



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105793259 A

(43)申请公布日 2016.07.20

(21)申请号 201580002935.6

(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任  
公司 11021

(22)申请日 2015.01.19

代理人 贺卫国 柳春琦

(30)优先权数据

14152124.5 2014.01.22 EP

(51)Int.Cl.

G07D 405/14(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

G07D 309/14(2006.01)

2016.06.03

G07D 401/04(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

G07D 405/12(2006.01)

PCT/EP2015/050830 2015.01.19

G07D 213/56(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/110370 EN 2015.07.30

G07D 213/61(2006.01)

(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 卡特里·格勒布科茨宾登

伊曼纽尔·皮纳德

托马斯·里克曼斯

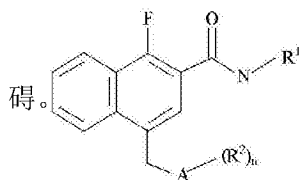
权利要求书3页 说明书23页

(54)发明名称

氟-萘基衍生物

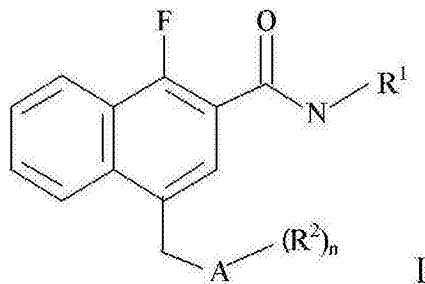
(57)摘要

本发明涉及下式的化合物,其中R<sup>1</sup>是C<sub>4-6</sub>-环烷基或C<sub>4-6</sub>-杂环烷基,其任选地被一个或两个取代基取代,所述取代基选自羟基或低级烷基;A是苯基、吡啶基或哌啶基;R<sup>2</sup>是氢、卤素、低级烷基、氰基、C<sub>4-6</sub>-环烷基、低级烷氧基、被卤素取代的低级烷氧基,或是五元或六元杂芳基,其任选地被低级烷基取代;n是1或2;或涉及其药用酸加成盐,外消旋混合物或其相应对映异构体和/或旋光异构体。所述化合物可以用于治疗或预防阿尔茨海默病、认知损伤、精神分裂症、疼痛或睡眠障



I

## 1. 一种式I化合物



其中

R<sup>1</sup>是C<sub>4-6</sub>-环烷基或C<sub>4-6</sub>-杂环烷基,其任选地被一个或两个取代基取代,所述取代基选自羟基或低级烷基;

A是苯基、吡啶基或哌啶基;

R<sup>2</sup>是氢、卤素、低级烷基、氰基、C<sub>4-6</sub>-环烷基、低级烷氧基、被卤素取代的低级烷氧基,或是五元或六元杂芳基,其任选地被低级烷基取代;

n是1或2;

或其药用酸加成盐,外消旋混合物或其相应对映异构体和/或旋光异构体。

2. 根据权利要求1所述的式I化合物,其中A是苯基并且其他取代基是如权利要求1中所述的。

3. 根据权利要求2所述的式I化合物,所述化合物是:

1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-甲基苄基)-2-萘甲酰胺

4-苄基-1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺

4-(4-氯苄基)-1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺

4-(4-氰基苄基)-1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺

1-氟-4-(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺

1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)-2-萘甲酰胺,或

1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-2-萘甲酰胺。

4. 根据权利要求1所述的式I化合物,其中A是吡啶基并且其他取代基是如权利要求1中所述的。

5. 根据权利要求4所述的式I化合物,其中所述化合物是:

4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1SR,2SR)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺

4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺

4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺

4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((3S,4S)-4-羟基四氢-2H-吡喃-3-基)-2-萘甲酰胺

4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环戊基)-2-萘甲酰胺

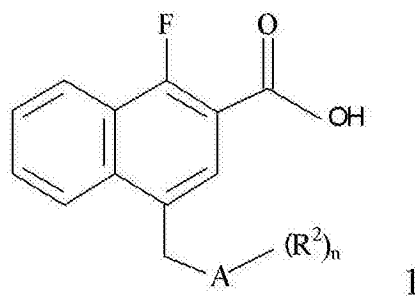
- 4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2R)-2-羟基环戊基)-2-萘甲酰胺  
 4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1SR,2SR)-2-羟基-2-甲基环己基)-2-萘甲酰胺  
 4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1SR,2RS)-2-羟基-2-甲基环己基)-2-萘甲酰胺  
 4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1SR,2RS)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺  
 1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-4-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲基)-  
 2-萘甲酰胺  
 1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡  
 啶-3-基)甲基)-2-萘甲酰胺  
 1-氟-N-[(3S,4R)-3-羟基四氢吡喃-4-基]-4-[[6-(1-甲基吡唑-4-基)-3-吡啶基]甲  
 基]萘-2-甲酰胺  
 1-氟-N-[(3R,4S)-3-羟基四氢吡喃-4-基]-4-[[6-(1-甲基吡唑-4-基)-3-吡啶基]甲  
 基]萘-2-甲酰胺  
 1-氟-N-((3S,4S)-4-羟基四氢-2H-吡喃-3-基)-4-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-  
 3-基)甲基)-2-萘甲酰胺  
 1-氟-N-((1SR,2RS)-2-羟基-2-甲基环己基)-4-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-  
 基)甲基)-2-萘甲酰胺  
 1-氟-N-((1SR,2SR)-2-羟基环己基)-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-萘甲酰胺  
 4-((6-环丙基吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺  
 4-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-1-氟-N-[(3S,4R)-3-羟基氧杂环己烷-4-基]萘-2-甲酰  
 胺。

6. 根据权利要求1所述的式I化合物,其中A是哌啶基并且其他取代基是如上所述的。

7. 根据权利要求6所述的式I化合物,其中所述化合物是:

4-((4-氰基-4-(吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-2-  
 萘甲酰胺。

8. 一种用于制备如权利要求1至7中任一项所限定的式I化合物的方法,所述方法包括:  
 使下式的化合物

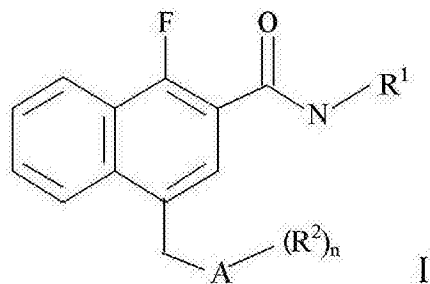


与下式的化合物

$R^1NH_2$  2

在选自BOP(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐或亚硫酰氯的活化剂  
 存在下反应,

产生下式的化合物,



其中取代基是如权利要求1中所限定的，

并且，如果需要，将获得的化合物转化为药用酸加成盐。

9. 通过根据权利要求8所述的方法制备的根据权利要求1至7中任一项所述的化合物。

10. 一种药物组合物，其包含根据权利要求1至7中任一项所述的化合物和药用载体和/或辅药。

11. 药物组合物，其包含根据权利要求1至7中任一项所述的化合物和药用载体和/或辅药，其用于治疗阿尔茨海默病、认知损伤、精神分裂症、疼痛或睡眠障碍。

12. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物，其用作治疗活性物质。

13. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物，其在阿尔茨海默病、认知损伤、精神分裂症、疼痛或睡眠障碍的治疗中用作治疗活性物质。

14. 根据权利要求1至7中任一项所述的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、认知损伤、精神分裂症、疼痛或睡眠障碍。

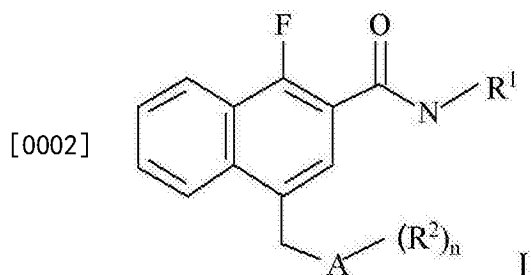
15. 一种用于治疗或预防阿尔茨海默病、认知损伤、精神分裂症、疼痛或睡眠障碍的方法，所述方法包括给药有效量的如权利要求1至7任一项中所限定的化合物。

16. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物用于治疗或预防阿尔茨海默病、认知损伤、精神分裂症、疼痛或睡眠障碍的用途。

17. 如本文所述的发明。

## 氟-萘基衍生物

[0001] 本发明涉及下式的化合物



[0003] 其中

[0004]  $R^1$ 是 $C_{4-6}$ -环烷基或 $C_{4-6}$ -杂环烷基,其任选地被一个或两个取代基取代,所述取代基选自羟基或低级烷基;

[0005] A是苯基、吡啶基或哌啶基;

[0006]  $R^2$ 是氢、卤素、低级烷基、氰基、 $C_{4-6}$ -环烷基、低级烷氧基、被卤素取代的低级烷氧基,或是五元或六元杂芳基,其任选地被低级烷基取代;

[0007] n是1或2;

[0008] 或涉及其药用酸加成盐,外消旋混合物或其相应对映异构体和/或旋光异构体。

[0009] WO 2011149801描述了用于治疗毒蕈碱乙酰胆碱受体功能障碍相关的神经疾病和精神疾病的相似的化合物。活性( $EC_{50}$ ,以nM计)低约2倍以上,并且因此这些化合物较不适合于相应药物的开发。WO 2011149801中萘环上代替 $OR^1$ 的F取代产生更具活性的化合物,这是不能被预测的。

[0010] 本发明的化合物是毒蕈碱性M1受体正变构调节剂(PAM)并且因此可用于治疗由毒蕈碱性M1受体介导的疾病,如阿尔茨海默病、认知损伤、精神分裂症、疼痛或睡眠障碍。

[0011] 乙酰胆碱(ACh)是一种神经递质,其激活CNS中和外周中的烟碱性(配体门控离子通道)和毒蕈碱性(促代谢型)受体两者。

[0012] 毒蕈碱性受体(mAChR)是A类G蛋白偶联受体的成员。迄今,已克隆并测序了mAChR的五个不同的亚型(M1-M5)。毒蕈碱性M1受体占优势地分布于脑中,在皮质,丘脑,纹状体和海马中具有最高表达。在临床研究中,咕诺美林(Xanomeline)(一种M1/M4优先激动剂)对精神分裂症患者中的阳性、阴性和认知症状显示有力的功效并且提高认知评分并减少患有阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的患者中的精神病样行为。M1受体已与记忆和学习过程、多巴胺调节和NMDA受体活性产生关联并且因此已被建议作为用于治疗AD和精神分裂症(schizophrenia)的潜在靶标。

[0013] AD是老年生活中痴呆的最常见病因。在病理上,AD表征为淀粉样蛋白以胞外斑块和胞内神经原纤维缠结在脑中的沉积。淀粉样蛋白斑块主要由淀粉样蛋白肽(AB肽)组成,所述淀粉样蛋白肽通过一系列蛋白水解切割步骤来源于 $\beta$ -淀粉样蛋白前体蛋白(APP)。已经鉴定了若干形式的APP,其中最多的是长度为695、751和770个氨基酸的蛋白。其都通过差异剪接产生自单个基因。AB肽来源于APP的同一结构域但是其N端和C端不同,主要的种类通过用 $\beta$ -淀粉样蛋白蛋白切割酶加工 $\beta$ -淀粉样蛋白前体蛋白(APP)而具有40和42个氨基酸长

度。所述加工导致A $\beta$ 在脑中积累。

[0014] M1受体大量突触后地表达于参与认知的重要脑区域的皮质、海马和纹状体中。基于胆碱能假说,即突触前胆碱能神经的退化终止于海马和皮质区域,M1激活应当拯救AD中发生的认知缺陷,因此提供对此神经退行性疾病的症状治疗。对AD皮质组织的死后研究显示M1受体表达未减少,因此为关键脑区域中的靶标利用度提供了证据。此外,临床前研究已经显示M1激活通过使APP加工向不产生淀粉样蛋白的 $\alpha$ -分泌酶通路移动和通过减少 $\tau$ 高度磷酸化而具有作为用于AD的疾病调节疗法的潜能。因此,M1PAM为靶向AD的症状和疾病调节治疗提供了途径。

[0015] 精神分裂症是严重的、使丧失能力的终生疾病,其影响1%的人口,并且表征为阳性症状(如幻觉、妄想和偏执狂)、阴性症状(如不合群和情感淡漠)和认知损伤(例如,工作记忆、执行功能和注意力的缺陷)。精神分裂症是一种具有遗传风险因素和神经病理变化的神经发育疾病。异常活动发生在精神分裂症患者脑中的前额叶-海马-丘脑网络内。精神分裂症的阳性症状被认为是由多巴胺能系统功能障碍导致的,尤其是由皮层下的脑区域如纹状体内的多巴胺活性增加导致的。阴性症状的发生被认为是由于腹侧被盖区和腹侧纹状体的神经线路内的信号传导受损。锥体神经元中下降的NMDA受体功能连同关键区域如背外侧前额皮质中非最佳的多巴胺释放可能是一些认知缺陷的原因。

[0016] M1受体位于精神分裂症中受影响的区域中,所述区域如海马、皮质和纹状体,尤其是介质棘突神经元(*medium spiny neuron*)中。若干报道已经证明在精神分裂症患者的子集中在前额皮质和海马(密集表达M1的区域)中毒蕈碱性受体减少。此外,临床前研究已经显示M1敲除小鼠具有增强的安非他命诱导活动性和提高的纹状体多巴胺水平。电生理研究揭示了M1受体的激活加强NMDA介导的海马活动,调节介质棘突神经元的活动性并且提高内侧前额皮质神经元的活动性。总的来说,M1受体的激活应该调节在下面的神经线路内的功能障碍的多巴胺能和谷氨酸能信号传导,从而导致精神分裂症症状的改善。

[0017] 然而,咕诺美林和其他毒蕈碱性M1激动剂的临床作用总是与归因于其不足的M1毒蕈碱性受体亚型选择性的不良作用相关。观察到的典型的副作用,包括出汗、唾液分泌、胃肠痛和心动过缓(*bradycardia*)已被归因于外周M2和M3mAChR的非特异性激活。虽然很多公司进行了很多努力,但是由于毒蕈碱性受体亚型之间在其正构乙酰胆碱配体结合位点处的高度保守性,未能找到高度选择性的M1激动剂。

[0018] 为了绕过与靶向高度保守的正构ACh位点相关的选择性和安全性问题,备选的方法在于开发作用于没有那么高度保守的变构结合位点的M1PAM。

[0019] 近来,Merck和Vanderbilt University报道了来自不同化学类别的M1PAM,其合理地显示良好水平的M1亚型选择性。重要地,类似于咕诺美林和其他非选择性M1激动剂的临床前特征,这些M1变构剂显示认知促进效果(在小鼠、东莨菪碱损伤的非人灵长类以及转基因AD小鼠中的东莨菪碱诱导的记忆缺陷中)。已经显示,PQCA和ML169促进不产生淀粉样蛋白的APP加工。电生理研究已经显示M1PAM加强内侧前额皮质和介质棘突神经元中的卡巴胆碱诱导的活动。此外,与非选择性激动剂不同,治疗有效量的M1PAM没有表现出产生副作用如唾液分泌。此外,预期其在长期用药后不具有缺点如之前针对正构受体激动剂所报道的受体脱敏/内化。总之,通过以真正选择性的方式激活M1受体的PAM途径是同时递送有效且安全的治疗剂以用于治疗精神分裂症(阳性、阴性和认知症状)以及AD(症状和疾病调节)的

非常有希望的新策略。

[0020] 因此据信,本发明的化合物,作为毒蕈碱性M1受体正变构调节剂,可用于治疗阿尔茨海默病和其他由毒蕈碱性M1受体介导的疾病而没有副作用。

[0021] 因此,本发明的目的是鉴定作为毒蕈碱性M1受体正变构调节剂的化合物。已经发现,式I化合物在这方面是有活性的并且因此其可以用于治疗阿尔茨海默病、认知损伤、精神分裂症、疼痛或睡眠障碍。

[0022] 本发明涉及式I化合物并且涉及其药用盐,涉及作为药物活性物质的这些化合物,涉及其制备方法,以及涉及在治疗或预防与毒蕈碱性M1受体正变构调节剂相关的病症中的用途,并且涉及含有式I化合物的药物组合物。

[0023] 以下对本说明书中使用的通用术语的定义不论所述术语是单独出现还是组合出现都适用。

[0024] 如本文中使用的,术语“低级烷基”表示饱和的,即脂族烃基,包括具有1-7个碳原子的直链或支链碳链。“烷基”的实例有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、2-丁基、叔丁基等。

[0025] 如其中使用的,术语“C<sub>4-6</sub>-环烷基”表示包含4至6个碳环原子的饱和碳环,例如环丁基、环戊基或环己基。

[0026] 术语“烷氧基”表示基团-O-R',其中R'是如以上所定义的低级烷基。

[0027] 术语“卤素”表示氯、溴、氟或碘。

[0028] 术语“被卤素取代的低级烷氧基”表示如上文所定义的烷基,其中至少一个氢原子被卤素替代,例如OCF<sub>3</sub>,OCH<sub>2</sub>F,OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,OCH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>等。

[0029] 术语“C<sub>4-6</sub>-杂环烷基”表示含有至少一个O原子的具有4至6个环原子的非芳族杂环,例如四氢吡喃-4-基、四氢吡喃-3-基、氧杂环戊烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-2-基或四氢呋喃-2-基。

[0030] 术语“五或六元杂芳基”表示具有包含至少一个N、S或O原子的5或6个环原子的芳环,例如吡啶基、咪唑基、1,2,4-三唑基、噁唑基、1,2,4-噁二唑基或吡啶基。

[0031] 术语“药用盐”或“药用酸加成盐”包括:与无机和有机酸如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等的盐。

[0032] 本发明的一个实施方案是式I化合物,其中A是苯基并且其他取代基是如上所述的,例如以下化合物:

[0033] 1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-甲基苄基)-2-萘甲酰胺

[0034] 4-苄基-1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺

[0035] 4-(4-氯苄基)-1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺

[0036] 4-(4-氰基苄基)-1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺

[0037] 1-氟-4-(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苄基)-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺

[0038] 1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)-2-萘甲酰胺,或

[0039] 1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苄基)-2-萘甲酰胺。

[0040] 本发明的另一个实施方案是式I化合物,其中A是吡啶基并且其他取代基是如上所述的,例如以下化合物:

[0041] 4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1SR,2SR)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺

[0042] 4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺

[0043] 4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺

[0044] 4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((3S,4S)-4-羟基四氢-2H-吡喃-3-基)-2-萘甲酰胺

[0045] 4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环戊基)-2-萘甲酰胺

[0046] 4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2R)-2-羟基环戊基)-2-萘甲酰胺

[0047] 4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1SR,2SR)-2-羟基-2-甲基环己基)-2-萘甲酰胺

[0048] 4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1SR,2RS)-2-羟基-2-甲基环己基)-2-萘甲酰胺

[0049] 4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1SR,2RS)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺

[0050] 1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-4-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0051] 1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0052] 1-氟-N-[(3S,4R)-3-羟基四氢吡喃-4-基]-4-[[6-(1-甲基吡啶-4-基)-3-吡啶基]甲基]萘-2-甲酰胺

[0053] 1-氟-N-[(3R,4S)-3-羟基四氢吡喃-4-基]-4-[[6-(1-甲基吡啶-4-基)-3-吡啶基]甲基]萘-2-甲酰胺

[0054] 1-氟-N-((3S,4S)-4-羟基四氢-2H-吡喃-3-基)-4-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0055] 1-氟-N-((1SR,2RS)-2-羟基-2-甲基环己基)-4-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0056] 1-氟-N-((1SR,2SR)-2-羟基环己基)-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0057] 4-((6-环丙基吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺

[0058] 4-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-1-氟-N-[(3S,4R)-3-羟基氧杂环己烷-4-基]萘-2-甲酰胺。

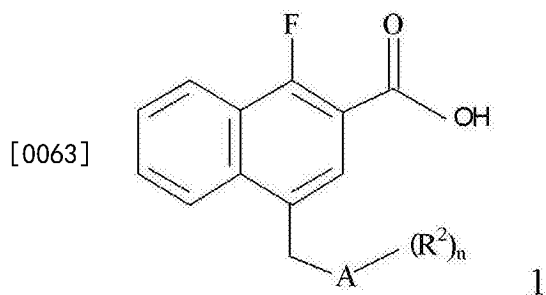
[0059] 本发明的另一个实施方案是式I化合物,其中A是哌啶基并且其他取代基是如上所述的,例如以下化合物

[0060] 4-((4-氰基-4-(吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺。

[0061] 本发明的式I化合物和它们的药用盐可以通过本领域已知的方法,例如,通过以下所述方法制备,所述方法包括

[0062] a)使下式的化合物



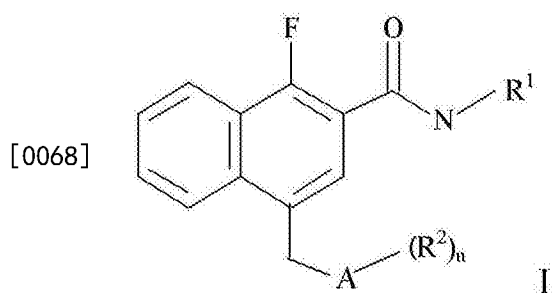


[0064] 与下式的化合物

[0065]  $R^1NH_2$  2

[0066] 在活化剂如BOP(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐或亚硫酸氯存在下反应

[0067] 产生下式的化合物



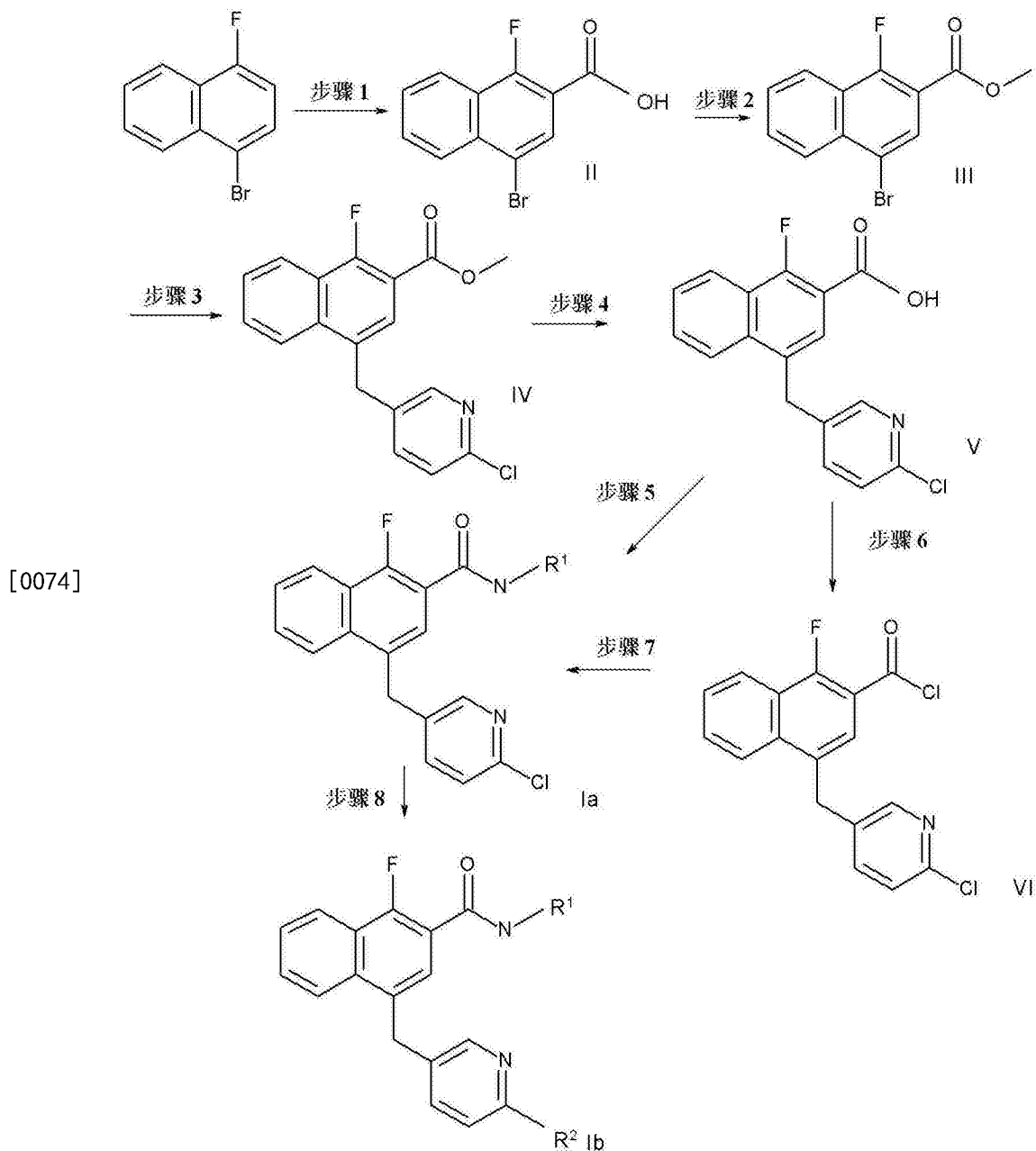
[0069] 其中取代基是如以上所限定的，

[0070] 并且，如果需要，将所得的化合物转化为药用酸加成盐。

[0071] 式I化合物可以根据方法变体a)并且根据以下方案1和2制备。起始物料是可商购的，本领域中已知的或可以通过本领域中已知的方法或与其类似的方法制备。

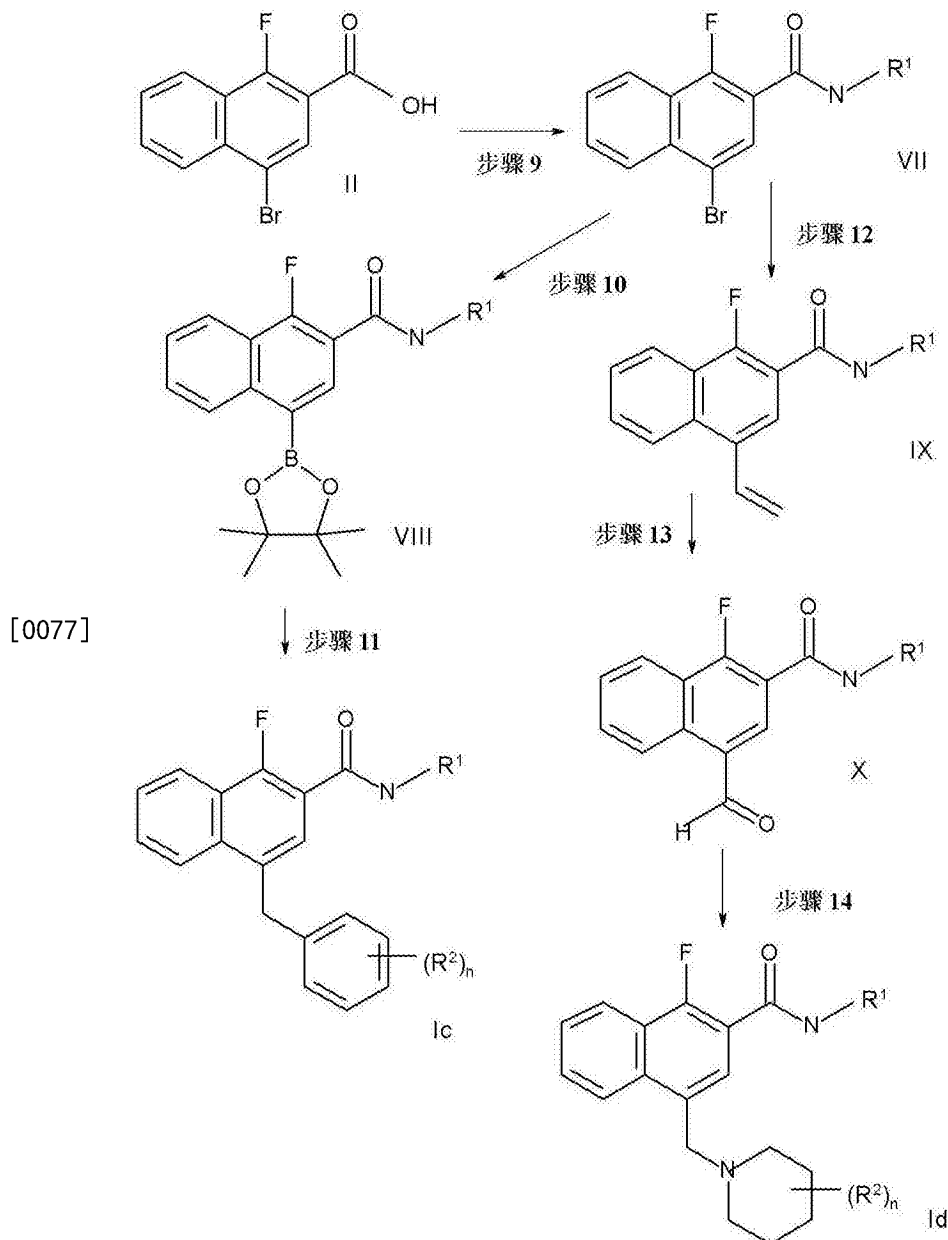
[0072] 在其制备未在实施例中描述的限度内，式(I)化合物以及所有中间产物可以根据类似方法或根据下述方法制备。

[0073] 方案1



[0075] R<sup>1</sup>是如以上所述的并且R<sup>2</sup>是低级烷基、C<sub>4-6</sub>-环烷基或是任选地被低级烷基取代的五元或六元杂芳基；

[0076] 方案2



[0078] 通式Ia的化合物可以通过将酸V与胺H<sub>2</sub>N-R<sub>1</sub>偶联获得(步骤5)。备选地,其可以通过将胺H<sub>2</sub>N-R<sub>1</sub>与酰氯V反应获得(步骤7)。通式Ib的化合物由通式Ia的化合物通过与杂芳基硼酸或杂芳基硼酸酯的Suzuki反应或备选地通过在Pd催化剂存在下与二甲基锌或环丙基硼酸的反应获得(步骤8)。通式Ic的化合物通过苯基卤与通式VIII的硼酸酯的Suzuki反应获得(步骤11)。通式Id的化合物通过醛X与取代的哌啶的还原胺化获得(步骤14)。

[0079] 中间体II-X如下所述,类似于文献中所述的方法或通过本领域技术人员已知的方法获得。

#### [0080] 化合物的分离和纯化

[0081] 如果需要,可以通过任何合适的分离或纯化方法比如,例如,过滤,萃取,结晶,柱色谱,薄层色谱,厚层色谱,制备型低或高压液相色谱或这些方法的组合,实现本文中描述的化合物和中间体的分离和纯化。合适的分离和离析方法的具体说明可以通过参考下文的制备和实施例获得。然而,当然也可以使用其它相当的分或离析方法。

#### [0082] 式I化合物的盐

[0083] 式I化合物是碱性的并且可以转变为相应的酸加成盐。转变通过用至少化学计量的适当酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等和有机酸如乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸,对甲苯磺酸,水杨酸等的处理完成。典型地,将游离碱溶解在惰性有机溶剂如二乙醚、乙酸乙酯、氯仿、乙醇或甲醇等中,并将酸加在类似溶剂中。将温度维持在0℃至50℃之间。产生的盐自发沉淀或可以利用极性较小的溶剂带出溶液中。

[0084] 将式I的碱性化合物的酸加成盐可以通过用至少化学当量的合适的碱比如氢氧化钠或氢氧化钾、碳酸钾、碳酸氢钠、氨等的处理而转变为相应的游离碱。

[0085] 式I化合物及其药用酸加成盐具有有价值的药理学性质。具体地,已经发现,本发明的化合物具有作为神经性试剂的活性。

[0086] 根据下文给出的测试研究所述化合物。

[0087] M1 PAM测定

[0088] 通过利用荧光计成像平板读数器系统(Fluorometric Imaging Plate Reader System, FLIPR, Molecular Devices)测量胞内钙,将所述测定设计成选择对在CHO细胞中表达的乙酰胆碱毒蕈碱性受体具有调节剂活性的化合物。该测定使用FLIPR研究若干浓度的测试化合物对基础或乙酰胆碱刺激的Ca<sup>2+</sup>水平的作用。

[0089] 在实验前一天将CHO人M1以2x10<sup>5</sup>个细胞/ml铺板于PDL BioCoat 96孔黑/透明平板(Becton 354640)中。在37℃和5%CO<sub>2</sub>在以下培养基中培养细胞:F12 Nut Mix(Gibco 21765)、10%FCS热失活的(GIBCO 16000-044)、1%Pen Strep(Gibco,15140)和200μg/ml遗传霉素(Geneticin)(Gibco 11811)。在实验当天,将培养基除去并替代以100μl染料上样缓冲液,其含有Hanks Balanced Salt solution(HBSS,14065-049,Gibco)以及20mM HEPES(Gibco 15630-056),2mM Probenicid(Sigma P8761),2mM Fluo-4AM酯(Molecular Probes F-14202),10%Pluronic acid Molecular Probes P-3000)pH=7.4,并且在37℃孵育。60分钟后,将胞外染料除去并使用Ebm1细胞洗涤器将细胞用在37℃预温热的含HBSS(Gibco 14065-049)以及20mM HEPES(Gibco,15630-056),2mM Probenicid(Sigma P8761)的FLIPR缓冲液洗涤五次,在每个孔中留下100μl的FLIPR缓冲液。将细胞板和稀释的化合物(1% DMSO终浓度)置于FLIPR的平台上并关门。进行信号测试以检查背景荧光和基础荧光信号。如果需要,调节激光强度。提供具有稀释的测试化合物的两分钟预孵育以通过与30nM乙酰胆碱对照相比来确定对M1受体的任何激动剂活性。为了确定任何调节剂活性,将稀释的化合物添加至细胞并且在两分钟预孵育后,加入EC<sub>20</sub>的乙酰胆碱,然后又两分钟预孵育,之后利用FLIPR(Molecular Devices)测量胞内Ca<sup>2+</sup>。

[0090] 活性数据表

[0091]

实施例	hM1 EC <sub>50</sub> / 大鼠 M1 EC <sub>50</sub> (nM)	实施例	hM1 EC <sub>50</sub> / 大鼠 M1 EC <sub>50</sub> (nM)	实施例	hM1 EC <sub>50</sub> / 大鼠 M1 EC <sub>50</sub> (nM)
1	159/137	10	154/221	19	65/97
2	53/118	11	197/356	20	2/2
3	84/101	12	152/273	21	33/48
4	428	13	67/71	22	20/41

[0092]

5	363/968	14	14/14	23	213/490
6	575	15	541	24	230/347
7	561	16	11/20	25	27/52
8	524	17	10/14	26	258/345
9	539	18	3/6		

[0093] 26种式(I)化合物及其药用盐可以用作药物,例如以药物制剂的形式。所述药物制剂可以口服给药,例如以片剂、包衣片剂、糖衣丸、硬和软明胶(gelantine)胶囊、溶液、乳液或混悬剂的形式。然而,给药也可以例如以栓剂的形式经直肠实现,或例如以注射液的形式经肠胃外实现。

[0094] 式(I)化合物及其药用盐可以与药用惰性、无机或有机载体一起加工以用于制备药物制剂。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等可以例如用作此种用于片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的载体。适用于软明胶胶囊的载体有例如,植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等;然而,根据活性物质的性质,在软明胶胶囊的情况中通常不需要载体。适用于制备溶液和糖浆的载体有例如,水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。佐剂,如醇、多元醇、甘油、植物油等,可以用于式(I)化合物的水溶性盐的水性注射液,但通常不是必要的。适用于栓剂的载体有,例如,天然的或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇等。

[0095] 此外,所述药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、增甜剂、着色剂、调味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。其也可以包含其他有治疗价值的物质。

[0096] 如之前提及的,含有式(I)化合物或其药用盐和治疗惰性赋形剂的药物也是本发明的目的,同样的是用于制备此种药物的方法,所述方法包括使一种或多种式(I)化合物或其药用盐(并且如果需要,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形成盖伦剂型。

[0097] 如之前进一步提及的,式(I)化合物用于制备用于预防和/或治疗上述疾病的药物的用途也是本发明的目的。

[0098] 剂量可以在很大的范围内变化,并且当然将适宜于各个特定情况中的个体需求。

通常,口服或肠胃外给药的有效剂量是0.01-20mg/kg/天,对于所述的所有适应证,0.1-10mg/kg/天的剂量是优选的。因此,用于体重为70kg的成人的日剂量为0.7-1400mg/天,优选为7-700mg/天。

[0099] 包含本发明化合物的药物组合物:

[0100] 片剂制剂(湿法制粒)

[0101]

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

[0102] 制备过程

[0103] 1. 混合第1、2、3和4项并用纯水粒化。

[0104] 2. 将颗粒在50℃干燥。

[0105] 3. 使颗粒通过合适的研磨设备。

[0106] 4. 加入第5项并混合三分钟;在合适的压机上压缩。

[0107] 胶囊制剂

[0108]

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

[0109] 制备过程

[0110] 1. 将第1、2和3项在合适的混合器中混合30分钟。

[0111] 2. 加入第4和5项并混合3分钟。

[0112] 3. 装入合适的胶囊中。

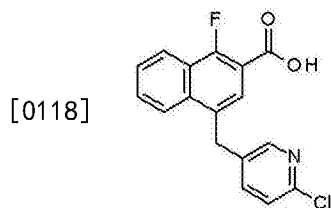
[0113] 实验部分

[0114] 制备中间体

[0115] 制备中间体

[0116] 实施例A.1

[0117] 4-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-1-氟-萘-2-甲酸



[0119] 步骤1:4-溴-1-氟-2-萘甲酸

[0120] 在氮气氛下将2,2,6,6-四甲基哌啶(6.85g,8.25ml,48.0mmol)在THF(70.0ml)中的溶液冷却至-78℃并且将正丁基锂(29.9ml,47.9mmol)逐滴加入至反应混合物中。将反应物在-78℃搅拌30min并在-78℃逐滴加入1-溴-4-氟萘(10g,43.5mmol)在THF(20ml)中的溶液。将混合物搅拌1h并在相同温度加入固体CO<sub>2</sub>。将反应物搅拌2h并用20%氯化铵水溶液处理。使混合物温热至室温,通过HCl 1N溶液酸化并且用EtOAc稀释。将水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并将溶剂在真空中(into vacuo)除去。将沉淀置于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中并过滤从而提供标题化合物(8.6g,74%),为白色固体。MS(m/e):267.2,269.2(M+H)<sup>+</sup>

[0121] 步骤2:4-溴-1-氟-2-萘甲酸甲酯

[0122] 向4-溴-1-氟-2-萘甲酸(8.68g,32.3mmol)在二氯甲烷(97ml)中的悬浮液加入数滴N,N-二甲基甲酰胺。在氮气氛下在室温,逐滴加入草酰氯(25.1g,16.9ml,194mmol)。将反应混合物(mixture reaction)在40℃加热3h。将溶剂在真空中除去。粗制物质用MeOH猝灭并搅拌1h。将获得的沉淀过滤并干燥从而提供标题化合物(8.35g,91%),为白色粉末。

[0123] MS(m/e):330.4(M+H)<sup>+</sup>

[0124] 步骤3:4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-2-萘甲酸甲酯

[0125] 在氮气氛下将4-溴-1-氟-2-萘甲酸甲酯(3.7g,13.1mmol)和二(三-叔丁基膦)钼(667mg,1.28mmol)在THF(48ml)中的溶液冷却至-60℃。在-60℃逐滴加入((6-氯吡啶-3-基)甲基)氯化锌(II)溶液(0.5M,在THF中;39.2ml,19.6mmol)。将混合物在-60℃搅拌1h。逐滴加入另一部分的((6-氯吡啶-3-基)甲基)氯化锌(II)溶液(0.5M,在THF中;39.2ml,19.6mmol)。将混合物在-60℃搅拌30min,然后使其温热至室温并搅拌1h。将混合物通过逐滴加入20%NH<sub>4</sub>Cl溶液猝灭。将悬浮液用EtOAc稀释。将水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。将加入CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>时形成的黄褐色沉淀过滤并将母液浓缩,留下粗制产物,为橙色油状物,其通过使用EtOAc/庚烷梯度作为洗脱剂的硅胶色谱纯化。将含产物的级分合并并浓缩。将因此获得的油状固体与二乙醚一起研磨,过滤并干燥从而提供标题化合物(1.6g,37%),为浅黄色固体。MS(m/e):330.4(M+H)<sup>+</sup>

[0126] 步骤4:4-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-1-氟-萘-2-甲酸

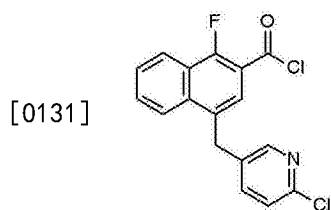
[0127] 向4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-2-萘甲酸甲酯(1.6g,4.85mmol)在THF(13ml)、甲醇(6.5ml)和水(6.5ml)中的溶液加入一水合氢氧化锂(750mg,17.9mmol)。将混合物在室温搅拌2小时并在冰浴中冷却,然后通过逐滴加入HCl 5N(3ml)至pH 1。将溶剂在真空中除去。将残余物在水中搅拌。将固体过滤并干燥从而获得标题化合物(1.47g,96%),

为白色晶体。

[0128] MS(m/e):316.4(M+H)<sup>+</sup>

[0129] 实施例A.2

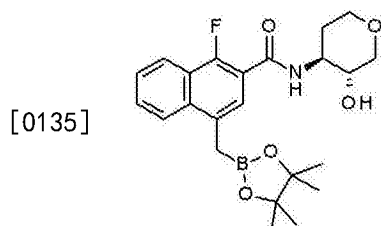
[0130] 4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-2-萘甲酰氯



[0132] 向4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-2-萘甲酸(实施例A.1;1.27g,4.02mmol)在二氯甲烷(12ml)中的悬浮液加入一滴DMF。然后,逐滴加入草酰氯(3.13g,2.11ml,24.1mmol)。将混合物加热至40℃达1h。逐滴加入另一部分的草酰氯(620mg,419μl,4.79mmol)。将混合物在40℃搅拌1.5h。将混合物浓缩并干燥从而提供标题化合物(1.46g,定量;92%纯度),为浅黄色固体。

[0133] 实施例A.3

[0134] 1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-萘甲酰胺



[0136] 步骤1:4-溴-1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺

[0137] 向4-溴-1-氟-2-萘甲酸(实施例A.1,步骤1;400mg,1.49mmol)在二氯甲烷(8.00ml)中的悬浮液加入(3SR,4RS)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇盐酸盐(实施例B.1;228mg,1.49mmol)、BOP(874mg,1.98mmol)和三乙胺(451mg,621μl,4.46mmol)。将溶液在室温搅拌17小时。将溶剂在真空中除去。将固体在水中搅拌,过滤并干燥,然后置于EtOAc(5ml)中,过滤并干燥从而提供标题化合物(600mg,99%,90%纯度),为白色固体。MS(m/e):366.3(M-H)<sup>-</sup>;MS(m/e):366.3;368.3(M-H)<sup>-</sup>

[0138] 步骤2:1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-萘甲酰胺

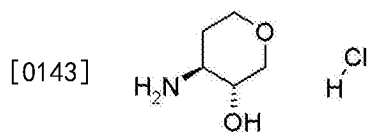
[0139] 将4-溴-1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺(300mg,733μmol,)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(285mg,1.1mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(34.6mg,36.7μmol)、磷酸三钾(353mg,1.61mmol)和三环己基膦(30.8mg,110μmol)在二噁烷(6ml)中的混合物在80℃油浴加热12小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将水层用乙酸乙酯反萃取一次。将合并的有机级分用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将粗制产物通过使用庚烷/EtOAc梯度作为洗脱剂的硅胶色谱纯化从而获得标题化合物(240mg,79%),为白色固体。

[0140] MS(m/e):416.5(M+H)<sup>+</sup>



[0141] 实施例B.1

[0142] (3R,4S)-4-氨基四氢吡喃-3-醇盐酸盐



[0144] 步骤1: 甲磺酸四氢-吡喃-4-基酯

[0145] 在0℃,向四氢-2H-吡喃-4-醇(25g,245mmol)和三乙胺(40.1ml,294mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(500ml)中的溶液在40min的时间内逐滴加入甲磺酰氯(20.7ml,269mmol),保持温度在0°-4℃。然后将反应混合物在0℃搅拌1hr。将冷却浴除去并将混合物在25℃搅拌另外90min。将混合物用水(2x 125ml)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩从而获得甲磺酸四氢-吡喃-4-基酯(38g,86%;粗的),为液体,将其在不进行任何进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0146] 步骤2: 3,6-二氢-2H-吡喃

[0147] 将甲磺酸四氢-2H-吡喃-4-基酯(20g,111mmol)和DBU(18.8ml,125.6mmol)的混合物在标准大气压(normal atmospheric pressure)下蒸馏。在90°-96℃的级分为6-二氢-2H-吡喃(6g,64%),为无色液体。

[0148] 步骤3: (1SR,6RS)-3,7-二氧杂-二环[4.1.0]庚烷

[0149] 在25℃向3,6-二氢-2H-吡喃(6g,71.4mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300ml)中的溶液逐份加入3-氯过苯甲酸(25g,107.1mmol),并且在该温度搅拌21小时。将所得的白色悬浮液用水(250ml)稀释,然后用Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>的水溶液稀释。将混合物在25℃搅拌10min,然后通过添加NaHCO<sub>3</sub>的饱和水溶液碱化。将有机层分离,并将水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>再萃取。将合并的有机层用NaHCO<sub>3</sub>的饱和水溶液(100ml)和盐水(80ml)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩从而提供标题化合物(5g,70%;粗),为黄色液体。

[0150] 步骤4: (3SR,4RS)-4-叠氨基四氢吡喃-3-醇

[0151] 向(1SR,6RS)-3,7-二氧杂二环[4.1.0]庚烷(5g,49.9mmol)在MeOH(50ml)中的溶液加入叠氮化钠(24.3g,374.6mmol)、氯化铵(20g,374.6mmol)和水(5ml),并将所得的混合物在25℃搅拌19小时,然后在70℃搅拌2小时。将混合物冷却0℃,并将沉淀的固体过滤并用甲醇洗涤。将滤液在真空中浓缩。将所得的残余物置于乙酸乙酯中,并过滤。在真空中除去滤液产生标题化合物(5g,70%;粗制的),为黄色液体。

[0152] 步骤5: (3SR,4RS)-4-氨基四氢吡喃-3-醇

[0153] 向(3SR,4RS)-4-叠氨基四氢吡喃-3-醇(5g,35mmol)在乙酸乙酯(50ml)中的溶液加入木炭载Pd(OH)<sub>2</sub>(1.25g,1.4mmol)。将混合物用氩气吹扫,然后将其在氢气囊压力下在25℃搅拌21小时。通过过滤除去催化剂,之后在真空中蒸发滤液,提供标题化合物(4g,粗的)。

[0154] 步骤6: (3S,4R)-3-羟基-四氢-吡喃-4-基)-氨基甲酸苄酯和((3R,4S)-3-羟基-四氢-吡喃-4-基)-氨基甲酸苄酯

[0155] 在0℃向(3SR,4RS)-4-氨基四氢吡喃-3-醇(10g,85.4mmol)和Et<sub>3</sub>N(23.6ml,170.9mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)中的溶液逐滴加入氯甲酸苄酯(9.8ml,59.9mmol)。在完成添加后,将混合物在25℃搅拌2小时。将混合物用水(60ml)洗涤。将水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>再萃取。将合并

的有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩从而获得混合物:对映异构体的两种区域异构对(16g)。将该粗制产物通过使用在己烷中的45%EtOAc作为洗脱剂的硅胶色谱纯化从而获得具有所需区域异构性的一对对映异构体,为白色固体(4.5g,21%)。对该对映异构体混合物进行通过SFC的手性分离从而提供(3S,4R)-3-羟基-四氢-吡喃-4-基)-氨基甲酸苄酯(1.7g,8%)和((3R,4S)-3-羟基-四氢-吡喃-4-基)-氨基甲酸苄酯(1.7g,8%),皆为白色固体。

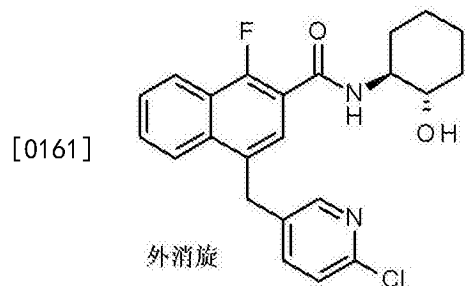
[0156] 步骤7:(3R,4S)-4-氨基-四氢-吡喃-3-醇盐酸盐

[0157] 向((3R,4S)-3-羟基-四氢-吡喃-4-基)-氨基甲酸苄酯(1.1g,4.4mmol)在MeOH(50ml)中的溶液加入10%木炭载钨(140mg,0.13mmol),并将反应混合物在氢气氛下搅拌1hr。将催化剂滤除。将滤液用在MeOH中的1.25M HCl酸化并在真空中浓缩从而获得(3R,4S)-4-氨基-四氢-吡喃-3-醇盐酸盐,为灰白色固体(500mg,97%)。

[0158] 实施例描述

[0159] 实施例1

[0160] 4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1SR,2SR)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺

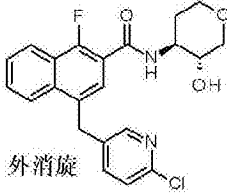
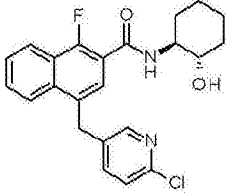


[0162] 向4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-2-萘甲酸(实施例A.1;147.2mg,466μmol)在二氯甲烷(3ml)中的悬浮液加入反式-2-氨基环己醇盐酸盐(89.0mg,581μmol)、BOP(282.1mg,625μmol)和三乙胺(189mg,260μl,1.86mmol)。将溶液在室温搅拌22h,然后用二氯甲烷稀释并用水洗涤两次。将水层用二氯甲烷反萃取一次。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将粗制产物通过使用庚烷/EtOAc梯度作为洗脱剂的硅胶柱色谱纯化从而提供标题化合物(165mg,86%),为白色固体。

[0163] MS(m/e):413.5(M+H)

[0164] 类似于实施例1,下表的实施例2和3通过将4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-2-萘甲酸(实施例A.1)与胺偶联制备。

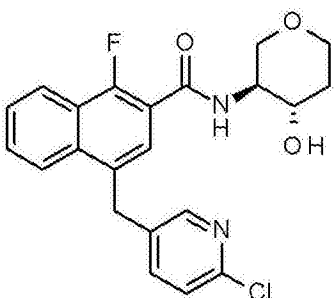
[0165]

实施例编号	结构	系统命名	起始物料	MW 实测值 (MH <sup>+</sup> )
2		4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((3R,4S)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺	(3R,4S)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇 (CAS 215940-92-4)	415.5
3		4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺	(1S,2S)-2-氨基环己醇盐酸盐 (CAS 74111-21-0)	413.4

[0166] 实施例4

[0167] 4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((3S,4S)-4-羟基四氢-2H-吡喃-3-基)-2-萘甲酰胺

[0168]



[0169] 向(3S,4S)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-醇(CAS 1240390-32-2; 19.3mg, 165 $\mu$ mol)和三乙胺(60.6mg, 83.3 $\mu$ l, 598 $\mu$ mol)在二氯甲烷(2.0ml)中的溶液加入4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-2-萘甲酰氯(实施例A.2; 50mg, 150 $\mu$ mol)。将混合物在室温搅拌2小时。将溶剂在真空中除去。将残余物在水中搅拌。将固体过滤,用水洗涤并溶解在二氯甲烷中。将溶液用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩从而提供浅黄色固体,将其在乙醚中研磨,过滤,用乙醚和己烷洗涤并干燥,提供标题化合物(45mg, 73%),为白色固体。

[0170] MS(m/e): 415.4(M+H)<sup>+</sup>

[0171] 类似于实施例4,下表的化合物5至9由4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-2-萘甲酰氯(实施例A.2)和胺制备。

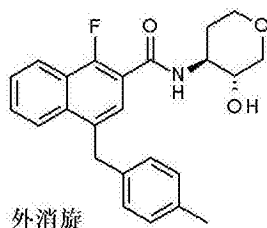
[0172]

实施例编号	结构	系统命名	起始物料	MW 实测值 (MH <sup>+</sup> )
5		4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环戊基)-2-萘甲酰胺	(1S,2S)-2-氨基环戊醇盐酸盐	399.4
6		4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2R)-2-羟基环戊基)-2-萘甲酰胺	(1R,2S)-2-氨基环戊醇盐酸盐	399.4
7		4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1SR,2SR)-2-羟基-2-甲基环己基)-2-萘甲酰胺	(1SR,2SR)-2-氨基-1-甲基环己醇盐酸盐 (CAS 837377-18-1)	427.4
8		4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1SR,2RS)-2-羟基-2-甲基环己基)-2-萘甲酰胺	(1RS,2SR)-2-氨基-1-甲基环己醇盐酸盐 (CAS 837377-17-0)	427.4
9		4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1SR,2RS)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺	(1RS,2SR)-2-氨基环己醇盐酸盐	413.4

[0173] 实施例10

[0174] 1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-甲基苄基)-2-萘甲酰胺

[0175]




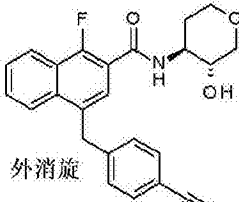
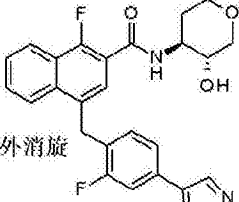
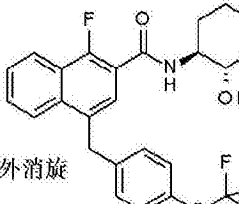
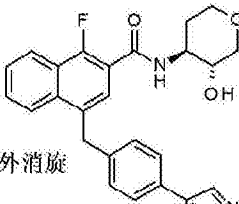
[0176] 将1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四-甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-萘甲酰胺(实施例A.3;30mg,72.2 $\mu$ mol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(3.31mg,3.61 $\mu$ mol)、三环己基膦(3.04mg,10.8 $\mu$ mol)、磷酸三钾(35.3mg,166 $\mu$ mol)和1-(氯甲基)-4-甲基苯(13.2mg,12.4 $\mu$ l,93.9 $\mu$ mol)在二噁烷(500 $\mu$ l)和水(200 $\mu$ l)中的混合物在140 $^{\circ}$ C在微波照射下搅拌30分钟。将混合物用乙酸乙酯和水稀释。将水层分离并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机级分用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将粗制产物通过使用庚烷/EtOAc梯度作为洗脱剂的硅胶色谱纯化从而获得标题化合物(19mg,67%),为灰白色固体。MS(m/e):394.5(M+H)

[0177] 类似于实施例10,下表的化合物11至16通过1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4,4,5,5-四-甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-萘甲酰胺(实施例A.3)与苄基氯试剂反应制备。

[0178]

实施例编号	结构	系统命名	起始物料	MW 实测值(MH <sup>+</sup> )
11	<p>外消旋</p>	4-苄基-1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺	(氯甲基)苯	380.4

[0179]

12		4-(4-氯苄基)-1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺	1-氯-4-(氯甲基)苯	414.5
13		4-(4-氰基苄基)-1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺	4-(氯甲基)苄腈	405.5
14		1-氟-4-(2-氟-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺	4-(4-(氯甲基)-3-氟苯基)-1-甲基-1H-吡唑 (CAS 1392081-37-6)	478.3
15		1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-(三氟甲氧基)苄基)-2-萘甲酰胺	1-(氯甲基)-4-(三氟甲氧基)苯	464.4
16		1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基)-2-萘甲酰胺	4-(4-(氯甲基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑	460.4

[0180] 实施例17

[0181] 1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-4-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0182]



[0183] 向磷酸三钾(77.7mg, 366 $\mu$ mol)在水(280 $\mu$ l)中的溶液加入在二噁烷(0.7ml)中的4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺(58.4mg, 141 $\mu$ mol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶(36.6mg, 171 $\mu$ mol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(3.2mg, 3.39 $\mu$ mol)和三环己基膦(3.8mg, 13.1 $\mu$ mol)。将混合物在微波反应器中加热至140 $^{\circ}$ C达30min,然后用EtOAc和水稀释。将有机层分离并将水层用EtOAc萃取一次。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将粗制物质通过使用庚烷/EtOAc梯度的硅胶色谱纯化从而获得标题化合物(39mg, 60%),为白色粉末。MS(m/e): 459.5(M+H)

[0184] 类似于实施例17,下表的化合物18至21通过指示的起始物料和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡啶之间的Suzuki偶联制备。

[0185]

实施例编号	结构	系统命名	起始物料	MW 实测值 (MH <sup>+</sup> )
18		1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-4-((6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-2-萘甲酰胺	4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺(实施例2)	461.6

[0186]

19		1- -N-[(3S,4R)-3- 基四氢吡喃-4- 基]-4-[[6-(1-甲基 吡啶-4-基)-3-吡 啶基]甲基]萘-2- 甲酰胺	4-((6-氯吡啶-3-基) 甲基)-1-氟 -N-((3S,4R)-3- 基四氢-2H-吡喃 -4-基)-2-萘甲酰胺 (实施例 25)	461.5
20		1- -N-[(3R,4S)-3- 基四氢吡喃-4- 基]-4-[[6-(1-甲基 吡啶-4-基)-3-吡 啶基]甲基]萘-2- 甲酰胺	4-((6-氯吡啶-3-基) 甲基)-1-氟 -N-((3R,4S)-3- 基四氢-2H-吡喃 -4-基)-2-萘甲酰胺 (实施例 25)	461.5
21		1- -N-((3S,4S)-4- 基四氢-2H-吡喃 -3-基)-4-((6-(1- 甲基-1H-吡啶-4- 基)吡啶-3-基)甲 基)-2-萘甲酰胺	4-((6-氯吡啶-3-基) 甲基)-1-氟 -N-((3S,4S)-4- 基四氢-2H-吡喃 -3-基)-2-萘甲酰胺 (实施例 4)	461.4
22		1- -N-((1S,2R)-2- 羟基-2-甲基环己 基)-4-((6-(1-甲基 -1H-吡啶-4-基) 吡啶-3-基)甲 基)-2-萘甲酰胺	4-((6-氯吡啶-3-基) 甲基)-1-氟 -N-((1S,2R)-2- 羟基-2-甲基环己 基)-2-萘甲酰胺(实 施例 8)	473.4

[0187] 实施例23

[0188] 1-氟-N-((1SR,2SR)-2-羟基环己基)-4-((6-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-萘甲酰胺

[0189]



[0190] 向4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1SR,2SR)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺(实施例1; 45.2mg, 109 $\mu$ mol)在THF(0.5ml)中的溶液加入1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钨(II)(8.01mg, 10.9 $\mu$ mol)。在0 $^{\circ}$ C将在庚烷中的二甲基锌1M(400 $\mu$ l, 400 $\mu$ mol)逐滴加入至

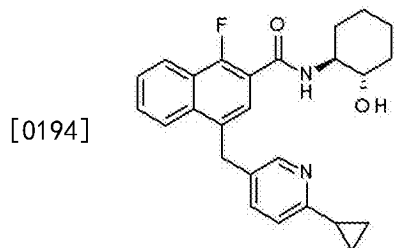


红色的悬浮液中(放热反应)。将混合物在室温搅拌1h15,然后在60℃搅拌2h。加入更多的催化剂1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钨(II)(8.01mg, 10.9 $\mu$ mol)并将反应物在60℃搅拌4h然后在室温搅拌2天。在该时间期间,加入更多的在庚烷中的二甲基锌1M(两次400 $\mu$ l, 400 $\mu$ mol)。将混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液猝灭并用EtOAc稀释。将沉淀过滤并将滤液用EtOAc萃取3次。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将粗制产物通过使用庚烷/EtOAc梯度作为洗脱剂的硅胶色谱纯化从而获得标题化合物(16mg, 38%),为浅褐色固体。

[0191] MS(m/e): 393.5(M+H)<sup>+</sup>

[0192] 实施例24

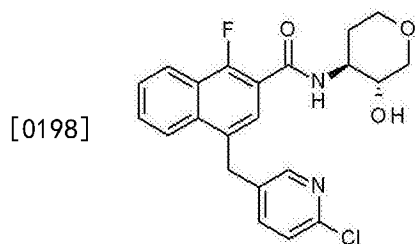
[0193] 4-((6-环丙基吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺



[0195] 向4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺(实施例3; 40mg, 96.9 $\mu$ mol)、环丙基硼酸(16.6mg, 194 $\mu$ mol)、磷酸三钾(72.0mg, 339 $\mu$ mol)、三环己基膦(8.15mg, 29.1 $\mu$ mol)在除气的甲苯(1ml)和水(40 $\mu$ l)中的混合物加入乙酸钨(II)(3.26mg, 14.5 $\mu$ mol)。将混合物在密封管中在125℃搅拌2小时,然后加入环丙基硼酸(8.32mg, 96.9 $\mu$ mol)并将混合物在125℃搅拌2小时。将混合物用乙酸乙酯稀释并用水、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>饱和溶液和NaCl饱和溶液洗涤。将水层用乙酸乙酯洗涤一次。将合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将粗制产物通过使用庚烷/EtOAc梯度作为洗脱剂的硅胶色谱纯化从而获得标题化合物(5mg, 12%),为浅褐色固体。MS(m/e): 419.5(M+H)<sup>+</sup>。

[0196] 实施例25

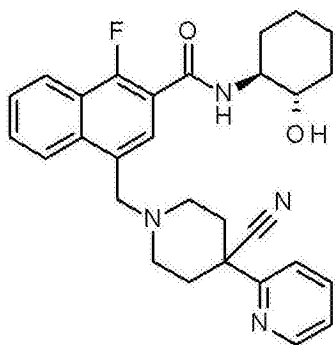
[0197] 4-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-1-氟-N-[(3S,4R)-3-羟基氧杂环己烷-4-基]萘-2-甲酰胺



[0199] 将外消旋的4-((6-氯吡啶-3-基)甲基)-1-氟-N-((3RS,4SR)-3-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-2-萘甲酰胺(实施例4; 175mg, 422 $\mu$ mol)在Chiralpak AD柱(D-7531)上分离从而提供(-)-对映异构体(74mg, 42%),为白色固体,MS(m/e): 415.4(M+H)<sup>+</sup>以及所需的(+)-对映异构体(77mg, 44%),为浅黄色固体,MS(m/e): 415.5(M+H)<sup>+</sup>。

[0200] 实施例26

[0201] 4-((4-氰基-4-(吡啶-2-基)哌啶-1-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺



[0202]

[0203] 步骤1:4-溴-1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺

[0204] 向4-溴-1-氟-2-萘甲酸(实施例A.1,步骤1;500mg,1.86mmol)在二氯甲烷(10ml)中的悬浮液加入(1S,2S)-2-氨基环己醇盐酸盐(282mg,1.86mmol)、BOP(1.09g,2.47mmol)和三乙胺(564mg,776 $\mu$ l,5.57mmol)。将溶液在室温搅拌21小时。将溶剂在真空中除去。将粗制产物通过使用庚烷/EtOAc梯度作为洗脱剂的硅胶色谱纯化从而提供标题化合物(328mg,48%),为白色固体。MS(m/e):366.4(M)<sup>+</sup>,368.4(M+2)<sup>+</sup>

[0205] 步骤2:1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-4-乙基-2-萘甲酰胺

[0206] 向磷酸三钾(291mg,1.37mmol)在水(0.90ml)中的溶液加入4-溴-1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺(228mg,623 $\mu$ mol)、二噁烷(2.25ml)、三氟(乙基)硼酸钾(128mg,953 $\mu$ mol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(28.5mg,31.1 $\mu$ mol)和三环己基膦(17.5mg,62.3 $\mu$ mol)。将混合物在微波照射下在140℃搅拌30分钟,两次。加入更多的三氟(乙基)硼酸钾(41.7mg,311 $\mu$ mol)并将混合物在160℃在微波照射下搅拌30分钟,然后用水和乙酸乙酯稀释。将水层用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将粗制产物通过在Isolute<sup>®</sup> Flash-NH<sub>2</sub>硅胶(来自Separtis)上使用庚烷/EtOAc梯度的色谱纯化从而获得标题化合物(96mg,49%),为灰白色固体。

[0207] MS(m/e):314.4(M+H)<sup>+</sup>。[0208] 步骤3:1-氟-4-甲酰基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺

[0209] 向1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-4-乙基-2-萘甲酰胺(20mg,63.8 $\mu$ mol)和在H<sub>2</sub>O中的氯化钨(III)0.035M(63.8 $\mu$ l,2.23 $\mu$ mol)在MeCN(500 $\mu$ l)和水(83.3 $\mu$ l)中的溶液逐份加入偏高碘酸钠(27.3mg,128 $\mu$ mol)。将混合物在室温搅拌1小时40分钟。将混合物用Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>饱和溶液猝灭并将两层分离。将水层用EtOAc萃取三次。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将粗制产物通过使用庚烷/EtOAc梯度作为洗脱剂的硅胶色谱纯化从而获得标题化合物(11mg,56%),为白色固体。

[0210] MS(m/e):316.4(M+H)<sup>+</sup>。[0211] 步骤4:4-((4-氰基-4-(吡啶-2-基)吡啶-1-基)甲基)-1-氟-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺

[0212] 向1-氟-4-甲酰基-N-((1S,2S)-2-羟基环己基)-2-萘甲酰胺(40.5mg,128 $\mu$ mol)和4-(吡啶-2-基)吡啶-4-甲腈(CAS 767263-33-2;24.0mg,128 $\mu$ mol)在1,2-二氯乙烷(1ml)中的溶液加入三乙酰氧基硼氢化钠(38.1mg,180 $\mu$ mol)和乙酸(7.71mg,7.35 $\mu$ l,128 $\mu$ mol)。将混合物在室温在氮气氛下搅拌19小时,然后用1N NaOH溶液猝灭并加入二氯甲烷。将两层分离并将水层用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将粗制产物

通过使用庚烷/EtOAc梯度作为洗脱剂的硅胶色谱纯化从而提供标题化合物(32mg,52%),为白色固体。MS(m/e):487.4(M+H)<sup>+</sup>。