



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103974940 B

(45) 授权公告日 2016.08.24

(21) 申请号 201280060009.0

代理人 林毅斌 李进

(22) 申请日 2012.12.04

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 265/30(2006.01)

11192171.4 2011.12.06 EP

C07D 413/12(2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/5377(2006.01)

2014.06.05

A61P 25/00(2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/EP2012/074349 2012.12.04

W0 2011058763 A1, 2011.05.19,

(87) PCT国际申请的公布数据

CN 101687827 A, 2010.03.31,

W02013/083556 EN 2013.06.13

W0 2011009943 A1, 2011.01.27,

(73) 专利权人 詹森药业有限公司

W0 2011020806 A1, 2011.02.24,

地址 比利时比尔斯特恩豪特斯路30号

W0 2012098064 A1, 2012.07.26,

(72) 发明人 H. J. M. 吉森 S. F. A. 范布兰特

US 20100160290 A1, 2010.06.24,

W0 2011071135 A1, 2011.06.16,

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

审查员 张智禹

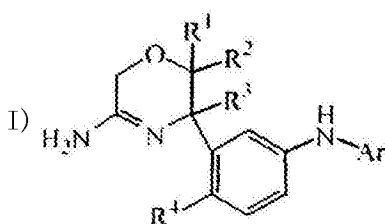
权利要求书2页 说明书36页

(54) 发明名称

5-(3-氨基苯基)-5-烷基-5,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-胺衍生物

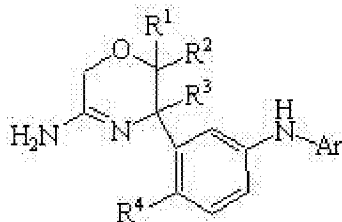
(57) 摘要

本发明涉及作为β分泌酶抑制剂的新颖的5-(3-氨基苯基)-5-烷基-5,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-胺衍生物,该β分泌酶也称作β-位点淀粉样蛋白裂解酶、BACE、BACE1、Asp2、或膜天冬氨酸蛋白酶2。本发明还针对包含此类化合物的药物组合物,针对制备此类化合物和组合物的方法,并且针对此类化合物和组合物用于预防和治疗其中涉及β-分泌酶的失调的用途,这些失调如阿尔茨海默病(AD)、轻度认知损害、衰老、痴呆、路易体痴呆、大脑淀粉样血管病、多发梗塞性痴呆、唐氏综合征、与中风相关的痴呆、与帕金森病相关的痴呆以及β-淀粉样蛋白相关的痴呆。(化学式



(I)

1. 一种具有化学式 (I) 的化合物



或其一种互变异构体或立体异构体形式,其中

R^1 是氟、氟甲基、二氟甲基、或三氟甲基;

R^2 是氢或三氟甲基;或者

R^1 和 R^2 形成二价基团 $=CF_2$;

R^3 是氢、 C_{1-3} 烷基、环丙基、单卤代-或多卤代- C_{1-3} 烷基;

R^4 是氢或氟;

Ar是同芳基或杂芳基;

其中同芳基是苯基或被一个、两个或三个选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、单卤代-和多卤代- C_{1-3} 烷基、单卤代-和多卤代- C_{1-3} 烷氧基;

杂芳基是选自下组,该组由以下各项组成:吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、以及噁二唑基,各自可任选地被一个、两个或三个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、单卤代-和多卤代- C_{1-3} 烷基、单卤代-和多卤代- C_{1-3} 烷氧基、以及 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷氧基;

或其一种加成盐。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中

R^1 是氟、二氟甲基或三氟甲基;

R^2 是氢或三氟甲基;或者

R^1 和 R^2 形成二价基团 $=CF_2$;

R^3 是 C_{1-3} 烷基、环丙基、单卤代-或多卤代- C_{1-3} 烷基;

R^4 是氢或氟;

Ar是杂芳基;

其中杂芳基是吡啶基或嘧啶基,各自可任选地被一个、两个或三个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、单卤代-和多卤代- C_{1-3} 烷基、单卤代-和多卤代- C_{1-3} 烷氧基、以及 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷氧基;

或其一种加成盐。

3. 如权利要求1所述的化合物,其中

R^1 是氟、二氟甲基或三氟甲基,并且 R^2 是氢;或者

R^1 是氟并且 R^2 是三氟甲基;或者

R^1 和 R^2 形成二价基团 $=CF_2$;

R^3 是甲基或环丙基;

R^4 是氢或氟;

Ar是杂芳基；

其中杂芳基是被甲氧基取代的吡啶基，或者嘧啶基；

或其一种加成盐。

4.如权利要求1所述的化合物，其中被R³取代的碳原子具有R构型。

5.如权利要求1所述的化合物，该化合物选自

(5R,6S)-5-环丙基-6-氟-5-{3-[(3-甲氧基吡啶-2-基)氨基]苯基}-6-(三氟甲基)-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺；

(5R,6R)-6-氟-5-{2-氟-5-[(3-甲氧基吡啶-2-基)氨基]苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺；

(5R)-6-(二氟亚甲基)-5-{2-氟-5-[(3-甲氧基吡啶-2-基)氨基]苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺；

(5R,6R*)-6-(二氟甲基)-5-{2-氟-5-[(3-甲氧基吡啶-2-基)氨基]苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺；

(5R,6R)-6-氟-5-[2-氟-5-(嘧啶-2-基氨基)苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺；

(5R,6R)-5-{2-氟-5-[(3-甲氧基吡啶-2-基)氨基]苯基}-5-甲基-6-(三氟甲基)-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺；

(5R,6R)-5-[2-氟-5-(嘧啶-2-基氨基)苯基]-5-甲基-6-(三氟甲基)-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺；

(5R,6R)-6-氟-5-{2-氟-5-[(3-甲氧基吡啶-2-基)氨基]苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺；以及

(5R,6R)-5-{2-氟-5-[(3-甲氧基吡啶-2-基)氨基]苯基}-5-甲基-6-(三氟甲基)-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺。

6.一种药物组合物，包含一个治疗有效量的如权利要求1至5中任一项所定义的化合物以及一种药学上可接受的载体。

7.一种用于制备如权利要求6所定义的药物组合物的方法，其特征在于将一种药学上可接受的载体与一个治疗有效量的如权利要求1至5中任一项所定义的化合物紧密混合。

8.如权利要求1至5中任一项所定义的化合物或如权利要求6所定义的药物组合物在制备用于在受试者中治疗阿尔茨海默病(AD)的药物中的用途。

5-(3-氨基苯基)-5-烷基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-胺衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及作为 β 分泌酶抑制剂的新颖的5-(3-氨基苯基)-5-烷基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-胺衍生物,该 β 分泌酶也称作 β -位点淀粉样蛋白裂解酶、BACE、BACE1、Asp2、或膜天冬氨酸蛋白酶2。本发明还针对包含此类化合物的药物组合物,针对用于制备此类化合物和组合物的方法,并且针对此类化合物和组合物用于预防和治疗其中涉及 β -分泌酶的失调的用途,这些失调如阿尔茨海默病(AD)、轻度认知损害、衰老、痴呆、路易体痴呆、大脑淀粉样血管病、多发梗塞性痴呆、唐氏综合征、与中风相关的痴呆、与帕金森病相关的痴呆以及 β -淀粉样蛋白相关的痴呆。

[0002] 发明背景

[0003] 阿尔茨海默病(AD)是一种与老化相关的神经退行性疾病。AD患者遭受认知缺陷和记忆丧失连同行为问题,如焦虑。超过90%的罹患AD的那些病例具有散发形式的失调,而不到10%的病例是家族性或遗传性的。在美国,年龄65岁的人约10分之1患有AD,而年龄85岁的每两个的个体中就有1个患有AD。距初次诊断的平均预期寿命是7-10年,并且AD患者需要来自非常昂贵的协助生活机构抑或来自家庭成员的大量护理。随着群体中老年人数量的不断增加,AD成为日益增长的医疗问题。当前可用于AD的疗法只治疗该疾病的症状,并且包括改善认知特性的乙酰胆碱酯酶抑制剂连同控制与这种疾病(ailment)相关的行为问题的抗焦虑药和抗精神病药。

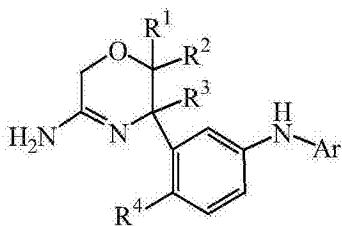
[0004] AD患者脑中的标志性病理特征是由tau蛋白的高度磷酸化产生的神经原纤维缠结以及由 β -淀粉样蛋白1-42(A β 1-42)肽聚集形成的淀粉样蛋白斑。A β 1-42形成低聚物并且然后形成原纤维,并且最终形成淀粉样蛋白斑。这些低聚物和原纤维被认为是尤其毒害神经的并且可以引起与AD相关的大多数神经学损伤。预防A β 1-42形成的药剂具有成为用于AD治疗的疾病改性药剂的潜能。A β 1-42产生自淀粉样前体蛋白(APP),由770个氨基酸组成。A β 1-42的N末端被 β -分泌酶(BACE)裂解,并且然后 γ -分泌酶裂解C-末端。除了A β 1-42之外, γ -分泌酶还释放A β 1-40(主要裂解产物)、连同A β 1-38和A β 1-43。这些A β 形式也可以聚集以形成低聚物和原纤维。因此,预期BACE抑制剂将预防A β 1-42连同A β 1-40、A β 1-38和A β 1-43的形成,并且将是AD治疗中的潜在治疗剂。

[0005] WO-2011/009943(诺华公司(Novartis))披露了未取代的和2-取代的噁嗪衍生物以及它们作为BACE抑制剂用于治疗神经失调的用途。WO-2011/020806(霍夫曼-拉罗什(Hoffmann-LaRoche))披露了具有BACE1和/或BACE2抑制特性的2,6-未取代的3-氨基-5-苯基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪衍生物。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明涉及具有化学式(I)的5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺衍生物

[0008]



[0009] 以及其互变异构体和立体异构体形式,其中

[0010] R^1 是氟、氟甲基、二氟甲基、或三氟甲基;[0011] R^2 是氢或三氟甲基;或者[0012] R^1 和 R^2 形成二价基团 $=CF_2$;[0013] R^3 是氢、 C_{1-3} 烷基、环丙基、单卤代-或多卤代- C_{1-3} 烷基;[0014] R^4 是氢或氟;

[0015] Ar是同芳基或杂芳基;

[0016] 其中同芳基是苯基或被一个、两个或三个选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下各项组成:卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、单卤代-和多卤代- C_{1-3} 烷基、单卤代-和多卤代- C_{1-3} 烷氧基;[0017] 杂芳基是选自下组,该组由以下各项组成:吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基、以及噁二唑基,各自可任选地被一个、两个或三个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、单卤代-和多卤代- C_{1-3} 烷基、单卤代-和多卤代- C_{1-3} 烷氧基、以及 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷氧基;

[0018] 以及其加成盐。

[0019] 本发明例证了一种包含药学上可接受的载体以及任何以上所述的化合物的药物组合物。本发明的一个例证是一种通过混合任何以上所述的化合物与药学上可接受的载体制成的药物组合物。本发明例证了一种用于制备一种药物组合物的方法,该方法包括将任何以上所述的化合物与药学上可接受的载体混合。

[0020] 本发明例示了治疗由 β -分泌酶介导的失调的方法,该方法包括向有需要的受试者给予治疗有效量的任何以上所述的化合物或药物组合物。[0021] 本发明进一步例示了抑制 β -分泌酶的方法,该方法包括向有需要的受试者给予治疗有效量的任何以上所述的化合物或药物组合物。[0022] 本发明的一个实例是一种治疗选自下组的一种失调的方法,该组由以下各项组成:阿尔茨海默病、轻度认知损害、衰老、痴呆、路易体痴呆、大脑淀粉样血管病、多发梗塞性痴呆、唐氏综合征、与中风相关的痴呆、与帕金森病相关的痴呆以及与 β -淀粉样蛋白相关的痴呆,优选地是阿尔茨海默病,该方法包括向有需要的受试者给予治疗有效量的任何以上所述的化合物或药物组合物。[0023] 本发明的另一个实例是在于有需要的受试者中治疗以下疾病中使用的任何以上所述的化合物:(a)阿尔茨海默病、(b)轻度认知损害、(c)衰老、(d)痴呆、(e)路易体痴呆、(f)唐氏综合征、(g)与中风相关的痴呆、(h)与帕金森病相关的痴呆、以及(i)与 β -淀粉样蛋白相关的痴呆。

[0024] 发明详细说明

[0025] 本发明涉及如在上文中定义的具有化学式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐和溶剂化物。具有化学式(I)的化合物是 β -分泌酶(也被称为 β -位点切割酶、BACE、BACE1、Asp2或膜天冬氨酸蛋白酶2)的抑制剂,并且适用于治疗阿尔茨海默病、轻度认知缺损、衰老、痴呆、与中风相关的痴呆、路易体痴呆、唐氏综合征、与帕金森病相关的痴呆、以及与 β -淀粉样蛋白相关的痴呆,优选地是阿尔茨海默病、轻度认知缺损或衰老,更优选地是阿尔茨海默病。

[0026] 在本发明的一个实施例中,

[0027] R^1 是氟、二氟甲基或三氟甲基;

[0028] R^2 是氢或三氟甲基;或者

[0029] R^1 和 R^2 形成二价基团 $=CF_2$;

[0030] R^3 是 C_{1-3} 烷基、环丙基、单卤代-或多卤代- C_{1-3} 烷基;

[0031] R^4 是氢或氟;

[0032] Ar是杂芳基;

[0033] 其中杂芳基是吡啶基或嘧啶基,各自可任选地被一个、两个或三个选自下组的取代基取代,该组由卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、单卤代-和多卤代- C_{1-3} 烷基、单卤代-和多卤代- C_{1-3} 烷氧基、以及 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷氧基;

[0034] 以及其加成盐和溶剂化物。

[0035] 在另一个实施例中,

[0036] R^1 是氟、二氟甲基或三氟甲基,并且 R^2 是氢;或者

[0037] R^1 是氟并且 R^2 是三氟甲基;或者

[0038] R^1 和 R^2 形成二价基团 $=CF_2$;

[0039] R^3 是甲基或环丙基;

[0040] R^4 是氢或氟;

[0041] Ar是杂芳基;

[0042] 其中杂芳基是被甲氧基取代的吡啶基,或者嘧啶基;

[0043] 以及其加成盐和溶剂化物。

[0044] 在另一个实施例中,被 R^3 取代的碳原子具有R构型。

[0045] 在一个实施例中,具有化学式(I)的化合物选自(5R,6S)-5-环丙基-6-氟-5-{3-[(3-甲氧基吡啶-2-基)氨基]苯基}-6-(三氟甲基)-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺;(5R,6R)-6-氟-5-{2-氟-5-[(3-甲氧基吡啶-2-基)氨基]苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺;(5R)-6-(二氟亚甲基)-5-{2-氟-5-[(3-甲氧基吡啶-2-基)氨基]苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺;(5R,6R*)-6-(二氟甲基)-5-{2-氟-5-[(3-甲氧基吡啶-2-基)氨基]苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺;(5R,6R)-6-氟-5-[2-氟-5-(嘧啶-2-基氨基)苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺;(5R,6R)-5-{2-氟-5-[(3-甲氧基吡啶-2-基)氨基]苯基}-5-甲基-6-(三氟甲基)-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺;(5R,6R)-5-[2-氟-5-(嘧啶-2-基氨基)苯基]-5-甲基-6-(三氟甲基)-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺;以及(5R,6R)-5-{2-氟-5-[(3-甲氧基吡啶-2-基)氨基]苯基}-5-甲基-6-(三氟甲基)-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺。

[0046] 定义

[0047] “卤素”应表示氟、氯以及溴；“C₁₋₃烷基”应表示具有1、2或3个碳原子的直链或支链饱和烷基，例如甲基、乙基、1-丙基以及2-丙基；“C₁₋₃烷氧基”应表示醚基团，其中C₁₋₃烷基是如先前所定义的；“单卤代和多卤代C₁₋₃烷基”应表示被1、2、3个或者可能被更多个如先前所定义的卤原子取代的如先前所定义的C₁₋₃烷基；“单卤代-和多卤代C₁₋₃烷氧基”应表示醚基团，其中单卤代和多卤代C₁₋₃烷基是如先前所定义的；“C₃₋₆环烷基”应表示环丙基、环丁基、环戊基、以及环己基；“C₃₋₆环烷二基”应表示二价基团，如环丙二基、环丁二基、环戊二基、以及环己二基。

[0048] 如在此使用的术语“受试者”是指动物，优选地是哺乳动物，最优选地是人类，该受试者是或已经成为治疗、观察或实验的对象。

[0049] 如在此使用的术语“治疗有效量”意指在研究员、兽医、医师或其他临床医生寻找的在组织系统、动物或人类中引出生物学或医学反应的活性化合物或药物试剂的量，该反应应包括正在治疗的疾病或失调的症状的减轻。

[0050] 如在此使用的术语“组合物”旨在涵盖包含特定量的特定成分的产品，连同直接或间接源自特定量的特定成分的组合物中的任何产品。

[0051] 在上下文中，术语“具有化学式(I)的化合物”意在包括其加成盐、溶剂化物以及立体异构体。

[0052] 在上下文中，术语“立体异构体”或“立体化学异构体形式”可互换地使用。

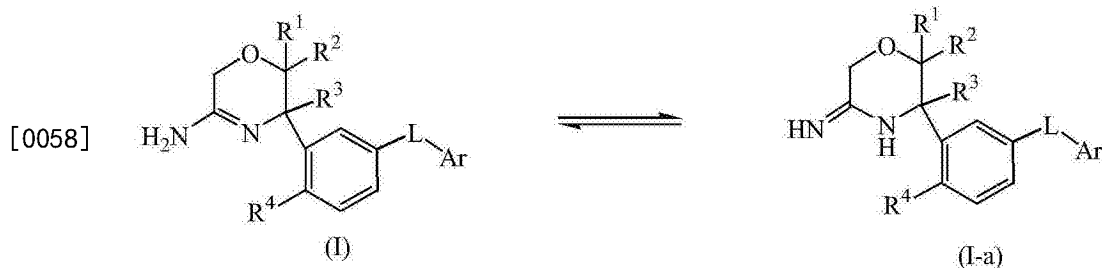
[0053] 本发明包括呈纯立体异构体形式抑或呈两种或更多种立体异构体的混合物形式的、具有化学式(I)的化合物的所有立体异构体。

[0054] 对映体是彼此不重叠镜像的立体异构体。一对对映体的1:1混合物是一种外消旋体或外消旋混合物。非对映体(或非对映异构体)为非对映体的立体异构体，即它们不是镜像关系。如果化合物包含一个双键，则这些取代基可以处于E构型或Z构型。如果化合物包含一个双取代的环烷基，则这些取代基可以处于顺式构型或反式构型。因此，本发明包括对映体、非对映体、消旋体、E异构体、Z异构体、顺式异构体、反式异构体及其混合物。

[0055] 绝对构型是根据卡恩-英戈尔德-普雷洛格(Cahn-Ingold-Prelog)系统指定的。不对称原子处的构型指定为R抑或S。绝对构型未知的拆分化合物可根据它们旋转平面偏振光的方向以(+)或(-)来指定。

[0056] 当鉴定一个特定的立体异构体时，这意味着所述立体异构体是基本上不含其他异构体，即与少于50%、优选少于20%、更优选少于10%、甚至更优选少于5%、特别是少于2%并且最优选少于1%的其他异构体相关联。因此，当具有化学式(I)的化合物例如被指定为(R)时，这意味着该化合物基本上不含(S)异构体；当具有化学式(I)的化合物例如被指定为E时，这意味着该化合物基本上不含Z异构体；当具有化学式(I)的化合物例如被指定为顺式时，这意味着该化合物基本上不含反式异构体。

[0057] 具有化学式(I)的化合物与具有化学式(I-a)的互变异构体以动态平衡的形式共存。



[0059] 为了在医学中使用,本发明的化合物的盐是指无毒的“药学上可接受的盐”。然而,其他盐可适用于制备根据本发明的化合物或它们在药学上可接受的盐。这些化合物的适合的药学上可接受的盐包括酸加成盐,这些酸加成盐可以例如通过将该化合物的溶液与一种药学上可接受的酸的溶液混合来形成,该酸是如盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。此外,在本发明的化合物携带酸性部分的情况下,其适合的药学上可接受的盐可以包括碱金属盐,例如钠或钾盐;碱土金属盐,例如钙或镁盐;以及与适合的有机配体形成的盐,例如,季铵盐。

[0060] 可以在药学上可接受的盐的制备中使用的代表性酸包括但不限于以下这些:乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基-乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-谷氨酸、β-氧代-戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、磷酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、单宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对-甲苯磺酸、三氟甲磺酸、以及十一碳烯酸。可以在药学上可接受的盐的制备中使用的代表性碱包括但不限于以下这些:氨、L-精氨酸、苄乙苄胺、苄星青霉素、氢氧化钙、胆碱、二甲基乙醇胺、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙氨基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡糖胺、哈胺(hydrabamine)、1H-咪唑、L-赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟乙基)-吡咯烷、仲胺、氢氧化钠、三乙醇胺、氨丁三醇以及氢氧化锌。

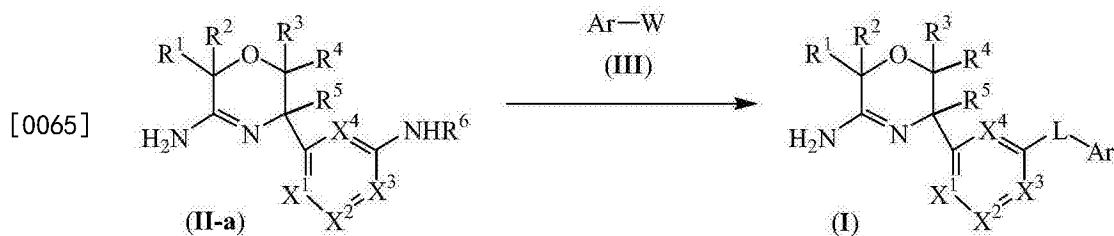
[0061] 本发明的化合物的名称根据由化学文摘社(Chemical Abstracts Service)(CAS)商定的命名规则使用高等化学发展有限公司(Advanced Chemical Development, Inc.)的软件(ACD/命名产品版本10.01;Build15494,2006年12月1日)或者根据由国际纯粹与应用化学联合会(International Union of Pure and Applied Chemistry)(IUPAC)商定的命名规则使用高等化学发展有限公司的软件(ACD/命名产品版本10.01.0.14105,2006年10月)来生成。就互变异构形式而言,生成了所描绘的互变异构形式的结构的名称。其他未描绘的互变异构形式也被包括在本发明的范围内。

[0062] 化合物的制备

[0063] 实验程序1

[0064] 根据化学式(I)的最终化合物可以通过根据反应方案(1)使具有化学式(II)的中间化合物与具有化学式(III)的化合物进行反应来制备,该反应是在适合反应惰性溶剂(例如像,异丙醇或1,4-二噁烷)中、在适合的酸(例如像, H₂SO₄或HCl)存在下、在热条件(例如像在100℃下加热反应混合物,持续例如16小时)下进行的。这种转化也可以是在Pd-络合催化

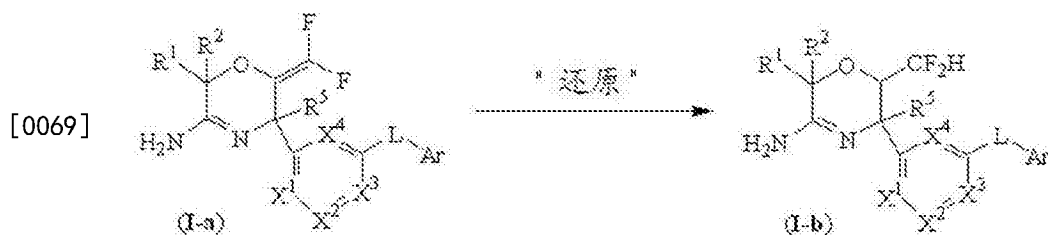
剂(例如像,三(二亚苄基丙酮)二钯(0)[CAS51364-51-3])存在下、在适合的反应-惰性溶剂(例如像,1,4-二噁烷、乙醇或惰性溶剂的混合物)中、在适合的碱(例如像,水性 K_3PO_4 、 Na_2CO_3 或 CS_2CO_3)和适合的配体(例如像,1,1'-双(二苄基膦基)-二茂铁[CAS12150-46-8])存在下、在热条件(例如像,在160℃下在微波辐射下加热该反应混合物直到反应完成,持续例如1小时)下进行的。在反应方案(1)中,所有变量都如在化学式(I)中定义的并且W是卤素。



[0066] 反应方案1

[0067] 实验程序2

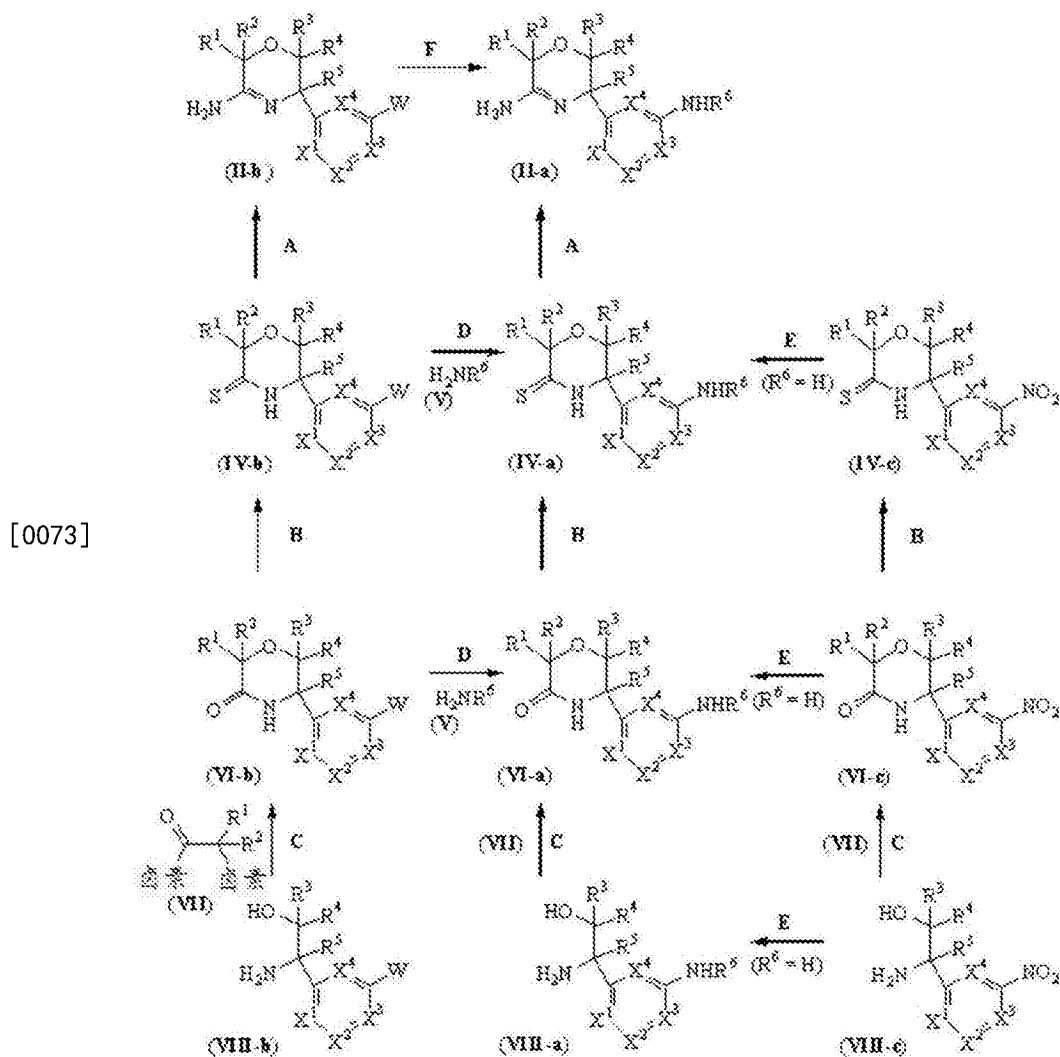
[0068] 根据化学式(I-b)的最终化合物(其中R³是二氟甲基并且R⁴是氢)可以通过根据反应方案(2)催化氢化具有化学式(I-a)的中间化合物来制备。所述转化可以通过在适合催化剂(例如像,钯碳)、适合催化剂毒物(例如像,噻吩)存在下、在适合反应-惰性溶剂(例如像,乙酸乙酯)中,用氢处理具有化学式(I-a)的中间化合物来进行。在氢气氛下、在适合温度(典型地是室温)下、在适合压力(例如像,大气压力)下将该混合物搅拌例如16小时。在反应方案(2)中,所有变量都如在化学式(I)中定义的。



[0070] 反应方案2

[0071] 实验程序3

[0072] 具有化学式(II-a)和(II-b)的中间化合物通常可以遵循在以下反应方案(3)中示出的反应步骤来制备。



[0074] 反应方案3

[0075] A: 磺酰胺到脒的转化

[0076] B: 脒到磺酰胺的转化(硫化作用)

[0077] C: 环化作用

[0078] D: 布赫瓦尔德-哈特维希(Buchwald-Hartwig)型偶联(当 W 是卤素时)

[0079] E: 硝基到氨基的还原(当 R^6 是H时)

[0080] F: 溴到胺的转化(当 R^6 是H时)

[0081] 可以遵循本领域已知的磺酰胺到脒的转化程序,从相应的磺酰胺衍生物合宜地制备以上反应方案中的脒衍生物(反应步骤A)。可以通过在适合的反应-惰性溶剂(例如像,水或甲醇等)中、在热条件(例如像,在60℃加热反应混合物,持续例如6小时)下,用一种氨源(例如像,氯化铵或氨水)处理所述磺酰胺来合宜地进行所述转化。

[0082] 可替代地,可以通过铜催化型偶联程序从具有化学式(II-b)的相应中间化合物制备以上反应方案(3)中的具有化学式(II-a)的中间化合物(其中 R^6 是氢)(反应步骤F)。可以通过在一种适合的反应-惰性溶剂(例如像,DMSO)中、在一种适合的碱(例如像,二甲基乙二胺和 Na_2CO_3)的混合物和铜催化剂(例如像,CuI)存在下、在热条件(例如像,在110℃下加热反应混合物直到反应完成,例如持续1小时)下,用叠氮化钠处理具有化学式(II-b)的所述

中间化合物来进行所述偶联。

[0083] 可以遵循本领域已知的硫化程序,从酰胺衍生物制备以上反应方案(3)中的硫代酰胺衍生物(反应步骤B)。可以通过在一种反应惰性溶剂(例如像,四氢呋喃或1,4-二噁烷等等)中、在热条件(例如像,在50℃下加热反应混合物,例如持续50分钟)下,用一种硫化剂(例如像,五硫化磷或2,4-双-(4-甲氧基-苯基)-1,3-二硫杂-2,4-二磷杂环丁烷2,4-二硫化物[劳森试剂(Lawesson's reagent),CAS19172-47-5])处理所述酰胺来合宜地进行所述转化。

[0084] 可以遵循本领域已知的环化程序,从具有化学式(VIII)的 β -氨基醇衍生物和具有化学式(VII)的中间化合物制备以上反应方案(3)中的酰胺衍生物(反应步骤C)。可以通过在一种碱(如叔丁醇钾)或一种碱的混合物(叔丁醇钾/N,N-二异丙基乙胺)存在下、在一种反应惰性溶剂(例如像,四氢呋喃等)中、在-80℃至100℃、优选-15℃至25℃下持续30分钟至100小时、优选1小时至24小时,用具有化学式(VII)的中间化合物处理所述 β -氨基醇来合宜地进行所述环化。

[0085] 可以遵循本领域已知的布赫瓦尔德-哈特维希型偶联程序,从具有化学式(IV-b)和(VI-b)的相应中间化合物制备以上反应方案(3)中的具有化学式(IV-a)和(VI-a)的其他中间化合物(反应步骤D)。可以通过在一种适合的反应-惰性溶剂(例如像,乙醇)或惰性溶剂的混合物(例如像,或1,2-二甲氧基乙烷/水/乙醇)中、在一种适合的碱(例如像,水性 K_3PO_4 或 CS_2CO_3)、Pd-络合催化剂(例如像,[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯钯(II)[CAS72287-26-4]或反式-双(二环己胺)二乙酸钯[DAPCy,CAS628339-96-8])的存在下、在热条件(例如像,在微波辐射下,在80℃下加热反应混合物例如持续20小时或例如在130℃加热反应混合物例如持续10min)下,用具有化学式(V)的中间化合物处理具有化学式(IV-b)和(VI-b)的中间化合物来进行所述偶联。

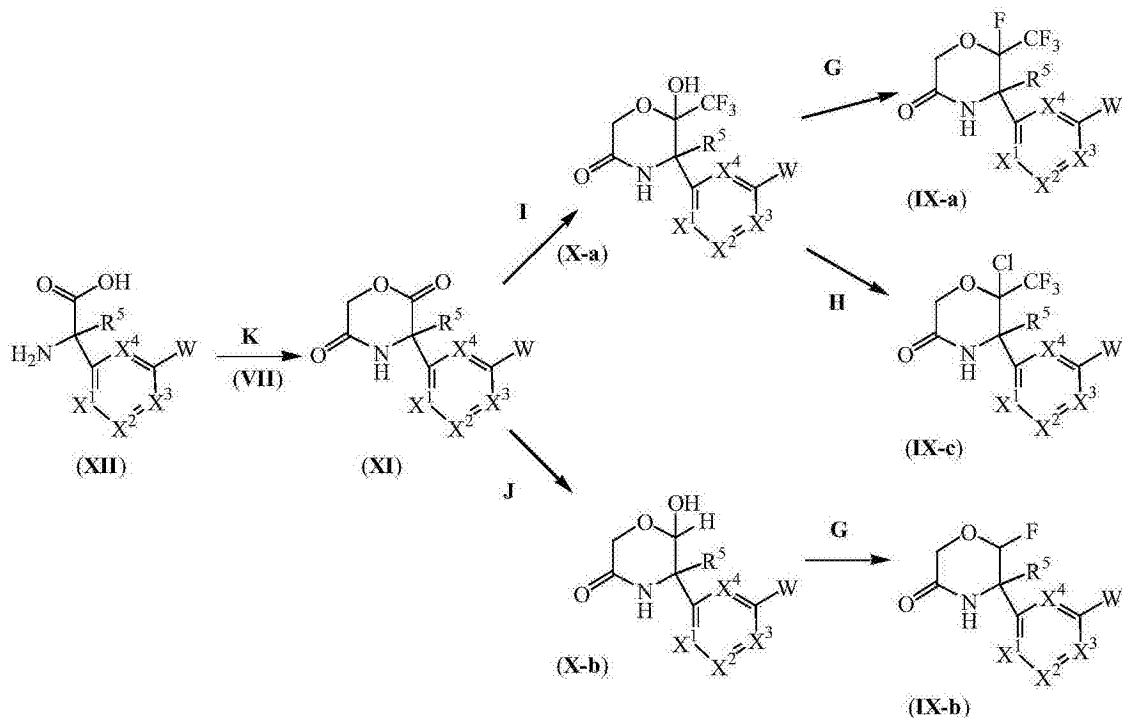
[0086] 可以遵循本领域已知的硝基到氨基的还原程序,从具有化学式(IV-c)和(VI-c)的相应中间化合物制备以上反应方案(3)中具有化学式(IV-a)和(VI-a)的其他中间化合物(其中 $R^6=H$)(反应步骤E)。可以遵循本领域已知的催化氢化程序合宜地进行所述还原。例如,可以在氢气氛下并且在一种适当的催化剂(例如像,钯炭、铂炭、拉内镍等)存在下,通过搅拌这些反应物进行所述还原。适合的溶剂是,例如水、烷醇(例如,甲醇、乙醇等)、酯(例如,乙酸乙酯等)。为了提高所述还原反应的速率,升高反应混合物的温度和/或压力可以是有利的。可以通过向该反应混合物中添加催化剂毒物(例如像,噻吩等)来阻止反应物和反应产物中所不希望的、某些官能团的进一步氢化。

[0087] 通常可以遵循本领域已知的、文献中所述的斯特雷克(Strecker)型程序来制备具有化学式(VII)、(VIII-a)、(VIII-b)以及(VIII-c)的中间化合物,随后进行氰基的标准化学转换。

[0088] 实验程序4

[0089] 具有化学式(IX-a)、(IX-b)以及(IX-c)的中间化合物通常可以遵循在以下反应方案(4)中示出的反应步骤来制备。

[0090]



[0091] 反应方案4

[0092] G:氟化作用

[0093] H:氯化作用

[0094] I:三氟甲基化作用

[0095] J:还原作用

[0096] K:环化作用

[0097] 可以遵循本领域已知的氟化程序,从具有化学式(X-a)和(X-b)的中间化合物制备以上反应方案(4)中具有化学式(IX-a)和(IX-b)的中间化合物(反应步骤G)。可以通过在氟化剂(例如像,二乙氨基三氟化硫(DAST))存在下、在适合的反应惰性溶剂(例如像,二氯-甲烷)中处理具有化学式(X-a)和(X-b)的中间化合物来进行所述转化。在适合的温度(例如0℃)下,持续实现反应完成所需要的时间(例如20至40分钟)搅拌反应混合物。

[0098] 可以遵循本领域已知的氯化程序,从具有化学式(X-a)的中间化合物制备以上反应方案(4)中具有化学式(IX-c)的中间化合物(反应步骤H)。可以通过在一种碱(例如像,吡啶)存在下、在一种反应-惰性溶剂(例如像,二氯甲烷)中用一种适合的氯化剂(例如像,亚硫酰氯)处理具有化学式(X-a)的中间化合物来进行所述转化。在适合的温度(例如0℃)下,持续实现反应完成所需要的时间(例如30至60分钟)搅拌反应混合物。

[0099] 可以遵循本领域已知的三氟甲基化程序,从具有化学式(XI)的中间化合物制备以上反应方案(4)中具有化学式(X-a)的中间化合物(反应步骤I)。可以通过在氟化四丁基铵(TBAF)存在下、在适合的反应-惰性溶剂(例如像,四氢呋喃)中用三氟甲基化剂(例如像,(三氟甲基)三甲基硅烷)处理具有化学式(XI)的中间化合物来进行所述转化。在适合的温度(例如室温)下,持续实现反应完成所需要的时间(例如两个小时)搅拌反应混合物。

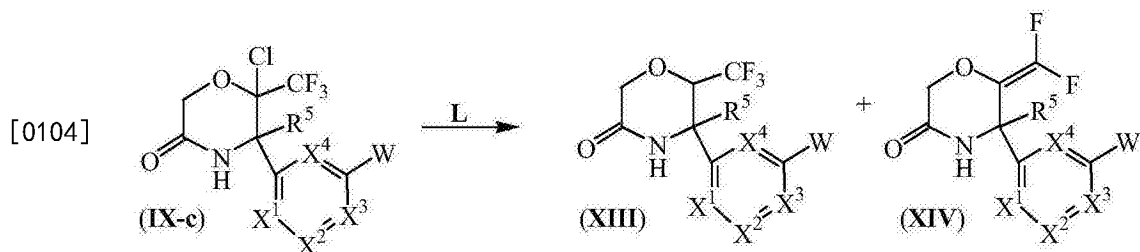
[0100] 可以遵循本领域已知的还原程序,从具有化学式(XI)的中间化合物制备以上反应方案(4)中具有化学式(X-b)的中间化合物(反应步骤J)。可以通过在适合的反应-惰性溶剂

(例如像,四氢呋喃)中用还原剂(例如像,二异丁基氢化铝)处理具有化学式(XI)的中间化合物来进行所述转化。在适合的温度(典型地从-78℃至室温)下,持续实现反应完成所需要的时间(例如两个小时)搅拌反应混合物。

[0101] 可以遵循本领域已知的两步环化程序,从具有化学式(XII)的中间化合物制备以上反应方案(4)中具有化学式(XI)的中间化合物(反应步骤K)。可以通过在一种碱(例如像, NaOH)存在下、在适合的惰性溶剂混合物(例如像,水和1,4-二噁烷或者水和THF)中,首先用具有化学式(VII)的中间化合物(例如像,氯乙酰氯)处理具有化学式(XII)的中间化合物来进行所述转化。通过添加一种适合的碱(例如像, NaOH),将反应混合物的pH调节至适合的pH值(例如, 10-11)。在适合的温度(例如0℃至25℃)下,持续实现反应完成所需要的时间(例如1至4小时)搅拌反应混合物。随后可以通过在适合的反应-惰性溶剂(例如像,乙腈或DMF)中添加一种适合的碱(例如像, K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、N,N-二异丙基乙胺或 $NaHCO_3$)来使所获得的粗残余物环化,以提供中间体(XI)。在热条件(例如像,在微波辐射下,在25℃至80℃下将反应混合物加热2至24小时或者例如在140℃下将反应混合物加热15至30分钟)搅拌该反应混合物。也可以在碱缺乏下在适合的反应-惰性溶剂(例如像,乙腈或DMF)中、在适合温度(典型地是40℃至110℃)下、持续例如24至48小时的一段时间进行这种转化。

[0102] 实验程序5

[0103] 通常可以遵循本领域已知的还原脱卤程序从具有化学式(IX-c)的中间化合物制备具有化学式(XIII)和(XIV)的中间化合物(反应步骤L)。可以通过在一种适合的溶剂(如, 乙酸)中、在适合的温度(典型地是从室温至80℃)下、持续实现反应完全所需要的时间(例如, 1至16小时)用一种适合的锌试剂(例如像, 锌粉或锌铜偶)处理具有化学式(IX-c)的中间体来进行所述转化。根据反应条件和反应物, 这种转化提供一种不同比例的具有化学式(XIII)和(XIV)的中间化合物的混合物。



[0105] 反应方案5

[0106] 药物组合物

[0107] 本发明还提供了用于预防或治疗其中β-分泌酶的抑制是有益的疾病的组合物,该疾病是如阿尔茨海默病(AD)、轻度认知损害、衰老、痴呆、路易体痴呆、唐氏综合征、与中风相关的痴呆、与帕金森病相关的痴呆、以及与β-淀粉样蛋白相关的痴呆。所述组合物包含治疗有效量的一种根据化学式(I)的化合物以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0108] 虽然活性成分可以单独给予,但优选地是以药物组合物的形式来呈现它。因此,本发明进一步提供了一种药物组合物,该药物组合物包含一种根据本发明的化合物、以及一种药学上可接受的载体或稀释剂。该载体或稀释剂从与该组合物的其他成分相容的意义上来说必须是“可接受的”并且对于其接受者是无害的。

[0109] 可以通过制药领域所熟知的任何方法来制备本发明的药物组合物。将碱形式或加

成盐形式的一个治疗有效量的具体化合物(作为活性成分)与一种药学上可接受的载体(根据给予所希望的制剂形式,该载体可以采取多种形式)组合在一种精细混合物中。令人希望的是这些药物组合物处于优选适合于全身给予,如口服、经皮或肠胃外给予;或局部给予,如经由吸入、鼻喷雾、滴眼剂或经由乳膏、凝胶、洗发剂等单一剂型。例如,在制备处于口服剂型的组合物中,在口服液体制剂(例如混悬液、糖浆、酏剂和溶液)的情况下,可以采用任何常用药物介质,例如像水、二醇类、油类、醇类等;或者在粉剂、丸剂、胶囊、以及片剂的情况下,采用固体载体,例如淀粉、糖类、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于片剂和胶囊给予方便,所以它们代表最有利的口服单位剂型,在此情况下显然采用固体药物载体。对于肠胃外组合物,该载体通常将至少大部分地包含无菌水,但也可以包括其他成分例如来帮助溶解。例如可以制备可注射溶液,其中该载体包含盐溶液、葡萄糖溶液或盐溶液和葡萄糖溶液的混合物。也可以制备可注射悬浮液,在这种情况下可以采用适当的液体载体、助悬剂等。在适合于经皮给予的组合物中,载体可任选地包括渗透增强剂和/或适合的润湿剂,可任选地与小比例的适合的任何性质的添加剂组合,这些添加剂不会对皮肤造成任何显著的有害作用。所述添加剂可以促进对皮肤的给予和/或可以有助于制备所希望的组合物。这些组合物能够以不同方式,例如作为透皮贴剂、作为滴剂(spot-on)或作为软膏剂给予。

[0110] 为了便于给予和剂量的一致性,尤其有利的将上述药物组合物配制为单位剂型。如在说明书和权利要求书中使用的,单位剂型在此是指适合作为单一剂量的物理上离散的单位,各单位含有经计算以产生与所需药物载体相关的所希望的治疗效果的预定量的活性成分。此类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕片剂或包衣片剂)、胶囊、丸剂、粉包、薄片、可注射溶液或混悬液、一茶匙容量、一大汤匙容量等,以及其分开的多剂型(segregated multiples)。

[0111] 如本领域的普通技术人员所熟知的,确切剂量和给予频率取决于所使用的具有化学式(I)的具体化合物、进行治疗的具体病症、进行治疗的病症的严重性、具体患者的年龄、体重、性别、失调程度连同总体身体健康状况,以及个体可以服用的其他药物。此外,显然所述有效日量可以根据所治疗的受试者的反应和/或根据对本发明的化合物开处方的医师的评估来降低或增加。

[0112] 根据给予模式,该药物组合物将包括按重量计从0.05%至99%、优选地按重量计从0.1%至70%、更优选地按重量计从0.1%至50%的活性成分、以及按重量计从1%至99.95%、优选地按重量计从30%至99.9%、更优选地按重量计从50%至99.9%的一种药学上可接受的载体,所有百分数都基于该组合物的总重量。

[0113] 本发明的化合物可以用于全身给予,例如口服、经皮或肠胃外给予;或局部给予,如经由吸入、鼻喷雾、滴眼剂或经由乳膏、凝胶、洗发剂等。这些化合物优选地口服给予。如本领域的普通技术人员所熟知的,确切剂量和给予频率取决于所使用的根据化学式(I)的具体化合物、进行治疗的具体病症、进行治疗的病症的严重性、具体患者的年龄、体重、性别、失调程度以及总体身体健康状况,连同个体可以服用的其他药物。此外,显然所述有效日量可以根据所治疗的受试者的反应和/或根据对本发明的化合物开处方的医师的评估来降低或增加。

[0114] 可以与载体材料组合产生一种单一剂型的具有化学式(I)的化合物的量将根据所治疗的疾病、哺乳动物种类、以及具体给予模式而变化。然而,作为一般指导,适合本发明的

这些化合物的单位剂量可以,例如优选地含有介于0.1mg至约1000mg之间的活性化合物。优选的单位剂量是介于1mg至约500mg之间。更优选的单位剂量是介于1mg至约300mg之间。甚至更优选的单位剂量是介于1mg至约100mg之间。此类单位剂量可以一天给予超过一次,例如一天2、3、4、5或6次,但是优选地每天1或2次,以使得对于70kg成人而言,每次给予的总剂量在0.001至约15mg/kg受试者体重范围内。优选的剂量是每次给予0.01至约1.5mg/kg受试者体重,并且此类疗法可以持续多个星期或月份,并且在一些情况中,持续多年。然而,将理解的是,针对任何具体患者的特定剂量水平将取决于多种因素,包括所采用的特定化合物的活性;正在被治疗的个体的年龄、体重、总体身体健康状况、性别以及饮食;给予时间及途径;排泄率;先前已经给予的其他药物;以及经受治疗的具体疾病的严重性,如本领域技术人员充分理解的。

[0115] 典型剂量可以是一天服用一次或一天服用多次的一片1mg至约100mg的片剂或1mg至约300mg的片剂,或者一天服用一次的、并且包含比例含量较高的活性成分的一粒随时间释放的胶囊或片剂。随时间释放效应可以通过在不同的pH值下溶解的胶囊材料、通过因渗透压而缓慢释放的胶囊、或者通过任何其他已知的控制释放手段来获得。

[0116] 如本领域技术人员将清楚的,在一些情况下可能有必要使用这些范围外的剂量。此外,应注意临床医生或治疗医生结合个体患者反应将知道如何以及何时开始、中断、调整、或终止治疗。

[0117] 对于以上提供的组合物、方法以及试剂盒,本领域技术人员将理解,用于各个的优选化合物是如以上优选提到的那些化合物。用于组合物、方法和试剂盒的其他优选化合物是在以下非限制性实例中提供的那些化合物。

[0118] 实验部分

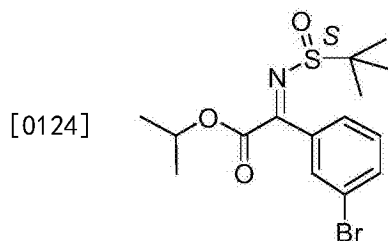
[0119] 在下文中,术语“m.p.”意指熔点,“aq.”意指水性的,“r.m.”意指反应混合物,“r.t.”意指室温,“DIPEA”意指N,N-二异丙基乙胺,“DIPE”意指二异丙基醚,“THF”意指四氢呋喃,“DMF”意指二甲基甲酰胺,“DCM”意指二氯甲烷,“EtOH”意指乙醇,“EtOAc”意指乙酸乙酯,“AcOH”意指乙酸,“iPrOH”意指异丙醇,“iPrNH₂”意指异丙胺,“MeCN”意指乙腈,“MeOH”意指甲醇,“Pd(OAc)₂”意指二乙酸钯(II),“rac”意指外消旋的,“sat.”意指饱和的,“SFC”意指超临界流体色谱法,“SFC-MS”意指超临界流体色谱法/质谱法,“LC-MS”意指液相色谱法/质谱法,“GCMS”意指气相色谱法/质谱法,“HPLC”意指高效液相色谱法,“RP”意指反相,“UPLC”意指超高效液相色谱法,“R_t”意指保留时间(以分钟计),“[M+H]⁺”意指化合物的游离碱的质子化质量,“DAST”意指三氟化二乙氨基硫,“DMTMM”意指4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉氯化物,“HATU”意指O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯,“Xantphos”意指(9,9-二甲基-9H-咕吨-4,5-二基)双[二苯基膦],“TBAT”意指四丁基铵三苯基二氟硅酸酯,“TFA”意指三氟乙酸,“Et₂O”意指乙醚,“DMSO”意指二甲亚砜,“MeCN”意指乙腈。

[0120] 对于关键中间体、连同一些最终化合物,手性中心的绝对构型(表示为R和/或S)经由与已知构型的样品进行比较或使用适用于测定绝对构型的分析技术如VCD(振动圆二色法)或X-射线结晶学来确定。当手性中心的绝对构型是未知的时,任意地指定为R*。

[0121] A. 中间体的制备

[0122] 实例A1

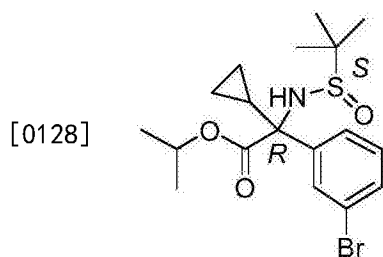
[0123] 中间体1的制备.



[0125] 将异丙氧化钛(IV)(202mL, 658mmol)添加到2-(3-溴-苯基)-2-氧代-乙酸乙酯[(CAS62123-80-2), 80g, 329mmol]和(S)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(47.9g, 395mmol)在正庚烷(740mL)中的搅拌混合物中。在80℃下将该混合物搅拌4小时。将该混合物冷却至室温,并且添加水。经由硅藻土垫过滤所得的混合物,并用正庚烷冲洗。将有机层分离,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶;洗脱液:正庚烷/EtOAc 100/0至50/50)纯化残余物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩,以产生中间体1(91g, 74%产率)。

[0126] 实例A2

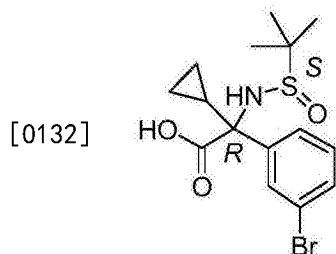
[0127] 中间体2的制备.



[0129] 在-40℃下,将环丙基溴化镁(1M, 300mL, 300mmol)滴加到中间体1(91g, 243mmol)在DCM(1500mL)中的搅拌溶液中。在此温度下将该混合物搅拌30min,并且随后通过添加饱和NH₄Cl水溶液、然后添加水来淬灭该反应。用DCM萃取该混合物。将有机层分离,干燥(MgSO₄),过滤并且在真空中蒸发溶剂以产生中间体2(100g, 99%产率),该中间体2照原样用于下一步骤。

[0130] 实例A3

[0131] 中间体3的制备.

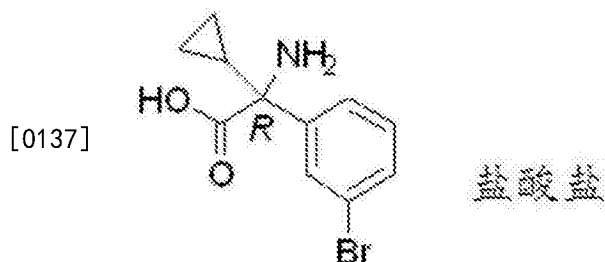


[0133] 将1M NaOH水溶液(750mL, 750mmol)添加到粗中间体2(100g, 240mmol)在MeOH(400mL)中的溶液中。将所得的混合物回流搅拌4小时。将该混合物冷却至室温,并且随后在水与EtOAc之间分配。将水层分离并通过添加1M HCl水溶液(750mL)中和,并且随后用DCM萃取。将有机层分离,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中蒸发溶剂。用DIPE/MeCN研磨残余物,并且过滤出所得固体,并在真空中干燥以产生中间体3(37g, 41%产率)。

[0134] α_D : +37.59° (589nm, c0.564w/v%, MeOH, 20℃)。通过X-射线衍射确定绝对构型。

[0135] 实例A4

[0136] 中间体4的制备.

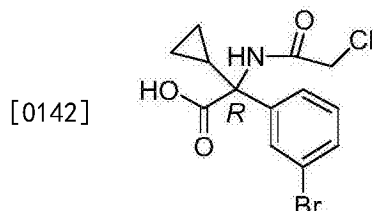


[0138] 在室温下在4M HCl的二噁烷(74mL)和1,4-二噁烷(75mL)溶液中将中间体3(37g, 99mmol)搅拌30min。向所得的悬浮液中添加DIPE,并且过滤出沉淀物,并在真空中干燥以产生中间体4(28g,92%产率)。

[0139] α_D : -68.89° (589nm, c0.646w/v%, MeOH, 20°C)。

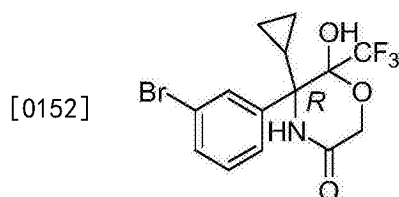
[0140] 实例A5

[0141] 中间体5的制备.



[0150] 实例A7

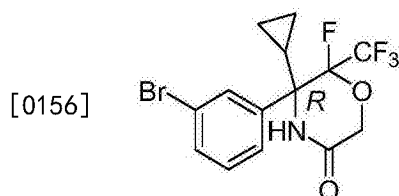
[0151] 中间体7的制备.



[0153] 将TBAT(0.73g, 1.35mmol)添加到中间体6(4.2g, 13.54mmol)在THF(55mL)中的溶液中。随后,滴加(三氟甲基)三甲基硅烷(4.0mL, 27mmol),并且在室温下将该反应混合物搅拌2小时。将该混合物用NaCl水溶液淬灭,用EtOAc提取,分离有机相,干燥(MgSO₄),并在真空中浓缩。通过柱色谱法(硅胶;洗脱液:DCM/EtOAc 100/0至0/100)纯化所得的油。收集所希望的级分并且在真空中浓缩,以产生呈顺式异构体和反式异构体的一种混合物的中间体7(3g, 58%产率),该中间体7照原样用于下一步骤。

[0154] 实例A8

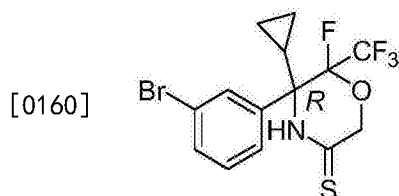
[0155] 中间体8的制备.



[0157] 将中间体7(3g, 7.9mmol)溶解于DCM(20mL)中,并在室温下滴加DAST(1.16mL, 9.5mmol)。在室温下将该反应混合物搅拌1小时,并且随后在减压下浓缩该反应混合物。将该残余物于DCM与饱和NaHCO₃水溶液之间分配。分离有机层,并用DCM萃取水层。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱法(硅胶;洗脱液:正庚烷/EtOAc 100/0至0/100)纯化残余物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩,以产生呈顺式异构体和反式异构体的一种混合物的中间体8(2g, 66%产率),该中间体8照原样用于下一步骤。

[0158] 实例A9

[0159] 中间体9的制备.

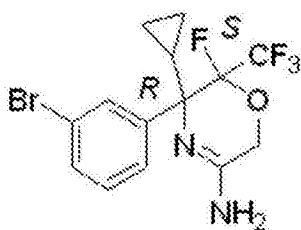


[0161] 在室温下,将P₂S₅(1.16g, 5.23mmol)添加到中间体8(2g, 5.23mmol)在THF(43mL)中的溶液中。在70℃下将该混合物搅拌3小时。随后,将该混合物冷却至室温,过滤出来,并在真空中蒸发有机溶剂。通过快速柱色谱法(硅胶;洗脱液:正庚烷/DCM 80/100至0/100)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中蒸发,以产生呈顺式异构体和反式异构体的一种混合物的中间体9(1.6g, 77%产率)。

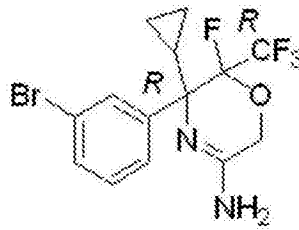
[0162] 实例A10

[0163] 中间体10和11的制备.

[0164]



中间体 10



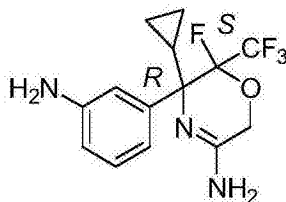
中间体 11

[0165] 将中间体9(4.2g, 10.55mmol)添加到7N氨在MeOH(16mL)和NH₄OH水溶液(40mL)中的混合物中,并且在微波辐射下在140℃下将该反应混合物搅拌1小时。随后蒸发溶剂并将残余物溶解于DCM中,干燥(MgSO₄),过滤,并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱法(硅胶;洗脱液:正庚烷/EtOAc 100/0至50/50)纯化残余物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩,以产生中间体10(2.44g, 61%产率)和中间体11(0.7g, 17%产率)。

[0166] 实例A11

[0167] 中间体12的制备.

[0168]

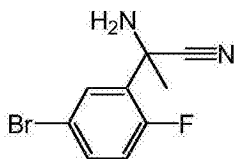


[0169] 将中间体10(2.44g, 6.4mmol)与NaN₃(1.04g, 16mmol)、CuI(1.52g, 8.0mmol)以及Na₂CO₃(1.357g, 12.8mmol)的DMSO(92mL)溶液合并,并将反应脱气。此后,添加N,N'-二甲基乙二胺(1.2mL, 11.2mmol),并在110℃下加热该混合物直到反应完成,约6小时。将反应混合物倾倒在DCM中。添加氢氧化铵(28%的水溶液),并将有机层分离,并用氢氧化铵溶液洗涤三次。随后,将有机层干燥(Mg₂SO₄),过滤并在真空中浓缩,以产生中间体12(2g, 98%产率)。

[0170] 实例A12

[0171] 中间体13的制备.

[0172]

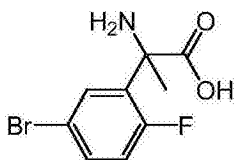


[0173] 将三甲基甲硅烷基氰化物(30.7mL, 230mmol)添加到5-溴-2-氟乙酰苯(25g, 115mmol)和NH₄Cl(18.5g, 345mmol)在NH₃/MeOH(150mL)中的搅拌溶液中。在室温下将该混合物搅拌3天。然后在真空中蒸发溶剂并且将残余物溶于EtOAc(80mL)中。过滤固体并且在真空中蒸发滤液以产生中间体13(27.9g, 定量产率),该中间体13不经进一步纯化用于下一步骤。

[0174] 实例A13

[0175] 中间体14的制备.

[0176]



[0177] 将中间体13(27g, 111mmol)溶解于HCl(37%的水溶液)(130mL)和乙酸(130mL)中, 并且将该混合物回流16小时。冷却至室温后, 在真空中浓缩该混合物。添加水并用EtOAc萃取水层。将水层用NaOH水溶液(25%)碱化至pH7。在真空中部分浓缩水层。在冰浴中冷却该混合物, 并过滤出沉淀物, 用水并随后用Et₂O洗涤, 并在真空中干燥以产生呈一种白色固体的中间体14(18g, 62%产率)。

[0178] 实例A14[0179] 中间体15的制备.

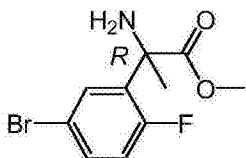
[0180]



[0181] 将中间体14(15g, 57.2mmol)在10% H₂SO₄的甲醇溶液(330mL)中的混合物回流48h。在真空中浓缩该反应混合物。添加水并将溶液用饱和NHCO₃水溶液碱化至pH8。随后用EtOAc萃取水层。将有机层分离, 干燥(MgSO₄), 过滤并在真空中浓缩, 以产生中间体15(15g, 95%产率)。

[0182] 实例A15[0183] 中间体16的制备.

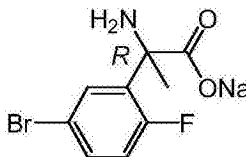
[0184]



[0185] 通过在(Chiralpak® Daicel AD30 × 250mm)、流动相(CO₂, 具有0.2% iPrNH₂的MeOH)上的制备型SFC将中间体15(10g)分离成相应对映体, 以产生中间体16(4.2g, 42%产率)。

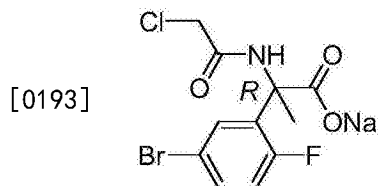
[0186] α_D: -10.1° (365nm, c0.762w/v%, MeOH, 20°C)。[0187] 实例A16[0188] 中间体17的制备.

[0189]



[0190] 将THF(150mL)添加到中间体16(40g, 145mmol)在NaOH(1M的H₂O溶液, 360mL)中的溶液中。在室温下将该混合物搅拌4小时。在真空中浓缩该混合物, 以提供呈一种白色固体的中间体17(42g), 该中间体17照原样用于下一反应步骤。

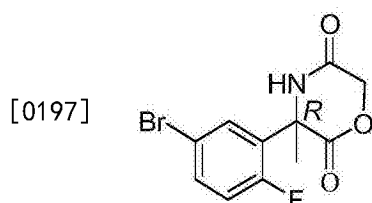
[0191] 实例A17[0192] 中间体18的制备.



[0194] 将氯乙酰氯(24mL, 304.5mmol)在1,4-二噁烷(75mL)中的溶液滴加到中间体17(41.3g, 145mmol)在H₂O(150mL)中的冷却溶液中。同时,添加NaOH(5M的H₂O溶液, 29mL)以将pH调节为10-11。分离有机层,并且用Et₂O萃取水层。随后,用HCl(6M的H₂O溶液)酸化该水层直到pH2。通过过滤收集沉淀的白色固体,用H₂O洗涤并且干燥,以产生中间体18(42g, 86%产率)。

[0195] 实例A18

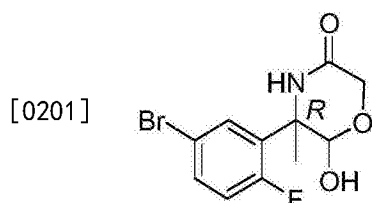
[0196] 中间体19的制备.



[0198] 将中间体18(42g, 124mmol)和NaHCO₃(20.8g, 248mmol)溶解于DMF(1000mL)中,并且在80℃下将反应混合物搅拌3小时。在减压下部分浓缩该混合物,将其冷却至室温,并随后经由硅藻土过滤。在真空中浓缩滤液并且通过快速柱色谱法(硅胶;洗脱液:MeOH/DCM0/100至5/95)纯化残余物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩,以产生中间体19(36g, 96%产率)。

[0199] 实例A19

[0200] 中间体20的制备.

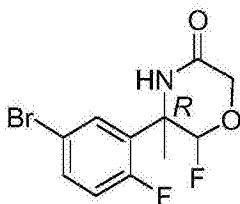


[0202] 在N₂气氛下将中间体19(10g, 21.5mmol)在THF(105mL)中的溶液冷却至-78℃。随后,缓慢添加二异丁基氢化铝(43mL, 43mmol)。将该反应混合物搅拌2小时,以允许它缓慢升温至室温。将该反应混合物冷却至0℃,并通过缓慢添加1N HCl水溶液进行淬灭。随后用EtOAc萃取该混合物,将有机层分离,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在真空中蒸发溶剂,以产生中间体20(6.6g, 定量产率,多种非对映异构体80/20的混合物),该中间体20照原样用于下一反应步骤。

[0203] 实例A20

[0204] 中间体21的制备.

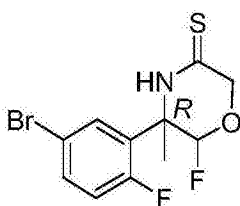
[0205]



[0206] 将中间体20(6.3g, 20.7mmol)溶解于DCM(84mL)中并且将反应冷却至0℃。随后滴加DAST(3mL, 24.9mmol)。20min之后在0℃下, 将该反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液淬灭并用DCM萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄), 过滤并在真空中蒸发溶剂。将粗产物悬浮于DIPE, 过滤出来并在真空中在60℃下干燥, 以产生中间体21(4.2g, 66%产率, 多种非对映异构体80/20的混合物)。

[0207] 实例A21[0208] 中间体22的制备.

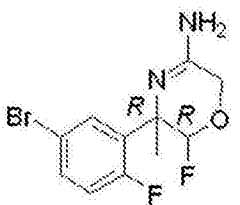
[0209]



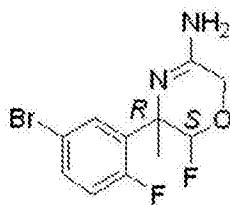
[0210] 遵循与实例A9所述相同的方法合成中间体22。从中间体21(4.2g, 13.7mmol)开始, 获得中间体22(3g, 68%产率, 多种非对映异构体60/40的混合物)。

[0211] 实例A22[0212] 中间体23和24的制备.

[0213]



中间体 23

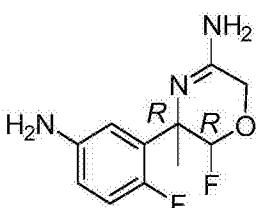


中间体 24

[0214] 将中间体22(6g, 18.6mmol)溶解于7N氨的MeOH(300mL)溶液中, 并且在60℃下将反应混合物搅拌18小时。蒸发溶剂, 并添加另外的7N氨的MeOH(300mL)溶液, 并在60℃下将该混合物搅拌另外的18小时。随后蒸发溶剂, 并且通过柱色谱法(硅胶; 洗脱液: 7M氨的甲醇溶液/DCM 0/100至10/90)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩, 以产生中间体23(3.7g, 65%产率)和中间体24(0.6g, 11%产率)。

[0215] 实例A23[0216] 中间体25的制备.

[0217]

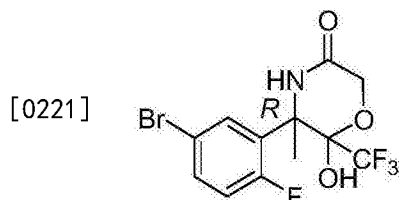


[0218] 将中间体23(1.6g, 5.24mmol)与NaN₃(0.85g, 13mmol)、CuI(1.25g, 6.5mmol)以及

Na_2CO_3 (1.1g, 10.5mmol) 的 DMSO (75mL) 溶液合并, 并将反应脱气。此后, 添加 N,N'-二甲基乙二胺 (1mL, 9.1mmol), 并在 110℃ 下加热该混合物直到反应完成, 约 4 小时。将反应混合物倾倒在 DCM 中。添加氢氧化铵 (28% 的水溶液), 并且将有机层分离, 并用氢氧化铵洗涤三次。随后, 将有机层干燥 (Mg_2SO_4), 过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱法 (硅胶; 洗脱液: 7M 氨的甲醇溶液/DCM 0/100 至 10/90) 纯化粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩, 以产生中间体 25 (0.3g, 24% 产率)。

[0219] 实例 A24

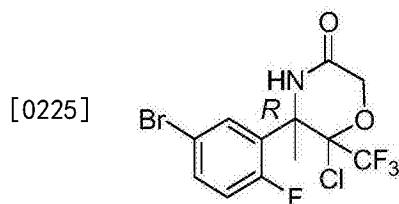
[0220] 中间体 26 的制备.



[0222] 将 TBAT (2.08g, 3.85mmol) 添加到中间体 19 (11.6g, 38.5mmol) 在 THF (117mL) 中的溶液中。随后, 滴加 (三氟甲基) 三甲基硅烷 (12.5mL, 84.6mmol), 并且在室温下将该反应混合物搅拌 20 分钟。将该混合物用 NaCl 水溶液淬灭并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并在真空中浓缩, 以产生呈顺式异构体和反式异构体的一种混合物的中间体 26 (14g, 98% 产率), 该中间体 26 照原样用于下一步骤。

[0223] 实例 A25

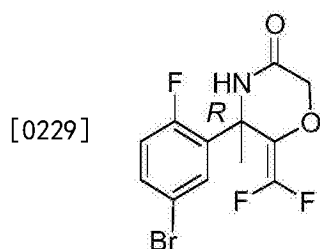
[0224] 中间体 27 的制备.



[0226] 将中间体 26 (14g, 37.6mmol) 溶解于 DCM (600mL) 中, 并冷却至 0℃, 并且随后滴加亚硫酸氯 (11.2mL, 150mmol)。在 0℃ 下将该反应混合物搅拌 30min 并且随后添加吡啶 (18.2mL, 225.7mmol)。30 分钟之后, 将该反应用 1N HCl 水溶液水解并随后用 DCM 萃取。将有机层分离, 干燥 (MgSO_4), 过滤并在真空中蒸发。通过快速柱色谱法 (硅胶; 洗脱液: 7M 氨的甲醇溶液/DCM 0/100 至 2/98) 纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩, 以产生中间体 27 (6g, 41% 产率, 多种非对映异构体的混合物)。

[0227] 实例 A26

[0228] 中间体 28 的制备.

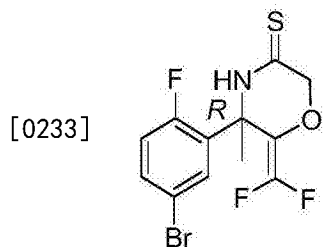


[0230] 在室温下在乙酸 (420mL) 中将中间体 27 (7g, 17.9mmol) 和锌铜偶 (8.55g,

66.3mmol)搅拌16小时。将该反应混合物过滤,用DCM洗涤并在真空中浓缩。添加氢氧化铵溶液(28%的水溶液)和DCM,并在室温下搅拌该混合物一小时。分离有机层,并用DCM萃取水层。将这些合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并且在真空中蒸发,以产生呈一种白色粉末的中间体28(6g,99%产率)。

[0231] 实例A27

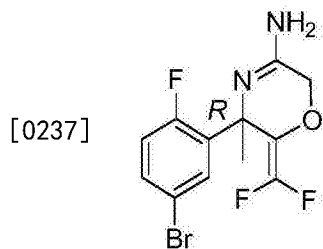
[0232] 中间体29的制备.



[0234] 在室温下,将P₂S₅(5.95g,26.8mmol)添加到中间体28(6g,17.9mmol)在THF(145mL)中的溶液中。在70℃下将该混合物搅拌90分钟。随后将该混合物冷却至室温,过滤出来并且在真空中蒸发有机溶剂以产生中间体29(5.9g),该中间体29照原样用于下一个步骤。

[0235] 实例A28

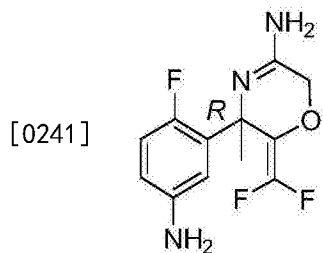
[0236] 中间体30的制备.



[0238] 遵循与实例A22所述相同的方法合成中间体30。从中间体29(5.9g,16.8mmol)开始,获得中间体30(4.04g,72%产率)。

[0239] 实例A29

[0240] 中间体31的制备.

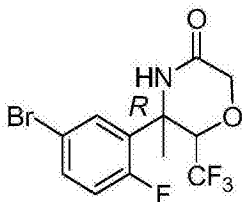


[0242] 遵循与实例A23所述相同的方法合成中间体31。从中间体30(3.6g,10.7mmol)开始,获得中间体31(1.52g,52%产率)。

[0243] 实例A30

[0244] 中间体32的制备.

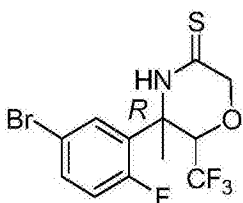
[0245]



[0246] 将锌(1.26g, 19.2mmol)添加到中间体27(3g, 7.68mmol)在乙酸(136mL)中的溶液中。随后在80℃下将反应混合物搅拌3小时, 此后将该反应热过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于DCM中并用氢氧化铵溶液洗涤。将有机相分离, 干燥(MgSO₄)并在真空中浓缩溶剂。通过柱色谱法(硅胶; 洗脱液: 7M氨的甲醇溶液/DCM 0/100至3/97)纯化粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩, 以产生中间体32(2.7g, 99%产率)。

[0247] 实例A31[0248] 中间体33的制备.

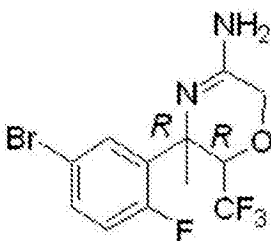
[0249]



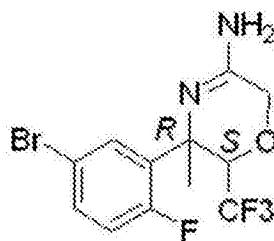
[0250] 在室温下, 将劳森试剂(6.82g, 16.85mmol)添加到中间体32(6g, 16.85mmol)溶解于THF(68mL)中的溶液中。在60℃下将该混合物搅拌4小时。随后, 将该混合物冷却至室温, 过滤出来, 并在真空中蒸发有机溶剂。通过快速柱色谱法(硅胶; 洗脱液: 庚烷/DCM 100/0至50/50)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中蒸发, 以产生呈淡黄色油的中间体33(6g, 96%产率)。

[0251] 实例A32[0252] 中间体34和中间体35的制备.

[0253]



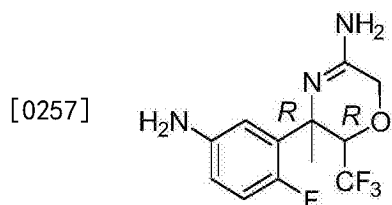
中间体 34



中间体 35

[0254] 将中间体33(6g, 16.1mmol)溶解于7N氨的MeOH(97mL)溶液中, 并且在80℃下将反应混合物搅拌24小时。随后蒸发溶剂, 并且通过柱色谱法(硅胶; 洗脱液: 7M氨的甲醇溶液/DCM 0/100至2/98)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩, 以产生中间体34(3.4g, 59%产率)和中间体35(0.75g, 13%产率)。

[0255] 实例A33[0256] 中间体36的制备.



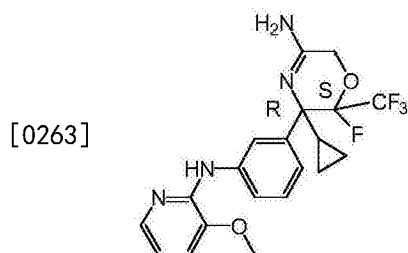
[0258] 将中间体34(3.4g, 9.6mmol)与NaN₃(1.56g, 24mmol)、CuI(2.28g, 12mmol)以及Na₂CO₃(2.03g, 19.1mmol)的DMSO(137mL)溶液合并, 并将反应脱气。此后, 添加N,N'-二甲基乙二胺(1.8mL, 16.8mmol), 并在110℃下加热该混合物直到反应完成, 约1小时。将该反应混合物过滤出来并且用EtOAc洗涤滤饼。将水和EtOAc添加到滤液中, 并且通过添加HCl(1M的H₂O溶液)酸化该混合物。随后分离有机层, 并且用EtOAc洗涤水层。随后用氨水溶液碱化该水层并且再次用EtOAc萃取。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄), 过滤并在真空中浓缩, 以产生中间体36(2.5g, 90%产率)。

[0259] α_D : -94.91° (0589nm, c0.393w/v%, MeOH, 20℃)

[0260] B. 最终化合物的制备

[0261] 实例B1

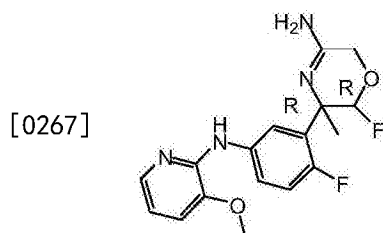
[0262] 化合物1: (5R,6S)-5-环丙基-6-氟-5-{3-[(3-甲氧基吡啶-2-基)氨基]苯基}-6-(三氟甲基)-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺的制备



[0264] 将中间体12(0.07g, 0.221mmol)溶解于异丙醇(5mL)中, 并且添加2-溴-3-甲氧基吡啶(0.083g, 0.441mmol)和硫酸(0.108g, 1.1mmol)。在80℃下将该混合物搅拌40小时。允许该混合物冷却至室温。添加DCM和饱和NaHCO₃水溶液。将有机层分离, 干燥(MgSO₄), 过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱法(硅胶; 洗脱液: 7M氨的甲醇溶液/DCM 0/100至10/90)纯化该粗产物。将所希望的级分收集并且在真空中浓缩。随后将残余物溶解于DIPE中并通过在异丙醇中添加HCl来转化成HCl盐。将所得的固体过滤并在真空中干燥以产生呈一种盐酸盐的化合物1(0.025g, 25%产率)。

[0265] 实例B2

[0266] 化合物2: (5R,6R)-6-氟-5-{2-氟-5-[(3-甲氧基吡啶-2-基)氨基]苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺的制备

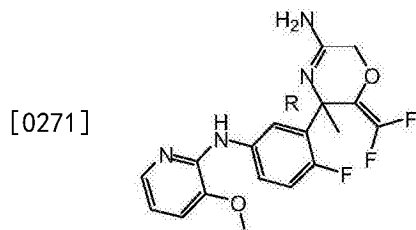


[0268] 将中间体25(0.3g, 1.24mmol)溶解于异丙醇(15mL)中, 并且添加2-溴-3-甲氧基吡

啉(0.467g, 2.49mmol)和硫酸(0.61g, 6.22mmol)。在80℃下将该混合物搅拌40小时。允许将该混合物冷却至室温。添加DCM和饱和NaHCO₃水溶液。将有机层分离, 干燥(MgSO₄), 过滤并在真空中蒸发溶剂。通过在(RP Vydac Denali® C18-10μm, 200g, 5cm)、流动相(0.25% NH₄HCO₃水溶液, CH₃CN)上的制备型HPLC来纯化粗产物, 以产生化合物2(0.044g, 10%产率)。

[0269] 实例B3

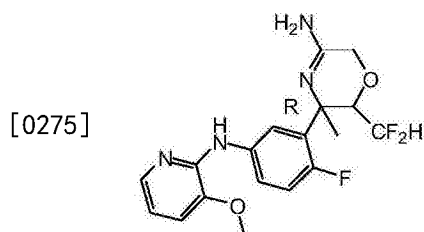
[0270] 化合物3: (5R)-6-(二氟亚甲基)-5-{2-氟-5-[(3-甲氧基-吡啶-2-基)氨基]苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺的制备



[0272] 将中间体31(0.35g, 1.29mmol)溶解于异丙醇(15mL)中, 并且添加2-溴-3-甲氧基吡啶(0.485g, 2.58mmol)和硫酸(0.34mL, 6.45mmol)。在80℃下将该混合物搅拌72小时。允许该混合物冷却至室温。添加DCM和饱和NaHCO₃水溶液。将有机层分离, 干燥(MgSO₄), 过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱法(硅胶; 洗脱液: 7M氨的甲醇溶液/DCM 0/100至2/98)纯化该粗产物。将所希望的级分收集并且在真空中浓缩。将残余物悬浮于DIPE/庚烷中, 将其过滤并且在高真空中干燥, 以产生作为呈白色粉末的化合物3(0.279g, 57%产率)。

[0273] 实例B4

[0274] 化合物4: (5R, 6R*)-6-(二氟甲基)-5-{2-氟-5-[(3-甲氧基-吡啶-2-基)氨基]苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺的制备

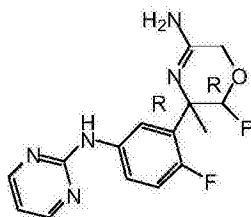


[0276] 将化合物3(0.228g, 0.603mmol)溶解于EtOAc(4mL)中, 并且添加钯碳(10%)(0.064g, 0.06mmol)和噻吩(0.4%的THF溶液, 0.8mL, 0.041mmol)。在室温和大气压力下将该混合物氢化16小时。将催化剂过滤出来并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱法(硅胶; 洗脱液: 7M氨的甲醇溶液/DCM 0/100至2/98)纯化该粗产物。将所希望的级分收集并且在真空中浓缩。该残余物悬浮于DIPE/庚烷, 将其过滤并且在高真空中干燥, 以产生化合物4(0.074g, 32%产率)。

[0277] 实例B5

[0278] 化合物5: (5R, 6R)-6-氟-5-[2-氟-5-(噻啶-2-基氨基)苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺的制备

[0279]

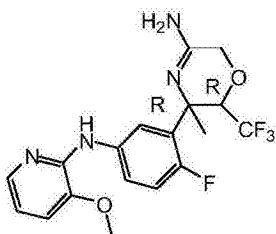


[0280] 将中间体25(0.048g, 0.199mmol)溶解于1,4-二噁烷(2mL)中,并且添加2-溴嘧啶(0.032g, 0.199mmol)和4M HCl的二噁烷(0.1mL, 0.4mmol)溶液。在100℃下将该混合物搅拌16小时。允许该混合物冷却至室温。添加DCM和饱和NaHCO₃水溶液。将有机层分离,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱法(硅胶;洗脱液:7M氨的甲醇溶液/DCM 0/100至5/95)纯化该粗产物。收集所希望的级分并且在真空中浓缩,以产生化合物5(0.013g, 20%产率)。

[0281] 实例B6

[0282] 化合物6: (5R,6R)-5-{2-氟-5-[(3-甲氧基吡啶-2-基)氨基]苯基}-5-甲基-6-(三氟甲基)-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺的制备

[0283]

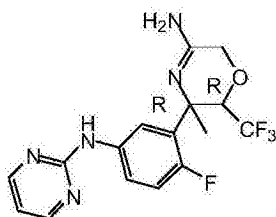


[0284] 将中间体36(0.1g, 0.343mmol)溶解于异丙醇(4mL)中,并且添加2-溴-3-甲氧基吡啶(0.129g, 0.687mmol)和硫酸(0.09mL, 1.72mmol)。在80℃下将该混合物搅拌40小时。允许将该混合物冷却至室温。添加DCM和饱和NaHCO₃水溶液。将有机层分离,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱法(硅胶;洗脱液:7M氨的甲醇溶液/DCM 0/100至5/95)纯化该粗产物以产生化合物6(0.013g, 20%产率)。

[0285] 实例B7

[0286] 化合物7: (5R,6R)-5-[2-氟-5-(嘧啶-2-基氨基)苯基]-5-甲基-6-(三氟甲基)-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺的制备

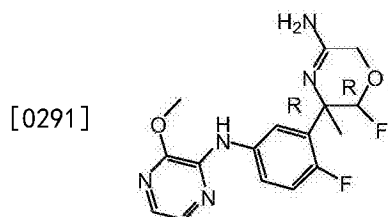
[0287]



[0288] 将中间体36(0.1g, 0.343mmol)溶解于1,4-二噁烷(3.4mL)中,并且添加2-溴嘧啶(0.055g, 0.343mmol)和4M HCl的二噁烷(0.17mL, 0.69mmol)溶液。在100℃下将该混合物搅拌16小时。允许该混合物冷却至室温。添加DCM和饱和NaHCO₃水溶液。将有机层分离,干燥(MgSO₄),过滤并在真空中蒸发溶剂。通过快速柱色谱法(硅胶;洗脱液:7M氨的甲醇溶液/DCM 0/100至5/95)纯化该粗产物。将所希望的部分收集并且浓缩。通过在(Chiralpal Diacel AS20×250mm)、流动相(CO₂, 具有0.2% iPrNH₂的MeOH)上的制备型HPLC纯化该粗产物,以产生化合物7(0.036g, 28%产率)。

[0289] 实例B8

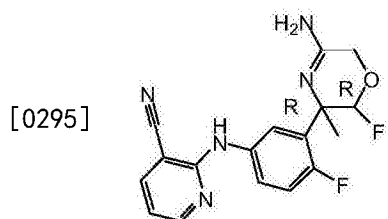
[0290] 化合物8: (5R,6R)-6-氟-5-{2-氟-5-[(3-甲氧基吡嗪-2-基)氨基]苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺的制备



[0292] 将中间体25(0.15g, 0.622mmol)溶解于1,4-二噁烷(6mL)中。添加2-碘-3-甲氧基吡嗪(0.12g, 0.508mmol)、碳酸铯(0.405g, 1.244mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(0.052g, 0.093mmol)、以及三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.028g, 0.031mmol)。将反应管密封,并且在160℃下在微波辐射下将混合物搅拌1小时。在冷却之后,将该混合物用DCM稀释并且经由硅藻土过滤。在真空中浓缩该滤液。通过快速柱色谱法(硅胶;洗脱液:7M氨的甲醇溶液/DCM0/100至5/95)纯化该粗产物。将所希望的部分收集并且浓缩。通过在(Chiralpal Diacel AS20×250mm)、流动相(CO₂,具有0.2% iPrNH₂的MeOH)上的制备型HPLC进一步纯化此粗产物,以产生化合物8(0.010g, 5%产率)。

[0293] 实例B9

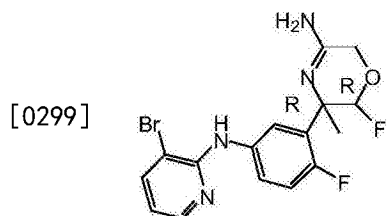
[0294] 化合物9的制备:



[0296] 将中间体25(0.30g, 1.244mmol)和2-溴烟腈(455mg, 2.487mmol)溶解于1,4-二噁烷(12.5mL)中,随后滴加4M HCl的二噁烷溶液(0.933mL, 3.731mmol)。在120℃下将该反应混合物搅拌16小时。随后添加饱和NaHCO₃水溶液,然后添加DCM。分离这些相并且在减压下浓缩有机层。通过快速柱色谱法(硅胶;洗脱液:7M氨的甲醇溶液/DCM0/100至5/95)纯化所得的油。将所希望的级分收集,并且通过在(Chiralcel Diacel OD20×250mm)、流动相(CO₂,具有0.2% iPrNH₂的iPrOH)上的制备型SFC进一步纯化,以产生化合物9(0.006g, 1%)。

[0297] 实例B10

[0298] 化合物10的制备:

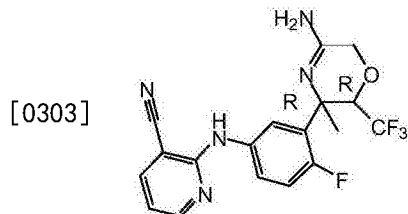


[0300] 将中间体25(0.482g, 2mmol)溶解于iPrOH(24mL)中,随后添加2,3-二溴吡啶(0.948g, 4mmol)和硫酸(0.533mL, 10mmol)。在80℃将反应混合物搅拌4天。允许该反应冷却,随后添加DCM和饱和NaHCO₃水溶液。分离这些相并且在减压下干燥并浓缩有机层。通过

快速柱色谱法(硅胶;洗脱液:7M氨的甲醇溶液/DCM0/100至10/90)纯化所得的油。将所希望的级分收集,并且通过在(Chiralpak Daicel AS20微欧姆500gr)、流动相(CO₂,具有0.2% iPrNH₂的iPrOH)上的制备型SFC进一步纯化,以产生化合物10(0.135g,17%)。

[0301] 实例B11

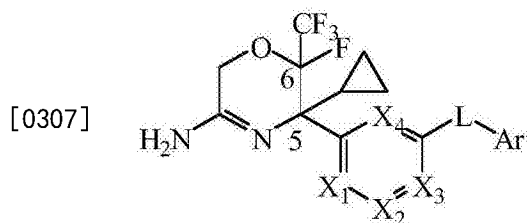
[0302] 化合物11的制备:



[0304] 将中间体36(0.358g,1.229mmol)溶解于1,4-二噁烷(14.7mL)中。添加2-溴-3-氰基吡啶(0.191g,1.045mmol)、碳酸铯(0.800g,2.458mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(0.104g,0.184mmol),并且在氩气氛下将混合物搅拌几分钟。随后添加三(二亚苄基-丙酮)二钯(0)(0.056g,0.062mmol)。将反应管密封,并且在160℃下在微波辐射下将混合物搅拌1小时。在冷却之后,将该混合物用DCM稀释并且经由硅藻土过滤。在真空中浓缩该滤液。通过快速柱色谱法(硅胶;洗脱液:7M氨的甲醇溶液/DCM0/100至5/95)纯化该粗产物。将所希望的部分收集并且浓缩。通过在(Chiralpal Diacel AS20×250mm)、流动相(CO₂,具有0.2% iPrNH₂的MeOH)上的制备型SFC进一步纯化此粗产物,以产生化合物11(0.052g,11%产率)。

[0305] 在表1至表5中的化合物1至化合物11列出了通过与以上实例之一的类似方式制备的化合物。在没有指明盐形式的情况下,该化合物作为游离碱获得。‘Ex.No.’是指合成该化合物所依据的方案实例编号。‘Co.No.’意指化合物编号。

[0306] 表1:

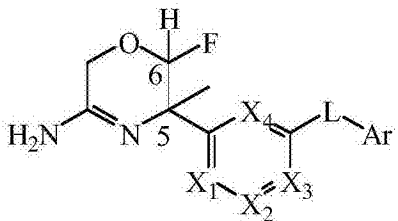


[0308]

化合物编号	实例编号	X ₁ 、X ₂ 、X ₃ 、X ₄	--L-Ar	立体化学
1	B1	X ₁ =X ₂ =X ₃ =X ₄ =C H		C ₅ (R); C ₆ (S) 单一非对映异构体纯 对映体

[0309] 表2:

[0310]



[0311]

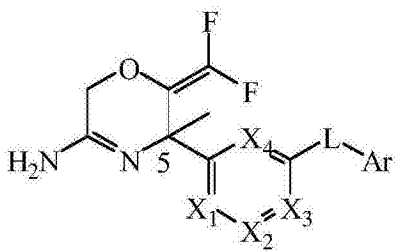
化合物 编号	实例编号	X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4	$---L-Ar$	立体化学
2	B2	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R)$; $C_6(R)$ 单一非对映异构体 绝对映体
5	B5	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R)$; $C_6(R)$ 单一非对映异构体 绝对映体
9	B9	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R)$; $C_6(R)$ 单一非对映异构体 绝对映体

[0312]

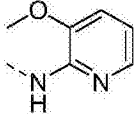
化合物 编号	实例编号	X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4	$---L-Ar$	立体化学
10	B10	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R)$; $C_6(R)$ 单一非对映异构体 绝对映体

[0313] 表3:

[0314]

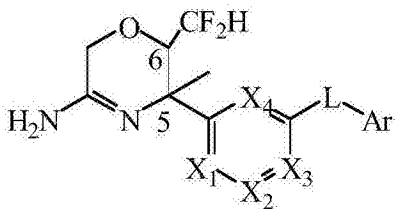


[0315]

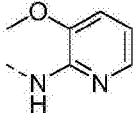
化合物编号	实例编号	X ₁ 、X ₂ 、X ₃ 、X ₄	--L-Ar	立体化学
3	B3	X ₁ =CF X ₂ =X ₃ =X ₄ =CH		C ₅ (R) 纯对映体

[0316] 表4:

[0317]

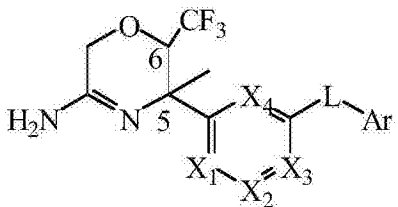


[0318]

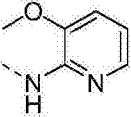
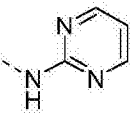
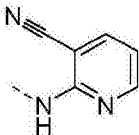
化合物编号	实例编号	X ₁ 、X ₂ 、X ₃ 、X ₄	--L-Ar	立体化学
4	B4	X ₁ =CF X ₂ =X ₃ =X ₄ =CH		C ₅ (R); C ₆ (R*) 单一非对映异构体 纯对映体

[0319] 表5:

[0320]



[0321]

化合物编号	实例编号	X_1, X_2, X_3, X_4	$-L-Ar$	立体化学
6	B6	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R); C_6(R)$ 单一非对映异构体 纯对映体
7	B7	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R); C_6(R)$ 单一非对映异构体 纯对映体
11	B11	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R); C_6(R)$ 单一非对映异构体 纯对映体

[0322] C. 分析部分

[0323] LCMS

[0324] 为了(LC)MS-表征本发明的化合物,使用以下方法。

[0325] 通用程序:

[0326] 使用Acquity UPLC(沃特斯(Waters))系统进行LC测量,该系统包括二元泵、样品组织器(sample organizer)、柱加热器(设定为55℃)、二极管阵列检测器(DAD)以及如在以下对应方法中指定的柱。来自该柱的流被分流至MS光谱仪。MS检测器被配置有一个电喷雾电离源。通过使用0.02秒的驻留时间在0.18秒内从100至1000扫描获得质谱。毛细管针电压是3.5kV并且该源温度保持在140℃。氮气被用作雾化器气体。使用Waters-Micromass MassLynx-Openlynx数据系统进行数据采集。

[0327] 方法1:在桥联的乙基硅氧烷/硅石混合物(BEH)C18柱(1.7μm, 2.1×50mm; Waters Acquity)上以0.8ml/min的流速进行反相UPLC(超高效液相色谱法)。使用两个流动相(流动相A:在H₂O/乙腈95/5中的10mM乙酸铵;流动相B:乙腈)来运行一个梯度条件:在1.3分钟内从95%A和5%B至5%A和95%B,并且保持0.2分钟。使用0.5μl的注入体积。

[0328] 对于阳电离模式的锥孔电压是10V,并且对于阴电离模式的锥孔电压是20V。

[0329] 方法2:

[0330] 在桥联的乙基硅氧烷/硅石混合物(BEH)C18柱(1.7μm, 2.1×50mm; Waters Acquity)上以0.8ml/min的流速进行反相UPLC(超高效液相色谱法)。使用两个流动相(在H₂O/乙腈95/5中的10mM乙酸铵;流动相B:乙腈)来运行一个梯度条件:在1.3分钟内从95%A和5%B至5%A和95%B,并且保持0.3分钟。使用0.5μl的注入体积。

[0331] 对于阳电离模式的锥孔电压是10V,并且对于阴电离模式的锥孔电压是20V。

[0332] 方法3:

[0333] 在桥联的乙基硅氧烷/硅石混合体(BEH)C18柱(1.7 μ m, 2.1 $\times$ 50mm; Waters Acquity)上以0.8ml/min的流速进行反相UPLC(超高效液相色谱)。使用两个流动相(在H₂O/乙腈95/5中的10mM乙酸铵;流动相B:乙腈)来运行一个梯度条件:在1.3分钟内从95%A和5%B至5%A和95%B,并且保持0.3分钟。使用0.5 μ l的注入体积。

[0334] 对于阳电离模式的锥孔电压是10V,并且对于阴电离模式的锥孔电压是20V。

[0335] 熔点

[0336] 值是峰值抑或熔融范围,并且所获得的值具有通常与这个分析方法相关的实验不确定性。

[0337] DSC823e(在表6中由DSC指示)

[0338] 对于多种化合物,熔点是用DSC823e(梅特勒-托利多(Mettler-Toledo))来确定的。使用30 $^{\circ}$ C/分钟的温度梯度来测量熔点。最高温度是400 $^{\circ}$ C。

[0339] 表6:分析数据-R_t意指保留时间(以分钟计),[M+H]⁺意指化合物的质子化质量,方法是指用于(LC)MS的方法。

化合物 编号	R _t	[M+H] ⁺	方法	熔点
1	1.10	425	2	n.d.
2	0.81	349	2	n.d.
3	0.90	379	2	b.r.
4	0.78	381	2	136.93 $^{\circ}$ C
5	0.67	320	1	n.d.
6	0.94	399	2	n.d.
7	0.8	370	2	n.d.
8	0.82	350	3	n.d.
9	0.81	344	1	n.d.
10	0.90	398	2	n.d.
11	0.87	394	3	n.d.

[0341] n.d.意指未确定;b.r.意指宽范围

[0342] 旋光度

[0343] 在具有钠灯的帕金-埃尔默(Perkin-Elmer)341旋光计上测量旋光度并且记录如下:[α] _{λ} ^{t $^{\circ}$ C}(c g/100mL,溶剂)。

[0344] 表7:分析数据-用于对映体纯的化合物的旋光度值

	化合物编号	α_D (°)	波长 (nm)	浓度 w/v %	溶剂	温度 (°C)
[0345]	3	-163.16	589	0.456	DMF	20
	4	+196.03	365	0.1765	DMF	20
	6	+9.12	365	0.57	DMF	20

[0346] NMR

[0347] 对于多种化合物对于许多化合物,在Bruker DPX-360、Bruker DPX-400或具有标准脉冲序列的Bruker Avance600光谱仪(分别在360MHz、400MHz以及600MHz下运行)上,使用氯仿-d(氘化的氯仿,CDCl₃)或DMSO-d₆(氘化的DMSO,二甲基-d₆亚砜)作为溶剂记录¹H NMR谱。化学位移(δ)被报道为相对于四甲基硅烷(TMS)(用作内部标准)的百万分率(ppm)。

[0348] 表8:

化合物编号	NMR 结果
[0349]	4 ¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.52 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 3.90 - 4.04 (m, 1 H) 4.06 - 4.21 (m, 2 H) 5.43 - 5.75 (m, 1 H) 5.77 (br. s., 2 H) 6.73 (dd, <i>J</i> =7.7, 5.1 Hz, 1 H) 6.99 (dd, <i>J</i> =11.7, 8.8 Hz, 1 H) 7.19 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H) 7.71 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1 H) 7.85 (ddd, <i>J</i> =8.2, 3.7, 3.5 Hz, 1 H) 7.91 (dd, <i>J</i> =7.0, 2.6 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H)
	5 ¹ H NMR (360 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i>): δ 1.62 (t, <i>J</i> =1.8 Hz, 3 H) 3.24 - 3.85 (m, 2 H) 3.95 - 4.28 (m, 2 H) 5.93 - 6.14 (m, 1 H) 6.68 (t, <i>J</i> =4.76 Hz, 1 H) 7.02 (dd, <i>J</i> =11.53, 8.96 Hz, 1 H) 7.32 (dd, <i>J</i> =6.95, 2.93 Hz, 1 H) 7.63 - 7.74 (m, 2 H) 8.37 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 2 H)

[0350]

化合物 编号	NMR 结果
6	¹ H NMR (360 MHz, CDCl ₃ -d): δ 1.67 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 4.22 (s, 2 H) 4.65 (q, <i>J</i> =8.40 Hz, 1 H) 6.68 (dd, <i>J</i> =8.05, 5.12 Hz, 1 H) 6.91 - 7.04 (m, 2 H) 7.08 (s, 1 H) 7.65 (dd, <i>J</i> =6.59, 2.93 Hz, 1 H) 7.80 (dd, <i>J</i> =5.12, 1.10 Hz, 1 H) 8.07 - 8.17 (m, 1 H)
7	¹ H NMR (360 MHz, , CDCl ₃ -d): δ 1.68 (s, 3 H) 4.22 (s, 4 H) 4.63 (q, <i>J</i> =8.05 Hz, 1 H) 6.70 (t, <i>J</i> =4.76 Hz, 1 H) 7.01 (dd, <i>J</i> =11.34, 8.78 Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.70 (dd, <i>J</i> =6.59, 2.93 Hz, 1 H) 7.89 (dt, <i>J</i> =8.78, 3.66 Hz, 1 H) 8.40 (d, <i>J</i> =4.76 Hz, 2 H)
8	¹ H NMR (360 MHz, , CDCl ₃ -d): δ 1.65 (t, <i>J</i> =1.83 Hz, 3 H) 3.97 - 4.30 (m, 5 H) 5.95 - 6.17 (m, 1 H) 6.95 - 7.10 (m, 2 H) 7.39 (dd, <i>J</i> =6.95, 2.93 Hz, 1 H) 7.46 (d, <i>J</i> =2.93 Hz, 1 H) 7.64 (d, <i>J</i> =3.29 Hz, 1 H) 7.86 (ddd, <i>J</i> =8.78, 4.03, 2.93 Hz, 1 H)
9	¹ H NMR (360 MHz, CDCl ₃ -d): d 1.21 (d, <i>J</i> =6.22 Hz, 3 H) 3.98 - 4.30 (m, 2 H) 5.91 - 6.15 (m, 1 H) 6.78 (dd, <i>J</i> =7.68, 4.76 Hz, 1 H) 6.95 - 7.11 (m, 2 H) 7.31 (dd, <i>J</i> =6.77, 2.74 Hz, 1 H) 7.64 - 7.72 (m, 1 H) 7.75 - 7.83 (m, 1 H) 8.33 (dd, <i>J</i> =5.12, 1.83 Hz, 1 H)
10	¹ H NMR (360 MHz, CDCl ₃ -d): d 1.66 (t, <i>J</i> =1.65 Hz, 3 H) 3.97 - 4.30 (m, 2 H) 5.94 - 6.16 (m, 1 H) 6.62 (dd, <i>J</i> =7.68, 4.76 Hz, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 7.04 (dd, <i>J</i> =11.34, 8.78 Hz, 1 H) 7.32 (dd, <i>J</i> =6.95, 2.93 Hz, 1 H) 7.65 - 7.78 (m, 2 H) 8.10 (dd, <i>J</i> =4.76, 1.46 Hz, 1 H)
11	¹ H NMR (360 MHz, CDCl ₃ -d): d ppm 1.67 (s, 3 H) 4.14 - 4.34 (m, 4 H) 4.65 (d, <i>J</i> =8.42 Hz, 1 H) 6.78 (dd, <i>J</i> =7.50, 4.94 Hz, 1 H) 6.98 - 7.08 (m, 2 H) 7.71 (dd, <i>J</i> =6.59, 2.93 Hz, 1 H) 7.78 (dd, <i>J</i> =7.68, 1.83 Hz, 1 H) 7.94 (ddd, <i>J</i> =8.78, 4.03, 2.93 Hz, 1 H) 8.37 (dd, <i>J</i> =5.12, 1.83 Hz, 1 H)

[0351] D. 药理学实例

[0352] 在本发明中提供的化合物是β-位点APP-裂解酶1(BACE1)的抑制剂。BACE1(一种天冬氨酸蛋白酶)的抑制被认为是与阿尔茨海默病(AD)的治疗有关的。来自β-淀粉样前体蛋白(APP)的β-淀粉样蛋白肽(Aβ)的产生和累积被认为在AD的发作和进展中起关键作用。通过在Aβ结构域的N末端和C末端分别由β分泌酶和γ-分泌酶引起连续裂解而从淀粉样前体蛋白(APP)产生Aβ。

[0353] 具有化学式(I)的化合物凭借它们抑制酶活性的能力而被预期基本上对BACE1具有作用。使用下文描述的并且适合此类化合物(并且更具体地,根据式(I)的化合物)的鉴定

的、基于生物化学荧光共振能量转移(FRET)的测定和SKNBE2细胞中的细胞αLisa测定而测试的此类抑制剂的行为显示于表9和表10中。

[0354] 基于生物化学FRET的测定

[0355] 此测定是一种基于荧光共振能量转移测定(FRET)的测定。用于此测定的底物是含有淀粉样前体蛋白(APP)β-分泌酶裂解位点的‘Swedish’Lys-Met/Asn-Leu突变的APP源13个氨基酸的肽。这种底物还含有两个荧光团：(7-甲氧基香豆素-4-基)乙酸(Mca)是具有320nm的激发波长和405nm的发射波长的一种荧光供体并且2,4-二硝基苯基(Dnp)是一种专有的淬灭剂受体。已选择这两个基团之间的距离,以使得在光激发后,供体荧光能量通过共振能量转移被受体显著地淬灭。在被BACE1裂解后,荧光团Mca与淬灭基团Dnp分离,恢复供体的全荧光产率。荧光的增加与蛋白质水解速率线性相关。

[0356] 简言之,在384孔格式(format)中,在化合物缺乏或存在下,将1μg/ml最终浓度的重组BACE1蛋白质在室温下与10μm底物一起在孵育缓冲液(pH5.0的40mM柠檬酸盐缓冲液、0.04%PEG、4%DMSO)中孵育120分钟。接下来通过在T=0和T=120处(在320nm处激发且在405nm处发射)的荧光测量直接测量蛋白质水解的量。结果以RFU(相对荧光单位)表示为T120与T0之间的差异。

[0357] 通过最小二乘法根据对照最小%对化合物浓度图拟合最佳拟合曲线。由此可以获得IC₅₀值(引起50%活性抑制的抑制浓度)。

[0358] LC=低对照值的中值

[0359] =低对照:没有酶的情况下的反应

[0360] HC=高对照值的中值

[0361] =高对照:有酶的情况下的反应

[0362] 作用% = $100 - [(样品 - LC) / (HC - LC) * 100]$

[0363] 对照% = $(样品 / HC) * 100$

[0364] 对照最小% = $(样品 - LC) / (HC - LC) * 100$

[0365] 以下示例性化合物基本上如上所述地进行测试并且展现以下活性:

[0366] 表9:

[0367]

化合物 编号	基于生物化学 FRET 的 测定 pIC_{50}
1	7.58
2	6.79
3	6.12
4	7.23
5	5.71
6	6.86

化合物编 号	基于生物化学 FRET 的测定 pIC_{50}
7	5.43
8	6.51
9	6.65
10	n.t.
11	n.t.

[0368] SKNBE2细胞中的细胞 α Lisa测定

[0369] 在两个 α Lisa测定中,对产生并分泌到人神经母细胞瘤SKNBE2细胞中的总A β 和A β 1-42水平进行定量。该测定是基于表达野生型淀粉样前体蛋白的人神经母细胞瘤SKNBE2(hAPP695)。将这些化合物稀释并且添加到这些细胞中,孵育18小时并且随后进行A β 1-42和总A β 的测量。通过夹入心 α Lisa测量总A β 和A β 1-42。 α Lisa是针对总A β 和A β 1-42的检测分别使用附接到链霉亲和素包被的珠球上的生物素化抗体AbN/25和偶联受体珠球的抗体Ab4G8或cAb42/26的一种夹心测定。在总A β 和A β 1-42存在下,这些珠球紧密靠近。供体珠球的激发引起单线态氧分子的释放,这触发受体珠球中的级联能量传递,从而导致光发射。在孵育1小时之后测量光发射(在650nm处激发并且在615nm处发射)。

[0370] 通过最小二乘法根据对照最小%对化合物浓度图拟合最佳拟合曲线。由此可以获得 IC_{50} 值(引起50%活性抑制的抑制浓度)。

[0371] LC=低对照值的中值

[0372] =低对照:在没有化合物的情况下预孵育的细胞,在 α Lisa中没有生物素化的Ab

[0373] HC=高对照值的中值

[0374] =高对照:在没有化合物的情况下预孵育的细胞

[0375] 作用% = $100 - [(样品 - LC) / (HC - LC) * 100]$ [0376] 对照% = $(样品 / HC) * 100$ [0377] 对照最小% = $(样品 - LC) / (HC - LC) * 100$

[0378] 以下示例性化合物基本上如以上所述地进行测试并且展现以下活性:

[0379] 表10:

[0380]

化合物 编号	SKNBE2 细胞中的细胞 Lisa 测定 A β 42 pIC ₅₀	SKNBE2 细胞中的细胞 Lisa 测定 总 A β pIC ₅₀
1	7.22	7.27
2	7.62	7.71
3	6.98	7.05
4	8.04	7.98
5	5.9	5.96
6	7.67	7.68
7	6.12	6.08
8	6.89	6.86
9	6.89	7.06
10	n.t.	n.t.
11	n.t.	n.t.

[0381] n.t.意指未测试