



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114364684 A

(43) 申请公布日 2022. 04. 15

(21) 申请号 202080063290.8

(22) 申请日 2020.09.22

(30) 优先权数据

19199122.3 2019.09.24 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.03.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/076346 2020.09.22

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2021/058444 EN 2021.04.01

(71) 申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 约尔格·本兹 罗卡·戈比

尤伟·格雷瑟

佰努瓦·霍恩斯普格

卡斯滕·卡罗尔 贝恩德·库恩

赖纳·E·马丁 菲奥·奥哈拉

贝恩德·皮尔曼 汉斯·里斯特

马丁·里特尔

(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 陈平 柳春琦

(51) Int.Cl.

C07D 498/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

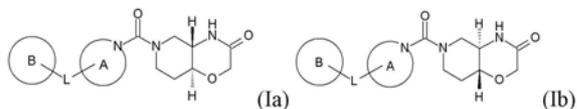
权利要求书5页 说明书42页

(54) 发明名称

杂环化合物

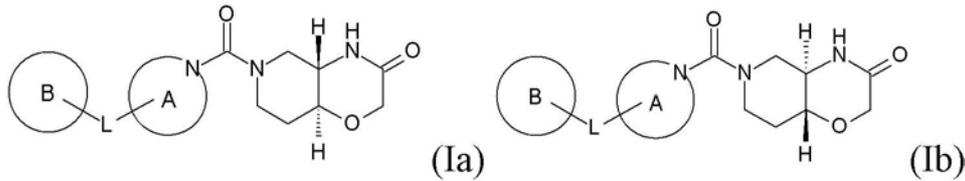
(57) 摘要

本发明提供具有通式 (Ia) 和 (Ib) 的新型杂环化合物，



其中A、B和L如本文所述；包括所述化合物的组合物；生产所述化合物的方法；以及使用所述化合物的方法。

1. 一种式 (Ia) 或 (Ib) 化合物



或其药用盐,

其中:

A为被 R^A 取代的3元至14元杂环;

B为被 R^1 、 R^2 和 R^3 取代的 C_6 - C_{14} -芳基或5元至14元杂芳基;

L选自共价键、 $-C\equiv C-$ 、 $-CHR^L-$ 、 $-CH^2CHR^L-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 和 $-CH_2O-$;并且

R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1 - C_6 -烷基磺酰基、 R^bR^cN 、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷氧基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、 C_3 - C_{10} -环烷基、3元至14元杂环基、5元至14元杂芳基、 C_6 - C_{14} -芳氧基、 C_3 - C_{10} -环烷氧基、3元至14元杂环氧基和5元至14元杂芳氧基,其中所述 C_3 - C_{10} -环烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、3元至14元杂环基、5元至14元杂芳基、 C_6 - C_{14} -芳氧基、 C_3 - C_{10} -环烷氧基、3元至14元杂环氧基和5元至14元杂芳氧基任选地被独立地选自卤素、 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、卤代- C_1 - C_6 -烷氧基和氨基甲酰基的一个或多个取代基取代;

R^A 选自氢和 C_1 - C_6 -烷基;

R^b 和 R^c 独立地选自氢、 C_1 - C_6 -烷基和 C_6 - C_{14} -芳基;并且

R^L 选自氢、 C_1 - C_6 -烷基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、烷氧基- C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、 C_6 - C_{14} -芳基和卤代- C_6 - C_{14} -芳基。

2. 根据权利要求1所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐,其中所述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物并非选自:

(4aS, 8aS) -6-[4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]哌啶-1-羰基]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮;

(4aR, 8aR) -6-[4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]哌啶-1-羰基]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮;和

外消旋-(4aS, 8aS) -6-[4-(2-甲基烯丙基)哌啶-1-羰基]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮(CAS 1941372-36-6)。

3. 根据权利要求1或2所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐,其中A为氮杂环丁烷或7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基并且 R^A 为氢。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐,其中B为被 R^1 、 R^2 和 R^3 取代的苯基。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐,其中:

L选自共价键、 $-CHR^L-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 和 $-CH_2O-$;并且

R^L 为氢或卤代- C_6 - C_{14} -芳基。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐,其中L选自共价键、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 和 $-CH_2O-$ 。

7. 根据权利要求1至4中任一项所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐,其中L为共价

键或-0-。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中 R^1 选自卤素、 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷氧基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、 C_6 - C_{14} -芳氧基、 C_6 - C_{14} -芳基和 C_3 - C_{10} -环烷基, 其中所述 C_3 - C_{10} -环烷基、 C_6 - C_{14} -芳氧基和 C_6 - C_{14} -芳基被独立地选自卤素和卤代- C_1 - C_6 -烷基的1-2个取代基取代。

9. 根据权利要求1至7中任一项所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中 R^1 选自 C_6 - C_{14} -芳氧基、卤代- C_1 - C_6 -烷基以及被卤代- C_1 - C_6 -烷基取代的 C_3 - C_{10} -环烷基。

10. 根据权利要求1至7中任一项所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中 R^1 选自苯氧基、 CF_3 和(三氟甲基)环丙基。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中 R^2 选自氢和卤素。

12. 根据权利要求1至10中任一项所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中 R^2 为氢或氟。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中 R^3 为氢。

14. 根据权利要求1或2所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中:

A为3元至14元杂环;

B为被 R^1 和 R^2 取代的 C_6 - C_{14} -芳基;

L选自共价键、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CHR^L-$ 、 $-O-$ 和 $-CH_2O-$;

R^L 为氢或卤代- C_6 - C_{14} -芳基;

R^1 选自卤素、 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷氧基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、 C_6 - C_{14} -芳氧基、 C_6 - C_{14} -芳基和 C_3 - C_{10} -环烷基, 其中所述 C_3 - C_{10} -环烷基、 C_6 - C_{14} -芳氧基和 C_6 - C_{14} -芳基被独立地选自卤素和卤代- C_1 - C_6 -烷基的1-2个取代基取代; 并且

R^2 选自氢和卤素。

15. 根据权利要求1所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中:

A为3元至14元杂环;

B为被 R^1 和 R^2 取代的 C_6 - C_{14} -芳基;

L为共价键或-0-;

R^1 选自 C_6 - C_{14} -芳氧基、卤代- C_1 - C_6 -烷基以及被卤代- C_1 - C_6 -烷基取代的 C_3 - C_{10} -环烷基; 并且

R^2 为氢或卤素。

16. 根据权利要求1所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中:

A为氮杂环丁烷或7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基;

B为被 R^1 和 R^2 取代的苯基;

L选自共价键、 $-CH_2-$ 或-0-;

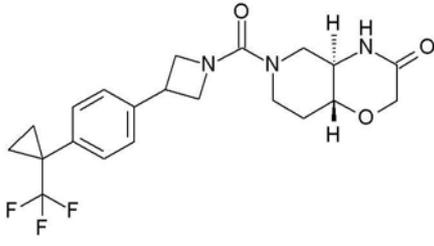
R^1 选自苯氧基、 CF_3 和(三氟甲基)环丙基; 并且

R^2 为氢或氟。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其选自表1中所公开的化合物。

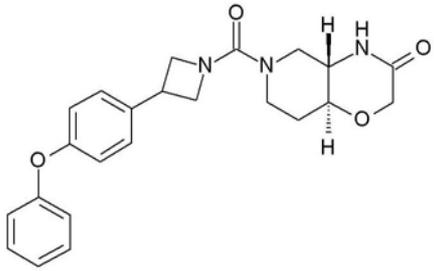
18. 根据权利要求1至16中任一项所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其选自:

(4aR,8aR) -6-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮



;

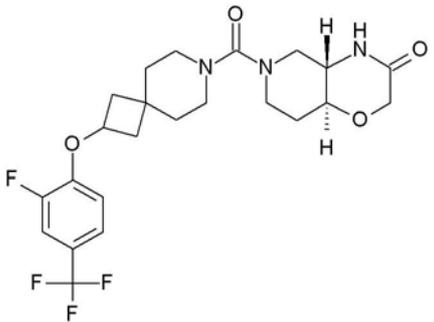
(4aS,8aS) -6-(3-(4-苯氧基苯基)氮杂环丁烷-1-羰基)六氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮



知

;

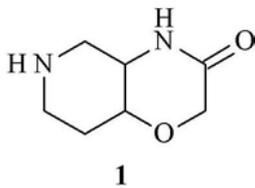
(-)-或(+)-反式-6-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮



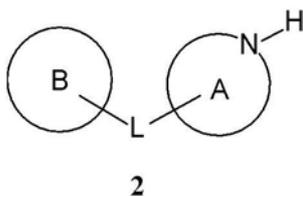
。

19. 一种生产根据权利要求1至18中任一项所述的式(Ia)或(Ib)化合物或其药用盐的方法,所述方法包括:

使第一胺4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮(1)



与式2的第二胺,其中A、L和B如权利要求1至18中任一项所定义,



在碱和脲形成剂存在下反应,

以形成所述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物。

20. 根据权利要求1至18中任一项所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐,其根据权利要求19所述的方法进行生产。

21. 根据权利要求1至18和权利要求20中任一项所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐,其用作治疗活性物质。

22. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至18和权利要求20中任一项所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐以及治疗惰性载体。

23. 根据权利要求1至18和权利要求20中任一项所述的式 (I) 化合物或其药用盐或根据权利要求22所述的药物组合物用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和/或炎症性肠病的用途。

24. 根据权利要求1至18和权利要求20中任一项所述的式 (I) 化合物或其药用盐或根据权利要求22所述的药物组合物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛的用途。

25. 根据权利要求1至18和权利要求20中任一项所述的式 (I) 化合物或其药用盐或根据权利要求22所述的药物组合物,其用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和/或炎症性肠病。

26. 根据权利要求1至18和权利要求20中任一项所述的式 (I) 化合物或其药用盐或根据权利要求22所述的药物组合物,其用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛。

27. 根据权利要求1至18和权利要求20中任一项所述的式 (I) 化合物或其药用盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和/或炎症性肠病。

28. 根据权利要求1至18和权利要求20中任一项所述的式 (I) 化合物或其药用盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛。

29. 一种用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和/或炎症性肠病的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用有效量的根据权利要求1至18和权利要求20中任一项所述的式 (I) 化合物或其药用盐、或根据权利要求22所述的药物组合物。

30. 一种用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛的方法,所述方法包括向所

述哺乳动物施用有效量的根据权利要求1至18和权利要求20中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐、或根据权利要求22所述的药物组合物。

31. 如前所述的本发明。

杂环化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及可用于哺乳动物的治疗或预防的有机化合物,并且具体地涉及用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍、多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、炎症性肠病、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛的单酰基甘油脂肪酶(MAGL)抑制剂。

背景技术

[0002] 内源性大麻素(EC)是通过与大麻素受体(CBR)、CB1和CB2相互作用而发挥其生物作用的脂质信号。它们调控多种生理过程,包括神经炎症、神经退行性疾病和组织再生(Iannotti,F.A.等人,Progress in lipid research 2016,62,107-28)。在大脑中,主要的内源性大麻素2-花生四烯酰甘油(2-AG)由双酰基甘油脂肪酶(DAGL)产生,并由单酰基甘油脂肪酶(MAGL)水解。MAGL可水解85%的2-AG;剩余15%被ABHD6和ABDH12水解(Nomura,D.K.等人,Science 2011,334,809)。MAGL在整个大脑和大多数脑细胞类型(包括神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞和小神经胶质细胞)中表达(Chanda,P.K.等人,Molecular pharmacology 2010,78,996;Viader,A.等人,Cell reports 2015,12,798)。2-AG水解形成花生四烯酸(AA),即前列腺素(PG)和白三烯(LT)的前体。炎症组织中的AA氧化代谢增加。炎症过程涉及花生四烯酸氧化的两个主要酶反应途径,即产生PG的环氧化酶和产生LT的5-脂氧合酶。在炎症过程中形成的各种环氧化酶产物中,PGE2是最重要的产物之一。已在炎症部位(例如在神经退行性疾病患者的脑脊液中)检测到这些产物,并且认为其助长了炎症反应和疾病进展。缺乏MAGL(Mg11-/-)的小鼠的神经系统中的2-AG水解酶活性显著降低,而2-AG水平升高,而其他含花生四烯酸的磷酸脂和中性脂类(包括花生四烯酸乙醇胺(anandamide,AEA)以及其他游离脂肪酸)保持不变。相反,衍生自AA和AA衍生的前列腺素和其他类花生酸(包括前列腺素E2(PGE2)、D2(PGD2)、F2(PGF2)和血栓素B2(TXB2))的水平则大大降低。磷脂酶A₂(PLA₂)已被视为AA的主要来源,但cPLA₂缺陷型小鼠的大脑中AA水平不变,从而增强了大脑中的MAGL对AA产生和脑炎症过程的调控的关键作用。

[0003] 神经炎症是脑部疾病的常见病理变化特征,这些疾病包括但不限于神经退行性疾病(例如,多发性硬化、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫和精神障碍诸如焦虑症和偏头痛)。在大脑中,类花生酸和前列腺素的产生控制神经炎症过程。促炎剂脂多糖(LPS)导致脑部类花生酸产生稳定的时间依赖性增高,该现象在Mg11-/-小鼠中明显减弱。LPS治疗还引起促炎性细胞因子(包括白介素-1-a(IL-1-a)、IL-1b、IL-6)和肿瘤坏死因子-a(TNF-a)(在Mg11-/-小鼠中被抑制)普遍升高。

[0004] 神经炎症的特征在于中枢神经系统的先天免疫细胞、小胶质细胞以及星形胶质细胞的活化。据报道,抗炎药在临床前模型中可抑制神经胶质细胞的活化以及疾病(包括阿尔茨海默氏病和多发性硬化症)的进展(Lleo,A.,Cell Mol Life Sci.2007,64,1403)。重要

的是,MAGL活性的遗传和/或药理破坏也阻断LPS诱导的大脑中小胶质细胞的活化(Nomura, D.K.等人,Science 2011,334,809)。

[0005] 此外,在多种神经退行性疾病(包括但不限于阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和多发性硬化症)的动物模型中,经证明MAGL活性的遗传和/或药理破坏具有保护作用。例如,不可逆的MAGL抑制剂已广泛应用于神经炎症和神经退行性疾病的临床前模型中(Long, J.Z.等人,Nature chemical biology 2009,5,37)。全身注射此类抑制剂可重现大脑中的Mg11-/-小鼠表型,包括2-AG水平增高、AA水平下降及相关的类花生酸生成,并且防止LPS诱导神经炎症后发生细胞因子生成和小胶质细胞活化(Nomura, D.K.等人,Science 2011,334,809),完全确认MAGL是一种药物靶点。

[0006] 随着MAGL活性发生遗传和/或药理破坏,大脑中MAGL天然底物2-AG的内源性水平增高。据报道,2-AG对疼痛表现出有益的作用,例如对小鼠具有镇痛作用(Ignatowska-Jankowska, B.等人,J.Pharmacol.Exp.Ther.2015,353,424),并且对精神障碍(例如慢性应激模型中的抑郁症)也具有有益的作用(Zhong, P.等人,Neuropsychopharmacology 2014, 39,1763)。

[0007] 此外,少突胶质细胞(OL)、中枢神经系统的髓鞘细胞及其前体(OPC)在其膜上表达大麻素受体2(CB2)。2-AG是CB1和CB2受体的内源性配体。据报道,大麻素和MAGL的药理抑制作用均减弱了OL和OPC的兴奋性中毒发作弱点,因此可能具有神经保护作用(Bernal-Chico, A.等人,Glia 2015,63,163)。此外,MAGL的药理抑制提高了小鼠脑部中髓鞘OL的数量,表明MAGL抑制作用可促进体内髓鞘OL中OPC的分化(Alpar, A.等人,Nature communications 2014,5,4421)。在进行性多发性硬化症的小鼠模型中,经证明MAGL的抑制作用还可促进髓鞘再生和机能恢复(Feliu, A.等人,Journal of Neuroscience 2017,37, 8385)。

[0008] 此外,近年来,代谢尤其是脂质代谢在癌症研究中受到高度重视。研究人员认为,从头合成脂肪酸在肿瘤发展中具有重要作用。许多研究表明,内源性大麻素具有抗肿瘤作用,包括抗增殖、诱导细胞凋亡和抗转移作用。MAGL作为脂质代谢和内源性大麻素系统中重要的分解酶,并且作为基因表达特征的组成部分,影响肿瘤发生(包括在胶质母细胞瘤中)的不同方面(Qin, H.等人,Cell Biochem.Biophys.2014,70,33;Nomura DK等人,Cell 2009,140(1),49-61;Nomura DK等人,Chem.Biol.2011,18(7),846-856;Jinlong Yin等人,Nature Communications 2020,11,2978)。

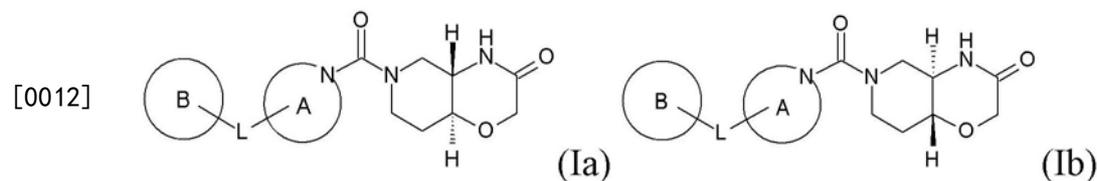
[0009] 内源性大麻素系统还参与许多胃肠道生理和生理病理作用(Marquez L.等人,PLoS One 2009,4(9),e6893)。所有这些作用主要由大麻素受体(CBR)CB1和CB2驱动。CB1受体存在于动物和健康人体的整个GI道中,尤其是在肠神经系统(ENS)和上皮衬里以及结肠壁中血管的平滑肌细胞中(Wright K.等人,Gastroenterology 2005,129(2),437-453;Duncan, M.等人,Aliment Pharmacol Ther 2005,22(8),667-683)。CB1的活化产生止吐、蠕动抑制和抗炎效应,并且有助于调控疼痛(Perisetti, A.等人,Ann Gastroenterol 2020, 33(2),134-144)。CB2受体在免疫细胞(诸如浆细胞和巨噬细胞)以及GI道的固有层中表达(Wright K.等人,Gastroenterology 2005,129(2),437-453),并且主要在与炎症性肠病(IBD)相关的人体结肠组织的上皮上表达。CB2的活化通过减少促炎细胞因子来发挥抗炎效应。UC患者结肠组织中的MAGL表达增高(Marquez L.等人,PLoS One 2009,4(9),e6893),并

且IBD患者血浆中的2-AG水平增高(Grill,M.等人,Sci Rep 2019,9(1),2358)。多项动物研究证明了MAGL抑制剂在IBD对症治疗中的潜力。MAGL抑制通过CB1/CB2 MoA预防TNBS诱导的小鼠结肠炎并且减少局部循环炎症标志物(Marquez L.等人,PLoS One 2009,4(9),e6893)。此外,MAGL抑制通过CB1驱动 MoA改善肠壁完整性和肠道通透性(Wang,J.等人,Biochem Biophys Res Commun 2020,525(4),962-967)。

[0010] 总之,抑制MAGL的作用和/或活化是一种治疗或预防神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍、炎症性肠病、腹痛以及与肠易激综合征相关的腹痛的有前景的全新治疗策略。此外,抑制MAGL的作用和/或活化是提供神经保护和髓鞘再生的有前景的全新治疗策略。因此,对新型MAGL抑制剂存在未得到满足的迫切的医疗需求。

发明内容

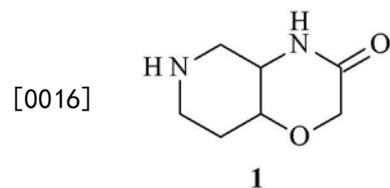
[0011] 在第一方面,本发明提供了具有通式(Ia)和(Ib)的新型杂环化合物



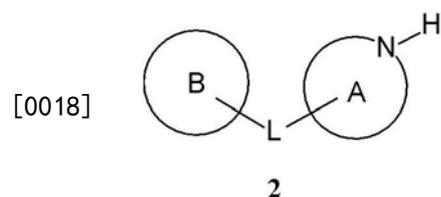
[0013] 或其药用盐,其中A、B和L如本文所述。

[0014] 在另一方面,本发明提供了一种生产如本文所述的式(Ia)或(Ib)脲化合物的方法,该方法包含:

[0015] 使第一胺4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮(1)



[0017] 与式2的第二胺,其中A、L和B如本文所述,



[0019] 在碱和脲形成剂存在下反应,

[0020] 以形成所述式(Ia)或(Ib)化合物。

[0021] 在另一方面,本发明提供了一种如本文所述的式(Ia)或(Ib)化合物,该化合物根据本文所述的方法进行生产。

[0022] 在另一方面,本发明提供了一种如本文所述的式(Ia)或(Ib)化合物,该化合物用作治疗活性物质。

[0023] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述式(Ia)或(Ib)化合物和治疗惰性载体。

[0024] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的式(Ia)或(Ib)化合物或本文所述的药物

组合物用于抑制哺乳动物的单酰基甘油脂肪酶 (MAGL) 的用途。

[0025] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的式 (I) 化合物或本文所述的药物组合物用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和/或炎症性肠病的用途。

[0026] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的式 (I) 化合物或本文所述的药物组合物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛的用途。

具体实施方式

[0027] 定义

[0028] 结合本发明的特定方面、实施方案或实施例描述的特征、整数、特性、化合物、化学部分或基团应理解为适用于本文所述的任何其他方面、实施方案或实施例,除非与其不相容。本说明书(包括任何所附权利要求、摘要和附图)中所公开的所有特征和/或由此公开的任何方法或过程的所有步骤可以任何组合进行组合,除了这些特征和/或步骤中的至少一些互相排斥的组合之外。本发明不限于任何前述实施例的细节。本发明扩展到本说明书(包括任何所附权利要求、摘要和附图)中所公开的特征的任何新颖特征或任何新颖组合,或者扩展到由此公开的任何方法或过程的步骤的任何新颖步骤或任何新颖组合。

[0029] 术语“烷基”是指含有1至12个碳原子的单价或多价(例如,单价或二价)直链或支链饱和烃基。在一些优选实施例中,烷基基团含有1至6个碳原子(“C₁₋₆-烷基”),例如1、2、3、4、5或6个碳原子。在其他实施例中,烷基基团含有1至3个碳原子,例如1、2或3个碳原子。烷基的一些非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、2-丙基(异丙基)、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和2,2-二甲基丙基。烷基的特别优选但非限制性的实例为甲基和叔丁基。

[0030] 术语“烷氧基”是指经由氧原子附接到母体分子部分上的如前所定义的烷基基团。除非另外指明,否则烷氧基基团含有1至12个碳原子。在一些优选实施例中,烷氧基基团含有1至6个碳原子(“C₁₋₆-烷氧基”)。在其他实施例中,烷氧基基团含有1至4个碳原子。在其他实施例中,烷氧基基团含有1至3个碳原子。烷氧基基团的一些非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。烷氧基的特别优选但非限制性实例是甲氧基。

[0031] 术语“卤素”或“卤代”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。优选地,术语“卤素”或“卤代”是指氟(F)、氯(Cl)或溴(Br)。“卤素”或“卤代”的特别优选但非限制性实例是氟(F)和氯(Cl)。

[0032] 术语“氰基”是指-CN(丁腈)基团。

[0033] 术语“羟基”是指-OH基团。

[0034] 术语“烷基磺酰基”是指通过SO₂基团连接至母体分子部分的如前文所定义的烷基基团。

[0035] 术语“氨基甲酰基”是指基团H₂N-C(O)-。

[0036] 术语“羟基烷基”是指其中烷基基团的至少一个氢原子已被羟基基团代替的烷基

基团。优选地，“羟基烷基”是指其中烷基基团的1、2或3个氢原子(最优选1个氢原子)已被羟基基团代替的烷基基团。羟基烷基的优选但非限制性的实例为羟基甲基和羟基乙基(例如, 2-羟基乙基)。羟基烷基的一个特别优选但非限制性的实例为2-羟基乙基。

[0037] 术语“烷氧基烷基”是指一种烷基基团,其中该烷基基团的至少一个氢原子已被烷氧基基团替换。优选地,“烷氧基烷基”是指一种烷基基团,其中该烷基基团的1、2或3个氢原子并且最优选地1个氢原子已被烷氧基基团取代。烷氧基烷基的一个优选但非限制性的实例为2-甲氧基乙基。

[0038] 如本文所用,术语“环烷基”是指具有3至10个环碳原子的饱和或部分不饱和的单环或双环烃基(“C₃-C₁₀-环烷基”)。在一些优选实施例中,环烷基基团为具有3至8个环碳原子的饱和单环烃基。“双环环烷基”是指由具有两个共同碳原子的两个饱和碳环组成的环烷基部分(即分离两个环的桥是单键或一个或两个环原子的链)以及螺环部分(即两个环经由一个共同环原子连接)。优选地,环烷基基团是3至6个环碳原子(例如,3、4、5或6个碳原子)的饱和单环烃基团。环烷基的一些非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0039] 术语“杂环基”和“杂环烷基”在本文中可互换使用,是指具有3至14个环原子、优选4至7个环原子的饱和或部分不饱和的单环或双环、优选单环体系,其中所述环原子中的1、2或3个为选自N、O和S的杂原子,其余环原子为碳。优选地,所述环原子中的1至2个选自N和O,其余环原子是碳。更优选地,所述环原子中的一者为N,其余环原子为碳。“双环杂环基”是指由具有两个共同环原子的两个环组成的杂环部分(即分离两个环的桥是单键或一个或两个环原子的链)以及螺环部分(即两个环经由一个共同环原子连接)。杂环基基团的一些非限制性实例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基和2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯基。杂环基的优选但非限制性的实例包括氮杂环丁烷-1-基、2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基、2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-基和7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基。杂环基的一个特别优选但非限制性的实例包括氮杂环丁烷-1-基。

[0040] 术语“芳基”是指单环、双环或三环碳环体系,其总共具有6至14个环成员,优选地具有6至12个环成员,并且更优选地具有6至10个环成员,并且其中该体系中的至少一个环为芳香环。芳基的一些非限制性实例包括苯基和9H-茛基(例如,9H-茛-9-基)。芳基的特别优选但非限制性实例是苯基。

[0041] 术语“杂芳基”是指单价或多价单环或双环(优选单环)环体系,其总共具有5至14个环成员,优选地具有5至12个环成员,并且更优选地具有5至10个环成员,其中该体系中的至少一个环为芳香环,并且该体系中的至少一个环含有一个或多个杂原子。优选地,“杂芳基”是指包含1、2、3或4个独立地选自O、S和N的杂原子的5至10元杂芳基。最优选地,“杂芳基”是指包含1至2个独立地选自O和N的杂原子的5至10元杂芳基。杂芳基的一些非限制性实例包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡啶-1-基、1H-吡啶-2-基、1H-吡啶-3-基、1H-吡啶-4-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、1H-吡啶-7-基、1,2-苯并噁唑-3-基、1,2-苯并噁唑-4-基、1,2-苯并噁唑-5-基、1,2-苯并噁唑-6-基、1,2-苯并噁唑-7-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1H-吡唑-6-基、1H-吡唑-7-基、吡唑-1-基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、咪唑-1-基、1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、1H-咪唑-5-基、噁唑-2-

基、噁唑-4-基和噁唑-5-基。杂芳基的特别优选但非限制性的实例为吡啶基,特别是3-吡啶基和噁唑基,特别是噁唑-2-基。

[0042] 术语“卤代烷基”是指其中烷基基团的至少一个氢原子已被卤素原子、优选氟代替的烷基基团。优选地,“卤代烷基”是指其中烷基基团的1、2或3个氢原子已被卤素原子、最优选氟代替的烷基基团。卤代烷基的特别优选但非限制性的实例为三氟甲基(CF₃)和三氟乙基(例如,2,2,2-三氟乙基)。

[0043] 术语“卤代烷氧基”是指其中烷氧基基团的至少一个氢原子已被卤素原子、优选氟代替的烷氧基基团。优选地,“卤代烷氧基”是指其中烷氧基基团的1、2或3个氢原子已被卤素原子、最优选氟代替的烷氧基基团。卤代烷氧基的一个特别优选但非限制性的实例为三氟甲氧基(-OCF₃)。

[0044] 术语“卤代芳基”是指一种芳基基团,其中该芳基基团的至少一个氢原子已被卤素原子(优选氟或氯)替换。优选地,“卤代芳基”是指一种芳基基团,其中该芳基基团的1、2或3个氢原子已被卤素原子(最优选氟)替换。卤代芳基的一个特别优选但非限制性的实例为4-氟苯基。

[0045] 术语“芳氧基”是指通过氧原子连接至母体分子部分的如前文所定义的芳基基团。芳氧基的一个优选但非限制性的实例为苯氧基。

[0046] 术语“环烷氧基”是指通过氧原子连接至母体分子部分的如前文所定义的环烷基基团。环烷氧基的一个优选但非限制性的实例为环丙氧基。

[0047] 术语“杂芳氧基”是指通过氧原子连接至母体分子部分的如前文所定义的杂芳基基团。杂芳氧基的一个优选但非限制性的实例为吡啶氧基(例如,2-吡啶氧基)。

[0048] 术语“杂环氧基”是指通过氧原子连接至母体分子部分的如前文所定义的杂环基基团。杂环氧基的一个优选但非限制性的实例为吡咯烷基氧基(例如,吡咯烷-3-基-氧基)。

[0049] 术语“药用盐”是指保留游离碱或游离酸的生物效果和性质的那些盐,这些盐在生物学或其他方面不是不合需要的。这些盐用无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等(特别是盐酸)和有机酸诸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲基磺酸、乙基磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰基半胱氨酸等形成。另外,这些盐可通过向游离酸中添加无机碱或有机碱来制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下各项的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺和碱性离子交换树脂(诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚亚胺树脂等)。式(Ia)或(Ib)化合物的特定药用盐为盐酸盐。

[0050] 如本文所用,术语“保护基”(PG)表示选择性封闭多功能化合物中的反应位点以便在合成化学中通常与之相关的另一未保护的反应位点上选择性发生化学反应的基团。保护基可在适当的点被去除。示例性保护基为氨基保护基、羧基保护基或羟基保护基。特定保护基为叔丁氧基羰基(Boc)、苄氧基羰基(Cbz)、苄基甲氧基羰基(Fmoc)和苄基(Bn)。另一些特定保护基为叔丁氧基羰基(Boc)和苄基甲氧基羰基(Fmoc)。更特定的保护基为叔丁氧基羰基(Boc)。示例性保护基及其在有机合成中的应用描述于例如以下文献中:T.W.Greene和P.G.M.Wutts,Protective Groups in Organic Chemistry,第5版,2014,John Wiley& Sons,New York。

[0051] 如本文所用,术语“脲形成剂”是指能够使得第一胺转化为物质的化合物,该物质可与第二胺反应,从而形成脲类衍生物。脲形成剂的非限制性实例包括双(三氯甲基)碳酸盐、光气、氯甲酸三氯甲酯、(4-硝基苯基)碳酸盐和1,1'-羰基二咪唑。脲形成剂如Sartori, G.等人(Green Chemistry 2000,2,140)所述,该文献以引用方式并入本文。

[0052] 式(Ia)或(Ib)化合物可以含有若干不对称中心,并且可以以光学纯对映体、对映体的混合物(例如外消旋体)、光学纯非对映体、非对映体的混合物、非对映外消旋体或非对映外消旋体的混合物存在。

[0053] 根据Cahn-Ingold-Prelog惯例,不对称碳原子可以是“R”或“S”构型。

[0054] 缩写“MAGL”是指单酰基甘油脂肪酶。术语“MAGL”和“单酰基甘油脂肪酶”在本文中可互换使用。

[0055] 如本文所用的术语“治疗”包括:(1)抑制疾病的至少一种临床或亚临床症状的状态、病症或病情(例如,在维持治疗的情况下,阻止、减轻或延迟疾病的发展或其复发);和/或(2)缓解病情(即,使疾病的状态、病症或病情或者至少一种其临床或亚临床症状消退)。对待治疗患者的益处是显著的或者至少是患者或医师可察觉的。然而,应当理解,应当向患者施用药物以治疗疾病时,结果可能并不总是有效的治疗。

[0056] 如本文所用的术语“防治”包括:预防或延迟状态、病症或病情的临床症状的出现,该状态、病症或病情在可能患有或易患该状态、病症或病情但尚未经历或显示该状态、病症或病情的临床或亚临床症状的哺乳动物中、尤其是在人类中发展。

[0057] 如本文所用,术语“神经炎症”涉及神经组织的急性和慢性炎症,该神经组织为神经系统的两个部分的主要组织成分;中枢神经系统(CNS)的脑和脊髓以及周围神经系统(PNS)的分支周围神经。慢性神经炎症与神经退行性疾病诸如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和多发性硬化症相关联。急性神经炎症通常在中枢神经系统受伤后立即发生,例如,由创伤性脑损伤(TBI)引起。

[0058] 如本文所用,术语“创伤性脑损伤”(“TBI”,也称为“颅内损伤”)涉及因外部机械力诸如快速加速或减速、冲击、冲击波或弹丸穿透而造成的脑损伤。

[0059] 如本文所用,术语“神经退行性疾病”涉及与神经元的结构或功能的进行性丧失(包括神经元死亡)相关的疾病。神经退行性疾病的实例包括但不限于多发性硬化、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和肌萎缩性脊髓侧索硬化症。

[0060] 如本文所用,术语“精神障碍”(也称为精神病或精神疾病)涉及可能引起痛苦或生活能力差的行为或精神模式。此类特征可能是持续的、复发的或缓和的,也可能是单个事件。精神障碍的实例包括但不限于焦虑症和抑郁症。

[0061] 如本文所用,术语“疼痛”是指与实际或潜在的组织损伤相关联的不愉快的感觉和情感体验。疼痛的实例包括但不限于感受伤害性疼痛、慢性疼痛(包括特发性疼痛)、神经病性疼痛(包括化疗诱导的神经病变)、幻痛和精神性疼痛。疼痛的一个特定实例是神经病性疼痛,其由影响到涉及身体感觉的神经系统(即躯体感觉系统)的任何部分的损伤或疾病引起。在一个实施例中,“疼痛”是由于截肢或开胸手术引起的神经病性疼痛。在一个实施例中,“疼痛”是化疗诱导的神经病变。

[0062] 如本文所用,术语“神经毒性”是指神经系统的毒性。这种情况发生于暴露于天然或人造有毒物质(神经毒素)时,这些物质改变神经系统的正常活动,从而对神经组织造成

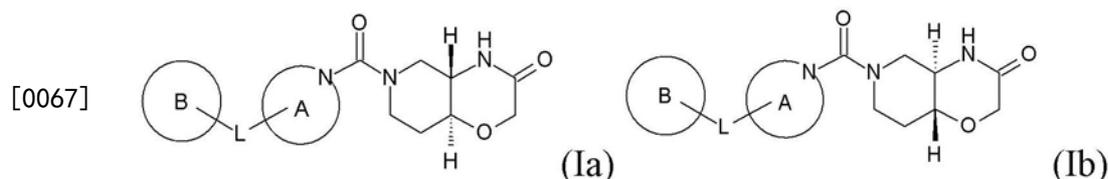
损伤。神经毒性的实例包括但不限于因暴露于化疗、放射治疗、药物治疗、药物滥用和器官移植中所用的物质以及暴露于重金属、某些食品和食品添加剂、农药、工业和/或清洁溶剂、化妆品和一些天然物质而引起的神经毒性。

[0063] 如本文所用,术语“癌症”是指特征在于因异常失控的细胞(此类细胞为“癌细胞”)的生长而导致赘生物或肿瘤存在的疾病。如本文所用,术语癌症明确地包括但不限于肝细胞癌、结肠癌变和卵巢癌。

[0064] 如本文所用的术语“哺乳动物”包括人类和非人类,并且包括但不限于人类、非人类灵长类动物、犬、猫、鼠、牛、马和猪。在特别优选的实施例中,术语“哺乳动物”是指人类。

[0065] 本发明的化合物

[0066] 在第一方面(A1),本发明提供了式(Ia)或(Ib)化合物



[0068] 或其药用盐,其中:

[0069] A为被 R^A 取代的3元至14元杂环;

[0070] B为被 R^1 、 R^2 和 R^3 取代的 C_6 - C_{14} -芳基或5元至14元杂芳基;

[0071] L选自共价键、 $-C\equiv C-$ 、 $-CHR^L-$ 、 $-CH_2CHR^L-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 和 $-CH_2O-$;并且

[0072] R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1 - C_6 -烷基磺酰基、 R^bR^cN 、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷氧基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、 C_3 - C_{10} -环烷基、3元至14元杂环基、5元至14元杂芳基、 C_6 - C_{14} -芳氧基、 C_3 - C_{10} -环烷氧基、3元至14元杂环氧基和5元至14元杂芳氧基,其中所述 C_3 - C_{10} -环烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、3元至14元杂环基、5元至14元杂芳基、 C_6 - C_{14} -芳氧基、 C_3 - C_{10} -环烷氧基、3元至14元杂环氧基和5元至14元杂芳氧基任选地被独立地选自卤素、 C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、卤代- C_1 - C_6 -烷氧基和氨基甲酰基的一个或多个取代基取代;

[0073] R^A 选自氢和 C_1 - C_6 -烷基;

[0074] R^b 和 R^c 独立地选自氢、 C_1 - C_6 -烷基和 C_6 - C_{14} -芳基;并且

[0075] R^L 选自氢、 C_1 - C_6 -烷基、羟基- C_1 - C_6 -烷基、烷氧基- C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、 C_6 - C_{14} -芳基和卤代- C_6 - C_{14} -芳基。

[0076] 本发明还提供了本发明的第一方面(A1)的以下列举的实施例(E):

[0077] E1. 根据A1所述的式(Ia)或(Ib)化合物或其药用盐,其中:

[0078] A为被 R^A 取代的3元至14元杂环;

[0079] B为被 R^1 、 R^2 和 R^3 取代的 C_6 - C_{14} -芳基或5元至14元杂芳基;

[0080] L选自共价键、 $-C\equiv C-$ 、 $-CHR^L-$ 、 $-CH_2CHR^L-$ 、 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 和 $-CH_2O-$;并且

[0081] R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自氢、卤素、氰基、 C_1 - C_6 -烷基磺酰基、 R^bR^cN 、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -烷氧基、卤代- C_1 - C_6 -烷基、卤代- C_1 - C_6 -烷氧基、 C_6 - C_{14} -芳基、 C_3 - C_{10} -环烷基、3元至14元杂环基、5元至14元杂芳基、 C_6 - C_{14} -芳氧基、 C_3 - C_{10} -环烷氧基、3元至14元杂环氧基和5元至14元杂芳氧基,其中所述 C_3 - C_{10} -环烷基、 C_6 - C_{14} -芳基、3元至14元杂环基、5元至14元杂芳基、 C_6 - C_{14} -芳氧基、 C_3 - C_{10} -环烷氧基、3元至14元杂环氧基和5元至14元杂芳氧基任选地被独立地选自

卤素、 C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、卤代- C_1-C_6 -烷氧基和氨基甲酰基的一个或多个取代基取代；

[0082] R^A 选自氢和 C_1-C_6 -烷基；

[0083] R^b 和 R^c 独立地选自氢、 C_1-C_6 -烷基和 C_6-C_{14} -芳基；并且

[0084] R^L 选自氢、 C_1-C_6 -烷基、羟基- C_1-C_6 -烷基、烷氧基- C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷基、 C_6-C_{14} -芳基和卤代- C_6-C_{14} -芳基。

[0085] E2. 根据A1或E1所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐，其中

[0086] A为3元至14元杂环；

[0087] B为被 R^1 、 R^2 和 R^3 取代的 C_6-C_{14} -芳基；

[0088] L选自共价键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 和 $-CH_2O-$ ；并且

[0089] R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、卤代- C_1-C_6 -烷基、卤代- C_1-C_6 -烷氧基、 C_6-C_{14} -芳氧基、 C_6-C_{14} -芳基和 C_3-C_{10} -环烷基，其中所述 C_3-C_{10} -环烷基和 C_6-C_{14} -芳基任选地被独立地选自卤素和卤代- C_1-C_6 -烷基的一个或多个取代基取代。

[0090] E3. 根据A1和E1至E2中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐，其中式 (Ia) 或 (Ib) 化合物并非选自：

[0091] (4aS,8aS)-6-[4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]哌啶-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮；

[0092] (4aR,8aR)-6-[4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]哌啶-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮；和

[0093] 外消旋-(4aS,8aS)-6-[4-(2-甲基烯丙基)哌啶-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮 (CAS 1941372-36-6)。

[0094] E4. 根据A1和E1至E3中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐，其中A为4-9元杂环，其中环原子中的1个、2个或3个为选自N、O和S的杂原子，其余环原子为碳。

[0095] E5. 根据A1和E1至E3中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐，其中A为4-9元杂环，其中环原子中的一个为氮，其余环原子为碳。

[0096] E6. 根据A1和E1至E3中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐，其中A为选自氮杂环丁烷-1-基、2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基、2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-基和7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基的4-9元杂环。

[0097] E7. 根据A1和E1至E3中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐，其中A为4-8元杂环，其中环原子中的1个、2个或3个为选自N、O和S的杂原子，其余环原子为碳。

[0098] E8. 根据A1和E1至E3中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐，其中A为4-8元杂环，其中环原子中的一个为氮，其余环原子为碳。

[0099] E9. 根据A1和E1至E3中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐，其中A为选自氮杂环丁烷-1-基、2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基和2,3,3a,4,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡咯-5-基的4-8元杂环。

[0100] E10. 根据A1和E1至E3中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐，其中A为氮杂环丁烷或7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基。

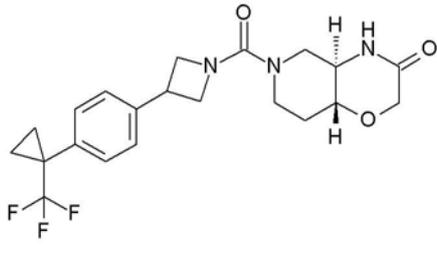
[0101] E11. 根据A1和E1至E3中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐，其中A为氮杂环丁烷。

- [0102] E12. 根据A1和E1至E11中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中R^A为氢。
- [0103] E13. 根据A1和E1至E12中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中B为被R¹、R²和R³取代的苯基。
- [0104] E14. 根据A1和E1至E13中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中:
- [0105] L选自共价键、-CHR^L-、-CH₂CH₂-、-O-、-OCH₂-和-CH₂O-; 并且
- [0106] R^L为氢或卤代-C₆-C₁₄-芳基。
- [0107] E15. 根据A1和E1至E13中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中L选自共价键、-O-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-OCH₂-和-CH₂O-。
- [0108] E16. 根据A1和E1至E13中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中L选自共价键、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-OCH₂-和-CH₂O-。
- [0109] E17. 根据A1和E1至E13中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中L选自共价键、-CH₂CH₂-和-CH₂O-。
- [0110] E18. 根据A1和E1至E13中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中L为共价键或-O-。
- [0111] E19. 根据A1和E1至E13中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中L为共价键。
- [0112] E20. 根据A1和E1至E19中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中R¹选自C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷氧基、C₆-C₁₄-芳氧基、C₆-C₁₄-芳基和C₃-C₁₀-环烷基, 其中所述C₃-C₁₀-环烷基和C₆-C₁₄-芳基被独立地选自卤素和卤代-C₁-C₆-烷基的1-2个取代基取代。
- [0113] E21. 根据A1和E1至E19中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中R¹选自卤素、C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷氧基、羟基-C₁-C₆-烷基、C₆-C₁₄-芳氧基、C₆-C₁₄-芳基和C₃-C₁₀-环烷基, 其中所述C₃-C₁₀-环烷基、C₆-C₁₄-芳氧基和C₆-C₁₄-芳基被独立地选自卤素和卤代-C₁-C₆-烷基的1-2个取代基取代。
- [0114] E22. 根据A1和E1至E19中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中R¹选自C₆-C₁₄-芳氧基以及被卤代-C₁-C₆-烷基取代的C₃-C₁₀-环烷基。
- [0115] E23. 根据A1和E1至E19中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中R¹选自C₆-C₁₄-芳氧基、卤代-C₁-C₆-烷基以及被卤代-C₁-C₆-烷基取代的C₃-C₁₀-环烷基。
- [0116] E24. 根据A1和E1至E19中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中R¹选自苯氧基和(三氟甲基)环丙基。
- [0117] E25. 根据A1和E1至E19中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中R¹选自苯氧基、CF₃和(三氟甲基)环丙基。
- [0118] E26. 根据A1和E1至E25中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中R²选自氢和卤素。
- [0119] E27. 根据A1和E1至E25中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中R²选自氢和氟。
- [0120] E28. 根据A1和E1至E25中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中R²为氢。

- [0121] E29. 根据A1和E1至E28中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中R³为氢。
- [0122] E30. 根据A1和E1至E29中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中:
- [0123] B为被R¹和R²取代的C₆-C₁₄-芳基;
- [0124] R¹选自C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷氧基、C₆-C₁₄-芳氧基、C₆-C₁₄-芳基和C₃-C₁₀-环烷基, 其中所述C₃-C₁₀-环烷基和C₆-C₁₄-芳基被独立地选自卤素和卤代-C₁-C₆-烷基的1-2个取代基取代; 并且
- [0125] R²选自氢和卤素。
- [0126] E31. 根据A1和E1至E29中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中:
- [0127] B为被R¹和R²取代的C₆-C₁₄-芳基;
- [0128] R¹选自卤素、C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷氧基、羟基-C₁-C₆-烷基、C₆-C₁₄-芳氧基、C₆-C₁₄-芳基和C₃-C₁₀-环烷基, 其中所述C₃-C₁₀-环烷基、C₆-C₁₄-芳氧基和C₆-C₁₄-芳基被独立地选自卤素和卤代-C₁-C₆-烷基的1-2个取代基取代; 并且
- [0129] R²选自氢和卤素。
- [0130] E32. 根据A1和E1至E29中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中:
- [0131] B为被R¹取代的C₆-C₁₄-芳基; 并且
- [0132] R¹选自C₆-C₁₄-芳氧基以及被卤代-C₁-C₆-烷基取代的C₃-C₁₀-环烷基。
- [0133] E33. 根据A1和E1至E29中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中:
- [0134] B为被R¹和R²取代的C₆-C₁₄-芳基;
- [0135] R¹选自C₆-C₁₄-芳氧基、卤代-C₁-C₆-烷基以及被卤代-C₁-C₆-烷基取代的C₃-C₁₀-环烷基; 并且
- [0136] R²选自氢和卤素。
- [0137] E34. 根据A1和E1至E29中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中:
- [0138] B为被R¹取代的苯基; 并且
- [0139] R¹选自苯氧基和(三氟甲基)环丙基。
- [0140] E35. 根据A1和E1至E29中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中:
- [0141] B为被R¹和R²取代的苯基;
- [0142] R¹选自苯氧基、CF₃和(三氟甲基)环丙基; 并且
- [0143] R²为氢或氟。
- [0144] E36. 根据A1和E1至E3中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中:
- [0145] A为3元至14元杂环;
- [0146] B为被R¹和R²取代的C₆-C₁₄-芳基;
- [0147] L选自共价键、-CH₂CH₂-、-CHR^L-、-O-和-CH₂O-;
- [0148] R^L为氢或卤代-C₆-C₁₄-芳基;
- [0149] R¹选自卤素、C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷氧基、羟基-C₁-C₆-烷基、C₆-C₁₄-芳氧基、C₆-C₁₄-芳基和C₃-C₁₀-环烷基, 其中所述C₃-C₁₀-环烷基、C₆-C₁₄-芳氧基和C₆-C₁₄-芳基被独立地选自卤素和卤代-C₁-C₆-烷基的1-2个取代基取代; 并且
- [0150] R²选自氢和卤素。
- [0151] E37. 根据A1和E1至E3中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐, 其中:

- [0152] A为3元至14元杂环；
- [0153] B为被R¹和R²取代的C₆-C₁₄-芳基；
- [0154] L选自共价键、-CH₂CH₂-和-CH₂O-；
- [0155] R¹选自C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷基、卤代-C₁-C₆-烷氧基、C₆-C₁₄-芳氧基、C₆-C₁₄-芳基和C₃-C₁₀-环烷基，其中所述C₃-C₁₀-环烷基和C₆-C₁₄-芳基被独立地选自卤素和卤代-C₁-C₆-烷基的1-2个取代基取代；并且
- [0156] R²选自氢和卤素。
- [0157] E38. 根据A1和E1至E3中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐，其中：
- [0158] A为3元至14元杂环；
- [0159] B为被R¹和R²取代的C₆-C₁₄-芳基；
- [0160] L为共价键或-O-；
- [0161] R¹选自C₆-C₁₄-芳氧基、卤代-C₁-C₆-烷基以及被卤代-C₁-C₆-烷基取代的C₃-C₁₀-环烷基；并且
- [0162] R²为氢或卤素。
- [0163] E39. 根据A1和E1至E3中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐，其中：
- [0164] A为3元至14元杂环；
- [0165] B为被R¹取代的C₆-C₁₄-芳基；
- [0166] L为共价键；并且
- [0167] R¹选自C₆-C₁₄-芳氧基以及被卤代-C₁-C₆-烷基取代的C₃-C₁₀-环烷基。
- [0168] E40. 根据A1和E1至E3中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐，其中：
- [0169] A为氮杂环丁烷或7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基；
- [0170] B为被R¹和R²取代的苯基；
- [0171] L选自共价键、-CH₂-或-O-；
- [0172] R¹选自苯氧基、CF₃和(三氟甲基)环丙基；并且
- [0173] R²为氢或氟。
- [0174] E41. 根据A1和E1至E3中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐，其中：
- [0175] A为氮杂环丁烷；
- [0176] B为被R¹取代的苯基；
- [0177] L为共价键；并且
- [0178] R¹选自苯氧基和(三氟甲基)环丙基。
- [0179] E42. 根据A1和E1至E41中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐，其选自表1中所公开的化合物。
- [0180] E43. 根据A1和E1至E41中任一者所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物或其药用盐，其选自：
- [0181] (4aR, 8aR) -6-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4, 4a, 5, 7, 8, 8a-六氢吡啶并[4, 3-b][1, 4]噁嗪-3-酮

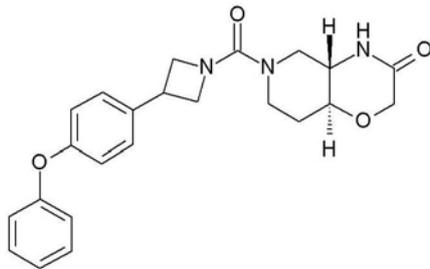
[0182]



;

[0183] (4a*S*,8a*S*)-6-(3-(4-苯氧基苯基)氮杂环丁烷-1-羰基)六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*][1,4]噁嗪-3(4*H*)-酮

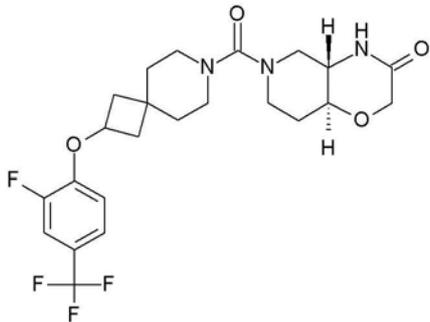
[0184]



; 和

[0185] (-)-或(+)-反式-6-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]-4,4*a*,5,7,8,8*a*-六氢吡啶并[4,3-*b*][1,4]噁嗪-3-酮

[0186]

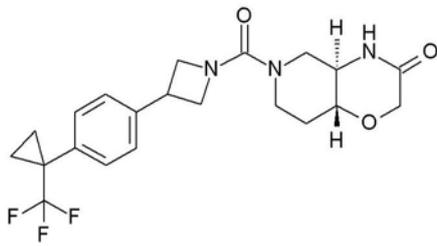


。

[0187] E44. 根据A1和E1至E41中任一者所述的式(Ia)或(Ib)化合物或其药用盐,其选自:

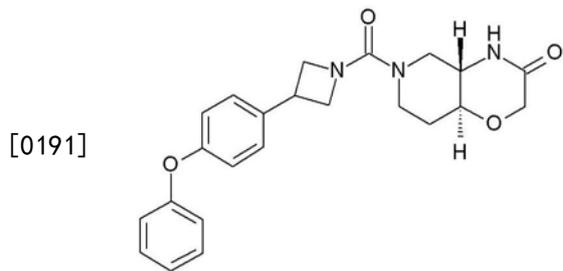
[0188] (4a*R*,8a*R*)-6-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4*a*,5,7,8,8*a*-六氢吡啶并[4,3-*b*][1,4]噁嗪-3-酮

[0189]



; 和

[0190] (4a*S*,8a*S*)-6-(3-(4-苯氧基苯基)氮杂环丁烷-1-羰基)六氢-2*H*-吡啶并[4,3-*b*][1,4]噁嗪-3(4*H*)-酮



[0192] 在一个特定实施例中,本发明提供了如本文所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的药用盐。在另一个特定实施例中,本发明提供了如本文所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物,其为游离碱。

[0193] 在一些实施例中,式 (Ia) 或 (Ib) 化合物通过其中一个或多个原子被具有不同原子质量或质量数的原子替换而被同位素标记。此类同位素标记(即,放射性标记)的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物被认为在本公开的范围。可以掺入式 (Ia) 或 (Ib) 化合物中的同位素的实例分别包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,诸如但不限于²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹³N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I和¹²⁵I。某些同位素标记的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物(例如,包含放射性同位素的那些)可用于药物和/或基体组织分布研究。放射性同位素氚(即³H)和碳-14(即¹⁴C)对此特别有用,因为它们容易掺入并且检测手段是现成的。例如,式 (Ia) 或 (Ib) 化合物可富含1%、2%、5%、10%、25%、50%、75%、90%、95%或99%的给定同位素。

[0194] 用较重的同位素诸如氘(即,²H)取代可以提供由于代谢稳定性更高(例如,体内半衰期增加或所需剂量减少)而带来的某些治疗优势。

[0195] 用正电子发射同位素(诸如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O和¹³N)取代可以用于检查底物受体占用的正电子发射断层扫描(PET)研究。同位素标记的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于如下所陈述的实施例中描述的那些过程使用适当的同位素标记的试剂代替之前使用的非标记的试剂来制备。

[0196] 生产方法

[0197] 本发明的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的制备可按照顺序或汇集成路线进行。本发明的合成如下总体方案所示。执行反应和纯化所得产物所需的技能对于本领域的技术人员是已知的。除非指明是相反情况,否则以下方法说明中所用的取代基和指数具有本文所提供的含义。

[0198] 如果起始物质、中间体或式 (Ia) 或 (Ib) 化合物之一含有一种或多种在一个或多个反应步骤的反应条件下不稳定或具有反应性的官能团,则可以在关键步骤之前应用本领域中众所周知的方法引入适当的保护基(如以下文献所述:T.W.Greene和P.G.M.Wutts,“Protective Groups in Organic Chemistry”,第5版,2014年,John Wiley&Sons,New York)。此类保护基可在合成的后期使用文献中所述的标准方法去除。

[0199] 如果起始物质或中间体含有立体异构中心,则可以获得呈非对映异构体或对映异构体的混合物形式的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物,其可以通过本领域中众所周知的方法(例如,手性HPLC、手性SFC或手性结晶)进行分离。外消旋化合物可例如通过非对映体盐分离为相应的对应体,其通过用光学纯的酸进行结晶,或通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特定色谱法分离对映体。同样可分离含有立体异构中心的起始物质和中间体,以提供非对映异构体/对映异构体富集的起始物质和中间体。在式 (Ia) 或 (Ib) 化合物的合成中使用此类非对

映异构体/对映异构体富集的起始物质和中间体通常导致相应的非对映异构体/对映异构体富集的式(Ia)或(Ib)化合物。

[0200] 本领域的技术人员将认识到,在式(Ia)或(Ib)化合物的合成中(如果不希望如此)将应用“正交保护基策略”,其允许每次裂解多个保护基而不影响分子中的其他保护基。正交保护的原理在本领域中众所周知,并且也描述于文献中(例如,Barany,G.,Merrifield,R.B.,J.Am.Chem.Soc.1977,99,7363;Waldmann,H.等人,Angew.Chem.Int.Ed.Engl.1996,35,2056)。

[0201] 本领域的技术人员将认识到,反应顺序可根据中间体的反应性和性质而变化。

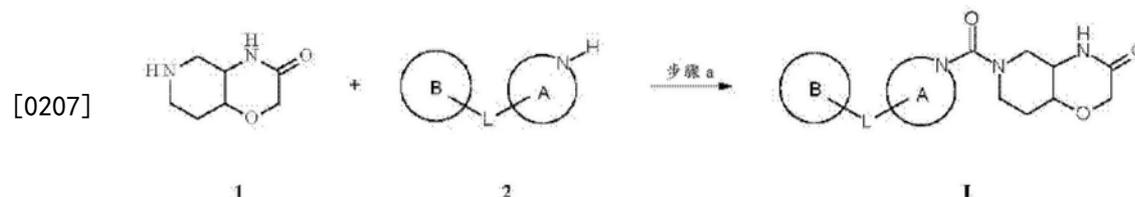
[0202] 更详细地讲,式(Ia)或(Ib)化合物可通过下文所述的方法、实例中所述的方法或类似的方法进行生产。各个反应步骤的适当反应条件是本领域技术人员已知的。同样,有关文献中报道的影响所述反应的反应条件,参见例如:“Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations”,Richard C.Larock,第2版,1999,John Wiley&Sons,N.Y.)。在存在或不存在溶剂的情况下进行反应都很方便。对所用溶剂的性质没有特别的限制,只要它对反应或所涉及的试剂没有不利影响并且至少在一定程度上可以溶解试剂即可。所描述的反应可以在很宽的温度范围内发生,并且精确的反应温度对于本发明不是关键的。可以方便地在-78℃至回流的温度范围内执行上述反应。反应所需的时间还可在很大范围内变化,这取决于许多因素,特别是反应温度和试剂的性质。但是,通常需要0.5小时至几天的时间以得到所述的中间体和化合物。反应顺序不限于方案中显示的顺序,但是,根据起始物质及其相应的反应性不同,可自由改变反应步骤的顺序。

[0203] 如果起始原料或中间体无法商购获得,或者其合成未见诸文献报道,则可以采用类似于接近的类似物的现有制备方法或按照实验部分的概述进行制备。

[0204] 以下缩写用于本文本:

[0205] AcOH=乙酸,Boc=叔丁氧羰基,CAS RN=化学文摘登记号,Cbz=苄氧羰基,DME=二甲氧基乙烷,DMF=N,N-二甲基甲酰胺,DIPEA=N,N-二异丙基乙胺,ESI=电喷雾电离,EtOAc=乙酸乙酯,EtOH=乙醇,h=小时,H₂O=水,HCl=氯化氢,HPLC=高效液相色谱,IPA=2-丙醇,K₂CO₃=碳酸钾,K₃PO₄=磷酸三钾,LiHMDS=双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂,MgSO₄=硫酸镁,min=分钟,mL=毫升,MPLC=中压液相层析,MS=质谱,NaH=氢化钠,NaHCO₃=碳酸氢钠,NaOH=氢氧化钠,Na₂CO₃=碳酸钠,Na₂SO₄=硫酸钠,nBuLi=正丁基锂,NEt₃=三乙胺(TEA),NH₄Cl=氯化铵,OAc=乙酰氧基,PG=保护基,Pd/C=活性碳载钯,Pd(OH)₂=氢氧化钯、R=任何基团,rt=室温,SFC=超临界流体色谱,TEA=三乙胺,TFA=三氟乙酸,THF=四氢呋喃。

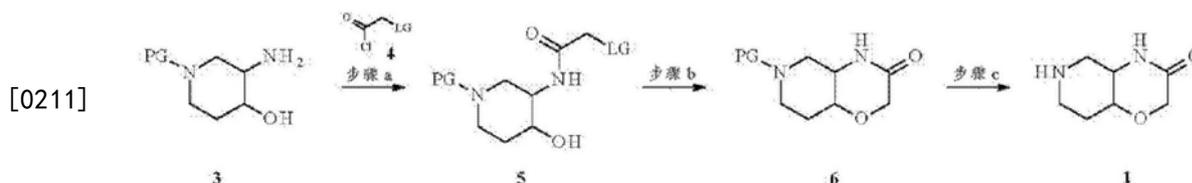
[0206] 其中A、B和L如本文所述的式I化合物可按照类似于文献所述的方法和/或如方案1中所述合成。



[0208] 方案1

[0209] 因此,在脲形成剂诸如双(三氯甲基)碳酸盐的存在下,使用合适的碱和溶剂诸如DCM中的碳酸氢钠,4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮1与中间体2反应,以得到式I化合物(步骤a)。其他脲形成剂包括但不限于光气、三氯甲基氯甲酸酯、(4-硝基苯基)碳酸盐或1,1'-羰基二咪唑。此类反应以及这些试剂的用途广泛描述于文献中(例如,Sartori,G.等人,Green Chemistry 2000,2,140)。本领域的技术人员将认识到,由于中间形成的氨基甲酰氯的反应性和稳定性以及为避免通过以下方式形成不希望的对称脲副产物,添加试剂的顺序在此类反应中可能很重要。

[0210] 可按照例如方案2所示和/或类似于文献中所述的方法合成中间体1。



[0212] 方案2

[0213] 因此,其中“PG”表示合适的保护基诸如Cbz或Boc保护基的3-氨基吡啶-4-醇衍生物3可例如用氯乙酰氯或溴乙酰氯4(其中“LG”表示合适的离去基团(例如,Cl或Br))进行酰化,其中使用合适的溶剂诸如THF、水、丙酮或它们的混合物,在合适的碱诸如碳酸钠或碳酸钾、氢氧化钠或乙酸钠中进行反应,以得到中间体5(步骤a)。

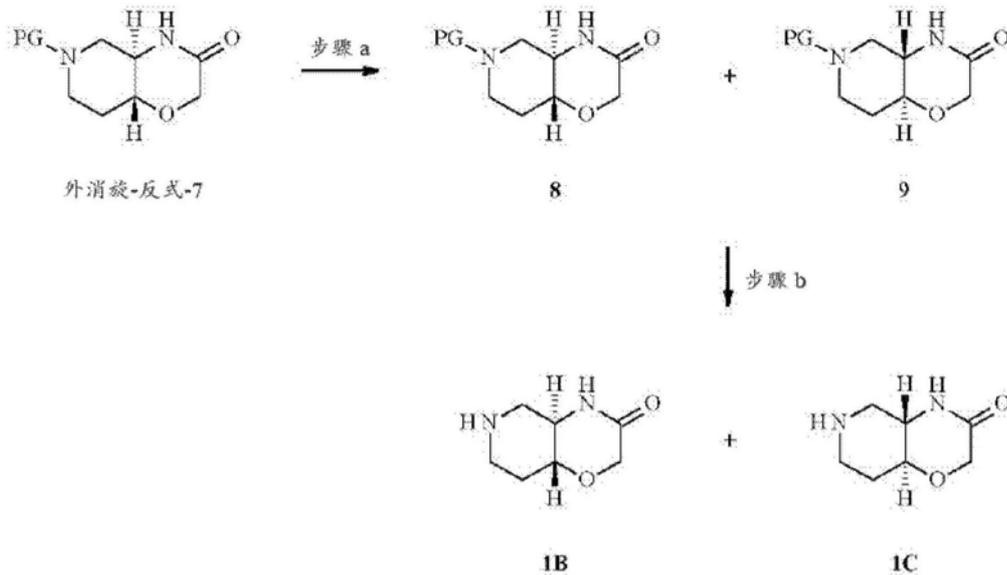
[0214] 可使用本领域中众所周知的方法将中间体5环化为中间体6,例如通过THF中的氢化钠或IPA和水中的叔丁醇钾处理5(步骤b)。此类反应如文献中所述(例如,Rafinski,Z.等人,J.Org.Chem.2015,80,7468;Dugar,S.等人,Synthesis 2015,47,712;W02005/066187)。

[0215] 应用本领域中已知的方法去除中间体6中的保护基(例如,在介于0°C与室温之间的温度下,使用在DCM中的TFA或在二噁烷或乙醚中的HCl或在乙酸乙酯中的4-甲基苯磺酸水合物或其混合物去除Boc基团;在合适的溶剂诸如MeOH、EtOH、乙酸乙酯或其混合物中在存在合适的催化剂诸如活性炭载Pd或Pd(OH)₂的情况下使用氢去除Cbz基团;并且例如以下文献所述:T.W.Greene和P.G.M.Wuts,“Protective Groups in Organic Chemistry”,第4版,2006,Wiley,New York),以得到中间体1(步骤c)。

[0216] 中间体1可作为非对映体和对映体的混合物获得,或作为单一立体异构体获得,这取决于合成中采用的是外消旋混合物还是顺式或反式3-氨基吡啶-4-醇衍生物3的光学纯形式。中间体3可商购获得,并且其合成方法也描述于文献中(例如,W02005/066187;W02011/0059118;W02016/185279)。

[0217] 可例如根据方案3所述获得光学纯反式构型的中间体1B和1C。使用本领域中已知的方法,例如通过非对映体盐结晶或通过手性色谱法手性分离经适当保护的外消旋-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮(7) (“PG”表示合适的保护基,诸如Cbz或Boc),以得到对映体纯的立体异构体8和9(步骤a)。应用本领域已知的方法去除中间体8和9中的保护基(例如,在介于0°C与室温之间的温度下,使用在DCM中的TFA或在二噁烷或乙醚中的HCl去除Boc基团;在合适的溶剂诸如MeOH、EtOH、乙酸乙酯或其混合物中,在存在合适的催化剂诸如活性炭载Pd或Pd(OH)₂的情况下使用氢去除Cbz基团;并且例如以下文献所述:T.W.Greene和P.G.M.Wuts,“Protective Groups in Organic Chemistry”,第4

版,2006,Wiley,New York),以得到纯反式构型的中间体1B和1C。

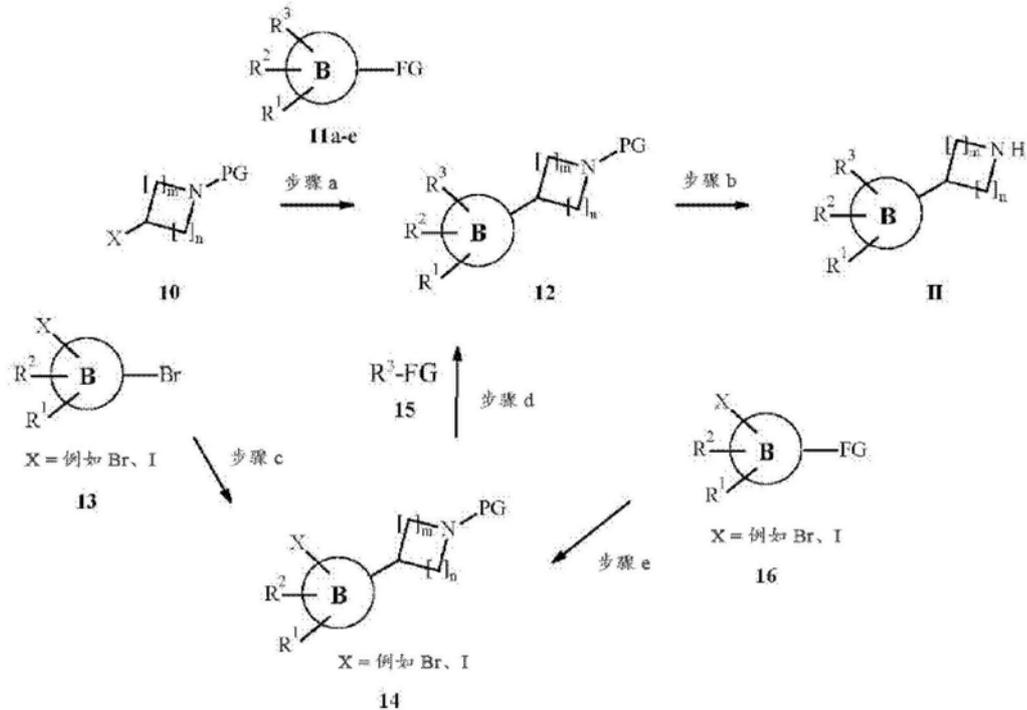


[0218]

[0219] 方案3

[0220] 在一些实施例中,中间体2为II型中间体,其中m和n如本文所述,B为任选地经进一步取代的芳基或杂芳基环,并且R¹至R³各自独立地选自氢、取代或未取代的(环)烷基、(环)烷氧基、取代或未取代的芳基、R^bR^cN、氰基、杂环、甲磺酰基和卤素,其中经取代的烷基、芳基和杂芳基如本文所定义,R^b为氢、烷基或芳基,并且R^c为烷基或芳基,或者R^b和R^c与它们所连接的氮原子一起形成任选地经进一步取代的4-11元单环或双环杂环。此类中间体可通过本领域中众所周知并且如方案4中概述的总体合成工艺所举例说明的方法制备。

[0221]



[0222] 方案4

[0223] 可商购获得的中间体10(其中PG表示合适的保护基团,X为溴化物或碘化物)可与化合物11(可商购获得或通过本领域已知的方法制备,其中FG表示合适的官能团,诸如氯、

溴、碘、-OSO₂烷基(例如,甲磺酸盐(甲烷磺酸盐))、-OSO₂氟烷基(例如,三氟甲磺酸盐(三氟甲烷磺酸盐))或-OSO₂芳基(例如,甲苯磺酸盐(对甲苯磺酸盐))发生交叉偶联反应,例如Negishi、Heck、Stille、Suzuki、Sonogashira或Buchwald-Hartwig偶联反应(步骤a)。此类反应广泛描述于文献中,并且为本领域技术人员所熟知。

[0224] 例如,中间体10可与芳基硼酸或杂芳基硼酸11a (FG=B(OH)₂)或硼酸酯11b (FG为例如4,4,5,5-四甲基-2-苯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(频哪醇)酯;可商购获得或使用文献报道的程序(如Dennis G.Hall主编的“Boronic Acids-Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine”,第1版,2005,John Wiley&Sons,New York中所述)制备)反应,其中使用合适的催化剂(例如,二氯[1,1'-双(二苯基膦)-二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物、四(三苯基膦)钯(0)或乙酸钯(II)与三苯基膦)下,在适当的溶剂(例如,二噁烷、二甲氧基乙烷、水、甲苯、DMF或其混合物)或合适的碱(例如,Na₂CO₃、NaHCO₃、KF、K₂CO₃或TEA)中在介于室温与溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度下进行反应,以得到中间体12(步骤a)。此类Suzuki反应广泛描述于文献中(例如,Suzuki,A.,Pure Appl.Chem.1991,63,419;Suzuki,A.,Miyaura,N.,Chem.Rev.1995,95,2457;Suzuki,A.,J.Organomet.Chem.1999,576,147;Polshettiwar,N.,Decottignies,A.,Len,C.,Fihri,A.,ChemSusChem 2010,3,502)并且为本领域技术人员所熟知。另选地,芳基三氟硼酸酯或杂芳基三氟硼酸酯11c (FG=BF₃)可用于交叉偶联反应中,其中应用钯催化剂(诸如四(三苯基膦)钯(0)、乙酸钯(II)或二氯[1,1'-双(二苯基膦)-二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物),在存在合适的碱(诸如碳酸铯或磷酸钾)的情况下,在溶剂(诸如甲苯、THF、二噁烷、水或其混合物)中在介于室温与溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度下进行反应。

[0225] 另选地,中间体10可与芳基锡烷或杂芳基锡烷11d(其中FG为Sn(烷基)₃并且烷基优选地为正丁基或甲基)反应,其中使用合适的催化剂和溶剂(诸如在DMF中的四(三苯基膦)-钯(0)),在介于室温与溶剂或溶剂混合物的沸点之间的温度下进行反应,以得到中间体12(步骤a)。此类Stille反应在本领域中众所周知并且描述于例如以下文献中:Farina,V.,Krishnamurthy,V.,Scott,W.J.,Org.React.1997,50,1-652;Cordovilla,C.,Bartolomé,C.,Martínez-Ilarduya,J.M.,Espinet,P.,ACS Catal.2015,5,3040。

[0226] 此外,中间体10可与芳基卤化锌或杂芳基卤化锌11e(其中FG为ZnHal,并且Hal优选地为溴化物或碘化物,其可商购获得或使用文献报道的方法制备)反应,其中使用适当的催化剂和溶剂体系(诸如在DMA中的[1,1'-双(二苯基膦)-二茂铁]二氯钯(II)和碘化亚铜(I)或在THF或DMF中的四(三苯基膦)钯(0)),在介于室温与溶剂沸点之间的温度下进行反应,以得到中间体12(步骤a)。此类Negishi反应在本领域中众所周知并且描述于例如以下文献中:Gayryushin,A.,Kofink,C.,Manolikakes,G.,Knochel,P.,Org.Lett.2005,7,4871;Haas,D.,Hammann,J.M.,Greiner,R.,Knochel,P.,ACS Catal.2016,6,1540;Negishi,E.-I.,Acc.Chem.Res.1982,15,340。

[0227] 另选地,中间体12可通过以下方法制备:应用文献报道的方法将中间体10(其中X为例如碘化物)转化为相应的锌物质(例如,使10与Zn粉在存在氯三甲基硅烷和1,2-二溴乙烷在合适的溶剂诸如DMA中反应),并且使锌物质与芳基溴化物或杂芳基溴化物或碘化物在上述条件下偶联。

[0228] 另选地,中间体10(其中X优选地为溴化物)可与芳基溴化物或杂芳基溴化物11f

(其中FG表示溴化物)在420nm蓝光灯照射下发生交叉亲电偶联,其中使用适当的光催化剂诸如双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]铱(1+) 4-叔丁基-2-(4-叔丁基-2-吡啶基)吡啶六氟磷酸盐($\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$)、镍催化剂如 NiCl_2 甘醇二甲醚(二氯(二甲氧基乙烷)镍)、4,4'-二-叔丁基-2,2'-二吡啶基和三(三甲基甲硅烷基)硅烷在存在合适的碱(诸如无水碳酸钠)的情况下在溶剂如DME中进行反应。此类反应描述于例如以下文献中:Zhang, P., Le, C., MacMillan, D. W. C., J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 8084 (步骤a)。

[0229] 应用本领域中众所周知并且如方案2下的实例(步骤c)中所述的方法去除中间体12中的保护基,以得到中间体II(步骤b)。

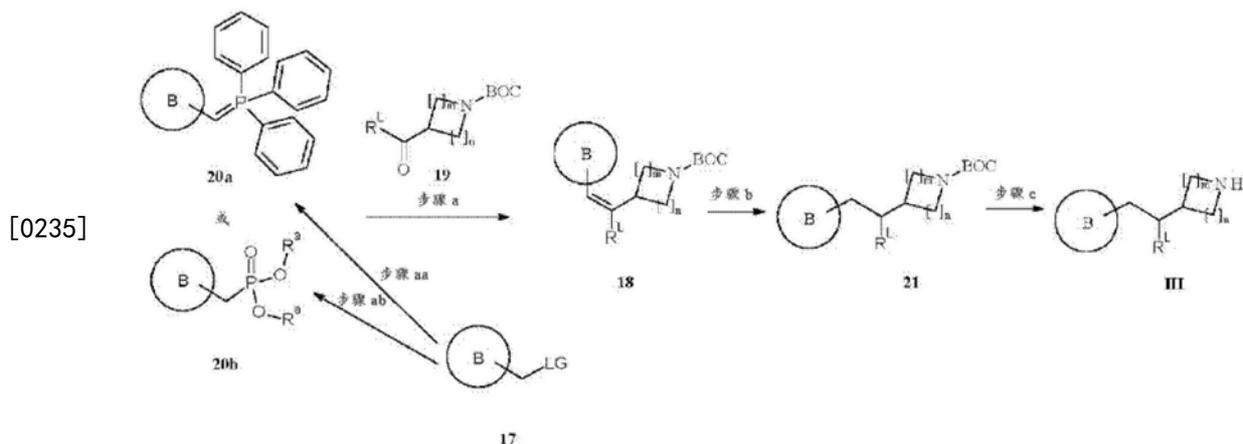
[0230] 中间体12可另选地由中间体10与芳基溴化物或杂芳基溴化物13(可商购获得或通过本领域中已知的方法制备)制备,其中应用上文步骤a中所述的转化方法,以得到中间体14(步骤c)。

[0231] 中间体14可另选地由中间体10与芳基硼酸或杂芳基硼酸16a($\text{FG}=\text{B}(\text{OH})_2$)或硼酸酯16b(FG为例如4,4,5,5-四甲基-2-苯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(频哪醇)酯)(可商购获得或使用本领域中已知的方法所制备)制备,其中使用镍介导的烷基-芳基Suzuki偶联反应,该反应在本领域中众所周知并且也描述于例如以下文献中:Dunston, M. A. J., Estiarte, M. A., Tan, D., Kaub, C., O' Mahony, D. J. R., Johnson, R. J., Cox, M., Edwards, W. T., Wan, M., Kincaid, J., Kelly, M. G., Org. Lett. 2008, 10, 3259; González-Bobes, F., Fu, G. C., J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 5360 (步骤e)。

[0232] 中间体14可进一步与化合物15反应,其中应用上文步骤a中所述的相同的合成策略,以得到中间体12(步骤d)。

[0233] 中间体12(其中 R^3 表示 $\text{R}^b\text{R}^c\text{N}$ 型胺基团,其中 R^b 为氢、烷基或芳基并且 R^c 为烷基或芳基,或其中 R^b 和 R^c 与它们所连接的氮原子一起形成任选地经进一步取代的4-11元单环或双环杂环)可例如通过14与伯胺或仲胺 $\text{R}^b\text{R}^c\text{NH}$ 反应合成,其中使用例如合适的催化剂(例如, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、配体(例如,BINAP、Xphos、BrettPhos、RuPhos)、碱(例如, Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 、 KOt-Bu 、 LiHMDS 、 K_3PO_4)和溶剂(例如,甲苯、THF、二噁烷)进行反应。此类Negishi反应为本领域所知并且描述于文献中(例如:Surry, D. S., Buchwald, S. L., Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 6338; Evano, G., Blanchard, N., Toumi, M., Chem. Rev. 2008, 108, 3054; Heravi, M. M., Kheilkordi, Z., Zadsirjan, V., Heydari, M., Malmir, M., J. Organomet. Chem. 2018, 861, 17) (步骤d)。

[0234] III型中间体(其中RL如本文所定义)可通过各种条件制备,这些条件可通过方案5中概述的总体合成程序举例说明。



[0236] 方案5

[0237] 中间体18可通过烯化反应诸如广泛报道的Wittig或Homer-Wadsworth-Emmons (HWE) 反应进行制备,其中使用磷盐或磷酸酯碳负离子20a或20b醛或酮19(可商购获得或通过本领域中已知的方法制备)反应。

[0238] 在合适的溶剂(诸如THF、甲基-THF或DMSO)中与20a型亚烷基三苯基磷烷发生Wittig反应,以得到中间体18(步骤a)。磷烷20a可通过在合适的溶剂诸如THF、二噁烷或甲基-THF中用合适的碱诸如BuLi、NaH或KOtBu处理相应的磷盐来形成,并且可被分离或原位使用。磷盐继而可易于由芳基卤化物17(其中LG为选自Cl、Br或I的卤素,并且B如本文所定义)与三苯基磷在合适的溶剂诸如甲苯中获得(步骤aa)。可应用加热以加速反应或推动反应完成(H.J.Cristau,F.Plénat,PATAI'S Chemistry of Functional Groups, Frank R.Hartley(主编),2006年8月7日,Saul Patai(丛书主编))。

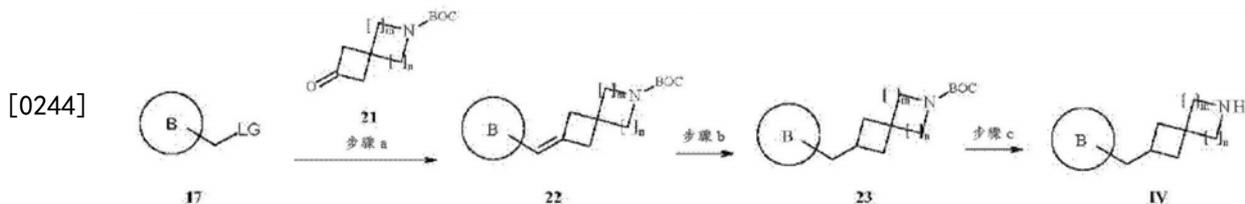
[0239] 另选地,中间体18可使用Homer-Wadsworth-Emmons (HWE) 反应获得,其中使用醛/酮19和磷酸酯20b,其中R^a为烷基,例如甲基或乙基。磷酸酯20b使用合适的碱和溶剂(诸如在THF中的NaH、nBuLi或KOtBu)进行原位 α -金属化(步骤a)。磷酸酯20b易于使用例如Arbuzov反应通过芳基卤化物17(其中LG为选自Cl、Br或I的卤素,并且B如本文所定义)与可商购获得的亚磷酸三烷基酯的烷基化来制备(步骤ab,参见例如:Brill,T.B.,Landon,S.J.,Chem.Rev.1984,84,577)。

[0240] 两种类型的烯化反应均广泛描述于文献中(例如:Maryanoff,B.E.,Reitz,A.B.,Chem.Rev.1989,89,863;Boutagy,J.,Thomas,R.,Chem.Rev.1974,74,87;Bisceglia,J.A.,Orelli,L.R.,Current Org.Chem.2015,19,744;Wadsworth Jr.,W.S.,Org.React.1977,25,73;Nicolaou,K.C.,Härter,M.W.,Gunzner,J.L.,Nadin,A.,Liebigs Ann./Recueil 1997,1283;Stec,W.J.,Acc.Chem.Res.1983,16,411)(步骤a)。

[0241] 中间体18中的双键可例如在大气压下在存在合适的催化剂(诸如Pd(OH)₂或Pd/C)的情况下在合适的溶剂(诸如MeOH、EtOH或EtOAc或其混合物)中通过氢化还原,以得到中间体21(步骤b)。

[0242] 应用本领域中众所周知并且如方案2下的实例(步骤c)中所述的方法去除中间体21中的保护基,以得到中间体III(步骤c)。

[0243] IV型中间体可通过各种条件制备,这些条件可通过方案6中概述的总体合成程序举例说明。



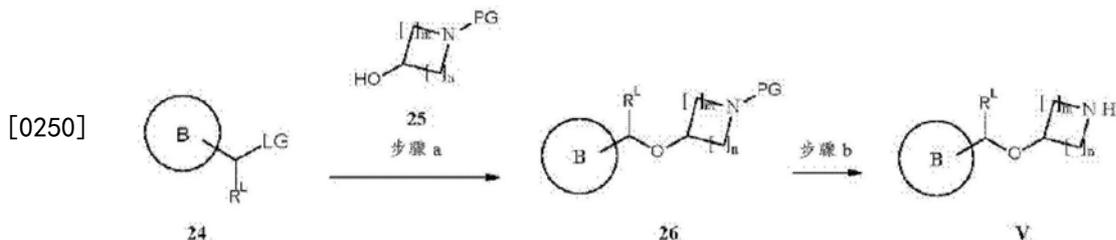
[0245] 方案6

[0246] 使用芳基卤化物或杂苄基卤化物17 (其中LG选自Cl、Br或I,并且B如本文所定义) 作为起始物质,中间体22可通过烯化反应诸如广泛报道的Wittig或Homer-Wadsworth-Emmons (HWE) 反应来制备,其中使用磷盐或磷酸酯碳负离子与螺环酮21 (可商购获得或通过本领域中已知的方法制备) 进行反应,如上所述(步骤a)。

[0247] 中间体22中的双键可例如在大气压下在存在合适的催化剂 (诸如Pd(OH)₂或Pd/C) 的情况下在合适的溶剂 (诸如MeOH、EtOH或EtOAc或其混合物) 中通过氢化还原,以得到中间体23(步骤b)。

[0248] 应用本领域中众所周知并且如方案2下的实例(步骤c)中所述的方法去除中间体23中的保护基,以得到中间体IV(步骤c)。

[0249] V型中间体 (其中RL如本文所定义) 可通过各种条件制备,这些条件可通过方案7中概述的总体合成程序举例说明。



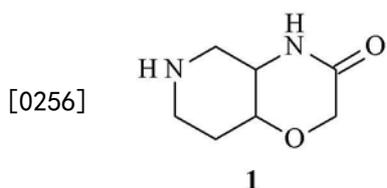
[0251] 方案7

[0252] 中间体26可由醇类25制备,其中PG为合适的保护基诸如Cbz、Boc或Bn,可用化合物24使其烷基化,其中LG为合适的离去基团诸如氯、溴、碘、OSO₂烷基 (例如,甲磺酸盐)、OSO₂氟烷基 (例如,三氟甲磺酸盐) 或OSO₂-芳基 (例如,对甲苯磺酸盐),使用合适的碱诸如氢氧化钠、KOtBu在适当的溶剂 (例如DMF或THF) 中,在介于0°C与溶剂的沸点之间的温度下进行反应(步骤a)。

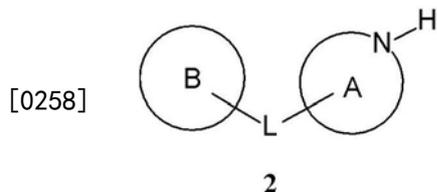
[0253] 应用本领域中众所周知并且如方案2下的实例(步骤c)中所述的方法去除中间体23中的保护基,以得到中间体V(步骤b)。

[0254] 在一个方面,本发明提供了生产如本文所述的式(Ia)或(Ib)脲化化合物的方法,该方法包含:

[0255] 使第一胺4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮(1)



[0257] 与式2的第二胺,其中A、L和B如本文所述,



[0259] 在碱和脲形成剂存在下反应，

[0260] 以形成所述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物。

[0261] 在一个实施例中，提供了一种根据本发明所述的方法，其中所述碱为碳酸氢钠。

[0262] 在一个实施例中，提供了一种根据本发明所述的方法，其中所述脲形成剂选自双(三氯甲基)碳酸盐、光气、氯甲酸三氯甲酯、(4-硝基苯基)碳酸盐和1,1'-羰基二咪唑，优选地其中所述脲形成剂为双(三氯甲基)碳酸盐。

[0263] 在一个方面，本发明提供了一种如本文所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物，该化合物根据本文所述的方法中的任一者进行生产。

[0264] MAGL抑制活性

[0265] 本发明的化合物为MAGL抑制剂。因此，在一个方面，本发明提供了如本文所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物用于抑制哺乳动物的MAGL的用途。

[0266] 在另一方面，本发明提供了在抑制哺乳动物的MAGL的方法中使用的如本文所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物。

[0267] 在另一方面，本发明提供了如本文所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物在制备用于抑制哺乳动物的MAGL的药物中的用途。

[0268] 在另一方面，本发明提供了一种抑制哺乳动物的MAGL的方法，该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的如本文所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物。

[0269] 通过在天然底物2-花生四烯酰甘油水解得到花生四烯酸后测定酶活性，分析化合物对MAGL的抑制活性，然后可进行质谱分析。该测定在后文缩写为“2-AG测定”。

[0270] 2-AG测定在384孔测定板 (PP, Greiner 目录号784201) 中进行，总体积为20 μ L。在聚丙烯板中，利用3倍稀释步骤在100% DMSO (VWR Chemicals 23500.297) 中制备化合物稀释液，以使测定的最终浓度范围为12.5 μ M至0.8pM。将0.25 μ L化合物稀释液 (100% DMSO) 加入至9 μ L MAGL的测定缓冲液 (50mM TRIS (GIBCO, 15567-027)、1mM EDTA (Fluka, 03690-100ml) 和0.01% (v/v) Tween) 中。振摇后，将板于室温孵育15min。加入10 μ L 2-花生四烯酰甘油的测定缓冲液溶液，以开始反应。该测定中的最终浓度为50pM MAGL和8 μ M 2-花生四烯酰甘油。振摇并且于室温孵育30min后，加入40 μ L含4 μ M d8-花生四烯酸的ACN以淬灭反应。利用在线SPE系统 (Agilent Rapidfire) 与三重四极杆质谱仪 (Agilent 6460) 联用系统跟踪花生四烯酸的含量。在ACN/水液体设置中，使用C18 SPE小柱 (G9205A)。质谱仪在负电喷雾模式下操作，花生四烯酸的质量离子对为303.1 \rightarrow 259.1，d8-花生四烯酸的质量离子对为311.1 \rightarrow 267.0。基于[花生四烯酸/d8-花生四烯酸]的强度比计算化合物的活性。

[0271] 表1

实例	IC ₅₀ MAGL [nM]		
1	235	16	58
2	39	17	24
3	95	18	12
4	15	19	32
5	327	20	220
6	143	21	78
7	424	22	920
8	56	23	411
9	85	24	208
10	43	25	5
11	47	26	118
12	7	27	7
13	93	28	2558
14	28	29	1305
15	357	30	530
		31	2010

[0273] 在一个方面,本发明提供了如本文所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物及其药用盐,其中所述式 (Ia) 或 (Ib) 化合物及其药用盐具有如本文所述的MAGL测定中测得的低于25 μ M、优选低于10 μ M、更优选地低于5 μ M的MAGL抑制IC₅₀。

[0274] 在一个实施例中,如本文所述的式 (Ia) 或 (Ib) 化合物及其药用盐具有介于0.000001 μ M和25 μ M之间的IC₅₀ (MAGL抑制) 值,特定化合物具有介于0.000005 μ M和10 μ M之间的IC₅₀值,更特定的化合物具有介于0.00005 μ M和5 μ M之间的IC₅₀值,该值在本文所述的MAGL测定中测得。

[0275] 使用本发明的化合物

[0276] 在一个方面,本发明提供了用作治疗活性物质的如本文所述的式 (I) 化合物。

[0277] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的式 (I) 化合物用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和/或炎症性肠病的用途。

[0278] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式 (I) 化合物用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症和/或神经退行性疾病的用途。

[0279] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式 (I) 化合物用于治疗或预防哺乳动物的神经退行性疾病的用途。

[0280] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式 (I) 化合物用于治疗或预防哺乳动物的癌症的用途。

[0281] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于治疗或预防哺乳动物的炎症性肠病的用途。

[0282] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于治疗或预防哺乳动物的疼痛的用途。

[0283] 在一个方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛的用途。

[0284] 在一个优选实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病和/或帕金森氏病的用途。

[0285] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化的用途。

[0286] 在一个方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,其用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和/或炎症性肠病。

[0287] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症和/或神经退行性疾病。

[0288] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,用于治疗或预防哺乳动物的癌症。

[0289] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,用于治疗或预防哺乳动物的神经退行性疾病。

[0290] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,其用于治疗或预防哺乳动物的炎症性肠病。

[0291] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,其用于治疗或预防哺乳动物的疼痛。

[0292] 在一个方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,其用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛。

[0293] 在一个优选实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化、阿尔茨海默氏病和/或帕金森氏病。

[0294] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症。

[0295] 在一个方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于制备药物的用途,该药物用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和/或炎症性肠病。

[0296] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症和/或神经退行性疾病的药物中的用途。

[0297] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物的神经退行性疾病的药物中的用途。

[0298] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物的癌症的药物中的用途。

[0299] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于制备药物的用途,该药物用于治疗或预防哺乳动物的炎症性肠病。

[0300] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于制备药物的用途,该药物用于治疗或预防哺乳动物的疼痛。

[0301] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于制备药物的用途,该药物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛。

[0302] 在一个优选实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物在制备用于用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病和/或帕金森氏病的药物中的用途。

[0303] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物在制备用于用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症的药物中的用途。

[0304] 在一个方面,本发明提供了一种用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍和/或炎症性肠病的方法,该方法包含向该哺乳动物施用有效量的如本文所述的式(I)化合物。

[0305] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症和/或神经退行性疾病的方法,该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的如本文所述的式(I)化合物。

[0306] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗或预防哺乳动物的神经退行性疾病的方法,该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的如本文所述的式(I)化合物。

[0307] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗或预防哺乳动物的癌症的方法,该方法包含向该哺乳动物施用有效量的如本文所述的式(I)化合物。

[0308] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗或预防哺乳动物的炎症性肠病的方法,该方法包含向该哺乳动物施用有效量的如本文所述的式(I)化合物。

[0309] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗或预防哺乳动物的疼痛的方法,该方法包含向该哺乳动物施用有效量的如本文所述的式(I)化合物。

[0310] 在另一方面,本发明提供了一种用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、卒中、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛、与疼痛相关的痉挛、腹痛、与肠易激综合征相关的腹痛和/或内脏痛的方法,该方法包含向该哺乳动物施用有效量的如本文所述的式(I)化合物。

[0311] 在一个优选实施例中,本发明提供了一种用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病和/或帕金森氏病的方法,该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的如本文所述的式(I)化合物。

[0312] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症的方法,该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的如本文所述的式(I)化合物。

[0313] 药物组合物和施用

[0314] 在一个方面,本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述式(Ia)或(Ib)化合物和治疗惰性载体。

[0315] 在一个实施例中,本发明提供了分别如实例32和33所公开的药物组合物。

[0316] 式(Ia)或(Ib)化合物及其药用盐可用作药物(例如,以药物制剂的形式)。药物制剂可以内部施用,诸如口服(例如,以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬明胶胶囊和软明胶胶囊、溶液、乳液或混悬剂的形式)、鼻内(例如,以鼻用喷雾的形式)或直肠内(例如,以栓剂的形式)。但是,也可通过肠胃外诸如肌内或静脉内(例如以注射液的形式)给药。

[0317] 式(Ia)或(Ib)化合物及其药用盐可以与药学上惰性的无机或有机佐剂一起加工,以生产片剂、包衣片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊。例如,可使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物(滑石粉、硬脂酸或其盐等)作为片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的此类助剂。

[0318] 用于软明胶胶囊的合适的助剂为例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质和液体多元醇等。

[0319] 用于制备溶液和糖浆的合适的助剂为例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

[0320] 用于注射液的合适的助剂为例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

[0321] 用于栓剂的合适的助剂为例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

[0322] 此外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、增粘物质、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、香料、用于改变渗透压的盐、缓冲剂掩模剂或抗氧化剂。它们还可以含有其他有治疗价值的物质。

[0323] 剂量可以在宽范围内变化,当然将适合每种特定情况下的各种要求。一般来讲,在口服施用的情况下,日剂量为每kg体重约0.1mg至20mg、优选每kg体重约0.5mg至4mg(例如,每人约300mg)(分成优选1-3个单独剂量,这些单独剂量可以例如由相同量组成)应该是合适的。但是,显而易见的是,当显示为标明时,可超过本文中给出的上限。

[0324] 实例

[0325] 通过参考以下实施例将更全面地理解本发明。然而,权利要求不应被解释为限于实施例的范围。

[0326] 在作为对映体的混合物获得制备实施例的情况下,可以通过本文所述的方法或通过本领域技术人员已知的方法(诸如手性色谱(例如,手性SFC)或结晶)分离纯对映体。

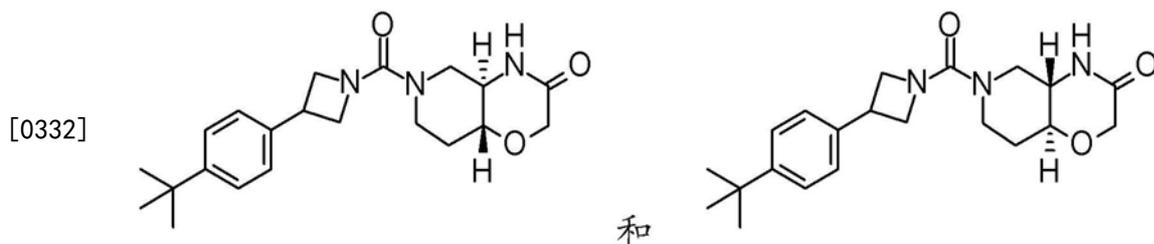
[0327] 如果没有另行说明,则在氩气氛下制备所有反应实施例和中间体。

[0328] 实例1和实例2

[0329] (+)-或(-)-反式-6-[3-(4-叔丁基苯基)氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮

[0330] 和

[0331] (-)-或(+)-反式-6-[3-(4-叔丁基苯基)氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮



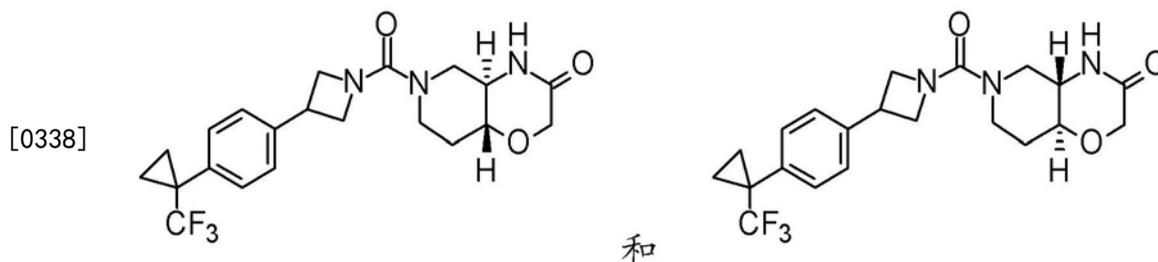
[0333] 向外消旋-反式-六氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮盐酸盐(49.8mg, 233 μ mol, 1.0当量;BB 1)和三甲胺(145mg, 200 μ L, 1.43mmol, 6.2当量)在乙腈(1.0mL)中的溶液中加入1,1'-羰基-二(1,2,4-三唑)(38.2mg, 233 μ L, 1.0当量),并且将反应混合物于室温搅拌.1h后,加入3-(4-(叔丁基)苯基)氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸酯(84.1mg, 233 μ mol, 当量1.0;BB 2),并且在50 $^{\circ}$ C下持续搅拌1h.浓缩反应混合物,并且利用制备型HPLC纯化残余物,以得到所需产物,其为白色固体(42.8mg, 50%).利用手性SFC(Chiralpak AD-H色谱柱, 220nm, 5 μ m, 250 \times 20mm)分离对映异构体,以得到实例1(11.0mg, 13%;第一洗脱异构体)和实例2(11.0mg, 13%;第二洗脱异构体),其为白色固体.在两个实例中,MS (ESI):m/z=372.3[M+H]⁺.

[0334] 实例3和实例4

[0335] (+)-或(-)-反式-6-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4, 4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮

[0336] 和

[0337] (-)-或(+)-反式-6-[3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4, 4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮



[0339] 向外消旋-反式-六氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮盐酸盐(49.8mg, 233 μ mol, 1.0当量;BB 1)和三甲胺(145mg, 200 μ L, 1.43mmol, 6.2当量)在乙腈(1.0mL)中的溶液中加入1,1'-羰基-二(1,2,4-三唑)(38.2mg, 233 μ L, 1.0当量),并且将反应混合物于室温搅拌.1h后,加入3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸酯(96.3mg, 233 μ mol, 当量1.0;BB 3),并且在50 $^{\circ}$ C下持续搅拌1h.浓缩反应混合物,并且利用制备型HPLC纯化残余物,以得到所需产物,其为白色固体(60.6mg, 55%).利用手性SFC(Chiralpak AD-H色谱柱, 220nm, 5 μ m, 250 \times 20min)分离对映异构体,以得到实例3(12.9mg, 23%;第一洗脱异构体)和实例4(12.1mg, 22%;第二洗脱异构体),其为白色固体.在两个实例中,MS (ESI):m/z=424.4[M+H]⁺.

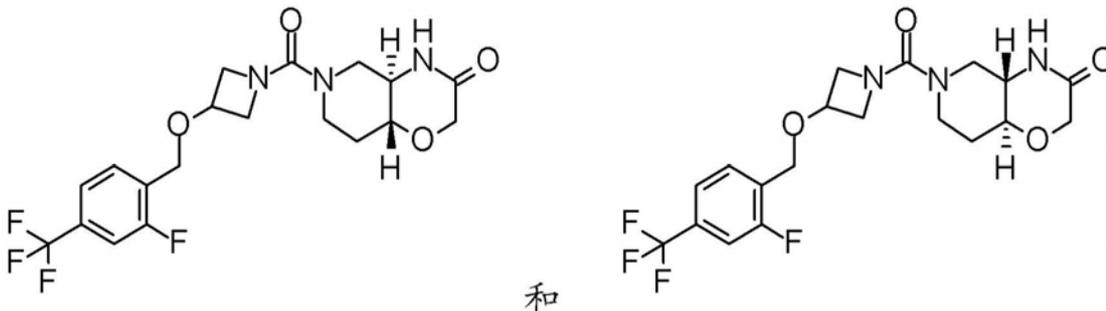
[0340] 实例5和实例6

[0341] (+)-或(-)-反式-6-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮

[0342] 和

[0343] (-)-或(+)-反式-6-[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮

[0344]

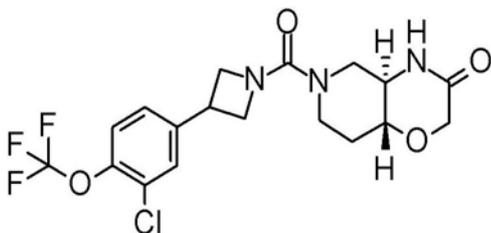


[0345] 向冰冷的双(三氟甲基)碳酸盐(97mg, 0.33mmol, 0.7当量)在DCM(4mL)中的溶液中加入碳酸氢钠(157mg, 1.87mmol, 4.0当量)和3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸(236mg, 561 μ mol, 1.2当量; BB 4), 并且将反应混合物于室温搅拌. 8h后, 加入外消旋-反式-六氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮盐酸盐(90mg, 467 μ mol, 1.0当量; BB 1)和DIPEA(242mg, 326 μ L, 1.87mmol, 4.0当量), 并且在室温搅拌5h. 将反应混合物倒入水和DCM中, 并且使各层分离. 将水层用DCM萃取两次. 将有机层用水洗涤两次, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并且将其蒸发. 利用制备型HPLC纯化粗产物, 以得到所需产物, 其为无色固体(86mg, 42%). 利用手性SFC(Chiralpak AD-H色谱柱, 220nm, 5 μ m, 250 \times 20mm)分离对映异构体, 以得到实例5(41mg, 51%; 第一洗脱异构体)和实例6(36mg, 45%; 第二洗脱异构体), 其为淡棕色固体. 在实例5中, MS(ESI): m/z = 432.3[M+H]⁺; 在实例6中, MS(ESI): m/z = 432.2[M+H]⁺.

[0346] 实例7

[0347] (+)-或(-)-反式-6-[3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮

[0348]



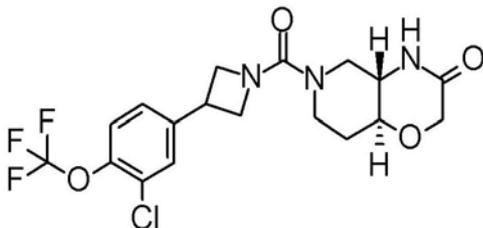
[0349] 向(+)-反式-六氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮盐酸盐(17.3mg, 90 μ mol, 1.0当量; BB 5A)和三甲胺(64.2mg, 89 μ L, 630 μ mol, 7.0当量)在乙腈(1.0mL)中的溶液中加入1,1'-羰基-二(1,2,4-三唑)(14.8mg, 90 μ mol, 1.0当量), 并且将反应混合物于室温搅拌. 1h后, 加入3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]氮杂环丁烷2,2,2-三氟乙酸(39.5mg, 108 μ mol, 当量1.2; CAS RN 1260891-17-5), 并且在60 $^{\circ}$ C下持续搅拌1h. 浓缩反应混合物, 并且利用制备型HPLC纯化残余物, 以得到所需产物, 其为灰白色固体(3.4mg, 9%). MS(ESI): m/z = 434.3[M+H]⁺.

[0350] 实例8

[0351] (-)-或(+)-反式-6-[3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,

5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮

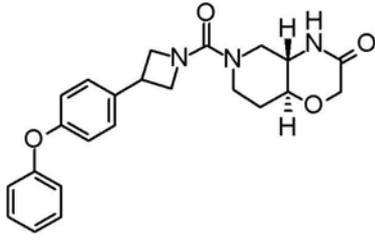
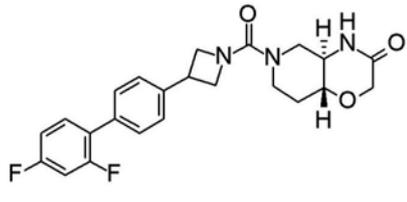
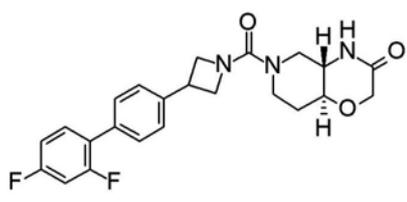
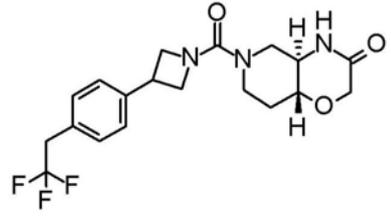
[0352]



[0353] 向(-)-反式-六氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮盐酸盐(17.3mg, 90 μ mol, 1.0当量; BB 5B)和三甲胺(64.2mg, 89 μ L, 630 μ mol, 7.0当量)在乙腈(1.0mL)中的溶液中加入1,1'-羰基-二(1,2,4-三唑)(14.8mg, 90 μ mol, 1.0当量),并且将反应混合物于室温搅拌.1h后,加入3-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]氮杂环丁烷2,2,2-三氟乙酸(39.5mg, 108 μ mol, 当量1.2; CAS RN 1260891-17-5),并且在60 $^{\circ}$ C下持续搅拌1h.浓缩反应混合物,并且利用制备型HPLC纯化残余物,以得到所需产物,其为灰白色固体(2.6mg, 7%).MS (ESI): m/z = 434.3[M+H]⁺.

[0354] 如果没有另外指明,则以下实例使用合适的结构单元按照类似于分别针对实例7和实例8所述的合成方法进行合成。

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
9	(+)-或(-)-反式-6-[3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(+)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐酸盐(BB 5A)和3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷-4-甲基苯磺酸(BB 6)	430.3[M+H] ⁺
10	(-)-或(+)-反式-6-[3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(-)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐酸盐(BB 5B)和3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷-4-甲基苯磺酸(BB 6)	430.3[M+H] ⁺
11	(+)-或(-)-反式-6-[3-(4-苯氧基苯基)氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(+)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐酸盐(BB 5A)和CAS RN 1260773-91-8	408.3[M+H] ⁺

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
12	(-)- 或 (+)-反式-6-[3-(4-苯氧基苯基)氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(-)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5B) 和 CAS RN 1260773-91-8	408.3 [M+H] ⁺
13	(+)- 或 (-)-反式-6-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(+)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5A) 和 3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB 7)	428.4 [M+H] ⁺
14	(-)- 或 (+)-反式-6-[3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(-)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5B) 和 3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB 7)	428.3 [M+H] ⁺
15	(+)- 或 (-)-反式-6-[3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(+)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5A) 和 3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB 8)	398.3 [M+H] ⁺

[0356]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
16	(-)- 或 (+)-反式-6-[3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(-)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5B) 和 3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB 8)	398.3 [M+H] ⁺
17	(+)- 或 (-)-反式-6-[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(+)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5A) 和 6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB 9)	406.3 [M+H] ⁺
18	(-)- 或 (+)-反式-6-[6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(-)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5B) 和 6-[(2,4-二氟苯基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB 9)	406.3 [M+H] ⁺
19	(-)- 或 (+)-反式-6-[3-[6-(2-氯苯氧基)-3-吡啶基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(-)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5B) 和 5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(2-氯苯氧基)吡啶 4-甲基苯磺酸 (BB 10)	443.2 [M+H] ⁺

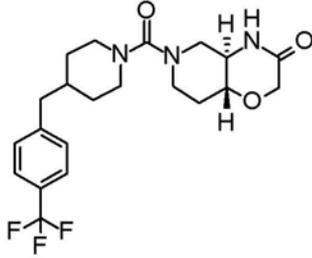
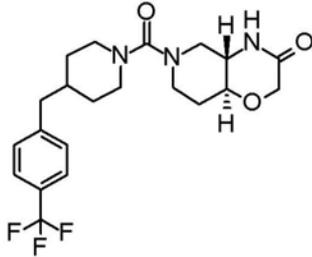
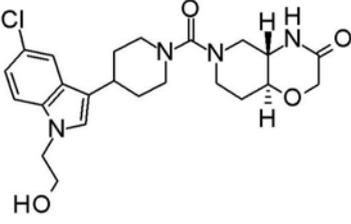
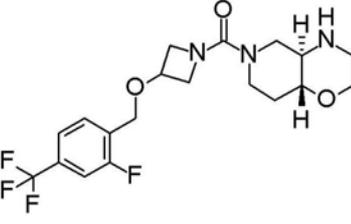
[0357]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
20	(+)- 或 (-)-反式-6-[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(+)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5A) 和 3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷 2,2,2-三氟乙酸 (CAS RN 2411573-97-0)	448.2 [M+H] ⁺
21	(-)- 或 (+)-反式-6-[3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(-)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5B) 和 3-[[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷 2,2,2-三氟乙酸 (CAS RN 2411573-97-0)	448.2 [M+H] ⁺
22	(+)- 或 (-)-反式-6-[3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(+)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5A) 和 3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷 (CAS RN 1121595-02-5)	430.2 [M+H] ⁺
23	(-)- 或 (+)-反式-6-[3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(-)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5B) 和 3-[[4-(三氟甲氧基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷 (CAS RN 1121595-02-5)	430.3 [M+H] ⁺

[0358]

实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
24	(+)- 或 (-)-反式-6-[4-[双(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(+)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5A) 和 4-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶 (CAS RN 60285-00-9)	470.2 [M+H] ⁺
25	(-)- 或 (+)-反式-6-[4-[双(4-氟苯基)甲基]哌啶-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(-)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5B) 和 4-(双(4-氟苯基)甲基)哌啶 (CAS RN 60285-00-9)	470.4 [M+H] ⁺
26	(+)- 或 (-)-反式-6-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(+)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5A) 和 2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB 11)	486.3 [M+H] ⁺
27	(-)- 或 (+)-反式-6-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(-)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5B) 和 2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷 2,2,2-三氟乙酸 (BB 11)	486.3 [M+H] ⁺

[0359]

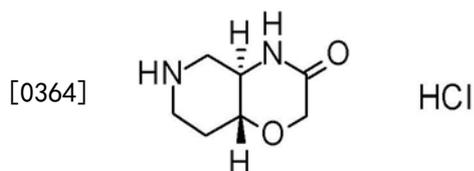
实例	系统名	结构	结构单元	MS m/z
28	(+)- 或 (-)-反式-6-[4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]哌啶-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(+)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5A) 和 4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]哌啶盐 (CAS RN 193357-81-2)	426.4 [M+H] ⁺
29	(-)- 或 (+)-反式-6-[4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]哌啶-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(-)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5B) 和 4-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]哌啶盐 (CAS RN 193357-81-2)	426.3 [M+H] ⁺
30	(-)- 或 (+)-反式-6-[4-[5-氯-1-(2-羟基乙基)吡啶-3-基]哌啶-1-羰基]-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮		(-)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐 (BB 5B) 和 2-[5-氯-3-(4-哌啶基)吡啶-1-基]乙醇 (CAS RN 2377009-11-3)	461.2 [M+H] ⁺
31	[3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-基]-[外消旋-(4aR,8aR)-2,3,4,4a,5,7,8,8a-八氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-6-基]甲酮		外消旋-(4aR,8aR)-八氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪 (CAS RN 1909294-04-7) 和 3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷 4-甲基苯磺酸 (BB 4)	418.3 [M+H] ⁺

[0360]

[0361] 结构单元的合成

[0362] BB 1

[0363] 外消旋-反式-六氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮盐酸盐



[0365] 步骤1:外消旋-反式-3-[(2-氯乙酰基)氨基]-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0366] 在室温下,通过注射泵在3小时内向反式-3-氨基-1-boc-4-羟基哌啶(1.01g, 4.69mmol, 1.0当量; CAS RN 1268511-99-4)和三水合乙酸钠(1.28g, 9.38mmol, 2.0当量)在丙酮(8mL)与水(1mL)的混合物中的悬浮液中逐滴加入2-氯乙酰氯(0.53g, 0.37mL, 4.69mmol, 1.0当量)。将反应混合物蒸发,并且利用硅胶层析法纯化粗产物,其中使用MPLC系统,用正庚烷:EtOH/乙酸乙酯(1:3) (70:30至10:90)的梯度进行洗脱,以得到标题化合物,其为无色泡沫状物(0.44g, 64%)。MS (ESI): $m/z = 237.1 [M+2H-tBu]^+$ 。

[0367] 步骤2:外消旋-反式-3-氧代-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-6-甲酸叔丁酯

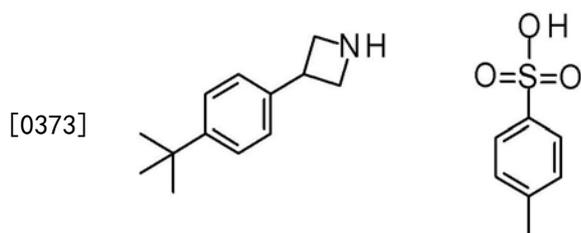
[0368] 向冰冷的外消旋-反式-3-[(2-氯乙酰基)氨基]-4-羟基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.18g, 4.03mmol, 1.0当量)在DCM(18mL)中的溶液中逐滴加入叔丁醇钾(1.81g, 16.1mmol, 4.0当量)在2-丙醇(46mL)中的溶液。移除冰浴,并且将混合物在室温搅拌24h,得到白色悬浮液。将反应混合物蒸发,并且将残余物吸收于乙酸乙酯和水中。将水层用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并且蒸发。利用硅胶层析法纯化粗产物,其中使用MPLC系统,用DCM:甲醇(100:0至90:10)的梯度进行洗脱,以得到标题化合物,其为无色泡沫状物(0.84g, 75%)。MS (ESI): $m/z = 201.1 [M+2H-tBu]^+$ 。

[0369] 步骤3:外消旋-反式-六氢-2H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮盐酸盐

[0370] 向2M HCl在乙醚中的溶液(15.5mL, 31.0mmol, 10当量)中加入外消旋-反式-3-氧代-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-6-甲酸叔丁酯(0.80g, 3.11mmol, 1.0当量),并且将反应混合物在室温搅拌24h。将无色悬浮液在冰箱中冷却至0°C并且持续2h,将沉淀物过滤、用乙醚洗涤并且在真空下干燥。获得标题化合物,其为无色固体(0.62g, 98%)。MS (ESI): $m/z = 157.1 [M+H]^+$ 。

[0371] BB 2

[0372] 3-(4-(叔丁基)苯基)氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸酯

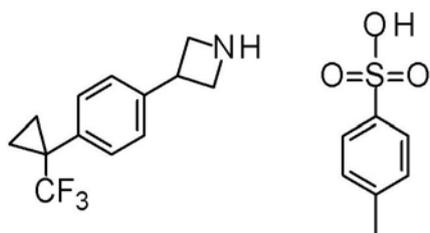


[0374] 向3-(4-叔丁基苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.8g, 6.22mmol, 1.0当量; CAS RN 1629889-13-9)在乙酸乙酯(15mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酸水合物(1.66g, 8.70mmol, 1.4当量),并且将混合物加热回流12h。将溶液蒸发,以得到标题化合物,其为棕色油状物(1.69g, 66%)。MS (ESI): $m/z = 190.2 [M+H-Ts]^+$ 。

[0375] BB 3

[0376] 3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸酯

[0377]



[0378] 步骤1:3-[4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0379] 向配备搅拌棒的20mL小瓶中加入1-溴-4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯(561mg, 2.12mmol, 1.0当量; CAS RN 1227160-18-0)、3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(600mg, 2.12mmol, 1.0当量; CAS RN 254454-54-1)、三(三甲基甲硅烷基)硅烷(527mg, 653 μ L, 2.12mmol, 1.0当量)、光催化剂双[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]铱(1+)-4-叔丁基-2-(4-叔丁基-2-吡啶基)吡啶六氟磷酸盐(23.8mg, 21.2 μ mol, 0.01当量; Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)]PF₆, CAS RN 870987-63-6)和无水碳酸钠(449mg, 4.24mmol, 2.0当量)。将小瓶密封,并且置于Ar下,然后加入二甲氧基乙烷(9mL)。向另一个小瓶中加入氯化镍(II)乙二醇二甲醚复合物(4.65mg, 21.2 μ mol, 0.01当量; CAS RN 29046-78-4)和4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(5.68mg, 21.2 μ mol, 0.01当量)。将小瓶密封,用Ar吹扫,并且加入二甲氧基乙烷(4mL)。将预催化溶液超声处理5min,然后将2mL溶液注射到反应容器中。将反应混合物用Ar脱气并且用蓝色LED灯(420nm)照射1h。通过暴露在空气中以淬灭反应,过滤,并且将溶剂蒸发。利用硅胶层析法纯化粗反应混合物,其中使用MPLC系统,用正庚烷:乙酸乙酯(100:0至70:30)的梯度进行洗脱,以得到标题化合物,其为无色固体(0.51g, 66%)。MS (ESI): m/z=286.1 [M+2H-tBu]⁺。

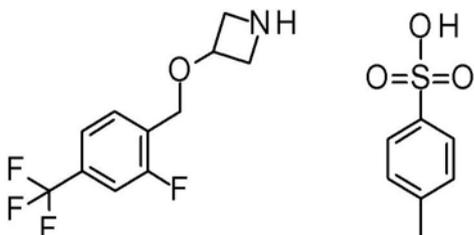
[0380] 步骤2:3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-4-甲基苯磺酸酯

[0381] 向3-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.5g, 1.46mmol, 1.0当量)在乙酸乙酯(5mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酸水合物(0.29g, 1.54mmol, 1.1当量),并且将混合物加热回流2h。将悬浮液置于冰箱中在0 $^{\circ}$ C下冷却1h,并且过滤。将沉淀物用乙酸乙酯洗涤并且干燥,以得到标题化合物,其为无色固体(0.52g, 82%)。MS (ESI): m/z=242.2 [M+H]⁺。

[0382] BB 4

[0383] 3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-4-甲基苯磺酸

[0384]



[0385] 步骤1:3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0386] 向冰冷的3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.02g, 11.7mmol, 1.0当量)在DMF(25mL)中的溶液中分批加入氢化钠(0.56g, 12.8mmol, 1.1当量; 55%, 在矿物油中),并且将反应混合物搅拌30min。将1-(溴甲基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯(3.0g, 11.7mmol, 1.0当量)在DMF(5mL)中的溶液逐滴加入反应混合物中,并且在室温持续搅拌3h。将反应混合物倒入饱

和 NH_4Cl 水溶液(70mL)与乙酸乙酯(70mL)的混合物中,并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并且蒸发。利用硅胶层析法纯化粗产物,其中使用MPLC系统,用正庚烷:乙酸乙酯(100:0至60:40)的梯度进行洗脱,以得到标题化合物,其为淡黄色油状物(3.66g,90%)。MS (ESI): $m/z=294.1$ [$\text{M}+2\text{H}-\text{tBu}$] $^+$ 。

[0387] 步骤2:3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸向3-[[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(7.8g,22.3mmol,1.0当量)在乙酸乙酯(130mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酸水合物(4.61g,26.8mmol,1.2当量),并且将混合物加热回流2h。将悬浮液置于冰箱中在 0°C 下冷却1h,并且过滤。将沉淀物用乙酸乙酯洗涤并且干燥,以得到标题化合物,其为无色固体(7.3g,81%)。MS (ESI): $m/z=250.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

[0388] BB 5A和BB 5B

[0389] (+)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐酸盐和(-)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐酸盐



[0391] 步骤1:(+)-反式-3-氧代-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-6-甲酸叔丁酯和(-)-基式-3-氧代-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-6-甲酸叔丁酯

[0392] 将外消旋-反式-3-氧代-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-6-甲酸叔丁酯的对映异构体(3.93g,13.4mmol;BB 1,步骤2)通过SFC分离(制备型:Chiralpak AD-H色谱柱,220nm,5 μm ,250 \times 20mm;分析型:Chiralpak AD-H色谱柱,220nm,5 μm ,150 \times 4.6mm),其中使用MeOH(20-40%)作为共溶剂。

[0393] 第二个洗脱的对映体:(-)-反式-3-氧代-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-6-甲酸叔丁酯。灰白色泡沫状物(1.0g,81%)。分析型SFC: $t_R=2.49\text{min}$ 。 $[\alpha]_{20}^D=-16.3^\circ$ ($c=1.0$,在MeOH中)。MS (ESI): $m/z=201.1$ [$\text{M}+2\text{H}-\text{tBu}$] $^+$ 。

[0394] 第一个洗脱的对映体:(+)-反式-3-氧代-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-6-甲酸叔丁酯。灰白色泡沫状物(1.2g,92%)。分析型SFC: $t_R=1.36\text{min}$ 。 $[\alpha]_{20}^D=+19.1^\circ$ ($c=1.0$,在MeOH中)。MS (ESI): $m/z=201.1$ [$\text{M}+2\text{H}-\text{tBu}$] $^+$ 。

[0395] 步骤2:(+)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐酸盐(BB5A)和(-)-反式-4a,5,6,7,8,8a-六氢-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-3-酮盐酸盐(BB 5B)

[0396] 向(-)-反式-3-氧代-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-6-甲酸叔丁酯(1.0g,3.89mmol,1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中加入4M HCl在二氧杂环己烷中的溶液(9.7mL,38.9mmol,10当量),并且将反应混合物在 5°C 下搅拌1h,然后温热至室温。16h后,将溶剂蒸发,然后将白色沉淀物过滤,用乙醚洗涤,并且在真空下干燥。获得标题化合物,其为无色固体(0.74g,99%)。 $[\alpha]_{20}^D=+32.9^\circ$ ($c=1.0$,在MeOH中)。MS (ESI): $m/z=157.1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。

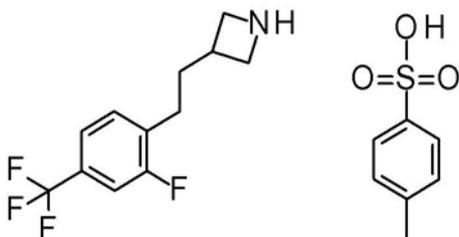
[0397] 向(+)-反式-3-氧代-4,4a,5,7,8,8a-六氢吡啶并[4,3-b][1,4]噁嗪-6-甲酸叔丁酯(1.1g,4.31mmol,1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中加入4M HCl在二氧杂环己烷中的溶

液(10.8mL, 43.1mmol, 10当量), 并且将反应混合物在5℃下搅拌1h, 然后温热至室温。16h后, 将溶剂蒸发, 然后将白色沉淀物过滤, 用乙醚洗涤, 并且在真空下干燥。获得标题化合物, 其为无色固体(0.82g, 99%)。[α]₂₀^D = -31.8° (c=1.0, 在MeOH中)。MS (ESI) : m/z = 157.1 [M+H]⁺。

[0398] BB 6

[0399] 3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸

[0400]



[0401] 步骤1: (2-氟-4-(三氟甲基)苯基)磷酸二乙酯

[0402] 将1-(溴甲基)-2-氟-4-(三氟甲基)苯(1.1g, 4.28mmol, 1.0当量; CAS RN 239087-07-1)在亚磷酸三乙酯(1.78g, 1.83mL, 10.7mmol; 2.5当量)中的溶液搅拌回流3h。利用硅胶层析法纯化粗反应混合物, 其中使用MPLC系统, 用正庚烷: 乙酸乙酯(100:0至0:100)的梯度进行洗脱, 以得到标题化合物, 其为无色油状物(0.83g, 62%)。MS (ESI) : m/z = 315.2 [M+H]⁺。

[0403] 步骤2: 3-[(E)-2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0404] 在5min内, 向冰冷的氢化钠(122mg, 2.8mmol, 1.1当量; 55%, 在矿物油中)在THF(5mL)中的悬浮液中加入在THF(5mL)中的(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)磷酸二乙酯(800mg, 2.55mmol, 1.0当量), 并且将混合物在该温度下搅拌30min。向淡棕色混合物中逐滴加入3-甲酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(472mg, 2.55mmol, 1.0当量)在THF(2.5mL)中的溶液, 并且将反应混合物在0-6℃继续搅拌3h。将该反应混合物倒入水和乙酸乙酯中, 并且使各层分离。将有机层用盐水洗涤一次, 经MgSO₄干燥, 过滤后用硅胶进行处理, 并且将其蒸发。利用硅胶层析法纯化该化合物, 其中使用MPLC系统, 用正庚烷: 乙酸乙酯(100:0至50:50)的梯度进行洗脱, 以得到标题化合物, 其为无色油状物(0.61g, 69%)。MS (ESI) : m/z = 290.1 [M+2H-tBu]⁺。

[0405] 步骤3: 3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

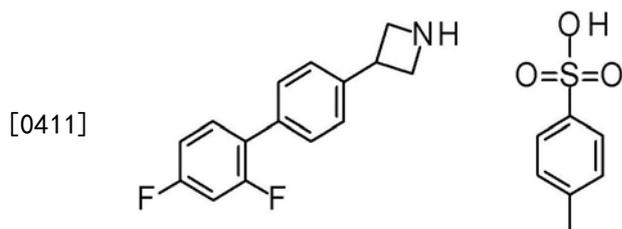
[0406] 向3-[(E)-2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙烯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(607mg, 1.76mmol, 1.0当量)在MeOH(7mL)与乙酸乙酯(7mL)的混合物中的溶液中加入Pd/C 10% (60mg, 1.76mmol, 1.0当量), 并且将反应混合物在氢气气氛下(1bar)于室温搅拌4h。将悬浮液通过硅藻土垫过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 并且在真空下干燥。获得标题化合物, 其为无色油状物(0.61g, 98%)。MS (ESI) : m/z = 292.1 [M+2H-tBu]⁺。

[0407] 步骤4: 3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸

[0408] 向3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(111mg, 0.32mmol, 1.0当量)在乙酸乙酯(1.2mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酸水合物(66mg, 0.38mmol, 1.2当量), 并且将混合物加热回流2h。将悬浮液置于冰箱中在0℃下冷却1h, 并且过滤。将沉淀物用乙酸乙酯洗涤并且干燥, 以得到标题化合物, 其为无色固体(96mg, 72%)。MS (ESI) : m/z = 248.2 [M+H]⁺。

[0409] BB 7

[0410] 3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸



[0412] 步骤1:3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0413] 在Ar下于室温下向3-碘氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.0g,7.06mmol,1.0当量;CAS RN 254454-54-1)和(4-溴苯基)有机硼酸(2.84g,14.1mmol,2.0当量;CAS RN 5467-74-3)在2-丙醇(25mL)中的悬浮液中加入外消旋-反式-2-氨基环己烷-1-醇(48.8mg,424 μ mol,0.06当量)、碘化镍(II)(132mg,424 μ mol,0.06当量)和双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠(6.48g,14.1mmol,2.0当量;40%,在THF中)。利用微波辐射将反应混合物加热至80 $^{\circ}$ C并且持续30min。然后将混合物倒入水和乙酸乙酯(包含不溶性固体)中,并且将水层用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用MgSO₄干燥,过滤后用硅胶进行处理,并且将其蒸发。利用硅胶层析法纯化该化合物,其中使用MPLC系统,用正庚烷:乙酸乙酯(100:0至50:50)的梯度进行洗脱,以得到标题化合物,其为无色油状物(1.33g,60%)。MS (ESI):m/z=256.0[M+2H-tBu]⁺。

[0414] 步骤2:3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

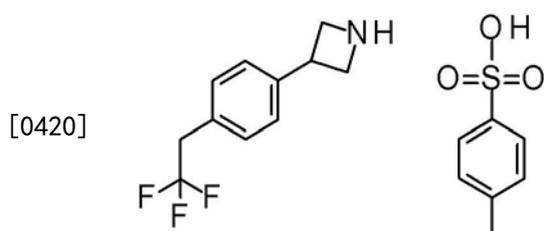
[0415] 利用微波辐射将3-(4-溴苯基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.3g,4.16mmol,1.0当量)、(2,4-二氟苯基)有机硼酸(658mg,4.16mmol,1.0当量;CAS RN 144025-03-6)、碳酸钾(2.88g,20.8mmol,5.0当量)、四(三苯基膦)钯(0)(241mg,208 μ mol,0.05当量)在THF(10mL)与水(1mL)的混合物中的悬浮液加热至110 $^{\circ}$ C,并且持续15min。然后将混合物倒入水和乙酸乙酯中,并且将水层用乙酸乙酯萃取三次。将有机层用MgSO₄干燥,过滤后用硅胶进行处理,并且将其蒸发。利用硅胶层析法纯化该化合物,其中使用MPLC系统,用正庚烷:乙酸乙酯(100:0至50:50)的梯度进行洗脱,以得到标题化合物,其为淡黄色油状物(1.20g,79%)。MS (ESI):m/z=290.2[M+2H-tBu]⁺。

[0416] 步骤3:3-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]乙基]氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸

[0417] 向3-[4-(2,4-二氟苯基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(1.20g,3.47mmol,1.0当量)在乙酸乙酯(5mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酸水合物(0.72g,4.17mmol,1.2当量),并且将混合物加热回流2h。将悬浮液置于冰箱中在0 $^{\circ}$ C下冷却1h,并且过滤。将沉淀物用乙酸乙酯洗涤并且干燥,以得到标题化合物,其为无色固体(0.92g,63%)。MS (ESI):m/z=246.2[M+H]⁺。

[0418] BB 8

[0419] 3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸



[0421] 步骤1:3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[0422] 类似于BB3,在步骤1中使用1-溴-4-(2,2,2-三氟乙基)苯(CAS RN 155820-88-5)获得该产物,其为无色油状物。MS (ESI): $m/z=260.1[M+2H-tBu]^+$ 。

[0423] 步骤2:3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氮杂环丁烷4-甲基苯磺酸

[0424] 向3-[4-(2,2,2-三氟乙基)苯基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.98g,3.09mmol,1.0当量)在乙酸乙酯(12mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酸水合物(0.64g,3.71mmol,1.2当量),并且将混合物加热回流2h。将悬浮液置于冰箱中在0℃下冷却1h,并且过滤。将沉淀物用乙酸乙酯洗涤并且干燥,以得到标题化合物,其为无色固体(0.54g,45%)。MS (ESI): $m/z=216.1[M+H]^+$ 。

[0425] BB 9

[0426] 6-[(2,4-二氟苄基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷2,2,2-三氟乙酸



[0428] 步骤1:(2,4-二氟苄基)三苯基溴化磷

[0429] 在Ar下,向三苯基磷(1.27g,4.83mmol,1.0当量)在ACN(10mL)中的溶液中加入1-(溴甲基)-2,4-二氟苯(1.0g,4.83mmol,1.0当量;CAS RN 23915-07-3)。将反应混合物在80℃搅拌3h,然后使其冷却至室温。加入甲基叔丁基醚(100mL),并且将悬浮液于室温搅拌30min。滤出固体,用甲基叔丁基醚洗涤,并且将固体干燥。获得标题化合物,其为白色固体(2.02g,98%)。MS (ESI): $m/z=439.2[M+H]^+$ 。

[0430] 步骤2:6-[(2,4-二氟苄基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[0431] 在Ar下于-78℃向(2,4-二氟苄基)三苯基溴化磷(1.7g,3.62mmol,1.0当量)在干燥THF(10mL)中的溶液中加入LiHMDS(7.24mL,7.24mmol,2.0当量;1M在THF中的溶液),并且将反应混合物搅拌2h。然后于室温加入6-氧代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(1.53g,7.24mmol,2.0当量;CAS RN 1181816-12-5),并且将混合物在85℃搅拌过夜。加入甲基叔丁基醚,并且滤出沉淀物(三苯基磷氧化物)。浓缩滤液,并且利用硅胶层析法将其纯化,其中使用MPLC系统,用正庚烷:乙酸乙酯(100:0至70:30)的梯度进行洗脱,以得到标题化合物,其为白色固体(0.35g,30%)。MS (ESI): $m/z=266.2[M+2H-tBu]^+$ 。

[0432] 步骤3:6-[(2,4-二氟苄基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

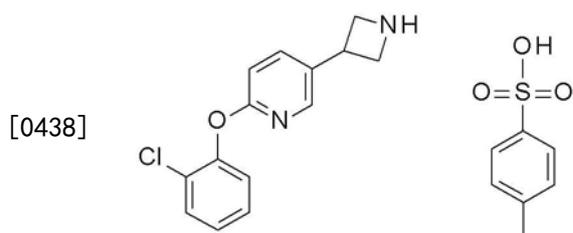
[0433] 向6-[(2,4-二氟苄基)亚甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(0.35g,1.09mmol,1.0当量)在乙酸乙酯(10mL)中的溶液中加入Pd/C 10%(116mg,0.11mmol,0.1当量),并且将反应混合物在氢气气氛(1bar)下于室温搅拌2h。将悬浮液通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤,并且在真空中干燥。获得标题化合物,其为白色固体(0.35g,98%)。MS (ESI): $m/z=268.2[M+2H-tBu]^+$ 。

[0434] 步骤4:6-[(2,4-二氟苄基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷2,2,2-三氟乙酸

[0435] 向6-[(2,4-二氟苄基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(55mg,170μmol,1.0当量)在DCM(3mL)中的溶液中加入TFA(78mg,52μmol,680μmol,4.0当量)。将所得反应混合物在室温搅拌2h,然后在真空中浓缩(与甲苯共沸)。获得标题化合物,其为无色油状物,并且直接用于下一步而不经进一步纯化(58mg,定量)。MS (ESI): $m/z=224.2[M+H]^+$ 。

[0436] BB 10

[0437] 5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(2-氯苯氧基)吡啶4-甲基苯磺酸



[0439] 步骤1:3-(6-(2-氯苯氧基)吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

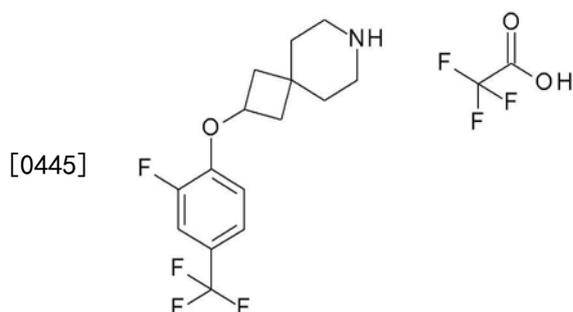
[0440] 类似于BB 3获得产物/步骤1从5-溴-2-(2-氯苯氧基)吡啶 (CAS RN 1240670-82-9) 和3-溴氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (CAS RN 1064194-10-0) 开始以获得所需化合物,其为黄色油状物(0.44g,48%)。MS (ESI) : $m/z=361.2[M+H]^+$ 。

[0441] 步骤2:5-(氮杂环丁烷-3-基)-2-(2-氯苯氧基)吡啶4-甲基苯磺酸

[0442] 向3-(6-(2-氯苯氧基)吡啶-3-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(436mg,1.21mmol,1.0当量)在乙酸乙酯(6mL)中的溶液中加入4-甲基苯磺酸水合物(237mg,1.24mmol,1.03当量),并且将混合物加热回流18h。将悬浮液置于冰箱中在0°C下冷却1h,过滤。将沉淀物用乙醚洗涤并且干燥,以得到标题化合物,其为白色固体(470mg,89%)。MS (ESI) : $m/z=261.1[M+H]^+$ 。

[0443] BB 11

[0444] 2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷2,2,2-三氟乙酸



[0446] 步骤1:2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯

[0447] 向2-羟基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(442mg,1.83mmol,1.0当量;CAS RN 240401-28-9)在THF(8mL)中的溶液中加入2-氟-4-(三氟甲基)苯酚(330mg,1.83mmol,1.0当量;CAS RN 77227-78-2)和三苯基膦(529mg,2.02mmol,1.1当量)。在室温搅拌5min后,将溶液在冰浴中冷却,并且在10min内逐滴加入DEAD(351mg,319 μ l,2.02mmol,1.1当量)。在冰浴中搅拌1h后,将混合物于室温继续搅拌5h。将反应混合物倒入水和乙醚中,并且使各层分离。将有机层用水、NaOH水溶液(1M)和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并且蒸发。利用硅胶层析法纯化粗产物,其中使用MPLC系统,用正庚烷:乙酸乙酯(100:0至60:40)的梯度进行洗脱,以得到标题化合物,其为无色固体(0.63g,85%)。MS (ESI) : $m/z=348.1[M+2H-tBu]^+$ 。

[0448] 步骤2:2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷2,2,2-三氟乙酸

[0449] 向2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯氧基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(70mg,174 μ mol,1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液中加入TFA(66.8 μ l,868 μ mol,5.0当量),并且将混合物在室温搅拌20h。将溶液蒸发,以得到标题化合物,其为无色固体(73mg,100%)。MS (ESI) : $m/$

$z=304.2[M+H]^+$ 。

[0450] 实施例32

[0451] 可以以本身已知的方式将式 (Ia) 或 (Ib) 化合物用作生产以下组合物的片剂的活性成分：

	<u>每个片剂</u>
活性成分	200 mg
微晶纤维素	155 mg
[0452] 玉米淀粉	25 mg
滑石	25 mg
羟丙基甲基纤维素 e	<u>20 mg</u>
	425 mg

[0453] 实施例33

[0454] 可以以本身已知的方式将式 (Ia) 或 (Ib) 化合物用作生产以下组合物的胶囊剂的活性成分：

	<u>每个胶囊</u>
活性成分	100.0 mg
[0455] 玉米淀粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸镁 e	<u>0.5 mg</u>
[0456]	220.0 mg