



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103717592 A

(43) 申请公布日 2014. 04. 09

(21) 申请号 201280027493. 7

代理人 贺卫国 柳春琦

(22) 申请日 2012. 06. 04

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 413/12 (2006. 01)

11169007. 9 2011. 06. 07 EP

A61K 31/5355 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 25/28 (2006. 01)

2013. 12. 04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/060457 2012. 06. 04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/168164 EN 2012. 12. 13

(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 托马斯·沃尔特林

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

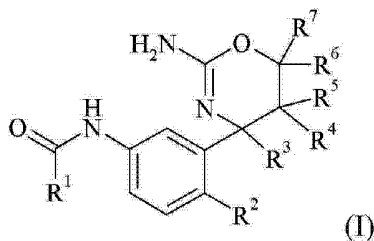
权利要求书3页 说明书32页

(54) 发明名称

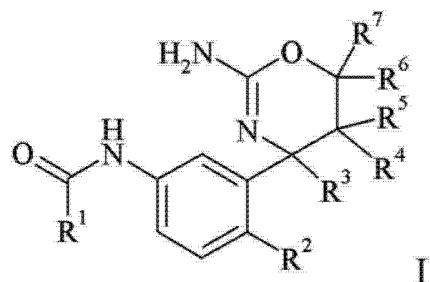
作为 BACE1 和 / 或 BACE2 抑制剂的卤代 - 烷基 - 1, 3 噁嗪类

(57) 摘要

本发明提供具有 BACE1 和 / 或 BACE2 抑制活性的式 (I) 化合物, 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。



1. 式 I 化合物,



其中

R¹ 是芳基或杂芳基,各自为未取代的或被 1-4 个取代基取代,所述取代基独立地选自 C₁₋₆-烷基,氰基,氰基 -C₁₋₆-烷基,环烷基,环烷基 -C₂₋₆-烯基,环烷基 -C₂₋₆-炔基,环烷基 -C₁₋₆-烷基,环烷基 -C₁₋₆-烷氧基,卤素,卤代 -C₂₋₆-烯基,卤代 -C₂₋₆-炔基,卤代 -C₁₋₆-烷基,卤代 -C₁₋₆-烷氧基,C₁₋₆-烷氧基,C₁₋₆-烷氧基 -C₁₋₆-烷基,C₁₋₆-烷氧基 -C₂₋₆-烯基,C₁₋₆-烷氧基 -C₂₋₆-炔基,C₂₋₆-烯基,C₂₋₆-炔基,C₂₋₆-烯基 -C₁₋₆-烷氧基和 C₂₋₆-炔基 -C₁₋₆-烷氧基;

R² 选自由以下各项组成的组:

i) 氢,和

ii) 卤素,

R³ 是卤代 -C₁₋₆-烷基;

R⁴ 和 R⁵ 均为氢或均为卤素;

R⁶ 选自由以下各项组成的组:

i) 氢,和

ii) C₁₋₆-烷基,

R⁷ 选自由以下各项组成的组:

i) 氢,和

ii) C₁₋₆-烷基,

或其药用盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R¹ 是被 1-2 个取代基取代的杂芳基,所述取代基独立地选自 C₁₋₆-烷基,氰基,氰基 -C₁₋₆-烷基,环烷基,环烷基 -C₂₋₆-烯基,环烷基 -C₂₋₆-炔基,环烷基 -C₁₋₆-烷基,环烷基 -C₁₋₆-烷氧基,卤素,卤代 -C₂₋₆-烯基,卤代 -C₂₋₆-炔基,卤代 -C₁₋₆-烷基,卤代 -C₁₋₆-烷氧基,C₁₋₆-烷氧基,C₁₋₆-烷氧基 -C₁₋₆-烷基,C₁₋₆-烷氧基 -C₂₋₆-烯基,C₁₋₆-烷氧基 -C₂₋₆-炔基,C₂₋₆-烯基,C₂₋₆-炔基,C₂₋₆-烯基 -C₁₋₆-烷氧基和 C₂₋₆-炔基 -C₁₋₆-烷氧基。

3. 根据权利要求 1-2 中任一项的化合物,其中 R¹ 是被氰基取代的吡啶基。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项的化合物,其中 R² 是卤素。

5. 根据权利要求 1-4 中任一项的化合物,其中 R² 是 F。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物,其中 R³ 是 -CHF₂。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项的化合物,其中 R³ 是 -CH₂F。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项的化合物,其中 R⁴ 和 R⁵ 是 H。

9. 根据权利要求 1-7 中任一项的化合物,其中 R⁴ 和 R⁵ 是卤素。

10. 根据权利要求 9 的化合物,其中 R⁴ 和 R⁵ 是 F。

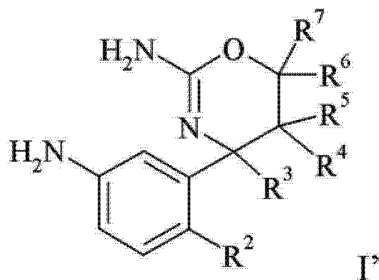
11. 根据权利要求 1-10 中任一项的化合物,其中 R⁶ 是 H。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项的化合物,其中 R^7 是 H。

13. 根据权利要求 1-12 中任一项的化合物,其为 (S)-N-(3-(2-氨基-4-(二氟甲基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-4-基)-4-氟苯基)-5-氰基吡啶甲酰胺。

14. 根据权利要求 1-12 中任一项的化合物,其为 (S)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-(氟甲基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-4-基)-4-氟苯基)-5-氰基吡啶甲酰胺。

15. 一种用于制备如权利要求 1 至 14 中任一项所定义的式 I 化合物的方法,所述方法包括:使式 I' 化合物反应成式 I 化合物,



其中 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 如权利要求 1-12 中任一项所定义。

16. 通过如权利要求 15 中所定义的方法制备的根据权利要求 1-14 中任一项的式 I 化合物。

17. 根据权利要求 1-14 中任一项的式 I 化合物,所述化合物用作治疗活性物质。

18. 根据权利要求 1-14 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,或阿尔茨海默病。

19. 权利要求 1-14 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或 2 型糖尿病。

20. 根据权利要求 1-14 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。

21. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求 1-14 中任一项的式 I 化合物,以及药用载体和 / 或药用辅助物质。

22. 根据权利要求 1-14 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 / 或预防性治疗阿尔茨海默病。

23. 根据权利要求 1-14 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。

24. 根据权利要求 1-14 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。

25. 一种用于治疗性和 / 或预防性治疗阿尔茨海默病的方法, 所述方法包括将根据权利要求 1-14 中任一项的式 I 化合物对人或动物给药。

26. 一种用于治疗性和 / 或预防性治疗糖尿病或 2 型糖尿病的方法, 所述方法包括将根据权利要求 1-14 中任一项的式 I 化合物对人或动物给药。

27. 一种用于治疗性和 / 或预防性治疗以下疾病的方法: 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, 所述方法包括将根据权利要求 1-14 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 抑制剂的卤代 - 烷基 -1,3 噁嗪类

背景技术

[0001] 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。

[0002] 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). 2002Jul19; 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酸蛋白酶 (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) 2007 Sep 7; 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。

[0003] 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 type2 diabetes." *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" *ature* (自然) 2001, 414, 782-787)。

[0004] 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 type2 diabetes", *Annu. Rev. Med.* 2006, 57, 265-281)。

[0005] Tmem27 已被确定为促进 β 细胞增殖 (P Akpinar, S Kuwajima, J Krüttfeldt, 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-1 target 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 NS1e 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。

[0006] 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。

[0007] 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 Franzi, 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 Marjaux, A Imhof, B De Strooper 等,“Regulated intramembrane proteolysis of the interleukin-1receptor II by α -, β -, and γ -secretase”*JBiol.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。

[0008] 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。

[0009] 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 $A\beta$ -产生。

[0010] 此外 BACE1 和 / 或 BACE2 的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(ugimoto 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 USA*2008Jan29 ;105(4) :1291-6)、皮炎(Greenberg S.A. 等,*Ann Neurol.*2005Can ;57(5) :664-78 以及 Greenberg S.A. 等,*Neurol*2005Can ;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.*2006Can ;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 / 炎症疾病(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)。

[0011] 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。

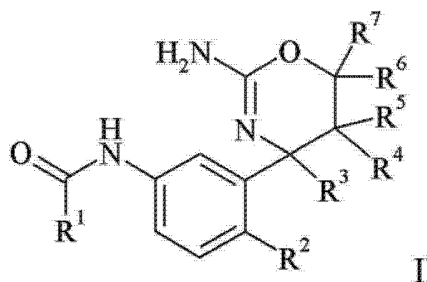
发明领域

[0012] 本发明提供具有 BACE1 和 / 或 BACE2 抑制性能的卤代 - 烷基 - [1,3] 噁嗪 -2- 基胺类,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

[0013] 本发明提供式 I 化合物,

[0014]



[0015] 其中取代基和变量如下面和权利要求中所述,或其药用盐。

[0016] 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。

[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,单数形式“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] 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,其中所述烷基通常包含 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。术语“ C_{1-3} -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,其中所述烷基包含 1 至 3 个碳原子。特别的“ C_{1-6} -烷基”基团是“ C_{1-3} -烷基”。具体的基团是甲基和乙基。最具体的是甲基。

[0022] 术语“卤代- C_{1-6} -烷基”,单独或与其它基团组合,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。特别的“卤代- C_{1-6} -烷基”是氟- C_{1-6} -烷基。实例为氟甲基,二氟甲基,三氟甲基等。具体的基团为二氟甲基 ($-CHF_2$) 或氟甲基 ($-CH_2F$)。

[0023] 术语“氰基- C_{1-6} -烷基”,单独或与其它基团组合,是指如本文所定义的 C_{1-6} -烷基,其被一个或多个氰基,特别是 1 个氰基取代。特别的“氰基- C_{1-6} -烷基”基团是氰基甲基。

[0024] 术语“环烷基- C_{1-6} -烷基”,单独或与其它基团组合,是指如本文所定义的 C_{1-6} -烷基,其被一个或多个如本文所定义环烷基,特别是一个环烷基取代。特别的“环烷基- C_{1-6} -烷基”基团是环戊基-甲基。

[0025] 术语“ C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基”,单独或与其它基团组合,是指如本文所定义的 C_{1-6} -烷基,其被一个或多个如本文所定义的 C_{1-6} -烷氧基,特别是 1 个 C_{1-6} -烷氧基取代。特别的“ C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基”基团是甲氧基-甲基。

[0026] 术语“氰基”,单独或与其它基团组合,是指 $N \equiv C-(NC-)$ 。

[0027] 术语“卤素”,单独或与其它基团组合,表示氯 (Cl),碘 (I),氟 (F) 和溴 (Br)。特别的“卤素”基团是 Cl 和 F。具体的基团为 F。

[0028] 术语“杂芳基”,单独或与其它基团组合,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 个环原子并含有 1,2 或 3 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子,特别是 1 个 N 的多个稠合环,该基团中至少一个杂环是芳香性的。“杂芳基”基团的实例包括: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、苯并噻嗪基、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。特别的“杂芳基”基团是吡啶基。

[0029] 术语“ C_{1-6} -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 $-O-C_{1-6}$ -烷基基团,其中所述烷基通常包含 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“ C_{1-6} -烷氧基”是具有 1 至 4 个碳原子的基团。具体的基团为甲氧基。

[0030] 术语“卤代- C_{1-6} -烷氧基”,单独或与其他基团组合,是指如本文定义的 C_{1-6} -烷氧基,其被一个或多个卤素,特别是氟取代。特别的“卤代- C_{1-6} -烷氧基”基团是氟- C_{1-6} -烷氧基。

基。具体的基团为二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0031] 术语“环烷基 -C₁₋₆- 烷氧基”，单独或与其它基团组合，是指如本文所定义的 C₁₋₆- 烷氧基，其被一个或多个如本文所定义环烷基，特别是一个环烷基取代。

[0032] 术语“C₂₋₆- 烯基 -C₁₋₆- 烷氧基”，单独或与其它基团组合，是指如本文所定义的 C₁₋₆- 烷氧基，其被一个或多个如本文所定义的 C₂₋₆- 烯基，特别是一个 C₂₋₆- 烯基取代。

[0033] 术语“C₂₋₆- 炔基 -C₁₋₆- 烷氧基”，单独或与其它基团组合，是指如本文所定义的 C₁₋₆- 烷氧基，其被一个或多个如本文所定义的 C₂₋₆- 炔基，特别是一个 C₂₋₆- 炔基取代。

[0034] 术语“环烷基”，单独或与其他基团组合，是指 3 至 6 个环碳原子的单价饱和单环或双环烷基，特别是 3 至 5 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 C₃₋₆- 环烷基是单环的。实例是环丙基环丁基环戊基，环己基或环庚基。双环的环烷基的实例是双环 [2.2.1] 庚基，双环 [2.2.2] 辛基或金刚烷基。特别的“环烷基”基团是环丙基或环戊基。

[0035] 术语“C₂₋₆- 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，并且包含一或两个三键。C₂₋₆- 炔基的实例包括乙炔基，丙炔基，丙 -2- 炔基和正丁炔基。具体的基团为丙 -2- 炔基。

[0036] 术语“卤代 -C₂₋₆- 炔基”，单独或与其它基团组合，是指如本文所定义的 C₂₋₆- 炔基，其被一个或多个卤素，特别是 1-5 个卤素，更特别是 1-3 卤素，最特别是一个卤素或 3 个卤素取代。特别的卤素是氟。

[0037] 术语“氰基 -C₂₋₆- 炔基”，单独或与其它基团组合，是指如本文所定义的 C₂₋₆- 炔基，其被一个或多个氰基，特别是一个氰基取代。

[0038] 术语“环烷基 -C₂₋₆- 炔基”，单独或与其它基团组合，是指如本文所定义的 C₂₋₆- 炔基，其被一个或多个如本文所定义环烷基，特别是一个环烷基取代。

[0039] 术语“C₁₋₆- 烷氧基 -C₂₋₆- 炔基”，单独或与其它基团组合，是指如本文所定义的 C₂₋₆- 炔基，其被一个或多个如本文所定义的 C₁₋₆- 烷氧基，特别是一个 C₁₋₆- 烷氧基取代。

[0040] 术语“C₂₋₆- 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 个碳原子的不饱和烃基，并且包含一、二或三个双键。C₂₋₆- 烯基的实例包括乙烯基，丙烯基等。

[0041] 术语“卤代 -C₂₋₆- 烯基”，单独或与其它基团组合，是指如本文所定义的 C₂₋₆- 烯基，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，最特别是一个卤素或 3 个卤素取代。特别的卤素是氟。

[0042] 术语“氰基 -C₂₋₆- 烯基”，单独或与其它基团组合，是指如本文所定义的 C₂₋₆- 烯基，其被一个或多个氰基，特别是一个氰基取代。

[0043] 术语“环烷基 -C₂₋₆- 烯基”，单独或与其它基团组合，是指如本文所定义的 C₂₋₆- 烯基，其被一个或多个如本文所定义环烷基，特别是一个环烷基取代。

[0044] 术语“C₁₋₆- 烷氧基 -C₂₋₆- 烯基”，单独或与其它基团组合，是指如本文所定义的 C₂₋₆- 烯基，其被一个或多个如本文所定义的 C₁₋₆- 烷氧基，特别是一个 C₁₋₆- 烷氧基取代。

[0045] 术语“芳基”表示单价芳香性碳环单环或双环体系，其包含 6 至 10 个碳环原子。芳基部分的实例包括苯基和萘基。具体的基团是苯基。

[0046] 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。特别的是甲酸,三氟乙酸和盐酸。特别是盐酸、三氟乙酸和富马酸。

[0047] 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。

[0048] 术语“药物组合物”包括以预定量或比例包含规定成分的产品,以及由以规定量组合规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以及包含惰性成分在内的任选载体的产品,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得到的任何产品。

[0049] 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。

[0050] 术语“半最大抑制浓度”(IC₅₀)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。IC₅₀值可以对数转换成pIC₅₀值(-log IC₅₀),其中值越高表示效力以指数方式增加越大。IC₅₀值不是绝对值,但取决于实验条件,例如,采用的浓度。IC₅₀值可以使用 Cheng-Prusoff 方程(Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099)转换为绝对抑制常数(Ki)。术语“抑制常数”(Ki)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。Ki值可以对数转换成pKi值(-log Ki),其中值越高表示效力以指数方式增加越大。

[0051] “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,严重性或所治疗的疾病,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。

[0052] 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。

[0053] 术语“保护基”表示在合成化学中与之常规相关的含义中,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。保护基可以在适当的时点除去。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”(在此也称为P¹)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-苄氧羰基(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

基和二甲氧基三苯甲基。

[0054] 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。

[0055] 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。

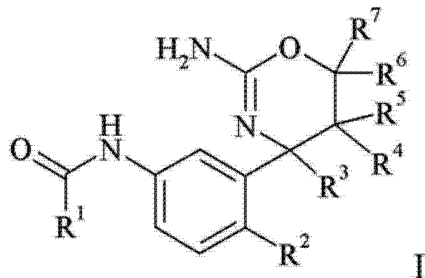
[0056] 只要手性碳存在于化学结构中,就意在将作为纯立体异构体或其混合物的与该手性碳相关的所有立体异构体都涵盖在该结构内。

[0057] 本发明还提供药物组合物、使用上述化合物的方法和制备上述化合物的方法。

[0058] 所有独立的实施方案可以进行组合。

[0059] 本发明的一个实施方案是一种式 I 化合物,

[0060]



[0061] 其中

[0062] R^1 是芳基或杂芳基,各自为未取代的或被 1-4 个取代基取代,所述取代基独立地选自 C_{1-6} -烷基,氰基,氰基- C_{1-6} -烷基,环烷基,环烷基- C_{2-6} -烯基,环烷基- C_{2-6} -炔基,环烷基- C_{1-6} -烷基,环烷基- C_{1-6} -烷氧基,卤素,卤代- C_{2-6} -烯基,卤代- C_{2-6} -炔基,卤代- C_{1-6} -烷基,卤代- C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -烷氧基, C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基, C_{1-6} -烷氧基- C_{2-6} -烯基, C_{1-6} -烷氧基- C_{2-6} -炔基, C_{2-6} -烯基, C_{2-6} -炔基, C_{2-6} -烯基- C_{1-6} -烷氧基和 C_{2-6} -炔基- C_{1-6} -烷氧基;

[0063] R^2 选自由以下各项组成的组:

[0064] i) 氢,和

[0065] ii) 卤素,

[0066] R^3 是卤代- C_{1-6} -烷基;

[0067] R^4 和 R^5 均是氢或均是卤素;

[0068] R^6 选自由以下各项组成的组:

[0069] i) 氢,和

[0070] ii) C_{1-6} -烷基,

[0071] R^7 选自由以下各项组成的组:

[0072] i) 氢,和

[0073] ii) C_{1-6} -烷基,

[0074] 或其药用盐。

[0075] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物,其中 R^1 是被 1-2 个取代基取代的杂芳基,所述取代基独立地选自 C_{1-6} -烷基,氰基,氰基- C_{1-6} -烷基,环烷基,环

烷基 -C₂₋₆- 烯基, 环烷基 -C₂₋₆- 炔基, 环烷基 -C₁₋₆- 烷基, 环烷基 -C₁₋₆- 烷氧基, 卤素, 卤代 -C₂₋₆- 烯基, 卤代 -C₂₋₆- 炔基, 卤代 -C₁₋₆- 烷基, 卤代 -C₁₋₆- 烷氧基, C₁₋₆- 烷氧基, C₁₋₆- 烷氧基 -C₁₋₆- 烷基, C₁₋₆- 烷氧基 -C₂₋₆- 烯基, C₁₋₆- 烷氧基 -C₂₋₆- 炔基, C₂₋₆- 烯基, C₂₋₆- 炔基, C₂₋₆- 烯基 -C₁₋₆- 烷氧基和 C₂₋₆- 炔基 -C₁₋₆- 烷氧基。

[0076] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其中 R¹ 是被氰基取代的吡啶基。

[0077] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其中 R¹ 是 5- 氰基 - 吡啶 -2- 基。

[0078] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其中 R² 是氢。

[0079] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其中 R² 是卤素。

[0080] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其中 R² 是 F。

[0081] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其中 R³ 是氟 -C₁₋₆- 烷基。

[0082] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其中 R³ 是 -CHF₂。

[0083] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其中 R³ 是 -CH₂F。

[0084] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其中 R⁴ 和 R⁵ 是卤素。

[0085] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其中 R⁴ 和 R⁵ 是 F。

[0086] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其中 R⁴ 和 R⁵ 是 H。

[0087] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其中 R⁶ 是 H。

[0088] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其中 R⁶ 是 C₁₋₆- 烷基。

[0089] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其中 R⁶ 是甲基。

[0090] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其中 R⁷ 是 H。

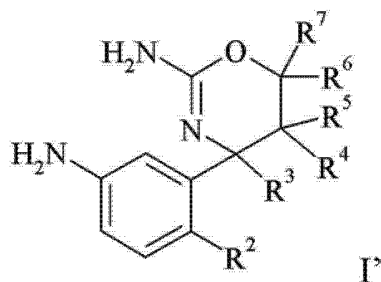
[0091] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其中 R⁷ 是 C₁₋₆- 烷基。

[0092] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其中 R⁷ 是甲基。

[0093] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 其是 (S)-N-(3-(2- 氨基 -4-(二氟甲基)-5,6- 二氢 -4H-1,3- 噁嗪 -4- 基)-4- 氟苯基)-5- 氰基吡啶甲酰胺。

[0094] 本发明的某一实施方案提供用于制备如本文所定义的式 I 化合物的方法, 所述方法包括将式 I' 化合物反应成式 I 化合物,

[0095]



[0096] 其中 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ 和 R⁷ 如本文所定义。

[0097] 本发明的某一实施方案提供通过如上面限定的方法制备的如本文所述的式 I 化合物。

[0098] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物, 所述化合物用作治疗活性物质。

[0099] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用作 BACE1 和 / 或 BACE2 活性的抑制剂。

[0100] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用作 BACE1 活性的抑制剂。

[0101] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用作 BACE2 活性的抑制剂。

[0102] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用作 BACE1 和 BACE2 活性的抑制剂。

[0103] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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,或阿尔茨海默病。

[0104] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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。

[0105] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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或 2 型糖尿病。

[0106] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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。

[0107] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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或 2 型糖尿病。

[0108] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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 / 或预防性治疗阿尔茨海默病,糖尿病或 2 型糖尿病。

[0109] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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。

[0110] 本发明的某一实施方案提供一种药物组合物,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。

[0111] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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。

[0112] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物用于制备药物的用途,所述药物用于抑制 BACE1 活性。

[0113] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物用于制备药物的用途,所述药物用于抑制 BACE2 活性。

[0114] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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。

[0115] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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,或阿尔茨海默病。

[0116] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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。

[0117] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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或 2 型糖尿病。

[0118] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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。

[0119] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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或 2 型糖尿病。

[0120] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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。

[0121] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗性和 / 或预防性治疗阿尔茨海默病,糖尿病或 2 型糖尿病。

[0122] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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。

[0123] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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或 2 型糖尿病。

[0124] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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。

[0125] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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 2 型糖尿病。

[0126] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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。

[0127] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用于抑制 BACE1 和 / 或 BACE2 活性。

[0128] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用于抑制

BACE1 活性。

[0129] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用于抑制 BACE2 活性。

[0130] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用于抑制 BACE1 和 BACE2 活性。

[0131] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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,或阿尔茨海默病。

[0132] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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。

[0133] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用于治疗性和 / 或预防性治疗糖尿病或 2 型糖尿病。

[0134] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用于治疗性和 / 或预防性治疗糖尿病。

[0135] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用于治疗性和 / 或预防性治疗糖尿病或 2 型糖尿病。

[0136] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 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,糖尿病或 2 型糖尿病。

[0137] 本发明的某一实施方案提供如本文所述的式 I 化合物,所述化合物用于治疗性和 / 或预防性治疗以下疾病:肌萎缩侧索硬化 (ALS),动脉血栓形成,自身免疫性 / 炎症性疾病,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。

[0138] 本发明的某一实施方案提供一种用于抑制 BACE1 和 / 或 BACE2 活性,特别是用于治疗性和 / 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。

[0139] 本发明的某一实施方案提供一种用于治疗性和 / 或预防性治疗阿尔茨海默病,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。

[0140] 本发明的某一实施方案提供一种用于治疗性和 / 或预防性治疗阿尔茨海默病的方法,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。

[0141] 本发明的某一实施方案提供一种用于治疗性和 / 或预防性治疗糖尿病的方法,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。

[0142] 本发明的某一实施方案提供一种用于治疗性和 / 或预防性治疗 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。

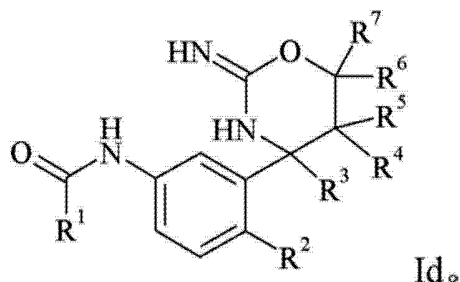
[0143] 本发明的某一实施方案提供一种用于治疗性和 / 或预防性治疗以下疾病的方法:肌萎缩侧索硬化 (ALS),动脉血栓形成,自身免疫性 / 炎症性疾病,癌症如乳腺癌,心血管疾病

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, 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。

[0144] 此外, 本发明包括式 I 化合物的所有旋光异构体, 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。

[0145] 本领域技术人员将认识到式 I 化合物可以以下式的互变异构体形式存在

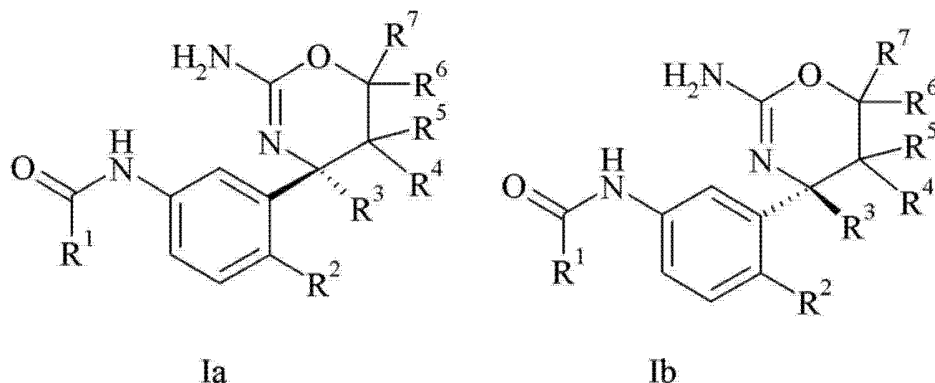
[0146]



[0147] 所有互变异构体形式包括在本发明中。

[0148] 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、和作为纯的或部分纯化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 化合物的立体异构体是式 Ia 化合物或式 Ib 化合物, 特别是式 Ia 化合物, 其中残基具有如任一实施方案中所描述的含义。

[0149]



[0150] 在提供旋光纯对映体的情况下的实施方案中, 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。手性纯或手性富集的化合物可以通过手性选择合成或通过对手性体的分离制备。可以对最终产物或者备选地对合适的中间体进行对手性体的分离。

[0151] 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。

[0152] 通式 E1 的二氟酮可以通过芳基锂或芳基镁化合物与二氟乙酸乙酯的反应,如 Tetrahedron 2005, 61 (19), 4671 和 J. Org. Chem. 2006, 71 (9), 3545 中所述制备。

[0153] 通式 E2 的亚磺酰亚胺可以类似于 T. P. Tang & J. A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12 如下制备:通过芳基酮 E1 和亚磺酰胺,例如烷基亚磺酰胺,最特别是 (S)-(-)-或 (R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺,在路易斯酸如例如醇钛 (IV),更特别是乙醇钛 (IV) 的存在下,在溶剂如醚,例如二乙醚或更特别是四氢呋喃中的缩合。

[0154] 亚磺酰亚胺 E2 至亚磺酰胺酯 E3 的转化可以如 Tang & Ellman 所述通过手性导向基团立体选择性地地进行。亚磺酰亚胺 E2 可以在列福马茨基反应中与烯醇化锌,活化的锌粉,在环境温度至升高的温度,特别是在 23 至 60°C,在溶剂如醚,例如二乙醚或更特别是四氢呋喃中反应。烯醇化锌产生自任选被另外的卤素取代的溴乙酸烷基酯或丙酸烷基酯,例如特别是溴乙酸乙酯,溴-氟-乙酸乙酯,溴二氟乙酸乙酯或 2-溴-2-氟-丙酸乙酯。亚磺酰亚胺 E2 还可以与任选被卤代-烷氧基基团取代的烷基乙酸酯,如例如乙酸甲酯或 2-(2, 2, 2-三氟乙氧基)乙酸乙酯,在强碱如二异丙氨基锂的存在下,在 0 至 -78°C,在钛 (IV) 试剂如三异丙氧化氯钛,惰性溶剂如醚,例如二乙醚或更特别是四氢呋喃的存在下反应。

[0155] 式 E4 的醇可以如下制备:通过式 E3 的乙基酯用碱性氢化物,特别是硼氢化锂或氢化铝锂,在溶剂如醚,例如二乙醚或更特别是四氢呋喃中的还原。

[0156] 给出式 E5 氨基醇的式 E4 亚磺酰胺醇中手性导向基团的水解可以用无机酸,例如硫酸或特别是盐酸,在溶剂如醚,例如二乙醚,四氢呋喃或更特别是 1,4-二噁烷中完成。

[0157] 式 E6 的氨基噁嗪可以通过式 E5 的氨基醇与溴化氰在溶剂如醇,特别是乙醇中的反应制备。

[0158] 制备式 E7 的芳基溴的式 E6 化合物中氨基基团的保护可以如下进行:用三芳基甲基氯,如三苯基甲基氯 (Tr-Cl),对甲氧基苯基二苯基甲基氯 (MMTr-Cl),二(对甲氧基苯基)苯基甲基氯 (DMTr-Cl) 或三(对甲氧基苯基)甲基氯 (TMTr-Cl),特别是 DMTr-Cl,在碱性条件下,例如在胺,如三乙胺或二异丙基乙胺的存在下,在氯化溶剂,如二氯甲烷或氯仿,在 0°C 至环境温度之间的温度。

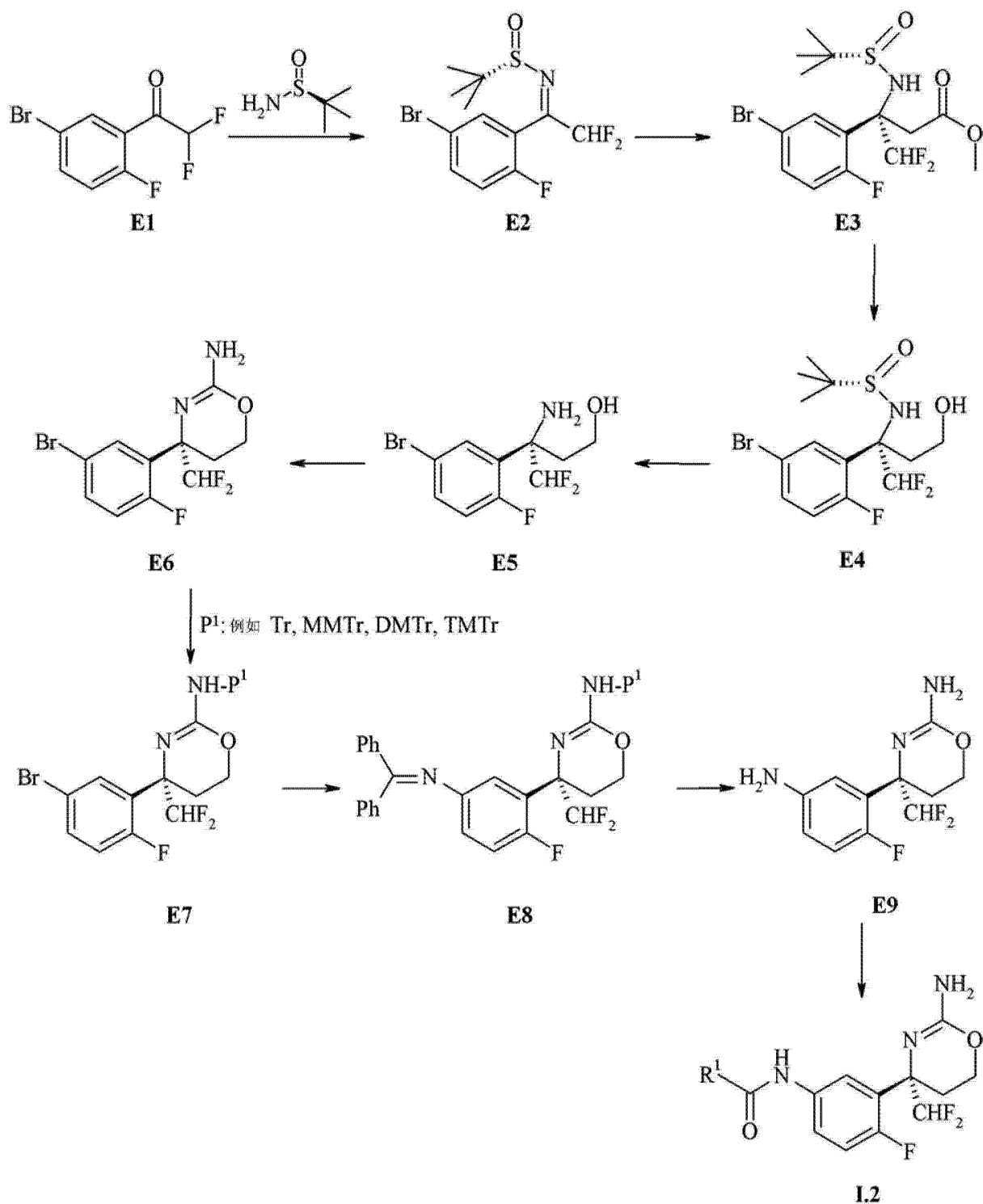
[0159] 式 E7 的芳基溴可以与氨等同物如二苯甲酮亚胺,在合适的过渡金属催化剂如双(二亚苄基丙酮)钯 (0) ((dba)₂Pd) 或三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) ((dba)₃Pd₂) 和合适的配体如外消旋-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(外消旋-BINAP),2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (X-PHOS) 或 2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (t-Bu X-PHOS) 的存在下,在碱如叔丁醇钠,磷酸钾或碳酸铯的存在下,在合适的溶剂如甲苯或 1,4-二噁烷中,在惰性气氛如氮或氩下,在 80 至 110°C 的温度反应,以制备式 E8 的化合物。

[0160] 式 E8 化合物中两个氨基的脱保护可以如下完成:通过一锅程序,首先将其与强有

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℃至环境温度之间的温度反应,以断开 P¹-基团。然后加入水以断开二苯甲酮亚胺且在环境温度反应生成式 E9 的二胺。

[0161] 给出式 I.2 酰胺的式 E9 的二胺和羧酸的酰胺偶联可以如下完成:在溶剂如甲醇中,用氯化 4-(4,6-二甲氧基 [1.3.5] 三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓水合物 (DMTMM) 或其他缩合剂如 O-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓-六氟磷酸盐 (HBTU) 或 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓-六氟磷酸盐 (HATU),在胺如三乙胺或二异丙基乙胺的存在下,在溶剂如乙腈或 N,N-二甲基甲酰胺中,在 0℃至环境温度之间的温度。

[0162]



[0163] 方案E:式1.2化合物的合成。

[0164] 通式F1的氟酮可以如下制备:通过相应的羟基酮与例如九氟-正丁磺酰氟和三乙胺三氢氟酸盐,在有机碱,例如三乙胺的存在下,在惰性溶剂中如甲苯或氯化溶剂,例如二氯乙烷或二氯甲烷,优选二氯甲烷,在-20至30℃之间的温度,优选在0℃的反应。

[0165] 通式F2的亚磺酰亚胺可以类似于T.P. Tang & J.A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12如下制备:通过芳基酮F1和亚磺酰胺,例如烷基亚磺酰胺,最特别是(S)-(-)-或(R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺,在路易斯酸如例如醇钛(IV),更特别是乙醇钛(IV)的存在下,

在溶剂如醚,例如二乙醚或更特别是四氢呋喃中的缩合。

[0166] 亚磺酰亚胺 F2 至亚磺酰胺酯 F3 的转化可以如 Tang & Ellman 所述通过手性导向基团立体选择性地。亚磺酰亚胺 F2 可以在列福马茨基反应中与烯醇化锌,活化的锌粉在环境温度至升高的温度,特别是在 23 至 60°C,在溶剂如醚,例如二乙醚或更特别是四氢呋喃中反应。烯醇化锌产生自任选被另外的卤素取代的溴乙酸烷基酯或丙酸烷基酯,例如特别是溴乙酸乙酯,溴-氟-乙酸乙酯,溴二氟乙酸乙酯或 2-溴-2-氟-丙酸乙酯。

[0167] 式 F4 的醇可以如下制备:通过式 F3 的乙酯用碱性氢化物,特别是硼氢化锂或氢化铝锂,在溶剂如醚,例如二乙醚或更特别是四氢呋喃中的还原。

[0168] 给出式 F5 氨基醇的式 F4 亚磺酰胺醇中手性导向基团的水解可以用无机酸,例如硫酸或特别是盐酸,在溶剂如醚,例如二乙醚,四氢呋喃或更特别是 1,4-二噁烷中完成。

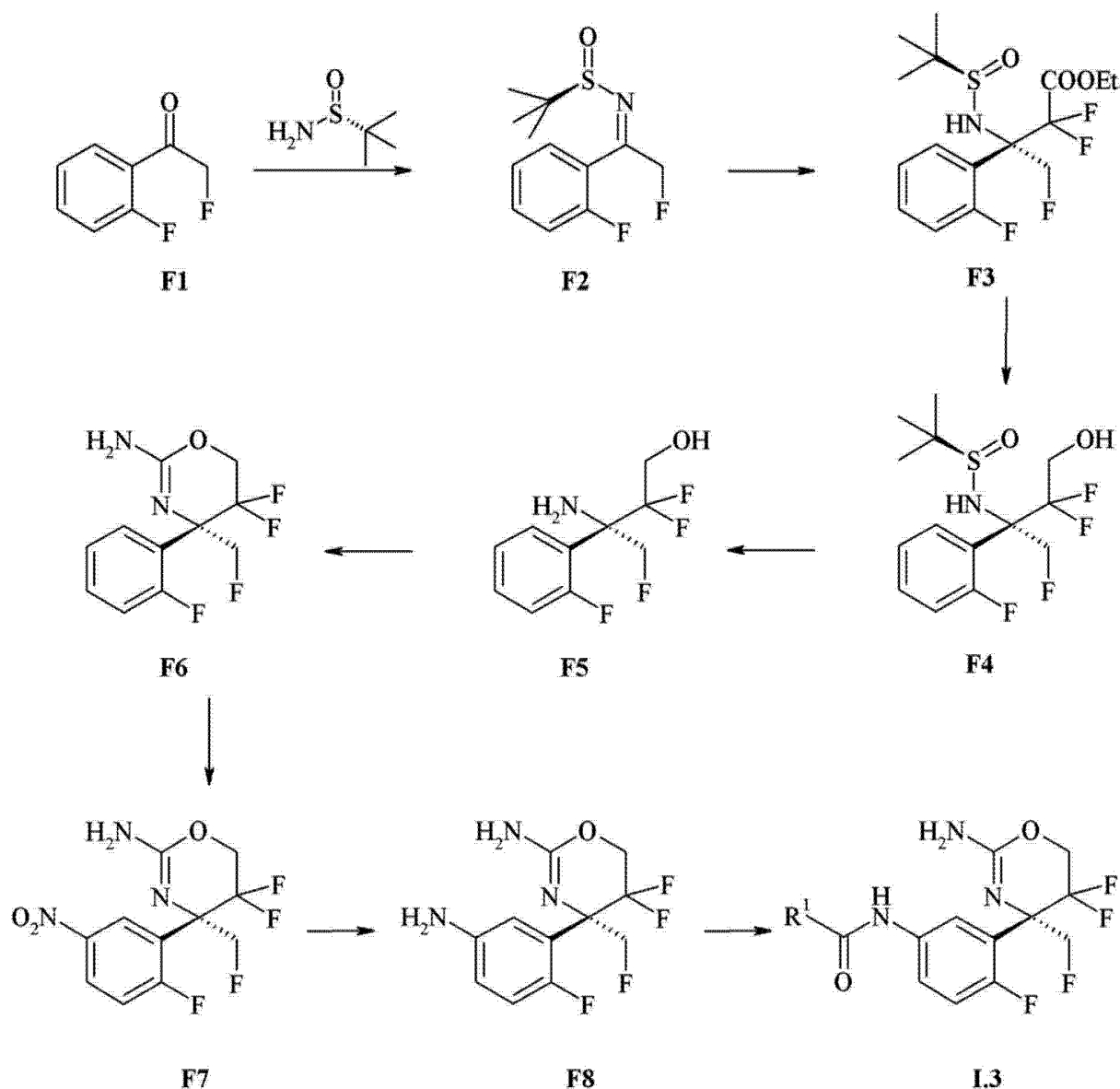
[0169] 式 F6 的氨基噁嗪可以通过式 F5 的氨基醇与溴化氰在溶剂如醇,特别是乙醇中的反应制备。

[0170] 式 F7 的硝基衍生物可以如下制备:通过按照标准程序采用纯硫酸和发烟硝酸而不使用溶剂的噁嗪 F6 的硝化。

[0171] 给出式 F8 苯胺的式 F7 化合物中硝基的还原可以如下完成:通过使用催化剂,如负载钨,在质子溶剂如醇,特别是乙醇或甲醇中的氢化。

[0172] 给出式 I.3 酰胺的式 F8 二胺和羧酸的酰胺偶联可以如下完成:在溶剂如甲醇中,用氯化 4-(4,6-二甲氧基 [1.3.5] 三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓水合物 (DMTMM) 或其他缩合剂如 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓-六氟磷酸盐 (HBTU) 或 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓-六氟磷酸盐 (HATU),在胺如三乙胺或二异丙基乙胺的存在下,在溶剂如乙腈或 N,N-二甲基甲酰胺中,在 0°C 至环境温度之间的温度。

[0173]



[0174] 方案 F : 式 I. 3 化合物的合成。

[0175] 可以通过本领域技术人员已知的标准方法获得相应的与酸的药用盐,例如通过将式 I 化合物溶解在合适的溶剂如二噁烷或四氢呋喃 (THF) 中并加入合适量的相应的酸获得。通常可以通过过滤或通过色谱分离产物。用碱将式 I 化合物转化为药用盐可以通过将这种化合物用这样的碱处理进行。形成这种盐的一种可能方法是例如通过向该化合物在合适的溶剂 (例如乙醇、乙醇-水混合物、四氢呋喃-水混合物) 中的溶液中,加入 $1/n$ 当量的碱式盐如 $M(OH)_n$, 其中 M = 金属或铵阳离子, 并且 n = 氢氧根阴离子的数量, 并且通过蒸发或冷冻干燥移除溶剂。特别的盐是盐酸盐、甲酸盐和三氟乙酸盐。具体为盐酸盐。

[0176] 在其制备未被描述在实施例中的情况下,可以根据类似方法或根据在此给出的方法制备式 I 化合物以及所有中间体产物。原材料是可商购的,本领域已知的或者可以通过本领域已知方法或与其类似的方法制备。

[0177] 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。

[0178] 药理学测试

[0179] 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。

[0180] 细胞 A β 降低测定：

[0181] a) 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。

[0182] b) 备选地, 可以使用 A β 40 AlphaLISA 测定。将 HEK293APP 细胞种植在 96 孔微量滴定板上, 在细胞培养基 (Iscove's, 加上 10% (v / v) 胎牛血清, 青霉素 / 链霉素) 中, 至约 80% 的铺满度, 并以 3x 浓度添加在 1 / 3 体积的培养基 (DMSO 的最终浓度保持在 1% v / v) 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使用 Perkin-Elmer Human Amyloid β 1-40 (高特异性) Kit (Cat#AL275C) 测定 A β 40 浓度。

[0183] 在 Perkin-Elmer White Optiplate-384 (Cat#6007290) 中, 将 2 μ l 培养基上清液与 2 μ l 的 10X AlphaLISA Anti-hA β 受体珠 + 生物素化抗体 Anti-A β 1-40 Mix (50 μ g / mL / 5nM) 合并。在 1 小时室温温育后, 加入 16 μ l 的 1.25X 制剂 Streptavidin (SA) 供体珠 (25 μ g / mL) 并在黑暗中温育 30 分钟。然后使用 EnVision-Alpha Reader 记录在 615nm 的发光。将培养基上清液中的 A β 40 水平计算为最大信号 (用不含抑制剂的 1% DMSO 处理的细胞) 的百分比。使用 Excel XLfit 软件计算 IC₅₀ 值。

[0184] 通过测量细胞 TMEM27 裂解的 BACE 抑制测定：

[0185] 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。

[0186] 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。

[0187] 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。

[0188] 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 EC_{50} 。

[0189] 例如，对于实施例 1 (BACE1 细胞活性 A β 40) 获得了 0.0039 μ M 的 IC_{50} 值，并对于实施例 2 获得了 0.40 μ M 的 IC_{50} 值。

[0190] 药物组合物

[0191] 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。

[0192] 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。

[0193] 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。

[0194] 本发明还提供含有式 I 化合物或其药用盐以及治疗惰性载体的药物，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。

[0195] 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。

[0196] 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：

[0197] 实施例 A

[0198] 以通常方式制造以下组成的片剂：

[0199]

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

[0200] 表 1 :可能的片剂组成

[0201] 制造程序

[0202] 1. 将成分 1、2、3 和 4 混合,并用纯水粒化。

[0203] 2. 将颗粒在 50℃干燥。

[0204] 3. 使颗粒通过合适的研磨设备。

[0205] 4. 加入成分 5 并混合三分钟 ;在合适的压机上压制。

[0206] 实施例 B-1

[0207] 制备以下组成的胶囊 :

[0208]

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

[0209] 表 2 :可能的胶囊成分组成

[0210] 制造程序

[0211] 1. 将成分 1、2 和 3 在合适的混合机中混合 30 分钟。

[0212] 2. 加入成分 4 和 5,并混合 3 分钟。

[0213] 3. 填充至合适的胶囊中。

[0214] 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。

[0215] 实施例 B-2

[0216] 制备以下组成的软明胶胶囊：

[0217]

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

[0218] 表 3 :可能的软明胶胶囊成分组成

[0219]

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

[0220] 表 4 :可能的软明胶胶囊组成

[0221] 制造程序

[0222] 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。

[0223] 实施例 C

[0224] 制备以下组成的栓剂：

[0225]

成分	mg / 栓剂
式 I 化合物	15

栓剂块	1285
总计	1300

[0226] 表 5 :可能的栓剂组成

[0227] 制造程序

[0228] 将栓剂块在玻璃或钢容器中熔化,充分混合并冷却至 45℃。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。

[0229] 实施例 D

[0230] 制备以下组成的注射溶液:

[0231]

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

[0232] 表 6 :可能的注射溶液组成

[0233] 制造程序

[0234] 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。

[0235] 实施例 E

[0236] 制造以下组成的小药囊:

[0237]

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

[0238] 表 7 :可能的小药囊组成

[0239] 制造程序

[0240] 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。

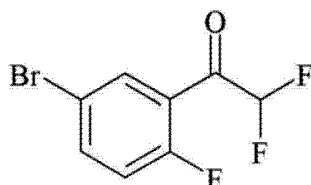
[0241] 实验部分

[0242] 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。

[0243] 中间体二氟酮 E1 的合成

[0244] 中间体 E1.1

[0245]

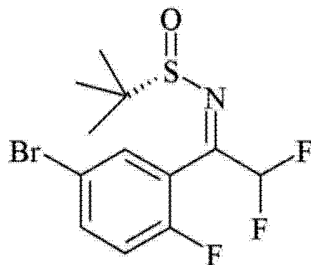


[0246] 将二异丙胺 (12.7g, 17.9ml, 126mmol) 和四氢呋喃 (375ml) 的溶液冷却至 -78°C 并滴加 $n\text{-BuLi}$ (1.6M, 在己烷中) (78.6ml, 126mmol)。在搅拌 10min 后,在最高 -60°C 滴加可商购的 1-溴-4-氟苯 {CAS[460-00-4]} (20g, 12.4ml, 114mmol)。在 -70°C 继续搅拌 2.5 小时。然后滴加二氟乙酸乙酯 (17.0g, 13.7ml, 137mmol) 并将混合物升温至 -10°C , 然后通过将混合物倾倒入 1M HCl 上猝灭。将混合物用乙酸乙酯萃取两次,用硫酸钠干燥,过滤并蒸发,给出黄色液体 (34g; 118%)。将残余物在 200g 硅胶上用环己烷 / 乙酸乙酯 3:1 色谱分离,给出 1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙酮 (26.5g, 105mmol, 91.6% 收率), 为黄色液体。MS(EI) : m/z = 252.0 $[\text{M}]^{+}$ 和 254.0 $[\text{M}+2]^{+}$ 。

[0247] 中间体亚磺酰亚胺 E2 的合成

[0248] 中间体 E2.1

[0249]

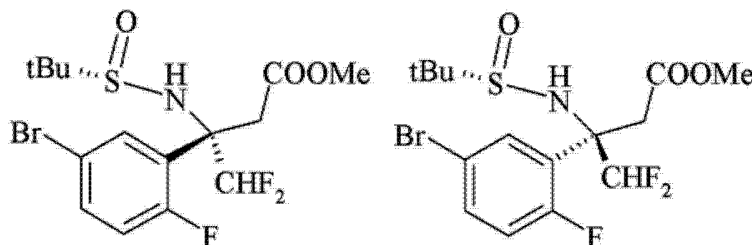


[0250] 向 1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟乙酮 (中间体 E1.1) (13.2g, 52.2mmol) 和 (S)-(-)-2-甲基-2-丙亚磺酰胺 (6.96g, 57.4mmol) 在四氢呋喃 (104ml) 中的溶液中加入乙醇钛 (IV) (21.4g, 19.5ml, 93.9mmol)。将黄色溶液在 70°C 搅拌 3 小时。将冷却的反应混合物倾倒入冰水中,用乙酸乙酯稀释并通过硅藻土垫过滤。将有机层分离并用盐水洗涤,然后用 Na_2SO_4 干燥。真空中除去溶剂留下黄色油状物 (18.25g), 其通过二氧化硅柱

色谱 200g, SiO₂ 用二氯甲烷 / 庚烷 1 : 1 纯化, 给出 (S,E)-N-(1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟亚乙基)-2-甲基丙-2-亚磺酰胺 (14.49g, 40.7mmol, 78.0% 收率), 为黄色油状物。MS (ISP) : m / z = 355.9 [M+H]⁺ 和 357.9 [M+2+H]⁺。

[0251] 中间体亚磺酰胺酯 E3.1 和 E3.2 的合成

[0252]



E3.1

E3.2

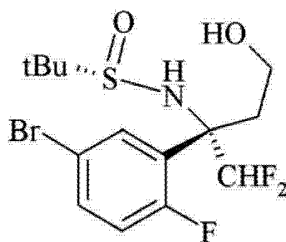
[0253] 向二异丙胺 (6.52g, 9.19ml, 64.5mmol) 在四氢呋喃 (115ml) 中的溶液在 -70℃ 滴加 n-BuLi (1.6M, 在己烷中) (40.3ml, 64.5mmol) 并在 -70℃ 继续搅拌 15min。将溶液用乙酸甲酯 (4.77g, 5.13ml, 64.5mmol) 处理, 并在 30min 后, 滴加三异丙氧化氯钛 (0.85M, 在 THF 中) (85.7ml, 72.85mmol) 并在 -70℃ 继续搅拌 30min。将混合物用 (S,E)-N-(1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2-二氟亚乙基)-2-甲基丙-2-亚磺酰胺 (中间体 E2.1) (8.2g, 23.0mmol) 在四氢呋喃 (76.4ml) 中的溶液处理并在 -70℃ 继续搅拌 2 小时。将混合物用饱和 NH₄Cl 水溶液 (100ml) 猝灭, 用乙酸乙酯 (200ml) 稀释并将混合物用硅藻土过滤。将有机层分离并用水和盐水洗涤。将水层用乙酸乙酯再萃取。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并蒸发, 给出黄色油状物 (11.5g; 116%)。将残余物在 50g 硅胶上用乙酸乙酯 / 庚烷 0-50% 色谱分离, 给出 3-(5-溴-2-氟苯基)-3-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-4,4-二氟丁酸甲酯 (7g, 16.3mmol, 70.7% 收率) 的 1 : 1 非对映异构体混合物, 为无色油状物。MS (ISP) : m / z = 430.2 [M+H]⁺ 和 432.1 [M+2+H]⁺。

[0254] 3-(5-溴-2-氟苯基)-3-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-4,4-二氟丁酸甲酯 (3.8g, 8.83mmol) 通过制备型手性 HPLC 在 Reprosil Chiral NR 柱上用洗脱剂 5% EtOH / 正庚烷的手性分离, 给出 (S)-3-(5-溴-2-氟苯基)-3-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-4,4-二氟丁酸甲酯 (1.55g, 3.6mmol, 40.8% 收率), 为无色油状物, 和 (R)-3-(5-溴-2-氟苯基)-3-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-4,4-二氟丁酸甲酯 (1.65g, 3.83mmol, 43.4% 收率), 为无色油状物。

[0255] 中间体亚磺酰胺醇 E4 的合成

[0256] 中间体 E4.1

[0257]



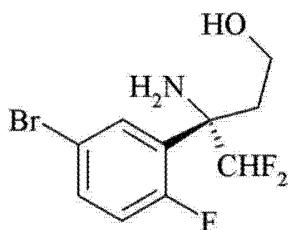
[0258] 将 (S)-3-(5-溴-2-氟苯基)-3-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-4,4-二氟丁

酸甲酯 (中间体 E3.1) (1.65g, 3.83mmol) 溶解在四氢呋喃 (80ml) 中并将硼氢化锂 (668mg, 30.7mmol) 分两份在 5℃ 加入。将浑浊溶液在 23℃ 搅拌 16 小时。将反应混合物倾倒入冰水中并加入乙酸乙酯。将饱和 NH_4Cl 溶液 (50ml) 缓慢加入并将混合物剧烈搅拌 45min 直至气体逸出停止。将有机层分离, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发, 给出黄色油状物。将残余物通过在 50g 硅胶上用乙酸乙酯 / 庚烷 0-80% 的色谱纯化, 给出 (S)-N-((S)-2-(5-溴-2-氟苯基)-1,1-二氟-4-羟基丁-2-基)-2-甲基丙-2-亚磺酰胺 (815mg, 2.03mmol, 52.8% 收率), 为无色油状物。MS (ISN) : m/z = 399.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 和 401.9 $[\text{M}+2-\text{H}]^-$ 。

[0259] 中间体氨基醇 E5 的合成

[0260] 中间体氨基醇 E5.1

[0261]

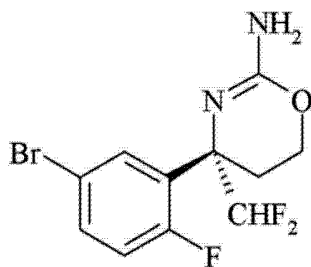


[0262] 向 (S)-N-((S)-2-(5-溴-2-氟苯基)-1,1-二氟-4-羟基丁-2-基)-2-甲基丙-2-亚磺酰胺 (中间体 E4.1) (810mg, 2.01mmol) 在 THF (40ml) 中的溶液在 23℃ 加入浓 HCl (595mg, 496 μl , 6.04mmol)。将混合物在 23℃ 搅拌 4 小时。倾倒入 1M Na_2CO_3 溶液中, 用乙酸乙酯萃取并用 Na_2SO_4 干燥。在真空中除去溶剂留下 (S)-3-氨基-3-(5-溴-2-氟苯基)-4,4-二氟丁-1-醇 (570mg, 1.91mmol, 95.0% 收率), 为淡黄色油状物。将粗产物不经进一步纯化地用于下一步骤中。MS (ISP) : m/z = 298.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 和 300.1 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ 。

[0263] 中间体氨基噁嗪 E6 的合成

[0264] 中间体氨基噁嗪 E6.1

[0265]

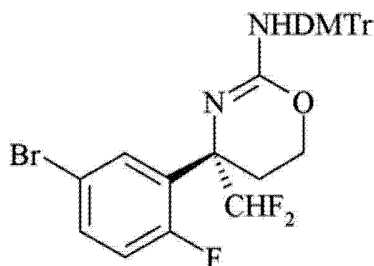


[0266] 向 (S)-3-氨基-3-(5-溴-2-氟苯基)-4,4-二氟丁-1-醇 (中间体 E5.1) (570mg, 1.91mmol) 在乙醇 (10ml) 中的溶液在 23℃ 在氩气下加入溴化氰 (313mg, 2.87mmol)。将混合物在密封管中在 80℃ 搅拌 16 小时。倾倒入冰水和饱和 NaHCO_3 溶液中, 然后用二氯甲烷萃取。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发, 给出淡黄色油状物 (620mg), 将其通过在 20g 硅胶上用乙酸乙酯 / 庚烷 0-50% 的急骤色谱纯化, 给出 (S)-4-(5-溴-2-氟苯基)-4-(二氟甲基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-2-胺 (250mg, 774 μmol , 40.5% 收率), 为白色固体。MS (ISP) : m/z = 323.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 和 325.0 $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ 。

[0267] 中间体 DMTr-保护的氨基噁嗪 E7 的合成

[0268] 中间体 E7.1

[0269]

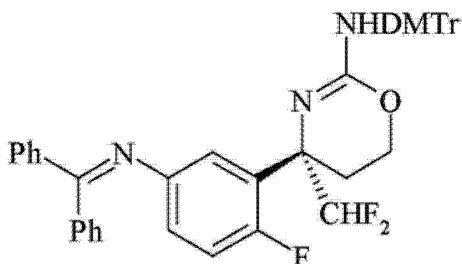


[0270] 向 (S)-4-(5-溴-2-氟苯基)-4-(二氟甲基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-2-胺 (中间体 E6.1) (372mg, 1.15mmol) 在二氯甲烷 (10ml) 中的溶液中加入 4,4'-(氯(苯基)亚甲基)双(甲氧基苯) (585mg, 1.73mmol)。将反应混合物在 23℃ 搅拌 16 小时。用水萃取, 然后用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤, 蒸发。在 20g 硅胶上用乙酸乙酯/庚烷 0-50% 的色谱给出 (S)-N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)-4-(5-溴-2-氟苯基)-4-(二氟甲基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-2-胺 (725mg, 1.1mmol, 95.6% 收率), 为白色泡沫。MS (ISP): $m/z = 625.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 和 $627.3 [\text{M}+2+\text{H}]^+$ 。

[0271] 中间体亚胺 E8 的合成

[0272] 中间体 E8.1

[0273]

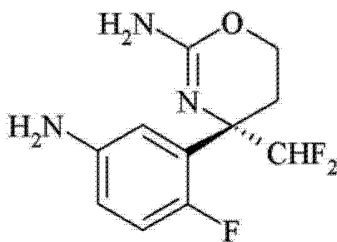


[0274] 在氩气下在密封管中向 (S)-N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)-4-(5-溴-2-氟苯基)-4-(二氟甲基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-2-胺 (中间体 E7.1) (725mg, 1.16mmol) 在甲苯 (15ml) 中的溶液中加入叔丁醇钠 (334mg, 3.48mmol), 2,2-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (73.8mg, 174 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)氯仿加合物 (60.0mg, 58.0 μmol) 和二苯甲酮亚胺 (420mg, 389 μmol , 2.32mmol), 将管在氩气下密封并将混合物在 105℃ 搅拌 4h。将褐色溶液用乙酸乙酯/水萃取。将有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发, 给出褐色油状物。将残余物在 20g 硅胶上用乙酸乙酯 0-50% 色谱分离, 给出 (S)-N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)-4-(二氟甲基)-4-(5-(二苯基亚甲基氨基)-2-氟苯基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-2-胺 (525mg, 723 μmol , 62.4% 收率), 为黄色油状物。MS (ISP): $m/z = 726.8 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0275] 中间体苯胺 E9 的合成

[0276] 中间体苯胺 E9.1

[0277]

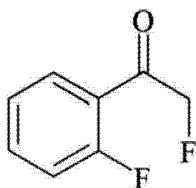


[0278] 向 (S)-N-(双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)-4-(二氟甲基)-4-(5-(二苯基亚甲基氨基)-2-氟苯基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-2-胺 (中间体 E8.1) (525mg, 723 μmol) 在二氯甲烷 (20ml) 中的溶液在 23°C 加入三氟乙酸 (4.12g, 2.79ml, 36.2mmol) 并将混合物在 23°C 搅拌 1 小时, 向其加入 1M HCl (14.5ml, 14.5mmol) 和二噁烷 (40ml) 并将混合物在 23°C 剧烈搅拌 60 小时。倾倒入 1M Na_2CO_3 溶液中, 用二氯甲烷萃取, 有机层用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。真空中除去溶剂留下褐色油状物。将残余物通过在 5g 硅胶上用二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵 110:10:1 的色谱纯化, 给出 (S)-4-(5-氨基-2-氟苯基)-4-(二氟甲基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-2-胺 (82mg, 316 μmol , 43.7% 收率), 为淡褐色固体。MS (ISP): m/z = 259.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0279] 中间体氟酮 F1 的合成

[0280] 中间体 F1.1

[0281]

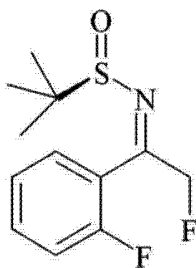


[0282] 将 1-(2-氟苯基)-2-羟基乙酮 [CAS218771-68-7; W09857925, 实施例 16] (2.77g, 18.0mmol) 在二氯甲烷 (42ml) 中的溶液在 0°C 依次用三乙胺 (6.36g, 62.8mmol), 三乙胺三氢氟酸盐 (3.05g, 18.0mmol) 和九氟-正丁磺酰氟 (8.48g, 26.9mmol) 处理。将管密封并将反应混合物在室温搅拌过夜。对于后处理, 将深红色溶液倾倒在碳酸氢钠饱和溶液和冰上, 然后用二氯甲烷萃取。将有机层分离, 用硫酸钠干燥并蒸发。将粗制物通过在硅胶 (Telos Flash Silica) 上使用二氯甲烷作为洗脱剂的急骤色谱纯化, 给出 2-氟-1-(2-氟-苯基)-乙酮 (1.23g, 61% 收率), 为黄色半固体。

[0283] 中间体亚磺酰亚胺 F2 的合成

[0284] 中间体 F2.1

[0285]



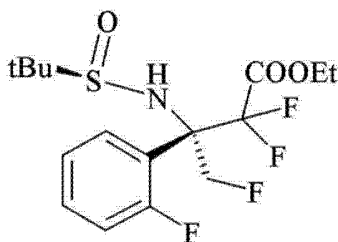
[0286] 以类似于对于制备亚磺酰亚胺 E2.1 所述的方式, 2-氟-1-(2-氟-苯基)-乙酮与 (R)-叔丁基亚磺酰胺的反应得到 (R)-2-甲基-3-(2-氟-苯基)-2-亚磺酸 [2-氟-1-(2-氟-苯基)-乙酮与 (R)-叔丁基亚磺酰胺的反应得到 (R)-2-甲基-3-(2-氟-苯基)-2-亚磺酸]

基)-乙-(E)-亚基]-酰胺(62%收率),为橙色油状物。MS(ISP): $m/z=260.2[M+H]^+$ 。

[0287] 中间体亚磺酰胺酯 F3 的合成

[0288] 中间体 F3.1

[0289]

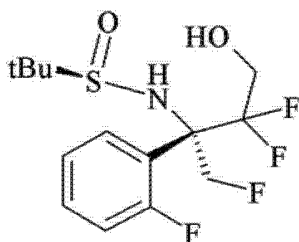


[0290] 在干燥的装置中在惰性气氛下将新鲜活化的锌粉(504mg, 7.7mmol)和氯化铜(I)(76.4mg, 0.77mmol)在干燥四氢呋喃(3ml)中的悬浮液加热至回流30分钟。将悬浮液冷却至室温并滴加2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(391mg, 247 μ l, 1.93mmol)在四氢呋喃(1.5ml)中的溶液。在10分钟后,滴加(R)-N-(2-氟-1-(2-氟苯基)亚乙基)-2-甲基丙-2-亚磺酰胺(200mg, 771 μ mol)(中间体F2.1)在四氢呋喃(1.5ml)中的溶液。在1小时后,将反应混合物用冰冷却并加入乙醇(80 μ l)。将混合物用Dicalite®层过滤并将滤液在减压蒸发。将残余物溶解在乙酸乙酯中并依次用氯化铵饱和溶液,碳酸氢钠和用盐水处理。将有机层用硫酸钠干燥并在减压蒸发。将粗产物通过在硅胶上使用庚烷和乙酸乙酯的2:1混合物作为洗脱剂的急骤色谱纯化,给出(S)-2,2,4-三氟-3-(2-氟-苯基)-3-((R)-2-甲基-丙-2-亚磺酰基氨基)-丁酸乙酯(184mg, 62%收率),为无色油状物。MS(ISP): $m/z=384.3[M+H]^+$ 。

[0291] 中间体亚磺酰胺醇 F4 的合成

[0292] 中间体 F4.1

[0293]

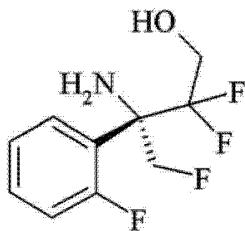


[0294] 将(S)-2,2,4-三氟-3-(2-氟-苯基)-3-((R)-2-甲基-丙-2-亚磺酰基氨基)-丁酸乙酯(中间体F3.1)(177mg, 461 μ mol)溶解在四氢呋喃(4ml)中,并在0℃滴加硼氢化锂(2M溶液,四氢呋喃中;461 μ l, 921 μ mol)。在30分钟后反应完成。对于后处理,将反应混合物倾倒入冰水和氯化铵饱和溶液的混合物中。之后,将混合物用乙酸乙酯(3x)萃取,将有机层合并,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并在减压蒸发。所得产物纯度足以不经进一步纯化地用于下一步骤中。获得2-甲基-丙-2-亚磺酸[(S)-2,2-二氟-1-氟甲基-1-(2-氟-苯基)-3-羟基-丙基]-酰胺(153mg, 97%收率),为白色泡沫。MS(ISN): $m/z=342.2[M+H]^+$ 。

[0295] 中间体氨基醇 F5 的合成

[0296] 中间体氨基醇 F5.1

[0297]

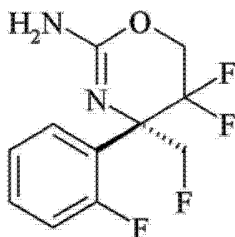


[0298] 将 2-甲基-丙-2-亚磺酸 [(S)-2,2-二氟-1-氟甲基-1-(2-氟-苯基)-3-羟基-丙基]-酰胺 (中间体 F4.1) (145.5mg, 426 μmol) 在甲醇 (2.5ml) 中的溶液冷却至 0°C 并用盐酸 (4M, 在二噁烷中; 533 μl , 2.13mmol) 处理。使溶液升温至室温并搅拌 1 小时。在减压除去溶剂后, 将固体残余物溶解在水 (5ml) 中, 然后用乙酸乙酯 (2x10ml) 萃取。将有机层用水 (5ml) 萃取, 之后将合并的水层用碳酸钠溶液 (2M) 处理以调节 pH 至 9-10。用乙酸乙酯 (3x35ml) 萃取, 合并有机层并在用硫酸钠干燥后在减压蒸发, 得到粗制 (S)-3-氨基-2,2,4-三氟-3-(2-氟-苯基)-丁-1-醇 (78mg, 78% 收率), 为无色油状物。蒸发前 2 个乙酸乙酯层, 之后用碳酸钠溶液处理并如上所述进行获得另一部分 (22mg) 的产物。MS (ISN) : m/z = 238.1 $[M+H]^+$ 。

[0299] 中间体氨基噁嗪 F6 的合成

[0300] 中间体氨基噁嗪 F6.1

[0301]

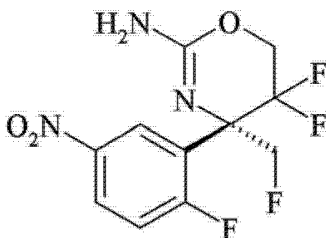


[0302] 类似于对于制备中间体 E6.1 所述的方式, (S)-3-氨基-2,2,4-三氟-3-(2-氟-苯基)-丁-1-醇 (中间体 F5.1) 与溴化氰的反应在通过制备型 HPLC 纯化后获得 (S)-5,5-二氟-4-氟甲基-4-(2-氟-苯基)-5,6-二氢-4H-[1,3]噁嗪-2-基胺 (44mg, 41% 收率), 为白色固体。MS (ISP) : m/z = 263.1 $[M+H]^+$ 。

[0303] 中间体硝基噁嗪 F7 的合成

[0304] 中间体硝基噁嗪 F7.1

[0305]



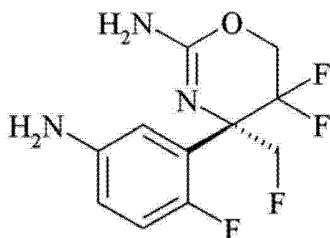
[0306] 将 (S)-5,5-二氟-4-氟甲基-4-(2-氟-苯基)-5,6-二氢-4H-[1,3]噁嗪-2-基胺 (中间体 F6.1) (32.5mg, 124 μmol) 在硫酸 (1.01g, 554 μl , 9.92mmol) 中的分散液冷却至 0°C 并继续搅拌直至获得完全溶液。在 0°C 将发烟硝酸 (12.1mg, 8.68 μl , 174 μmol) 以一份加入并继续搅拌 2 小时。对于后处理, 将溶液滴加至碎冰和水的混合物中。用氢氧化钠水溶液 (6M) 将 pH 调节至 7-8。将水层用乙酸乙酯萃取三次, 之后将合并的有机层用盐水

洗涤,然后用硫酸钠干燥并在减压蒸发。获得 (S)-5,5-二氟-4-氟甲基-4-(2-氟-5-硝基-苯基)-5,6-二氢-4H-[1,3] 噁嗪-2-基胺 (39mg, 定量收率), 为淡黄色固体, 并且其不经进一步纯化地用于下一步骤中。MS (ISP) : $m/z=308.3 [M+H]^+$ 。

[0307] 中间体苯胺 F8 的合成

[0308] 中间体苯胺 F8.1

[0309]



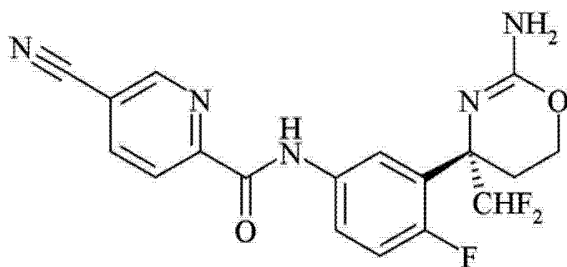
[0310] 将 (S)-5,5-二氟-4-氟甲基-4-(2-氟-5-硝基-苯基)-5,6-二氢-4H-[1,3] 噁嗪-2-基胺 (中间体 F7.1) (38.2mg, 120 μmol) 在乙醇 (2ml) 中的溶液在大气压使用钨 (10%, 炭载) (6.4mg, 6 μmol) 作为催化剂在 15 小时期间在室温氢化。将反应混合物用 Dicalite® 层过滤, 将其用乙醇 (2x10ml) 洗涤。将合并的乙醇溶液在减压蒸发。获得 (S)-4-(5-氨基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-氟甲基-5,6-二氢-4H-[1,3] 噁嗪-2-基胺 (36mg, 定量收率), 为淡红色固体, 并且其不经进一步纯化地用于下一步骤中。MS (ISP) : $m/z=278.2 [M+H]^+$ 。

[0311] 以下实施例具有碱性基团。取决于反应和纯化条件, 将它们以游离碱形式, 或作为盐, 或同时以游离碱和盐形式分离。

[0312] 实施例 1

[0313] (S)-N-(3-(2-氨基-4-(二氟甲基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-4-基)-4-氟苯基)-5-氰基吡啶甲酰胺

[0314]

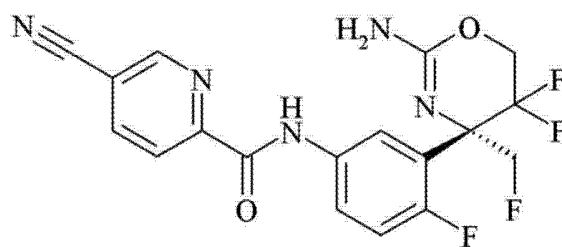


[0315] 向可商购的 5-氰基吡啶甲酸 (55.5mg, 375 μmol) 在甲醇 (5ml) 中的溶液在 0℃ 加入氯化 4-(4,6-二甲氧基 [1.3.5] 三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓水合物 (129mg, 437 μmol) 并将无色溶液在 0℃ 搅拌 30min。然后经注射器在 0℃ 滴加 (S)-4-(5-氨基-2-氟苯基)-4-(二氟甲基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-2-胺 (中间体 E9.1) (81mg, 312 μmol) 在甲醇 (5ml) 中的溶液。将反应混合物在 23℃ 搅拌 16h。倾倒入 1M Na_2CO_3 - 溶液中, 用二氯甲烷萃取, 将有机层用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。真空中除去溶剂留下淡褐色油状物, 将其在 20g 硅胶上用二氯甲烷 / 甲醇 0-10% 色谱分离, 给出 (S)-N-(3-(2-氨基-4-(二氟甲基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-4-基)-4-氟苯基)-5-氰基吡啶甲酰胺 (89mg, 229 μmol , 73.2% 收率), 为白色固体。MS (ISP) : $m/z=390.0 [M+H]^+$ 。

[0316] 实施例 2

[0317] (S)-N-(3-(2-氨基-5,5-二氟-4-(氟甲基)-5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-4-基)-4-氟苯基)-5-氰基吡啶甲酰胺

[0318]



[0319] 以类似于实施例 1 中所述的方式, (S)-4-(5-氨基-2-氟-苯基)-5,5-二氟-4-氟甲基-5,6-二氢-4H-[1,3] 噁嗪-2-基胺 (中间体 F8.1) 和 5-氰基吡啶甲酸的缩合得到标题化合物 (35mg, 74% 收率), 为淡黄色泡沫。MS (ISP) : $m/z = 408.4 [M+H]^+$ 。