

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/437



[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/4162 A61P 37/08
//C07D471/04 C07D519/00

[21] 申请号 01818504.5

[43] 公开日 2004 年 6 月 16 日

[11] 公开号 CN 1505509A

[22] 申请日 2001.9.5 [21] 申请号 01818504.5

[30] 优先权

[32] 2000. 9. 6 [33] US [31] 60/230,407

[32] 2001. 8. 10 [33] US [31] 09/927,188

[86] 国际申请 PCT/US2001/027480 2001.9.5

[87] 国际公布 WO2002/020013 英 2002.3.14

[85] 进入国家阶段日期 2003.5.6

[71] 申请人 奥索 - 麦克尼尔药品公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 蔡 辉 J·P·爱德华兹 谷 音

L·卡尔森 S·P·梅杜纳

B·A·皮奥 孙思泉

R·L·图尔蒙德 魏建梅

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

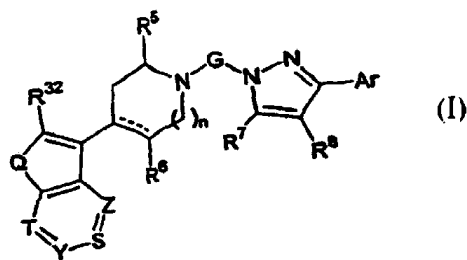
代理人 关立新 孟凡宏

权利要求书 10 页 说明书 80 页 附图 2 页

[54] 发明名称 用取代的吡唑治疗变态反应的方法

[57] 摘要

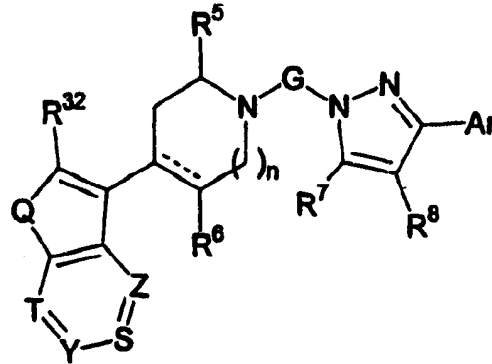
一种使用取代的吡唑类化合物治疗变应性病症，包括特应性变应性病症的方法。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种治疗变应性病症患者的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的药物组合物，所述组合物包含式(I)化合物或其可药用盐、酰胺、酯或者其立体异构体形式：

5



(I)

其中：

与 C-R⁶ 相连的虚线不存在或是 sp² 键；

10

Y 是氮或 R²⁰C；

Z 是氮或 R²¹C；

T 是氮或 R²C；

S 是氮或 R³C；

条件是 S、T、Y 和 Z 中的 0-3 个是氮；并且进一步的条件是 S、T、

15

Y 和 Z 中的一个可以是 =N⁺-O⁻，其余三个都不是氮；

R²⁰ 选自氢、卤素、C₁₋₅ 烷氧基、羟基、C₁₋₅ 烷基、氰基、硝基、C₁₋₅ 卤代烷基、R^oR^pN、R^oR^pNC=O、C₂₋₈ 酰基、4-7 元杂环基、(4-7 元杂环基)-C₁₋₅ 亚烷基、苯基、(苯基)C₁₋₅ 亚烷基、R¹⁴OC=O、R¹⁴S、R¹⁴SO 和 R¹⁴SO₂；

20

R²¹ 选自氢、卤素、C₁₋₅ 烷氧基、羟基、C₁₋₅ 烷基、氰基、硝基、C₁₋₅ 卤代烷基、R^cR^dN、R^cR^dNC=O、C₂₋₈ 酰基、4-7 元杂环基、(4-7 元杂环基)-C₁₋₅ 亚烷基、苯基、(苯基)C₁₋₅ 亚烷基、R¹⁵OC=O、R¹⁵S、R¹⁵SO 和 R¹⁵SO₂；

R² 选自氢、卤素、C₁₋₅ 烷氧基、羟基、C₁₋₅ 烷基、氰基、硝基、C₁₋₅ 卤代烷基、R^oR^rN、R^oR^rNC=O、C₂₋₈ 酰基、4-7 元杂环基、(4-7 元杂环基)-C₁₋₅ 亚烷基、苯基、(苯基)C₁₋₅ 亚烷基、R¹⁶OC=O、R¹⁶S、R¹⁶SO 和 R¹⁶SO₂；

R^3 选自氢、卤素、 C_{1-5} 烷氧基、羟基、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基、 C_{1-5} 卤代烷基、 R^6R^7N 、 C_{2-8} 酰基、4-7 元杂环基、(4-7 元杂环基)- C_{1-5} 亚烷基、苯基、(苯基) C_{1-5} 亚烷基、 $R^{17}OC=O$ 、 $R^8R^9NC=O$ 、 $R^8R^9NSO_2$ 、 $R^{17}S$ 、 $R^{17}SO$ 和 $R^{17}SO_2$;

5 R^5 和 R^6 独立地选自氢和 C_{1-5} 烷基;

R^7 和 R^8 独立地是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 链烯基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷硫基、卤素或 4-7 元碳环基或杂环基; 或者, R^7 和 R^8 可一起形成可任选取代的 5-7 元碳环或杂环, 所述环可以是不饱和的或芳香的; 所述环可任选地被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、 R^1 、 R^1O- 、 R^1S- 、 $R^1O(C_{1-5}$ 亚烷基)-、 $R^1O(C=O)-$ 、 $R^1(C=O)-$ 、 $R^1(C=S)-$ 、 $R^1(C=O)O-$ 、 $R^1O(C=O)(C=O)-$ 、 R^1SO_2 、 $NHR^9(C=NH)-$ 、 NHR^9SO_2- 和 $NHR^9(C=O)-$;

R^1 是 C_{1-6} 烷基、苯基、苄基、苯乙基或 C_{2-5} 杂环基、(C_{1-5} 杂环基) C_{1-6} 亚烷基、 NH_2 、一-或二-(C_{1-6} 烷基) $N-$ 或 $R^{49}OR^{50}-$, 其中 R^{49} 是 H、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 链烯基、苯基、苄基、苯乙基、 C_{1-5} 杂环基或 (C_{1-5} 杂环基) C_{1-6} 亚烷基并且 R^{50} 是 C_{1-5} 亚烷基、亚苯基或二价 C_{1-5} 杂环基; 且

R^9 除了可以是 R^1 的值外, 还可以是 H;

R^0 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{10}OC=O-$ 、 $R^1R^jNC=O$ 、 $R^{10}SO-$ 、 $R^{10}SO_2-$ 和 $R^1R^jNSO_2$;

20 R^0 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{40}OC=O$ 、 $R^{43}R^{44}NC=O$ 、 $R^{40}SO$ 、 $R^{40}SO_2$ 和 $R^{43}R^{44}NSO_2$;

R^n 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{41}OC=O$ 、 $R^{45}R^{46}NC=O$ 、 $R^{41}SO$ 、 $R^{41}SO_2$ 和 $R^{45}R^{46}NSO_2$;

25 R^0 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{42}OC=O$ 、 $R^{47}R^{48}NC=O$ 、 $R^{42}SO$ 、 $R^{42}SO_2$ 和 $R^{47}R^{48}NSO_2$;

R^d 、 R^f 、 R^n 和 R^p 各自独立地选自氢、 C_{1-5} 烷基、苯基和 C_{2-5} 杂环基; 此外, R^c 与 R^d 、 R^0 与 R^f 、 R^n 与 R^p 或 R^0 与 R^p 可独立地一起形成可任选取代的 4-7 元杂环, 该杂环可以是饱和的、不饱和的或芳香的; R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 各自独立地是 C_{1-5} 烷基、苯基或

30 C_{2-5} 杂环基;

R^i 与 R^j 、 R^k 与 R^l 、 R^{43} 与 R^{44} 、 R^{45} 与 R^{46} 、 R^{48} 与 R^{48} 各自独立地是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-5} 链烯基、苯基或 C_{2-5} 杂环基; 此外, R^i 与 R^i 、 R^k 与 R^l 、 R^{43}

与 R^{14} 、 R^{15} 与 R^{16} 以及 R^{17} 与 R^{18} 可独立地一起形成可任选取代的 4-7 元杂环，这些环可以是饱和的、不饱和的或芳香的；

R^9 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^9OC=O$ 、 $R^{16}R^{19}NC=O$ 、 R^9SO 、 R^9SO_2 或 $R^{18}R^{19}NSO_2$ ；

5 R^h 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂环基；

或者， R^e 和 R^h 可一起形成可任选取代的 4-7 元杂环，这些环可以是饱和的、不饱和的或芳香的；

R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂环基；或者， R^{18} 和 R^{19} 可一起形成可任选取代的 4-7 元杂环，这些环可以是饱和的、不饱和的或芳香的；

n 是 0、1 或 2；

G 是 C_{3-6} 链烯二基或 C_{3-6} 链烷二基，它们可任选地被下列基团取代：羟基、卤素、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、氧代、肟基、 CO_2R^k 、 NR^kR^l 、 $(L)-C_{1-4}$ 亚烷基-、 $R^kR^lNCO_2$ 、 $[(L)-C_{1-5}$ 亚烷基]氨基、 N_3 或 $(L)-C_{1-5}$ 烷氧基；

15 L 是氨基、一-或二- C_{1-5} 烷基氨基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、高哌啶基或哌嗪基，其中可能的环氮原子可任选地被下列基团取代： C_{1-5} 烷基、苄基、 C_{2-5} 酰基、 C_{1-5} 烷基磺酰基或 C_{1-5} 烷氧羰基；

Ar 表示单环或双环的芳基或杂芳基环，这些基团可任选地被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 链烯基、氰基、叠氮基、硝基、 $R^{22}R^{23}N$ 、 $R^{22}S$ 、 $R^{22}SO$ 、 $R^{22}SO_2$ 、 $R^{22}OC=O$ 、 $R^{22}R^{23}NC=O$ 、 C_{1-5} 卤代烷基、 C_{1-5} 卤代烷氧基、 C_{1-5} 卤代烷硫基和 C_{1-5} 烷硫基；

R^{22} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-5} 链烯基、苯基、苄基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{11}OC=O$ 、 $R^{24}R^{25}NC=O$ 、 $R^{11}S$ 、 $R^{11}SO$ 、 $R^{11}SO_2$ 或 $R^{24}R^{25}NSO_2$ ；

25 R^{23} 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、苄基或 C_{2-5} 杂环基；或者， R^{22} 和 R^{23} 可一起形成可任选取代的 4-7 元杂环，这些环可以是饱和的、不饱和的或芳香的；

R^{24} 和 R^{25} 独立地是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、苄基或 C_{1-5} 杂芳基；或者， R^{24} 和 R^{25} 可一起形成可任选取代的 4-7 元碳环或杂环，这些环可以是饱和的、不饱和的或芳香的；

30 R^{32} 是氢、 C_{1-5} 烷基、氰基、 C_{1-5} 羟基烷基、 C_{2-8} 酰基、 $-(C=O)NR^vR^w$ 、 CHO 或 C_{1-6} 烷氧羰基，其中 R^vR^w 各自独立地选自 H 、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5}

羟基烷基、 C_{1-5} 杂环基、 $(C_{1-5}$ 杂环基) C_{1-5} 亚烷基、 C_{1-5} 氨基亚烷基、 C_{3-8} 酰氧基、CHO、 C_{1-6} 烷氧羰基和氰基；

Q 是 NR^{33} 、S 或 O；

R^{33} 表示氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、苄基、苯乙基、 C_{2-5} 杂环基、 $(C_{2-5}$ 杂环基) C_{1-5} 亚烷基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{35}OC=O$ 、 $R^{36}R^{37}NC=O$ 、 $R^{35}SO$ 、 $R^{35}S$ 、 $R^{35}SO_2$ 和 $R^{36}R^{37}NSO_2$ ；

R^{35} 选自氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、苄基、苯乙基和 C_{2-5} 杂芳基；

R^{36} 和 R^{37} 各自独立地选自氢、 C_{1-5} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂芳基；或者， R^{36} 和 R^{37} 可一起形成可任选取代的 4-7 元杂环，这些环可以是饱和的、不饱和的或芳香的；

除非另有说明和除任何指定的取代基外，其中上述烃基或杂烃基可任选地和独立地被选自 1-3 个选自下列的取代基取代：甲基、卤代甲基、羟基甲基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 $-COOH$ 、 C_{2-6} 酰基、[二(C_{1-4} 烷基)氨基] C_{2-5} 亚烷基、[二(C_{1-4} 烷基)氨基] C_{2-5} 烷基-NH-CO-和 C_{1-5} 卤代烷氧基。

2. 权利要求 1 的方法，其中 R^{20} 和 R^{21} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基、4-7 元杂环基以及分别是 R^oR^pN 或 R^cR^dN 。

3. 权利要求 1 的方法，其中

Y 是氮或 $R^{20}C$ ；

Z 是氮或 $R^{21}C$ ；

T 是氮或 R^2C ；

S 是氮或 R^3C ；

条件是 S、T、Y 和 Z 中的 0-2 个是氮；

R^2 是氢、卤素、羟基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、5-6 元杂环基或 R^oR^fN ；

R^3 是氢、卤素、 C_{1-5} 烷氧基、羟基、 C_{1-5} 烷基、5-6 元杂环基或 R^gR^hN ；

R^5 和 R^6 各自是 H；

R^7 和 R^8 独立地一起形成可任选取代的 5-7 元不饱和杂环；

R^a 、 R^o 、 R^p 和 R^q 独立地选自氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-8} 酰基、 $(C_{1-5}$ 烷基)OC=O 以及分别是 $RRNC=O$ 、 RSO 、 RSO_2 和 $RRNSO_2$ 基团；

R^b 、 R^f 、 R^h 和 R^i 各自独立地选自氢和 C_{1-5} 烷基；

R^9 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 各自独立地是 C_{1-5} 烷基；

R^c 、 R^d 、 R^i 、 R^j 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^k 和 R^l 各自独立地是氢或

C₁₋₅ 烷基;

R^a 是氢或 C₁₋₅ 烷基、C₂₋₃ 酰基、R^aOC=O、R¹⁸R¹⁹NC=O、R^aSO、R^aSO₂ 或 R¹⁸R¹⁹NSO₂;

5 R^b 是氢或 C₁₋₅ 烷基; 或者 R^a 和 R^b 可一起形成可任选取代的 4-7 元碳环或杂环, 所述环可以是饱和的、不饱和的或芳香的;

R¹⁸ 和 R¹⁹ 独立地是氢或 C₁₋₅ 烷基;

n 是 0 或 1;

G 是 C₃₋₄ 链烯二基或 C₃₋₄ 链烷二基, 它们可任选地被羟基、卤素、C₁₋₅ 烷基氧、氧代、胍基、CO₂R^k、R^kR^lNCO₂、N₃ 或 (L)-C₁₋₅ 烷氧基;

10 L 是氨基、--或二-C₁₋₅ 烷基氨基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、高哌啶基或哌嗪基, 其中可能的环氮原子可任选地被 C₁₋₅ 烷基、苄基、C₂₋₅ 酰基或 C₁₋₅ 烷氧羰基取代;

15 R²⁰ 和 R²¹ 独立地选自氢、卤素、C₁₋₅ 烷氧基、C₁₋₅ 烷基、氰基、硝基和 R^oR^pN; 或者, R³ 和 R²⁰ 或 R³ 和 R²¹ 可一起形成可任选取代的 5 或 6 元碳环或杂环, 这些环可任选是饱和的、不饱和的或芳香的;

Ar 表示单环或双环的芳基或杂芳基环, 它们可任选地被下列基团取代: 氢、卤素、C₁₋₅ 烷氧基、C₁₋₅ 烷基、氰基、硝基、R²²R²³N、R²⁴SO₂、R²⁴OC=O、R²⁵R²⁶NC=O、CF₃、OCF₃、SCF₃ 或 C₁₋₅ 烷硫基;

20 R²² 是氢、C₁₋₅ 烷基、苯基、苄基、苯乙基、C₂₋₅ 杂芳基、C₂₋₅ 酰基、芳酰基、R²⁴OC=O、R²⁵R²⁶NC=O、R²⁴SO、R²⁴SO₂ 或 R²⁵R²⁶NSO₂;

R²³ 是氢或 C₁₋₅ 烷基;

或者, R²² 和 R²³ 可一起形成可任选取代的 4-7 元碳环或杂环, 这些环可以是饱和的、不饱和的或芳香的;

R²⁴ 是氢或 C₁₋₅ 烷基;

25 R²⁵ 和 R²⁶ 独立地是氢或 C₁₋₅ 烷基; 或者, R²⁵ 和 R²⁶ 可一起形成可任选取代的 4-7 元碳环或杂环, 这些环可以是饱和的、不饱和的或芳香的;

30 R³² 是氢、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₅ 羟烷基、CHO、C₂₋₆ 酰基、C₁₋₆ 烷氧羰基或-(C=O)NR^vR^x, 其中 R^v 和 R^x 各自独立地选自 H、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₅ 羟烷基、C₃₋₈ 酰氧基、(氨基)C₁₋₆ 亚烷基、(C₁₋₅ 杂环基)C₁₋₅ 亚烷基或 C₁₋₆ 烷氧羰基;

Q 是 NR³³ 或 S;

R^{33} 表示氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、苄基、(C_{2-5} 杂环基) C_{1-5} 亚烷基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{35}OC=O$ 、 $R^{36}R^{37}NC=O$ 、 $R^{35}SO_2$ 和 $R^{36}R^{37}NSO_2$;

R^{35} 选自氢和 C_{1-5} 烷基;

R^{36} 和 R^{37} 各自独立地选自氢和 C_{1-5} 烷基。

5 4. 权利要求 1 的方法, 其中

R^5 和 R^6 中的一个为 H,

R^7 和 R^8 一起形成可任选取代的 6 元碳环或杂环; 并且

Ar 表示单环, 该环可任选地被 1 或 2 个选自卤素、 C_{1-5} 烷基、氟基、硝基、 $R^{22}R^{23}N$ 、 CF_3 和 OCF_3 的取代基取代。

10 5. 权利要求 4 的方法, 其中 R^{22} 和 R^{23} 一起独立地是可任选取代的吗啉基、哌啶基或吡咯烷基。

6. 权利要求 1 的方法, 其中所述化合物选自:

1-[4-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

15

1-[4-(7-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

20

1-[4-(5-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[4-[6-氯-I-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

25

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

30

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶-3-

基)吡啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[4-(6-二甲基氨基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-吡啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

5 1-[5-甲磺酰基-3-(5-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-吡啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基-5-氧-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-吡啶-1-基]-丙-2-醇;

6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(2-氨基-乙基)-酰胺; 和

6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(2-吗啉-4-基-乙基)-酰胺。

7. 权利要求1的方法, 其中所述化合物选自:

1-[1-{2-羟基-3-[4-(1H-吡啶-3-基)-吡啶-1-基]-丙基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮;

1-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-吡啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-吡啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-氟-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡啶-1-基]-丙-

2-醇;

3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲腈;

5 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酸乙酯;

10 1-[4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[1-(3-{4-[6-氟-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-哌啶-1-基}-2-羟基-丙基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮;

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

20 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-氧-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[4-(5-二甲基氨基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[4-(5-二甲基氨基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-

四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈;

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-哌啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(7-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)哌啶-1-基]-丙-2-醇;

1-[4-(6-氟-2-羟甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

6-氟-3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲醛;

6-氟-3-(1-{2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯;

6-氟-3-(1-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酰胺; 和

6-氟-3-(1-(3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸乙基酰胺。

8. 权利要求1的方法, 其中所述化合物选自:

1-[4-[6-氟-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇;

6-氟-3-(1-(3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(2-吗啉-4-基-乙基)-酰胺;

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-氧-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌

啉-1-基]-丙-2-醇; 和

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)哌啶-1-基]-丙-2-醇。

- 5 9. 权利要求1的方法, 其中所述药物组合物被配制成适于治疗变应性病症的剂量形式。

用取代的吡唑治疗变态反应的方法

技术领域

5 本发明涉及用取代的吡唑治疗变应性疾病的方法。

背景技术

在发达国家特应性变态反应使至少 20%的人口遭受痛苦，其中包括了范围很广的 IgE-介导的疾病枯草热，哮喘，特应性皮炎，及食物变态反应。过敏体质的患者接触相应的变应原，造成变应原特异性 IgE
10 结合肥大细胞，引发脱粒和促炎性介体如组胺和廿烷类的释放，其在皮试中引起条痕和潮红反应。其特征在於，此早期反应后产生长时间的晚期反应，其中炎性细胞，特别是嗜酸性细胞和激活的 TH-2 CD4 T 细胞，募集到接触变应原的部位。TH-2 细胞产生的炎性细胞因子如 IL-4 和 IL-5，分别对 B 细胞产生 IgE 和嗜酸细胞增多发挥重要作用。
15 已表明在降低 IgE 产生、促炎性细胞活化及炎性介体释放方面，靶向 CD4 T 细胞的免疫治疗是有效的。

目前，靶向 CD4 T 细胞的变态反应治疗在多方面获得了成功。用变应原提取物或疫苗脱敏对很多变应原来说是有效的，如膜翅目昆虫叮咬，其可能引起危及生命的变态反应。其机理可能是诱导 T 细胞耐
20 受性或 TH-2 向 TH-1 的转变。但是，该治疗需要长期的治疗方案、频繁的医生随访及用其它药物治疗先稳定病情，并与某些发病率和罕见的死亡有关。或者，免疫抑制性药物如有效稳定进行性变态反应的甾类化合物，常常带来严重的副作用。

在变态反应的引发和维持中，CD4 T 细胞的活化是主要的因素。
25 特定的抗原呈递细胞 (APC) 如树状突细胞和 B 细胞吸收变应原。蛋白变应原通过核内体或溶酶体系统，在其中它们被不同的蛋白酶降解。这些肽片断被 II 类 MHC 结合，在该细胞表面其是由两种跨膜糖蛋白链 (α 和 β) 组成的杂三聚体，其形成第三种组分—11-20 个氨基酸的肽的结合位点。抗原-II 类 MHC 分子复合物被 CD4 T 细胞识别并导致 T 细胞
30 活化。活化的 T 细胞依次激活免疫系统中若干其它组分，如 B 细胞和巨噬细胞，它们对机体对病原体的反应是至关重要的，但是它们同时也导致变态反应症状。

象其它跨膜蛋白一样，II类分子合成后易位到内质网(ER)，在其中它们与第三种蛋白恒定链(Ii)结合。该恒定链分子是II型跨膜蛋白，它作为II型特异性伴侣蛋白，促进从ER中脱出II类-Ii复合物，并防止II类分子结合ER和分泌路径中的肽和未折蛋白。Ii的细胞质尾部中靶向基元引导II类-Ii复合物从分泌路径进入核内体系统。

在II类MHC分子可以呈递抗原前，Ii必须被破坏。Ii的一系列蛋白酶除去。所得Ii肽片断，称为与II类相结合的恒定链肽(CLIP)，占据II类分子的肽结合沟，且在大多数情况下不是自发地释放。在细胞内转运期间以及Ii在核内体系统中降解后，CLIP保护II类结合袋，防止其降解。结合产生自胞吞的蛋白的抗原性肽，需要空的、且仍开放的结合位点。因此，当稳定开放的结合位点以允许其它肽结合的同时，CLIP必须释放。人白细胞抗原-DM("HLA-DM")介导同时这些功能，于是促进抗原肽的结合。获得肽后，II类分子通过很大程度上未知的途径转运到细胞表面。

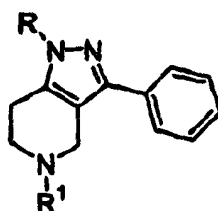
综上所述，恒定链蛋白水解作用的抑制会防止Ii从II类结合袋中除去，其随后特异性阻断抗原与II类MHC分子的结合。

组织蛋白酶S("CatS")是在淋巴组织中表达的半胱氨酸蛋白酶。CatS介导恒定链蛋白水解，其是肽负荷II类MHC分子的先决条件(Riese等，(1996) *Immunity* 4: 357)。CatS与组织蛋白酶L和K具有50-60%的同源性，但是不同的是其具有延伸至碱性pH值的宽范围的pH最佳值。CatS调节动物模型中抗原呈递，而其抑制剂在哮喘模型中有效(Riese等，(1998) *J. Clin. Invest.* 101: 2351)。缺乏组织蛋白酶S小鼠的由专门抗原呈递细胞呈递外源性蛋白的能力受到损害(Nakagawa等，(1999) *Immunity* 10: 207; Shi等，(1999) *Immunity* 10: 197)。

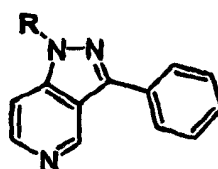
预计抑制人组织蛋白酶S的蛋白水解活性的化合物可用于治疗慢性自身免疫性疾病，包括但不限于狼疮和类风湿性关节炎；并在调节对组织移植产生的免疫反应方面具有潜在的用途。用调节组织蛋白酶S活性(如将Ii链蛋白水解)的试剂调节自身免疫性的方法，以及治疗自身免疫性疾病患者的方法，评价某种疗法调节免疫反应的能力的方法描述于WO 99/58153。

下列文献中描述了与本发明的化合物具有某些类似性的化合物。

Winters 等人 (Winters, G.; Sala, A.; Barone, D.; Baldoli, E. J. Med. Chem., 1985, 28, 934-940; Singh, P.; Sharma, R. C. Quant. Struct.-Act. Relat. 1990, 9, 29-32; Winters, G.; Sala, A.; Barone, D. 的 US-4500525 (1985)) 已经描述了下面显示类型的双环吡唑类化合物。R 不包括杂环, 这些分子也不具有蛋白酶抑制活性; 它们被描述为 α 1-肾上腺素能受体调节剂。



Shutske 等人要求保护下面的双环咪唑。在该系化合物中, 吡啶环是芳环 (Shutske, G.M.; Kapples, K. J.; Tomer, J. D. US 5264576 (1993)). 虽然指出 R 是杂环的连接基团, 但权利要求书中仅指定 R = 氢。这些化合物被描述为血清素再摄取抑制剂。



化合物 2-[4-[4-(3-甲基-5-苯基-1H-吡唑-1-基)丁基]-1-哌嗪基]-嘧啶已知于 EP-382637, 其中描述了具有抗焦虑性质的嘧啶类化合物。还描述了该化合物及其类似物在 EP-502786 中, 可作为心血管和中枢神经系统药物。

用于治疗胃酸分泌和作为抗溃疡药物的包含这类化合物的药物制剂公开于 EP-655248。WO 9721439 描述了用于治疗强迫观念与行为障碍、睡眠呼吸暂停、性功能障碍、呕吐和运动病。

化合物 5-甲基-3-苯基-1-[4-(4-苯基-1-哌嗪基)丁基]-1H-吡唑和 5-溴-3-(2-氯苯基)-1-[4-(4-苯基-1-哌嗪基)丁基]-1H-吡唑, 特别是其盐酸盐已知于 WO-9853940 和 CA 122: 314528, 这些化合物和

类似化合物被描述为激酶抑制剂（前一文献）并对苯并二氮杂卓受体具有亲和性（后一文献）。

发明概述

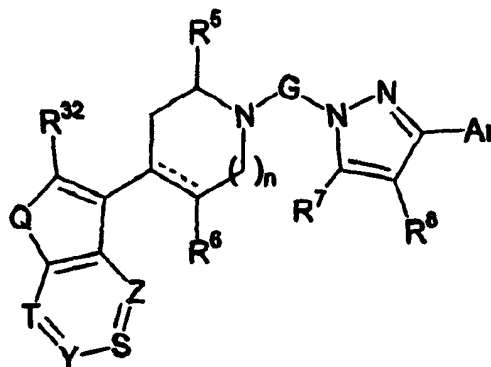
5 本发明描述了组织蛋白酶 S 抑制剂治疗包括，但不限于包括遗传性变应性病症的变应性病症的方法。变应性病症的实例包括花粉热、哮喘、遗传性变应性皮炎和食物性变态反应。变应原包括粉尘、花粉、霉菌以及宠物皮屑或宠物毛发。

一方面，本发明提供一种治疗变应性病症，尤其是遗传性变应性病症患者的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的包含组
10 织蛋白酶 S 抑制剂的药物组合物。

另一方面，本发明提供一种治疗由 IgE 介导的变应性病症，尤其是遗传性变应性病症患者的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的包含组织蛋白酶 S 抑制剂的药物组合物。

第三方面，本发明提供组织蛋白酶 S 抑制剂用于制备治疗变应性
15 病症，尤其是治疗 IgE 介导的变应性病症，更尤其是治疗花粉热、哮喘、遗传性变应性病症或食物性变态反应的药物的用途。本发明还描述了包含作为活性成分的有效量的组织蛋白酶 S 抑制剂与可药用载体的抗变态反应药物组合物。活性成分可配制成适用于特定变应性病症的各种形式，包括气溶胶、口服和局部制剂和定时释放制剂。

20 本发明还涉及使用一种或多种下式 (I) 表示的化合物或其可药用盐、酰胺、酯或者其立体异构体形式治疗变应性病症的方法：



(I)

其中:

与 C-R⁶ 相连的虚线不存在或是 sp² 键;

Y 是氮或 R²⁰C;

Z 是氮或 R²¹C;

5 T 是氮或 R²C;

S 是氮或 R³C;

条件是 S、T、Y 和 Z 中的 0-3 个是氮; 并且进一步的条件是 S、T、Y 和 Z 中的一个可以是 =N⁺-O⁻, 其余三个都不是氮;

10 R²⁰ 选自氢、卤素、C₁₋₅ 烷氧基、羟基、C₁₋₅ 烷基、氰基、硝基、C₁₋₅ 卤代烷基、R^oR^oN、R^oR^oNC=O、C₂₋₃ 酰基、4-7 元杂环基、(4-7 元杂环基)-C₁₋₅ 亚烷基、苯基、(苯基)C₁₋₅ 亚烷基、R¹⁴OC=O、R¹⁴S、R¹⁴SO 和 R¹⁴SO₂;

R²¹ 选自氢、卤素、C₁₋₅ 烷氧基、羟基、C₁₋₅ 烷基、氰基、硝基、C₁₋₅ 卤代烷基、R^cR^cN、R^cR^cNC=O、C₂₋₃ 酰基、4-7 元杂环基、(4-7 元杂环基)-C₁₋₅ 亚烷基、苯基、(苯基)C₁₋₅ 亚烷基、R¹⁵OC=O、R¹⁵S、R¹⁵SO 和 R¹⁵SO₂;

15 R² 选自氢、卤素、C₁₋₅ 烷氧基、羟基、C₁₋₅ 烷基、氰基、硝基、C₁₋₅ 卤代烷基、R^oR^fN、R^oR^fNC=O、C₂₋₃ 酰基、4-7 元杂环基、(4-7 元杂环基)-C₁₋₅ 亚烷基、苯基、(苯基)C₁₋₅ 亚烷基、R¹⁶OC=O、R¹⁶S、R¹⁶SO 和 R¹⁶SO₂;

20 R³ 选自氢、卤素、C₁₋₅ 烷氧基、羟基、C₁₋₅ 烷基、氰基、硝基、C₁₋₅ 卤代烷基、R^oR^bN、C₂₋₃ 酰基、4-7 元杂环基、(4-7 元杂环基)-C₁₋₅ 亚烷基、苯基、(苯基)C₁₋₅ 亚烷基、R¹⁷OC=O、R^oR^bNC=O、R^oR^bNSO₂、R¹⁷S、R¹⁷SO 和 R¹⁷SO₂;

R⁵ 和 R⁶ 独立地选自氢和 C₁₋₅ 烷基;

25 R⁷ 和 R⁸ 独立地是氢、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₅ 链烯基、C₁₋₅ 烷氧基、C₁₋₅ 烷硫基、卤素或 4-7 元碳环基或杂环基; 或者, R⁷ 和 R⁸ 可一起形成可任选取代的 5-7 元碳环或杂环, 所述环可以是不饱和的或芳香的; 所述环可任选地被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代: 卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、Rⁱ、RⁱO-、RⁱS-、RⁱO(C₁₋₅ 亚烷基)-、RⁱO(C=O)-、Rⁱ(C=O)-、Rⁱ(C=S)-、Rⁱ(C=O)O-、RⁱO(C=O)(C=O)-、RⁱSO₂、NHR^u(C=NH)-、NHR^uSO₂- 和 NHR^u(C=O)-;

30 R¹ 是 C₁₋₆ 烷基、苯基、苄基、苯乙基或 C₂₋₅ 杂环基、(C₁₋₅ 杂环基)C₁₋₆ 亚烷基、NH₂、- 或二-(C₁₋₆ 烷基)N- 或 R⁴⁹OR⁵⁰-, 其中 R⁴⁹ 是 H、C₁₋₅ 烷基、C₂₋₅ 链烯基、苯基、苄基、苯乙基、C₁₋₅ 杂环基或 (C₁₋₅ 杂环基)C₁₋₆

亚烷基并且 R^{50} 是 C_{1-5} 亚烷基、亚苯基或二价 C_{1-5} 杂环基；且

R^v 除了可以是 R^i 的值外，还可以是 H；

R^c 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{10}OC=O$ -、 $R^iR^jNC=O$ 、 $R^{10}SO$ -、 $R^{10}SO_2$ -和 $R^iR^jNSO_2$ ；

5 R^o 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{40}OC=O$ 、 $R^{43}R^{44}NC=O$ 、 $R^{40}SO$ 、 $R^{40}SO_2$ 和 $R^{43}R^{44}NSO_2$ ；

R^m 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{41}OC=O$ 、 $R^{45}R^{46}NC=O$ 、 $R^{41}SO$ 、 $R^{41}SO_2$ 和 $R^{45}R^{46}NSO_2$ ；

10 R^p 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基、 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^{42}OC=O$ 、 $R^{47}R^{48}NC=O$ 、 $R^{42}SO$ 、 $R^{42}SO_2$ 和 $R^{47}R^{48}NSO_2$ ；

R^d 、 R^f 、 R^n 和 R^p 各自独立地选自氢、 C_{1-5} 烷基、苯基和 C_{2-5} 杂环基；此外， R^c 与 R^d 、 R^o 与 R^f 、 R^m 与 R^n 或 R^o 与 R^p 可独立地一起形成可任选取代的 4-7 元杂环，该杂环可以是饱和的、不饱和的或芳香的； R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 各自独立地是 C_{1-5} 烷基、苯基或

15 C_{2-5} 杂环基；

R^i 与 R^j 、 R^k 与 R^l 、 R^{43} 与 R^{44} 、 R^{45} 与 R^{46} 、 R^{47} 与 R^{48} 各自独立地是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{3-5} 链烯基、苯基或 C_{2-5} 杂环基；此外， R^i 与 R^j 、 R^k 与 R^l 、 R^{43} 与 R^{44} 、 R^{45} 与 R^{46} 以及 R^{47} 与 R^{48} 可独立地一起形成可任选取代的 4-7 元杂环，这些环可以是饱和的、不饱和的或芳香的；

20 R^e 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂环基、 C_{2-8} 酰基、芳酰基、 $R^9OC=O$ 、 $R^{18}R^{19}NC=O$ 、 R^9SO 、 R^9SO_2 或 $R^{18}R^{19}NSO_2$ ；

R^h 是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂环基；

或者， R^e 和 R^h 可一起形成可任选取代的 4-7 元杂环，这些环可以是饱和的、不饱和的或芳香的；

25 R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢、 C_{1-5} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂环基；或者， R^{18} 和 R^{19} 可一起形成可任选取代的 4-7 元杂环，这些环可以是饱和的、不饱和的或芳香的；

n 是 0、1 或 2；

30 G 是 C_{3-6} 链烯二基或 C_{3-6} 链烷二基，它们可任选地被下列基团取代：羟基、卤素、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、氧代、脞基、 CO_2R^k 、 NR^kR^l 、 $(L)-C_{1-4}$ 亚烷基-、 $R^kR^lNCO_2$ 、 $[(L)-C_{1-5}$ 亚烷基]氨基、 N_3 或 $(L)-C_{1-5}$ 烷氧基；

L 是氨基、--或二- C_{1-5} 烷基氨基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、

高哌啶基或哌嗪基，其中可能的环氮原子可任选地被下列基团取代：
C₁₋₅烷基、苄基、C₂₋₅酰基、C₁₋₅烷基磺酰基或C₁₋₅烷氧羰基；

Ar 表示单环或双环的芳基或杂芳基环，这些基团可任选地被 1-3 个独立地选自下列的取代基取代：卤素、C₁₋₅烷氧基、C₁₋₅烷基、C₂₋₅链
5 烯基、氰基、叠氨基、硝基、R²²R²³N、R²²S、R²²SO、R²²SO₂、R²²OC=O、
R²²R²³NC=O、C₁₋₅卤代烷基、C₁₋₅卤代烷氧基、C₁₋₅卤代烷硫基和C₁₋₅烷硫
基；

R²²是氢、C₁₋₅烷基、C₃₋₅链烯基、苄基、苄基、C₂₋₅杂环基、C₂₋₅酰
基、芳酰基、R¹¹OC=O、R²⁴R²⁵NC=O、R¹¹S、R¹¹SO、R¹¹SO₂或R²⁴R²⁵NSO₂；

10 R²³是氢、C₁₋₅烷基、苄基、苄基或C₂₋₅杂环基；或者，R²²和R²³可
一起形成可任选取代的4-7元杂环，这些环可以是饱和的、不饱和的
或芳香的；

R²⁴和R²⁵独立地是氢、C₁₋₅烷基、苄基、苄基或C₁₋₅杂芳基；或者，
R²⁴和R²⁵可一起形成可任选取代的4-7元碳环或杂环，这些环可以是
15 饱和的、不饱和的或芳香的；

R³²是氢、C₁₋₅烷基、氰基、C₁₋₅羟基烷基、C₂₋₅酰基、-(C=O)NR'R^x、
CHO或C₁₋₆烷氧羰基，其中R'和R^x各自独立地选自H、C₁₋₅烷基、
C₁₋₅羟基烷基、C₁₋₅杂环基、(C₁₋₅杂环基)C₁₋₅亚烷基、C₁₋₅氨基亚烷基、
C₃₋₈酰氧基、CHO、C₁₋₆烷氧羰基和氰基；

20 Q是NR³³、S或O；

R³³表示氢、C₁₋₅烷基、苄基、苄基、苄基、C₂₋₅杂环基、(C₂₋₅杂
环基)C₁₋₅亚烷基、C₂₋₅酰基、芳酰基、R³⁵OC=O、R³⁶R³⁷NC=O、R³⁵SO、R³⁵S、
R³⁵SO₂和R³⁶R³⁷NSO₂；

R³⁵选自氢、C₁₋₅烷基、苄基、苄基、苄基和C₂₋₅杂芳基；

25 R³⁶和R³⁷各自独立地选自氢、C₁₋₅烷基、苄基或C₂₋₅杂芳基；或者，
R³⁶和R³⁷可一起形成可任选取代的4-7元杂环，这些环可以是饱和的、
不饱和的或芳香的；

除非另有说明和除任何指定的取代基外，其中上述烃基或杂烃基
(heterocarbyl)可任选地和独立地被选自1-3个选自下列的取代基
30 取代：甲基、卤代甲基、羟基甲基、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、
C₁₋₅烷基、C₁₋₅烷氧基、-COOH、C₂₋₆酰基、[二(C₁₋₄烷基)氨基]C₂₋₅亚烷
基、[二(C₁₋₄烷基)氨基]C₂₋₅烷基-NH-CO-和C₁₋₅卤代烷氧基。

本发明公开的化合物是人组织蛋白酶 S 的蛋白水解活性的高度亲和性抑制剂。对于医药用途，需制备式 (I) 化合物的可药用盐。

5 本发明的某些化合物可具有一个手性原子 (stereogenic atom)，因此可以以两种对映体形式存在。本发明的某些化合物可具有两个或多个手性原子，因此还可以以非对映体形式存在。本领域专业技术人员应该清楚，所有任意比例的这些立体异构体或其混合物均包括在本发明范围内。

本发明另一方面提供药用的抗变态反应组合物，该组合物包含式 (I) 化合物和可药用载体。本发明的另一个实施方案是制备抗变态反应10 药物组合物的方法，该方法包括将上述公开的化合物与适宜的可药用载体混合。

本发明还涉及包含一种以上的式 (I) 化合物的药物组合物以及包含式 (I) 化合物和另一种药物活性物质的组合物。

15 本发明描述了一种治疗由组织蛋白酶 S 酶介导的变应性疾病或适应症的方法，该方法包括给被治疗对象施用治疗有效量的任何上述的化合物或药物组合物。如果施用一种以上的活性物质，则治疗有效量应是联合有效的量。本发明所述化合物抑制人组织蛋白酶 S - 抑制与免疫反应有关的酶的蛋白酶活性。在优选的实施方案中，组织蛋白酶 S 的抑制作用是选择性的。

20 由下面包括实施例和附录的权利要求在内的详细描述，本发明的特征和优点将更加清晰。

附图简述

25 附图 1 显示了对两种尘螨：欧洲家刺皮螨 (Der p) 和美洲家刺皮螨 (Der f) 的人 T 细胞增殖反应的抑制。上图附图 1A：与由欧洲家刺皮螨和美洲家刺皮螨制备的滴定剂量的变应原提取物一起培养 7 天的得自敏感者的纯化 PBMC 的稀释曲线。在培养结束时，通过测定 18 小时内 ³H-胸苷的结合来评价 T 细胞的增殖。下图附图 1B：滴定剂量的 LHVS 对于针对尘螨提取物的 T 细胞增殖反应的影响。

30 附图 2 显示了 LHVS 对于针对豚草，而非 ConA 的人 T 细胞增殖反应的抑制。上图附图 2A：与由短豚草 (Ragweed short) 和巨豚草 (Ragweed giant) 制备的滴定剂量的变应原提取物一起培养 7 天的得自敏感者的纯化 PBMC 的稀释曲线。在培养结束时，通过测定 18 小时内

³H-胸苷的结合来评价 T 细胞的增殖。下图附图 2B: 滴定剂量的 LHSV 对于针对豚草提取物的 T 细胞增殖反应的影响。

发明内容

发明详述

5 本发明的一个目的是确定人体中特定抗原的表达是否受到组织蛋白酶 S 的抑制作用的影响。依据本发明, 现在发现, 在来自人体内的分析中, 组织蛋白酶 S 的抑制剂阻断数种变应原粗提物的表达, 由此支持了组织蛋白酶 S 抑制剂治疗这类变应性病症的应用。

10 阻断 Ii 降低应减少针对 CD4 T 细胞的抗原表达并破坏正常的免疫反应。组织蛋白酶 S 抑制剂尤其应影响 CD4 T 细胞的活化, 由此限制伴随的免疫抑制反应 - 糖皮质激素治疗的不希望的副作用的程度。

通过使用本发明的组织蛋白酶 S 抑制剂, 可不同程度地阻断免疫学不同的变态反应, 与现有的治疗相比更具选择性、较少的或降低了的副作用, 或者同时具有这两种优点。本发明部分是基于这样的发现:
15 在来自人体内的分析中, 组织蛋白酶 S 抑制剂可阻断变应原粗提物的表达。该来自体内的系统近似地模拟了整个机体中发生的过程, 其中抗原进入血流并由抗原表达细胞表达, 随后活化 CD4 T 细胞。在治疗受影响者的情况下, 如同来自体内的分析一样, 抑制剂或其代谢物也可存在于血液中。

20 本发明描述了使用一种或多种式 (I) 化合物治疗变应性病症的方法。

A. 术语

下面定义下列术语, 它们的用法适用本发明所公开的内容。

25 “烷基”包括其中至少一个氢原子被除去以形成基团的可任选取代的直链或支链烃。烷基包括甲基、乙基、丙基、丙基、丁基、异丁基、叔丁基、1-甲基丙基、戊基、异戊基、仲戊基、己基、庚基、辛基等。烷基包括环烷基, 例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

“链烯基”包括具有至少一个碳-碳双键 (sp^2) 的如上的可任选取代的直链或支链烃基。链烯基包括乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基 (或烯丙基)、异丙烯基 (或 1-甲基乙烯基)、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁间二烯基、戊烯基、己-2, 4-二烯基等。具有混合的双键和三键的烃基, 例如 2-戊烯-4-炔基可划分为本发明的炔基。链烯基包括环链烯基。

本发明内包括顺式和反式的或者(E)和(Z)的形式。

“炔基”具有至少一个碳-碳三键(sp)的如上可任选取代的直链或支链的烃基。炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和戊炔基。聚合混合的三键和三键的烃基，例如2-戊烯-4-炔基被划分为本发明的炔基。炔基不包括环炔基。

“烷氧基”包括具有连接烷基与分子的其余部分的末端氧的可任选取代的直链或支链烷基。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基等。“烷基氨基”、“烷硫基”和“烷基磺酰基”与烷氧基类似，即烷氧基的末端氧原子分别被NH(或NR)、S和SO₂置换。杂烷基(heteroalkyl)包括烷氧基、烷基氨基、烷硫基等。

“芳基”包括苯基、萘基、联苯基、四氢萘基等，这些基团可任选是被取代的。芳基还包括芳烷基，如苄基、苯乙基和苯基丙基。芳基包括包含可任选取代的6元芳香碳环的环系，所述环系可以是双环的、桥接的和/或稠合的。环系包括芳香的或者部分或完全不饱和的环。环系的实例包括茚基、戊搭烯、1,4-二氢萘基、二氢茚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并呋喃基、异喹啉基等。

“杂环基”包括环中包含碳原子和至少一个杂原子(O、S、N)或杂原子部分(SO₂、CO、CONH、COO)的可任选取代的芳香或非芳香环。除非另有说明，杂环基具有一个通过碳原子使其与分子的其余部分连接的价键，例如3-呋喃基或2-咪唑基；或者具有一个通过杂原子使其与分子的其余部分相连的价键，例如N-吡啶基或1-吡唑基。单环杂环基优选具有4-7个环原子，或者5-6个环原子；环中可存在1-5，优选1-3个个杂原子或杂原子部分。杂环基可以是饱和的、不饱和的、芳香的(如杂芳基)、非芳香的或者稠合的。

杂环基还包括稠合的，如双环，例如可任选地与可任选取代的5或6元芳烃环或芳杂环缩合的那些。例如“杂芳基”包括与可任选取代的6元芳烃环或芳杂环缩合的可任选取代的包含1、2或3个氮原子的6元芳杂环。与上述5或6元芳环缩合的所述5或6元芳杂环可包含1、2或3个氮原子，其中它是6元环，或者1、2或3个杂原子选自氧、氮和硫，其中它是5元环。

杂环基的实例包括噻唑基、呋喃基、吡喃基、异苯并呋喃基、吡

咯基、咪唑基、吡唑基、异噻唑基、异恶唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、异吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、喹啉基、呋喃基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌啶基、哌嗪基、二氢吲哚基和吗啉基。例如，优选的杂环基包括吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、吡啶基、环己基亚氨基、环庚基亚氨基，并且更优选哌啶基。

举例说明杂芳基的实例是噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并恶唑基、苯并噻唑基。

10 “酰基”是指与氧原子（即甲酰基）或可任选取代的烷基或链烯基链或者杂环相连的羰基。

“卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘，优选氯或溴作为取代基。

15 “链烷二基”或“亚烷基”表示直链或支链的可任选取代的二价烷烃基团，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基或亚己基。

与上面类似，“链烯二基”表示直链或支链的可任选取代的二价烯烃基团，例如亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基或亚己烯基。这些基团中，连接氧原子的碳原子应优选是不饱和的。

20 “芳酰基”是指与可任选取代的芳基或杂芳基连接的羰基，其中芳基和杂芳基具有上面给出的定义。具体而言，苯甲酰基是苯基羰基。

如本发明所定义，两个基团与它们所连接的原子一起可形成可任选取代的4-7、5-7或5-6元碳环或杂环，该环可以是饱和的、不饱和的或芳香的。所述环可如发明概述部分中所定义。这些环的具体实例是下部分中的下列那些。

25 “可药用盐、酯和酰胺”包括羧酸盐（如C₁₋₈烷基、环烷基、芳基、杂芳基或非芳香杂环）、氨基酸加成盐、酯和酰胺，它们具有合理的效益/危险比率、是药理学上有效的并且适于与患者的组织接触，但不具有过度的毒性、刺激性或变应性。代表性的盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、30 甲苯磺酸盐(tosylate)、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘甲酸盐、甲磺酸盐(mesylate)、葡庚糖酸盐、乳糖酸盐

和月桂基磺酸盐。这类盐可包括碱金属和碱土金属阳离子，如钠、钾、钙和镁以及无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子，如四甲基铵、甲胺、三甲胺和乙胺。参见例如，S.M. BeR'e 等人，“Pharmaceutical Salts”，J. Pharm. Sci., 1977, 66: 1-19，在此引入该文献以供参考。本发
5 明的代表性可药用酰胺包括由下列衍生的那些：胺、伯 C₁₋₆ 烷基胺和仲二(C₁₋₆ 烷基)胺。仲胺包括包括含至少一个氮原子和任选的 1-2 个另外的杂原子的 5 或 6 元杂环或芳杂环部分。优选的酰胺衍生自氨、C₁₋₃ 烷基伯胺和二(C₁₋₂ 烷基)胺。本发明的代表性的可药用酯包括 C₁₋₇ 烷基、C₅₋₇ 环烷基、苯基和苯基(C₁₋₆)烷基酯。优选的酯包括甲酯。

10 “患者”或“被治疗者”包括需要观察、实验、治疗或预防相关疾病或适应症的哺乳动物，如人和动物(狗、猫、马、大鼠、兔、小鼠、非人的灵长目动物)。患者或被治疗者优选是人。

“组合物”包括包含指定量的指定成分的产品以及任何直接或间接地由指定量的指定成分组合得到的产品。

15 “治疗有效量”或者“有效量”是指在研究者、兽医、医生或其它临床医师研究的组织系统、动物或人中引起生物学或医学反应的活性化合物或药物的量，所述反应包括缓解所治疗的疾病或适应症的症状。

该公开文本和权利要求书中涉及的各种基团，进行三个方面的说明。第一个说明涉及化合价。关于所有的烃基基团，无论是饱和的、
20 不饱和的或芳香的，并且无论是环状的、直链或支链的，并且还类似于所有的杂环基，每个基团包括取代的该类基团以及如权利要求书的上下文中所示的一价、二价和多价的基团。上下文将指出取代基是亚烷基或者是至少两个氢原子被除去(二价)的烃基或更多个氢原子被
25 除去(多价)的烃基。连接分子的两个部分的二价基团的实例是式(I)中的 G，G 连接两个环。

第二，本发明定义的基团和结构片段应理解为包括取代的基团或结构片段。烃基包括包含碳和氢的一价基团，如烷基、链烯基、炔基、
30 环烷基和环链烯基(无论是芳香的或不饱和的)；以及相应的二价基团，如亚烷基、亚链烯基、亚苯基等。烃基包括包含碳、氢和至少一个杂原子的一价和二价基团。一价烃基的实例包括酰基、酰氧基、烷氧基酰基、杂环基、杂芳基、芳酰基、苯甲酰基、二烷基氨基、羧基

烷基等。用“烷基”作为实例，“烷基”应理解为具有一个或多个取代基，如1-5个、1-3个或者2-4个取代基的取代的烷基。取代基可以是相同的(二羟基、二甲基)、类似的(氯代氟代)或不同的(卤代苄基-或氨基甲基-取代的)。取代烷基的实例包括卤代烷基(如氟甲基、氯甲基、二氟甲基、全氟甲基、2-溴乙基、全氟甲基和3-碘环戊基)、羟基烷基(如羟基甲基、羟基乙基、2-羟基丙基、氨基烷基(如氨基甲基、2-氨基乙基、3-氨基丙基和2-氨基丙基)、硝基烷基、烷基烷基等。二(C₁₋₆烷基)氨基独立地包括选择的烷基的基团，形成，例如甲基丙基氨基和丙基甲基氨基，此外包括具有两个相同的烷基的烷基氨基，如二甲基氨基或二乙基氨基。

第三，仅包括稳定的化合物。例如，存在NR'R"基，R可以是链烯基、存在双键的情况下，从氮上除去至少一个碳以避免烯胺形成。同样，在虚线是可任选的sp²键的情况下，如果虚线不存在，则包括适当的氢原子。

对于Ar的优选取代基是甲基、甲氧基、氟甲基、二氟甲基、全氟甲基(三氟甲基)、1-氟乙基、2-氟乙基、乙氧基、氟、氯和溴，特别是甲基、溴、氯、全氟甲基、全氟甲氧基、甲氧基和氟。对于Ar的优选的取代基类型是4-取代的或3,4-二取代的苯基。下面进一步描述了本发明的化合物。

B. 化合物

本发明描述了使用一种或多种如概述部分所述的式(I)化合物治疗变应性病症的方法。

优选的化合物包括那些，其中：

- (a) S、T、Y和Z中的一个为氮；
- (b) S和T分别是CR³和CR²；
- (c) S、T、Y和Z分别是CR³、CR²、CR²⁰和CR³；
- (d) (1) Z是N，Y是N，S是CR³且T是CR²；或者(2) S是N，T是N，Y是CR²⁰且Z是CR²¹；
- (e) R²是氢、卤素、C₁₋₅烷氧基、氰基、R⁹R^hN或5-6元杂环基；
- (f) R³是氢、卤素、C₁₋₅烷氧基、C₁₋₅烷基、氰基、R¹⁷OC=O或R⁹R^hN，其中R⁹和R^h是H或C₁₋₅烷基或者二者一起形成5-6元杂环基；
- (g) R²和R³各自独立地选自氢、卤素和5-6元杂环基；

- (h) R^5 和 R^6 独立地选自氢和 C_{1-3} 烷基;
- (i) R^5 和 R^6 中的一个为 H;
- (j) R^5 和 R^6 各自为 H;
- (k) R^7 和 R^8 中的一个为 H, 且另一个为 5-7 元碳环基或杂环基;
- 5 (l) R^7 和 R^8 一起形成可任选取代的 5-7 元碳环或杂环;
- (m) R^7 和 R^8 一起形成 6 元杂环基;
- (n) R^7 和 R^3 一起形成 5-7 元杂环基, 其可任选地被 $R^1(C=O)-$ 、 R^1SO_2- 或 $NHR^u(C=O)-$ 进行 N-取代, 其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂环基且 R^u 是 H、 C_{1-6} 烷基、苯基或 C_{2-5} 杂环基;
- 10 (o) R^c 、 R^d 、 R^e 和 R^f 独立地选自氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-8} 酰基、(C_{1-5} 烷基) $OC=O$, 以及分别的 $RRNC=O$ 、 RSO 、 RSO_2 和 $RRNSO_2$ 基团;
- (p) R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^h 、 R^o 、 R^f 和 R^p 各自独立地选自氢和 C_{1-5} 烷基; 或者 R^o 和 R^f 、 R^e 和 R^h 、或者 R^o 和 R^p 一起形成可任选取代的 4-7 元碳环或杂环;
- 15 (q) R^o 和 R^f 一起为咪啉基、吡啶基或吡咯烷基;
- (r) R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{48} 、 R^{48} 、 R^i 、 R^j 、 R^k 和 R^l 各自独立地为氢或 C_{1-5} 烷基;
- (s) R^9 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 和 R^{17} 各自独立地为 C_{1-5} 烷基;
- (t) R^8 是 C_{1-5} 烷基、 C_{2-8} 酰基、 $R^9OC=O$ 、 $R^{18}R^{19}NC=O$ 、 R^9SO 、 R^9SO_2 或 $R^{18}R^{19}NSO_2$; 并且 R^h 是 H 或 C_{1-5} 烷基; 或者, R^9 和 R^i 可一起形成可任选取代的 5-6 元杂环基;
- 20 (u) R^8 和 R^h 各自为 C_{1-3} 烷基;
- (v) R^{18} 和 R^{19} 独立地为氢或 C_{1-5} 烷基;
- (w) n 是 0 或 1; 或 n 是 1;
- 25 (x) G 是 C_{3-4} 链烷二基, 其可任选地被羟基、卤素、[(L)- C_{1-5} 亚烷基]氨基或 (L)- C_{1-5} 烷氧基;
- (y) G 是 C_3 链烷二基, 其可任选地被羟基取代;
- (z) R^{20} 和 R^{21} 分别独立地选自氢、卤素、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、氨基、硝基、4-7 元杂环基, 以及 R^oR^pN 或 R^cR^dN ;
- 30 (aa) R^{20} 和 R^{21} 分别独立地选自氢、卤素、5-6 元杂环基, 以及 R^oR^pN 或 R^cR^dN ;
- (bb) Ar 表示单环, 其可任选地被 1-2 个选自下列的取代基取代:

- 卤素、 C_{1-5} 烷基、氰基、硝基、 $R^{22}R^{23}N$ 、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-3} 卤代烷氧基；
- (cc) Ar 是 4 位被卤素、甲基、 CF_3 或 OCF_3 一取代的 6 元芳环，或者是 3 和 4 位被独立地选自卤素、 CF_3 、甲基和 OCF_3 的取代基二取代的芳环；
- 5 (dd) R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 各自独立地是氢或 C_{1-5} 烷基；
- (ee) R^{25} 和 R^{26} 独立地是氢或 C_{1-5} 烷基，或者 R^{25} 和 R^{26} 一起形成可任选取代的 4-7 元杂环，该环可以是饱和的、不饱和的或芳香的；
- (ff) R^{25} 和 R^{26} 独立地是氢或 C_{1-5} 烷基；
- (gg) Q 是 NR^{33} 或 S；
- 10 (hh) Q 是 NR^{33} ， R^{33} 是 H 或 C_{2-5} 杂环基并且 R^{32} 是 H； C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 羟基烷基、 $-(C=O)NR^vR^x$ 、CHO 或 C_{1-6} 烷氧羰基，其中 R^v 和 R^x 各自独立地选自 H、 C_{1-5} 羟基烷基、(C_{1-5} 杂环基)- C_{1-5} 亚烷基和 C_{1-5} 氨基亚烷基；
- (ii) 其中 Q 是 S 并且 R^{33} 是 $NR^{36}R^{37}(C=O)-$ ，其中 R^{36} 和 R^{37} 各自独立地选自氢和 C_{1-5} 烷基；
- 15 (jj) R^{35} 选自氢和 C_{1-5} 烷基； R^{36} 和 R^{37} 各自独立地选自氢、 C_{1-5} 烷基，或者 R^{36} 和 R^{37} 可一起形成可任选取代的 4-7 元杂环；
- (kk) Y 是氢或 $R^{20}C$ ；Z 是氢或 $R^{21}C$ ；T 是氢或 R^2C ；S 是氢或 R^3C ；条件是 S、T、Y 和 Z 中的 0-2 个是氮；例如它们中的一个 N；
- (ll) R^2 是氢、卤素、羟基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、5-6 元杂环基
- 20 或 R^0R^1N ；
- (mm) R^3 是氢、卤素、 C_{1-5} 烷氧基、羟基、 C_{1-5} 烷基、5-6 元杂环基或 R^6R^hN ；
- (nn) R^7 和 R^8 独立地一起形成可任选取代的 5-7 元不饱和杂环；
- (oo) R^5 、 R^6 、 R^a 和 R^o 独立地选自氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-8} 酰基、(C_{1-5} 烷基)OC=O，以及分别的 $RRNC=O$ 、 RSO 、 RSO_2 和 $RRNSO_2$ 基团；
- 25 (pp) R^b 、 R^f 、 R^n 和 R^p 各自独立地选自氢和 C_{1-5} 烷基； R^9 、 R^{11} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 各自独立地是 C_{1-5} 烷基；并且 R^c 、 R^d 、 R^i 、 R^j 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^k 和 R^l 各自独立地是氢或 C_{1-5} 烷基；
- (qq) R^9 是氢或 C_{1-5} 烷基、 C_{2-8} 酰基、 $R^9OC=O$ 、 $R^{18}R^{19}NC=O$ 、 R^9SO 、 R^9SO_2
- 30 或 $R^{18}R^{19}NSO_2$ ； R^h 是氢或 C_{1-5} 烷基；或者 R^9 和 R^h 可一起形成可任选取代的 4-7 元碳环或杂环，该环可以是饱和的、不饱和的或芳香的； R^{18} 和 R^{19} 独立地是氢或 C_{1-5} 烷基；n 是 0 或 1；

(rr) G 是 C₃₋₄ 链烯二基或 C₃₋₄ 链烷二基, 它们可任选地被羟基、卤素、C₁₋₅ 烷氧基、氧代、胍基、CO₂R^k、R^kR^lNCO₂ 或 (L)-C₁₋₅ 烷氧基取代; L 是氨基、一-或二-C₁₋₅ 烷基氨基、吡咯烷基、吗啉基、哌啶基、高哌啶基或哌嗪基, 可能的环氮原子可任选地被 C₁₋₅ 烷基、苄基、C₂₋₅ 酰基或 C₁₋₅ 烷氧羰基;

(ss) R²⁰ 和 R²¹ 独立地选自氢、卤素、C₁₋₅ 烷氧基、C₁₋₅ 烷基、氰基、硝基和 R^oR^pN; 或者, R³ 和 R²⁰ 或 R³ 和 R²¹ 可一起形成可任选取代的 5 或 6 元碳环或杂环, 该环可以是饱和的、不饱和的或芳香的; 并且 Ar 表示单环或双环的芳基或杂芳基环, 它们可任选地被氢、卤素、C₁₋₅ 烷氧基、C₁₋₅ 烷基、氰基、硝基、R²²R²³N、R²⁴SO₂、R²⁴OC=O、R²⁵R²⁶NC=O、CF₃、OCF₃、SCF₃ 或 C₁₋₅ 烷硫基取代; R²² 是氢、C₁₋₅ 烷基、苯基、苄基、苯乙基、C₂₋₅ 杂芳基、C₂₋₈ 酰基、芳酰基、R²⁴OC=O、R²⁵R²⁶NC=O、R²⁴SO、R²⁴SO₂ 或 R²⁵R²⁶NSO₂; R²³ 是氢或 C₁₋₅ 烷基; 或者, R²² 和 R²³ 可一起形成可任选取代的 4-7 元碳环或杂环, 该环可以是饱和的、不饱和的或芳香的;

R²⁴ 是氢或 C₁₋₅ 烷基; R²⁵ 和 R²⁶ 独立地是氢或 C₁₋₅ 烷基; 或者, R²⁵ 和 R²⁶ 可一起形成可任选取代的 4-7 元碳环或杂环, 该环可以是饱和的、不饱和的或芳香的;

(tt) R³² 是氢、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₅ 羟基烷基、CHO、C₂₋₆ 酰基、C₁₋₆ 烷氧羰基或 -(C=O)NR^vR^x, 其中 R^v、R^x 独立地选自 H、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₅ 羟烷基、C₃₋₈ 酰氧基、(氨基)C₁₋₆ 亚烷基、(C₁₋₅ 杂环基)C₁₋₅ 亚烷基或 C₁₋₆ 烷氧羰基; 并且 Q 是 NR³³ 或 S; R³³ 表示氢、C₁₋₅ 烷基、苯基、苄基、(C₂₋₅ 杂环基)C₁₋₅ 亚烷基、C₂₋₈ 酰基、芳酰基、R³⁵OC=O、R³⁶R³⁷NC=O、R³⁵SO₂ 和 R³⁶R³⁷NSO₂; R³⁵ 选自氢和 C₁₋₅ 烷基; R³⁶ 和 R³⁷ 各自独立地选自氢和 C₁₋₅ 烷基;

(uu) R⁵ 和 R⁶ 各自是 H, R⁷ 与 R⁸ 一起形成可任选取代的 6 元碳环或杂环; 并且 Ar 表示单环, 该环可任选地被 1-2 个选自卤素、C₁₋₅ 烷基、氰基、硝基、R²²R²³N、CF₃ 和 OCF₃ 的取代基取代;

(vv) R⁵ 和 R⁶ 各自都是 H, 并且

(ww) Ar 是 3 或 4 位被卤素、CF₃、甲基、卤代甲基或 OCF₃ 取代的或者是 3 和 4 位被所述这些基团二取代的六元环;

(xx) R⁷ 和 R⁸ 一起形成吡啶基、嘧啶基或哌嗪基, 它们可任选地被 -(C=O)R^l、SO₂-R^l 或 (C=O)NHR^o 进行 N-取代;

(yy) R^o 和 R^f 一起独立地是可任选被取代的吗啉基、哌啶基或吡咯烷基;

(zz) 邻近 C-R^o 的虚线不存在;

(aaa) 或或者上述的组合。

- 5 特别优选的化合物包括下列实施例中的那些, 例如 1-[1-(2-羟基-3-[4-(1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-1, 4, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-5-基]-乙酮(ethanone); 1-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-氟-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇; 3-(1-(2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲腈; 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-甲氧基-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇; 3-(1-(2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲酸乙酯; 1-[4-(6-氟-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[1-(3-4-[6-氟-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-哌啶-1-基)-2-羟基-丙基]-3-(4-三氟甲基-苯基)-1, 4, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-5-基]-乙酮; 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶-3-基)哌啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡啶并[4, 3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-氟-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶-3-基)哌啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[4-(5-二甲基
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

氨基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[4-(5-二甲基氨基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇; 3-(1-(2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲腈; 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]哌啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(7-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇; 1-[4-(6-氟-2-羟基甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇; 6-氟-3-(1-(2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-甲醛; 6-氟-3-(1-(2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯; 6-氟-3-(1-(3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酰胺; 和 6-氟-3-(1-(3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸乙基酰胺。

此外, 优选的化合物包括那些, 其中 Ar 选自 4-三氟甲基苯基、4-溴苯基、4-氟苯基、4-氟-3-甲基苯基和 3,4-二氟苯基。

更优选的化合物包括实施例 4、9、13 和 26 中的那些。

相关化合物

本发明提供公开的化合物以及所公开的化合物的密切相关的、可药用形式, 如其盐、酯、酰胺、酸、水合物、溶剂化物形式; 掩蔽的或被保护的形式; 和外消旋混合物; 或者对映体纯或旋光纯形式。相关化合物还包括被修饰并且可以检测的本发明化合物, 如用在正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机化断层显像(SPECT)中用作探

针的 ^{18}F 同位素标记的化合物。

本发明还包括具有一个或多个被保护基掩蔽的官能团(如羟基、氨基或羧基)的公开化合物。参见, 例如 Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., (1999) John Wiley & Sons, NY。这些被掩蔽的或被保护的化合物中的一些是可药用的; 其它将可用作中间体。本文公开的合成中间体和方案以及它们的较少改变的方案均被包括在本发明的范围内。

羟基保护基

羟基保护基包括甲基醚、取代的甲基醚、取代的乙基醚、取代的苄基醚和甲硅烷基醚。

取代的甲基醚

取代的甲基醚的实例包括甲氧基甲基、甲硫基甲基、叔丁硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基、苄氧基甲基、对甲氧基苄氧基甲基、(4-甲氧基苄氧基)甲基、愈创木酚甲基、叔丁氧基甲基、4-戊氧基甲基、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、二(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、四氢吡喃基、3-溴四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基 S,S-二氧化物(dioxido)、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基、1,4-二氧杂环己烷-2-基、四氢呋喃基、四氢噻吩基和 2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-桥亚甲基苯并呋喃-2-基。

取代的乙基醚

取代的乙基醚的实例包括 1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-2-氯乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苄基氧基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苄基、对甲氧基苄基、2,4-二硝基苄基和苄基。

取代的苄基醚

取代的苄基醚的实例包括对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对位卤代的苄基、2,6-二氯苄基、对氯基苄基、对苄基苄基、2-和 4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基 N-氧化物、

二苯基甲基、二对位-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基 (dibenzosuberonyl)、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴苯甲酰氧基)苯基二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二甲酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基甲基)二(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-二(4-甲氧基苯基)-1'-苊基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)占吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒽基、1,3-苯并二硫戊环-2-基和苯并异噻唑基 S, S-二氧化物。

10 甲硅烷基醚

甲硅烷基醚的实例包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、二甲基异丙基甲硅烷基、二乙基异丙基甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、

15 二苯基甲基甲硅烷基和叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基。

酯

除醚以外，羟基可以以酯的形式进行保护。酯的实例包括甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氯乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、对 P-苯基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫基)戊酸酯、新戊酸酯、金刚烷酸酯 (adamantoate)、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯 (mesitoate)。

碳酸酯

25 碳酸酯保护基的实例包括甲基、9-苄基甲基、乙基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(苯基磺酰基)乙基、2-(三苯基磷翁基)乙基、异丁基、乙烯基、烯丙基、对硝基苯基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基和甲基二硫代碳酸酯。

30 协助分解剂

协助分解剂的实例包括 2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲

硫基甲氧基)乙基碳酸酯、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯和2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯。

混杂酯

混杂酯的实例包括2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-二(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、一琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁酸酯(二甲基丙烯酸)、邻(甲氧羰基)苯甲酸酯、对P-苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N',N'-四甲基二氨基膦酸酯、N-苯基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基硫膦基和2,4-二硝基苯基次磺酸。

10 磺酸酯

磺酸酯的实例包括硫酸酯、甲磺酸酯、苄基磺酸酯和甲苯磺酰酯。

氨基保护基

氨基保护基包括氨基甲酸酯、酰胺和特殊的-NH保护基。

氨基甲酸酯的实例包括氨基甲酸甲酯和乙酯、氨基甲酸的取代的乙基酯、协助分解的氨基甲酸酯、光解的氨基甲酸酯、脲类衍生物和混杂的氨基甲酸酯。

氨基甲酸酯

氨基甲酸甲酯和乙酯的实例包括甲基和乙基、9-苄基甲基、9-(2-硫代)苄基甲基、9-(2,7-二溴)苄基甲基、2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10-tetrahydrothioxanthyl)]甲基和4-甲氧基苯甲酰甲基。

取代的乙基(酯)

氨基甲酸的取代的乙基酯的实例包括2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-苯基乙基、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基、1,1-二甲基-2-卤代乙基、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基、1-甲基-1-(4-联苯基)乙基、1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙基、2-(2'-和4'-吡啶基)乙基、2-(N,N-二环己基甲酰氨基)乙基、叔丁基、1-金刚烷基、乙烯基、烯丙基、1-异丙基烯丙基、肉桂基、4-硝基肉桂基、8-喹啉基、N-羧基吡啶基、二硫代烷基(alkyldithio)、苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、对溴苄基、对氯苄基、2,4-二氯苄基、4-甲基亚磺酰基苄基、9-蒎基甲基和二苯基甲基。

协助分解剂

- 协助分解剂的实例包括 2-甲硫基乙基、2-甲基磺酰基乙基、2-(对
 甲苯磺酰基)乙基、[2-(1,3-二硫杂环己烷基)]甲基、4-甲硫基苯基、
 2,4-二甲硫基苯基、2-磷翁基乙基、2-三苯基磷翁基异丙基、1,1-二
 5 甲基-2-氰基乙基、间氯对甲酰氧基苄基、对(二羟基硼烷基)苄基、5-
 苯并异恶唑基甲基和 2-(三氟甲基)-6-色酮(chromonyl)甲基。

光解剂

光解剂的实例包括间硝基苯基、3,5-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、
 3,4-二甲氧基-6-硝基苄基和苯基(邻硝基苯基)甲基。

10 脲类衍生物

脲类衍生物的实例包括吩噻嗪基-(10)-羰基衍生物、N'-对甲苯磺
 酰基氨基羰基和 N'-苯基氨基硫代羰基。

混杂的氨基甲酸酯

- 混杂的氨基甲酸酯的实例包括叔戊基、S-苄基硫代氨基甲酸酯、
 15 对氰基苄基、环丁基、环己基、环戊基、环丙基甲基、对癸氧基苄基、
 二异丙基甲基、2,2-二甲氧基羰基乙烯基、邻(N,N-二甲基甲酰氨基)
 苄基、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰氨基)丙基、1,1-二甲基丙炔
 基、二(2-吡啶基)甲基、2-咪喃基甲基、2-碘乙基、异冰片基、异丁
 基、异烟碱基(isonicotinyl)、对(对甲氧基苯基偶氮)苄基、1-甲基
 20 环丁基、1-甲基环己基、1-甲基-1-环丙基甲基、1-甲基-1-(3,5-二
 甲氧基苯基)乙基、1-甲基-1-(对苯基偶氮苄基)乙基、1-甲基-1-苯基
 乙基、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基、苯基、对(苯基偶氮)苄基、2,4,6-
 三-叔丁基苯基、4-(三甲基铵)苄基和 2,4,6-三甲基苄基。

酰胺的实例包括:

25 酰胺

N-甲酰基、N-乙酰基、N-氟乙酰基、N-三氟乙酰基、N-三氟乙酰
 基、N-苯基乙酰基、N-3-苯基丙酰基、N-吡啶甲酰基、N-3-吡啶基甲
 酰胺、N-苯甲酰基苄基丙氨酰衍生物、N-苯甲酰基、N-对苯基苯甲酰
 基。

30 协助分解剂

N-邻硝基苯基乙酰基、N-邻硝基苯氧基乙酰基、N-乙酰乙酰基、
 (N'-二硫代苄氧羰基氨基)乙酰基、N-3-(对羟基苯基)丙酰基、N-3-(邻

硝基苄基)丙酰基、N-2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰基、N-2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰基、N-4-氯丁酰基、N-3-甲基-3-硝基丁酰基、N-邻硝基肉桂酰基、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、N-邻硝基苯甲酰基、N-邻(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰基和4,5-二苄基-3-恶唑啉-2-酮。

5 环状酰亚胺衍生物

N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰基、N-2,3-二苄基马来酰基、N-2,5-二甲基吡咯基、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加成物、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己烷-2-酮和1-取代的3,5-二硝基-4-羟基吡啶基。

10

特殊的-NH保护基

特殊的NH保护基的实例包括

N-烷基和N-芳基胺

N-甲基、N-烯丙基、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基、N-3-乙酰氧基丙基、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡啶啉-3-基)、季铵盐、N-苄基、N-二(4-甲氧基苄基)甲基、N-5-二苄并环庚基、N-三苄基甲基、N-(4-甲氧基苄基)二苄基甲基、N-9-苄基苄基、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基、N-二茂铁基甲基和N-2-吡啶甲基胺N'-氧化物。

亚胺衍生物

N-1,1-二甲硫基亚甲基、N-亚苄基、N-对甲氧基亚苄基、N-二苄基亚甲基、N-[(2-吡啶基)脲基]亚甲基和N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)。

20

羰基保护基

无环的醛缩醇和酮缩醇类

无环的醛缩醇和酮缩醇的实例包括二甲基、二(2,2,2-三氯乙基)、二苄基、二(2-硝基苄基)和二乙酰基。

25

环状的醛缩醇和酮缩醇类

无环的醛缩醇和酮缩醇的实例包括1,3-二氧杂环己烷、5-亚甲基-1,3-二氧杂环己烷、5,5-二溴-1,3-二氧杂环己烷、5-(2-吡啶基)-1,3-二氧杂环己烷、1,3-二氧戊环、4-溴甲基-1,3-二氧戊环、4-(3-丁烯基)-1,3-二氧戊环、4-苄基-1,3-二氧戊环、4-(2-硝基苄基)-1,3-二氧戊环、4,5-二甲氧基甲基-1,3-二氧戊环、0,0'-亚苄基二氧

30

基和 1,5-二氢-3H-2,4-苯并二氧杂环庚三烯 (benzodioxepin)。

无环的二硫代醛缩醇和酮缩醇类

- 无环的二硫代醛缩醇和酮缩醇的实例包括 S, S'-二甲基、S, S'-二乙基、S, S'-二丙基、S, S'-二丁基、S, S'-二戊基、S, S'-二苯基、S, S'-二苄基和 S, S'-二乙酰基。

环状的二硫代醛缩醇和酮缩醇类

环状的二硫代醛缩醇和酮缩醇的实例包括 1,3-二硫杂环己烷、1,3-二硫戊环和 1,5-二氢-3H-2,4-苯并二硫杂环庚三烯 (benzodithiepin)。

- 10 无环的一硫代醛缩醇和酮缩醇类

无环的一硫代醛缩醇和酮缩醇的实例包括 O-三甲基甲硅烷基-S-烷基、O-甲基-S-烷基或-S-苯基和 O-甲基-S-2-(甲硫基)乙基。

环状的一硫代醛缩醇和酮缩醇类

环状的一硫代醛缩醇和酮缩醇包括 1,3-氧硫杂戊环。

- 15 混杂的衍生物

O-取代的氰基醇

O-取代的氰基醇的实例包括 O-乙酰基、O-三甲基甲硅烷基、O-1-乙氧基乙基和 O-四氢吡喃基。

取代的脞

- 20 取代的脞的实例包括 N, N'-二甲基和 2,4-二硝基苯基。

脞衍生物

脞衍生物的实例包括 O-甲基、O-苄基和 O-苯硫基甲基。

亚胺

取代的亚甲基衍生物、环状衍生物

- 25 取代的亚甲基和环状衍生物包括恶唑烷、1-甲基-2-(1'-羟基烷基)咪唑类、N, N'-二甲基咪唑烷类、2,3-二氢-1,3-苯并噻唑类、二乙基胺加成物和甲胺二(2,6-二-叔丁基-4-甲基苯酚盐) (MAD) 复合物。

羧基保护基

酯

- 30 取代的甲基酯

取代的甲基酯的实例包括 9-苄基甲基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、四氢吡喃基、四氢吡喃基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基甲硅烷基)

乙氧基甲基、苄氧基甲基、苯甲酰甲基、对溴苯甲酰甲基、 α -甲基苯甲酰甲基、对甲氧基苯甲酰甲基、甲酰氨基甲基和 N-苯二甲酰亚氨基甲基。

2-取代的乙基酯

- 5 2-取代的乙基酯的实例包括 2, 2, 2-三氯乙基、2-卤代乙基、 ω -氯烷基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-甲硫基乙基、1, 3-二硫杂环己烷基-2-甲基、2-(对硝基苯基亚磺酰基)乙基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(2'-吡啶基)乙基、2-(二苯基膦基)乙基、1-甲基-1-苯基乙基、叔丁基、环戊基、环己基、烯丙基、3-丁烯-1-基、4-(三甲基甲硅烷基)-2-丁烯-1-基、肉桂基、 α -甲基肉桂基、苄基、对(甲基硫基)苄基和苄基。
- 10

取代的苄基酯

- 取代的苄基酯的实例包括三苄基甲基、二苄基甲基、二(邻硝基苯基)甲基、9-蒎基甲基、2-(9, 10-二氧代)蒎基甲基、5-二苯并环庚基、15 1-茛基甲基、2-(三氟甲基)-6-铬酰(chromyl)甲基、2, 4, 6-三甲基苄基、对溴苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、2, 6-二甲氧基苄基、4-(甲基亚磺酰基)苄基、4-硫代苄基、胡椒基、4-吡啶甲基和对 P-苄基。

甲硅烷基酯

- 20 甲硅烷基酯的实例包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、异丙基二甲基甲硅烷基、苄基二甲基甲硅烷基和二叔丁基甲基甲硅烷基。

活化的酯

活化的酯的实例包括硫醇。

- 25 混杂的衍生物

混杂的衍生物的实例包括恶唑、2-烷基-1, 3-恶唑啉、4-烷基-5-氧代-1, 3-恶唑烷、5-烷基-4-氧代-1, 3-二氧戊环、原酸酯、苄基和物氨基钴(III)复合物。

甲锡烷基酯

- 30 甲锡烷基酯的实例包括三乙基甲锡烷基和三-正丁基甲锡烷基。

酰胺和酰肼

酰胺

酰胺的实例包括 N, N-二甲基、吡咯烷基、哌啶基、5, 6-二氢菲啶基、邻硝基苯胺、N-7-硝基吡啶基、N-8-硝基-1, 2, 3, 4-四氢喹啉基和对 P-苯磺酰胺。

酰肼

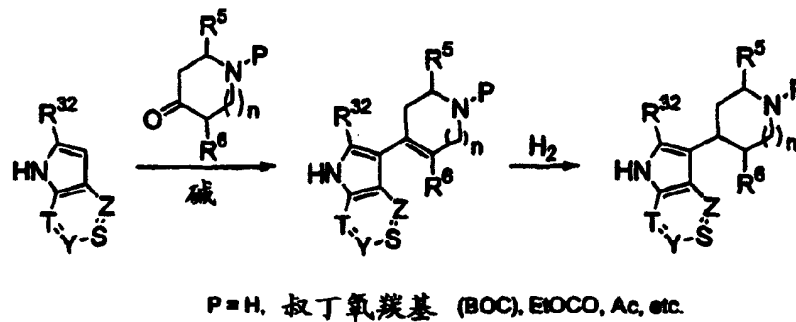
5 酰肼的实例包括 N-苯基和 N, N'-二丙基酰肼。

C. 合成

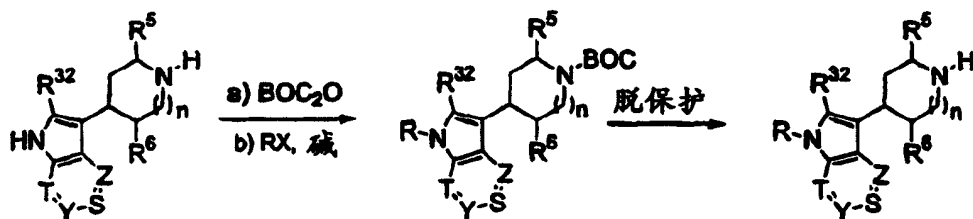
本发明的化合物可通过常规的合成有机化学或者基于下面的方案 1-12 和实施例 1-13 或者其组合进行制备。本领域专业技术人员应能改变和调整本文给出的指导性方案以制备所公开的化合物。

10

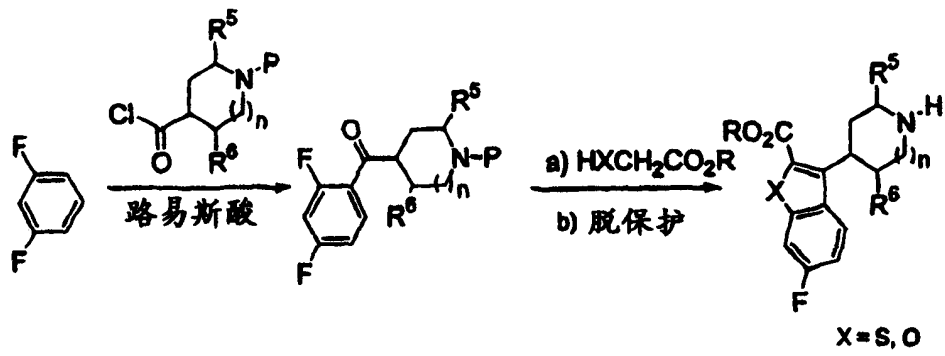
方案1



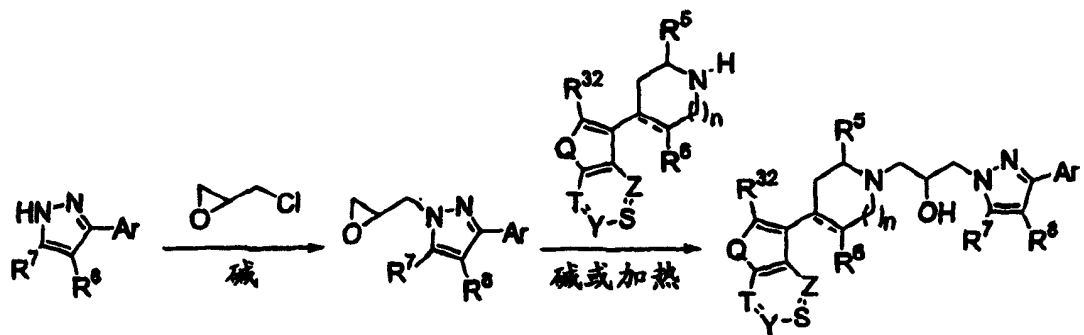
方案2



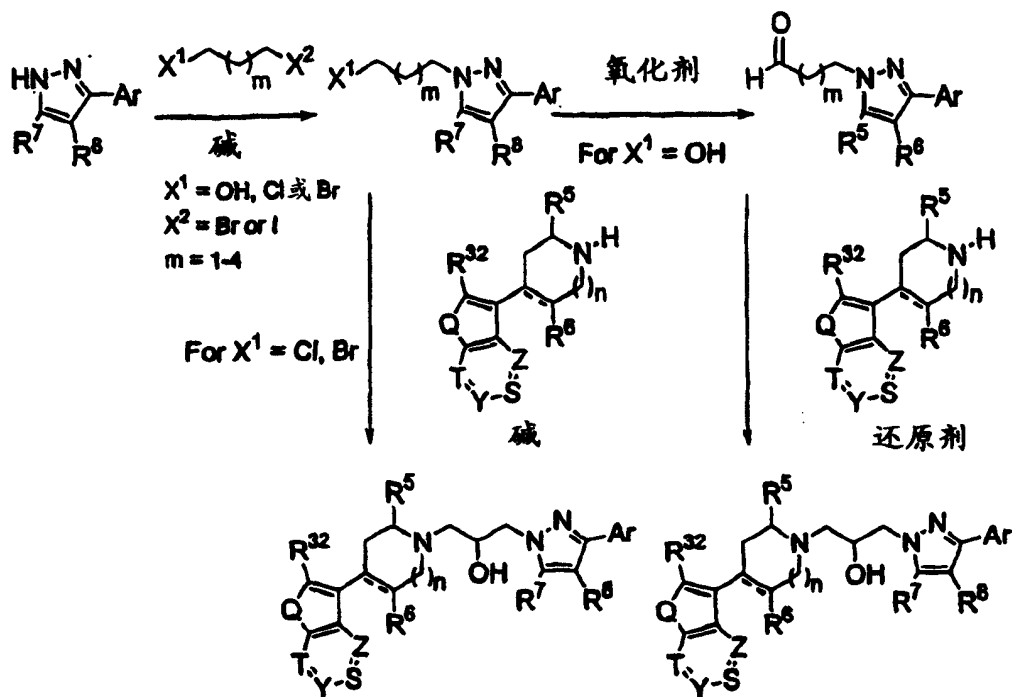
方案3



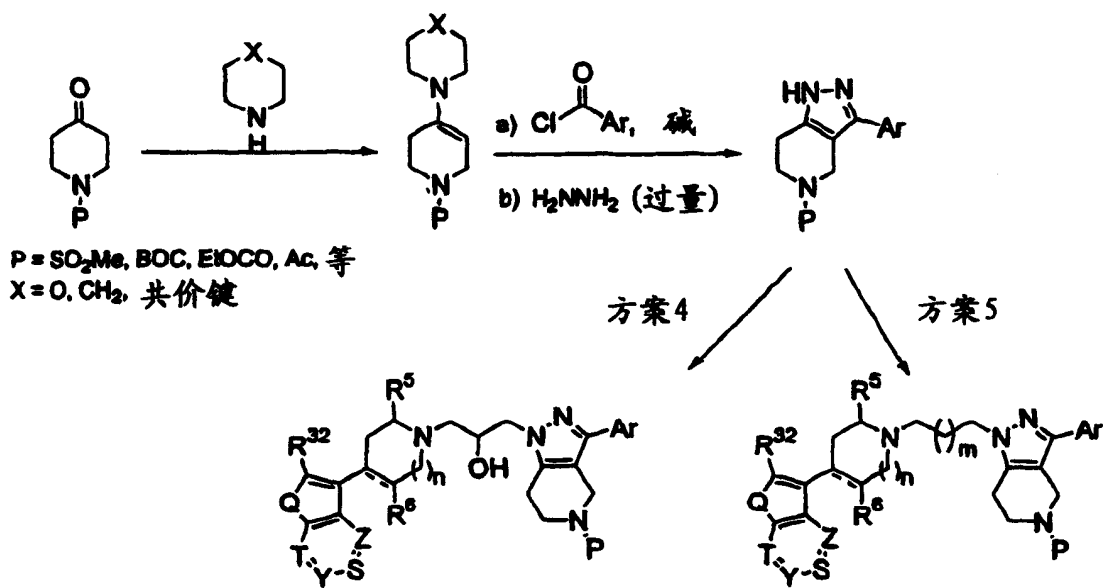
方案4



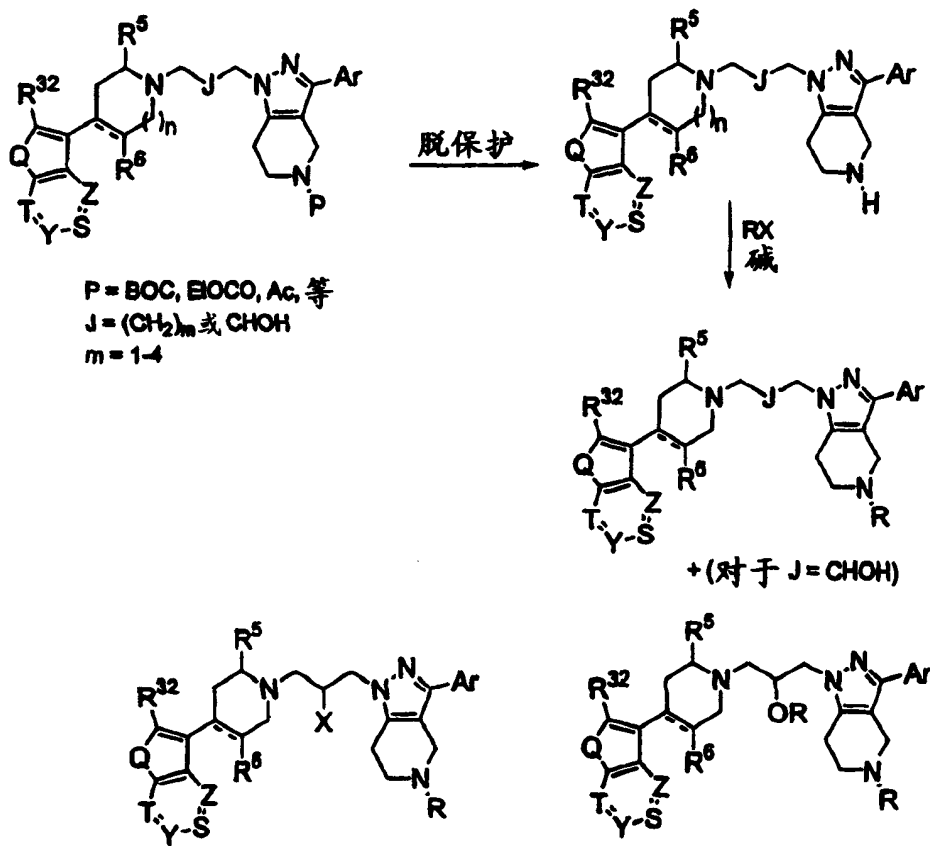
方案5



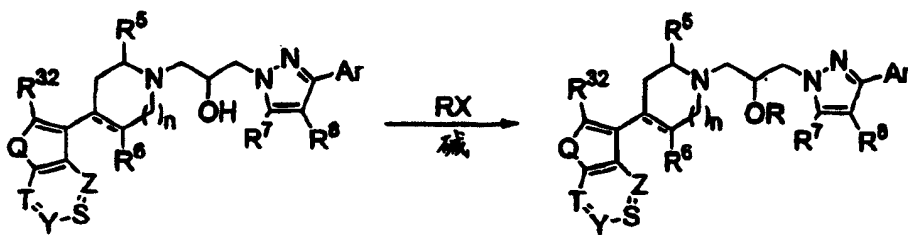
方案6



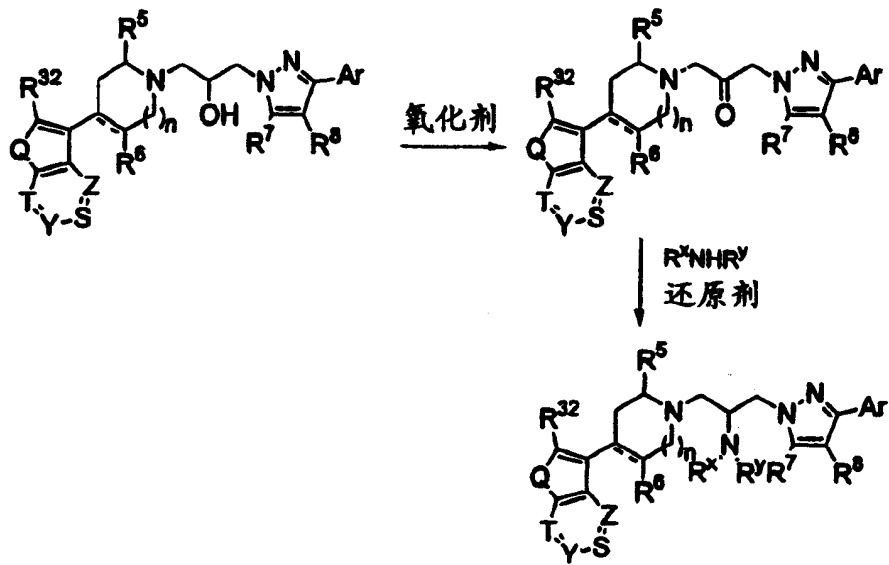
方案7



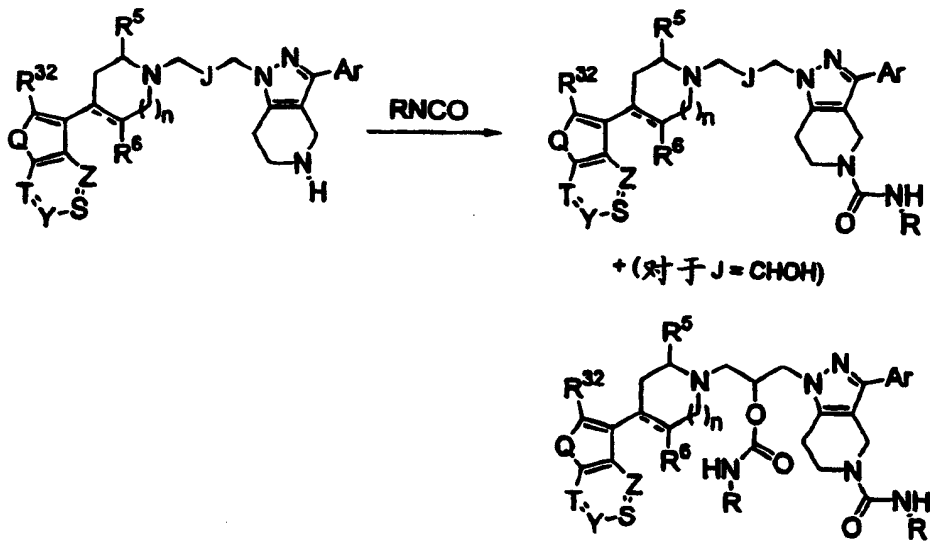
方案8



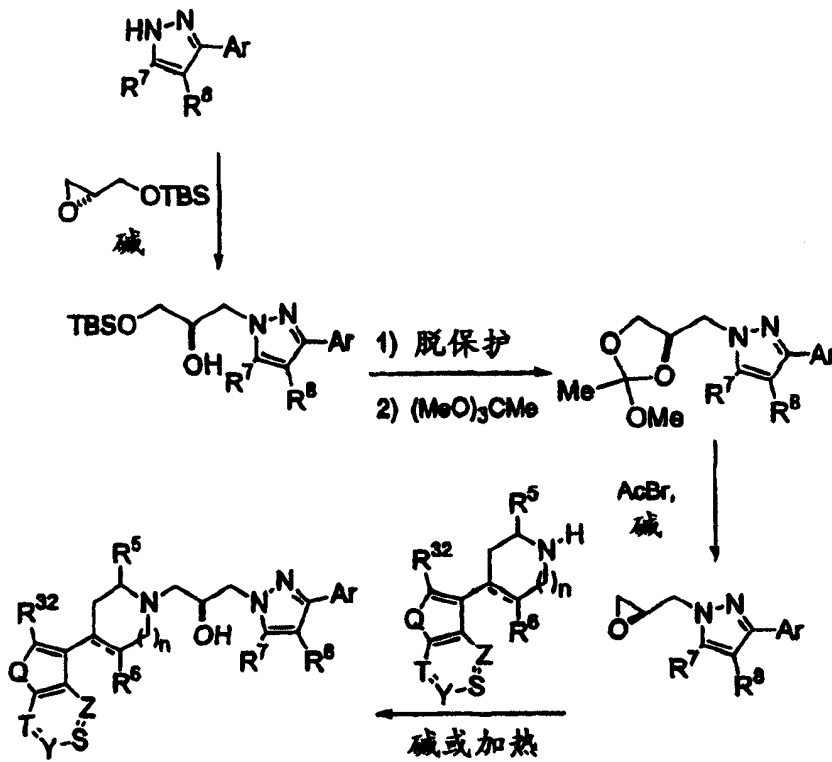
方案9



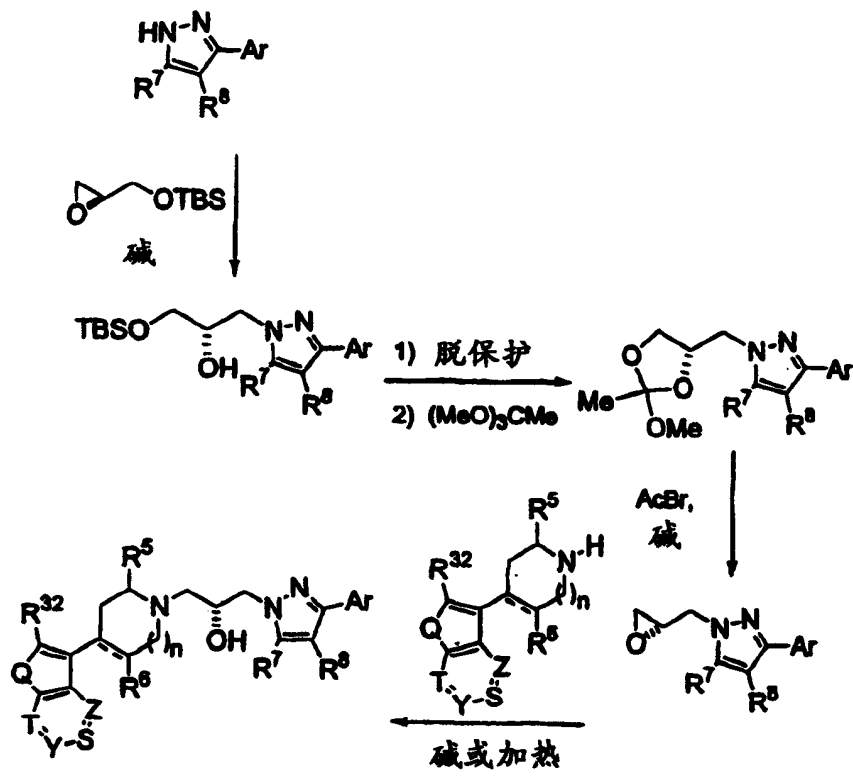
方案10



方案11



方案12



D. 制剂与给药

本发明化合物抑制人组织蛋白酶 S 的蛋白水解活性，因此在特别是治疗变应性疾病或适应症的患者的方法中用作药物，所述疾病或适应症通过抑制组织蛋白酶 S 活性进行调控或调节。

5 本发明描述了一种治疗由组织蛋白酶 S 介导的变应性适应症患者的方法，所述方法包括给所述患者施用治疗有效量的包含本发明化合物的药物组合物。本发明还提供一种抑制患者中组织蛋白酶 S 活性的方法，其中该方法包括给所述患者施用治疗有效量的包含本发明化合物的药物组合物。

10 基于它们对人组织蛋白酶 S 的蛋白水解活性的抑制作用，可将本发明化合物配制成各自用于给药目的的药物形式。为制备这些药物组合物，将作为活性成分的有效量的碱或酸加成盐形式的特定化合物与可药用载体紧密混合。

根据给药所需的制剂形式，载体可以呈各种形式。这些药物组合物理想地是呈优选适于口服或非胃肠注射的单位剂型形式。例如，口服剂量形式的组合物的制备中，可使用任何常用的药物介质。在口服液体制剂，如混悬液、糖浆、酏剂和溶液的情况下，这些介质包括水、甘醇、油、醇等；在粉末、丸剂、胶囊和片剂的情况下，包括固体载体，如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。基于给药的方便性，片剂和胶囊代表了最有利的口服剂量单位形式，在片剂和胶囊的情况下，一般使用固体药物载体。对于非胃肠组合物，载体通常包括至少大部分的无菌水，但也可包括其它成分，例如有助于溶解性的成分。可制备，例如其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合液的注射液。也可制备注射混悬液，在这种情况下
25 可使用适合的液体载体、悬浮剂等。在适于经皮给药的组合物中，载体可任选地包括渗透促进剂和/或适宜的润湿剂，还可任选地结合少量任何性质的适宜添加剂，所述添加剂对皮肤不会产生明显有害的作用。这类添加剂可协助对皮肤的给药和/或可帮助制备所需的组合物。这些组合物可以以例如透皮贴剂、点涂剂 (spoton)、软膏剂形式经各
30 种途径给药。由于与相应的碱形式相比，式 I 化合物的酸加成盐的水溶性增高了，因此它们更适于制备含水组合物。

为便于给药和均匀给药，特别有利地是配制剂量单位形式的前述

5 药物组合物。本说明书中使用的剂量单位形式是指适合呈单位剂量形式的物理上分离的单位，每单位包含被计算产生所需治疗作用的预定量的活性成分与需要的药物载体。这类剂量单位形式的实例是片剂（包括带刻线的片或包衣片）、胶囊、丸剂、小包形式的粉末剂、糯米纸囊剂、注射溶液或混悬液、茶匙（剂量）、汤匙（剂量）等及其组合。

可药用酸加成盐包括具有治疗活性的无毒的酸加成盐，它们可形成所公开的化合物。酸加成盐可方便地使用适合的酸处理碱形式获得。适合的酸包括，例如无机酸，如氢卤酸（如盐酸或氢溴酸）；硫酸；硝酸；磷酸等酸；或者有机酸，如乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、10 丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己基磺酸、水杨酸、对氨基水杨酸、棕榈酸等酸。术语酸加成盐还包括能够形成所公开的化合物以及其盐形式的溶剂化物。这类溶剂化物是，例如水合物、醇化物等。反过来，使用碱进行处理可将盐形式转化为游离碱形式。

15 立体异构体形式定义了式(I)化合物可具有的所有可能的异构体形式。除非另有指示或说明，化合物的化学命名指所有可能的立体化学异构体形式的混合物，所述混合物包含基本分子结构的所有非对映体和对映体。更具体地说，立体中心可具有(R)-或(S)-构型；二价的环状饱和基团上的取代基可具有顺式或反式构型。本发明包括包含所20 公开化合物的非对映异构体的立体化学异构体形式，以及其任意比例的混合物。所公开的化合物还可以以互变异构体形式存在。上面虽然没有对这类形式进行解释，但下式也应包括在本发明范围内。

在由组织蛋白酶 S 酶介导的病症或适应症的治疗中，专业技术人员由下文所示的试验结果和其它信息很容易确定有效日剂量。通常25 认为，治疗有效量剂量应为 0.001 mg/kg 至 5 mg/kg 体重，更优选为 0.01 mg/kg 至 0.5 mg/kg 体重。在一天内以适当的时间间隔以二、三、四个或更多个亚剂量施用治疗有效剂量也是适合的。所述亚剂量可配制成单位剂量形式，例如每剂量单位形式包含 0.05 mg - 250 mg，尤其是 0.5 - 50 mg 活性成分。实例包括 2 mg、4 mg、7 mg、10 mg、1530 mg、25 mg 和 35 mg 剂量形式。还可将本发明的化合物制成定时释放或皮下或透皮贴剂的制剂形式。还可将所公开的化合物制成喷雾剂或者其它局部或吸入制剂。

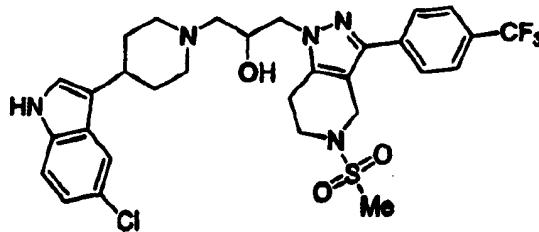
正如本领域专业技术人员公知的那样，给药的确切剂量和频率取决于使用的具体的式(I)化合物、待治疗的具体适应症、待治疗适应症的严重程度、特定环状的年龄和一般健康状况以及可能一起服用的其它药物。此外，显然根据被治疗患者的反应和/或根据处方本发明化合物的医师的评估，可降低或增加所述的有效每日剂量。因此，本发明的有效量日剂量范围仅是指导性的。

下面的部分包括有关制备、表征和所公开化合物的应用的详细信息。

E. 实施例

10

实施例 1



15 1-[4-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

A. 1-甲磺酰基-哌啶-4-酮

将碳酸钾(324 g, 2340 mmol)加到4-吡啶酮一水合物盐酸盐(90 g, 586 mmol)在氯仿(300 mL)和水(300 mL)中的溶液中。将该浆状物冷
20 却到0°C并用1小时的时间滴加甲磺酰氯(136 mL, 1760 mmol)进行处理(观察到气体冒出)。使反应混合物振摇72小时后,分配到CH₂Cl₂(500 mL)和饱和NaHCO₃水溶液(500 mL)中。水层用二氯甲烷萃取(3 X 200 mL)。有机层用1% KHSO₄(250 mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)并浓缩,得到
25 90.5 g (87%)白色固体。MS(电子雾化): C₆H₁₁NO₃S 准确质量的计算值: 177.1; m/z 实测值: 178.1 [M+H]⁺。HPLC(反相条件): t_r = 2.19 分钟。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 3.60(t, J = 6.5 Hz, 4H), 2.89(s, 3H), 2.59(t, J = 6.3 Hz, 4H)。

B. 5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并

[4, 3-c]吡啶

将对甲苯磺酸(1.34 g, 7.0 mmol)和吗啉(25.83 mL, 296 mmol)加到 1-甲磺酰基-哌啶-4-酮(50.0 g, 282 mmol)在苯(282 mL)中的溶液中。在安装了冷凝器和 Dean-Stark 收集器的烧瓶中将反应混合物加热 15 小时。将反应混合物冷却并真空浓缩, 得到烯胺, 该烯胺无需进一步纯化, 即可使用。将烯胺溶于二氯甲烷(200 mL)中并冷却到 0 °C。往其中加入三乙胺(47.2 mL, 339 mmol), 然后滴加溶于二氯甲烷(82 mL)中的 4-三氟甲基苯甲酰氯(42.3 mL, 285 mmol)。使反应混合物温热到室温并搅拌 20 小时。该反应混合物用 1N HCl 水溶液(250 mL)洗涤并分离出二氯甲烷层, 干燥(Na_2SO_4)并浓缩。将所得油状物加到乙醇(300 mL)中并在 0 °C 下用肼(44.3 mL, 1.41 mol)进行处理。使反应混合物温热到室温并搅拌 24 小时。将该混合物浓缩, 滤出所得固体并用乙醇洗涤, 真空干燥, 得到 70 g (72%) 白色固体的 5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡啶并[4, 3-c]吡啶。MS(电子雾化): $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 准确质量的计算值: 345.0; m/z 实测值: 346.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC(反相条件): $t_r = 6.33$ 分钟。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.72(s, 4H), 4.58(s, 2H), 3.69(t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.99(t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.92(s, 3H)。

C. 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡啶并[4, 3-c]吡啶

将 5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡啶并[4, 3-c]吡啶(10.0 g, 29.0 mmol)和表氯醇(24 mL, 307 mmol)在包含 Cs_2CO_3 (10.4 g, 31.9 mmol)的 DMF(150 mL)中进行搅拌。在室温搅拌 4 天后, 蒸发该混合物, 加到乙酸乙酯中并用水洗涤。将有机层干燥(MgSO_4)并蒸发, 得到浅黄色固体。进行柱色谱(二氧化硅, 5%丙酮/ CH_2Cl_2), 得到 4.1 g (35%) 白色固体。TLC(二氧化硅, 5%丙酮/ CH_2Cl_2): $R_f = 0.28$ 。MS(电子雾化): $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, 401.10; m/z 实测值: 402.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.84(d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.79(d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.70-4.62(m, 3H), 4.25(d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.90-3.70(m, 2H), 3.47(m, 1H), 3.10-2.9(m, 6H), 2.65-2.60(m, 1H)。

D. 4-(5-氟-1H-咪唑-3-基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

将 5-氯-1H-吡啶(3.2 g, 20 mmol)、4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(7.97 g, 40 mmol)和氢氧化钾(4.5 g, 80 mmol)加到 MeOH(40 mL)中并加热回流 16 小时。然后将反应混合物冷却到室温并倾入冰水(200 mL)中。该混合物用 10% MeOH/CH₂Cl₂ 萃取(5 x 100 mL)。该有机萃取液经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 形成固体。该固体用 MeOH(100 mL)洗涤、过滤并干燥, 得到浅黄色固体 6.3 g (94%)。TLC(二氧化硅, 5% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0.8。MS(电子雾化): C₁₁H₂₁N₂O₂ 准确质量的计算值: 332.12; m/z 实测值: 355.0 [M⁺+Na]。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.26(br s, 1H), 7.83(d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.28(d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.19-7.14(m, 2H), 6.09(br s, 1H), 4.15-4.10(m, 2H), 3.66(t, J = 5.67 Hz, 2H), 2.56-2.49(m, 2H), 1.50(s, 9H)。

E. 4-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

在 60 psi 的氢气气氛下, 将 4-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(6.3 g, 18.9 mmol)在包含 PtO₂(1 g)的 EtOH(125 mL)中的混合物置于帕尔氢化瓶中。18 小时后, 将该混合物滤过硅藻土并蒸发, 得到白色固体 6.0 g (94%)。TLC(二氧化硅, 5% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0.8。MS(电子雾化): C₁₁H₂₃N₂O₂ 准确质量的计算值: 334.14; m/z 实测值: 335.1 [M⁺+H]。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.46(br s, 1H), 7.51(d, J = 8.41 Hz, 1H), 7.32(d, J = 1.57 Hz, 1H), 7.06(dd, J = 6.46 Hz, 2.15 Hz, 1H), 6.92(d, J = 2.35 Hz, 1H), 4.24(d, J = 13.11 Hz, 2H), 2.98-2.84(m, 3H), 2.00(d, J = 12.72 Hz, 2H), 1.69-1.55(m, 2H), 1.50(s, 9H)。

F. 5-氯-3-哌啶-4-基-1H-吡啶

将 4-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(3.4 g, 10.2 mmol)在 1:1 TFA/CH₂Cl₂ 中进行搅拌。45 分钟后, 蒸发该混合物, 并将金黄色油状物加到乙醚中。过滤形成的固体并用乙醚洗涤、风干, 得到 3.5 g (97%)白色固体的 TFA 盐。MS(电子雾化): C₁₂H₁₅N₂ 准确质量的计算值: 234.09; m/z 实测值: 235.1 [M⁺+H]。

G. 1-[4-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇
在 80°C 下, 将 5-氯-3-哌啶-4-基-1H-吡啶(350 mg, 1.00 mmol)和 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-

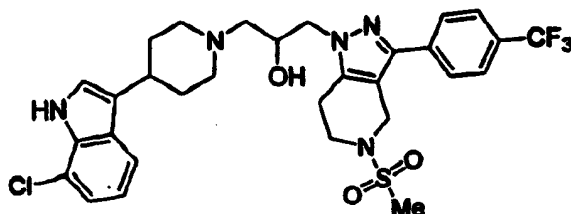
四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(401mg, 1.00 mmol)在包含三乙胺(215 μL , 1.54 mmol)的EtOH(20 mL)中进行搅拌。16小时后,将该混合物冷却、蒸发并加到二氯甲烷中,用水洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。进行柱色谱(二氧化硅, 0-10% MeOH/ CH_2Cl_2),得到551 mg (88%)

5 白色固体。TLC(二氧化硅, 10% MeOH/ CH_2Cl_2): $R_f = 0.8$ 。MS(电子雾化): $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ 准确质量的计算值: 635.19; m/z 实测值: 636.2 $[\text{M}^+ + \text{H}]$ 。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): 8.82 (br s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.41$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.54 (br s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.41$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.0$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (br s,

10 1H), 4.43 (dd, $J = 25.2$ Hz, 14.6 Hz, 2H), 4.30-4.05 (m, 3H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.47-2.28 (m, 3H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.74-1.50 (m, 2H)。

15

实施例 2



20 1-[4-(7-氯-1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

A. 4-(7-氯-1H-吲哚-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

将 7-氯-1H-吲哚(3.2 g, 20 mmol)、4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(7.97 g, 40 mmol)和氢氧化钾(4.5 g, 80 mmol)加到 MeOH(40 mL)

25 中并加热回流 16 小时。然后使该反应混合物冷却到室温并倾入冰水(200 mL)中。该混合物用 10% MeOH/ CH_2Cl_2 进行萃取(5 x 100 mL)。该有机萃取液经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,形成固体。该固体用 MeOH(100 mL)进行洗涤、过滤并干燥,得到浅黄色固体 6.3 g (94%)。TLC(二氧化

硅, 5% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0.8. MS(电子雾化): C₁₈H₂₁C₁N₂O₂ 准确质量的计算值: 332.12; m/z 实测值: 355.0 [M⁺+Na].

¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.26(br s, 1H), 7.83(d, J = 1.76 Hz, 1H), 7.28(d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.19-7.14(m, 2H), 6.09(br s, 1H), 4.15-4.10(m, 2H), 3.66(t, J = 5.67 Hz, 2H), 2.56-2.49(m, 2H), 1.50(s, 9H).

B. 4-(7-氯-1H-吡啶-3-基)吡啶-1-甲酸叔丁基酯

在 60 psi 氢气氛下, 将 4-(7-氯-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯 (6.3 g, 18.9 mmol) 在包含 PtO₂(1g) 的 EtOH(125 mL) 中的混合物置于帕尔氢化瓶中. 18 小时后, 将该混合物滤过硅藻土并蒸发, 得到白色固体 6.0 g (94%). TLC(二氧化硅, 5% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0.8. MS(电子雾化): C₁₈H₂₃C₁N₂O₂ 准确质量的计算值: 334.14; m/z 实测值: 335.1 [M⁺+H]. ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.46(br s, 1H), 7.51(d, J = 8.41 Hz, 1H), 7.32(d, J = 1.57 Hz, 1H), 7.06(dd, J = 6.46 Hz, 2.15 Hz, 1H), 6.92(d, J = 2.35 Hz, 1H), 4.24(d, J = 13.11 Hz, 2H), 2.98-2.84(m, 3H), 2.00(d, J = 12.72 Hz, 2H), 1.69-1.55(m, 2H), 1.50(s, 9H).

C. 7-氯-3-吡啶-4-基-1H-吡啶

将 4-(7-氯-1H-吡啶-3-基)-吡啶-1-甲酸叔丁基酯 (3.4 g, 10.2 mmol) 在 1:1 TFA/CH₂Cl₂ 中进行搅拌. 45 分钟后, 蒸发该混合物并将金黄色油状物加到乙醚中. 过滤形成的固体并用乙醚洗涤并干燥, 得到 3.5 g (97%) 白色固体. MS(电子雾化): C₁₂H₁₅C₁N₂ 准确质量的计算值: 234.09; m/z 实测值: 235.1 [M⁺+H].

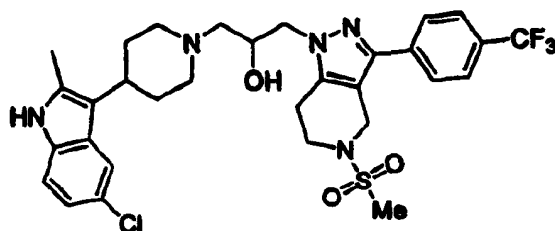
D. 1-[4-(7-氯-1H-吡啶-3-基)-吡啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

在 80℃ 下, 将 7-氯-3-吡啶-4-基-1H-吡啶 (341mg, 0.97 mmol) 和 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶 (130mg, 0.32 mmol) 在包含三乙胺 (135μL, 0.97 mmol) 的 EtOH(15 mL) 中进行搅拌. 16 小时后, 将该混合物冷却、蒸发, 加到 CH₂Cl₂ 中并用水洗涤. 该有机层经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩. 进行柱色谱(二氧化硅, 0-10% MeOH/CH₂Cl₂), 得到 120 mg (65%) 白色固体. TLC(二氧化硅, 10% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0.7. MS(电子雾

化): $C_{30}H_{33}ClF_3N_5O_3S$ 准确质量的计算值: 635.19; m/z 实测值: 636.2 $[M^+ + H]$. 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.55 (br s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.22$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 8.02$ Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 5 4.51 (dd, $J = 12.5$ Hz, 14.5 Hz, 2H), 4.25-4.11 (m, 3H), 4.07-3.95 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.55-2.38 (m, 3H), 2.24-2.10 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.82-1.61 (m, 2H).

10

实施例 3



15 1-[4-(5-氯-2-甲基-1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

A. 4-(5-氯-2-甲基-1H-吲哚-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

20 将 5-氯-2-甲基-1H-吲哚 (3.3 g, 20 mmol)、4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (7.97 g, 40 mmol) 和氢氧化钾 (4.5 g, 80 mmol) 加到 MeOH (40 mL) 中并加热回流 16 小时。将该反应混合物冷却到室温并倾入冰水 (200 mL) 中。该混合物用 10% MeOH/ CH_2Cl_2 进行萃取 (5 x 100 mL)。该有机萃取液经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 形成固体。该固体用 MeOH (100 mL) 洗涤, 过滤并干燥, 得到浅黄色固体 6.2 g (90%)。TLC (二氧化硅, 5% MeOH/ CH_2Cl_2): $R_f = 0.8$ 。MS (电子雾化): $C_{19}H_{23}ClN_2O_2$ 准确质量的计算值: 346.14; m/z 实测值: 347.1 $[M^+ + H]$ 。

25

B. 4-(5-氯-2-甲基-1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

在 60 psi 氨气氛下, 4-(5-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(6.2 g, 17.9 mmol)在包含 PtO₂(1g)的 EtOH(125 mL)中的混合物置于帕尔氢化瓶中。18 小时后, 将该混合物滤过硅藻土并蒸发, 得到白色固体 6.2 g (99%)。TLC(二氧化硅, 5% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0.8。MS(电子雾化): C₁₉H₂₅ClN₂O₂ 准确质量的计算值: 348.16; m/z 实测值: 349.1 [M⁺+H]。

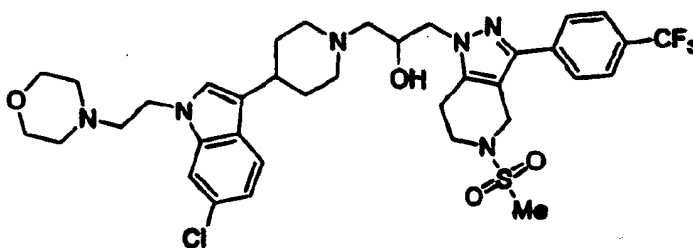
C. 5-氯-2-甲基-3-吡啶-4-基-1H-吡啶

将 4-(5-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(6.2 g, 107.8 mmol)在 1:1 TFA/CH₂Cl₂中进行搅拌。45 分钟后, 蒸发该混合物并将金黄色油状物加到乙醚中。过滤形成的固体, 用乙醚洗涤并风干, 得到 6.2 g (95%)白色固体的 TFA 盐。MS(电子雾化): C₁₄H₁₇ClN₂ 准确质量的计算值: 248.11; m/z 实测值: 249.1 [M⁺+H]。

D. 1-[4-(5-氯-2-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]丙-2-醇

在 80℃下, 将 5-氯-2-甲基-3-吡啶-4-基-1H-吡啶(480m g, 1.32 mmol)和 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶(177m g, 0.44 mmol)在包含三乙胺(215 μL, 1.54 mmol)的 EtOH(20 mL)中进行搅拌。16 小时后, 将该混合物冷却、蒸发、加到二氯甲烷中并用水洗涤。该有机层经 Na₂SO₄干燥并浓缩。进行柱色谱(二氧化硅, 0-10% MeOH/CH₂Cl₂), 得到 169 mg (62%)白色固体。TLC(二氧化硅, 10% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0.6。MS(电子雾化): C₃₁H₃₅ClF₃N₅O₃S 准确质量的计算值: 649.21; m/z 实测值: 650.2 [M⁺+H]。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.00(s, 1H), 7.70(d, J = 8.11 Hz, 2H), 7.64(d, J = 8.41 Hz, 2H), 7.57(d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.12(d, J = 8.61 Hz, 1H), 6.99(dd, J = 6.85 Hz, 1.96 Hz, 1H), 4.53(dd, J = 14.28 Hz, 12.91 Hz, 2H), 4.26-4.14(m, 2H), 4.09-3.99(m, 1H), 3.75-3.65(m, 1H), 3.64-3.54(m, 1H), 3.14-3.02(m, 2H), 3.00-2.89(m, 2H), 2.86(s, 3H), 2.76-2.63(m, 1H), 2.54-2.45(m, 2H), 2.45-2.36(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.25-2.00(m, 3H), 1.77-1.63(m, 2H)。

实施例 4



5 1-(4-[6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吲哚-3-基]-哌啶-1-基)-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

A. 6-氯-3-哌啶-4-基-1H-吲哚

10 将 6-氯-1H-吲哚 (3.2 g, 20 mmol)、哌啶-4-酮一水合物 (6.1 g, 40 mmol) 和氢氧化钾 (4.5 g, 80 mmol) 加到 MeOH (40 mL) 中并加热回流 16 小时。将该反应混合物冷却到室温并倾入冰水 (200 mL) 中。该混合物用 10% MeOH/CH₂Cl₂ 进行萃取 (5 x 100 mL)。该有机萃取液经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。进行柱色谱 (二氧化硅, 20-100% MeOH/CH₂Cl₂, 其中含 2% NH₄OH), 得到 5.8 g (100%) 黄色固体。在 60 psi 氢气气氛下, 该固

15 体 (5.8 g, 20 mmol) 在包含 PtO₂ (1 g) 的 EtOH (150 mL) 中的混合物置于帕尔氢化瓶中。该有机萃取液经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到近白色固体 4.6 g (97%)。MS (电子雾化): C₁₃H₁₅ClN₂ 准确质量的计算值: 234.09; m/z 实测值: 235.0 [M⁺+H]。

B. 4-(6-氯-1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

20 往 6-氯-3-哌啶-4-基-1H-吲哚 (4.6 g, 19.5 mmol) 的 DMF (20 mL) 溶液中加入二碳酸二叔丁基酯 (4.6 g, 21.4 mmol)。将反应混合物在室温搅拌 6 小时。使该反应混合物溶于 EtOAc (400 mL), 用水 (3 x 50 mL)、盐水 (1 x 50 mL) 洗涤。该有机层经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。进行柱色谱 (二氧化硅, 20-50% EtOAc/己烷), 得到 4.2 g (64%) 预期产物。

25 TLC (二氧化硅, 20% EtOAc/己烷): R_f = 0.24。MS (电子雾化): C₁₈H₂₃ClN₂O₂ 准确质量的计算值: 334.14; m/z 实测值: 335.1 [M⁺+H]。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.46 (br s, 1H), 7.42 (d, J = 8.61 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.57 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 6.65 Hz, 1.76 Hz,

1H), 6.74 (s, 1H), 4.14 (br s, 2H), 2.89–2.70 (m, 3H), 1.90 (d, $J = 12.13$, 2H), 1.65–1.50 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

C. 4-[6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

- 5 将 4-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (2.0 g, 5.95 mmol) 溶于 THF (30 mL)。在 0℃ 下, 加入二(三甲基甲硅烷基)氨基钾 (2.37 g, 11.9 mmol)。将该反应混合物在室温搅拌 1 小时。加入 4-(2-氯-乙基)-吗啉盐酸盐 (1.8 g, 11.9 mmol) 并在室温再搅拌 1 小时。将该混合物溶于 EtOAc (250 mL) 并用水 (2 x 30 mL) 和盐水 (30 mL)
- 10 洗涤。该有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。进行柱色谱 (二氧化硅, 0–5% MeOH/ CH_2Cl_2), 得到 2.6 g (97%) 白色固体。TLC (二氧化硅, 5% MeOH/ CH_2Cl_2): $R_f = 0.67$ 。MS (电子雾化): $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 准确质量的计算值: 447.23; m/z 实测值: 448.2 [M^+H]。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.45 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 1.57$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 6.65$ Hz, 1.76 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.18 (br s, 2H), 4.06 (t, $J = 6.85$ Hz, 2H), 3.69–3.60 (m, 4H), 2.92–2.80 (m, 2H), 2.69–2.60 (m, 3H), 2.44 (t, $J = 4.89$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 4.30$ Hz, 2H), 1.94 (d, $J = 12.13$, 2H), 1.65–1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。
- 15

D. 6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-3-哌啶-4-基-1H-吡啶

- 20 将 4-[6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (2.6 g, 5.81 mmol) 在 1:1 TFA/ CH_2Cl_2 中进行搅拌。45 分钟后, 蒸发该混合物并将金黄色油状物加到乙醚中。过滤形成的固体, 用乙醚洗涤并风干, 得到 2.5 g (95%) 白色固体。MS (电子雾化): $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}$ 准确质量的计算值: 347.18; m/z 实测值: 348.2 [M^+H]。

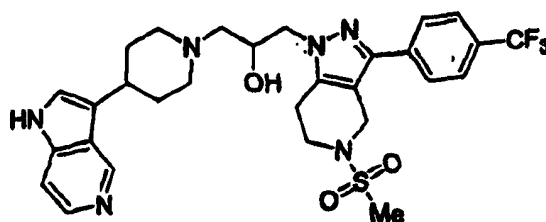
- 25 E. 1-[4-[6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并 [4,3-c] 吡啶-1-基]-丙-2-醇

- 在 80℃ 下, 将 6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-3-哌啶-4-基-1H-吡啶 (209 mg, 0.6 mmol) 和 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并 [4,3-c] 吡啶 (120 mg, 0.3 mmol) 在包含三乙胺 (84 μL , 0.6 mmol) 的 EtOH (20 mL) 中进行搅拌。16 小时后, 将该混合物冷却、蒸发、加到二氯甲烷中并用水洗涤。该
- 30

有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。进行柱色谱(二氧化硅, 0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 得到 180 mg (85%) 白色固体。TLC(二氧化硅, 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$): $R_f = 0.54$ 。MS(电子雾化): $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ 准确质量的计算值: 748.28; m/z 实测值: 749.3 $[\text{M}^+\text{H}]$ 。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400 MHz): 7.70(d, $J = 8.61$ Hz, 2H), 7.64(d, $J = 8.261$ Hz, 2H), 7.47(d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 7.29(d, $J = 1.96$, 1H), 7.02(dd, $J = 6.46$ Hz, 1.76 Hz, 1H), 6.81(br s, 1H), 4.54(dd, $J = 4.09$ Hz, 7.43 Hz, 2H), 4.24-4.14(m, 2H), 4.14-4.08(m, 2H), 4.06-3.98(m, 1H), 3.73-3.57(m, 5H), 3.12-3.02(m, 2H), 2.97-2.87(m, 2H), 2.86(s, 3H), 2.83-2.74(m, 1H), 2.70-2.64(t, $J = 7.24$ Hz, 2H), 2.54-2.42(m, 8H), 2.23-2.14(m, 1H), 2.05-1.96(m, 2H), 1.82-1.60(m, 2H)。

实施例 5

15



1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

20 A. 4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

将 1.9 g (8.47 mmol) 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(按照 Synthesis, 1996, 882 中描述的方法合成)、4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(3.4 g, 16.9 mmol)和氢氧化钾(1.9 g, 33.9 mmol)在 MeOH (20 mL) 中加入回流 16 小时。将该反应混合物冷却到室温并倾入冰水(100 mL)中。将该混合物用 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取(5 x 50 mL)。该有机萃取液经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 形成固体。该固体用 MeOH (50 mL) 洗涤、过滤并干燥,

得到浅黄色固体 2.0 g (79%)。TLC(二氧化硅, 10% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0.5。MS(电子雾化): C₁₇H₂₁N₃O₂ 准确质量的计算值: 299.16; m/z 实测值: 300.1 [M⁺+H]。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 12.26(br s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.28(d, J = 5.67 Hz, 1H), 7.35(dd, J = 5.09 Hz, 5 0.78 Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 6.19(br s, 1H), 4.14(br s, 2H), 3.68(t, J = 5.67 Hz, 2H), 2.61-2.55(m, 2H), 1.48(s, 9H)。

B. 4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

在 60 psi 氢气氛下, 将 4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(2 g, 6.6 mmol)在包含 PtO₂(500 mg) 10 的 EtOH(50 mL)中的混合物置于帕尔氢化瓶中。18 小时后, 将该混合物滤过硅藻土并蒸发, 得到白色固体(2.0 g, 100%)。TLC(二氧化硅, 10% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0.49。MS(电子雾化): C₁₇H₂₃N₃O₂ 准确质量的计算值: 301.18; m/z 实测值: 302.2 [M⁺+H]。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 13.66(br s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.79(d, J = 6.46 Hz, 1H), 7.69(d, 15 J = 6.46 Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 4.14(br s, 2H), 2.99-2.87(m, 1H), 2.86-2.71(m, 2H), 1.91(d, J = 11.54 Hz, 2H), 1.64-1.50(m, 2H), 1.38(s, 9H)。

C. 3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

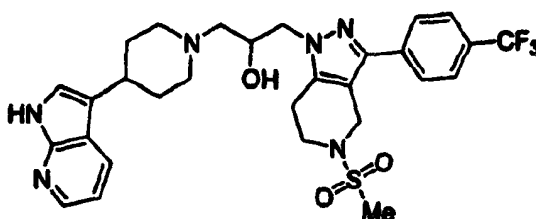
将 4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 20 (2.0 g, 6.6 mmol)在 1:1 TFA/CH₂Cl₂中进行搅拌。45 分钟后, 蒸发该混合物并将金黄色油状物加到乙醚中。过滤形成的固体, 用乙醚洗涤并风干, 得到 2.1 g (100%)白色固体的 TFA 盐。MS(电子雾化): C₁₂H₁₅N₃ 准确质量的计算值: 201.13; m/z 实测值: 202.1 [M⁺+H]。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 9.4(br s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.26(d, J = 25 5.87 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 6.99(s, 1H), 3.22-3.16(m, 2H), 3.05-2.95(m, 1H), 2.86-2.77(m, 2H), 2.05(d, J = 12.72 Hz, 2H), 1.89(br s, 1H), 1.75-1.63(m, 2H)。

D. 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]丙-2-醇 30

在 80℃下, 将 3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(159mg, 0.5 mmol)和 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-

4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡唑并[4, 3-c]吡啶 (200 mg, 0.5 mmol) 在包含三乙胺 (112 μ L, 0.77 mmol) 的 EtOH (10 mL) 中进行搅拌。16 小时后, 将该混合物冷却、蒸发、加到二氯甲烷中并用水洗涤。该有机层经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。进行柱色谱 (二氧化硅, 0-10% (2N NH_3 的 MeOH) / CH_2Cl_2 中的溶液), 得到 82 mg (27%) 白色固体。TLC (二氧化硅, 10% MeOH / CH_2Cl_2): $R_f = 0.8$ 。MS (电子雾化): $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ 准确质量的计算值: 602.23; m/z 实测值: 603.2 [M^+H]。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 9.62 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 5.87$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.83$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.41$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 5.87$, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.51 (dd, $J = 14.48$ Hz, 8.80 Hz, 2H), 4.23-4.13 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.72-3.54 (m, 3H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.51-2.39 (m, 3H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.85-1.63 (m, 2H)。

15 实施例 6



1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]丙-2-醇

A. 4-(1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶-3-基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

将 1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶 (3 g, 25 mmol)、4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (4.2 g, 21 mmol) 和氢氧化钾 (3.56 g, 63 mmol) 加到 MeOH (60 mL) 中并加热回流 16 小时。将该反应混合物冷却到室温并倾入冰水 (300 mL) 中。该混合物用 10% MeOH / CH_2Cl_2 进行萃取 (5 x 150 mL)。该有机萃取液经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 形成固体。该固体用 MeOH (150

mL) 洗涤、过滤并干燥, 得到浅黄色固体 5.7 g (91%)。TLC(二氧化硅, 50% EtOAc/己烷): $R_f = 0.3$ 。MS(电子雾化): $C_{17}H_{21}N_3O_2$ 准确质量的计算值: 299.16; m/z 实测值: 300.2 [$M^+ + H$]。 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) 10.97(br s, 1H), 8.33(dd, $J = 3.33$ Hz, 1.37 Hz, 1H), 8.20(dd, $J = 6.65$ Hz, 1.37 Hz, 1H), 7.34(br s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.13(dd, $J = 4.89$ Hz, 3.13 Hz, 1H), 4.14(br s, 2H), 3.68(t, $J = 5.28$ Hz, 2H), 2.56(br s, 2H), 1.49(s, 9H)。

B. 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

在 60 psi 氢气氛围下, 将 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(1 g, 3.3 mmol) 在包含 PtO_2 (250 mg) 的 EtOH(25 mL) 中的混合物置于帕尔氢化瓶中。该有机萃取液经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到 0.96 g (97%) 白色固体。TLC(二氧化硅, 50% EtOAc/己烷): $R_f = 0.5$ 。MS(电子雾化): $C_{17}H_{23}N_3O_2$ 准确质量的计算值: 301.18; m/z 实测值: 302.2 [$M^+ + H$]。 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz) 10.95(br s, 1H), 8.26(dd, $J = 3.33$ Hz, 1.37 Hz, 1H), 7.96(dd, $J = 6.26$ Hz, 1.57 Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.05(dd, $J = 4.89$ Hz, 3.13 Hz, 1H), 4.22(br s, 2H), 3.00-2.79(m, 3H), 1.99(d, $J = 13.89$ Hz, 2H), 1.74-1.60(m, 2H), 1.47(s, 9H)。

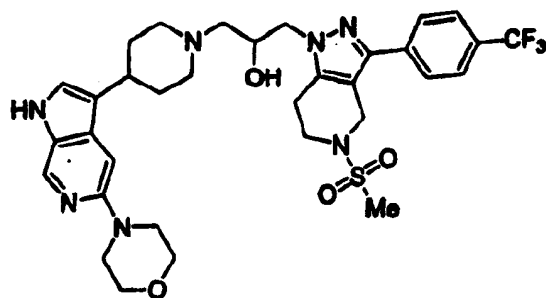
C. 3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

将 4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(963 mg, 3.2 mmol) 在 1:1 TFA/ CH_2Cl_2 中进行搅拌。45 分钟后, 蒸发该混合物并将金黄色油状物加到乙醚中。过滤形成的固体, 用乙醚洗涤并风干, 得到 974 mg (96%) 白色固体的 TFA 盐。MS(电子雾化): $C_{12}H_5N_3$ 准确质量的计算值: 201.13; m/z 实测值: 202.1 [$M^+ + H$]。 1H NMR($CDCl_3$, 400 MHz): 8.09(dd, $J = 3.33$ Hz, 1.57 Hz, 1H), 7.89(dd, $J = 6.26$ Hz, 1.57 Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 6.99(dd, $J = 4.89$ Hz, 3.13 Hz, 1H), 5.04(br s, 2H), 3.11-3.04(m, 2H), 2.88-2.79(m, 1H), 2.73-2.64(m, 2H), 1.94(d, $J = 12.52$ Hz, 2H), 1.65-1.63(m, 2H)。

D. 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]丙-2-醇

在 80℃ 下, 将 3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶(443mg, 1.4 mmol) 和 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡唑并[4, 3-c]吡啶(289mg, 0.7 mmol) 在包含三乙胺(146 μ L, mmol) 的 EtOH(10 mL) 中进行搅拌。16 小时后, 将该混合物冷却、蒸发、加到二氯甲烷中并用水洗涤。该有机层经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。进行柱色谱(二氧化硅, 0-10%(2N NH₃ 的 MeOH)/CH₂Cl₂), 得到 107 mg (25%) 白色固体。TLC(二氧化硅, 10% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0.45。MS(电子雾化): C₂₃H₃₃F₃N₆O₃S 准确质量的计算值: 602.23; m/z 实测值: 603.3 [M⁺+H]。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 10.6(br s, 1H), 8.24(m, 1H), 7.91(m, 1H), 7.70(m, 2H), 7.63(m, 2H), 7.05(br s, 1H), 7.02(m, 1H), 4.52(dd, J = 4.28 Hz, 9.78 Hz, 2H), 4.24-4.16(m, 2H), 4.06-3.98(m, 1H), 3.72-3.64(m, 1H), 3.64-3.55(m, 1H), 3.11-3.00(m, 2H), 2.96-2.87(m, 2H), 2.85(s, 3H), 2.82-2.74(m, 1H), 2.53-2.40(m, 3H), 2.22-2.12(m, 1H), 2.05-1.95(m, 2H), 1.85-1.64(m, 2H)。

实施例 7



20

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

A. [2-(2-氯-5-硝基-吡啶-4-基)-乙基]-二甲基胺

25

将 2-氯-4-甲基-5-硝基-吡啶(2 g, 11.59 mmol) 的 DMF(11.6 mL) 溶液用 3.08 mL(23.2 mmol, 2 eq) DMF-醛缩二甲醇进行处理, 并将该反应混合物在 100℃ 下搅拌 4 小时。减压除去所有挥发性物质。(二

氧化硅, 20% EtOAc/己烷), 得到 2.37 g (90%) [2-(2-氯-5-硝基-吡啶-4-基)-乙烯基]-二甲基-胺。TLC(二氧化硅, 20% EtOAc/己烷): $R_f = 0.30$ 。MS(电子雾化): $C_9H_{10}ClN_3O_2$ 准确质量的计算值: 227.05; m/z 实测值: 228.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): 8.79(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.35(d, $J = 13$ Hz, 1H), 5.94(d, $J = 13$ Hz, 1H), 2.96(s, 3H), 2.87(s, 3H)。

B. 5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶

将 450 mg (2 mmol) [2-(2-氯-5-硝基-吡啶-4-基)-乙烯基]-二甲基-胺在 20 mL MeOH- CH_2Cl_2 (1:1)混合溶剂中的溶液用 3 mL 吗啉进行处理。将该反应混合物在 65℃ 搅拌 8 小时。然后除去挥发物。加入 CH_2Cl_2 (100 mL) 和 H_2O (30 mL)。分离有机层并用 H_2O (30 mL)、盐水(30 mL)进行洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。该红色粉末用 4.0 g (63 mmol, 32 eq) 甲酸铵和 10% Pd-C(120 mg) 进行处理。将该反应混合物在 65℃ 搅拌 30 分钟。然后将该反应混合物滤过硅藻土滤垫并浓缩, 得到黄色固体。进行柱色谱(二氧化硅, 5% MeOH/ CH_2Cl_2), 得到 210 mg (两步产率 52%) 黄色固体的 5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶。TLC(二氧化硅, 5% MeOH/ CH_2Cl_2): $R_f = 0.40$ 。MS(电子雾化): $C_{11}H_{13}N_3O$ 准确质量的计算值: 203.11; m/z 实测值: 204.2 $[M+H]^+$ 。

C. 4-(5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

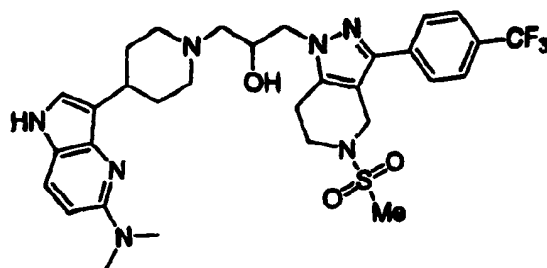
将 200 mg (1.0 mmol) 5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶和 398 mg (2.0 mmol, 2 eq) 4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁基酯在 5 mL MeOH 中的溶液用 224 mg (4.0 mmol, 4 eq) 氢氧化钾进行处理。将该反应混合物在 65℃ 搅拌 12 小时后除去挥发物。将残留的产物分配到 CH_2Cl_2 (100 mL) 和 20 mL H_2O 中。有机层用 H_2O 洗涤(2 x 20 mL), 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。该黄色粉末用 630 mg (10 mmol, 10 eq) 甲酸铵和 10% Pd-C(50 mg) 进行处理。该反应混合物在 65℃ 搅拌 1 小时。然后使反应混合物滤过硅藻土滤垫并浓缩, 得到黄色固体。进行柱色谱(二氧化硅, 5% MeOH/ CH_2Cl_2), 得到 180 mg (两步产率 47%) 黄色固体。TLC(二氧化硅, 5% MeOH/ CH_2Cl_2): $R_f = 0.40$ 。MS(电子雾化): $C_{21}H_{30}N_4O_3$ 准确质量的计算值: 386.23; m/z 实测值: 387.2 $[M+H]^+$ 。

D. 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并

[4, 3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

将 4-(5-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(180mg, 0.47 mmol)溶于 3.0 mL CH_2Cl_2 并用 2.5 mL 三氟乙酸进行处理。将该反应混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时后, 除去所有挥发物。将固体溶于 MeOH (20 mL) 并用 DOWEX 550A OH 阴离子交换树脂中和至 pH 8。然后滤除树脂并减压除去甲醇。残余物溶于 2.5 mL 异丙醇并用 187 mg (0.47 mmol, 1 eq) 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡唑并[4, 3-c]吡啶进行处理。该反应物在 85℃ 搅拌 3 小时后, 除去溶剂。进行柱色谱(二氧化硅, 5-10% MeOH/ CH_2Cl_2 , 然后是 5-10% (2N NH_3 的 MeOH)/ CH_2Cl_2), 得到 97 mg (30%) 标题化合物。TLC (二氧化硅, 5% MeOH/ CH_2Cl_2): $R_f = 0.25$ 。MS (电子雾化): $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ 准确质量的计算值: 687.28; m/z 实测值: 688.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.47 (br s, 1H), 8.44 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.70 和 7.65 (AB 型, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.03 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.58-4.50 (m, 2H), 4.21-4.00 (m, 3H), 3.90 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.72-3.58 (m, 2H), 3.40 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.10-2.85 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 3H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H)。

实施例 8



25

1-[4-(6-二甲基氨基-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

A. 二甲基-(5-甲基-4-硝基-1-氧-吡啶-2-基)-胺

将 2-溴-5-甲基-4-硝基-吡啶 1-氧化物 (674m g, 2.78 mmol) 在 2M 二甲基胺的甲醇溶液 (20 mL) 中的溶液在 65℃ 加热 16 小时。减压除去溶剂。残余物经柱色谱纯化 (二氧化硅, 30-80% EtOAc/己烷), 5 得到 290 mg (53%) 预期产物。TLC (二氧化硅, 50% EtOAc/己烷): $R_f = 0.10$ 。MS (电子雾化): $C_8H_{11}N_3O_3$ 准确质量的计算值: 197.08; m/z 实测值: 198.1 [$M^+ + H$]。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.04 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 3.00 (s, 6H), 2.44 (s, 3H)。

B. 二甲基-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)-胺

10 将二甲基-(5-甲基-4-硝基-1-氧-吡啶-2-基)-胺 (290m g, 1.47 mmol) 的 DMF (3 mL) 溶液用 DMF-醛缩二甲醇 (390 μ L, 2.94 mmol) 进行处理并将该反应混合物在 100℃ 搅拌 4 小时。减压除去所有挥发物。该红色粉末用甲酸铵 (927m g, 14.7 mmol) 和 10% Pd-C (156 mg) 进行处理。将该反应混合物在 65℃ 搅拌 30 分钟。然后将反应混合物滤过硅藻土滤垫并浓缩, 得到黄色固体。进行柱色谱 (二氧化硅, 5% MeOH/ CH_2Cl_2), 得到 100 mg (两步产率 42%) 的黄色固体产物。TLC (二氧化硅, 10% MeOH/ CH_2Cl_2): $R_f = 0.2$ 。MS (电子雾化): $C_8H_{11}N_3$ 准确质量的计算值: 161.10; m/z 实测值: 162.1 [$M^+ + H$]。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.55 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 6.96 (dd, $J = 1.96$ Hz, 1.37 Hz, 1H), 6.45-6.43 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.08 (s, 6H)。15

C. 4-(6-二甲基氨基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

将二甲基-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)-胺 (100m g, 0.62 mmol)、4-氧代-吡啶-1-甲酸叔丁基酯 (248m g, 1.24 mmol) 和氢氧化钾 (139m g, 2.48 mmol) 加到 MeOH (5 mL) 中并加热回流 16 小时。将该反应混合物冷却到室温并倾入冰水 (20 mL) 中。该混合物用 10% MeOH/ CH_2Cl_2 进行萃取 (5 x 10 mL)。有机萃取液经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物经柱色谱纯化 (二氧化硅, 0-5% MeOH/ CH_2Cl_2), 得到 180 mg (85%) 标题化合物。TLC (二氧化硅, 10% MeOH/ CH_2Cl_2): $R_f = 0.58$ 。MS (电子雾化): $C_{19}H_{26}N_4O_2$ 准确质量的计算值: 342.21; m/z 实测值: 343.2 ($M^+ + H$)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 9.09 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 2.15$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.10 (br s, 1H), 20

4.10-4.05 (m, 2H), 3.62 (t, $J = 5.87$ Hz, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.52-2.44 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

D. 4-(6-二甲基氨基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

5 将 4-(6-二甲基氨基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(180m g, 0.53 mmol)在 MeOH(10 mL)中的溶液用甲酸铵(332m g, 5.3 mmol)和 10% Pd-C(56 mg)进行处理。将该反应混合物在 65℃搅拌 1 小时。然后将反应物滤过硅藻土滤垫并浓缩, 得到近白色固体。进行柱色谱(二氧化硅, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂),
10 得到 135 mg (75%) 白色固体的产物。TLC(二氧化硅, 10% MeOH/CH₂Cl₂): $R_f = 0.50$ 。MS(电子雾化): C₁₉H₂₃N₄O₂ 准确质量的计算值: 344.22; m/z 实测值: 345.2 [M⁺+H]。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.53 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 6.67 (dd, $J = 1.17$ Hz, 0.78 Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 0.78$ Hz, 1H), 4.33-4.16 (m, 2H), 3.05 (s, 6H), 2.97-2.80 (m,
15 3H), 1.99 (d, $J = 12.72$ Hz, 2H), 1.69-1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

E. 二甲基-(3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)-胺

将 4-(6-二甲基氨基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(135m g, 0.39 mmol)在 1:1 TFA/CH₂Cl₂中进行搅拌。45 分钟后, 蒸发该混合物。将残余物溶于 MeOH(10 mL)并用 DOWEX 550A
20 OH 阴离子交换树脂中和至 pH 8。然后滤除树脂并减压除去 MeOH, 得到 96 mg (100%) 黄色固体。MS(电子雾化): C₁₄H₂₀N₄ 准确质量的计算值: 244.17; m/z 实测值: 245.2 [M⁺+H]。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 9.23 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.31 (d, $J = 0.98$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 2.13$ Hz, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.91-2.81 (m, 1H),
25 2.81-2.72 (m, 2H), 2.01 (d, $J = 12.52$ Hz, 2H), 1.69-1.52 (m, 2H)。

F. 1-[4-(6-二甲基氨基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

在 80℃下, 将二甲基-(3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)-胺(96m g, 0.53 mmol)和 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶(319m g, 0.80 mmol)在异丙醇(10 mL)中进行搅拌。16 小时后, 将反应混合物

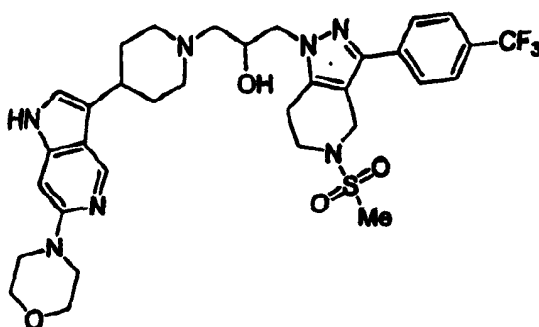
冷却并浓缩。残余物经柱色谱纯化(二氧化硅, 010%(2N NH₃ 的 MeOH)/CH₂Cl₂), 得到 61 mg (18%) 白色固体。TLC(二氧化硅, 10% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0.12。MS(电子雾化): H₃₁C₃₈F₇N₇O₃S 准确质量的计算值: 645.27; m/z 实测值: 646.3 [M⁺+H]。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz):

5 8.53(s, 1H), 7.93(br s, 1H), 7.71(d, J = 8.22 Hz, 2H), 7.64(d, J = 8.22, 2H), 6.67(br s, 1H), 6.33(d, J = 0.98 Hz, 1H), 4.54(dd, J = 14.28 Hz, 9.59 Hz, 2H), 4.22-4.10(m, 2H), 4.04-3.97(m, 1H),

10 3.74-3.57(m, 2H), 3.13-3.06(m, 1H), 3.05(s, 6H), 3.03-2.87(m, 3H), 2.85(s, 3H), 2.82-2.71(m, 1H), 2.50-2.37(m, 3H),

2.20-2.11(m, 1H), 2.06-1.97(m, 2H), 1.82-1.61(m, 2H).

实施例 9



15

1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

A. 4-(5-甲基-4-硝基-1-氧-吡啶-2-基)-吗啉

20 将 2-溴-5-甲基-4-硝基-吡啶 1-氧化物(500mg, 2.14 mmol)在吗啉(15 mL)中的溶液在 70℃ 加热 16 小时。减压除去溶剂。残余物经柱色谱纯化(二氧化硅, 30-80% EtOAc/己烷), 得到 480 mg (94%) 预期产物。TLC(二氧化硅, 50% EtOAc/己烷): R_f = 0.10。MS(电子雾化): C₁₀H₁₃N₃O₄ 准确质量的计算值: 239.09; m/z 实测值: 240.1 [M⁺+H]。

25 ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.09(s, 1H), 7.55(s, 1H), 3.90(t, J = 4.50 Hz, 4H), 3.36(t, J = 4.70 Hz, 4H), 2.50(s, 3H).

B. 6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶

将 4-(5-甲基-4-硝基-1-氧-吡啶-2-基)-吗啉(480m g, 2 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液用 DMF-醛缩二甲醇(533 μ L, 4 mmol) 进行处理并将该反应混合物在 100 $^{\circ}$ C 搅拌 4 小时。减压除去所有挥发物。红色粉末用甲酸铵(1.26 g, 20 mmol) 和 10% Pd-C(212 mg) 进行处理。将该反应混合物在 65 $^{\circ}$ C 搅拌 30 分钟。然后将反应混合物滤过硅藻土滤垫并浓缩, 得到黄色固体。进行柱色谱(二氧化硅, 5% MeOH/CH₂Cl₂), 得到 197 mg (两步产率 49%) 黄色固体。TLC(二氧化硅, 10% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0.55。MS(电子雾化): C₁₁H₁₃N₃O 准确质量的计算值: 203.11; m/z 实测值: 204.1 [M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) 8.68(br s, 1H), 8.59(s, 1H), 7.04(dd, J = 2.15 Hz, 1.17 Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 6.49-6.47(m, 1H), 3.86(t, J=4.70 Hz, 4H), 3.40(t, J = 4.70 Hz, 4H)。

C. 4-(6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

将 6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(197m g, 0.97 mmol)、4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(387m g, 1.94 mmol) 和氢氧化钾(218m g, 3.88 mmol) 加到 MeOH(10 mL) 中并加热回流 16 小时。将该反应混合物冷却到室温并倾入冰水(50 mL) 中。该混合物用 10% MeOH/CH₂Cl₂ 进行萃取(5 x 20 mL)。有机萃取液经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。残余物经柱色谱纯化(二氧化硅, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂), 得到 337 mg (91%) 预期产物。TLC(二氧化硅, 5% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0.50。MS(电子雾化): C₂₁H₂₈N₄O₃ 准确质量的计算值: 384.22; m/z 实测值: 749.3 [M⁺+H]。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 9.24(br s, 1H), 8.77(s, 1H), 6.95(d, J = 2.15 Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 6.09(br s, 1H), 4.09-4.04(m, 2H), 3.66(t, J = 6.06 Hz, 4H), 3.60(t, J = 5.28 Hz, 2H), 3.25(t, J = 5.09 Hz, 4H), 2.38(d, J = 6.26 Hz, 2H), 1.44(s, 9H)。

D. 4-(6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

将 4-(6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(337m g, 0.9 mmol) 的 MeOH(20 mL) 溶液用甲酸铵(568m g, 9.0 mmol) 和 10% Pd-C(95 mg) 进行处理。将该反应混合物在 65 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时。然后将反应物滤过硅藻土滤垫并浓缩,

得到近白色固体。进行柱色谱(二氧化硅, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂), 得到 340 mg (98%) 白色固体。TLC(二氧化硅, 5% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0.40。MS(电子雾化): C₂₁H₃₀N₄O₃ 准确质量的计算值: 386.23; m/z 实测值: 387.3 [M⁺+H]。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz) 9.14(br s, 1H), 8.55(s, 1H), 6.74(d, J = 1.96 Hz, 1H), 6.45(s, 1H), 4.27-4.08(m, 2H), 3.80(t, J = 4.50 Hz, 4H), 3.34(t, J = 4.89 Hz, 4H), 2.96-2.77(m, 3H), 1.97(d, J = 12.91 Hz, 2H), 1.67-1.52(m, 2H), 1.44(s, 9H)。

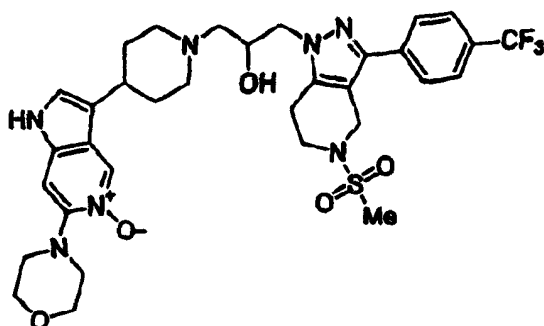
E. 6-吗啉-4-基-3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶

将 4-(6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(380mg, 0.98 mmol)在 1:1 TFA/CH₂Cl₂中进行搅拌。45 分钟后, 蒸发该混合物。将残余物溶于 MeOH(20 mL)并用 DOWEX 550A OH 阴离子交换树脂中和至 pH 8。然后滤除树脂并减压除去 MeOH, 得到 281 mg (100%) 黄色固体。MS(电子雾化): C₁₆H₂₂N₄O 准确质量的计算值: 286.18; m/z 实测值: 287.1 [M⁺+H]。

F. 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶-3-基)哌啶-1-基]-丙-2-醇

在 80℃下, 将 6-吗啉-4-基-3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶(281mg, 0.98 mmol)和 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡唑并[4, 3-c]吡啶(591mg, 1.47 mmol)在异丙醇(10 mL)中进行搅拌。16 小时后, 将该混合物冷却并浓缩。残余物经柱色谱纯化(二氧化硅, 0-10%(2N NH₃的 MeOH)/CH₂Cl₂), 得到 468 mg (69%) 白色固体。TLC(二氧化硅, 10%(2N NH₃的 MeOH)/CH₂Cl₂): R_f = 0.62。MS(电子雾化): C₃₃H₄₀F₃N₇O₄S 准确质量的计算值: 687.28; m/z 实测值: 688.3 [M⁺+H]。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.56(s, 1H), 8.40(br s, 1H), 7.69(d, J = 8.41 Hz, 2H), 7.63(d, J = 8.41, 2H), 6.73(br s, 1H), 6.46(s, 1H), 4.51(dd, J = 14.28 Hz, 8.80 Hz, 2H), 4.21-4.10(m, 2H), 4.03-3.95(m, 1H), 3.82(t, J = 4.11 Hz, 4H), 3.71-3.54(m, 2H), 3.36(t, J = 4.89 Hz, 4H), 3.10-2.97(m, 2H), 2.93-2.86(m, 2H), 2.84(s, 3H), 2.82-2.72(m, 1H), 2.50-2.37(m, 3H), 2.20-2.10(m, 1H), 2.04-1.95(m, 2H), 1.80-1.60(m, 2H)。

实施例 10



- 5 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基-5-氧-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

A. 6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 5-氧化物

- 10 将 4-(5-甲基-4-硝基-1-氧-吡啶-2-基)-吗啉 (480m g, 2 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液用 DMF-醛缩二甲醇 (533 μ L, 4 mmol) 进行处理并将该反应混合物在 100 $^{\circ}$ C 搅拌 4 小时。减压除去所有挥发物。红色粉末用甲酸铵 (1.26 g, 20 mmol) 和 10% Pd-C (212 mg) 进行处理。将该反应混合物在 65 $^{\circ}$ C 搅拌 30 分钟。然后将反应混合物滤过硅藻土滤垫并浓缩，得到黄色固体。进行柱色谱 (二氧化硅, 5% MeOH/CH₂Cl₂)，得到
- 15 130 mg (两步产率 30%) 黄色固体。TLC (二氧化硅, 10% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0.28。MS (电子雾化): C₁₁H₁₃N₃O₂ 准确质量的计算值: 219.10; m/z 实测值: 220.1 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.42 (br s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.79 (t, J = 4.70 Hz, 4H), 3.18 (t, J = 4.70 Hz, 4H)。

- 20 B. 4-(6-吗啉-4-基-5-氧-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-3,6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯

- 将 6-吗啉-4-基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶 5-氧化物 (130m g, 0.59 mmol)、4-氧代-哌啶-1-甲酸叔丁基酯 (237m g, 1.19 mmol) 和氢氧化钾 (133m g, 2.37 mmol) 加到 MeOH (8 mL) 中并加热回流 16 小时。将该反应混合物冷却到室温并倾入冰水 (30 mL) 中。该混合物用 10% MeOH/CH₂Cl₂ (5 x 10 mL) 进行萃取。有机萃取液经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。
- 25

残余物经柱色谱纯化(二氧化硅, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂), 得到 140 mg (59%) 预期产物。TLC(二氧化硅, 10% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0.55。MS(电子雾化): C₂₁H₂₈N₄O₄ 准确质量的计算值: 400.21; m/z 实测值: 401.2 (M⁺+H)。

5 C. 4-(6-吗啉-4-基-5-氧-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯

在 60 psi 氢气氛下, 将 4-(6-吗啉-4-基-5-氧-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶-3-基)-3, 6-二氢-2H-吡啶-1-甲酸叔丁基酯(140m g, 0.35 mmol) 在包含 PtO₂(50 mg) 的 EtOH(20 mL) 中的混合物置于帕尔氢化瓶中。18 小时后, 将混合物滤过硅藻土并蒸发, 得到白色固体。进行柱色谱(二氧化硅, 0-5%(2N NH₃ 的 MeOH)/CH₂Cl₂), 得到 56 mg (40%) 白色固体。TLC(二氧化硅, 5% MeOH/CH₂Cl₂): R_f = 0.13。MS(电子雾化): C₂₁H₃₀N₄O₄ 准确质量的计算值: 402.23; m/z 实测值: 403.2 (M⁺+H)。¹H NMR(CDC1₃, 400 MHz): 11.63(br s, 1H), 8.58(s, 1H), 6.97(br s, 1H), 6.69(s, 1H), 4.26-4.08(m, 2H), 3.73(t, J = 4.30 Hz, 4H), 3.17(t, J = 4.50 Hz, 4H), 2.92-2.74(m, 3H), 1.91(d, J = 11.93 Hz, 2H), 1.62-1.50(m, 2H), 1.43(s, 9H)。

D. 6-吗啉-4-基-3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶 5-氧化物

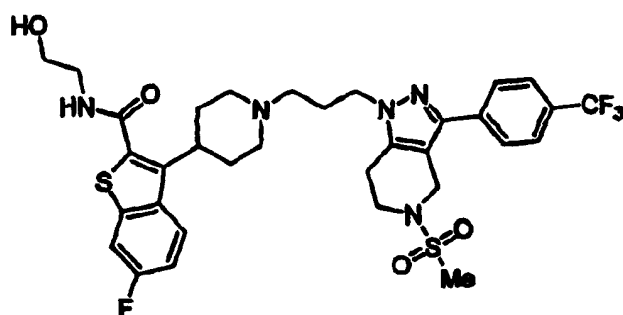
将 4-(6-吗啉-4-基-5-氧-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-甲酸叔丁基酯(56m g, 0.14 mmol) 在 1:1 TFA/CH₂Cl₂ 中进行搅拌。45 分钟后蒸发该混合物。将残余物溶于 MeOH(10 mL) 并用 DOWEX 550A OH 阴离子交换树脂中和至 pH 8。然后滤除树脂并减压除去 MeOH, 得到 42 mg (100%) 黄色固体。MS(电子雾化): C₁₆H₂₂N₄O₂ 准确质量的计算值: 302.17; m/z 实测值: 303.1 [M⁺+H]。

25 E. 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-吡唑并[4, 3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(6-吗啉-4-基-5-氧-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

在 80℃ 下, 将 6-吗啉-4-基-3-哌啶-4-基-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶 5-氧化物(42m g, 0.14 mmol) 和 5-甲磺酰基-1-环氧乙烷基甲基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4, 5, 6, 7-四氢-1H-吡唑并[4, 3-c]吡啶(84m g, 0.21 mmol) 在异丙醇(5 mL) 中进行搅拌。6 小时后, 将该混合物冷却并浓缩。残余物经柱色谱纯化(二氧化硅, 0-10%(2N NH₃ 的

MeOH)/CH₂Cl₂), 得到 5.1 mg (5%) 白色固体。TLC (二氧化硅, 10% (2N NH₃ 的 MeOH)/CH₂Cl₂): R_f = 0.54。MS (电子雾化): C₃₃H₄₀F₃N₇O₅S 准确质量的计算值: 703.28; m/z 实测值: 704.3 [M⁺+H]。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.60 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.41 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.41, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.55 (dd, J = 14.48 Hz, 3.13 Hz, 2H), 4.23-4.11 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.84 (t, J = 4.30 Hz, 4H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.23 (t, J = 4.30 Hz, 4H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.51-2.36 (m, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 2H).

实施例 11



15

6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-吡咯-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(2-羟基-乙基)-酰胺

A. 1-[4-(2,4-二氟-苯甲酰基)-吡啶-1-基]-乙醇

20

将搅拌的 10 g (58.5 mmol) 1-乙酰基吡啶-4-甲酸在无水二氯乙烷(35 mL)中的溶液用 5.1 mL (70.2 mmol) 亚硫酸氯在 7 mL 二氯乙烷中的溶液在 60℃处理 30 分钟。在另一个烧瓶中加入 8.02 mL (81.8 mmol) 1,3-二氟苯和 17.9 g (134 mmol) 氯化铝在 55 mL 二氯乙烷中的悬浮液, 往其中分次加入预先制备的酰氯悬浮液。将所得悬浮液回流 4 小时、冷却, 然后倾入冰和 HCl 中。该酸性溶液用 CH₂Cl₂ 进行萃取 (3 x 300 mL), 合并的有机萃取液用盐水洗涤、经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。粗产物用己烷重结晶, 得到 9.5 g (61%) 白色固体的预期产物。MS (电子雾化):

25

$C_{14}H_{15}F_2NO_2$ 准确质量的计算值: 267.11; m/z 实测值: 268.1 $[M+H]^+$.

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.87 (dt, $J = 8.41$, 6.65 Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.88 (ddd, $J = 10.96$, 8.61, 2.35 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.32 (dtt, $J = 10.76$, 3.91, 1.37 Hz, 1H), 3.19 (ddd, 5 $J = 13.89$, 11.93, 2.93 Hz, 1H), 2.79 (ddd, $J = 13.89$, 12.24, 2.93 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (br d, $J = 12.91$ Hz, 2H), 1.72 (br m, 1H), 1.56 (br m, 1H).

B. 3-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-6-氟-苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

往搅拌的 33.6 g (0.126 mol) 1-[4-(2,4-二氟-苯甲酰基)-哌啶-1-基]-乙酮和 13 mL (145 mol) 巯基乙酸甲酯在 320 mL 无水 THF 中的溶液中分次加入 5.8 g (145 mol) 60% 氢氧化钠在矿物油中的分散体。将该反应混合物加热回流过夜, 使之冷却到室温并减压除去溶剂。然后将残余物分配到 300 mL CH_2Cl_2 和 200 mL 水中。水层进一步用 CH_2Cl_2 萃取 (2 x 500 mL)。合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 15 得到残余物, 将其用己烷/EtOAc 研制, 得到 27.5 g (65%) 白色固体的预期产物。MS (电子雾化): $C_{17}H_{13}FNO_3S$ 准确质量的计算值: 335.1; m/z 实测值: 336.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz, 酰胺旋转异构体的混合物): 7.12 (m, 2H), 6.92 (dt, $J = 8.41$, 1.77 Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 3.79$ Hz, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 3.82 (bt, $J = 14.65$ 20 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 1.94 (s, 1.5H), 1.93 (s, 1.5H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.47-1.38 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 0.5H), 1.27-1.16 (m, 1H), 1.15-1.03 (m, 0.5H).

C. 6-氟-3-哌啶-4-基-苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯盐酸盐

25 将 24.4 g (66.8 mmol) 3-(1-乙酰基-哌啶-4-基)-6-氟-苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯在 400 mL MeOH 和 50 mL 浓盐酸中的溶液加热回流 2 天。当使溶液冷却到室温时, 过滤白色沉淀, 用甲醇洗涤并干燥, 得到 17.9 g (74%) 白色粉末状产物。MS (电子雾化): $C_{15}H_{16}FNO_2S$ 准确质量的计算值: 293.09; m/z 实测值: 294.1 $[M+H]^+$. 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 30 MHz): 9.38 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 8.60 (dd, $J = 9.19$, 5.09 Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 9.00$, 2.54 Hz, 1H), 7.36 (dt, $J = 9.00$, 2.54 Hz, 1H), 4.37 (br t, $J = 12.72$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.40 (br

d, $J = 11.93$ Hz, 2H), 3.02 (q, $J = 11.35$ Hz, 2H), 2.61 (dq, $J = 13.30, 3.72$ Hz, 2H), 1.77 (br d, $J = 12.91$ Hz, 2H).

D. 3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-1-醇

5 将 Cs_2CO_3 (33.74 g, 103.5 mmol) 加到 5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶 (29.8 g, 86.3 mmol) 在无水的 DMF (70 mL) 中的溶液中并搅拌 25 分钟。加入 3-溴-1-丙醇 (8.6 mL, 13.2 g, 94.9 mmol) 并在氮气气氛、室温下搅拌 18 小时。将水 (500 mL) 加到该反应物致搅拌 5 分钟。滤出沉淀物并用水洗涤 (4 X 100 mL) 并干燥。将该粗产物 (31.0 g) 加到无水 DMF (65 mL) 中, 10 加入 Cs_2CO_3 (33.74 g, 103.5 mmol) 并搅拌 10 分钟。然后加入 3-溴-1-丙醇 (8.6 mL, 13.2 g, 94.9 mmol) 和 MeOH (6.0 mL, 4.75 g, 148 mmol) 并继续在氮气气氛和室温下搅拌 5 小时。将水 (500 mL) 加到该反应物中并搅拌 10 分钟。过滤沉淀物并用水洗涤 (3 X 100 mL)。将滤饼溶 15 于 CH_2Cl_2 (200 mL) 并用盐水洗涤 (50 mL)、干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。该固体用 Et₂O (200 mL) 研制、过滤, 然后用 Et₂O 洗涤并干燥, 得到 16.0g 预期化合物。将母液进行色谱 (二氧化硅, 0-10% 丙酮/EtOAc), 得到另外 3.0g 标题化合物。合并产率为 54.6%。MS (电子雾化): $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ 准确质量的计算值: 403.12; m/z 实测值: 404.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 20 MHz, CDCl_3): 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.23 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.70-3.63 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.90 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.06 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H).

E. 3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙醛 25

在 0℃、氮气气氛下, 将 Dess-Martin periodinane (3.45 g, 8.2 mmol) 加到 3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-1-醇 (3.0 g, 7.4 mmol) 的 CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液中。15 分钟后, 使反应物温热到室温并再搅拌 1.5 小时。该反应物用 Et₂O (60 mL) 稀释并缓慢地加入 20% NaHCO_3 水溶液 (35 mL) (小心! 30 迅速冒出气体)。然后加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 并在室温搅拌 30 分钟。分离两层, 含水部分用 Et₂O (2x30 mL) 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤, 干燥

(Na₂SO₄)并浓缩。经 MPLC(二氧化硅, 1-10% MeOH/CH₂Cl₂), 得到 2.53g 预期的醛, 产率 85%。MS(电子雾化): C₁₇H₁₃F₃N₃O₃S 准确质量的计算值: 401.11; m/z 实测值: 402.1 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): 9.82(s, 1H), 7.63(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58(d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.68(s, 2H), 4.25(t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.63(t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.14(t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.92(t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.81(s, 3H)。

F. 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯

10 往搅拌的 410 mg (1.25 mmol) 6-氟-3-哌啶-4-基-苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯盐酸盐在 10 mL 二氯甲烷和 0.18 mL(1.25 mmol)三乙胺中的溶液中加入 500 mg 3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙醛(1.25 mmol)和 2g NaHCO₃。将该混合物搅拌 4 小时后, 分次加入 792 mg (3.73 mmol)三乙酰氧基硼氢化钠。该反应物在室温搅拌 3 小时后, 用 20 mL 水进行处理。水相用 CH₂Cl₂(3 x 50 mL)萃取。然后合并的有机层用盐水洗涤、经 Na₂SO₄干燥并浓缩。粗产物经柱色谱纯化(二氧化硅, 0-5% MeOH/CH₂Cl₂), 得到 650 mg (77%)白色固体。MS(电子雾化): C₃₂H₃₄F₄N₄O₄S₂准确质量的计算值: 678.20; m/z 实测值: 679.2 [M+H]⁺。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 7.74和7.66(AB的A和B的四重峰, J = 8.22 Hz, 4H), 7.50(dd, J = 8.41, 2.54 Hz 1H), 7.14(t, J = 8.22 Hz, 1H), 4.56(s, 2H), 4.17(m, 3H), 3.91(s, 3H), 3.70(t, J = 5.67 Hz, 2H), 3.03(br m, 2H), 3.00(t, J = 5.67 Hz, 2H), 2.90(s, 3H), 2.40(br m, 4H), 2.13(br m, 4H), 1.76(br d, J = 11.15 Hz, 4H)。

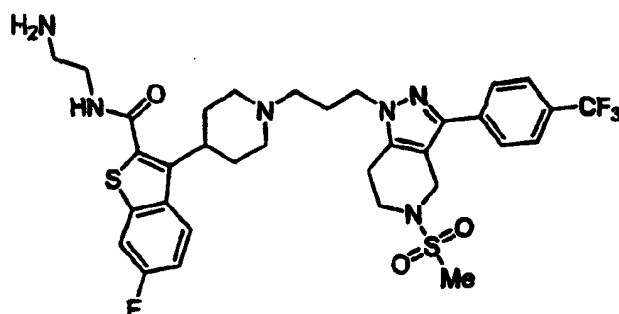
25 G. 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸

30 将搅拌的 635 mg (0.94 mmol) 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯在 10 mL THF 中的溶液用 53 mg (0.94 mmol) KOH 在 0.5 mL 水中的溶液进行处理。将其搅拌过夜, 认为水解完成后, 加入 1 mL 1N HCl 溶液。然后用 EtOAc(3 x 30

mL) 萃取。然后合成的有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥, 再浓缩, 得到 622 mg (100%) 白色固体。MS(电子雾化): $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ 准确质量的计算值: 664.18; m/z 实测值: 665.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 8.12 (dd, $J = 8.81, 5.28$ Hz, 1H), 7.83 和 7.76 (AB 的 A 和 B 的四重峰, $J = 8.41$ Hz, 4H), 7.17 (br t, $J = 8.61$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.29 (br s, 1H), 4.16 (t, $J = 7.04$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 5.67$ Hz, 2H), 3.28 (br m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 2.73 (br s, 2H), 2.52 (br m, 2H), 2.13 (br m, 2H), 1.76 (br m, 2H)。
H. 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(2-羟基-乙基)-酰胺

将搅拌的 20 mg (0.03 mmol) 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]丙基}-吡啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-甲酸在 0.3 mL 无水 DMF 中的溶液用 14 mg (0.036 mmol) HBTU 和 8 μL (0.045 mmol) DIEA 进行处理。该溶液搅拌 5 分钟后, 加入 0.01 mL (0.15 mmol) 乙醇胺。该反应物在室温搅拌 30 分钟后, 分配到 EtOAc (30 mL) 和饱和 NaHCO_3 (20 mL) 溶液中。该水层进一步用 EtOAc (2 x 20 mL) 进行萃取。然后合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。经柱色谱纯化(二氧化硅, 5-10% 2N NH_3 的 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 得到 16 mg (76%) 白色固体。MS(电子雾化): $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$ 准确质量的计算值: 707.22; m/z 实测值: 708.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 7.97 (br s, 1H), 7.73 和 7.66 (AB 的 A 和 B 的四重峰, $J = 8.41$ Hz, 4H), 7.49 (dd, $J = 8.41, 2.35$ Hz, 1H), 7.15 (dt, $J = 8.61, 2.54$ Hz, 1H), 6.41 (t, $J = 5.67$ Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.16 (t, $J = 7.04$ Hz, 2H), 3.84 (dd, $J = 5.28, 4.70$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 5.67$ Hz, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.58 (br s, 1H), 3.05 (br m, 2H), 2.97 (t, $J = 5.67$ Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.40 (br m, 4H), 2.13 (br m, 4H), 1.84 (br d, $J = 12.32$ Hz, 2H)。

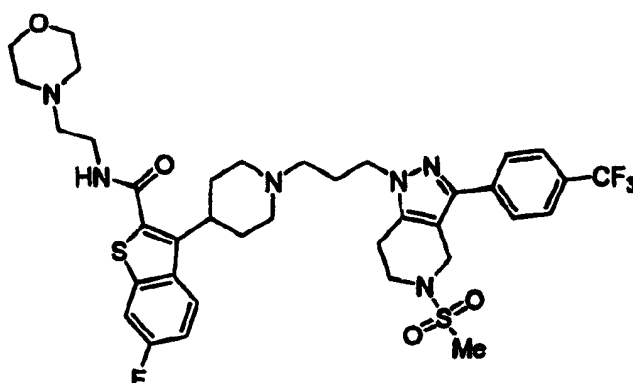
实施例 12



- 5 6-氟-3-(1-(3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(2-氨基-乙基)-酰胺

将搅拌的 300 mg (0.43 mmol) 6-氟-3-(1-(3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-甲酸在 5 mL 无水 DMF 中的溶液用
 10 812 mg (2.14 mmol) HBTU 和 0.75 mL (4.28 mmol) DIEA 进行处理。该溶液搅拌 5 分钟后, 加入 0.28 mL (4.28 mmol) 乙二胺。将反应物在室温搅拌 30 分钟后, 分配到 EtOAc (30 mL) 和饱和碳酸氢钠 (20 mL) 中。水层进一步用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。然后合并的有机层用盐水
 15 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。经柱色谱纯化(二氧化硅, 5-10% (2N NH_3 的 MeOH) / CH_2Cl_2), 得到 200 mg (66%) 透明的油状物。MS (电子雾化): $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$ 准确质量的计算值: 706.24; m/z 实测值: 707.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
 20 ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): 8.14 (m, 1H), 7.84 和 7.72 (AB 的 A 和 B 的四重峰, $J = 8.41$ Hz, 4H), 7.68 (m, 1H), 7.21 (dt, $J = 8.81$, 2.74 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.27 (t, $J = 6.26$ Hz, 2H), 4.00-3.90 (m, 2H), 3.76-3.61 (m, 8H), 3.28-3.23 (br m, 1H), 3.19-3.09 (br m, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.67 (br m, 2H), 2.52-2.37 (m, 3H), 2.02 (br d, $J = 13.89$ Hz, 2H)。

实施例 13

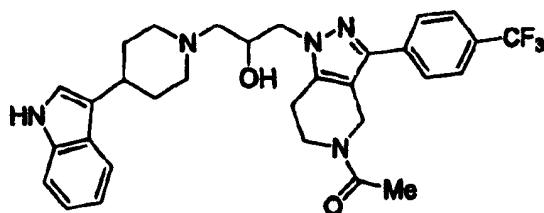


- 5 6-氟-3-(1-(3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸(2-吗啉-4-基-乙基)-酰胺

将搅拌的 20 mg (0.03 mmol) 6-氟-3-(1-{3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基}-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-甲酸在 0.3 mL 无水 DMF 中的溶液用 14 mg (0.036 mmol) HBTU 和 8 μ L (0.045 mmol) DIEA 进行处理。将该溶液搅拌 5 分钟后, 加入 20 μ L (0.15 mmol) 4-(2-氨基乙基)吗啉。该反应物在室温搅拌 30 分钟后, 分配到 EtOAc (30 mL) 和饱和 NaHCO₃ (20 mL) 中。水层进一步用 EtOAc (2 x 20 mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 经柱色谱纯化(二氧化硅, 5-10% (2N NH₃ 的 MeOH) / CH₂Cl₂), 得到 15 mg (65%) 白色固体。MS (电子雾化): C₃₇H₄₄F₄N₆O₄S₂ 准确质量的计算值: 776.28; m/z 实测值: 777.3 [M+H]⁺。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.07 (br s, 1H), 7.73 和 7.66 (AB 的 A 和 B 的四重峰, J = 8.41 Hz, 4H), 7.50 (dd, J = 8.41, 2.35 Hz, 1H), 7.14 (dt, J = 8.61, 2.54 Hz, 1H), 6.64 (t, J=4.70Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.16 (t, J = 6.85 Hz, 2H), 3.80-3.67 (m, 7H), 3.53 (q, J = 5.48 Hz, 2H), 3.03 (br m, 2H), 2.98 (t, J = 5.67 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.60 (t, J = 5.87 Hz, 2H), 2.38 (br m, 4H), 2.12 (br m, 4H), 1.86-1.73 (br m, 3H)。

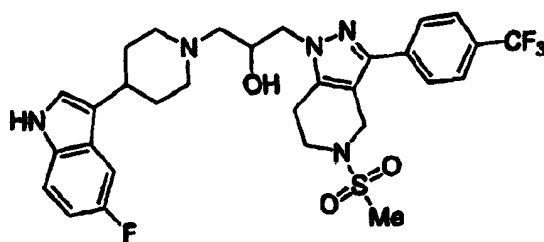
25

实施例 14



- 5 1-[1-{2-羟基-3-[4-(1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-基]-丙基}-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮

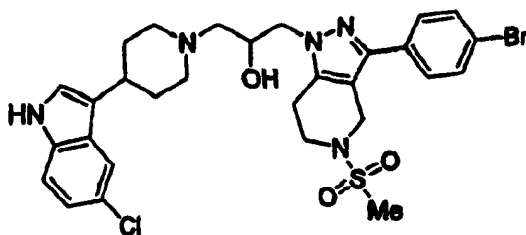
实施例 15



10

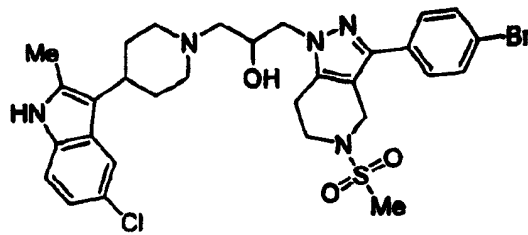
- 1-[4-(5-氟-1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

15 实施例 16



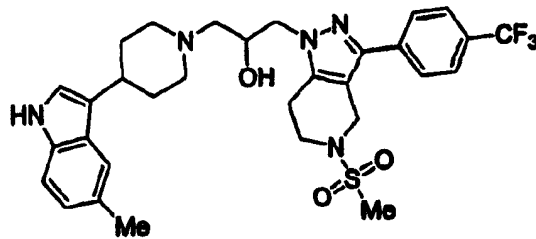
- 20 1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

实施例 17



- 5 1-[3-(4-溴-苯基)-5-甲磺酰基-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-氯-2-甲基-1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

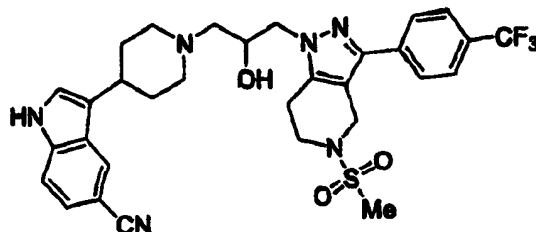
实施例 18



10

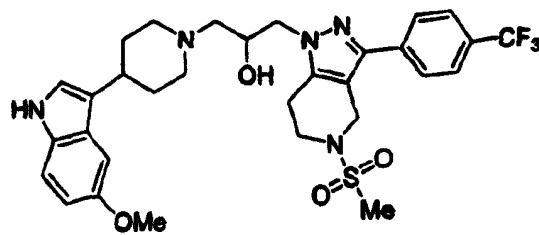
- 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-甲基-1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

15 实施例 19



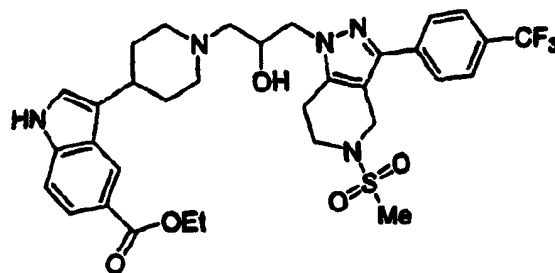
- 20 3-(1-(2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)-1H-吲哚-5-甲腈

实施例 20



- 5 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

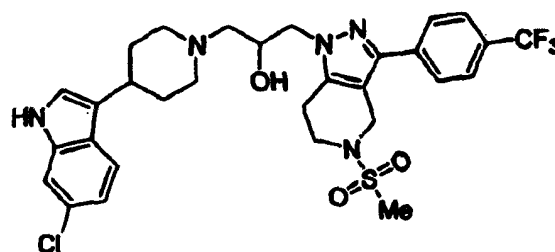
实施例 21



10

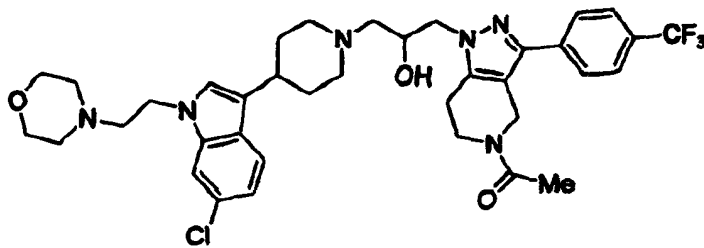
- 3-(1-(2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)-1-吲哚-5-甲酸乙酯

15 实施例 22



- 20 1-[4-(6-氯-1H-吲哚-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

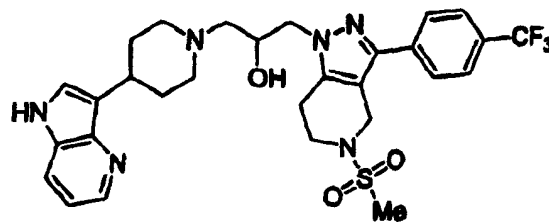
实施例 23



- 5 1-[1-(3-{4-[6-氯-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吲哚-3-基]-哌啶-1-基}-2-羟基-丙基)-3-(4-三氟甲基-苯基)-1,4,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-基]-乙酮

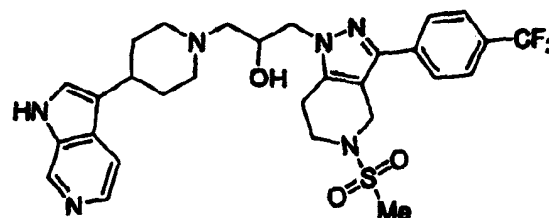
实施例 24

10



- 15 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

实施例 25



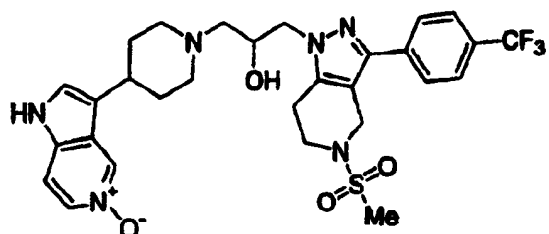
20

- 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]

吡啶-1-基]-3-[4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

实施例 26

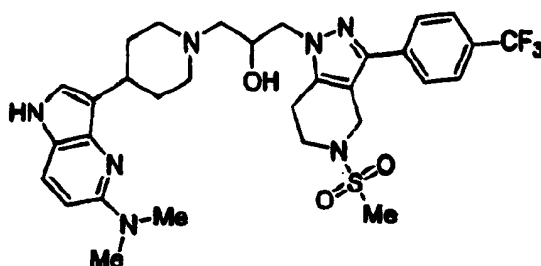
5



1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(5-氧-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-丙-2-醇

10

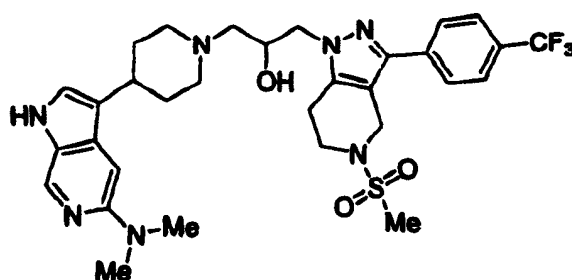
实施例 27



15

1-[4-(5-二甲基氨基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

实施例 28



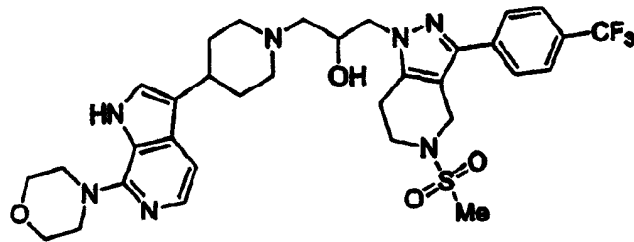
- 5 1-[4-(5-二甲基氨基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

公开时丢失一页

5

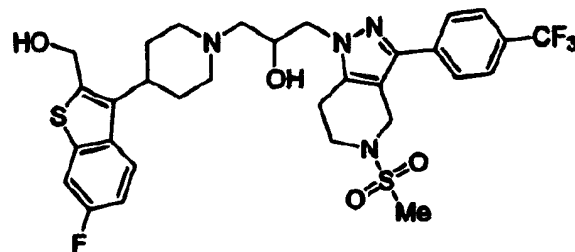
实施例 31

10



15 1-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-3-[4-(7-吗啉-4-基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-吡啶-1-基]-丙-2-醇

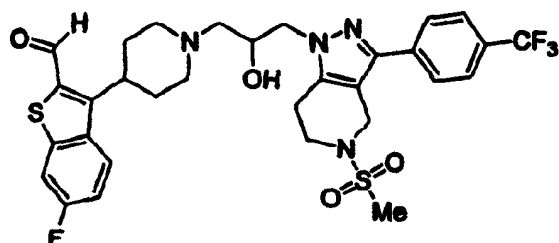
实施例 32



20

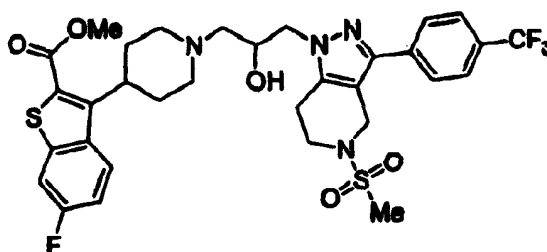
1-[4-(6-氟-2-羟基甲基-苯并[b]噻吩-3-基)-哌啶-1-基]-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙-2-醇

5 实施例 33



6-氟-3-(1-(2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-甲醛

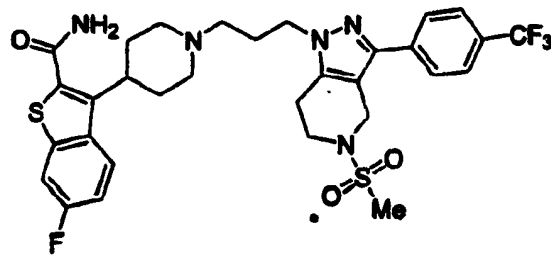
实施例 34



6-氟-3-(1-(2-羟基-3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)-苯并[b]噻吩-2-甲酸甲基酯

20

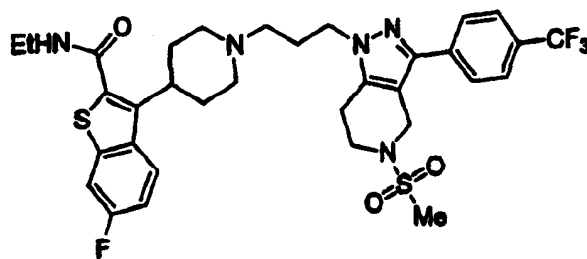
实施例 35



- 5 6-氟-3-(1-(3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸酰胺

实施例 36

10



- 15 6-氟-3-(1-(3-[5-甲磺酰基-3-(4-三氟甲基-苯基)-4,5,6,7-四氢-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基]-丙基)-哌啶-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸乙基酰胺

实施例 37

组织蛋白酶 S 抑制测定

- 20 在 baculovirus 体系中表达重组的人组织蛋白酶 S (CatS) 并用丙硫基-琼脂糖柱进行一步法纯化。得到的 10-L ~ 700 mg CatS 与 N-末端序列被证实是一致的。在包含 1 mM DTT 和 100 mM NaCl 的 100 mM 乙酸钠 (pH 5.0) 中进行测定。用于测定的底物是 (Aedens) EKAR'LAEEA (Dabcy1) K-酰胺

底物的 K_m 为约 5 μM , 但存在底物抑制作用时, 难以进行动力学

分析。在 100 μ l 反应液中，使用 20 μ M 底物的分析速率在 1-8 ng CatS 范围内是线性的。使用 2 ng/孔的 CatS，产物的产生是线性的并且 20 分钟后获得 -7 倍的信号，但仅损失 20% 的底物。通过 20 分钟后，用 0.1% SDS 处理反应物，然后测定荧光来进行主要的测定。对于其它分析，在 20 分钟内，每分钟进行一次测定。由增加的斜率计算该速率，并由此计算百分抑制率(见下表 1 和 2)。

表 1

实施例	IC ₅₀ (μ M)
1	0.07
2	0.03
3	0.05
4	0.09
5	0.03
6	0.03
7	0.05
8	0.03
9	0.02
10	0.02
11	0.02
12	0.05
13	0.05

表 2

实施例	IC ₅₀ (μM)
14	0.07
15	0.04
16	0.06
17	0.03
18	0.06
19	0.02
20	0.02
21	0.04
22	0.03
23	0.08
24	0.13
25	0.05
26	0.09
27	0.10
28	0.07
29	0.08
30	0.02
31	0.07
32	0.14
33	0.08
34	0.13
35	0.03
36	0.04

实施例 38

5 组织蛋白酶 S 抑制剂对变态反应的来自体内的抑制

下面的测定证实了组织蛋白酶 S 抑制剂阻断人 T 细胞对变应原粗提物的反应。

材料和方法

试剂：马尘螨 [欧洲家刺皮螨 (*Dermatophagoides pteronyssinus*)、美洲家刺皮螨 (*Dermatophagoides farinae*)] 和豚草 [三裂叶豚草 (*Ambrosia trifida* (巨豚草))、豚草 (*Ambrosia artemisiifolia* (短豚草))] 的甘油化的变应原粗提物购自 Hollister-Stier Laboratories (Minneapolis, MN)。伴刀豆球蛋白 A (ConA) 购自 Calbiochem (La Jolla, CA)。

供体：使用 RAST 试验对所有变应性供体的特异性变态反应进行筛选。试验 PCR 确定这些供体的 II 型单纯型 HLA。

10 细胞培养物：使用 Ficoll-Hypaque 梯度，然后用磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 洗涤，用变应性供体的血液纯化人外周血单核细胞 (PBMC)。一式三份或两份地，将 $0.5 - 1.0 \times 10^6$ 个细胞/孔的 PBMC 与滴定剂量的变应原提取物一起进行培养，其中存在或不存在已知的组织蛋白酶 S 抑制剂 - LHVS (吗啉脲-赖氨酸-高苯丙氨酸-乙烯基磺基苯基) (Palmer 等人 (1995), *J. Med. Chem.* 38: 3193 和 Riese 等人 (1996), *Immunity* 4: 357)。首先用 100% DMSO 制备系列稀释的 LHVS 储备溶液，然后用 40% 羟基丙炔基环糊精 (HPCD) 以 1:15 的比例进行稀释。将三微升 LHVS 在 HPCD 中的溶液加到 PBMC 培养物 (200 μ L/孔) 中。培养 6 天后，加入 1 μ Ci/孔的 3 H-胸苷 (TdR)。18 小时后，用 Filtermate Harvester (Packard) 捕获细胞并在 Topcount (Packard) 上计数 3 H-TdR 结合。

针对马尘螨的 T 细胞增殖性反应的抑制

25 占大多数的约 10% 的人群对尘螨属的欧洲家刺皮螨 (Der p) 和美洲家刺皮螨 (Der f) 的马尘螨 (HDM) 具有变应性，这两种尘螨是以不同比例存在于大多数国家中的主要尘螨种类。主要临床表征是哮喘和长期性鼻炎。

30 在来自体内的人 T 细胞增殖测定中测试组织蛋白酶 S 对 HDM 变应原特异性的 CD4 T 细胞的活化的抑制作用。将 PBMC 与得自欧洲家刺皮螨或非洲家刺皮螨的粗提物一起培养，导致了强增殖 (附图 1A)。该增殖主要存在于变应原特异性的 CD4 T 细胞。当使用组织蛋白酶 S 抑制剂 - LHVS 阻断组织蛋白酶 S 活性时 (参考 Riese 等人, (1996) *Immunity* 4: 357)，增殖得到了强烈的抑制 (附图 1B)。LHVS 产生的抑制作用对于 HDM 提取物引发的反应是特异性的，因为由 ConA - 一种

基底 T 细胞促细胞分裂剂引发的 T 细胞增殖反应不受其影响。此外，对于全部的四名 HDM 变应性供体均观察到了这种抑制作用，无论 II 型单纯型 HLA (DR4; DR7、15; DR11、15 和 DR4、11) 是否相同。

5 该体系与体内的情况非常相似。变应性个体与变应原的粗品混合物接触将导致 T 细胞的增殖和变态反应。观察到组织蛋白酶 S 对 CD4 T 细胞活化的抑制作用，表明这类抑制剂可有效治疗对马尘螨具有变应性的大量的患者。

针对豚草的 T 细胞增殖反应的抑制

10 在美国，约 10% 的人群对豚草花粉具变应性，这使豚草花粉成为临床疾病的最重要的变应原之一。来自花粉的变应原是这类人群中鼻炎和哮喘的常见沉淀剂。

在来自体内的人 T 细胞增殖测定中测试组织蛋白酶 S 对豚草变应原特异性的 CD4 T 细胞活化的抑制作用。将 PBMC 与得自短豚草和巨豚草的粗提物一起培养，导致了强增殖(附图 2A)。这种增殖主要存在于
15 变应原特异性的 CD4 T 细胞。当使用组织蛋白酶 S 抑制剂 - LHSV 阻断组织蛋白酶 S 活性时(参考 Riese 等人, (1996) Immunity 4: 357), 增殖得到了强烈的抑制(附图 2B)。LHSV 产生的抑制作用对于豚草引发的反应是特异性的，因为由 ConA - 一种基底 T 细胞促细胞分裂剂引发的 T 细胞增殖反应不受其影响。此外，对于测试的两名豚草变应性供
20 体均观察到了这种抑制作用，无论它们的 II 型单纯型 HLA (DR7、15 和 DR4、11) 是否相同。

该体系与体内的情况非常相似。变应性个体与变应原的粗品混合物接触将导致 T 细胞的增殖和变态反应。观察到组织蛋白酶 S 对 CD4 T
25 细胞活化的抑制作用，表明这类抑制剂可有效治疗对豚草具有变应性的大量的患者。

实施例 39

监测人血液中的组织蛋白酶 S 抑制作用

30 通过测定被给药者血液中累积的不变链 (Ii) 的中间体降解产物(即 p10Ii 片段)，可监测临床试验中体内施用组织蛋白酶 S 抑制剂的作用。在某段时间施用例如 0.01 和 50 mg/kg/天的组织蛋白酶抑制剂后 16 - 30 小时内产生的血液浓度为 1 nM - 10 μM，抽取血液并例如通

过溶解红细胞或通过 Ficol1-Hypaque 梯度离心来纯化白细胞。然后制备 WBC 的全细胞溶解产物并通过蛋白质印迹或 ELISA 进行分析。对于蛋白质印迹分析，首先在 SDS-PAGE 凝胶上分离细胞溶解产物。将其转移到硝基纤维素膜上后，可使用抗 li 的鼠 mAB，如 Pin1.1 或者对 p101i 片段具有特异性的或抗整个 p101i 片段的兔多克隆抗体或鼠单克隆抗体检测 li 及其中间体降解产物，包括 p101i。对于 ELISA 分析，可使用一对抗 li 的抗体，包括 Pin1.1 和抗 p101i 的 C-末端的兔多克隆抗体。同样的方法也可用于在动物，猴、狗、猪、兔、豚鼠和啮齿类动物的研究中检测组织蛋白酶 S 抑制剂的作用。

- 5
- 10 在该实施例中，将得自人血的 PBMC 与组织蛋白酶 S 抑制剂 - LHVS (吗啉脲-亮氨酸-高苯丙氨酸-乙烯基磺基苯基，也称为 4-吗啉甲酰胺，N-[(1S)-3-甲基-1-[[[(1S, 2E)-1-(2-苯基乙基)-3-(苯基磺酰基)-2-丙烯基]氨基]羰基]丁基]-。该化合物描述于美国专利 5,976,858 和 Palmer 等人，(1995) J. Med. Chem. 38: 3193 以及
- 15 Riese 等人，(1996) Immunity 4: 357 中。培养 24 小时后，使用标准的 SDS-PAGE 方案处理样品，将其转移到硝基纤维素膜上并用识别包括 p101i 片段的不变链的抗体进行探测。在 LHVS 的存在下，观察到 p101i 片段，表明由于组织蛋白酶 S 的抑制作用阻断了 li 的降解。

20 实施例 40

监测组织蛋白酶 S 抑制剂对变态反应的体内抑制

- 为证实组织蛋白酶 S 抑制剂体内抑制变态反应的功效，对变应性志愿者给药组织蛋白酶 S 抑制剂至不变链降解被抑制的水平。变应原在皮下沉积并在 15 分钟、6 小时和 24 小时时测定皮肤反应的大小。在
- 25 24 小时时进行皮肤活检。立即的伤痕和发光反应不是由 T 细胞反应介导的，因此预期不会受到组织蛋白酶 S 抑制剂的影响，但后期硬化(在 6 小时时可观察到，在 24 小时时更为显著)是由 CD4 T 细胞(以及嗜曙红细胞)的活化和浸润赋予的，应受到组织蛋白酶 S 抑制剂的抑制。采用皮肤活检测定硬化期间的细胞组成，预期与安慰剂处理者相比，组
- 30 织蛋白酶 S 处理者应存在较少的活化的 CD4 T 细胞。

这些方法的参考文献示于 Eberlein-Konig 等人，(1999) Clin. Exp. Allergy 29: 1641-1647 和 Gaga 等人，(1991) J. Immunol. 147:

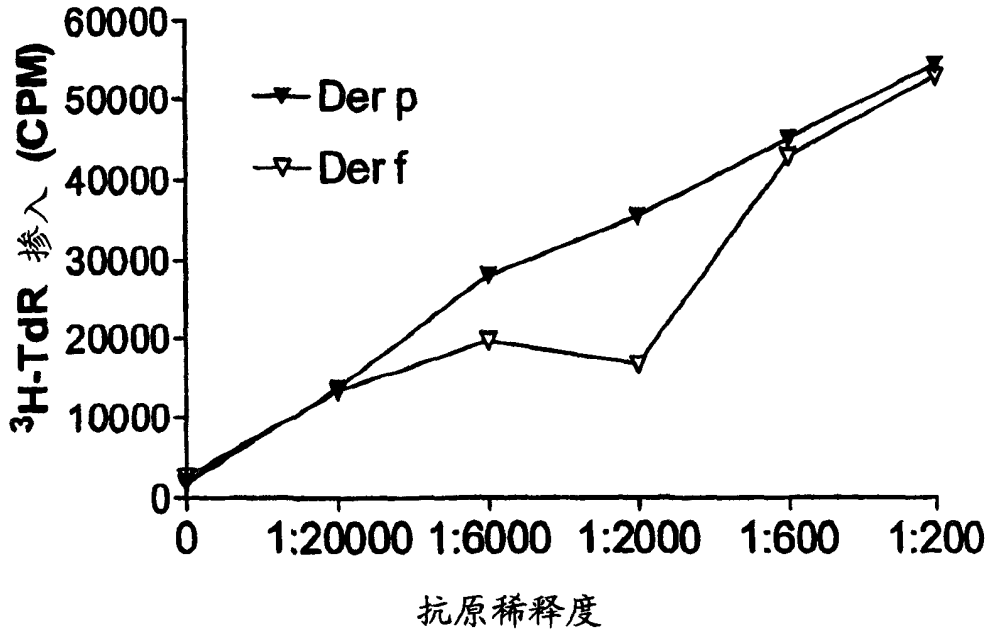
816-822 中。

使用泼尼松和环孢菌素 A 作为实验对照。泼尼松将抑制中期和后期的反应，而环孢菌素 A 将仅抑制后期反应。

F. 其它实施方案

- 5 本发明的特征和优点对于本领域普通专业技术人员来说是显而易见的。根据本发明的公开，包括概述、详述、背景、实施例和权利要求书，本领域普通专业技术人员应能进行改变，以适应各种适应症和使用情况。这些其它的实施方案均落入本发明范围之内。

1A.



1B.

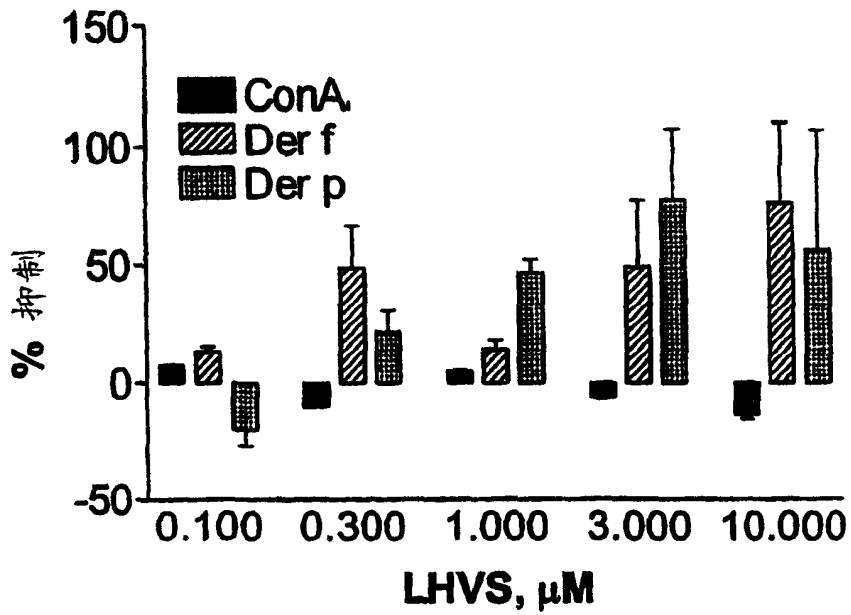
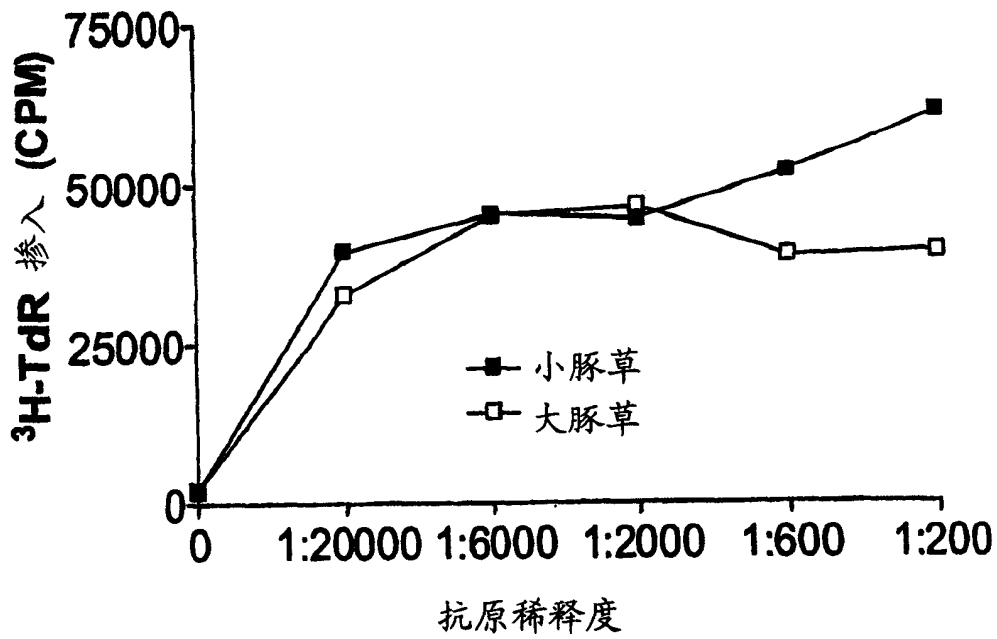


图 1

2A.



2B.

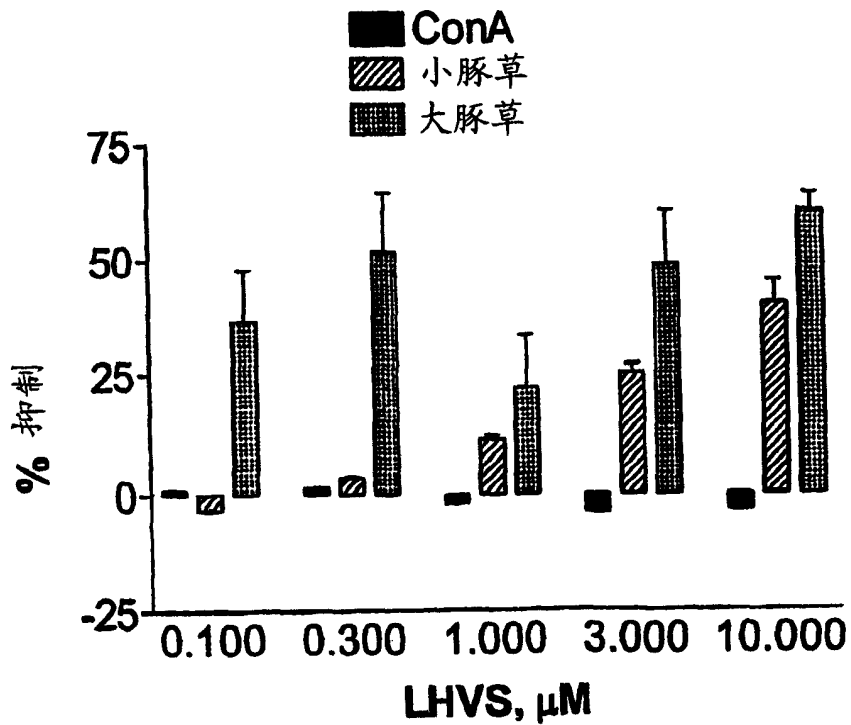


图 2