



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104203951 B

(45)授权公告日 2016.11.02

(21)申请号 201380014354.5

(22)申请日 2013.03.14

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104203951 A

(43)申请公布日 2014.12.10

(30)优先权数据

61/612,051 2012.03.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.09.15

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/031242 2013.03.14

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/138565 EN 2013.09.19

(73)专利权人 生命医药公司

地址 美国华盛顿

(72)发明人 董成国 范怡

卡特琳娜·莱夫泰瑞斯

斯蒂芬·洛泰斯特

苏雷什·B·辛格 科林·泰斯

赵伟 郑亚军 庄凌航

(74)专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事
务所(普通合伙) 11413

代理人 王庆艳 王春伟

(51)Int.Cl.

G07D 487/04(2006.01)

A61K 31/5025(2006.01)

A61P 3/06(2006.01)

(56)对比文件

FR 2761073 A1,1998.09.25,

CN 101456863 A,2009.06.17,

Sergey Tsirulnikov等,“Streamlined
access to 2,3-dihydropyrazino[1,2-a]
indole-1,4-diones via Ugi reaction
followed by microwave-assisted
cyclization”.《Tetrahedron Letters》.2009,
第50卷

赵文英等,“海洋来源真菌A-f-11中吡啶二
酮哌嗪类抗肿瘤活性成分的研究”.《中国抗生素
杂志》.2006,第31卷(第12期),

审查员 王婷婷

权利要求书4页 说明书51页

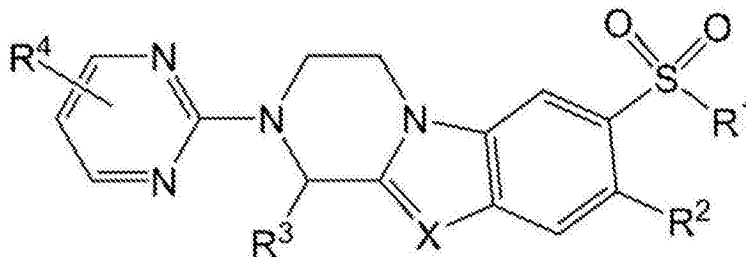
(54)发明名称

肝X受体调节剂

(57)摘要

本文提供了作为肝X受体调节剂的新型化合物和其药学上可接受的盐。还提供了包含本发明的化合物和载体的组合物。另外,还描述了本发明化合物的用途及用于治疗与肝X受体有关的疾病或失调。

1. 一种由以下结构式表示的化合物或其药学上可接受的盐：



其中

X是N或CR^c；

R¹是C₁-C₆烷基；

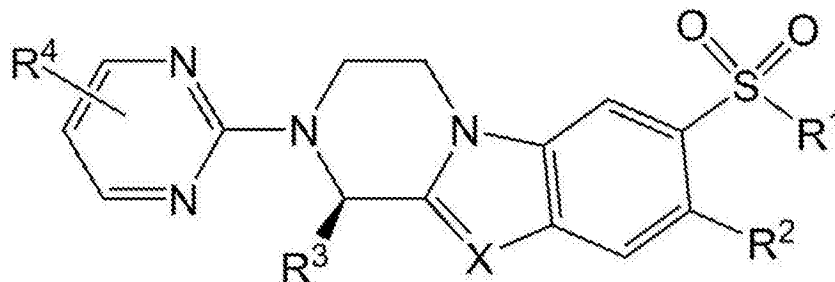
R²是H或任选地用羟基取代的C₁-C₆烷基；

R³是C₁-C₆烷基；

R⁴是卤代C₁-C₆烷基；和

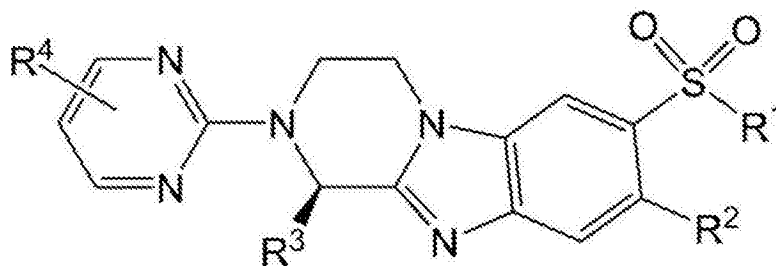
R^c是H或C₁-C₆烷基。

2. 权利要求1中所述的化合物，其中所述化合物由以下结构式表示：



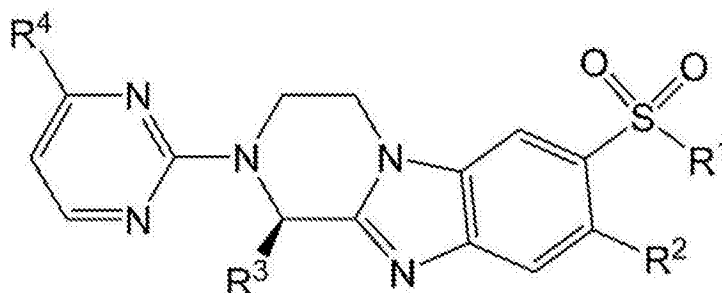
或为其药学上可接受的盐。

3. 权利要求1中所述的化合物，其中所述化合物由以下结构式表示：



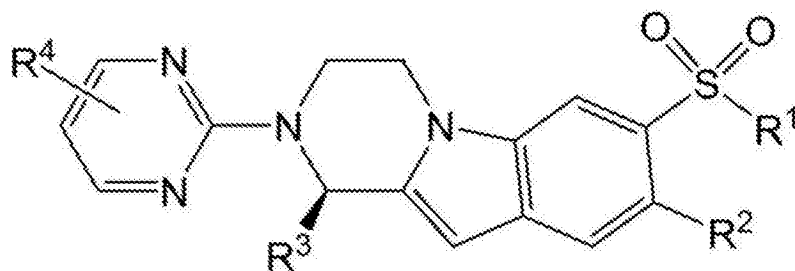
或为其药学上可接受的盐。

4. 权利要求3中所述的化合物，其中所述化合物由以下结构式表示：



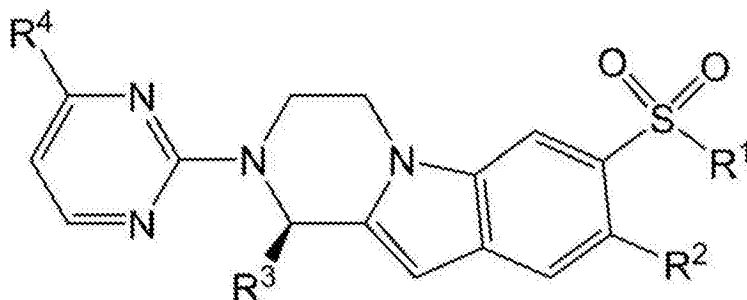
或为其药学上可接受的盐。

5. 权利要求1中所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



或为其药学上可接受的盐。

6. 权利要求5中所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



或为其药学上可接受的盐。

7. 权利要求1中所述的化合物,其中:

R¹是甲基;

R²是H或任选地用羟基取代的甲基;

R³是甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基或异丁基;

在存在的情况下,R^e是H。

8. 权利要求1中所述的化合物,其中R²是H或-CH₂OH。

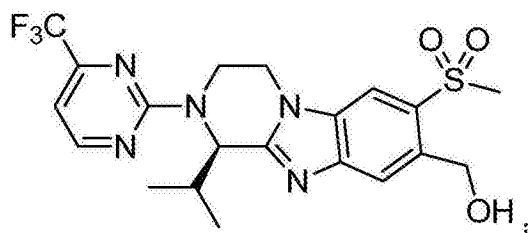
9. 权利要求1中所述的化合物,其中:

R¹是甲基;

R²是-CH₂OH;和R³是异丙基。

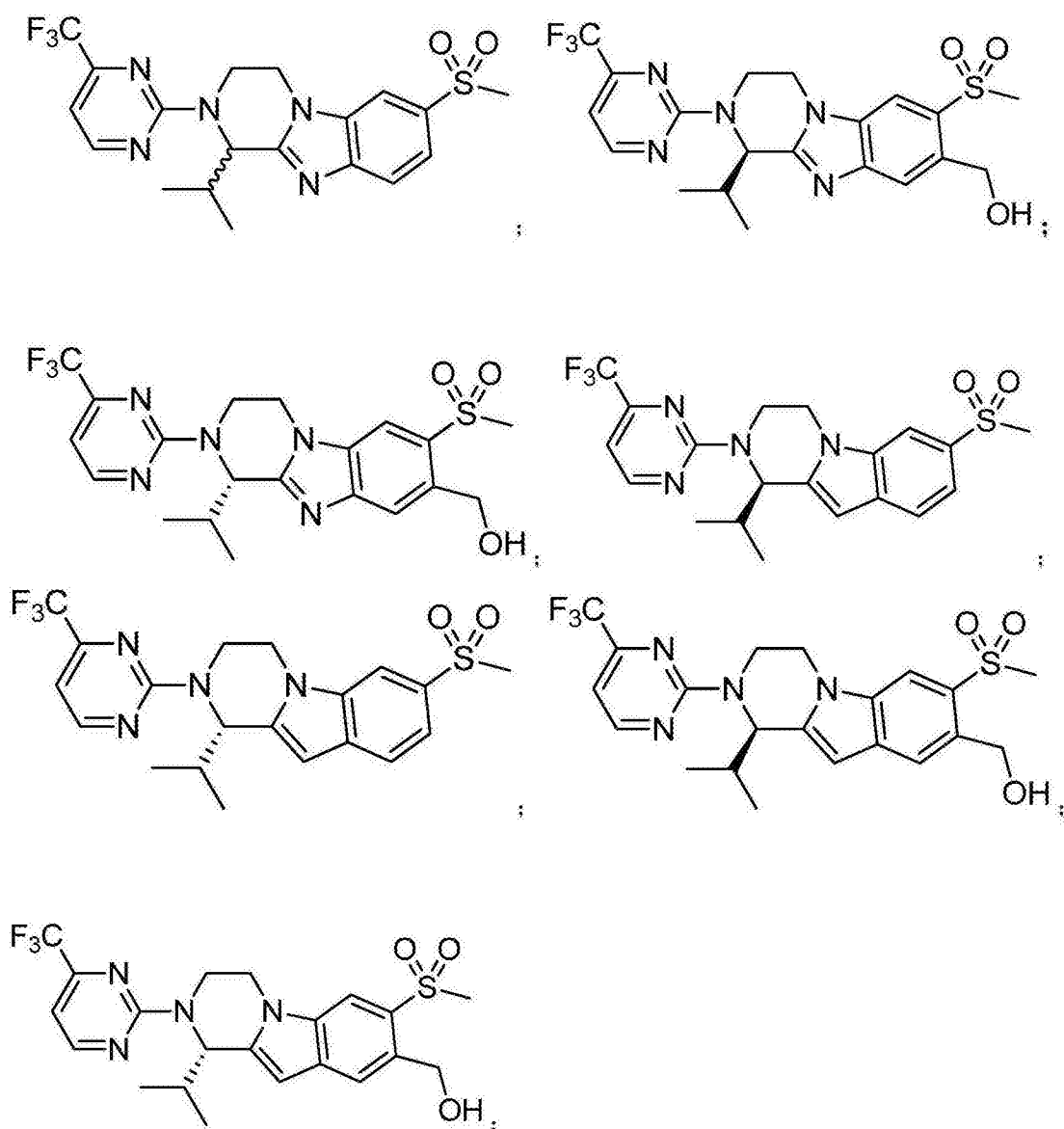
10. 权利要求1中所述的化合物,其中R⁴是CF₃。

11. 权利要求1中所述的化合物,其中所述化合物由以下结构式表示:



或为其药学上可接受的盐。

12. 一种由选自以下的结构式表示的化合物:



或为前述任何一个的药学上可接受的盐。

13. 一种包含药学载体和权利要求1至12中任一项所述的化合物的药物组合物。

14. 权利要求13所述的药物组合物, 其中所述药学载体是稀释剂。

15. 权利要求1至12中任一项所述的化合物用于制备治疗患有能够通过上调LXR活性治疗的疾病或失调的对象的药物组合物的用途。

16. 权利要求15中所述的用途, 其中所述疾病或失调是血脂异常; 癌症, 痤疮样皮肤病; 皮肤炎性疾病; 免疫失调; 以异常的表皮屏障功能为特征的病症; 表皮或粘膜分化异常或过度增殖的病症; 心血管疾病; 视神经和视网膜病症; 疾病中发生的退行性神经病变; 自身免疫疾病; 对中枢或周围神经系统的创伤性损伤; 神经退行性疾病; 由于老化引起的退变过程; 或肾病或肾失调。

17. 权利要求16中所述的用途, 其中所述疾病或失调是高血脂、高胆固醇血症、高脂蛋白血症、高甘油三酯血症、脂肪代谢障碍、肝脂肪变性、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝(NAFLD)、高血糖症、胰岛素抗性、糖尿病、血脂障碍、动脉粥样硬化、胆石病、寻常痤疮、牛皮癣、接触性皮炎、过敏性皮炎、湿疹、皮肤伤口、皮肤老化、光老化、皱纹、尼曼匹克病

C型;帕金森病、阿尔茨海默病、黄瘤、肥胖症、代谢综合症、X综合症、卒中、外周闭塞性疾病、失忆症、糖尿病性神经病变、蛋白尿症、肾小球疾病、糖尿病性肾病、高血压性肾病、IGA肾病、局灶节段性肾小球硬化症、高磷血症、高磷血症的心血管并发症、癌症或多发性硬化症。

18. 权利要求15中所述的用途,其中所述疾病或失调是炎症。

19. 权利要求17中所述的用途,其中所述疾病或失调是动脉粥样硬化、阿尔茨海默病或皮炎。

20. 权利要求17中所述的用途,其中所述疾病或失调是牛皮癣、接触性皮炎、过敏性皮炎或湿疹。

肝X受体调节剂

[0001] 相关申请的引用

[0002] 本申请要求2012年3月16日提交的第61/612,051号美国临时专利申请的权益,其全部内容通过引用并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及调节肝X受体的活性的化合物。

[0004] 发明背景

[0005] 动脉粥样硬化是发达国家中死亡的主要原因,而且预测动脉粥样硬化将是21世纪发展中国家中的死亡主要原因。肝X受体(LXR)是在调节涉及酯类基因的表达和细胞胆固醇体内平衡中起重要作用的配体激活转录因。LXR激动剂已经表现出提高胆固醇逆转运(RCT),所述胆固醇逆转运促进胆固醇从周围运回肝脏以处理和排泄。RCT通过上调在周围巨噬细胞中的胆固醇转运蛋白(三磷酸腺苷结合盒:ABCA1和ABCG1)实现。活化的RCT具有抑制动脉粥样硬化进展的潜能。

[0006] LXR有两个同种型:由单独的基因编码的LXR α (NR1H3)和LXR β (NR1H2)。LXR α 表达有组织选择性,在肝脏、肠、肾、脂肪组织和肾上腺中可检测到,所有这些组织对脂质体内平衡很重要,而LXR β 表达广泛。两种LXR都需要维甲类X受体(RXR)作为必须的异源二聚体伴侣以识别并合作地结合至LXR反应元件(LXRE),所述LXR反应元件由被四个核苷酸(DR4)隔开的核心六核苷酸序列的两个直接重复组成。两种LXR的配体结合区域是相当保守的(约78%的氨基酸同源)并对由胆固醇(羟固醇)的氧化衍生物组成的内源性配体反应,所述胆固醇的氧化衍生物用作甾类激素和胆酸合成中的中间体。其中,22(R)-羟基胆固醇、24(S)-羟基胆固醇和24(S),25-环氧胆固醇是最有效的。这些数据显示LXR有可能在胆固醇调节中起重要作用,其随后通过小鼠中基因敲除研究得以证实。非甾体类配体也已经被鉴定,然后利用这些作为化学探针已经发现了很多LXR调节基因。多个含有LXRE的基因涉及胆固醇代谢、胆固醇逆转运(RCT)和脂肪生成。涉及炎症和糖类代谢的其他基因缺乏LXRE,但以配体依赖的方式被LXR抑制。基于这些发现,肝X受体最近已经成为用作细胞内胆固醇感受器的空前的标靶,提供了治疗多种疾病的基础,包括动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、皮肤失调、生殖失调和癌症(Viennois等人,2011年,Expert Opin.Ther.Targets,15(2):219-232)。另外,已经确定LXR激动剂调节肠和肾的磷酸钠(NaPi)转运蛋白并相继地调节血清磷酸盐水平(Caldas等人,2011年,Kidney International,80:535-544)。因此,LXR也是用于肾失调的标靶,特别是用于防止高磷血症和相关的心血管并发症。最近,已经将LXRs鉴别为骨质疏松症及相关疾病治疗中的标靶(Kleyer等人,2012,J.Bone Miner.Res.,27(12):2442-51)。

[0007] 阿尔茨海默病是痴呆症的最常见形式,其特征为在大脑中淀粉样 β (A β)多肽的积累和沉淀,导致受感染个体的大脑中突触功能扰乱和神经元缺失。大脑中的神经元通过裂解淀粉样前体蛋白(APP)产生A β 多肽,A β 多肽通常通过流出至外周循环并被大脑中的蛋白酶降解而清除。

[0008] 载脂蛋白E(apoE)与年龄相关的阿尔茨海默病风险有关并在A β 体内平衡重起重要

作用。LXR增加apoE的表达并增加apoE的脂化。通过脂化apoE提高了细胞内和细胞外的AB降解。LXR激动剂治疗促进了AB的蛋白质降解、减少斑块病理学、提高在APP表达的转基因小鼠中的记忆(Jiang等人,2008年,Neuron,58:681-693)。

[0009] 在皮肤中,角质细胞是表皮的重要组成。外层角质层是对水和电解质转运的渗透屏障的主要原因。表皮中的角质细胞经历导致角质细胞角质化(“砖”)和在角质层中形成细胞外脂质-强化层状膜(“灰浆”)的分化。LXR α 和LXR β 均在角质细胞中表达,LXR表达和激活促进表皮屏障作用。LXR的激活涉及角质细胞分化、层状膜的形成和表皮屏障作用的整体提高。因此,期望LXR激活引起增加的角质细胞分化、增加的脂质分泌(通过ABCA1、ABCA12)、和增加的层状体形成,导致健康表皮(光滑皮肤)。

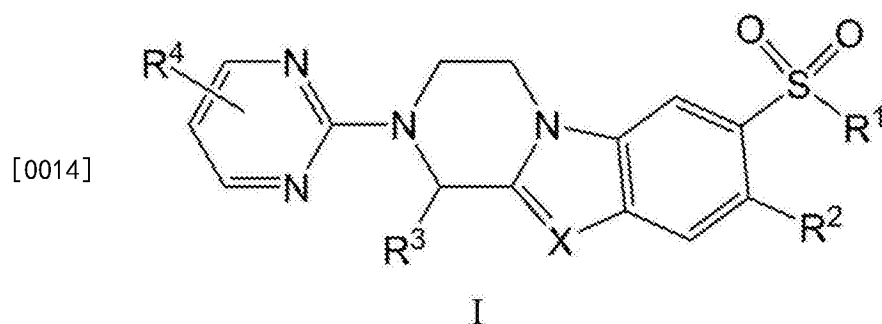
[0010] LXR激动剂的潜在治疗效用已经导致开发了针对两种受体亚型的具有有效激发的多个高亲和LXR配体。LXR激动剂的治疗效用受它们诱导包括甾醇反应元件结合蛋白-1c(SREBP1c)和脂肪酸合成酶的脂肪基因的约束。临床前研究已经证明LXR的合成调节剂减少了动脉粥样硬化的鼠科模型中的病变进展,并具有有限的肝脏脂肪生成。对新的LXR化学型有一个明确的需求,即保持当前LXR激动剂的抗-动脉粥样硬化效力但不具有脂肪生成活性。显示具有对RCT有积极作用而对脂肪生成基因成中性或抑制的药理学性质的化合物将是在患有动脉粥样硬化性血脂障碍的患者中有价值的治疗剂。

[0011] 本发明提供作为肝X受体激动剂并作为治疗剂有用的化合物,所述治疗剂用于促进胆固醇逆转运和抑制肝脏的脂肪生成,并用于防止、改善或治疗患者中的包括动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、皮炎及血脂障碍的疾病或失调。

发明内容

[0012] 公开了作为治疗剂用于促进胆固醇逆转运和抑制肝脏的脂肪生成并用于防止、改善或治疗患者中的包括动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、皮炎及血脂障碍的疾病或失调有效的LXR调节剂。所公开的LXR调节剂对LXR β 亚型的选择性超过LXR α 亚型(参见实施例2,同分异构体1和实施例4,同分异构体1)

[0013] 本发明的一个实施方案是由结构式I表示的化合物:



[0015] 或其药学上可接受的盐。

[0016] X是N或CR^c。

[0017] R¹是烷基或-NR^aR^b。

[0018] R²是H;卤素;-CN;-NRC(O)R;-C(O)OR;-C(O)NR^aR^b;任选地用选自烷基、-CN、-NRC(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR^aR^b和卤素的一个或多个基团取代的单环杂芳基;任选地用选自烷基、卤素、-CN和=O的一个或多个基团取代的单环非芳香族杂环;或任选地用选自卤素、

羟基、烷氧基、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}(\text{烷基})$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、巯基、烷基巯基、硝基、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})$ (烷基)、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 的一个或更多个基团取代的烷基。

[0019] R^3 是烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧烷基、环烷基、单环非芳香族杂环、单环杂芳基或苯基,其中由 R^3 表示的苯基、单环非芳香族杂环和单环的杂芳基团任选地是用选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、硝基和 $-\text{CN}$ 的一个或更多个基团取代。

[0020] R^4 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{卤代烷基})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基、单环非芳香族杂环、单环杂芳基或烷基,其中由 R^4 表示的单环非芳香族杂环、单环杂芳基和烷基基团任选地用选自 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{卤代烷基})$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{O}(\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 和 $-\text{NRSO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 的一个或更多个基团取代。

[0021] 各 R 独立地是 H 或烷基。

[0022] R^a 和 R^b 独立地是 H 、烷基,或 R^a 和 R^b 可以用它们所连接至的氮原子连在一起以形成单环非芳香族杂环。

[0023] R^c 是 H 、烷基、或卤素。

[0024] 本发明的另一方面是包含本发明的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物。

[0025] 本发明的另一方面还提供一种治疗患有通过上调 LXR 活性可治疗的疾病或失调的对象的方法。该方法包括施用有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐至有其需要的对象。

[0026] 本发明中还提供本发明化合物用于制造用于治疗患有通过上调有其需要的对象中 LXR 活性而可治疗的疾病或失调的对象的药剂的用途。

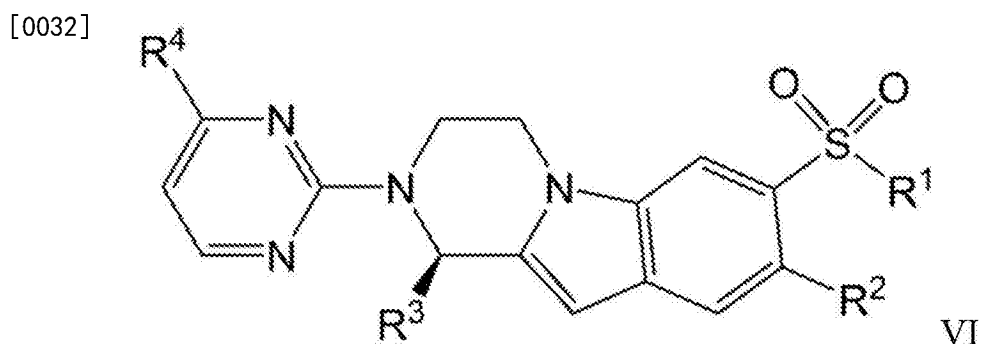
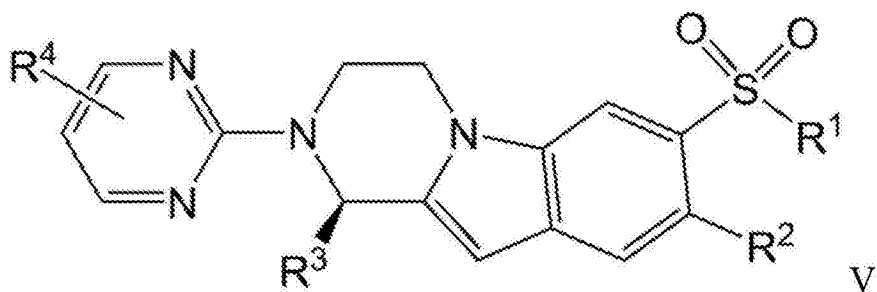
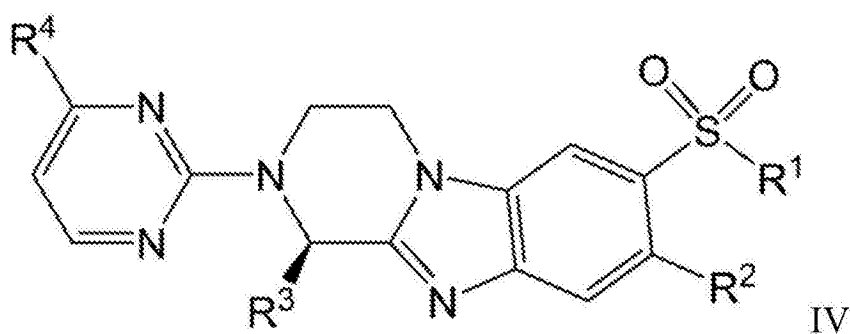
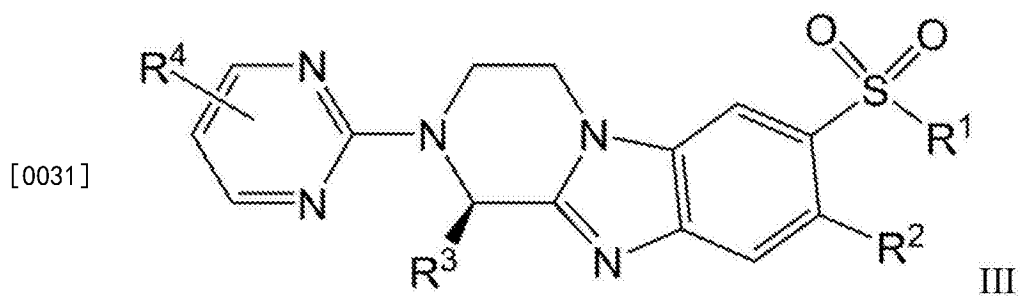
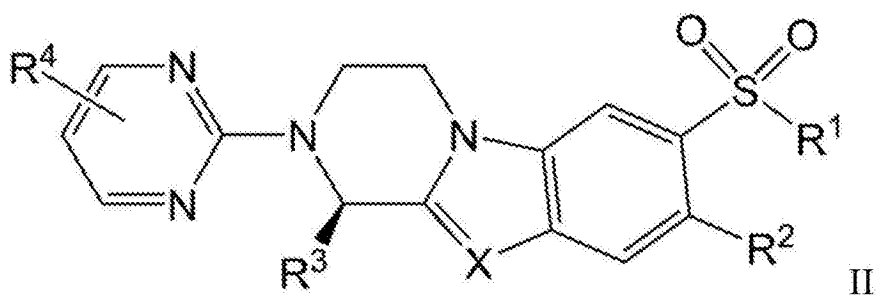
[0027] 本文中公开了用于治疗通过上调有其需要的对象中 LXR 活性而可治疗的疾病或失调的本发明的化合物。

具体实施方式

[0028] A. 化合物

[0029] 本文中所提供的本发明的化合物包括中性形式和其药学上可接受的盐二者。

[0030] 在一个实施方案中,该化合物由结构式II、III、IV、V或VI表示,其中变量的值如以上对式I的限定。



[0033] 在式I至式VI的任意化合物的第一替代实施方案中,变量限定如下:

[0034] R^3 是烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧烷基、环烷基或苯基,其中用 R^3 表示的苯基任选地用选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、硝基和-CN的一个或多个基团取代;
 R^4 是卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)O(烷基)、-C(O)O(卤代烷基)、-OC

(O)R、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-S(O)R、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-NRS(O)R、-NRSO₂R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂N(R)₂、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基或烷基,其中由R⁴表示的烷基基团任选地用选自-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、=O、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)O(卤代烷基)、-OC(O)R、-OC(O)O(烷基)、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-S(O)R、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-NRS(O)R、-NRSO₂R、-NRC(O)N(R)₂和-NRSO₂N(R)₂的一个或多个基团取代。

[0035] 剩余变量的值如对式I所限定的。

[0036] 在式I至式VI的任一化合物的第二替代实施方案中,变量限定如下。

[0037] R¹是甲基或-NH₂。

[0038] R²是H或甲基,其中用R²表示的甲基基团任选地用选自卤代羟基、烷氧基、-NR^aR^b、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-NRC(O)N(R)₂、-C(O)OR、巯基、烷基巯基、硝基、-CN、=O、-OC(O)H、-OC(O)(烷基)、-OC(O)O(烷基)、-C(O)NR^aR^b和-OC(O)N(R)₂的一个或多个基团取代。优选地,R²是H或-CH₂OH。

[0039] R³是甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、-CH₂CF₃、-CH(CH₂F)₂、-CH(CHF₂)₂、-CH(CF₃)₂、-CF(CH₃)₂、-CF₃、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-C(OH)(CH₃)₂、-CH(OH)(CH₃)、或苯基,其中由R³表示的苯基基团任选地用选自烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、硝基和-CN的一个或多个基团取代。

[0040] 在存在的情况下,R^c是H。

[0041] 剩余变量的值如对式I或第一替代实施方案中所限定的。

[0042] 在式I至式VI的任一化合物的第三替代实施方案中,R¹是甲基;R²是-CH₂OH;R³是异丙基。剩余变量的值如对式I或对第一或第二替代实施方案所限定的。

[0043] 在式I至式VI的任一化合物的第四替代实施方案中,R⁴是卤素、羟基、烷基、环烷基、环烷氧基、烷氧基、卤代烷氧基、卤代烷基、-N(R)₂、-C(O)OH、-C(O)O(烷基)、-C(O)O(卤代烷基)、-C(O)(烷基)、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-SO₂N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-CN、羟烷基或二羟烷基。剩余变量的值如对式I或对第一或第二或第三替代实施方案所限定的。

[0044] 在式I至式VI的任一化合物的第五替代实施方案中,R⁴是烷基、卤代烷基、环烷基、烷氧基或卤代烷氧基。剩余变量的值如对式I或对第一或第二或第三替代实施方案所限定的。

[0045] 在式I至式VI的任一化合物的第六替代实施方案中,R⁴是甲基、乙基、羟基、-CF₃、异丙基、环丙基、-CH₂OH、-CH(OH)(CH₂)(OH)、-C(OH)(CH₃)₂、-CH(OH)(CH₃)、-CH(OH)(CH₂)(CH₃)、-CH(OH)(CH₂)₂(CH₃)、-C(O)NH₂、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)OH、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)O(CH₂)(CH₃)、-C(O)O(叔丁基)、-C(O)O(C)(CH₃)₂(CF₃)、-NHC(O)CH₃、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂或-OCH₃。优选地,R⁵是-C(CH₃)₂OH。剩余变量的值如对式I或对第一或第二或第三替代实施方案所限定的。

[0046] 在式I至式VI的任一化合物的第七替代实施方案中,R⁴是甲基、卤代甲基、环丙基、-OCHF₂或-OCH₃。优选地,R⁴是CF₃。剩余变量的值如对式I或对第一或第二或第三替代实施方案所限定的。

[0047] 本发明的另一实施方案是由式I、II、III、IV、V或VI代表的化合物或其药学上可接受的盐,其中变量如对式(I)或在第一、第二或第三替代实施方案中所限定的,条件是该化

合物包含由-C(O)OR代表的至少一个基团。

[0048] 本发明的另一实施方案是由式I、II、III、IV、V或VI代表的化合物或其药学上可接受的盐,其中变量如式(I)或在第一、第二、第三、第四、第五、第六或第七替代实施方案中所限定的,条件是该化合物不包含由-C(O)OR代表的基团。

[0049] 本发明的化合物含有至少一个手性中心,因此以对应异构体存在。当在没有指示立体化学的情况下描述或命名本发明的化合物时,应理解为涵盖对应异构体纯的形式和对应异构体的混合物,包括外消旋混合物。

[0050] 当化合物被指定为表示单一对映异构体的名称或结构时,除非另有指示,化合物是至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.5%、或99.9%光学纯(也被称为“对映异构体纯”)。光学纯度是所命名的或描述的对映异构体的混合物重量除以两种对映异构体的混合物重量。

[0051] 在第七替代实施方案中,本发明的化合物用表1中的化合物或其药学上可接受的盐描述。

[0052] 表1:

化合物编号	实施例编号	结构
E1	实施例 1	
E2a	实施例 2, 异构体 1	
E2b	实施例 2, 异构体 2	
E3a	实施例 3, 异构体 1	
E3b	实施例 3, 异构体 2	
E4a	实施例 4, 异构体 1	
E4b	实施例 4, 异构体 2	

[0054] B. 定义

[0055] 除非另有说明,本文中所使用的以下术语定义如下:

[0056] “对象”、“患者”、“哺乳动物”在本文中可交换地使用。在一个实施方案中,对象是

非人类动物,如非人类的灵长目动物(例如,猴子、黑猩猩)、家畜(例如,马、牛、猪、鸡或羊)、实验动物(例如,大鼠或小鼠)、或宠物(例如,狗、猫、豚鼠或兔子)。在一个优选的实施方案中,对象为人类。

[0057] “本发明的化合物”指的是由结构式I、II、III、IV、V、VI表示的化合物;表1中所描述的化合物;作为实施例的最终化合物在本文实施例中所命名或描述的化合物;或其药学上可接受的盐。“本发明的化合物”还包括如本文中所描述的化合物的中性形式。

[0058] “药学上可接受的”指的是在合理的医学判断范围内,适合用在与对象如人类和其他哺乳动物的组织接触,不具有异常毒性、刺激性、过敏反应等,并与合理的收益/风险比相称的组分。

[0059] 本发明中所包括的是本文所公开化合物的药学上可接受的盐。该公开的化合物具有碱性胺基基团,因此可以与药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。本发明化合物的合适的药学上可接受的酸加成盐包括无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸)的盐和有机酸(例如,乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙烷磺酸、反丁二烯酸、葡萄糖酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲基磺酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、和酒石酸)的盐。具有酸性基团的本发明的化合物可以与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。合适的药学上可接受的碱性盐包括铵盐、碱金属盐(例如钠盐和钾盐)和碱土金属盐(例如镁盐和钙盐)。合适的盐的列表在Remington's Pharmaceutical Sciences(第18版,Mack出版公司,宾夕法尼亚州伊斯顿,1990年,第1445页)中找到,其公开内容通过引用并入本文。

[0060] “肝X受体或LXR”包括肝X受体的 α 和 β 亚型二者。在一个实施方案中,所公开的化合物选择性地结合并上调LXR α 亚型的活性超过LXR β 亚型。“调节”受体意思是在所关注分子的活性中存在变化或改变,例如,肝X受体的生物学活性。调节可以是上调(增加)或下调(减少)特定活性的量或所关注分子的功能。示例的分子活性和功能包括但不限于:结合特性、酶活性、细胞受体活化、转录活性、和信号转导。在一个实施方案中,本发明的化合物是LXR激动剂,所述LXR激动剂例如上调或下调作为LXR的转录靶的基因(即,“LXR靶基因”)。

[0061] “治疗”包括治疗和预防性治疗二者并意味着改善、减少、抑制、减弱、降低、阻止或稳定疾病的发展或进展(例如,本文所描述的疾病或失调),减轻疾病严重程度或改善与疾病相关的症状。

[0062] “疾病”或“失调”意思是受LXR活性调节的或受LXR活性影响或其中涉及LXR活性的任何状况。疾病或失调包括与以下过程相关的那些或由以下过程的并发症引起的症状:改变的胆固醇转运、胆固醇逆转运、脂肪酸代谢、胆固醇吸收、胆固醇再吸收、胆固醇分泌、胆固醇排泄、或胆固醇代谢。

[0063] “有效量”是足够以治疗(治疗地或预防地)靶失调的化合物的量,或是在适当的给药方案中当化合物被施用至的对象时获得有益的临床结果的化合物的量。如本领域技术人员所公认的,根据被治疗的疾病,疾病的严重程度,给药途径,患者的性别、年龄和总的健康状况,赋形剂的使用、与其他治疗处理如使用其他药剂和治疗医生或其他医疗提供者的判断联合使用的可能性,有效剂量也会不同。例如,有效量是足够以降低或改善所治疗失调的严重程度、持续时间或进展,防止所治疗失调发展、引起所治疗失调复原、或增强或提高另一个治疗的预防或治疗作用。例如,当本发明的化合物被施用至患有癌症的对象,“有益

的临床结果”包括肿瘤体积减小、转移减少、与癌症相关的症状的严重程度降低和/或对象的寿命与没有治疗相比增加。当本发明的化合物被施用至患有失调例如动脉粥样硬化的对象时，“有益的临床结果”包括与失调相关的症状的严重程度的降低或数量的减少、降低胆固醇、或与没有治疗相比增加对象的寿命。目前用于治疗失调的药剂的推荐剂量可以从本领域的多种参考文献中获得，所述本领域的多种参考文献包括但不限于：Hardman等人，编辑，1996年，Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 9th Ed, Mc-Graw-Hill, New York; Physician's Desk Reference (PDR) 57th Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ, 其各自通过引用其整体并入本文。在某些实施方案中，本发明化合物的有效量是在每次治疗为0.5mg至2000mg、或0.5mg至1000mg、或0.5mg至500mg、或0.5mg至100mg、或100mg至1000mg、或20mg至2000mg的范围内。通常，治疗每天施用一至三次。

[0064] “卤代”或“卤素”意思是氯代、溴代、氟代、或碘代。在一个实施方案中，卤代是氟代。

[0065] “烷基”意思是在分子链中具有1至15各碳原子的直链或带支链的基团。在一个实施方案中，烷基基团在分子链中具有1至12个碳原子。在另一个实施方案中，烷基基团具有1至6个碳原子。示例的烷基基团包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、3-戊烷基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基。

[0066] “烷氧基”是通过氧键(-O(烷基))连接到另一部分的烷基基团。非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。

[0067] “卤代烷基”或“卤代的烷基”意思是其中一个或多个(包括所有)的氢自由基被卤代基团取代的烷基基团，其中各卤代基团独立地选自：-F、-Cl、-Br和-I。例如，术语“卤代甲基”或“卤代的甲基”意思是其中一至三个氢自由基已经被卤代基团取代的甲基。代表性的卤代烷基基团包括：氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、溴代甲基、1,2-二氯乙基、4-碘代丁基、2-氟代戊基等。其他实例包括例如但不限于-CH₂CF₃、-CH(CH₂F)₂、-CH(CHF₂)₂、-CH(CF₃)₂、-CF(CH₃)₂、-CF₃的基团。

[0068] “卤代烷氧基”是通过例如但不限于-OCHCF₂或-OCF₃的氧键连接至另一部分的卤代烷基基团。

[0069] “烷氧烷基”是通过烷基键连接到另一部分的烷氧基基团。“羟烷基”或“二羟烷基”分别是通过烷基键连接至另一部分的一个或两个羟基基团。代表性的“羟烷基”或“二羟烷基”包括-CH₂OH、-CH(OH)(CH₂)(OH)、-C(OH)(CH₃)₂、-CH(OH)(CH₃)、-CH(OH)(CH₂)(CH₃)、-CH(OH)(CH₂)₂(CH₃)、-C(CH₃)₂(OH)等。

[0070] “环烷基”意思是具有3至10个碳原子的非芳香族单环的环状系统。在一个实施方案中，环烷基基团具有3至6个碳原子。示例的环烷基环包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0071] “环烷氧基”意思是通过氧键(-O(环烷基))连接到另一部分的环烷基基团。

[0072] “单环非芳香族杂环”意思是单一的饱和杂环，其在环中通常地具有3至10个成员和更通常地具有3至7个成员，其中环中至少一个原子是杂原子，例如氮、氧、硫，硫包括亚砷和砷。3至4元单环非芳香族杂环可以含有多达2个杂原子；5至6元单环非芳香族杂环可以含有多达3个杂原子而7至10元单环非芳香族杂环可以含有多达4个杂原子。单环非芳香族杂

环可以通过单环非芳香族杂环的任意杂原子或碳原子连接至另一个基团。代表性地单环非芳香族杂环包括吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、咪唑烷基、吡唑啉基、恶唑烷基、异噻唑烷基、乙内酰脲基、戊内酰胺基、环氧乙烷基、环氧丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基等等。在一个实施方案中,单环非芳香族杂环是具有4、5、6、或7个成员的杂环。

[0073] “单环杂芳基”包括碳原子环成员和一个或更多个杂原子环成员。各个杂原子独立地选自氮、氧、硫,硫包括亚砷和砷。单环杂芳环与另一个环的连接点可以或在碳原子或在杂芳环的杂原子。在一个实施方案中,单环杂芳环选自5至8元的单环杂芳环。代表性的单环杂芳基包括吡啶基、1-氧代-吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、三唑基、噻二唑基、四唑基。

[0074] C. 药物组合物、剂型和剂量

[0075] 在一个实施方案中,本文中提供的是包含本发明的化合物和药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物。

[0076] 在本发明的药物组合物中,本发明的化合物以有效量存在。对人和动物的剂量的相互关系(基于每平方厘米表面的毫克数)在Freirich等人(Cancer Chemother.Rep,1966,50:219)中描述。体表面积可以从患者的身高和体重大致地确定。参见,例如,Scientific Tables,Geigy Pharmaceuticals,Ardsley,N.Y.,1970,537。

[0077] 本文中的LXR调节剂(例如,本发明的化合物)可以以适合所选的施用路径的多种形式被配制为药物组合物并施用至对象,例如人类。通常地,施用这种药物组合物的路径非限制性地包括:口服施用、外用、口腔施用、经皮施用、吸入施用、非消化道施用、舌下施用、直肠施用、阴道施用、鼻内施用。本文中所使用的术语非消化道包括皮下注射、静脉注射、肌肉注射、鞘内注射、胸腔注射或灌注技术。配制药物组合物的方法是本领域中众所周知的,例如,如“Remington:The Science and Practice of Pharmacy”(University of the Sciences in Philadelphia,ed.,第21版,2005,Lippincott,Williams&Wilkins,Philadelphia,PA)中所公开的。各个LXR调节剂可以单独使用或作为本发明的药物组合物的一部分结合使用。

[0078] 本发明的药物组合物可以通过将本发明的化合物与适当的药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂结合来制备,并可以被配制成固体、半固体、液体或气体的剂型,例如片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、软膏剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球剂、和喷雾剂。因此,本化合物可以全身给药,例如,与药学上可接受的赋形剂如惰性稀释剂或可吸收食用的载体结合的口腔给药。可将它们封装在硬壳的或软壳的明胶胶囊中,或压制成片剂或直接与患者饮食的食物一起摄入。对于口服治疗施用,本活性化合物可以与一种或更多种赋形剂结合,并可以以可吸收片剂、口含片剂、糖锭剂、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂、圆片剂等形式使用。

[0079] 合适的片剂可以通过例如将本发明的一种或更多种化合物与已知赋形剂如惰性稀释剂、载体、崩解剂、佐剂、表面活性剂、粘合剂和/或润滑剂混合来获得。片剂也可以由几个层构成。

[0080] 可以将本发明的化合物合适地配制成用于施用至对象的药物组合物。本发明的药

物组合物任选地包括一种或更多种药学上可接受的载体和/或稀释剂,例如乳糖、淀粉、纤维素和葡萄糖。也可以包括其他赋形剂,例如调味剂、甜味剂;和防腐剂,例如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯基酸丁酯。在药物赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients,第5版,Pharmaceutical Press(2005))中可以找到合适赋形剂的更完整的列表。本领域技术人员应知道怎样制备适于各种施用路径类型的剂型。用于选择和制备合适的剂型的常规程序在,例如在Remington的Pharmaceutical Sciences(2003-第20版)和1999年出版的美国药典:The National Formulary(USP24NF19)中描述的。载体、稀释剂和/或赋形剂从与药物组合物的其他成分相兼容且对其接受者无害的意义上来说是“可接受的”。

[0081] 通常地,对于口服治疗施用,本发明的化合物可以与赋形剂合并,并以可吸收片剂、口含片剂、糖锭剂、胶囊剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂、圆片剂、等形式使用。

[0082] 通常地,对于非肠道施用,本发明的化合物的溶液可以在水中适当地混合表面活性剂,如羟丙基纤维素来制备。在甘油、液态聚乙二醇、DMSO和其混合物中含或不含酒精、以及在油中也可以制备分散剂。在储存和使用的常规条件下,这些制剂含有防腐剂以防止微生物的生长。

[0083] 通常地,对于注射使用,适合于可注射使用的药物形式包括无菌的水溶液或分散体;包含芝麻油、花生油或水性丙二醇的制剂;以及用于临时制备无菌溶液或分散体的无菌粉末。

[0084] 对于用于鼻腔施用,本发明的化合物可以配制成气雾剂、滴剂、凝胶剂和散剂。气雾剂剂型一般包含在生理学上可接受的水性或非水性溶剂中的活性物质的溶剂或良好悬浮剂,并通常在密封容器内以无菌形式的单剂量或多剂量存在,所述密封容器可以采取与雾化装置一起使用的药筒或替换物的形式。或者,密闭容器可以是单位调剂装置,如单剂量鼻吸入器或装有计量阀的气雾发生器,所述计量阀在使用后弃除。当剂型包含气雾发生器,其将包含推进剂,所述推进剂可以是经压缩的气体如压缩空气或有机推进剂如氟氯烃。气雾剂型还可以是泵雾化器形式。

[0085] 对于口腔或舌下施用,本发明的化合物可以与载体如糖、阿拉伯胶、黄芪胶、或明胶和甘油配制成片剂、锭剂或糖果锭剂。

[0086] 对于直肠施用,本发明的化合物可以以含有常规栓剂基质如可可豆脂的栓剂的形式。

[0087] 本发明化合物的外用和/或局部施用可以通过多种方式实现,所述方式包括但不限于软膏剂、洗剂、糊剂、乳膏剂、凝胶剂、散剂、滴剂、喷雾剂、溶液剂、吸入剂、贴剂、栓剂、保留灌肠剂、可咀嚼或可吮吸的片剂或微丸和气雾剂。外用和/或局部施用也可以涉及利用经皮施用,例如经皮贴剂或离子渗透设备。对于外用和/或局部施用,本发明的化合物可以配制成软膏剂、乳膏剂、乳剂、药膏、散剂、浸渍垫、洗涤剂、溶液剂、凝胶剂、喷雾剂、泡沫剂、混悬剂、洗剂、粘贴剂、洗发剂或清洗基质。本发明的化合物也可以以脂质混悬剂或聚合物囊或纳米微球或微球或聚合物贴剂和水凝胶的形式施用以用于控释。

[0088] D. 治疗方法和LXR调节剂的用途

[0089] 本文中提供了一种治疗患有通过调节LXR可治疗的疾病或失调的对象的方法。在一个实施方案中,LXR是通过上调LXR活性调节的。该方法包括施用有效量的本发明化合物。

此外,本文中提供了本发明的化合物用于制造治疗患有通过上调有其需要的对象中LXR活性而可治疗的疾病或失调的对象的药剂的用途。

[0090] 本文中提供的方法可用于利用LXR调节、特别是LXR激动可治疗的失调。

[0091] 本发明的化合物可用于治疗或预防与以下过程相关的疾病或失调:改变的胆固醇转运、胆固醇逆转运、脂肪酸代谢、胆固醇吸收、胆固醇再吸收、胆固醇分泌、胆固醇排泄、或胆固醇代谢。代表性疾病或失调包括但不限于:血脂异常;癌症,特别是激素依赖的癌症,包括卵巢癌、乳腺癌和前列腺癌;痤疮样皮肤病;皮肤炎性疾病;免疫失调;以表皮屏障功能异常为特征的疾病;表皮或粘膜分化异常或过度增殖的疾病;心血管疾病;生殖系统失调;视神经和视网膜病理;疾病中发生的退行性神经病变;自身免疫病;对中枢或周围神经系统的创伤性损伤;神经退行性疾病;由于老化引起的退变过程;肾病或肾失调;和骨质酥松症及相关疾病。

[0092] 在另一个实施方案中,疾病或失调是高血脂、高胆固醇血症、高脂蛋白血症、高甘油三酯血症、脂肪代谢障碍、肝脂肪变性、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝(NAFLD)、高血糖症、胰岛素抗性、糖尿病、血脂障碍、动脉粥样硬化、胆石病、寻常痤疮、皮炎(包括但不限于牛皮癣、接触性皮炎、过敏性皮炎和湿疹)、皮肤伤口、皮肤老化、光老化、皱纹、糖尿病、尼曼匹克病C型、帕金森病、阿尔茨海默病、炎症、黄瘤、肥胖症、代谢综合症、X综合症、卒中、外周闭塞性疾病、失忆症、糖尿病性神经病变、蛋白尿症、肾小球疾病(包括但不限于糖尿病性肾病、高血压性肾病、IGA肾病、局灶节段性肾小球硬化症)、高磷血症、高磷血症的心血管并发症、癌症、多发性硬化症、骨质酥松症。

[0093] 在另一个实施方案中,疾病或失调是普通痤疮;黑头粉刺;多型粉刺;红斑痤疮;结节囊肿型痤疮;聚合性痤疮;老年性粉刺;继发性粉刺,包括但不限于日光性、药物性和职业性粉刺;鱼鳞癣;鱼鳞病样疾病;毛囊角化病;掌跖角化病;粘膜白斑病;粘膜白斑样疾病;皮肤或粘膜(口腔的)苔藓病;伴随或不伴随细胞增殖失调的具有炎症性免疫过敏成分的皮肤病学疾病或苦恼,包括但不限于皮肤牛皮癣、粘膜牛皮癣、指甲牛皮癣、牛皮癣性风湿病、皮肤的特异反应性包括湿疹、呼吸特异反应性和齿龈肥大;病毒性或非病毒性起源的良性或恶性的真皮增殖或表皮增殖,包括但不限于寻常疣、扁平疣、疣状表皮发育不良、口腔的或菜花样乳头瘤病、和T淋巴瘤或皮肤T细胞淋巴瘤;可能由紫外光诱发的增殖,包括但不限于基底细胞上皮瘤和棘细胞上皮瘤;癌前皮肤病变,包括但不限于角化棘皮瘤;免疫皮炎,包括但不限于红斑狼疮;大疱性免疫病;胶原病,包括但不限于硬皮病;具有免疫学成分的皮肤病学或系统的疾病或苦恼;由于暴露于UV辐射的皮肤失调;皮肤的光诱导老化或自然老化;光化性色素沉着;角化病;与自然老化或日光性老化有关的病理学,包括但不限于干燥病;脂肪功能失调,包括但不限于痤疮的皮脂溢过度、简单皮脂溢和脂溢性皮炎;愈合障碍,包括但不限于妊娠纹;色素沉着异常,包括但不限于色素沉着过度、黄褐斑、色素减退和白癜风;和脱发,包括但不限于化疗相关的脱发和辐射相关的脱发。

[0094] 在一个实施方案中,疾病或失调是高胆固醇血症、动脉粥样硬化或血脂障碍。在另一个实施方案中,疾病或失调是动脉粥样硬化或血脂障碍。在另一个实施方案中,疾病或失调是动脉粥样硬化、阿尔茨海默病或皮炎。

[0095] 本发明还提供用于增加胆固醇逆转运和/或抑制动脉粥样硬化进展或促进动脉粥样硬化退化的方法。

[0096] 本发明还提供治疗与需要增加高密度脂蛋白(HDL)-胆固醇水平有关的疾病或失调的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物至有其需要的哺乳动物(特别是人类)。

[0097] 本发明还提供治疗与需要降低低密度脂蛋白(HDL)-胆固醇水平有关的疾病或失调的方法,所述方法包括施用有效量的本发明的化合物至有其需要的哺乳动物(特别是人类)。

[0098] 另外,本文中提供了一种方法:利用本发明的化合物和本文中所提供的组合物,增加在对象的细胞中ATP-结合盒蛋白的表达,由此增加对象的胆固醇逆转运。

[0099] 标准的生理学、药理学和生物化学步骤是现有技术已知的,且可用于评价本发明的化合物调节LXR活性的能力。例如,这种分析包括结合分析、荧光偏振分析、基于FRET的共激活因子聚集分析、基于细胞的共转染分析。可以对本发明化合物的调节已知受LXR调节的基因表达的能力进行评估。可以使用已建立的动物模型来研究本发明化合物的性质,所述性质涉及与疾病或失调直接相关的参数,所述疾病或失调包括动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、和皮肤病。因此,可以在动物模型体内通过多种施用途径,例如口腔喂食来检测本发明的化合物。通常地,体内的化合物暴露可以在关注的血浆和组织中检测。LXR活性(如通过LXR应答基因的基因表达检测的)可以在关注的全血和组织中检测。脂质可以在血浆和肝脏中定量。

[0100] 特别地,可以检测本发明化合物对ATP结合盒(ABC)胆固醇转运蛋白例如ABCA1和ABCG1的活性,和对脂肪生成标记例如在基因和蛋白质表达水平的SREBP1c的活性。ABC转运蛋白诱导的功能性后果可以在用于胆固醇流出的细胞模型中和用于反向胆固醇途径和动脉粥样硬化的动物模型中进行检测。脂肪生成标记可以在动物模型中通过测量血浆和肝脏甘油三酯水平来检测。

[0101] 本发明的化合物可以单独使用(即,作为单一治疗)或与对治疗上述适应症的任一种有效的一种或更多种其他治疗剂联用。药物组合物可以只包含所公开的化合物作为唯一的药物活性剂或可以包含一种或更多种其他药物活性剂。

[0102] 本发明还提供用于治疗或改善本文中描述的疾病或失调的联合治疗。在一些实施方案中,联合治疗包括联合用于治疗或改善本文描述的疾病或失调的一种或更多种药剂,施用至少一种由结构式I、II、III、IV、V或VI表示的化合物。在一些实施方案中,联合治疗包括联合用于治疗疾病的一种或更多种药剂,施用至少一种由结构式I、II、III、IV、V或VI表示的化合物,所述疾病包括高血脂、高胆固醇血症、高脂蛋白血症、高甘油三酯血症、脂肪代谢障碍、肝脂肪变性、非酒精性脂肪肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝(NAFLD)、高血糖症、胰岛素抗性、糖尿病、血脂障碍、动脉粥样硬化、胆石病、寻常痤疮、皮炎(包括但不限于牛皮癣、接触性皮炎、过敏性皮炎和湿疹)、皮肤伤口、皮肤老化、光老化、皱纹、糖尿病、尼曼匹克病C型、帕金森病、阿尔茨海默病、炎症、黄瘤、肥胖症、代谢综合症、X综合症、卒中、外周闭塞性疾病、失忆症、糖尿病性神经病变、蛋白尿症、肾小球疾病(包括但不限于糖尿病性肾病、高血压性肾病、IGA肾病、局灶节段性肾小球硬化症)、高磷血症、高磷血症的心血管并发症、癌症、多发性硬化症、骨质疏松症。

[0103] 在一些实施方案中,本发明的化合物与用于治疗糖尿病、心血管疾病、高血压或肥胖症的一种或更多种其他药剂联合使用。用于治疗糖尿病的药剂包括胰岛素,例如

Humulin[®] (Eli Lilly)、**Lantus[®]** (Sanofi Aventis)、**Novolin[®]** (Novo Nordisk)、和 **Exubera[®]** (Pfizer); PPAR γ 激动剂, 例如 **Avandia[®]** (马来酸罗格列酮, GSK) 和 **Actos[®]** (盐酸吡格列酮, Takeda/Eli Lilly); 磺酰脲类药物, 例如 **Amaryl[®]** (格列美脲, Sanofi Aventis)、**Diabeta[®]** (格列苯脲, Sanofi Aventis)、**Micronase[®]** / **Glynase[®]** (格列苯脲, Pfizer)、和 **Glucotrol[®]** / **Glucotrol XL[®]** 和 (格列吡嗪, Pfizer); 氯茴苯酸类药物, 例如 **Prandin[®]** / **NovoNorm[®]** (瑞格列奈, Novo Nordisk)、**Starlix[®]** (那格列奈, Novartis)、和 **Glufast[®]** (米格列奈, Takeda); 双胍类药物, 例如 **Glucophage[®]** / **Glucophage XR[®]** (盐酸二甲双胍, Bristol Myers Squibb) 和 **Glumetza[®]** (盐酸二甲双胍缓释片, Depomed); 噻唑烷二酮类药物; 胰淀素类似物, GLP-1 类似物或 GLP-1 激动剂 (包括 **Byetta[®]** (艾塞那肽, Amylin/Eli Lilly) 和 **Victoza[®]** (重组利拉鲁肽, Novo Nordisk)); DPP-IV 抑制剂, 包括 **Tradjenta[™]** (Eli Lilly/Boehringer Ingelheim)、**Januvia[®]** (Merck)、**Galvus[®]** (Novartis)、和 **Onglyza[®]** (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca); PTB-1B 抑制剂; 蛋白激酶抑制剂 (包括 AMP-激活的蛋白激酶抑制剂); 胰高血糖素拮抗剂、糖原合成酶激酶-3 β 抑制剂; 葡萄糖-6 磷酸酶抑制剂; 糖原磷酸化酶抑制剂; 钠葡萄糖协同转运蛋白抑制剂、和 α -葡萄糖苷酶抑制剂, 例如 **Precose[®]** / **Glucobay[®]** / **Prandase[®]** / **Glucor[®]** (阿卡波糖, Bayer) 和 **Glyset[®]** (米格列醇, Pfizer)。用于治疗血脂障碍和心血管疾病的药剂包括他汀类药物、贝特类药物和依泽替米贝。用于治疗高血压的药剂包括 α -受体阻滞剂、 β -受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、利尿剂、血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂、ACE 和中性肽链内切酶 (NEP) 双重抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂 (ARBs)、醛固酮合酶抑制剂、醛固酮受体拮抗剂、或内皮素受体拮抗剂。用于治疗肥胖症的药剂包括奥利司他 (orlistat)、苯丁胺 (phentermine)、西布曲明 (sibutramine) 和利莫那班 (rimonabant)。

[0104] 本发明的一个实施方案包括在联合治疗中与联合产品一起施用本发明的 LXR 调节剂化合物或其组合物, 所述联合产品例如 **Avandamet[®]** (盐酸二甲双胍和马来酸罗格列酮, GSK); **Avandaryl[®]** (格列美脲和马来酸罗格列酮, GSK); **Metaglip[®]** (格列吡嗪和盐酸二甲双胍, Bristol Myers Squibb); 和 **Glucovance[®]** (格列苯脲和盐酸二甲双胍, Bristol Myers Squibb)。

[0105] 在一些实施方案中, 联合治疗包括联合一种或更多种选自以下的化合物来施用至少一种本发明的化合物: 例如, β 分泌酶 (BACE1) 抑制剂; γ 分泌酶抑制剂; 淀粉样肽聚集抑制剂 (例如, ELND-005); 直接或间接表现神经保护的和/或疾病调节的物质; 抗氧化剂 (例如, 维生素 E 或银杏内酯); 抗炎物质 (例如, Cox 抑制剂, NASIDs); HMG-CoA 还原酶抑制剂 (他汀类); 乙酰胆碱酯酶抑制剂 (例如, 多奈哌齐、卡巴拉汀、他克林、加兰他敏、美金刚、他克

林);NMDA受体拮抗剂(例如,美金刚);AMPA受体激动剂;AMPA受体正调节剂、AMPAkines、单胺受体再摄取抑制剂、调节神经传递介质的浓缩和释放的物质;诱导生长激素分泌的物质(例如,伊布莫仑甲磺酸盐和卡莫瑞林);CB-1受体拮抗剂或反向激动剂;抗生素(例如,盐酸米诺环素或利福平);PDE2抑制剂、PDE4抑制剂、PDE5抑制剂、PDE9抑制剂、PDE10抑制剂抑制剂、GABAA受体反向激动剂、GABAA受体拮抗剂、烟碱受体激动剂或部分激动剂或正向调节剂、 $\alpha 4\beta 2$ 烟碱受体激动剂或部分激动剂或正向调节剂、 $\alpha 7$ 盐碱受体激动剂或部分激动剂或正向调节剂;组胺H3拮抗剂、5Ht-4激动剂或部分激动剂、5HT-6拮抗剂、 $\alpha 2$ -肾上腺素受体拮抗剂、钙拮抗剂、毒蕈碱受体M1激动剂或部分激动剂或正向调节剂、毒蕈碱受体M2拮抗剂、毒蕈碱受体M3拮抗剂、毒蕈碱受体M4拮抗剂、代谢性谷氨酸受体5正向调节剂、抗抑郁剂如西酞普兰、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林和曲唑酮;抗焦虑剂,如氯羟去甲安定和去甲羟基安定;抗精神病药物,如阿立哌唑、氯氮平、氟哌啶醇、奥氮平、奎硫平、利培酮和齐拉西酮,和以增加根据本发明的化合物的功效和/或安全性和/或减少不需要的副作用的方式以调节受体的其他物质。根据本发明的化合物还可以与用于治疗本文描述的疾病或失调的免疫疗法联合使用。

[0106] 联合治疗包括联合施用本发明的化合物与一种或更多种其他药剂、相继施用本发明的化合物与一种或更多种其他药剂、施用含有本发明的化合物与一种或更多种其他药剂的组合物、或同时施用含有本发明的化合物和含有一种或更多种其他药剂的单独组合物。

[0107] E. 示例性合成

[0108] 合成方法概述

[0109] 根据以下反应方案和实施例,利用现成的起始材料、试剂和常规合成步骤可以立即制备本发明的化合物,或其修饰物。许多反应也可以在微波条件下或使用常规加热或利用其它技术如固相试剂/清除剂或流动化学进行。在这些反应中,也可以利用变化方案,所述变化方案其自身是本领域普通技术人员已知的,但没有更详细的描述。另外,用于制备本发明的其他方法鉴于以下反应方案和实施例对于本领域普通技术人员将是显而易见的。在其中合成中间体和最终产物含有可能干扰期望的反应的潜在活性功能基团如氨基、羟基、巯基和羧酸基团的情况下,采用中间体的保护形式可能是有利的。用于保护基团的选择、引入及后续移除的方法是本领域技术人员已知的。在以下的讨论中,除非另有指示,X、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 具有以上指示的含义。以下列出在这些实验细节中使用的缩写,而其他缩写应是合成领域的技术人员已知的。另外,可以参考在以下文献中描述的合适的合成方法参考文献:March,Advanced Organic Chemistry,第3版,John Wiley&Sons,1985,Greene and Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第二版,John Wiley&Sons,1991,和Richard Larock,Comprehensive Organic Transformations,第4版,VCH publishers Inc.,1989。

[0110] 一般地,反应方案中的试剂以等摩尔量使用;然而,在特定情况中,可能期望使用过量的一种试剂以驱动反应完成。尤其是当过量试剂可以通过蒸发或萃取容易地移除时的情况下如此。用于中和反应混合物中的HCl的碱一般是以少量或大量的过量使用(1.05至5当量)。

[0111] 当提供NMR数据时,在Varian400(400MHz)或300(300MHz)上获得波谱,并报道为来自四甲基硅烷的ppm低磁场,同时表明质子数量、峰多重性和偶联常数及附带地相关氘化溶剂。

[0112] 通过利用以下色谱条件的一种或更多种获得LC-MS数据：

[0113] 方法1(10-80,2分钟)

[0114]

色谱柱	Xtimate™ C18 2.1*30mm, 3μm		
流动相	A: 水 (4 L) + TFA (1.5 mL)		
	B: 乙腈 (4 L) + TFA (0.75 mL)		
	时间(分钟)	A%	B%
	0	90	10
	0.9	20	80
	1.5	20	80
	1.51	90	10
	2	90	10
流速	1.2 mL/分钟		
波长	UV 220nm		
柱温	50℃		
MS 离子化	ESI		

[0115] 方法2(30-90,2分钟)

[0116]

色谱柱	Xtimate™ C18 2.1*30mm, 3μm		
流动相	A: 水 (4 L) + TFA (1.5 mL)		
	B: 乙腈 (4 L) + TFA (0.75 mL)		
	时间(分钟)	A%	B%
	0	70	30
	0.9	10	90
	1.5	10	90
	1.51	70	30
	2	70	30
流速	1.2 mL/分钟		
波长	UV 220nm		
柱温	50℃		
MS 离子化	ESI		

[0117] 方法3(0-60,2分钟)

[0118]

色谱柱	Xtimate™ C18 2.1*30mm, 3μm		
流动相	A: 水 (4 L) + TFA (1.5 mL)		
	B: 乙腈 (4 L) + TFA (0.75 mL)		
	时间(分钟)	A%	B%
	0	100	0
	0.9	40	60
	1.5	40	60
	1.51	100	0
	2	100	0
流速	1.2 mL/分钟		
波长	UV 220nm		
柱温	50℃		
MS 离子化	ESI		

[0119] 方法4:

[0120] HPLC系统:Waters ACQUITY;色谱柱:Waters ACQUITY CSH™ C18 1.7μM保护柱:Waters Assy.Frit, 0.2μM, 2.1mm;柱温:40℃。

[0121] 流动相A:TFA:Water(1:1000, v:v)流动相B:TFA:ACN(1:1000, v:v);流速:0.65mL/分钟;进样体积:2μL;采集时间:约1.5分钟。

[0122] 梯度程序

时间(分钟) B%

0 10

[0123] 0.8 90

1.20 90

1.21 10

[0124] 质谱仪参数

[0125] 质谱仪:Waters SQD;离子化:正离子的电喷雾电离(ESI);扫描方式(每0.2秒100–1400m/z);ES毛细管电压:3.5kv;ES锥孔电压:25v离子源温度:120℃;去溶剂温度:500℃;去溶剂气流量:氮气设置650(L/小时);锥孔气流量:氮气设置50(L/小时)。

[0126] 本发明化合物的SFC分离在以下方法下进行。

[0127] 方法A:

[0128] 仪器:Thar SFC80;色谱柱:AD250mm*30mm, 5μm;流动相:A:超临界CO₂, B:IPA (0.05%DEA), A:B=80:20, 60ml/分钟;柱温:38℃;喷嘴压力:100Bar;喷嘴温度:60℃;蒸发

器温度:20℃;调整器温度:25℃;波长:220nm。

[0129] 方法B:

[0130] 仪器:SFC MG2;色谱柱:OJ 250mm*30mm, 5μm;流动相:A:超临界CO₂, B:甲醇(0.05%DEA), A:B=90:10, 70ml/分钟;柱温:38℃;喷嘴压力:100Bar;喷嘴温度:60℃;蒸发器温度:20℃;调整器温度:25℃;波长:220nm。

[0131] 通过手性分析HPLC确定本发明化合物的手性纯度,所述手性分析HPLC在以下条件下进行:使用 Chiralcel® 或 Chiralpak® 色谱柱,使用CO₂和含有0.05%DEA的5%至40%甲醇、乙醇或异丙醇作为洗脱液。

[0132] 手性分析HPLC

[0133]

方法	详细信息
OJ-H_3_5_40_2.35ML	色谱柱: Chiralcel® OJ-H 250×4.6mm I.D., 5μm 流动相: 在 CO ₂ 中 5%至 40%的甲醇(0.05% DEA)流速:2.35mL/分钟 波长:220nm
OJ-H_3_5_40_2.5ML	色谱柱: Chiralcel® OJ-H 250×4.6mm I.D., 5μm 流动相: 在 CO ₂ 中 5%至 40%的甲醇(0.05% DEA)流速:2.5mL/分钟 波长:220nm
AS-H_3_5_40_2.35ML	色谱柱: Chiralcel® AS-H 250×4.6mm I.D., 5μm 流

[0134]

	动相: 在 CO ₂ 中 5%至 40%的甲醇(0.05% DEA)流速:2.35mL/分钟 波长:220nm
AS-H_4_5_40_2.5ML	色谱柱: Chiralpak® AS-H 250×4.6mm I.D., 5μm 流动相: 在 CO ₂ 中 5%至 40%的异丙醇(0.05% DEA)流速: 2.5mL/分钟 波长:220nm
AS-H_5_5_40_2.35ML	色谱柱: Chiralcel® AS-H 250×4.6mm I.D., 5μm 流动相: 在 CO ₂ 中 5%至 40%的乙醇(0.05% DEA)流速: 2.35mL/分钟 波长:220nm
AS-H_3_5_40_2.5ML	色谱柱: Chiralcel® AS-H 250×4.6mm I.D., 5μm 流动相: 在 CO ₂ 中 5%至 40%的甲醇(0.05% DEA)流速: 2.5mL/分钟 波长:220nm
AD-H_3_5_40_2.35ML	色谱柱: Chiralcel® AD-H 250×4.6mm I.D., 5μm 流动相: 在 CO ₂ 中 5%至 40%的甲醇(0.05% DEA)流速: 2.35mL/分钟 波长:220nm
AD-H_5_5_40_2.35ML	色谱柱: Chiralcel® AD-H 250×4.6mm I.D., 5μm 流动相: 在 CO ₂ 中 5%至 40%的乙醇(0.05% DEA)流速: 2.35mL/分钟 波长:220nm
OD-3_3_5_40_2.5ML	色谱柱: Chiralcel® OD-3 150×4.6mm I.D., 3μm 流动相: 在 CO ₂ 中 5%至 40%的甲醇(0.05% DEA)流速: 2.5mL/分钟 波长:220nm
OD-3_4_5_40_2.5ML	色谱柱: Chiralcel® OD-3 150×4.6mm I.D., 3μm 流动相: 在在 CO ₂ 中 5%至 40%的异丙醇(0.05% DEA)流速: 2.5mL/分钟 波长:220nm
OD-3_5_5_40_2.5ML	色谱柱: Chiralcel® OD-3 150×4.6mm I.D., 3μm 流动相:

[0135]

	在 CO ₂ 中 5%至 40%的乙醇(0.05% DEA)流速: 2.5mL/分钟 波长:220nm
AD-3_3_5_40_2.5ML	色谱柱: Chiralpak [®] AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm 流 动相: 在 CO ₂ 中 5%至 40%的甲醇(0.05% DEA)流 速:2.5mL/分钟 波长:220nm
AD-3_4_5_40_2.5ML	色谱柱: Chiralpak [®] AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm 流 动相: 在 CO ₂ 中 5%至 40%的异丙醇(0.05% DEA) 流速: 2.5mL/分钟 波长:220nm
AD-3_5_5_40_2.5ML	色谱柱: Chiralpak [®] AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm 流 动相: 在 CO ₂ 中 5%至 40%的乙醇(0.05% DEA) 流速: 2.5mL/分钟 波长:220nm
OD-H_3_5_40_2.35ML	色谱柱: Chiralcel [®] OD-H 250×4.6mm I.D., 5μm 流 动相: 在 CO ₂ 中 5%至 40%的甲醇(0.05% DEA)流速: 2.35mL/分钟 波长:220nm
OD-H_5_5_40_2.35ML	色谱柱: Chiralcel [®] OD-H 250×4.6mm I.D., 5μm 流 动相: 在 CO ₂ 中 5%至 40%的乙醇(0.05% DEA)流速: 2.35mL/分钟 波长:220nm

[0136] 本发明通过以下实施例的方式来说明,其中可采用以下缩写。

[0137]

缩写	含义
ACN, MeCN, CH ₃ CN	乙腈
Aq	含水的
Boc	叔丁氧基羰基或 t-丁氧羰基
盐水	饱和氯化钠水溶液

[0138]

Cbz	苄氧羰基
CeCl ₃	氯化铯
Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
CuI	碘化亚铜
DCM 或 CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
DIEA	二异丙基乙基胺
DMF	二甲基甲酰胺
DMS/Me ₂ S	二甲基硫醚
DMSO	二甲亚砜
EDCI	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
EtI	碘乙烷
Et	乙基
Et ₂ O	乙醚
Et ₃ SiH	三乙基硅烷
Et ₃ N	三乙胺
EtOAc , EA, AcOEt	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FeCl ₃	氯化铁
h, hr	小时
HATU	<i>O</i> -(7-偶氮苯并三氮唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲六氟磷酸酯
HBTU	<i>O</i> -苯并三氮唑- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲六氟磷酸盐

[0139]

HCl	氢氯酸
H ₂ O	水
H ₂ O ₂	过氧化氢
HPLC	高效液相色谱
i-BuOCOC1	异-叔丁基羰基氯化物
ICl	氯化碘
K ₂ CO ₃	碳酸钾
K ₃ PO ₄	磷酸三钾
LC-MS	液相色谱-质谱分析法
LDA	二异苯酰胺锂
LiCl	氯化锂
LiOH	氢氧化锂
MCPBA, m-CPBA	间氯过氧苯甲酸
MeOH	甲醇
MeI	碘甲烷
Me	甲基
mg	毫克
Mg ₂ SO ₄	硫酸镁(无水)
min	分钟
mL	毫升
mmol	毫摩尔
mp, m.p.	熔点

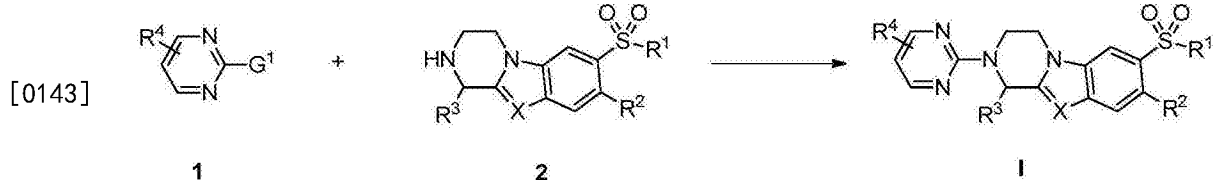
[0140]

MS	质谱分析法
MW	微波
NaBH ₄	氢化硼钠
NaBH ₃ CN	硼氰化钠
NaH	氢化钠
NaHCO ₃	碳酸氢钠
NaOH	氢氧化钠
NaOMe	甲氧基钠
Na ₂ S ₂ O ₃	硫代硫酸钠
Na ₂ S ₂ O ₅	连二硫酸钠
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
NH ₄ OH	氢氧化铵
(NH ₄) ₂ CO ₃	碳酸铵
NH ₄ Cl	氯化铵
Na ₂ CO ₃	碳酸钠
NaHCO ₃	碳酸氢钠
NaH	氢化钠
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -丁基锂
NMM	N-甲基-吗啉
NMP	N-甲基-吡咯烷-2-酮
OTf	三氟甲磺酸酯
OTs	甲苯磺酸盐

[0141]

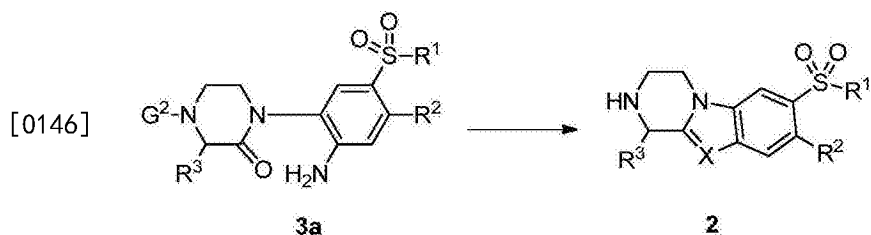
PdCl ₂ dppf	[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(ii)
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
PE	石油醚
rt	室温
sat.	饱和的
SFC	超临界流体色谱法
<i>t</i> -BuOK	叔丁醇钾
<i>t</i> -BuLi	叔丁醇锂
<i>t</i> -BuOOH	过氧化叔丁醇
TBAF	四丁基氟化铵
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
Ti(OEt) ₄	四乙醇钛
Zn	锌
Zn(CN) ₂	氰化锌

[0142] 在第一个过程中,通过S_NAr或钯催化反应物1与式2中间体的反应可以制备式I的化合物,其中G¹是Cl、Br、I、OTf或OTs。反应物1是或者市场可购得的或者可以根据文献先例从市场可购得的前体容易地制备。



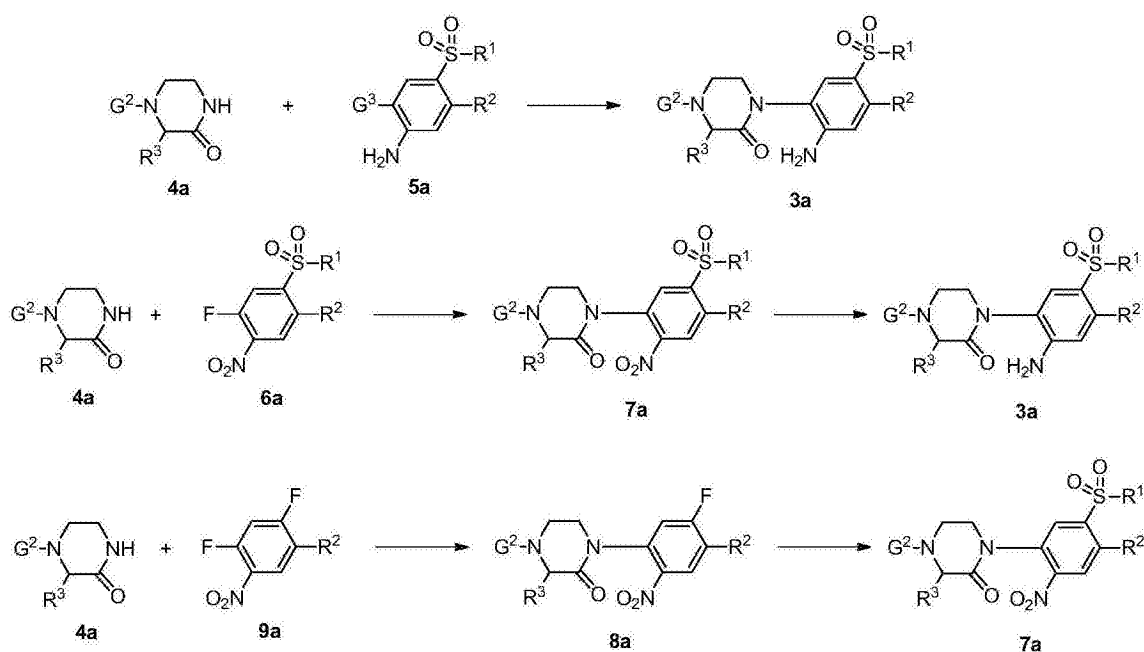
[0144] 中间体2可以通过以下描述的几种不同的方法之一制备。

[0145] 当X=N时,式2的中间体可以通过环化式3a的中间体和随后当G²不为氢时移除G²来制备。G²是胺保护基团,例如为Boc、Cbz和三氟乙酰胺等。



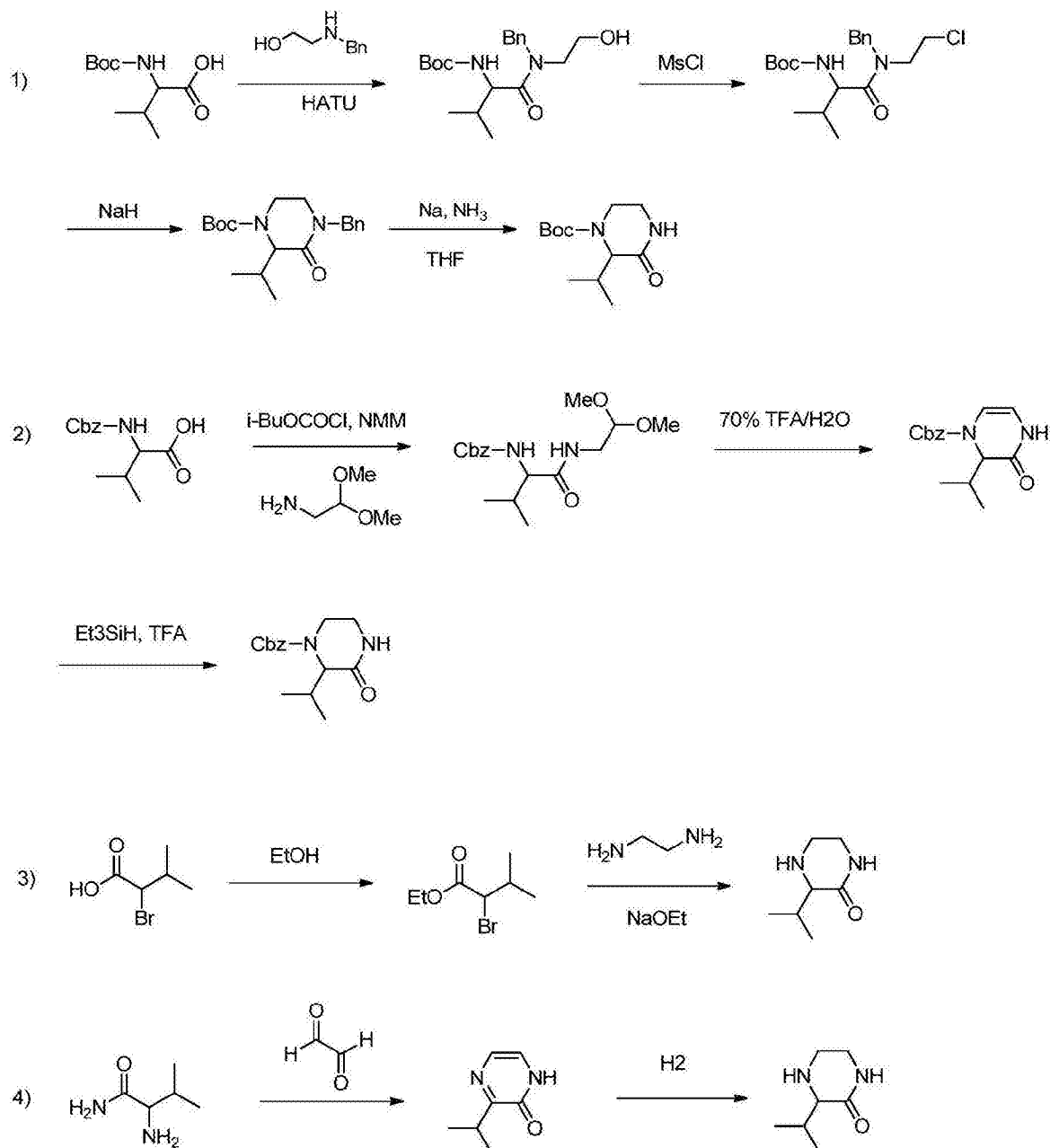
[0147] 式3a的中间体可以通过以下两种方法之一制备：1)铜调节的哌嗪酮4a与苯胺5a的偶联，其中G³是Br、I、Cl或OTf；2)4a与氟硝基苯6a之间的S_NAr反应以产生式7a的中间体，随后还原硝基。中间体7a也可以从式8a的中间体通过以下步骤制备：用烷基磺酸钠(R¹SO₂Na)或烷基硫化钠(R¹SNa)取代氟，随后氧化所产生的硫醚。而中间体8a可以从哌嗪酮4a和二氟硝基苯9a制备，后二者是市场可购得或者可以根据文献先例从市场可购得的前体容易地制备，这是本领域普通技术人员所熟知的。

[0148]

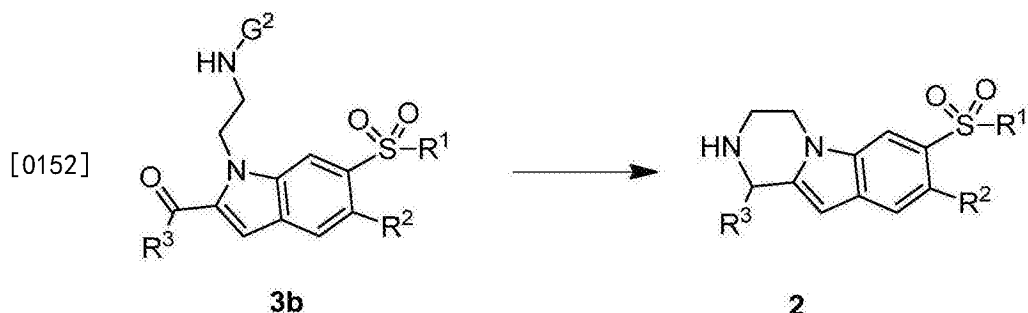


[0149] 例如，当R³=异丙基，哌嗪酮4a可以通过以下提供的方法之一制备：

[0150]

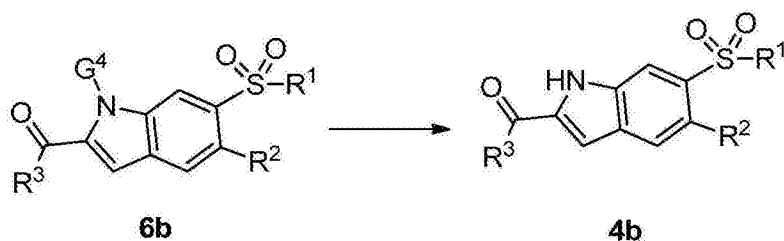
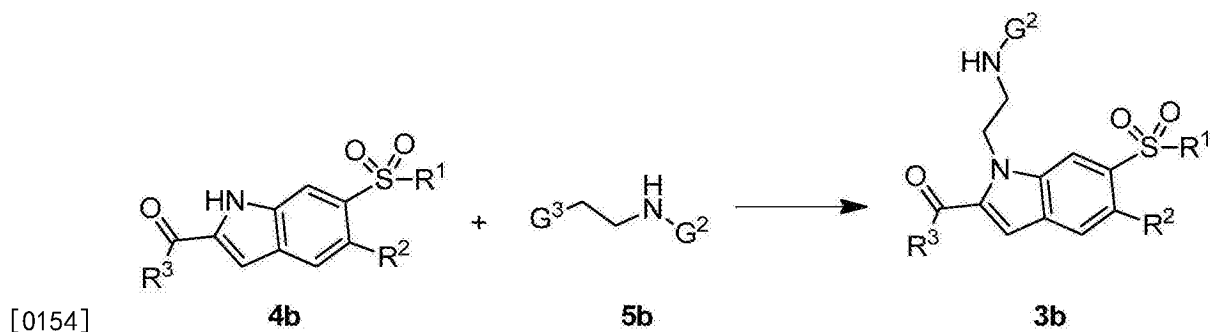


[0151] 当 $X=CH$ 时,式2的中间体可以从式3a的中间体通过 G^2 的去保护和随后的还原胺化反应来制备。 G^2 是胺保护基团,例如为Boc、Cbz和三氟乙酰胺等。



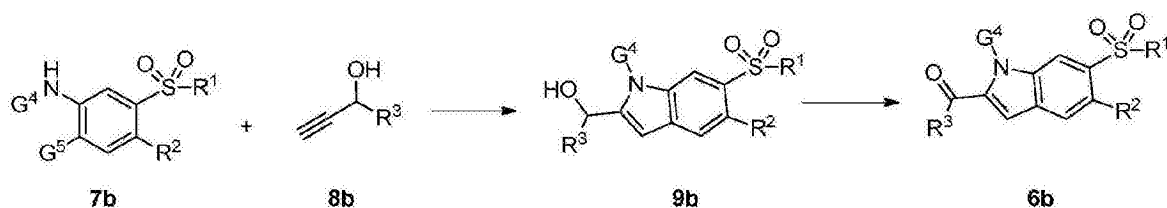
[0153] 式3b的中间体可以通过吡啶4b与市场可购得的烷基卤5b的N-烷基化反应制备,其中 G^3 是Br或I。式4b的中间体可以通过从式6b的中间体移除 G^4 来制备,其中 G^4 是甲基磺盐或

苯磺酸盐。



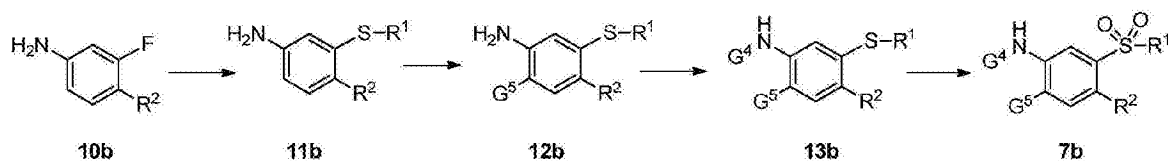
[0155] 式6b的中间体可以通过以下步骤制备:卤代芳烃7b(其中G⁵是Br或I)与炔丙醇8b之间的顺序菌头偶合反应,随后环化以产生9b的中间体,随后将醇氧化。

[0156]



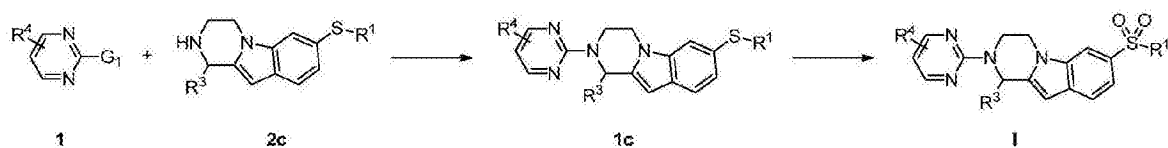
[0157] 式7b的中间体可以从市场可购得的苯胺10b通过以下转化制备:1)用烷基硫化钠R¹SNa取代氟(产生11b);2)卤化反应(产生12b);3)保护苯胺(产生13b);4)氧化硫化物(产生7b)。

[0158]

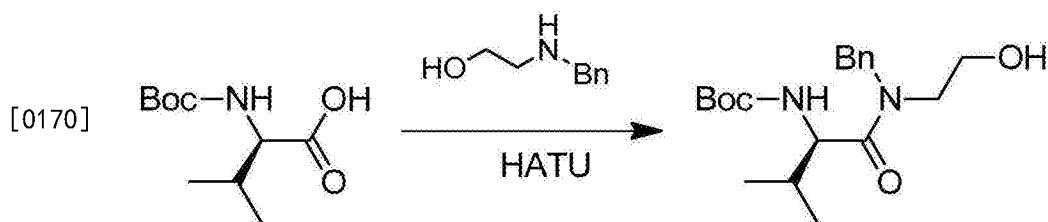


[0159] 在第二过程中,式1的化合物可以通过氧化式1c的中间体中的硫醚基团来制备,其中R¹=烷基、R²=H、X=C。而中间体1c可以由反应物1与式2c的中间体通过S_NAr或钯催化反应的偶联制备。

[0160]

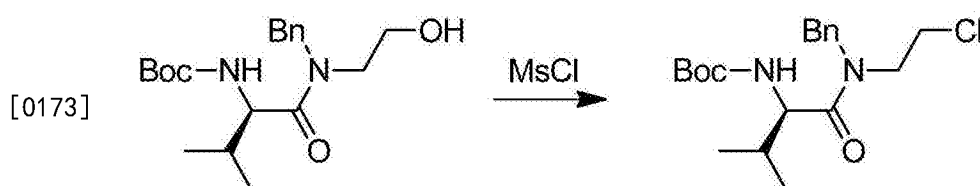


[0161] 中间体2c可以根据以下方案制备。



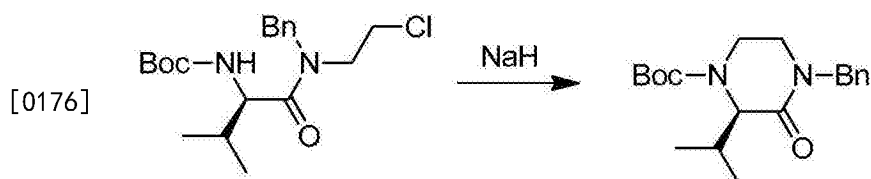
[0171] 在 N_2 中,将2-(苯甲基氨基)乙醇(1.3g,8.80毫摩尔)、HATU(5.30g,13.8毫摩尔)和 Et_3N (2.80g,27.6毫摩尔)加至(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基丁酸(2.0g,9.20毫摩尔)的 CH_2Cl_2 (40mL)溶液中。在室温搅拌该混合物过夜。将水(20mL)加入混合物并用 $EtOAc$ 萃取($3 \times 30mL$)。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤,浓缩,然后通过硅胶柱层析纯化以提供为白色固体的(R)-(1-(苯甲基(2-羟乙基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.80g,88%产出率)。LC-MS m/z 351.2 $[M+H]^+$ 。

[0172] 步骤2



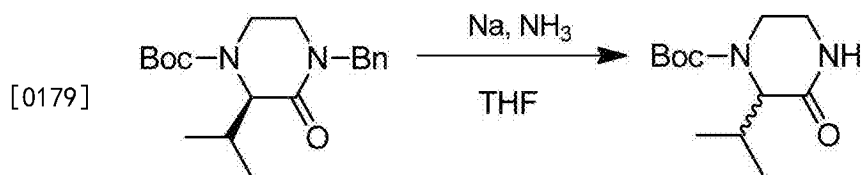
[0174] 在 $-10^\circ C$,在 N_2 中,将 Et_3N (1.60g,16毫摩尔)和 $MsCl$ (1.40g,12.0毫摩尔)逐滴加至(R)-(1-(苯甲基(2-羟乙基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.80g,8.0毫摩尔)的 CH_2Cl_2 (20mL)溶液。在室温搅拌该混合物过夜。水(20mL)急冷混合物并用 CH_2Cl_2 萃取($3 \times 20mL$)。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤,浓缩以提供为黄色固体的(R)-(1-(苯甲基(2-氯乙基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.0g,100%产出率),将该黄色固体用于下一步骤而不用进一步纯化。LC-MS m/z 369.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR($CDCl_3$ 400MHz): δ 7.37-7.28(m,3H),7.22-7.20(m,2H),5.27-5.18(m,1H),4.93-4.86(m,1H),4.64-4.39(m,2H),3.85-3.66(m,2H),3.61-3.39(m,2H),2.03-1.97(m,1H),1.45(s,9H),0.98(d, $J=6.8Hz$,3H),0.93(d, $J=6.8Hz$,3H)。

[0175] 步骤3



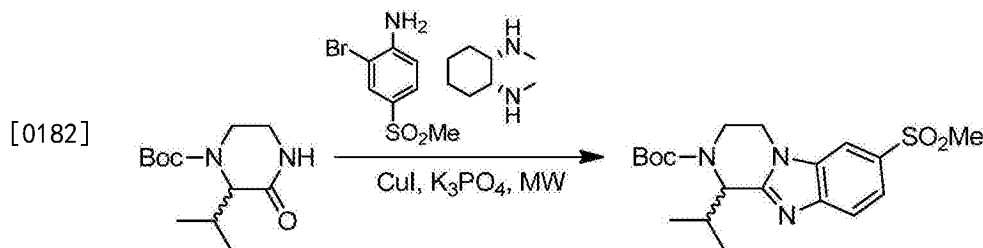
[0177] 在 $0^\circ C$,在 N_2 中,将 NaH (1.0g,27.0毫摩尔,60%的矿物油溶液)加至(R)-(1-(苯甲基(2-氯乙基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.0g,5.40毫摩尔)的DMF(30mL)溶液。在室温搅拌混合物2小时。用水(20mL)急冷混合物并用 $EtOAc$ 萃取($3 \times 20mL$)。用盐水(20mL)洗涤合并的有机层,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤,浓缩,然后通过柱层析纯化以提供为白色固体的(R)-4-苯甲基-2-异丙基-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.13g,63%产出率)。LC-MS m/z 277.1 $[M-56+H]^+$ 。 1H NMR($CDCl_3$ 400MHz): δ 7.38-7.29(m,3H),7.29-7.22(m,2H),5.02-4.86(m,1H),4.49-4.39(m,1H),4.31-4.06(m,2H),3.41-3.18(m,3H),2.42-2.31(m,1H),1.46(s,9H),1.12(d, $J=6.8Hz$,3H),1.00(d, $J=6.8Hz$,3H)。

[0178] 步骤4



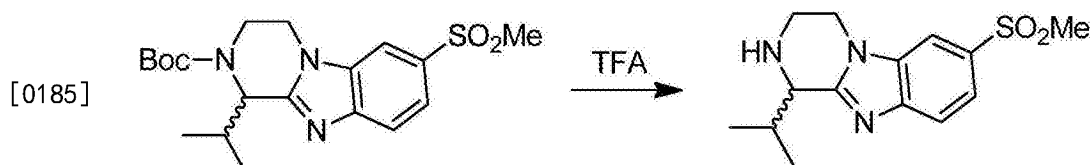
[0180] 在 -78°C ，用 NH_3 (气体)向含有THF(10mL)的三颈烧瓶中鼓泡5分钟。然后在 -78°C 下将Na(300mg, 13.0毫摩尔)缓慢地加至混合物。搅拌30分钟后，在 -78°C 下逐滴加入(R)-4-苯甲基-2-异丙基-3-氧代吡嗪-1-羧酸叔丁酯(700mg, 2.11毫摩尔)。在 -78°C 下搅拌混合物30分钟。用 NH_4Cl 饱和水溶液(10mL)急冷混合物并用EtOAc萃取($3 \times 10\text{mL}$)。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层，在无水 Na_2SO_4 上干燥，过滤，浓缩，然后用石油醚/EtOAc(1/1)通过制备TLC纯化以提供为白色固体的2-异丙基-3-氧代吡嗪-1-羧酸叔丁酯(300mg, 59%产出率)。发现该产物是外消旋混合物。没有研究外消旋的原因。LC-MS m/z 187.1 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$, 265.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H NMR(CDCl_3 400MHz): δ 6.29(s, 1H), 4.55-3.99(m, 2H), 3.51-3.36(m, 1H), 3.32-3.12(m, 2H), 2.34-2.29(m, 1H), 1.46(s, 9H), 1.09(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.99(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H).

[0181] 步骤5



[0183] 将2-溴代-4-(甲磺酰基)苯胺(207mg, 0.83毫摩尔)、(1R, 2S)-N1, N2-二甲基环己烷-1, 2-二胺(12.0mg, 0.08毫摩尔)、 $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (660mg, 2.48毫摩尔)和CuI(16mg, 0.08毫摩尔)加至2-异丙基-3-氧代吡嗪-1-羧酸叔丁酯(200mg, 0.83毫摩尔)的NMP(3mL)溶液。在 150°C 下，在微波炉中将混合物搅拌1小时。用水(10mL)稀释混合物并用EtOAc萃取($3 \times 10\text{mL}$)。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层，在无水 Na_2SO_4 上干燥，过滤，浓缩，然后用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (35/1)通过制备TLC纯化以提供为白色固体的1-异丙基-7-(甲磺酰基)-3, 4-二氢苯并[4, 5]咪唑[1, 2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(110mg, 34%产出率)。LC-MS m/z 394.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR(CDCl_3 400MHz): δ 7.94(s, 1H), 7.83-7.76(m, 2H), 5.35-5.17(m, 1H), 4.73-4.42(m, 1H), 4.22-4.12(m, 1H), 4.11-3.99(m, 1H), 3.53-3.37(m, 1H), 3.03(s, 3H), 2.38-2.27(m, 1H), 1.42(s, 9H), 1.19(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.97(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

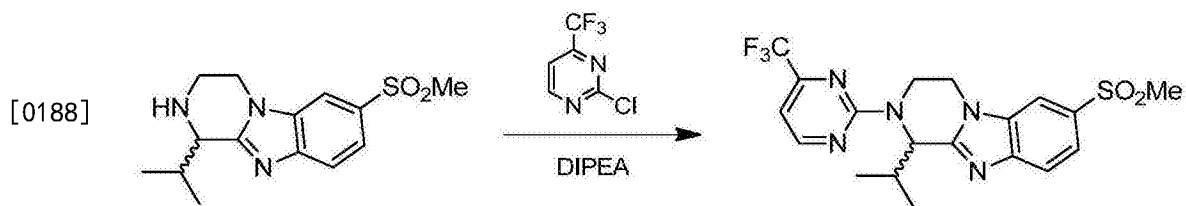
[0184] 步骤6



[0186] 在 N_2 中，将TFA(0.3mL)加至1-异丙基-7-(甲磺酰基)-3, 4-二氢苯并[4, 5]咪唑[1, 2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸叔丁酯(20mg, 0.05毫摩尔)的 CH_2Cl_2 (1mL)溶液。在室温将混合物搅拌1小时。浓缩混合物以提供为黄色固体的1-异丙基-7-(甲磺酰基)-1, 2, 3, 4-四氢苯并[4, 5]

咪唑[1,2-a]吡嗪(20mg,TFA盐,100%产出率),该固体用于下一步骤而不用进一步纯化。

[0187] 步骤7



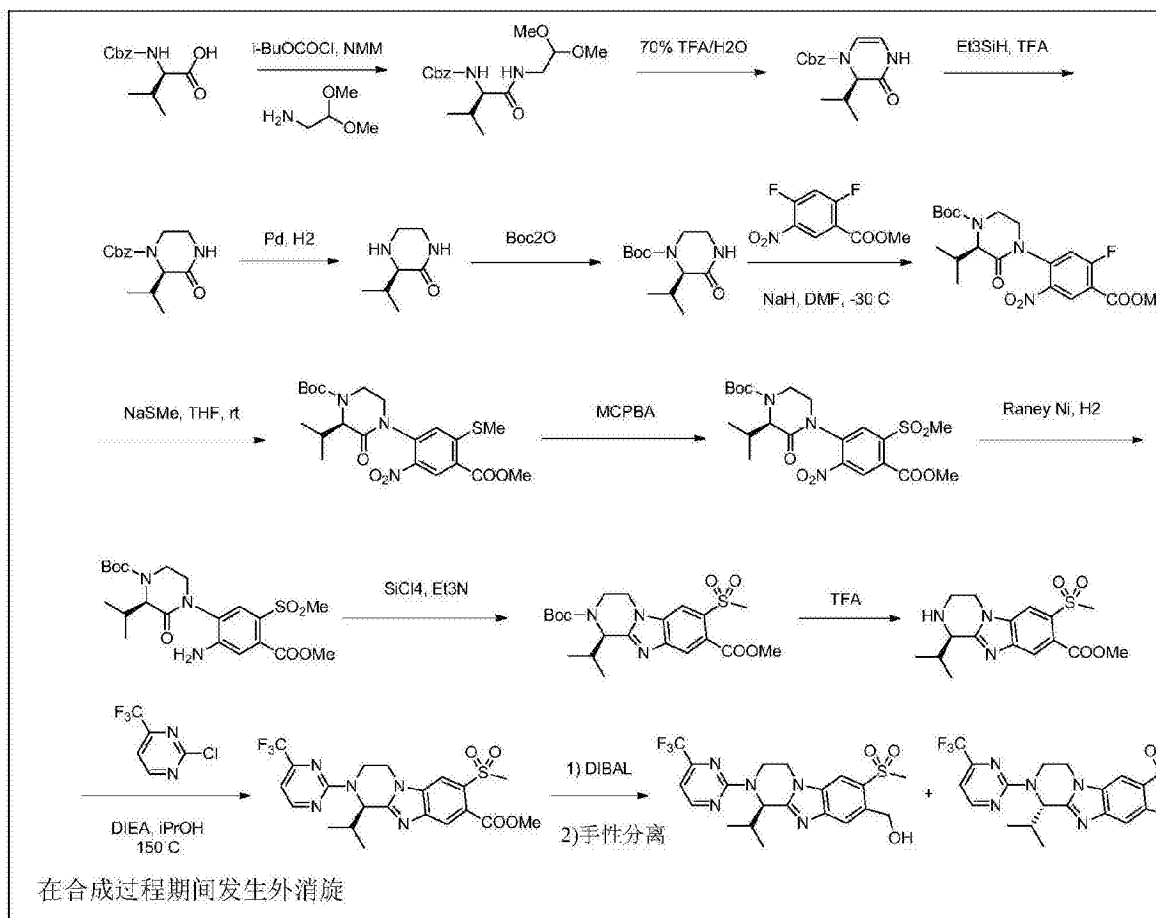
[0189] 在N₂中,将2-氯代-4-(三氟甲基)嘧啶(19mg,0.10毫摩尔)和DIEA(20mg,0.15毫摩尔)加至1-异丙基-7-(甲磺酰基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪(15mg,0.05毫摩尔)的DMSO(3mL)溶液在100℃搅拌混合物2小时。加水(10mL)并用EtOAc萃取(3×10mL)混合物。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤,浓缩,然后通过制备TLC纯化以提供为白色固体的1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪(5.10mg,23%产出率)。LC-MS m/z440.2[MH]⁺。¹H NMR (CDCl₃400MHz):δ8.58(d,J=4.8Hz,1H),8.01(d,J=0.8Hz,1H),7.90-7.81(m,2H),6.89(d,J=4.8Hz,1H),6.12(d,J=8.0Hz,1H),5.39(dd,J=4.0and14.0Hz,1H),4.34-4.30(m,1H),4.23-4.16(m,1H),3.83-3.75(m,1H),3.09(s,3H),2.55-2.49(m,1H),1.33(d,J=6.8Hz,3H),1.09(d,J=6.8Hz,3H)。

[0190] 实施例2

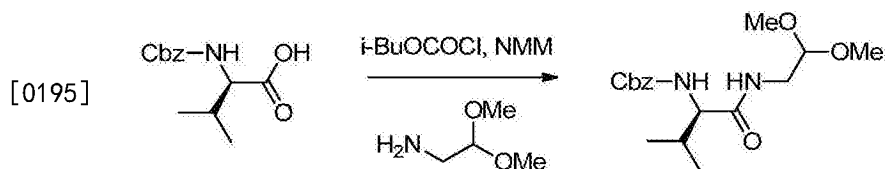
[0191] (R)-(1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪-8-基)甲醇和

[0192] (S)-(1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪-8-基)甲醇

[0193]



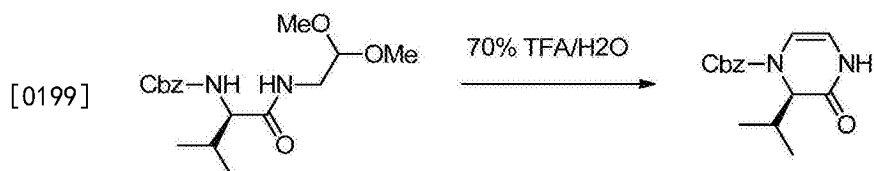
[0194] 步骤1



[0196] 将Cbz-D-缬氨酸(500g, 1.99mol)和N-甲基吗啉(201.8, 1.99mol)的无水THF(8L)溶液冷却至 -15°C 并在搅拌下逐滴加入氯甲酸异丁酯(299g, 2.19mol)。30分钟后, 缓慢加入1-氨基-2,2-二甲氧基乙烷(209.5, 1.99mol)的THF(1L)溶液并将温度在 -15°C 维持2小时。用盐水(2L)洗涤反应混合物, 然后浓缩有机相以除去THF。用EtOAc(4L)稀释残渣, 用1N的HCl水溶液($2 \times 2\text{L}$)、 NaHCO_3 饱和水溶液(2L)和 Na_2CO_3 饱和水溶液(2L)和盐水洗涤残渣。在 Na_2SO_4 上干燥后, 在减压下除去有机溶剂以提供为白色固体的(R)-(1-((2,2-二甲氧基乙基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸苯甲酯(670g, 产出率99.5%), 所述固体用于下一步骤而不用进一步纯化。LC-MS m/z 360.9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

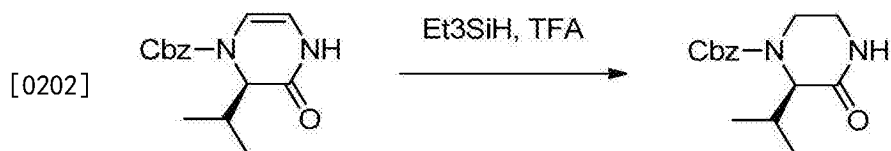
[0197] ^1H NMR(CD_3OD 300MHz): δ 7.35–7.30(m, 5H), 5.08(s, 2H), 4.45–4.35(m, 1H), 3.95–3.85(m, 1H), 3.34–3.25(m, 8H), 2.10–1.90(m, 1H), 0.94–0.91(m, 6H)。

[0198] 步骤2



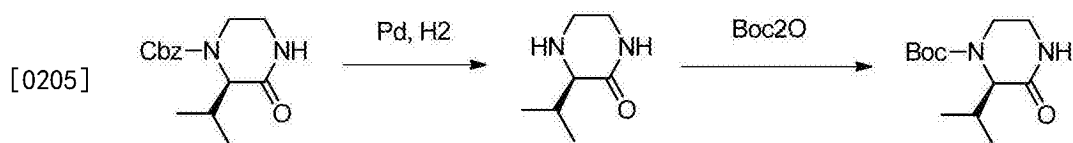
[0200] 将(R)-(1-((2,2-二甲氧乙基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基甲酸苯甲酯(335g, 0.99mol)分批加至经冷却的TFA-H₂O(温度<5℃, V_{TFA}/V_{H2O}=7/3, 2L), 在室温搅拌溶液12小时。将该溶液缓慢地加入搅拌冷却的Na₂CO₃饱和水溶液(2.5L)以保持pH>8。用EtOAc(5×2L)萃取混合物。用盐水(2L)洗涤合并的有机层, 在无水Na₂SO₄上干燥, 过滤并在真空中蒸发以产生为白色固体的(R)-2-异丙基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-1(2H)-羧酸苯甲酯(259g, 95.4%), 所述白色固体用于下一步骤而不用进一步纯化。LC-MS m/z 274.9[M+H]⁺. ¹H NMR(CD₃OD 300MHz): δ 7.36-7.34(m, 5H), 6.33-6.30(m, 1H), 5.79-5.68(m, 1H), 5.26-5.13(m, 2H), 4.38-4.29(m, 1H), 2.01-1.96(m, 1H), 1.00-0.84(m, 6H)。

[0201] 步骤3



[0203] 在室温下, 将Et₃SiH(424g, 3.65mol)和TFA(665g, 5.8mol)加至(R)-2-异丙基-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-1(2H)-羧酸苯甲酯(400g, 1.46mol)的DCE(2L)搅拌溶液。在回流下搅拌反应36小时。冷却至室温后, 将溶液浓缩以除去溶剂。用EtOAc(2L)稀释残渣, 然后缓慢加至搅拌冷却的NaHCO₃饱和水溶液(2L)以确保pH>8。用EtOAc(2×2.5L)萃取混合物。用盐水(2L)洗涤合并的有机层, 在无水Na₂SO₄上干燥, 过滤并浓缩以产生(R)-2-异丙基-3-氧代吡嗪-1-羧酸苯甲酯(402g, 产出率99.75%), 其用于下一步骤而不用进一步纯化。LC-MS m/z 276.9[M+H]⁺. ¹H NMR(DMSO-d₆ 400MHz): δ 7.93(s, 1H), 7.39-7.31(m, 5H), 5.09(s, 2H), 4.06-4.01(m, 1H), 3.99-3.92(m, 1H), 3.23-3.14(m, 3H), 2.20-2.12(m, 1H), 0.96-0.94(m, 3H), 0.85(d, J=6.0Hz, 3H)。

[0204] 步骤4



[0206] 将Pd/C(干燥, w/w 15%, 5g)加至含有(R)-2-异丙基-3-氧代吡嗪-1-羧酸苯甲酯(50g, 0.181mol)的MeOH(800mL)溶液的1L圆底烧瓶。在室温, 在H₂中搅拌该混合物过夜。当TLC和LC-MS显示起始材料消耗完时, 将(Boc)₂O(76.74g, 0.352mol)加至反应混合物, 并在室温下搅拌混合物过夜直至消耗完中间体(R)-3-异丙基吡嗪-2-酮。将混合物过滤并在真空中浓缩。通过硅胶柱层析纯化残渣(用石油:EtOAc=3:1洗脱)以产生为白色固体的(R)-2-异丙基-3-氧代吡嗪-1-羧酸叔丁酯(26g, 产出率61%)。

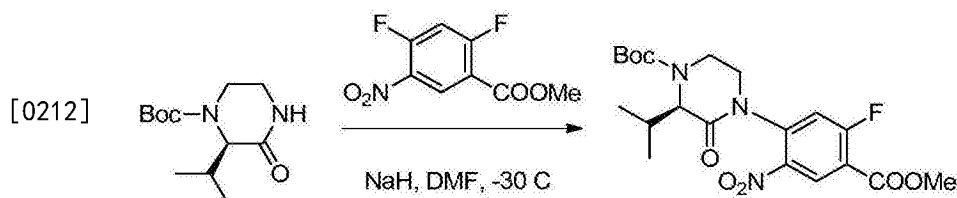
[0207] 对于(R)-3-异丙基吡嗪-2-酮:

[0208] LC-MS m/z 143.2[M+H]⁺. ¹H NMR(HCl salt, CD₃OD 400MHz): δ 3.95(d, J=3.6Hz, 1H), 3.65-3.39(m, 4H), 2.63-2.54(m, 1H), 1.15(d, J=6.8Hz, 3H), 1.09(d, J=7.2Hz, 3H)。

[0209] 对于(R)-2-异丙基-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯:

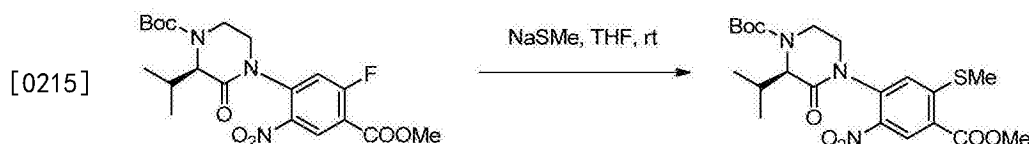
[0210] LC-MS m/z 186.9 $[M-56+H]^+$. 1H NMR(DMSO- d_6 400MHz): δ 7.93(s, 1H), 4.02-3.82(m, 2H), 3.17-3.15(m, 3H), 2.16(s, 1H), 1.41(s, 9H), 0.98(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.89(d, $J=6.4$ Hz, 3H).

[0211] 步骤5



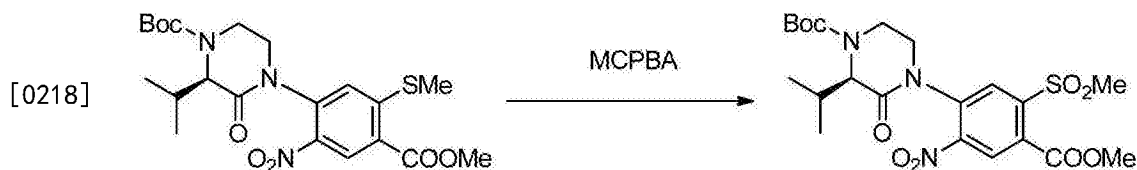
[0213] 在 N_2 气环境下,将NaH(8.8g, 0.22mol, 60%的矿物油溶液, 1.1eq)在 $-10^\circ C$ 下分批加至含有(R)-2-异丙基-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(26.66g, 0.11mol)的DMF(300mL)溶液的1L三颈烧瓶。在 $-10^\circ C$ 搅拌混合物30分钟。然后在 $-20^\circ C$ 下10分钟内将混合物逐滴加至含有2,4-二氟代-5-硝基苯甲酸甲酯(26.3, 0.121mol, 1.1eq)的DMF(200mL)溶液的1L三颈烧瓶。加入后,将产生的混合物在 $-20^\circ C$ 和 $-30^\circ C$ 之间搅拌另外10分钟。用 NH_4Cl 饱和水溶液(200mL)和随后用水(800mL)急冷反应。用EtOAc($3 \times 1L$)萃取水层。用水($3 \times 1L$)和盐水洗涤合并的有机层,并在无水 Na_2SO_4 上干燥。将混合物过滤并将滤液在真空下蒸发。通过硅胶柱层析,用石油醚:EtOAc=8:1至4:1洗脱来纯化残渣以产生为黄色固体的(R)-4-(5-氟代-4-(甲氧羰基)-2-硝基苯基)-2-异丙基-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(32g, 66.3%产出率)。LC-MS MS(ESI) m/z 384.1 $[M-56+H]^+$, 462.1 $[M+Na]^+$. 1H NMR($CDCl_3$ 300MHz): δ 8.63(d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.16(d, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.61-4.30(m, 2H), 3.97-3.89(m, 4H), 3.62-3.48(m, 2H), 2.40-2.34(m, 1H), 1.49(s, 9H), 1.08(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.01(d, $J=6.9$ Hz, 3H).

[0214] 步骤6



[0216] 将NaSMe(14.3g, 0.204毫摩尔, 3eq.)加至含有(R)-4-(5-氟代-4-(甲氧羰基)-2-硝基苯基)-2-异丙基-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯的1L圆底烧瓶。在室温搅拌混合物1小时。加水(500mL)并在真空下浓缩混合物以除去THF。用EtOAc($3 \times 800mL$)萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,并在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤并在真空下浓缩以产生为黄色固体的(R)-2-异丙基-4-(4-甲氧羰基)-5-(甲硫基)-2-硝基苯基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(31.9g, 100%产出率)。该残渣不用进一步纯化而直接用于下一步骤。LC-MS MS(ESI) m/z 412.1 $[M-56+H]^+$, 490.2 $[M+Na]^+$.

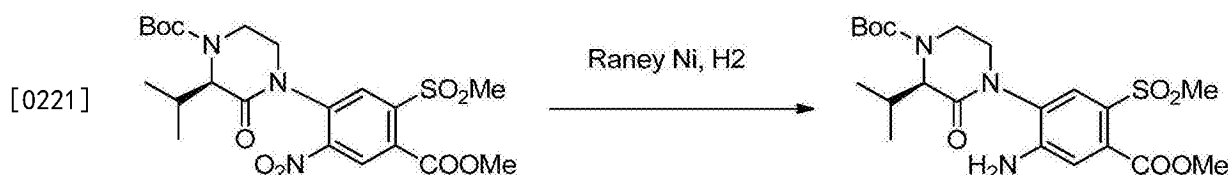
[0217] 步骤7



[0219] 将m-CPBA(84.6g, 0.49毫摩尔, 2.5eq)加至含有(R)-2-异丙基-4-(4-甲氧羰基)-

5-(甲硫基)-2-硝基苯基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(粗品91.7g,0.196mol)的CH₂Cl₂(1L)溶液的2L圆底烧瓶。在室温搅拌该混合物过夜。将饱和的Na₂S₂O₃溶液缓慢加入以急冷反应。用CH₂Cl₂(4×3L)萃取混合物。依次用Na₂S₂O₃溶液(500mL)、NaHCO₃溶液(500mL)和盐水洗涤合并的有机层,在Na₂SO₄上干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱层析,用二氯甲烷洗脱纯化残渣以产生为黄色固体的(R)-2-异丙基-4-(4-甲氧羰基)-5-(甲磺酰基)-2-硝基苯基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(83.7g,85.4%产出率)。LC-MS MS(ESI)m/z444.0[M+56+H]⁺, 522.1[M+Na]⁺. ¹H NMR(CDCl₃300MHz):δ8.29(s,1H),8.12(s,1H),4.61-4.17(m,2H),4.00-3.94(m,4H),3.70-3.60(m,1H),3.51-3.43(m,4H),2.39-2.32(m,1H),1.50(s,9H),1.07(d,J=6.9Hz,3H),1.01(d,J=6.9Hz,3H).

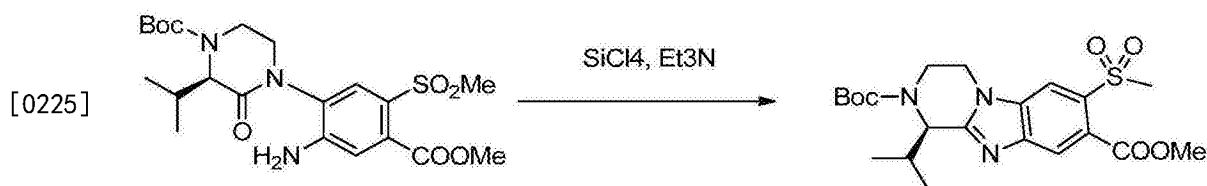
[0220] 步骤8



[0222] 将雷尼镍(在H₂O中,4g)加至含有(R)-2-异丙基-4-(4-甲氧羰基)-5-(甲磺酰基)-2-硝基苯基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(26.3g,0.0526mol)的THF(200mL)和甲醇(200mL)溶液的1L圆底烧瓶。在室温,在H₂下(30Psi)搅拌该混合物过夜。将混合物过滤并在真空下浓缩以产生为黄色固体的(R)-4-(2-氨基-4-(甲氧羰基)-5-(甲磺酰基)苯基)-2-异丙基-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(24.7g,100%产出率)。该残渣不用进一步纯化而直接用于下一步骤。

[0223] LC-MS MS(ESI)m/z414.0[M+56+H]⁺,492.0[M+Na]⁺. ¹H NMR(CDCl₃300MHz):δ7.77(brs,1H),7.04(s,1H),4.68-4.45(m,1H),4.45-4.38(m,2H),3.92(s,3H),3.70-3.58(m,1H),3.58-3.41(m,1H),3.30(s,3H),2.49-2.25(m,1H),1.50(s,9H),1.12(d,J=6.9Hz,3H),1.05(d,J=6.9Hz,3H).

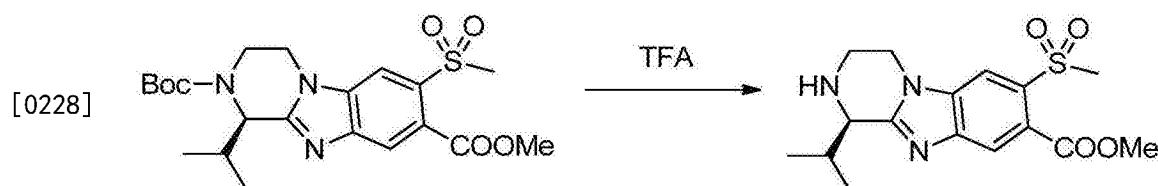
[0224] 步骤9



[0226] 将Et₃N(64.5g,0.638mol,12eq.)和SiCl₄(27.1g,0.160mol,3eq.)加至含有(R)-4-(2-氨基-4-(甲氧羰基)-5-(甲磺酰基)苯基)-2-异丙基-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(25g,0.0532mol)的二氯甲烷(500mL)溶液的1L圆底烧瓶。在室温搅拌该混合物过夜。在0℃,将混合物缓慢地逐滴加至NaHCO₃水溶液(54.1g于1L水中,0.644mol,12.1eq.)并调节至pH=8。将混合物过滤并用二氯甲烷(3×600mL)萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,然后在无水Na₂SO₄上干燥。将混合物过滤并在真空下浓缩以产生残渣。通过硅胶柱层析,用石油醚:EtOAc=2:1洗脱来纯化残渣以产生为淡黄色固体的(R)-8-甲基-1-异丙基-7-(甲磺酰基)-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪-2,8(1H)-二羧酸2-叔丁酯。手性分析HPLC:在15分钟色谱分析中t_R=9.03分钟(方法:OD-3_3_5_40_2.5ML)。LC-MS MS(ESI)m/z452.2[M+H]⁺. ¹H NMR(CD₃OD400MHz):δ8.31(s,1H),8.01(s,1H),5.30-5.18(m,1H),4.70-4.52(m,1H),4.47

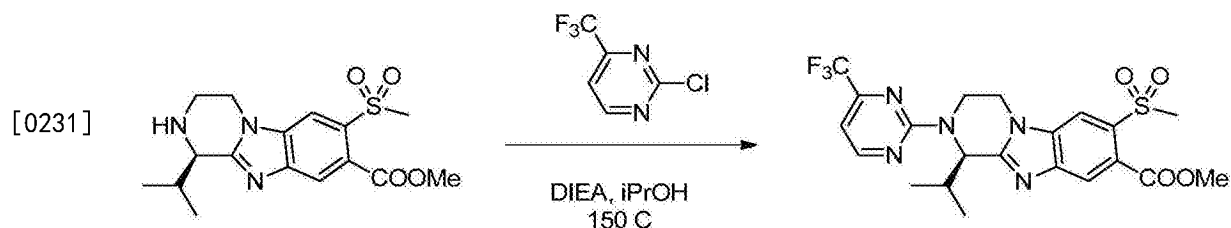
(dd, $J=3.2$ and 12.4 Hz, 1H), 4.18(dt, $J=5.2$ and 11.6 Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 3.70–3.52(m, 1H), 3.44(s, 3H), 2.50–2.38(m, 1H), 1.53(s, 9H), 1.25(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.06(d, $J=6.8$ Hz, 3H).

[0227] 步骤10



[0229] 在室温下2分钟内将TFA(4mL)逐滴加至含有(R)-1-异丙基-7-(甲磺酰基)-3,4-二氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪-2,8(1H)-二羧酸-2-叔丁基-8-甲基酯的DCM(20mL)的溶液。TLC显示起始材料完全消耗。在30℃真空中除去溶剂,然后加入DCM(10mL)。用NaHCO₃的饱和水溶液中和混合物至pH=7。用DCM(3×20mL)萃取混合物,然后将合并的有机层在无水Na₂SO₄上干燥,过滤并在真空下浓缩以提供为白色固体的(R)-1-异丙基-7-(甲磺酰基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪-8-羧酸甲酯(1.5g, 96.4% 产出率)。LC-MS m/z 351.9[M+H]⁺, 374.0[M+Na]⁺. ¹H NMR(CDCl₃300MHz): δ 8.15(s, 1H), 8.07(s, 1H), 4.26–4.05(m, 3H), 3.97(s, 3H), 3.63–3.50(m, 1H), 3.44(s, 3H), 3.32–3.16(m, 1H), 2.85–2.66(m, 1H), 1.16(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.88(d, $J=6.6$ Hz, 3H).

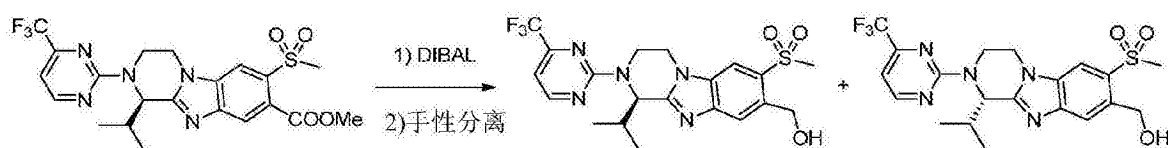
[0230] 步骤11



[0232] 将(R)-1-异丙基-7-(甲磺酰基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪-8-羧酸甲酯(0.9g, 2.56毫摩尔)、2-氯代-4-(三氟甲基)嘧啶(1.0g, 5.1毫摩尔, 2eq.)和DIEA(1.0g, 7.7毫摩尔, 3eq.)的混合物在微波炉中在150℃下搅拌2小时。TLC显示起始材料完全地消耗(PE:EtOAc=3:1)。在40℃真空下除去溶剂,通过硅胶柱层析,用PE/EtOAc=6/1洗脱来纯化残渣以产生为白色固体的(R)-1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪-8-羧酸甲酯。LC-MS m/z 498.1[M+H]⁺. ¹H NMR(CDCl₃300MHz): δ 8.52(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 8.06(s, 1H), 6.83(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 6.06(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.39–5.28(m, 1H), 4.33–4.24(m, 1H), 4.20–4.12(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.77–3.65(m, 1H), 3.39(s, 3H), 2.52–2.38(m, 1H), 1.25(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.02(d, $J=6.6$ Hz, 3H).

[0233] 步骤12

[0234]



[0235] 在-78℃下,将DIBAL-H(1M于甲苯中,10.4mL,10.4毫摩尔,4eq.)加至(R)-1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪-8-羧酸甲酯的DCM(15mL)溶液。在-78℃搅拌混合物2小时。加NH₄Cl的饱和水溶液(25mL)并将混合物过滤。用DCM(3×20mL)萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶柱层析,用DCM/MeOH=30/1洗脱来纯化残渣以产生为白色固体的部分外消旋混合物(1.1g,91.6%产率)。将外消旋混合物通过SFC分离在手性色谱柱上纯化以产生为白色固体的(R)-(1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪-8-基)甲醇(同分异构体1)(0.65g,54.1%产出率)和为白色固体的(S)-(1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪-8-基)甲醇(同分异构体2)(0.15g,12.5%产出率)。

[0236] 同分异构体1:(R)-(1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪-8-基)甲醇:

[0237] 手性分析HPLC:在15分钟色谱分析中 t_R =8.768分钟(方法:AD-H_5_5_40_2.35ML).LC-MS m/z 470.1[M+H]⁺.¹H NMR(CDCl₃400MHz): δ 8.58(d,J=4.8Hz,1H),8.13(s,1H),7.89(s,1H),6.89(d,J=4.8Hz,1H),6.12(d,J=8.0Hz,1H),5.40-5.36(m,1H),5.06-5.03(m,2H),4.35-4.31(m,1H),4.21-4.16(m,1H),3.82-3.76(m,1H),3.23(s,3H),3.09(t,J=6.8Hz,1H),2.52-2.50(m,1H),1.32(d,J=6.8Hz,3H),1.08(d,J=6.8Hz,3H).¹H NMR(CD₃OD400MHz): δ 8.69(d,J=4.8Hz,1H),8.22(s,1H),7.94(s,1H),7.02(d,J=4.8Hz,1H),6.05(d,J=8.0Hz,1H),5.34(d,J=10.0Hz,1H),5.10(s,2H),4.50(dd,J₁=12.0Hz,J₂=3.6Hz,1H),4.22(td,J₁=12.0Hz,J₂=5.2Hz,1H),3.88(dddd,J₁=14.4Hz,J₂=10.0Hz,J₃=4.4Hz,1H),3.26(s,3H),2.60-2.52(m,1H),1.28(d,J=6.8Hz,3H),1.06(d,J=6.8Hz,3H).

[0238] 通过以下步骤将同分异构体1重结晶为结晶固体。

[0239] 将(R)-(1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪-8-基)甲醇(470mg)溶解于EtOAc(3.0mL),随后缓慢加入己烷(ca.5mL),直至溶液变浑浊。加入数滴EtOAc以引起浑浊消失。可以将溶液置于室温直至晶体形成。通过过滤收集结晶固体,熔点188-189℃。

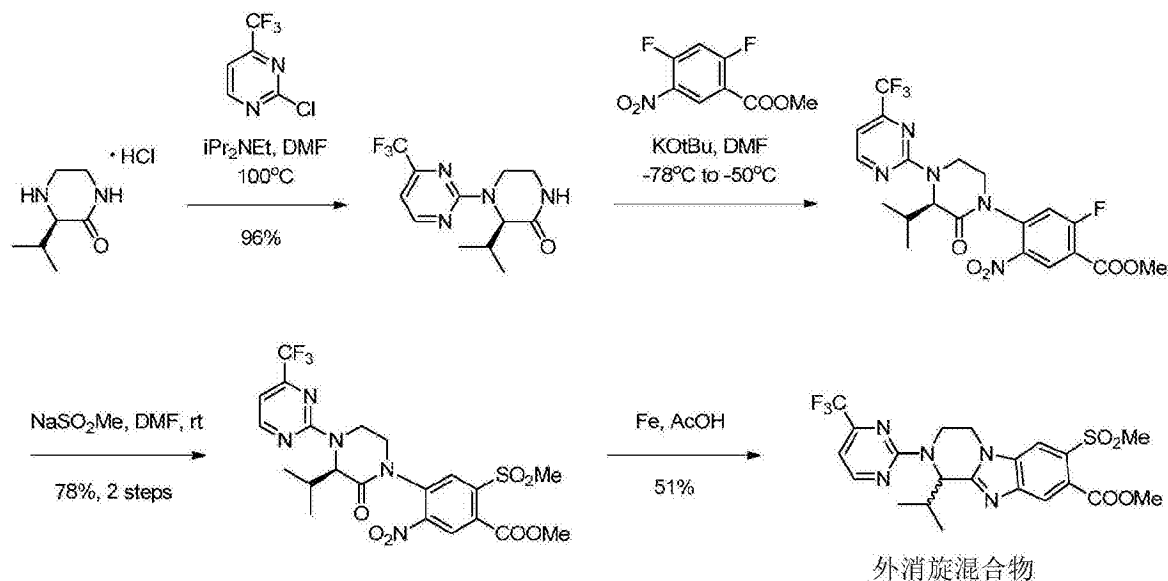
[0240] 同分异构体2:(S)-(1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪-8-基)甲醇:

[0241] 手性分析HPLC:在15分钟色谱分析中 t_R =7.780分钟(方法:AD-H_5_5_40_2.35ML).LC-MS m/z 470.1[M+H]⁺.¹H NMR(CDCl₃400MHz): δ 8.58(d,J=5.2Hz,1H),8.12(s,1H),7.88(s,1H),6.89(d,J=4.8Hz,1H),6.11(d,J=8.0Hz,1H),5.40-5.35(m,1H),5.04-5.00(m,2H),4.34-4.31(m,1H),4.21-4.16(m,1H),3.82-3.75(m,1H),3.22(s,3H),2.52-2.50(m,1H),1.31(d,J=6.8Hz,3H),1.08(d,J=6.8Hz,3H).

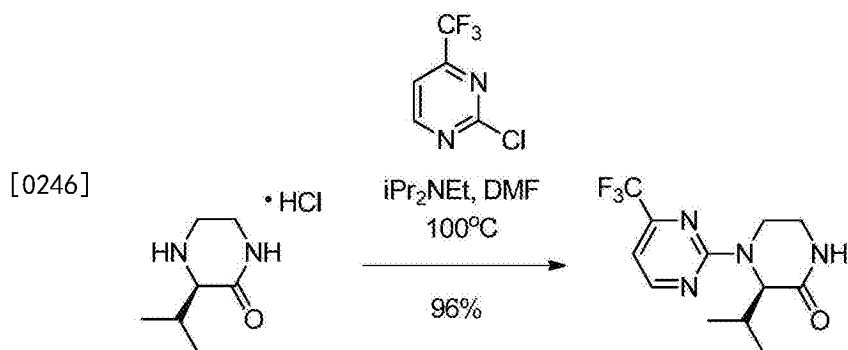
[0242] 替代地,通过以下方法制备1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪-8-羧酸甲酯。

[0243] (外消旋)-1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪-8-羧酸甲酯

[0244]



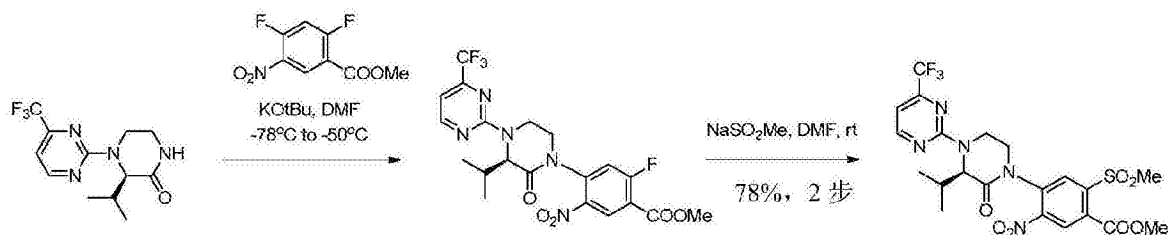
[0245] 步骤1



[0247] 将2-氯代-4-(三氟甲基)嘧啶(3.47g, 19.00毫摩尔)的DMF(2mL)溶液加至盐酸(R)-3-异丙基哌嗪-2-酮(2.61g, 14.62毫摩尔)和*i*Pr₂NEt(7.60mL, 43.86毫摩尔)的DMF(20mL)溶液。在100℃, 在N₂中搅拌产生的溶液3小时, 此时通过LC-MS认为反应已完成。加入NH₄Cl的饱和水溶液(30mL)以急冷反应, 随后加入EtOAc(30mL)。分离EtOAc层并用EtOAc萃取水层(3×20mL)。合并EtOAc层, 用Na₂SO₄干燥并蒸发以产生几乎纯的粗制品。在二氧化硅小柱上利用ISCO FCC以100%EtOAc洗脱纯化, 产生为略橙色的稠油状的(R)-3-异丙基-4-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)吡嗪-2酮(96%)。LC-MS *m/z* 289.17[M+H]⁺. ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ8.52(d, *J*=4.8Hz, 1H), 6.82(d, *J*=4.4Hz, 1H), 6.56(br, 1H), 5.20(d, *J*=6.8Hz, 1H), 4.83-4.77(m, 1H), 3.55-3.37(m, 3H), 2.49-2.41(m, 1H), 1.15(d, *J*=6.8Hz, 3H), 1.04(d, *J*=6.8Hz, 3H)。

[0248] 步骤2和步骤3

[0249]

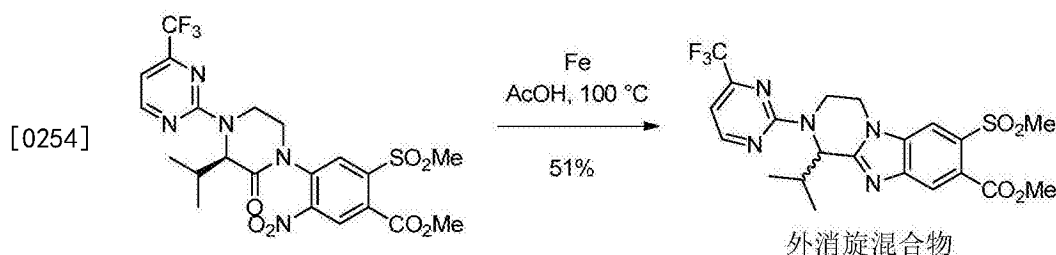


[0250] 在0℃下,将2M KOtBu的THF溶液(2.14mL,4.28毫摩尔)逐滴加至(R)-3-异丙基-4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-酮(986mg,3.42毫摩尔)的DMF(5mL)溶液。在0℃,搅拌反应1小时,然后冷却至-78℃。在分液瓶中,将2,4-二氟代-5-硝基苯甲酸甲酯(928mg,4.28毫摩尔)在DMF(15mL)中的溶液冷却至-78℃。在-78℃下,通过插管将上述阴离子溶液加至该溶液,5分钟内加完。反应允许回温至-50℃并在该温度下搅拌2小时。加入NH₄Cl的饱和水溶液(20mL)以急冷反应,随后加入EtOAc(30mL)。分离EtOAc层并用EtOAc萃取水层(3×15mL)。合并EtOAc层,干燥并蒸发以得到(R)-2-氟代-4-(3-异丙基-2-氧代-4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-硝基苯甲酸甲酯的粗品,其不用进一步纯化而直接用于下一步骤。

[0251] LC-MS m/z 486.20[M+H]⁺.

[0252] 在室温下,将NaSO₂Me(1.05g,10.30毫摩尔)一次性加至上述(R)-2-氟代-4-(3-异丙基-2-氧代-4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-5-硝基苯甲酸甲酯粗品的DMF(15mL)溶液。搅拌3小时后,通过LC-MS分析认反应完全。加水(100mL)并在滤除固体材料前将混合物剧烈搅拌20分钟。将20%EtOAc的正己烷溶液加至该固体材料并将混合物剧烈搅拌10分钟。收集EtOAc/正己烷的滤液,并蒸发以产生1.45g为灰白色固体的(R)-4-(3-异丙基-2-氧代-4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-(甲磺酰基)-5-硝基苯甲酸甲酯(78%,以2步骤计)。LC-MS m/z 546.27[M+H]⁺. ¹H NMR(CDCl₃,400MHz): δ 8.59(d,J=4.4Hz,1H),8.32(s,1H),8.14(s,1H),6.92(d,J=5.2Hz,1H),5.32(d,J=6.8Hz,1H),5.04-5.00(m,1H),4.12-4.02(m,1H),4.03(s,3H),3.88-3.80(m,2H),3.44(s,3H),2.55-2.50(m,1H),1.15(d,J=6.8Hz,3H),1.06(d,J=6.8Hz,3H).

[0253] 步骤4



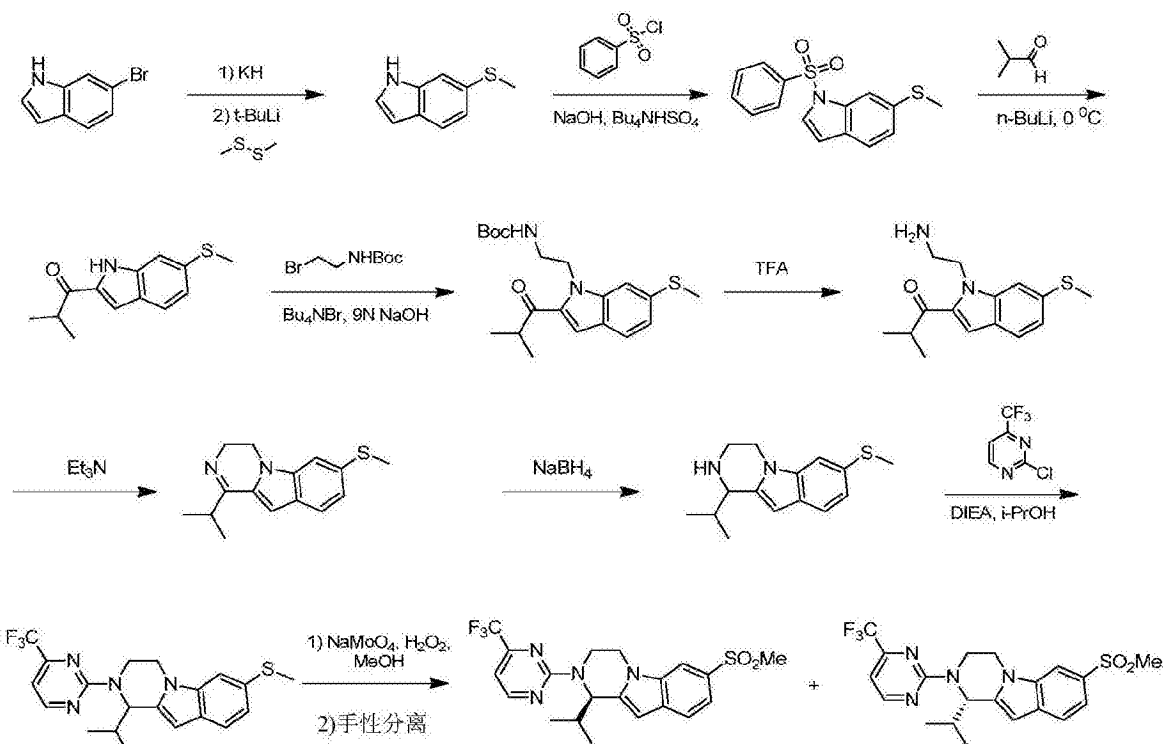
[0255] 将铁粉(445mg,7.97毫摩尔)加至(R)-4-(3-异丙基-2-氧代-4-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-2-(甲磺酰基)-5-硝基苯甲酸甲酯(1.45g,2.66毫摩尔)的冰醋酸(17mL)溶液。加热混合物至100℃。5分钟后,悬浮的铁溶解进溶液。在100℃搅拌混合物48小时,此时将烧瓶冷却至室温然后将内容物倒入冰块。用EtOAc(2×75mL)萃取混合物,然后用水(2×50mL)洗涤合并的有机层,然后用盐水(50mL)洗涤。在MgSO₄上干燥溶液,通过棉花过滤,并在真空下浓缩。在二氧化硅小柱上纯化残渣(0%EtOAc的正己烷溶液,然后50%EtOAc的正己烷溶液),得到680mg为外消旋混合物的1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)

嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑[1,2-a]吡嗪-8-羧酸甲酯(51%)。LC-MSm/z 498.32(M+H)⁺. ¹H NMR(CDC1₃, 400MHz): δ 8.58(d, J=4.8Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.12(s, 1H), 6.90(d, J=4.8Hz, 1H), 6.13(d, J=8.4Hz, 1H), 5.39(dd, J=4.8Hz, 14.4Hz, 1H), 4.35(ddd, J=1.2Hz, 4.4Hz, 12.0Hz, 1H), 4.21(dt, J=4.8Hz, 12.0Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 3.78(ddd, J=4.4Hz, 11.6Hz, 14.4Hz, 1H), 3.45(s, 3H), 2.48(sept, J=7.2Hz, 1H), 1.32(d, J=6.4Hz, 3H), 1.08(d, J=6.8Hz, 3H).

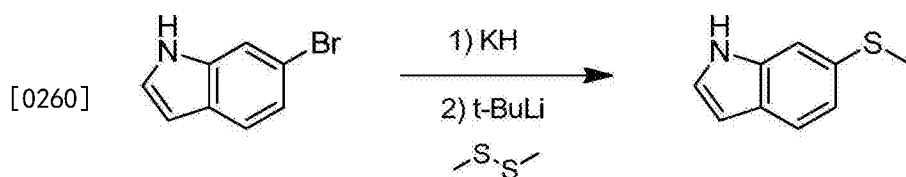
[0256] 实施例3

[0257] (R)-1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[1,2-a]吡啶和(S)-1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[1,2-a]吡啶

[0258]



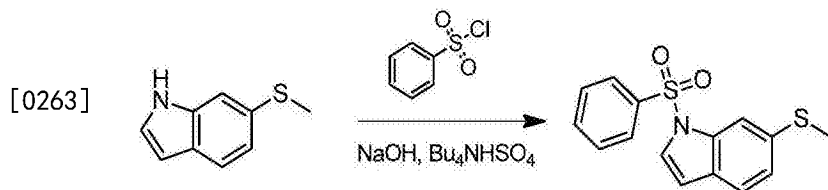
[0259] 步骤1:



[0261] 将KH(6.80g, 51.00毫摩尔, 矿物油中30重量%)加至0℃的6-溴代-1H-吡啶(5g, 25.50毫摩尔)的无水THF(60mL)溶液。搅拌30分钟后,将混合物冷却至-78℃并在氮气中加入t-BuLi(39.23mL, 51.0毫摩尔, 1.3M)。30分钟后,将1,2-二甲基二硫(4.80g, 51.0毫摩尔)加至混合物。在-78℃下搅拌反应混合物1小时,并在-78℃下用NH₄Cl的饱和水溶液(30mL)缓慢急冷,用1N磷酸水溶液调节pH=7,然后用EtOAc(50mL X3)萃取。在无水Na₂SO₄上干燥合并的有机层,过滤,浓缩并通过硅胶柱层析纯化,用(石油醚/EtOAc 10:1)洗脱,得到为灰色固体的6-(甲硫基)-1H-吡啶(3.9g, 93.67%产出率)。LC-MS MS(ESI)m/z 164.1[M+H]⁺. ¹H

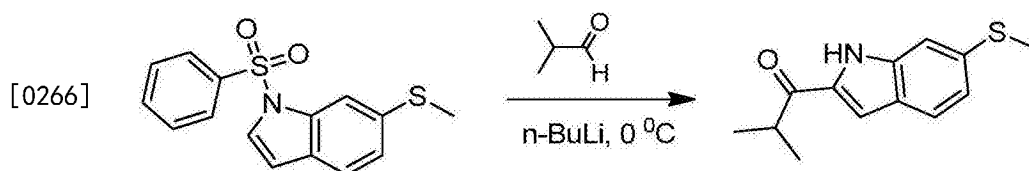
NMR(CDCl₃400MHz): δ 8.14(brs,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.37(s,1H),7.18-7.11(m,1H),6.56-6.51(m,1H),2.52(s,3H).

[0262] 步骤2:



[0264] 将氯化苯磺酰(1.29g,7.36毫摩尔)加至6-(甲硫基)-1H-吲哚(1g,6.13毫摩尔)、NaOH(4.90g,122.6毫摩尔)和Bu₄NHSO₄(207.8mg,0.613毫摩尔)的二氯甲烷(20mL)溶液。在室温搅拌该混合物过夜。用水(30mL)急冷混合物并用CH₂Cl₂萃取(30mL×3)。在无水Na₂SO₄上干燥合并的有机层,过滤,浓缩并通过硅胶柱层析纯化,用(石油醚/EtOAc10:1)洗脱,得到为白色固体的6-(甲硫基)-1-(苯磺酰)-1H-吲哚(1.1g,59.18%产出率)。LC-MS MS(ESI) m/z304.0[M+H]⁺. ¹H NMR(CDCl₃400MHz): δ 7.93-7.75(m,3H),7.58-7.41(m,5H),7.17(dd,J₁=8.0Hz,J₂=1.6Hz,1H),6.63-6.60(m,1H),2.53(s,3H).

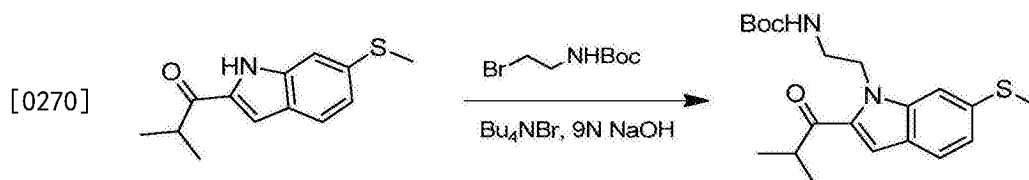
[0265] 步骤3:



[0267] 将n-BuLi(5.86mL,14.65毫摩尔,2.5M)加至氮气中的6-(甲硫基)-1-(苯磺酰)-1H-吲哚(890mg,2.93毫摩尔)的无水THF(10mL)溶液。搅拌30分钟后,加入异丁醛(1.05g,14.65毫摩尔)。在0℃下搅拌反应混合物1小时,并在0℃下用NH₄Cl的饱和水溶液(10mL)急冷,然后用EtOAc(20mL×3)萃取。在无水硫酸钠上干燥合并的有机层,过滤,浓缩并通过硅胶柱层析纯化,用(石油醚/EtOAc20:1)洗脱,得到为无色油状的2-甲基-1-(6-(甲硫基)-1H-吲哚-2-基)丙酮(440mg,64.28%产出率)。

[0268] LC-MS MS(ESI)m/z234.1[M+H]⁺. ¹H NMR(CDCl₃400MHz): δ 8.86(brs,1H),7.52(d,J=8.4Hz,1H),7.19(s,1H),7.14-7.11(m,1H),7.01(dd,J₁=8.4Hz,J₂=1.6,1H),3.42-3.38(m,1H),2.47(s,3H),1.20(d,J=6.8Hz,6H).

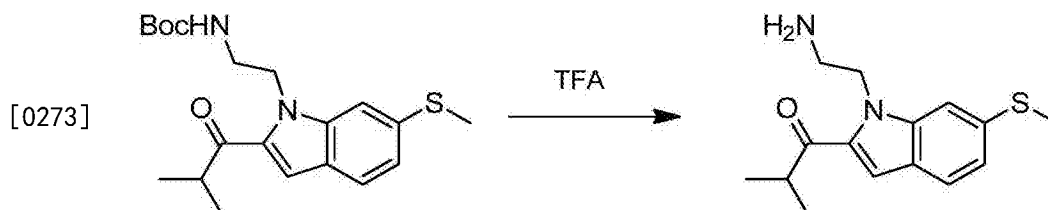
[0269] 步骤4:



[0271] 将2-溴乙基氨基甲酸叔丁酯(2.87g,12.85毫摩尔)加至2-甲基-1-(6-(甲硫基)-1H-吲哚-2-基)丙酮(600mg,2.57毫摩尔)和Bu₄NBr(4.12g,12.85毫摩尔)的9N NaOH(10mL,经冷却的)溶液。在室温搅拌混合物72小时。在0℃下用水(20mL)急冷混合物并用EtOAc萃取(20×3mL)。在无水Na₂SO₄上干燥合并的有机层,过滤,浓缩并通过硅胶柱层析纯化,用(石油醚/EtOAc10:1)洗脱,得到为无色油状的(2-(2-异丁酰)-6-(甲硫基)-1H-吲哚-1-基乙基)

氨基甲酸叔丁酯(200mg, 20.66%产出率)。LC-MS MS(ESI) m/z 321.1[M-56+H]⁺, 277.1[M-100+H]⁺. ¹H NMR(CDC1₃400MHz): δ 7.57(d, J=8.4Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.10(d, J=8.4Hz, 1H), 4.80(brs, 1H), 4.62(t, J=6.4Hz, 2H), 3.58-3.42(m, 3H), 2.58(s, 3H), 1.38(s, 9H), 1.24(d, J=6.8Hz, 6H).

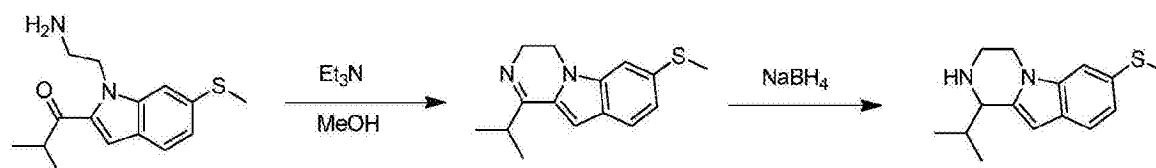
[0272] 步骤5:



[0274] 将TFA(1mL)加至0℃的(2-(2-异丁酰基-6-(甲硫基)-1H-吲哚-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(200mg, 0.53毫摩尔)的CH₂Cl₂(9mL)溶液。在室温搅拌混合物1小时。浓缩混合物(T < 25℃), 用水(5mL)处理, 用NaHCO₃的饱和水溶液调节至pH=11, 并用EtOAc(20mL×3)萃取。在无水Na₂SO₄上干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩以得到为无色油状的1-(1-(2-氨基乙基)-6-(甲硫基)-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙酮(210mg, 100%产出率)。LC-MS MS(ESI) m/z 258.8[M-18+H]⁺。

[0275] 步骤6:

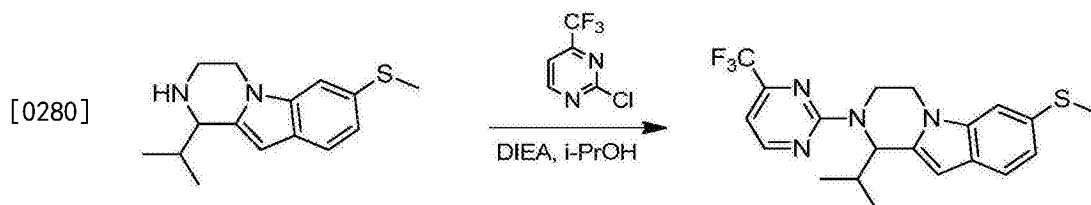
[0276]



[0277] 将Et₃N(219.3mg, 2.172毫摩尔)加至1-(1-(2-氨基乙基)-6-(甲硫基)-1H-吲哚-2-基)-2-甲基丙酮(200mg, 0.724毫摩尔)的MeOH(5mL)溶液。在60℃下搅拌反应混合物1小时。加入NaBH₄(82.53mg, 2.172毫摩尔)。在60℃下搅拌反应混合物1小时。将混合物浓缩, 用水(10mL)处理并用EtOAc(20mL×3)萃取。在无水Na₂SO₄上干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩并通过对硅胶制备TLC纯化, 用(石油醚/EtOAc1:1)洗脱, 得到为无色油状的1-异丙基-7-(甲硫基)-1,2,3,4-四氢吡嗪[1,2-a]吲哚(80mg, 42.46%产出率, 0℃下储存)。

[0278] 1-异丙基-7-甲硫基-3,4-二氢-吡嗪[1,2-a]吲哚的LC-MS MS(ESI) m/z 259.1[M+H]⁺的LC-MS。1-异丙基-7-(甲硫基)-1,2,3,4-四氢吡嗪[1,2-a]吲哚的LC-MSMS(ESI) m/z 261.2[M+H]⁺的LC-MS. ¹H NMR(CDC1₃400MHz): δ 7.41(d, J=8.4Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 7.05(dd, J₁=8.4Hz, J₂=1.6Hz, 1H), 6.12(s, 1H), 4.02-3.97(m, 2H), 3.86-3.80(m, 1H), 3.46-3.42(m, 1H), 3.16-3.10(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.32-2.27(m, 1H), 1.09(d, J=6.8Hz, 3H), 0.86(d, J=6.8Hz, 3H).

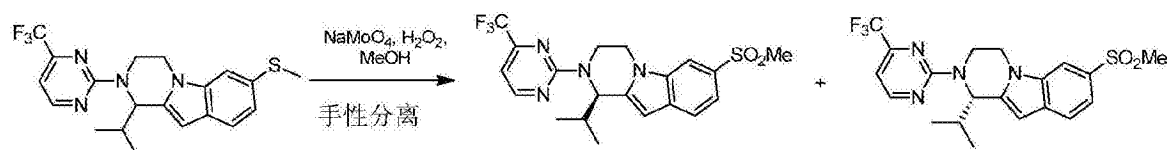
[0279] 步骤7:



[0281] 将2-氯代-4-(三氟甲基)嘧啶(105mg, 0.58毫摩尔)和DIEA(185mg, 0.96毫摩尔)加至1-异丙基-7-(甲硫基)-1,2,3,4-四氢吡嗪[1,2-a]吡啶(50mg, 0.19毫摩尔)的ⁱPrOH (2mL)溶液。在100℃搅拌混合物4小时。在真空下浓缩混合物并通过制备TLC来纯化残渣, 得到为黄色油状的1-异丙基-7-(甲硫基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢吡嗪[1,2-a]吡啶(45mg, 57.7%产出率)。LC-MS MS(ESI)_{m/z}407.1[M+H]⁺。

[0282] 步骤8:

[0283]



[0284] 在0℃下, 将NaMoO₄·2H₂O(61mg, 0.33毫摩尔)和30% H₂O₂(67mg, 0.55毫摩尔)加至1-异丙基-7-(甲硫基)-1,2,3,4-四氢吡嗪[1,2-a]吡啶(45mg, 0.11毫摩尔)的MeOH(1mL)溶液。在室温搅拌该混合物2小时。加入饱和的Na₂S₂O₃(5mL)并在真空下浓缩混合物。用EtOAc (3×10mL)萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 在无水Na₂SO₄上干燥, 过滤并在真空下浓缩。通过制备TLC和手性柱上的SFC分离来纯化残渣, 得到为白色固体的同分异构体1 (20.10mg, 46.6%产出率)和为白色固体的同分异构体2(20.30mg, 47.1%产出率)。

[0285] 同分异构体1: 手性分析HPLC: 在15分钟色谱分析中_{t_R}=6.64分钟(Method: AD-H_5_5_40_2.35ML)。LC-MS MS(ESI)_{m/z}439.0[M+H]⁺. ¹H NMR(CD₃OD300MHz): δ 8.63(d, J=4.8Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.69(d, J=8.4Hz, 1H), 7.57(dd, J=1.5and8.4Hz, 1H), 6.94(d, J=4.8Hz, 1H), 6.50(s, 1H), 5.88(d, J=8.4Hz, 1H), 5.11-5.07(m, 1H), 4.45-4.38(m, 1H), 4.05(dt, J=4.8and11.4Hz, 1H), 3.91-3.83(m, 1H), 3.11(s, 3H), 2.35-2.27(m, 1H), 1.14(d, J=6.6Hz, 3H), 1.01(d, J=6.6Hz, 3H)。

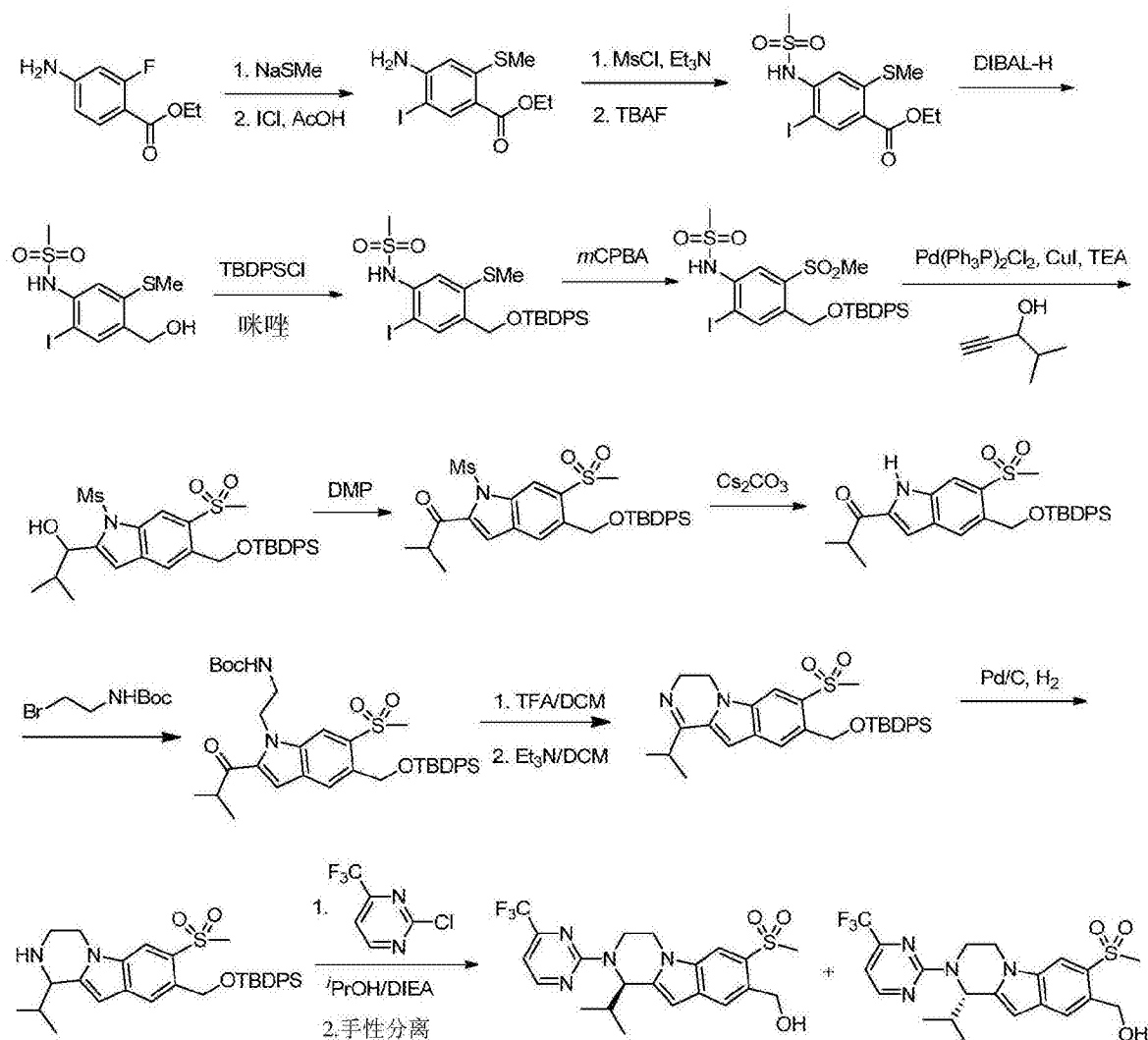
[0286] 同分异构体2: 手性分析HPLC: 在15分钟色谱分析中_{t_R}=7.37分钟(Method: AD-H_5_5_40_2.35ML)。LC-MS MS(ESI)_{m/z}439.0[M+H]⁺, 461.0[M+Na]⁺. ¹H NMR(CD₃OD300MHz): δ 8.63(d, J=4.5Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.68(d, J=8.4Hz, 1H), 7.57(dd, J=1.5and8.4Hz, 1H), 6.94(d, J=4.8Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 5.87(d, J=8.1Hz, 1H), 5.10-5.06(m, 1H), 4.44-4.37(m, 1H), 4.03(dt, J=4.8and11.4Hz, 1H), 3.90-3.80(m, 1H), 3.11(s, 3H), 2.34-2.26(m, 1H), 1.14(d, J=6.6Hz, 3H), 1.00(d, J=6.6Hz, 3H)。

[0287] 实施例4

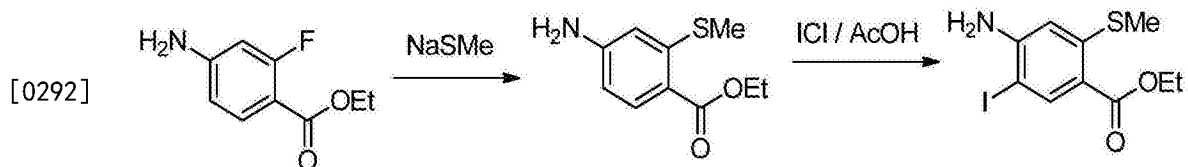
[0288] (R)-(1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇和

[0289] (S)-(1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢苯并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇

[0290]



[0291] 步骤1:



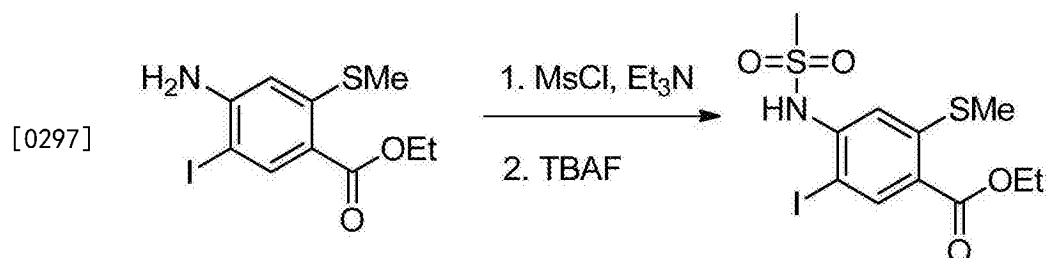
[0293] 将NaSMe(9.17g,131毫摩尔)加至4-氨基-2-氟代苯甲酸乙酯(12g,65.5毫摩尔)的DMF(100mL)溶液,在60℃搅拌混合物20小时。冷却至室温后,用水稀释反应,然后用EtOAc(3×100mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,在无水Na₂SO₄上干燥,过滤并在真空下浓缩,得到4-氨基-2-甲硫基苯甲酸乙酯。

[0294] 在40分钟内,将ICl/AcOH溶液(1M,72mL,72毫摩尔)逐滴加至预热到60℃的4-氨基-2-甲硫基苯甲酸乙酯(65毫摩尔)的醋酸(150mL)溶液,并将温度在60℃维持3小时。冷却至室温后,用EtOAc(500mL)稀释反应,用5%Na₂S₂O₃溶液(3×100mL)和盐水(200mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶柱层析纯化粗制品(0-20%EtOAc/己烷),得到4-氨基-5-碘代-2-(甲硫基)苯甲酸乙酯(13.67g,53%产出率)。

[0295] 对于4-氨基-2-(甲硫基)苯甲酸乙酯:LC-MS m/z212[M+H]⁺。对于4-氨基-5-碘代-

2-(甲硫基)苯甲酸乙酯:LC-MS m/z 338 $[M+H]^+$. 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 8.29(s, 1H), 6.47(s, 1H), 4.49(br s, 2H), 4.31(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.38(s, 3H), 1.37(t, $J=7.2$ Hz, 3H).

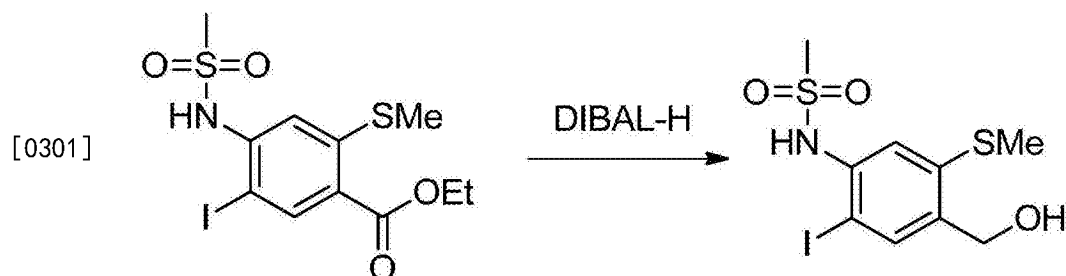
[0296] 步骤2:



[0298] 在0℃下,将 Et_3N (13.8mL, 100毫摩尔)加至4-氨基-5-碘-2-(甲硫基)苯甲酸乙酯(13.6g, 40毫摩尔)的DCM(100mL)溶液,然后在0℃添加 $MsCl$ (7.7mL, 100毫摩尔)。添加后,在室温搅拌混合物2小时。将1N HCl 溶液(50mL)加至混合物并用DCM(1×100 mL)萃取水相。用盐水洗有机层,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤并在真空中浓缩,得到5-碘代-4-(N-(甲磺酰基)氨基)-2-(甲硫基)苯甲酸乙酯。

[0299] 将上述粗反应混合物溶解于100mL THF。将TBAF的THF溶液(1M, 100mL)加至该溶液,并将混合物在室温搅拌2小时。将水加至混合物并用 $EtOAc$ (3×100 mL)萃取水相。用盐水洗有机层,在无水 Na_2SO_4 上干燥,过滤并在真空中浓缩,得到5-碘代-4-(甲磺酰基氨基)-2-(甲硫基)苯甲酸乙酯。其不用进一步纯化而用于下一步骤。对于5-碘代-4-(N-(甲磺酰基)氨基)-2-(甲硫基)苯甲酸乙酯:LC-MS m/z 494 $[M+H]^+$ 。对于5-碘代-4-(甲磺酰基氨基)-2-(甲硫基)苯甲酸乙酯:LC-MS m/z 415 $[M+H]^+$ 。

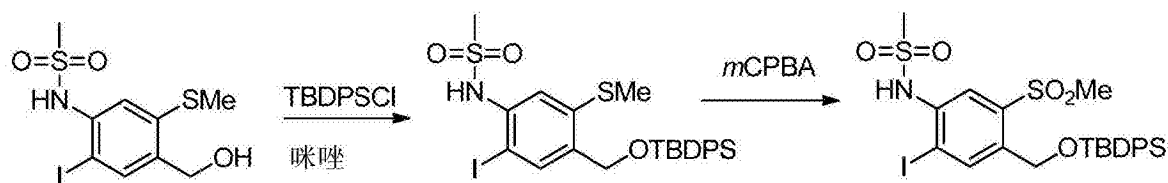
[0300] 步骤3:



[0302] 将氢化二异丁基铝(1.0M的甲苯溶液, 100mL, 100毫摩尔)缓慢加至0℃下的5-碘代-4-(甲磺酰基氨基)-2-(甲硫基)苯甲酸乙酯的无水甲苯(200mL)溶液。添加后,在0℃搅拌混合物3小时,然后用甲醇/水(1/1)急冷。将反应混合物倒入剧烈搅拌过的酒石酸钠钾(1M, 300mL)溶液并剧烈搅拌2小时,之后其分为2个明显的层。分离有机层,并 $EtOAc$ 萃取水层(3×200 mL)。用盐水洗涤合并的有机层,在无水硫酸钠上干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶柱层析纯化粗制品(0-40% $EtOAc$ /己烷),得到N-(4-(羟甲基)-2-碘代-5-(甲硫基)苯基)甲基磺酰胺(11.9g, 对于2个步骤产出率为80%)。LC-MS m/z 356 $[M+H]^+$. 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 7.82(s, 1H), 7.49(s, 1H), 4.67(s, 2H), 2.99(s, 3H), 2.50(s, 3H).

[0303] 步骤4:

[0304]

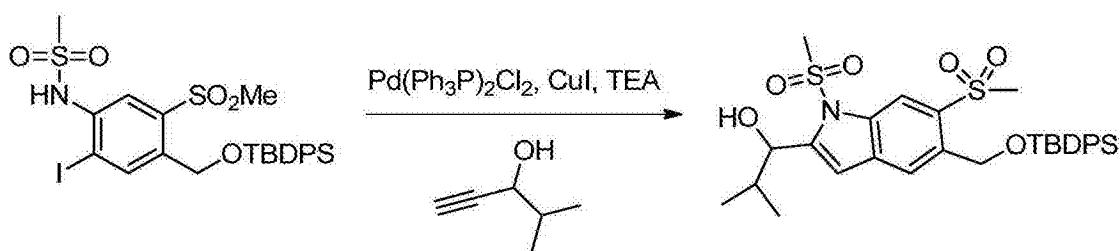


[0305] 将氯化叔丁基二苯甲硅烷(5.8mL, 22.4毫摩尔)加至搅拌过的0℃下的N-(4-(羟甲基)-2-碘代-5-(甲硫基)苯基)甲基磺酰胺(6.4g, 17.2毫摩尔)和咪唑(17.6g, 25.8毫摩尔)的CH₂Cl₂(100mL)和DMF(50mL)溶液。使混合物在室温搅拌过夜。用CH₂Cl₂(100mL)稀释混合物, 用1N的HCl溶液、NaHCO₃饱和水溶液和盐水洗, 在无水Na₂SO₄上干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到N-(4-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-2-碘代-5-(甲硫基)苯基)甲基磺酰胺。其不用进一步纯化以用于下一步骤。

[0306] 将N-(4-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-2-碘代-5-(甲硫基)苯基)甲基磺酰胺与mCPBA(8.9, 51.6毫摩尔)的CH₂Cl₂(100mL)悬浮液在室温搅拌2小时。加入Na₂S₂O₃(50mL)和NaHCO₃(50mL)的饱和水溶液, 分层。用CH₂Cl₂(2×100L)萃取水层。在无水Na₂SO₄上干燥合并的有机层, 过滤并在减压条件下浓缩。通过在硅胶上的快速柱层析纯化残渣, 用EtOAc/己烷(3/7)洗脱, 得到N-(4-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-2-碘代-5-(甲磺酰基)苯基)甲基磺酰胺(8.8g, 对两个步骤产率为80%)。对于N-(4-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-2-碘代-5-(甲磺酰基)苯基)甲基磺酰胺: LC-MS m/z612[M+H]⁺。对于N-(4-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-2-碘代-5-(甲磺酰基)苯基)甲基磺酰胺: LC-MS m/z644[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.25(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.67-7.65(m, 4H), 7.46-7.37(m, 6H), 6.77(s, 1H), 5.05(s, 2H), 3.11(s, 3H), 2.83(s, 3H), 1.12(s, 9H)。

[0307] 步骤5:

[0308]



[0309] 将PdCl₂(PPh₃)₂(277mg, 0.38毫摩尔)和CuI(73mg, 0.38毫摩尔)加至N-(4-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-2-碘代-5-(甲磺酰基)苯基)甲基磺酰胺(2.45g, 3.8毫摩尔)的THF(20mL)和Et₃N(10mL)溶液。将混合物用氮气吹扫10分钟, 随后加入4-甲基戊-1-炔-3-醇(745mg, 7.6毫摩尔)并在65℃搅拌8小时。用EtOAc(50mL)稀释反应并用1N HCl(50mL)洗涤。分离有机层, 并EtOAc萃取水层(3×50mL)。用盐水洗涤合并的有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并在减压条件下浓缩。通过在硅胶上的快速柱层析纯化残渣, 用EtOAc/己烷(3/7)洗脱, 得到1-(5-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-1,6-双(甲磺酰基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙烷-1-醇(2.1g, 产率为90%)。LC-MS m/z614[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.68(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.71-7.67(s, 4H), 7.46-7.35(m, 6H), 6.77(s, 1H), 5.21(d, J=3.2Hz, 2H), 6.94(t, J=6.8Hz, 1H), 3.22(s, 3H), 2.90(s, 3H), 2.61(d, J=6.8Hz, 1H), 2.37-

2.32(m, 1H), 1.12(s, 9H), 1.05(d, J=6.8Hz, 3H), 1.03(d, J=6.8Hz, 3H). ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3): δ 147.25, 135.54, 135.28, 135.00, 133.66, 133.00, 132.89, 129.96, 127.85, 121.68, 115.96, 108.69, 72.30, 62.98, 44.33, 41.59, 32.88, 26.89, 20.23, 19.30, 17.61.

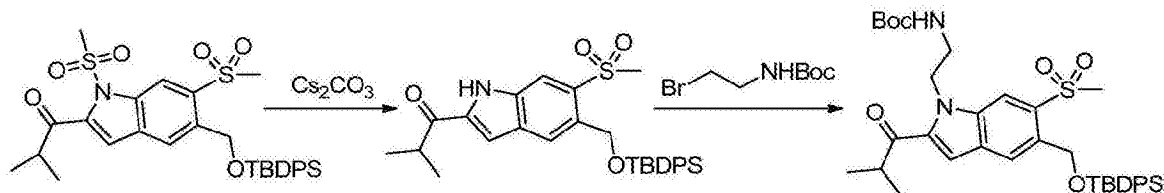
[0310] 步骤6:



[0312] 将戴斯-马丁高价碘烷(1.94g, 4.56毫摩尔)一次性加至经搅拌的1-(5-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-1,6-双(甲磺酰基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙烷-1-醇(2.3g, 3.8毫摩尔)的无水 CH_2Cl_2 (25mL)溶液。使混合物在室温搅拌2小时。用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5g in 30mL H_2O)溶液和 NaHCO_3 (40mL)饱和水溶液急冷反应。用 EtOAc (3×80L)萃取混合物。用盐水洗涤合并的有机层, 在无水 Na_2SO_4 上干燥, 过滤并在减压条件下浓缩。通过在硅胶上的快速柱层析纯化残渣, 用 EtOAc /己烷(2/8)洗脱, 得到1-(5-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-1,6-双(甲磺酰基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙酮(2.0g, 产率为86%)。LC-MS m/z 612 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.69(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.70-7.68(m, 4H), 7.46-7.36(m, 6H), 7.22(s, 1H), 5.20(s, 2H), 3.80(s, 3H), 3.36(m, 1H), 2.89(s, 3H), 1.29(d, J=6.8Hz, 6H), 1.13(s, 9H). ^{13}C NMR(100MHz, CDCl_3): δ 197.83, 141.53, 136.69, 136.05, 135.50, 135.04, 132.81, 131.14, 129.99, 127.88, 123.17, 117.12, 114.21, 62.87, 44.19, 44.03, 39.09, 26.88, 19.30, 18.41.

[0313] 步骤7:

[0314]

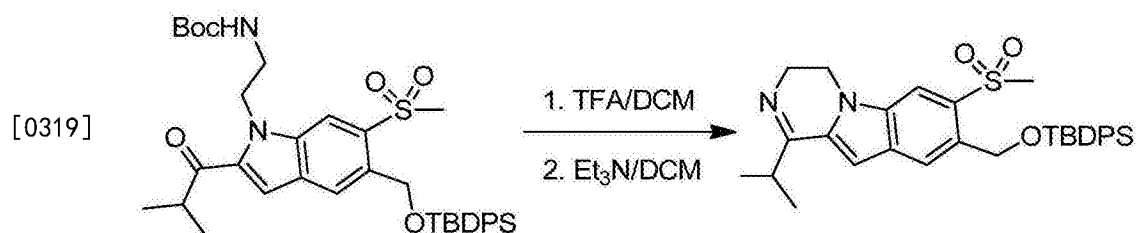


[0315] 将 Cs_2CO_3 (1.25g, 3.83毫摩尔)一次性加至经搅拌的1-(5-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-6-双(甲磺酰基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙酮(780mg, 1.27毫摩尔)的THF/甲醇(15mL/15mL)溶液。使混合物在室温搅拌4小时, 并在真空中浓缩, 得到1-(5-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-6-双(甲磺酰基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙酮粗制品。其不用进一步纯化以用于下一步骤。将40%NaOH水溶液(20mL)加至1-(5-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-6-双(甲磺酰基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙酮粗品、2-(Boc-氨基)乙基溴化物(2.8g, 12毫摩尔)、四丁基碘化铵(235mg, 0.63毫摩尔)的 CH_2Cl_2 /甲苯(2mL/4mL)溶液。混合物允许在室温搅拌20小时。用 CH_2Cl_2 (40mL)稀释反应混合物, 并用水(50mL)洗。分离有机层, 并用 CH_2Cl_2 (4×50mL)萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤并在减压条件下浓缩。通过在硅胶上的快速柱层析纯化残渣, 用 CH_2Cl_2 /甲醇(95/5)洗脱, 得到2-(5-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-2-异丁酰-6-双(甲磺酰基)-1H-吡啶-1-基)乙基氨基甲酸叔丁酯(300mg, 对两个步骤产率为35%)。

[0316] 对于1-(5-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-6-(甲磺酰基)-1H-吡啶-2-基)-2-甲基丙酮:LC-MS m/z 556[M+Na]⁺。

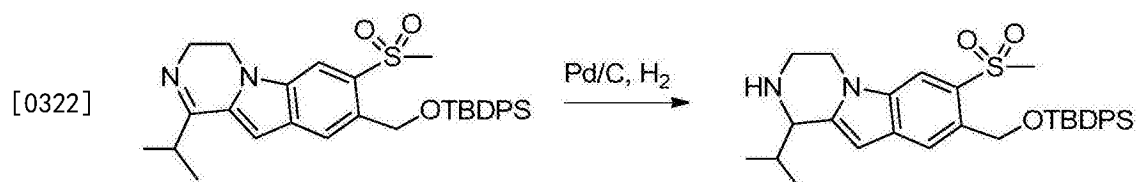
[0317] 对于2-(5-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-2-异丁酰基-6-(甲磺酰基)-1H-吡啶-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯:LC-MS m/z 699[M+Na]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.20(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.72(dd, J₁=8.0Hz, J₂=1.6Hz, 4H), 7.47-7.35(m, 7H), 5.21(s, 2H), 4.72(d, J=6.8Hz, 2H), 3.55(d, J=6.8Hz, 2H), 3.33-3.26(m, 1H), 3.00(s, 3H), 1.46(s, 9H), 1.30(d, J=6.4Hz, 3H), 1.28(d, J=6.4Hz, 3H), 1.11(s, 9H)。

[0318] 步骤8:



[0320] 将三氟乙酸(1.0mL)加至2-(5-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-2-异丁酰基-6-(甲磺酰基)-1H-吡啶-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(250mg, 0.37毫摩尔)的CH₂Cl₂(5.0mL)溶液,并将混合物在室温下搅拌1小时。通过在减压条件下与甲苯共沸蒸发除去多余的TFA。将残渣溶解于CH₂Cl₂(5mL),并加入Et₃N(0.5mL)。在室温搅拌反应混合物45分钟然后在真空中浓缩。通过在硅胶上的快速柱层析纯化残渣,用CH₂Cl₂/甲醇(98/2)洗脱,得到8-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-1-异丙基-7-(甲磺酰基)-3,4-二氢吡嗪[1,2-a]吡啶(135mg,产率为65%)。LC-MS m/z 559[M+H]⁺。

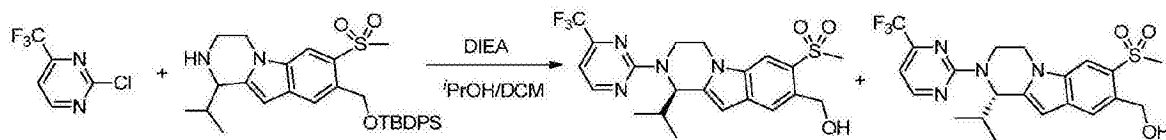
[0321] 步骤9:



[0323] 在室温,1个氢大气下,将8-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-1-异丙基-7-(甲磺酰基)-3,4-二氢吡嗪[1,2-a]吡啶(140g, 0.25毫摩尔)、10%焦炭上的钯催化剂(37mg, 0.025毫摩尔)和甲醇(5mL)的溶液搅拌3小时。通过Celite[®]过滤混合物,并用甲醇彻底清洗Celite[®]。在减压条件下除去合并的溶剂,得到8-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-1-异丙基-7-(甲磺酰基)-1,2,3,4-四氢吡嗪[1,2-a]吡啶。其不用进一步纯化直接使用。将一小部分产物用层析纯化以用于表征。LC-MS m/z 561[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.00(s, 1H), 7.73-7.70(m, 5H), 7.47-7.40(m, 6H), 6.36(s, 1H), 5.20(d, J=2.0Hz, 2H), 4.24-4.19(m, 1H), 4.11-4.00(m, 2H), 3.52-3.47(m, 1H), 3.20-3.13(m, 1H), 3.03(s, 3H), 2.47-2.39(m, 1H), 1.18(d, J=6.8Hz, 3H), 1.09(s, 9H), 0.96(d, J=6.8Hz, 3H)。¹³C NMR(100MHz, CDCl₃): δ 143.06, 135.68, 134.04, 133.31, 131.52, 130.26, 129.79, 129.51, 127.77, 121.39, 111.22, 97.14, 63.76, 59.28, 45.00, 42.94, 42.47, 31.55, 26.94, 19.72, 19.31, 16.49。

[0324] 步骤10:

[0325]



[0326] 将2-氯代-4-(三氟甲基)嘧啶(80mg, 0.44毫摩尔)、8-(((叔丁基二苯甲硅烷基)氧代)甲基)-1-异丙基-7-(甲磺酰基)-1,2,3,4-四氢吡嗪[1,2-a]吡啶(粗品, 来自步骤9)和DIEA(115μL, 0.66毫摩尔)在*i*-PrOH/CH₂Cl₂(2mL/1mL)中的混合物于110℃搅拌30小时。在减压条件下除去溶剂, 通过二氧化硅层析和在手性柱上的SFC分离纯化残渣, 得到(1-异丙基-7-(甲磺酰基)-2-(4-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-1,2,3,4-四氢吡嗪[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇(75mg, 对于2个步骤产率为72%)。

[0327] 同分异构体1: 手性分析HPLC: 在15分钟色谱分析中 t_R = 11.8分钟(方法: AD-H_5_5_40_2.35ML). LC-MS m/z 469[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.65(d, J = 4.8Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.78(s, 1H), 6.95(d, J = 4.8Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 5.91-5.89(m, 1H), 5.14-5.09(m, 1H), 5.06(s, 2H), 4.47-4.42(m, 1H), 4.12-4.05(m, 1H), 3.94-3.86(m, 1H), 3.26(s, 3H), 2.37-2.29(m, 1H), 1.17(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.03(d, J = 6.8Hz, 3H).

[0328] 同分异构体2: 手性分析HPLC: 在15分钟色谱分析中 t_R = 9.7分钟(Method: AD-H_5_5_40_2.35ML). LC-MS m/z 469[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.65(d, J = 4.8Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.78(s, 1H), 6.95(d, J = 4.8Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 5.91-5.89(m, 1H), 5.14-5.09(m, 1H), 5.06(s, 2H), 4.47-4.42(m, 1H), 4.12-4.05(m, 1H), 3.94-3.86(m, 1H), 3.26(s, 3H), 2.37-2.29(m, 1H), 1.17(d, J = 6.8Hz, 3H), 1.03(d, J = 6.8Hz, 3H).

[0329] 实施例5

[0330] LXRα/β放射性配体结合测试

[0331] 在结合竞争测试中评估本发明的化合物, 其中所述测试中在放射标记的LXR配体[³H]T0901317存在下, 将不同浓度的化合物用LXR配体结合域(LBD)孵育。通过闪烁邻近测试法(SPA)测量与[³H]T0901317络合的LXR-LBD的量, 所述SPA利用了LXR-LBD对聚赖氨酸包覆的钇硅酸珠的非特异性结合。在96孔板中, 在80μL含有2.5%DMSO、1%丙三醇、2mM EDTA、2mM CHAPS和5mM DTT的磷酸盐缓冲液(PBS)中, 用15nM[³H]T0901317(25-40Ci/毫摩尔)和不同浓度的测试化合物在室温下孵育部分纯化的LXRα或BLBD蛋白(15-45nM)30分钟。将聚赖氨酸SPA珠(50μg)加至每个孔并将总体积调节至120μL。将孔板在定轨摇床上振摇20分钟, 室温下再放置10分钟, 然后以2000转每分钟短暂离心1分钟。在MicroBeta[®]液体闪烁计数器(Perkin Elmer, Waltham, MA)上测量SPA信号, 根据总的结合(DMSO对照)和非特异性结合(5μM未标记的T0901317)对照, 将结果用于结算IC₅₀值。根据等式1计算K_i值, 其中[RL]是测试中[³H]T0901317的最终浓度, 并且通过直接滴定关于这些蛋白的放射性配体来分别测定20nM和10nM的T0901317对LXRα和LXRβ的LBD的K_d值。

$$K_i = \frac{IC_{50}}{\left(1 + \frac{[RL]}{K_d}\right)}$$

[0332]

(1)

[0333] 实施例6

[0334] LXR荧光素酶转录的报告基因测试

[0335] LXR荧光素酶转录的报告基因测试测量LXR配体通过LXR的配体结合域(LBD)促进转录活性的能力。在5%CO₂气氛中,在37℃下,HEK293在含有10%FBS(**Gibco**[®], #11995-065)和1xPenStrep(**Gibco**[®], #15140)的培养中生长。将来自150mm盘的90%融合的细胞在六个100mm盘中接种。用表达质粒和荧光素酶质粒pG5-Luc(Promega, Madison, WI)分批转染细胞,所述表达质粒含有融合至LXRα的LBD或LXRβ的LBD的Gal4DNA结合域,所述荧光素酶质粒具有萤火虫荧光素酶基因(luc+)上游的Gal4应答元件。用Lipofectamine[™]2000(**Gibco**[®])根据制造商建议的方案完成转染。转染5小时后,将15mL10%炭处理的FBS(Hyclone, #SH30070.03)的DMEM溶液加至转染盘而不除去转染培养基,然后在37℃孵育过夜。第二天,胰蛋白酶消化来自转染盘的细胞,用PBS冲洗,重悬于10%焦炭处理的DMEM培养基,装入96孔板,每孔60000细胞/100μL。在加入100μL不同浓度的(最终DMSO浓度为0.2%)测试化合物或对照配体前,将细胞在37℃孵育约4小时。在用物质孵育细胞16小时后,弃除培养基,加入Bright-Glo[™]荧光素酶试剂(Promega, Cat. #E2610)以溶解细胞并引发荧光素酶反应。在读板器中检测荧光,所述荧光为荧光素酶活性的度量。在测试物质存在下,转录活性表达为与在物质不存在下孵育的细胞的荧光相比荧光的倍数变化。用XLfit[™]程序(IDBS, Guilford, UK)计算EC₅₀值。

[0336] 实施例7

[0337] 本发明的化合物如实施例5和6中描述的方法测试。生物学数据在下表中提供。

[0338]

化 合 物号	实施例号	LXR α 结合 K _i (nM)	LXR β 结合 K _i (nM)	LXR α 细胞 EC50 (nM)	LXR β 细胞 EC50 (nM)
E1	实施例 1	1770	256	3370	313
E2a	实施例 2, 异构体 1	318	20	340	13
E2b	实施例 2, 异构体 2	>3330	>2500	17300	6940
E3a	实施例 3, 异构体 1	398	27	1100	87
E3b	实施例 3, 异构体 2	>3330	1750	>20000	>20000
E4a	实施例 4, 异构体 1	43	4	163	10
E4b	实施例 4, 异构体 2	>3330	846	>20000	>20000