

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01817068.4

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

C07D 231/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年5月10日

[11] 授权公告号 CN 1255405C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 221/00 (2006.01)

C07D 471/00 (2006.01)

[22] 申请日 2001.8.10 [21] 申请号 01817068.4

[30] 优先权

[32] 2000. 8. 14 [33] US [31] 60/225,178

[32] 2001. 8. 10 [33] US [31] 09/927,188

[86] 国际申请 PCT/US2001/025180 2001.8.10

[87] 国际公布 WO2002/014317 英 2002.2.21

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.8

[71] 专利权人 奥索-麦克尼尔药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 H·蔡 J·P·爱德华兹

S·P·梅杜纳 B·A·皮奥

J·韦

审查员 王颖

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬

权利要求书 18 页 说明书 85 页

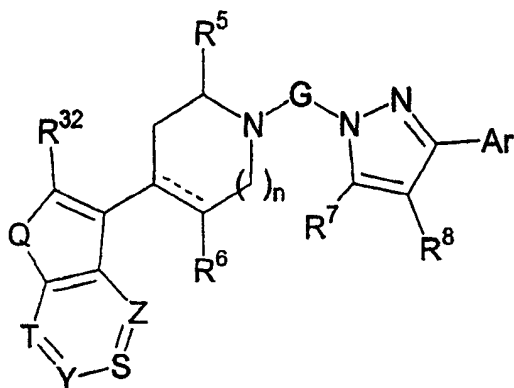
[54] 发明名称

取代的吡啶

[57] 摘要

描述了取代的吡啶及其制备方法, 含有这些化合物的药用组合物, 以及使用它们治疗, 例如, 由组织蛋白酶 S 介导的自身免疫疾病的方法。

1. 一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯, 或其立体异构体:



(I)

5

其中:

C-R⁶ 相邻的虚线不存在或为 sp² 键;

Y 为氮或 R²⁰C;

Z 为氮或 R²¹C;

10 T 为氮或 R²C;

S 为氮或 R³C;

条件是 S、T、Y 和 Z 中的 0-3 个为氮; 更进一步的条件是 S、T、Y 和 Z 中的一个可以是 =N⁺-O⁻, 而其余 3 个不为氮;

15 R²⁰ 选自氢、卤素、C₁₋₅ 烷氧基、羟基、C₁₋₅ 烷基、氰基、硝基、C₁₋₅ 卤代烷基、R^oR^pN、R^oR^pNC=O、C₂₋₈ 酰基、4-7 元杂环基、(4-7 元杂环基)-C₁₋₅ 亚烷基、苯基、(苯基)C₁₋₅ 亚烷基、R¹⁴OC=O、R¹⁴S、R¹⁴SO 和 R¹⁴SO₂, 或者 R²⁰ 和 R³ 一起形成任选取代的 5-或 6-元碳环或杂环;

20 R²¹ 选自氢、卤素、C₁₋₅ 烷氧基、羟基、C₁₋₅ 烷基、氰基、硝基、C₁₋₅ 卤代烷基、R^cR^dN、R^cR^dNC=O、C₂₋₈ 酰基、4-7 元杂环基、(4-7 元杂环基)-C₁₋₅ 亚烷基、苯基、(苯基)C₁₋₅ 亚烷基、R¹⁵OC=O、R¹⁵S、R¹⁵SO 和 R¹⁵SO₂, 或者 R²¹ 和 R³ 一起形成任选取代的 5-或 6-元碳环或杂环;

- R^2 选自氢、卤素、 C_{1-5} 烷氧基、羟基、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基、 C_{1-5} 卤代烷基、 $R^e R^f N$ 、 $R^e R^f NC=O$ 、 C_{2-8} 酰基、4-7 元杂环基、(4-7 元杂环基)- C_{1-5} 亚烷基、苯基、(苯基) C_{1-5} 亚烷基、 $R^{16}OC=O$ 、 $R^{16}S$ 、 $R^{16}SO$ 和 $R^{16}SO_2$;
- R^3 选自氢、卤素、 C_{1-5} 烷氧基、羟基、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基、 C_{1-5} 卤代烷基、 $R^g R^h N$ 、 C_{2-8} 酰基、4-7 元杂环基、(4-7 元杂环基)- C_{1-5} 亚烷基、苯基、(苯基) C_{1-5} 亚烷基、 $R^{17}OC=O$ 、 $R^m R^n NC=O$ 、 $R^m R^n NSO_2$ 、 $R^{17}S$ 、 $R^{17}SO$ 和 $R^{17}SO_2$ ，或者 R^3 和 R^{20} 或 R^3 和 R^{21} 一起形成任选取代的 5-或 6-元碳环或杂环;
- R^5 和 R^6 独立选自氢和 C_{1-5} 烷基;
- 10 R^7 和 R^8 一起形成任选取代的 5-至 7-元碳环或杂环基，所述环可以是不饱和的或芳族的；所述环上的取代基为 1-3 个独立选自下述的基团：卤代、羟基、氰基、硝基、氨基、 R^t 、 $R^t O-$ 、 $R^t S-$ 、 $R^t O(C_{1-5}$ 亚烷基)-、 $R^t O(C=O)-$ 、 $R^t (C=O)-$ 、 $R^t (C=S)-$ 、 $R^t (C=O) O-$ 、 $R^t O(C=O)(C=O)-$ 、 $R^t SO_2$ 、 $NHR^u (C=NH)-$ 、 $NHR^u SO_2-$ 和 $NHR^u (C=O)-$;
- 15 R^1 是 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基、苯乙基或 C_{2-5} 杂环基、(C_{1-5} 杂环基) C_{1-6} 亚烷基、 NH_2 、一-或二(C_{1-6} 烷基)氨基，或 $R^{49}OR^{50}-$ ，其中 R^{49} 是 H、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 链烯基、苯基、苄基、苯乙基、 C_{1-5} 杂环基或 (C_{1-5} 杂环基) C_{1-6} 亚烷基和 R^{50} 是 C_{1-5} 亚烷基、亚苯基，或二价 C_{1-5} 杂环基；和 R^u 除了是 R^1 的值外，还可以是 H;
- 20 R^c 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{10}OC=O-$ 、 $R^i R^j NC=O$ 、 $R^{10}SO-$ 、 $R^{10}SO_2-$ 和 $R^i R^j NSO_2$;
- R^e 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{40}OC=O$ 、 $R^{43}R^{44}NC=O$ 、 $R^{40}SO$ 、 $R^{40}SO_2$ 和 $R^{43}R^{44}NSO_2$;
- R^m 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{41}OC=O$ 、 $R^{45}R^{46}NC=O$ 、 $R^{41}SO$ 、 $R^{41}SO_2$ 和 $R^{45}R^{46}NSO_2$;
- 25 R^o 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{42}OC=O$ 、 $R^{47}R^{48}NC=O$ 、 $R^{42}SO$ 、 $R^{42}SO_2$ 和 $R^{47}R^{48}NSO_2$;
- R^d 、 R^f 、 R^n 和 R^p 中的每一个独立选自氢、 C_{1-5} 烷基、苯基和 C_{2-5} 杂环

- 基; 此外, R^c 和 R^d , R^e 和 R^f , R^m 和 R^n , 或 R^o 和 R^p 可以独立地一起形成任选取代的 4-至 7-元杂环或碳环, 所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的;
- R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 各自独立为 C_{1-5} 烷基、
- 5 苯基或 C_{2-5} 杂环基;
- R^i 和 R^j , R^k 和 R^l , R^{43} 和 R^{44} , R^{45} 和 R^{46} , R^{47} 和 R^{48} 各自独立为氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-5} 链烯基、苯基或 C_{2-5} 杂环基; 此外, R^i 和 R^j , R^k 和 R^l , R^{43} 和 R^{44} , R^{45} 和 R^{46} , R^{47} 和 R^{48} , 可以独立地结合在一起形成任选取代的 4-至 7-元杂环, 所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的;
- 10 R^g 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^9OC=O$ 、 $R^{18}R^{19}NC=O$ 、 R^9SO 、 R^9SO_2 , 或 $R^{18}R^{19}NSO_2$;
- R^h 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂环基;
- 或者, R^g 和 R^h 可以一起形成任选取代的 4-至 7-元杂环或碳环, 所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的;
- 15 R^{18} 和 R^{19} 独立为氢、 C_{1-5} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂环基; 或者, R^{18} 和 R^{19} 可以一起形成任选取代的 4-至 7-元杂环, 所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的;
- n 是 0、1 或 2;
- G 是 C_{3-6} 链烯二基或 C_{3-6} 链烷二基, 任选由羟基、卤素、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5}
- 20 烷氧基、氧代、肟基、 CO_2R^k 、 NR^kR^l 、 $(L)-C_{1-4}$ 亚烷基-、 $R^kR^lNCO_2$ 、 $[(L)-C_{1-5}$ 亚烷基]氨基、 N_3 或 $(L)-C_{1-5}$ 烷氧基取代;
- L 是氨基、一-或二- C_{1-5} 烷基氨基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、高哌啶基或哌嗪基, 其中可利用的环氮原子可以任选由 C_{1-5} 烷基、苄基、 C_{2-5} 酰基、 C_{1-5} 烷基磺酰基或 C_{1-5} 烷氧羰基取代;
- 25 Ar 代表单环或双环芳基或杂芳基环, 任选由 1-3 个独立选自以下的取代基取代: 卤素、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 链烯基、氰基、叠氮基、硝基、 $R^{22}R^{23}N$ 、 $R^{22}S$ 、 $R^{22}SO$ 、 $R^{22}SO_2$ 、 $R^{22}OC=O$ 、 $R^{22}R^{23}NC=O$ 、 C_{1-5} 卤代烷基、 C_{1-5} 卤代烷氧基、 C_{1-5} 卤代烷硫基、 C_{1-5} 烷硫基、 $R^{24}SO_2$ 、 $R^{24}OC=O$

和 $R^{25}R^{26}NC=O$;

R^{22} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-5} 链烯基、苯基、苄基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{11}OC=O$ 、 $R^{24}R^{25}NC=O$ 、 $R^{11}S$ 、 $R^{11}SO$ 、 $R^{11}SO_2$ 、 $R^{24}R^{25}NSO_2$ 、 $R^{24}OC=O$ 、 $R^{25}R^{26}NC=O$ 、 $R^{24}SO$ 、 $R^{24}SO_2$ 或 $R^{25}R^{26}NSO_2$;

- 5 R^{23} 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、苄基或 C_{2-5} 杂环基; 或者, R^{22} 和 R^{23} 可以一起形成任选取代的 4-至 7-元碳环或杂环, 所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的;

- R^{24} 和 R^{25} 独立为氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、苄基或 C_{1-5} 杂芳基; 或者, R^{24} 和 R^{25} 可以一起形成任选取代的 4-至 7-元碳环或杂环, 所述环可以
10 是饱和的、不饱和的或芳族的;

R^{26} 为氢或 C_{1-5} 烷基, 或者, R^{26} 和 R^{25} 结合在一起形成任选取代的 4-至 7-元杂环, 所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的;

- R^{32} 是氢、 C_{1-5} 烷基、氰基、 C_{1-5} 羟烷基、 C_{2-8} 酰基、 $-(C=O)NR^vR^x$ 、 CHO ,
15 或 C_{1-6} 烷氧羰基, 其中 R^v 和 R^x 中的每一个独立选自 H 、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 羟烷基、 C_{1-5} 杂环基、 $(C_{1-5}$ 杂环基) C_{1-5} 亚烷基、 C_{1-5} 氨基亚烷基、 C_{3-8} 酰氧基、 $(\text{氨基})C_{1-6}$ 亚烷基、 CHO 、 C_{1-6} 烷氧羰基和氰基;

Q 是 NR^{33} 、 S 或 O ;

- R^{33} 代表氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、苄基、苯乙基、 C_{2-5} 杂环基、 $(C_{2-5}$ 杂环基) C_{1-5} 亚烷基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{35}OC=O$ 、 $R^{36}R^{37}NC=O$ 、 $R^{35}SO$ 、 $R^{35}S$ 、
20 $R^{35}SO_2$ 和 $R^{36}R^{37}NSO_2$;

R^{35} 选自氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、苄基、苯乙基和 C_{2-5} 杂芳基;

R^{36} 和 R^{37} 各自独立选自氢、 C_{1-5} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂芳基; 或者, R^{36} 和 R^{37} 可以一起形成任选取代的 4-至 7-元杂环, 所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的;

- 25 其中上述任选取代的基团中的每一个, 除非另外指明, 其上的取代基独立地为 1-3 个选自以下的基团: 甲基、卤代甲基、羟甲基、卤代、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 $-COOH$ 、 C_{2-6} 酰基、 $[\text{二}(C_{1-4}$ 烷基)氨基] C_{2-5} 亚烷基、 $[\text{二}(C_{1-4}$ 烷基)氨基] C_{2-5} 烷基

-NH-CO-和 C₁₋₅ 卤代烷氧基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 S、T、Y 和 Z 之一是氮。
3. 权利要求 1 的化合物, 其中 S 和 T 分别是 CR³ 和 CR²。
4. 权利要求 1 的化合物, 其中 S、T、Y 和 Z 分别是 CR³、CR²、
- 5 CR²⁰ 和 CR²¹。
 5. 权利要求 1 的化合物, 其中:
 - (a) Z 是 N, Y 是 N, S 是 CR³ 和 T 是 CR²; 或
 - (b) S 是 N, T 是 N, Y 是 CR²⁰ 和 Z 是 CR²¹。
 6. 权利要求 1 的化合物, 其中 R² 是氢、卤素、C₁₋₅ 烷基、氧基、氮基、R^eR^fN, 或 5-6 元杂环基。
 7. 权利要求 1 的化合物, 其中 R³ 是氢、卤素、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₅ 氧基、氮基、R¹⁷OC=O 或 R^gR^hN, 其中 R^g 和 R^h 是 H 或 C₁₋₅ 烷基, 或结合在一起形成 5-6 元杂环基。
 8. 权利要求 1 的化合物, 其中 R² 和 R³ 中的每一个独立选自氢、
 - 15 卤素和 5-6 元杂环基。
 9. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁵ 和 R⁶ 独立选自氢和 C₁₋₃ 烷基。
 10. 权利要求 9 的化合物, 其中 R⁵ 和 R⁶ 之一为 H。
 11. 权利要求 10 的化合物, 其中 R⁵ 和 R⁶ 各自为 H。
 12. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁷ 和 R⁸ 一起形成 6-元杂环基。
 - 20 13. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁷ 和 R⁸ 结合在一起形成任选由以下基团进行 N-取代的 5-7 元杂环基: R¹(C=O)-、R¹SO₂-, 或 NHR^u(C=O)-, 其中 R¹ 是 C₁₋₆ 烷基、苯基或 C₂₋₅ 杂环基和 R^u 为 H、C₁₋₆ 烷基、苯基或 C₂₋₅ 杂环基。
 14. 权利要求 1 的化合物, 其中
 - 25 R^c 是氢、C₁₋₅ 烷基、C₂₋₈ 酰基、(C₁₋₅ 烷基)OC=O、RⁱR^jNC=O、R¹⁰SO-、R¹⁰SO₂-和 RⁱR^jNSO₂;
 - R^e 是氢、C₁₋₅ 烷基、C₂₋₈ 酰基、(C₁₋₅ 烷基)OC=O、R⁴³R⁴⁴NC=O、R⁴⁰SO、R⁴⁰SO₂ 和 R⁴³R⁴⁴NSO₂;

R^m 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-8} 酰基、 $(C_{1-5} \text{ 烷基})OC=O$ 、 $R^{45}R^{46}NC=O$ 、 $R^{41}SO$ 、 $R^{41}SO_2$ 和 $R^{45}R^{46}NSO_2$;

R^o 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-8} 酰基、 $(C_{1-5} \text{ 烷基})OC=O$ 、 $R^{47}R^{48}NC=O$ 、 $R^{42}SO$ 、 $R^{42}SO_2$ 和 $R^{47}R^{48}NSO_2$,

- 5 其中, R^i 、 R^j 、 R^{10} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 如权利要求 1 所定义。

- 15 15. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^c 、 R^d 、 R^g 、 R^h 、 R^o 、 R^f 和 R^p 各自独立选自氢和 C_{1-5} 烷基; 或者, R^c 和 R^f 、 R^g 和 R^h , 或 R^o 和 R^p 结合在一起独立地形成任选取代的 4-至 7-元碳环或杂环, 其中的取代基如权利要求 1 所述。

16. 权利要求 15 的化合物, 其中 R^c 和 R^f 结合在一起为吗啉基、哌啶基或吡咯烷基。

17. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^l 各自独立地为氢或 C_{1-5} 烷基。

- 15 18. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^9 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自独立地为 C_{1-5} 烷基。

- 20 19. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^g 为 C_{1-5} 烷基、 C_{2-8} 酰基、 $R^9OC=O$ 、 $R^{18}R^{19}NC=O$ 、 R^9SO 、 R^9SO_2 , 或 $R^{18}R^{19}NSO_2$; 和 R^h 为 H 或 C_{1-5} 烷基; 或者 R^g 和 R^h 可以一起形成任选取代的 5-至 6-元杂环基, 其中的取代基如权利要求 1 所述。

20. 权利要求 19 的化合物, 其中 R^g 和 R^h 各自为 C_{1-3} 烷基。

21. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{18} 和 R^{19} 独立为氢或 C_{1-5} 烷基。

22. 权利要求 1 的化合物, 其中 n 是 1。

- 25 23. 权利要求 1 的化合物, 其中 G 是 C_{3-4} 链烷二基, 任选由羟基、卤素、 $[(L)-C_{1-5} \text{ 亚烷基}]$ 氨基或 $(L)-C_{1-5}$ 烷基氧基取代。

24. 权利要求 23 的化合物, 其中 G 是 C_3 链烷二基, 其任选由羟基取代。

25. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^{20} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-5}

烷氧基、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基、4-7元杂环基和 R^0R^pN , R^{21} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基、4-7元杂环基和 R^cR^dN , 其中 R^0 、 R^p 、 R^c 、 R^d 如权利要求1所述。

26. 权利要求25的化合物, 其中 R^{20} 独立地选自氢、卤素、5-至6-元杂环基和 R^0R^pN , R^{21} 独立地选自氢、卤素、5-至6-元杂环基和 R^cR^dN , 其中 R^0 、 R^p 、 R^c 、 R^d 如权利要求1所述。

27. 权利要求1的化合物, 其中Ar表示单环, 任选由1-2个选自卤素、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基、 $R^{22}R^{23}N$ 、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 卤代烷氧基的取代基取代。

10 28. 权利要求27的化合物, 其中Ar是一个在4-位被卤素、甲基、 CF_3 或 OCF_3 一取代, 或在3-和4-位被独立选自卤素、 CF_3 、甲基和 OCF_3 的取代基二取代的6-元芳环。

29. 权利要求27的化合物, 其中 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 各自独立为氢或 C_{1-5} 烷基。

15 30. 权利要求1的化合物, 其中 R^{25} 和 R^{26} 独立为氢或 C_{1-5} 烷基。

31. 权利要求1的化合物, 其中Q是 NR^{33} 或S。

32. 权利要求31的化合物, 其中Q是 NR^{33} 、 R^{33} 为H或 C_{2-5} 杂环基和 R^{32} 为H、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 羟烷基、 $-(C=O)NR^yR^x$ 、CHO, 或 C_{1-6} 烷氧羰基, 其中 R^y 和 R^x 中的每一个独立选自H、 C_{1-5} 羟烷基、(C_{1-5} 杂环基)- C_{1-5} 亚烷基和 C_{1-5} 氨基亚烷基。

20 33. 权利要求31的化合物, 其中Q是S和 R^{33} 为 $NR^{36}R^{37}(C=O)-$, 其中 R^{36} 和 R^{37} 中的每一个独立选自氢和 C_{1-5} 烷基。

34. 权利要求1的化合物, 其中 R^{35} 选自氢和 C_{1-5} 烷基; R^{36} 和 R^{37} 独立选自氢、 C_{1-5} 烷基, 或者, 作为选择, R^{36} 和 R^{37} 可以一起形成
25 任选取代的4-至7-元杂环, 其中的取代基如权利要求1所述。

35. 权利要求1的化合物, 其中

Y为氮或 $R^{20}C$;

Z为氮或 $R^{21}C$;

- T 为氮或 R^2C ;
- S 为氮或 R^3C ;
- 条件是 S、T、Y 和 Z 中的 0-2 个是氮;
- R^2 是氢、卤素、羟基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、5-至 6-元杂环基
- 5 或 R^eR^fN ;
- R^3 是氢、卤素、 C_{1-5} 烷氧基、羟基、 C_{1-5} 烷基、5-至 6-元杂环基
或 R^gR^hN ;
- R^5 和 R^6 各自为 H;
- R^7 和 R^8 一起形成任选取代的 5-至 7-元不饱和的杂环;
- 10 R^e 独立选自氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-8} 酰基、 $(C_{1-5} \text{ 烷基})OC=O$ 、 $R^{43}R^{44}NC=O$ 、 $R^{40}SO$ 、 $R^{40}SO_2$ 和 $R^{43}R^{44}NSO_2$,
- R^m 独立选自氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-8} 酰基、 $(C_{1-5} \text{ 烷基})OC=O$ 、 $R^{45}R^{46}NC=O$ 、 $R^{41}SO$ 、 $R^{41}SO_2$ 和 $R^{45}R^{46}NSO_2$,
- R^o 独立选自氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-8} 酰基、 $(C_{1-5} \text{ 烷基})OC=O$ 、 $R^{47}R^{48}NC=O$ 、
- 15 $R^{42}SO$ 、 $R^{42}SO_2$ 和 $R^{47}R^{48}NSO_2$,
- 其中, R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 如权利要求 1 所定义;
- R^f 、 R^n 和 R^p 各自独立选自氢和 C_{1-5} 烷基;
- R^9 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 各自独立为 C_{1-5} 烷基;
- 20 R^c 、 R^d 、 R^i 、 R^j 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^k 和 R^l 各自独立为氢
或 C_{1-5} 烷基;
- R^g 为氢, 或 C_{1-5} 烷基、 C_{2-8} 酰基、 $R^9OC=O$ 、 $R^{18}R^{19}NC=O$ 、 R^9SO 、 R^9SO_2 ,
或 $R^{18}R^{19}NSO_2$;
- R^h 为氢或 C_{1-5} 烷基; 或者, R^g 和 R^h 可以一起形成任选取代的 4-
- 25 至 7-元碳环或杂环, 所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的;
- R^{18} 和 R^{19} 独立为氢或 C_{1-5} 烷基;
- n 是 0 或 1;
- G 是 C_{3-4} 链烯二基或 C_{3-4} 链烷二基, 任选由羟基、卤素、 C_{1-5} 烷

基氧基、氧代、胍基、 CO_2R^k 、 $\text{R}^k\text{R}^l\text{NCO}_2$ 、 N_3 或 $(\text{L})-\text{C}_{1-5}$ 烷氧基取代;

L 是氨基、一-或二- C_{1-5} 烷基氨基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、高哌啶基，或哌嗪基，可利用的环氮原子任选被 C_{1-5} 烷基、苄基、 C_{2-5} 酰基，或 C_{1-5} 烷氧基羰基取代;

- 5 R^{20} 独立选自氢、卤素、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基和 $\text{R}^o\text{R}^p\text{N}$;
 R^{21} 独立选自氢、卤素、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基和 $\text{R}^c\text{R}^d\text{N}$;
 其中 R^o 、 R^p 、 R^c 、 R^d 如权利要求 1 所述;

或者， R^3 和 R^{20} 或 R^3 和 R^{21} 可以一起形成任选取代的 5-或 6-元碳环或杂环，所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的;

- 10 Ar 表示单环或双环芳基或杂芳基环，任选由氢、卤素、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基、 $\text{R}^{22}\text{R}^{23}\text{N}$ 、 R^{24}SO_2 、 $\text{R}^{24}\text{OC}=\text{O}$ 、 $\text{R}^{25}\text{R}^{26}\text{NC}=\text{O}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 或 C_{1-5} 烷硫基取代;

R^{22} 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、苄基、苯乙基、 C_{2-5} 杂芳基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $\text{R}^{24}\text{OC}=\text{O}$ 、 $\text{R}^{25}\text{R}^{26}\text{NC}=\text{O}$ 、 R^{24}SO 、 R^{24}SO_2 ，或 $\text{R}^{25}\text{R}^{26}\text{NSO}_2$;

- 15 R^{23} 为氢或 C_{1-5} 烷基;

或者， R^{22} 和 R^{23} 可以一起形成任选取代的 4-至 7-元碳环或杂环，所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的;

R^{24} 为氢或 C_{1-5} 烷基;

R^{25} 和 R^{26} 独立为氢或 C_{1-5} 烷基;

- 20 或者，作为选择， R^{25} 和 R^{26} 可以一起形成任选取代的 4-至 7-元碳环或杂环，所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的;

R^{32} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 羟烷基、 CHO 、 C_{2-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧羰基，或 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^y\text{R}^x$ ，其中 R^yR^x 各自独立选自 H、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 羟烷基、 C_{3-8} 酰氧基、(氨基) C_{1-6} 亚烷基、(C_{1-5} 杂环基) C_{1-5} 亚烷基或 C_{1-6} 烷氧羰基;

- 25 Q 是 NR^{33} 或 S;

R^{33} 代表氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、苄基、(C_{2-5} 杂环基) C_{1-5} 亚烷基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $\text{R}^{35}\text{OC}=\text{O}$ 、 $\text{R}^{36}\text{R}^{37}\text{NC}=\text{O}$ 、 R^{35}SO_2 和 $\text{R}^{36}\text{R}^{37}\text{NSO}_2$;

R^{35} 选自氢和 C_{1-5} 烷基;

R^{36} 和 R^{37} 各自独立地选自氢和 C_{1-5} 烷基，
其中上述任选取代的基团的取代基如权利要求 1 所定义。

36. 权利要求 1 的化合物，其中

R^5 和 R^6 之一为 H，

5 R^7 和 R^8 结合在一起形成任选取代的 6-元碳环或杂环；和

Ar 表示单环，任选由 1-2 个选自卤素、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基、
 $R^{22}R^{23}N$ 、 CF_3 和 OCF_3 的取代基取代，

其中的取代基如权利要求 1 所述。

37. 权利要求 36 的化合物，其中

10 R^5 和 R^6 两者各自为 H 和

Ar 是由卤素、 CF_3 、甲基、卤代甲基或 OCF_3 在 3-或 4-位取代的，
或在 3-和 4-位二取代的 6 元芳环或杂芳环。

38. 权利要求 37 的化合物，其中 R^7 和 R^8 结合在一起形成由-
(C=O) R^1 、 SO_2-R^1 或-(C=O) NHR^u 任选 N-取代的吡啶基、嘧啶基或哌嗪
15 基。

39. 权利要求 36 的化合物，其中 R^{22} 和 R^{23} 结合在一起独立为任
选取代的吗啉基、哌啶基或吡咯烷基，取代基如权利要求 1 所述。。

40. 权利要求 1 的化合物，其中 C- R^6 邻近的虚线不存在。

41. 权利要求 1 的化合物，所述化合物选自：

20 1-[4-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-
三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-
醇；

25 1-[4-(7-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-
三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-
醇；

1-[4-(5-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰
基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-
基]-丙-2-醇；

1-[4-[6-氟-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

5 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

10 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

15 1-[4-(6-二甲基氨基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

20 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基-5-氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

25 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(2-氨基-乙基)-酰胺; 和

6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四

氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(2-吗啉-4-基-乙基)-酰胺。

42. 权利要求1的化合物,所述化合物选自:

1-[1-{2-羟基-3-[4-(1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙基}-3-(4-
5 三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮;

1-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-
三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-
醇;

1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]
10 吡啶-1-基]-3-[4-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]
吡啶-1-基]-3-[4-(5-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-
醇;

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并
15 [4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-
2-醇;

3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-
四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲
腈;

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并
20 [4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-
丙-2-醇;

3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-
四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-羧
25 酸乙酯;

1-[4-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-
三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-
醇;

1-[1-(3-{4-[6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-吡啶-1-基}-2-羟基-丙基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮;

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并
5 [4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并
[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

10 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并
[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-
哌啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[4-(5-二甲基氨基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并
15 [4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[4-(5-二甲基氨基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并
[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-
20 四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-1H-吡咯并
[2,3-b]吡啶-6-甲腈;

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并
[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-
b]吡啶-3-基]-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

25 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并
[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(7-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-
哌啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[4-(6-氟-2-羟甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-

甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

6-氟-3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-苯并
5 [b]噻吩-2-甲醛;

6-氟-3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-苯并
[b]噻吩-2-羧酸甲酯;

6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四
10 氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-羧酸
酰胺; 和

6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四
氢-吡唑并 [4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-
羧酸乙基酰胺。

15 43. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自:

1-(3-(4-氯-3-甲基-苯基)-1-{2-羟基-3-[4-(1H-吡啶-3-基)-
哌啶-1-基]-丙基}-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙酮;

1-[1-{3-[4-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-2-羟基-丙基}-
3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙
20 酮;

1-{3-[4-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙基}-5-甲磺酰基
-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶;

3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-
四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲
25 腈;

1-[4-(6-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰
基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-
基]-丙-2-醇;

1-[4-(6-氯-1-甲磺酰基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(7-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

3-(1-{3-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-2-羟基-丙基}-哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲腈;

1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-{4-[6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-哌啶-1-基}-丙-2-醇;

1-[3-(4-溴-苯基)-1-(3-{4-[6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-哌啶-1-基}-2-羟基-丙基)-1,4,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮;

1-[1-(2-羟基-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮;

1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

1-(3-(4-溴-苯基)-1-{2-羟基-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙基}-1,4,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙酮;

1-[1-(2-羟基-3-{4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-哌啶-1-基}-丙基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮;

5-甲磺酰基-1-{3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-丙基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶; 和

5-甲磺酰基-1-{3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶。

44. 权利要求1的化合物,所述化合物选自:

5 1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-{4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-哌啶-1-基}-丙-2-醇;

10 1-[3-(4-溴-苯基)-1-(2-羟基-3-{4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-哌啶-1-基}-丙基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮;

6-氯-3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸甲酯;

15 1-[4-(6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(7-氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

20 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

25 1-[1-{2-羟基-3-[4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮;

1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

1-(3-(4-溴-苯基)-1-{2-羟基-3-[4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙基}-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙酮;

3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-5-氧基-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸甲酯;

3-(1-{3-[5-乙酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-2-羟基-丙基}-哌啶-4-基)-6-氟-苯并呋喃-2-羧酸甲酯;

10 3-(1-{3-[5-乙酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-2-羟基-丙基}-哌啶-4-基)-6-氟-苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯;

1- [4-(6-氟-苯并[b]噻吩-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[1-{3-[4-(6-氟-苯并呋喃-3-基)-哌啶-1-基]-2-羟基-丙基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮;

6-氟-3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-羧酸;

6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-羧酸二甲基酰胺;

25 3-(1-{3-[5-乙酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-2-羟基-丙基}-哌啶-4-基)-6-氟-苯并[b]噻吩-2-甲脞; 和

6-氟-3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-

4, 5, 6, 7-四氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-甲脞。

45. 一种药用组合物，它包括权利要求 1、35、41 和 42 任一化合物的化合物和药学上可接受的载体。

5 46. 权利要求 1、35、41 和 42 任一化合物的化合物在制备治疗患有由组织蛋白酶 S 介导的疾病的患者的药物的用途。

47. 权利要求 1、25、41 和 42 任一化合物的化合物在制备用于在患者中抑制组织蛋白酶 S 活性的药物的用途。

10 48. 权利要求 1、25、41 和 42 任一化合物的化合物用于制备在患者中治疗自身免疫性疾病或抑制自身免疫性疾病的发展的药物的用途。

49. 权利要求 48 的用途，其中所述自身免疫性疾病选自狼疮、类风湿性关节炎和哮喘。

50. 权利要求 48 的用途，其中所述自身免疫性疾病是哮喘。

15 51. 权利要求 1、25、41 和 42 任一化合物的化合物用于制备在患者中治疗或抑制组织移植排斥反应发展的药物的用途。

取代的吡唑

5 发明领域

本发明涉及一系列取代的吡唑、含有这些化合物的药用组合物、用于它们的制备的中间体及其使用方法。

发明背景

10 组织蛋白酶 S (EC 3.4.22.27) 为主要发现于溶酶体中的木瓜蛋白酶家族的半胱氨酸蛋白酶(Bromme, D.; McGrath, M. E. 重组人组织蛋白酶 S 的高水平表达和结晶. *Protein Science* 1996, 5, 789-791)。

根据组织蛋白酶的分布可以推测组织蛋白酶 S 在免疫应答中的作用: 组织蛋白酶 S 主要发现于淋巴组织、淋巴结、脾、B 淋巴细胞和巨噬细胞中(Kirschke, H. Chapter 211. 组织蛋白酶 S. 水解蛋白酶教科书. Barrett, A. J.; Rawlings, N. D.; Woessner, J. F., Eds. San Diego: Academic Press, 1998. pp. 621-624.)。已显示组织蛋白酶 S 抑制剂在动物模型中可调节抗原呈递, 因而在哮喘的动物模型中是有效的(Riese, R. J.; Mitchell, R. N.; Villadangos, J. A.; Shi, G.-P.; Palmer, J. T.; Karp, E. R.; De Sanctis, G. T.; Ploegh, H. L.; Chapman, H. A. 组织蛋白酶 S 活性抗原呈递和免疫. *J. Clin. Invest.* 1998, 101, 2351-2363 和 Shi, G.-P.; Villadangos, J. A.; Dranoff, G.; Small, C.; Gu, L.; Haley, K. J.; Riese, R.; Ploegh, H. L.; Chapman, H. A. Cathepsin S Required for Normal MHC Class II Peptide Loading and Germinal Center Development. *Immunity* 1999, 10, 197-206.)。

25 其中编码组织蛋白酶 S 的基因被剔除的小鼠对胶原-诱导的关节炎很不敏感, 它们的免疫系统对抗原的反应的能力受到损伤(Nakagawa, T. Y.; Brissette, W. H.; Lira, P. D.; Griffiths, R. J.;

Petrushova, N.; Stock, J.; McNeish, J. D.; Eastman, S. E.; Howard, E. D.; Clarke, S. R. M.; Rosloniec, E. F.; Elliott, E. A.; Rudensky, A. Y.

Impaired Invariant Chain Degradation and Antigen Presentation and Diminished Collagen-Induced Arthritis in Cathepsin S Null Mice.

5 Immunity 1999, 10, 207-217).

这些资料显示, 抑制人组织蛋白酶 S 的蛋白水解活性的化合物被发现可用于治疗慢性自身免疫性疾病, 包括(但不限于)狼疮、类风湿性关节炎和哮喘, 并在调节对组织移植的免疫应答方面具有潜在的用途。

10 在文献中报道了一些组织蛋白酶 S 抑制剂。最重要的专利列出如下。

Novartis 要求保护作为组织蛋白酶 S 抑制剂的某些二肽基亚硝酸酯: 见 Altmann 等, WO-99/24460。

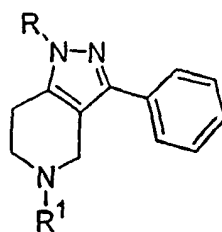
15 Arris (现在为 Axys)要求保护作为半胱氨酸蛋白酶(包括组织蛋白酶 S)抑制剂的二肽基乙烯基砷: Palmer 等, 美国专利号 5,976,858。

Arris/Axys 要求保护作为半胱氨酸蛋白酶(包括组织蛋白酶 S)抑制剂的某些肽基磺酰胺: 见 Palmer 等, 美国专利号 5,776,718 (转让给 Arris, 现在为 Axys)和 Klaus 等, 美国专利号 6,030,946 (转让给 Axys)。

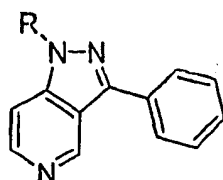
下列文献描述了与本发明的化合物有些类似的化合物。

20 Winters 等(Winters, G.; Sala, A.; Barone, D.; Baldoli, E. J. Med. Chem. 1985, 28, 934-940; Singh, P.; Sharma, R. C. Quant. Struct.-Act. Relat. 1990, 9, 29-32; Winters, G.; Sala, A.; Barone, D. 美国专利号 4,500,525 (1985))描述了以下所示类型的双环吡唑。R 决不含杂环, 对这些分子未描述蛋白酶抑制剂活性; 它们被描述为 α 1-肾上腺素能受体调节剂。

25



Shutske 等要求保护下面的双环吡唑。吡唑环在它们的系统中是芳族的(Shutske, G. M.; Kapples, K. J.; Tomer, J. D. 美国专利号 5,264,576 (1993))。尽管在该文献中指出 R 为与杂环的之间的连接基团,但是在权利要求书中仅仅指定 R=氢。所述化合物被提及作为 5-羟色胺再吸收抑制剂。

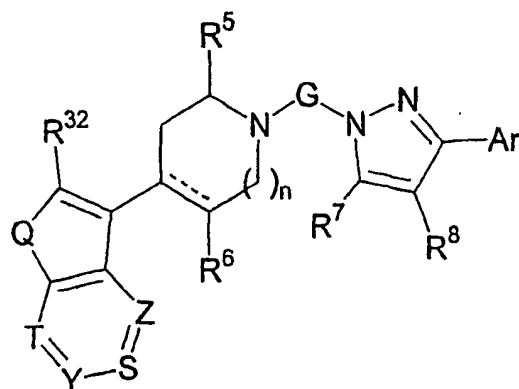


从 EP-382637 中得知 2-[4-[4-(3-甲基-5-苯基-1H-吡唑-1-基)丁基]-1-吡嗪]-嘧啶, 该文献描述了具有抗焦虑特性的嘧啶化合物。该化合物和类似物作为心血管和中枢神经系统在 EP-502786 中有进一步的描述。EP-655248 公开了含有这些化合物的药物制剂, 它们用于胃分泌的治疗并用作抗溃疡药。WO-9721439 描述了含有这些化合物的药物, 它们用于治疗强迫性障碍、睡眠性呼吸暂停、性功能障碍、呕吐和晕动病。

从 WO-9853940 和 CA 122:314528 得知 5-甲基-3-苯基-1-[4-(4-苯基-1-哌嗪基)丁基]-1H-吡唑和 5-溴代-3-(2-氯代苯基)-1-[4-(4-苯基-1-哌嗪基)丁基]-1H-吡唑, 特别是其盐酸盐, 其中在前一篇参考文献中将这些化合物和类似的化合物描述为激酶抑制剂, 而在后一篇参考文献中这些化合物和类似的化合物被描述为对苯并二氮杂草受体具有亲和力。

发明简述

本发明涉及可由式(I)表示的化合物或其药学上可接受的盐、酰胺或酯，或其立体异构体：



(I)

5 其中：

C-R⁶ 相邻的虚线不存在或为 sp² 键；

Y 为氮或 R²⁰C；

Z 为氮或 R²¹C；

T 为氮或 R²C；

10 S 为氮或 R³C；

条件是 S、T、Y 和 Z 中的 0-3 个为氮；更进一步的条件是 S、T、Y 和 Z 中的一个可以是 =N⁺-O⁻，而其余 3 个不为氮；

15 R²⁰ 选自氢、卤素、C₁₋₅ 烷氧基、羟基、C₁₋₅ 烷基、氰基、硝基、C₁₋₅ 卤代烷基、R^oR^pN、R^oR^pNC=O、C₂₋₈ 酰基、4-7 元杂环基、(4-7 元杂环基)-C₁₋₅ 亚烷基、苯基、(苯基)C₁₋₅ 亚烷基、R¹⁴OC=O、R¹⁴S、R¹⁴SO 和 R¹⁴SO₂；

20 R²¹ 选自氢、卤素、C₁₋₅ 烷氧基、羟基、C₁₋₅ 烷基、氰基、硝基、C₁₋₅ 卤代烷基、R^cR^dN、R^cR^dNC=O、C₂₋₈ 酰基、4-7 元杂环基、(4-7 元杂环基)-C₁₋₅ 亚烷基、苯基、(苯基)C₁₋₅ 亚烷基、R¹⁵OC=O、R¹⁵S、R¹⁵SO 和 R¹⁵SO₂；

R² 选自氢、卤素、C₁₋₅ 烷氧基、羟基、C₁₋₅ 烷基、氰基、硝基、C₁₋₅

- 卤代烷基、 $R^{\circ}R^fN$ 、 $R^{\circ}R^fNC=O$ 、 C_{2-8} 酰基、4-7元杂环基、(4-7元杂环基)- C_{1-5} 亚烷基、苯基、(苯基) C_{1-5} 亚烷基、 $R^{16}OC=O$ 、 $R^{16}S$ 、 $R^{16}SO$ 和 $R^{16}SO_2$;
- 5 R^3 选自氢、卤素、 C_{1-5} 烷氧基、羟基、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基、 C_{1-5} 卤代烷基、 R^gR^hN 、 C_{2-8} 酰基、4-7元杂环基、(4-7元杂环基)- C_{1-5} 亚烷基、苯基、(苯基) C_{1-5} 亚烷基、 $R^{17}OC=O$ 、 $R^mR^nNC=O$ 、 $R^mR^nNSO_2$ 、 $R^{17}S$ 、 $R^{17}SO$ 和 $R^{17}SO_2$;
- R^5 和 R^6 独立选自氢和 C_{1-5} 烷基;
- 10 R^7 和 R^8 独立为氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 链烯基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷硫基、卤素、4-7元碳环基或杂环基;或者, R^7 和 R^8 可以一起形成任选取代的5-至7-元碳环基或杂环基,所述环可以是不饱和的或芳族的;所述环任选被1-3个独立选自卤代、羟基、氰基、硝基、氨基、 R^t 、 R^tO -、 R^tS -、 $R^tO(C_{1-5}$ 亚烷基)-、 $R^tO(C=O)$ -、 $R^t(C=O)$ -、 $R^t(C=S)$ -、 $R^t(C=O)O$ -、 $R^tO(C=O)(C=O)$ -、 R^tSO_2 、 $NHR^u(C=NH)$ -、 NHR^uSO_2 -和 $NHR^u(C=O)$ -
- 15 取代;
- R^t 是 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基、苯乙基或 C_{2-5} 杂环基、(C_{1-5} 杂环基) C_{1-6} 亚烷基、 NH_2 、一-或二-(C_{1-6} 烷基) N -、或 $R^{49}OR^{50}$ -、其中 R^{49} 是 H 、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 链烯基、苯基、苄基、苯乙基、 C_{1-5} 杂环基或(C_{1-5} 杂环基) C_{1-6} 亚烷基和 R^{50} 是 C_{1-5} 亚烷基、亚苯基,或二价 C_{1-5} 杂环基;和
- 20 R^u 除了是 R^t 的值外,还可以是 H ;
- R° 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{10}OC=O$ -、 $R^iR^jNC=O$ 、 $R^{10}SO$ -、 $R^{10}SO_2$ -和 $R^iR^jNSO_2$;
- R° 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{40}OC=O$ 、 $R^{43}R^{44}NC=O$ 、 $R^{40}SO$ 、 $R^{40}SO_2$ 和 $R^{43}R^{44}NSO_2$;
- 25 R^m 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{41}OC=O$ 、 $R^{45}R^{46}NC=O$ 、 $R^{41}SO$ 、 $R^{41}SO_2$ 和 $R^{45}R^{46}NSO_2$;
- R° 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{42}OC=O$ 、 $R^{47}R^{48}NC=O$ 、 $R^{42}SO$ 、 $R^{42}SO_2$ 和 $R^{47}R^{48}NSO_2$;

- R^d 、 R^f 、 R^n 和 R^p 中的每一个独立选自氢、 C_{1-5} 烷基、苯基和 C_{2-5} 杂环基；此外， R^c 和 R^d 、 R^e 和 R^f 、 R^m 和 R^n ，或 R^o 和 R^p 可以独立地一起形成任选取代的4-至7-元杂环，所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的；
- 5 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 各自独立为 C_{1-5} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂环基；
 R^i 和 R^j 、 R^k 和 R^l 、 R^{43} 和 R^{44} 、 R^{45} 和 R^{46} 、 R^{47} 和 R^{48} 各自独立为氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-5} 链烯基、苯基或 C_{2-5} 杂环基；此外， R^i 和 R^j 、 R^k 和 R^l 、 R^{43} 和 R^{44} 、 R^{45} 和 R^{46} 、 R^{47} 和 R^{48} ，可以独立地结合在一起形成任选取代的4-至7-元杂环，所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的；
- 10 R^g 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^9OC=O$ 、 $R^{18}R^{19}NC=O$ 、 R^9SO 、 R^9SO_2 ，或 $R^{18}R^{19}NSO_2$ ；
 R^h 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂环基；或者， R^g 和 R^h 可以一起形成任选取代的4-至7-元杂环，所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的；
- 15 R^{18} 和 R^{19} 独立为氢、 C_{1-5} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂环基；或者， R^{18} 和 R^{19} 可以一起形成任选取代的4-至7-元杂环，所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的；
 n 是0、1或2；
- G 是 C_{3-6} 链烯二基或 C_{3-6} 链烷二基，任选由羟基、卤素、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、氧代、肟基、 CO_2R^k 、 NR^kR^l 、 $(L)-C_{1-4}$ 亚烷基-、 $R^kR^lNCO_2$ 、 $[(L)-C_{1-5}$ 亚烷基]氨基、 N_3 或 $(L)-C_{1-5}$ 烷氧基取代；
- 20 L 是氨基、一-或二- C_{1-5} 烷基氨基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、高哌啶基或哌嗪基，其中可利用的环氮原子可以任选由 C_{1-5} 烷基、苄基、 C_{2-5} 酰基、 C_{1-5} 烷基磺酰基或 C_{1-5} 烷氧羰基取代；
- 25 Ar 代表单环或双环芳基或杂芳基环，任选由1-3个独立选自以下的取代基取代：卤素、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 链烯基、氰基、叠氮基、硝基、 $R^{22}R^{23}N$ 、 $R^{22}S$ 、 $R^{22}SO$ 、 $R^{22}SO_2$ 、 $R^{22}OC=O$ 、 $R^{22}R^{23}NC=O$ 、 C_{1-5} 卤代烷基、 C_{1-5} 卤代烷氧基、 C_{1-5} 卤代烷硫基和 C_{1-5} 烷硫基；

R^{22} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-5} 链烯基、苯基、苄基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{11}OC=O$ 、 $R^{24}R^{25}NC=O$ 、 $R^{11}S$ 、 $R^{11}SO$ 、 $R^{11}SO_2$ ，或 $R^{24}R^{25}NSO_2$ ； R^{23} 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、苄基或 C_{2-5} 杂环基；或者， R^{22} 和 R^{23} 可以一起形成任选取代的 4-至 7-元杂环，所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的；

5

R^{24} 和 R^{25} 独立为氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、苄基或 C_{1-5} 杂芳基；或者， R^{24} 和 R^{25} 可以一起形成任选取代的 4-至 7-元碳环或杂环，所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的；

R^{32} 是氢、 C_{1-5} 烷基、氰基、 C_{1-5} 羟烷基、 C_{2-8} 酰基、 $-(C=O)NR^yR^x$ 、 CHO ，或 C_{1-6} 烷氧羰基，其中 R^y 和 R^x 中的每一个独立选自 H 、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 羟烷基、 C_{1-5} 杂环基、 $(C_{1-5}$ 杂环基) C_{1-5} 亚烷基、 C_{1-5} 氨基亚烷基、 C_{3-8} 酰氧基、 CHO 、 C_{1-6} 烷氧羰基和氰基；

10

Q 是 NR^{33} 、 S 或 O ；

R^{33} 代表氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、苄基、苯乙基、 C_{2-5} 杂环基、 $(C_{2-5}$ 杂环基) C_{1-5} 亚烷基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{35}OC=O$ 、 $R^{36}R^{37}NC=O$ 、 $R^{35}SO$ 、 $R^{35}S$ 、 $R^{35}SO_2$ 和 $R^{36}R^{37}NSO_2$ ；

15

R^{35} 选自氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、苄基、苯乙基和 C_{2-5} 杂芳基；

R^{36} 和 R^{37} 各自独立选自氢、 C_{1-5} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂芳基；或者， R^{36} 和 R^{37} 可以一起形成任选取代的 4-至 7-元杂环，所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的；

20

其中上述烃基或杂烃基中的每一个，除非另外指明，以及除任何指定的取代基外，任选独立地被 1-3 个选自以下的取代基取代：甲基、卤代甲基、羟甲基、卤代、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 $-COOH$ 、 C_{2-6} 酰基、 $[二(C_{1-4}$ 烷基)氨基] C_{2-5} 亚烷基、 $[二(C_{1-4}$ 烷基)氨基] C_{2-5} 烷基- $NH-CO-$ 和 C_{1-5} 卤代烷氧基。

25

本发明所公开的化合物为具有蛋白水解活性的人组织蛋白酶 S 的高亲和力抑制剂。为用作药物，制备式(I)的药学上可接受的盐可能是必需的。

本发明的某些化合物可具有一个产生立体构型的原子 (stereogenic atom), 因而可作为两种对映体存在。本发明的某些化合物可具有两个或更多个产生立体构型的原子, 因而还可作为非对映体存在。本领域的技术人员应该理解, 所有这些以任何比例存在的立体异构体及其混合物均包括在本发明范围内。

本发明的另一方面提供包含式(I)化合物和药学上可接受的载体的药用组合物。本发明的另一个实施方案是制备包含如上所述的本发明公开的化合物与合适的药学上可接受的载体混合的药用组合物的方法。

10 本发明也设计包含一种以上的式(I)化合物的药用组合物, 以及包含式(I)化合物和另一种药用活性物质的组合物。

本发明的特征是在需要治疗的患者中治疗组织蛋白酶 S 酶介导的紊乱和疾病的方法, 该方法包括给予所述患者治疗有效量的上述任何化合物或药用组合物。如果给予一种以上活性药物, 则所述治疗有效量可以是联合有效量。本文描述的化合物抑制人组织蛋白酶 S (一种参与免疫应答的酶) 的蛋白酶活性。在优选的实施方案中, 组织蛋白酶 S 的抑制是可选择的。正因为如此, 本发明公开的化合物和组合物用于预防、抑制或治疗自身免疫性疾病如狼疮、类风湿性关节炎和哮喘, 以及用于预防、抑制或治疗组织移植排斥反应。

20 本发明的另一特征及优点将通过下文的详细描述(包括实施例和所附的权利要求书)显而易见。

发明详述

25 本发明的特征是式(I)的吡唑化合物、制备吡唑化合物的方法、包含吡唑化合物的组合物、使用它们治疗疾病和病症, 包括由组织蛋白酶 S 介导的那些疾病的方法。

A. 术语

以下术语在下文中定义并用于本公开的全文中。

“烷基”包括至少除去一个氢原子以形成基因的任选取代的直链和支链烃。烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、1-甲基丙基、戊基、异戊基、仲戊基、己基、庚基、辛基等。5 烷基包括环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

“链烯基”包括具有至少一个碳-碳双键(sp²)的如上所述的任选取代的直链和支链烃基。链烯基包括乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基(烯丙基)、异丙烯基(或1-甲基乙烯基)、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁二烯基、戊烯基、己-2,4-二烯基等。具有混合的双键和三键的烃基，如2-戊烯-4-炔基在此分类为炔基。链烯基包括环烯基。顺式和反式或(E)和(Z)均包括在本发明中。10

“炔基”包括具有至少一个碳-碳三键(sp)的如上所述的任选取代的直链和支链烃基。炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和戊炔基。15 具有混合的双键和三键的烃基，如2-戊烯-4-炔基在此分类为炔基。炔基不包括环炔基。

“烷氧基”包括具有将所述烷基连接于该分子其余部分的末端氧原子的任选取代的直链和支链烷基。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基等。“氨基烷基”、“20 “硫代烷基”和“磺酰基烷基”类似于烷氧基，但用NH(或NR)、S和SO₂分别代替烷氧基的末端氧原子。杂烷基包括烷氧基、氨基烷基、硫代烷基等。

“芳基”包括苯基、萘基、联苯基、四氢萘基等，其中的任何一个可以被任选取代。芳基也包括芳基烷基，如苄基、苯乙基和苯基丙基。芳基包括含有任选取代的6-元碳环芳环的环系统，所述系25 统可以是双环的、桥接的和/或稠合的。所述系统可包括芳族环，或部分饱和的或完全饱和的环。环系统的实例包括茚基、并环戊二烯基、1,4-二氢萘基、茚满基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、吲哚基、苯

并呋喃基、异喹啉基等。

“杂环基”包括在环上具有碳原子和至少一个杂原子(O、S、N)或杂原子部分(SO₂、CO、CONH、COO)的任选取代的芳族和非芳族环。除非另外指明，杂环基可以具有通过碳原子将其连接于该分子其余部分的价键，如3-呋喃基或2-咪唑基，或通过杂原子将其连接于该分子其余部分的价键，如N-哌啶基或1-吡唑基。优选单环杂环基具有4-7个环原子或5和6个环原子；所述环上可具有1-5个，优选1-3个杂原子或杂原子部分。杂环基可以是饱和的、不饱和的、芳族的(如杂芳基)、非芳族的或稠合的。

杂环基也包括稠合的，例如双环、环，如任选与任选取代的碳环或杂环5-或6-元芳环稠合的双环。例如，“杂芳基”包括含有1、2或3个氮原子的、与任选取代的5-或6-元碳环或杂环芳环稠合的任选取代的6-元芳族杂环。与所述5-或6-元芳环稠合的所述5-或6-元芳族杂环，当它为6-元芳环时，可以含有1、2或3个氮原子，或当它为5-元芳环时，可以含有1、2或3个选自氧、氮和硫的杂原子。

杂环基的实例包括噻唑基、呋喃基、吡喃基、异苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、中氮茛基、异吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、呋咱基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌啶基、哌嗪基、二氢吲哚基和吗啉基。例如，优选的杂环基或杂环基团包括吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、吡啶基、环己基亚氨基、环庚基亚氨基，更优选吡啶基。

说明性的杂环基的实例有噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基。

“酰基”指连接于氢原子(即甲酸基)或连接于任选取代的烷基或链烯基链上或杂环基上的羰基部分。

“卤代基”或“卤素”包括氟代、氯代、溴代和碘代，优选氯

代或溴代作为取代基。

“链烷二基”或“亚烷基”表示任选取代的二价直链或支链烷基，例如，亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基或亚己基。

5 与上述类似，“链烯二基”表示任选取代的二价直链或支链烯基，例如，亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基或亚己烯基。在这些基团中，连接氮原子的碳原子优选不是未饱和的。

“芳酰基”指连接于任选取代的芳基或杂芳基的羰基部分，其中芳基和杂芳基具有上文给出的定义。尤其是，苯甲酰基是苯基羰基。

10 如在此所定义的，两个基团与它们连接的原子一起可以形成任选取代的4-至7-、5-至7-或5-至6-元碳环或杂环，所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的。所述环可如上文在本发明的概述部分的定义。这样的环的具体实例在下面的部分中给出。

“药学上可接受的盐、酯和酰胺”包括羧酸盐(如C₁₋₈烷基、环烷基、芳基、杂芳基或非芳族杂环基)、氨基酸加成盐、酯和酰胺，它们在一个合理的利益/风险比的范围内，即它们在药理学上是有效的且适合与患者的组织接触而无过分的毒性、刺激或过敏反应。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、15 硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘酸盐(naphthylate)、甲磺酸盐、葡庚糖酸盐、lactiobionate和月桂基磺酸盐。这些可包括碱金属和碱土金属阳离子如钠、钾、钙和镁，以及非-毒性的铵、季铵和胺阳离子如四甲基铵、甲胺、三甲胺和乙胺。见例如，S. M. Berge等，25 “Pharmaceutical Salts (药用盐)” J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19，其内容通过引用结合到本文中。本发明的代表性的药学上可接受的酰胺包括那些由氨、C₁₋₆烷基伯胺和二(C₁₋₆烷基)仲胺的酰胺。仲胺包括含有至少一个氮原子并任何任选的1至2个另外的杂原子的5-或6-

元杂环基或杂芳基环部分。优选的酰胺衍生自氨、 C_{1-3} 烷基伯胺和二(C_{1-2} 烷基)胺。本发明的代表性的药学上可接受的酯包括 C_{1-7} 烷基、 C_{5-7} 环烷基、苯基和苯基(C_{1-6} 烷基)酯。优选的酯包括甲酯。

5 “患者”或“受治疗者”包括需要观察、实验、治疗或预防相关的疾病或病症的哺乳动物如人和动物(狗、猫、马、大鼠、兔、小鼠、非-人灵长目动物)。优选所述患者或受治疗者是人。

“组合物”包括含有规定量的特定成分的产物以及由规定量的特定成分的组合直接或间接获得的产物。

10 “治疗有效量”或“有效量”意指活性化合物或药物在组织、动物或人中引起生物学或医学反应的量，而这正是研究者、兽医、医生或临床医师所不断探索的，所述生物学或医学反应包括受治疗的疾病或紊乱的症状的缓解。

关于本公开和本权利要求书中的各种基团，有三个主要方面需
15 注意。第一个要点涉及化学价。对于所有的烃基，无论是否为饱和的、不饱和的或是芳族的，无论是否为环状的、直链或支链的，以及类似地对于所有的杂芳基来说，每个基团包括该类型的取代的基团和如权利要求书内容所指出的一价、二价和多价基团。在本文中
20 将指明取代基是至少有2个氢原子被除去的亚烷基或烃基(二价)或更多个氢原子被除去的基团(多价)。连接分子的两个部分的二价基团的实例为连接两个环的式(I)中的G。

第二，如在此所定义的基团或结构片段应理解为包括取代的基团或结构片段。烃基包括含有碳和氢的一价基团，如烷基、链烯基、炔基、环烷基和环烯基(芳族的或不饱和的)，以及相应的二价基团如亚烷基、亚链烯基、亚苯基等。杂烃基包括含有碳、氢和至少一个
25 杂原子的一价和二价基团。一价杂烃基的实例包括酰基、酰氧基、烷氧基酰基、杂环基、杂芳基、芳酰基、苯甲酰基、二烷基氨基、羟烷基等。用“烷基”作为例子，“烷基”应被理解为包括具有一个或多个取代基，例如1-5个，1-3个或2-4个取代基的取代的烷基。

所述取代基可以是相同的(二羟基、二甲基)、类似的(氯代、氟代)或不同的(氯代苄基-或氨基甲基-取代的)。取代的烷基的实例包括卤代烷基(如氟代甲基、氯代甲基、二氟甲基、全氟甲基、2-溴乙基、全氟甲基和3-碘环戊基)、羟烷基(如羟甲基、羟乙基、2-羟丙基)、氨基烷基(如氨基甲基、2-氨基乙基、3-氨基丙基和2-氨基丙基)、硝基烷基、烷基烷基等。二(C₁₋₆烷基)氨基包括独立选自烷基的基团,以形成如甲基丙基氨基和异丙基甲基氨基,此外,二烷基氨基可具有两个相同的烷基如二甲基氨基或二乙基氨基。

第三,只考虑稳定的化合物。例如,当存在NR'R''基团,且R可以是链烯基时,所述双键是指至少有一个碳原子从氮上除去,以避免烯胺形成。类似地,当虚线为任选的sp²键时,如果该虚线不存在,则包括合适的氢原子。

对于Ar的优选的取代包括甲基、甲氧基、氟代甲基、二氟甲基、全氟甲基(三氟甲基)、1-氟代乙基、2-氟代乙基、乙氧基、氟代、氯代和溴代,特别是甲基、溴代、氯代、全氟甲基、全氟甲氧基、甲氧基和氟代基。对于Ar的优选的取代为4-取代的或3,4-二取代的苯基。本发明的化合物在下面的部分中将进一步描述。

B. 化合物

本发明中的式(I)化合物的特征如在简述部分中所述。

优选的化合物包括这些化合物,其中:

(a)S、T、Y和Z是氮;

(b)S和T分别为CR³和CR²;

(c)S、T、Y和Z分别是CR³、CR²、CR²⁰和CR²¹;

(d)(1)Z是N,Y是N,S是CR³和T是CR²;或(2)S是N,T是N,Y是CR²⁰和Z是CR²¹;

(e)R²是氢、卤素、C₁₋₅烷氧基、氰基、R^eR^fN,或5-6元杂环基;

(f)R³是氢、卤素、C₁₋₅烷氧基、C₁₋₅烷基、氰基、R¹⁷OC=O,或

$R^g R^h N$, 其中 R^g 和 R^h 是 H 或 C_{1-5} 烷基, 或结合在一起形成 5-6 元杂环基;

(g) R^2 和 R^3 中的每一个独立选自氢、卤素和 5-6 元杂环基;

(h) R^5 和 R^6 独立选自氢和 C_{1-3} 烷基;

5 (i) R^5 和 R^6 之一为 H;

(j) R^5 和 R^6 各自为 H;

(k) R^7 和 R^8 之一为 H 而另一个是 5-7 元碳环或杂环基;

(l) R^7 和 R^8 结合在一起形成任选取代的 5-至 7-元碳环基或杂环基;

10 (m) R^7 和 R^8 结合在一起形成 6-元杂环基;

(n) R^7 和 R^8 结合在一起形成任选由以下基团进行 N-取代的 5-7 元杂环基: $R^i(C=O)-$ 、 $R^i SO_2-$, 或 $NHR^u(C=O)-$, 其中 R^i 是 C_{1-6} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂环基和 R^u 为 H、 C_{1-6} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂环基;

15 (o) R^c 、 R^d 、 R^m 和 R^o 各自独立选自氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-8} 酰基、 $(C_{1-5}$ 烷基)OC=O, 以及各自的 $RRNC=O$ 、 RSO 、 RSO_2 和 $RRNSO_2$ 基团;

(p) R^c 、 R^d 、 R^g 、 R^h 、 R^o 、 R^f 和 R^p 各自独立选自氢和 C_{1-5} 烷基; 或者, R^e 和 R^f 、 R^g 和 R^h , 或 R^o 和 R^p 独立地结合在一起形成任选取代的 4-至 7-元碳环或杂环;

(q) R^e 和 R^f 结合在一起为吗啉基、哌啶基或吡咯烷基;

20 (r) R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^l 各自独立为氢或 C_{1-5} 烷基;

(s) R^9 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自独立为 C_{1-5} 烷基;

25 (t) R^g 为 C_{1-5} 烷基、 C_{2-8} 酰基、 $R^9 OC=O$ 、 $R^{18} R^{19} NC=O$ 、 $R^9 SO$ 、 $R^9 SO_2$, 或 $R^{18} R^{19} NSO_2$; 和 R^h 为 H 或 C_{1-5} 烷基; 或者, R^g 和 R^h 可以一起形成任选取代的 5-至 6-元杂环基;

(u) R^g 和 R^h 各自为 C_{1-3} 烷基;

(v) R^{18} 和 R^{19} 独立为氢或 C_{1-5} 烷基;

(w) n 是 0 或 1; 或 n 是 1;

(x) G 是 C_{3-4} 链烷二基, 任选由羟基、卤素、[(L)- C_{1-5} 亚烷基]氨基, 或(L)- C_{1-5} 烷基氧基取代;

(y) G 是任选由羟基取代的 C_3 链烷二基;

5 (z) R^{20} 和 R^{21} 独立选自氢、卤素、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基、4-7 元杂环基, 以及分别为 $R^{\circ}R^{\rho}N$ 或 $R^{\circ}R^{\delta}N$;

(aa) R^{20} 和 R^{21} 独立选自氢、卤素、5-至 6-元杂环基, 以及分别为 $R^{\circ}R^{\rho}N$ 或 $R^{\circ}R^{\delta}N$;

(bb) Ar 代表单环, 任选由 1-2 个选自卤素、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基、 $R^{22}R^{23}N$ 、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 卤代烷氧基的取代基取代;

10 (cc) Ar 是一个在 4-位被卤素、甲基、 CF_3 , 或 OCF_3 一取代, 或在 3-和 4-位被独立选自卤素、 CF_3 、甲基和 OCF_3 的取代基二取代的 6-元芳环;

(dd) R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 各自独立为氢或 C_{1-5} 烷基;

15 (ee) R^{25} 和 R^{26} 独立为氢或 C_{1-5} 烷基、或者, 作为选择, R^{25} 和 R^{26} 结合在一起形成任选取代的 4-至 7-元杂环, 所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的;

(ff) R^{25} 和 R^{26} 独立为氢或 C_{1-5} 烷基;

(gg) Q 是 NR^{33} 或 S;

20 (hh) Q 是 NR^{33} , R^{33} 为 H 或 C_{2-5} 杂环基, R^{32} 为 H、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 羟烷基、 $-(C=O)NR^{\nu}R^{\chi}$ 、CHO, 或 C_{1-6} 烷氧羰基, 其中 R^{ν} 和 R^{χ} 中的每一个独立选自 H、 C_{1-5} 羟烷基、(C_{1-5} 杂环基)- C_{1-5} 亚烷基和 C_{1-5} 氨基亚烷基;

(ii) 其中 Q 是 S 和 R^{33} 为 $NR^{36}R^{37}(C=O)-$, 其中 R^{36} 和 R^{37} 中的每一个独立选自氢和 C_{1-5} 烷基;

25 (jj) R^{35} 选自氢和 C_{1-5} 烷基; R^{36} 和 R^{37} 独立选自氢、 C_{1-5} 烷基, 或者, 作为选择, R^{36} 和 R^{37} 可以一起形成任选取代的 4-至 7-元杂环;

(kk) Y 为氮或 $R^{20}C$; Z 为氮或 $R^{21}C$; T 为氮或 $R^{22}C$; S 为氮或 $R^{23}C$; 条件是 S、T、Y 和 Z 中的 0 至 2 个是氮; 例如其中一个是 N;

(ll) R^2 是氢、卤素、羟基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、5-至 6-元杂环基或 $R^e R^f N$;

(mm) R^3 是氢、卤素、 C_{1-5} 烷氧基、羟基、 C_{1-5} 烷基、, 5-至 6-元杂环基或 $R^g R^h N$;

5 (nn) R^7 和 R^8 独立地结合在一起形成任选取代的 5-至 7-元不饱和的杂环;

(oo) R^a 、 R^e 、 R^m 和 R^o 各自独立选自氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-8} 酰基、(C_{1-5} 烷基)OC=O, 以及各自的 $RRNC=O$ 、 RSO 、 RSO_2 和 $RRNSO_2$ 基团;

10 (pp) R^b 、 R^f 、 R^n 和 R^p 各自独立选自氢和 C_{1-5} 烷基; R^9 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 各自独立为 C_{1-5} 烷基; 和 R^c 、 R^d 、 R^i 、 R^j 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^k 和 R^l 各自独立为氢或 C_{1-5} 烷基;

15 (qq) R^g 为氢, 或 C_{1-5} 烷基、 C_{2-8} 酰基、 $R^9 OC=O$ 、 $R^{18} R^{19} NC=O$ 、 $R^9 SO$ 、 $R^9 SO_2$, 或 $R^{18} R^{19} NSO_2$; R^h 为氢或 C_{1-5} 烷基; 或者, R^g 和 R^h 可以一起形成任选取代的 4-至 7-元碳环或杂环, 所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的; R^{18} 和 R^{19} 独立为氢或 C_{1-5} 烷基; n 是 0 或 1;

20 (rr) G 是 C_{3-4} 链烯二基或 C_{3-4} 链烷二基, 任选由羟基、卤素、 C_{1-5} 烷基氧基、氧代、肟基、 $CO_2 R^k$ 、 $R^k R^l NCO_2$ 取代, 或(L)- C_{1-5} 烷氧基; L 是氨基、一-或二- C_{1-5} 烷基氨基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、高哌啶基, 或哌嗪基, 它们在可利用的环氮原子上任选由 C_{1-5} 烷基、苄基、 C_{2-5} 酰基或 C_{1-5} 烷氧基羰基取代;

25 (ss) R^{20} 和 R^{21} 独立选自氢、卤素、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基和 $R^o R^p N$; 或者, R^3 和 R^{20} 或 R^3 和 R^{21} 可以一起形成任选取代的 5-或 6-元碳环或杂环, 所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的; 和 Ar 表示单环或双环芳基或杂芳基环, 所述环任选由氢、卤素、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基、 $R^{22} R^{23} N$ 、 $R^{24} SO_2$ 、 $R^{24} OC=O$ 、 $R^{25} R^{26} NC=O$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 , 或 C_{1-5} 烷硫基取代, R^{22} 是氢、 C_{1-5} 烷基、苄基、苄基、苯乙基、 C_{2-5} 杂芳基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{24} OC=O$ 、 $R^{25} R^{26} NC=O$ 、 $R^{24} SO$ 、 $R^{24} SO_2$, 或 $R^{25} R^{26} NSO_2$; R^{23} 为氢或 C_{1-5} 烷基; 或者, R^{22} 和 R^{23}

可以一起形成任选取代的 4-至 7-元碳环或杂环, 所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的; R^{24} 为氢或 C_{1-5} 烷基; R^{25} 和 R^{26} 独立为氢或 C_{1-5} 烷基; 或者, 作为选择, R^{25} 和 R^{26} 可以一起形成任选取代的 4-至 7-元碳环或杂环, 所述环可以是饱和的、不饱和的或芳族的;

- 5 (tt) R^{32} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 羟烷基、CHO、 C_{2-6} 酰基、 C_{1-6} 烷氧羰基, 或 $-(C=O)NR^yR^x$, 其中 R^yR^x 各自独立选自 H、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 羟烷基、 C_{3-8} 酰氧基、(氨基) C_{1-6} 亚烷基、(C_{1-5} 杂环基) C_{1-5} 亚烷基或 C_{1-6} 烷氧羰基; 和 Q 是 NR^{33} 或 S; R^{33} 代表氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、苄基、(C_{2-5} 杂环基) C_{1-5} 亚烷基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{35}OC=O$ 、 $R^{36}R^{37}NC=O$ 、 $R^{35}SO_2$ 和 $R^{36}R^{37}NSO_2$; R^{35} 选自氢和 C_{1-5} 烷基; R^{36} 和 R^{37} 各自独立选自氢和 C_{1-5} 烷基;

(uu) R^5 和 R^6 之一为 H, R^7 和 R^8 结合在一起形成任选取代的 6-元碳环或杂环; 和 Ar 表示单环, 任选由 1-2 个选自卤素、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基、 $R^{22}R^{23}N$ 、 CF_3 和 OCF_3 的取代基取代;

- 15 (vv) R^5 和 R^6 两者各自为 H, 和

(ww) Ar 是由卤素、 CF_3 、甲基、卤代甲基或 OCF_3 在 3-或 4-位取代, 或在 3-和 4-位二取代的 6 元环;

(xx) R^7 和 R^8 结合在一起形成吡啶基、嘧啶基或哌嗪基, 任选由 $-(C=O)R^t$ 、 SO_2-R^t 或 $-(C=O)NHR^u$ 进行 N-取代;

- 20 (yy) R^e 和 R^f 一起独立为任选取代的吗啉基、哌啶基或吡咯烷基;

(zz) C- R^6 邻近的虚线不存在;

(aaa) 或上面的组合。

特别优选的化合物包括在以下实施例中的那些化合物, 如:

- 25 1-[1-{2-羟基-3-[4-(1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮(ethanone); 1-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-

哌啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡啶并
 [4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;
 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-
 5 基]-3-[4-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇; 3-(1-{2-羟基-3-[5-
 甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-
 丙基}-哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲腈; 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯
 基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-
 基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇; 3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯
 基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-1H-吡啶-
 10 5-羧酸乙酯; 1-[4-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-
 三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[1-(3-
 {4-[6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-哌啶-1-基}-2-羟基-丙
 基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮; 1-
 15 [5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-
 基]-3-[4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[5-甲磺酰
 基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-
 (1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[5-甲磺酰基-3-(4-
 三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-氧基-
 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[4-(5-二甲基氨基-
 20 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-
 苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[4-(5-二甲基氨
 基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲
 基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇; 3-(1-{2-羟基-
 3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-
 25 基]-丙基}-哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈; 1-[5-甲磺酰基-3-
 (4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-{4-[1-(2-吗
 啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-哌啶-1-基}-丙-2-醇; 1-[5-
 甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并 [4,3-c]吡啶-1-基]-

3-[4-(7-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[4-(6-氟-2-羟甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇; 6-氟-3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-甲醛; 6-氟-3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯; 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-羧酸酰胺; 和 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(carboxylic)。

此外, 优选的化合物包括那些其中 Ar 选自 4-三氟甲基苯基、4-溴代苯基、4-氯代苯基、4-氯-3-甲基苯基和 3,4-二氯苯基的化合物。

更优选的化合物包括实施例 4, 9, 13 和 26 的那些化合物。

相关化合物

本发明提供公开的化合物和所公开化合物的密切相关的、药学上可接受的形式, 例如其盐、酯、酰胺、酸、水合物或溶剂合物; 掩蔽的或保护的形式; 和外消旋混合物或对映体纯或光学纯形式。相关化合物也包括被修饰为可用例如 ^{18}F 同位素标记所检测的化合物, 以用作位置发射 X 线断层摄影术(PET)或单-光子发射计算 X 线断层摄影术(SPECT)的探针。

本发明也包括具有一个或多个被保护基团掩蔽的官能团(如, 羟基、氨基或羧基)的公开的化合物。见, 如 Greene 和 Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (有机合成中的保护基团), 第三版, (1999) John Wiley 和 Sons, NY。这些掩蔽的或保护的化合物中有些是药学上可接受的; 其他的将用作中间体。本文公开的合成中间体和方案, 及其细微的改变, 也包括在本发明范围内。

羟基保护基团

用于羟基的保护基团包括甲醚、取代的甲醚、取代的乙醚、取代的苄醚和甲硅烷基醚。

5 取代的甲醚

取代的甲醚的实例包括甲基氧基甲基、甲硫基甲基、叔-丁硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基、苄氧基甲基、对-甲氧基苄氧基甲基、(4-甲氧基苄氧基)甲基、愈创木酚甲基、叔-丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯代乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、四氢吡喃基、3-溴代四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基四氢噻喃基、S,S-二氧化(dioxido)4-甲氧基四氢噻喃基、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基、1,4-二氧六环-2-基、四氢呋喃基、四氢噻吩基和2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基。

取代的乙醚

取代的乙醚的实例包括1-乙氧基乙基、1-(2-氯代乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氯代乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基 selenyl)乙基、叔-丁基、烯丙基、对-氯代苯基、对-甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基和苄基。

取代的苄基醚

取代的苄基醚的实例包括对-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻-硝基苄基、对-硝基苄基、对-卤代苄基、2,6-二氯苄基、对-氟基苄基、对-苯基苄基、2-和4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基 N-氧化物、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对-甲氧基苯基二苯基甲基、二(对-甲氧基苯基)

5 苯基甲基、三(对-甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴代苯甲酰甲基氧基)苯基二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(氧代戊酰氧基(levulinoyloxy)苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基甲基)双(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-苊基甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒎基、1,3-苯并二硫戊环-2-基和 S,S-二氧化苯并异噻唑基。

甲硅烷基醚

10 甲硅烷基醚的实例包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、二甲基异丙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、二甲基 hexyl 甲硅烷基、叔-丁基二甲基甲硅烷基、叔-丁基二苯基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、三-对-二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基和叔-丁基甲氧基苯基甲硅烷基。

15 酯

除醚外，羟基也可作为酯来保护。酯的实例包括甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯代乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对-氯代苯氧基乙酸酯、p-P-苯基乙酸酯、丙酸 3-苯基酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯、新戊酸酯、金刚烷酸酯(adamantoate)、丁烯酸酯、4-甲氧基丁烯酸酯、苯甲酸酯、苯甲酸对-苯基酯、苯甲酸 2,4,6-三甲基酯(莱酮酸酯(mesitoate))。

碳酸酯

25 碳酸酯保护基团的实例包括甲基、9-苄基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(苯磺酰基)乙基、2-(三苯基磷鎓基)乙基、异丁基、乙烯基、烯丙基、对-硝基苯基、苄基、对-甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻-硝基苄基、对-硝基苄基、硫代碳酸 S-苄基酯、4-乙氧基-1-萘基和甲基二硫代碳酸酯。

辅助解离剂

辅助解离剂的实例包括2-碘代苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、戊酸4-硝基-4-甲基酯、邻-(二溴代甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、碳酸2-(甲硫基甲氧基)乙酯、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯和2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯。

其它酯

其它的酯的实例包括2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯代二苯基乙酸酯、异丁酸酯、一琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯(惕各酸酯)、邻-(甲氧羰基)苯甲酸酯、*p*-P-苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基 N,N,N',N'-四甲基二氨基磷酸酯、氨基甲酸 N-苯基酯、硼酸酯、二甲基硫磷基和2,4-二硝基苯基次磺酸酯。

磺酸酯

磺酸酯的实例包括硫酸酯、甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)、磺酸苄基酯和甲苯磺酸酯。

氨基保护基团

对氨基的保护包括氨基酸酯、酰胺和特定的-NH保护基团。

氨基甲酸酯的实例包括甲基和乙基氨基甲酸酯、取代的乙基氨基甲酸酯、辅助解离剂氨基甲酸酯、光解解离的氨基甲酸酯、脲类衍生物和其它的氨基甲酸酯。

氨基甲酸酯

甲基和乙基氨基甲酸酯的实例包括甲基和乙基、9-苄基甲基、9-(2-磺基)苄基甲基、9-(2,7-二溴代)苄基甲基、2,7-二-叔-丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢硫代咕吨基)]甲基和4-甲氧基苯甲酰甲基。

取代的乙基

取代的氨基甲酸乙酯的实例包括 2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-苯基乙基、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基、1,1-二甲基-2-卤代乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴代乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基、
5 1-甲基-1-(4-联苯基)乙基、1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙基、2-(2'-和 4'-吡啶基)乙基、2-(N,N-二环己基甲酰胺基(carboxamido))乙基、叔丁基、1-金刚烷基、乙烯基、烯丙基、1-异丙基烯丙基、肉桂基、4-硝基肉桂基、8-喹啉基、N-羟基哌啶基、烷基二硫代、苄基、对-甲氧基苄基、对-硝基苄基、对-溴代苄基、对-氯代苄基、2,4-二氯苄基、
10 4-甲基亚硫酸基苄基、9-蒎基甲基和二苯基甲基。

辅助解离剂

辅助解离剂的实例包括 2-甲硫基乙基、2-甲基磺酰基乙基、2-(对-甲苯磺酰基)乙基、[2-(1,3-二噻烷基)]甲基、4-甲硫基苯基、2,4-二甲
15 硫基苯基、2-磷鎓基乙基、2-三苯基磷鎓基异丙基、1,1-二甲基-2-氰基乙基、间-氯-对-酰氧基苄基、对-(二羟基硼烷基)苄基、5-苯并异噁唑基甲基和 2-(三氟甲基)-6-色酮基(chromonyl)甲基。

光解解离剂

光解解离剂的实例包括间-硝基苯基、3,5-二甲氧基苄基、邻-硝基苄基、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基和苯基(邻-硝基苯基)甲基。
20

脲-型衍生物

脲-型衍生物的实例包括吩噻嗪基-(10)-羰基衍生物、N'-对-甲苯磺酰基氨基羰基和 N'-苄基氨基硫代羰基。
25

其它的氨基甲酸酯

其它的氨基甲酸酯的实例包括叔-戊基、S-苄硫基氨基甲酸酯、对-氰基苄基、环丁基、环己基、环戊基、环丙基甲基、对-癸氧基苄

基、二异丙基甲基、2,2-二甲氧羰基乙烯基、邻-(N,N-二甲基甲酰胺基)苄基、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基)丙基、1,1-二甲基丙炔基、二(2-吡啶基)甲基、2-咪喃基甲基、2-碘代乙基、异冰片基、异丁基、异烟酰基、*p*-(*p'*-甲氧基苄基偶氮基)苄基、1-甲基环丁基、1-甲基环己基、1-甲基-1-环丙基甲基、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苄基)乙基、1-甲基-1-(对-苄基偶氮基苄基)乙基、1-甲基-1-苄基乙基、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基、苄基、对-(苄基偶氮基)苄基、2,4,6-三-叔-丁基苄基、4-(三甲基铵)苄基和 2,4,6-三甲基苄基。

10 酰胺的实例包括:

酰胺

N-甲酰基、N-乙酰基、N-氯代乙酰基、N-三氯乙酰基、N-三氟乙酰基、N-苄基乙酰基、N-3-苄基丙酰基、N-吡啶甲酰基(picolinoyl)、N-3-吡啶基甲酰胺、N-苄甲酰基苄基丙氨酰基衍生物、N-苄甲酰基、15 N-对-苄基苄甲酰基。

辅助解离剂

N-邻-硝基苄基乙酰基、N-邻-硝基苄氧基乙酰基、N-乙酰乙酰基、(N'-二硫代苄氧基羰基氨基)乙酰基、N-3-(对-羟基苄基)丙酰基、20 N-3-(邻-硝基苄基)丙酰基、N-2-甲基-2-(邻-硝基苄氧基)丙酰基、N-2-甲基-2-(邻-苄基偶氮基苄氧基)丙酰基、N-4-氯代丁酰基、N-3-甲基-3-硝基丁酰基、N-邻-硝基肉桂酰基、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、N-邻-硝基苄甲酰基、N-邻-(苄甲酰基氧基甲基)苄甲酰基和 4,5-二苄基-3-咪唑啉-2-酮。

25

环状亚氮衍生物

N-邻苄二甲酰亚胺、N-二硫杂琥珀酰基、N-2,3-二苄基马来酰基、N-2,5-二甲基吡咯基、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物、5-取代的 1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、5-取代的 1,3-二

苄基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮和 1-取代的 3,5-二硝基-4-吡啶酮基 (pyridonyl)。

特定的-NH 保护基团

5 特定的 NH 保护基团的实例包括

N-烷基和 N-芳基胺

N-甲基、N-烯丙基、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基、N-3-乙酰氧基丙基、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)、季铵盐、N-苄基、N-二(4-甲氧基苯基)甲基、N-5-二苯并环庚基、N-三苯基甲
10 基、N-(4-甲氧基苯基)二苯基甲基、N-9-苯基苄基、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基、N-二茂铁基甲基和 N-2-吡啶甲基胺 N'-氧化物。

亚胺衍生物

N-1,1-二甲硫基亚甲基、N-亚苄基、N-对-甲氧基亚苄基、N-二
15 苯基亚甲基、N-[(2-吡啶基)苄基]亚甲基和 N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)。

羰基的保护

无环缩醛和缩酮

20 无环缩醛和缩酮的实例包括二甲基、双(2,2,2-三氯乙基)、二苄基、双(2-硝基苄基)和二乙酰基。

环状缩醛和缩酮

环状缩醛和缩酮的实例包括 1,3-二氧六环、5-亚甲基-1,3-二氧六
25 环、5,5-二溴代-1,3-二氧六环、5-(2-吡啶基)-1,3-二氧六环、1,3-二氧戊环基、4-溴代甲基-1,3-二氧戊环基、4-(3-丁烯基)-1,3-二氧戊环基、4-苄基-1,3-二氧戊环基、4-(2-硝基苄基)-1,3-二氧戊环基、4,5-二甲氧基甲基-1,3-二氧戊环基、O,O'-亚苄基二氧基和 1,5-二氢-3H-2,4-苯并二氧杂庚英(dioxepin)。

无环二硫代缩醛和缩酮

无环二硫代缩醛和缩酮的实例包括 S,S'-二甲基、S,S'-二乙基、S,S'-二丙基、S,S'-二丁基、S,S'-二戊基、S,S'-二苯基、S,S'-二苄基和 S,S'-二乙酰基。

5

环状二硫代缩醛和缩酮

环状二硫代缩醛和缩酮的实例包括 1,3-二噻烷、1,3-二硫戊环和 1,5-二氢-3H-2,4-苯并二硫杂庚英(dithiepin)。

10

无环一硫代缩醛和缩酮

无环一硫代缩醛和缩酮的实例包括 O-三甲基甲硅烷基-S-烷基、O-甲基-S-烷基或-S-苯基和 O-甲基-S-2-(甲硫基)乙基。

环状一硫代缩醛和缩酮

15

环状一硫代缩醛和缩酮的实例包括 1,3-氧硫杂环戊烷(oxathiolanes)。

其它的衍生物

O-取代的羟脒

20

O-取代的羟脒的实例包括 O-乙酰基、O-三甲基甲硅烷基、O-1-乙氧基乙基和 O-四氢吡喃基。

取代的脞

取代的脞的实例包括 N,N-二甲基和 2,4-二硝基苯基。

25

脞衍生物

脞衍生物的实例包括 O-甲基、O-苄基和 O-苯硫基甲基。

亚胺

取代的亚甲基衍生物、环状衍生物

- 5 取代的亚甲基和环状衍生物的实例包括噁唑烷、1-甲基-2-(1'-羟烷基)咪唑、N,N'-二甲基咪唑烷、2,3-二氢-1,3-苯并噻唑、二乙基胺加合物和甲基铝双(2,6-二-叔-丁基-4-甲基酚盐)(MAD)复合物。

羧基的保护

酯

取代的甲酯

- 10 取代的甲酯的实例包括 9-苄基甲基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、苄氧基甲基、苯甲酰甲基, 对-溴代苯甲酰甲基, α -甲基苯甲酰甲基, 对-甲氧基苯甲酰甲基、甲酰胺基甲基和 N-苯二酰亚氨基甲基。

15

2-取代的乙酯

- 20 2-取代的乙酯的实例包括 2,2,2-三氯乙基、2-卤代乙基、 ω -氯代烷基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-甲硫基乙基、1,3-二噻烷基-2-甲基、2-(对-硝基苯基亚磺酰基)乙基、2-(对-甲苯磺酰基)乙基、2-(2'-吡啶基)乙基、2-(二苯基磷基)乙基、1-甲基-1-苯基乙基、叔-丁基、环戊基、环己基、烯丙基、3-丁烯-1-基、4-(三甲基甲硅烷基)-2-丁烯-1-基、肉桂基、 α -甲基肉桂基、苯基、对-(甲硫基(methylmercapto))苯基和苄基。

25 取代的苄基酯

- 取代的苄基酯的实例包括三苯基甲基、二苯基甲基、双(邻-硝基苯基)甲基、9-蒎基甲基、2-(9,10-二氧代)蒎基甲基、5-二苯并环庚基、1-茛基甲基、2-(三氟甲基)-6-铬酰基甲基、2,4,6-三甲基苄基、对-溴

代苄基、邻-硝基苄基、对-硝基苄基、对-甲氧基苄基、2,6-二甲氧基苄基、4-(甲基亚硫酸基)苄基、4-磺基苄基、胡椒基、4-吡啶甲基和 *p*-P-苄基。

5 甲硅烷基酯

甲硅烷基酯的实例包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔-丁基二甲基甲硅烷基、异-丙基二甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷基和二-叔-丁基甲基甲硅烷基。

10 活化的酯

活化的酯的实例包括硫醇。

其它的衍生物

其它的衍生物的实例包括噁唑、2-烷基-1,3-噁唑啉、4-烷基-5-氧代-1,3-噁唑烷、5-烷基-4-氧代-1,3-二氧戊环基、原酸酯、苯基和五氨基钴(III)复合物。

甲锡烷基酯

甲锡烷基酯的实例包括三乙基甲锡烷基和三-正-丁基甲锡烷基。

20 酰胺和酰肼

酰胺

酰胺的实例包括 *N,N*-二甲基、吡咯烷基、哌啶基、5,6-二氢菲啶基、邻-硝基甲酰苯胺(*o*-nitroanilides)、*N*-7-硝基吲哚基、*N*-8-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉基和 *p*-P-苯磺酰胺。

25

酰肼

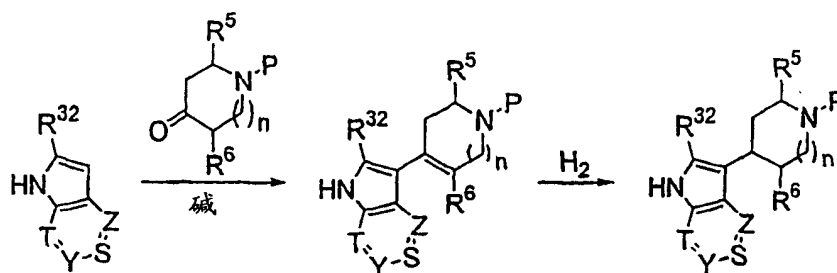
酰肼的实例包括 *N*-苯基和 *N,N'*-二异丙基酰肼。

C. 合成

本发明的化合物可以通过常规的有机化学合成方法和根据下文流程 1-12 和实施例 1-13 的基本或组合方法制备。本领域的那些普通技术人员将能够改进和修改本文提供的指导原则以制备所公开的化合物。

5

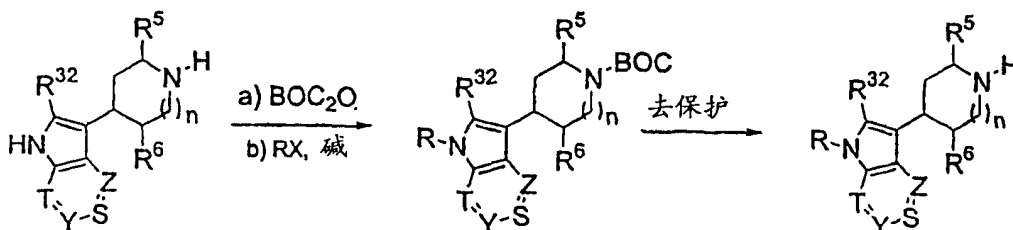
流程 1



10

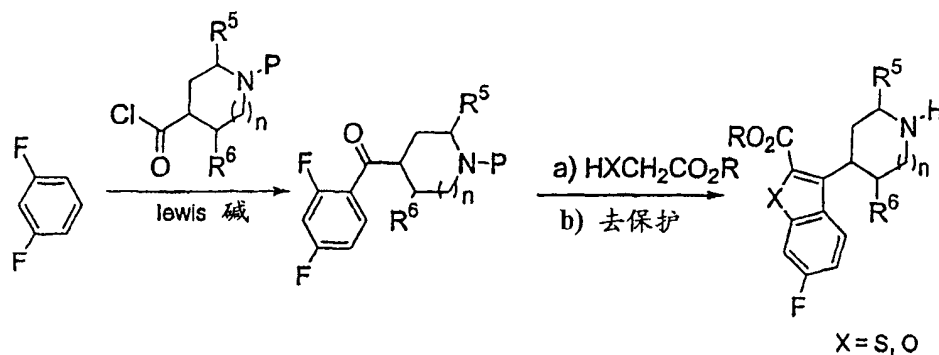
$P=H$, 叔丁氧基羰基(BOC), EtOCO, Ac, 等。

流程 2

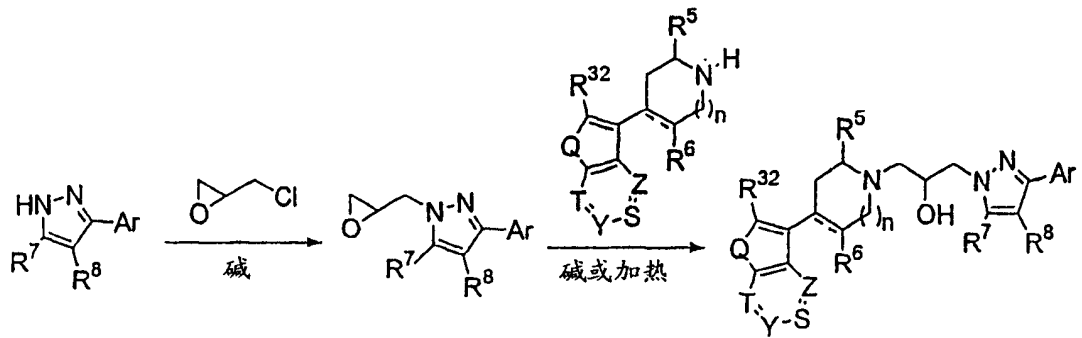


15

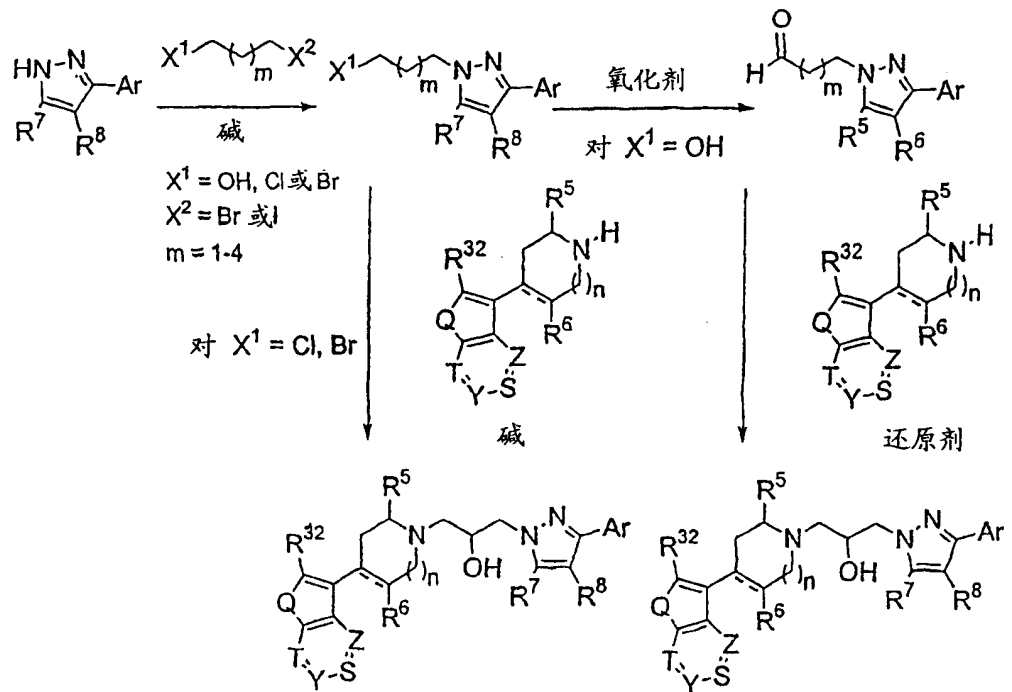
流程 3



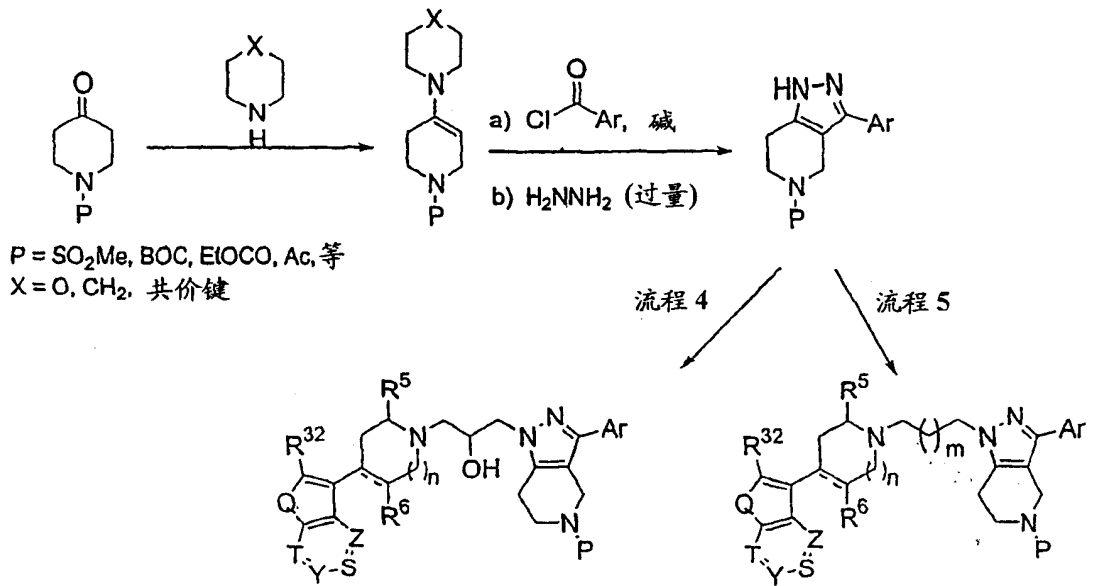
流程 4



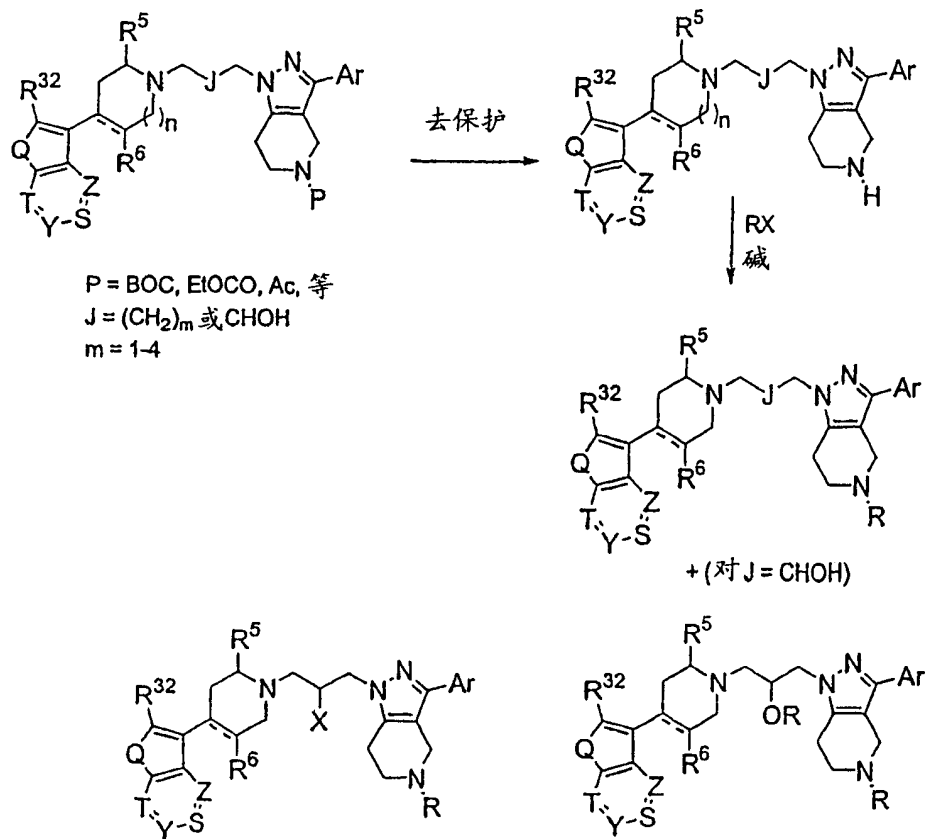
流程 5



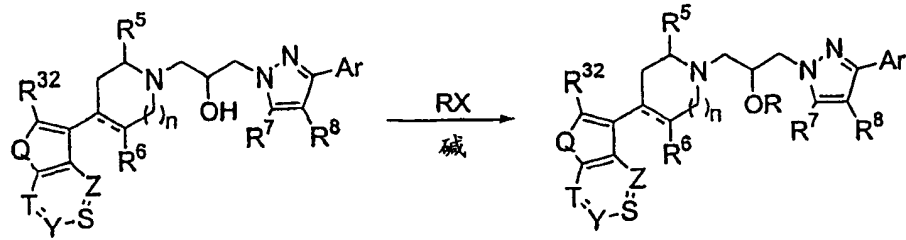
流程 6



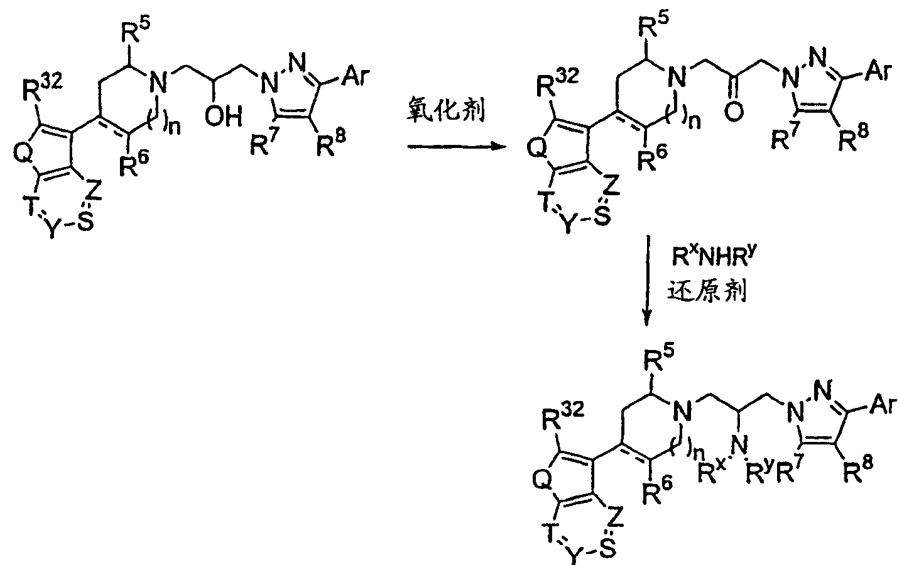
流程 7



流程 8

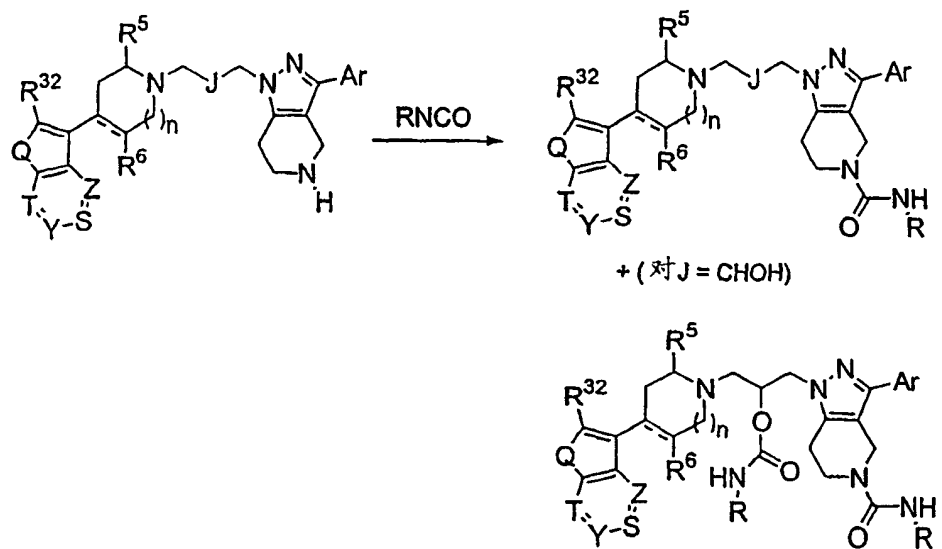


流程 9



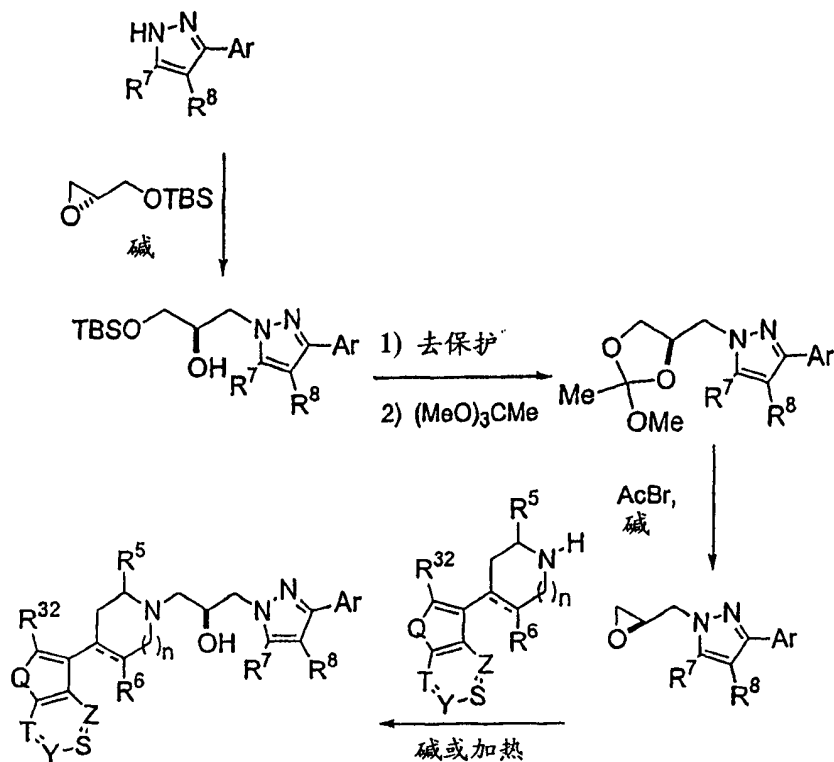
5

流程 10

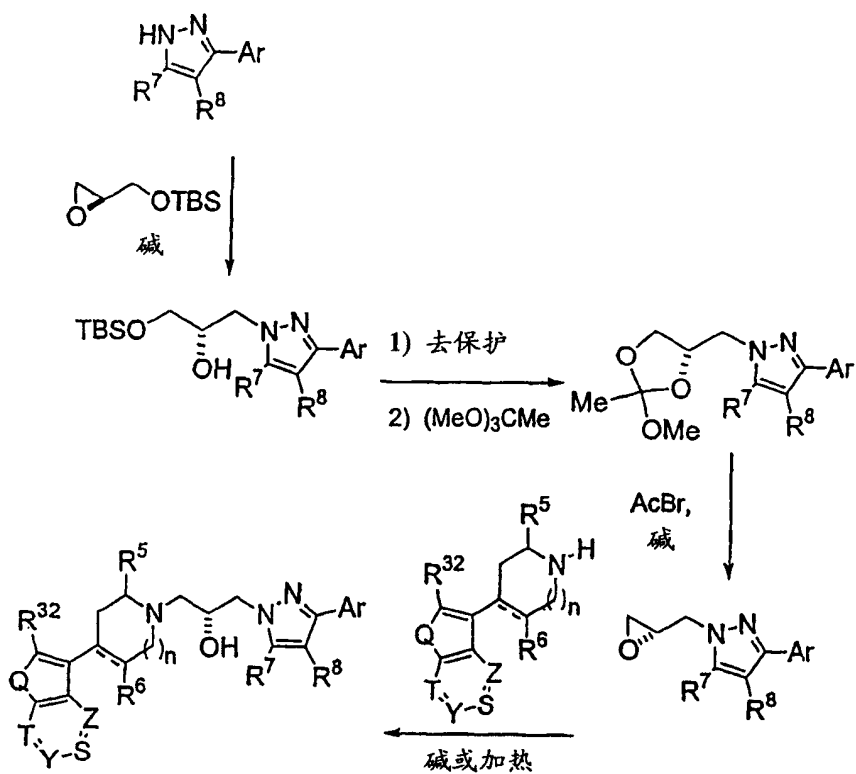


10

流程 11



流程 12



D. 制剂和给药

本发明化合物抑制人组织蛋白酶 S 的蛋白水解活性，因而用作特别是治疗患有可通过抑制组织蛋白酶 S 活性来调节或调理的疾病和病症的患者的方法中的药物。

- 5 本发明的特征是治疗患有由组织蛋白酶 S 介导的疾病和病症的患者的方法，所述方法包括给予患者治疗有效量的含有本发明化合物的药用组合物。本发明也提供在患者中抑制组织蛋白酶 S 活性的方法，其中该方法包括给予患者治疗有效量的含有本发明化合物的药用组合物。第三个方法是在患者中治疗自身免疫性疾病，或抑制
- 10 自身免疫性疾病的方法，所述方法包括给予患者治疗有效量的含有所公开的化合物的药用组合物。所述自身免疫性疾病可以是例如狼疮、类风湿性关节炎，或优选指哮喘。本发明也提供在患者中治疗或抑制组织移植排斥反应发展的方法，该方法包括给予患者治疗有效量的含有本发明化合物的药用组合物。给药步骤可以发生在组织
- 15 移植手术之前、之中和/或之后。

鉴于本发明化合物对人组织蛋白酶 S 的水解蛋白活性的抑制作用，它们可以被配制成各种用于给药目的的药物形式。为制备这些药用组合物，可将作为活性成分的有效量的具体化合物以其碱或酸加成盐的形式，与药学上可接受的载体紧密混合。

- 20 根据给药所需的制剂形式，载体可采取各种各样的形式。这些药用组合物最好为适合于(优选)口服给予或胃肠外注射的单位剂型。例如，在制备口服剂型的组合物中，可以采用任何有用的药用介质。在口服液体制剂如悬浮液、糖浆剂、酏剂和溶液剂的情况下，这些介质包括水、二醇、油、醇等；或在散剂、丸剂、胶囊和片剂的情况下，这些介质包括固体载体如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。考虑到片剂和胶囊易于给药，它们代表最有利的口服剂量单位形式，在这种情况下，通常采用固体药用载体。对于胃
- 25 肠外组合物，所述载体通常包括至少大部分的无菌水，虽然也可包

括其它成分，例如帮助溶解的成分。例如，可以制备注射液，其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合液。也可以制备可注射的悬浮液，在这种情况下，可以使用合适的液体载体、悬浮剂等。在适合于经皮给药的组合物中，所述载体任选包括渗透促进剂和/或合适的湿润剂，任选与任何性质的合适的添加剂以极小的比例混合，所述添加剂对皮肤不引起明显的有害作用。这样的添加剂可以促进对皮肤的给药和/或可以有助于制备所需的组合物。这些组合物可以以各种方式，例如作为透皮贴剂，作为 spot-on，作为软膏剂给予。由于式 I 化合物的酸加成盐比相应的碱形式具有增加的水溶性，它们更适于制备含水组合物。

配制易于给药和均一剂量的单位剂量形式的上述药用组合物是特别有利的。用于本申请的单位剂量形式指适合作为单位剂量的物理分散单位，各单位含有经计算可产生所需治疗作用的与所需的药学上可接受的载体结合的预定量的活性成分。这样的剂量单位形式的实例有片剂(包括划痕片或包衣片)、胶囊、丸剂、袋装散剂、糯米纸囊剂(wafers)、可注射溶液或悬浮液、一茶匙的水剂(teaspoonfuls)、tablespoonfuls 等，及其分开的多剂量包装。

药学上可接受的酸加成盐包括所公开化合物能够形成的有治疗活性的无毒性的酸加成盐形式。后者可常规地通过用合适的酸处理碱形式而获得。合适的酸包括，例如，无机酸如氢卤酸(如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸等，或有机酸如乙酸、丙酸、羧基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、对-氨基水杨酸、扑酸(palmoic)等。术语加成盐也包括所公开的化合物及其盐能够形成的溶剂合物。这样的溶剂合物有例如水合物、醇化物等。相反，所述盐形式可通过用碱处理而转化成游离碱形式。

立体异构形式限定式(I)化合物可具有的所有可能的异构体形

式。除非另外提及或指明，化合物的化学名称指所有可能的立体化学的异构形式，所述混合物包含基本分子结构的所有非对映体和对映体。更特别的是，产生立体结构的中心可以具有(R)-或(S)-构型；在二价环状饱和基团上的取代基可具有顺式-或反式-构型。本发明包括包含非对映异构体，及其所公开化合物的任何比例的混合物的立体化学异构形式。所公开的化合物也可以其互变异构形式存在。虽然这样的形式没有在上面和下面的结构式中明确地指出，但打算将其包括在本发明范围内。

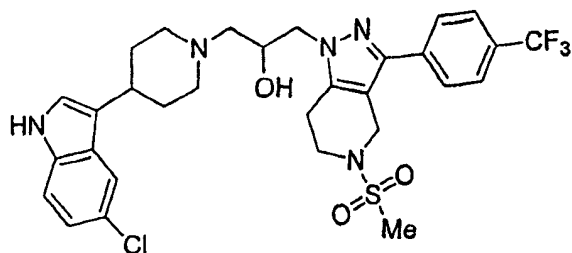
那些治疗由组织蛋白酶 S 介导的疾病和病症的技术人员，从下文提出的试验结果和其它资料可以容易地确定有效的日剂量。一般来说，设计出有效治疗剂量为 0.001 mg/kg-5 mg/kg 体重，优选 0.01 mg/kg-0.5 mg/kg 体重。在一天内的适当间隔的时候，分 2、3、4 或更多次亚剂量给予有效治疗剂量可能是适宜的。所述亚剂量可以被配制为单位剂量形式，例如，每单位剂型含 0.05 mg-250 mg，尤其是 0.5 mg-50 mg 活性成分。实例包括 2 mg、4 mg、7 mg、10 mg、15 mg、25 mg 和 35 mg 的剂型。本发明化合物也可以配制成定时释放或皮下或透皮贴剂的制剂。所公开的化合物也可配制为喷雾剂或其它局部或吸入的制剂。

准确的剂量和给药次数取决于所用的具体式(I)化合物、所治疗的具体疾病、特定患者的年龄、体重和一般身体状况，以及患者可能服用的其它药物，这些是本领域技术人员所熟知的。此外，很明显，根据所治疗的患者的反应和/或根据临床医师开出的本发明化合物的处方的评价，所述有效日剂量可以降低或增加。因此，本文提及的有效日剂量的范围仅仅是指导性的。

下面的部分包括涉及所公开化合物的制备、特征鉴定及用途的详尽资料。

E. 实施例

实施例 1



5 1-[4-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇.

A. 1-甲磺酰基-哌啶-4-酮

将碳酸钾(324 g, 2340 mmol)加入到 4-哌啶酮一水合物盐酸盐(90 g, 586 mmol)在氯仿(300 mL)和水(300 mL)中的溶液中。将该淤浆冷
 10 却至 0°C, 用 1 小时经滴加甲基磺酰基氯(136 mL, 1760 mmol)处理(观察到有气体发生)。振摇过反应混合物 72 小时, 使其在二氯甲烷(500 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液 (500 mL)之间分配。用二氯甲烷提取含水层(3 × 200 mL)。用 1%硫酸氢钾(250 mL)洗涤有机层, 干燥(硫酸钠)并浓缩, 得到 90.5 g (87%)白色固体。MS (电喷雾): C₆H₁₁NO₃S 的精
 15 确质谱计算值: 177.1; m/z 实测值: 178.1 [M+H]⁺。HPLC (反相条件): t_R=2.19 分钟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.60 (t, J=6.5 Hz, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.59 (t, J=6.3 Hz, 4H)。

20 B. 5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶

将对-甲苯磺酸(1.34 g, 7.0 mmol)和吗啉(25.83 mL, 296 mmol)加入到 1-甲磺酰基-哌啶-4-酮(50.0 g, 282 mmol)的苯(282 mL)溶液中。在装配有冷凝器和迪安.斯达克榻分水器的烧瓶将该反应化合物加热回流 15 h。冷却反应混合物, 真空浓缩, 得到烯胺, 它可无须进一步
 25 纯化而使用。使该烯胺溶于二氯甲烷(200 mL)和冷却至 0°C。向其

中加入三乙胺(47.2 mL, 339 mmol), 接着滴加溶于二氯甲烷(82 mL)中的4-三氟甲基苯甲酰氯(42.3 mL, 285 mmol)。将该反应化合物温热至室温, 搅拌 20 小时。用 1 N 盐酸水溶液(250 mL)洗涤反应混合物, 分离二氯甲烷层, 干燥(硫酸钠)并浓缩。使生成的油状物溶于乙醇(300 mL)中, 于 0°C 用胍(44.3 mL, 1.41 mol)处理。将该反应化合物温热至室温, 搅拌 24 小时。浓缩混合物, 过滤生成的固体, 用乙醇洗涤, 真空干燥, 得到 70 g (72%)的 5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶, 为白色固体。MS (电喷雾): $C_{14}H_{14}F_3N_3O_2S$ 的精确质谱计算值: 345.0; m/z 实测值: 346.0 $[M+H]^+$ 。HPLC (反相条件): $t_R=6.33$ 分钟。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.72 (s, 4H), 4.58 (s, 2H), 3.69 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.92 (s, 3H)。

C. 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶

将 5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(10.0 g, 29.0 mmol)和表氯醇(24 mL, 307 mmol)在含有碳酸铯(10.4 g, 31.9 mmol)的 DMF (150 mL)中搅拌。于室温下搅拌 4 天, 蒸发该混合物, 溶于 EtOAc 中, 用水洗涤。将有机物干燥($MgSO_4$), 蒸发得到淡黄色固体。柱层析(硅胶, 5%丙酮/二氯甲烷)得到 4.1 g (35%)白色固体。TLC (硅胶, 5%丙酮/二氯甲烷): $R_f=0.28$ 。MS (电喷雾): $C_{17}H_{18}F_3N_3O_3S$ 的精确质谱计算值: 401.10; m/z 实测值: 402.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.84 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.70-4.62 (m, 3H), 4.25 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.10-2.9 (m, 6H), 2.65-2.60 (m, 1H)。

D. 4-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯

将 5-氯-1H-吡啶(3.2 g, 20 mmol), 4-氧代-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(7.97 g, 40 mmol)和氢氧化钾(4.5 g, 80 mmol)加入到 MeOH (40 mL)中并加热至回流 16 小时。然后将反应混合物冷却至室温并倾入冰水(200

mL)中。用 10% MeOH/二氯甲烷(5 × 100 mL)提取该混合物。经硫酸钠干燥有机提取物,浓缩形成固体。用 MeOH (100 mL)洗涤该固体,过滤并干燥,得到淡黄色固体 6.3 g (94%)。TLC (硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷): $R_F=0.8$ 。MS (电喷雾): $C_{18}H_{21}ClN_2O_2$ 的精确质谱计算值: 332.12; m/z 实测值: 355.0 $[M^+Na]$ 。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.26 (br s, 1H), 7.83 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.09 (brs, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.66 (t, $J=5.67$ Hz, 2H), 2.56-2.49 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

10 E. 4-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯

将在含有 PtO_2 (1 g)的 EtOH (125 mL)中的 4-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯(6.3 g, 18.9 mmol)置于 60 psi 氢气下的 Parr 氢化器中。使该混合物通过硅藻土过滤 18 小时后,蒸发得到白色固体 6.0 g (94%)。TLC (硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷):

15 $R_F=0.8$ 。MS (电喷雾): $C_{18}H_{23}ClN_2O_2$ 的精确质谱计算值: 334.14; m/z 实测值: 335.1 $[M^+H]$ 。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 8.46 (br s, 1H), 7.51 (d, $J=8.41$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=1.57$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=6.46$ Hz, 2.15 Hz, 1H), 6.92 (d, $J=2.35$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J=13.11$ Hz, 2H) 2.98-2.84 (m, 3H), 2.00 (d, $J=12.72$ Hz, 2H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

20

F. 5-氯-3-哌啶-4-基-1H-吡啶

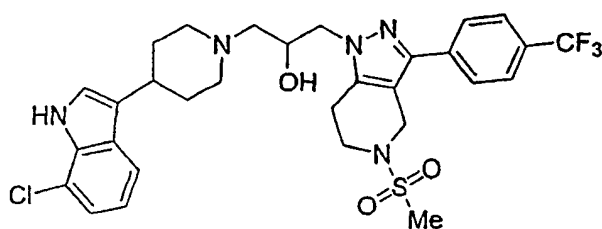
将 4-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(3.4 g, 10.2 mmol)在 1:1 TFA/二氯甲烷中搅拌。将该混合物蒸发 45 分钟后,使得到的金色油状物溶于(brought up)乙醚中。过滤形成的固体,用乙醚洗涤,风干得到 3.5 g (97%)白色固体,为 TFA 盐。MS (电喷雾): $C_{12}H_{15}ClN_2$ 的精确质谱计算值: 234.09; m/z 实测值: 235.1 $[M^+H]$ 。

25

G. 1-[4-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇。

于 80℃，将 5-氯-3-哌啶-4-基-1H-吡啶(350 mg, 1.00 mmol)和 5-甲烷-磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶(401 mg, 1.00 mmol)在含有三乙胺(215 μL, 1.54 mmol)的乙醇(20 ml)中搅拌。将该混合物冷却 16 小时后，蒸发，溶于二氯甲烷中，用水洗涤。将有机物经硫酸钠干燥并浓缩。柱层析(硅胶, 0-10% MeOH/二氯甲烷)得到 551 mg (88%)白色固体。TLC (硅胶, 10% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.8$ 。MS (电喷雾): $C_{30}H_{33}ClF_3N_5O_3S$ 的精确质谱计算值: 635.19; m/z 实测值: 636.2 [$M^+ + H$]。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.82 (br s, 1H), 7.68 (d, $J=8.41$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.54 (br s, 1H), 7.16 (d, $J=8.41$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=7.0$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 4.43 (dd, $J=25.2$ Hz, 14.6 Hz, 2H), 4.30-4.05 (m, 3H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.47-2.28 (m, 3H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.74-1.50 (m, 2H)。

实施例 2



1-[4-(7-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

A. 4-(7-氯-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯

将 7-氯-1H-吡啶(3.2 g, 20 mmol)、4-氧代-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(7.97 g, 40 mmol)和氢氧化钾(4.5 g, 80 mmol)加入到 MeOH (40 mL)中并加热至回流 16 小时。然后将反应混合物冷却至室温并倾入冰水(200

mL)中。用 10% MeOH/二氯甲烷(5 × 100 mL)提取该混合物。经硫酸钠干燥有机提取物,浓缩形成固体。用 MeOH (100 mL)洗涤该固体,过滤并干燥,得到淡黄色固体 6.3 g (94%)。TLC (硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.8$ 。MS (电喷雾): $C_{18}H_{21}ClN_2O_2$ 的精确质谱计算值: 332.12; m/z 实测值: 355.0 $[M^+Na]$ 。¹H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.26 (br s, 1H), 7.83 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.09 (brs, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 3.66 (t, $J=5.67$ Hz, 2H), 2.56-2.49 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

10 B. 4-(7-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯

于 60 psi 氢气下,将在含有 PtO_2 (1 g)的 EtOH (125 mL)中的 4-(7-氯-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯(6.3 g, 18.9 mmol)置于 Parr 氢化器中。通过硅藻土过滤该混合物 18 小时后,蒸发得到白色固体 6.0 g (94%)。TLC (硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.8$ 。MS (电喷雾): $C_{18}H_{23}ClN_2O_2$ 的精确质谱计算值: 334.14; m/z 实测值: 335.1 $[M^+H]$ 。¹H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.46 (br s, 1H), 7.51 (d, $J=8.41$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=1.57$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=6.46$ Hz, 2.15 Hz, 1H), 6.92 (d, $J=2.35$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J=13.11$ Hz, 2H), 2.98-2.84 (m, 3H), 2.00 (d, $J=12.72$ Hz, 2H), 1.69-1.55 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

20

C. 7-氯-3-哌啶-4-基-1H-吡啶

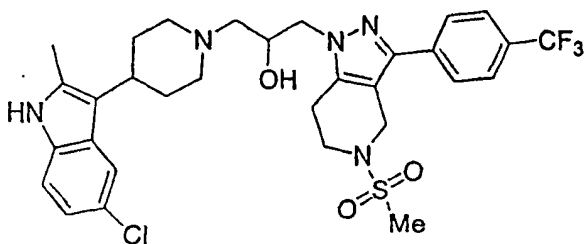
将 4-(7-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(3.4 g, 10.2 mmol)置于 1:1 TFA/二氯甲烷中搅拌。将该混合物蒸发 45 分钟后,使得到的金色油状物溶于乙醚中。过滤形成的固体,用乙醚洗涤,风干得到 3.5 g (97%)白色固体。MS (电喷雾): $C_{12}H_{15}ClN_2$ 的精确质谱计算值: 234.09; m/z 实测值: 235.1 $[M^+H]$ 。

25

D. 1-[4-(7-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

于 80℃, 将 7-氯-3-哌啶-4-基-1H-吡啶(341 mg, 0.97 mmol)和 5-
 5 甲烷-磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-
 吡唑并[4,3-c]吡啶(130 mg, 0.32 mmol)置于含有三乙胺(135 μL, 0.97
 mmol)的 EtOH (15 mL)中搅拌。将该混合物冷却 16 小时后, 蒸发,
 溶于二氯甲烷中, 用水洗涤。将有机物经硫酸钠干燥并浓缩。柱层
 析(硅胶, 0-10% MeOH/二氯甲烷)得到 120 mg (65%)白色固体。TLC
 (硅胶, 10% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.7$ 。MS (电喷雾): $C_{30}H_{33}ClF_3N_5O_3S$
 10 的精确质谱计算值: 635.19; m/z 实测值: 636.2 $[M^+ + H]$ 。 1H NMR ($CDCl_3$,
 400 MHz): 8.55 (br s, 1H), 7.70 (d, $J=8.22$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=8.4$ Hz,
 2H), 7.49 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J=8.02$ Hz,
 1H), 6.94 (br s, 1H), 4.51 (dd, $J=12.5$ Hz, 14.5 Hz, 2H), 4.25-4.11 (m, 3H),
 4.07-3.95 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.11-2.98 (m,
 15 2H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.55-2.38 (m,
 3H), 2.24-2.10 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.82-1.61 (m, 2H)。

实施例 3



20

1-[4-(5-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟
 甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

A. 4-(5-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯

将 5-氯-2-甲基-1H-吡啶(3.3 g, 20 mmol)、4-氧代-哌啶-1-羧酸叔-
 25 丁基酯(7.97 g, 40 mmol)和氢氧化钾(4.5 g, 80 mmol)加入到 MeOH (40
 mL)中并加热至回流 16 小时。然后将反应混合物冷却至室温并倾入

冰水(200 mL)中。用 10% MeOH/二氯甲烷(5 × 100 mL)提取该混合物。经硫酸钠干燥有机提取物, 浓缩形成固体。用 MeOH (100 mL)洗涤该固体, 过滤并干燥, 得到淡黄色固体 6.2 g (90%)。TLC (硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.8$ 。MS (电喷雾): $C_{19}H_{23}ClN_2O_2$ 的精确质谱计算值: 346.14; m/z 实测值: 347.1 [M^+H]。

B. 4-(5-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯

于 60 psi 氢气下, 将在含有 PtO_2 (1 g) 的 EtOH (125 mL) 中的 4-(5-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯(6.2 g, 17.9 mmol) 置于 Parr 氢化器中。通过硅藻土过滤该混合物 18 小时后, 蒸发得到白色固体 6.2 g (99%)。TLC (硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.8$ 。MS (电喷雾): $C_{19}H_{25}ClN_2O_2$ 的精确质谱计算值: 348.16; m/z 实测值: 349.1 [M^+H]。

C. 5-氯-2-甲基-3-哌啶-4-基-1H-吡啶

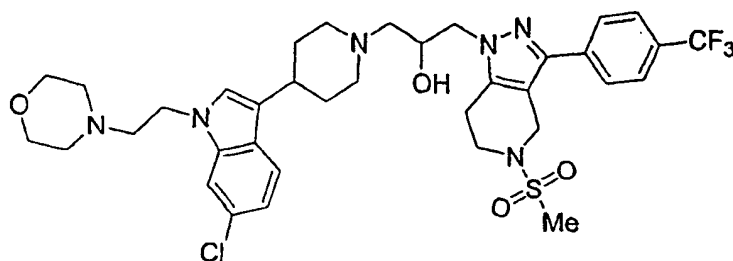
将 4-(5-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(6.2 g, 107.8 mmol) 在 1:1 TFA/二氯甲烷中搅拌。将该混合物蒸发 45 分钟后, 使金色油状物溶于乙醚中。过滤形成的固体, 用乙醚洗涤, 风干得到 6.2 g (95%) 白色固体, 为 TFA 盐。MS (电喷雾): $C_{14}H_{17}ClN_2$ 的精确质谱计算值: 248.11; m/z 实测值: 249.1 [M^+H]。

D. 1-[4-(5-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

于 80 °C, 将 5-氯-2-甲基-3-哌啶-4-基-1H-吡啶(480 mg, 1.32 mmol) 和 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(177 mg, 0.44 mmol) 含有三乙胺(215 μ L, 1.54 mmol) 的 EtOH (20 mL) 中搅拌。将该混合物冷却 16 小时后, 蒸发, 溶于二氯甲烷中, 用水洗涤。将有机物经硫酸钠干燥并浓缩。柱层析(硅胶, 0-10% MeOH/二氯甲烷)得到 169 mg (62%) 白色固体。TLC

(硅胶, 10% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.6$ 。MS (电喷雾): $C_{31}H_{35}ClF_3N_5O_3S$ 的精确质谱计算值: 649.21; m/z 实测值: 650.2 $[M^+ + H]$ 。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.00 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.11$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.41$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=1.96$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J=8.61$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=6.85$ Hz, 1.96 Hz, 1H), 4.53 (dd, $J=14.28$ Hz, 12.91 Hz, 2H), 4.26-4.14 (m, 2H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 2H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25-2.00 (m, 3H), 1.77-1.63 (m, 2H)。

10 实施例 4



15 1-{4-[6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吲哚-3-基]-哌啶-1-基}-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇。

A. 6-氯-3-哌啶-4-基-1H-吲哚

将 6-氯-1H-吲哚(3.2 g, 20 mmol)、哌啶-4-酮一水合物(6.1 g, 40 mmol)和氢氧化钾(4.5 g, 80 mmol)加入到 MeOH (40 mL)中并加热至回流 16 小时。然后将反应混合物冷却至室温并倾入冰水(200 mL)中。用 10% MeOH/二氯甲烷(5×100 mL)提取该混合物。经硫酸钠干燥有机提取物并浓缩。柱层析(硅胶, 含 2% 氢氧化铵的 20-100% MeOH/二氯甲烷)得到 5.8 g (100%)黄色固体。于 60 psi 氢气下, 将在含有 PtO_2 (1 g)的 EtOH (150 mL)中的该固体(5.8 g, 20 mmol)置于 Parr 氢化器中。通过硅藻土过滤该混合物 18 小时后, 蒸发得到灰白色固体 4.6 g (97%)。MS (电喷雾): $C_{13}H_{15}ClN_2$ 的精确质谱计算值: 234.09; m/z 实测值: 235.0 $[M^+ + H]$ 。

B. 4-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯

向 6-氯-3-哌啶-4-基-1H-吡啶(4.6 g, 19.5 mmol)的 DMF (20 mL) 溶液中加入二碳酸二叔丁酯(4.6 g, 21.4 mmol)。于室温下搅拌该反应混合物 6 小时。使该反应混合物溶于 EtOAc (400 mL), 用水(3 × 50 mL)、盐水(1 × 50 mL)洗涤。经硫酸钠干燥有机层并浓缩。柱层析(硅胶, 20-50% EtOAc/己烷)得到 4.2 g (64%)所需产物。TLC (硅胶, 20% EtOAc/己烷): $R_f=0.24$ 。MS (电喷雾): $C_{18}H_{23}ClN_2O_2$ 的精确质谱计算值: 334.14; m/z 实测值: 335.1 [M^+H]。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 8.46 (br s, 1H), 7.42 (d, $J=8.61$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=1.57$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J=6.65$ Hz, 1.76 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.14 (br s, 2H), 2.89-2.70 (m, 3H), 1.90 (d, $J=12.13$, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)。

C. 4-[6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯

使 4-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(2.0 g, 5.95 mmol) 溶于 THF (30 mL) 中。于 0°C, 加入双(三甲基甲硅烷基)氯化钾(2.37 g, 11.9 mmol)。于室温下搅拌该反应混合物 1 小时。加入 4-(2-氯-乙基)-吗啉盐酸盐(1.8 g, 11.9 mmol), 于室温下再搅拌 1 小时。使该混合物溶于 EtOAc (250 mL) 中, 用水(2 × 30 mL)和盐水(30 mL)洗涤。将有机物经硫酸钠干燥并浓缩。柱层析(硅胶, 0-5% MeOH/二氯甲烷)得到 2.6 g (97%)白色固体。TLC (硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.67$ 。MS (电喷雾): $C_{24}H_{34}ClN_3O_3$ 的精确质谱计算值: 447.23; m/z 实测值: 448.2 [M^+H]。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.45 (d, $J=8.61$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=1.57$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J=6.65$ Hz, 1.76 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.18 (br s, 2H), 4.06 (t, $J=6.85$ Hz, 2H), 3.69-3.60 (m, 4H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.69-2.60 (m, 3H), 2.44 (t, $J=4.89$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J=4.30$ Hz, 2H), 1.94 (d, $J=12.13$, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

D. 6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-3-哌啶-4-基-1H-吡啶

将 4-[6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-哌啶-1-羧酸叔-丁

基酯(2.6 g, 5.81 mmol)在 1:1 TFA/二氯甲烷中搅拌。将该混合物蒸发 45 分钟后,使金色油状物溶于乙醚中。过滤形成的固体,用乙醚洗涤,风干得到 2.5 g (95%)白色固体。MS (电喷雾): $C_{19}H_{26}ClN_3O$ 的精确质谱计算值: 347.18; m/z 实测值: 348.2 $[M^+ + H]$ 。

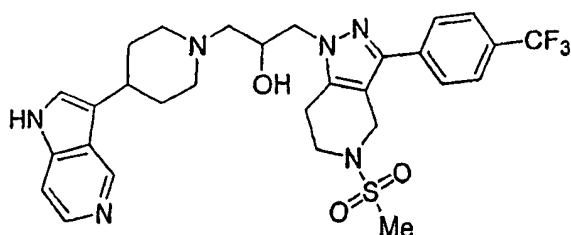
5

E. 1-{4-[6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-哌啶-1-基}-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

于 80℃,将 6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-3-哌啶-4-基-1H-吡啶(209 mg, 0.6 mmol)和 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(120 mg, 0.3 mmol)在含有三乙胺(84 μ L, 0.6 mmol)的 EtOH (20 mL)中搅拌。将该混合物冷却 16 小时后,蒸发,溶于二氯甲烷中,用水洗涤。将有机物经硫酸钠干燥并浓缩。柱层析(硅胶, 0-10% MeOH/二氯甲烷)得到 180 mg (85%)白色固体。TLC (硅胶, 10% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.54$ 。MS (电喷雾): $C_{36}H_{44}ClF_3N_6O_4S$ 的精确质谱计算值: 748.28; m/z 实测值: 749.3 $[M^+ + H]$ 。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.70 (d, $J=8.61$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=8.261$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.80$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=1.96$, 1H), 7.02 (dd, $J=6.46$ Hz, 1.76 Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 4.54 (dd, $J=4.09$ Hz, 7.43 Hz, 2H), 4.24-4.14 (m, 2H), 4.14-4.08 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.73-3.57 (m, 5H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.70-2.64 (t, $J=7.24$ Hz, 2H), 2.54-2.42 (m, 8H), 2.23-2.14 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 2H)。

25

实施例 5



1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇。

A. 4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯

将 1.9 g (8.47 mmol) 的 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(根据在 Synthesis, 5 1996, 882 中所述合成)、4-氧代-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(3.4 g, 16.9 mmol) 和氢氧化钾(1.9 g, 33.9 mmol) 的 MeOH (20 mL) 溶液加热至回流 16 小时。然后将反应混合物冷却至室温并倾入冰水(100 mL) 中。用 10% MeOH/二氯甲烷(5 × 50 mL) 洗涤该混合物。经硫酸钠干燥有机提取物, 浓缩形成固体。用 MeOH (50 mL) 洗涤该固体, 过滤并干燥, 得
10 到淡黄色固体 2.0 g (79%)。TLC (硅胶, 10% MeOH/二氯甲烷):
 $R_f=0.5$ 。MS (电喷雾): $C_{17}H_{21}N_3O_2$ 的精确质谱计算值: 299.16; m/z 实测值: 300.1 $[M^++H]$ 。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 12.26 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.28 (d, $J=5.67$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=5.09$ Hz, 0.78 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.19 (brs, 1H), 4.14 (br s, 2H), 3.68 (t, $J=5.67$ Hz, 2H), 2.61-2.55
15 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

B. 4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯

于 60 psi 氢气下, 将在含有 PtO_2 (500 mg) 的 EtOH (50 mL) 中的
4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯(2 g,
20 6.6 mmol) 置于 Parr 氢化器中。通过硅藻土过滤该混合物 18 小时后,
蒸发得到白色固体(2.0 g, 100%)。TLC (硅胶, 10% MeOH/二氯甲烷):
 $R_f=0.49$ 。MS (电喷雾): $C_{17}H_{23}N_3O_2$ 的精确质谱计算值: 301.18; m/z
实测值: 302.2 $[M^++H]$ 。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 13.66 (br s, 1H),
8.88 (s, 1H), 8.79 (d, $J=6.46$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=6.46$ Hz, 1H), 7.30 (s,
25 1H), 4.14 (brs, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.86-2.71 (m, 2H), 1.91 (d,
 $J=11.54$ Hz, 2H), 1.64-1.50 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

C. 3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

将 4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(2.0 g,

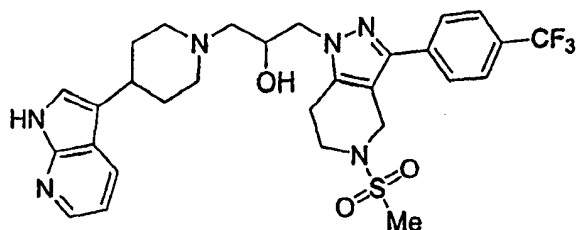
6.6 mmol)在 1:1 TFA/二氯甲烷中搅拌。将该混合物蒸发 45 分钟后,使金色油状物溶于乙醚中。过滤形成的固体,用乙醚洗涤,风干得到 2.1 g (100%)白色固体,为 TFA 盐。MS (电喷雾): $C_{12}H_{15}N_3$ 的精确质谱计算值: 201.13; m/z 实测值: 202.1 $[M^+ + H]$ 。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 9.4 (brs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.26 (d, $J=5.87$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.22-3.16 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.05 (d, $J=12.72$ Hz, 2H), 1.89 (br s, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H)。

D. 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

于 $80^\circ C$, 将 3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(159 mg, 0.5 mmol)和 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(200 mg, 0.5 mmol)含有三乙胺(112 μL , 0.77 mmol)的 EtOH (10 mL)中搅拌。将该混合物冷却 16 小时后,蒸发,溶于二氯甲烷中,用水洗涤。将有机物经硫酸钠干燥并浓缩。柱层析(硅胶, 0-10% (2 N NH_3 在 MeOH)/二氯甲烷中的溶液)得到 82 mg (27%)白色固体。TLC (硅胶, 10% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.8$ 。MS (电喷雾): $C_{29}H_{33}F_3N_6O_3S$ 的精确质谱计算值: 602.23; m/z 实测值: 603.2 $[M^+ + H]$ 。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 9.62 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.21 (d, $J=5.87$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.83$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.41$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=5.87$, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.51 (dd, $J=14.48$ Hz, 8.80 Hz, 2H), 4.23-4.13 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.72-3.54 (m, 3H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.51-2.39 (m, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.85-1.63 (m, 2H)。

25

实施例 6



5 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇。

A. 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯

将 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(3 g, 25 mmol)、4-氧代-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(4.2 g, 21 mmol)和氢氧化钾(3.56 g, 63 mmol)加入到 MeOH (60 mL)中并加热至回流 16 小时。然后将反应混合物冷却至室温并倾入冰水(300 mL)中。用 10% MeOH/二氯甲烷(5 × 150 mL)提取该混合物。经硫酸钠干燥有机提取物，浓缩形成固体。用 MeOH (150 mL)洗涤该固体，过滤并干燥，得到淡黄色固体 5.7 g (91%)。TLC (硅胶, 50% EtOAc/己烷): $R_f=0.3$ 。MS (电喷雾): $C_{17}H_{21}N_3O_2$ 的精确质谱计算值: 299.16; m/z 实测值: 300.2 [$M^+ + H$]。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 10.97 (br s, 1H), 8.33 (dd, $J=3.33$ Hz, 1.37 Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=6.65$ Hz, 1.37 Hz, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (dd, $J=4.89$ Hz, 3.13 Hz, 1H), 4.14 (br s, 2H), 3.68 (t, $J=5.28$ Hz, 2H), 2.56 (br s, 2H), 1.49 (s, 9H)。

B. 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯

20 于 60 psi 氢气下，将在含有 PtO_2 (250 mg)的 EtOH (25 mL)中的 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯(1 g, 3.3 mmol)置于 Parr 氢化器中。通过硅藻土过滤该混合物 18 小时后，蒸发得到 0.96 g (97%)白色固体。TLC (硅胶, 50% EtOAc/己烷): $R_f=0.5$ 。MS (电喷雾): $C_{17}H_{23}N_3O_2$ 的精确质谱计算值: 301.18; m/z 实测值: 302.2 [$M^+ + H$]。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) 10.95 (br s, 1H), 8.26 (dd, $J=3.33$ Hz, 1.37 Hz, 1H), 7.96 (dd, $J=6.26$ Hz, 1.57 Hz, 1H), 7.11 (s,

1H), 7.05 (dd, J=4.89 Hz, 3.13 Hz, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.00-2.79 (m, 3H), 1.99 (d, J=13.89 Hz, 2H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

C. 3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

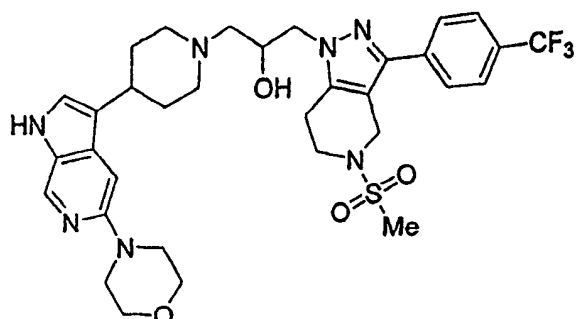
5 将 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(963 mg, 3.2 mmol)在 1:1 TFA/二氯甲烷中搅拌。将该混合物蒸发 45 分钟后, 使金色油状物溶于乙醚中。过滤形成的固体, 用乙醚洗涤, 风干得到 974 mg (96%)白色固体, 为 TFA 盐。MS (电喷雾): $C_{12}H_{15}N_3$ 的精确质谱计算值: 201.13; m/z 实测值: 202.1 [$M^+ + H$]. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.09 (dd, J=3.33 Hz, 1.57 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=6.26 Hz, 1.57 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.99 (dd, J=4.89 Hz, 3.13 Hz, 1H), 5.04 (br s, 2H), 3.11-3.04 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.73-2.64 (m, 2H), 1.94 (d, J=12.52 Hz, 2H), 1.65-1.63 (m, 2H).

15 D. 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

于 80℃, 将在含有三乙胺(146 μ L, mmol)的 EtOH (10 mL)中的 3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(443 mg, 1.4 mmol)和 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(289 mg, 0.7 mmol)搅拌。将该混合物冷却 16 小时后, 蒸发, 溶于二氯甲烷中, 用水洗涤。将有机物经硫酸钠干燥并浓缩。柱层析(硅胶, 0-10% (2 N NH_3 的 MeOH 溶液)/二氯甲烷)得到 107 mg (25%)白色固体。TLC (硅胶, 10% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.45$ 。MS (电喷雾): $C_{29}H_{33}F_3N_6O_3S$ 的精确质谱计算值: 602.23; m/z 实测值: 603.3 [$M^+ + H$]. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 10.6 (br s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.05 (br s, 1H), 7.02 (m, 1H), 4.52 (dd, J=4.28 Hz, 9.78 Hz, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.05-1.95

(m, 2H), 1.85-1.64 (m, 2H)。

实施例 7



5

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇
A. [2-(2-氯-5-硝基-吡啶-4-基)-乙烯基]-二甲基-胺

用 3.08 mL (23.2 mmol, 2 eq) 的 DMF-缩二甲醇(dimethylacetal) 处理 2-氯-4-甲基-5-硝基-吡啶(2 g, 11.59 mmol) 的 DMF (11.6 mL) 溶液, 于 100°C 搅拌反应混合物 4 小时。减压除去所有的挥发物。柱层析(硅胶, 20% EtOAc/己烷)得到 2.37 g (90%) 的 [2-(2-氯-5-硝基-吡啶-4-基)-乙烯基]-二甲基-胺。TLC (硅胶, 20% EtOAc/己烷): $R_f=0.30$ 。MS (电喷雾): $C_9H_{10}ClN_3O_2$ 的精确质谱计算值: 227.05; m/z 实测值: 228.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.79 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.35 (d, J=13 Hz, 1H), 5.94 (d, J=13 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.87 (s, 3H)。

10
15

B. 5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

用 3 ml 吗啉处理 450 mg (2 mmol) 的 [2-(2-氯-5-硝基-吡啶-4-基)-乙烯基]-二甲基-胺在 20 mL 的 MeOH-二氯甲烷(1:1) 的混合溶剂中的溶液。于 65°C 搅拌反应混合物 8 小时。然后除去挥发物。加入二氯甲烷(100 mL) 和水(30 mL)。分离有机层, 用水(30 mL)、盐水(30 mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。用 4.0 g (63 mmol, 32 eq) 甲酸铵和 10% Pd-C (120 mg) 处理红色的粉末状物。于 65°C 搅拌反应混合物 30 分钟。

20

然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤，浓缩得到黄色固体。柱层析(硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷)得到 210 mg (52%, 两步)的 5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶，为黄色固体。TLC (硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.40$ 。MS (电喷雾): $C_{11}H_{13}N_3O$ 的精确质谱计算值: 203.11; m/z 实测值: 204.2 $[M+H]^+$ 。

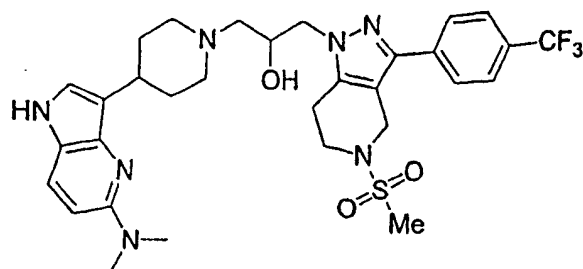
C. 4-(5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯
用 224 mg (4.0 mmol, 4 eq)氢氧化钾处理 200 mg (1.0 mmol)的 5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶和 398 mg (2.0 mmol, 2 eq)的 4-氧代-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯的 5 mL 甲醇溶液。于 65°C 搅拌反应混合物 12 小时，除去挥发物。使粗产物分配于二氯甲烷(100 mL)和 20 mL 水之间。用水(2 × 20 mL)洗涤有机层，经硫酸钠干燥并浓缩。用 630 mg (10 mmol, 10 eq)的甲酸铵和 10% Pd-C (50 mg)处理黄色的粉末状物。于 65 °C 搅拌反应混合物 1 小时。然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤，
15 浓缩得到黄色固体。柱层析(硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷)得到 180 mg (47%, 两步)黄色固体。TLC (硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.40$ 。MS (电喷雾): $C_{21}H_{30}N_4O_3$ 的精确质谱计算值: 386.23; m/z 实测值: 387.2 $[M+H]^+$ 。

20 D. 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

使 4-(5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(180 mg, 0.47 mmol)溶于 3.0 mL 二氯甲烷中，用 2.5 mL 三氟乙酸处理。于 25°C 搅拌反应混合物 1 小时，然后除去所有的挥发物。
25 使该固体溶于 MeOH (20 mL)中，用 DOWEX 550A OH 阴离子交换树脂中和至 pH 8。然后过滤掉树脂，减压除去甲醇。使残留物溶于 2.5 mL 的 i PrOH 中，用 187 mg (0.47 mmol, 1 eq)的 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷

- 基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶处理。于 85°C 搅拌该反应物 3 小时，然后除去溶剂。柱层析(硅胶, 5-10% MeOH/二氯甲烷, 然后为 5-10% (2 N NH₃ 的 MeOH 溶液)/二氯甲烷) 得到 97 mg (30%) 的标题化合物。TLC (硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷):
- 5 R_f=0.25。MS (电喷雾): C₃₃H₄₀F₃N₇O₄S 的精确质谱计算值: 687.28; m/z 实测值: 688.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.47 (br s, 1H), 8.44 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.70 和 7.65 (AB 型, J=8.4 Hz, 4H), 7.03 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.58-4.50 (m, 2H), 4.21-4.00 (m, 3H), 3.90 (t, J=4.5 Hz, 4H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.40 (t, J=4.5 Hz, 4H), 3.10-2.85 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 3H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H)。
- 10

实施例 8



15

1-[4-(6-二甲基氨基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

A. 二甲基-(5-甲基-4-硝基-1-氧基-吡啶-2-基)-胺

- 20 于 65°C, 将 2-溴-5-甲基-4-硝基-吡啶 1-氧化物 (674 mg, 2.78 mmol) 的 2 M 二甲胺的甲醇 (20 mL) 溶液加热 16 小时。减压蒸发溶剂。残留物经柱层析纯化(硅胶, 30-80% EtOAc/己烷), 得到 290 mg (53%) 所需产物。TLC (硅胶, 50% EtOAc/己烷): R_f=0.10。MS (电喷雾): C₈H₁₁N₃O₃ 的精确质谱计算值: 197.08; m/z 实测值: 198.1 [M⁺+H]。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.04 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.44 (s,
- 25

3H)。

B. 二甲基-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)-胺

用 DMF-缩二甲醇(390 μ L, 2.94 mmol)处理二甲基-(5-甲基-4-硝基-1-氧基-吡啶-2-基)-胺(290 mg, 1.47 mmol)的 DMF (3 mL)溶液, 于 100 $^{\circ}$ C 搅拌反应混合物 4 小时。减压除去所有的挥发物。用甲酸铵(927 mg, 14.7 mmol)和 10% Pd-C (156 mg)处理红色的粉末状物。于 65 $^{\circ}$ C 搅拌反应混合物 30 分钟。然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 浓缩得到黄色固体。柱层析(硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷)得到 100 mg (42%, 两步)产物, 为黄色固体。TLC (硅胶, 10% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.2$ 。MS (电喷雾): $C_9H_{11}N_3$ 的精确质谱计算值: 161.10; m/z 实测值: 162.1 [M^+H]。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.55 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 6.96 (dd, $J=1.96$ Hz, 1.37 Hz, 1H), 6.45-6.43 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.08 (s, 6H)。

15

C. 4-(6-二甲基氨基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯

将二甲基-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)-胺(100 mg, 0.62 mmol), 4-氧代-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(248 mg, 1.24 mmol)和氢氧化钾(139 mg, 2.48 mmol)加入到 MeOH (5 mL)中并加热至回流 16 小时。然后将反应混合物冷却至室温并倾入冰水(20 mL)中。用 10% MeOH/二氯甲烷 (5×10 mL)提取该混合物。经硫酸钠干燥有机提取物并浓缩。残留物经柱层析纯化(硅胶, 0-5% MeOH/二氯甲烷), 得到 180 mg (85%)的标题化合物。TLC (硅胶, 10% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.58$ 。MS (电喷雾): $C_{19}H_{26}N_4O_2$ 的精确质谱计算值: 342.21; m/z 实测值: 343.2 (M^+H)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 9.09 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 6.90 (d, $J=2.15$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.62 (t, $J=5.87$ Hz, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.52-2.44 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

25

D. 4-(6-二甲基氨基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯

用甲酸铵 (332 mg, 5.3 mmol)和 10% Pd-C (56 mg)处理[4-(6-二甲基氨基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯(180 mg, 0.53 mmol)的 MeOH (10 mL)溶液。于 65°C 搅拌反应混合物 1 小时。然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 浓缩得到灰白色固体。柱层析(硅胶, 0-5% MeOH/二氯甲烷)得到 135 mg (75%)产物, 为白色固体。TLC (硅胶, 10% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.50$ 。MS (电喷雾): $C_{19}H_{28}N_4O_2$ 的精确质谱计算值: 344.22; m/z 实测值: 345.2 [M⁺+H]。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.53 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 6.67 (dd, $J=1.17$ Hz, 0.78 Hz, 1H), 6.34 (d, $J=0.78$ Hz, 1H), 4.33-4.16 (m, 2H), 3.05 (s, 6H), 2.97-2.80 (m, 3H), 1.99 (d, $J=12.72$ Hz, 2H), 1.69-1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

E. 二甲基-(3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)-胺

将 4-(6-二甲基氨基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(135 mg, 0.39 mmol)在 1:1 TFA/二氯甲烷中搅拌。将该混合物蒸发 45 分钟后, 使残留物溶于 MeOH (10 mL), 用 DOWEX 550A OH 阴离子交换树脂中和至 pH 8。然后过滤掉树脂, 减压除去甲醇得到 96 mg (100%)黄色固体。MS (电喷雾): $C_{14}H_{20}N_4$ 的精确质谱计算值: 244.17; m/z 实测值: 245.2 [M⁺+H]。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.23 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.31 (d, $J=0.98$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J=2.13$ Hz, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.01 (d, $J=12.52$ Hz, 2H), 1.69-1.52 (m, 2H)。

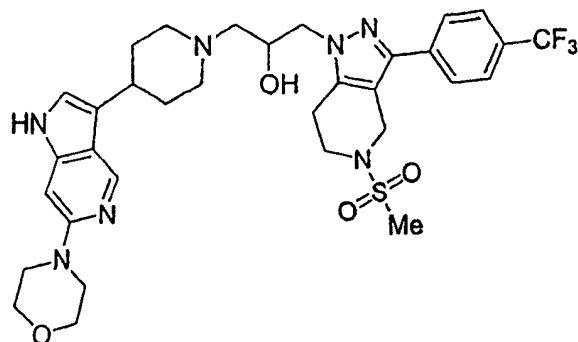
25

F. 1-[4-(6-二甲基氨基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

于 80°C, 将二甲基-(3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)-胺

(96 mg, 0.53 mmol)和 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(319 mg, 0.80 mmol)在 iPrOH (10 mL)中搅拌。16 小时后, 将该混合物冷却并浓缩。残留物经柱层析纯化(硅胶, 0-10% (2 N NH₃ 的 MeOH 溶液)/二氯甲烷, 得到 61 mg (18%)白色固体。TLC (硅胶, 10% MeOH/二氯甲烷): R_f=0.12。MS (电喷雾): C₃₁H₃₈F₇N₇O₃S 的精确质谱计算值: 645.27; m/z 实测值: 646.3 [M⁺+H]。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.53 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.71 (d, J=8.22 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.22, 2H), 6.67 (br s, 1H), 6.33 (d, J=0.98 Hz, 1H), 4.54 (dd, J=14.28 Hz, 9.59 Hz, 2H), 4.22-4.10 (m, 2H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.74-3.57 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 1H), 3.05 (s, 6H), 3.03-2.87 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.82-1.61 (m, 2H)。

实施例 9



1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇
A. 4-(5-甲基-4-硝基-1-氧基-吡啶-2-基)-吗啉

将 2-溴-5-甲基-4-硝基-吡啶 1-氧化物(500 mg, 2.14 mmol)的 吗啉 (15 mL)溶液于 70℃ 加热 16 小时。减压蒸发溶剂。残留物经柱层析纯化(硅胶, 30-80% EtOAc/己烷), 得到 480 mg (94%)所需产物。TLC (硅胶, 50% EtOAc/己烷): R_f=0.10。MS (电喷雾): C₁₀H₁₃N₃O₄ 的精确质谱计算值: 239.09; m/z 实测值: 240.1 [M⁺+H]。¹H NMR (CDCl₃, 400

MHz): 8.09 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.90 (t, J=4.50 Hz, 4H), 3.36 (t, J=4.70 Hz, 4H), 2.50 (s, 3H).

B. 6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

5 将 4-(5-甲基-4-硝基-1-氧基-吡啶-2-基)-吗啉(480 mg, 2 mmol)的 DMF (5 mL)用 DMF-缩二甲醇(533 μ L, 4 mmol)处理, 于 100 $^{\circ}$ C 搅拌反应混合物 4 小时。减压除去所有的挥发物。用甲酸铵(1.26 g, 20 mmol)和 10% Pd-C (212 mg)处理红色的粉末状物。于 65 $^{\circ}$ C 搅拌反应混合物 30 分钟。然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 浓缩得到黄色固体。
10 柱层析(硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷)得到 197 mg (49%, 两步)黄色固体。TLC (硅胶, 10% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.55$ 。MS (电喷雾): $C_{11}H_{13}N_3O$ 的精确质谱计算值: 203.11; m/z 实测值: 204.1 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.68 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.04 (dd, J=2.15 Hz, 1.17 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.49-6.47 (m, 1H), 3.86 (t, J=4.70 Hz, 4H),
15 3.40 (t, J=4.70 Hz, 4H)。

C. 4-(6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯

20 将 6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(197 mg, 0.97 mmol), 4-氧代-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(387 mg, 1.94 mmol)和氢氧化钾(218 mg, 3.88 mmol)加入到 MeOH (10 mL)中并加热至回流 16 小时。然后将反应混合物冷却至室温并倾入冰水(50 mL)中。用 10% MeOH/二氯甲烷(5 \times 20 mL)提取该混合物。经硫酸钠干燥有机提取物并浓缩。残留物经柱层析纯化(硅胶, 0-5% MeOH/二氯甲烷), 得到 337 mg (91%)所需产物。
25 物。TLC (硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.50$ 。MS (电喷雾): $C_{21}H_{28}N_4O_3$ 的精确质谱计算值: 384.22; m/z 实测值: 749.3 [M⁺+H]。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.24 (brs, 1H), 8.77 (s, 1H), 6.95 (d, J=2.15 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.09 (brs, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.66 (t, J=6.06 Hz, 4H), 3.60 (t, J=5.28 Hz, 2H), 3.25 (t, J=5.09 Hz, 4H), 2.38 (d, J=6.26 Hz,

2H), 1.44 (s, 9H)。

D. 4-(6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯

用甲酸铵(568 mg, 9.0 mmol)和 10% Pd-C (95 mg)处理 4-(6-吗啉-
5 4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯
(337 mg, 0.9 mmol)的 MeOH (20 mL)溶液。于 65°C 搅拌反应混合物 1
小时。然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 浓缩得到灰白色固体。
柱层析(硅胶, 0-5% MeOH/二氯甲烷)得到 340 mg (98%)白色固体。TLC
(硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.40$ 。MS (电喷雾): $C_{21}H_{30}N_4O_3$ 的精
10 确质谱计算值: 386.23; m/z 实测值: 387.3 $[M^+ + H]$ 。 1H NMR ($CDCl_3$, 400
MHz) 9.14 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.74 (d, $J=1.96$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H),
4.27-4.08 (m, 2H), 3.80 (t, $J=4.50$ Hz, 4H), 3.34 (t, $J=4.89$ Hz, 4H), 2.96-
2.77 (m, 3H), 1.97 (d, $J=12.91$ Hz, 2H), 1.67-1.52 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

15 E. 6-吗啉-4-基-3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

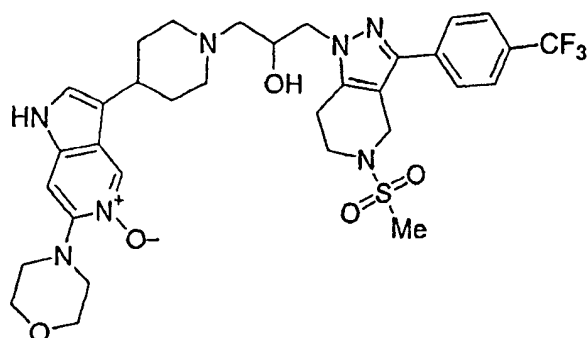
将 4-(6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁
基酯(380 mg, 0.98 mmol)在 1:1 TFA/二氯甲烷中搅拌。将该混合物蒸
发 45 分钟后, 使残留物溶于 MeOH (20 mL), 用 DOWEX 550A OH
阴离子交换树脂中和至 pH 8。然后过滤掉树脂, 减压除去甲醇得到
20 281 mg (100%)黄色固体。MS (电喷雾): $C_{16}H_{22}N_4O$ 的精确质谱计算
值: 286.18; m/z 实测值: 287.1 $[M^+ + H]$ 。

F. 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-
1-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-
25 醇

于 80°C, 将 6-吗啉-4-基-3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(281
mg, 0.98 mmol)和 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯
基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(591 mg, 1.47 mmol)置于 PrOH
(10 mL)中搅拌。将该混合物冷却 16 小时后, 浓缩。残留物经柱层析

纯化(硅胶, 0-10% (2 N NH₃ 的 MeOH 溶液)/二氯甲烷)得到 468 mg (69%)白色固体。TLC (硅胶, 10% (2 N NH₃ 的 MeOH 溶液)/二氯甲烷): R_f=0.62。MS (电喷雾): C₃₃H₄₀F₃N₇O₄S 的精确质谱计算值: 687.28; m/z 实测值: 688.3 [M⁺+H]。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.56 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.69 (d, J=8.41 Hz, 2H), 7.63 (d, J=8.41, 2H), 6.73 (br s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.51 (dd, J=14.28 Hz, 8.80 Hz, 2H), 4.21-4.10 (m, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.82 (t, J=4.11 Hz, 4H), 3.71-3.54 (m, 2H), 3.36 (t, J=4.89 Hz, 4H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H)。

实施例 10



15 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基-5-氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇。

A. 6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 5-氧化物

20 用 DMF-缩二甲醇(533 μL, 4 mmol)处理 4-(5-甲基-4-硝基-1-氧基-吡啶-2-基)-吗啉(480 mg, 2 mmol)的 DMF (5 mL), 于 100℃ 搅拌反应混合物 4 小时。减压除去所有的挥发物。用甲酸铵 (1.26 g, 20 mmol) 和 10% Pd-C (212 mg)处理红色粉末状物。于 65℃ 搅拌过反应混合物 30 分钟。然后将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 浓缩得到黄色固体。柱层析(硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷)得到 130 mg (30%, 两步)黄色固

体。TLC (硅胶, 10% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.28$ 。MS (电喷雾): $C_{11}H_{13}N_3O_2$ 的精确质谱计算值: 219.10; m/z 实测值: 220.1 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.42 (br s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.79 (t, $J=4.70$ Hz, 4H), 3.18 (t, $J=4.70$ Hz, 4H)。

B. 4-(6-吗啉-4-基-5-氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯

将 6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 5-氧化物(130 mg, 0.59 mmol)、4-氧代-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(237 mg, 1.19 mmol)和氢氧化钾(133 mg, 2.37 mmol)加入到 MeOH (8 mL)中并加热至回流 16 小时。然后将反应混合物冷却至室温并倾入冰水(30 mL)中。用 10% MeOH/二氯甲烷(5×10 mL)提取该混合物。经硫酸钠干燥有机提取物并浓缩。残留物经柱层析纯化(硅胶, 0-5% MeOH/二氯甲烷), 得到 140 mg (59%)所需产物。TLC (硅胶, 10% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.55$ 。MS (电喷雾): $C_{21}H_{28}N_4O_4$ 的精确质谱计算值: 400.21; m/z 实测值: 401.2 (M^+H)。

C. 4-(6-吗啉-4-基-5-氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯

于 60 psi 氢气下, 将在含有 PtO_2 (50 mg)的 EtOH (20 mL)中的 4-(6-吗啉-4-基-5-氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-羧酸叔-丁基酯(140 mg, 0.35 mmol)置于 Parr 氢化器中。18 小时后, 通过硅藻土过滤该混合物, 蒸发得到白色固体。柱层析(硅胶, 0-5% (2 N NH_3 的 MeOH 溶液)/二氯甲烷)得到 56 mg (40%)白色固体。TLC (硅胶, 5% MeOH/二氯甲烷): $R_f=0.13$ 。MS (电喷雾): $C_{21}H_{30}N_4O_4$ 的精确质谱计算值: 402.23; m/z 实测值: 403.2 (M^+H)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 11.63 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.26-4.08 (m, 2H), 3.73 (t, $J=4.30$ Hz, 4H), 3.17 (t, $J=4.50$ Hz, 4H), 2.92-2.74

(m, 3H), 1.91 (d, J=11.93 Hz, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

D. 6-吗啉-4-基-3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 5-氧化物

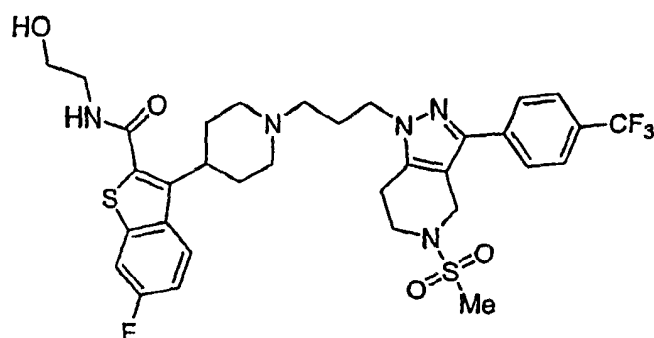
5 将 4-(6-吗啉-4-基-5-氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-羧酸叔-丁基酯(56 mg, 0.14 mmol)溶于 1:1 TFA/二氯甲烷中。将该混合物蒸发 45 分钟后,使残留物溶于 MeOH (10 mL)中,用 DOWEX 550A OH 阴离子交换树脂中和至 pH 8。然后过滤掉树脂,减压除去甲醇得到 42 mg (100%)黄色固体。MS (电喷雾): $C_{16}H_{22}N_4O_2$ 的精确质谱计算值: 302.17; m/z 实测值: 303.1 [$M^+ + H$]。

10

E. 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基-5-氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

15 于 80°C,将 6-吗啉-4-基-3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 5-氧化物(42 mg, 0.14 mmol)和 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(84 mg, 0.21 mmol)置于 iPrOH (5 mL)中搅拌。6 小时后,将该混合物冷却并浓缩。残留物经柱层析纯化(硅胶, 0-10% (2 N NH_3 的 MeOH 溶液)/二氯甲烷),得到 5.1 mg (5%)白色固体。TLC (硅胶, 10% (2 N NH_3 的 MeOH 溶液)/二氯甲
20 烷): $R_f=0.54$ 。MS (电喷雾): $C_{33}H_{40}F_3N_7O_5S$ 的精确质谱计算值: 703.28; m/z 实测值: 704.3 [$M^+ + H$]。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.60 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.41 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.41, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.55 (dd, J=14.48 Hz, 3.13 Hz, 2H), 4.23-4.11 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.84 (t, J=4.30 Hz, 4H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.23 (t, J=4.30
25 Hz, 4H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.51-2.36 (m, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 2H)。

实施例 11



5 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并
[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(2-羟基-乙基)-
酰胺

A. 1-[4-(2,4-二氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酮

将 10 g (58.5 mmol) 的 1-乙酰基哌啶-4-羧酸在无水二氯乙烷(35
mL) 中的搅拌溶液用在 7 mL 二氯乙烷中的 5.1 mL (70.2 mmol) 亚硫酸
10 氯处理, 然后加热至 60°C 30 分钟。在另一个烧瓶中制备 8.02 mL (81.8
mmol) 的 1,3-二氟苯和 17.9 g (134 mmol) 氯化铝在 55 mL 二氯乙烷中
的悬浮液, 向其中分批加入先前制备好的酰氯悬浮液。将生成的悬
浮液回流 4 小时, 冷却, 然后倾入冰和 HCl 中。用二氯甲烷(3 × 300 mL)
提取该酸性溶液, 用盐水洗涤合并的有机提取物, 经硫酸钠干燥并浓
15 缩。使粗产物从己烷中重结晶, 得到 9.5 g (61%) 所需产物, 为白色
固体。MS (电喷雾): C₁₄H₁₅F₂NO₂ 的精确质谱计算值: 267.11; m/z 实
测值: 268.1 [M+H]⁺, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.87 (dt, J=8.41, 6.65
Hz 1H), 6.98 (m, 1H), 6.88 (ddd, J=10.96, 8.61, 2.35 Hz, 1H), 4.55 (m,
1H), 3.87 (m, 1H), 3.32 (dtt, J=10.76, 3.91, 1.37 Hz, 1H), 3.19 (ddd,
20 J=13.89, 11.93, 2.93 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J=13.89, 12.24, 2.93 Hz, 1H),
2.10 (s, 3H), 1.95 (br d, J=12.91 Hz, 2H), 1.72 (br m, 1H), 1.56 (br m,
1H)。

B. 3-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-6-氟-苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯

向 33.6 g (0.126 mol) 的 1-[4-(2,4-二氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酮和 13 mL (145 mol) 甲硫基羧酸盐的 320 mL 无水 THF 的搅拌溶液中分批加入 5.8 g (145 mol) 的 60% 氢氧化钠的矿物油溶液。将该反应混合物加热至回流过夜，使冷却至室温，减压除去溶剂。使残留物分配于 300 mL 的二氯甲烷和 200 mL 水之间。用二氯甲烷(2 × 500 mL) 进一步提取水层。用盐水洗涤合并的有机层，经硫酸钠干燥，浓缩得到残留物，然后将其与己烷/EtOAc 一起研磨，得到 27.5 g (65%) 所需产物，为白色固体。MS (电喷雾): $C_{17}H_{18}FNO_3S$ 的精确质谱计算值: 335.1; m/z 实测值: 336.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz, 酰胺旋转异构体的混合物): 7.12 (m, 2H), 6.92 (dt, $J=8.41, 1.77$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J=3.79$ Hz, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.82 (bt, $J=14.65$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 1.94 (s, 1.5H), 1.93 (s, 1.5H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 0.5H), 1.27-1.16 (m, 1H), 1.15-1.03 (m, 0.5H)。

C. 6-氟-3-哌啶-4-基-苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯盐酸盐

将 24.4 g (66.8 mmol) 的 3-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-6-氟-苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯在 400 mL MeOH 和 50 mL 浓 HCl 中的溶液回流加热 2 天。当该溶液冷却至室温时，过滤白色沉淀，用甲醇洗涤，干燥得到 17.9 g (74%) 产物，为白色固体。MS (电喷雾): $C_{15}H_{16}FNO_2S$ 的精确质谱计算值: 293.09; m/z 实测值: 294.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.38 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 8.60 (dd, $J=9.19, 5.09$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J=9.00, 2.54$ Hz, 1H), 7.36 (dt, $J=9.00, 2.54$ Hz, 1H), 4.37 (br t, $J=12.72$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.40 (br d, $J=11.93$ Hz, 2H), 3.02 (q, $J=11.35$ Hz, 2H), 2.61 (dq, $J=13.30, 3.72$ Hz, 2H), 1.77 (br d, $J=12.91$ Hz, 2H)。

D. 3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-1-醇

将碳酸铯(33.74 g, 103.5 mmol)加入到 5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(29.8 g, 86.3 mmol)的无水 DMF (70 mL)中, 搅拌 25 分钟。加入 3-溴-1-丙醇(8.6 mL, 13.2 g, 94.9 mmol), 于室温、氮气下搅拌 18 小时。将水(500 mL)加入反应物中, 搅拌 5 分钟。滤出沉淀的物质, 用水洗涤(4 × 100 mL)并干燥。使粗品物质(31.0 g)溶于无水 DMF (65 mL)中, 加入碳酸铯(33.74 g, 103.5 mmol), 搅拌 10 分钟。然后加入 3-溴-1-丙醇(8.6 mL, 13.2 g, 94.9 mmol)和 MeOH (6.0 mL, 4.75 g, 148 mmol), 于室温、氮气下继续搅拌 15 小时。将水(500 mL)加入反应物中, 搅拌 10 分钟。过滤沉淀物质, 用水(3 × 100 mL)洗涤。使滤饼溶于二氯甲烷(200 mL)中, 用盐水(50 mL)洗涤, 干燥(硫酸钠)并浓缩。用乙醚(200 mL)研磨该固体, 过滤, 然后用乙醚洗涤并干燥, 得到 16.0 g 的所需化合物。母液经层析(硅胶, 0-10%丙酮/EtOAc)得到另外 3.0 g 的标题化合物。合并收率为 54.6%。MS (电喷雾): $C_{17}H_{20}F_3N_3O_3S$ 的精确质谱计算值: 403.12; m/z 实测值: 404.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 7.71 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.23 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.70-3.63 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.90 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 2.06 (q, $J=6.1$ Hz, 2H)。

E. 3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙醛

于 0℃、氮气下, 将 Dess-Martin periodinane (3.45 g, 8.2 mmol)加入到 3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-1-醇(3.0 g, 7.4 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中。15 分钟后, 将该反应物温热至室温, 再搅拌 1.5 小时。用乙醚(60 mL)稀释反应物, 缓慢加入 20% 碳酸氢钠水溶液(35 mL)(小心! 有气体急速发生)。然后加入硫代硫酸钠, 于室温下搅拌 30 分钟。分离各层, 用

乙醚(2 × 30 mL)提取含水的部分。用盐水洗涤合并的有机提取物,干燥(硫酸钠)并浓缩。MPLC (硅胶, 1-10% MeOH/二氯甲烷), 得到 2.53 g 所需的醛, 收率 85%。MS (电喷雾): $C_{17}H_{18}F_3N_3O_3S$ 的精确质谱计算值: 401.11; m/z 实测值: 402.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.82 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.25 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.63 (t, J=5.8 Hz, 4H), 3.14 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.92 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H)。

F. 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯

向 410 mg (1.25 mmol) 的 6-氟-3-哌啶-4-基-苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯盐酸盐在 10 mL 二氯甲烷和 0.18 mL (1.25 mmol) 的三乙胺中的搅拌溶液中加入 500 mg 的 3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙醛(1.25 mmol)和 2 g 碳酸氢钠。将该混合物搅拌 4 小时, 然后分批加入 792 mg (3.73 mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠。于室温下搅拌该反应物 3 小时, 然后用 20 mL 水猝灭。用二氯甲烷(3 × 50 mL)提取水层。然后用盐水洗涤合并的有机层, 经硫酸钠干燥并浓缩。粗产物经柱层析纯化(硅胶, 0-5% MeOH/二氯甲烷), 得到 650 mg (77%) 白色固体。MS (电喷雾): $C_{32}H_{34}F_4N_4O_4S_2$ 的精确质谱计算值: 678.20; m/z 实测值: 679.2 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.74 和 7.66 (AB 四重峰的 A 和 B, J=8.22 Hz, 4H), 7.50 (dd, J=8.41, 2.54 Hz 1H), 7.14 (t, J=8.22 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.17 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (t, J=5.67 Hz, 2H), 3.03 (br m, 2H), 3.00 (t, J=5.67 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.40 (br m, 4H), 2.13 (br m, 4H), 1.76 (br d, J=11.15 Hz, 4H)。

G. 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-羧酸

用 53 mg (0.94 mmol) KOH 的 0.5 mL 水溶液处理 635 mg (0.94

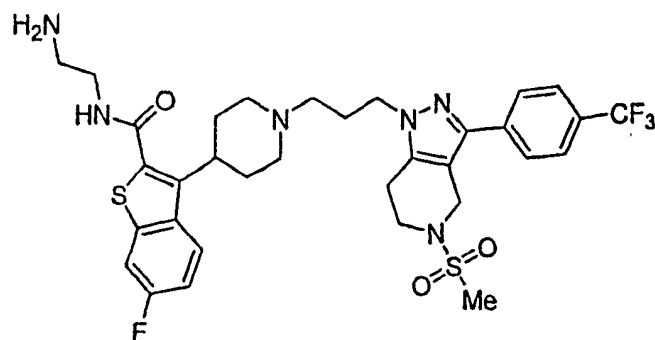
mmol)的 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯的 10 mL THF 的搅拌溶液。将该溶液搅拌过夜,确信水解完成后,加入 1 mL 的 1 N HCl 溶液。然后用 EtOAc (3 × 30 mL)提取该溶液。再用 5 盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,浓缩得到 622 mg (100%)白色固体。MS (电喷雾): $C_{31}H_{32}F_4N_4O_4S_2$ 的精确质谱计算值: : 664.18; m/z 实测值: 665.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.12 (dd, $J=8.81$, 5.28 Hz, 1H), 7.83 和 7.76 (AB 四重峰的 A 和 B, $J=8.41$ Hz, 4H), 7.17 (br t, $J=8.61$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.29 (br s, 1H), 4.16 (t, $J=7.04$ Hz, 2H), 10 3.53 (t, $J=5.67$ Hz, 2H), 3.28 (br m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 2.73 (br s, 2H), 2.52 (br m, 2H), 2.13 (br m, 2H), 1.76 (br m, 2H)。

H. 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺 15

用 14 mg (0.036 mmol)的 HBTU 和 8 μ L (0.045 mmol)的 DIEA 处理 20 mg (0.03 mmol)的 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-羧酸在 0.3 mL 无水 DMF 中的搅拌溶液。将该溶液搅拌 5 分钟 20 然后加入 0.01 mL (0.15 mmol)乙醇胺。于室温下搅拌该反应物 30 分钟,然后分配于 EtOAc (30 mL)和饱和碳酸氢钠(20 mL)之间。用 EtOAc (2 × 20 mL)进一步提取含水层。然后用盐水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥并浓缩。经柱层析纯化(硅胶, 5-10%的 2 N NH_3 的 MeOH 溶液/二氯甲烷), 得到 16 mg (76%)白色固体。MS (电喷雾): 25 $C_{33}H_{37}F_4N_5O_4S_2$ 的精确质谱计算值: 707.22; m/z 实测值: 708.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.97 (br s, 1H), 7.73 和 7.66 (AB 四重峰的 A 和 B, $J=8.41$ Hz, 4H), 7.49 (dd, $J=8.41$, 2.35 Hz, 1H), 7.15 (dt, $J=8.61$, 2.54 Hz, 1H), 6.41 (t, $J=5.67$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.16 (t, $J=7.04$ Hz, 2H), 3.84 (dd, $J=5.28$, 4.70 Hz, 2H), 3.70 (t, $J=5.67$ Hz, 2H), 3.62 (m,

2H), 3.58 (br s, 1H), 3.05 (br m, 2H), 2.97 (t, J=5.67 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.40 (br m, 4H), 2.13 (br m, 4H), 1.84 (br d, J=12.32 Hz, 2H).

实施例 12



5

6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并
[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-羧酸(2-氨基-乙基)-
酰胺

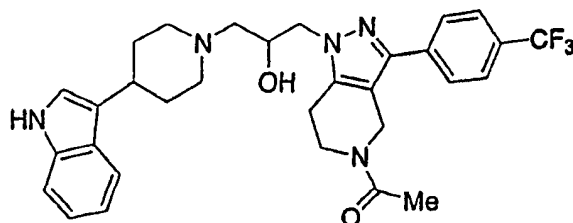
10 用 812 mg (2.14 mmol) 的 HBTU 和 0.75 mL (4.28 mmol) 的 DIEA
处理 300 mg (0.43 mmol) 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯
基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-苯并[b]噻
吩-2-羧酸在 5 mL 无水 DMF 中的搅拌溶液。将该溶液搅拌 5 分钟，
15 然后加入 0.28 mL (4.28 mmol) 乙二胺。于室温下搅拌该反应物 30 分
钟，然后分配于 EtOAc (30 mL) 和饱和碳酸氢钠 (20 mL) 之间。用 EtOAc
(2 × 20 mL) 进一步提取含水层。然后用盐水洗涤合并的有机层，经硫
酸钠干燥并浓缩。经柱层析纯化(硅胶, 5-10%的(2 N NH₃ 的 MeOH 溶
液)/二氯甲烷)，得到 200 mg (66%) 的澄清油状物。MS (电喷雾):

$C_{33}H_{38}F_4N_6O_3S_2$ 的精确质谱计算值: 706.24; m/z 实测值: 707.2

20 $[M+H]^+$. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): 8.14 (m, 1H), 7.84 和 7.72 (AB
四重峰的 A 和 B, J=8.41 Hz, 4H), 7.68 (m, 1H), 7.21 (dt, J=8.81, 2.74 Hz,
1H), 4.54 (s, 2H), 4.27 (t, J=6.26 Hz, 2H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.76-3.61
(m, 8H), 3.28-3.23 (br m, 1H), 3.19-3.09 (br m, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.97-
2.93 (m, 2H), 2.67 (br m, 2H), 2.52-2.37 (m, 3H), 2.02 (br d, J=13.89 Hz,

4H), 2.12 (br m, 4H), 1.86-1.73 (br m, 3H)。

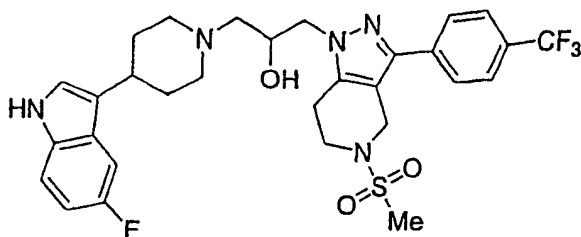
实施例 14



5

1-[1-{2-羟基-3-[4-(1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮。

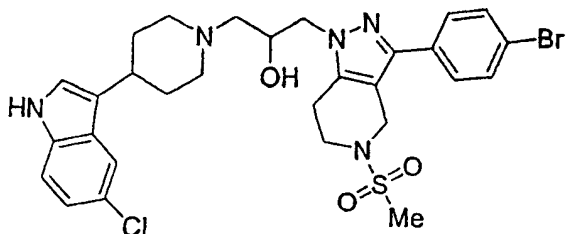
实施例 15



10

1-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇。

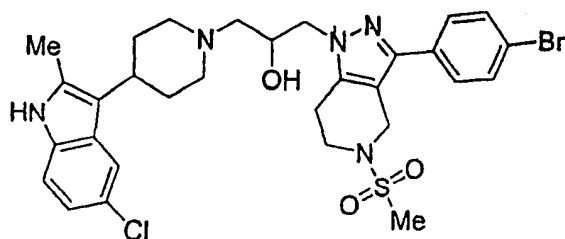
15 实施例 16



1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇。

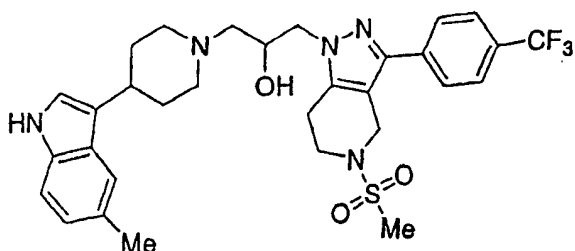
20

实施例 17



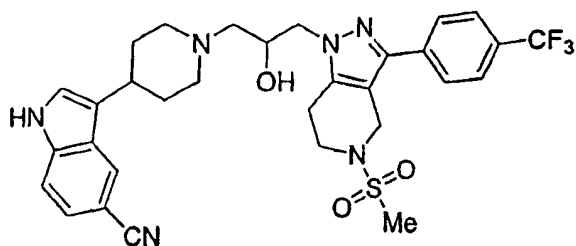
5 1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-氯-2-甲基-1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇。

实施例 18



10 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-甲基-1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇。

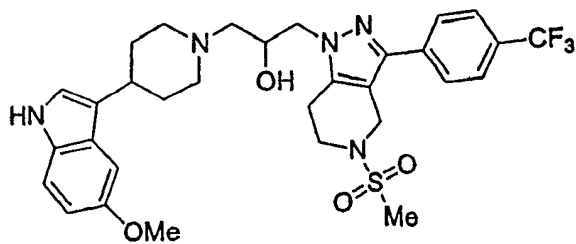
实施例 19



15

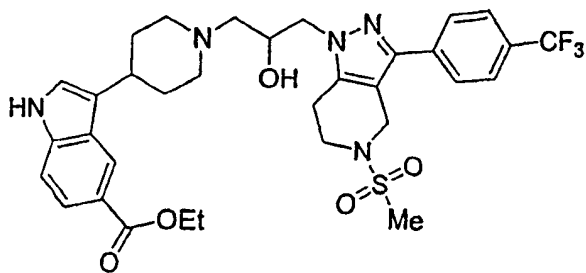
3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-1H-吲哚-5-甲腈。

实施例 20



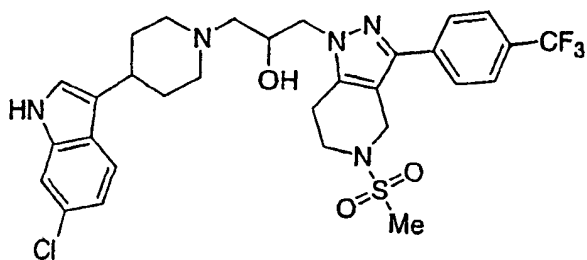
5 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇。

实施例 21



10 3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-1H-吲哚-5-羧酸乙酯。

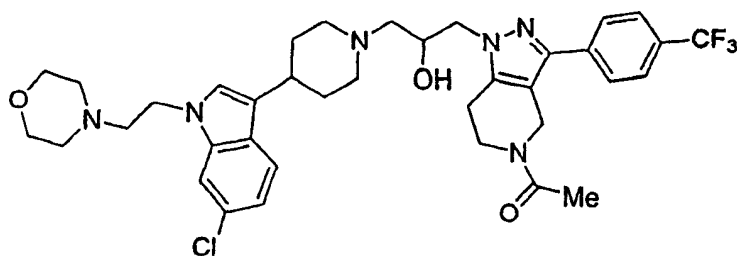
实施例 22



15

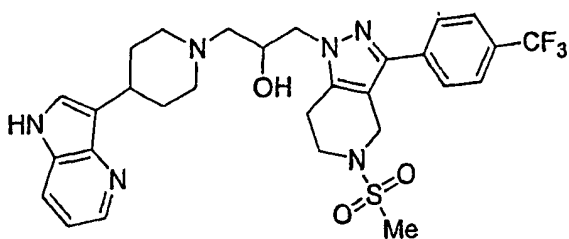
1-[4-(6-氯-1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇。

实施例 23



1-[1-(3-{4-[6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-哌啶-1-基}-2-羟
 5 基-丙基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙
 酮。

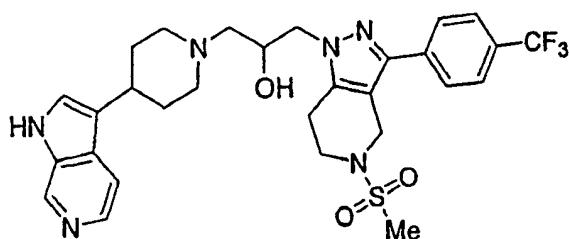
实施例 24



10

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-
 基]-3-[4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇。

实施例 25

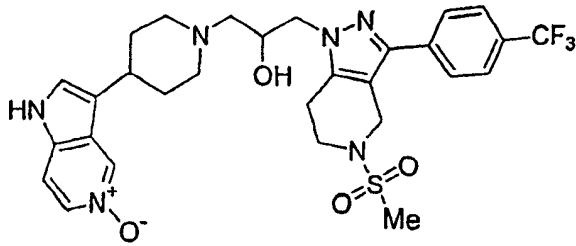


15

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-
 基]-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇。

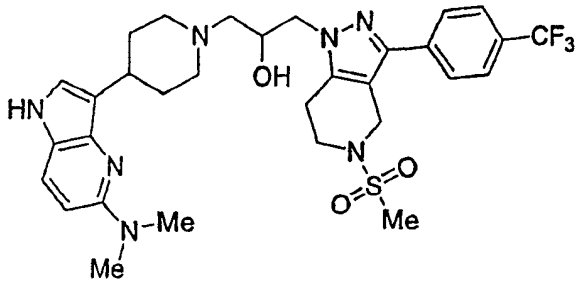
20

实施例 26



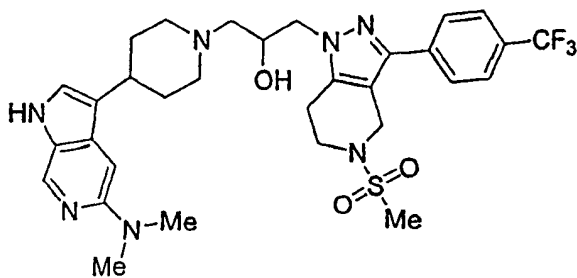
5 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-氧基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇。

实施例 27



10 1-[4-(5-二甲基氨基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇。

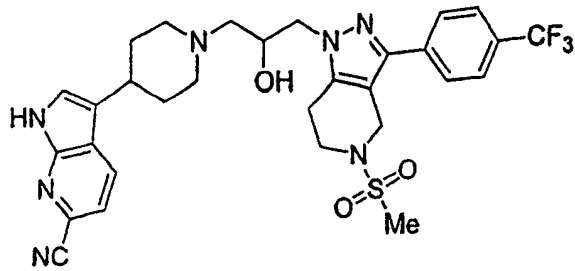
实施例 28



15

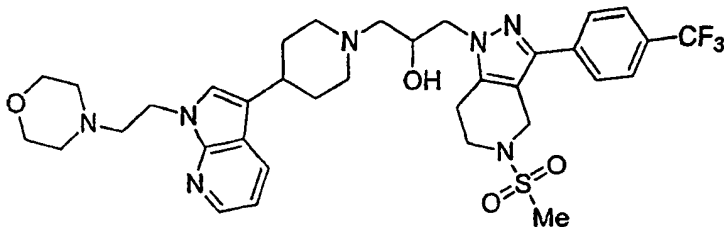
1-[4-(5-二甲基氨基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇。

实施例 29



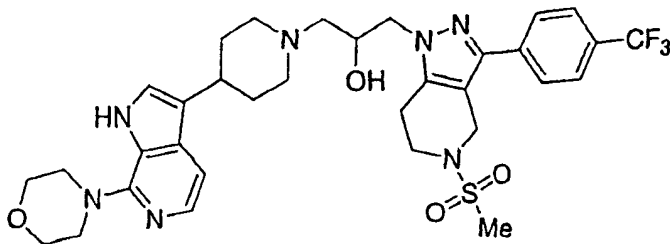
3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并
5 [4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈。

实施例 30



10 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-
基]-3-{4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-哌啶-1-
基}-丙-2-醇。

实施例 31

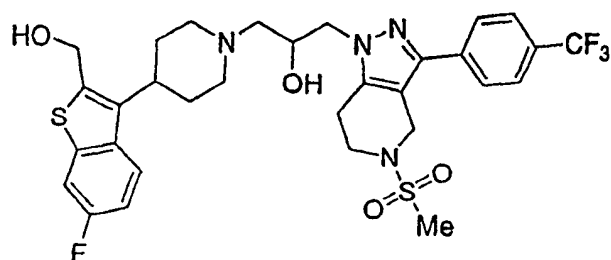


15

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-
基]-3-[4-(7-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-
醇。

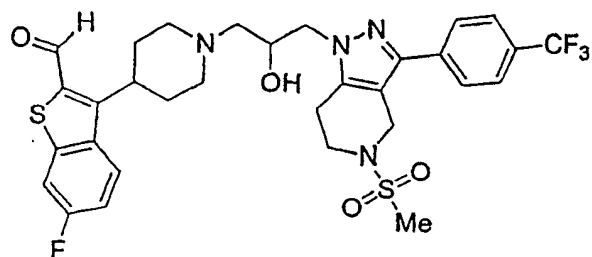
20

实施例 32



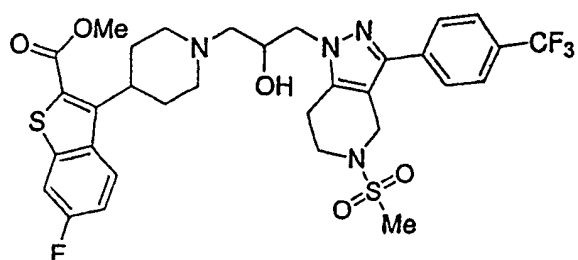
5 1-[4-(6-氟-2-羟甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇。

实施例 33



10 6-氟-3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-甲醛。

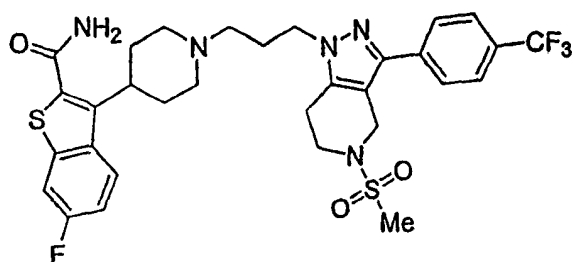
实施例 34



15

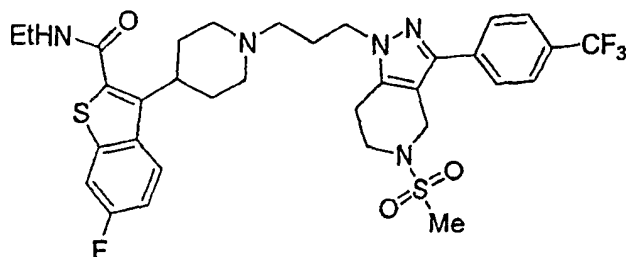
6-氟-3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯。

实施例 35



- 5 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并
[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-羧酸酰胺。

实施例 36



- 10 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并
[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-羧酸乙基酰胺。

实施例 37

组织蛋白酶 S 抑制分析

- 15 将重组人组织蛋白酶 S (CatS) 表达在杆状病毒系统中, 用硫代丙基-琼脂糖柱一步纯化。10-L 得到约 700 mg 的 CatS 和 N-末端测序证实同一性。该分析法在含有 1 mM DTT 和 100 mM NaCl 的 100 mM 乙酸钠(pH 5.0)中进行。用于该分析法的底物是

- 20 (Aedens)EKARVLAEEA(Dabcyl)K-酰胺

用于底物的 K_m 是约 $5 \mu\text{M}$, 但是底物抑制作用的存在使动力学分析增加了难度。用 $20 \mu\text{M}$ 底物, 该分析率在 $100 \mu\text{l}$ 反应物中在 1-8 ng

CatS 范围内呈线性。使用 2 ng/孔的 CatS, 产物的产生呈线性, 20 分钟后产生约 7-倍的信号且只有 20%底物的丢失。最初分析通过用 0.1% SDS 猝灭该反应物来进行, 然后测定荧光。对于其它分析, 每 20 分钟进行一次测定。由增加的斜率计算所述率, 由此计算百分抑制率(见下表 1, 2 和 3)。

表 1

实施例	IC ₅₀ (μM)
1	0.07
2	0.03
3	0.05
4	0.09
5	0.03
6	0.03
7	0.05
8	0.03
9	0.02
10	0.02
11	0.02
12	0.05
13	0.05

表 2

实施例	IC ₅₀ (μ M)
14	0.07
15	0.04
16	0.06
17	0.03
18	0.06
19	0.02
20	0.02
21	0.04
22	0.03
23	0.08
24	0.13
25	0.05
26	0.09
27	0.10
28	0.07
29	0.08
30	0.02
31	0.07
32	0.14
33	0.08
34	0.13
35	0.03
36	0.04

实施例 101

5 1-(3-(4-氯-3-甲基-苯基)-1-{2-羟基-3-[4-(1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙基}-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙酮

实施例 102

1-[1-{3-[4-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-2-羟基-丙基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮

5 实施例 103

1-{3-[4-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙基}-5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶

实施例 104

10 3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲腈

实施例 105

15 1-[4-(6-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

实施例 106

20 1-[4-(6-氯-1-甲磺酰基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

实施例 107

1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(7-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

25 实施例 108

3-(1-{3-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-2-羟基-丙基}-哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲腈

实施例 109

1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-{4-[6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-哌啶-1-基}-丙-2-醇

5 实施例 110

1-[3-(4-溴-苯基)-1-(3-{4-[6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-哌啶-1-基}-2-羟基-丙基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮

实施例 111

10 1-[1-{2-羟基-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮

实施例 112

15 1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

实施例 113

1-(3-(4-溴-苯基)-1-{2-羟基-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙基}-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙酮

20

实施例 114

1-[1-(2-羟基-3-{4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-哌啶-1-基}-丙基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮

25

实施例 115

5-甲磺酰基-1-{3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基]-丙基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶

实施例 116

5-甲磺酰基-1-{3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶

5 实施例 117

1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-{4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-哌啶-1-基}-丙-2-醇

10 实施例 118

1-[3-(4-溴-苯基)-1-(2-羟基-3-{4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-哌啶-1-基}-丙基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮

15 实施例 119

6-氯-3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-羧酸甲酯

20 实施例 120

1-[4-(6-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

实施例 121

25 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(7-氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

实施例 122

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-

基]-3-[4-(6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

实施例 123

5 1-[1-{2-羟基-3-[4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮

实施例 124

10 1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

实施例 125

15 1-(3-(4-溴-苯基)-1-{2-羟基-3-[4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙基}-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基)-乙酮

实施例 126

3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-5-氧基-吡咯并[3,2-c]吡啶-1-羧酸甲酯

实施例 128

20 3-(1-{3-[5-乙酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3c]吡啶-1-基]-2-羟基-丙基}-哌啶-4-基)-6-氟-苯并呋喃-2-羧酸甲酯

实施例 129

25 3-(1-{3-[5-乙酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3c]吡啶-1-基]-2-羟基-丙基}-哌啶-4-基)-6-氟-苯并[b]噻吩-2-羧酸甲酯

实施例 130

1-[4-(6-氟-苯并[b]噻吩-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-

苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

实施例 131

5 1-[1-{3-[4-(6-氟-苯并呋喃-3-基)-哌啶-1-基]-2-羟基-丙基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮

实施例 132

10 6-氟-3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-羧酸

实施例 133

6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-羧酸二甲基酰胺

15 实施例 134

3-(1-{3-[5-乙酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-2-羟基-丙基}-哌啶-4-基)-6-氟-苯并[b]噻吩-2-甲脞

实施例 135

20 6-氟-3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-甲脞

表 3

实施例	IC ₅₀ (μ M)
101	0.25
102	0.11
103	0.16
104	0.14
105	0.63
106	0.20
107	0.04
108	0.04
109	0.08
110	0.14
111	0.17
112	0.13
113	0.20
114	0.11
115	0.59
116	0.25
117	0.10
118	0.26
119	0.69
120	0.25
121	0.31
122	0.19
123	0.15
124	0.13
125	0.21
126	0.25
127	0.40
128	0.23
130	0.19

131	0.37
132	0.09
133	0.38
134	0.38
135	0.21

F. 其他的实施方案

本发明的特征和优点对本领域普通技术人员而言是显而易见的。基于本公开，包括概述、详述、背景、实施例和权利要求书，本领域的普通技术人员将能够对各种条件和用法进行改变和修改。这些其他的实施方案也包括在本发明范围内。