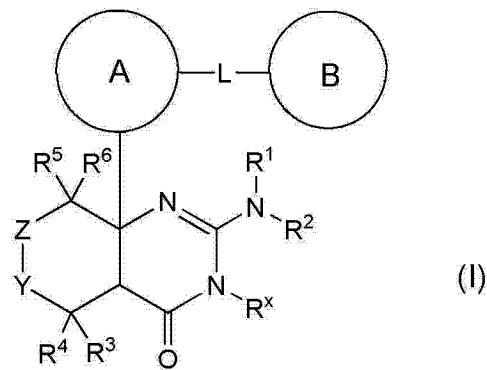




1. 一种由式 (I) 表示的化合物或其药学可接受的盐：



其中

环 A 是任选经 1-2 个卤素原子取代的苯基；

L 是 NH-CO；

环 B 是任选经甲氧基、氰基或任选经 1-3 个卤素原子取代的甲基取代的吡啶或吡嗪；

Y 是氧原子；

Z 是单键；

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自独立为氢原子；

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 各自独立为氢原子或任选经 1-3 个卤素原子取代的甲基；

R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 各自独立为氢原子；和

R<sup>x</sup> 是甲基或乙基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学可接受的盐，其中环 A 是任选经氟原子取代的苯基。

3. 如权利要求 1 至 2 任一项所述的化合物或其药学可接受的盐，其中环 B 是任选经任  
选经 1-3 个氟原子取代的甲基取代的吡嗪。

4. 如权利要求 1 至 2 任一项所述的化合物或其药学可接受的盐，其中所述化合物选自：

N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺；

N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲酰胺；

N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(氟甲氧基)吡嗪-2-甲酰胺；

N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-甲酰胺；

N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-氟吡啶酰胺；

N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-氰基吡啶酰胺；

N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-氯吡啶酰胺；

N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)吡啶酰胺；

N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡啶酰胺；

N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(氟甲基)吡啶酰胺；

N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡啶酰胺；

N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲氧基)吡啶酰胺；

N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺；

N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酰胺；

N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲基吡啶酰胺；

N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)吡啶酰胺；

N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-氰基吡啶酰胺；

N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺；

N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺；

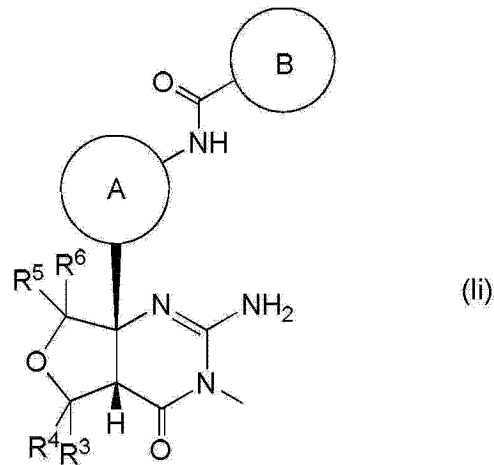
N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲基吡啶酰胺；

N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-氰基吡啶酰胺；

N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-乙基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺；和

N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3-乙基-5-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺。

5. 如权利要求1至2任一项所述的化合物或其药学可接受的盐,其中所述化合物具有以下立体化学:



6. 一种药物组合物,该药物组合物包含作为活性成分的如权利要求 1 至 5 任一项所述的化合物或其药学可接受的盐。

7. 如权利要求 1 至 5 任一项所述的化合物或其药学可接受的盐在制备用于抑制淀粉样-β 蛋白的生成的药物中的用途。

8. 如权利要求 1 至 5 任一项所述的化合物或其药学可接受的盐在制备用于抑制 β 位点淀粉样-β 前体蛋白裂解酶 1 的药物中的用途。

9. 如权利要求 1 至 5 任一项所述的化合物或其药学可接受的盐在制备治疗或预防神经变性疾病的药物中的用途。

10. 如权利要求 9 所述的化合物的用途,其中所述神经变性疾病是阿尔茨海默型痴呆或唐氏综合征。

## 稠合的氨基二氢嘧啶酮衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及稠合的氨基二氢嘧啶酮衍生物及其制药用途。更具体地,本发明涉及具有淀粉样- $\beta$  (下文称为 A $\beta$ ) 蛋白生成抑制效应或  $\beta$  位点淀粉样- $\beta$  前体蛋白裂解酶 1 (下文称为 BACE 1 或  $\beta$ -分泌酶) 抑制效应并且有效用于治疗由 A $\beta$  蛋白引起的神经变性疾病特别是阿尔茨海默型痴呆、唐氏综合征或类似疾病的稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物,并且涉及包含稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物作为活性成分的药物组合物。

### 背景技术

[0002] 阿尔茨海默病是特征为神经元变性和损失以及老年斑形成和神经原纤维变性的疾病。目前,阿尔茨海默病的治疗只有使用以乙酰胆碱酯酶抑制剂为代表的症状改善剂的症状疗法和抑制尚未发展的疾病进展的基本疗法。有必要开发一种用于控制病变发生的诱因的方法以构建阿尔茨海默病的基本疗法。

[0003] 假设作为淀粉样前体蛋白 (下文称为 APP) 的代谢物的 A $\beta$ -蛋白高度参与神经元的变性和损失以及痴呆症状的发生。A $\beta$ -蛋白具有作为主要组分的由 40 个氨基酸组成的 A $\beta$  40 和在 C 末端添加两个氨基酸的 A $\beta$  42。已知 A $\beta$  40 和 A $\beta$  42 具有高的聚集性并且是老年斑的主要组分。而且,已知 A $\beta$  40 和 A $\beta$  42 通过 APP 和家族性阿尔茨海默病中发现的早老基因的突变而增加。因此,减少 A $\beta$  40 和 A $\beta$  42 生成的化合物预期是阿尔茨海默病的进展抑制剂或预防剂。

[0004] A $\beta$  通过  $\beta$ -分泌酶 (BACE 1) 并随后通过  $\gamma$ -分泌酶裂解 APP 而生成。为此原因,试图创造  $\gamma$ -分泌酶和  $\beta$ -分泌酶抑制剂以抑制 A $\beta$  生成。已知的  $\beta$ -分泌酶抑制剂报道于下示专利文件 1 至 6 和类似文件以及非专利文件 1。

[0005] [专利文件 1] W02007/114771 (AstraZeneca AB&Astex Therapeutics Ltd)

[0006] [专利文件 2] W02006/041404 (AstraZeneca AB&Astex Therapeutics Ltd)

[0007] [专利文件 3] W02005/058311 (Schering-Plough Corporation)

[0008] [专利文件 4] US2006111370 (Schering-Plough Corporation)

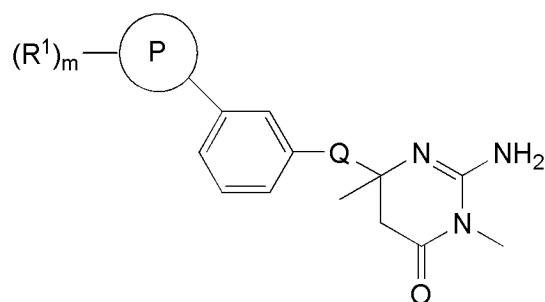
[0009] [专利文件 5] US2007287692 (Schering-Plough Corporation)

[0010] [专利文件 6] US2008200445 (Schering-Plough Corporation)

[0011] [非专利文件 1] J. Med. Chem 2007, 50, 5912。

[0012] 具体地,专利文件 1 描述了下式的 2-氨基嘧啶-4-酮:

[0013]



[0014] 及其用于治疗或预防 A $\beta$  - 相关病变例如阿尔茨海默病的用途。

[0015] 专利文件 2 描述了取代的氨基化合物及其在治疗 A $\beta$  - 相关病变例如阿尔茨海默病中的用途。专利文件 3 至 5 描述了天冬氨酰基抑制剂及其在治疗例如阿尔茨海默病中的用途。

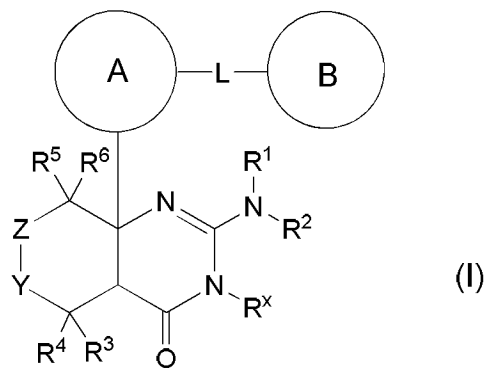
[0016] 发明概述

[0017] 本发明一个目的是提供具有 A $\beta$  生成抑制效应或 BACE 1 抑制效应, 并且用作由 A $\beta$  引起并以阿尔茨海默型痴呆为代表的神经变性疾病的预防剂或治疗剂的稠合氨基二氢嘧啶酮化合物及其制药用途。

[0018] 本发明涉及:

[0019] [1] 由式 (I) 表示的化合物或其药学可接受的盐或其溶剂化物:

[0020]



[0021] 其中

[0022] 环 A 是任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>6-14</sub> 芳基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 6 元杂芳基、或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 9 至 10 元苯并稠合杂环基团;

[0023] L 是单键、氧原子、式 -NR<sup>e</sup>CO- (其中 R<sup>e</sup> 是氢原子或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基)、式 -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>- (其中 R<sup>e</sup> 是氢原子或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基)、式 -NR<sup>e</sup>- (其中 R<sup>e</sup> 是氢原子或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基)、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 亚烷基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>2-6</sub> 亚烯基、或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>2-6</sub> 亚炔基;

[0024] 环 B 是任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>3-8</sub> 环烷基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>6-14</sub> 芳基、或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环基团;

[0025] Y 是单键、-NR<sup>y</sup>- (其中 R<sup>y</sup> 是氢原子、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>6-14</sub> 芳基羰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>6-14</sub> 芳基磺酰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>6-14</sub> 芳基、或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环基团)、氧原子、硫原子、亚砷或砷;

[0026] Z 是单键、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-3</sub> 亚烷基、或具有选自

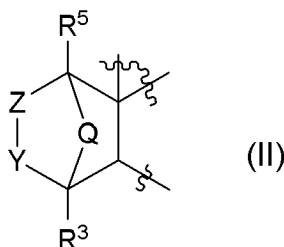
取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{2-3}$  亚烯基；

[0027]  $R^1$  和  $R^2$  各自独立为氢原子、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基羰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{6-14}$  芳基羰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基磺酰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{6-14}$  芳基磺酰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 3 至 10 元碳环基团、或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环基团；和

[0028]  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  独立为氢原子、卤素原子、羟基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷氧基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 3 至 10 元碳环基团、或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环基团；或

[0029]  $R^4$  和  $R^6$  一起形成由式 (II) 表示的环；

[0030]



[0031] 其中 Y、Z、 $R^5$  和  $R^3$  与如上定义的相同，并且 Q 是氧原子、亚甲基或亚乙基基团；

[0032]  $R^x$  是氢原子、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{3-8}$  环烷基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{6-14}$  芳基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{3-8}$  环烷基- $C_{1-6}$  烷基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{6-14}$  芳基- $C_{1-6}$  烷基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环- $C_{1-6}$  烷基，

[0033] [取代基团  $\alpha$ ：氢原子、卤素原子、羟基、硝基、 $C_{1-6}$  烷硫基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{6-14}$  芳氧基羰基、 $C_{6-14}$  芳基羰基、氰基、 $C_{3-8}$  环烷氧基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{3-8}$  环烷硫基、磺酰氨基（其中所述磺酰氨基任选地经  $C_{1-6}$  烷基取代）、任选地具有选自取代基团  $\beta$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{2-6}$  烯基、任选地具有选自取代基团  $\beta$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{2-6}$  炔基、任选地经一个或两个  $C_{1-6}$  烷基取代的氨基甲酰基、任选地具有选自取代基团  $\beta$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷氧基、任选地具有选自取代基团  $\beta$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基、和任选地具有选自取代基团  $\beta$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环基团；

[0034] 取代基团  $\beta$ ：卤素原子、氰基、羟基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基和桥氧基]；

[0035] 根据上文 [1] 的化合物或其药学可接受的盐或其溶剂化物，其中 X 是任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 2 个取代基的亚甲基；

[0036] [3] 根据上文 [1] 或 [2] 的化合物或其药学可接受的盐或其溶剂化物，其中 Y 是氧原子；

[0037] [4] 根据上文 [1] 至 [3] 任一项的化合物或其药学可接受的盐或其溶剂化物，其中 Z 是单键；

[0038] [5] 根据上文 [1] 至 [4] 任一项的化合物或其药学可接受的盐或其溶剂化物, 其中 L 是单键、式  $-NR^{\circ}CO-$  (其中  $R^{\circ}$  是氢原子或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基) 或式  $-NR^{\circ}SO_2-$  (其中  $R^{\circ}$  是氢原子或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基);

[0039] [6] 根据上文 [5] 的化合物或其药学可接受的盐或其溶剂化物, 其中 L 是式  $-NR^{\circ}CO-$  (其中  $R^{\circ}$  是氢原子或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基);

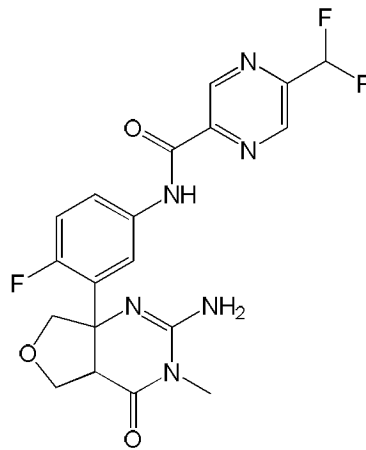
[0040] [7] 根据上文 [1] 至 [6] 任一项的化合物或其药学可接受的盐或其溶剂化物, 其中环 A 是任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{6-14}$  芳基;

[0041] [8] 根据上文 [1] 至 [6] 任一项的化合物或其药学可接受的盐或其溶剂化物, 其中环 B 是任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环基团;

[0042] [9] 根据上文 [1] 至 [8] 任一项的化合物或其药学可接受的盐或其溶剂化物, 其中所述化合物选自:

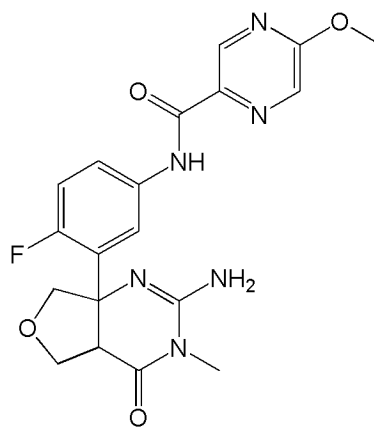
[0043] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺;

[0044]



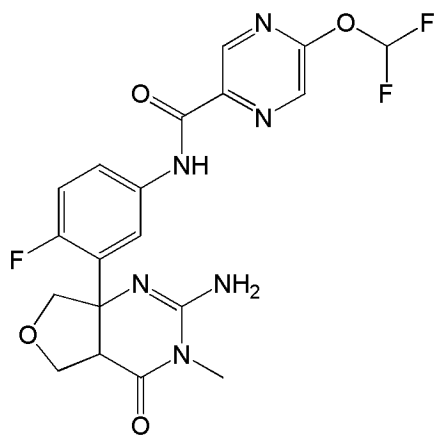
[0045] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺;

[0046]



[0047] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲酰胺;

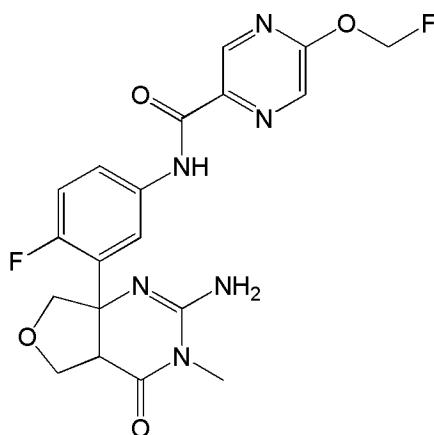
[0048]



;

[0049] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(氟甲氧基)吡嗪-2-甲酰胺:

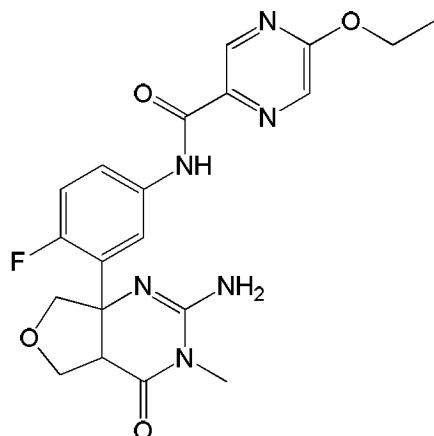
[0050]



;

[0051] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-乙氧基吡嗪-2-甲酰胺:

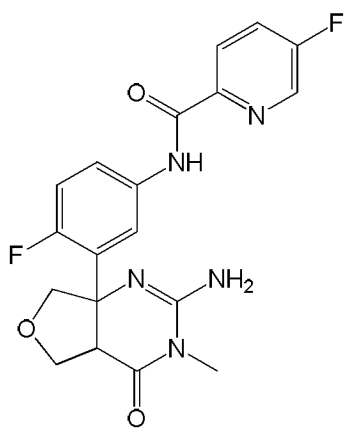
[0052]



;

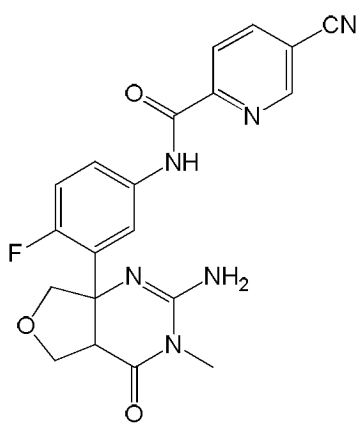
[0053] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-氟吡啶酰胺:

[0054]



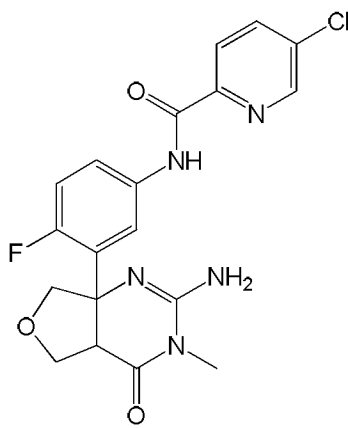
[0055] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]噻啉-7a-基)-4-氟苯基)-5-氨基吡啶酰胺；

[0056]



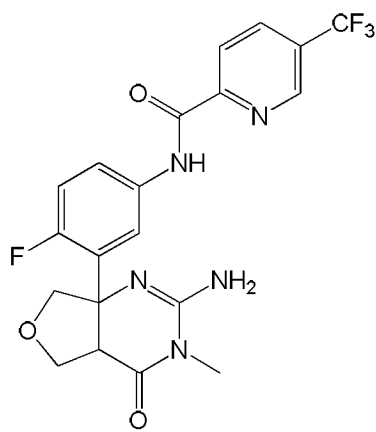
[0057] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]噻啉-7a-基)-4-氟苯基)-5-氯吡啶酰胺；

[0058]



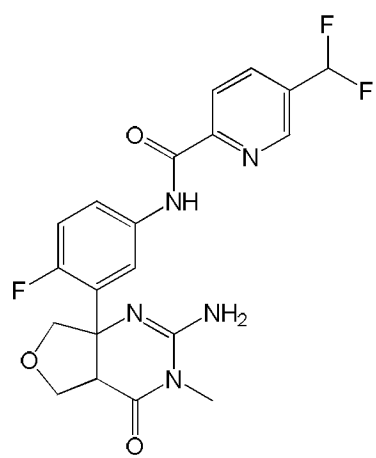
[0059] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]噻啉-7a-基)-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)吡啶酰胺；

[0060]



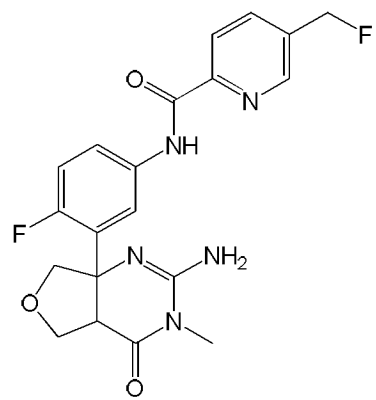
[0061] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡啶酰胺；

[0062]



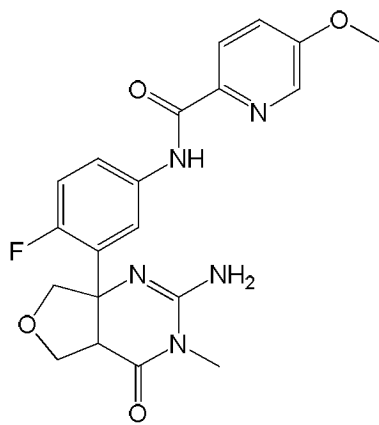
[0063] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(氟甲基)吡啶酰胺；

[0064]



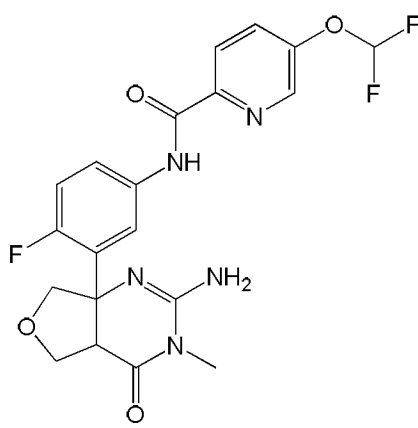
[0065] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡啶酰胺；

[0066]



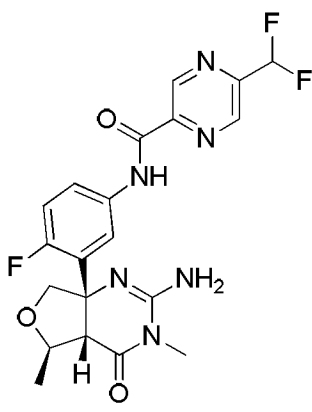
[0067] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲氧基)吡啶酰胺；

[0068]



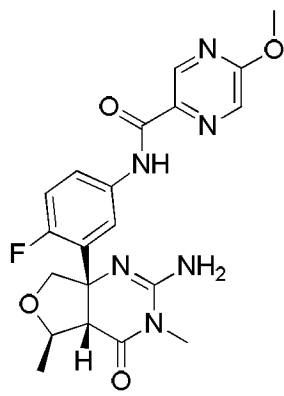
[0069] N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺；

[0070]



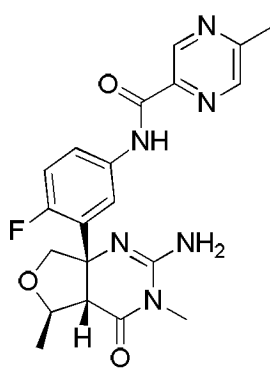
[0071] N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡啶-2-甲酰胺；

[0072]



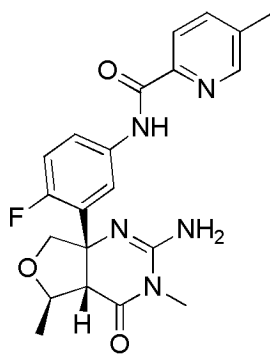
[0073] N-(3-((4a*S*,5*R*,7a*S*)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-*d*]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲基吡啶-2-甲酰胺：

[0074]



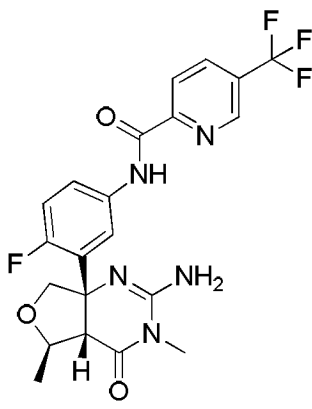
[0075] N-(3-((4a*S*,5*R*,7a*S*)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-*d*]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲基吡啶酰胺：

[0076]



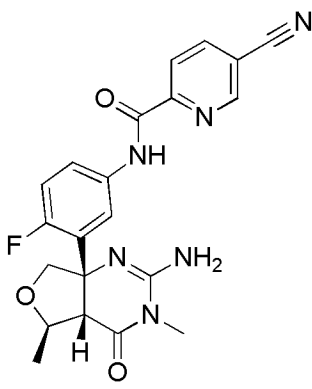
[0077] N-(3-((4a*S*,5*R*,7a*S*)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-*d*]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)吡啶酰胺：

[0078]



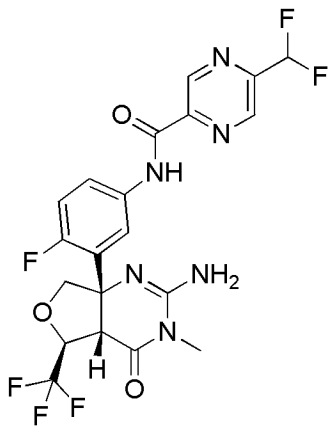
[0079] N-(3-((4a*S*,5*R*,7a*S*)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-*d*]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-氰基吡啶酰胺；

[0080]



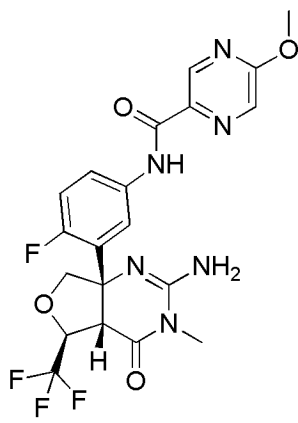
[0081] N-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-氨基-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-*d*]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺；

[0082]



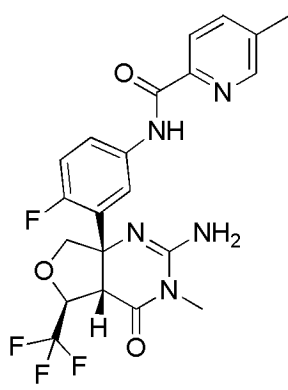
[0083] N-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-氨基-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-*d*]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡啶-2-甲酰胺；

[0084]



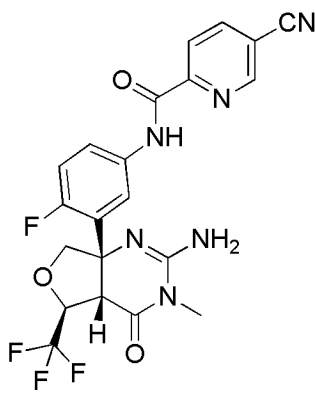
[0085] N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲基吡啶酰胺；

[0086]



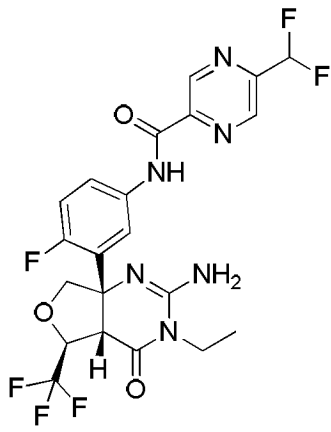
[0087] N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-氰基吡啶酰胺；

[0088]



[0089] N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-乙基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺；

[0090]

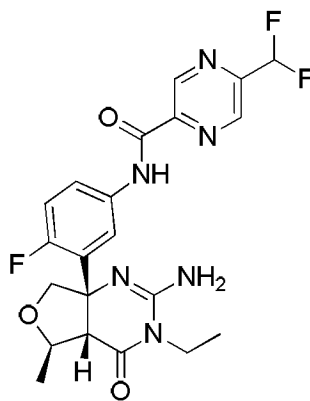


和

;

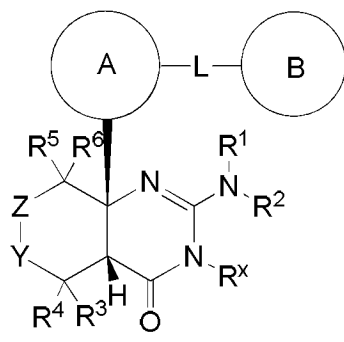
[0091] N-(3-((4a*S*, 5*R*, 7a*S*)-2-氨基-3-乙基-5-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-*d*]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺:

[0092]



[0093] [10] 根据上文 [1] 至 [9] 任一项的化合物或其药学可接受的盐或其溶剂化物,其中所述化合物具有以下立体化学:

[0094]



[0095] [11] 一种药物组合物,该药物组合物包含作为活性成分的根据上文 [1] 至 [10] 任一项的化合物或其药学可接受的盐或其溶剂化物;

[0096] [12] 根据上文 [1] 至 [10] 任一项的化合物或其药学可接受的盐或其溶剂化物、或者根据上文 [11] 的药物组合物,用于抑制淀粉样-β蛋白的生成;

[0097] [13] 根据上文 [1] 至 [10] 任一项的化合物或其药学可接受的盐或其溶剂化物、或者根据上文 [11] 的药物组合物,用于抑制β位点淀粉样-β前体蛋白裂解酶1(BACE 1);

[0098] [14] 根据上文 [1] 至 [10] 任一项的化合物或其药学可接受的盐或其溶剂化物、或者根据上文 [11] 至 [13] 的药物组合物,用于治疗神经变性疾病;

[0099] [15] 根据上文 [14] 的化合物或其药学可接受的盐或其溶剂化物或药物组合物, 其中所述神经变性疾病是阿尔茨海默型痴呆或唐氏综合征;

[0100] [16] 一种用于抑制淀粉样- $\beta$  蛋白生成和 / 或治疗或预防神经变性疾病例如阿尔茨海默型痴呆和唐氏综合征的方法, 所述方法包括给罹患所述病症的人受试者施用治疗或预防有效量的根据上文 [1] 至 [10] 任一项的化合物或其药学可接受的盐、或者根据上文 [11] 的药物组合物; 和

[0101] [17] 根据上文 [1] 至 [10] 任一项的化合物或其药学可接受的盐在制备治疗或预防神经变性疾病的药物中的用途。

[0102] 发明详述

[0103] 将在下文详细解释用于本说明书的符号、术语等的含义并详细描述本发明。

[0104] 在本说明书中, 化合物的结构式可能出于方便而表示某种异构体。然而, 本发明包括所有异构体和异构体混合物, 例如可以从化合物结构产生的几何异构体、基于不对称碳的旋光异构体、立体异构体和互变异构体。本发明不限于出于方便而描述的化学式, 并且可以包括异构体的任何一个或其混合物。因此, 本发明化合物可以在分子中具有不对称碳原子, 并且作为旋光化合物或外消旋物存在, 并且本发明包括但不限于旋光化合物的每一个和外消旋物。尽管可能存在化合物的多晶型, 但化合物同样不限于此, 并且可以作为单晶型或单晶型的混合物存在。化合物可以是无水物或水合物。这些术语的任何一个包括在本说明书的权利要求中。

[0105] 本发明还包括同位素标记化合物, 除了一个或多个原子被具有不同于天然常见的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子所替代之外, 所述同位素标记化合物与式 (I) 化合物相同。可以掺入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、碘和氯的同位素, 例如  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{123}\text{I}$  和  $^{125}\text{I}$ 。

[0106] 本发明化合物和含有前述同位素和 / 或其他原子的其他同位素的所述化合物的药学可接受的衍生物 (例如盐) 在本发明范围内。本发明的同位素标记的化合物, 例如掺入放射性同位素例如  $^3\text{H}$  和 / 或  $^{14}\text{C}$  的那些化合物, 用于药物和 / 或基质组织分布测定。由于其容易制备和可检测性, 认为  $^3\text{H}$  和  $^{14}\text{C}$  是有用的。认为  $^{11}\text{C}$  和  $^{18}\text{F}$  同位素在 PET (正电子发射断层扫描) 中是有用的, 并且认为  $^{125}\text{I}$  同位素在 SPECT (单光子发射计算机断层扫描) 中是有用的, 所有同位素在脑成像中是有用的。因为较大的代谢稳定性, 例如增加的体内半衰期或减少的剂量要求, 用较重的同位素例如  $^3\text{H}$  取代可以提供某些治疗优势, 并且因此被认为在某些情况下是有用的。本发明的同位素标记的式 (I) 化合物一般可以通过进行下文方案和 / 或实施例中公开的方法来制备, 通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂。

[0107] " 卤素原子 " 在本文指氟、氯、溴、碘等, 并且优选氟或氯。

[0108] "  $\text{C}_{1-6}$  烷基 " 指具有 1 至 6 个碳原子的烷基。该基团的优选实例包括直链或支链烷基, 例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、1- 甲基丙基、1, 2- 二甲基丙基、1- 乙基丙基、1- 甲基 -2- 乙基丙基、1- 乙基 -2- 甲基丙基、1, 1, 2- 三甲基丙基、1- 甲基丁基、2- 甲基丁基、1, 1- 二甲基丁基、2, 2- 二甲基丁基、2- 乙基丁基、1, 3- 二甲基丁基、2- 甲基戊基和 3- 甲基戊基。该基团更优选是甲基、乙基或正丙基。

[0109] "C<sub>2-6</sub> 烯基" 指具有 2 至 6 个碳原子的烯基。该基团的优选实例包括直链或支链烯基, 例如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯-1-基、1-丁烯-2-基、1-丁烯-3-基、2-丁烯-1-基和 2-丁烯-2-基。

[0110] "C<sub>2-6</sub> 炔基" 指具有 2 至 6 个碳原子的炔基。该基团的优选实例包括直链或支链炔基, 例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0111] "C<sub>1-6</sub> 烷氧基" 指具有 1 至 6 个碳原子的烷基, 其中一个亚甲基被氧原子替代。该基团的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、仲戊氧基、叔戊氧基、正己氧基、异己氧基、1,2-二甲基丙氧基、2-乙基丙氧基、1-甲基-2-乙基丙氧基、1-乙基-2-甲基丙氧基、1,1,2-三甲基丙氧基、1,1-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、2-乙基丁氧基、1,3-二甲基丁氧基、2-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基和己氧基。

[0112] "C<sub>1-6</sub> 烷硫基" 指具有 1 至 6 个碳原子的烷基, 其中一个亚甲基被硫原子替代。该基团的实例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、叔丁硫基、正戊硫基、异戊硫基、新戊硫基、正己硫基和 1-甲基丙硫基。

[0113] "C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基" 指具有 1 至 6 个碳原子的烷基, 其中一个亚甲基被磺酰基替代。该基团的实例包括甲磺酰基、乙磺酰基、正丙磺酰基、异丙磺酰基、正丁磺酰基、异丁磺酰基、叔丁磺酰基、正戊磺酰基、异戊磺酰基、新戊磺酰基、正己磺酰基和 1-甲基丙基磺酰基。

[0114] "C<sub>1-6</sub> 烷基羰基" 指具有 1 至 6 个碳原子的烷基, 其中一个亚甲基被羰基替代。该基团的优选实例包括乙酰基、丙酰基和丁酰基。

[0115] "C<sub>6-14</sub> 芳基" 指具有 6 至 14 个碳原子的芳香族烃环基团。该基团的实例包括苯基、萘基和蒽基。苯基是特别优选的。

[0116] "C<sub>7-12</sub> 芳烷基" 指具有 7 至 12 个碳原子的基团, 其中芳香族烃环例如苯基或萘基被 C<sub>1-6</sub> 烷基替代。该基团的实例包括苄基、苯乙基、本病及和萘甲基。苄基是特别优选的。

[0117] "C<sub>6-14</sub> 芳氧基羰基" 指其中氧基羰基键合至具有 6 至 14 个碳原子的烃环基团的基团。该基团的优选实例包括苯氧基羰基、萘氧基羰基和蒽氧基羰基。苯氧基羰基是优选的。

[0118] "C<sub>6-14</sub> 芳基羰基" 指其中羰基键合至具有 6 至 14 个碳原子的烃环基团的基团。该基团的优选实例包括苯甲酰基和萘酰基。苯甲酰基是更优选的。

[0119] "C<sub>6-14</sub> 芳基磺酰基" 指其中磺酰基键合至具有 6 至 14 个碳原子的烃环基团的基团。该基团的优选实例包括苯磺酰基和萘磺酰基。苯磺酰基是更优选的。

[0120] "C<sub>3-8</sub> 环烷基" 指具有 3 至 8 个碳原子的环烷基。该基团的优选实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0121] "C<sub>3-8</sub> 环烷氧基" 指具有 3 至 8 个碳原子的环烷基, 其中一个氢原子被氧原子替代。该基团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。

[0122] "C<sub>3-8</sub> 环烷硫基" 指具有 3 至 8 个碳原子的环烷基, 其中一个氢原子被硫原子替代。该基团的实例包括环丙硫基、环丁硫基、环戊硫基、环己硫基、环庚硫基和环辛硫基。

[0123] "5 至 10 元杂环基团" 指具有总计 5 至 10 元的含杂原子的环基。该基团的优选实例包括哌啶基、吡咯烷基、氮杂基、azocanyl、哌嗪基、1,4-二氮杂环庚烷基、吗啉基、硫代

吗啉基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基、三嗪基、四唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、苯并异噻唑基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基、1,3-二氧杂茛满基和 1,4-二氧杂萘满基。

[0124] "5至6元杂芳基"指作为具有总计5至6元的含杂原子芳香族环基的"5至10元杂环基团"。该基团的实例包括吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三唑基、三嗪基、四唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑基、呋喃基和噻吩基。

[0125] "9至10元苯并稠合杂环基团"指作为与苯环稠合的具有总计9至10元的含杂原子环基的"5至10元杂环基团"。该基团的优选实例包括二氢吲哚基、异二氢吲哚基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基、1,3-二氧杂茛满基和 1,4-二氧杂萘满基。

[0126] "3至10元碳环基团"指具有总计3至10元的碳环基团。该基团的优选实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、螺[3.4]辛烷基、癸烷基、茛满基、1-茛基、环戊环辛烯基、苯并环辛烯基、茛基、四氢萘基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基和 1,4-二氢萘基。

[0127] " $C_{1-6}$ 亚烷基"指通过从如上定义的" $C_{1-6}$ 烷基"排除任何一个氢原子而衍生的二价基团。该基团的实例包括亚甲基、1,2-亚乙基、1,1-亚乙基、1,3-亚丙基、四亚甲基、五亚甲基和六亚甲基。

[0128] " $C_{2-6}$ 亚烯基"指通过从如上定义的" $C_{2-6}$ 烯基"排除任何一个氢原子而衍生的二价基团。该基团的实例包括 1,2-亚乙烯基(乙烯撑)、亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基和亚己烯基。

[0129] " $C_{2-6}$ 亚炔基"指通过从如上定义的" $C_{2-6}$ 炔基"排除任何一个氢原子而衍生的二价基团。该基团的实例包括亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基、亚戊炔基和亚己炔基。

[0130] " $C_{1-3}$ 亚烷基"的实例包括亚甲基、亚乙基和亚丙基。

[0131] " $C_{2-3}$ 亚烯基"的实例包括 1,2-亚乙烯基(乙烯撑)和亚丙烯基。

[0132] " $C_{2-3}$ 亚炔基"的实例包括亚乙炔基和亚丙炔基。

[0133] "磺酰氨基(其中所述磺酰氨基可以经 $C_{1-6}$ 烷基取代)"中可以经 $C_{1-6}$ 烷基取代的磺酰氨基的实例包括甲磺酰甲基氨基、乙磺酰基甲基氨基和乙磺酰基乙基氨基。

[0134] "取代基团 $\alpha$ "指氢原子、卤素原子、羟基、硝基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{6-14}$ 芳氧基羰基、 $C_{6-14}$ 芳基羰基、氰基、 $C_{3-8}$ 环烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{3-8}$ 环烷硫基、磺酰氨基(其中所述磺酰氨基任选地经 $C_{1-6}$ 烷基取代)、任选地具有选自取代基团 $\beta$ 的1至3个取代基的 $C_{2-6}$ 烯基、任选地具有选自取代基团 $\beta$ 的1至3个取代基的 $C_{2-6}$ 炔基、任选地经一个或两个 $C_{1-6}$ 烷基取代的氨基甲酰基、任选地具有选自取代基团 $\beta$ 的1至3个取代基的 $C_{1-6}$ 烷氧基、任选地具有选自取代基团 $\beta$ 的1至3个取代基的 $C_{1-6}$ 烷基、和任选地具有选自取代基团 $\beta$ 的1至3个取代基的5至10元杂环基团。

[0135] "取代基团 $\beta$ "指卤素原子、氰基、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和桥氧基。

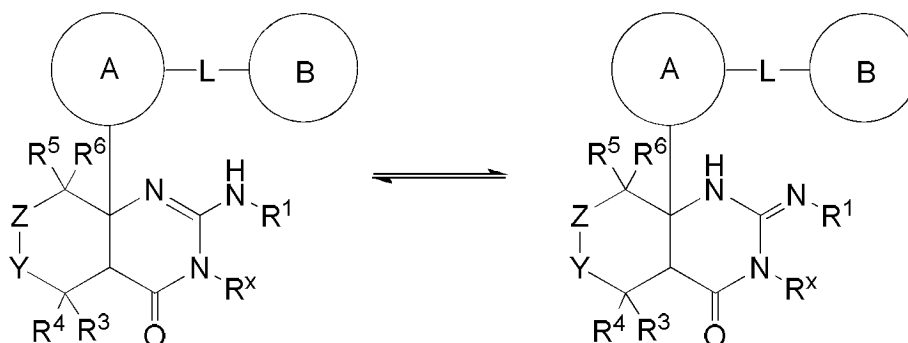
[0136] 根据本发明的式(I)的稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物可以是药学可接受的盐。药学可接受的盐包括由 Berge、Bighley 和 Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 766, 1-19 描述的那

些。药学可接受的盐的具体实例包括无机酸盐（例如硫酸盐、硝酸盐、高氯酸盐、磷酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、氢氟酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐和氢碘酸盐）、有机羧酸盐（例如乙酸盐、草酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、富马酸盐和柠檬酸盐）、有机磺酸盐（例如，甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐和樟脑磺酸盐）、氨基酸盐（例如天冬氨酸盐和谷氨酸盐）、季胺盐、碱金属盐（例如钠盐和钾盐）和碱土金属盐（例如镁盐和钙盐）。

[0137] 根据本发明的式 (I) 的稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物或其药学可接受的盐可以是其溶剂化物。溶剂化物的实例包括水合物。

[0138] 化合物 (I) 不限于特定异构体并且包括所有可能的异构体（例如酮-烯醇异构体、亚胺-烯胺异构体、非对映异构体、旋光异构体和旋转异构体）和外消旋物。例如，其中  $R^1$  是氢的化合物 (I) 包括以下互变异构体：

[0139]



[0140] 根据本发明的式 (I) 的稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物优选是式 (I) 的化合物，其中 Y 是  $-NR^y-$ （其中  $R^y$  是氢原子、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基羰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{6-14}$  芳基羰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基磺酰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{6-14}$  芳基磺酰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{6-14}$  芳基、或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环基团）、氧原子或硫原子。更优选地，Y 是氧原子或硫原子。最优选地，Y 是氧原子。

[0141] 根据本发明的式 (I) 的稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物优选是式 (I) 的化合物，其中 Z 是单键。

[0142] 根据本发明的式 (I) 的稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物优选是式 (I) 的化合物，其中 L 是单键、式  $-NR^eCO-$ （其中  $R^e$  是氢原子或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基）或式  $-NR^eSO_2-$ （其中  $R^e$  是氢原子或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基）；或者其中 L 是单键、氧原子、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  亚烷基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{2-6}$  亚烯基、或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{2-6}$  亚炔基。更优选地，L 是式  $-NR^eCO-$ （其中  $R^e$  是氢原子或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基）。最优选地，L 是  $NH-CO-$ 。特别地，L 是  $NH-CO-$ ，其中氮原子连接至环 A，并且碳原子连接至环 B。

[0143] 根据本发明的式 (I) 的稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物优选是式 (I) 的化合物，其中环 A 是任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{6-14}$  芳基。更优选地，环 A 是任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 2 个取代基的  $C_{6-10}$  芳基。最优选地，环 A 是任选具有选自卤素原

子、羟基、硝基或氰基的 1 或 2 个取代基的苯基。特别地,环 A 是任选经卤素原子取代的苯基。更特别地,环 A 是任选被氟或氯取代的苯基。最特别地,环 A 是被氟取代的苯基。

[0144] 根据本发明的式 (I) 的稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物优选是式 (I) 的化合物,其中环 B 是任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环基团。更优选地,环 B 是任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 2 个取代基的 5 至 8 元杂环基。最优选地,环 B 是任选具有选自以下的 1 或 2 个取代基的 5 或 6 元杂环基:卤素原子、羟基原子、硝基、 $C_{1-6}$  烷基硫基、氰基、 $C_{3-8}$  环烷氧基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{3-8}$  环烷硫基、磺酰氨基(其中所述磺酰氨基任选地经  $C_{1-6}$  烷基取代)、任选地具有选自取代基团  $\beta$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{2-6}$  烯基、任选地具有选自取代基团  $\beta$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{2-6}$  炔基、任选地具有选自取代基团  $\beta$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷氧基和任选地具有选自取代基团  $\beta$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基。特别地,环 B 是任选地被以下基团取代的 6 元杂环基:卤素原子、氰基、任选地具有选自取代基团  $\beta$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基或任选地具有选自取代基团  $\beta$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷氧基。更特别地,环 B 是任选地被任选具有选自卤素原子、氰基、羟基和  $C_{1-6}$  烷氧基的 1 至 3 个取代基取代的吡啶或吡嗪。最特别地,环 B 是任选地被任选具有 1 至 2 个卤素原子取代基取代的吡嗪。具体地,环 B 是任选地被任选具有 1 或 2 个氟或氯原子取代基的甲基取代的吡嗪。更具体地,环 B 是被二氟甲基取代的吡嗪。适合取代的环 B 基团的实例有 5- 氟吡啶 -2- 基、5- 氰基吡啶 -2- 基、5- 氯吡啶 -2- 基、5- 三氟甲基吡啶 -2- 基、5- 二氟甲基吡啶 -2- 基、5- 氟甲基吡啶 -2- 基、5- 甲氧基吡啶 -2- 基、5- 二氟甲氧基吡啶 -2- 基、5- 甲氧基吡嗪 -2- 基、5- 二氟甲基吡嗪 -2- 基、5- 二氟甲氧基吡嗪 -2- 基、5- 氟甲氧基吡嗪 -2- 基和 5- 乙氧基吡嗪 -2- 基。适合取代的环 B 基团的其他实例是 5- 甲基吡啶 -2- 基和 5- 甲基吡嗪 -2- 基。

[0145] 根据本发明的式 (I) 的稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物优选是式 (I) 的化合物,其中  $R^1$  和  $R^2$  各自独立为氢原子或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基。更优选地, $R^1$  和  $R^2$  各自独立为氢原子或任选具有选自卤素原子、羟基、硝基和氰基的 1 至 2 个  $C_{1-3}$  烷基。最优选地, $R^1$  和  $R^2$  各自独立为氢原子或任选具有选自氟、氯、溴、羟基、硝基和氰基的 1 或 2 个取代基。特别地, $R^1$  和  $R^2$  都是氢。

[0146] 根据本发明的式 (I) 的稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物优选是式 (I) 的化合物,其中  $R^3$  和  $R^4$  各自独立为氢原子、卤素原子、羟基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基、或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷氧基。更优选地, $R^3$  和  $R^4$  各自独立为氢原子或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基。最优选地, $R^3$  和  $R^4$  各自独立为氢原子或任选具有选自卤素原子、羟基原子、硝基和氰基的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-3}$  烷基。特别地, $R^3$  和  $R^4$  各自独立为氢原子或任选地被卤素原子、羟基原子、甲氧基、硝基或氰基取代的  $C_{1-2}$  烷基。更特别地, $R^3$  和  $R^4$  各自独立为氢原子或任选地被卤素原子取代的甲基。最特别地,特别地, $R^3$  和  $R^4$  各自独立为氢原子或任选地被氟原子取代的甲基。具体地, $R^3$  和  $R^4$  各自独立为氢原子或甲基。具体地, $R^3$  和  $R^4$  都是氢。适合的  $R^3$  基团的实例是氢原子、甲基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和甲氧基甲基。

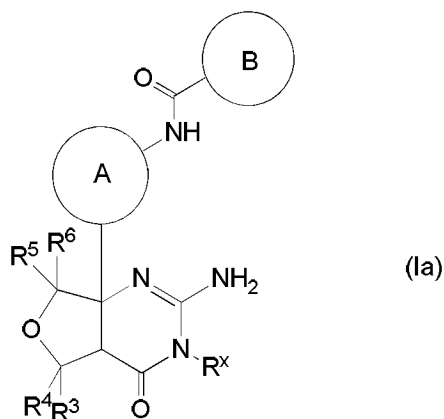
[0147] 根据本发明的式 (I) 的稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物优选是式 (I) 的化合物,其中  $R^5$  和  $R^6$  各自独立为氢原子、卤素原子、羟基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基、或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷氧基。更优选地, $R^5$  和  $R^6$

独立为氢原子或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基。最优选地,  $R^5$  和  $R^6$  独立为氢原子或任选具有选自卤素原子、羟基原子、硝基和氰基的 1 至 2 个取代基的  $C_{1-3}$  烷基。特别地,  $R^5$  和  $R^6$  独立为氢原子或任选被卤素原子、羟基原子、硝基或氰基取代的  $C_{1-2}$  烷基。更特别地,  $R^5$  和  $R^6$  独立为氢原子或任选被卤素原子取代的甲基。最特别地, 特别地,  $R^5$  和  $R^6$  独立为氢原子或甲基, 特别地,  $R^5$  和  $R^6$  独立为氢原子或甲基。具体地,  $R^5$  和  $R^6$  都是氢。

[0148] 根据本发明的式 (I) 的稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物优选是式 (I) 的化合物, 其中  $R^x$  是氢原子、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{3-8}$  环烷基。更优选地,  $R^x$  是氢原子或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基。最优选地,  $R^x$  是氢原子或任选具有选自卤素原子、羟基原子、硝基和氰基的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-3}$  烷基。特别地,  $R^x$  是氢原子或任选被卤素原子、羟基原子、甲氧基、硝基或氰基取代的  $C_{1-2}$  烷基。更特别地,  $R^x$  是氢原子或任选被卤素原子取代的甲基。最特别地,  $R^x$  是氢原子或任选被氟原子取代的甲基。具体地,  $R^x$  是氢原子或甲基。更具体地,  $R^x$  是甲基。适合的  $R^x$  基团的实例是甲基和乙基。

[0149] 一组有利的本发明化合物是式 (Ia) 化合物及其药学可接受的盐:

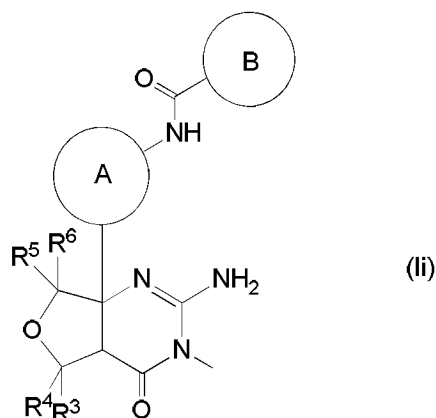
[0150]



[0151] 其中环 A、环 B、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  如上文定义, 并且  $R^x$  是甲基或乙基。

[0152] 另一组有利的本发明化合物是式 (Ii) 化合物及其药学可接受的盐:

[0153]

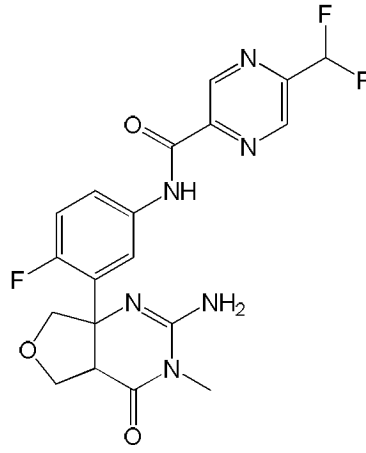


[0154] 其中环 A、环 B、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  如上文定义。

[0155] 优选的本发明化合物是:

[0156] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺:

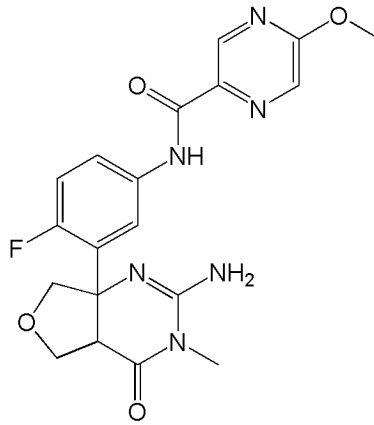
[0157]



;

[0158] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺:

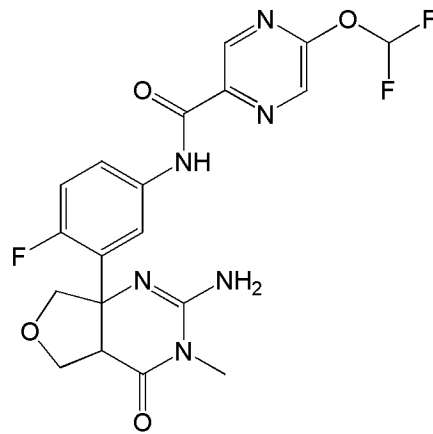
[0159]



;

[0160] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-甲酰胺:

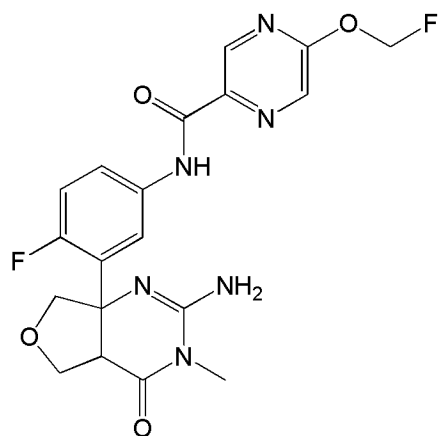
[0161]



;

[0162] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(氟甲氧基)吡嗪-2-甲酰胺:

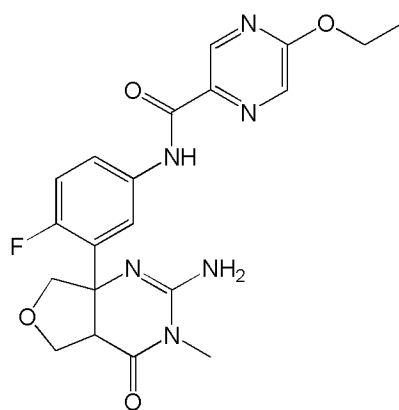
[0163]



;

[0164] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]噻啉-7a-基)-4-氟苯基)-5-乙氧基吡啶-2-甲酰胺:

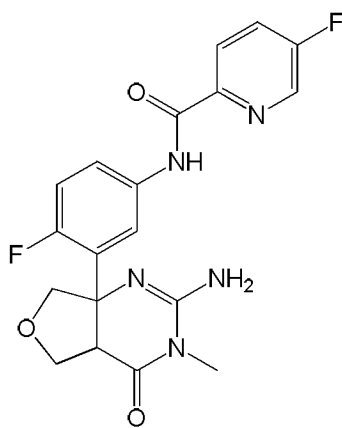
[0165]



;

[0166] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]噻啉-7a-基)-4-氟苯基)-5-氟吡啶酰胺:

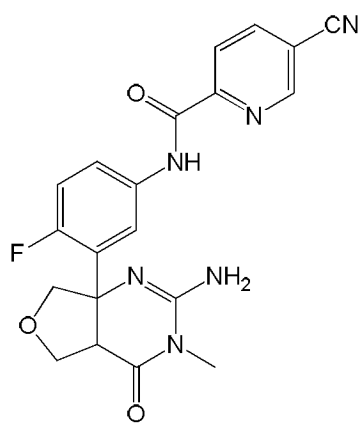
[0167]



;

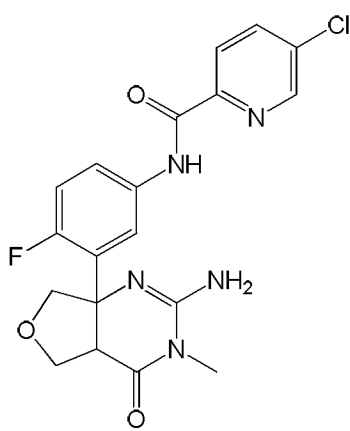
[0168] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]噻啉-7a-基)-4-氟苯基)-5-氰基吡啶酰胺:

[0169]



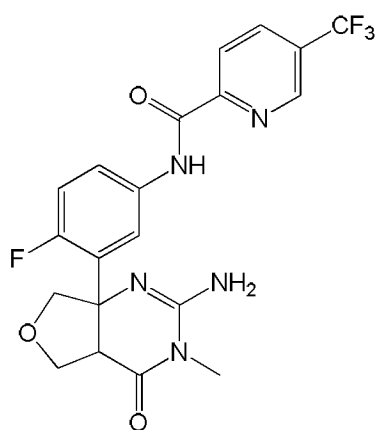
[0170] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-氯吡啶酰胺；

[0171]



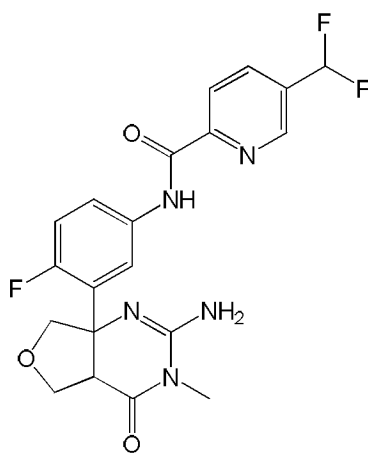
[0172] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)吡啶酰胺；

[0173]



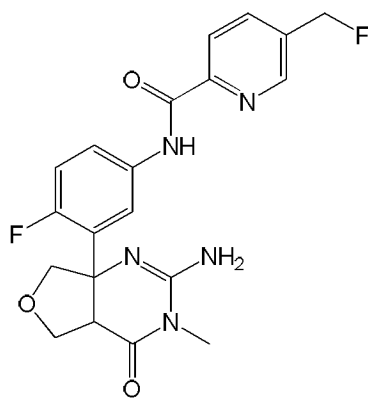
[0174] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡啶酰胺；

[0175]



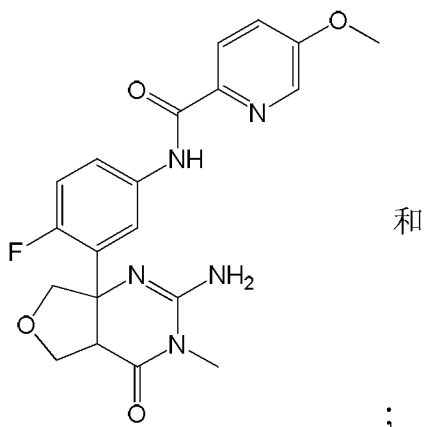
[0176] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(氟甲基)吡啶酰胺；

[0177]



[0178] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡啶酰胺；

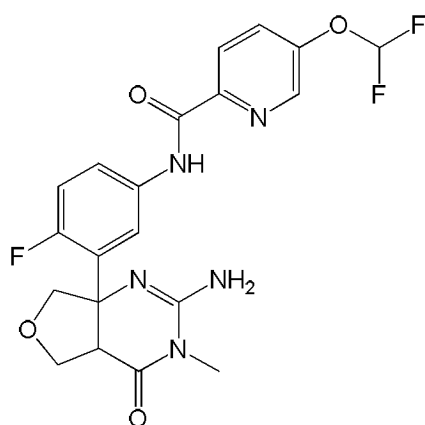
[0179]



和

[0180] N-(3-(2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲氧基)吡啶酰胺；

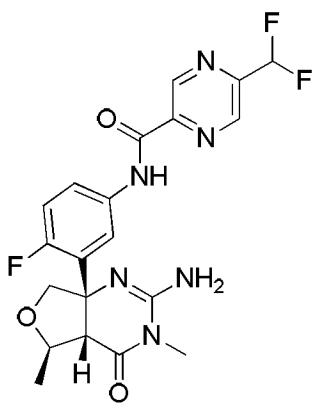
[0181]



[0182] 其他优选的本发明化合物是：

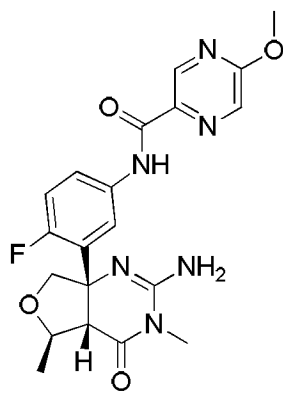
[0183] N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺：

[0184]



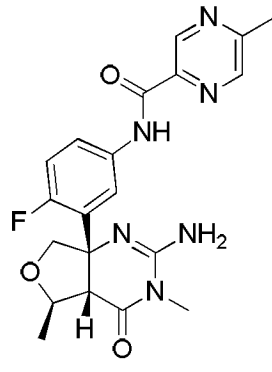
[0185] N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡啶-2-甲酰胺：

[0186]



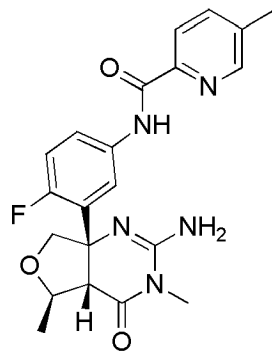
[0187] N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲基吡啶-2-甲酰胺：

[0188]



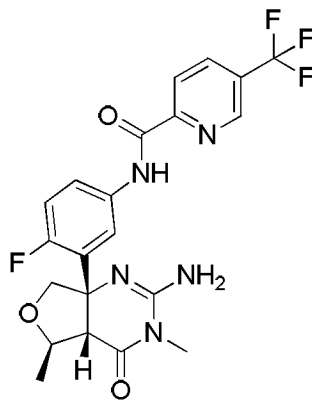
[0189] N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲基吡啶酰胺：

[0190]



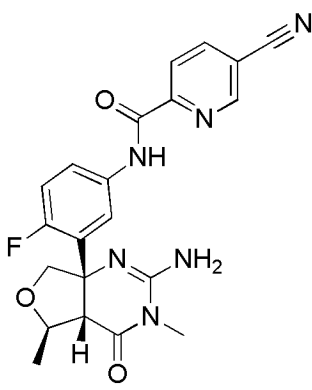
[0191] N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)吡啶酰胺：

[0192]



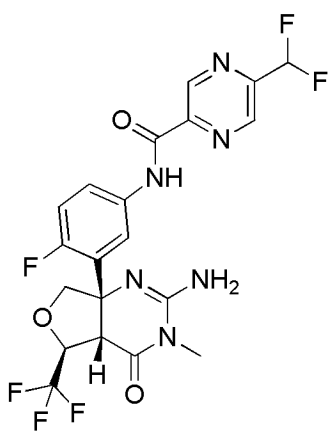
[0193] N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-氰基吡啶酰胺：

[0194]



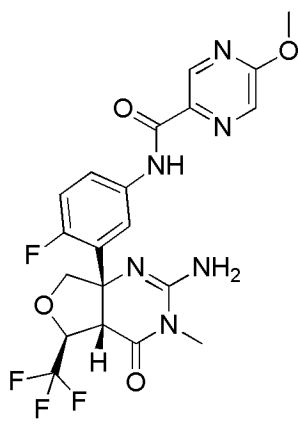
[0195] N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺：

[0196]



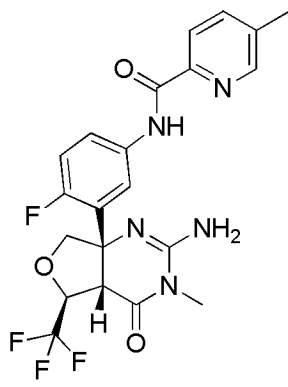
[0197] N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡啶-2-甲酰胺：

[0198]



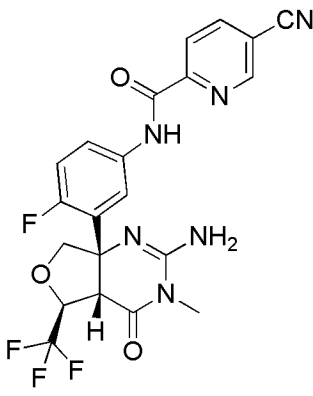
[0199] N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲基吡啶酰胺：

[0200]



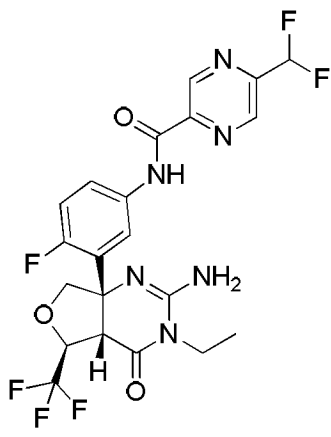
[0201] N-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-氨基-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-氨基吡啶酰胺；

[0202]



[0203] N-(3-((4a*S*,5*S*,7a*S*)-2-氨基-3-乙基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺；

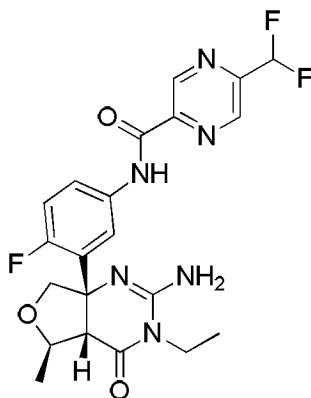
[0204]



和

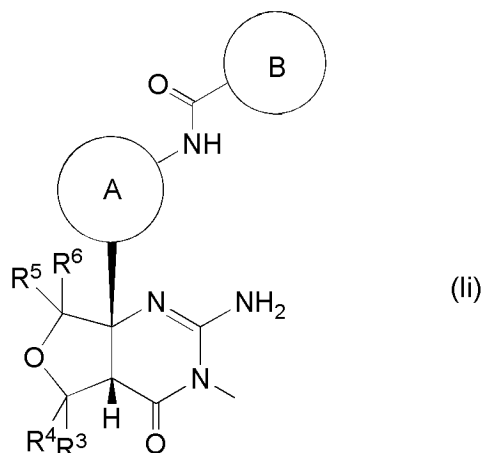
[0205] N-(3-((4a*S*,5*R*,7a*S*)-2-氨基-3-乙基-5-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺；

[0206]



[0207] 式 (I) 化合物的优选对映异构体是：

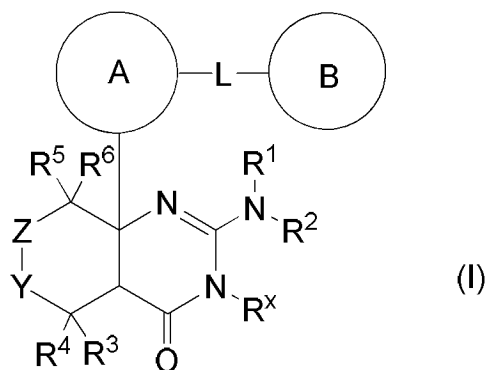
[0208]



[0209] 接下来将描述制备根据本发明的式 (I) 化合物 [下文称为化合物 (I) ;由另一个结构式表示的化合物也被类似描述] 的方法或其药学可接受的盐。

[0210] 由式 (I) 表示的化合物：

[0211]



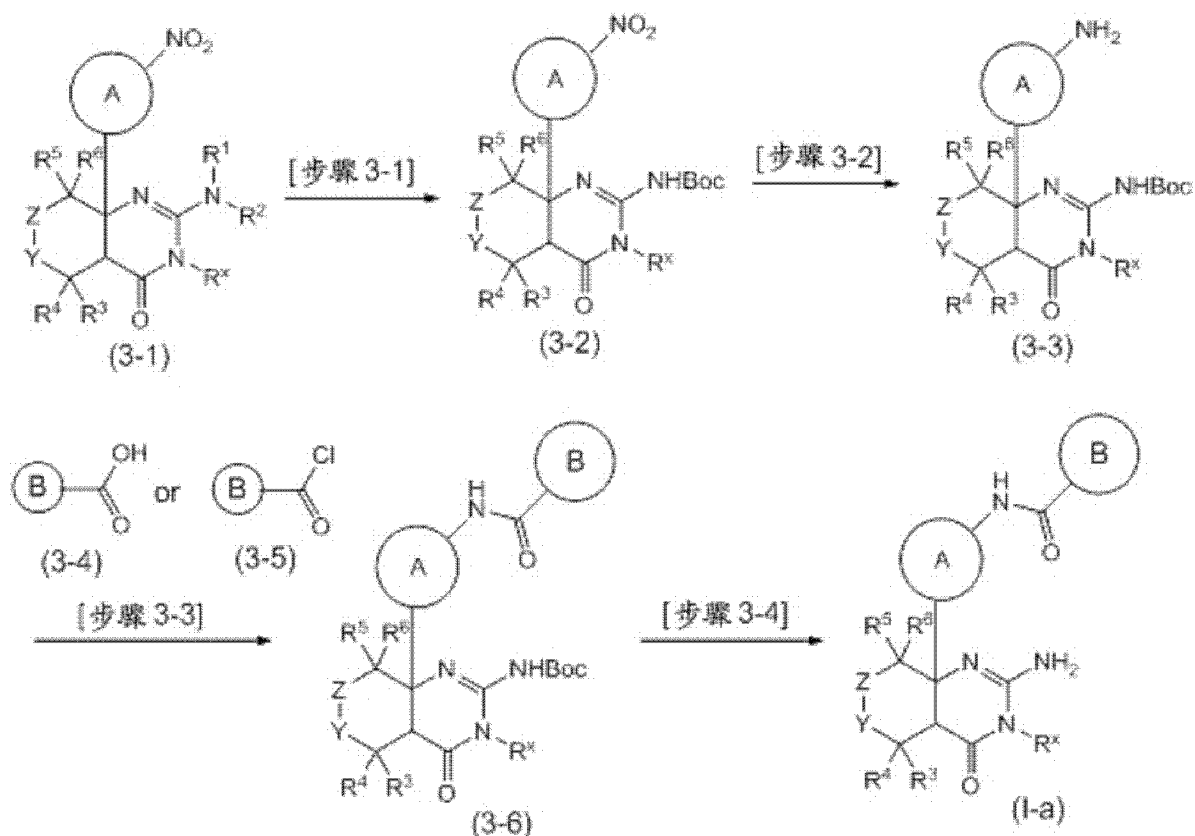
[0212] (其中环 A、环 B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>x</sup>、L、Y 和 Z 如上文定义) 或其中间体通过例如下文描述的一般制备方法 1 至 15 来合成。

[0213] 用于制备根据本发明的化合物 (I) 的原料化合物中的“离去基团”可以是用于亲核取代反应的任何离去基团。离去基团的优选实例包括卤素原子、可以被上述取代基团  $\alpha$  取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰氧基和可以被上述取代基团  $\alpha$  取代的芳基磺酰氧基。离去基团的具体实例包括氯原子、溴原子、碘原子、甲烷磺酰氧基、三氟甲烷磺酰氧基和对甲苯磺酰氧基。

[0214] [没有一般制备方法 1 或 2]

[0215] 3. 一般制备方法 3:

[0216]



[0217] 在该式中,环 A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>x</sup>、Y、Z 和环 B 如上文定义。

[0218] 一般制备方法 3 是通过步骤 3-1 至步骤 3-4 的多个步骤从作为原料的化合物 (3-1) 制备根据本发明的通式 (I) 化合物的方法,其中 L 是 -NHCO-, 并且 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是氢原子。

[0219] 化合物 (3-1) 可以通过下文一般制备方法 4 从商业途径可获得的产物制备,并且还可以通过实施例的制备实施例中描述的方法制备。化合物 (3-4) 和 (3-5) 可以各自为原样使用的商业途径可获得的产品,还可以通过本领域技术人员已知的方法从商业途径可获得的产品制备,并且还可以通过实施例的制备实施例中描述的方法制备。

[0220] 步骤 3-1:

[0221] 该步骤是通过化合物 (3-1) 的氨基的叔丁氧基羰化而获得化合物 (3-2) 的步骤,此时 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 都为氢。

[0222] 该反应可以在与氨基化合物的叔丁氧基羰化中常用的那些相同的条件下进行,所述条件例如在诸如 T.W.Green 和 P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, 第二版", John Wiley&Sons(1991), P. 327-330 的文件中描述的条件。化合物 (3-2) 可以通过使化合物 (3-1) 与二碳酸二叔丁酯反应而获得,例如,使用在诸如四氢呋喃的溶剂中作为碱的三乙胺。

[0223] 步骤 3-2:

[0224] 该步骤是从化合物 (3-2) 获得化合物 (3-3) 的步骤。

[0225] 通过本领域技术人员已知的合成方法还原硝基化合物 (3-2) 而合成化合物 (3-3)。该方法的实例包括通过催化氢化的还原,使用在乙酸中的贵金属催化剂,例如阮内

镍、铂、钨、铑或钨或锌粉。或者,例如,还原反应可以使用氯化铵在中性条件下与铁反应来进行。优选的条件包括在乙酸中的锌粉或者碳载钨的催化氢化。

[0226] 步骤 3-3:

[0227] 该步骤是通过使用缩合剂将化合物 (3-3) 与化合物 (3-4) 缩合而获得化合物 (3-6) 的步骤。可选地,该步骤是通过酰化反应使化合物 (3-3) 与化合物 (3-5) 缩合而获得化合物 (3-6) 的步骤。

[0228] 使用缩合剂的化合物 (3-3) 与化合物 (3-4) 的缩合反应可以在与以下文件中常用和描述的那些相同的条件下进行。已知方法的实例包括以下中的那些:Rosowsky, A.;Forsch, R. A.;Moran, R. G.;Freisheim, J. H.;J. Med. Chem., 34(1), 227-234(1991), Brzostwska, M.;Brossi, A.;Flippen-Anderson, J. L.;Heterocycles, 32(10), 1968-1972(1991), 和 Romero, D. L.;Morge, R. A.;Biles, C.;Berrios-Pena, N.;May, P. D.;Palmer, J. R.;Johnson, P. D.;Smith, H. W.;Busso, M.;Tan, C.-K.;Voorman, R. L.;Reusser, F.;Althaus, I. W.;Downey, K. M.;So, A. G.;Resnick, L.;Tarpley, W. G., Aristoff, P. A.;J. Med. Chem., 37(7), 998-1014(1994)。

[0229] 化合物 (3-3) 可以是游离形式或者盐。

[0230] 该反应中的溶剂在其不抑制反应的范围内不受特别限制。溶剂的实例包括四氢呋喃、1,4-二氧己环、乙酸乙酯、乙酸甲酯、二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、甲苯和二甲苯。缩合剂的实例包括 CDI(N,N'-羰二咪唑)、Bop(1H-1,2,3-苯并三氮唑-1-基氧基(三(二甲基氨基))六氟磷酸磷)、WSC(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐)、DCC(N,N-二环己基碳二亚胺)、膦基磷酸二乙酯、PyBOP(苯并三氮唑-1-基氧基三(吡咯烷基)六氟磷酸磷)和 EDC·HCl(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐)。对于化合物 (3-3),使用 1 当量至过量的化合物 (3-4)。必要时,可以添加 1 当量至过量的有机碱,例如三乙胺。

[0231] 反应时间不受特别限制,并且通常为 0.5 至 48 小时,并且优选 0.5 至 24 小时。反应温度根据使用的原料而变化,溶剂等不受特别限制。冰冷温度至溶剂回流温度是优选的。

[0232] 可以通过进一步使一般制备方法 3 中获得的化合物 (I-a) 与相应的卤化物例如 C<sub>1-6</sub> 烷基卤反应而获得根据本发明的式 (I) 化合物,其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 的至少一个是任选具有选自取代基团 α 的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基、任选具有选自取代基团 α 的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、任选具有选自取代基团 α 的 1 至 3 个取代基的 C<sub>6-14</sub> 芳基羰基、任选具有选自取代基团 α 的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基、任选具有选自取代基团 α 的 1 至 3 个取代基的 C<sub>6-14</sub> 芳基磺酰基、任选具有选自取代基团 α 的 1 至 3 个取代基的 3 至 10 元碳环基团或任选具有选自取代基团 α 的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环基团。

[0233] 可选地,可以通过进一步使一般制备方法 3 中获得的化合物 (I-a) 与相应的卤化物例如 C<sub>1-6</sub> 烷基卤反应而获得本发明化合物 (I-a) 中的 -NHCO- (其中 R<sup>e</sup> 是任选具有选自取代基团 α 的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基)。

[0234] 可以使用相应的磺酰卤化合物替代一般制备方法 3 中使用的化合物 (3-4) 或 (3-5) 而获得根据本发明的式 (I) 化合物,其中 L 是 -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>-。

[0235] 在一般制备方法 3 中,通过以下可选方法 (1) 或 (2) 中描述的方法,还可以从化合物 (3-3) 和化合物 (3-4) 制备化合物 (3-6)。

[0236] 可选方法 (1) :

[0237] 可以通过将化合物 (3-4) 转化为混合酸酐或碳酸酐,然后使混合酸酐或碳酸酐与化合物 (3-3) 反应而获得化合物 (3-6)。可以通过本领域技术人员已知的方法合成混合酸酐或碳酸酐。例如,通过使化合物 (3-4) 与氯甲酸酯例如氯甲酸乙酯在碱例如三乙胺存在下反应来进行合成。对于化合物 (3-4),使用 1 至 2 当量的氯甲酸酯和碱。反应温度是  $-30^{\circ}\text{C}$  至室温,并且优选  $-20^{\circ}\text{C}$  至室温。

[0238] 例如,通过使混合酸酐或碳酸酐与化合物 (3-3) 在溶剂例如二氯甲烷、四氢呋喃或 N, N- 二甲基甲酰胺中反应来进行混合酸酐或碳酸酐与化合物 (3-3) 的缩合步骤。对于混合酸酐或碳酸酐,使用 1 当量至过量的化合物 (3-3)。

[0239] 反应时间不受特别限制,并且通常为 0.5 至 48 小时,并且优选 0.5 至 24 小时。反应温度为  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $50^{\circ}\text{C}$ ,并且优选  $-20^{\circ}\text{C}$  至室温。

[0240] 可选方法 (2) :

[0241] 可以通过将化合物 (3-4) 转化为活性酯,然后使活性酯与化合物 (3-3) 反应来获得化合物 (3-6)。例如,通过使化合物 (3-4) 与活性酯合成试剂在诸如 1,4- 二氧己环、四氢呋喃或 N, N- 二甲基甲酰胺的溶剂中在缩合剂例如 DCC 存在下反应来进行获得活性酯的步骤。活性酯合成试剂的实例包括 N- 羟基琥珀酰亚胺。对于化合物 (3-4),使用 1 至 1.5 当量的活性酯合成试剂和缩合剂。反应时间不受特别限制,并且通常为 0.5 至 48 小时,并且优选 0.5 至 24 小时。

[0242] 反应温度为  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $50^{\circ}\text{C}$ ,并且优选  $-20^{\circ}\text{C}$  至室温。

[0243] 例如,通过使活性酯与化合物 (3-3) 在诸如二氯甲烷、四氢呋喃或 N, N- 二甲基甲酰胺的溶剂中反应来进行活性酯与化合物 (3-3) 的缩合步骤。对于活性酯,使用 1 当量至过量的化合物 (3-3)。反应时间不受特别限制,并且通常为 0.5 至 48 小时,并且优选 0.5 至 24 小时。反应温度为  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $50^{\circ}\text{C}$ ,并且优选  $-20^{\circ}\text{C}$  至室温。

[0244] 在该酰化反应中,可以通过本领域技术人员已知的方法从化合物 (3-3) 和 (3-5) 获得化合物 (3-6)。

[0245] 反应中使用的碱的实例包括三乙胺、吡啶、碳酸钾和二异丙基乙胺。反应温度不受特别限制,并且通常为  $-78^{\circ}\text{C}$  至溶剂回流温度,并且优选  $-20^{\circ}\text{C}$  至室温。反应中使用的溶剂在其不抑制反应并且允许起始材料在其中溶解至一定程度的范围内不受特别限制。优选的溶剂实例包括四氢呋喃、乙醚、甲苯和二氯甲烷。

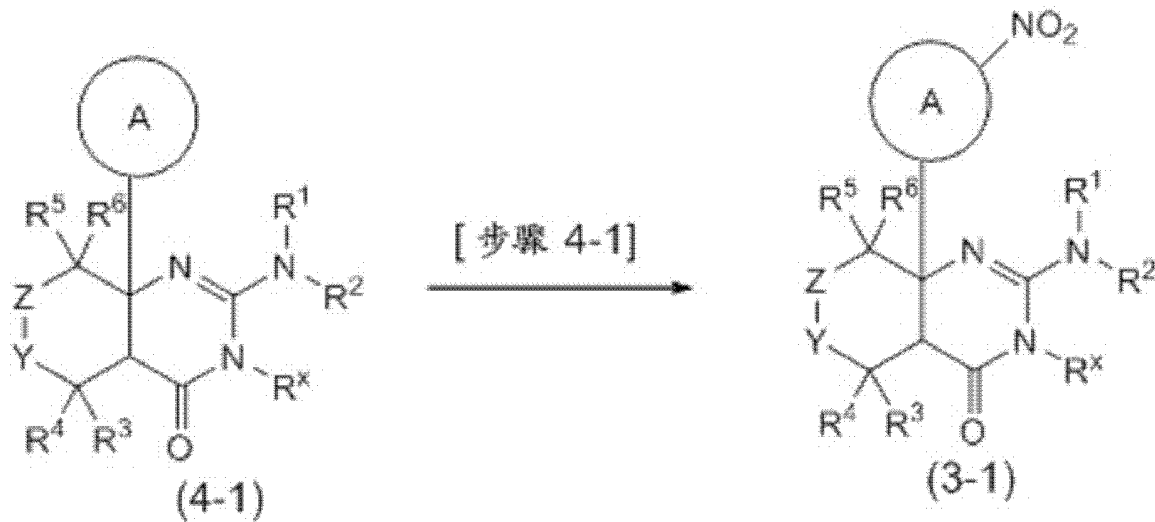
[0246] 步骤 3-4 :

[0247] 该步骤是通过化合物 (3-6) 的叔丁氧基羰基的脱保护反应而获得化合物 (I-a) 的步骤。

[0248] 反应在与叔丁氧基羰基的脱保护反应中普遍使用的那些相同的条件下进行,所述条件例如描述于例如 T. W. Green 和 P. G. M. Wuts, " Protective Groups in Organic chemistry, 第二版", John Wiley&Sons(1991), P. 327-330 的文件中的条件。例如,可以使三氟乙酸与化合物 (3-6) 在诸如二氯甲烷的溶剂中反应而获得化合物 (I-a)。

[0249] 4. 一般制备方法 4 :

[0250]



[0251] 在该式中，环 A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>x</sup>、Y 和 Z 如上文定义。

[0252] 一般制备方法 4 是通过步骤 4-1 从作为原料的化合物 (4-1) 制备通式 (3-1) 化合物的方法，(3-1) 化合物是根据本发明的化合物的合成中间体并且用于一般制备方法 3。

[0253] 可以通过一般制备方法 5 从商业途径可获得的产品制备化合物 (4-1)，并且还可以通过实施例的制备实施例中描述的方法制备。

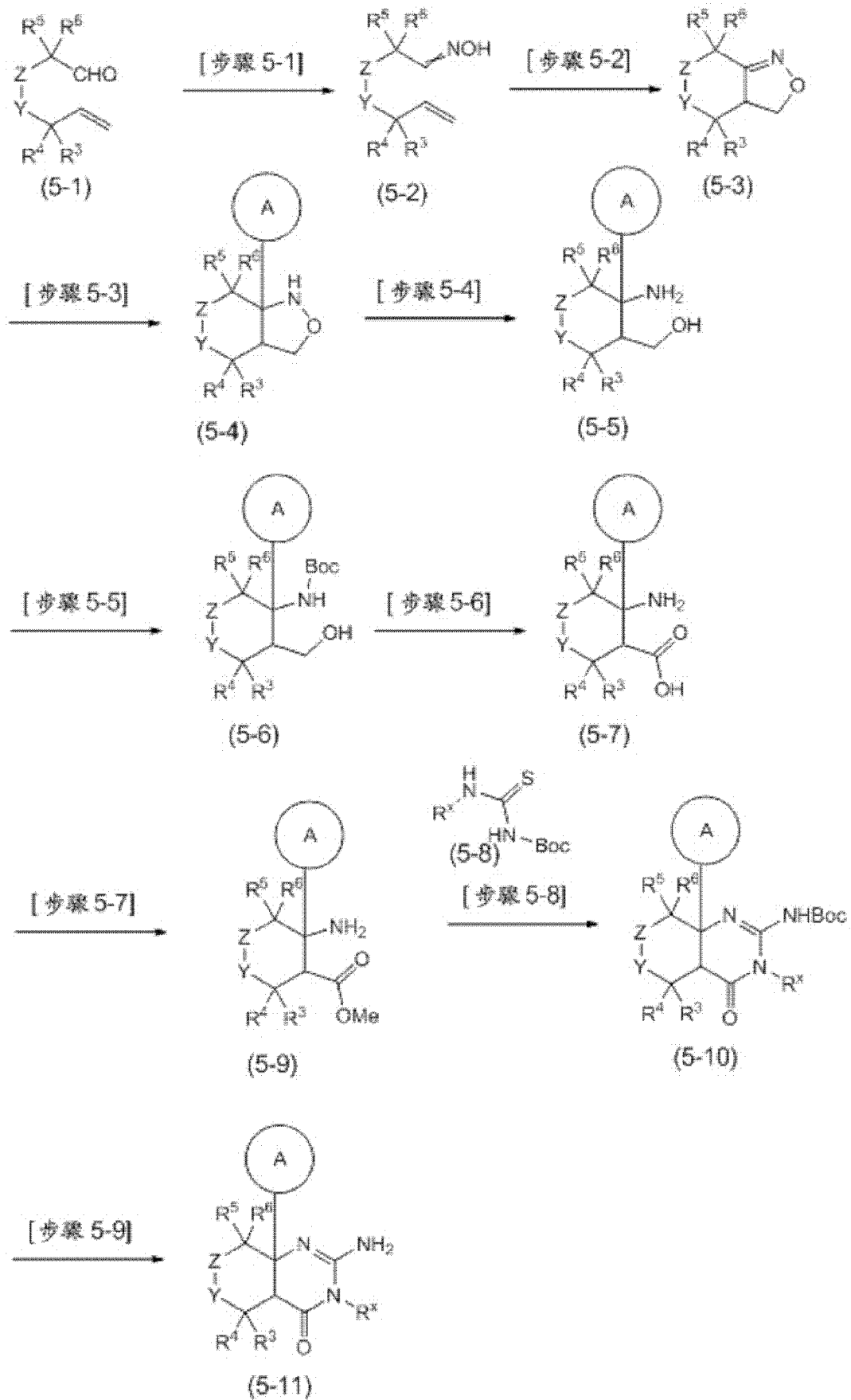
[0254] 步骤 4-1：

[0255] 该步骤是通过化合物 (4-1) 的消化反应而获得化合物 (3-1) 的步骤。在该消化反应中，化合物 (3-1) 可以通过本领域技术人员已知的方法从化合物 (4-1) 获得。用于反应的确化剂的实例包括浓硝酸、硝酸钾 / 浓硫酸和发烟硝酸 / 乙酸酐。反应温度不受特别限制，并且通常为 -20°C 至 50°C。通常，反应可以在室温或 50°C 下进行。

[0256] 本领域技术人员将理解，还可以对其中 R<sup>1</sup> 和 / 或 R<sup>2</sup> 是保护基例如叔丁基氧基羰基的式 (4-1) 化合物进行式 (4-1) 化合物至式 (3-1) 化合物的转化。本领域技术人员还将理解，如果 R<sup>1</sup> 和 / 或 R<sup>2</sup> 是保护基，例如叔丁基氧基羰基，步骤 4-1 中采用的某些条件除了伴随的保护基脱保护以外还可以导致或不导致前述化学转化。

[0257] 5. 一般制备方法 5：

[0258]



[0259] 在该式中, Prt 表示保护基, 例如苯甲酰基、乙酰基或 8- 苄氧基羰基 (Fmoc group), 并且环 A、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>x</sup>、Y 和 Z 如上文定义。

[0260] 一般制备方法 5 是通过步骤 5-1 至步骤 5-8 的多个步骤从作为原料的化合物 (5-1) 制备化合物 (5-10) 的方法, 化合物 (5-10) 是根据本发明的化合物 (I) 的合成中间体。

[0261] 化合物 (5-1) 可以通过稍后描述的一般制备方法 6 或 7 从可商业途径获得的产品制备, 还可以通过本领域技术人员已知的方法从商业途径可获得的产品制备, 并且还可以通过实施例的制备实施例中描述的方法制备。

[0262] 步骤 5-1 :

[0263] 该步骤是通过化合物 (5-1) 的脗化而获得化合物 (5-2) 的步骤。

[0264] 该步骤中的反应可以在与羰基化合物的脗化反应中常用的那些相同的条件下进行, 所述条件例如 Org. Lett. 9(2007) 5, 753-756, Tetrahedron :Asymmetry 5(1994) 6, 1018-1028 和 Tetrahedron 54(1998) 22, 5868-5882 中描述的条件。

[0265] 具体说, 例如, 可以使化合物 (5-1) 与羟胺或羟胺盐 (例如盐酸羟胺或硫酸羟胺) 在碱存在下或碱不存在下反应而获得化合物 (5-2)。

[0266] 该反应中使用的溶剂在其不抑制反应的范围内不受特别限制。优选的溶剂实例包括有机溶剂, 例如乙醇、甲醇、四氢呋喃、1,4- 二氧己环、1,2- 二甲氧基乙烷和二氯甲烷、以及这些溶剂和水的混合物。使用的碱的实例包括乙酸钠、吡啶、氢氧化钠、氢氧化铯、氢氧化钡和 2,6- 二甲基吡啶。反应时间不受特别限制, 并且通常是 5 分钟至 24 小时, 并且优选是 5 分钟至 12 小时。反应温度通常是 -20℃ 至溶剂回流温度, 并且更优选是 0℃ 至溶剂回流温度。

[0267] 步骤 5-2 :

[0268] 该步骤是通过将化合物 (5-2) 转化至一氧化氮衍生物并与相同分子中的烯烃部分进行 1,3- 偶极环加成反应而获得化合物 (5-3) 的步骤。

[0269] 该步骤的反应可以在与 1,3- 偶极环加成反应中常用的那些相同的条件下进行, 所述条件例如在诸如 Org. Lett. 9(2007) 5, 753-756, Tetrahedron :Asymmetry 5(1994) 6, 1018-1028 和 Tetrahedron 54(1998) 22, 5868-5882 的文件中描述的条件。用于将脗化合物转化为一氧化氮的试剂的实例包括 N- 氯琥珀酰亚胺和次氯酸钠。该反应中使用的溶剂在其不抑制反应的范围内不受特别限制。优选的溶剂实例包括二氯甲烷、氯仿、苯、甲苯、二甲苯、N, N- 二甲基甲酰胺、四氢呋喃和 1,4- 二氧己环。反应温度不受特别限制, 并且通常是冰冷温度至溶剂回流温度。反应时间不受特别限制, 并且通常是 0.5 至 48 小时, 并且优选 0.5 至 24 小时。

[0270] 可以通过在碱存在下进行该反应来实现更好的结果, 例如提高的产率。这种碱不受特别限制。碱的实例包括诸如以下碱 : 碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾及其溶液、和三乙胺和吡啶。

[0271] 步骤 5-3 :

[0272] 该步骤是通过芳基锂试剂 (包括杂环化合物) 或格氏试剂 (包括杂环化合物) 与化合物 (5-3) 的加成反应而获得化合物 (5-4) 的步骤。

[0273] 例如, 该步骤的反应可以在与 J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 5376-5383, Bull. Chem. Soc. Jpn. , 66, 2730-2737 (1993) 和 SYNLETT. 2004, No. 8, pp1408-1413 中描述的那些相同的条件下进行。

[0274] 芳基锂试剂（包括杂环化合物）或格氏试剂（包括杂环化合物）可以通过本领域技术人员已知的方法制备。具体地，相应的芳基（包括杂环化合物）锂试剂或芳基（包括杂环化合物）镁试剂可以通过芳基卤化合物和商业途径可获得的有机金属试剂之间的卤素-金属交换来制备，所述有机金属试剂例如烷基锂试剂例如正丁基锂、仲丁基锂或叔丁基锂或格氏试剂例如异丙基溴化镁或金属镁。

[0275] 该步骤中使用的溶剂根据使用的起始材料和试剂而变化，并且在其不抑制反应、允许起始材料在其中溶解至一定程度并且在反应期间总是惰性的范围内不受特别限制。优选的溶剂实例包括有机溶剂，例如二乙醚、四氢呋喃、1,4-二氧己环、1,2-二甲氧基乙烷、苯和甲苯、及其混合溶剂。反应时间不受特别限制并且通常是 0.1 至 48 小时，并且优选 0.1 至 12 小时。反应温度根据使用的起始材料、试剂等而变化，并且优选保持在低温度例如  $-78^{\circ}\text{C}$ ，以最大限度减少副产物的形成。

[0276] 可以通过添加例如 TMEDA（四甲基乙二胺）、HM A（六甲基磷酰胺）或路易斯酸例如三氟化硼-二乙醚复合物 ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) 作为添加剂而实现有利的结果，例如提高的产率和减少的反应时间。

[0277] 步骤 5-4：

[0278] 该步骤是通过使化合物 (5-4) 经受 N-O 键的还原性裂解反应而获得化合物 (5-5) 的步骤。

[0279] 例如，N-O 键的还原性裂解反应可以在使用锌-乙酸、金属催化剂例如氢-氧化铂或氢化铝锂的条件下进行。

[0280] 例如，使用锌例如锌-乙酸的反应可以在与 J. Org. Chem. 2003, 68, 1207-1215 和 Org. Lett. 7 (2005) 25, 5741-5742 中描述的那些相同的条件下进行。使用的酸的实例包括乙酸、甲酸和盐酸。反应中使用的溶剂在其不抑制反应并允许起始材料在其中溶解至一定程度的范围内不受特别限制。溶剂的实例包括甲醇、乙醇、1,4-二氧己环、THF 和水。上述酸也可以用作溶剂。反应温度通常是  $-20^{\circ}\text{C}$  至溶剂回流温度，并且优选是冰冷温度至溶剂回流温度。反应时间不受特别限制，并且通常是 5 分钟至 48 小时，并且优选 5 分钟至 24 小时。

[0281] 例如，使用金属催化剂例如氢-氧化铂的反应可以在与 Tetrahedron :Asymmetry 5 (1994) 6, 1018-1028 和 Tetrahedron, Vol. 53, No. 16, pp5752-5746, 1997 中描述的那些相同的条件下进行。例如，可以使用氧化铂作为催化剂在溶剂例如甲醇中使化合物 (5-4) 氢化而获得化合物 (5-5)。

[0282] 例如，使用氢化铝锂的反应可以在与 Bull. Chem. Soc. Jpn., 66, 2730-2737 (1993) 中描述的那些相同的条件下进行。例如，可以使用氢化铝锂在溶剂例如乙醚中还原化合物 (5-4) 而获得化合物 (5-5)。

[0283] 步骤 5-5：

[0284] 与步骤 3-1 相同

[0285] 步骤 5-6：

[0286] 该步骤是通过氧化化合物 (5-6) 而获得化合物 (5-7) 的方法。

[0287] 羧酸化合物可以通过本领域技术人员已知的方法从醇获得。

[0288] 反应中使用的已知氧化方法的实例包括 PDC 氧化、琼斯试剂、高锰酸钾或亚氯酸钠。

[0289] 反应中使用的溶剂在其不抑制反应并且允许起始材料在其中溶解至一定程度的范围内不受特别限制。溶剂实例包括 DMF、水、乙腈、丙酮和 THF。本领域技术人员将理解，同时脱保护可以是期望的或可以不是期望的，并且如果需要，该转化的条件可以被选择为避免同时脱保护。

[0290] 步骤 5-7：

[0291] 该步骤是将羧酸转化成酯的方法。该转化是本领域技术人员已知的。条件的实例包括在存在酸催化剂的醇（例如含有浓硫酸的甲醇）中加热。

[0292] 步骤 5-8

[0293] 该步骤是通过缩合化合物 (5-8) 与化合物 (5-9)，然后环化得到的化合物而获得化合物 (5-10) 的方法。

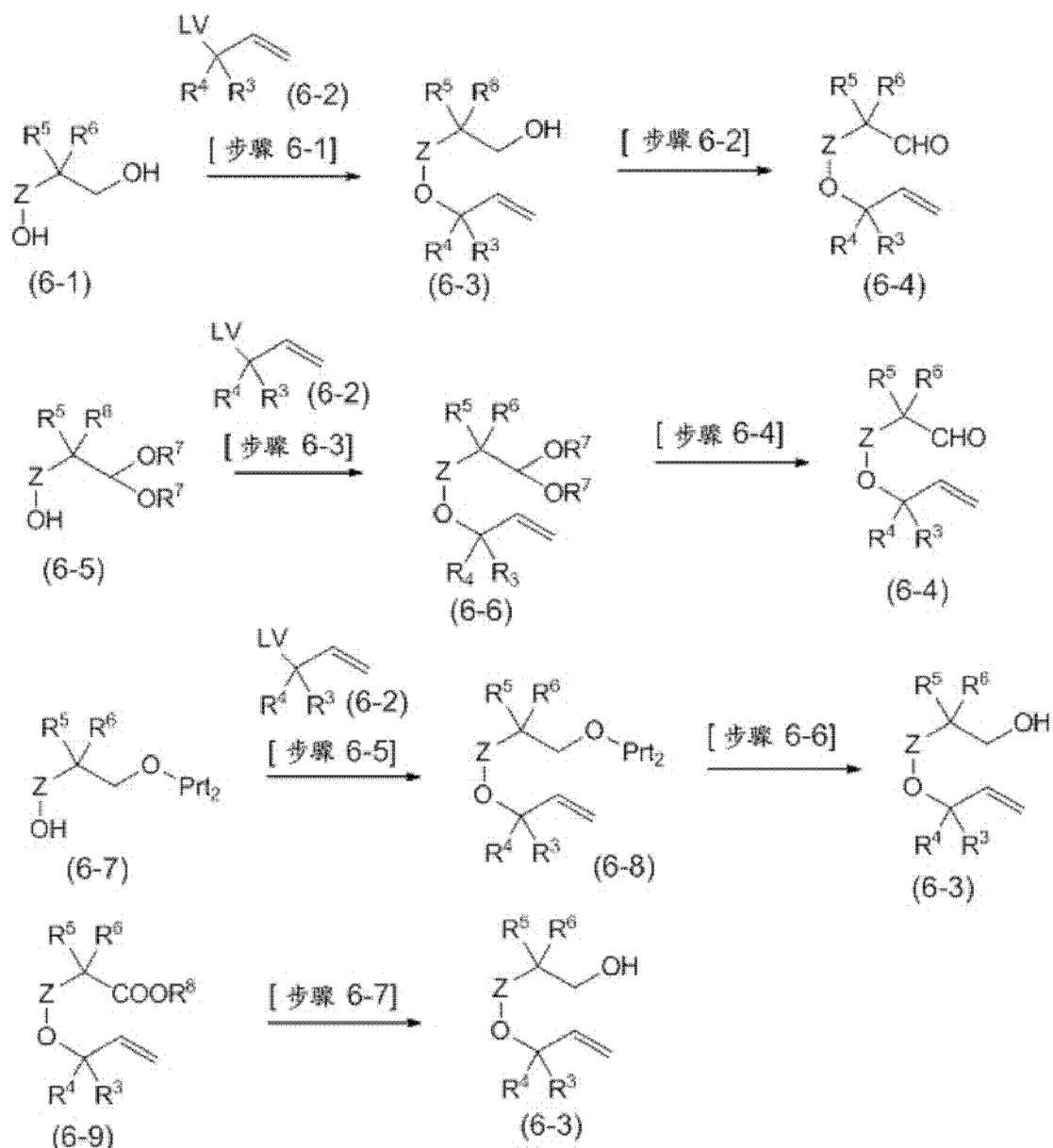
[0294] 缩合和环化可以通过用偶联试剂例如 EDCI 来进行。反应中使用的溶剂在其不抑制反应并允许起始材料在其中溶解至一定程度的范围内不受特别限制。溶剂的实例包括 DMF、二氯甲烷、乙腈和 THF。

[0295] 步骤 5-9

[0296] 该步骤是通过化合物 (5-10) 的叔丁氧基羰基的脱保护反应而获得化合物 (5-11) 的步骤。该反应可以使用以上制备方法（(步骤 3-4) 中描述的方法进行。

[0297] 6. 一般制备方法 6：

[0298]



[0299] 在该式中, Prt<sub>2</sub> 表示伯羟基保护基, R<sup>8</sup> 表示 C<sub>1-6</sub> 烷基, 并且 Z、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> 和 LV 如上文定义。

[0300] 一般制备方法 6 是用于制备化合物 (6-4) 的方法, 化合物 (6-4) 是作为一般制备方法 5 的起始材料的化合物 (5-1), 其中 Y 是氧原子。

[0301] 化合物 (6-1)、(6-2)、(6-5)、(6-7) 和 (6-9) 各自可以是可原样使用的商业途径可获得的产品, 还可以通过本领域技术人员已知的方法从商业途径可获得的产品制备, 并且还可以通过实施例的制备实施例中描述的方法制备。

[0302] 步骤 6-1 :

[0303] 该步骤是通过化合物 (6-1) 与化合物 (6-2) 的反应而获得化合物 (6-3) 的步骤。

[0304] 该反应可以在与醇化合物的 O-烷基化反应中使用的那些相同的条件 (例如描述于 Tetrahedron Lett. 46(2005) 45, 7751-7755 中的条件) 下进行。例如, 在该反应中, 可以通过向化合物 (6-1) 的 THF 溶液添加碱例如氢氧化钠以制备醇盐, 然后使醇盐与化合物 (6-2) 反应而获得化合物 (6-3)。该反应中使用的溶剂在其不抑制反应并且允许起始材料在其中

溶解至一定程度的范围内不受特别限制。溶剂的实例包括诸如 THF、DMF 和二甲基亚砜的溶剂。该反应可以通过使 1 至 3 当量的适当的碱在此类溶剂存在下起作用而进行。使用的碱的实例包括氢氧化钠、氢氧化钾和叔丁氧基钾。反应时间不受特别限制,并且通常是 0.5 小时至 72 小时,并且优选是 0.5 至 12 小时。反应温度通常是  $-20^{\circ}\text{C}$  至  $50^{\circ}\text{C}$ 。

[0305] 可以通过在该反应中添加盐例如四丁基碘化铵而实现更有利的结果,例如提高的产率。

[0306] 步骤 6-2 :

[0307] 该步骤是通过使醇化合物 (6-3) 经受氧化反应而获得醛化合物 (6-4) 的步骤。醛化合物可以通过本领域技术人员已知的方法从醇化合物获得。

[0308] 反应中使用的已知氧化方法的实例包括 Swern 氧化、Corey-Kim 氧化、Moffatt 氧化、PCC 氧化、PDC 氧化、Dess-Martin 氧化、 $\text{SO}_3$ -吡啶氧化和 TEMPO 氧化。

[0309] 反应中使用的溶剂在其不抑制反应并且允许起始材料在其中溶解至一定程度的范围内不受特别限制。溶剂的实例包括二甲基亚砜、四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷和氯仿。

[0310] 反应温度不受特别限制,并且通常是  $-78^{\circ}\text{C}$  至溶剂回流温度,并且优选为  $-78^{\circ}\text{C}$  至室温。反应时间不受特别限制并且通常为 0.5 至 48 小时,并且优选 0.5 至 24 小时。

[0311] 步骤 6-3 :

[0312] 该步骤是使用上文制备方法 (步骤 6-1) 中描述的方法从作为原料的化合物 (6-5) 合成化合物 (6-5) 的步骤。

[0313] 步骤 6-4 :

[0314] 该步骤是通过脱保护化合物 (6-6) 的缩醛基而获得化合物 (6-4) 的步骤。

[0315] 该反应可以在与醛基脱保护中常用的那些相同的条件下进行,所述条件例如诸如 T. W. Green 和 P. G. M. Wuts, " Protective Groups in Organic Chemistry, 第三版", John Wiley&Sons, P. 293-329 的文件中描述的条件。

[0316] 步骤 6-5 :

[0317] 该步骤使用上述制备方法中描述的方法 (步骤 6-1) 从作为原料的化合物 (6-7) 合成化合物 (6-8) 的步骤。

[0318] 步骤 6-6 :

[0319] 该步骤是通过脱保护化合物 (6-8) 的羟基保护基而获得化合物 (6-3) 的步骤。该步骤中使用的羟基保护基不受特别限制。

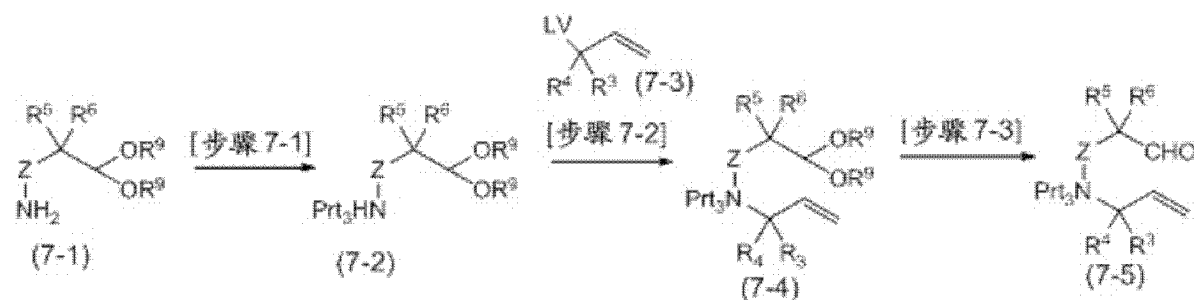
[0320] 该反应可以在与醇保护基脱保护中常用的那些相同的条件下进行,所述条件例如诸如 T. W. Green 和 P. G. M. Wuts, " Protective Groups in Organic Chemistry, 第三版", John Wiley&Sons, P. 17-245 的文件中描述的条件。

[0321] 步骤 6-7 :

[0322] 该步骤是从作为原料的化合物 (6-9) 合成化合物 (6-3) 的步骤。这种转化可以由本领域技术人员通过几种方法来进行,例如通过用诸如  $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiEt}_3\text{BH}$ 、 $\text{LiAlH}_4$  等的试剂来还原。溶剂的选择不受特别限制,并且包括 DMF、THF、 $\text{Et}_2\text{O}$  等。反应条件的选择是本领域技术人员所理解的。

[0323] 7. 一般制备方法 7 :

[0324]



[0325] 在该式中， $R^9$  表示  $C_{1-6}$  烷基，或者两个  $R^9$  一起可以形成环， $Prt_3$  表示保护基，例如 2,4-二甲氧基苄基，并且  $Z$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Z$  和  $LV$  如上文定义。

[0326] 一般制备方法 7 是用于制备化合物 (7-5) 的方法，化合物 (7-5) 是作为一般制备方法 5 的起始材料的化合物 (5-1)，其中  $Y$  是氮原子。

[0327] 化合物 (7-1) 和 (7-3) 各自可以是原样使用的商业途径可获得的产品，还可以通过本领域技术人员已知的方法从商业途径可获得的产品制备，并且还可以通过实施例的制备实施例中描述的方法制备。

[0328] 步骤 7-1：

[0329] 该步骤是通过保护化合物 (7-1) 的氨基而获得化合物 (7-2) 的步骤。

[0330] 该反应可以在与氨基保护中常用的那些相同的条件下进行，所述条件例如描述于诸如 T. W. Green 和 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, 第三版", John Wiley&Sons, P. 494-572 和 J. Med. Chem. 2007, 50, 5493-5508 的文件中的条件。

[0331] 步骤 7-2：

[0332] 该步骤是通过化合物 (7-2) 与化合物 (7-3) 的  $N$ -烷基化反应而获得化合物 (7-4) 的步骤。

[0333] 该反应可以在与化合物 (7-2) 的  $N$ -烷基化反应中常用的那些条件（例如，描述于 J. Med. Chem. 2007, 50, 5493-5508 中的条件）相同的条件下进行。例如，在该反应中，可以通过向化合物 (7-2) 的甲苯溶液添加碱例如氢氧化钠粉末，然后使混合物与化合物 (7-3) 反应而获得化合物 (7-4)。该反应中使用的溶剂在其不抑制反应并且允许起始材料在其中溶解至一定程度的范围内不受特别限制。溶剂的实例包括诸如甲苯、THF、DMF 和二甲基亚砜的溶剂。该反应可以通过使 1 至 5 当量的适当的碱在此类溶剂存在下起作用而进行。使用的碱的实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠、氢化钾和叔丁氧基钾。反应时间不受特别限制，并且通常是 0.5 小时至 72 小时，并且优选是 0.5 至 12 小时。反应温度通常是  $-20^\circ\text{C}$  至  $100^\circ\text{C}$ 。

[0334] 可以通过在该反应中添加盐例如四丁基碘化铵而实现更有利的结果，例如提高的产率。

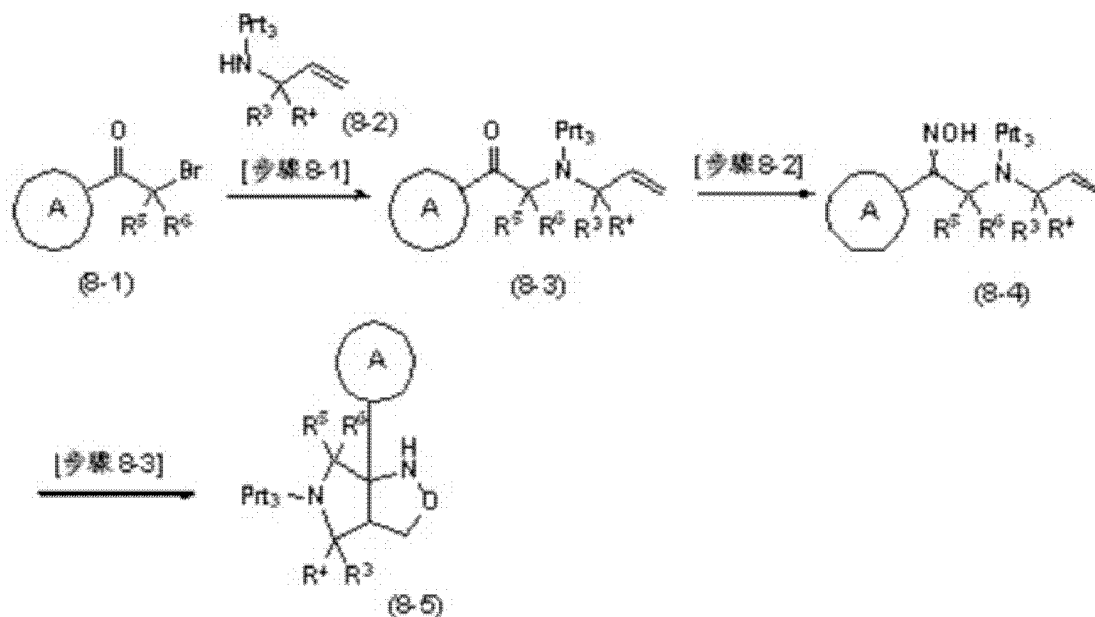
[0335] 步骤 7-3：

[0336] 该步骤是通过使化合物 (7-4) 的缩醛基脱保护而获得化合物 (7-5) 的步骤。

[0337] 该反应可以在与醛基脱保护中常用的那些相同的条件下进行，所述条件例如诸如 T. W. Green 和 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, 第三版", John Wiley&Sons, P. 293-329 的文件中描述的条件。

[0338] 8. 一般制备方法 8：

[0339]



[0340] 在该式中, Prt 表示保护基, 例如苯甲酰基、乙酰基或 8- 苄氧基羰基 (Fmoc group), Prt<sub>3</sub> 表示保护基例如 2,4- 二甲氧基苄基, 并且环 A、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 如上文定义。

[0341] 一般制备方法 8 是用于制备通式 (8-5) 化合物的方法的步骤, 通式 (8-5) 化合物是一般制备方法 5 中根据本发明的化合物 (I) 的合成中间体, 其中 Y 是氮原子并且 Z 是单键。这些化合物可以通过上述步骤从作为原料的化合物 (8-1) 制备。

[0342] 化合物 (8-1) 可以是原样使用的商业途径可获得的产品, 还可以通过本领域技术人员已知的方法从商业途径可获得的产品制备, 并且还可以通过实施例的制备实施例中描述的方法制备。化合物 (8-2) 可以通过本领域技术人员已知的方法从商业途径可获得的产品制备, 并且还可以通过实施例的制备实施例中描述的方法制备。

[0343] 步骤 8-1 :

[0344] 该步骤是通过化合物 (8-1) 与化合物 (8-2) 的反应而获得化合物 (8-3) 的步骤。该反应可以在氨基化合物的 N- 烷基化反应中常用的那些条件 (例如, 描述于 J. Med. Chem. 2002, 45, 3794-3804 和 J. Med. Chem. 2000, 43, 3808-3812 中的条件) 相同的条件下进行。例如, 在该反应中, 可以通过使化合物 (8-1) 与化合物 (8-2) 在诸如二氯甲烷的溶剂中在诸如 N, N- 二异丙基乙胺的碱存在下反应而获得化合物 (8-3)。该反应中使用的溶剂在其不抑制反应并且允许起始材料在其中溶解至一定程度的范围内不受特别限制。溶剂的实例包括二氯甲烷、THF、乙腈和 DMF。该反应可以通过使 1 至 10 当量的适当的碱在此类溶剂中起作用而进行。使用的碱的实例包括 N, N- 二异丙基乙胺、三乙胺、碳酸钠和碳酸钾。反应时间不受特别限制, 并且通常是 0.5 小时至 72 小时, 并且优选是 0.5 至 12 小时。反应温度通常是冰冷温度至 50°C。

[0345] 步骤 8-2 :

[0346] 该步骤是通过化合物 (8-3) 的胍化而获得化合物 (8-4) 的步骤。

[0347] 该步骤中的反应可以在与羰基化合物的胍化反应中常用的那些相同的条件下进行, 所述条件例如 J. Med. Chem. 2002, 45, 3794-3804 和 J. Med. Chem. 2000, 43, 3808-3812 中描述的条件。

[0348] 具体说, 例如, 可以使化合物 (8-3) 与羟胺或羟胺盐 (例如盐酸羟胺或硫酸羟胺)

在碱存在下或碱不存在下反应而获得化合物 (8-4)。该反应中使用的溶剂在其不抑制反应的范围内不受特别限制。优选的溶剂实例包括有机溶剂, 例如乙醇、甲醇、四氢呋喃、1,4-二氧己环、1,2-二甲氧基乙烷和二氯甲烷, 以及这些溶剂和水的混合物。使用的碱的实例包括碳酸钠、碳酸钾、乙酸钠、吡啶、氢氧化钠、氢氧化铯、氢氧化钡和 2,6-二甲基吡啶。反应时间不受特别限制, 并且通常是 5 分钟至 24 小时, 并且优选是 5 分钟至 12 小时。反应温度通常是 0°C 至溶剂回流温度, 并且更优选是室温至溶剂回流温度。

[0349] 步骤 8-3 :

[0350] 该步骤是通过将脒化合物 (8-4) 经受 1,3-偶极环加成反应而获得与化合物 (5-4) 等价的化合物 (8-5) 的步骤。

[0351] 该步骤的反应可以在与 1,3-偶极环加成反应中常用的那些相同的条件下进行, 所述条件例如在 J. Org. Chem. 1993, 58, 4538-4546 和 Tetrahedron Letters, Vol. 29, No. 41, pp 5312-5316 中描述的条件。

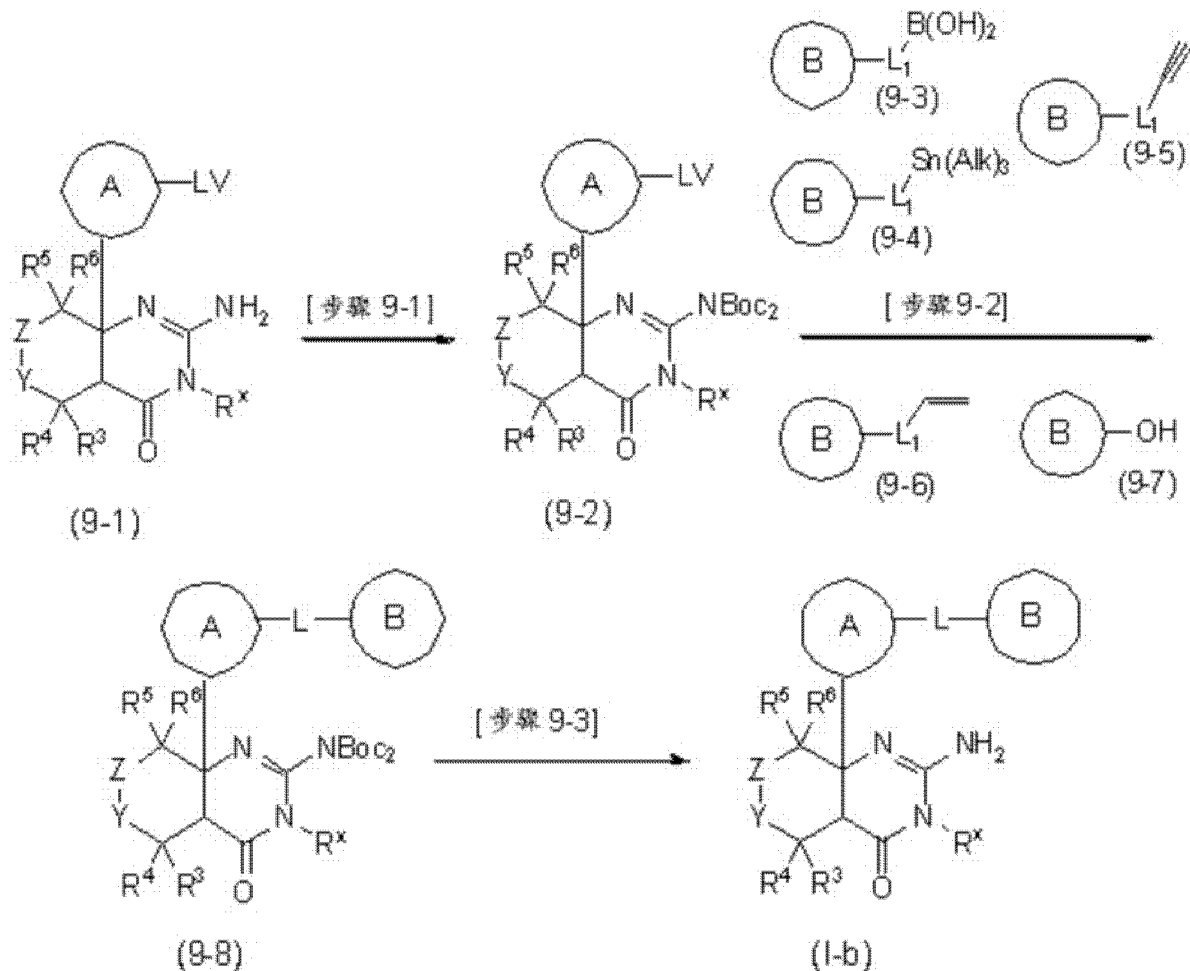
[0352] 具体说, 例如, 可以通过在甲苯溶剂中回流下加热化合物 (8-4) 而获得化合物 (8-5)。该反应中使用的溶剂在其不抑制反应的范围内不受特别限制。优选的溶剂实例包括有机溶剂, 例如甲苯、二甲苯和氯苯。反应时间不受特别限制, 并且通常是 5 分钟至 24 小时, 并且优选是 5 分钟至 12 小时。反应温度通常是 0°C 至溶剂回流温度, 并且更优选是室温至溶剂回流温度。

[0353] 例如, 可以通过添加路易斯酸例如氯化锌作为添加剂而实现有利的结果, 例如提高的产率和减少的反应时间。

[0354] 可以使用微波反应器进行该反应而获得有利的结果, 例如减少的反应时间和提高的产率。

[0355] 9. 一般制备方法 9 :

[0356]



[0357] 在该式中,  $L_1$  在化合物 (9-3) 和 (9-4) 中表示单键或  $C_{1-6}$  亚烷基, 并且在化合物 (9-5) 和 (9-6) 中表示单键或  $C_{1-4}$  亚烷基,  $L$  表示单键、氧原子、 $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基或  $C_{2-6}$  亚炔基,  $Alk$  表示  $C_{1-6}$  烷基, 并且环 A、环 B、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^x$ 、Y、Z 和 LV 如上文定义。

[0358] 一般制备方法 9 是用于通过上述步骤从作为原料的化合物 (9-1) 制备根据本发明的通式 (I) 的化合物 (I-b) 的方法, 其中  $L$  是单键、氧原子、 $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{2-6}$  亚烯基或  $C_{2-6}$  亚炔基, 并且  $R^1$  和  $R^2$  是氢原子。

[0359] 化合物 (9-1) 可以通过一般制备方法 5 从商业途径可获得的产品制备, 并且还可以通过实施例的制备实施例中描述的方法制备。化合物 (9-3)、(9-4)、(9-5)、(9-6) 和 (9-7) 各自可以是原样使用的商业途径可获得的产品, 还可以通过本领域技术人员已知的方法从商业途径可获得的产品制备, 并且还可以通过实施例的制备实施例中描述的方法制备。

[0360] **步骤 9-1:**

[0361] 该步骤是通过使化合物 (9-1) 二叔丁氧基羰基化而获得化合物 (9-2) 的步骤。该反应可以在酰胺化合物的叔丁氧基羰基化中常用的那些相同的条件下进行, 所述条件例如 T. W. Green 和 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, 第三版", John Wiley & Sons, P. 642-643 和 J. Org. Chem. 2005, 70, 2445-2454 中描述的条件。化合物 (9-2) 可以通过使化合物 (9-1) 与二碳酸二叔丁基酯反应而获得, 例如, 在诸如 THF 的溶剂中使用 4-二甲氨基吡啶作为碱。

[0362] 该反应中使用的溶剂在其不抑制反应的范围内不受特别限制。优选的溶剂实例包括有机溶剂,例如四氢呋喃、1,4-二氧己环、1,2-二甲氧基乙烷、二氯甲烷、DMF 和乙腈、及其混合溶剂。使用的碱的实例包括三乙胺、4-二甲基氨基吡啶、DBU 及其混合物。对于化合物 (9-1),使用催化量至过量的、且更优选 0.1 至 5 当量的碱。对于化合物 (9-1),使用 2 当量至过量的、且更优选 2 至 10 当量的二碳酸二叔丁基酯。反应时间不受特别限制,并且通常是 5 分钟至 24 小时,并且优选是 5 分钟至 12 小时。反应温度通常是  $-20^{\circ}\text{C}$  至溶剂回流温度,并且更优选是  $0^{\circ}\text{C}$  至溶剂回流温度。

[0363] 步骤 9-2 :

[0364] 该步骤是使用过渡金属,通过化合物 (9-2) 与化合物 (9-3)、(9-4)、(9-5)、(9-6) 或 (9-7) 的偶联反应而获得化合物 (9-8) 的步骤。该反应可以在使用过渡金属的偶联反应(例如,Suzuki-Miyaura 反应、Stille 反应、Sonogashira 反应、Heck 反应或 Buchwald 等人的芳基醚合成反应)中常用的条件下进行。

[0365] Suzuki-Miyaura 反应的实例包括在诸如 J. Org. Chem. 2007, 72, 7207-7213, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028 和 J. Org. Chem. 2007, 72, 5960-5967 的文件中的反应。Stille 偶联反应的实例包括在诸如 J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 3093-3100 的文件中的反应。Sonogashira 反应的实例包括在诸如 J. Org. Chem. 2007, 72, 8547-8550 和 J. Org. Chem. 2008, 73, 234-240 的文件中的反应。Heck 反应的实例包括在诸如 Am. Chem. Soc. 2005, 127, 16900-16911 的文件中的反应。Buchwald 等人的芳基醚合成反应的实例包括在诸如 Buchwald, S. L. 等人, J Am Chem Soc (1999) 121 (18), 4369-4378 的文件中的反应。该反应中使用的有机金属催化剂不受特别限制。有机金属催化剂的优选实例包括金属催化剂,例如四(三苯基膦)钯(0)、二氯双(三苯基膦)钯(II)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)、双(叔丁基膦)钯(0)、乙酸钯(II)和[1,3-双(二苯基膦基)丙烷]镍(II)、及这些金属催化剂的混合物。对于原料,使用的有机金属催化剂的量是约 0.001 至 0.5 当量。使用的化合物 (9-3)、(9-4)、(9-5)、(9-6) 或 (9-7) 的量不受特别限制,并且对于化合物 (9-2) 来说通常是 1 至 5 当量。该反应中使用的溶剂在其不抑制反应的范围内不受特别限制。溶剂的优选实例包括苯、甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二氧己环、乙腈和丙腈。例如,反应温度不受特别限制,并且通常是冰冷温度至溶剂回流温度,并且优选室温至溶剂回流温度。反应时间不受特别限制,并且通常是 0.5 至 48 小时,并且优选 0.5 至 24 小时。

[0366] 可以通过在碱或盐存在下进行该反应来实现更好的结果,例如提高的产率。这种碱或盐不受特别限制。碱或盐的优选实例包括诸如以下的碱或盐:碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钡、碳酸铯、磷酸钾、氟化钾及其溶液、和三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、氯化锂和碘化铜(I)。

[0367] 步骤 9-3 :

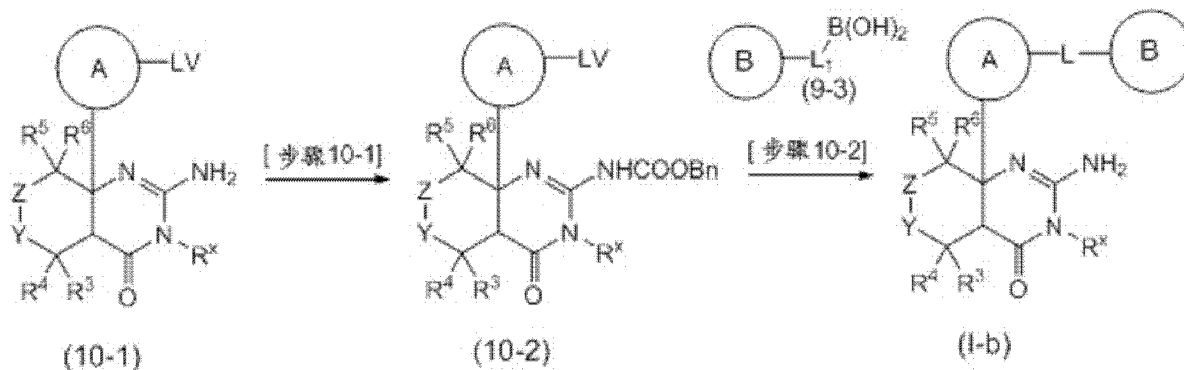
[0368] 该步骤是使用上述制备方法(步骤 3-4)中描述的方法从作为原料的化合物 (9-8) 合成化合物 (I-b) 的步骤。

[0369] 可以通过进一步使一般制备方法 9 中获得的化合物 (I-b) 与相应的卤化物化合物例如  $\text{C}_{1-6}$  烷基卤反应而获得根据本发明的式 (I) 化合物,其中  $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  的至少一个是任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $\text{C}_{1-6}$  烷基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $\text{C}_{1-6}$  烷基羰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $\text{C}_{6-14}$  芳基羰基、任选

具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基磺酰基、任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{6-14}$  芳基磺酰基、任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 3 至 10 元碳环基团或任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环基团。

[0370] 10. 一般制备方法 10 :

[0371]



[0372] 在该式中, 环 A、环 B、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^x$ 、Z、Y、 $L_1$ 、L 和 LV 如上文定义。

[0373] 一般制备方法 10 是用于从化合物 (10-1) 制备根据本发明的通式 (I) 的化合物 (I-b) 的方法, 其中 L 是单键, 并且  $R^1$  和  $R^2$  是氢原子。

[0374] 化合物 (10-1) 可以通过一般制备方法 5 从商业途径可获得的产品制备, 并且还可以通过实施例的制备实施例中描述的方法制备。

[0375] 步骤 10-1 :

[0376] 该步骤是通过化合物 (10-1) 的苄氧基羰基化而获得化合物 (10-2) 的步骤。

[0377] 该反应可以在氨基化合物的苄氧基羰基化中常用的那些相同的条件下进行, 所述条件例如 T. W. Green 和 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, 第三版", John Wiley & Sons, P. 531-537. 的文件中描述的条件。例如, 化合物 (10-2) 可以通过使化合物 (10-1) 与氯甲酸苄基酯在 1,4-二氧己环和饱和碳酸氢钠溶液的混合溶剂中反应而获得。

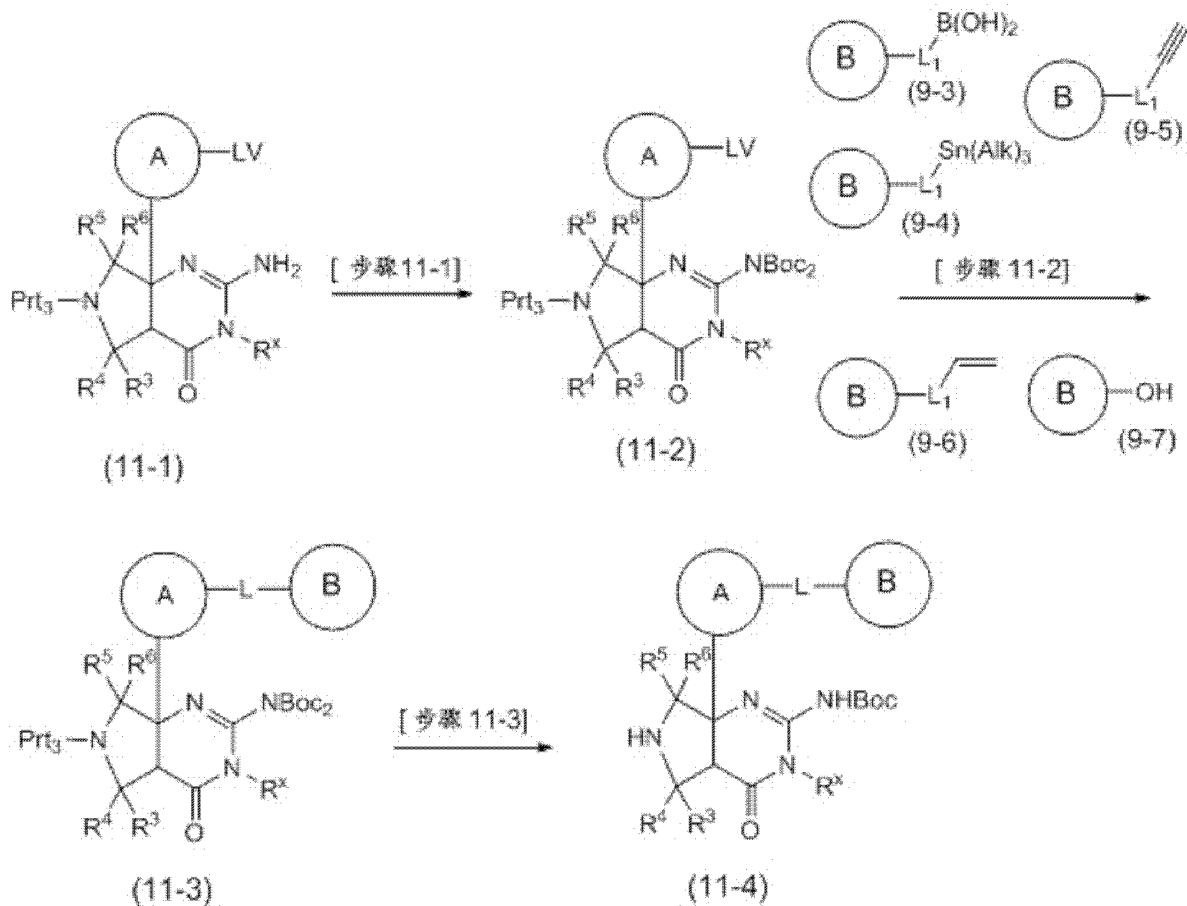
[0378] 步骤 10-2 :

[0379] 该步骤是使用与上述制备方法 (步骤 9-2) 中描述的 Suzuki-Miyaura 反应相同的方法从作为原料的化合物 (10-2) 合成化合物 (I-b) 的步骤。

[0380] 可以通过进一步使一般制备方法 10 中获得的化合物 (I-b) 与相应的卤化物化合物例如  $C_{1-6}$  烷基卤反应而获得根据本发明的式 (I) 化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  的至少一个是可以具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基、任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基羰基、任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{6-14}$  芳基羰基、任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基磺酰基、任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{6-14}$  芳基磺酰基、任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 3 至 10 元碳环基团或任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环基团。

[0381] 11. 一般制备方法 11 :

[0382]



[0383] 在该式中，环 A、环 B、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^x$ 、 $\text{L}_1$ 、L、LV、Alk 和  $\text{Prt}_3$  如上文定义。

[0384] 一般制备方法 11 显示通式中的 Y 是氮原子并且 Z 是单键的情况下的一般制备方法 9。该方法是用于从化合物 (11-1) 制备根据本发明的化合物 (I) 的合成中间体的化合物 (11-4) 的方法。

[0385] 化合物 (11-1) 可以通过一般制备方法 5 或一般制备方法 5 和 7、或 5 和 8 的组合从商业途径可获得的产品制备，并且还可以通过实施例的制备实施例中描述的方法制备。

[0386] 步骤 11-1：

[0387] 该步骤是使用上述制备方法（步骤 9-1）中描述的方法从作为原料的化合物 (11-1) 合成化合物 (11-2) 的步骤。

[0388] 步骤 11-2：

[0389] 该步骤是使用上述制备方法（步骤 9-2）中描述的方法从作为原料的化合物 (11-2) 合成化合物 (11-3) 的步骤。

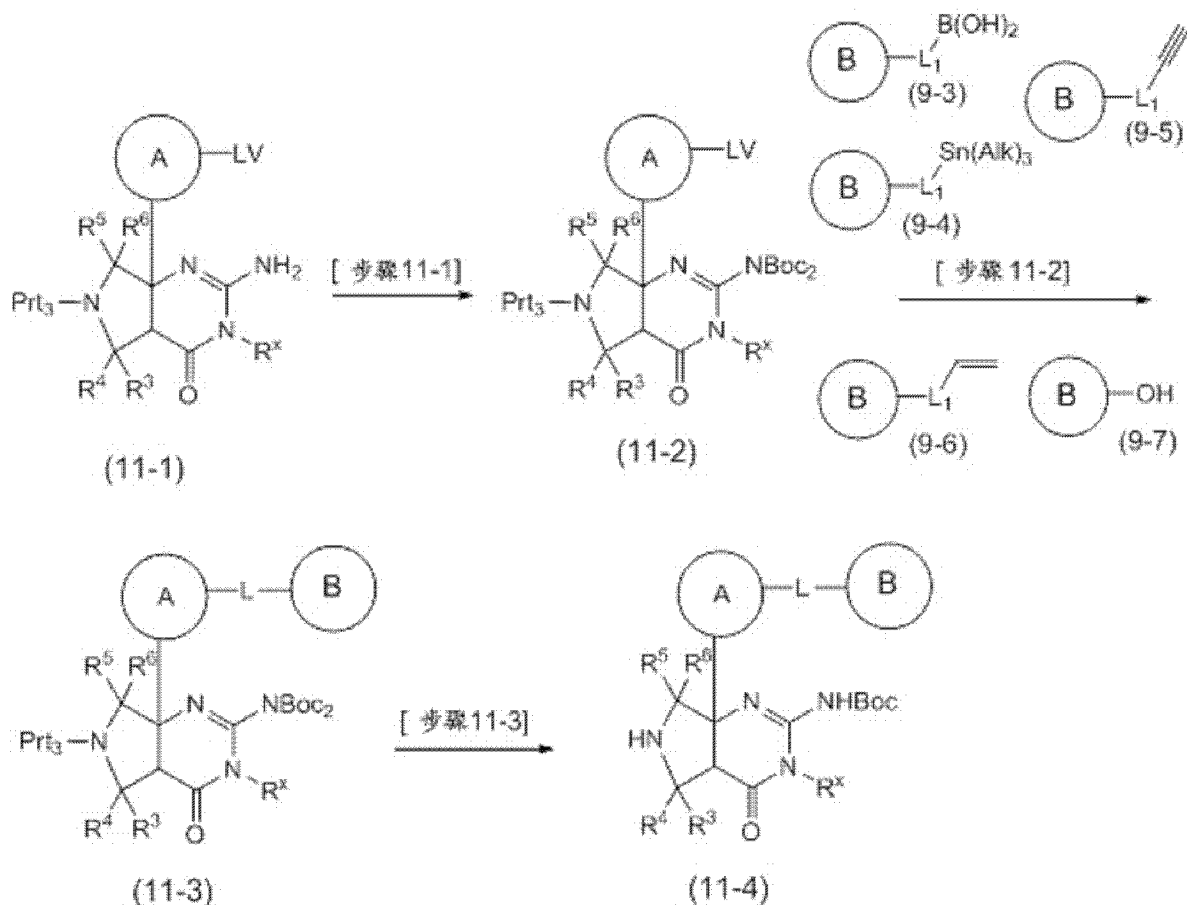
[0390] 步骤 11-3：

[0391] 该步骤是通过脱保护化合物 (11-3) 的氨基而获得化合物 (11-4) 的步骤。该步骤中使用的氨基保护基不受特别限制。例如，当  $\text{Prt}_3$  是 2,4-二甲氧基苄基时，该步骤可以在与常用的那些相同的条件（例如，在诸如 tetrahedron Vol. 47, No. 26, pp 4591-4602, 1991 中描述的条件）下进行。在该步骤中，当  $\text{Prt}_3$  是 2,4-二甲氧基苄基时，一个 Boc 基团可以与 2,4-二甲氧基苄基的脱保护同时脱保护。当  $\text{Prt}_3$  在该步骤中是 2,4-二甲氧基苄基时，该步骤使用的溶剂在其不抑制反应并允许起始材料在其中溶解至一定程度的范围内不受特别限制。例如，第一步反应溶剂可以是亚甲基氯或氯仿，并且第二步反应溶剂可以是甲

醇。该步骤中的反应温度通常是 0°C 至室温。该步骤中的反应时间不受特别限制,并且通常是 0.5 至 24 小时,并且优选 0.5 至 12 小时。

[0392] 12. 一般制备方法 12:

[0393]



[0394] 在该式中,环 A、环 B、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>x</sup>、Y、Z、L 和 LV 如上文定义。

[0395] 一般制备方法 12 是用于从化合物 (9-2) 制备根据本发明的通式 (I) 的化合物 (I-b) 的方法,其中 L 是单键,并且 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是氢原子。

[0396] 化合物 (9-2) 可以通过一般制备方法 9 从商业途径可获得的产品制备,并且还可以通过实施例的制备实施例中描述的方法制备。化合物 (12-2) 可以是原样使用的商业途径可获得的产品,还可以通过本领域技术人员已知的方法从商业途径可获得的产品制备,并且还可以通过实施例的制备实施例中描述的方法制备。

[0397] 步骤 12-1:

[0398] 该步骤是通过使用过渡金属的化合物 (9-2) 的偶联反应而获得化合物 (12-1) 的步骤。

[0399] 该步骤中的反应可以在与使用过渡金属的偶联反应中常用的那些相同的条件下进行,所述条件例如 Org. Lett. 2007, Vol. 9, No. 4, 558-562 和 Bioorg. Med. Chem, 14(2006) 4944-4957 中描述的条件。具体地,例如,化合物 (12-1) 可以通过使化合物 (9-2) 与双(频哪醇)乙硼烷在加热条件下在诸如 DMF 的溶剂中在诸如乙酸钾或 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (II) 的催化剂存在下反应而获得。

[0400] 该反应中使用的有机金属催化剂不受特别限制。有机金属催化剂的优选实例包括

金属催化剂,例如二氯双(三苯基膦)钯(II)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)、双(叔丁基膦)钯(0)、乙酸钯(II)和[1,3-双(二苯基膦基)丙烷]镍(II)。对于原料,使用的有机金属催化剂的量是约0.001至0.5当量。该反应中使用的溶剂在其不抑制反应的范围内不受特别限制。溶剂的优选实例包括苯、甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砷、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二氧己环、乙腈和丙腈。例如,反应温度不受特别限制,并且通常是冰冷温度至溶剂回流温度,并且优选室温至溶剂回流温度。反应时间不受特别限制,并且通常是0.5至72小时,并且优选0.5至24小时。

[0401] 可以通过在碱存在下进行该反应来实现更好的结果,例如提高的产率。这种碱不受特别限制。碱的优选实例包括诸如以下的碱:乙酸钾、乙酸钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾、氟化钾、三乙胺和N,N-二异丙基乙胺。

[0402] 步骤 12-2:

[0403] 该步骤是使用上述制备方法(步骤9-2)中描述的方法从作为原料的化合物(12-1)合成化合物(12-3)的步骤。

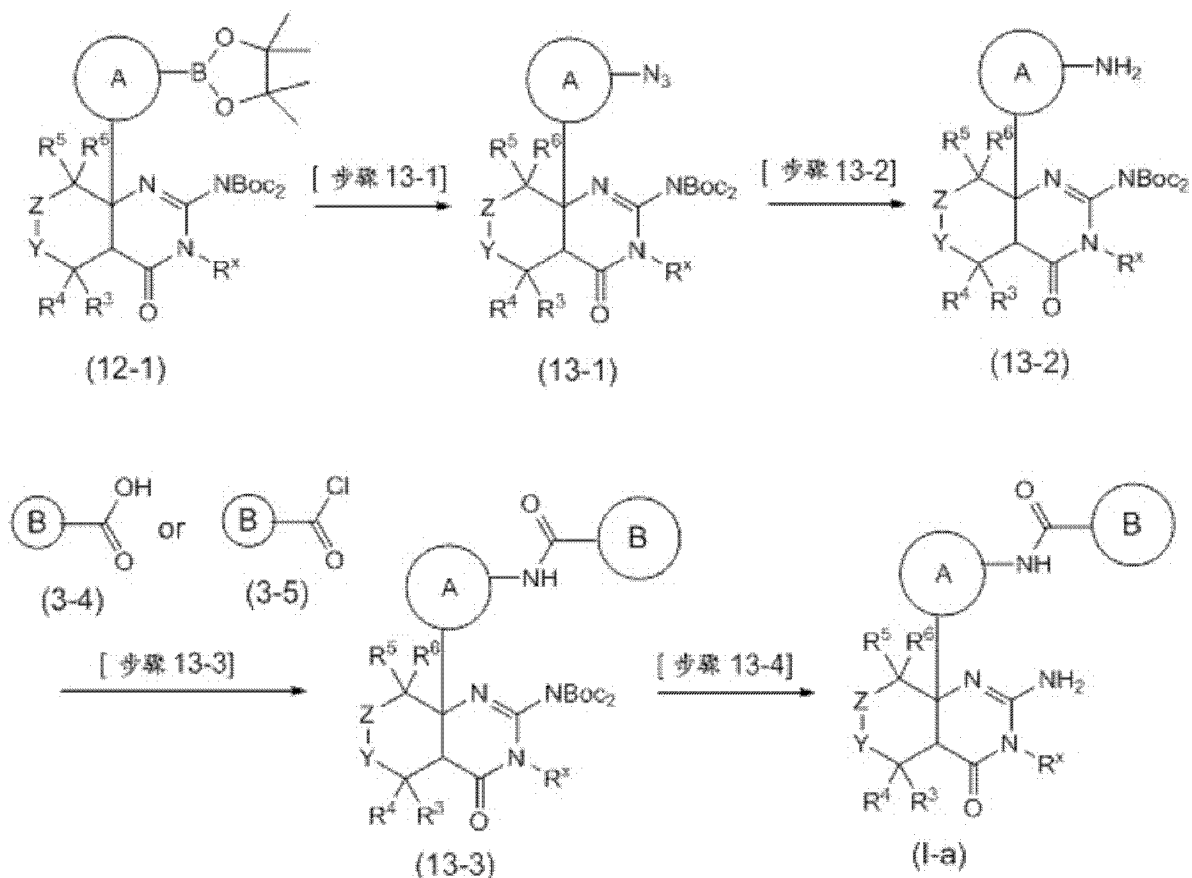
[0404] 步骤 12-3:

[0405] 该步骤是使用上述制备方法(步骤3-4)中描述的方法从作为原料的化合物(12-3)合成化合物(I-b)的步骤。

[0406] 可以通过进一步使一般制备方法12中获得的化合物(I-b)与相应的卤化物化合物例如C<sub>1-6</sub>烷基卤反应而获得根据本发明的式(I)化合物,其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>的至少一个是可以具有选自取代基团α的1至3个取代基的C<sub>1-6</sub>烷基、任选具有选自取代基团α的1至3个取代基的C<sub>1-6</sub>烷基羰基、任选具有选自取代基团α的1至3个取代基的C<sub>6-14</sub>芳基羰基、任选具有选自取代基团α的1至3个取代基的C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、任选具有选自取代基团α的1至3个取代基的C<sub>6-14</sub>芳基磺酰基、任选具有选自取代基团α的1至3个取代基的3至10元碳环基团或任选具有选自取代基团α的1至3个取代基的5至10元杂环基团。

[0407] 13. 一般制备方法 13:

[0408]



[0409] 在该式中，环 A、环 B、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>x</sup>、Y 和 Z 如上文定义。

[0410] 一般制备方法 13 是用于从化合物 (12-1) 制备根据本发明的通式 (I) 的化合物 (I-a) 的方法，其中 L 是 -NHC(=O)-，并且 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是氢原子。

[0411] 化合物 (12-1) 可以通过一般制备方法 12 从商业途径可获得的产品制备，并且还可以通过实施例的制备实施例中描述的方法制备。

[0412] 步骤 13-1：

[0413] 该步骤是通过化合物 (12-1) 与叠氮化钠在铜催化剂存在下反应而获得化合物 (13-1) 的步骤。

[0414] 例如，该步骤中的反应可以在与 Org. Lett. 2007, Vol. 9, No. 5, 761-764 和 Tetrahedron Lett. 2007, 48, 3525-3529 中描述的那些相同的条件下进行。具体地，例如，可以使用诸如甲醇的溶剂在诸如乙酸铜 (II) 的催化剂存在下使化合物 (12-1) 与叠氮化钠在室温下反应而获得化合物 (13-1)。

[0415] 该反应中使用的催化剂不受特别限制。优选的催化剂实例包括金属催化剂，例如乙酸铜 (II)、硫酸铜 (II)、碘化铜 (I) 和氯化铜 (I)。使用的催化剂的量不受特别限制，并且对于原料来说通常是约 0.1 至 0.5 当量。该反应中使用的溶剂在其不抑制反应并且允许起始材料在其中溶解至一定程度的范围内不受特别限制。优选的溶剂实例包括甲醇、N,N-二甲基甲酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二氧己环、乙腈、丙腈和二氯甲烷。例如，反应温度不受特别限制，并且通常是冰冷温度至溶剂回流温度，并且优选室温至溶剂回流温度。反应时间不受特别限制，并且通常是 0.5 至 100 小时，并且优选 1 至 72 小时。

[0416] 可以通过在氧气氛下进行该反应来实现更好的结果，例如提高的产率。

[0417] 步骤 13-2 :

[0418] 该步骤是通过化合物 (13-1) 的叠氮化物的还原反应而获得化合物 (13-2) 的步骤。例如, 该步骤中的反应可以在与 J. Org. Chem. 2003, 68, 4693-4699 中描述的那些相同的条件下进行。具体地, 例如, 可以通过将化合物 (13-1) 溶解于诸如甲醇的溶剂中, 并使溶液与硼氢化钠反应而获得化合物 (13-2)。

[0419] 步骤 13-3 :

[0420] 该步骤是使用上述制备方法 (步骤 3-3) 中描述的方法从作为原料的化合物 (13-2) 合成化合物 (13-3) 的步骤。

[0421] 步骤 13-4 :

[0422] 该步骤是使用上述制备方法 (步骤 3-4) 中描述的方法从作为原料的化合物 (13-3) 合成化合物 (I-a) 的步骤。

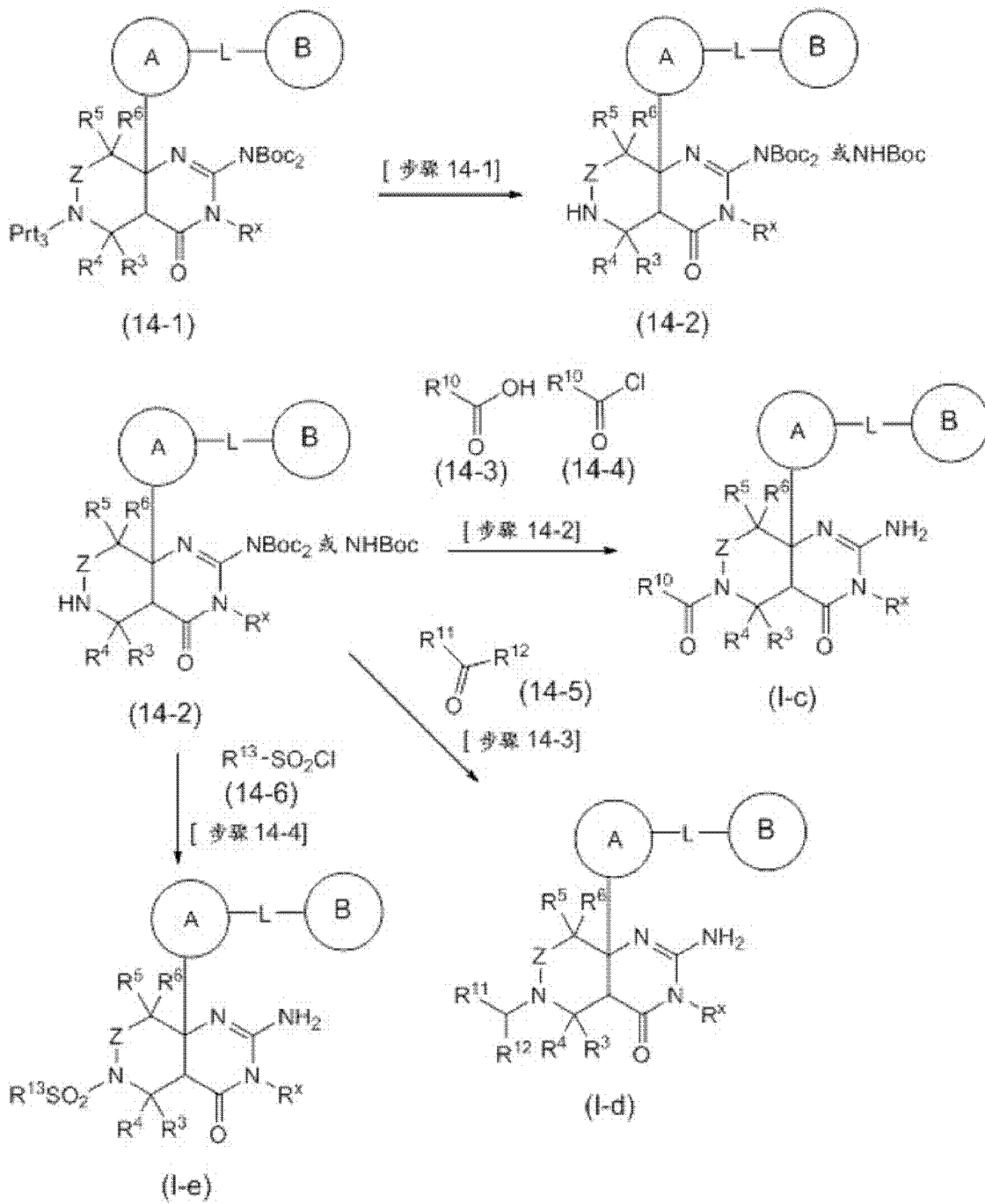
[0423] 可以通过进一步使一般制备方法 13 中获得的化合物 (I-a) 与相应的卤化物化合物例如  $C_{1-6}$  烷基卤反应而获得根据本发明的式 (I) 化合物, 其中  $R^1$  和  $R^2$  的至少一个是任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基羰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{6-14}$  芳基羰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基磺酰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{6-14}$  芳基磺酰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 3 至 10 元碳环基团或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环基团。

[0424] 可选地, 通过使一般制备方法 13 中获得的化合物 (I-a) 与相应的卤化物化合物例如  $C_{1-6}$  烷基卤反应, 本发明的化合物 (I-a) 中 L 的  $-NHCO-$  可以被转化为  $-NR^eCO-$  (其中  $R^e$  是任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的  $C_{1-6}$  烷基)。

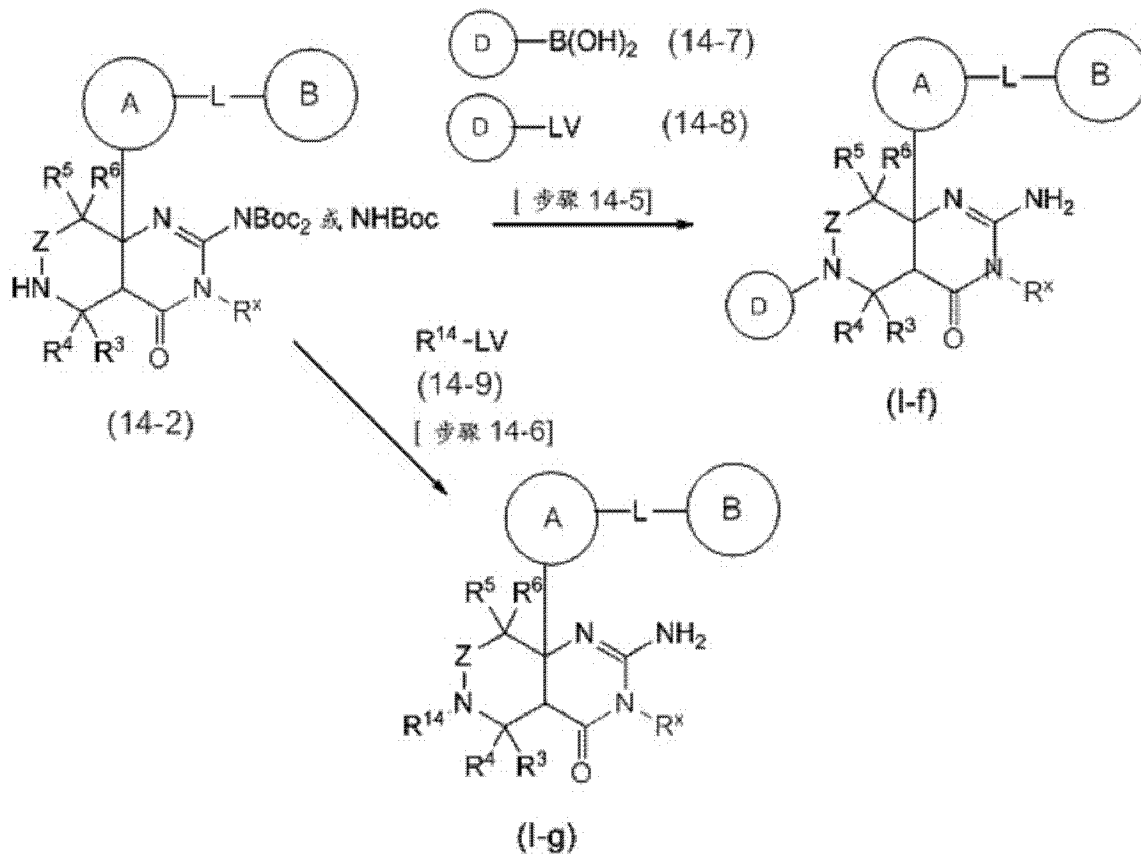
[0425] 可以使用相应的磺酰基卤化物化合物替代一般制备方法 13 中使用的化合物 (3-4) 或 (3-5) 而获得根据本发明的式 (I) 的化合物, 其中 L 是  $-NR^eSO_2-$ 。

[0426] 14. 一般制备方法 14 :

[0427]



[0428]



[0429] 在该式中,环 A、环 B、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>x</sup>、L、Z、Prt<sub>3</sub> 和 LV 如上文定义;环 D 表示任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>6-14</sub> 芳基或任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 6 元杂芳基;R<sup>10</sup> 表示任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>6-14</sub> 芳基、任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环基团、任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>3-8</sub> 环烷基、任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基或任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 3 至 10 元碳环基团;R<sup>11</sup> 和 R<sup>12</sup> 各自独立为氢原子、任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>6-14</sub> 芳基、任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环基团、任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>3-8</sub> 环烷基、任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基或任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 3 至 10 元碳环基团,或者 R<sup>11</sup> 和 R<sup>12</sup> 一起可以形成环;R<sup>13</sup> 表示任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>6-14</sub> 芳基、任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环基团、任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>3-8</sub> 环烷基、任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基或任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 3 至 10 元碳环基团;和 R<sup>14</sup> 表示任选具有选自取代基  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>7-12</sub> 芳烷基。

[0430] 一般制备方法 14 是从化合物 (14-1) 制备根据本发明的通式 (I) 的化合物 (I-c) 至 (I-g) 的方法,其中 Y 是氮原子,并且 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 是氢原子。

[0431] 化合物 (14-1) 可以通过一般制备方法 5、一般制备方法 8、一般制备方法 9、一般制备方法 10、一般制备方法 11、一般制备方法 12 或其组合从商业途径可获得的产品制备,并且还可以通过实施例的制备实施例中描述的方法制备。

[0432] 化合物 (14-3)、(14-4)、(14-5)、(14-6)、(14-7)、(14-8) 和 (14-9) 各自可以是原

样使用的商业途径可获得的产品,还可以通过本领域技术人员已知的方法从商业途径可获得的产品制备,并且还可以通过实施例的制备实施例中描述的方法制备。

[0433] 步骤 14-1 :

[0434] 该步骤是通过脱保护化合物 (14-1) 的氨基而获得化合物 (14-2) 的步骤。

[0435] 该反应可以在与氨基化合物的保护基的脱保护中常用的那些相同的条件下进行,所述条件例如描述于诸如 T. W. Green 和 P. G. M. Wuts, " Protective Groups in Organic Chemistry, 第三版", John Wiley&Sons, P. 494-572. 的文件中的条件。

[0436] 该步骤中使用的氨基保护基不受特别限制。例如,当  $\text{Prt}_3$  是 2,4-二甲氧基苄基时,该步骤可以在与常用的那些相同的条件(例如,描述于诸如 Tetrahedron Vol. 47, No. 26, pp 4591-4602, 1991 的文件中的条件)下进行。一个 Boc 基团可以与 2,4-二甲氧基苄基的脱保护同时脱保护。该步骤使用的溶剂在其不抑制反应并允许起始材料在其中溶解至一定程度的范围内不受特别限制。例如,第一步反应溶剂可以是亚甲基氯或氯仿,并且第二步反应溶剂可以是甲醇。该步骤中的反应温度通常是 0°C 至室温。该步骤中的反应时间不受特别限制,并且通常是 0.5 至 24 小时,并且优选 0.5 至 12 小时。

[0437] 例如,当  $\text{Prt}_3$  是苄基氧基羰基时,可以通过使用铂-碳作为催化剂在诸如醇的溶剂中氢化而脱保护化合物 (14-1) 而获得化合物 (14-2)。

[0438] 步骤 14-2 :

[0439] 该步骤是使用上述制备方法((步骤 3-3)和(步骤 3-4))中描述的方法从作为原料的化合物 (14-2) 合成化合物 (I-c) 的步骤。

[0440] 步骤 14-3 :

[0441] 该步骤是在化合物 (14-2) 与化合物 (14-5) 的还原性氢化反应之后使用上述制备方法(步骤 3-4)中描述的方法合成化合物 (I-d) 的步骤。

[0442] 还原性氢化反应可以在与羰基化合物与胺化合物的还原性氢化反应中常用的那些相同条件下进行。该步骤中的还原反应不受特别限制。还原反应的实例包括使用还原剂例如硼烷或氢化硼络合物的还原性氢化反应。使用氢化硼络合物的还原性氢化反应的实例包括诸如 J. Org. Chem. 1996, 61, 3849 的文件中描述的方法。可以使用的氢化硼络合物的实例包括硼氢化钠、氰基硼氢化钠和三乙酰氧基硼氢化钠。

[0443] 当使用硼氢化钠络合物作为还原剂时,溶剂在其不抑制反应并允许起始材料在其中溶解的范围内不受特别限制。可以使用的溶剂的具体实例包括甲醇、乙醇、四氢呋喃、N, N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷和 1,2-二氯乙烷。通过在酸存在下进行该反应可以实现更有利的结果,例如提高的产率。所述酸不受特别限制。优选的酸的实例包括矿物酸例如盐酸,有机酸例如乙酸,和路易斯酸例如氯化锌、三氟化硼-二乙醚复合体和四异丙醇钛 (IV)。

[0444] 步骤 14-4 :

[0445] 该步骤是在化合物 (14-2) 的氨基的磺酰化之后使用上述制备方法(步骤 3-4)中描述的方法合成化合物 (I-e) 的步骤。对于磺酰化,使用磺酰氯衍生物的反应是本领域技术人员已知的。

[0446] 步骤 14-5 :

[0447] 该步骤是在化合物 (14-2) 与化合物 (14-7) 或 (14-8) 的偶联反应之后使用上述制备方法(步骤 3-4)中描述的方法合成化合物 (I-f) 的步骤。在该步骤中使用了诸如使

用过渡金属络合物等的偶联或亲核芳族取代 (SNAr 反应) 的反应。

[0448] 例如, 该步骤中的偶联反应可以在与 *Org. Lett.* 2007, Vol. 9, No. 5, 761-764 和 *Org. Lett.* 2003, Vol. 5, No. 23, 4397-4400 中描述的那些相同的条件下进行。具体地, 例如, 可以通过使用诸如二氯甲烷的溶剂在分子筛 4A 和诸如乙酸铜 (II) 的催化剂存在下使化合物 (14-2) 与化合物 (14-7) 在室温至 50°C 下反应而进行偶联反应。

[0449] 该反应中使用的催化剂不受特别限制。优选的催化剂实例包括金属催化剂, 例如乙酸铜 (II)、硫酸铜 (II)、碘化铜 (I) 和氯化铜 (I)。使用的催化剂的量不受特别限制, 并且对于原料来说通常是约 0.1 至 0.5 当量。该反应中使用的溶剂在其不抑制反应并且允许起始材料在其中溶解至一定程度的范围内不受特别限制。优选的溶剂实例包括 N, N-二甲基甲酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二氧己环、乙腈、丙腈和二氯甲烷。例如, 反应温度不受特别限制, 并且通常是冰冷温度至溶剂回流温度, 并且优选室温至溶剂回流温度。反应时间不受特别限制, 并且通常是 0.5 至 100 小时, 并且优选 1 至 72 小时。

[0450] 可以通过在氧气氛下进行该反应来实现更好的结果, 例如提高的产率。

[0451] 当该步骤是使用过渡金属络合物等作为催化剂的偶联时, 该反应使用是芳基卤衍生物、杂芳基卤衍生物、芳氧基三氟甲烷磺酸酯衍生物或杂芳氧基三氟甲烷磺酸酯衍生物的化合物 (14-2) 和化合物 (14-8) 在与常用的那些相同的条件 (例如, 描述于诸如 *Org. Lett.* 2002, Vol. 4, No. 4, 581 的文件中的条件) 下来进行。该步骤中使用的芳基卤衍生物、杂芳基卤衍生物、芳氧基三氟甲烷磺酸酯衍生物或杂芳氧基三氟甲烷磺酸酯衍生物可以是原样使用的商业途径可获得的产品, 并且还可以通过本领域技术人员已知的方法从商业途径可获得的产品制备。该步骤中使用的过渡金属络合物的实例包括二氯双(三苯基膦)钯 (II)、四(三苯基膦)钯 (0)、三(二亚苄基丙酮)钯 (0) 和铜-二醇配体络合物。在该反应中, 可以进一步添加膦配体 (例如, 优选三苯基膦、三-*o*-甲基膦、三-叔丁基膦、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘或 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁) 以获得有利的结果 (例如, 降低的反应温度、减少的反应时间和提高的产率)。当使用的过渡金属络合物是钯络合物时, 该步骤中的反应优选在氮或氩气氛下进行。该步骤中使用的溶剂在其不抑制反应并允许起始材料在其中溶解至一定程度的范围内不受特别限制。例如, 当使用的过渡金属络合物是钯络合物时, 可以使用 N, N-二甲基甲酰胺、正甲基-2-吡咯烷酮、1,4-二氧己环、甲苯、二甲苯等。当使用的过渡金属络合物是铜-二醇络合物时, 可以使用 2-丙醇等。该步骤中的反应温度通常是室温至溶剂回流温度。该步骤中的反应时间不受特别限制, 并且通常是 0.5 至 72 小时, 并且优选 0.5 至 24 小时。

[0452] 当该步骤是亲核芳族取代 (SNAr 反应) 时, 该反应可以使用是芳基卤衍生物、杂芳基卤衍生物、芳氧基三氟甲烷磺酸酯衍生物或杂芳氧基三氟甲烷磺酸酯衍生物的化合物 (14-2) 和化合物 (14-8) 在碱存在下在与常用的那些相同的条件下来进行。该步骤中使用的芳基卤衍生物、杂芳基卤衍生物、芳氧基三氟甲烷磺酸酯衍生物或杂芳氧基三氟甲烷磺酸酯衍生物可以是原样使用的商业途径可获得的产品, 并且还可以通过本领域技术人员已知的方法从商业途径可获得的产品制备。该步骤中使用的亲核芳族取代 (SNAr 反应) 可以在与常用的那些相同的条件 (例如根据描述于诸如 *Org. Prep. Proced. int.* 39(2007)4, 399-402, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15(2005)9, 2409-2413 和 *Bioorg. Med.*

Chem. Lett. 15(2005)3,719-723 的文件中的方法的条件下进行。该步骤中使用的溶剂在其不抑制反应并允许起始材料在其中溶解至一定程度的范围内不受特别限制。可以使用的溶剂的实例包括 N, N- 二甲基甲酰胺、正甲基 -2- 吡咯烷酮、二甲基亚砷和乙腈。该步骤中使用的碱不受特别限制。碱的实例包括碳酸钾、碳酸钠、氯化钠和四丁基氟化铵。优选使用碳酸钾、碳酸钠和四丁基氟化铵。该步骤中的反应温度通常是室温至溶剂回流温度。该步骤中的反应时间不受特别限制, 并且通常是 0.5 至 24 小时, 并且优选 0.5 至 12 小时。

[0453] 步骤 14-6 :

[0454] 该步骤是使用上述制备方法 (( 步骤 8-1) 和 ( 步骤 3-4)) 中描述的方法从作为原料的化合物 (14-2) 合成化合物 (I-g) 的步骤。

[0455] 可以通过进一步使一般制备方法 14 中获得的化合物 (I-c) 至 (I-g) 的任何一个与相应的卤化物化合物例如 C<sub>1-6</sub> 烷基卤反应而获得根据本发明的式 (I) 的化合物, 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 的至少一个是任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基羰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>6-14</sub> 芳基羰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 C<sub>6-14</sub> 芳基磺酰基、任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 3 至 10 元碳环基团或任选具有选自取代基团  $\alpha$  的 1 至 3 个取代基的 5 至 10 元杂环基团。

[0456] 必要时, 以该方式获得的根据本发明的式 (I) 化合物可以通过常规方法转化为药学可接受的盐。该盐可以通过其中有机合成化学和类似领域中常用的方法被适当组合的方法来制备。该方法的具体实例包括本发明化合物的游离溶液被酸溶液的中和滴定。必要时, 根据本发明的式 (I) 化合物可以通过使该化合物经受自身已知的溶剂化物形成反应而被转化为溶剂化物。

[0457] 根据本发明的稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物或其药学可接受的盐或其溶剂化物具有极优良的 A $\beta$  生成抑制效应或 BACE 1 抑制效应, 并且非常适合用作由 A $\beta$  引起并且以阿尔茨海默型痴呆为代表的神经变性疾病的预防剂或治疗剂。

[0458] 本发明还提供了用于疗法的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐。

[0459] 另一方面, 本发明提供了如上定义的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐用于生产用于治疗或预防神经变性疾病的药剂的用途。神经变性疾病的实例包括阿尔茨海默型痴呆和唐氏综合征。

[0460] 可以通过常规方法配制根据本发明的稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物或其药学可接受的盐或其溶剂化物。剂型的优选实例包括片剂、包衣片例如薄膜片和糖衣片、微粒剂、颗粒剂、粉剂、胶囊、糖浆、锭剂、吸入剂、栓剂、注射剂、软膏、滴眼剂、滴鼻剂、滴耳剂、糊剂和洗剂。

[0461] 这些固体制剂例如片剂、胶囊、颗粒剂和粉剂可以含有一般 0.01 至 100wt%、优选 0.1 至 100wt% 的根据本发明的稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物或其药学可接受的盐或其溶剂化物作为活性成分。

[0462] 例如使用常规方法, 通过混合常用作药物制剂材料的成分, 并添加常用的赋形剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、着色剂和矫正剂, 并且必要时添加稳定剂、乳化剂、吸收剂、表面活性剂、pH 调节剂、防腐剂和抗氧化剂, 来配制活性成分。此类成分的实例包括动物油和植物

油例如豆油、牛油和合成的甘油酯；烃，例如液体石蜡、角鲨烷和固体石蜡；酯油，例如辛基十二烷基肉豆蔻酸酯和异丙基肉豆蔻酸酯；高级醇，例如十八醇十六醇混合物和二十二醇；硅酮树脂；硅油；表面活性剂，例如聚氧乙烯脂肪酸酯、失水山梨糖醇脂肪酸酯、甘油脂肪酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油和聚氧乙烯-聚氧丙烯嵌段共聚物；水溶性聚合物，例如羟乙基纤维素、聚丙烯酸、羧基乙烯基聚合物、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮和甲基纤维素；低级醇，例如乙醇和异丙醇；多元醇，例如甘油、丙二醇、二丙二醇和山梨糖醇；糖，例如葡萄糖和蔗糖；无机粉末，例如硅酸酐、硅酸镁铝和硅酸铝；和纯化的水。使用的赋形剂的实例包括乳糖、玉米淀粉、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、微晶纤维素和二氧化硅。使用的粘合剂的实例包括聚乙烯醇、聚乙烯醚、甲基纤维素、乙基纤维素、阿拉伯树胶、黄耆胶、明胶、虫胶、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙二醇-聚氧乙烯嵌段共聚物和甲葡胺。使用的崩解剂的实例包括淀粉、琼脂、明胶粉末、未经纤维素、碳酸钙、碳酸氢钠、柠檬酸钙、糊精、果胶和羧甲基纤维素钙。使用的润滑剂的实例包括硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、二氧化硅和氢化植物油。使用的着色剂包括允许添加至药物的那些。使用的矫正剂的实例包括可可粉、甲醇、empasm、薄荷油、龙脑和肉桂粉。显然，成分不限于上述添加剂成分。

[0463] 例如，通过添加作为活性成分的根据本发明的稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物或其药学可接受的盐或其溶剂化物、赋形剂和必要时粘合剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、矫正剂及类似物，然后通过常规方法将混合物制成粉末、微粒、颗粒、片剂、包衣片剂、胶囊等来制备口服制剂。显然，必要时，片剂或颗粒可以被适当包衣，例如糖包衣。

[0464] 例如，通过常规方法添加 pH 调节剂、增溶剂、等渗剂等以及必要时加溶剂、稳定剂等来制备糖浆或注射制剂。注射剂可以是之前制备的溶液，或者可以是粉末本身或含有适当添加剂的粉末，其在使用之前溶解。注射剂通常可以含有 0.01 至 100wt% 和优选 0.1 至 100wt% 的活性成分。而且，用于口服施用的液体制剂例如悬液或糖浆通常可以含有 0.01 至 100wt% 和优选 0.1 至 100wt% 的活性成分。

[0465] 例如，可以通过任何常规方法而无特别限制来制备外用制剂。可以使用常用于药物、准药物或化妆品等的各种材料的任何一种作为基底材料。基底材料的实例包括诸如动物油和植物油、矿物油、酯油、蜡、高级醇、脂肪酸、硅油、表面活性剂、磷脂、醇、多元醇、水溶性聚合物、粘土矿物和纯化水。必要时可以添加 pH 调节剂、抗氧化剂、螯合剂、防腐剂和抗真菌剂、着色剂、香料等。而且，必要时可以混合诸如具有分化诱导效应的成分、血流增强剂、杀细菌剂、消炎剂、细胞活化剂、维生素、氨基酸、润滑剂和角质层分离剂等成分。

[0466] 例如，根据本发明的稠合氨基二氢嘧啶酮衍生物或其药学可接受的盐或其溶剂化物的剂量根据症状程度、年龄、性别、体重、施用方式、盐类型和具体的疾病类型而变化。通常，分别以一个或几个剂量，活性成分以约 30  $\mu$ g 至 10g、优选 100  $\mu$ g 至 5g 和更优选地 100  $\mu$ g 至 1g 每天口服施用给成人，或者通过注射以约 30  $\mu$ g 至 1g、优选 100  $\mu$ g 至 500mg 和更优选地 100  $\mu$ g 至 300mg 每天施用给成人。

[0467] 式 (I) 化合物可以与其他治疗剂例如主张用作阿尔茨海默病的疾病调节或症状治疗的药剂组合使用。所述其他治疗剂的适合实例可以是症状剂，例如已知调节胆碱能传递的那些，例如 M1 和 M3 毒蕈碱受体激动剂或别构调节剂、M2 毒蕈碱受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂（例如，四氢氨基吡啶、盐酸多奈哌齐和利伐斯的明）、烟碱受体激动剂或别构

调节剂（例如  $\alpha 7$  激动剂或别构调节剂或  $\alpha 4 \beta 2$  激动剂或别构调节剂）、PPAR 激动剂（例如 PPAR  $\gamma$  激动剂）、5-HT<sub>4</sub> 受体激动剂或部分激动剂、组胺 H3 拮抗剂、5-HT<sub>6</sub> 受体拮抗剂或 5HT1A 受体配体和 NMDA 受体拮抗剂或调节剂、或疾病调节剂例如  $\beta$ -分泌酶抑制剂。

[0468] 因此，在其他方面，本发明提供了包含式 (I) 化合物或其药学可接受的盐以及其他治疗剂的组合。

[0469] 上文提到的组合可以被方便地提供用于药物制剂形式，因此，包含上述定义的与药学可接受载体或赋形剂一起的组的药物制剂构成本发明的另一方面。这种组合的个体组分可以单独或组合药物制剂顺序或同时施用。

[0470] 当式 (I) 化合物或其药学可接受的盐与第二活性治疗剂组合使用时，每种化合物的剂量可以不同于化合物单独使用时的剂量。适当的剂量是本领域技术人员容易理解的。

[0471] 因此，本发明另一方面提供了制备药物组合物的方法，包括混合至少一种上述式 (I) 化合物或其药学可接受的盐以及一种或多种药学可接受的佐剂、稀释剂或载体和 / 或一种或多种其他治疗或预防活性剂。

[0472] 在另一方面，本发明提供了抑制淀粉样  $\beta$  蛋白生成和 / 或治疗或预防神经变性疾病例如阿尔茨海默型痴呆和唐氏综合征的方法，该方法包括给罹患所述病症的人受试者施用治疗或预防有效量的上述药物组合物或上文定义的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐。“有效量”指足以对受试者引起益处或者至少引起受试者病症改变的量。

[0473] 本发明将在下文参考实施例、制备实施例和测试实施例更具体描述。然而，本发明不限于此。实施例中使用的缩写是本领域技术人员已知的常规缩写。一些缩写显示如下。

[0474] PyBOP：苯并三氮唑-1-基氧基三（吡咯烷基）六氟磷酸磷；Pd<sub>2</sub>DBA<sub>3</sub>：三（二亚苄基丙酮）二钯；Pd（叔 Bu<sub>3</sub>P）<sub>2</sub>：双（三-叔丁基膦）钯；pTLC：制备型薄层色谱；LCMS, LC/MS&LC-MS（液相色谱 / 质谱）；MS（质谱）；MDAP（质量指示的自动纯化）；NMR（核磁共振）；s, d, t, dd, m, br（单峰、双重峰、三重峰、双重双峰、多峰、广谱）；Ph, Me, Et, Pr, Bu, Bn（苯基、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基）；THF（四氢呋喃）；DCM（二氯甲烷）；DMF（N, N-二甲基甲酰胺）；h, hr, hrs（小时）；EDC&EDAC（N-3（-二甲基氨基丙基）N' 乙基碳二亚胺盐酸盐）；DMAP（4-N, N-二甲基氨基吡啶）；DMSO（二甲基亚砷）；UV（紫外线）；RT&rt（室温）；Rt（保留时间）；min&mins（分钟）；EtOAc（乙酸乙酯）；Et<sub>2</sub>O（二乙醚）；MeCN（乙腈）；EtOH（乙醇）；MeOH（甲醇）；PhCH<sub>3</sub>&PhMe（甲苯）；tlc（薄层色谱）；TFA（三氟乙酸）；NaOH（氢氧化钠）；HCl（盐酸）；NMP（N-甲基吡咯烷酮或 1-甲基-2-吡咯烷酮）；HPLC（高效液相色谱）；TBAF（四丁基氟化铵）；BuLi（正丁基锂）；SCX（强阳离子交换：-Isolute Flash SCX-2, Biotage）；TEA（三乙胺）；BOC&Boc（叔丁氧基羰基）。

[0475] <sup>1</sup>H NMR 光谱在以（报道的）400MHz 频率运行的 Bruker AM 系列光谱仪上记录。质子核磁共振光谱中的化学位移以相对于四甲基硅烷的  $\delta$  单位（ppm）记录，并且耦合常数（J）以赫兹（Hz）记录。模式命名为 s：单峰，d：双重峰，t：三重峰，br：广谱。

[0476] 以下实施例和制备实施例中的“室温”通常指约 10°C 至约 35°C。除非另外规定，“%”指示 wt%。

[0477] HPLC 条件：

[0478] 分析：

[0479] 方法 A：Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18, 4.6x 150mm, 5.0  $\mu$ m, 1.5mL/min, 梯度

5-95% MeCN 水溶液 (0.1% 甲酸), 经 5.00min- 保持 3.00min。

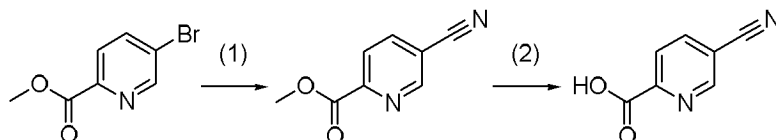
[0480] 纯化:

[0481] 方法 B: 反相 HPLC (Phenomenex Luna C18, 250x 50mm, 10um, 80mL/min, 梯度 35% 至 100% (经 20min), 然后 100% (5min) MeCN 的水溶液 [0.1% 乙酸])。

[0482] 中间体 1 的制备

[0483] 5- 氰基吡啶 -2- 羧酸的合成

[0484]



[0485] 5- 氰基吡啶 -2- 羧酸甲酯的合成

[0486] 5- 溴吡啶 -2- 羧酸甲酯 (2.8g) 和氰化铜 (3.6g) 的混合物在 NMP (30mL) 中伴随搅拌下 170°C 加热 1.5h。室温下向反应溶液添加水, 通过过滤去除不溶性物质。滤液用 EtOAc 萃取。萃取液用饱和 NaCl 溶液洗涤, 然后经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥。通过过滤去除干燥剂, 滤液在减压下浓缩。得到的粗产物通过硅胶柱色谱 (EtOAc- 庚烷系统) 纯化而获得标题化合物 (920mg)。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.06 (s, 3H), 8.16 (dd, J = 2.0, 8.0Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.0Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.0Hz, 1H)。

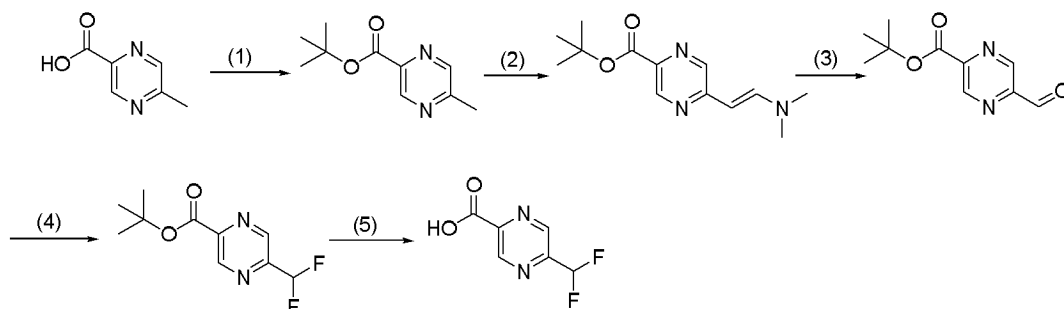
[0487] 5- 氰基吡啶 -2- 羧酸的合成

[0488] 5- 氰基吡啶 -2- 羧酸甲酯 (920mg) 和 5N NaOH 溶液 (2.26mL) 在乙醇 (30mL) 中的溶液在室温搅拌 10min。室温下向反应溶液添加 5N 盐酸 (5.2mL), 随后用 EtOAc 萃取。萃取液经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥。通过过滤去除干燥剂, 滤液在减压下浓缩而获得标题化合物 (800mg)。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.18 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 2.0, 8.0Hz, 1H), 9.12-9.18 (m, 1H)。

[0489] 中间体 2 的制备

[0490] 5- 二氟甲基吡啶 -2- 羧酸的合成

[0491]



[0492] (1) 5- 甲基吡啶 -2- 羧酸叔丁酯的合成

[0493] 在冰冷却下, 向 2- 甲基吡啶 -5- 羧酸 (1g) 和 2,2,2- 三氯乙酰亚氨酸叔丁酯 (4.75g) 在 THF (20mL) 中的悬液滴加三氟化硼 - 二乙醚复合物 (91.7 μL)。反应溶液被温至室温, 随后搅拌 2h。向反应溶液添加饱和 NaCl 溶液和 EtOAc, 分离有机层。有机层经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 通过过滤分离不溶性物质。过滤液被浓缩并通过硅胶柱色谱纯化而获得标题化合物 (1.4g)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.65 (s, 9H), 2.65 (s, 3H), 8.57 (d, J = 1.2Hz, 1H),

9. 10(d, J = 1.6Hz, 1H).

[0494] (2) 5-((E)-2-二甲基氨基-乙烯基)-吡嗪-2-羧酸叔丁酯的合成

[0495] 5-甲基吡嗪-2-羧酸叔丁酯 (1.35g)、DMF (25mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (25mL) 的混合物在 130℃ 下搅拌 5h。反应溶液被冷却至室温并用 EtOAc 稀释。混合物用饱和 NaCl 溶液洗涤三次。有机层经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 通过过滤分离不溶性物质。滤液被浓缩, 残渣通过硅胶柱色谱纯化而获得标题化合物 (648mg)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.63(s, 9H), 3.00(s, 6H), 5.16(d, J = 12.8Hz, 1H), 7.72(d, J = 12.8Hz, 1H), 8.16(d, J = 1.2Hz, 1H), 8.81(d, J = 1.6Hz, 1H)。

[0496] (3) 5-甲酰吡嗪-2-羧酸叔丁酯的合成

[0497] 向 5-((E)-2-二甲基氨基-乙烯基)-吡嗪-2-羧酸叔丁酯 (645mg) 的 50% THF-水 (26mL) 溶液添加高碘酸钠 (1.67g), 混合物在室温搅拌 4h。向反应溶液添加饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液和 EtOAc, 并分离有机层。有机层经饱和 NaCl 溶液洗涤并经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥。通过过滤分离不溶性物质, 浓缩滤液。残渣通过硅胶柱色谱纯化而获得标题化合物 (249mg)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.68(s, 9H), 9.25(d, J = 1.2Hz, 1H), 9.36(d, J = 1.6Hz, 1H), 10.2(s, 1H)。

[0498] (4) 5-二氟甲基吡嗪-2-羧酸叔丁酯

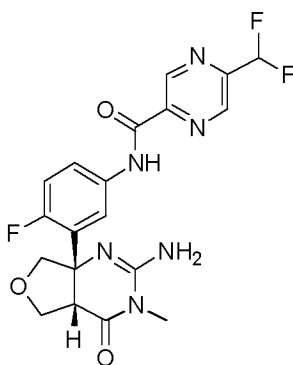
[0499] 在冰冷下氮气氛围下, 向 5-甲酰吡嗪-2-羧酸叔丁酯 (249mg) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12mL) 溶液滴加 [双(2-甲氧基乙基)氨基]三氟化硫 (662 μL)。反应溶液被搅拌 2h, 同时逐渐恢复至室温。向反应溶液添加饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液和 EtOAc, 分离有机层。有机层用饱和 NaCl 溶液洗涤并经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥。通过过滤分离不溶性物质, 浓缩滤液。残渣通过硅胶柱色谱纯化而获得标题化合物 (175mg)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.67(s, 9H), 6.75(t, J = 54.4Hz, 1H), 9.02(d, J = 0.8Hz, 1H), 9.25(d, J = 0.8Hz, 1H)。

[0500] (5) 5-二氟甲基吡嗪-2-羧酸的合成

[0501] 向 5-二氟甲基吡嗪-2-羧酸叔丁酯 (175mg) 的二氯甲烷 (1mL) 溶液添加三氟乙酸 (1mL), 混合物在室温下搅拌 5h。向反应溶液添加乙醚和 5N NaOH。水层被分离并用 5N 盐酸使之成酸性。向水层添加 EtOAc, 分离有机层。有机层经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 通过过滤分离不溶性物质。滤液被浓缩而获得标题化合物 (100mg)。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 6.80(t, J = 54.4Hz, 1H), 9.02(s, 1H), 9.47(s, 1H)。

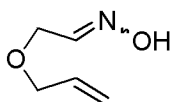
[0502] 实施例 1 : (±)-N-(3-((4aS\*,7aS\*)-2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡啶酰胺

[0503]



[0504] 步骤 1 :烯丙氧基乙醛肟

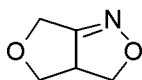
[0505]



[0506]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (600mL) 中含有草酰氯 (27.3mL) 的溶液在氮气氛下被冷却至  $-78^\circ\text{C}$ 。在相同温度下向反应溶液滴加  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL) 中含有 DMSO (24.3mL) 的溶液。相同温度下搅拌 10min 之后,在相同温度下向反应溶液滴加  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50mL) 中含有 2-烯丙氧基乙醇 (25g) 的溶液。在相同温度下搅拌 1h 之后,向反应溶液添加三乙胺 (102mL)。除去冷却浴。将反应溶液温至室温并在室温下搅拌 1h。向反应溶液添加饱和氯化铵水溶液。有机层被分离并用饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层经无水  $\text{MgSO}_4$  干燥,通过过滤分离不溶性物质。滤液在减压下浓缩。残渣溶解于乙醇 (500mL) 和水 (50mL)。在室温下向反应溶液添加乙酸钠 (60.2g) 和硫酸羟胺 (40.2g)。反应溶液在室温下搅拌 15h。然后,添加水和 EtOAc,有机层被分离。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并经无水  $\text{MgSO}_4$  干燥。通过过滤分离不溶性物质,滤液在减压下浓缩。残渣通过硅胶柱色谱纯化而获得标题化合物 (13.2g)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4.00-4.04 (m, 2H), 4.09-4.11 (m, 1H), 4.35 (d,  $J = 3.6\text{Hz}$ , 1H), 5.21-5.25 (m, 1H), 5.27-5.35 (m, 1H), 5.85-5.95 (m, 1H), 6.92 (t,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 0.5H), 7.51 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 0.5H)。

[0507] 步骤 2 :(±)-3a,4-二氢-3H,6H-咪喃并[3,4-c]异噁唑

[0508]



[0509] 在室温下,向  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400mL) 中含有烯丙氧基-乙醛肟 (13.2g) 的溶液添加 5% 次氯酸钠溶液 (170mL),混合物在室温搅拌 6h。向反应溶液添加水和亚硫酸氢钠 (7.95g),随后在室温搅拌 10min。然后,分离有机层。有机层经无水  $\text{MgSO}_4$  干燥。通过过滤分离不溶性物质,滤液在减压下浓缩。残渣通过硅胶柱色谱纯化而获得标题化合物 (4.8g)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.65 (dd,  $J = 9.2, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.00 (dd,  $J = 12.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.17-4.29 (m, 2H), 4.40-4.49 (m, 2H), 4.59 (dd,  $J = 9.2, 8.0\text{Hz}$ , 1H)。

[0510] 步骤 3 :(±)-(3aS\*,6aS\*)-6a-(2-氟苯基)四氢咪喃并[3,4-c]异噁唑

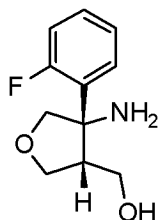
[0511]



[0512] 在  $-78^\circ\text{C}$  氮气氛下,向 THF/ 甲苯 (50mL/150mL) 中含有 2-溴氟苯 (15.6g) 的溶液滴加 2.77M 正丁基锂的己烷 (30.7mL) 溶液。反应溶液在相同温度下搅拌 1h。在  $-78^\circ\text{C}$  氮气氛下,向甲苯 (350mL) 中含有 (±)-3a,4-二氢-3H,6H-咪喃并[3,4-c]异噁唑 (4.8g) 的溶液滴加三氟化硼-二乙醚复合物 (10.7mL)。在相同温度下向反应溶液滴加之前制备的 2-氟苯基锂。在相同温度下搅拌 1h 之后,向反应溶液添加饱和氯化铵,反应溶液被温至室温。向反应溶液添加水和 EtOAc,分离有机层。有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层经无水  $\text{MgSO}_4$  干燥,通过过滤分离不溶性物质。滤液在减压下浓缩。残渣通过硅胶柱色谱纯化而

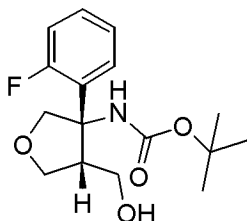
获得标题化合物 (5.6g).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.39-3.45(m, 1H), 3.52-3.62(brm, 1H), 3.84-3.92(brm, 2H), 3.98(brd,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.16(ddd,  $J = 2.4, 6.4, 11.2\text{Hz}$ , 1H), 4.50-4.58(brm, 1H), 5.11(brs, 1H), 7.06(ddd,  $J = 1.2, 8.4, 11.6\text{Hz}$ , 1H), 7.16(ddd,  $J = 1.2, 7.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.25-7.31(m, 1H), 7.84-7.95(m, 1H).

[0513] 步骤4: (±)-[(3R\*, 4S\*)-4-氨基-4-(2-氟苯基)四氢呋喃-3-基]甲醇  
[0514]



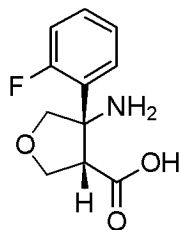
[0515] 在室温下,向乙酸(140mL)中含有(±)-(3aS\*, 6aS\*)-6a-(2-氟苯基)四氢呋喃并[3,4-c]异噻唑(5.6g)的溶液添加锌(粉末, 21g)。反应溶液在室温下搅拌16h。通过硅藻土过滤分离不溶性物质,滤液在减压下浓缩。向残渣添加EtOAc和碳酸氢钠溶液,并分离有机层。有机层用饱和氯化钠溶液洗涤。水层进一步用EtOAc洗涤三次。合并有机层并经无水 $\text{MgSO}_4$ 干燥。通过过滤分离不溶性物质,滤液经减压浓缩而获得标题化合物(5.46g). ESI-MS;  $m/z$  212 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 2.81-2.88(m, 1H), 3.83(dd,  $J = 6.8, 12.0\text{Hz}$ , 1H), 3.92(dd,  $J = 3.2, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.94-4.00(m, 2H), 4.07(dd,  $J = 8.4, 9.2\text{Hz}$ , 1H), 4.14(dd,  $J = 1.2, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.09(ddd,  $J = 1.2, 8.0, 12.4\text{Hz}$ , 1H), 7.16(ddd,  $J = 1.2, 7.6, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.26-7.32(m, 1H), 7.53(dt,  $J = 2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H).

[0516] 步骤5: (±)-[(3S\*, 4R\*)-3-(2-氟苯基)-4-(羟甲基)四氢呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯  
[0517]



[0518] 将[(±)-(3R\*, 4S\*)-4-氨基-4-(2-氟苯基)四氢呋喃-3-基]甲醇(1.05g)转移至反应容器。THF被转移至反应容器。将N,N-二乙基胺(0.83mL)转移至反应容器。二碳酸二叔丁酯(1.19g)被转移至反应容器。反应混合物在室温搅拌18h。添加饱和碳酸氢钠溶液(100mL),随后用EtOAc(2x 100mL)萃取。合并的有机萃取物经 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤并减压浓缩。粗产物通过柱色谱以EtOAc:己烷(1:2)纯化而得到标题化合物(1.24g).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.31-1.44(m, 9H) 3.25(br. s., 1H) 3.61(br. s., 1H) 3.68-3.82(m, 3H) 4.08(t,  $J = 8.21\text{Hz}$ , 2H) 4.14(q,  $J = 7.07\text{Hz}$ , 1H) 5.91(br. s., 1H) 7.04(dd,  $J = 12.38, 8.08\text{Hz}$ , 1H) 7.11-7.20(m, 1H) 7.22-7.33(m, 1H) 7.80(br. s., 1H).

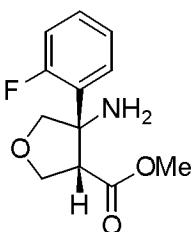
[0519] 步骤6: (±)-(3S\*, 4S\*)-4-氨基-4-(2-氟苯基)四氢呋喃-3-羧酸  
[0520]



[0521] [(±)-(3S\*,4R\*)-3-(2-氟苯基)-4-(羟甲基)四氢呋喃-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (0.3g) 被转移入反应容器。水 (2mL) 被转移入反应容器。丙酮 (6mL) 被转移入反应容器。三氧化铬 (96mg) 被转移入反应容器。硫酸 (1mL) 被转移入反应容器。反应混合物在室温搅拌 18h。伴随 BOC 基团去除而完成氧化,留下氨基酸产物。粗反应混合物被浓缩,然后进行下一化学步骤。

[0522] 步骤 7: (±)-(3S\*,4S\*)-4-氨基-4-(2-氟苯基)四氢呋喃-3-羧酸甲酯

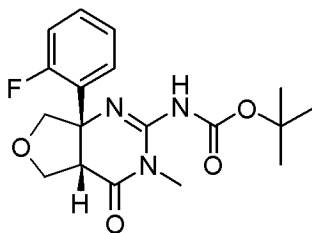
[0523]



[0524] (±)-(3S\*,4S\*)-4-氨基-4-(2-氟苯基)四氢呋喃-3-羧酸 (0.22g) 被转移入反应容器。甲醇 (15mL) 被转移入反应容器。硫酸 (1mL) 被转移入反应容器。反应在 70°C 搅拌 8h。反应混合物在减压下浓缩。然后添加饱和碳酸氢钠 (40mL),随后用 DCM (3x 40mL) 萃取。合并的有机相经 MgSO<sub>4</sub> 干燥,过滤并浓缩。粗产物通过制备型 HPLC (方法 B) 纯化而得到标题化合物 (120mg)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.73 (s, 3H) 3.78 (t, J = 8.21Hz, 1H) 4.02 (dd, J = 8.91, 2.97Hz, 1H) 4.15 (d, J = 8.97Hz, 1H) 4.22 (t, J = 8.72Hz, 1H) 4.36-4.44 (m, 1H) 7.09 (ddd, J = 12.41, 8.12, 1.20Hz, 1H) 7.18 (td, J = 7.64, 1.14Hz, 1H) 7.29-7.35 (m, 1H) 7.63 (td, J = 8.05, 1.45Hz, 1H)。

[0525] 步骤 8: (±)-((4aS\*,7aS\*)-7a-(2-氟苯基)-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡啶并[3,4-d]咪唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0526]

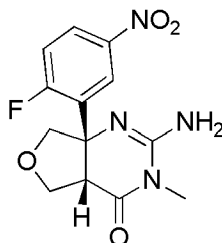


[0527] (±)-(3S\*,4S\*)-4-氨基-4-(2-氟苯基)四氢呋喃-3-羧酸甲酯 (120mg) 被转移入反应容器。(甲基硫代氨基甲酰基)氨基甲酸叔丁酯 (95mg) 被转移入反应容器。DMF (2mL) 被转移入反应容器。N-乙基-N-(丙-2-基)丙-2-胺 (0.174mL) 被转移入反应容器。N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.078g) 被转移入反应容器。反应在室温下搅拌 12h。混合物在减压下浓缩。然后添加饱和碳酸氢钠溶液 (20mL),随后用 DCM (3x 20mL) 萃取。合并的有机相经 MgSO<sub>4</sub> 干燥,过滤并减压浓缩。粗产物通过制备型

HPLC(方法B)纯化而得到标题化合物(100mg).  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.40-1.47(m, 9H) 3.22(s, 3H) 3.79-3.87(m, 1H) 4.07(t,  $J = 8.59\text{Hz}$ , 1H) 4.13(dd,  $J = 9.60, 0.88\text{Hz}$ , 1H) 4.32(dd,  $J = 9.60, 3.66\text{Hz}$ , 1H) 4.42(t,  $J = 9.03\text{Hz}$ , 1H) 7.03-7.13(m, 1H) 7.15-7.22(m, 2H) 7.26-7.34(m, 1H).

[0528] 步骤9: (±)-(4aS\*,7aS\*)-2-氨基-7a-(2-氟-5-硝基苯基)-3-甲基-4a,5,7,7a-四氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮

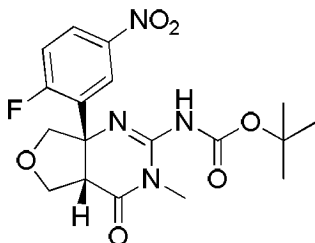
[0529]



[0530] (±)-((4aS\*,7aS\*)-7a-(2-氟苯基)-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(120mg, 0.3302mmol)被转移入反应容器。硝酸(12mL, 287.56mmol)被缓慢转移入反应容器。反应混合物在室温搅拌。1h之后,反应混合物被浓缩,残渣通过快速色谱纯化(DCM/甲醇(0-10%)/TEA(1%))而得到标题化合物(57mg).  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 3.46(s, 3H) 3.93(dd,  $J = 9.85, 6.57\text{Hz}$ , 1H) 4.21-4.35(m, 2H) 4.54(ddd,  $J = 9.73, 5.43, 4.04\text{Hz}$ , 2H) 7.36(t,  $J = 10.11\text{Hz}$ , 1H) 8.26-8.35(m, 2H)

[0531] 步骤10: (±)-((4aS\*,7aS\*)-7a-(2-氟-5-硝基苯基)-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

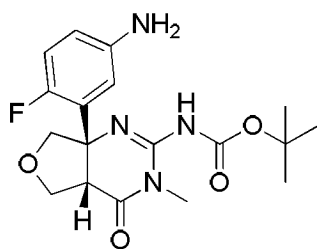
[0532]



[0533] (±)-(4aS\*,7aS\*)-2-氨基-7a-(2-氟-5-硝基苯基)-3-甲基-4a,5,7,7a-四氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(150mg, 0.48mmol)被转移至反应容器,随后是THF(2mL)。二碳酸二叔丁酯(106mg, 0.48mmol)、N,N-二乙基乙胺(0.07mL, 0.48mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(6mg, 0.05mmol)被转移至反应容器。反应在室温搅拌。60min之后,混合物被浓缩,残渣通过快速色谱纯化(EtOAc/己烷, 0-50%)而得到标题化合物(196mg). LCMS(方法A)  $R_t$  4.23min, ESI-MS:  $m/z$  409  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0534] 步骤11: (±)-((4aS\*,7aS\*)-7a-(5-氨基-2-氟苯基)-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

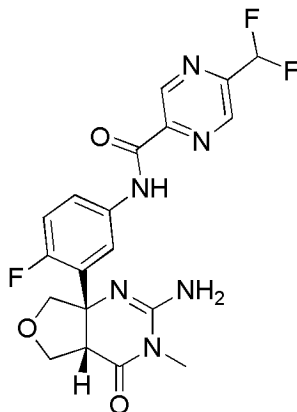
[0535]



[0536] (±)-((4aS\*,7aS\*)-7a-(2-氟-5-硝基苯基)-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(60mg,0.14mmol)被转移入反应容器。锌(100mg,1.53mmol)被转移入反应容器。反应在0℃搅拌30min。反应被过滤,浓缩,残渣通过快速色谱纯化(EtOAc/己烷,20-100%)而得到标题化合物(56mg)。LCMS(方法A) Rt 2.33min,ESI-MS :m/z 279[MH-BOC]<sup>+</sup>。

[0537] 步骤12:(±)-N-(3-((4aS\*,7aS\*)-2-氨基-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡啶酰胺。

[0538]

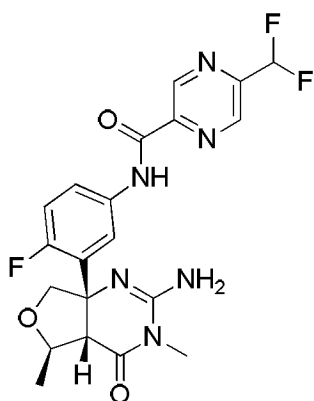


[0539] (±)-((4aS\*,7aS\*)-7a-(5-氨基-2-氟苯基)-3-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(11mg,0.03mmol)溶解于DCM(2mL)。5-(二氟甲基)吡啶-2-羧酸(8mg,0.04mmol)被转移入反应容器。N-乙基-N-(丙-2-基)丙-2-胺(7.5mg,0.06mmol)被转移至反应容器。N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳二亚胺(7mg,0.04mmol)被转移入反应容器。15min之后,反应混合物用HCl(1M,2x 2mL)洗涤,然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2x 2mL)洗涤。然后浓缩有机相,粗混合物直接进入下一反应。LCMS(方法A)Rt 5.44min;ESI-MS :m/z 535[M+H]<sup>+</sup>。

[0540] 来自上文的BOC酰基胍衍生物(15mg,0.03mmol)被转移入反应容器。DCM(2mL)被转移入反应容器,随后是TFA(2mL)。60min之后,反应被浓缩,添加0.2ml三乙胺,然后再次浓缩反应混合物。残渣通过快速色谱纯化(DCM/MeOH(10%)/Et<sub>3</sub>N(1%))而得到标题化合物(12mg)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.34(s,3H)3.83(t,J = 8.53Hz,1H)4.14(t,J = 8.21Hz,1H)4.26(d,1H)4.37(d,1H)4.48(t,J = 9.35Hz,1H)6.82(t,J = 54.57Hz,1H)7.16(t,1H)7.71(d,1H)7.84(d,1H)8.95(s,1H)9.53(s,1H)9.69(br. s.,1H)。

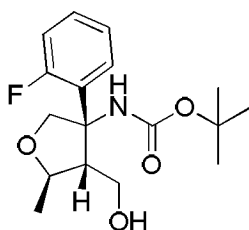
[0541] 实施例2:N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0542]



[0543] 步骤 1 : ((3S,4R,5R)-3-(2-氟苯基)-4-(羟甲基)-5-甲基四氢咪喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯

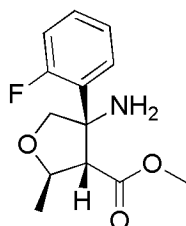
[0544]



[0545] 在室温氮气下,向((2R,3R,4S)-4-氨基-4-(2-氟苯基)-2-甲基四氢咪喃-3-基)甲醇(WO 2009091016, 3.75g, 16.6mmol)和三乙胺(2.78mL, 20.0mmol)的无水THF(40mL)搅拌溶液添加二碳酸二叔丁酯(4.0g, 18.3mmol)。反应在该温度下搅拌3天。真空除去挥发物,残渣悬浮于10% EtOAc/己烷(25mL)。混合物在室温搅拌15min,然后通过过滤收集固体,并真空干燥得到标题化合物(4.58g, 无色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.32(d, J = 6.06Hz, 3H) 1.38(br. s., 9H) 3.55(br. s., 0.5H) 3.69-3.94(m, 3H) 4.06-4.25(m, 2H) 5.81(br. s., 0.5H) 7.02(ddd, J = 12.38, 8.34, 1.01Hz, 1H) 7.14(td, J = 7.58, 1.26Hz, 1H) 7.22-7.30(m, 1H) 7.73-7.86(m, 1H)

[0546] 步骤 2 : ((2R,3S,4S)-4-氨基-4-(2-氟苯基)-2-甲基四氢咪喃-3-羧酸甲酯

[0547]



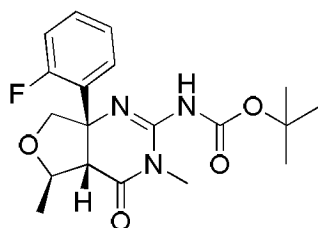
[0548] 向((3S,4R,5R)-3-(2-氟苯基)-4-(羟甲基)-5-甲基四氢咪喃-3-基)氨基甲酸叔丁酯(4.5g, 13.8mmol)和硫酸(1.6mL, 30mmol)的丙酮(90mL)和水(30mL)的搅拌溶液添加三氧化铬(1.38g, 13.8mmol)。黑混合物在室温搅拌过夜。真空除去挥发物,残渣与乙醇(x4)共沸,然后真空干燥。残渣无需进一步操作而使用。

[0549] 在室温氮气下,向来自上述的粗氨基酸在无水甲醇(50mL)中的搅拌溶液添加浓硫酸(2mL, 37mmol)。混合物被搅拌并回流加热16h。冷却至室温之后,真空除去挥发物,残渣在DCM和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液之间分配。水层进一步用DCM(x3)萃取。合并的萃取物被干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并蒸发。残渣通过柱色谱纯化(正相, 50g, Biotage SNAP柱

KP-Sil, 50mL/min, 梯度 20% 至 100% EtOAc 于正己烷中) 而得到标题化合物 (1.27g, 淡棕色油)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.41 (d, J = 6.06Hz, 3H) 2.00 (br. s., 2H) 3.28 (d, J = 8.59Hz, 1H) 3.71 (s, 3H) 3.94 (dd, J = 9.22, 2.91Hz, 1H) 4.31 (dd, J = 9.09, 1.01Hz, 1H) 4.57-4.64 (m, 1H) 7.07 (ddd, J = 12.44, 8.15, 1.14Hz, 1H) 7.15 (td, J = 7.64, 1.14Hz, 1H) 7.24-7.32 (m, 1H) 7.57 (td, J = 8.08, 1.52Hz, 1H)。

[0550] 步骤 3: ((4aS, 5R, 7aS)-7a-(2-氟苯基)-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

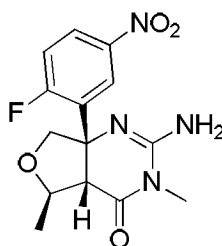
[0551]



[0552] 在室温氮气下, 向 (2R, 3S, 4S)-4-氨基-4-(2-氟苯基)-2-甲基四氢咪喃-3-羧酸甲酯 (2.27g, 9.0mmol)、N-乙基-N-(丙-2-基)丙-2-胺 (3.9mL, 22.4mmol) 和 N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1:1) (2.15g, 11.2mmol) 在无水的 DMF (18mL) 中的搅拌混合物添加 (甲基硫代氨基甲酰基)氨基甲酸叔丁酯 (2.13g, 11.2mmol)。混合物在室温搅拌 3 天, 然后在 EtOAc (50mL) 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (50mL) 和水 (50mL) 之间分配。水层进一步用 EtOAc (2x 50mL) 萃取。合并的萃取物经干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并蒸发。残渣通过柱色谱纯化 (正相, 100g, Biotage SNAP 柱 KP-Sil, 50mL/min, 梯度 10% 至 25% EtOAc 于正己烷中) 而得到标题化合物 (3.15g, 无色泡沫)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.51 (d, J = 6.06Hz, 3H) 1.54 (s, 9H) 3.28 (s, 3H) 3.40 (dd, J = 9.09, 2.02Hz, 1H) 4.31 (d, J = 10.11Hz, 1H) 4.36-4.45 (m, 2H) 7.10-7.24 (m, 3H) 7.33-7.40 (m, 1H) 10.53 (br. s., 1H)。

[0553] 步骤 4: ((4aS, 5R, 7aS)-2-氨基-7a-(2-氟-5-硝基苯基)-3,5-二甲基-4a,5,7,7a-四氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮

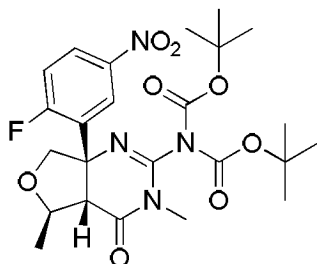
[0554]



[0555] 在室温下使 ((4aS, 5R, 7aS)-7a-(2-氟苯基)-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (2.15g, 5.7mmol) 吸收入发烟硝酸 (5mL) - 注意放热。黑棕色溶液在室温搅拌过夜, 然后在 50°C 搅拌 24h。使反应冷至室温。添加冰 (~ 25g), 然后混合物用冰浴冷却的 50% NaOH 水溶液碱化。用饱和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液重新调节 pH, 然后混合物用 DCM (x4) 萃取。合并的萃取物经干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并蒸发而得到标题化合物 (1.8g, 黄色泡沫)。LCMS (方法 A) Rt 3.00min; ESI-MS: m/z 323 [M+H]<sup>+</sup>。该材料无需进一步操作而使用。

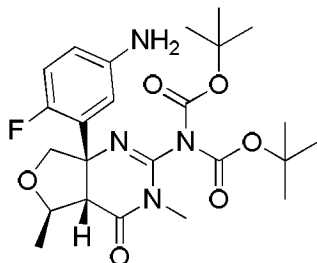
[0556] 步骤 5: ((4aS, 5R, 7aS)-7a-(2-氟-5-硝基苯基)-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,

5,7,7a-六氧呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)(N-叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯  
[0557]



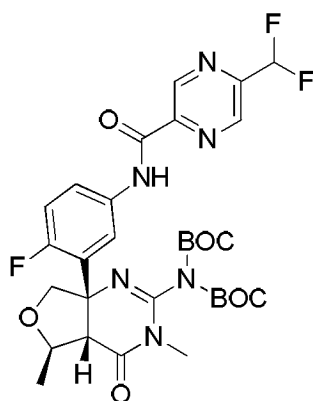
[0558] 在室温氮气下,向(4a*S*,5*R*,7a*S*)-2-氨基-7a-(2-氟-5-硝基苯基)-3,5-二甲基-4a,5,7,7a-四氢呋喃并[3,4-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮(59mg,0.18mmol)、*N,N*-二乙基乙胺(25  $\mu$ L,0.18mmol)和二碳酸二叔丁酯(39mg,0.18mmol)在无水THF(1.5mL)中的搅拌溶液添加*N,N*-二甲基吡啶-4-胺( $\sim$ 2mg)。反应在该温度下搅拌过夜。添加额外部分的二碳酸二叔丁酯(50mg),反应在该温度下保持4h。真空除去挥发物,残渣通过柱色谱纯化(正相,10g,BiotageSNAP柱KP-Sil,12mL/min,梯度5%至40%EtOAc于正己烷中)而得到标题化合物(77mg,无色油)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1.45(s,9H) 1.50(d, J = 6.06Hz, 3H) 1.54(s,9H) 3.16(s,3H) 3.21(d, J = 9.09Hz, 1H) 4.22-4.30(m, 1H) 4.34-4.39(m, 1H) 4.50(d, J = 9.09Hz, 1H) 7.21-7.26(m, 1H) 8.19-8.25(m, 1H) 8.44(dd, J = 6.57, 2.78Hz, 1H)

[0559] 步骤6:((4a*S*,5*R*,7a*S*)-7a-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)(N-叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯  
[0560]



[0561] 使用充满H<sub>2</sub>的H-Cube®(ThalesNano)在室温和1ml/min流速下使用Pd/C CatCart®对((4a*S*,5*R*,7a*S*)-7a-(2-氟-5-硝基苯基)-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)(N-叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯(77mg)的乙醇(15ml)溶液氢化。得到的溶液被蒸发,残渣在真空干燥而得到标题化合物(77mg,浅黄色固体)。LCMS(方法A)Rt 4.95min. 该材料无需进一步操作而使用。

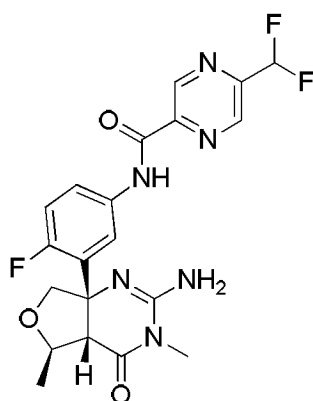
[0562] 步骤7:((4a*S*,5*R*,7a*S*)-7a-(5-(5-(二氟甲基)吡嗪-2-羧酰胺基)-2-氟苯基)-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)(N-叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯  
[0563]



[0564] ((4a*S*, 5*R*, 7a*S*)-7a-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)(*N*-叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯 (77mg, 0.156mmol)、5-(二氟甲基)吡嗪-2-羧酸 (41mg, 0.23mmol)、*N*-乙基-*N*-(丙-2-基)丙-2-胺 (136  $\mu$ l, 0.78mmol) 和 (1*H*-苯并三氮唑-1-基氧基)(三吡咯烷-1-基)六氟磷酸磷 (122mg, 0.23mmol) 在无水 DMF (2mL) 中的混合物在室温搅拌 3 天。混合物在 EtOAc/NaHCO<sub>3</sub> (水溶液) 之间分配。水层用 EtOAc (x2) 萃取。合并的萃取物用盐水 (x1) 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并蒸发。残渣通过柱色谱纯化 (正相, 10g, Biotage SNAP 柱 KP-Si1, 12mL/min, 梯度 5% 至 50% EtOAc 于正己烷中) 而得到标题化合物 (30mg, 固体)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1.38 (s, 9H) 1.49 (d, *J* = 6.06Hz, 3H) 1.54 (s, 9H) 3.16 (s, 3H) 3.50 (d, *J* = 4.80Hz, 1H) 4.25-4.33 (m, 1H) 4.46-4.54 (m, 2H) 6.80 (t, *J* = 54.80Hz, 1H) 7.15 (dd, *J* = 10.86, 8.84Hz, 1H) 7.56 (dd, *J* = 6.57, 2.78Hz, 1H) 8.05-8.11 (m, 1H) 8.84-8.89 (m, 1H) 9.53 (s, 1H) 9.65 (s, 1H).

[0565] 步骤 8 : *N*-(3-((4a*S*, 5*R*, 7a*S*)-2-氨基-35-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-*d*]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺

[0566]

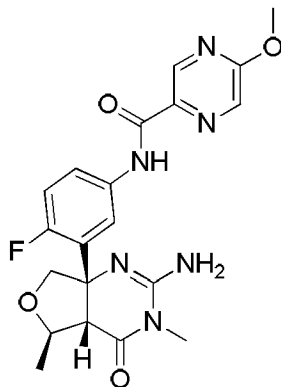


[0567] 在室温下向 ((4a*S*, 5*R*, 7a*S*)-7a-(5-(5-(二氟甲基)吡嗪-2-羧酰胺基)-2-氟苯基)-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)(*N*-叔丁氧基羰基)氨基甲酸叔丁酯 (30mg, 0.046mmol) 在 DCM (2mL) 中的搅拌溶液添加三氟乙酸 (1mL)。4h 之后, 真空除去挥发物。残渣与甲苯 (x1) 共沸, 然后在 DCM/NaHCO<sub>3</sub> (水溶液) 之间分配。水层用 DCM (x3) 萃取。合并的萃取物通过穿过疏水玻璃料而干燥, 然后蒸发。残渣用 Et<sub>2</sub>O 研磨而得到作为固体的标题化合物 (18mg)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 1.42 (d, *J* = 6.06Hz, 3H) 3.21 (d, *J* = 9.35Hz, 1H) 3.23 (s, 3H) 4.23-4.32 (m, 2H) 4.33-4.37 (m,

1H) 6.88 (t, J = 55.30 Hz, 1H) 7.16 (dd, J = 11.49, 8.72 Hz, 1H) 7.76 (ddd, J = 8.84, 4.29, 2.78 Hz, 1H) 7.82 (dd, J = 7.07, 2.53 Hz, 1H) 9.02 (s, 1H) 9.40 (s, 1H)

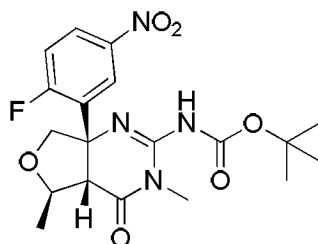
[0568] 实施例 3 : N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氧咪喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲氨基吡嗪-2-甲酰胺

[0569]



[0570] 步骤 1 : ((4aS,5R,7aS)-7a-(2-氟-5-硝基苯基)-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氧咪喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

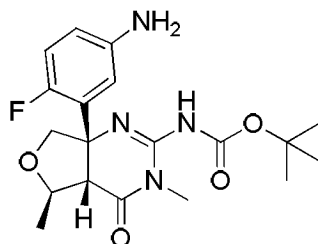
[0571]



[0572] 在室温氮气下,向 (4aS,5R,7aS)-2-氨基-7a-(2-氟-5-硝基苯基)-3,5-二甲基-4a,5,7,7a-四氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(实施例 2,步骤 4,1.8g,5.6mmol) 和 N-乙基-N-(丙-2-基)丙-2-胺(2.4mL,14.0mmol) 在无水 THF(5mL) 中的搅拌溶液添加二碳酸二叔丁酯(1.52g,7.0mmol) 在无水 THF(5mL) 中的溶液。混合物在该温度下搅拌 3 天。真空除去挥发物,残渣通过柱色谱纯化(正相,100g, Biotage SNAP 柱 KP-Sil, 50mL/min, 梯度 5% 至 20EtOAc 于正己烷中) 而得到标题化合物(1.63g, 无色泡沫)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.49-1.60(m, 12H) 3.30(s, 3H) 3.41(dd, J = 8.97, 1.89 Hz, 1H) 4.32-4.38(m, 2H) 4.39-4.47(m, 1H) 7.33(dd, J = 10.11, 9.09 Hz, 1H) 8.20(dd, J = 6.69, 2.65 Hz, 1H) 8.30(ddd, J = 8.84, 4.04, 2.78 Hz, 1H) 10.67(s, 1H).

[0573] 步骤 2 : ((4aS,5R,7aS)-7a-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氧咪喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

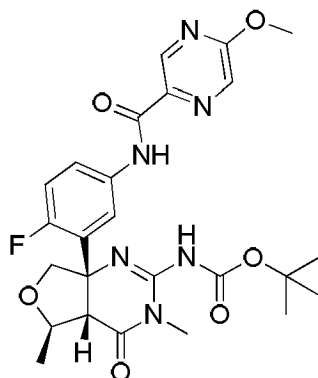
[0574]



[0575] 在室温氢气球下,经 10% Pd/C(200mg) 氢化 ((4aS,5R,7aS)-7a-(2-氟-5-硝基

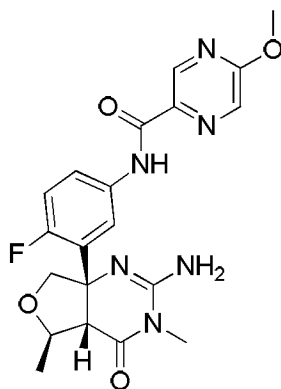
苯基)-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g,3.77mmol)的乙醇(30ml)溶液4h。通过硅藻土过滤除去催化剂-用乙醇洗涤。过滤被蒸发而得到标题化合物(1.48g,无色泡沫)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.50(d, J = 6.06Hz, 3H) 1.54(s, 9H) 3.29(s, 3H) 3.35(dd, J = 9.22, 1.89Hz, 1H) 3.63(s, 2H) 4.25-4.30(m, 1H) 4.33-4.42(m, 2H) 6.44(dd, J = 6.32, 2.78Hz, 1H) 6.56-6.63(m, 1H) 6.91(dd, J = 10.99, 8.72Hz, 1H) 10.47(br. s., 1H).

[0576] 步骤3: ((4aS,5R,7aS)-7a-(2-氟-5-(5-甲氧基吡嗪-2-羧酰胺基)苯基)-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯  
[0577]



[0578] 向((4aS,5R,7aS)-7a-(5-氨基-2-氟苯基)-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.38mmol)、5-甲氧基吡嗪-2-羧酸(89mg,0.57mmol)和(1H-苯并三氮唑-1-基氧基)(三吡咯烷-1-基)六氟磷酸磷(300mg,0.57mmol)在无水DCM(2mL)中的搅拌混合物添加N-乙基-N-(丙-2-基)丙-2-胺(0.33mL,1.9mmol)。混合物在室温搅拌过夜。反应混合物在DCM和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)之间分配。水层用DCM(x2)洗涤。合并的萃取物通过穿过疏水玻璃料而干燥,然后蒸发。残渣通过柱色谱纯化(正相,10g, Biotage SNAP 柱 KP-Sil, 12mL/min, 梯度5%至30% EtOAc 于正己烷中)而得到标题化合物(213mg, 泡沫)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.52(d, J = 6.06Hz, 3H) 1.56(s, 9H) 3.31(s, 3H) 3.44(dd, J = 9.09, 1.77Hz, 1H) 4.08(s, 3H) 4.31(d, J = 9.85Hz, 1H) 4.37-4.47(m, 2H) 7.16(dd, J = 10.74, 8.97Hz, 1H) 7.54(dd, J = 6.82, 2.53Hz, 1H) 7.84(ddd, J = 8.78, 4.23, 2.65Hz, 1H) 8.15(d, J = 1.26Hz, 1H) 9.01(d, J = 1.26Hz, 1H) 9.49(s, 1H) 10.60(s, 1H).

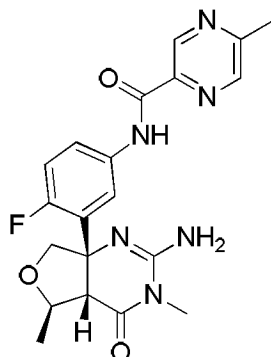
[0579] 步骤4: N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺  
[0580]



[0581] 在室温下向 ((4a*S*,5*R*,7a*S*)-7a-(2-氟-5-(5-甲氧基吡嗪-2-羧酰胺基)苯基)-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-*d*]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (210mg, 0.40mmol) 在 DCM(2mL) 中的搅拌溶液添加三氟乙酸 (1ml)。混合物在室温搅拌 1h。反应混合物被蒸发, 残渣加载至 SCX 柱 (5g)。该柱用甲醇 (2x20mL)、然后用 2M NH<sub>3</sub> 的 MeOH 溶液 (1x20mL) 洗脱。氨水-甲醇级分被蒸发。残渣用 Et<sub>2</sub>O/ 己烷处理, 得到的固体通过过滤收集并真空干燥而得到标题化合物 (105mg, 无色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.31(d, *J* = 6.06Hz, 3H) 2.99(d, *J* = 8.84Hz, 1H) 3.10(s, 3H) 4.02(s, 3H) 4.05-4.14(m, 1H) 4.14-4.22(m, 2H) 6.04(br. s., 2H) 7.16(dd, *J* = 10.99, 9.22Hz, 1H) 7.70-7.83(m, 2H) 8.41(d, *J* = 1.26Hz, 1H) 8.88(d, *J* = 1.26Hz, 1H) 10.58(s, 1H)。

[0582] 实施例 4: N-(3-((4a*S*,5*R*,7a*S*)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-*d*]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲基吡嗪-2-甲酰胺

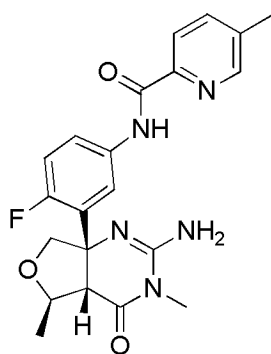
[0583]



[0584] 该化合物使用实施例 3, 步骤 3 和 4 中描述的方法制备, 用 5-甲基吡嗪-2-羧酸替代 5-甲氧基吡嗪-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.31(d, *J* = 5.81Hz, 3H) 2.63(s, 3H) 2.98(d, *J* = 8.59Hz, 1H) 3.10(s, 3H) 4.01-4.13(m, 1H) 4.17(s, 2H) 6.02(br. s., 2H) 7.17(dd, *J* = 10.61, 9.60Hz, 1H) 7.70-7.86(m, 2H) 8.67-8.72(m, 1H) 9.15(d, *J* = 1.01Hz, 1H) 10.76(br. s., 1H)

[0585] 实施例 5: N-(3-((4a*S*,5*R*,7a*S*)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢吡喃并[3,4-*d*]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲基吡嗪酰胺

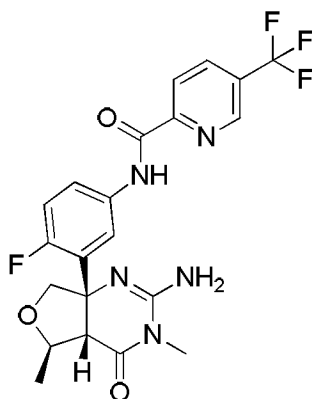
[0586]



[0587] 该化合物使用实施例 3, 步骤 3 和 4 中描述的方法制备, 用 5-甲基吡啶-2-羧酸替代 5-甲氧基吡啶-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 1.42(d, J = 6.06Hz, 3H) 2.45(s, 3H) 3.19-3.25(m, 4H) 4.22-4.37(m, 3H) 7.14(dd, J = 11.37, 8.84Hz, 1H) 7.73(ddd, J = 8.84, 4.29, 2.78Hz, 1H) 7.78(dd, J = 7.07, 2.53Hz, 1H) 7.80-7.84(m, 1H) 8.08(d, J = 7.83Hz, 1H) 8.53(s, 1H)

[0588] 实施例 6 : N-(3-((4aS, 5R, 7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(三氟甲基)吡啶酰胺

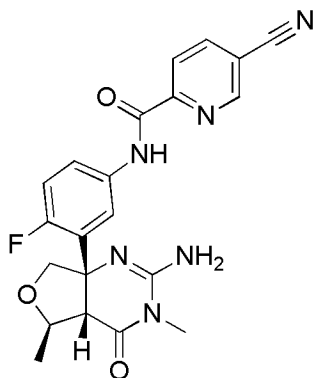
[0589]



[0590] 该化合物使用实施例 3, 步骤 3 和 4 中描述的方法制备, 用 5-(三氟甲基)吡啶甲酸替代 5-甲氧基吡啶-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 1.42(d, J = 6.06Hz, 3H) 3.19-3.25(m, 4H) 4.22-4.31(m, 2H) 4.32-4.37(m, 1H) 7.16(dd, J = 11.62, 8.84Hz, 1H) 7.76(ddd, J = 8.72, 4.17, 2.78Hz, 1H) 7.82(dd, J = 6.95, 2.65Hz, 1H) 8.33-8.41(m, 2H) 9.02(s, 1H)

[0591] 实施例 7 : N-(3-((4aS, 5R, 7aS)-2-氨基-3,5-二甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-氰基吡啶酰胺

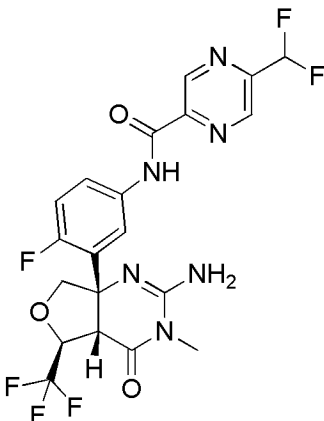
[0592]



[0593] 该化合物使用实施例 3, 步骤 3 和 4 中描述的方法制备, 用 5- 氰基吡啶甲酸替代 5- 甲氧基吡啶-2- 羧酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm: 1.42 (d, J = 6.06Hz, 3H) 3.18-3.24 (m, 4H) 4.22-4.31 (m, 2H) 4.32-4.36 (m, 1H) 7.15 (dd, J = 11.37, 8.84Hz, 1H) 7.75 (ddd, J = 8.84, 4.29, 2.78Hz, 1H) 7.81 (dd, J = 7.07, 2.53Hz, 1H) 8.34 (dd, J = 8.21, 0.88Hz, 1H) 8.41 (dd, J = 8.08, 2.02Hz, 1H) 9.04 (dd, J = 1.89, 0.88Hz, 1H)

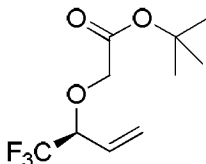
[0594] 实施例 8 : N-(3-((4aS, 5S, 7aS)-2-氨基-3-甲基-4-氢代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0595]



[0596] 步骤 1 : {[(2S)-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-基]氧基}乙酸叔丁酯

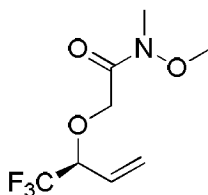
[0597]



[0598] 在 -30°C 下经 45min 向三甲基碘化铊 (110g) 的 THF (500mL) 溶液分批添加三甲基碘化铊 (110g) 的 THF (500mL) 溶液。在 -20°C 搅拌 20min 之后, 在相同温度下经 15min 添加 (S)-2-三氟甲基环氧乙烷 (37.97g), 然后使混合物温至室温并搅拌 3h。然后向溴乙酸叔丁酯 (105.68g) 的 NMP (200mL) 的冰冷溶液分批添加该浆体。使得到的混合物温至室温并搅拌 2 天, 然后用 EtOAc (1L) 稀释。有机层用碳酸氢钠 (饱和水溶液, 4x 400mL) 洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥并蒸发。残渣通过硅胶柱色谱纯化 (5% EtOAc 于己烷中) 而得到标题化合物 (70.1g), 其无需纯化而用于下一步骤。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.30 (s, 9H) 3.83-3.96 (m, 2H) 4.14-4.21 (m, 1H) 5.34-5.48 (m, 2H) 5.56-5.71 (m, 1H)

[0599] 步骤 2 : (S)-正甲氧基-正甲基-2-((1,1,1-三氟丁-3-烯-2-基)氧基)乙酰胺

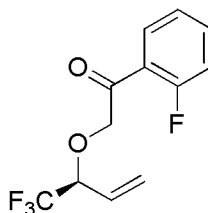
[0600]



[0601] {[(2S)-1,1,1-三氟丁-3-烯-2-基]氧基}乙酸叔丁酯(70.1g,粗品)溶于冰冷甲酸(200mL)。使混合物温至室温并搅拌过夜。然后在减压下浓缩反应混合物,添加甲苯(200mL),混合物浓缩,然后第二次添加甲苯(200mL)并浓缩至油。残渣溶解于DCM(600mL),冰浴中冷却,经20min分批添加N,N'-羰基二咪唑(35g)。搅拌45min之后,添加N,O-二甲基盐酸羟胺(22g),使反应混合物温至室温并搅拌过夜。然后添加饱和NaHCO<sub>3</sub>(500mL)和盐水(250mL),混合物用EtOAc(3x 750mL)萃取。合并的有机部分经MgSO<sub>4</sub>干燥并蒸发,残渣通过硅胶柱色谱纯化(1%至30% EtOAc于己烷中)而获得标题化合物(25.17g)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3.21(s, 3H), 3.71(m, 3H), 4.36-4.51(m, 3H), 5.54-5.69(m, 2H), 5.84(ddd, J = 17.7, 10.4, 7.3Hz, 1H)

[0602] 步骤 3 : (S)-1-(2-氟苯基)-2-((1,1,1-三氟丁-3-烯-2-基)氧基)乙酮

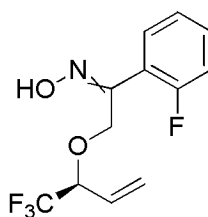
[0603]



[0604] 在-78℃氮气氛下,经25min向在THF(250mL)中含有2-溴氟苯(40.35g)的溶液逐滴添加正丁基锂的己烷溶液(2.50M;90mL)。使反应溶液温至-60℃并搅拌60min。向反应溶液逐滴添加(S)-正甲氧基-正甲基-2-((1,1,1-三氟丁-3-烯-2-基)氧基)乙酰胺(40g)的THF(25mL)溶液,在-60℃搅拌2h之后,向反应溶液添加NH<sub>4</sub>Cl水溶液(100mL),随后温至室温。向反应溶液添加盐水(200mL),混合物用EtOAc(3x 400mL)萃取。合并的有机部分经MgSO<sub>4</sub>干燥,蒸发,残渣通过硅胶柱色谱纯化(1%至10% EtOAc于己烷中)而获得标题化合物(33.59g)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :4.40(五重峰, J 6.3Hz, 1H)4.81-4.87(m, 2H), 5.54-5.69(m, 2H), 5.86(ddd, J 17.4, 10.4, 7.3Hz, 1H)7.12-7.22(m, 1H)7.24-7.34(m, 1H)7.54-7.63(m, 1H)7.94-8.02(m, 1H)。

[0605] 步骤 4 : (S)-1-(2-氟苯基)-2-((1,1,1-三氟丁-3-烯-2-基)氧基)乙酮肟

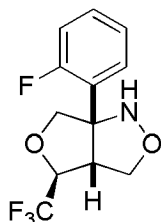
[0606]



[0607] (S)-1-(2-氟苯基)-2-((1,1,1-三氟丁-3-烯-2-基)氧基)乙酮(41.22g)

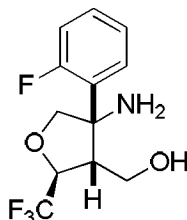
溶解于无水甲醇 (400mL), 添加盐酸羟胺 (14.0g) 和乙酸钠 (19.0g)。使反应混合物加热至 50 °C 90min, 然后冷却至室温, 真空蒸发, 残渣通过硅胶色谱纯化 (2% 至 15% EtOAc 于己烷中) 而得到作为几何异构体混合物的标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 4.04-4.15 (m, 0.8H), 4.18-4.26 (s, 0.2H), 4.44-4.57 (m, 0.4H) 4.79-4.90 (m, 1.6H) 5.37-5.56 (m, 2H) 5.64-5.78 (m, 1H) 7.03-7.26 (m, 2H) 7.33-7.54 (m, 2H), 7.90 (br. s, 0.2H), 8.51 (br s, 0.8H).

[0608] 步骤 5 : (3aR, 4S)-4-(三氟甲基)-3,3a,4,6-四氢咪喃并[3,4-c]异噁唑  
[0609]



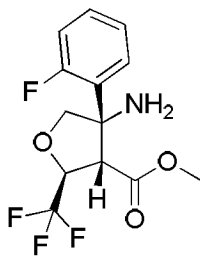
[0610] (S)-1-(2-氟苯基)-2-((1,1,1-三氟丁-3-烯-2-基)氧基)乙酮肟 (40.54g) 溶解于二甲苯 (400mL), 添加氢醌 (4.0g)。使反应混合物加热回流 (加热块温度 140 °C) 22 小时, 然后冷却并蒸发。残渣通过硅胶柱色谱纯化 (1% 至 30% EtOAc 于己烷中) 而获得标题化合物 (28.76g)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.71-3.81 (m, 1H), 4.04-4.35 (m, 3H), 4.51-4.62 (m, 1H), 5.38-5.54 (m, 1H), 7.07-7.26 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 1H), 7.54-7.67 (m, 1H).

[0611] 步骤 6 : ((2S, 3R, 4S)-4-氨基-4-(2-氟苯基)-2-(三氟甲基)四氢咪喃-3-基) 甲醇  
[0612]



[0613] (3aR, 4S)-4-(三氟甲基)-3,3a,4,6-四氢咪喃并[3,4-c]异噁唑 (28.76g) 溶解于乙酸 (200mL), 反应混合物冷却至 0 °C。添加锌 (50g), 使反应温至室温并在室温下搅拌。然后反应混合物用 EtOAc (500mL) 稀释并经硅藻土过滤, 用另外 500mL EtOAc 洗涤。合并的有机部分被蒸发, 溶解于氯仿 (200mL), 缓慢添加氨水 (28% 水溶液, 250mL)。分层, 水部分进一步用氯仿 (2x 250mL) 萃取。合并的有机萃取物经无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥并蒸发而得到标题化合物 (31.12g), 其无需进一步纯化而用于下一步骤。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.93 (ddd, J = 7.7, 4.9, 2.5Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 12.4, 4.8Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 9.2, 3.2Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 12.4, 2.3Hz, 1H), 4.31 (d, J = 9.3Hz, 1H), 4.72 (五重峰, J = 7.3Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 13.1, 8.8, 1.3Hz, 1H), 7.22 (td, J = 7.6, 1.3Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 1H), 7.51 (td, J = 8.0, 1.6Hz, 1H)

[0614] 步骤 7 : (2S, 3S, 4S)-4-氨基-4-(2-氟苯基)-2-(三氟甲基)四氢咪喃-3-羧酸甲酯  
[0615]

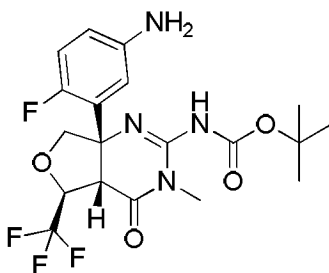


[0616] 向 ((2S,3R,4S)-4-氨基-4-(2-氟苯基)-2-(三氟甲基)四氢呋喃-3-基) 甲醇 (2.5g, 9.0mmol) 和三氧化铬 (0.98g, 9.8mmol) 在丙酮/水 (3:1, 20mL) 中的搅拌混合物添加硫酸 (1.05mL, 19.7mmol)。反应在室温搅拌 3 天。真空除去挥发物。残渣与乙醇 (x2) 共沸, 然后真空干燥而得到粗氨基酸, 其无需进一步操作而使用。

[0617] 在室温氮气下, 向上述粗氨基酸在无水甲醇 (20mL) 中的搅拌混合物添加硫酸 (1mL, 18.9mmol)。混合物被搅拌并回流下加热 16h。使反应冷却并添加额外硫酸 (1mL), 然后混合物被搅拌并回流下加热 48h。[ 按需要添加额外硫酸以驱动反应完成 ] 使混合物冷却, 真空除去甲醇。残渣用水稀释并用  $K_2CO_3(s)$  碱化。混合物用 DCM(x4) 萃取。合并的萃取物通过穿过疏水玻璃料而干燥, 然后蒸发。残渣通过柱色谱纯化 ( 正相, 50g, BiotageSNAP 柱 KP-Sil, 50mL/min, 梯度 0% 至 50% EtOAc 于正己烷中 ) 而得到标题化合物 (2.0g, 浅黄色油)。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1.94 (br. s., 2H) 3.72 (s, 3H) 3.97 (dd,  $J = 7.58, 1.26$ Hz, 1H) 4.05 (dd,  $J = 8.97, 2.40$ Hz, 1H) 4.36 (d,  $J = 8.84$ Hz, 1H) 5.02 (quin,  $J = 7.14$ Hz, 1H) 7.11 (dd,  $J = 12.63, 8.08$ Hz, 1H) 7.19 (t,  $J = 1.00$ Hz, 1H) 7.30-7.38 (m, 1H) 7.66 (td,  $J = 8.08, 1.52$ Hz, 1H)。

[0618] 步骤 8 : ((4aS,5S,7aS)-7a-(5-氨基-2-氟苯基)-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并 [3,4-d] 咪啉-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

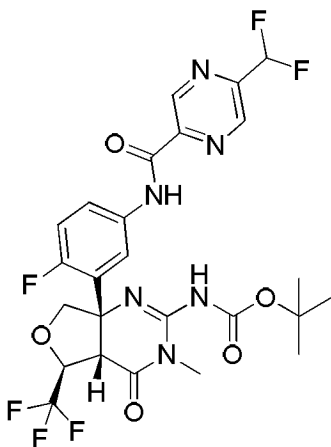
[0619]



[0620] 该材料通过与实施例 2 (步骤 3 和 4) 和实施例 3 (步骤 1 和 2) 中描述的方法类似的方法制备, 用 (2S,3S,4S)-4-氨基-4-(2-氟苯基)-2-(三氟甲基)四氢呋喃-3-羧酸甲酯替代 (2R,3S,4S)-4-氨基-4-(2-氟苯基)-2-甲基四氢呋喃-3-羧酸甲酯。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1.54 (s, 9H) 3.33 (s, 3H) 3.68 (s, 2H) 3.98 (d,  $J = 7.83$ Hz, 1H) 4.31 (d,  $J = 9.85$ Hz, 1H) 4.45 (dd,  $J = 9.85, 3.28$ Hz, 1H) 4.51-4.59 (m, 1H) 6.46 (dd,  $J = 6.32, 2.78$ Hz, 1H) 6.61-6.67 (m, 1H) 6.94 (dd,  $J = 11.12, 8.84$ Hz, 1H) 10.50 (br. s., 1H)

[0621] 步骤 9 : ((4aS,5S,7aS)-7a-(5-(5-(二氟甲基)吡嗪-2-羧酰胺基)-2-氟苯基)-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并 [3,4-d] 咪啉-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

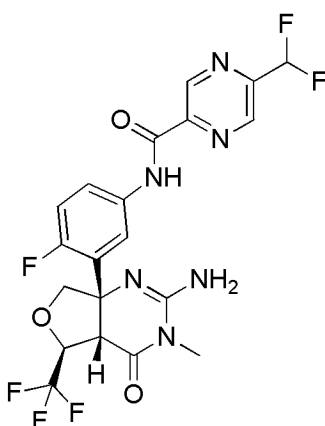
[0622]



[0623] 在室温氮气下,向((4aS,5S,7aS)-7a-(5-氨基-2-氟苯基)-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.34mmol)、5-(二氟甲基)吡嗪-2-羧酸(90mg,0.50mmol)和(1H-苯并三氮唑-1-基氧基)(三吡咯烷-1-基)六氟磷酸磷(265mg,0.50mmol)在无水DCM(2mL)中的搅拌混合物添加N-乙基-N-(丙-2-基)丙-2-胺(300  $\mu$  L,1.7mmol)。反应在该温度下搅拌16h,然后在DCM和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)之间分配。水层用DCM(x2)萃取。合并的萃取物通过穿过疏水玻璃料而干燥,然后蒸发。残渣通过柱色谱纯化(正相,25g,Biotage SNAP柱KP-Si1,25mL/min,梯度5%至30% EtOAc于正己烷中)而得到标题化合物(92mg,淡黄色固体)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1.58(s,9H)3.36(s,3H)4.06(d,J = 7.83Hz,1H)4.40(d,J = 9.85Hz,1H)4.50(dd,J = 9.73,2.91Hz,1H)4.57-4.65(m,1H)6.81(t,J = 54.60Hz,1H)7.22(dd,J = 10.86,9.09Hz,1H)7.74(dd,J = 6.69,2.65Hz,1H)7.84(ddd,J = 8.84,4.17,2.65Hz,1H)8.93(s,1H)9.52(s,1H)9.65(s,1H)10.64(s,1H)

[0624] 步骤10:N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-甲基-4-氢状-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺

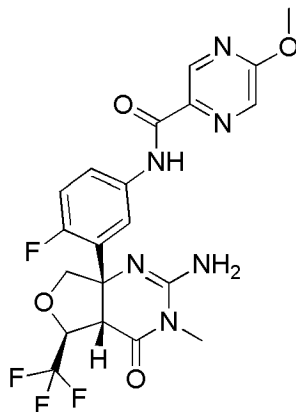
[0625]



[0626] 在室温下,向((4aS,5S,7aS)-7a-(5-(5-(二氟甲基)吡嗪-2-羧酰胺基)-2-氟苯基)-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(92mg,0.15mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液添加三氟乙酸(1mL)。1h之后,在该温度下,真空除去挥发物,残渣与PhMe(x2)共沸。然后使残渣吸收入MeOH,加载至SCX柱(5g)。该柱用MeOH(2x 20mL)洗脱,然后用2M NH<sub>3</sub>的MeOH溶液(2x 20mL)洗脱。相关

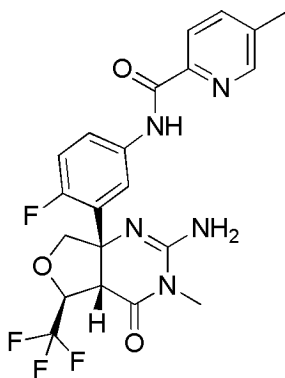
级分被蒸发而得到标题化合物 (72mg, 米色固体).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 3.25 (s, 3H) 3.80 (d,  $J = 8.34\text{Hz}$ , 1H) 4.29-4.34 (m, 1H) 4.35-4.40 (m, 1H) 4.62-4.71 (m, 1H) 6.95 (t,  $J = 54.30\text{Hz}$ , 1H) 7.18 (dd,  $J = 11.62, 8.84\text{Hz}$ , 1H) 7.80 (ddd,  $J = 8.72, 4.17, 2.78\text{Hz}$ , 1H) 7.89 (dd,  $J = 6.82, 2.53\text{Hz}$ , 1H) 9.02 (s, 1H) 9.40 (s, 1H).

[0627] 实施例 9 :N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氧呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲氧基吡嗪-2-甲酰胺  
[0628]



[0629] 该化合物使用实施例 8, 步骤 9 和 10 中描述的方法制备, 用 5-甲氧基吡嗪-2-羧酸替代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-羧酸.  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 3.25 (s, 3H) 3.80 (d,  $J = 8.34\text{Hz}$ , 1H) 4.07 (s, 3H) 4.31 (dd,  $J = 8.34, 2.27\text{Hz}$ , 1H) 4.37 (d,  $J = 8.08\text{Hz}$ , 1H) 4.66 (quin,  $J = 7.14\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (dd,  $J = 11.62, 8.84\text{Hz}$ , 1H) 7.74 (ddd,  $J = 8.84, 4.29, 2.78\text{Hz}$ , 1H) 7.84 (dd,  $J = 7.07, 2.53\text{Hz}$ , 1H) 8.28 (d,  $J = 1.26\text{Hz}$ , 1H) 8.90 (d,  $J = 1.26\text{Hz}$ , 1H)

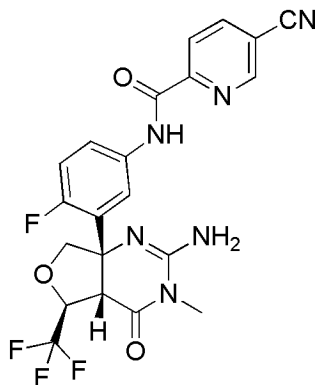
[0630] 实施例 10 :N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氧呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-甲基吡啶酰胺  
[0631]



[0632] 该化合物使用实施例 8, 步骤 9 和 10 中描述的方法制备, 用 5-甲基吡啶-2-羧酸替代 5-(二氟甲基)吡嗪-2-羧酸.  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 2.45 (s, 3H) 3.25 (s, 3H) 3.81 (d,  $J = 8.34\text{Hz}$ , 1H) 4.32 (dd,  $J = 8.34, 2.27\text{Hz}$ , 1H) 4.37 (d,  $J = 8.34\text{Hz}$ , 1H) 4.62-4.72 (m, 1H) 7.16 (dd,  $J = 11.62, 8.84\text{Hz}$ , 1H) 7.76 (ddd,  $J = 8.78, 4.23, 2.65\text{Hz}$ , 1H) 7.79-7.90 (m, 2H) 8.08 (d,  $J = 7.83\text{Hz}$ , 1H) 8.53 (s, 1H).

[0633] 实施例 11 :N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-甲基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氧呋喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-氰基吡啶酰胺

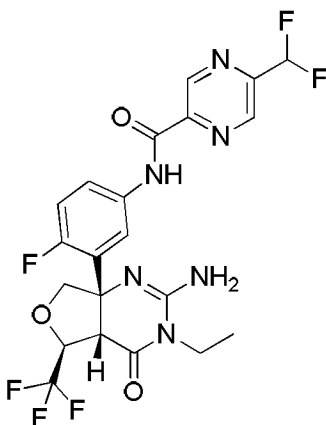
[0634]



[0635] 该化合物使用实施例 8, 步骤 9 和 10 中描述的方法制备, 用 5-氰基吡啶甲酸替代 5-(二氟甲基)吡啶-2-羧酸。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ ppm 3.25(s, 3H) 3.79(d, J = 8.34Hz, 1H) 4.29-4.34(m, 1H) 4.35-4.40(m, 1H) 4.58-4.72(m, 1H) 7.18(dd, J = 11.49, 8.97Hz, 1H) 7.79(ddd, J = 8.84, 4.29, 2.78Hz, 1H) 7.88(dd, J = 6.95, 2.40Hz, 1H) 8.34(dd, J = 8.34, 1.01Hz, 1H) 8.41(dd, J = 8.30, 2.00Hz, 1H) 9.01-9.07(m, 1H)

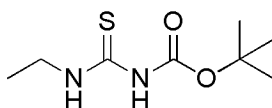
[0636] 实施例 12 : N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-乙基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0637]



[0638] 步骤 1 : (乙基硫代氨基甲酰基)氨基甲酸叔丁酯

[0639]



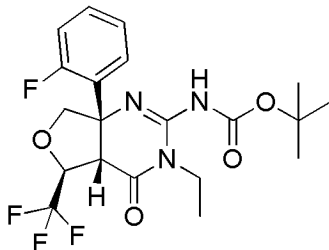
[0640] 该材料通过与用于制备 (甲基硫代氨基甲酰基)氨基甲酸叔丁酯的方法 (Andreani 等人, Synthetic Communications 2008, 38, 3834-39) 类似的方法制备。

[0641] 在氮气下, 向氢化钠 (60% 悬液, 1.9g, 47mmol) 在无水的 DMF (15mL) 中的搅拌溶液缓慢添加氨基甲酸叔丁酯 (5.0g, 42.7mmol) 和异硫氰酰乙烷 (3.7mL, 42.7mmol) 的无水 DMF (30mL) 溶液, 使得内部温度保持 < 5°C。完全添加之后, 反应在冰浴中搅拌 1h。移除冷却浴, 反应在室温搅拌过夜, 然后倾倒在冰上 (25g), 用水 (150mL) 稀释。含水混合物用 Et<sub>2</sub>O (3x 100mL) 萃取。合并的萃取物用盐水 (1x 50mL) 洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并蒸发。残渣通过柱色谱纯化 (正相, 100g, Biotage SNAP 柱 KP-Sil, 50mL/min, 梯度 4% 至 8% EtOAc

于正己烷中) 而得到标题化合物 (6.0g, 无色固体).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.29 (t,  $J = 7.33\text{Hz}$ , 3H) 1.50 (s, 9H) 3.54-3.78 (m, 2H) 7.82 (br. s., 1H) 9.63 (br. s., 1H).

[0642] 步骤 2: ((4aS, 5S, 7aS)-3-乙基-7a-(2-氟苯基)-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

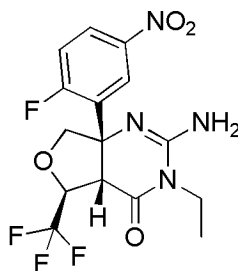
[0643]



[0644] 在室温氮气下, 向 (2S, 3S, 4S)-4-氨基-4-(2-氟苯基)-2-(三氟甲基)四氢呋喃-3-羧酸甲酯 (290mg, 0.94mmol)、N-乙基-N-(丙-2-基)丙-2-胺 (410  $\mu\text{L}$ , 2.4mmol) 和 N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1 : 1) (230mg, 1.2mmol) 在无水的 DMF (1mL) 中的搅拌混合物添加 (乙基硫代氨基甲酰基) 氨基甲酸叔丁酯 (290mg, 1.4mmol)。然后搅拌混合物并在 50 $^{\circ}\text{C}$  加热 1.5h, 然后在室温静置过夜。反应混合物在 EtOAc 和  $\text{NaHCO}_3$  (水溶液) 之间分配。水层用 EtOAc (x2) 萃取。合并的萃取物用盐水 (x1) 洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并蒸发。残渣通过柱色谱纯化 (正相, 25g, Biotage SNAP 柱 KP-Sil, 25mL/min, 梯度 4% 至 15% EtOAc 于正己烷中) 而得到标题化合物 (301mg, 无色泡沫).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.12 (t,  $J = 7.07\text{Hz}$ , 3H) 1.54 (s, 9H) 3.92-4.03 (m, 2H) 4.03-4.11 (m, 1H) 4.37 (d,  $J = 9.60\text{Hz}$ , 1H) 4.48 (dd,  $J = 9.60, 3.28\text{Hz}$ , 1H) 4.51-4.59 (m, 1H) 7.13-7.26 (m, 3H) 7.38-7.45 (m, 1H) 10.55 (br. s., 1H)

[0645] 步骤 3: (4aS, 5S, 7aS)-2-氨基-3-乙基-7a-(2-氟-5-硝基苯基)-5-(三氟甲基)-4a,5,7,7a-四氧呋喃并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮

[0646]

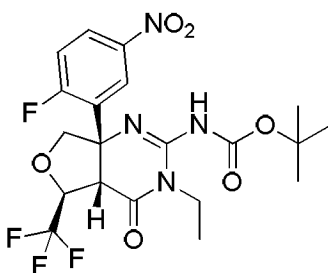


[0647] 在室温下, ((4aS, 5S, 7aS)-3-乙基-7a-(2-氟苯基)-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (300mg, 0.67mmol) 被吸收入发烟硝酸 (2mL)。混合物在室温搅拌 24h, 然后倾倒在冰上, 用 50% NaOH 水溶液 (~3mL) 缓慢碱化。含水混合物用 DCM (x4) 萃取。合并的萃取物通过穿过疏水玻璃料而被干燥, 然后蒸发得到标题化合物 (200mg, 浅黄色泡沫).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 1.21 (t,  $J = 7.20\text{Hz}$ , 3H) 3.69-3.80 (m, 1H) 3.83-3.94 (m, 2H) 4.29 (dd,  $J = 8.08, 1.77\text{Hz}$ , 1H) 4.41-4.50 (m, 2H) 4.67 (br. s., 2H) 7.25 (dd,  $J = 10.61, 9.09\text{Hz}$ , 1H) 8.23 (ddd,  $J = 8.84, 4.04, 2.78\text{Hz}$ , 1H) 8.32 (dd,  $J = 6.69, 2.91\text{Hz}$ , 1H).

[0648] 步骤 4: ((4aS, 5S, 7aS)-3-乙基-7a-(2-氟-5-硝基苯基)-4-氧代-5-(三氟甲

基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

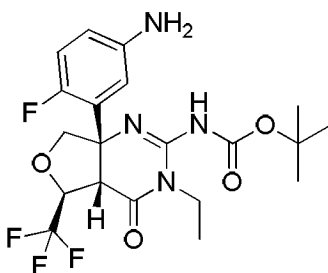
[0649]



[0650] 在室温氮气下,向二碳酸二叔丁酯(140mg,0.62mmol)和(4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-乙基-7a-(2-氟-5-硝基苯基)-5-(三氟甲基)-4a,5,7,7a-四氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮(195mg,0.50mmol)在无水THF(2mL)中的搅拌溶液添加N-乙基-N-(丙-2-基)丙-2-胺(0.22mL,1.25mmol)。浅黄色溶液在该温度下搅拌过夜。挥发物被真空去除,残渣通过柱色谱纯化(正相,10g,Biotage SNAP柱KP-Sil,12mL/min,梯度5%至30%EtOAc于正己烷中)而得到标题化合物(226mg,无色泡沫)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.14(t, J = 7.07Hz, 3H) 1.56(s, 9H) 3.95-4.11(m, 3H) 4.40-4.48(m, 2H) 4.55-4.64(m, 1H) 7.37(dd, J = 10.36, 9.09Hz, 1H) 8.23(dd, J = 6.57, 2.78Hz, 1H) 8.35(ddd, J = 8.97, 4.17, 2.78Hz, 1H) 10.69(s, 1H)。

[0651] 步骤5:((4aS,5S,7aS)-7a-(5-氨基-2-氟苯基)-3-乙基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

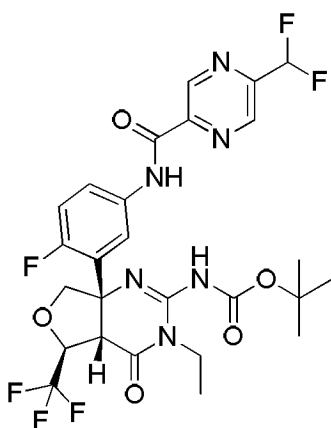
[0652]



[0653] 在室温氢气下,经10% Pd/C(50mg)氢化((4aS,5S,7aS)-3-乙基-7a-(2-氟-5-硝基苯基)-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.225g,0.46mmol)的乙醇(30mL)溶液2h。通过硅藻土过滤除去催化剂-用乙醇洗涤。滤液被蒸发而得到标题化合物(0.21g,无色泡沫)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.14(t, J = 6.95Hz, 3H) 1.53(s, 9H) 3.90-4.12(m, 3H) 4.31(d, J = 9.60Hz, 1H) 4.45(dd, J = 9.60, 3.28Hz, 1H) 4.47-4.56(m, 1H) 6.46(dd, J = 6.32, 2.78Hz, 1H) 6.63(ddd, J = 8.59, 3.79, 2.78Hz, 1H) 6.94(dd, J = 11.12, 8.84Hz, 1H) 10.49(br. s., 1H)。

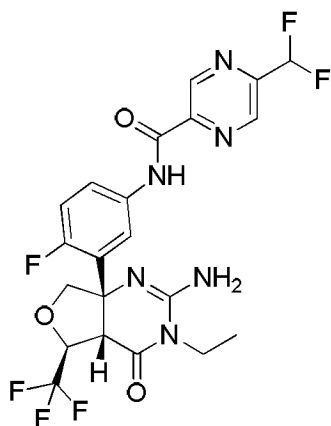
[0654] 步骤6:((4aS,5S,7aS)-7a-(5-(5-(二氟甲基)吡嗪-2-羧酰胺基)-2-氟苯基)-3-乙基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0655]



[0656] 在室温氮气下,向((4aS,5S,7aS)-7a-(5-氨基-2-氟苯基)-3-乙基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.21mmol)、5-(二氟甲基)吡嗪-2-羧酸(57mg,0.33mmol)和(1H-苯并三氮唑-1-基氧基)(三吡咯烷-1-基)六氟磷酸磷(170mg,0.33mmol)在无水DCM(1mL)中的搅拌混合物添加N-乙基-N-(丙-2-基)丙-2-胺(190 μL,1.1mmol)。反应在该温度下搅拌16h,然后在DCM和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)之间分配。水层用DCM(x2)洗涤。合并的萃取物通过穿过疏水玻璃料而干燥,然后蒸发。残渣通过柱色谱纯化(正相,10g, Biotage SNAP柱 KP-Si1, 12mL/min, 梯度5%至30% EtOAc 于正己烷中)而得到标题化合物(118mg, 奶油泡沫)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ ppm 1.14(t, J = 7.07Hz, 3H) 1.56(s, 9H) 3.96-4.15(m, 3H) 4.39(d, J = 9.60Hz, 1H) 4.50(dd, J = 9.73, 2.91Hz, 1H) 4.53-4.62(m, 1H) 6.81(t, J = 54.60Hz, 1H) 7.22(dd, J = 10.74, 8.97Hz, 1H) 7.76(dd, J = 6.69, 2.65Hz, 1H) 7.79-7.84(m, 1H) 8.93(s, 1H) 9.52(s, 1H) 9.65(s, 1H) 10.64(s, 1H)。

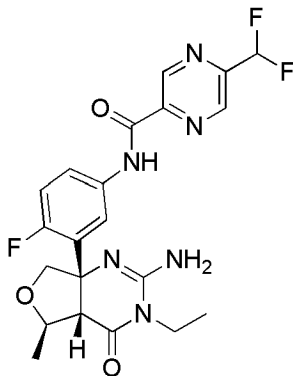
[0657] 步骤7:N-(3-((4aS,5S,7aS)-2-氨基-3-乙基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺  
[0658]



[0659] 在室温下,向((4aS,5S,7aS)-7a-(5-(5-(二氟甲基)吡嗪-2-羧酰胺基)-2-氟苯基)-3-乙基-4-氧代-5-(三氟甲基)-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(115mg,0.19mmol)在DCM(1mL)中的搅拌溶液添加三氟乙酸(1mL)。真空去除挥发物,残渣与甲苯(x1)共沸。通过将材料加载至SCX柱(5g)并用MeOH(2x 20mL)、然后2M NH<sub>3</sub>的MeOH溶液(1x 20mL)洗脱而分离游离碱。蒸发氨水-甲醇级分,残渣用Et<sub>2</sub>O-己烷处理而得到固体,该固体通过过滤分离并真空干燥而得到标题化合物

(85mg, 奶油固体).  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 1.12(t, J = 7.07Hz, 3H) 3.65-3.81(m, 2H) 3.94-4.03(m, 1H) 4.29-4.35(m, 1H) 4.36-4.41(m, 1H) 4.56-4.66(m, 1H) 6.95(t, J = 55.30Hz, 1H) 7.19(dd, J = 11.49, 8.97Hz, 1H) 7.74-7.81(m, 1H) 7.97(dd, J = 6.95, 2.40Hz, 1H) 9.02(s, 1H) 9.40(s, 1H).

[0660] 实施例 13 : N-(3-((4aS,5R,7aS)-2-氨基-3-乙基-5-甲基-4-氧代-3,4,4a,5,7,7a-六氢咪喃并[3,4-d]嘧啶-7a-基)-4-氟苯基)-5-(二氟甲基)吡嗪-2-甲酰胺  
[0661]



[0662] 该材料通过与用于制备实施例 12 的方法类似的方法制备, 起始材料为 (2R, 3S, 4S)-4-氨基-4-(2-氟苯基)-2-甲基四氢咪喃-3-羧酸甲酯 (实施例 2, 步骤 2).  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 1.11(t, J = 7.07Hz, 3H) 1.42(d, J = 6.06Hz, 3H) 3.19(d, J = 9.09Hz, 1H) 3.69-3.82(m, 1H) 3.86-4.00(m, 1H) 4.20-4.30(m, 2H) 4.32-4.38(m, 1H) 6.95(t, J = 54.60Hz, 1H) 7.16(dd, J = 11.49, 8.97Hz, 1H) 7.74(ddd, J = 8.78, 4.23, 2.65Hz, 1H) 7.89(dd, J = 7.07, 2.53Hz, 1H) 9.02(s, 1H) 9.40(s, 1H)

[0663] 测试实施例 1

[0664] 大鼠胎儿脑的神经元培养物中 A $\beta$  肽的定量

[0665] (1) 大鼠原代神经元培养物

[0666] 原代神经元培养物从第 18 天的 Wistar 大鼠 (Charles River Japan, Yokohama, Japan) 胚胎的大脑皮层制备。具体地, 从乙醚麻醉的孕鼠无菌移出胚胎。从胚胎分离脑并浸于冰冷的 L-15 培养基 (例如 Invitrogen Corp. Cat#1415-064, Carlsbad, CA, USA, 或 SIGMA L1518)。在立体显微镜下, 从分离的脑收集大脑皮层。收集的大脑皮层碎片在含有 0.25% 胰蛋白酶 (Invitrogen Corp. Cat#15050-065, Carlsbad, CA, USA) 和 0.01% DNA 酶 (Sigma D5025, St. Louis, MO, USA) 的酶溶液中 37°C 酶处理 30 分钟以分散细胞。在此, 通过向所述溶液添加失活的马血清而中止酶促反应。酶处理的溶液以 1,500rpm 离心 5 分钟以去除上清液。向得到的细胞团添加 5 至 10mL 培养基。补充了 2% B27 补充剂 (Invitrogen Corp. Cat#17504-044, Carlsbad, CA, USA)、25  $\mu\text{M}$  2-巯基乙醇 (2-ME, WAKO Cat#139-06861, Osaka, Japan)、0.5mM L-谷氨酰胺 (Invitrogen Corp. Cat#25030-081, Carlsbad, CA, USA) 和抗生素-抗霉菌药 (Invitrogen Corp. Cat#15240-062, Carlsbad, CA, USA) 的 Neurobasal 培养基 (Invitrogen Corp. Cat#21103-049, Carlsbad, CA, USA) 用作培养基 (Neurobasal/B27/2-ME)。然而, 未补充 2-ME 的上述 Neurobasal 培养基 (Neurobasal/B27) 用于测定。通过温和抽吸添加了培养基的细胞团而使细胞再分散。细胞分散液通过 40- $\mu\text{m}$  尼龙网 (CellStrainer, Cat#35-2340, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA) 过

滤以去除剩余的细胞团,由此获得神经元细胞悬液。神经元细胞悬液用培养基稀释,然后在用多聚-L或D-赖氨酸预包被的96孔聚苯乙烯培养板(使用下示方法用多聚-L-赖氨酸包被的Falcon Cat#35-3075, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA,或BIOCOAT™细胞环境多聚-D-赖氨酸细胞器皿96-孔板, Cat#35-6461, Becton Dickinson Labware, Franklin Lakes, NJ, USA)中以 $5 \times 10^5$ 细胞/cm<sup>2</sup>的初始细胞密度以100 μL/孔的容量涂板。多聚-L-赖氨酸包被如下进行。使用0.15M硼酸盐缓冲液(pH 8.5)无菌制备100 μg/mL多聚-L-赖氨酸(SIGMAP2636, St. Louis, MO, USA)溶液。向96-孔聚苯乙烯培养板添加100 μg/孔的溶液,在室温孵育1或更多小时,或者在4℃孵育过夜或更长。此后,包被的96-孔聚苯乙烯培养板用无菌水洗涤4或更多次,然后干燥或用例如无菌PBS或培养基冲洗,并用于细胞涂板。涂板的细胞在培养板中5% CO<sub>2</sub>-95%空气中37℃培养1天。然后,总量培养基用新鲜Neurobasal™/B27/2-ME培养基替换,然后细胞再培养3天。

#### [0667] (2) 化合物的添加

[0668] 在培养的第4天,如下向培养板添加药物。总量培养基从孔移除,向孔添加不含2-ME并且含有2% B-27 (Neurobasal/B27)的Neurobasal培养基180 μL/孔。测试化合物在DMSO中的溶液用Neurobasal/B27稀释至浓度为终浓度的10倍。向培养基添加20 μL/孔的稀释液并与培养基充分混合。最终DMSO浓度是1%或更小。向对照组仅添加DMSO。

#### [0669] (3) 取样

[0670] 在添加化合物后,培养细胞3天,收集总量培养基。得到的培养基用作ELISA样品。该样品不经稀释而用于ELISA测量Aβ<sub>x-42</sub>,用ELISA试剂盒中配备的稀释剂稀释5倍用于ELISA测量Aβ<sub>x-40</sub>。

#### [0671] (4) 细胞存活的评价

[0672] 根据以下程序通过MTT测定来评价细胞存活。在收集培养基之后,向孔添加100 μL/孔的预热培养基。然后,向孔添加8 μL/孔的8mg/mL MTT(SIGMAM2128, St. Louis, MO, USA)的D-PBS(-)(Dulbecco's磷酸盐缓冲盐水, SIGMA D8537, St. Louis, MO, USA)溶液。96-孔聚苯乙烯培养板在37℃、5% CO<sub>2</sub>-95%空气中培养箱中孵育20分钟。向其中添加100 μL/孔的MTT裂解缓冲液,在37℃、5% CO<sub>2</sub>-95%空气下的培养箱中,MTT甲贍晶体充分溶于缓冲液。然后测量每个孔中550nm处的吸光度。如下制备MTT裂解缓冲液。100g SDS(十二烷基硫酸钠、月桂基硫酸钠),WAK0191-07145,Osaka, Japan)溶于250mL N,N-二甲基甲酰胺(WAK0045-02916,Osaka, Japan)和250mL蒸馏水的混合溶液。然后向溶液添加各自350 μL的浓盐酸和乙酸以使溶液具有约4.7的最终pH。

[0673] 测量后,没有涂布的细胞而仅含有培养基和MTT溶液的孔被设为背景(bkg)。测量值分别应用于下式,包括从其减去bkg值。因此,计算相对于对照组(未经药物治疗的组,CTRL)的比例(% CTRL)以比较和评价细胞存活活性。

$$[0674] \quad \% \text{ CTRL} = (A_{550\_样品} - A_{550\_bkg}) / (A_{550\_CTRL} - bkg) \times 100$$

[0675] (A<sub>550</sub>样品:样品孔在550nm的吸光度, A<sub>550</sub>bkg:背景孔在550nm的吸光度, A<sub>550</sub>CTRL:对照组孔在550nm的吸光度)

#### [0676] (5) Aβ ELISA

[0677] Wako Pure Chemical Industries, Ltd.的人/大鼠β淀粉样(42)ELISA试剂盒Wako(#290-62601)和人/大鼠β淀粉样(40)ELISA试剂盒Wako(#294-62501)用于

A $\beta$  ELISA。根据生产商推荐的方案进行 A $\beta$  ELISA, 该方案描述于试剂盒随附的文件中。然而, 使用大鼠  $\beta$ -淀粉样肽 1-42 和大鼠  $\beta$ -淀粉样肽 1-40 (Calbiochem, #171596 [A $\beta_{42}$ ], #171593 [A $\beta_{40}$ ]) 产生 A $\beta$  校正曲线。结果显示为对照组培养基中 A $\beta$  培养基的百分比 (% CTRL)。

[0678] 本发明化合物具有减少 A $\beta$  42 生成的效应。

[0679] 根据本发明的通式 (I) 化合物或其药学可接受的盐或其溶剂化物具有减少 A $\beta$  42 生成的效应。因此, 本发明可以特别提供由 A $\beta$  引起的神经变性疾病例如阿尔茨海默型痴呆或唐氏综合征的预防剂或治疗剂。

[0680] 如通过测试实施例 1 所测量的, 化合物实施例 1 至 13 显示小于 1  $\mu$ M 的 IC<sub>50</sub> 值。