



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103328454 A

(43) 申请公布日 2013. 09. 25

(21) 申请号 201280005579. X

(22) 申请日 2012. 01. 16

(30) 优先权数据

11151294. 3 2011. 01. 18 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 07. 17

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2012/050537 2012. 01. 16

(87) PCT申请的公布数据

W02012/098064 EN 2012. 07. 26

(71) 申请人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

申请人 锡耶纳生物技术股份公司

(72) 发明人 马瑟奥·安德烈尼

埃马努埃莱·加贝列里

沃尔夫冈·古帕 汉斯·希尔珀特

哈拉尔德·莫塞

亚历山大·V·迈韦格

罗伯特·纳尔基齐昂 约恩·鲍尔

玛斯米利亚诺·特拉瓦利

托马斯·沃尔特林

沃尔夫冈·沃斯特

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

代理人 柳春琦 贺卫国

(51) Int. Cl.

C07D 265/30(2006. 01)

C07D 413/12(2006. 01)

A61K 31/5375(2006. 01)

A61K 31/5377(2006. 01)

A61P 3/10(2006. 01)

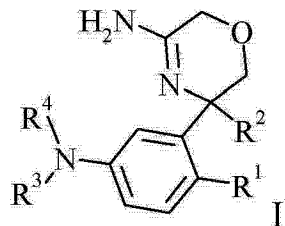
权利要求书8页 说明书73页

(54) 发明名称

作为 BACE1 和 / 或 BACE2 抑制剂的 1,4 噁嗪类

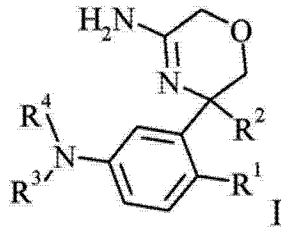
(57) 摘要

本发明涉及具有 BACE1 和 / 或 BACE2 抑制活性的式 (I) 的 1,4 噁嗪类, 它们的制备, 含有它们的药物组合物以及它们作为治疗活性物质的用途。本发明的活性化合物可用于治疗性和 / 或预防性治疗例如阿尔茨海默病和 2 型糖尿病。



CN 103328454 A

1. 一种式 I 化合物,



其中

R¹ 选自由以下各项组成的组：

i) 氢,

ii) 卤素, 和

iii) C₁₋₆-烷基；

R² 是 C₁₋₆-烷基；

R³ 选自由以下各项组成的组：

i) 芳基,

ii) 被 1-4 个取代基取代的芳基, 所述取代基独立地选自氰基, 氰基 -C₁₋₆-烷基, 卤素, 卤代 -C₁₋₆-烷氧基, 卤代 -C₁₋₆-烷基, C₁₋₆-烷氧基, C₁₋₆-烷氧基 -C₁₋₆-烷基和 C₁₋₆-烷基,

iii) 芳基 -C₁₋₆-烷基,

iv) 芳基 -C₁₋₆-烷基, 其中所述芳基被 1-4 个取代基取代, 所述取代基独立地选自氰基, 氰基 -C₁₋₆-烷基, 卤素, 卤代 -C₁₋₆-烷氧基, 卤代 -C₁₋₆-烷基, C₁₋₆-烷氧基, C₁₋₆-烷氧基 -C₁₋₆-烷基和 C₁₋₆-烷基,

v) 杂芳基,

vi) 被 1-4 个取代基取代的杂芳基, 所述取代基独立地选自酰胺基, 氰基, 氰基 -C₁₋₆-烷基, C₃₋₇-环烷基, C₃₋₇-环烷基 -C₂₋₆-烯基, C₃₋₇-环烷基 -C₂₋₆-炔基, C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷基, C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷氧基, 卤素, 卤代 -C₁₋₆-烷氧基, 卤代 -C₁₋₆-烷基, C₁₋₆-烷氧基, C₁₋₆-烷氧基 -C₁₋₆-烷基, C₂₋₆-烯基, C₂₋₆-炔基, C₁₋₆-烷基和硝基；

vii) 杂芳基 -C₁₋₆-烷基,

viii) 杂芳基 -C₁₋₆-烷基, 其中所述杂芳基被 1-4 个取代基取代, 所述取代基独立地选自酰胺基, 氰基, 氰基 -C₁₋₆-烷基, C₃₋₇-环烷基, C₃₋₇-环烷基 -C₂₋₆-烯基, C₃₋₇-环烷基 -C₂₋₆-炔基, C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷基, C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷氧基, 卤素, 卤代 -C₁₋₆-烷氧基, 卤代 -C₁₋₆-烷基, C₁₋₆-烷氧基, C₁₋₆-烷氧基 -C₁₋₆-烷基, C₂₋₆-烯基, C₂₋₆-炔基, C₁₋₆-烷基和硝基；

ix) C₁₋₆-烷基,

x) 被 1-5 个取代基取代的 C₁₋₆-烷基, 所述取代基独立地选自氰基, 卤素, 羟基, C₁₋₆-烷基 -S- 和 C₁₋₆-烷氧基；

xi) C₃₋₇-环烷基,

xii) 被 1-4 个取代基取代的 C₃₋₇-环烷基, 所述取代基独立地选自氰基, 氰基 -C₁₋₆-烷基, 卤素, 卤代 -C₁₋₆-烷氧基, 卤代 -C₁₋₆-烷基, 羟基, C₁₋₆-烷氧基, C₁₋₆-烷氧基 -C₁₋₆-烷基和 C₁₋₆-烷基,

xiii) C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷基,

xiv) C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基, 其中所述 C_{3-7} -环烷基被 1-4 个取代基取代, 所述取代基独立地选自氰基, 氰基- C_{1-6} -烷基, 卤素, 卤代- C_{1-6} -烷氧基, 卤代- C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基和 C_{1-6} -烷基,

xv) 杂环基,

xvi) 被 1-4 个取代基取代的杂环基, 所述取代基独立地选自氰基, 氰基- C_{1-6} -烷基, 卤素, 卤代- C_{1-6} -烷氧基, 卤代- C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基和 C_{1-6} -烷基,

xvii) 杂环基- C_{1-6} -烷基, 和

xviii) 杂环基- C_{1-6} -烷基, 其中所述杂环基被 1-4 个取代基取代, 所述取代基独立地选自氰基, 氰基- C_{1-6} -烷基, 卤素, 卤代- C_{1-6} -烷氧基, 卤代- C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基和 C_{1-6} -烷基;

R^4 是氢;

或其药用盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

R^1 选自由以下各项组成的组:

i) 氢, 和

ii) 卤素,

R^2 是 C_{1-6} -烷基,

R^3 选自由以下各项组成的组:

i) 被 1-2 个取代基取代的芳基, 所述取代基独立地选自卤素和卤代- C_{1-6} -烷氧基,

ii) 芳基- C_{1-6} -烷基, 其中所述芳基被 1-2 个卤素取代;

iii) 杂芳基, 和

iv) 被 1-2 个取代基取代的杂芳基, 所述取代基独立地选自 C_{3-7} -环烷基, C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷氧基, 卤素, 卤代- C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -烷氧基和 C_{1-6} -烷基;

v) 杂芳基- C_{1-6} -烷基, 其中所述杂芳基被 1-2 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素和 C_{1-6} -烷基;

vi) C_{1-6} -烷基,

vii) 被 1-5 个卤素或 C_{1-6} -烷基-S-取代的 C_{1-6} -烷基;

viii) C_{3-7} -环烷基,

ix) 被 1-2 个取代基取代的 C_{3-7} -环烷基, 所述取代基独立地选自羟基和 C_{1-6} -烷基,

x) C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基,

xi) 杂环基, 和

xii) 杂环基- C_{1-6} -烷基;

R^4 是氢。

3. 根据权利要求 1 至 2 中任一项的化合物, 其中 R^1 是卤素。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项的化合物, 其中 R^1 是 F。

5. 根据权利要求 1 至 2 中任一项的化合物, 其中 R^1 是氢。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项的化合物, 其中 R^2 是甲基。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项的化合物, 其中 R^3 选自由以下各项组成的组:

i) 被 1-2 个取代基取代的芳基, 所述取代基独立地选自卤素和卤代- C_{1-6} -烷氧基,

- ii) 芳基 -C₁₋₆- 烷基, 其中所述芳基被 1-2 个卤素取代;
 - iii) 杂芳基, 和
 - iv) 被 1-2 个取代基取代的杂芳基, 所述取代基独立地选自 C₃₋₇- 环烷基, C₃₋₇- 环烷基 -C₁₋₆- 烷氧基, 卤素, 卤代 -C₁₋₆- 烷氧基, C₁₋₆- 烷氧基和 C₁₋₆- 烷基;
 - v) 杂芳基 -C₁₋₆- 烷基, 其中所述杂芳基被 1-2 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素和卤代 -C₁₋₆- 烷基;
 - vi) C₁₋₆- 烷基,
 - vii) 被 1-5 个卤素或 C₁₋₆- 烷基 -S- 取代的 C₁₋₆- 烷基;
 - viii) C₃₋₇- 环烷基,
 - ix) 被 1-2 个取代基取代的 C₃₋₇- 环烷基, 所述取代基独立地选自羟基和 C₁₋₆- 烷基,
 - x) C₃₋₇- 环烷基 -C₁₋₆- 烷基,
 - xi) 杂环基, 和
 - xii) 杂环基 -C₁₋₆- 烷基。
8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项的化合物, 其中 R³ 选自由以下各项组成的组:
- i) 被 1-2 个取代基取代的芳基, 所述取代基独立地选自卤素和卤代 -C₁₋₆- 烷氧基,
 - ii) C₃₋₇- 环烷基;
 - iii) 被 1-2 个取代基取代的杂芳基, 所述取代基独立地选自卤素和 C₁₋₆- 烷氧基; 和
 - iv) 杂芳基 -C₁₋₆- 烷基, 其中所述杂芳基被 1-2 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素和卤代 -C₁₋₆- 烷基。
9. 根据权利要求 1 至 7 中任一项的化合物, 其中 R³ 选自由以下各项组成的组:
- i) 被 1 或 2 个氯取代的苄基;
 - ii) 苄基 -CH(CH₃)-, 其中所述苄基被氯取代,
 - iii) 被二氟甲氧基, 2- 氟 - 乙氧基, 2, 2- 二氟 - 乙氧基或 2, 2, 2- 三氟 - 乙氧基取代的苄基,
 - iv) 被 1 或 2 或 3 个氟取代的乙基,
 - v) 被 1 或 2 或 3 或 4 或 5 个氟取代的丙基,
 - vi) 被 -S-CH₃ 取代的丙基,
 - vii) 丁基,
 - viii) 异戊基,
 - ix) 2- 乙基 - 丙基,
 - x) 1, 2- 二甲基 - 丙基,
 - xi) 未取代或被 OH 取代的环丙基,
 - xii) 环丁基,
 - xiii) 被 OH 取代的环戊基,
 - xiv) 环己基,
 - xv) 被 1 或 2 个甲基取代的双环 [2. 2. 1] 庚基,
 - xvi) 四氢呋喃基,
 - xvii) 环丙基 -CH₂-,
 - xviii) 四氢呋喃基 -CH₂-,

- xix) 吡啶基 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$, 其中所述吡啶基被氯取代,
- xx) 未取代或被 1 或 2 个氯, 氟和氯, 二氟甲氧基, 2- 氟 - 乙氧基, 氟和环丙基甲氧基, 2, 2, 2- 三氟 - 乙氧基或甲氧基取代的喹啉基,
- xxi) 异噁唑基,
- xxii) 被氯和甲基取代的 1H- 吡唑基,
- xxiii) 被氯取代的茚满基,
- xxiv) 被 1 或 2 个甲基取代的 1H- 苯并咪唑基,
- xxv) 被氯取代的 6, 7- 二氢 -5H-[1] 氮茚基,
- xxvi) 被二氟甲基和氯取代的 1H- 吡唑基, 和
- xxvii) 被环丙基取代的苯并噁唑基。
10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项的化合物, 其中 R^3 选自由以下各项组成的组:
- 被 2, 2- 二氟 - 乙氧基取代的苯基,
 - 环丙基,
 - 被氯取代的喹啉基,
 - 被氯和氟取代的喹啉基,
 - 被甲氧基取代的喹啉基,
 - 被氯取代的茚满基, 和
 - 被二氟甲基和氯取代的 1H- 吡唑基。
11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项的化合物, 其选自由以下各项组成的组:
- 5-[3-(3- 氯 - 苄基氨基) - 苯基] -5- 甲基 -5, 6- 二氢 -2H-[1, 4] 噁嗪 -3- 基胺,
- (1R, 2S) -2-(3-((R) -5- 氨基 -3- 甲基 -3, 6- 二氢 -2H-1, 4- 噁嗪 -3- 基) -4- 氟苯基氨基) 环戊醇,
- (1S, 2S) -2-(3-((R) -5- 氨基 -3- 甲基 -3, 6- 二氢 -2H-1, 4- 噁嗪 -3- 基) -4- 氟苯基氨基) 环戊醇,
- (5R) -5-(2- 氟 -5-(3- 甲基丁 -2- 基氨基) 苯基) -5- 甲基 -5, 6- 二氢 -2H-1, 4- 噁嗪 -3- 胺,
- (R) -5-(2- 氟 -5-(((R) - 四氢呋喃 -2- 基) 甲基氨基) 苯基) -5- 甲基 -5, 6- 二氢 -2H-1, 4- 噁嗪 -3- 胺,
- (R) -5-(2- 氟 -5-(2, 2, 2- 三氟乙基氨基) 苯基) -5- 甲基 -5, 6- 二氢 -2H-1, 4- 噁嗪 -3- 胺,
- (R) -5-(2- 氟 -5-(2, 2, 3, 3, 3- 五氟丙基氨基) 苯基) -5- 甲基 -5, 6- 二氢 -2H-1, 4- 噁嗪 -3- 胺,
- (R) -5-(2- 氟 -5-(3-(甲硫基) 丙基氨基) 苯基) -5- 甲基 -5, 6- 二氢 -2H-1, 4- 噁嗪 -3- 胺,
- (R) -5-(2- 氟 -5-(3, 3, 3- 三氟丙基氨基) 苯基) -5- 甲基 -5, 6- 二氢 -2H-1, 4- 噁嗪 -3- 胺,
- (R) -5-(2- 氟 -5-(异戊基氨基) 苯基) -5- 甲基 -5, 6- 二氢 -2H-1, 4- 噁嗪 -3- 胺,
- (R) -5-(2- 氟 -5-(戊 -3- 基氨基) 苯基) -5- 甲基 -5, 6- 二氢 -2H-1, 4- 噁嗪 -3- 胺,
- 5-[(R) -5-((1R, 2R, 4R) -7, 7- 二甲基 - 双环 [2. 2. 1] 庚 -2- 基氨基) -2- 氟 - 苯

基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

(R)-5-(5-((4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

(R)-5-[5-(2,2-二氟-乙基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

(R)-5-(5-(丁基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

(R)-5-(5-(环己基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

(R)-5-(5-(环戊基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

(R)-5-(5-(环丙基甲基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

(R)-5-(5-环丁基氨基-2-氟-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

(R)-5-[2-氟-5-(异噁唑-3-基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

(R)-5-[2-氟-5-(四氢-呋喃-3-基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

(R)-5-{2-氟-5-[2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基氨基]-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

(R)-5-{2-氟-5-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基氨基]-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

(R)-5-{5-[1-(5-氯-吡啶-2-基)-2-甲基-丙基氨基]-2-氟-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

(R)-5-{5-[2-(2,2-二氟-乙氧基)-苯基氨基]-2-氟-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

(S)-5-(5-(6-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

(S)-5-[5-(5-氯-茚满-1-基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

[3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-氯-喹啉-8-基)-胺,

[3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3,6-二氯-喹啉-8-基)-胺,

[3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-氯-6-氟-喹啉-8-基)-胺,

[3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-二氟甲氧基-喹啉-8-基)-胺,

[3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-(2-氟-乙氧基)-喹啉-8-基)-胺,

[3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-环丙基甲氧基-6-氟-喹啉-8-基)-胺,

[3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-(2,

2,2-三氟-乙氧基)-喹啉-8-基]-胺,

[3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛-7-基)-胺,

[3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-胺,

[3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(2-环丙基-苯并噁唑-4-基)-胺,

[3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(3-氯-喹啉-8-基)-胺,

[3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(3-氯-6-氟-喹啉-8-基)-胺,

[3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(3-甲氧基-喹啉-8-基)-胺,

[3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-喹啉-8-基-胺,
5-[3-(2,4-二氯-苄基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,
5-[3-(2-二氟甲氧基-苄基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

5-[3-(4-氯-苄基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

5-[3-(5-氯-茛满-1-基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,和

5-{3-[1-(4-氯-苯基)-乙基氨基]-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

或其药用盐。

12. 根据权利要求1至11中任一项的化合物,其选自由以下各项组成的组:

(R)-5-(5-(环戊基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

(R)-5-(5-((4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺盐酸盐,

(R)-5-{5-[2-(2,2-二氟-乙氧基)-苄基氨基]-2-氟-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺盐酸盐,

(S)-5-[5-(5-氯-茛满-1-基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺盐酸盐,

[3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-氯-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,

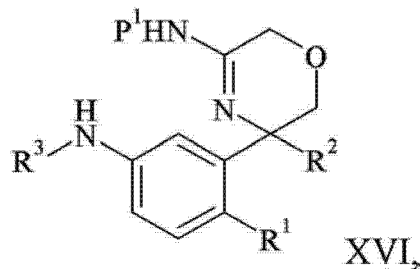
[3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-氯-6-氟-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,

[3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(3-氯-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,

[3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(3-甲氧基-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,和

5-[3-(5-氯-茛满-1-基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺。

13. 一种制备如权利要求 1 至 12 中任一项所定义的式 I 化合物的方法,所述方法包括将式 XVI 化合物脱保护,



其中 R¹, R² 和 R³ 如权利要求 1 至 12 中任一项所定义,并且 P¹ 为氨基-保护基。

14. 通过如权利要求 13 中定义的方法制备的根据权利要求 1 至 12 中任一项的式 I 化合物。

15. 根据权利要求 1 至 12 中任一项的式 I 化合物,所述化合物用作治疗活性物质。

16. 根据权利要求 1 至 12 中任一项的式 I 化合物,所述化合物用作 BACE1 和 / 或 BACE2 活性的抑制剂。

17. 根据权利要求 1 至 12 的式 I 化合物,所述化合物用作治疗活性物质,所述治疗活性物质用于治疗性和 / 或预防性治疗以升高的 β-淀粉样蛋白水平和 / 或 β-淀粉样蛋白低聚物和 / 或 β-淀粉样蛋白斑和进一步沉积为特征的疾病和病症,尤其是阿尔茨海默病。

18. 根据权利要求 1 至 12 的式 I 化合物,所述化合物用作治疗活性物质,所述治疗活性物质用于治疗性和 / 或预防性治疗糖尿病,尤其是 2 型糖尿病。

19. 根据权利要求 1 至 12 的式 I 化合物,所述化合物用作治疗活性物质,所述治疗活性物质用于治疗性和 / 或预防性治疗以下疾病:肌萎缩侧索硬化 (ALS),动脉血栓形成,自身免疫性 / 炎性疾病,癌症如乳腺癌,心血管疾病如心肌梗塞和卒中,皮炎,唐氏综合征,胃肠疾病,多形性胶质母细胞瘤,格雷夫斯病,亨廷顿病,包涵体肌炎 (IBM),炎症反应,卡波西肉瘤,科斯特曼病,红斑狼疮,巨噬细胞肌筋膜炎,幼年特发性关节炎,肉芽肿性关节炎,恶性黑色素瘤,多发性骨髓瘤,类风湿性关节炎,舍格伦综合征,脊髓小脑性共济失调 1 型,脊髓小脑性共济失调 7 型,惠普尔病或威尔逊病。

20. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求 1 至 12 中任一项的式 I 化合物,以及药用载体和 / 或药用辅助物质。

21. 根据权利要求 1 至 12 中任一项的式 I 化合物用于制备药物的用途,所述药物用于抑制 BACE1 和 / 或 BACE2 活性。

22. 根据权利要求 1 至 12 中任一项的式 I 化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗性和 / 或预防性治疗以升高的 β-淀粉样蛋白水平和 / 或 β-淀粉样蛋白低聚物和 / 或 β-淀粉样蛋白斑和进一步沉积为特征的疾病和病症,尤其是阿尔茨海默病。

23. 根据权利要求 1 至 12 中任一项的式 I 化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗性和 / 或预防性治疗糖尿病,尤其是 2 型糖尿病。

24. 根据权利要求 1 至 12 中任一项的式 I 化合物,所述化合物用于抑制 BACE1 和 / 或 BACE2 活性。

25. 根据权利要求 1 至 12 的式 I 化合物,所述化合物用于治疗性和 / 或预防性治疗以升高的 β -淀粉样蛋白水平和 / 或 β -淀粉样蛋白低聚物和 / 或 β -淀粉样蛋白斑和进一步沉积为特征的疾病和病症,尤其是阿尔茨海默病。

26. 根据权利要求 1 至 12 的式 I 化合物,所述化合物用于治疗性和 / 或预防性治疗糖尿病,尤其是 2 型糖尿病。

27. 一种用于抑制 BACE1 和 / 或 BACE2 活性,尤其是用于治疗性和 / 或预防性治疗以升高的 β -淀粉样蛋白水平和 / 或 β -淀粉样蛋白低聚物和 / 或 β -淀粉样蛋白斑和进一步沉积为特征的疾病和病症,阿尔茨海默病,糖尿病或 2 型糖尿病的方法,所述方法包括将根据权利要求 1 至 12 中任一项的式 I 化合物对人或动物给药。

28. 如上所述的本发明。

作为 BACE1 和 / 或 BACE2 抑制剂的 1,4 噁嗪类

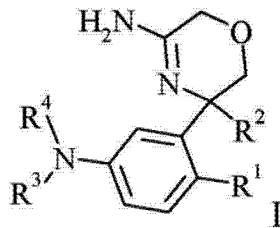
发明领域

[0001] 本发明涉及具有 BACE1 和 / 或 BACE2 抑制性能的 3-氨基-5-苯基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪类, 它们的制备, 含有它们的药物组合物以及它们作为治疗活性物质的用途。

发明内容

[0002] 本发明涉及式 I 化合物,

[0003]



[0004] 其中取代基和变量如下面和权利要求中所述, 或其药用盐。

[0005] 本发明的化合物具有 Asp2 (β -分泌酶, BACE1 或 APP 内切酶 (Memapsin-2) 抑制活性, 并且因此可以在治疗性和 / 或预防性治疗以升高的 β -淀粉样蛋白水平和 / 或 β -淀粉样蛋白低聚物和 / 或 β -淀粉样蛋白斑和进一步沉积为特征的疾病和病症中, 尤其是阿尔茨海默病中使用。和 / 或本发明的化合物具有 BACE2 抑制活性并且因此可以在治疗性和 / 或预防性治疗疾病和病症如 2 型糖尿病和其他代谢性疾病中使用。

背景技术

[0006] 阿尔茨海默病 (AD) 是中枢神经系统的神经变性疾病并且是中年以上人口中的进行性痴呆的主要原因。其临床症状是记忆、认知、暂时和局部定向、判断和推理的削弱, 以及严重的情绪紊乱。目前还没有可以预防该疾病或其进展或稳定地逆转其临床症状的有效治疗。在所有具有高预期寿命的社会中 AD 成为主要的健康问题, 并且也成为这些社会健康体系的显著经济负担。

[0007] AD 的特征在于中枢神经系统 (CNS) 中的 2 个主要病理学特征: 淀粉样蛋白斑的出现和神经元纤维缠结 (Hardy 等, *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics*, *Science (科学)*. 2002 Jul 19; 297(5580):353-6, Selkoe, *Cell biology of the amyloid β -protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease*, *Annu Rev Cell Biol.* 1994;10:373-403)。在唐氏综合征 (三体性 21) 患者中通常也发现有这两个病理学特征, 其在早期也显示出类似 AD 的症状。神经元纤维缠结是微管结合蛋白 τ (MAPT) 的细胞内聚集体。淀粉样蛋白斑出现在细胞外空间; 它们的主要组分为 A β -肽。后者是源于 β -淀粉样蛋白前体蛋白 (APP) 经由一系列蛋白裂解步骤的一组蛋白水解片段。已经识别出数种形式的 APP, 其中最大量的是 695、751 和 770 个氨基酸长度的蛋白质。它们都经由差别剪接产生于一个基因。A β -肽

源自与 APP 相同的结构域但是在它们的 N- 和 C- 端不同, 主要物种为 40 和 42 个氨基酸长度的物种。存在强烈暗示聚集的 A β - 肽是 AD 的发病机理中的必需分子的数个证据链: 1) 由 A β - 肽形成的淀粉样蛋白斑是 AD 病理学的不变部分; 2) A β - 肽对于神经元是有毒的; 3) 在家族性阿尔茨海默病 (FAD) 中, 在致病基因 APP、PSN1、PSN2 上的突变导致增加水平的 A β - 肽和早期大脑淀粉样变性; 4) 表达了这种 FAD 基因的转基因小鼠展现出带有与人类疾病的很多类似处的病理学。A β - 肽由 APP 通过名为 β - 和 γ - 分泌酶的 2 种蛋白水解酶的连续作用产生。 β - 分泌酶首先将在跨膜结构域 (TM) 外侧大约 28 个氨基酸的 APP 细胞外结构域断开以产生含有 TM- 和细胞质结构域 (CTF β) 的 APP 的 C 端片段。CTF β 是 γ - 分泌酶的底物, 其在 TM 内的数个相邻位置裂解以产生 A β 肽和细胞质片段。 γ - 分泌酶是至少 4 种不同蛋白质的复合物, 其催化亚基非常类似早老素蛋白 (PSEN1、PSEN2)。 β - 分泌酶 (BACE1, Asp2; BACE 表示 β 位 APP 裂解酶) 是通过跨膜结构域锚定至膜中的天冬氨酰蛋白酶 (Vassar 等, Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, Science (科学). 1999Oct22; 286(5440):735)。它在人类机体的很多组织中被表达, 但是其水平在 CNS 中尤其高。BACE1 基因在小鼠中的基因缺损清楚地显示其活性对于导致 A β - 肽的产生的 APP 加工中是重要的, 在没有 BACE1 的情况下不产生 A β - 肽 (Luo 等, Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation, Nat Neurosci. 2001Mar; 4(3):231-2, Roberds 等, BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, Hum Mol Genet. (人类分子遗传学) 2001Jun1; 10(12):1317-24)。通过基因工程表达人类 APP 基因并在变老过程中形成大范围淀粉样蛋白斑和阿尔茨海默病状病理学的小鼠, 当通过将 BACE1 等位基因之一基因缺损降低 β - 分泌酶活性时不再表现为这样 (McConlogue 等, Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice. J Biol Chem. (生物学和化学杂志) 2007Sep7; 282(36):26326)。因此推测 BACE1 活性的抑制剂可以是可用于阿尔兹海默病 (AD) 的治疗干预中的药剂。

[0008] 2 型糖尿病 (T2D) 是由胰岛素抗性以及胰腺 β - 细胞分泌胰岛素不足导致血糖控制不良及高血糖而引起的 (M Prentki 和 CJ Nolan, "Islet beta-cell failure in type2diabetes." J. Clin. Investig. 2006, 116(7), 1802-1812)。T2D 患者罹患以下疾病的风险增加: 微血管及大血管疾病以及多种相关并发症, 包括糖尿病性肾病变, 视网膜病变及心血管疾病。2000 年, 估计有一亿七千一百万人患有该病, 且预计到 2030 年, 该数字将加倍 (S Wild, G Roglic, A Green, R Sicree 和 H King, "Global prevalence of diabetes", Diabetes Care 2004, 27(5), 1047-1053), 从而使该疾病成为主要健康问题。T2D 发病率的上升与全世界人口日益增加的久坐生活习惯及高能量食物摄取相关 (P Zimmet, KGMM Alberti 和 J Shaw, "Global and societal implications of the diabetes epidemic" Nature (自然) 2001, 414, 782-787)。

[0009] β 细胞衰竭以及由此引起的胰岛素分泌明显降低及高血糖标志着 T2D 的发作。当前的大部分治疗都不防止作为明显 T2D 特征的 β 细胞群丧失。然而, 近期利用 GLP-1 类似物胃泌素及其他药物进行的研究显示, 有可能实现 β 细胞的保存和增殖, 从而引起

葡萄糖耐受性的改良并减缓进展至明显的 T2D (LL Baggio 和 DJ Drucker, "Therapeutic approaches to preserve islet mass in type2diabetes", *Annu. Rev. Med.* 2006, 57, 265-281)。

[0010] Tmem27 已被确定为促进 β 细胞增殖 (P Akpinar, S Kuwajima, J Krützfeldt, M Stoffel, "Tmem27 :A cleaved and shed plasma membrane protein that stimulates pancreatic β cell proliferation", *Cell Metab.* 2005, 2, 385-397) 及胰岛素分泌 (K Fukui, Q Yang, Y Cao, N Takahashi 等, "The HNF-1target Collectrin controls insulin exocytosis by SNARE complex formation", *Cell Metab.* 2005, 2, 373-384) 的蛋白质。Tmem27 是一种从 β 细胞表面组成性脱落的 42kDa 的膜糖蛋白, 由全长细胞 Tmem27 降解而来。在糖尿病的饮食诱发肥胖 (DIO) 模型中, 转基因小鼠中 Tmem27 的过度表达增加了 β - 细胞群并改善葡萄糖耐受性。此外, 在啮齿动物 β 细胞增殖试验 (例如使用 INS1e 细胞) 中剔除 Tmem27 的 siRNA 降低了增殖速率, 表明 Tmem27 在控制 β - 细胞群方面的作用。

[0011] 在相同的增殖试验中, BACE2 抑制剂也增加增殖。然而, BACE2 抑制与 Tmem27 siRNA 剔除结合产生较低的增殖速率。因此, 推断 BACE2 是与 Tmem27 的降解相关的蛋白酶。此外, 在体外, BACE2 裂解基于 Tmem27 序列的肽。密切相关的蛋白酶 BACE1 不会裂解此肽, 且仅选择性的抑制 BACE1 不会增强 β 细胞的增殖。

[0012] 接近的同源物 BACE2 为一种膜结合的天冬氨酰蛋白酶且与 Tmem27 共同位于人类胰腺的 β 细胞中 (G Finzi, F Franzini, C Placidi, F Acquati 等, "BACE2 is stored in secretory granules of mouse and rat pancreatic beta cells", *Ultrastruct Pathol.* 2008, 32(6), 246-251)。还知道其能够降解 APP (I Hussain, D Powell, D Howlett, G Chapman 等, "ASP1 (BACE2) cleaves the amyloid precursor protein at the β -secretase site" *Mol Cell Neurosci.* 2000, 16, 609-619), IL-1R2 (P Kuhn, E Marjoux, A Imhof, B De Strooper 等, "Regulated intramembrane proteolysis of the interleukin-1receptor II by alpha-, beta-, and gamma-secretase" *J. Biol. Chem.* (生物学和化学杂志) 2007, 282(16), 11982-11995) 以及 ACE2。能够降解 ACE2 的能力表明了 BACE2 在高血压控制中可能的作用。

[0013] 因此, 有人提出抑制 BACE2, 利用在糖尿病前期及糖尿病患者中保存及恢复 β - 细胞群并刺激胰岛素分泌的潜能, 来作为对 T2D 的治疗。由此, 本发明的目的在于提供选择性 BACE2 抑制剂。此类化合物可用作治疗活性物质, 尤其用于治疗 and / 或预防与抑制 BACE2 有关的疾病。

[0014] 此外, 在神经组织 (例如, 大脑) 之中, 之上或周围 β - 淀粉样蛋白肽的形成或者形成和沉积被本发明的化合物抑制, 即抑制来自 APP 或 APP 片段的 A β - 产生。

[0015] 此外 BACE1 和 / 或 BACE2 抑制剂可以用于治疗下列疾病: IBM (包涵体肌炎) (Vattemi G. 等, *Lancet.* 2001Dec8 ; 358(9297) : 1962-4)、唐氏综合征 (Barbiero L. 等, *Exp Neurol.* 2003Aug ; 182(2) : 335-45)、威尔逊病 (Sugimoto I. 等, *J Biol Chem.* 2007Nov30 ; 282(48) : 34896-903)、惠普尔病 (Desnues B. 等, *Clin Vaccine Immunol.* 2006Feb ; 13(2) : 170-8)、脊髓小脑性共济失调 1 型和脊髓小脑性共济失调 7 型 (Gatchel J. R. 等, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008Jan29 ; 105(4) : 1291-6)、皮炎 (Greenberg S. A. 等, *Ann Neurol.* 2005May ; 57(5) : 664-78 以及 Greenberg S. A. 等, *Neurol* 2005May ; 57(5) :

664-78)、卡波西肉瘤 (Lagos D. 等, Blood, 2007Feb15 ;109(4) :1550-8)、多形性胶质母细胞瘤 (E-MEXP-2576, <http://www.ebi.ac.uk/microarray-as/aer/result?queryFor=PhysicalArrayDesign&aAccession=A-MEXP-258>)、类风湿性关节炎 (Ungethuen U. 等, GSE2053)、肌萎缩侧索硬化 (Koistinen H. 等, Muscle Nerve. 2006Oct ;34(4) :444-50 和 Li Q. X. 等, Aging Cell. 2006Apr ;5(2) :153-65)、亨廷顿病 (Kim Y. J. 等, Neurobiol Dis. 2006May ;22(2) :346-56. Epub2006Jan19 以及 Hodges A. 等, Hum Mol Genet. 2006Mar15 ;15(6) :965-77. Epub2006Feb8)、多发性骨髓瘤 (mieloma) (Kihara Y. 等, Proc Natl Acad Sci U S A. 2009Dec22 ;106(51) :21807-12)、恶性黑色素瘤 (Talantov D. 等, Clin Cancer Res. 2005Oct15 ;11(20) :7234-42)、舍格伦综合征 (Basset C. 等, Scand J Immunol. 2000Mar ;51(3) :307-11)、红斑狼疮 (Grewal P. K. 等, Mol Cell Biol. 2006, Jul ;26(13) :4970-81)、巨噬细胞肌筋膜炎 (macrophagic myofasciitis)、幼年特发性关节炎、肉芽肿性关节炎、乳腺癌 (Hedlund M. 等, Cancer Res. 2008Jan15 ;68(2) :388-94 以及 Kondoh K. 等, Breast Cancer Res Treat. 2003Mar ;78(1) :37-44)、胃肠疾病 (Hoffmeister A. 等, JOP. 2009Sep4 ;10(5) :501-6)、自身免疫性 / 炎性疾病 (Woodard-Grice A. V. 等, J Biol Chem. 2008Sep26 ;283(39) :26364-73. Epub2008Jul23)、类风湿性关节炎 (Toegel S. 等, Osteoarthritis Cartilage. 2010Feb ;18(2) :240-8. Epub2009Sep22)、炎症反应 (Lichtenthaler S. F. 等, J Biol Chem. 2003Dec5 ;278(49) :48713-9. Epub2003Sep24)、动脉血栓形成 (Merten M. 等, Z Kardiol. 2004Nov ;93(11) :855-63)、心血管疾病如心肌梗塞和卒中 (Maugeri N. 等, Srp Arh Celok Lek. 2010Jan ;138Suppl1 :50-2) 以及格雷夫斯病 (**Kiljański** J. 等, Thyroid. 2005Jul ;15(7) :645-52)。

[0016] 本发明提供式 I 的新化合物, 它们的制备, 基于根据本发明的化合物的药物以及它们的制备, 以及式 I 化合物在控制或防止疾病如阿尔茨海默病和 2 型糖尿病中的用途。此外, 还有式 I 化合物在治疗以下疾病中的用途: 肌萎缩侧索硬化 (ALS)、动脉血栓形成、自身免疫性 / 炎性疾病、癌症如乳腺癌、心血管疾病如心肌梗塞和卒中、皮炎、唐氏综合征 (Down's Syndrome)、胃肠疾病、多形性胶质母细胞瘤、格雷夫斯病 (Graves Disease)、亨廷顿病 (Huntington's Disease)、包涵体肌炎 (IBM)、炎症反应、卡波西肉瘤、科斯特曼病 (Kostmann Disease)、红斑狼疮、巨噬细胞肌筋膜炎、幼年特发性关节炎、肉芽肿性关节炎、恶性黑色素瘤、多发性骨髓瘤、类风湿性关节炎、舍格伦综合征 (Sjogren syndrome)、脊髓小脑性共济失调 1 型、脊髓小脑性共济失调 7 型、惠普尔病 (Whipple's Disease) 和威尔逊病。新型的式 I 化合物具有改善的药理学性质。

[0017] 发明详述

[0018] 本发明提供式 I 化合物以及它们的药用盐, 上述化合物的制备, 含有它们的药物及其制备, 以及上述化合物在治疗性和 / 或预防性治疗与抑制 BACE1 和 / 或 BACE2 活性相关的疾病和病症, 如阿尔茨海默病和 2 型糖尿病中的用途。此外, 本发明的化合物通过抑制由 APP 或 APP 片段产生 A β 来抑制 β -淀粉样蛋白斑在神经组织 (例如, 大脑) 中、上或周围的形成或形成和沉积。

[0019] 不管被讨论的术语单独或与其他基团组合地出现, 下列对本说明书中使用的一般术语的定义均适用。

[0020] 除非另外指明, 则本申请中使用的下列术语, 包括说明书和权利要求书, 均具有下

面给出的定义。必须指出的是,当在说明书和附带的权利要求中使用“一个”、“一种”和“所述”包括复数指代物,除非上下文另外明确地规定。

[0021] “任选的”或“任选地”是指后续表述的事件或情况可以但不一定发生,并且该表述包括其中发生所述事件或情况的实例以及不发生所述事件或情况的实例。

[0022] 术语“ C_{1-6} -烷基”,单独或与其它基团组合,表示这样的烃基:其可以是直链的或支链的,带有单个或多个分支,借此所述烷基通常包含 1 至 6 个碳原子,例如,甲基 (Me),乙基 (Et),丙基,异丙基 (i-丙基),正丁基, i-丁基 (异丁基), 2-丁基 (仲丁基), t-丁基 (叔丁基), 异戊基, 2-乙基-丙基, 1,2-二甲基-丙基等。特别的烷基是带有 1 至 5 个碳原子的基团。特别为甲基,乙基,丙基,丁基,异戊基, 2-乙基-丙基和 1,2-二甲基-丙基。最特别为甲基。

[0023] 术语“氰基- C_{1-6} -烷基”,单独或与其他基团组合,是指如本文定义的 C_{1-6} -烷基,其被一个或多个氰基,特别是 1-5 个氰基,更特别是 1 个氰基取代。实例是氰基-甲基等。

[0024] 术语“卤代- C_{1-6} -烷基”,单独或与其他基团组合,是指如本文所定义的 C_{1-6} -烷基,其被一个或多个卤素,特别是 1-5 个卤素,更特别是 1-3 个卤素,最特别是 1 个卤素或 3 个卤素取代。特别的卤素是氟。实例是二氟甲基,氯甲基,氟甲基等。尤其是 2,2,3,3,3-五氟丙基, 2,2-二氟乙基和 2,2,2-三氟乙基。

[0025] 术语“ C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基”,单独或与其他基团组合,是指 C_{1-6} -烷基,其被一个或多个如本文定义的 C_{1-6} -烷氧基所取代。实例是 MeO-Me, 1MeO-Et, 2MeO-Et, 1MeO-2EtO-丙基等。

[0026] 术语“ C_{1-6} -烷基-S-”,单独或与其他基团组合,是指 C_{1-6} -烷基,其经由 S 连接。实例包括甲基-S-。

[0027] 术语“氰基”,单独或与其他基团组合,是指 $N \equiv C-(NC-)$ 。

[0028] 术语“酰胺基”,单独或与其他基团组合,是指 $-C(=O)-NH_2$ 。

[0029] 术语“氨基”,单独或与其他基团组合,是指 $-NH_2$ 。

[0030] 术语“硝基”,单独或与其他基团组合,是指 $-NO_2$ 。

[0031] 术语“苄基”,单独或与其他基团组合,是指苄基 $-CH_2-$ 。

[0032] 术语“羟基”,单独或与其他基团组合,是指 $-OH$ 。

[0033] 术语“卤素”,单独或与其他基团组合,表示氯 (Cl),碘 (I),氟 (F) 和溴 (Br)。特别的“卤素”是 Cl 和 F。尤其是 F。

[0034] 术语“芳基”,单独或与其他基团组合,是指包含 6 至 14、特别是 6 至 10 个碳原子并且具有至少一个芳香性环或其中至少一个环是芳香性的多个稠合环的芳香性碳环基。“芳基”的实例包括:联苯基、茛满基、萘基、苯基 (Ph) 等。特别的“芳基”是苯基。

[0035] 术语“芳基- C_{1-6} -烷基”,单独或与其他基团组合,是指如本文定义的芳基,其经由如本文定义的“ C_{1-6} -烷基”连接。实例包括苄基和苯基 $-CH(CH_3)-$ 。

[0036] 术语“杂芳基”,单独或与其他基团组合,是指这样的芳香性碳环基,其具有单个的 4 至 8 元环或者包含 6 至 14 个、特别是 6 至 10 个环原子的多个稠合环并含有 1,2 或 3 个独立地选自 N、O 和 S,特别是 N 和 O 的杂原子,该基团中至少一个杂环是芳香性的。“杂芳基”的实例包括:苯并呋喃基、苯并咪唑基、1H-苯并咪唑基、苯并噁嗪基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、1H-吡唑基、吡啶基、

异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基 (pyrazolyl) (吡唑基 (pyrazyl))、1H-吡唑基、吡唑并 [1,5-a] 吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、四唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、6,7-二氢-5H-[1] 氮茛基等。特别是吡啶基、喹啉基、异噁唑基、1H-吡唑基和 1H-苯并咪唑基、1H-吡唑基、苯并噁唑基和 6,7-二氢-5H-[1] 氮茛基。尤其是吡啶-2-基, 喹啉-8-基, 异噁唑-3-基, 1H-吡唑-3-基和 1H-苯并咪唑-5-基, 1H-吡唑-3-基, 苯并噁唑-4-基和 6,7-二氢-5H-[1] 氮茛-7-基。

[0037] 术语“杂芳基-C₁₋₆-烷基”, 单独或与其他基团组合, 是指如本文定义的杂芳基, 其经由如本文定义的“C₁₋₆-烷基”连接。实例包括吡啶基-CH(CH₃)₂-。

[0038] 术语“杂环基”, 单独或与其他基团组合, 表示单价的饱和或部分不饱和的 4 至 9 个环原子的单环或双环体系, 包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的环杂原子, 剩余环原子为碳。双环表示由具有两个共有环原子的两个环构成, 即分隔两个环的桥为单键或一个或两个环原子的链。单环饱和杂环基的实例为氮杂环丁烷基, 吡咯烷基, 四氢呋喃基, 四氢-噻吩基, 吡唑烷基, 咪唑烷基, 噁唑烷基, 异噁唑烷基, 噻唑烷基, 哌啶基, 四氢吡喃基, 四氢噻喃基, 哌嗪基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基, 氮杂环庚烷基, 二氮杂环庚烷基, 高哌嗪基, 或氧杂氮杂环庚烷基。双环饱和杂环基的实例为 8-氮杂-双环 [3.2.1] 辛基, 奎宁环基, 8-氧杂-3-氮杂-双环 [3.2.1] 辛基, 9-氮杂-双环 [3.3.1] 壬基, 3-氧杂-9-氮杂-双环 [3.3.1] 壬基, 或 3-硫杂-9-氮杂-双环 [3.3.1] 壬基。部分不饱和杂环基的实例为二氢呋喃基, 咪唑啉基, 二氢-噁唑基, 四氢-吡啶基, 或二氢吡喃基。特别的“杂环基”是四氢呋喃基。尤其是四氢呋喃-2-基和四氢呋喃-3-基。

[0039] 术语“杂环基-C₁₋₆-烷基”, 单独或与其他基团组合, 是指如本文定义的杂环基, 其经由如本文定义的“C₁₋₆-烷基”连接。实例包括四氢呋喃基-CH₂-。

[0040] 术语“C₁₋₆-烷氧基”, 单独或与其他基团组合, 表示可以是直链的或支链的, 带有单个或多个分支的-O-C₁₋₆-烷基基团, 从而所述烷基通常包含 1 至 6 个碳原子, 例如, 甲氧基 (OMe, MeO)、乙氧基 (OEt)、丙氧基、异丙氧基 (i-丙氧基)、正丁氧基、i-丁氧基 (异丁氧基)、2-丁氧基 (仲丁氧基)、t-丁氧基 (叔丁氧基)、异戊基氧基 (i-戊基氧基) 等。特别的“C₁₋₆-烷氧基”是带有 1 至 4 个碳原子的基团。尤其是甲氧基和乙氧基。

[0041] 术语“卤代-C₁₋₆-烷氧基”, 单独或与其他基团组合, 是指如本文定义的 C₁₋₆-烷氧基, 其被一个或多个卤素, 特别是氟取代。特别的“卤代-C₁₋₆-烷氧基”是氟-C₁₋₆-烷氧基。尤其是二氟甲氧基, 2-氟-乙氧基, 2,2-二氟-乙氧基和 2,2,2-三氟-乙氧基。

[0042] 术语“C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷氧基”, 单独或与其他基团组合, 是指如本文定义的 C₁₋₆-烷氧基, 其被一个如本文定义的环境基取代。实例是环丙基-乙氧基, 环丙基-甲氧基等。

[0043] 术语“C₃₋₇-环烷基”, 单独或与其他基团组合, 是指 3 至 7 个环碳原子的单价饱和单环或双环烷基, 特别是 3 至 6 个环碳原子的单价饱和单环烷基。双环是指由具有两个共有碳原子的两个饱和碳环组成, 即分隔两个环的桥是单键或一个或两个碳原子的链。特别的环境基是单环的。单环的环境基的实例是环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基或环庚基。双环的环境基的实例是双环 [2.2.1] 庚基, 双环 [2.2.2] 辛基或金刚烷基。特别是环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基和双环 [2.2.1] 庚基。尤其是环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基和双环 [2.2.1] 庚烷-2-基。

[0044] 术语“ C_{3-7} -环烷基- C_{1-6} -烷基”，单独或与其他基团组合，是指如本文定义的 C_{3-7} -环烷基，其经由如本文定义的“ C_{1-6} -烷基”连接。实例包括环丙基- CH_2- 。

[0045] 术语“ C_{3-7} -环烷基- C_{2-6} -烯基”，单独或与其他基团组合，是指如本文定义的 C_{3-7} -环烷基，其经由如本文定义的“ C_{2-6} -烯基”连接。实例包括环丙基- $CH=CH-$ 。

[0046] 术语“ C_{3-7} -环烷基- C_{2-6} -炔基”，单独或与其他基团组合，是指如本文定义的 C_{3-7} -环烷基，其经由如本文定义的“ C_{2-6} -炔基”连接。实例包括环丙基- $CH\equiv C-$ 。

[0047] 术语“ C_{2-6} -烯基”，单独或与其他基团组合，表示单价的直链或支链的 2 至 6 个碳原子，特别是 2 至 4 个碳原子的烃基，具有至少一个双键。 C_{2-6} -烯基的实例包括乙烯基，丙烯基，丙-2-烯基，异丙烯基，正丁烯基，异丁烯基和叔丁烯基。

[0048] 术语“ C_{2-6} -炔基”，单独或与其他基团组合，表示单价的直链或支链的 2 至 6 个碳原子，特别是 2 至 4 个碳原子的不饱和烃基，并且包含一、二或三个三键。 C_{2-6} -炔基的实例包括乙炔基，丙炔基，丙-2-炔基，异丙炔基和正丁炔基。

[0049] 术语“药用盐”是指适合与人类和动物的组织接触使用的盐。与无机和有机酸的合适的盐的实例为，但是不限于：乙酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、盐酸、乳酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、对甲苯磺酸、琥珀酸、硫酸 (sulfuric acid)、硫酸 (sulphuric acid)、酒石酸、三氟乙酸等。特别是甲酸，三氟乙酸和盐酸。尤其是盐酸。

[0050] 术语“药用载体”和“药用辅助物质”是指与制剂的其他成分相容的载体和辅助物质如稀释剂或赋形剂。

[0051] 术语“药物组合物”包括以预定量或比例包含特定成分的产品，以及通过以特定量组合特定成分直接地或间接地得到的任何产品。特别地，它包括包含一种或多种活性组分，和包含惰性成分的任选的载体的产品，以及由任何两种以上的成分的组合、配合或聚集，或者由一种或多种成分的分解，或由一种或多种成分的其他类型的反应或相互作用直接地或间接地得到的任何产品。

[0052] 术语“抑制剂”表示化合物，其竞争、减少或防止特定配体与特定受体的结合，或其减少或防止对特定蛋白质功能的抑制。

[0053] 术语“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”疾病状态包括 (1) 预防疾病状态，即，使得疾病状态的临床症状不会在受治者中发展，所述的受治者可能与该疾病状态接触或易患有该疾病状态但还不曾经历或显现出疾病状态的症状；(2) 抑制疾病状态，即，阻止该疾病状态或其临床症状的发展；或 (3) 缓解疾病状态，即，使得疾病状态或其临床症状暂时或永久消退。

[0054] 术语“半最大抑制浓度” (IC_{50}) 表示获得对体外生物学过程的 50% 抑制所需的特定化合物的浓度。 IC_{50} 值可以对数转换成 pIC_{50} 值 ($-\log IC_{50}$)，其中值越高表示以效力以指数方式增加越大。 IC_{50} 值不是绝对值，但取决于实验条件，例如，采用的浓度。 IC_{50} 值可以使用 Cheng-Prusoff 方程 (Biochem. Pharmacol. (1973) 22 :3099) 转换为绝对抑制常数 (K_i)。术语“抑制常数” (K_i) 表示特定抑制剂对受体的绝对结合亲和性。其使用竞争结合测定测量，并且如果不存在竞争配体 (例如，放射性配体)，则等于该特定抑制剂占据 50% 受体时的浓度。 K_i 值可以对数转换成 pK_i 值 ($-\log K_i$)，其中值越高表示效力指数方式增加越大。

[0055] “治疗有效量”表示当向受治疗者给药以治疗疾病状态时，足以实现对该疾病状态的这种治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物，治疗的疾病状态，严重性或所治疗

疾病,受治疗者的年龄和相对健康,给药途径和形式,主治医生或兽医从业者的判断,以及其它因素而变化。

[0056] 术语“如本文定义的”和“如本文所述的”当指的是变量时通过引用结合变量的宽泛定义,以及特别的、更特别的和最特别的定义,如果有任何的话。

[0057] 术语“处理”,“接触”和“反应”,当指化学反应时,表示在合适的条件下加入或混合两种以上的试剂,以产生指示的和 / 或所需的产物。应当理解,产生指示的和 / 或所需的产物的反应可以不必是直接来自最初添加的两种试剂组合的结果,即,在混合物中可以存在产生的一种以上的中间体,其最终导致所指示的和 / 或所需的产物的形成。

[0058] 术语“保护基”表示在合成化学中与之常规相关的含义,即选择性地封闭多官能化合物中的一个反应性位点,使得化学反应可以在另一未保护的反应性位点选择性进行的基团。保护基可以在适当时候除去。示例性的保护基为氨基-保护基,羧基-保护基或羟基-保护基。术语“氨基-保护基”表示意在保护氨基的基团,并且包括苄基,苄氧羰基(苄氧甲酰基, CBZ), 9- 芴基甲氧羰基 (Fmoc), 对甲氧基苄氧羰基,对硝基苄氧羰基,叔丁氧羰基 (BOC) 和三氟乙酰基。这些基团的更多实例见于 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 第 2 版, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, 第 7 章; E. Haslam, “Protective Groups in Organic Chemistry”, J. G. W. McOmie 编辑, Plenum Press, New York, NY, 1973, 第 5 章, 和 T. W. Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, New York, NY, 1981 中。术语“保护的氨基”是指被氨基-保护基取代的氨基。特别的氨基-保护基为叔丁氧羰基,双(二甲氧基苄基)-苄基甲基和二甲氧基三苄甲基。

[0059] 术语“离去基团”表示具有与其在合成有机化学中常规相关的含义的基团,即,在取代反应条件下可被取代的原子或基团。离去基团的实例包括卤素,特别是溴,链烷-或亚芳基磺酰氧基,如甲磺酰氧基,乙磺酰氧基,硫甲基(thiomethyl),苯磺酰氧基,甲苯磺酰氧基,和噻吩基氧基,二卤代膦酰氧基(dihalophosphinoyloxy),任选取代的苄氧基,异丙氧基和酰氧基。

[0060] 术语“芳香性”表示如在文献中,特别是在 IUPAC-Compendium of Chemical Terminology, 第 2 版, A. D. McNaught & A. Wilkinson (编辑), Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997) 中定义的芳香性的常规意义。

[0061] 术语“药用赋形剂”表示没有治疗活性并无毒的任何成分,例如用于配制药物产品中的崩解剂,粘合剂,填充剂,溶剂,缓冲剂,张度剂,稳定剂,抗氧化剂,表面活性剂或润滑剂。

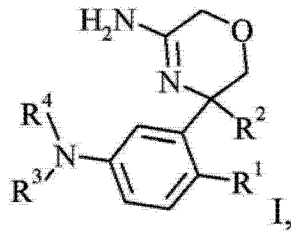
[0062] 只要手性碳存在于化学结构中,就意在将与该手性碳相关的所有立体异构体都涵盖在该结构内。

[0063] 本发明还提供药物组合物、使用上述化合物方法和制备上述化合物的方法。

[0064] 所有独立的实施方案可以进行组合。

[0065] 本发明的一个实施方案是式 I 化合物,

[0066]



[0067] 其中

[0068] R¹ 选自由以下各项组成的组：

[0069] i) 氢，

[0070] ii) 卤素，和

[0071] iii) C₁₋₆-烷基；

[0072] R² 是 C₁₋₆-烷基；

[0073] R³ 选自由以下各项组成的组：

[0074] i) 芳基，

[0075] ii) 被 1-4 个取代基取代的芳基，所述取代基独立地选自氰基，氰基 -C₁₋₆-烷基，卤素，卤代 -C₁₋₆-烷氧基，卤代 -C₁₋₆-烷基，C₁₋₆-烷氧基，C₁₋₆-烷氧基 -C₁₋₆-烷基和 C₁₋₆-烷基，

[0076] iii) 芳基 -C₁₋₆-烷基，

[0077] iv) 芳基 -C₁₋₆-烷基，其中所述芳基被 1-4 个取代基取代，所述取代基独立地选自氰基，氰基 -C₁₋₆-烷基，卤素，卤代 -C₁₋₆-烷氧基，卤代 -C₁₋₆-烷基，C₁₋₆-烷氧基，C₁₋₆-烷氧基 -C₁₋₆-烷基和 C₁₋₆-烷基，

[0078] v) 杂芳基，

[0079] vi) 被 1-4 个取代基取代的杂芳基，所述取代基独立地选自酰胺基，氰基，氰基 -C₁₋₆-烷基，C₃₋₇-环烷基，C₃₋₇-环烷基 -C₂₋₆-烯基，C₃₋₇-环烷基 -C₂₋₆-炔基，C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷基，C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷氧基，卤素，卤代 -C₁₋₆-烷氧基，卤代 -C₁₋₆-烷基，C₁₋₆-烷氧基，C₁₋₆-烷氧基 -C₁₋₆-烷基，C₂₋₆-烯基，C₂₋₆-炔基，C₁₋₆-烷基和硝基；

[0080] vii) 杂芳基 -C₁₋₆-烷基，

[0081] viii) 杂芳基 -C₁₋₆-烷基，其中所述杂芳基被 1-4 个取代基取代，所述取代基独立地选自酰胺基，氰基，氰基 -C₁₋₆-烷基，C₃₋₇-环烷基，C₃₋₇-环烷基 -C₂₋₆-烯基，C₃₋₇-环烷基 -C₂₋₆-炔基，C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷基，C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷氧基，卤素，卤代 -C₁₋₆-烷氧基，卤代 -C₁₋₆-烷基，C₁₋₆-烷氧基，C₁₋₆-烷氧基 -C₁₋₆-烷基，C₂₋₆-烯基，C₂₋₆-炔基，C₁₋₆-烷基和硝基；

[0082] ix) C₁₋₆-烷基，

[0083] x) 被 1-5 个取代基取代的 C₁₋₆-烷基，所述取代基独立地选自氰基，卤素，羟基，C₁₋₆-烷基 -S- 和 C₁₋₆-烷氧基；

[0084] xi) C₃₋₇-环烷基，

[0085] xii) 被 1-4 个取代基取代的 C₃₋₇-环烷基，所述取代基独立地选自氰基，氰基 -C₁₋₆-烷基，卤素，卤代 -C₁₋₆-烷氧基，卤代 -C₁₋₆-烷基，羟基，C₁₋₆-烷氧基，C₁₋₆-烷氧基 -C₁₋₆-烷基和 C₁₋₆-烷基，

[0086] xiii) C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷基，

[0087] xiv) C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷基，其中所述 C₃₋₇-环烷基被 1-4 个取代基取代，所述取

代基独立地选自氰基, 氰基 -C₁₋₆-烷基, 卤素, 卤代 -C₁₋₆-烷氧基, 卤代 -C₁₋₆-烷基, C₁₋₆-烷氧基, C₁₋₆-烷氧基 -C₁₋₆-烷基和 C₁₋₆-烷基,

[0088] xv) 杂环基,

[0089] xvi) 被 1-4 个取代基取代的杂环基, 所述取代基独立地选自氰基, 氰基 -C₁₋₆-烷基, 卤素, 卤代 -C₁₋₆-烷氧基, 卤代 -C₁₋₆-烷基, C₁₋₆-烷氧基, C₁₋₆-烷氧基 -C₁₋₆-烷基和 C₁₋₆-烷基,

[0090] xvii) 杂环基 -C₁₋₆-烷基, 和

[0091] xviii) 杂环基 -C₁₋₆-烷基, 其中所述杂环基被 1-4 个取代基取代, 所述取代基独立地选自氰基, 氰基 -C₁₋₆-烷基, 卤素, 卤代 -C₁₋₆-烷氧基, 卤代 -C₁₋₆-烷基, C₁₋₆-烷氧基, C₁₋₆-烷氧基 -C₁₋₆-烷基和 C₁₋₆-烷基;

[0092] R⁴ 是氢;

[0093] 或其药用盐。

[0094] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中

[0095] R¹ 选自由以下各项组成的组:

[0096] i) 氢, 和

[0097] ii) 卤素,

[0098] R² 是 C₁₋₆-烷基,

[0099] R³ 选自由以下各项组成的组:

[0100] i) 被 1-2 个取代基取代的芳基, 所述取代基独立地选自卤素和卤代 -C₁₋₆-烷氧基,

[0101] ii) 芳基 -C₁₋₆-烷基, 其中所述芳基被 1-2 个卤素取代;

[0102] iii) 杂芳基, 和

[0103] iv) 被 1-2 个取代基取代的杂芳基, 所述取代基独立地选自 C₃₋₇-环烷基, C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷氧基, 卤素, 卤代 -C₁₋₆-烷氧基, C₁₋₆-烷氧基和 C₁₋₆-烷基;

[0104] v) 杂芳基 -C₁₋₆-烷基, 其中所述杂芳基被 1-2 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素和 C₁₋₆-烷基;

[0105] vi) C₁₋₆-烷基,

[0106] vii) 被 1-5 个卤素或 C₁₋₆-烷基 -S- 取代的 C₁₋₆-烷基;

[0107] viii) C₃₋₇-环烷基,

[0108] ix) 被 1-2 个取代基取代的 C₃₋₇-环烷基, 所述取代基独立地选自羟基和 C₁₋₆-烷基,

[0109] x) C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷基,

[0110] xi) 杂环基, 和

[0111] xii) 杂环基 -C₁₋₆-烷基;

[0112] R⁴ 是氢。

[0113] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R¹ 是卤素。

[0114] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R¹ 是 F。

[0115] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R¹ 是氢。

[0116] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R² 是甲基。

[0117] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R⁴ 是氢。

[0118] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R³ 选自由以下各项组

成的组：

[0119] i) 被 1-2 个取代基取代的芳基, 所述取代基独立地选自卤素和卤代 $-C_{1-6}$ -烷氧基,

[0120] ii) 芳基 $-C_{1-6}$ -烷基, 其中所述芳基被 1-2 个卤素取代;

[0121] iii) 杂芳基,

[0122] iv) 被 1-2 个取代基取代的杂芳基, 所述取代基独立地选自 C_{3-7} -环烷基, C_{3-7} -环烷基 $-C_{1-6}$ -烷氧基, 卤素, 卤代 $-C_{1-6}$ -烷氧基, C_{1-6} -烷氧基和 C_{1-6} -烷基;

[0123] v) 杂芳基 $-C_{1-6}$ -烷基, 其中所述杂芳基被 1-2 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素和卤代 $-C_{1-6}$ -烷基;

[0124] vi) C_{1-6} -烷基,

[0125] vii) 被 1-5 个卤素或 C_{1-6} -烷基 $-S-$ 取代的 C_{1-6} -烷基;

[0126] viii) C_{3-7} -环烷基,

[0127] ix) 被 1-2 个取代基取代的 C_{3-7} -环烷基, 所述取代基独立地选自羟基和 C_{1-6} -烷基,

[0128] x) C_{3-7} -环烷基 $-C_{1-6}$ -烷基,

[0129] xi) 杂环基, 和

[0130] xii) 杂环基 $-C_{1-6}$ -烷基。

[0131] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R^3 是被 1-2 个取代基取代的芳基, 所述取代基独立地选自卤素和卤代 $-C_{1-6}$ -烷氧基。

[0132] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R^3 是 2-(2,2-二氟-乙氧基)-苯基。

[0133] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R^3 是 2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基。

[0134] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R^3 是 2-(2-氟-乙氧基)-苯基。

[0135] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R^3 是 2-二氟甲氧基-苯基。

[0136] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R^3 是 5-氯-茛满-1-基。

[0137] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R^3 是芳基 $-C_{1-6}$ -烷基, 其中所述芳基被 1-2 个卤素取代。

[0138] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R^3 是 3-氯-苄基。

[0139] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R^3 是 4-氯-苄基。

[0140] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R^3 是 2,4-二氯-苄基。

[0141] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R^3 是 4-氯-苄基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。

[0142] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R^3 是杂芳基。

[0143] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R^3 是喹啉-8-基。

[0144] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R^3 是异噻唑-3-基。

[0145] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 其中 R^3 是被 1-2 个取代

基取代的杂芳基,所述取代基独立地选自 C₃₋₇-环烷基, C₃₋₇-环烷基 -C₁₋₆-烷氧基,卤素,卤代 -C₁₋₆-烷氧基, C₁₋₆-烷氧基和 C₁₋₆-烷基。

[0146] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 2-环丙基-苯并噁唑-4-基。

[0147] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛-7-基。

[0148] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 3-氯-喹啉-8-基。

[0149] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 3,6-二氯-喹啉-8-基。

[0150] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 3-氯-6-氟-喹啉-8-基。

[0151] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 3-二氟甲氧基-喹啉-8-基。

[0152] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 3-(2-氟-乙氧基)-喹啉-8-基。

[0153] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 3-环丙基甲氧基-6-氟-喹啉-8-基。

[0154] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-喹啉-8-基。

[0155] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 3-甲氧基-喹啉-8-基。

[0156] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基。

[0157] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 6-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基。

[0158] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是杂芳基 -C₁₋₆-烷基,其中所述杂芳基被 1-2 个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素和卤代 -C₁₋₆-烷基。

[0159] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基。

[0160] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 5-氯-吡啶-2-基 -CH(CH(CH₃))₂。

[0161] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 C₁₋₆-烷基。

[0162] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是丁基。

[0163] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是异戊基。

[0164] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 2-乙基-丙基。

[0165] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 1,2-二甲基-丙基。

[0166] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是被 1-5 个卤素或

C₁₋₆-烷基-S-取代的 C₁₋₆-烷基。

[0167] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 2,2,2-三氟乙基。

[0168] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 2,2-二氟乙基。

[0169] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 2,2,3,3,3-五氟丙基。

[0170] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 3,3,3-三氟丙基。

[0171] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 3-(甲硫基)丙基。

[0172] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 C₃₋₇-环烷基。

[0173] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是环丁基。

[0174] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是环丙基。

[0175] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是环己基。

[0176] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是被 1-2 个取代基取代的 C₃₋₇-环烷基,所述取代基独立地选自羟基和 C₁₋₆-烷基。

[0177] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 7,7-二甲基双环 [2.2.1] 庚烷-2-基。

[0178] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 2-羟基-环戊-1-基。

[0179] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是 C₃₋₇-环烷基-C₁₋₆-烷基。

[0180] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是环丙基甲基-。

[0181] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是杂环基。

[0182] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是四氢-咪喃-3-基。

[0183] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是杂环基-C₁₋₆-烷基。

[0184] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 是四氢咪喃-2-基-甲基-。

[0185] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 选自由以下各项组成的组:

[0186] i) 被 1-2 个取代基取代的芳基,所述取代基独立地选自卤素和卤代-C₁₋₆-烷氧基,

[0187] ii) C₃₋₇-环烷基;

[0188] iii) 被 1-2 个取代基取代的杂芳基,所述取代基独立地选自卤素和 C₁₋₆-烷氧基;和

[0189] iv) 杂芳基-C₁₋₆-烷基,其中所述杂芳基被 1-2 个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素和卤代-C₁₋₆-烷基。

[0190] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,其中 R³ 选自由以下各项组

成的组：

- [0191] i) 被 1 或 2 个氯取代的苄基；
- [0192] ii) 苄基 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ，其中苄基被氯取代，
- [0193] iii) 被二氟甲氧基，2-氟-乙氧基，2,2-二氟-乙氧基或 2,2,2-三氟-乙氧基取代的苄基，
- [0194] iv) 被 1 或 2 或 3 个氟取代的乙基，
- [0195] v) 被 1 或 2 或 3 或 4 或 5 个氟取代的丙基，
- [0196] vi) 被 $-\text{S}-\text{CH}_3$ 取代的丙基，
- [0197] vii) 丁基，
- [0198] viii) 异戊基，
- [0199] ix) 2-乙基-丙基，
- [0200] x) 1,2-二甲基-丙基，
- [0201] xi) 未取代或被 OH 取代的环丙基，
- [0202] xii) 环丁基，
- [0203] xiii) 被 OH 取代的环戊基，
- [0204] xiv) 环己基，
- [0205] xv) 被 1 或 2 个甲基取代的双环 [2.2.1] 庚基，
- [0206] xvi) 四氢呋喃基，
- [0207] xvii) 环丙基 $-\text{CH}_2-$ ，
- [0208] xviii) 四氢呋喃基 $-\text{CH}_2-$ ，
- [0209] xix) 吡啶基 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)-$ ，其中吡啶基被氯取代，
- [0210] xx) 未取代或被 1 或 2 个氯，氟和氯，二氟甲氧基，2-氟-乙氧基，氟和环丙基甲氧基，2,2,2-三氟-乙氧基或甲氧基取代的喹啉基，
- [0211] xxi) 异噁唑基，
- [0212] xxii) 被氯和甲基取代的 1H- 吲唑基，
- [0213] xxiii) 被氯取代的茛满基，
- [0214] xxiv) 被 1 或 2 个甲基取代的 1H- 苯并咪唑基，
- [0215] xxv) 被氯取代的 6,7-二氢-5H-[1] 氮茛基，
- [0216] xxvi) 被二氟甲基和氯取代的 1H- 吡唑基，和
- [0217] xxvii) 被环丙基取代的苯并噁唑基。

[0218] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物，其中 R^3 选自由以下各项组成的组：

- [0219] i) 被 2,2-二氟-乙氧基取代的苄基，
- [0220] ii) 环丙基，
- [0221] iii) 被氯取代的喹啉基，
- [0222] iv) 被氯和氟取代的喹啉基，
- [0223] v) 被甲氧基取代的喹啉基，
- [0224] vi) 被氯取代的茛满基，和
- [0225] vii) 被二氟甲基和氯取代的 1H- 吡唑基。

[0226] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物, 选自由以下各项组成的组:

[0227] 5-[3-(3-氯-苄基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺,

[0228] (1R,2S)-2-(3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-基)-4-氟苯基氨基)环戊醇,

[0229] (1S,2S)-2-(3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-基)-4-氟苯基氨基)环戊醇,

[0230] (5R)-5-(2-氟-5-(3-甲基丁-2-基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

[0231] (R)-5-(2-氟-5-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

[0232] (R)-5-(2-氟-5-(2,2,2-三氟乙基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

[0233] (R)-5-(2-氟-5-(2,2,3,3,3-五氟丙基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

[0234] (R)-5-(2-氟-5-(3-(甲硫基)丙基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

[0235] (R)-5-(2-氟-5-(3,3,3-三氟丙基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

[0236] (R)-5-(2-氟-5-(异戊基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

[0237] (R)-5-(2-氟-5-(戊-3-基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

[0238] 5-[(R)-5-((1R,2R,4R)-7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚-2-基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺,

[0239] (R)-5-(5-((4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡啶-3-基)甲基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

[0240] (R)-5-[5-(2,2-二氟-乙基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺,

[0241] (R)-5-(5-(丁基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

[0242] (R)-5-(5-(环己基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

[0243] (R)-5-(5-(环戊基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

[0244] (R)-5-(5-(环丙基甲基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

[0245] (R)-5-(5-环丁基氨基-2-氟-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺,

[0246] (R)-5-[2-氟-5-(异噁唑-3-基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺,

[0247] (R)-5-[2-氟-5-(四氢-呋喃-3-基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺,

- [0248] (R)-5-{2-氟-5-[2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基氨基]-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,
- [0249] (R)-5-{2-氟-5-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基氨基]-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,
- [0250] (R)-5-{5-[1-(5-氯-吡啶-2-基)-2-甲基-丙基氨基]-2-氟-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,
- [0251] (R)-5-{5-[2-(2,2-二氟-乙氧基)-苯基氨基]-2-氟-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,
- [0252] (S)-5-(5-(6-氯-1-甲基-1H-吡啶-3-基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-基胺,
- [0253] (S)-5-[5-(5-氯-茚满-1-基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,
- [0254] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-氯-喹啉-8-基)-胺,
- [0255] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3,6-二氯-喹啉-8-基)-胺,
- [0256] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-氯-6-氟-喹啉-8-基)-胺,
- [0257] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-二氟甲氧基-喹啉-8-基)-胺,
- [0258] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-(2-氟-乙氧基)-喹啉-8-基)-胺,
- [0259] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-环丙基甲氧基-6-氟-喹啉-8-基)-胺,
- [0260] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-喹啉-8-基)-胺,
- [0261] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茚-7-基)-胺,
- [0262] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-胺,
- [0263] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(2-环丙基-苯并噁唑-4-基)-胺,
- [0264] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(3-氯-喹啉-8-基)-胺,
- [0265] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(3-氯-6-氟-喹啉-8-基)-胺,
- [0266] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(3-甲氧基-喹啉-8-基)-胺,
- [0267] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-喹啉-8-基-胺,

[0268] 5-[3-(2,4-二氯-苄基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

[0269] 5-[3-(2-二氟甲氧基-苄基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

[0270] 5-[3-(4-氯-苄基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

[0271] 5-[3-(5-氯-茛满-1-基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,和

[0272] 5-{3-[1-(4-氯-苯基)-乙基氨基]-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

[0273] 或其药用盐。

[0274] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,选自由以下各项组成的组:

[0275] (R)-5-(5-(环戊基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

[0276] (R)-5-(5-((4-氯-1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基)甲基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺盐酸盐,

[0277] (R)-5-{5-[2-(2,2-二氟-乙氧基)-苄基氨基]-2-氟-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺盐酸盐,

[0278] (S)-5-[5-(5-氯-茛满-1-基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺盐酸盐,

[0279] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-氯-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,

[0280] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-氯-6-氟-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,

[0281] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(3-氯-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,

[0282] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(3-甲氧基-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,和

[0283] 5-[3-(5-氯-茛满-1-基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺。

[0284] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,选自由以下各项组成的组:

[0285] 5-[3-(3-氯-苄基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,

[0286] (1R,2S)-2-(3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-基)-4-氟苯基氨基)环戊醇,

[0287] (1S,2S)-2-(3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-基)-4-氟苯基氨基)环戊醇,

[0288] (5R)-5-(2-氟-5-(3-甲基丁-2-基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,

[0289] (R)-5-(2-氟-5-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二

氢 -2H-1,4- 噁嗪 -3- 胺,

[0290] (R)-5-(2- 氟 -5-(2,2,2- 三氟乙基氨基) 苯基)-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-1,4- 噁嗪 -3- 胺,

[0291] (R)-5-(2- 氟 -5-(2,2,3,3,3- 五氟丙基氨基) 苯基)-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-1,4- 噁嗪 -3- 胺,

[0292] (R)-5-(2- 氟 -5-(3-(甲硫基) 丙基氨基) 苯基)-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-1,4- 噁嗪 -3- 胺,

[0293] (R)-5-(2- 氟 -5-(3,3,3- 三氟丙基氨基) 苯基)-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-1,4- 噁嗪 -3- 胺,

[0294] (R)-5-(2- 氟 -5-(异戊基氨基) 苯基)-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-1,4- 噁嗪 -3- 胺,

[0295] (R)-5-(2- 氟 -5-(戊 -3- 基氨基) 苯基)-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-1,4- 噁嗪 -3- 胺,

[0296] 5-[(R)-5-((1R,2R,4R)-7,7- 二甲基 - 双环 [2.2.1] 庚 -2- 基氨基)-2- 氟 - 苯基]-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-[1,4] 噁嗪 -3- 基胺,

[0297] (R)-5-(5-((4- 氯 -1-(二氟甲基)-1H- 吡唑 -3- 基) 甲基氨基)-2- 氟苯基)-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-1,4- 噁嗪 -3- 胺,

[0298] (R)-5-[5-(2,2- 二氟 - 乙基氨基)-2- 氟 - 苯基]-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-[1,4] 噁嗪 -3- 基胺,

[0299] (R)-5-(5-(丁基氨基)-2- 氟苯基)-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-1,4- 噁嗪 -3- 胺,

[0300] (R)-5-(5-(环己基氨基)-2- 氟苯基)-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-1,4- 噁嗪 -3- 胺,

[0301] (R)-5-(5-(环戊基氨基)-2- 氟苯基)-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-1,4- 噁嗪 -3- 胺,

[0302] (R)-5-(5-(环丙基甲基氨基)-2- 氟苯基)-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-1,4- 噁嗪 -3- 胺,

[0303] (R)-5-(5- 环丁基氨基 -2- 氟 - 苯基)-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-[1,4] 噁嗪 -3- 基胺,

[0304] (R)-5-[2- 氟 -5-(异噁唑 -3- 基氨基)- 苯基]-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-[1,4] 噁嗪 -3- 基胺三氟乙酸盐,

[0305] (R)-5-[2- 氟 -5-(四氢 - 咪喃 -3- 基氨基)- 苯基]-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-[1,4] 噁嗪 -3- 基胺,

[0306] (R)-5-{2- 氟 -5-[2-(2,2,2- 三氟 - 乙氧基)- 苯基氨基]- 苯基}-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-[1,4] 噁嗪 -3- 基胺盐酸盐,

[0307] (R)-5-{2- 氟 -5-[2-(2- 氟 - 乙氧基)- 苯基氨基]- 苯基}-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-[1,4] 噁嗪 -3- 基胺盐酸盐,

[0308] (R)-5-{5-[1-(5- 氯 - 吡啶 -2- 基)-2- 甲基 - 丙基氨基]-2- 氟 - 苯基}-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-[1,4] 噁嗪 -3- 基胺盐酸盐,

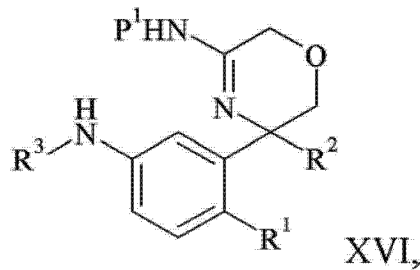
[0309] (R)-5-{5-[2-(2,2- 二氟 - 乙氧基)- 苯基氨基]-2- 氟 - 苯基}-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-[1,4] 噁嗪 -3- 基胺盐酸盐,

[0310] (S)-5-(5-(6- 氯 -1- 甲基 -1H- 吡唑 -3- 基氨基)-2- 氟苯基)-5- 甲基 -5,6- 二氢 -2H-1,4- 噁嗪 -3- 胺,

- [0311] (S)-5-[5-(5-氯-茚满-1-基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺盐酸盐,
- [0312] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-氯-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,
- [0313] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3,6-二氯-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,
- [0314] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-氯-6-氟-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,
- [0315] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-二氟甲氧基-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,
- [0316] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-(2-氟-乙氧基)-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,
- [0317] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-环丙基甲氧基-6-氟-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,
- [0318] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,
- [0319] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-氯-6,7-二氢-5H-[1] 氮茚-7-基)-胺,
- [0320] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-苯基]-(1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-胺,
- [0321] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-苯基]-(2-环丙基-苯并噁唑-4-基)-胺盐酸盐,
- [0322] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-苯基]-(3-氯-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,
- [0323] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-苯基]-(3-氯-6-氟-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,
- [0324] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-苯基]-(3-甲氧基-喹啉-8-基)-胺盐酸盐,
- [0325] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-苯基]-喹啉-8-基-胺盐酸盐,
- [0326] 5-[3-(2,4-二氯-苄基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺,
- [0327] 5-[3-(2-二氟甲氧基-苄基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺盐酸盐,
- [0328] 5-[3-(4-氯-苄基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺,
- [0329] 5-[3-(5-氯-茚满-1-基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺盐酸盐,和
- [0330] 5-{3-[1-(4-氯-苯基)-乙基氨基]-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺。

[0331] 本发明的某一实施方案涉及一种合成如本文所述的式 I 化合物的方法,所述方法包括将式 XVI 的化合物脱保护,

[0332]



[0333] 其中 R¹, R² 和 R³ 如本文所述并且 P¹ 是如本文所述的氨基 - 保护基,特别是叔丁氧羰基,双(二甲氧基苯基)-苯基甲基或二甲氧基三苯甲基。

[0334] 本发明的某一实施方案涉及通过如上面限定的方法制备的如本文所述的式 I 化合物。

[0335] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用作治疗活性物质。

[0336] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用作 BACE1 和 / 或 BACE2 活性的抑制剂。

[0337] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用作 BACE1 活性的抑制剂。

[0338] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用作 BACE2 活性的抑制剂。

[0339] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用作 BACE1 和 BACE2 活性的抑制剂。

[0340] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用作治疗活性物质,所述治疗活性物质用于治疗性和 / 或预防性治疗以升高的 β - 淀粉样蛋白水平和 / 或 β - 淀粉样蛋白低聚物和 / 或 β - 淀粉样蛋白斑和进一步沉积为特征的疾病和病症,尤其是阿尔茨海默病。

[0341] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用作治疗活性物质,所述治疗活性物质用于治疗性和 / 或预防性治疗阿尔兹海默病。

[0342] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用作治疗活性物质,所述治疗活性物质用于治疗性和 / 或预防性治疗糖尿病,尤其是 2 型糖尿病。

[0343] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用作治疗活性物质,所述治疗活性物质用于治疗性和 / 或预防性治疗以下疾病:肌萎缩侧索硬化 (ALS),动脉血栓形成,自身免疫性 / 炎性疾病,癌症如乳腺癌,心血管疾病如心肌梗塞和卒中,皮炎,唐氏综合征,胃肠疾病、多形性胶质母细胞瘤、格雷夫斯病、亨廷顿病、包涵体肌炎 (IBM)、炎症反应、卡波西肉瘤、科斯特曼病、红斑狼疮、巨噬细胞肌筋膜炎、幼年特发性关节炎、肉芽肿性关节炎、恶性黑色素瘤、多发性骨髓瘤、类风湿性关节炎、舍格伦综合征、脊髓小脑性共济失调 1 型、脊髓小脑性共济失调 7 型、惠普尔病或威尔逊病。

[0344] 本发明的某一实施方案涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含如本文所述的

式 I 化合物,以及药用载体和 / 或药用辅助物质。

[0345] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物用于制备药物的用途,所述药物用于抑制 BACE1 和 / 或 BACE2 活性。

[0346] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物用于制备药物的用途,所述药物用于抑制 BACE1 活性。

[0347] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物用于制备药物的用途,所述药物用于抑制 BACE2 活性。

[0348] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物用于制备药物的用途,所述药物用于抑制 BACE1 和 BACE2 活性。

[0349] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗性和 / 或预防性治疗以升高的 β -淀粉样蛋白水平和 / 或 β -淀粉样蛋白低聚物和 / 或 β -淀粉样蛋白斑和进一步沉积为特征的疾病和病症,尤其是阿尔茨海默病。

[0350] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗性和 / 或预防性治疗阿尔兹海默病。

[0351] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗性和 / 或预防性治疗糖尿病,尤其是 2 型糖尿病。

[0352] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用于抑制 BACE1 和 / 或 BACE2 活性。

[0353] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用于抑制 BACE1 活性。

[0354] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用于抑制 BACE2 活性。

[0355] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用于抑制 BACE1 和 BACE2 活性。

[0356] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用于治疗性和 / 或预防性治疗以升高的 β -淀粉样蛋白水平和 / 或 β -淀粉样蛋白低聚物和 / 或 β -淀粉样蛋白斑和进一步沉积为特征的疾病和病症,尤其是阿尔茨海默病。

[0357] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用于治疗性和 / 或预防性治疗阿尔茨海默病。

[0358] 本发明的某一实施方案涉及如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用于治疗性和 / 或预防性治疗糖尿病,尤其是 2 型糖尿病。

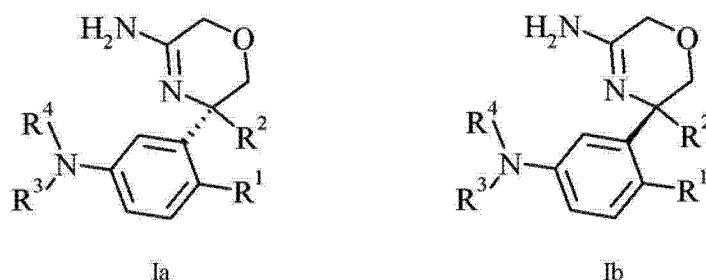
[0359] 本发明的某一实施方案涉及一种用于抑制 BACE1 和 / 或 BACE2 活性,尤其是用于治疗性和 / 或预防性治疗以升高的 β -淀粉样蛋白水平和 / 或 β -淀粉样蛋白低聚物和 / 或 β -淀粉样蛋白斑和进一步沉积为特征的疾病和病症、阿尔茨海默病、糖尿病或 2 型糖尿病的方法,所述方法包括将如本文所述的式 I 化合物对人或动物给药。

[0360] 此外,本发明包括所有旋光异构体,即非对映异构体、非对映体混合物、外消旋混合物、所有它们相应的对映体和 / 或互变异构体以及它们的溶剂化物。

[0361] 式 I 化合物可以含有一个以上非对称中心,并且因此可以作为以下形式存在:外消旋物、外消旋混合物、单对映体、非对映体混合物和单独的非对映异构体。取决于分子上

不同取代基的性质,可以存在另外的不对称中心。每个这种不对称中心将独立地产生两个旋光异构体,并且意图是以混合物、和作为纯的或部分提纯的化合物的所有可能的旋光异构体和非对映异构体均包含在本发明内。本发明意欲包含这些化合物的所有这种同分异构形式。可以如本领域中所知的,通过本文所公开的方法的适当修改实现这些非对映体的单独合成或它们的色谱分离。可以通过得自其的晶体产物或晶体中间体的 x 射线晶体学确定它们的绝对立体化学,如果需要,用含有已知绝对构型的非对称中心的试剂得到。如果需要,可以将该化合物的外消旋混合物分离以将其单独的对映体分离。可以通过本领域周知的方法进行分离,如化合物的外消旋混合物与对映体纯化合物的结合以形成非对映体混合物,之后通过标准方法分离单独的非对映体,如分馏结晶或色谱。式 I 化合物的异构体的特别实例是式 Ia 化合物或式 Ib 化合物,其中残基具有如任一实施方案中所描述的含义。最特别的是式 Ib 化合物。

[0362]



[0363] 在实施方案中,在提供旋光纯对映体的情况下,旋光纯对映体意指化合物含有 > 90 重量%的所需异构体,特别是 > 95 重量%的所需异构体,或者更特别是 > 99 重量%的所需异构体,所述重量百分比基于化合物的一种或多种异构体的总重量。可以通过手性选择合成或通过对映体的分离制备手性纯或手性富集的化合物。可以对最终产物或者备选地对合适的中间体进行对映体的分离。

[0364] 可以根据以下方案制备式 I 化合物。原材料是可商购的,或者可以根据已知方法制备。除非另外指出,任何之前所定义的残基和变量将继续具有之前所定义的含义。

[0365] 式 I 化合物可以通过许多合成路线例如如方案 1-4 中所示制备。本发明式 I 化合物的制备可以通过顺次或会聚的合成路线进行。本发明化合物的合成示于以下方案 1-4 中。进行所述反应和所得产物的纯化所需的技能是本领域技术人员已知的。在下面对方法的描述中使用的取代基和标志具有前文所给出的含义,除非有相反指示。

[0366] 更具体地,式 I 化合物可以通过下面给出的方法,通过实施例中给出的方法或通过类似方法制备。用于单个反应步骤的适宜的反应条件是本领域技术人员已知的。然而,反应顺序不限于以下所述方案中显示的一种,取决于起始物料和它们各自的反应性,反应步骤的顺序可以自由地改变。起始物料是市售的或可以通过与下面给出的方法类似的方法,通过说明书或实施例中引用的参考文献中所述的方法或通过本领域已知的方法制备。

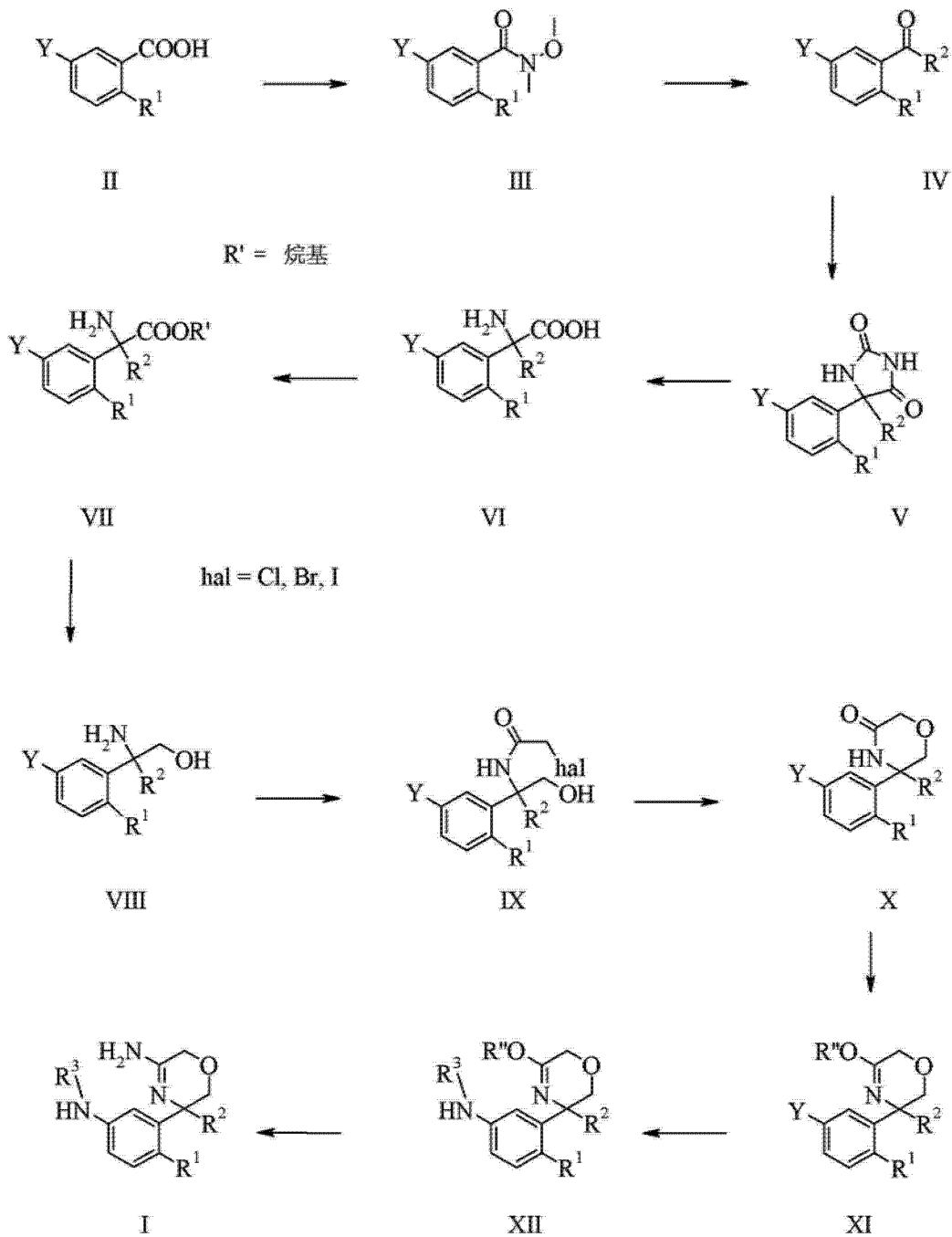
[0367] 方案 1-4 中所述的式 I 化合物可以通过本领域技术人员已知的方法分离和纯化,所述方法例如但不限于离子交换色谱法,固相萃取,液-液萃取,二氧化硅色谱法,结晶和制备型 HPLC。

[0368] 根据方案 1,通式 IV 的酮(其中 Y 的含义为离去基团,如卤素,例如溴)可以与氰化物如氰化钾,连同碳酸铵一起在极性溶剂如醇,例如乙醇,水或四氢呋喃及其混合物中

反应,以形成式 V 的乙内酰胺类。然后将该乙内酰胺用水连同碱如氢氧化钠或强酸如硫酸在环境温度至回流范围内的温度处理,以获得式 VI 的氨基酸。式 VIII 的氨基醇如下获得:式 VI 的酸用低级醇,如甲醇或乙醇酯化,接着用氢化铝锂或其他合适试剂还原所得的式 VII 的氨基酯,两个步骤均在本领域技术人员已知的条件下进行。式 VIII 的氨基醇的 N-酰化可以通过如下实现:与卤代乙酸衍生物如氯乙酸,使用缩合试剂如苯并三唑衍生物,例如 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓-六氟磷酸盐 (HBTU) 等在惰性溶剂中缩合,或与酰氯衍生物如氯乙酰氯,在碱如三乙胺的存在下在惰性溶剂中缩合,两种方法均在本领域技术人员已知的条件下并获得式 IX 的乙酰基衍生物。式 X 的内酰胺可以通过将式 IX 的醇用碱如叔丁醇钾,在溶剂如叔丁醇中,在室温至回流范围内的温度环化而制备。式 XI 的亚氨醚可以通过将式 X 的内酰胺用烷基氧鎓盐,例如三甲基氧鎓四氟硼酸盐或三乙基氧鎓四氟硼酸盐处理而合成。

[0369] 非商购的通式 IV 的酮可以通过如方案 1 中所示的路线或通过本领域技术人员已知的其他路线合成。式 III 的 Weinreb 酰胺可以通过如下获得:式 II 的酸与 N,O-二甲基羟胺的标准缩合反应,或使用试剂如草酰氯或亚硫酸二氯使用标准条件如三乙胺/二氯甲烷,式 II 的酸的酰氯中间体形成。式 III 的酰胺可以与有机金属化合物如氯化甲基镁在惰性非质子溶剂如四氢呋喃或二乙醚中反应以获得所需的式 IV 的酮。

[0370]



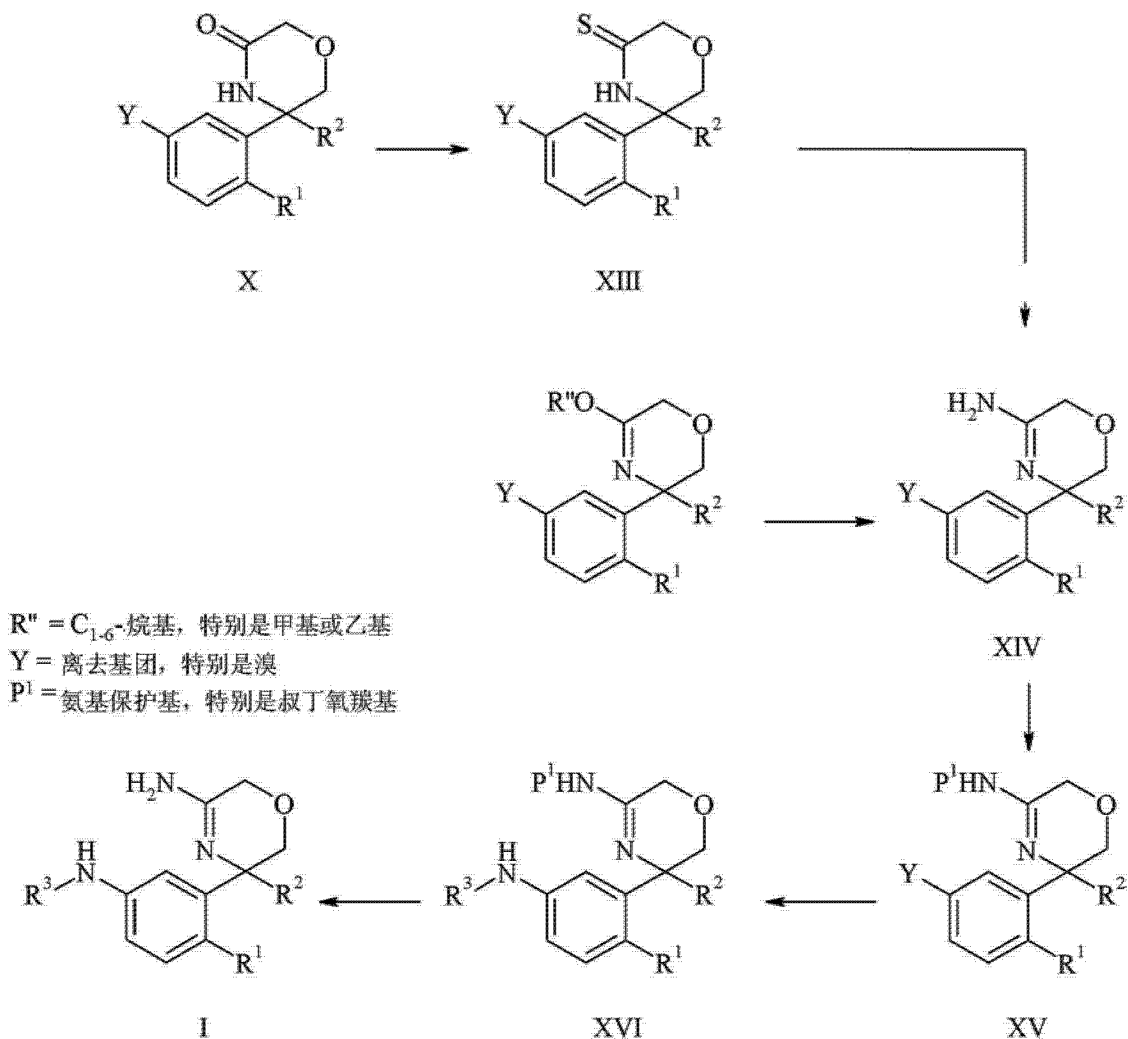
R³ = C₁₋₆-烷基, 特别是甲基或乙基

Y = 离去基团, 特别是溴

[0371] 方案 1: 式 I 化合物的合成

[0372] 为了进一步转化为式 XII 的苯胺衍生物, 可以进行用式 R³-NH₂ 的胺的 Pd(0)-催化的胺化反应。式 XII 的亚氨醚用铵盐如氯化铵在极性溶剂如醇例如甲醇中处理, 得到最终的式 I 化合物。

[0373]

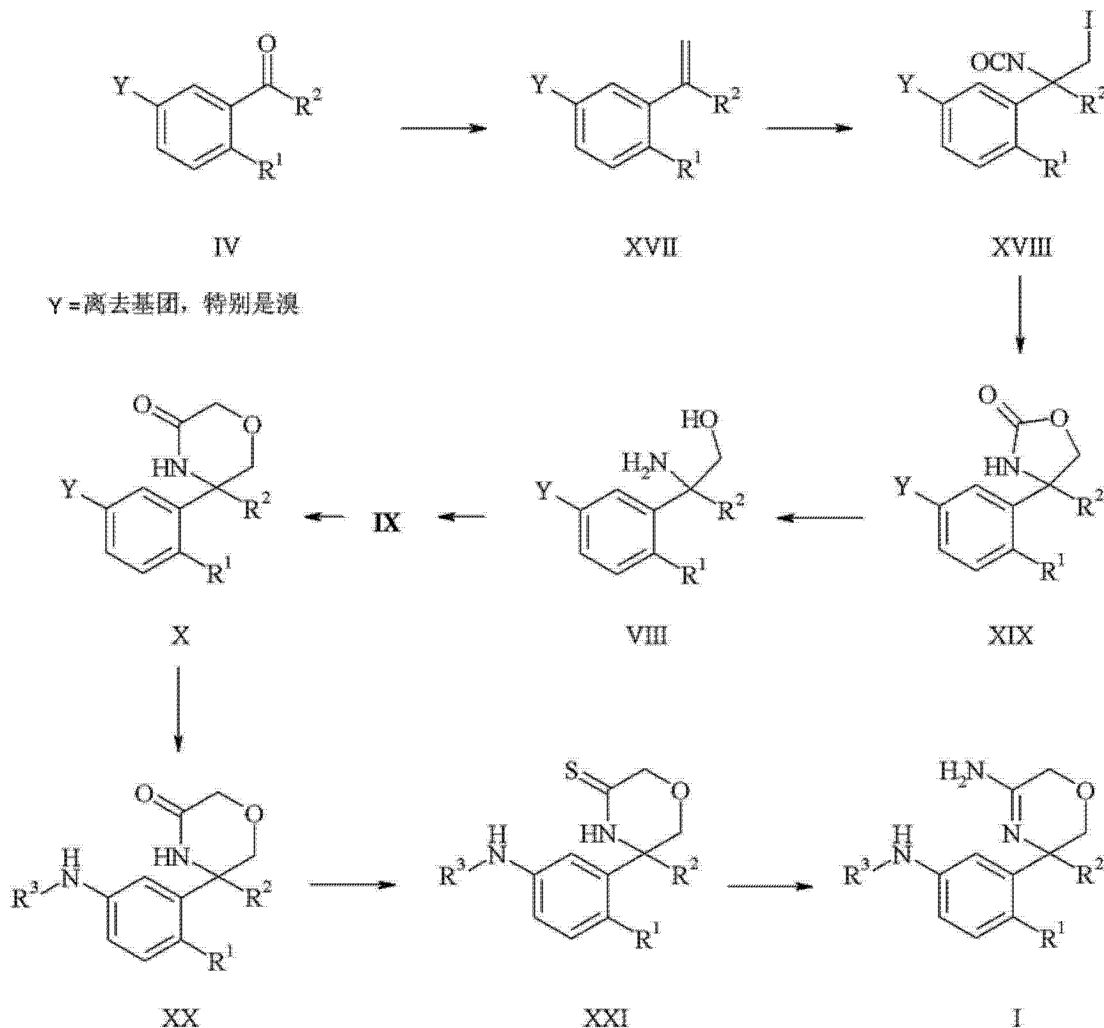


[0374] 方案 2 : 式 I 化合物的合成

[0375] 备选地, 式 I 化合物可以如下获得: 根据方案 2, 用拉韦松试剂在本领域技术人员已知的条件下处理式 X 化合物, 获得式 XIII 的硫代内酰胺。式 XIII 的硫代内酰胺用氧化剂如过氧化氢叔丁基进一步处理接着氨解, 或仅用氨的甲醇溶液处理, 得到式 XIV 的中间体脘。式 XIV 的中间体还可以通过将式 XI 的亚氨醚用铵盐如氯化铵在极性溶剂如醇, 例如甲醇中处理而获得。式 XIV 的脘的保护可以用保护基 P^1 如叔丁氧羰基或用三苯基甲基保护基, 特别是 4,4'-二甲氧基三苯甲基和碱如烷基胺, 特别是三乙胺, 在惰性溶剂如二氯甲烷中实现。为了进一步转化为式 XVI 的苯胺衍生物, 可以进行与式 R^3-NH_2 的胺的金属催化的胺化反应, 特别是 $Pd(0)$ -催化的反应。为了获得式 I 化合物而进行的式 XVI 化合物中氨基的脱保护可以通过与强有机酸如三氟乙酸, 在氯化溶剂如二氯甲烷或氯仿中, 在无水条件下, 在 $0^\circ C$ 至环境温度的温度反应而实现。

[0376] 此外, 式 I 化合物可以如下获得: 根据方案 3, 形成由强碱如丁基锂在溶剂如四氢呋喃或甲苯中、在 $-78^\circ C$ 至 $0^\circ C$ 的温度生成的甲基三苯基-磷叶立德, 接着加入式 IV 的酮, 获得式 XVII 的烯烃。然后将这些与氰酸银和碘的混合物在溶剂如二乙醚中或乙酸乙酯和乙腈的混合物中反应。然后将所得的式 XVIII 的碘代异氰酸酯与醇如叔丁醇和碱如三乙胺或许尼希碱 (Huenig' s base) 加热, 以获得式 XIX 的噁唑烷酮类。所得式 XIX 的噁唑烷酮用水性碱如氢氧化锂水解, 得到式 VIII 的氨基醇。

[0377]



[0378] 方案 3 : 式 I 化合物的合成

[0379] 如之前已经描述的, 式 VIII 的氨基醇的 N- 酰化和所得式 IX 化合物的环化得到式 X 的内酰胺。向式 XX 苯胺衍生物的转化可以通过与式 R^3-NH_2 的胺的金属催化的胺化反应, 特别是 Pd(0) - 催化的反应实现。式 XX 化合物与拉韦松试剂在本领域技术人员已知的条件下反应获得式 XXI 的硫代内酰胺。式 XXI 的硫代内酰胺用氧化剂如过氧化氢叔丁基进一步处理接着氨解, 或仅用氨的甲醇溶液处理, 获得最终的式 I 的脘。

[0380]

[0387] 应理解,可以将本发明中通式 I 化合物在官能团处进行衍生以提供能够在体内转化回母体化合物的衍生物。

[0388] 药理学测试

[0389] 式 I 化合物和它们的药用盐拥有有价值的药理学特性。已经发现本发明的化合物与 BACE1 和 / 或 BACE2 活性的抑制有关。按照在下文中给出的测试研究该化合物。

[0390] 细胞 A β 降低测定:

[0391] 使用稳定地转染有表达人 APP wt 基因 (APP695) 的 cDNA 的载体的人 HEK293 细胞,以在细胞测定中评定化合物的效能。将细胞种植在 96 孔微量滴定板上,在细胞培养基 (Iscove, 加上 10% (v/v) 胎牛血清, 谷氨酰胺, 青霉素 / 链霉素) 中, 至约 80% 的铺满度, 并以 10x 浓度添加在 1/10 体积的不带 FCS 含有 8% DMSO (DMSO 的最终浓度保持在 0.8% v/v) 的培养基中的化合物。在湿润的培养箱中在 37°C 和 5% CO₂ 温育 18-20 小时之后, 收获培养基上清液用于 A β 40 浓度的测定。将 96 孔 ELISA 板 (例如, Nunc MaxiSorb) 用特异性识别 A β 40 的 C 端末端的单克隆抗体 (Brockhaus 等, NeuroReport 9, 1481-1486 ;1998) 涂覆。在用例如 1% BSA 阻断非特异性结合位点并洗涤之后, 将培养基上清液与辣根过氧化物酶偶联的 A β 检测抗体 (例如, 抗体 4G8, Senetek, Maryland Heights, MO) 一起以合适的稀 释度加入, 并温育 5 至 7 小时。随后将微量滴定板的孔用含有 0.05% Tween20 的三羟甲基氨基甲烷缓冲的盐水彻底洗涤, 并将试验物用在柠檬酸缓冲溶液中的四甲基联苯胺 /H₂O₂ 显色 (develop)。在用一体积的 1N H₂SO₄ 停止反应之后, 将反应物在 ELISA 读取器上在 450nm 波长测量。由用已知量的纯 A β 肽获得的标准曲线计算培养基上清液中 A β 的浓度。

[0392] 通过测量细胞 TMEM27 裂解的 BACE 抑制测定:

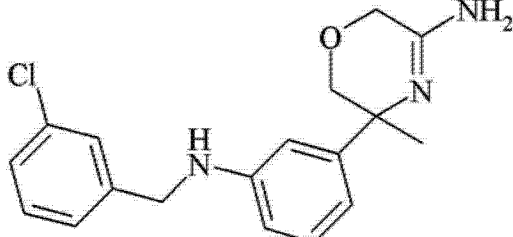
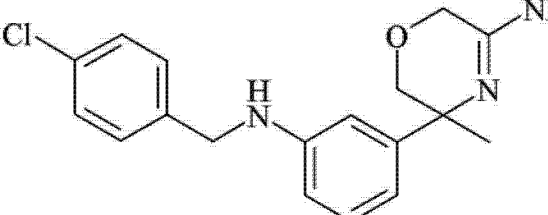
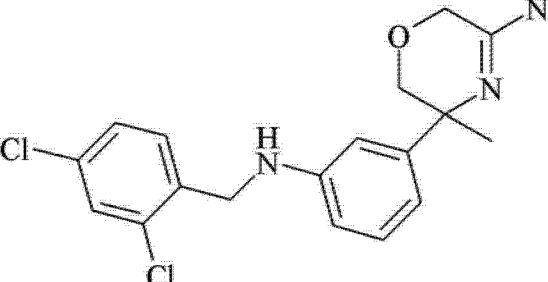
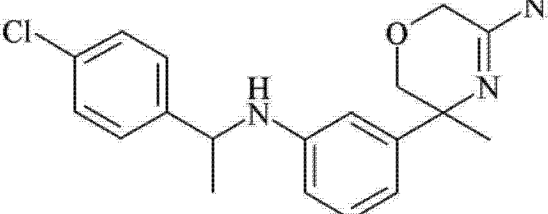
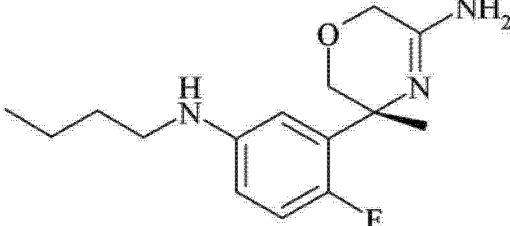
[0393] 该测定法使用对于在 Ins1e 大鼠细胞系中人 TMEM27 被内源性细胞 BACE2 裂解并从细胞表面脱落至培养基中 (之后在 ELISA 测定中检测) 的抑制的原理。BACE2 的抑制以剂量相关的方式防止裂解和脱落。

[0394] 稳定的细胞系 “INS-TMEM27” 表示具有以多西环素相关的方式可诱导表达 (使用 TetOn 体系) 全长 hTMEM27 的源自 INS1e 的细胞系。在整个实验中, 将细胞在 RPMI1640+Glutamax (Invitrogen) 青霉素 / 链霉素、10% 胎牛血清、100mM 丙酮酸盐、5mM β -巯基乙醇, 100 微克 /ml G418 和 100 微克 /ml 潮霉素中培养并在标准 CO₂ 细胞培养培养箱中在 37°C 非贴壁培养 (inadherent culture) 生长。

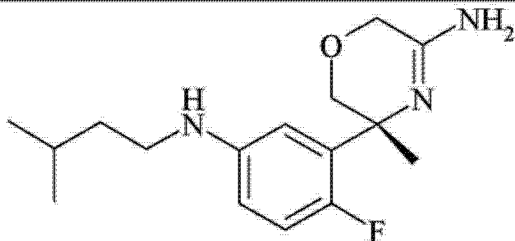
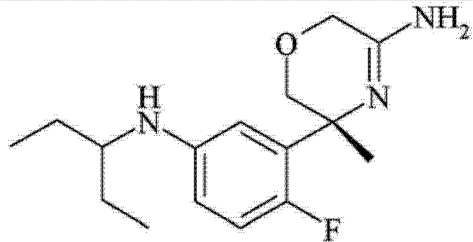
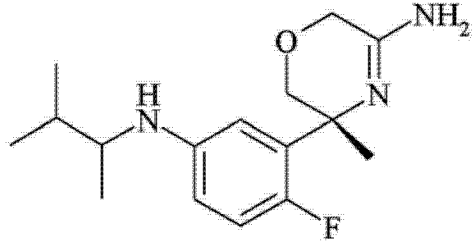
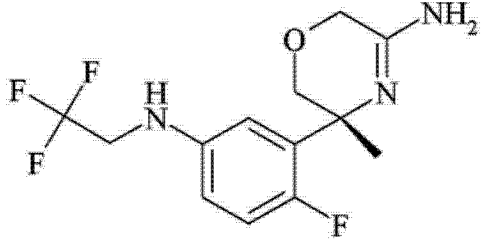
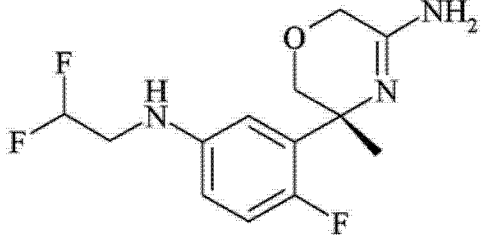
[0395] 将 INS-TMEM27 细胞种植在 96 孔板中。在培养基中 2 天之后, 以测定所需要的浓度范围加入 BACE2 抑制剂, 并且在进一步培养两小时之后, 加入多西环素至 500ng/ml 的最终浓度。将细胞进一步温育 46 小时并收获上清液用于检测流出的 TMEM27。

[0396] 使用 ELISA 测定 (使用一对小鼠抗人 TMEM27 抗体, 针对 TMEM27 的细胞外结构域) 用于培养基中 TMEM27 的检测。使用 ELISA 读数用标准曲线拟合软件如用于 Excel 电子数据表程序的 XLFit 对每个抑制剂浓度计算 BACE2 抑制的 EC₅₀。

[0397]

实施 例	结构	BACE1 细胞活 性 A β 40 IC ₅₀ [μ M]	BACE2 细胞活性 IC ₅₀ [μ M]
1		-	-
2		0.450	-
3			
4			
5		0.340	-

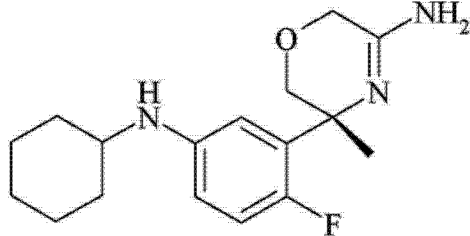
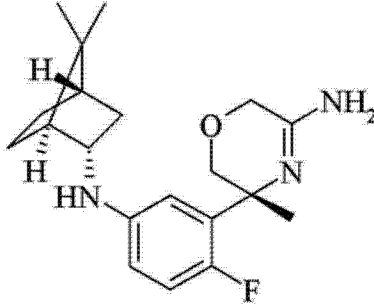
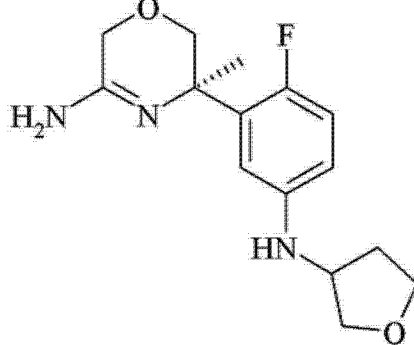
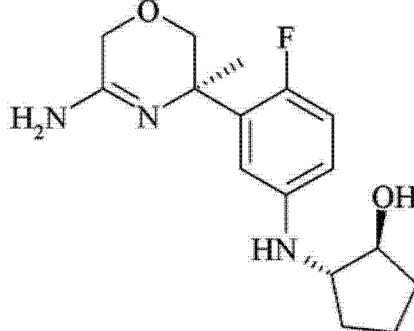
[0398]

实施 例	结构	BACE1 细胞活 性 A β 40 IC ₅₀ [μ M]	BACE2 细胞活性 IC ₅₀ [μ M]
6		1.360	0.605
7			
8		2.190	-
9		0.350	-
10		0.410	-

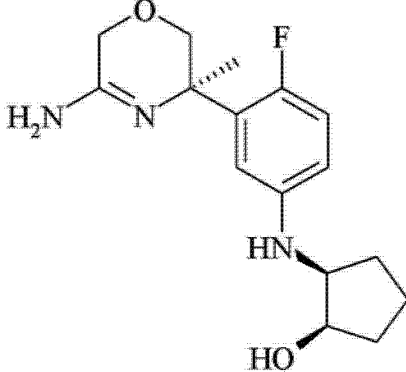
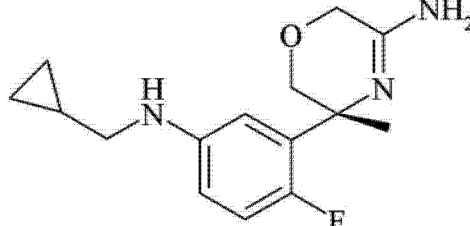
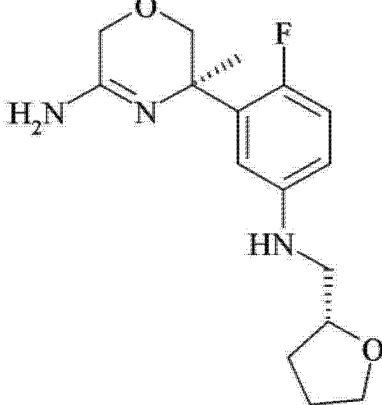
[0399]

实施例	结构	BACE1 细胞活性 A β 40 IC ₅₀ [μ M]	BACE2 细胞活性 IC ₅₀ [μ M]
11			
12		1.090	2.900
13		0.310	-
14		0.260	1.170
15		0.120	0.170

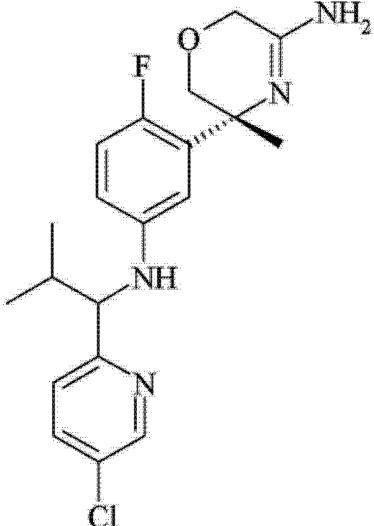
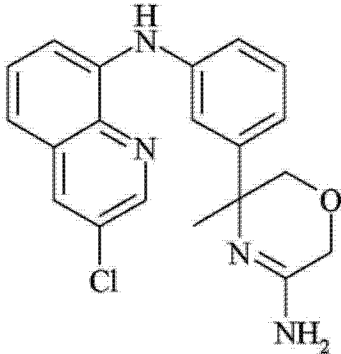
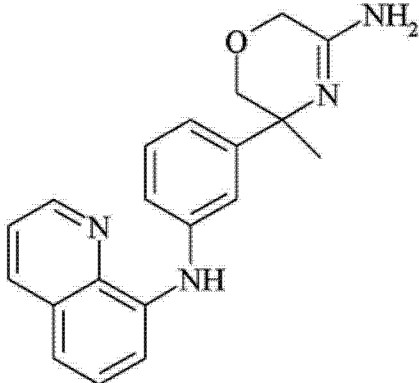
[0400]

实施例	结构	BACE1 细胞活性 A β 40 IC ₅₀ [μ M]	BACE2 细胞活性 IC ₅₀ [μ M]
16			
17			
18		0.320	3.391
19		1.210	3.419

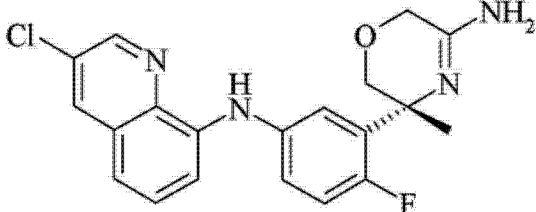
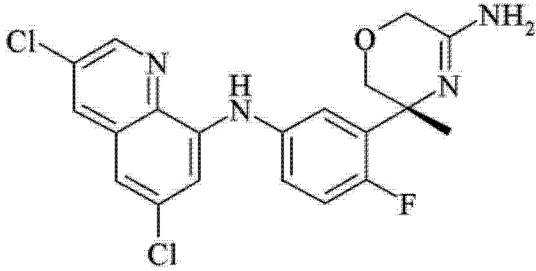
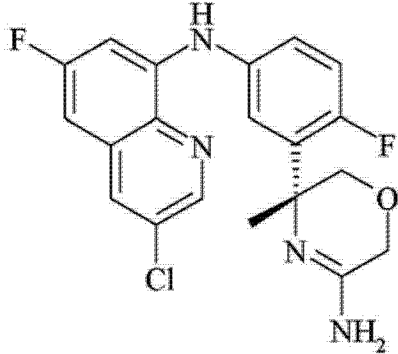
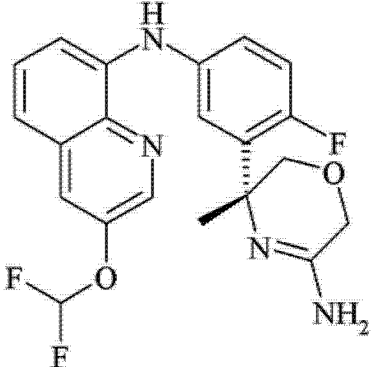
[0401]

实施 例	结构	BACE1 细胞活 性 A β 40 IC ₅₀ [μ M]	BACE2 细胞活性 IC ₅₀ [μ M]
20		0.610	2.270
21		0.130	0.279
22		1.110	2.430

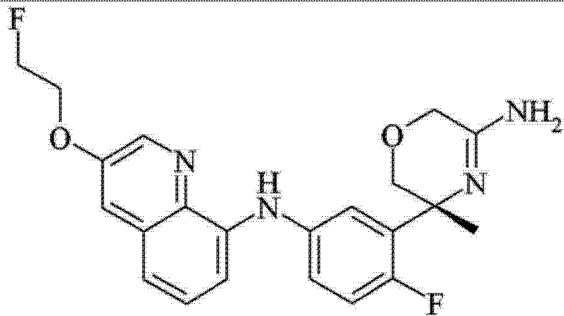
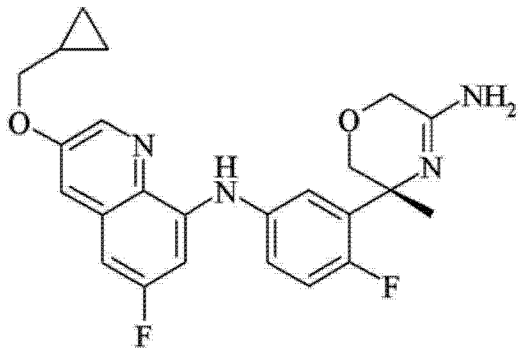
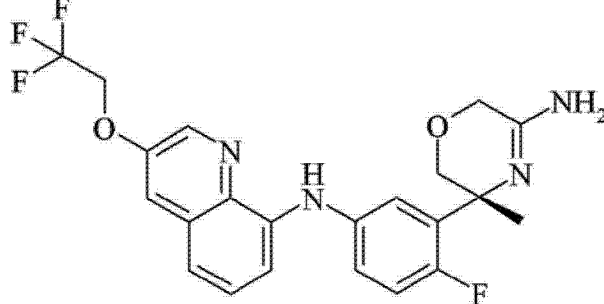
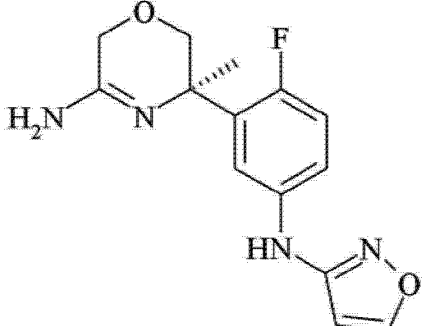
[0402]

实施 例	结构	BACE1 细胞活 性 A β 40 IC ₅₀ [μ M]	BACE2 细胞活性 IC ₅₀ [μ M]
23		3.710	1.662
24		0.250	0.018
25			

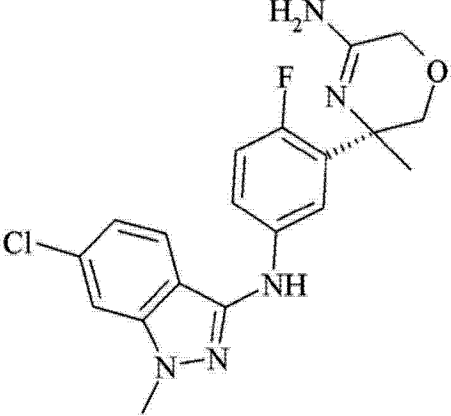
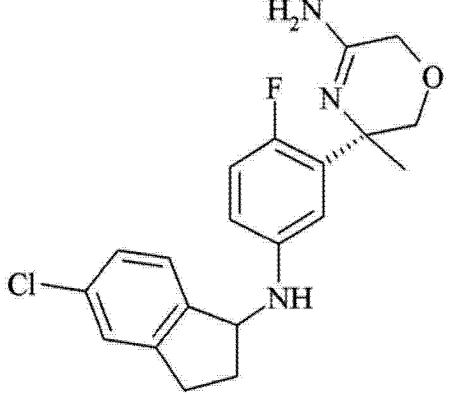
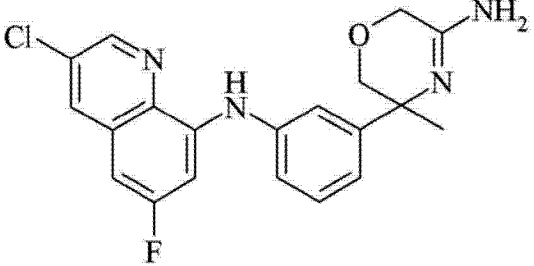
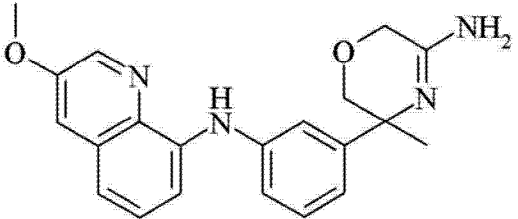
[0403]

实施例	结构	BACE1 细胞活 性 A β 40 IC ₅₀ [μ M]	BACE2 细胞活性 IC ₅₀ [μ M]
26		0.160	0.077
27		0.660	0.558
28		0.044	-
29		0.270	2.296

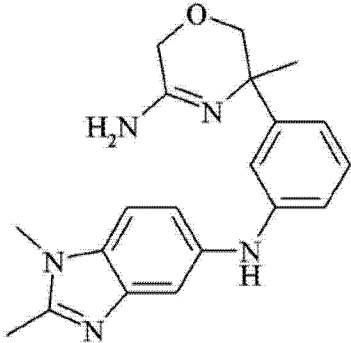
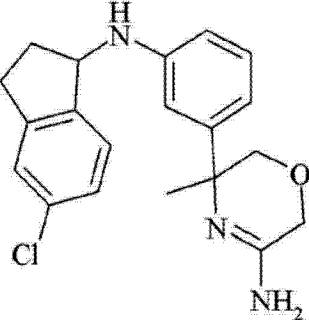
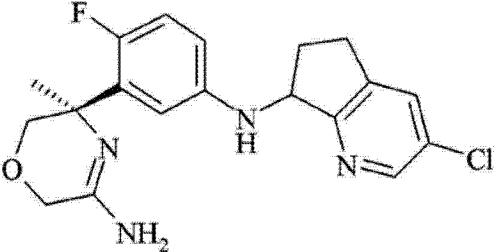
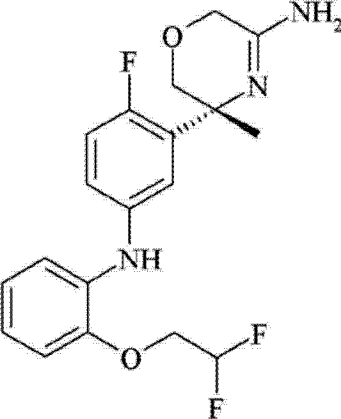
[0404]

实施例	结构	BACE1 细胞活 性 A β 40 IC ₅₀ [μ M]	BACE2 细胞活 性 IC ₅₀ [μ M]
30		4.770	-
31		6.900	-
32		2.360	-
33		0.580	1.210

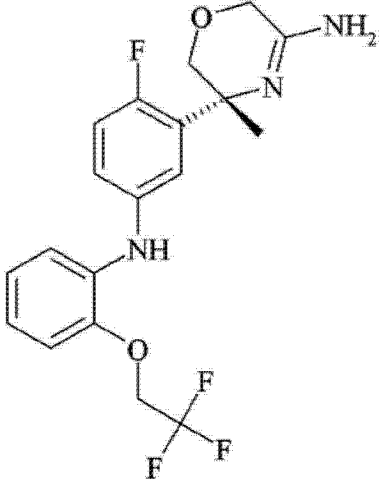
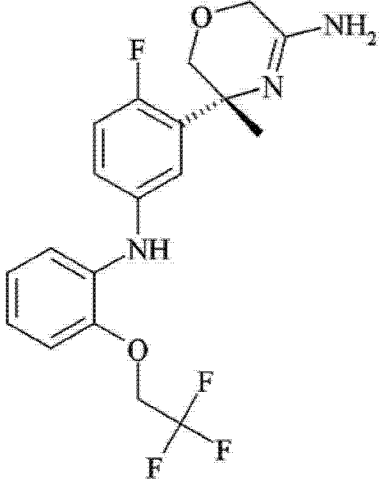
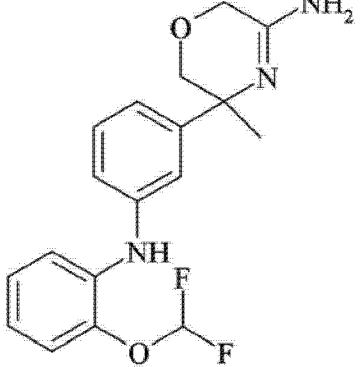
[0405]

实施 例	结构	BACE1 细胞活 性 A β 40 IC ₅₀ [μ M]	BACE2 细胞活性 IC ₅₀ [μ M]
34		1.040	1.481
35		0.100	0.732
36		0.250	-
37		-	0.120

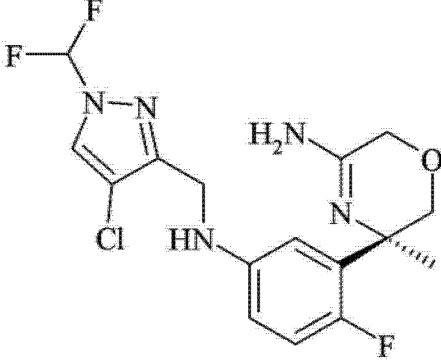
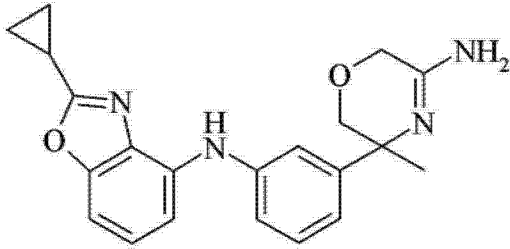
[0406]

实施例	结构	BACE1 细胞活 性 A β 40 IC ₅₀ [μ M]	BACE2 细胞活性 IC ₅₀ [μ M]
38			
39		0.180	-
40		0.320	1.097
41		2.140	0.010

[0407]

实施例	结构	BACE1 细胞活性 A β 40 IC ₅₀ [μ M]	BACE2 细胞活性 IC ₅₀ [μ M]
42		5.200	-
43		3.200	-
44		0.890	-

[0408]

实施 例	结构	BACE1 细胞活 性 A β 40 IC ₅₀ [μ M]	BACE2 细胞活性 IC ₅₀ [μ M]
45		0.017	-
46		-	0.300

[0409] 表 1 :选择的实施例的 IC₅₀ 值

[0410] CYP 抑制测定

[0411] 细胞色素 P450 (CYPs) 2C9, 2D6 和 3A4 的抑制使用人肝微粒体和 CYP- 选择性底物代谢反应来评估。制备 50 μ l 温育液, 其 (最终) 含有 0.2mg/ml 汇集的人肝微粒体, 5 μ M 底物 (对于 CYP2C9 [4' 羟化酶] 为双氯芬酸, 对 CYP2D6 [O- 脱甲基酶] 为右美沙芬或对于 CYP3A4 [1' 羟化酶] 为咪达唑仑), 0.25 μ L 含测试抑制剂的 DMSO 和 NADPH 再生体系。单次 (in singlicate) 评估 50, 16.7, 5.6, 1.9, 0.6 和 0.2 μ M 的测试抑制剂浓度。温育液被预热至 37 $^{\circ}$ C 持续 10 分钟, 然后通过添加 NADPH 再生体系引发。5 分钟 (右美沙芬为 20 分钟) 后通过添加含有 20ng/ml 4-OH- 双氯芬酸 -13C6, 20ng/mL 右啡烷 -D3 和 20ng/mL 1-OH- 咪达唑仑 -D4 的 50 μ l 冷乙腈猝灭温育液。被猝灭的温育物在 -20 $^{\circ}$ C 保存至少 1 小时, 然后离心 (20,000x g, 20 分钟)。去除上清液, 并用水以 1 : 1 稀释, 然后使用 RapidFire 进样器系统和 API4000 质谱仪分析。使用 MS/MS 测定底物、代谢物和稳定标记的代谢物标准的峰面积。由酶反应生成的代谢物和内标之间的峰面积比用于后续的计算。对每种温育物计算 (DMSO) 对照活性百分比, 并通过非线性回归估计 IC₅₀ 值。磺胺苯吡唑, 奎尼丁或酮康唑分别在各个 CYP2C9, CYP2D6 或 CYP3A4 抑制实验中进行测试以确保测定灵敏度和再现性。(Validated assays for human cytochrome P450 activities, R. L. Walsky 和 R. S. Obach, Drug Metabolism and Disposition (药物代谢和分布) 32 :647-660, 2004. 和 S. Fowler 和

H. Zhang, The AAPS Journal, Vol. 10, No. 2, 410-424, 2008.)

[0412]

实施例	CYP		
	IC ₅₀ [μM] ⁵⁾		
	3A4	2D6	2C9
27	33	4.5	>50
34	25	2.0	6.7

[0413] 组织蛋白酶 D 和组织蛋白酶 E 荧光底物动力学测定

[0414] 一般测定原理

[0415] 下面描述的 MR121 荧光测定基于下面的事实:MR121 与色氨酸形成非荧光基态复合物。在溶液中,在毫摩尔浓度的色氨酸时发生此形成。该机制可以用来设计用于蛋白酶的通用生化测定。底物肽在 N-末端处用色氨酸标记,在 C-末端处用荧光团 MR121(对于组织蛋白酶 D,使用 10 个氨基酸肽 WTSVLMAAPC-MR121;对于组织蛋白酶 E,使用 MR121-CKLVFFAEDW) 标记。在缺少蛋白酶活性的情况下,底物仍然是完整的,并且由高的局部 Trp 浓度减少 MR121 荧光。如果底物被酶裂解,则 MR121 荧光恢复。

[0416] 测定程序

[0417] 在室温,在 384 孔微量滴定板中以 51 μl 的终体积进行荧光底物组织蛋白酶 D 和组织蛋白酶 E 动力学测定(黑色,带有透明的平底的非结合表面 平版,获自 Corning)。测试化合物在 DMSO 中系列稀释(15 个浓度,1/3 稀释步骤(steps)),并且 1 μl 稀释的化合物与在测定缓冲液中稀释的 40 μl 组织蛋白酶 D(获自人肝脏,Calbiochem)(100mM 乙酸钠,0.05% BSA, pH5.5;终浓度:200nM)或与在测定缓冲液中稀释的 40 μl 重组人组织蛋白酶 E(R&D Systems)(100mM 乙酸钠,0.05% BSA, pH4.5;终浓度:0.01nM)混合 10min。在加入 10 μl 在组织蛋白酶 D 测定缓冲液中稀释的组织蛋白酶 D 底物 WTSVLMAAPC-MR121(终浓度:300nM)或 10 μl 在组织蛋白酶 E 测定缓冲液中稀释的组织蛋白酶 E 底物 MR121-CKLVFFAEDW(终浓度:300nM)后,用力地震摇平板 2 分钟。在平板:vision reader(Perkin Elmer)(激发波长:630nm;发射:695nm)中在反应时间期间检测 MR121 荧光增加的动力学测量中进行酶反应至少 30 分钟。计算动力学线性范围的斜率并使用用于曲线拟合的四参数方程确定测试化合物的 IC₅₀。

[0418]

实施例	组织蛋白酶 E IC ₅₀ [μM]	组织蛋白酶 D IC ₅₀ [μM]
29	17.6	21.1
36	5.0	2.6

[0419] 药物组合物

[0420] 式 I 化合物和药用盐可以用作治疗活性物质,例如以药物制剂的形式。该药物制

剂可以口服给药,例如,以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬剂形式。然而,也可以通过直肠实现给药,例如,以栓剂的形式,或者经肠胃外给药,例如,以针剂的形式。

[0421] 可以将式 I 化合物及其药用盐与制药学惰性的、无机或有机的载体进行加工用于药物制剂的制备。例如,可以使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等作为用于片剂、包衣片剂、糖锭和硬明胶胶囊的这些载体。用于软明胶胶囊的适合载体是例如植物油、蜡、脂肪以及半固体和液体多元醇等。然而,取决于活性成分的性质,在软明胶胶囊的情况下经常不需要载体。用于制备溶液和糖浆的适合载体是例如水、多元醇、甘油、植物油等。用于栓剂的适合载体是,例如,天然或硬化油、蜡、脂肪 和半固体或液体多元醇等。

[0422] 此外,药物制剂可以含有药用助剂物质如防腐剂、增溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、增香剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有其它在治疗学上有价值的物质。

[0423] 含有式 I 化合物或其药用盐以及治疗惰性载体的药物也是本发明的一个目标,与用于其制备的方法一样,所述方法包括将一种或多种式 I 化合物和 / 或其药用盐以及如果需要,一种或多种其他有治疗价值的物质与一种或多种治疗惰性载体一起制成盖仑给药形式。

[0424] 剂量可以在宽范围内变化,并且当然,在每个具体病例中必须根据个体需求而调节。通常,在口服给药的情形中,用于成人的剂量可以从约 0.01mg/ 天变化至约 1000mg/ 天的通式 I 化合物或相应量的其药用盐。该日剂量可以以单一剂量给药或以分开的剂量给药,并且此外,当指示时,也可以超过该上限。

[0425] 以下实施例说明本发明,但不对其进行限制,而是仅作为其示例。药物制剂有利地包含大约 1-500mg,特别是 1-100mg 的式 I 化合物。根据本发明的组合物的实施例为:

[0426] 实施例 A

[0427] 以通常方式制造以下组成的片剂:

[0428]

成分	mg/片			
	5	25	100	500
式 I 化合物	5	25	100	500
无水乳糖 DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
微晶纤维素	30	30	30	450
硬脂酸镁	1	1	1	1
总计	167	167	167	831

[0429] 表 2:可能的片剂组成

[0430] 制造程序

[0431] 1. 将成分 1、2、3 和 4 混合,并用纯水粒化。

- [0432] 2. 将颗粒在 50℃干燥。
- [0433] 3. 使颗粒通过合适的研磨设备。
- [0434] 4. 加入成分 5 并混合三分钟；在合适的压机上压制。
- [0435] 实施例 B-1
- [0436] 制备以下组成的胶囊：
- [0437]

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

- [0438] 表 3：可能的胶囊成分组成
- [0439] 制造程序
- [0440] 1. 将成分 1、2 和 3 在合适的混合机中混合 30 分钟。
- [0441] 2. 加入成分 4 和 5，并混合 3 分钟。
- [0442] 3. 填充至合适的胶囊中。
- [0443] 将式 I 化合物、乳糖和玉米淀粉首先在混合机中混合，并且之后在粉碎机中混合。将混合物送回混合机；将滑石加入其中并充分混合。将混合物通过机器填充至合适的胶囊中，例如硬明胶胶囊。
- [0444] 实施例 B-2
- [0445] 制备以下组成的软明胶胶囊：
- [0446]

成分	mg/ 胶囊
式 I 化合物	5
黄蜡	8
氢化大豆油	8
部分氢化的植物油	34
大豆油	110
总计	165

- [0447]
- [0448] 表 4：可能的软明胶胶囊成分组成
- [0449]

成分	mg/ 胶囊
明胶	75
甘油 85%	32
karion83	8(干物质)

二氧化钛	0.4
氧化铁黄	1.1
总计	116.5

[0450] 表 5 :可能的软明胶胶囊组成

[0451] 制造程序

[0452] 将式 I 化合物溶解在其他成分的温暖熔体中,并将混合物填充至适当大小的软明胶胶囊中。根据一般程序处理所填充的软明胶胶囊。

[0453] 实施例 C

[0454] 制备以下组成的栓剂 :

[0455]

成分	mg/ 栓剂
式 I 化合物	15
栓剂块	1285
总计	1300

[0456] 表 6 :可能的栓剂组成

[0457] 制造程序

[0458] 将栓剂块在玻璃或钢容器中熔化,充分混合并冷却至 45°C。随即,将细粉化的式 I 化合物加入其中并搅拌直至其完全分散。将混合物倒入合适大小的栓剂模具中,放置冷却;之后将栓剂从模具移出并单独地包装在蜡纸或金属箔中。

[0459] 实施例 D

[0460] 制备以下组成的注射溶液 :

[0461]

成分	mg/ 注射溶液
式 I 化合物	3
聚乙二醇 400	150
乙酸	适量至 pH5.0
注射溶液用水	至 1.0ml

[0462] 表 7 :可能的注射溶液组成

[0463] 制造程序

[0464] 将式 I 化合物溶解在聚乙二醇 400 和注射用水 (部分) 的混合物中。将 pH 通过乙酸调节至 5.0。通过加入余量的水将体积调节至 1.0ml。将溶液过滤,使用适当过量装入小瓶中并灭菌。

[0465] 实施例 E

[0466] 制造以下组成的小药囊 :

[0467]

成分	mg/ 小药囊
式 I 化合物	50
乳糖, 细粉	1015
微晶纤维素 (AVICEL PH102)	1400
羧甲基纤维素钠	14
聚乙烯吡咯烷酮 K30	10
硬脂酸镁	10
增香添加剂	1
总计	2500

[0468] 表 8 :可能的小药囊组成

[0469] 制造程序

[0470] 将式 I 化合物与乳糖、微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混合,并且用聚乙烯吡咯烷酮在水中的混合物造粒。将颗粒与硬脂酸镁和增香添加剂混合,并装入小药囊中。

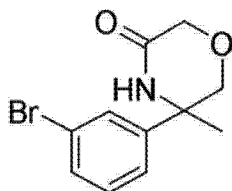
[0471] 试验部分

[0472] 为了说明本发明提供以下实施例。它们不应被解释为限制本发明的范围,而是仅作为其代表。

[0473] 制备组成部分 A

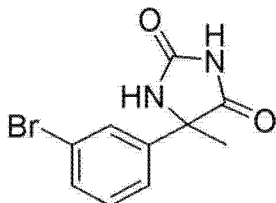
[0474] (RS)-5-(3-溴-苯基)-5-甲基-咪唑烷-3-酮

[0475]



[0476] a) (RS)-5-(3-溴-苯基)-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮

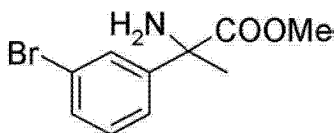
[0477]



[0478] 将 3-溴-乙酰苯 (10.0g, 50mmol), 氰化钾 (4.96g, 75mmol) 和碳酸铵 (33.45g, 348mmol) 在乙醇 (65ml) 中的混合物在高压釜中于 120℃ 加热 16h。对于后处理,将反应混合物冷却至室温,然后用水 (250ml) 和乙酸乙酯 (500ml) 处理。将水层分离并用乙酸乙酯 (250ml) 再萃取。合并的有机层用饱和氯化钠溶液 (2x250ml) 洗涤两次,之后用硫酸钠干燥,并在减压下蒸发。获得 13.2g (98.6%) 的 (RS)-5-(3-溴-苯基)-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮,为白色固体。产物的纯度允许将其不经进一步纯化而用于下一步骤。质量 (计算值) $C_{10}H_9BrN_2O_2$ [269.099]; (实测值) $[M-H]^-$ 267, 269。

[0479] b) (RS)-2-氨基-2-(3-溴-苯基)-丙酸甲酯

[0480]

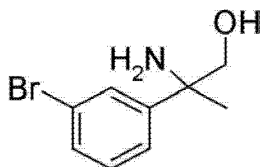


[0481] 将 (RS)-2-氨基-2-(3-溴-苯基)-丙酸甲酯 (12.81g, 48mmol) 在 6N 氢氧化钠溶液 (95.23ml) 中的分散液加热至回流 48h。对于后处理,将反应混合物用冰冷却并用盐酸 (36.5%) 处理直至达到 pH1。将混合物在减压下蒸发至干。将粗制 (RS)-2-氨基-2-(3-溴-苯基)-丙酸盐分散在甲醇 (500ml) 中并冷却至 0℃。在 12 分钟内并在冰冷却下,滴加亚硫酸二氯 (18.02ml, 246mmol)。完成加入后,将反应混合物加热至回流 60h。对于后处理,将反应混合物冷却至室温并在减压下蒸发。白色残留物用水和冰 (200ml), 三乙胺 (16.5ml) 和二乙醚 (500ml) 的混合物处理。所得悬浮液经 Dicalit 过滤,之后将水层

分离并用二乙醚 (250ml) 再萃取。合并的有机层用饱和氯化钠溶液 (250ml) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 并在减压下蒸发。获得 9.39g (76.7%) 的 (RS)-2-氨基-2-(3-溴-苯基)-丙酸甲酯, 为淡黄色油状物。产物的纯度允许将其不经进一步纯化而用于下一步骤。质量 (计算值) $C_{10}H_{12}BrNO_2$ [258.117]; (实测值) $[M+H]^+ = 258, 260$ 。

[0482] c) (RS)-2-氨基-2-(3-溴-苯基)-丙-1-醇

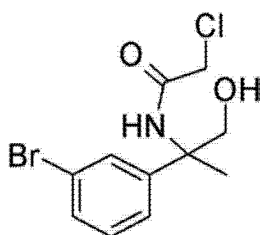
[0483]



[0484] 将 (RS)-2-氨基-2-(3-溴-苯基)-丙酸甲酯 (9.39g, 36mmol) 在四氢呋喃 (360ml) 中的溶液在 $-5^{\circ}C$ 用氢化铝锂 (1.41g, 36mmol; 282mg/2min) 分份处理。完成加入后, 在 $0-5^{\circ}C$ 继续搅拌 30 分钟。对于后处理, 将反应混合物冷却至 $-7^{\circ}C$, 并滴加水 (9ml)。之后, 加入 2N 氢氧化钠 (sodium hydroxy) 溶液 (9ml) 并在室温继续搅拌 15 分钟。灰色悬浮液经 Dicalite® 过滤, 其用四氢呋喃 (200ml) 洗涤。将滤液在减压下蒸发。获得 8.67g 的粗制 (RS)-2-氨基-2-(3-溴-苯基)-丙-1-醇, 为无色油状物。产物的纯度允许将其不经进一步纯化而用于下一步骤。质量 (计算值) $C_9H_{12}BrNO$ [230.106]; (实测值) $[M+H]^+ = 230, 232$ 。

[0485] d) (RS)-N-[1-(3-溴-苯基)-2-羟基-1-甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺

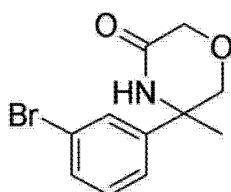
[0486]



[0487] 将粗制 (RS)-2-氨基-2-(3-溴-苯基)-丙-1-醇 (8.38g, 36mmol) 和三乙胺 (6.08ml, 44mmol) 在乙腈 (140ml) 中的溶液在 $-2^{\circ}C$ 用氯乙酰氯 (3.25ml, 40mmol) 逐滴处理。完成加入后, 使橙色溶液升温至室温并继续搅拌 2h。对于后处理, 向反应物加入硅胶 (10g) 并将其在减压下蒸发, 之后, 将其通过在硅胶上使用二氯甲烷 / 甲醇 = 100/0 至 90/10 的梯度作为洗脱剂的色谱纯化。获得 9.62g (86%) 的 (RS)-N-[1-(3-溴-苯基)-2-羟基-1-甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺, 为淡褐色油状物。质量 (计算值) $C_{11}H_{13}BrClNO_2$ [306.589]; (实测值) $[M+H]^+ = 306, 308$ 。

[0488] e) (RS)-5-(3-溴-苯基)-5-甲基-吗啉-3-酮

[0489]



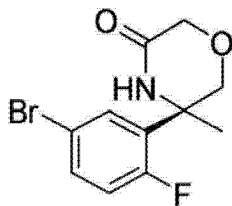
[0490] 将 (RS)-N-[1-(3-溴-苯基)-2-羟基-1-甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺 (5.36g,

17mmol) 在 2- 甲基 -2- 丁醇 (100ml) 中的溶液用叔丁醇钾 (6.66g, 58mmol) 以一份处理。最初, 温度升至 30°C; 使反应混合物冷却至室温并继续搅拌一小时。对于后处理, 反应混合物用甲醇 (50ml) 处理, 然后在减压下蒸发。残余物通过在硅胶上使用二氯甲烷 / 甲醇 = 100/0 至 75/25 的梯度作为洗脱剂的色谱纯化。获得 4.18g (88%) 的 (RS)-5-(3- 溴 - 苯基)-5- 甲基 - 吗啉 -3- 酮, 为白色固体。质量 (计算值) $C_{11}H_{12}BrNO_2$ [270.128]; (实测值) $[M+H]^+ = 270$ 和 $[M+2+H]^+ = 272$ 。

[0491] 制备组成部分 B

[0492] (R)-5-(5- 溴 -2- 氟 - 苯基)-5- 甲基 - 吗啉 -3- 酮

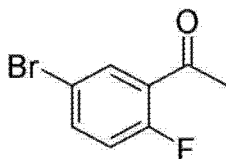
[0493]



[0494] 以与对于制备组成部分 A 所述的反应顺序类似的反应顺序, 如下获得 (R)-5-(5- 溴 -2- 氟 - 苯基)-5- 甲基 - 吗啉 -3- 酮:

[0495] a) 1-(5- 溴 -2- 氟 - 苯基)- 乙酮

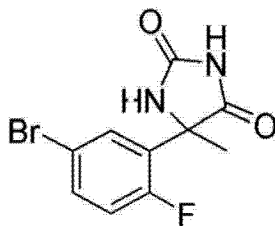
[0496]



[0497] 将 5- 溴 -2- 氟 - 苯甲酸 (3.50g, 16mmol) 在二氯甲烷 (70ml) 中的溶液冷却至 0°C 并用三乙胺 (1.725g, 17mmol), N-(3- 二甲基氨基 - 丙基)-N'- 乙基 - 碳二亚胺盐酸盐 (3.032g, 16mmol), 4- 二甲基氨基 - 吡啶 (0.097g, 0.8mmol) 和 N, O- 二甲基 - 羟胺 (1.774g, 18mmol) 处理。使反应混合物升温至室温并搅拌 16 小时。对于后处理, 将反应混合物用二氯甲烷 (100ml) 稀释, 并依次用水 (50ml), 柠檬酸 (10%, 50ml) 和饱和碳酸氢钠溶液 (50ml) 萃取。将有机层用硫酸钠干燥, 然后蒸发。粗制 5- 溴 -2- 氟 -N- 甲氧基 -N- 甲基 - 苯甲酰胺物质 (3.73g, 91%) 足够纯并直接用于下一步骤中。在干燥的烧瓶中, 将氯化甲基镁 (3M, 在四氢呋喃中, 5.69ml, 17mmol) 在四氢呋喃 (24ml) 中的溶液在 12-16°C 用 5- 溴 -2- 氟 -N- 甲氧基 -N- 甲基 - 苯甲酰胺 (3.73g, 14.2mmol) 在四氢呋喃 (24ml) 中的溶液处理。完成加入后, 将反应混合物加热至回流。在 20 分钟之后, 将白色悬浮液在冰冷却下用氯化铵饱和溶液 (25ml) 猝灭。在用乙酸乙酯 (50ml) 稀释之后, 将水层分离并用乙酸乙酯 (50ml) 再萃取。将合并的有机层用盐水 (20ml) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 并在减压下蒸发。获得 1-(5- 溴 -2- 氟 - 苯基)- 乙酮, 为淡黄色固体 (2.6g, 84%), 其直接用于下一步骤中。R_f: 0.55 (硅胶; 洗脱剂: 庚烷 / 乙酸乙酯 = 4/1)。

[0498] b) (RS)-5-(5- 溴 -2- 氟 - 苯基)-5- 甲基 - 咪唑烷 -2,4- 二酮

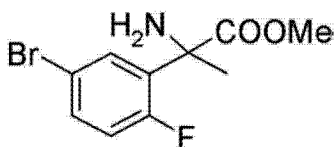
[0499]



[0500] 1-(5-溴-2-氟-苯基)-乙酮与氰化钾和碳酸铵在乙醇中在高压釜中在 120℃ 反应 16h 得到标题化合物,为淡黄色固体。质量(计算值) $C_{10}H_8BrFN_2O_2$ [287.087];(实测值) $[M-H]^- = 285$ 和 $[M+2-H]^- 287$ 。

[0501] c) (RS)-2-氨基-2-(5-溴-2-氟-苯基)-丙酸甲酯

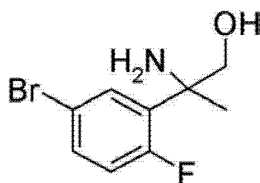
[0502]



[0503] (RS)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-咪唑烷-2,4-二酮用 6N 氢氧化钠溶液水解并将所得 (RS)-2-氨基-2-(5-溴-2-氟-苯基)-丙酸用甲醇和亚硫酸二氯酯化得到 (RS)-2-氨基-2-(5-溴-2-氟-苯基)-丙酸甲酯,为淡黄色油状物。产物的纯度允许将其不经进一步纯化而用于下一步骤。质量(计算值) $C_{10}H_{11}BrFNO_2$ [276.107];(实测值) $[M+H]^+ = 276$ 和 $[M+2+H]^+ = 278$ 。

[0504] d) (RS)-2-氨基-2-(5-溴-2-氟-苯基)-丙-1-醇

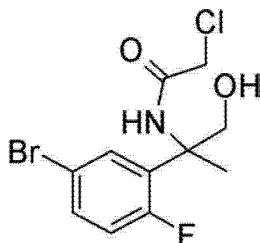
[0505]



[0506] 将 (RS)-2-氨基-2-(5-溴-2-氟-苯基)-丙酸甲酯用氢化铝锂在四氢呋喃中还原获得 (RS)-2-氨基-2-(5-溴-2-氟-苯基)-丙-1-醇,为淡黄色油状物。产物的纯度允许将其不经进一步纯化而用于下一步骤。质量(计算值) $C_9H_{11}BrFNO$ [248.097];(实测值) $[M+H]^+ = 248$ 和 $[M+2+H]^+ = 250$ 。

[0507] e) (RS)-N-[1-(5-溴-2-氟-苯基)-2-羟基-1-甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺

[0508]



[0509] 将 (RS)-2-氨基-2-(5-溴-2-氟-苯基)-丙-1-醇用氯乙酰氯在乙腈中酰化,在硅胶上使用二氯甲烷/甲醇 = 100/0 至 80/20 的梯度作为洗脱剂的色谱之后,获得 (RS)-N-[1-(5-溴-2-氟-苯基)-2-羟基-1-甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺,为淡褐色蜡状固体。质量(计算值) $C_{11}H_{12}BrClFNO_2$ [324.579];(实测值) $[M+H]^+ = 324$ 和 $[M+2+H]^+ =$

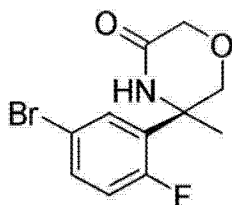
326。

[0510] f) (R)-(+)-N-[1-(5-溴-2-氟-苯基)-2-羟基-1-甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺和(S)-(-)-N-[1-(5-溴-2-氟-苯基)-2-羟基-1-甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺

[0511] 将(RS)-N-[1-(5-溴-2-氟-苯基)-2-羟基-1-甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺(2.7g)在二氯甲烷中的溶液分成100mg等分试样,将其在手性HPLC(Reprosil Chiral NR8 μ m, 250x30mm, Dr. Maisch GmbH)上使用庚烷和异丙醇的85:15-混合物作为洗脱剂分离。获得第一洗脱对映体(保留时间:9.94min), (S)-(-)-N-[1-(5-溴-2-氟-苯基)-2-羟基-1-甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺,为淡黄色蜡状固体(1.05g, 39%),并且还获得第二洗脱对映体(保留时间:12.92min), (R)-(+)-N-[1-(5-溴-2-氟-苯基)-2-羟基-1-甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺,为淡黄色蜡状固体(1.07g, 40%),各自 e. e. > 99%。

[0512] g) (R)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-吗啉-3-酮

[0513]

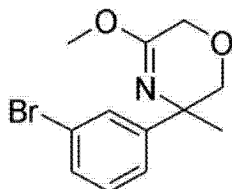


[0514] (R)-N-[1-(5-溴-2-氟-苯基)-2-羟基-1-甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺用叔丁醇钾环化,在硅胶上使用二氯甲烷/甲醇=100/0至75/25的梯度作为洗脱剂的色谱之后,得到标题化合物,为白色固体。质量(计算值) $C_{11}H_{11}BrFNO_2$ [288.118];(实测值) $[M+H]^+ = 288$ 和 $[M+2+H]^+ = 290$ 。

[0515] 制备组成部分C

[0516] (RS)-3-(3-溴-苯基)-5-甲氧基-3-甲基-3,6-二氢-2H[1,4]噁嗪

[0517]

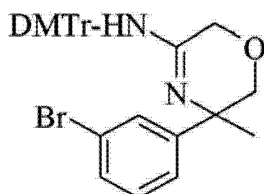


[0518] 在真空干燥的烧瓶中,在氩气氛下,将(RS)-5-(3-溴-苯基)-5-甲基-吗啉-3-酮(3.0g, 11.1mmol)在二氯甲烷(145ml)中的溶液用三甲基氧鎓四氟硼酸盐(2.594g, 17mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌17小时。对于后处理,将不完全反应物用碳酸氢钠饱和溶液(70ml)萃取。将有机层用硫酸钠干燥并蒸发。获得3.12g的标题化合物,为淡黄色油状物,含有约17%的起始内酰胺。质量(计算值) $C_{12}H_{14}BrNO_2$ [284.16];(实测值) $[M+H]^+ = 284$ 和 $[M+H]^+ = 286$ 。

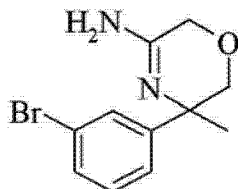
[0519] 制备组成部分D

[0520] (RS)-[双-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[5-(3-溴-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-胺

[0521]

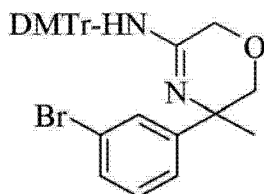


[0522] a) (RS)-5-(3-溴-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺
[0523]



[0524] 在真空干燥的烧瓶中,在氩气氛下,将5-(3-溴-苯基)-5-甲基-吗啉-3-酮(7.4g,27.4mmol)在二氯甲烷(80ml)中的溶液用三甲基氧鎓四氟硼酸盐(11.6g,3eq)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜。LC-MS分析结果(profile)显示部分转化为所需化合物,因此加入另外1.5eq的三甲基氧鎓四氟硼酸盐,并将反应混合物在室温搅拌过夜。对于后处理,将反应混合物用碳酸氢钠饱和溶液(50ml)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥并蒸发。将粗制产物在微型反应器中溶解于甲醇(60ml)中并加入氯化铵(7.4g,5.3eq)。将反应混合物在100℃加热16小时。在冷却之后,将反应混合物过滤并蒸发至干,用二氯甲烷(30ml)溶解并再次过滤。将溶剂除去并使残余物通过SCX(50g)筒,用二氯甲烷/甲醇混合物洗涤,并用氨在甲醇中的溶液2.0M洗脱回收产物。获得(RS)-5-(3-溴-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,为褐色油状物(3.7g,53%)。质量(计算值) $C_{11}H_{13}BrN_2O$ [269.14];(实测值) $[M+H]^+ = 271$ 。

[0525] b) (RS)-[双-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[5-(3-溴-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-胺
[0526]

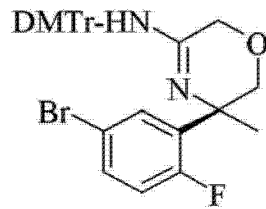


[0527] 将(RS)-5-(3-溴-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺(3.7g,13.8mmol)和三乙胺(1.5g,1.1eq)在二氯甲烷(20ml)中的溶液冷却至0℃并加入4,4'-二甲氧基三苯基甲基氯(5.12g,1.1eq)。将反应混合物在室温搅拌过夜。之后,向混合物加入水并将有机相分离,用硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗制物通过在硅胶上的色谱纯化,获得(RS)-[双-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[5-(3-溴-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-胺,为黄色油状物(7.0g,99%)。质量(计算值) $C_{31}H_{31}BrN_2O_3$ [571.52];(实测值) $[M+H]^+ = 571$ 。

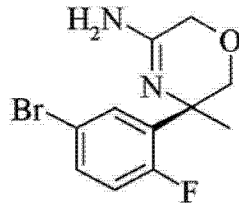
[0528] 制备组成部分E

[0529] [双-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[(R)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-胺

[0530]

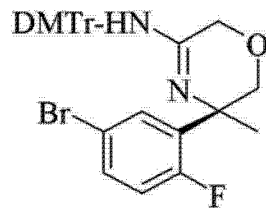


[0531] a) (R)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基胺
[0532]



[0533] 类似于组成部分 D 合成中步骤 a), 将 (R)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-吗啉-3-酮用三甲基氧鎓四氟硼酸盐处理, 接着用氯化铵亲核取代, 得到标题化合物; 获得其盐酸盐, 为白色固体 (74%)。质量 (计算值) $C_{11}H_{12}BrFN_2O$ [287.13]; (实测值) $[M+H]^+ = 287$, $[M+2+H]^+ = 289$ 。

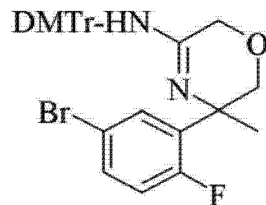
[0534] b) [双-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[(R)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基]-胺
[0535]



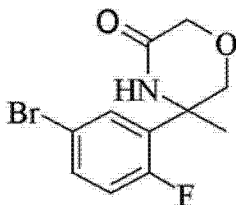
[0536] 类似于组成部分 D 合成中步骤 b), (R)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基胺与 4,4'-二甲氧基三苯基-甲基氯反应, 得到标题化合物, 为白色固体 (72%)。质量 (计算值) $C_{32}H_{30}BrFN_2O_3$ [589.51]; (实测值) $[M+H]^+ = 589$, $[M+2+H]^+ = 591$ 。

[0537] 制备组成部分 F

[0538] [双-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[(RS)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噻嗪-3-基]-胺
[0539]

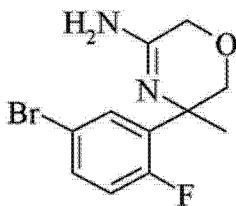


[0540] a) (RS)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-吗啉-3-酮
[0541]



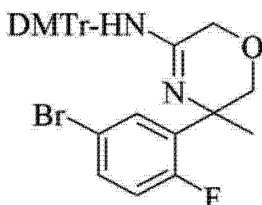
[0542] 将 (RS)-N-[1-(5-溴-2-氟-苯基)-2-羟基-1-甲基-乙基]-2-氯-乙酰胺 [制备组成部分 B e)] 用叔丁醇钾环化,在硅胶上使用二氯甲烷 / 甲醇 = 100/0 至 75/25 的梯度作为洗脱剂的色谱之后,得到标题化合物,为白色固体。质量 (计算值) $C_{11}H_{11}BrFNO_2$ [288. 118]; (实测值) $[M+H]^+ = 288$ 和 $[M+2+H]^+ = 290$ 。

[0543] b) (RS)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺
[0544]



[0545] 类似于组成部分 D 合成中步骤 a), 将 (RS)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-吗啉-3-酮用三甲基氧鎓四氟硼酸盐处理,接着用氯化铵亲核取代,得到标题化合物;获得其盐酸盐,为白色固体。质量 (计算值) $C_{11}H_{12}BrFN_2O$ [287. 13]; (实测值) $[M+H]^+ = 287$, $[M+2+H]^+ = 289$ 。

[0546] c) [双-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[(RS)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基]-胺
[0547]



[0548] 类似于组成部分 D 合成中步骤 b), (RS)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺与 4,4'-二甲氧基三苯基-甲基氯反应,得到标题化合物,为白色固体。质量 (计算值) $C_{32}H_{30}BrFN_2O_3$ [589. 51]; (实测值) $[M+H]^+ = 589$, $[M+2+H]^+ = 591$ 。

[0549] 实施例 1 (方法 A)

[0550] 5-[3-(3-氯-苄基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺

[0551] a) (RS)-(3-氯-苄基)-[3-(5-甲氧基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-苯基]-胺

[0552] 将干燥的压力管在氮气氛围下依次装入 (RS)-3-(3-溴-苯基)-5-甲氧基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪 (150mg, 0.5mmol) 在甲苯 (5ml) 中的溶液,叔丁醇钠 (157mg, 1.6mmol), 2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (叔丁基-x-phos) (23mg, 0.1mmol), 三(二亚苄基丙酮)-二钨氯仿配合物 (17mg) 和 3-氯苄胺 (154mg, 1.1mmol)。将密封的压力管在 100°C 加热 15 小时。在冷却之后,将反应混合物蒸发至干并直接通过在 Isolute 急骤 NH_2 柱上使用庚烷 / 乙酸乙酯 = 100/0 至 50/50 的梯度作为洗脱剂的色谱纯

化。获得 85mg(47%) 的 (RS)-(3-氯-苄基)-[3-(5-甲氧基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-苄基]-胺, 为黄色油状物。质量 (计算值) $C_{19}H_{21}ClN_2O_2$ [344.844]; (实测值) $[M+H]^+ = 345$ 。

[0553] b) (RS)-5-[3-(3-氯-苄基氨基)-苄基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺

[0554] 类似于组成部分 D 合成中步骤 a), 将 (RS)-(3-氯-苄基)-[3-(5-甲氧基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-苄基]-胺用氯化铵处理, 在 Isolute 急骤 NH_2 柱上使用庚烷/乙酸乙酯 = 100/0 至 90/10 的梯度作为洗脱剂的色谱之后获得标题化合物, 为淡黄色蜡状固体 (68%)。质量 (计算值) $C_{18}H_{20}ClN_3O$ [329.833]; (实测值) $[M+H]^+ = 330$ 。

[0555] 实施例 2-4

[0556] 以与实施例 1 (方法 A) 中所述的反应顺序类似的反应顺序, 开始于组成部分 C 即 (RS)-3-(3-溴-苄基)-5-甲氧基-3-甲基-3,6-二氢-2H[1,4] 噁嗪与相应胺的钨-催化胺化, 接着用氯化铵处理, 获得以下化合物:

[0557] 实施例 2

[0558] 5-[3-(4-氯-苄基氨基)-苄基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺

[0559] 用 4-氯苄胺, 5-[3-(4-氯-苄基氨基)-苄基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺, 为白色泡沫; (计算值) $C_{18}H_{20}ClN_3O$ [329.833]; (实测值) $[M+H]^+ = 330$ 。

[0560] 实施例 3

[0561] 5-[3-(2,4-二氯-苄基氨基)-苄基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺

[0562] 用 2,4-二氯苄胺, 5-[3-(2,4-二氯-苄基氨基)-苄基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺, 为白色泡沫; (计算值) $C_{18}H_{19}Cl_2N_3O$ [364.274]; (实测值) $[M+H]^+ = 364$ 和 $[M+2+H]^+ = 366$ 。

[0563] 实施例 4

[0564] 5-{3-[1-(4-氯-苄基)-乙基氨基]-苄基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺

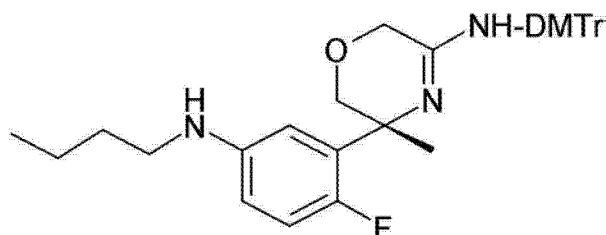
[0565] 用 (RS)-1-(4-氯-苄基)-乙胺, 5-{3-[1-(4-氯-苄基)-乙基氨基]-苄基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺, 为白色泡沫; (计算值) $C_{19}H_{22}ClN_3O$ [343.856]; (实测值) $[M+H]^+ = 344$ 。

[0566] 实施例 5 (方法 B)

[0567] (R)-5-(5-丁基氨基-2-氟-苄基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺

[0568] a) [双-(4-甲氧基-苄基)-苄基-甲基]-[(R)-5-(5-丁基氨基-2-氟-苄基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基]-胺

[0569]



[0570] 类似于实施例 1 中步骤 b), 组成部分 E 即 [双-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[(R)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-胺与正丁基胺的钯-催化胺化, 在硅胶上使用庚烷/乙酸乙酯 = 100/0 至 100/0 的梯度作为洗脱剂的急骤色谱之后获得标题化合物, 为淡黄色油状物 (88%); (计算值) $C_{18}H_{20}ClN_3O$ [581.74]; (实测值) $[M+H]^+ = 582$ 。

[0571] b) (R)-5-(5-丁基氨基-2-氟-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺

[0572] 将 [双-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[(R)-5-(5-丁基氨基-2-氟-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-胺 (26mg, 44.7 μ mol) 在二氯甲烷 2.5ml) 中的溶液用三氟乙酸 (17.1 μ l, 223 μ mol) 在室温处理 20 小时。将反应混合物在减压下蒸发并将粗制产物通过在硅胶上使用二氯甲烷/甲醇 = 100/0 至 90/10 的梯度作为洗脱剂的急骤色谱纯化。获得标题化合物, 为淡黄色油状物 (58%); (计算值) $C_{15}H_{22}FN_3O$ [279.350]; (实测值) $[M+H]^+ = 280$ 。

[0573] 实施例 6-23

[0574] 以与实施例 5 (方法 B) 中所述的反应顺序类似的反应顺序, 开始于组成部分 E 即 [双-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[(R)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-胺与相应胺的钯-催化胺化, 接着用三氟乙酸断开保护基, 获得以下化合物:

[0575] 实施例 6

[0576] (R)-5-(2-氟-5-(异戊基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺
[0577] 用 3-甲基-丁胺, (R)-5-[2-氟-5-(3-甲基-丁基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺, 为无色油状物; (计算值) $C_{16}H_{24}FN_3O$ [293.380]; (实测值) $[M+H]^+ = 294$ 。

[0578] 实施例 7

[0579] (R)-5-(2-氟-5-(戊-3-基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺
[0580] 用 1-乙基-丙胺, (R)-5-[5-(1-乙基-丙基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺, 为无色油状物; (计算值) $C_{16}H_{24}FN_3O$ [293.380]; (实测值) $[M+H]^+ = 294$ 。

[0581] 实施例 8

[0582] (5R)-5-(2-氟-5-(3-甲基丁-2-基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺

[0583] 用 (RS)-1,2-二甲基-丙胺, (5R)-5-(2-氟-5-(3-甲基丁-2-基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺, 为无色油状物; (计算值) $C_{16}H_{24}FN_3O$ [293.380]; (实测值) $[M+H]^+ = 294$ 。

[0584] 实施例 9

[0585] (R)-5-(2-氟-5-(2,2,2-三氟乙基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺

[0586] 用 2,2,2-三氟-乙胺, (R)-5-[2-氟-5-(2,2,2-三氟-乙基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺, 为淡黄色油状物; (计算值) $C_{13}H_{15}F_4N_3O$ [305.270];

(实测值) $[M+H]^+ = 306$ 。

[0587] 实施例 10

[0588] (R)-5-[5-(2,2-二氟-乙基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺

[0589] 用 2,2-二氟-乙胺, (R)-5-[5-(2,2-二氟-乙基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺, 为淡黄色油状物; (计算值) $C_{13}H_{16}F_3N_3O$ [287.280]; (实测值) $[M+H]^+ = 288$ 。

[0590] 实施例 11

[0591] (R)-5-(2-氟-5-(2,2,3,3,3-五氟丙基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺

[0592] 用 2,2,3,3,3-五氟-丙胺, (R)-5-[2-氟-5-(2,2,3,3,3-五氟-丙基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺, 为淡黄色泡沫; (计算值) $C_{14}H_{15}F_6N_3O$ [355.280]; (实测值) $[M+H]^+ = 356$ 。

[0593] 实施例 12

[0594] (R)-5-(2-氟-5-(3,3,3-三氟丙基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺

[0595] 用 3,3,3-三氟-丙胺, (R)-5-(2-氟-5-(3,3,3-三氟丙基氨基)-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺, 为淡黄色固体; (计算值) $C_{14}H_{17}F_3N_3O$ [319.300]; (实测值) $[M+H]^+ = 320$ 。

[0596] 实施例 13

[0597] (R)-5-(2-氟-5-(3-(甲硫基)丙基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺

[0598] 用 3-甲硫基-丙胺, (R)-5-[2-氟-5-(3-甲硫基-丙基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺, 为无色油状物; (计算值) $C_{15}H_{22}FN_3OS$ [311.420]; (实测值) $[M+H]^+ = 312$ 。

[0599] 实施例 14

[0600] (R)-5-(5-环丁基氨基-2-氟-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺

[0601] 用环丁胺, (R)-5-(5-环丁基氨基-2-氟-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺, 为淡黄色油状物; (计算值) $C_{15}H_{20}FN_3O$ [277.340]; (实测值) $[M+H]^+ = 278$ 。

[0602] 实施例 15

[0603] (R)-5-(5-(环戊基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺

[0604] 用环戊胺, (R)-5-(5-环戊基氨基-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺, 为淡黄色油状物; (计算值) $C_{16}H_{22}FN_3O$ [291.360]; (实测值) $[M+H]^+ = 292$ 。

[0605] 实施例 16

[0606] (R)-5-(5-(环己基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺

[0607] 用环己胺, (R)-5-(5-环己基氨基-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺, 为淡黄色固体; (计算值) $C_{17}H_{24}FN_3O$ [305.390]; (实测值) $[M+H]^+ = 306$ 。

[0608] 实施例 17

[0609] 5-[(R)-5-((1R,2R,4R)-7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚-2-基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺

[0610] 用(1R,2R,4R)-7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚-2-基胺,5-[(R)-5-((1R,2R,4R)-7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚-2-基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,为淡黄色固体;(计算值) $C_{20}H_{28}FN_3O$ [345.450];(实测值) $[M+H]^+ = 346$ 。

[0611] 实施例 18

[0612] (R)-5-[2-氟-5-(四氢-呋喃-3-基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺

[0613] 用四氢-呋喃-3-基胺,(R)-5-[2-氟-5-(四氢-呋喃-3-基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,为淡褐色蜡状固体;(计算值) $C_{15}H_{20}FN_3O_2$ [293.340];(实测值) $[M+H]^+ = 294$ 。

[0614] 实施例 19

[0615] (1S,2S)-2-(3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-基)-4-氟苯基氨基)环戊醇

[0616] 用(1S,2S)-2-氨基-环戊醇,(1S,2S)-2-[3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基氨基]-环戊醇,为淡褐色蜡状固体;(计算值) $C_{16}H_{22}FN_3O_2$ [307.360];(实测值) $[M+H]^+ = 308$ 。

[0617] 实施例 20

[0618] (1R,2S)-2-(3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-基)-4-氟苯基氨基)环戊醇

[0619] 用(1R,2S)-2-氨基-环戊醇,(1R,2S)-2-[3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基氨基]-环戊醇,为淡褐色蜡状固体;(计算值) $C_{16}H_{22}FN_3O_2$ [307.360];(实测值) $[M+H]^+ = 308$ 。

[0620] 实施例 21

[0621] (R)-5-(5-(环丙基甲基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺

[0622] 用环丙基甲胺,(R)-5-(5-(环丙基甲基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,为白色固体;(计算值) $C_{15}H_{20}FN_3O$ [277.340];(实测值) $[M+H]^+ = 278$ 。

[0623] 实施例 22

[0624] (R)-5-(2-氟-5-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺

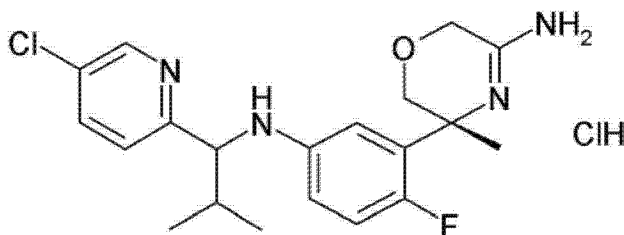
[0625] 用[(R)-1-(四氢-呋喃-2-基)]-甲胺,(R)-5-(2-氟-5-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基氨基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺,为淡褐色蜡状固体;(计算值) $C_{16}H_{22}FN_3O_2$ [307.360];(实测值) $[M+H]^+ = 308$ 。

[0626] 实施例 23

[0627] (R)-5-{5-[1-(5-氯-吡啶-2-基)-2-甲基-丙基氨基]-2-氟-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺或(R)-5-{5-[1-(5-氯-吡啶-2-基)-2-甲基-丙基氨基]-2-氟-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺盐酸盐

[0628] 用 (RS)-1-(5-氯-吡啶-2-基)-2-甲基-丙基胺, (R)-5-[5-[1-(5-氯-吡啶-2-基)-2-甲基-丙基氨基]-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺盐酸盐; (计算值) $C_{20}H_{24}ClFN_4O$ [390.16+35.98]; (实测值) $[M+H]^+ = 391$ 。

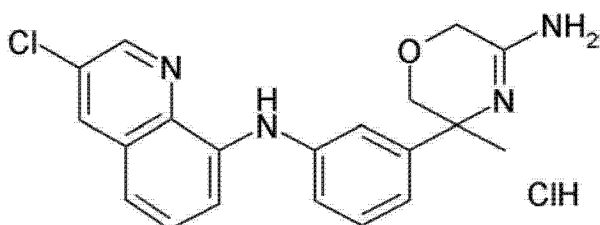
[0629]



[0630] 实施例 24 (方法 C)

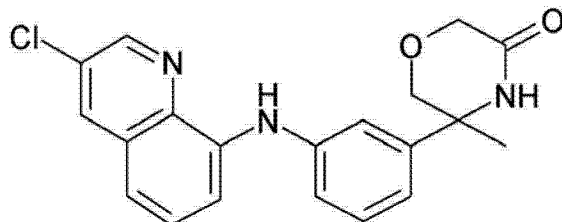
[0631] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-苯基]-(3-氯-喹啉-8-基)-胺或 [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-苯基]-(3-氯-喹啉-8-基)-胺盐酸盐

[0632]



[0633] a) (RS)-5-[3-(3-氯-喹啉-8-基氨基)-苯基]-5-甲基-吗啉-3-酮

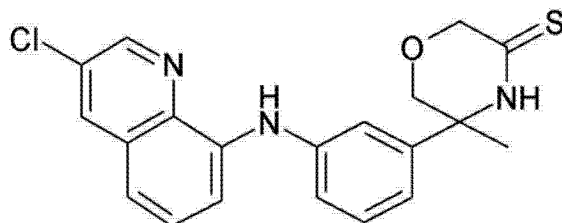
[0634]



[0635] 类似于实施例 1 中步骤 b), 组成部分 A 即 (RS)-5-(3-溴-苯基)-5-甲基-吗啉-3-酮与 3-氯-喹啉-8-基胺 (CAS139399-66-9) 的钯-催化胺化以 72% 得到标题化合物; (计算值) $C_{20}H_{18}ClN_3O_2$ [367.84]; (实测值) $[M+H]^+ = 368$ 。

[0636] b) (RS)-5-[3-(3-氯-喹啉-8-基氨基)-苯基]-5-甲基-吗啉-3-硫酮

[0637]



[0638] 在 3 小时期间将 (RS)-5-[3-(3-氯-喹啉-8-基氨基)-苯基]-5-甲基-吗啉-3-酮 (368mg, 1.1mmol) 在四氢呋喃中的溶液用拉韦松试剂 (500mg, 1.2mmol) 在室温处理。反应进程通过 LC-MS 检查。对于后处理, 将反应混合物在减压下蒸发。将残余物在水 (5ml) 和乙酸乙酯 (5ml) 之间分配, 然后将有机层分离, 用硫酸钠干燥并蒸发。将

粗制产物通过在硅胶上使用环己烷 / 乙酸乙酯的梯度作为洗脱剂的急骤色谱纯化, 获得 300mg (71%) 的 (RS)-5-[3-(3-氯-喹啉-8-基氨基)-苯基]-5-甲基-吗啉-3-硫酮; (计算值) $C_{20}H_{18}ClN_3OS$ [383.90]; (实测值) $[M+H]^+ = 384$ 。

[0639] c) [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-苯基]-(3-氯-喹啉-8-基)-胺和 [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-苯基]-(3-氯-喹啉-8-基)-胺盐酸盐

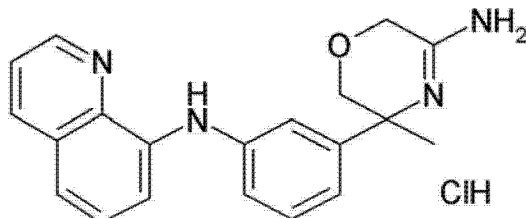
[0640] 将干燥的压力管在氩气氛下装入 (RS)-5-[3-(3-氯-喹啉-8-基氨基)-苯基]-5-甲基-吗啉-3-硫酮 (300mg, 0.8mmol) 在氨的甲醇溶液 (7M, 8ml) 中的分散液。将管密封并在 100°C 加热 3 小时。在冷却之后, 将反应混合物蒸发至干, 将残余物溶解于二氯甲烷中并装载到 SCX- 筒上。使二氯甲烷和甲醇的 1 : 1- 混合物通过柱以除去杂质。之后, 将产物用氨的甲醇溶液 (2M) 洗脱。将粗制产物通过质量触发的 (mass triggered) 制备型 HPLC 纯化, 得到 46mg (16%) 的标题化合物; 用盐酸处理得到相应的盐酸盐 (计算值) $C_{20}H_{19}ClN_4O$ [366.85]; (实测值) $[M+H]^+ = 367$ 。

[0641] 实施例 25

[0642] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-苯基]-喹啉-8-基-胺或 [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-苯基]-喹啉-8-基-胺盐酸盐

[0643] 以与实施例 24 (方法 C) 中所述的反应顺序类似的反应顺序, 组成部分 A 与喹啉-8-基胺的钯-催化胺化, 接着用拉韦松试剂的氧-硫-交换以及相应吗啉-3-硫酮的氨解得到标题化合物; (计算值) $C_{20}H_{20}N_4O$ [332.41]; (实测值) $[M+H]^+ = 333$ 。

[0644]



[0645] 实施例 26-35

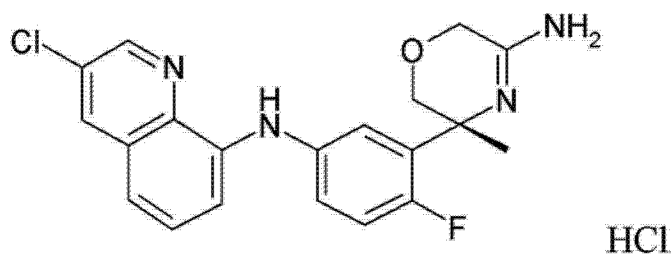
[0646] 以与实施例 5 (方法 B) 中所述的反应顺序类似的反应顺序, 始于组成部分 E 即 [双-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[(R)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基]-胺与相应胺的钯-催化胺化, 接着用三氟乙酸断开保护基, 获得以下化合物:

[0647] 实施例 26

[0648] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-氯-喹啉-8-基)-胺或 [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-氯-喹啉-8-基)-胺盐酸盐

[0649] 用 3-氯-喹啉-8-基胺 (CAS139399-66-9), [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-氯-喹啉-8-基)-胺; 用盐酸处理得到相应的盐酸盐 (计算值) $C_{20}H_{18}ClFN_4O$ [384.840]; (实测值) $[M+H]^+ = 385$ 。

[0650]

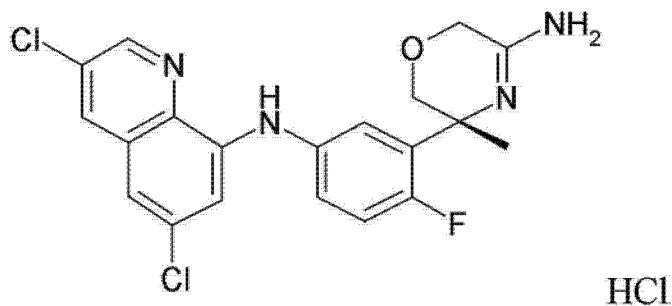


[0651] 实施例 27

[0652] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基)-(3,6-二氯-喹啉-8-基)-胺或 [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基)-(3,6-二氯-喹啉-8-基)-胺盐酸盐

[0653] 用 3,6-二氯-喹啉-8-基胺 [CAS158117-56-7, H. Gershon 等, Monatshefte für Chemie(1994), 125(6-7), 723-30], [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基)-(3,6-二氯-喹啉-8-基)-胺; 用盐酸处理得到相应的盐酸盐 (计算值) $C_{20}H_{17}Cl_2FN_4O$ [419.29]; (实测值) $[M+H]^+ = 419$ 。

[0654]

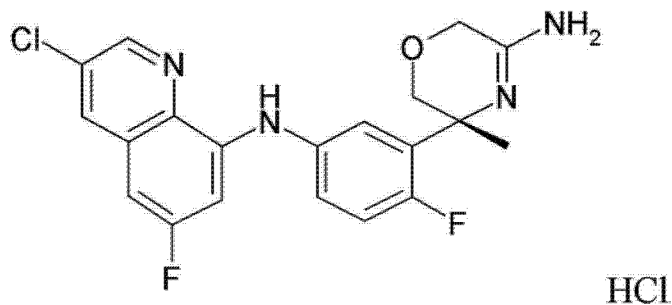


[0655] 实施例 28

[0656] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基)-(3-氯-6-氟-喹啉-8-基)-胺或 [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基)-(3-氯-6-氟-喹啉-8-基)-胺盐酸盐

[0657] 用 3-氯-6-氟-喹啉-8-基胺 [CAS515170-52-2, H. Gershon 等, Monatshefte für Chemie(1994), 125(6-7), 723-30], [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基)-(3-氯-6-氟-喹啉-8-基)-胺; 用盐酸处理得到相应的盐酸盐 (计算值) $C_{20}H_{17}ClF_2N_4O$ [402.83]; (实测值) $[M+H]^+ = 403$ 。

[0658]



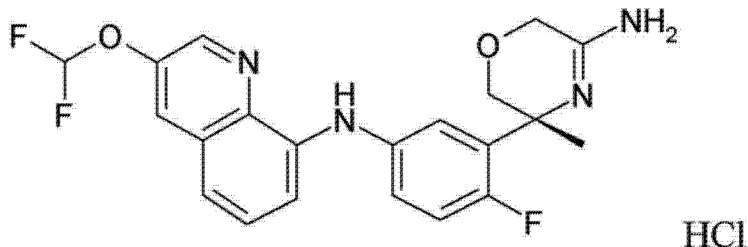
[0659] 实施例 29

[0660] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基)-(3-二氟甲氧基-喹啉-8-基)-胺或 [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,

4] 噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-二氟甲氧基-喹啉-8-基)-胺盐酸盐

[0661] 用 3-二氟甲氧基-喹啉-8-基胺, [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-二氟甲氧基-喹啉-8-基)-胺; 用盐酸处理得到相应的盐酸盐(计算值) $C_{21}H_{19}F_3N_4O_2$ [416.41]; (实测值) $[M+H]^+ = 417$ 。

[0662]



[0663] 3-二氟甲氧基-喹啉-8-基胺如下获得:

[0664] a) 3-二氟甲氧基-8-硝基-喹啉

[0665] 将 8-硝基-喹啉-3-醇 (CAS25369-37-3) (500mg, 2.63mmol) 在二甲基甲酰胺 (5ml) 中的溶液用氯二氟乙酸钠 (481mg, 3.15mmol) 处理。在氮气氛围下将混合物加热至 100°C 过夜。对于后处理, 将反应混合物冷却至室温, 然后加入饱和碳酸钠水溶液和二氯甲烷。将有机层分离, 用硫酸钠干燥, 然后蒸发。将粗制产物通过在硅胶上使用环己烷/乙酸乙酯 = 9:1 至 8:1 的梯度作为洗脱剂的色谱纯化, 得到 100mg (16%) 的 3-二氟甲氧基-8-硝基-喹啉, 为黄色固体; (计算值) $C_{10}H_6F_2N_2O_3$ [240.2]; (实测值) $[M+H]^+ = 241$ 。

[0666] b) 3-二氟甲氧基-喹啉-8-基胺

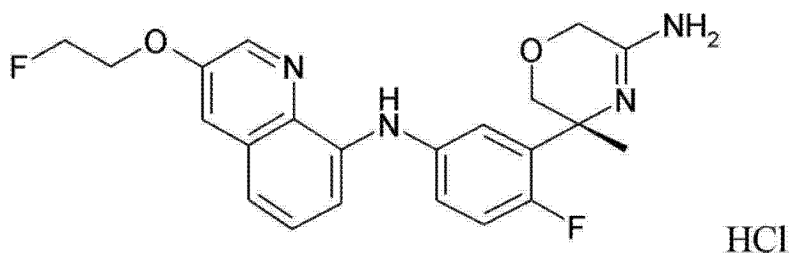
[0667] 将起始 3-二氟甲氧基-8-硝基-喹啉 (100mg, 0.4mmol) 溶解于乙醇中以获得 0.05M 最终溶液, 并用 H-Cube™ [氢化反应器, ThalesNano Inc.] 还原; 条件: 60°C, 氢, 炭载钯 10% 作为催化剂, 流速 1ml/min, 1 个循环)。对于后处理, 将溶剂蒸发, 并获得 3-二氟甲氧基-喹啉-8-基胺, 为黄色油状物 (55mg, 63%), 其不经进一步纯化而用于下一步骤中; (计算值) $C_{10}H_8F_2N_2O$ [210.2]; (实测值) $[M+H]^+ = 211$ 。

[0668] 实施例 30

[0669] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-[3-(2-氟-乙氧基)-喹啉-8-基]-胺或 [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-[3-(2-氟-乙氧基)-喹啉-8-基]-胺盐酸盐

[0670] 用 3-(2-氟-乙氧基)-喹啉-8-基胺, [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-[3-(2-氟-乙氧基)-喹啉-8-基]-胺; 用在乙醚中的盐酸 (2M) 处理, 得到相应的盐酸盐(计算值) $C_{22}H_{22}F_2N_4O_2$ [412.44]; (实测值) $[M+H]^+ = 413$ 。

[0671]



[0672] 3-(2-氟-乙氧基)-喹啉-8-基胺如下获得:

[0673] a) 3-(2-氟-乙氧基)-8-硝基-喹啉

[0674] 将 8-硝基-喹啉-3-醇 (500mg, 2.63mmol), 甲磺酸 2,2-二氟-乙酯 (463mg, 2.9mmol) 和碳酸钾 (810mg, 5.86mmol) 在二甲基甲酰胺 (7ml) 中的溶液在 100°C 加热 16 小时。对于后处理, 将反应混合物冷却至室温, 然后加入饱和碳酸钠水溶液和二氯甲烷。将有机层分离, 用硫酸钠干燥, 然后蒸发。将粗制产物通过在硅胶上使用环己烷/乙酸乙酯 = 10 : 1 至 1 : 1 的梯度作为洗脱剂的色谱纯化, 得到 150mg (24%) 的 3-(2-氟-乙氧基)-8-硝基-喹啉, 为黄色固体; (计算值) $C_{11}H_9FN_2O_3$ [236.2]; (实测值) $[M+H]^+ = 237$ 。

[0675] b) 3-(2-氟-乙氧基)-喹啉-8-基胺

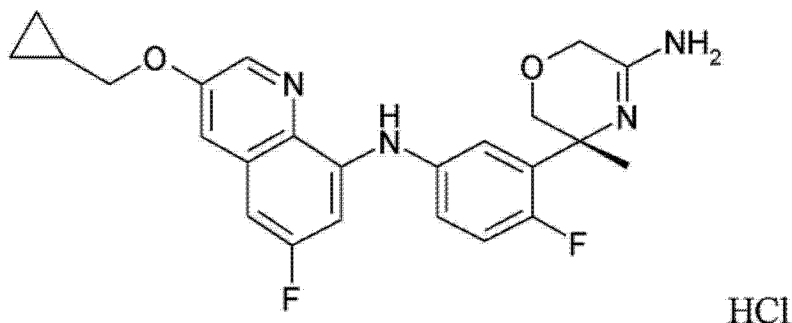
[0676] 以与实施例 29b) 中所述的方式类似的方式获得标题化合物, 开始于 3-(2-氟-乙氧基)-8-硝基-喹啉并使用 H-Cube™ 技术, 得到 110mg (84%) 的 3-(2-氟-乙氧基)-喹啉-8-基胺, 为浅黄色油状物; (计算值) $C_{11}H_{11}FN_2O$ [206.2]; (实测值) $[M+H]^+ = 207$ 。

[0677] 实施例 31

[0678] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-环丙基甲氧基-6-氟-喹啉-8-基)-胺或 [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-环丙基甲氧基-6-氟-喹啉-8-基)-胺盐酸盐

[0679] 用 3-环丙基甲氧基-6-氟-喹啉-8-基胺, [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(3-环丙基甲氧基-6-氟-喹啉-8-基)-胺; 用在乙醚中的盐酸 (2M) 处理, 得到相应的盐酸盐 (计算值) $C_{24}H_{24}F_2N_4O_2$ [438.48]; (实测值) $[M+H]^+ = 439$ 。

[0680]



[0681] 3-环丙基甲氧基-6-氟-喹啉-8-基胺如下获得:

[0682] a) 6-氟-8-硝基-喹啉

[0683] 将 4-氟-2-硝基-苯胺 (15g, 96mmol) 加入到 4-硝基苯酚 (9.5g, 144 mmol) 和甘油 (27ml) 的混合物中, 然后滴加浓硫酸 (8.3ml, 154mmol)。将混合物在 130°C 搅拌 4 小时。对于后处理, 将反应混合物冷却至室温, 然后倾倒入冰-水中。将沉淀物过滤并用氢氧化钠 (15% 溶液) 使水相成碱性。获得 2.0g (11%) 的 6-氟-8-硝基-喹啉, 为褐色固体; (计算值) $C_9H_5FN_2O_2$ [192.2]; (实测值) $[M+H]^+ = 193$ 。

[0684] b) 6-氟-8-硝基-喹啉-3-醇

[0685] 将 6-氟-8-硝基-喹啉 (900mg, 4.7mmol) 在乙酸 (10ml) 中的溶液用过氧化氢 (30%, 在水中 (1.6ml) 在室温处理, 然后将其在 70°C 搅拌 5 小时。对于后处理, 将反应混合物冷却并倾倒入冰-水中。将沉淀物过滤, 用水洗涤, 收集并干燥。获得 6-氟-8-硝基-喹

啉-3-醇,为褐色固体(285mg,29%);(计算值) $C_9H_5FN_2O_3$ [208.2];(实测值) $[M-H]^- = 207$ 。

[0686] c) 3-环丙基甲氧基-6-氟-8-硝基-喹啉

[0687] 将6-氟-8-硝基-喹啉-3-醇(1.285g,6.21mmol)和碳酸铯(4.046g,12.42mmol)在二甲亚砜(5ml)中的溶液用溴甲基-环丙烷(1.09g,8.1mmol)处理。在室温搅拌过夜之后,加入水(250ml)并将混合物用乙酸乙酯(2x20ml)和二氯甲烷(2x20ml)萃取。收集有机层,干燥并蒸发。将粗制产物通过在硅胶上使用环己烷/乙酸乙酯的9:1-混合物作为洗脱剂的色谱纯化。获得3-环丙基甲氧基-6-氟-8-硝基-喹啉,为黄色固体(600mg,45%);(计算值) $C_{13}H_{11}FN_2O_3$ [262.2];(实测值) $[M+H]^+ = 263$ 。

[0688] d) 3-环丙基甲氧基-6-氟-喹啉-8-基胺

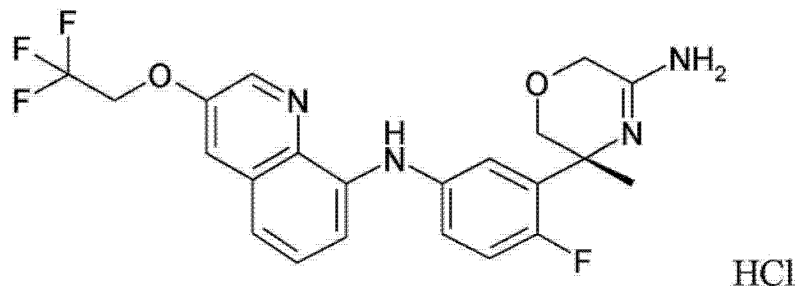
[0689] 以与实施例29b)中所述的方式类似的方式获得标题化合物,开始于3-环丙基甲氧基-6-氟-8-硝基-喹啉并采用H-Cube™技术,获得520mg(98%)的3-环丙基甲氧基-6-氟-喹啉-8-基胺,为黄色固体;(计算值) $C_{13}H_{13}FN_2O$ [232.2];(实测值) $[M+H]^+ = 233$ 。

[0690] 实施例32

[0691] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-喹啉-8-基]-胺或[3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-喹啉-8-基]-胺盐酸盐

[0692] 用3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-喹啉-8-基胺,[3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-[3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-喹啉-8-基]-胺;用在乙醚中的盐酸(2M)处理,得到相应的盐酸盐(计算值) $C_{22}H_{20}F_4N_4O_2$ [448.42];(实测值) $[M+H]^+ = 449$ 。

[0693]



[0694] 3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-喹啉-8-基胺如下获得:

[0695] a) 8-硝基-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-喹啉

[0696] 以与实施例30a)中所述的方式类似的方式,将8-硝基-喹啉-3-醇(CAS25369-37-3)用甲磺酸2,2,2-三氟-乙酯烷基化,得到标题化合物,为黄色固体(收率18%);(计算值) $C_{11}H_7F_3N_2O_3$ [272.2];(实测值) $[M+H]^+ = 273$ 。

[0697] b) 3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-喹啉-8-基胺

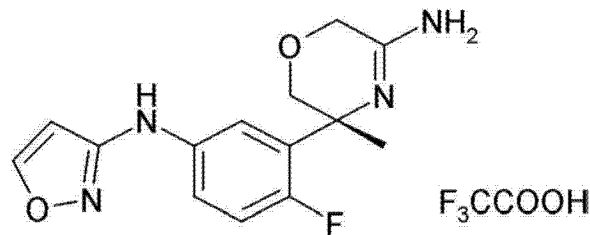
[0698] 以与实施例29b)中所述的方式类似的方式,开始于8-硝基-3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-喹啉(130mg,0.5mmol),获得标题化合物。采用H-Cube™技术获得3-(2,2,2-三氟-乙氧基)-喹啉-8-基胺,为黄色油状物(收率86%);(计算值) $C_{11}H_9F_3N_2O$ [242.2];(实测值) $[M+H]^+ = 243$ 。

[0699] 实施例 33

[0700] (R)-5-[2-氟-5-(异噁唑-3-基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺或(R)-5-[2-氟-5-(异噁唑-3-基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺三氟乙酸盐

[0701] 用异噁唑-3-基胺(CAS1750-42-1), (R)-5-[2-氟-5-(异噁唑-3-基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺作为三氟乙酸盐,以淡褐色蜡状固体的形式;(计算值) $C_{14}H_{15}FN_4O_2$ [290.30];(实测值) $[M+H]^+ = 291$ 。

[0702]



[0703] 实施例 34

[0704] (S)-5-(5-(6-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基氨基)-2-氟苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-1,4-噁嗪-3-胺

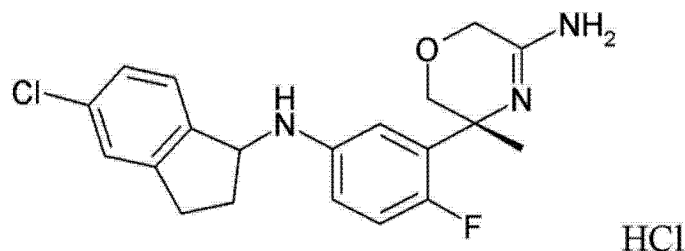
[0705] 用6-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基胺(CAS1031927-22-6), [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-(6-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-胺,为淡灰色固体;(计算值) $C_{19}H_{19}ClFN_5O$ [387.84];(实测值) $[M+H]^+ = 388$ 。

[0706] 实施例 35

[0707] (S)-5-[5-(5-氯-茚满-1-基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺或(S)-5-[5-(5-氯-茚满-1-基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺盐酸盐

[0708] 用(RS)-5-氯-茚满-1-基胺(CAS67120-39-2), (S)-5-[5-(5-氯-茚满-1-基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺,为灰白色固体;用在乙醚中的盐酸(2M)处理得到相应的盐酸盐(计算值) $C_{20}H_{21}ClFN_3O$ [373.86];(实测值) $[M+H]^+ = 374$ 。

[0709]



[0710] 实施例 36-39

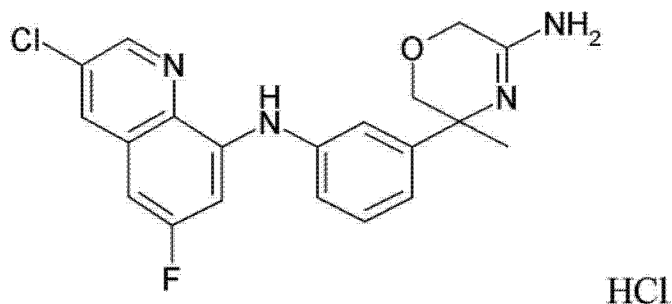
[0711] 以与实施例 5(方法 B)中所述的反应顺序类似的反应顺序,开始于组成部分 D 即(RS)-[双-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[5-(3-溴-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-胺与相应胺的钯-催化胺化,接着用三氟乙酸断开保护基,获得以下化合物:

[0712] 实施例 36

[0713] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(3-氯-6-氟-喹啉-8-基)-胺或 [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(3-氯-6-氟-喹啉-8-基)-胺盐酸盐

[0714] 用 3-氯-6-氟-喹啉-8-基胺 [CAS515170-52-2, H. Gershon 等, Monatshefte für Chemie(1994), 125(6-7), 723-30], [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(3-氯-6-氟-喹啉-8-基)-胺;用在乙醚中的盐酸(2M)处理得到相应的盐酸盐(计算值) $C_{20}H_{18}ClFN_4O$ [384.84];(实测值) $[M+H]^+ = 385$ 。

[0715]

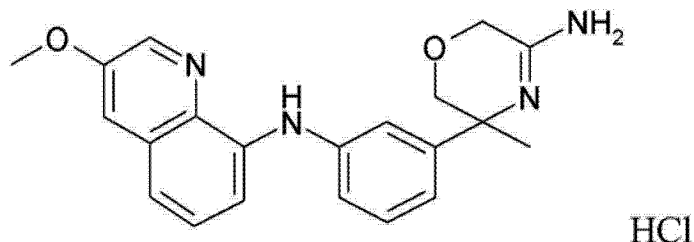


[0716] 实施例 37

[0717] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(3-甲氧基-喹啉-8-基)-胺或 [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(3-甲氧基-喹啉-8-基)-胺盐酸盐

[0718] 用 3-甲氧基-喹啉-8-基胺, [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(3-甲氧基-喹啉-8-基)-胺;用在乙醚中的盐酸(2M)处理得到相应的盐酸盐(计算值) $C_{21}H_{22}N_4O_2$ [362.44];(实测值) $[M+H]^+ = 363$ 。

[0719]



[0720] 3-甲氧基-喹啉-8-基胺如下获得:

[0721] a) 8-硝基-3-甲氧基-喹啉

[0722] 以与实施例 30a) 中所述的方式类似的方式, 8-硝基-喹啉-3-醇 (CAS25369-37-3) 用碘甲烷烷基化得到标题化合物, 为黄色固体(收率 26%)。

[0723] b) 3-甲氧基-喹啉-8-基胺

[0724] 以与实施例 29b) 中所述的方式类似的方式, 开始于 8-硝基-3-甲氧基-喹啉, 获得标题化合物。采用 H-Cube™ 技术以 94% 收率获得 3-甲氧基-喹啉-8-基胺;(计算值) $C_{10}H_{10}N_2O$ [174.2];(实测值) $[M+H]^+ = 175$ 。

[0725] 实施例 38

[0726] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-胺

[0727] 用 1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基胺 (CAS102872-45-7), [3-(5-氨基-3-甲

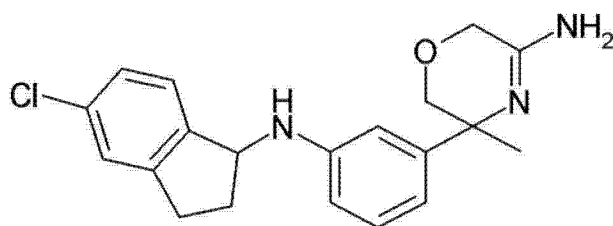
基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基)-(1,2-二甲基-1H-苯并咪唑-5-基)-胺;
(计算值) $C_{20}H_{23}N_5O$ [349.44];(实测值) $[M+H]^+ = 350$ 。

[0728] 实施例 39

[0729] 5-[3-(5-氯-茛满-1-基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺或 5-[3-(5-氯-茛满-1-基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺盐酸盐

[0730] 用 (RS)-5-氯-茛满-1-基胺 (CAS67120-39-2), 5-[3-(5-氯-茛满-1-基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺; 用在乙醚中的盐酸 (2M) 处理得到相应的盐酸盐 (计算值) $C_{20}H_{22}ClN_3O$ [355.87]; (实测值) $[M+H]^+ = 356$, $[M+H+2]^+ = 358$ 。

[0731]



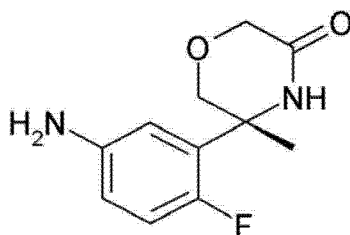
HCl

[0732] 实施例 40

[0733] [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基)-(3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛-7-基)-胺

[0734] a) (R)-5-(5-氨基-2-氟-苯基)-5-甲基-吗啉-3-酮

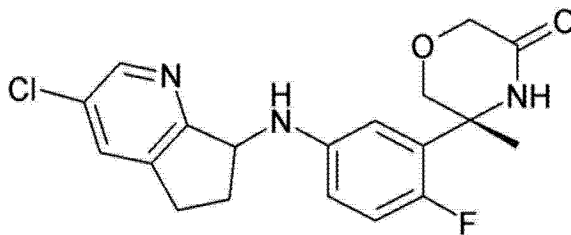
[0735]



[0736] 将 (R)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-吗啉-3-酮 (组成部分 B) (1.0g, 3.47mmol) 在甲苯 (61ml) 中的溶液用二苯甲酮亚胺 (1.26g, 6.94mmol), 三(二亚苄基丙酮)-二钨氯仿配合物 (108mg, 0.104mmol), 2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (147mg, 0.347mmol) 和叔丁醇钠 (1.0g, 10.4mmol) 处理。将混合物加热至 105°C 并在该温度搅拌 18 小时。尽管根据 TLC (硅胶; 庚烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1) 反应并不完全, 将混合物与盐酸 (1M, 50ml) 搅拌 45 分钟。加入固体碳酸氢钠直至达到 pH8, 并将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下蒸发。将粗制物通过在硅胶上使用庚烷 / 乙酸乙酯 = 100 : 0 至 20 : 80 的梯度作为洗脱剂的急骤色谱纯化。获得 (R)-5-(5-氨基-2-氟-苯基)-5-甲基-吗啉-3-酮, 为深红色油状物 (312mg, 40%); (计算值) $C_{11}H_{13}FN_2O_2$ [224.24]; (实测值) $[M+H]^+ = 225$ 。

[0737] b) (R)-5-[5-((RS)-3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛-7-基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-吗啉-3-酮

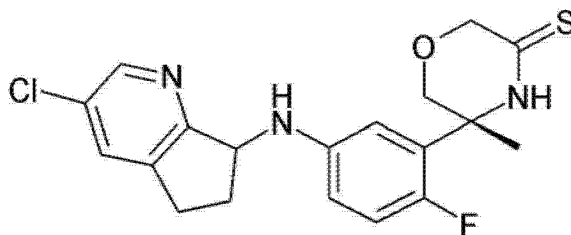
[0738]



[0739] 将 3-氯-5,6-二氢-[1]氮茛-7-酮 (34.5mg, 0.21mmol) 和 (R)-5-(5-氨基-2-氟-苯基)-5-甲基-吗啉-3-酮 (50.1mg, 0.22mmol) 在甲醇 (7.3ml) 和二氯甲烷 (0.9ml) 的混合物中的溶液用癸硼烷 (6.9mg, 0.21mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌 22 小时。对于后处理, 将混合物倾倒入碳酸氢钠饱和水溶液中, 之后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 然后在减压下蒸发。将粗制物通过在硅胶上使用庚烷/乙酸乙酯 = 100 : 0 至 20 : 80 的梯度作为洗脱剂的急骤色谱纯化。获得 (R)-5-[5-((RS)-3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛-7-基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-吗啉-3-酮, 为橙色固体 (50mg, 71%); (计算值) $C_{19}H_{19}ClFN_3O_2$ [375.83]; (实测值) $[M]^+ = 376$, $[M+2]^+ = 378$ 。

[0740] c) (R)-5-[5-((RS)-3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛-7-基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-吗啉-3-硫酮

[0741]



[0742] 将 (R)-5-[5-((RS)-3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛-7-基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-吗啉-3-酮 (76mg, 0.2mmol) 在二噁烷 (3ml) 中的溶液用拉韦松试剂 (53.2mg, 0.13mmol) 处理。将反应混合物在 80℃ 搅拌 3 小时。对于后处理, 将混合物用碳酸氢钠饱和水溶液猝灭, 之后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 然后在减压下蒸发。将粗制物通过在硅胶上使用庚烷/乙酸乙酯 = 100 : 0 至 45 : 55 的梯度作为洗脱剂的急骤色谱纯化。获得 (R)-5-[5-((RS)-3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛-7-基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-吗啉-3-硫酮, 为白色固体 (58mg, 73%); (计算值) $C_{19}H_{19}ClFN_3OS$ [391.90]; (实测值) $[M+H]^+ = 392$, $[M+2+H]^+ = 394$ 。

[0743] c) [3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-((RS)-3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛-7-基)-胺

[0744] 在压力管中, 将 (R)-5-[5-((RS)-3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛-7-基氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-吗啉-3-硫酮 (58mg, 0.15mmol) 溶解于氨在甲醇中的溶液 (7M, 0.5ml) 中。然后加入过氧化氢叔丁基 (70%, 在水中) (0.07ml, 0.74mmol)。将管密封并将混合物在室温搅拌 4 小时。对于后处理, 将溶液在减压下蒸发。NMR 分析显示仍有起始物料。将残余物再溶解于氨在甲醇中的溶液 (7M, 0.5ml) 中并加热至 50℃ 历时 3 天。之后, 加入另外 0.5ml 过氧化氢叔丁基, 然后在 1 天之后加入另外 0.071ml (0.74mmol) 过氧化氢叔丁基。在室温搅拌 4.5 小时之后, 将反应混合物用碳酸钠饱和水溶液猝灭, 之后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 然后在减压下蒸发。将粗制物通过在硅胶上使用庚烷

/乙酸乙酯=100:0至0:100的梯度作为洗脱剂的急骤色谱纯化。获得[3-((R)-5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-4-氟-苯基]-((RS)-3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛-7-基)-胺,为白色泡沫(33mg,60%);(计算值) $C_{19}H_{20}ClFN_4O$ [374.85];(实测值) $[M+H]^+ = 375$ 。

[0745] (RS)-3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛-7-基胺如下制备:

[0746] a) 3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛

[0747] 在连续的氮流下,将5-氯-2-(戊-4-炔基)嘧啶(H.C.van der Plas, Tetrahedron 1989, 45, 5151-5162)(4.95g(27.4mmol))在硝基苯(50ml)中的溶液加热至210°C历时1.5小时。反应由TLC(硅胶,庚烷:乙酸乙酯=2:1;UV检测254nm)跟踪。在完成之后,将反应混合物通过在硅胶上使用庚烷/乙酸乙酯=100:0至80:20的梯度作为洗脱剂的急骤色谱纯化。获得3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛,为淡褐色固体(3.21g,76%);(计算值) C_8H_8ClN [153.61];(实测值) $[M+H]^+ = 154$ 。

[0748] b) 3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛1-氧化物

[0749] 将3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛(3.03g,19.7mmol)在乙酸(19.7ml)中的溶液用过氧化氢(3.45ml,39.5mmol)在室温处理。将混合物加热至70°C并在该温度搅拌过夜。在完成之后,使反应混合物冷却并在减压下浓缩。加入水并将混合物再次蒸发。将该程序重复另外2次。将残余物溶解于乙酸乙酯中,用碳酸氢钠饱和水溶液和盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥并在减压下蒸发。获得粗制3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛1-氧化物,为深绿色晶体(2.07g,62%);(计算值) C_8H_8ClNO [169.61];(实测值) $[M+H]^+ = 170$ 。

[0750] c) 乙酸3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛-7-基酯

[0751] 将3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛1-氧化物(2.07g,12.2mmol)在乙酸酐(62.2ml,659mmol)中的溶液在110°C搅拌20小时。对于后处理,将溶剂在减压下除去并将残余物用碳酸氢钠饱和水溶液猝灭。将水相用二氯甲烷萃取,将所得有机层合并并用硫酸钠干燥。在蒸发溶剂之后,将残余物通过在硅胶上使用庚烷/乙酸乙酯=100:0至70:30的梯度作为洗脱剂的急骤色谱纯化。获得乙酸3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛-7-基酯,为红色液体(1.57g,61%);(计算值) $C_{10}H_{10}ClNO_2$ [211.65];(实测值) $[M+H]^+ = 212$ 。

[0752] d) 3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛-7-醇

[0753] 将乙酸3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛-7-基酯(1.57g,7.42mmol)在甲醇(35.7ml)中的溶液用1M氢氧化钠(8.9ml)处理。将混合物在室温搅拌1.5小时。反应由TLC(硅胶,庚烷:乙酸乙酯=1:1;UV检测254nm)跟踪。在完成之后,将反应混合物用水处理并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,然后蒸发,留下深红色液体(1.15g,91%),其通过静置结晶。根据NMR,产物纯度足以用于合成的下一步骤;(计算值) C_8H_8ClNO [169.61];(实测值) $[M+H]^+ = 170$ 。

[0754] e) 3-氯-5,6-二氢-[1]氮茛-7-酮

[0755] 将3-氯-6,7-二氢-5H-[1]氮茛-7-醇(570mg,3.36mmol)在二甲亚砜(17.7ml)中的溶液在室温用三乙胺(2.81ml,20.2mmol)接着是三氧化硫-吡啶配合物(1.6g,10.1mmol)处理。将溶液在室温搅拌1小时。在完成之后,将反应混合物用水处理并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,然后蒸发,留下深红色液体。将粗制物通过在硅胶上使用庚烷/乙酸乙酯=70:30至30:70的梯度作为洗脱剂的急骤色谱纯化。获得

3-氯-5,6-二氢-[1]氮茛-7-酮,为粉色固体(472mg,84%);(计算值) C_8H_6ClNO [167.60];(实测值) $[M+H]^+ = 168$ 。

[0756] 实施例 41-43

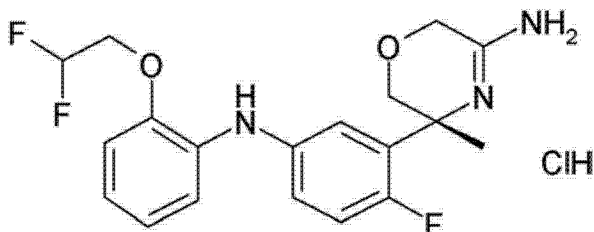
[0757] 以与实施例 5(方法 B)中所述的反应顺序类似的反应顺序,开始于组成部分 E 即(RS)-[双-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[5-(3-溴-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-胺与相应胺的钯-催化胺化,接着用三氟乙酸断开保护基,获得以下化合物:

[0758] 实施例 41

[0759] (R)-5-{5-[2-(2,2-二氟-乙氧基)-苯基氨基]-2-氟-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺或(R)-5-{5-[2-(2,2-二氟-乙氧基)-苯基氨基]-2-氟-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺盐酸盐

[0760] 用 2-(2,2-二氟-乙氧基)-苯胺 [CAS937606-78-5], (R)-5-{5-[2-(2,2-二氟-乙氧基)-苯基氨基]-2-氟-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺盐酸盐;(计算值) $C_{19}H_{20}F_3N_3O_2$ [379.39];(实测值) $[M+H]^+ = 380$ 。

[0761]

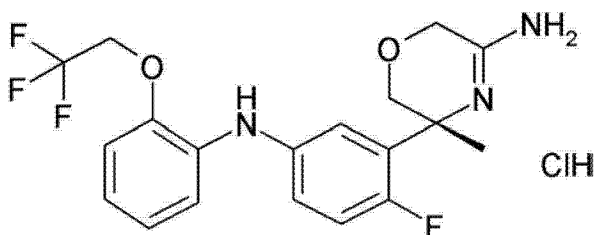


[0762] 实施例 42

[0763] (R)-5-{2-氟-5-[2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基氨基]-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺或(R)-5-{2-氟-5-[2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基氨基]-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺盐酸盐

[0764] 用 2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯胺 [CAS57946-60-8], (R)-5-{2-氟-5-[2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯基氨基]-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺盐酸盐;(计算值) $C_{19}H_{19}F_4N_3O_2$ [397.38];(实测值) $[M+H]^+ = 398$ 。

[0765]



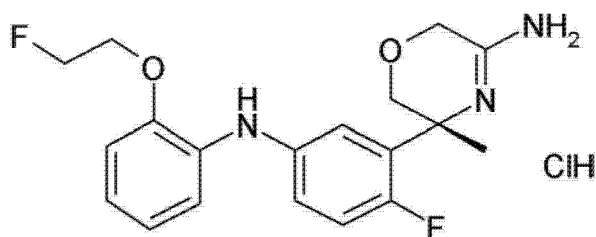
[0766] 实施例 43

[0767] (R)-5-{2-氟-5-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基氨基]-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺或(R)-5-{2-氟-5-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基氨基]-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺盐酸盐

[0768] 用 2-(2-氟-乙氧基)-苯胺 [CAS1547-11-1], (R)-5-{2-氟-5-[2-(2-氟-乙氧基)-苯基氨基]-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺盐酸盐;(计算值)

$C_{19}H_{21}F_2N_3O_2$ [361.39] ; (实测值) $[M+H]^+ = 362$ 。

[0769]



[0770] 2-(2,2-二氟-乙氧基)-苯胺如下获得：

[0771] a) 1-(2,2-二氟-乙氧基)-2-硝基-苯

[0772] 在微波管中,将 1-氟-2-硝基苯 (100mg, 0.7mmol), 碳酸钾 (193mg, 1.4mmol) 和 2,2-二氟乙醇在 N,N-二甲基甲酰胺 (2ml) 中的混合物在微波炉中在 120℃ 加热 20 分钟。对于后处理,将反应混合物倾倒入水 (5ml) 中。将沉淀的产物过滤并将水层用乙醚萃取。将合并的有机层干燥并蒸发,与沉淀物一起获得 130mg (85%) 的 1-(2,2-二氟-乙氧基)-2-硝基-苯,其纯度足以不经进一步纯化而用于下一步骤中 ; (计算值) $C_8H_7F_2NO_3$ [203.15] ; (实测值) $[M+H]^+ = 204$ 。

[0773] b) 2-(2,2-二氟-乙氧基)-苯胺

[0774] 将 1-(2,2-二氟-乙氧基)-2-硝基-苯 (2.16mmol) 溶解于乙醇和乙酸乙酯的 1 : 1-混合物中以获得 0.05M 的最终浓度。在 60℃, 1 巴的氢以及用炭载钯 (10%) 作为催化剂的条件下进行氢化。在蒸发溶剂之后,以 90% 收率获得标题化合物,并可以不经进一步纯化而用于下一步骤中 ; (计算值) $C_8H_9F_2NO$ [173.16] ; (实测值) $[M+H]^+ = 174$ 。

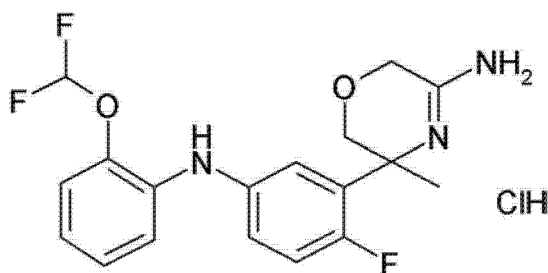
[0775] 非常类似于上述反应顺序,获得 2-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯胺和 2-(2-氟-乙氧基)-苯胺。

[0776] 实施例 44

[0777] 5-[3-(2-二氟甲氧基-苯基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺或 5-[3-(2-二氟甲氧基-苯基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺盐酸盐

[0778] 以与实施例 5 (方法 B) 中所述的反应顺序类似的反应顺序,组成部分 F 即 (RS)-[双-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[5-(3-溴-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基]-胺与 2-二氟甲氧基-苯胺 (CAS22236-04-0) 的钯-催化胺化,接着用三氟乙酸断开保护基,获得 5-[3-(2-二氟甲氧基-苯基氨基)-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4] 噁嗪-3-基胺盐酸盐 ; (计算值) $C_{18}H_{21}F_2N_3O_2$ [347.37] ; (实测值) $[M+H]^+ = 348$ 。

[0779]

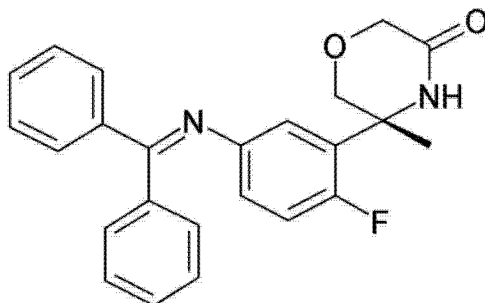


[0780] 实施例 45

[0781] (R)-5-[5-[(4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-氨基]-2-氟-苯基]-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺

[0782] a) (R)-5-[5-(二苯亚甲基-氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-吗啉-3-酮

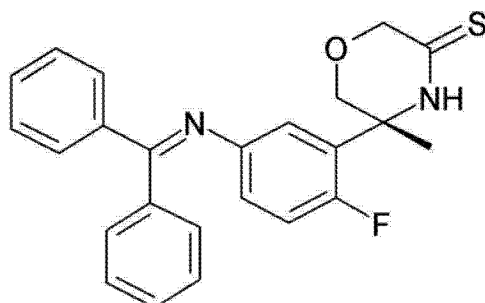
[0783]



[0784] 在氮气氛下,将(R)-5-(5-溴-2-氟-苯基)-5-甲基-吗啉-3-酮(组成部分B)(1.2g,4.17mmol)在甲苯(20ml)中的溶液用二苯甲酮亚胺(1.59g,8.33mmol),三(二亚苄基丙酮)-二钨氯仿配合物(133mg,0.125mmol),叔丁基X-phos(182mg,0.417mmol)和叔丁醇钠(1.24g,12.5mmol)处理。将混合物在密封管中在105℃搅拌18小时。对于后处理,将褐色反应混合物蒸发并将残余物直接通过在二氧化硅-胺相上使用庚烷/乙酸乙酯=100:0至40:60的梯度作为洗脱剂的急骤色谱纯化。获得(R)-5-[5-(二苯亚甲基-氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-吗啉-3-酮,为黄色固体(1.53g,95%);(计算值) $C_{24}H_{21}FN_2O_2$ [388.45];(实测值) $[M+H]^+ = 389$ 。

[0785] b) (R)-5-[5-(二苯亚甲基-氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-吗啉-3-硫酮

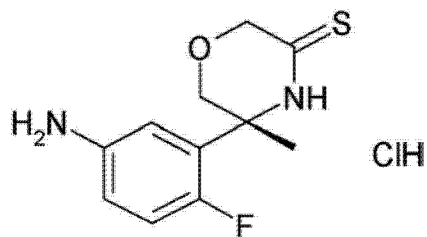
[0786]



[0787] 将(R)-5-[5-(二苯亚甲基-氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-吗啉-3-酮(1.53g,3.94mmol)在二噁烷(30ml)中的溶液用拉韦松试剂(1.3g,3.15mmol)处理。将橙色悬浮液在密封管中在80℃加热18小时。对于后处理,将此时为绿色的反应混合物在减压下蒸发并将残余物直接通过在二氧化硅-胺相上使用庚烷/乙酸乙酯=100:0至40:60的梯度作为洗脱剂的急骤色谱纯化。获得(R)-5-[5-(二苯亚甲基-氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-吗啉-3-硫酮,为黄色固体(0.803g,50%);(计算值) $C_{24}H_{21}FN_2OS$ [404.51];(实测值) $[M+H]^+ = 405$ 。

[0788] c) (R)-5-(5-氨基-2-氟-苯基)-5-甲基-吗啉-3-硫酮盐酸盐

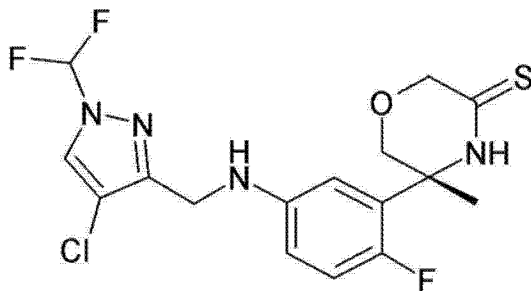
[0789]



[0790] 将 (R)-5-[5-(二苯亚甲基-氨基)-2-氟-苯基]-5-甲基-吗啉-3-硫酮 (0.795g, 1.97mmol) 在二噁烷 (10ml) 中的溶液在室温用盐酸 (1M) 逐滴处理。将黄色反应混合物在室温搅拌过夜。对于后处理, 将溶液在减压下蒸发。将黄色油状物溶解于乙醚 (15ml) 中, 并将溶液用盐酸 (1M, 15ml) 萃取。将水层用乙醚 (15ml) 萃取, 然后将合并的有机层用盐酸 (1M, 5ml) 萃取。将合并的水层在减压下蒸发并获得 (R)-5-(5-氨基-2-氟-苯基)-5-甲基-吗啉-3-硫酮盐酸盐, 为黄色固体 (0.47g, 87%), 其纯度足以不经进一步纯化而用于下一步骤中; (计算值) $C_{11}H_{13}FN_2OS$ [240.30]; (实测值) $[M+H]^+ = 241$ 。

[0791] d) (R)-5-{5-[4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-基甲基]-氨基}-2-氟-苯基}-5-甲基-吗啉-3-硫酮

[0792]



[0793] 在 5ml-反应管中, 在惰性气氛下, 将 (R)-5-(5-氨基-2-氟-苯基)-5-甲基-吗啉-3-硫酮 (48mg, 0.2mmol) 和 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲醛 (20mg, 0.11mmol) 在甲醇 (0.3ml) 中的混合物在室温搅拌 1 小时。然后以一份加入癸硼烷 (24mg, 0.2mmol) 并将混合物升温至 45°C 历时 15 小时。对于后处理, 将淡黄色溶液用碳酸钠 (10% 溶液) 猝灭, 在减压下除去甲醇, 然后将残余物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 然后在减压下蒸发。将粗制产物通过使用水 (+0.1% 三乙胺) 和乙腈 (90 : 10 至 10 : 90) 梯度的制备型 HPLC 纯化。获得 (R)-5-{5-[4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-基甲基]-氨基}-2-氟-苯基}-5-甲基-吗啉-3-硫酮, 为无色泡沫 (49mg, 60%); (计算值) $C_{16}H_{16}ClF_3N_4OS$ [404.84]; (实测值) $[M+H]^+ = 405$ 。

[0794] e) (R)-5-{5-[4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-基甲基]-氨基}-2-氟-苯基}-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基胺

[0795] 以与实施例 40c) 中所述的方式类似的方式, (R)-5-{5-[4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-基甲基]-氨基}-2-氟-苯基}-5-甲基-吗啉-3-硫酮在过氧化氢叔丁基的存在下氨解得到标题化合物, 为无色泡沫; (计算值) $C_{16}H_{17}ClF_3N_5O$ [387.79]; (实测值) $[M+H]^+ = 388$ 。

[0796] 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲醛如下获得:

[0797] a) 1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯

[0798] 将 1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸 (CAS925179-02-8) (500mg, 3.1mmol) 在甲醇

(18ml) 中的溶液冷却至 0℃并用硫酸 (98%, 0.2ml, 3.1mmol) 处理。将混合物加热至回流 2 小时。对于后处理, 将溶液冷却并在减压下浓缩。将残余物在乙酸乙酯 (25ml) 和水 (30ml) 之间分配。将有机层分离, 用水洗涤直至水相显示中性 pH。在用硫酸钠干燥之后, 将有机层在减压下蒸发。获得 1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯, 为无色液体 (535mg, 99%), 其纯度足以不经进一步纯化而用于下一步骤中; (计算值) $C_6H_6F_2N_2O_2$ [176.12]; (实测值) $[M+H]^+ = 177$ 。

[0799] b) 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯

[0800] 将 1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (535mg, 3mmol) 和 N-氯-琥珀酰亚胺 (1.22g, 9.1mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml) 中的混合物在 50℃加热过夜。将反应混合物冷却, 倾倒入水 (20ml) 中, 然后用乙酸乙酯萃取。将有机层分离, 用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 最后在减压下蒸发。将微黄色的粗制物通过在硅胶上使用环己烷和乙酸乙酯的 3 : 1-混合物作为洗脱剂的色谱纯化。获得 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯, 为白色固体 (540mg, 84%); (计算值) $C_6H_5ClF_2N_2O_2$ [210.57]; (实测值) $[M]^+ = 210$ 。

[0801] c) 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸

[0802] 将 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲酯 (540mg, 2.6mmol) 在四氢呋喃 (18ml) 中的溶液在室温用氢氧化锂 (135mg, 5.6mmol) 在水和甲醇的 1 : 1-混合物 (12ml) 中的溶液处理。在 1 小时之后, 反应完成, 并将溶剂在减压下蒸发。将残余物溶解于水 (10ml) 中并用盐酸 (2M) 酸化。用乙酸乙酯萃取, 用硫酸钠干燥有机层, 并在减压下蒸发, 得到白色固体 (555mg), 将其用戊烷 (10ml) 研磨。将固体物质过滤, 用戊烷洗涤并干燥。在减压下干燥之后, 获得 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸, 为白色固体 (477mg, 95%); (计算值) $C_5H_3ClF_2N_2O_2$ [196.540]; (实测值) $[M-H]^- = 195$ 。

[0803] d) 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲氧基-甲基-酰胺

[0804] 将 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸 (880mg, 4.5mmol) 和 N, 0-二甲基羟胺盐酸盐 (459mg, 4.7mmol) 在二氯甲烷 (30ml) 中的悬浮液在室温用 N-甲基吗啉 (476mg, 4.7mmol) 处理。之后, 分三份加入 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (901mg, 4.7mmol)。将溶液在室温搅拌过夜。对于后处理, 将反应混合物用盐酸 (1M, 30ml) 逐滴处理并搅拌 10 分钟。将有机层分离, 用水洗涤, 然后用硫酸钠干燥并蒸发。将粗制物通过在硅胶上使用环己烷和乙酸乙酯的 2 : 1-混合物作为洗脱剂的色谱纯化。获得 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲氧基-甲基-酰胺, 为无色油状物 (930mg, 87%)。

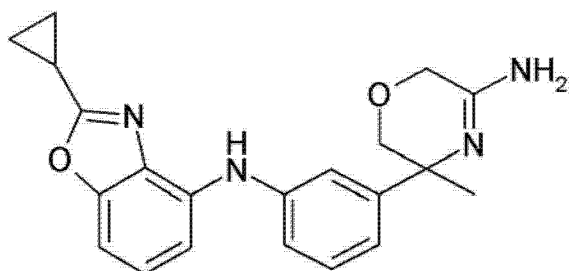
[0805] e) 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲醛

[0806] 将 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲氧基-甲基-酰胺 (930mg, 3.9mmol) 在四氢呋喃 (30ml) 中的溶液冷却至 0℃并用氢化铝锂在四氢呋喃中的溶液 (1M, 2ml) 逐滴处理。在 0℃继续搅拌 45 分钟。为了完成反应, 加入另外 2ml 氢化铝锂在四氢呋喃中的溶液 (1M)。在 45 分钟之后, 将反应混合物冷却至 -15℃并滴加硫酸氢钾饱和溶液 (25ml)。在 -15℃继续搅拌 10 分钟, 然后加入乙醚 (30ml) 并再次搅拌 30 分钟。之后, 使反应混合物升温至室温, 将有机层分离, 用水洗涤, 最后用硫酸钠干燥并蒸发。将粗制物通过在硅胶上使用环己烷和乙酸乙酯的 4 : 1-混合物作为洗脱剂的色谱纯化。获得 4-氯-1-二氟甲基-1H-吡唑-3-甲醛, 为无色油状物 (582mg, 83%)。

[0807] 实施例 46

[0808] [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(2-环丙基-苯并噁唑-4-基)-胺或 [3-(5-氨基-3-甲基-3,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基)-苯基]-(2-环丙基-苯并噁唑-4-基)-胺盐酸盐

[0809]



HCl

[0810] 以与实施例 5(方法 B)中所述的反应顺序类似的反应顺序, 组成部分 D 即 (RS)-[双-(4-甲氧基-苯基)-苯基-甲基]-[5-(3-溴-苯基)-5-甲基-5,6-二氢-2H-[1,4]噁嗪-3-基]-胺与 2-环丙基-苯并噁唑-4-基胺 [CAS1159546] 的钯-催化胺化, 接着用三氟乙酸断开保护基, 得到标题化合物; 在 SCX-筒上, 用二氯甲烷和甲醇的 1:1-混合物接着是氨的甲醇溶液 (2M) 洗脱纯化, 并最后用盐酸处理 (计算值) $C_{21}H_{22}N_4O_2$ [362.44]; (实测值) $[M+H]^+ = 363$ 。