

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101541749 B

(45) 授权公告日 2013.03.27

(21) 申请号 200780043038.5

(22) 申请日 2007.11.06

(30) 优先权数据

60/866,484 2006.11.20 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009.05.20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2007/083745 2007.11.06

(87) PCT申请的公布数据

W02008/063867 EN 2008.07.31

(73) 专利权人 伊莱利公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 K·加瓦迪纳斯 J·E·格林

P·K·贾哈夫 D·P·梅休斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 张萍 李连涛

(51) Int. Cl.

C07D 209/58(2006.01)

A61K 31/404(2006.01)

A61P 9/04(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

A61P 19/02(2006.01)

A61P 11/00(2006.01)

(56) 对比文件

WO 2005092854 A1, 2005.10.06, 权利要求 1-25.

Thomas Golob 等. Antiestrogenic Activities of 3,8-Dihydroxy-6,11-dihydrobenzo[a]carbazoles with Sulfur-Containing Side Chains. 《Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.》. 2000, 第 333 卷 (第 9 期), 305 - 311.

审查员 王青华

权利要求书 2 页 说明书 45 页

序列表 2 页

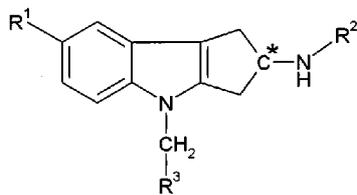
(54) 发明名称

作为雄激素受体调节剂的四氢环戊二烯并

[b] 吡啶化合物

(57) 摘要

本发明提供下式化合物:

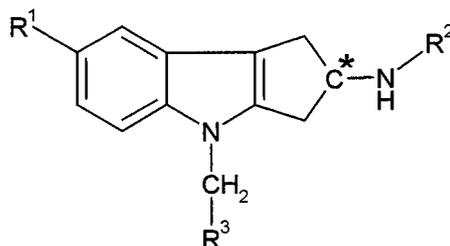


或其药学上可接受

式(I)

的盐;包含式(I)化合物以及合适的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物;以及治疗生理疾病,尤其是骨质量减少、骨质疏松、骨质减少或肌肉质量或强度降低的方法,该方法包括给予式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

1. 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐：



式 (I)

其中，

“C*”碳中心可以是 R、S 或 R/S 构型；

R¹ 代表氰基、-CH = NOCH₃、-OCHF₂ 或 -OCF₃；

R² 代表 -COR^{2a} 或 -SO₂R^{2b}；

R^{2a} 代表 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、环丙基或 -NR^aR^b；

R^{2b} 代表 (C₁-C₄) 烷基、环丙基或 -NR^aR^b；

R^a 和 R^b 每次出现时各自独立地代表 H 或 (C₁-C₄) 烷基；和

R³ 代表选自以下的杂芳基：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基、异噻唑基和噻二唑基，各基团任选被 1 或 2 个独立地选自以下的基团取代：甲基、乙基、溴、氯、氟、-CHF₂、-CF₃、羟基、氨基和 -NHCH₂CO₂H。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或盐，其中 R¹ 代表氰基或 -CH = NOCH₃。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物或盐，其中 R¹ 代表氰基。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物或盐，其中 R^{2a} 代表 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、环丙基或 N(CH₃)₂，R^{2b} 代表 (C₁-C₄) 烷基、环丙基、-N(CH₃)₂ 或 -N(C₂H₅)₂。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物或盐，其中 R² 代表 -COR^{2a}，R^{2a} 代表乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、叔丁氧基、环丙基或 -N(CH₃)₂。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物或盐，其中 R^{2a} 代表异丙氧基。

7. 根据权利要求 4 所述的化合物或盐，其中 R² 代表 SO₂R^{2b}，R^{2b} 代表甲基、乙基、丙基、环丙基、-N(CH₃)₂ 或 -N(C₂H₅)₂。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物或盐，其中 R^{2b} 代表 -N(CH₃)₂。

9. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物或盐，其中 R² 代表 -COR^{2a}，“C*”碳中心是 S 构型。

10. 根据权利要求 1-4、7 或 8 中任一项所述的化合物或盐，其中 R² 代表 -SO₂R^{2b}，“C*”碳中心是 R 构型。

11. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或盐，其中 R³ 代表杂芳基，其选自吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基、异噻唑基和噻二唑基，所述各基团任选被 1 或 2 个独立地选自以下的基团取代：甲基、溴、氯、氟、CHF₂、羟基、氨基和 -NHCH₂CO₂H。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物或盐，其中 R³ 代表 6-氟-吡啶-2-基、吡啶-2-基、3-羟基-吡啶-2-基、6-二氟甲基-吡啶-2-基、2-氨基-吡啶-3-基、2-羧甲基氨基-吡啶-3-基、噻唑-4-基、2-甲基-噻唑-4-基、2-氯-噻唑-4-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基、

4-氨基-噻唑-5-基、吡嗪-2-基、5-甲基-吡嗪-2-基、3-氯-吡嗪-2-基、6-甲基-吡嗪-2-基、3-氨基-吡嗪-2-基或3-甲基-吡嗪-2-基。

13. 根据权利要求12所述的化合物或盐,其中R³代表吡啶-2-基、2-氨基-吡啶-3-基、噻唑-5-基或4-氨基-噻唑-5-基。

14. 根据权利要求1所述的化合物或盐,其中:

当R²代表-COR^{2a}时,“C*”碳中心为S构型,当R²代表-SO₂R^{2b}时,“C*”碳中心为R构型;

R¹代表氰基或-CH=NOCH₃;

R^{2a}代表乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、叔丁氧基、环丙基或N(CH₃)₂;R^{2b}代表甲基、乙基、丙基、环丙基、-N(CH₃)₂或-N(C₂H₅)₂;和

R³代表6-氟-吡啶-2-基、吡啶-2-基、3-羟基-吡啶-2-基、6-二氟甲基-吡啶-2-基、2-氨基-吡啶-3-基、2-羧甲基氨基-吡啶-3-基、嘧啶-4-基、嘧啶-2-基、2-氯-嘧啶-4-基、噻唑-4-基、2-甲基-噻唑-4-基、2-氯-噻唑-4-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基、4-氨基-噻唑-5-基、吡嗪-2-基、5-甲基-吡嗪-2-基、3-氯-吡嗪-2-基、6-甲基-吡嗪-2-基、3-氨基-吡嗪-2-基、3-甲基-吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、5-溴-异噻唑-3-基、异噻唑-3-基、4,5-二氯-异噻唑-3-基或[1,2,5]噻二唑-3-基。

15. 化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自(S)-(7-氰基-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯;(S)-(7-氰基-4-噻唑-5-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯;(S)-[4-(2-氨基-吡啶-3-基甲基)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯;(R)-N'-[4-(4-氨基-噻唑-5-基甲基)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-N,N-二甲基硫酰胺;和(S)-[4-(4-氨基-噻唑-5-基甲基)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯。

16. 根据权利要求15所述的化合物或盐,其为(S)-(7-氰基-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯。

17. 权利要求1-16中任一项所述的化合物或盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗性腺功能减退、骨质量或密度减少、骨质疏松、骨质减少、肌肉质量或强度降低、老年性肌肉萎缩、年龄相关的机能衰退、男孩青春期延迟、贫血、男性或女性性功能障碍、抑郁或嗜睡。

18. 根据权利要求17所述的在制备药物中的用途,所述药物用于治疗骨质量或密度减少、骨质疏松、骨质减少、或肌肉质量或力量减少。

19. 根据权利要求17所述的用途,其中所述男性或女性性功能障碍是勃起功能障碍或性欲减退。

20. 药物组合物,其包含权利要求1-16中任一项所述的化合物或盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

作为雄激素受体调节剂的四氢环戊二烯并 [b] 吡啶化合物

[0001] 发明的技术领域

[0002] 本发明涉及用作治疗剂的四氢环戊二烯并 [b] 吡啶化合物或其药学上可接受的盐、包含所述化合物或盐的药物组合物、使用所述化合物或盐治疗患者中的疾病的方法、以及用于合成所述化合物的中间体和方案。

[0003] 发明背景

[0004] 内源性甾体雄激素对很多生理功能有显著影响。甾体雄激素（例如睾酮和 5 α -二氢睾酮 (DHT)）的作用受雄激素受体 (AR) 调节, 其可表征为合成代谢或促雄 (androgenic) 性质。与雄激素结合后, AR 经历构象变化然后移位到细胞核中, 在那里它与称为雄激素反应元件 (AREs) 的特定 DNA 序列结合, 启动或抑制靶基因的转录。雄激素的合成代谢（即组织构建）效应包括增加肌肉质量和强度以及骨质量, 而促雄（即雄性化）效应包括雄性副性征的发育, 比如内部生殖组织（即前列腺和精囊腺）、外部生殖器 (genitalia)（阴茎和阴囊）、性欲和毛发生长模式。

[0005] 随着年龄增长而发生的雄激素水平的减少对男性和女性的很多严重后果均相关。例如, 随着男性年龄增长和睾酮水平下降, 骨弱化、糖尿病和心血管疾病发生率增加, 肌肉质量和脂肪的比率减少。在女性中, 血浆中较低的循环睾酮水平与性欲减退、原因不明的疲劳、普遍缺乏健康、以及绝经后女性中的骨矿物质密度损失有关。临床上, 雄激素疗法主要用于治疗男性性腺机能减退。值得注意的是, 雄激素替代疗法在性腺机能减退的男性中还已显示减少骨吸收和增加骨质量。临床上使用雄激素的其它适应症包括男孩青春期延迟、贫血、原发性骨质疏松和肌肉消耗疾病 (muscle wasting diseases)。此外, 雄激素替代疗法最近已用于老年男性并用于调节男性生殖力。在女性中, 临床上已使用雄激素疗法来治疗性功能障碍或性欲减退。

[0006] 但是, 雄激素疗法有其限制性。例如, 甾体雄激素疗法的不良副作用包括对前列腺和精囊的生长刺激。此外, 雄激素的使用与刺激前列腺肿瘤以及升高前列腺特异性抗原 (PSA)（前列腺癌风险增加的指征）有关。而且, 已发现, 未经修饰和经修饰的甾体雄激素制剂在肝脏中快速降解, 导致口服生物利用度差, 胃肠外给药后活性持续时间短, 血浆水平变化, 肝毒性, 或与其它甾体激素受体（例如, 糖皮质激素受体 (GR)、盐皮质激素受体 (MR) 和孕酮受体 (PR) 有交叉反应。此外, 在女性中, 使用甾体雄激素可能会造成多毛症或雄性化。

[0007] 因此, 本领域仍然需要甾体雄激素疗法的替代治疗方法, 其具有甾体雄激素的有益药理特性, 但是与甾体雄激素疗法相关的典型限制的发生率或可能性减小。近来, 鉴定甾体雄激素的合适替代疗法的努力集中于鉴定组织选择性雄激素受体调节剂 (SARMs), 其在促雄组织中显示出差异活性特征。具体而言, 此类物质优选在合成代谢组织例如肌肉或骨中显示雄激素激动剂活性, 但在其它促雄组织例如前列腺或精囊中只显示部分激动剂活性, 甚至显示拮抗剂活性。

[0008] 因此, 本发明的一个目的是提供具有雄激素激动剂活性的非甾体 AR 配体。更具体地说, 本发明的一个目的是提供非甾体雄激素激动剂, 相对于其它甾体激素受体, 所述雄激

素受体激动剂以较大的亲和力结合 AR。甚至更具体地说,本发明的一个目的是提供组织选择性雄激素受体调节剂 (SARMs),其在肌肉或骨中显示雄激素激动剂活性,但在促雄组织例如前列腺或精囊中只显示部分激动剂活性、部分拮抗剂活性或拮抗剂活性。

[0009] 以下参考文献提供了与本发明相关的本领域当前状况的实例:

[0010] Brown, *Endocrinology* (2004) ;145(12) :5417-5419 提供了非甾体选择性雄激素受体调节剂的综述。

[0011] Cadilla 等, *Curr. Top. Med. Chem* (2006) ;6(3) :245-270 提供了雄激素受体调节剂的综述。

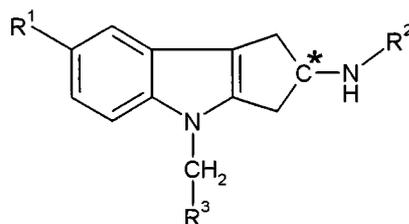
[0012] Segal 等, *Expert Opin. Investig. Drugs* (2006) ;15(4) ;377-387 提供了雄激素受体调节剂的综述。

[0013] 共同未决申请的 (Co-pending) 国际申请 PCT/US2006/024122 公开了作为雄激素受体调节剂的四氢咪唑化合物。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明涉及以下发现:由下式 (I) 所定义的某些四氢环戊二烯并 [b] 咪唑化合物具有特定的活性特征 (profiles of activity),这些特征提示,它们有用于治疗响应于甾体雄激素疗法的疾病。因此,本发明提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐:

[0016]



式(I)

[0017] 其中,

[0018] “C*” 碳中心可以是 R、S 或 R/S 构型;

[0019] R¹ 代表氰基、-CH=NOCH₃、-OCHF₂ 或 -OCF₃;

[0020] R² 代表 -COR^{2a} 或 -SO₂R^{2b};

[0021] R^{2a} 代表 (C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、环丙基或 -NR^aR^b;

[0022] R^{2b} 代表 (C₁-C₄) 烷基、环丙基或 -NR^aR^b;

[0023] R^a 和 R^b 每次出现时各自独立地代表 H 或 (C₁-C₄) 烷基;和

[0024] R³ 代表选自以下的杂芳基:吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基、异噻唑基和噻二唑基,各基团任选被 1 或 2 个独立地选自以下的基团取代:甲基、乙基、溴、氯、氟、-CHF₂、-CF₃、羟基、氨基和 -NHCH₂CO₂H。

[0025] 另一种实施方式中,本发明提供治疗以下疾病的方法:性腺功能减退、骨质量或密度减少、骨质疏松、骨质减少、肌肉质量或强度降低、老年性肌肉萎缩、年龄相关的机能衰退、男孩青春期延迟、贫血、男性或女性性功能障碍、勃起功能障碍、性欲减退、抑郁或嗜睡,所述方法包括对需要其的患者给予有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐。更具体地说,本发明提供治疗以下疾病的方法:骨质量或密度减少、骨质疏松、骨质减少、或肌肉质量或强度降低。

[0026] 此外,本发明提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐作为治疗以下疾病的药剂的用途:性腺机能减退、骨质量或密度减少、骨质疏松、骨质减少、肌肉质量或强度降低、老年性肌肉萎缩、年龄相关的机能衰退、男孩青春期延迟、贫血、男性或女性性功能障碍、勃起功能障碍、性欲减退、抑郁或嗜睡。更具体地说,本发明提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐作为治疗以下疾病的药剂的用途:骨质量或密度减少、骨质疏松、骨质减少、或肌肉质量或强度降低。此外,本发明提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

[0027] 另一种实施方式中,本发明提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗以下疾病的药物中的用途:性腺机能减退、骨质量或密度减少、骨质疏松、骨质减少、肌肉质量或强度降低、老年性肌肉萎缩、年龄相关的机能衰退、男孩青春期延迟、贫血、男性或女性性功能障碍、勃起功能障碍、性欲减退、抑郁或嗜睡。更具体地说,本发明提供式 (I) 化合物在制备用于治疗以下疾病的药物中的用途:骨质量或密度减少、骨质疏松、骨质减少、或肌肉质量或强度降低。

[0028] 此外,本发明提供药物组合物,其包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。更具体地说,本发明提供用于治疗骨质量或密度减少、骨质疏松、骨质减少、或肌肉质量或强度降低的药物组合物,其包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0029] 本发明还包括有用于合成式 (I) 化合物的新颖中间体和方案。

[0030] 发明详述

[0031] 本发明涉及如这里式 (I) 所示的新颖四氢-环戊二烯并吲哚 (cyclopentaindole) 化合物。经体外和体内检测证明,式 (I) 所示的化合物所具有的活性特征显示它们可用于治疗响应于甾体雄激素疗法的疾病。尤其,式 (I) 所示的化合物是强效的 AR 配体,其对雄激素受体具有激动作用 (agonize)。此外,相对于 MR、GR 或 PR 中的每一种,式 (I) 所示化合物选择性地结合于 AR。

[0032] 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐据信有用于治疗通常用雄激素疗法治病的疾病。因此,对响应于雄激素疗法的疾病的治疗方法构成了本发明的重要实施方式。此类疾病包括性腺机能减退、骨质量或密度减少、骨质疏松、骨质减少、肌肉质量或强度减少、老年性肌肉萎缩、年龄相关的机能衰退、男孩青春期延迟、贫血、男性或女性性功能障碍、勃起功能障碍、性欲减退、抑郁或嗜睡。更具体地说,据信式 (I) 化合物可用于治疗骨质量或密度减少、骨质疏松、骨质减少、肌肉质量或强度降低等疾病。

[0033] 本发明还涉及式 (I) 化合物或式 (I) 化合物的药学上可接受的盐的溶剂合物。这样,本文所用的术语“式 (I)”或式 (I) 的任何具体化合物的含义包括任何药学上可接受的盐和所述化合物或其药学上可接受的盐的任何溶剂合物。药学上可接受的盐的例子及其制备方法是本领域技术人员熟知的。参见例如 Stahl 等,“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use”, VCHA/Wiley-VCH, (2002); Gould, P. L., “Salt selection for basic drugs,” International Journal of Pharmaceutics, 33:201-217 (1986); Berge 等, “Pharmaceutical Salts,” Journal of Pharmaceutical Sciences, 66, No. 1, (1977 年 1 月); 和 Bastin 等, “Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities,” Organic Process Research and Development, 4:427-435 (2000)。

[0034] 本发明化合物具有一个或多个手性中心,因此可存在各种立体异构构型。由于存在这些手性中心,本发明化合物可以是外消旋体、对映异构体混合物、单独的对映异构体以及非对映异构体和非对映异构体混合物。除了本文所说明的,所有此类外消旋体、对映异构体和非对映异构体均在本发明范围内。本发明所提供的化合物的对映异构体可被拆分,例如由本领域普通技术人员使用标准技术(例如 J. Jacques 等, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981 中所述的那些技术)以及本文“方案”和“实施例”中提供的那些技术进行拆分。

[0035] 本文所用的术语“R”和“S”如同有机化学中通常使用的那样,指手性中心的特定构型。术语“(±)”或“RS”指包含外消旋体的手性中心的构型。部分优先级列表和立体化学讨论见“Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice”(J. H. Fletcher 等编, 1974) 中。

[0036] 本领域普通技术人员可采用众所周知的技术和方法制备式 I 化合物的特定立体异构体和对映异构体,所述技术和方法例如为 Eliel 和 Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, 第 7 章; Separation of Stereoisomers, Resolution, Racemization; Collet and Wile, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley & Sons, Inc., 1981 中所公开的那些。例如,可使用纯对映体(enantiomerically pure)和纯几何异构体(geometrically pure)或对映体富集或几何异构体富集的原料,通过立体特异性合成来制备特定的立体异构体和对映异构体。此外,可通过诸如手性固定相色谱、酶促拆分或用于该目的的试剂形成的加成盐的分级重结晶之类的技术来拆分和回收特定的立体异构体和对映异构体。

[0037] 本文所用的术语“(C₁-C₄) 烷基”指 1-4 个碳原子的直链或支链的单价饱和脂族链。

[0038] 本文所用的术语“(C₁-C₄) 烷氧基”指连接有 1-4 个碳原子的直链或支链单价饱和脂族链的氧原子。

[0039] 除非本文另有说明,本文所用的术语“卤素(halo 或 Hal)”或“卤化物(halide)”指氯、溴、碘或氟原子。

[0040] 本领域普通技术人员应理解,式(I)化合物的某些杂芳基部分可以位置异构体和互变异构体的形式存在。本发明涵盖式 I 化合物杂芳基部分的所有位置异构体、单独的互变异构体形式以及它们的任何组合。

[0041] 符号“”代表向前伸出纸页平面的键。

[0042] 符号“”代表向后伸出纸页平面的键。

[0043] 符号“”代表以向前和向后伸出纸页平面的键的混合形式存在的键。

[0044] 如本领域技术人员所理解的,生理疾病可以是“慢性”病症或“急性”发作。本文所用的术语“慢性”指病症缓慢发展并长期持续。因此,当慢性病症被诊断时给予治疗,并且在整个疾病过程中持续治疗。相反,术语“急性”表示短时期内的恶化事件或发作,随后为缓解期。因此,疾病治疗考虑急性事件和慢性病症。在急性事件中,在症状出现时给予化合物,症状消失时停止。如上所述,慢性病症的治疗贯穿整个病程。

[0045] 本文所用的术语“患者”指人或非人哺乳动物,如狗、猫、牛、猴、马、猪或羊。但是应理解,给予式(I)化合物或其药学上可接受的盐的优选患者是人。

[0046] 本文所用的术语“治疗”包括抑制、防止、限制、减慢、停止或逆转症状或疾病的进

展或严重性。因此,本发明的方法包括治疗性使用和预防性使用。

[0047] 本发明化合物可配制为药物组合物的一部分。由此,包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物是本发明的重要实施方式。药物组合物的例子及其制备方法是本领域熟知的。参见例如,REMINGTON:THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY(A. Gennaro 等编,第19版,Mack Publishing(1995))。包含式(I)化合物的示例性组合物包括例如:含式(I)化合物和1%羧甲基纤维素钠、0.25%聚山梨酯80和0.05%消泡剂(Antifoam)1510™(Dow Corning)的悬浮液;含式(I)化合物和0.5%甲基纤维素、0.5%月桂基硫酸钠和0.1%消泡剂1510在0.01N HCl中的悬浮液(最终pH为约2.5-3)。优选的本发明组合物包含配制在胶囊或片剂中的式(I)化合物或其药学上可接受的盐式(I)化合物或包含式(I)化合物的组合物可通过使化合物具有生物可利用性的任何途径给药,包括口服和胃肠外途径。

[0048] 本领域技术人员将理解,粒径可影响药剂的体内溶解,进而影响药剂的吸收。本文所用的“粒径”指通过常规技术测定的药剂颗粒的直径,所述技术例如激光散射、激光衍射、Mie散射、沉降场流分离(sedimentation fieldflow fractionation)、光子相关光谱等。药剂溶解性差时,小的或减小的粒径可有助于溶解,从而增加药剂的吸收。Amidon等,Pharm. Research,12;413-420(1995)。用于减小或控制粒径的方法是本领域常规方法,包括粉碎、湿法研磨、微粉化等。控制粒径的其它方法包括在纳米悬浮液中制备药剂。本发明的一种具体实施方式包括式(I)化合物或包含式(I)化合物的药物组合物,其中所述化合物的平均粒径小于约20 μm或d90粒径(即,90%的颗粒的最大尺寸)小于约50 μm。一种更优选的实施方式包括平均粒径小于约10 μm或d90粒径小于约30 μm的式I化合物。

[0049] 本文所用的术语“有效量”指式(I)化合物的量或剂量,当以单剂或多剂给予患者时,该量或剂量为诊断或治疗中的患者提供所需效果。作为本领域技术人员,主治诊断医师通过考虑多种因素容易地确定有效量,所述因素例如哺乳动物物种;其体型大小(size)、年龄和总体健康状况;所涉及的具体疾病;疾病的程度和严重性;个体患者的反应;给予的具体化合物;给药方式;所给予的制剂的生物利用度特征;所选择的剂量方案;以及同时采用的任何药物治疗。

[0050] 当与本发明的方法和用途联合使用时,本发明的化合物和组合物可单独施用或用于治疗特定疾病或病症的常规治疗剂联合施用。当本发明的化合物或组合物用作联合给药的一部分时,所述化合物或包含式(I)化合物的组合物可独立施用或作为包含与其联合的治疗剂的制剂的一部分施用。

[0051] 用于骨质丧失(bone loss)、骨质疏松或骨质减少的联合治疗:

[0052] 用于治疗骨质疏松的常规治疗剂可有利地与式(I)化合物或包含式(I)化合物的组合物联合。用于治疗骨质疏松的常规治疗剂包括激素替代治疗剂,如缀合马雌激素(Premarin™)、合成缀合雌激素(Cenestin™)、酯化雌激素(Estratab™或Menest™)、雌酮硫酸酯哌嗪(estropiate)(Ogen™或Ortho-est™);以及透皮雌二醇制剂,如Alora™、Climara™、Estraderm™和Vivelle™。组合的雌激素-孕激素制剂也可用于治疗骨质疏松,所述制剂包括Prempro™(缀合马雌激素和醋酸甲羟孕酮)、Premphase™(缀合马雌激素和诺孕酯(norgestimate))、Ortho-Prefest™(雌二醇和诺孕酯)、Femhrt™(乙炔雌二醇和醋酸炔诺酮)和Combipatch™(透皮雌二醇和醋酸炔诺酮)。可与本发明化合物或组合物联合的

其它常规骨质疏松疗法包括双膦酸酯,如阿仑膦酸(alendronate)(FosamaxTM)、利塞膦酸钠(risedronate)(ActonelTM)和帕米膦酸(pamidronate)(ArediaTM);选择性雌激素受体调节剂(SERM)例如雷洛昔芬(raloxifene)(EvistaTM);降钙素(CalcimarTM或MiacalcinTM);甲状旁腺激素(ForteoTM);钙;维生素D;利尿剂(减少Ca²⁺排泄);氟化物;以及雄激素(例如睾酮或5 α -二氢睾酮)。

[0053] 因此,用于治疗骨质疏松的联合治疗制剂包含:

[0054] 成分(A1):式(I)化合物;

[0055] 成分(A2):常规用于治疗骨质疏松的一种或多种共用药剂,其选自PremarinTM、CenestinTM、EstratabTM、MenestTM、OgenTM、Ortho-estTM、AloraTM、ClimaraTM、EstradermTM、VivelleTM、PremproTM、PremphaseTM、Ortho-PrefestTM、FemhrtTM、CombipatchTM、FosamaxTM、ActonelTM、ArediaTM);EvistaTM);CalcimarTM、MiacalcinTM、ForteoTM、钙、维生素D、利尿剂、氟化物、睾酮和5 α -二氢睾酮;和任选的

[0056] 成分(A3):药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0057] 本发明的具体方面

[0058] 以下列出了关于式(I)化合物的几组具体取代基和具体变量。应理解,具有此类具体取代基或变量的式(I)化合物以及采用此类化合物的方法和用途代表了本发明的具体方面。

[0059] 因此,本发明的一个具体方面是:式(I)化合物是其中R²和R³具有本文所定义的任何含义的化合物,且:

[0060] (a)R¹代表氰基、-CH=NOCH₃、-OCHF₂或-OCF₃;或

[0061] (b)R¹代表氰基或-CH=NOCH₃;或

[0062] (c)R¹代表氰基;或

[0063] (d)R¹代表-CH=NOCH₃。

[0064] 本发明的另外具体方面是那些方面:其中式(I)化合物是其中R¹和R³具有本文所定义的任何含义的化合物,且:

[0065] (a)R²代表-COR^{2a}或-SO₂R^{2b},其中R^{2a}代表(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、环丙基或-N(CH₃)₂,R^{2b}代表(C₁-C₄)烷基、环丙基、-N(CH₃)₂或-N(C₂H₅)₂;或

[0066] (b)R²代表-COR^{2a}或-SO₂R^{2b},其中R^{2a}代表乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、叔丁氧基、环丙基或-N(CH₃)₂,R^{2b}代表甲基、乙基、丙基、环丙基、-N(CH₃)₂或-N(C₂H₅)₂;或

[0067] (c)R²代表-COR^{2a},其中R^{2a}代表乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、叔丁氧基、环丙基或-N(CH₃)₂;或

[0068] (d)R²代表-COR^{2a},其中R^{2a}代表异丙基、乙氧基、异丙氧基或环丙基;或

[0069] (e)R²代表-COR^{2a},其中R^{2a}代表异丙氧基;或

[0070] (f)R²代表-SO₂R^{2b},其中R^{2b}代表甲基、乙基、丙基、环丙基、-N(CH₃)₂或-N(C₂H₅)₂;或

[0071] (g)R²代表-SO₂R^{2b},其中R^{2b}代表环丙基或-N(CH₃)₂;或

[0072] (h)R²代表-SO₂R^{2b},其中R^{2b}代表-N(CH₃)₂。

[0073] 本发明的另外具体方面是那些方面:其中式(I)化合物是其中R¹和R³具有本文所

定义的任何含义的化合物,且:

[0074] (a) R^2 代表 $-\text{COR}^{2a}$, “C*” 碳中心为 S 构型;或

[0075] (b) R^2 代表 $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$, “C*” 碳中心为 R 构型。

[0076] 本发明的另外具体方面是那些方面:其中式 (I) 化合物是其中 R^1 和 R^2 具有本文所定义的任何含义的化合物,且:

[0077] (a) R^3 选自以下的杂芳基:吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基、异噻唑基和噁二唑基,各基团任选被 1 或 2 个独立地选自以下的基团取代:甲基、溴、氯、氟、 $-\text{CHF}_2$ 、羟基、氨基和 $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$;或

[0078] (b) R^3 代表 6-氟-吡啶-2-基、吡啶-2-基、3-羟基-吡啶-2-基、6-二氟甲基-吡啶-2-基、2-氨基-吡啶-3-基、2-羧甲基氨基-吡啶-3-基、嘧啶-4-基、嘧啶-2-基、2-氯-嘧啶-4-基、噻唑-4-基、2-甲基-噻唑-4-基、2-氯-噻唑-4-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基、4-氨基-噻唑-5-基、吡嗪-2-基、5-甲基-吡嗪-2-基、3-氯-吡嗪-2-基、6-甲基-吡嗪-2-基、3-氨基-吡嗪-2-基、3-甲基-吡嗪-2-基、哒嗪-3-基、5-溴-异噻唑-3-基、异噻唑-3-基、4,5-二氯-异噻唑-3-基或 [1,2,5] 噁二唑-3-基;

[0079] (c) R^3 代表 6-氟-吡啶-2-基、吡啶-2-基、3-羟基-吡啶-2-基、6-二氟甲基-吡啶-2-基、2-氨基-吡啶-3-基、2-羧甲基氨基-吡啶-3-基、噻唑-4-基、2-甲基-噻唑-4-基、2-氯-噻唑-4-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基、4-氨基-噻唑-5-基、吡嗪-2-基、5-甲基-吡嗪-2-基、3-氯-吡嗪-2-基、6-甲基-吡嗪-2-基、3-氨基-吡嗪-2-基或 3-甲基-吡嗪-2-基;

[0080] (d) R^3 代表 6-氟-吡啶-2-基、吡啶-2-基、2-氨基-吡啶-3-基、噻唑-5-基或 4-氨基-噻唑-5-基;或

[0081] (e) R^3 代表吡啶-2-基、2-氨基-吡啶-3-基、噻唑-5-基或 4-氨基-噻唑-5-基。

[0082] 本发明的一个更具体方面是:其中式 (I) 化合物中,

[0083] 当 R^2 代表 $-\text{COR}^{2a}$ 时,“C*” 碳中心为 S 构型,当 R^2 代表 $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ 时,“C*” 碳中心为 R 构型;

[0084] R^1 代表氰基或 $-\text{CH} = \text{NOCH}_3$;

[0085] R^2 代表 $-\text{COR}^{2a}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$, 其中 R^{2a} 代表 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、环丙基或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, R^{2b} 代表 (C_1-C_4) 烷基、环丙基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$;和

[0086] R^3 选自以下的杂芳基:吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基、异噻唑基和噁二唑基,各基团任选被 1 或 2 个独立地选自以下的基团取代:甲基、溴、氯、氟、 $-\text{CHF}_2$ 、羟基、氨基和 $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

[0087] 本发明的一个甚至更具体方面是:其中式 (I) 化合物中,

[0088] 当 R^2 代表 $-\text{COR}^{2a}$ 时,“C*” 碳中心为 S 构型,当 R^2 代表 $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ 时,“C*” 碳中心为 R 构型;

[0089] R^1 代表氰基或 $-\text{CH} = \text{NOCH}_3$;

[0090] R^2 代表 $-\text{COR}^{2a}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$, 其中 R^{2a} 代表乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、叔丁氧基、环丙基或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, R^{2b} 代表甲基、乙基、丙基、环丙基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$;和

[0091] R^3 代表 6-氟-吡啶-2-基、吡啶-2-基、3-羟基-吡啶-2-基、6-二氟甲基-吡

啉-2-基、2-氨基-吡啉-3-基、2-羧甲基氨基-吡啉-3-基、嘧啶-4-基、嘧啶-2-基、2-氯-嘧啶-4-基、噻唑-4-基、2-甲基-噻唑-4-基、2-氯-噻唑-4-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基、4-氨基-噻唑-5-基、吡嗪-2-基、5-甲基-吡嗪-2-基、3-氯-吡嗪-2-基、6-甲基-吡嗪-2-基、3-氨基-吡嗪-2-基、3-甲基-吡嗪-2-基、哒嗪-3-基、5-溴-异噻唑-3-基、异噻唑-3-基、4,5-二氯-异噻唑-3-基或[1,2,5]噻二唑-3-基；

[0092] 本发明的一个甚至更具体方面是：其中式(I)化合物中，

[0093] 当 R^2 代表 $-\text{COR}^{2a}$ 时，“C*”碳中心为S构型，当 R^2 代表 $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ 时，“C*”碳中心为R构型；

[0094] R^1 代表氰基；

[0095] R^2 代表 $-\text{COR}^{2a}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ ，其中 R^{2a} 代表异丙基、乙氧基、异丙氧基或环丙基， R^{2b} 代表环丙基或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；和

[0096] R^3 代表6-氟-吡啉-2-基、吡啉-2-基、2-氨基-吡啉-3-基、噻唑-5-基或4-氨基-噻唑-5-基。

[0097] 本发明的一个甚至更具体方面是：其中式(I)化合物中，

[0098] 当 R^2 代表 $-\text{COR}^{2a}$ 时，“C*”碳中心为S构型，当 R^2 代表 $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ 时，“C*”碳中心为R构型；

[0099] R^1 代表氰基；

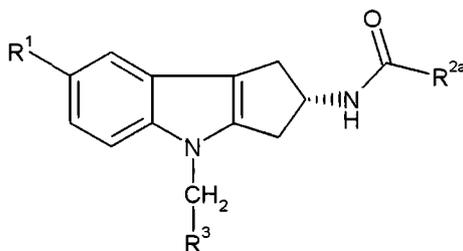
[0100] R^2 代表 $-\text{COR}^{2a}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ ，其中 R^{2a} 代表异丙氧基， R^{2b} 代表 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；和

[0101] R^3 代表吡啉-2-基、2-氨基-吡啉-3-基、噻唑-5-基或4-氨基-噻唑-5-基。

[0102] 是通过下式I(a)和I(b)的化合物提供本发明的其它具体方面。应理解，式I(a)和I(b)的化合物以及采用此类化合物的方法和用途代表了本发明的其它具体方面。

[0103] 因此，由式I(a)的化合物提供本发明的一个具体方面：

[0104]



[0105] 式I(a)

[0106] 其中，

[0107] R^1 代表氰基、 $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$ 或 $-\text{OCF}_3$ ；

[0108] R^{2a} 代表 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、环丙基或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

[0109] R^3 代表选自以下的杂芳基：吡啉基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基、异噻唑基和噻二唑基，各基团任选被1或2个独立地选自以下的基团取代：甲基、溴、氯、氟、 $-\text{CHF}_2$ 、羟基、氨基和 $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 。

[0110] 甚至更具体的是式I(a)的化合物，其中：

[0111] R^1 代表氰基或 $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$ ；

[0112] R^{2a} 代表乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、异丁氧基、叔丁氧基、环丙基或 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

[0113] R^3 代表 6-氟-吡啶-2-基、吡啶-2-基、3-羟基-吡啶-2-基、6-二氟甲基-吡啶-2-基、2-氨基-吡啶-3-基、2-羧甲基氨基-吡啶-3-基、嘧啶-4-基、嘧啶-2-基、2-氯-嘧啶-4-基、噻唑-4-基、2-甲基-噻唑-4-基、2-氯-噻唑-4-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基、4-氨基-噻唑-5-基、吡嗪-2-基、5-甲基-吡嗪-2-基、3-氯-吡嗪-2-基、6-甲基-吡嗪-2-基、3-氨基-吡嗪-2-基、3-甲基-吡嗪-2-基、哒嗪-3-基、5-溴-异噻唑-3-基、异噻唑-3-基、4,5-二氯-异噻唑-3-基或 [1,2,5] 噻二唑-3-基。

[0114] 由式 I(a) 提供更具体的方面, 其中:

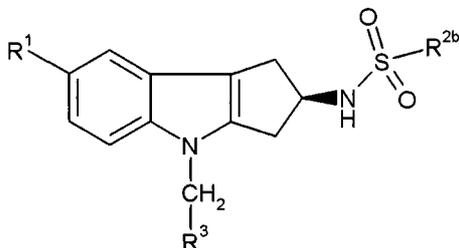
[0115] R^1 代表氰基;

[0116] R^{2a} 代表异丙基、异丙氧基、乙氧基或环丙基;

[0117] R^3 代表 6-氟-吡啶-2-基、吡啶-2-基、2-氨基-吡啶-3-基、噻唑-5-基或 4-氨基-噻唑-5-基。

[0118] 如述, 由式 I(b) 提供本发明的另一具体方面,

[0119]



[0120] 式 I(b)

[0121] 其中,

[0122] R^1 代表氰基或 $-CH=NOCH_3$;

[0123] R^{2b} 代表 (C_1-C_4) 烷基、环丙基、 $-N(CH_3)_2$ 或 $-N(C_2H_5)_2$;

[0124] R^3 代表选自以下的杂芳基: 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基、异噻唑基和噻二唑基, 各基团任选被 1 或 2 个独立地选自以下的基团取代: 甲基、溴、氯、氟、 $-CHF_2$ 、羟基、氨基和 $-NHCH_2CO_2H$ 。

[0125] 甚至更具体的是式 I(b) 的化合物, 其中:

[0126] R^1 代表氰基或 $-CH=NOCH_3$;

[0127] R^{2b} 代表甲基、乙基、丙基、环丙基、 $-N(CH_3)_2$ 或 $-N(C_2H_5)_2$;

[0128] R^3 代表异噻唑-3-基、6-氟-吡啶-2-基、吡啶-2-基、2-氨基-吡啶-3-基、吡嗪-2-基、噻唑-4-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基、4-氨基-噻唑-5-基或 [1,2,5] 噻二唑-3-基。

[0129] 由式 I(b) 提供更具体的方面, 其中:

[0130] R^1 代表氰基;

[0131] R^{2b} 代表环丙基或 $-N(CH_3)_2$;

[0132] R^3 代表噻唑-4-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基或 4-氨基-噻唑-5-基。

[0133] 此外, 应理解由本文所列举的式 (I) 的那些化合物提供本发明一个最具体的方面, 最更具体地, 化合物 (S)-(7-氰基-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯; (S)-(7-氰基-4-噻唑-5-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯; (S)-[4-(2-氨基-吡啶-3-基甲基)-7-氰

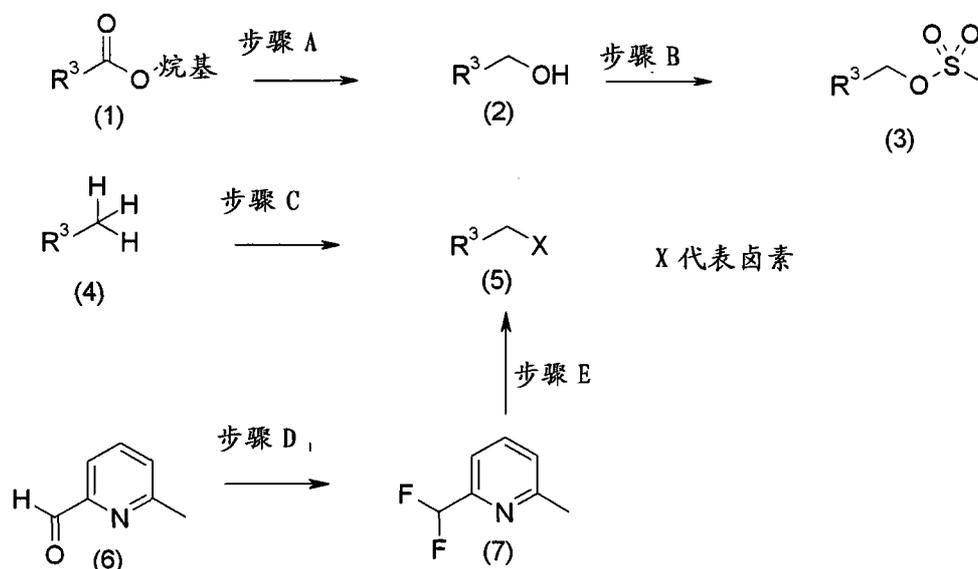
基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯;(R)-N'-[4-(4-氨基-噻唑-5-基甲基)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-N,N-二甲基硫酰胺(sulfamide);或(S)-[4-(4-氨基-噻唑-5-基甲基)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯。

[0134] 可通过化学方法制备本发明化合物,例如按照以下“方案”、“中间体”和“实施例”中所述的合成路线制备。但是,以下讨论并无意以任何方式限制本发明的范围。例如,每一所述路线的具体合成步骤可以不同的方式组合,或可与不同方案中的步骤联合来制备其它的式(I)化合物。

[0135] 除非另有说明,所述取代基如前所定义。试剂和原料是本领域普通技术人员容易得到的。其它必需的试剂和原料可通过选自有机和杂环化学领域的标准方法、与已知的结构类似的化合物的合成类似的技术、和以下实施例中所述方法(包括任何新方法)的方法来制备。

[0136] 方案 I

[0137]



[0138] 方案 I 描述了 R^3-CH_2-X 或 R^3-CH_2-OMs 的制备方法,所述化合物用于随后的四氢环戊二烯并[b]吡啶化合物的烷基化。

[0139] 方案 I 步骤 A 中,通过还原式(1)的酯得到式(2)的醇。必要时,利用本领域熟知的方法从羧酸经由酰基氯(例如草酰氯)获得所述酯。本领域技术人员熟知众多将羧酸酯还原为醇的方法,可参见 R. C. Larock 的课文(“Comprehensive Organic Transformations”, VCH Publishers, 1989, p. 549-551)。优选方法是在非质子溶剂(例如四氢呋喃)中于室温至回流温度下,用硼氢化锂还原约 1-48 小时。

[0140] 方案 I 步骤 B 中,将式(2)的醇转化为式(3)的甲磺酸酯。将醇与有机碱(例如三乙胺或二异丙基乙胺)混合,在惰性溶剂(例如二氯甲烷)中用甲磺酰氯处理。将反应物在 0°C 至室温下保持 15 分钟至 4 小时。用本领域技术人员已知的萃取技术分离产物。

[0141] 方案 I 步骤 C 中,将其中 R^3 是杂芳基的式(4)化合物卤化,以提供式(5)的烷基卤。在用或不用紫外光照射的情况下,在溶有 N-氯代琥珀酰亚胺或 N-溴代琥珀酰亚胺的四氯化碳或乙酸乙酯中用自由基引发剂(例如过氧化苯甲酰或 1,1'-偶氮二异丁腈或 1,

1'-偶氮二(环己烷脒)处理式(4)化合物。优选方法是在约室温至四氯化碳的回流温度下,用1,1'-偶氮二(环己烷脒)或1,1'-偶氮二异丁脒和N-溴代琥珀酰亚胺处理4-48小时。然后可使用标准技术(例如不溶性成分的过滤和随后的硅胶色谱)来纯化产物。

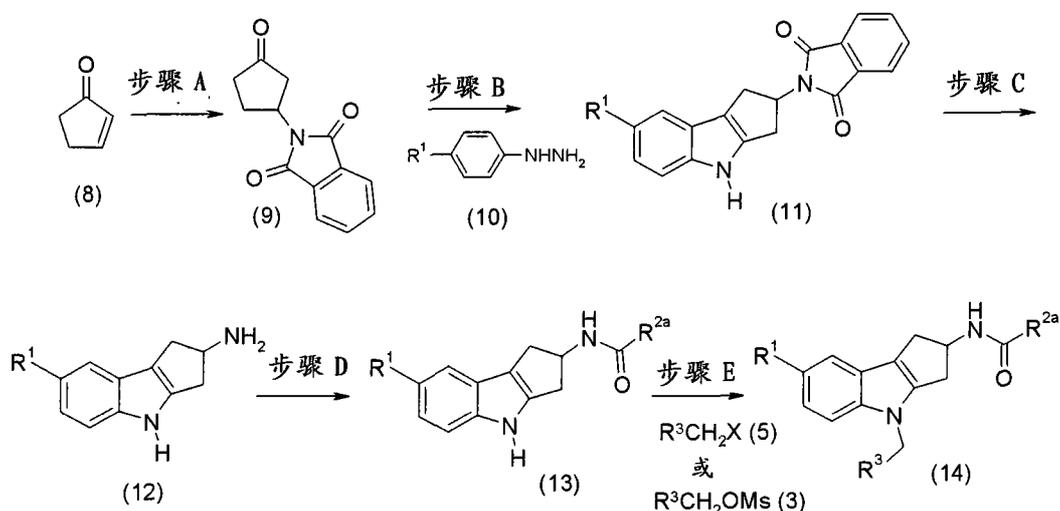
[0142] 或者,方案I步骤C中,使用三氯异氰尿酸将其中X是Cl的式(4)的杂芳基甲基氯化,得到烷基氯。在惰性溶剂(例如氯仿)中进行反应,回流4-72小时。通过二氧化硅垫过滤,然后进行色谱来分离产物。

[0143] 方案I步骤D中,使用双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫将式(6)的甲酰吡啶转化为式(7)的二氟甲基吡啶。反应在惰性溶剂(例如二氯甲烷)中进行4-24小时,然后用饱和NaHCO₃溶液猝灭。用常规的萃取技术分离产物。

[0144] 方案I步骤E中,如先前在方案I步骤C中所述,将式(7)的二氟甲基吡啶转化为式(5)的烷基溴(X是Br)。

[0145] 方案II

[0146]



[0147] 方案II步骤A中,使环戊烯酮(8)与邻苯二甲酰亚胺发生迈克尔(Michael)加成反应,产生(±)-2-(3-氧代-环戊基)-异吲哚-1,3-二酮(9)。在体积比为10/1的甲醇/2N Na₂CO₃中于室温进行反应,反应条件类似于O. Nowitzki等, Tetrahedron 1996, 52, 11799-11810中所述的那些。通过加入水来分离产物,得到白色固体状的(9)。

[0148] 方案II步骤B中,在典型的费希尔(Fischer)吲哚合成中使(±)-2-(3-氧代-环戊基)-异吲哚-1,3-二酮(9)与式(10)的苯基肼发生反应,得到式(11)的四氢环戊二烯并[b]吲哚。本领域技术人员认识到,各种酸性条件可实现费希尔吲哚合成,包括质子酸和路易斯(Lewis)酸。优选的条件使用冰醋酸和4N HCl在二噁烷中的混合物,在50°C至溶剂回流温度下反应4-24小时。通过加入水,然后将所得固体过滤来分离产物。在甲醇中对固体进行声处理,得到足够纯的物质。或者,使用约2-4当量的路易斯酸(例如氯化锌)进行反应。

[0149] 步骤B的其它优选条件使用乙醇在回流温度下反应4-24小时。分离产物,并可通过过滤反应混合物,然后对滤液进行硅胶色谱来纯化。

[0150] 方案II步骤C中,使用M. Alajarín等(Eur. J. Org. Chem. 2002, 4222-4227)所描述的条件,用肼或水合肼使式(11)的邻苯二甲酰亚胺基团断裂,以得到式(12)的氨基四氢环

戊二烯并 [b] 吡啶。优选的条件使用体积比约 5.5/1 的四氢呋喃 / 乙醇混合物, 在 0-50°C 的温度, 优选约室温下, 反应 4-72 小时。过滤除去所得的邻苯二甲酰肼, 浓缩滤液来分离产物, 然后可以用本领域已知的技术通过色谱纯化产物。

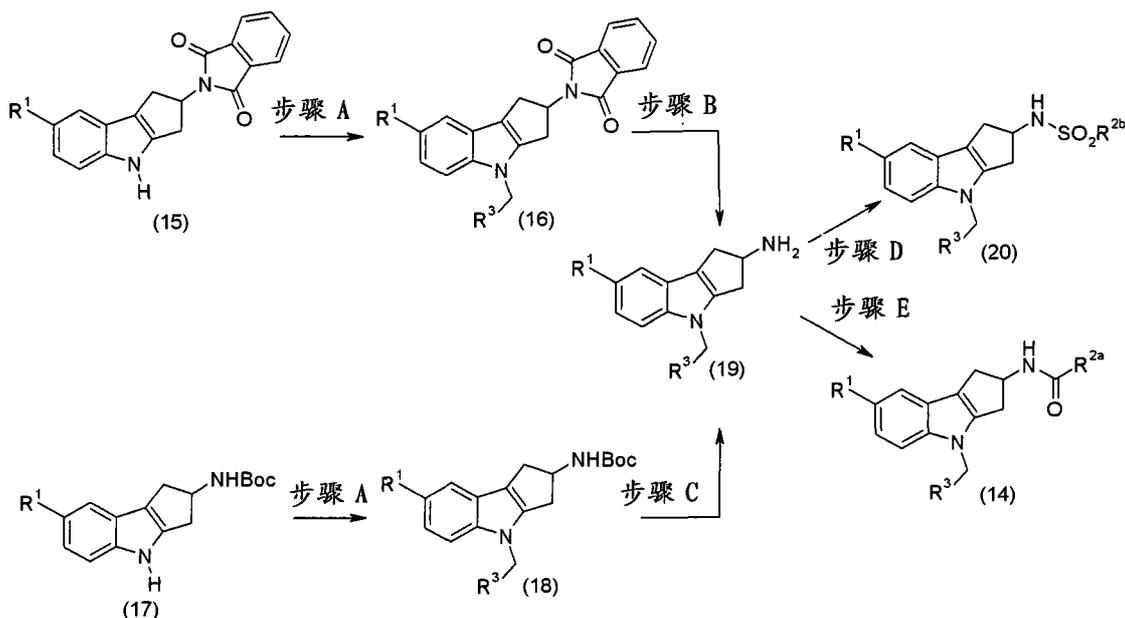
[0151] 方案 II 步骤 D 中, 使用本领域技术人员熟知的条件, 用合适的酰基氯、氯甲酸酯、二碳酸二烷基酯或甲氨酰氯将式 (12) 的胺酰化, 得到式 (13) 的酰胺、氨基甲酸酯或脲, 其中 R^2 是 $C(O)R^{2a}$ 。胺与过量的有机胺碱 (例如三乙胺或二异丙基乙胺) 在惰性溶剂 (例如四氢呋喃、二氯乙烷或二氯甲烷、N-甲基吡咯烷酮或 N,N-二甲基甲酰胺或它们的混合物) 中混合。优选的条件是在例如氯甲酸异丙酯的存在下, 使用二氯甲烷中的二异丙基乙胺在 0-40°C 的温度下反应 1-72 小时。通过加入水和二乙醚, 然后搅拌并收集所得的固体来分离产物。如果产物在合适的有机溶剂中的溶解度足够大, 则可用萃取技术分离该产物, 然后在合适的有机溶剂 (例如庚烷) 中形成浆液, 然后通过过滤分离。

[0152] 本领域技术人员认识到, 诸如式 (12) 的那些的胺通常更适于以式 (13) 的中间体形式存储和处理, 在该中间体中, 胺被适当地保护, 例如用叔丁氧羰基 (BOC) 基团 (其中 R^{2a} 是 O-叔丁基) 保护或通过形成酸加成盐而得到保护。随后除去 BOC 基团, 并使胺酰化, 以得到所需的本发明化合物的酰胺或氨基甲酸酯。

[0153] 方案 II 步骤 E 中, 用 R^3CH_2-X (其中 X 是 Cl 或 Br) 或 $R^3CH_2OSO_2Me$ (见方案 I) 将式 (13) 的四氢环戊二烯并 [b] 吡啶烷基化, 得到式 (14) 的四氢环戊二烯并 [b] 吡啶。优选的条件使用 Cs_2CO_3 , 在惰性溶剂 (例如 DMF、DMSO 或 N-甲基吡咯烷酮) 中, 于 20-100°C (优选 45-60°C) 的温度反应 2-24 小时。用本领域已知的萃取技术分离产物, 通过硅胶色谱纯化。或者, 可使用强碱 (例如氢化钠、氢化钾、双 (三甲基甲硅烷基) 酰胺钾或双 (三甲基甲硅烷基) 酰胺钠) 在惰性溶剂 (例如二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮或四氢呋喃) 中进行烷基化反应。优选的条件使用氢化钠, 在二甲基甲酰胺中于 0-80°C 的温度下反应 4-48 小时。用本领域技术人员已知的萃取和色谱技术分离式 (14) 的烷基化产物。

[0154] 方案 III

[0155]



[0156] 方案 III 步骤 A 中, 如方案 II 步骤 E 所述, 用 R^3CH_2X (其中 X 是 Cl、Br) 或用

$R^3CH_2OSO_2Me$ 将式 (15) 或式 (17) 的四氢环戊二烯并 [b] 吲哚烷基化, 得到式 (16) 或 (18) 的四氢环戊烷吲哚 (tetrahydrocyclopentane indole)。

[0157] 方案 III 步骤 B 中, 如方案 II 步骤 C 所述, 用水合肼或肼使式 (16) 的邻苯二甲酰亚胺基团断裂, 得到式 (19) 的氨基四氢环戊二烯并 [b] 吲哚。

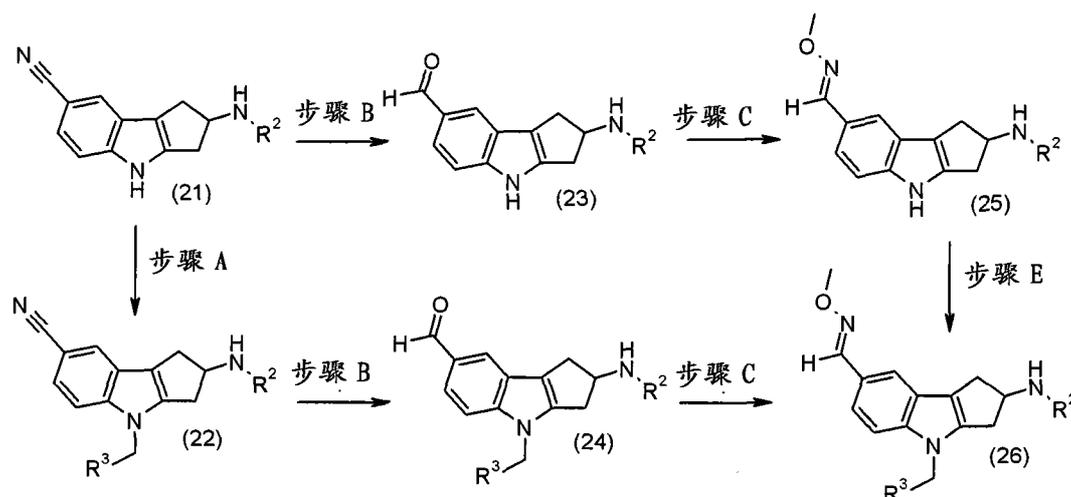
[0158] 或者, 方案 III 步骤 C 中, 可使式 (18) 的叔丁氧羰基 (BOC) 保护的胺脱保护, 产生式 (19) 的氨基四氢环戊二烯并 [b] 吲哚。用于脱除 BOC 基团的常规脱保护条件是本领域技术人员熟知的, 可参见 T. W. Green 和 P. G. M. Wuts 的文章 (“Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, Inc., 1991, 328-330)。优选的条件使用二噁烷中的 4M 氯化氢, 于约 0-50°C 的温度下, 反应约 10 分钟-24 小时。

[0159] 方案 III 步骤 D 中, 于 50-60°C 在合适的溶剂 (例如氯仿或二氯甲烷) 中, 使用碱 (如三乙胺、Hunig's 碱或 1,4-二氮杂二环 [2.2.2]-辛烷 (DABCO)), 通过分别与相应的氨磺酰氯或磺酰氯反应将式 (19) 的胺转化为式 (20) 的磺酰胺 (sulfamide) 或磺酰胺 (sulfonamide)。优选的条件使用氯仿, 以 DABCO 作为碱。

[0160] 或者, 可如方案 III 步骤 E 中所示, 通过使合适的酰基氯、氯甲酸酯或氨基甲酰氯与式 (19) 的胺反应, 基本如方案 II 步骤 D 所述制备 (14)。

[0161] 方案 IV

[0162]



[0163] 方案 IV 步骤 A 中, 如方案 II 步骤 E 所述, 使式 (21) 的四氢环戊二烯并 [b] 吲哚烷基化, 产生式 (22) 的取代的四氢-环戊二烯并 [b] 吲哚。

[0164] 方案 IV 步骤 B 中, 将式 (21) 或 (22) 的腈还原成式 (23) 或 (24) 的醛。在比例为 1/10-1/2 的水 / 甲酸溶剂混合物中用铝-镍催化剂处理腈。所用的甲酸可以是 98%、96% 或 88%。在室温至溶剂的回流温度下进行反应约 2-48 小时。通过加入质子溶剂 (如甲醇), 然后过滤并浓缩滤液来分离产物。用常规萃取技术 (如用碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯) 进一步纯化残留物, 获得醛, 或者在乙醇中进行声处理, 未经进一步纯化而使用。

[0165] 或者, 方案 IV 步骤 B 中, 当 R^2 是叔丁氧羰基 (BOC) 时, 使用非酸性条件 (如用金属氢化物还原剂, 例如二异丁基氢化铝) 还原式 (21) 或 (22) 的腈。反应在惰性溶剂 (如二氯甲烷) 中进行, 先后加入二异丁基氢化铝和乙酸乙酯, 室温搅拌 30 分钟至 2 小时。反应物与 20% 的酒石酸钠水溶液一起搅拌 1 小时, 然后用萃取技术分离。

[0166] 方案 IV 步骤 D 中, 分别将式 (23) 或 (25) 的醛转化为式 (25) 或 (26) 的甲肟

(methoxime)。在碱（如碳酸钾、碳酸钠或氢氧化钠）的存在下，在乙醇或甲醇中，用甲氧基胺的盐酸盐于 0-100℃处理醛 2-24 小时（优选在室温下处理 1 小时）。浓缩并在水中研制产物，从而分离产物。或者，用乙酸乙酯稀释反应物，用萃取技术进行分离，然后可以用标准技术（如色谱）进行纯化。

[0167] 方案 IV 步骤 E 中，如方案 II 步骤 E 所述，使式 (25) 的甲胍四氢环戊烷吡啶烷基化，得到式 (26) 的 N- 取代的甲胍四氢环戊烷吡啶。

[0168] 生物学活性测定：

[0169] 本文使用的“ K_d ”指配体 - 受体复合物的平衡解离常数；“ K_i ”指药物 - 受体复合物的平衡解离常数，指示平衡时结合于一半的结合位点的药物浓度；“IC50”指产生某试剂可能产生的最大抑制反应的 50% 时的该试剂浓度，或者指取代 50% 的结合于受体的配体时的试剂浓度；“EC50”指产生某试剂可能产生的最大反应的 50% 时的该试剂浓度；“ED50”指产生对所施用的某治疗剂的最大反应的 50% 时的该治疗剂的剂量。

[0170] 甾体激素核受体结合试验：

[0171] 用过度表达人 GR (糖皮质激素受体)、AR (雄激素受体)、MR (盐皮质激素受体) 或 PR (孕酮受体) 的人胚胎肾 HEK293 细胞的细胞裂解物进行受体 - 配体竞争结合试验，以测定 K_i 值。

[0172] 简言之，在含有以下成分的缓冲液中进行甾体受体竞争结合试验：20mMHepes 缓冲液 (pH = 7.6)、0.2mM EDTA、75mM NaCl、1.5mM $MgCl_2$ 、20% 甘油、20mM 钼酸钠、0.2mM DTT (二硫苏糖醇)、20 μ g/mL 抑蛋白酶肽和 20 μ g/mL 亮抑酶肽。通常，甾体受体结合试验包括放射性标记的配体，如用于结合 GR 的 0.3nM [3H] - 地塞米松、用于结合 AR 的 0.36nM [3H] - 甲雌三烯醇酮、用于结合 MR 的 0.25nM [3H] - 醛固酮和用于结合 PR 的 0.29nM [3H] - 甲雌三烯醇酮，并且每孔包括 20 μ g 293-GR 裂解物、22 μ g 293-AR 裂解物、20 μ g 293-MR 裂解物或 40 μ g 293-PR 裂解物。通常以 96 孔形式进行试验。加入范围约在 0.01nM-10 μ M 的各种浓度的竞争性测试化合物。在存在 500nM 地塞米松 (用于 GR 结合)、500nM 醛固酮 (用于 MR 结合) 或 500nM 甲雌三烯醇酮 (用于 AR 和 PR 结合) 的情况下测定非特异性结合。将结合反应物 (140 μ L) 在 4℃ 下孵育过夜，然后向各反应物中加入 70 μ L 冷的炭 - 葡聚糖缓冲液 (每 50mL 试验缓冲液含有 0.75g 炭和 0.25g 葡聚糖)。4℃ 下，将各板在定轨振荡器 (orbital shaker) 上混合 8 分钟。然后将板于 4℃，以 3,000rpm 离心 10 分钟。然后将结合反应混合物的 120 μ L 等分试样转移到另一个 96 孔板上，在各孔中加入 175 μ L Wallac Optiphase Hisafe 3™ 闪烁液。将板密封，在定轨振荡器上剧烈振荡。孵育 2 小时后，在 Wallac Microbeta 计数器上读板。

[0173] 数据用于计算估测的 IC50 和 10 μ M 时的抑制百分比。通过饱和结合来测定 [3H] - 地塞米松 (用于 GR 结合)、[3H] - 甲雌三烯醇酮 (用于 AR 结合)、[3H] - 醛固酮 (用于 MR 结合) 或 [3H] - 甲雌三烯醇酮 (用于 PR 结合) 的 K_d 。用 Cheng-Prusoff 方程将化合物的 IC50 值转化为 K_i 值。

[0174] 按照基本如上所述的规程，本发明示例性化合物在 AR 结合试验中的 $K_i \leq 500$ nM。优选本发明化合物 AR 结合试验中的 $K_i \leq 100$ nM，更优选 $K_i \leq 50$ nM。此外，相对于人 MR、人 GR 和 PR，本发明示例性化合物选择性地结合于 AR (K_i 较低)。

[0175] 为证明本发明化合物调节 (即，激动、部分激动、部分拮抗或拮抗) 甾体激素受体

活性的能力,进行生物试验,以检测在用核受体蛋白和激素响应元件-报道基因构建物瞬时转染的细胞中靶基因表达的功能性调控。容易通过商业途径获得功能性试验中所用的溶剂、试剂和配体,或可由本领域技术人员制备。

[0176] 甾体激素核受体调节的功能性试验:

[0177] 使用 Fugene™(Roche Diagnostics) 转染试剂将甾体激素受体和报道基因质粒转染到人胚胎肾 HEK293 细胞中。简言之,使用病毒 CMV(巨细胞病毒)启动子,将含有两拷贝 probasin ARE(雄激素响应元件 5'GGTCTTGGAGTACT3'(SEQ ID NO:1))和位于荧光素酶报道基因 cDNA 上游的 TK(胸苷激酶)启动子的报道质粒,用组成型表达人雄激素受体(AR)的质粒转染到 HEK293 细胞中。使用病毒 CMV 启动子,将含有两拷贝 GRE(糖皮质激素响应元件 5'TGTACAGGATGTTCT'3'(SEQ ID NO:2))和位于荧光素酶报道基因 cDNA 上游的 TK 启动子的报道质粒用组成型表达人糖皮质激素受体(GR)、人盐皮质激素受体(MR)或人孕酮受体(PR)的质粒转染。在 T150cm 烧瓶中,在含有 5%炭吸附的(charcoal-stripped)胎牛血清(FBS)DMEM 培养基中转染细胞。孵育过夜后,转染的细胞用胰蛋白酶消化,接种于 96 孔皿中含 5%炭吸附的 FBS 的 DMEM 培养基中,孵育 4 小时,然后暴露于约 0.01nM-10 μM 的各种浓度的测试化合物。在拮抗剂模式测试中,将针对各受体的低浓度激动剂(对于 GR 为 0.25nM 地塞米松;对于 AR 为 0.3nM 甲雌三烯醇酮;对于 PR 为 0.05nM 普美孕酮(promegestone);对于 MR 为 0.05nM 醛固酮)加入培养基中。与测试化合物孵育 24 小时后,用标准技术裂解细胞,测定萤光素酶活性。

[0178] 将数据拟合于四参数-拟合对数曲线(four parameter-fit logistic curvefit)以确定 EC50 值。相对于用下列参照激动剂获得的最大刺激来确定效力百分比(具有饱和的最大响应的化合物)或最大刺激百分比(具有不饱和的最大响应的化合物):100nM 甲雌三烯醇酮(对于 AR 试验)、30nM 普美孕酮(对于 PR 试验)、30nM 醛固酮(对于 MR 试验),100nM 地塞米松(对于 GR 试验)。可用拮抗剂模式试验数据类似地确定 IC50 值。在拮抗剂模式中,通过将存在低浓度激动剂(对于 GR 为 0.25nM 地塞米松;对于 AR 为 0.3nM 甲雌三烯醇酮;对于 PR 为 0.05nM 普美孕酮;对于 MR 为 0.05nM 醛固酮)时测试化合物的活性与不存在测试化合物时相同的低浓度激动剂产生的响应进行比较来确定抑制百分比。

[0179] C2C12AR/ARE 报道基因试验:

[0180] 作为肌肉组织中的激动剂活性的指示,进行 C2C12AR/ARE 报道基因试验。简言之,用 Fugene™ 试剂共转染小鼠成肌 C2C12 细胞。使用病毒 CMV 启动子,将含有 GRE/ARE(糖皮质激素响应元件/雄激素响应元件 5'TGTACAGGATGTTCT'3'(SEQ ID NO:3))和位于荧光素酶报道基因 cDNA 上游的 TK 启动子的报道质粒,用组成型表达人雄激素受体(AR)的质粒转染。在 T150cm² 烧瓶中,在含有 4%或 10%胎牛血清(FBS)的 DMEM 培养基中转染细胞。孵育 5 小时后,转染的细胞用胰蛋白酶消化,接种于 96 孔皿中的含有 10%炭吸附的 FBS 的 DMEM 培养基中,孵育 2 小时,然后暴露于约 0.01nM-10 μM 范围内的各种浓度的测试化合物。与测试化合物孵育 48 小时后,用标准技术裂解细胞,测定萤光素酶活性。将数据拟合于四参数-拟合对数曲线以确定 EC50 值。相对于用 10nM 甲雌三烯醇酮获得的最大刺激确定效力百分比。

[0181] 本领域技术人员容易设计与上述甾体激素核激素受体调节功能试验类似的试验。按照基本如上所述的规程,本发明示例性化合物在 C2C12AR/ARE 报道基因试验中显示

的 EC50 值 $\leq 1000\text{nM}$ 。优选本发明化合物在 C2C12AR/ARE 报道基因试验中显示的 EC50 值 $\leq 100\text{nM}$ ，更优选 $\leq 50\text{nM}$ 。

[0182] 体内效力和选择性模型：

[0183] 根据批准的程序 (Charles River Labs) 将雄性 Wistar 大鼠 (12 周龄) 阉割 (性腺切除或 “GDX”), 使其消耗 (waste) 8 周。还准备了年龄匹配的假手术大鼠 (假手术大鼠是暴露于与阉割的动物相同的手术程序, 但它们的睾丸没有移除的动物)。将动物养于温温室 (24°C)、颠倒的 12 小时光照 / 黑暗循环 (黑暗 10:00/22:00) 中, 自由饮水和采食。

[0184] 为证明体内效力, 每日通过管饲或皮下注射对阉割的 20 周龄大鼠 (体重约 400-450g) 给予本发明化合物。在划归 test slot 之前根据动物体重随机分组, 以使所有处理组的起始体重彼此差别在 5% 之内。使用常规载体将测试化合物给予这些动物。例如, 无菌水中的 1% 羧甲基纤维素钠 (CMC)+0.25% Tween 80 可用于口服给药, 6% 乙醇 (EtOH)+94% 环右旋糖酐 (cyclodextrane) (CDX) 可用于皮下注射。仅用载体处理的假手术大鼠用作治疗阳性对照, 而仅用载体处理的阉割大鼠用作治疗阴性对照。

[0185] 经 2 周的时间, 对测试动物口服或皮下给予例如 0.3、1、3、10 或 30mg/kg/ 天的本发明化合物。治疗两周后, 作为活性的指示, 测定测试组中的 Levator Ani (LA) 肌肉湿重, 并与阉割的、仅用载体处理的对照组的湿重进行比较。相对于总体重将测试组和仅载体组获得的肌肉湿重归一化 (normalized)。作为组织选择性的指示, 类似地将测试动物的精囊 (SV) 湿重与假手术、仅载体处理组的精囊湿重比较。同样, 相对于总体重将测试组和仅载体组获得的精囊湿重归一化。

[0186] 除了测定 Levator Ani 湿重, 尸检时分离大鼠的左胫骨, 打开骺 (epiphysis) 之后, 小心地除去骨周围的软组织。然后将该样品置于含有 0.2% 胶原酶的 Tris 缓冲溶液 (pH 7.5) 中。酶法切除得到的外骨膜层立即进行试验以测定碱性磷酸酶活性 (成骨细胞 / 骨合成代谢活性的指标)。简言之, 将 30 μL 样品置于含有 200 μL 磷酸对硝基苯酯 (PNPP) 底物缓冲液 (PierceCat#37621) 的移液管 (epitube) 中。用纯化的碱性磷酸酶 (Sigma Cat. #P4252) 绘制标准曲线, 在读板仪中于 Abs₄₀₅ 处阅读各样本, 以确定骨膜碱性磷酸酶 (PALP) 活性。相对于总体重可将测试组和仅载体组获得的结果归一化。

[0187] 可如下测定效力百分比 (% Eff.) :

[0188] $\% \text{ Eff.} = ((\text{测试动物的 LA 湿重或 SV 湿重或 PALP 活性} / \text{测试动物总体重}) / (\text{对照动物的 LA 湿重或 SV 湿重或 PALP 活性} / \text{对照动物总体重})) \times 100$ 。

[0189] 按照基本如上所述的方法, 实施例 74 的化合物在上述大鼠体内效力和选择性模型中显示以下活性：

[0190]

剂量 (mg/Kg/d) 途径	LA 重量%效力 vs 对照 (GDX) (ANOVA, p < 0.05)	SV 重量%效力 vs 对照 (假手术) (ANOVA, p < 0.05)	PALP % 效力 vs 对照 (GDX) (ANOVA, p < 0.05)
3, po	134	6	95
10, po	195	8	116
30, po	186	14	107

[0191] p. o. = 口服给药途径

[0192] LA = leviator ani 肌肉 ;SV = 精囊

[0193] GDX = 性腺切除

[0194] 骨丧失相关疾病的体内模型：

[0195] 为证明本发明化合物具有治疗骨丧失相关疾病例如骨质疏松或骨质减少的能力，可使用本领域熟知的其他动物模型。此类模型的实例提供于 Y. L. Ma 等, Japanese Journal of Bone and Mineral Metabolism 23(增刊):62-68(2005); Y. L. Ma 等, Endocrinology 144:2008-2015(2003); 和 K. Hanada 等, Biol. Pharm. Bull. 26(11):1563-1569(2003) 中。特别提到卵巢切除引起的雌激素缺乏性骨质减少雌性大鼠模型和睾丸切除引起的雄激素缺乏性骨质减少雄性大鼠模型。

[0196] 卵巢切除引起的雌激素缺乏性骨质减少模型：

[0197] 以自由采食(含 0.5% 钙和 0.4% 磷的 TD 89222, Teklad, Madison, WI) 和饮水方式饲养体重约 220g 的六月龄未交配 Sprague Dawley 雌性大鼠 (Harlan Industries, Indianapolis IN)。对动物进行双边卵巢切除 (Ovx) (假手术对照除外), 然后随机分为几个处理组, 每组 7-8 只大鼠。各试验通常包括至少 2 组对照, 包括假卵巢切除 (假手术) 和仅用载体处理的卵巢切除对照 (Ovx)。允许 Ovx 大鼠骨质损失 1 个月, 以产生骨质减少, 然后用测试化合物治疗。通过管饲将测试化合物口服给予 Ovx 动物, 持续 8 周。作为阳性对照, 可将重组人 PTH(1-38) (约 10ug/kg/d, 皮下) 给予一个亚组 (subset) 的 Ovx 动物。测试步骤完成之后, 用定量计算层析成像 (QCT, Norland/Stratec, Fort Atkinson, WI) 分析腰椎 L-5 和股骨的容积骨矿物质密度 (BMD, mg/cc)。使用材料机械测试机 (型号 661.18c-01, MTS Corp, Minneapolis, MN) 进行股骨中间层 (femoral midshaft) 的三点弯曲 (threepoint bending) 和近端股骨的荷载破坏 (load to failure) 的生物机械分析, 用 **TestWorks 4®** 软件 (MTS Corp.) 进行分析。

[0198] 睾丸切除引起的雄激素缺乏性骨质减少模型：

[0199] 以自由采食(含 0.5% 钙和 0.4% 磷的 TD 89222, Teklad, Madison, WI) 和饮水方式饲养体重约 485g 的六月龄 Sprague Dawley 雄性大鼠 (Harlan Industries, Indianapolis IN)。对动物进行双边睾丸切除 (Orx) (假手术对照除外), 然后随机分为几个处理组, 每组 7-8 只大鼠。各试验通常包括至少 2 组对照, 包括假睾丸切除 (假手术) 和仅用载体处理的睾丸切除对照 (Orx)。允许 Orx 大鼠骨质损失 2 个月, 以产生骨质减少, 然后开始用测试化合物治疗。通过管饲将测试化合物口服给予 Orx 动物, 持续 8 周。作为阳性对照, 可将重组人 PTH(1-38) (约 10ug/kg/d, 皮下) 给予一个亚组的 Orx 动物。测试步骤完成之后, 可用如上文针对卵巢切除的雌性大鼠模型所述进行脊椎和股骨的 BMD 以及股骨的生物机械分析。

[0200] (参见 Ma 等, JBMR 17:2256-2264(2002) 和 Turner 等, Bone [综述] 14:595-608(1993))。

[0201] 如本领域普通技术人员所理解, 可容易地改变上述动物模型方案使其适于和本发明化合物及方法联合使用。

[0202] 以下制备例和实施例进一步阐述了本发明, 代表了如上所一般描述的式 (I) 化合物 (包括任何新颖化合物) 的典型合成方法。本领域普通技术人员容易得到或者容易合成试剂和原料。应理解, 这些制备例和实施例用于举例说明本发明, 并非限制本发明, 本领域普通技术人员可进行各种改变。

[0203] 本文所用的“TLC”指薄层色谱; “HPLC”指高效液相色谱; “GC/MS”指气相色谱-质谱; “LC-ES/MS”指液相色谱-电喷雾质谱; “R_f”指保留因子; “R_t”或“T_r”指保留时间; “δ”

指从四甲基硅烷的百万分之低磁场 (down-field) 移动;“TFA”指三氟乙酸;“THF”指四氢呋喃;“DMF”指 N, N- 二甲基甲酰胺;“DMSO”指二甲基亚砜;“MTBE”指叔丁基甲基醚;“PPh₃”指三苯基膦;“DEAD”指偶氮二羧酸二乙酯;“Pd-C”指碳载钯;NaBH(OAc)₃指三乙酸基硼氢化钠;“Bn”指苄基;“BnNH₂”指苄胺;“MeOH”指甲醇;“EtOH”指乙醇;“EtOAc”指乙酸乙酯;“NBS”指 N- 溴代琥珀酰亚胺;AIBN 指 2,2'- 偶氮二异丁腈;“ee”指对映体过量。

[0204] 用标准技术 (例如使用旋光计) 来测定旋光度。可通过标准技术 (例如 X- 射线分析以及手性 HPLC 保留时间的相关性) 来测定本发明化合物的 R 或 S 构型。

[0205] 本发明化合物的命名一般由 ChemDraw® 第 7.0.1 版提供。

[0206] 中间体 1

[0207] (±)-2-(3-氧代-环戊基)-异吲哚-1,3-二酮

[0208] 将环戊烯酮 (100g, 1.2mol) 和邻苯二甲酰亚胺 (170g, 1.2mmol) 在甲醇 (900mL) 中混合, 并室温搅拌 18 小时。用机械搅拌器剧烈搅拌, 加入 2MNa₂CO₃ 水溶液 (80mL)。约 2 小时后, 形成粘稠的白色沉淀物。室温搅拌 48 小时。通过真空过滤收集白色固体, 并用甲醇洗涤。将固体悬浮在水 (300mL) 中, 搅拌 3 小时。收集固体, 在真空烘箱中于 40℃ 干燥过夜, 得到 195g (71%) 标题化合物, 为白色固体。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.85-7.77 (m, 4H), 4.90 (m, 1H), 2.67 (ddd, 1H, J = 18.5, 6.2, 1.3Hz), 2.54 (dd, 1H, J = 18.5, 9.2Hz), 2.45 (m, 1H), 2.32-2.21 (m, 3H); MS (m/z): 230 (M+1, 弱)。

[0209] 中间体 2

[0210] (±)-2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吲哚-7-腈

[0211] 将 (±)-2-(3-氧代-环戊基)-异吲哚-1,3-二酮 (12.7g, 55.3mmol) 和 4-氰基苯肼-HCl (8.53g, 50.3mmol) 在 HOAc (200mL) 和 4N HCl 二噁烷 (50mL) 中混合。机械搅拌下将反应物加热至 90℃, 保持 18h, 然后加入另外的 4N HCl 二噁烷 (20mL)。加热反应物至 100℃, 保持 18 小时。用水 (600mL) 稀释反应混合物, 真空过滤收集黑色固体。在 MeOH (200mL) 中声处理该固体, 然后收集并在真空烘箱中干燥, 得到 10.94g (66%) 灰褐色固体。MS (m/z): 328 (M+1), 326 (M-1)。

[0212] 中间体 3

[0213] (±)-2-(7-三氟甲氧基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吲哚-2-基)-异吲哚-1,3-二烯酮 (dionene)

[0214] 将 (4-三氟甲氧基-苯基)-肼盐酸盐 (1.5g, 6.56mmol) 和 (±)-2-(3-氧代-环戊基)-异吲哚-1,3-二酮在 EtOH (20mL) 中混合, 加热至回流保持 14 小时。真空浓缩反应混合物, 用 Et₂O (150mL) 稀释残留物。将混合物置于超声波浴中 10 分钟, 然后滤除固体。浓缩滤出液得到粗产物。使用 10-60% EtOAc/ 己烷下, 在硅胶 (120g) 上纯化该物质, 得到 520mg (22%) 标题化合物, 为黄色固体。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11.22 (s, 1H), 7.85 (m, 4H), 7.38 (d, 1H, J = 8.8Hz), 7.28 (d, 1H, J = 1.3Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 8.8, 1.3Hz), 5.41 (m, 1H), 3.38-3.11 (m, 4H)。

[0215] 中间体 4

[0216] (±)-2-氨基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吲哚-7-腈

[0217] 在配备有机械搅拌器的三颈圆底烧瓶中制备 THF (3100ml) 和乙醇 (550ml) 的

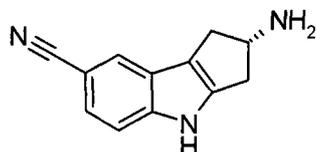
混合物。向该混合物中加入粗的 2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-7-腈(170g,0.52mol),搅拌 15 分钟。加入水合肼(90ml,1.9mol),室温搅拌该混合物 16 小时。用 LC/MS 检测,以确定无原料残余。真空过滤粗反应物,用 THF(2×200ml)洗涤该固体。收集母液,真空下除去溶剂。使用(2M NH₃/MeOH)/CH₂Cl₂(3-10%)下,通过硅胶(1.5"高,很宽的 SiO₂垫)过滤进行纯化。收集含有产物的级分,去除溶剂。加入乙腈(180ml),回流该混合物 15 分钟,然后冷却到室温。过滤收集褐色固体,于 40℃真空干燥过夜,得到外消旋的标题化合物 55g(60%)。GC-MS:198(M⁺),196(M⁻);

[0218] 注意:在此时刻,分离外消旋胺的对映异构体,或继续用外消旋物质进行合成反应并对最终的化合物进行手性制备 HPLC 分离。

[0219] 中间体 4a

[0220] (S)-2-氨基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-7-腈

[0221]



[0222] 在配备有机械搅拌器和冷凝器的 2L 烧瓶中加入乙醇(945ml)和(±)-2-氨基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-7-腈(40g,0.203mmol)。搅拌该混合物,加热至 60-65℃,直到达到完全溶解。加入 D-焦谷氨酸(28.4g,0.192mmol)和水(55ml)。加热该混合物至回流,保持 20 分钟。经 90 分钟冷却至 40-45℃。在 40-45℃搅拌 1 小时,然后经 2 小时冷却至 24℃,在该温度下搅拌另外 2 小时。通过过滤分离结晶固体,用 EtOH/水(95:5)(3×50mL)混合物洗涤。于 50℃真空干燥固体过夜,得到 23g 焦谷氨酸盐。

[0223] Specific rotation:

[0224] 游离碱的分离:在水(150mL)中加入焦谷氨酸盐,搅拌直到达到完全溶解。通过硅藻土垫过滤。收集水溶液,调节 pH 至 9,加入浓氨水。过滤收集灰白色固体,于 50℃真空干燥过夜,得到 13.5g(35%)(S)-2-氨基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-7-腈,≥94% ee(柱,Chiracel 0J(4.6×250mm;10μm);溶剂,20% EtOH/(0.2%二甲基乙基胺/己烷),相对外消旋混合物检测)。比旋光度(Specific rotation):[α]_D²⁵-68.3°(MeOH)。

[0225] 中间体 4b

[0226] (R)-2-氨基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-7-腈

[0227] 使用 L-焦谷氨酸,基本如针对中间体 4a 所述制备标题化合物。产物(97% ee)的比旋光度:[α]_D²⁵+63°(EtOH)。

[0228] 中间体 5

[0229] (±)-7-三氟甲氧基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-2-基胺

[0230] 使用(±)-2-(7-三氟甲氧基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-2-基)-异吲哚-1,3-二烯酮,基本如针对中间体 4 所述进行制备。MS(m/z):257(M+1),255(M-1)。

[0231] 中间体 6

[0232] (±)-(7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-2-基)-氨基甲酸异丙酯

[0233] 氮气下,将(±)-2-氨基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-7-腈(7.0g,

35.5mmol) 和二异丙基乙基胺 (7.4mL, 42.6mmol) 在 CH_2Cl_2 (70mL) 中混合。加入氯甲酸异丙酯 (1.0M 甲苯溶液, 42.6mL, 42.6mmol), 室温下搅拌过夜。用水 (100mL) 和乙醚 (50mL) 稀释, 搅拌 10 分钟, 收集固体。干燥后, 获得 7.42g (61%) 标题化合物, 为棕黄色 (tan) 固体。MS(m/z): 284 (M+1), 282 (M-1)。

[0234] Prepare the intermediates in Table 1 essentially as described for the preparation of Intermediate 6

[0235] 使用合适的酰基氯、氯甲酸酯或二碳酸二烷基酯, 三乙基胺与二异丙基乙基胺可互换地作为碱, 基本如针对中间体 6 所述, 制备表 1 中的中间体。

[0236] 表 1

[0237]

中间体	化学名称	MS (m/z)
7	(±)-N-(7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基)-异丁酰胺	268 (M+1) 266 (M-1)
8	(±)-环丙烷羧酸 (7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基)-酰胺	266 (M+1) 264 (M-1)
9	(±)-(7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯	无数据
10	(±)-(7-三氟甲氧基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯	343 (M+1)
11	(±)-(7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基)-氨基甲酸乙酯	270 (M+1) 268 (M-1)
12	(R)-环丙烷羧酸 (7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基)-酰胺	无数据
13	(S)-环丙烷羧酸 (7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基)-酰胺	无数据
14	(R)-(7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯	284 (M+1) 282 (M-1)
15	(S)-(7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯	284 (M+1) 282 (M-1)
16	(R)-(7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯	296 (M-1)
17*	(S)-(7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯	无数据

[0238] *或者, 通过对中间体 9 的手性色谱获得中间体 17。

[0239] 中间体 18

[0240] (±)-N-[7-(甲氧基亚氨基-甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-异丁酰胺

[0241] 在水/96%甲酸 (1/10, 110mL) 中混合 (±)-N-[7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-异丁酰胺 (5g, 18.7mmol) 和 Al-Ni 催化剂 (15g)。回流 18 小时, 加入 Al-Ni 催化剂 (13g), 另外回流 5 小时。冷却, 用 MeOH 稀释, 滤除无机物。浓缩滤液, 加入 EtOH (200mL), 声处理 15 分钟。过滤不溶物, 向粗制的醛溶液中加入溶于水 (25mL) 的 O-甲氧基胺-HCl (120mmol), 用 5.0N NaOH 使该混合物呈碱性 (pH = 9-12)。室温搅拌 18 小时, 减压下除去大多数溶剂。将残留物与水混合, 声处理 30 分钟。分离褐色固体 4.39g。使用 30-100% EtOAc/己烷, 在硅胶上纯化该物质, 得到 530mg (10%) 标题化合物, 为浅黄色固体。MS(m/z): 300 (M+1), 298 (M-1)。

[0242] 中间体 19

[0243] (R)-N-[7-(甲氧基亚氨基-甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙酰胺

[0244] 在氮气下, 于室温混合二氯甲烷 (15ml) 和 (R)-[7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-氨基甲酸叔丁酯 (2g, 6.73mmol), 搅拌 10 分钟。经 15 分钟滴加二异丁基氢化铝 (1M 二氯甲烷溶液, 14.1ml; 14.1mmol)。向反应混合物中加入乙酸乙酯 (30mL), 室温搅拌 1 小时。加入 20% 酒石酸钠水溶液 (30mL), 室温搅拌 1h。分离有机层, 用乙酸乙酯 (2×15mL) 萃取水层。混合并干燥 (Na_2SO_4) 有机层, 过滤并浓缩, 得到 2.2g [(R)-7-甲酰

基 -1,2,3,4- 四氢 - 环戊二烯并 [b] 吡啶 -2- 基]- 氨基甲酸叔丁酯。通过硅胶色谱 (使用二氯甲烷 / 丙酮 (95/5)) 纯化, 得到 1.3g (64%)。MS (m/z) :301 (M+1)。

[0245] 在 100mL 圆底烧瓶中加入 [(R)-7- 甲酰基 -1,2,3,4- 四氢 - 环戊二烯并 [b] 吡啶 -2- 基]- 氨基甲酸叔丁酯 (1.00g ;3.33mmol)、乙醇 (10ml)、碳酸钾 (552mg,4mmol) 和盐酸 0- 甲基羟胺 (334mg ;4.0mmol)。室温下搅拌该混合物 1 小时。真空除去溶剂, 加入水 (15mL)。搅拌该混合物 30 分钟, 过滤得到 790mg (72%)。MS (m/z) :330 (M+1)。

[0246] 中间体 20

[0247] 2- 溴甲基 -6- 氟 - 吡啶

[0248] 室温下, 向 6- 氟 -2- 甲基吡啶 (20mL,0.19 摩尔) 的 EtOAc (400mL) 溶液中加入 NBS (35.6g,0.20 摩尔)。温度达到 45°C 时, 加入 AIBN (400mg,2.4mmol)。于 65°C 加热该混合物 6 小时, 然后冷却至室温, 加入己烷 (1L)。过滤移出白色沉淀物, 用己烷 /EtOAc (1 : 1) 洗涤固体。用少量 Na₂S₂O₃ 水溶液、NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤滤液。室温下, 干燥有机物 (Na₂SO₄), 过滤, 然后真空除去大多数溶剂。将剩余溶液转移到蒸馏装置上。通过常压蒸馏移出剩余的溶剂, 接着于 80mm 移出未反应的原料 (熔点约 70°C;11.2g), 然后于 1mm 移出标题化合物 (熔点约 75°C;12.1g,32%)。NMR (300MHz ;CDCl₃) :7.82 (1H ;dd) ;7.35 (1H ;dd) ;6.90 (1H ;dd) ;4.50 (2H ;s)。

[0249] 中间体 21

[0250] 2-(3- 溴甲基 - 吡啶 -2- 基)- 异吡啶 -1,3- 二酮

[0251] 使用 Goswami, S. 等, J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 3425-3426 所描述的, Graczyk, P. WO2004013139, 2004 所列举的方法制备标题化合物, 以 2- 氨基 -3- 甲基吡啶和邻苯二甲酸酐为原料, 然后用 NBS 溴化, 得到白色固体状产物, 产率为 33%。MS (m/z) :317, 319 (M+1)。

[0252] 中间体 22

[0253] 3- 溴甲基 - 异噻唑

[0254] 按照 Buttimore, D. 等, J. Chem. Soc. 1963, 2032-2039 的步骤, 从可商购的盐酸 5- 氨基 -3- 甲基异噻唑制备 3- 甲基异噻唑。将 3- 甲基异噻唑 (3.61g, 36.6mmol)、N- 溴代琥珀酰亚胺 (6.8g, 38.2mmol) 和 1,1- 偶氮双 (环己烷腈) (0.18g, 0.73mmol) 在 CCl₄ (100mL) 中的混合物回流 18 小时。冷却并过滤除去琥珀酰亚胺副产物。浓缩滤液, 用硅胶色谱 (使用 EtOAc / 己烷 (1/5)) 纯化, 获得 2.78g (42.9%) 产物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.63 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.1Hz, 1H), 4.59 (s, 2H)。

[0255] 中间体 23

[0256] 5- 溴 -3- 溴甲基 - 异噻唑

[0257] 按照 Adams, A. ;Slack, R. J. Chem. Soc. 1959, 3061-3072 的方法制备 5- 溴 -3- 甲基异噻唑。基本如针对中间体 22 所述, 使用 NBS 和 5- 溴 -3- 甲基异噻唑制备标题化合物。

[0258] 中间体 24

[0259] 2- 溴甲基 -6- 二氟甲基 - 吡啶

[0260] 向 6- 甲基 -2- 吡啶羧基醛 (carboxaldehyde) (2.6g, 21.5mmol) 的 CH₂Cl₂ (25mL) 溶液中缓慢加入双 (2- 甲氧基乙基) 氨基三氟化硫 (9.2mL, 50mmol)。18 小时后, 小心地倒入容纳饱和 NaHCO₃ (300mL) 的烧瓶中。与水 /CH₂Cl₂ 一起震荡并分离。干燥有机层 (Na₂SO₄) 并浓缩, 得到 2.11g 褐色油。在硅胶 (50% EtOAc / 己烷) 上纯化, 得到 1.16g (38%) 黄褐色

油状的 2-甲基-6-二氟甲基-吡啶。溶解 (1.0g, 7mmol) 在 CCl_4 (30mL) 中, 加入 NBS (1.2g, 6.8mmol) 和 AIBN (100mg)。回流 4 小时, 过滤并浓缩。在硅胶上 (使用 5-10% EtOAc/己烷) 经 30 分钟纯化所得的残留物, 获得 670mg (43%)。GC/MS 221+223。

[0261] 中间体 25

[0262] 2-氯甲基-3-氯吡嗪

[0263] 按照基本如 Jeromin, G. E. 等, DE3519364, 1986 和 Russell, M. G. N. 等, J. Med. Chem. 2005, 48, 1367-1383 所述的氯化操作制备标题化合物。将 2-甲基-3-氯吡嗪 (24.3g, 189mmol) 溶解在 CHCl_3 (100mL) 中。加入苯甲酰胺 (100mg, 0.8mmol), 加热至回流。回流下, 加入固体三氯异氰尿酸 (17.6g, 75.6mmol), 继续回流 96 小时。冷却并过滤通过 200g 硅胶 (用二氯甲烷洗脱)。通过硅胶色谱 (使用 35% 氯仿/己烷至 60% 氯仿/己烷的梯度, 历时 1 小时) 纯化。获得无色油状标题化合物, 5.39g 纯标题化合物和 9.4g 纯度 > 70% 的所需产物。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.50 (d, 1H, $J = 2.2\text{Hz}$), 8.37 (d, 1H, $J = 2.6\text{Hz}$), 4.80 (s, 2H), 2.50 (s, 3H); GC/MS $M = 162+164$ 。

[0264] 按照基本如针对中间体 25 所述, 使用 2,3-二甲基吡嗪、2-氯-4-甲基吡啶、2-甲基噻唑和 3-甲基哒嗪制备中间体 26-29。

[0265]

中间体编号	化学名称
26	2-氯甲基-3-甲基-吡嗪
27	2-氯-4-氯甲基-吡啶
28	2-氯甲基噻唑
29	3-氯甲基-哒嗪

[0266] 基本按照 Newkome, G. R. 等, Synthesis 1984, 676-679 所述, 使用 2-甲基吡嗪、2,5-二甲基吡嗪和 N-氯代琥珀酰亚胺 (NCS) 制备中间体 30 和 31。

[0267]

30	2-氯甲基吡嗪
31	2-氯甲基-5-甲基-吡嗪

[0268] 中间体 32

[0269] [1,2,5] 噻二唑-3-羧酸

[0270] 按照 Weinstock, L. M. 等, J. Org. Chem. 1967, 32, 2823-2828 的方法制备标题化合物。

[0271] 中间体 33

[0272] [1,2,5] 噻二唑-3-基甲醇

[0273] 将 [1,2,5] 噻二唑-3-羧酸 (6.00g, 46.1mmol) 和草酰氯 (11.7g, 8.04mL, 92.2mmol) 在 CH_2Cl_2 (150mL) 中混合。向该不均匀浆液中加入 10 滴 DMF, 于室温搅拌。反应混合物冒泡, 1 小时内逐渐变为半透明。1 小时后, 真空浓缩反应混合物, 得到酰基氯, 为褐色油。

[0274] 将酰基氯溶解在 EtOH (50mL) 中, 室温搅拌 1 小时, 然后真空浓缩得到乙酯, 为褐色油。

[0275] 将乙酯溶解在 THF (100mL) 中, 加入 LiBH_4 (2.0M 的 THF 溶液, 46.1mL, 92.2mmol)。室温搅拌反应混合物 18 小时。将反应混合物倒入 NH_4Cl 水溶液 (400mL) 中, 用 EtOAc (3×150mL) 萃取。将有机物干燥 (MgSO_4), 真空浓缩得到 4.41g 黄色油状粗产物。

硅胶 (40g) 上纯化 (使用 30% EtOAc/ 己烷), 得到 3.71g (69%) 黄色油状标题化合物。¹H-NMR (CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 5.00 (s, 2H)。

[0276] 中间体 34

[0277] 甲磺酸 [1,2,5] 噻二唑 -3- 基甲酯

[0278] 按照 Yamamoto, H. 等, Bioorg. Med. Chem. 2001, 9, 465-475 的方法制备标题化合物。

[0279] 中间体 35

[0280] 3- 羟甲基 -4,5- 二氯异噻唑

[0281] 向 4,5- 二氯 - 异噻唑 -3- 羧酸甲酯 (2.1g, 10mmol) 的 THF (60mL) 溶液中加入 LiBH₄ (2.0M 的 THF 溶液, 10mL, 20mmol)。室温搅拌 1 小时, 然后冷却至 0°C。小心地先后用水 (10mL) 和饱和 NH₄Cl 水溶液 (50mL) 猝灭反应混合物。萃取入 EtOAc (100mL), 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩有机物, 得到 540mg 橙色糖浆状粗产物。硅胶 (40g) (使用 5-30% EtOAc/ 己烷) 上纯化该糖浆, 得到 310mg (17%) 标题化合物, 为白色固体。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 5.55 (t, 1H, J = 5.9Hz), 4.52 (d, 2H, J = 6.2Hz)。

[0282] 中间体 36

[0283] 2- 氯 -4- 羟甲基噻唑

[0284] 基本如 Erlenmeyer, H. 等, Helv. Chim. Acta 1944, 27, 1432-1436 所述制备 2- 氯 - 噻唑 -4- 羧酸乙酯。基本按照针对中间体 35 所述, 使用 2- 氯 - 噻唑 -4- 羧酸乙酯制备标题化合物。MS (m/z): 150 (M+1); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.16 (t, 1H, J = 1.0Hz), 4.75 (d, 2H, J = 0.9Hz), 2.48 (s, 1H)。

[0285] 中间体 37

[0286] 2- 氨基 -5- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸乙酯

[0287] 按照 Hénichart, J. -P. 等, Heterocycles 1991, 32, 693-701 的方法制备标题化合物。

[0288] 中间体 38

[0289] 5- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸乙酯

[0290] 在三颈圆底烧瓶中混合 2- 氨基 -5- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸乙酯 (62.9g, 338mmol) 和 THF (630mL)。加热至回流, 滴加亚硝酸异戊酯 (52.6g, 60.1mL, 449mmol) 处理该反应混合物。一经滴加完成, 在回流下搅拌反应物 1 小时, 然后通过旋转蒸发器 (rotavap) (hi-vac) 浓缩反应混合物, 得到 70g 粘稠橙色油状粗产物。硅胶 (400g, 20-45% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到 39.47g (68%) 标题化合物, 为黄色固体。LC-ES/MS m/z 172 (M+1), T_R = 1.5 分钟。

[0291] 中间体 39

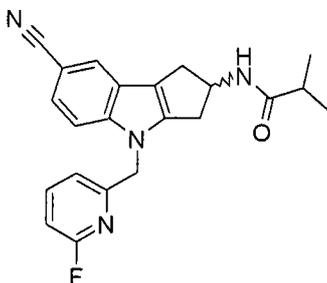
[0292] 5- 溴甲基 - 噻唑 -4- 羧酸乙酯

[0293] 用 275 瓦特的钨日光灯照射将 CCl₄ (100mL) 中的 5- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸乙酯 (4.87g, 28.5mmol) 和 N- 溴代琥珀酰亚胺 (5.06g, 28.5mmol) 混合物加热至回流。3 小时后, 冷却至室温, 滤除棕黄色固体。通过旋转蒸发仪浓缩滤液, 得到 6.42g 橙色油状粗产物。硅胶 [115g, 0-15% (2M NH₃/MeOH) / (1 : 1CH₂Cl₂/ 己烷)] 上纯化, 得到 3.61g (51%) 标题化合物, 为黄色固体。LC-ES/MS m/z 250, 252 (M+1), T_R = 2.0 分钟 (86%)。原料: m/z 172 (M+1), T_R = 1.7 分钟 (14%)。

[0294] 实施例 1

[0295] (±)-N-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢环戊二烯[b]吡啶-2-基]-异丁酰胺

[0296]



[0297] 将(±)-N-(7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-异丁酰胺(6.28g, 18.8mmol)、6-氟-2-溴甲基吡啶(3.93g, 20.7mmol)和 Cs_2CO_3 (12.25g, 37.6mmol)在DMF(25mL)中混合。50℃加热反应物18小时。冷却,用EtOAc稀释,用水(3×200mL)洗涤。将有机层干燥(MgSO_4),浓缩得到7.1g粗物质。经硅胶色谱(5-20% EtOAc/ CH_2Cl_2)纯化。获得4.0g(56%)黄褐色固体。MS(m/z):377(M+1),375(M-1)。

[0298] 实施例 1a & 1b

[0299] (R)-和(S)-N-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-异丁酰胺

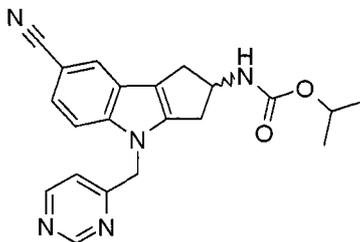
[0300] 通过手性色谱(使用Chiralpak AD-H(MeOH))分离实施例1的对映异构体。

[0301] 异构体1(R):1.67g 99% ee, HPLC: $R_t = 3.44$ (96.5%), $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.22(d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.96-7.88(m, 2H), 7.62(d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.38(dd, 1H, $J = 8.4, 1.8\text{Hz}$), 7.07(td, 2H, $J = 10.9, 3.9\text{Hz}$), 5.44(dd, 2H, $J = 19.2, 16.5\text{Hz}$), 4.86(m, 1H), 3.28-3.12(m, 2H), 2.69-2.61(m, 2H), 2.32(m, 1H), 0.97(t, 6H, $J = 6.4\text{Hz}$)。异构体2(S):1.45g 98.9% ee, HPLC: $R_t = 3.44$ 分钟(100%), $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)与异构体1的相同。

[0302] 实施例 2

[0303] (±)-(7-氰基-4-吡啶-4-基甲基-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯

[0304]



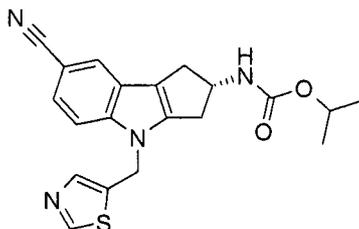
[0305] 氮气下,向吡啶-4-基甲醇(250mg, 2.27mmol)的 CH_2Cl_2 (12mL)悬浮液中加入N,N-二异丙基乙基胺(475mg, 640 μL , 3.68mmol),冷却至0℃。加入甲磺酰氯(275mg, 186 μL , 2.40mmol),升至室温。室温搅拌1小时后,将反应混合物载至已用水(2mL)预处理的Varian ChemElut CE1005固相萃取柱(Varian批次(part)编号12198006)。用 CH_2Cl_2 (30mL)洗脱通过该柱,收集并浓缩有机洗脱液。向洗脱液中加入DMF,真空浓缩得到甲磺酸盐的DMF溶液。向该溶液中加入(±)-(7-氰基-1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲

酸异丙酯 (495mg, 1.75mmol)、 Cs_2CO_3 (1.14g, 3.5mmol) 和 DMF (10mL)。在密封的小瓶中加热该混合物至 50°C , 保持 18 小时。用 EtOAc (100mL) 稀释反应物, 用水 ($3 \times 60\text{mL}$) 洗涤有机物。用 MgSO_4 干燥有机层, 过滤并浓缩, 得到 631mg 红色油状粗产物。硅胶 (40g) [40-90% EtOAc/(1 : 1 CH_2Cl_2 / 己烷)] 上纯化该油状物, 得到 487mg (74%) 标题化合物, 为白色固体。LCMS 92% @4.34 分钟 (m/z) : 376 (M+1), 374 (M-1), 420 (M+ HCO_2^-)。

[0306] 实施例 3

[0307] (S)-7-(氰基-4-噻唑-5-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯

[0308]



[0309] 在氮气下, 将 N,N-二异丙基乙基胺 (2.39g, 3.2mL, 18.5mmol) 和甲磺酰氯 (1.27g, 864 μL , 11.1mmol) 加入到冰冷 (0°C) 的 5-(羟甲基)噻唑 (1.22g, 10.6mmol) 的 CH_2Cl_2 (50mL) 溶液中。室温搅拌反应物 18 小时。加入水 (30mL), 分离各层, 用 MgSO_4 干燥有机物。过滤, 向有机层加入 DMF (10mL)。真空浓缩, 得到甲磺酸盐的 DMF 溶液。向该溶液中另外加入 DMF (40mL)、(S)-7-(氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯 (2.50g, 8.82mmol) 和 Cs_2CO_3 (5.57g, 17.6mmol)。室温搅拌 72 小时。用 EtOAc (300mL) 稀释反应混合物, 先后用水 ($3 \times 130\text{mL}$) 和盐水 (100mL) 洗涤有机物。干燥 (MgSO_4)、过滤并浓缩有机物, 得到 3.8g 黄色油状粗产物。硅胶 [120g, 30-60% EtOAc/(1 : 1 CH_2Cl_2 / 己烷)] 上纯化得到 2.22g (66%) 标题化合物, 为白色固体。LCMS 100% @4.46 分钟 (m/z) 381 (M+H), 425 (M+ HCO_2^-)。

[0310] 使用以上实施例 2 或 3 中所述方法, 将下述醇转化为甲磺酸盐: 2-羟甲基嘧啶、3-羟甲基-4,5-二氯异噻唑、2-氯-4-羟甲基噻唑、2-羟甲基噻唑和 5-羟甲基噻唑。

[0311] 使用以上所述或可商购的合适的杂芳基甲基卤化物或杂芳基甲基甲磺酸酯, 基本按照实施例 1 和实施例 2 中所述的方法, 用合适的取代 1,2,3,4-四氢环戊二烯并[b]吡啶制备表 2 中的实施例 4-53 和中间体 40-41。从上述制备的相应的手性 1,2,3,4-四氢环戊二烯[b]吡啶制备手性物质, 或基本如实施例 1a 和 1b 中所述分离外消旋物。

[0312] 表 2

[0313]

实施 例	化学名称	MS(m/z)
4	(R)-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	393(M+1)
5	(S)-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	393(M+1)
6*	(±)-[7-氰基-4-(3-羟基-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	391(M+1)
7	(±)-[7-氰基-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸乙酯	361(M+1)
8	(±)-[7-氰基-4-(6-二氟甲基-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	425(M+1)
9	(±)-[7-氰基-4-噻唑-4-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	381(M+1)、 425(M+HCO ₂ ⁻)
10	(±)-[7-氰基-4-(2-甲基-噻唑-4-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	395(M+1)、 439(M+HCO ₂ ⁻)
11	(±)-[7-氰基-4-噻啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	376(M+1)
12	(±)-[4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-7-三氟甲氧基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	452(M+1)、 496(M+HCO ₂ ⁻)
13	(±)-[7-氰基-4-吡嗪-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	376(M+1)、 420(M+HCO ₂ ⁻)
14**	(R)-[7-氰基-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸乙酯	361(M+1)
15**	(S)-[7-氰基-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸乙酯	361(M+1)
16	(±)-[7-氰基-4-噻唑-4-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸乙酯	367(M+1)、 411(M+HCO ₂ ⁻)
17	(±)-[7-氰基-4-哒嗪-3-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	367(M+1)、 411(M+HCO ₂ ⁻)
18	(±)-[7-氰基-4-吡嗪-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸乙酯	367(M+1)、 411(M+HCO ₂ ⁻)
19	(±)-[4-(5-溴-异噻唑-3-基甲基)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	459,461(M+1)
20	(±)-[7-氰基-4-异噻唑-3-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	381(M+1)
21	(±)-[4-(2-氯-噻唑-4-基甲基)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	415(M+1)、 459(M+HCO ₂ ⁻)
22	(R)-[7-氰基-4-吡嗪-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	376(M+1)、 420(M+HCO ₂ ⁻)
23	(S)-[7-氰基-4-吡嗪-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	376(M+1)、 420(M+HCO ₂ ⁻)
24	(R)-[7-氰基-4-噻唑-4-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	381(M+1)、 425(M+HCO ₂ ⁻)
25	(S)-[7-氰基-4-噻唑-4-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	381(M+1)、 425(M+HCO ₂ ⁻)
26	(R)-[7-氰基-4-噻啶-4-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	376(M+1)、374(M-1)
27	(S)-[7-氰基-4-噻啶-4-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	376(M+1)、374(M-1)

[0314]

28	(±)-[7-氰基-4-(3-甲基-吡嗪-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基]-氨基甲酸异丙酯	390 (M+1)、 412 (M+Na)
29	(±)-[4-(2-氯-嘧啶-4-基甲基)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基]-氨基甲酸异丙酯	410 (M+1)
30	(±)-[7-氰基-4-(4,5-二氯-异噻唑-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基]-氨基甲酸异丙酯	449 (M+1) 447 (M-1)
31	(±)-(7-氰基-4-噻唑-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基)-氨基甲酸异丙酯	381 (M+1)、 403 (M+Na)
32	(±)-(7-氰基-4-噻唑-5-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基)-氨基甲酸异丙酯	381 (M+1)、 425 (M+HCO ₂ ⁻)
33	(±)-[4-(3-氯-吡嗪-2-基甲基)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基]-氨基甲酸异丙酯	410 (M+1)、 408 (M-1)
34	(±)-(7-氰基-4-[1,2,5]噻二唑-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基)-氨基甲酸异丙酯	382 (M+1)
35	(±)-[7-氰基-4-(6-甲基-吡嗪-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基]-氨基甲酸异丙酯	390 (M+1)
36	(±)-(7-氰基-4-吡嗪-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯	390.2 (M+1)
37	(±)-(7-氰基-4-异噻唑-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯	395 (M+1)
38	(S)-(7-氰基-4-异噻唑-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基)-氨基甲酸异丙酯	381 (M+1)、 425 (M+HCO ₂ ⁻)
39	(S)-(7-氰基-4-噻唑-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基)-氨基甲酸异丙酯	381 (M+1)、 425 (M+HCO ₂ ⁻)
40	(S)-(7-氰基-4-[1,2,5]噻二唑-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基)-氨基甲酸异丙酯	382 (M+1)、 426 (M+HCO ₂ ⁻)
41	(R)-(7-氰基-4-异噻唑-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯	395 (M+1)
42	(S)-(7-氰基-4-异噻唑-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯	395 (M+1)
43 ^{**}	(S)-(7-氰基-4-异噻唑-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基)-氨基甲酸乙酯	367 (M+1)
44	(S)-(7-氰基-4-噻唑-5-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基)-氨基甲酸异丙酯	381 (M+1)、 425 (M+HCO ₂ ⁻)
45	(S)-[4-(5-溴-异噻唑-3-基甲基)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基]-氨基甲酸异丙酯	459, 461 (M+1)
46	(R)-[4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-7-(甲氧基氨基-甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基]-氨基甲酸叔丁酯	439 (M+1)
47	(S)-[4-(3-氯-吡嗪-2-基甲基)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基]-氨基甲酸异丙酯	410 (M+1)、 408 (M-1)
48 ^{**}	(S)-(7-氰基-4-[1,2,5]噻二唑-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基)-氨基甲酸乙酯	403 (M+1)
49	(±)-环丙烷羧酸[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基]-酰胺	375 (M+1)
50	(±)-N-(7-氰基-4-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基)-异丁酰胺	359 (M+1)
51	(±)-N-[4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-7-(甲氧基氨基-甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基]-异丁酰胺	409 (M+1)
52	(R)-环丙烷羧酸[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基]-酰胺	375 (M+1)、 419 (M+HCO ₂ ⁻)
53	(S)-环丙烷羧酸[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基]-酰胺	375 (M+1)、 419 (M+HCO ₂ ⁻)
中间体 40	(S)-[7-氰基-4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异咪唑-2-基)-吡啶-3-基甲基]-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]咪唑-2-基]-氨基甲酸异丙酯	520 (M+1)
中间体 41 ^{**}	5-((S)-7-氰基-2-异丙氧基羰基氨基-2,3-二氢-1H-环戊二烯并[b]咪唑-4-基甲基)-噻唑-4-羧酸乙酯	LC-ES/MS m/z 453 (M+1), 451 (M-1), T _R = 2.4 分钟

[0315] * 2-溴甲基-3-羟基吡啶氢溴酸盐可购自 Lancaster Synthesis。

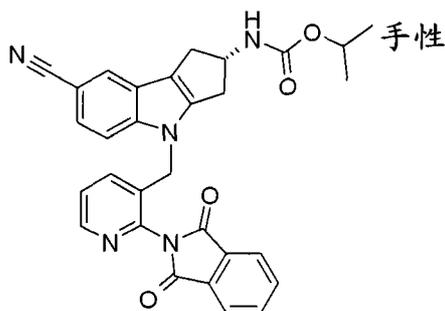
[0316] **按照实施例 1a、1b 所一般概述的方法,通过外消旋产物的手性分离来获得所示实施例。

[0317] ***室温下进行反应。

[0318] 中间体 40 的另选方法

[0319] {(S)-7-氰基-4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-吡啶-3-基甲基]-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-2-基}-氨基甲酸异丙酯

[0320]

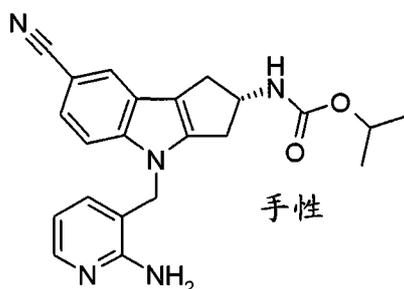


[0321] 将 (S)-{7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-2-基}-氨基甲酸异丙酯 (20g, 70.59 毫摩尔; ee > 98%, Chiracel OJ 上的第 2 种异构体, 己烷/EtOH[80 : 20] 中的 0.2% DMEA) 溶解在二甲基亚砜 (160mL) 中, 加入 2-(3-溴甲基-吡啶-2-基)-异吲哚-1,3-二酮 (29.8g, 84.71mmol)。搅拌该混合物直到获得澄清溶液。一次性加入碳酸铯 (46.4g, 141.18 毫摩尔) 和二甲基氨基吡啶 (875.5mg, 7.06mmol)。22/24°C 下搅拌所得混合物 2 小时。将该混合物加到水 (1.4L) 上。搅拌所得的悬浮液 30 分钟并过滤。用水 (10ml) 洗涤所得的饼状物。将分离的湿固体溶解在二氯甲烷 (750mL) 中, 分离有机层。用盐水洗涤有机层, 蒸发有机溶剂。通过硅胶色谱 (以己烷/丙酮/CH₂Cl₂(3/1/1) 洗脱) 纯化所得的物质, 获得 24g (58%)。MS(m/z) : 520 (M+1)。

[0322] 实施例 54

[0323] (S)-[4-(2-氨基-吡啶-3-基甲基)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-2-基]-氨基甲酸异丙酯

[0324]



[0325] 在 THF (22mL) 和乙醇 (4mL) 的混合物中混入粗制的 (S)-{7-氰基-4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-吡啶-3-基甲基]-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-2-基}-氨基甲酸异丙酯 (2.12mmol, 1100mg 粗物质), 搅拌 15 分钟。加入水合肼 (0.5mL, 10mmol), 室温搅拌该混合物 18 小时。真空过滤该粗反应物, 用 THF (50mL) 洗涤固体。收集滤液, 真空除去溶剂。所得的残留物经硅胶色谱 (50-100% 乙酸乙酯/CH₂Cl₂) 纯

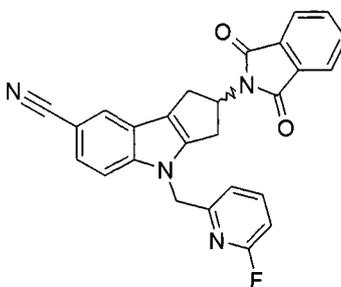
化, 获得 110mg (13%) 标题化合物。MS(m/z) : 390 (M+1)。

[0326] 另选方法: 将 (S)-{7-氰基-4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-吡啶-3-基甲基]-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-2-基}-氨基甲酸异丙酯 (20g; 34.64 毫摩尔) 溶解于四氢呋喃 (170mL) 和乙醇 (30mL) 中。经 30 分钟用注射泵加入一水合肼 (3.37mL, 69.29 毫摩尔)。22/24°C 下搅拌该混合物 3 小时, 然后过滤。用另外的四氢呋喃 (50mL) 洗涤所得的饼状物。蒸发合并的母液, 通过硅胶色谱 (用二氯甲烷 / (2M NH₃ 的甲醇溶液) / (98 : 2) 洗脱) 纯化所得的残留物。合并含有纯产物的级分, 蒸发溶剂。干燥固体至恒重, 然后加到乙醇 (50mL) 上。加热该混合物至回流, 直至完全溶解, 然后允许冷却至室温过夜。过滤固体, 真空干燥至恒重, 获得 11.45g (84%) 标题化合物。MS(m/z) : 390 (M+1)。手性 HPLC : ee > 98% (异构体 1, Chiralpak AD, EtOH/0.2% 二甲基乙胺)。

[0327] 中间体 42

[0328] (±)-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-7-腈

[0329]

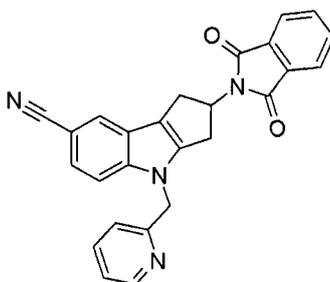


[0330] 将 (±)-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-7-腈 (6.88g, 21.0mmol) 和 2-溴甲基-6-氟-吡啶 (3.99g, 21.0mmol) 溶解在 DMF (80mL) 中。加入碳酸铯 (7.51g, 23.1mmol, 1.10 当量), 在室温、氮气下搅拌反应混合物 48 小时。用乙酸乙酯稀释反应物, 用水 (3×) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 获得半固体 (8.10g)。在 120g 硅胶柱 (用 0-100% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱) 上纯化粗产物, 获得 6.7g 棕黄色 / 褐色固体。室温下, 将产物悬浮在醚 (100mL) 中过夜。过滤固体, 用醚冲洗, 在高度真空下干燥, 获得标题化合物, 为棕黄色固体 (5.70g, 62%)。LCMS 437.1 (M+1)。

[0331] 中间体 43

[0332] (±)-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-7-腈

[0333]



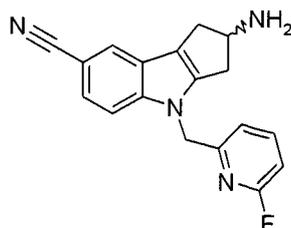
[0334] 将 2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-7-腈 (5g, 15.3mmol) 在 DMF (25mL) 中的混合物加热至 40°C。加入碳酸铯 (10.4g,

32.4mmol) 和 2-溴甲基吡啶氢溴酸盐 (4.05g, 16mmol)。于 40℃ 搅拌该混合物 24 小时, 将该混合物加到水 (250mL) 中, 搅拌 1 小时。过滤固体, 将收集到的物质真空干燥。将固体加入到乙醇 (25mL) 中, 回流 30 分钟。冷却混合物至 22℃ 并过滤。真空干燥该固体至恒重, 获得 4.8g (75%) 标题化合物。MS(m/z): 419(M+1)。

[0335] 中间体 44

[0336] (±)-2-氨基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-7-腈

[0337]

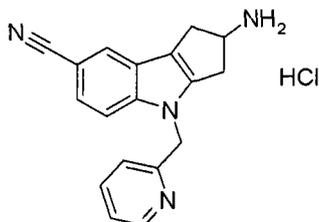


[0338] 将 (±)-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-7-腈 (5.31g, 12.2mmol) 溶解在乙醇 (15mL)/四氢呋喃 (85mL) 中。于室温在氮气下, 加入一水合肼 (4.43mL, 91.2mmol, 7.50 当量) 并搅拌过夜。用乙酸乙酯 (150mL) 稀释, 滤除白色固体, 用 10% 碳酸钾洗涤有机层两次, 经无水硫酸钠过滤, 过滤并浓缩, 获得橙色油状标题化合物 (3.42g, 91%)。LCMS 307.0(M+1), 305.0(M-1)。

[0339] 中间体 45

[0340] (±)-2-氨基-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-7-腈盐酸盐

[0341]



[0342] 将 2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-7-腈 (77g, 184mmol) 加到 THF (1.3L) 和乙醇 (230mL) 中。搅拌混合物 10 分钟, 然后加入一水合肼 (20mL, 400mmol)。于 22℃ 搅拌混合物 16 小时。过滤混合物, 蒸发母液。将残留物溶解在二氯甲烷 (300mL) 中。加入 4M 氯化氢的二噁烷 (50mL) 溶液, 搅拌混合物 2 小时。过滤, 将所分离的固体真空干燥至恒重, 获得 54g (90%) 标题化合物。MS(m/z): 289(M+1)。

[0343] 基本按照实施例 1 和实施例 2 中所述方法, 使用中间体 16, 并用合适的杂芳基甲基卤化物或甲磺酸杂芳基甲酯烷基化来制备以下手性氨基甲酸叔丁酯, 即表 3 中的中间体 46-51。

[0344] 表 3

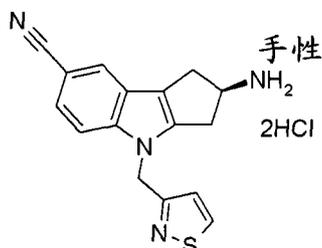
[0345]

中间体	化学名称	MS (m/z)
46	(R)-(7-氰基-4-[1,2,5]噻二唑-3-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯	396 (M+1)
47	(R)-(7-氰基-4-噻唑-4-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯	395 (M+1)
48	(R)-(7-氰基-4-噻唑-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯	395 (M+1)
49	(R)-(7-氰基-4-噻唑-5-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯	395 (M+1)
50	(R)-{7-氰基-4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-吡啶-3-基甲基]-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基}-氨基甲酸叔丁酯	534 (M+1)
51	(R)-5-(2-叔丁氧羰基氨基-7-氰基-2,3-二氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基甲基)-噻唑-4-羧酸乙酯	467 (M+1)

[0346] 中间体 52

[0347] (R)-2-氨基-4-异噻唑-3-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-7-脒二盐酸盐

[0348]



[0349] 室温下,将(R)-(7-氰基-4-异噻唑-3-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯(1.16g,3.19mmol)在4M HCl的二噁烷(20mL)溶液中的悬浮液搅拌2小时,然后真空浓缩。于40°C真空干燥残留物过夜。MS(m/z):295(M+1)。

[0350] 基本按用于中间体52的方法中所述,使用合适的7-氰基-4-杂芳基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯制备下列胺,即表4中列举的中间体53-59。分离胺的盐酸盐或二盐酸盐。

[0351] 表4

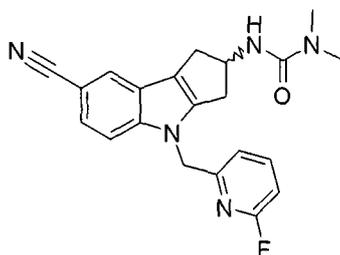
[0352]

中间体	化学名称	MS (m/z)
53	(±)-2-氨基-4-吡嗪-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-7-脒	290 (M+1)
54	(R)-2-氨基-4-[1,2,5]噻二唑-3-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-7-脒	296 (M+1)
55	(R)-2-氨基-4-噻唑-4-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-7-脒	295 (M+1)
56	(R)-2-氨基-4-噻唑-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-7-脒	295 (M+1)
57	(R)-2-氨基-4-噻唑-5-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-7-脒	无数据
58	(R)-2-氨基-4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-吡啶-3-基甲基]-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-7-脒	434 (M+1)
59	(R)-5-(2-氨基-7-氰基-2,3-二氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基甲基)-噻唑-4-羧酸乙酯	367 (M+1)

[0353] 实施例 55

[0354] (±)-3-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-1,1-二甲基-脲

[0355]

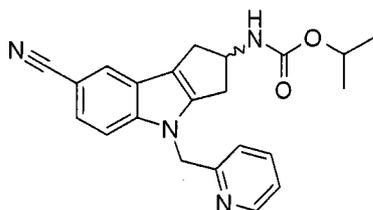


[0356] 向(±)-2-氨基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-7-腈(70mg, 0.23mmol)和二异丙基乙胺(0.35mmol, 61 μL)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入N,N-二甲基氨甲酰氯(0.35mmol, 32 μL),室温搅拌过夜。将溶液加载在硅胶上,并通过柱色谱(0-100%乙酸乙酯/二氯甲烷)纯化,获得标题化合物。LCMS 378.1(M+1)。

[0357] 实施例 56

[0358] (±)-(7-氰基-4-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯

[0359]



[0360] 向(±)-2-氨基-4-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-7-腈(2.32g, 8.05mmol)和二异丙基乙胺(9.65mmol, 1.68mL)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入氯甲酸异丙酯(8.86mmol, 8.9mL),室温搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释,用10% K₂CO₃溶液(2×)洗涤。用Na₂SO₄干燥有机部分,过滤并浓缩,获得3.3g产物。经柱色谱(0-100%乙酸乙酯/二氯甲烷)纯化,获得2.48g(82%)外消旋产物。LCMS 375.2(M+1)。

[0361] 另选方法:

[0362] 将(±)2-氨基-4-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-7-腈盐酸盐(35g, 108mmol)加至二氯甲烷(350mL)和吡啶(70mL)的混合物中。氮气下搅拌混合物,并冷却至5℃。加入氯甲酸异丙酯(甲苯中的1M溶液,162mL,162mmol)。移除冰浴,于22℃搅拌该混合物。16小时后蒸发溶剂。将所得的残留物加入水(350mL)中,搅拌2小时。过滤,并于45℃真空干燥所收集的固体。将固体加至乙酸乙酯(400mL)中,加热混合物至回流。然后冷却至22℃,过滤固体。将湿固体加入到乙酸乙酯(200mL)中,加热至回流,保持30分钟。经1小时将混合物冷却至22℃,然后经5分钟冷却至0-5℃。过滤该混合物,真空干燥所分离的固体至恒重,获得23g(62%)标题化合物。MS(m/z):374(M+1)。

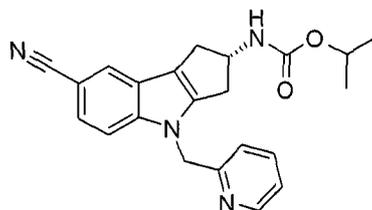
[0363] 实施例 56a & 56b

[0364] (R)-和(S)-(7-氰基-4-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯

[0365] 用制备型手性色谱 (preparative chiral chromatography) 分离实施例 56 的对映异构体, 其中使用 Chiralpak AD 柱 (8×33cm), 用 100% EtOH 以 375mL/min 于 250nm 洗脱。异构体 1(R) : 1.14g, 99.9% ee (分析条件: ChiralpakAD-H 柱, 用 100% EtOH/0.2% 二甲基乙胺洗脱; LCMS 375.2 (M+1))。异构体 2(S) : 1.67g, 99.4% ee; LCMS 375.2 (M+1)。

[0366] 制备 56(b) : (S)-(7-氰基-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯的第一种备选路线

[0367]



[0368] 在 DMF (100mL) 中加入 (S)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯 (中间体 15) (13g, 41.3mmol), 使该溶液温热至 40°C。一次性加入碳酸铯 (42g, 129mmol), 于 40°C 搅拌该混合物 30 分钟。经 4 小时分批加入 2-溴甲基吡啶氢溴酸盐 (21g, 83mmol)。40°C 下搅拌混合物 18 小时。0-5°C 下加入混合物至冷水 (1L) 中, 搅拌 30 分钟。过滤分离固体, 真空干燥至恒重。CH₂Cl₂/EtOAc (7/3) 洗脱下, 使物质通过硅胶垫。合并含有产物的级分, 蒸发溶剂, 得到灰褐色固体。从乙酸乙酯中重结晶, 得到 15.3g (77%) 标题化合物。LC/MS (m/z) 375 (M+1)。

[0369] 制备 56b 的第二种备选路线:

[0370] (HPLC 条件 - 柱: **Zorbax®** SB- 苯基, 快速拆分 (Resolution), 4.6×75mm, 3.5 微米; 溶剂: 10% 乙腈 / 90% 水 (含 0.05% TFA); UV 230nm)

[0371] 步骤 1: (±)-(7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0372] 12L 的三颈圆底烧瓶配备有顶架式搅拌器 (overhead agitation)、热电偶、加料漏斗、氮气进口和冷却浴。向该烧瓶中加入 (±)-2-(1,3-二氧化-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-7-腈 (500g, 1.53 摩尔) 和 THF (5L)。室温下搅拌所得的浆液。经 10 分钟从加料漏斗缓慢加入一水合肼 (185.6mL, 3.82 摩尔)。室温下搅拌所得的混合物过夜 (约 18 小时)。向浴中加入冷却水, 使加料漏斗装有二碳酸二叔丁酯 (875.1g, 4.01 摩尔; 提前融化为液体)。经 2 小时加入反应混合物, 保持反应釜温度低于 30°C。15 分钟后, 用 HPLC 分析, 发现中间体胺已完全消耗。将反应混合物过滤在不锈钢台式过滤器中的聚丙烯填料上, 所得的饼状物用乙酸乙酯 (2×1L) 洗涤。真空浓缩滤液, 以除去大部分 THF。所得混合物 (约 1L) 经硅胶塞 (4Kg Kieselgel-60) 纯化, 其中用乙酸乙酯洗脱。将回收的洗脱液真空浓缩至黑色油状物。加入庚烷 (2L) 和乙酸乙酯 (350mL), 室温下, 在旋转蒸发器上使内容物旋转 2 小时。向浴中加入冰, 所得浆液于 5°C 另外旋转 2 小时。过滤固体, 用 90/10 庚烷 / 乙酸乙酯 (2×500mL) 冲洗, 35°C 真空干燥。获得浅棕黄色固体状标题化合物, 产率为 91.6%。

[0373] 步骤 2: (±)-(7-氰基-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

[0374] 20L 的底部出口 (bottom outlet) 烧瓶配备有顶架式搅拌器、热电偶和氮气进口。

该烧瓶装有 (±)-(7- 氰基 -1,2,3,4- 四氢 - 环戊二烯并 [b] 吡啶 -2- 基) - 氨基甲酸叔丁酯 (500g, 1.68 摩尔) 和二氯甲烷 (5L)。开始搅拌并先后加入四正丁基硫酸氢铵 (58.9g, 0.168mol) 和 2-(溴甲基) 吡啶氢溴酸盐 (510.4g, 2.02 摩尔)。先后加入去离子水 (2L) 和 50% NaOH 溶液 (445.3mL, 8.41 摩尔)。将所得的混合物剧烈搅拌过夜 (约 21 小时)。停止搅拌, 使各层分离, 弃去水层 (上层)。用去离子水 (3×4L) 洗涤有机物, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩至约 500mL。硅胶塞 (7Kg Keisegel 60, 使用 1 : 1 乙酸乙酯 / 庚烷作为洗脱剂) 上纯化粗产物。真空浓缩洗脱液, 获得 560 克标题化合物, 为灰白色固体 (81.4%)。

[0375] 步骤 3 : (R)- 和 (S)-(7- 氰基 -4- 吡啶 -2- 基甲基 -1,2,3,4- 四氢 - 环戊二烯并 [b] 吡啶 -2- 基) - 氨基甲酸叔丁酯

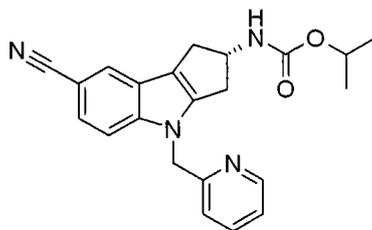
[0376] 使用以下手性分析 HPLC 方法分析对映异构体 : 4.6×150mm ChiralpakAD-H 柱 (Chiral Technologies), 20 : 80 : 0.2 乙腈 / 3A 级变性乙醇 / 二甲基乙胺流动相, 0.6mL/ 分钟流速, 255nm 处 UV 检测。对映异构体 1 在 4.0 分钟洗脱, 对映异构体 2 在 5.2 分钟洗脱。8% 的杂质 (255nm) 在 3.6 分钟洗脱。通过使用以下条件的手性制备 HPLC 纯化 (±)-(7- 氰基 -4- 吡啶 -2- 基甲基 -1,2,3,4- 四氢 - 环戊二烯并 [b] 吡啶 -2- 基) - 氨基甲酸叔丁酯 (528g) : 8×33cm ChiralpakAD 柱, 与分析时所用流动相相同, 375mL/ 分钟流速, 270nm 处 UV 检测。将 108g 样品溶解在流动相中, 终浓度为 75mg/mL。上样 4.0g/ 注射, 对映异构体 1 级分在 3.5-5.5 分钟之间洗脱。对映异构体 2 在 6-10 分钟之间洗脱。设定最终的跑样时间为 7.5 分钟 / 注射, 部分对映异构体 2 在每次注射后即可洗脱, 从而减少了溶剂消耗。硅胶塞纯化剩余的 420g 产物, 其中使用 Merck9385 60 Angstrom 230-400 目硅胶, 用 1 : 2 : 7 二氯甲烷 / 庚烷 / 甲基叔丁基醚溶剂系统洗脱。使用 3.5kg 硅胶垫, 以 140g 样品 / 塞进行真空过滤。在 5 个柱体积后开始出现外消旋体。先后使用 100% 甲基叔丁基醚和 100% 丙酮将其余的外消旋体推离塞。以这种方式获得总共 358.5g 的 98+% 纯度的外消旋体。如上所述用手性制备 HPLC 拆分该物质。获得 208.8g (99.9% ee) 外消旋体 1 (R 异构体) 和 197g (99.6% ee) 外消旋体 2 (S 异构体)。

[0377] 步骤 4 : (S)-2- 氨基 -4- 吡啶 -2- 基甲基 -1,2,3,4- 四氢 - 环戊二烯并 [b] 吡啶 -7- 腈盐酸盐

[0378] 3L 三颈圆底烧瓶配备有加热罩 (heating mantle)、空气搅拌器、温度探测器、氮气进口和加料漏斗。在烧瓶中装有 (S)-(7- 氰基 -4- 吡啶 -2- 基甲基 -1,2,3,4- 四氢 - 环戊二烯并 [b] 吡啶 -2- 基) - 氨基甲酸叔丁酯 (85.0g, 0.22 摩尔) 和 EtOH (850mL)。一次性加入浓 HCl (180mL, 2.20 摩尔)。将所得溶液加热至 45-50°C, 搅拌 90 分钟, 然后通过 HPLC 分析, 显示原料完全消耗。将混合物转移到 Buchi 烧瓶, 用去离子水 (595mL) 稀释, 真空浓缩以除去 EtOH。分两次加入 EtOAc (2×170mL), 再汽提 (re-strip) 以除去 EtOAc 和残留的 EtOH。将含水浓缩物转移到 5L 反应烧瓶中, 冷却至 10-15°C。将反应温度维持在 < 30°C, 同时通过滴加 5M NaOH (950mL) 来调节该溶液的 pH 至 11-12 所得混合物用 CH₂Cl₂ (1300mL, 800mL) 萃取。合并的 CH₂Cl₂ 萃取物用去离子水 (500mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩获得标题化合物, 为浅绿色固体 (65.0g, 103%)。

[0379] 步骤 5 : (S)-(7- 氰基 -4- 吡啶 -2- 基甲基 -1,2,3,4- 四氢 - 环戊二烯并 [b] 吡啶 -2- 基) - 氨基甲酸异丙酯

[0380]

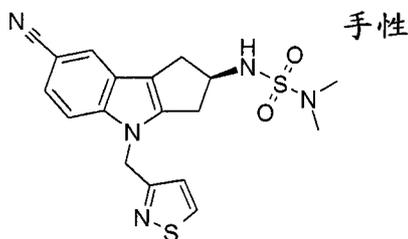


[0381] 2L 反应烧瓶配备有冷却浴、空气搅拌器、温度探测器和加料漏斗。该烧瓶中装有 (S)-2-氨基-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吲哚-7-腈盐酸盐 (62.8g, 0.218 摩尔)、DMF (188mL) 和三乙胺 (33.4mL, 0.240mol)。用冰/丙酮浴将所得的溶液冷却至 0℃。维持温度 < 10℃, 同时经由加料漏斗滴加氯甲酸异丙酯 (218mL, 0.218mol, 1M, 甲苯溶液)。加料完成时, 移除冷却浴, 使混合物回暖至室温。1 小时后, HPLC 分析表明反应完全, 将该混合物倒入去离子水 (1256mL) 和 EtOAc (1884mL) 的溶液中。分层, 过滤有机层, 并用 1 : 1 水 : 盐水溶液再洗涤, 然后经 Na₂SO₄ 干燥。55℃ 下真空浓缩至约 15 体积, 使所得产物冷却至室温, 获得白色沉淀。加入庚烷 (628mL), 搅拌 20 分钟。将混合物浓缩回到约 15 体积。过滤固体, 用庚烷洗涤, 干燥, 得到标题化合物, 为蓬松的白色固体 (68.9g, 84.5%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆), δ 8.49 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H, J = 1.5), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 9.0), 7.57 (d, 1H, J = 9.0), 7.36 (dd, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.14 (d, 1H, J = 7.5), 5.44 (s, 2H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 3.22-3.20 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 2H), 1.16 (dd, 6H)。

[0382] 实施例 57

[0383] (R)-N'-[7-氰基-4-(异噻唑-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吲哚-2-基]-N,N-二甲基硫酸胺

[0384]



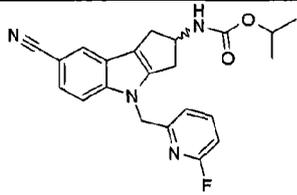
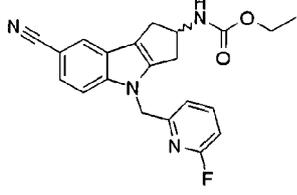
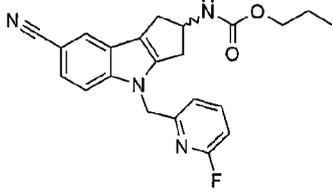
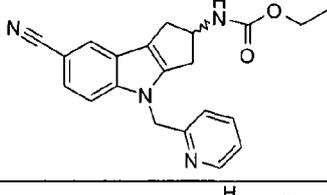
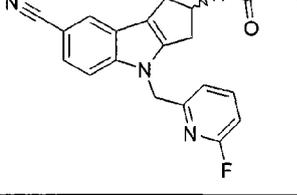
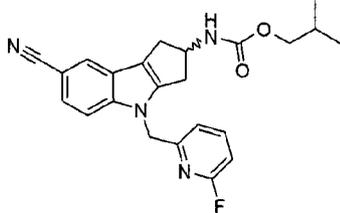
[0385] 将 (R)-2-氨基-4-异噻唑-3-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吲哚-7-腈二盐酸盐 (1.0g, 2.72mmol)、三乙胺 (0.76mL, 5.44mmol) 和 1,4-二氮杂二环 [2,2] 辛烷 (0.52g, 4.63mmol) 在 CHCl₃ (80mL) 中混合, 在油浴中加热, 直到内部温度达到 54℃。在氮气氛下, 经 30 分钟经由加料漏斗向该反应混合物中滴加二甲基氨磺酰氯 (0.35mL, 3.26mmol) 的 CHCl₃ (10mL) 溶液。将所得的混合物于 54℃ 另外搅拌 1 小时, 然后冷却到室温。用 CH₂Cl₂ (150mL) 稀释, 用饱和 NaHCO₃ 洗涤有机层, 经干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。用硅胶色谱 (使用 EtOAc/己烷 (8/2)) 纯化, 获得 0.82g (75%) 标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.1Hz, 1H), 7.38 (d, J = 5.0Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.52-4.40 (m, 2H), 3.31-3.18 (m, 2H), 2.62 (s, 6H)。

[0386] 使用合适的氯甲酸酯或酰基氯 (基本按照实施例 56 中所述方法) 或合适的磺酰氯或氨磺酰氯 (基本按照实施例 57 中所述方法), 用合适的外消旋或手性 4-(杂芳基甲

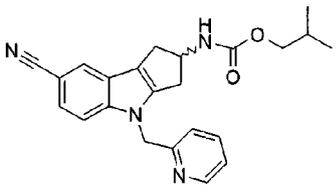
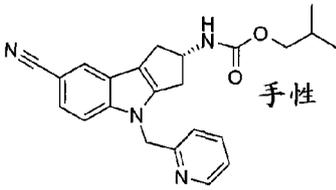
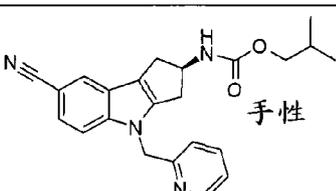
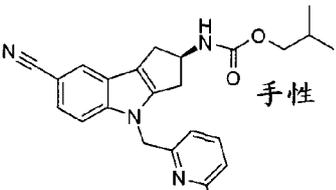
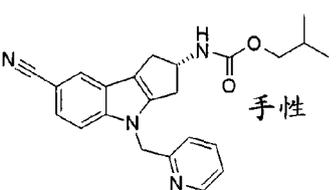
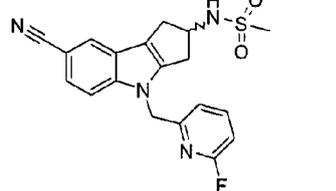
基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基胺,制备表5中的实施例58-89和中间体60-61。

[0387] 表5

[0388]

实施例	化学名称	结构	MS (m/z)
58	(±)-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯		393 (M+1)
59	(±)-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸乙酯		379 (M+1)
60	(±)-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸丙酯		393 (M+1)
61	(±)-(7-氰基-4-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸乙酯		361 (M+1)
62	(±)-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸甲酯		365 (M+1)
63	(±)-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丁酯		407 (M+1)
64	(±)-(7-氰基-4-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丁酯		389 (M+1)

[0389]

			
65*	(S)-(7-氰基-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸异丁酯		389 (M+1)
66*	(R)-(7-氰基-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸异丁酯		389 (M+1)
67*	(R)-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丁酯		407 (M+1)
68*	(S)-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丁酯		407 (M+1)
69	(±)-N-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-甲磺酰胺		385 (M+1)

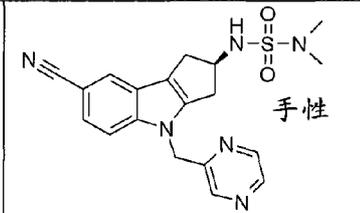
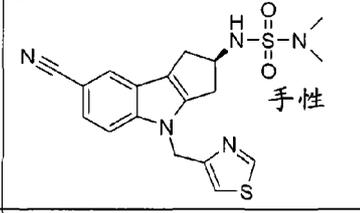
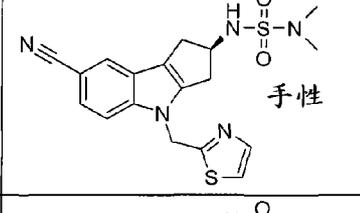
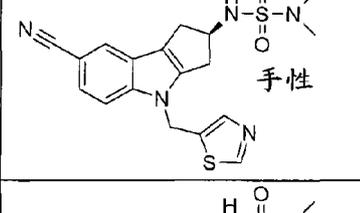
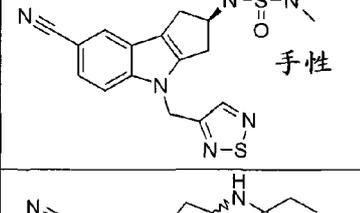
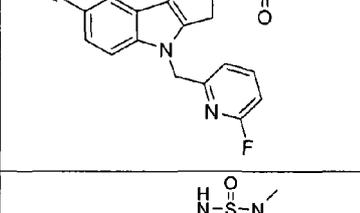
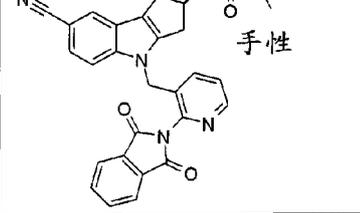
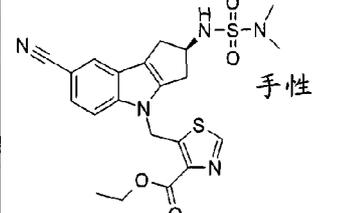
[0390]

70	(±)-N'-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-N,N-二甲基硫酸胺		414 (M+1) 412 (M-1)
71	(±)-丙烷-1-磺酸[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-酰胺		413 (M+1)
72	(±)-环丙烷磺酸[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-酰胺		411 (M+1) 409 (M-1)
73	(±)-乙烷磺酸[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-酰胺		399 (M+1) 397 (M-1)
74	(R)-N'-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-N,N-二甲基硫酸胺		414 (M+1) 412 (M-1)
75	(S)-N'-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-N,N-二甲基硫酸胺		414 (M+1) 412 (M-1)
76	(±)-N'-[7-氰基-4-(吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-N,N-二甲基硫酸胺		396 (M+1) 394 (M-1)

[0391]

77	(±)-N'-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-N,N-二乙基硫酸胺		442 (M+1) 440 (M-1)
78	(±)-环丙烷磺酸(7-氰基-4-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基)-酰胺		393 (M+1) 391 (M-1)
79*	(R)-环丙烷磺酸[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-酰胺		411 (M+1) 409 (M-1)
80*	(S)-环丙烷磺酸[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-酰胺		411 (M+1) 409 (M-1)
81	(±)-N'-[7-氰基-4-(吡嗪-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-N,N-二甲基硫酸胺		397 (M+1)
82*	(R)-N'-[7-氰基-4-(吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-N,N-二甲基硫酸胺		396 (M+1)
83*	(R)-环丙烷磺酸(7-氰基-4-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基)-酰胺		393 (M+1)

[0392]

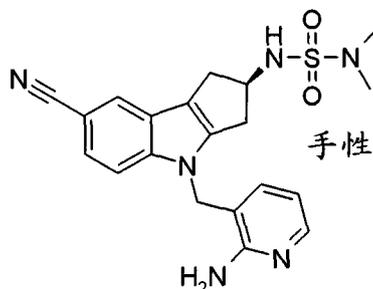
84*	(R)-N'-[7-氰基-4-(吡嗪-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-N,N-二甲基硫酸酰胺		397 (M+1)
85	(R)-N'-(7-氰基-4-噻唑-4-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-N,N-二甲基硫酸酰胺		402 (M+1)
86	(R)-N'-(7-氰基-4-噻唑-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-N,N-二甲基硫酸酰胺		402 (M+1)
87	(R)-N'-(7-氰基-4-噻唑-5-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-N,N-二甲基硫酸酰胺		402 (M+1)
88	(R)-N'-(7-氰基-4-[1,2,5]噻二唑-3-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-N,N-二甲基硫酸酰胺		403 (M+1)
89	(±)-N-[7-氰基-4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-丙酰胺		363 (M+1)
中间体 60	(R)-N'-{7-氰基-4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-3-基甲基]-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基}-N,N-二甲基硫酸酰胺		541 (M+1)
中间体 61	(R)-5-{2-[(二甲基氨基)-磺酰基]-氨基-7-氰基-2,3-二氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基甲基}-噻唑-4-羧酸乙酯		474 (M+1)

[0393] *基本按照关于实施例 56a、56b 所述的方法,通过外消旋产物的手性拆分来获得所示实施例。

[0394] 实施例 90

[0395] (R)-N'-[4-(2-氨基-吡啶-3-基甲基)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-N,N-二甲基硫酸胺

[0396]

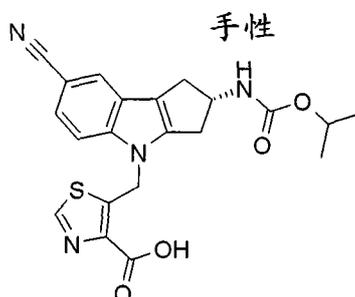


[0397] 使用基本如实施例 54 中所述的方法,用 (R)-N'-{7-氰基-4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-吡啶-3-基甲基]-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基}-N,N-二甲基硫酸胺制备标题化合物,获得 0.13g(61%)产物。MS(m/z): 411.0(M+1)。

[0398] 中间体 62

[0399] 5-((S)-7-氰基-2-异丙氧羰基氨基-2,3-二氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基甲基)-噻唑-4-羧酸

[0400]



[0401] 用 5M LiOH(8.3mL, 41.4mmol) 处理 5-((S)-7-氰基-2-异丙氧羰基氨基-2,3-二氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基甲基)-噻唑-4-羧酸乙酯(3.745g, 8.28mmol) 在 EtOH(100mL) 和 THF(40mL) 中的混合物,室温下搅拌 18 小时。加入 5N HCl(9mL),使 pH 达到 2。用旋转蒸发仪浓缩反应混合物,萃取入 EtOAc(3×330mL),将有机物干燥(MgSO₄),过滤并浓缩,得到 3.86g(>100%)5-((S)-7-氰基-2-异丙氧羰基氨基-2,3-二氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基甲基)-噻唑-4-羧酸,为浅黄色固体。LC-ES/MS m/z 425(M+1), 423(M-H), T_R = 2.3 分钟。

[0402] 基本如针对中间体 62 所述制备下列化合物。

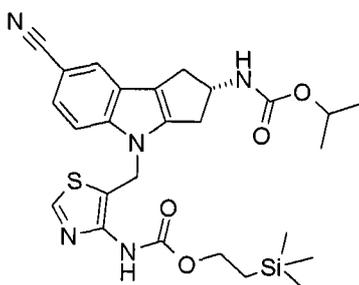
[0403]

中间 体 63	(R)-5-{2-[(二甲基氨基)-磺酰基]-氨基-7-氰基-2,3-二氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基甲基}-噻唑-4-羧酸	MS m/z 446(M+1)
------------	--	-----------------

[0404] 中间体 64

[0405] {(S)-7-氰基-4-[4-(2-三甲基硅烷基(silanyl)-乙氧羰基氨基)-噻唑-5-基甲基]-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-2-基}-氨基甲酸异丙酯

[0406]



[0407] 向 5-((S)-7-氰基-2-异丙氧羰基氨基-2,3-二氢-1H-环戊二烯并[b]吲哚-4-基甲基)-噻唑-4-羧酸 (3.82g, 9.00mmol)、Et₃N (2.00g, 2.76mL, 19.8mmol) 和 2-(三甲基甲硅烷基)-乙醇 (10mL, 8.25g, 69.8mmol) 在甲苯 (270mL) 中的回流混合物中缓慢加入叠氮磷酸二苯酯 (diphenylphosphorylazide) (5.45g, 4.27mL, 19.8mmol)。继续回流 3 小时, 然后冷却至室温。浓缩反应混合物得到 14.85g 粗品。硅胶 (115g, 使用 20-60% EtOAc/己烷) 上纯化得到 4.06g (84%) 产物, 为黄色固体。LC-ES/MS m/z 562 (M+Na), 538 (M-H), T_R = 3.1 分钟。

[0408] 基本如针对中间体 64 所述制备以下化合物。

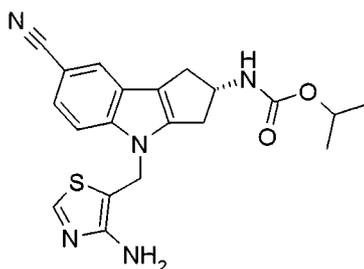
[0409]

中间 体 65	(R)-[5-[2-(二甲基氨基)磺酰基-氨基-7-氰基-2,3-二氢-1H-环戊二烯并[b]吲哚-4-基甲基]-噻唑-4-基]-氨基甲酸-2-三甲基硅烷基-乙酯	MS m/z 559 (M-1)
------------	---	------------------------

[0410] 实施例 91

[0411] [(S)-4-(4-氨基-噻唑-5-基甲基)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-2-基]-氨基甲酸异丙酯

[0412]

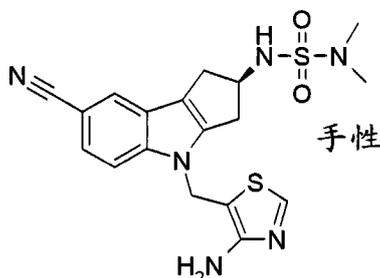


[0413] 用四丁基氟化铵 (1.0M THF 溶液, 14.74mL, 14.74mmol) 处理 {(S)-7-氰基-4-[4-(2-三甲基硅烷基-乙氧羰基氨基)-噻唑-5-基甲基]-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吲哚-2-基}-氨基甲酸异丙酯 (3.98g, 7.37mmol) 在 THF (40mL) 中的混合物, 加热至 50°C。40 分钟后冷却至室温, 用水 (40mL) 稀释, 真空蒸发 THF。滤除所得含水浆液中的固体, 于 40°C 真空干燥, 得到 2.43g 棕黄色固体状产物。将该产物溶解在 250mL 沸腾的 EtOAc 中, 然后浓缩至体积约为 100mL。加入 50mL 己烷, 然后在冷冻器中冷却该混合物至 -26°C 过夜。收集固体并于 40°C 真空干燥, 得到 1.74g (60%) 褐色固体状产物。LC-ES/MS 396 (M+1), T_R = 2.2 分钟。

[0414] 实施例 92

[0415] (R)-N'-[4-(4-氨基-噻唑-5-基甲基)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-N,N-二甲基硫酰胺

[0416]



[0417] 基本如针对实施例 91 所述,使用 (R)-{5-[2-(二甲基氨基)磺酰基-氨基-7-氰基-2,3-二氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基甲基]-噻唑-4-基}-氨基甲酸-2-三甲硅烷基-乙酯制备标题化合物,加热反应物至 60°C,保持 3 小时。冷却至室温后,用乙酸乙酯稀释反应物 (200mL),用水和盐水洗涤。有机部分 (organic portion) 经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱 (100% EtOAc 至 5% MeOH/EtOAc) 纯化,获得 0.94g (60%) 产物。LCMS 417.0 (M+1)。

[0418] 中间体 66

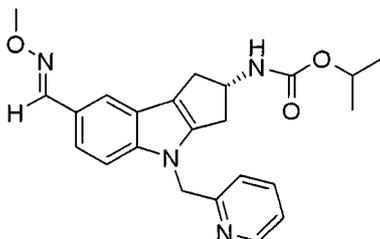
[0419] (S)-(7-甲酰基-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯

[0420] 将 (S)-(7-氰基-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯 (200mg, 0.53mmol) 溶解在 88% 甲酸 (10ml) 和水 (1ml) 中。加入铝-镍催化剂 (50/50wt%), 90°C 下加热 24 小时。加入水 (1ml), 加热另外 24 小时。冷却至室温后,加入甲醇,通过 **Celite®** 滤除催化剂。用乙酸乙酯稀释,用 10% 碳酸钾碱化至 pH = 10。分离各相,用 10% 碳酸钾洗涤有机相。用无水硫酸钠干燥有机部分,过滤并浓缩,获得橙色油状标题化合物 (181mg, 91%)。粗产物不经进一步处理而使用。MS (m/z) : 378.2 (M+1)。

[0421] 实施例 93

[0422] (S)-[7-(甲氧基亚氨基-甲基)-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯

[0423]



[0424] 将 (S)-(7-甲酰基-4-吡啶-2-基甲基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基)-氨基甲酸异丙酯 (181mg, 0.48mmol) 溶解在甲醇 (10mL) 和 1.0N 氢氧化钠 (2.4ml, 2.4mmol) 中。加入盐酸甲氧基胺 (methoxyamine hydrochloride) (120mg, 1.44mmol), 室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释,用 10% 碳酸钾洗涤,经无水硫酸钠干燥,过

滤并浓缩。在 12g 硅胶柱（用 30% 乙酸乙酯 / 二氯甲烷洗脱）上纯化粗产物，获得纯的标题化合物 (53mg, 27%)。LCMS 407.1 (M+1)。

[0425] 基本按照针对中间体 66 和实施例 93 所述，用合适的腈制备脒，即表 6 中的实施例 94-101。

[0426] 表 6

[0427]

实施例	化学名称	MS m/z
94	(S)-[7-(甲氧基亚氨基-甲基)-4-吡啶-2-基甲基]-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-氨基甲酸乙酯	393 (M+1)
95	(S)-[4-异噻唑-3-基甲基-7-(甲氧基亚氨基-甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯	413 (M+1)
96	(S)-[4-异噻唑-3-基甲基-7-(甲氧基亚氨基-甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-氨基甲酸乙酯	399 (M+1)
97	(R)-N'-[4-异噻唑-3-基甲基-7-(甲氧基亚氨基-甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-N,N-二甲基硫酰胺	434 (M+1)
98	(R)-N'-[7-(甲氧基亚氨基-甲基)-4-噻唑-2-基甲基]-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-N,N-二甲基硫酰胺	434 (M+1)
99	(R)-N'-[4-(6-氟-吡啶-2-基甲基)-7-(甲氧基亚氨基-甲基)-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-N,N-二甲基硫酰胺	446 (M+1)
100	(R)-N'-[7-(甲氧基亚氨基-甲基)-4-吡啶-2-基甲基]-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-N,N-二甲基硫酰胺	429 (M+1)
101	(R)-N'-[7-(甲氧基亚氨基-甲基)-4-吡啶-2-基甲基]-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-N,N-二甲基硫酰胺	428 (M+1) 426 (M-1)

[0428] 实施例 102

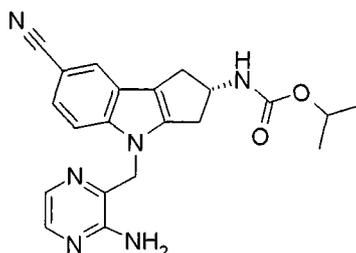
[0429] (±)-[4-(3-氨基-吡啶-2-基甲基)-7-氰基]-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯

[0430] 在带有螺纹帽 (screw-cap) 的小瓶中，将 (±)-[4-(3-氯-吡啶-2-基甲基)-7-氰基]-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯 (30mL, 0.073mmol) 溶解在 1-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) (0.5mL) 中，冷却至 -78°C。使 NH₃ 冷凝到反应混合物 (1mL) 中，密封反应容器，经 24 小时温热至室温。加热反应物至 50°C，保持 18 小时，然后在 80°C 保持 72 小时。在干冰浴中冷却反应物。小心地打开反应容器，使液氨蒸发。将残留物溶解在 EtOAc (50mL) 中，用水 (3×20mL) 洗涤有机物。将有机物干燥 (MgSO₄)，过滤并浓缩，得 27mg 粗产物，为无色膜。在 4g 硅胶 [50-100% EtOAc/(1 : 1 CH₂Cl₂/己烷)] 上纯化，得到 8mg (28%) 标题化合物，为无色膜。LCMS 100% @4.23 分钟 m/z 391 (M+H), 389 (M-H)。

[0431] 实施例 103

[0432] (S)-[4-(3-氨基-吡啶-2-基甲基)-7-氰基]-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并 [b] 吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯

[0433]

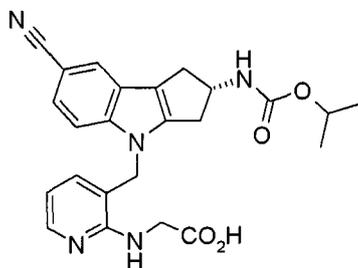


[0434] 将 (S)-[4-(3-氯-吡嗪-2-基甲基)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯 (8.89g, 21.7mmol) 溶解在 NMP (36mL) 中, 将该混合物均匀分配到三个 10-20mL 的微波反应容器中。冷却各反应容器至 0°C, 喷洒无水 NH₃ 15 分钟。密封各容器, 在微波反应器中加热至 200°C, 保持 1 小时。将反应混合物在水 (500mL) 中合并在一起, 声处理 20 分钟。滤出棕黄色固体, 然后将固体溶解在 EtOAc (500mL) 中。将有机物干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩至体积为 10mL。用 MeOH (20mL) 和 CH₂Cl₂ (10mL) 稀释有机物, 并真空吸收至硅胶上。在硅胶 (340g) (使用 1-10% (2M NH₃/MeOH)/(1 : 1CH₂Cl₂/己烷)) 上纯化, 获得 1.50g (18%) 标题化合物, 为黄色固体。MS (m/z) 391 (M+1), 389 (M-1)。汇集并浓缩含有不纯产物的级分 (1.2g), 在硅胶 (80g) 上再次纯化 (使用 3-8% (2M NH₃/MeOH)/(1 : 1CH₂Cl₂/己烷)), 获得第二批 (503mg, 6%) 标题化合物, 为黄色固体。

[0435] 实施例 104

[0436] [3-((S)-7-氰基-2-异丙氧羰基氨基-2,3-二氢-1H-环戊二烯并[b]吡啶-4-基甲基)-吡啶-2-基氨基]-乙酸

[0437]



[0438] 将 [(S)-4-(2-氨基-吡啶-3-基甲基)-7-氰基-1,2,3,4-四氢-环戊二烯并[b]吡啶-2-基]-氨基甲酸异丙酯 (253mg, 0.650mmol) 溶解在 EtOH (25mL) 中。加入 3 Å 分子筛和一水合乙醛酸 (239mg, 2.60mmol), 然后在氢气 (60psi, 4.08 巴) 下, 于 40-110°C 搅拌 18 小时。使反应物过滤通过硅藻土垫, 用 THF (50mL) 洗涤催化剂/分子筛。合并滤液, 真空浓缩至黄色油状物。用水 (30mL) 研制, 声处理所得的含水浆液 5 分钟。滤出棕黄色固体, 真空干燥。用 Et₂O (5mL) 研制固体, 声处理浆液 30 分钟。过滤获得 190mg (65%) 棕黄色固体状产物。LCMS 100% @3.99 分钟 m/z 448 (M+H), 446 (M-H)。

序列表

<110> 伊莱利利公司 (ELILILLYAND COMPANY)

<120> 作为雄激素受体调节剂的四氢环戊二烯并 [b] 吡啶化合物

<130>P-17142

<160>3

<170>PatentIn version 3.3

<210>1

<211>15

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建物

<400>1

ggttcttgga gtact

15

<210>2

<211>15

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建物

<400>2

tgtacaggat gttct

15

<210>3

<211>15

<212>DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建物

<400>3

tgtacaggat gttct

15