



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111315739 B

(45) 授权公告日 2023. 12. 05

(21) 申请号 201880072093.5

(22) 申请日 2018.11.26

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111315739 A

(43) 申请公布日 2020.06.19

(30) 优先权数据
17203734.3 2017.11.27 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.05.07

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2018/082504 2018.11.26

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/101984 EN 2019.05.31

(73) 专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 比约恩·巴特尔斯

新兰·艾洛伊斯·福特·库克
哈萨内·拉特尼
米夏埃尔·罗伊特林格
沃尔特·维凡

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021
专利代理师 贺卫国 柳春琦

(51) Int.Cl.
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 102548557 A, 2012.07.04
CN 103328451 A, 2013.09.25
WO 2015153709 A1, 2015.10.08
WO 03045920 A1, 2003.06.05

审查员 郝小燕

权利要求书4页 说明书26页

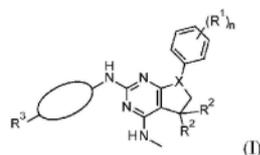
(54) 发明名称

嘧啶衍生物

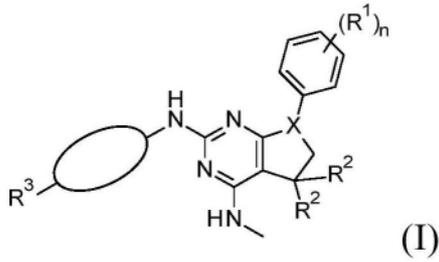
(57) 摘要

本发明提供具有通式(I)的新型嘧啶化合物、包含所述化合物的组合物、制备所述化合物的方法和使用所述化合物的方法,其中R¹、R²、R³、

n、和X如本文中所定义。



1. 一种式 (I) 的化合物,

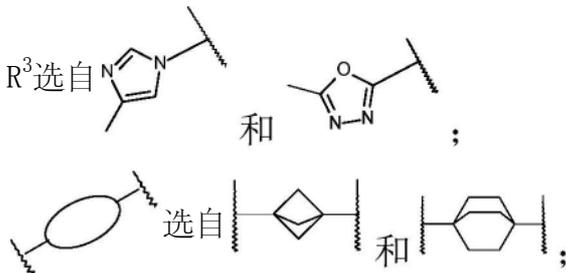


其中

各个R¹独立地选自氢和卤素;

n是1、2或3;

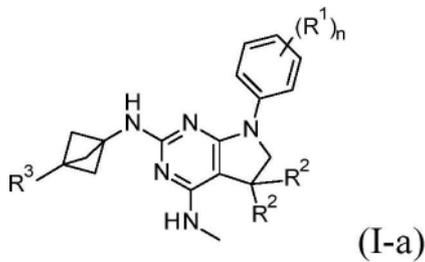
R²是氢或甲基;



X是氮或碳;

或其药用盐。

2. 根据权利要求1所述的式 (I) 的化合物, 其中所述式 (I) 的化合物是式 (I-a) 的化合物:

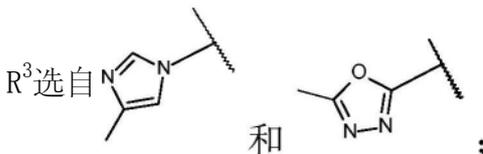


其中

各个R¹独立地选自氢和卤素;

n是1、2或3;

R²是氢或甲基;



或其药用盐。

3. 根据权利要求2所述的式 (I) 的化合物, 所述化合物选自:

7-(4-氟苯基)-N4,5,5-三甲基-N2-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

7-(4-氟苯基)-N4,5,5-三甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

7-(3,5-二氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

7-(2,4-二氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

7-(3-氯-5-氟-苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

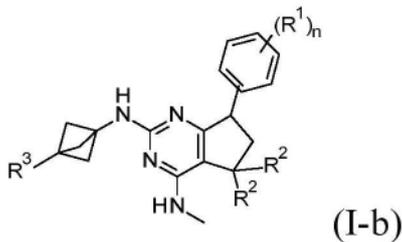
N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-7-(2,3,4-三氟苯基)-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

7-(2-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

7-(2,3-二氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

或其药用盐。

4. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-b)的化合物:

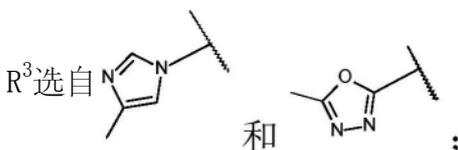


其中

各个 R^1 独立地选自氢和卤素;

n 是1、2或3;

R^2 是氢或甲基;



或其药用盐。

5. 根据权利要求4所述的式(I)的化合物,所述化合物选自:

(7R)-7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺;

(7S)-7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺;

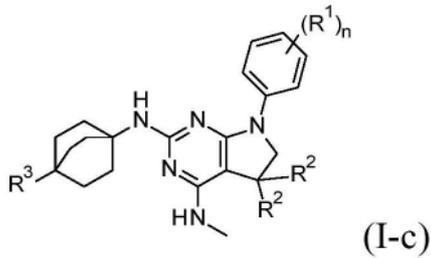
(7R)-7-(3-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-

二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺;

(7S)-7-(3-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺;

或其药用盐。

6. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-c)的化合物:

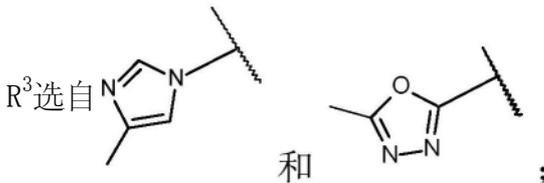


其中

各个R¹独立地选自氢和卤素;

n是1、2或3;

R²是氢或甲基;



或其药用盐。

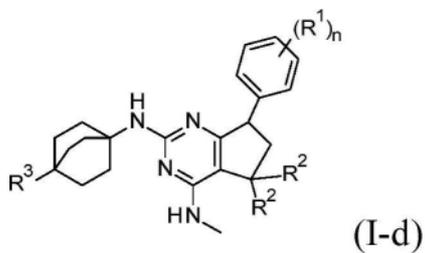
7. 根据权利要求6所述的式(I)的化合物,所述化合物选自:

7-(4-氟苯基)-N4,5,5-三甲基-N2-[4-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[2.2.2]辛基]-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[4-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[2.2.2]辛基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

或其药用盐。

8. 根据权利要求1所述的式(I)的化合物,其中所述式(I)的化合物是式(I-d)的化合物:

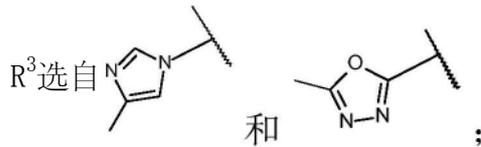


其中

各个R¹独立地选自氢和卤素;

n是1、2或3;

R²是氢或甲基;



或其药用盐。

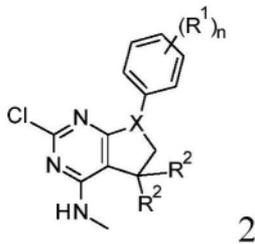
9. 根据权利要求8所述的式(I)的化合物,所述化合物选自:

(7R) -7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[4-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[2.2.2]辛基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺;

(7S) -7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[4-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[2.2.2]辛基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺;

或其药用盐。

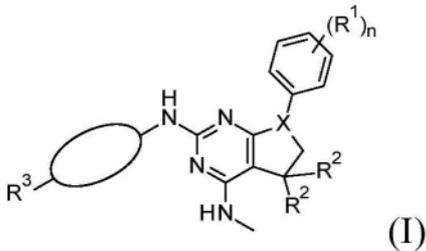
10. 一种用于制备根据权利要求1所限定的式(I)的化合物的方法,所述方法包括使式2的化合物

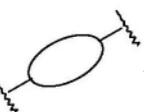


与式3的化合物反应



从而形成所述式(I)的化合物



其中R¹、R²、R³、n、和X如权利要求1所定义,并且如果需要,将获得的化合物转

化为其药用盐。

11. 一种药物,所述药物包含一种或多种根据权利要求1至9中任一项所述的化合物以及药用赋形剂。

12. 根据权利要求11所述的药物,所述药物用于治疗阿尔茨海默病、脑淀粉样血管病、荷兰型遗传性脑出血伴淀粉样变性、多发性脑梗死性痴呆、拳击手痴呆或唐氏综合征。

13. 根据权利要求1至9中任一项所述的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗阿尔茨海默病、脑淀粉样血管病、荷兰型遗传性脑出血伴淀粉样变性、多发性脑梗死性痴呆、拳击手痴呆或唐氏综合征。

嘧啶衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及可用作 γ -分泌酶调节剂的嘧啶衍生物、其制备、包含所述化合物的药物组合物以及它们作为药物的用途,所述药物用于治疗与 β -淀粉样蛋白在脑部的沉积相关的疾病,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy)、荷兰型遗传性脑出血伴淀粉样变性(hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type)(HCHWA-D)、多发性脑梗死性痴呆(multi-infarct dementia)、拳击手痴呆(dementia pugilistica)和唐氏综合征(Down syndrome)。

[0002] 发明背景

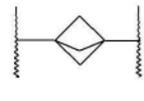
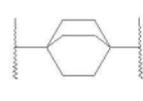
[0003] 阿尔茨海默病(AD)是造成老年痴呆的最常见的原因。病理学上,AD表征为脑部中淀粉样蛋白在胞外斑块和细胞内神经原纤维缠结中的沉积。淀粉样斑块主要由淀粉样肽(A β 肽)组成,淀粉样肽来源自 β -淀粉样前体蛋白(APP),通过一系列蛋白水解剪切步骤得到。已经鉴定了若干形式的APP,其中最丰富的是氨基酸长度为695、751和770的蛋白质。它们都是由单个基因通过差别剪接产生的。A β 肽来源于APP的相同结构域。

[0004] 通过被称为 β -分泌酶和 γ -分泌酶的两个蛋白水解酶的相继作用,A β 肽产生自APP。 β -分泌酶首先剪切正好在跨膜结构域(TM)外的APP的胞外结构域从而产生APP的C端片段(CTF β),其包含TM和胞质结构域。CTF β 是 γ -分泌酶的底物, γ -分泌酶在TM内的若个相邻位置处剪切从而产生A β 肽以及胞质片段。由 γ -分泌酶介导的多种蛋白水解剪切产生具有不同链长度的A β 肽,例如A β 38、A β 40和A β 42。后者被认为是更致病的淀粉样肽,原因在于其强烈倾向于形成神经毒性聚集体。

[0005] β -分泌酶是典型的天冬氨酰蛋白酶。 γ -分泌酶是由以下四个基本亚基构成的高分子量复合物:早老素(PS,包括PS1和PS2),呆蛋白,前咽缺损蛋白1(APH-1)和早老素增强子2(PEN-2)。在3.4 Å分辨率下 γ -分泌酶的原子结构已经公布(X.Bai,C.Yan,G.Yang,P.Lu,D.Ma,L.Sun,R.Zhou,S.h.W.Scheres,Y.Shi,Nature 2015,525,第212-217页。早老素带有催化位点并且代表一组非典型天冬氨酰蛋白酶,其在TM内剪切它们的底物并且其自身是各处分布的膜蛋白。 γ -分泌酶的其他必要组分,呆蛋白以及aph1和pen-2基因的产物据信负责底物识别和募集。证实的 γ -分泌酶的底物是APP以及Notch受体家族的蛋白,然而, γ -分泌酶具有不严格的底物特异性并且许多与APP和Notch不相关的其他膜蛋白已被报道在体外由 γ -分泌酶剪切。

[0006] γ -分泌酶活性是A β 肽的产生所绝对必需的。这已经通过遗传方式,即,早老素基因的切除以及低分子量抑制性化合物显示。根据AD的淀粉样级联蛋白假说,A β 的产生和沉积是导致该病的最终原因。因此,据信 γ -分泌酶的选择性且有效的抑制有可能用于预防和治疗AD。

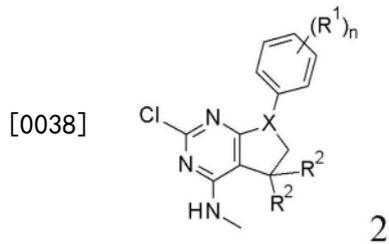
[0007] 治疗的备选方式是调节 γ -分泌酶活性,其导致A β 42产生的选择性减少。这将导致较短的A β 同种型如A β 38、A β 37等的增加,较短的A β 同种型不具有或具有减弱的聚集和形成斑块的能力,并且不是神经毒性的或神经毒性较低。在调节 γ -分泌酶活性方面显示此作用的化合物包括某些非甾族抗炎药(NSAIDs)和相关的类似物(Weggen等,Nature(自然),414

[0034]  是选自  和  的二取代的二环[1,1,1]戊烷或二取代的二环[2,2,2]辛烷;

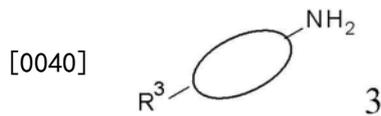
[0035] X是氮或碳;

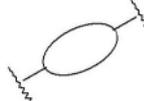
[0036] 或其药用盐。

[0037] 在另一个方面,一种用于制备如本文中所述的式(I)的化合物的方法包括使式2的化合物



[0039] 与式3的化合物反应



[0041] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、 和X如本文中所定义,

[0042] 从而形成式(I)的化合物,并且如果需要,将获得的化合物转化为其药用盐。

[0043] 在另一个方面,本发明提供通过上述方法制备的如本文中所述的式(I)的化合物。

[0044] 在另一个方面,本发明提供一种药物,所述药物包含一种或多种如本文中所述的式(I)的化合物以及药用赋形剂。

[0045] 在另一个方面,本发明提供如本文中所述的式(I)的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗阿尔茨海默病、脑淀粉样血管病、荷兰型遗传性脑出血伴淀粉样变性(HCHWA-D)、多发性脑梗死性痴呆、拳击手痴呆或唐氏综合征。

[0046] 在另一个方面,本发明提供如本文中所述的式(I)的化合物,其用作治疗活性物质。

[0047] 在另一个方面,本发明提供如本文中所述的式(I)的化合物用于治疗阿尔茨海默病、脑淀粉样血管病、荷兰型遗传性脑出血伴淀粉样变性(HCHWA-D)、多发性脑梗死性痴呆、拳击手痴呆或唐氏综合征的用途。

[0048] 在另一个方面,本发明提供如本文中所述的式(I)的化合物,其用于治疗阿尔茨海默病、脑淀粉样血管病、荷兰型遗传性脑出血伴淀粉样变性(HCHWA-D)、多发性脑梗死性痴呆、拳击手痴呆或唐氏综合征。

[0049] 在另一个方面,本发明提供一种用于治疗阿尔茨海默病、脑淀粉样血管病、荷兰型遗传性脑出血伴淀粉样变性(HCHWA-D)、多发性脑梗死性痴呆、拳击手痴呆或唐氏综合征的方法,所述方法包括施用有效量的如本文中所述的式(I)的化合物。

[0050] 发明详述

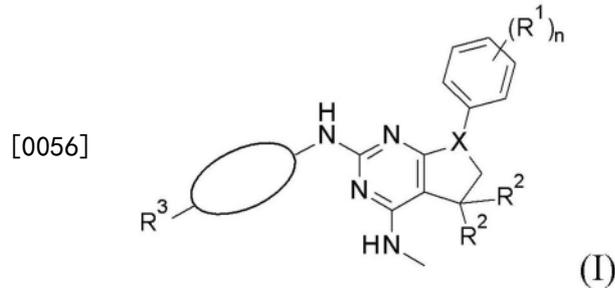
[0051] 本说明书中使用的通用术语的以下定义均适用, 不管所述及的术语是单独出现还是与其他术语组合出现。

[0052] 术语“卤素”表示氯、碘、氟和溴。

[0053] 术语“药用盐”包括与无机和有机酸的盐, 所述无机和有机酸如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等。

[0054] 发明的化合物

[0055] 在第一方面, 本发明提供一种式 (I) 的化合物

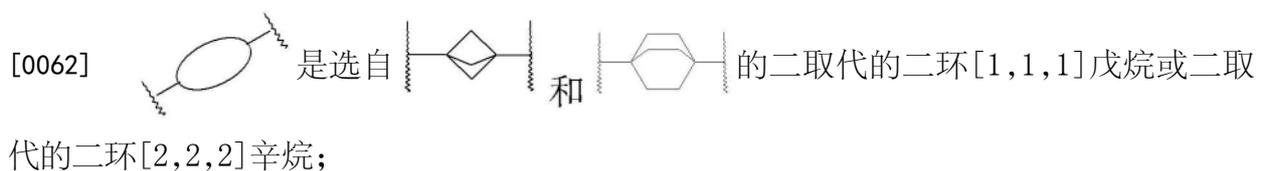
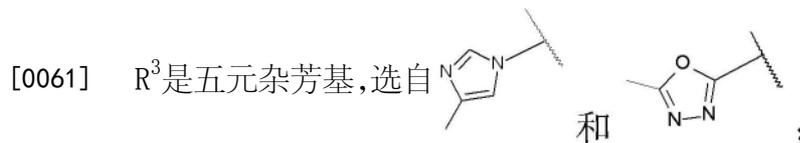


[0057] 其中

[0058] 各个R¹独立地选自氢和卤素;

[0059] n是1、2或3;

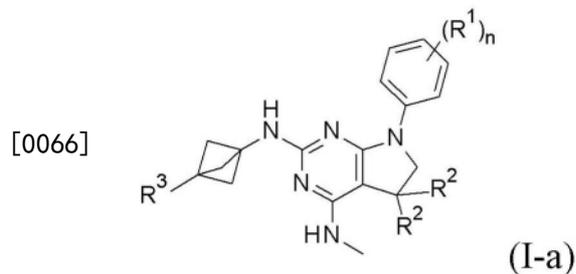
[0060] R²是氢或甲基;



[0063] X是氮或碳;

[0064] 或其药用盐。

[0065] 在一个实施方案中, 提供了如本文中所述的式 (I) 的化合物, 其中该式 (I) 的化合物是式 (I-a) 的化合物:

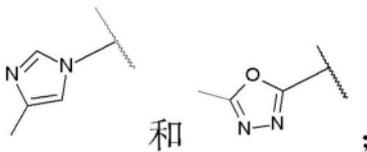


[0067] 其中

[0068] 各个R¹独立地选自氢和卤素;

[0069] n是1、2或3;

[0070] R²是氢或甲基;

[0071] R^3 是五元杂芳基,选自  ;

[0072] 或其药用盐。

[0073] 在一个实施方案中,提供了如本文中所述的式(I-a)的化合物,其选自

[0074] 7-(4-氟苯基)-N4,5,5-三甲基-N2-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

[0075] 7-(4-氟苯基)-N4,5,5-三甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

[0076] 7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

[0077] 7-(3,5-二氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

[0078] 7-(2,4-二氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

[0079] 7-(3-氯-5-氟-苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

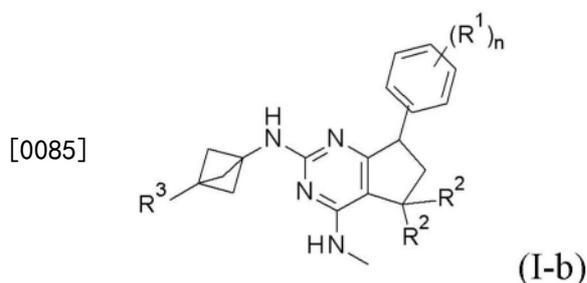
[0080] N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-7-(2,3,4-三氟苯基)-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

[0081] 7-(2-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

[0082] 7-(2,3-二氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

[0083] 或其药用盐。

[0084] 在另一个实施方案中,提供了如本文中所述的式(I)的化合物,其中该式(I)的化合物是式(I-b)的化合物:

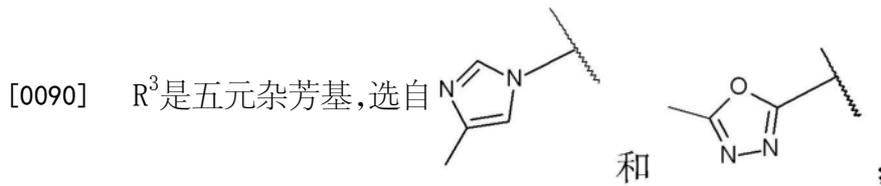


[0086] 其中

[0087] 各个 R^1 独立地选自氢和卤素;

[0088] n 是1、2或3;

[0089] R^2 是氢或甲基;



[0091] 或其药用盐。

[0092] 在一个优选的实施方案中,提供了如本文中所述的式(I-b)的化合物,其选自

[0093] (7R)-7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺;

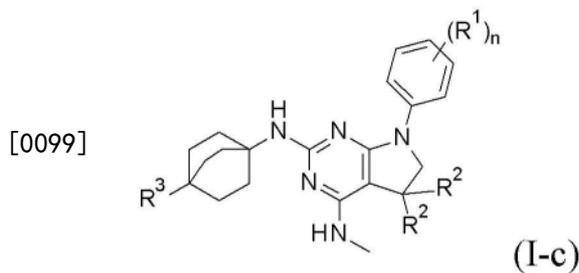
[0094] (7S)-7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺;

[0095] (7R)-7-(3-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺;

[0096] (7S)-7-(3-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺;

[0097] 或其药用盐。

[0098] 在另一个实施方案中,提供了如本文中所述的式(I)的化合物,其中该式(I)的化合物是式(I-c)的化合物:

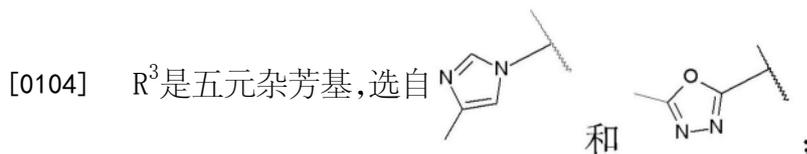


[0100] 其中

[0101] 各个 R^1 独立地选自氢和卤素;

[0102] n 是1、2或3;

[0103] R^2 是氢或甲基;



[0105] 或其药用盐。

[0106] 在一个实施方案中,提供了如本文中所述的式(I-c)的化合物,其选自

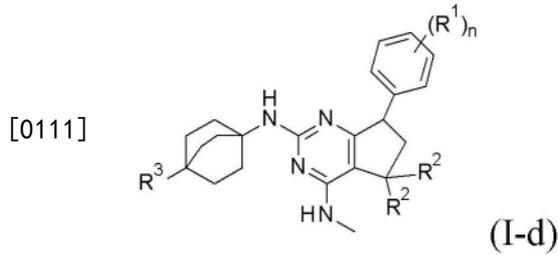
[0107] 7-(4-氟苯基)-N4,5,5-三甲基-N2-[4-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[2.2.2]辛基]-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

[0108] 7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[4-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[2.2.2]辛基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

[0109] 或其药用盐。

[0110] 在另一个实施方案中,提供了如本文中所述的式(I)的化合物,其中该式(I)的化

合物是式 (I-d) 的化合物:

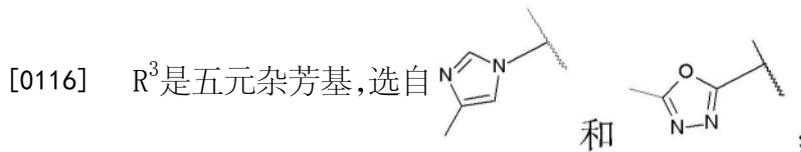


[0112] 其中

[0113] 各个R¹独立地选自氢和卤素;

[0114] n是1、2或3;

[0115] R²是氢或甲基;



[0117] 或其药用盐。

[0118] 在一个实施方案中,提供了如本文中所述的式 (I-d) 的化合物,其选自

[0119] (7R) -7- (4-氟苯基) -N4-甲基-N2- [4- (4-甲基咪唑-1-基) -1-二环[2.2.2]辛基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺;

[0120] (7S) -7- (4-氟苯基) -N4-甲基-N2- [4- (4-甲基咪唑-1-基) -1-二环[2.2.2]辛基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺;

[0121] 或其药用盐。

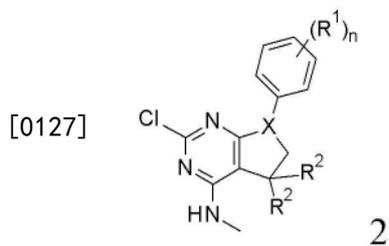
[0122] 式 (I) 的化合物可以含有一个或多个不对称中心,并且可以以旋光纯对映异构体、对映异构体的混合物如例如外消旋物、非对映异构体的混合物、非对映异构体外消旋物或非对映异构体外消旋物的混合物的形式存在。

[0123] 制备的方法

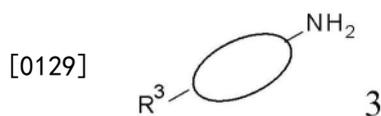
[0124] 用于制备如本文中所述的式 (I) 的化合物的方法也是本发明的一个目的。

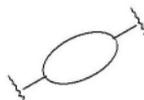
[0125] 本发明的式 (I) 的化合物及其药用盐可以通过本领域已知的方法制备。

[0126] 在一个实施方案中,如本文中所述的式 (I) 的化合物可以通过以下方法制备,所述方法包括使式2的化合物



[0128] 与式3的化合物反应

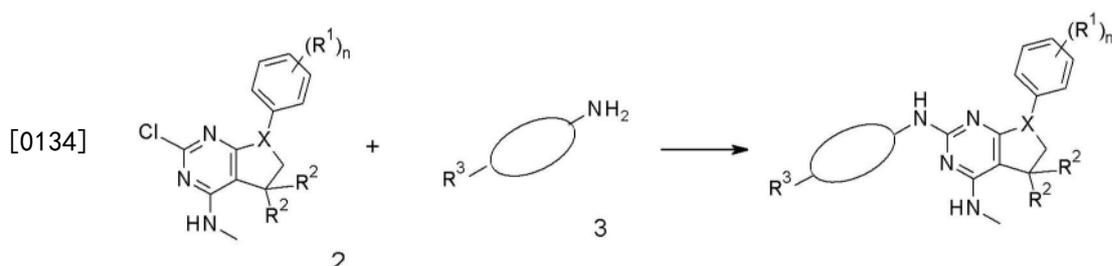


[0130] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 、和X如本文中所定义，

[0131] 从而形成所述式(I)的化合物，并且如果需要，将所获得的化合物转化为其药用盐。

[0132] 在一个实施方案中，式(I)的化合物及其中间体可以通过方案1-4并且通过17个具体实施例的描述进行制备。

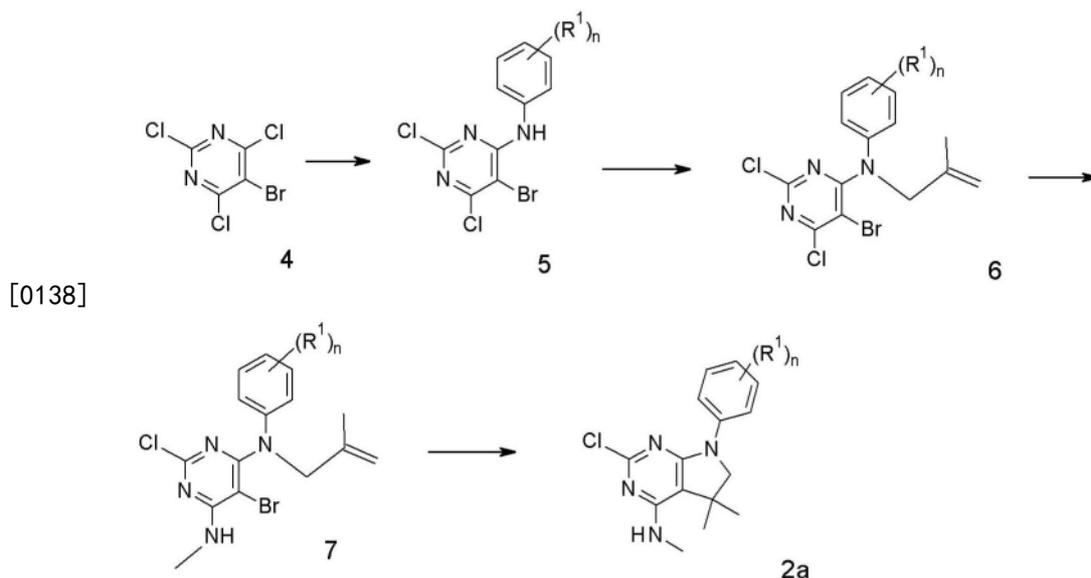
[0133] 式(I)的化合物的通用合成



[0135] 方案1

[0136] 式(I)的化合物的制备根据方案1进行。式(I)的目标化合物的合成利用了式2的氯嘧啶衍生物和式3的氨基部分之间的Buchwald类型偶联。在催化量或化学计量的合适过渡金属配合物例如双(二亚苄基丙酮)钯(0)和分别地催化量或化学计量的合适膦配体例如2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基-氨基)联苯的存在下，并且此外在合适碱例如碱金属碳酸盐或碱金属磷酸盐例如碳酸铯的存在下，进行这种偶联。可以在极性、非质子溶剂例如N-甲基吡咯烷酮或二甲基甲酰胺中，在100°C至170°C，优选在140°C至160°C的温度下，任选地在微波辐射下在密封小瓶中进行所述反应。

[0137] 类型2a(X是N并且 R^2 是甲基)的中间体的通用合成

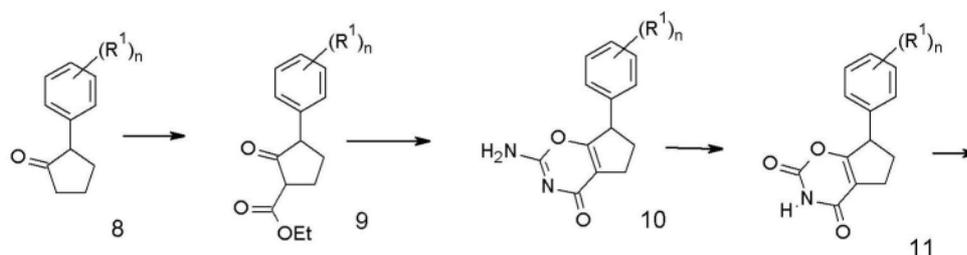


[0139] 方案2

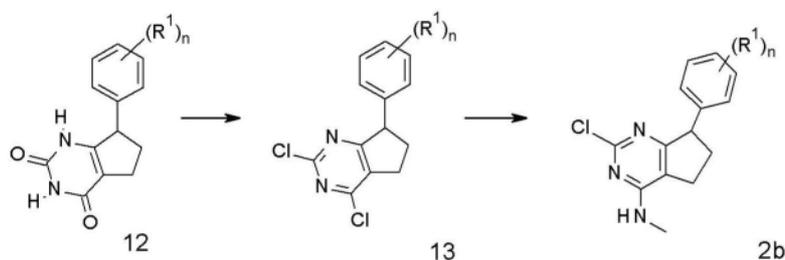
[0140] 其中 R^1 和 n 如上所定义的式2a的中间体可以通过本领域已知的方法制备。例如，其中 R^1 和 n 如上所定义的式2a的中间体可以利用方案2中所示的合成顺序得到。在非亲核性碱

如乙酸钠或三烷基胺例如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺或者六甲基二硅基胺碱金属例如六甲基二硅基胺基锂的存在下,在合适的极性溶剂如四氢呋喃、乙腈或二氯甲烷中,嘧啶4可以与任选取代的苯胺反应。之后,在合适的非亲核性碱例如氢氧化钠的存在下,在极性溶剂例如二甲基甲酰胺或N-甲基吡咯烷酮中,在0℃至100℃,优选在30℃至60℃的温度下,式5的中间体可以与适当的烷基化剂反应。接下来,在适当的极性溶剂例如乙醇、四氢呋喃中,式6的中间体可以通过与甲胺反应而转化为式7的中间体。所得的区域异构体的混合物可以通过色谱分离,或者备选地将该混合物用于下一步骤并且在此阶段分离所得的产物。在下一步骤中,式7的中间体通过Heck反应环合为式2a的中间体。例如,任选地在合适的膦配体例如三苯基膦的存在下,此外在合适的碱如三烷基胺或碱金属碳酸盐例如三乙胺或甲酸钠的存在下,式7的中间体可以与化学计量量或低于化学计量量的合适含过渡金属的化合物例如乙酸钯(II)反应。该反应可以在适当的极性溶剂例如二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮或甲醇中,任选地在合适四烷基铵盐例如四丁基氯化铵的存在下,在40℃至100℃,优选70℃至90℃的升高温度下发生。

[0141] 类型2b(X是C并且R²是H)的中间体的通用合成



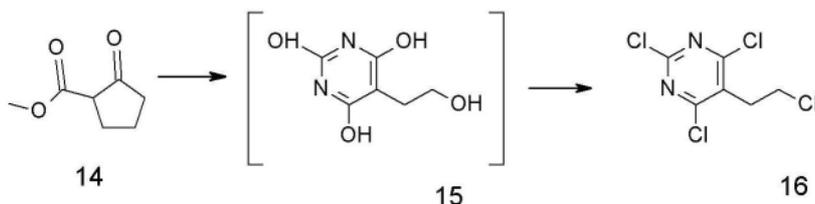
[0142]



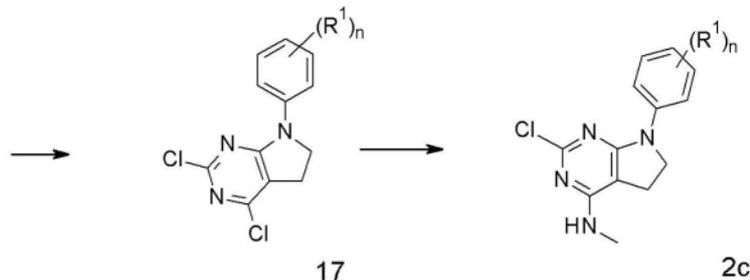
[0143] 方案3

[0144] 以如在W02011/014535中所述的类似方式,其中R¹和n如上所定义的类型2b的中间体的制备如方案3中所示进行。芳基环戊酮8可以利用强碱如LDA去质子化,并用氰基甲酸烷基酯处理以得到相应的酮酯9,其在与2-甲基-2-异硫脲反应后得到2-氨基-7-芳基-6,7-二氢环戊烷并[e][1,3]噁嗪-4(5H)-酮10。酸催化的水解得到中间体11。与氨反应得到嘧啶二酮12,其易于被氯化得到中间体13。最后,在与甲胺反应后,获得中间体2b。

[0145] 类型2c(X是N并且R²是H)的中间体的通用合成



[0146]

[0147] 方案4

[0148] 其中 R^1 和 n 如上所定义的式2c的中间体可以根据方案4中所示的顺序合成。在至少1当量,优选2-3当量的合适碱如碱金属醇盐例如乙醇钠的存在下,在适当的极性质子或非质子溶剂例如乙醇中,在30°C至120°C,优选60°C至80°C的升高温度下,商购可得或者可以如例如在EP2050749中所述得到的式14的化合物可以与脲反应。之后,任选地在化学计量量的 N,N -二甲基苯胺的存在下,在60°C至110°C,优选在90°C至100°C的温度下,可以作为钠盐分离的式15的粗产物可以与氯化剂如磷酰氯、五氯化磷或亚硫酸(二)氯反应。然后,在合适碱如三烷基胺例如二异丙基乙胺或三乙胺的存在下,在适当的极性、非质子溶剂如乙腈中,在30°C至70°C,优选40°C至60°C的温度下,所得的式16的中间体可以通过与任选取代的苯胺反应而转化为式17的稠合二环中间体。最后,在与甲胺反应之后,获得中间体2c。

[0149] 在一个方面,本发明提供根据本文中所述的方法中的任一种制备的如本文中所述的式(I)的化合物。

[0150] 药物和施用

[0151] 本发明的另一个目的是一种药物,所述药物包含一种或多种如本文中所述的式(I)的化合物以及至少一种药用赋形剂。

[0152] 式(I)的化合物及其药用盐可以用作药物,例如以药物制剂的形式。所述药物制剂可以口服给药,例如以片剂、包衣片剂、糖衣丸(dragée)、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或混悬剂的形式给药。然而,给药也可以经直肠(例如以栓剂的形式)、经肠胃外(例如以注射液的形式)实现。给药也可以局部地(例如经皮给药或以滴眼剂或滴耳剂的形式)实现。

[0153] 式(I)的化合物可以与药用惰性的、无机或有机载体一起加工以用于制备药物制剂。例如可以使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等作为这种用于片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的载体。适用于软明胶胶囊的载体是例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。然而,取决于活性物质的性质,在软明胶胶囊的情况下通常不需要载体。适用于制备溶液和糖浆的载体是例如水、多元醇、甘油、植物油等。适用于栓剂的载体是例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇等。

[0154] 此外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、增香剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有其他在治疗上有价值的物质。

[0155] 含有式(I)的化合物或其药用盐以及治疗惰性载体的药物也是本发明的一个目的,用于制备所述药物的方法一样是本发明的目的,所述方法包括将一种或多种式(I)的化合物和/或药用盐以及(如果需要)一种或多种其他在治疗上有价值的物质与一种或多种治疗惰性载体一起制成盖仑给药形式。

[0156] 根据本发明,式(I)的化合物以及其药用盐可用于控制或预防基于A β 42分泌抑制的疾病,如阿尔茨海默病。

[0157] 剂量可以在宽范围内变化并且当然将适合于每种特定情况下的个体需求。在口服给药的情形中,成人的每日剂量可以从约0.01mg变化至约1000mg的式(I)的化合物或相应量的其药用盐。每日剂量可以以单一剂量给药或以分剂量给药,并且此外,当发现需要时,也可以超过该上限。

[0158] 根据本发明的药物组合物可以制备按如下制备。

[0159] 包含本发明的化合物的药物组合物的制备片剂制剂(湿法制粒)

	项目	成分	mg/片			
			5	25	100	500
[0160]	1.	式(I)的化合物	5	25	100	500
	2.	无水乳糖 DTG	125	105	30	150
	3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
	4.	微晶纤维素	30	30	30	150
	5.	硬脂酸镁	1	1	1	1
		合计		167	167	167

[0161] 制备方法

[0162] 1.混合第1、2、3和4项并用纯水制粒。

[0163] 2.在50°C干燥颗粒。

[0164] 3.将颗粒通过合适的研磨装置。

[0165] 4.加入第5项并混合三分钟;在合适的压机上压制。

[0166] 胶囊制剂

	项目	成分	mg/胶囊			
			5	25	100	500
[0167]	1.	式(I)的化合物	5	25	100	500
	2.	含水乳糖	159	123	148	---
	3.	玉米淀粉	25	35	40	70
	4.	滑石	10	15	10	25
	5.	硬脂酸镁	1	2	2	5
		合计		200	200	300

[0168] 制备方法

[0169] 1.将第1、2和3项在合适的混合器中混合30分钟。

[0170] 2.加入第4和5项并混合3分钟。

[0171] 3.填充到合适的胶囊中。

[0172] 适应症

[0173] 此外,本发明的一个目的是如本文中所述的式(I)的化合物,其用作治疗活性物质。

[0174] 如上所述,式(I)的化合物及其药用盐可用作 γ -分泌酶调节剂。

[0175] 在一个方面,本发明提供如本文中所述的式(I)的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗阿尔茨海默病、脑淀粉样血管病、荷兰型遗传性脑出血伴淀粉样变性(HCHWA-D)、多发性脑梗死性痴呆、拳击手痴呆或唐氏综合征。

[0176] 在一个实施方案中,本发明提供如本文中所述的式(I)的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗阿尔茨海默病。

[0177] 在另一个方面,本发明提供如本文中所述的式(I)的化合物,其用于治疗阿尔茨海默病、脑淀粉样血管病、荷兰型遗传性脑出血伴淀粉样变性(HCHWA-D)、多发性脑梗死性痴呆、拳击手痴呆或唐氏综合征。

[0178] 在一个实施方案中,本发明提供如本文中所述的式(I)的化合物,其用于治疗阿尔茨海默病。

[0179] 在另一个方面,本发明提供如本文中所述的式(I)的化合物用于治疗阿尔茨海默病、脑淀粉样血管病、荷兰型遗传性脑出血伴淀粉样变性(HCHWA-D)、多发性脑梗死性痴呆、拳击手痴呆或唐氏综合征的用途。

[0180] 在一个实施方案中,本发明提供如本文中所述的式(I)的化合物用于治疗阿尔茨海默病的用途。

[0181] 在另一个方面,本发明提供一种用于治疗阿尔茨海默病、脑淀粉样血管病、荷兰型遗传性脑出血伴淀粉样变性(HCHWA-D)、多发性脑梗死性痴呆、拳击手痴呆或唐氏综合征的方法,所述方法包括施用有效量的如本文中所述的式(I)的化合物。

[0182] 在另一个方面,本发明提供一种用于治疗阿尔茨海默病的方法,所述方法包括施用有效量的如本文中所述的式(I)的化合物。

实施例

[0183] 提供以下实施例用于举例说明本发明。它们不应被认为限制本发明的范围,而仅作为其代表。

[0184] 1) 制备实施例

[0185] 1.1) 通用

[0186] • 分析方法:

[0187] a) HPLC(方法LCMS_快速梯度)

[0188] -柱:Agilent Zorbax Eclipse Plus C18,Rapid Resolution HT,2.1x30mm,1.8 μ m

[0189] -溶剂A:水0.01%甲酸;溶剂B:乙腈(MeCN)

[0190] -梯度:

时间[min]	流速[ml/min]	%A	%B
开始	0.8	97	3
0.2	1.0	97	3
1.7	1.0	3	97
2.0	1.0	3	97
2.1	1.0	97	3

[0192] b) ^1H NMR

[0193] ^1H NMR数据以以下形式给出:以ppm为单位的化学位移(多重峰,如果适用时的耦合常数,积分)。用于多重峰的缩写:s,单峰;d,双峰;t,三重峰;q,四重峰;hept,七重峰;m,多重峰。化学位移参照相应的氘代溶剂 CDCl_3 (7.27ppm) 或 $\text{d}_6\text{-DMSO}$ (2.50ppm)。

[0194] • 缩写:

[0195] 在实验部分中使用以下缩写:

[0196] DMF=二甲基甲酰胺;

[0197] DMSO=二甲亚砜;

[0198] EtOAc=乙酸乙酯;

[0199] Et_3N =三乙胺;

[0200] FCS=胎牛血清;

[0201] HPLC=高效液相色谱;

[0202] IMDM=Iscove改良达尔伯克培养基(Iscove's modified Dulbecco's medium);

[0203] iPr_2NEt =N,N-二异丙基乙胺;

[0204] MS=质谱;

[0205] MTBE=TBME=甲基-叔丁基醚;

[0206] NMP=N-甲基-2-吡咯烷酮;

[0207] TFA=三氟乙酸;

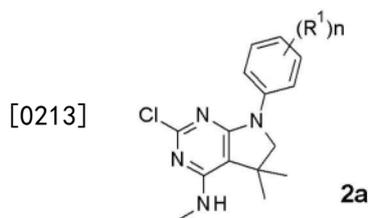
[0208] THF=四氢呋喃;

[0209] TLC=薄层色谱;

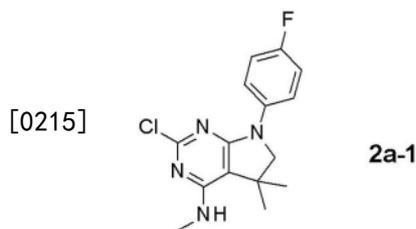
[0210] RT=室温, 20-25 $^{\circ}\text{C}$ 。

[0211] 1.2) 中间体的制备

[0212] 1.2.1) 类型2a的中间体(根据方案2)



[0214] 中间体2a-1:2-氯-7-(4-氟苯基)-N,5,5-三甲基-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0216] 步骤1:5-溴-2,6-二氯-N-(4-氟苯基)咪啶-4-胺

[0217] 将5-溴-2,4,6-三氯咪啶(1.880g,6.81mmol)溶解在THF(11mL)和水(5mL)中,并加入乙酸钠(1.68g,20.4mmol),接着加入4-氟苯胺(787mg,0.68mL,6.87mmol)。将混合物在室温搅拌18h。之后,加入碳酸氢钠的饱和水溶液(15mL)并将所得的混合物用乙酸乙酯(2x 150mL)萃取。将合并的有机层干燥(硫酸钠)并在真空中浓缩。粗制品通过柱色谱(硅胶,40g,用乙酸乙酯/正庚烷洗脱,梯度0:100至10:90)纯化,在真空(40°C,5毫巴)中干燥后得到标题化合物,为浅褐色固体(2.07g,90%)。MS(ES+)m/z 335.9,337.9,339.9[M+H,Br&2Cl同位素]。

[0218] 步骤2:5-溴-2,6-二氯-N-(4-氟苯基)-N-(2-甲基烯丙基)咪啶-4-胺

[0219] 将5-溴-2,6-二氯-N-(4-氟苯基)咪啶-4-胺(1.45g,4.3mmol)溶解在二甲基甲酰胺(14mL)中并小心地加入氢化钠(在矿物油中的60%分散液,239mg,5.98mmol)(气体逸出)。将混合物在室温搅拌1h。然后,加入3-溴-2-甲基丙-1-烯(964mg,6.93mmol),并将所得的混合物在室温搅拌18h。之后,加入水(20mL),将混合物用甲基叔丁基醚(2x 150mL)萃取,将有机相用水(3x 20mL)和盐水(20mL)洗涤,合并,干燥(硫酸钠),并在真空中浓缩。粗产物通过柱色谱(硅胶,120g,用乙酸乙酯/正庚烷洗脱,梯度0:100至5:95)纯化,得到标题化合物,为黄色油状物(1.294g,69%)。MS(ES+)m/z 390.0,392.0,394.0[M+H,Br&2Cl同位素]。

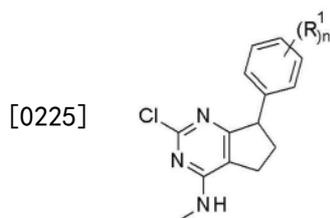
[0220] 步骤3:5-溴-2-氯-N4-(4-氟苯基)-N6-甲基-N4-(2-甲基烯丙基)咪啶-4,6-二胺

[0221] 将5-溴-2,6-二氯-N-(4-氟苯基)-N-(2-甲基烯丙基)咪啶-4-胺(0.830g,1.91mmol)溶解在四氢呋喃(1.9mL)中,并逐滴加入甲胺在四氢呋喃中的溶液(2.0M,3.8mL,7.6mmol)。将混合物在室温搅拌18h。之后,加入水(10mL),将混合物用乙酸乙酯(2x 90mL)萃取,有机层用盐水(50mL)洗涤,合并,干燥(硫酸钠)并在真空中浓缩。粗产物通过柱色谱(硅胶,40g,用乙酸乙酯/正庚烷洗脱,梯度0:100至5:95)纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(396mg,51%)。MS(ES+)m/z 385.0,387.0,389.0[M+H,Br&Cl同位素]。

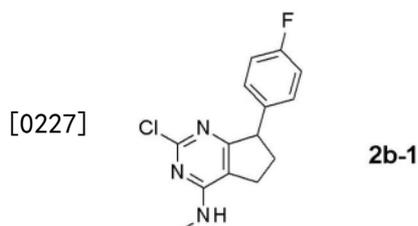
[0222] 步骤4:2-氯-7-(4-氟苯基)-N,5,5-三甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]咪啶-4-胺

[0223] 在氩气下,将5-溴-2-氯-N4-(4-氟苯基)-N6-甲基-N4-(2-甲基烯丙基)咪啶-4,6-二胺(390mg,1.01mmol)、甲酸钠(73mg,1.07mmol)、四丁基氯化铵(287mg,1.03mmol)和乙酸钡(II)(52mg,0.232mmol)装入25mL圆底烧瓶中。加入二甲基甲酰胺(3.2mL),接着加入三乙胺(261mg,2.58mmol),并且将烧瓶小心地抽真空并用氩气回填。将所得的混合物在80°C搅拌18h。在冷却之后,加入水(5mL),将混合物用甲基叔丁基醚(2x 60mL)萃取,有机层用水(3x 10mL)和盐水(1x 10mL)洗涤,合并,干燥(硫酸钠)并在真空中浓缩。粗产物通过柱色谱(硅胶,25g,用乙酸乙酯/正庚烷洗脱,梯度0:100至20:80)纯化,得到标题化合物,为黄色固体(259mg,83%)。MS(ES+)m/z 307.1,309.1[M+H,Cl同位素]。

[0224] 1.2.2) 类型2b的中间体(根据方案3)

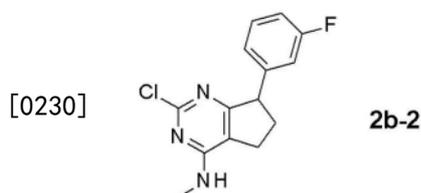


[0226] 中间体2b-1:2-氯-7-(4-氟苯基)-N-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-4-胺



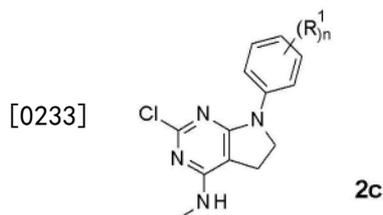
[0228] 此中间体如W02011/014535中所述制备。

[0229] 中间体2b-2:2-氯-7-(3-氟苯基)-N-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-4-胺

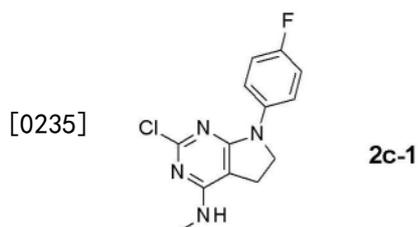


[0231] 类似于中间体2b-1的制备,由2-(3-氟苯基)环戊酮制备标题化合物2b-2,为白色固体MS(ES+)m/z 278.09[M+H]。

[0232] 1.2.3) 类型2c的中间体(根据方案4)



[0234] 中间体2c-1:2-氯-7-(4-氟苯基)-N-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0236] 步骤1:2,4,6-三氯-5-(2-氯乙基)嘧啶

[0237] 2-氧代四氢呋喃-3-甲酸甲酯(5.20g,36.1mmol)溶解在乙醇(40mL)中并加入脲(2.17g,36.1mmol),接着加入乙醇钠在乙醇中的溶液(21% m/m,24.3g,28mL,75mmol)。将所得的悬浮液在75℃搅拌18h。之后,将其冷却至室温并在真空中浓缩。将浅褐色固体的剩余物(8.87g)以小部分小心地加入到预冷却的(0-5℃,冰浴)磷酰氯(57.6g,35mL)中。观察到强烈冒烟。之后,加入N,N-二甲基苯胺(5.74g,47.3mmol),并将反应混合物在100℃搅拌18h。然后,将其冷却至室温,倒入冰水(480g)中并搅拌1h,直至冰融化。将形成的沉淀滤出,

用水洗涤并且在真空中干燥,得到标题化合物,为深褐色固体(3.8g,43%),将其在未经进一步纯化下用于下一步骤。¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz): δ 3.31(t,J=7.2Hz,2H),3.86(t,J=7.2Hz,2H)。

[0238] 步骤2:2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[0239] 将2,4,6-三氯-5-(2-氯乙基)嘧啶(1.84g,7.48mmol)溶解在乙腈(40mL)中,并逐滴加入4-氟苯胺(833mg,7.5mmol),接着加入N,N-二异丙基乙胺(2.0g,2.7mL,15.5mmol)。将混合物在室温搅拌7h并且在50℃搅拌18h。然后,将其在真空中浓缩并将所得的粗产物直接通过柱色谱(硅胶,80g,用二氯甲烷/正庚烷洗脱,梯度0:100至80:20)纯化,得到黄色固体,将其进一步用乙酸乙酯/正庚烷的混合物(1:4,v/v)研磨,在过滤和真空中干燥之后得到标题化合物,为灰白色固体(893mg,42%)。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 3.19(dd,J=8.3,9.1Hz,2H),4.20(dd,J=8.3,9.1Hz,2H),7.12(dd,J=8.1,9.3Hz,2H),7.67(dd,J=4.6,9.3Hz,2H)。MS(ES+)m/z 284.1,286.0[M+H,2C1同位素]。

[0240] 步骤3:2-氯-7-(4-氟苯基)-N-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

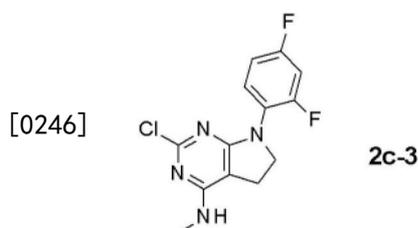
[0241] 在密封小瓶中,将2,4-二氯-7-(2,3,4-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(1.90g,5.94mmol,Eq:1)和甲胺~8M在乙醇(11.1mL,89mmol,Eq:15)中的溶液在微波中在100℃加热20分钟。在冷却至室温之后,将所得的沉淀通过过滤收集并用冷乙醇洗涤,然后用Et₂O洗涤并且在真空下干燥。两种区域异构体通过柱色谱(硅胶,用乙酸乙酯/正庚烷洗脱,梯度30:70至100)分离,得到标题化合物,为灰白色固体(162mg,8%)。MS(ES+)m/z 279.08[M+H]。

[0242] 中间体2c-2:2-氯-7-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



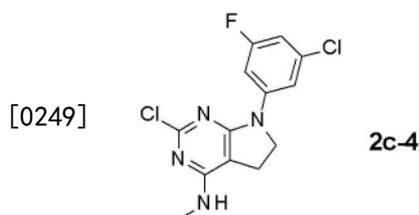
[0244] 类似于中间体2c-1的制备,使用3,5-二氟苯胺,制备标题化合物,为白色固体。MS(ES+)m/z 297.07[M+H]。

[0245] 中间体2c-3:2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-N-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



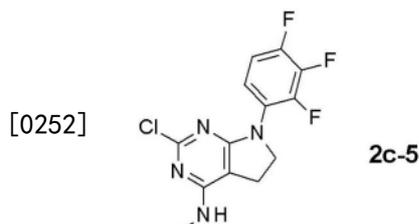
[0247] 类似于中间体2c-1的制备,使用2,4-二氟苯胺,制备标题化合物,为白色固体。MS(ES+)m/z 297.2[M+H]。

[0248] 中间体2c-4:2-氯-7-(3-氯-5-氟-苯基)-N-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



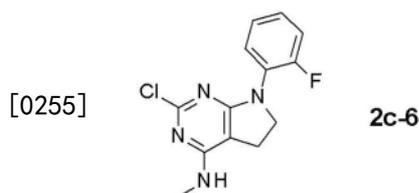
[0250] 类似于中间体2c-1的制备,使用3-氯-5-氟-苯胺,制备标题化合物,为白色固体。MS (ES+) m/z 313.2, 315.2 [M+H, C1同位素]。

[0251] 中间体2c-5: 2-氯-N-甲基-7-(2,3,4-三氟苯基)-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



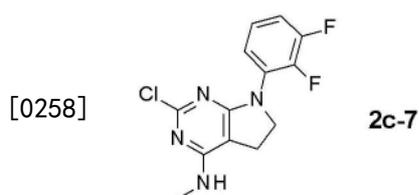
[0253] 类似于中间体2c-1的制备,使用2,3,4-三氟苯胺,制备标题化合物,为白色固体。MS (ES+) m/z 315.19 [M+H]。

[0254] 中间体2c-6: 2-氯-7-(2-氟苯基)-N-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0256] 类似于中间体2c-1的制备,使用2-氟苯胺,制备标题化合物,为白色固体。MS (ES+) m/z 279.2 [M+H]。

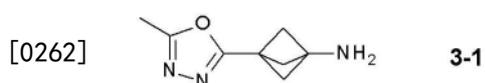
[0257] 中间体2c-7: 2-氯-7-(2,3-二氟苯基)-N-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺



[0259] 类似于中间体2c-1的制备,使用2,3-二氟苯胺,制备标题化合物,为白色固体。MS (ES+) m/z 297.2 [M+H]。

[0260] 1.2.4) 类型3的中间体

[0261] 中间体3-1: 3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺



[0263] 步骤1: 3-(叔丁氧基羰基氨基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯

[0264] 将3-氨基二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯盐酸盐(1.05g, 5.91mmol)、Boc-酸酐

(1.42g, 1.51mL, 6.5mmol) 和 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3.82g, 5.16mL, 29.6mmol) 在 THF (30mL) 中混合, 得到浅橙色悬浮液。将反应在室温搅拌4小时, 在真空中浓缩, 重新溶解在 EtOAc (50mL) 中并用饱和 NaHCO_3 的水溶液 (25mL) 洗涤, 然后用 3% 柠檬酸溶液 (25mL) 洗涤, 接着用盐水 (25mL) 洗涤。有机相用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将剩余物通过柱色谱 (庚烷/EtOAc) 纯化, 得到标题产物 (1.20g, 84%), 为白色固体。MS (ES+) m/z 186.1 [M-tBu]。

[0265] 步骤2:N-[3-(胍羰基)-1-二环[1.1.1]戊基]氨基甲酸叔丁酯

[0266] 将水合肼 (在 H_2O 中的 80%, 2.6g, 2.53mL, 41.5mmol) 加入至在 MeOH (5mL) 中的 3-(叔丁氧基羰基氨基) 二环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯 (0.77g, 3.19mmol) 得到白色悬浮液, 其在 80°C 加热之后变为浅黄色溶液。在 15 分钟之后, 将反应混合物冷却至室温, 在真空下浓缩并且在高真空下干燥过夜, 得到标题产物 (0.77g), 将其在未经进一步纯化下用于下一步骤。MS (ES+) m/z 242.2 [M+H]。

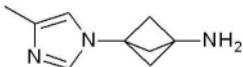
[0267] 步骤3:N-[3-(5-甲基-1,3,4-咪唑-2-基)-1-二环[1.1.1]戊基]氨基甲酸叔丁酯

[0268] 将 N-[3-(胍羰基)-1-二环[1.1.1]戊基]氨基甲酸叔丁酯 (0.77g, 3.19mmol) 悬浮在 EtOAc (14mL) 中。在搅拌下向该溶液中加入乙酸 (230mg, 0.219mL, 3.83mmol)、 Et_3N (1.29g, 1.78mL, 12.8mmol) 和丙基膦酸酐溶液 (在 EtOAc 中的 50 重量%, 5.08g, 4.75mL, 7.98mmol), 形成浅黄色溶液 (放热反应)。将反应在微波中在 100°C 加热 15 分钟, 然后在 140°C 加热 30 分钟。在冷却至室温之后, 将混合物在真空下浓缩, 重新溶解在 EtOAc (40mL) 中并用水 (10mL) 洗涤。有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。柱色谱 (庚烷/EtOAc) 得到标题化合物 (0.73g, 87%), 为灰白色固体。MS (ES+) m/z 266.2 [M+H]。

[0269] 步骤4:3-(5-甲基-1,3,4-咪唑-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺

[0270] 在室温下将三氟乙酸 (6.34g, 4.29mL, 55.6mmol) 加入至在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的 N-[3-(5-甲基-1,3,4-咪唑-2-基)-1-二环[1.1.1]戊基]氨基甲酸叔丁酯 (0.73g, 2.78mmol)。在一小时之后, 将挥发物在真空下除去并将剩余物重新溶解在 CH_2Cl_2 中。有机相用饱和 NaHCO_3 的溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并在高真空下干燥, 得到标题化合物 (0.36g, 79%), 为白色固体。MS (ES+) m/z 166.1 [M+H]。

[0271] 中间体3-2:3-(4-甲基咪唑-1-基)二环[1.1.1]戊-1-胺

[0272]  3-2

[0273] 步骤1:N-[3-(丙酮基氨基)-1-二环[1.1.1]戊基]氨基甲酸叔丁酯

[0274] 将碘化钾 (0.15g, 0.92mmol) 和碳酸铯 (1.50g, 4.61mmol) 加入至 N-(3-氨基-1-二环[1.1.1]戊基)氨基甲酸叔丁酯 (0.96g, 4.61mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液中。将混合物冷却至 0°C 并加入 1-氯丙-2-酮 (0.49g, 5.07mmol) 在 DMF (5mL) 中的溶液中。继续搅拌过夜, 同时将温度升高至室温。将混合物过滤, 并在真空下浓缩。柱色谱 (在 TBME 中的 1% 至 10% MeOH) 得到标题化合物 (0.68g, 58%), 为浅褐色泡沫。MS (ES+) m/z 255.2 [M+H]。

[0275] 步骤2:N-[3-[丙酮基(甲酰基)氨基]-1-二环[1.1.1]戊基]氨基甲酸叔丁酯

[0276] 将乙酸酐 (1.01g, 0.93mL, 9.88mmol) 加入至甲酸 (1.79g, 1.50mL, 39mmol) 并搅拌 1 小时。加入 N-[3-(丙酮基氨基)-1-二环[1.1.1]戊基]氨基甲酸叔丁酯 (0.66g, 2.60mmol) 在

THF (12 mL) 中的溶液。将所得的黑色溶液搅拌30分钟,然后倒入H₂O (30mL) 中。加入EtOAc (50mL) 并搅拌两相混合物并且通过以小部分加入NaHCO₃将pH调节至8-9。然后将有机相分离,用Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩。柱色谱(在庚烷中的30%至100%EtOAc) 得到标题化合物(0.33g, 45%), 为褐色泡沫。MS (ES+) m/z 283.1 [M+H]。

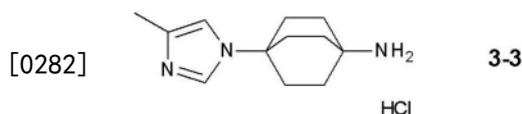
[0277] 步骤3:N-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]氨基甲酸叔丁酯

[0278] 向N-[3-[丙酮基(甲酰基)氨基]-1-二环[1.1.1]戊基]氨基甲酸叔丁酯(0.33g, 1.17mmol) 在乙酸(4mL) 中的溶液中加入乙酸铵(0.45g, 5.84mmol)。将反应混合物在100℃加热10小时,然后加入第二部分的乙酸铵(0.45g, 5.84mmol) 并继续再搅拌4小时。将挥发物在真空下除去,并且柱色谱(在TBME中的3%至50% 2N NH₃/MeOH) 得到标题产物(0.096g, 31%), 为灰白色固体,将其直接用于下一步骤。

[0279] 步骤4:3-(4-甲基咪唑-1-基)二环[1.1.1]戊-1-胺

[0280] 向N-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]氨基甲酸叔丁酯(0.096g, 0.365mmol) 在CH₂Cl₂ (2mL) 中的溶液中加入TFA(0.88g, 0.60mL, 7.78mmol), 并将混合物在室温搅拌过夜。将挥发物在真空下除去,将剩余物重新溶解在MeOH (2mL) 中并加入NH₄OH的水溶液(25%, 0.5mL), 接着加入硅藻土材料isolute HM-N(3g)。将混合物浓缩并且柱色谱(在CH₂Cl₂中的2%至15%的2N NH₃/MeOH), 得到标题产物(0.032g, 16%), 为粘稠无色油状物。MS (ES+) m/z 164.1 [M+H]。

[0281] 中间体3-3:4-(4-甲基咪唑-1-基)二环[2.2.2]辛-1-胺盐酸盐



[0283] 步骤1:N-[4-(丙酮基氨基)-1-二环[2.2.2]辛基]氨基甲酸叔丁酯

[0284] 将碘化钾(0.13g, 0.78mmol) 和碳酸铯(3.82g, 11.7mmol) 加入至N-(4-氨基-1-二环[2.2.2]辛基)氨基甲酸叔丁酯(0.94g, 3.91mmol) 在DMF (6mL) 中的溶液中。将混合物冷却至0℃并加入1-氯丙-2-酮(0.90g, 9.78mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液。在40℃继续搅拌2小时。将混合物过滤,并在真空下浓缩。柱色谱(在CH₂Cl₂中的0%至7% 2N NH₃/MeOH) 得到标题化合物(0.32g, 27%), 为浅橙色固体。MS (ES+) m/z 297.2 [M+H]。

[0285] 步骤2:N-[4-[丙酮基(甲酰基)氨基]-1-二环[2.2.2]辛基]氨基甲酸叔丁酯

[0286] 将乙酸酐(0.42g, 0.39mL, 4.1mmol) 加入至甲酸(0.74g, 0.63mL, 16.2mmol) 并搅拌1小时。加入N-[4-(丙酮基氨基)-1-二环[2.2.2]辛基]氨基甲酸叔丁酯(0.32g, 1.08mmol) 在THF (8mL) 中的溶液。将所得的黑色溶液搅拌30分钟,然后倒入H₂O (30mL) 中。加入EtOAc (50mL) 并搅拌两相混合物,并且通过以小部分加入NaHCO₃将pH调节至8-9。然后将有机相分离,用Na₂SO₄干燥并在真空下浓缩。柱色谱(在庚烷中的30%至100%EtOAc) 得到标题化合物(0.29g, 82%), 为褐色泡沫。MS (ES+) m/z 325.2 [M+H]。

[0287] 步骤3:N-[4-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[2.2.2]辛基]氨基甲酸叔丁酯

[0288] 向N-[4-[丙酮基(甲酰基)氨基]-1-二环[2.2.2]辛基]氨基甲酸叔丁酯(0.29g, 0.89mmol) 在乙酸(4mL) 中的溶液中加入乙酸铵(0.34g, 4.47mmol)。将反应混合物在100℃搅拌过夜,并加入第二部分的乙酸铵(0.14g, 1.82mmol) 并继续再搅拌14小时。将挥发物在真空下除去,并且柱色谱(在TBME中的0%至10% 2N NH₃/MeOH) 得到标题产物(0.072g,

26%)，为灰白色固体。MS (ES+) m/z 306.2 [M+H]。

[0289] 步骤4: 4-(4-甲基咪唑-1-基)二环[2.2.2]辛-1-胺盐酸盐

[0290] 向N-[4-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[2.2.2]辛基]氨基甲酸叔丁酯(0.072g, 0.237mmol)在丙酮(4mL)中的悬浮液中,加入HCl水溶液(0.20mL, 2.13mmol),产生淡黄色溶液。将混合物再搅拌5小时,并且收集固体并在真空下干燥,得到标题产物(0.054g, 95%),为白色固体。MS (ES+) m/z 206.2 [M+H]。

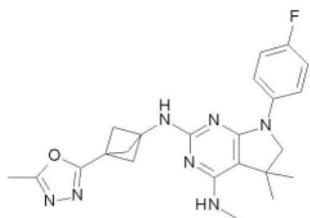
[0291] 1.3) 通用程序1: 根据方案1的Buchwald偶联反应

[0292] 向中间体2在NMP中的溶液中,加入1.1当量的中间体3。将反应混合物脱气并且加入钯催化剂[二溴-双-(三叔丁基)-膦-钯(0.1当量CAS185812-86-6)或在2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三(三异丙基)联苯CAS564483-19-8的存在下的三(二亚苄基丙酮)二钯(0)CAS51364-51-3]或2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯和碳酸铯(1.5当量)。将反应混合物在100°C(在微波或油浴中)加热,直至反应完成(通常为2至8小时)并在真空下浓缩。通过柱色谱或反相制备型HPLC进行纯化,得到所需的产物。

[0293] 实施例1

[0294] 7-(4-氟苯基)-N4,5,5-三甲基-N2-[3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0295]

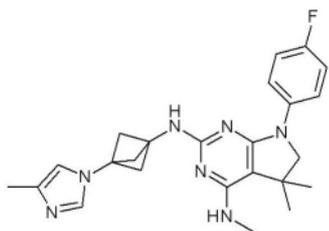


[0296] 利用通用偶联程序1,由2-氯-7-(4-氟苯基)-N,5,5-三甲基-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(2a-1)和3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(3-1)制备123mg的标题化合物,为白色固体。MS (ES+) m/z: 436.3 [(M+H)⁺]。

[0297] 实施例2

[0298] 7-(4-氟苯基)-N4,5,5-三甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0299]

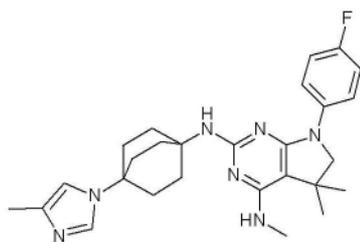


[0300] 利用通用偶联程序1,由2-氯-7-(4-氟苯基)-N,5,5-三甲基-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(2a-1)和3-(4-甲基咪唑-1-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(3-2)制备25mg的标题化合物,为浅褐色固体。MS (ES+) m/z: 434.2 [(M+H)⁺]。

[0301] 实施例3

[0302] 7-(4-氟苯基)-N4,5,5-三甲基-N2-[4-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[2.2.2]辛基]-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0303]



[0304] 利用通用偶联程序1,由2-氯-7-(4-氟苯基)-N,5,5-三甲基-6H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(2a-1)和4-(4-甲基咪唑-1-基)二环[2.2.2]辛-1-胺盐酸盐(3-3)制备59mg的标题化合物,为白色固体。MS(ES+)m/z:476.4[(M+H)⁺]。

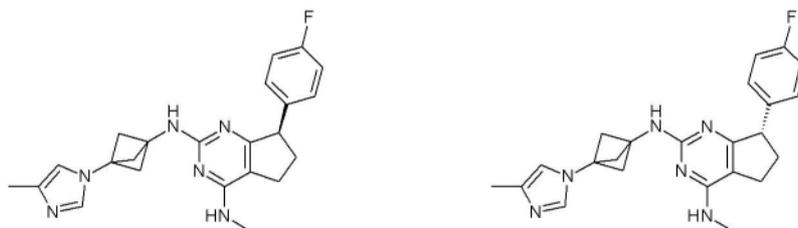
[0305] 实施例4和5

[0306] (7R)-7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0307] 和

[0308] (7S)-7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0309]



[0310] 利用通用偶联程序1,由2-氯-7-(4-氟苯基)-N-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-4-胺(2b-1)和3-(4-甲基咪唑-1-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(3-2)制备41mg的外消旋7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺化合物。然后使其经过手性HPLC分离,得到两种对映异构体(7R)-7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺(10mg),为白色固体。MS(ES+)m/z:405.3[(M+H)⁺]和(7S)-7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺(11mg),为白色固体。MS(ES+)m/z:405.3[(M+H)⁺]。

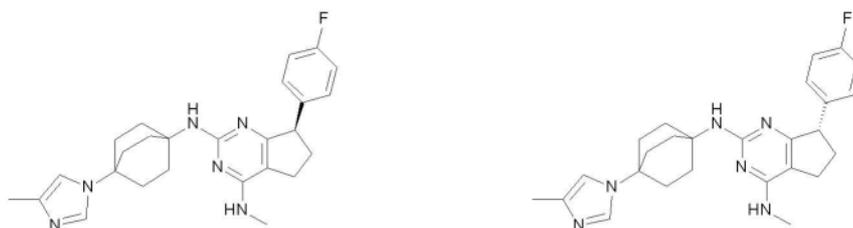
[0311] 实施例6和7

[0312] (7R)-7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[4-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[2.2.2]辛基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0313] 和

[0314] (7S)-7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[4-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[2.2.2]辛基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0315]



[0316] 利用通用偶联程序1,由2-氯-7-(4-氟苯基)-N-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-4-胺(2b-1)和4-(4-甲基咪唑-1-基)二环[2.2.2]辛-1-胺盐酸盐(3-3)制备19mg的外消旋7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[4-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[2.2.2]辛基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺化合物。然后使其经过手性HPLC分离,得到两种对映异构体(7R)-7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[4-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[2.2.2]辛基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺(5.3mg),为白色固体。MS(ES+)m/z:447.3[(M+H)⁺]和(7S)-7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[4-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[2.2.2]辛基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺(5.1mg),为白色固体。MS(ES+)m/z:447.3[(M+H)⁺]。

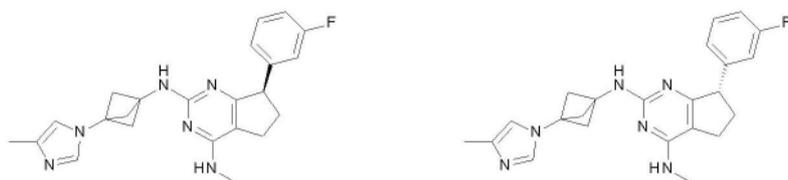
[0317] 实施例8和9

[0318] (7R)-7-(3-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0319] 和

[0320] (7S)-7-(3-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0321]

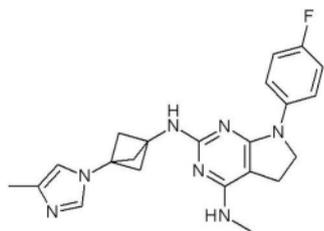


[0322] 利用通用偶联程序1,由2-氯-7-(3-氟苯基)-N-甲基-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-4-胺(2b-2)和3-(4-甲基咪唑-1-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(3-2)制备55mg的外消旋7-(3-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺化合物。然后使其经过手性HPLC分离,得到两种对映异构体(7R)-7-(3-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺(17mg),为白色固体。MS(ES+)m/z:405.3[(M+H)⁺]和(7S)-7-(3-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-2,4-二胺(16mg),为白色固体。MS(ES+)m/z:405.3[(M+H)⁺]。

[0323] 实施例10

[0324] 7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

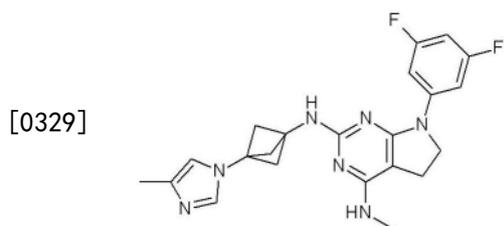
[0325]



[0326] 利用通用偶联程序1,由2-氯-7-(4-氟苯基)-N-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(2c-1)和3-(4-甲基咪唑-1-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(3-2)制备5mg的标题化合物,为白色固体。MS(ES+)m/z:406.3[(M+H)⁺]。

[0327] 实施例11

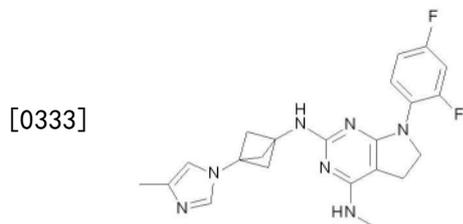
[0328] 7-(3,5-二氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺



[0330] 利用通用偶联程序1,由2-氯-7-(3,5-二氟苯基)-N-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(2c-2)和3-(4-甲基咪唑-1-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(3-2)制备17mg的标题化合物,为白色固体。MS(ES+)m/z:424.4[(M+H)⁺]。

[0331] 实施例12

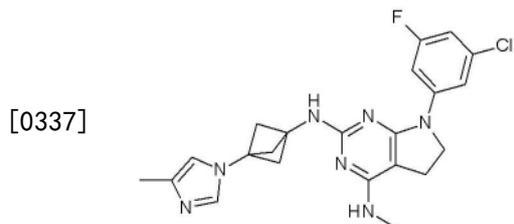
[0332] 7-(2,4-二氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺



[0334] 利用通用偶联程序1,由2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-N-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(2c-3)和3-(4-甲基咪唑-1-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(3-2)制备5mg的标题化合物,为白色固体。MS(ES+)m/z:424.3[(M+H)⁺]。

[0335] 实施例13

[0336] 7-(3-氯-5-氟-苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

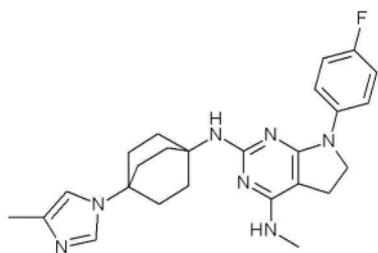


[0338] 利用通用偶联程序1,由2-氯-7-(3-氯-5-氟-苯基)-N-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(2c-4)和3-(4-甲基咪唑-1-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(3-2)制备10mg的标题化合物,为白色固体。MS(ES+)m/z:440.3[(M+H)⁺]。

[0339] 实施例14

[0340] 7-(4-氟苯基)-N4-甲基-N2-[4-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[2.2.2]辛基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0341]

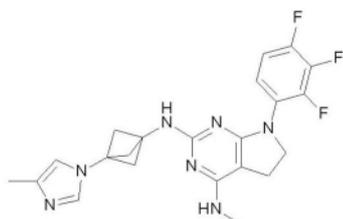


[0342] 利用通用偶联程序1,由2-氯-7-(4-氟苯基)-N-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(2c-1)和4-(4-甲基咪唑-1-基)二环[2.2.2]辛-1-胺盐酸盐(3-3)制备3mg的标题化合物,为白色固体。MS(ES+)m/z:448.4[(M+H)⁺]。

[0343] 实施例15

[0344] N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-7-(2,3,4-三氟苯基)-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0345]

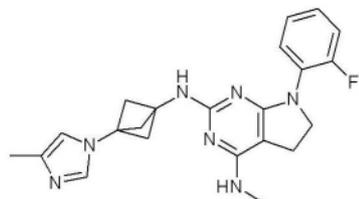


[0346] 利用通用偶联程序1,由2-氯-N-甲基-7-(2,3,4-三氟苯基)-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(2c-5)和3-(4-甲基咪唑-1-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(3-2)制备20mg的标题化合物,为白色固体。MS(ES+)m/z:442.4[(M+H)⁺]。

[0347] 实施例16

[0348] 7-(2-氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0349]

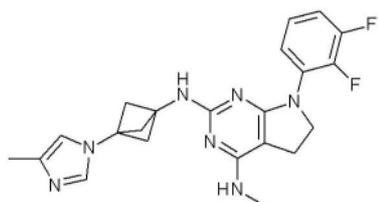


[0350] 利用通用偶联程序1,由2-氯-7-(2-氟苯基)-N-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(2c-6)和3-(4-甲基咪唑-1-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(3-2)制备35mg的标题化合物,为白色固体。MS(ES+)m/z:406.4[(M+H)⁺]。

[0351] 实施例17

[0352] 7-(2,3-二氟苯基)-N4-甲基-N2-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-1-二环[1.1.1]戊基]-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[0353]



[0354] 利用通用偶联程序1,由2-氯-7-(2,3-二氟苯基)-N-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(2c-7)和3-(4-甲基咪唑-1-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(3-2)制备24mg的标题化合物,为白色固体。MS(ES+)m/z:424.3[(M+H)⁺]。

[0355] 2) 生物学实施例

[0356] 2.1) 测定程序:细胞 γ -分泌酶测定

[0357] 根据下文给出的试验考察化合物。

[0358] 在含有10%FCS、0.2mg/1潮霉素B(Hygromycin B)的IMDM培养基中,将过表达具有Swedish双突变(K595N/M596L)的人APP695的人神经胶质瘤H4细胞以30,000个细胞/孔/100 μ l铺平板在96孔板中,并且在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂温育。

[0359] 铺板后3-4小时,将化合物在培养基中稀释并按1.5-倍浓缩物加入50 μ l以获得最终浓度。化合物温育进行24小时。最终剂量典型地以半对数步阶,范围为从4 μ M降至0.0013 μ M,产生八点剂量响应曲线。

[0360] 将仅使用媒介物和参比化合物的合适对照应用于此测定。Me₂S₀的终浓度为0.4%。

[0361] 在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂温育后,借助AlphaLisa[®]测定试剂盒(人淀粉样蛋白 β 1-42试剂盒,Perkin Elmer Inc.)使上清液进行分泌的A β 42的定量。将20 μ l的细胞培养物上清液转移至测定板。然后加入10 μ l的AlphaLisa[®]偶联捕获抗体和生物素化检测抗体的混合物,并在室温温育3小时,同时温和地振荡测定板。在进一步加入20 μ l的该供体珠粒之后,将测定板在室温温育30分钟并恒定振荡,同时没有暴露于直射光。然后利用内置程序利用在680nm的激发和在570nm的发射,将测定板在Paradigm AlphaLisa[®]读数器上读数。

[0362] 然后通过使用XLfit 5.3软件(得自IDBS Ltd)进行非线性回归拟合分析,利用测得的信号来计算对于A β 42分泌的抑制的IC₅₀值。

[0363] 2.2) 结果

[0364] 下表示出了所有化合物对于A β 42分泌的抑制的数据:

[0365]

实施例号	A β 42 IC ₅₀ (uM)	实施例号	A β 42 IC ₅₀ (uM)
1	0.032	2	0.006
3	0.096	4	0.068
5	0.029	6	0.167
7	0.526	8	0.031
9	0.029	10	0.005
11	0.004	12	0.008
13	0.005	14	0.092
15	0.005	16	0.012
17	0.005		