



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103403003 B

(45)授权公告日 2016.09.14

(21)申请号 201280011284.3

(22)申请日 2012.02.28

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103403003 A

(43)申请公布日 2013.11.20

(30)优先权数据

11156587.5 2011.03.02 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.09.02

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/053301 2012.02.28

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/116965 EN 2012.09.07

(73)专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 卡尔海因茨·博伊曼 卢克·格林

安雅·林贝格 托马斯·吕贝斯

安德鲁·托马斯

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

代理人 贺卫国 柳春琦

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

A61K 31/4196(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

(56)对比文件

EP 1947098 A1, 2008.07.23,

CN 1178914 C, 2004.12.08,

Nicholas Stock et al..The geminal
dimethyl analogue of Flurbiprofen as a
novel A β 42 inhibitor and potential
Alzheimer's disease modifying agent.
《Bioorganic & Medicinal Chemistry
Letters》.2006,第16卷第2219-2223页.

审查员 王健

权利要求书6页 说明书45页

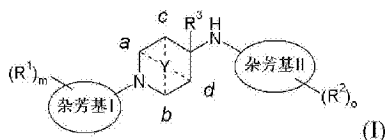
(54)发明名称

桥连哌啶衍生物

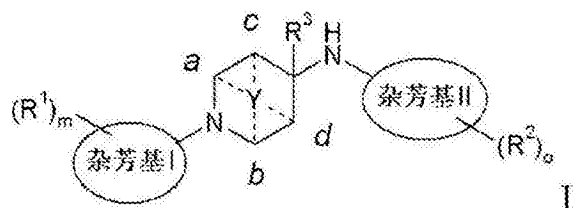
(57)摘要

本发明涉及式(I)的化合物;杂芳基I是五或六元杂芳基,其包含1至3个选自S或N中的杂原子;杂芳基II是六元杂芳基,其包含1至3个选自S或N中的杂原子,或是包含1至4个选自S或N中的杂原子的双环体系,其中至少一个环在性质上是芳族的; R^1 是低级烷基、低级烷氧基、被卤素取代的低级烷基或卤素; R^2 是低级烷基,被卤素取代的低级烷基,卤素,低级烷氧基,被低级烷基或被卤素取代的低级烷基取代的环烷基,或是被羟基取代的低级烷基,或是呋喃基,或是O-苄基、-(CH₂)_p-苄基,其任选被卤素、低级烷氧基、被卤素取代的低级烷基、低级烷基或被氰基取代; R^3 是氢或低级烷基;Y是(CH₂)_n-、-CH₂OCH₂-、-CH₂O-、CH₂S-、-CH₂SCH₂-并且连接至环碳原子中

的两个,连接至环碳原子a和b或环碳原子c和d;p是0或1;m是0、1或2;如果m是2,则 R^1 可以相同或不同;n是2或3;o是0、1或2,如果o是2,则 R^2 可以相同或不同;或涉及其药物活性酸加成盐。本发明的式(I)化合物是 β 淀粉样蛋白的调节剂,并因此,它们可以用于治疗或预防与 β 淀粉样蛋白在脑部的沉积相关的疾病,尤其是阿尔茨海默病,以及其他疾病如脑淀粉样血管病、遗传性脑出血伴淀粉样变性、荷兰型(HCHWA-D)、多发性脑梗塞痴呆、拳击手痴呆和唐氏综合征。

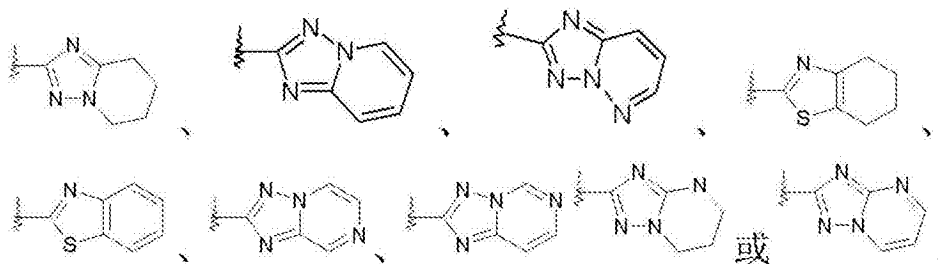


1. 式I的化合物



杂芳基I是五或六元杂芳基,其包含1至3个选自S或N中的杂原子;

杂芳基II是包含1至4个选自S或N中的杂原子的双环体系,其中至少一个环在性质上是芳族的,其选自由以下各项组成的组:



R^1 是低级烷基、低级烷氧基、被卤素取代的低级烷基或卤素;

R^2 是低级烷基、被卤素取代的低级烷基、卤素、低级烷氧基、被低级烷基或被卤素取代的低级烷基取代的环烷基,或是被羟基取代的低级烷基、呋喃基、0-苄基,或 $-(CH_2)_p$ -苯基,其任选被卤素、低级烷氧基、被卤素取代的低级烷基、低级烷基或被氰基取代;

R^3 是氢或低级烷基;

Y是 $-(CH_2)_n-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 CH_2S- 、 $-CH_2SCH_2-$ 并且连接至环碳原子中的两个,连接至环碳原子a和b或环碳原子c和d;

p是0或1;

m是0、1或2;如果m是2,则 R^1 可以相同或不同;

n是2或3;

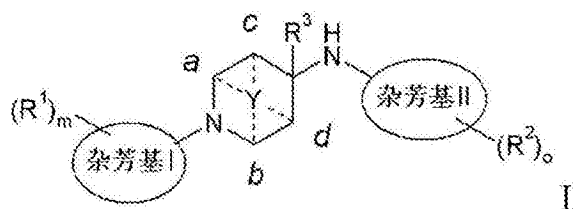
o是0、1或2,如果o是2,则 R^2 可以相同或不同;

其中“低级烷基”是指包含1至7个碳原子的饱和直链或支链基团,

“低级烷氧基”是指如上所述的烷基,其经由O原子键合,

或其药物活性酸加成盐。

2. 根据权利要求1所述的式I的化合物,



其中

杂芳基I是吡啶基、1,2,4-噁二唑基、吡嗪基或嘧啶基;

杂芳基II是[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶基或4,5,6,7-四氢-苯并噻唑基;

R^1 是甲基、氯或 CF_3 ;

R^2 是甲基、正丙基、氟、氯、三氟甲基、甲氧基或是 $-C(CH_3)_2OH$,或是O-苄基,或是被甲基或三氟甲基取代的环己基,或是呋喃基,或是 $-(CH_2)_p$ -苯基,其任选被一个、两个或三个选自F或Cl中的卤素原子或被氰基或甲氧基取代;

R^3 是氢或甲基;

Y是 $-(CH_2)_n-$,或是 $-CH_2OCH_2-$,或是 $-OCH_2-$,或是 $-CH_2SCH_2-$,

或是 $-SCH_2$ 并且连接至环碳原子中的两个,连接至环碳原子a和b或环碳原子c和d;

p是0或1;

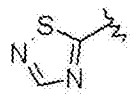
m是0、1或2;

n是2、或3;

o是1或2,如果o是2,则 R^2 可以相同或不同;

或其药物活性酸加成盐。

3. 根据权利要求1或2中任一项所述的式I的化合物,其中Y是 $-(CH_2)_2-$,杂芳基I是



并且杂芳基II是[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶基或4,5,6,7-四氢-苯并噻唑基。

4. 根据权利要求1或2中任一项所述的式I的化合物,其中所述化合物是

[(外消旋)-3-外-8-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基]-[4-苯基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(2-氯-4-氟-苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(2-氯-4-氟-苯基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(4-氯-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(3-氰基-4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(3,4-二氟-苯基)-6-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-氯-6-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[5,6-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-苄基氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-

[5-丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[5-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[5-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[6-氯-8-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[7-甲基-5-丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(4,4-二甲基-环己基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

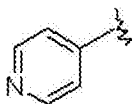
[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[7-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]噻啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[7-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(4-三氟甲基-环己基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-(4-氟-苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[(外消旋)-8-外-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-胺或[(外消旋)-8-(3,4-二氟-苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-胺。

5. 根据权利要求1或2中任一项所述的式I的化合物,其中Y是 $-(CH_2)_n-$,杂芳基I是



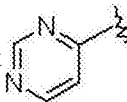
并且杂芳基II是[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、

5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啶基或4,5,6,7-四氢-苯并噻唑基。

6. 根据权利要求1或2中任一项所述的式I的化合物,其中所述化合物是

[(外消旋)-3-外-8-(2-氯吡啶-4-基)-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基]-[8-(3,4-二氟苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺或

[8-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[(外消旋)-8-内-3-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-胺。

7. 根据权利要求1或2中任一项所述的式I的化合物,其中杂芳基I是  并且杂芳基II是[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-c]噻啶基或4,5,6,7-四氢-苯并噻唑基,并且其他定义如权利要求1中所述。

8. 根据权利要求1或2中任一项所述的式I的化合物,其中所述化合物是

[(外消旋)-8-内-3-(6-甲基-噻啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(2,3,4-

三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-内-3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-6-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-9-外-7-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-硫杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基]-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-9-内-3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基]-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

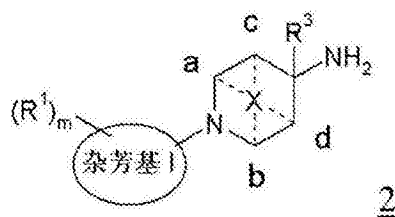
[(外消旋)-9-外-7-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-氧杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基]-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[(外消旋)-8-外-甲基-3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-内-基]-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺或

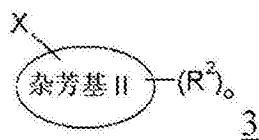
[8-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[(外消旋)-8-内-3-(2-甲基-嘧啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-胺。

9. 一种用于制备如权利要求1-8中任一项所定义的式I的化合物的方法,所述方法包括以下步骤:

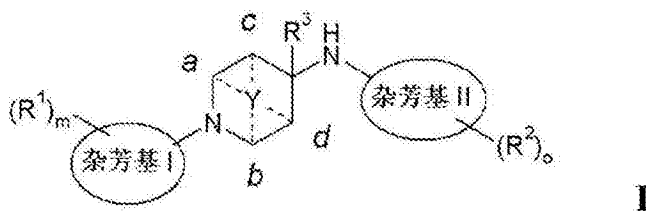
a)使式2的化合物



与式3的化合物反应



生成式I的化合物

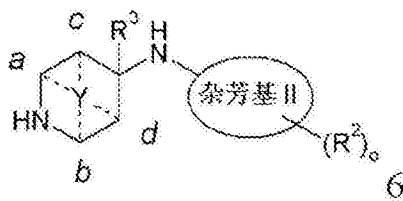


其中X是卤素并且其他基团具有如上所述的含义,并且

如果需要,将获得的化合物转化为药用酸加成盐;

或者

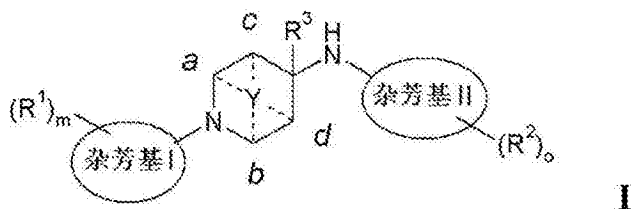
b)使式6的化合物



与式7的化合物反应

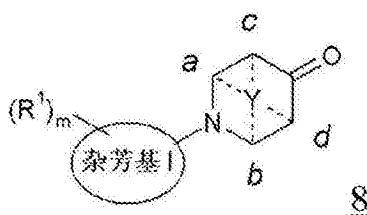


生成式I的化合物

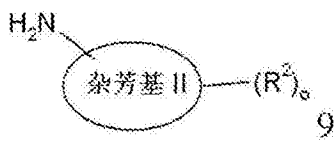


其中X是卤素并且其他基团具有如上所述的含义,或者

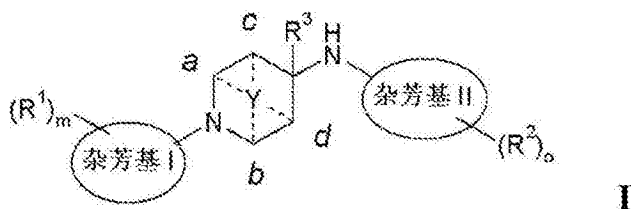
c)使式8的化合物



与式9的化合物反应



生成式I的化合物



其中所述基团具有如上所述的含义并且R³是氢,并且,
如果需要,将获得的化合物转化为药用酸加成盐。

10. 一种药物,所述药物包含一种或多种如权利要求1-8中任一项所定义的化合物以及药用赋形剂。

11. 根据权利要求10所述的药物,所述药物用于治疗阿尔茨海默病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血伴淀粉样变性、荷兰型(HCHWA-D)、多发性脑梗塞痴呆、拳击手痴呆或唐氏综合征。

12. 权利要求1-8中任一项中所述的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗阿尔茨海默病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血伴淀粉样变性、荷兰型(HCHWA-D)、多发性脑梗塞痴呆、拳击手痴呆或唐氏综合征。

13. 根据权利要求1-2中任一项所述的化合物,所述化合物用作治疗活性物质。

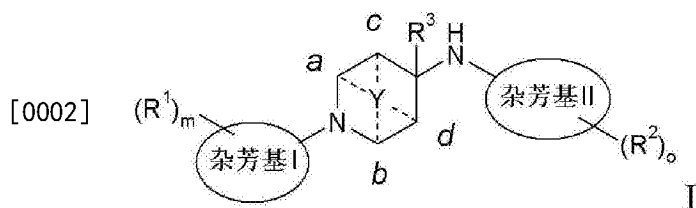
14. 权利要求1-8中任一项中所述的化合物在治疗阿尔茨海默病、脑淀粉样血管病、遗

传性脑出血伴淀粉样变性、荷兰型(HCHWA-D)、多发性脑梗塞痴呆、拳击手痴呆或唐氏综合征中的用途。

15.根据权利要求1-2中任一项所述的化合物,所述化合物用于治疗阿尔茨海默病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血伴淀粉样变性、荷兰型(HCHWA-D)、多发性脑梗塞痴呆、拳击手痴呆或唐氏综合征。

桥连哌啶衍生物

[0001] 本发明涉及式I的化合物



[0003] 杂芳基I是五或六元杂芳基,其包含1至3个选自S或N中的杂原子;

[0004] 杂芳基II是六元杂芳基,其包含1至3个选自S或N中的杂原子,或是包含1至4个选自S或N中的杂原子的双环体系,其中至少一个环在性质上是芳族的;

[0005] R^1 是低级烷基、低级烷氧基、被卤素取代的低级烷基或卤素;

[0006] R^2 是低级烷基、被卤素取代的低级烷基、卤素、低级烷氧基、被低级烷基或被卤素取代的低级烷基取代的环烷基,或是被羟基取代的低级烷基、呋喃基、O-苄基,或 $-(CH_2)_p$ -苯基,其任选被卤素、低级烷氧基、被卤素取代的低级烷基、低级烷基或被氰基取代的;

[0007] R^3 是氢或低级烷基;

[0008] Y是 $-(CH_2)_n-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 并且连接至环碳原子中的两个,连接至环碳原子a和b或环碳原子c和d;

[0009] p是0或1;

[0010] m是0、1或2;如果m是2,则 R^1 可以相同或不同;

[0011] n是2或3;

[0012] o是0、1或2,如果o是2,则 R^2 可以相同或不同;

[0013] 或涉及其药物活性酸加成盐。

[0014] 目前已经发现,本发明的式I的化合物是 β 淀粉样蛋白(amyloid beta)的调节剂,并因此,它们可以用于治疗或预防与 β 淀粉样蛋白在脑部的沉积相关的疾病,尤其是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease),以及其他疾病如脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy)、遗传性脑出血伴淀粉样变性(hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis)、荷兰型(Dutch-type)(HCHWA-D)、多发性脑梗塞痴呆(multi-infarct dementia)、拳击手痴呆(dementia pugilistica)和唐氏综合征(Down syndrome)。

[0015] 阿尔茨海默病(AD)是造成老年痴呆的最常见的原因。病理学上,AD表征为脑部中淀粉样蛋白在胞外斑块和细胞内神经原纤维缠结中的沉积。淀粉样斑块主要由淀粉样肽(A β 肽)组成,淀粉样肽来源于 β -淀粉样前体蛋白(APP),通过一系列蛋白水解剪切步骤得到。已经鉴定了若干形式的APP,其中最丰富的是氨基酸长度为695、751和770的蛋白质。它们都是由单个基因通过差别剪接产生的。A β 肽来源于APP的相同结构域。

[0016] 通过被称为 β -分泌酶和 γ -分泌酶的两个蛋白水解酶的相继作用,A β 肽产生自APP。 β -分泌酶首先剪切正好在跨膜结构域(TM)外的APP的胞外结构域从而产生APP的C端片段,该片段包含TM和胞质结构域(CTF β)。CTF β 是 γ -分泌酶的底物, γ -分泌酶在TM内的若个相邻位置处剪切从而产生A β 肽以及胞质片段。由 γ -分泌酶介导的多种蛋白水解剪切产生具有不同链长度的A β 肽,例如A β 38、A β 40和A β 42。后者被认为是更致病的淀粉样肽,原因在

于其强烈倾向于形成神经毒性聚集体。

[0017] β -分泌酶是典型的天冬氨酰蛋白酶。 γ -分泌酶具有蛋白水解活性,其由若干蛋白组成,其准确的组成还不完全知道。然而,衰老蛋白是该活性的必要成分并且可以代表新的一组非典型天冬氨酰蛋白酶,其在它们的底物的TM内剪切并且其自身是多处发生的膜蛋白。 γ -分泌酶的其他必要成分可以是呆蛋白和aph1和pen-2基因的产物。证实的 γ -分泌酶的底物是APP以及Notch受体家族的蛋白,然而, γ -分泌酶具有不严格的底物特异性并且还可以剪切与APP和Notch不相关的其他膜蛋白。

[0018] γ -分泌酶活性是A β 肽的产生所必需的。这已经通过遗传方式,即,衰老蛋白基因的切除以及低分子量抑制性化合物显示。因为根据AD的淀粉样蛋白假说,A β 的产生和沉积是导致该病的最终原因,所以认为 γ -分泌酶的具有选择性且有效的抑制剂将有助于预防和/或治疗AD。

[0019] 治疗的备选方式是调节 γ -分泌酶活性,其导致A β 42产生的选择性减少。这将导致较短的A β 同种型如A β 38、A β 37等的增加,较短的A β 同种型具有减弱的聚集和形成斑块的能力,并且神经毒性较低。在调节 γ -分泌酶活性方面显示此作用的化合物包括某些非甾体抗炎药(NSAIDs)和相关的类似物(Weggen等,Nature(自然),414(2001)212—16)。

[0020] 因此,本发明的化合物将用于治疗或预防与 β 淀粉样蛋白在脑部的沉积相关的疾病,尤其是阿尔茨海默病,以及其他疾病如脑淀粉样血管病、遗传性脑出血伴淀粉样变性、荷兰型(HCHWA-D)、多发性脑梗塞痴呆、拳击手痴呆和唐氏综合征。

[0021] 多篇文献描述了目前关于 γ -分泌酶调节的知识,例如以下出版物:

[0022] Morihara等,J.Neurochem.(神经化学杂志),83(2002)1009—12

[0023] Jantzen等,J.Neuroscience(神经科学杂志),22(2002)226—54

[0024] Takahashi等,J.Biol.Chem.(生物化学杂志),278(2003)18644—70

[0025] Beher等,J.Biol.Chem.(生物化学杂志)279(2004)43419—26

[0026] Lleo等,Nature Med.(自然医学)10(2004)1065—6

[0027] Kukar等,Nature Med.(自然医学)11(2005)545—50

[0028] Perretto等,J.Med.Chem.(医药化学杂志)48(2005)5705—20

[0029] Clarke等,J.Biol.Chem.(生物化学杂志)281(2006)31279—89

[0030] Stock等,Bioorg.Med.Chem.Lett.(生物有机医药化学通讯)16(2006)2219—2223

[0031] Narlawar等,J.Med.Chem.(医药化学杂志)49(2006)7588—91

[0032] 对于式I的化合物,使用以下定义:

[0033] 当在本文中使用时,术语“低级烷基”是指包含1至7个碳原子的饱和直链或支链基团,例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、2-丁基、叔丁基等。优选的烷基是具有1—4个碳原子的基团。

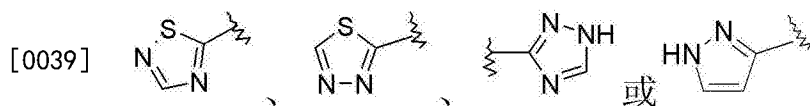
[0034] 当在本文中使用时,术语“卤素取代的低级烷基”是指如上所述的烷基,其中至少一个氢原子被卤素取代,例如CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₂CF₃、CH₂CH₂CF₃、CF₂CHF₂、CH₂CF₂CF₃等。

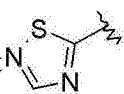
[0035] 当在本文中使用时,术语“羟基取代的低级烷基”是指如上所述的烷基,其中至少一个氢原子被羟基取代,例如CH₂OH、CHCH₃OH或C(CH₃)₂OH。

[0036] 当在本文中使用时,术语“低级烷氧基”是指如上所述的烷基,其经由O原子键合。

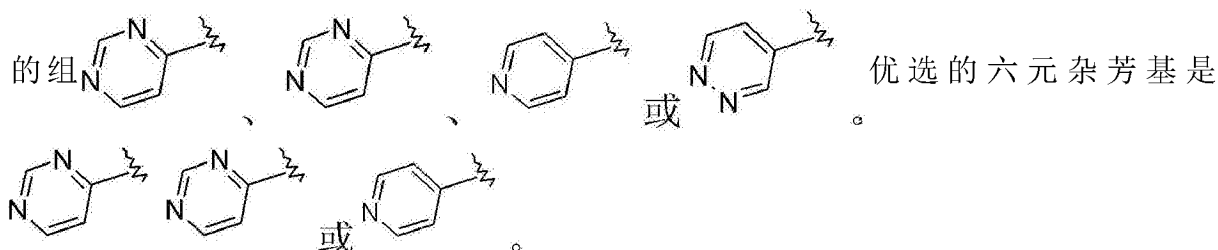
[0037] 术语“卤素”是指氯、碘、氟和溴。

[0038] 术语“包含1至3个选自S或N中的杂原子的五元杂芳基”选自由以下各项组成的组；



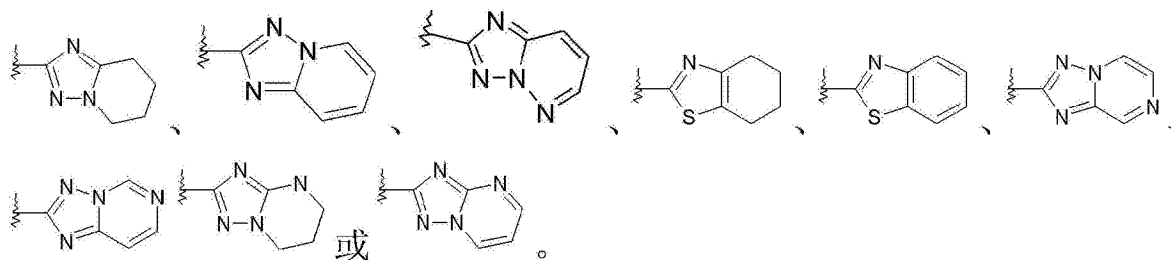
[0040] 优选的五元杂芳基是 。

[0041] 术语“含有选自S或N的1至3个杂原子的六元杂芳基”选自由以下各项组成的组



[0042] 术语“包含1至4个选自S或N中的杂原子的双环体系，其中至少一个环在性质上是芳族的”选自由以下各项组成的组；

[0043]

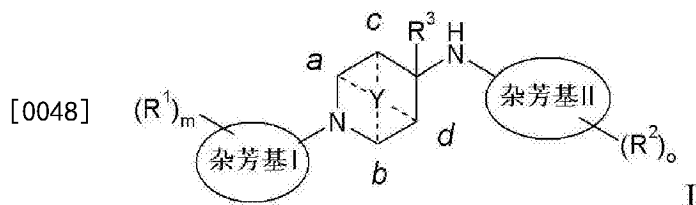


[0044] 术语“药用酸加成盐”包括与无机或有机酸的盐，所述无机或有机酸如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等。

[0045] 本发明的目标是式I的化合物，这些化合物在制备用于治疗阿尔茨海默病、脑淀粉样血管病、遗传性脑出血伴淀粉样变性、荷兰型(HCHWA—D)、多发性脑梗塞痴呆、拳击手痴呆或唐氏综合征的药物中的用途，它们的制备以及基于根据本发明的式I的化合物的药物。

[0046] 本发明进一步的目标是式I的化合物的所有形式的光学纯对映体、外消旋体或非对映异构体混合物。

[0047] 本发明的一个目标是式I的化合物



[0049] 杂芳基I是含有选自S或N的1至3个杂原子的五元或六元杂芳基；

[0050] 杂芳基II是含有选自S或N的1至3个杂原子的六元杂芳基，或是含有选自S或N的1至4个杂原子的双环体系，其中至少一个环在性质上是芳香性的；

[0051] R^1 是低级烷基、低级烷氧基、被卤素取代的低级烷基或卤素；

[0052] R^2 是低级烷基，被羟基取代的低级烷基或是任选被卤素取代的 $-(CH_2)_p$ -苯基；

[0053] R^3 是氢或低级烷基；

[0054] Y是 $-(CH_2)_n-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 并且连接至环碳原子中的两个，连接至环碳原子a和b或环碳原子c和d；

[0055] p是0或1；

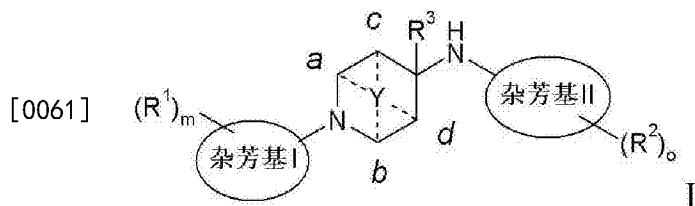
[0056] m是0、1或2；如果m是2，则 R^1 可以相同或不同；

[0057] n是2或3；

[0058] o是0、1或2、如果o是2，则 R^2 可以相同或不同；

[0059] 或其药物活性酸加成盐。

[0060] 本发明的一个实施方案是式I的进一步的化合物，



[0062] 其中

[0063] 杂芳基I是吡啶基、1,2,4-噻二唑基、吡嗪基或嘧啶基；

[0064] 杂芳基II是[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪基、5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶基、4,5,6,7-四氢-苯并噻唑基或嘧啶基；

[0065] R^1 是甲基、氯或 CF_3 ；

[0066] R^2 是甲基、正丙基、氟、氯、三氟甲基、甲氧基或是 $-C(CH_3)_2OH$ ，或是O-苄基，或是被甲基或三氟甲基取代的环己基，或是呋喃基，或是 $-(CH_2)_p$ -苄基，其任选被一个、两个或三个选自F或Cl中的卤素原子，或被氰基或甲氧基取代；

[0067] R^3 是氢或甲基；

[0068] Y是 $-(CH_2)_n-$ ，或是 $-CH_2OCH_2-$ ，或是 $-OCH_2-$ ，或是 $-CH_2SCH_2-$ ，或是 $-SCH_2$ 并且连接至环碳原子中的两个，连接至环碳原子a和b或环碳原子c和d；

[0069] p是0或1；

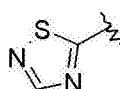
[0070] m是0、1或2；

[0071] n是2、或3；

[0072] o是1或2，如果o是2，则 R^2 可以相同或不同；

[0073] 或其药物活性酸加成盐。

[0074] 本发明的一个实施方案是式I的进一步的化合物，其中Y是 $-(CH_2)_2-$ ，杂芳基I是

 并且杂芳基II是含有1至4个杂原子的双环体系，例如以下化合物：

[0075] [(外消旋)-3-外-8-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-(4-苄基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-胺

[0076] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-[8-(2-氯-4-氟-苄基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0077] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-

基]-[8-(2-氯-4-氟-苯基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0078] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(4-氯-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0079] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(3-氰基-4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0080] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(3,4-二氟-苯基)-6-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0081] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0082] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-氯-6-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0083] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[5,6-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0084] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-苄基氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0085] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[5-丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0086] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[5-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0087] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[5-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0088] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[6-氯-8-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0089] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[7-甲基-5-丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基]-胺

[0090] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(4,4-二甲基-环己基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

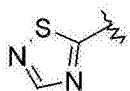
[0091] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[7-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基]-胺

[0092] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[7-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0093] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(4-三氟甲基-环己基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0094] [(外消旋)-8-(4-氟-苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[(外消旋)-8-外-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-胺或[(外消旋)-8-(3,4-二氟-苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-胺。

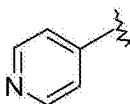
[0095] 本发明的进一步的实施方案是式I的化合物,其中Y是 $-(CH_2)_2-$,杂芳基I是



并且杂芳基II是含有选自S或N的1至3个杂原子的六元杂芳基,例如以下化合物:

[0096] 2-{6-(4-氯-苄基)-2-[(外消旋)-3-内-8-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基氨基]-嘧啶-4-基}-丙-2-醇。

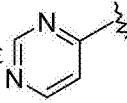
[0097] 本发明的进一步的实施方案是式I的化合物,其中Y是 $-(CH_2)_n-$,杂芳基I是



并且杂芳基II是含有1至4个杂原子的双环体系,例如以下化合物:

[0098] [(外消旋)-3-外-8-(2-氯吡啶-4-基)-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基]-[8-(3,4-二氟苄基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺或

[0099] [8-(3,4-二氟-苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[(外消旋)-8-内-3-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-胺。

[0100] 本发明的进一步的实施方案是式I的化合物,其中杂芳基I是  并且杂芳基

II是含有1至4个杂原子的双环体系,例如以下化合物:

[0101] [(外消旋)-8-内-3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(2,3,4-三氟-苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0102] [(外消旋)-8-内-3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-6-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(2,3,4-三氟-苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0103] [(外消旋)-9-外-7-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-硫杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基]-[8-(2,3,4-三氟-苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0104] [(外消旋)-9-内-3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基]-[8-(2,3,4-三氟-苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

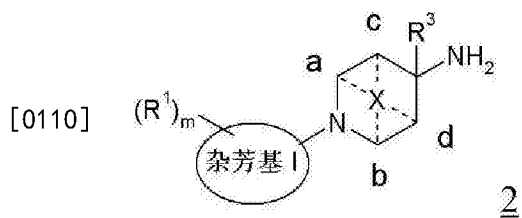
[0105] [(外消旋)-9-外-7-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-氧杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基]-[8-(2,3,4-三氟-苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0106] [(外消旋)-8-外-甲基-3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-内-基]-[8-(2,3,4-三氟-苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺或

[0107] [8-(3,4-二氟-苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[(外消旋)-8-内-3-(2-甲基-嘧啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-胺。

[0108] 本发明的式I的化合物及其药用盐可以通过本领域已知方法制备,例如,通过下述方法制备,所述方法包括:

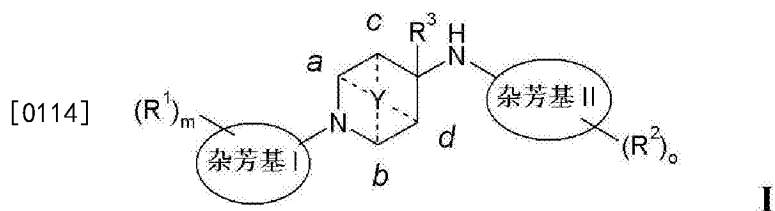
[0109] a)使式2的化合物



[0111] 与式3的化合物反应



[0113] 生成式I的化合物

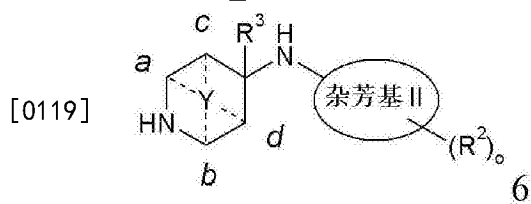


[0115] 其中X是卤素并且其他基团具有如上所述的含义,并且,

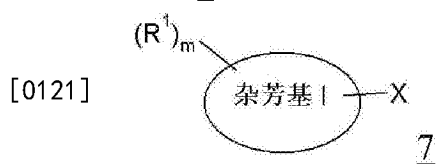
[0116] 如果需要,将获得的化合物转化为药用酸加成盐;

[0117] 或者

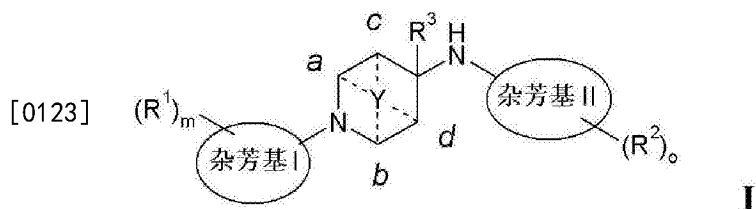
[0118] b)使式6的化合物



[0120] 与式7的化合物反应

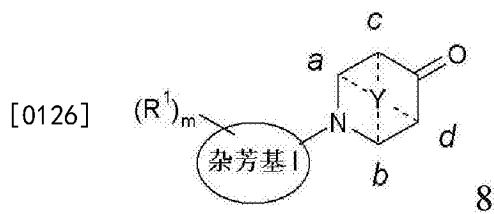


[0122] 生成式I的化合物



[0124] 其中X是卤素并且其他基团具有如上所述的含义,或者

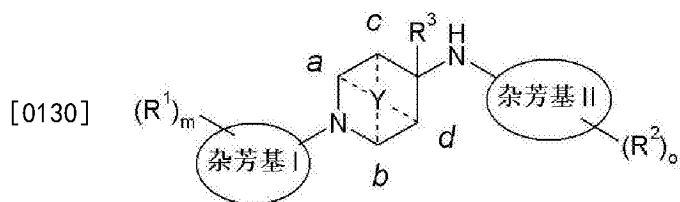
[0125] c)使式8的化合物



[0127] 与式9的化合物反应



[0129] 生成式I的化合物



[0131] 其中所述基团具有如上所述的含义并且R³是氢,并且,

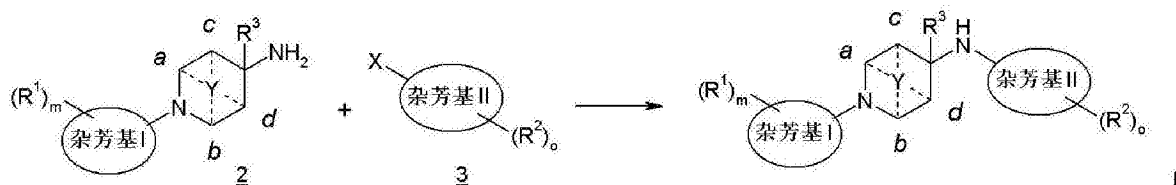
[0132] 如果需要,将获得的化合物转化为药用酸加成盐。

[0133] 本发明的式I的化合物的制备可以在连续或汇聚的合成路径中进行。本发明的化合物的合成显示在以下方案中。进行反应和对所得产物进行纯化所需的技术是本领域技术人员已知的。除非相反地指明,在以下对方法的描述中使用的取代基和符号具有之前在本文中给出的意义。

[0134] 更详细地,式I的化合物可以通过以下给出的方法,通过实施例给出的方法或通过类似的方法制备。单个反应步骤的合适的反应条件是本领域技术人员已知的。反应顺序不限于显示在方案中的顺序,然而,取决于起始物料及其各自的反应性,反应步骤的顺序可以自由改变。起始物料是市售的或可以通过与以下给出的方法类似的方法、实施例中描述的方法或本领域中已知的方法制备。

[0135]

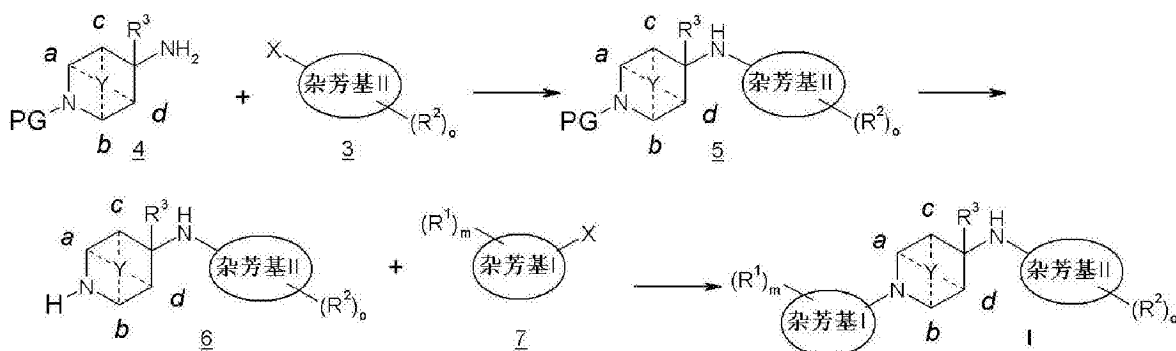
方案 1



[0136] 本发明的式I的化合物及其药用盐可以通过将通式2的胺与通式3的卤化物偶联来制备(见方案1)。该反应可以使用通常已知的程序来完成,例如在催化条件下(如例如钯(0)或铜(II)催化)或在热条件下或在碱性条件下的置换反应。

[0137]

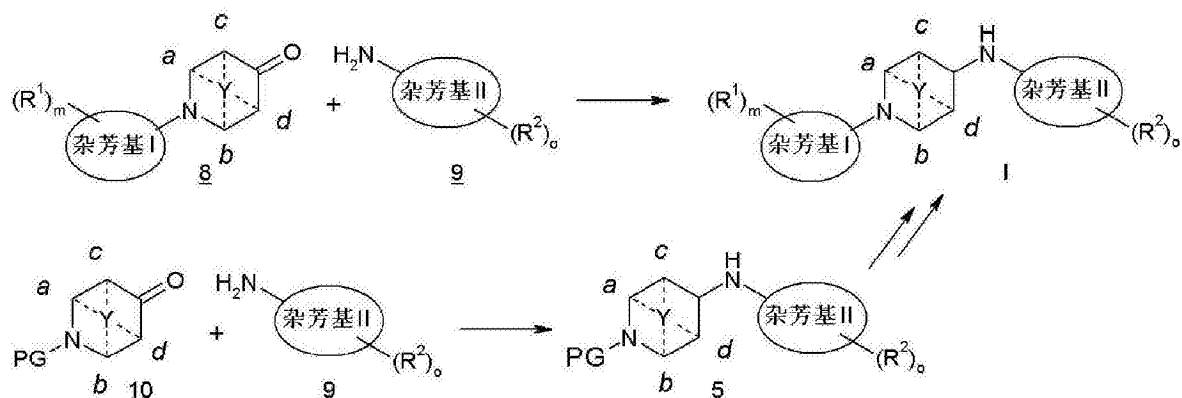
方案 2



[0138] 备选地,卤化物3可以在上述条件下与通式4的胺偶联,通式4的胺在哌啶氮上具有保护基PG,例如Boc(见方案2)。在使用例如三氟乙酸去保护后,哌啶6可以与式7的杂芳基I卤化物偶联从而产生式I的化合物。

[0139]

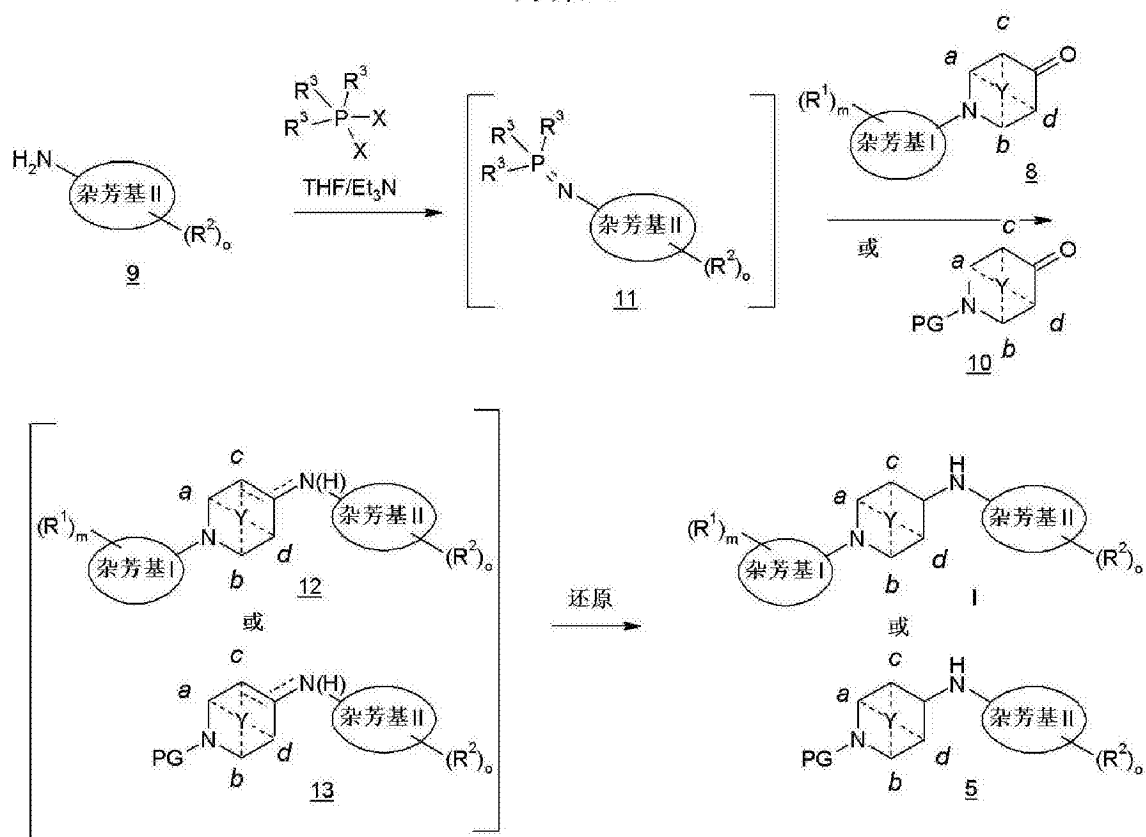
方案 3

[0140] R^3 是氢；

[0141] 备选地, 可以将通式9的苯胺用于与通式8或10的酮的还原胺化反应(见方案3)从而直接或在切除5的保护基PG并继之以如方案2中所述的与杂芳基I卤化物7的偶联之后产生化合物I。还原胺化可以通过有机合成领域技术人员已知的方法完成, 例如通过在合适的溶剂(例如甲苯、二氯乙烷、THF)中, 可能地在酸(例如乙酸、原钛酸四异丙酯)的存在下加热胺和酮, 以及利用合适的还原剂(例如三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、硼氢化钠、在负载钯存在下的氢)还原中间物亚胺。

[0142]

方案 4

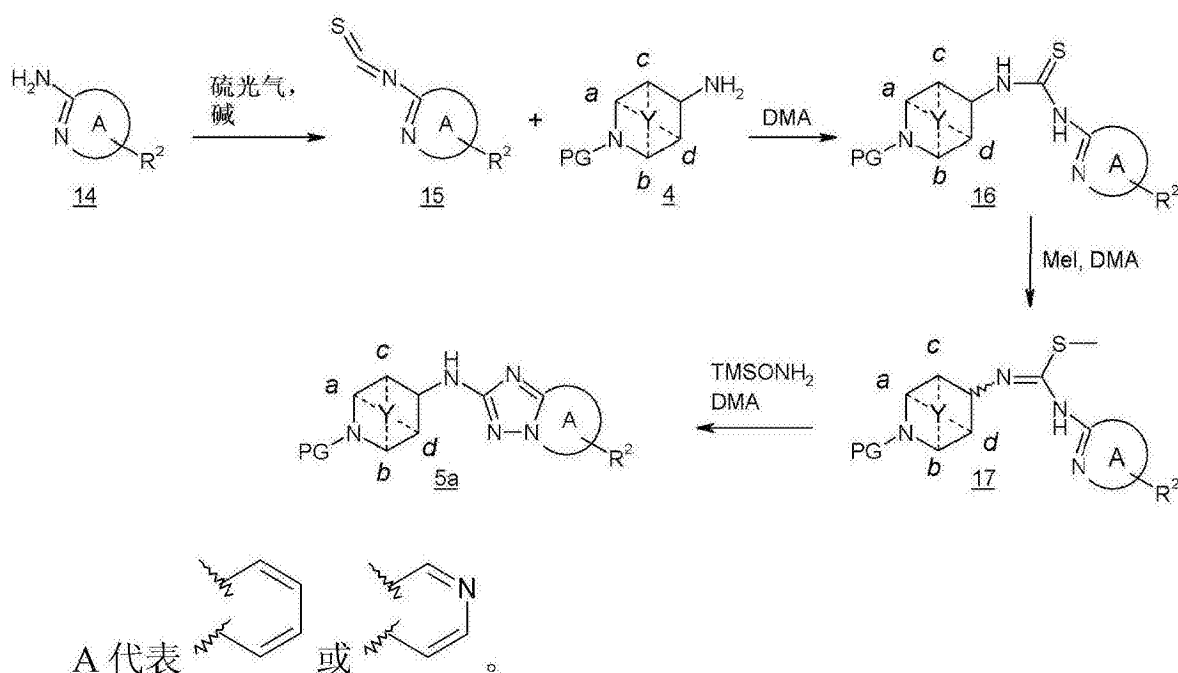


[0143] 通式9的苯胺与通式8或10的酮的偶联可以备选地按照氮杂-维蒂希(aza-

Wittig)/还原方案来实现(见方案4)。可以首先通过在合适的溶剂(例如THF、二氯甲烷)中与三烷基二卤代膦烷(例如二氯三甲基膦烷,由三甲基膦与六氯乙烷在THF或二氯甲烷中的反应制备)以及有机胺碱(例如三乙胺、二异丙基乙胺)的反应将通式9的苯胺转化为其相应的三烷基磷脒11。然后将通式8或10的酮添加到包含原位制备的磷脒11的反应混合物中并加热该混合物。然后在环境或升高的温度,在合适的溶剂(THF、DCM、MeOH及其混合物)中,使用或不使用酸催化(例如乙酸),用合适的还原剂(例如三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠、硼氢化钠、癸硼烷、硼烷-THF复合物、在炭载钯存在下的氢)处理所得的亚胺/烯胺(对于在原子a与b之间具有桥Y的化合物可以形成烯胺)12或13,从而产生通式5或I的化合物(对于R3是氢)。

[0144]

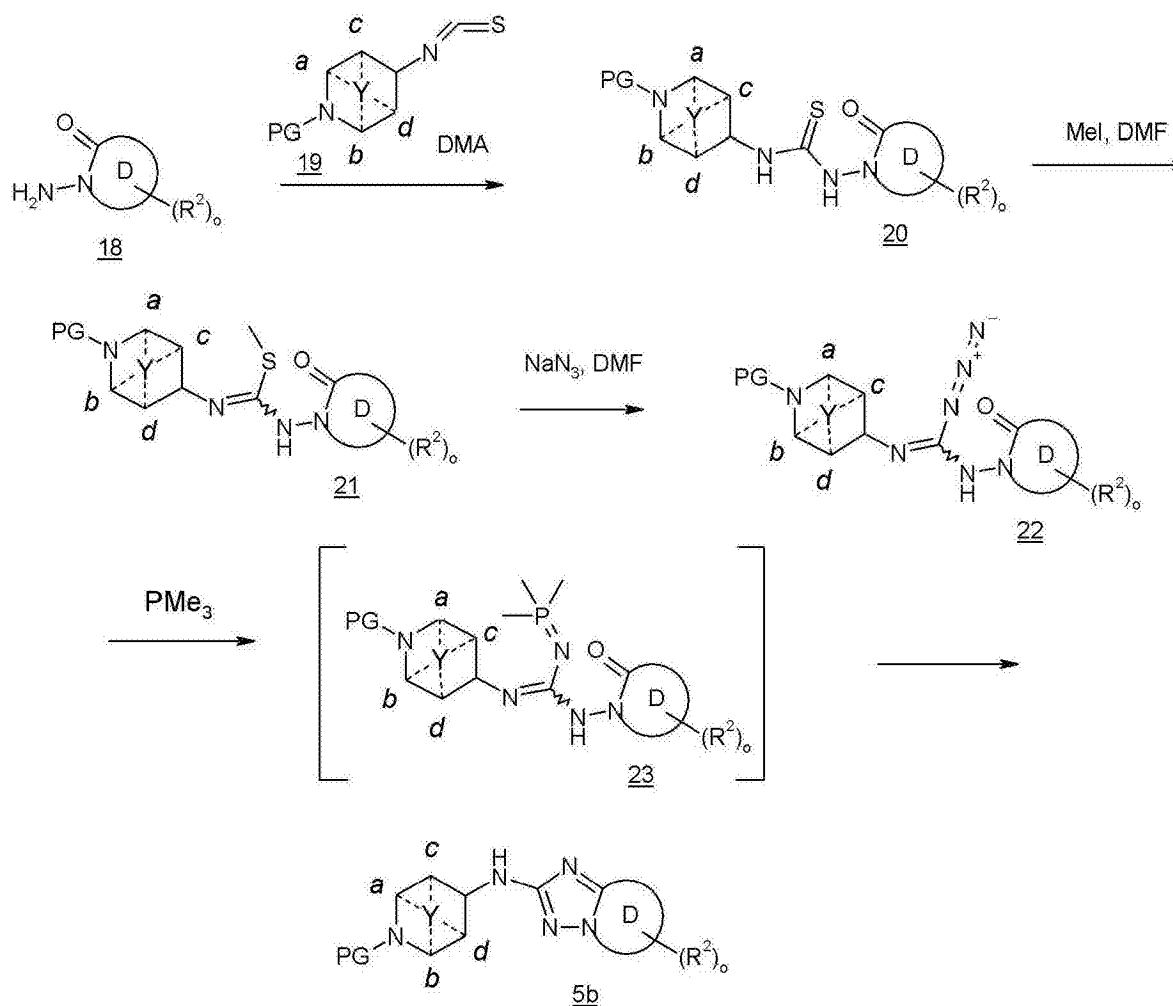
方案 5



[0145] 通式5a的三唑并吡啶可以备选地通过如下方式构建:将通式14的胺转化为其相应的异硫氰酸酯15(例如通过与硫光气或1,1'-硫代羰基二咪唑在二氯甲烷中、在有机或水成无机碱的存在下反应)以及与通式4的胺的反应(见方案5)。所得的硫脲16可以通过利用碘甲烷的烷基化来活化并且随后通过在合适功能化的羟胺衍生物例如O-(三甲基甲硅烷基)-羟胺的存在下、在极性溶剂例如二甲基乙酰胺中的强烈加热(>130℃)而环化为三唑并吡啶5a。

[0146]

方案 6



[0147] D表示碳环, 优选

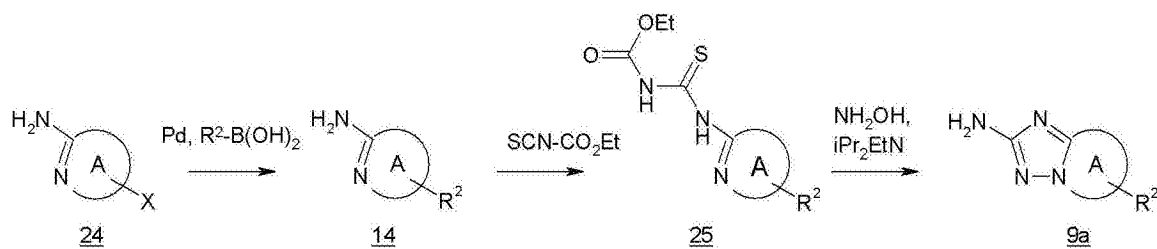
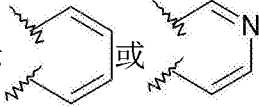


[0148] 通式5b的三唑并吡啶可以通过以下方式制备: 首先缩合环状酰肼18和异硫氰酸酯19(通过本领域技术人员已知的方法制备)从而形成硫脲20(见方案6)。硫基通过烷基化(例如碘甲烷, 在DMF中, 在升高的温度)的活化允许其被叠氮化物(例如叠氮化钠, 在DMF中, 在升高的温度)置换从而产生叠氮胍22。与三甲基磷的Staudinger还原产生中间体磷胍23, 磷胍23通过加热环化从而产生三唑并吡啶5b。

[0149] 可以如在以下方案中所述那样制备可以用作制备式I的化合物的起始物料的通式9的苯胺。

[0150] 方案7

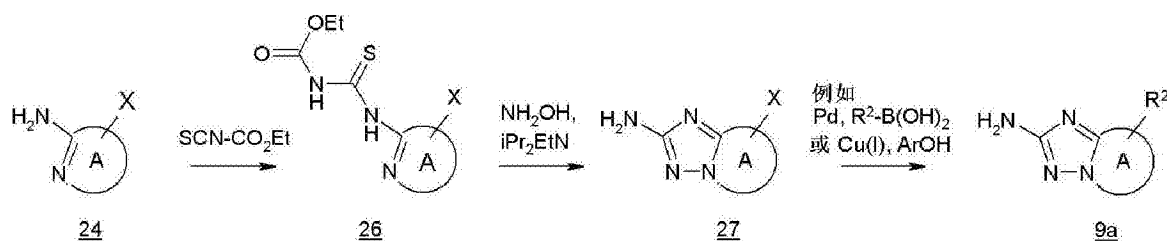
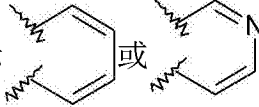
[0151]

[0152] A表示  并且X表示Cl或Br。

[0153] 其中杂芳基II是增环的三唑部分的苯胺9a(见方案7)可以由相应的氨基衍生物14构建,氨基衍生物14是市售的或可以由相应的卤化物24通过钯催化的与硼酸或硼酸酯(例如频哪醇酯)的Suzuki偶联获得。胺14可以与乙氧基羰基异硫氰酸酯反应从而产生硫脲衍生物25,硫脲衍生物25在碱存在下在二氧化碳的释放下通过用羟胺处理进行环化反应从而产生增环的三唑9a(如例如由M.Nettekoven等,Synthesis(合成)2003,11,1649-1652所述)。

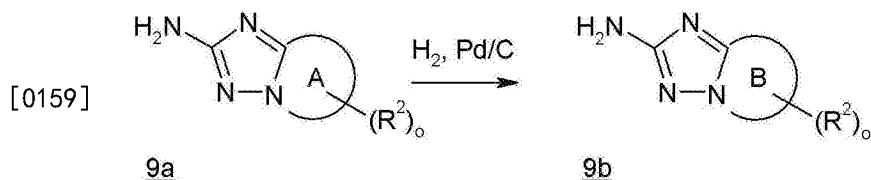
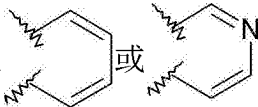
[0154] 方案8

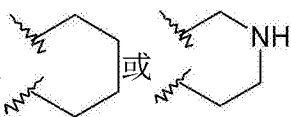
[0155]

[0156] A表示  并且X表示Cl或Br。

[0157] 备选地,方案7中步骤的次序可以改变(见方案8)。卤化物24(其是市售的或可以通过本领域中已知的方法合成)可以与乙氧基羰基异硫氰酸酯反应,继之以用羟胺处理从而产生增环的三唑27。这些卤化物然后可以进行例如与硼酸的钯催化的Suzuki偶联或与苯酚的铜(I)催化的偶联(例如根据D.Maiti等JOC2010,75,1791-1794)从而产生取代的氨基三唑9a。

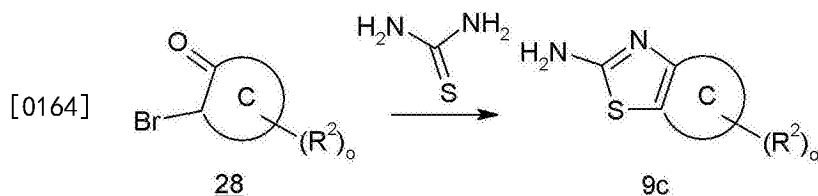
[0158] 方案9

[0160] A是  ,

[0161] B是  ,

[0162] 可以使用炭载钯作为催化剂氢化化合物9a从而产生相应的部分饱和的化合物9b(见方案9)。取决于环A的性质,该反应可能需要升高的温度或氢压力或酸(例如HCl)的存在。备选地可以用金属例如镁在醇溶液(如乙醇)中利用或不利用金属的活化(例如利用催化量的碘的活化)来还原化合物9a。

[0163] 方案10

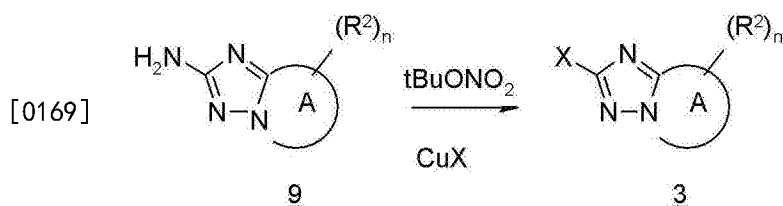


[0165] C表示碳环,优选 

[0166] 其中杂芳基II是增环的噻唑的苯胺9c(见方案10)可以通过 α -溴酮28与硫脲的缩合来制备(例如通过在合适的溶剂例如乙醇中加热)。 α -溴酮是市售的或可以通过有机合成领域技术人员已知的方法容易地制备,例如通过合适的酮与溴在氯仿中的反应制备。

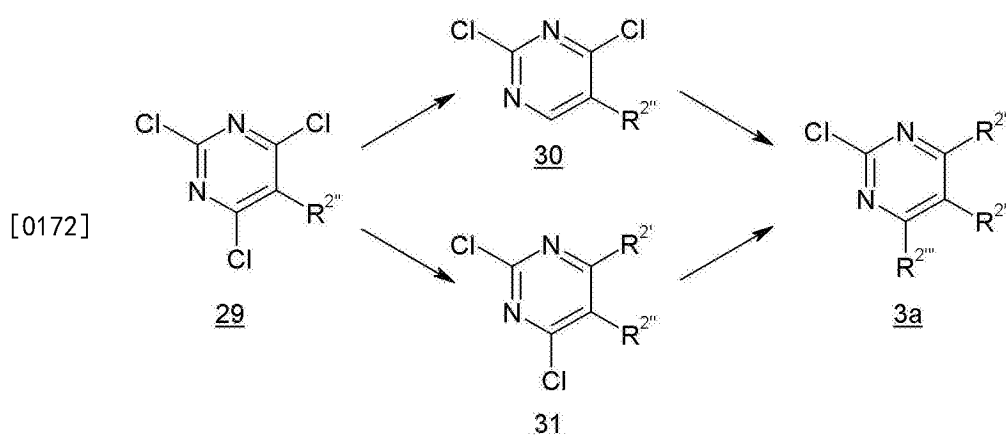
[0167] 可以如在以下方案中所述那样制备可以用作制备式I的化合物的起始物料的通式3的卤化物。

[0168] 方案11



[0170] 卤代三唑3可以由苯胺9(见方案11)经由相应的重氮盐的形成以及随后在卤化物源如卤化铜(I)或卤化氢的存在下的分解来制备(X=氯或溴)。

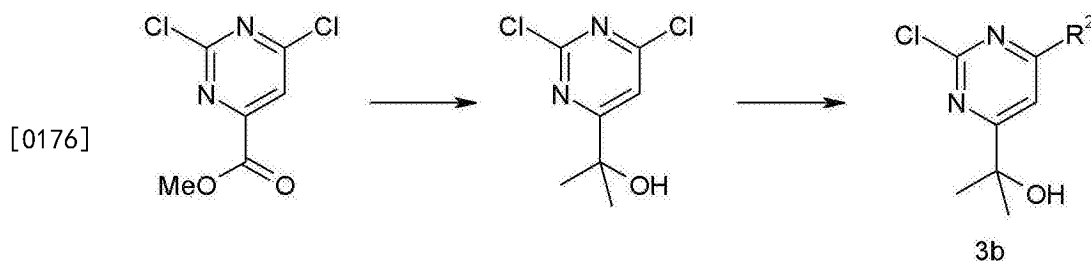
[0171] 方案12



[0173] $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{2''}$ 和 $\text{R}^{2'''}$ 是低级烷基、羟基取代的低级烷基或者是任选被卤素取代的 $-(\text{CH}_2)_p$ -苯基

[0174] 其中杂芳基II是嘧啶的卤化物3a(见方案12)可以如例如在K. Baumann等, W02009103652中所述的那样通过如下方式制备:还原三氯-嘧啶29从而产生二氯-衍生物30,例如通过在0℃在氨水中用锌(zink)处理。随后,30的4-氯取代基可以在亲核取代反应中被取代(如与格氏试剂 $R^{2'}$ MgX,例如苄基氯化镁,在四氢呋喃中在-80至+20℃反应)或者,通过金属催化剂辅助的置换反应(例如使用乙酸钯,2-(二环己基膦基-联苯,四氢呋喃,微波炉,30min,200℃)而被取代。备选地,29的反应性氯原子中的一个首先被基团 $R^{2'}$ 取代,继之以中间体31中的第二个氯取代基被基团 $R^{2''}$ 取代,从而产生3a。

[0175] 方案13



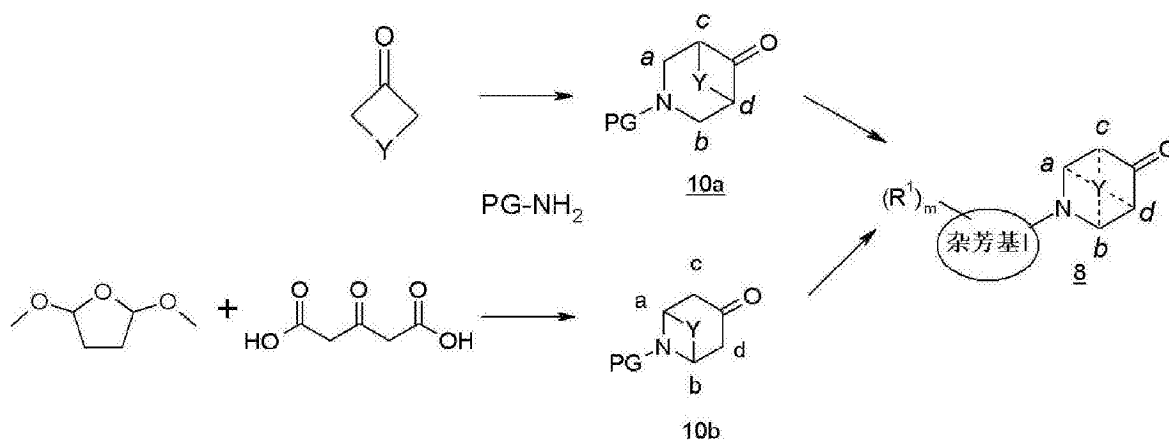
[0177] R^2 是任选被卤素取代的 $-(CH_2)_p$ -苯基

[0178] 其中杂芳基II是嘧啶的卤化物3b(见方案13)可以由2,6-二氯-嘧啶-4-甲酸甲酯通过与例如甲基氯化镁在THF中在-78℃至0℃反应而制备,该反应产生2-(2,6-二氯-嘧啶-4-基)-丙-2-醇。2-(2,6-二氯-嘧啶-4-基)-丙-2-醇的4位中的氯化物可以被取代基 R^2 取代,例如在Suzuki偶联反应中利用芳基/杂芳基硼酸/酯 $R^2-B(OH/OR')_2$ 、在钯催化剂和碱(例如碳酸钠)的存在下、在例如作为溶剂的二甲氧基乙烷中,从而产生氯化物3b。备选地,4-氯取代基可以在钯催化剂的存在下与有机锌氯化物 R^2ZnCl (例如苄基氯化锌)反应从而产生氯化物3b。为实现这些改性,可能需要在第二步之前保护2-(2,6-二氯-嘧啶-4-基)-丙-2-醇的醇基,例如通过用三甲基甲硅烷基保护,三甲基甲硅烷基可以例如用双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺引入并且可以在改性后利用例如p-TsOH在THF/水中切除。

[0179] 可以用作用于式I的化合物的制备的起始材料的通式8的酮可以按照下面的方案所述制备。

[0180] 方案14

[0181]

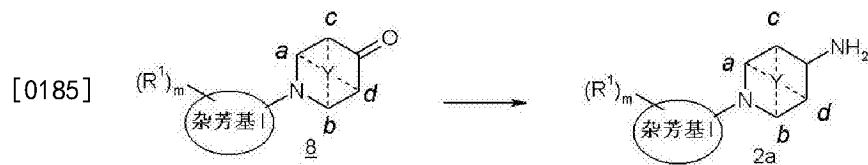


[0182] 方案14中的酮与甲醛和合适的胺 $PG-NH_2$ 的曼尼希反应产生酮10a。10a的保护基可以按需要改变(例如从苄基变为boc-保护)。2,5-二甲氧基-四氢呋喃与二酸(biacid)在合

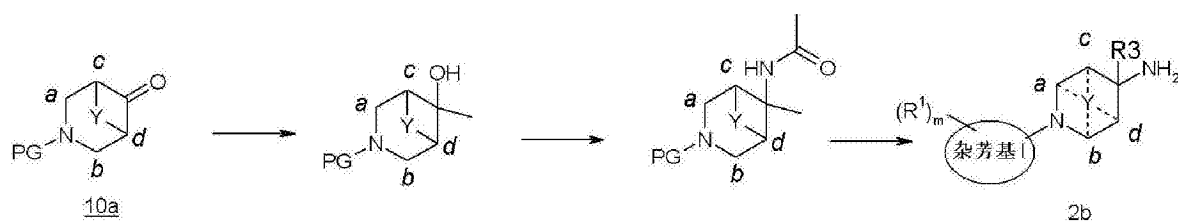
适的胺PG-NH₂的存在下的缩合提供酮10b。10b或10a的脱保护并与合适的杂芳基I卤化物在碱、热或金属催化的条件下的偶联产生酮8。

[0183] 可以用作用于式I的化合物的制备的原材料的通式2的胺可以如以下方案所述制备。

[0184] 方案15



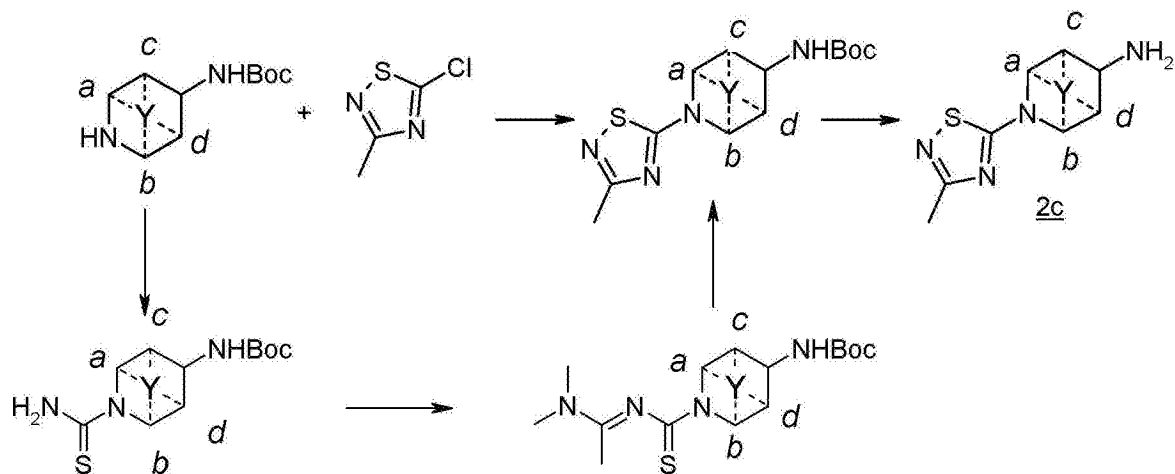
[0186]



[0187] 可以将酮8经由用氨或羟胺或其他合适的胺前体还原胺化容易地转化为胺2a(R³=H)(参见方案15)。胺2b(R³=Me)的制备起始于甲基格氏试剂至酮10a的格氏加成。所得到的叔醇与乙腈在强酸性条件下经历Ritter反应。酰胺的皂化和如之前在方案14中所描述的保护基至杂芳基I的变换产生胺2b。

[0188] 方案16

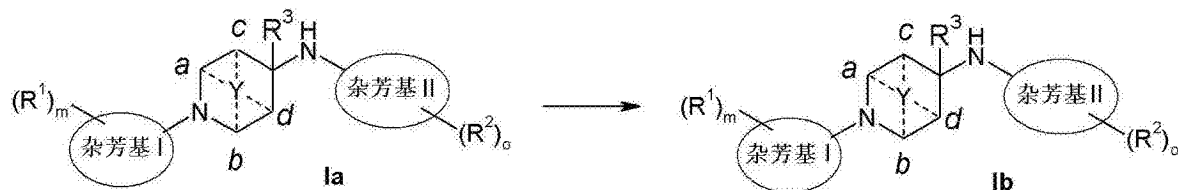
[0189]



[0190] 其中杂芳基I是3-甲基-[1,2,4]噻二唑的胺2c(见方案15)可以例如通过如下方式制备:5-氯-3-甲基-[1,2,4]噻二唑与哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯的钯催化的偶联以及随后在酸存在下切除Boc保护基。备选地,胺2c可以由Boc保护的氨基哌啶通过如下方式制备:与异硫氰酸酯源如苯甲酰异硫氰酸酯、金属异硫氰酸盐、硫光气或活化的硫脲衍生物的反应从而产生相应的硫脲衍生物。与1,1-二甲氧基-乙基)-二甲基-胺的缩合以及随后在碱如吡啶存在下与羟胺-O-磺酸的环化在去保护后产生胺2c。

[0191] 方案17

[0192]

[0193] R^1 是Cl R^1 是OMe或OEt

[0194] 测分配分别在合适的醇溶剂如甲醇或乙醇中用合适的钠盐(NaOMe或NaOEt)处理,其中 R^1 是卤素如Cl的通式Ia的化合物可以转化为其中 R^1 是烷氧基(如OMe、OEt)的通式Ib的化合物(见方案17)。

[0195] 根据以下给出的测试研究所述化合物。

[0196] γ -分泌酶测定的描述

[0197] 细胞 γ -分泌酶测定

[0198] 将过表达人APP的人神经胶质瘤H4细胞以30,000个细胞/孔/200 μ L放入96孔板在包含10%FCS、0.2mg/L潮霉素(Hygromycin)B的IMDM培养基中并在加入测试化合物前在37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂培养2小时。

[0199] 将用于测试的化合物溶解在100%Me₂SO中,得到10mM储液。典型地,将12 μ L的这些溶液进一步溶解在1000 μ L的IMDM培养基(w/oFCS)中。随后的1:1稀释产生十点剂量反应曲线。将100 μ L各稀释液加入到96孔板中的细胞。将仅使用载体和参比化合物的合适对照应用于该测定。Me₂SO的终浓度为0.4%。

[0200] 在37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂孵育22小时后,将50 μ L上清转移到圆底96孔聚丙烯板中用于检测A β 42。将50 μ L检测缓冲液(50mM Tris/Cl, pH7.4, 60mM NaCl, 0.5%BSA, 1%TWEEN20)加入到孔中,继之以加入100 μ L检测抗体(在测定缓冲液中的钉化BAP150.0625 μ g/mL)。将50 μ L预混合的捕获抗体(生物素化的6E10抗体, 1 μ g/mL)和包被有链霉抗生物素的磁性小珠(Dyna1 M-280, 0.125mg/mL)在加入测定板前在室温预孵育1小时。测定板在摇床上在室温孵育3小时并且最终在Bioveris M8Analyser中根据制造商的说明(Bioveris)读数。

[0201] 通过根据制造商的说明使用比色测定(CellTiter96TM AQ测定, Promega)对用化合物处理的细胞进行细胞存活性测试来监测化合物的毒性。简言之,在去除50 μ L用于检测A β 42的细胞培养物上清后,将20 μ L1x MTS/PES溶液加入到细胞并在37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂孵育30分钟。然后记录490nm处的光密度。

[0202] 通过使用XLfit4.0软件(IDBS)进行非线性回归拟合分析来计算A β 42分泌抑制的IC₅₀值。

[0203] 下表中描述了所有化合物抑制A β 42分泌(μ M)的数据:

[0204]

实施例编号	EC ₅₀ Aβ ₄₂ (μM)	实施例编号	EC ₅₀ Aβ ₄₂ (μM)
1	2.95	15	0.217
2	0.41	16	0.235
3	3.37	17	0.273
4	0.627	18	0.158
5	0.273	19	0.42
6	0.179	20	0.289
7	0.175	21	0.553
8	0.199	22	0.623
9	0.232	23	0.917
10	0.296	24	0.300
11	0.428	25	3.237
12	0.833	26	3.833
13	0.557	27	0.643
14	0.215	28	0.642

[0205] 式I的化合物和式I的化合物的药用盐可以用作药物,例如以药物制剂的形式。药物制剂可以经口服给药,例如以片剂、包衣片剂、糖锭剂(dragées)、硬和软的明胶胶囊、溶液、乳液或悬浮液的形式。然而,也可以经直肠给药,例如以栓剂的形式,或经肠胃外给药,例如以注射液的形式。

[0206] 可以将式I的化合物与药物惰性无机或有机载体一起加工来制备药物制剂。例如可以使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐作为这种用于片剂、包衣片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的载体。适用于软明胶胶囊的载体例如有植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。然而取决于活性物质的性质,在软明胶胶囊的情况中通常不需要载体。适用于制备溶液和糖浆的载体例如有水、多元醇、甘油、植物油等。适用于栓剂的载体例如有天然或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇等。

[0207] 此外,药物制剂可以包含防腐剂、增溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、增甜剂、着色剂、食用香料、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以包含其他有治疗价值的物质。

[0208] 包含式I的化合物或其药用盐以及治疗惰性载体的药物及其制备方法也是本发明的目标,所述制备方法包括将一种或多种式I的化合物和/或药用酸加成盐以及(如果需要)一种或多种其他有治疗价值的物质与一种或多种治疗惰性载体一起制成盖伦制剂给药形式。

[0209] 根据本发明,式I的化合物以及其药用盐可用于控制或预防基于AB42分泌抑制的疾病,如阿尔茨海默病。

[0210] 剂量可以在宽的限度内变化,并且在每个具体情况中,当然将根据个体需要进行调整。在口服给药的情况中,成人的每日剂量可以从约0.01mg的通式I的化合物变化至约1000mg的通式I的化合物或相应量的其药用盐。每日剂量可以单次给药或分为几次给药,此外,当被认为有需要时,可以超过该上限。

[0211] 片剂制剂(湿法制粒)

	项目	成分	mg/片			
			5	25	100	500
[0212]	1.	式 I 化合物	5	25	100	500
	2.	乳糖无水 DTG	125	105	30	150
	3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4.	微晶纤维素	30	30	30	150
	5.	硬脂酸镁	1	1	1	1
		合计	167	167	167	831

[0213] 制备方法:

[0214] 1、混合第1、2、3和4项,并用纯水造粒。

[0215] 2、在50℃下干燥颗粒。

[0216] 3、让颗粒通过合适的研磨设备。

[0217] 4、加入第5项并混合三分钟;在合适的压片机上压片。

[0218] 胶囊制剂

	项目	成分	mg/胶囊			
			5	25	100	500
[0219]	1.	式 I 化合物	5	25	100	500
	2.	含水乳糖	159	123	148	---
	3.	玉米淀粉	25	35	40	70
	4.	滑石	10	15	10	25
	5.	硬脂酸镁	1	2	2	5
		合计	200	200	300	600

[0220] 制备方法:

[0221] 1、在合适的混合器中混合第1、2和3项30分钟。

[0222] 2、加入第4和5项并混合3分钟。

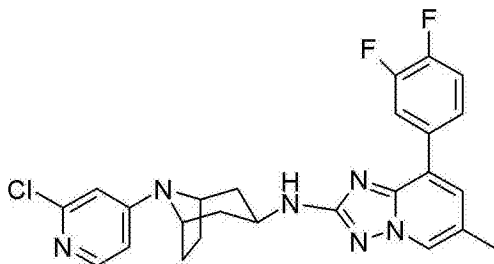
[0223] 3、填充到合适的胶囊中。

[0224] 实施例1

[0225] [(外消旋)-3-外-8-(2-氯吡啶-4-基)-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基]-[8-(3,4-

二氟苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0226]



[0227] a) 3-(3,4-二氟苯基)-5-甲基吡啶-2-胺

[0228] 将3-溴-5-甲基吡啶-2-胺(0.5g, 2.7mmol)、3,4-二氟苯基硼酸(0.5g, 3.2mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)-二氯甲烷配合物(0.1g, 0.1mmol)在氩气下溶解在二噁烷(10mL)和1M碳酸钠水溶液(8mL)的混合物中,并将混合物加热至100℃持续1小时。将反应物用乙酸乙酯稀释、分离并将有机层用盐水洗涤、用硫酸钠干燥、过滤并将溶剂在减压下蒸发。将残留物通过柱色谱在硅胶上使用正庚烷/乙酸乙酯(v/v1:1)作为洗脱剂提纯。获得标题化合物,为浅棕色结晶固体(0.6g, 定量)。

[0229] MS ISP(m/e): 221.2 [(M+H)⁺].

[0230] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ(ppm) = 7.95 (s, 1H), 7.32-7.16(m, 4H), 4.50(brs, 2H), 2.38(s, 3H)。

[0231] b) 3-(3,4-二氟苯基)-2-异硫氰酸根合-5-甲基吡啶

[0232] 向3-(3,4-二氟苯基)-5-甲基吡啶-2-胺(0.6g, 2.7mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液加入碳酸氢钠(2.3g, 26.7mmol)在水(25mL)中的溶液,之后加入硫光气(0.25mL, 3.2mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液,并且将混合物搅拌15分钟。使相分离并且将有机相用硫酸钠干燥并且将溶剂在真空中蒸发以获得获得标题化合物,为结晶黄色固体(0.7g, 100%)。

[0233] MS ISP(m/e): 263.2 [(M+H)⁺].

[0234] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ(ppm) = 8.27 (s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.32-7.25(m, 2H), 7.22-7.18(m, 1H), 2.39(s, 3H)。

[0235] c) 1-((外消旋)-3-外-8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-(3-(3,4-二氟苯基)-5-甲基吡啶-2-基)硫脲

[0236] 向3-(3,4-二氟苯基)-2-异硫氰酸根合-5-甲基吡啶(0.3g, 1.1mmol)在二甲基乙酰胺(0.2mL)中的溶液加入(外消旋)-3-外-8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-胺(0.3g, 1.1mmol),并且将混合物加热至50℃持续15分钟。将反应物用乙酸乙酯稀释,用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥并且将溶剂在减压下部分蒸发,使得产物结晶化。获得标题化合物,为灰白色结晶固体(0.4g, 75%)。

[0237] MS ISP(m/e): 479.3 [(M+H)⁺].

[0238] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ(ppm) = 12.57 (brs, 1H), 12.24(d, 1H), 8.21(s, 1H), 7.89-7.82(m, 3H), 7.47-7.44(m, 3H), 7.35-7.30(m, 2H), 7.21-7.16(m, 1H), 7.13-7.09(m, 1H), 4.97-4.86(m, 1H), 4.10(d, 2H), 3.80(s, 2H), 2.93(t, 2H), 2.35-2.17(m, 8H)。

[0239] d) N'-((外消旋)-3-外-8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-N-(3-(3,4-二氟苯

基)-5-甲基吡啶-2-基)氨基亚胺基甲硫醚(methyl carbamimidothioate)

[0240] 向1-((外消旋)-3-外-8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-3-(3-(3,4-二氟苯基)-5-甲基吡啶-2-基)硫脲(0.3g,0.6mmol)在二甲基乙酰胺(1.5mL)中的溶液加入碘甲烷(0.06mL,1.0mmol)并且将混合物加热至80℃持续2小时。将反应物蒸发至干燥,将残留物溶解在乙酸乙酯中,用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,用硫酸钠干燥、过滤并将溶剂在减压下蒸发。获得标题化合物,为浅黄色胶(0.3g,94%)。

[0241] MS ISP(m/e):493.2[(M+H)⁺]。

[0242] e)((外消旋)-3-外-8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-(3,4-二氟苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[0243] 向甲基N'-((外消旋)-3-外-8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-N-(3-(3,4-二氟苯基)-5-甲基吡啶-2-基)氨基亚胺基甲硫醚(0.05g,0.1mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液加入0-(三甲基硅烷基)-羟基胺(0.03mL,0.2mmol)并且在微波中,将混合物加热至150℃持续1小时,之后在200℃1小时。将反应物用乙酸乙酯稀释,用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥、过滤并将溶剂在减压下蒸发。将残留物通过柱色谱在硅胶上使用正庚烷/乙酸乙酯(v/v1:1至0:1)作为洗脱剂提纯。获得标题化合物,为浅棕色胶(0.01g,22%)。

[0244] MS ISP(m/e):460.2[(M+H)⁺]。

[0245] ¹H NMR(CDCl₃,400MHz): δ(ppm) = 8.10 (s, 1H), 7.94-7.90(m,1H), 7.40-7.16 (m,1H), 4.93-4.82(m,7H), 4.39(s,1H), 4.30(d,1H), 4.07-3.95(m,1H), 3.60(s,2H), 3.27 (s,2H), 2.38(s,3H) 2.11-1.99(m,4H), 1.83-1.72(m,2H), 1.62(t,2H)。

[0246] f)((外消旋)-3-外-8-(2-氯吡啶-4-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-(3,4-二氟苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[0247] 向((外消旋)-3-外-8-苄基-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-8-(3,4-二氟苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(0.02g,0.03mmol)在甲醇(1mL)中的溶液加入一勺尖的在木炭上的10%钯,之后加入一滴25%氯化氢水溶液并且将混合物在氢的气氛(气球)下搅拌3小时。将反应物通过Hyflo过滤并且浓缩至干燥。将残留物再溶解在二甲基乙酰胺(1mL)中,通过加入三乙胺使得混合物成为碱性,并且加入2-氯-4-氟吡啶(0.02g,0.15mmol)。将混合物加热至120℃持续3小时,在这段时间后将其用乙酸乙酯稀释,用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥、过滤并将溶剂在减压下蒸发。将残留物通过柱色谱在硅胶上使用正庚烷/乙酸乙酯(v/v7:3至1:7)作为洗脱剂提纯。获得标题化合物,为灰白色固体(0.05g,33%)。

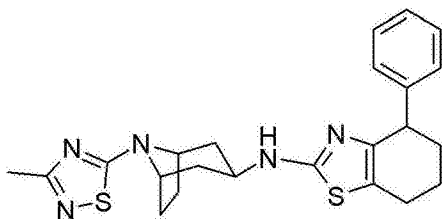
[0248] MS ISP(m/e):481.2[(M+H)⁺]。

[0249] ¹H NMR(CDCl₃,400MHz): δ(ppm)=8.11(s,1H), 8.00(d,1H), 7.97-7.91(m,1H), 7.71-7.67(m,1H), 7.34(s,1H), 7.23-7.16(m,1H), 6.57(d,1H), 6.48(dd,1H), 4.37-4.26 (m,3H), 2.18-2.11(m,4H), 2.05-2.00(m,2H), 1.61(t,2H)。

[0250] 实施例2

[0251] [(外消旋)-3-外-8-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-(4-苯基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-胺

[0252]



[0253] a) 3-(4-苯基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基氨基)-(外消旋)-3'-外-8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0254] 向4-苯基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基胺(46mg, 0.2mmol)在二氯乙烷(0.6mL)中的溶液在室温在搅拌下加入BOC-降托品酮(64mg, 0.28mmol)和原钛酸四异丙酯(178μL, 0.6mmol)。将反应物在90℃在密封管中在氮气下搅拌过夜。在室温,加入乙醇(0.6mL)和硼氢化钠(15mg, 0.4mmol)并且将反应物在85℃搅拌4小时30分钟。加入水,将反应物搅拌30分钟并且将沉淀滤出并用乙醇洗涤。将滤液在减压下浓缩。加入水并且将反应物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用浓氯化钠水溶液洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱在硅胶上使用从CH₂Cl₂至CH₂Cl₂/MeOH19:1(v/v)的梯度作为洗脱剂提纯以产生标题化合物,为浅棕色固体(73mg, 83%)。

[0255] MS ISP(m/e): 440.3(100) [(M+H)⁺].

[0256] b) ((外消旋)-3'-外-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-(4-苯基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-胺盐酸盐

[0257] 向3-(4-苯基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基氨基)-(外消旋)-3'-外-8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(93mg, 0.21mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液加入二乙醚(1.1mL)中的2M氯化氢溶液。将反应物在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下移除并且将残留物用二乙醚处理并蒸发。获得标题化合物,为浅棕色固体(76mg, 96%)。

[0258] MS ISP(m/e): 340.2(100) [(M+H)⁺], 231.2(34)。

[0259] c) [((外消旋)-3'-外-8-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-(4-苯基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-胺

[0260] 将乙酸铯(II)(3.3mg, 0.015mmol)和2-(二环己基膦基)联苯(11mg, 0.03mmol)在氮气下在室温在二噁烷(1.7mL)中搅拌10分钟。加入叔丁醇钠(27mg, 0.28mmol)、((外消旋)-3'-外-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)-(4-苯基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-胺盐酸盐(70mg, 0.19mmol)、N,N-二异丙基乙胺(63μL, 0.37mmol)和5-氯-3-甲基-[1,2,4]噻二唑(28mg; 0.21mmol)并且将反应物在微波炉中加热至200℃持续30分钟。将反应物用水稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用水洗涤,在硫酸钠上干燥、过滤并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱在硅胶上使用从CH₂Cl₂至CH₂Cl₂/MeOH19:1(v/v)的梯度作为洗脱剂提纯。获得标题化合物,为淡黄色固体(48mg, 59%)。

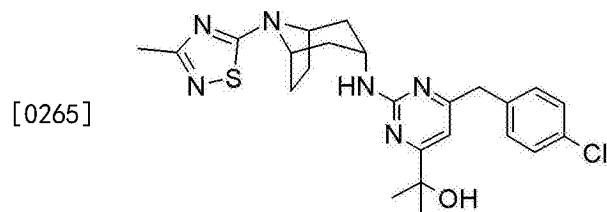
[0261] MS ISP(m/e): 438.2(100) [(M+H)⁺].

[0262] ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ(ppm) = 7.28 (d, 1H), 7.18 (t, 2H), 7.11 (t, 1H), 4.70 (m, 0.5H), 4.51 (m, 0.5H), 4.21 (m, 1.5H), 4.00 (m, 1H), 3.60 (m, 0.5H), 2.72 (m, 2H), 2.47 (s, 1.5H), 2.42 (s, 1.5H), 2.32 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 2.18 (m, 5H), 1.65 (m, 3H)。

[0263] 实施例3

[0264] 2-{6-(4-氯-苄基)-2-[(外消旋)-3'-内-8-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-8-氮

杂-双环[3.2.1]辛-3-基氨基]-嘧啶-4-基]-丙-2-醇



[0266] a) (外消旋)-3-[(Z)-羟基亚氨基]-8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0267] 向Boc-降托品酮(1.13g, 5mmol)在乙醇(5mL)中的溶液在搅拌下加入水(5mL)中的羟胺盐酸盐(0.695g, 10mmol)。逐份加入碳酸氢钠(0.84g, 10mmol)并且将反应物在氮气下回流45分钟并且在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下蒸发。加入水并且将反应物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层在硫酸钠上干燥、过滤并将溶剂在减压下蒸发以产生标题化合物, 为棕色油状物(1.28g, 100%)。

[0268] b) (外消旋)-3-内-3-氨基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0269] 将(外消旋)-3-[(Z)-羟基亚氨基]-8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(635mg, 2.64mmol)在乙醇(4mL)和乙酸(1mL)中的溶液在氢的气氛下在室温在PtO₂(42mg, 6.6重量%)的存在下氢化过夜。加入另一部分PtO₂(42mg)并且将反应物进一步氢化过夜。将催化剂滤出, 用乙醇洗涤。将滤液在减压下浓缩并将残留物通过柱色谱在硅胶上使用CH₂Cl₂/MeOH/NH₃19:1:0.1(v/v/v)作为洗脱剂提纯, 以产生标题化合物, 为黄色固体(622mg, 100%)。

[0270] MS ISP(m/e): 227.3(100)[(M+H)⁺].

[0271] c) (外消旋)-(3-内)-3-[4-(4-氯-苄基)-6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-嘧啶-2-基氨基]-8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0272] 将(外消旋)-3-内-3-氨基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(189mg, 0.837mmol), 2-[2-氯-6-(4-氯-苄基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇(342mg, 0.92mmol)和N,N-二异丙基乙胺(214μL, 1.26mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液在150℃在微波炉中加热1小时。将反应物用水稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 在硫酸钠上干燥、过滤并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱在硅胶上使用从CH₂Cl₂至CH₂Cl₂:MeOH19:1(v/v)的梯度作为洗脱剂提纯。获得标题化合物, 为黄色油状物(86mg, 21%)。

[0273] MS ISP(m/e): 487.4(100)[(M+H)⁺].

[0274] d) 2-[2-[(外消旋)-(3-内)-(8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)氨基]-6-(4-氯-苄基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇盐酸盐

[0275] 向(外消旋)-3-内-3-[4-(4-氯-苄基)-6-(1-羟基-1-甲基-乙基)-嘧啶-2-基氨基]-8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯(86mg, 0.177mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液在室温在搅拌下加入二乙醚中的2M氯化氢溶液(0.9mL)并且在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下移除并加入三氟乙酸(2mL)。将溶剂在减压下移除以产生标题化合物, 为棕色胶(95mg, 127%)。

[0276] MS ISP(m/e): 387.4(100)[(M+H)⁺].

[0277] e) 2-{644-氯-苄基}-2-[(外消旋)-3-内-8-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基氨基]-嘧啶-4-基]-丙-2-醇

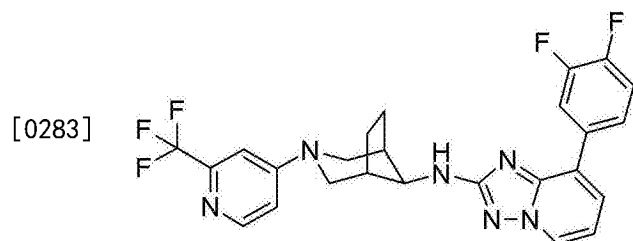
[0278] 将乙酸钪(II)(3.8mg, 0.017mmol)和2-(二环己基膦基)联苯(12mg, 0.034mmol)在氮气下在室温在二噁烷(1mL)中搅拌10分钟。加入叔丁醇钠(32mg, 0.32mmol)、2-[2-[(外消旋)-3-内-(8-氮杂-双环[3.2.1]辛-3-基)氨基]-6-(4-氯-苄基)-嘧啶-4-基]-丙-2-醇盐酸盐(90mg, 0.213mmol)、二噁烷(2mL)中的N,N-二异丙基乙胺(72.3μl, 0.425mmol)和5-氯-3-甲基-[1,2,4]-噻二唑(32mg; 0.234mmol), 并且将反应物在微波炉中加热至150℃持续1小时。将反应物用水稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤, 在硫酸钠上干燥、过滤并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱在硅胶上使用从CH₂Cl₂至CH₂Cl₂:MeOH 19:1(v/v)的梯度作为洗脱剂提纯。获得标题化合物, 为浅棕色胶(55mg, 48%)。

[0279] MS ISP(m/e): 485.4/487.4(100/33)[(M+H)⁺], 467.3/469.3(38/16)。

[0280] ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ(ppm) = 7.28(d, 2H), 7.19(d, 2H), 6.43(s, 1H), 4.94(br d, 1H), 4.22(m, 2H), 4.19(m, 1H), 3.85(s, 2H), 3.70(s, 1H), 2.45(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.19(m, 4H), 1.92(d, 2H), 1.41(s, 6H)。

[0281] 实施例4

[0282] [8-(3,4-二氟-苄基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[(外消旋)-8-内-3-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-胺



[0284] a) (外消旋)-8-内-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-胺

[0285] 将(外消旋)-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-酮肟(1.2g, 5.1mmol, W02005/21536A2)溶解在甲醇(20mL)中, 加入一大勺雷尼镍并且将混合物在氢的气氛下搅拌1小时, 在该段时间之后将其通过Hyflo[®]过滤并浓缩。将残留物通过柱色谱在硅胶上使用CH₂Cl₂:MeOH(v/v:1-7:3)的梯度作为洗脱剂提纯。获得标题化合物, 为蜡状固体(0.3g, 26%), 以及较早洗脱的外-异构体(0.4g, 36%)。

[0286] MS ISP(m/e): 217.2[(M+H)⁺]。

[0287] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ(ppm) = 7.32-7.21(m, 5H), 3.46(s, 2H), 2.88(s, 1H), 2.67(dd, 2H), 2.11(d, 2H), 1.97(brs, 2H), 1.81-1.74(m, 4H)。

[0288] b) N-(3-溴-吡啶-2-基)-N'-乙氧基羰基-硫脲

[0289] 将3-溴吡啶-2-胺(30g, 168mmol)和乙氧基羰基异硫氰酸酯(24.8g, 21.3mL, 185mmol)溶解在二噁烷(300mL)中并在室温搅拌。在4小时后, 加入另外的乙氧基羰基异硫氰酸酯(1mL, 8.4mmol)。在1小时后, 将溶剂蒸发并且将残余物在高真空中干燥12小时。获得浅黄色固体状标题化合物(51.2g, 100%)并将其不经纯化地用于下一步。

[0290] MS ISP(m/e): 304.0/305.9(100/73)[(M+H)⁺]。

[0291] ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ(ppm) = 8.41(m, 1H), 7.99-7.96(m, 1H), 7.11-7.07(m, 1H), 4.32(q, 2H), 1.36(t, 3H)。

[0292] c) 8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[0293] 将羟胺(58.5g, 842mmol)和N,N-二异丙基乙胺(65.3g, 86.3mL, 505mmol)溶解在甲醇(200mL)和乙醇(200mL)中。加入N-(3-溴-吡啶-2-基)-N'-乙氧基羰基-硫脲(51.2g, 168mmol)并将反应混合物在室温搅拌1小时然后在60℃搅拌3小时。将白色沉淀过滤并与水一起研磨25分钟, 过滤并与二乙醚一起研磨两次。将固体通过与甲苯一起共蒸发来干燥并在真空中干燥。获得标题化合物, 为白色固体(27.9g, 78%)。

[0294] MS ISP(m/e): 213.0/215.1(86/95)[(M+H)⁺].

[0295] ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ(ppm) = 8.28(dd, 1H), 7.62(dd, 1H), 6.73(t, 1H), 4.66(bs, 2H)。

[0296] d) 8-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺

[0297] 将8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(5.33g, 25mmol)、3,4-二氟苯基硼酸(5.92g, 37.5mmol)和2M碳酸钠水溶液(62.5mL, 125mmol)在1,4-二噁烷(250mL)中的悬浮液用1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷配合物(1.02g, 1.25mmol)在室温处理并且之后在110℃搅拌18小时。将反应物冷却至室温并且在水(312mL)与乙酸乙酯(500mL)之间分离。将水层用另外的乙酸乙酯(500mL)萃取。将有机层用饱和氯化钠水溶液(300mL)洗涤、合并、在硫酸钠上干燥, 滤出并蒸发。将棕色固体与二乙醚(130mL)和二氯甲烷(25mL)一起研磨以产生标题化合物, 为浅棕色固体(6.33g, 97%)。

[0298] MS ISP(m/e): 247.2(100)[(M+H)⁺].

[0299] e) 2-溴-8-(3,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0300] 溴化铜(II)(5.86g, 26.3mmol)和亚硝酸叔丁酯(3.01g, 3.48mL, 26.3mmol)在乙腈(93mL)中的溶液在60℃逐份加入8-(3,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(4.30g, 17.5mmol)。将反应物在75℃搅拌2小时, 冷却至室温并用1M氯化氢水溶液(186mL)猝灭。将混合物用二氯甲烷(186mL)萃取三次。将有机层合并, 在硫酸钠上干燥, 过滤出并蒸发。在硅胶(120g)上用二氯甲烷的急骤色谱给出标题化合物, 为淡黄色固体(4.30g, 79%)。

[0301] MS ISP(m/e): 310.2/312.0(100/100)[(M+H)⁺].

[0302] f) N-((外消旋)-8-内-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-8-(3,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[0303] 将2-溴-8-(3,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(85mg, 0.27mmol)、(外消旋)-8-内-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-胺(50mg, 0.23mmol)和苯酚钠(40mg, 0.35mmol)在干燥1,4-二噁烷(1mL)中在密封管中的溶液用氩气吹扫10分钟。将Pd₂(dba)₃·CHCl₃(19mg, 0.02mmol)和xanthphos(21mg, 0.04mmol)加入至溶液并持续脱气另外5分钟, 之后将反应混合物加热至130℃持续0.5小时。将反应物用二氯甲烷稀释, 用1M碳酸钠水溶液洗涤, 将有机相在硫酸钠上干燥, 将溶剂蒸发, 将残留物通过柱色谱在硅胶上使用正庚烷/乙酸乙酯(v/v 8:2至1:1)作为洗脱剂提纯。获得标题化合物, 为淡黄色固体(88mg, 85%)。

[0304] MS ISP(m/e): 446.2[(M+H)⁺].

[0305] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ(ppm) = 8.35(d, 1H), 7.90(dd, 1H), 7.70-7.65(m, 1H), 7.46(d, 1H), 7.33-7.24(m, 6H), 6.86(t, 1H), 4.48(d, 1H), 3.68(d, 1H), 3.53(s, 2H), 2.74(dd, 2H), 2.33-2.30(m, 4H), 1.86-1.62(m, 4H)。

[0306] g) [8-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[(外消旋)-8-内-3-

(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-胺

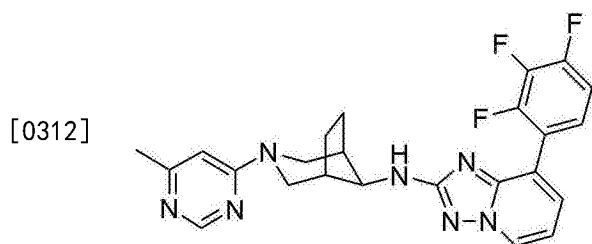
[0307] 向甲醇(5mL)中的N-((外消旋)-8-内-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-8-(3,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(0.09g, 0.2mmol)加入一大勺10%木炭上的钯,之后加入数滴25%盐酸水溶液并且将混合物在氢的气氛下搅拌两天。之后将反应物在Hyflo[®]上过滤并浓缩至干燥。将残留物溶解在二甲基乙酰胺(1mL)中,加入三乙胺直至pH为碱性,之后加入4-碘-2-(三氟甲基)吡啶(0.05g, 0.2mmol)并且将混合物加热至135℃持续16小时。之后将反应物用乙酸乙酯稀释,用水重复洗涤,之后用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥并浓缩。将残留物通过柱色谱在硅胶上使用正庚烷/乙酸乙酯(v/v1:1)作为洗脱剂提纯。获得标题化合物,为淡黄色固体(8.4mg, 9%)。

[0308] MS ISP(m/e): 501.2[(M+H)⁺].

[0309] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ(ppm) = 8.35(d, 1H), 8.40(d, 1H), 7.90(dd, 1H), 7.71-7.68(m, 1H), 7.46(d, 1H), 7.31-7.24(m, 1H), 7.00(d, 1H), 6.92(t, 1H), 6.73(dd, 1H), 4.57(d, 1H), 3.98(d, 1H), 3.72(dd, 2H), 3.23(d, 2H), 2.65(s, 2H), 2.04-1.98(m, 2H), 1.68-1.62(m, 2H)。

[0310] 实施例5

[0311] [(外消旋)-8-内-3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺



[0313] a) 2-溴-8-(2,3,4-三氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0314] 与实施例4步骤d至e类似由8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺和2,3,4-三氟苯基硼酸制备标题化合物,白色固体。

[0315] b) N-((外消旋)-8-内-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-8-(2,3,4-三氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[0316] 与实施例4f类似由(外消旋)-8-内-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-胺和2-溴-8-(2,3,4-三氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶制备标题化合物,浅棕色泡沫。

[0317] MS ISP(m/e): 464.2[(M+H)⁺].

[0318] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ(ppm) = 8.35(d, 1H), 7.69-7.64(m, 1H), 7.58-7.52(m, 1H), 7.44(dt, 1H), 7.33-7.24(m, 5H), 6.86(t, 1H), 4.48(d, 1H), 3.66(d, 1H), 3.52(s, 2H), 2.74(dd, 2H), 2.33-2.30(m, 4H), 1.83-1.74(m, 4H)。

[0319] c) [(外消旋)-8-内-3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0320] 与实施例4g类似由N-((外消旋)-8-内-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-8-(2,3,4-三氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺和4-氯-6-甲基嘧啶制备标题化合物,浅棕色泡沫。

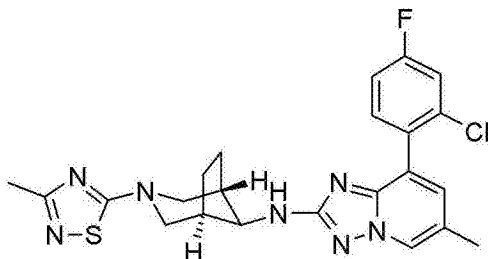
[0321] MS ISP(m/e):466.2[(M+H)⁺].

[0322] ¹H NMR(CDCl₃,400MHz):δ(ppm)=8.51(s,1H),8.37(d,1H),7.55-7.49(m,2H),7.11-7.05(m,1H),7.31-7.24(m,1H),6.92(t,1H),6.36(s,1H),4.70(d,1H),3.96(d,1H),3.38(t,1H),3.15(d,2H),2.85(s,2H),2.55(brs,2H),2.40-2.35(m,4H),1.88-1.85(m,2H).

[0323] 实施例6

[0324] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(2-氯-4-氟-苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0325]



[0326] a)[(外消旋)-8-内-苄基-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-氨基甲酸叔丁酯

[0327] 向[(外消旋)-8-内-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-胺(3.9g,17.9mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液加入Boc-酸酐(6.19mL,26.9mmol),并且将反应混合物在25℃搅拌2小时。将溶剂在减压下移除,之后将所得到的粗材料通过柱色谱在普通硅胶(0-10%EtOAc/己烷)上提纯,产生标题化合物,为白色固体(4.5g,79%)。

[0328] ¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):δ(ppm)=7.33-7.27(m,4H),7.23-7.21(m,1H),6.60(br s,1H,NH),3.44(s,2H),3.25(m,1H),2.58(dm,2H),2.07(br d,2H),2.03(br s,1H),1.70(br m,2H),1.55(br m,2H),1.37(s,9H)。

[0329] b)[(外消旋)-8-内-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-氨基甲酸叔丁酯

[0330] 向[(外消旋)-8-内-苄基-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-氨基甲酸叔丁酯(4.5g,14.2mmol)在甲醇(60mL)中的溶液加入Pd/C(10%;750mg),并且将反应混合物在氢气球气氛下在25℃搅拌3小时。将反应混合物通过硅藻土床过滤,并且将滤液在真空中蒸出以产生标题化合物,为白色固体(3.1g,96%)。

[0331] MS ISP(m/e):227.2(95)[(M+H)⁺],171.2(100)。

[0332] ¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):δ(ppm)=6.52(br s,1H,NH),2.55(m,4H),1.91(br s,2H),1.68(m,2H),1.42(m,2H),1.37(s,9H)。

[0333] c)[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-氨基甲酸叔丁酯

[0334] 向密封管中[(外消旋)-8-内-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-氨基甲酸叔丁酯(3.5g,15.4mmol)在乙醇(40mL)中的溶液加入5-氯-3-甲基-[1,2,4]噻二唑(1.73mL,18.5mmol)和三乙胺(3.26mL,23.2mmol)。将反应混合物在100℃搅拌12小时。将溶剂在真空中移除。将所得到的粗材料通过柱色谱在普通硅胶(0-15%EtOAc/己烷)上提纯,以产生标题化合物,为白色固体(3.9g,91%)。

[0335] MS ISP(m/e):325.2(95)[(M+H)⁺],269.0(100)。

[0336] d)[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-胺

[0337] 向[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-氨基甲酸叔丁酯(700mg, 2.16mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液加入三氟乙酸(2.5mL),并且将反应混合物在25℃搅拌2小时。将挥发物在真空中移除。将所得到的残留物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,并且用二氯甲烷(2x30mL)萃取。将合并的有机层在无水硫酸钠上干燥、过滤,并且将溶剂在真空中蒸出以产生标题化合物,为白色固体(480mg, 96%)。

[0338] MS ISP(m/e): 225.0(100)[(M+H)⁺].

[0339] e) [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氟杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-2-氯-4-氟-苯基]-6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0340] 向2-溴-8-(2-氯-4-氟-苯基)-6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(CAS1329673-52-0; US20110201605)(30mg, 0.088mmol)在干燥1,4-二噁烷(2mL)中的溶液加入(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(29.6mg, 0.13mmol)和苯酚钠(15.3mg, 0.132mmol)。将混合物用氩气吹扫10分钟。之后向该混合物加入Pd₂(dba)₃·CHCl₃(7.3mg, 0.007mmol)和xantphos(8.16mg, 0.014mmol)。将反应混合物再次用氩气吹扫10分钟。将反应混合物在微波中加热至130℃持续0.5小时。将其用EtOAc(10mL)稀释,并且用水(5mL)洗涤。将有机层在无水硫酸钠上干燥、过滤,并且将溶剂在真空中蒸出。将所得到的粗材料通过制备型HPLC提纯以产生标题化合物,为灰白色固体(8.8mg, 21%)。

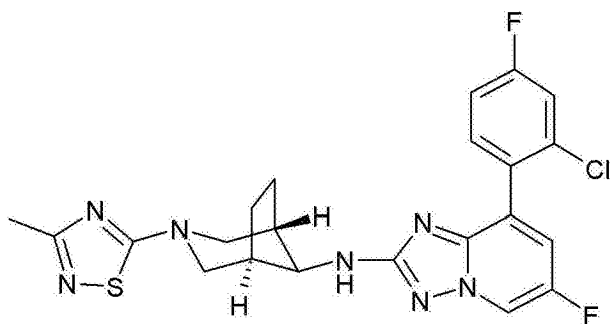
[0341] MS ISP(m/e): 484.2/486.2(100/35)[(M+H)⁺].

[0342] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ(ppm)=8.57(br s, 1H, NH), 7.59(m, 2H), 7.33(m, 2H), 6.70(d, 1H), 4.02(q, 1H), 3.75(m, 1H), 3.55(brm, 1H), 3.36(d, 2H), 2.33(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.91(m, 2H), 1.39(br d, 2H)。

[0343] 实施例7

[0344] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(2-氯-4-氟-苯基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0345]



[0346] a) 2-溴-8-(2-氯-4-氟-苯基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0347] 向溴化铜(II)(60mg, 0.268mmol)和亚硝酸叔丁酯(27.8mg, 0.268mmol)在乙腈(2mL)中的溶液在60℃一次性加入8-(2-氯-4-氟-苯基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺(CAS1319068-45-5; W02011092272)(50mg, 0.179mmol),并且将反应物在75℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至25℃,并且用HCl水溶液(1M, 5mL)猝灭。将反应混合物用水(5mL)稀释,并且用EtOAc(2x10mL)萃取。将合并的有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤,并且在减压下蒸发以产生标题化合物(55mg, 粗制的),为棕色固体,将其在没有任何进一步提纯的情况下在下一个步骤中使用。

[0348] MS ISP(m/e): 344.2/346.2(98/100)[(M+H)⁺].

[0349] b) [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-[8-(2-氯-4-氟-苯基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

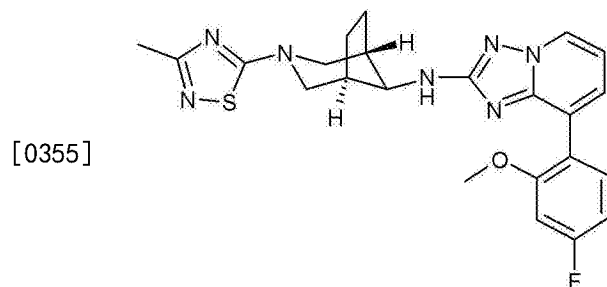
[0350] 与实施例6e类似由(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(48.8mg, 0.021mmol)和2-溴-8-(2-氯-4-氟-苯基)-6-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(CAS1319068-45-5; W02011092272)(50mg, 0.14mmol)制备标题化合物, 为白色固体(11.3mg, 16%)。

[0351] MS ISP(m/e): 488.0/489.1(100/35) [(M+H)⁺].

[0352] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ(ppm)=9.11(q, 1H), 7.66-7.60(m, 3H), 7.37(t, 1H), 6.87(d, 1H), 3.75(d, 1H), 3.58(br m, 2H), 3.35(d, 2H), 2.45(br s, 2H), 2.27(s, 3H), 1.91(m, 2H), 1.39(br d, 2H)。

[0353] 实施例8

[0354] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-[8-(4-氯-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺



[0356] a) 2-溴-8-(4-氟-2-甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0357] 与实施例4步骤d至e类似由8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺和4-氟-2-甲氧基苯基硼酸制备标题化合物, 白色固体。

[0358] MS ISP(m/e): 322.2/324.2(100/100) [(M+H)⁺].

[0359] b) [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-[8-4-氯-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0360] 与实施例6e类似由(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(52.1mg, 0.23mmol)和2-溴-8-(4-氟-2-甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(50mg, 0.14mmol)制备标题化合物, 为灰白色固体(13.8mg, 19%)。

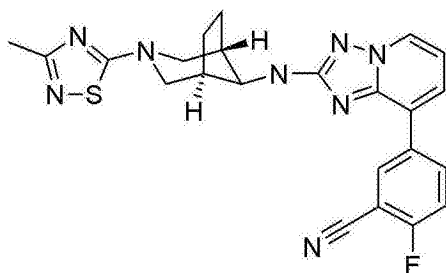
[0361] MS ISP(m/e): 466.0(100) [(M+H)⁺].

[0362] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ(ppm)=8.61(br s, 1H, NH), 7.57(t, 1H), 7.43(d, 1H), 7.04(dd, 1H), 6.92(t, 1H), 6.88(dt, 1H), 6.73(d, 1H), 3.76(s, 3H), 3.77(m, 1H), 3.58(br m, 2H), 3.37(d, 2H), 2.27(s, 3H), 1.92(m, 2H), 1.40(br d, 2H)。

[0363] 实施例9

[0364] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-[8-(3-氰基-4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0365]

[0366] a) 5-(2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-2-氟苯并腈

[0367] 与实施例4步骤d至e类似由8-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺和4-氟-3-氰基苯基硼酸制备标题化合物,白色固体。

[0368] MS ISP(m/e):317.0/319.0(98/100)[(M+H)⁺].[0369] b) [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(3-氰基-4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

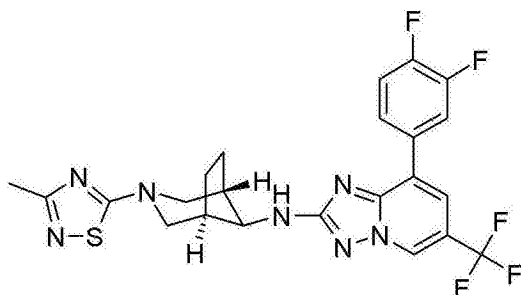
[0370] 与实施例6e类似由(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(39.2mg,0.17mmol)和5-(2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-2-氟-苯并腈(37mg,0.11mmol)制备标题化合物,为灰白色固体(14.6mg,27%)。

[0371] MS ISP(m/e):461.4(100)[(M+H)⁺].

[0372] 实施例10

[0373] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(3,4-二氟-苯基)-6-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0374]

[0375] a) 2-溴-8-(3,4-二氟-苯基)-6-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0376] 与实施例7a类似由8-(3,4-二氟-苯基)-6-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺(CAS1319068-34-2,W02011092272)(50mg,0.159mmol)制备标题化合物,棕色固体,(57mg,粗制的)。

[0377] MS ISP(m/e):378.0/380.1(100/98)[(M+H)⁺].[0378] b) [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(3,4-二氟-苯基)-6-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

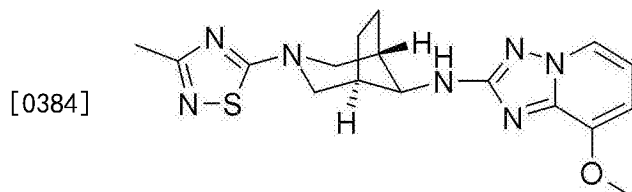
[0379] 与实施例6e类似由(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(44.4mg,0.19mmol)和2-溴-8-(3,4-二氟-苯基)-6-三氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(CAS1319068-34-2,W02011092272)(50mg,0.13mmol)制备标题化合物,为灰白色固体(22.0mg,14%)。

[0380] MS ISP(m/e):522.2(100)[(M+H)⁺].[0381] ¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ (ppm)=9.35(br s,1H,NH),8.38(dd,1H),8.12(m,

1H), 8.08(s, 1H), 7.59(q, 1H), 7.27(d, 1H), 3.84(d, 1H), 3.59(br m, 2H), 3.39(d, 2H), 2.54(br s, 2H), 2.28(s, 3H), 1.98(m, 2H), 1.44(br d, 2H)。

[0382] 实施例11

[0383] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺



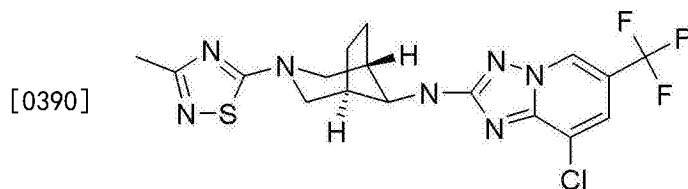
[0385] 与实施例6e类似由(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(51.5mg, 0.23mmol)和2-溴-8-甲氧基-1-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(CAS1319067-40-7; W02011092272)(35mg, 0.15mmol)制备标题化合物, 为白色固体(15.3mg, 27%)。

[0386] MS ISP(m/e): 372.2(100) [(M+H)⁺]。

[0387] ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ(ppm) = 8.21(br d, 1H), 6.92(d, 1H), 6.79(t, 1H), 6.56(d, 1H), 3.91(s, 3H), 3.81(d, 1H), 3.57(br m, 2H), 3.38(d, 2H), 3.23(m, 1H), 2.27(s, 3H), 1.94(m, 2H), 1.41(br d, 2H)。

[0388] 实施例12

[0389] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-氯-6-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺



[0391] a) 2-溴-8-氯-6-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0392] 与实施例7a类似由8-氯-6-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺(CAS1206640-61-0; W02011092272)(50mg, 0.212mmol)制备标题化合物, 棕色固体, (60mg, 粗制的)。

[0393] MS ISP(m/e): 300.2/302.0(80/100) [(M+H)⁺]。

[0394] b) [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-氯-6-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

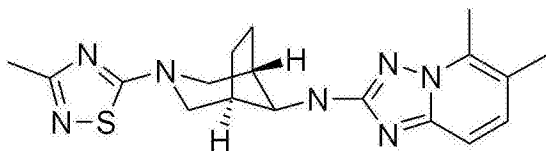
[0395] 与实施例6e类似由(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(56.0mg, 0.25mmol)和2-溴-8-氯-6-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(CAS1206640-61-0; W02011092272)(50mg, 0.167mmol)制备标题化合物, 为灰白色固体(8.7mg, 12%)。

[0396] MS ISP(m/e): 444.2/445.2(100/36) [(M+H)⁺]。

[0397] 实施例13

[0398] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[5,6-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0399]

[0400] a) 2-溴-5,6-二甲基-[1,2,4]三唑并-[1,5-a]吡啶

[0401] 与实施例7a类似由5,6-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺 (CAS1319067-94-1; W02011092272) (40mg, 0.24mmol) 制备标题化合物, 棕色固体, (50mg, 粗制的)。

[0402] MS ISP(m/e): 226.2/228.0(90/100) [(M+H)⁺].

[0403] b) [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[5,6-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

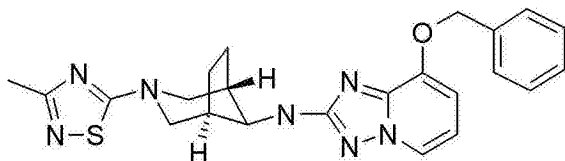
[0404] 与实施例6e类似由(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(74.3mg, 0.33mmol)和2-溴-5,6-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (CAS1319067-94-1; W02011092272) (50mg, 0.22mmol) 制备标题化合物, 为白色固体 (11.9mg, 15%)。

[0405] MS ISP(m/e): 369.8(100) [(M+H)⁺].

[0406] 实施例14

[0407] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-苄基氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0408]

[0409] a) 8-苄基氧基-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0410] 与实施例7a类似由8-苄基氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺 (CAS1319067-83-8; W02011092272) (40mg, 0.167mmol) 制备标题化合物, 棕色固体, (50mg, 粗制的)。

[0411] MS ISP(m/e): 304.1/306.0(98/100) [(M+H)⁺].

[0412] b) [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-苄基氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

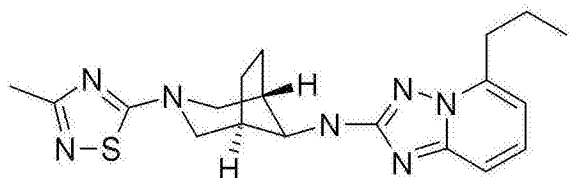
[0413] 与实施例6e类似由(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(55.2mg, 0.24mmol)和8-苄基氧基-2-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (CAS1319067-83-8; W02011092272) (50mg, 0.16mmol) 制备标题化合物, 为白色固体 (15.9mg, 22%)。

[0414] MS ISP(m/e): 448.0(100) [(M+H)⁺].

[0415] 实施例15

[0416] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[5-丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0417]

[0418] a) 2-溴-5-丙基-[1,2,4]三唑并-[1,5-a]吡啶

[0419] 与实施例7a类似由5-丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺(CAS1319067-63-4;W02011092272)(40mg,0.22mmol)制备标题化合物,白色固体,(53mg,粗制的)。

[0420] MS ISP(m/e):240.0/242.0(96/100)[(M+H)⁺]。[0421] b) [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[5-丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

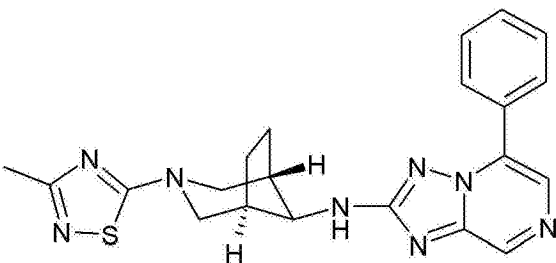
[0422] 与实施例6e类似由(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(70mg,0.31mmol)和2-溴-5-丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(CAS1319067-63-4;W02011092272)(50mg,0.20mmol)制备标题化合物,为灰白色固体(11.2mg,14%)。

[0423] MS ISP(m/e):384.0(100)[(M+H)⁺]。[0424] ¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ (ppm)=7.40(t,1H),7.29(d,1H),6.76(d,1H),6.67(d,1H),3.85(d,1H),3.57(br m,2H),3.40(d,2H),2.96(t,2H),2.28(s,3H),1.96(m,2H),1.79(q,2H),1.43(br d,2H),0.95(t,3H)。

[0425] 实施例16

[0426] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-(5-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺

[0427]

[0428] a) 2-氨基-5-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶[0429] 向溶解在干燥二噁烷(60mL)中的6-(4-氟苯基)吡啶-2-胺(1.484g,7.84mmol)的溶液加入乙氧基羰基异硫氰酸酯(1.02mL,8.63mmol),以给出黄色悬浮液。将反应混合物在室温搅拌两天,从而颜色由黄转红并且成为浅棕色悬浮液。将反应混合物在减压下蒸发至干燥。将粗产物直接用于下一个步骤(2.92g,粗制的)。MS ISP(m/e):321.1(100)[(M+H)⁺]。[0430] 将粗产物加入至悬浮在甲醇(20mL)和乙醇(20mL)中的羟胺盐酸盐(2.72g,39.2mmol)和N,N-二异丙基乙胺(4.03mL,23.5mmol)的悬浮液。在室温搅拌1小时之后,将反应混合物在60℃搅拌3小时。将反应混合物在减压下蒸发至干燥并且将残留物在饱和碳酸氢钠水溶液与二氯甲烷之间分配。将有机层在硫酸钠上干燥、过滤并将溶剂在减压下蒸发。将粗材料通过急骤色谱(硅胶,100g,二氯甲烷中0%至15%MeOH/NH₄OH)提纯两次,以产生标题化合物,为灰白色固体(985mg,55%)。

[0431] MS ISP(m/e):230.3[(M+H)⁺].

[0432] b) 2-溴-5-苯基-(1,2,4)三唑并(1,5-a)吡嗪

[0433] 与实施例7a类似由2-氨基-5-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(145.9mg, 0.69mmol))制备标题化合物,为浅黄色晶体固体(210mg,定量)。

[0434] MS ISP(m/e):277.1/275.1(100/99)[(M+H)⁺].

[0435] c) [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-(5-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-胺

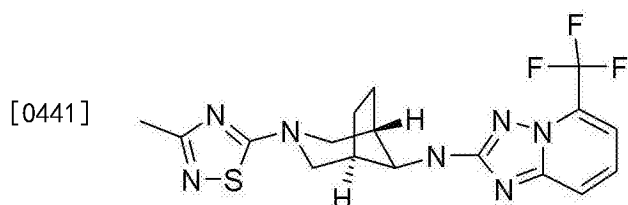
[0436] 与实施例6e类似由(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(42.6mg,0.19mmol)和2-溴-5-苯基-(1,2,4)三唑并(1,5-a)吡嗪(35mg, 0.08mmol)制备标题化合物,为白色固体(10.9mg,20%)。

[0437] MS ISP(m/e):419.4(100)[(M+H)⁺].

[0438] ¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):δ(ppm)=8.92(br s,1H,NH),8.24(s,1H),8.09(br d,2H),7.61-7.54(m,3H),6.23(d,1H),3.90(d,1H),3.59(br m,2H),3.39(d,2H),2.95(b s,1H),2.32(s,3H),1.96(m,2H),1.43(br d,2H)。

[0439] 实施例17

[0440] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-[5-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺



[0442] a) 2-溴-5-三氟甲基[1,2,4]三唑并-[1,5-a]吡啶

[0443] 与实施例7a类似由5-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺(CAS1319067-64-5;W02011092272)(50mg,0.248mmol)制备标题化合物,棕色固体,(60mg,粗制的)。

[0444] MS ISP(m/e):266.0[(M+H)⁺].

[0445] b) [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-[5-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0446] 与实施例6e类似由(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(63mg,0.28mmol)和2-溴-(5-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)胺(CAS1319067-64-5;W02011092272)(50mg,0.188mmol)制备标题化合物,为灰白色固体(13.2mg,17%)。

[0447] MS ISP(m/e):410.2(100)[(M+H)⁺].

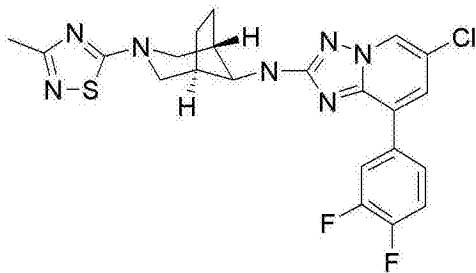
[0448] ¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz):δ(ppm)=7.80(d,1H),7.61(t,1H),7.48(m,1H),7.13(d,1H),3.88(d,1H),3.57(br m,2H),3.39(d,2H),2.28(s,3H),1.95(m,2H),1.44(br d,2H)。

[0449] 实施例18

[0450] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-

基]-[6-氯-8-(3,4-氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0451]



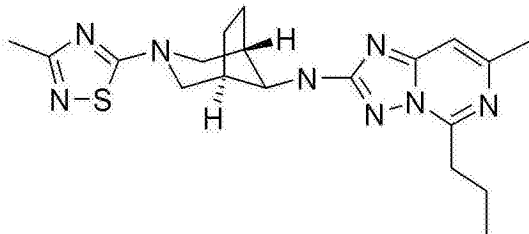
[0452] 与实施例6e类似由(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(48.8mg, 0.218mmol)和2-溴-6-氯-8-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(CAS1329673-51-9; US20110201605)(50mg, 0.145mmol)制备标题化合物, 为灰白色固体(10.2mg, 14%)。

[0453] MS ISP(m/e): 488.2/490.2(100/37)[(M+H)⁺].

[0454] 实施例19

[0455] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[7-甲基-5-丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-2-基]-胺

[0456]



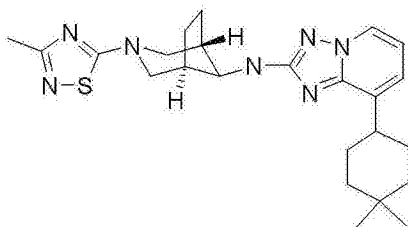
[0457] 与实施例6e类似由(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(65.8mg, 0.29mmol)和2-溴-7-甲基-5-丙基-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶(CAS1792-18-3; Miller, G.W.; Rose, F.L. Journal of Chemical Society 1965, 3357-68)(50mg, 0.196mmol)制备标题化合物, 为灰白色固体(8.8mg, 11%)。

[0458] MS ISP(m/e): 399.2(100)[(M+H)⁺].

[0459] 实施例20

[0460] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(4,4-二甲基-环己基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0461]



[0462] a) N-(3-(1-羟基-4,4-二甲基环己基)吡啶-2-基)三甲基乙酰胺

[0463] 向N-(吡啶-2-基)三甲基乙酰胺(1.1g, 6mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液在-78℃在氮气和搅拌下加入1.6M正丁基锂在己烷中的溶液(7.88mL, 12.6mmol)。该反应是放热的并且它变为浅黄色。将反应物在-78℃搅拌15分钟并且之后在0℃搅拌2小时。将反应物冷却至-78℃并且逐滴加入溶解在四氢呋喃(5mL)中的4,4-二甲基环己酮(937mg, 7.2mmol)。

将反应物升温至室温过夜。将反应物用饱和氯化铵水溶液猝灭并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤,在硫酸钠上干燥、过滤并将溶剂在减压下蒸发。将残留物通过柱色谱在硅胶上使用乙酸乙酯作为洗脱剂提纯,以产生标题化合物,为白色粉末(1.034g,57%)。

[0464] MS ISP(m/e):305.3(15)[(M+H)⁺],287.3(93),327.3(100)。

[0465] b)3-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-吡啶-2-基胺

[0466] 向N-(3-(1-羟基-4,4-二甲基环己基)吡啶-2-基)三甲基乙酰胺(1.034g,3.34mmol)在乙醇(51mL)中的溶液加入2M氢氧化钠水溶液(16.98mmol,8.5mL)。将反应物在100℃加热过夜。将溶剂在减压下蒸发并将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。将水层用乙酸乙酯萃取两次并将有机层合并,在硫酸钠上干燥、过滤并将溶剂在减压下移除以产生标题化合物,为白色固体(706mg,定量)。

[0467] MS ISP(m/e):203.3(100)[(M+H)⁺]。

[0468] c)N-[3-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-吡啶-2-基]-N'-乙氧基羰基-硫脲

[0469] 向3-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-吡啶-2-基胺(704mg,3.48mmol)在二噁烷(21mL)中的溶液在室温加入乙氧基羰基异硫氰酸酯(433mL,3.48mmol)。将反应物在室温搅拌过夜并且将溶剂移除以产生粗产物,为黄色油状物(1.42g,定量)。

[0470] d)8-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺

[0471] 向N-[3-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-吡啶-2-基]-N'-乙氧基羰基(carboethoxy)-硫脲(1.42g,3.48mmol)在乙醇(4.3mL)中的溶液在室温加入羟胺盐酸盐(1.50g,21.4mmol)和甲醇(4.3mL)。将黄色悬浮液加热至70℃过夜。将溶剂在减压下蒸发并将残留物在乙酸乙酯与水之间分配。将水层用乙酸乙酯萃取两次并将有机层合并,用饱和氯化钠水溶液洗涤,在硫酸钠上干燥、过滤,并将溶剂在减压下移除。将粗材料通过柱色谱在硅胶上首先用乙酸乙酯作为洗脱剂并且之后再次用庚烷/乙酸乙酯(1:1v/v)混合物作为洗脱剂提纯,以产生标题化合物,为黄色固体(526mg,51%)。

[0472] MS ISP(m/e):243.3(100)[(M+H)⁺]。

[0473] e)8-(4,4-二甲基-环己基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺

[0474] 向8-(4,4-二甲基-环己-1-烯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺(30mg,0.124mmol)在甲醇(4mL)中的溶液加入10%Pd/C(30mg),并且将反应混合物在氢气球气氛下在25℃搅拌2小时。将反应混合物通过硅藻土床过滤并将滤液在真空中蒸出,以得到标题化合物(30mg,99%),为白色固体,将其在不进一步提纯的情况下在下一个步骤中使用。

[0475] MS ISP(m/e):245.0(100)[(M+H)⁺]。

[0476] f)2-溴-8-(4,4-二甲基-环己基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]吡啶

[0477] 与实施例7a类似由8-(4,4-二甲基-环己基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺(36mg,0.14mmol)制备标题化合物,白色固体,(43mg,粗制的)。

[0478] MS ISP(m/e):308.2/310.2(98/100)[(M+H)⁺]。

[0479] g)[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(4,4-二甲基-环己基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

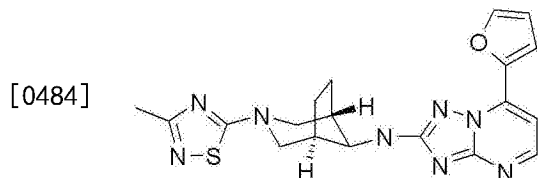
[0480] 与实施例6e类似由(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(46.9mg,0.209mmol)和2-溴-8-(4,4-二甲基-环己基)-(1,2,4)三唑并

(1,5-a)吡啶(43mg,0.14mmol)制备标题化合物,为白色固体(12.3mg,19%)。

[0481] MS ISP(m/e):452.2(100)[(M+H)⁺].

[0482] 实施例21

[0483] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-(7-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-胺



[0485] a) 2-溴-7-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶

[0486] 与实施例7a类似由7-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基-胺(CAS338793-16-1;W02004005323)(30mg,0.14mmol)制备标题化合物,棕色固体,(50mg,粗制的)。

[0487] MS ISP(m/e):265.0[(M+H)⁺].

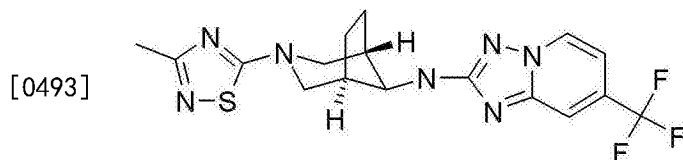
[0488] b) [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-(7-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)-胺

[0489] 与实施例6e类似由(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(46.9mg,0.209mmol)和2-溴-7-呋喃-2-基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶制备标题化合物,为白色固体(15.6mg,27%)。

[0490] MS ISP(m/e):409.0(100)[(M+H)⁺].

[0491] 实施例22

[0492] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-(7-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺



[0494] a) 2-溴-7-三氟甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0495] 与实施例7a类似由7-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺(CAS1260811-97-9;W02011092272)(30mg,0.14mmol)制备标题化合物,棕色固体,(39mg,粗制的)。

[0496] MS ISP(m/e):266.0/268.0(85/100)[(M+H)⁺].

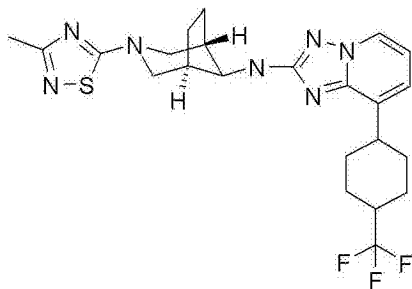
[0497] b) [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-(7-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-胺

[0498] 与实施例6e类似由(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(49.2mg,0.22mmol)和2-溴-7-三氟甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(离析胺(educt amine)CAS1260811-97-9;W02011092272)(39mg,0.147mmol)制备标题化合物,为灰白色固体(25.1mg,42%)。

[0499] MS ISP(m/e):410.2(100)[(M+H)⁺].

[0500] 实施例23

[0501] [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-[8-(4-三氟甲基-环己基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺



[0502]

[0503] b) 8-(4-三氟甲基-环己基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺

[0504] 向8-(4-三氟甲基-环己基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基胺(CAS1329673-42-8, US20110201605) (30mg, 0.106mmol) 在甲醇(5mL)中的溶液加入10%Pd/C(30mg), 并且将反应混合物在25℃在氢气球气氛下搅拌2小时。将反应混合物通过硅藻土床过滤并且将滤液在真空中蒸出, 产生标题化合物, 为白色固体(30mg, 99%), 将其在不进一步提纯的情况下在下一个步骤中使用。

[0505] MS ISP(m/e): 285.2(100) [(M+H)⁺].

[0506] b) 2-溴-8-(4-三氟甲基-环己基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[0507] 与实施例7a类似由8-(4-三氟甲基-环己基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基-胺(30mg, 0.10mmol)制备标题化合物, 白色固体, (37mg, 粗制的)。

[0508] MS ISP(m/e): 348.0/350.0(100/85) [(M+H)⁺].

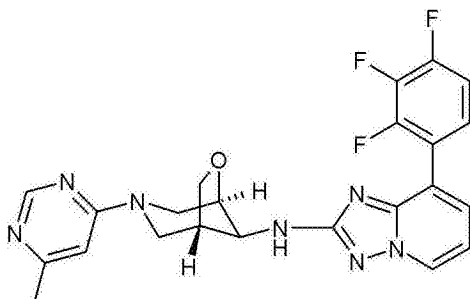
[0509] c) [(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-[8-(4-三氟甲基-环己基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0510] 与实施例6e类似由(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-胺(34.2mg, 0.15mmol)和2-溴-8-(4-三氟甲基-环己基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(37mg, 0.10mmol)制备标题化合物, 为浅棕色固体(4mg, 8%)。

[0511] MS ISP(m/e): 499.2(100) [(M+H)⁺].

[0512] 实施例24

[0513] [(外消旋)-8-内-3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-6-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺



[0514]

[0515] a) (外消旋)-3-苄基-6-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-酮

[0516] 将苄胺(1.26mL, 11.6mmol)在甲醇(2mL)中的溶液在氮气下在3小时的期间内逐滴加入至二氢-呋喃-3-酮(1g, 11.6mmol)、低聚甲醛(1.04g, 34.84mmol)和冰醋酸(0.67mL,

11.61mmol)在甲醇(8mL)中的回流溶液。继续回流1小时,之后将棕色反应混合物在23℃搅拌16小时。将反应混合物在真空中浓缩。将所得到的油状物用水稀释并且用6N NaOH水溶液碱化。将水溶液用乙酸乙酯萃取,用水、盐水洗涤,在硫酸钠上干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过急骤柱色谱在硅胶上用己烷中的25-30%乙酸乙酯作为洗脱剂提纯。获得标题化合物,为无色粘滞液体(500mg,20%)。

[0517] b) (外消旋)-3-苄基-6-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-酮肟

[0518] 将(外消旋)-3-苄基-6-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-酮(500mg,2.30mmol)、胍胺盐酸盐(224mg,3.22mmol)和吡啶(0.32mL)在乙醇(5mL)中的混合物加热至100℃持续2小时。将反应混合物在减压下浓缩。将2.5N氢氧化钠水溶液(10mL)加入至残留物。将所得到的溶液用乙酸乙酯(50mL)萃取,用水和盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱在硅胶上用5-10%乙酸乙酯/己烷混合物作为洗脱剂提纯,以获得标题化合物,为棕色粘滞液体(220mg,43%)。

[0519] c) (外消旋)-8-内-3-苄基-6-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基胺

[0520] 向(外消旋)-3-苄基-6-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-酮肟(6.6g,28.4mmol)在甲醇(140mL)中的脱氧溶液在氩气氛下加入雷尼镍(1.36g)。将其使用氢气球在23℃氢化1小时。将反应物通过硅藻土床过滤并将滤液浓缩至干燥。将粗残留物通过急骤柱色谱在硅胶上(二氯甲烷中0.5至1.5%甲醇作为洗脱剂)提纯。获得外-和内-异构体的混合物。将柱色谱重复两次以获得内-异构体,为无色油状物(260mg,42%)。

[0521] d) ((外消旋)-8-内-3-苄基-6-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0522] 将微波小瓶中2-溴-8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(100mg,0.30mmol)、(外消旋)-8-内-3-苄基-6-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基胺(66mg,0.305mmol)和苯酚钠(45mg,0.39mmol)在干燥1,4-二噁烷(4mL)中的溶液用氩气吹扫10分钟。将Pd₂(dba)₃·CHCl₃(11mg,0.011mmol)和xanthphos(13mg,0.022mmol)加入至溶液并且继续脱气另外5分钟,之后将反应混合物在130℃在微波中加热30分钟。将反应物用二氯甲烷(20mL)稀释,用1M碳酸钠水溶液(1x30mL)洗涤。将有机相在硫酸钠上干燥、过滤并将溶剂在减压下蒸发。将残留物通过急骤柱色谱在硅胶上使用MeOH/二氯甲烷(3%)作为洗脱剂提纯,以获得标题化合物,为浅棕色固体(85mg,59%)。

[0523] e) (外消旋)-8-内-6-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0524] 向((外消旋)-8-内-3-苄基-6-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(85mg,0.18mmol)在甲醇(15mL)中的脱氧溶液加入木炭上的10%钯(19mg)和数滴25%盐酸水溶液。将反应物质在氢气球下在大气压并且在23℃搅拌2天。将反应物质通过硅藻土床过滤并将滤液在减压下蒸发至干燥,以获得标题化合物,为棕色粘滞固体(68mg,99%)。

[0525] f) [(外消旋)-8-内-3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-6-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0526] 向(外消旋)-8-内-6-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(68mg,0.181mmol)在NMP(1mL)中的溶液加入三

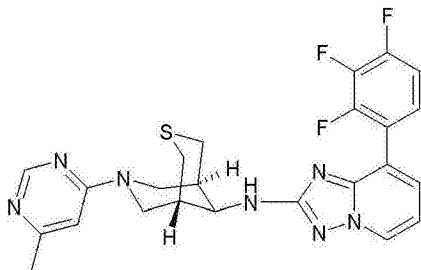
乙胺,直至所得到的溶液的pH为碱性。向该反应物加入4-氯-6-甲基-嘧啶(70mg, 0.544mmol)并将混合物加热至135℃持续2小时。将反应物质冷却并在乙酸乙酯(50mL)与水(10mL)之间分配。将有机相在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩至干燥。所得到的粗残留物通过制备型HPLC使用乙腈和乙酸铵缓冲水溶液作为溶剂和Xbridge柱提纯,以获得标题化合物,为浅棕色固体(24.0mg,28%)。

[0527] MS ISP(m/e):468.4[(M+H)⁺]。

[0528] 实施例25

[0529] [(外消旋)-9-外-7-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-硫杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0530]



[0531] a)(外消旋)-7-苄基-3-硫杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-酮

[0532] 与实施例24a类似由四氢-噻喃-4-酮(10g,86.0mmol)制备标题化合物,为淡黄色固体(4g,17%)。

[0533] b)(外消旋)-7-苄基-3-硫杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-酮肟

[0534] 与实施例24b类似由(外消旋)-7-苄基-3-硫杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-酮制备标题化合物,为固体(2.4g,90%)。

[0535] c)(外消旋)-9-外-7-苄基-3-硫杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基胺

[0536] 与实施例24c类似由(外消旋)-7-苄基-3-氧杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-酮肟(1.5g,5.7mmol)制备标题化合物,为固体(150mg,10%)。

[0537] d)((外消旋)-9-外-7-苄基-3-硫杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0538] 与实施例24d类似由2-溴-8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(150mg,0.457mmol)和(外消旋)-9-外-7-苄基-3-硫杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基胺(124.7mg,0.503mmol)制备标题化合物,为浅棕色固体(90.0mg,39%)。

[0539] e)((外消旋)-9-外-3-硫杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0540] 与实施例24e类似由((外消旋)-9-外-7-苄基-3-硫杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(90mg,0.182mmol)制备标题化合物,为淡黄色固体(70.0mg,95%)。

[0541] f)[(外消旋)-9-外-7-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-硫杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

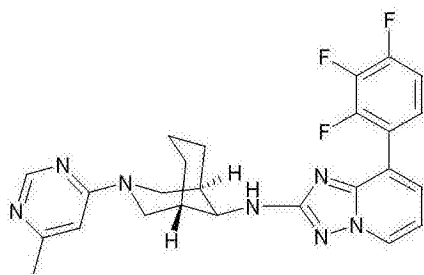
[0542] 与实施例24f类似由((外消旋)-9-外-3-硫杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(70mg,0.173mmol)制备标题化合物,为浅棕色固体(8.7mg,10%)。

[0543] MS ISP(m/e):498.4[(M+H)⁺].

[0544] 实施例26

[0545] [(外消旋)-9-内-3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基]-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0546]



[0547] a) (外消旋)-3-苄基-3-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-酮肟

[0548] 与实施例24b类似由3-苄基-3-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-酮(可商购)(1.5g, 6.54mmol)制备标题化合物,为油状液体(1.4g,87%)。

[0549] b) (外消旋)-9-内/外-3-苄基-3-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基胺

[0550] 与实施例24c类似由(外消旋)-3-苄基-3-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-酮肟(1.4g, 5.72mmol)制备标题化合物,为淡黄色固体(1.2g,91%)。

[0551] c) ((外消旋)-9-内/外-3-苄基-3-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0552] 与实施例24d类似由2-溴-8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(200mg,0.61mmol)和(外消旋)-9-内/外-3-苄基-3-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基胺(140mg, 0.457mmol)制备标题化合物,为浅棕色粘滞固体(80mg,27%)。

[0553] d) ((外消旋)-9-内/外-3-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0554] 与实施例24e类似由((外消旋)-9-内/外-3-苄基-3-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(65mg,0.165mmol)制备标题化合物,为棕色粘滞固体(64mg,99%)。

[0555] e) [(外消旋)-9-内-3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基]-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

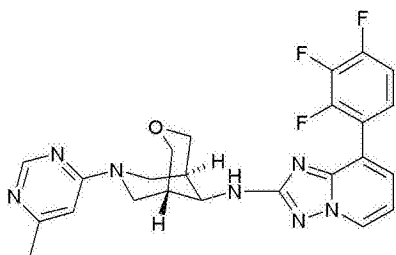
[0556] 与实施例24f类似由((外消旋)-9-内/外-3-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(80mg,0.166mmol)制备标题化合物,为浅棕色固体(6.0mg,7.6%)。

[0557] MS ISP(m/e):480.4[(M+H)⁺].

[0558] 实施例27

[0559] [(外消旋)-9-外-7-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-氧杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基]-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0560]

[0561] a) (外消旋)-3-苄基-3-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-酮

[0562] 与实施例24a类似由四氢-吡喃-4-酮(10g, 99mmol)制备标题化合物, 为浅黄色油状物(4g, 17%)。

[0563] b) (外消旋)-7-苄基-3-氧杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-酮肟

[0564] 与实施例24b类似由(外消旋)-3-苄基-3-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-酮(4g, 17.3mmol)制备标题化合物, 为油状液体(4g, 94%)。

[0565] c) (外消旋)-9-内/外-7-苄基-3-氧杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基胺

[0566] 与实施例24c类似由(外消旋)-7-苄基-3-氧杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-酮肟(5g, 20.3mmol)制备标题化合物, 为固体(4g, 85%)。

[0567] d) (外消旋)-9-内/外-7-苄基-3-氧杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0568] 与实施例24d类似由2-溴-8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(150mg, 0.45mmol)和(外消旋)-9-内/外-7-苄基-3-氧杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基胺(116.7mg, 0.50mmol)制备标题化合物, 为浅棕色固体(150mg, 68%)。

[0569] e) (外消旋)-9-内/外-3-氧杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0570] 与实施例24e类似由(外消旋)-9-内/外-7-苄基-3-氧杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(150mg, 0.313mmol)制备标题化合物, 为淡黄色固体(120mg, 98%)。

[0571] f) [(外消旋)-9-外-7-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-氧杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

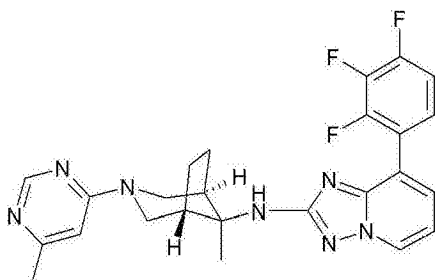
[0572] 与实施例24f类似由(外消旋)-9-内/外-3-氧杂-7-氮杂-双环[3.3.1]壬-9-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(121mg, 0.311mmol)制备类似由标题化合物, 为浅棕色固体(20.9mg, 14%)。

[0573] MS ISP(m/e): 482.4 [(M+H)⁺].

[0574] 实施例28

[0575] [(外消旋)-8-外-甲基-3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-内-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0576]

[0577] a) (外消旋)-8-内/外-3-苄基-8-内/外-甲基-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-醇

[0578] 向(外消旋)-3-苄基-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-酮(7g, 32.5mmol)在干燥四氢呋喃(100mL)中的溶液在-20℃用注射器在氮气氛下加入甲基溴化镁在THF中的溶液(1.4M, 104mL, 146.5mmol)。将反应混合物在-20℃搅拌30分钟,并且之后在23℃搅拌16小时。将反应混合物用饱和氯化铵水溶液猝灭并用乙酸乙酯(3x75mL)萃取,用水和盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩至干燥。将粗残留物通过急骤柱色谱在硅胶(己烷中15-20%乙酸乙酯作为洗脱剂)上提纯以获得标题化合物(5g, 66%),为浅黄色油。

[0579] b) N-((外消旋)-3-苄基-8-外-甲基-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-内-基)-乙酰胺

[0580] 向(外消旋)-8-内/外-3-苄基-8-内/外-甲基-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-醇(5.4g, 23.3mmol)在乙腈(27mL)中的溶液在23℃在10分钟的期间内加入浓硫酸(22mL)。将反应混合物在23℃搅拌16小时。将反应混合物倒入至冰中并且将所得到的溶液用氢氧化钾水溶液调节至pH10。将其用乙酸乙酯(3x50mL)萃取并用水和盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥、过滤并在减压下浓缩。将粗残留物通过急骤柱色谱在硅胶(己烷中25-30%乙酸乙酯作为洗脱剂)上提纯,以获得标题化合物,为淡黄色固体(1g, 16%)。

[0581] c) (外消旋)-3-苄基-8-外-甲基-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-内-基胺

[0582] 向3-N-((外消旋)-3-苄基-8-外-甲基-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-内-基)-乙酰胺(1g, 3.67mmol)在6N的HCl水溶液(40mL)中的溶液回流36小时。用20%的NaOH水溶液使反应混合物成为碱性(pH=11),并且用乙酸乙酯(3x50mL)萃取,用水和盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥、过滤并在减压下浓缩至干燥。将粗残留物通过急骤柱色谱在硅胶(二氯甲烷中2至3.5%甲醇作为洗脱剂)上提纯,以获得标题化合物,为浅棕色半固体(225mg, 27%)。

[0583] d) (外消旋)-3-苄基-8-外-甲基-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-内-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0584] 与实施例24d类似由2-溴-8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(100mg, 0.305mmol)和(外消旋)-3-苄基-8-外-甲基-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-内-基胺(77.1mg, 0.335mmol)制备标题化合物,为浅棕色固体(60mg, 41%)。

[0585] e) (外消旋)-8-外-甲基-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-内-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

[0586] 与实施例24e类似由(外消旋)-3-苄基-8-外-甲基-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-内-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(44mg, 0.092mmol)制备标题化合物,为淡黄色固体(35mg, 98%)。

[0587] f) [(外消旋)-8-外-甲基-3-(6-甲基-嘧啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-内-基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺

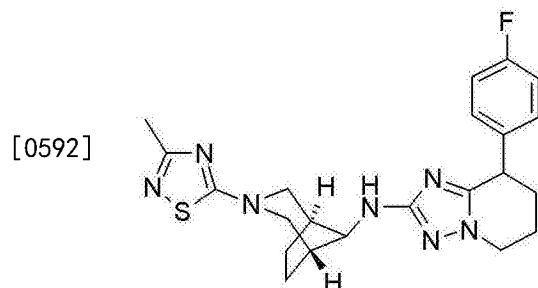
[0588] 与实施例24f类似由(外消旋)-3-苄基-8-外-甲基-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-内-

基)-[8-(2,3,4-三氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-胺(35mg,0.09mmol)制备标题化合物,为浅棕色固体(1.8mg,4.2%)。

[0589] MS ISP(m/e):480.4[(M+H)⁺].

[0590] 实施例29

[0591] [(外消旋)-8-(4-氟-苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[(外消旋)-8-外-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-胺



[0593] a)N-((外消旋)-8-外-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-(外消旋)-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[0594] 向(外消旋)-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(CAS1262197-53-4;US20110201605)(128mg,551μmol)和(外消旋)-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-酮(178mg,827μmol)在1,2-二氯乙烷(5mL)中的溶液在搅拌下并且在氮气氛下加入异丙醇钛(470mg,489μL,1.65mmol)并且在85℃搅拌过夜。在冷却至室温之后,加入乙醇(5mL)并且之后小心地加入硼氢化钠(83.4mg,2.2mmol)。将反应物在85℃搅拌过夜。在冷却之后,加入水并且将反应搅拌30分钟。将沉淀滤出并用乙醇洗涤。将滤液在减压下浓缩并加入水。将反应物用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,在硫酸钠上干燥、过滤并将溶剂在减压下蒸发。将残留物通过柱色谱在硅胶上使用二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇(v/v19:1)作为洗脱剂提纯。获得标题化合物,粗制的(84mg),为黄色粘滞油状物并且将其在不进一步提纯的情况下在下一个步骤中使用。

[0595] MS ISP(m/e):432.4(100) [(M+H)⁺],218.3(87),275.2(24)。

[0596] b)N-((外消旋)-8-外-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-(外消旋)-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺氯化氢

[0597] 向N-((外消旋)-8-外-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-8-(外消旋)-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(84mg,195μmol)在甲醇(1.95mL)中的溶液加入一滴25%氯化氢水溶液和Pd/C10%(20.7mg,195μmol)。将反应物在氢气氛下氢化过夜。将催化剂滤出并用甲醇洗涤。将滤液在减压下蒸发以产生标题化合物,为浅棕色固体(80mg)。在不进一步提纯的情况下将粗材料直接在下一个步骤中使用。

[0598] c)[(外消旋)-8-(4-氟-苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[(外消旋)-8-外-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-胺

[0599] 向N-((外消旋)-8-外-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-(外消旋)-8-(4-氟苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺盐酸盐(79mg,209μmol)在乙醇(1mL)中的溶液加入溶解在乙醇(0.5mL)中的三乙胺(63.5mg,87.4μL,627μmol)和5-氯-3-甲基-1,2,4-噻二唑(38.5mg,272μmol)。将反应物在100℃搅拌过夜。将溶剂在减压下蒸发并将残留物通

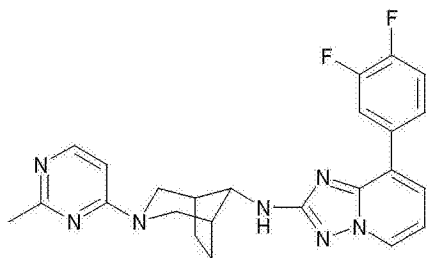
过柱色谱使用从二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇(v/v19:1)的混合物的梯度作为洗脱剂提纯。将化合物在硅胶上使用从乙酸乙酯至乙酸乙酯/甲醇(v/v9:1)的混合物的梯度作为洗脱剂第二次提纯,以产生标题化合物,为淡黄色固体(33mg,36%)。

[0600] MS ISP(m/e):440.5(100)[(M+H)⁺].

[0601] 实施例30

[0602] [8-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[(外消旋)-8-内-3-(2-甲基-嘧啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-胺

[0603]



[0604] a) N-((外消旋)-8-内-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-8-(3,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺

[0605] 向2-溴-8-(3,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(CAS1329672-92-5; US20110201605)(372mg,1.2mmol)和(外消旋)-8-内-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-胺(216mg,1mmol)在二噁烷(7mL)中的溶液在氮气氛下并且在搅拌下加入苯酚钠(183mg,1.5mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基咕吨(94.5mg,160μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)氯仿加合物(85.4mg,80.0μmol)。将反应物脱气三次并在微波炉中加热至130℃持续30分钟。将其用二氯甲烷稀释,用1M碳酸钠水溶液并用饱和氯化钠水溶液洗涤,在硫酸钠上干燥、过滤并将溶剂在减压下移除。将残留物通过柱色谱在硅胶上使用庚烷/乙酸乙酯(v/v4:1至1:1)的混合物作为洗脱剂提纯。获得标题化合物,为棕色粘滞油状物(188mg,42%)。

[0606] MS ISP(m/e):446.5(50)[(M+H)⁺],337.4(100)

[0607] b) [8-(3,4-二氟-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[(外消旋)-8-内-3-(2-甲基-嘧啶-4-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-胺

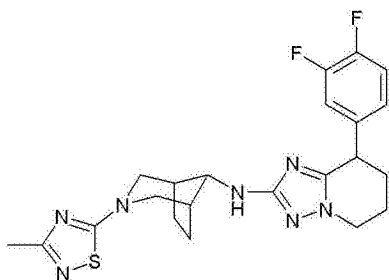
[0608] 向N-((外消旋)-8-内-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-8-(3,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(70mg,157μmol)在甲醇(1.6mL)中的溶液在氮气氛和搅拌下加入一滴25%氯化氢水溶液。将反应物在1巴氢化过夜。将催化剂滤出并用乙醇洗涤。将溶剂在减压下蒸发。将残留物溶解在乙醇(1.6mL)中。加入三乙胺(47.7mg,65.7μL,471μmol)和4-氯-2-甲基嘧啶(25.0mg,189μmol)并且将反应物在微波炉中加热至150℃持续30分钟。在冷却至室温之后将溶剂在减压下移除并且将残留物通过柱色谱在硅胶上使用从乙酸乙酯至乙酸乙酯/甲醇(v/v9:1)的梯度作为洗脱剂提纯。获得标题化合物,为淡黄色固体(36mg,51%)。

[0609] MS ISP(m/e):448.5(100)[(M+H)⁺],225.0(80)。

[0610] 实施例31

[0611] [(外消旋)-8-(3,4-二氟-苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-胺

[0612]



[0613] a) N-((外消旋)-8-内-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-((外消旋)-(3,4-二氟苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺)盐酸盐

[0614] 将N-((外消旋)-8-内-3-苄基-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-((外消旋)-8-(3,4-二氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(107mg, 240 μ mol)、Pd/C10%(107mg, 1.01mmol)和浓盐酸水溶液(90.0mg, 75.0 μ L, 617 μ mol)在乙醇(6.27mL)中的悬浮液在50℃在50巴的氢气氛下氢化24小时。将催化剂滤出并用乙醇洗涤,并将溶剂在减压下移除以产生标题化合物,为白色半固体(85mg, 89%)。

[0615] MS ISP(m/e): 360.6(100)[(M+H)⁺].

[0616] b) [(外消旋)-8-(3,4-二氟-苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基]-[(外消旋)-8-内-3-(3-甲基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-3-氮杂-双环[3.2.1]辛-8-基]-胺

[0617] 向N-((外消旋)-8-内-3-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-((外消旋)-(3,4-二氟苯基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺)盐酸盐(83mg, 210 μ mol)在乙醇(2.1mL)中的溶液加入三乙胺(63.6mg, 87.7 μ L, 629 μ mol)和溶解在乙醇(0.5mL)中的5-氯-3-甲基-1,2,4-噻二唑(35.6mg, 252 μ mol)。将反应物加热至100℃过夜。将溶剂在减压下移除并将残留物通过柱色谱在硅胶上使用从乙酸乙酯至乙酸乙酯/甲醇(v/v9:1)的混合物的梯度作为洗脱剂提纯。获得标题化合物,为白色固体(55mg, 57%)。

[0618] MS ISP(m/e): 458.6(100)[(M+H)⁺], 230.0(50)。