



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105073748 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201480013590. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 03. 11

C07D 471/04(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 487/04(2006. 01)

13158724. 8 2013. 03. 12 EP

A61K 31/437(2006. 01)

A61K 31/407(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/5517(2006. 01)

2015. 09. 10

A61P 29/00(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/054631 2014. 03. 11

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/139978 EN 2014. 09. 18

(71) 申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 热罗姆·埃尔特 丹尼尔·洪齐格

帕特里齐奥·马太 哈拉尔德·莫塞

唐国志 王利莎

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 吴小明 王旭

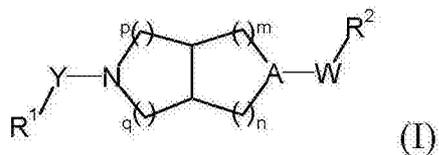
权利要求书6页 说明书54页

(54) 发明名称

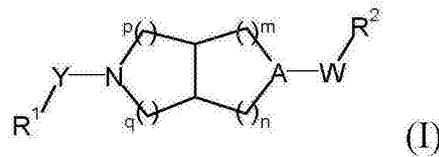
作为自分泌运动因子抑制剂的新型八氢-吡咯并 [3, 4-c]- 吡咯衍生物及其类似物

(57) 摘要

本发明提供具有通式 (I) 的新化合物、包括所述化合物的组合物和使用所述化合物的方法, 其中 R¹、Y、A、W、R²、m、n、p 和 q 如本文所述。



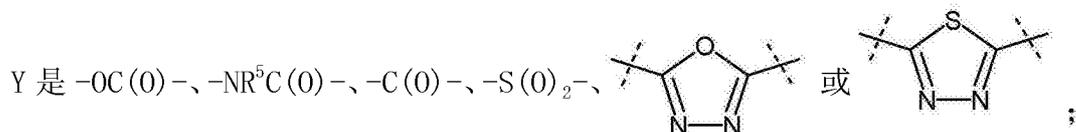
1. 式 (I) 的化合物



其中

R^1 是取代的环烷基、取代的环烷基烷基、取代的苯基、取代的苯基烷基、取代的苯氧基烷基、取代的苯基环烷基、取代的苯基烯基、取代的苯基炔基、取代的萘基、取代的萘基烷基、取代的萘氧基烷基、取代的萘基烯基、取代的吡啶基、取代的吡啶基烷基、取代的吡啶基烯基、取代的吡啶基炔基、取代的噻吩基、取代的噻吩基烷基、取代的噻吩基烯基、取代的噻吩基炔基、取代的吡咯基、取代的喹啉基、取代的异喹啉基、取代的 2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基、取代的 1H-吡啶-2-基或取代的苯并呋喃-2-基, 其中取代的环烷基、取代的环烷基烷基、取代的苯基、取代的苯基烷基、取代的苯氧基烷基、取代的苯基环烷基、取代的苯基烯基、取代的苯基炔基、取代的萘基、取代的萘基烷基、取代的萘氧基烷基、取代的萘基烯基、取代的吡啶基、取代的吡啶基烷基、取代的吡啶基烯基、取代的吡啶基炔基、取代的噻吩基、取代的噻吩基烷基、取代的噻吩基烯基、取代的噻吩基炔基、取代的吡咯基、取代的喹啉基、取代的异喹啉基、取代的 2,3-二氢-1H-异吡啶-2-基、取代的 1H-吡啶-2-基和取代的苯并呋喃-2-基被 R^7 、 R^8 和 R^9 取代;

R^2 是取代的苯基、取代的吡啶基、取代的吡咯基、氧代二氢吡啶基或取代的噻吩基, 其中取代的苯基、取代的吡啶基、取代的吡咯基和取代的噻吩基被 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 取代;



A 是 $-\text{N}-$ 或 $\text{CH}-$;

W 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^6-$ 、 $-\text{C}(O)-$ 、 $-\text{S}(O)_2-$ 、或 $-\text{CR}^3\text{R}^4-$;

R^3 和 R^4 独立地选自 H、卤素、烷基和环烷基 ;

R^5 和 R^6 独立地选自 H、烷基和环烷基 ;

R^7 、 R^8 和 R^9 独立地选自 H、烷基、羟基烷基、卤代烷基、羟基卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、环烷氧基、环烷氧基烷基、环烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤代烷氧基、烷氧基卤代烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、苯基、取代的苯基、吡啶基、取代的吡啶基、卤素、羟基、氰基、烷硫基、卤代烷硫基、环烷硫基、烷基亚磺酰基、卤代烷基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、取代的氨基磺酰基、取代的氨基和取代的氨基烷基, 其中取代的氨基磺酰基、取代的氨基和取代的氨基烷基在氮原子上被一至两个独立地选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烷基羰基和环烷基羰基的取代基取代, 并且其中取代的苯基和取代的吡啶基任选地被一至三个独立地选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代, 其中 R^7 、 R^8 和 R^9 中的至少一个不是 H ;

R^{10} 是取代的氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰基氨基、烷基磺酰基氨基、取代的氨基、羧

基、氰基、羟基或四唑基,其中取代的氨基在氮原子上被一至两个独立地选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、羟基烷基和烷氧基烷基的取代基取代;

R^{11} 和 R^{12} 独立地选自 H、烷基、环烷基、烷氧基、卤素和卤代烷基;

m、n、p 和 q 独立地选自 1 或 2;

或药用盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物,其中 R^1 是取代的苯基、取代的苯基烷基、取代的苯基烯基、取代的萘基、取代的吡啶基、取代的喹啉基、或取代的异喹啉基,其中取代的苯基、取代的苯基烷基、取代的苯基烯基、取代的萘基、取代的吡啶基、取代的喹啉基和取代的异喹啉基被 R^7 、 R^8 和 R^9 取代。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物,其中 R^1 是被 R^7 、 R^8 和 R^9 取代的苯基烷基。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的化合物,其中 R^1 是 3,5-二氯苯基,4-三氟甲氧基苯基或 4-三氟甲氧基苯乙基。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物,其中 R^2 是取代的苯基或取代的吡啶基,其中取代的苯基和取代的吡啶基被 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 取代。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物,其中 R^2 是苯基被 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 取代的苯基。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的化合物,其中 R^2 是 4-氨基磺酰基苯基,3-氟-4-氨基磺酰基苯基,3-氨基磺酰基吡啶-6-基或 2-氨基磺酰基吡啶-5-基。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的化合物,其中 Y 是 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)-$ 。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物,其中 A 是 $-N-$ 。

10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物,其中 W 是 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物,其中 W 是 $-C(O)-$ 。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物,其中 R^7 、 R^8 和 R^9 独立地选自 H、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、烷基磺酰基和被一个卤素取代的苯基,并且其中 R^7 、 R^8 和 R^9 中至少一个不是 H。

13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的化合物,其中 R^7 是烷氧基、卤代烷氧基、卤素或被一个卤素取代的苯基。

14. 根据权利要求 1 至 13 中任一项所述的化合物,其中 R^7 是卤代烷氧基或卤素。

15. 根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的化合物,其中 R^8 是 H、卤素或烷基磺酰基。

16. 根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的化合物,其中 R^8 是 H 或卤素。

17. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物,其中 R^9 是 H。

18. 根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的化合物,其中 R^{10} 是氨基磺酰基。

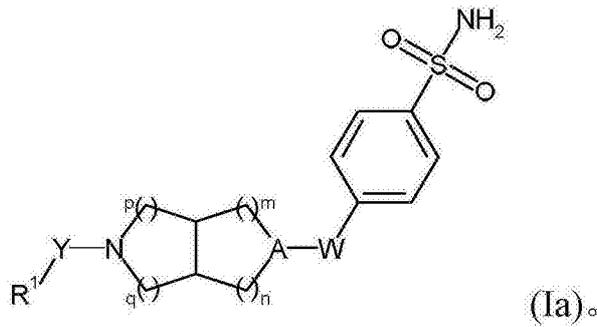
19. 根据权利要求 1 至 18 中任一项所述的化合物,其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自 H、烷基和卤素。

20. 根据权利要求 1 至 19 中任一项所述的化合物,其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自 H 和卤素。

21. 根据权利要求 1 至 20 中任一项所述的化合物,其中 m 和 n 是 1。

22. 根据权利要求 1 至 21 中任一项所述的化合物,其中 m、n、p 和 q 是 1。

23. 根据权利要求 1 至 22 中任一项所述的式 (Ia) 的化合物



24. 根据权利要求 1 至 23 中任一项所述的化合物,所述化合物选自

(3aR, 6aS)-5-(4-(N-甲基磺酰)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

(3aR, 6aS)-5-(5-羟基吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

(3aR, 6aS)-5-(4-羟基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

反式-2-(4-氨基磺酰苯甲酰基)六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

(3aR, 6aS)-5-(5-氨基磺酰噁吩-2-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

(3aR, 6aS)-5-(4-氨基磺酰苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

(3aR, 6aS)-5-(4-氨基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

(3aR, 6aS)-5-(5-氨基吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

(3aR, 6aS)-5-(4-氰基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

(3aR, 6aS)-5-(4-(甲氧基羰基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

4-[(3aS, 8aR)-6-[(E)-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酰基]-八氢-吡咯并[3,4-d]氮杂萘-2-羰基]-苯磺酰胺;

(3aS, 6aS)-5-(3-氟-4-氨基磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯;

(3aS, 6aS)-5-(6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯;

(3aS, 6aS)-5-(5-氨基磺酰-吡啶-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯;

(3aS, 6aS)-5-(1-甲基-4-氨基磺酰-1H-吡咯-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯;

(3aS, 6aS)-5-(1-甲基-5-氨磺酰-1H-吡咯-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯;

(3aS, 6aS)-5-(6-氨磺酰-吡啶-3-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯;

(3aS, 6aS)-5-(5-羟基-吡啶-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯;

(3aS, 6aS)-5-(4-羟基-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯;

(3aR, 6aS)-5-(4-乙酰氨基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

(3aR, 6aS)-5-(5-乙酰氨基吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

(3aR, 6aS)-5-(4-氨磺酰苯基磺酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

(3aR, 6aS)-5-(4-(1H-四唑-5-基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

4-((3aR, 6aS)-5-((3,5-二氯苄氧基)羰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯甲酸;

(3aR, 6aS)-5-(5-(甲基亚磺酰氨基)吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

(3aS, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸3-氯-5-甲磺酰基-苄酯;

(3aR, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸2-氟-4-三氟甲氧基-苄酯;

(3aR, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯;

(3aS, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯;

4-((3aR, 6aR)-5-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-苯磺酰胺;

4-((3aR, 6aR)-5-[(E)-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-苯磺酰胺;

4-[(3aR, 6aS)-5-(4-异丙氧基-萘-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺;

4-((3aR, 6aS)-5-[1-(2,2,2-三氟-乙氧基)-异喹啉-3-羰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-苯磺酰胺;

4-[(3aR, 6aS)-5-(1-甲基-5-三氟甲氧基-1H-咪唑-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺;

4-[(3aR, 6aS)-5-(4-异丙氧基-喹啉-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基]

基]-苯磺酰胺；

4-[(3aS, 6aR)-5-(4'-氯-联苯-4-羰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺；

4-[(3aS, 6aR)-5-[3-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺；

4-[(3aS, 6aR)-5-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺；

4-[(3aR, 6aR)-5-(3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)丙酰基)八氢吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-羰基)苯磺酰胺；

(+)-反式-2-(4-氨磺酰苯甲酰基)六氢-1H-吡咯并[3, 4-c]吡啶-5(6H)-甲酸 3, 5-二氯苄酯；

(-)-反式-2-(4-氨磺酰苯甲酰基)六氢-1H-吡咯并[3, 4-c]吡啶-5(6H)-甲酸 3, 5-二氯苄酯；

(3aS, 6aS)-5-(2-氟-4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯；

5-[(3aR, 6aR)-5-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-羰基]-吡啶-2-磺酰胺；

5-[(3aS, 6aS)-5-(4-乙氧基喹啉-2-羰基)八氢吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-羰基)吡啶-2-磺酰胺；

(3aS, 6aS)-5-(3-氟-4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸 4-氰基-2-(2, 2-二甲基-丙酰基氨基)-苄酯；

(3aS, 6aS)-5-(6-氨磺酰-吡啶-3-羰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸 4-氰基-2-(2, 2-二甲基-丙酰基氨基)-苄酯；

(3aS, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸 4-氰基-2-(2, 2-二甲基-丙酰基氨基)-苄酯；

(3aS, 6aS)-5-(2-氟-4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸 4-氰基-2-(2, 2-二甲基-丙酰基氨基)-苄酯；

(3aS, 6aS)-5-(5-氨磺酰-吡啶-2-羰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸 4-氰基-2-(2, 2-二甲基-丙酰基氨基)-苄酯；

及其药用盐。

25. 根据权利要求 1 至 24 中任一项所述的化合物, 所述化合物选自

(3aR, 6aS)-5-(4-氨磺酰苯甲酰基)六氢吡咯并[3, 4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3, 5-二氯苄酯；

(3aS, 6aS)-5-(3-氟-4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯；

(3aS, 6aS)-5-(5-氨磺酰-吡啶-2-羰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯；

(3aS, 6aS)-5-(6-氨磺酰-吡啶-3-羰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯；

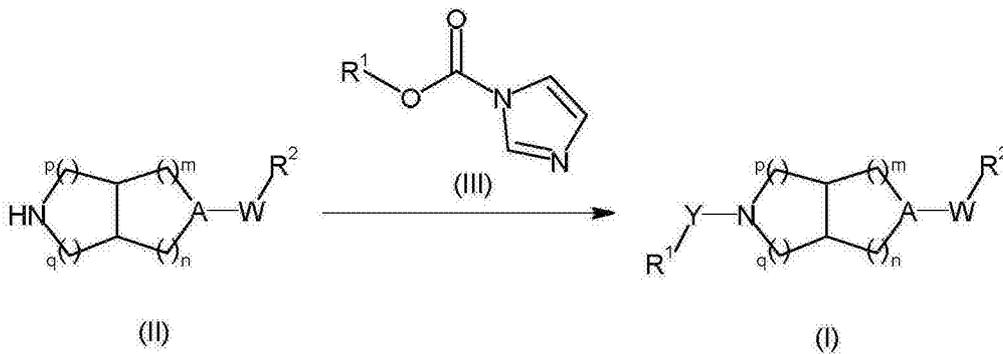
(3aS, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯;

4-[(3aR, 6aR)-5-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺;

(3aS, 6aS)-5-(5-氨磺酰-吡啶-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-氰基-2-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-苄酯;

及其药用盐。

26. 一种制备根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括在式 (III) 的化合物的存在下式 (II) 的化合物反应,其中 R^1 、 R^2 、A、W、m、n、p 和 q 如上文所定义, Y 是 $-OC(O)-$



27. 根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的化合物,所述化合物用作治疗活性物质。

28. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的化合物和治疗惰性载体。

29. 根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的化合物用于治疗或预防肾脏病症、肝脏病症、炎症、神经系统病症、纤维变性疾病以及急性和慢性器官移植排斥反应的用途。

30. 根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的化合物,所述化合物用于治疗或预防肾脏病症、肝脏病症、炎症、神经系统病症、纤维变性疾病以及急性和慢性器官移植排斥反应。

31. 根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防肾脏病症、肝脏病症、炎症、神经系统病症、纤维变性疾病以及急性和慢性器官移植排斥反应。

32. 一种用于治疗或预防选自以下组成的组的肾脏病症的方法:肾脏病症、肝脏病症、炎症、神经系统病症、纤维变性疾病以及急性和慢性器官移植排斥反应,所述方法包括施用有效量的根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的化合物。

33. 根据权利要求 26 所述的方法制备的根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的化合物。

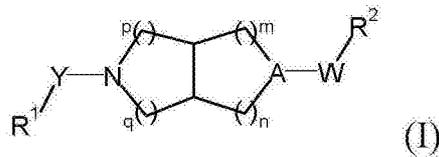
34. 如上所述的本发明。

作为自分泌运动因子抑制剂的新型八氢 - 吡咯并 [3, 4-c]- 吡咯衍生物及其类似物

[0001] 本发明涉及可用于哺乳动物中的治疗或预防的有机化合物, 并且特别涉及自分泌运动因子 (autotaxin) (ATX) 抑制剂, 其是溶血磷脂酸 (LPA) 生产的抑制剂, 并且因此是 LPA 水平和相关信号传导的调节剂, 用于肾脏病症、肝脏病症、炎症、神经系统病症、呼吸系统病症、血管和心血管病症、纤维变性疾病、癌症、眼病症、代谢病症、胆汁淤积性 (cholestatic) 及其他形式的慢性瘙痒症 (pruritus) 以及急性和慢性器官移植排斥反应的治疗或预防。

[0002] 本发明提供新型的式 (I) 化合物

[0003]



[0004] 其中

[0005] R^1 是取代的环烷基、取代的环烷基烷基、取代的苯基、取代的苯基烷基、取代的苯氧基烷基、取代的苯基环烷基、取代的苯基烯基、取代的苯基炔基、取代的萘基、取代的萘基烷基、取代的萘氧基烷基、取代的萘基烯基、取代的吡啶基、取代的吡啶基烷基、取代的吡啶基烯基、取代的吡啶基炔基、取代的噻吩基、取代的噻吩基烷基、取代的噻吩基烯基、取代的噻吩基炔基、取代的咪唑基、取代的咪唑基烷基、取代的咪唑基烯基、取代的咪唑基炔基、取代的异咪唑基、取代的 2, 3- 二氢 -1H- 异咪唑 -2- 基、取代的 1H- 咪唑 -2- 基或取代的苯并呋喃 -2- 基, 其中取代的环烷基、取代的环烷基烷基、取代的苯基、取代的苯基烷基、取代的苯氧基烷基、取代的苯基环烷基、取代的苯基烯基、取代的苯基炔基、取代的萘基、取代的萘基烷基、取代的萘氧基烷基、取代的萘基烯基、取代的吡啶基、取代的吡啶基烷基、取代的吡啶基烯基、取代的吡啶基炔基、取代的噻吩基、取代的噻吩基烷基、取代的噻吩基烯基、取代的噻吩基炔基、取代的咪唑基、取代的咪唑基烷基、取代的咪唑基烯基、取代的咪唑基炔基、取代的异咪唑基、取代的 2, 3- 二氢 -1H- 异咪唑 -2- 基、取代的 1H- 咪唑 -2- 基和取代的苯并呋喃 -2- 基被 R^7 、 R^8 和 R^9 取代;

[0006] R^2 是取代的苯基、取代的吡啶基、取代的吡咯基、氧代二氢吡啶基或取代的噻吩基, 其中取代的苯基、取代的吡啶基、取代的吡咯基和取代的噻吩基被 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 取代;

[0007] Y 是 $-OC(O)-$ 、 $-NR^5C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、



[0008] A 是 $-N-$ 或 $CH-$;

[0009] W 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、or $-CR^3R^4-$;

[0010] R^3 和 R^4 独立地选自 H、卤素、烷基和环烷基;

[0011] R^5 和 R^6 独立地选自 H、烷基和环烷基;

[0012] R^7 、 R^8 和 R^9 独立地选自 H、烷基、羟基烷基、卤代烷基、羟基卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷氧基、环烷基氧基、环烷基氧基烷基、环烷基烷氧基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、

卤代烷氧基、烷氧基卤代烷基、烷氧基烷氧基、烷氧基烷氧基烷基、苯基、取代的苯基、吡啶基、取代的吡啶基、卤素、羟基、氰基、烷硫基、卤代烷硫基、环烷硫基、烷基亚磺酰基、卤代烷基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、卤代烷基磺酰基、环烷基磺酰基、取代的氨基磺酰基、取代的氨基和取代的氨基烷基,其中取代的氨基磺酰基、取代的氨基和取代的氨基烷基在氮原子上被一至两个独立地选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、烷基羰基和环烷基羰基的取代基取代,并且其中取代的苯基和取代的吡啶基任选地被一至三个独立地选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基取代,其中 R^7 、 R^8 和 R^9 中的至少一个不是 H;

[0013] R^{10} 是取代的氨基磺酰基、烷氧基羰基、烷基羰基氨基、烷基磺酰基氨基、取代的氨基、羧基、氰基、羟基或四唑基,其中取代的氨基在氮原子上被一至两个独立地选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、羟基烷基和烷氧基烷基取代基取代;

[0014] R^{11} 和 R^{12} 独立地选自 H、烷基、环烷基、烷氧基、卤素和卤代烷基;

[0015] m、n、p 和 q 独立地选自 1 或 2;

[0016] 或药用盐。

[0017] 自分泌运动因子 (ATX) 是一种也称作外核苷酸焦磷酸酶 / 磷酸二酯酶 2 或溶血磷脂酶 D 的分泌型酶,其对于将溶血磷脂酰胆碱 (LPC) 转化为生物活性的信号分子溶血磷脂酸 (LPA) 而言是重要的。已经表明,血浆 LPA 水平与 ATX 活性良好地相关,并且因此相信 ATX 是胞外 LPA 的重要来源。早期用原型 ATX 抑制剂的实验已经证实了,这样的化合物能够抑制在小鼠血浆中的 LPA 合成活性。在 1970 年代和 1980 年代早期进行的工作证明了,LPA 可以引起各种各样的细胞响应;包括平滑肌细胞收缩、血小板活化、细胞增殖、趋化性等等。LPA 经由向若干 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 发出信号来介导它的效果;第一批成员最初被表示为 Edg (内皮细胞分化基因) 受体或心室区基因 -1 (vzg-1),但现在称为 LPA 受体。现在,原型群由 LPA1/Edg-2/VZG-1、LPA2/Edg-4 和 LPA3/Edg-7 组成。最近,已经描述了三种附加的 LPA 受体 LPA4/p2y9/GPR23、LPA5/GPR92 和 LPA6/p2Y5,它们与原型 LPA1-3 受体相关相比,更加紧密地与核苷酸选择性嘌呤能受体相关。ATX-LPA 信号轴涉及多种多样的生理和病理生理功能,包括例如,神经系统功能、血管发育、心血管生理学、繁殖、免疫系统功能、慢性炎症、肿瘤转移和进展、器官纤维变性及肥胖症 (obesity) 和 / 或其他代谢疾病如糖尿病 (diabetes mellitus)。因此,提高的 ATX 活性和 / 或提高的 LPA 水平,改变的 LPA 受体表达和改变的对 LPA 的响应可以有助于与 ATX/LPA 轴相关的大量不同的病理生理病症的引发、进展和 / 或结果。

[0018] 按照本发明,可以使用式 (I) 化合物或它们的药用盐和酯用于治疗或预防与自分泌运动因子的活性和 / 或溶血磷脂酸 (LPA) 的生物活性相关的疾病、障碍或病症。

[0019] 本文的式 (I) 化合物或它们的药用盐和酯抑制自分泌运动因子活性,并且因此抑制 LPA 生产和调节 LPA 水平及相关的信号。本文所述的自分泌运动因子抑制剂可用于治疗或预防疾病或病症的药剂;在所述疾病或病症中,ATX 活性和 / 或 LPA 信号参与、涉及所述疾病的病原学或病理学,或者以其他方式与所述疾病的至少一种症状相关。ATX-LPA 轴已经参与在血管发生、慢性炎症、自体免疫疾病、纤维变性疾病、癌症和肿瘤转移和进展、眼病症、代谢病症如肥胖症和 / 或糖尿病、病症如胆汁淤积性或其他形式的慢性瘙痒症以及急性和慢性器官移植排斥反应中。

[0020] 本发明的目的是式 (I) 化合物和它们的上述的盐和酯, 以及它们作为治疗活性物质的用途, 用于制备所述化合物的方法, 中间体, 药用组合物, 含有所述化合物的药物, 它们的药用盐或酯, 所述化合物、盐或酯用于治疗或预防以下各项的用途: 与 ATX 活性和 / 或溶血磷脂酸 (LPA) 的生物活性相关的障碍或病症, 特别是治疗或预防肾脏病症、肝脏病症、炎症、神经系统病症、呼吸系统病症、血管和心血管病症、纤维变性疾病、癌症、眼病症、代谢病症、胆汁淤积性及其他形式的慢性瘙痒症以及急性和慢性器官移植排斥反应, 以及所述化合物、盐或酯用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗或预防肾脏病症、肝脏病症、炎症、神经系统病症、呼吸系统病症、血管和心血管病症、纤维变性疾病、癌症、眼病症、代谢病症、胆汁淤积性及其他形式的慢性瘙痒症以及急性和慢性器官移植排斥反应。

[0021] 术语“烯基”表示具有 2 至 7 个碳原子与至少一个双键的一价直链或支链烃基。在特别的实施方案中, 烯基具有 2 至 4 个碳原子与至少一个双键。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、丙-2-烯基、异丙烯基、正丁烯基和异丁烯基。特别的烯基是乙烯基。

[0022] 术语“烷氧基”表示式 $-O-R'$ 的基团, 其中 R' 是烷基。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。特别的烷氧基包括异丙氧基。

[0023] 术语“烷氧基烷氧基”表示烷氧基, 其中该烷氧基的氢原子中的至少一个已经被另一个烷氧基代替。烷氧基烷氧基的实例包括甲氧基甲氧基、乙氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、乙氧基乙氧基、甲氧基丙氧基和乙氧基丙氧基。特别的烷氧基烷氧基包括甲氧基甲氧基和甲氧基乙氧基。

[0024] 术语“烷氧基烷氧基烷基”表示烷基, 其中该烷基的氢原子中的至少一个已经被烷氧基烷氧基代替。烷氧基烷氧基烷基的实例包括甲氧基甲氧基甲基、乙氧基甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、乙氧基乙氧基甲基、甲氧基丙氧基甲基、乙氧基丙氧基甲基、甲氧基甲氧基乙基、乙氧基甲氧基乙基、甲氧基乙氧基乙基、乙氧基乙氧基乙基、甲氧基丙氧基乙基和乙氧基丙氧基乙基。

[0025] 术语“烷氧基烷基”表示烷基, 其中该烷基的氢原子中的至少一个已经被烷氧基代替。示例性的烷氧基烷基包括甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基丙基和异丙氧基甲基。特别的烷氧基烷基包括甲氧基甲基、甲氧基乙基和异丙氧基甲基。

[0026] 术语“烷氧基羰基”表示式 $-C(O)-R'$ 的基团, 其中 R' 是烷氧基。烷氧基羰基的实例包括式 $-C(O)-R'$ 的基团, 其中 R' 是甲氧基或乙氧基。特定的烷氧基羰基包括式 $-C(O)-R'$ 的基团, 其中 R' 是甲氧基。

[0027] 术语“烷氧基卤代烷基”表示卤代烷基, 其中卤代烷基的至少一个氢原子被烷氧基替代。示例性的烷氧基烷基包括甲氧基三氟乙基、乙氧基三氟乙基、甲氧基三氟丙基和乙氧基三氟丙基。

[0028] 术语“烷基”表示 1 至 12 个碳原子的一价直链或支链的饱和烃基。在特别的实施方案中, 烷基具有 1 至 7 个碳原子, 且在更特别的实施方案中具有 1 至 4 个碳原子。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基和仲丁基、戊基。特别的烷基包括甲基、乙基、丙基和异丙基。更特别的烷基是甲基。

[0029] 术语“烷基羰基”表示式 $-C(O)-R'$ 的基团, 其中 R' 是烷基。烷基羰基的实例包括

式 $-C(O)-R'$ 的基团,其中 R' 是甲基或乙基。特别的烷基羰基包括式 $-C(O)-R'$ 的基团,其中 R' 是甲基。

[0030] 术语“烷基羰基氨基”表示式 $-NH-C(O)-R'$ 的基团,其中 R' 是烷基。烷基羰基氨基的实例包括式 $-NH-C(O)-R'$ 的基团,其中 R' 是甲基或乙基。特别的烷基羰基氨基包括式 $-NH-C(O)-R'$ 的基团,其中 R' 是甲基。

[0031] 术语“烷硫基”表示式 $-S-R'$ 的基团,其中 R' 是烷基。烷硫基的实例包括式 $-S-R'$ 的基团,其中 R' 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。特别的烷硫基包括式 $-S-R'$ 的基团,其中 R' 是甲基。

[0032] 术语“烷基亚磺酰基”表示式 $-S(O)-R'$ 的基团,其中 R' 是烷基。烷基亚磺酰基的实例包括式 $-S(O)-R'$ 的基团,其中 R' 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。特别的烷基亚磺酰基包括式 $-S(O)-R'$ 的基团,其中 R' 是甲基。

[0033] 术语“烷基磺酰基”表示式 $-S(O)_2-R'$ 的基团,其中 R' 是烷基。烷基磺酰基的实例包括式 $-S(O)_2-R'$ 的基团,其中 R' 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。特别地烷基磺酰基包括式 $-S(O)_2-R'$ 的基团,其中 R' 是甲基。

[0034] 术语“烷基磺酰基氨基”表示式 $-NH-S(O)_2-R'$ 的基团,其中 R' 是烷基。烷基磺酰基氨基的实例包括式 $-NH-S(O)_2-R'$ 的基团,其中 R' 是甲基或乙基。特别地烷基磺酰基氨基包括式 $-NH-S(O)_2-R'$ 的基团,其中 R' 是甲基。

[0035] 术语“氨基”表示 $-NH_2$ 基团。

[0036] 术语“氨基烷基”表示烷基,其中烷基的至少一个氢原子被氨基替代。氨基烷基的实例包括氨基甲基、氨基乙基、氨基-1-甲基-乙基、氨基丙基、氨基甲基丙基和氨基丙基。特别的实例是氨基甲基和氨基乙基。

[0037] 术语“氨基磺酰基”表示 $-S(O)_2-NH_2$ 基团。

[0038] 术语“羰基”表示 $-C(O)-$ 基团。

[0039] 术语“羧基”表示 $-COOH$ 基团。

[0040] 术语“氰基”表示 $-C \equiv N$ 基团。

[0041] 术语“环烷氧基”表示式 $-O-R'$ 的基团,其中 R' 是环烷基。环烷氧基的实例包括环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基和环辛氧基。特别的环烷氧基是环丙氧基。

[0042] 术语“环烷氧基烷基”表示烷基,其中该烷基的氢原子中的至少一个已经被环烷氧基代替。环烷氧基烷基的实例包括环丙氧基甲基、环丙氧基乙基、环丁氧基甲基、环丁氧基乙基、环戊氧基甲基、环戊氧基乙基、环己氧基甲基、环己氧基乙基、环庚氧基甲基、环庚氧基乙基、环辛氧基甲基和环辛氧基乙基。

[0043] 术语“环烷基”表示 3 至 10 个环碳原子的一价饱和单环或双环烷基。在特别的实施方案中,环烷基表示 3 至 8 个环碳原子的一价饱和单环烷基。双环表示由具有两个共同碳原子的两个饱和碳环组成的环系。单环环烷基的实例是环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。双环环烷基的实例是双环 [2.2.1] 庚基 (heptanyl) 或双环 [2.2.2] 辛基。特别的单环环烷基是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。更特别的单环环烷基是环丙基。

[0044] 术语“环烷基烷氧基”表示烷氧基,其中该烷氧基的氢原子中的至少一个已经被环烷基代替。环烷基烷氧基的实例包括环丙基甲氧基、环丁基甲氧基、环戊基甲氧基、环己基

甲氧基、环庚基甲氧基和环辛基甲氧基。

[0045] 术语“环烷基烷氧基烷基”表示烷基，其中该烷基的氢原子中的至少一个已经被环烷基烷氧基代替。环烷基烷氧基烷基的实例包括环丙基甲氧基甲基、环丙基甲氧基乙基、环丁基甲氧基甲基、环丁基甲氧基乙基、环戊基甲氧基乙基、环戊基甲氧基乙基、环己基甲氧基甲基、环己基甲氧基乙基、环庚基甲氧基甲基、环庚基甲氧基乙基、环辛基甲氧基甲基和环辛基甲氧基乙基。

[0046] 术语“环烷基烷基”表示烷基，其中该烷基的氢原子中的至少一个已经被环烷基代替。环烷基烷基的实例包括环丙基甲基、环丙基乙基、环丙基丁基、环丁基丙基、2-环丙基丁基、环戊基丁基、环己基甲基、环己基乙基、双环 [4. 1. 0] 庚基甲基、双环 [4. 1. 0] 庚基乙基、双环 [2. 2. 2] 辛基甲基、双环 [2. 2. 2] 辛基乙基、金刚烷基甲基和金刚烷基乙基。环烷基烷基的特别实例是环己基甲基、环己基乙基、双环 [4. 1. 0] 庚基甲基、双环 [4. 1. 0] 庚基乙基、双环 [2. 2. 2] 辛基甲基、双环 [2. 2. 2] 辛基乙基、金刚烷基甲基和金刚烷基乙基。环烷基烷基的进一步特别实例是环己基甲基、环己基乙基、双环 [4. 1. 0] 庚基甲基、双环 [2. 2. 2] 辛基甲基、金刚烷基甲基和金刚烷基乙基。

[0047] 术语“环烷基羰基”，式 $-C(O)-R'$ 的基团，其中 R' 是环烷基。环烷基羰基的实例包括式 $-C(O)-R'$ 的基团，其中 R' 是环丙基。

[0048] 术语“环烷基硫基”表示式 $-S-R'$ 的基团，其中 R' 是环烷基。环烷基硫基的实例包括式 $-S-R'$ 的基团，其中 R' 是环丙基。

[0049] 术语“环烷基亚磺酰基”表示式 $-S(O)-R'$ 的基团，其中 R' 是环烷基。环烷基亚磺酰基的实例包括式 $-S(O)-R'$ 的基团，其中 R' 是环丙基。

[0050] 术语“环烷基磺酰基”表示式 $-S(O)_2-R'$ 的基团，其中 R' 是环烷基。环烷基磺酰基的实例包括式 $-S(O)_2-R'$ 的基团，其中 R' 是环丙基。

[0051] 术语“卤代烷氧基”表示烷氧基，其中该烷氧基的氢原子中的至少一个已经被相同或不同的卤素原子代替。术语“全卤代烷氧基”表示烷氧基，其中该烷氧基的全部氢原子已经被相同或不同的卤素原子代替。卤代烷氧基的实例包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、三氟甲基乙氧基、三氟二甲基乙氧基和五氟乙氧基。特别的卤代烷氧基是三氟甲氧基。

[0052] 术语“卤代烷基”表示烷基，其中该烷基的氢原子中的至少一个已经被相同或不同的卤素原子代替。术语“全卤代烷基”表示烷基，其中该烷基的全部氢原子已经被相同或不同的卤素原子代替。卤代烷基的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、三氟甲基乙基和五氟乙基。特别的卤代烷基是三氟甲基。

[0053] 术语“卤代烷基硫基”表示式 $-S-R'$ 的基团，其中 R' 是卤代烷基。卤代烷基硫基的实例包括式 $-S-R'$ 的基团，其中 R' 是三氟甲基。

[0054] 术语“卤代烷基亚磺酰基”表示式 $-S(O)-R'$ 的基团，其中 R' 是卤代烷基。卤代烷基亚磺酰基的实例包括式 $-S(O)-R'$ 的基团，其中 R' 是三氟甲基。

[0055] 术语“卤代烷基磺酰基”表示式 $-S(O)_2-R'$ 的基团，其中 R' 是卤代烷基。卤代烷基磺酰基的实例包括式 $-S(O)_2-R'$ 的基团，其中 R' 是三氟甲基。

[0056] 术语“卤素”和“卤代”在本文中可交换地使用，且表示氟、氯、溴或碘。特别的卤素是氯和氟。

[0057] 术语“羟基”表示 -OH 基团。

[0058] 术语“羟基烷基”表示烷基，其中该烷基的氢原子中的至少一个已经被羟基代替。羟基烷基的实例包括羟甲基、羟乙基、羟基-1-甲基-乙基、羟丙基、羟甲基丙基和二羟丙基。具体实例是羟甲基和羟乙基。

[0059] 术语“羟基卤代烷基”表示卤代烷基，其中卤代烷基的至少一个氢原子被羟基替代。示例性的羟基卤代烷基包括羟基三氟乙基和羟基三氟丙基。特别的羟基卤代烷基包括羟基三氟乙基。

[0060] 术语“萘基烯基”表示烯基，其中烯基的至少一个氢原子被萘基替代。特别的萘基烯基是萘基乙烯基。

[0061] 术语“萘基烷基”表示烷基，其中烷基的至少一个氢原子被萘基替代。特别的萘基烷基是萘基甲基、萘基乙基和萘基丙基。

[0062] 术语“萘氧基烷基”表示烷基，其中烷基的至少一个氢原子被萘氧基替代。示例性的萘氧基烷基包括萘氧基甲基、萘氧基乙基和萘氧基丙基。

[0063] 术语“苯氧基”表示式 -O-R' 的基团，其中 R' 是苯基。

[0064] 术语“苯氧基烷基”表示烷基，其中该烷基的氢原子中的至少一个已经被苯氧基代替。示例性的苯氧基烷基包括苯氧基甲基、苯氧基乙基和苯氧基丙基。特别的烷氧基烷基是苯氧基甲基。

[0065] 术语“苯基烯基”表示烯基，其中该烯基的氢原子中的至少一个已经被苯基代替。特别的苯基烯基是苯基乙烯基。

[0066] 术语“苯基烷基”表示烷基，其中该烷基的氢原子中的至少一个已经被苯基代替。特别的苯基烷基是苄基、苯乙基和苯基丙基。更特别的苯基烷基是苄基和苯乙基。更特别的苯基烷基是苄基。

[0067] 术语“苯基炔基”表示炔基，其中该炔基的氢原子中的至少一个已经被苯基代替。特别的苯基炔基是苯基乙炔基。

[0068] 术语“苯基环烷基”表示环烷基，其中该环烷基的氢原子中的至少一个已经被苯基代替。特别的苯基环烷基是苯基环丙基。

[0069] 术语“吡啶基烯基”表示烯基，其中该烯基的氢原子中的至少一个已经被吡啶基代替。特别的吡啶基烯基是吡啶基乙烯基。

[0070] 术语“吡啶基烷基”表示烷基，其中该烷基的氢原子中的至少一个已经被吡啶基代替。特别的吡啶基烷基是吡啶基甲基、吡啶基乙基和吡啶基丙基。更特别的吡啶基烷基是吡啶基乙基。

[0071] 术语“吡啶基炔基”表示炔基，其中该炔基的氢原子中的至少一个已经被吡啶基代替。特别的吡啶基炔基是吡啶基乙炔基。

[0072] 术语“噻吩基烯基”表示烯基，其中该烯基的氢原子中的至少一个已经被噻吩基代替。特别的噻吩基烯基是噻吩基乙烯基。

[0073] 术语“噻吩基烷基”表示烷基，其中该烷基的氢原子中的至少一个已经被噻吩基代替。特别的噻吩基烷基是噻吩基甲基、噻吩基乙基和噻吩基丙基。更特别的噻吩基烷基是噻吩基甲基。

[0074] 术语“噻吩基炔基”表示炔基，其中该炔基的氢原子中的至少一个已经被噻吩基代

替。特别的噻吩基炔基是噻吩基乙炔基。

[0075] 术语“药用盐”是指保持游离碱或游离酸的生物学效用和性质的那些盐,它们不是在生物学或其他方面不适宜的。所述盐与以下酸形成:无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,特别是盐酸,以及有机酸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰半胱氨酸等。此外,可以通过向游离酸中加入无机碱或有机碱来制备这些盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下各项的盐:伯、仲和叔胺,取代的胺,包括天然存在的取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂,如异丙胺,三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚亚胺树脂等。特别的式(I)化合物的药用盐是钠盐和钾盐。

[0076] “药用酯”是指通式(I)的化合物可以在官能团处衍生以提供能够在体内转化回母体化合物的衍生物。这样的化合物的实例包括生理学上可接受的且在代谢上不稳定的酯衍生物,如甲氧基甲酯,甲硫基甲酯和新戊酰氧基甲酯。另外,类似于在代谢上不稳定的酯,能够在体内生成通式(I)的母体化合物的通式(I)化合物的任何生理上可接受的等价物都在本发明的范围内。

[0077] 术语“保护基团”(PG)表示这样的基团,在与其在合成化学中相关的传统含义中选择性地阻挡多官能化合物中的反应性位点以使得化学反应可以在另一个未保护的反应性位点选择性地进行。可以将保护基团在合适的点移除。示例性保护基团是氨基-保护基团、羧基-保护基团或羟基-保护基团。特别的保护基团是叔丁氧基羰基(Boc)、苄氧基羰基(Cbz)、苄基甲氧基羰基(Fmoc)和苄基(Bn)基团。更特别的保护基团是叔丁氧基羰基(Boc)和苄基甲氧基羰基(Fmoc)基团。更特别的保护基团是叔丁氧基羰基(Boc)基团。

[0078] 缩写 μM 表示微摩尔浓度且等价于符号 μM 。

[0079] 缩写 μL 表示微升且等价于符号 μL 。

[0080] 缩写 μg 表示微克且等价于符号 μg 。

[0081] 式(I)的化合物可以含有数个不对称中心,并且其存在形式可以是光学纯对映异构体,对映异构体的混合物,如例如外消旋物,光学纯非对映异构体,非对映异构体的混合物,非对映异构体外消旋物或非对映异构体外消旋物的混合物。

[0082] 根据 Cahn-Ingold-Prelog Convention, 不对称碳原子可以为“R”或“S”构型。

[0083] 本发明的还一个实施方案是根据本文所述的式(I)的化合物及其药用盐或酯,特别是根据本文所述的式(I)的化合物及其药用盐,更特别是根据本文所述的式(I)的化合物。

[0084] 本发明的进一步实施方案是本文中所述的根据式(I)的化合物,其中 R^1 是取代的苯基、取代的苯基烷基、取代的苯基烯基、取代的萘基、取代的吲哚基、取代的喹啉基、或取代的异喹啉基,其中取代的苯基、取代的苯基烷基、取代的苯基烯基、取代的萘基、取代的吲哚基、取代的喹啉基和取代的异喹啉基被 R^7 、 R^8 和 R^9 取代。

[0085] 本发明的特定实施方案是本文中所述的根据式(I)的化合物,其中 R^1 是被 R^7 、 R^8 和 R^9 取代的苯基烷基。

[0086] 在本发明的进一步实施方案,本文中所述的根据式(I)的化合物,其中 R^1 是 3, 5-二氯苄基、4-三氟甲氧基苄基或 4-三氟甲氧基苯乙基。

[0087] 本发明还涉及本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^1 是取代的苯基或取代的吡啶基, 其中取代的苯基和取代的吡啶基被 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 取代。

[0088] 本发明的进一步特定实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是苯基, 被 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 取代的苯基。

[0089] 本发明的另一个进一步实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是 4-氨基磺酰基苯基、3-氟-4-氨基磺酰基苯基、3-氨基磺酰基吡啶-6-基或 2-氨基磺酰基吡啶-5-基。

[0090] 本发明的另一个实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 Y 是 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)-$ 。

[0091] 本发明的更特别的实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 A 是 $-N-$ 。

[0092] 此外, 本发明的实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 W 是 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ 。

[0093] 本发明的另一个实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 W 是 $-C(O)-$ 。

[0094] 本发明的另一个实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^7 、 R^8 和 R^9 独立地选自 H、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、烷基磺酰基和被一个卤素取代的苯基, 并且其中 R^7 、 R^8 和 R^9 中至少一个不是 H。

[0095] 本发明的进一步特定实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^7 是烷氧基、卤代烷氧基、卤素或被一个卤素取代的苯基。

[0096] 本发明的进一步特定实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^7 是卤代烷氧基或卤素。

[0097] 本发明的进一步特定实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^8 是 H、卤素或烷基磺酰基。

[0098] 本发明的进一步特定实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^8 是 H 或卤素。

[0099] 本发明的进一步特定实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^9 是 H。

[0100] 本发明的进一步特定实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^{10} 是氨基磺酰基。

[0101] 本发明的进一步特定实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自 H、烷基和卤素。

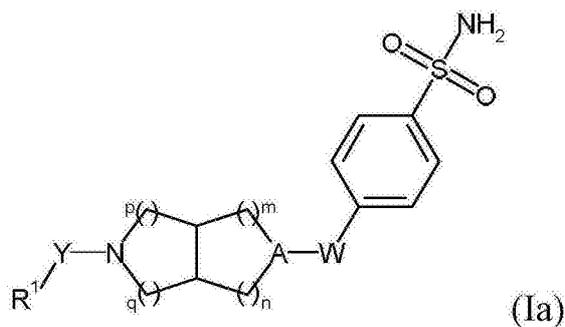
[0102] 本发明的进一步特定实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自 H 和卤素。

[0103] 本发明的进一步特定实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 m 和 n 是 1。

[0104] 本发明的进一步特定实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 m、n、p 和 q 是 1。

[0105] 本发明的进一步特定实施方案是本文中所述的根据式 (I) 的化合物, 其中 R^2 是 4-氨基磺酰基苯基, 并且为式 (Ia) 的化合物。

[0106]



[0107] 本文所述的式 (I) 化合物的特别实例选自

[0108] (3aR, 6aS)-5-(4-(N-甲基氨磺酰)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

[0109] (3aR, 6aS)-5-(5-羟基吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

[0110] (3aR, 6aS)-5-(4-羟基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

[0111] 反式-2-(4-氨磺酰苯甲酰基)六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

[0112] (3aR, 6aS)-5-(5-氨磺酰噁吩-2-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

[0113] (3aR, 6aS)-5-(4-氨磺酰苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

[0114] (3aR, 6aS)-5-(4-氨基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

[0115] (3aR, 6aS)-5-(5-氨基吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

[0116] (3aR, 6aS)-5-(4-氰基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

[0117] (3aR, 6aS)-5-(4-(甲氧基羰基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯;

[0118] 4-{(3aS, 8aR)-6-[(E)-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酰基]-八氢-吡咯并[3,4-d]氮杂萘-2-羰基}-苯磺酰胺;

[0119] (3aS, 6aS)-5-(3-氟-4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯;

[0120] (3aS, 6aS)-5-(6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯;

[0121] (3aS, 6aS)-5-(5-氨磺酰-吡啶-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯;

[0122] (3aS, 6aS)-5-(1-甲基-4-氨磺酰-1H-吡咯-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯;

[0123] (3aS, 6aS)-5-(1-甲基-5-氨磺酰-1H-吡咯-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]

吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯；

[0124] (3aS, 6aS)-5-(6-氨磺酰-吡啶-3-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯；

[0125] (3aS, 6aS)-5-(5-羟基-吡啶-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基苄酯；

[0126] (3aS, 6aS)-5-(4-羟基-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯；

[0127] (3aR, 6aS)-5-(4-乙酰氨基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯；

[0128] (3aR, 6aS)-5-(5-乙酰氨基吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯；

[0129] (3aR, 6aS)-5-(4-氨磺酰苯基磺酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯；

[0130] (3aR, 6aS)-5-(4-(1H-四唑-5-基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯；

[0131] 4-((3aR, 6aS)-5-((3,5-二氯苄氧基)羰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯甲酸；

[0132] (3aR, 6aS)-5-(5-(甲基亚磺酰氨基)吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯；

[0133] (3aS, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 3-氯-5-甲磺酰基-苄酯；

[0134] (3aR, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 2-氟-4-三氟甲氧基-苄酯；

[0135] (3aR, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯；

[0136] (3aS, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯；

[0137] 4-((3aR, 6aR)-5-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-苯磺酰胺；

[0138] 4-((3aR, 6aR)-5-[(E)-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-苯磺酰胺；

[0139] 4-[(3aR, 6aS)-5-(4-异丙氧基-萘-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺；

[0140] 4-((3aR, 6aS)-5-[1-(2,2,2-三氟-乙氧基)-异喹啉-3-羰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-苯磺酰胺；

[0141] 4-[(3aR, 6aS)-5-(1-甲基-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺；

[0142] 4-[(3aR, 6aS)-5-(4-异丙氧基-喹啉-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺；

[0143] 4-[(3aS, 6aR)-5-(4'-氯-联苯-4-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺;

[0144] 4-[(3aS, 6aR)-5-[3-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺;

[0145] 4-[(3aS, 6aR)-5-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺;

[0146] 4-[(3aR, 6aR)-5-(3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)丙酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯磺酰胺;

[0147] (+)-反式-2-(4-氨磺酰苯甲酰基)六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

[0148] (-)-反式-2-(4-氨磺酰苯甲酰基)六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

[0149] 及其药用盐。

[0150] 此外,本文所述的式(I)化合物的实例选自

[0151] (3aR, 6aS)-5-(4-(N-甲基氨磺酰)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

[0152] (3aR, 6aS)-5-(5-羟基吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

[0153] (3aR, 6aS)-5-(4-羟基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

[0154] 反式-2-(4-氨磺酰苯甲酰基)六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

[0155] (3aR, 6aS)-5-(5-氨磺酰噁吩-2-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

[0156] (3aR, 6aS)-5-(4-氨磺酰苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

[0157] (3aR, 6aS)-5-(4-氨基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

[0158] (3aR, 6aS)-5-(5-氨基吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

[0159] (3aR, 6aS)-5-(4-氰基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

[0160] (3aR, 6aS)-5-(4-(甲氧基羰基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

[0161] 4-[(3aS, 8aR)-6-[(E)-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酰基]-八氢-吡咯并[3,4-d]氮杂萘-2-羰基]-苯磺酰胺;

[0162] (3aS, 6aS)-5-(3-氟-4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯;

[0163] (3aS, 6aS)-5-(6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡

咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯；

[0164] (3aS, 6aS)-5-(5-氨磺酰-吡啶-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯；

[0165] (3aS, 6aS)-5-(1-甲基-4-氨磺酰-1H-吡咯-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯；

[0166] (3aS, 6aS)-5-(1-甲基-5-氨磺酰-1H-吡咯-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯；

[0167] (3aS, 6aS)-5-(6-氨磺酰-吡啶-3-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯；

[0168] (3aS, 6aS)-5-(5-羟基-吡啶-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基苄酯；

[0169] (3aS, 6aS)-5-(4-羟基-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯；

[0170] (3aR, 6aS)-5-(4-乙酰氨基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯；

[0171] (3aR, 6aS)-5-(5-乙酰氨基吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯；

[0172] (3aR, 6aS)-5-(4-氨磺酰苯基磺酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯；

[0173] (3aR, 6aS)-5-(4-(1H-四唑-5-基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯；

[0174] 4-((3aR, 6aS)-5-((3,5-二氯苄氧基)羰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯甲酸；

[0175] (3aR, 6aS)-5-(5-(甲基亚磺酰氨基)吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯；

[0176] (3aS, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸3-氯-5-甲磺酰基-苄酯；

[0177] (3aR, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸2-氟-4-三氟甲氧基-苄酯；

[0178] (3aR, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯；

[0179] (3aS, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯；

[0180] 4-((3aR, 6aR)-5-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-苯磺酰胺；

[0181] 4-((3aR, 6aR)-5-[(E)-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-苯磺酰胺；

[0182] 4-[(3aR, 6aS)-5-(4-异丙氧基-萘-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺；

[0183] 4-[(3aR, 6aS)-5-[1-(2, 2, 2-三氟-乙氧基)-异喹啉-3-羰基]-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺;

[0184] 4-[(3aR, 6aS)-5-(1-甲基-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-羰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺;

[0185] 4-[(3aR, 6aS)-5-(4-异丙氧基-喹啉-2-羰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺;

[0186] 4-[(3aS, 6aR)-5-(4'-氯-联苯-4-羰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺;

[0187] 4-[(3aS, 6aR)-5-[3-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺;

[0188] 4-[(3aS, 6aR)-5-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺;

[0189] 4-((3aR, 6aR)-5-(3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)丙酰基)八氢吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-羰基)苯磺酰胺;

[0190] (+)-反式-2-(4-氨磺酰苯甲酰基)六氢-1H-吡咯并[3, 4-c]吡啶-5(6H)-甲酸3, 5-二氯苄酯;

[0191] (-)-反式-2-(4-氨磺酰苯甲酰基)六氢-1H-吡咯并[3, 4-c]吡啶-5(6H)-甲酸3, 5-二氯苄酯;

[0192] (3aS, 6aS)-5-(2-氟-4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯;

[0193] 5-[(3aR, 6aR)-5-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-羰基]-吡啶-2-磺酰胺;

[0194] 5-((3aS, 6aS)-5-(4-乙氧基喹啉-2-羰基)八氢吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-羰基)吡啶-2-磺酰胺;

[0195] (3aS, 6aS)-5-(3-氟-4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸4-氰基-2-(2, 2-二甲基-丙酰基氨基)-苄酯;

[0196] (3aS, 6aS)-5-(6-氨磺酰-吡啶-3-羰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸4-氰基-2-(2, 2-二甲基-丙酰基氨基)-苄酯;

[0197] (3aS, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸4-氰基-2-(2, 2-二甲基-丙酰基氨基)-苄酯;

[0198] (3aS, 6aS)-5-(2-氟-4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸4-氰基-2-(2, 2-二甲基-丙酰基氨基)-苄酯;

[0199] (3aS, 6aS)-5-(5-氨磺酰-吡啶-2-羰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸4-氰基-2-(2, 2-二甲基-丙酰基氨基)-苄酯;及其药用盐.

[0200] 本文所述的式(I)化合物的进一步特别实例选自

[0201] (3aR, 6aS)-5-(4-氨磺酰苯甲酰基)六氢吡咯并[3, 4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3, 5-二氯苄酯;

[0202] (3aS, 6aS)-5-(3-氟-4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3, 4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯;

[0203] (3aS, 6aS)-5-(5-氨磺酰-吡啶-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯;

[0204] (3aS, 6aS)-5-(6-氨磺酰-吡啶-3-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯;

[0205] (3aS, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯;

[0206] 4-{(3aR, 6aR)-5-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基}-苯磺酰胺;

[0207] 及其药用盐。

[0208] 此外,本文所述的式(I)化合物的进一步实例选自

[0209] (3aR, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸3,5-二氯苄酯;

[0210] (3aS, 6aS)-5-(3-氟-4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯;

[0211] (3aS, 6aS)-5-(5-氨磺酰-吡啶-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯;

[0212] (3aS, 6aS)-5-(6-氨磺酰-吡啶-3-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯;

[0213] (3aS, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-三氟甲氧基-苄酯;

[0214] 4-{(3aR, 6aR)-5-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基}-苯磺酰胺;

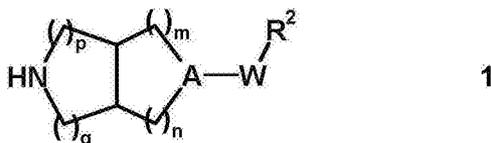
[0215] (3aS, 6aS)-5-(5-氨磺酰-吡啶-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸4-氰基-2-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-苄酯;

[0216] 及其药用盐。用于制备如本文所述的式(I)化合物的方法是本发明的一个目的。

[0217] 本发明的式(I)化合物的制备可以以顺序的或汇集的合成路线进行。本发明的合成显示在以下通用方案中。进行反应和所得产物的纯化所需的技能是本领域技术人员已知的。在反应过程中产生对映异构体或非对映异构体的混合物的情况下,可以通过本文描述的方法或者本领域技术人员已知的方法例如手性层析法或结晶法分离这些对映异构体或非对映异构体。以下方法的描述中使用的取代基和标志具有本文给出的含义。

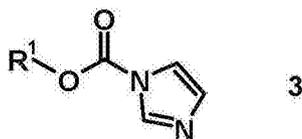
[0218] 可以由胺前体1和合适的试剂,使用本领域熟知的方法,合成通式(I)的化合物。

[0219]



[0220] 例如,使胺1与合适的式 $R^1-O-C(O)-Cl$ (2)的氯甲酸酯反应,或与式(3)的咪唑-1-甲酸酯反应,得到其中Y是 $-OC(O)-$ 的式(I)化合物。

[0221]



3

[0222] 该反应在合适的溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮、水或它们的混合物中,在碱例如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、碳酸氢钾、碳酸钾的存在下,在0°C至溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度进行。

[0223] 氯甲酸酯 2 是可商购的,或可以如文献中所述,由相应的式 R¹-OH 的醇通过与光气或光气等价物(例如双光气、三光气)的反应合成。

[0224] 由相应的式 R¹-OH 的醇,通过与 1,1'-羰二咪唑反应,合成咪唑-1-甲酸酯 3。在室温,在溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃或乙腈中,进行该反应。典型地,不将咪唑-1-甲酸酯 3 分离而是直接与胺 1 如上所述反应。

[0225] 式 R¹-OH 的醇是可商购的,或可以通过本文所述的或本领域已知的方法制备。

[0226] 备选地,使胺 1 与合适的式 R¹-N(R⁵)-C(O)-Cl (4) 的 N-(氯羰基)胺反应,或者,在 R⁵是 H 的情况下,与式 R¹-NCO (5) 的异氰酸酯反应,得到其中 Y 是 -NR⁵C(O)- 的式 (I) 化合物。

[0227] 如在文献中所述,由相应的式 R¹-N(R⁵)H 的胺,通过与光气或光气等价物反应,合成 N-(氯羰基)胺 (4)。

[0228] 异氰酸酯 5 是可商购的,或者可以使用文献中所述的条件,由相应的式 R¹-NH₂ 的胺,通过与光气或光气等价物(例如,双光气、三光气、1,1'-羰二咪唑)反应制备。

[0229] 备选地,使胺 1 与合适的式 R¹-COOH (6) 的羧酸反应,得到其中 Y 是 -C(O)- 的式 (I) 化合物。在存在偶联剂如 1,1'-羰二咪唑、N,N'-二环己基碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓(uronium)六氟-磷酸盐、0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟-磷酸盐或溴-三-吡咯烷基-磷六氟磷酸盐的情况下,在疏质子溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮和它们的混合物中,在-40°C至80°C之间的温度,在存在或不存在碱如三乙胺、二异丙基乙胺、4-甲基吗啉和/或4-(二甲基氨基)吡啶的情况下,进行该反应。

[0230] 也可以使胺 1 与合适的酰化试剂如式 R¹-COCl (7) 的酰氯反应,以得到其中 Y 是 -C(O)- 的式 (I) 化合物。在溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、或 N,N-二甲基甲酰胺中,在碱如三乙胺或 4-甲基吗啉的存在下,在 0°C 至 80°C 之间的温度,进行该反应。

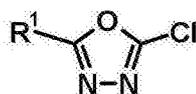
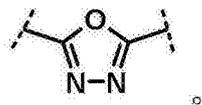
[0231] 羧酸 (6) 和酰卤 (7) 是可商购的,或可以如本文或文献中所述制备。

[0232] 备选地,使胺 1 与合适的式 R¹-SO₂Cl (8) 的磺酰氯反应,以得到其中 Y 是 -S(O₂)- 的式 (I) 化合物。在合适的溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮、水或它们的混合物中,在碱例如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、碳酸氢钾、碳酸钾的存在下,在 0°C 至溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度,进行该反应。

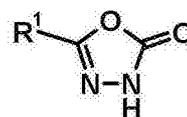
[0233] 磺酰氯 (8) 是可商购的,或可以如本文或文献中所述合成。

[0234] 备选地,使胺 1 与合适的通式 9 的氯-噁二唑试剂反应,或与噁二唑酮(oxadiazolone)试剂 10 反应,得到式 (I) 化合物,其中 Y 是

[0235]



9



10

[0236] 在由胺 1 和氯-噁二唑 9 制备式 (I) 化合物的情况下,在碱例如碳酸钾、三乙胺或 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯的存在下,在溶剂如甲苯、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺或 1,4-二噁烷中,在 20°C 至 150°C 之间的温度,进行该反应。

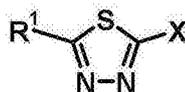
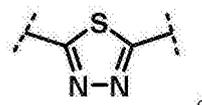
[0237] 在由胺 1 和噁二唑酮 10 制备式 (I) 化合物的情况下,如在文献中所述,在偶联剂例如苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基氨基)-磷六氟磷酸盐和碱例如二异丙基乙胺或 4-甲基吗啉的存在下,在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中,在 20°C 至 100°C 之间的温度,进行该反应。

[0238] 噁二唑酮 10 是可商购的,或可以如文献中所述制备。

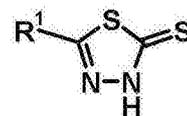
[0239] 氯-噁二唑 9 是可商购的,或可以由相应的噁二唑酮,通过与合适的卤化试剂例如磷酰氯和 / 或五氯化磷反应,在 60°C 至 120°C 之间的温度制备。

[0240] 备选地,使胺 1 与合适的通式 11 (X = Cl 或 Br) 的卤代-噁二唑试剂反应,或与噁二唑硫酮试剂 12 反应,得到 (I) 的化合物,其中 Y 是

[0241]



11



12

[0242] 在由胺 1 和卤代-噁二唑 11 制备式 (I) 化合物的情况下,在碱例如碳酸钾、三乙胺或 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯的存在下,在溶剂如甲苯、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺或 1,4-二噁烷中,在 20°C 至 150°C 之间的温度,进行该反应。

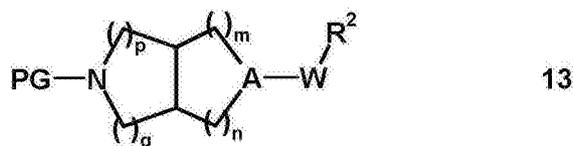
[0243] 在由胺 1 和噁二唑硫酮 12 制备式 (I) 化合物的情况下,如在文献中所述,在溶剂如乙醇或 N,N-二甲基甲酰胺中,在 20°C 至 100°C 之间的温度,进行该反应。

[0244] 噁二唑硫酮 12 是可商购的,或可以如在文献中所述制备。

[0245] 卤代-噁二唑 11 是可商购的,或可以如在文献中所述制备。

[0246] 由被合适地保护的前体 13 合成通式 1 的胺。

[0247]



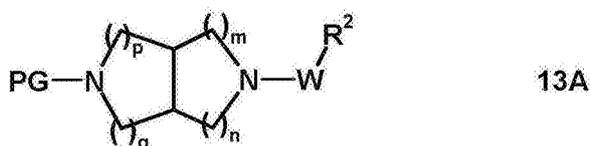
[0248] 合适的保护基 (PG) 是叔丁氧基羰基、苄氧基羰基和取代的苄氧基羰基如 3, 5- 二氯苄氧基羰基。可以使用本领域已知的方法和试剂进行中间体 13 的脱保护。

[0249] 例如, 在 PG 是任选地被取代的苄氧基羰基的情况下, 可以在 1 巴至 100 巴之间的压力下, 在合适的催化剂如在活性炭上的钨的存在下, 在 20°C 至 150°C 之间的温度, 在溶剂如甲醇或乙醇中, 通过氢化进行脱保护。

[0250] 备选地, 在 PG 是叔丁氧基羰基的情况下, 可以在合适的酸例如盐酸或三氟乙酸的存在下, 在溶剂如水、2- 丙醇、二氯甲烷或 1, 4- 二噁烷中, 在 0°C 至 30°C 之间的温度, 进行脱保护。

[0251] 中间体 13 (其中 A 是 N), 由通用结构 13A 表示。

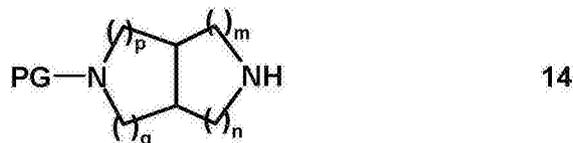
[0252]



[0253] PG 是合适的保护基, 例如, 叔丁氧基羰基、苄氧基羰基和取代的苄氧基羰基如 3, 5- 二氯苄氧基羰基。

[0254] 可以由通式 14 的胺前体, 通过与适当的试剂反应, 使用本领域已知方法, 制备中间体 13A。

[0255]



[0256] 例如, 使 14 与其中 X 是离去基团如 Cl、Br、I 或 OSO₂CH₃ 的通式 X - CR³R⁴ - R² (15) 的烷基化试剂反应, 得到其中 W 是 -CR³R⁴ - 的 13A。在溶剂如四氢呋喃或 N, N- 二甲基甲酰胺中, 在碱例如三乙胺或碳酸钾的存在下, 在 0°C 至 100°C 之间的温度, 进行此反应。

[0257] 备选地, 对于其中 W 是 -CR³R⁴ -, R⁴ 是氢、烷基或环烷基, 并且 R³ 是 H 的式 13A 的化合物, 使胺 14 与通式 R⁴ - C(O) - R² (16) 的醛或酮在还原胺化反应中反应, 得到 13A。在合适的还原剂例如硼氢化钠或三乙酰基氧基硼氢化钠的存在下, 在溶剂如甲醇、乙酸、四氢呋喃、1, 2- 二氯乙烷或它们的混合物中, 在 0°C 至 50°C 之间的温度, 进行此反应。

[0258] 备选地, 使胺 14 与合适的式 R²-COOH (17) 的羧酸反应, 得到其中 W 是 -C(O)- 的式 13A 的化合物。在偶联剂如 1, 1'- 羰二咪唑、N, N'- 二环己基碳二亚胺、1-(3- 二甲基氨基丙基)-3- 乙基- 碳二亚胺盐酸盐、0-(苯并三唑-1- 基)-N, N, N', N'- 四甲基脲鎓六氟- 磷酸盐、0-(7- 氮杂苯并三唑-1- 基)-N, N, N', N'- 四甲基脲鎓六氟- 磷酸盐或溴- 三- 吡咯烷基- 磷六氟磷酸盐的存在下, 在疏质子溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、N, N- 二甲基甲酰胺、N- 甲基吡咯烷酮和它们的混合物中, 在 -40°C 至 80°C 之间的温度, 在存在或不

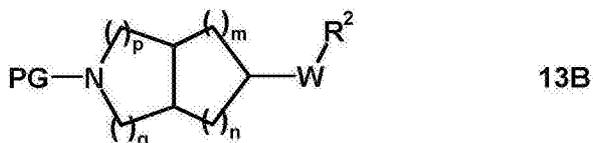
存在碱如三乙胺、二异丙基乙胺、4-甲基吗啉和 / 或 4-(二甲基氨基)吡啶的情况下,进行该反应。

[0259] 备选地,使胺 14 与合适的式 $R^2 - SO_2Cl$ (18) 的磺酰氯反应,得到其中 W 是 $-S(O_2)-$ 的式 13A 的化合物。在合适的溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮、水或它们的混合物中,在碱例如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、碳酸氢钾、碳酸钾的存在下,在 $0^\circ C$ 至溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度,进行该反应。

[0260] 胺 14、烷基化试剂 15、醛 / 酮 16、羧酸 17、磺酰氯 18 和胺 22 是可商购的,或可以如在文献或实验部分所述合成。

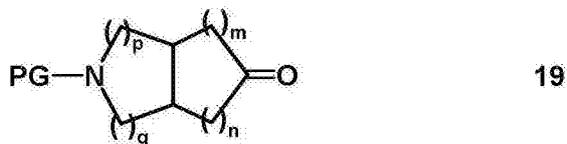
[0261] 其中 A 是 C-H 的中间体 13 由通式 13B 表示,其中 PG 是合适的保护基,例如叔丁氧基羰基、苄氧基羰基和取代的苄氧基羰基如 3,5-二氯苄氧基羰基。

[0262]



[0263] 由酮 19,在合适的还原剂例如硼氢化钠或三乙酰基氧基硼氢化钠的存在下,在溶剂如甲醇、乙酸、四氢呋喃、1,2-二氯乙烷或它们的混合物中,在 $0^\circ C$ 至 $50^\circ C$ 之间的温度,通过与式 $HN(R^6)R^2$ (20) 的胺反应,制备其中 W 是 $-NR^6-$ 的化合物 13B。

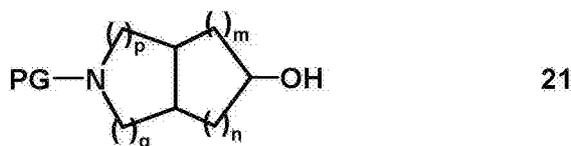
[0264]



[0265] 酮 19 和胺 20 是可商购的,或可以如文献中所述制备。

[0266] 使用本领域已知的方法和试剂,由醇 21 制备其中 W 是 $-O-$ 或 $-S-$ 的化合物 13B。

[0267]



[0268] 例如,将醇 21 在室温与酚 $HO-R^2$ 或苯硫酚 $HS-R^2$ 在三苯基膦和二烷基偶氮二羧酸酯,例如二异丙基偶氮二羧酸酯或二乙基偶氮二羧酸酯的存在下,在溶剂比如甲苯、二氯甲烷或四氢呋喃中,得到其中 W 是 $-O-$ 或 $-S-$ 的 13B。

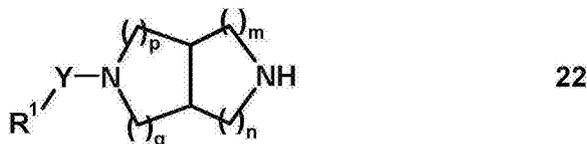
[0269] 备选地,在碱,例如三乙胺的存在下,在溶剂比如二氯甲烷或四氢呋喃中,在 $-20^\circ C$ 和 $+30^\circ C$ 之间的温度下,使用甲磺酰氯将醇 21 转化为相应的甲磺酸酯,并且在碱,例如碳酸钾的存在下,在溶剂比如 N,N-二甲基甲酰胺或乙腈中,在 $20^\circ C$ 至 $100^\circ C$ 之间的温度,用酚 $HO-R^2$ 或苯硫酚 $HS-R^2$ 处理甲磺酸酯中间体,得到其中 W 是 $-O-$ 或 $-S-$ 的 13B。

[0270] 由其中 W 是 $-S-$ 的化合物 13B,通过用合适的试剂,例如,过氧化氢或 3-氯过苯甲酸,在溶剂比如甲酸、乙酸或二氯甲烷中,在 $0^\circ C$ 至 $50^\circ C$ 的温度制备其中 W 是 $-SO_2-$ 的化合物 13B。

[0271] 使用合适的还原剂,例如,硼氢化钠,在溶剂比如甲醇中,在 0°C 至 50°C 之间的温度下,由酮 19 制备醇 21。

[0272] 其中 A 是 N 的式 (I) 的化合物可以使用本领域已知的方法由通式 22 的胺前体通过与合适的试剂反应制备。

[0273]



[0274] 例如,使式 22 的胺与其中 X 是离去基团如 Cl、Br、I 或 OSO₂CH₃ 的通式 X - CR³R⁴ - R² (15) 的烷基化试剂反应,得到其中 A 是 N 且 W 是 -CR³R⁴ - 的式 (I) 化合物。在溶剂如四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺中,在碱例如三乙胺或碳酸钾的存在下,在 0°C 至 100°C 之间的温度,进行此反应。

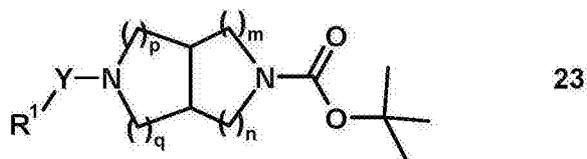
[0275] 备选地,使式 22 的胺与通式 R¹ - C(O) - R² (16) 的醛或酮在还原胺化反应中反应,得到其中 A 是 N, W 是 -CR³R⁴ -, R¹ 是氢、烷基或环烷基,且 R³ 是 H 的式 (I) 化合物。在合适的还原剂例如硼氢化钠或三乙酰基氧基硼氢化钠的存在下,在溶剂如甲醇、乙酸、四氢呋喃、1,2-二氯乙烷或它们的混合物中,在 0°C 至 50°C 之间的温度,进行此反应。

[0276] 备选地,使胺 22 与合适的式 R² - COOH (17) 的羧酸反应,得到其中 A 是 N 且 W 是 -C(O) - 的式 (I) 化合物。在偶联剂如 1,1'-羰二咪唑、N,N'-二环己基碳二亚胺、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟-磷酸盐、0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟-磷酸盐或溴-三-吡咯烷基-磷六氟磷酸盐的存在下,在疏质子溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮和它们的混合物中,在 -40°C 至 80°C 之间的温度,在存在或不存在碱例如三乙胺、二异丙基乙胺、4-甲基吗啉和 / 或 4-(二甲氨基)吡啶的情况下,进行该反应。

[0277] 备选地,使胺 22 与合适的式 R²-SO₂Cl (18) 的磺酰氯反应,得到其中 A 是 N 且 W 是 -S(O₂) - 的 (I)。在合适的溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮、水或它们的混合物中,在碱例如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、碳酸氢钾、碳酸钾的存在下,在 0°C 至溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度,进行该反应。

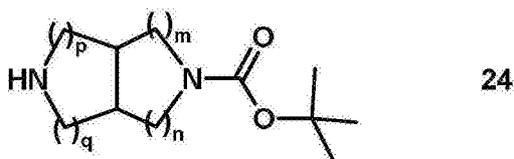
[0278] 胺 22 可以由它们的式 23 的氨基甲酸叔丁酯衍生物通过氨基甲酸酯脱保护合成。可以在合适的酸例如盐酸或三氟乙酸的存在下,在溶剂如水、2-丙醇、二氯甲烷或 1,4-二噁烷中,在 0°C 至 30°C 之间的温度,进行脱保护。

[0279]



[0280] 可以使用本领域公知的方法,由式 24 的胺前体和合适的试剂合成氨基甲酸叔丁酯 23。

[0281]



[0282] 例如,使式 24 的胺与合适的式 $R^1-O-C(O)-Cl$ (2) 的氯甲酸酯反应,或与式 (3) 的咪唑-1-甲酸酯反应,得到其中 Y 是 $-OC(O)-$ 的式 23 的化合物。在合适的溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮、水或它们的混合物中,在碱例如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、碳酸氢钾、碳酸钾的存在下,在 $0^\circ C$ 至溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度,进行所述反应。

[0283] 备选地,将式 24 的胺与合适的式 $R^1-N(R^5)-C(O)-Cl$ (4) 的 N-(氯羰基)胺反应,得到其中 Y 是 $-NR^5C(O)-$ 的式 23 的化合物,或与式 R^1-NCO (5) 的异氰酸酯反应,得到其中 Y 是 $-NR^5C(O)-$ 且 R^5 是 H 的式 23 的化合物。

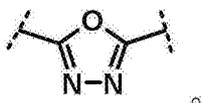
[0284] 备选地,使胺 24 与合适的式 R^1-COOH (6) 的羧酸反应,得到其中 Y 是 $-C(O)-$ 的式 23 的化合物。在偶联剂如 1,1'-羰二咪唑、N,N'-二环己基碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二亚胺盐酸盐、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟-磷酸盐或 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟-磷酸盐或溴-三-吡咯烷基-磷六氟磷酸盐的存在下,在疏质子溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮和它们的混合物中,在 $-40^\circ C$ 至 $80^\circ C$ 之间的温度,在存在或不存在碱如三乙胺、二异丙基乙胺、4-甲基吗啉和 / 或 4-(二甲基氨基)吡啶的情况下,进行该反应。

[0285] 也可以将胺 24 与合适的酰化试剂如式 R^1-COCl (7) 的酰氯反应,以得到其中 Y 是 $-C(O)-$ 的式 23 的化合物。在溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃或 N,N-二甲基甲酰胺中,在碱如三乙胺或 4-甲基吗啉的存在下,在 $0^\circ C$ 至 $80^\circ C$ 之间的温度,进行该反应。

[0286] 备选地,使胺 24 与合适的式 R^1-SO_2Cl (8) 的磺酰氯反应,得到其中 Y 是 $-S(O_2)-$ 的式 23 的化合物。在合适的溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈、丙酮、水或它们的混合物中,在碱例如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、碳酸氢钾、碳酸钾的存在下,在 $0^\circ C$ 至溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度,进行该反应。

[0287] 备选地,使胺 24 与合适的通式 9 的氯-噁二唑试剂反应,或与噁二唑酮试剂 10 反应,得到式 23 的化合物,其中 Y 是

[0288]



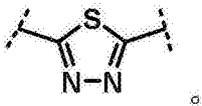
[0289] 在由胺 24 和氯-噁二唑 9 制备 23 的情况下,在碱例如碳酸钾、三乙胺或 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯的存在下,在溶剂如甲苯、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺或 1,4-二噁烷中,在 $20^\circ C$ 至 $150^\circ C$ 之间的温度,进行该反应。

[0290] 在由胺 24 和噁二唑酮 10 制备 23 的情况下,如文献中所述),在偶联剂例如苯并三唑-1-基-氧基-三-(二甲基氨基)-磷六氟磷酸盐的存在下,和在碱例如二异丙基乙

胺或 4-甲基吗啉的存在下,在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中,在 20°C 至 100°C 之间的温度,进行该反应。

[0291] 备选地,使胺 24 与合适的通式 11 (X 是 Cl 或 Br) 的卤代-噻二唑试剂反应或与噻二唑硫酮试剂 12 反应,得到式 23 的化合物,其中 Y 是

[0292]



[0293] 在由胺 24 和卤代-噻二唑 11 制备 23 的情况下,在碱例如碳酸钾、三乙胺或 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯的存在下,在溶剂如甲苯、乙醇、N,N-二甲基甲酰胺或 1,4-二噁烷中,在 20°C 至 150°C 之间的温度,进行该反应。

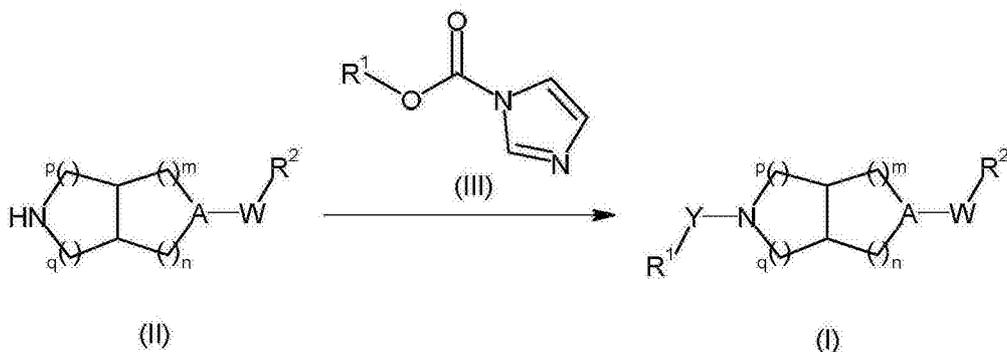
[0294] 在由胺 24 和噻二唑硫酮 12 制备 23 的情况下,如文献中所述,在溶剂如乙醇或 N,N-二甲基甲酰胺中,在 20°C 至 100°C 之间的温度,进行该反应。

[0295] 备选地,在碱,例如三乙胺的存在下,在溶剂比如二氯甲烷或四氢呋喃中,在 -78°C 至 +20°C 之间的温度下,将胺 24 用卤代烷酰基卤化物 (haloalkanoyl halide),例如,溴乙酰氯酰化,得到相应的卤代烷酰胺 (haloalkanamide) 中间体,其在碱,例如碳酸钾或碳酸铯的存在下,在溶剂比如 N,N-二甲基甲酰胺中,经历用取代的苯氧基烷基的亲核取代反应,得到式 28 的化合物,其中 Y 是 -C(O)- 并且 R¹ 是取代的苯氧基烷基。

[0296] 式 24 的胺可以商购获得,或可以如文献中或实验部分中所述制备。

[0297] 此外,本发明的一个实施方案是制备如上文定义的式 (I) 化合物的方法,所述方法包括在式 (III) 化合物的存在下式 (II) 化合物的反应;

[0298]



[0299] 其中 R¹、R²、A、W、m、n、p 和 q 如上文定义, Y 是 -OC(O)-。

[0300] 特别是,在偶联剂如 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟-磷酸盐的存在下,在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中,在碱如 4-甲基吗啉的存在下,并且在包含在 -78°C 至回流之间、特别是在 -10°C 至室温之间的温度。

[0301] 此外,本发明的一个目的是如本文所述的根据式 (I) 的化合物,所述化合物用作治疗活性物质。

[0302] 本发明的又一个目的是一种药物组合物,所述药物组合物包含如本文所述的根据式 (I) 的化合物和治疗惰性载体。

[0303] 本发明的一个目的是如本文所述的根据式 (I) 的化合物用于治疗或预防肾脏病

症、肝脏病症、炎症、神经系统病症、呼吸系统病症、血管和心血管病症、纤维变性疾病、癌症、眼病症、代谢病症、胆汁淤积性及其他形式的慢性瘙痒症以及急性和慢性器官移植排斥反应的用途。

[0304] 肾脏病症包括,但是不限于,包括末期肾病 (ESRD) 在内的伴有或不伴有蛋白尿症 (proteinuria) 的急性肾损伤 (kidney injury) 和慢性肾病 (renal disease)。更详细地,这包括降低的肌酐清除和降低的肾小球过滤速率,微蛋白尿 (micro-albuminuria), 蛋白尿 (albuminuria) 和蛋白尿症 (proteinuria), 具有伴有或不伴有明显细胞过多 (hypercellularity) 的网状系膜基质扩增 (expansion of reticulated mesangial matrix) 的肾小球硬化症 (glomerulosclerosis) (特别是糖尿病性肾病 (diabetic nephropathy) 和淀粉样变性 (amyloidosis)), 肾小球毛细管的局灶性血栓形成 (focal thrombosis) (特别是血栓形成性微血管病 (thrombotic microangiopathies)), 整体性类纤维蛋白坏死 (global fibrinoid necrosis), 缺血性损害 (ischemic lesions), 恶性肾硬化症 (malignant nephrosclerosis) (如缺血性缩回 (ischemic retraction)、降低的肾血流量和肾动脉病 (arteriopathy)), 如同在肾小球肾炎病种 (glomerular nephritis entities) 中的毛细血管内 (内皮和系膜) 和 / 或毛细血管外细胞 (新月体) 的肿胀和增殖, 局灶性节段性肾小球硬化症 (focal segmental glomerular sclerosis), IgA 肾病, 血管炎 (vasculitides) / 系统性疾病 (systemic diseases) 以及急性和慢性肾移植排斥反应。

[0305] 肝脏病症包括,但是不限于,肝硬变 (liver cirrhosis), 肝充血 (hepatic congestion), 包括瘙痒症在内的胆汁淤积性肝脏病症, 非酒精性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis) 以及急性和慢性肝移植排斥反应。

[0306] 炎症包括,但是不限于,关节炎 (arthritis), 骨关节炎 (osteoarthritis), 多发性硬化 (multiple sclerosis), 全身性红斑狼疮 (systemic lupus erythematoses), 炎性肠病 (inflammatory bowel disease), 反常排泄紊乱 (abnormal evacuation disorder) 等, 以及炎性气道疾病如特发性肺纤维变性 (idiopathic pulmonary fibrosis) (IPF), 慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease) (COPD) 或慢性支气管哮喘 (asthma bronchiale)。

[0307] 其他呼吸系统病症包括,但是不限于,其他不同病因的弥漫性实质性肺疾病 (diffuse parenchymal lung diseases), 包括医源性药物引起的纤维变性, 职业和 / 或环境引起的纤维变性, 系统性疾病和血管炎, 肉芽肿疾病 (granulomatous diseases) (结节病 (sarcoidosis)、超敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonia)), 胶原血管疾病 (collagen vascular disease), 肺泡蛋白沉积症 (alveolar proteinosis), 朗格汉斯细胞肉芽肿病 (Langerhans cell granulomatosis), 淋巴管平滑肌瘤病 (lymphangiomyomatosis), 遗传疾病 (赫曼斯基-普德拉克综合征 (Hermansky-Pudlak Syndrome)、结节性硬化 (tuberous sclerosis)、纤维神经瘤 (neurofibromatosis)、代谢存储障碍 (metabolic storage disorders)、家族性间质性肺病 (familial interstitial lung disease)), 辐射引起的纤维变性, 矽肺病, 石棉引起的肺纤维变性 (pulmonary fibrosis) 或急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome) (ARDS)。

[0308] 神经系统病症包括,但是不限于,神经痛 (neuropathic pain), 精神分裂

症 (schizophrenia), 神经炎症 (neuro-inflammation) (例如星形胶质细胞增生 (astrogliosis)), 外部和 / 或自发的 (糖尿病) 神经病 (neuropathies) 等。

[0309] 血管病症包括, 但是不限于, 动脉粥样硬化 (atherosclerosis), 血栓形成性血管疾病 (thrombotic vascular disease) 以及血栓形成性微血管病 (thrombotic microangiopathies), 增生性动脉病 (proliferative arteriopathy) (如被黏蛋白的细胞外基质包围的肿胀肌内膜细胞和小结增厚), 动脉粥样硬化 (atherosclerosis), 降低的血管顺应性 (如刚性、降低的腔室顺应性和降低的血管顺应性), 内皮机能障碍 (endothelial dysfunction) 等。

[0310] 心血管病症包括, 但是不限于, 急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome), 冠心病 (coronary heart disease), 心肌梗死 (myocardial infarction), 动脉的和肺部的高血压 (hypertension), 心率失常 (cardiac arrhythmia) 如心房颤动 (atrial fibrillation), 卒中 (stroke) 及其他血管损伤。

[0311] 纤维变性疾病包括, 但是不限于心肌和血管纤维变性, 肾纤维变性, 肝纤维变性, 肺纤维变性, 皮肤纤维变性, 硬皮病 (scleroderma) 和被囊性腹膜炎 (encapsulating peritonitis)。

[0312] 在一个特别的实施方案中, 式 (I) 化合物或它们的药用盐和酯可以用于器官或皮肤纤维变性的治疗或预防。

[0313] 在另一个实施方案中, 纤维变性疾病是肾小管间质纤维变性 (renal tubulo-interstitial fibrosis) 或肾小球硬化症。

[0314] 在另一个实施方案中, 纤维变性疾病是非酒精性肝脂肪变性 (non-alcoholic liver steatosis), 肝纤维变性或肝硬变。

[0315] 在另一个实施方案中, 纤维变性疾病是特发性肺纤维变性 (idiopathic pulmonary fibrosis)。

[0316] 癌症和癌症转移包括, 但是不限于, 乳腺癌、卵巢癌、肺癌、前列腺癌、间皮瘤 (mesothelioma)、神经胶质瘤 (glioma)、肝癌、肠胃癌和它们的进展和转移性侵占 (metastatic aggressiveness)。

[0317] 眼病症包括, 但是不限于, 增殖性和非增殖性 (糖尿病) 视网膜病 (retinopathy), 干性和湿性老年黄斑退化 (age-related macular degeneration) (AMD), 黄斑水肿 (macular edema), 主动脉 / 静脉闭塞 (central arterial/venous occlusion), 外伤性损伤, 青光眼 (glaucoma) 等。

[0318] 代谢病症包括, 但是不限于, 肥胖症和糖尿病。

[0319] 在另一个实施方案中, 式 (I) 化合物或它们的药用盐和酯可以用于胆汁淤积性或非胆汁淤积慢性瘙痒症的治疗或预防。

[0320] 本发明还涉及如本文所述的根据式 (I) 的化合物用于治疗或预防肾脏病症、肝脏病症、炎症、神经系统病症、纤维变性疾病以及急性和慢性器官移植排斥反应的用途。

[0321] 本发明还涉及如本文所述的根据式 (I) 的化合物用于治疗或预防肾脏病症、肝脏病症和纤维变性疾病的用途。

[0322] 本发明的一个特别的实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物, 其用于肾脏病症、肝脏病症、炎症、神经系统病症、纤维变性疾病以及急性和慢性器官移植排斥反应的

治疗或预防。

[0323] 本发明的一个特别的实施方案是如本文所述的根据式 (I) 的化合物,其用于肾脏病症、肝脏病症和纤维变性疾病的治疗或预防。

[0324] 本发明还涉及如本文所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防肾脏病症、肝脏病症、炎症、神经系统病症、纤维变性疾病以及急性和慢性器官移植排斥反应。

[0325] 本发明还涉及如本文所述的根据式 (I) 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防肾脏病症、肝脏病症和纤维变性疾病。

[0326] 此外,本发明的一个目的是用于治疗或预防肾脏病症、肝脏病症、炎症、神经系统病症、纤维变性疾病以及急性和慢性器官移植排斥反应的方法,所述方法包括:给药有效量的如本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0327] 此外,本发明的一个目的是用于治疗或预防肾脏病症、肝脏病症和纤维变性疾病的方法,所述方法包括:给药有效量的如本文所述的根据式 (I) 的化合物。

[0328] 在一个特别的实施方案中,肾脏病症选自以下组成的组:急性肾损伤、慢性肾疾病、糖尿病性肾病、急性肾移植排斥反应或慢性同种异体移植物肾病 (chronic allograft nephropathy)。

[0329] 在另一个特别的实施方案中,肾脏病症是急性肾损伤。

[0330] 在另一个特别的实施方案中,肾脏病症是慢性肾疾病。

[0331] 在进一步特别的实施方案中,肾脏病症是糖尿病性肾病。

[0332] 在另一个特别的实施方案中,肾脏病症是急性肾移植排斥反应。

[0333] 在另一个特别的实施方案中,肾脏病症是慢性同种异体移植物肾病。

[0334] 在一个特别的实施方案中,肝脏病症是急性和慢性肝移植排斥反应。

[0335] 在一个特别的实施方案中,炎症是关节炎。

[0336] 在一个特别的实施方案中,神经系统病症是神经痛。

[0337] 在另一个实施方案中,纤维变性疾病是被囊性腹膜炎。

[0338] 在另一个实施方案中,纤维变性疾病是特发性肺纤维变性 (idiopathic pulmonary fibrosis)。

[0339] 在另一个实施方案中,纤维变性疾病是非酒精性肝脂肪变性,肝纤维变性或肝硬化。

[0340] 此外,本发明的一个实施方案是根据所述方法中任一种制备的如本文所述的式 (I) 化合物。

[0341] 测定步骤

[0342] 具有和不具有 HIS 标记的人全长 ATX 的制备

[0343] 自分泌运动因子 (ATX-ENPP2) 克隆:cDNA 由商用人造血细胞总 RNA 制备,并且在重叠 PCR 中用作模板以产生具有或不具有 3'-6xHis 标记的全长人 ENPP2ORF。将这些全长插入物克隆到 pcDNA3.1V5-His TOPO (Invitrogen) 载体中。检验若干个单克隆的 DNA 序列。来自正确全长克隆的 DNA 用于转染 Hek293 细胞以检验蛋白表达。编码 ENPP2 的序列符合 Swissprot 条目 Q13822,具有或不具有额外的 C-末端 6xHis 标记。

[0344] ATX 发酵:通过在 20L 受控的搅拌槽生物反应器 (Sartorius) 中大规模瞬时转染

制备重组的蛋白。在细胞生长和转染期间,将温度、搅拌速度、pH 和溶解氧浓度分别保持在 37°C、120rpm、7.1 和 30% DO。在 FreeStyle 293 培养基 (Invitrogen) 中的悬浮液中培养 FreeStyle 293-F 细胞 (Invitrogen), 并使用 X-tremeGENE Ro-1539 (商品, Roche Diagnostics) 作为复合剂以约 $1-1.5 \times 10^6$ 细胞/mL 用上述质粒 DNAs 转染。将细胞进料至浓缩的营养液 (J Immunol Methods 194(1996), 19, 1-199 (第 193 页)) 并在转染后 72h 由丁酸钠 (2mM) 诱导及在转染后 96h 收获。表达通过 Western Blot、酶测定和 / 或分析型 IMAC 层析分析。在将细胞悬浮液在流通式热交换器冷却至 4°C 之后,通过经过 Zeta Plus 60M02 E16 (Cuno) 和 Sartopore 2 XLG (Sartorius) 过滤单元的过滤,进行细胞分离和上清液的无菌过滤。在纯化之前,将上清液在 4°C 储存。

[0345] ATX 纯化:通过添加 Brij 35 至 0.02% 的最终浓度和通过使用 1M HCl 调节 pH 至 7.0, 调节 20 升的培养物上清液用于超滤。随后首先将上清液经过 0.2 μ m Ultracel-Pilot Open Channel PES 过滤器 (Whatman) 微过滤,随后通过具有 30kDa MWC0 的 Ultracel-Pilot Screen Channel PES 过滤器 (Whatman) 浓缩至 1 升。在 IMAC 层析之前,加入 NiSO_4 至 1mM 的最终浓度。随后将清澈了的上清液施加至预先在 50mM Na_2HPO_4 pH 7.0、0.5M NaCl、10% 甘油、0.3% CHAPS、0.02% NaN_3 中平衡的 HisTrap 柱 (GE Healthcare)。分别用相同的含有 20mM、40mM 和 50mM 咪唑的缓冲液分步洗涤该柱。随后使用线性梯度至 0.5M 咪唑,以 15 柱体积洗脱蛋白。使用配备有 30kDa PES 过滤膜的 Amicon 池将含有 ATX 的级分汇集并浓缩。随后在 Superdex S-200 制备级 (XK 26/100) (GE Healthcare) 上,在 20mM BICINE pH 8.5、0.15M NaCl、10% 甘油、0.3% CHAPS、0.02% NaN_3 中,通过尺寸排阻层析将蛋白进一步纯化。在纯化后蛋白的最终收率为 5-10mg ATX/ 升培养物上清液。将蛋白在 -80°C 储存。

[0346] 人 ATX 酶抑制测定

[0347] 使用特别标记的底物模拟物 (MR121 底物),通过荧光猝灭测定,测量 ATX 抑制。为了获得此 MR121 底物,用 MR121 荧光团 (CAS 185308-24-1, 1-(3-羧基丙基)-11-乙基-1,2,3,4,8,9,10,11-八氢-二吡啶并 [3,2-b:2',3'-i] 吩噻嗪-13-鎓) 在乙醇胺侧的游离胺上标记 BOC 和 TBS 保护的 6-氨基-己酸 (R)-3-((2-[3-(2-{2-[2-(2-氨基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-乙氧基)-丙酰氨基]-乙氧基)-羟基-磷酸氧基)-2-羟基-丙酯 (Ferguson 等, Org Lett 2006, 8(10), 2023), 并随后,在脱保护后,接着用色氨酸在氨基己酸侧上标记。

[0348] 测定工作溶液如下制备:

[0349] 测定缓冲液 (50mM Tris-HCl、140mM NaCl、5mM KCl、1mM CaCl_2 、1mM MgCl_2 、0.01% Triton-X-100、pH 8.0);

[0350] ATX 溶液:ATX (人 His- 标记的) 储备溶液 (1.08mg/mL, 在 20mM N-二(羟乙基)甘氨酸中, pH 8.5、0.15M NaCl、10% 甘油、0.3% CHAPS、0.02% NaN_3), 在测定缓冲液中稀释至 1.4-2.5x 最终浓度;

[0351] MR121 底物溶液:MR121 底物储备溶液 (800 μ M MR121 底物, 在 DMSO 中), 在测定缓冲液中稀释至 2-5x 最终浓度。

[0352] 在 384 孔样品板 (Corning Costar#3655) 中获得测试化合物 (10mM 储备, 在 DMSO 中, 8 μ L), 并用 8 μ L DMSO 稀释。通过将 8 μ L cpd 溶液转移至下一列直至列 0, 进行逐列地连续稀释。将化合物和对照溶液混合五次, 并将 2 μ L 转移至 384 孔测定板 (Corning

Costar#3702)。随后,添加 15 μ L 的 41.7nM ATX 溶液 (30nM 最终浓度),混合五次并随后在 30°C 温育 15 分钟。添加 10 μ L 的 MR121 底物溶液 (1 μ M 最终浓度),混合 30 次,随后在 30°C 温育 15 分钟。随后每 2 分钟测定荧光,持续 1 小时 (Perkin Elmer 板:视觉多模态读出装置);光强度:2.5%;exp. 时间:1.4 秒,过滤器:Fluo_630/690nm),且从这些读数计算 IC₅₀ 值。

[0353] 本发明实施例的 IC₅₀ 值在下表中给出:

[0354]

| 实施例 | IC50 (μ M) |
|------|-----------------|
| 1 | 1.156 |
| 1.01 | 0.293 |
| 1.02 | 0.444 |
| 1.03 | 0.007 |
| 1.04 | 0.008 |
| 1.05 | 0.004 |
| 1.06 | 0.255 |
| 1.07 | 6.108 |
| 1.08 | 1.1995 |
| 1.09 | 0.118 |
| 1.10 | 0.002 |
| 1.11 | 0.001 |
| 1.12 | 0.44 |

[0355]

| 实施例 | IC50 (μ M) |
|------|-----------------|
| 1.13 | 0.001 |
| 1.14 | 0.064 |
| 1.15 | 0.0585 |
| 1.16 | 0.001 |

| | |
|-------|---------|
| 1. 17 | 0. 025 |
| 1. 18 | 0. 013 |
| 1. 19 | 0. 004 |
| 1. 20 | 0. 019 |
| 1. 21 | 0. 118 |
| 1. 22 | 0. 007 |
| 1. 23 | 0. 004 |
| 1. 24 | 0. 012 |
| 1. 25 | 0. 002 |
| 1. 26 | 0. 01 |
| 2 | 0. 342 |
| 2. 01 | 1. 5 |
| 3 | 0. 031 |
| 4 | 0. 573 |
| 5 | 1. 3445 |
| 6 | 0. 6225 |
| 7 | 0. 0145 |
| 7. 01 | 0. 001 |
| 7. 02 | 0. 003 |
| 7. 03 | 0. 004 |
| 8 | 0. 0085 |
| 8. 01 | 0. 0075 |
| 8. 02 | 0. 014 |

[0356]

| 实施例 | IC ₅₀ (μM) |
|------|-----------------------|
| 8.03 | 0.0055 |
| 8.04 | 0.1665 |
| 8.05 | 0.093 |
| 8.06 | 0.003 |
| 8.07 | 0.001 |
| 8.08 | 0.0015 |
| 8.09 | 0.001 |
| 9A | 0.004 |
| 9B | 0.005 |

[0357] 本文所述的式 (I) 化合物和它们的药用盐或酯具有 0.00001 μM 至 1000 μM 之间的 IC₅₀ 值, 具体的化合物具有 0.0005 μM 至 500 μM 之间的 IC₅₀ 值, 进一步具体的化合物具有 0.0005 μM 至 50 μM 之间的 IC₅₀ 值, 更具体的化合物具有 0.0005 μM 至 5 μM 的 IC₅₀ 值。这些结果已经通过使用上述酶测定获得。

[0358] 式 (I) 化合物及其药用盐可以用作药物 (例如以药物制剂的形式)。药物制剂可以以下列方式内部给药: 如经口 (例如以片剂, 包衣片剂, 糖衣丸, 硬和软明胶胶囊, 溶液剂, 乳剂或混悬剂的形式), 经鼻 (例如以鼻喷雾的形式) 或经直肠 (例如以栓剂的形式)。然而, 给药也可以在肠胃外实现, 如肌肉内或静脉内 (例如以注射液的形式)。

[0359] 式 (I) 化合物及其药用盐可以用药物惰性的、无机或有机辅料处理, 用于制备片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊。例如可以使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等作为这样的用于片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的辅料。

[0360] 合适的用于软明胶胶囊的辅料是例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质和液体多元醇等。

[0361] 合适的用于制备溶液剂和糖浆剂的辅料是例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

[0362] 合适的用于注射液的辅料是例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

[0363] 合适的用于栓剂的辅料是例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

[0364] 此外, 药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、增粘物质、稳定剂、润湿剂、乳化剂、增甜剂、着色剂、香料、用于调节渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有其它有治疗价值的物质。

[0365] 剂量可以在宽范围内变化, 并且当然将适合每种特定情况下的个体需求。通常, 在经口给药的情况下, 每 kg 体重为约 0.1mg 至 20mg、优选每 kg 体重为约 0.5mg 至 4mg (例如每人约 300mg) 的每日剂量, 优选分成 1-3 个可以例如由相同量组成的单个剂量, 其应当是

适合的。然而,将清楚的是,当明确指示时,可以超过本文给出的上限。

[0366] 以下通过非限制性的实施例阐明本发明。

[0367] 在制备实施例是作为对映异构体混合物的形式获得的情况下,可以通过本文中描述的方法或本领域技术人员已知的方法诸如例如手性层析法或结晶来获得纯的对映异构体。

实施例

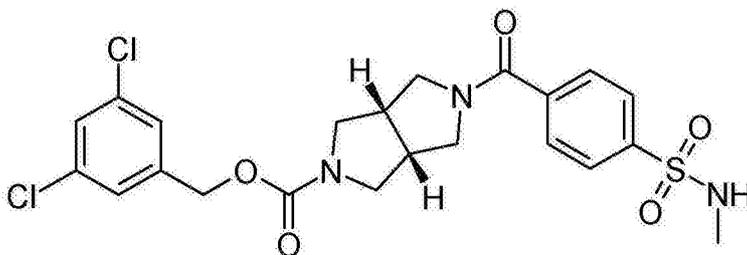
[0368] 如果不另外规定,所有实施例和中间体都在氮气氛下制备。

[0369] 缩写:aq. =水性的;CAS-RN =化学文摘服务处登记号;HPLC =高效液相色谱;MS =质谱;sat. =饱和的。

[0370] 实施例 1

[0371] (3aR, 6aS)-5-(4-(N-甲基氨磺酰)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯

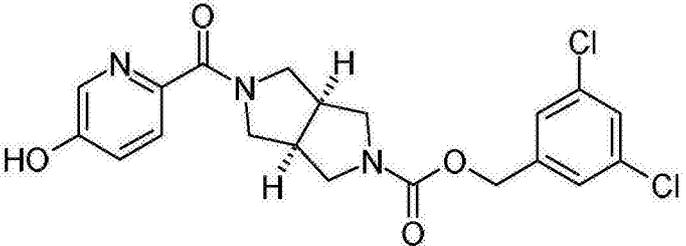
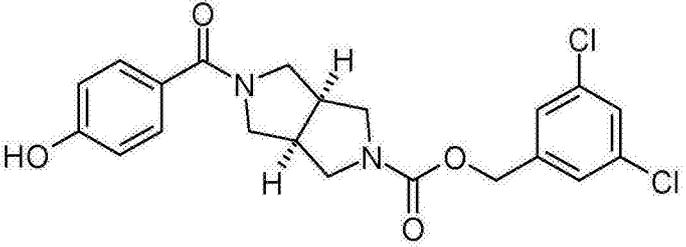
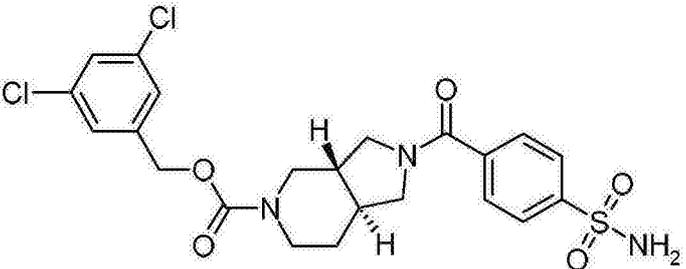
[0372]



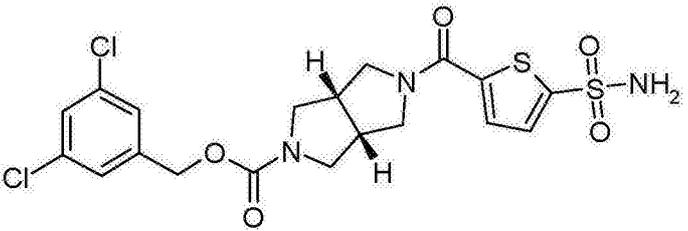
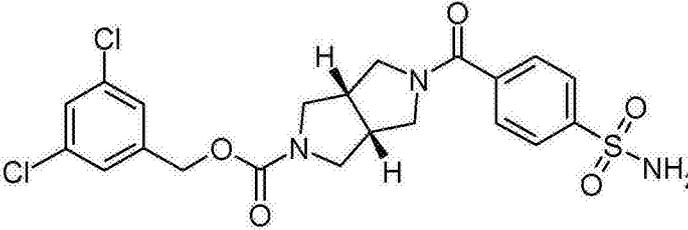
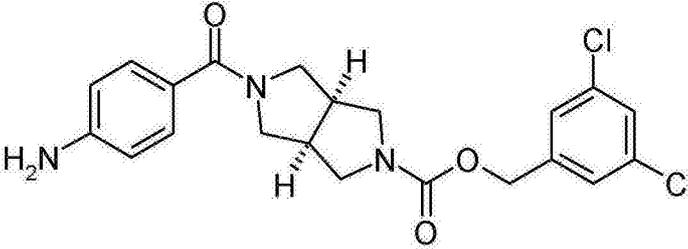
[0373] 在 0°C 向 (3aR, 6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯盐酸盐(中间体 1;40mg, 114 μmol), 4-甲基吗啉(57.5mg, 569 μmol) 和 4-(N-甲基氨磺酰)苯甲酸(24.5mg, 114 μmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺(2mL) 中的溶液中加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(43.3mg, 114 μmol), 然后让反应混合物达到室温 16h。在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配后,将有机层用水和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并蒸发。色谱(硅胶;乙酸乙酯-甲醇梯度)提供标题化合物(58mg, 99%)。白色泡沫,MS:512.3(M+H)⁺。

[0374] 以下实施例根据实施例 1 制备,用适当的胺替代 (3aR, 6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯盐酸盐并用适当的羧酸替代 4-(N-甲基氨磺酰)苯甲酸。

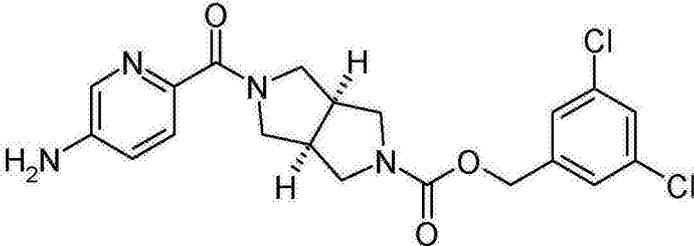
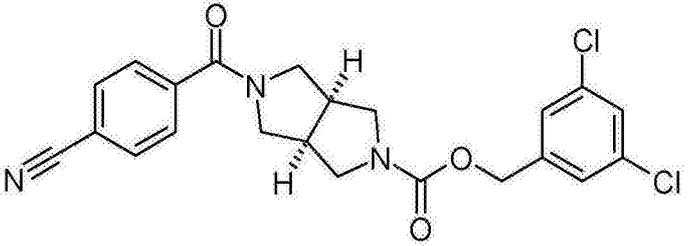
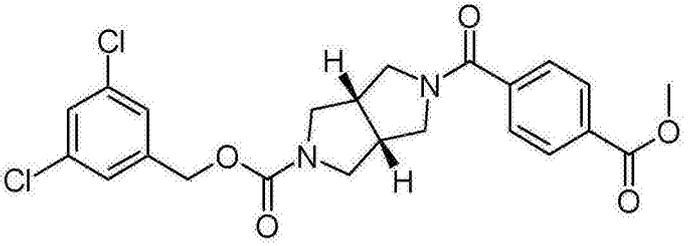
[0375]

| 实 施 例 | 系统名称 | 胺/羧酸 | MS, m/e |
|-------------|--|--|--------------------|
| 1.01 | (3aR,6aS)-5-(5-羟基吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯  | (3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯盐酸盐 (中间体 1) / 5-羟基吡啶甲酸 | 436.2 $(M+H)^+$ |
| 1.02 | (3aR,6aS)-5-(4-羟基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯  | (3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯盐酸盐 (中间体 1) / 4-羟基苯甲酸 | 435.2 $(M+H)^+$ |
| 1.03 | 反式-2-(4-氨基磺酰苯甲酰基)六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H)-甲酸 3,5-二氯苄酯  | (3aS,7aS)-六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H)-甲酸 3,5-二氯苄酯盐酸盐 (中间体 1.1) / 4-氨基磺酰苯甲酸 | 512.5 $(M+H)^+$ |

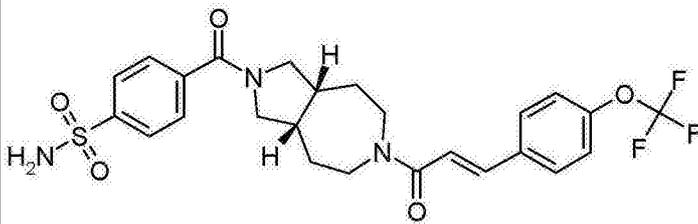
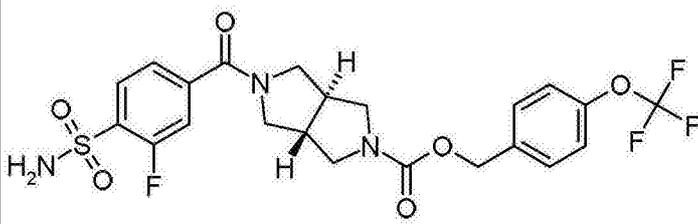
[0376]

| 实 施 例 | 系统名称 | 胺/羧酸 | MS, m/e |
|-------------|--|--|-----------------------------|
| 1.04 | (3aR,6aS)-5-(5-氨基磺酰噻吩-2-羰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯  | (3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯盐酸盐 (中间体 1) / 5-氨基磺酰噻吩-2-甲酸 | 504.3 (M+H) ⁺ |
| 1.05 | (3aR,6aS)-5-(4-氨基磺酰苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯  | (3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯盐酸盐 (中间体 1) / 4-氨基磺酰苯甲酸 | 498.3 (M+H) ⁺ |
| 1.06 | (3aR,6aS)-5-(4-氨基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯  | (3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯盐酸盐 (中间体 1) / 4-氨基苯甲酸 | 434.4 (M+H) ⁺ |

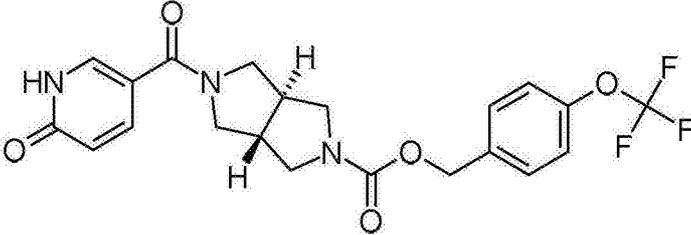
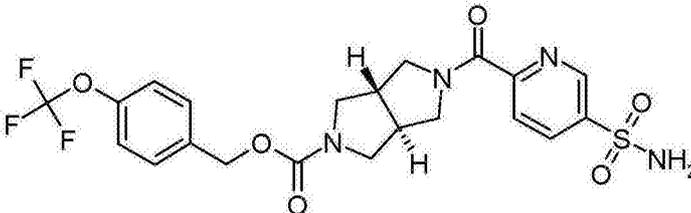
[0377]

| 实 施 例 | 系统名称 | 胺/羧酸 | MS, m/e |
|-------------|--|---|-----------------------------|
| 1.07 | (3aR,6aS)-5-(5-氨基吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯  | (3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯盐酸盐 (中间体 1) / 5-氨基吡啶甲酸盐酸盐 | 435.4 (M+H) ⁺ |
| 1.08 | (3aR,6aS)-5-(4-氰基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯  | (3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯盐酸盐 (中间体 1) / 4-氰基苯甲酸 | 444.2 (M+H) ⁺ |
| 1.09 | (3aR,6aS)-5-(4-(甲氧基羰基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯  | (3aR,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯盐酸盐 (中间体 1) / 4-(甲氧基羰基)苯甲酸 | 477.2 (M+H) ⁺ |

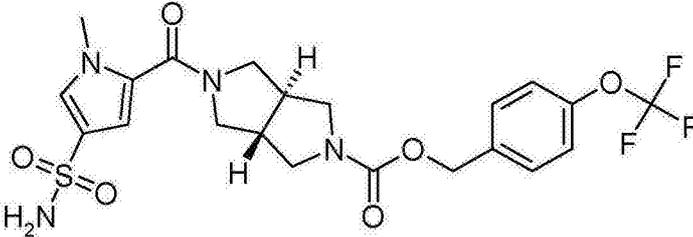
[0378]

| 实 施 例 | 系统名称 | 胺/羧酸 | MS, m/e |
|-------------|---|--|------------------------------------|
| 1.10 | <p>4-{(3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酰基]-八氢-吡咯并[3,4-d]氮杂草-2-羰基}-苯磺酰胺</p>  | <p>(E)-1-((3aR,8aS)-八氢吡咯并[3,4-d]氮杂草-6(7H)-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-烯-1-酮盐酸盐(中间体 2) / 4-氨基磺酰苯甲酸</p> | <p>538.5 (M+H)⁺</p> |
| 1.11 | <p>(3aS,6aS)-5-(3-氟-4-氨基磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯</p>  | <p>(3aS,6aS)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯盐酸盐 (中间体 1.2) / 3-氟-4-氨基磺酰苯甲酸 (CAS-RN 244606-37-9)</p> | <p>532.5 (M+H)⁺</p> |

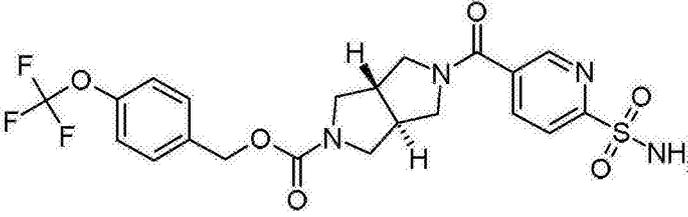
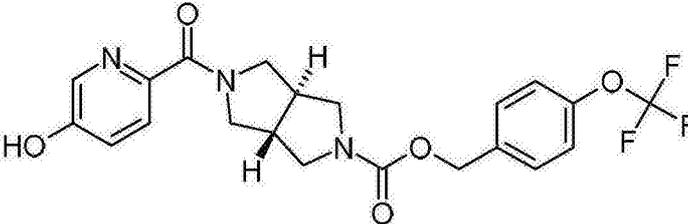
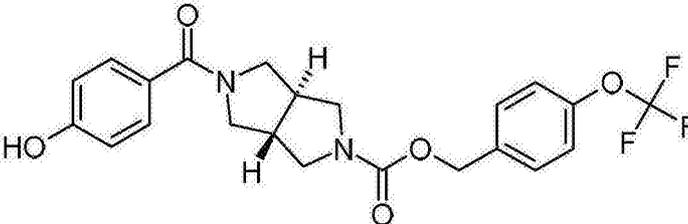
[0379]

| 实 施 例 | 系统名称 | 胺/羧酸 | MS, m/e |
|-------------|--|--|------------------------------------|
| 1.12 | <p>(3aS,6aS)-5-(6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯</p>  | <p>(3aS,6aS)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯盐酸盐 (中间体 1.2) / 6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸</p> | <p>452.5 (M+H)⁺</p> |
| 1.13 | <p>(3aS,6aS)-5-(5-氨基磺酰-吡啶-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯</p>  | <p>(3aS,6aS)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯盐酸盐 (中间体 1.2) / 5-氨基磺酰吡啶甲酸 (CAS-RN 1308677-67-9)</p> | <p>515.5 (M+H)⁺</p> |

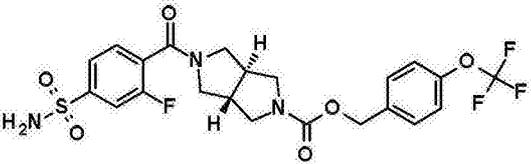
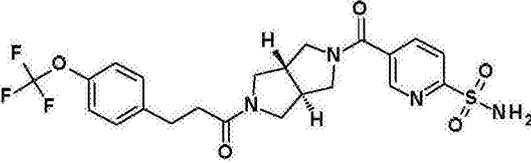
[0380]

| 实 施 例 | 系统名称 | 胺/羧酸 | MS, m/e |
|-------------|--|--|------------------------------------|
| 1.14 | <p>(3aS,6aS)-5-(1-甲基-4-氨磺酰-1H-吡咯-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯</p>  | <p>(3aS,6aS)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯盐酸盐 (中间体 1.2) / 1-甲基-4-氨磺酰-1H-吡咯-2-甲酸 (CAS-RN 878218-38-3)</p> | <p>517.5 (M+H)⁺</p> |
| 1.15 | <p>(3aS,6aS)-5-(1-甲基-5-氨磺酰-1H-吡咯-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯</p>  | <p>(3aS,6aS)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯盐酸盐 (中间体 1.2) / 1-甲基-5-氨磺酰-1H-吡咯-2-甲酸 (CAS-RN 306936-62-9)</p> | <p>517.5 (M+H)⁺</p> |

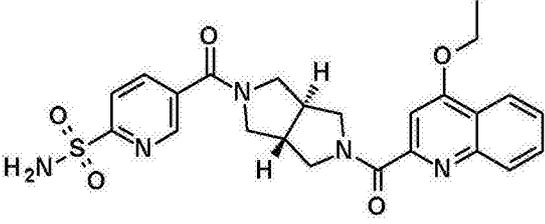
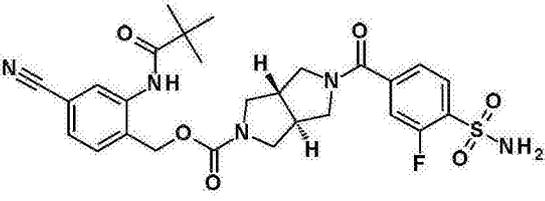
[0381]

| 实 施 例 | 系统名称 | 胺/羧酸 | MS, m/e |
|-------------|---|---|------------------------------------|
| 1.16 | <p>(3aS,6aS)-5-(6-氨基磺酰-吡啶-3-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯</p>  | <p>(3aS,6aS)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯盐酸盐 (中间体 1.2) / 6-氨基磺酰烟酸 (CAS-RN 285135-56-0)</p> | <p>515.6 (M+H)⁺</p> |
| 1.17 | <p>(3aS,6aS)-5-(5-羟基-吡啶-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯</p>  | <p>(3aS,6aS)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯盐酸盐 (中间体 1.2) / 5-羟基吡啶甲酸</p> | <p>452.4 (M+H)⁺</p> |
| 1.18 | <p>(3aS,6aS)-5-(4-羟基-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯</p>  | <p>(3aS,6aS)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯盐酸盐 (中间体 1.2) / 4-羟基苯甲酸</p> | <p>451.4 (M+H)⁺</p> |

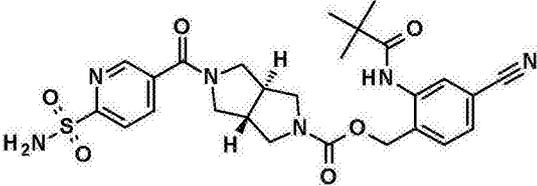
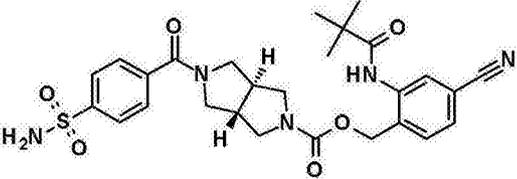
[0382]

| 实 施 例 | 系统名称 | 胺/羧酸 | MS, m/e |
|-------------|---|---|------------------------------------|
| 1.19 | <p>(3aS,6aS)-5-(2-氟-4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苯酯</p>  | <p>(3aS,6aS)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苯酯盐酸盐 (中间体 1.2) / 2-氟-4-氨磺酰苯甲酸 (CAS-RN 714968-42-0)</p> | <p>530.3 (M-H)</p> |
| 1.20 | <p>5-((3aR,6aR)-5-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羧基)-吡啶-2-磺酰胺</p>  | <p>1-((3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-酮二盐酸盐 (中间体 2.2) / 6-氨磺酰烟酸 (CAS-RN 285135-56-0)</p> | <p>513.3 (M+H)⁺</p> |

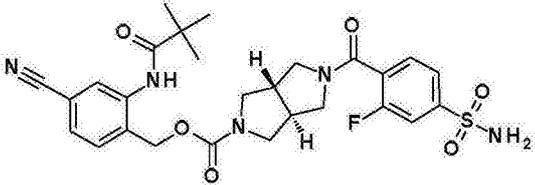
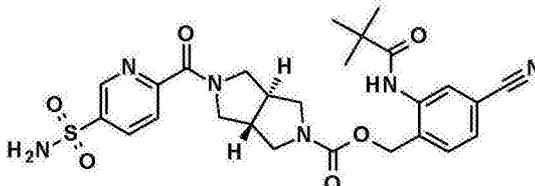
[0383]

| 实 施 例 | 系统名称 | 胺/羧酸 | MS, m/e |
|-------------|---|--|-----------------------------|
| 1.21 | 5-((3aS,6aS)-5-(4-乙氧基喹啉-2-羰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)吡啶-2-磺酰胺  | (4-乙氧基喹啉-2-基)((3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮盐酸盐(中间体 2.1) / 6-氨基磺酰烟酸 (CAS-RN 285135-56-0) | 496.2 (M+H) ⁺ |
| 1.22 | (3aS,6aS)-5-(3-氟-4-氨基磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-氰基-2-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-苄酯  | (3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 4-氰基-2-特戊酰胺基苄酯盐酸盐 (中间体 1.3) / 3-氟-4-氨基磺酰苯甲酸 (CAS-RN 244606-37-9) | 570.3 (M-H) |

[0384]

| 实 施 例 | 系统名称 | 胺/羧酸 | MS, m/e |
|-------------|--|--|------------------------|
| 1.23 | <p>(3aS,6aS)-5-(6-氨基磺酰-吡啶-3-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-氰基-2-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-苄酯</p>  | <p>(3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 4-氰基-2-特戊酰胺基苄酯盐酸盐 (中间体 1.3) / 6-氨基磺酰烟酸 (CAS-RN 285135-56-0)</p> | <p>553.3 (M-H)</p> |
| 1.24 | <p>(3aS,6aS)-5-(4-氨基磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-氰基-2-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-苄酯</p>  | <p>(3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 4-氰基-2-特戊酰胺基苄酯盐酸盐 (中间体 1.3) / 4-氨基磺酰苯甲酸</p> | <p>552.3 (M-H)</p> |

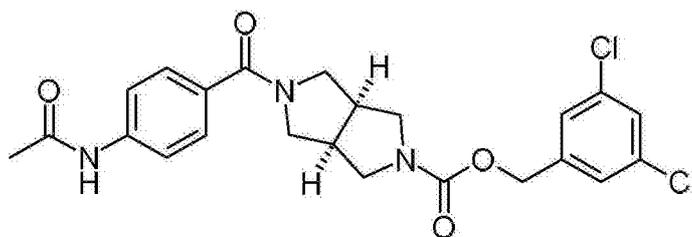
[0385]

| 实 施 例 | 系统名称 | 胺/羧酸 | MS, m/e |
|-------------|---|--|----------------|
| 1.25 | <p>(3aS,6aS)-5-(2-氟-4-氨基磺酰-苯甲酰基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-氰基-2-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-苄酯</p>  | <p>(3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-(1H)-甲酸 4-氰基-2-(特戊酰胺基)苄酯盐酸盐 (中间体 1.3) / 2-氟-4-氨基磺酰苯甲酸 (CAS-RN 714968-42-0)</p> | 570.4 (M-H) |
| 1.26 | <p>(3aS,6aS)-5-(5-氨基磺酰-吡啶-2-羰基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-氰基-2-(2,2-二甲基-丙酰基氨基)-苄酯</p>  | <p>(3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-(1H)-甲酸 4-氰基-2-(特戊酰胺基)苄酯盐酸盐 (中间体 1.3) / 5-氨基磺酰吡啶甲酸 (CAS-RN 1308677-67-9)</p> | 553.3 (M-H) |

[0386] 实施例 2

[0387] (3aR, 6aS)-5-(4-乙酰氨基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯

[0388]

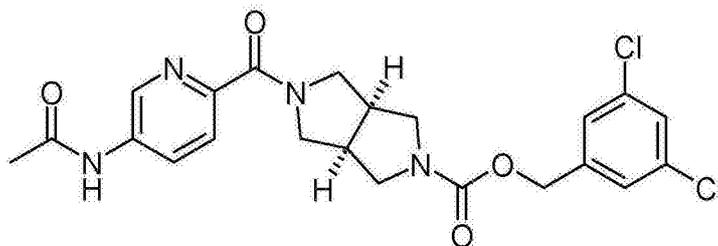


[0389] 在 0°C 将乙酰氯 (8.7mg, 110 μmol) 加至 (3aR, 6aS)-5-(4-氨基苯甲酰基) 六氢吡咯并 [3, 4-c] 吡咯 -2(1H)-甲酸 3, 5-二氯苄酯 (实施例 1.06; 40mg, 92.1 μmol) 和三乙胺 (28.0mg, 276 μmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的悬浮液中。去除冰浴, 然后 90min 后, 加入另一部分乙酰氯 (5.8mg, 73 μmol), 然后另外 2h 后, 将反应混合物在二氯甲烷和盐水之间分配。将有机层经硫酸镁干燥, 过滤, 并且蒸发。色谱 (硅胶; 乙酸乙酯 - 甲醇梯度) 产生标题化合物 (27mg, 61%)。白色泡沫, MS: 476.4 (M+H)⁺。

[0390] 实施例 2.1

[0391] (3aR, 6aS)-5-(5-乙酰氨基吡啶甲酰基) 六氢吡咯并 [3, 4-c] 吡咯 -2(1H)-甲酸 3, 5-二氯苄酯

[0392]

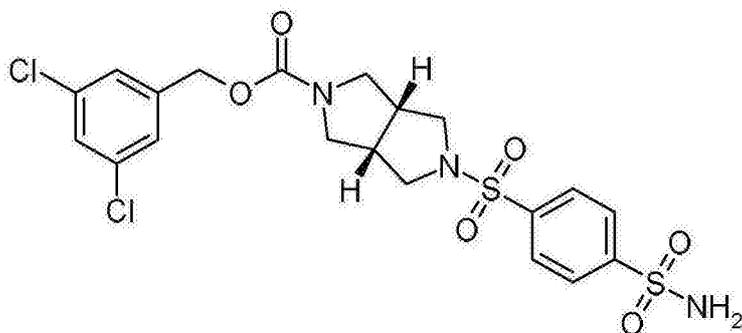


[0393] 类似于实施例 2, 用 (3aR, 6aS)-5-(5-氨基吡啶甲酰基) 六氢吡咯并 [3, 4-c] 吡咯 -2(1H)-甲酸 3, 5-二氯苄酯 (实施例 1.07) 替代 (3aR, 6aS)-5-(4-氨基苯甲酰基) 六氢吡咯并 [3, 4-c] 吡咯 -2(1H)-甲酸 3, 5-二氯苄酯, 制备标题化合物。白色固体, MS: 477.4 (M+H)⁺。

[0394] 实施例 3

[0395] (3aR, 6aS)-5-(4-氨基磺酰苯基磺酰基) 六氢吡咯并 [3, 4-c] 吡咯 -2(1H)-甲酸 3, 5-二氯苄酯

[0396]



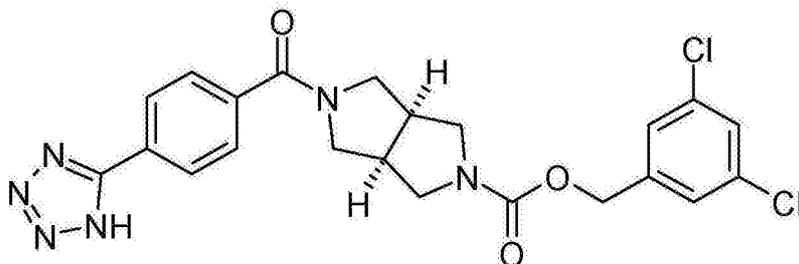
[0397] 在 0°C 向 (3aR, 6aS)-六氢吡咯并 [3, 4-c] 吡咯 -2(1H)-甲酸 3, 5-二氯苄酯盐酸盐 (中间体 1; 50mg, 142 μmol) 和吡啶 (112mg, 1.42mmol) 在四氢呋喃 (1mL) 中的悬浮液加入 4-氨基磺酰苯-1-磺酰氯 (32.7mg, 128 μmol) 在四氢呋喃 (1mL) 中的溶液, 然后将反应混

合物在室温搅拌 16h。在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配后,将有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并且蒸发。将残留物在乙酸乙酯中研磨,产生标题化合物(45mg, 59%)。浅黄色固体,MS:532.1(M-H)⁻。

[0398] 实施例 4

[0399] (3aR, 6aS)-5-(4-(1H-四唑-5-基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯

[0400]

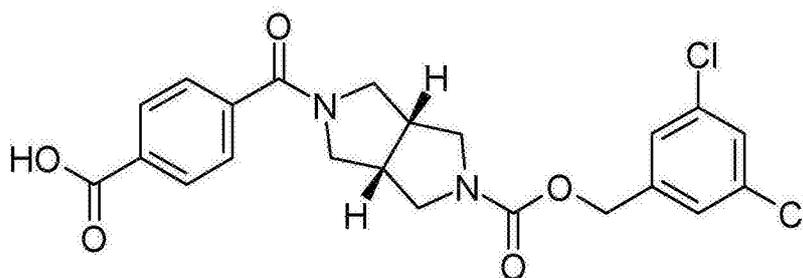


[0401] 向 (3aR, 6aS)-5-(4-氰基苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯(实施例 1.08;83mg, 187 μmol) 在 2-丙醇(4mL) 和水(5mL) 的溶液中加入叠氮化钠(24.3mg, 374 μmol) 和溴化锌(21.0mg, 93.4 μmol)。将反应混合物在 80°C 加热 16h, 然后加入另一部分叠氮化钠(24.3mg, 374 μmol) 和溴化锌(21.0mg, 93.4 μmol), 然后另外 14h 小时后, 将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并且蒸发。色谱(硅胶; 二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 4:1 的梯度) 提供标题化合物(46mg, 51%)。白色泡沫, MS:487.4(M+H)⁺。

[0402] 实施例 5

[0403] 4-((3aR, 6aS)-5-((3,5-二氯苄氧基)羰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯甲酸

[0404]

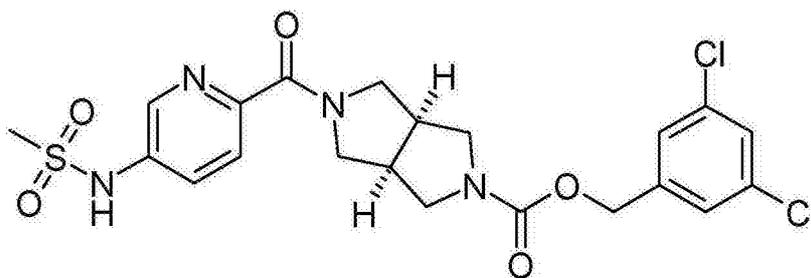


[0405] 向 (3aR, 6aS)-5-(4-(甲氧基羰基)苯甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯(实施例 1.09;82mg, 172 μmol) 在四氢呋喃(1.5mL) 中的溶液加入 2M 氢氧化钠水溶液(515 μl, 1.03mmol)。将反应混合物在室温搅拌 2h, 然后在 50°C 加热 3h, 然后在乙酸乙酯和 1M 盐酸水溶液之间分配。将有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并且蒸发, 提供标题化合物(74mg, 93%)。白色固体, MS:463.6(M-H)⁻。

[0406] 实施例 6

[0407] (3aR, 6aS)-5-(5-(甲基亚磺酰氨基)吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯

[0408]



[0409] 步骤 1: (3aR, 6aS)-5-(5-(N-(甲基磺酰基)甲基亚磺酰氨基)吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯

[0410] 在 0℃ 将甲磺酰氯 (21mg, 184 μmol) 在二氯甲烷 (0.5mL) 中的溶液逐滴加至 (3aR, 6aS)-5-(5-氨基吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯 (实施例 1.07; 40mg, 91.9 μmol) 和三乙胺 (27.9mg, 276 μmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液中。去除冰浴, 然后 18h 后, 将反应混合物在二氯甲烷和水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并且蒸发。色谱 (硅胶; 二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇/25%氨水溶液 95:5:0.25 的梯度) 产生标题化合物 (42mg, 77%)。白色泡沫, MS: 591.4 (M+H)⁺。

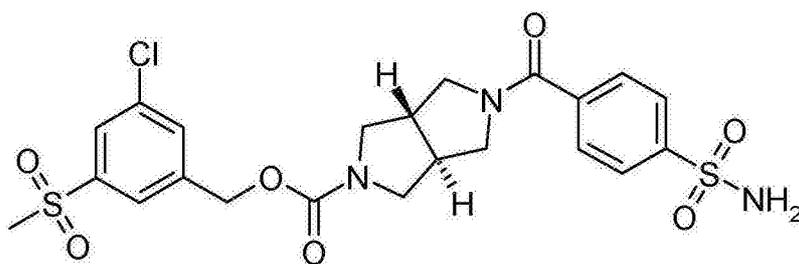
[0411] 步骤 2: (3aR, 6aS)-5-(5-(甲基亚磺酰氨基)吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯

[0412] 向 (3aR, 6aS)-5-(5-(N-(甲基磺酰基)甲基亚磺酰氨基)吡啶甲酰基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸 3,5-二氯苄酯 (36mg, 60.9 μmol) 在四氢呋喃 (0.5mL) 中的溶液中加入 1M 氢氧化钠水溶液 (122 μL, 122 μmol), 然后 1h 后, 将反应混合物在乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液之间分配。将有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并且蒸发, 提供标题化合物 (29mg, 93%)。白色泡沫, MS: 513.4 (M+H)⁺。

[0413] 实施例 7

[0414] (3aS, 6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 3-氯-5-甲磺酰基-苄酯

[0415]

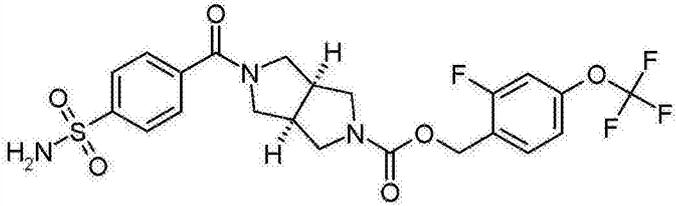
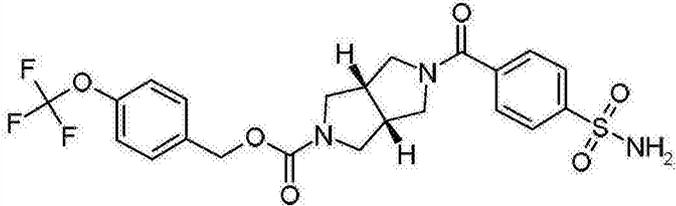


[0416] 在室温向 (3-氯-5-(甲基磺酰基)苯基)甲醇 (中间体 5; 23.3mg, 105 μmol) 在乙腈 (4ml) 中的溶液中加入 N,N'-羰二咪唑 (18.0mg, 111 μmol), 然后 2h 后, 将三乙胺 (53.4mg, 527 μmol) 和 4-((3aR, 6aR)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯磺酰胺盐酸盐 (中间体 4; 35mg, 105 μmol) 加入并且将反应混合物在回流下加热 15h。冷却后, 将反应混合物在乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液之间分配。将水层用乙酸乙酯反萃取, 然后将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并且蒸发。将残留物在叔丁基甲醚中研磨, 提供标题化合物 (26mg, 46%)。白色固体, MS: 542.5 (M+H)⁺。

[0417] 以下实施例根据实施例 7 来制备, 用适当的胺替代 4-((3aR, 6aR)-八氢吡咯并

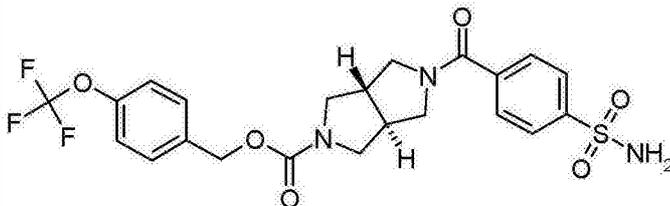
[3,4-c] 吡咯-2-羰基) 苯磺酰胺盐酸盐并用适当的醇替代 (3-氯-5-(甲基磺酰基) 苯基) 甲醇。

[0418]

| 实施 例 | 系统名称 | 胺/醇 | MS, m/e |
|---------|--|--|-----------------------------|
| 7.01 | (3aR,6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 2-氟-4-(三氟甲氧基)-苯基-苯酯  | 4-((3aR,6aS)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯磺酰胺盐酸盐(中间体 4.1) / (2-氟-4-(三氟甲氧基)-苯基)甲醇 | 532.5 (M+H) ⁺ |
| 7.02 | (3aR,6aS)-5-(4-氨磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-(三氟甲氧基)-苯基-苯酯  | 4-((3aR,6aS)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯磺酰胺盐酸盐(中间体 4.1) / (4-(三氟甲氧基)苯基)甲醇 | 514.6 (M+H) ⁺ |

[0419]

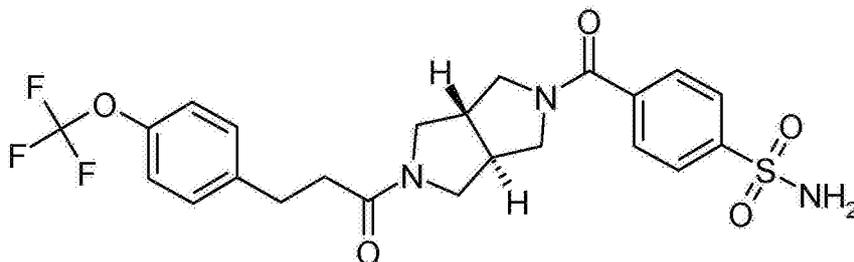
| 实施 例 | 系统名称 | 胺/醇 | MS, m/e |
|---------|---|---|-----------------------------|
| 7.03 | (3aS,6aS)-5-(4-氨基磺酰-苯甲酰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯 | 4-((3aR,6aR)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯磺酰胺盐酸盐(中间体 4) / (4-(三氟甲氧基)苯基)甲醇 | 514.5 (M+H) ⁺ |



[0420] 实施例 8

[0421] 4-((3aR,6aR)-5-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-苯磺酰胺

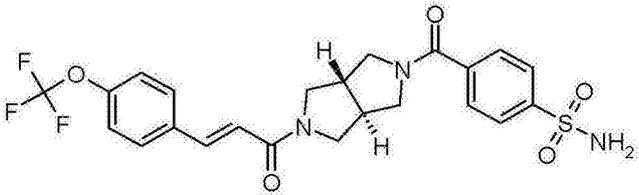
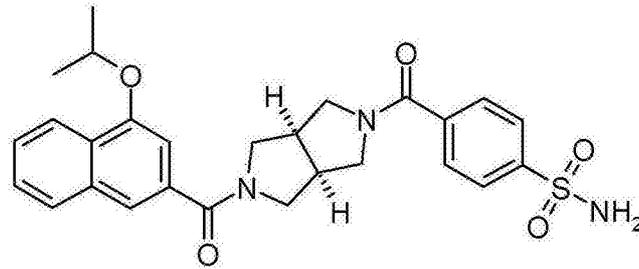
[0422]



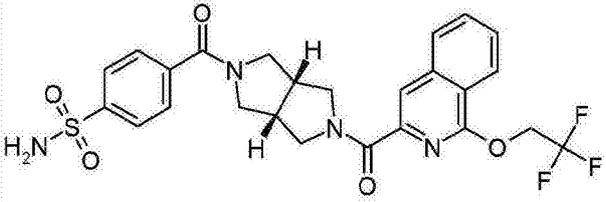
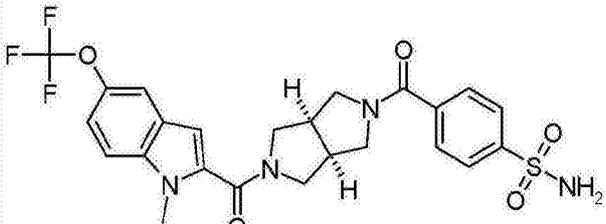
[0423] 在 0℃ 向 4-((3aR,6aR)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯磺酰胺盐酸盐(中间体 4; 40mg, 121 μmol), N-甲基吗啉(61.0mg, 603 μmol) 和 3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙酸(28.2mg, 121 μmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺(5ml) 中的白色悬浮液中加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(45.8mg, 121 μmol), 并且 15min 后去除冰浴。16h 后, 将反应混合物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且蒸发。在叔丁基甲醚中研磨后, 通过过滤收集沉淀, 提供标题化合物(44mg, 71%)。白色固体, MS: 512.5 (M+H)⁺。

[0424] 以下实施例类似于实施例 8, 用适当的胺替代 4-((3aR,6aR)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯磺酰胺盐酸盐并用适当的羧酸替代 3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙酸来制备。

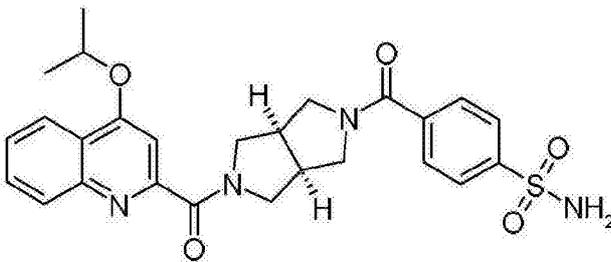
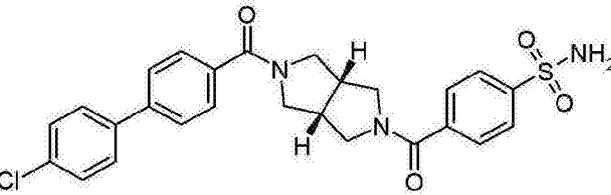
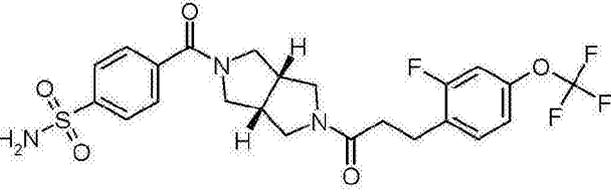
[0425]

| 实施 例 | 系统名称 | 胺/羧酸 | MS, m/e |
|---------|--|---|--------------------|
| 8.01 | 4-((3aR,6aR)-5-[(E)-3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙烯酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-苯磺酰胺  | 4-((3aR,6aR)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯磺酰胺 盐酸盐(中间体 4) / (E)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酸 | 510.5 $(M+H)^+$ |
| 8.02 | 4-((3aR,6aS)-5-(4-异丙氧基-萘-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-苯磺酰胺  | 4-((3aR,6aS)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯磺酰胺 盐酸盐(中间体 4.1) / 4-异丙氧基-2-萘甲酸 (CAS-RN 1368865-02-4) | 508.4 $(M+H)^+$ |

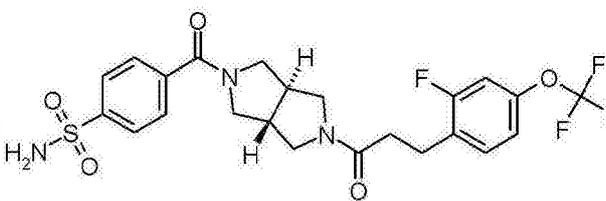
[0426]

| 实施 例 | 系统名称 | 胺/羧酸 | MS, m/e |
|---------|--|---|------------------------------------|
| 8.03 | <p>4-((3aR,6aS)-八氢 4-((3aR,6aS)-5-[1-(2,2,2-三氟-乙氧基)- 异喹啉-3-羰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯 -2-羰基}-苯磺酰胺</p>  | <p>4-((3aR,6aS)-八氢 吡咯并[3,4-c]吡咯 -2-羰基)苯磺酰胺 盐酸盐(中间体 4.1) / 1-(2,2,2-三氟 乙氧基)异喹啉-3- 甲酸 (CAS-RN 1096982-79-4)</p> | <p>549.6 (M+H)⁺</p> |
| 8.04 | <p>4-[(3aR,6aS)-5-(1-甲基-5-三氟甲氧基 -1H-吲哚-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡 咯-2-羰基]-苯磺酰胺</p>  | <p>4-((3aR,6aS)-八氢 吡咯并[3,4-c]吡咯 -2-羰基)苯磺酰胺 盐酸盐(中间体 4.1) / 1-甲基-5-(三 氟甲氧基)-1H-吲 哚-2-甲酸 (CAS-RN 1257122-42-1)</p> | <p>537.5 (M+H)⁺</p> |

[0427]

| 实施 例 | 系统名称 | 胺/羧酸 | MS, m/e |
|---------|---|---|-----------------------------|
| 8.05 | 4-[(3aR,6aS)-5-(4-异丙氧基-喹啉-2-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺  | 4-((3aR,6aS)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯磺酰胺 盐酸盐(中间体 4.1) / 4-异丙氧基-喹啉-2-甲酸 (CAS-RN 1406553-19-2) | 509.6 (M+H) ⁺ |
| 8.06 | 4-[(3aS,6aR)-5-(4'-氯-联苯-4-羰基)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺  | 4-((3aR,6aS)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯磺酰胺 盐酸盐(中间体 4.1) / 4'-氯联苯-4-甲酸 (CAS-RN 5748-41-4) | 510.5 (M+H) ⁺ |
| 8.07 | 4-[(3aS,6aR)-5-[3-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基]-苯磺酰胺  | 4-((3aR,6aS)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯磺酰胺 盐酸盐(中间体 4.1) / 3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)丙酸 (CAS-RN 1240257-16-2) | 530.3 (M+H) ⁺ |

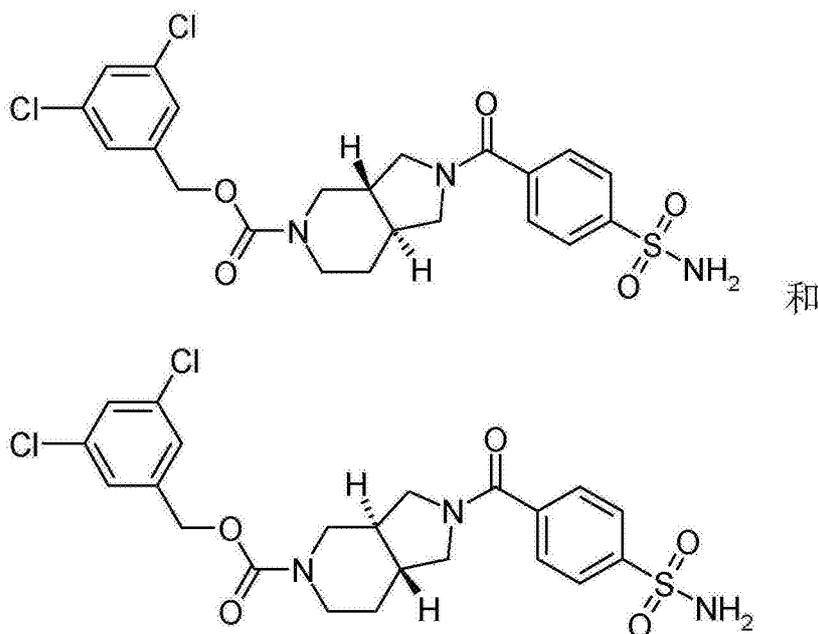
[0428]

| 实施 例 | 系统名称 | 胺/羧酸 | MS, m/e |
|---------|--|--|-----------------------------|
| 8.08 | 4-((3aS,6aR)-5-[3-(4-三氟甲氧基-苯基)-丙酰基]-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)-苯磺酰胺  | 4-((3aR,6aS)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯磺酰胺 盐酸盐(中间体 4.1) / 3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙酸 | 512.3 (M+H) ⁺ |
| 8.09 | 4-((3aR,6aR)-5-(3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)丙酰基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯磺酰胺  | 4-((3aR,6aR)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)苯磺酰胺 盐酸盐(中间体 4) / 3-(2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基)丙酸 (CAS-RN 1240257-16-2) | 530.5 (M+H) ⁺ |

[0429] 实施例 9A 和 9B

[0430] (-)-反式-2-(4-氨磺酰苯甲酰基)六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H)-甲酸 3,5-二氯苄酯和 (+)-反式-2-(4-氨磺酰苯甲酰基)六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H)-甲酸 3,5-二氯苄酯

[0431]



[0432] 通过制备型 HPLC, 使用 Reprosil 手性 -NR 柱作为固相和庚烷 / 乙醇 3:2 作为流动相, 分离外消旋物, 反式 -2-(4- 氨磺酰苯甲酰基) 六氢 -1H- 吡咯并 [3,4-c] 吡啶 -5(6H)- 甲酸 3,5- 二氯苄酯 (实施例 1.03 ;60mg, 117 μ mol)。这产生较快洗脱的 (-)- 对映异构体 (实施例 9A ;23mg, 38% ;白色固体, MS:512.4(M+H)⁺), 和较慢洗脱的 (+)- 对映异构体 (实施例 9B ;22mg, 36% ;橙色泡沫, MS:512.4(M+H)⁺)。

[0433] 中间体

[0434] 中间体 1

[0435] (3aR, 6aS)- 六氢吡咯并 [3,4-c] 吡啶 -2(1H)- 甲酸 3,5- 二氯苄酯盐酸盐

[0436] 步骤 1: (3aR, 6aS)-5-(3,5- 二氯苄基)- 四氢吡咯并 [3,4-c] 吡啶 -2,5(1H, 3H)- 二羧酸 2- 叔丁酯

[0437] 向 (3,5- 二氯苄基) 甲醇 (425mg, 2.35mmol) 在二氯甲烷 (7mL) 中的浅棕色溶液中加入 N,N'- 羰二咪唑 (401mg, 2.47mmol)。将溶液在室温搅拌 3h, 然后加入 (3aR, 6aS)- 六氢吡咯并 [3,4-c] 吡啶 -2(1H)- 甲酸叔丁酯 (CAS-RN 250275-15-1 ;526mg, 2.35mmol), 然后 15h 后, 将反应混合物在 1M 盐酸水溶液和二氯甲烷之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且蒸发, 提供标题化合物 (972mg, 99%)。浅棕色粘性油状物, MS:359.2(M - C(CH₃)₃+H)⁺。

[0438] 步骤 2: (3aR, 6aS)- 六氢吡咯并 [3,4-c] 吡啶 -2(1H)- 甲酸 3,5- 二氯苄酯盐酸盐

[0439] 向 (3aR, 6aS)-5-(3,5- 二氯苄基)- 四氢吡咯并 [3,4-c] 吡啶 -2,5(1H, 3H)- 二羧酸 2- 叔丁基酯 (962mg, 2.32mmol) 在 2- 丙醇 (4mL) 中的溶液中加入盐酸 (5 - 6M 于 2- 丙醇中) (11.6mL, 57.9mmol), 然后 3h 后, 将反应混合物蒸发。将残留物置于乙酸乙酯和几滴乙醇中, 然后通过过滤收集沉淀, 产生标题化合物 (738mg, 91%)。白色固体, MS:315.3(M+H)⁺。

[0440] 以下中间体根据中间体 1, 用适当的胺替代 (3aR, 6aS)- 六氢吡咯并 [3,4-c] 吡啶 -2(1H)- 甲酸叔丁酯并用适当的醇替代 (3,5- 二氯苄基) 甲醇来制备。

[0441]

| 编号 | 系统名称 | 胺 | 醇 | MS, m/e |
|-----|--|---|-----------------|--------------------------|
| 1.1 | 反式-六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-5(6H)-甲酸 3,5-二氯苄酯盐酸盐 | 反式-六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2(3H)-甲酸叔丁酯 (CAS-RN 1251014-37-5) | (3,5-二氯苯基)甲醇 | 329.4 (M+H) ⁺ |
| 1.2 | (3aS,6aS)-六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2-甲酸 4-三氟甲氧基-苄酯盐酸盐 | (3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (中间体 3.1) | (4-(三氟甲氧基)苯基)甲醇 | 331.5 (M+H) ⁺ |

[0442] 中间体 2

[0443] (E)-1-((3aR, 8aS)-八氢吡咯并[3, 4-d]氮杂 萸 6(7H)-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-烯-1-酮盐酸盐

[0444] 步骤 1: (3aR, 8aS)-6-((E)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酰基)八氢吡咯并[3, 4-d]氮杂 萸 -2(1H)-甲酸叔丁酯

[0445] 在 0 °C 向 (3aR, 8aS)-八氢吡咯并[3, 4-d]氮杂 萸 -2(1H)-甲酸叔丁酯盐酸盐 (CAS-RN 1251013-07-6 ; 1.5g, 5.42mmol), 4-甲基吗啉 (2.19g, 21.7mmol) 和 (E)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酸 (1.26g, 5.42mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (30ml) 中的溶液中加入 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲磺六氟磷酸盐 (2.06g, 5.42mmol)。60min 后去除冰浴, 然后 16h 后, 将反应混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层用饱和氯化铵水溶液、水和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并且蒸发。将残留物在庚烷 / 乙酸乙酯 9:1 中研磨, 产生标题化合物 (2.20g, 89%)。白色固体, MS: 399.5 (M - 异丁烯 +H)⁺。

[0446] 步骤 2: (E)-1-((3aR, 8aS)-八氢吡咯并[3, 4-d]氮杂 萸 6(7H)-基)-3-(4-(三氟甲氧基)-苯基)丙-2-烯-1-酮盐酸盐

[0447] 类似于中间体 1, 步骤 2, 从 (3aR, 8aS)-6-((E)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酰基)八氢吡咯并[3, 4-d]氮杂 萸 -2(1H)-甲酸叔丁酯制备标题化合物。白色固体, MS: 355.5 (M+H)⁺。

[0448] 根据中间体 2, 用适当的胺替代 (3aR, 8aS)-八氢吡咯并[3, 4-d]氮杂 萸 -2(1H)-甲酸叔丁酯盐酸盐并用适当的羧酸替代 (E)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烯酸来

制备以下中间体。

[0449]

| 编号 | 系统名称 | 胺 | 羧酸 | MS, m/e |
|-----|---|--|----------------------------------|--------------------------|
| 2.1 | (4-乙氧基喹啉-2-基)((3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮盐酸盐 | (3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (中间体 3.1) | 4-乙氧基喹啉-2-甲酸 (CAS-RN 40609-78-7) | 312.2 (M+H) ⁺ |
| 2.2 | 1-((3aS,6aS)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙-1-酮二盐酸盐 | (3aR,6aR)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (中间体 3.1) | 3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙酸 | 329.5 (M+H) ⁺ |

[0450] 中间体 3

[0451] (3aS, 6aS)-六氢吡咯并[3, 4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯

[0452] 步骤 1: (3R, 4R)-3, 4-双((甲基磺酰基氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0453] 在 0 °C 向 (3R, 4R)-3, 4-双(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (CAS-RN 895245-32-6 ; 2.97g, 12.8mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (9.96g, 77.0mmol) 在二氯甲烷 (70ml) 中的溶液中逐滴加入甲磺酰氯 (4.41g, 38.5mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 中的溶液, 然后 1h 后, 将反应混合物用饱和氯化铵水溶液处理并用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并且蒸发。色谱 (硅胶 ; 庚烷 - 乙酸乙酯梯度) 产生标题化合物 (4.22g, 85%)。浅黄色油状物, MS: 332.4 (M - 异丁烯 +H)⁺。

[0454] 步骤 2: (3aS, 6aS)-5-苄基六氢吡咯并[3, 4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯

[0455] 向 (3R, 4R)-3, 4-双((甲基磺酰基氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (4.22g, 10.9mmol) 在乙腈 (100ml) 中的溶液中加入碳酸钾 (15.1g, 109mmol) 和苄基甲胺 (3.5g, 32.7mmol)。将反应混合物在 95 °C 加热 45h, 然后冷却至室温并在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用饱和氯化铵水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并且蒸发。色谱 (硅胶 ; 乙酸乙酯 - 甲醇梯度) 产生标题化合物 (2.23g 68%)。浅黄色固体, MS: 303.5 (M+H)⁺。

[0456] 步骤 3: (3aS, 6aS)-六氢吡咯并[3, 4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯

[0457] 向 (3aS, 6aS)-5-苄基六氢吡咯并[3, 4-c]吡咯-2(1H)-甲酸叔丁酯 (2.22g, 7.34mmol, Eq: 1.00) 在甲醇 (20mL) 中的溶液中加入钯 (碳载 10%, 220mg, 7.34mmol), 并且将反应混合物在氢气氛 (1 巴) 下在室温搅拌 24h, 然后通过经硅藻土过滤移除不可溶材料。将滤液浓缩, 产生标题化合物 (1.60g, 100%)。白色蜡状固体, MS: 213.5 (M+H)⁺。

[0458] 中间体 3.1

[0459] (3aR, 6aR)-六氢吡咯并 [3, 4-c] 吡咯 -2(1H)-甲酸叔丁酯

[0460] 类似于中间体 3, 用 (3S, 4S)-3, 4-双(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (CAS-RN 895245-30-4) 替代 (3R, 4R)-3, 4-双(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯, 制备标题化合物。白色蜡状固体, MS: 213.3 (M+H)⁺。

[0461] 中间体 4

[0462] 4-((3aR, 6aR)-八氢吡咯并 [3, 4-c] 吡咯 -2-羰基) 苯磺酰胺盐酸盐

[0463] 步骤 1: (3aS, 6aS)-5-(4-氨磺酰苯甲酰基) 六氢吡咯并 [3, 4-c] 吡咯 -2(1H)-甲酸叔丁酯

[0464] 在 0°C 向 (3aS, 6aS)-六氢吡咯并 [3, 4-c] 吡咯 -2(1H)-甲酸叔丁酯 (中间体 3; 206mg, 970 μmol), N-甲基吗啉 (294mg, 2.91mmol) 和 4-氨磺酰苯甲酸 (203mg, 970 μmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (10ml) 中的溶液中加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (369mg, 970 μmol), 然后 10min 后, 移除冰浴。16h 后, 将反应混合物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并且蒸发。在叔丁基甲醚中研磨后, 通过过滤收集沉淀, 提供标题化合物 (348mg, 91%)。浅黄色固体, MS: 396.6 (M+H)⁺。

[0465] 步骤 2: 4-((3aR, 6aR)-八氢吡咯并 [3, 4-c] 吡咯 -2-羰基) 苯磺酰胺盐酸盐 (中间体 4)

[0466] 类似于中间体 1, 步骤 2, 从 (3aS, 6aS)-5-(4-氨磺酰苯甲酰基) 六氢吡咯并 [3, 4-c] 吡咯 -2(1H)-甲酸叔丁酯制备标题化合物。浅黄色固体, MS: 296.5 (M+H)⁺。

[0467] 中间体 5

[0468] (3-氯-5-(甲基磺酰基) 苯基) 甲醇

[0469] 在 0°C 向 3-氯-5-(甲基磺酰基) 苯甲酸 (CAS-RN 151104-63-1; 500mg, 2.13mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液中缓慢加入硼烷-四氢呋喃复合物溶液 (四氢呋喃中 1M 溶液, 5.33mL, 5.33mmol), 然后 3h 后, 移除冰浴并且将反应混合物在室温搅拌过夜。然后将反应混合物小心用甲醇 (3mL) 处理并且蒸发。将残留物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并且蒸发。色谱 (硅胶; 庚烷 - 乙酸乙酯梯度, 提供标题化合物 (428mg, 91%)。白色固体, MS: 221.3 (M+H)⁺。

[0470] 中间体 6

[0471] N-(5-氰基-2-(羟基甲基) 苯基) 特戊酰胺

[0472] 步骤 1: 4-氰基-2-特戊酰胺基苯甲酸甲酯

[0473] 在 0°C 向 2-氨基-4-氰基苯甲酸甲酯 (CAS-RN 159847-83-3; 776mg, 4.4mmol) 在吡啶 (6mL) 中的溶液中逐滴加入特戊酰氯 (637mg, 5.29mmol), 然后 2h 后, 将反应混合物在 1M 盐酸水溶液和乙酸乙酯 / 2-甲基四氢呋喃之间分配。将有机层用水、2M 碳酸钠水溶液和盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并且蒸发。将残留物在乙酸乙酯中研磨, 提供标题化合物 (819mg)。将母液蒸发并在叔丁基甲醚中研磨, 产生第二批产物 (148mg)。合并收率: 967mg (84%)。白色固体, MS: 261.1 (M-H)⁻。

[0474] N-(5-氰基-2-(羟基甲基) 苯基) 特戊酰胺

[0475] 在室温将氯化钙 (592mg, 5.33mmol) 在乙醇 (15mL) 中的悬浮液加至 4-氰基-2-特

戊酰胺基苯甲酸甲酯 (694mg, 2.67mmol) 在四氢呋喃 (15mL) 中的溶液中, 然后加入硼氢化钠 (403mg, 10.7mmol)。2h 后, 将反应混合物倒在冰水和饱和氯化铵溶液上并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并且蒸发。将残留物在叔丁基甲醚中研磨, 产生标题化合物 (293mg)。将母液蒸发并通过色谱 (二氯甲烷 - 甲醇梯度) 纯化, 产生另一批产物 (240mg)。合并收率 : 533mg ; (86%)。白色固体, MS: 231.1 (M - H)⁻。