



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105229000 B

(45)授权公告日 2018.10.09

(21)申请号 201480028629.5

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(22)申请日 2014.05.16

代理人 张平元

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105229000 A

(51)Int.Cl.

C07D 413/14(2006.01)

(43)申请公布日 2016.01.06

C07D 413/02(2006.01)

(30)优先权数据

13168165.2 2013.05.17 EP

C07D 417/12(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.11.17

C07D 261/04(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/060033 2014.05.16

A61K 31/42(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/184327 EN 2014.11.20

A61K 31/422(2006.01)

(73)专利权人 森特克森治疗公司

地址 美国马里兰州

A61K 31/4468(2006.01)

(72)发明人 D·里特 F·宾德 H·杜兹

A61K 31/433(2006.01)

S·G·米勒 J·R·尼科尔森

A61P 25/00(2006.01)

A·索尔

A61P 29/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 102164916 A, 2011.08.24,

US 2012/0142677 A1, 2012.06.07,

CN 102803235 A, 2012.11.28,

审查员 万珂

权利要求书2页 说明书28页

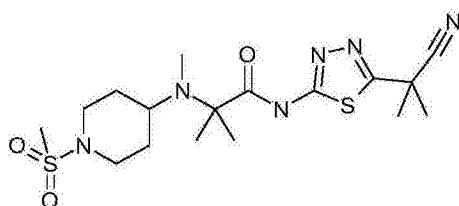
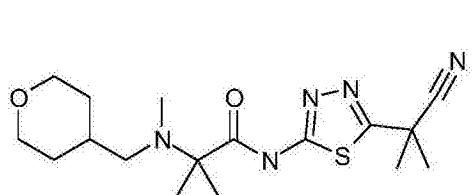
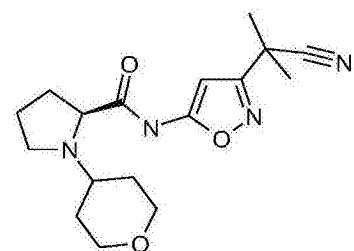
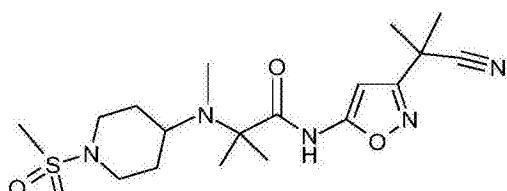
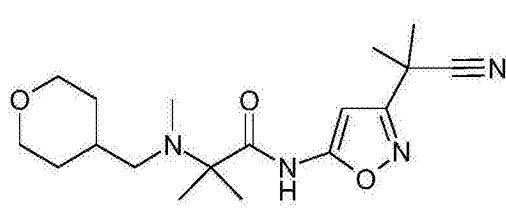
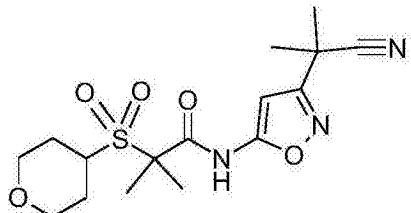
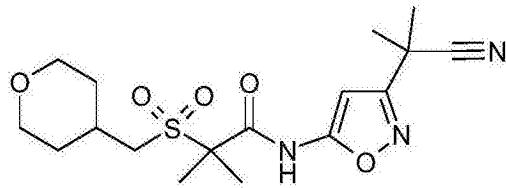
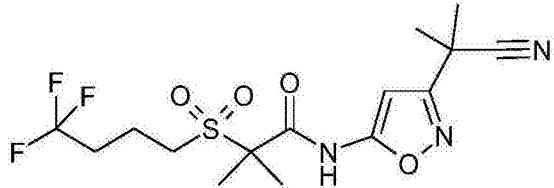
(54)发明名称

新的(氰基-二甲基-甲基)-异噁唑及(氰基-二甲基-甲基)-[1,3,4]噁二唑

(57)摘要

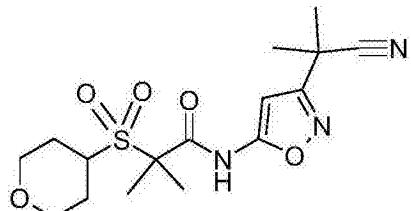
本发明涉及新颖的(氰基-二甲基-甲基)-异噁唑类化合物和(氰基-二甲基-甲基)-[1,3,4]噁二唑类化合物及其作为CB2大麻素受体激动剂的用途、含有其的药物组合物及其治疗CB2受体介导的病症或病况的用途。

1. 化合物, 其选自:



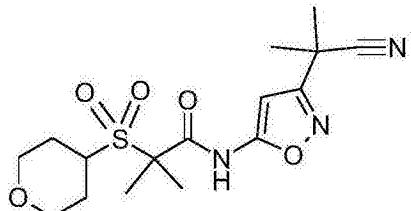
及
或其可药用盐。

2. 如权利要求1的化合物, 其中该化合物为

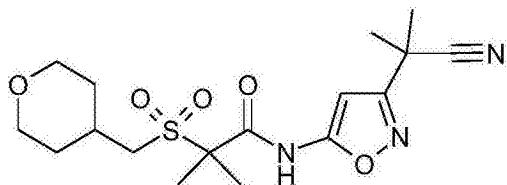


或其可药用盐。

3. 如权利要求1的化合物, 其中该化合物为



4. 如权利要求1的化合物, 其中该化合物为



或其可药用盐。

5. 药物组合物, 其包含至少一种如权利要求1的化合物或其可药用盐与可药用的佐剂、稀释剂和/或载剂。
6. 药物组合物, 其包含如权利要求2的化合物与可药用的佐剂、稀释剂和/或载剂。
7. 药物组合物, 其包含如权利要求3的化合物与可药用的佐剂、稀释剂和/或载剂。
8. 药物组合物, 其包含如权利要求4的化合物与可药用的佐剂、稀释剂和/或载剂。
9. 如权利要求1的化合物或其可药用盐在制备用于治疗或预防疼痛的药物组合物中的用途。
 10. 如权利要求2的化合物或其可药用盐在制备用于治疗疼痛的药物组合物中的用途。
 11. 如权利要求2的化合物或其可药用盐在制备用于预防疼痛的药物组合物中的用途。
 12. 如权利要求3的化合物或其可药用盐在制备用于治疗疼痛的药物组合物中的用途。
 13. 如权利要求3的化合物或其可药用盐在制备用于预防疼痛的药物组合物中的用途。
 14. 如权利要求4的化合物或其可药用盐在制备用于治疗疼痛的药物组合物中的用途。
 15. 如权利要求4的化合物或其可药用盐在制备用于预防疼痛的药物组合物中的用途。
 16. 如权利要求9-15中任一项的所述用途, 其中所述疼痛为神经性疼痛。
 17. 如权利要求16的所述用途, 其中所述神经性疼痛是中风后疼痛、中枢神经系统损伤引起的疼痛、或多发性硬化症引发的疼痛。
 18. 如权利要求10-16中任一项的所述用途, 其中所述疼痛选自周围神经性疼痛、与糖尿病性周围神经病相关的疼痛、与腰骶神经根病相关的疼痛及与疱疹后神经痛相关的疼痛。
 19. 如权利要求9-15中任一项的所述用途, 其中所述疼痛是三叉神经痛、I型复合性局部疼痛综合征、或II型复合性局部疼痛综合征。
 20. 如权利要求9-15中任一项的所述用途, 其中所述疼痛是下背疼痛、髋部疼痛、或腿痛。
 21. 如权利要求9-15中任一项的所述用途, 其中所述疼痛是后天性免疫缺乏综合征(AIDS)相关的神经性疼痛。
 22. 如权利要求9-15中任一项的所述用途, 其中所述疼痛是慢性背部疼痛或纤维肌痛。
 23. 如权利要求9-15中任一项的所述用途, 其中所述疼痛是肿瘤疼痛、腕隧道综合征引起的疼痛、刺激性肠引起的疼痛、骨关节炎引起的疼痛、或糖尿病性神经病变引起的疼痛。
 24. 如权利要求1-4中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于治疗肠躁激综合征、骨关节炎、或糖尿病性神经病变的药物组合物中的用途。

新的(氰基-二甲基-甲基)-异噁唑及(氰基-二甲基-甲基)-[1,3,4]噁二唑

技术领域

[0001] 本发明涉及新的(氰基-二甲基-甲基)-异噁唑和(氰基-二甲基-甲基)-[1,3,4]噁二唑及其作为大麻素受体2激动剂(CB2受体激动剂)的用途、含有其的药物组合物及使用这些化合物作为药剂治疗CB2受体介导的病症或病况的方法。

背景技术

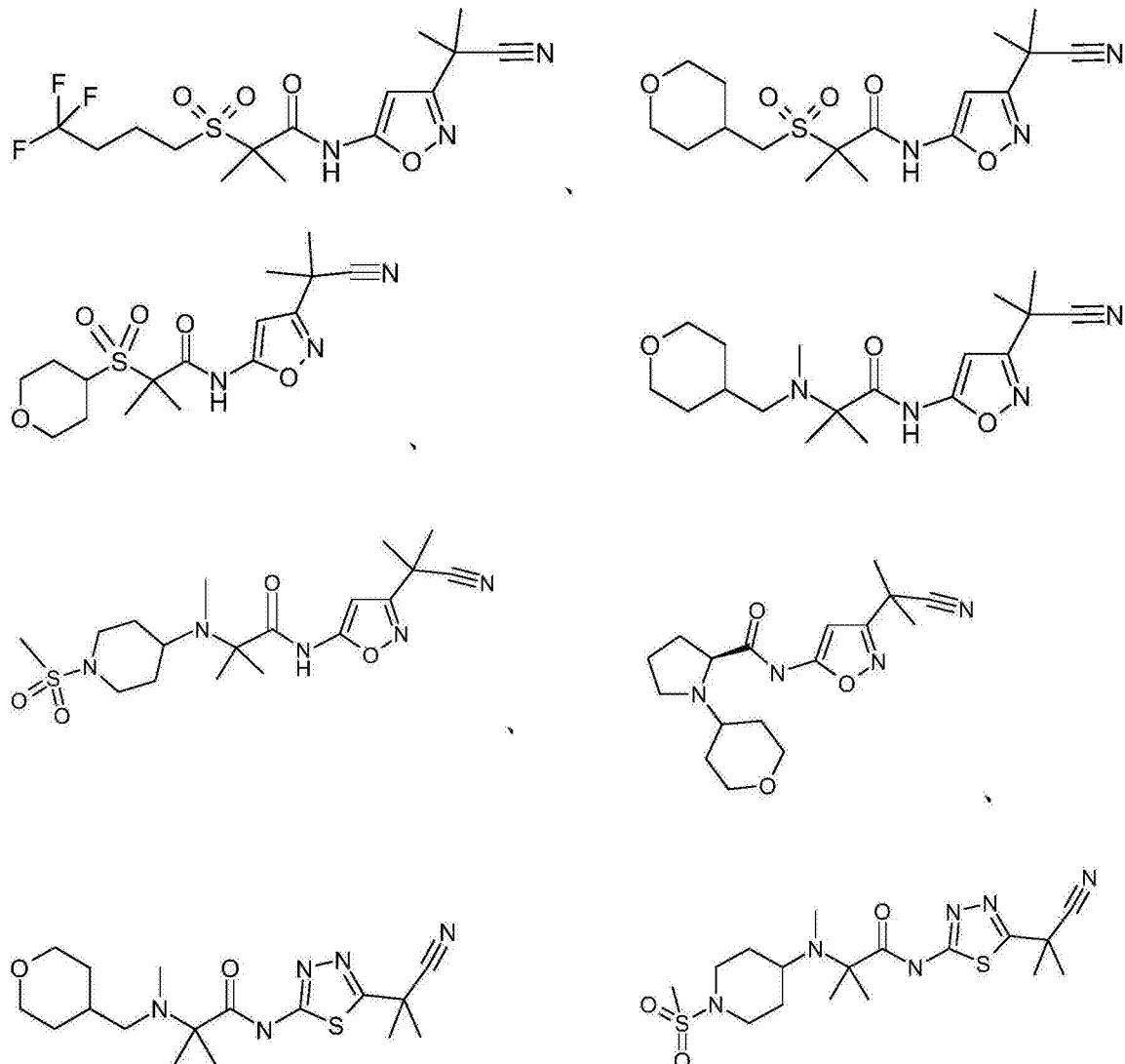
[0002] WO2008014199及WO2008039645论述了CB2受体及其中所揭示CB2受体激动剂化合物的治疗用途。最近出现其他支持证据,其中已在多个物种中展示了CB2在背根神经节神经元中的表达(Anand等人,2008 Pain 138:667-680)。已显示CB2的神经元表现在病理性疼痛病况下发生变化,此表明CB2神经元信号传导的关键作用。CB2对上瘾行为(Xi等人,Nat.Neuroscience 2012,14,1160-1166;Morales及Bonci等人,Nature Med. 2012,18,504-505;Aracil-Fernandez等人,Neuropsychopharmacology 2012,37,1749-1763)及其中不适应性冲动起作用的其他病况(Navarrete等人,Br.J.Pharmacol. 2012,165,260-273)的效应的最新报导已表明中心定位CB2的作用。人们认为,利用激动剂高度选择性活化CB2受体可提供利用有益效应同时避免使用双重CB1/CB2大麻素受体激动剂所见的不利效应的途径(例如参见Expert Opinion on Investigational Drugs 2005,14,695-703)。因此,业内期望提供具有最小化CB1活性的CB2激动剂。

[0003] WO2010036630、WO2010147792及WO2010077836揭示结构最接近本发明化合物的CB2受体激动剂。

发明内容

[0004] 本发明提供新的(氰基-二甲基-甲基)-异噁唑及(氰基-二甲基-甲基)-[1,3,4]噁二唑,即

[0005]



[0006] 或其可药用盐。

[0007] 本发明化合物为CB2受体激动剂。所揭示化合物不仅为CB2受体的强效活化剂(分析1),且也显示

[0008] 1)无或较低的CB1受体活化(分析2),及

[0009] 2)无或较低的MDCK流出(分析3)。

[0010] 因此,本发明提供显示具有作为CB2受体激动剂的效能、针对CB1受体的高选择性及低MDCK流出的组合的化合物。

[0011] 证实了WO2010036630、WO2010147792及WO2010077836中所例示的结构最接近的化合物不具有这种期望特性的平衡特征。因此,本发明化合物不太可能引起CB1介导的体内副作用,且展示与最接近的现有技术化合物相比的体内流出,同时预期其在多种体内模型中有效。因此,预期其具有较高耐受性且因此可能更适于人类应用。

具体实施方式

[0012] 一般定义

[0013] 根据本揭示内容及上下文,应给予本文未明确定义的术语熟习此项技术者将给予其的含义。

[0014] 立体化学/溶剂合物/水合物

[0015] 除非明确指明,否则在说明书通篇及随附申请专利范围内,给定化学式或名称应涵盖其互变异构体及所有立体、光学及几何异构体(例如镜像异构体、非镜像异构体、E/Z异构体等)及外消旋物,以及不同比例的单独镜像异构体的混合物、非镜像异构体的混合物或其中存在这些异构体及镜像异构体的前述形式中任一者的混合物,以及其盐(包含可药用盐)及其溶剂合物(例如水合物,包含游离化合物的溶剂合物或化合物的盐的溶剂合物)。

[0016] 盐

[0017] 短语“可药用”在本文中用于指在合理医学判断范畴内适于与人类及动物的组织接触使用且无过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症且与合理益处/风险比相当的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0018] 如本文所使用,“可药用盐”为指所揭示化合物的衍生物,其中通过制备其酸式或碱式盐来修饰母体化合物。可药用盐的实例包含(但不限于)碱性残基(例如胺)的无机酸盐或有机酸盐;酸性残基(例如羧酸)的碱性盐或有机盐;及诸如此类。例如,这些盐包含来自以下各项的盐:氨、L-精胺酸、甜菜碱、苯乙苄胺、苄星盐(benzathine)、氢氧化钙、胆碱、丹醇(deanol)、二乙醇胺(2,2'-亚氨基双(乙醇))、二乙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、2-氨基乙醇、乙二胺、N-乙基-葡萄糖胺、哈胺(hydrabamine)、1H-咪唑、赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟基乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟基乙基)-吡咯烷、氢氧化钠、三乙醇胺(2,2',2"-氮川三(乙醇))、氨丁三醇、氢氧化锌、乙酸、2,2-二氯-乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、2,5-二羟基苯甲酸、4-乙酰氨基-苯甲酸、(+)-樟脑酸、(+)-樟脑-10-磺酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、癸酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基-乙烷磺酸、乙二胺四乙酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、甘胺酸、乙醇酸、己酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、异丁酸、DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、赖氨酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、DL-苦杏仁酸、甲烷磺酸、半乳糖二酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘酸、烟酸、硝酸、辛酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸(双羟萘酸)、磷酸、丙酸、(-)-L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸及十一烯酸。其他可药用盐可利用来自如铝、钙、锂、镁、钾、钠、锌及诸如此类等金属的阳离子来形成。(也参见Pharmaceutical salts,Berge,S.M.等人,J.Pharm.Sci.,1977,66,1-19)。

[0019] 本发明的可药用盐可通过习用化学方法自含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,这些盐可通过在水或有机稀释剂(如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈及其混合物)中使这些化合物的游离酸或碱形式与足量的适宜碱或酸反应来制备。

[0020] 例如可用于纯化或分离本发明化合物的除上文所提及的那些之外的酸的盐(例如三氟乙酸盐)也构成本发明的一部分。

[0021] 生物学分析

[0022] 通过以下方法来测定化合物的生物活性。

[0023] A.CB2效能的活体外测试:CB2 cAMP(分析1)

[0024] 将表达人类CB2R的CHO细胞(Euroscreen)以10,000个细胞/孔的密度平铺于384孔板中且在37℃下培育过夜。移除培养基后,用稀释于含有1mM IBMX、0.25%BSA及10μM福斯科林(Forskolin)的刺激缓冲液中的测试化合物处理细胞。在37℃下将分析物培育30分钟。使细胞溶解,且遵循制造商的方案使用DiscoverX-XS cAMP套组来量测cAMP浓度。在此环境下,激动剂将减少福斯科林诱导的cAMP产生,同时反向激动剂将进一步增加福斯科林诱导的cAMP产生。如下计算激动剂的EC50。将与1μM CP55940抑制的cAMP量相比的福斯科林所产生cAMP的最大量定义为100%。每一测试化合物的EC50值经测定为抑制50%的福斯科林刺激的cAMP合成时的浓度。使用四参数逻辑斯蒂模型(four-parameter logistic model, XLfit 4.0的模型205)来分析数据。

[0025] B.CB1效能的活体外测试:CB1 cAMP(分析2)

[0026] 将表达人类CB1R的CHO细胞(Euroscreen)以10,000个细胞/孔的密度平铺于384孔板中且在37℃下培育过夜。移除培养基后,用稀释于含有1mM IBMX、0.25%BSA及10μM福斯科林的刺激缓冲液中的测试化合物处理细胞。在37℃下将分析物培育30分钟。使细胞溶解,且遵循制造商的方案使用DiscoverX-XS cAMP套组来量测cAMP浓度。在此环境下,激动剂将减少福斯科林诱导的cAMP产生,同时反向激动剂将进一步增加福斯科林诱导的cAMP产生。如下计算激动剂的EC50。将与1μM CP55940抑制的cAMP量相比的福斯科林所产生cAMP的最大量定义为100%。每一测试化合物的EC50值经测定为抑制50%的福斯科林刺激的cAMP合成时的浓度。使用四参数逻辑斯蒂模型(XLfit 4.0的模型205)来分析数据。

[0027] C.在转染有人类MDR1基因的马-达二氏犬(Madin-Darby canine)肾细胞中流出物的评价(MDCK分析)(分析3)

[0028] 在顶端至基底(AB)及基底至顶端(BA)运输方向上量测化合物穿过MDCK-MDR1细胞单层的表观渗透系数(PE)(pH 7.4, 37℃)。AB渗透性(PEAB)表示药物自血液至脑中的吸收,且BA渗透性(PEBA)表示药物经由被动渗透以及主动运输机制二者自脑流出返回至血液中,这些主动运输机制是由在MDCK-MDR1细胞上表达的流出及摄取运输体、主要由过表达的人类MDR1 P-gp调介。这些化合物通过比较AB渗透性与具有已知活体外渗透性及人类中的口服吸收的参考化合物的AB渗透性来指派渗透/吸收类别。在两个运输方向上相同或相似的渗透性指示被动渗透,矢量渗透率指向其他主动运输机制。PEAB高于PEBA指示涉及由MDR1 P-gp调介的主动流出。主动运输为浓度依赖性可饱和的。

[0029] 将MDCK-MDR1细胞($1-2 \times 10^5$ 个细胞/ 1cm^2 面积)接种于过滤器插入物(Costar transwell聚碳酸酯或PET过滤器,0.4μm孔径)上且培养(DMEM)7天。随后,通过将细胞与5mM丁酸钠于完全培养基中一起培养2天来强化MDR1表达。将化合物溶解于适宜溶剂(如DMSO、1-20mM储备溶液)中。用HTP-4缓冲液(128.13mM NaCl、5.36mM KC1、1mM MgSO₄、1.8mM CaCl₂、4.17mM NaHCO₃、1.19mM Na₂HPO₄ × 7H₂O、0.41mM NaH₂PO₄ × H₂O、15mM HEPES、20mM葡萄糖、0.25%BSA,pH 7.4)稀释储备溶液,以制备运输溶液(0.1-300μM化合物,最终DMSO<=0.5%)。将运输溶液(TL)分别施加至顶端或基底外侧供体侧来量测A-B或B-A渗透率(3个过滤器重复)。接受侧含有与供体侧相同的缓冲液。在实验开始及结束时自供体且也在长达2小时内以不同时间间隔自接受侧收集样品,以通过HPLC-MS/MS或闪烁计数量测浓度。用新鲜接受溶液更换经抽样接受体积。

[0030] 生物学数据

[0031] 表1:如在分析1、2及3中获得的本发明化合物相对于结构最接近的现有技术化合物的生物学数据.

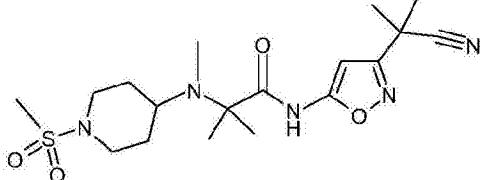
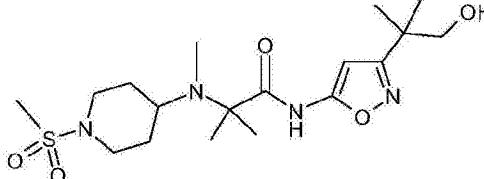
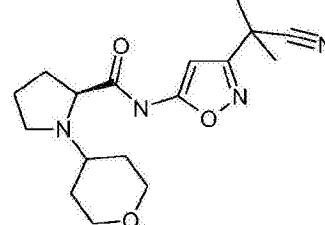
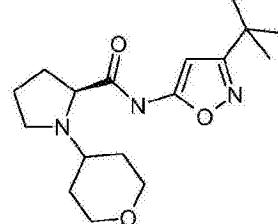
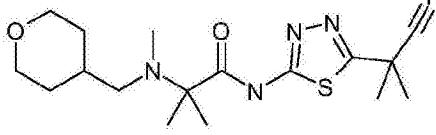
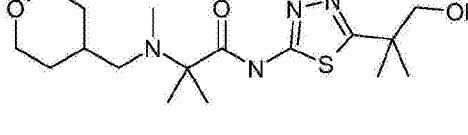
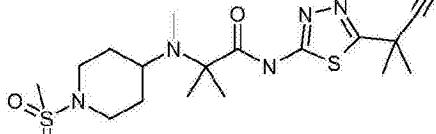
[0032]

实施例	结构	CB2 EC ₅₀ [nM]	CB1 EC ₅₀ [nM]	MDCK 流出比 (BA/AB)
实施例 1		18	104,000	2.2
WO2010036630 中的实施例 7		15	28,000	6.9
WO2010036630 中的实施例 134		49	26,000	3.2
实施例 2		104	>200,000	6.5
WO2010036630 中的实施例 1		88	>50,000	16
WO2010036630 中的实施例 17		30	8,600	4.8

[0033]

实施例	结构	CB2 EC ₅₀ [nM]	CB1 EC ₅₀ [nM]	MDCK 流出比 (BA/AB)
实施例 3		8	>200,000	2.5
WO2010036630 中的实施例 2		11	150,000	7.4
WO2010036630 中的实施例 38		3.1	50,000	2.3
实施例 133 WO2010036630		140	>200,000	4.7
实施例 4		0.36	39,400	0.75
WO2010147792 中的实施例 46		0.27	923	0.63
WO2010147792 中的实施例 7		0.68	8,082	1.2

[0034]

实施例	结构	CB2 EC ₅₀ [nM]	CB1 EC ₅₀ [nM]	MDCK 流出比 (BA/AB)
实施例 5		0.23	2,500	5.1
WO2010147792 中的实施例 47		0.85	3,100	14
实施例 6		11	87,000	1.0
WO2010077836 中的实施例 190		2.8	7,870	无数据
实施例 7		25	>200,000	2.1
WO2010147792 中的实施例 30		5.4	120,000	5.2
实施例 8		4.3	69,000	16

[0035] 表1显示当在分析1、2及3中进行评价时，本发明化合物与W02010036630、W02010147792及W02010077836中所揭示的最接近的现有技术化合物的相关生物特性的直

接比较。数据展示本发明化合物在CB2效能、CB1活性及MDCK流出方面具有更平衡的特征。

[0036] 治疗方法

[0037] 本发明涉及可用于治疗和/或预防其中活化大麻素受体2具有治疗益处的疾病、病症和/或病况的化合物，包含(但不限于)治疗和/或预防疼痛；发炎性疾病和/或相关病况；及精神病学病症和/或相关病况。

[0038] 鉴于其药理学效应，这些物质适用于治疗选自以下的疾病或病况：

[0039] (1) 急性疼痛，例如牙痛、手术期间及手术后疼痛、创伤性疼痛、肌肉疼痛、由烧伤、晒伤、三叉神经痛引起的疼痛，由绞痛以及胃肠道或子宫的痉挛引起的疼痛；扭伤；

[0040] (2) 内脏疼痛，例如慢性骨盆疼痛、妇科疼痛、月经前及月经期疼痛，由胰腺炎、消化性溃疡、间质性膀胱炎、肾绞痛、胆囊炎、前列腺炎、心绞痛引起的疼痛，由刺激性肠、非溃疡性消化不良及胃炎、前列腺炎引起的疼痛，非心脏性胸痛及由心肌缺血及心肌梗塞引起的疼痛；

[0041] (3) 神经性疼痛，例如下背疼痛、髋部疼痛、腿痛、非疱疹性神经痛、疱疹后神经痛、糖尿病性神经病变、腰骶神经根病、神经损伤引起的疼痛、后天性免疫缺乏综合征(AIDS)相关的神经性疼痛、头部创伤、毒素及化学疗法引起的神经损伤、幻肢疼痛、多发性硬化症、神经根撕脱伤、痛性创伤性单神经病变、痛性多神经病变、丘脑疼痛综合征、中风后疼痛、中枢神经系统损伤、术后疼痛、腕隧道综合征、三叉神经痛、乳房切除后综合征、胸空切开后综合征、残肢疼痛、重复性运动疼痛、神经性疼痛相关的感觉过敏及异常疼痛、酒精中毒及其他药物引起的疼痛；

[0042] (4) 发炎性/疼痛受体介导的疼痛，其与(例如)以下疾病有关：骨关节炎、类风湿性关节炎、发炎性关节病、风湿热、腱鞘炎、滑囊炎、肌腱炎、痛风与痛风性关节炎、创伤性关节炎、阴唇痛症、肌肉及筋膜损坏及疾病、幼年型关节炎、脊椎炎、牛皮癣关节炎、肌炎、牙科疾病、流感及其他病毒性感染(例如感冒)、全身性红斑狼疮或由烧伤引起的疼痛；

[0043] (5) 与诸如以下癌症相关的肿瘤疼痛：淋巴或骨髓性白血病、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴肉芽肿病、淋巴肉瘤、实体性肿瘤及广泛转移；

[0044] (6) 各种来源的头痛疾病，例如丛集性头痛、偏头痛(有或无先兆)及紧张性头痛；

[0045] (7) 交感维持性疼痛，如I型及II型复合性局部疼痛综合征；

[0046] (8) 混合来源的疼痛病况，例如慢性背部疼痛，包含腰痛或纤维肌痛、坐骨神经痛、子宫内膜异位症、肾结石；

[0047] (9) 发炎性和/或水肿性皮肤及黏膜疾病，例如过敏及非过敏性皮炎、异位性皮炎、牛皮癣、烧伤、晒伤、细菌性发炎、由化学或天然物质(植物、昆虫、昆虫叮咬)诱发的刺激及发炎、搔痒；牙龈发炎、由烧伤引起的创伤后水肿、血管性水肿或眼色素层炎；

[0048] (10) 发炎相关的血管及心脏疾病，如全身性动脉粥样硬化(包含心脏移植动脉粥样硬化)、结节性全动脉炎、结节性动脉周围炎、颞动脉炎、韦格纳肉芽肿(Wegener granulomatosis)、巨细胞关节炎、再灌注损伤及结节性红斑、血栓(例如深静脉血栓、肾、肝、门静脉血栓)；冠状动脉疾病、动脉瘤、血管性排斥、心肌梗塞、栓塞、中风、血栓(包含静脉血栓)、心绞痛(包含不稳定型心绞痛)、冠状动脉斑块发炎、细菌引起的发炎(包含披衣菌属(Chlamydia)引起的发炎)、病毒引起的发炎及与手术程序(例如血管移植(包含冠状动脉

搭桥手术)、血管再形成程序(包含动脉血管手术、支架放置、动脉内膜切除术)或其他侵入性程序(涉及动脉、静脉及毛细血管)相关的发炎、动脉再狭窄;

[0049] (11)与气道及肺疾病有关的发炎性病变,例如支气管性气喘,包含过敏性气喘(异位性及非异位性)以及用力时支气管痉挛、职业引起的气喘、现有气喘的病毒或细菌性加重及其他非过敏引起的气喘性疾病;慢性支气管炎及慢性阻塞性肺病(COPD),包含肺气肿、慢性支气管炎或慢性阻塞性支气管炎的病毒或细菌性加重、急性成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、支气管炎、肺发炎、过敏性鼻炎(季节性及全年性)、血管运动性鼻炎及由肺中的粉尘引起的疾病(例如矽肺、煤肺、石棉肺、石硝沉着病、铁质沉着病、硅肺病、烟草尘肺及棉屑沉着病)、外源性过敏性肺泡炎、肺纤维化、支气管扩张症、 α 1-抗胰蛋白酶缺乏的肺病及咳嗽;

[0050] (12)胃肠道发炎性疾病,包含克罗恩氏病(Crohn's disease)及溃疡性结肠炎、肠躁激综合征、胰腺炎;

[0051] (13)耳、鼻、口腔及喉的发炎相关疾病,如流感及病毒/细菌感染(例如普通感冒、过敏性鼻炎(季节性及常年性)、咽炎、扁桃腺炎、牙龈炎、喉炎、鼻窦炎及血管运动性鼻炎)、发热、花粉热、甲状腺炎、耳炎、牙科病况(如牙痛、手术期间疼痛及手术后病况)、三叉神经痛、眼色素层炎;虹膜炎、过敏性角膜炎、结膜炎、眼睑炎、视神经炎、脉络膜炎、青光眼及交感性眼炎以及其疼痛;

[0052] (14)糖尿病及其效应(例如糖尿病性血管病变、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病、糖尿病性肾病)及胰岛炎中的糖尿病性症状(例如高血糖症、多尿症、蛋白尿及亚硝酸盐及激肽释放素的肾排泄增加);

[0053] (15)细菌感染后或创伤后的败血症及败血性休克;

[0054] (16)关节及结缔组织的发炎性疾病,例如结缔组织的血管疾病、扭伤及骨折以及具有发炎症状的肌肉骨骼疾病(例如急性风湿热、风湿性多肌痛、反应性关节炎、类风湿性关节炎、脊椎关节炎及骨关节炎)及其他来源的结缔组织发炎及所有来源的胶原病(例如全身性红斑狼疮、硬皮病、多发性肌炎、皮肌炎、休格伦氏综合征(Sjögren syndrome)、史迪尔氏病(Still's disease)或费尔蒂综合征(Felty syndrome));以及血管疾病,例如结节性全动脉炎、结节性多关节炎、结节性动脉周围炎、颞动脉炎、韦格纳氏肉芽肿、巨细胞动脉炎、动脉硬化及结节性红斑;

[0055] (17)中枢神经系统疾病及损坏(例如大脑水肿)及精神病学疾病(例如抑郁症)的治疗及预防(例如癫痫的治疗及预防);

[0056] (18)呼吸、泌尿生殖、胃肠(包含胆道)或血管结构及器官的运动性病症或痉挛;

[0057] (19)手术后发热;

[0058] (20)动脉硬化及相关症状;

[0059] (21)泌尿生殖道疾病,例如尿失禁及相关症状、良性前列腺增生及过度活动性膀胱、肾炎、膀胱炎(间质性膀胱炎);

[0060] (22)病态肥胖症及相关症状;

[0061] (23)神经疾病,例如大脑水肿及血管水肿、大脑痴呆(如例如帕金森氏病(Parkinson's disease)及阿兹海默氏病(Alzheimers disease))、老年痴呆;多发性硬化症、癫痫、颞叶癫痫、抗药性癫痫、中风、重症肌无力、脑及脑膜感染(如脑脊髓炎、脑膜炎)、

HIV以及精神分裂症、妄想症、自闭症、情感病症及抽动病症；

[0062] (24) 与精神分裂症、阿兹海默氏病及其他神经及精神病学病症相关的认知损害。对于阿兹海默氏病，通式(I)化合物也可用作疾病调节剂；

[0063] (25) 工作相关疾病，如肺尘病，包含矽肺、煤肺、石棉肺、石硝沉着病(chalcosis)、鸵鸟毛尘肺、铁质沉着病、硅肺病、烟草尘肺及棉屑沉着病；

[0064] (26) 各种其他疾病状态及病况，如癫痫、败血性休克(例如作为抗血容量减少和/或抗降血压剂)、败血症、骨质疏松症、良性前列腺增生及过度活动性膀胱、肾炎、搔痒性皮炎、白斑病、呼吸道、泌尿道、胃肠或血管区域处的内脏运动紊乱、伤口、过敏性皮肤反应、混合型血管及非血管综合征、与细菌感染或创伤、中枢神经系统损伤、组织损坏及手术后发热相关的败血性休克、与搔痒相关的综合征；

[0065] (27) 焦虑、抑郁症、癫痫、冲动、其中失调冲动起作用的病况、神经性厌食症、狂食症、药物滥用(例如可卡因(cocaine))、酒精滥用、尼古丁(nicotine)滥用、边缘性人格病症、注意力缺乏及过动症及神经退化性疾病(例如痴呆、阿兹海默氏病及帕金森氏疾病)。情感病症的治疗包含双向情感病症(例如躁狂-抑郁性精神病)、极端精神病状态(例如躁狂症)及对其正寻求行为稳定的过度情绪波动。焦虑状态的治疗包含广泛性焦虑以及社交焦虑、惧空旷症及特征在于社交退缩的那些行为状态、例如负性症状；

[0066] (28) 涉及病理性血管增生的疾病，例如血管生成、再狭窄、平滑肌增生、内皮细胞增生及新血管出芽或需要活化新生血管的病况。血管生成性疾病可系例如年龄相关的黄斑点退化或与手术程序(例如动脉血管手术及AV分流器)相关的血管增生。其他可能用途为治疗动脉硬化、斑块新生血管、肥厚性心肌病、心肌血管生成、瓣膜疾病、心肌梗塞、冠状动脉侧支、大脑侧支及缺血性四肢血管生成；

[0067] (29) 炎性和纤维变性肝病，包括胰岛素抵抗、非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化、肝细胞癌、原发性胆汁性肝硬变、原发性硬化性胆管炎、酒精性肝病、药物诱导的肝损伤、病毒性肝炎。

[0068] 根据另一实施方案，本发明化合物可用于治疗和/或预防神经性疼痛。

[0069] 另一方面为使用本发明化合物来治疗和/或预防疼痛。

[0070] 本发明也涉及使用这些化合物来治疗与选自以下的疾病或病况相关的神经性疼痛：糖尿病性周围神经病变、腰骶神经根病及疱疹后神经痛。

[0071] 本发明的另一方面为治疗和/或预防如上文所提及疾病或病况的方法，该方法包括向人类给药有效量的本发明化合物。

[0072] 本发明也涉及作为药剂的本发明化合物。

[0073] 此外，本发明涉及使用这些化合物来治疗和/或预防其中活化大麻素受体2具有治疗益处的疾病、病症或病况。

[0074] 本发明化合物每天可施用的剂量范围通常为1mg至1000mg、优选5mg至800mg、更佳25mg至500mg。每一剂量单元可方便地含有1mg至1000mg、优选25mg至500mg。

[0075] 当然，实际药用有效量或治疗剂量将根据本领域技术人员已知的要素，例如患者的年龄及体重、给药途径及疾病严重程度而定。在任何情形下，以允许基于患者的独特病况递送药用有效量的剂量及方式给药组合。

[0076] 药物组合物

[0077] 适于给予本发明化合物的制剂将为本领域技术人员所明了且包含例如锭剂、丸剂、胶囊、栓剂、菱形锭剂、口含锭、溶液、糖浆、酏剂、药囊、可注射剂、吸入物、粉剂等。药用活性化合物的含量应介于作为整体的组合物的0.1wt.-%至95wt.-%、优选5.0wt.-%至90wt.-%范围内。

[0078] 适宜锭剂可通过例如混合一或多种本发明化合物与已知赋形剂(例如惰性稀释剂、载剂、崩解剂、佐剂、表面活性剂、黏合剂和/或润滑剂)来获得。这些锭剂也可由若干层组成。

[0079] 组合疗法

[0080] 本发明化合物可与业内已知与任一适应症的治疗结合使用的其他治疗选择组合，这些适应症的治疗在本发明的目标内。

[0081] 认为适于与本发明治疗组合的这些治疗选择尤其为：

[0082] -包含COX-2抑制剂的非类固醇抗发炎药物(NSAID)；

[0083] -阿片剂(opiate)受体激动剂；

[0084] -内源性大麻素途径的大麻素激动剂或抑制剂

[0085] -生长抑制素受体激动剂

[0086] -钠通道阻断剂；

[0087] -N型钙通道阻断剂；

[0088] -5-羟色胺能及去甲肾上腺素能调节剂；

[0089] -皮质类固醇；

[0090] -组胺H1、H2、H3及H4受体拮抗剂；

[0091] -质子泵抑制剂；

[0092] -白三烯拮抗剂及5-脂肪加氧酶抑制剂；

[0093] -局部麻醉剂；

[0094] -VR1激动剂及拮抗剂；

[0095] -烟碱酸乙酰胆碱受体激动剂；

[0096] -P2X3受体拮抗剂；

[0097] -NGF激动剂及拮抗剂或抗NGF抗体；

[0098] -NK1及NK2拮抗剂；

[0099] -缓激肽B1拮抗剂

[0100] -CCR2拮抗剂

[0101] -iNOS或nNOS或eNOS抑制剂

[0102] -NMDA拮抗剂；

[0103] -钾通道调节剂；

[0104] -GABA调节剂；

[0105] -mGluR拮抗剂及调节剂；

[0106] -5-羟色胺能及去甲肾上腺素能调节剂；

[0107] -抗偏头痛药物；

[0108] -神经性疼痛药物，例如普瑞巴林(pregabalin)或度洛西汀(duloxetine)。

[0109] 在这些治疗选择的以下代表性实例中应给予：

[0110] • 包含COX-2抑制剂的非类固醇抗发炎药物(NSAID)：丙酸衍生物(阿明洛芬(alminoprofen)、苯噁洛芬(benoxaprofen)、布氯酸(bucloxic acid)、卡洛芬(carprofen)、吩胡吩(fenhufen)、非诺洛芬(fenoprofen)、氟比洛芬(flubiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、吲哚洛芬(indoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、米洛芬(mioprofen)、萘普生(naproxen)、奥沙普秦(oxaprozin)、吡洛芬(pirprofen)、普拉洛芬(pranoprofen)、舒洛芬(suprofen)、噻洛芬酸(tiaprofenic acid)及硫噁洛芬(tioxaprofen))、乙酸衍生物(吲哚美辛(indomethacin)、阿西美辛(acemetacin)、阿氯芬酸(alclofenac)、环氯茚酸(clidanac)、双氯芬酸(diclofenac)、芬氯酸(fenclofenac)、芬克洛酸(fenclozic acid)、芬替酸(fentiazac)、呋罗芬酸(furofenac)、异丁芬酸(ibufenac)、伊索克酸(isoxepac)、奥匹酸(oxpinac)、舒林酸(sulindac)、硫平酸(tiopinac)、妥美汀(tolmetin)、齐多美辛(zidometacin)及左美酸(zomepirac))、芬那酸(fenamic acid)衍生物(甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、甲芬那酸(mefenamic acid)及托芬那酸(tolfenamic acid))、联苯-甲酸衍生物、奥昔康(oxicam)(伊索昔康(isoxicam)、美洛昔康(meoxicam)、吡罗昔康(pirosxicam)、舒多昔康(sudoxicam)及替诺昔康(tenoxicam))、水杨酸盐(乙酰基水杨酸、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)及布他酮(pyrazolones)(阿扎丙宗(apazone)、贝呱洛隆(bezpiperylon)、非普拉宗(feprazole)、莫非布宗(mofebutazone)、羟保泰松(oxyphenbutazone)、保泰松(phenylbutazone))及考昔类(coxib)(塞来考昔(celecoxib)、维拉考昔(valecoxib)、罗非考昔(rofecoxib)及依托考昔(etoricoxib))及诸如此类；

[0111] • 抗病毒药物，如阿昔洛韦(acyclovir)、特洛韦(tenvir)、普拉康纳利(pleconaril)、帕拉米韦(peramivir)、泊库萨诺(pocasanol)及诸如此类。

[0112] • 抗生素药物，如庆大霉素(gentamicin)、链霉素(tenvir)、格尔德霉素(geldanamycin)、多尼培南(doripenem)、头孢力新(cephalexin)、头孢可若(cefaclor)、头孢兹秦(ceftazichine)、头孢吡肟(cefepime)、红霉素、万古霉素、氨曲南(aztreonam)、阿莫西林(amoxicillin)、枯草菌素、依诺沙星(enoxacin)、甲磺米隆(mafenide)、去氧羟四环素(doxycycline)、氯霉素(chloramphenicol)及诸如此类；

[0113] • 阿片剂受体激动剂：吗啡(morphine)、丙氧芬(propoxyphene)、达尔丰(Darvon)、曲马多(tramadol)、丁丙诺啡(buprenorphin)及诸如此类；

[0114] • 糖皮质类固醇，例如倍他米松(bethamethasone)、布地奈德(budesonide)、地塞米松(dexamethasone)、氢化可体松(hydrocortisone)、甲基泼尼松龙(methylprednisolone)、泼尼松龙(prednisolone)、泼尼松(prednisone)、安西诺隆(triamcinolone)及地夫可特(deflazacort)；免疫阻抑、免疫调节或细胞生长抑制药物，包含(但不限于)羟基氯喹(hydroxychlorquine)、D-青霉胺、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、金诺芬(auranofin)、金巯基嘌呤、他克莫司(tacrolimus)、西罗莫司(sirolimus)、麦考酚酸吗乙酯(mycophenolate mofetil)、环孢素、来氟米特(lefloxacin)、胺甲喋呤、硫唑嘌呤、环磷酰胺及乙酸格拉默(glatirameracetate)及诺肖林(novantrone)、芬戈莫德(fingolimod,FTY720)、米诺环素(minocycline)及沙立度胺(thalidomide)及诸如此类；

[0115] • 抗TNF抗体或TNF受体拮抗剂，例如(但不限于)依那西普(Etanercept)、英夫利昔单抗(Infliximab)、阿达木单抗(Adalimumab,D2E7)、CDP 571及Ro 45-2081(来那西普(Lenercept))或针对靶的生物剂，例如(但不限于)CD-4、CTLA-4、LFA-1、IL-6、ICAM-1、C5及

那他珠单抗(Natalizumab)及诸如此类;

- [0116] • IL-1受体拮抗剂,例如(但不限于)阿那白滞素(Kineret);
- [0117] • 钠通道阻断剂:卡巴氮平(carbamazepine)、美西律(mexiletine)、乐命达(lamotrigine)、提克汀(tectin)、拉科酰胺(lacosamide)及诸如此类。
- [0118] • N型钙通道阻断剂:齐考诺肽(Ziconotide)及诸如此类;
- [0119] • 5-羟色胺能及去甲肾上腺素能调节剂:帕罗西汀(paroxetine)、度洛西汀(duloxetine)、克罗尼啶(clonidine)、安米替林(amitriptyline)、西酞普兰(citalopram);
- [0120] • 组胺H1受体拮抗剂:溴苯那敏(bromopheniramine)、氯苯那敏(chlorpheniramine)、右氯苯那敏(dexchlorpheniramine)、曲普利啶(triprolidine)、氯马斯汀(clemastine)、苯海拉明(diphenhydramine)、二苯拉林(diphenylpyraline)、曲吡那敏(tripeleannamine)、羟嗪(hydroxyzine)、甲呲咯嗪(methdilazine)、异丙嗪(promethazine)、三甲泼拉嗪(trimethazine)、阿扎他啶(azatadine)、赛庚啶(cyproheptadine)、安他唑啉(antazoline)、非尼拉敏(pheniramine)、吡拉明(pyridamine)、阿司咪唑(astemizole)、特非那定(terfenadine)、氯雷他定(loratadine)、西替利嗪(cetirizine)、地氯雷他定(desloratadine)、非索那定(fexofenadine)及左西替利嗪(levocetirizine)及诸如此类;
- [0121] • 组胺H2受体拮抗剂:西咪替丁(cimetidine)、法莫替丁(famotidine)及雷尼替丁(ranitidine)及诸如此类;
- [0122] • 组胺H3受体拮抗剂:西普昔凡(ciproxifan)及诸如此类
- [0123] • 组胺H4受体拮抗剂:硫丙脒胺(thioperamide)及诸如此类
- [0124] • 质子泵抑制剂:奥美拉唑(omeprazole)、泮托拉唑(pantoprazole)及埃索美拉唑(esomeprazole)及诸如此类;
- [0125] • 白三烯拮抗剂及5-脂肪加氧酶抑制剂:扎鲁司特(zafirlukast)、孟鲁司特(mon-telukast)、普仑司特(pranlukast)及齐留通(zileuton)及诸如此类;
- [0126] • 局部麻醉剂,例如安布索(ambroxol)、利多卡因(lidocaine)及诸如此类;
- [0127] • 钾通道调节剂,如瑞替加宾(retigabine);
- [0128] • GABA调节剂:拉科酰胺(lacosamide)、培盖伯林(pregabalin)、加巴喷丁(gabapentin)及诸如此类;
- [0129] • 抗偏头痛药物:舒马曲坦(sumatriptan)、左米曲坦(zolmitriptan)、那拉曲坦(naratriptan)、依来曲普坦(eletriptan)、特卡格特(telcegepept)及诸如此类;
- [0130] • NGF抗体,例如RI-724及诸如此类。
- [0131] 组合疗法也可利用新的治疗疼痛的原理。
- [0132] 化合物的组合优选为协同组合。如例如Chou及Talalay,Adv.EnzymeRegul.22:27-55(1984)所阐述的协同作用发生在化合物以组合给予时的效应大于化合物作为单一药剂单独给予时的加和效应时。通常,协同效应在化合物的次最优浓度下最清晰展示。协同作用可就与个别组份相比组合的较低细胞毒性、增加的药理学效应或一些其他有益效应而言。
- [0133] 实验部分
- [0134] 缩写列表

[0135]	RT	室温
[0136]	BOC	叔丁氧基-羰基-
[0137]	EI-MS	电子诱导的质谱
[0138]	ESI-MS	电喷雾电离质谱
[0139]	aq.	水溶液
[0140]	MS	质谱
[0141]	MeOH	甲醇
[0142]	EtOH	乙醇
[0143]	EE	乙酸乙酯
[0144]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0145]	DCM	二氯甲烷
[0146]	TBME	叔丁基甲基醚
[0147]	THF	四氢呋喃
[0148]	Me-THF	甲基-四氢呋喃
[0149]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0150]	HATU	N,N,N',N'-四甲基-o-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐
[0151]	Rt	滞留时间
[0152]	d	天
[0153]	sat.	饱和
[0154]	ACN	乙腈
[0155]	TFA	三氟乙酸
[0156]	HPLC方法:	
[0157]	方法名称:	A
[0158]	管柱:	Xbridge C18, 4.6×30mm, 3.5μm
[0159]	管柱供应商:	Waters
[0160]		
[0161]		

梯度/溶剂 时间[min]	溶 剂 [H ₂ O, 0.1%NH ₃]%	溶剂[ACN]%	流速 [mL/min]	温度 [°C]
0.0	97	3	5	60
0.2	97	3	5	60
1.6	0	100	5	60
1.7	0	100	5	60

- [0162] 方法名称: B
 [0163] 管柱: Sunfire C18, 2.1×30mm, 2.5μm
 [0164] 管柱供应商: Waters

[0165]

梯度/溶剂 时间[min]	溶 剂 [H ₂ O, 0.1%TFA]%	溶剂[ACN]%	流速 [mL/min]	温度 [°C]
0.0	99	1	1.5	60
0.02	99	1	1.5	60
1.00	0	100	1.5	60
1.10	0	100	1.5	60

[0166] 方法名称: C

[0167] 管柱: XBridge C18, 4.6×30mm, 3.5μm

[0168] 管柱供应商: Waters

[0169]

梯度/溶剂 时间[min]	溶 剂 [H ₂ O, 0.1%NH ₃]%	溶剂[甲醇]%	流速 [mL/min]	温度 [°C]
0.0	95	5	4	60
0.15	95	5	4	60

[0170]

1.7	0	100	4	60
2.1	0	100	4	60

[0171] 方法名称: D

[0172] 管柱: StableBond C18, 4.6×30mm, 3.5μm

[0173] 管柱供应商: Agilent

[0174]

梯度/溶剂 时间[min]	溶 剂 [H ₂ O, 0.1%TFA]%	溶剂[甲醇]%	流速 [mL/min]	温度 [°C]
0.0	95	5	4	60
0.15	95	5	4	60
1.7	0	100	4	60
2.1	0	100	4	60

[0175] 方法名称: E

[0176] 管柱: XBridge C18, 4.6×30mm, 3.5μm

[0177] 管柱供应商: Waters

[0178]

梯度/溶剂 时间[min]	溶 剂 [H ₂ O, 0.1%NH ₃]%	溶剂[ACN]%	流速 [mL/min]	温度 [°C]
0.0	95	5	4	60
0.15	95	5	4	60
1.7	0	100	4	60
2.25	0	100	4	60

[0179] 方法名称: F

[0180] 管柱: Sunfire C18, 3×30mm, 2.5μm

[0181] 管柱供应商: Waters

[0182]

梯度/溶剂 时间[min]	溶 剂 [H ₂ O, 0.1%TFA]%	溶剂[ACN]%	流速 [mL/min]	温度 [°C]
0.0	97	3	2.2	60
0.20	97	3	2.2	60
1.20	0	100	2.2	60
1.25	0	100	3	60
1.40	0	100	3	60

[0183] 方法名称: G

[0184] 管柱: Sunfire C18, 4.6×30mm, 3.5μm

[0185] 管柱供应商: Waters

[0186] 装置描述: Agilent 1100, 具有DAD、Waters自动取样器及MS-检测器

[0187]

梯度/溶剂 时间[min]	溶 剂 [H ₂ O, 0.1%TFA]%	溶剂[ACN]%	流速 [mL/min]	温度 [°C]
0.0	98	2	2.5	60
1.5	0	100	2.5	60
1.8	0	100	2.5	60

[0188] 方法名称: H

[0189] 管柱: XBridge C18, 3.0×30mm, 2.5μm

[0190] 管柱供应商: Waters

[0191] 装置描述: Waters Acquity, 具有DA-及MS-检测器及CTC自动取样器

[0192]

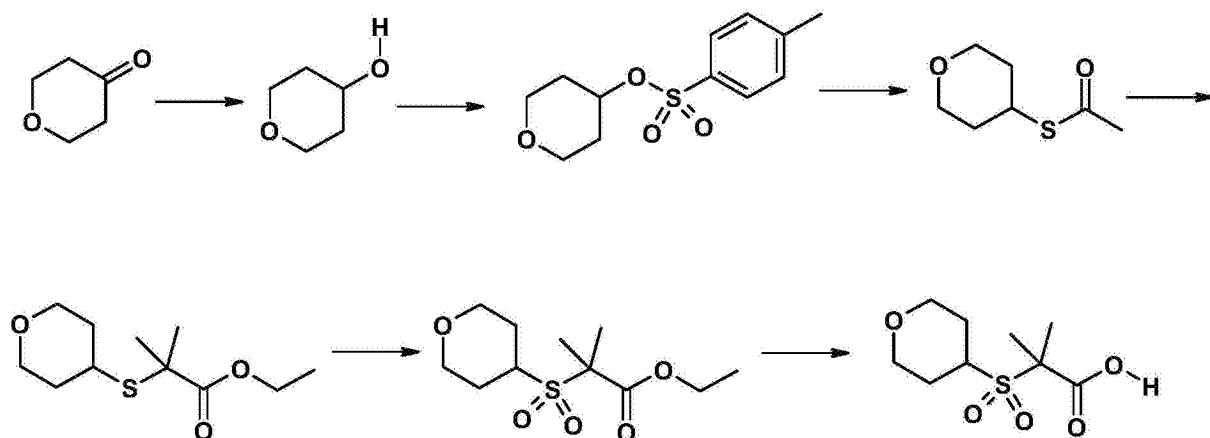
梯度/溶剂 时间[min]	溶 剂 [H ₂ O, 0.1%NH ₃]%	溶剂[ACN]%	流速 [mL/min]	温度 [°C]
0.0	98	2	2.0	60
1.2	0	100	2.0	60
1.4	0	100	2.0	60

[0193] 中间体的制备

[0194] 中间体1:2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-磺酰基)-丙酸

[0195] 关于其他分析数据:参见WO2010036630

[0196]



[0197] 步骤1: 四氢吡喃-4-醇

[0198] 在氮气气氛下,向THF (150mL) 中的75g (0.75mol) 四氢吡喃-4-酮添加28.4g (0.75mol) LiAlH₄于THF (600mL) 中的悬浮液,藉助冰浴将温度维持在30°C以下。然后将反应物升温至室温且搅拌5小时。通过添加饱和NH₄Cl水溶液骤冷反应物直至停止起泡。通过Celite®过滤移除所得沉淀且用THF (150mL) 洗涤。在减压下浓缩滤液以提供71.1g四氢吡喃-4-醇。产率:92%。

[0199] 步骤2: 甲苯-4-磺酸四氢吡喃-4-基酯

[0200] 在10°C下向吡啶 (1.5L) 中的133g (1.31mol) 四氢吡喃-4-醇逐份添加373g (1.95mol) 对甲苯磺酰氯。完成添加后,将反应物升温至室温且搅拌18小时。将反应物倾倒至HCl水溶液/冰的搅拌混合物上。通过过滤分离所得沉淀且溶解于DCM (1L) 中。用1M HCl水溶液 (1L) 洗涤有机层,然后用饱和NaHCO₃水溶液 (1L) 洗涤,且然后经Na₂SO₄干燥。过滤且在减压下浓缩滤液,获得300g甲苯-4-磺酸四氢吡喃-4-基酯。产率:90%;ESI-MS:257 [M+H]⁺

[0201] 步骤3: 硫代乙酸S-(四氢-吡喃-4-基) 酯

[0202] 在室温下向DMF (3L) 中的300g (1.175mol) 甲苯-4-磺酸四氢吡喃-4-基酯添加268g (2.35mol) 硫代乙酸钾,然后添加催化量的NaI (0.12g, 10mol%)。完成添加后,将反应物加热至50°C并保持20小时。将反应混合物于TBME (3L) 与水 (3L) 之间分配,用TBME (2L) 萃取水层,然后用NaCl饱和且再用TBME (2×2L) 萃取。经Na₂SO₄干燥合并的有机萃取物,过滤且在减

压下移除溶剂,以提供153g 硫代乙酸S-(四氢-吡喃-4-基) 酯。产率:81% ;ESI-MS:161 [M+H]⁺

[0203] 步骤4:2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-基硫基)-丙酸乙基酯

[0204] 用氮气将153g (0.96mol) 硫代乙酸S-(四氢-吡喃-4-基) 酯于EtOH (3.5L) 中的溶液脱气0.5小时,且添加125g (2.23mol) KOH。然后经0.5小时添加250mL (1.68mol) α-溴异丁酸乙基酯于EtOH (1L) 中的溶液,在此期间将温度升高至40℃。在室温下在氮气气下将反应物搅拌18小时。过滤反应混合物,用EtOH (0.5L) 洗涤固体,且在减压下浓缩滤液。将粗材料干装载至二氧化硅上且通过干式急骤管柱层析(二氧化硅,洗脱剂:正庚烷、2%-10%EE) 纯化,以提供158g 2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-基硫基)-丙酸乙基酯。产率:71% ;ESI-MS:233 [M+H]⁺

[0205] 步骤5:2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-磺酰基)-丙酸乙基酯

[0206] 经50分钟向二噁烷/水 (4/1, 1.6L) 中的158g (0.68mol) 2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-基硫基)-丙酸乙基酯逐份添加835g (1.35mol) OXONE®。在室温下将反应混合物搅拌18小时。通过过滤移除固体且用二噁烷 (1L) 洗涤。在减压下浓缩合并的滤液。将残余物溶解于EE (1.5L) 中且用水 (1L) 洗涤。经Na₂SO₄干燥有机层,过滤且在减压下移除溶剂,以提供166g 2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-磺酰基)-丙酸乙基酯。产率:92% ;ESI-MS:265 [M+H]⁺

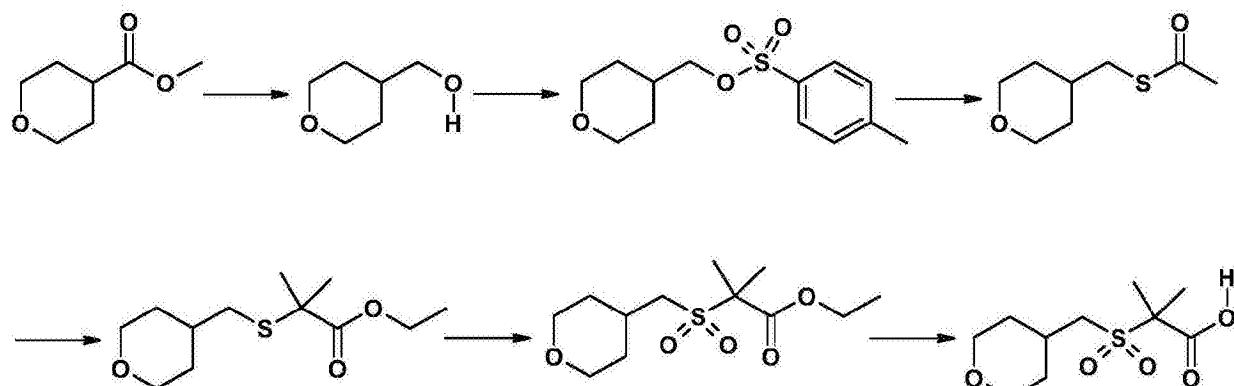
[0207] 步骤6:2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-磺酰基)-丙酸

[0208] 经20分钟向THF/水 (4/1, 1.66L) 中的166g (0.63mol) 2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-磺酰基)-丙酸乙基酯逐份添加50.5g (1.26mol) NaOH颗粒。在室温下将反应物搅拌2.5天。在减压下移除有机溶剂,且用水 (2L) 稀释水性残余物并用DCM (2L) 洗涤。用浓HCl将水层酸化至pH 1-2,且然后用DCM (3×2L) 萃取。用NaCl进一步饱和酸性水层,且再用DCM (6×2L) 萃取。在减压下浓缩合并的有机萃取物,以获得123g 2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-磺酰基)-丙酸。产率:83% ;ESI-MS:235 [M+H]⁻

[0209] 中间体2:2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-基甲磺酰基)-丙酸

[0210] 关于其他分析数据:参见W02010036630

[0211]



[0212] 步骤1:(四氢-吡喃-4-基)-甲醇

[0213] 在氮气气下,向THF (200mL) 中的250mL LiAlH₄ (于THF中的2.3M溶液,0.58mol) 逐滴添加130mL (0.974mol) 四氢-吡喃-4-甲酸甲基酯于THF (900mL) 中的溶液。使用冰浴将温度保持在40℃-45℃。完成添加后,在室温下将反应物搅拌1.5小时。在冰浴中冷却反应物且

通过添加水(22mL)、15%NaOH水溶液(21mL)及水(66mL)来骤冷。通过Celite®过滤移除所得沉淀且用THF(300mL)冲洗。在减压下浓缩滤液,以提供102.5g(四氢-吡喃-4-基)-甲醇。产率:91%

[0214] 步骤2:甲苯-4-磺酸四氢-吡喃-4-基甲基酯的合成

[0215] 如以下参考文献合并的改编所阐述制备:Radziszewski, J. G. 等人J.Am.Chem.Soc.1993,115,8401。

[0216] 向2-甲基四氢呋喃(190mL)中的97g(810mmol)(四氢-吡喃-4-基)-甲醇添加165mL50%NaOH水溶液。在冷却的同时向此搅拌悬浮液逐滴添加对甲苯-磺酰氯(283g,1.46mol)于2-甲基四氢呋喃(280mL)中的溶液。在30°C-35°C下将反应物搅拌18小时。将悬浮液倾倒至冰水(280mL)与HCl水溶液(37%,203mL)的混合物中。添加甲基环己烷(1.4L)及其他冰水(0.2L)后,在冰浴中将反应混合物搅拌2小时。通过过滤分离所得结晶沉淀,且用甲基环己烷(0.5L)及水(0.5L)洗涤。在减压下在40°C下干燥,获得216g甲苯-4-磺酸四氢-吡喃-4-基甲基酯。产率:99%;ESI-MS:271 [M+H]⁺

[0217] 步骤3:硫代乙酸S-(四氢-吡喃-4-基甲基)酯

[0218] 如以下参考文献的改编所阐述来制备:Watson, R. J. 等人Tetrahedron Lett. 2002, 43, 683-685。

[0219] 向甲基异丁基酮(1.6L)中的224g(0.83mol)甲苯-4-磺酸四氢-吡喃-4-基甲基酯添加189g(1.66mol)硫代乙酸钾。在70°C下将悬浮液搅拌4.5小时。将反应混合物冷却至室温且添加水(1.8L)。用10%K₂CO₃水溶液(1.8L)及水(1L)洗涤有机层。经由Celite®(20g)、活性炭(20g)及Na₂SO₄(20g)过滤有机层,且在减压下浓缩滤液。将残余油状物与甲基环己烷(200mL)及正庚烷(250mL)共沸,以提供138g硫代乙酸S-(四氢-吡喃-4-基甲基)酯。产率:96%;ESI-MS:175 [M+H]⁺

[0220] 步骤4:2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-基甲磺酰基)-丙酸乙基酯

[0221] 在氮气氛下,将甲苯(500mL)中的90g(516mmol)硫代乙酸S-(四氢-吡喃-4-基甲基)酯于冰浴中冷却。添加乙醇钠于EtOH中的溶液(21%,231mL)且将反应物搅拌50分钟。然后添加76mL(516mmol)α-溴异丁酸乙基酯并将反应物搅拌1小时。向反应混合物添加冰乙酸(8.9mL)及水(500mL)。分离有机层且用水(500mL)洗涤。向3颈圆底烧瓶中装填水(500mL)、OOXONE®(477g,775mmol)及四丁基硫酸氢铵(5g,15mmol),且添加有机层。在室温下将反应混合物搅拌2天。通过过滤移除固体且分离各滤液层。用水(2×500mL)洗涤有机层。在减压下移除溶剂且进一步与甲苯共沸,以获得125g 2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-基甲磺酰基)-丙酸乙基酯。产率:87%;ESI-MS:279 [M+H]⁺

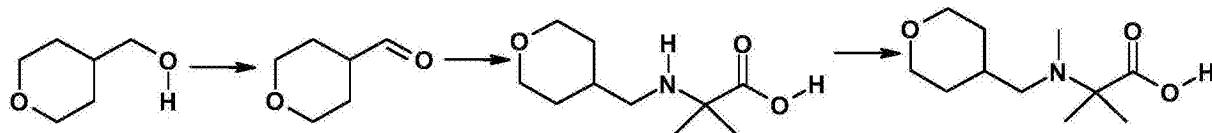
[0222] 步骤5:2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-基甲磺酰基)-丙酸

[0223] 向THF(450mL)中的123g(0.44mol)2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-基甲磺酰基)-丙酸乙基酯添加663mL 2M NaOH水溶液(1.33mol)。在室温下将反应物搅拌1小时。向反应混合物添加TBME(1.25L),且分离各层。在冰浴中冷却水层且然后用37%HCl水溶液(123mL)酸化。通过过滤分离所得沉淀,用水(200mL)洗涤且在减压下在50°C下干燥,以提供101g 2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-基甲磺酰基)-丙酸。产率:91%;ESI-MS:251 [M+H]⁺

[0224] 中间体3:2-甲基-2-[甲基-(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-丙酸的合成

[0225] 关于其他分析数据:参见W02010036630

[0226]



[0227] 步骤1:四氢-吡喃-4-甲醛

[0228] 在20℃下,向DCM(50mL)中的5.00g(43.0mmol)(四氢-吡喃-基)-甲醇添加67mg 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基(0.43mmol)、9.04g(108mmol)NaHCO₃于水(70mL)中的溶液及512mg(4.30mmol)溴化钾。在冰浴中将悬浮液冷却至4℃。然后在35分钟内添加23.5mL次氯酸钠溶液(10%-15%游离氯;47.4mmol)。在4℃-9℃下将悬浮液搅拌30分钟且再搅拌45分钟以达到17℃。在15分钟内添加4.80mL次氯酸钠(10%-15%游离氯)。在室温下将反应物搅拌16小时。过滤悬浮液,且分离各层。用50mL DCM洗涤水层,用50mL水洗涤合并的有机层。在减压下移除溶剂以提供3.00g四氢-吡喃-4-甲醛。产率:61%;ESI-MS:113[M+H]⁻

[0229] 步骤2:2-甲基-2-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-丙酸

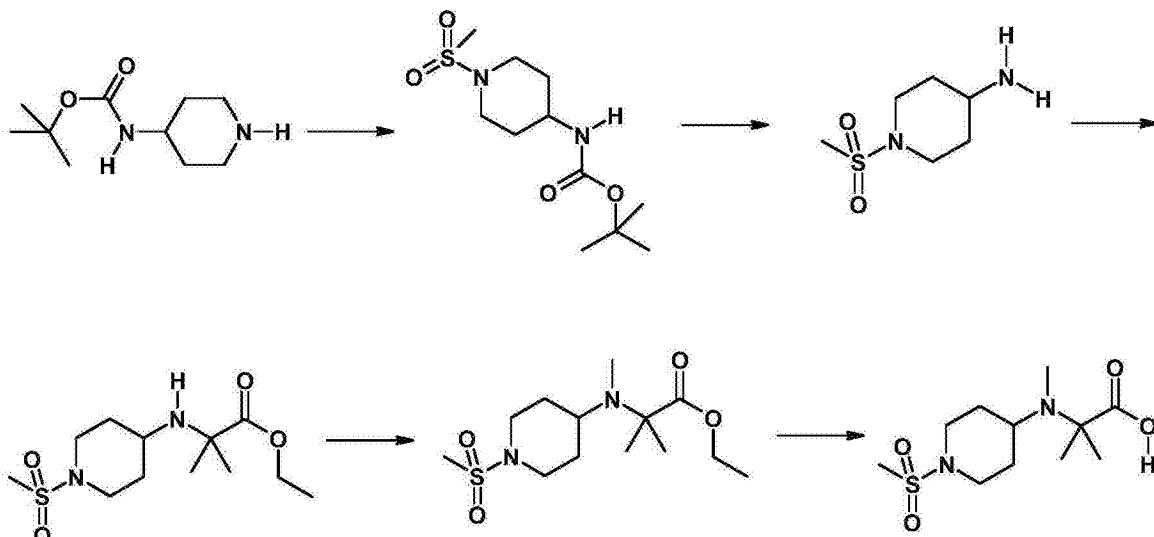
[0230] 在室温下,向10mL MeOH中的0.90g(8.76mmol)2-氨基-2-甲基-丙酸添加1.00g(8.76mmol)四氢-吡喃-4-甲醛。25分钟后,添加Pd(OH)₂(310mg,w=20%)。在50℃及2757kPa氢压力下将反应物搅拌18小时。添加10mL乙腈及20mL水,经由硅藻土过滤以移除触媒,且用水洗涤。在减压下移除溶剂以获得1.62g粗产物,将该粗产物自MeOH及水重结晶以提供1.24g 2-甲基-2-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-丙酸。产率:70%;ESI-MS:202[M+H]⁺

[0231] 步骤3:2-甲基-2-[甲基-(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-丙酸

[0232] 将1.00g(4.97mmol)2-甲基-2-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-丙酸悬浮于20mLEtOH中。添加350mg Pd(OH)₂(0.50mmol,w=20%),然后添加0.74mL甲醛(9.88mmol;37%于水中)。在100℃及2916kPa氢压力下将悬浮液搅拌24小时。经由硅藻土过滤反应混合物且用EtOH洗涤。在减压下移除溶剂,以提供0.90g 2-甲基-2-[甲基-(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-丙酸。产率:84%;ESI-MS:216[M+H]⁺

[0233] 中间体4:2-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙酸的合成

[0234]



[0235] 步骤1: (1-甲磺酰基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁基酯

[0236] 将5.00g (25.0mmol) BOC-4-氨基哌啶溶解于吡啶(19.8mL)中,且在冰浴中冷却。缓慢添加2.13mL (27.5mmol) 甲磺酰氯。在室温下将反应物搅拌16小时。用水稀释后,用DCM萃取反应物。用水洗涤有机层,用MgSO₄干燥且过滤。在减压下移除溶剂,以提供6.30g (1-甲磺酰基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁基酯。产率:91%;ESI-MS:279 [M+H]⁺

[0237] 步骤2:1-甲磺酰基-哌啶-4-基胺

[0238] 将6.30g (22.63mmol) (1-甲磺酰基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁基酯溶解于DCM (74mL)中,且添加17.4mL (226mmol) TFA。在室温下将反应物搅拌16小时。在减压下移除溶剂。在40℃下用二乙醚稀释粗产物,过滤沉淀,用水洗涤且干燥。将产物溶解于MeOH中,添加聚合物支撑碳酸氢盐(PL-HCO₃ MP树脂,Agilent Technologies),且将悬浮液搅拌几分钟。过滤树脂且在减压下移除溶剂,以提供4.00g 1-甲磺酰基-哌啶-4-基胺。产率:99%;ESI-MS:179 [M+H]⁺;HPLC (Rt):0.26分钟(方法E)

[0239] 步骤3:2-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氨基)-2-甲基-丙酸乙基酯

[0240] 将2.40g (13.5mmol) 1-甲磺酰基-哌啶-4-基胺溶解于DMF (32.8mL)中。在室温下添加5.58g (40.4mmol) K₂CO₃、3.06mL (20.2mmol) 2-溴异丁酸乙基酯及1.12g (6.73mmol) KI。将反应物搅拌16小时。添加额外2-溴异丁酸乙基酯(3.06mL)及KI(1.12g),且将反应混合物再搅拌16小时。添加水及饱和K₂CO₃水溶液,用EE萃取水层。经MgSO₄干燥合并的有机层且过滤。在减压下移除溶剂以提供粗产物,通过硅胶层析(洗脱剂:EE/MeOH 95/5)纯化该粗产物,以提供0.56g 2-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氨基)-2-甲基-丙酸乙基酯。产率:14%;ESI-MS:293 [M+H]⁺;HPLC (Rt):0.97分钟(方法E)

[0241] 步骤4:2-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙酸乙基酯

[0242] 将0.71g (2.43mmol) 2-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氨基)-2-甲基-丙酸乙基酯溶解于DMF (5.92mL)中。在室温下添加1.51g (10.9mmol) K₂CO₃及227μl (3.64mmol) 碘甲烷。将反应物搅拌2天。添加额外碘甲烷(227μl),且持续搅拌5小时。在减压下移除溶剂。将残余物溶解于EE中,且用饱和NaHCO₃水溶液及盐水洗涤。分离有机层,经MgSO₄干燥,过滤且在减压下移除溶剂,以提供0.76g粗2-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基)-甲基-氨基]-2-甲基-丙酸乙基酯,其未

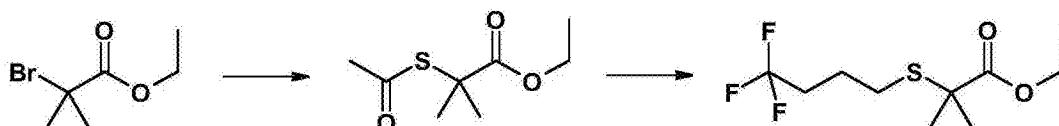
经进一步纯化即使用。ESI-MS: 307 [M+H]⁺; HPLC (R_t) : 1.09分钟 (方法E)

[0243] 步骤5: 2-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基) -甲基-氨基]-2-甲基-丙酸

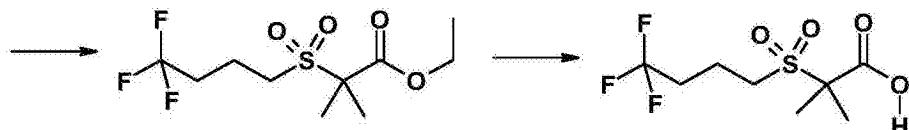
[0244] 将0.76g (2.48mmol) 2-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基) -甲基-氨基]-2-甲基-丙酸乙基酯溶解于EtOH (14.3mL) 中, 且在室温下添加3.72mL (14.9mmol) 4N NaOH。将反应物回流16小时。在减压下移除溶剂, 用水稀释残余物, 且中和至pH 7并冻干。将产物溶解于丙酮中且过滤。在减压下移除溶剂, 以提供0.26g 2-[(1-甲磺酰基-哌啶-4-基) -甲基-氨基]-2-甲基-丙酸。产率: 37%; ESI-MS: 279 [M+H]⁺; HPLC (R_t) : 0.23分钟 (方法D)

[0245] 中间体5: 2-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁烷-1-磺酰基)-丙酸

[0246] 关于其他分析数据: 参见W02010036630



[0247]



[0248] 步骤1: 2-乙酰基硫基-2-甲基-丙酸乙基酯

[0249] 在室温下向α-溴异丁酸乙基酯 (62g, 0.32mol) 于DMF (500mL) 中的溶液添加硫代乙酸钾 (72g, 0.63mol)。将反应物搅拌16小时, 且然后在减压下浓缩。用2M HCl水溶液 (500mL) 稀释残余物且用EE (3×500mL) 萃取。合并有机级分, 用盐水 (300mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。通过二氧化硅上的层析纯化, 用庚烷/DCM洗脱, 提供44g 2-乙酰基硫基-2-甲基-丙酸乙基酯。产率: 73%; ESI-MS: 191 [M+H]⁺

[0250] 步骤2: 2-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁基硫基)-丙酸乙基酯

[0251] 向149g (0.785mol) 2-乙酰基硫基-2-甲基-丙酸乙基酯于EtOH (1.2L, 在氮下脱气1小时) 中的溶液添加169.7g (0.105mol) 甲醇钠, 然后添加150g (0.785mol) 4-溴-1,1,1-三氟-丁烷溶液。将反应物加热至85℃并保持3天。在减压下移除溶剂。将残余物溶解于DCM (1L) 中, 且用饱和NaHCO₃水溶液 (2×1L) 洗涤。经Na₂SO₄干燥有机层, 过滤且在减压下浓缩滤液, 以提供171g 2-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁基硫基)-丙酸乙基酯。产率: 84%; ESI-MS: 259 [M+H]⁺

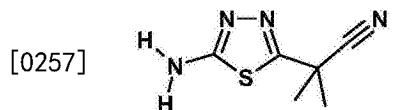
[0252] 步骤3: 2-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁烷-1-磺酰基)-丙酸乙基酯

[0253] 在室温下经0.5小时, 向220g (0.852mol) 2-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁基硫基)-丙酸乙基酯于二噁烷/水 (1/1, 4L) 中的溶液逐份添加1047g (1.703mol) OXONE®。在室温下将反应混合物搅拌18小时。通过过滤移除固体且用二噁烷 (0.5L) 冲洗。在减压下浓缩滤液以移除有机溶剂。用DCM (2×1L) 萃取水性残余物。用饱和NaHCO₃水溶液 (2L) 洗涤合并的有机萃取物, 经Na₂SO₄干燥且过滤。在减压下浓缩滤液, 以提供226g 2-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁烷-1-磺酰基)-丙酸乙基酯。产率: 92%; ESI-MS: 291 [M+H]⁺

[0254] 步骤4: 2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺酰基)-丙酸

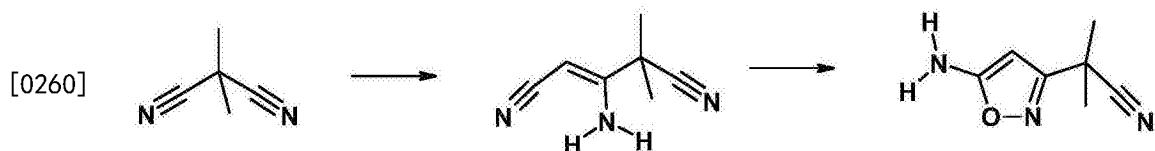
[0255] 经0.5小时向170g (0.59mol) 2-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁烷-1-磺酰基)-丙酸乙基酯于THF (3.4L) 中的溶液逐份添加225.4g (1.76mol) 三甲基硅醇化钾。在室温下将反应物搅拌18小时。用2M HCl水溶液 (2L) 将反应混合物酸化至pH 2, 且用DCM ($2 \times 2\text{L}$) 萃取。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机萃取物且过滤。在减压下浓缩滤液, 以提供143g 2-甲基-2-(3-甲基-丁烷-1-磺酰基)-丙酸。产率: 93%; ESI-MS: 261 [$\text{M}-\text{H}$]⁻

[0256] 中间体6: 2-(5-氨基[1,3,4]噻二唑-2-基)-2-甲基-丙腈



[0258] 将300mg (3.29mmol) 氨硫脲及370mg (3.27mmol) 2-氰基-2-甲基丙酸溶解于二噁烷 (10.0mL) 中, 且加热至90°C。逐滴添加300 μL (3.29mmol) POCl_3 。在90°C下将反应物搅拌1小时, 冷却至室温并用1N HCl及DCM水溶液稀释。分离水层, 添加4N NaOH水溶液以达到pH 8, 且然后用DCM萃取。用盐水洗涤合并的有机层且干燥。在减压下移除溶剂, 以提供180mg 2-(5-氨基[1,3,4]噻二唑-2-基)-2-甲基-丙腈。产率: 32%; ESI-MS: 169 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; HPLC (Rt): 0.24分钟(方法B)

[0259] 中间体7: 2-(5-氨基-异噁唑-3-基)-2-甲基-丙腈



[0261] 步骤1: 3-氨基-4,4-二甲基-戊-2-烯二腈

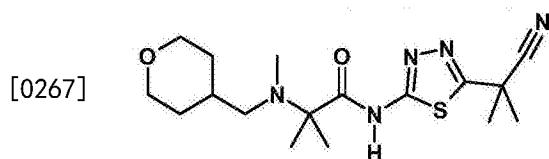
[0262] 在40°C下在氩气下, 将叔戊醇钾于甲苯 (25%, 11.8mL, 23mmol) 中的溶液缓慢添加至2,2-二甲基-丙二腈 (2.0g, 21mmol) 及乙腈 (1.2mL, 23mmol) 于甲苯 (20mL) 中的溶液中。在40°C下将反应混合物搅拌2小时且然后冷却至12°C。添加水 (5mL) 并在20°C下将混合物搅拌15分钟且在2°C下搅拌30分钟。过滤, 用冷水 (10mL) 洗涤并在真空下干燥, 提供2.30g 3-氨基-4,4-二甲基-戊-2-烯二腈。产率: 80%; ESI-MS: 136 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; ¹H-NMR (DMSO-d6): 1.5ppm、4.1ppm、6.8ppm。

[0263] 步骤2: 2-(5-氨基-异噁唑-3-基)-2-甲基-丙腈

[0264] 向MeOH (150mL) 中的3-氨基-4,4-二甲基-戊-2-烯二腈 (10.0g, 74mmol) 添加 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (10.0g, 144mmol)。在40°C下将混合物搅拌7小时, 浓缩, 悬浮于乙酸异丙基酯 (100mL) 中, 且用4N NaOH水溶液 ($2 \times 100\text{mL}$) 及盐水 (50mL) 洗涤。浓缩萃取的有机层, 以提供7.40g 2-(5-氨基-异噁唑-3-基)-2-甲基-丙腈。产率: 66%; ESI-MS: 152 [$\text{M}+\text{H}$]⁺; ¹H-NMR (DMSO-d6): 1.6ppm、5.1ppm、6.8ppm。

[0265] 本发明化合物的制备

[0266] 实施例7:N-[5-(氰基-二甲基-甲基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-2-甲基-2-[甲基-(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-丙酰胺



[0268] 向DMF (3mL) 中的270mg (1.25mmol) 2-甲基-2-[甲基-(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-丙酸(中间体3)添加450μL (2.58mmol) DIPEA及480mg (1.26mmol) HATU。在第二烧瓶中, 将110mg 氢化钠(于油中的60%分散液; 2.75mmol) 添加至DMF (3mL) 中的215mg (1.27mmol) 2-(5-氨基[1,3,4]噻二唑-2-基)-2-甲基-丙腈(中间体6) 中。10分钟后, 将此混合物添加至活化酸中。将反应混合物再搅拌30分钟, 然后过滤且通过HPLC-MS纯化, 以提供50mg N-[5-(氨基-二甲基-甲基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-2-甲基-2-[甲基-(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-丙酰胺。

[0269] 产率: 11%; ESI-MS: 366 [M+H]⁺; HPLC (R_t): 0.84分钟(方法A); ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d6): 0.92-1.04 (m, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.68-1.76 (m, 3H), 1.83 (s, 6H), 2.09 (d, J=6.53Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 3.23-3.33 (m, 4H), 3.79 (dd, J=11.6, 3.5Hz, 2H), 11.55 (s, 1H) ppm。

[0270] 以下实施例以与上述程序类似的方式制备。

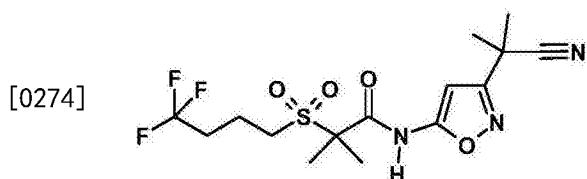
[0271]

实 施 例	结 构	产 率 (%)	ESI-MS [M+H] ⁺	HPLC (R _t)	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d6):
8		6	429	0.32 分 钟 (方 法 B)	1.30 (s, 6H), 1.60-1.79 (m, 4H), 1.83 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.50-2.63 (m, 1H) 2.65-2.74 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 2H), 11.80 (s, 1H) ppm.

[0272]

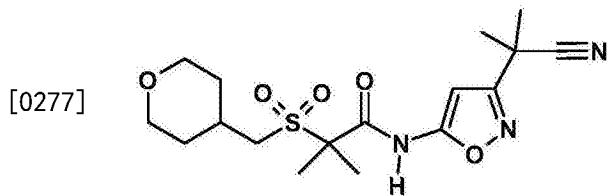
4		16	349	0.74 分 钟 (方 法 H)	0.91-1.04 (m, 2H), 1.19 (s, 6H), 1.68-1.75 (m, 3H), 1.69 (s, 6H), 2.05 (d, J=6.38Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.24-3.30 (m, 2H), 3.81 (dd, J= 11.4, 3.6 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 10.9 (s, 1H) ppm.
5		30	412	0.66 分 钟 (方 法 H)	1.25 (s, 6H), 1.62-1.78 (m, 4H), 1.69 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.65-2.74 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 11.15 (s, 1H) ppm.

[0273] 实施例1:N-[3-(氰基-二甲基-甲基)-异噁唑-5-基]-2-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁烷-1-磺酰基)-丙酰胺



[0275] 向甲苯(4.07mL)中的100mg (0.38mmol) 2-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁烷-1-磺酰基)-丙酸(中间体5)添加55.3μL (0.76mmol) 亚硫酰氯及3.10μL (0.04mmol) DMF。在回流下将溶液搅拌1小时。在第二烧瓶中,将78.7μL (0.46mmol) DIPEA添加至甲苯(2.03mL)中的63.4mg (0.42mmol) 2-(5-氨基-异噁唑-3-基)-2-甲基-丙腈(中间体7)中。在室温下将混合物搅拌5分钟,然后添加至酰氯中且在室温下持续搅拌16小时。通过HPLC-MS纯化反应混合物,以提供78.7mg N-[3-(氰基-二甲基-甲基)-异噁唑-5-基]-2-甲基-2-(4,4,4-三氟-丁烷-1-磺酰基)-丙酰胺。产率:52%;ESI-MS:396 [M+H]⁺;HPLC (Rt):1.14分钟(方法G);¹H-NMR (400MHz,DMSO-d6):1.68 (s, 6H), 1.70 (s, 6H), 1.86-1.91 (m, 2H), 2.47-2.52 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 11.64 (s, 1H) ppm。

[0276] 实施例2:N-[3-(氰基-二甲基-甲基)-异噁唑-5-基]-2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-基甲磺酰基)-丙酰胺

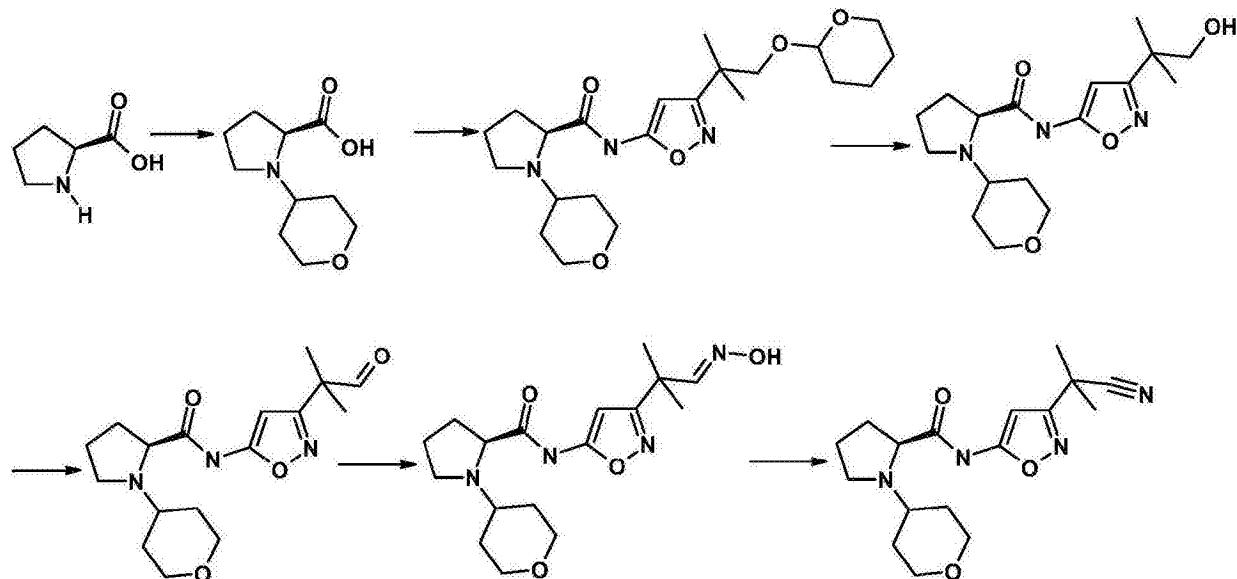


[0278] 根据实施例1的程序自100mg (0.40mmol) 2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-基甲磺酰基)-丙酸(中间体2)及66.4mg (0.44mmol) 2-(5-氨基-异噁唑-3-基)-2-甲基-丙腈(中间体7)开始制备。

[0279] 产率:48%;ESI-MS:384[M+H]⁺;HPLC(Rt):0.96分钟(方法G);¹H-NMR(400MHz,DMSO-d6):1.32-1.42(m,2H),1.67(s,6H),1.70-1.76(m,2H),1.70(s,6H),2.12-2.24(m,1H),2.48-2.51(m,2H),3.19(d,J=6.81Hz,2H),3.26-3.34(m,2H),6.59(s,1H),11.57(s,1H)ppm。

[0280] 实施例6:(S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸[3-(氰基-二甲基-甲基)-异噁唑-5-基]-酰胺

[0281]



[0282] 步骤1:(S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸

[0283] 向1,2-二氯乙烷(10mL)、乙酸(1.98mL;33.0mmol))中的L-脯氨酸(1.00g;8.69mmol)添加四氢-吡喃-4-酮(0.87g;8.69mmol)及Na₂SO₄(约10当量)。在定轨振荡器上搅动45分钟后,添加Mp-三乙酰氧基硼氢化物树脂(4.27g;10.42mmol)。在室温下将混合物搅动过夜且过滤并用DCM洗涤树脂。用饱和NaHCO₃水溶液及盐水洗涤合并的滤液,干燥(Na₂SO₄),过滤且在真空中浓缩。通过在旋转蒸发器上与甲苯连续共沸蒸馏来移除过量乙酸,以提供(S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸。ESI-MS:200[M+H]⁺

[0284] 步骤2:(S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸(3-[1,1-二甲基-2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-异噁唑-5-基)-酰胺

[0285] 向DMF(50mL)中的1.20g (6.02mmol) (S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸添加3.67mL (21.1mmol) 二异丙基-乙基-胺及3.44g (9.03mmol) HATU。在室温下将溶液搅拌1小时。在第二烧瓶中,在通过冰浴冷却下,向DMF(25mL)中的1.45g (6.02mmol) 3-[1,1-二甲基-

2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-异噁唑-5-基胺(中间体7a)添加602mg氢化钠(于油中的60%分散液;15.1mmol)。然后将此溶液添加至活化酸中且持续搅拌48小时。通过HPLC-MS纯化反应混合物,以提供0.51g (S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸[3-[1,1-二甲基-2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-异噁唑-5-基]-酰胺。产率:20%;ESI-MS:422 [M+H]⁺;HPLC (R_t):1.55分钟(方法C)

[0286] 步骤3: (S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-异噁唑-5-基]-酰胺

[0287] 向EtOH(6.00mL)中的400mg (0.95mmol) (S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸[3-[1,1-二甲基-2-(四氢-吡喃-2-基氧基)-乙基]-异噁唑-5-基]-酰胺添加119mg (0.47mmol)对甲苯磺酸吡啶鎓盐。在75℃下将反应物搅拌28小时。通过HPLC-MS纯化反应混合物,以提供240mg (S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-异噁唑-5-基]-酰胺。产率:75%;ESI-MS:338 [M+H]⁺;HPLC (R_t):0.82分钟(方法D)

[0288] 步骤4: (S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸[3-(1,1-二甲基-2-氧化-乙基)-异噁唑-5-基]-酰胺

[0289] 向DCM(1.74mL)中的180mg (0.53mmol) (S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸[3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-异噁唑-5-基]-酰胺添加317mg (0.75mmol) (1,1,1-三乙氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰(benziodoxol)-3(1H)-酮(戴斯-马丁过碘烷(Dess-Martin-periodinane)))。在室温下将反应混合物搅拌1小时,用饱和NaHCO₃水溶液稀释且再搅拌30分钟。分离各层;用盐水洗涤有机层并经Na₂SO₄干燥。在减压下移除溶剂,通过硅胶层析(洗脱剂:EE)纯化残余物,以提供93.0mg (S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸[3-(1,1-二甲基-2-氧化-乙基)-异噁唑-5-基]-酰胺。产率:52%;ESI-MS:336 [M+H]⁺;HPLC (R_t):1.12分钟(方法E)

[0290] 步骤5: (S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸[3-(2-羟基亚氨基-1,1-二甲基-乙基)-异噁唑-5-基]-酰胺

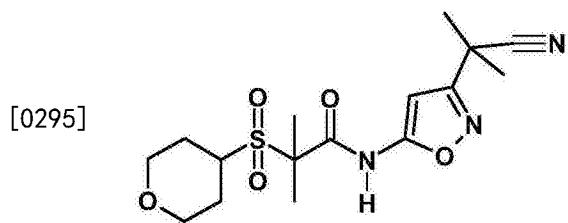
[0291] 向MeOH(3.00mL)中的90.0mg (0.27mmol) (S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸[3-(1,1-二甲基-2-氧化-乙基)-异噁唑-5-基]-酰胺添加22.4mg (0.32mmol) 羟基胺盐酸盐及58.5μL (0.72mmol) 吡啶。在60℃下将反应物搅拌3小时。在减压下移除溶剂且通过HPLC-MS纯化残余物,以提供79.0mg (S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸[3-(2-羟基亚氨基-1,1-二甲基-乙基)-异噁唑-5-基]-酰胺。产率:84%;ESI-MS:351 [M+H]⁺;HPLC (R_t):1.04分钟(方法E)

[0292] 步骤6: (S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸[3-(氰基-二甲基-甲基)-异噁唑-5-基]-酰胺

[0293] 将79.0mg (0.23mmol) (S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸[3-(2-羟基亚氨基-1,1-二甲基-乙基)-异噁唑-5-基]-酰胺添加至1.00mL三氟乙酸酐中且在100℃下搅拌3小时。在减压下移除溶剂。通过HPLC-MS纯化残余物,以提供32.6mg (S)-1-(四氢-吡喃-4-基)-吡咯烷-2-甲酸[3-(氰基-二甲基-甲基)-异噁唑-5-基]-酰胺。产率:44%;ESI-MS:333 [M+H]⁺;HPLC (R_t):0.66分钟(方法F);¹H-NMR (400MHz, DMSO-d6): 1.31-1.53 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.69-1.81 (m, 4H), 2.01-2.14 (m, 1H), 2.50-2.66 (m, 2H), 3.08-3.14 (m, 1H), 3.20-3.32 (m, 2H), 3.47-3.52 (m, 1H), 3.77-3.88 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 9.70 (s,

1H) ppm。

[0294] 实施例3:N-[3-(氰基-二甲基-甲基)-异噁唑-5-基]-2-(四氢-吡喃-4-磺酰基)-丙酰胺



[0296] 在90℃下在20分钟内,向38mL甲苯及17μL吡啶中的3.43g (14.6mmol) 2-甲基-2-(四氢-吡喃-4-磺酰基)-丙酸(中间体1)逐滴添加2.60g (21.8mmol) SOCl_2 ,且在90℃下持续搅拌2小时。在减压下蒸发溶剂,并将残余物与甲苯(每次16mL)共蒸发两次,以提供粗酰氯。向14mL甲苯中的2.00g 2-(5-氨基-异噁唑-3-基)-2-甲基-丙腈(13.2mmol,中间体7)添加3.80mL (21.8mmol) DIPEA。在60℃下在10分钟内,向此混合物逐滴添加酰氯于16mL甲苯中的混合物,且在50℃下持续搅拌过夜。添加水(24mL)后,将混合物加热至70℃并保持2小时,且然后冷却至室温。过滤沉淀,用水(2×8mL)洗涤且在50℃下干燥,以提供3.43g N-[3-(氰基-二甲基-甲基)-异噁唑-5-基]-2-(四氢-吡喃-4-磺酰基)-丙酰胺。

[0297] 产率:70%;ESI-MS:370 [M+H]⁺;HPLC (R_t):0.89分钟(方法F);¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆):1.62-1.72 (m, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.70 (s, 6H), 1.80-1.87 (m, 2H), 3.30-3.42 (m, 3H), 3.86-3.93 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 11.57 (s, 1H) ppm。