



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107001374 A

(43)申请公布日 2017. 08. 01

(21)申请号 201580065064.2

P.约翰内森 U.祖尔瓦

(22)申请日 2015.11.30

E.米夏尔森

E-L.林斯泰特-阿斯特马克

(30)优先权数据

62/085722 2014.12.01 US

62/166808 2015.05.27 US

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 梁谋 罗文锋

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.05.31

(51)Int. Cl.

C07D 487/04(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61P 9/04(2006.01)

A61P 9/10(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2015/077998 2015.11.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/087338 EN 2016.06.09

(71)申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72)发明人 T.B.英格哈特 N.汤姆金森

甘黎明 J.P.斯通豪斯

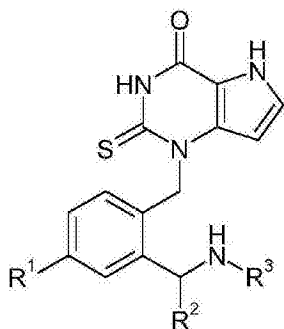
权利要求书2页 说明书41页 附图5页

(54)发明名称

作为髓过氧化物酶抑制剂的1-[2-(氨基甲基)苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-D]嘧啶-4-酮

(57)摘要

在此披露具有化学式(I)的某些1-[2-(氨基甲基)苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮化合物,

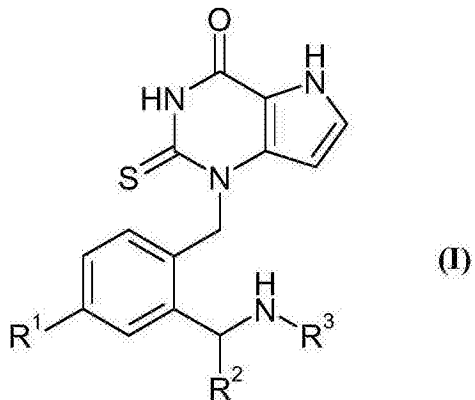


及其药学上可接

(I)

受的盐,连同含有这些化合物的组合物以及这些化合物和组合物在治疗中的用途。这些化合物是酶MPO的抑制剂并且因此特别适用于治疗或预防心血管病症,如心力衰竭和冠状动脉疾病相关病症。

1. 一种具有化学式(I)的化合物



其中

R¹是H、F、Cl或CF₃;

R²是H、CH₃或C₂H₅; 并且

R³是H、CH₃、C₂H₅、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、环丁基甲基或环戊基;

或其一种药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R¹是Cl。

3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R²是CH₃。

4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R²是H。

5. 根据权利要求1所述的化合物, 其中R³是H。

6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中当R²是CH₃或C₂H₅时, R²所连接的碳原子具有R-构型。

7. 根据权利要求1所述的化合物, 选自

1-[2-[(1R)-1-氨基丙基]-4-氯苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

1-[2-(1-氨基乙基)-4-氯苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

1-[2-[(1R)-1-氨基乙基]-4-氯苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

1-[2-[(1S)-1-氨基乙基]-4-氯苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

1-[4-氯-2-[1-(甲基氨基)乙基]苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

1-[4-氯-2-[(乙基氨基)甲基]苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

1-[2-(氨基甲基)-4-氯苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

1-[4-氯-2-[(甲基氨基)甲基]苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

1-(2-[(环丁基甲基)氨基]甲基)苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧

啉-4-酮；

1-{2-[(环丁基氨基)甲基]苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]咪啉-4-酮；

1-{2-[(环戊基氨基)甲基]苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]咪啉-4-酮；

1-(2-[(2-甲基丙基)氨基]甲基)苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]咪啉-4-酮；

1-{2-[(丙-2-基氨基)甲基]苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]咪啉-4-酮；

1-[2-(氨基甲基)-4-(三氟甲基)苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]咪啉-4-酮；

1-{2-[(甲基氨基)甲基]-4-(三氟甲基)苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]咪啉-4-酮；

或其一种药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其一种药学上可接受的盐,用于用作一种药物。

9. 一种药用组合物,包含根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其一种药学上可接受的盐,任选地与一种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合。

10. 一种治疗其中酶MPO的抑制是有益的疾病或病症或降低这些疾病或病症的风险的方法,该方法包括向患有所述疾病或病症或处于所述疾病或病症的风险的人给予治疗有效量的根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其一种药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述疾病或病症是心力衰竭。

12. 根据权利要求10所述的方法,其中所述疾病或病症是射血分数降低的心力衰竭。

13. 根据权利要求10所述的方法,其中所述疾病或病症是射血分数保持的心力衰竭。

14. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其一种药学上可接受的盐的用于制造一种药物的用途,该药物用于治疗或预防其中酶MPO的抑制是有益的疾病或病症。

15. 根据权利要求14所述的用途,其中所述疾病或病症是心力衰竭。

16. 根据权利要求14所述的用途,其中所述疾病或病症是射血分数降低的心力衰竭。

17. 根据权利要求14所述的用途,其中所述疾病或病症是射血分数保持的心力衰竭。

作为髓过氧化物酶抑制剂的1-[2-(氨基甲基)苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-D]嘧啶-4-酮

技术领域

[0001] 本技术领域涉及具有化学式(I)的某些1-[2-(氨基甲基)苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮化合物、涉及这些化合物在治疗一种髓过氧化物酶相关疾病或病症(例如心力衰竭和冠状动脉疾病相关病症)中的用途,并且涉及含有这些化合物的药用组合物。

[0002] 背景

[0003] 髓过氧化物酶(MPO)是在嗜中性粒细胞(neutrophilic granulocyte/neutrophil)和单核细胞中发现的一种含血红素的酶。MPO是哺乳动物过氧化物酶的多样性蛋白质家族中的一个成员,该家族还包括嗜酸性粒细胞过氧化物酶(EPO)、甲状腺过氧化物酶(TPO)、唾液过氧化物酶(SPS)、乳过氧化物酶(LPO)、前列腺素H合酶(PGHS)等等。成熟的酶是相同半分子的二聚体。每个半分子含有共价结合的血红素,该血红素表现出与MPO特有的绿色相对应的异常光谱特性。连接MPO的两个半分子的二硫桥的裂解产生半酶,半酶表现出与完整酶的光谱和催化特性难以辨别的光谱和催化特性。该酶通过过氧化氢活化,过氧化氢的来源可以是超氧化物歧化酶(SOD)催化的NADPH源性的超氧化物阴离子和黄嘌呤氧化酶源性的超氧化物阴离子、以及在嘌呤氧化时形成的过氧化氢。MPO的主要生理学底物是卤化物(例如氯化物)和假卤化物(像硫氰酸酯),从而形成杀微生物次卤酸像次氯酸(漂白剂)和次硫氰酸(临床生物化学和营养学杂志(J.Clin.Biochem.Nutr.),2011,48,8-19)。

[0004] 嗜中性粒细胞通过吞噬(吞没)和杀死微生物而发挥一种重要杀微生物作用。吞没的载荷并入液泡中,被称为噬菌体,这些吞噬体与含有髓过氧化物酶的颗粒融合以便形成吞噬溶酶体。在吞噬溶酶体中,髓过氧化物酶的酶活性导致次氯酸的形成,次氯酸是一种有效的杀菌化合物(自由基生物学与医学(Free Radical Biology&Medicine),2010,49,1834-1845)。次氯酸自身氧化,并且最易与硫醇和硫醚反应,而且将胺转化成氯胺和氯化芳香族氨基酸。

[0005] MPO还可以释放到细胞的外部,其中与氯化物反应可以诱导对邻近组织的损伤。除了MPO的这种控制释放之外,嗜中性粒细胞还可以将散布有细胞内蛋白质(如MPO)的凝聚DNA的网铸造成细胞外空间,所谓的嗜中性粒细胞细胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap)(NET)。这些NET被认为在针对细胞外微生物的宿主防御中发挥作用,并且还已表明是急性炎症性疾病(如在败血症中发生的免疫性血栓形成(immunothrombosis))(自然评论:免疫学(Nature Rev.Immunol),2013,13,34)和自身免疫性如系统性红斑狼疮(SLE)(免疫学杂志(J.Immunol.),2011,187,538-552)中的一个重要病理生理机制。值得注意地,MPO是NET形成所需要的(血液(Blood),2011,117,953)。

[0006] MPO的系统性水平是用于各种心血管疾病(例如心力衰竭、急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、稳定性冠状动脉疾病和动脉粥样硬化相关病症)的一个充分描述的风险因素(循环(Circulation),2003,108,1440-1445;新英格兰医学杂志(N.Engl.J.Med.),2003,349,1595-604;美国心脏病学会杂志(J.Am.Coll.Cardiol.),2007,49,2364-70)。MPO在这些发

病中的作用不仅与由酶产物引起的氧化损伤有关,而且是由于一氧化氮的消耗,一氧化氮是血管和心肌细胞舒张的一种重要调节剂。重要的是,MPO对心血管疾病的贡献不仅是经由嗜中性粒细胞和单核细胞浸润到血管和心肌中,而且经由蛋白聚糖上的细胞外MPO在内皮的基底外侧上的策略性沉积(科学(Science),2002,296,2391)。

[0007] MPO对于心血管疾病的发生的致病性作用还通过MPO缺陷型受试者中的较低心血管发病率(血液学学报(Acta Haematol.),2000,104,10-15)以及在MPO启动子中携带功能获得性突变的受试者中减少的冠状动脉流量储备(生医科学杂志(J.Biomed.Sci.),2004,11,59-64)和增加的死亡率(新英格兰医学杂志,2004,350,517;自由基生物学与医学,2009,47,1584;生物化学杂志(J.Biol.Chem.),1996,271,14412-14420)得以支持。在猪中给予MPO之后还观察到对血管流量和舒张的直接作用(欧洲心脏病杂志(Eur.HeartJ.),2011,33,1625)。

[0008] MPO活性与疾病的关联因此还涉及伴随微血管炎症的心血管疾病和反应性纤维化,包括心力衰竭,如射血分数保持的心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭、急性冠状动脉综合征、心肌梗塞、稳定性冠状动脉疾病以及动脉粥样硬化相关病症。

[0009] 虽然已经在心力衰竭(HF)的了解和治疗中取得了相当大的进展,但由于HF所致的发病率和死亡率仍然较高。引起HF发展的主要心脏重塑的原因是由于持续性高血压、心肌梗塞、瓣膜闭锁不全或其他事件所致的心室壁应力增加。心脏重塑被称为心脏结构、尺寸、质量或功能的任何变化,并且虽然心脏重塑最初是用于维持心输出量的补偿机制,但它可能会导致代偿失调和HF发展(美国心脏病学会杂志,2000,35,569-582)。促成心脏重塑的主要过程是心肌细胞肥大(生长)、纤维化和炎症(自然评论:分子细胞生物学(Nat.Rev.Mol.Cell.Biol.),2006,7,589-600;循环研究(Circ.Res.),2010,106,47-57)。

[0010] 目前,HF治疗的基础是基于心室壁应力的降低,并且HF治疗主要包括使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统的抑制剂,如血管紧张素转化酶抑制剂(ACE-I); β -肾上腺素能阻断剂和利尿剂(欧洲心脏病杂志,2012,14,803-869)。虽经治疗,但HF死亡率仍然很高,并且约50%的所有患者在首次诊断之后5年内死亡(美国心脏病学会杂志,1999,33,734-742)。因此迫切需要直接集中于驱动心脏重塑的主要分子和细胞过程的新的治疗选择。

[0011] 心力衰竭可以被细分为射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)和射血分数保持的心力衰竭(HFpEF)(最新心力衰竭报告(Curr.Heart Fail.Rep.),2012,9,363-368)。HFrEF和HFpEF关于病理生理学、临床特征和治疗而不同。HFrEF通常被称为收缩性HF并且用ACE抑制剂、 β -阻断剂和利尿剂治疗已经成功地降低了患有HFrEF的患者的死亡率和发病率。相比之下,对于通常被表示为舒张性HF的HFpEF,迄今为止没有治疗令人信服地表明降低死亡率或发病率。这是令人担忧的,因为HFpEF的发生率和流行率在绝对意义上和相对于HFrEF两者均在上升(欧洲心脏病杂志,2013,34,1424-1431)。HFpEF的一个关键特征是心室壁的收缩性和舒张降低。心肌纤维化是心室壁的这种硬化的一个重要促成因素。靶向心肌纤维化因此是用于HFpEF患者的一种潜在治疗策略,并且在HFrEF患者纤维化中起重要作用。此外,HFpEF可以转变成心脏扩张和HFrEF。因此调查心肌纤维化的药理学靶向是否能够终止或减弱HFpEF及其潜在转变成HFrEF将是重要的。

[0012] 导致间质纤维化的微血管炎症似乎在HFpEF发展中起重要作用(美国心脏病学会杂志,2013,62,263-271),并且已经证明了HF与炎症性酶髓过氧化物酶(MPO)之间的关联(美

国心脏病学会杂志,2007,49,2364-2370)。就纤维化而言,有数据表明MPO-产物次氯酸(HOCl)是调节细胞外基质蛋白(包括金属蛋白酶(MMP))的一种重要调控开关(生物化学杂志(J.Biol.Chem.),2001,276,41279-41287;生物化学杂志,2003,278,28403-28409)。这还通过血管紧张素II-诱导的心房纤维化的减弱和在MPO缺陷型中观察到的MMP活性降低得以支持。此外,将重组MPO添加至Mpo^{-/-}小鼠导致心房纤维化,从而指示增加的MPO活性足以诱导纤维化(自然医学(Nat.Med.),2010,16,470-474)。在一个心肌梗塞(MI)后模型中,Mpo^{-/-}小鼠还显示减少的心室重塑和改善的功能(实验医学杂志(J.Exp.Med.),2003,197,615-624)。这些结果一起指示MPO活性是用于在病理条件下结构重塑心肌的一个关键因素。

[0013] MPO活性的药理学抑制能够在可能触发(舒张性)HFpEF和(收缩性)HFrfEF的条件下减弱心肌纤维化并且保持心脏功能。具体地说,可以预防由于广泛纤维化所致的心脏硬化并且可以保持心脏功能。

[0014] 对于用于治疗例如心力衰竭和冠状动脉疾病相关病症的一种口服活性MPO抑制剂存在需要。为了提高这种药物的治疗指数,需要获得一种对MPO的选择性超过对其他过氧化物酶(例如像TPO)的选择性的MPO抑制剂以便降低甲状腺相关不良事件的风险。据认为超过TPO的对MPO的高选择性可以降低甲状腺生长的风险(药物研究(Pharm.Res.),2013,30,1513-24)。此外,希望的是用于在心血管疗法中使用的一种MPO抑制剂将会限制血脑屏障渗透特性以便使其在中枢神经系统(CNS)中的作用最小化。

[0015] WO 2003/089430、WO 2005/037835、WO 2007/120097、WO 2007/120098和WO 2007/142576披露了硫代黄嘌呤(thioxantine)衍生物及其在疗法中作为MPO抑制剂的用途。

[0016] WO 2006/062465和WO 2007/142577披露了声称是MPO抑制剂的2-硫代-1,2,3,4-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮衍生物。据称这些化合物可以显示针对相关酶如TPO的选择性。

[0017] WO 2009/025618披露了硫代黄嘌呤和2-硫代-1,2,3,4-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮衍生物以及MPO抑制剂用于治疗多系统萎缩症(MSA)和亨廷顿病(HD)以及用于神经保护的用途。

[0018] 标记化合物与放射性药物杂志(J.Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals),2012,55,393-399披露了一些氘化¹³C和¹⁴C标记的硫代黄嘌呤衍生物以及一种¹⁴C标记的吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮化合物。这些化合物据称是MPO的灭火剂。

[0019] 生物化学杂志,2011,286,37578-37589披露了某些硫代黄嘌呤衍生物。这些化合物据称在一种小鼠模型中抑制血浆中的MPO并且减少蛋白质氯化。这些化合物还声称是TPO的较差抑制剂。

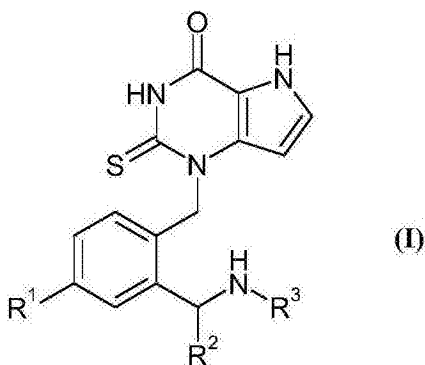
[0020] WO 2013/068875披露了声称是MPO抑制剂的硫代嘧啶酮衍生物。

[0021] 一个目的是提供适用于疗法的新颖MPO抑制剂。另一个目的是提供具有超过TPO酶的对MPO酶的改进的选择性和/或具有受限的血脑屏障渗透特性的新颖化合物。

发明内容

[0022] 提供一种具有化学式(I)化合物。

[0023]



[0024] 其中

[0025] R^1 是H、F、Cl或 CF_3 ,[0026] R^2 是H、 CH_3 或 C_2H_5 ,并且[0027] R^3 是H、 CH_3 、 C_2H_5 、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、环丁基甲基或环戊基,

[0028] 或其一种药学上可接受的盐。

[0029] 具有化学式(I)的化合物是MPO抑制剂。因此,具有化学式(I)的化合物可以用作一种药物,具体地说用于响应于MPO的抑制的病症、疾病或病症,并且更具体地说心血管病症,包括冠状动脉疾病、心力衰竭(HF)、射血分数降低的心力衰竭(HFrEF)以及射血分数保持的心力衰竭(HFpEF),其中MPO发挥作用。

[0030] 应理解,当在本说明书中指定在此披露的化合物的一个单一对映异构体的绝对构型(R或S)时, R^2 所连接的碳原子是所讨论的立构中心(手性中心)。

[0031] 附图简要说明

[0032] 图1示出用于预测HFpEF患者(NYHA类别)的症状严重程度的MPO相关生物标志物的负荷值。为了清楚起见,剩余变量($n=240$)的负荷值在图中被省略。为了以数据的剩余部分的视角放置所示的负荷值,数据集中的最大负荷值和最小负荷值通过虚线指示。表示NT-proBNP的负荷值的黑条被示出以用于比较。

[0033] 图2示出在健康志愿者中通过MPO-抑制剂AZD3241进行的尿酸的剂量依赖性减少。受试者接受安慰剂或所指示的每日剂量持续10天,并且计算血浆尿酸盐水平对比基线的差异。每个符号表示一个受试者。

[0034] 图3示出活化的MPO驱动体外尿酸盐的产生。将活化的MPO与黄嘌呤和滴定量的实例3:1-[2-[(1R)-1-氨基乙基]-4-氯苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮一起孵育80分钟,之后通过LC-MS定量尿酸盐水平。虚线表示在未活化的MPO存在下形成的尿酸盐。

[0035] 图4示出实例3(j)的X-射线粉末衍射图:1-[2-[(1R)-1-氨基乙基]-4-氯苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮。

[0036] 图5示出实例7的X-射线粉末衍射图:1-[2-(氨基甲基)-4-氯苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮。

[0037] 详细说明

[0038] 为避免疑义,应了解,如果在本说明书中某一基团经“上文所定义(defined above)”限定,那么所述基团涵盖首次出现且最广泛的定义以及对该基团的每一和所有其

他定义。

[0039] 在一方面,提供具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹表示H、F、Cl或CF₃。

[0040] 在另一个实施例中,R¹表示Cl。

[0041] 在一个实施例中,R²表示H、CH₃或C₂H₅。

[0042] 在另一个实施例中,R²表示CH₃或C₂H₅。

[0043] 在再一个另外的实施例中,R²表示CH₃。

[0044] 在一个实施例中,R³表示H、CH₃、C₂H₅、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、环丁基甲基或环戊基。

[0045] 在另一个实施例中,R³表示H。

[0046] 在再一个另外的实施例中,当R²表示CH₃或C₂H₅时,R²所连接的碳原子具有R-构型。

[0047] 在一个实施例中,具有化学式(I)的化合物选自:

[0048] 1-{2-[(1R) -1-氨基丙基]-4-氯苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0049] 1-[2-(1-氨基乙基)-4-氯苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0050] 1-{2-[(1R) -1-氨基乙基]-4-氯苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0051] 1-{2-[(1S) -1-氨基乙基]-4-氯苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0052] 1-{4-氯-2-[1-(甲基氨基)乙基]苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0053] 1-{4-氯-2-[(乙基氨基)甲基]苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0054] 1-[2-(氨基甲基)-4-氯苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0055] 1-{4-氯-2-[(甲基氨基)甲基]苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0056] 1-(2-[[(环丁基甲基)氨基]甲基]苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0057] 1-{2-[(环丁基氨基)甲基]苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0058] 1-{2-[(环戊基氨基)甲基]苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0059] 1-(2-[[(2-甲基丙基)氨基]甲基]苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0060] 1-{2-[(丙-2-基氨基)甲基]苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮;

[0061] 1-[2-(氨基甲基)-4-(三氟甲基)苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-

d] 嘧啶-4-酮;

[0062] 1-{2-[(甲基氨基) 甲基]-4-(三氟甲基) 苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮; 以及

[0063] 其药学上可接受的盐。

[0064] 应注意, 这些具体化合物中的任一种可以从任何在此提及的实施例中被放弃。

[0065] 在一个实施例中, 提供一种用于制备具有化学式 (I) 的化合物或具有化学式 (I) 的化合物的药学上可接受的盐的方法, 以及在其制备中使用的中间体。

[0066] 另一个实施例是一种可通过在此披露的任何方法或实例获得的产物。

[0067] 此外, 因为在此披露的化合物的对映异构体的绝对构型是通过光谱学研究而不是通过例如X-射线研究测定的(参见工作实例3(b)), 所以应理解, 如果来自所述光谱学研究的结果出于一种原因或另一种原因被证明是错误的, 那么R和S指定将被逆转。

[0068] 医学和药物用途

[0069] 具有化学式 (I) 的化合物和它们的药学上可接受的盐是有用的, 因为它们拥有作为酶MPO的抑制剂的药理学活性。

[0070] 具有化学式 (I) 的化合物和它们的药学上可接受的盐适用于在希望调节酶髓过氧化物酶 (MPO) 的活性的疾病或病症的治疗或预防中使用。具体地说, MPO活性与疾病的关联已经涉及心血管疾病。因此, 所披露的化合物特别适用于在哺乳动物(包括人)的冠状动脉疾病和心力衰竭病症或病症的治疗中使用。此外, 所披露的化合物特别适用于在哺乳动物(包括人)的慢性肾病 (CKD)、心肾综合征 (CRS)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 和心律失常病症或病症的治疗中使用。

[0071] 可以特别提及的病症或病症包括冠状动脉疾病、急性冠脉综合征、心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭和射血分数保持的心力衰竭。

[0072] 预防预期与已遭受所讨论的疾病或病症的先前发作或另外被认为处于所讨论的疾病或病症的增加了的风险下的人的治疗特别相关。处于发展一种特定疾病或病症的风险的人包括具有该疾病或病症的家族史的人, 或已经通过遗传测试或筛选被鉴别或通过特异性生物标志物模式被鉴别为特别易于发展该疾病或病症的人。

[0073] 当然, 对于上述治疗适应症, 所给予的剂量将随所使用的化合物、给药模式和所希望的治疗而变化。然而, 一般来说, 当以每天1mg与2000mg之间的固体形式的剂量给予这些化合物时获得令人满意的结果。

[0074] 具有化学式 (I) 的化合物及其药学上可接受的衍生物可以单独施用, 或以适当药用组合物的形式使用, 在这些药用组合物中该化合物或衍生物与一种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合。因此, 另一个方面涉及一种药用组合物, 该药用组合物包含一种具有化学式 (I) 的新颖化合物或其一种药学上可接受的盐与一种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体的混合物。给药可以通过但不限于, 肠内(包括经口、舌下或直肠)、鼻内、吸入、静脉内、局部或其他肠胃外途径。用于选择和制备适合的药用配制品的常规程序描述于例如制药学-剂型设计科学 (Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs), M.E. 奥尔顿 (M.E. Aulton), 丘吉尔利文斯顿出版社 (Churchill Livingstone), 第2版2002中。该药用组合物优选地包含少于80%、并且更优选地少于50%的一种具有化学式 (I) 的化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0075] 在一个实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的心血管疾病的预防或治疗中使用的具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐。

[0076] 在另一个实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在其中抑制MPO将是有益的一种病症的预防或治疗中使用的具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐。

[0077] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的冠状动脉疾病的预防或治疗中使用的具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐。

[0078] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的急性冠脉综合征的预防或治疗中使用的具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐。

[0079] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的心力衰竭的预防或治疗中使用的具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐。

[0080] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的射血分数降低的心力衰竭的预防或治疗中使用的具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐。

[0081] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的射血分数保持的心力衰竭的预防或治疗中使用的具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐。

[0082] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的CKD的预防或治疗中使用的具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐。

[0083] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的CRS的预防或治疗中使用的具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐。

[0084] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的NASH的预防或治疗中使用的具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐。

[0085] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的心律失常的预防或治疗中使用的具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐。

[0086] 在一个实施例中,提供一种治疗其中抑制酶MPO是有益的疾病或病症或降低这些疾病或病症的风险的方法,该方法包括向患有所述疾病或病症或处于所述疾病或病症的风险的人给予治疗有效量的一种具有化学式(I)的化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0087] 在另一个实施例中,提供一种治疗患有所述疾病或病症或处于所述疾病或病症的风险的人的心血管病症或降低心血管病症的风险的方法,其中该方法包括向该人给予治疗有效量的一种具有化学式(I)的化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0088] 在再一个另外的实施例中,提供一种治疗患有所述疾病或病症或处于所述疾病或病症的风险的人的冠状动脉疾病或降低冠状动脉疾病的风险的方法,其中该方法包括向该人给予治疗有效量的一种具有化学式(I)的化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0089] 在再一个另外的实施例中,提供一种治疗患有所述疾病或病症或处于所述疾病或病症的风险的人的急性冠脉综合征或降低急性冠脉综合征的风险的方法,其中该方法包括向该人给予治疗有效量的一种具有化学式(I)的化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0090] 在再一个另外的实施例中,提供一种治疗患有所述疾病或病症或处于所述疾病或病症的风险的人的心力衰竭或降低心力衰竭的风险的方法,其中该方法包括向该人给予治疗有效量的一种具有化学式(I)的化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0091] 在再一个另外的实施例中,提供一种治疗患有所述疾病或病症或处于所述疾病或病症的风险的人的射血分数降低的心力衰竭或降低射血分数降低的心力衰竭的风险的方法,其中该方法包括向该人给予治疗有效量的一种具有化学式(I)的化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0092] 在再一个另外的实施例中,提供一种治疗患有所述疾病或病症或处于所述疾病或病症的风险的人的射血分数保持的心力衰竭或降低射血分数保持的心力衰竭的风险的方法,其中该方法包括向该人给予治疗有效量的一种具有化学式(I)的化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0093] 在再一个另外的实施例中,提供一种治疗患有所述疾病或病症或处于所述疾病或病症的风险的人的CKD或降低CKD的风险的方法,其中该方法包括向该人给予治疗有效量的一种具有化学式(I)的化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0094] 在再一个另外的实施例中,提供一种治疗患有所述疾病或病症或处于所述疾病或病症的风险的人的CRS或降低CRS的风险的方法,其中该方法包括向该人给予治疗有效量的一种具有化学式(I)的化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0095] 在再一个另外的实施例中,提供一种治疗患有所述疾病或病症或处于所述疾病或病症的风险的人的NASH或降低NASH的风险的方法,其中该方法包括向该人给予治疗有效量的一种具有化学式(I)的化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0096] 在再一个另外的实施例中,提供一种治疗患有所述疾病或病症或处于所述疾病或病症的风险的人的心律失常或降低心律失常的风险的方法,其中该方法包括向该人给予治疗有效量的一种具有化学式(I)的化合物或其一种药学上可接受的盐。

[0097] 在一个实施例中,提供一种药用配制品,该药用配制品包含治疗有效量的一种具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐以及一种药学上可接受的稀释剂、赋形剂和/或惰性载体。

[0098] 在另一个实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在其中抑制MPO将是有益的一种病症的预防或治疗中使用的药用配制品,该药用配制品包含一种具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐与一种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体的混合物。

[0099] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的冠状动脉疾病的预防或治疗中使用的药用配制品,该药用配制品包含一种具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐与一种药学上可接受的

佐剂、稀释剂或载体的混合物。

[0100] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的急性冠脉综合征的预防或治疗中使用的药用配制品,该药用配制品包含一种具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐与一种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体的混合物。

[0101] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的心力衰竭的预防或治疗中使用的药用配制品,该药用配制品包含一种具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐与一种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体的混合物。

[0102] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的射血分数降低的心力衰竭的预防或治疗中使用的药用配制品,该药用配制品包含一种具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐与一种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体的混合物。

[0103] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的射血分数保持的心力衰竭的预防或治疗中使用的药用配制品,该药用配制品包含一种具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐与一种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体的混合物。

[0104] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的CKD的预防或治疗中使用的药用配制品,该药用配制品包含一种具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐与一种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体的混合物。

[0105] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的CRS的预防或治疗中使用的药用配制品,该药用配制品包含一种具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐与一种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体的混合物。

[0106] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的NASH的预防或治疗中使用的药用配制品,该药用配制品包含一种具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐与一种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体的混合物。

[0107] 在再一个另外的实施例中,提供一种用于在疗法、尤其是在哺乳动物(特别是人)的心律失常的预防或治疗中使用的药用配制品,该药用配制品包含一种具有化学式(I)的化合物或具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐与一种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体的混合物。

[0108] 还提供一种用于制备这种药用组合物的方法,该方法包括将这些成分混合。

[0109] 在一个实施例中,血浆尿酸盐水平可以用作用于MPO抑制剂治疗的一种分层工具和一种药效学生物标志物。

[0110] 为了将MPO与HFpEF病理生理学一起考虑,在来自HFpEF患者的血浆中定量一组MPO相关的生物标志物,即KaRen组(欧洲心力衰竭杂志(Eur.J.Heart Failure),2009,11,198-204)。该组表示被诊断具有HFpEF的患者,这些患者在进入研究之后针对事件随访18个月。

除了在入组时的ECG和超声心动描记术数据之外,登记还包括关于药物、病史和临床化学数据的数据。除了MPO水平及其活性之外,定量以下生物标志物(括号内机制基本原理/联系):钙卫蛋白、脂质运载蛋白-2 (NGAL)、sTNFR1 (嗜中性粒细胞/单核细胞参与)、精氨酸(Arg)、不对称(ADMA)和对称(SDMA)二甲基精氨酸、内皮素-1(血管健康);尿酸盐和尿囊素(嘌呤分解代谢和氧化张力)、TIMP-1、TIMP-4以及骨桥蛋白(组织重塑)。

[0111] 一种监督主成分分析-通过偏最小二乘分析正交投影潜在结构(OPLS)被进行来鉴别和分级变量($n=256$),从而解释疾病的症状严重程度(NYHA得分(纽约心脏病学会标准委员会(The Criteria Committee of the New York Heart Association)。心脏与大血管病命名法和诊断标准(Nomenclature and Criteria for the Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels)第9版.波士顿,马斯(Boston,Mass):利特尔&布朗出版社(Little,Brown&Co);1994:253-256))。将KaRen登记数据库与从在患者研究入组时抽取的血浆获得的MPO相关生物标志物数据合并。将所有数据比例缩放至单位方差并且中心平均。此外,将具有最大/平均-比率 >10 的变量对数转换以便增加所有变量的相等杠杆。这产生由使用Simca 13(Umetrics,于默奥(Umeå),瑞典(Sweden))经受主成分分析的86名患者中的257个变量组成的数据矩阵。在OPLS分析中,促成预测反应的变量(负荷)(在这种情况下是NYHA得分)可以与独立于该反应变化的负荷分开,因此是正交变量。信息变量进而可以与该反应正相关抑或负相关。负荷值(正抑或负)的量值越高,与该预测反应的相关性越好。预测NYHA得分的OPLS模型解释NYHA得分的50%的变化($R^2Y=0.50$),在完全刀切法交叉验证(Jack knife cross validation)之后 Q^2 值为0.26,如在SIMCA软件中所实施。

[0112] 如由图1中所示的负荷值的幅度所指示,大部分MPO相关生物标志物是NYHA得分的良好预测因子,从而认为这些生物标志物代表积极参与病理生理学,而不是仅仅充当旁观者(如可能由接近零的负荷值所表明)。令人感兴趣地,除骨桥蛋白、Arg和ADMA以外的所有生物标志物在预测NYHA得分方面都比NT-proBNP表现更好。

[0113] MPO相关生物标志物与尿酸盐以及它的氧化产物尿囊素的共聚类(当以一种单变量方式进行分析时还通过尿酸盐与所有单独生物标志物之间的显著相关性证实,表1)表明尿酸盐事实上可以是炎症和由于较差血管功能所致的组织低氧的一种生物标志物。

[0114] 表1

[0115]

	钙卫蛋白 (Calprotectin)	尿囊素 (Alantoin)	MP O 活性	Arg/ADMA	内皮素-1	TI MP-4	sTNF R-1	NGAL	OPN	TIMP-1	尿酸盐
MPO 活性	0.11	0.013	0.046	0.18	0.00055	0.021	0.094	0.11	0.40	0.20	0.0308
钙卫蛋白		0.011	0.00045	0.0013	0.0069	0.067	0.0011	0.0084	0.14	0.022	0.0252
尿囊素			0.00054	0.0019	0.00026	0.031	0.0011	0.0028	0.20	0.035	0.0043
MPO 质量				0.012	0.00070	0.150	0.090	0.10	0.11	0.036	0.0057
Arg/ADMA					0.00011	0.041	0.0056	0.014	0.089	0.00042	0.00092
内皮素-1						0.0028	0.099	0.49	0.29	0.00016	0.0027
TIMP-4							0.00073	0.0092	0.23	0.0011	0.0029
sTNF R-1								7.9E-31	0.00069	0.000035	0.0013
脂质运载蛋白-2									0.0011	0.00056	0.0013
OPN										0.033	0.009
TIMP-1											0.019

[0116] 假定组织低氧对血浆尿酸盐浓度具有影响,组织低氧的程度将由炎症的程度和血管功能确定。心肌缺血导致ATP的加速损失和大鼠心脏中尿酸盐水平的相应堆积(美国生理学杂志:心脏与循环生理学(Am.J.Physiol.Heart Circ.Physiol.),2004,286,H677-H684;生物化学杂志,1995,270,18797-18803)。此外,增加的心肌尿酸盐产生促成系统性尿酸盐水平并且与心力衰竭患者中的NYHA类别相关联(循环杂志(Circ.J.),2006,70,1006-1011)。

[0117] 血管壁中沉积的髓过氧化物酶(临床研究杂志(J.Clin.Invest.),2001,108,1759-1770)已经显示在健康个体(欧洲心脏病杂志,2012,33,1625-1634)和患病个体(循环,2004,110,1134-1139;循环,2006,113,1871-1878)两者中均驱动血管功能障碍。因此表明髓过氧化物酶抑制将导致改善的血管功能(如由来自MPO缺陷型人的数据所支持,欧洲心脏病杂志,2012,33,1625-1634),这将改善组织灌注和氧气供应且因此降低局部产生,并且因此降低尿酸盐的系统浓度。这一假设还通过来自使用两种不同髓过氧化物酶抑制剂(AZD5904(http://openinnovation.astrazeneca.com/what-we-offer/compound/azd5904/?_sm_au_=ish0QK1bJkWQtMf7) 和AZD3241(核医学和生物学(Nuclear Medicine

andBiology), 2015, 42, 555-560) 的临床试验的数据得以支持, 两种髓过氧化物酶抑制剂均剂量依赖性地降低健康对象中的尿酸盐水平 (在图 2 中示出 AZD3241 的数据 (ClinicalTrials.gov 标识符: NCT00914303))。

[0118] 除了在维持由于如上所讨论的较差灌注所致的升高的尿酸盐水平方面的 MPO 作用之外, 还提出 MPO 本身可以通过与黄嘌呤氧化酶合作使黄嘌呤氧化来产生尿酸盐。这在活化的 MPO 在体外遇到黄嘌呤时发生, 并且增加的尿酸盐产生可以通过实例 3 浓度依赖性地抑制 (图 3)。

[0119] 在另一个实施例中, 血浆尿酸盐水平可以与其他生物标志物或临床特征组合用作 MPO 抑制剂治疗的一种分层工具和一种药效学生物标志物以便鉴别具有较差血管功能的患者 (并且因此根据上文的 OPLS 分析鉴别高炎症张力)。

[0120] 在再一个另外的实施例中, 提供一种鉴别适合于 MPO 抑制剂治疗的患者的方法, 该方法涵盖测量血浆尿酸盐水平。

[0121] 在此例示的具有化学式 (I) 的化合物当在一个 MPO 结合测定中进行测试 (例如以下描述的测试 A) 时优选地具有小于 $50\mu\text{M}$ 的 IC_{50} 。具有化学式 (I) 的化合物还通过体内分离所希望的作用和不希望的作用而展示有希望的药理学分布。

[0122] 这些和其他实施例在此在下文中更详细地描述, 其中通过阅读本说明书, 另外的方面将是对于本领域的技术人员显而易见的。

[0123] 药理学特性

[0124] 具有化学式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐据信适用于预防或治疗哺乳动物 (特别是人) 的心血管病症, 包括但不限于冠状动脉疾病、急性冠脉综合征、心力衰竭、射血分数降低的心力衰竭以及射血分数保持的心力衰竭。

[0125] 为了避免疑问, 如在此使用, 术语“治疗”包括治疗性和/或预防性治疗。

[0126] 当在此描述的一种化合物或盐作为用于治疗一种病症的疗法给予时, “治疗有效量”是足以减少或完全减轻该病症的症状或其他有害作用、治愈该病症、逆转、完全阻止或减缓该病症的进展或降低该病症恶化的风险的一个量。

[0127] 在此所述的化合物因此适用于这些病症的治疗性和/或预防性治疗两者。

[0128] 在此所述的化合物与现有技术中已知的化合物相比具有以下优点: 这些化合物可以是更有效的、毒性更低的、选择性更高的、更有效力的, 产生更少副作用, 更容易被吸收和/或具有更好的药物代谢动力学特征 (例如更高口服生物利用度和/或更低清除率)。

[0129] 组合疗法

[0130] 具有化学式 (I) 的化合物或其一种药学上可接受的盐也可以与用于治疗以上病症的其他化合物结合给予。

[0131] 在另一个实施例中, 存在一种组合疗法, 其中一种具有化学式 (I) 的化合物或其一种药学上可接受的盐和一种第二活性成分同时、依序或混合给予, 以用于治疗以上列举的一种或多种病症。这种组合可以与一种或多种另外的活性成分组合使用。

[0132] 在此所述的化合物可以与以下药剂组合在治疗心血管、代谢或肾疾病中具有用途

[0133] • 心脏疗法,

[0134] • 抗高血压药,

[0135] • 利尿剂,

- [0136] • 外周血管扩张剂,
- [0137] • 脂质调节剂,
- [0138] • 抗糖尿病剂,
- [0139] • 抗炎剂,或
- [0140] • 抗凝血剂。

[0141] 以上的实例包括但不限于,洋地黄糖苷、抗心律失常剂、钙通道拮抗剂、ACE抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(例如缬沙坦)、内皮素受体阻断剂、 β -阻断剂、噻嗪类利尿剂、髓祥利尿剂、胆固醇合成抑制剂如他汀类(例如瑞舒伐他汀(Rosuvastatin))、胆固醇吸收抑制剂、胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂、抗糖尿病药物如胰岛素和类似物、GLP-1类似物、磺胺类药物、二肽基肽酶4抑制剂、噻唑烷二酮类、SGLT-2抑制剂和抗炎药物如NSAID和CCR2拮抗剂、抗凝血剂如肝素、凝血酶抑制剂和Xa因子抑制剂、血小板聚集抑制剂、P2X7拮抗剂、以及脑啡肽酶抑制剂(例如沙库比曲(Sacubitril))。

[0142] 当用于组合疗法时,在此考虑到,可以按单一组合物、完全分开的组合物、或它们的组合来给予具有化学式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和其他活性成分。在此还考虑到,可以同时地、同步地、依序地、或分开地给予这些活性成分。组合疗法的一种或多种具体组合物和一个或多个给药频率将取决于多种多样的因素,包括例如给药途径,正治疗的病症,患者的物种,当组合为单一组合物时活性成分之间的任何潜在相互作用,当它们被给予至动物患者时活性成分之间的任何相互作用,以及医师(在人患者的背景下)、兽医(在非人患者的背景下)、以及本领域其他技术人员已知的不同其他因素。

[0143] 药用组合物

[0144] 提供一种治疗其中需要抑制MPO的一种病症的方法,该方法包括向患有或易患这种病症的人给予治疗有效量的一种具有化学式(I)的化合物。

[0145] 具有化学式(I)的化合物将通常经由口服、局部、肠胃外、静脉内、肌肉内、皮下或以其他可注射方式、颊、直肠、阴道、经皮和/或鼻途径和/或经由吸入、以包含活性成分或其一种药学上可接受的盐的药用制剂形式、以一种药学上可接受的剂型给予。取决于待治疗的病症和患者以及给药途径,可以按变化剂量给予这些组合物。用于选择和制备适合的药用配制品的常规程序描述于例如制药学-剂型设计科学(Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs),M.E.奥尔顿(M.E.Aulton),丘吉尔利文斯顿出版社(Churchill Livingstone),第2版2002中。

[0146] 在人的治疗性治疗中具有化学式(I)的化合物的适合每日剂量是约0.0001-100mg/kg体重,优选0.01-10mg/kg体重。

[0147] 口服配制品是优选的,特别地是片剂或胶囊,它们可以通过本领域技术人员已知的方法来配制以便提供在0.007mg至700mg范围内的活性化合物剂量,例如1mg、3mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、以及250mg。

[0148] 给予的最佳剂量和频率将取决于正治疗的具体病症和它的严重程度;患者的物种;具体患者的年龄、性别、体型和体重、饮食以及总体身体状况;脑/体重量比;患者可能正在服用的其他药物;给药途径;配方;以及医师和本领域其他技术人员已知的不同其他因素。

[0149] 根据另一个方面,因此提供一种药用配制品,该药用配制品包含一种具有化学式

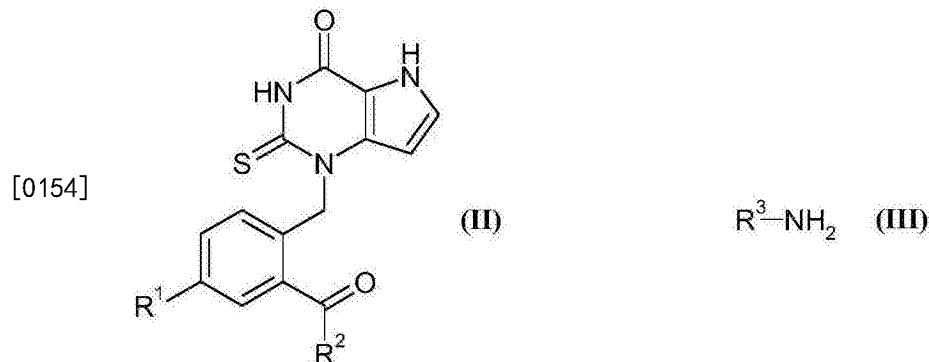
(I)的化合物或其药学上可接受的衍生物与一种药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体的混合物。

[0150] 具有化学式(I)的化合物可以按总配制品的重量计以从0.1%至99.5%(如从0.5%至95%)的浓度存在于药用配制品中。

[0151] 化合物的制备

[0152] 在另一个方面,提供一种用于制备具有化学式(I)的化合物或其一种药学上可接受的盐的方法,该方法包括:

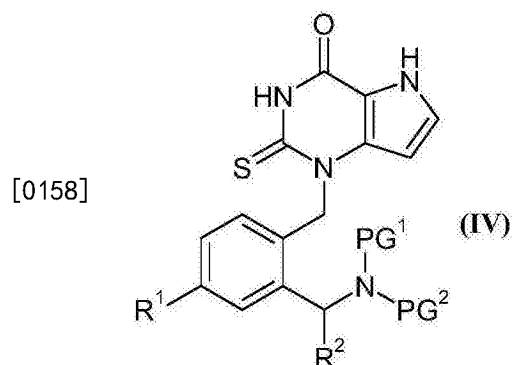
[0153] a) 使一种具有化学式(II)的化合物与一种具有化学式(III)的化合物反应:



[0155] 其中R¹、R²和R³是如化学式(I)中所定义,并且条件是使得具有化学式(III)的化合物的还原烷基化在具有化学式(II)的化合物的氮原子与具有化学式(II)的化合物的醛基或酮基的碳原子之间形成一个N-C键,并且其中有必要将具有化学式(I)的所得化合物转化成其一种药学上可接受的盐,并且其中希望将具有化学式(I)的所得化合物分离成它的单独光学异构体;或

[0156] b) 使一种具有化学式(II)的化合物(其中R¹和R²是如化学式(I)中所定义)与羟胺或其一种盐反应,其中用一种还原剂处理所形成的脞中间体,并且条件是使得在羟胺化合物的氮原子与具有化学式(II)的化合物的醛基或酮基的碳原子之间形成一个单键且同时连接至该氮原子的羟基基团被一个氢原子替代,并且使用一种适当的醛或酮化合物和一种还原剂通过一种常规还原烷基化方法将所获得的伯胺衍生物任选地转化成一种仲胺化合物以便引入取代基R³(其在化学式(I)中定义),并且其中有必要将具有化学式(I)的所得化合物转化成其一种药学上可接受的盐,并且其中希望将具有化学式(I)的所得化合物分离成它的单独光学异构体;或

[0157] c) 用一种脱保护试剂处理一种具有化学式(IV)的化合物:



[0159] 其中R¹和R²是如化学式(I)中所定义,并且PG¹和PG²是可以与彼此相同的保护基

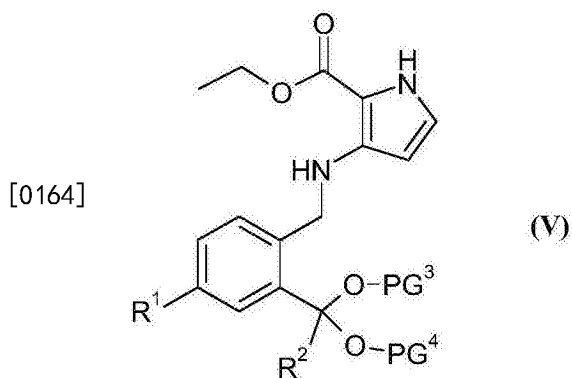
团,并且使用一种适当的醛或酮化合物和一种还原剂通过一种常规还原烷基化方法将所获得的伯胺衍生物任选地转化成一种仲胺化合物以便引入取代基 R^3 (其在化学式(I)中定义),并且其中有必要将具有化学式(I)的所得化合物转化成其一种药学上可接受的盐,并且其中希望将具有化学式(I)的所得化合物分离成它的单独光学异构体。

[0160] 使具有化学式(II)和(III)的化合物在还原烷基化的条件下与彼此反应。该反应典型地在一种基本上惰性溶剂(例如N-甲基吡咯烷酮)中在非极端温度(例如 0°C - 40°C)下进行。还可以通过在较高温度(例如 100°C 以上)下微波照射来加热反应混合物。典型的还原剂包括硼氢化物,如氰基硼氢化钠。还可以通过使用例如像四异丙氧基钛来对还原反应进行金属催化。

[0161] 使具有化学式(II)的化合物与羟胺化合物在肟形成、接着还原的条件下与彼此反应。该反应典型地在一种基本上惰性溶剂(例如HOAc)中在非极端温度(例如 20°C - 70°C)下进行。典型的还原剂包括金属,如锌。

[0162] 使具有化学式(IV)的化合物与一种脱保护试剂在用于除去保护基团的常规条件下反应。典型地,保护基团是两个叔丁氧基羰基基团并且典型的脱保护剂包括酸,如氯化氢。该反应典型地在一种有机溶剂(MeOH)中在约 30°C - 50°C 的温度下进行。

[0163] 具有化学式(II)的化合物可以例如通过使一种具有化学式(V)的化合物与苯甲酰基异硫氰酸酯反应来制备:

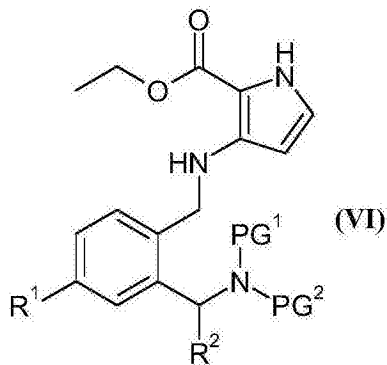


[0165] 其中 R^1 和 R^2 是如化学式(I)中所定义并且 PG^3 和 PG^4 是保护基团,这些保护基团可以或可以不与彼此相同并且可以或可以不连接至彼此来形成一个环。反应条件是使得形成一个6元2-硫嘧啶酮(2-thiopyrimidinone)环,并且最后用一种脱保护试剂处理所得中间体以便除去保护基团 PG^3 和 PG^4 来得到一种具有化学式(II)的化合物。

[0166] 具有化学式(III)的化合物是可商购的、本领域中已知的或可以按本领域的技术人员已知的常规方式来制备。

[0167] 具有化学式(IV)的化合物可以例如通过使一种具有化学式(VI)的化合物与苯甲酰基异硫氰酸酯反应来制备:

[0168]

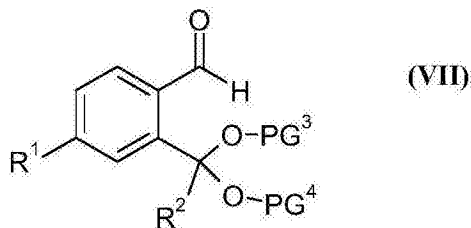


[0169] 其中 R^1 和 R^2 是如化学式(I)中所定义并且 PG^1 和 PG^2 是如化学式(IV)中所定义,并且反应条件是使得形成一个6元2-硫嘧啶酮环以便得到一种具有化学式(IV)的化合物。

[0170] 在如上文提出的环化反应中,将一种具有化学式(V)的化合物或一种具有化学式(VI)的化合物和苯甲酰基异硫氰酸酯在一种适合的有机溶剂(如MeOH)中缓慢添加至彼此,并且搅拌直到反应完成,典型地在室温下搅拌5分钟至4小时之间,并且如果需要搅拌过夜。典型地,然后添加一种碱如 CS_2CO_3 ,并且可以将混合物在高温下搅拌一段延长的时间,例如在 $60^\circ C$ 下搅拌3-4小时。在反应完成之后,通常用一种酸如HOAc处理混合物以便得到具有化学式(II)或具有化学式(IV)的所需化合物。

[0171] 具有化学式(V)的化合物可以例如通过使3-氨基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯与一种具有化学式(VII)的化合物反应来制备:

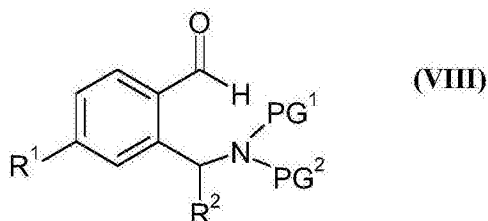
[0172]



[0173] 其中 R^1 和 R^2 是如化学式(I)中所定义并且 PG^3 和 PG^4 是如化学式(V)中所定义,并且反应条件是常规还原烷基化条件。通常,在一种有机溶剂(例如乙醇)中用N,N-二异丙基乙胺和HOAc处理作为一种盐酸盐的胺化合物,然后添加具有化学式(VII)的醛化合物。在混合物已经被搅拌一段时间,例如在室温下搅拌1小时之后,添加还原剂如氰基硼氢化钠并且搅拌所得混合物直到反应完成,例如在室温下搅拌1-20小时,以便得到具有化学式(V)的化合物。

[0174] 具有化学式(VI)的化合物可以例如通过在还原烷基化条件下使3-氨基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯与一种具有化学式(VIII)的化合物反应来制备:

[0175]



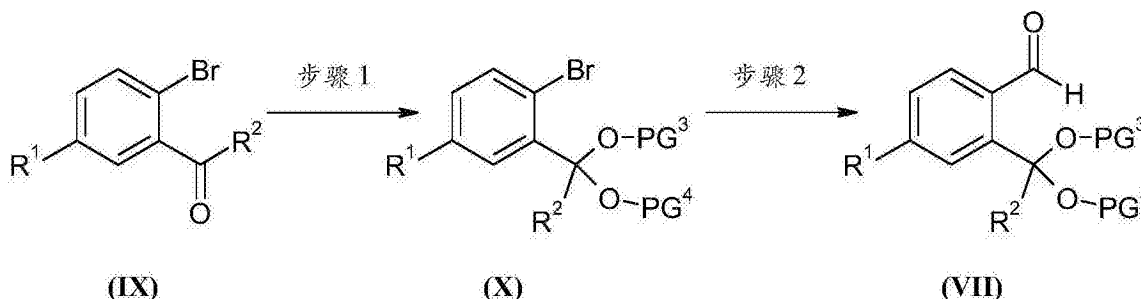
[0176] 其中 R^1 和 R^2 是如化学式(I)中所定义并且 PG^1 和 PG^2 是如化学式(IV)中所定义。通常,将胺化合物作为一种盐酸盐引入,然后用过量的N,N-二异丙基乙胺处理该胺化合物,之后添加醛化合物。优选地,在氨基化合物与醛化合物的混合物已经在室温下搅拌一段延长

的时间(例如像18小时)之后添加还原剂,如氰基硼氢化钠。该反应典型地在作为溶剂的一种醇(如MeOH或乙醇)中在室温下且在HOAc存在下进行。

[0177] 具有化学式(VII)的化合物可以如以下方案1中所示并且通过与在实例中描述的那些方法类似的方法来制备。

[0178] 方案1

[0179]



[0180] 步骤1:一种根据化学式(X)的化合物(其中R¹、R²、PG³和PG⁴是如先前所定义)可以通过使一种具有化学式(IX)的化合物(其中R¹和R²是如先前所定义)与一种适当的醇或二醇(例如像乙-1,2-二醇)在一种酸(例如像4-甲基苯磺酸)存在下在一种适当的溶剂(例如像甲苯)中反应来获得。具有化学式(IX)的化合物(其中R¹和R²是如先前所定义)是本领域中已知的或者可以按熟练的化学家已知的一种常规方式来制备。

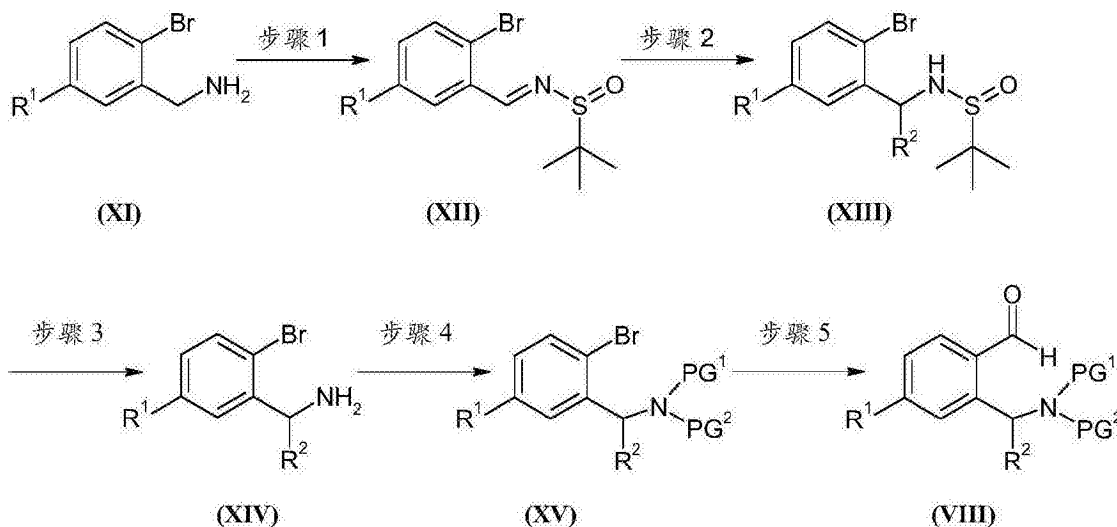
[0181] 步骤2:根据化学式(VII)的化合物(其中R¹、R²、PG³和PG⁴是如先前所定义)可以通过在一种惰性溶剂(例如像THF)中用一种强碱(例如像丁基锂)处理一种具有化学式(X)的化合物(其中R¹、R²、PG³和PG⁴是如先前所定义)并且然后用DMF处理所得混合物来获得。该反应优选地在低温例如像-78℃下进行。

[0182] 具有化学式(VIII)的化合物可以如以下方案2中所示并且通过与在实例中描述的那些方法类似的方法来制备。

[0183] 方案2

[0184]

[0185]



[0186] 步骤1:一种根据化学式(XII)的化合物可以通过使一种具有化学式(XI)的化合物

(其中R¹是如先前所定义)与2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的对映异构体中的一个在一种碱(例如像碳酸铯)存在下在一种有机溶剂(例如像二氯甲烷)中反应来获得。具有化学式(XI)的化合物是已知的或者可以按熟练的化学家已知的一种常规方式来制备。

[0187] 步骤2:一种根据化学式(XIII)的化合物(其中R¹和R²是如先前所定义)可以通过使一种具有化学式(XII)的化合物与一种格利雅试剂(Grignard reagent)例如像R²MgBr(其中R²是如先前所定义)在一种惰性溶剂(例如像二氯甲烷)中反应、并且任选地通过常规方法(例如像通过硅胶色谱法)将所获得的中间体分离成它的非对映异构体来获得。

[0188] 步骤3:一种根据化学式(XIV)的化合物(其中R¹和R²是如先前所定义)可以通过在一种有机溶剂(例如像MeOH)中用一种脱保护试剂(例如像氯化氢)处理一种具有化学式(XIII)的化合物来获得。典型地,在冷却时添加该酸并且然后搅拌所得溶液直到反应完成,例如在室温下搅拌1-3小时。

[0189] 步骤4:一种根据化学式(XV)的化合物(其中R¹、R²、PG¹和PG²是如先前所定义)可以通过用于依序引入适合的保护基团PG¹和PG²的适当试剂处理一种具有化学式(XIV)的化合物来获得。典型地,在N,N-二甲基吡啶-4-胺存在下用两部分的二碳酸二叔丁酯连续地处理胺化合物。该反应典型地在一种有机溶剂(例如像二氯甲烷或2-甲基四氢呋喃)中在从约室温至约80°C的温度下进行。

[0190] 步骤5:一种根据化学式(VIII)的化合物(其中R¹、R²、PG¹和PG²是如先前所定义)可以通过在一种催化剂存在下在一种有机溶剂(例如像甲苯)中用合成气体处理一种具有化学式(XV)的化合物来获得,该催化剂可以是例如像二乙酰氧基钨、二((3S,5S,7S)-金刚烷-1-基)(丁基)-膦和四甲基乙二胺的混合物。典型地,该反应在约5巴和约100°C下进行约21小时。可替代地,在二氯双(p-二甲基氨基苯基二丁基膦)钨(II)、三乙基硅烷和一种碱(例如像N,N-二异丙基乙胺)存在下用一氧化碳处理一种具有化学式(XV)的化合物。该反应典型地在作为一种溶剂的DMSO中进行,并且该反应通常在高温和增加的压力下进行持续一段延长的时间,例如像在90°C或90°C以上的温度、在约4-5巴的压力下且持续24小时。

[0191] 官能团的保护和脱保护描述于有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis),第4版,T.W.格林(T.W.Greene)和P.G.M.伍兹(P.G.M.Wuts),威利交叉科学出版社(Wiley-Interscience)(2006)和保护基团(Protecting Groups),第3版,P.J.科辛斯基(P.J.Kocienski),乔治蒂姆出版社(Georg Thieme Verlag)(2005)中。

[0192] 另一个实施例涵盖具有化学式(I)的化合物的药学上可接受的盐。

[0193] 一种具有化学式(I)的化合物的盐可以是有利的,这是由于一个或多个它的化学的或物理的特性,如在不同温度和湿度下的稳定性,或在H₂O、油、或其他溶剂中的所希望的溶解度。在一些实例中,盐可以用于帮助分离或纯化该化合物。在一些实施例中(特别是在该盐旨在用于给予至动物,例如人,或是用于制造旨在用于给予至动物的化合物或盐的试剂的情况下),该盐是药学上可接受的。

[0194] 术语“药学上可接受的”用于表征如根据合理的医学判断,适合使用的一个部分(例如,盐、剂型、或赋形剂)。一般来说,一个药学上可接受的部分具有超过该部分可能具有的任何有害作用的一个或多个益处。有害作用可以包括例如过度毒性、刺激、过敏反应、以及其他问题和并发症。

[0195] 在该化合物具有足够碱性的情况下,药学上可接受的盐包括但不限于无机或有机

酸加成盐。

[0196] 关于适合的盐的综述,参见伯杰(Berge)等人,药物科学杂志(J.Pharm.Sci.), 1977,66,1-19或药用盐手册:特性、选择和使用(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties,selection and use),P.H.斯特尔(P.H.Stahl)、P.G.维穆斯(P.G.Vermuth), IUPAC,威利-VCH出版社(Wiley-VCH),2002。

[0197] 在一种酸共形成剂(co-former)在室温下为固体并且在具有化学式(I)的化合物与这种酸共形成剂之间不存在质子转移或仅存在部分质子转移的情况下,可以产生该共形成剂与具有化学式(I)的化合物的一种共晶体而不是一种盐。在此涵盖具有化学式(I)的化合物的所有这类共晶体形式。

[0198] 还应了解,具有化学式(I)的某些化合物可以以溶剂化形式(例如水合物)存在,包括一种具有化学式(I)的化合物的一种药学上可接受的盐的溶剂化物。

[0199] 在另一个实施例中,具有化学式(I)的某些化合物可以作为外消旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、单独非对映异构体和非对映异构体混合物存在。具有化学式(I)的某些化合物还可以包含键联(例如,碳-碳键、碳-氢键如酰胺键),其中键旋转围绕该具体键联受限制,例如由一个环键或双键的存在产生的限制。可以使用常规技术,例如色谱法或分步结晶来分离立体异构体,或者这些立体异构体可以通过立体选择合成来制备。

[0200] 在另一个实施例中,具有化学式(I)的化合物涵盖具有化学式(I)的化合物的任何同位素标记的(或“放射性标记的”)衍生物。这样一种衍生物是一种具有化学式(I)的化合物的衍生物,其中一个或多个原子被具有不同于在自然中典型发现的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子取代。可以被并入的同位素的实例包括²H(对于氘还被书写为“D”)。

[0201] 在另一个实施例中,具有化学式(I)的化合物可以按一种前药形式给予,该前药在人或动物体内分解以便得到一种具有化学式(I)的化合物。

[0202] 各种形式的前药是在本领域已知的。关于前药衍生物的实例,参见:药物发现自然评论(Nature Reviews Drug Discovery)2008,7,255以及其中引用的参考文献。

[0203] 中间体化合物还可以按对映异构体形式存在并且可以用作纯化的对映异构体、非对映异构体、外消旋体或混合物。

[0204] 药理学活性

[0205] 用于测定MPO抑制活性的方法披露于WO 02/090575中。在以下筛选(测试A)中对在此披露的化合物的药理学活性进行测试,其中在抗坏血酸盐存在下对这些化合物进行测试,抗坏血酸盐与MPO来源的次氯酸(HOCl)反应以便形成脱氢-抗坏血酸盐。通过在260nm下测量吸光度来追踪抗坏血酸盐的损失。

[0206] 测定缓冲液:由10mM Na₂HPO₄/NaH₂PO₄组成的缓冲液中的100μM二乙基三胺五乙酸(DTPA),140mM NaCl中的3mM KCl,pH 7.4。

[0207] 酶溶液:于测定缓冲液中的从人细胞系HL60纯化的MPO,1.38nM(最终浓度0.7nM)和L-抗坏血酸盐,100μM(最终浓度50μM)底物溶液:H₂O₂,98μM(最终浓度49μM)

[0208] 将40μL的酶溶液添加至在DMSO中连续稀释的0.6μL化合物中。在260nm下测量吸光度以便获得化合物空白试验值。在另外10分钟之后,添加40μL的底物溶液,并且在4与40分钟之间记录在260nm下的吸光度以便获得酶活性的动力学读数。使用在底物添加之后20分

钟的在260nm下的吸光度的记录获得IC₅₀值且使用标准程序进行计算。

[0209] 为了检测甲状腺过氧化物酶(TPO)抑制活性,定量次碘酸(HOI)的产生。通过使HOI与蛋氨酸反应来检测HOI,蛋氨酸被转化成脱氢-蛋氨酸,进而通过使脱氢-蛋氨酸与过量碘化物在酸性pH下反应来检测脱氢-蛋氨酸。该反应将I⁻转化成在353nm下具有吸光度的I₃⁻。简言之,将在DMSO中连续稀释的0.6μL化合物添加至于测定缓冲液(100mM Na₂HPO₄/NaH₂PO₄, pH 7.4)中的25μL 50nM杆状病毒表达的重组人TPO(从RSR有限公司,加的夫(Cardiff),英国(UK)获得)中,之后读取353nm下的吸光度以便获得空白试验值。通过添加25μL的由测定缓冲液中的2mM蛋氨酸、20μM NaI和100μM H₂O₂组成的混合物来引发酶溶液,并且通过添加10μL过氧化氢酶(0.25mg/mL)来终止酶溶液。在另外5分钟之后,添加25μL 600mM硫酸,接着添加25μL 100mM KI,并且在该添加之后5分钟读取353nm下的吸光度。使用标准程度获得所测试的这些化合物的IC₅₀值。

[0210] 一般来说,对于比值IC₅₀(TPO)/IC₅₀(MPO),所测试的在此披露的化合物在220-1600的范围内具有超过TPO酶的对MPO酶的出人意料的高选择性。这些化合物中的大多数(80%)展示所述酶的高于500的IC₅₀值的相应比值。另一方面,所测试的根据WO 2006/062465的现有技术化合物展示在1-92范围内的相应比值,并且那些化合物中的大多数(92%)具有小于50的比值。因此,在此披露的化合物大约显示相较于根据WO 2006/062465的现有技术化合物的选择性十倍更高的MPO/TPO选择性。

[0211] 示例性化合物的IC₅₀值(MPO和TPO)在在此以下表2中提出。此外,对于每种示例性化合物,展示超过TPO的对MPO的选择性的TPO与MPO比值在表2中给出。

[0212] 表2

实例编号	MPO 的抑制 IC ₅₀ (μM)	TPO 的抑制 IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (TPO) / IC ₅₀ (MPO)
1	0.0086	4.4	512
2	0.007	8.8	1257
3	0.007	4.3	614
4b	0.042	68	1620
5	0.019	8.9	468
6	0.022	10	455
7	0.015	11	710
8	0.013	13	952
9	0.029	16	552
10	0.01	11	1100
11	0.014	19	1357
12	0.054	46	852
13	0.024	38	1609
14	0.04	28	697
15	0.049	11	224

[0213] 实例

[0214] 以下实例是非限制性实例。

[0215] 在此使用以下缩略语:

[0217]	APCI	大气压化学电离
[0218]	aq	水性
[0219]	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
[0220]	CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
[0221]	DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0222]	DMAP	N,N-二甲基吡啶-4-胺
[0223]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0224]	DMSO	二甲亚砜
[0225]	Et ₂ O	乙醚
[0226]	EtOAc	乙酸乙酯
[0227]	EtOH	乙醇
[0228]	FA	甲酸
[0229]	h	小时
[0230]	HOAc	乙酸
[0231]	HPLC	高效液相色谱
[0232]	HCl	氯化氢
[0233]	KHSO ₄	硫酸氢钾
[0234]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[0235]	MeCN	乙腈
[0236]	MeOH	甲醇
[0237]	MgSO ₄	硫酸镁
[0238]	min	分钟
[0239]	MS	质谱
[0240]	Na ₂ SO ₄	硫酸钠
[0241]	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[0242]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[0243]	NH ₃	氨
[0244]	NH ₄ OAc	乙酸铵
[0245]	NMR	核磁共振
[0246]	r. t.	室温
[0247]	sat.	饱和
[0248]	TEA	三乙基胺
[0249]	TFA	三氟乙酸
[0250]	THF	四氢呋喃
[0251]	TMEDA	四甲基乙二胺
[0252]	使用以下一般实验程序:	
[0253]	(i) 用于实验中的相分离器是ISOLUTE®相分离器柱。	
[0254]	(ii) 使用正相二氧化硅FLASH+™ (40M、25M或12M) 或SNAPT™ KP-Si1筒 (340、100、50或10) 使用来自Biotage™的SP1™纯化系统进行直相快速色谱法。	

[0255] (iii) 通过制备型反相HPLC进行的纯化是使用典型地使用MeCN于水/MeCN/HOAc 95/5/0.2中的梯度作为流动相的Kromasil®制备型C810 μ M 250 \times 50mm柱,或使用MeCN于水/MeCN/FA 95/5/0.2中的梯度作为流动相或使用MeCN于水/MeCN/0.1M NH₄OAc中的梯度作为流动相的SunFire™制备型C185 μ M OBD 19 \times 150mm柱来进行的。

[0256] (iv) 在分别在400、500和600MHz的¹H频率下操作的瓦里安(Varian) INOVA 400、500和600光谱仪或布鲁克(Bruker) Avance 400、500和600光谱仪上进行¹H NMR测量。典型地在25℃下记录这些实验。

[0257] (v) 一般来说,所使用的所有溶剂都是分析级并且可商购的无水溶剂常规用于反应。

[0258] 根据标准方法进行X-射线衍射分析,这些方法可以见于例如基泰戈罗茨基,A.I. (Kitaigorodsky,A.I.) (1973),分子晶体和分子(Molecular Crystals and Molecules), 学术出版社(Academic Press), 纽约;邦恩,C.W. (Bunn,C.W.) (1948),化学结晶学(Chemical Crystallography), 克拉伦登出版社(Clarendon Press), 伦敦;或克卢格,H.P. (Klug,H.P.) 和亚历山大,L.E. (Alexander,L.E.) (1974),X-射线衍射程序(X-ray Diffraction Procedures), 约翰威利父子出版公司(John Wiley and Sons), 纽约。

[0259] 用作为一种内部参考的Corundum测量X-射线粉末衍射数据。通过将一种样品安装在一个零背景容器硅单晶上并且将该样品铺展成一个薄层来测定X-射线粉末衍射(在此被称为XRPD)图。

[0260] 用一个 θ - θ PANalytical X'Pert PRO (X-射线1.5418 Å镍过滤的Cu辐射波长,电压45kV,灯丝发射40mA)来记录粉末X-射线衍射。使用自动可变发散和抗散射狭缝并且使这些样品在测量期间旋转。使用0.013°步长和44.37秒计数时间连同同一个PIXCEL检测器(有效长度3.35°2- θ)从2-50°2- θ 扫描样品。

[0261] 以布拉格-布伦塔诺(Bragg-Brentano)几何学获得X-射线粉末衍射(XRPD)图。

[0262] 已知可以获得取决于测量条件(如,所使用的设备或机器)而具有一个或多个测量误差的X射线粉末衍射图(詹金斯,R(Jenkins,R)和斯耐德,R.L. (Snyder,R.L.)“X-射线粉末衍射学介绍(Introduction to X-Ray Powder Diffractometry)”约翰威利父子出版公司1996;邦恩,C.W. (1948),化学结晶学,克拉伦登出版社,伦敦;克卢格,H.P.和亚历山大,L.E. (1974),X-射线衍射程序)。X射线粉末衍射领域的技术人员将意识到峰值的相对强度可以被例如大小超过30微米并且非统一长宽比的颗粒影响,这可能影响样品的分析。此外,应了解强度可能取决于实验条件和样品制备(例如优选取向)而波动。以下定义用于相对强度(%):25%-100%,vs(非常强);10%-25%,s(强);3%-10%,m(中等);1%-3%,w(弱)。

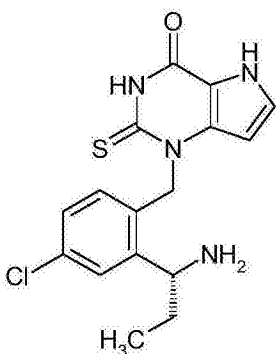
[0263] 技术人员还将意识到反射位置可以被该样品位于衍射计中的精确高度以及该衍射计的零校准影响。样品的表面平面度也可能具有小的影响。因此,所呈现的衍射图数据不应视为绝对值。总体而言,X射线粉末衍射图中衍射角的测量误差可以为约 $\pm 0.2^\circ$ 2- θ ,并且当考虑X射线粉末衍射数据时,应将该测量误差度考虑在内。

[0264] 化学IUPAC名称通过由高级化学发展有限公司(Advanced Chemistry Development, Inc.) 多伦多(Toronto),安大略(Ontario),加拿大M5C1B5提供的软件ACD/Labs 2012来产生。

[0265] 实例1

[0266] 1-[2-[(1R)-1-氨基丙基]-4-氯苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]咪啉-4-酮

[0267]



[0268] (a) [(1R)-1-(2-溴代-5-氯苄基)丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0269] 向(R)-1-(2-溴代-5-氯苄基)丙-1-胺盐酸盐(以与在实例3(c)中获得中间体(R)-1-(2-溴代-5-氯苄基)乙胺类似的方式、但使用乙基溴化镁而不是甲基溴化镁获得的)(0.97g, 3.40mmol)于CH₂Cl₂(15mL)中的溶液添加TEA(1.42mL, 10.21mmol)和二碳酸二叔丁酯(0.82g, 3.74mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜并且然后用KHSO₄水溶液洗涤。将水相用CH₂Cl₂(20mL)萃取,并且将合并的有机溶液在真空中浓缩。使用庚烷和EtOAc的混合物(梯度,0%至15%EtOAc)作为洗脱液在硅胶柱上纯化残余物,从而获得1.42g(定量产率)的呈白色固体的标题化合物。MS (APCI+) m/z 349 [M+H]⁺。

[0270] (b) [(1R)-1-(2-溴代-5-氯苄基)丙基]亚氨基二碳酸二叔丁酯

[0271] 向[(1R)-1-(2-溴代-5-氯苄基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(1.19g, 3.40mmol)于2-甲基四氢呋喃(32mL)中的溶液添加二碳酸二叔丁酯(1.49g, 6.81mmol)和DMAP(0.83g, 6.81mmol)。在50℃下搅拌混合物并且然后添加二碳酸二叔丁酯(0.75g, 3.40mmol)和另一部分的DMAP(0.42g, 3.40mmol)。在50℃下搅拌另外4小时之后,添加再另一部分的二碳酸二叔丁酯(0.37g, 1.70mmol),并且将混合物在50℃下搅拌过夜。添加更多的二碳酸二叔丁酯(0.75g, 3.40mmol)和DMAP(0.42g, 3.40mmol)并且连续搅拌30分钟。将混合物用KHSO₄水溶液(1M)洗涤,通过相分离器干燥并且然后蒸发。使用包含庚烷和EtOAc的混合物作为洗脱液(梯度,0%至12%EtOAc)在硅胶柱上纯化粗产物。获得1.10g(72%)的呈无色油状物的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 0.93 (t, 3H), 1.37 (d, 18H), 1.8-2.19 (m, 2H), 5.17 (dd, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.65 (d, 1H)。

[0272] (c) [(1R)-1-(5-氯-2-甲酰基苄基)丙基]亚氨基二碳酸二叔丁酯

[0273] 将[(1R)-1-(2-溴代-5-氯苄基)丙基]-亚氨基二碳酸二叔丁酯(1.05g, 2.34mmol)、二乙酰氧基钡(0.053g, 0.23mmol)、二((3S,5S,7S)-金刚烷-1-基)(丁基)膦(0.26g, 0.70mmol)和TMEDA(0.26mL, 1.75mmol)的混合物溶解于甲苯(4mL)中,并且将所得溶液密封在一个高压釜中。将高压釜填充5巴下的合成气体(一氧化碳/氢,1:1)并且然后在油浴中在100℃下加热21小时。使用庚烷和EtOAc的梯度作为洗脱液(0%至18%EtOAc)通过硅胶色谱法纯化粗产物以便得到0.53g(57%)的标题化合物。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.95 (t, 3H), 1.35 (s, 18H), 1.85-2.02 (m, 1H), 2.03-2.19 (m, 1H), 5.90 (dd, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 10.22 (s, 1H)。

[0274] (d) 3-[(2-[(1R)-1-[双(叔丁氧基羰基)氨基]丙基]-4-氯苄基)氨基]-1H-吡咯-

2-甲酸乙酯

[0275] 向3-氨基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯盐酸盐 (0.29g, 1.53mmol) 和EtOH(99.5%, 4mL) 的混合物中添加溶解于EtOH(99.5%, 2.5mL) 中的DIPEA (0.46mL, 2.66mmol) 和 [(1R)-1-(5-氯-2-甲酰基苯基)丙基]-亚氨基二碳酸二叔丁酯 (0.53g, 1.33mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。添加HOAc (0.23mL, 4.00mmol) 并且将混合物在室温下搅拌2.5小时, 其中在3分钟的一段时间期间分批添加氰基三氯化硼钠 (0.088g, 1.40mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌45分钟并且然后用水稀释。在用EtOAc萃取两次之后, 将有机溶液合并并且然后用柠檬酸水溶液 (0.5M) 洗涤两次, 用碳酸氢盐溶液洗涤两次并且最终用盐水 (半饱和的) 洗涤。将溶液经MgSO₄干燥并且通过蒸发除去溶剂以便得到0.68g (95%) 的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.91 (t, 3H), 1.27 (t, 3H), 1.32 (s, 18H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.09-2.23 (m, 1H), 4.16-4.28 (m, 3H), 4.41 (dd, 1H), 5.26-5.33 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.82 (bs, 1H), 6.68 (t, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 10.77 (s, 1H)。

[0276] (e) [(1R)-1-{5-氯-2-[4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-1-基]甲基]苯基}丙基]亚氨基二碳酸二叔丁酯

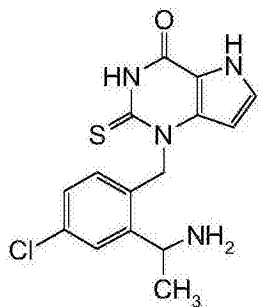
[0277] 将苯甲酰基异硫氰酸酯 (0.20mL, 1.51mmol) 逐滴添加至3-[(2-{(1R)-1-[双(叔丁氧基羰基)氨基]丙基}-4-氯苄基)氨基]-1H-吡咯-2-甲酸乙酯 (0.68g, 1.26mmol) 于MeOH (4mL) 中的溶液。在室温下搅拌混合物3小时并且然后添加Cs₂CO₃ (0.86g, 2.64mmol)。将混合物在65°C下加热2小时, 并且然后冷却至10°C。缓慢添加HOAc (0.32mL, 5.67mmol), 接着缓慢添加水 (8mL)。用EtOAc萃取该混合物, 并且干燥 (Na₂SO₄) 有机溶液。通过蒸发除去溶剂并且获得0.94g (定量产率) 的标题化合物。

[0278] 向 [(1R)-1-{5-氯-2-[4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-1-基]甲基]苯基}丙基]亚氨基二碳酸二叔丁酯 (0.69g, 1.26mmol) 的粗混合物中添加HCl (1.25M于MeOH中, 7.05mL, 8.81mmol)。将混合物在50°C下搅拌1小时, 并且然后冷却至10°C。缓慢添加水 (2mL), 并且然后缓慢添加NH₃水溶液 (25%, 0.63mL, 8.81mmol) 以便将pH调节至9.2。通过过滤收集所形成的沉淀物并且用水与MeOH (2:1, 2mL) 的混合物洗涤。获得0.15g (34.6%) 的具有98.8%对映异构体过量的标题化合物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0.91 (t, 3H), 1.52-1.72 (m, 2H), 4.08 (t, 1H), 5.73 (dd, 2H), 6.03 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.58 (d, 1H)。[α]_D²⁰ = +37.2° (c=0.5, EtOH)。MS (APCI+) m/z 349 [M+H]⁺。

[0279] 实例2

[0280] 1-[2-(1-氨基乙基)-4-氯苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0281]



[0282] (a) 2-(2-溴代-5-氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环

[0283] 将1-(2-溴代-5-氯苯基)乙酮(8.29g, 35.50mmol)在配备有迪安-斯达克分水器(dean-stark trap)的圆底烧瓶中溶解于甲苯(180mL)中。添加乙-1,2-二醇(5.96mL, 106.51mmol)和4-甲基苯磺酸(0.67g, 3.91mmol)并且将反应混合物在回流下加热3.5小时。将反应混合物冷却至室温,添加K₂CO₃水溶液(1M),并且分离各层。用甲苯萃取水相并且用水和盐水洗涤合并的有机层。将溶液干燥(MgSO₄),过滤并且在减压下除去溶剂以便得到9.29g(94%)的标题化合物。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃): δ1.80(s, 3H), 3.78(m, 2H), 4.08(m, 2H), 7.13(m, 1H), 7.52(m, 1H), 7.66(m, 1H)。

[0284] (b) 4-氯-2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯甲醛

[0285] 在氮气氛和在-78℃下,在30分钟期间将丁基锂(2.5M于己烷中, 14.73mL, 36.82mmol)逐滴添加至2-(2-溴代-5-氯苯基)-2-甲基-1,3-二氧戊环(9.29g, 33.47mmol)于THF(100mL)中的溶液中,并且将所得溶液在-78℃下搅拌30分钟。在-78℃下逐滴添加DMF(3.87mL, 50.21mmol)。在添加完成之后,使反应温至室温,并且继续搅拌10分钟。将反应混合物用NH₄Cl(饱和)水溶液淬灭并且分离各相。将水相用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并且在减压下除去溶剂。通过快速色谱法(硅胶,用10%至20% EtOAc和庚烷的梯度洗脱)纯化产物以便得到5.95(78%)的呈透明无色油状物的标题化合物。¹H NMR(500MHz, CDCl₃): δ1.68(s, 3H), 3.64-3.66(m, 2H), 3.94-3.97(m, 2H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.52-7.54(m, 1H), 7.74-7.77(m, 1H), 10.52-10.53(m, 1H)。

[0286] (c) 3-[[4-氯-2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苄基]氨基]-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

[0287] 将3-氨基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯盐酸盐(3.65g, 19.17mmol)溶解于EtOH(99.5%, 100mL)中,并且向该溶液中添加DIPEA(3.34mL, 19.17mmol),接着添加HOAc(1.99mL, 34.85mmol)。将反应混合物冷却至10℃,并且然后添加溶解于EtOH(99.5%, 10mL)中的4-氯-2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯甲醛(3.95g, 17.43mmol)。使反应混合物达到室温持续1小时。添加氰基三氢化硼钠(1.31g, 20.91mmol),并且将混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物用水(50mL)淬灭并且用NaOH将pH调节至约11。用EtOAc萃取混合物三次。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并且在减压下除去溶剂。通过快速色谱法(等度,庚烷/EtOAc, 90/10)纯化产物以得到4.61g(72%)的呈无色胶状的标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ1.3-1.37(m, 3H), 1.71(s, 3H), 3.79-3.85(m, 2H), 4.05-4.1(m, 2H), 4.25-4.35(m, 2H), 4.51-4.57(m, 2H), 5.64-5.71(m, 1H), 6.66-6.73(m, 1H), 7.2-7.24(m, 1H), 7.4-7.45(m, 1H), 7.57-7.6(m, 1H)。

[0288] (d) 1-[4-氯-2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0289] 将苯甲酰基异硫氰酸酯(1.70mL, 12.64mmol)逐滴添加至3-[[4-氯-2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苄基]氨基]-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(4.61g, 12.64mmol)于MeOH(14mL)中的溶液中,并且将反应混合物在室温下搅拌10分钟。添加另一部分的苯甲酰基异硫氰酸酯(0.17mL, 1.26mmol),并且搅拌反应30分钟。添加Cs₂CO₃(8.85g, 27.17mmol),并且将混合物在60℃下搅拌1.5小时。在减压下除去溶剂。添加水(30mL)和EtOAc(70mL),并且通过过滤分离在有机相中形成的沉淀物。在用Et₂O洗涤固体之后,获得4.71g(99%)的呈白色固体的标题化合物。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆): δ1.75(s, 3H), 3.78-3.83(m, 2H), 4.05-4.11(m, 2H), 5.63-5.67(m, 1H), 6.56-6.63(m, 1H), 6.93-6.98(m, 1H), 7.17-7.22(m, 1H), 7.45-7.5(m,

1H)。MS (APCI-) m/z 376 [M-H]⁻。

[0290] (e) 1-(2-乙酰基-4-氯苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0291] 向1-[4-氯-2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(4.71g, 12.47mmol)于CH₂Cl₂(25mL)中的悬浮液添加TFA(9.26mL, 124.65mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,并且然后添加NaOH水溶液(3.8M)直到达到约11的pH。通过过滤分离所形成的固体并且用CH₂Cl₂洗涤产物,且然后用Et₂O洗涤产物。获得3.49g(84%)的呈白色固体的标题化合物。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆): δ 2.69(s, 3H), 5.63-5.7(m, 1H), 5.79-5.83(m, 2H), 6.79-6.86(m, 1H), 6.89-6.95(m, 1H), 7.4-7.5(m, 1H), 7.96-8.04(m, 1H)。MS (APCI-) m/z 332 [M-H]⁻。

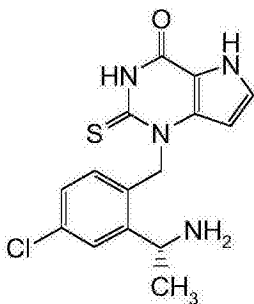
[0292] (f) 1-[2-(1-氨基乙基)-4-氯苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0293] 向1-(2-乙酰基-4-氯苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(3.39g, 10.16mmol)、HOAc(20mL)和NMP(40mL)的混合物中添加盐酸羟胺(0.78g, 11.18mmol),并且然后将混合物在60°C下搅拌18小时。添加锌(1.02g, 15.59mmol),并且将反应混合物在60°C下搅拌4小时。添加另一部分的锌(1g, 15.30mmol)并且然后将混合物在60°C下搅拌另外4小时。添加另一部分的锌(1g, 15.30mmol),并且在80°C下搅拌另外20小时之后,添加再另一部分的锌(3g, 45.89mmol)。然后将混合物在80°C下搅拌40小时并且滤出剩余固体。使用水/MeCN/HOAc(95/5/0.2)的混合物中的0%-70%MeCN的梯度在C8柱上通过制备型HPLC(3次注入)经15分钟(洗脱以0%MeCN开始持续5分钟)纯化产物。获得0.86g(25%)的标题化合物。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆, 40°C): δ 1.33-1.37(m, 3H), 4.38-4.45(m, 1H), 5.64-5.85(m, 2H), 6.01-6.05(m, 1H), 6.59-6.64(m, 1H), 7.1-7.15(m, 1H), 7.27-7.31(m, 1H), 7.64-7.66(m, 1H)。MS (APCI-) m/z 333 [M-H]⁻。

[0294] 实例3

[0295] 1-{2-[(1R)-1-氨基乙基]-4-氯苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0296]



[0297] (a) S-(E或Z)-N-(2-溴代-5-氯亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0298] 将2-溴代-5-氯苯甲醛(4g, 18.23mmol)溶解于CH₂Cl₂(130mL)中,并且向该溶液中添加(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.32g, 19.14mmol),接着添加碳酸铯(5.94g, 18.23mmol)。将混合物回流过夜并且然后用盐水和CH₂Cl₂稀释。将有机层通过相分离器干燥并且然后蒸发。使用包含EtOAc和庚烷的混合物作为洗脱液(梯度,0%至25%EtOAc)通过硅胶色谱法纯化产物以便得到5.60g(95%)的呈固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)

δ 1.21 (s, 9H), 7.61 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.75 (s, 1H)。

[0299] (b) (S)-N-[(1R)-1-(2-溴代-5-氯苯基)乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0300] 在氮气氛下将S-(E或Z)-N-(2-溴代-5-氯亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (5.41g, 16.78mmol) 溶解于CH₂Cl₂ (200mL) 中, 并且在-45°C下向所得溶液中添加甲基溴化镁 (11.18mL, 33.55mmol)。将混合物在-40°C与-50°C之间搅拌4小时并且然后使其缓慢达到室温过夜。添加NH₄Cl的溶液 (饱和, 50mL), 接着添加水 (100mL)。使用相分离器分离各层并且用CH₂Cl₂ (150mL) 萃取水层三次。将合并的有机层在真空中浓缩。使用包含庚烷和EtOAc的混合物 (梯度, 10%至60%EtOAc) 通过硅胶柱色谱法纯化残余物。汇集含有主要非对映异构体的级分 (这些级分最后从柱洗脱) 并且通过蒸发除去溶剂。获得5.28g (93%) 的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.15 (s, 9H), 1.30 (d, 3H), 4.65 (m, 1H), 6.10 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.70 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 340 [M+H]⁺。

[0301] 使用从与实例3 (b) 中类似的实验获得的一种材料通过振动圆二色谱 (VCD) 光谱学确定该标题化合物的决定构型。基于使用密度泛函理论计算来自比较两种可能的非对映异构体的所获得的实验光谱与模拟光谱的结果, 在不对称碳原子处具有R-构型的非对映异构体的实验光谱与模拟光谱之间存在明显一致。

[0302] (c) (R)-1-(2-溴代-5-氯苯基)乙胺

[0303] 在室温下将(S)-N-[(1R)-1-(2-溴代-5-氯苯基)乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (5.25g, 15.50mmol) 用HCl的MeOH溶液 (1.25M, 150mL, 187.50mmol) 处理1.5小时。通过蒸发除去溶剂。将剩余部分溶解于CH₂Cl₂ (200mL) 中并且用水性NaHCO₃ (100mL) 洗涤溶液。用CH₂Cl₂ (200mL) 萃取水相并且在真空中浓缩合并的有机层, 以便得到4.02g (定量产率) 的标题化合物, 该化合物不经进一步纯化用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.40 (d, 3H), 4.40 (q, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.60 (s, 1H)。

[0304] (d) [(1R)-1-(2-溴代-5-氯苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0305] 向(R)-1-(2-溴代-5-氯苯基)乙胺 (3.64g, 15.52mmol) 于CH₂Cl₂ (150mL) 中的溶液添加TEA (2.58mL, 18.63mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (3.73g, 17.07mmol)。将混合物在室温下搅拌3.5小时且然后用KHSO₄水溶液 (1M, 100mL) 洗涤。用CH₂Cl₂ (100mL) 萃取水相并且在真空中浓缩合并的有机溶液, 以便得到5.83g (定量产率) 的粗标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.25-1.50 (d, 3H), 1.60 (s, 9H), 4.75-5.00 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.50 (d, 1H)。

[0306] (e) [(1R)-1-(2-溴代-5-氯苯基)乙基]亚氨基二碳酸二叔丁酯

[0307] 向[(1R)-1-(2-溴代-5-氯苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯 (5.19g, 15.51mmol) 于2-甲基四氢呋喃 (150mL) 中的溶液添加二碳酸二叔丁酯 (5.08g, 23.26mmol) 和DMAP (2.84g, 23.26mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时, 其中添加更多的二碳酸二叔丁酯 (1.69g, 7.75mmol) 和DMAP (0.95g, 7.75mmol)。将混合物在50°C下搅拌4.5小时, 并且然后在真空中浓缩。将剩余部分溶解于CH₂Cl₂ (150mL) 中并且使用相分离器用KHSO₄ (1M, 100mL) 洗涤溶液。将水相用CH₂Cl₂ (100mL) 萃取, 并且将合并的有机溶液在真空中浓缩。使用庚烷和EtOAc的混合物作为洗脱液 (梯度, 30%至70%的EtOAc) 通过硅胶色谱法纯化粗产物两次。获得5.05g (75%) 的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.2-1.4 (m, 21H), 4.70 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (d, 1H)。

[0308] (f) [(1R)-1-(5-氯-2-甲酰基苯基)乙基]亚氨基二碳酸二叔丁酯

[0309] 将[(1R)-1-(2-溴代-5-氯苯基)乙基]亚氨基二碳酸二叔丁酯(4.27g, 9.83mmol)、二乙酰氧基钡(0.22g, 0.98mmol)、二((3S, 5S, 7S)-金刚烷-1-基)(丁基)膦(1.06g, 2.95mmol)和TMEDA(1.10mL, 7.37mmol)溶解于甲苯(18mL)中, 并且将所得溶液密封在一个高压釜中。将高压釜填充5巴下的合成气体(一氧化碳/氢, 1:1)并且然后在油浴中在100℃下加热21小时。使用庚烷和EtOAc的梯度作为洗脱液(0%至20%EtOAc)通过硅胶色谱法纯化粗产物以便得到2.15g(57%)的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ1.34(s, 18H), 1.58(d, 3H), 6.06(q, 1H), 7.61(dd, 1H), 7.67(d, 1H), 7.87(d, 1H), 10.14(s, 1H)。

[0310] (g) 3-[2-[(1R)-1-[双(叔丁氧基羰基)氨基]乙基]-4-氯苄基]氨基]-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

[0311] 向3-氨基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯盐酸盐(1.14g, 5.99mmol)和EtOH(99.5%, 20mL)的混合物中添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.82mL, 10.42mmol), 接着添加溶解于EtOH(99.5%, 5mL)中的[(1R)-1-(5-氯-2-甲酰基苯基)乙基]-亚氨基二碳酸二叔丁酯(2.00g, 5.21mmol)。在室温下搅拌混合物过夜。添加HOAc(0.90mL, 15.63mmol)并且将混合物在室温下搅拌6小时, 其中在3分钟的一段时间期间分批添加氰基三氢化硼钠(0.34g, 5.47mmol)。然后将反应混合物在室温下搅拌1小时, 并且然后用水稀释。在用EtOAc(25mL)和甲苯(25mL)的混合物萃取之后, 用EtOAc(25mL)萃取水溶液。将合并的有机溶液用柠檬酸水溶液(0.5M, 25mL)洗涤两次, 用碳酸氢盐溶液洗涤两次并且最终用盐水(半饱和的)洗涤。将溶液经MgSO₄干燥并且然后通过40℃下蒸发除去溶剂以便得到2.93g(定量产率)的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ1.27(t, 3H), 1.31(s, 18H), 1.59(d, 1H), 4.21(m, 3H), 4.37(dd, 1H), 5.43(m, 1H), 5.51(q, 1H), 5.82(bs, 1H), 6.69(t, 1H), 7.32(s, 2H), 7.43(s, 1H), 10.79(s, 1H)。MS(APCI+) m/z 522[M+H]⁺。

[0312] (h) [(1R)-1-{5-氯-2-[(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-1-基)甲基]苯基}乙基]亚氨基二碳酸二叔丁酯

[0313] 向3-[2-[(1R)-1-[双(叔丁氧基羰基)氨基]乙基]-4-氯苄基]氨基]-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(2.79g, 4.01mmol)于MeOH(12mL)中的溶液中逐滴添加苯甲酰基异硫氰酸酯(0.79mL, 4.81mmol)。在室温下搅拌混合物过夜并且然后添加Cs₂CO₃(2.74g, 8.42mmol)。将混合物在60℃下加热3小时, 并且然后冷却至10℃。缓慢添加HOAc(1.03mL, 18.05mmol), 接着缓慢添加水(24mL)。通过过滤收集所形成的沉淀物并且然后用MeOH洗涤以便得到2.09g(97%)的呈米黄色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ1.33(s, 18H), 1.67(d, 3H), 5.48-5.7(m, 3H), 5.91(d, 1H), 6.67(d, 1H), 7.25(dd, 1H), 7.32(d, 1H), 7.48(d, 1H), 12.43(s, 2H)。

[0314] MS(APCI+) m/z 533[M-H]⁻。

[0315] (i) 1-{2-[(1R)-1-氨基乙基]-4-氯苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0316] 向[(1R)-1-{5-氯-2-[(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-1-基)甲基]苯基}乙基]亚氨基二碳酸二叔丁酯(1.67g, 1.74mmol)的粗混合物中添加HCl(1.25M, 24.37mL, 30.46mmol)。将混合物在50℃下搅拌1小时, 并且然后用冰浴冷却。添加水(3mL)并且缓慢添加NH₃水溶液(25%)至pH9.3。通过过滤收集所形成的沉淀物以便获得

0.39g (67%) 的呈米黄色固体的具有99.9%对映异构体过量的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.32 (d, 3H), 4.36 (m, 1H), 5.74 (dd, 1H), 6.04 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.65 (d, 1H)。[α]_D²⁰ = +76.8° (c = 0.3, MeOH)。MS (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺。

[0317] 在氮下将(j) 1-{2-[(1R)-1-氨基乙基]-4-氯苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(实例3j,如上所述制备)(690g, 2.06mol)、乙醇(11040mL)和水(2760mL)添加至一个50L容器。将流动和自由移动的浆料加热至70°C持续2.5小时。在70°C下搅拌2.5小时之后将反应冷却至室温。将混合物过滤(花费约2小时来过滤)并且然后用20%水/乙醇(690mL/2760mL)洗涤。然后将固体在烘箱中在真空下在50°C下干燥3天以便得到633g (91%产率)。¹H NMR指示纯度>95%。¹H NMR测定指示纯度为101%+/-2%, LC指示纯度为99.7%, 卡尔费歇尔滴定(Karl Fischertitration)指示0.86%水, Pd含量指示3ppm并且手性纯度指示99.9%对映异构体纯度。

[0318] 通过XRPD固体残余物被发现是结晶的并且典型衍射图展示在图4中。特征峰位置在以下列出。

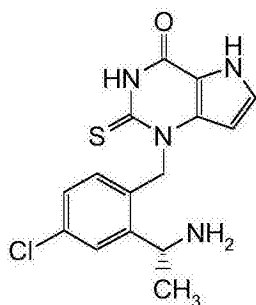
[0319] XRPD图2-θ(°) 7.4(vs), 9.0(s), 10.8(vs), 14.8(vs), 20.2(vs), 22.7(vs), 23.5(vs), 25.0(vs), 30.7(vs)。

[0320] 标题化合物的绝对构型通过实例3的甲磺酸盐的单晶X-射线分析来确认。

[0321] 实例3: 替代制备

[0322] 1-{2-[(1R)-1-氨基乙基]-4-氯苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0323]



[0324] (a) S-(E或Z)-N-(2-溴代-5-氯亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0325] 将碳酸铯(148.5g, 0.46mol)、2-溴代-5-氯苯甲醛(100.0g, 0.46mmol)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(55.1g, 0.46mol)于甲苯(600mL)中的悬浮液在40°C±5°C下搅拌2小时,然后冷却至30°C±5°C。将混合物过滤,并且将滤饼用甲苯(200mL)洗涤。将滤液合并并且在真空下浓缩。添加庚烷(1L)并且在真空下浓缩混合物。重复这一过程直到甲苯的含量不超过15.0%。将溶液冷却至15°C±5°C并搅拌1小时。将混合物过滤并且用庚烷洗涤滤饼。在真空下干燥固体以便得到标题化合物(141.0g, 95.2%)。

[0326] (b) (S)-N-[(1R)-1-(2-溴代-5-氯苄基)乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[0327] 在0°C±5°C下经12小时向S-(E或Z)-N-(2-溴代-5-氯亚苄基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(100.0g, 0.31mol)于DCM(1.5L)中的溶液加入MeMgBr(2.8M于2-MeTHF中, 0.34mmol)。在另外14小时之后,在0°C±10°C下添加水性氯化铵(20wt%, 2L)。将有机层用饱和NaCl溶液(500mL)洗涤两次并且在真空下浓缩。加入庚烷(500mL)并且在真空下浓缩混

合物。重复这一过程直到DCM和2-MeTHF两者的含量不超过5.0%。添加石油醚60℃-90℃ (800mL) 并且将内容物加热至70℃-80℃, 然后冷却至31℃-35℃。将混合物过滤并且用石油醚60℃-90℃ (100mL) 洗涤。在真空下在40℃下干燥之后, 获得74.0g (70.5%) 的标题化合物。

[0328] (c) [(1R)-1-(2-溴代-5-氯苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0329] 在25℃±5℃下经1小时向(S)-N-[(1R)-1-(2-溴代-5-氯苯基)乙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(720g, 2.1mol) 和2-MeTHF (3.6L) 添加浓HCl (574.0mL, 6.8mol)。将溶液搅拌2小时, 然后添加水性NaOH (15wt%, 1.8L) 直到达到9的pH。在20℃±10℃下添加BOC2O (485.3g, 2.2mol) 并且搅拌混合物4小时。分离混合物并且将有机层用水性NaOH (4wt%, 2.0L) 洗涤, 然后用水性NaCl (20wt%, 2.0L) 洗涤两次。在真空下浓缩有机物并且添加庚烷 (3.6L)。再次浓缩混合物。重复这一过程直到2-MeTHF含量不超过5.0%。将溶液冷却至约10℃±5℃。将混合物过滤并且用庚烷洗涤。在真空下在40℃下干燥之后, 获得645.0g (90.7%) 的标题化合物。

[0330] (d) [(1R)-1-(2-溴代-5-氯苯基)乙基]亚氨基二碳酸二叔丁酯

[0331] 将[(1R)-1-(2-溴代-5-氯苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(640g 1.913mol)、DMAP (350.1g, 2.870mol) 和2-MeTHF (3.8L) 加热至75℃-80℃。逐滴添加BOC2O (542.1g, 2.487mol)。将溶液在75℃-80℃下搅拌4小时, 然后冷却至25℃-30℃。将有机层用水性NaOH (4wt%, 2L) 洗涤, 然后用水性NaCl (20wt%, 2L) 洗涤两次。在真空下浓缩有机层, 然后添加EtOH (3.2L)。在真空下浓缩混合物。重复这一过程直到2-MeTHF含量不超过5.0%。将溶液加热至40℃±5℃并且添加水 (1.6mL)。将混合物冷却至10℃±5℃。将混合物过滤并且用EtOH:水1:1 (1.9L) 洗涤。在真空下干燥之后, 获得标题化合物, 770.0g (92.0%)。

[0332] (e) [(1R)-1-(5-氯-2-甲酰基苯基)乙基]亚氨基二碳酸二叔丁酯

[0333] 将DMSO (800mL)、N-乙基-N-异丙基-丙-2-胺 (48.1mL, 276.0mmol) 和三乙基硅烷 (103mL, 644.0mmol) 的混合物搅拌并且置于真空下 (100毫巴), 并且用氮再加压三次。将该混合物转移至含有[(1R)-1-(2-溴代-5-氯苯基)乙基]亚氨基二碳酸二叔丁酯 (80.00g, 184.0mmol) 的容器中。添加双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钨(II) (6.514g, 9.20mmol)。将内容物用氮加压至2巴且释放回至大气压三次, 然后用一氧化碳加压至2巴且释放回至大气压三次。将容器用一氧化碳加压至4巴, 开始搅拌, 并且然后加热至90℃持续24小时。将内容物冷却至20℃并且过滤。将下层除去且添加至庚烷 (400mL) 与水 (400mL) 的混合物中。将上层保留且用庚烷 (200mL) 萃取下层。除去下层。将两个上层合并且用水 (400mL) 洗涤, 然后浓缩至含有标题化合物的一种油状物 (66.5g, 94.0%)。

[0334] (f) 1-{2-[(1R)-1-氨基乙基]-4-氯苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

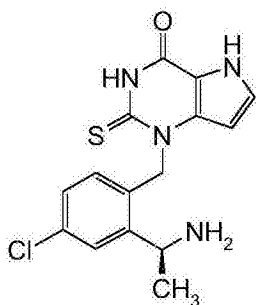
[0335] 在40℃-45℃下向[(1R)-1-{5-氯-2-[(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-1-基)甲基]苯基}乙基]亚氨基二碳酸二叔丁酯 (30.0g, 52.1mmol) 于甲醇 (200mL) 中的浆料添加于甲醇 (79.2mL, 316.8mmol) 中的4.0M HCl。将混合物在40℃-45℃下搅拌1小时, 然后冷却至20℃-25℃。添加水 (96.5mL)。将溶液冷却至0℃-10℃并且添加氢氧化铵 (56.6%, 31.5mL, 448mmol) 至pH 8.5-10。将浆料过滤且用甲醇 (60mL) 洗涤, 然后用水 (60mL) 洗涤, 然后用甲醇 (60mL) 洗涤。在真空下在70℃下干燥之后, 获得16.14g (92.2%) 的

标题化合物。

[0336] 实例4a

[0337] 1-{2-[(1S)-1-氨基乙基]-4-氯苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]噻啉-4-酮

[0338]

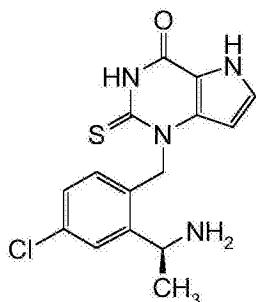


[0339] 通过使用一个Chiralpak® IA柱(250×4.6mm, 5μm)使用包含庚烷、EtOH和TEA(80/20/0.1)的流动相通过手性色谱法获得1-[2-(1-氨基乙基)-4-氯苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]噻啉-4-酮(实例2)的两种对映异构体。以0.66g的根据实例2的外消旋化合物开始,获得0.28g的具有84%对映异构体过量的标题化合物。 $[\alpha]_D^{20} = -14.9^\circ$ (c=0.5, MeOH)。

[0340] 实例4b

[0341] 1-{2-[(1S)-1-氨基乙基]-4-氯苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]噻啉-4-酮

[0342]

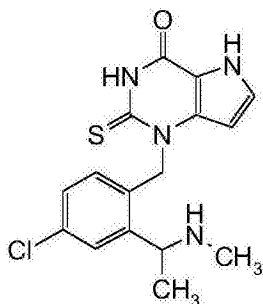


[0343] 以2.0g的2-溴代-5-氯苯甲醛开始并且使用与实例3中所描述的类似方案但采用2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的R-对映异构体而不是S-对映异构体得到0.40g的具有99.2%对映异构体过量的标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (d, 3H), 1.91 (s, 3H), 4.41 (q, 1H), 5.57-5.87 (m, 2H), 6.04 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.66 (d, 1H)。 $[\alpha]_D^{20} = -43.9^\circ$ (c=0.5, MeOH)。

[0344] 实例5

[0345] 1-{4-氯-2-[1-(甲基氨基)乙基]苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]噻啉-4-酮

[0346]

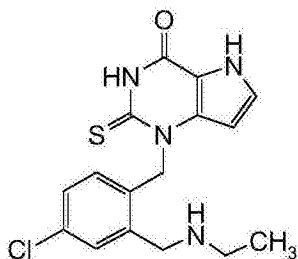


[0347] 将1-(2-乙酰基-4-氯苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(0.29g, 0.88mmol) 悬浮于EtOH(99.5%, 2.0mL) 中并且向该混合物中添加四异丙氧基钛(0.52mL, 1.79mmol) 和甲胺(2M于THF中, 2.68mL, 5.36mmol)。在室温下搅拌混合物4小时且然后添加四氢硼酸钠(66.9mg, 1.77mmol)。在室温下搅拌30分钟之后, 添加水和NH₃(2M于MeOH中) 以便将pH调节至11。将悬浮液在室温下搅拌30分钟, 并且然后滤出沉淀物且用MeOH和EtOAc洗涤。在减压下除去滤液, 并且然后使用梯度(0%-30%MeCN于水中、MeCN和FA, 95/5/0.2) 作为流动相在一个C18柱上通过制备型HPLC纯化产物。获得0.13g(43%) 的标题化合物。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ1.35(d, 3H), 2.29(s, 3H), 4.14(q, 1H), 5.73(q, 2H), 6.00(d, 1H), 6.65(d, 1H), 7.18(dd, 1H), 7.32(d, 1H), 7.60(d, 1H), 8.17(s, 1H), 12.50(s, 1H)。MS(APCI+) m/z 349[M+H]⁺。

[0348] 实例6

[0349] 1-{4-氯-2-[(乙基氨基)甲基]苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0350]

[0351] (a) 1-溴代-4-氯-2-(二乙氧基甲基)苯

[0352] 在氮气氛下向一个反应器(5L) 中装入原甲酸三乙酯(379mL, 2278mmol) 且然后搅拌, 在50分钟期间分批添加2-溴代-5-氯苯甲醛(250g, 1139mmol)。将反应器在添加期间冷却以便将反应温度保持在21℃以下。将混合物在17℃下搅拌3小时, 添加另一部分的原甲酸三乙酯(100mL, 601mmol) 且然后继续搅拌另外3.5小时。添加庚烷(300mL) 且通过硅藻土过滤混合物。将滤饼用庚烷(200mL) 洗涤且蒸发合并的溶液。将残余物与庚烷(200mL) 共蒸发四次, 并且然后使用包含EtOAc和庚烷的混合物作为流动相(梯度, 0%-50%EtOAc) 通过硅胶快速色谱法分批纯化。获得280g(84%) 的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ1.13(t, 6H), 3.43-3.69(m, 4H), 5.51(s, 1H), 7.36(dd, 1H), 7.48(d, 1H), 7.63(d, 1H)。

[0353] (b) 4-氯-2-(二乙氧基甲基)苯甲醛

[0354] 在氮气氛下向一个反应器(5L) 装入1-溴代-4-氯-2-(二乙氧基甲基)苯(251g, 855mmol) 和2-甲基四氢呋喃(3L) 且将混合物冷却至-60℃。经由管子向该溶液中添加正丁基锂(2.5M于庚烷中, 342mL, 855mmol)。在搅拌40分钟之后, 经12分钟的一段时间添加DMF(73mL, 940mmol)。在所述添加期间混合物的温度升至-49℃。将混合物搅拌40分钟且然后将

温度增加至0℃。在另外30分钟搅拌之后,添加水(300mL)持续5分钟的一段时间,接着添加盐水的半饱和溶液(1.5L)。分离各层且用2-甲基四氢呋喃(1L)萃取水相。将有机溶液用饱和盐水洗涤,干燥(MgSO₄)且在30℃下蒸发过夜。获得193g的呈淡褐色油状物的纯度为87%的标题化合物(81%有效产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ1.15(m, 6H), 3.50-3.70(m, 4H), 5.90(s, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.70(d, 1H), 7.80(d, 1H)。

[0355] (c) 3-{[4-氯-2-(二乙氧基甲基)苄基]氨基}-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

[0356] 向一个反应器(10L)中装入4-氯-2-(二乙氧基甲基)苯甲醛(181g, 649mmol)和MeOH(1L)并且向该混合物中添加溶解于MeOH(100mL)中的DIPEA(92g, 714mmol)。添加3-氨基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯盐酸盐(132g, 648mmol)连同MeOH(700mL)。将混合物在20℃下搅拌过夜,且然后添加HOAc(78g, 1298mmol)。在7分钟的一段时间下在搅拌和冷却下以若干部分添加氰基硼氢化钠(41g, 649mmol),这样使得温度不会升高至27℃以上。将溶液搅拌40分钟并且然后添加水(1.8L)。将混合物用CH₂Cl₂(1L)萃取两次,并且将合并的有机溶液干燥(K₂CO₃)且浓缩至1300mL的体积。在四天之后,将混合物在MeOH存在下浓缩以便得到标题化合物的MeOH溶液(大约1L)。该材料无需进一步纯化而用于下一步骤。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄): δ1.20(t, 6H), 1.30(t, 3H), 3.25(m, 1H), 3.40-3.60(m, 5H), 4.20(q, 2H), 4.40(s, 2H), 5.60(d, 1H), 5.65(s, 1H), 6.70(d, 1H), 7.20(m, 1H), 7.30(d, 1H), 7.50(d, 1H)。

[0357] (d) 1-[4-氯-2-(二乙氧基甲基)苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0358] 向3-{[4-氯-2-(二乙氧基甲基)-苄基]氨基}-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(550mmol)的MeOH溶液(大约1L)中缓慢添加苯甲酰基异硫氰酸酯(89g, 677mmol),这样使得反应温度被保持在17℃与22℃之间。将混合物搅拌15分钟且添加另一部分的苯甲酰基异硫氰酸酯(13.5g, 82.5mmol),并且在另外搅拌50分钟之后,添加再另一部分的苯甲酰基异硫氰酸酯(8g, 50mmol)。将混合物搅拌30分钟且然后在15分钟的一段时间期间添加Cs₂CO₃(383g, 1177mmol)。将温度增加至30℃持续30分钟且然后增加至40℃持续20分钟。将混合物在50℃下搅拌4小时,并且然后在10℃下搅拌过夜。在20分钟的一段时间期间在10℃下添加HOAc(140mL)且然后将混合物的温度增加至19℃。向所形成的沉淀物中缓慢添加水(1.4L)并且通过过滤分离固体材料。将滤饼用甲苯(2L)洗涤且然后在真空中干燥3天。获得201g(80%, 两个步骤)的标题化合物。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆): δ1.20(m, 6H), 3.50-3.70(m, 4H), 5.80(s, 2H), 6.00(s, 1H), 6.75(d, 1H), 7.30(m, 1H), 7.50(s, 1H), 11.70-12.70(b, 2H)。MS(APCI+) m/z 395[M+H]⁺。

[0359] (e) 5-氯-2-[(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-1-基) 甲基] 苯甲醛

[0360] 向TFA(1.89mL, 25.39mmol)和CH₂Cl₂(8mL)的冷却混合物中添加1-[4-氯-2-(二乙氧基甲基)苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(1g, 2.54mmol)。除去冰浴且在室温下搅拌混合物2.5小时。通过过滤分离所形成的沉淀物并且用CH₂Cl₂洗涤以便得到0.69g(85%)的呈固体的标题化合物。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ6.02(s, 2H), 6.09(s, 1H), 6.88(d, 1H), 7.31(t, 1H), 7.60(dd, 1H), 8.09(d, 1H), 10.24(s, 1H), 12.41(s, 1H), 12.51(s, 1H)。MS(APCI+) m/z 320[M+H]⁺。

[0361] (f) 1-[4-氯-2-[(乙基氨基) 甲基] 苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-

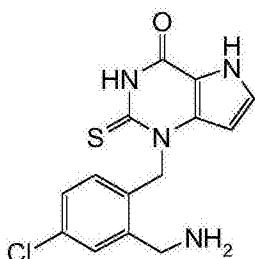
d] 噻啉-4-酮

[0362] 将5-氯-2-[(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]噻啉-1-基) 甲基] 苯甲醛 (22mg, 0.68mmol) 和乙胺 (2M于THF中, 3.39mL, 6.79mmol) 在一个微波瓶中溶解于 MeOH (5mL) 中。通过在100℃下微波照射5分钟且然后在140℃下微波照射75分钟来加热该反应混合物。添加四氢硼酸钠 (205mg, 5.43mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌3天。通过添加水淬灭混合物。蒸发溶剂并且使用0%-30% MeCN于水/MeCN/FA (95/5/0.2) 中的梯度通过制备型HPLC纯化粗产物。¹H NMR (600MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, 3H), 2.65 (q, 2H), 3.85 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 6.10 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.45 (d, 1H)。MS (APCI+) m/z 349 [M+H]⁺。

[0363] 实例7

[0364] 1-[2-(氨基甲基)-4-氯苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]噻啉-4-酮

[0365]

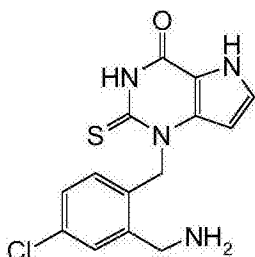


[0366] 将5-氯-2-[(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]噻啉-1-基) 甲基] 苯甲醛 (参见实例6 (e)) (194mg, 0.61mmol) 添加至盐酸羟胺 (46mg, 0.67mmol) 与HOAc (80%, 4mL) 的混合物中。在室温下搅拌混合物5小时并且然后添加锌 (198mg, 3.03mmol)。在60℃下搅拌该反应混合物持续2小时。添加NaOH的水溶液 (1M) 以便将pH调节至12。在减压下除去溶剂, 并且使用5%-45% MeCN于水中、MeCN和FA (95/5/0.2) 缓冲液中的梯度在一个C8柱上通过制备型HPLC纯化残余物。¹H NMR (500MHz, MeOH-d₄) δ 4.40 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H)。MS (APCI+) m/z 321 [M+H]⁺。

[0367] 实例7: 替代制备

[0368] 1-[2-(氨基甲基)-4-氯苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]噻啉-4-酮

[0369]



[0370] 将5-氯-2-[(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]噻啉-1-基) 甲基] 苯甲醛 (参见实例6 (e)) (500g) 和盐酸羟胺 (88.1g, 1.1当量) 于DMF (5000mL) 中的悬浮液在50℃下加热3小时。将反应冷却至18℃-25℃过夜且在真空中除去溶剂 (最高水浴温度55℃), 并且将水 (7500mL) 添加至残余物。然后将1M NaOH (水性) 添加至该悬浮液以便将pH调节至10 (使用2000mL)。在搅拌1小时之后, 将固体过滤, 用水 (2×1785mL) 洗涤且压干。在一个真空烘箱中在45℃下进一步干燥产生呈白色固体的中间体脞 (395.0g)。在18℃-25℃下

向该材料的合并批次 (450.7g) 于乙酸 (6760mL) 中的悬浮液中添加锌 (50g)。然后将该反应温至50℃-60℃。在50℃-60℃下分批添加另外的锌 (830.3g, 总计添加880.3g, 10当量)。在50℃下搅拌反应18小时。将反应过滤 (热) 并且在真空中浓缩滤液 (最高水浴温度55℃)。在18℃-25℃下将所得到的固体在20% HCl (水性, 3755mL) 中浆化1小时, 然后过滤、用20% HCl (水性, 1500mL) 洗涤, 然后用水 (2×1500mL) 洗涤并且压干。然后将固体吸收于水 (9014mL) 和 MeCN (3155mL) 中。通过添加1M NaOH (水性, 1120mL) 将pH调节至9-10。将稠悬浮液搅拌30分钟, 并且将固体过滤, 用水 (2×1300mL) 洗涤且压干。在一个真空烘箱中在45℃下进一步干燥得到白色固体 (390.9g, 91%)。在100℃-105℃下将该材料的合并批次 (1098.1g) 溶解于DMSO (5490mL) 中。将溶液冷却至70℃-80℃并且精炼过滤 (polish filtered) 至一个第二容器。将溶液的温度调节至75℃-80℃并且在75℃-80℃下经1小时逐滴添加EtOH (6560mL) (在添加期间发生结晶)。将悬浮液在70℃下搅拌14小时, 之后以10℃/小时的速率冷却至18℃-25℃, 然后搅拌1小时。将固体过滤, 用乙醇 (4×3660mL) 洗涤且压干。在一个真空烘箱中进一步干燥得到呈灰白色固体的标题化合物 (870g)。将该材料于水 (9534mL) / MeCN (3432mL) 中的悬浮液 (635.6g) 用2M水性HCl (1907mL) 酸化至pH 1。在18℃-25℃下搅拌1小时之后, 将固体过滤, 用水 (3180mL 然后 2×1990mL) 洗涤且压干。将湿滤饼悬浮于水 (9534mL) / EtOH (3432mL) 中并且通过添加1M水性NaOH (约2L) 将pH调节至9-10 (用pH计监测)。将悬浮液在18℃-25℃下搅拌1小时, 从而根据需要将pH维持在9-10下 (使用1M水性NaOH)。将固体过滤, 用水 (3150mL 然后 2×1574mL) 洗涤且压干。在一个真空烘箱中在45℃下进一步干燥得到呈白色晶体的标题化合物 (533.9g)。¹H NMR (500MHz, MeOH-d₄) δ 4.40 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 6.15 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H)。MS (APCI+) m/z 321 [M+H]⁺。

[0371] LC指示纯度为98.4%, 其中无单一杂质>0.5%。卡尔费歇尔滴定指示1.19%水。

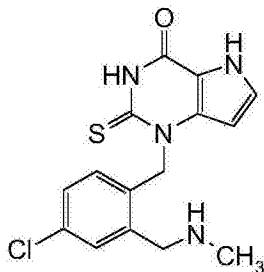
[0372] 通过XRPD固体残余物被发现是结晶的并且典型衍射图展示在图5中。特征峰位置在以下列出。

[0373] XRPD图2-θ (°) 6.5 (m), 9.0 (m), 12.8 (vs), 16.8 (m), 18.0 (s), 23.5 (s), 25.6 (s), 26.3 (w), 30.5 (w), 34.0 (w)。

[0374] 实例8

[0375] 1-{4-氯-2-[(甲基氨基)甲基]苯基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0376]

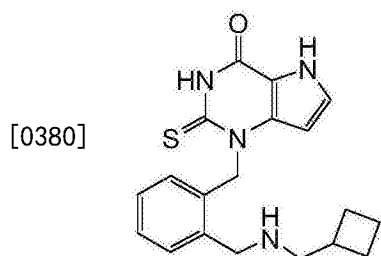


[0377] 将5-氯-2-[(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-1-基)甲基]苯甲醛 (参见实例6 (e)) (1.00g, 3.13mmol) 与甲胺 (20mL, 40.00mmol) 的混合物在一个微波烘箱中在100℃下加热20分钟。将混合物用MeOH稀释且在室温下搅拌, 其中在5分钟期间分批添加四氢硼酸钠 (0.95g, 25mmol)。在室温下搅拌1小时之后, 将混合物加热至回流持续2

小时。添加另一部分的四氢硼酸钠(0.47g,12.5mmol)并且使混合物回流另外15分钟。通过蒸发除去溶剂且向残余物中添加水(20mL)和HCl的水溶液(1M,10mL)以便将pH调节至1。用冰浴冷却混合物并且将所形成的沉淀物滤出且用水(100mL)洗涤。用冰浴冷却滤液且使用NH₃水溶液(12%,6mL)将pH调节至pH9。通过过滤分离沉淀物。在真空中干燥之后,获得700mg(67%)的呈白色固体的所需产物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 2.34(d,3H),3.78(s,2H),5.72(s,2H),6.04(t,1H),6.66(d,1H),7.16(dd,1H),7.27(d,1H),7.41(d,1H)。MS(APCI+)m/z 335[M+H]⁺。

[0378] 实例9

[0379] 1-(2-[[(环丁基甲基)氨基]甲基]苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮



[0381] (a) 3-[[2-(1,3-二氧戊环-2-基)苄基]氨基]-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

[0382] 将3-氨基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯盐酸盐(5.66g,29.69mmol)于EtOH(30mL)中的溶液用DIPEA(6.22mL,35.63mmol)处理且搅拌10分钟,之后添加HOAc(4.08mL,71.25mmol)和氰基硼氢化钠(2.80g,44.53mmol)。然后经15分钟的一段时间逐滴添加2-(1,3-二氧戊环-2-基)苯甲醛(5.29g,29.69mmol)于EtOH(20mL)中的溶液。将所得悬浮液在室温下搅拌过夜。在真空中蒸发反应混合物且用水(200mL)处理残余物,并且用二氯甲烷(3×150mL)萃取。使用EtOAc和CH₂Cl₂(0%-100%EtOAc)的梯度通过一个硅胶柱过滤有机溶液。获得12.63g的呈粗产物的标题化合物。

[0383] (b) 3-((苯甲酰基氨基甲酰硫酰基)[2-(1,3-二氧戊环-2-基)苄基]氨基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

[0384] 将3-[[2-(1,3-二氧戊环-2-基)苄基]氨基]-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(12.63g,39.92mmol)悬浮于CH₂Cl₂(60mL)中并且用DIPEA(7.09mL,39.92mmol)处理该悬浮液。将混合物在室温下搅拌0.25小时并且然后添加苯甲酰基异硫氰酸酯(5.37mL,39.92mmol)。在搅拌18小时后,在真空中除去溶剂。获得24.8g的粗标题化合物,该粗标题化合物不经纯化用于下一步骤。

[0385] (c) 1-[2-(1,3-二氧戊环-2-基)苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0386] 将3-((苯甲酰基氨基甲酰硫酰基)[2-(1,3-二氧戊环-2-基)苄基]氨基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(24.8g,51.72mmol)溶解于MeOH(100mL)中并且用氢氧化钠(10.34g,258.6mmol)处理该溶液。将混合物加热至温和回流且搅拌3.5小时。在冷却之后,在真空中除去溶剂。将残余物吸收于水中,使用HCl(2M)中和并且用CH₂Cl₂(3×50mL)萃取混合物。将合并的萃取物用水(2×30mL)洗涤,干燥(MgSO₄)、过滤且蒸发。将残余物与Et₂O一起搅拌并且收集沉淀物且在真空中干燥。获得1.2g(经3个步骤12.3%)的标题化合物。MS(APCI+)m/z

330 [M+H]⁺。

[0387] (d) 2-[(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]噻啉-1-基) 甲基] 苯甲
醛

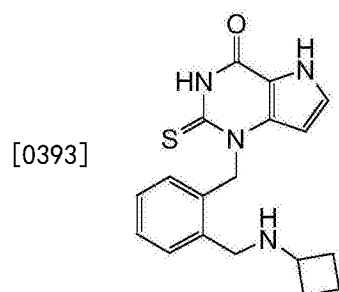
[0388] 向1-[2-(1,3-二氧戊环-2-基) 苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]噻啉-4-酮(1.2g, 3.64mmol) 的溶液中添加TFA(5.0mL, 64.90mmol) 于CH₂Cl₂(30mL) 中的溶液, 并且将混合物搅拌过夜。将反应混合物回流7小时, 并且然后在真空下浓缩。添加甲苯以便共蒸发TFA。将干燥的粗产物与Et₂O一起搅拌以便研磨该产物, 经由过滤收集该产物且在真空下干燥。获得1.02g(98%) 的呈固体的标题化合物。MS (APCI+) m/z 286 [M+H]⁺。

[0389] (e) 1-(2-[(环丁基甲基) 氨基] 甲基) 苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并
[3,2-d]噻啉-4-酮

[0390] 将2-[(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]噻啉-1-基) 甲基] 苯甲
醛(100mg, 0.35mmol) 、DIEA(0.184mL, 1.05mmol) 和环丁基甲胺(128mg, 1.05mmol) 于干燥
NMP(3mL) 中的溶液搅拌60分钟, 然后用硼氢化钠(19.89mg, 0.53mmol) 处理且在室温下搅拌
30分钟。将溶液通过重力吸附到在NMP中预溶胀的一个10g SCX柱上, 并且然后用MeOH
(100mL) 洗涤该柱。使用NH₃于MeOH(3M, 50mL) 中的溶液洗脱粗产物。在真空中除去溶剂并且
在用MeOH于水(0.1% TFA) 中的梯度洗脱的一个C8柱上纯化残余物。将产物在二氯甲烷
(2mL) 中浆化以便得到48mg(38%) 的呈固体的所希望的化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ
1.70-3.20(m, 9H) , 4.35(m, 2H) , 5.78(s, 2H) , 6.06(m, 1H) , 6.78(d, 1H) , 7.29(t, 1H) , 7.35
(m, 2H) , 7.54(d, 1H) , 8.8(b, 2H) 。MS (APCI+) m/z 355 [M+H]⁺。

[0391] 实例10

[0392] 1-{2-[(环丁基氨基) 甲基] 苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]噻
啉-4-酮

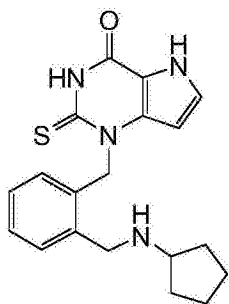


[0394] 使用实例9中描述的程序从2-[(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-
d]噻啉-1-基) 甲基] 苯甲醛(100mg, 0.35mmol) 和环丁胺(249mg, 3.50mmol) 开始获得呈固体
的标题化合物(49%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ1.74-1.94(m, 2H) , 2.17-2.30(m, 4H) ,
3.88(s, 1H) , 4.26(s, 2H) , 5.78(s, 2H) , 6.04(t, 1H) , 6.77(d, 1H) , 7.26-7.39(m, 3H) , 7.52
(dd, 1H) , 9.09(s, 2H) , 12.41(s, 1H) , 12.52(s, 1H) 。MS (APCI+) m/z 341 [M+H]⁺。

[0395] 实例11

[0396] 1-{2-[(环戊基氨基) 甲基] 苄基}-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]噻
啉-4-酮

[0397]

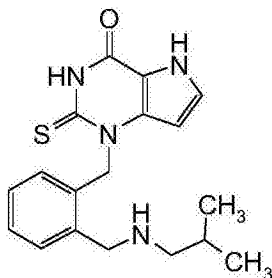


[0398] 使用实例9中描述的程序从2-[(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-1-基)甲基]苯甲醛(100mg,0.35mmol)和环戊胺(0.35mL,3.50mmol)开始获得呈固体的标题化合物(54%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ1.40-2.80(m,8H),3.70(m,1H),4.37(m,1H),5.79(s,2H),6.04(t,1H),6.79(d,1H),7.20-7.40(m,3H),7.54(d,1H)8.85(b,2H)。MS(APCI+)m/z 355[M+H]⁺。

[0399] 实例12

[0400] 1-(2-[(2-(2-甲基丙基)氨基)甲基]苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0401]

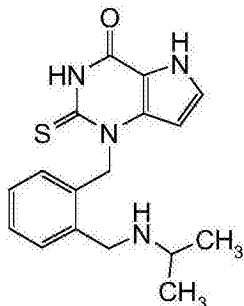


[0402] 使用实例9中描述的程序从2-[(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-1-基)甲基]苯甲醛(100mg,0.35mmol)和2-甲基丙-1-胺(0.35mL,3.50mmol)开始获得呈固体的标题化合物(71%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ1.00(d,6H),2.05(m,1H),2.95(m,2H),4.40(m,2H),5.79(s,1H),6.06(dd,1H),6.78(d,1H),7.28(t,1H),7.36(m,2H),7.58(dd,1H),8.78(b,2H)。MS(APCI+)m/z 343[M+H]⁺。

[0403] 实例13

[0404] 1-(2-[(2-(2-甲基氨基)甲基]苄基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0405]



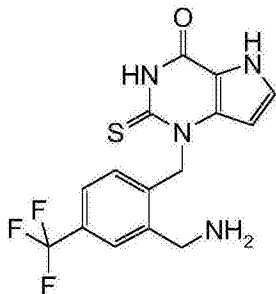
[0406] 使用实例9中描述的程序从2-[(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-1-基)甲基]苯甲醛(100mg,0.35mmol)和2-甲基丙-1-胺丙-2-胺(0.45mL,5.61mmol)开始获得呈固体的标题化合物(33%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ1.36(d,

6H), 3.55 (m, 1H), 4.39 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 6.05 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 8.76 (b, 2H)。MS (APCI+) m/z 329 [M+H]⁺。

[0407] 实例14

[0408] 1-[2-(氨基甲基)-4-(三氟甲基)苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0409]



[0410] (a) 1-溴代-2-(二乙氧基甲基)-4-(三氟甲基)苯

[0411] 将2-溴代-5-(三氟甲基)苯甲醛 (0.60mL, 3.95mmol)、原甲酸三乙酯 (1.316mL, 7.90mmol) 和四丁基三溴化铵 (0.019g, 0.04mmol) 于EtOH (99.5%, 6mL) 中的溶液在室温下搅拌8小时。添加另外的原甲酸三乙酯 (1.32mL, 7.90mmol) 和四丁基三溴化铵 (0.019g, 0.04mmol), 并且将反应混合物搅拌另外15小时。

[0412] 在减压下除去溶剂并且向残余物中添加饱和NaHCO₃水溶液和EtOAc。分离各层且用EtOAc萃取水相两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 用相分离器干燥, 并且在减压下除去溶剂以便得到0.94g (72%) 的标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 1.27 (t, 6H), 3.58-3.73 (m, 4H), 5.67 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.93 (d, 1H)。

[0413] (b) 2-(二乙氧基甲基)-4-(三氟甲基)苯甲醛

[0414] 在-78℃下在氮气氛下, 将丁基锂 (2.5M于己烷中, 15.47mL, 38.67mmol) 逐滴添加至1-溴代-2-(二乙氧基甲基)-4-(三氟甲基)苯 (11.5g, 35.15mmol) 于THF (130mL) 的溶液中, 并且将所得到的溶液在-78℃下搅拌30分钟。在-78℃下逐滴添加DMF (4.06mL, 52.73mmol)。使反应混合物温至室温并且搅拌2小时。添加饱和NH₄Cl水溶液并且分离各相。将水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (相分离器), 并且在减压下除去溶剂。获得9.0g (33%) 的标题化合物。

[0415] (c) 3-[[2-(二乙氧基甲基)-4-(三氟甲基)苄基]氨基]-1H-吡咯-2-甲酸乙酯

[0416] 将3-氨基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯 (5.02g, 32.58mmol) 溶解于EtOH (99.5%, 110mL) 中, 并且向所得溶液中添加DIPEA (5.67mL, 32.58mmol), 接着添加HOAc (3.73mL, 65.16mmol)。将反应混合物冷却至-10℃, 并且然后添加氰基三氢化硼钠 (2.46g, 39.09mmol)。然后缓慢添加溶解于EtOH (99.5%, 10mL) 中的2-(二乙氧基甲基)-4-(三氟甲基)苯甲醛 (9g, 32.58mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌, 并且然后搅拌16小时, 在此期间使温度增加至室温。添加水并且用甲苯萃取混合物。将水相用甲苯进一步萃取两次并且将合并的有机层用盐水洗涤, 通过相分离器干燥且在减压下除去溶剂。使用一个C8柱且使用包含 (50%-100%) MeCN于水、MeCN和乙酸铵缓冲液 (0.1M) 中的梯度的混合物通过制备型HPLC纯化产物。在四次注入之后, 获得4.5g (33%) 的标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ 1.25 (td, 4H), 1.34 (t, 3H), 3.51-3.7 (m, 5H), 4.31 (dd, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.60 (dd, 1H), 5.66 (s,

1H), 6.68 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.09 (d, 1H)。MS (APCI+) m/z 414 [M+H]⁺。

[0417] (d) 1-[2-(二乙氧基甲基)-4-(三氟甲基)苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0418] 将3-{[2-(二乙氧基甲基)-4-(三氟甲基)苄基]氨基}-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(4.3g, 10.38mmol) 溶解于MeOH(40mL) 中并且向所得溶液中添加苯甲酰基异硫氰酸酯(1.40mL, 10.38mmol)。将反应混合物在室温下搅拌15分钟并且然后添加Cs₂CO₃(7.27g, 22.31mmol)。将混合物在60℃下搅拌6小时, 并且然后在减压下除去溶剂。添加水和二氯甲烷并且将水相用CH₂Cl₂进一步萃取三次。将有机层合并并且在减压下除去溶剂。用Et₂O研磨残余物。将所形成的悬浮液搅拌4小时并且通过过滤分离固体。将固体用Et₂O洗涤以便得到3.46g (78%) 的标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 1.22 (t, 6H), 3.55-3.72 (m, 4H), 5.89 (s, 3H), 5.95 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 12.38 (s, 2H)。MS (APCI-) m/z 426 [M-H]⁻。

[0419] (e) 2-[(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-1-基) 甲基]-5-(三氟甲基) 苯甲醛

[0420] 将TFA(2.90mL, 39.07mmol) 与CH₂Cl₂(12mL) 的混合物冷却至0℃并且向该溶液中添加1-(2-(二乙氧基甲基)-4-(三氟甲基)苄基)-2-硫代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮(1.67g, 3.91mmol)。除去冰浴且在室温下搅拌混合物2.5小时。将所得到的固体过滤并且用CH₂Cl₂洗涤以便得到1.31g (95%) 的标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 6.09-6.16 (m, 3H), 7.08 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 10.34 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 12.52 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 352 [M-H]⁻。

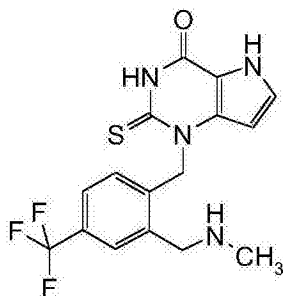
[0421] (f) 1-[2-(氨基甲基)-4-(三氟甲基)苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0422] 将2-[(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-1-基) 甲基]-5-(三氟甲基) 苯甲醛(195mg, 0.55mmol) 添加至盐酸羟胺(42mg, 0.61mmol) 于HOAc(80%, 4mL) 中的混合物。在室温下搅拌混合物1小时并且添加锌(181mg, 2.76mmol)。在60℃下搅拌1.5小时之后, 冷却混合物并且用水性NaOH(1M) 将pH调节至12。通过过滤收集所得到的沉淀物。使用5%-45% MeCN于水中、MeCN和FA(95/5/0.2) 中的梯度在一个C8柱上通过制备型HPLC纯化产物。获得70mg (36%) 的所希望的化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ 4.37 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 12.47 (s, 1H), 12.56 (s, 1H)。

[0423] 实例15

[0424] 1-[2-[(甲基氨基) 甲基]-4-(三氟甲基)苄基]-2-硫代-1,2,3,5-四氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0425]



[0426] 将2-[(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5-四氢-1H-吡咯并[3,2-d]噻啶-1-基)甲基]-5-(三氟甲基)苯甲醛 (214mg, 0.61mmol) 和甲胺 (2M于MeOH中, 3.03mL, 6.06mmol) 溶解于MeOH (5mL) 中, 并且将所得到的溶液转移至一个微波瓶中。将反应混合物在100°C下加热5分钟, 并且然后用THF (5mL) 稀释。在2分钟期间以小部分添加四氢硼酸钠 (183mg, 4.85mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟并且然后通过添加水淬灭。蒸发溶剂并且将粗产物在一个C18柱上使用15%-55% MeCN于水、MeCN和0.1M NH₄OAc缓冲液 (95/5/0.2) 中的梯度通过制备型HPLC进行纯化, 然后使用0%-30% MeCN于水、MeCN和FA (95/5/0.2) 中的梯度再次纯化。获得62mg (28%) 的标题化合物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 2.42 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.10 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.19 (s, 1H)。MS (APCI+) m/z 369 [M+H]⁺。

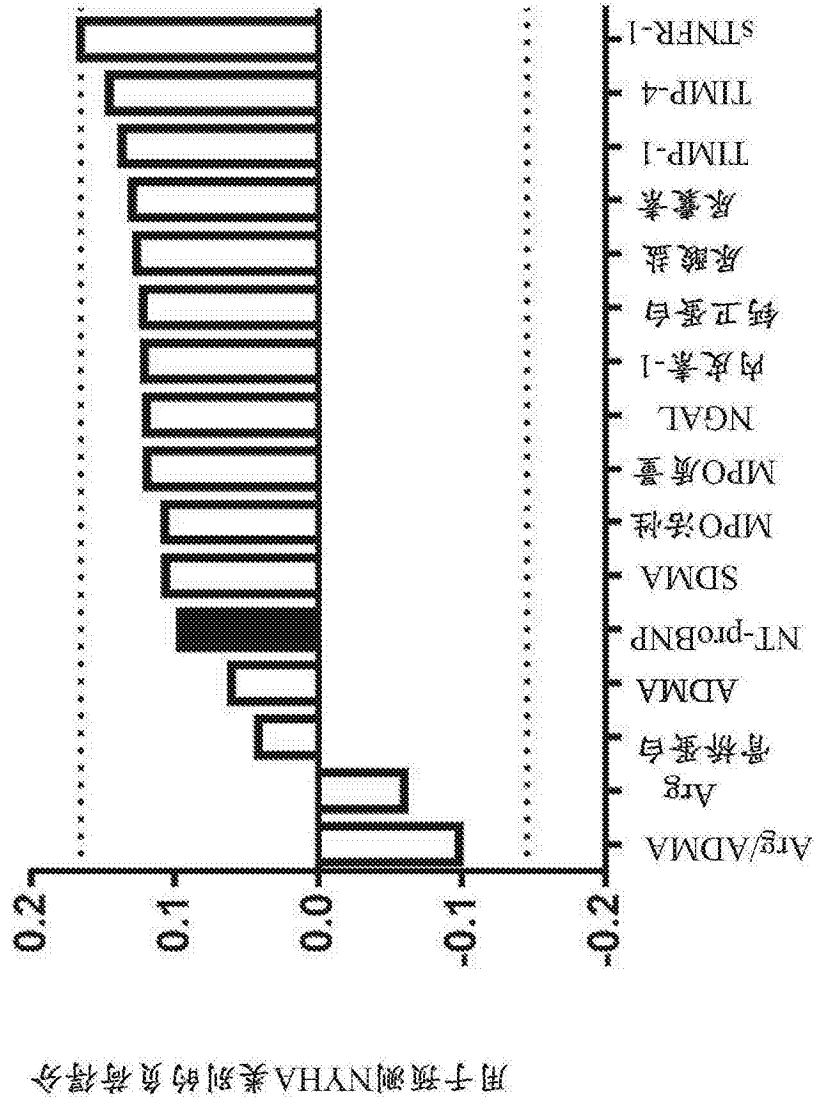


图1

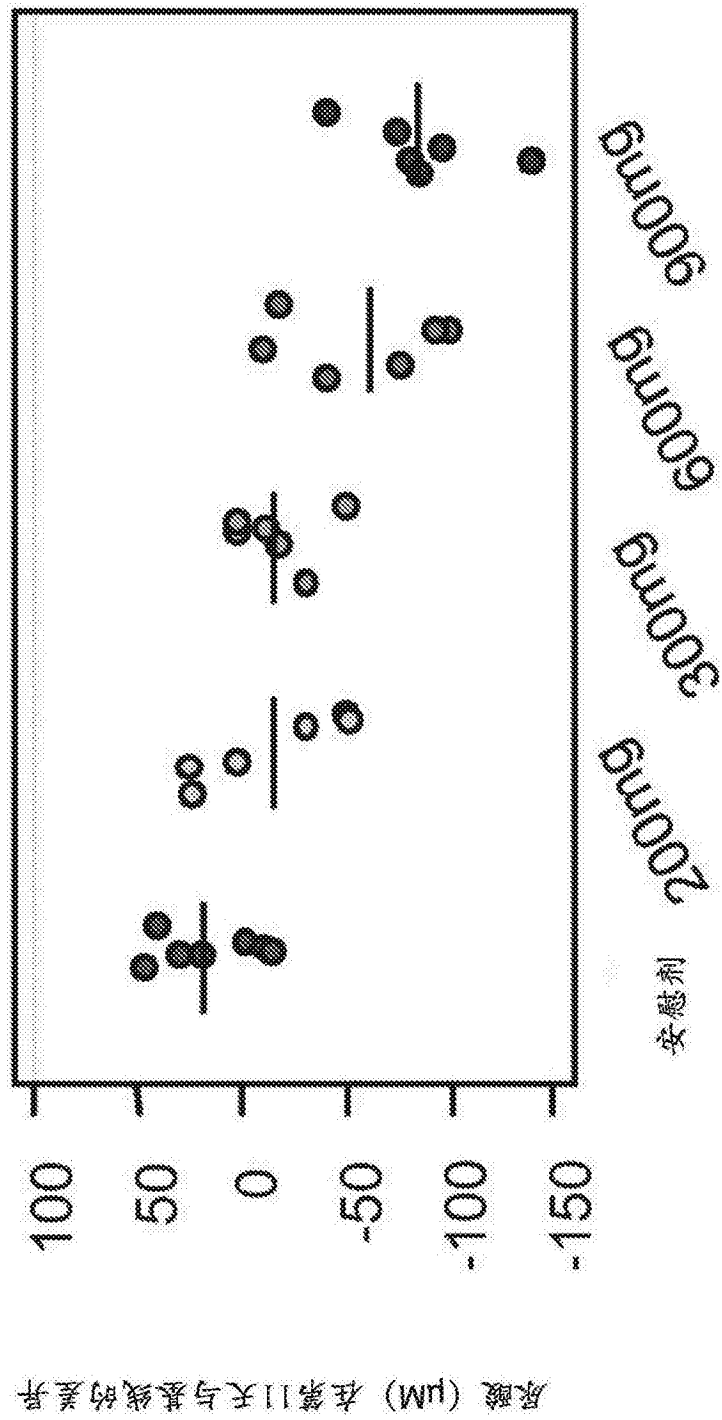


图2

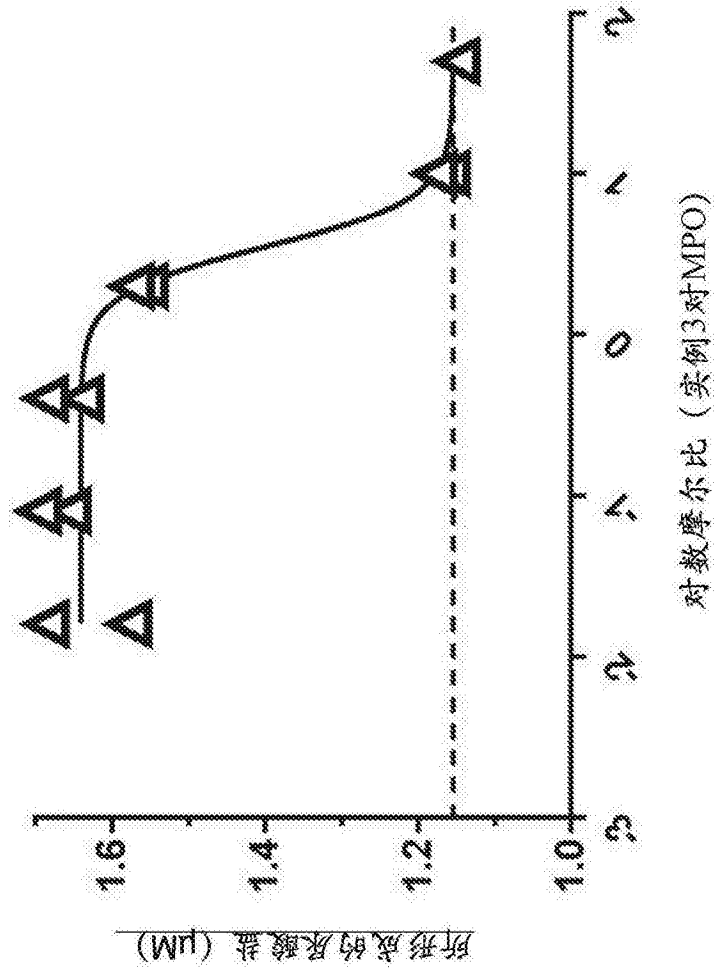


图3

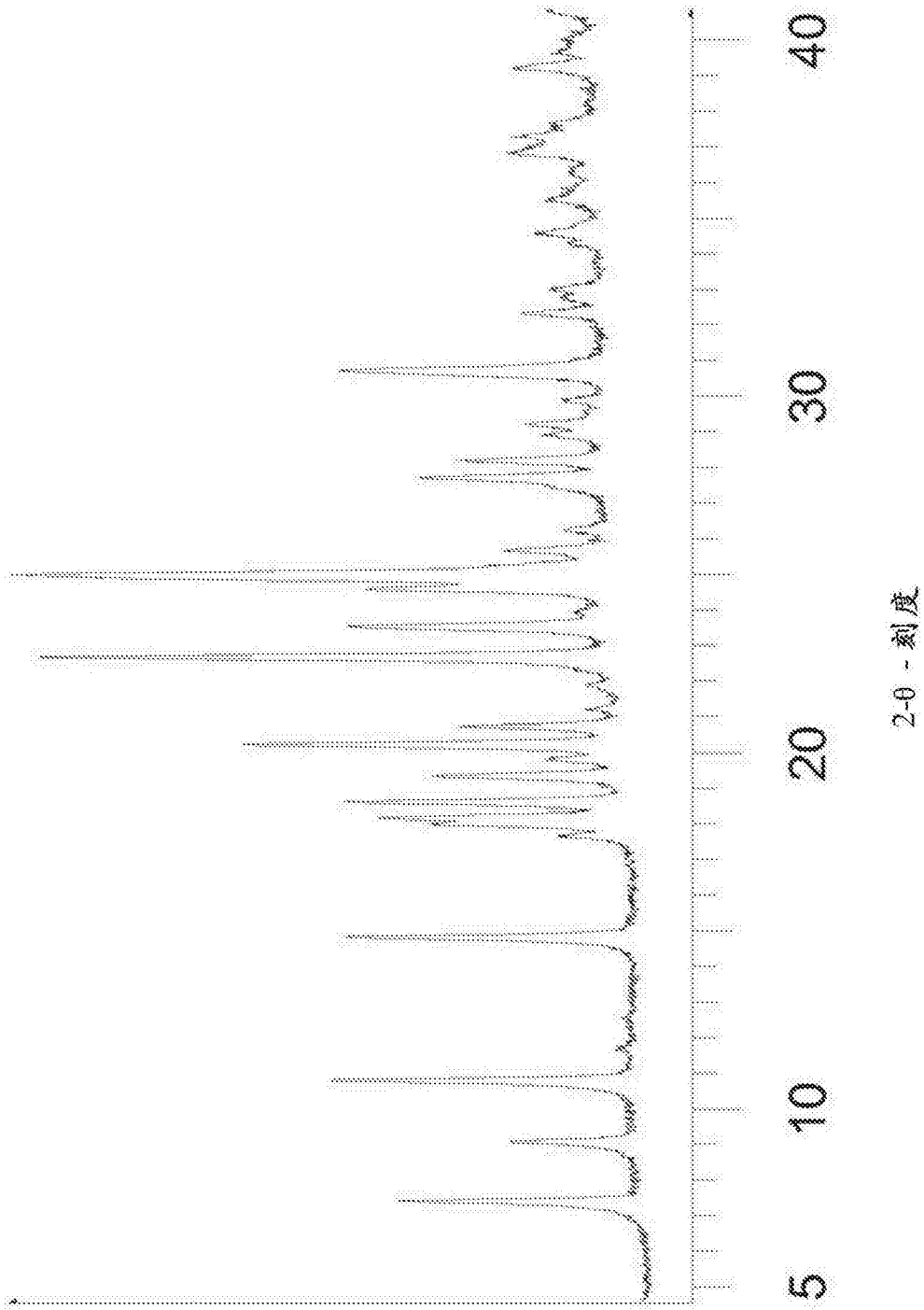


图4

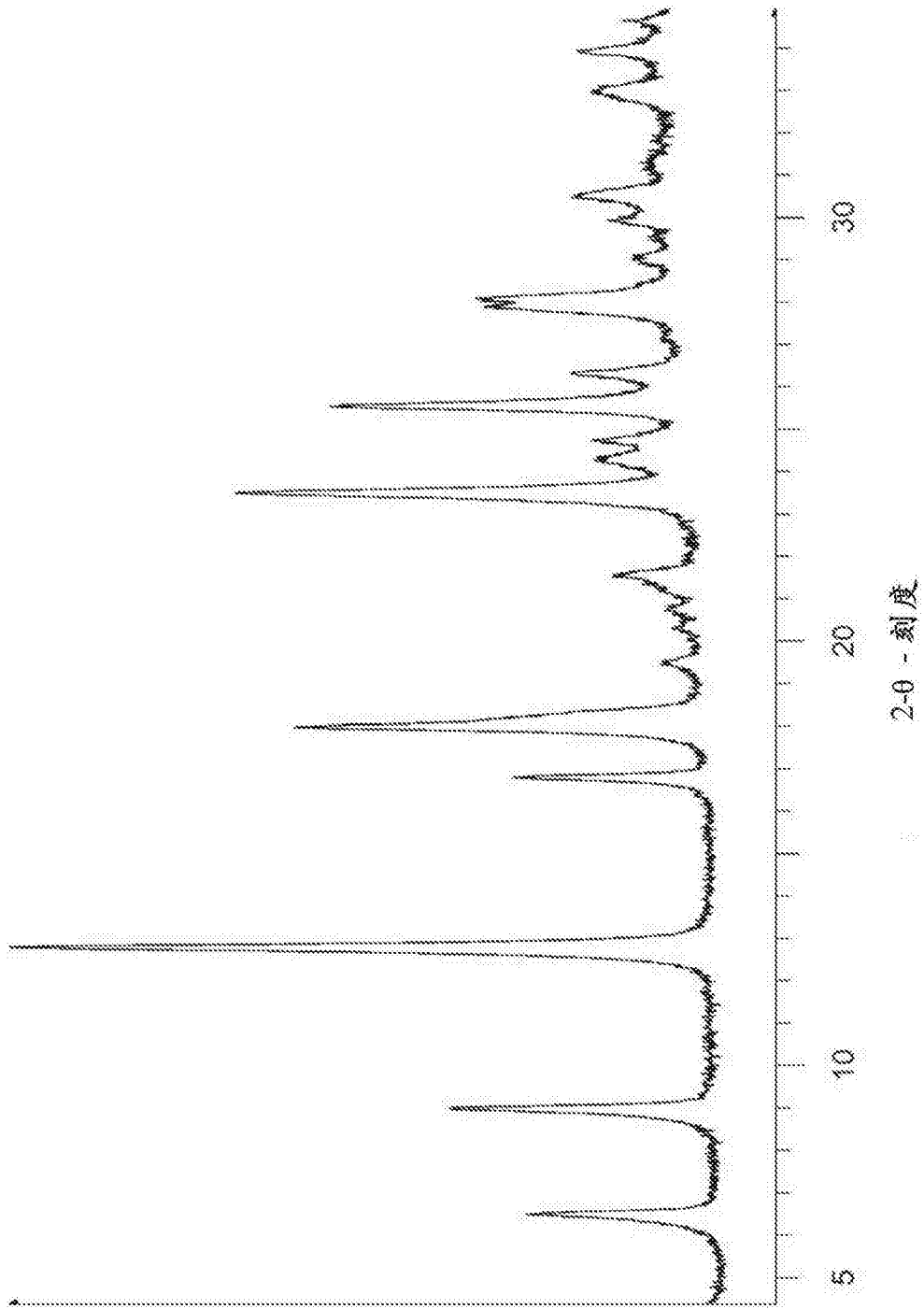


图5