙基]-甲基-酰胺, 基本上按照在实施例 34 中所述的方法来制备标题化合物 (89% 产率)。

MS(ES) : $m/z = 457 [M+H]^+$ 。

[0246] 实施例 37 : 1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 磺酸 (2- {4- [2- (4- 甲氧基甲基 - 苯基) - 吡啶 -3- 基] - 哌嗪 -1- 基} - 乙基) - 甲基 - 酰胺盐酸盐

[0247]

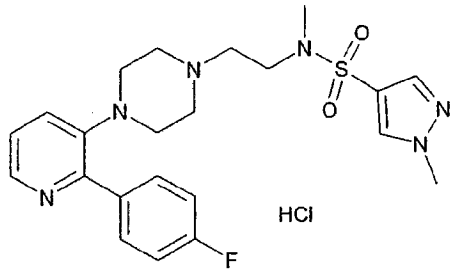
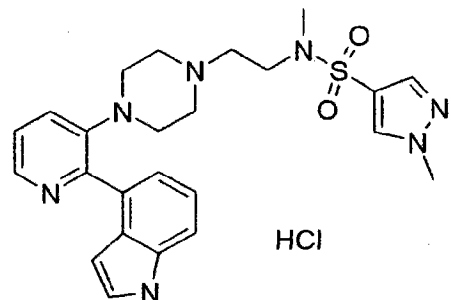
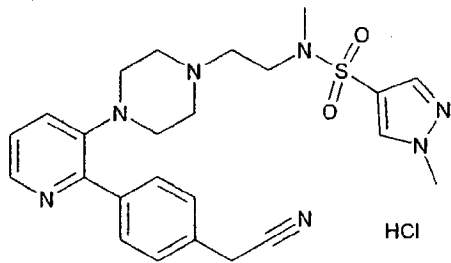


[0248] 将 1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 磺酸 {2- [4- (2- 氯 - 吡啶 -3- 基) - 哌嗪 -1- 基] - 乙基} - 甲基 - 酰胺 (0.200g, 0.501mmol) 溶解在 DME-H₂O (6mL ; 3 : 1v/v, 预先用氮气脱空气) 中。添加 4- (甲氧基甲基) 硼酸 (0.125g, 0.752mmol), 碳酸钾 (0.166g, 1.203mmol) 和四 (三苯膦) - 钯 (0.029g, 0.025mmol)。在 80°C 下加热反应混合物 8 小时。冷却到室温和浓缩除去 DME。用乙酸乙酯和盐水稀释。水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 和浓缩。通过用二氯甲烷 : 甲醇 94 : 6 到 90 : 10 洗脱, 由硅胶色谱法提纯, 获得具有少量杂质的标题化合物的游离碱。由 SCX 色谱法提纯, 其中顺序用二氯甲烷, 二氯甲烷 : 甲醇 1 : 1, 甲醇, 和在甲醇中 1N 氨水洗脱。让纯游离碱通过硅胶栓塞, 其中用二氯甲烷 : 甲醇 4 : 1 洗脱, 获得标题化合物的游离碱。

[0249] 通过将游离碱 (0.193g) 溶解在丙酮中和然后添加 1N HCl 的乙醚溶液 (0.438mL, 0.438mmol), 来制备盐酸盐。在室温下搅拌 20 分钟, 然后添加乙醚来沉淀该盐。用乙醚洗涤该盐, 获得标题化合物 (0.181g, 69% 产率)。MS ES : $m/z = 485 [M+H]^+$ 。

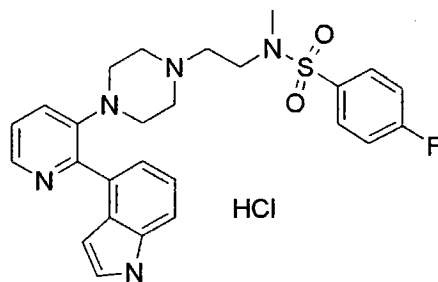
[0250] 通过使用合适的硼酸, 基本上按照与实施例 37 中相同的方法来制备实施例 38 到 40。

[0251]

实施例	结构	化合物	收率 (%)	MS (ES) [M+H]
38	 HCl	1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 (2-{4-[2-(4-氟-苯基)-吡啶-3-基]-哌嗪-1-基}-乙基)-甲基-酰胺盐酸盐	92	459
39	 HCl	1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 (2-{4-[2-(1H-吲哚-4-基)-吡啶-3-基]-哌嗪-1-基}-乙基)-甲基-酰胺盐酸盐	78	480
40	 HCl	1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 (2-{4-[2-(4-氰基甲基-苯基)-吡啶-3-基]-哌嗪-1-基}-乙基)-甲基-酰胺盐酸盐	62	480

[0252] 实施例 41: 4-氟-N-(2-{4-[2-(1H-吲哚-4-基)-吡啶-3-基]-哌嗪-1-基}-乙基)-N-甲基-苯磺酰胺盐酸盐

[0253]



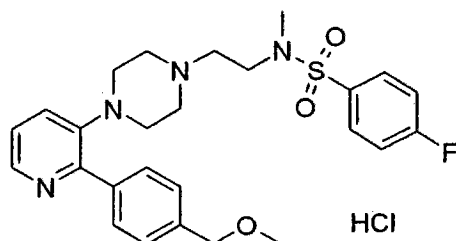
[0254] 将 N-(2-[4-(2-氯-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-乙基)-4-氟-N-甲基-苯磺酰胺 (0.160g, 0.387mmol) 溶解在 DME (5mL, 预先用与氮气脱空气) 中。添加 4-吲哚硼酸 (0.094g, 0.581mmol), 2N 碳酸钾水溶液 (0.464mL, 0.129g, 0.930mmol), 和四(三苯膦)钯

(0.022g, 0.022mmol)。在 80℃ 下搅拌反应混合物 18 小时。添加新鲜催化剂 (0.015g) 和硼酸 (0.050g)。在 95℃ 下搅拌另外 8 小时。冷却到室温和浓缩除去 DME。用乙酸乙酯和盐水稀释。水相用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 和浓缩。通过用二氯甲烷: 甲醇 94 : 6 到 90 : 10 洗脱, 由硅胶色谱法来提纯所得物质, 获得标题化合物 (0.031g)。

[0255] 通过将游离碱 (0.031g) 溶解在丙酮 (2mL) 中和然后添加 1N HCl 的乙醚溶液 (0.069mL, 0.069mmol), 来制备盐酸盐。在室温下搅拌 20 分钟, 然后添加乙醚来沉淀该盐。用乙醚洗涤该盐, 获得标题化合物 (0.036g, 18% 产率)。MS ES : $m/z = 494[M+H]^+$ 。

[0256] **实施例 42:** 4-氟-N-(2-{4-[2-(4-甲氧基甲基-苯基)-吡啶-3-基]-哌嗪-1-基}-乙基)-N-甲基-苯磺酰胺盐酸盐

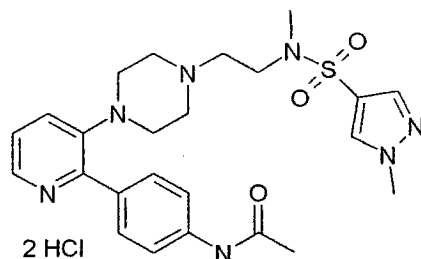
[0257]



[0258] 将 N-{2-[4-(2-氯-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-乙基}-4-氟-N-甲基-苯磺酰胺 (0.160g, 0.387mmol) 溶解在 DME (5mL, 预先用与氮气脱空气) 中。添加 4-(甲氧基甲基)硼酸 (0.096g, 0.581mmol), 2N 碳酸钾水溶液 (0.464mL, 0.129g, 0.930mmol), 和四(三苯膦)钯 (0.022g, 0.022mmol)。在 80℃ 下搅拌反应混合物 18 小时。将温度提高到 95℃ 和搅拌另外 8 小时。添加新鲜催化剂 (0.015g) 和硼酸 (0.050g)。在 95℃ 下搅拌 18 小时。冷却到室温和浓缩除去 DME。用乙酸乙酯和盐水稀释。水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 在硫酸钠上干燥, 过滤, 和浓缩。通过用二氯甲烷: 甲醇 98 : 2 到 90 : 10 洗脱, 由硅胶色谱法提纯而获得标题化合物的游离碱 (0.075g)。通过将游离碱 (0.075g) 溶解在丙酮 (2mL) 中和然后添加 1N HCl 的乙醚溶液 (0.165mL, 0.165mmol), 来制备盐酸盐。在室温下搅拌 20 分钟, 然后添加乙醚来沉淀该盐。用乙醚洗涤该盐, 干燥获得标题化合物 (0.079g, 38% 产率)。MS ES : $m/z = 499[M+H]^+$ 。

[0259] **实施例 43:** N-{4-[3-(4-{2-[甲基-(1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰基)-氨基]-乙基}-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基]-苯基}-乙酰胺二盐酸化物

[0260]



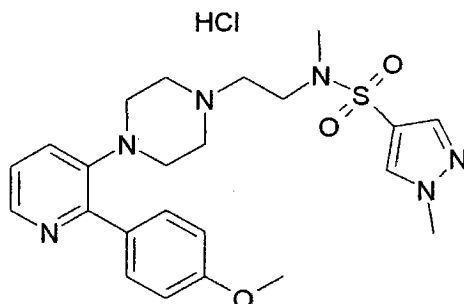
[0261] 将 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 {2-[4-(2-氯-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-乙基}-甲基-酰胺 (230mg, 0.58mmol) 溶解在 DMA-H₂O (6mL; 5 : 1v/v, 预先用氮气脱空气) 中。添加 4'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)乙酰胺 (181mg, 0.69mmol), 碳酸钾 (191mg, 1.38mmol) 和四(三苯膦)钯 (33mg, 0.03mmol)。在 110℃ 下加

热反应混合物 18 小时。冷却和用乙酸乙酯和水稀释。水层用乙酸乙酯萃取,合并有机层。用盐水洗涤合并的有机层,然后浓缩。通过用 1 : 2 己烷 : 丙酮洗脱,由色谱法提纯,获得白色固体形式的标题化合物的游离碱 (228mg, 79% 产率)。

[0262] 通过将游离碱 (182mg) 溶解在乙腈中和然后添加 1N HCl 水溶液 (0.962mL, 0.962mmol), 来制备二盐酸化物。在环境温度下搅拌 1 小时。除去有机相,冻干剩下的含水部分而获得标题化合物 (100% 产率)。MSES :m/z = 498[M+H]⁺。

[0263] **实施例 44:** 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 (2-{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-哌嗪-1-基}-乙基)-甲基-酰胺盐酸盐

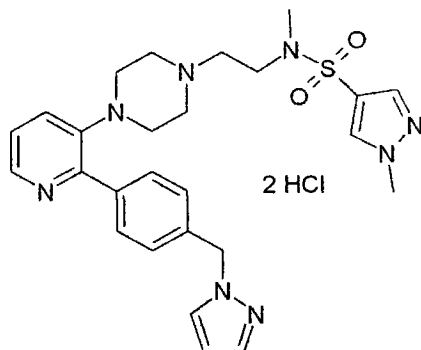
[0264]



[0265] 通过使用 4-(甲氧基)磺酸,基本上按照在实施例 43 中的相同方法来制备标题化合物 (85% 产率)。MS (ES) :m/z = 471[M+H]⁺。

[0266] **实施例 45:** 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸甲基-(2-{4-[2-(4-吡唑-1-基甲基-苯基)-吡啶-3-基]-哌嗪-1-基}-乙基)-酰胺二盐酸化物

[0267]



[0268] 将 1-甲基-1H-吡唑-4-磺酸 (2-{4-[2-(4-羟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-哌嗪-1-基}-乙基)-甲基-酰胺 (244mg, 0.52mmol) 溶解在干燥二氯甲烷 (5mL) 中,然后在冰浴中冷却。添加三乙胺 (108 μL, 0.78mmol) 和甲磺酰氯 (44 μL, 0.57mmol), 然后搅拌 1 小时。用二氯甲烷稀释,添加饱和碳酸氢钠水溶液。分离出有机层,用盐水洗涤,然后在硫酸钠上干燥。过滤和蒸发,获得粗甲磺酸盐 (284mg, 100%), 它无需进一步提纯就可使用。

[0269] 将氢化钠 (83mg 的在油中的 60% wt/wt 悬浮液, 2.07mmol) 添加到放置在冰浴中的由 1H-吡唑 (141mg, 2.07mmol) 在干燥二甲基甲酰胺 (1mL) 中形成的溶液中, 让其搅拌 30 分钟。然后将以上所制备的甲磺酸盐 (84mg, 0.52mmol) 在干燥二甲基甲酰胺 (3mL) 中的溶液滴加进去, 然后让反应升至环境温度, 然后搅拌 18 小时。将混合物分配在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液之间。分离出有机层, 在硫酸钠上干燥。通过用 1 : 1 到 2 : 1 丙酮 - 己烷洗脱, 由在硅胶上的快速色层分离法提纯, 获得产物, 后者然后再通过反向色谱法提纯。除

去溶剂和冻干而获得白色泡沫形式的标题化合物的游离碱 (55mg, 20% 产率)。

[0270] 通过将游离碱 (55mg) 溶解在乙腈中和然后添加 1N HCl 水溶液 (0.222mL, 0.222mmol), 来制备二盐酸化物。在环境温度下搅拌 1 小时。除去有机相, 冻干剩下的含水部分而获得标题化合物 (100% 产率)。MSES :m/z = 521 [M+H]⁺。

[0271] 本发明的 5-HT₇ 受体拮抗剂对于 5-HT₇ 受体是相对选择性的。与其它 5-HT 受体亚型和具体地说 5-HT_{1A}、5-HT_{1B} 和 5-HT_{1D} 受体相比, 本发明的化合物对于 5-HT₇ 受体是特别相对选择性的。这一选择性在下面的受体结合分析和受体拮抗剂活性分析中得到说明。

[0272] 膜制备:

[0273] 用于亲和性和拮抗剂活性分析的膜基本按照以下方式制备。稳定地表达 5-HT₇ 受体的 AV-12 细胞作为单层在 5×T-150 烧瓶内在 DMEM/F12 (3 : 1) 5% FBS, 20mM HEPES, 400mg/mL 遗传霉素, 50mg/mL 托普霉素中生长。在生长到 90% 汇合之后, 该介质被除去并用含有 2% 马血清, 100mg/mL 葡聚糖硫酸酯, 1mg/mL nucellin, 1mg/mL 人输铁蛋白 (部分地饱和), 50mg/mL 托普霉素, 20mM HEPES, 100mg/mL 遗传霉素, 0.04% Pluronic F68 的 Hybritech 介质 (具有 11mg/L 钙的低钙版本的 DMEM/F12 介质) 替换。使这些细胞生长一夜以调理该介质。次日早晨, 调理过的介质 (总共 ~ 150mL) 被分出, 并放置在无菌容器中。细胞进行胰蛋白酶化, 然后收集在调理过的介质中。添加新鲜的悬浮介质来达到 500mL 的总体积以及 5×10⁵ 细胞/mL 的细胞密度。悬浮培养物体积经过接下来的 3 个星期反复增加到直到采集为止的所希望的体积和密度 (约 3.5-4.0×10⁶ 细胞 / 每 mL 的目标细胞密度)。通过在 4℃ 下在 1500g 下离心处理 30 分钟来采集细胞。上层清液被离心出来, 然后将细胞微粒再悬浮在冰冷的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中。细胞悬液被等分到 50mL 离心管中, 然后在 1500g 下和在 4℃ 下离心处理 15 分钟。除去上层清液, 微粒被称量, 然后在干冰上冻干。

[0274] 为了制备膜, 将以上微粒再悬浮在冰冷的 Tris (三羟甲基氨基甲烷) 缓冲液 (20mM Tris HCl, 在 23℃ 下 pH 7.4, 5mM EDTA) 和用惠顿 (Wheaton) 组织研磨器均匀化。溶胞产物随后在 4℃ 下在 200×g 下离心处理 5 分钟得到微粒大碎片, 后者被废弃。收集上层清液, 然后在 4℃ 下在 40000×g 下离心处理 60 分钟。将所得微粒再悬浮在含有 50mM Tris HCl 和 0.5mM EDTA, pH 7.4 的最终缓冲液中。膜制剂在干冰上速冻 (snap-frozen), 然后在 -80℃ 下贮存。蛋白质浓度是由 Bradford 的方法测定: Anal. Biochem., 72 : 248-254, 1976。

[0275] 对于 cAMP 功能性分析, 来自以上的 5-HT₇- 表达用细胞在 150cm² 烧瓶中生长, 并且基本上如下进行处理。介质从烧瓶中抽出, 细胞用 1mL PBS 洗涤。利用酶游离细胞离解溶液 (Specialtymedia CAT#S-004-B, www.Chemicon.com) 从单层中释放出细胞, 然后再悬浮在完全介质中。细胞的样品进行计数, 剩余物如上进行离心处理 3 分钟。所得细胞微粒以 1×10⁶ 个细胞 / 每 mL 的浓度再悬浮在 PBS 中, 然后直接用于所述的 cAMP 分析中。

[0276] 5-HT₇ 受体亲和性: 放射性配体结合分析:

[0277] [³H]5-HT 结合是通过使用由 Kahl 等人 (J. Biomol. Screen, 2 : 33-40 (1997)) 报道的分析条件的改进来进行, 基本上如下进行。放射性配体结合分析是在 96- 孔微量滴定板中, 在室温下在含有下列反应缓冲液的总共 125 μL 体积中进行的: 50mM Tris, 10mM MgCl₂, 0.2mM EDTA, 10mM 优降宁, 0.1% 抗坏血酸, pH 7.4。竞争结合是在 1nM [³H]5-HT 存在下, 通过使用在 0.1-10000nM 范围内的十一种试验化合物浓度来进行的。未标记的 5-HT (10 μM) 用来定义非特异性的结合。结合反应是通过添加 0.15 μg 的膜组织匀浆 (2.31ng/μL, 65 μL/

每孔)和 0.5mg 的闪烁亲近测定分析法荧光微球来引发的。反应在室温下培养 3 小时,然后在 Trilux Microbeta™ 闪烁计数器中计数以检测受体结合的放射性配体。结合数据是通过计算机辅助的 4 参数拟合分析法来分析的 (ID BusinessSolutions Ltd, Guildford, Surrey, UK)。IC₅₀ 值通过使用 Cheng-Prusoff 方程式换算成 K_i 值, Biochem. Pharmacol., 22 :3099-3108 (1973)。

[0278] 对举例的化合物基本按照所述方法来试验并且发现具有 ≤ 55nM 的 K_i 值。实施例 17 和 25 的化合物基本上按照所述方法试验并且测得分别具有约 33.5nM 和 19.4nM 的 K_i 值。

[0279] 对于其它血清素受体亚型以及对于 α 1&2 肾上腺素能受体的亲合性能够容易地通过使用从稳定地表达所需受体亚型的细胞派生的膜,由上述放射性配体受体结合分析法的改进来测定,此类亚型包括 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 和 5-HT_{1D} 亚型,以及 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₄, 5-HT₅, 和 5-HT₆ 受体亚型。K_{i-x}/K_{i-5HT7} 的选择比,其中 K_{i-x} 是所要比较的受体的 K_i,是化合物对于 5-HT₇ 受体的相对亲合性的指标。对列举的化合物进行了试验并测得具有 ≥ 9 的对于其它血清素能受体的和 ≥ 9 的对于肾上腺素能受体的选择比。实施例 17 和 25 的化合物基本上按照所述方法进行试验并且测得具有下列选择性分布:

[0280]

受体	实施例 17 K _i (nM)	实施例 25 K _i (nM)
5-HT _{1A}	1500	2070
5-HT _{1B}	> 3580	3240
5-HT _{1D}	> 2320	1270
5-HT _{2A}	> 7470	> 7470
5-HT _{2B}	> 6810	> 6810
5-HT _{2C}	> 8360	> 8360
5-HT ₄	> 6310	> 4120
5-HT ₅	> 6710	3320
5-HT ₆	> 5830	> 5830
5-HT ₇	33.5	19.4
α 1 肾上腺素能	> 1770	2330
α 2 肾上腺素能	> 2430	> 5290

[0281] 功能性拮抗剂分析 :cAMP 形成的测量:

[0282] 5-HT₇ 受体以功能方式耦联于 G-蛋白上,这可通过血清素和血清素能性药物在转

染 5-HT₇ 受体的 CHO 细胞中刺激 cAMP 生产的能力来测量 (Ruat 等人., Proceedings of the National Academy of Sciences(USA), 90 :8547-8551, 1993)。因此, 功能性受体活性能够通过使用商购的细胞型的、均匀的、时间分辨的荧光分析试剂盒, 例如由 Cisbio-US, Inc (Bedford, MA) 生产的试剂盒, 测量腺苷酸环化酶活性来进行测量。基本上, 并且使用由厂家提供的规程和试剂, 约 20000 个的人 5-HT₇ 受体表达用 AV-12 细胞 (如上所述) 与在对于结合分析所述的范围内的试验化合物剂量浓度一起使用。5-HT 的 EC-90 剂量响应曲线是平行测量的, 以揭示竞争性拮抗作用。还在每一个实验中测量 cAMP 标准曲线。在 Envision™ 仪器 (Perkin-Elmer, Wellesley MA) 中读取分析板之后, 该数据被标称化成标准曲线并被换算成 % 抑制率以便进行以上对于受体结合分析结果所述的数据分析。该 K_b (nM) 被计算为化合物的拮抗效力的量度。优选的化合物是具有 % 抑制率 > 75% 的那些。仍然其它优选的化合物是具有 K_b < 50nM 的那些。对实施例 4 和 25 的化合物基本上按照所述方法进行试验并且发现是分别具有约 24nM (抑制率 = 约 128%) 和 8.5nM 的 K_b 值的全拮抗剂。

[0283] 硬脑膜 (Dural) 血浆蛋白质外渗 (PPE) 的动物模型。

[0284] 硬脑膜血浆蛋白质外渗模型是成熟的偏头痛模型。试验化合物在分析条件下减少血浆蛋白质外渗到硬脑膜中的能力被认为是化合物减少或防止硬脑膜炎 (被认为是偏头痛的症状) 的能力的指标。(参见 Johnson, K. W. 等人, Neuroreport, 8(1997) 2237-2240。)

[0285] 为了分析化合物减少或防止硬脑膜血浆蛋白质外渗的能力, 雄性 Harlan Sprague-Dawley 大鼠 (250-350g) 用戊巴比妥钠 (65mg/kg, i. p.) 麻醉并放置在具有设定在 -2.5mm 的门牙托架的立体定位框架 (David Kopf Instruments) 中。在中间线矢状头皮切开之后, 2 对的双侧孔钻穿颅骨 (3.2mm 后面, 1.8 和 3.8mm 侧向, 全部坐标参照于前囟点)。成对的不锈钢刺激电极, 除尖头之外都绝缘 (Rhodes Medical Systems, Inc.), 通过在两个大脑半球中的孔下降到 9.2mm 的深度。

[0286] 试验化合物以 1mL/kg 的剂量体积经过静脉内途径 (i. v.) 给药于股静脉。在注射后的约 8 分钟, 这些动物按照剂量给予异硫氰酸荧光素 - 牛血清清蛋白 (FITC-BSA) (20mg/kg, i. v.)。FITC-BSA 用作蛋白质外渗的标记物。在试验化合物的注射后的十分钟, 左侧三叉神经节用具有 PSIU6 光电分离单元的 S48 型 Grass Instrument Stimulator (Grass-Telefactor), 在 1.0mA (5Hz, 每 200 毫秒 5 毫秒脉冲) 的电流强度下电刺激 5 分钟。

[0287] 或者, 禁食一夜的大鼠以 2mL/kg 的体积, 经由填喂法按剂量口服试验化合物。在剂量给药后的约 50 分钟, 动物被麻醉和被放入在如上所述的立体定位框架中。在 p. o. 剂量给药后的 58 分钟, 这些动物按剂量给予 FITC-BSA (20mg/kg, i. v.)。在化合物按剂量给药后的六十分钟, 对这些动物按照以上所述方法进行电刺激。

[0288] 在刺激结束后的五分钟, 这些动物通过用 40mL 的盐水放血被杀死。去掉颅骨的顶部, 从两个大脑半球中取出硬脑膜样品, 用水漂洗, 然后平直地铺展在载玻片上。一旦干燥, 这些组织用 70% 甘油 / 水溶液覆盖。

[0289] 各样品的 FITC-BSA 的量用装有光栅单色仪、分光光度计和计算机激励级的荧光显微镜 (Zeiss) 定量分析。荧光测量值是以大约 490nm 的激发波长和在约 535nm 下测量的发射强度, 在各硬脑膜样品上以 500 μm 步长在 5×5 格栅中的 25 个点上取得。测定 25 个测量值的平均和标准偏差。

[0290] 通过三叉神经节的电刺激所诱导的外渗是同侧效果（即，仅仅在刺激三叉神经节的硬脑膜的那一侧上发生）。这允许硬脑膜的另一（未刺激）半用作对照。计算在硬脑膜中从刺激侧外渗的量相对于在未刺激侧外渗的量的比率。对照动物仅仅按剂量给予盐水，得到约 2.0 的比率。相反，有效地防止在硬脑膜中从刺激侧外渗的化合物将得到约 1.0 的比率。

[0291] 优选的化合物是有效地防止外渗的那些化合物。实施例 25 的化合物基本上按照所述方法分析并且发现具有 1mg/Kg 的 ID_{100} ，得到约 1.1 的比率。

[0292] 尽管有可能在没有任何配制剂的情况下直接施用在本发明的方法中使用的化合物，但是这些化合物常常是以药物组合物的形式施用，该组合物包括作为活性成分的通式 I 的至少一种化合物或该化合物的药物学上可接受的盐，和至少一种药物学上可接受的载体、稀释剂和 / 或赋形剂。这些组合物能够通过各种途径给药，其中包括口服，鼻内，透皮，皮下，静脉内，肌内，和经肺部。此类药物组合物和制备它们的方法是现有技术中大家所熟知的。参见例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy (University of the Sciences in Philadelphia, ed., 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005)。

[0293] 组合物优选是以单位剂型配制，各剂量含有约 0.1 到约 200mg，更通常约 1.0 到约 30mg 的该活性成分。术语“单元剂型”指适合作为人和其它哺乳动物的单元剂量的物理离散单元，各个单元含有预定量的经过计算可产生所需治疗效果的活性材料，和与其相结合的至少一种合适的药物学上可接受的载体、稀释剂和 / 或赋形剂。

[0294] 化合物一般在宽的剂量范围内是有效的。例如，每天的剂量通常是在约 0.01 到约 30mg/kg 的范围内，例如在约 0.1 到约 15mg/kg/ 天的范围内，按单剂量或分剂量。然而，将会理解，实际上给药的化合物的量将由医生根据有关的情形来确定，其中包括所要治疗的症状，所选择的给药途径，给药的实际化合物，各患者的年龄、体重和响应程度，以及患者症状的严重程度，所以以上剂量范围无论如何不希望限制本发明的范围。在有些情况下低于以上的下限的剂量水平可以是足够的，而在其它情况下可以使用仍然更大的剂量。

[0295] 为了在本发明的方法中使用的化合物的给药所使用的配制剂的类型是由所使用的具体化合物，从所选择的给药途径预期的药物动力学分布的类型，以及患者的状况决定的。