



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108290861 B

(45) 授权公告日 2021.05.25

(21) 申请号 201680069597.2

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

(22) 申请日 2016.11.29

有限公司 11038

(65) 同一申请的已公布的文献号

代理人 袁志明

申请公布号 CN 108290861 A

(51) Int.Cl.

(43) 申请公布日 2018.07.17

C07D 401/12 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 417/04 (2006.01)

1521109.7 2015.11.30 GB

C07D 417/14 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 487/04 (2006.01)

2018.05.29

C07D 513/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/433 (2006.01)

PCT/GB2016/053742 2016.11.29

A61K 31/549 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 35/00 (2006.01)

W02017/093718 EN 2017.06.08

A61P 25/00 (2006.01)

(73) 专利权人 特殊治疗有限公司

(56) 对比文件

地址 英国剑桥郡

WO 9508534 A1, 1995.03.30

(72) 发明人 M·I·肯普 M·L·施托克利

WO 2016046530 A1, 2016.03.31

A·马丁

WO 2015054555 A1, 2015.04.16

WO 2016156816 A1, 2016.10.06

审查员 冯媛

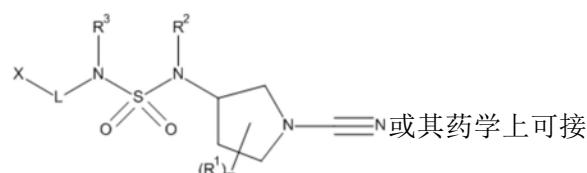
权利要求书7页 说明书62页 附图1页

(54) 发明名称

作为USP30抑制剂的1-氰基-吡咯烷衍生物

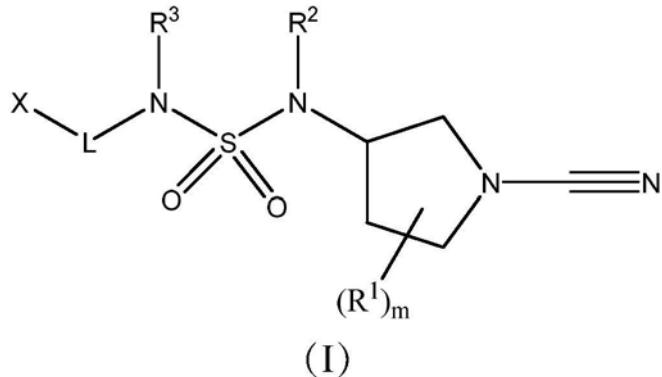
(57) 摘要

本发明涉及新化合物和用于制备去泛素化酶(DUB)的抑制剂的方法。特别地，本发明涉及抑制泛素C-末端水解酶30或泛素特异性肽酶30(USP30)的方法。本发明还涉及DUB抑制剂在治疗涉及线粒体功能障碍的状况和癌症中的用途。本发明的化合物包括具有式(I)的化合物



(I)

1. 具有式(I)的化合物：



或其药学上可接受的盐,其中:

m 是0或1;

R^1 是 C_1-C_6 烷基;

R^2 是氢或 C_1-C_6 烷基;以及

R^3 是氢或 C_1-C_6 烷基;

或 R^3 与 R^2 一起形成杂环,该杂环选自1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基、1,1-二氧代-1,2,6-噻二唑烷-2-基、2,2-二氧代苯并[c][1,2,5]噻二唑-1(3H)-基、1,4-二氢-3H-吡啶并[3,4-c][1,2,6]噻二唑-3-基和1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二唑-3-基;

L 表示键或 C_1-C_6 亚烷基;

X 表示氢、 C_1-C_6 烷基或环,该环选自苯基、9H-咔唑、异噁唑、吡唑、吡啶、苯并咪唑、嘧啶、苯并吗啉和吡咯烷;

或 R^3 与 X 一起形成杂环基或杂芳基环,该杂环基或杂芳基环选自哌啶基、哌嗪基、二氢吲哚基、苯并哌啶基、二氢异喹啉基和二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶基;

其中当基团 X 是环时,所述的环任选被一个或两个 $-Q^1-(R^4)_n$ 取代,其中每个 $-Q^1-(R^4)_n$ 相同或不同;

n 是0或1;

当 $n=0$ 时, Q^1 表示卤素、氧代、 $-NR'R''$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基或 CF_3 ,其中所述的 $-C_1-C_6$ 烷基任选被一个羟基取代;

当 $n=1$ 时, Q^1 表示共价键;

其中所述由 R^2 与 R^3 一起形成的杂环任选被一个 $-Q^2-(R^5)_p$ 取代;

p 是1;

Q^2 表示共价键;

其中所述由 X 与 R^3 一起形成的杂环基或杂芳基环任选被一个或两个 $-Q^3-(R^6)_q$ 取代,其中每个 $-Q^3-(R^6)_q$ 相同或不同;

q 是0或1;

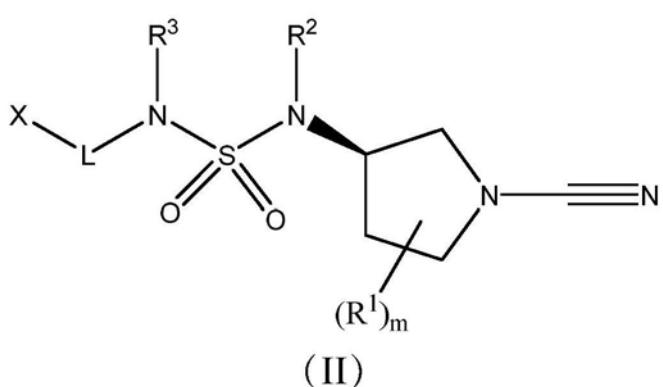
当 $q=0$ 时, Q^3 表示卤素、氧代、 $-NR'R''$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基或 CF_3 ,其中所述的 $-C_1-C_6$ 烷基任选被一个羟基取代;

当 $q=1$ 时, Q^3 表示共价键;

R' 和 R'' 各自独立地表示氢或 C_1-C_6 烷基;

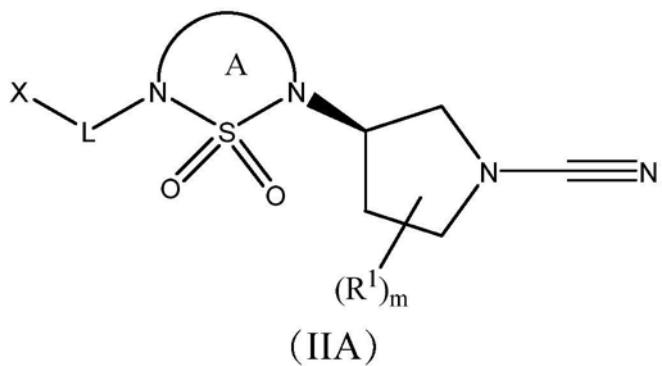
R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地表示苯基、吡啶基、吡唑基、吗啉基、异噁唑基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌嗪基，它们各自任选被 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代。

2. 根据权利要求1的化合物，其中 R^1 是甲基。
3. 根据权利要求1的化合物，其中L表示共价键或亚甲基。
4. 根据权利要求1至3任意一项的化合物，其中由 R^2 和 R^3 一起形成的杂环被各自任选被 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代的苯基、吡唑基或吗啉基取代。
5. 根据权利要求1至3任意一项的化合物，其中X选自氢和甲基，或为环，该环选自苯基、9H-咔唑、异噁唑、吡唑、吡啶、苯并咪唑、嘧啶、苯并吗啉和吡咯烷；其中所述的环任选被一个或两个 $-Q^1-(R^4)_n$ 取代，其中每个 $-Q^1-(R^4)_n$ 相同或不同。
6. 根据权利要求1至3任意一项的化合物，其中所述由X和 R^3 一起形成的杂环基或杂芳基环被甲氧基或苯基取代。
7. 根据权利要求1至3任意一项的化合物，它具有式(II)的结构



或其药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求7的化合物，它具有式(IIA)的结构



或其药学上可接受的盐，其中：

环A表示杂环，该环选自1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基、1,1-二氧代-1,2,6-噁二噁烷-2-基、2,2-二氧代苯并[c][1,2,5]噁二唑-1(3H)-基、1,4-二氢-3H-吡啶并[3,4-c][1,2,6]噁二噁-3-基和1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噁二噁-3-基；其中所述的杂环任选被一个 $-Q^2-(R^5)_p$ 取代。

9. 化合物，它选自：

(S)-3-(5-(异噁唑-5-基)苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)-1,1-二氧代-1,

2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(1,1-二氧化-5-(3-氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(4-甲基-3-氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(1,1-二氧化-5-(3-氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(4-(2-羟基乙基)-3-氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

3-(5-(4-甲基-3-氧化-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(4-甲氧基-3-吗啉代苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(3R)-3-(1,1-二氧化-5-(1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-([1,1'-联苯]-4-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(6-([1,1'-联苯]-4-基)-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-([1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(6-([1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(4-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(1,1-二氧化-5-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(1,1-二氧化-5-(3-(吡啶-4-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(6-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1,1-二氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(4-吗啉代苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(3-氯-4-吗啉代苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(3-吗啉代苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

- (R)-3-(6-(3-吗啉代苯基)-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(R)-3-(1,1-二氧代-5-(3-苯基异恶唑-5-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(R)-3-(1,1-二氧代-6-(3-苯基异恶唑-5-基)-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(R)-3-(1,1-二氧代-5-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(R)-3-(1,1-二氧代-6-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-2-苯基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(5H)-磺酰胺；
(S)-3-(1,1-二氧代-5-苯基-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(S)-3-(1,1-二氧代-5-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(S)-3-(1,1-二氧代-5-(3-(吡啶-4-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(S)-3-(5-([1,1'-联苯]-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(S)-3-(5-([1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(S)-3-(1,1-二氧代-5-(6-苯基吡啶-2-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
3-(1,1-二氧代-5-苯基-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
3-(1,1-二氧代-6-苯基-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(3R,4S)-3-(5-([1,1'-联苯]-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-4-甲基吡咯烷-1-甲腈；
(3S,4R)-3-甲基-4-(5-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(3S,4R)-3-甲基-4-(5-(3-吗啉代苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(R)-3-(5-(6-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(R)-3-(5-(2-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(R)-3-(1,1-二氧代-5-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(R)-3-(1,1-二氧代-6-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(R)-3-(1,1-二氧代-6-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(S)-3-(1,1-二氧代-5-(3-(吡啶-2-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；
(S)-3-(1,1-二氧代-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲

腈；

(R)-3-(5-(9-甲基-9H-咔唑-3-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(2-吗啉代吡啶-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(4-吗啉代嘧啶-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(3-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(2-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(5-(2-(双(2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈；

N-联苯-3-基-N'--(1-氰基吡咯烷-3-基)硫酸二酰胺；

N-联苯-4-基-N'--(1-氰基吡咯烷-3-基)硫酸二酰胺；

N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-4-苯基哌啶-1-磺酰胺；

N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-4-苯基哌嗪-1-磺酰胺；

N-(1-氰基吡咯烷-3-基)二氢吲哚-1-磺酰胺；

(R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-磺酰胺；

(R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-5-苯基二氢吲哚-1-磺酰胺；

(R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-4-苯基二氢吲哚-1-磺酰胺；

(R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-磺酰胺；

(R)-3-(3-甲基-2,2-二氧代苯并[c][1,2,5]噻二唑-1(3H)-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(3-苄基-2,2-二氧代苯并[c][1,2,5]噻二唑-1(3H)-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(2,2-二氧代-3-(吡啶-3-基甲基)苯并[c][1,2,5]噻二唑-1(3H)-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(1-苄基-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(1-甲基-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(2,2-二氧代-7-苯基-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(1-甲基-2,2-二氧代-7-苯基-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡

咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(1-甲基-2,2-二氧代-6-苯基-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(2,2-二氧代-6-苯基-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈；

N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N,N'-二甲基-N'-苯基硫酸二酰胺；

(R)-3-(8-吗啉代-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈；

(R)-3-(8-吗啉代-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-吡啶并[3,4-c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈；

或其药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求1至9任意一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途。

11. 根据权利要求1至9任意一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗涉及线粒体功能障碍的状况的药物中的用途，所述涉及线粒体功能障碍的状况选自神经变性疾病；线粒体脑病、乳酸酸中毒和中风样发作综合征；Leber氏遗传性视神经病；癌症；神经病，共济失调、视网膜炎色点-母系遗传性利氏综合征；Danon病；糖尿病；糖尿病肾病；代谢紊乱；心力衰竭；导致心肌梗死的缺血性心脏病；精神分裂症；多发性硫酸酯酶缺乏症；黏脂质累积病II；黏脂质累积病III；黏脂质累积病IV；GM1-神经节苷脂贮积病；神经元蜡样脂-脂褐质沉积病；阿尔佩斯病；Barth综合征； β -氧化缺陷；肉碱-酰基-肉碱缺乏病；肉碱缺乏病；肌酸缺乏综合征；辅酶Q10缺乏；复合物I缺乏；复合物II缺乏；复合物III缺乏；复合物IV缺乏；复合物V缺乏；COX缺乏；慢性进行性外侧眼肌麻痹综合征；CPT I缺乏；CPTII缺乏；戊二酸尿症II型；基-塞二氏综合征；长链酰基CoA脱氢酶缺乏；利氏病或综合征；致命性婴儿心肌病；勒夫特病；中链酰基CoA脱氢酶缺乏；肌阵挛型癫痫和蓬毛样红纤维素综合征；线粒体细胞病；线粒体退行性共济失调综合征；线粒体DNA消耗综合征；肌肉神经胃肠紊乱和脑病；Pearson综合征；丙酮酸脱氢酶缺乏；丙酮酸羧化酶缺乏；POLG突变；中/短3-羟基酰基-CoA脱氢酶缺乏；极长链酰基-CoA脱氢酶缺乏；以及认知功能和肌肉强度的年龄依赖性衰退。

12. 根据权利要求11的用途，其中所述的神经变性疾病选自帕金森病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿病、局部缺血、中风、路易体痴呆和额颞叶痴呆。

13. 根据权利要求12的用途，其中所述的帕金森病选自与 α -突触核蛋白、帕金蛋白和PINK1中的突变相关的帕金森病。

14. 根据权利要求12的用途，其中所述的帕金森病选自其中帕金蛋白发生突变的常染色体隐性遗传性青少年帕金森病。

15. 根据权利要求1至9任意一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

16. 根据权利要求15的用途，其中所述的癌症选自乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、胃癌、结肠癌、睾丸癌、头颈癌、胰腺癌、脑癌、黑素瘤、骨癌、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤和结肠直肠癌。

17. 根据权利要求15的用途,其中所述的癌症选自其中细胞凋亡途径失调的癌症以及其中BCL-2家族蛋白突变或超表达或减量表达的癌症。

18. 药物组合物,它包含根据权利要求1至9任意一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

作为USP30抑制剂的1-氨基-吡咯烷衍生物

[0001] 本发明涉及新化合物和用于制备去泛素化酶(DUB)抑制剂的方法。具体而言，本发明涉及泛素C-末端水解酶30或泛素特异性肽酶30(USP30)的抑制。本发明还涉及DUB抑制剂在治疗涉及线粒体功能障碍的状况和治疗癌症中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 在本说明书中对明显在先公布的文件的列出或讨论不应必然视为承认该文件是现有技术的一部分或者是公知常识。

[0004] 泛素是由76个氨基酸组成的小蛋白，其对于细胞中蛋白质功能的调节是重要的。泛素化和去泛素化是酶促介导的过程，通过该过程泛素通过去泛素化酶(DUB)共价结合靶蛋白或从靶蛋白上裂解，在去泛素化酶中人细胞中存在大约95种DUB，它们基于序列同源性被分成亚家族。USP家族的特征在于它们共同的Cys和His盒，该盒包含对于它们的DUB活性至关重要的Cys和His残基。泛素化和去泛素化过程涉及许多细胞功能的调节，包括细胞周期进程、细胞凋亡、细胞表面受体的修饰、DNA转录的调节和DNA修复。因此，泛素系统涉及许多疾病状态的发病机制，所述的疾病状态包括炎症、病毒感染、代谢功能障碍、CNS紊乱和肿瘤发生(Clague等人，*Physiol Rev* 93:1289-1315, 2013)。

[0005] 泛素是线粒体动力学的主要调节剂。线粒体是动态细胞器，其生物发生、融合和分裂事件经由许多关键因素(如线粒体融合蛋白)的泛素化通过翻译后调控而得到调节。尽管已知泛素连接酶(如帕金蛋白)使许多线粒体蛋白质泛素化，但是直到最近，去泛素化酶仍然是难以理解的。USP30是在线粒体外膜中发现的517个氨基酸的蛋白质(Nakamura等人，*Mol Biol* 19:1903-11, 2008)。它是具有线粒体寻址信号的唯一去泛素化酶，并且已显示它使许多线粒体蛋白质去泛素化。已证明USP30抵抗帕金蛋白介导的线粒体自噬，并且USP30活性的下降可以拯救线粒体自噬中帕金蛋白介导的缺陷(Bingol等人，*Nature* 510:370-5, 2014)。

[0006] 线粒体功能障碍可以被定义为线粒体含量减少(线粒体自噬或线粒体生物发生)、线粒体活性和氧化磷酸化降低以及活性氧物质(ROS)产生的调节。因此，线粒体功能障碍在非常众多的老化过程和病理学中发挥作用，包括，但不限于，在神经变性疾病(例如，帕金森病(PD)、阿尔茨海默病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化(ALS)、多发性硬化)、癌症、糖尿病、代谢紊乱、心血管疾病、精神疾病(例如，精神分裂症)和骨关节炎。

[0007] 例如，帕金森病影响全世界约1000万人(帕金森病基金会(Parkinson's Disease Foundation))，且其特征在于黑质中多巴胺能神经元的丧失。PD潜在的确切机制尚不清楚；然而，线粒体功能障碍越来越多地被认为是PD中多巴胺能神经元易感性的关键决定因素，并且是家族性和散发性疾病二者的特征，以及毒素诱导的帕金森综合征中的特征。帕金蛋白是涉及早发性PD的许多蛋白质之一。虽然大多数PD病例与α-突触核蛋白中的缺陷相关，但10%的帕金森病例与特定的基因缺陷有关，其中之一是在泛素E3连接酶帕金蛋白中。帕金蛋白和蛋白激酶PTEN诱导的推定激酶1(PINK1)共同作用使导致线粒体自噬的受损线粒体的线粒体膜蛋白泛素化。线粒体自噬的失调导致氧化性应激提高，它被描述为PD的特征。因此，抑制USP30可能是治疗PD的潜在策略。例如，具有导致活性降低的帕金蛋白突变的PD

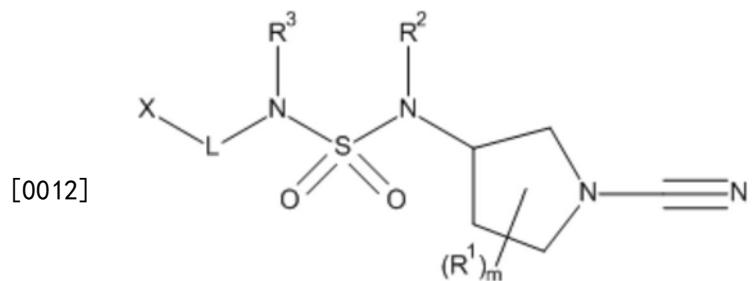
患者可以通过抑制USP30得到治疗性代偿。

[0008] 据报道,USP30的耗尽增强了线粒体的线粒体自噬清除,并且还增强了帕金蛋白诱导的细胞死亡(Liang等人,EMBO Reports 2015 DOI:10.15252/embr.201439820)。还显示USP30调节与帕金蛋白超表达无关的BAX/BAK-依赖性细胞凋亡。USP30的耗尽使癌细胞对BH-3模拟物(如ABT-737)敏感,而不需要帕金蛋白超表达。因此,已针对USP30证明了抗细胞凋亡作用,因此USP30是抗癌疗法的潜在靶标。

[0009] 在治疗多发性骨髓瘤的蛋白酶体抑制剂硼替佐米(Velcade®)批准后,泛素-蛋白酶体系统作为治疗癌症的靶标已获得关注。使用硼替佐米的延长治疗受限于其相关毒性和耐药性。然而,预期靶向蛋白酶体的泛素-蛋白酶体途径上游的特定方面(如DUB)的治疗策略被更好的耐受(Bedford等人,Nature Rev 10:29-46,2011)。因此,对于抑制DUB(如USP30)的化合物和药物组合物存在需求,它们用于治疗观察到DUB活性的适应证,包括,但不限于,涉及线粒体功能障碍的状况和癌症。

[0010] 发明概述

[0011] 根据本发明的第一方面,提供式(I)的化合物



(I)

[0013] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0014] m是0至3的整数;

[0015] 每次出现的R¹独立地选自氟、氯基、羟基、氨基、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的C₁-C₆烷氧基或任选被取代的3-6元环;

[0016] R²表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的环,或R²与R³一起形成任选进一步被取代的环;

[0017] R³表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的环,或R³与R²一起形成任选进一步被取代的环,或R³与X一起形成任选被取代的环;

[0018] L表示键、任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的-C₂-C₆亚烯基连接基或与X和R³形成环的一部分;

[0019] X表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的环,或X与R³一起形成任选被取代的环。

[0020] 在一方面,本发明还涉及包含本发明的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0021] 在另一方面,本发明的化合物可用于治疗癌症或涉及线粒体功能障碍的疾病或状况。

[0022] 附图简述

[0023] 图1是显示使用荧光偏振测定法测定的USP30的蛋白水解活性的图。将所示的不同体积的纯化USP30与经由异胱键连接至泛素的TAMRA标记的肽一起孵育。

[0024] 发明详述

[0025] 下面的定义和解释用于包括说明书和权利要求书在内的整个文件中使用的术语。对如本申请中所述的化合物(例如式(I)化合物)的提及包括对式(I)和式(II)的提及,包括其任意子通式的实施方案,例如式(IA)、(IB)或(IC)(包括其所有子通式的实施方案)。

[0026] 当式(I)或(II)化合物的任意基团被称为任选被取代时,该基团可以是被取代的或未被取代的。取代可以为特定取代基的一个或多个,所述的取代基可以相同或不同。将被理解的是,将选择取代基的数量和性质以避免任意空间上不合需求的组合。

[0027] 在本说明书的上下文中,除非另有说明,否则烷基、亚烷基、烷氧基、烯基、亚烯基或炔基取代基(或连接基)基团或取代基中的烷基、烯基部分可以是直链或支链的。烷基、亚烷基、烯基和亚烯基链还可以包括居间的杂原子,例如氧。

[0028] C_x-C_y 烷基是指具有x-y个碳原子的饱和脂族烃基,其可以是直链或支链的。例如 C_1-C_6 烷基包含1至6个碳原子且包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 。“支链”是指基团上存在至少有一个碳分支点。例如,叔丁基和异丙基都是支链基团。 C_1-C_6 烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基和正己基。 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R' 、 R'' 、 R''' 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 和 R^i 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 X 定义内以及 R^4 、 R^5 和 R^6 的取代基定义内的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_3 烷基可以未被取代或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。因此,被取代的 C_1-C_6 烷基的实例包括 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CN 、 CH_2OH 和 CH_2CH_2OH 。

[0029] C_x-C_y 亚烷基基团或部分可以是直链或支链的,并且是指由上文所定义的 C_x-C_y 烷基少一个氢原子形成的二价烃基。 C_1-C_6 亚烷基可以包括居间的杂原子,例如氧,因此包括亚烷基氧基。本申请中所使用的亚烷基氧基还扩展至特定氧原子或非特定氧原子(例如单个氧原子)位于亚烷基链内的实施方案,例如 $CH_2CH_2OCH_2$ 或 CH_2OCH_2 。 C_1-C_6 亚烷基的实例包括亚甲基、亚甲氧基、亚乙基、亚乙氧基、亚正丙基、亚正丙氧基、亚正丁基、亚正丁氧基、甲基亚甲基和二甲基亚甲基。除非另有描述,否则 R' 、 R'' 、 R''' 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 和 R^i 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 L 定义内,以及 R^4 、 R^5 和 R^6 的取代基定义内的 C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_4 亚烷基和 C_1-C_3 亚烷基可以是未被取代的或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。

[0030] C_2-C_6 烯基是指包含至少两个碳原子和至少一个双键的直链或支链烃链基团。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、1-己烯基、2-甲基-1-丙烯基、1,2-丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基和1-己二烯基。除非另有描述,否则 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 定义内以及 R^4 、 R^5 和 R^6 的取代基定义内的 C_2-C_6 烯基可以是未被取代的或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。

[0031] C_2-C_6 亚烯基是指由如上所定义的 C_2-C_6 烯基少氢原子形成的直链或支链烃链基团。 C_2-C_6 亚烯基的实例包括亚乙烯基、亚丙烯基和亚丁烯基。除非另有描述,否则 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 和 L 的取代基定义内的 C_2-C_6 亚烯基和 C_2-C_4 亚烯基可以是未被取代的或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。

[0032] C_2-C_6 炔基是指包含至少两个碳原子和至少一个三键的直链或支链烃链基团。烯基的实例包括乙炔基、丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基和1-己炔基。除非另有具体说明，否则 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 定义内以及 R^4 、 R^5 和 R^6 的取代基定义内的 C_2-C_6 炔基可以是未被取代的或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。

[0033] C_1-C_6 烷氧基是指根据上述 C_x-C_y 烷基定义具有 $-O-C_x-C_y$ 烷基的基团或基团的一部分。 C_1-C_6 烷氧基包含1-6个碳原子且包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 。 C_1-C_6 烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、戊氧基和己氧基。本申请中所使用的烷氧基还扩展至特定氧原子或非特定氧原子(例如单个氧原子)位于烷基链内的实施方案，例如 $CH_2CH_2OCH_3$ 或 CH_2OCH_3 。因此，烷氧基可以通过碳连接至分子的其余部分，例如 $-CH_2CH_2OCH_3$ ，或者，烷氧基通过氧连接至分子的其余部分，例如 $-OC_{1-6}$ 烷基。在一种情况下，烷氧基通过氧连接至分子的其余部分，但该烷氧基包含另一个氧原子，例如 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 。除非另有具体说明，否则 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R' 、 R'' 、 R''' 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 X 定义内的 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_3 烷氧基可以是未被取代的或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。被取代的 C_1-C_6 烷氧基的实例因此包括 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2CF_3 和 OCH_2COCH_3 。例如， OCF_3 、 OCH_2CF_3 和 OCH_2COCH_3 。

[0034] 术语“卤素”或“卤代”是指氯、溴、氟或碘原子，特别是指氯或氟原子。

[0035] 术语“氧”是指=0。

[0036] 术语“氨基”是指 $-NH_2$ 。

[0037] 为了避免疑问，将被理解的是，本申请中所公开的以及 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 和 R^i 、 X 、环A、环B、环C定义内以及 R^4 、 R^5 和 R^6 的取代基定义内的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环不包括任何不稳定的环结构，或在杂芳基和杂环环系统的情况下，不包括任何0-0、0-S或S-S键。所述的环系统可以是单环、双环或三环。双环和三环环系统包括桥接、稠合和螺环系统。取代基(如果存在)可以连接到任何适合的环原子上，该环原子可以是碳原子或者在杂芳基和杂环环系统的情况下可以是杂原子。环上的取代还可以包括在该取代位置上环原子的变化。例如，苯环上的取代可以包括取代位置上的环原子从碳至氮的变化，得到吡啶环。

[0038] “环烷基”是指单环饱和或部分不饱和的非芳族环，其中所有的环原子均为碳，且具有所示数目的环原子。例如， C_3-C_{10} 环烷基是指包含3-10个碳原子的单环或双环烃环。 C_3-C_{10} 环烷基的实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和十氢萘基。双环环戊基包括桥接环系，例如双环庚烷和双环辛烷。除非另有具体说明，否则 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 和 R^i 、 X 、环C定义内以及 R^4 、 R^5 和 R^6 的取代基定义内的环烷基可以是未被取代的或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。

[0039] “芳基”基团/部分是指包含至少一个芳族基团并且具有5至10个碳原子环成员的任何单环或双环烃基。芳基的实例包括苯基和萘基。双环可以为稠合芳族环，其中两个环均为芳族的，例如萘基。优选的芳基是苯基和萘基，更优选是苯基。除非另有具体说明，否则 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 和 R^i 、 X 、环C定义内以及 R^4 、 R^5 和 R^6 的取代基定义内的芳基可以是未被取代的或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。

[0040] 本申请中所使用的“杂芳基”是指本领域技术人员已知的稳定组合的多不饱和的单环、双环或三环5至14元或4至10元或5至10元芳族部分，其包含至少一个且至多5个杂原子，特别是1、2或3个杂原子，所述的杂原子选自N、O和S，且其余环原子为碳原子。杂芳基环

氮和硫原子任选被氧化,且氮原子任选被季铵化。杂芳基环可以是单个芳族环或稠合双环,其中双环环系可以是芳族的,或稠合环之一为芳族的而另一个是至少部分饱和的。在这类情况中,双环至基团(它是相对于氰基吡咯烷核的取代基)经由双环的芳族环连接。在一个实例中,双环杂芳基是整个稠合环系是芳族的双环杂芳基。双环杂芳基可以在稠合环的任一环上具有至少一个杂原子,即,它可以经由包含杂原子的环或仅包含碳的环连接至基团,它是任一环的取代基。杂芳基连接至基团(它是取代基)的点可以通过碳原子或杂原子(例如,氮)。在式(IB)的环B为杂芳基的情况下,并入磺酰胺氮的环是芳族环,其可以与另一个芳族或部分饱和的环稠合。在式(IC)的环C为杂芳基的情况下,该环为芳族环,其可以与另一个芳族或部分饱和的环稠合。杂芳基的实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、吡咯基、恶唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吲哚基、吲嗪基、异吲哚基、嘌呤基、呋咱基、咪唑基、吖唑基、异吖唑基、异恶唑基、恶二唑基、四唑基、噻二唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、萘啶基、蝶啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、三嗪基、二氢吲哚基、喹喔啉基和咔唑基。除非另有具体说明,否则R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h和Rⁱ、X、环B、环C定义内以及R⁴、R⁵和R⁶的取代基定义内的杂芳基可以是未被取代的或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。

[0041] 除非另有描述,否则本申请中描述环中所使用的“杂环基”或“杂环”是指单环饱和的或部分不饱和的非芳族环、双环饱和的或部分不饱和的环(其中双环环系是非芳族的)或三环部分不饱和的环,所述的单环、双环或三环具有例如3至14个成员或3至10个成员或4至10个成员,其中环的至少一个成员且至多5个成员、特别是1、2或3个成员是选自N、O和S的杂原子,且其余环原子为碳原子,以本领域技术人员已知的稳定组合。杂环氮和硫原子可以任选被氧化,且氮原子可以任选被季铵化。如本申请中所使用的,杂环可以是与另一个环系稠合的环以形成双环,即与另一个环系统共有杂环碳的一个或两个。在杂环基是双环的情况下,连接至基团(它是相对于氰基吡咯烷核的取代基)是通过非芳族环连接的,其中非芳族环可以与另一个可以为芳族或非芳族的环稠合。例如,R²和R³可以一起形成杂环,该杂环并入磺酰胺氮和硫,并且也称作式(IA)中的环A。在杂环基是双环的情况下,第二个环(即不包括-N-S(O₂)-N-的环部分)可以是芳族的,例如稠合的苯基、吡啶基、吡唑基等。在三环杂环的情况下,杂环可以形成中心环并且与另外两个优选为芳族的环系统稠合。杂环基可以通过碳或杂原子连接至分子的其余部分,且连接可以通过中心杂环基或稠合末端环中的任一个连接。杂环基的实例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂庚环基、二氮杂庚环基、二氢呋喃基(例如2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基)、二氧戊环基、吗啉基、恶唑烷基、恶嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、哌嗪基、四氢呋喃基、硫代吗啉基、二氢吡喃基(例如3,4-二氢吡啶基、3,6-二氢吡喃基)、高哌嗪基、二恶烷基、六氢嘧啶基、吡唑啉基、吡唑烷基、4H-喹嗪基、奎宁环基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、噻唑烷基、苯并吡喃基、四氢噻唑并吡啶基、四氢喹啉基、苯并吗啉基、四氢异喹啉基和咔唑基。除非另有具体说明,否则R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h和Rⁱ、X、环A、环B、环C的定义内以及R⁴、R⁵和R⁶的取代基的定义内的杂环基可以是未被取代的或被本申请中所定义的一个或多个取代基取代。被取代的杂环基环包括,例如4,5-二氢-1H-马来酰亚氨基、四亚甲基亚砜和

乙内酰脲基。

[0042] 适用于任意基团的“任选被取代的”是指所述的基团,如果期望,可以被一个或多个取代基(例如1、2、3或4个取代基)取代,它们可以相同或不同。

[0043] 例如在R¹、R²、R³、R'、R''、R'''、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h和Rⁱ、Q¹、Q²、Q³、X的定义内以及R⁴、R⁵和R⁶的取代基的定义内,“被取代的”和“任选被取代的”C₁-C₆烷基(包括C₁-C₄烷基和C₁-C₃烷基)、C₁-C₆烷氧基(包括C₁-C₄烷氧基和C₁-C₃烷氧基)、-C₂-C₆烯基和-C₂-C₆炔基,以及例如在R'、R''、R'''、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h和Rⁱ、Q¹、Q²、Q³和L的定义内,C₁-C₆亚烷基(包括C₁-C₃亚烷基)和C₂-C₆亚烯基的合适取代基的实例包括C₁-C₆烷氧基、卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和SF₅(已知的硝基模拟物),特别是卤素(优选氟或氯)、羟基和氰基。例如,合适的取代基包括卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和SF₅,特别是卤素(优选氟或氯)、羟基和氰基。

[0044] 例如在R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h和Rⁱ、X、环A、环B、环C的定义内以及R⁴、R⁵和R⁶的取代基的定义内,“被取代的”和“任选被取代的”环(即环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环)的合适取代基的实例包括卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₃烷基、羟基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₃烷氧基、氰基、氨基、硝基或SF₅(已知的硝基模拟物)、芳基、杂芳基、杂环基、C₃-C₆环烷基、C₁-₃烷基氨基、C₂-₆烯基氨基、二-C₁-C₃烷基氨基、C₁-C₃酰基氨基、二-C₁-C₃酰基氨基、羧基、C₁-C₃烷氧基羰基、甲酰胺基、氨基甲酰基、一-C₁-₃氨基甲酰基、二-C₁-₃氨基甲酰基或烃基部分自身被卤素取代的任意上述基团。在含有氧原子的基团,例如羟基和烷氧基中,氧原子可以被硫替代,形成基团例如硫基(SH)和硫-烷基(S-烷基)。因此,任选的取代基包括基团例如S(0)-烷基和S(0)₂-烷基。

[0045] “被取代的”和“任选被取代的”环的合适取代基的实例特别地包括氟、氯、氧代、氰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、杂环基、环烷基、杂芳基或芳基,其中烷基或烷氧基任选地被一个或多个(例如,一个、两个或三个)取代基取代,所述的取代基独立地选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和SF₅。特别地,本申请中所公开的“被取代的”和“任选被取代的”环的合适取代基包括氟、氯、氧代、氰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基,其中烷基或烷氧基任选被一个或多个(例如,一个、两个或三个)取代基取代,所述的取代基选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和SF₅,特别是一个或多个氟。

[0046] 被取代的基团因此包括,例如Br、Cl、F、CN、Me、Et、Pr、OMe、OEt、OPr、C(CH₃)₃、CH(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(O)NHCH₃、环丙基、苯基等。在芳基的情况下,取代基可以是来自芳基环中邻近碳原子的环形式,例如环缩醛类,如O-CH₂-O。

[0047] 术语“治疗(treat)”或“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括预防并且意指在暂时或永久基础上改善、缓解症状、消除症状的原因作用,或防止或减缓所称的障碍或状况的症状的出现。本发明的化合物可用于治疗人类和非人类动物。

[0048] 化合物的剂量是预防患者所患的障碍的症状发生或治疗该障碍的一些症状有效的量。“有效量”或“治疗有效量”或“有效剂量”是指足以引起所期望的药理效应或治疗效果从而导致有效预防或治疗该障碍的量。障碍的预防表现为在医学显著的程度上延迟该障碍的症状发作。障碍的治疗表现为与该障碍相关的症状的减少或该障碍的症状复发的改善。

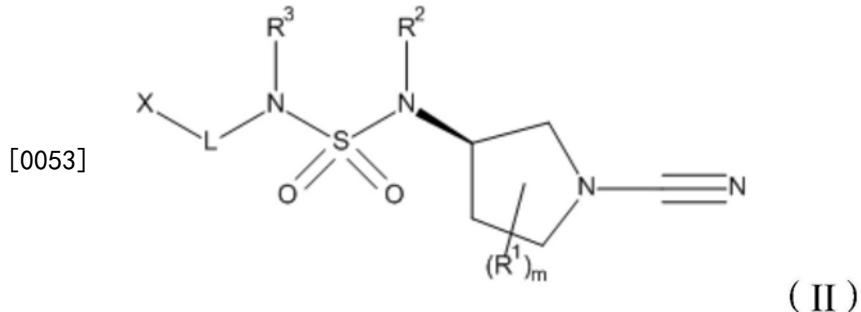
[0049] 本发明化合物的药学上可接受的盐包括但不限于加成盐(例如磷酸盐、硝酸盐、硫

酸盐、硼酸盐、乙酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐和氢卤酸盐)、衍生自有机碱(例如锂、钾和钠)的盐、氨基酸(例如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、半胱氨酸、甲硫氨酸和脯氨酸)的盐、无机碱(如三乙基胺、氢氧化物、胆碱、硫胺和N-N'-二乙酰基乙二胺)。其它药学上可接受的盐包括铵盐、被取代的铵盐和铝盐。另外的药学上可接受的盐包括本发明化合物的季铵盐。

[0050] 用于生产盐的一般方法是本领域技术人员公知的。这类盐可以通过常规方法形成,例如通过游离酸或游离碱形式的化合物与一当量或多当量的合适酸或碱(任选在溶剂或在盐不溶的介质中)反应,然后使用标准技术(例如,真空、通过冷冻干燥或通过过滤)除去所述溶剂或所述介质。也可以通过以另一种反离子交换盐形式的化合物的反离子,例如使用适合的离子交换树脂,来制备盐。

[0051] 在本发明的化合物以不同的对映体形式和/或非对映异构体形式存在的情况下,本发明涉及制备为异构体混合物或外消旋体的这些化合物,无论它们是以光学纯的形式存在,还是以与其它异构体的混合物形式存在。对映体仅在以等量沿其相反方向旋转平面偏振光的能力方面不同,分别表示为(+)/(S)或(-)/(R)形式。单独的对映体或异构体可以通过本领域中已知的方法制备,例如产物或中间体的光学拆分(例如手性色谱法分离,例如,手性HPLC或不对称合成方法)。类似地,在本发明的化合物作为可替代的互变异构形式存在的情况下,例如,酮/烯醇、酰胺/亚氨酸,则本发明涉及分离的单独互变体以及所有比例的互变体的混合物。

[0052] 本申请中包括的是根据式(II)的化合物:



[0054] 或其药学上可接受的盐,其中m是0至3的整数;

[0055] 每次出现的R¹独立地选自氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的C₁-C₆烷氧基或任选被取代的3至6元环;

[0056] R²表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的环,或R²与R³一起形成任选进一步被取代的环;

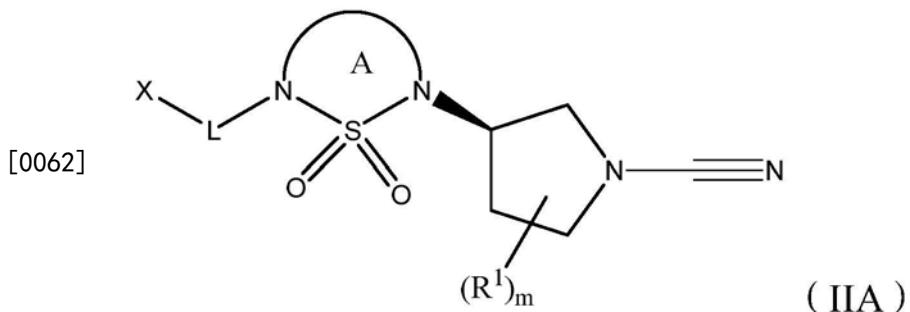
[0057] R³表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的环,或R³与R²一起形成任选进一步被取代的环,或R³与X一起形成任选被取代的环;

[0058] L表示键、任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的-C₂-C₆亚烯基连接基或与X和R³形成环的一部分;

[0059] X表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的环,或X与R³一起形成任选被取代的环。

[0060] 特别地,R¹独立地选自氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的C₁-C₆烷基和任选被取代的C₁-C₆烷氧基。

[0061] 本申请中还包括的是根据式 (IIA) 的化合物



[0063] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0064] m是0至3的整数;

[0065] 每次出现的R¹独立地选自氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的C₁-C₆烷氧基或任选被取代的3至6元环;

[0066] 环A表示任选进一步被取代的4至10元杂环;

[0067] L表示键、任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的-C₂-C₆亚烯基连接基;

[0068] X表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基或任选被取代的环。

[0069] 特别地,R¹独立地选自氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的C₁-C₆烷基和任选被取代的C₁-C₆烷氧基。

[0070] 从式 (II) 和 (IIA) 化合物的结构将理解,将氢或R¹(这种情况可以发生)连接至吡咯烷环的C3位置的键以虚键表示,即该化合物具有(R)构型。

[0071] 同位素

[0072] 本申请中所述的化合物可以包含一个或多个同位素取代,并且对特定元素的提及,包括其范围内该元素的所有同位素。例如,对氢的提及,包括其范围内的¹H、²H(D) 和³H(T)。类似地,对碳和氧的提及分别包括其范围内的¹²C、¹³C和¹⁴C和¹⁶O和¹⁸O。同位素的实例包括²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、³⁶Cl、¹⁸F、¹²³I、¹²⁵I、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³²P和³⁵S。

[0073] 以类似的方式,对特定官能团的提及也包括其范围内同位素的变化,除非上下文另有说明。例如,对烷基(如乙基)的提及也涵盖该基团上氢原子的一个或多个为氘或氚同位素形式的变化体,例如,全部五个氢原子为氘同位素形式的乙基(全氘代乙基)形式。

[0074] 同位素可以是放射性的或非放射性的。在一个实施方案中,化合物不含放射性同位素。这类化合物优先用于治疗用途。然而,在另一个实施方案中,化合物可以包含一种或多种放射性同位素。包含这类放射性同位素的化合物在诊断环境中可能是有用的。

[0075] 某些同位素标记的式 (I) 的化合物,例如结合了放射性同位素的那些,可用于药物和/或底物组织分布研究。鉴于其容易结合和现成的检测方式,放射性同位素,即³H和¹⁴C,对于此目的特别有用。用较重的同位素(即²H)取代可以获得某些由更高的代谢稳定性带来的治疗优点,所述的更高的代谢稳定性例如为增加的体内半衰期或降低的剂量需求,因此在某些情况下可能是优选的。用正电子发射同位素(例如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O和¹³N)进行取代可用于正电子发射断层摄影术(PET)研究,用于检查受体占有率。通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与所附实施例和制备中描述的那些类似的方法,并使用合适的同位素标记的试剂替代之前使用的非标记试剂,来制备式 (I) 的同位素标记的化合物。

[0076] 结晶形式和无定形形式

[0077] 式(I)的化合物可以以结晶形式或无定形形式存在，并且一些晶型可以以多晶型物存在，其包括在本发明的范围内。式(I)的多晶型物可以使用许多常规分析技术进行表征和区分，所述的技术包括但不限于红外光谱、拉曼光谱、X射线粉末衍射、差示扫描量热法、热重分析和固态核磁共振。

[0078] 因此，在进一步的实施方案中，本发明提供根据任何所述实施方案的结晶形式的化合物。该化合物可以是50%至100%结晶，更具体地为至少50%结晶，或至少60%结晶，或至少70%结晶，或至少80%结晶，或至少90%结晶，或至少95%结晶，或至少98%结晶，或至少99%结晶，或至少99.5%结晶，或至少99.9%结晶，例如100%结晶。或者，该化合物可以是无定形形式。

[0079] 本申请中所述的发明涉及无论用什么方法制备的任何所公开的化合物的所有晶型、溶剂合物和水合物。在本申请中所公开的任何化合物具有酸或碱性中心(如羧酸酯或氨基)的范围内，所述的化合物的所有盐形式均包括在本申请中。在药物用途的情况下，盐应视为药学上可接受的盐。

[0080] 本发明涉及化合物及其盐的任何溶剂合物。优选的溶剂合物是通过将无毒的药学上可接受的溶剂(以下称为溶剂化溶剂)的分子结合到本发明化合物的固态结构(例如晶体结构)中所形成的溶剂合物。这类溶剂的实例包括水、醇(例如乙醇、异丙醇和丁醇)和二甲亚砜。溶剂合物可以通过用溶剂或包含溶剂化溶剂的溶剂混合物重结晶本发明化合物制备。在任何给定情况下是否形成溶剂合物都可以通过使用众所周知的技术和标准技术，例如热重分析(TGA)、差示扫描量热法(DSC)和X射线晶体学，对化合物的晶体进行分析来确定。

[0081] 溶剂合物可以是化学计量的或非化学计量的溶剂合物。特定的溶剂合物可以是水合物，水合物的实施例包括半水合物、一水合物和二水合物。关于溶剂合物的更详细讨论以及用于制备和表征它们的方法，参见Brynn等人，Solid-State Chemistry of Drugs, 第2版，SSCI出版，Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3。

[0082] 本发明涉及本申请中所定义的化合物的药学上功能性衍生物，包括酯衍生物和/或具有或提供与本发明任何相关化合物相同的生物功能和/或活性的衍生物。因此，出于本发明的目的，该术语还包括本申请中所定义的化合物的前药。

[0083] 相关化合物的术语“前药”包括在口服或肠胃外施用之后，在体内代谢以实验可检测到的用量并在预定时间内(例如在施用间隔为6-24小时(即每天1-4次)形成所述化合物的任何化合物。

[0084] 可以通过某种方式修饰化合物上存在的官能团来制备化合物的前药，该方式使得当这种前药被施用于哺乳动物受试者时，修饰物在体内裂解。修饰典型地通过用前药取代基合成母体化合物来实现。前药包括其中化合物中的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基分别键合到可在体内裂解以再生游离羟基、氨基、巯基、羧基或羰基的任何基团的化合物。

[0085] 前药的实例包括但不限于羟基官能团的酯和氨基甲酸酯、羧基官能团的酯基、N-酰基衍生物和N-Mannich碱。关于前药的一般信息可以在例如Bundgaard, H. “Design of Prodrugs” p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985) 中找到。

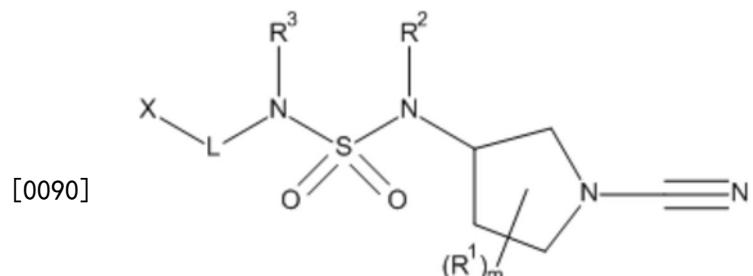
[0086] 本发明的化合物可以在体内代谢。式(I)的化合物的代谢物也在本发明的范围内。术语“代谢物”是指在细胞或生物体，优选哺乳动物中，衍生自根据本发明的任何化合物的

所有分子。优选地，该术语涉及不同于在生理条件下存在于任何所述细胞或生物体中的任何分子的分子。

[0087] 本申请中所定义的治疗可以作为唯一疗法应用或除本发明的化合物外还可以包括常规手术或放疗或化疗。此外，式(I)化合物还可以与现有用于治疗与癌症相关状况的治疗剂(包括小分子治疗剂或基于抗体的治疗剂)联合使用。

[0088] 本申请中所述的化合物的特征在于氰基吡咯烷核，其具有连接至该氰基吡咯烷环的磺酰胺基团，其中磺酰胺基团可以被任选被取代的环取代。

[0089] 根据本发明的第一方面，提供式(I)的化合物



(I)

[0091] 或其药学上可接受的盐，其中：

[0092] m是0至3的整数；

[0093] 每次出现的R¹独立地选自氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的C₁-C₆烷氧基或任选被取代的3至6元环；

[0094] R^2 表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的环，或R²与R³形成任选进一步被取代的杂环基环：

[0095] R^3 表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的环，或R³与R²一起形成任选进一步被取代的环，或R³与X一起形成任选被取代的杂环基或杂芳基环。

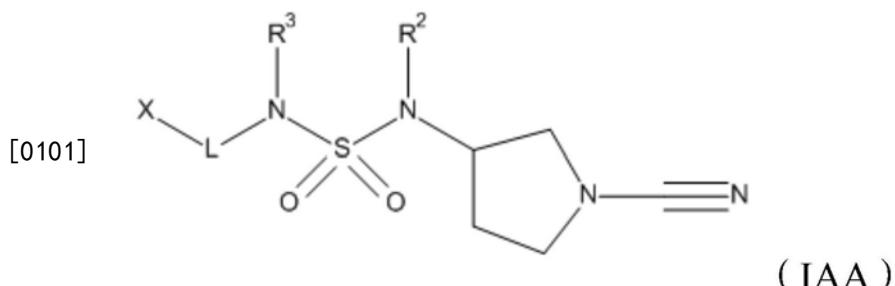
[0096] L表示共价键、任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的-C₂-C₆亚烯基连接基或与X和R³形成环的一部分。

[0097] X表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的环，或X与R³一起形成任选被取代的环。

[0098] m 是0至3的整数(即0、1、2或3)。优选地, m 是0、1或2。特别地, m 是0或1。更具体地, m 是0。当 m 是0时, R^1 不存在。

[0099] 每次出现的R¹可以选自氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的C₁-C₆烷氧基或任选被取代的3至6元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环。所述3至6元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环可以根据本申请中存在的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的定义来定义。特别地，R¹可以选自氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的C₁-C₆烷基或任选被取代的C₁-C₆烷氧基。优选地，R¹是氟、C₁-C₄烷基或C₁-C₃烷基，其中所述的烷基任选地被一个或多个(例如一个、两个或三个)氟或C₁-C₃烷氧基取代，所述的C₁-C₃烷氧基任选地被一个或多个(例如一个、两个或三个)氟取代。特别地，R₁是甲基。

[0100] 所述化合物可以是其中 m 是0且因此 R^1 不存在的形式。在这类情况下，所述的化合物可以具有式(IAA)：



[0102] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0103] R²表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的环,或R²与R³一起形成任选被取代的杂环基环;

[0104] R³表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的环,或R³与R²形成任选被取代的环,或R³与X一起形成任选被取代的环;

[0105] L表示共价键、任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的-C₂-C₆亚烯基连接基或与X和R³形成环的一部分;

[0106] X表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的环,或X与R³一起形成任选被取代的杂环基或杂芳基环。

[0107] R²和R³可以一起形成4至10元(例如,4、5、6、7、8、9或10元)杂环基环,其可以任选地进一步被一个或多个-Q²- (R⁵)_p取代。所述4至10元杂环基环可以根据本申请中存在的杂环基环的定义来定义。所述杂环基环可以是单环或双环。或者,R²和R³各自独立地表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基、例如C₁-C₄烷基或C₁-C₃烷基或任选被取代的3至10元(例如3、4、5、6、7、8、9或10元)环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环。所述3至10元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环可以根据本申请中存在的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环的定义来定义。所述3至10元环可以是单环或双环。或者,R²表示氢或任选被取代的C₁-C₆烷基,例如C₁-C₄烷基或C₁-C₃烷基,而R³与X形成4至10元杂环基或杂芳基环,其可以任选被一个或多个-Q³- (R⁸)_q取代。所述4至10元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环可以根据本申请中存在的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环的定义来定义。所述4至10元环可以是单环或双环。

[0108] 当R²和R³与它们所连接的氮原子一起形成单环或双环4至10元杂环基环时,所述的环任选进一步被一个或多个(例如,一个、两个、三个或四个)-Q²- (R⁵)_p取代(即,除了硫原子上的二取代以外),特别地,所述的环是未被取代的或被一个或两个-Q²- (R⁵)_p取代,其中每个-Q²- (R⁵)_p相同或不同。所述4至10元杂环基可以根据本申请中存在的杂环基环的定义来定义。特别地,所述的4至10元杂环基可以称为“环A”,并且可以选自1-二氧化代-1,2,5-噻二唑烷-2-基、1,1-二氧化代-1,2,6-噻二嗪烷-2-基、2,2-二氧化代苯并[c][1,2,5]噻二唑-1(3H)-基和1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基。

[0109] L表示共价键、任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的-C₂-C₆亚烯基连接基或与X和R³形成杂环基或杂芳基环的一部分。优选,L表示共价键或C₁-C₃亚烷基,其中C₁-C₃亚烷基任选被一个或多个(例如,一个、两个或三个)选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和SF₅的取代基取代。当R³与X一起形成任选被取代的杂环基或杂芳基环时,L形成该环的一部分,并且优选表示共价键。

[0110] X表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基(例如C₁-C₄烷基或C₁-C₃烷基)、3至14元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环,其可以任选被一个或多个-Q¹- (R⁴)_n取代,或X与R³和磺酰胺氮一

起形成4至10元杂环基或杂芳基环,其可以任选被一个或多个-Q³-(R⁶)_q取代。

[0111] 当X与R³以及它们所连接的磺酰胺氮一起形成4至10元杂环基或杂芳基环时,所述的环可以是未被取代的或被一个或多个(例如,一个、两个、三个或四个)-Q³-(R⁶)_q取代,特别地,所述的环是未被取代的或被一个或两个-Q³-(R⁶)_q取代,其中每个-Q³-(R⁶)_q相同或不同。4至10元杂环基或杂芳基环可以根据本申请中存在的杂环基和杂芳基的定义来定义,并且可以是单环或双环。特别地,所述的4至10元杂环基或杂芳基环可以称为“环B”,并且可以选自哌啶基、哌嗪基、吲哚基、苯并哌啶基、二氢异喹啉基和二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶基。

[0112] 当X表示3至14元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环时,所述的环任选被一个或多个(例如,一个、两个、三个或四个)-Q¹-(R⁴)_n取代,特别地,所述的环是未被取代的或被一个或两个-Q¹-(R⁴)_n取代,其中每个-Q¹-(R⁴)_n相同或不同。所述3至14元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环可以根据本申请中存在的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环的定义来定义,并且可以是单环、双环或三环。特别地,所述的3至14元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环可以称为“环C”,并且可以选自苯基和苯并咪唑。

[0113] 在本申请中所述的所有情况中,n,p和q各自独立地表示0或1。

[0114] Q¹、Q²和Q³各自独立地表示卤素、氰基、氧代、硝基、-OR'、-SR'、-NR'R''、-CONR'R''、-NR'COR''、-NR'CONR''R'''、-COR'、-C(O)OR'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-NR'SO₂R''、NR'SO₂NR''R'''、-NR'C(O)OR''、任选被取代的-C₁-C₆烷基、任选被取代的-C₁-C₆烷氧基、任选被取代的-C₂-C₆烯基、任选被取代的-C₂-C₆炔基、共价键、氧原子、硫原子、-SO-、-SO₂-、-CO-、-C(O)O-、-CONR'-、-NR'-、-NR'CO-、-NR'CONR''-、-SO₂NR'-、-NR'SO₂-、-NR'SO₂NR''-、-NR'C(O)O-、-NR'C(O)OR''、任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的-C₂-C₆亚烯基。

[0115] R'、R''和R'''各自独立地表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的C₁-C₆烷氧基或任选被取代的C₁-C₆亚烷基。

[0116] 当n,p或q是1时,则R⁴、R⁵和R⁶各自表示任选被取代的3-10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环(当n是0时,Q¹存在,而R⁴不存在;当p是0时,Q²存在,而R⁵不存在;当q是0时,Q³存在,而R⁶不存在)。

[0117] 特别地,Q¹、Q²和Q³各自独立地表示卤素、C₁-C₆烷基,优选C₁-C₄烷基或C₁-C₃烷基、共价键或C₁-C₆亚烷基,优选C₁-C₄亚烷基或C₁-C₃亚烷基,其中所述的烷基或亚烷基可以任选被一个或多个(例如,一个、两个或三个)氟取代。

[0118] 特别地,R'、R''和R'''各自独立地表示氢、C₁-C₄烷基或C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₃烷氧基,或C₁-C₃亚烷基,其中所述的烷基、烷氧基和亚烷基任选被一个或多个(例如,一个、两个或三个)氟取代。

[0119] R⁴、R⁵和R⁶各自独立地表示任选被取代的3至10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环。所述环可以是单环或双环。所述环可以选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、十氢萘基、苯基、萘基(naphthyl)、萘基(naphthalenyl)、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、四唑基、吲哚基、吲嗪基、异吲哚基、吲哚基、嘌呤基、呋咱基(furazanyl)、咪唑基、吲唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、四唑基、噻重氮基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并苯硫基、异苯并苯硫基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、萘啶基、蝶啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、异吲哚基、三嗪基、二氢吡啶基、喹喔啉基、苯并吗啉基、

吖丁啶基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、二氢呋喃基(例如2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基)、二恶烷基、吗啉基、恶唑烷基、恶嗪烷基、吲哚基、异吲哚基、哌嗪基、四氢呋喃基、硫代吗啉基、二氢吡喃基(例如3,4-二氢吡喃基、3,6-二氢吡喃基)、高哌嗪基、二恶烷基、六氢嘧啶基、吡唑啉基、吡唑烷基、4H-喹嗪基、奎宁环基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢苯硫基、噻唑烷基、苯并吡喃基、四氢喹啉基、苯并吗啉基和四氢异喹啉基。

[0120] R⁴、R⁵和R⁶可以各自独立地表示任选被取代的4、5或6元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环。

[0121] 或者,R⁴、R⁵和R⁶可以各自独立地表示任选被取代的9或10元双环杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环。

[0122] 特别地,R⁴、R⁵和R⁶各自独立地表示3至10元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环,如吖丁啶基、吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、二氮杂环庚烷基、哌嗪基、哒嗪基、吡嗪基、吡唑基、环丙基、环己基、环戊基、吡啶基、咪唑基、吲哚基、异吲哚基、嘧啶基、异恶唑基、二氢茚基、二氢异喹啉基、四氢吡喃基,苯基、恶二唑基、三唑基、异喹啉基、吲唑基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并嘧啶基、咪唑并吡嗪基、恶唑基和喹啉基,它们可以是任选被取代的。

[0123] 更特别地,R⁴、R⁵和R⁶各自独立地表示任选被取代的4、5或6元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环。每个R⁴、R⁵和R⁶环可以独立地选自苯基、吡啶基、吡唑基、吗啉基、异恶唑基、吖丁啶基、吡咯烷基和哌嗪基。特别地,每个R⁴、R⁵和R⁶环可以独立地是被取代的或未被取代的苯基或吡啶基。

[0124] 在本申请中所述的所有情况下,R⁴可以被一个或多个(例如,一个、两个或三个)独立地选自卤素、氰基、氧代、硝基-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-CONR^aR^b、-NR^aCOR^b、-NR^aCONR^bR^c、-COR^a、-C(O)OR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-NR^aSO₂R^b、NR^aSO₂NR^bR^c、-NR^aC(O)OR^b、任选被取代的-C₁-C₆烷基、任选被取代的-C₁-C₆烷氧基、任选被取代的-C₂-C₆烯基、任选被取代的-C₂-C₆炔基、-Q⁴-R^a、-Q⁴-NR^aCONR^bR^c、-Q⁴-NR^aR^b、-Q⁴-COR^a、-Q⁴-NR^aCOR^b、-Q⁴-NR^aC(O)OR^b、-Q⁴-SO₂R^a、Q⁴-CONR^aR^b、-Q⁴-CO₂R^a、-Q⁴-SO₂NR^aR^b、-Q⁴-NR^aSO₂R^b和-Q⁴-NR^aSO₂NR^bR^c的取代基取代,其中所述的烷基、烷氧基、烯基或炔基任选被一个或多个选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和SF₅的取代基取代。

[0125] 在本申请中所述的所有情况下,R⁵可以被一个或多个(例如,一个、两个或三个)独立地选自卤素、氰基、氧代、硝基-OR^d、-SR^d、-NR^dR^e、-CONR^dR^e、-NR^dCOR^e、-NR^dCONR^eR^f、-COR^d、-C(O)OR^d、-SO₂R^d、-SO₂NR^dR^e、-NR^dSO₂R^e、NR^dSO₂NR^eR^f、-NR^dC(O)OR^e、任选被取代的-C₁-C₆烷基、任选被取代的-C₁-C₆烷氧基、任选被取代的-C₂-C₆烯基、任选被取代的-C₂-C₆炔基、-Q⁵-R^d、-Q⁵-NR^dCONR^eR^f、-Q⁵-NR^dR^e、-Q⁵-COR^d、-Q⁵-NR^dCOR^e、-Q⁵-NR^dC(O)OR^e、-Q⁵-SO₂R^d、Q⁵-CONR^dR^e、-Q⁵-CO₂R^d、-Q⁵-SO₂NR^dR^e、-Q⁵-NR^dSO₂R^e和-Q⁵-NR^dSO₂NR^eR^f的取代基取代,其中所述的烷基、烷氧基、烯基或炔基任选被一个或多个选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和SF₅的取代基取代。

[0126] 在本申请中所述的所有情况下,R⁶可以被一个或多个(例如,一个、两个或三个)独立地选自卤素、氰基、氧代、硝基-OR^g、-SR^g、-NR^gR^h、-CONR^gR^h、-NR^gCOR^h、-NR^gCONR^hRⁱ、-COR^g、-

$C(O)OR^g$ 、 $-SO_2R^g$ 、 $-SO_2NR^gR^h$ 、 $-NR^gSO_2R^h$ 、 $NR^gSO_2NR^hR^i$ 、 $-NR^gC(O)OR^h$ 、任选被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、任选被取代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、任选被取代的 $-C_2-C_6$ 烯基、任选被取代的 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-Q^6-R^g$ 、 $-Q^6-NR^gCONR^hR^i$ 、 $-Q^6-NR^gR^h$ 、 $-Q^6-COR^g$ 、 $-Q^6-NR^gCOR^h$ 、 $-Q^6-NR^gC(O)OR^h$ 、 $-Q^6-SO_2R^g$ 、 $-Q^6-CONR^gR^h$ 、 $-Q^6-CO_2R^g$ 、 $-Q^6-SO_2NR^gR^h$ 、 $-Q^6-NR^gSO_2R^h$ 和 $-Q^6-NR^gSO_2NR^hR^i$ 的取代基取代，其中所述的烷基、烷氧基、烯基或炔基任选被一个或多个选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和SF₅的取代基取代。

[0127] Q⁴、Q⁵和Q⁶各自独立地表示共价键、氧原子、硫原子、-SO-、-SO₂-、-CO-、任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的C₂-C₆亚烯基；以及

[0128] R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h和Rⁱ各自独立地表示氢、C₁-C₆烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基或任选被取代的环烷基，其中所述的烷基任选被一个或多个（例如，一个、两个或三个）选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和SF₅的取代基取代，其中所述的杂环基、环烷基、杂芳基或芳基任选根据本申请中所提供的定义来取代。

[0129] 本发明进一步涉及式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐，其中：

[0130] m是0或1；

[0131] R¹是氟、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基，其中所述的烷基或烷氧基任选被一个或多个氟取代；

[0132] R²是氢、C₁-C₃烷基或与R³一起形成4至10元杂环基，其任选进一步被一个或两个-Q²- (R⁵)_p取代，所述的-Q²- (R⁵)_p可以相同或不同；

[0133] R³是氢、C₁-C₃烷基或与R²一起形成4至10元杂环基，其任选进一步被一个或两个-Q²- (R⁵)_p取代，所述的-Q²- (R⁵)_p可以相同或不同；或R³与X形成5至10元杂环基，其任选被一个或两个-Q¹- (R⁴)_n取代，所述的-Q¹- (R⁴)_n可以相同或不同；

[0134] L是共价键、C₁-C₃亚烷基或与X和R³一起形成5至10元杂环基，任选被一个或两个-Q¹- (R⁴)_n取代，所述的-Q¹- (R⁴)_n可以相同或不同；

[0135] X表示氢、C₁-C₃烷基、5至14元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环，任选被一个或两个-Q¹- (R⁴)_n取代，所述的-Q¹- (R⁴)_n可以相同或不同，或X与R³一起形成5至10元杂环基，其任选被一个或两个-Q³- (R⁶)_q取代，所述的-Q³- (R⁶)_q可以相同或不同。

[0136] n、p、q各自独立地表示0或1；

[0137] Q¹、Q²、Q³、R⁴、R⁵、R⁶如上定义。特别地，Q¹、Q²和Q³独立地选自卤素、氧代、氰基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基、共价键、氧原子和C₁-C₃亚烷基，其中所述的烷基和烷氧基任选被一个或多个选自氟和羟基的取代基取代。特别地，R⁴、R⁵和R⁶各自独立地选自4、5或6元任选被卤素、C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代的杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环，其中所述的烷基或烷氧基任选被一个或多个氟取代。

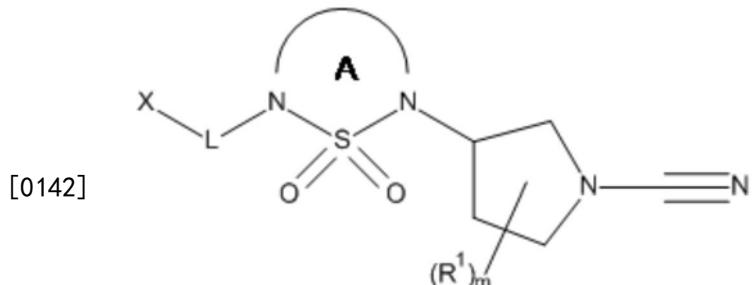
[0138] 在以下式(IA)、(IB)和(IC)各式中，m是0至3的整数，并且每次出现的R¹独立地选自氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的C₁-C₆烷氧基或任选被取代的3至6元环。特别地，m是0至3的整数，并且每次出现的R¹独立地选自氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的C₁-C₆烷基或任选被取代的C₁-C₆烷氧基。

[0139] m可以是0、1或2。特别地，m是0或1。更特别地，m是0。当m是0时，R¹不存在。

[0140] 每个R¹可以独立地选自氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的C₁-C₆烷基或任选被取

代的C₁-C₆烷氧基。每个R¹可以独立地是氟、任选被一个或多个(例如,一个、两个或三个)氟取代的C₁-C₃烷基或任选被一个或多个(例如,一个、两个或三个)氟取代的C₁-C₃烷氧基。特别地R₁是甲基。

[0141] 在本发明的一方面,当R²和R³一起形成4至10元杂环时,式(I)的化合物可以表示为式(IA):



(IA)

[0143] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0144] L表示键、任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的-C₂-C₆亚烯基连接基;

[0145] X表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基或任选被取代的环;

[0146] 环A表示任选进一步取代的4至10元杂环。

[0147] L表示键或任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的-C₂-C₆亚烯基。优选,L表示键或C₁-C₆亚烷基,例如,C₁-C₃亚烷基(例如亚甲基、亚乙基、亚丙基),其中所述的亚烷基任选被一个或多个(例如,一个、两个或三个)氟取代。特别地,L表示键或亚甲基。

[0148] 特别地,X可以表示任选被取代的3至14元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环。

[0149] X表示3至14元环时,可以被一个或多个(例如,一个、两个、三个或四个)-Q¹-(R⁴)_n取代,其中每个-Q¹-(R⁴)_n相同或不同,并且其中:

[0150] n是0或1;

[0151] Q¹表示卤素、氰基、氧代、硝基、-OR'、-SR'、-NR'R''、-CONR'R''、-NR'COR''、-NR'CONR''R'''、-COR'、-C(O)OR'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-NR'SO₂R''、NR'SO₂NR''R'''、-NR'C(O)OR''、任选被取代的-C₁-C₆烷基、任选被取代的-C₁-C₆烷氧基、任选被取代的-C₂-C₆烯基、任选被取代的-C₂-C₆炔基、共价键、氧原子、硫原子、-SO-、-SO₂-、-CO-、-C(O)O-、-CONR'-、-NR'-、-NR'CO-、-NR'CONR''-、-SO₂NR'-、-NR'SO₂-、-NR'SO₂NR''-、-NR'C(O)O-、-NR'C(O)OR''、任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的-C₂-C₆亚烯基;

[0152] R'、R''和R'''各自独立地表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的C₁-C₆烷氧基或任选被取代的C₁-C₆亚烷基。

[0153] 当n是1时,R⁴表示任选被取代的3-10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环(n是0时,Q¹存在和R⁴不存在)。

[0154] 特别地,Q¹可以选自共价键、卤素、氧代、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基,其中所述的烷基或烷氧基任选被一个或多个(例如,一个、两个或三个)独立地选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和SF₅(特别是氟)的取代基取代。R⁴可以是任选被取代的5或6元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环。特别地,R⁴选自苯基、吡啶基、吡唑基、吗啡基和异恶唑基。

[0155] X可以是3至14元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环,依据本申请中存在的3至14元

环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环的定义来定义。特别地，所述的3至14元环选自苯基、9H-咔唑、异恶唑、吡唑、吡啶、苯并咪唑、嘧啶、苯并吗啉和吡咯烷。

[0156] 优选，所述的3至14元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环是未被取代的或被一个、两个、三个或四个 $Q^1-(R^4)_n$ 取代。特别地，所述的3至14元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环是未被取代的或被一个或两个 $Q^1-(R^4)_n$ 取代。每次出现的 $Q^1-(R^4)_n$ 可以相同或不同。

[0157] 优选，n是1时， Q^1 是键或 C_1-C_6 亚烷基，例如 C_1-C_3 亚烷基，并且 R^4 是任选被取代的3-10元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环。特别地， R^4 是4、5或6元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基环，例如，苯基、吡啶基、吡唑基、吖丁啶基、吡咯烷基、吗啡基或异恶唑基。

[0158] 优选，n是0时， Q^1 是卤素、氧代或任选被取代的 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基。特别地， Q^1 是卤素、氧或 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基，其中所述的烷基或烷氧基是未被取代的或被一个或两个氟取代，例如， Q^1 是 CF_3 。

[0159] 在本申请中所述的所有情况下， R^4 可以被一个或多个（例如，一个、两个或三个）选自卤素、氰基、氧代、硝基- OR^a 、- SR^a 、- NR^aR^b 、- $CONR^aR^b$ 、- NR^aCOR^b 、- $NR^aCONR^bR^c$ 、- COR^a 、- $C(O)OR^a$ 、- SO_2R^a 、- $SO_2NR^aR^b$ 、- $NR^aSO_2R^b$ 、 $NR^aSO_2NR^bR^c$ 、- $NR^aC(O)OR^b$ 、任选被取代的- C_1-C_6 烷基、任选被取代的- C_1-C_6 烷氧基、任选被取代的- C_2-C_6 烯基、任选被取代的- C_2-C_6 炔基、- Q^4-R^a 、- $Q^4-NR^aCONR^bR^c$ 、- $Q^4-NR^aR^b$ 、- Q^4-COR^a 、- $Q^4-NR^aCOR^b$ 、- $Q^4-NR^aC(O)OR^b$ 、- $Q^4-SO_2R^a$ 、 $Q^4-CONR^aR^b$ 、- $Q^4-CO_2R^a$ 、- $Q^4-SO_2NR^aR^b$ 、- $Q^4-NR^aSO_2R^b$ 和- $Q^4-NR^aSO_2NR^bR^c$ 的取代基取代，其中所述的烷基、烷氧基、烯基或炔基任选被一个或多个选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 SF_5 的取代基取代。

[0160] Q^4 表示共价键、氧原子、硫原子、- SO^- 、- SO_2^- 、- CO^- 、任选被取代的 C_1-C_6 亚烷基或任选被取代的 C_2-C_6 亚烯基；以及

[0161] R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地表示氢、 C_1-C_6 烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基或任选被取代的环烷基，其中所述的烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 SF_5 的取代基取代，并且其中所述的杂环基、环烷基、杂芳基或芳基任选根据本申请中所提供的定义来取代。

[0162] 对于式(IA)的化合物，所述的 R^4 的3至10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环可以是未被取代的或被 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代，特别地，被 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代，其中所述的烷基或烷氧基可以任选被一个或多个选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 SF_5 的取代基取代。

[0163] 环A可以是单环或双环杂环。

[0164] 所述4至10元杂环(式(IA)的环A)可以选自饱和单环，如1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基或1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪烷-2-基，或部分饱和的双环，如2,2-二氧代苯并[c][1,2,5]噻二唑-1(3H)-基、1,4-二氢-3H-吡啶并[3,4-c][1,2,6]噻二嗪-3-基或1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基。特别地，所述的杂环是5至10元环，并且可以选自1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基、1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪烷-2-基、2,2-二氧代苯并[c][1,2,5]噻二唑-1(3H)-基、1,4-二氢-3H-吡啶并[3,4-c][1,2,6]噻二嗪-3-基和1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基。

[0165] 所述4至10元饱和的或部分饱和的杂环(环A)可以被一个或多个(例如，1、2、3或4)个 $Q^2-(R^5)_p$ 取代，其中每个 $Q^2-(R^5)_p$ 相同或不同，并且其中

[0166] p是0或1;

[0167] Q^2 表示卤素、氰基、氧代、硝基、-OR'、-SR'、-NR'R''、-CONR'R''、-NR'COR''、-NR'CONR''R'''、-COR'、-C(O)OR'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-NR'SO₂R''、-NR'SO₂NR''R'''、-NR'C(O)OR''、任选被取代的-C₁-C₆烷基、任选被取代的-C₁-C₆烷氧基、任选被取代的-C₂-C₆烯基、任选被取代的-C₂-C₆炔基、共价键、氧原子、硫原子、-SO₂-、-CO-、C(O)O、-CONR'-、-NR'-、-NR'CO-、-NR'CONR''-、-SO₂NR'-、NR'SO₂-、-NR'SO₂NR''-、-NR'C(O)O-、-NR'C(O)OR''、任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的-C₂-C₆亚烯基;

[0168] R'、R''和R'''各自独立地表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基或任选被取代的C₁-C₆亚烷基。

[0169] 其中p是1,R⁵表示任选被取代的3至10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环(p是0时,Q²存在且R⁵不存在)。

[0170] 如果被Q²-(R⁵)_p取代,所述的杂环优选被一个或两个,更优选被一个Q²-(R⁵)_p取代,所述的Q²-(R⁵)_p可以相同或不同。在一个实施方案中,当杂环是单环时,所述的环没有被Q²-(R⁵)_p取代。在另一个实施方案中,杂环是双环时,所述的环没有被Q²-(R⁵)_p取代或仅被一个Q²-(R⁵)_p取代。优选,p是1,Q²是共价键和R⁵是5或6元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环,例如,苯基、吡唑或吗啉基。

[0171] 用一个或多个Q²-(R⁵)_p的取代是在磺酰胺的末端氮上(除了-L-X-取代以外),例如,当L是共价键和X是C₁-C₆烷基时,并且二氧取代是在磺酰胺的硫上。在一些情况中,环A将只在磺酰胺的硫上被二氧取代,即,当L是共价键时,X是氢,并且环A没有被Q²-(R⁵)_p取代。

[0172] 在本申请中描述的所有情况下,R⁵被一个或多个(例如,一个、两个或三个)选自卤素、氰基、氧代、硝基-OR^d、-SR^d、-NR^dR^e、-CONR^dR^e、-NR^dCOR^e、-NR^dCONR^eR^f、-COR^d、-C(O)OR^d、-SO₂R^d、-SO₂NR^dR^e、-NR^dSO₂R^e、-NR^dSO₂NR^eR^f、-NR^dC(O)OR^e、任选被取代的-C₁-C₆烷基、任选被取代的-C₁-C₆烷氧基、任选被取代的-C₂-C₆烯基、任选被取代的-C₂-C₆炔基、-Q⁵-R^d、-Q⁵-NR^dCONR^eR^f、-Q⁵-NR^dR^e、-Q⁵-COR^d、-Q⁵-NR^dCOR^e、-Q⁵-NR^dC(O)OR^e、-Q⁵-SO₂R^d、Q⁵-CONR^dR^e、-Q⁵-CO₂R^d、-Q⁵-SO₂NR^dR^e、-Q⁵-NR^dSO₂R^e和-Q⁵-NR^dSO₂NR^eR^f的取代基取代,其中所述的烷基、烷氧基、烯基或炔基任选被一个或多个选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和SF₅的取代基取代。

[0173] Q⁵表示共价键、氧原子、硫原子、-SO₂-、-SO₂-、-CO-、任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的C₂-C₆亚烯基;以及

[0174] R^d、R^e和R^f各自独立地表示氢、C₁-C₆烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基或任选被取代的环烷基,其中所述的烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和SF₅的取代基取代,并且其中所述的杂环基、环烷基、杂芳基或芳基任选根据本申请中所提供的定义来取代。

[0175] 对于通式(IA)的化合物,所述的R⁵的3至10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环可以是未被取代的或被C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基取代,特别是被C₁-C₃烷基或C₁-C₃烷氧基取代,其中所述的烷基或烷氧基可以任选被一个或多个选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和SF₅的取代基取代。

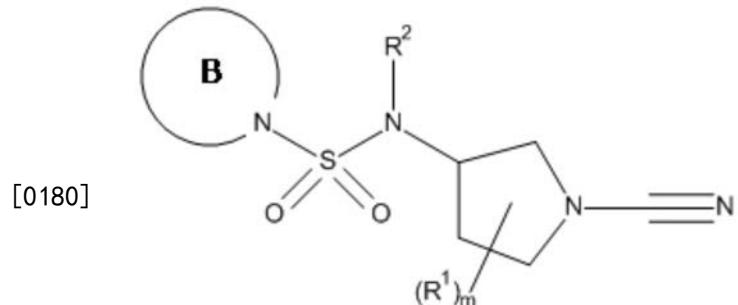
[0176] 在一个实施方案中,本发明涉及式(IA)的化合物,其中X是任选被一个或多个(例如,一个、两个、三个或四个)-Q¹-(R⁴)_n取代的3至14元环,并且L、m、R¹和环A如本申请中所定

义。

[0177] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(IA)的化合物,其中L是键或任选被取代的C₁-C₃亚烷基,X是被一个或多个-Q¹-(R⁴)_n取代的3至14元环,并且m、R¹和环A如本申请中所定义。

[0178] 在再一个实施方案中,本发明涉及式(IA)的化合物,其中L是键或任选被取代的C₁-C₃亚烷基,X是3至14元环。

[0179] 在本发明的另一方面,当R³与X一起形成杂环时,所述的化合物可以通过式(IB)来表示:



(IB)

[0181] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0182] R²表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基或任选被取代的3-6元环;以及

[0183] 环B是任选被取代的4至10元杂环基或杂芳基环。

[0184] R²可以表示氢或任选被取代的C₁-C₃烷基。特别地,R²是氢。

[0185] 杂环(环B)可以是4至10元杂环基或杂芳基环,其可以是未被取代的或被一个或多个Q³-(R⁶)_q取代,其中每个Q³-(R⁶)_q相同或不同,并且其中:

[0186] q是0或1;

[0187] Q³表示卤素、氰基、氧代、硝基、-OR'、-SR'、-NR'R''、-CONR'R''、-NR'COR''、-NR'CONR''R'''、-COR'、-C(O)OR'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-NR'SO₂R''、-NR'SO₂NR''R'''、-NR'C(O)OR''、任选被取代的-C₁-C₆烷基、任选被取代的-C₁-C₆烷氧基、任选被取代的-C₂-C₆烯基、任选被取代的-C₂-C₆炔基、共价键、氧原子、硫原子、-SO-、-SO₂-、-CO-、C(O)O-、-CONR'-、-NR'-、-NR'CO-、-NR'CONR''-、-SO₂NR'-、NR'SO₂-、-NR'SO₂NR''-、-NR'C(O)O-、-NR'C(O)OR''、任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的-C₂-C₆亚烯基;

[0188] R'、R''和R'''各自独立地表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的C₁-C₆烷氧基或任选被取代的C₁-C₆亚烷基。

[0189] 其中q是1,R⁶表示任选被取代的3-10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环(q是0时,Q³存在并且R⁶不存在)。

[0190] 优选,环B是任选被取代的4至10元单环或双环杂环基或杂芳基环。所述杂环基和杂芳基环可以根据本申请中发现的杂环基或杂芳基环的定义来定义。

[0191] 特别地,环B是5至10元单环或双环杂环或杂芳基环。环B可以是5或6元杂环基或杂芳基环,并且特别是杂环基环。或者,环B可以是9或10元杂环基或杂芳基环。更特别地,环B选自哌啶基、哌嗪基、吲哚基、苯并哌啶基、二氢异喹啉基和二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶基。

[0192] 优选，环B是未被取代的或被一个、两个、三个或四个 $Q^3-(R^6)_q$ 取代。特别地，环B是未被取代的或被一个或两个 $Q^3-(R^6)_q$ 取代。每次出现的 $Q^3-(R^6)_q$ 可以相同或不同。更特别地，环B是未被取代的或被一个 $Q^3-(R^6)_q$ 取代。 Q^3 、 R^6 和 q 如本申请中定义。

[0193] 优选， q 是1时， Q^3 是键或 C_1-C_6 亚烷基，例如， C_1-C_3 亚烷基，并且 R^6 是任选被取代的3-10元环。特别地， R^6 是5或6元芳基或杂芳基。 R^6 可以是6元芳基或杂芳基环。更特别地， R^6 是苯基。

[0194] 优选， q 是0时， Q^3 是任选被取代的 C_1-C_6 烷基或任选被取代的 C_1-C_6 烷氧基。特别地， Q^3 是 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基，其中所述的烷基或烷氧基是任选被一个或多个(例如，一个、两个或三个)氟取代。更特别地， Q^3 是甲氧基。

[0195] 在本申请中所述的所有情况下， R^6 可以是被一个或多个(例如，一个、两个或三个)选自卤素、氰基、氧化、硝基- OR^g 、- SR^g 、- NR^gR^h 、- $CONR^gR^h$ 、- NR^gCOR^h 、- $NR^gCONR^hR^i$ 、- COR^g 、-C(0) OR^g 、- SO_2R^g 、- $SO_2NR^gR^h$ 、- $NR^gSO_2R^h$ 、- $NR^gSO_2NR^hR^i$ 、- $NR^gC(0)OR^h$ 、任选被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、任选被取代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、任选被取代的 $-C_2-C_6$ 烯基、任选被取代的 $-C_2-C_6$ 炔基、- Q^6-R^g 、- $Q^6-NR^gCONR^hR^i$ 、- $Q^6-NR^gR^h$ 、- Q^6-COR^g 、- $Q^6-NR^gCOR^h$ 、- $Q^6-NR^gC(0)OR^h$ 、- $Q^6-SO_2R^g$ 、 $Q^6-CONR^gR^h$ 、- $Q^6-CO_2R^g$ 、- $Q^6-SO_2NR^gR^h$ 、- $Q^6-NR^gSO_2R^h$ 和- $Q^6-NR^gSO_2NR^hR^i$ 的取代基取代，其中所述的烷基、烷氧基、烯基或炔基任选被一个或多个选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 SF_5 的取代基取代。

[0196] Q^6 表示共价键、氧原子、硫原子、- $SO-$ 、- SO_2- 、- $CO-$ 、任选被取代的 C_1-C_6 亚烷基或任选被取代的 C_2-C_6 亚烯基；以及

[0197] R^g 、 R^h 和 R^i 各自独立地表示氢、 C_1-C_6 烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基或任选被取代的环烷基，其中所述的烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 SF_5 的取代基取代，并且其中所述的杂环基、环烷基、杂芳基或芳基任选根据本申请中所提供的定义来取代。

[0198] 对于式(1B)的化合物，所述的 R^6 的3至10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环可以是未被取代的或被 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代，特别地，被 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代，其中所述的烷基或烷氧基可以任选被一个或多个选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 SF_5 的取代基取代。特别地， R^6 是未被取代的。

[0199] 在一个实施方案中，本发明涉及式(1B)的化合物，其中 R^2 是氢或任选被取代的 C_1-C_3 烷基，并且 m 、 R^1 和环B如本申请中所定义。

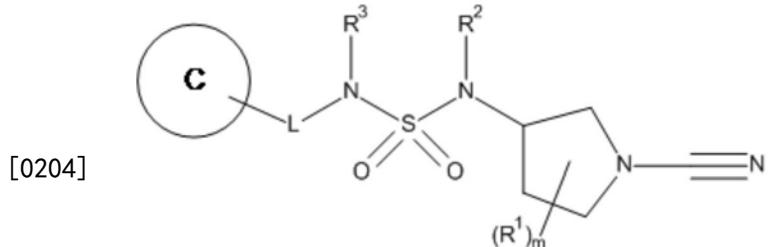
[0200] 在另一个实施方案中，本发明涉及式(1B)的化合物，其中 R^2 是氢或任选被取代的 C_1-C_6 烷基，环B是4至10元单环或双环杂环，并且 m 和 R^1 如本申请中所定义。

[0201] 在另一个实施方案中，本发明涉及式(1B)的化合物，其中 R^2 是氢或任选被取代的 C_1-C_3 烷基，环B是5至10元单环或双环杂环基或杂芳基环，其是未被取代的或被一个或两个，优选一个 $Q^3-(R^6)_q$ 取代，所述的 $Q^3-(R^6)_q$ 可以相同或不同，其中 q 是0或1， Q^3 是共价键、氧原子、任选被取代的 C_1-C_6 亚烷基、任选被取代的 C_2-C_6 亚烯基、任选被取代的 C_1-C_6 烷基、任选被取代的 C_1-C_6 烷氧基， R^6 是任选被取代的5或6元芳基或杂芳基环，并且 m 和 R^1 如本申请中所定义。

[0202] 在再另一个实施方案中，本发明涉及式(1B)的化合物，其中 R^2 是氢或任选被取代的 C_1-C_3 烷基，环B是5至10元单环或双环杂环基或杂芳基环，其是未被取代的或被一个 Q^3-

(R^6)_p取代,其中q是0或1, Q^3 是共价键、任选被取代的C₁-C₃烷基或任选被取代的C₁-C₃烷氧基, R^6 是任选被取代的5或6元芳基或杂芳基环,并且m和R¹如本申请中所定义。

[0203] 在本发明的再一方面,当X表示任选被取代的环时,所述的化合物可以由式 (IC) 来表示:



(IC)

[0205] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0206] R²和R³各自独立地表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基或任选被取代的3至10元环;

[0207] L是共价键或任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的-C₂-C₆亚烯基连接基;

[0208] 环C是任选被取代的3至14元环。

[0209] R²和R³各自独立地表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基或任选被取代的3至10元环。优选,R²和R³各自独立地表示氢或任选被取代的C₁-C₃烷基。特别地,R²和R³各自独立地表示氢或甲基。更特别地,R²和R³都是氢或都是甲基。

[0210] 环C表示3至14元环,其可以是未被取代的或被一个或多个Q¹- (R⁴)_n取代,其中每个Q¹- (R⁴)_n相同或不同,并且其中:

[0211] n是0或1;

[0212] Q¹表示卤素、氰基、氧代、硝基、-OR'、-SR'、-NR'R''、-CONR'R''、-NR'COR''、-NR'CONR''R'''、-COR'、-C(O)OR'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-NR'SO₂R''、NR'SO₂NR''R'''、-NR'C(O)OR''、任选被取代的-C₁-C₆烷基、任选被取代的-C₁-C₆烷氧基、任选被取代的-C₂-C₆烯基、任选被取代的炔基、共价键、氧原子、硫原子、-SO-、-SO₂-、-CO-、C(O)O、-CONR'-、-NR'-、-NR'CO-、-NR'CONR''-、-SO₂NR'-、NR'SO₂-、-NR'SO₂NR''-、-NR'C(O)O-、-NR'C(O)OR''、任选被取代的C₁-C₆亚烷基或任选被取代的-C₂-C₆亚烯基;

[0213] R'、R''和R'''各自独立地表示氢、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的C₁-C₆烷氧基或任选被取代的C₁-C₆亚烷基。

[0214] n是1时,R⁴表示任选被取代的3至10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环(n是1时,Q⁴存在并且R⁴不存在)。

[0215] 优选,环C是3至14元环,选自任选被取代的环烷基、任选被取代的杂烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。所述环烷基、杂烷基、芳基和杂芳基可以根据本申请中存在的烷基、杂烷基、芳基和杂芳基的定义来定义。所述3至14元环可以是单环、双环或三环。

[0216] 特别地,环C是3至14元芳基或杂芳基环。环C可以是5至10元环,例如,5或6元芳基或杂芳基环。或者,环C可以是9或10元芳基或杂芳基环。更特别地,环C选自苯基或苯并咪唑。

[0217] 优选,环C是未被取代的或被一个、两个、三个或四个Q¹- (R⁴)_n取代。特别地,环C是

未被取代的或被一个或多个 $Q^1-(R^4)_n$ 取代。每次出现的 $Q^1-(R^4)_n$ 可以相同或不同。更特别地，环C是未被取代的或被一个或多个 $Q^1-(R^4)_n$ 取代。 Q^1 、 R^4 和n如本申请中所定义。

[0218] 优选，n是1时， Q^1 是键或 C_1-C_6 亚烷基，例如， C_1-C_3 亚烷基，并且 R^4 是任选被取代的3至10元环。特别地， R^4 是5或6元芳基或杂芳基。更特别地， R^4 是苯基。

[0219] 优选，n是0时， Q^1 是卤素、氧代、任选被取代的 C_1-C_6 烷基或任选被取代的 C_1-C_6 烷氧基。特别地， Q^1 是 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基，其中所述的烷基或烷氧基任选被一个或多个卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 SF_5 ，特别是氟取代。更特别地， Q^1 是 CF_3 。

[0220] 在本申请中所述的所有情况下， R^4 可以被一个或多个(例如，一个、两个或三个)选自卤素、氰基、氧代、硝基- OR^a 、 $-SR^a$ 、 $-NR^{aR^b}$ 、 $-CONR^{aR^b}$ 、 $-NR^aCOR^b$ 、 $-NR^aCONR^bR^c$ 、 $-COR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $NR^aSO_2NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、任选被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基、任选被取代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、任选被取代的 $-C_2-C_6$ 烯基、任选被取代的 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-Q^4-R^a$ 、 $-Q^4-NR^aCONR^bR^c$ 、 $-Q^4-NR^aR^b$ 、 $-Q^4-COR^a$ 、 $-Q^4-NR^aCOR^b$ 、 $-Q^4-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-Q^4-SO_2R^a$ 、 $Q^4-CONR^aR^b$ 、 $-Q^4-CO_2R^a$ 、 $-Q^4-SO_2NR^aR^b$ 、 $-Q^4-NR^aSO_2R^b$ 和 $-Q^4-NR^aSO_2NR^bR^c$ 的取代基取代，其中所述的烷基、烷氧基、烯基或炔基任选被一个或多个选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 SF_5 的取代基取代。

[0221] Q^4 表示共价键、氧原子、硫原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、任选被取代的 C_1-C_6 亚烷基或任选被取代的 C_2-C_6 亚烯基；以及

[0222] R^a 、 R^b 和 R^c 各自独立地表示氢、 C_1-C_6 烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基或任选被取代的环烷基，其中所述的烷基任选被一个或多个选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 SF_5 的取代基取代，并且其中所述的杂环基、环烷基、杂芳基或芳基任选根据本申请中所提供的定义来取代。

[0223] 对于式(IC)的化合物，所述的 R^4 的3至10元杂环基、环烷基、杂芳基或芳基环可以是未被取代的或被 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代，特别地，被 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷氧基取代，其中所述的烷基或烷氧基任选被一个或多个选自卤素、羟基、硫氢基、氰基、氨基、硝基和 SF_5 的取代基取代。特别地， R^4 是未被取代的。

[0224] 在一个实施方案中，本发明涉及式(IC)的化合物，其中 R^2 和 R^3 各自独立地表示氢或任选被取代的 C_1-C_3 烷基，并且m、 R^1 、L和环C如本申请中所定义。特别地，每个 R^1 独立地选自氟、氰基、羟基、氨基、任选被取代的 C_1-C_6 烷基和任选被取代的 C_1-C_6 烷氧基。

[0225] 在另一个实施方案中，本发明涉及式(IC)的化合物，其中 R^2 和 R^3 各自独立地表示氢、任选被取代的 C_1-C_6 烷基或任选被取代的环，L是共价键或任选被取代的 C_1-C_3 烷基，并且m、 R^1 和环C如本申请中所定义。

[0226] 在另一个实施方案中，本发明涉及式(IC)的化合物，其中 R^2 和 R^3 各自独立地表示氢、任选被取代的 C_1-C_6 烷基或任选被取代的环，环C是选自任选被取代的环烷基、任选被取代的杂烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基的3至14元环，并且L、m和 R^1 如本申请中所定义。

[0227] 在另一个实施方案中，本发明涉及式(IC)的化合物，其中 R^2 和 R^3 各自独立地表示氢或任选被取代的 C_1-C_3 烷基，和L是共价键或任选被取代的 C_1-C_3 烷基，环C是选自任选被取代的环烷基、任选被取代的杂烷基、任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基的3至14元环，并且m和 R^1 如本申请中所定义。

[0228] 在再另一个实施方案中,本发明涉及式 (IC) 的化合物,其中R²和R³各自独立地表示氢或任选被取代的C₁-C₃烷基,L是共价键或任选被取代的C₁-C₃烷基和环C是5至10元芳基或杂芳基环,其中所述的芳基或杂芳基环是未被取代的或被一个或两个(优选一个)Q¹-(R⁴)_n取代,所述的Q¹-(R⁴)_n相同或不同,其中n是0或1,Q¹是共价键、氧原子、任选被取代的C₁-C₆亚烷基、任选被取代的C₂-C₆亚烯基、任选被取代的C₁-C₆烷基、任选被取代的C₁-C₆烷氧基,R⁴是任选被取代的5或6元芳基或杂芳基环,并且m和R¹如本申请中所定义。

[0229] 在再另一个实施方案中,本发明涉及式 (IC) 的化合物,其中R²和R³各自独立地表示氢或任选被取代的C₁-C₃烷基,L是共价键,环C是5至10元芳基或杂芳基环,其中所述的芳基或杂芳基环是未被取代的或被一个Q¹-(R⁴)_n取代,其中n是0或1,Q¹是共价键、任选被取代的C₁-C₃亚烷基或任选被一个或多个氟取代的C₁-C₃烷基,R⁴是任选被取代的5元芳基或杂芳基环,并且m和R¹如本申请中所定义。

[0230] 新的式 (I) 化合物的实例包括:

[0231] (S)-3-(5-(3-(异恶唑-5-基)苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

[0232] (R)-3-(5-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

[0233] (R)-3-(1,1-二氧代-5-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

[0234] (R)-3-(5-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

[0235] (R)-3-(1,1-二氧代-5-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

[0236] (R)-3-(5-(4-(2-羟基乙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

[0237] 3-(5-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

[0238] (R)-3-(5-(4-甲氧基-3-吗啉代苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

[0239] (3R)-3-(1,1-二氧代-5-(1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

[0240] (R)-3-(5-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

[0241] (R)-3-(5-([1,1'-联苯]-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

[0242] (R)-3-(6-([1,1'-联苯]-4-基)-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

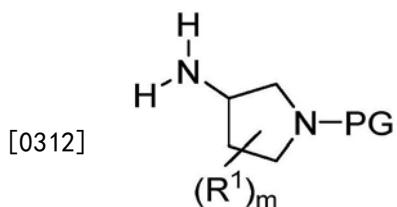
[0243] (R)-3-(5-([1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

- [0244] (R)-3-(6-([1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧代-1,2,6-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0245] (R)-3-(5-(4-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0246] (R)-3-(5-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0247] (R)-3-(5-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0248] (R)-3-(1,1-二氧代-5-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0249] (R)-3-(1,1-二氧代-5-(3-(吡啶-4-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0250] (R)-3-(5-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0251] (R)-3-(6-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1,1-二氧代-1,2,6-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0252] (R)-3-(5-(4-吗啉代苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0253] (R)-3-(5-(3-氯-4-吗啉代苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0254] (R)-3-(5-(3-吗啉代苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0255] (R)-3-(6-(3-吗啉代苯基)-1,1-二氧代-1,2,6-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0256] (R)-3-(1,1-二氧代-5-(3-苯基异恶唑-5-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0257] (R)-3-(1,1-二氧代-6-(3-苯基异恶唑-5-基)-1,2,6-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0258] (R)-3-(1,1-二氧代-5-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0259] (R)-3-(1,1-二氧代-6-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-1,2,6-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0260] (R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-2-苯基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(5H)-磺酰胺
- [0261] (S)-3-(1,1-二氧代-5-苯基-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0262] (S)-3-(1,1-二氧代-5-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0263] (S)-3-(1,1-二氧代-5-(3-(吡啶-4-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0264] (S)-3-(5-([1,1'-联苯]-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0265] (S)-3-(5-([1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-

甲腈

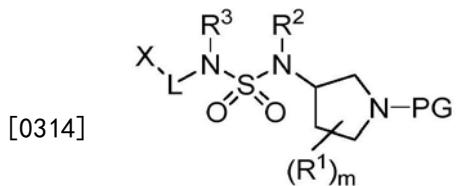
- [0266] (S)-3-(1,1-二氧代-5-(6-苯基吡啶-2-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0267] 3-(1,1-二氧代-5-苯基-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0268] 3-(1,1-二氧代-6-苯基-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0269] (3R,4S)-3-(5-([1,1']-联苯)-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)-4-甲基吡咯烷-1-甲腈
- [0270] (3S,4R)-3-甲基-4-(5-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0271] (3S,4R)-3-甲基-4-(5-(3-吗啉代苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0272] (R)-3-(5-(6-甲氧基-[1,1']-联苯)-3-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0273] (R)-3-(5-(2-甲氧基-[1,1']-联苯)-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0274] (R)-3-(1,1-二氧代-5-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0275] (R)-3-(1,1-二氧代-6-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0276] (R)-3-(1,1-二氧代-6-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0277] (S)-3-(1,1-二氧代-5-(3-(吡啶-2-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0278] (S)-3-(1,1-二氧代-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0279] (R)-3-(5-(9-甲基-9H-咔唑-3-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0280] (R)-3-(5-(2-吗啉代吡啶-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0281] (R)-3-(5-(4-吗啉代嘧啶-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0282] (R)-3-(5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0283] (R)-3-(5-(3-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0284] (R)-3-(5-(2-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0285] (R)-3-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

- [0286] (R)-3-(5-(2-(双(2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0287] N-联苯-3-基-N'--(1-氰基吡咯烷-3-基)硫酸二酰胺
- [0288] N-联苯-4-基-N'--(1-氰基吡咯烷-3-基)硫酸二酰胺
- [0289] N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-4-苯基哌啶-1-磺酰胺
- [0290] N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-4-苯基哌嗪-1-磺酰胺
- [0291] N-(1-氰基吡咯烷-3-基)二氢吲哚-1-磺酰胺
- [0292] (R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-磺酰胺
- [0293] (R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-5-苯基二氢吲哚-1-磺酰胺
- [0294] (R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-4-苯基二氢吲哚-1-磺酰胺
- [0295] (R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-磺酰胺
- [0296] (R)-3-(3-甲基-2,2-二氧代苯并[c][1,2,5]噻二唑-1(3H)-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0297] (R)-3-(3-苄基-2,2-二氧代苯并[c][1,2,5]噻二唑-1(3H)-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0298] (R)-3-(2,2-二氧代-3-(吡啶-3-基甲基)苯并[c][1,2,5]噻二唑-1(3H)-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0299] (R)-3-(1-苄基-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0300] (R)-3-(1-甲基-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0301] (R)-3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0302] (R)-3-(2,2-二氧代-7-苯基-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0303] (R)-3-(1-甲基-2,2-二氧代-7-苯基-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0304] (R)-3-(1-甲基-2,2-二氧代-6-苯基-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0305] (R)-3-(2,2-二氧代-6-苯基-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0306] N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N,N'-二甲基-N'-苯基硫酸二酰胺
- [0307] (R)-3-(8-吗啉代-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0308] (R)-3-(8-吗啉代-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-吡啶并[3,4-c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈
- [0309] 或其药学上可接受的盐。
- [0310] 应当注意到以上列出的每种化学化合物表示本发明的特定和独立的方面。
- [0311] 根据本发明的再一方面，提供一种用于制备式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的方法，它包括将式(III)的胺与化合物X-L-NH₂和硫酰氯反应形成磺酰胺的步骤：



(III)

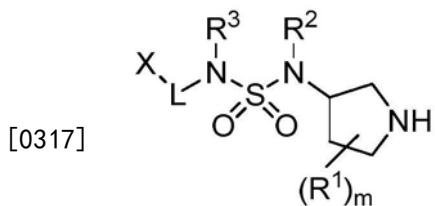
[0313] 其中R¹、X、L和m如别处所定义，并且PG是胺保护基团。该保护基团可以是但不限于BOC。本领域技术人员清楚组合或调整这样的保护化学基团。X-L-NH₂偶合形成其中式(IV)的R²和R³都是氢的碘酰胺后，可以进行进一步的烷化，以形成其中式(IV)中的R²和R³不是氢的化合物。可以除去保护基团，留下根据式(V)的游离胺，其随后可以用溴化氰处理，形成根据式(I)的化合物：



(IV)

[0315] 其中R¹、R²、R³、X、L和m如别处所定义。

[0316] 根据本发明的再一方面，提供一种用于制备式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的方法，它包括将通式(V)的胺与溴化氰反应以形成N-CN化合物的步骤：



(V)

[0318] 根据本发明的另一方面，提供包含本发明化合物的药物组合物。

[0319] 本发明的药物组合物包含与任何药学上可接受的载体、助剂或载体组合的任何本发明的化合物。

[0320] 药学上可接受的载体的实例是本领域技术人员已知的，并且包括但不限于防腐剂，填充剂，崩解剂，润湿剂，乳化剂，悬浮剂，甜味剂，矫味剂，芳香剂，抗菌剂，抗真菌剂，润滑剂和分散剂，这取决于施用方式的性质和剂型。组合物可以是例如片剂，胶囊，粉剂，颗粒剂，酏剂，锭剂，栓剂，糖浆剂和包括悬液和溶液在内的液体制剂的形式。在本发明的上下文中，术语“药物组合物”是指包含活性剂并且另外包含一种或多种药学上可接受的载体的组合物。组合物还可以包含选自例如稀释剂，助剂，赋形剂，介质，防腐剂，填充剂，崩解剂，润湿剂，乳化剂，悬浮剂，甜味剂，矫味剂，芳香剂，抗菌剂，抗真菌剂，润滑剂和分散剂的成分，这取决于施用方式的性质和剂型。

[0321] 本发明的化合物可以用于治疗涉及USP30抑制的障碍和疾病。

[0322] 涉及线粒体功能障碍的状况

[0323] 本发明的化合物可以用于治疗具有涉及线粒体功能障碍的要素的障碍或疾病,特别是与DUB活性相关的障碍或疾病。更具体地,障碍或疾病与USP30活性相关。

[0324] 本申请中所述的化合物可以用于制备用于治疗涉及线粒体功能障碍的状况的药剂。

[0325] 在本发明的另一方面,提供治疗或预防涉及线粒体功能障碍的状况的方法,该方法包括对被诊断为涉及线粒体功能障碍的状况的个体施用药学上有效量的本发明化合物或其药物组合物。

[0326] 线粒体功能障碍是由线粒体的缺陷引起的,线粒体是除了红细胞以外身体的每个细胞中存在的特殊化隔室。当线粒体衰败时,在细胞内产生越来越少的能量,且随后发生细胞损伤乃至细胞死亡。如果该过程在体内自始至终重复,则发生这种情况的受试者的生命就会受到严重的损害。线粒体的疾病最常见于能量需求很强的器官,例如脑,心脏,肝脏,骨骼肌,肾脏以及内分泌和呼吸系统。

[0327] 涉及线粒体功能障碍的状况可以选自涉及线粒体自噬缺陷的状况、涉及线粒体DNA突变的状况、涉及线粒体氧化应激的状况、涉及线粒体膜电位缺陷的状况、线粒体生物发生、涉及在线粒体形状或形态中的缺陷的状况以及涉及溶酶体储存缺陷的状况。

[0328] 特别地,涉及线粒体功能障碍的状况可以选自神经变性疾病;多发性硬化(MS)、线粒体肌病、脑病、乳酸酸中毒和中风样发作(MELAS)综合征;Leber氏遗传性视神经病(LHON);癌症;神经病,共济失调、视网膜炎色点-母系遗传性利氏综合征(NARP-MILS);Danon病;糖尿病;糖尿病肾病;代谢紊乱;心力衰竭;导致心肌梗死的缺血性心脏病;精神病,例如精神分裂症;多发性硫酸酯酶缺乏症(MSD);黏脂质累积病II(ML II);黏脂质累积病III(ML III);黏脂质累积病IV(ML IV);GM1-神经节苷脂贮积病(GM1);神经元蜡样脂-脂褐质沉积病(NCL1);阿尔佩斯(Alpers)病;Barth综合征; β -氧化缺陷;肉碱-酰基-肉碱缺乏病;肉碱缺乏病;肌酸缺乏综合征;辅酶Q10缺乏;复合物I缺乏;复合物II缺乏;复合物III缺乏;复合物IV缺乏;复合物V缺乏;COX缺乏;慢性进行性外侧眼肌麻痹综合征(CPEO);CPT I缺乏;CPT II缺乏;戊二酸尿症II型;基-塞二氏综合征;乳酸酸中毒;长链酰基CoA脱氢酶缺乏(LCHAD);利氏病或综合征;致命性婴儿心肌病(LIC);勒夫特病;戊二酸尿症II型;中链酰基CoA脱氢酶缺乏(MCAD);肌阵挛型癫痫和蓬毛样红纤维素(MERRF)综合征;线粒体细胞病;线粒体退行性共济失调综合征;线粒体DNA消耗综合征;肌肉神经胃肠紊乱和脑病;Pearson综合征;丙酮酸脱氢酶缺乏;丙酮酸羧化酶缺乏;POLG突变;中/短3-羟基酰基-CoA脱氢酶(M/SCHAD)缺乏;以及极长链酰基-CoA脱氢酶(VLCAD)缺乏;以及认知功能和肌肉强度的年龄依赖性衰退。

[0329] 涉及线粒体功能障碍的状况可以是CNS状况,例如神经变性疾病。

[0330] 神经变性疾病包括但不限于帕金森病,阿尔茨海默病,肌萎缩性侧索硬化(ALS),亨廷顿病,局部缺血,中风,路易体(Lewy)痴呆和额颞叶痴呆。

[0331] 在一个具体的实施方案中,本发明的化合物可用于治疗帕金森病,包括但不限于与 α -突触核蛋白、帕金蛋白和PINK1中突变相关的PD、其中帕金蛋白突变的常染色体隐性遗传性青少年帕金森病(AR-JP)。

[0332] 当被用于治疗涉及线粒体功能障碍的状况时,本申请中所述的本发明的化合物或其药物组合物可与一种或多种另外的药剂组合。所述化合物可以与一种或多种另外的药剂

组合,所该另外的药剂选自左旋多巴、多巴胺激动剂、单胺加氧酶(MAO)B抑制剂、儿茶酚O-甲基转移酶(COMT)抑制剂、抗胆碱能药、利鲁唑、金刚烷胺、胆碱酯酶抑制剂、美金刚、丁苯那嗪、抗精神病药、地西泮、氯硝西泮、抗抑郁药和抗惊厥药。

[0333] 癌症

[0334] 本发明的化合物还具有治疗癌症且更具体地治疗与DUB活性,尤其与USP30活性相关的癌症的用途。

[0335] 本申请中所述的化合物还可以用于制备治疗癌症的药剂。在本发明的另一方面,提供治疗或预防癌症的方法,该方法包括对患有癌症的个体施用药学上有效量的本发明的化合物或其药物组合物。

[0336] 本发明的化合物还具有治疗与线粒体功能障碍相关的癌症的用途。

[0337] 在一个实施方案中,本发明的化合物具有治疗癌症的用途,所述的癌症中细胞凋亡途径失调,且更具体地,其中BCL-2家族蛋白突变或超表达或减量表达。

[0338] 提及“癌症”或“肿瘤”包括,但不限于乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、肾癌、胃癌、结肠癌、睾丸癌、头颈癌、胰腺癌、脑癌、黑素瘤、骨癌或组织器官的其它癌症以及血细胞碍,例如淋巴瘤和白血病。具体的癌症包括淋巴瘤、多发性骨髓瘤、结肠直肠癌和非小细胞肺癌。

[0339] 当用于治疗癌症时,本申请中所述的化合物或其药物组合物可与一种或多种另外的药剂组合。所述的化合物可以与额外的抗肿瘤治疗剂组合,例如化学治疗药物或其它调节蛋白的抑制剂。在一个实施方案中,另外的抗肿瘤治疗剂是BH-3模拟物。在另一个实施方案中,BH-3模拟物可以选自但不限于ABT-737、ABT-199、ABT-263和奥巴克拉中的一种或多种。在另一个实施方案中,另外的抗肿瘤剂是化疗剂。化疗剂可以选自但不限于奥拉帕利,丝裂霉素C,顺铂,卡铂,奥沙利铂,电离辐射(IR),喜树碱,伊立替康,托泊替康,替莫唑胺,紫杉烷,5-氟嘧啶类,吉西他滨和多柔比星。

[0340] 剂型

[0341] 为了治疗线粒体功能障碍,本发明的药物组合物可以被设计用于通过口服、肠胃外或粘膜途径施用,并且组合物的选择或具体形式取决于施用途径。因此,对于口服施用,组合物可以是例如片剂,锭剂,糖锭剂,薄膜,粉末,酏剂,糖浆,液体制剂包括分散液,悬浮液,乳剂,溶液或喷雾剂的液体制剂,扁囊剂,颗粒剂,胶囊的形式。为了施用于粘膜,组合物可以是喷雾剂,吸入剂,分散液,悬浮液,乳剂,溶液,凝胶,贴剂,薄膜,软膏,霜剂,洗剂,栓剂等的形式。对于肠胃外施用,组合物为液体制剂如溶液、分散液、乳剂或悬浮液的形式,包括脂质体组合物。

[0342] 为了治疗CNS障碍,本发明的化合物必须具有通过血脑屏障的能力。因此,这类化合物具有进入患者的中枢神经系统的能力。或者,本发明的药物组合物可以通过使用本领域中已知的用于绕过血脑屏障的组合物和方法来绕过血脑屏障,或者可以直接注射到脑中。用于注射的适合区域包括大脑皮层,小脑,中脑,脑干,下丘脑,脊髓和心室组织,以及包括颈动脉体和肾上腺髓质的PNS区域。其它剂型包括用于口服递送的那些,包括但不限于片剂,糖锭剂,粉剂,酏剂,糖浆剂,液体制剂包括悬浮液,喷雾剂,吸入剂,片剂,锭剂,乳剂,溶液,扁囊剂,颗粒剂和胶囊。对于肠胃外施用,制剂包括无菌水、水-有机和有机溶液、悬浮液和乳剂。

[0343] 为了治疗癌症,本发明的药物组合物可以以用于靶向癌症细胞的任何有效方式施用,例如任何以口服可接受的剂型口服,包括但不限于片剂,糖锭剂,粉剂,酏剂,糖浆剂,液体制剂,包括悬浮液,喷雾剂,吸入剂,片剂,锭剂,乳剂,溶液,扁囊剂,颗粒剂和胶囊剂。本发明的用于肠胃外施用的制剂包括无菌水溶液、水-有机溶液和有机溶液、悬浮液和乳剂。

[0344] 这类剂型是根据药物制剂领域已知的技术制备的。当以喷雾剂或吸入剂的形式时,药物组合物可以经鼻施用。用于此目的的适合的制剂是本领域技术人员已知的。

[0345] 本发明的药物组合物可以通过注射施用,并且可以是用于注射的无菌液体制剂的形式,包括脂质体制剂。本发明的药物组合物也可以是用于直肠施用的栓剂形式。将它们进行配制,使得药物组合物在室温下为固体,而在体温下为液体,以允许活性化合物释放。

[0346] 剂量可以根据患者的要求,被治疗的状况的严重程度和所使用的化合物的不同而变化。针对特定情况的适当剂量确定在本领域技术人员的职权范围内。通常,以较小的剂量开始治疗,其量小于化合物的最佳剂量。此后,剂量以小增量增加,直至达到在这种情况下的最佳效果。

[0347] 当然,化合物的有效剂量的量级会随被治疗的状况的严重程度的性质和特定化合物及其施用途径的不同而变化。适当剂量的选择在本领域普通技术人员的能力范围内,没有过多的负担。每日剂量范围约为每千克体重的人和非人类动物10微克至约100毫克,并且通常每剂量每千克体重约10微克至30毫克。上述剂量可以每天给予1-3次。

[0348] 合成方法

[0349] 本发明的化合物可以通过多种不同的合成路线制备。得到本发明的某些化合物的示例性路线如下所示。本发明的代表性化合物可以根据下面描述的通用合成方法合成,并且在下面的方案中更具体地进行举例说明。由于方案是举例说明,所以本发明不应被解释为受化学反应和所表达的条件的限制。方案中使用的各种原料的制备完全在本领域技术人员的技能范围内。本领域技术人员应当理解,在适当的情况下,方案中的各个转化可以以不同的顺序完成。以下方案描述了可以制备本发明的中间体和目标化合物的通用合成方法。可以使用根据通用方案制备的中间体和本领域技术人员已知的其它物质、化合物和试剂来合成其它代表性的化合物及其立体异构体、外消旋混合物、非对映异构体和对映体。所有这类化合物、立体异构体、外消旋混合物、非对映异构体及其对映体旨在包括在本发明的范围内。

[0350] 通过液相色谱法-质谱法(LCMS)和/或¹HNMR表征全部化合物。

[0351] 合成方案

[0352] 缩写:

[0353] BINAP 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘

[0354] BOC 叔丁氧羰基

[0355] br 宽峰(NMR信号)

[0356] d 双峰(NMR信号)

[0357] DBU 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯

[0358] DCM 二氯甲烷

[0359] DMF N,N'-二甲基甲酰胺

[0360] DMSO 二甲亚砜

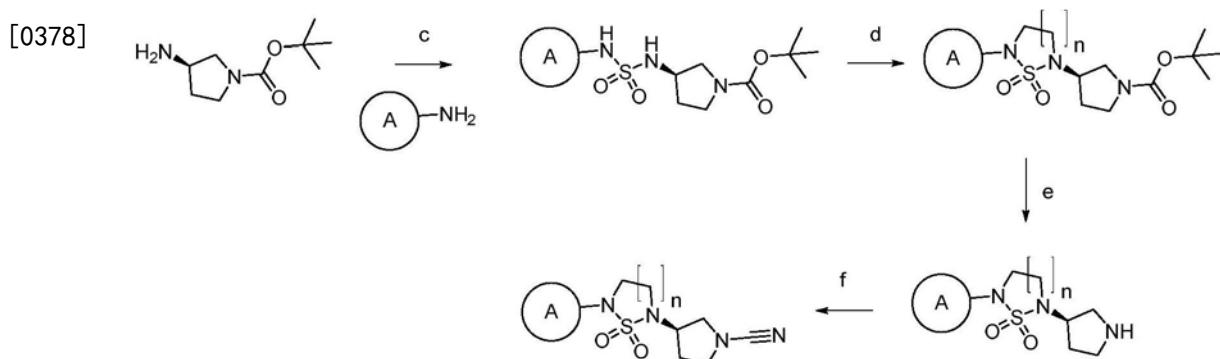
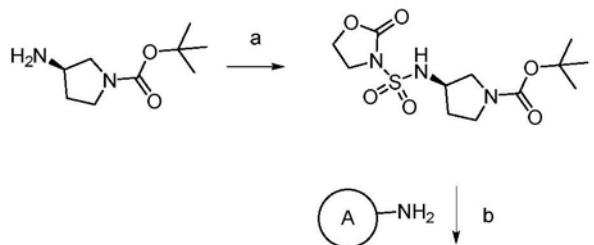
[0361]	ES	电喷雾
[0362]	EtOAc	乙酸乙酯
[0363]	h	小时
[0364]	m	多重峰 (NMR信号)
[0365]	MeCN	乙腈
[0366]	MeOH	甲醇
[0367]	rt	室温
[0368]	s	单峰 (NMR信号)
[0369]	t	三重峰 (NMR信号)
[0370]	TEA	三乙胺
[0371]	TFA	三氟乙酸
[0372]	THF	四氢呋喃
[0373]	LCMS方法	

方法 A			
	柱	X-bridge C18, 50*4.6mm, 3.5μm 或等效物	
	流动相	(A) 0.1%氨水 (B) 0.1%氨的乙腈溶液	
	流速	1.0 mL/min	
[0374]	梯度	时间	%B
		0.01	5
		5.00	90
		5.80	95
		7.20	95
		7.21	5
		10.00	5

方法 B		
柱	BEH C18, 50*2.1mm, 1.7μm 或等效物	
流动相	(A) 5mM 乙酸铵 + 0.1% 甲酸水溶液 (B) 0.1% 甲酸的乙腈溶液	
流速	0.45 mL/min	
[0375]	时间	%B
	0.01	2
	0.50	2
	5.00	90
	6.00	95
	7.00	95
	7.01	2
	8.00	2

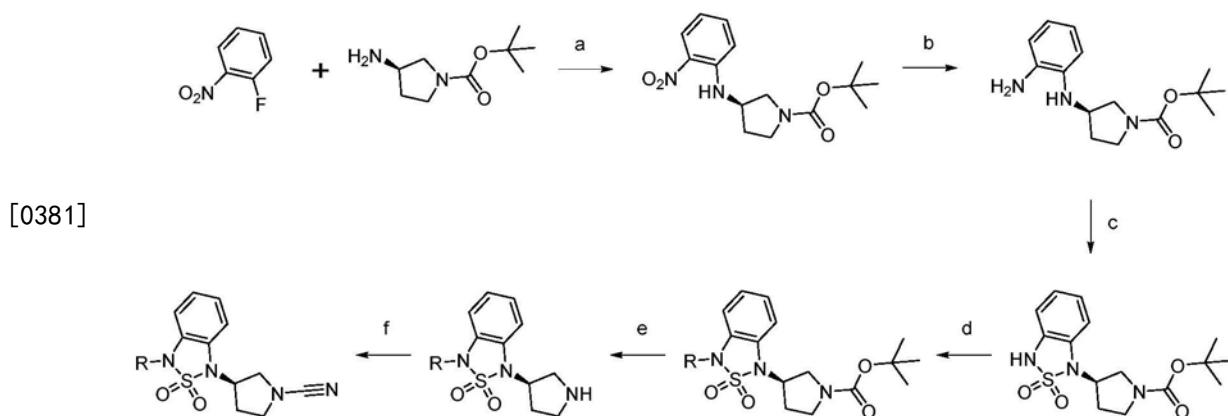
方法 C		
柱	BEH C18, 50*2.1mm, 1.7μm 或等效物	
流动相	(A) 5mM 乙酸铵 + 0.1% 甲酸水溶液 (B) 0.1% 甲酸的乙腈溶液	
流速	0.55 mL/min	
[0376]	时间	%B
	0.01	5
	0.40	5
	0.80	35
	1.20	55
	2.50	100
	3.30	100
	3.31	5
	4.00	5

[0377] 通用方案1



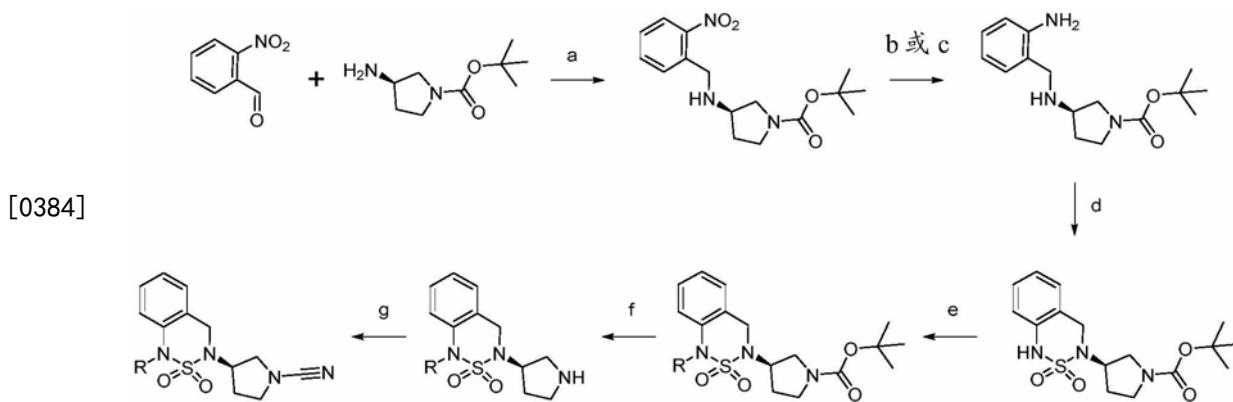
[0379] 试剂和条件: a) 异氰酸氯磺酰酯、2-溴乙醇、TEA、DCM, 0℃至rt, 1h, b) TEA、MeCN, 70℃, 15h, c) 咪唑、SO₂Cl₂、TEA、DCM, -78℃至rt, 4h, d) 1,2-二溴乙烷(n=1)或1,3-二溴丙烷(n=2)、K₂CO₃、DMF, 100℃, 3h, e) TFA、DCM, rt, 1-2h, f) 溴化氰、K₂CO₃, THF, rt 1-2h。

[0380] 通用方案2



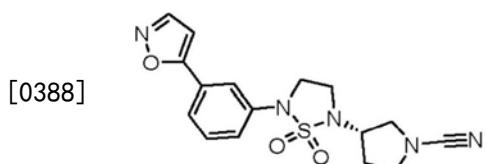
[0382] 试剂和条件: a) K₂CO₃、DMF, 80℃, 15h, b) Pd/C、H₂、乙醇, rt, 15h, c) SO₂(NH₂)₂、吡啶, 100-130℃, 4-12h, d) NaH、R-Br、THF, rt, 3h, e) TFA、DCM, rt, 1-2h, f) 溴化氰、K₂CO₃、THF, rt 1-2h。

[0383] 通用方案3



[0386] 实施例1 (S)-3-(5-(3-(异恶唑-5-基)苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噁二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

[0387] 根据方案1步骤a、b、d、e、f合成。



[0389] 步骤a. 在0°C下向DCM(10ml)中的氯磺酰异氰酸酯(1.00g, 7.06mmol)溶液中加入2-溴乙醇(0.50ml, 7.06mmol), 并搅拌1h。

[0390] 同时, 在玻璃瓶-2中, 在0°C下向DCM(10ml)中的(S)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(1.57g, 8.48mmol)溶液中加入TEA(1.98ml, 14.13mmol), 并搅拌1h。

[0391] 1h后, 在0°C下, 将瓶-2的反应混合物加入瓶-1中的反应混合物中。将所得到的反应混合物在rt下搅拌2h。将所得到的反应混合物倒入水(50ml)中并用DCM萃取(2×50ml)。将合并的有机相通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 产生(S)-3-((2-氧代恶唑烷)-3-磺酰氨基)基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(1.85g, 5.52mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS: 方法C, 1.89min, MS: ES+336.3。

[0392] 步骤b. 在rt下向MeCN(15ml)中的3-(异恶唑-5-基)苯胺(0.25g, 1.56mmol)溶液中加入TEA(0.65ml, 4.68mmol)。将该反应混合物在rt下搅拌15min, 随后用(S)-3-((2-氧代恶唑烷)-3-磺酰氨基)基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(1.30g, 3.90mmol)处理。将反应混合物在70°C下加热2h。将所得到的反应混合物倒入水(50ml)中并用EtOAc萃取(3×20ml)。将合并的有机相通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷中27% EtOAc)纯化得到的残余物, 产生(S)-3-((N-(3-(异恶唑-5-基)苯基)氨磺酰基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.22g, 0.54mmol)。LCMS: 方法C, 2.17min, MS: ES+409.7。

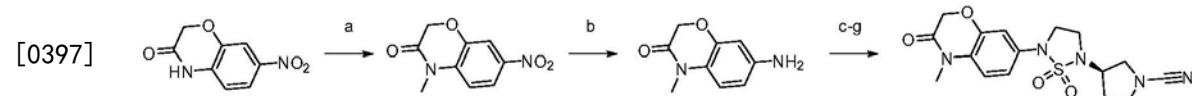
[0393] 步骤d. 在rt下向DMF(7ml)中的(S)-3-((N-(3-(异恶唑-5-基)苯基)氨磺酰基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.22g, 0.539mmol)的溶液中加入 K_2CO_3 (0.29g, 2.16mmol)。将该反应混合物在rt下搅拌15min, 随后用1,2-二溴乙烷(0.12g, 0.65mmol)处理。将所得到的

混合物在100℃下搅拌1h。将所得到的反应混合物倒入水(50ml)中并用EtOAc萃取(3×30ml)。将合并的有机相通过Na₂SO₄干燥，过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷中45% EtOAc)纯化得到的残余物，产生(S)-3-(5-(3-(异恶唑-5-基)苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.09g, 0.21mmol)。LCMS:方法C, 2.26min, MS: ES+435.5, 335.3。

[0394] 步骤e. 在0℃下向DCM(10ml)中的(S)-3-(5-(3-(异恶唑-5-基)苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.09g, 0.21mmol)溶液中加入TFA(0.9ml)。将该反应混合物在rt下搅拌1h。将所得到的反应混合物在减压下浓缩，产生(S)-2-(3-(异恶唑-5-基)苯基)-5-(吡咯烷-3-基)-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物TFA盐(0.09g, 0.20mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C, 1.67min, MS: ES+335.49。

[0395] 步骤f. 在rt下向THF(5ml)中的(S)-2-(3-(异恶唑-5-基)苯基)-5-(吡咯烷-3-基)-1,2,5-噻二唑烷1,1-二氧化物TFA盐(0.09g, 0.20mmol)溶液中加入K₂CO₃(0.11g, 0.80mmol)。将该反应混合物在rt下搅拌15min。在0℃下将溴化氰(0.026g, 0.24mmol)加入反应混合物中，并在rt下搅拌1h。将所得到的混合物倒入水(15ml)中并用EtOAc(2×15ml)萃取。将合并的有机相通过Na₂SO₄干燥，过滤，并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷中65% EtOAc)纯化得到的残余物，得到标题化合物(0.02g, 0.05mmol)。LCMS:方法B, 3.74min, MS: ES+360.46; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.70(d, J=2Hz, 1H), 7.66-7.70(m, 2H), 7.59(t, J=7.6Hz, 1H), 7.37-7.40(m, 1H), 7.11(d, J=2Hz, 1H), 3.95-4.02(m, 3H), 3.58-3.66(m, 4H), 3.44-3.55(m, 2H), 2.17-2.23(m, 2H)。

[0396] 实施例2(R)-3-(5-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈



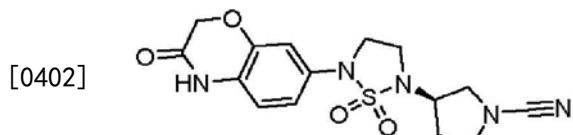
[0398] 步骤a. 在rt下向DMF(15ml)中的7-硝基-2H-1,4-苯并恶嗪-3(4H)-酮(0.75g, 3.86mmol)的溶液中加入K₂CO₃(1.60g, 11.59mmol)。将该反应混合物在rt下搅拌30min，随后在0℃下用碘甲烷(0.28ml, 4.63mmol)处理。将该反应混合物在rt下搅拌5h，并随后倒入水(100ml)中并用EtOAc(3×50ml)萃取。用盐水溶液(50ml)洗涤合并的有机层。收集有机相，通过Na₂SO₄干燥，过滤，并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷中40% EtOAc)纯化得到的残余物，得到4-甲基-7-硝基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(0.85g, 定量)。LCMS:方法C, 1.98min, MS: ES+209.28。

[0399] 步骤b. 在rt下向MeOH:H₂O(25.5ml:12.7ml)中的4-甲基-7-硝基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-酮(0.85g, 4.08mmol)溶液中加入Fe粉(1.14g, 20.42mmol)和NH₄Cl(2.18g, 40.83mmol)。将反应混合物在80℃下加热12h。将所得到的反应混合物通过硅藻土(Celite hyflow)过滤，并用MeOH(50ml)洗涤硅藻土滤饼。将滤液在减压下浓缩。将获得的残余物快速倒入水(100ml)中并用EtOAc(2×100ml)萃取。用盐水溶液(100ml)洗涤合并的有机层，通过Na₂SO₄干燥，过滤并在减压下浓缩，得到7-氨基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-3(4H)-

酮(0.54g,3.03mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C,0.59min,MS:ES+179.16。

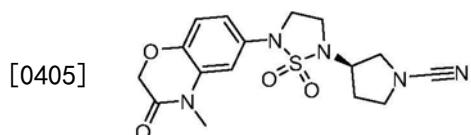
[0400] 步骤c-g.合成的其余部分按照与实施例1步骤a、b、d、e和f描述的类似程序进行。LCMS:方法A,3.45min。MS:ES+378.0。¹H NMR (400MHz,DMSO-d6) δ ppm 7.20 (d,J=8Hz,1H), 6.96 (dd,J=2.4Hz,8.8Hz 1H), 6.91 (d,J=2.4Hz,1H), 4.68 (s,2H), 3.91-3.97 (m,1H), 3.82 (t,J=6.4Hz,2H), 3.59-3.63 (m,1H), 3.50-3.57 (m,4H), 3.42-3.48 (m,1H), 3.26 (s,3H), 2.12-2.20 (m,2H)。

[0401] 实施例3(R)-3-(1,1-二氧代-5-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-7-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈



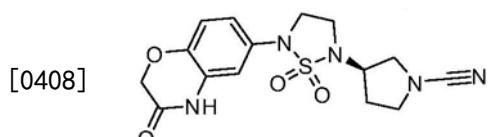
[0403] 采用与实施例2所述的类似方法合成,省略了步骤a。LCMS:方法B,3.06min,MS:ES+364.65。¹H NMR (400MHz,DMSO-d6) δ ppm 10.74 (s,1H), 6.85-6.92 (m,3H), 4.59 (s,2H), 3.90-3.94 (m,1H), 3.76-3.80 (t,J=6.0Hz,2H), 3.42-3.60 (m,6H), 2.13-2.19 (m,2H)。

[0404] 实施例4(R)-3-(5-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈



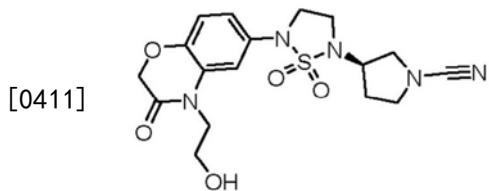
[0406] 采用与实施例2所述的类似方法合成,使用6-硝基-2H-1,4-苯并恶嗪-3(4H)-酮。LCMS:方法B,3.38min,MS:ES+378.6。¹H NMR (400MHz,DMSO-d6) δ ppm 7.06 (d,J=8.40Hz,1H), 6.99 (d,J=2.40Hz,1H), 6.96 (dd,J=8.80,2.80Hz,1H), 4.66 (s,2H), 3.92-3.95 (m,1H), 3.85-3.88 (m,2H), 3.39-3.64 (m,6H), 3.27 (s,3H), 2.15-2.21 (m,2H)。

[0407] 实施例5(R)-3-(1,1-二氧代-5-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈



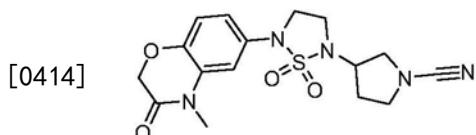
[0409] 采用与实施例2所述的类似方法合成,使用6-硝基-2H-1,4-苯并恶嗪-3(4H)-酮,并省略了步骤a。LCMS:方法B,3.18min,MS:ES+364.50。¹H NMR (400MHz,DMSO-d6) δ ppm 10.79 (s,1H), 7.00 (d,J=8.80Hz,1H), 6.90 (d,J=2.80Hz,1H), 6.80 (dd,J=8.40,2.40Hz,1H), 4.57 (s,2H), 3.90-3.96 (m,1H), 3.75-3.78 (m,2H), 3.59-3.63 (m,1H), 3.34-3.56 (m,5H), 2.12-2.21 (m,2H)。

[0410] 实施例6(R)-3-(5-(4-(2-羟基乙基)-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈



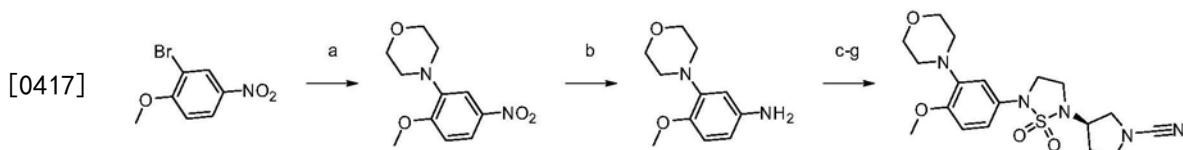
[0412] 在步骤d中添加2-溴乙醇时,作为实施例5制备中的副产物合成。LCMS:方法B, 3.11min, MS:ES+408.60。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.15 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.94 (dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 4.92-4.93 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.85-3.97 (m, 3H), 3.82-3.85 (m, 2H), 3.47-3.64 (m, 7H), 2.14-2.20 (m, 2H)。

[0413] 实施例7 3- (5- (4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]恶嗪-6-基) -1,1-二氧化代-1,2,5-噻二唑烷-2-基) 吡咯烷-1-甲腈



[0415] 采用与实施例4所述的类似方法合成,使用6-硝基-2H-1,4-苯并恶嗪-3(4H)-酮和(外消旋)3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯作为原料。LCMS:方法B, 3.39min, MS:ES+378.7。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.06 (d, J=8.40Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.40Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.40, 2.40Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.92-3.95 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.39-3.64 (m, 6H), 3.27 (s, 3H), 2.15-2.21 (m, 2H)。

[0416] 实施例8 (R)-3- (5- (4-甲氧基-3-吗啉代苯基) -1,1-二氧化代-1,2,5-噻二唑烷-2-基) 吡咯烷-1-甲腈



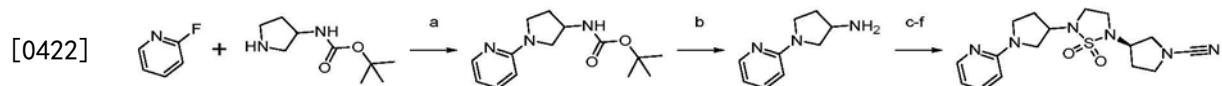
[0418] 步骤a.在rt下向甲苯(30ml)中的2-溴-4-硝基茴香醚(2.15g, 9.26mmol)溶液中加入吗啉(1.21g, 13.90mmol)和叔丁醇钠(1.33g, 13.9mmol)。将反应混合物脱气20min。在rt下将BINAP(0.05g, 0.092mmol)、Pd₂(dba)₃(0.25g, 0.28mmol)和DBU(0.11g, 0.74mmol)加入反应混合物。将反应混合物在100℃下加热17h。将所得到的反应混合物在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷中10%EtOAc)纯化得到的残余物,产生4- (2-甲氧基-5-硝基苯基) 吗啉(0.97g, 4.07mmol)。LCMS:方法C, 1.98min, MS:ES+239.20。

[0419] 步骤b.在rt下向MeOH(10ml)中的4- (2-甲氧基-5-硝基苯基) 吗啉(0.50g, 2.10mmol)溶液中加入10%干Pd/C(0.025g)。在rt下用H₂气冲洗反应混合物2h。将所得到的反应混合物小心地通过硅藻土过滤,用EtOAc(20ml)洗涤并在减压下浓缩产生4-甲氧基-3-吗啉代苯胺(0.43g, 2.07mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C, 1.24min, MS:ES+209.19。

[0420] 步骤c-g.合成的其余部分按照与实施例1步骤a、b、d、e和f所述的类似程序进行。LCMS:方法B, 3.42min, MS:ES+408.65。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 6.93-6.96 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 3.97-3.98 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 7H), 3.80-3.83 (m, 2H), 3.70-3.74 (m,

1H), 3.60-3.64 (m, 2H), 3.47-3.57 (m, 3H), 3.10 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 4H), 2.33 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H)。

[0421] 实施例9 (3R)-3-(1,1-二氧代-5-(1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

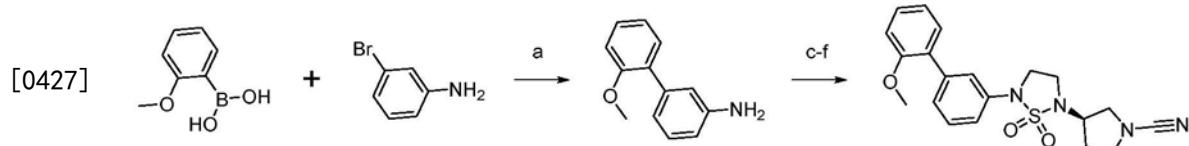


[0423] 步骤a. 将2-氟吡啶(2.00g, 20.60mmol)和3(R)-(叔丁氧基羰基氨基)-吡咯烷(3.80g, 20.60mmol)的纯混合物在120℃下加热2h。将所得到的反应混合物在减压下浓缩，产生(1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁基酯(4.50g, 17.10mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS: 方法C, 1.63min, MS: ES+264.0。

[0424] 步骤b. 在0℃下向DCM(20ml)中的(1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁基酯(2.00g, 7.60mmol)溶液中加入TFA(20ml)。将反应混合物在0℃至rt下搅拌2h。将所得到的反应混合物在减压下浓缩，产生1-(吡啶-2-基)吡咯烷-3-胺TFA盐(2.00g, 7.22mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS: 方法C, 0.27min, MS: ES+164.2。

[0425] 步骤c-g. 合成的其余部分按照与实施例1步骤a、b、d、e和f所述的类似程序进行。LCMS: 方法B, 2.36min, MS: ES+363.39。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.07 (dd, $J=1.2\text{Hz}$, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 6.57 (q, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.45 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.97-4.89 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 1H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.57-3.67 (m, 5H), 3.36-3.51 (m, 6H), 2.31-2.43 (m, 2H), 2.23-2.30 (m, 2H)。

[0426] 实施例10 (R)-3-(5-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈



[0428] 步骤a. 在玻璃瓶中制备DMF:水(5:1, 18ml)中的3-溴苯胺(0.70g, 4.07mmol)和2-甲氧基苯基硼酸(0.618g, 4.07mmol)的溶液。用 Na_2CO_3 (1.29g, 12.21mmol)处理反应混合物，并在添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.470g, 0.41mmol)之前脱气30min。将玻璃瓶密封并接受80℃下的加热16h。将所得到的反应混合物倒入水(200ml)中，并用EtOAc(2×100ml)萃取。收集合并的有机相，通过 Na_2SO_4 干燥，过滤并在减压下浓缩，产生2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-胺(0.90g, 定量)。将该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS: 方法C, 1.81min, MS: ES+200.5。

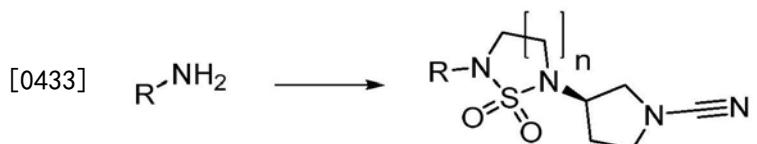
[0429] 根据通用方案1步骤c、d、e和f进行了以下程序。

[0430] 步骤c. 在-78℃下向DCM(15ml)中的(R)-1-Boc-3-氨基吡咯烷(0.50g, 2.69mmol)溶液中加入咪唑(0.21g, 3.22mmol)并搅拌10min。在-78℃下，将TEA(0.96ml, 6.72mmol)和 SO_2Cl_2 (0.32ml, 4.03mmol)加入反应混合物中，并搅拌1hr。在-78℃下，用2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-胺(0.53ml, 2.69mmol)处理反应混合物，并在rt下搅拌16h。将所得到的反应混合物倒入饱和的柠檬酸溶液(150ml)中，用DCM萃取(3×50ml)。用饱和的 NaHCO_3 溶液(100ml)洗涤有机层。收集合并的有机相，通过 Na_2SO_4 干燥，过滤并在减压下浓缩，产生(R)-3-((N-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)氨磺酰基)氨基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.70g, 1.56mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS: 方法B, 4.87min, MS: ES+418.3

(M-56)。

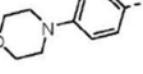
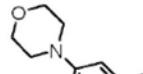
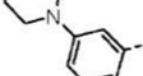
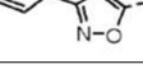
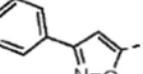
[0431] 步骤d-f.采用与实施例1步骤d-f所述的类似方法从上述中间体合成了标题化合物。LCMS:方法B,4.27min,MS:ES+399.2。¹H NMR (400MHz,DMSO-d6) δ ppm 7.44 (t,J=8.0Hz,1H),7.35-7.40 (m,1H),7.27-7.34 (m,3H),7.21 (dd,J=1.6Hz,J=7.2Hz,1H),7.13 (d,J=8.0Hz,1H),7.03-7.07 (m,1H),3.95-3.99 (m,1H),3.88-3.93 (m,2H),3.38-3.65 (m,7H),3.33 (s,2H),2.16-2.22 (m,2H)。

[0432] 采用与实施例10步骤c-f所述的类似方法,使用(R)-1-Boc-3-氨基吡咯烷,合成了表1中的化合物。

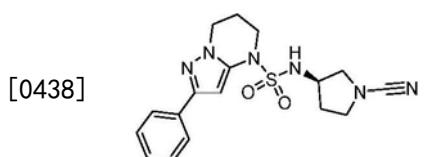


[0434] 表1

实施例	R	n	名称	LCMS方法	LCMS RT (min)	MS ES+
[0435]		1	(R)-3-(5-([1,1'-联苯]-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈	B	4.35	369.23
		2	(R)-3-(6-([1,1'-联苯]-4-基)-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈	B	4.39	383.24
		1	(R)-3-(5-([1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈	B	4.35	369.38
		2	(R)-3-(6-([1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈	B	4.36	383.19
		1	(R)-3-(5-(4-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈	B	4.18	399.23
		1	(R)-3-(5-(3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈	B	4.28	399.2
		1	(R)-3-(5-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈	B	4.32	399.23
		1	(R)-3-(1,1-二氧代-5-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈	B	2.64	370.19
		1	(R)-3-(1,1-二氧代-5-(3-(吡啶-4-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈	B	2.74	370.19
		1	(R)-3-(5-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈	A	3.60	372.93
		2	(R)-3-(6-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-1,1-二氧代-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈	A	3.77	386.90

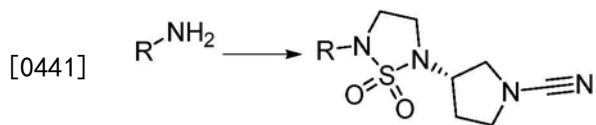
22		1	(R)-3-(5-(4-吗啉代苯基)-1,1-二 氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯 烷-1-甲腈	B	3.41	378.54
23		1	(R)-3-(5-(3-氯-4-吗啉代苯基)- 1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2- 基)吡咯烷-1-甲腈	B	3.88	412.44
24		1	(R)-3-(5-(3-吗啉代苯基)-1,1-二 氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯 烷-1-甲腈	B	3.55	378.44
25		2	(R)-3-(6-(3-吗啉代苯基)-1,1-二 氧化-1,2,6-噻二嗪烷-2-基)吡咯 烷-1-甲腈	B	3.76	392.52
26		1	(R)-3-(1,1-二氧化-5-(3-苯基异 噁唑-5-基)-1,2,5-噻二唑烷-2- 基)吡咯烷-1-甲腈	B	4.13	360.51
27		2	(R)-3-(1,1-二氧化-6-(3-苯基异 噁唑-5-基)-1,2,6-塞二嗪烷-2- 基)吡咯烷-1-甲腈	B	4.28	374.39
28		1	(R)-3-(1,1-二氧化-5-(3-苯基- 1H-吡唑-5-基)-1,2,5-塞二唑烷- 2-基)吡咯烷-1-甲腈	B	3.62	359.41
29		2	(R)-3-(1,1-二氧化-6-(3-苯基- 1H-吡唑-5-基)-1,2,6-塞二嗪烷- 2-基)吡咯烷-1-甲腈	B	3.78	373.44

[0437] 实施例30 (R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-2-苯基-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]嘧啶-4(5H)-碘酰胺



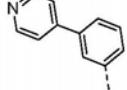
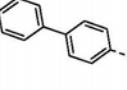
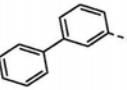
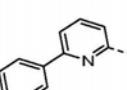
[0439] 采用与实施例10步骤c-f所述的类似的程序,使用3-氨基-5-苯基-1H-吡唑合成,该3-氨基-5-苯基-1H-吡唑是在实施例29的合成过程中在步骤d中添加1,3-二溴丙烷时作为副产物形成的。LCMS:方法B,3.74min,MS:ES+373.39.¹H NMR (400MHz,DMSO-d6) δppm 8.49 (d,J=6.4Hz,1H),7.73 (d,J=7.2Hz,2H),7.40 (t,J=8Hz,2H),7.30 (t,J=7.3Hz,1H),6.50 (s,1H),4.15 (t,J=6.4Hz,2H),3.88-3.92 (m,1H),3.74 (t,J=5.6Hz,2H),3.41-3.49 (m,2H),3.36-3.38 (m,1H),3.16-3.19 (m,1H),2.17-2.20 (m,2H),1.97-2.01 (m,1H),1.78-1.81 (m,1H)。

[0440] 采用与实施例10步骤c-f所述的类似的程序,使用(S)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯作为原料,合成了表1.1中的化合物。

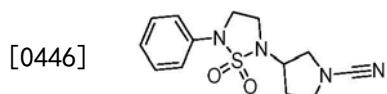


[0442] 表2

实施例	R	名称	LCMS方法	LCMS RT (min)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
31		(S)-3-(1,1-二氧代-5-苯基-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈	B	3.42	293.1 2	7.40 - 7.44 (m, 2 H), 7.23 - 7.25 (m, 2 H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.92 - 3.97 (m, 1 H), 3.84 - 3.87 (m, 2 H), 3.60 - 3.64 (m, 1 H), 3.5 - 3.58 (m, 3 H), 3.34 - 3.49 (m, 2 H), 2.15 - 2.21 (m, 2 H)
32		(S)-3-(1,1-二氧代-5-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈	B	2.60	370.2	8.63 (dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz, 2 H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.72 (dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.96 - 4.0 (m, 1 H), 3.91 - 3.95 (m, 2 H), 3.54 - 3.66 (m, 4 H), 3.44 - 3.52 (m, 2 H), 2.17 - 2.23 (m, 2 H)

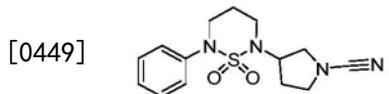
33		(S)-3-(1,1-二氧代-5-(3-(吡啶-4-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈	B	2.70	370.2 5	8.68 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.72 (dd, J = 1.2 Hz, 4.8 Hz, 2 H), 7.54 - 7.64 (m, 3 H), 7.38 - 7.40 (m, 1 H), 3.95 - 4.0 (m, 3 H), 3.57 - 3.66 (m, 4 H), 3.44 - 3.55 (m, 2 H), 2.18 - 2.23 (m, 2 H)
[0444]		(S)-3-(5-([1,1'-联苯]-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈	B	4.30	369.3	7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.67 (dd, J = 1.2 Hz, 7.2 Hz, 2 H), 7.47 (t, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.95 - 4.0 (m, 1 H), 3.89 - 3.92 (m, 2 H), 3.44 - 3.66 (m, 6 H), 2.13 - 2.26 (m, 2 H)
35		(S)-3-(5-([1,1'-联苯]-3-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈	B	4.34	369.2 7	7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.39 - 7.53 (m, 6 H), 7.26 - 7.29 (m, 1 H), 3.91 - 3.94 (m, 3 H), 3.44 - 3.66 (m, 6 H), 2.15 - 2.24 (m, 2 H)
36		(S)-3-(1,1-二氧代-5-(6-苯基吡啶-2-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈	B	4.40	370.5 5	8.12 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.93 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.43 - 7.52 (m, 3 H), 7.09 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.08 (t, J = 6 Hz, 2 H), 3.98 - 4.01 (m, 1 H), 3.44 - 3.67 (m, 6 H), 2.18 - 2.24 (m, 2 H)

[0445] 实施例37 3- (1,1-二氧代-5-苯基-1,2,5-噻二唑烷-2-基) 吡咯烷-1-甲腈



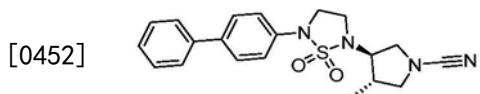
[0447] 采用与实施例10所述的类似程序从苯胺开始合成。LCMS:方法A, 3.84min, MS:ES+ 292.92; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.40 - 7.44 (m, 2H), 7.23 - 7.26 (m, 2H), 7.16 - 7.19 (m, 1H), 3.94 - 3.97 (m, 1H), 3.85 (t, J=12.8Hz, 2H), 3.43 - 3.64 (m, 6H), 2.15 - 2.21 (m, 2H)

[0448] 实施例38 3- (1,1-二氧代-6-苯基-1,2,6-噻二嗪烷-2-基) 吡咯烷-1-甲腈



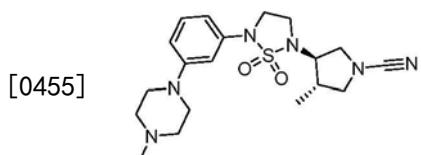
[0450] 采用与实施例10所述的类似程序从苯胺开始合成。LCMS:方法A, 4.12min, MS:ES+ 306.99; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.37-7.49 (m, 4H), 7.28-7.33 (m, 1H), 4.26-4.30 (m, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 5H), 3.39-3.47 (m, 2H), 2.18-2.23 (m, 1H), 2.06-2.11 (m, 1H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.79-1.84 (m, 1H)

[0451] 实施例39 (3R,4S)-3- (5- ([1,1'-联苯]-4-基) -1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基) -4-甲基吡咯烷-1-甲腈



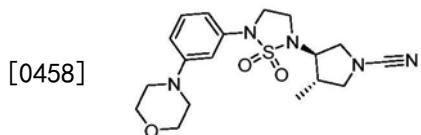
[0453] 采用与实施例10所述的类似程序从4-苯基苯胺开始合成。LCMS:方法B, 4.59min, MS:ES+383.04; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.72-7.75 (m, 2H), 7.66-7.68 (m, 2H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 3H), 3.91 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.76-3.81 (m, 1H), 3.57-3.66 (m, 5H), 3.31-3.35 (m, 1H), 3.10 (t, J=9.2Hz, 1H), 1.06 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0454] 实施例40 (3S,4R)-3-甲基-4- (5- (3- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯基) -1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基) 吡咯烷-1-甲腈



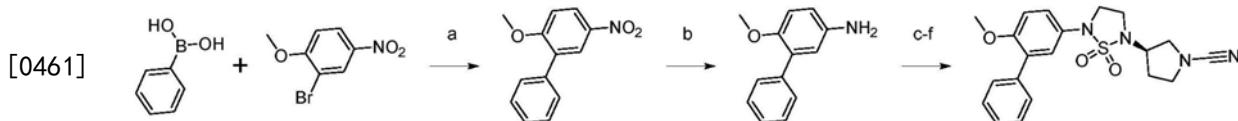
[0456] 采用与实施例10所述的类似程序从3- (4-甲基哌嗪-1-基) 苯胺开始合成。LCMS:方法A, 3.72min, MS:ES+405.07; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.21 (t, J=8Hz, 1H), 6.73-6.76 (m, 2H), 6.68 (d, J=8Hz, 1H), 3.83 (t, J=6Hz, 2H), 3.71-3.73 (m, 1H), 3.59-3.64 (m, 3H), 3.52-3.55 (m, 2H), 3.06-3.15 (m, 5H), 2.45-2.46 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.04 (d, J=6.4Hz, 3H)

[0457] 实施例41 (3S,4R)-3-甲基-4- (5- (3-吗啉代苯基) -1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基) 吡咯烷-1-甲腈



[0459] 采用与实施例10所述的类似程序从3-吗啉代苯胺开始合成。LCMS:方法A, 3.93min, MS:ES+392.03; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.24 (t, J=8Hz, 1H), 6.71-6.78 (m, 3H), 3.85 (t, J=12Hz, 2H), 3.69-3.75 (m, 5H), 3.59-3.64 (m, 3H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.06-3.12

[0460] 实施例42 (R)-3- (5- (6-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-基) -1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基) 吡咯烷-1-甲腈

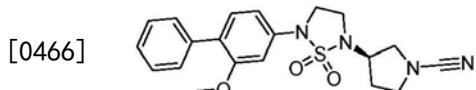


[0462] 步骤a. 在玻璃瓶中制备了甲苯:水(5:1,18ml)中的2-溴-4-硝基茴香醚(0.60g,2.59mmol)和苯基硼酸(0.315g,2.59mmol)的溶液。用 K_2CO_3 (1.00g,7.76mmol)处理反应混合物,并在添加 $Pd(PPh_3)_4$ (0.298g,0.26mol)之前脱气30min。将玻璃瓶密封,并经受80℃下的加热16h。将所得到的反应混合物倒入水(200ml)中,并用EtOAc(3×50ml)萃取。收集合并的有机相,通过 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷中8%EtOAc)纯化得到的残余物,产生2-甲氧基-5-硝基-1,1'-联苯(0.53g,2.31mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.27 (dd, $J=2.0Hz, J=8.0Hz$, 2H), 7.54 (d, $J=7.2Hz$, 2H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.06 (d, $J=9.2Hz$, 1H), 3.95 (s, 3H)。

[0463] 步骤b. 在rt下向乙醇(25ml)中的2-甲氧基-5-硝基-1,1'-联苯(0.53g,2.313mmol)溶液中加入10%干Pd/C(0.2g)。用 H_2 气在rt下冲洗反应混合物2h。将所得到的反应混合物小心地通过硅藻土过滤并在减压下浓缩,产生6-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-胺(0.44g,2.235mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C,1.58min,MS:ES+199.8。

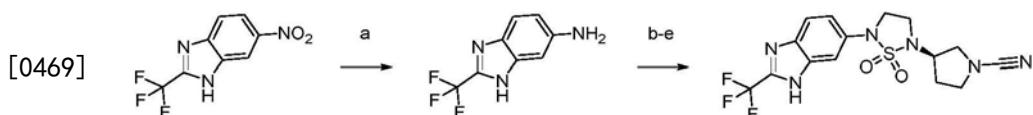
[0464] 步骤c-g.合成的其余部分按照与实施例10步骤c-f所述的类似程序进行。LCMS:方法B,4.18min,MS:ES+399.2。 1H NMR(400MHz,DMSO-d6) δ ppm 7.48 (d, $J=7.2Hz$, 2H), 7.43 (t, $J=7.2Hz$, 2H), 7.35 (t, $J=7.2Hz$, 1H), 7.28 (dd, $J=2.8Hz, J=8.8Hz$, 1H), 7.18 (dd, $J=2.4Hz, J=11.2Hz$, 2H), 3.90-3.93 (m, 1H), 3.85 (t, $J=6.4Hz$, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.41-3.63 (m, 6H), 2.13-2.22 (m, 2H)。

[0465] 实施例43(R)-3-(5-(2-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-1,1-二氧化代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈



[0467] 采用与实施例42所述的类似程序从2-溴-5-硝基茴香醚开始合成。LCMS:方法A,4.82min,MS:ES+399.0。 1H NMR(400MHz,DMSO-d6) δ ppm 7.47 (d, $J=1.2Hz$, 2H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 2H), 6.93 (dd, $J=2.4Hz, J=10.4Hz$, 2H), 3.91-3.99 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.56-3.66 (m, 4H), 3.46-3.55 (m, 2H), 2.19-2.23 (m, 2H)。

[0468] 实施例44(R)-3-(1,1-二氧化代-5-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

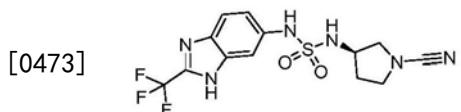


[0470] 步骤a. 在rt下向THF(20ml)中的6-硝基-2-(三氟甲基)-1H-苯并咪唑(1.00g,4.33mmol)溶液中加入10%干Pd/C(0.2g)。在rt下用 H_2 气冲洗反应混合物2h。将所得到的反应混合物小心地通过硅藻土过滤并在减压下浓缩,产生2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-胺(0.70g,3.48mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C,0.85min,MS:ES+202.08; 1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 13.11 (br s, 1H), 7.35-7.42 (m, 1H), 6.60-

6.71 (m, 2H), 5.25 (br s, 2H)。

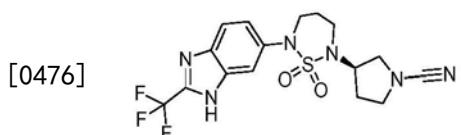
[0471] 步骤b-e. 合成的其余部分按照与实施例10步骤c-f所述的类似程序进行。LCMS: 方法A, 2.11min, MS: ES+400.88; ¹H NMR (80 °C, 400MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.8 (br s, 1H), 7.22-7.79 (m, 3H), 3.92-4.03 (m, 3H), 3.42-3.67 (m, 6H), 2.17-2.28 (m, 2H)。

[0472] 实施例45 (R)-3-(1,1-二氧代-6-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1,2,6-噁二噁烷-2-基) 吡咯烷-1-甲腈



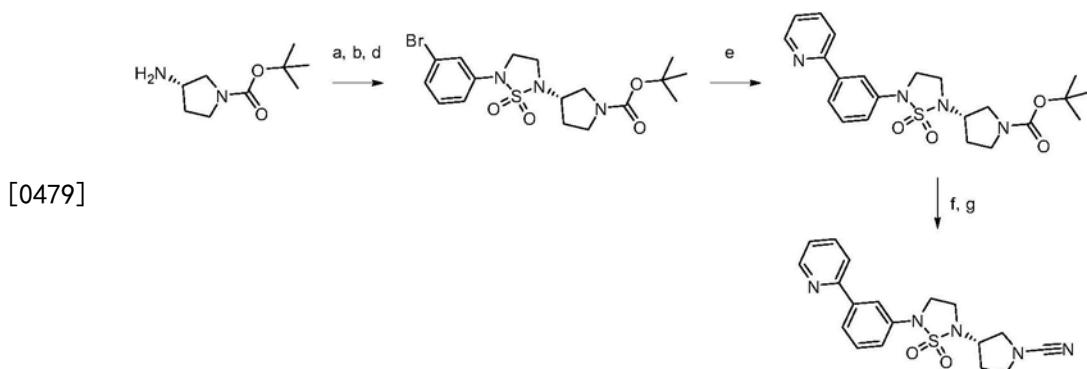
[0474] 使用与实施例44所述的类似程序制备, 省略了步骤d。LCMS: 方法B, 2.89min, MS: ES +375.31; ¹H NMR (60 °C, 400MHz, MeOD) δ ppm 7.66 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.61 (d, J=2Hz, 1H), 7.27 (dd, J=2Hz, 9.2Hz, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 3.30-3.55 (m, 3H), 3.20-3.24 (m, 1H), 2.03-2.14 (m, 1H), 1.80-1.89 (m, 1H)。

[0475] 实施例46 (R)-3-(1,1-二氧代-6-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-1,2,6-噁二噁烷-2-基) 吡咯烷-1-甲腈



[0477] 应用与实施例44所述的类似的程序, 在步骤d中使用1,3-二溴丙烷制备。LCMS: 方法A, 2.33min, MS: ES+414.99. ¹H NMR (80 °C, 400MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.85 (s, 1H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 3.50-3.84 (m, 8H), 2.24-2.88 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 2H)。

[0478] 实施例47 (S)-3-(1,1-二氧代-5-(3-(吡啶-2-基)苯基)-1,2,5-噁二噁烷-2-基) 吡咯烷-1-甲腈



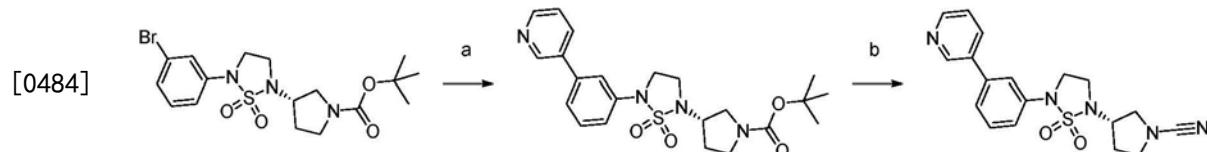
[0480] 步骤a,b,d. 按照与实施例1步骤a、b和d所述的类似的程序, 在步骤b中使用3-溴苯胺。

[0481] 步骤e. 在rt下在玻璃试管中制备了1,4二噁烷(12ml)中的(S)-3-(5-(3-溴苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噁二噁烷-2-基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.3g, 0.67mmol)和2-(三丁基甲锡烷基) 吡啶(0.25g, 0.67mmol)的溶液。在加入Pd(PPh₃)₄(0.08g, 0.067mmol)之前, 将反应混合物脱气30min。将玻璃试管密封, 并且经受100 °C (外部温度) 加热4h。将所得到的反应混合物倒入水(100ml)中并用EtOAc(3×50ml)萃取。用盐水(50ml)洗涤合并的有

机相,通过 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(100% EtOAc)纯化得到的残余物,产生(S)-3-(1,1-二氧化-5-(3-(吡啶-2-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.35g,定量)。LCMS:方法C,2.31min,MS:ES+445.65。

[0482] 步骤f,g.采用与实施例1步骤e和f所述的类似程序由以上中间体合成了标题化合物。LCMS:方法A,3.90min,MS:ES+369.9; ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6) δ ppm 8.70(d,J=4.0Hz,1H),8.00(s,1H),7.97-7.98(m,1H),7.89-7.94(m,1H),7.86(d,8.4Hz,1H),7.54(t,J=8.0Hz,16Hz,1H),7.38-7.41(m,1H),7.32(dd,J=1.2Hz,7.6Hz,1H),3.94-4.00(m,3H),3.59-3.66(m,4H),3.44-3.55(m,2H),2.16-2.23(m,2H)。

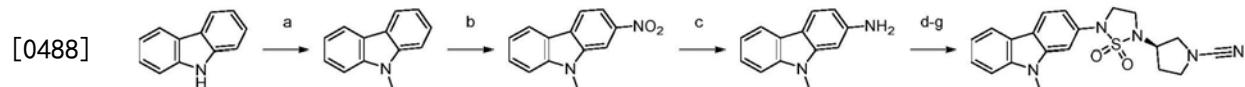
[0483] 实施例48(S)-3-(1,1-二氧化-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈



[0485] 步骤a.按照与实施例10步骤i所述的类似的程序,使用来自实施例47合成的(S)-3-(5-(3-溴苯基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯进行。

[0486] 步骤b.采用与实施例1步骤e和f所述的类似程序由以上中间体合成了标题化合物。LCMS:方法A,3.68min,MS:ES+369.9; ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6) δ ppm 8.90(d,J=1.6Hz,1H),8.60(dd,J=1.2Hz,4.4Hz,1H),8.07-8.10(m,1H),7.50-7.57(m,3H),7.47(s,1H),7.35(dd,J=2.0Hz,7.2Hz,1H),3.96-3.99(m,3H),3.44-3.66(m,4H),3.33-3.39(m,2H),2.17-2.23(m,2H)。

[0487] 实施例49(R)-3-(5-(9-甲基-9H-咔唑-3-基)-1,1-二氧化-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈



[0489] 步骤a.在0℃下向DMF(25ml)中的咔唑(3.00g,17.96mmol)溶液中分次加入 NaH (1.72g,71.85mmol)。将该反应混合物在rt搅拌30min。在0℃下,将碘甲烷(5.0g,35.92mmol)加入反应混合物中。将反应混合物在rt下搅拌2h。将所得到的反应混合物倒入水(100ml)中并通过过滤收集所获得的固体。将所得到的固体在真空下干燥,产生9-甲基-9H-咔唑(3.3g,定量)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。

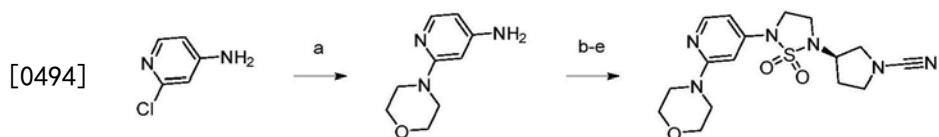
[0490] 步骤b.在0℃下向乙酸(20ml)中的9-甲基-9H-咔唑(2.00g,11.05mmol)溶液中加入 HNO_3 (1.30g,22.10mmol)。将反应混合物在rt下搅拌16h。将所得到的反应混合物倒入冰水(100ml)中,并通过过滤收集所得到的固体。将所得到的固体在真空下干燥,产生9-甲基-3-硝基-9H-咔唑(2.5g,11.06mmol)。LCMS:方法C,2.40min,MS:ES+227.14。

[0491] 步骤c.在rt下向MeOH(30ml)中的9-甲基-3-硝基-9H-咔唑(2.5g,11.06mmol)溶液中加入10%干Pd/C(1.0g)。在rt下用 H_2 冲洗反应混合物3h。将所得到的反应混合物小心地通过硅藻土过滤,用 EtOAc (30ml)洗涤并在减压下浓缩,产生9-甲基-9H-咔唑-3-胺(2.00g,10.20mmol)。LCMS:方法C,1.69min,MS:ES+197.14。

[0492] 步骤d-g.采用与实施例10步骤c-f所述的类似程序由以上中间体合成了标题化合

物。LCMS:方法B,4.22min,MS:ES+413.39 (M+18);¹H NMR (400MHz,DMSO-d6) δ ppm 8.19 (d,J=7.6Hz,1H),8.13 (d,J=2.4Hz,1H),7.63 (dd,J=8.8Hz,J=17.2Hz,2H),7.47-7.52 (m,2H),7.23 (dd,J=7.2Hz,J=14.4Hz,1H),3.94-4.00 (m,3H),3.89 (s,3H),3.51-3.72 (m,5H),3.33-3.49 (m,1H),2.17-2.25 (m,2H)。

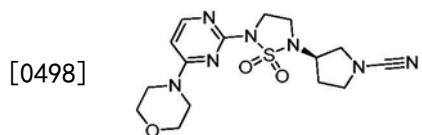
[0493] 实施例50 (R)-3-(5-(2-吗啉代吡啶-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈



[0495] 步骤a. 将吗啉(1ml)中的2-氯吡啶-4-胺(1.0g,7.81mmol)的纯混合物在170℃下加热16h。将得到的混合物倒入水(10ml)中，并用EtOAc(4×10ml)萃取。将收集的有机相通过Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩，产生2-吗啉代吡啶-4-胺(1.0g,5.5mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C,0.64min,MS:ES+180.21。

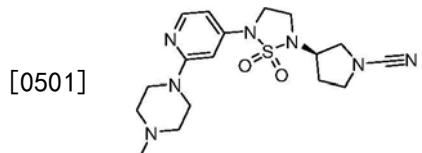
[0496] 步骤b-e. 采用与实施例10步骤c-f所述的类似程序由以上中间体合成了标题化合物。LCMS方法A,3.31min,MS:ES+378.99,¹H NMR (400MHz,DMSO-d6) δ ppm 8.04 (d,J=5.6Hz,1H),6.57 (dd,J=2.6Hz,1H),6.35 (s,1H),3.93-4.05 (m,1H),3.89 (t,J=6.4Hz,2H),3.69 (t,J=4.8Hz,4H),3.56-3.64 (m,5H),3.42-3.54 (m,5H),2.15-2.24 (m,2H)。

[0497] 实施例51 (R)-3-(5-(4-吗啉代噻啶-2-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈



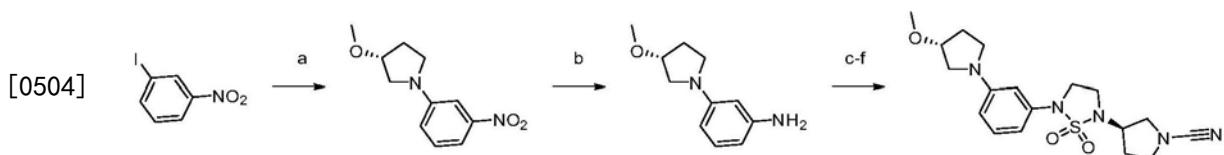
[0499] 应用与实施例50所述的类似的程序，从2-氨基-4-氯噻啶开始制备。LCMS:方法B,2.91min,MS:ES+380.31。¹H NMR (400MHz,DMSO-d6) δ ppm 8.07 (d,J=6.0Hz,1H),6.54 (d,J=6.0Hz,1H),3.87-3.93 (m,3H),3.64 (t,J=4.8Hz,4H),3.59 (d,J=6.0Hz,4H),3.55 (t,J=2.8Hz,2H),3.52 (t,J=5.6Hz,1H),3.41-3.49 (m,3H),2.11-2.20 (m,2H)。

[0500] 实施例52 (R)-3-(5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈



[0502] 采用与实施例50所述的类似的程序，从1-甲基哌嗪开始合成。LCMS:方法A,3.23min,MS:ES+392.10。¹H NMR (400MHz,DMSO-d6) δ ppm 8.01 (d,J=5.6Hz,1H),6.53 (dd,J=1.6Hz,J=5.6Hz,1H),6.34 (d,J=2.0Hz,1H),3.95-3.98 (m,1H),3.88 (t,J=6.0Hz,2H),3.53-3.64 (m,5H),3.42-3.49 (m,5H),2.39 (s,4H),2.15-2.21 (m,5H)。

[0503] 实施例53 (R)-3-(5-(3-(R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)苯基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈

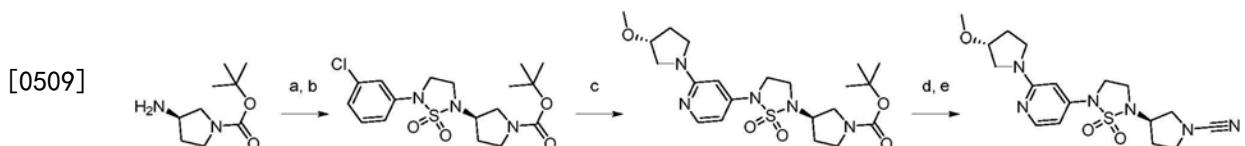


[0505] 步骤a. 在rt下向1,4-二恶烷(4ml)中的1-碘-3-硝基苯(0.2g, 0.80mmol)和(R)-3-甲氧基-吡咯烷盐酸盐(0.11g, 0.80mmol)溶液中加入Cs₂CO₃(0.65g, 2.0mmol)。在添加Pd₂(dba)₃(0.037g, 0.04mmol)和Xantphos(0.023g, 0.04mmol)之前, 将反应混合物脱气10min, 并随后在110℃下加热16h。将所得到的混合物倒入水(40ml)中并用EtOAc(2×15ml)萃取。收集合并的有机相, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 产生(R)-3-甲氧基-1-(3-硝基苯基)吡咯烷(0.2g, 定量)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS: 方法C, 2.24min, MS: ES+223.16。

[0506] 步骤b. 在rt下向甲醇(5ml)中的(R)-3-甲氧基-1-(3-硝基苯基)吡咯烷(0.2g, 0.90mmol)溶液中加入10%Pd/C(干基)(0.02g)。在rt下, 用H₂气冲洗反应混合物1h。将所得到的反应混合物小心地通过硅藻土过滤, 并在减压下浓缩, 产生(R)-3-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)苯胺(0.11g, 0.57mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS: 方法C, 1.56min, MS: ES+193.17。

[0507] 步骤c-f. 采用与实施例10步骤c-f所述的类似的程序, 由以上中间体合成了标题化合物。LCMS: 方法A, 4.20min, MS: ES+392.0; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.16(t, J=8Hz, 1H), 6.5(dd, J=1.2Hz, 7.6Hz, 1H), 6.33-6.36(m, 2H), 4.06-4.09(m, 1H), 3.89-3.95(m, 1H), 3.86-3.78(m, 2H), 3.59-3.63(m, 2H), 3.45-3.58(m, 5H), 3.21-3.36(m, 6H), 2.14-2.22(m, 2H), 2.04-2.08(m, 2H)。

[0508] 实施例54(R)-3-(5-(2-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)-1,1-二氧化代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈



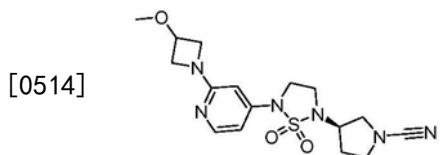
[0510] 步骤a,b. 按照与实施例10步骤c和d所述的类似的程序, 从2-氯吡啶-4-胺开始。

[0511] 步骤c. 在rt下向甲苯(3ml)中的(R)-3-(5-(2-氯吡啶-4-基)-1,1-二氧化代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(0.10g, 0.24mmol)溶液中加入(R)-3-甲氧基-吡咯烷盐酸盐(0.07g, 0.50mmol)。将NaOtBu(0.04g, 0.49mmol)和RuPhose(0.01g, 0.02mmol)加入反应混合物中, 并脱气15min。将Pd₂(dba)₃(0.02g, 0.02mmol)加入反应混合物中, 并在110℃下加热48hr。将所得到的反应混合物倒入水(50ml)中并用EtOAc(3×15mL)萃取。用盐水溶液(50ml)洗涤合并的有机层。收集有机相, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。通过柱色谱法(DCM中5%MeOH)纯化得到的残余物, 得到(R)-3-(5-(2-((R)-3-甲氧基吡咯烷-1-基)吡啶-4-基)-1,1-二氧化代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.20g, 定量)。LCMS: 方法C, 1.87min, MS: ES+468.61。

[0512] 步骤d,e. 采用与实施例10步骤e和f所述的类似程序由以上中间体合成了标题化合物。LCMS: 方法A, 3.30min, MS: ES+393.09; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.97(d, J=5.6Hz, 1H), 6.47(d, J=4.8Hz, 1H), 6.01(s, 1H), 4.06-4.07(m, 1H), 3.90-3.96(m, 1H),

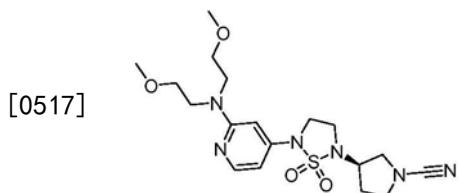
3.87-3.91 (m, 2H), 3.54-3.64 (m, 5H), 3.43-3.53 (m, 5H), 3.26 (s, 3H), 2.15-2.21 (m, 2H), 2.02-2.05 (m, 2H)。

[0513] 实施例55 (R)-3-(5-(2-(3-甲氧基氮杂环丁烷-1-基)吡啶-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈



[0515] 采用与实施例54所述的类似的程序,在步骤c中使用3-甲氧基氮杂环丁烷盐酸盐合成。LCMS:方法A, 3.24min, MS:ES+379.05; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.97 (d, J=6Hz, 1H), 6.50 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.28-4.35 (m, 1H), 4.10-4.14 (m, 2H), 3.95-3.98 (m, 1H), 3.84-3.87 (m, 2H), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.44-3.64 (m, 6H), 3.24 (s, 3H), 2.14-2.21 (m, 2H)。

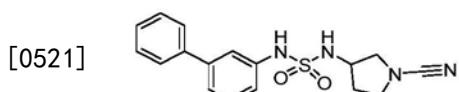
[0516] 实施例56 (R)-3-(5-(2-(双(2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-4-基)-1,1-二氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基)吡咯烷-1-甲腈



[0518] 采用与实施例54所述的类似的程序,在步骤c中使用双(2-甲氧基乙基)胺合成。LCMS:方法B, 2.88min, MS:ES+425.35; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.96 (d, J=6Hz, 1H), 6.43 (dd, J=1.6Hz, J=5.6Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.95-3.98 (m, 1H), 3.86 (t, J=6Hz, 2H), 3.62-3.65 (m, 4H), 3.53-3.60 (m, 4H), 3.42-3.51 (m, 6H), 3.25 (s, 6H), 2.15-2.21 (m, 2H)。

[0519] 实施例57 N-联苯-3-基-N'-(1-氰基吡咯烷-3-基)硫酸二酰胺

[0520] 根据方案1步骤c、e、f合成。

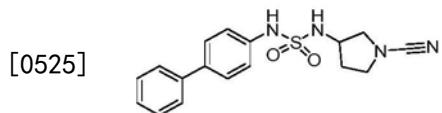


[0522] 步骤c. 在-78℃下向DCM(5ml)中的3-苯基苯胺(0.2g, 1.18mmol)溶液中加入咪唑(0.24g, 3.55mmol), 并搅拌5min。将SO₂Cl₂(0.16g, 1.18mmol)逐滴加入反应混合物中, 在-78℃下再搅拌20min。观察到白色固体的沉淀。-78℃下, 将3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.22g, 1.18mmol)加入反应混合物中。使反应混合物在rt下温热, 并随后在80℃下加热1hr。将所得到的反应混合物倒入水(50ml)中并用EtOAc(2×50ml)萃取。用柠檬酸溶液(50ml)洗涤合并的有机层。收集有机相, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷中25%EtOAc)纯化所得到的残余物, 产生3-((N-([1,1'-联苯]-3-基)氨磺酰基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.16g, 0.38mmol), LCMS:方法C, 2.32min, MS:ES-416.38

[0523] 步骤e,f. 合成的其余部分按照与实施例1步骤e和f所述的类似程序进行。LCMS:方法B, 3.95min, MS:ES+343.4; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.94 (s, 1H), 8.05 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.48 (t, J=7.6Hz, 15.2Hz,

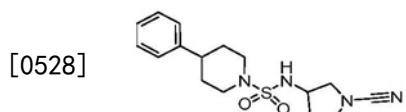
2H), 7.43 (s, 1H), 7.41-7.43 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.46-3.50 (m, 1H), 3.31-3.37 (m, 2H), 3.10-3.13 (m, 1H), 1.95-2.00 (m, 1H), 1.70-1.75 (m, 1H)。

[0524] 实施例58 N-联苯-4-基-N’-(1-氰基吡咯烷-3-基)硫酸二酰胺



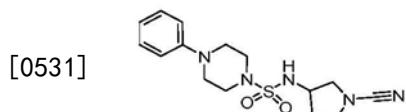
[0526] 采用与实施例57所述的类似的程序,使用[1,1'-联苯]-4-胺合成。LCMS:方法A, 3.58min, MS:ES+343.1; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.33 (s, 1H), 7.99 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 4H), 7.44 (t, J=8.0Hz, 16.0Hz, 2H), 7.33 (t, J=7.2Hz, 10.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.82-3.86 (m, 1H), 3.47-3.51 (m, 1H), 3.31-3.39 (m, 2H), 3.10-3.14 (m, 1H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 1H)。

[0527] 实施例59 N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-4-苯基哌啶-1-磺酰胺



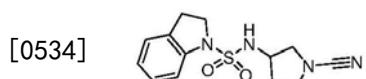
[0529] 采用与实施例57所述的类似的程序,使用4-苯基哌啶合成。LCMS:方法A, 4.40min, MS:ES+335.10; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.67 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.25-7.33 (m, 4H), 7.19-7.22 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.62 (d, J=12Hz, 2H), 3.55-3.57 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 2.76 (t, J=7.6Hz, 23.6Hz, 2H), 2.65 (t, J=12Hz, 24Hz, 1H), 2.06-2.19 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 3H), 1.67-1.71 (m, 2H)。

[0530] 实施例60 N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-4-苯基哌嗪-1-磺酰胺



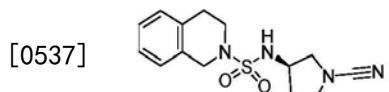
[0532] 采用与实施例57所述的类似的程序,使用1-苯基哌嗪合成。LCMS:方法A, 3.92min, MS:ES+336.09; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.80 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 6.97 (d, J=8Hz, 2H), 6.82 (t, 7.2Hz, 14.8Hz, 1H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.34-3.56 (m, 3H), 3.17-3.27 (m, 9H), 2.03-2.10 (m, 1H), 1.84-1.90 (m, 1H)。

[0533] 实施例61 N-(1-氰基吡咯烷-3-基)二氢吲哚-1-磺酰胺



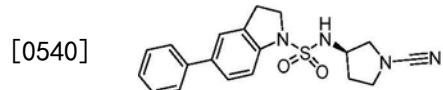
[0535] 采用与实施例57所述的类似的程序,使用二氢吲哚合成。LCMS:方法C, 2.00min, MS:ES+293.47; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.80 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 6.97 (d, J=8Hz, 2H), 6.82 (t, 7.2Hz, 14.8Hz, 1H), 3.87-3.91 (m, 1H), 3.34-3.56 (m, 3H), 3.17-3.27 (m, 9H), 2.03-2.10 (m, 1H), 1.84-1.90 (m, 1H)。

[0536] 实施例62 (R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-磺酰胺



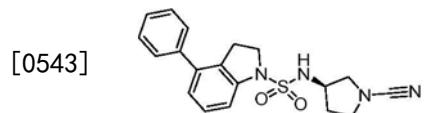
[0538] 采用与实施例57所述的类似的程序,使用1,2,3,4-四氢异喹啉合成。LCMS:方法A, 3.95min, MS:ES+306.93; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.82 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 4H), 4.29 (s, 2H), 3.83-3.87 (m, 1H), 3.33-3.51 (m, 5H), 3.19-3.23 (m, 1H), 2.89 (t, J=11.6Hz, 2H), 1.99-2.04 (m, 1H), 1.80-1.85 (m, 1H)。

[0539] 实施例63 (R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-5-苯基二氢吲哚-1-磺酰胺



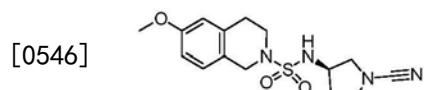
[0541] 采用与实施例57所述的类似的程序,使用5-苯基-2,3-二氢-1H-吲哚合成。LCMS:方法B, 4.48min, MS:ES+369.35; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.31 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 2H), 3.85-3.95 (m, 3H), 3.30-3.45 (m, 3H), 3.10-3.19 (m, 3H), 1.92-1.97 (m, 1H), 1.72-1.77 (m, 1H)。

[0542] 实施例64 (R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-4-苯基二氢吲哚-1-磺酰胺



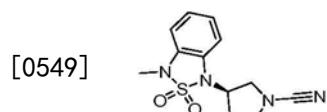
[0544] 采用与实施例57所述的类似的程序,使用4-苯基-2,3-二氢-1H-吲哚合成。LCMS:方法A, 4.61min, MS:ES+368.94; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.29 (br s, 1H), 7.44-7.49 (m, 4H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.32 (dd, J=1.6Hz, 6.8Hz, 1H), 3.85-3.92 (m, 3H), 3.28-3.46 (m, 3H), 3.08-3.21 (m, 3H), 1.92-2.00 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 1H)。

[0545] 实施例65 (R)-N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-6-甲氧基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-磺酰胺



[0547] 采用与实施例57所述的类似的程序,使用6-甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉合成。LCMS:方法A, 3.87min, MS:ES+337.00; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.79 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.08 (d, J=8Hz, 1H), 6.73-6.81 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.46-3.62 (m, 2H), 3.34-3.39 (m, 3H), 3.19-3.22 (m, 1H), 2.86 (t, J=6Hz, 2H), 1.97-2.06 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H)。

[0548] 实施例66 (R)-3-(3-甲基-2,2-二氧代苯并[c][1,2,5]噻二唑-1(3H)-基)吡咯烷-1-甲腈



[0550] 根据方案2步骤a-f合成。

[0551] 步骤a.在rt下向DMF (50ml) 中的 (R)-1-Boc-3-氨基吡咯烷 (3.90g, 21.28mmol) 溶液中加入K₂CO₃ (8.80g, 63.83mmol)。将反应混合物搅拌20min, 并随后用1-氟-2-硝基苯 (3.00g, 21.28mmol) 处理。将反应混合物在80℃下加热16h。将所得到的反应混合物倒入水 (500ml) 中并用EtOAc (2×200ml) 萃取。收集合并的有机相, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压

下浓缩,产生(R)-3-((2-硝基苯基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(8.00g,定量)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C,2.37min,MS:ES+252.1(M-56)。

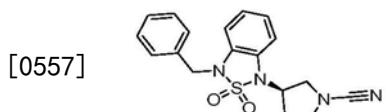
[0552] 步骤b.在rt下向乙醇(50ml)中的(R)-3-((2-硝基苯基)氨基)-吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(8.00g,26.04mmol)溶液中加入10%于Pd/C(2.0g)。在rt下用H₂气冲洗反应混合物16h。将所得到的反应混合物小心地通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩,产生(R)-3-((2-氨基苯基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(2.70g,9.74mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C,1.92min,MS:ES+278.2。

[0553] 步骤c.在rt下向吡啶(10ml)中的(R)-3-((2-氨基苯基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.5g,1.80mmol)溶液中加入磺酰胺(1.20g,12.62mmol)。将反应混合物在100℃下加热16h。将所得到的反应混合物与通过相同方法制备的相同规模的其他3批次混合。将所得到的反应混合物在减压下浓缩。将所获得的残余物快速倒入水(500ml)中并用柠檬酸溶液(50ml)酸化。将所得到的酸性水溶液用EtOAc(3×200ml)萃取。收集合并的有机相,通过Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷中的25%EtOAc)纯化得到的残余物,产生(R)-3-(2,2-二氧代苯并[c][1,2,5]噻二唑-1(3H)-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.11g,0.32mmol)。LCMS:方法C,2.21min,MS:ES-338.34。

[0554] 步骤d.在0℃下向THF(10ml)中的(R)-3-(2,2-二氧代苯并[c][1,2,5]噻二唑-1(3H)-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.10g,0.29mmol)溶液中加入NaH(0.035g,1.47mmol)。将该反应混合物在rt下搅拌20min。在0℃下将碘甲烷(0.02ml,0.44mmol)加入反应混合物中。将反应混合物在80℃下加热1h。将所得到的反应混合物倒入水(100ml)中,并用EtOAc(2×50ml)萃取。收集合并的有机相,通过Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,获得(R)-3-(3-甲基-2,2-二氧代苯并[c][1,2,5]噻二唑-1(3H)-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.15g,定量)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C,2.40min,MS:ES+354.3。

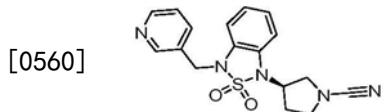
[0555] 步骤e,f.采用与实施例1步骤e和f所述的类似程序由以上中间体合成了标题化合物。LCMS:方法B,3.64min,MS:ES+279.2。¹H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.10-7.13(m,1H),7.02-7.07(m,3H),4.83-4.88(m,1H),3.86(q,J=7.6Hz,1H),3.62-3.71(m,2H),3.50(t,J=7.6Hz,1H),3.22(s,3H),2.34-2.46(m,2H)。

[0556] 实施例67(R)-3-(3-苄基-2,2-二氧代苯并[c][1,2,5]噻二唑-1(3H)-基)吡咯烷-1-甲腈



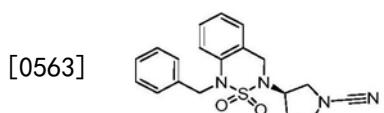
[0558] 采用与实施例66所述的类似的程序,在步骤d中使用苄基溴合成。LCMS:方法B,4.42min,MS:ES+355.0。¹H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.44(d,J=6.8Hz,2H),7.39(dd,J=2.0Hz,J=7.2Hz,2H),7.29-7.33(m,1H),7.13(dd,J=1.2Hz,J=8.0Hz,1H),6.93-7.03(m,2H),6.82(dd,J=1.2Hz,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.87-4.95(m,1H),3.88(q,J=7.6Hz,1H),3.65-3.73(m,2H),3.50(q,J=8.0Hz,1H),2.32-2.47(m,2H)。

[0559] 实施例68(R)-3-(2,2-二氧代-3-(吡啶-3-基甲基)苯并[c][1,2,5]噻二唑-1(3H)-基)吡咯烷-1-甲腈



[0561] 采用与实施例66所述的类似的程序,在步骤d中使用3- (溴甲基) -吡啶合成。LCMS:方法B, 3.17min, MS:ES+356.35。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.67 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.52 (dd, J=1.6Hz, J=4.8Hz, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H), 7.42 (dd, J=4.8Hz, J=8.0Hz, 1H), 7.14 (t, J=1.2Hz, 1H), 6.94-7.05 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 4.87-4.94 (m, 1H), 3.88 (q, J=7.6Hz, 1H), 3.65-3.73 (m, 2H), 3.48 (q, J=7.6Hz, 1H), 2.33-2.46 (m, 2H)。

[0562] 实施例69 (R) -3- (1- 苯基-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基) 吡咯烷-1-甲腈



[0564] 根据方案3步骤a,b,d-g合成。

[0565] 步骤a. 将MeOH (20ml) 中的 (R) -1-Boc-3-氨基吡咯烷 (2.00g, 10.75mmol) 和2-硝基苯甲醛 (1.62g, 10.75mmol) 溶液在rt下搅拌5hr。在0℃下将硼氢化钠 (0.406g, 10.75mmol) 加入反应混合物中。将反应混合物在rt下搅拌过夜。将混合物在减压下浓缩,并通过柱色谱法(己烷中35%EtOAc)纯化得到的残余物,产生 (R) -3- ((2-硝基苯基)氨基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (1.6g, 4.98mmol)。LCMS:方法C, 1.72min, MS:ES+322.4。

[0566] 步骤b. 在rt下向MeOH (10ml) 中的 (R) -3- ((2-硝基苯基)氨基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (0.20g, 0.62mmol) 溶液中加入10%干Pd/C (0.02g)。在rt下用H₂气冲洗反应混合物3h。将所得到的反应混合物小心地通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩,产生 (R) -3- ((2-氨基苯基)氨基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (0.15g, 0.51mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C, 1.69min, MS:ES+292.3。

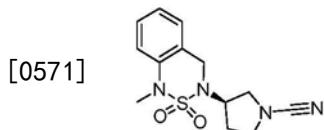
[0567] 步骤d. 在rt下向吡啶 (10ml) 中的 (R) -3- ((2-氨基苯基)氨基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (0.15g, 0.51mmol) 溶液中加入碘酰胺 (0.494g, 5.15mmol)。将反应混合物在110℃下加热5h。将所得到的反应混合物在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷中45%EtOAc)纯化所得到的残余物,产生 (R) -3- (2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (0.10g, 0.28mmol)。LCMS:方法C, 2.26min, MS:ES+354.5。

[0568] 步骤e. 在0℃下向THF (5ml) 中的 (R) -3- (2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (0.10g, 0.28mmol) 溶液中加入NaH (0.041g, 1.70mmol)。将反应混合物在rt下搅拌1h。在rt下将苯基溴 (0.07g, 0.42mmol) 加入反应混合物中。将反应混合物在50℃下加热过夜。将所得到的反应混合物倒入饱和NaHCO₃溶液 (20ml) 中并用EtOAc (4×10ml) 萃取。收集合并的有机层,通过Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷中10%EtOAc)纯化得到的残余物,产生 (R) -3- (1- 苯基-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (0.06g, 0.135mmol)。LCMS:方法C, 2.73min, MS:ES+444.5。

[0569] 步骤f,g. 采用与实施例1步骤e和f所述的类似程序由以上中间体合成了标题化合物。LCMS:方法B, 4.50min, MS:ES+369.6。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.36-7.43 (m, 4H),

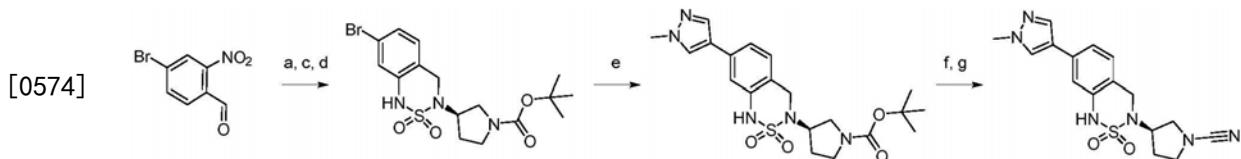
7.29 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.05 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.18-4.23 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 2H), 3.29-3.33 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 2H)。

[0570] 实施例70 (R)-3-(1-甲基-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈



[0572] 采用与实施例69所述的类似的程序,在步骤e中使用碘甲烷合成。LCMS:方法B, 4.42min, MS:ES+355.0。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 7.44 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7.39 (dd, $J=2.0\text{Hz}, J=7.2\text{Hz}$, 2H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=1.2\text{Hz}, J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.93-7.03 (m, 2H), 6.82 (dd, $J=1.2\text{Hz}, J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.87-4.95 (m, 1H), 3.88 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.65-3.73 (m, 2H), 3.50 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 2.32-2.47 (m, 2H)。

[0573] 实施例71 (R)-3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈



[0575] 根据通用方案3步骤a、c、d进行前3个步骤。

[0576] 步骤a. 将MeOH (15ml) 中的 (R)-1-Boc-3-氨基吡咯烷 (0.81g, 4.35mmol) 和4-溴-2-硝基苯甲醛 (1.00g, 4.35mmol) 溶液在rt下搅拌2hr。在0°C下将硼氢化钠 (0.33g, 8.69mmol) 加入反应混合物中。将反应混合物在rt下搅拌24h。将反应混合物在减压下浓缩。将所得到的反应混合物倒入水 (100ml) 中并用EtOAc ($3 \times 50\text{ml}$) 萃取。用盐水溶液 (50ml) 洗涤合并的有机层, 通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。通过柱色谱法 (己烷中20% EtOAc) 纯化得到的残余物, 产生 (R)-3-((4-溴-2-硝基苯基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (0.48g, 1.20mmol)。LCMS:方法C, 1.82min, MS:ES+400.2。

[0577] 步骤c. 在rt下向THF:水 (4.8ml:4.8ml) 中的 (R)-3-((4-溴-2-硝基苯基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (0.48g, 1.20mmol) 溶液中加入Fe粉 (0.20g, 3.60mmol) 和乙酸 (0.34ml, 6.00mmol)。将反应混合物在75°C下加热1h。用EtOAc (10ml) 稀释所得到的反应混合物, 并通过硅藻土过滤。将滤液倒入饱和 NaHCO_3 溶液 (50ml) 中并用EtOAc ($3 \times 30\text{ml}$) 萃取。用盐水溶液 (50ml) 洗涤合并的有机层, 通过 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并在减压下浓缩, 产生 (R)-3-((2-氨基-4-溴苯基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (0.40g, 1.08mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C, 1.82min, MS:ES+370.3。

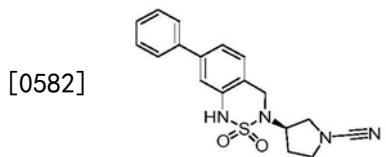
[0578] 步骤d. 在rt下向吡啶 (10ml) 中的 (R)-3-((2-氨基-4-溴苯基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (0.40g, 1.08mmol) 中加入磺酰胺 (1.04g, 10.83mmol)。将反应混合物在125°C下加热36h。将所得到的反应混合物在减压下浓缩。通过柱色谱法 (己烷中20% EtOAc) 纯化所得到的残余物, 产生 (R)-3-(7-溴-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 (0.17g, 0.39mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一

步。LCMS:方法C,2.35min,MS:ES-430.4。

[0579] 步骤e.在玻璃瓶中制备了二噁烷:水(4:1,5ml)中的(R)-3-(7-溴-2,2-二氧化代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噁二嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.17g,0.39mmol)和1-甲基-4-吡唑硼酸频那醇酯(0.09g,0.47mmol)溶液。用 Cs_2CO_3 (0.26g,0.79mmol)处理反应混合物,并在加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.02g,0.019mol)前脱气30min。将玻璃瓶密封并经受90℃下的加热1h。将所得到的反应混合物倒入水(50ml)中,并用EtOAc(3×25ml)萃取。用盐水溶液(25ml)洗涤合并的有机层。收集有机相,通过 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷中80%EtOAc)纯化得到的残余物,产生(R)-3-(7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2,2-二氧化代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噁二嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.18g,定量)。LCMS:方法C,2.16min,MS:ES+434.3。

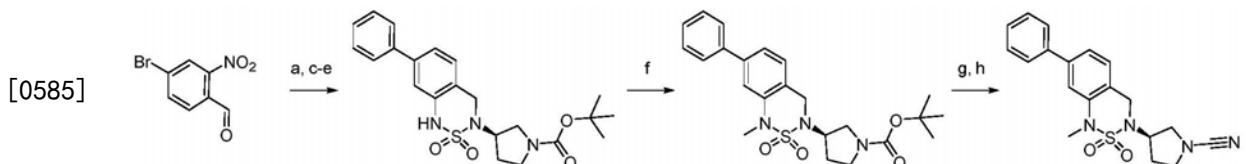
[0580] 步骤f,g.采用与实施例1步骤e和f所述的类似程序从以上中间体合成了标题化合物。LCMS:方法A,2.11min,MS:ES+359.02。 ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.50(s,1H),8.08(s,1H),7.77(s,1H),7.16-7.27(m,2H),6.88(d,J=1.2Hz,1H),4.66(s,2H),3.98-4.02(m,1H),3.86(s,3H),3.55(q,J=7.6Hz,1H),3.30-3.45(m,1H),3.28-3.33(m,2H),1.95-2.02(m,1H),1.87-1.93(m,1H)。

[0581] 实施例72(R)-3-(2,2-二氧化代-7-苯基-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噁二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈



[0583] 采用与实施例71所述的类似程序合成。LCMS:方法B,4.14min,MS:ES+355.31。 ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.65(s,1H),7.59-7.61(m,2H),7.46-7.49(m,2H),7.37-7.40(m,1H),7.28-7.34(m,2H),7.01(d,J=1.6Hz,1H),4.74(s,2H),3.99-4.07(m,1H),3.58(q,J=7.6Hz,1H),3.42-3.47(m,1H),3.30-3.36(m,2H),1.99-2.06(m,1H),1.88-1.96(m,1H)。

[0584] 实施例73(R)-3-(1-甲基-2,2-二氧化代-7-苯基-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噁二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈



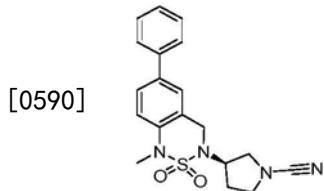
[0586] 步骤a,c-e.根据实施例72步骤a,c-e进行合成。

[0587] 步骤f.在0℃下向THF(10ml)中的(R)-3-(2,2-二氧化代-7-苯基-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噁二嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.30g,0.70mmol)溶液中加入 NaH (0.101g,4.20mmol)。将反应混合物在rt下搅拌30分钟。在0℃下,将碘甲烷(0.19g,1.40mmol)加入反应混合物中,并在rt下搅拌1.5h。将所得到的反应混合物倒入水(30ml)中并用EtOAc萃取(2×35ml)。收集合并的有机相,通过 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷中17%EtOAc)纯化得到的残余物,产生(R)-3-(1-甲基-2,2-二氧化代-7-苯基-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噁二嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.13g,

0.29mmol)。LCMS:方法C,2.77min,MS:ES+388.45(M-56)。

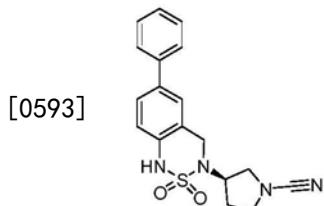
[0588] 步骤g-h.采用与实施例1步骤e和f所述的类似程序由以上中间体合成了标题化合物。LCMS:方法B,4.46min,MS:ES+369.31。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 7.57(dd,J=1.6Hz,J=8.8Hz,2H),7.46-7.50(m,2H),7.39-7.43(m,1H),7.29-7.31(m,1H),7.18(d,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=1.2Hz,1H),4.82(d,J=17.2Hz,1H),4.68(d,J=17.6Hz,1H),4.19-4.23(m,1H),3.68(q,J=7.6Hz,1H),3.54-3.59(m,1H),3.34-3.43(m,5H),2.15-2.21(m,1H),2.05-2.12(m,1H)。

[0589] 实施例74(R)-3-(1-甲基-2,2-二氧代-6-苯基-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈



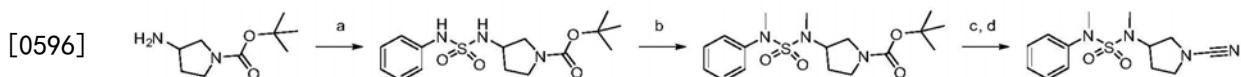
[0591] 采用与实施例73所述的类似的程序,使用5-溴-2-硝基苯甲醛合成。LCMS:方法B,4.30min,MS:ES+355.46。¹H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 10.74(s,1H),7.63(d,J=7.2Hz,2H),7.54(d,J=8Hz,2H),7.44(t,J=7.6Hz,2H),7.33(t,J=7.2Hz,1H),6.84(d,J=8.4Hz,1H),4.75(s,2H),3.98-4.02(m,1H),3.55-3.6(m,1H),3.41-3.46(m,1H),3.29-3.34(m,2H),2.0-2.05(m,1H),1.9-1.95(m,1H)。

[0592] 实施例75(R)-3-(2,2-二氧代-6-苯基-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈



[0594] 采用与实施例72所述的类似的程序,使用3-硝基-[1,1'-联苯]-4-甲醛并省略了步骤f(步骤d过程中发生BOC脱保护)合成。LCMS:方法B,4.42min,MS:ES+355.0。¹H NMR(400MHz,DMSO-d6)δppm 7.44(d,J=6.8Hz,2H),7.39(dd,J=2.0Hz,J=7.2Hz,2H),7.29-7.33(m,1H),7.13(dd,J=1.2Hz,J=8.0Hz,1H),6.93-7.03(m,2H),6.82(dd,J=1.2Hz,J=7.6Hz,1H),4.98(s,2H),4.87-4.95(m,1H),3.88(q,J=7.6Hz,1H),3.65-3.73(m,2H),3.50(q,J=8.0Hz,1H),2.32-2.47(m,2H)。

[0595] 实施例76 N-(1-氰基吡咯烷-3-基)-N,N'-二甲基-N'-苯基硫酸二酰胺



[0597] 步骤a.将DCM(30ml)中的3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(1.00g,5.37mmol)和咪唑(1.09g,16.12mmol)溶液在-78℃下冷却。在-78℃下将SO₂Cl₂(0.44ml,5.37mmol)加入反应混合物中,搅拌20min。将反应混合物在rt下再搅拌30分钟,并随后用苯胺(0.50g,5.37mmol)处理。将反应混合物在70℃下加热1h,并随后倒入1M柠檬酸溶液(100ml)中,并用

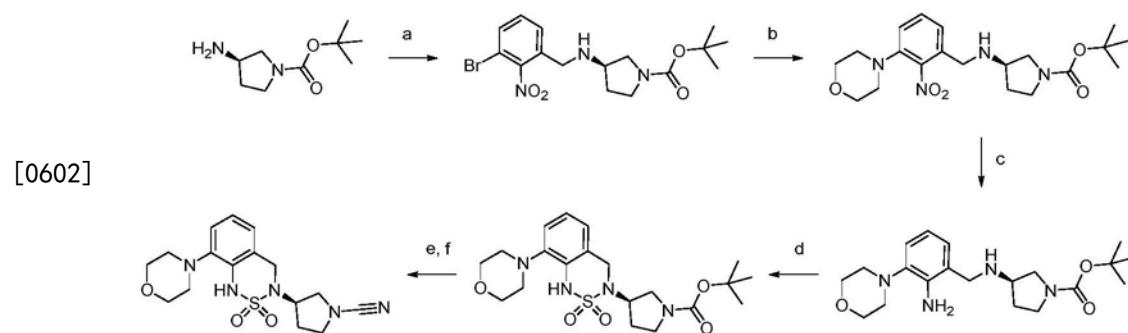
EtOAc ($2 \times 100\text{ml}$) 萃取。收集合并的有机相,通过 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。将所得到的残余物通过急骤色谱法(己烷中12% EtOAc)纯化,产生3-((N-苯基氨基磺酰基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.75g , 2.20mmol)。LCMS:方法C,2.11min,MS:ES+342.2。

[0598] 步骤b.在rt下向MeCN(15ml)中的3-((N-苯基氨基磺酰基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.25g , 0.73mmol)和 K_2CO_3 (0.4g , 2.93mmol)悬浮液中加入 CH_3I (0.14ml , 2.20mmol)。将反应混合物在 70°C 下搅拌3h。使所得到的反应混合物冷却至rt,并快速倒入水(100ml)中。用 EtOAc ($2 \times 100\text{ml}$)萃取所得到的水溶液。收集合并的有机相,通过 Na_2SO_4 干燥,过滤并在减压下浓缩,产生3-(甲基(N-甲基-N-苯基氨基磺酰基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.20g , 0.54mmol)。LCMS:方法C,2.32min,MS:ES+314.18(M-56)。

[0599] 步骤c.在rt下,向3-(甲基(N-甲基-N-苯基氨基磺酰基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.20g , 0.542mmol)中加入1,4-二恶烷(10ml)中的4M HCl,搅拌1h。将所得到的反应混合物在减压下浓缩。用二乙醚(20ml)研磨所得到的残余物,产生N,N'-二甲基-N-苯基-N'-吡咯烷-3-基硫酸二酰胺HCl盐(0.114g , 0.37mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C,1.63min,MS:ES+270.21; ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6) δ ppm 9.24(br s,1H),8.97(br s,1H),7.40-7.43(m,4H),7.29-7.34(m,1H),4.27-4.51(m,1H),3.36-3.49(m,1H),3.18(S,3H),3.06-3.14(m,2H),2.92-2.98(m,1H),2.75(s,3H),1.84-1.90(m,2H)。

[0600] 步骤d.在 0°C 下向THF(3ml)中的N,N'-二甲基-N-苯基-N'-吡咯烷-3-基硫酸二酰胺HCl盐(0.114g , 0.42mmol)溶液中加入 K_2CO_3 (0.18g , 1.27mmol)。在 0°C 下,将溴化氰(0.045g , 0.42mmol)加入反应混合物中。将反应混合物在 0°C 下搅拌10min,随后使其在rt下搅拌2h。将所得到的反应混合物倒入水(100ml)中并用 EtOAc ($2 \times 75\text{ml}$)萃取。用盐水溶液(50ml)洗涤合并的有机相,通过 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。将所得到的残余物通过急骤色谱法(DCM中0.5%MeOH)纯化,产生标题化合物(0.060g , 0.20mmol)。LCMS:方法A,4.08min,MS:ES+295; ^1H NMR(400MHz,DMSO-d6) δ ppm 7.39-7.42(m,4H),7.27-7.32(m,1H),4.32-4.38(m,1H),3.43-3.47(m,1H),3.19-3.33(m,3H),3.17(s,3H),2.72(s,3H),1.84-1.90(m,2H)。

[0601] 实施例77(R)-3-(8-吗啉代-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈



[0603] 步骤a.在rt下向DCM(15ml)中的3-溴-2-硝基苯甲醛(0.35g , 1.52mmol)溶液中加入乙酸(10滴)和(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.28g , 1.52mmol),搅拌30min。将得到的反应混合物冷却至 0°C ,并用等份的三乙酰氧基硼氢化钠(0.97g , 4.58mmol)处理。将反应混合物在rt下搅拌16h。通过饱和 NaHCO_3 水溶液(100ml)中和得到的混合物,并用DCM($3 \times 30\text{ml}$)萃取。收集合并的有机相,通过 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己

烷中50-100%EtOAc)纯化得到的残余物,产生(R)-3-((3-溴-2-硝基苄基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.53g,1.32mmol)。LCMS:方法C,1.93min,MS:ES+344.6,346.30[M-56]。

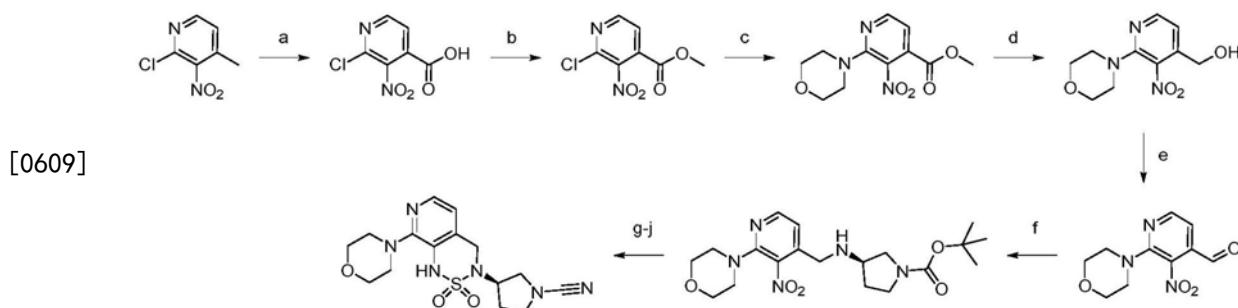
[0604] 步骤b.将(R)-3-((3-溴-2-硝基苄基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.50g,1.25mmol)和吗啉(5ml)的混合物在110℃下加热16h。将得到的反应混合物倒入水(125ml)中,并用EtOAc(4×25ml)萃取。用盐水溶液(30ml)洗涤合并的有机相,通过Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷中50-60%EtOAc)纯化得到的残余物,产生(R)-3-((3-吗啉代-2-硝基苄基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.47g,1.15mmol)。LCMS:方法C,1.84min,MS:ES+407.38;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 7.50-7.52(m,1H),7.36-7.41(m,2H),3.62-3.64(m,6H),3.25-3.30(m,3H),3.12-3.18(m,2H),2.91-2.95(m,1H),2.86-2.88(m,4H),1.82-1.84(m,1H),1.58-1.60(m,1H),1.37(s,9H)。

[0605] 步骤c.在rt下向THF:水(1:1,10ml)中的(R)-3-((3-吗啉代-2-硝基苄基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.41g,1.01mmol)溶液中加入Fe粉(0.17g,3.03mmol)和乙酸(0.56g,5.05mmol)。将反应混合物在100℃下加热1h。使得到的混合物冷却至rt,并通过饱和NaHCO₃水溶液(100ml)中和。用EtOAc(4×25ml)萃取得到的混合物。收集合并的有机相,通过Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩,产生(R)-3-((2-氨基-3-吗啉代苄基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.375g,1.00mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C,1.79min,MS:ES+377.48;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 6.89(dd,J=7.60,1.20Hz,1H),6.82(d,J=7.60Hz,1H),6.55(t,J=7.60Hz,1H),5.01(br s,2H),3.73-3.75(m,4H),3.64-3.66(m,2H),3.32-3.36(m,3H),3.18-3.21(m,2H),3.02-3.05(m,1H),2.75-2.77(m,4H),1.91-1.92(m,1H),1.64-1.70(m,1H),1.38(s,9H)。

[0606] 步骤d.在rt下向吡啶(8ml)中的(R)-3-((2-氨基-3-吗啉代苄基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.375g,1.00mmol)溶液中加入磺酰胺(0.96g,10.00mmol)。将反应混合物在125℃下加热48h。将得到的反应混合物倒入水(120ml)中并用EtOAc(4×30ml)萃取。用盐水溶液(2×20ml)洗涤合并的有机相,通过Na₂SO₄干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷中30-40%EtOAc)纯化得到的残余物,产生(R)-3-(8-吗啉代-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-苯并[c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.21g,0.47mmol)。LCMS:方法C,2.24min,MS:ES+439.70。

[0607] 步骤e,f.采用与实施例1步骤e和f所述的类似程序由以上中间体合成了标题化合物。LCMS:方法A,2.25min,MS:ES+364.08;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 9.51(s,1H),7.01-7.05(m,2H),6.92-6.94(m,1H),4.67(s,2H),4.00-4.04(m,1H),3.78-3.80(m,4H),3.55-3.59(m,1H),3.40-3.45(m,1H),3.25-3.35(m,2H),2.77-2.86(m,4H),1.90-2.01(m,1H),1.84-1.87(m,1H)。

[0608] 实施例78(R)-3-(8-吗啉代-2,2-二氧代-1,4-二氢-3H-吡啶并[3,4-c][1,2,6]噻二嗪-3-基)吡咯烷-1-甲腈



[0610] 步骤a. 在0℃下向H₂SO₄(40ml)中的2-氯-4-甲基-3-硝基吡啶(4.00g, 23.00mmol)溶液中分次加入K₂Cr₂O₇(8.85g, 30.00mmol)。将反应混合物在60℃下加热8h。使得到的混合物在rt下冷却，并缓慢倒在冰上。用EtOAc(5×30ml)萃取混合物。收集合并的有机相，通过Na₂SO₄干燥，过滤并在减压下浓缩。用正戊烷(3×5ml)研磨所得到的残余物，产生2-氯-3-硝基异烟酸(4.00g, 19.70mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C, 1.51min, MS:ES-201.1[M-1]; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.83 (d, J=5Hz, 1H), 8.03 (d, J=5Hz, 1H)。

[0611] 步骤b. 在rt下向MeOH(30ml)中的2-氯-3-硝基异烟酸(2.60g, 12.80mmol)溶液中加入H₂SO₄(4ml)。将反应混合物在60℃下加热16h。将得到的混合物在减压下浓缩，用饱和NaHCO₃水溶液(100ml)中和，并用EtOAc(3×30ml)萃取。收集合并的有机相，通过Na₂SO₄干燥，过滤并在减压下浓缩，产生2-氯-3-硝基异烟酸甲基酯(2.60g, 11.98mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。¹H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.88 (d, J=4.80Hz, 1H), 8.08 (d, J=4.80Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)。

[0612] 步骤c. 在rt下向THF(10ml)中的2-氯-3-硝基异烟酸甲基酯(1.00g, 4.60mmol)溶液中加入K₂CO₃(1.27g, 9.20mmol)和吗啉(0.50g, 5.50mmol)。将得到的反应混合物在60℃下加热16h。使得到的反应混合物在rt下冷却，并倒入盐水溶液(100ml)中。用EtOAc(4×20ml)萃取得到的混合物。将合并的有机相通过Na₂SO₄干燥，过滤，并在减压下浓缩。用正戊烷(3×2ml)研磨所得到的残余物，产生2-吗啉代-3-硝基异烟酸甲基酯(0.75g, 2.80mmol)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C, 2.12min, MS:ES+268.18; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.54 (d, J=4.80Hz, 1H), 7.18 (d, J=4.80Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.64-3.66 (m, 4H), 3.30-3.34 (m, 4H)。

[0613] 步骤d. 在-50℃下向甲苯(10ml)中的2-吗啉代-3-硝基异烟酸甲基酯(0.74g, 2.77mmol)溶液中加入甲苯(5.54ml, 5.50mmol)中的1M DIBAL-H溶液。将得到的反应混合物在-50℃下搅拌1h。使得到的反应混合物在rt下温热，并倒入盐水溶液(100ml)。用EtOAc萃取得到的混合物(3×20ml)。将合并的有机相通过Na₂SO₄干燥，过滤，并在减压下浓缩，产生(2-吗啉代-3-硝基吡啶-4-基)甲醇(0.70g, 定量)。该物质未经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C, 1.62min, MS:ES+240.35; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.37 (d, J=5.20, 1H), 7.13 (d, J=5.20Hz, 1H), 5.66 (br s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.63-3.65 (m, 4H), 3.24-3.26 (m, 4H)。

[0614] 步骤e. 在rt下向DCM(10ml)中的(2-吗啉代-3-硝基吡啶-4-基)甲醇(0.69g, 2.80mmol)溶液中加入MnO₂(3.76g, 43.00mmol)，并搅拌20h。将得到的反应混合物通过硅藻土过滤。将滤液在减压下浓缩，产生2-吗啉代-3-硝基异烟醛(0.61g, 2.57mmol)。该物质未

经进一步纯化被直接用于下一步。LCMS:方法C, 2.02min, MS:ES+238.20; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.02 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 3.63-3.68 (m, 4H), 3.34-3.36 (m, 4H)。

[0615] 步骤f. 在rt下向DCM(15ml)中的2-吗啉代-3-硝基异烟醛(0.60g, 2.50mmol)溶液中加入乙酸(0.1ml)和(R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.46g, 2.50mmol), 并搅拌40min。将得到的反应混合物冷却至0℃, 并用等份的三乙酰氧基硼氢化钠(1.50g, 7.50mmol)处理。将反应混合物在rt下搅拌16h。将得到的混合物倒入水(100ml)中, 并用DCM(3×30ml)萃取。收集合并的有机相, 通过Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。通过柱色谱法(己烷中0-35%EtOAc)纯化得到的残余物, 产生(R)-3-(((2-吗啉代-3-硝基吡啶-4-基)甲基)氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(0.32g, 0.78mmol)。LCMS:方法C, 1.81min, MS:ES+408.48; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.33 (d, J=5Hz, 1H), 7.15 (d, J=5Hz, 1H), 3.67-3.71 (m, 2H), 3.63-3.65 (t, J=4.40Hz, 4H), 3.34-3.41 (m, 1H), 3.26-3.32 (m, 2H), 3.21-3.23 (t, J=4.40, 4H), 3.10-3.18 (m, 2H), 2.91-2.95 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 1H), 1.57-1.62 (m, 1H), 1.38 (m, 9H)。

[0616] 步骤g-j. 采用与实施例77步骤c-f所述的类似程序由以上中间体合成了标题化合物。LCMS:方法A, 1.93min, MS:ES+365.74; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.78 (s, 1H), 7.97 (d, J=5.20Hz, 1H), 6.89 (d, J=5.20Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.02-4.06 (m, 1H), 3.76-3.80 (m, 4H), 3.46-3.61 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.26-3.32 (m, 2H), 3.04-3.16 (m, 4H), 1.99-2.04 (m, 1H), 1.81-1.87 (m, 1H)。

[0617] 本发明化合物的生物活性

[0618] 缩写:

[0619]	TAMRA	羧基四甲基罗丹明
[0620]	PCR	聚合酶链反应
[0621]	PBS	磷酸缓冲盐水
[0622]	EDTA	乙二胺四乙酸
[0623]	Tris	2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇
[0624]	NP-40	Nonidet P-40, 辛基苯氧基聚乙氧基乙醇
[0625]	BSA	牛血清白蛋白
[0626]	PNS	外周神经系统
[0627]	BH3	Bcl-2同源结构域3
[0628]	PTEN	磷酸酶和张力蛋白同系物
[0629]	体外USP30抑制试验	

[0630] USP30生化动力学测定法。在黑色384孔板(小体积, Greiner784076)中以21μl最终反应体积一式两份进行反应。用反应缓冲液(40mM Tris, pH7.5, 0.005%吐温20, 0.5mg/ml BSA, 5mM-β-巯基乙醇)将USP30 CD(57-517, #64-0057-050 Ubiquigent)稀释至0、0.005、0.01、0.05、0.1和0.5微升/孔的相当量。针对最佳温度、pH、还原剂、盐、温育时间和洗涤剂, 优化缓冲液。通过添加50nM的经由异肽键连接至泛素的TAMRA标记的肽作为荧光偏振底物, 启动反应。将反应在室温温育并且每2min读数, 持续120min。用Pherastar Plus (BMG Labtech)进行读数。λ激发540nm; λ发射590nm。

[0631] USP30生化IC50测定法

[0632] 在96孔聚丙烯V型底板(Greiner#651201)中在50%DMSO中以终浓度的21倍(对于100 μ M终浓度而言为2100 μ M)制备稀释平板。典型8点稀释系列为100、30、10、3、1、0.3、0.1、0.03 μ M终浓度。在黑色384孔板(小体积,Greiner 784076)中以21 μ l最终反应体积一式两份进行反应。将1 μ l 50%DMSO或稀释的化合物加入所述平板中。用反应缓冲液(40mMTris, pH7.5, 0.005%吐温20, 0.5mg/ml BSA, 5mM- β -巯基乙醇)将USP30稀释至0.05微升/孔的相当量,并且将10 μ l稀释的USP30加到化合物中。将酶和化合物在室温温育30min。通过添加50nM的经由异肽键连接至泛素的TAMRA标记的肽作为荧光偏振底物,启动反应。在添加底物和在室温2hr温育后即刻对反应进行读数。用Pherastar Plus(BMG Labtech)进行读数。 λ 激发540nm; λ 发射590nm。

[0633] 示例性化合物在USP30生化IC50试验中的活性

[0634] 范围:

[0635] A<0.1 μ M;

[0636] 0.1<B<1 μ M;

[0637] 1<C<10 μ M

[0638]

实施 例	IC50 范围
1	B
2	A
3	B
4	A
5	A

6	B
7	A
8	B
9	B
10	A

11	A
12	B
13	A
14	B
15	A

[0639]

16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	B
22	B
23	A
24	A
25	C
26	A
27	B
28	A
29	B
30	B
31	C
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A

37	B
38	B
39	A
40	B
41	B
42	A
43	A
44	B
45	C
46	C
47	B
48	B
49	A
50	A
51	B
52	B
53	B
54	B
55	B
56	B
57	B

58	B
59	B
60	B
61	C
62	C
63	B
64	B
65	B
66	C
67	B
68	C
69	B
70	C
71	B
72	B
73	B
74	B
75	C
76	C
77	C
78	C

使用异肽连接的底物高通量筛选化合物的USP30动力学测定法

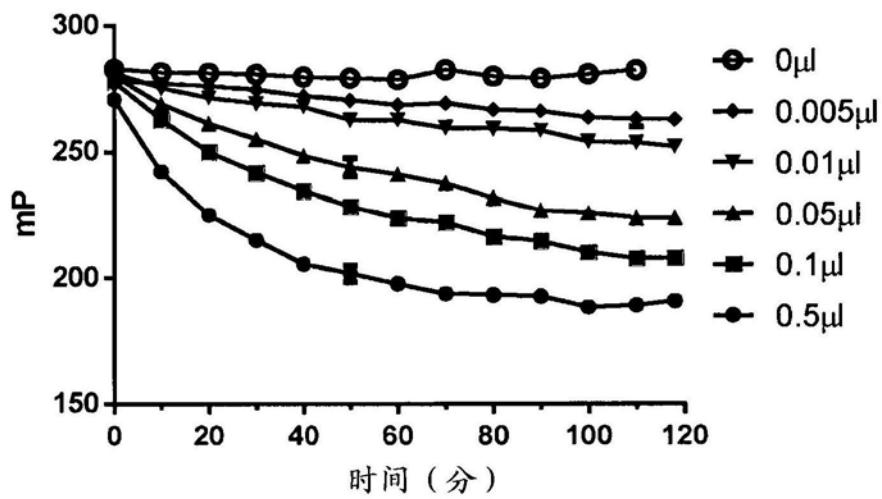


图1