



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107311921 B

(45) 授权公告日 2021.02.12

(21) 申请号 201710425075.8

(22) 申请日 2012.04.13

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 107311921 A

(43) 申请公布日 2017.11.03

(30) 优先权数据  
61/474,821 2011.04.13 US  
61/499,595 2011.06.21 US

(62) 分案原申请数据  
201280029207.0 2012.04.13

(73) 专利权人 EPIZYME股份有限公司  
地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 凯文·韦恩·孔茨  
理查德·切兹沃斯 (续)

(74) 专利代理机构 北京聿宏知识产权代理有限公司 11372  
代理人 吴大建 陈伟

(51) Int.Cl.

C07D 213/64 (2006.01)

C07D 213/81 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

(续)

(56) 对比文件

WO 2012005805 A1, 2012.01.12

WO 2009058298 A1, 2009.05.07

CN 104540500 A, 2015.04.22

WO 2011140325 A1, 2011.11.10

WO 2011140324 A1, 2011.11.10

Miguel F.Brana,等.Reaction of N-(2-pyridylmethyl)-3,5-dimethylbenzamide and N-(3-pyridylmethyl)-3,5-dimethylbenzamide N-oxides with acetic anhydride.《JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY》.1982,第19卷(第6期),1297-1300.

审查员 严彤

权利要求书23页 说明书303页

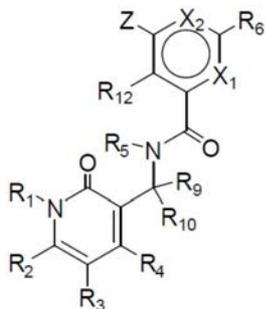
序列表2页 附图8页

(54) 发明名称

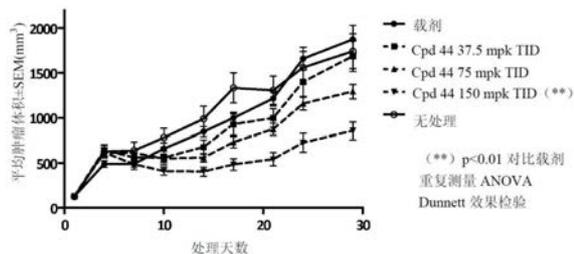
芳基或杂芳基取代苯化合物

(57) 摘要

本发明涉及芳基或杂芳基取代苯化合物。本发明还涉及包含这些化合物的药物组合和通过向有需要的受试者给药以这些化合物和药学组合物治疗癌症的方法。本发明还涉及这样的化合物在研究或其它非治疗目的方面的用途。



(I)

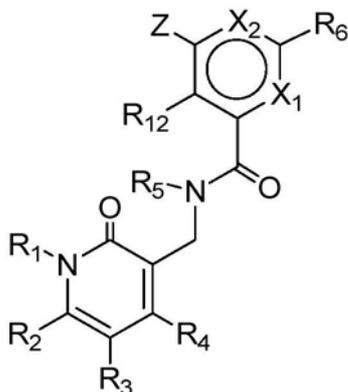


CN 107311921 B

[接上页]

(72) 发明人 肯尼思·威廉姆·邓肯	C07D 417/12 (2006.01)
海克·凯尔哈克	C07D 413/12 (2006.01)
纳塔利·沃霍里克	A61K 31/44 (2006.01)
克莉丝汀·克劳斯 关真志	A61K 31/5377 (2006.01)
白鸟修二 河野聪	A61K 31/4433 (2006.01)
提摩西·詹姆斯·尼尔森·维格勒	A61K 31/4545 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)	A61K 31/496 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)	A61K 31/551 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)	A61K 31/553 (2006.01)
C07D 491/08 (2006.01)	A61K 31/4436 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)	A61K 31/506 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)
	A61P 35/02 (2006.01)

1. 式 (Ia) 的化合物或其药学上可接受的盐:



(Ia),

其中

X<sub>1</sub>为CR<sub>11</sub>;

X<sub>2</sub>为CR<sub>13</sub>;

Z为NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>;

R<sub>1</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>11</sub>和R<sub>13</sub>均为H; R<sub>2</sub>和R<sub>4</sub>为甲基;

R<sub>6</sub>是被-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>取代的苯基,其中Q<sub>2</sub>为C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体,T<sub>2</sub>为-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>,其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>连同它们所连接的氮原子一起形成含0或1个额外杂原子的4-7元杂环烷基环,所述杂环烷基环任选地被一个或多个-Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>取代,其中Q<sub>3</sub>是键,T<sub>3</sub>选自卤素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、OR<sub>d</sub>、COOR<sub>d</sub>、和-NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>,R<sub>d</sub>和R<sub>e</sub>各自独立选自氢或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

R<sub>7</sub>是-Q<sub>4</sub>-T<sub>4</sub>,其中Q<sub>4</sub>为键,T<sub>4</sub>为氢,C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、或4-7元杂环烷基,任选地被一个或多个-Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>取代,其中Q<sub>5</sub>是键,T<sub>5</sub>选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基;

R<sub>8</sub>是氢或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,任选地被选自下列组的一或多个取代基取代:卤素、羟基、羧基、C(=O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基和双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基;R<sub>12</sub>为甲基。

2. 权利要求1所述的化合物,其中R<sub>7</sub>是哌啶基、四氢吡喃基、环戊基或环己基,每一个任选被一个-Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>取代。

3. 权利要求1所述的化合物,其中R<sub>7</sub>是哌啶基、四氢吡喃基、环戊基或环己基。

4. 权利要求1所述的化合物,其中R<sub>7</sub>是四氢吡喃基。

5. 权利要求1所述的化合物,其中T<sub>2</sub>是-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>,Q<sub>2</sub>是甲基或乙基。

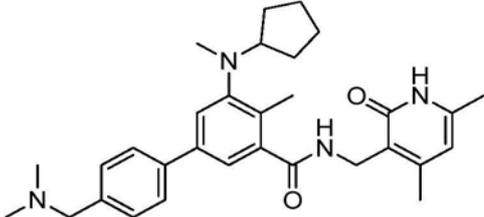
6. 权利要求1所述的化合物,其中T<sub>2</sub>是-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>,Q<sub>2</sub>是甲基。

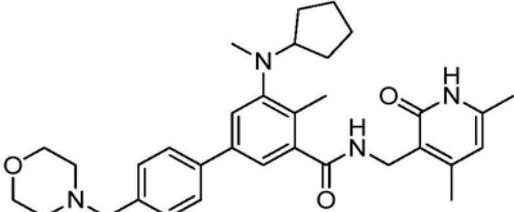
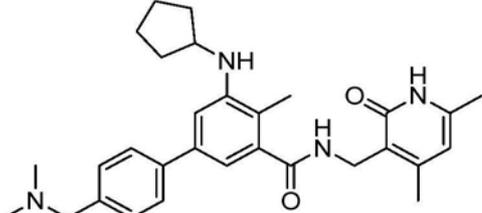
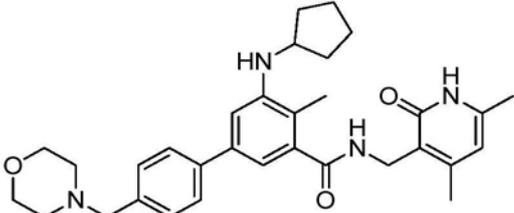
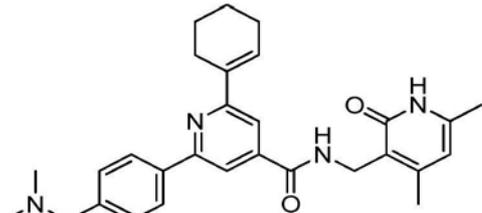
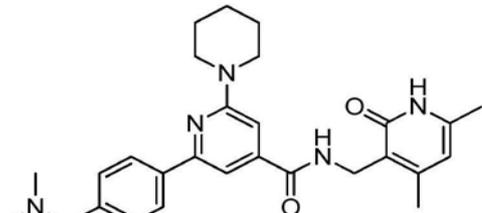
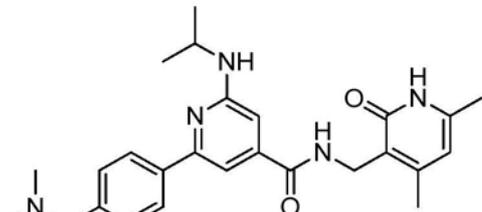
7. 权利要求6所述的化合物,其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>连同它们所连接的氮原子一起形成含0或1个额外杂原子的4-7元杂环烷基环。

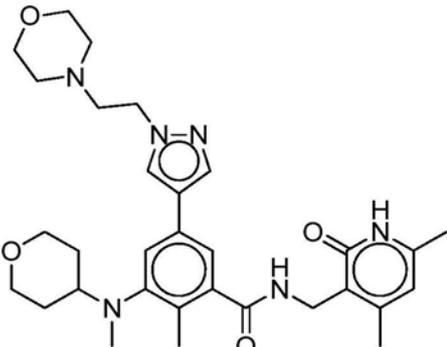
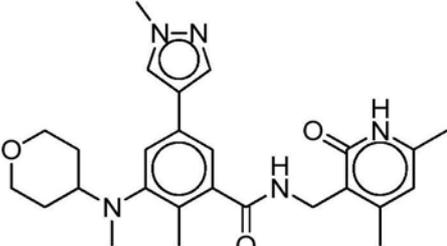
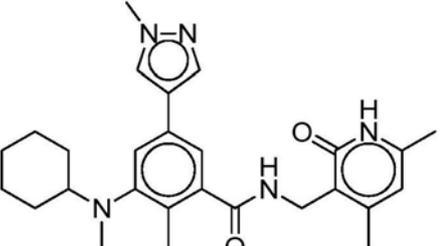
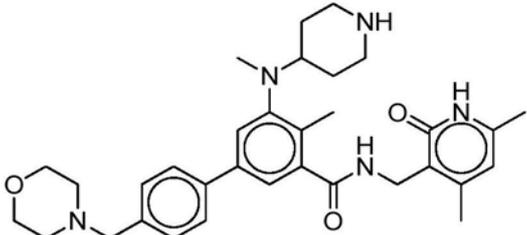
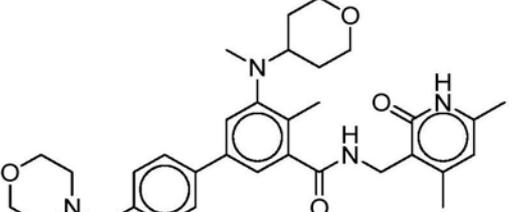
8. 权利要求6所述的化合物,其中所述含0或1个额外杂原子的4-7元杂环烷基环选自由氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡啶烷基、恶唑烷基、异恶唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基和吗啉基组成的组。

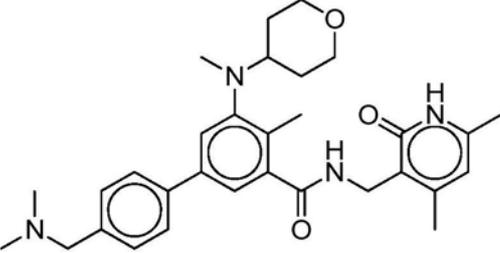
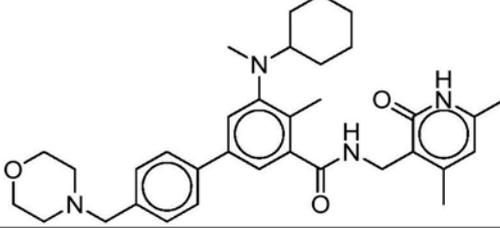
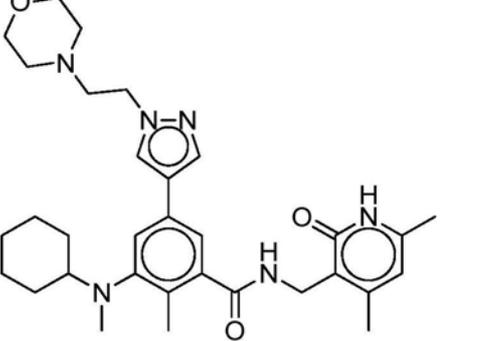
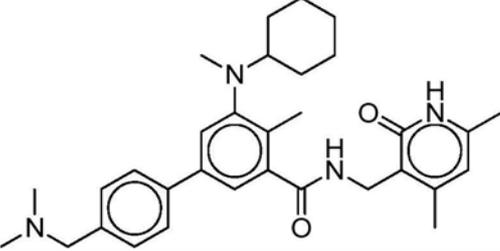
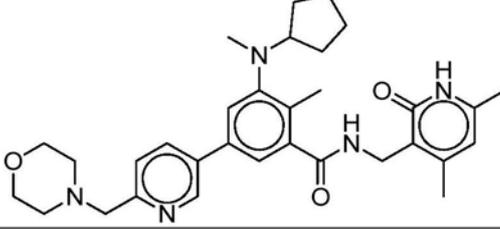
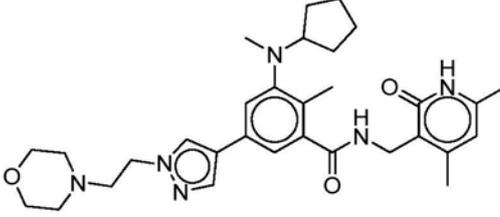
9. 权利要求6所述的化合物,其中4-7元杂环烷基环为吗啉基。

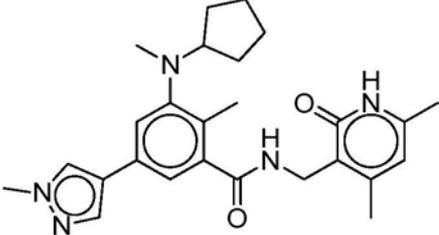
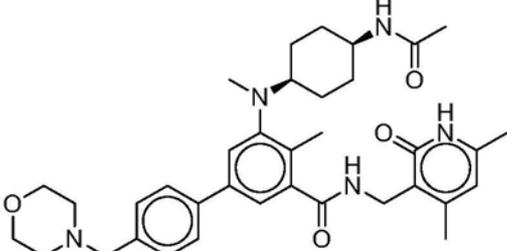
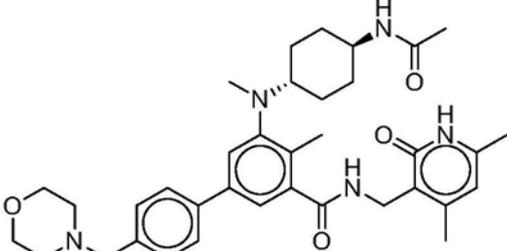
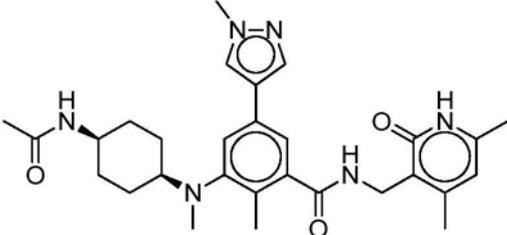
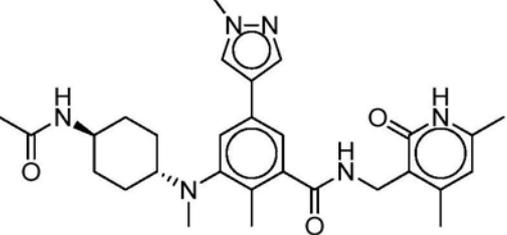
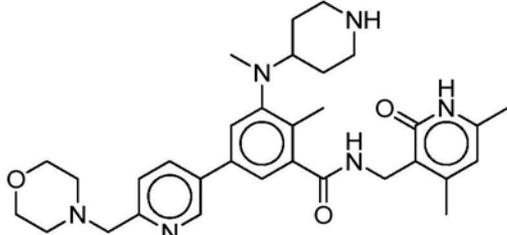
10. 选自下列各项的化合物：

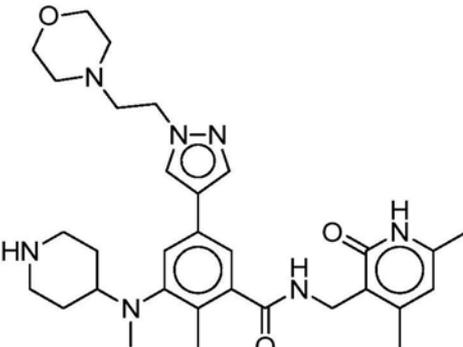
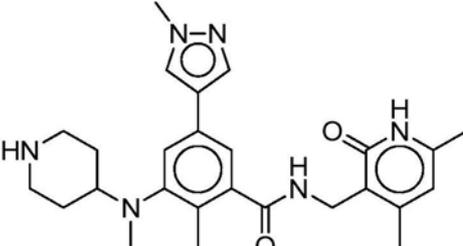
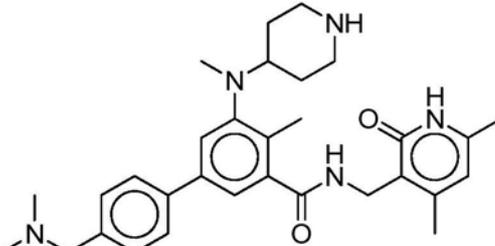
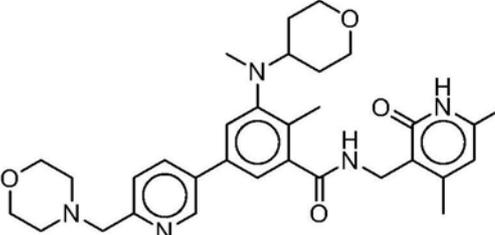
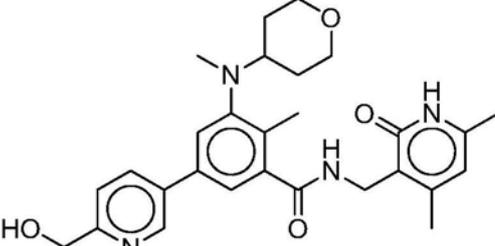
化合物编号	结构
1.	 <p>The chemical structure of compound 1 is a complex molecule. It features a central benzene ring substituted with a methyl group at the 2-position, a (1-methyl-1H-cyclopent-1-ylidene)amino group at the 3-position, and a (4-(dimethylaminomethyl)phenyl) group at the 4-position. At the 1-position of this benzene ring, there is a carbonyl group (C=O) which is part of an amide linkage (-NH-) to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a methyl group at the 2-position and another methyl group at the 4-position.</p>

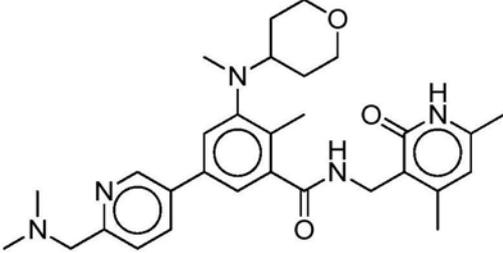
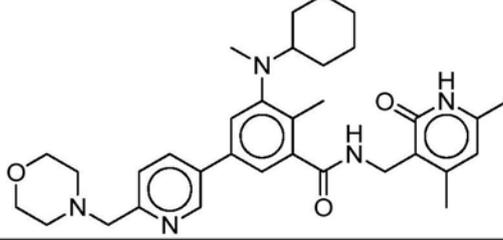
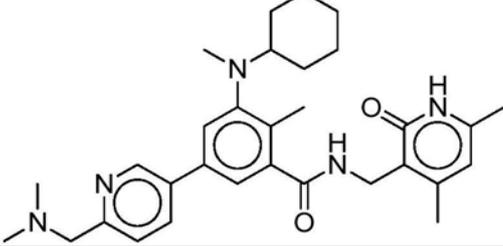
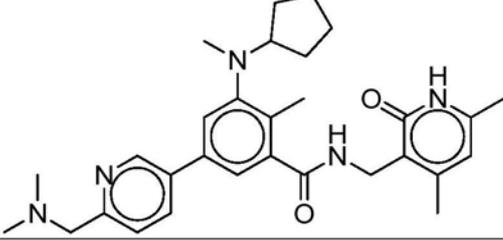
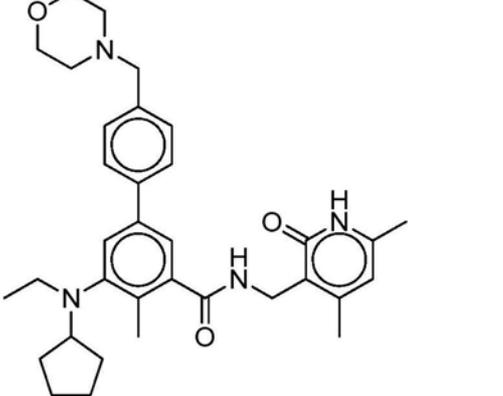
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	

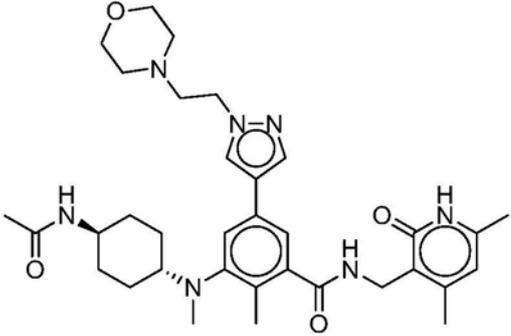
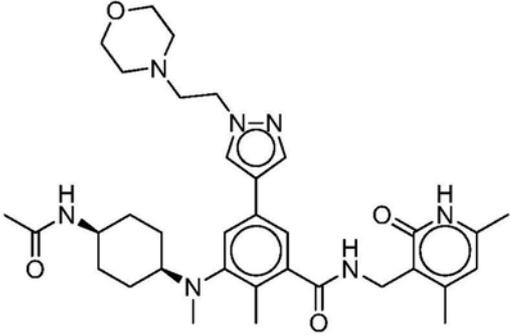
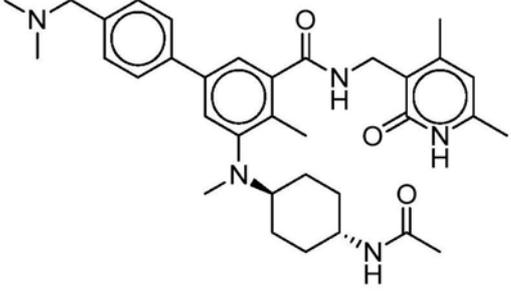
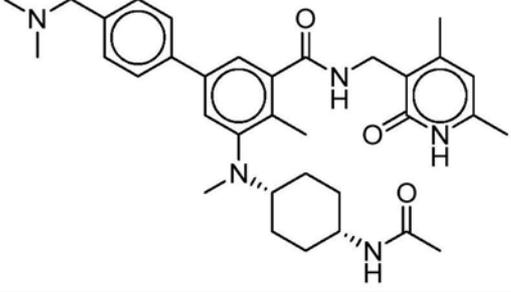
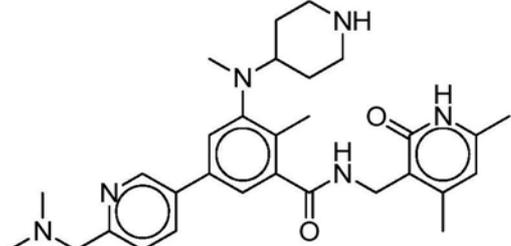
8.	
9.	
10.	
11.	
12.	

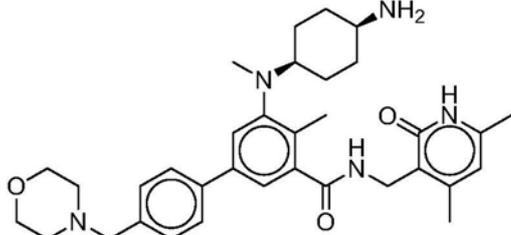
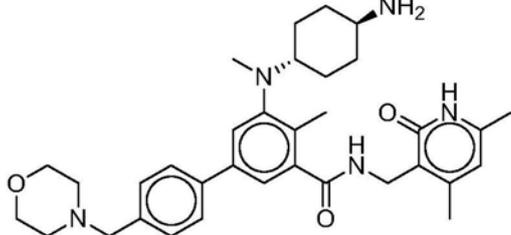
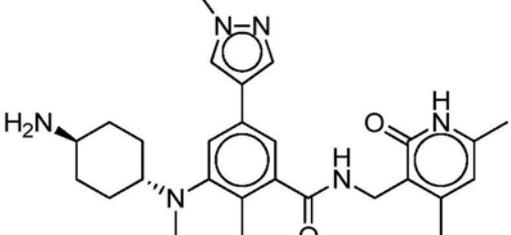
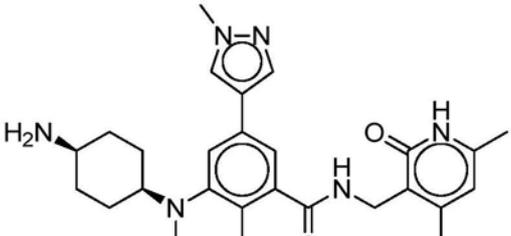
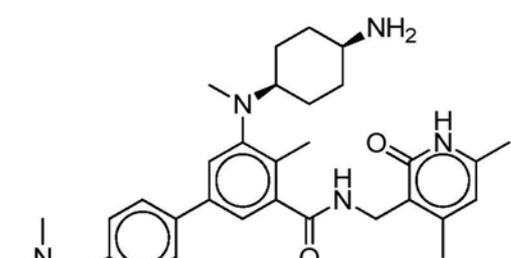
13.	
14.	
15.	
16.	
17.	
18.	

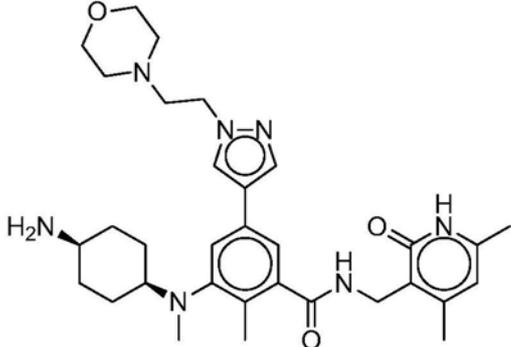
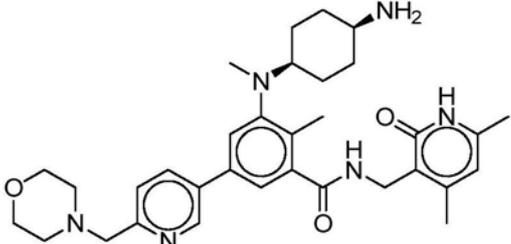
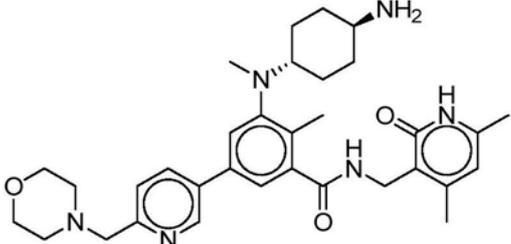
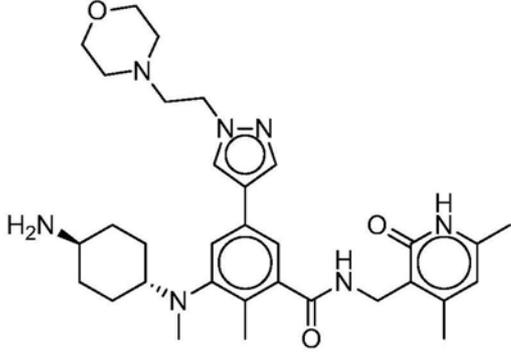
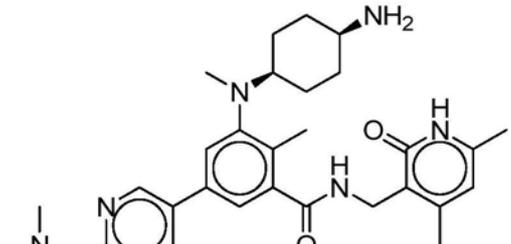
19.	
20.	
21.	
22.	
23.	
24.	

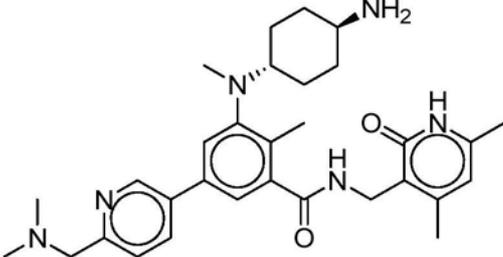
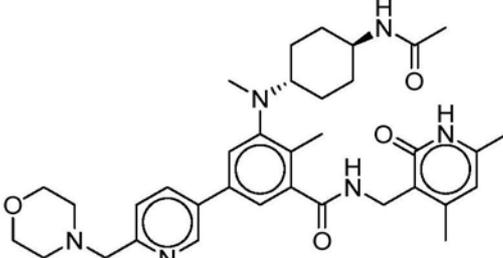
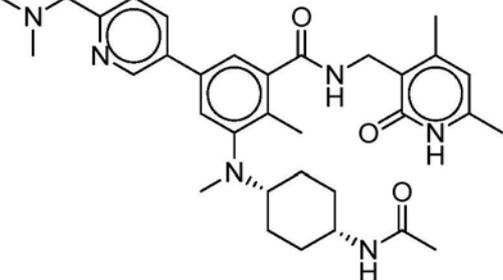
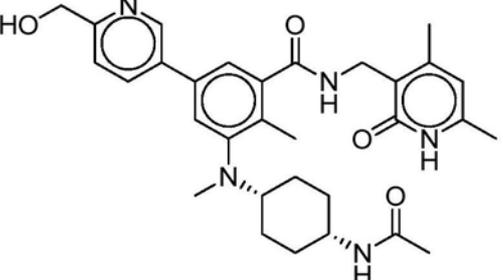
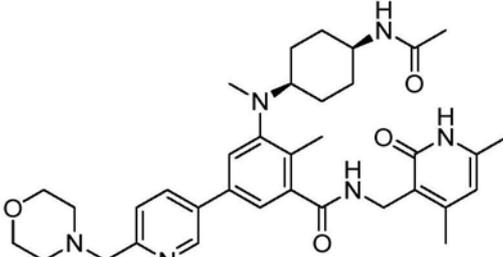
25.	
26.	
27.	
28.	
29.	

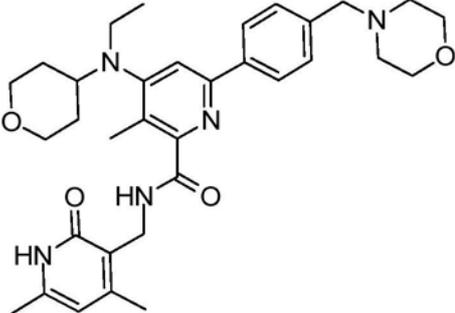
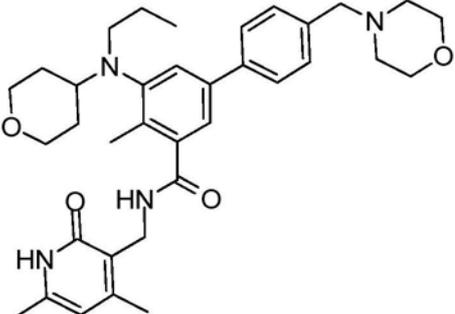
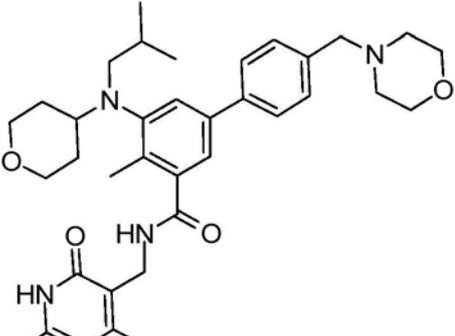
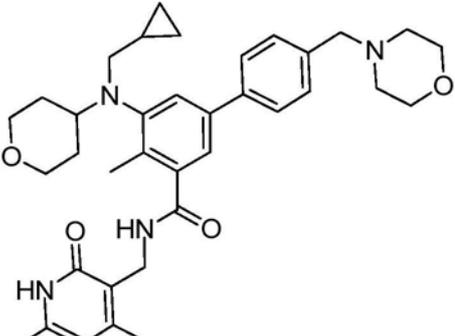
30.	
31.	
32.	
33.	
34.	

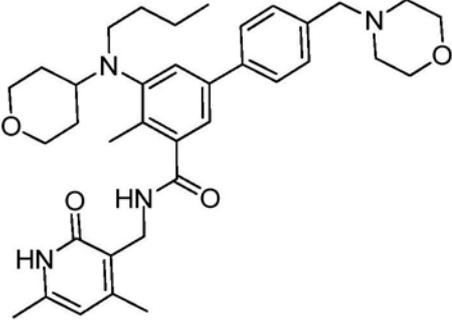
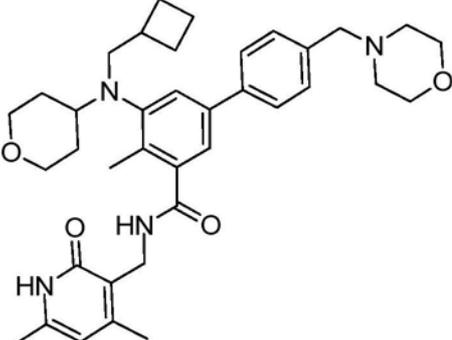
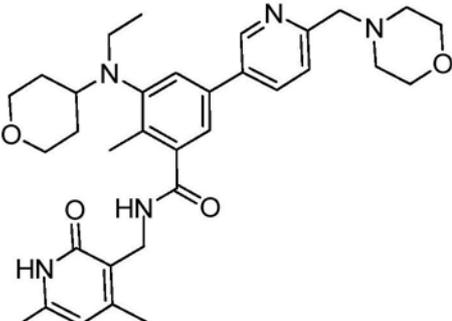
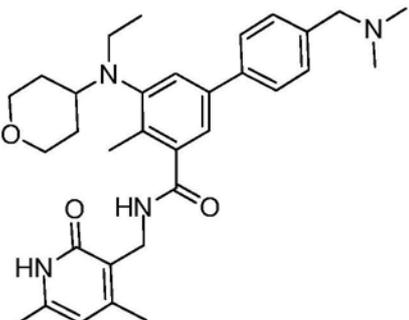
35.	
36.	
37.	
38.	
39.	

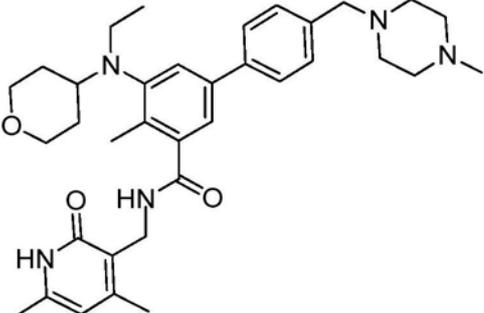
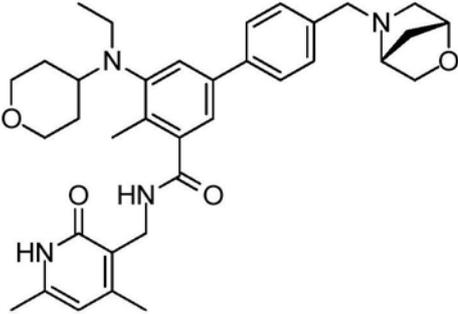
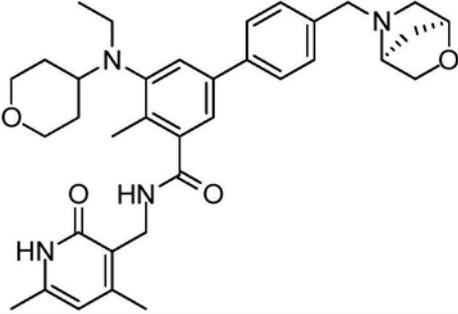
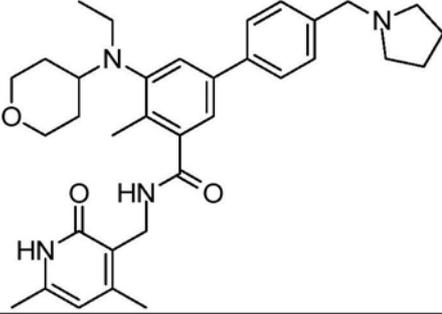
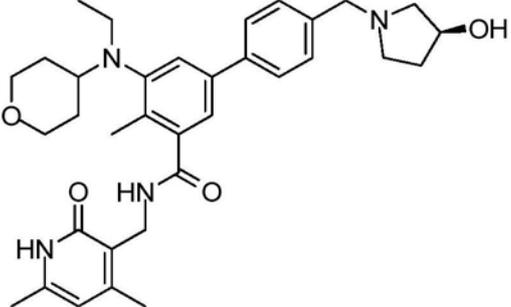
40.	
41.	
43.	
44.	
45.	

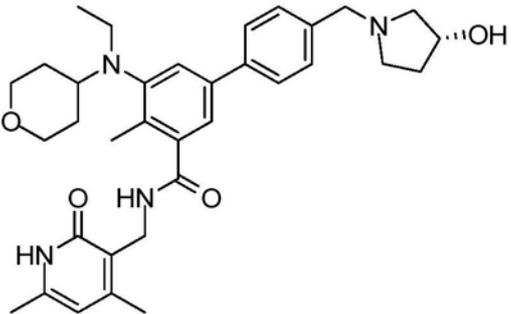
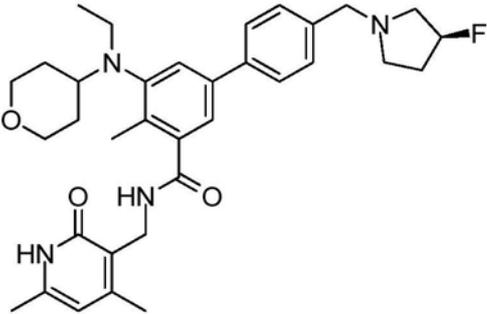
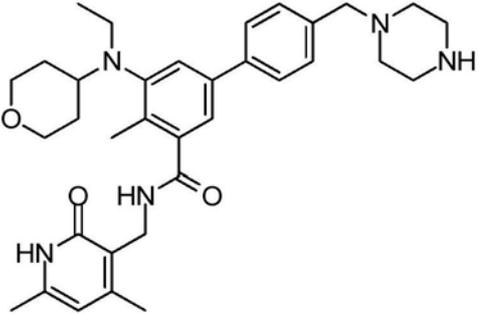
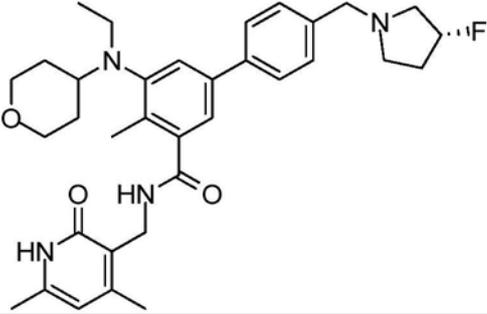
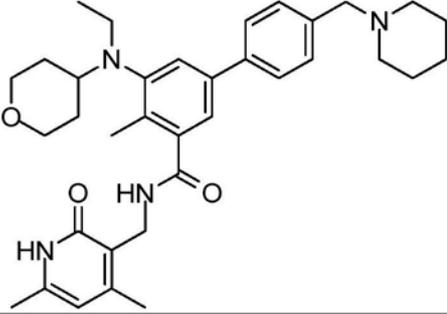
46.	
47.	
48.	
49.	
50.	

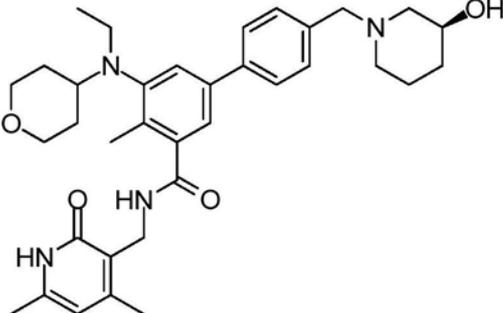
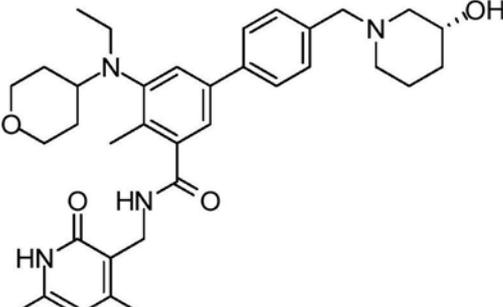
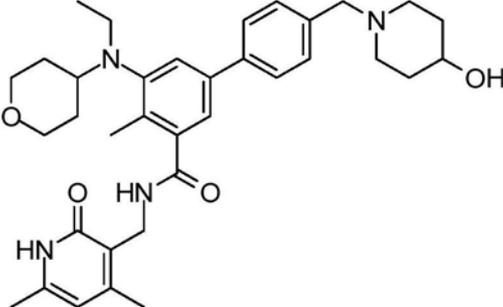
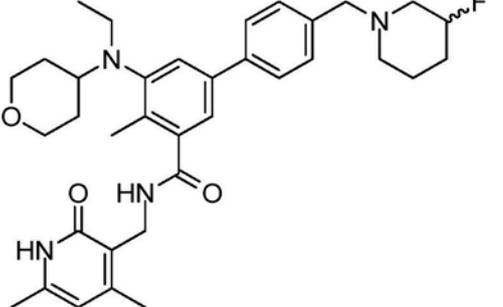
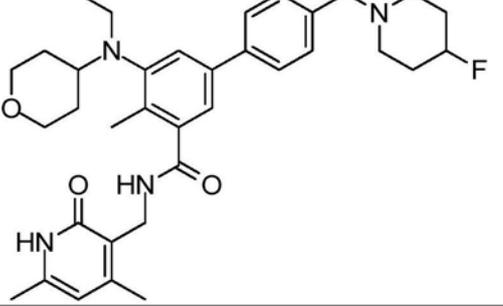
51.	
52.	
53.	
54.	
55.	

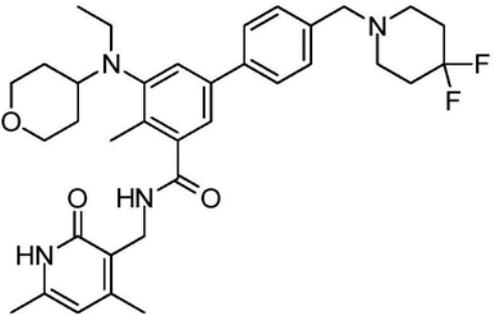
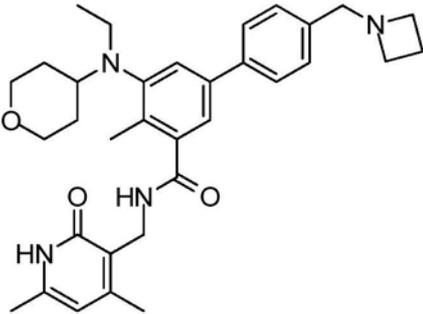
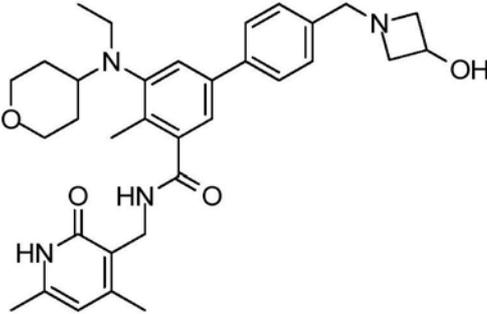
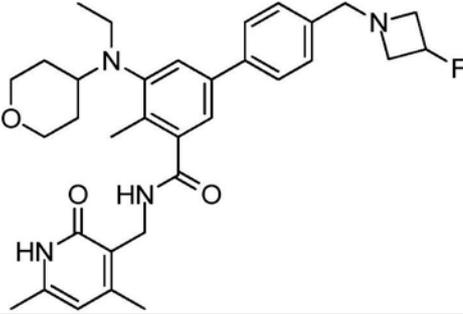
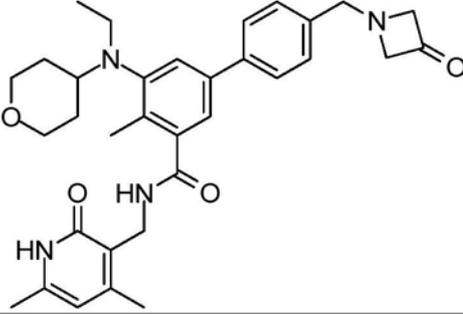
56.	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)N(C)C2=CC=CC=C2CN3CCOCC3)C(=O)NCC4=C(C)C(=O)N5=C(C)C=CN45</chem>
57.	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)N(CC)C2=CC=CC=C2CN3CCOCC3)C(=O)NCC4=C(C)C(=O)N5=C(C)C=CN45</chem>
58.	 <chem>CC(C)C1=CC(=C(C=C1)N(C(C)C)C2=CC=CC=C2CN3CCOCC3)C(=O)NCC4=C(C)C(=O)N5=C(C)C=CN45</chem>
59.	 <chem>CC1=CC(=C(C=C1)N(C2CC2)C3=CC=CC=C3CN4CCOCC4)C(=O)NCC5=C(C)C(=O)N6=C(C)C=CN56</chem>

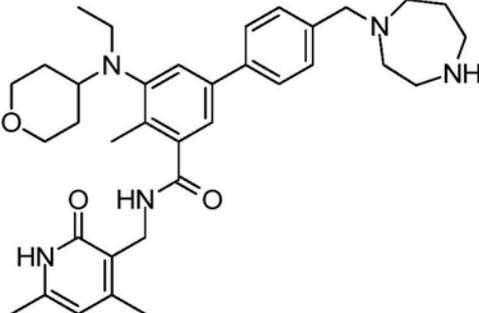
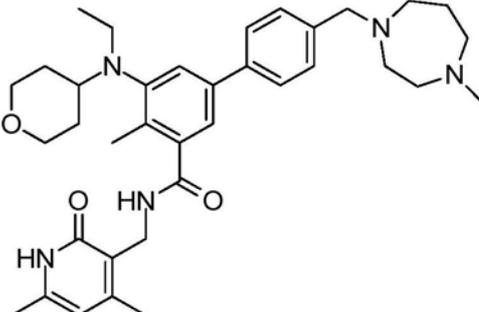
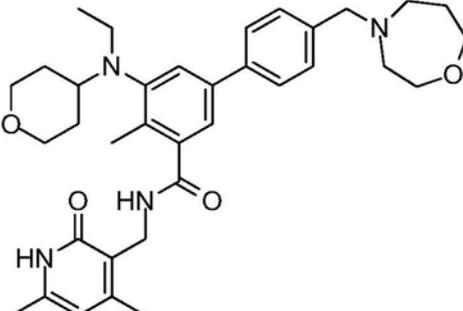
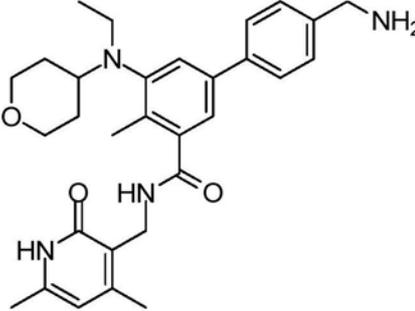
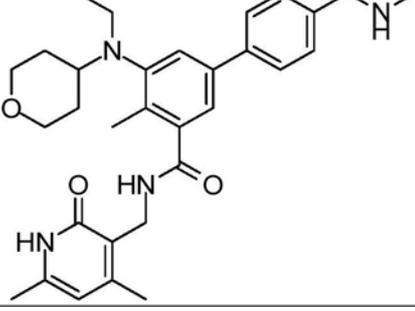
60.	
61.	
62.	
63.	

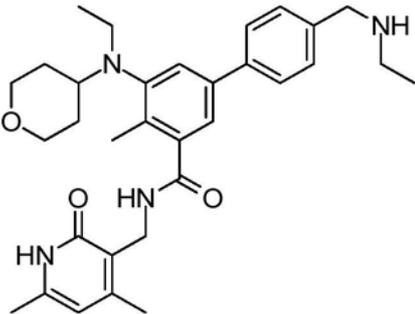
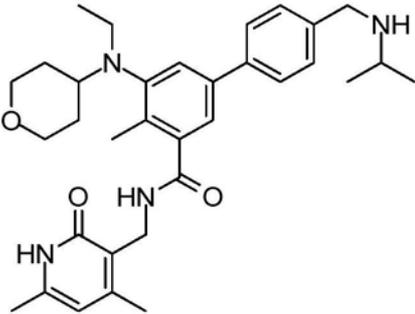
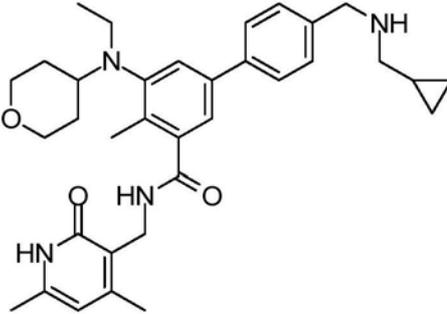
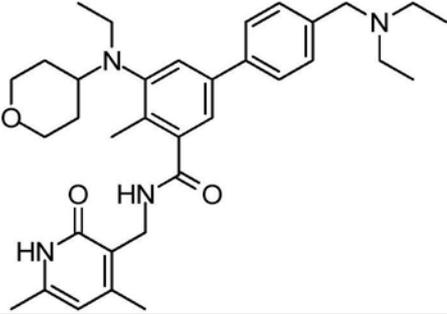
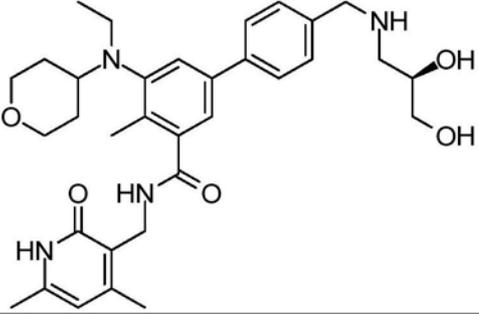
64.	
65.	
66.	
67.	
68.	

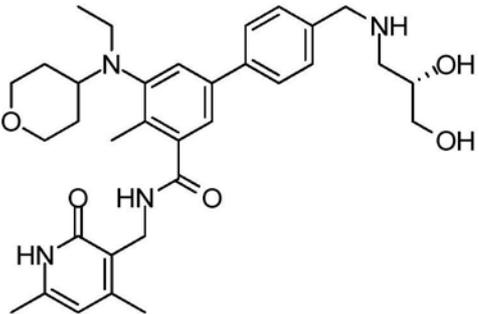
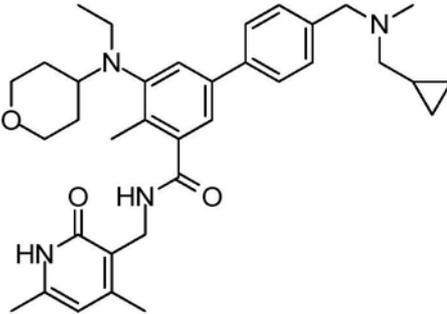
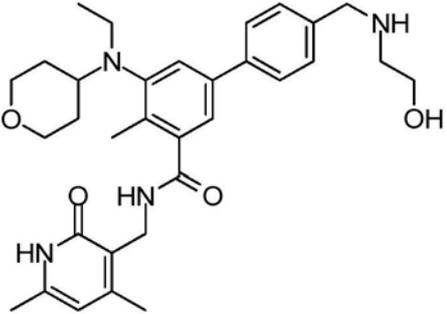
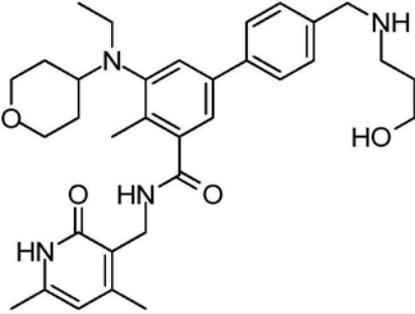
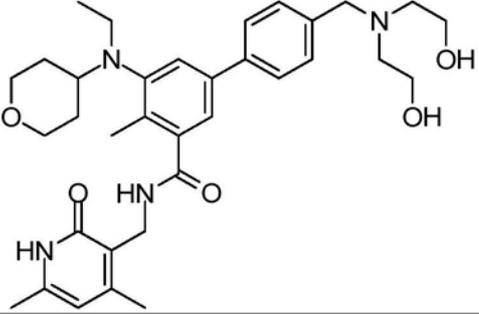
69.	 <p>Chemical structure 69: A substituted benzimidazole core with a morpholine ring, a methyl group, and a benzylpiperidine-5-ol group.</p>
70.	 <p>Chemical structure 70: A substituted benzimidazole core with a morpholine ring, a methyl group, and a benzylpiperidine-2-fluoro group.</p>
71.	 <p>Chemical structure 71: A substituted benzimidazole core with a morpholine ring, a methyl group, and a benzylpiperidine group.</p>
72.	 <p>Chemical structure 72: A substituted benzimidazole core with a morpholine ring, a methyl group, and a benzylpiperidine-4-fluoro group.</p>
73.	 <p>Chemical structure 73: A substituted benzimidazole core with a morpholine ring, a methyl group, and a benzylpiperidine group.</p>

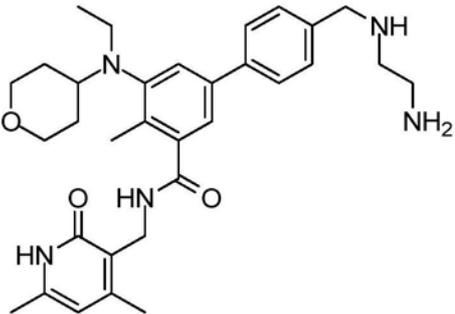
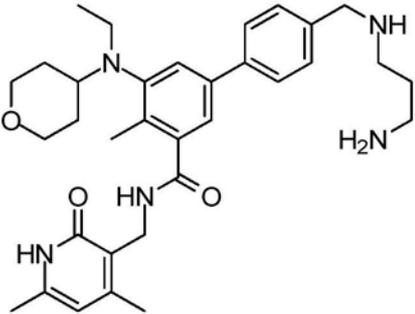
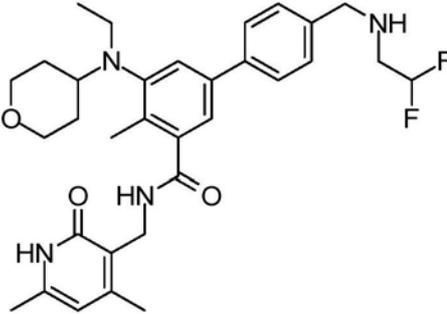
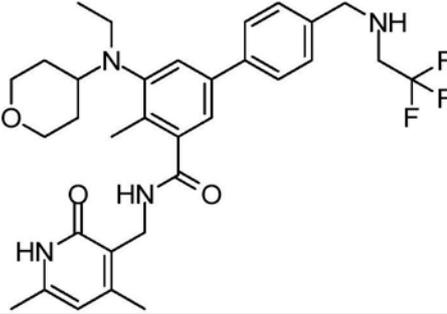
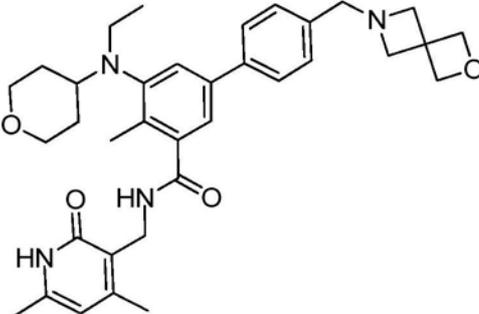
74.	
75.	
76.	
77.	
78.	

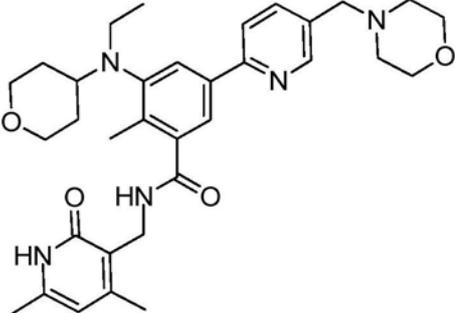
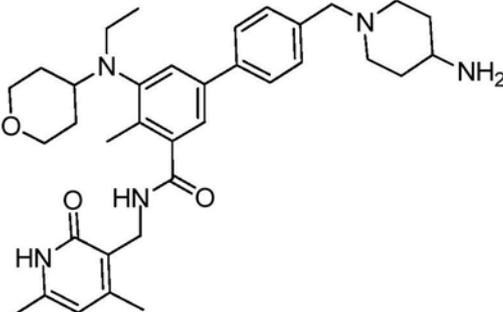
79.	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=NC(=O)NC2=CN3C=C(C)C(=O)N3)N(C)C4OCCO4C5=CC=C(C=C5)CN(C)C(F)F</chem>
80.	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=NC(=O)NC2=CN3C=C(C)C(=O)N3)N(C)C4OCCO4C5=CC=C(C=C5)N1CCO1</chem>
81.	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=NC(=O)NC2=CN3C=C(C)C(=O)N3)N(C)C4OCCO4C5=CC=C(C=C5)NCCO</chem>
82.	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=NC(=O)NC2=CN3C=C(C)C(=O)N3)N(C)C4OCCO4C5=CC=C(C=C5)NCCF</chem>
83.	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=NC(=O)NC2=CN3C=C(C)C(=O)N3)N(C)C4OCCO4C5=CC=C(C=C5)N1C=O1</chem>

84.	
85.	
86.	
87.	
88.	

89.	
90.	
91.	
92.	
93.	

94.	
95.	
96.	
97.	
98.	

99.	
100.	
101.	
102.	
103.	

104.	
105.	

及其药学上可接受的盐。

11. 一种药物组合物,其中包括治疗有效量的权利要求1-10中任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

12. 权利要求1-10中任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

13. 权利要求12所述的用途,其中所述癌症是淋巴瘤、白血病、黑色素瘤、前列腺癌或乳腺癌。

14. 根据权利要求13所述的应用,其中,所述癌症为淋巴瘤。

15. 根据权利要求14所述的应用,其中,所述淋巴瘤选自非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤。

16. 根据权利要求14所述的应用,其中所述淋巴瘤是滤泡性淋巴瘤。

## 芳基或杂芳基取代苯化合物

[0001] 本申请为2013年12月13日提交的申请号为201280029207.0的同名中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2011年4月13日提交的美国临时申请61/474821和2011年6月21日提交的美国临时申请61/499595的优先权,其全部内容通过引用结合到本文中。

[0004] 引用序列表

[0005] 创建于2012年3月28日、大小为2KB的文件“41478507001WOST25.txt”的全部内容通过引用结合到本文中。

### 背景技术

[0006] 在真核细胞中,DNA被组蛋白包裹形成染色质。染色质有序结构的变化会引起相关基因转录的改变。染色质结构变化(并因此转录)的控制通过对组蛋白的共价修饰来调节,最显著的是对其N-端尾部的修饰。这些修饰通常认为是表观的,因为它们会导致基因表达的遗传变化,但不影响DNA本身的序列。对氨基酸侧链的共价修饰(例如甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化)是由酶介导的。向组蛋白上的特定氨基酸位点选择性加入甲基基团被一类独特的酶、即被称为组蛋白甲基化转移酶(HMT)的作用所控制。

[0007] 对转录调控背后的生化系统的精心策划的收集必须进行严格控制,以便优化地进行细胞生长和分化。当这些控制被负责DNA和组蛋白修饰的酶的异常表达和/或活性破坏时,就产生了疾病。例如在人类癌症中,有越来越多的证据表明,异常表达的表观遗传酶活性有助于与癌症关联的不受控制的细胞增殖以及其他癌症相关的表型,如增强的细胞迁移和入侵。除癌症之外,有越来越多的证据表明表观遗传酶在一些其他的人类疾病中起到作用,包括新陈代谢疾病(如糖尿病)、炎性疾病(如克罗恩病)、神经退行性疾病(如阿尔茨海默氏病)和心血管疾病。因此,选择性地调节表观遗传酶的异常行为可为一系列疾病的治疗带来希望。

[0008] 已知Polycomb家族(PcG)和trithorax家族(trxG)蛋白质是细胞记忆系统的一部分(参阅如Francis et al. (2001) Nat Rev Mol Cell Biol 2:409-21和Simon et al. (2002) Curr Opin Genet Dev 12:210-8)。通常情况下,PcG蛋白质是维持“关闭状态”的转录抑制因子,而trxG蛋白质是维持“开启状态”的转录活化因子。由于PcG蛋白质和trxG蛋白质的家族成员中包含内在组蛋白甲基化转移酶(HMTase)活性,因此PcG蛋白质和trxG蛋白质可以通过核心组蛋白的甲基化而参与细胞记忆(参阅如Beisel et al. (2002) Nature 419:857-62;Cao et al. (2002) Science 298:1039-43;Czermin et al. (2002) Cell 111:185-96;Kuzmichev et al. (2002) Genes Dev 16:2893-905;Milne et al. (2002) Mol Cell 10:1107-17;Muller et al. (2002) Cell 111:197-208和Nakamura et al. (2002) Mol Cell 10:1119-28.)。

[0009] 生化和遗传学研究已经提供证据表明,果蝇PcG蛋白质以至少两种不同的蛋白质复合物来起作用,即Polycomb抑制复合物1(PRC1)和ESC-E(Z)复合物(也被称为Polycomb抑

制复合物2 (PRC2))。可参阅Otte et al. (2003) *Curr Opin Genet Dev* 13:448-54。对果蝇的研究已经证明了ESC-E (Z) /EED-EZH2 (即PRC2) 复合物具有内在组蛋白甲基转移酶活性。尽管被不同基团分离的复合物的组成都略有不同,但它们通常都包含EED、EZH2、SUZ12和RbAp48或其果蝇同源染色体。而在美国专利7563589中公开了一个仅包含EED、EZH2和SUZ12的再造复合物为组蛋白H3的赖氨酸27保留组蛋白甲基化转移酶活性。

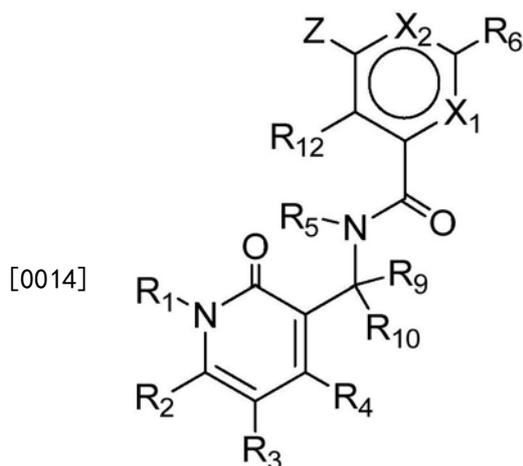
[0010] 在组成PRC2复合物的各种蛋白质中,EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2) 是催化亚基。EZH2的催化位点又出现在SET结构域内,其为发现于少数染色质相关的蛋白中的高度保守的序列基元 (以Su (var) 3-9来命名,Enhancer of Zeste,Trithorax), 包括Trithorax家族和Polycomb家族的成员。除了组蛋白H3-K79 甲基转移酶DOT1,其它所有已知的组蛋白赖氨酸甲基转移酶都含有SET结构域。

[0011] 除了同源盒基因 (Hox) 沉默外,PRC2介导的组蛋白H3-K27甲基化已经表明参与了X染色体灭活 (Plath et al. (2003) *Science* 300:131-5;Silva et al. (2003) *Dev Cell* 4:481-95)。向Xi上募集PRC2复合物以及随后在组蛋白H3-K27上的三甲基化发生在X染色体灭活的起始阶段,且依赖于Xist RNA。此外,发现EZH2 和其相关的组蛋白H3-K27甲基化转移酶活性区别地标记多能性的上胚层细胞和分化的滋养外胚层,并与EZH2在保持多能性上胚层细胞的表观遗传修饰模式中的作用相一致,EZH2的Cre重组酶介导的删除导致细胞中组蛋白H3-K27甲基化的损失 (Erhardt et al. (2003) *Development* 130:4235-48)。另外,对前列腺癌和乳腺癌的细胞系和组织的研究显示了EZH2和SUZ12的水平与这些癌症的侵入力之间存在密切的联系,表明PRC2复合物的功能紊乱可能会导致癌症 (Bracken et al. (2003) *EMBO J* 22:5323-35;Kirmizis et al. (2003) *Mol Cancer Ther* 2:113-21;Kleer et al. (2003) *Proc Natl Acad Sci USA* 100:11606-11;Varambally et al. (2002) *Nature* 419:624-9)。

[0012] 最近有报道称,EZH2的酪氨酸641 (Y641C,Y641F,Y641N,Y641S和 Y641H;有时也称为Y646C,Y646F,Y646N,Y646S和Y646H) 的体细胞突变与滤泡性淋巴瘤 (FL) 和弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的生发中心B细胞样 (GCB) 的亚型有关 (Morin et al. (2010) *Nat Genet* 42:181-5)。在任何情况下,发现突变的EZH2基因的出现都是杂合的,在突变样品中通过转录组测序显示检测到野生型和突变体等位基因的表达。还证明的是,EZH2基因的所有突变类型都可以结合到多蛋白PRC2复合物中,但是所生成的复合物不能催化缩氨酸底物的 H3-K27等效残基的甲基化作用。因此,得出的结论是,EZH2的Tyr641处的与疾病相关的变化导致了关于EZH2催化的H3-K27甲基化的功能缺失。

## 发明内容

[0013] 一方面,本发明提供了如下所示的式 (I) 的芳基或杂芳基取代苯化合物或其药学上可接受的盐或酯。



(I)

[0015] 在该式中：

[0016]  $X_1$ 是N或CR<sub>11</sub>；

[0017]  $X_2$ 是N或CR<sub>13</sub>；

[0018] Z是NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、OR<sub>7</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>7</sub>或CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>R<sub>14</sub>，其中n为0、1或2；

[0019] R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>各自独立为H或是任选地被选自下列组的一个或多个取代基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基：卤素、羟基、羧基、C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基和五或六元杂芳基；

[0020] R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>各自独立为-Q<sub>1</sub>-T<sub>1</sub>，其中Q<sub>1</sub>为键或是任选地被选自下列组的取代基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体：卤素、氰基、羟基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，T<sub>1</sub>选自氢、卤素、羟基、羧基、氰基或R<sub>S1</sub>，其中R<sub>S1</sub>选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、4-12元杂环烷基或者五或六元杂芳基，且R<sub>S1</sub>任选地被一个或多个选自下列组的取代基取代：卤素、羟基、氧代、羧基、C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基和五或六元杂芳基；

[0021] R<sub>6</sub>是C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或者五或六元杂芳基，其中每一个任选地被一个或多个-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>取代，其中Q<sub>2</sub>为键或是任选地被下列取代基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体：卤素、氰基、羟基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，T<sub>2</sub>选自氢、卤素、氰基、-OR<sub>a</sub>-OR<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-(NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sup>+</sup>A<sup>-</sup>、-C(O)R<sub>a</sub>、-C(O)OR<sub>a</sub>、-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)OR<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>或R<sub>S2</sub>，其中R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>各自独立选自H或R<sub>S3</sub>，A<sup>-</sup>是药学上可接受的阴离子，其中R<sub>S2</sub>和R<sub>S3</sub>各自独立选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基或者五或六元杂芳基，或R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>连同它们所连接的氮原子一起形成含0或1个额外杂原子的4-12元杂环烷基环，R<sub>S2</sub>、R<sub>S3</sub>以及由R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>形成的4-12元杂环烷基环任选地被一个或多个-Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>取代，其中Q<sub>3</sub>是键或是任选地被下列取代基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体：卤素、氰基、羟基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，T<sub>3</sub>选自卤素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基、五或六元杂芳基、OR<sub>d</sub>、COOR<sub>d</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>d</sub>、-NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>和-C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>，R<sub>d</sub>和R<sub>e</sub>各自独立选自氢或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，或-Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>为氧代；或任何两个相邻的-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>连同它们所连接的原子一起形成五元或六元环，所述环任选包含1-4个选自N、O和S的杂原子和任选被一个或多个选自下组取代基取代：卤素、羟基、羧基、C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、

单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基和五或六元杂芳基；

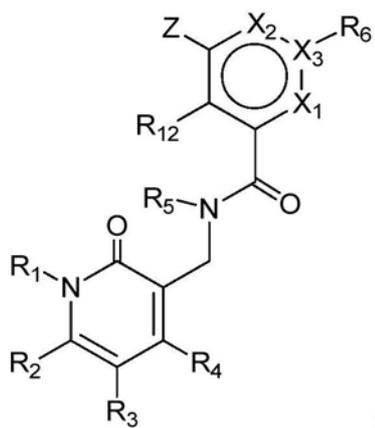
[0022] R<sub>7</sub>是-Q<sub>4</sub>-T<sub>4</sub>，其中Q<sub>4</sub>为键、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基连接体或C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基连接体，每个连接体任选地被下列取代基取代：卤素、氰基、羟基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，T<sub>4</sub>选自氢、卤素、氰基、NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>、-OR<sub>f</sub>、-C(O)R<sub>f</sub>、-C(O)OR<sub>f</sub>、-C(O)NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>、-C(O)NR<sub>f</sub>OR<sub>g</sub>、-NR<sub>f</sub>C(O)R<sub>g</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>f</sub>或RS<sub>4</sub>，其中R<sub>f</sub>和R<sub>g</sub>各自独立地选自氢或RS<sub>5</sub>，RS<sub>4</sub>和RS<sub>5</sub>各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基或者五或六元杂芳基，RS<sub>4</sub>和RS<sub>5</sub>可任选地被一个或多个-Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>取代，其中Q<sub>5</sub>是键、羰基、C(O)NR<sub>k</sub>、NR<sub>k</sub>C(O)、硫酰基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体，R<sub>k</sub>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，T<sub>5</sub>选自氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基、五或六元杂芳基或S(O)<sub>q</sub>R<sub>q</sub>，其中q为0、1或2，R<sub>q</sub>选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基或者五或六元杂芳基，T<sub>5</sub>任选地被选自下列组的一个或多个取代基取代：卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基和五或六元杂芳基，当T<sub>5</sub>是H、卤素、羟基或氰基时除外；或-Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>是氧代；

[0023] R<sub>8</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>和R<sub>13</sub>均各自独立选自氢、卤素、羟基、羧基、氰基、RS<sub>6</sub>、ORS<sub>6</sub>或COOR<sub>6</sub>，其中RS<sub>6</sub>选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、4-12元杂环烷基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基或双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基，RS<sub>6</sub>任选地被选自下列组的一个或多个取代基取代：卤素、羟基、羧基、C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基和双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基；或R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>连同它们所连接的氮原子一起形成含0-2个额外杂原子的4-11杂环烷基环，或R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>连同它们所连接的碳原子一起形成C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或含1-3个杂原子的4-11元杂环烷基环，所述的由R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>形成的4-11元杂环烷基环或C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基任选地被一个或多个-Q<sub>6</sub>-T<sub>6</sub>取代，其中Q<sub>6</sub>是键、羰基、C(O)NR<sub>m</sub>、NR<sub>m</sub>C(O)、硫酰基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体，R<sub>m</sub>为氢或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，T<sub>6</sub>选自氢、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基、五或六元杂芳基或S(O)<sub>p</sub>R<sub>p</sub>，其中p是0、1或2，R<sub>p</sub>选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基、五或六元杂芳基，T<sub>6</sub>任选地被选自下列组的一个或多个取代基取代：卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基、五或六元杂芳基，当T<sub>6</sub>为氢、卤素、羟基或氰基时除外；或-Q<sub>6</sub>-T<sub>6</sub>为氧代；以及

[0024] R<sub>14</sub>不存在或为氢或任选地被选自下列组的一个或多个取代基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基：卤素、羟基、羧基、C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基和五或六元杂芳基；

[0025] 式(I)的化合物的一个子集包括式(Ia)的化合物：

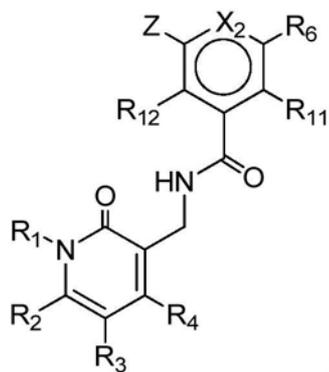
[0026]



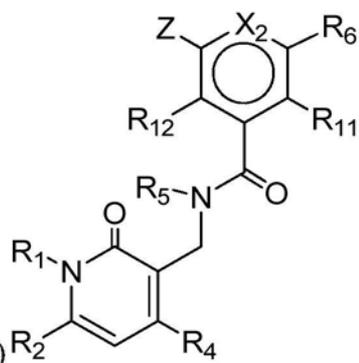
(Ia)。

[0027] 式(I)的化合物的另一个子集包括式(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物:

[0028]

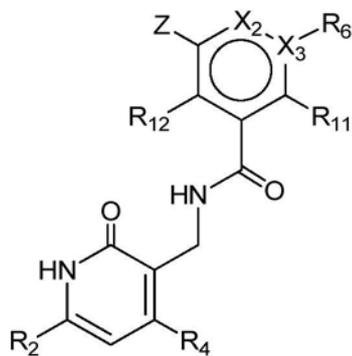


(Ib)



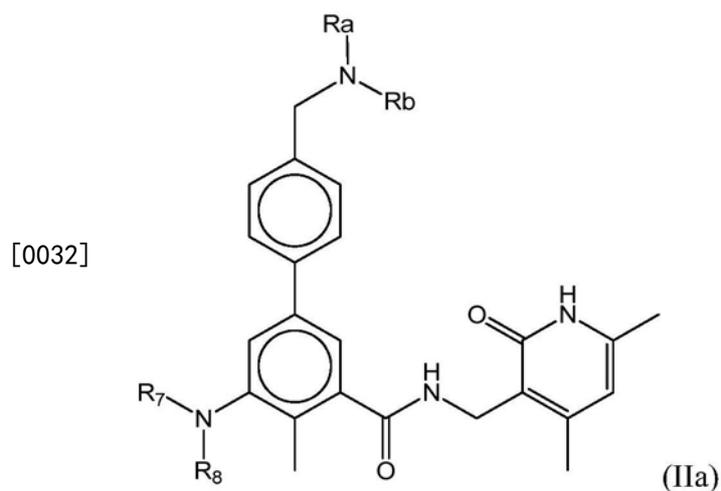
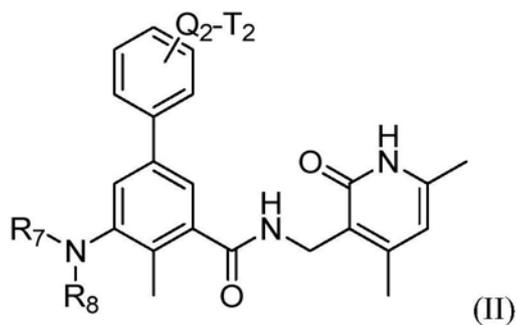
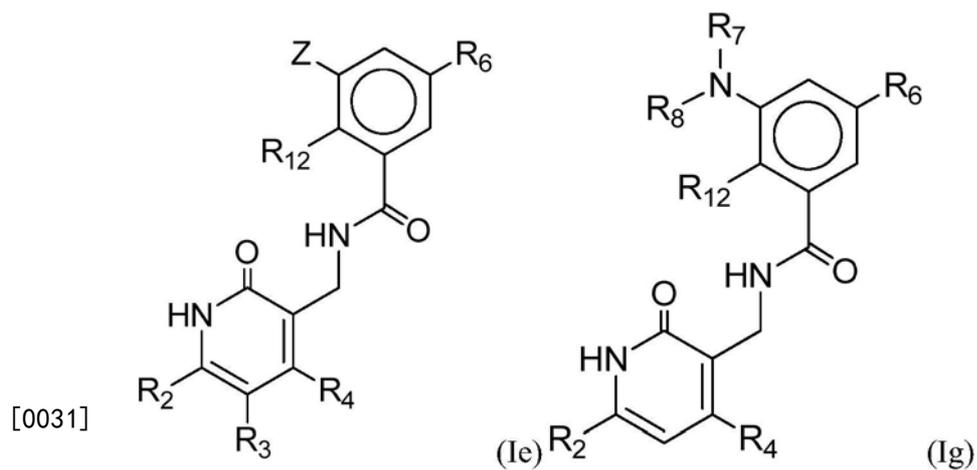
(Ic)

[0029]



(Id)

[0030] 式(I)的化合物的其它子集还包括式(Ie)、(Ig)、(II)或(IIa)的化合物:



[0033] 式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(Ig)、(II)和(IIa)的化合物可包含一个或多个下列特征：

[0034]  $X_1$ 是 $CR_{11}$ ,  $X_2$ 是 $CR_{13}$ 。

[0035]  $X_1$ 是 $CR_{11}$ ,  $X_2$ 是N。

[0036]  $X_1$ 是N,  $X_2$ 是 $CR_{13}$ 。

[0037]  $X_1$ 是N,  $X_2$ 是N。

[0038] Z是 $NR_7R_8$ 。

[0039] Z是 $CR_7R_8R_{14}$ 。

[0040] Z是 $OR_7$ 。

[0041] Z是 $S(O)_nR_7$ , 其中n是0、1或2。

[0042]  $R_6$ 是未取代的 $C_6-C_{10}$ 芳基或未取代的五或六元杂芳基。

- [0043] R<sub>6</sub>是被一个或多个-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或者被一个或多个-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>取代的五或六元杂芳基。
- [0044] R<sub>6</sub>是一个或多个-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>取代的苯基。
- [0045] R<sub>6</sub>是含1-3个选自N、O和S的额外杂原子的五或六元杂芳基,且任选被一个或多个-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>取代。
- [0046] R<sub>6</sub>是喹啉基、四唑基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基或噻吩基,每一个任选被一个或多个-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>取代。
- [0047] T<sub>2</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、卤素、-OR<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-(NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sup>+</sup>A<sup>-</sup>、-C(O)R<sub>a</sub>、-C(O)OR<sub>a</sub>、-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)OR<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>。
- [0048] T<sub>2</sub>是-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>,其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>各自独立为H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,或R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>连同它们所连接的氮原子一起形成含0或1个额外杂原子的4-12元杂环烷基环,所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和4-12元(例如,4-7元)杂环烷基环任选被一个或多个-Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>取代。
- [0049] Q<sub>2</sub>是任选被卤素或羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体。
- [0050] Q<sub>2</sub>是键或甲基或乙基连接体,且T<sub>2</sub>是H、卤素、-OR<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-(NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sup>+</sup>A<sup>-</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>。
- [0051] R<sub>7</sub>不是H。
- [0052] R<sub>7</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或4-12元(例如,4-7元)杂环烷基,每一个任选被一个或多个-Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>取代。
- [0053] R<sub>7</sub>是任选被一个或多个-Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>取代的4-7元杂环烷基。
- [0054] R<sub>7</sub>是哌啶基、四氢吡喃基、环戊基或环己基,每一个任选被一个或多个-Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>取代。
- [0055] T<sub>5</sub>是H、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或4-12元(例如,4-7元)杂环烷基。
- [0056] Q<sub>5</sub>是键,T<sub>5</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或4-12元(例如,4-7元)杂环烷基。
- [0057] Q<sub>5</sub>是羰基、硫酰基或NHC(O);且T<sub>5</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或4-12元(例如,4-7元)杂环烷基。
- [0058] Q<sub>5</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体,T<sub>5</sub>是H或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基。
- [0059] Q<sub>5</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体,T<sub>5</sub>是C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、4-7元杂环烷基或S(O)<sub>q</sub>R<sub>q</sub>。
- [0060] R<sub>11</sub>是H。
- [0061] R<sub>7</sub>是环戊基或环己基,每一个任选被一个-Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>取代。
- [0062] Q<sub>5</sub>是NHC(O)且T<sub>5</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基。
- [0063] R<sub>7</sub>是异丙基。
- [0064] R<sub>2</sub>和R<sub>4</sub>各自独立为H或是任选被氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。
- [0065] R<sub>2</sub>和R<sub>4</sub>各自是甲基。
- [0066] R<sub>1</sub>是H。
- [0067] R<sub>12</sub>是H、甲基、乙基、乙烯基或卤素。
- [0068] R<sub>12</sub>是甲基。
- [0069] R<sub>12</sub>是乙基。
- [0070] R<sub>12</sub>是乙烯基。

- [0071] R<sub>8</sub>是H、甲基或乙基。
- [0072] R<sub>8</sub>是甲基。
- [0073] R<sub>8</sub>是乙基。
- [0074] R<sub>8</sub>是4-7元杂环烷基,例如四氢吡喃基。
- [0075] Z是NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>或CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>R<sub>14</sub>,其中R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>连同它们所连接的原子形成选自下列组的环:哌啶基、吗啉基、哌嗪基和环己烯基,每一个任选被一个-Q<sub>6</sub>-T<sub>6</sub>取代。
- [0076] R<sub>13</sub>是H或甲基。
- [0077] R<sub>13</sub>是H。
- [0078] R<sub>3</sub>是H。
- [0079] A<sup>-</sup>是Br<sup>-</sup>或Cl<sup>-</sup>。
- [0080] 本发明还提供了药物组合物,所述药物组合物包含一种或多种药学上可接受的载体和一种或多种选自本文公开的任何一个结构式的化合物。
- [0081] 本发明另一方面提供一种治疗或预防癌症的方法。该方法包括向需要治疗的受试者给予治疗有效量的一种或多种选自本文所公开的任何一个结构式的化合物。
- [0082] 除非另有说明,有关治疗方法的任何描述包括化合物在用于提供如说明书中所公开的这种治疗或预防方法的用途,以及化合物在制备用于治疗或预防这样的疾病的药物中的用途。所述治疗包括治疗人类或非人类的动物,包括啮齿动物和其他疾病模型。
- [0083] 例如,本方法包括向患有异常的H3-K27甲基化的癌症受试者给予治疗有效量的一个或多个本文所公开的任何一个结构式的化合物的步骤,其中该化合物抑制EZH2的组蛋白甲基转移酶活性,从而治疗癌症。异常的H3-K27甲基化的例子可包括在癌细胞染色质内的H3-K27二甲基化或三甲基化的全面增长和/或改变的分布。
- [0084] 例如,所述癌症选自下列组的癌症:其过表达EZH2或其它PRC2亚基,包含H3-K27脱甲基酶例如UTX中的失去功能的突变,或过表达能够增加和/或去本土化EZH2活性的附属蛋白,如PHF19/PCL3(参阅Sneeringer et al.Proc Natl Acad Sci USA 107(49):20980-5, 2010)。
- [0085] 例如,本方法包括向患有EZH2过表达的癌症受试者给予治疗有效量的一种或多种本文所公开的任何一个结构式的化合物的步骤,其中该化合物抑制EZH2的组蛋白甲基化酶活性,从而治疗癌症。
- [0086] 例如,本方法包括向患有带有H3-K27脱甲基酶UTX失去功能的突变的癌症受试者给予治疗有效量的一种或多种本文所公开的任何一个结构式的化合物的步骤,其中该化合物抑制EZH2的组蛋白甲基化酶活性,从而治疗癌症。
- [0087] 例如,本方法包括向过表达PRC2的附属组成(如PHF19/PCL3)的癌症受试者给予治疗有效量的一种或多种本文所公开的任何一个结构式的化合物的步骤,其中该化合物抑制EZH2的组蛋白甲基化转移酶活性,从而治疗癌症。
- [0088] 在又一方面中,本发明涉及调节野生型EZH2的活性的方法,所述野生型EZH2是PRC2复合物中的可催化组蛋白H3上的赖氨酸27(H3-K27)的单甲基化至三甲基化的催化亚基。例如,本发明涉及在细胞内抑制EZH2活性的方法。该方法可在体内或体外进行。
- [0089] 在又一个方面,本发明涉及一种抑制受试者中H3-K27向三甲基化H3-K27转化的方法。本方法包括向受试者给予治疗有效量的一种或多种本文所公开的任何一个结构式的

化合物,以抑制EZH2的组蛋白甲基化转移酶活性,从而抑制受试者体内的H3-K27向三甲基化H3-K27的转化。

[0090] 例如,本方法包括向表达EZH2的Y641突变体的癌症受试者给予治疗有效量的一种或多种本文所公开的任何一个结构式的化合物的步骤,其中该化合物抑制EZH2的组蛋白甲基化转移酶活性,从而治疗癌症。

[0091] 例如,所述癌症选自滤泡性淋巴瘤和生发中心B细胞样(GCB)亚型的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。例如,该癌症是淋巴瘤、白血病或黑色素瘤。优选地,淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或弥漫性大B细胞淋巴瘤。或者,白血病是慢性髓性白血病(CML)、急性髓性白血病、急性淋巴细胞白血病或混合谱系白血病。

[0092] 癌前疾病是骨髓增生异常综合症(MDS,原名叫白血病前期)。

[0093] 例如,癌症是一种血液癌症。

[0094] 例如,本方法包括向表达EZH2的Y641突变体的癌症受试者给予治疗有效量的一种或多种本文所公开的任何一个结构式的化合物的步骤,其中该化合物选择地抑制EZH2的Y641突变体的组蛋白甲基化转移酶活性,从而治疗癌症。

[0095] 例如,该方法进一步包括进行用来检测来自于癌症受试者的含有癌细胞的样品中的EZH2的Y641突变体的试验的步骤。

[0096] 在又一方面,本发明涉及调节野生型和突变型组蛋白甲基化转移酶EZH2 的活性的方法,所述野生型EZH2是可催化组蛋白H3上的赖氨酸27(H3-K27)的单甲基化至三甲基化的PRC2复合物的催化亚基。例如,本发明涉及抑制细胞内 EZH2的某些突变体形式的活性的方法。所述EZH2的突变体形式包括另一个氨基酸残基对野生型EZH2的酪氨酸641(Y641,也称Tyr641)的替换。该方法包括使细胞与有效剂量的一种或多种本文公开的任何一个结构式化合物接触。所述方法可以在体内或体外进行。

[0097] 本发明的又一方面涉及抑制受试者体内的H3-K27向三甲基化H3-K27转化的方法。所述方法包括向表达EZH2的Y641突变体的受试者给予治疗有效量一种或多种本文描述的任何一个结构式的化合物,以抑制EZH2的组蛋白甲基化转移酶的活性,从而抑制受试者体内的H3-K27向三甲基化的H3-K27的转化。例如,被抑制的组蛋白甲基化转移酶活性是EZH2的Y641突变体的活性。例如,本发明化合物选择性地抑制EZH2的Y641突变体的组蛋白甲基化转移酶活性。例如,所述EZH2的Y641突变体选自下列组:Y641C、Y641F、Y641H、Y641N 和 Y641S。

[0098] 抑制受试者体内的H3-K27向三甲基化H3-K27转化的方法同样可以包括在向表达EZH2的Y641突变体的受试者给予治疗有效量的一种或多种本文描述的任何一种结构式的化合物之前,对来自受试者的样本进行用来检测EZH2的Y641 突变体的测试。例如,进行测试来检测EZH2的Y641突变体包括检测编码EZH2 的Y641突变体的核酸的全基因组测序或目标区域测序。例如,进行测试来检测 EZH2的Y641突变体包括使样品与一种特异结合具有EZH2的Y641突变体的特征的多肽或其片段的抗体接触。例如,进行测试来检测EZH2的Y641突变体包括使样品在非常严格的条件下与核酸探针接触,该核酸探针与编码具有EZH2的Y641突变体特征的多肽或其片段的核酸杂合。

[0099] 进一步地,本发明还涉及一种识别EZH2的Y641突变体的抑制剂的方法。该方法包括步骤:使EZH2的一个孤立的Y641突变体与组蛋白底物、甲基基团供体和测试化合物结合,

其中所述组蛋白底物包括选自下列组的H3-K27形式：未甲基化的H3-K27、单甲基化的H3-K27、二甲基化的H3-K27和它们的任意组合；以及进行用来检测组蛋白底物中的H3-K27的甲基化（例如三甲甲基化的H3-K27的形成）的测试，从而当在测试化合物存在下的H3-K27的甲基化（例如三甲甲基化的H3-K27的形成）少于在测试化合物不存在时的H3-K27的甲基化（例如三甲甲基化的H3-K27的形成）时，识别该测试化合物作为EZH2的Y641突变体的抑制剂。

[0100] 在一个实施例中，进行用来检测组蛋白底物中的H3-K27的甲基化的测试包括测量标记的甲基基团的结合。

[0101] 在一个实施例中，标记的甲基基团是同位素标记的甲基基团。

[0102] 在一个实施例中，进行用来检测组蛋白底物中的H3-K27的甲基化的测试包括使组蛋白底物与特异性结合在三甲基化的H3-K27上的抗体接触。

[0103] 识别EZH2的Y641突变体的选择性抑制剂的方法同样在本发明范围内。本方法包括步骤：使EZH2的孤立的Y641突变体同组蛋白底物、甲基基团供体和测试化合物结合，其中所述组蛋白底物包括选自下列组的H3-K27形式：单甲基化的H3-K27、双甲基化的H3-K27以及单甲基化的H3-K27和双甲基化的H3-K27的组合，从而形成测试混合物；使孤立的野生型EZH2同组蛋白底物、甲基基团供体和测试化合物结合，其中所述组蛋白底物包括选自下列组的H3-K27形式：单甲基化的H3-K27、双甲基化的H3-K27以及单甲基化的H3-K27和双甲基化的H3-K27的组合，从而形成对照混合物；进行用来检测每个测试混合物和对照混合物中组蛋白底物的三甲甲基化的测试；计算(a)用EZH2的Y641突变体和测试化合物的三甲甲基化(M+)与(b)用EZH2的Y641突变体而没有测试化合物的三甲甲基化(M-)的比值；计算(c)用野生型EZH2和测试化合物的三甲甲基化(WT+)与用(d)野生型EZH2而没有测试化合物的三甲甲基化(WT-)的比值；对比比值(a)/(b)与比值(c)/(d)；当比值(a)/(b)小于比值(c)/(d)时，识别该测试化合物作为EZH2的Y641突变体的选择性抑制剂。

[0104] 本发明进一步提供了识别作为可用一种或多种本发明化合物来治疗的候选者的受试者的方法。所述方法包括步骤：进行用来检测来自于受试者的样本中的EZH2的Y641突变体的测试；以及识别作为可用一种或多种本发明的化合物来治疗的表达EZH2的Y641突变体的候选者的受试者，其中该化合物抑制EZH2的组蛋白甲基化转移酶活性。

[0105] 本发明又一方面涉及一种抑制H3-K27向三甲甲基化H3-K27转化的方法。所述方法包括使EZH2的Y641突变体与蛋白底物接触的步骤，所述组蛋白底物包含H3-K27和有效剂量的本发明的化合物，其中所述化合物抑制EZH2的组蛋白甲基化转移酶活性，从而抑制H3-K27向三甲甲基化H3-K27的转化。

[0106] 进一步地，本文所述化合物或方法可用于研究（例如研究表观遗传酶）和其他非治疗的用途。

[0107] 除非另外特别说明，否则本文所述的所有的技术和科学术语均指本发明所属领域普通技术人员所通常理解的含义。在说明书中，除非上下文清楚地规定，否则单数形式也包括复数。虽然本文所述方法和材料的类似或等同替代物也可以应用在本发明的实践或检测中，但是下文只描述适宜的方法和材料。本文提到的所有的出版物、专利申请、专利和其它参考文献均通过引用而并入本文中。本文所引用的文献并不认为是本发明的现有技术。如有冲突，以本说明书包括定义为准。此外，本文所述材料、方法和实施例仅意图说明本发明而非限制本发明。

[0108] 通过下面的详细描述和权利要求,本发明的其它特征和优点将变得显而易见。

### 附图说明

[0109] 图1(A)是细胞计数(即细胞数量)作为时间的函数的理想图,其显示了细胞对数生长期期间的指数增殖。

[0110] 图1(B)是对于图(A)中数据的 $\ln$ (细胞计数)作为时间的函数的理想图。

[0111] 图2是显示了在抗恶性细胞增生化合物存在下的两相细胞生长曲线的图,对于抗恶性细胞增生化合物在其对细胞生长的作用实现之前有延迟。该化合物在标记为“作用的开始”的时间点开始影响细胞生长。实心圆表示对于没有用化合物处理的赋形药(或溶剂)对照样品的理想化数据。其他符号表示对于以不同浓度的化合物(即药物)处理的细胞的两相生长曲线。

[0112] 图3是对于(A)细胞抑制化合物和(B)细胞毒素化合物的 $k_p$ 作为化合物浓度的函数的重制图,其阐明了对细胞毒剂的LCC的绘图测定。注意:对细胞抑制化合物(A), $k_p$ 值永远不能降低到低于零。

[0113] 图4是显示来源于用化合物87处理7天的小鼠的WSU-DLCL2肿瘤中的全局H3K27me3甲基化的图表。

[0114] 图5是显示来源于用化合物141处理7天的小鼠的WSU-DLCL2肿瘤中的全局H3K27me3甲基化的图表。

[0115] 图6是显示承受WSU-DLCL2异种移植的小鼠在用载剂(vehicle)或化合物141处理的28天治疗期间的肿瘤生长的图表。

[0116] 图7是显示用化合物44处理的承受WSU-DLCL2异种移植的小鼠的肿瘤生长的图表。

[0117] 图8是显示在来源于用化合物44处理28和7天的小鼠的WSU-DLCL2肿瘤中的全局H3K27me3甲基化的图表。

[0118] 图9是显示用化合物44在不同的剂量给药方案下处理的承受WSU-DLCL2异种移植的小鼠的肿瘤生长图表。

[0119] 图10是显示在来源于用化合物44在不同的剂量给药方案下处理28天的小鼠的WSU-DLCL2肿瘤的全局H3K27me3甲基化的图表。

[0120] 图11是图表显示化合物44对小鼠体重的影响。数据代表平均值 $\pm$ SD( $n=9$ )。导致死亡率的剂量没有绘出。

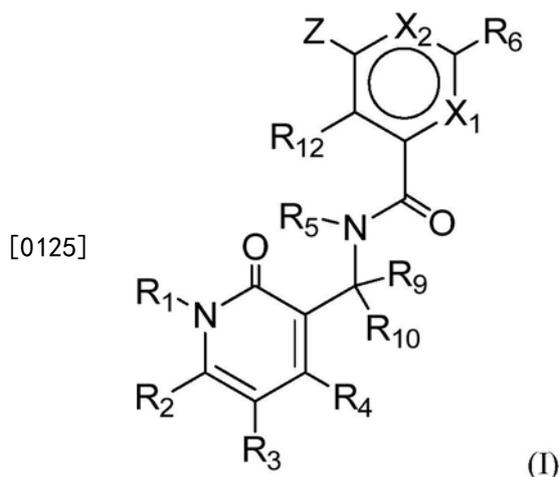
[0121] 图12是显示口服给药以化合物44对在小鼠体内的弥漫性大B细胞淋巴瘤 KARPAS-422异种移植的抗肿瘤效果的图表。数据表示平均值 $\pm$ SD( $n=9$ )。在第29天相对于载剂对照组\* $P<0.05$ (重复测量方差分析(ANOVA),再Dunnnett多重比较检验)。导致死亡率的剂量没有绘出。

### 具体实施方式

[0122] 本发明提供新颖的芳基或杂芳基取代苯化合物、制备该化合物的合成方法、包含它们的药物组合物以及该化合物的各种用途。

[0123] 1. 芳基或杂芳基取代苯化合物

[0124] 本发明提供式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或酯。



[0126] 在该式中：

[0127]  $X_1$ 是N或CR<sub>11</sub>；

[0128]  $X_2$ 是N或CR<sub>13</sub>；

[0129] Z是NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>、OR<sub>7</sub>、S(O)<sub>n</sub>R<sub>7</sub>或CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>R<sub>14</sub>，其中n为0、1或2；

[0130] R<sub>1</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>9</sub>和R<sub>10</sub>各自独立为H或是任选地被选自下列组的一个或多个取代基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基：卤素、羟基、羧基、C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基和五或六元杂芳基；

[0131] R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>和R<sub>4</sub>各自独立为-Q<sub>1</sub>-T<sub>1</sub>，其中Q<sub>1</sub>为键或是任选地被选自下列组的取代基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体：卤素、氰基、羟基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，T<sub>1</sub>选自氢、卤素、羟基、羧基、氰基或R<sub>S1</sub>，其中R<sub>S1</sub>选自C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、4-12元杂环烷基或者五或六元杂芳基，且R<sub>S1</sub>任选地被一个或多个选自下列组的取代基取代：卤素、羟基、氧代、羧基、C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基和五或六元杂芳基；

[0132] R<sub>6</sub>是C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或者五或六元杂芳基，其中每一个任选地被一个或多个-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>取代，其中Q<sub>2</sub>为键或是任选地被下列取代基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体：卤素、氰基、羟基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，T<sub>2</sub>选自氢、卤素、氰基、-OR<sub>a</sub>-OR<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-(NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sup>+</sup>A<sup>-</sup>、-C(O)R<sub>a</sub>、-C(O)OR<sub>a</sub>、-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)OR<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>或R<sub>S2</sub>，其中R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>各自独立选自H或R<sub>S3</sub>，A<sup>-</sup>是药学上可接受的阴离子，其中R<sub>S2</sub>和R<sub>S3</sub>各自独立选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基或者五或六元杂芳基，或R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>连同它们所连接的氮原子一起形成含0或1个额外杂原子的4-12元杂环烷基环，R<sub>S2</sub>、R<sub>S3</sub>以及由R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>形成的4-12元杂环烷基环任选地被一个或多个-Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>取代，其中Q<sub>3</sub>是键或是任选地被下列取代基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体：卤素、氰基、羟基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，T<sub>3</sub>选自卤素、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基、五或六元杂芳基、OR<sub>d</sub>、COOR<sub>d</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>d</sub>、-NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>和-C(O)NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>，R<sub>d</sub>和R<sub>e</sub>各自独立选自氢或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，或-Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>为氧代；或任何两个相邻的-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>连同它们所连接的原子一起形成五元或六元环，所述环任选包含1-4个选自N、O和S的杂原子和任选被一个或多个选自下组取代基取代：卤素、羟基、羧基、C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基和五或六元杂芳基；

[0133]  $R_7$ 是 $-Q_4-T_4$ ,其中 $Q_4$ 为键、 $C_1-C_4$ 烷基连接体或 $C_2-C_4$ 烯基连接体,每个连接体任选地被下列取代基取代:卤素、氰基、羟基或 $C_1-C_6$ 烷氧基, $T_4$ 选自氢、卤素、氰基、 $-NR_fR_g$ 、 $-OR_f$ 、 $-C(O)R_f$ 、 $-C(O)OR_f$ 、 $-C(O)NR_fR_g$ 、 $-C(O)NR_fOR_g$ 、 $-NR_fC(O)R_g$ 、 $-S(O)_2R_f$ 或 $RS_4$ ,其中 $R_f$ 和 $R_g$ 各自独立地选自氢或 $RS_5$ , $RS_4$ 和 $RS_5$ 各自独立地选自 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_6-C_{10}$ 芳基、4-12元杂环烷基或者五或六元杂芳基, $RS_4$ 和 $RS_5$ 可任选地被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代,其中 $Q_5$ 是键、羰基、 $C(O)NR_k$ 、 $NR_kC(O)$ 、硫酰基或 $C_1-C_3$ 烷基连接体, $R_k$ 是H或 $C_1-C_6$ 烷基, $T_5$ 选自氢、卤素、 $C_1-C_6$ 烷基、羟基、氰基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、氨基、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基、双- $C_1-C_6$ 烷基氨基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_6-C_{10}$ 芳基、4-12元杂环烷基、五或六元杂芳基或 $S(O)_qR_q$ ,其中 $q$ 为0、1或2, $R_q$ 选自 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_6-C_{10}$ 芳基、4-12元杂环烷基或者五或六元杂芳基, $T_5$ 任选地被选自下列组的一个或多个取代基取代:卤素、 $C_1-C_6$ 烷基、羟基、氰基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、氨基、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基、双- $C_1-C_6$ 烷基氨基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_6-C_{10}$ 芳基、4-12元杂环烷基和五或六元杂芳基,当 $T_5$ 是H、卤素、羟基或氰基时除外;或 $-Q_5-T_5$ 是氧代;

[0134]  $R_8$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$ 和 $R_{13}$ 均各自独立选自氢、卤素、羟基、羧基、氰基、 $R_{S6}$ 、 $OR_{S6}$ 或 $COOR_{S6}$ ,其中 $R_{S6}$ 选自 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、 $C_3-C_8$ 环烷基、4-12元杂环烷基、氨基、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基或双- $C_1-C_6$ 烷基氨基, $R_{S6}$ 任选地被选自下列组的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、羧基、 $C(O)O-C_1-C_6$ 烷基、氰基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、氨基、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基和双- $C_1-C_6$ 烷基氨基;或 $R_7$ 和 $R_8$ 连同它们所连接的氮原子一起形成含0-2个额外杂原子的4-11杂环烷基环,或 $R_7$ 和 $R_8$ 连同它们所连接的碳原子一起形成 $C_3-C_8$ 环烷基或含1-3个杂原子的4-11元杂环烷基环,所述的由 $R_7$ 和 $R_8$ 形成的4-11元杂环烷基环或 $C_3-C_8$ 环烷基任选地被一个或多个 $-Q_6-T_6$ 取代,其中 $Q_6$ 是键、羰基、 $C(O)NR_m$ 、 $NR_mC(O)$ 、硫酰基或 $C_1-C_3$ 烷基连接体, $R_m$ 为氢或 $C_1-C_6$ 烷基, $T_6$ 选自氢、卤素、 $C_1-C_6$ 烷基、羟基、氰基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、氨基、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基、双- $C_1-C_6$ 烷基氨基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_6-C_{10}$ 芳基、4-12元杂环烷基、五或六元杂芳基或 $S(O)_pR_p$ ,其中 $p$ 是0、1或2, $R_p$ 选自 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_2-C_6$ 烯基、 $C_2-C_6$ 炔基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_6-C_{10}$ 芳基、4-12元杂环烷基、五或六元杂芳基, $T_6$ 任选地被选自下列组的一个或多个取代基取代:卤素、 $C_1-C_6$ 烷基、羟基、氰基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、氨基、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基、双- $C_1-C_6$ 烷基氨基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_6-C_{10}$ 芳基、4-12元杂环烷基、五或六元杂芳基,当 $T_6$ 为氢、卤素、羟基或氰基时除外;或 $-Q_6-T_6$ 为氧代;以及

[0135]  $R_{14}$ 不存在或为氢或任选地被选自下列组的一个或多个取代基取代的 $C_1-C_6$ 烷基:卤素、羟基、羧基、 $C(O)O-C_1-C_6$ 烷基、氰基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、氨基、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基、双- $C_1-C_6$ 烷基氨基、 $C_3-C_8$ 环烷基、 $C_6-C_{10}$ 芳基、4-12元杂环烷基和五或六元杂芳基;

[0136] 例如, $X_1$ 是 $CR_{11}$ , $X_2$ 是 $CR_{13}$ 。

[0137] 例如, $X_1$ 是 $CR_{11}$ , $X_2$ 是N。

[0138] 例如, $X_1$ 是N, $X_2$ 是 $CR_{13}$ 。

[0139] 例如, $X_1$ 是N, $X_2$ 是N。

[0140] 例如, $Z$ 是 $NR_7R_8$ 。

[0141] 例如, $Z$ 是 $CR_7R_8R_{14}$ 。

[0142] 例如, $Z$ 是 $OR_7$ 。

[0143] 例如, $Z$ 是 $S(O)_nR_7$ ,其中 $n$ 是0、1或2。

[0144] 例如, $Z$ 是 $SR_7$ 。

[0145] 例如, $R_6$ 是未取代的 $C_6-C_{10}$ 芳基或未取代的五或六元杂芳基。

[0146] 例如, R<sub>6</sub>是被一个或多个-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或被一个或多个-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>取代的五或六元杂芳基。

[0147] 例如, R<sub>6</sub>是未取代的苯基。

[0148] 例如, R<sub>6</sub>是被一个或多个-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>取代的苯基。

[0149] 例如, R<sub>6</sub>是含1-3个选自N、O和S的额外杂原子的五或六元杂芳基, 且任选被一个或多个-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>取代。

[0150] 例如, R<sub>6</sub>是吡啶基、吡唑基、嘧啶基、喹啉基、四唑基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基或噻吩基, 每一个任选被一个或多个-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>取代。例如, Q<sub>2</sub>是键。

[0151] 例如, Q<sub>2</sub>是未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体。

[0152] 例如, T<sub>2</sub>是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基, 每一个任选被一个或多个-Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>取代。

[0153] 例如, T<sub>2</sub>是未被取代或被取代的直链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或支链C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基和正己基。

[0154] 例如, T<sub>2</sub>是苯基。

[0155] 例如, T<sub>2</sub>是卤素(如氟、氯、溴、碘)。

[0156] 例如, T<sub>2</sub>是任选被一个或多个-Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>取代的4-7元杂环烷基(如, 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、恶唑烷基、异恶唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基、吗啉基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基等)。

[0157] 例如, T<sub>2</sub>是-OR<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-(NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sup>+</sup>A<sup>-</sup>、-C(O)R<sub>a</sub>、-C(O)OR<sub>a</sub>、-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)OR<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>。

[0158] 例如, T<sub>2</sub>是-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>或-C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, 其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>各自独立为H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基, 或R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>连同它们所连接的氮原子一起形成含0或1个额外杂原子的4-7元杂环烷基环, 所述C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和4-7元杂环烷基环任选被一个或多个-Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>取代。

[0159] 例如, Q<sub>2</sub>是任选被卤素或羟基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体。

[0160] 例如, Q<sub>2</sub>是键或甲基连接体, 且T<sub>2</sub>是H、卤素、-OR<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-(NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sup>+</sup>A<sup>-</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>。

[0161] 例如, R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>各自独立为H或任选被一个或多个-Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0162] 例如, R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>其中之一为H。

[0163] 例如, R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>连同它们所连接的氮原子一起形成含0或1个除氮以外的其它杂原子的4-7元杂环烷基环(例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、恶唑烷基、异恶唑烷基、三唑烷基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、吗啉基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基等), 并且所述环任选被一个或多个-Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>取代。

[0164] 例如, -Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>是氧代。

[0165] 例如, T<sub>2</sub>是4-7元杂环烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基并且一个或多个-Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>是氧代。

[0166] 例如, Q<sub>3</sub>是键或未取代或取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体。

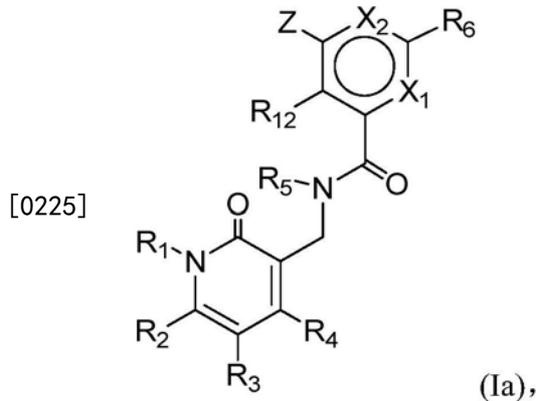
- [0167] 例如,  $T_3$ 选自H、卤素、4-7元杂环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $OR_d$ 、 $COOR_d$ 、 $-S(O)_2R_d$ 或 $-NR_dRe$ 。
- [0168] 例如,  $R_d$ 和 $R_e$ 其中之一为H。
- [0169] 例如,  $R_7$ 不是H。
- [0170] 例如,  $R_7$ 是 $-C(O)R_f$ 。
- [0171] 例如,  $R_7$ 是 $-C(O)R_f$ , 其中 $R_f$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基。
- [0172] 例如,  $R_7$ 是被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代的 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基。
- [0173] 例如,  $R_7$ 是任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代的苯基。
- [0174] 例如,  $R_7$ 是任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。
- [0175] 例如,  $R_7$ 是任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代的 $C_3$ - $C_8$ 环烷基。
- [0176] 例如,  $R_7$ 是任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代的4-7元杂环烷基(例如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、恶唑烷基、异恶唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃和吗啉基等)。
- [0177] 例如,  $R_7$ 是任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代的5-6元杂环烷基。例如,  $R_7$ 是异丙基。
- [0178] 例如,  $R_7$ 是吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基、环戊基、环己基或环庚基, 每一个任选被一个 $-Q_5-T_5$ 取代。
- [0179] 例如,  $R_7$ 是环戊基或环己基, 每一个任选被一个 $-Q_5-T_5$ 取代。
- [0180] 例如,  $R_7$ 是吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢-2H-噻喃基、环戊基、环己基或环庚基, 每一个任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代。
- [0181] 例如,  $R_7$ 是环戊基、环己基或四氢-2H-噻喃基, 每一个任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代。
- [0182] 例如, 一个或多个 $-Q_5-T_5$ 是氧代。
- [0183] 例如,  $R_7$ 是1-氧化-四氢-2H-噻喃基或1,1-二氧化-四氢-2H-噻喃基。
- [0184] 例如,  $Q_5$ 是键,  $T_5$ 是氨基、单- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基或-双- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基。
- [0185] 例如,  $Q_5$ 是 $NH(CO)$ ,  $T_5$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基。
- [0186] 例如,  $-Q_5-T_5$ 是氧代。
- [0187] 例如,  $T_4$ 是4-7元杂环烷基或 $C_3$ - $C_8$ 环烷基且一个或多个 $-Q_5-T_5$ 是氧代。
- [0188] 例如,  $T_5$ 是H、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或4-7元杂环烷基。
- [0189] 例如,  $Q_5$ 是键,  $T_5$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基或4-7元杂环烷基。
- [0190] 例如,  $Q_5$ 是羰基、硫酰基或 $NHC(O)$ ; 且 $T_5$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基或4-7元杂环烷基。
- [0191] 例如,  $T_5$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基, 并任选被卤素、羟基、氰基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、氨基、单- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基、双- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基或 $C_3$ - $C_8$ 环烷基取代。
- [0192] 例如,  $Q_5$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基连接体, 且 $T_5$ 是H或 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基。
- [0193] 例如,  $Q_5$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基连接体, 且 $T_5$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基, 4-7元杂环烷基或 $S(O)_qR_q$ 。
- [0194] 例如,  $R_{11}$ 是H。
- [0195] 例如,  $R_2$ 和 $R_4$ 各自独立为H或任选被氨基、单- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基、双- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基或 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

- [0196] 例如,  $R_2$ 和 $R_4$ 各自独立为任选被 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。
- [0197] 例如,  $R_2$ 和 $R_4$ 各自为甲基。
- [0198] 例如,  $R_1$ 为H。
- [0199] 例如,  $R_{12}$ 是H、甲基、乙基、乙烯基或卤素。
- [0200] 例如,  $R_{12}$ 是甲基。
- [0201] 例如,  $R_{12}$ 是乙基。
- [0202] 例如,  $R_{12}$ 是乙烯基。
- [0203] 例如,  $R_8$ 是H、甲基、乙基或乙烯基。
- [0204] 例如,  $R_8$ 是甲基。
- [0205] 例如,  $R_8$ 是乙基。
- [0206] 例如,  $R_8$ 是4-7元杂环烷基(例如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、恶唑烷基、异恶唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃、四氢-2H-噻喃、吗啉基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基等)。
- [0207] 例如,  $R_8$ 是四氢吡喃。
- [0208] 例如,  $R_8$ 是四氢吡喃且 $R_7$ 是 $-Q_4-T_4$ , 其中 $Q_4$ 是键或 $C_1$ - $C_4$ 烷基连接体,  $T_4$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基或4-7元杂环烷基。
- [0209] 例如,  $Z$ 是 $NR_7R_8$ 或 $CR_7R_8R_{14}$ , 其中 $R_7$ 和 $R_8$ 连同它们所连接的原子一起形成含1-3个杂原子的4-11元杂环烷基环(例如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、恶唑烷基、异恶唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃、四氢-2H-噻喃、吗啉基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基等)或 $C_3$ - $C_8$ 环烷基, 每一个任选被一个或多个 $-Q_6-T_6$ 取代。
- [0210] 例如, 所述由 $R_7$ 和 $R_8$ 形成的环选自下列组: 氮杂环丁烷基、吡唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基和环己烯基, 每一个任选被一个 $-Q_6-T_6$ 取代。
- [0211] 例如,  $-Q_6-T_6$ 是氧代。
- [0212] 例如,  $T_6$ 是H、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、4-7元杂环烷基。
- [0213] 例如,  $Q_6$ 是键,  $T_6$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基,  $C_3$ - $C_8$ 环烷基或4-7元杂环烷基。
- [0214] 例如,  $Q_6$ 是羰基、硫酰基或NHC(O); 并且 $T_6$ 选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基或4-7元杂环烷基。
- [0215] 例如,  $T_6$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基, 每一个任选被卤素、羟基、氰基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、氨基、单- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基、双- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基或 $C_3$ - $C_8$ 环烷基取代。
- [0216] 例如,  $Q_6$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基连接体且 $T_6$ 是H或 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基。
- [0217] 例如,  $Q_6$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基连接体且 $T_6$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、4-7元杂环烷基或S(O)<sub>p</sub>R<sub>p</sub>。
- [0218] 例如,  $R_p$ 和 $R_q$ 各自独立为 $C_1$ - $C_6$ 烷基。
- [0219] 例如,  $R_{13}$ 是H或甲基。
- [0220] 例如,  $R_{13}$ 是H。
- [0221] 例如,  $R_3$ 是H。

[0222] 例如,  $A^-$  是  $Br^-$  或  $Cl^-$ 。

[0223] 例如,  $R_5$ 、 $R_9$  和  $R_{10}$  均为 H。

[0224] 本发明提供式 (Ia) 的化合物:



[0226] 或其药学上可接受的盐或酯, 其中

[0227]  $X_1$  是 N 或  $CR_{11}$ ;

[0228]  $X_2$  是 N 或  $CR_{13}$ ;

[0229]  $Z$  是  $NR_7R_8$ 、 $OR_7$ 、 $S(O)_nR_7$  或  $CR_7R_8R_{14}$ , 其中  $n$  是 0、1 或 2;

[0230]  $R_1$  和  $R_5$  各自独立为 H 或任选被一个或多个选自下列组的取代基取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基: 卤素、羟基、羧基、 $C(O)O$ - $C_1$ - $C_6$  烷基、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、氨基、单- $C_1$ - $C_6$  烷基氨基、双- $C_1$ - $C_6$  烷基氨基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$  芳基、4-12 元杂环烷基和五或六元杂芳基;

[0231]  $R_2$ 、 $R_3$  和  $R_4$  各自独立为  $-Q_1-T_1$ , 其中  $Q_1$  为键或任选被一个或多个选自卤素、氰基、羟基或  $C_1$ - $C_6$  烷氧基的取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基连接体,  $T_1$  选自 H、卤素、羟基、羧基、氰基或  $RS_1$ , 其中  $RS_1$  选自  $C_1$ - $C_3$  烷基、 $C_2$ - $C_6$  烯基、 $C_2$ - $C_6$  炔基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C(O)O$ - $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$  芳基、氨基、单- $C_1$ - $C_6$  烷基氨基、双- $C_1$ - $C_6$  烷基氨基、4-12 元杂环烷基和五或六元杂芳基, 且  $RS_1$  任选地被一个或多个选自下列组的取代基取代: 卤素、羟基、氧代、羧基、 $C(O)O$ - $C_1$ - $C_6$  烷基、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、氨基、单- $C_1$ - $C_6$  烷基氨基、双- $C_1$ - $C_6$  烷基氨基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$  芳基、4-12 元杂环烷基和五或六元杂芳基;

[0232]  $R_6$  是  $C_6$ - $C_{10}$  芳基或者五或六元杂芳基, 其中每一个任选地被一个或多个  $-Q_2-T_2$  取代, 其中  $Q_2$  为键或是任选地被下列取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基连接体: 卤素、氰基、羟基或  $C_1$ - $C_6$  烷氧基,  $T_2$  选自 H、卤素、氰基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(O)R_a$ 、 $-NR_bC(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_a$ 、 $-S(O)_2NR_aR_b$  或  $RS_2$ , 其中  $R_a$ 、 $R_b$  和  $R_c$  各自独立选自 H 或  $RS_3$ ,  $A^-$  是药学上可接受的阴离子, 其中  $RS_2$  和  $RS_3$  各自独立选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$  芳基、4-12 元杂环烷基或者五或六元杂芳基, 或  $R_a$  和  $R_b$  连同它们所连接的氮原子一起形成含 0 或 1 个额外杂原子的 4-12 元杂环烷基环,  $RS_2$ 、 $RS_3$  以及由  $R_a$  和  $R_b$  形成的 4-12 元杂环烷基环任选地被一个或多个  $-Q_3-T_3$  取代, 其中  $Q_3$  是键或是任选地被下列取代基取代的  $C_1$ - $C_3$  烷基连接体: 卤素、氰基、羟基或  $C_1$ - $C_6$  烷氧基,  $T_3$  选自卤素、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_8$  环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$  芳基、4-12 元杂环烷基、五或六元杂芳基、 $OR_d$ 、 $COOR_d$ 、 $-S(O)_2R_d$ 、 $-NR_dR_e$  和  $-C(O)NR_dR_e$ ,  $R_d$  和  $R_e$  各自独立选自 H 或  $C_1$ - $C_6$  烷基, 或  $-Q_3-T_3$  为氧代; 或任何两个相邻的  $-Q_2-T_2$  连同它们所连接的原子一起形成五元或六元环, 所述环任选地包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子并任选地被一个或多个选自下列组取代基取代: 卤素、羟基、羧基、 $C(O)O$ - $C_1$ - $C_6$  烷基、氰基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、氨基、单- $C_1$ - $C_6$  烷基

氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基和五或六元杂芳基；

[0233] R<sub>7</sub>是-Q<sub>4</sub>-T<sub>4</sub>，其中Q<sub>4</sub>为键、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基连接体或C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基连接体，每个连接体任选地被下列取代基取代：卤素、氰基、羟基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基，T<sub>4</sub>选自H、卤素、氰基、NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>、-OR<sub>f</sub>、-C(O)R<sub>f</sub>、-C(O)OR<sub>f</sub>、-C(O)NR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>、-C(O)NR<sub>f</sub>OR<sub>g</sub>、-NR<sub>f</sub>C(O)R<sub>g</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>f</sub>或R<sub>S4</sub>，其中R<sub>f</sub>和R<sub>g</sub>各自独立地选自H或R<sub>S5</sub>，R<sub>S4</sub>和R<sub>S5</sub>各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基或者五或六元杂芳基，R<sub>S4</sub>和R<sub>S5</sub>可任选地被一个或多个-Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>取代，其中Q<sub>5</sub>是键、羰基、C(O)NR<sub>k</sub>、NR<sub>k</sub>C(O)、硫酰基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体，R<sub>k</sub>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，T<sub>5</sub>选自H、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基、五或六元杂芳基或S(O)<sub>q</sub>R<sub>q</sub>，其中q为0、1或2，R<sub>q</sub>选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基或者五或六元杂芳基，T<sub>5</sub>任选地被选自下列组的一个或多个取代基取代：卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基和五或六元杂芳基，当T<sub>5</sub>是H、卤素、羟基或氰基时除外；或-Q<sub>5</sub>-T<sub>5</sub>是氧代；

[0234] R<sub>8</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>和R<sub>13</sub>均各自独立选自H、卤素、羟基、羧基、氰基、R<sub>S6</sub>、OR<sub>S6</sub>或COOR<sub>S6</sub>，其中R<sub>S6</sub>选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、4-12元杂环烷基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基或双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基，R<sub>S6</sub>任选地被选自下列组的一或多个取代基取代：卤素、羟基、羧基、C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基和双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基；或R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>连同它们所连接的氮原子一起形成含0-2个额外杂原子的4-11杂环烷基环，或R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>连同它们所连接的碳原子一起形成C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基或含1-3个杂原子的4-11元杂环烷基环，所述的由R<sub>7</sub>和R<sub>8</sub>形成的4-12元杂环烷基环或C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基任选地被一个或多个-Q<sub>6</sub>-T<sub>6</sub>取代，其中Q<sub>6</sub>是键、羰基、C(O)NR<sub>m</sub>、NR<sub>m</sub>C(O)、硫酰基或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体，R<sub>m</sub>为H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，T<sub>6</sub>选自H、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基、五或六元杂芳基或S(O)<sub>p</sub>R<sub>p</sub>，其中p是0、1或2，R<sub>p</sub>选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基、五或六元杂芳基，T<sub>6</sub>任选地被选自下列组的一个或多个取代基取代：卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、羟基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基、五或六元杂芳基，当T<sub>6</sub>为H、卤素、羟基或氰基时除外；或-Q<sub>6</sub>-T<sub>6</sub>为氧代；以及

[0235] R<sub>14</sub>不存在或为H或任选地被选自下列组的一个或多个取代基取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基：卤素、羟基、羧基、C(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、氰基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、氨基、单-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、双-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、4-12元杂环烷基和五或六元杂芳基。

[0236] 例如，X<sub>2</sub>是CR<sub>13</sub>。

[0237] 例如，X<sub>2</sub>是N。

[0238] 例如，Z是NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>。

[0239] 例如，Z是CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>R<sub>14</sub>。

[0240] 例如，Z是OR<sub>7</sub>。

[0241] 例如，Z是S(O)<sub>n</sub>R<sub>7</sub>，其中n是0、1或2。

[0242] 例如，Z是SR<sub>7</sub>。

[0243] 例如，R<sub>6</sub>是未取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或未取代的五或六元杂芳基。

[0244] 例如，R<sub>6</sub>是被一个或多个-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基或一个或多个-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>取代的五或

六元杂芳基。

[0245] 例如,  $R_6$  是未取代的苯基。

[0246] 例如,  $R_6$  是一个或多个  $-Q_2-T_2$  取代的苯基。

[0247] 例如,  $R_6$  是含 1-3 个选自 N、O 和 S 的额外杂原子的五或六元杂芳基, 并任选被一个或多个  $-Q_2-T_2$  取代。

[0248] 例如,  $R_6$  是吡啶基、吡唑基、嘧啶基、喹啉基、四唑基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基或噻吩基, 每一个任选被一个或多个  $-Q_2-T_2$  取代。

[0249] 例如,  $Q_2$  是键。

[0250] 例如,  $Q_2$  是未取代的  $C_1-C_3$  烷基连接体。

[0251] 例如,  $T_2$  是  $C_1-C_6$  烷基或  $C_6-C_{10}$  芳基, 每一个任选被一个或多个  $-Q_3-T_3$  取代。

[0252] 例如,  $T_2$  是未被取代或被取代的直链  $C_1-C_6$  或支链  $C_3-C_6$  烷基, 包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基和正己基。

[0253] 例如,  $T_2$  是苯基。

[0254] 例如,  $T_2$  是卤素 (如氟、氯、溴、碘)。

[0255] 例如,  $T_2$  是任选被一个或多个  $-Q_3-T_3$  取代的 4-7 元杂环烷基 (如, 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、恶唑烷基、异恶唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃、吗啉基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基等)。

[0256] 例如,  $T_2$  是  $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、 $-NR_bC(O)R_a$ 、 $-NR_bC(O)OR_a$ 、 $-S(O)_2R_a$  或  $-S(O)_2NR_aR_b$ 。

[0257] 例如,  $T_2$  是  $-NR_aR_b$  或  $-C(O)NR_aR_b$ , 其中  $R_a$  和  $R_b$  各自独立为 H 或  $C_1-C_6$  烷基, 或  $R_a$  和  $R_b$  连同它们所连接的氮原子一起形成含 0 或 1 个额外杂原子的 4-7 元杂环烷基环, 所述  $C_1-C_6$  烷基和 4-7 元杂环烷基环任选被一个或多个  $-Q_3-T_3$  取代。

[0258] 例如,  $Q_2$  是任选被卤素或羟基取代的  $C_1-C_3$  烷基连接体。

[0259] 例如,  $Q_2$  是键或甲基连接体, 且  $T_2$  是 H、卤素、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$  或  $-S(O)_2NR_aR_b$ 。

[0260] 例如,  $R_a$ 、 $R_b$  和  $R_c$  各自独立为 H 或任选被一个或多个  $-Q_3-T_3$  取代的  $C_1-C_6$  烷基。

[0261] 例如,  $R_a$ 、 $R_b$  和  $R_c$  其中之一为 H。

[0262] 例如,  $R_a$  和  $R_b$  连同它们所连接的氮原子一起形成含 0 或 1 个除氮以外的其它杂原子的 4-7 元杂环烷基环 (例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、恶唑烷基、异恶唑烷基、三唑烷基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、吗啉基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基等), 并且所述环任选被一个或多个  $-Q_3-T_3$  取代。

[0263] 例如,  $-Q_3-T_3$  是氧代。

[0264] 例如,  $T_2$  是 4-7 元杂环烷基或  $C_3-C_8$  环烷基并且一个或多个  $-Q_3-T_3$  是氧代。

[0265] 例如,  $Q_3$  是键或未取代或取代的  $C_1-C_3$  烷基连接体。

- [0266] 例如,  $T_3$ 选自H、卤素、4-7元杂环烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $OR_d$ 、 $COOR_d$ 、 $-S(O)_2R_d$ 或 $-NR_dR_e$ 。
- [0267] 例如,  $R_d$ 和 $R_e$ 其中之一为H。
- [0268] 例如,  $R_7$ 不是H。
- [0269] 例如,  $R_7$ 是 $-C(O)R_f$ 。
- [0270] 例如,  $R_7$ 是 $-C(O)R_f$ , 其中 $R_f$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基。
- [0271] 例如,  $R_7$ 是被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代的 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基。
- [0272] 例如,  $R_7$ 是任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代的苯基。
- [0273] 例如,  $R_7$ 是任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。
- [0274] 例如,  $R_7$ 是任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代的 $C_3$ - $C_8$ 环烷基。
- [0275] 例如,  $R_7$ 是任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代的4-7元杂环烷基(例如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、恶唑烷基、异恶唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃和吗啉基等)。
- [0276] 例如,  $R_7$ 是任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代的5-6元杂环烷基。
- [0277] 例如,  $R_7$ 是异丙基。
- [0278] 例如,  $R_7$ 是任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代的五或六元杂环烷基。
- [0279] 例如,  $R_7$ 是异丙基。
- [0280] 例如,  $R_7$ 是吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基、环戊基、环己基或环庚基, 每一个任选被一个 $-Q_5-T_5$ 取代。
- [0281] 例如,  $R_7$ 是环戊基或环己基, 每一个任选被一个 $-Q_5-T_5$ 取代。
- [0282] 例如,  $R_7$ 是吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃、四氢-2H-噻喃基、环戊基、环己基或环庚基, 每一个任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代。
- [0283] 例如,  $R_7$ 是环戊基、环己基或四氢-2H-噻喃基, 每一个任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代。
- [0284] 例如, 一个或多个 $-Q_5-T_5$ 是氧代。
- [0285] 例如,  $R_7$ 是1-氧化-四氢-2H-噻喃基或1,1-二氧化-四氢-2H-噻喃基。
- [0286] 例如,  $Q_5$ 是键,  $T_5$ 是氨基、单- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基或双- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基。
- [0287] 例如,  $Q_5$ 是 $NH(CO)$ ,  $T_5$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基。
- [0288] 例如,  $-Q_5-T_5$ 是氧代。
- [0289] 例如,  $T_4$ 是4-7元杂环烷基或 $C_3$ - $C_8$ 环烷基且一个或多个 $-Q_5-T_5$ 是氧代。
- [0290] 例如,  $T_5$ 是H、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或4-7元杂环烷基。
- [0291] 例如,  $Q_5$ 是键,  $T_5$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基或4-7元杂环烷基。
- [0292] 例如,  $Q_5$ 是羰基、硫酰基或 $NHC(O)$ ; 且 $T_5$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基或4-7元杂环烷基。
- [0293] 例如,  $T_5$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基, 并任选被卤素、羟基、氰基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、氨基、单- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基、双- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基或 $C_3$ - $C_8$ 环烷基取代。
- [0294] 例如,  $Q_5$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基连接体, 且 $T_5$ 是H或 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基。
- [0295] 例如,  $Q_5$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基连接体, 且 $T_5$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基, 4-7元杂环烷基或 $S(O)_qR_q$ 。

- [0296] 例如,  $R_{11}$ 是H。
- [0297] 例如,  $R_2$ 和 $R_4$ 各自独立为H或任选被氨基、单- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基、双- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基或 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基。
- [0298] 例如,  $R_2$ 和 $R_4$ 各自独立为任选被 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基取代的 $C_1$ - $C_3$ 烷基。
- [0299] 例如,  $R_2$ 和 $R_4$ 各自为甲基。
- [0300] 例如,  $R_1$ 是H。
- [0301] 例如,  $R_5$ 是H。
- [0302] 例如,  $R_{12}$ 是H、甲基、乙基、乙烯基或卤素。
- [0303] 例如,  $R_{12}$ 是甲基。
- [0304] 例如,  $R_{12}$ 是乙基。
- [0305] 例如,  $R_{12}$ 是乙烯基。
- [0306] 例如,  $R_8$ 是H、甲基、乙基或乙烯基。
- [0307] 例如,  $R_8$ 是甲基。
- [0308] 例如,  $R_8$ 是乙基。
- [0309] 例如,  $R_8$ 是4-7元杂环烷基(例如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、恶唑烷基、异恶唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃、四氢-2H-噻喃、吗啉基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基等)。
- [0310] 例如,  $R_8$ 是四氢吡喃。
- [0311] 例如,  $R_8$ 是四氢吡喃且 $R_7$ 是 $-Q_4-T_4$ , 其中 $Q_4$ 是键或 $C_1$ - $C_4$ 烷基连接体,  $T_4$ 是H、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基或4-7元杂环烷基。
- [0312] 例如,  $Z$ 是 $NR_7R_8$ 或 $CR_7R_8R_{14}$ , 其中 $R_7$ 和 $R_8$ 连同它们所连接的原子一起形成含1-3个杂原子的4-11元杂环烷基环(例如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、恶唑烷基、异恶唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃、吗啉基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基等)或 $C_3$ - $C_8$ 环烷基, 每一个任选被一个或多个 $-Q_6-T_6$ 取代。
- [0313] 例如, 所述由 $R_7$ 和 $R_8$ 形成的环选自下列组: 氮杂环丁烷基、吡唑烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基和环己烯基, 每一个任选被一个 $-Q_6-T_6$ 取代。
- [0314] 例如,  $-Q_6-T_6$ 是氧代。
- [0315] 例如,  $T_6$ 是H、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基、4-7元杂环烷基。
- [0316] 例如,  $Q_6$ 是键,  $T_6$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基,  $C_3$ - $C_8$ 环烷基或4-7元杂环烷基。
- [0317] 例如,  $Q_6$ 是羰基、硫酰基或NHC(O); 并且 $T_6$ 选自 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基或4-7元杂环烷基。
- [0318] 例如,  $T_6$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基, 每一个任选被卤素、羟基、氰基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、氨基、单- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基、双- $C_1$ - $C_6$ 烷基氨基或 $C_3$ - $C_8$ 环烷基取代。
- [0319] 例如,  $Q_6$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基连接体且 $T_6$ 是H或 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基。
- [0320] 例如,  $Q_6$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基连接体且 $T_6$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、4-7元杂环烷基或S(O) $_p$ R $_p$ 。

[0321] 例如,  $R_p$ 和 $R_q$ 各自独立为 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

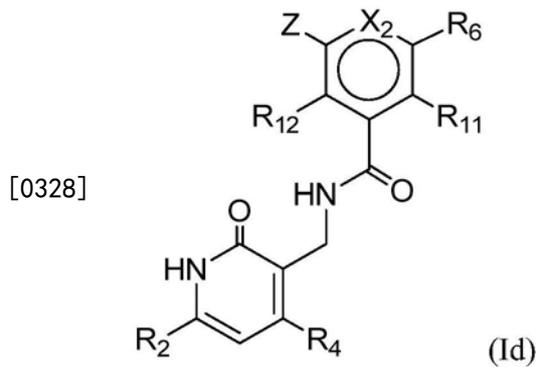
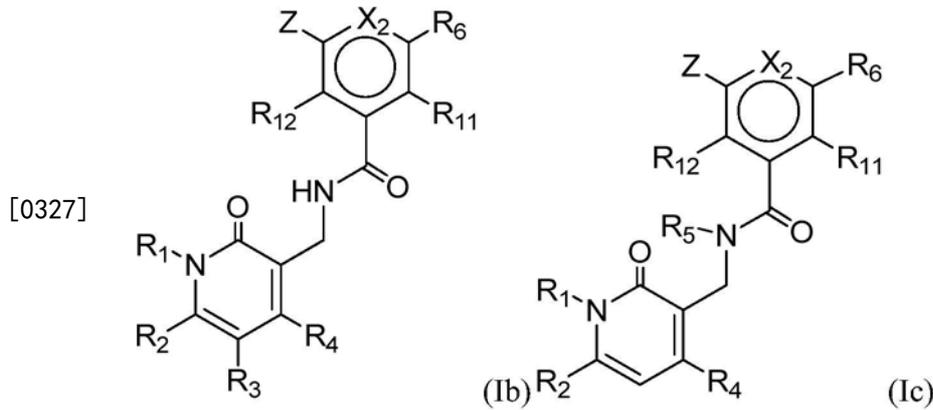
[0322] 例如,  $R_{13}$ 是H或甲基。

[0323] 例如,  $R_{13}$ 是H。

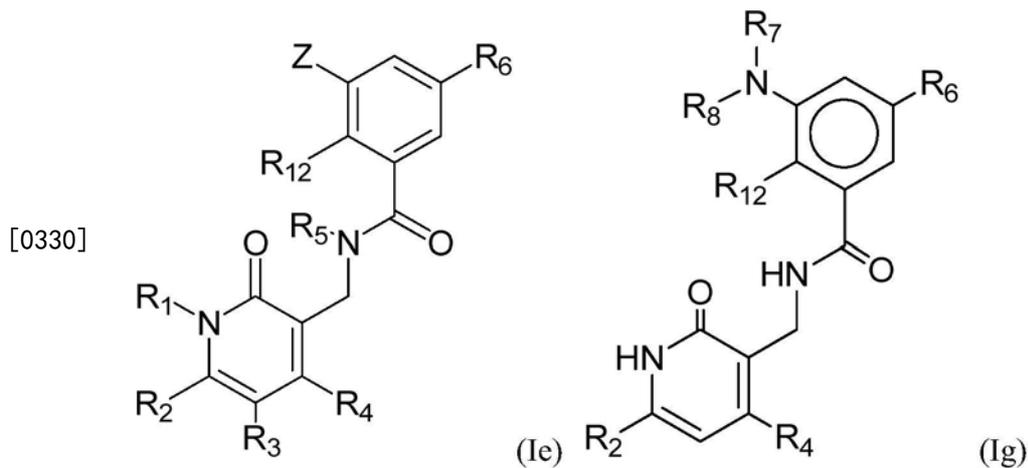
[0324] 例如,  $R_3$ 是H。

[0325] 例如,  $A^-$ 是 $Br^-$ 或 $Cl^-$ 。

[0326] 本发明提供式(Ib)、(Ic)或(Id)的化合物或其药学上可接受的盐或酯,其中Z、 $X_2$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{11}$ 和 $R_{12}$ 如本文所定义的一样。



[0329] 式(I)的化合物的另一个子集包括式(Ie)或(Ig)的化合物或其药学上可接受的盐或酯,其中Z、 $X_2$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 和 $R_{12}$ 如本文所定义的一样。

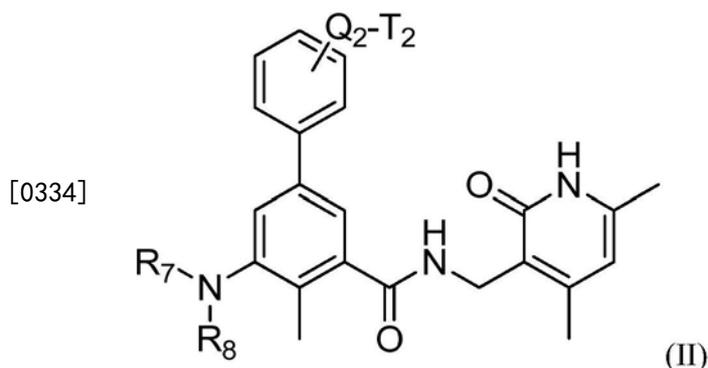


[0331] 例如,  $R_2$ 、 $R_4$ 和 $R_{12}$ 各自独立为 $C_1$ - $C_6$ 烷基。

[0332] 例如,  $R_6$ 是 $C_6$ - $C_{10}$ 芳基或者五或六元杂芳基,其中每一个任选地被一个或多个 $-Q_2-T_2$ 取代,其中 $Q_2$ 为键或 $C_1$ - $C_3$ 烷基连接体, $T_2$ 选自H、卤素、氰基、 $-OR_a$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$ 、-

C(O)NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-NR<sub>b</sub>C(O)R<sub>a</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>或RS<sub>2</sub>,其中R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>各自独立地选自H或RS<sub>3</sub>,RS<sub>2</sub>和RS<sub>3</sub>各自独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,或R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>连同它们所连接的氮原子一起形成含0或1个额外杂原子的4-7元杂环烷基环,RS<sub>2</sub>、RS<sub>3</sub>以及由R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>形成的4-7元杂环烷基环各自任选地独立地被一个或多个-Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>取代,其中Q<sub>3</sub>是键或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基连接体,T<sub>3</sub>选自卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、4-7元杂环烷基、OR<sub>d</sub>、-S(O)<sub>2</sub>R<sub>d</sub>和-NR<sub>d</sub>R<sub>e</sub>,R<sub>d</sub>和R<sub>e</sub>各自独立地选自H或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,或-Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>为氧代;或任何两个相邻的-Q<sub>2</sub>-T<sub>2</sub>连同它们所连接的原子一起形成任选包含1-4个选自N、O和S的杂原子的五元或六元环。

[0333] 式(I)的化合物的另一个子集包括式(II)的化合物或其药学上可接受的盐或酯,



[0335] 其中

[0336] Q<sub>2</sub>是键或甲基连接体;

[0337] T<sub>2</sub>是H、卤素、-OR<sub>a</sub>、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-(NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sup>+</sup>A<sup>-</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>;且

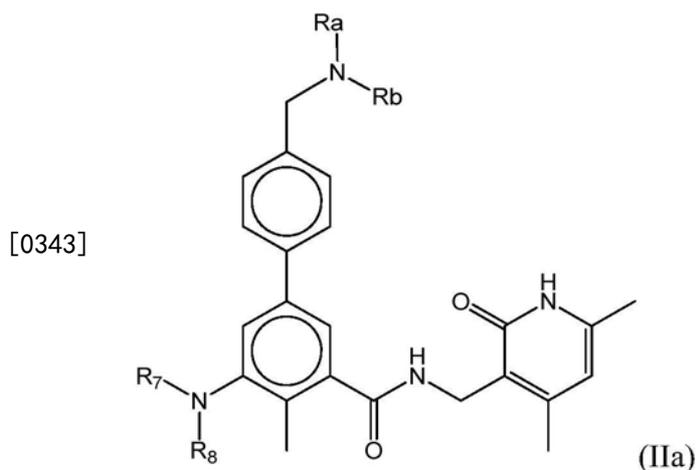
[0338] R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>如本文所定义的一样。

[0339] 例如,Q<sub>2</sub>是键。

[0340] 例如,Q<sub>2</sub>是甲基连接体。

[0341] 例如,T<sub>2</sub>是-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>或-(NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>)<sup>+</sup>A<sup>-</sup>。

[0342] 式(I)的化合物的还有一个子集包括式(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐或酯,



[0344] 其中R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>和R<sub>c</sub>如本文所定义的一样。

[0345] 式(II)或(IIa)的化合物可以包括一个或多个以下特征:

[0346] 例如,R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>各自独立为H或任选被一个或多个-Q<sub>3</sub>-T<sub>3</sub>取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0347] 例如,R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>其中之一为H。

[0348] 例如,  $R_a$ 和 $R_b$ 连同它们所连接的氮原子一起形成含0或1个除了N原子之外的额外的杂原子的4-7元杂环烷基环(例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡啶烷基、恶唑烷基、异恶唑烷基、三唑烷基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、吗啉基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基等),并且所述环任选被一个或多个 $-Q_3-T_3$ 取代。

[0349] 例如,  $R_a$ 和 $R_b$ 连同它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡啶烷基、恶唑烷基、异恶唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基或吗啉基,并且所述环任选被一个或多个 $-Q_3-T_3$ 取代。

[0350] 例如,一个或多个 $-Q_3-T_3$ 是氧代。

[0351] 例如, $Q_2$ 是键或未取代或取代的 $C_1-C_3$ 烷基连接体。

[0352] 例如, $T_3$ 选自H、卤素、4-7元杂环烷基、 $C_1-C_3$ 烷基、 $OR_d$ 、 $COOR_d$ 、 $-S(O)_2R_d$ 或 $-NR_dR_e$ 。

[0353] 例如, $R_d$ 和 $R_e$ 其中之一为H。

[0354] 例如, $R_7$ 是 $C_3-C_8$ 环烷基或4-7元杂环烷基,每一个任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代。

[0355] 例如, $R_7$ 是哌啶基、四氢吡喃、四氢-2H-噻喃基、环戊基、环己基、吡咯烷基或环庚基,每一个任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代。

[0356] 例如, $R_7$ 是环戊基、环己基或四氢-2H-噻喃基,每一个任选被一个或多个 $-Q_5-T_5$ 取代。

[0357] 例如, $Q_5$ 是 $NH(CO)$ ,  $T_5$ 是 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_1-C_6$ 烷氧基。

[0358] 例如,一个或多个 $-Q_5-T_5$ 是氧代。

[0359] 例如, $R_7$ 是1-氧化-四氢-2H-噻喃基或1,1-二氧化-四氢-2H-噻喃基。

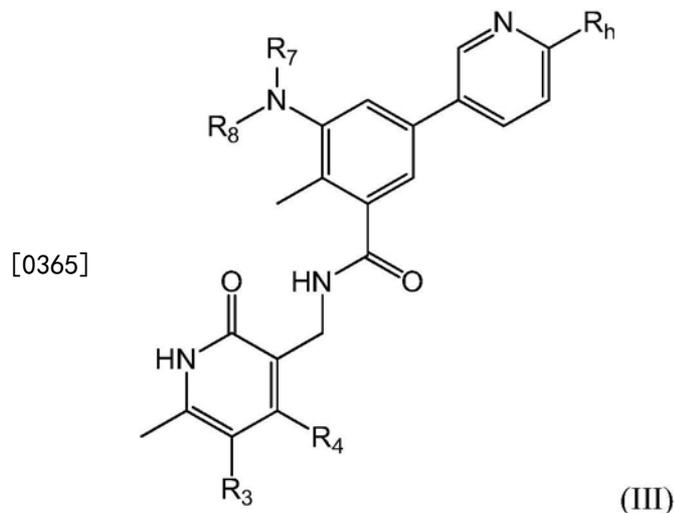
[0360] 例如, $Q_5$ 是键, $T_5$ 是氨基、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基或双- $C_1-C_6$ 烷基氨基。

[0361] 例如, $Q_5$ 是羰基、硫酰基或 $NHC(O)$ ;且 $T_5$ 是 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、 $C_3-C_8$ 环烷基或4-7元杂环烷基。

[0362] 例如, $R_8$ 是H或任选被一个或多个选自下组的取代基取代的 $C_1-C_6$ 烷基:卤素、羟基、羧基、 $C(O)O-C_1-C_6$ 烷基、氰基、 $C_1-C_6$ 烷氧基、氨基、单- $C_1-C_6$ 烷基氨基或双- $C_1-C_6$ 烷基氨基。

[0363] 例如, $R_8$ 是H、甲基或乙基。

[0364] 另一方面,本发明提供式(III)的化合物或其药学上可接受的盐或酯,



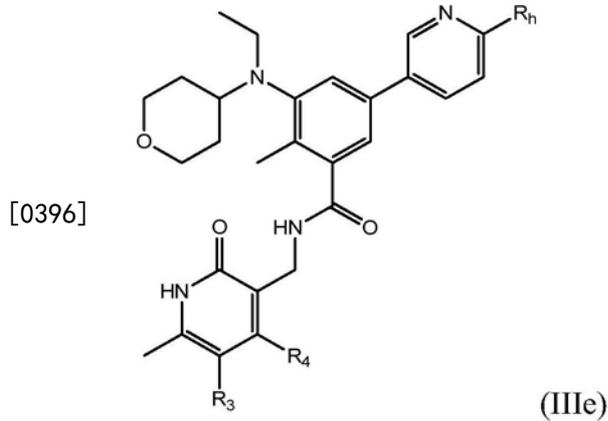
[0366] 其中, $R_3$ 是氢、 $C_1-C_3$ 烷基或卤素;

- [0367]  $R_4$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基,
- [0368]  $R_7$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基或4-7元杂环烷基,任选被一个或多个 $R_8$ 取代;
- [0369]  $R_8$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基;
- [0370]  $R_h$ 是 $-Q_h-T_h$ ,其中 $Q_h$ 是键、 $C_1$ - $C_3$ 烷基连接体或 $N(R_N)$ ;  $T_h$ 是 $OR_{h1}$ 或 $-NR_{h1}R_{h2}$ ,其中 $R_{h1}$ 和 $R_{h2}$ 各自独立为氢或 $C_1$ - $C_6$ 烷基,或 $R_{h1}$ 和 $R_{h2}$ 其中之一是甲基而另外一个为任选被一个或两个甲基取代的六元含氮杂环烷基,或 $R_{h1}$ 和 $R_{h2}$ 连同它们所连接的氮原子一起形成含0或1个选自氧或氮的额外杂原子的4-7元杂环烷基环,其中所述杂环烷基环任选被一个或多个 $R_i$ 取代;
- [0371]  $R_i$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $-NR_{N1}R_{N2}$ 或 $C_3$ - $C_8$ 环烷基或五或六元杂环,每一个环烷基或杂环各自独立地任选被 $R_j$ 取代;
- [0372]  $R_N$ 是氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_8$ 环烷基;
- [0373]  $R_j$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $-NR_{N1}R_{N2}$ 或 $-NC(O)R_N$ ;
- [0374]  $R_{N1}$ 和 $R_{N2}$ 各自独立为氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_3$ - $C_8$ 环烷基、五或六元杂环,每一个环烷基或杂环各自独立地任选被 $R_j$ 取代。
- [0375] 例如, $R_3$ 是氢。
- [0376] 例如, $R_3$ 是卤素,例如,氟或氯。例如, $R_3$ 是氟。
- [0377] 例如, $R_4$ 是甲基、乙基、丙基或异丙基。例如, $R_4$ 是甲基。例如, $R_4$ 是异丙基。
- [0378] 例如, $R_7$ 是4-7元杂环烷基(如,氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、恶唑烷基、异恶唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃和吗啉基等)。
- [0379] 例如, $R_7$ 是五或六元环烷基或杂环烷基。
- [0380] 例如, $R_7$ 是六元环烷基或杂环烷基。
- [0381] 在一些实施方式中, $R_7$ 是哌啶基、四氢吡喃基、环戊基或环己基。
- [0382] 在一些实施方式中, $R_j$ 是甲基。在一些实施方式中, $R_j$ 是 $NH_2$ 。
- [0383] 例如, $R_8$ 是 $C_1$ 、 $C_2$ 或 $C_3$ 烷基。例如, $R_8$ 是甲基。例如, $R_8$ 是乙基。
- [0384] 在一些实施方式中, $Q_h$ 是键。在另外的实施方式中, $Q_h$ 是亚甲基。
- [0385] 在一些实施方式中, $T_h$ 是 $N(CH_3)_2$ 。
- [0386] 在一些实施方式中, $R_{h1}$ 和 $R_{h2}$ 其中之一是甲基且另外一个为任选被一个或两个甲基取代的六元含氮杂环烷基。例如,所述六元含氮杂环烷基在环中不含其它杂原子。例如,所述六元含氮杂环烷基除了一个或两个甲基之外不再进一步被取代。
- [0387] 在一些实施方式中, $R_{h1}$ 和 $R_{h2}$ 连同它们所连接的氮原子一起形成六元环。例如, $T_h$ 选自哌啶、吗啉、哌嗪和N-甲基哌嗪。
- [0388] 例如, $T_h$ 是吗啉。
- [0389] 在一些实施方式中, $R_i$ 是甲基或 $N(CH_3)_2$ 。在一些实施方式中, $R_i$ 是 $C_3$ - $C_8$ 环烷基或五或六元杂环。例如, $R_i$ 是被0或1个 $R_j$ 取代的六元环烷基或杂环。
- [0390] 在一些实施方式中, $R_N$ 是H或甲基。
- [0391] 在式(III)的某些化合物,式IIIa的化合物中, $R_3$ 是氢, $R_4$ 是 $CH_3$ , $Q_h$ 是亚甲基。
- [0392] 在式(III)的某些化合物,式IIIb的化合物中, $R_3$ 是氟, $R_4$ 是异丙基, $Q_h$ 是键。

[0393] 在式(III)的某些化合物,式IIIc的化合物中,R<sub>3</sub>是氢,R<sub>4</sub>是丙基或异丙基,Q<sub>h</sub>是亚甲基。

[0394] 在式(III)的某些化合物,式IIIId的化合物中,R<sub>3</sub>是氢,R<sub>4</sub>是丙基或异丙基,Q<sub>h</sub>是键。

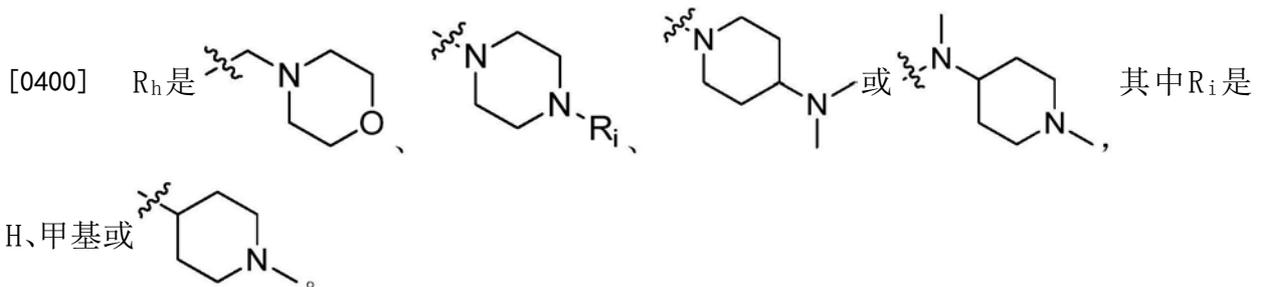
[0395] 在式(III)的某些化合物,式IIIe的化合物中,



[0397] 其中

[0398] R<sub>3</sub>是H或F

[0399] R<sub>4</sub>是甲基、异丙基或正丙基,

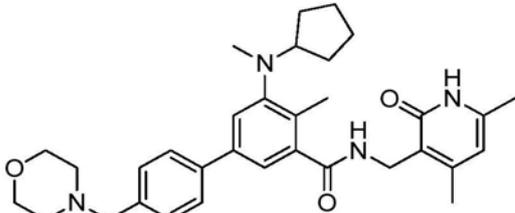
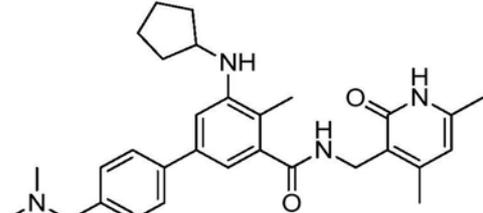
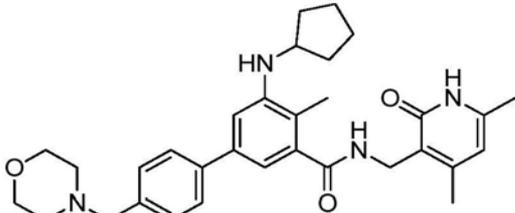
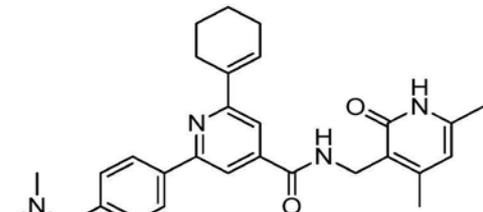
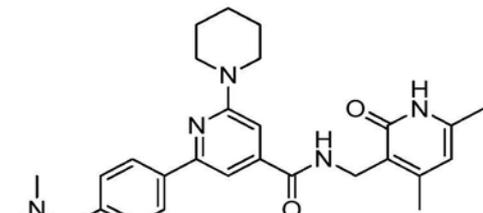
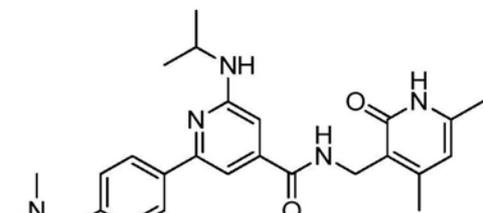


[0401] 本发明有代表性的化合物包括列在表1中的化合物。在下表中,每次出现的

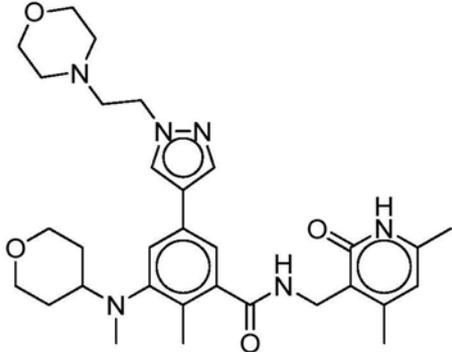
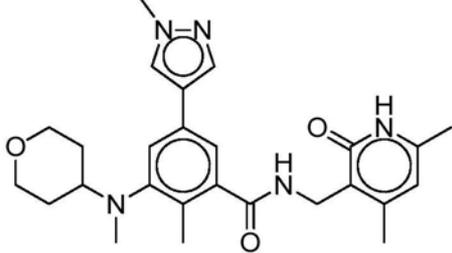
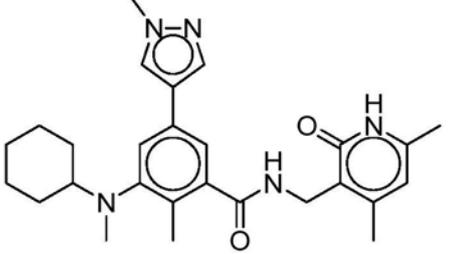
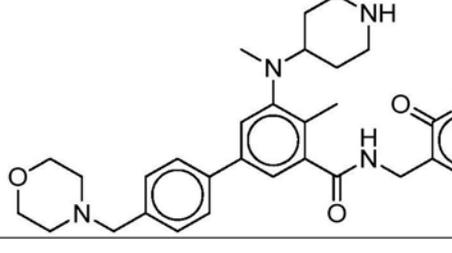
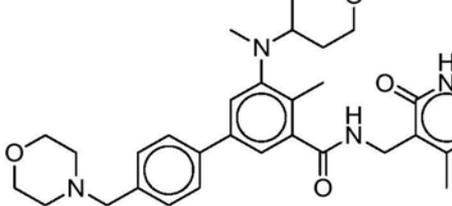


[0402] 表1

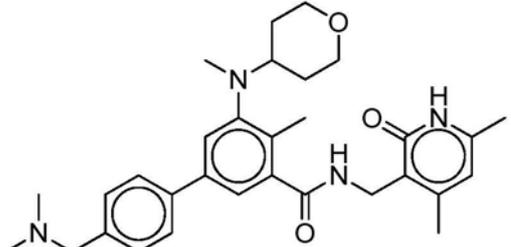
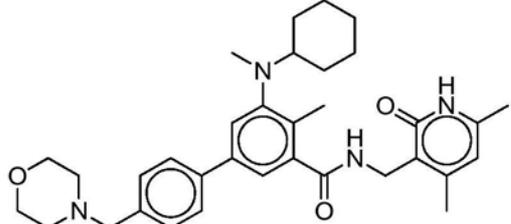
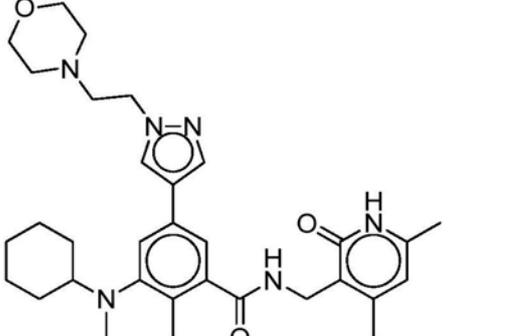
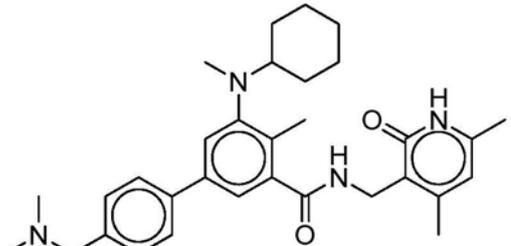
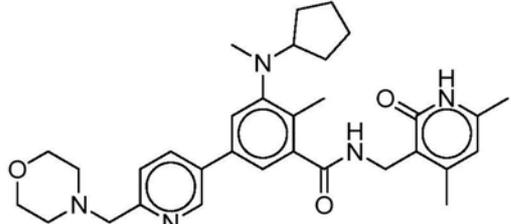
化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
[0403] 1		501.39

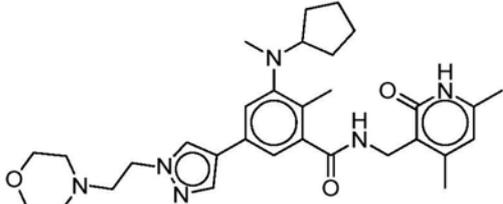
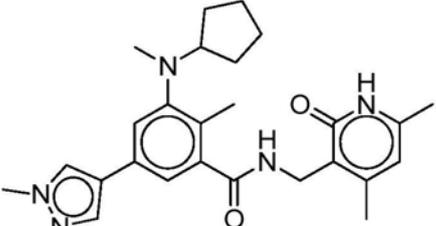
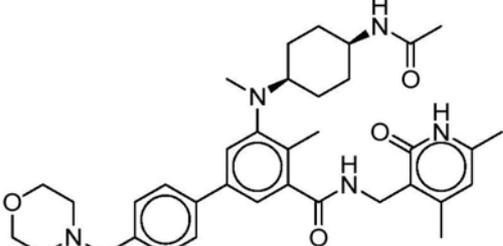
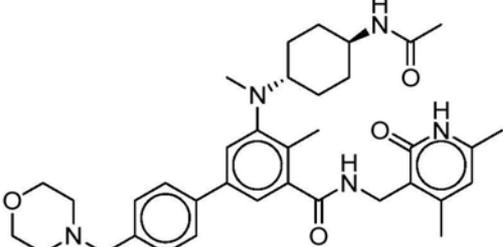
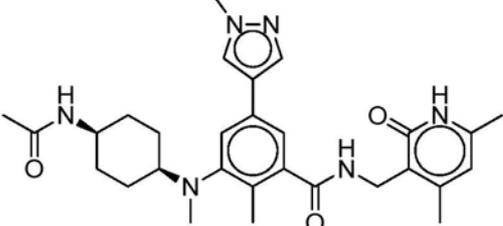
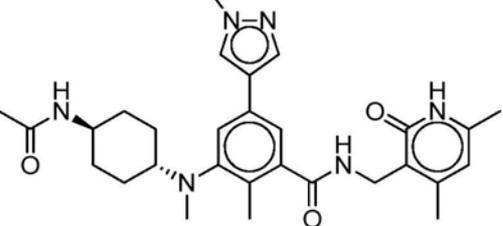
化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
2		543.22
3		486.21
4		529.30
5		471.30
6		474.30
7		448.25

[0404]

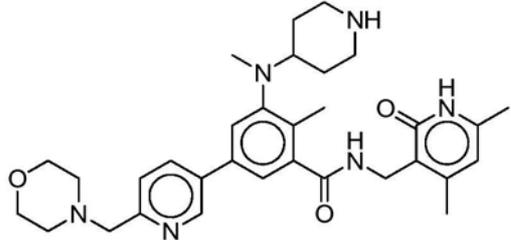
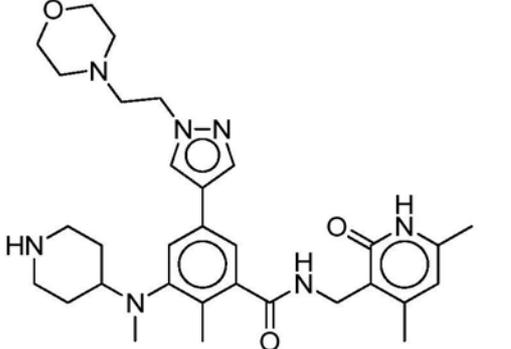
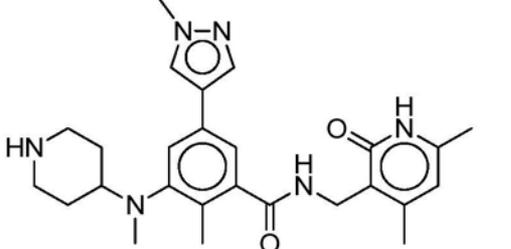
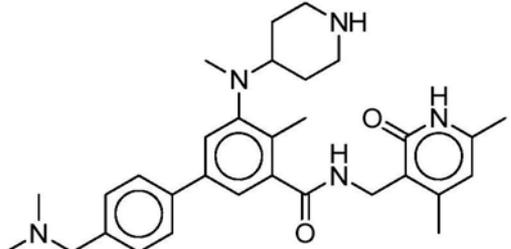
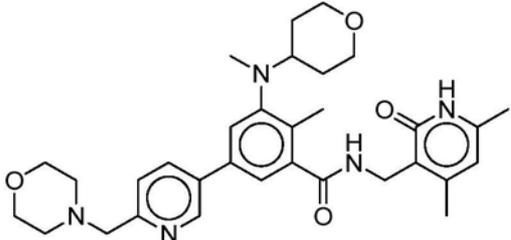
化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
8		563
9		464.3
10		462.4
11		558.45
12		559.35

[0405]

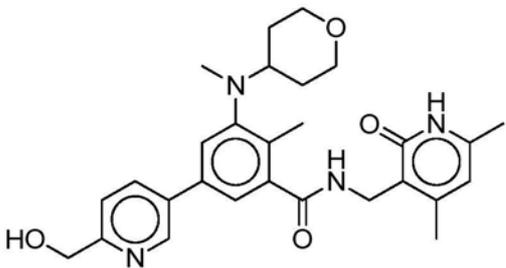
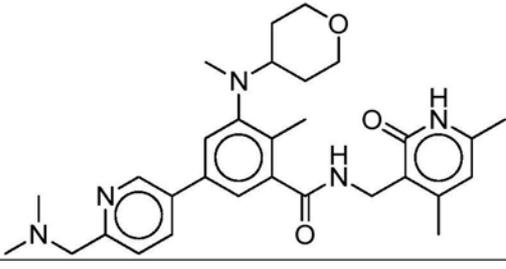
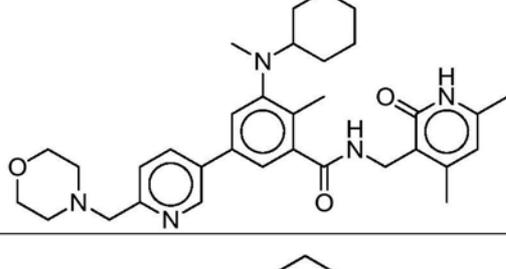
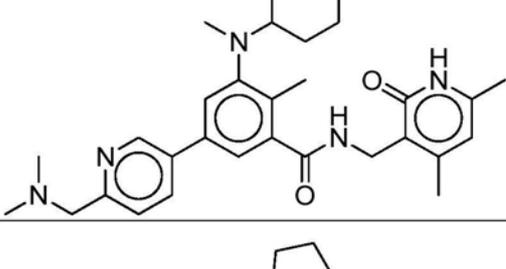
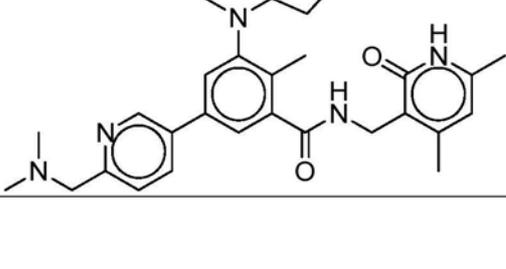
化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
13		517.3
14		557.4
[0406] 15		561.35
16		515.4
17		544.35

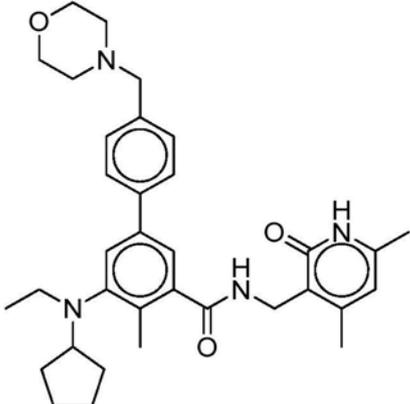
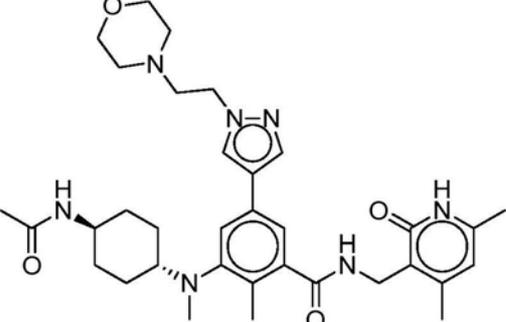
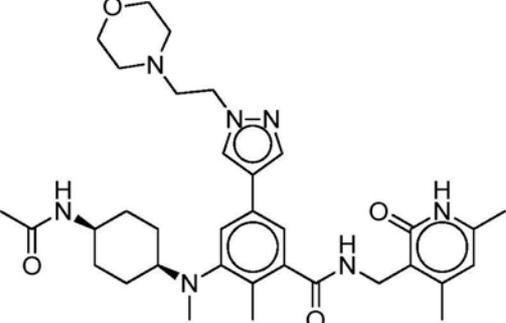
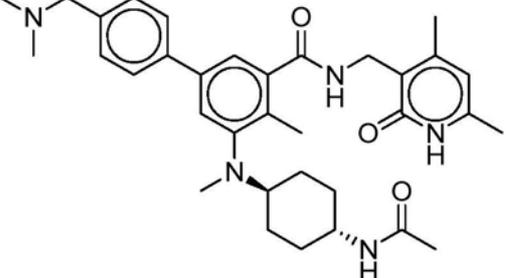
化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
18		547.35
19		448.25
20		614.4
21		614.4
22		519.4
23		519.3

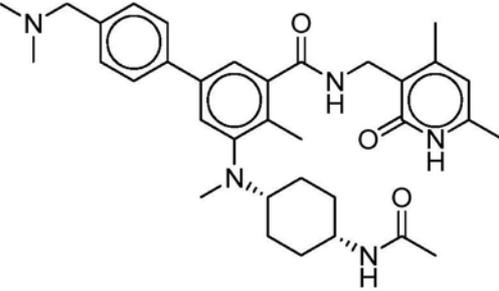
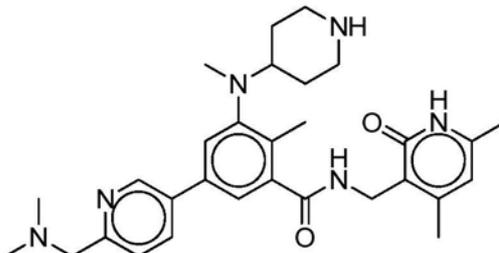
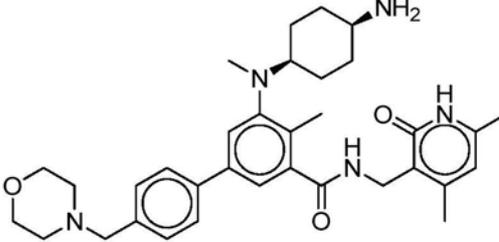
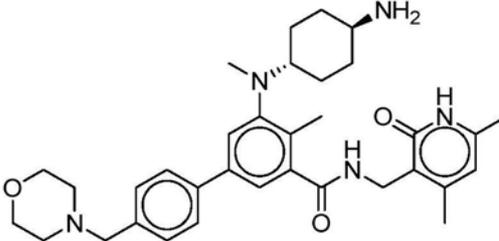
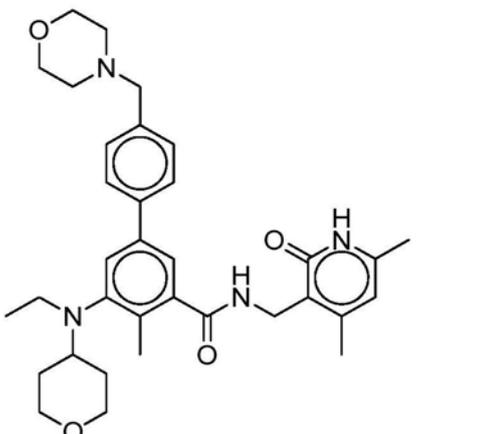
[0407]

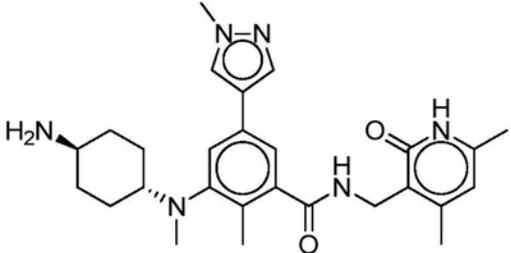
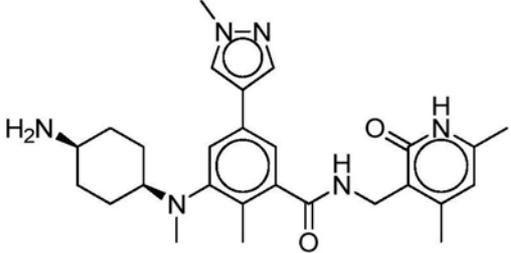
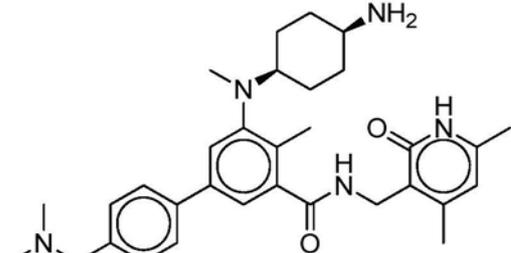
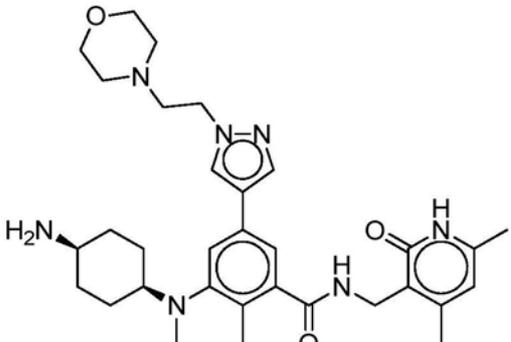
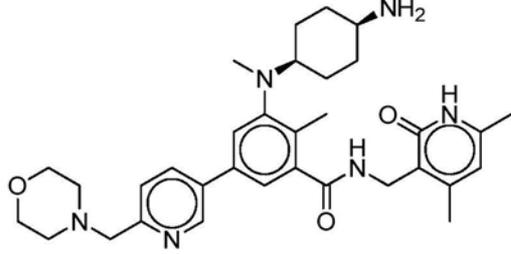
化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
24		559.35
25		562.4
26		463.3
27		516.35
28		560.3

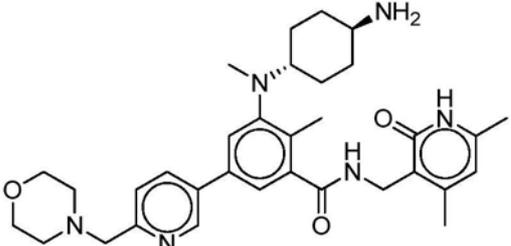
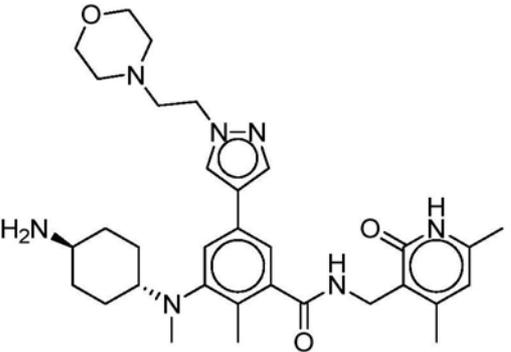
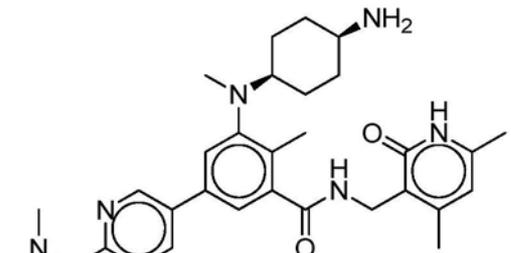
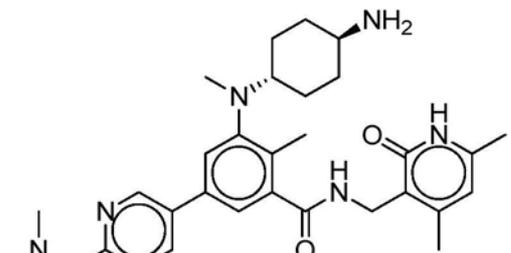
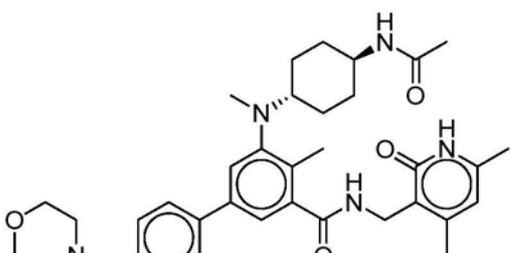
[0408]

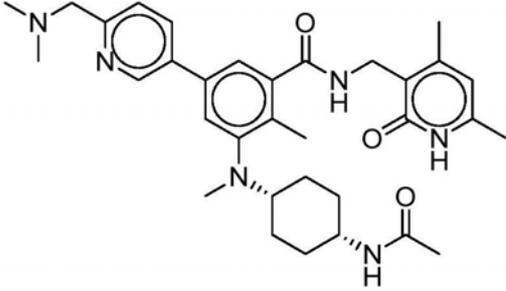
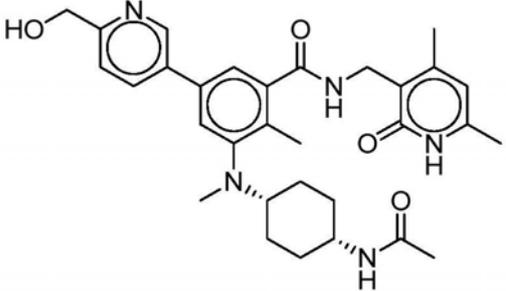
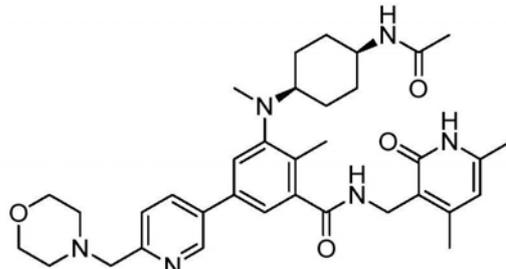
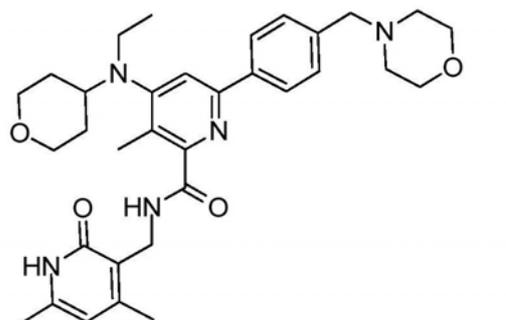
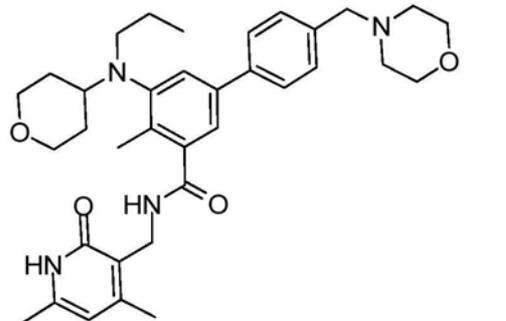
化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
29		491.25
30		518.25
[0409] 31		558.35
32		516.35
35		502.3

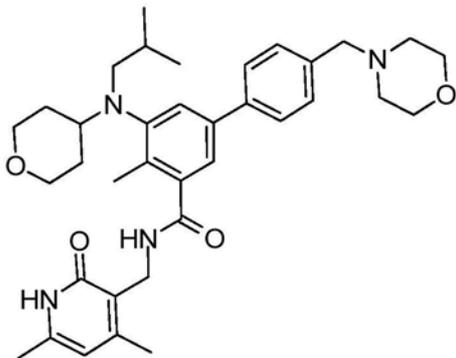
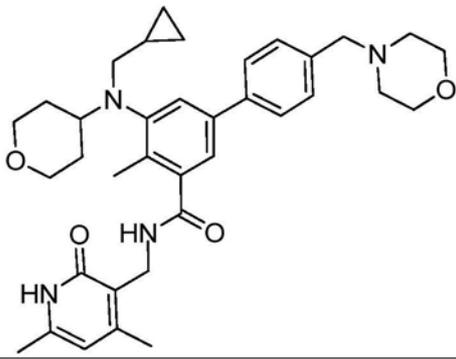
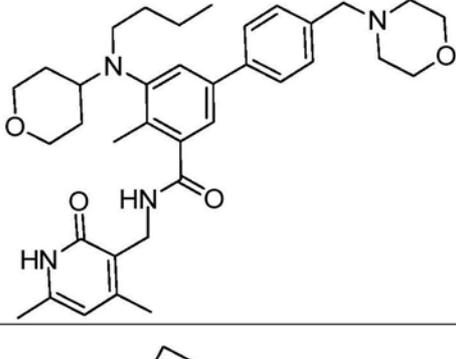
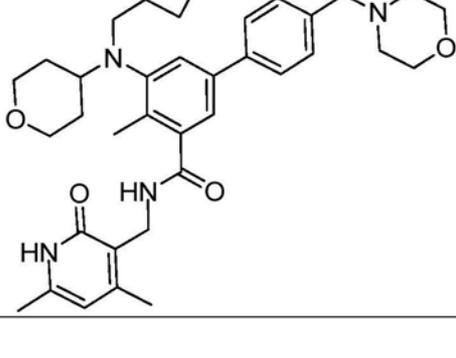
化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
36		557.35
[0410] 37		618.35
38		618.35
39		572.35

化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
40		572.35
41		517.25
[0411] 42		572.4
43		572.6
44		573.40

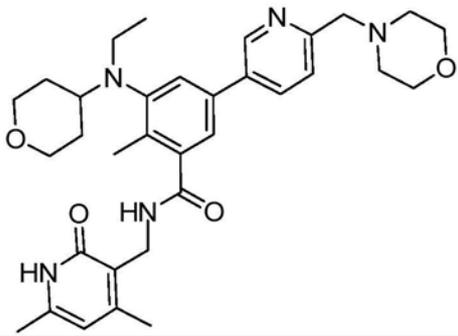
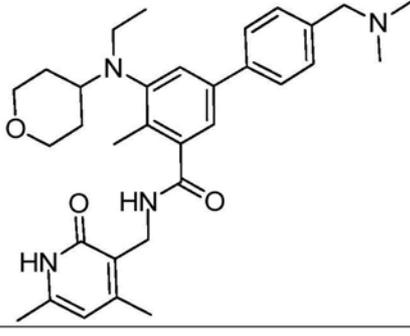
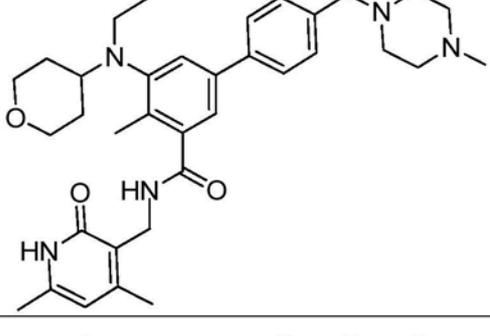
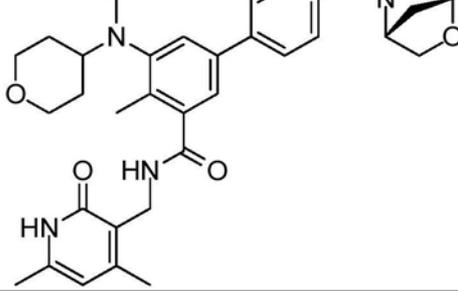
化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
45		477.35
46		477.30
[0412] 47		530.35
48		576.40
49		573.45

化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
50		573.40
51		576.45
[0413] 52		531.25
53		531.30
54		615.55

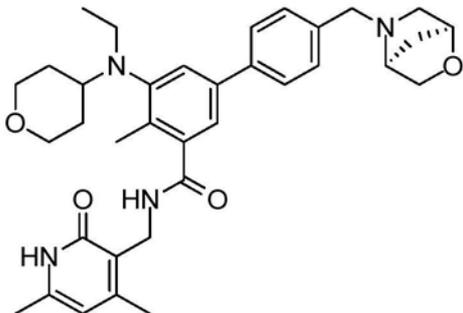
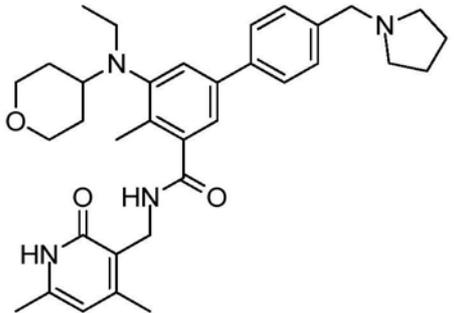
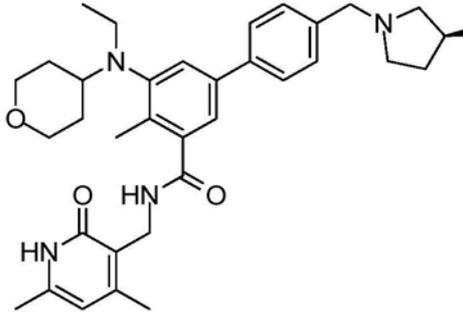
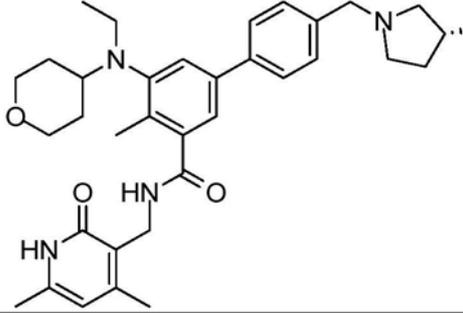
化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
55		573.40
56		546.40
[0414] 57		615.40
58		
59		587.40

化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
60		601.30
61		599.35
62		601.35
63		613.35

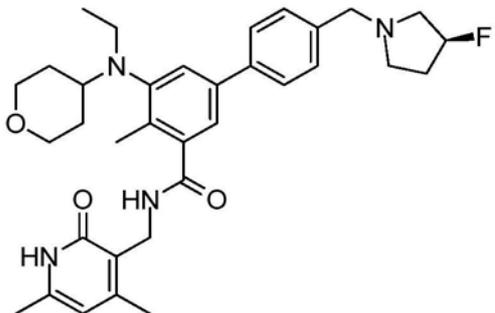
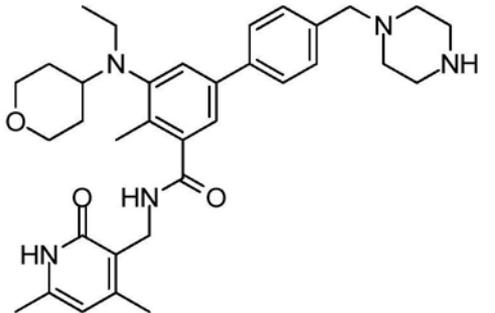
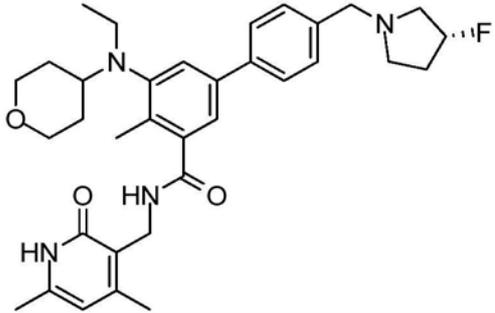
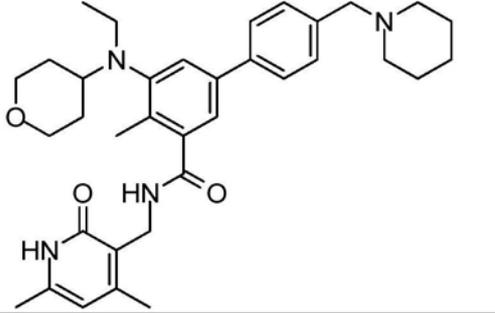
[0415]

化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
64		574.25
65		531.30
66		586.40
67		585.25

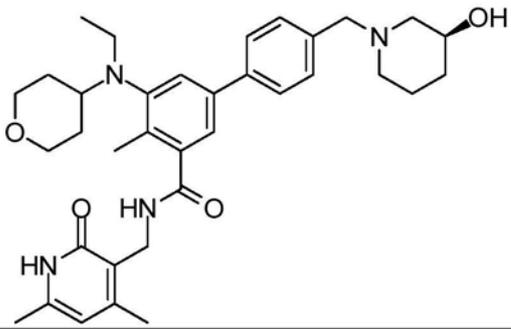
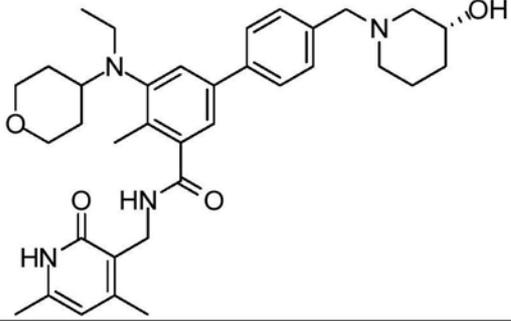
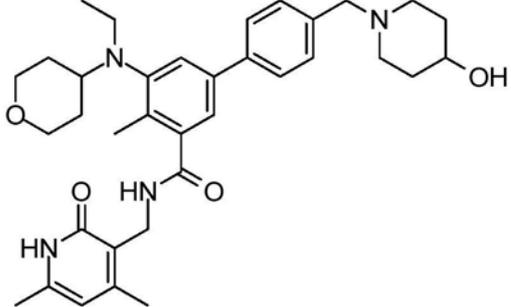
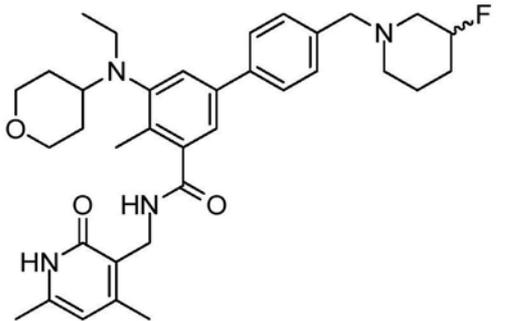
[0416]

化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
68		585.35
69		557.25
70		573.40
71		573.40

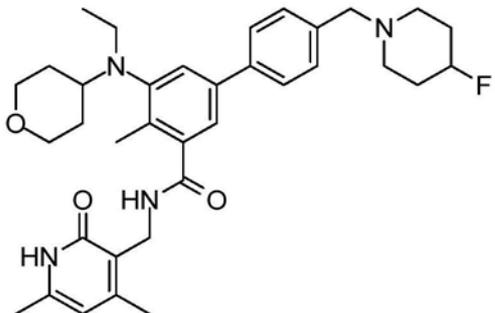
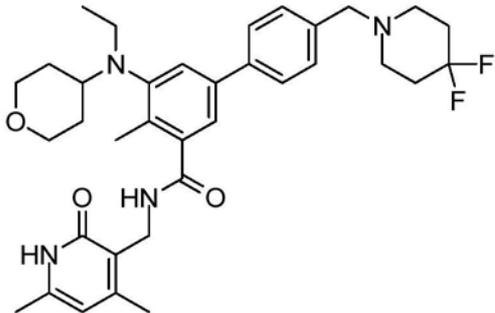
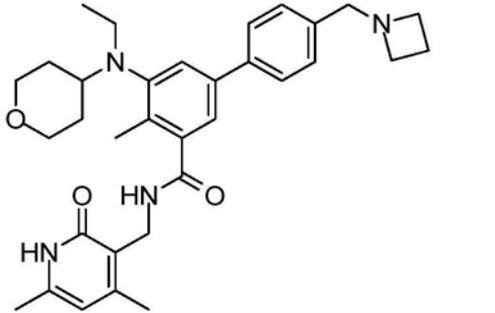
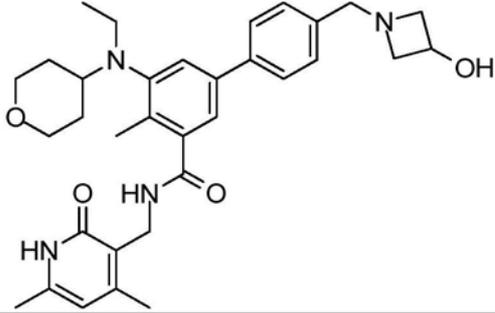
[0417]

化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
72		575.35
73		572.10
74		575.35
75		571.25

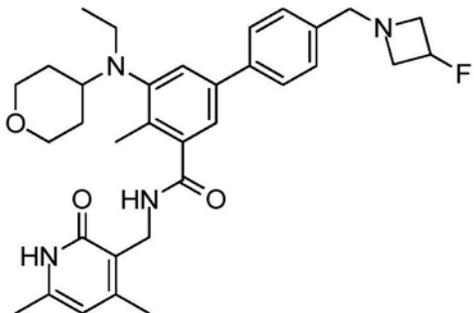
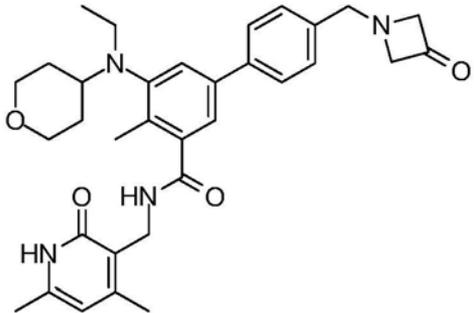
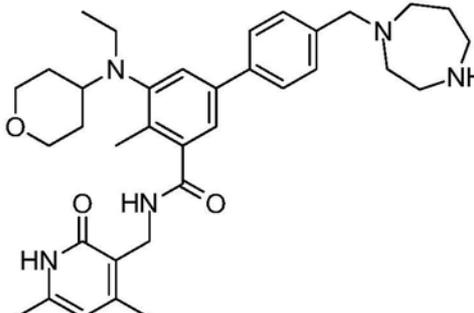
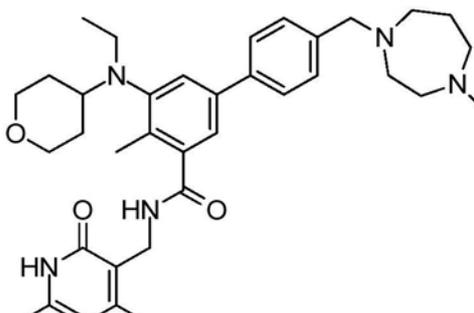
[0418]

化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
76		587.40
77		587.45
78		587.20
79		589.35

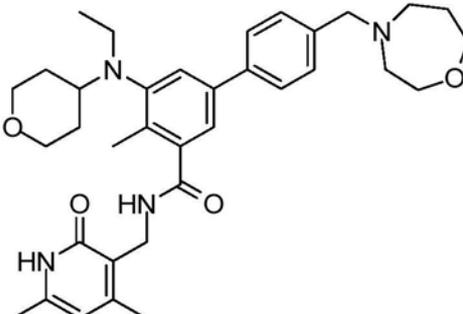
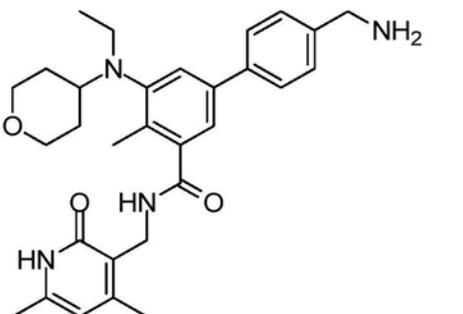
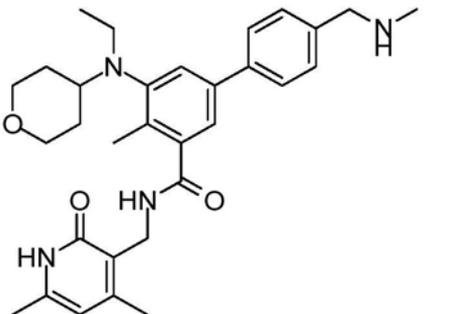
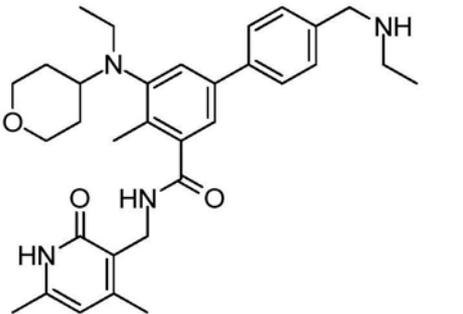
[0419]

化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
80		589.30
81		607.35
82		543.40
83		559.80

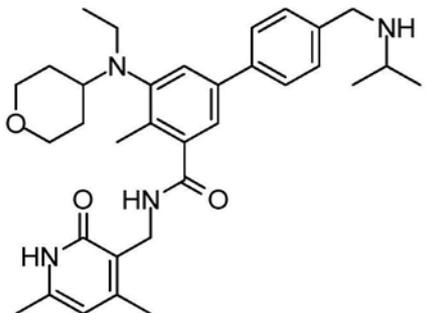
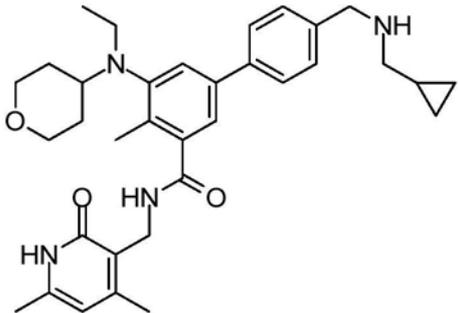
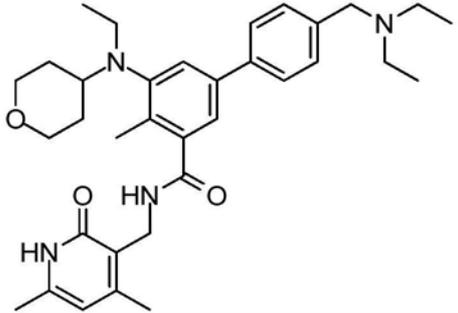
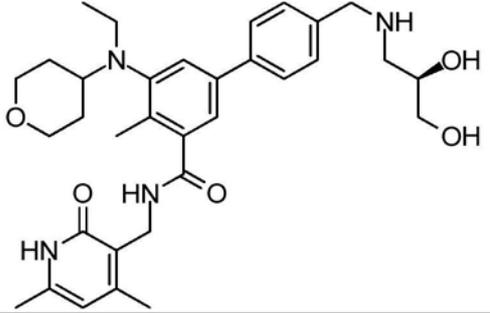
[0420]

化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
84		561.25
85		
86		585.37
87		600.30

[0421]

化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
88		587.40
89		503.40
90		517.30
91		531.35

[0422]

化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
92		545.40
93		557.35
94		559.20
95		599.35 (M+Na)

[0423]

化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
96	 <chem>CCN(CC1OCCO1)c2cc(C)c(cc2CNC(=O)CN3C=C(C)C(=O)N3)CNC4CCO4</chem>	577.25
97	 <chem>CCN(CC1OCCO1)c2cc(C)c(cc2CNC(=O)CN3C=C(C)C(=O)N3)CN(C)CC4CC4</chem>	571.40
98	 <chem>CCN(CC1OCCO1)c2cc(C)c(cc2CNC(=O)CN3C=C(C)C(=O)N3)NCCO</chem>	547.35
99	 <chem>CCN(CC1OCCO1)c2cc(C)c(cc2CNC(=O)CN3C=C(C)C(=O)N3)NCCO</chem>	561.30

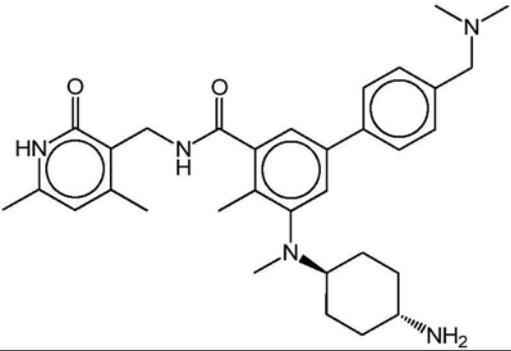
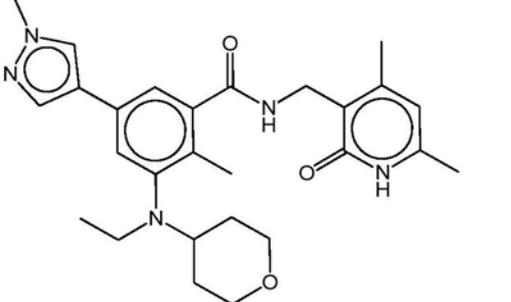
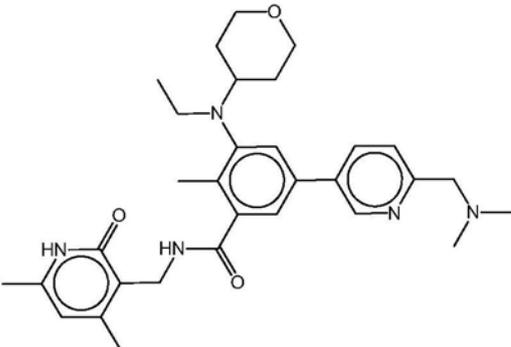
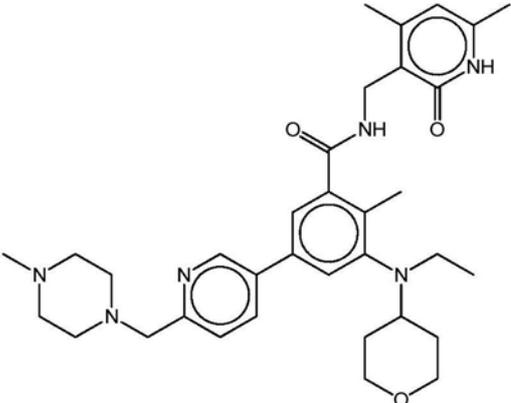
[0424]

化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
100	 <chem>CCN(CC1OCCO1)c2cc(C)c(cc2C(=O)NCC3=C(C)NC(=O)N3)Cc4ccc(NCCO)cc4</chem>	591.25
101	 <chem>CCN(CC1OCCO1)c2cc(C)c(cc2C(=O)NCC3=C(C)NC(=O)N3)Cc4ccc(NCCN)cc4</chem>	546.35
102	 <chem>CCN(CC1OCCO1)c2cc(C)c(cc2C(=O)NCC3=C(C)NC(=O)N3)Cc4ccc(NCCN)cc4</chem>	560.20
103	 <chem>CCN(CC1OCCO1)c2cc(C)c(cc2C(=O)NCC3=C(C)NC(=O)N3)Cc4ccc(NCC(F)F)cc4</chem>	567.30

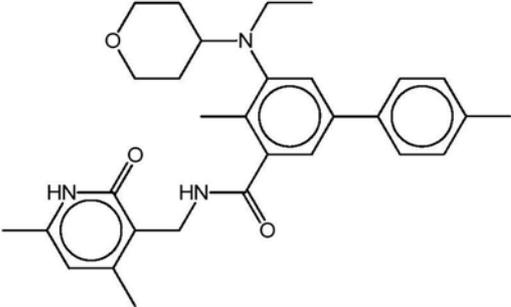
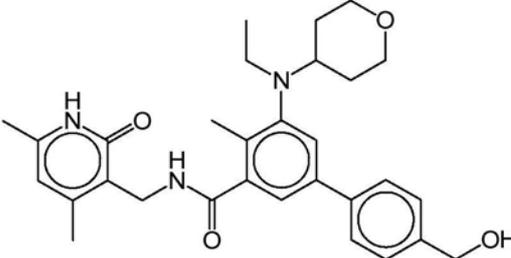
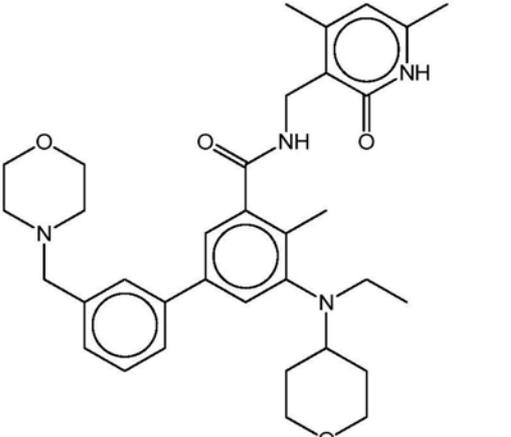
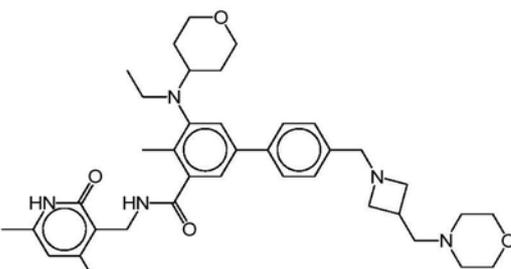
[0425]

化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
104	 <chem>CCN(CC)C1OCCO1c2cc(C)c(cc2C(=O)NC3C=C(C)C(=O)N3)C4=CC=C(NCC(F)(F)F)C4</chem>	585.25
105	 <chem>CCN(CC)C1OCCO1c2cc(C)c(cc2C(=O)NC3C=C(C)C(=O)N3)C4=CC=C(NC56OC5CC6)C4</chem>	585.40
106	 <chem>CCN(CC)C1OCCO1c2cc(C)c(cc2C(=O)NC3C=C(C)C(=O)N3)C4=CC=C(NCC5=CN=CC=C5)C4</chem>	
107	 <chem>CCN(CC)C1OCCO1c2cc(C)c(cc2C(=O)NC3C=C(C)C(=O)N3)C4=CC=C(NCC5CCNCC5)C4</chem>	

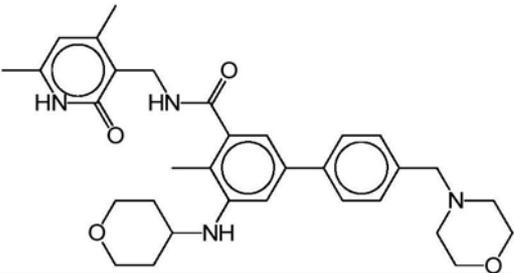
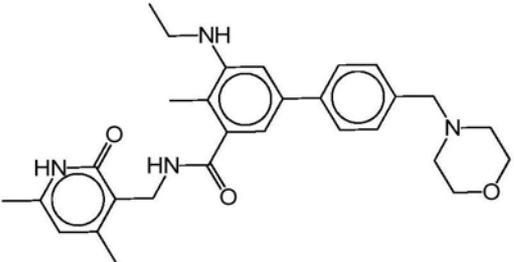
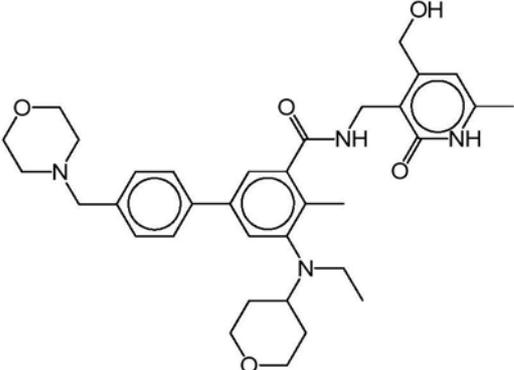
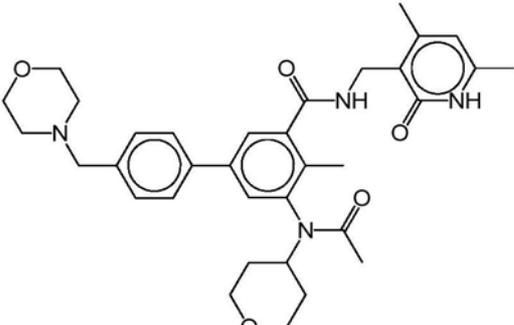
[0426]

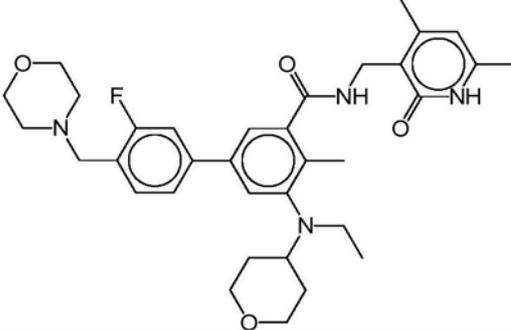
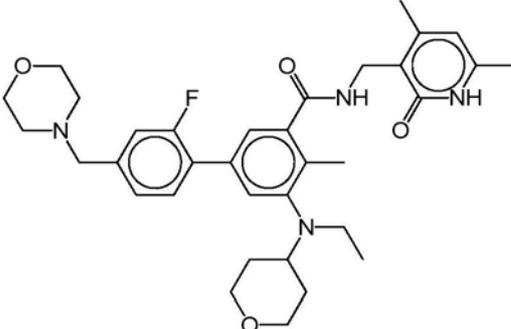
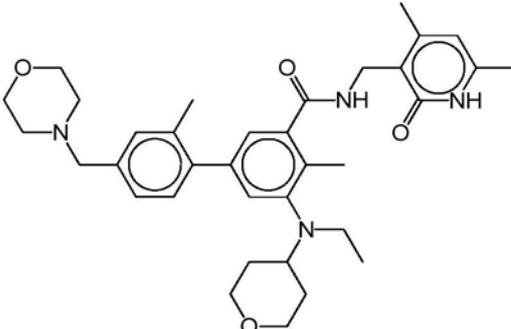
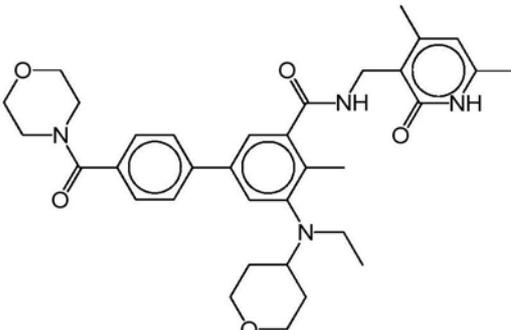
化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
108		530.35
109		578.20
110		532.30
111		587.40

[0427]

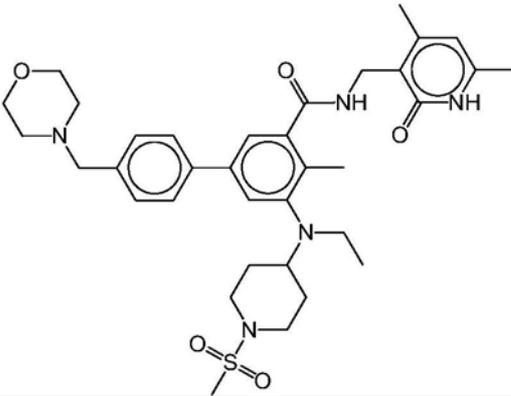
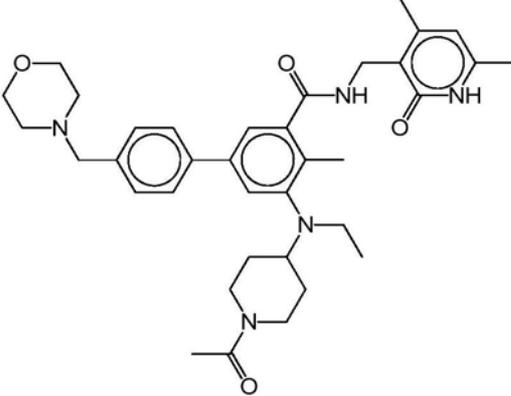
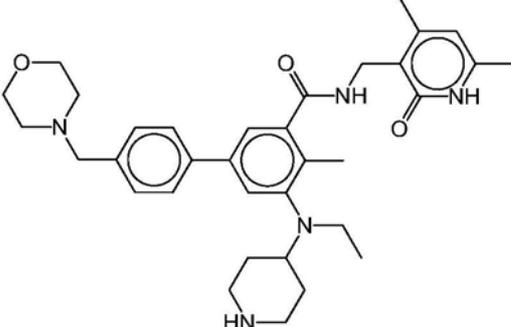
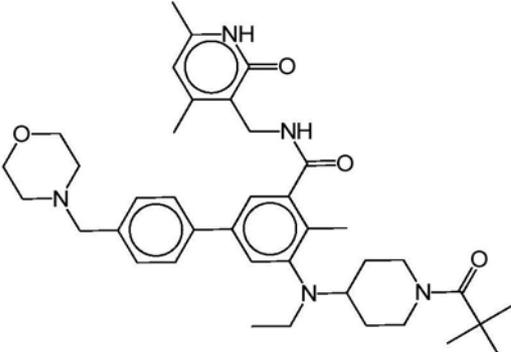
化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
112		488.20
113		504.15
114		573.25
115		642.45

[0428]

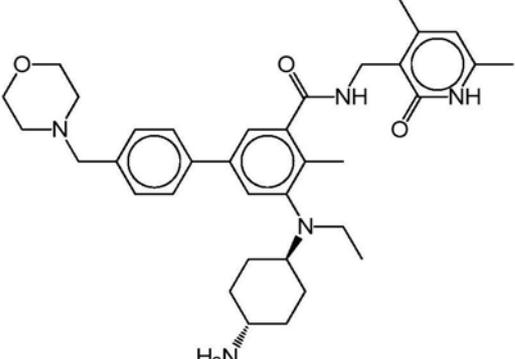
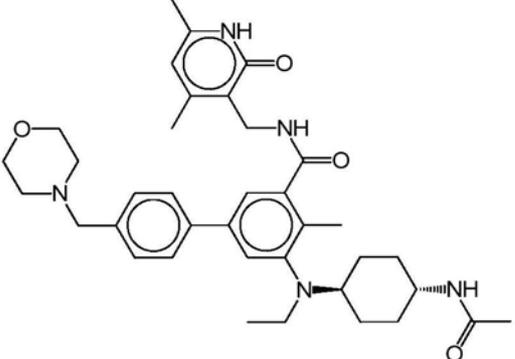
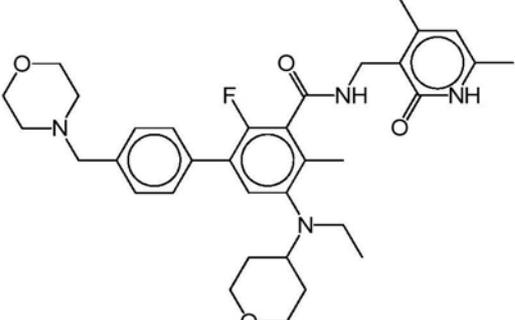
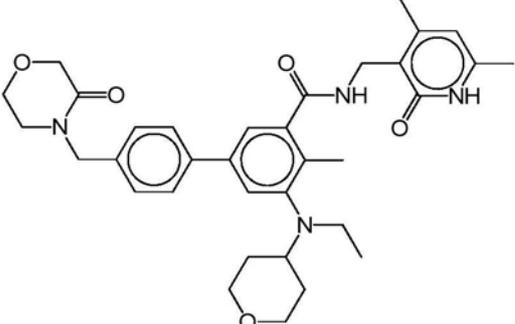
化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
116		545.15
117		489.20
[0429] 118		589.35
119		609.35

化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
120		591.45
121		591.30
122		587.55
123		587.35

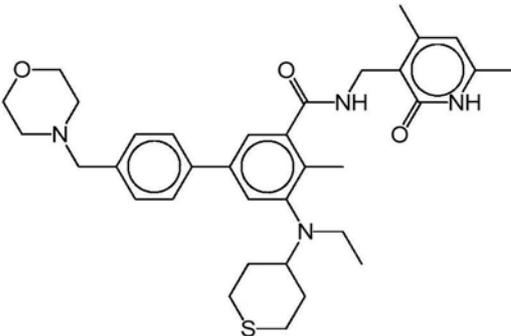
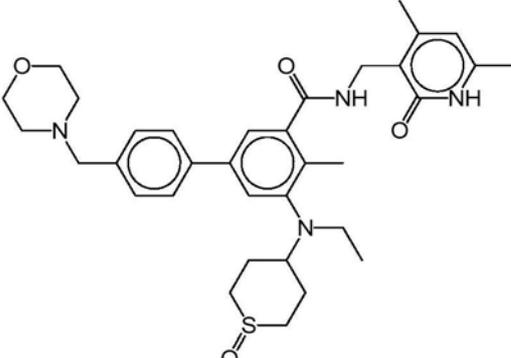
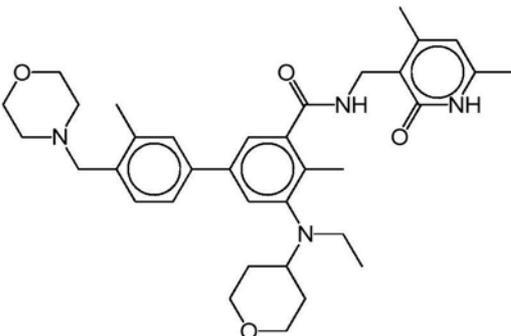
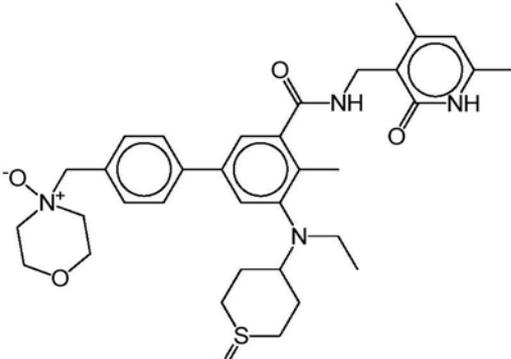
[0430]

化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
124		650.85
125		614.75
126		572.35
127		656.65

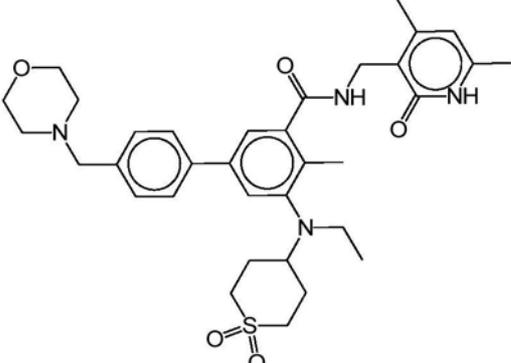
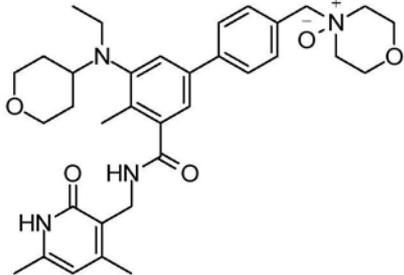
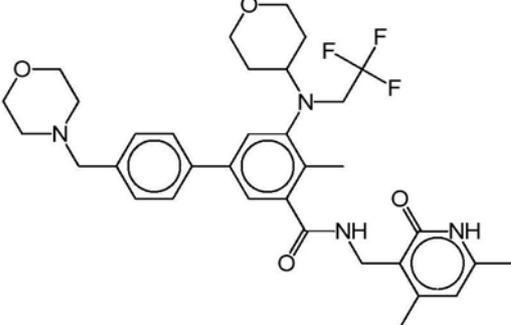
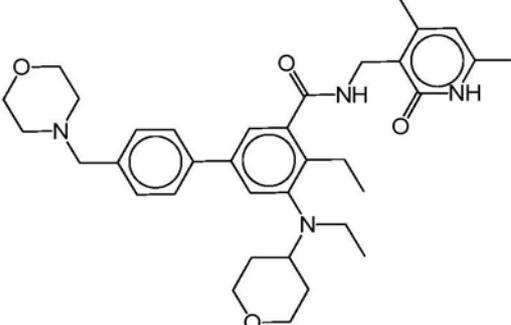
[0431]

化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
128		586.45
129		628.35
130		591.2
131		587.35

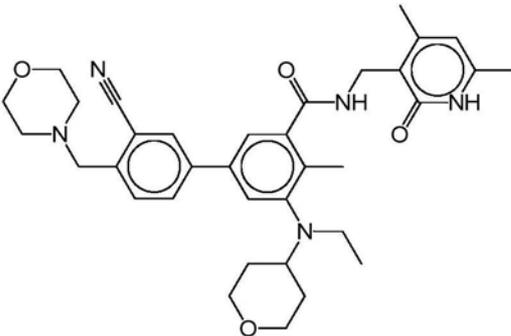
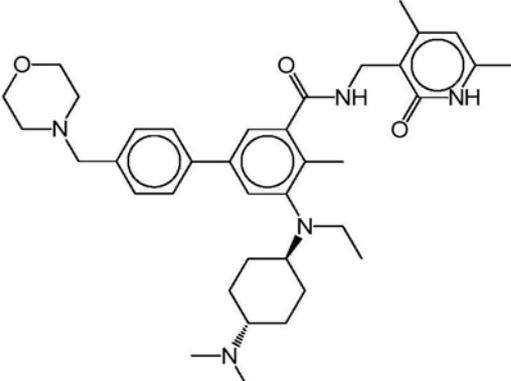
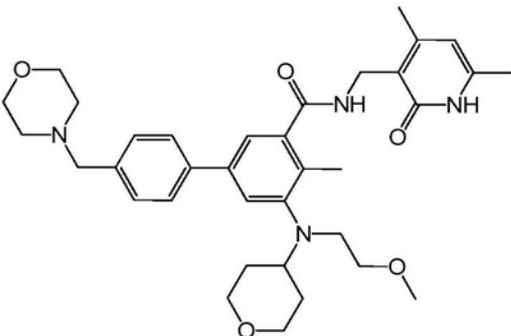
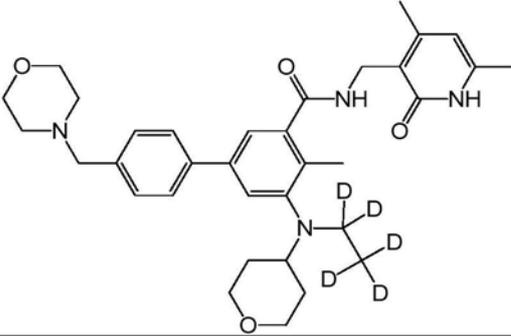
[0432]

化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
132		589.25
133		605.25
134		587.4
135		621.40

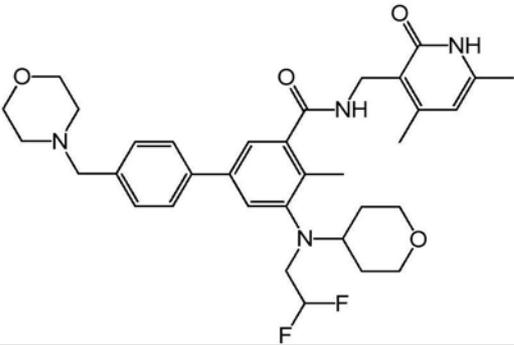
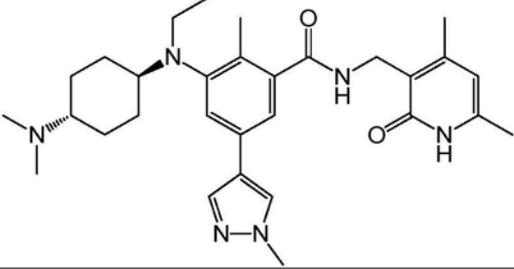
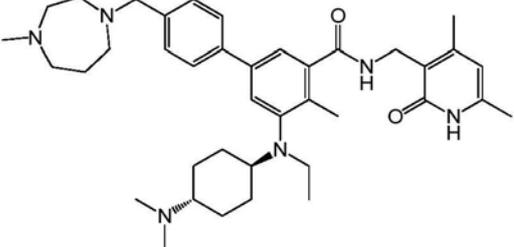
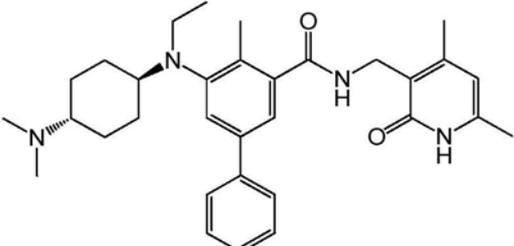
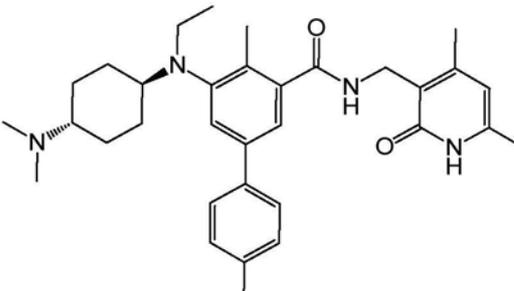
[0433]

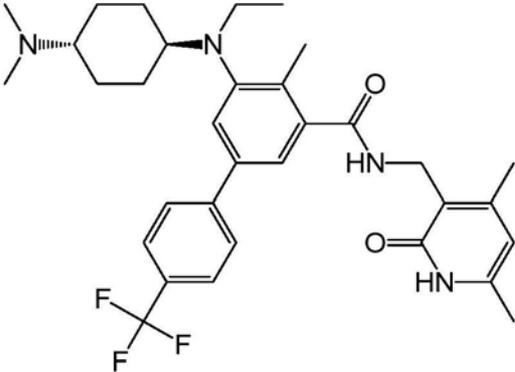
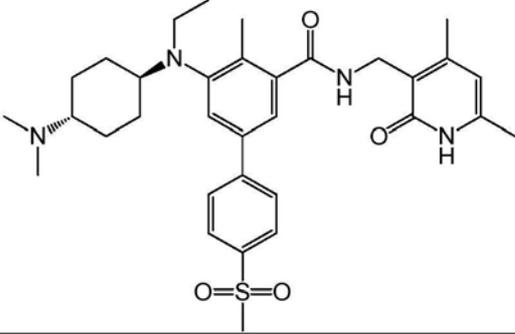
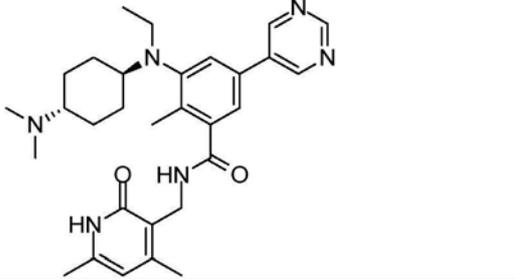
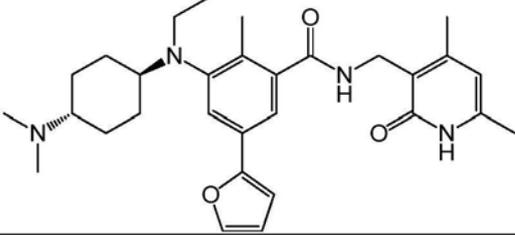
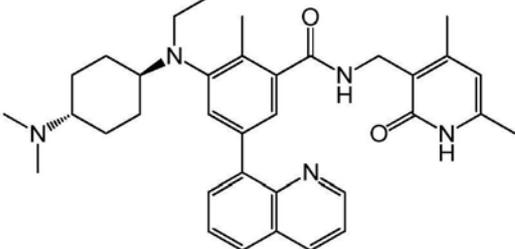
化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
136		621.45
137		589.35
138		627.5
139		294.3 (M+H)/2

[0434]

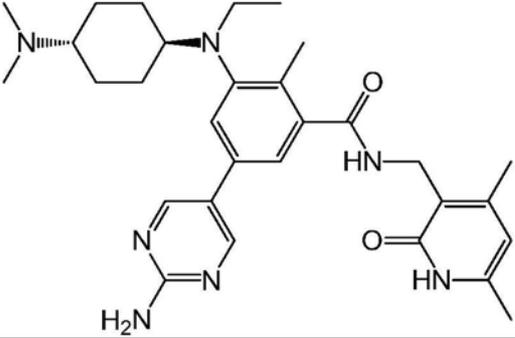
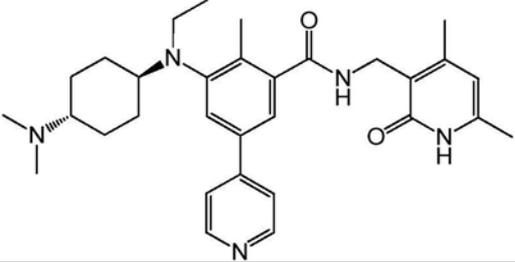
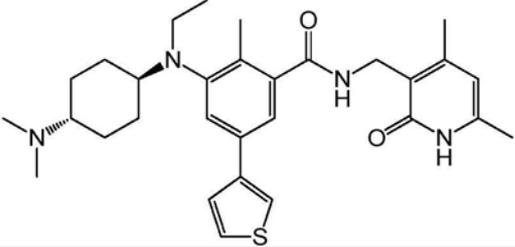
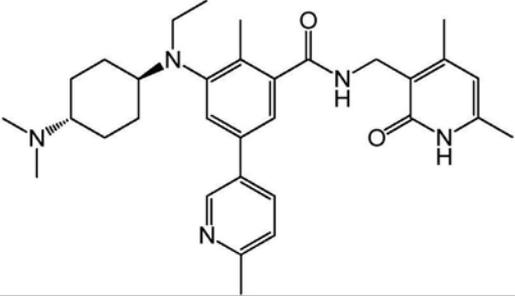
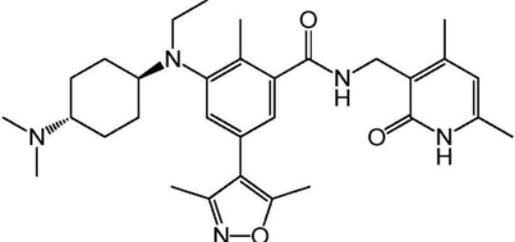
化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
140		598.20
141		614.65
142		603.45
143		578.35

[0435]

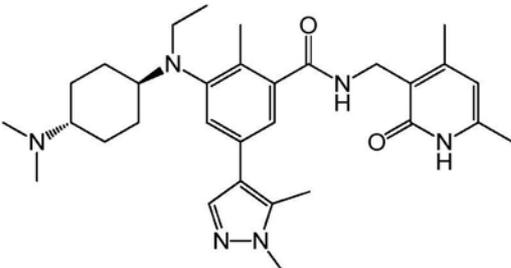
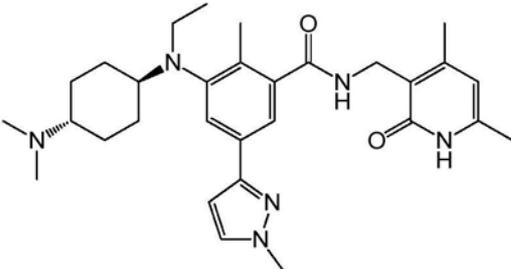
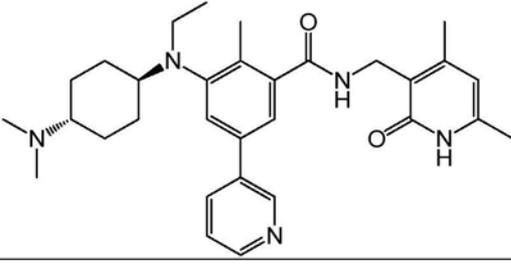
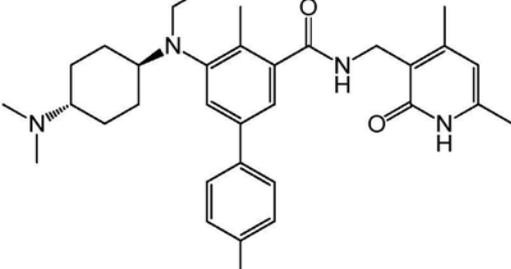
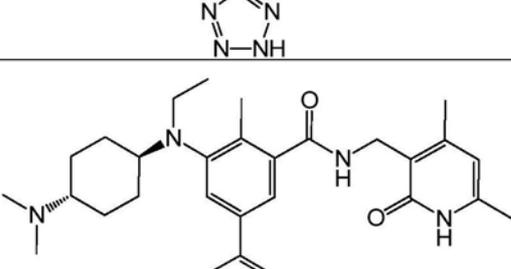
化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
144		609.15
145		519.40
[0436] 146		641.50
147		515.45
148		529.40

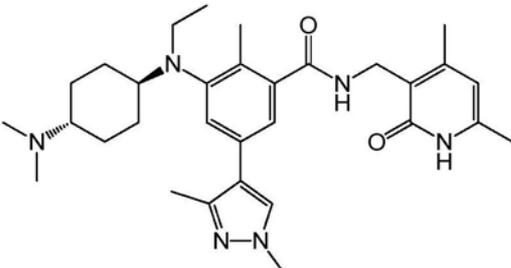
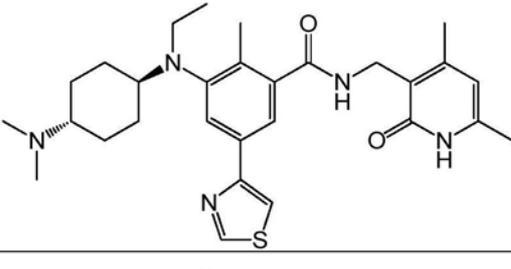
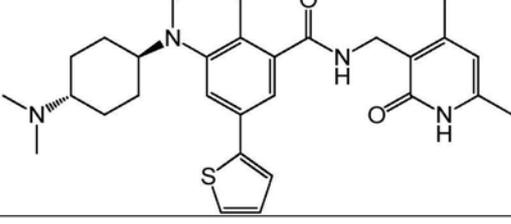
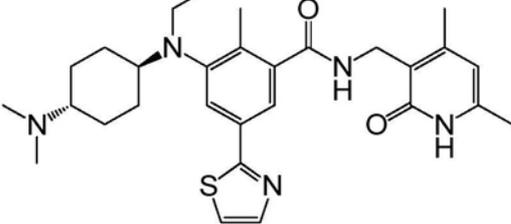
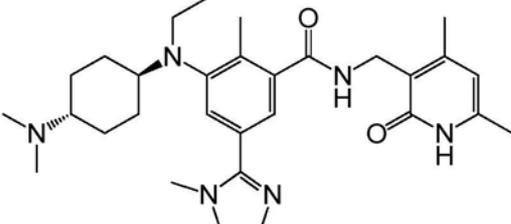
化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
149		583.45
150		593.45
151		517.60
152		505.55
153		566.70

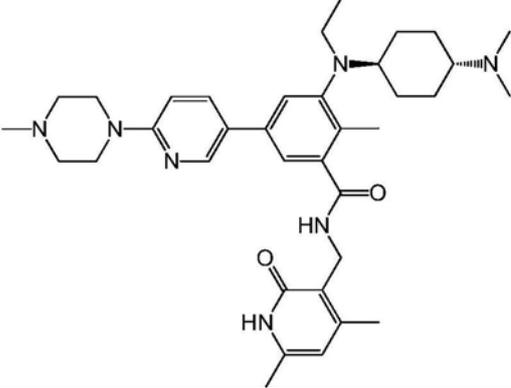
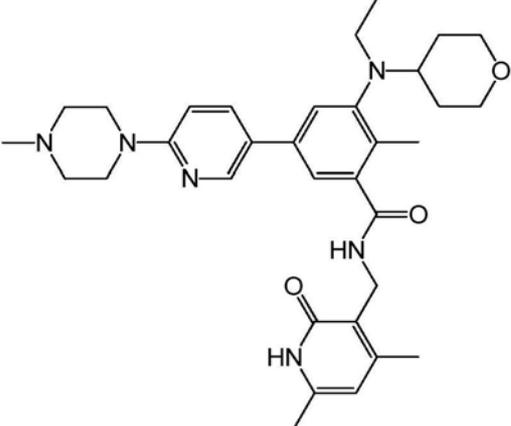
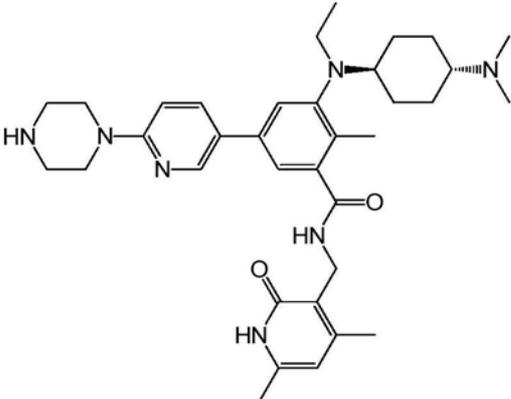
[0437]

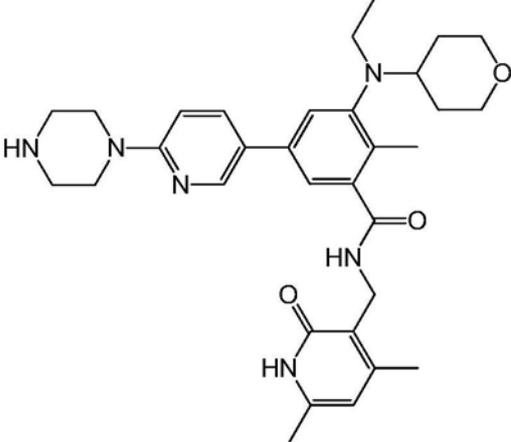
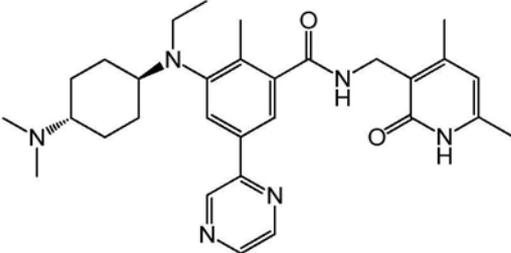
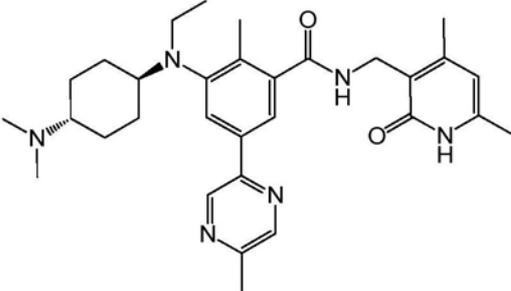
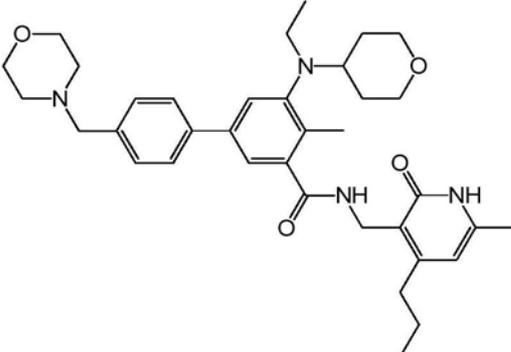
化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
154		532.65
155		516.60
156		521.55
158		530.55
159		534.60

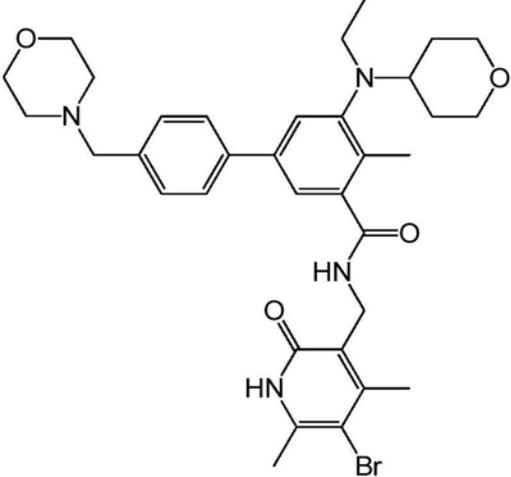
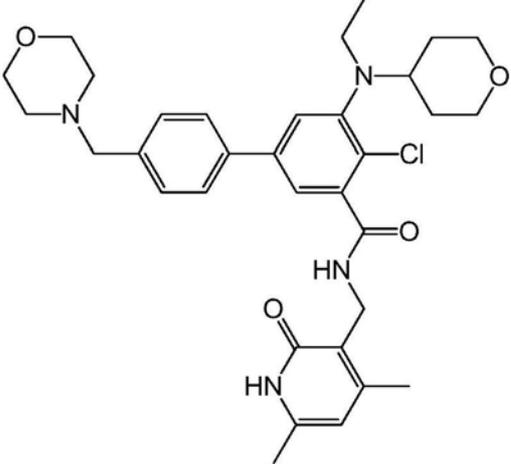
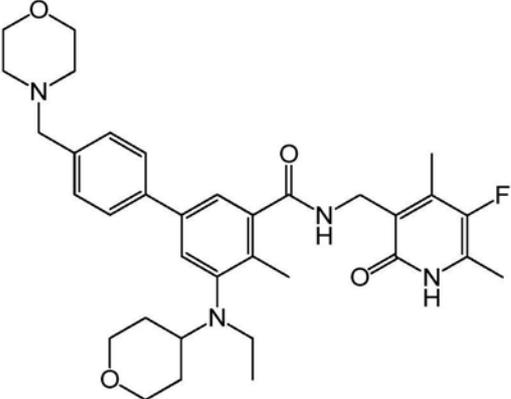
[0438]

化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
160		533.80
161		519.45
[0439] 162		516.50
163		583.40
164		531.65

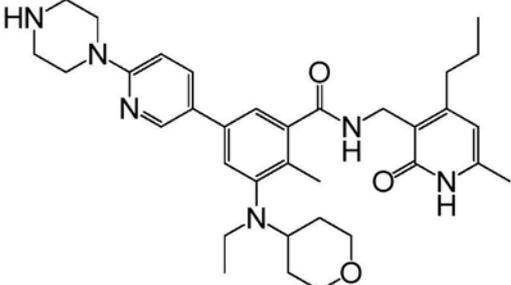
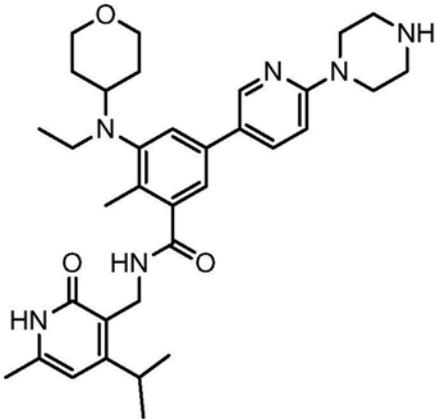
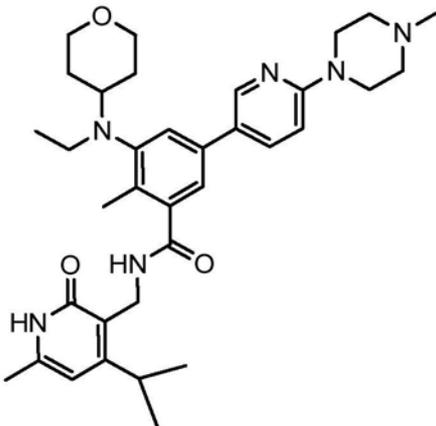
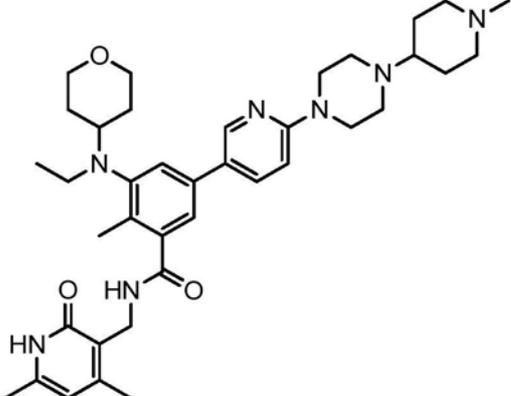
化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
165		533.80
166		522.50
[0440] 167		521.55
168		522.60
169		519.65

化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
170		614.75
[0441] 171		573.75
172		600.75

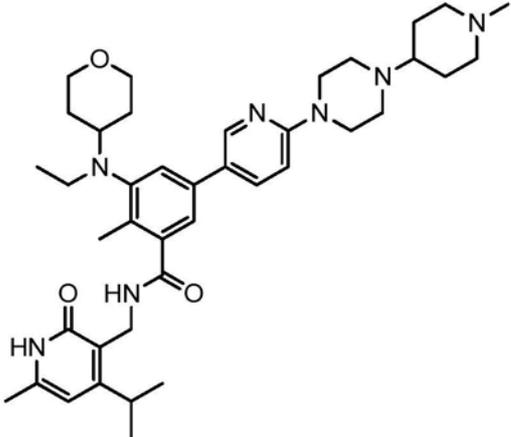
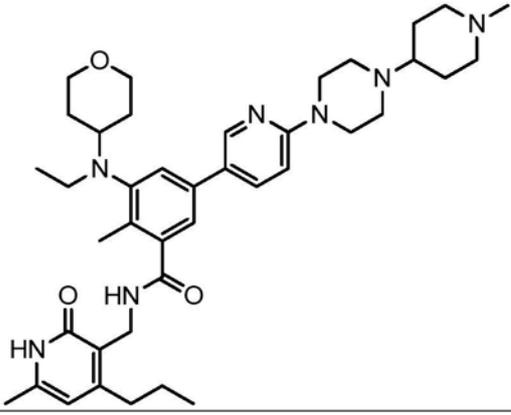
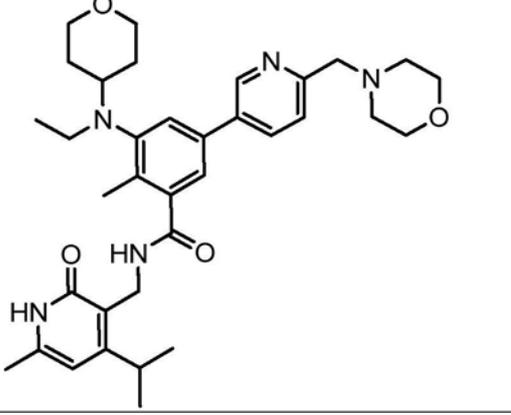
化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
173		559.55
[0442] 174		517.50
175		531.50
176		601.55

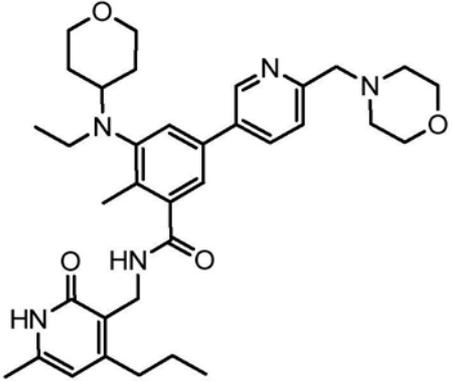
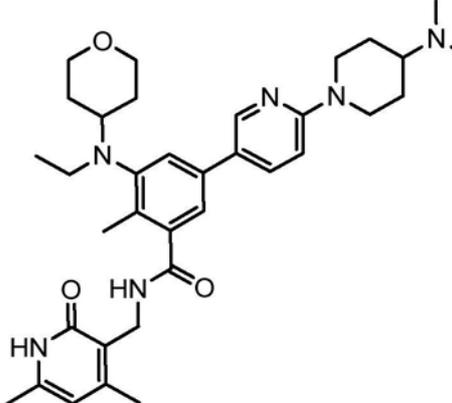
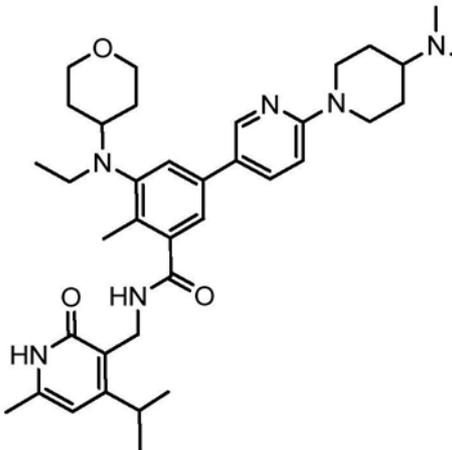
化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
177		653.65
[0443] 178		593.60
179		591.2

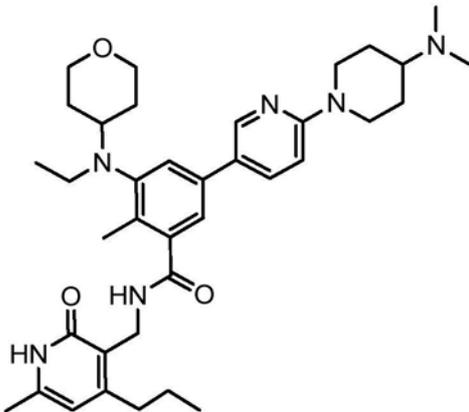
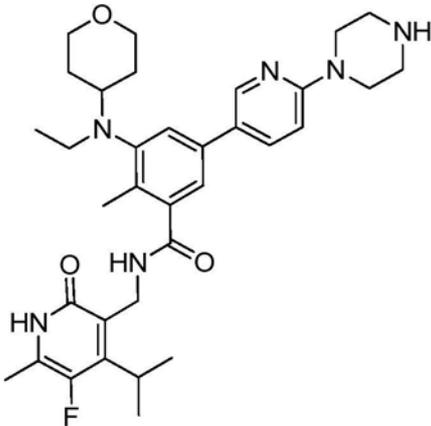
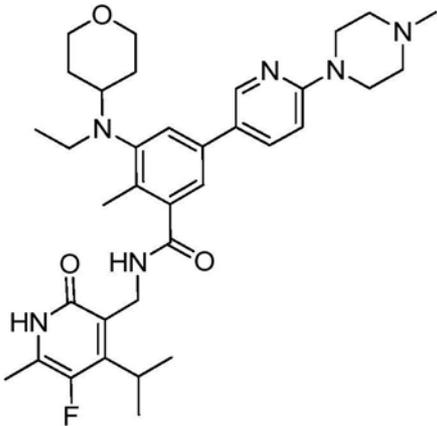


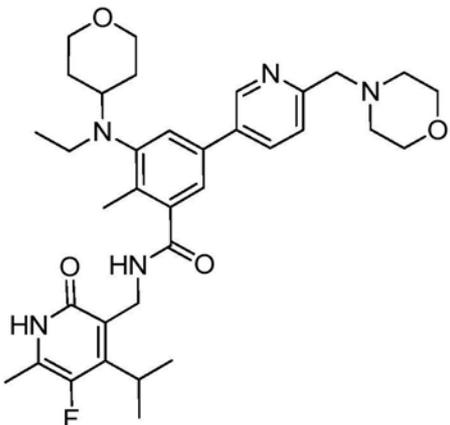
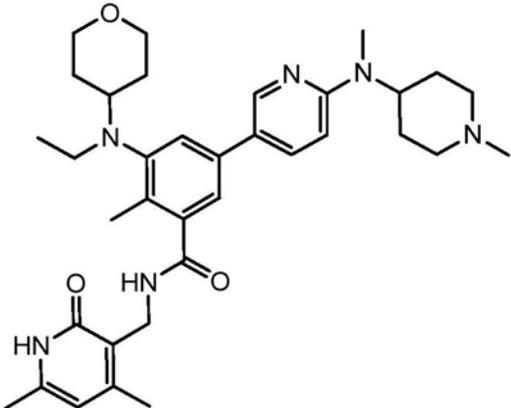
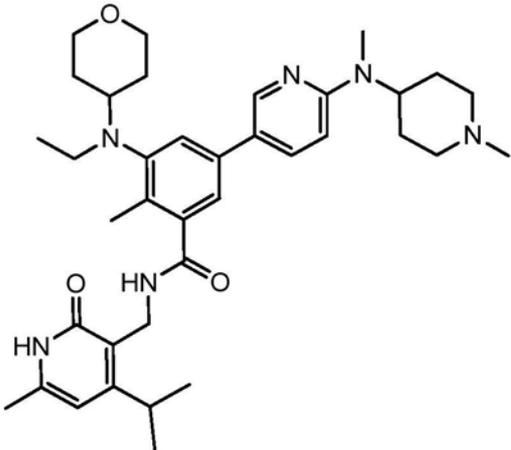
化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
184		587.55
185		586.36
186		601.55
187		656.41

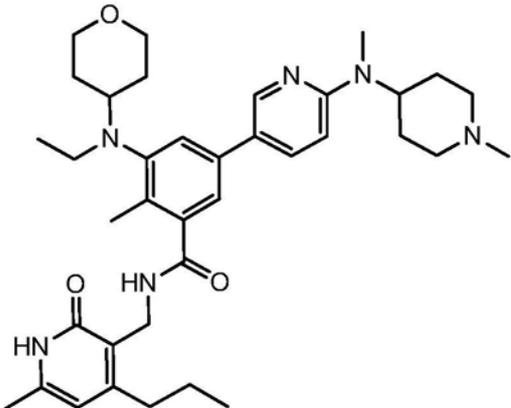
[0445]

化合物编号	结构	MS (M+) <sup>+</sup>
188		683.45
[0446] 189		684.45
190		601.36

化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
191		602.60
[0447] 192		602.00
193		629.70

化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
194		630.00
[0448] 195		605.6
196		619.7

化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
197		620.6
[0449] 198		
199		

化合物编号	结构	MS (M+1) <sup>+</sup>
[0450]  200		

[0451] 本文所使用的“烷基”、“C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>或C<sub>6</sub>烷基”或“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”旨在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>或C<sub>6</sub>直链(线性)的饱和脂肪族烃基和C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>或C<sub>6</sub>支链的饱和脂肪族烃基。例如，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基旨在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>或C<sub>6</sub>烷基基团。烷基的例子包括主链具有1-6个碳原子的部分，例如，但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基或正己基。

[0452] 在某些实施例中，直链或支链的烷基具有6个或更少碳原子(例如，直链的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>或支链的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)，在另一个实施例中，直链或支链的烷基具有4个或更少碳原子。

[0453] 本文所使用的“环烷基”是指具有3-30个碳原子(例如，C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)的饱和或不饱和的非芳族烃单环或多环(如稠环、桥环或螺环)体系。环烷基的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和金刚烷基。除非另有明确说明，否则术语“杂环烷基”是指饱和或不饱和非芳族3-8元单环、7-12元双环(稠环、桥环或螺环)或具有一个或多个杂原子(如氧原子、氮原子、硫原子或硒原子)的11-14元三环(稠环、桥环或螺环)体系。杂环烷基团的例子包括但不限于哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、二恶烷基、四氢呋喃基、异二氢吡啶基、二氢吡啶基、咪唑烷基、吡唑烷基、恶唑烷基、异恶唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、环氧乙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡喃基、吗啉基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基等。

[0454] 术语“任选取代的烷基”是指未取代的烷基或烃主链上一个或多个碳原子上一个或多个氢原子被指定的取代基取代的烷基。所述取代基可以包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酸根合(phosphonato)、次磷酸根合(phosphinato)、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基，或芳族

或杂芳族片段。

[0455] “芳基烷基”或“芳烷基”片段是指芳基取代的烷基(例如,苯基甲基(苄基))。“烷基芳基”片段是指烷基取代的芳基(例如,甲基苯基)。

[0456] 本文所述“烷基链”旨在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>或C<sub>6</sub>直链(线型的)饱和的二价脂肪族烃基团和C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>或C<sub>6</sub>支链的饱和的脂肪族烃基团。例如,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基链包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>或C<sub>6</sub>烷基链。烷基链的例子包括,具有一至六个碳原子的部分,例如但不限于甲基(-CH<sub>2</sub>-)、乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、正丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、异丙基(-CHCH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-)、正丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、仲丁基(-CHCH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、异丁基(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、正戊基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、仲戊基(-CHCH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)或正己基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)。

[0457] “烯基”包括不饱和脂肪族基团,其长度和可能的取代方面类似于上述烷基,但是其包含至少一个双键。例如,术语“烯基”包括直链的烯基基团(例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基)和支链的烯基。在某些实施例中,直链或支链的烯基基团在其主链上具有6个或更少的碳原子数(例如,直链的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>、支链的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)。术语“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”包括含有2-6个碳原子的烯基基团。术语“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>”包括具有3-6个碳原子的烯基基团。

[0458] 术语“任选取代的烯基”是指未取代的烯基或在一个或多个烃主链碳原子上的一個或多个氢原子被指定的取代基取代的烯基。所述取代基可以包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸根合、次膦酸根合、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、杂环基、烷基芳基,或芳族或杂芳族片段。

[0459] “炔基”包括不饱和脂肪族基团,其长度和可能的取代方面类似于上述烷基,但是其至少包含一个三键。例如,“炔基”包括直链的炔基基团(例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基)和支链炔基。在某些实施例中,直链或支链的炔基基团在其主链上具有6个或更少的碳原子数(例如,直链的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>、支链的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)。术语“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>”包括含有2-6个碳原子的炔基基团。术语“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>”包括含有3-6个碳原子的炔基基团。

[0460] 术语“任选取代的炔基”是指未取代的炔基或一个或多个烃主链碳原子上的一個或多个氢原子被指定的取代基取代的炔基。所述取代基可以包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、膦酸根合、次膦酸根合、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基,磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基,或芳族或杂芳族片段。

[0461] 其他任选取代部分(例如任选取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)包括未被取代的部分和具有一个或多个指定取代基的部分。例如,取代的杂环烷基包括被一个或多

个烷基取代的杂环烷基,如2,2,6,6-四甲基-哌啶基和2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶基。

[0462] “芳基”包括具有芳香性的基团,包括“共轭的”或多环体系,所述多环体系含有至少一个芳香环且在其环形结构中不含任何杂原子。其实例包括苯基、苄基、1,2,3,4-四氢萘基等。

[0463] “杂芳基”是指如上所定义的芳基,只是在环结构中具有1-4个杂原子,其还可以被称为“芳杂环”或“杂芳族化合物”。如本文所使用的,术语“杂芳基”是指包括稳定的5、6或7元单环或7、8、9、10、11或12元由碳原子和一个或多个杂原子构成的双环芳族杂环,例如1或1-2或1-3或1-4或1-5或1-6个杂原子,或者例如1、2、3、4、5或6个杂原子,所述杂原子独立地选自氮、氧和硫。氮原子可以被取代或不被取代(即,N或NR,其中R是氢或是如本文定义的其他取代基)。氮和硫杂原子可任选被氧化(即,N $\rightarrow$ O和S(O)<sub>p</sub>,其中p=1或2)。但是应当注意的是,芳族杂环中硫和氧原子的总数不超过1。

[0464] 杂芳基基团的例子包括吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、恶唑、异恶唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶等。

[0465] 此外,术语“芳基”和“杂芳基”包括多环芳基和杂芳基基团,例如,三环、双环,例如,萘、苯并恶唑、苯并二恶唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、亚甲二氧基苯基、喹啉、异喹啉、萘啶基、吲哚、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、脱氮嘌呤、吲哚嗪。

[0466] 在多环芳族环中,尽管所有的环都可以是芳族的(例如,喹啉),但是只有一个环必须是芳族的(例如,2,3-二氢吲哚)。第二环可以是稠合的或桥连的。

[0467] 环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环可以在一个或多个环位置(例如,成环碳原子或杂原子,如氮原子)被取代基取代,所述取代基如上文所述,例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳基烷基氨基羰基、烯基氨基碳酰基、烷基羰基、芳基羰基、芳基烷基、烯基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷硫基羰基、磷酸酯、磷酸根合、次磷酸根合、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基,或芳族或杂芳族片段。芳基和杂芳基基团也可以与非芳族的脂环族环或杂环稠合或桥连,以形成一个多环体系(例如,四氢化萘,亚甲基二氧基苯基)。

[0468] 本文所使用的“碳环”或“碳环基环”是指包括任何稳定的具有特定数目碳原子的单环、双环或三环,其中任何一个都可以是饱和的、不饱和的或芳族的。碳环包括环烷基和芳基。例如,C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>碳环是指包括具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个碳原子的单环、双环或三环。碳环的例子包括,但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、苄基、苯基、萘基、二氢化茛基、金刚烷基和四氢萘基。桥环同样包括在碳环的定义中,包括例如[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷和[2.2.2]二环辛烷。一个或多个碳原子连接两个不相邻的碳原子时会形成桥环。在一个实施例中,桥环是1个或2个碳原子。应当注意的是,一个桥总是将单环转换为三环。当环被桥接时,列举用于该环的取代基也可以存在于桥上。稠环(例如,萘基、四氢萘基)和螺环也包括在内。

[0469] 本文所使用的“杂环”或“杂环基”包括包含至少一个环杂原子(例如,氮原子、氧原子或硫原子)的任何环结构(饱和的、不饱和的或芳族的)。杂环包括杂环烷基和杂芳基。杂环的例子包括,但不限于吗啉、吡咯烷、四氢噻吩、哌啶、哌嗪、氧杂环丁烷、吡喃、四氢吡喃、氮杂环丁烷和四氢呋喃。

[0470] 杂环基团的实例包括,但不限于吡啶基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基(benzothiofuranyl)、苯并噻吩基、苯并恶唑基、苯并恶唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基(furazanyl)、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基,1H-吡啶基、假吡啶基(indolenyl)、二氢吡啶基、中氮茛基(indoliziny)、吡啶基、3H-吡啶基、靛红基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基(isochromanyl)、异吡啶基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、萘啶基(naphthyridinyl)、八氢异喹啉基、恶二唑基(oxadiazolyl)、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、1,2,4-恶二唑 5(4H)-酮、恶唑烷基、恶唑基、羟吡啶基(oxindolyl)、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基(phenanthrolinyl)、吩嗪基、吩噻嗪基、吩黄素基(phenoxathinyl)、吩恶嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、吡嗪基、吡啶并恶唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻葱基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并恶唑基、噻吩并咪唑基、苯硫基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。

[0471] 本文所使用的术语“取代的”是指指定原子上的任何一个或多个氢原子被选自指定组的取代基取代,条件是所述指定原子不超过正常价态,并且取代的结果是产生稳定的化合物。当取代基是氧代基团或酮基(即, $=O$ )时,那么原子上的2个氢原子被取代。酮取代基在芳香环上不存在。本文所使用的环双键是在两个相邻的环原子(例如, $C=C$ , $C=N$ 或 $N=N$ )之间形成的双键。“稳定的化合物”和“稳定的结构”是指能够足够强健地从反应混合物中分离至有效的纯度并配制成有效的治疗剂的化合物。

[0472] 当取代基所连的化学键与连接环中的两个原子的一个键交叉时,则这样的取代基可以同环上的任何原子键连。当列出的取代基没有表明其原子通过哪一个原子键将该取代基连到给定通式的化合物的其余部分时,则该取代基可以通过该结构式中的任何原子键连。取代基和/或变量的组合是允许的,条件是这种组合能够产生稳定的化合物。

[0473] 当任何变量(例如, $R_1$ )在化合物的任何成分或结构式中出现一次以上时,其在每一种情况下出现的定义是各自独立的。因此,例如如果一个基团显示了被 0-2个 $R_1$ 取代,则该基团可以任选被多达两个 $R_1$ 取代,并且 $R_1$ 在每一种情况下独立地选自 $R_1$ 的定义。此外,取代基和/或变量的组合是允许的,条件是这种组合能够产生稳定的化合物。

[0474] 术语“含羟基的”或“羟基”包括含 $-OH$ 或 $-O^-$ 的基团。

[0475] 本文所使用的“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。术语“全卤代的”通常指所有的氢

原子都被卤原子取代的片段。术语“卤代烷基”或“卤代烷氧基”指的是一个或多个卤素原子取代的烷基或烷氧基。

[0476] 术语“羰基”包括含有通过双键与氧原子连接的碳原子的化合物和片段。含有羰基的片段的例子包括,但不限于醛、酮、羧酸、酰胺、酯、酸酐等。

[0477] 术语“羧基”是指-COOH或其C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基酯。

[0478] “酰基”包括含有酰基(R-C(O)-)或羰基的片段。“取代的酰基”包括其中一个或多个氢原子被例如下列取代基取代的酰基,所述取代基包括烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酸根合、次磷酸根合、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、芳硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族基团。

[0479] “芳酰基”包括含有键连到羰基基团上的芳基或杂芳基的片段。芳酰基的例子包括:苯基羧基、萘羧基等。

[0480] “烷氧基烷基”、“烷基氨基烷基”和“硫代烷氧基烷基”包括如上所述的烷基基团,其中氧原子、氮原子或硫原子取代一个或多个烃主链上的碳原子。

[0481] 术语“烷氧”或“烷氧基”包括与氧原子共价键连的取代和未取代的烷基、烯基和炔基基团。烷氧基团或烷氧基的例子包括,但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基。取代烷氧基团的例子包括卤代烷氧基。烷氧基团可以被下列取代基取代,如烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、磷酸酯、磷酸根合、次磷酸根合、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基甲基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族基团。卤素取代的烷氧基团的例子包括,但不限于一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、一氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基。

[0482] 术语“醚”或“烷氧”包括含有键连到两个碳原子或杂原子上的氧的化合物或片段。例如,该术语包括“烷氧基烷基”,是指共价键连到与烷基基团共价键连的氧原子的烷基、烯基或炔基基团。

[0483] 术语“酯”包括含有键连到与羰基上的碳键连的氧原子的碳原子或杂原子的化合物或片段。术语“酯”包括烷氧羰基基团,如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、丁氧羰基、戊氧羰基等。

[0484] 术语“硫代烷基”包括包含与硫原子键连的烷基基团的化合物或片段。所述硫代烷基可以被下列取代基取代,如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯、羧酸、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷硫基羰基、烷氧基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基

和脒基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯、硫酸酯、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰氨基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基或芳族或杂芳族片段。

[0485] 术语“硫代羰基”或“硫代羧基”包括包含通过双键与硫原子键连的碳原子的化合物和片段。

[0486] 术语“硫醚”包括含有与两个碳原子或杂原子键连的硫原子的片段。硫醚的例子包括,但不限于烷硫烷基、烷硫烯基、烷硫炔基。术语“烷硫烷基”包括具有与与烷基基团键连的硫原子键连的烷基、烯基或炔基的片段。类似地,术语“硫代烯基”泛指其中烷基、烯基或炔基与共价键连至烯基基团的硫原子键连的片段;“硫代炔基”泛指其中烷基、烯基或炔基与共价键连至炔基基团的硫原子键连的片段。

[0487] 本文所使用的“胺”或“氨基”是指未取代的或取代的 $-NH_2$ 。“烷基氨基”包括其中 $-NH_2$ 的氮原子同至少一个烷基基团键连的化合物的基团。烷基氨基的例子包括苄基氨基、甲氨基、乙氨基、苯乙基氨基等。“二烷基氨基”包括其中 $-NH_2$ 的氮原子同至少两个烷基基团键连的基团。二烷基氨基的例子包括,但不限于二甲氨基和二乙基氨基。“芳氨基”和“二芳氨基”包括其中氮原子同至少一个或两个芳基分别键连的基团。“氨基芳基”和“氨基芳氧基”指氨基取代的芳基、芳氧基。“烷基芳基氨基”、“烷基氨基芳基”或“芳基氨基烷基”是指同至少一个烷基基团和至少一个芳基基团键连的氨基。“烷基氨基烷基”是指同氮原子键连的烷基、烯基或炔基基团,所述氮原子还与烷基键连。“酰氨基”包括其中氮原子与酰基基团键连的基团。酰氨基的例子包括,但不限于烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脒基。

[0488] 术语“酰胺基”或“氨基羧基”包括包含与羰基或硫代羰基基团的碳键连的氮原子的化合物或基团。该术语包括“烷氨基羧基”基团,所述烷氨基羧基包括与羰基或硫代羰基的碳键连的氨基键连的烷基、烯基或炔基基团的基团。该术语还包括“芳氨基羧基”基团,所述芳氨基羧基包括包含与羰基或硫代羰基的碳所连的氨基键连的芳基或杂芳基片段的基团。术语“烷基氨基羧基”、“烯基氨基羧基”、“炔基氨基羧基”和“芳基氨基羧基”包括其中烷基、烯基、炔基和芳基分别与羰基碳所连的氮原子键连的片段。酰胺可以被取代基如直链烷基、支链烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环取代。酰胺基团上的取代基可被进一步取代。

[0489] 本发明中含氮原子的化合物可以通过用氧化剂(例如,间氯过氧苯甲酸(mCPBA)和/或过氧化氢)处理而转化成N-氧化物,以得到本发明中的其它化合物。因此,所有本文所示的和所要求的含氮化合物,在价态和结构允许的情况下,都应考虑包括本文所示的化合物和其N-氧化物衍生物(它可以指定为 $N \rightarrow O$  或 $N^+-O^-$ )。此外,在其他情况下,本发明化合物中的氮原子可以被转换为N-羟基或N-烷氧基化合物。例如,N-羟基化合物可以通过氧化剂氧化母体胺来制备,所述氧化剂如间氯过氧苯甲酸。因此,所有本文所示的和所要求的含氮化合物,在价态和结构允许的情况下,都应考虑包括本文所示的化合物和其N-羟基衍生物(即, $N-OH$ )和N-烷氧基衍生物(即, $N-OR$ ,其中R是取代或未取代的 $C_1-C_6$ 烷基, $C_1-C_6$ 烯基, $C_1-C_6$ 炔基,3-14元碳环或3-14元杂环)。

[0490] 在本说明书中,在某些情况下为了方便,化合物的结构式表示某一个异构体,但本发明包括所有的异构体,如几何异构体、基于不对称碳的光学异构体、立体异构体、互变异构体等,应当理解,不是所有的同分异构体都可以具有相同水平的活性。此外,结构式表示

的化合物可能存在同质多晶现象。值得注意的是,化合物的任何晶体形式、晶体形式的混合物或无水物或水合物都包括在本发明的范围内。此外,通过本发明化合物在体内的降解产生的所谓的代谢产物也包括在本发明的范围内。

[0491] “异构现象”是指化合物具有相同的分子式,但原子的键连顺序或原子空间排列不同。原子空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。彼此间为非镜像关系的立体异构体称为“非对映异构体”,彼此为非重叠镜像关系的立体异构体称为“对映体”或有时称为光学异构体。含有等量的相反手性的单个对映体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0492] 与四个不同的取代基键连的碳原子称为“手性中心”。

[0493] “手性异构体”是指具有至少一个手性中心的化合物。具有一个以上手性中心的化合物可以作为一个单独的非对映异构体或作为非对映异构体的混合物存在,所述混合物被称为“非对映体混合物”。当存在一个手性中心时,立体异构体可以通过手性中心的绝对构型(R或S)进行描述。绝对构型是指与手性中心连接的取代基在空间的排列。考虑下的与手性中心连接的取代基的位次排列顺序要符合Cahn-Ingold-Prelog顺序规则(Cahn et al., *Angew.Chem.Internat.Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., *Angew.Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J.Chem.Soc.* 1951 (London), 612; Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J.Chem.Educ.* 1964, 41, 116)。

[0494] “几何异构体”是指阻碍双键或环烷基连接体(例如,1,3-环丁基)旋转而存在的非对映体异构体。根据Cahn-Ingold-Prelog顺序规则,这些构型在名称上的区别在于前缀顺-和反-,或Z和E,这表示基团是在分子中的双键的同侧或异侧。

[0495] 应当理解,本发明的化合物可以描述为不同的手性异构体或几何异构体。还应当理解的是,当化合物具有手性异构体或几何异构体的形式时,所有的异构体形式都意图包括在本发明的范围内,并且该化合物的命名不排除任何化学异构体形式,当然,不是所有的异构体都可能具有相同水平的活性。

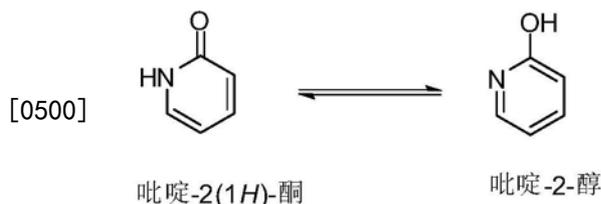
[0496] 此外,在本发明中所讨论的结构和其他化合物包括其所有的阿托异构体,容易理解地,并不是所有的阿托异构体都可能具有相同水平的活性。“阿托异构体”是立体异构体的一种类型,其中两种异构体的原子的空间排列不同。阿托异构体的存在归功于由阻碍大基团围绕中心键旋转而引起的受限制的旋转。这样的阿托异构体一般以混合物形式存在,然而作为色谱技术的最新进展的结果,在选定的情形下对两个阿托异构体的混合物进行分离成为可能。

[0497] “互变异构体”是两种或多种结构异构体中的一个,所述结构异构体以均衡的状态存在,并且易于从一种异构形式转换到另一种异构形式。这种转换的结果导致氢原子的形式迁移并伴随着相邻共轭双键的转换。在可能发生互变异构化的溶液中,互变异构体的化学平衡是能够达到的。互变异构体的确切比例取决于几个因素,包括温度、溶剂和pH值。互变异构体可以通过互变异构化进行相互转化的概念称为互变现象。

[0498] 在各类可能的互变异构中,通常可以观察到两种类型。酮-烯醇互变异构现象中会发生电子和氢原子的同时迁移。环-链互变异构现象的发生是糖链分子中的醛基(-CHO)与同一分子中的一个羟基(-OH)反应从而给出环(环状)形式的结果,正如葡萄糖所展示的。

[0499] 常见的互变异构体对是:酮-烯醇、酰胺-腈、内酰胺-内酰亚胺、杂环中的酰胺-亚胺酸的互变异构现象(例如在诸如鸟嘌呤、胸腺嘧啶和胞嘧啶的核酸碱基中)、亚胺-烯胺、

烯胺-烯胺。酮-烯醇平衡的一个例子是吡啶-2(1H)-酮和相应的吡啶-2-醇之间,如下式所示



[0501] 应当理解的是,本发明的化合物可以描述为不同的互变异构体。还应当理解的是,当化合物具有互变异构形式时,所有的互变异构体形式都意图包括在本发明的范围内,并且该化合物的命名不排除任何互变异构体形式。应理解,某些互变异构体可能比其他互变异构体具有更高水平的活性。

[0502] 术语“晶体多晶型物”、“多晶型物”或“晶体形式”是指其中化合物(或它的盐或溶剂化物)可以以不同的晶体堆积排列形式结晶的晶体结构,所有的晶体结构都具有相同的元素组成。不同晶型通常具有不同的X-射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解性。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度以及其他因素可能会导致一种晶体形式占主导地位。化合物的晶体多晶型物可通过在不同的条件下的结晶化来制得。

[0503] 本文公开的任何结构式的化合物包括化合物本身及其盐、酯、溶剂化物和前体药物(如果适用)。例如,阴离子和芳基或杂芳基取代苯化合物上带正电荷的基团(例如,氨基)之间可以形成盐。适合的阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根离子、硫酸氢根离子、氨基磺酸根离子、硝酸根离子、磷酸根离子、柠檬酸根离子、甲磺酸根离子、三氟乙酸根离子、谷氨酸根离子、葡糖醛酸根离子、戊二酸根离子、苹果酸根离子、马来酸根离子、琥珀酸根离子、富马酸根离子、酒石酸根离子、甲苯磺酸根离子、水杨酸根离子、乳酸根离子、萘磺酸根离子和乙酸根离子(例如,三氟乙酸根离子)。术语“药学上可接受的阴离子”是指适于形成药学上可接受的盐的阴离子。同样地,阳离子与芳基或杂芳基取代苯化合物上带负电荷的基团(例如,羧酸酯基)之间也可以形成盐。适合的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子和铵离子,如四甲基铵离子。芳基或杂芳基取代苯化合物还包括那些含有季氮原子的盐。

[0504] 前体药物的例子包括酯和其他药学上可接受的衍生物,其在向受试者给药后能够提供有活性的芳基或杂芳基取代苯化合物。

[0505] 另外,本发明的化合物,例如该化合物的盐,可以以水合或未水合的(无水物)的形式或结合其它溶剂分子作为溶剂化物存在。水合物的非限制性实例包括一水合物、二水合物等。溶剂化物的非限制性实例包括乙醇溶剂化物、丙酮溶剂化物等。

[0506] “溶剂化物”是指含有化学计量或非化学计量的量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物倾向于在晶体固体状态中捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成的溶剂化物。如果溶剂是水,形成的溶剂化物是水合物;如果溶剂是醇,形成的溶剂化物是醇化物。一个或多个水分子与一分子的物质的结合形成水合物,其中水保持其分子状态H<sub>2</sub>O。

[0507] 本文所使用的术语“类似物”指在结构上类似于另一个,但组成略有不同(如用不同元素的原子替换一个原子或在存在特定的官能团的情况下,或用一个官能团替换另一个

官能团)的化合物。因此,类似物是在功能和形态方面而不是在结构或来源方面与参照化合物类似或可比较的化合物。

[0508] 本文所定义的术语“衍生物”是指有共同的母核结构并被本文所述的各种基团取代的化合物。例如,由式(I)表示的所有化合物都是芳基或杂芳基取代苯化合物,并且具有式(I)作为共同的母核。

[0509] 术语“生物电子等排体”是指原子或原子团与大致相似的原子或原子团交换所产生的化合物。生物电子等排替换的目的是创造出具有与母体化合物相似的生物学特性的新化合物。生物电子等排替换可以基于物理化学或拓扑学。羧酸生物电子等排体的例子包括,但不限于酰基磺酰亚胺、四唑类、磺酸酯和磷酸酯。参阅如Patani and LaVoie, Chem.Rev.96,3147-3176,1996。

[0510] 另外,本发明旨在包括在本发明化合物中所出现的原子的所有同位素。同位素包括原子序数相同,但质量数不同的原子。作为一般的例子(但不限于此),氢的同位素包括氘和氚,碳的同位素包括C-13与C-14。

## [0511] 2. 芳基或杂芳基取代苯化合物的合成

[0512] 本发明提供本文所公开的任意结构式的化合物的合成方法。本发明还提供了本发明公开的多种化合物的、根据实施例中所示的反应方案的详细的合成方法。

[0513] 在整个描述中,其中组合物被描述为具有、包括或包含特定的成分时,预计所述组合物也基本由或由所述成分组成。同样地,当方法或过程被描述为具有、包括或包含特定的处理步骤时,所述过程或方法也基本上由或由所述处理步骤组成。此外,应当理解的是只要本发明仍然是可实施的,那么执行某些操作的步骤或顺序不是十分重要的。此外,两个或以上的步骤或操作可以同时进行。

[0514] 本发明的合成方法可以容许很多种官能团,因此可以使用多种取代的起始原料。该方法通常在整个过程的结尾或接近结尾时提供所需的最终化合物,然而在某些情况下可能期望将该化合物进一步转换成其药学上可接受的盐、酯或前体药物。

[0515] 本发明的化合物可以以使用市售的起始原料、文献中已知的化合物或来自易制备的中间体,通过采用本领域技术人员已知的或者根据本文的技术启示对本领域技术人员变得显而易见的标准合成方法和步骤的多种方式来制备。制备有机分子以及官能团转换和操作的合成方法及步骤可以从相关的科技文献或该领域的标准教科书中得到。虽然并不限于任何一个或几个来源,作为参考引入本文的经典文本,如Smith, M.B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L.Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); 以及L.Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)是有用的,并且是本领域技术人员公知的有机合成的公认的参考教科书。以下有关合成方法的描述旨在说明而不是限制用于制备本发明化合物的一般步骤。

[0516] 本发明的化合物可以很方便地通过本领域技术人员熟悉的各种方法来制备。具有

本文所公开的任何一个结构式的本发明的化合物可以根据以下反应方案1-10所示的步骤,从市售的起始原料或可以用文献步骤制备的起始原料来制备。除非另有明确说明,否则在反应方案1-10中Z和R基团(例如R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>和R<sub>12</sub>)为如本文所公开的任何一个结构式中的定义。

[0517] 本领域的技术人员将会注意到,在本文所公开的反应顺序和合成反应方案中,某些步骤的顺序可以改变,如保护基的引入和去除。

[0518] 本领域的技术人员将认识到,某些基团在反应条件下可能需要用保护基来保护。保护基也可用来区分分子中相似的官能团。保护基名单以及如何引入和去除这些基团的方法可以参阅Greene, T.W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley&Sons: New York, 1999。

[0519] 优选的保护基包括,但不限于:

[0520] 对于羟基部分:TBS、苄基、四氢吡喃基,乙酰基;

[0521] 对于羧酸:苄基酯、甲酯、乙酯、烯丙基酯;

[0522] 对于胺:Cbz、BOC、DMB;

[0523] 对于二醇:乙酰基(2个)TBS(2个),或者(两个羟基)一起形成缩丙酮;

[0524] 对于硫醇:乙酰基;

[0525] 对于苯并咪唑类:SEM、苄基、PMB、DMB;

[0526] 对于醛:二烷基缩醛类,如二甲氧基乙缩醛或二乙基乙酰基。

[0527] 在本文中所描述的反应反应方案中可以产生多个立体异构体。当没有指明任何特定的立体异构体时,可以理解为是指可以从反应中产生的所有可能的立体异构体。本领域的技术人员将认识到,可以将该反应进行优化以优先得到一种异构体,或者可以设计出新的反应方案以产生单一的异构体。如果产生的是混合物,也可以使用如制备手性HPLC、制备型薄层色谱、制备型HPLC或制备型SFC技术来分离异构体。

[0528] 在整个说明书中使用了下列缩写词,其定义如下:

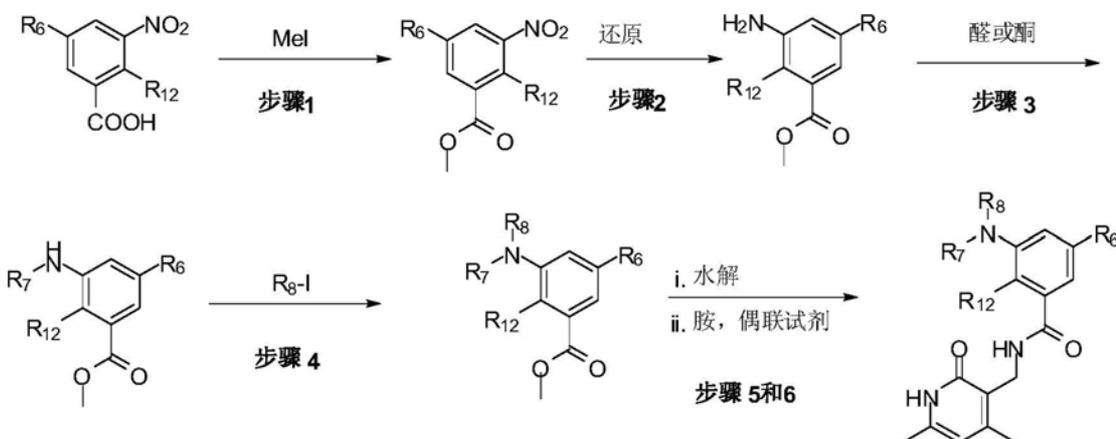
[0529]	AA	醋酸铵
[0530]	ACN	乙腈
[0531]	Ac	乙酰基
[0532]	AcOH	醋酸
[0533]	atm	大气压
[0534]	aq.	水的
[0535]	BID或b.i.d.	每日两次(一天两次)
[0536]	tBuOK	叔丁醇钾
[0537]	Bn	苄基
[0538]	BOC	叔丁氧羰基
[0539]	BOP	苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐
[0540]		
[0541]	Cbz	苄氧羰基
[0542]	CDCl <sub>3</sub>	氘代氯仿
[0543]	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	二氯甲烷

[0544]	COMU	(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基
[0545]		氨基氧基)二甲氨基-吗啉代-碳
[0546]		鎓六氟磷酸盐
[0547]	d	天
[0548]	DBU	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-
[0549]		烯
[0550]	DCE	1,2-二氯乙烷
[0551]	DCM	二氯甲烷
[0552]	DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
[0553]	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
[0554]	DiBAL-H	二异丁基氢化铝
[0555]	DIPEA	N,N-二异丙基乙基胺 (Hunig碱)
[0556]	DMA	二甲基乙酰胺
[0557]	DMAP	N,N-二甲基-4-氨基吡啶
[0558]	DMB	2,4-二甲氧基苄基
[0559]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0560]	DMSO	二甲基亚砷
[0561]	DPPA	叠氮磷酸二苯酯
[0562]	EA或EtOAc	乙酸乙酯
[0563]	EDC或EDCI	N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳
[0564]		化二酰胺
[0565]	Et <sub>2</sub> O	乙醚
[0566]	ELS	蒸发光散射检测器
[0567]	ESI-	电喷雾负离子模式
[0568]	ESI+	电喷雾正离子模式
[0569]	Et <sub>3</sub> N or TEA	三乙胺
[0570]	EtOH	乙醇
[0571]	FA	甲酸
[0572]	FC或FCC	快速色谱
[0573]	h	小时
[0574]	H <sub>2</sub> O	水
[0575]	HATU	O-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-
[0576]		四甲基脲六氟磷酸酯
[0577]	HOAT	1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑
[0578]	HOBt	1-羟基苯并三氮唑
[0579]	HO-Su	N-羟基丁二酰亚胺
[0580]	HCl	氯化氢或盐酸
[0581]	HPLC	高效液相色谱
[0582]	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸钾

[0583]	KHMDs	六甲基二硅基氨基钾
[0584]	LC/MS或LC-MS	液相色谱和质谱联用
[0585]	LDA	二异丙基氨基锂
[0586]	LiHMDs	六甲基二硅基氨基锂
[0587]	LG	离去基团
[0588]	M	摩尔
[0589]	m/z	质荷比
[0590]	m-CPBA	间氯过氧苯甲酸
[0591]	MeCN	乙腈
[0592]	MeOD	氘代甲醇
[0593]	MeI	碘甲烷
[0594]	MS3Å	3Å 分子筛
[0595]	MgSO <sub>4</sub>	硫酸镁
[0596]	min	分钟
[0597]	Ms	甲磺酰基
[0598]	MsCl	甲磺酰氯
[0599]	MsO	甲磺酸酯
[0600]	MS	质谱
[0601]	MWI	微波照射
[0602]	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸钠
[0603]	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸钠
[0604]	NaHCO <sub>3</sub>	碳酸氢钠
[0605]	NaHMDs	六甲基二硅基氨基钠
[0606]	NaOH	氢氧化钠
[0607]	NaHCO <sub>3</sub>	碳酸氢钠
[0608]	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸钠
[0609]	NIS	N-碘代丁二酰亚胺
[0610]	NMR	核磁共振
[0611]	o/n or O/N	过夜
[0612]	Pd/C	钯碳
[0613]	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> .DCM	[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物
[0614]		
[0615]	PPAA	1-丙烷磷酸环酐
[0616]	Pd(OH) <sub>2</sub>	氢氧化钯
[0617]	PE	石油醚
[0618]	PG	保护基团
[0619]	PMB	对甲氧基苄基
[0620]	p.o.	经口服(口服给药)
[0621]	ppm	百万分之几

[0622]	prep HPLC	制备型高效液相色谱
[0623]	prep TLC	制备型薄层色谱法
[0624]	p-TsOH	对甲苯磺酸
[0625]	PyBOP	(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷
[0626]		基磷鎓六氟磷酸盐
[0627]	QD或q.d.	每日一次(一天一次)
[0628]	RBF	圆底烧瓶
[0629]	RP-HPLC	反相高效液相色谱
[0630]	Rt或RT	室温
[0631]	SEM	(三甲基硅基)乙氧甲基
[0632]	SEMC1	(三甲基硅基)乙氧基甲基氯
[0633]	SFC	超临界色谱
[0634]	SGC	硅胶层析
[0635]	STAB	三乙酰氧基硼氢化钠
[0636]	TBAF	四正丁基氟化铵
[0637]	TBME	叔丁甲醚
[0638]	TEA	三乙胺
[0639]	TFA	三氟乙酸
[0640]	TfO	三氟甲磺酸酯
[0641]	THF	四氢呋喃
[0642]	THP	四氢吡喃
[0643]	TID或t.i.d	每日三次(一天三次)
[0644]	TLC	薄层色谱
[0645]	TMSC1	三甲基硅基氯
[0646]	Ts	甲苯磺酰基
[0647]	TsOH	甲苯磺酸
[0648]	UV	紫外光

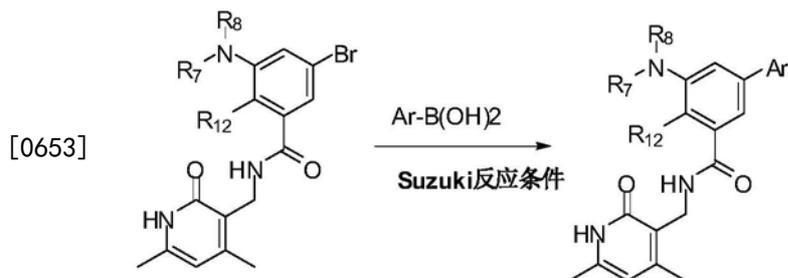
## [0649] 反应方案1



[0651] 反应方案1显示了根据利用成熟化学设计的一般反应路线来合成修饰的芳基类似

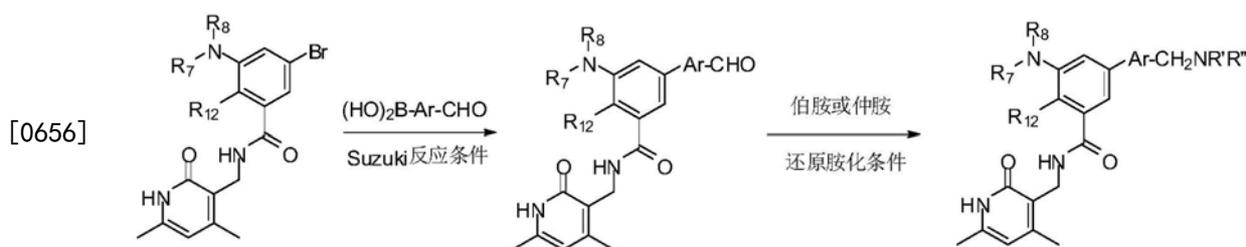
物。将取代硝基苯甲酸(其中有许多可以商购获得,或者可以通过硝化适当的取代苯甲酸或其他本领域技术人员已知的化学方法制备)在适当的温度(如 60°C)下,在适当的碱(如碳酸钠)存在下,在极性溶剂(如二甲基甲酰胺)中用碘甲烷处理,可以将其转化为它们的甲酯(步骤1)。通过使用适当的还原剂(如铁),在酸(如氯化铵)的存在下,在适当的温度(如80°C),在质子溶剂(如乙醇)中,硝基可以被还原为氨基(步骤2)。在适当的溶剂(如甲醇)中,在适当的还原剂(如氰基硼氢化钠)和催化的酸(如乙酸)的存在下,可以通过对合适的酮或醛还原胺化来引入R<sub>7</sub>。各种R<sub>8</sub>基团可以通过在适当的温度(如80°C)下,在适当的极性溶剂(如乙腈)中,在温和碱(如碳酸铯)存在下,使用R<sub>8</sub>-LG 烷基化反应来引入,其中LG是离去基团(如碘)(步骤4)。可选的是,R<sub>8</sub>基团还可以通过在适当的溶剂(如甲醇)中,在适当的还原剂(如氰基硼氢化钠)和催化的酸(如乙酸)存在下对相应的R<sub>8</sub>-酮或R<sub>8</sub>-醛的还原胺化来引入。酯部分可以通过标准两步法转换为酰胺。所述酯在极性溶剂中(如乙醇)通过使用合适的碱(如氢氧化钠)可以水解成相应的酸(步骤5)。将所述酸再进行标准酰胺偶联反应,于是将合适的胺随同在合适的溶剂(如DMSO)中的合适的酰胺偶联试剂(如PYBOP)一起加入,产生所需的酰胺(步骤6)。

#### [0652] 反应方案2



[0654] 根据R<sub>6</sub>取代基的性质,可以采用进一步的化学修饰将R<sub>6</sub>取代基转换成另一种R<sub>6</sub>取代基。所述化学修饰的代表性的例子可以包括氢化、保护基团去除之后再进一步进行酰胺偶联反应、钯催化偶联反应、还原胺化反应或烷基化反应。例如,如反应方案2中所描述的那样,如果R<sub>6</sub>是溴,可以之后通过标准过渡金属基方法引入另一种R<sub>6</sub>取代基,该方法依赖于一个离去基团(如溴)作为连接点。该溴化物将与适合的硼酸酯衍生物在温和的碱和钯催化剂存在下,在极性溶剂(例如二氧六环/水)中,在加热条件下结合得到所需的新的R<sub>6</sub>取代基(即Suzuki反应)。例如,如反应方案3中所描述的那样,如果Suzuki反应是用具有甲酰基基团的硼酸酯衍生物进行的,那么可以通过用伯胺和仲胺(如吗啉、二甲胺)的还原胺化反应进行进一步修饰以引入氨基基团。

#### [0655] 反应方案3

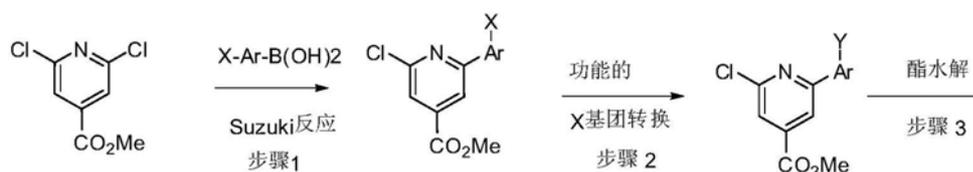


[0657] 根据R<sub>7</sub>取代基的性质,反应方案1中的步骤6之后的进一步化学修饰可以用来将R<sub>7</sub>取代基转换成另一种R<sub>7</sub>取代基。例如R<sub>7</sub>中包含的被保护的氨基基团可以通过脱保护反应(例

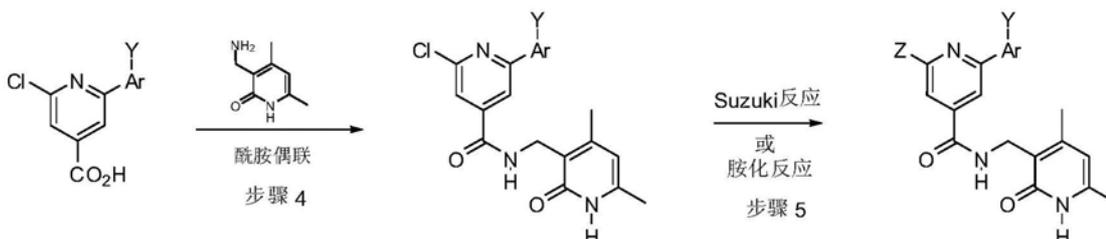
如, Boc基团裂解) 得到游离的氨基基团。可以对所得的游离的氨基基团进行还原胺化反应或烷基化反应, 以得到取代的胺。

[0658] 反应方案4显示2,6-二取代的异烟酰胺化合物的一般合成。在步骤1中2,6-二氯异烟酸甲酯起始原料与芳基硼酸化合物的Suzuki反应可以用于引入芳基基团, 所述芳基基团可以被适合进一步转换的官能团X取代。这样的X基团包括甲酰基或羟甲基, 其可以容易地在步骤2中被转换为各种基团Y。这样的Y基团包括氨基、单烷基氨基和双烷基氨基基团。后者可以通过在X是甲酰基时的还原胺化或通过X=羟甲基转换为溴甲基之后再胺进行烷基化来制备。后续步骤酯水解产生酸中间体, 所述酸中间体可以与合适的3-(氨基甲基)-吡啶-2(1H)-酮偶联以产生倒数第二的2-氯-6-芳基-异烟酰胺中间体。Suzuki反应或胺化反应之后产生在2-位用Z基团取代的化合物。在胺化反应的情况中, Z的例子可以是单烷基氨基或二烷基氨基。在Suzuki反应的情况中, Z可以是芳基、二氢芳基或四氢芳基, 例如环己烯基。

[0659] 反应方案4

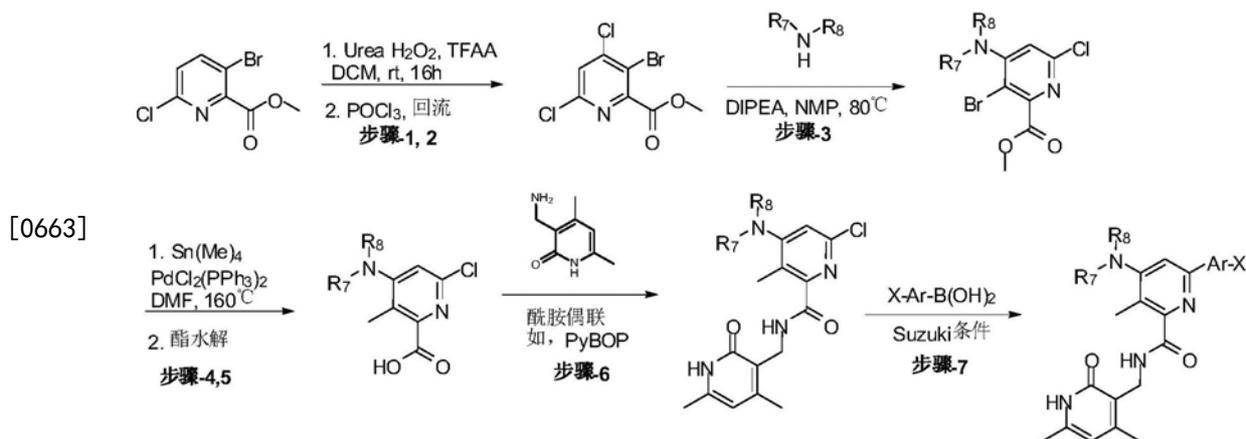


[0660]



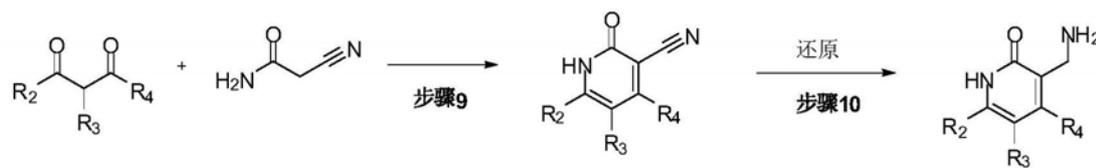
[0661] 反应方案5显示了在4-位具有单烷基氨基或双烷基氨基基团的6-芳基-3-甲基-吡啶酰胺的一般合成方法。开始先将3-溴-6-氯吡啶甲酸甲酯氧化为N-氧化物, 然后用三氯氧磷氯化, 得到3-溴-4,6-二氯吡啶甲酸甲酯。4-氯基团可以选择性地被不同的单和二烷基胺取代, 所述单和二烷基胺还可以包含功能的或被保护的官能团, 所述被保护的官能团可在后期脱掉保护基。用四甲基锡进行钯催化的甲基化后, 进行酯水解和与适当的3-(氨基甲基)-吡啶-2(1H)-酮的酰胺偶联生成倒数第二的2-氯吡啶中间体。这些中间体与芳基硼酸的Suzuki偶联反应组导致2-氯基团被芳基基团取代。从而生成了在4-位具有单烷基氨基或双烷基氨基基团的6-芳基-3-甲基-吡啶酰胺。可被官能团X取代的芳基基团在最终产物中保留或通过脱保护或官能团转换反应如还原胺化来转换为其它官能团。

[0662] 反应方案5

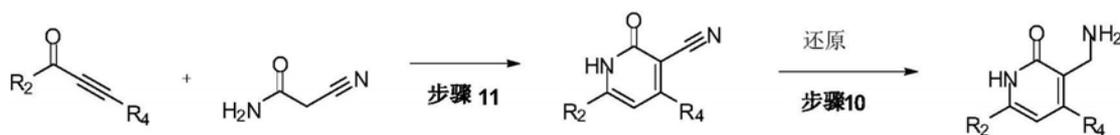


[0664] 用于源自反应方案1的酰胺偶联反应的3-(氨基甲基)-吡啶-2(1H)-酮中间体的一般合成方法如反应方案6所示。在一种方法中,二酮在适当的试剂(如哌啶乙酸酯)存在下,在极性溶剂中(如乙醇)与2-氰基乙酰胺缩合生成氰基吡啶酮(步骤9)。在另一种方法中,当 $\text{R}_3$ 是氢时,合适的取代炔基酮在适当的试剂(如哌啶乙酸酯)存在下,在极性溶剂中(如乙醇)与2-氰基乙酰胺缩合生成氰基吡啶酮(步骤11)。氰基可以在适当条件下被还原,例如,在催化剂雷尼镍存在下,在极性溶剂中(如铵在甲醇中)被氢化还原生成胺(步骤10)。

[0665] 反应方案6



[0666]



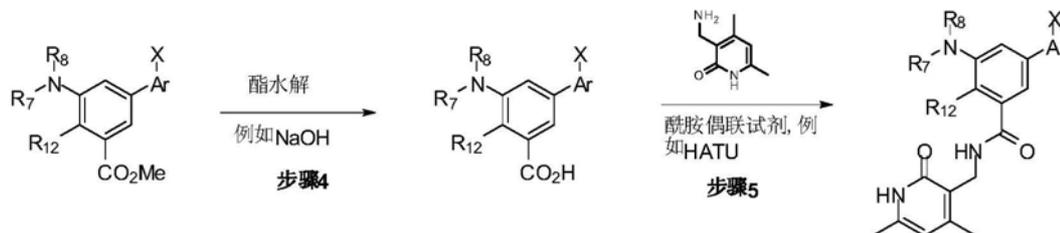
[0667] 另外,根据 $\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$ 或 $\text{R}_4$ 基团的性质,可采用进一步的化学修饰将它们各自独立地转换为另外的取代基。所述化学修饰的代表性例子可以包括加氢、除去保护基后进行额外的酰胺偶联反应、钯催化偶联反应、还原胺化反应、烷基化反应。

[0668] 反应方案4提供了基于2-取代的(取代基为 $\text{R}_{12}$ 基)3-氨基-5-溴-苯甲酸甲酯为起始原料的反应方案1的一般合成反应方案的另一个版本。这些起始原料可以由市售获得或通过2-取代苯甲酸的硝化制备得到的2-取代的3-硝基-苯甲酸来依次制备。因此,用合适的试剂如1,3-二溴-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮来溴化2-取代的-3-硝基-苯甲酸,产生相应的2-取代的3-硝基-5-溴-苯甲酸。然后依次进行各种酯化反应和之后的硝基还原反应,以从2-取代的3-硝基-5-溴-苯甲酸制备2-取代的-3-氨基-5-溴-苯甲酸甲酯起始原料。

[0669] 反应方案7



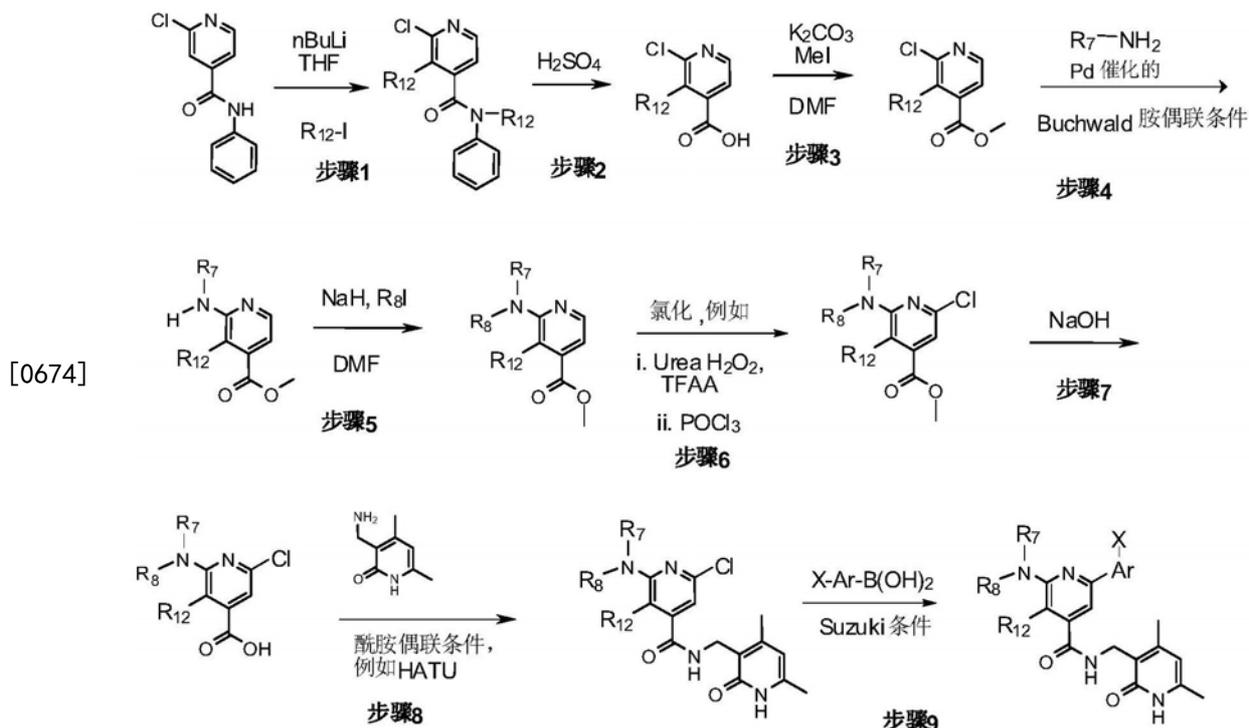
[0670]



[0671] 如反应方案7所示,在步骤1中, $R_7$ 基团可以通过用合适的 $R_7$ -酮或 $R_7$ -醛,在适当的还原剂(如氰基硼氢化钠)和催化的酸(如乙酸)的存在下,在合适的溶剂(如甲醇)中的还原胺化反应从2-取代-3-氨基-5-溴苯甲酸甲酯中引入。同样地, $R_8$ 基团可以通过用合适的 $R_8$ -酮或 $R_8$ -醛,在适当的还原剂(如氰基硼氢化钠)和催化的酸(如乙酸)的存在下,在合适的溶剂(如甲醇)中的还原胺化反应而在步骤2中引入。或者,各种 $R_8$ 基团可以通过使用 $R_8$ -LG,在温和碱(如碳酸铯)的存在下,在适当的极性溶剂中(如乙腈),在适当的温度下(如 $80^{\circ}\text{C}$ )的烷基化反应来引入,其中LG是离去基团(如碘)。在步骤3中,与 $R_6$ 相应的芳基基团可通过中间体溴化物与合适的芳基硼酸或酯衍生物(例如 $\text{X-Ar-B(OH)}_2$ )在温和的碱和钯催化剂存在下,在极性溶剂(例如二氧六环/水)中在加热条件下的Suzuki反应来引入。在 $\text{X-Ar-B(OH)}_2$ 中的X基团可能是在芳环上的充分地精心设计的取代基或者可能是可以通过官能团修饰转换为其它基团的官能团。这样的修饰的代表性的例子可以包括氢化、保护基团去除之后再进一步的酰胺偶联反应、钯催化的偶联反应、还原胺化反应或烷基化反应。例如如果Suzuki反应是用具有甲酰基基团的硼酸酯衍生物进行的,那么可以通过用伯胺和仲胺(如吗啉、二甲胺)的还原胺化反应进行进一步修饰以引入氨基基团。在步骤4中,酯基可在极性溶剂中(如乙醇)用适当的碱(如氢氧化钠)水解成相应的酸。在步骤5中,可以对所述酸进行标准的酰胺偶联反应,于是适当的胺随同在合适的溶剂中(如DMSO)的合适的酰胺偶合试剂(例如PYBOP)一起被加入,得到所需的酰胺。根据 $R_7$ 取代基的性质,反应方案4中的步骤5之后的进一步化学修饰可以用于将 $R_7$ 取代基转换成另一种 $R_7$ 取代基。例如 $R_7$ 中包含的被保护的氨基可以通过脱保护反应(例如,Boc基团裂解)得到游离的氨基基团。可以对所得的游离的氨基基团进行还原胺化反应或烷基化反应,以得到取代的胺。

[0672] 以下的反应方案8显示了2-单烷基氨基和2-双烷基氨基-3-取代的-6-芳基-异烟酰胺的一般合成方法,其中3-取代基对应于 $R_{12}$ ,而6-芳基基团对应于 $R_6$ 。在步骤1中,式(I)中3-取代基可以根据Epsztein J. et al. Tetrahedron, 1991, v. 47, 1697-16708中所描述的方法引入,所述方法将2-氯异烟酰胺用正丁基锂金属化,然后再用烷基碘(如碘甲烷)或醛或其他亲电子基团将其捕获。

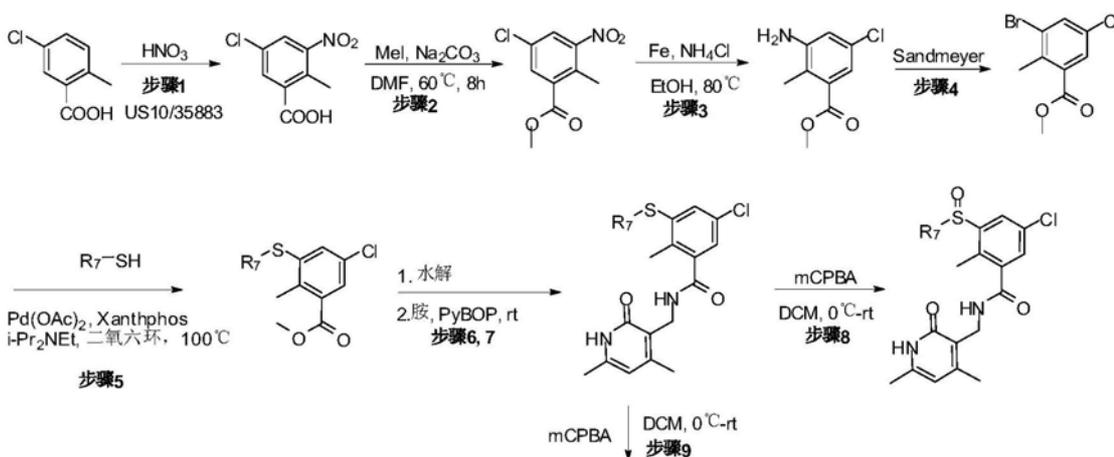
[0673] 反应方案8



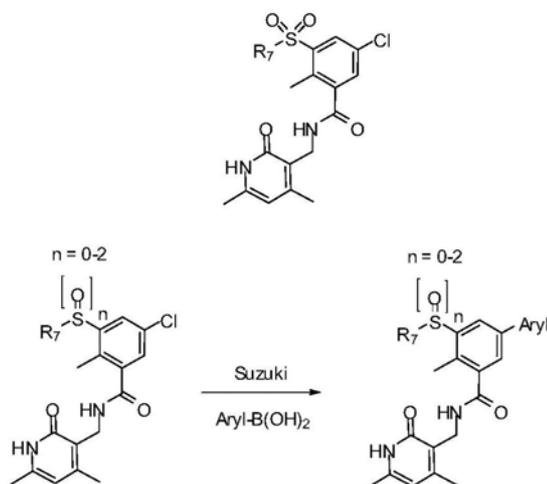
[0675] 上述捕集试剂产生带有官能团的取代基时，所述官能团可以被屏蔽或转换为与后续化学步骤相兼容的另一个官能团。在步骤2中，酰苯胺在标准的酸性条件下水解，然后在标准条件下合成甲酯，例如所示的在碘甲烷和碱存在条件下生成了相应的2-氯-3-取代异烟酸甲酯。在步骤4中，通过 $\text{R}_7\text{NH}_2$ 单烷基胺与2-氯-3-取代的异烟酸甲酯的Buchwald偶联反应可以引入烷基氨基基团。不同的2-氯吡啶体系中该反应在化学文献中已有先例。一个可选步骤5中的二烷基氨基化合物中的 $\text{R}_8$ 基团可以通过用 $\text{R}_8$ -酮或 $\text{R}_8$ -醛，在适当的还原剂（如氰基硼氢化钠）和催化的酸（如乙酸）的存在下，在合适的溶剂（如甲醇）中的还原胺化反应来引入。或者，各种 $\text{R}_8$ 基团可以通过使用 $\text{R}_8\text{-LG}$ ，在温和碱（如碳酸铯）的存在下，在适当的极性溶剂中（如乙腈），在适当的温度下（如 $80^\circ\text{C}$ ）的烷基化反应引入，其中 $\text{LG}$ 是离去基团（如碘）。在步骤6中，氧化成 $\text{N}$ -氧化物，然后用三氯氧磷氯化，得到6-氯-2-单或二烷基氨基-3-取代的异烟酸甲酯。在步骤7中，酯基可在极性溶剂中（如乙醇）用适当的碱（如氢氧化钠）水解成相应的酸。在步骤8中，可以对所述酸进行标准的酰胺偶联反应，于是将适当的胺或取代的3-(氨甲基)-吡啶-2(1H)-酮随同在合适的溶剂中（如 $\text{DMSO}$ ）的合适的酰胺偶合试剂（ $\text{PYBOP}$ ）一起加入，反应得到所需的酰胺。在步骤9中，与 $\text{R}_6$ 相应的芳基基团可通过中间体溴化物与合适的芳基硼酸或酯衍生物（例如 $\text{X-Ar-B(OH)}_2$ ）在温和的碱和钯催化剂存在下，在极性溶剂（例如二氧六环/水）中在加热条件下的Suzuki反应来引入。在 $\text{X-Ar-B(OH)}_2$ 中的 $\text{X}$ 基团可能是在芳环上的充分地精心设计的取代基或者可能是可以通过官能团修饰转换为其它基团的官能团。这样的修饰的代表性例子可以包括加氢、除去保护基后进行额外的酰胺偶联反应、钯催化的偶联反应、还原胺化反应或烷基化反应。例如如果Suzuki反应是用具有甲酰基基团的硼酸酯衍生物进行的，那么可以通过用伯胺和仲胺（如吗啉、二甲胺）的还原胺化反应进行进一步修饰以引入氨基基团。根据不同的 $\text{R}_7$ 取代基的性质，可采用进一步的修饰将 $\text{R}_7$ 取代基转换成另一种的 $\text{R}_7$ 取代基。例如 $\text{R}_7$ 中包含的被保护的氨基可以通过脱保护（例如， $\text{Boc}$ 基团裂解）得到游离的氨基基团。所得的游离的氨基基团可以进行还原胺化反

应或烷基化反应得到取代的胺。

[0676] 反应方案9

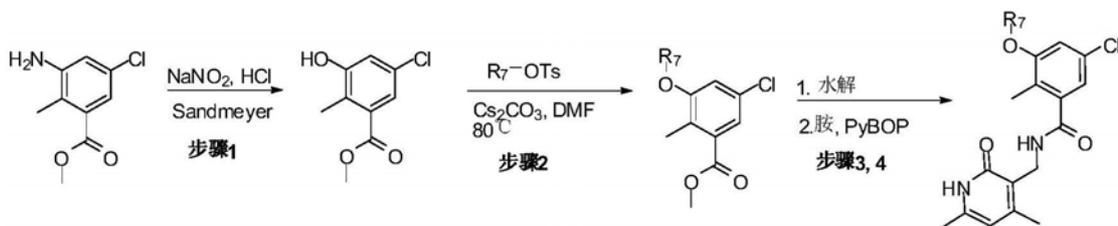


[0677]

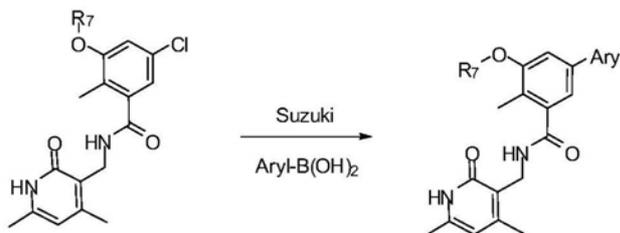


[0678] 反应方案9描绘了根据利用成熟的化学设计的一般反应路线合成修饰的芳基类似物的方法。起始于取代的苯甲酸(如5-氯-2-甲基苯甲酸),使用标准条件硝化,如用浓硫酸和浓硝酸处理,可以得到硝基类似物。所得到的酸可与烷基化剂(如甲基碘)在碱(如碳酸钠)的存在下,在极性溶剂中(如DMF)进行酯化反应。通过使用例如铁和氯化铵,在质子溶剂(如乙醇)中,加热至例如80°C的条件下,可以将硝基还原为氨基。得到的苯胺可用CuBr<sub>2</sub>和亚硝酸叔丁基酯在溶剂(如乙腈)中处理而进行Sandmeyer反应转换成溴代物。使用钯源(例如醋酸钯)与配体(如Xantphos),在碱(如N,N-二异丙基乙胺)存在下,在1,4-二氧六环中,任选加热至例如100°C的温度下,可以实现硫醇与溴代物的钯催化偶联。使用水溶碱(如NaOH水溶液)可以将所述酯水解。使用标准的氨基和酸偶联的条件(如在DMSO中的PyBOP),可以将由此产生的酸与3-(氨基甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮进行偶联。通过使用在溶剂(如二氯甲烷)中的适当当量的氧化剂(如m-CPBA),可以将得到的硫醚氧化为相应的亚砜或砜。芳基取代基可通过钯偶联(例如上述Suzuki反应)引入。

[0679] 反应方案10



[0680]



[0681] 反应方案10描述了根据利用成熟的化学的一般反应路线合成修饰的芳基类似物的方法。起始于取代的苯胺(如3-氨基-5-氯-2-甲基苯甲酸甲酯),用Sandmeyer 反应条件,如用含水酸(如50%硫酸水溶液)中的 $\text{NaNO}_2$ 水溶液处理,可以将该苯胺转化成酚。使用烷基化剂(如4-甲基苯磺酸四氢-2H-吡喃-4-基酯)在适当的碱(如碳酸铯)的存在下,在极性溶剂(如DMF)中,并任选加热至例如 $80^\circ\text{C}$ 的温度,可将所得苯酚化合物进行烷基化。用水溶碱(如 $\text{NaOH}$ 水溶液)可以将所述酯水解。使用标准的氨基和酸偶联的条件(如在DMSO中的PyBOP),可以将由此产生的酸与3-(氨基甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮进行偶联。芳基取代基可通过钯偶联(例如上述Suzuki反应)引入。

### [0682] 3. 治疗方法

[0683] 本发明的化合物抑制EZH2或其突变体的组蛋白甲基转移酶活性,因此,本发明还提供了治疗症状和疾病的方法,所述方法可以通过调节组蛋白或其他蛋白质的甲基化状态来影响治疗过程,其中所述甲基化状态至少部分被EZH2的活性所介导。在本发明的一个方面,本文所公开的某些化合物是用于治疗或预防某些症状和疾病的候选药物。组蛋白甲基化状态的调节可以反过来影响被甲基化激活的靶基因和/或被甲基化抑制的靶基因的表达水平。所述方法包括向需要这种治疗的受试者给药治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物、溶剂化物或立体异构体。

[0684] EZH2介导的甲基化参与的疾病可以是癌症或癌前状态。本发明进一步提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物在治疗癌症或癌前期中的用途,其中可以通过调节组蛋白或其他蛋白质的甲基化状态来影响治疗过程,或在用于治疗这类癌症或癌前期的有用的药物的制备中的用途。可治疗的示例性癌症包括淋巴瘤,包括非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤(FL)和弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL);黑色素瘤;白血病,包括慢性粒细胞白血病(CML)。示例性的癌前病症包括骨髓增生异常综合征(MDS,以前称为白血病前期)。

[0685] 本发明还提供了免受EZH2介导的蛋白质甲基化参与的疾病的方法,其中向需要治疗的受试者给予治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、酯、多晶型物或溶剂化物。所述疾病可以是癌症,如其中EZH2介导的蛋白质甲基化起作用的癌症。本发明还提供了本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物、溶剂化物或立体异构体的用于制备预防细胞增殖性障碍的有用药物的用途,所述细胞增殖性

障碍至少部分地与EZH2介导的甲基化相关。

[0686] 本发明化合物可能或可以用来调节蛋白(如组蛋白)的甲基化,例如调节组蛋白甲基转移酶或组蛋白去甲基化酶的活性。至少部分本发明化合物可用于在体内或体外调节蛋白的甲基化。已有报道称,组蛋白甲基化参与癌症中的某些基因的异常表达和非神经元细胞中的神经元基因的基因沉默。至少部分本文所述的化合物是适合治疗这些疾病的候选药物,即将甲基化降低或恢复到对应正常细胞的大致水平。

[0687] 作为甲基化调节器的化合物可能或可以用于调节细胞增殖。例如,在某些情况下,使用减少甲基化的药物可减少细胞的过度增殖,而使用增加甲基化的药物可能会激发不足的细胞增殖。因此,可被本发明的化合物治疗的疾病可包括过度增殖性疾病,如良性细胞生长和恶性细胞生长。

[0688] 本文使用的“需要治疗的受试者”是指患EZH2介导的蛋白甲基化参与的疾病的受试者,或相对于大多数人具有患此疾病的高风险的受试者。需要治疗的受试者可以有一个癌前状态。优选地,需要治疗的受试者有癌症。所述“受试者”包括哺乳动物。所述哺乳动物可以是如人类或适当的非人类的哺乳动物,如灵长类动物、小鼠、大鼠、狗、猫、牛、马、山羊、骆驼、羊或猪。所述受试者也可以是鸟或家禽。在一个实施例中,所述哺乳动物是人。

[0689] 本文使用的术语“细胞增殖性障碍”指的是细胞的不受控制的或异常的生长,或两者兼而有之的状况,所述状况会导致可能是或可能不是癌性的有害的症状或疾病。可使用本发明的化合物来治疗的示例性的细胞增殖性障碍包括各种细胞分裂不受控制的状况。示例性的细胞增殖性障碍包括,但不限于肿瘤、良性肿瘤、恶性肿瘤、癌前状态、原位肿瘤、包膜肿瘤、转移瘤、液体瘤、实体瘤、免疫性肿瘤、血液肿瘤、癌症、癌、白血病、淋巴瘤、肉瘤和迅速分裂的细胞。本文中使用的术语“迅速分裂的细胞”被定义为分裂速率超过或大于同一组织中相邻的或并列的细胞的所期望的或观察到的分裂速率的任何细胞。细胞增殖性障碍包括初癌或癌前状态。细胞增殖性障碍包括癌症。本文提供的方法和用途可以或可能用于治疗或缓解癌症的症状,或用于识别用于上述目的的合适的候选人。术语“癌症”包括实体瘤以及血液肿瘤和/或恶性肿瘤。“初癌细胞”或“癌前细胞”是一种表现出作为初癌或癌前状态的细胞增殖障碍的细胞。“癌症细胞”或“癌细胞”是表现出作为癌症的增殖性障碍的细胞。可以使用任何可再现的测量手段识别癌细胞或癌前期细胞。通过组织样本(如活检样本)的组织学分类或分级可以识别癌细胞或癌前期细胞。通过使用合适的分子标记物可以识别癌细胞或癌前期细胞。

[0690] 可使用一个或多个本发明的化合物来治疗的示例性非癌性状况或病症包括,但不限于类风湿关节炎、炎症、自身免疫性疾病、淋巴组织增生、肢端肥大症、类风湿性脊椎炎、骨关节炎、痛风及其他关节炎、败血症、败血性休克、内毒素休克、革兰氏阴性败血症、中毒性休克综合征、哮喘、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病、慢性肺部炎症、炎症性肠道疾病、克罗恩病、牛皮癣、湿疹、溃疡性结肠炎、胰腺纤维化、肝纤维化、急性和慢性肾脏疾病、肠易激综合征、麻痹性痴呆(pyresis)、再狭窄、脑型疟疾、中风和缺血性损伤、神经损伤、阿尔茨海默氏病、亨廷顿氏病、帕金森氏病、急性和慢性疼痛、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性心脏衰竭、急性冠脉综合征、恶病质、疟疾、麻风病、利什曼病、莱姆病、赖特综合征、急性滑膜炎、肌肉退化、滑囊炎、肌腱炎、腱鞘炎、突出或破裂或脱出的椎间盘综合征、血栓症、再狭窄、矽肺、肺肉瘤病、骨吸收性疾病(如骨质疏松症)、移植物抗宿主反应、多发性硬化

症、红斑狼疮、纤维肌痛症、艾滋病和其它病毒性疾病(如带状疱疹、单纯疱疹病毒I或II、流感病毒和巨细胞病毒)、糖尿病。

[0691] 可使用一个或多个本发明的化合物来治疗的示例性癌症包括,但不限于肾上腺皮质癌、AIDS相关的癌症、AIDS相关的淋巴瘤、肛门癌、肛门直肠癌、肛管癌、阑尾癌、儿童小脑星形细胞瘤、儿童大脑星形细胞瘤、基底细胞癌、皮肤癌(非黑色素瘤)、胆道癌、肝外胆管癌、肝内胆管癌、泌尿膀胱癌、骨和关节恶性肿瘤、骨肉瘤恶性纤维组织细胞瘤、脑癌、脑肿瘤、脑干胶质瘤、小脑星形细胞瘤、大脑星形细胞瘤/恶性神经胶质瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、幕上原始神经外胚层肿瘤、视觉通路和下丘脑胶质瘤、乳腺癌、支气管腺瘤/类癌瘤、类癌肿瘤、胃肠道癌症,神经系统癌症、神经系统淋巴瘤、中枢神经系统癌症、中枢神经系统淋巴瘤、子宫颈癌、儿童期癌症、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓性白血病、慢性骨髓及外骨髓增殖性疾病、结肠癌、大肠癌、皮肤T细胞淋巴瘤、淋巴瘤、蕈样真菌病、塞泽里综合症、子宫内膜癌、食道癌、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、肝外胆管癌、眼肿瘤、眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃(胃部)癌、胃肠道类癌瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤、卵巢生殖细胞肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤神经胶质瘤、头颈部癌、肝细胞(肝脏)癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、眼癌、胰岛细胞瘤(内分泌胰脏)、卡波氏肉瘤、肾癌(kidney cancer)、肾癌(renal cancer)、喉癌、急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性骨髓性白血病、毛细胞白血病、唇癌、口腔癌、肝癌、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、艾滋病相关的淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、Waldenström巨球蛋白血症、髓母细胞瘤、黑色素瘤、眼内(眼睛)黑色素瘤、默克尔细胞癌、恶性间皮瘤、间皮瘤、转移性鳞状颈部癌、口腔癌、舌癌、多发性内分泌腺瘤综合征、蕈样真菌病、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓及外骨髓增殖性疾病、慢性骨髓性白血病、急性髓细胞性白血病、多发性骨髓瘤、慢性骨髓及外骨髓增殖性疾病、鼻咽癌、神经母细胞瘤、口腔癌(oral cancer)、口腔癌(oral cavity cancer)、口咽癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢低恶性潜在的肿瘤、胰腺癌、胰岛细胞胰腺癌、鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺胚细胞瘤、前列腺癌、直肠癌、肾盂和输尿管移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺肿瘤、尤文氏肉瘤家族、卡波济氏肉瘤、软组织肉瘤、子宫癌、子宫肉瘤、皮肤癌(非黑色素瘤)、皮肤癌(黑色素瘤)、默克尔细胞皮肤癌、小肠肿瘤、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃(胃部的)癌、幕上原始神经外胚层肿瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管等泌尿器官移行细胞癌、妊娠滋养层细胞肿瘤、尿道癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、子宫体癌、阴道癌、外阴癌、肾母细胞瘤。

[0692] “血液系统的细胞增殖障碍”是一种涉及血液系统细胞的细胞增殖障碍。血液系统的细胞增殖障碍包括淋巴瘤、白血病、髓系肿瘤、肥大细胞瘤、骨髓增生异常、良性单克隆丙种球蛋白病、淋巴瘤样肉芽肿、淋巴瘤样丘疹病、红细胞增多症、慢性粒细胞白血病、病因不明的髓样化生、原发性血小板增多症。血液系统细胞增殖障碍包括血液系统细胞的增生、异型增生和化生。一方面,本发明的组合物可用于治疗癌症,所述癌症包括本发明所述血液癌症或血液细胞增殖性障碍,或用于识别用于上述目的的合适的候选人。本发明所述血液癌症包括多发性骨髓瘤、淋巴瘤(包括霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、儿童淋巴瘤、淋巴细胞和皮肤原发的淋巴瘤),白血病(包括儿童白血病、多毛细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、

急性髓细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性粒细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、肥大细胞性白血病), 髓系肿瘤和肥大细胞肿瘤。

[0693] “肺细胞增殖性障碍”是一种涉及肺细胞的细胞增殖性疾病。肺细胞增殖性障碍可以包括影响肺细胞的所有形式的细胞增殖性疾病。肺细胞增殖性障碍可包括肺癌、肺部初癌或癌前状态、肺部良性肿瘤或病变、肺部恶性肿瘤或病变, 以及肺部以外的身体的其它组织和器官中的转移病灶。一方面, 本发明的组合物可用于治疗肺癌或肺细胞增殖性障碍, 或用于识别用于上述目的合适的候选者。肺癌可以包括所有形式的肺部癌症。肺癌可以包括恶性肺肿瘤、原位癌、典型类癌瘤和不典型类癌瘤。肺癌可以包括小细胞肺癌 (SCLC)、非小细胞肺癌 (NSCLC)、鳞状细胞癌、腺癌、小细胞癌、大细胞癌、腺细胞癌、间皮瘤。肺癌可以包括“疤痕癌”、细支气管肺泡癌、巨细胞癌、梭形细胞癌、大细胞神经内分泌癌。肺癌可以包括具有组织学和超微结构异质性 (例如, 混合细胞型) 的肺部肿瘤。

[0694] 肺细胞增殖性障碍可以包括影响肺细胞的所有形式的细胞增殖性障碍。肺细胞增生性障碍包括肺癌、肺癌前状态。肺细胞增殖性障碍可以包括肺的增生、化生、异型增生。肺细胞增生性障碍可以包括石棉诱导的增生、鳞状上皮化生、良性反应性间皮化生。肺细胞增殖性障碍可以包括复层鳞状上皮替换柱状上皮、粘膜异型增生。暴露于吸入性有害环境物质 (如香烟烟雾和石棉) 的个体, 会增加患肺细胞增生性障碍的风险。会使个体更易患肺细胞增殖性障碍的在先的肺部疾病, 包括坏死性肺疾病、硬皮病、类风湿疾病、结节病、间质性肺炎、肺结核、反复性肺炎、特发性肺纤维化、肉芽肿、石棉沉着病、纤维化性肺泡炎、霍奇金病。

[0695] “结肠细胞增殖性障碍”是一种涉及结肠细胞的细胞增殖性疾病。优选地, 结肠细胞增殖性障碍是结肠癌。一方面, 本发明的组合物可用于治疗结肠癌或结肠细胞增殖性障碍, 或用于识别用于这样的目的合适的候选人。结肠癌可以包括各种形式的结肠癌。结肠癌可以包括偶发性和遗传性结肠癌。结肠癌可以包括恶性结肠肿瘤、原位癌、典型类癌肿瘤和不典型类癌肿瘤。结肠癌可以包括腺癌、鳞状细胞癌、腺细胞癌。结肠癌可以与遗传性综合征相关, 所述遗传性综合征包括遗传性非息肉病性结肠直肠癌、家族性腺瘤性息肉病、加德纳氏综合征、黑斑息肉综合征、Turcot综合征 (又名“胶质瘤息肉病综合征”)、幼年性息肉病。结肠癌可由遗传性综合征引起, 所述遗传性综合征包括遗传性非息肉病性结肠直肠癌、家族性腺瘤性息肉病、加德纳氏综合征、黑斑息肉综合征、Turcot综合征、幼年性息肉病。

[0696] 结肠细胞增殖性障碍可以包括影响结肠细胞的所有形式的细胞增殖性障碍。结肠细胞增殖性障碍可以包括结肠癌、结肠癌前状态、结肠腺瘤性息肉病、结肠异时性病变。结肠细胞增殖性障碍可以包括腺瘤。结肠细胞增殖性障碍可以用结肠细胞的增生、化生和异型增生表征。可使个体更易患结肠细胞增生性障碍的在先所患的结肠疾病可以包括在先的结肠癌。会使个体更易患结肠细胞增生性的当前疾病障碍可以包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。结肠细胞增殖性障碍与基因突变相关, 所述基因突变包括p53、ras、FAP和DCC的基因突变。由于存在选自包括p53、ras、FAP和DCC的基因突变, 个体患结肠细胞增殖性障碍的风险升高。

[0697] “胰腺细胞增殖性障碍”是一种涉及胰腺细胞的细胞增殖性障碍。胰腺细胞增殖性障碍可以包括影响胰腺细胞的所有形式的细胞增殖性障碍。胰腺细胞增殖性障碍包括胰腺癌、胰腺癌初癌或癌前状态、胰腺增生、胰腺的异型增生、胰腺良性肿瘤或病变、胰腺恶性肿

瘤或病变,以及在胰腺以外的身体的其它组织和器官中的转移病灶。胰腺癌包括所有形式的胰腺癌。胰腺癌可以包括导管腺癌、腺鳞癌、多形性巨细胞癌、粘液腺癌、破骨细胞样巨细胞癌、粘液性囊腺癌、腺泡细胞癌、未分类的大细胞癌、小细胞癌、胰母细胞瘤、乳头状肿瘤、粘液性囊腺癌、乳头状囊性肿瘤、浆液性囊腺瘤。胰腺癌还包括具有组织学和超微结构的异质性(例如,混合细胞型)的胰腺肿瘤。

[0698] “前列腺细胞增殖性障碍”是一种涉及前列腺细胞的细胞增殖性障碍。前列腺的细胞增殖性障碍可以包括影响前列腺细胞的所有形式的细胞增殖性障碍。前列腺细胞增殖性障碍包括前列腺初癌或癌前状态、前列腺良性肿瘤或病变、前列腺恶性肿瘤或病变,以及在前列腺以外的身体的其它组织和器官中的转移病灶。前列腺细胞增殖性障碍可以包括前列腺细胞的增生、化生和异型增生。

[0699] “皮肤细胞增殖性障碍”是一种涉及皮肤细胞的细胞增殖性障碍。皮肤细胞增殖性障碍可以包括影响皮肤细胞的所有形式的细胞增殖性障碍。皮肤细胞增殖性障碍可以包括皮肤初癌或癌前状态、皮肤良性肿瘤或病变、黑色素瘤、皮肤的恶性黑色素瘤或其他恶性肿瘤或病变,以及在皮肤以外的身体的其它组织和器官中的转移病灶。皮肤细胞增殖性障碍可以包括皮肤细胞的增生、化生和异型增生。

[0700] “卵巢细胞增殖性障碍”是一种涉及卵巢细胞的细胞增殖性障碍。卵巢细胞增殖性障碍可以包括影响卵巢细胞的所有形式的细胞增殖性障碍。卵巢细胞增殖性障碍可以包括卵巢初癌或癌前状态、卵巢良性肿瘤或病变、卵巢癌、卵巢恶性肿瘤或病变,以及在卵巢以外的身体的其它组织和器官中的转移病灶。卵巢细胞增殖性障碍可以包括卵巢细胞的增生、化生和异型增生。

[0701] “乳房细胞增殖性障碍”是一种涉及乳房细胞的细胞增殖性障碍。乳房细胞增殖性障碍可以包括影响乳腺细胞的所有形式的细胞增殖性障碍。乳房细胞增殖性障碍可以包括乳腺癌、乳腺初癌或癌前状态、乳房良性肿瘤或病变、乳腺恶性增生或病变,以及在乳房以外的身体的其它组织和器官中的转移病灶。乳腺细胞增殖性障碍可以包括乳腺细胞的增生、化生和异型增生。

[0702] 乳房细胞增殖性障碍可以是乳房的一种癌前状态。本发明的组合物可用于治疗的乳房的癌前状态。乳房的癌前状态可以包括非典型乳腺增生、导管原位癌(DCIS)、导管内癌、小叶原位癌(LCIS)、小叶癌、乳房的0阶段或0级增长或病变(例如0阶段或0级别乳腺癌,或原位癌)。乳房的癌前状态可根据被美国癌症联合委员会(AJCC)认可的TNM分期表来分期,其中原发肿瘤(T)被指定为T0或Tis期;区域淋巴结(N)被指定为N0期;以及远处转移(M)被指定为M0期。

[0703] 乳房细胞增殖性障碍可以是乳腺癌。一方面,本发明的组合物可用于治疗乳腺癌,或用于识别用于这样的目的的合适的候选人。乳腺癌可包括各种形式的乳腺癌。乳腺癌包括各种形式的乳房癌症。乳腺癌可以包括原发性乳腺上皮癌。乳腺癌可以包括其中乳房被其他肿瘤如淋巴瘤、肉瘤或黑色素牵涉的乳房癌。乳腺癌可以包括乳房的癌、乳房导管癌、乳房小叶癌,乳房未分化癌、乳腺叶状囊肉瘤、乳房血管肉瘤和原发性乳腺淋巴瘤癌。乳腺癌可以包括I期、II期、IIIA期、IIIB期、IIIC期和IV期乳腺癌。乳房导管癌可以包括侵入性癌、带有主要的导管内成分的原位侵入性导管癌、炎性乳腺癌,以及具有选自粉刺、粘液(胶体)、骨髓、淋巴细胞浸润骨髓、乳头状、硬癌、管状的组织学类型的乳房导管癌。乳房小叶癌

包括带有主要的原位成分的侵入性小叶癌、侵入性小叶癌和浸润性小叶癌。乳腺癌可以包括派杰氏病 (Paget's disease)、导管内癌合并派杰氏病和侵入性导管癌合并派杰氏病。乳腺癌可以包括具有组织学和超微结构的异质性 (例如,混合细胞型) 的乳腺肿瘤。

[0704] 本发明中的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物可用于治疗乳腺癌,或用于识别用于这样的目的的候选人。要治疗的乳腺癌可以包括家族性乳腺癌。要治疗的乳腺癌可以包括散发性乳腺癌。要治疗的乳腺癌可能会出现于男性受试者。要治疗的乳腺癌可能会出现于女性受试者。要治疗的乳腺癌可能会出现于绝经前的女性受试者或绝经后的女性受试者。要治疗的乳腺癌可能出现于年龄等于或大于30岁的受试者,或小于30岁的受试者。要治疗的乳腺癌可能出现于年龄等于或大于50岁的受试者,或小于50岁的受试者。要治疗的乳腺癌可能出现于年龄等于或大于70岁的受试者,或小于70岁的受试者。

[0705] 可将要治疗的乳腺癌分类,以识别BRCA1, BRCA2或p53的家族性突变或自发性突变。可将要治疗的乳腺癌分类为具有HER2/neu基因扩增的、HER2/neu 过度表达的或具有低、中、高水平的HER2/neu表达的。可将要治疗的乳腺癌根据选自雌激素受体 (ER), 孕酮受体 (PR), 人表皮生长因子受体-2、Ki-67、CA15-3、CA27-29和c-Met的标记物来分类。可将要治疗的乳腺癌分类为未知ER 的、富含ER的或缺乏ER的乳腺癌。可将要治疗的乳腺癌分类为ER阴性或ER 阳性的乳腺癌。乳腺癌的ER分类可以通过任何具有重复性的方法来施行。乳腺癌的ER分类可以按Onkologie 27:175-179 (2004) 中的规定来施行。可将要治疗的乳腺癌分类为未知PR的、富含PR的或缺乏PR的乳腺癌。可将要治疗的乳腺癌分型为PR阴性或PR阳性的乳腺癌。可将要治疗的乳腺癌分型为受体阳性或受体阴性的乳腺癌。可将要治疗的乳腺癌根据CA15-3或CA27-29或两者的升高的血液水平来分类。

[0706] 要治疗的乳腺癌可以包括乳房的局部肿瘤。要治疗的乳腺癌可包括与阴性的前哨淋巴结 (SLN) 活检相关的乳房肿瘤。要治疗的乳腺癌可包括与阳性的前哨淋巴结 (SLN) 活检相关的乳房肿瘤。要治疗的乳腺癌可包括与一个或多个阳性的腋淋巴结相关的乳房肿瘤,其中腋窝淋巴结已经被采用任何适用的方法来分期。要治疗的乳腺癌可以包括已被分类为有淋巴结阴性的状态 (例如,淋巴结阴性) 或淋巴结阳性的状态 (例如,淋巴结阳性) 的乳房肿瘤。要治疗的乳腺癌可以包括已转移到身体其他位置的乳房肿瘤。要治疗的乳腺癌可以包括已转移到选自骨、肺、肝或脑的位置的乳房肿瘤。可将要治疗的乳腺癌根据选自转移的、局部的、区域的、局部区域的、局部晚期的、远处的、多中心的、双侧的、同侧的、对侧的、初诊的、复发的、不宜动手术的特性的进行分类。

[0707] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物可施用于相对于大多数人有上升的患乳腺癌风险的受试者,以治疗或预防乳房细胞增殖性障碍,或治疗或预防乳腺癌,或者用来识别用于这样的目的的适合的候选人。相对于大多数人有上升的患乳腺癌风险的受试者是有乳腺癌家族史或个人的史的女性受试者。相对于大多数人有上升的患乳腺癌风险的受试者有BRCA1或BRCA2或两者兼而有之的生殖细胞系或自发性突变的女性受试者。相对于大多数人有上升的患乳腺癌风险的受试者有乳腺癌的家族史和BRCA1或 BRCA2或两者兼而有之的生殖细胞系或自发性突变的女性受试者。相对于大多数人有上升的患乳腺癌风险的受试者是大于30岁、大于40岁、大于50岁、大于60岁、大于70岁、大于80岁或大于90岁的女性受试者。相对于大多数人有上升的患乳腺癌风险

的受试者是患有非典型乳腺增生、原位导管癌(DCIS)、导管内癌、小叶型原位癌(LCIS)、小叶癌或乳房的0阶段生长或病变(例如,0阶段或0级乳腺癌或原位癌)。

[0708] 要治疗的乳腺癌可以根据Scarff-Bloom-Richardson分级系统进行组织学分级,其中乳腺肿瘤已经被指定为有丝分裂分数为1、2或3;核多型性分数为1、2或3;小管形成分数为1、2或3;以及Scarff-Bloom-Richardson总分为3和9之间。要治疗的乳腺癌可以根据乳腺癌治疗国际共识专家组指定肿瘤级别,所述级别选自1级、1-2级、2级、2-3级或3级。

[0709] 要治疗的癌症可以根据美国癌症联合委员会(AJCC)TNM分期系统进行分期,肿瘤(T)已被指定为TX、T1、T1mic、T1a、T1b、T1c、T2、T3、T4、T4a、T4b、T4c或T4d期;区域淋巴结(N)已被指定为NX、N0、N1、N2、N2a、N2b、N3、N3a、N3b或N3c期;远处转移(M)可以被指定为MX、M0或M1期。要治疗的癌症可以根据美国癌症联合委员会(AJCC)分期为I期、IIA期、IIB期、IIIA期、IIIB期、IIIC期或IV期。要治疗的癌症可以根据AJCC分级分为GX级(例如,等级无法进行评估)、1级、2级、3级或4级。要治疗的癌症可以根据AJCC病理分类(PN)进行分期,其中包括PNX、PN0、PN0(I-)、PN0(1+)、PN0(mol-)、PN0(mol+)、PN1、PN1(mi)、PN1a、PN1b、PN1c、PN2、pN2a、pN2b、PN3、pN3a、pN3b或pN3c。

[0710] 要治疗的癌症可以包括已经被确定为小于或等于约2厘米直径的肿瘤。待治疗的癌症可以包括已被确定为约2至约5厘米直径的肿瘤。待治疗的癌症可以包括已经被确定为大于或等于大约3厘米直径的肿瘤。待治疗的癌症可以包括已被确定为大于5厘米直径的肿瘤。待治疗的癌症可以根据微观形貌分类为良好分化的、中等分化的、不良分化的或未分化的。待治疗的癌症可以以被处理可以根据有丝分裂计数(例如,细胞分裂量)或细胞核的多型性(例如,细胞的改变)来分类。待治疗的癌症可以根据微观形貌分类为与坏死面积(例如,正在死亡或退化的细胞的面积)相关。待治疗的癌症可以分类为具有异常核型、具有异常的染色体数目或具有一个或多个外观异常的染色体。待治疗的癌症可分类为非整倍体、三倍体、四倍体或具有改变的倍性。待治疗的癌症可以分类为具有染色体易位,或整个染色体的缺失或重复,或部分染色体删除、复制或扩增的区域。

[0711] 待治疗的癌症可以通过DNA细胞分析术,流式细胞分析术,图像细胞分析术来评价。待治疗的癌症可以分类为在细胞分裂的合成期(例如在细胞分裂的S期)具有10%,20%,30%,40%,50%,60%,70%,80%或90%的细胞。待治疗的癌症可以分类成具有低的S期细胞比率或高的S期细胞比率。

[0712] 如本文所述的“正常细胞”是不能被归类为“细胞增殖性障碍”的一部分的细胞。正常细胞缺乏可能会导致不必要的病症或疾病的发展的不受管制的生长或不正常的生长,或缺乏此两者。优选地,正常细胞具有正常运行的细胞周期检查点控制机制。如本文所述的“接触细胞”是指其中物质的化合物或其它组合物与细胞直接接触或者足够近地诱导所期望的细胞中的生物效应的状态。

[0713] 本文所使用的“候选化合物”是指本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物,所述本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物已经或将被在一个或多个体外或体内生物测试中进行检测,以确定该化合物是否在细胞、组织、系统、动物或人类中可能引起研究者或临床医生所寻求的所需的生物学或医学反应。候选化合物是指本发明中的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物。所述生物学或医学反应可以是癌症的治

疗。所述生物学或医学反应可以是细胞增殖性障碍的治疗或预防。生物学反应或效果还可以包括发生在体外或在动物模型中的细胞增殖或生长的变化,以及在体外可观察到的其他生物学变化。体外或体内生物测试可以包括,但不限于酶的活性测试、电泳迁移率变动分析测试、报告基因测试、体外细胞存活率测试和本文所公开的测试。

[0714] 本文所使用的“单药治疗”是指向需要的受试者给予单一的活性的或治疗的化合物的给药。优选地,单药治疗包括治疗上有效剂量的活性化合物给药。例如,用本发明中的一种化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、类似物或衍生物对需要治疗癌症的受试者进行癌症单药治疗。单药治疗可与联合治疗相比,所述联合治疗为多个活性化合物的组合联合给药,优选在组合中每个成分均以治疗有效量存在。应用本发明中的化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物进行的单药治疗在诱导所需的生物效应方面可能比联合治疗更为有效。

[0715] 本文所使用的“治疗中”或“治疗”描述了为对抗疾病、病症或紊乱的目的对患者的管理和护理,并包括向其给药本发明的化合物或其药学上可接受盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物,以减轻疾病、病症或紊乱的症状或并发症,或消除疾病、病症或紊乱。术语“治疗”还可以包括体外的细胞或动物模型的治疗。

[0716] 本发明中的化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物,也可以或可能用于预防有关的疾病、病症或紊乱,或用于识别用于这样的目的的合适的候选人。本文使用的“预防中”或“预防”描述了减少或消除这样的疾病、病症或紊乱的症状或并发症的发作。

[0717] 本文所使用的术语“缓解”是为了描述一个过程,经过该过程一种疾病的体征或症状的严重程度降低。重要的是,所述体征或症状可缓解而没有消除。本发明的药物组合物的给药可以或可能导致疾病的症状或体征的消除,然而,消除不是必需的。有效剂量应该被期望能减轻症状或体征的严重程度。例如,诸如癌症的疾病,它可以发生在多个位置,如果在多个位置中的至少一个位置中的癌症的严重程度减轻了,那么它的体征或症状就缓解了。

[0718] 本文所使用的术语“严重程度”是为了描述癌症从癌前或良性状态转化成恶性状态的潜力。或者,除此之外,严重程度是为了描述癌症的阶段,例如,根据TNM分期系统(被国际抗癌联盟(UICC)和美国癌症联合委员会(AJCC)所接受)或其他本领域认可的方法。癌症的阶段是指癌症的基于各种因素的范围或严重程度,所述因素例如为原发性肿瘤的位置、肿瘤大小、肿瘤数目、淋巴结转移(进入淋巴结的癌症的扩散)。或者,除此之外,严重程度是通过本领域公认的方法来描述肿瘤的分级(见美国国家癌症研究所, [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov))。肿瘤分级是用来依据显微镜下看到的癌细胞的异常程度以及该肿瘤可能的生长和扩散的快速程度来为癌细胞分类的体系。确定肿瘤级别时会考虑许多因素,包括细胞的结构和增长方式。用于确定肿瘤级别的具体因素随癌症类型的不同而不同。严重程度还描述了组织学分级,也称为分化,这是指相同的组织类型中有多少类似于正常细胞的肿瘤细胞(见美国国家癌症研究所, [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov))。此外,严重程度描述了细胞核级别,所述细胞核级别是指肿瘤细胞中的细胞核的大小和形状,以及正在分裂的肿瘤细胞的百分比(参见,美国国家癌症研究所, [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov))。严重程度还可以描述肿瘤已经分泌生长因子、降解细胞外基质、变为血管化、失去与并列组织的附着力或转移的程度。此外,严重程度可以形容原发性肿瘤已经转移到的位置的数量。最后,严重程度可以包括不同类型和位置的肿瘤的治疗的难度。例

如,不能手术的肿瘤、有更多通道进入到全身多个系统的那些肿瘤(血液学和免疫学肿瘤)和那些最能抵抗传统治疗方法的肿瘤被认为是最严重的。在这些情况下,延长受试者的寿命和/或减轻疼痛、减少癌变细胞的比例或将细胞限制在一个系统内,以及改善癌症分期/肿瘤分级/组织学分级/细胞核级别被认为是缓解癌症的症状或体征。

[0719] 本文所使用的术语“症状”被定义为疾病、病、受伤或身体某部分不正常的表现。症状能被经历所述症状的人感觉或注意到,但可能不容易被其他人注意到。其他人被定义为非卫生保健专业人员。

[0720] 本文所使用的术语“体征”也被定义为身体某部分不正常的表现。但体征可以由医生、护士或其他卫生保健人员发现。

[0721] 癌症是可能会导致几乎任何体征或症状的一组疾病。症状和体征将取决于癌症的位置、癌症的大小以及其影响附近器官或组织的程度。如果癌细胞扩散(转移),那么症状可能会出现在身体的不同部位。

[0722] 随着癌症的生长,其开始压迫附近的器官、血管和神经。这种压力导致癌症的一些症状和体征。如果癌症是在一个关键的区域,如脑的某些部位,即使是最小的肿瘤也能导致早期症状。

[0723] 但有时癌症起始于除非癌症已经变得相当大,否则不会引起任何症状的地方。胰腺的癌症,例如,通常不会生长到大得足以从身体的外部感觉到。有些胰腺癌不引起症状,直到它们开始在附近的神经周围生长(这会导致背痛)。其他的在胆管周围生长,这会阻止胆汁的流动,因此导致皮肤泛黄,称为黄疸。到胰腺癌导致这些体征或症状的时候,通常已经到了晚期。

[0724] 癌症也可能会造成如发烧、疲劳或体重减轻的症状。这可能是因为癌症细胞利用了身体的能量供应或释放了改变人体新陈代谢的物质。或者癌症可能会导致免疫系统以产生这些症状的方式反应。

[0725] 有时,癌症细胞释放物质到血液中,引起通常不被认为是癌症导致的症状。例如,一些胰腺癌可以释放引起血液凝块在腿部静脉发展的物质。有些肺癌会产生影响血钙水平的激素样物质,从而影响神经和肌肉并导致虚弱和头晕。

[0726] 癌症存在几个当癌症细胞的各种亚型存在时会产生的症状或体征。大多数癌症患者会在某一段时间伴随着疾病而体重减轻。不明原因的(非故意的)减重10 磅或更多可能是癌症的第一个体征,特别是胰腺癌、胃癌、食道癌或肺癌。

[0727] 发烧常常伴随着癌症,但更经常出现在疾病晚期。几乎所有的癌症患者会在某一段时间内会发烧,特别是如果癌症或其治疗影响免疫系统,从而使得身体更难以对抗感染。很少情况,发烧可能是癌症的早期体征,如白血病或淋巴瘤。

[0728] 随着癌症的进展,疲劳成为一个重要的症状。然而在诸如白血病的癌症中,或者如果癌症正引起一个持续的失血、如在某些结肠或胃癌中,那么它可能发生于癌症早期。

[0729] 疼痛可能是某些癌症如骨肿瘤或睾丸癌的早期症状。但最常见的是,疼痛是癌症晚期的一种症状。

[0730] 伴随皮肤癌(见下一节),一些内部的癌症可引起可见的皮肤体征。这些变化包括皮肤看起来较暗(色素沉着)、黄色(黄疸)或红色(红斑)、瘙痒或过度毛发生长。

[0731] 或此外,肿瘤亚型存在特定的体征或症状。排便习惯或膀胱功能的变化可能表明

癌症。长期便秘、腹泻或大便的大小的变化可能是结肠癌的一个体征。排尿疼痛、尿中带血或膀胱功能的变化(如更加频繁或更加不频繁的排尿),可能与膀胱或前列腺癌有关。

[0732] 皮肤状况的变化或一个新的皮肤状况的出现可能预示癌症。皮肤癌可能会流血,看起来像不愈合的疮。一个持久的嘴疮可能是口腔癌,尤其是在吸烟、咀嚼烟草或经常喝酒的患者中。阴茎或阴道上的溃疡可能是感染或早期癌症的体征。

[0733] 不寻常的出血或排泄可能预示癌症。不寻常的出血可以发生在癌症早期或晚期。唾液(痰)带血可能是肺癌的一个体征。便血(或暗或黑便)可能是结肠癌或直肠癌的一个体征。子宫颈或子宫内膜(子宫的内层)的癌症可以引起阴道出血。尿中带血可能是膀胱或肾脏癌的体征。来自乳头的血性溢液可能是乳腺癌的一个标志。

[0734] 乳房或其他身体部位增厚或有肿块可能表明癌症的存在。许多癌症可以通过主要是在乳房、睾丸、淋巴结(腺)、身体的软组织处的皮肤察觉。肿块或增厚可能是癌症的早期或晚期体征。任何肿块或增厚可以是癌症的征兆,特别是新形成的或已经长到一定大小的。

[0735] 消化不良或吞咽困难可能预示癌症。尽管这些症状通常有其他原因,但是消化不良或吞咽困难问题可能是食道癌、胃癌、或咽(喉)癌的体征。

[0736] 疣或痣的近期变化可能预示癌症。任何疣、痣或雀斑的颜色、大小或形状的变化或失去其明确的边界表明癌症的潜在发展。例如,皮肤的病变可能是黑色素瘤。

[0737] 持续咳嗽或声音嘶哑可能预示癌症。咳嗽不消失可能是肺癌的一个标志。声音嘶哑可能是喉部(喉头)或甲状腺癌的一个体征。

[0738] 虽然上面列出的症状和体征在癌症中比较常见,但是还有许多其它不常见的症状和体征这里没有列出。

[0739] 所述癌症治疗可能或可以导致肿瘤尺寸变小。肿瘤尺寸变小也可以被称为“肿瘤衰退”。优选地,在治疗后,相对于治疗前肿瘤尺寸将减小5%或以上;更优选地,肿瘤尺寸减小10%或以上;更优选地,减小20%或以上;更优选地,减小30%或以上;更优选的是,减小40%或以上;更优选的是,减小50%或以上;最优选的,减小大于75%或以上。肿瘤的大小可通过任何可再现的测量手段测量。肿瘤的尺寸可通过其直径测量。

[0740] 癌症治疗可能或可以导致肿瘤体积减小。优选地,在治疗后,相对于治疗之前肿瘤体积将减少5%或更大;更优选的是,肿瘤体积减小10%或以上;更优选地,减少20%或以上;更优选地,减少30%或以上;更优选的是,减少40%或以上;更优选的是,减少50%或以上;最优选的,大于75%或更大的减少。肿瘤的体积可通过任何可再现的测量手段测量。

[0741] 癌症治疗可能或可以导致肿瘤数目减少。优选的是经过治疗,相对于治疗之前肿瘤数目将减少5%或更多;更优选地是肿瘤数目减少10%或更多;更优选地,减少20%或更多;更优选地,减少30%或更多;更优选地,减少40%或更多;更优选的是,减少50%或更多;最优选的是,减少大于75%。肿瘤数目可通过任何可再现的测量手段测量。肿瘤的数量可以通过对肉眼可见的或特定的放大倍率下的肿瘤进行计数来测量。优选地,所述特定的放大倍率为2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或50倍。

[0742] 癌症治疗可能或可以导致在远离原发肿瘤部位的其他组织或器官的转移灶的数量减少。优选的是,经过治疗,相对于治疗之前转移灶的数目将减少5%或更多;更优选地,转移灶的数量减少了10%或更多;更优选地,减少了20%或更多;更优选的是,减少了30%或更多;更优选的是,减少了40%或更多;更优选的是,减少了50%或更多;最优选的是,减

少大于75%。转移灶的数目可通过任何可再现的测量手段测量。转移灶的数目可通过对肉眼可见的或特定的放大倍率下的转移灶进行计数来测量。优选地,所述指定的放大倍率为2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或50倍。

[0743] 癌症治疗可能或可以导致接受治疗的受试者群体同仅接受载体的群体相比,平均生存期增加。优选地,平均生存期将增加超过30天;更优选超过60天;更优选超过90天;最优选超过120天。群体的平均生存期的增加可由任何可再现的测量手段测量。群体的平均生存期的增加可例如通过计算用活性化合物开始治疗后的群体的平均存活时间来测量。群体的平均生存期的增加也可例如通过计算采用活性化合物进行第一轮治疗结束后的群体的平均存活时间来测量。

[0744] 癌症治疗可能或可以导致接受治疗的受试者群体同未接受治疗的受试者群体相比,平均生存期增加。优选地,平均生存期将增加超过30天;更优选超过60天;更优选超过90天;最优选超过120天。群体的平均生存期的增加可由任何可再现的测量手段测量。群体的平均生存期的增加可例如通过计算群体用活性化合物开始治疗后的平均存活时间来测量。群体的平均生存期的增加也可例如通过计算群体采用活性化合物进行第一轮治疗结束后的平均存活时间来测量。

[0745] 癌症治疗可能或可以导致接受治疗的受试者群体同采用非本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、类似物或衍生物的药物进行单药治疗的受试者群体相比,平均生存期增加。优选地,平均生存期将增加将超过30天;更优选地,增加将超过60天;更优选地,增加将超过90天;最优选地,增加将超过120天。群体的平均生存期的增加可由任何可再现的测量手段测量。群体的平均生存期的增加可例如通过计算群体用活性化合物开始治疗后的平均存活时间来测量。群体的平均生存期的增加也可例如通过计算群体采用活性化合物进行第一轮治疗结束后的平均存活时间来测量。

[0746] 癌症治疗可能或可以导致接受治疗的受试者群体同仅接收载体的受试者群体相比,死亡率降低。癌症治疗可能或可以导致治疗的受试者群体受试者同未接受治疗的受试者群体相比,死亡率降低。癌症治疗可能或可以导致接受治疗的受试者群体同采用非本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、类似物或衍生物的药物进行单药治疗的受试者群体相比,死亡率降低。优选地,死亡率减少将超过2%;更优选地,减少将超过5%;更优选地,减少将超过10%;更优选地,减少将超过25%。接受所述治疗的受试者群体死亡率的减少可由任何可再现的测量手段测量。群体死亡率的减少可例如通过计算用活性化合物开始治疗后每单位时间与疾病相关的平均死亡人数来测量。群体死亡率的减少也可以例如通过计算用活性化合物完成第一轮治疗后每单位时间与疾病相关的平均死亡人数来测量。

[0747] 癌症治疗可能或可以导致肿瘤的生长速度降低。优选地,在治疗后,相对于治疗之前肿瘤的生长速度将降低至少5%;更优选地,肿瘤的生长速度将降低至少10%;更优选地,将降低至少20%;更优选地,降低至少30%;更优选地,将降低至少40%;更优选地,将降低至少50%;更优选地,将降低至少50%;更优选地,将降低至少75%。测量肿瘤的生长速率可由任何可再现的测量手段测量。根据每单位时间肿瘤直径的变化,可以测量肿瘤的生长速度。

[0748] 癌症治疗可能或可以导致肿瘤再生减少。优选地,在治疗后,肿瘤再生将少于5%;

更优选地,肿瘤再生将少于10%;更优选地,肿瘤再生将少于20%;更优选地,肿瘤再生将少于30%;更优选地,肿瘤再生将少于40%;更优选地,肿瘤再生将少于50%;甚至更优选地,肿瘤再生将少于50%;最优选地,肿瘤再生将少于75%。肿瘤生长可由任何可再现的测量手段测量。肿瘤再生可以通过例如测量经过治疗后先前肿瘤收缩后的肿瘤直径的增加来测量。肿瘤治疗结束后肿瘤复发失败表明肿瘤再生的减少。

[0749] 对细胞增殖性障碍的治疗或预防可能或可以导致细胞增殖率降低。优选地,在治疗后,细胞增殖率将降低至少5%;更优选地,将降低至少10%;更优选地,将降低至少20%;更优选地,将降低至少30%;更优选地,将降低至少40%;更优选地,将降低至少50%;甚至更优选地,将降低至少50%;最优选地,将降低至少75%。细胞增殖率可由任何可再现的测量手段测量。细胞增殖率可通过例如测量每单位时间组织样本中分裂的细胞数量来测量。

[0750] 对细胞增殖性障碍的治疗或预防可能或可以导致增殖细胞比例减少。优选地,在治疗后,增殖细胞比例将减少至少5%;更优选地,将减少至少10%;更优选地,将减少至少20%;更优选地,将减少至少30%;更优选地,将减少至少40%;更优选地,将减少至少50%;甚至更优选地,将减少至少50%;最优选地,将减少至少75%。增殖细胞比例可由任何可再现的测量手段测量。优选地,增殖细胞比例通过例如量化组织样本中分裂细胞数目与非分裂细胞的数量相对量来测量。增殖细胞比例可以等同于有丝分裂指数。

[0751] 对细胞增殖性障碍的治疗或预防可能或可以导致细胞增殖区域尺寸减小。优选地,在治疗后,相对于治疗之前细胞增殖区域的尺寸将减小至少5%;更优选地,将减小至少10%;更优选地,将减小至少20%;更优选地,将减小至少30%;更优选地,将减小至少40%;更优选地,将减小至少50%;甚至更优选地,将减小至少50%;更优选地,将减小至少75%。细胞增殖区域的尺寸可由任何可再现的测量手段测量。细胞增殖区域的尺寸可以以细胞增殖区域的直径或宽度来测量。

[0752] 对细胞增殖性障碍的治疗或预防可能或可以导致具有异常外观或形态的细胞数目或比例减少。优选地,在治疗后,相对于治疗之前具有异常形态的细胞数量将减少至少5%;更优选地,将被减少至少10%;更优选地,将减少至少20%;更优选地,将减少至少30%;更优选地,将减少至少40%;更优选地,将减少至少50%;甚至更优选的是,将减少至少50%;以及最优选地,将减少至少75%。细胞的异常外观或形态可由任何可再现的测量手段测量。异常的细胞形态可以通过例如使用倒置的组织培养显微镜来显微镜测量。细胞形态异常可以表现为核多型性的形式。

[0753] 本文所使用的术语“选择性地”是指倾向于在一个群体中比在另一个群体中发生的频率更高。比较的群体可以是细胞群。本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物可能或可以选择性地作用于癌症或癌症前期的细胞,但不包括正常细胞。本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物可能或可以选择性地作用来调节一个分子靶标(例如,靶蛋白甲基转移酶),但不显著调节另一种分子靶标(例如,非靶蛋白甲基转移酶)。本发明还提供了一种选择性地抑制酶(如蛋白甲基转移酶)活性的方法。优选地,如果事件发生于群体A的频率大于发生于群体B的2倍,那么相对于群体B,事件选择性地发生于群体A。如果相对于群体B五倍以上更频繁地发生于群体A,那么事件是选择性地发生。如果相对于群体B十倍以上更频繁地发生于群体A,那么事件是选择性地发生;更优选地,五十倍以上;甚至更优选地,一百倍以上;最优选地,

相对于群体B一千倍以上更频繁地发生于群体A。例如,如果与正常细胞相比细胞凋亡两倍以上更频繁地发生于肿瘤细胞,那么可以说细胞凋亡选择性地发生在癌细胞中。

[0754] 本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物可能或可以调节分子靶标(例如,靶蛋白甲基转移酶)的活性。调节是指刺激或抑制分子靶标的活性。优选地,如果刺激或抑制了相对于只是缺少所述化合物存在的相同条件下的分子靶标的活性的至少两倍的分子靶标的活性,那么本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物调节了分子靶标的活性。更优选地,如果刺激或抑制了相对于缺少所述化合物存在的相同条件下的分子靶标的活性的至少5倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍的分子靶标的活性,那么本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物调节了分子靶点的活性。分子靶标的活性可由任何可再现的测量手段测量。分子靶标的活性可在体外或体内测定。例如,分子靶标的活性可以通过酶活性测定方法或DNA结合分析法在体外测定,或者分子靶标的活性可通过测定报告基因的表达在体内测定。

[0755] 如果所述化合物的加入没有刺激或抑制相对于只是缺少所述化合物存在的相同条件下的分子靶标活性的10%以上的分子靶标活性,那么本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物的化合物的没有显著调节分子靶标的活性。

[0756] 本文所使用的术语“同工酶选择性的”是指相比同一种酶的第二种异构体优先抑制或刺激所述酶的第一种异构体(例如,相比蛋白甲基转移酶的 $\beta$ -异构体优,优先抑制或刺激其 $\alpha$ -异构体)。优选地,本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物表明所需剂量上最小值为四倍差,优选十倍的差,更优选为五十倍差来实现生物效应。优选地,本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物表明了整个抑制范围的这种差别,并且所述差别体现在对于感兴趣的分子靶标的 $IC_{50}$ 值,即50%抑制。

[0757] 对细胞或有需要的受试者给药本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物可能或可以导致所感兴趣的蛋白甲基转移酶的活性的调节(即,刺激或抑制)。

[0758] 本发明提供评价本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物,代谢物、多晶型物或溶剂化物的生物活性的方法,或识别作为EZH2的Y641突变体的抑制剂的测试化合物的方法。在一个实施例中,所述方法包括使孤立的EZH2基因 Y641突变体同组蛋白底物、甲基供体(如S-腺苷甲硫氨酸(SAM))和测试化合物结合,其中所述组蛋白底物包括选自非甲基化、单甲基化的H3-K27、二甲基化的H3-K27和它们的任意组合的H3-K27形式;进行试验检测组蛋白底物中的H3-K27的甲基化,当在测试化合物存在下的H3-K27的甲基化少于在其不存在下的H3-K27的甲基化时,由此识别测试化合物作为EZH2基因Y641突变体的抑制剂。可以选择用于检测H3-K27的甲基化的试验来测量甲基化的速率、甲基化的程度或甲基化的速率和程度。

[0759] EZH2基因Y641突变体以PRC2复合物或其功能等同物形式被分离。本文所使用的术语“分离”是指基本上与其它成分分离,带有所述其他成分的复合物由于存在于自然界中而被发现。化合物可以被分离而不必被纯化。在一个实施例中, EZH2基因突变体作为EZH2基因Y641突变体的复合物同EED和SUZ12一起被分离。在另一个实施例中,EZH2基因突变体作

为EZH2基因Y641突变体的复合物同EED、SUZ12和RbAp48一起被分离。在适当的条件下,PRC2复合物或其功能等同物具有组蛋白H3-K27的甲基转移酶活性。在一个实施例中,该复合物由重组表达成分多肽组成,例如,EZH2、EED、SUZ12,含或不含RBAP48。

[0760] 分离的EZH2基因Y641突变体与组蛋白底物相结合。组蛋白底物包括任何合适来源的可以作为EZH2底物的组蛋白多肽或其片段。在一个实施例中的组蛋白底物包括从受试者分离的组蛋白。可以使用任何合适的方法从受试者的细胞分离该组蛋白;所述方法为本领域普通技术人员所公知,不需要在此进一步指定(参阅如Fang et al. (2004) *Methods Enzymol* 377:213-26)。根据下面的实施例中,在一个实施例中,组蛋白底物为核小体。根据下面的实施例,在一个实施例中,组蛋白底物为禽鸟类(鸡)红细胞的核小体。

[0761] 所提供的组蛋白底物可能包括组蛋白修饰状态的掺合物,包括通过用H3-K27 甲基化特异性抗体的免疫印迹法来判断的H3-K27甲基化的各种状态。在一个实施例中,所提供的组蛋白底物是纯化的全长组蛋白H3。这种纯化的全长组蛋白 H3可提供为H3-K27的甲基化状态的均匀的制剂,或提供为H3-K27的甲基化的各种状态的混合物。涉及H3-K27甲基化状态的孤立的组蛋白H3的均匀制剂,有些可以通过经过装有适合的H3-K27甲基化状态的特异性抗体的免疫亲和性柱来制备,或者通过使用包覆有适合的H3-K27甲基化状态的特异性抗体的磁珠的免疫沉淀反应来制备。可选的是,或另外,可以H3-K27的甲基化状态可以表征为施行该试验的一部分。例如,起始原料组蛋白底物可能被表征为含有50%未甲基化的H3-K27、40%单甲基化的H3-K27、10%二甲基化的H3-K27和0%三甲基化的H3-K27。

[0762] 在一个实施例中,组蛋白底物包括肽库或包括一个或多个同组蛋白H3相关的氨基酸序列的合适的肽,特别是包括包含H3-K27的序列。例如,在一个实施例中,组蛋白底物是肽片段,该片段对应组蛋白H3的氨基酸残基21-44。肽库或肽可以通过根据本领域公知的技术的肽合成法来制备,并且任选被修饰以掺入任何所需的H3-K27对应的赖氨酸的甲基化程度。如下面的实施例中所描述的,这些肽也可以被修饰以掺入适用于执行下游检测的标记物(如生物素)。在一个实施例中,该标记物被附加到肽的氨基(N)末端。在一个实施例中,该标记物被附加到肽的羧基(C)末端。

[0763] 可以通过使用任何合适的方法来检测H3-K27的甲基化。在一个实施例中,甲基供体源包括用可检测的标记物标记的甲基基团。在一个实施例中的可检测的标记物为同位素标记物,例如氘。其他类型的标签可以包括例如荧光标记物。

[0764] 可以通过使用任何合适的方法检测三甲基化H3-K27的形成。例如,对三甲基化H3-K27的形成的检测可以通过使用用来检测掺入的标记的甲基基团的测试方法来完成,诸如上述,任选与色谱或其他方法结合来按大小分离标记产品,例如聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)、毛细管电泳(CE)或高压液相色谱(HPLC)。可选的是,或另外,可以通过使用对三甲基化H3-K27具有特异性的抗体来检测三甲基化H3-K27的形成。

[0765] 可以通过使用任何合适的方法来检测单甲基化的H3-K27向二甲基化的 H3-K27的转化。在一个实施例中,使用单甲基化H3-K27和二甲基化的H3-K27 的特异性抗体来测定所述转化。例如,通过使用合适的单甲基化H3-K27和二甲基化H3-K27的特异性抗体可以确定单甲基化H3-K27和二甲基化H3-K27的起始量或浓度。结合酶、底物、甲基供体和测试化合物之后,通过使用合适的单甲基化H3-K27和二甲基化H3-K27的特异性抗体可以确定由此产生的单甲基化 H3-K27和二甲基化H3-K27的量或浓度。然后可以对起始的和由此产生的单甲

基化H3-K27和二甲基化H3-K27的量或浓度进行比较。或者,或另外地,起始的以及由此产生的单甲基化H3-K27和二甲基化H3-K27的量或浓度可以同作为阴性对照的相应的浓度量相比较。阴性对照反应中没有测试剂检测,可以平行运行或作为历史对照。这种对照反应的结果可以任选从相应的之前的反应结果中减去或与上述所做的对比结合。

[0766] 因为在相同的测试中,二甲基化形式的H3-K27可以进一步甲基化,所以单甲基化H3-K27的量或浓度的降低可能不会出现直接对应于二甲基化H3-K27的增加。然而在这种情况下,单甲基化H3-K27的量或浓度的减少本身可能会被认为反映了单甲基化H3-K27向二甲基化H3-K27的转化。

[0767] 可以通过使用任何合适的方法来检测二甲基化的H3-K27向三甲基化的 H3-K27的转化。在一个实施例中,使用二甲基化H3-K27和三甲基化的H3-K27 的特异性抗体来测定所述转化。例如,通过使用合适的二甲基化H3-K27和三甲基化H3-K27的特异性抗体可以确定二甲基化H3-K27和三甲基化H3-K27的起始量或浓度。结合酶、底物、测试化合物之后,通过使用合适的二甲基化H3-K27 和三甲基化H3-K27的特异性抗体可以确定由此产生的二甲基化H3-K27和三甲基化H3-K27的量或浓度。然后可以对起始的和由此产生的二甲基化H3-K27和三甲基化H3-K27的量或浓度进行比较。可选的是,或另外地,起始的以及由此产生的二甲基化H3-K27和三甲基化H3-K27的量或浓度可以同来自阴性对照的相应的浓度量相比较。阴性对照反应中没有测试剂检测,可以平行运行或作为历史对照。这种对照反应的结果可以任选从相应的之前的反应结果中减去或与上述所做对比结合。

[0768] 如果测试化合物存在时的H3-K27甲基化少于测试化合物不存在时的H3-K27 甲基化,则测试剂被鉴定为EZH2基因Y641突变体的抑制剂。在一个实施例中,当在测试化合物存在下生成的三甲基化H3-K27少于在测试化合物不存在时生成的三甲基化H3-K27时,测试剂被鉴定为EZH2基因Y641突变体的抑制剂。

[0769] 本发明还提供了一种识别EZH2基因Y641突变体的选择性抑制剂的方法。在一个实施方案中,所述方法包括使孤立的EZH2基因Y641突变体同组蛋白底物、甲基供体(如SAM)和测试化合物结合,其中所述组蛋白底物包括选自单甲基化H3-K27、二甲基化H3-K27和单甲基化H3-K27与二甲基化H3-K27的组合物H3-K27形式,从而形成测试混合物;使孤立的野生型EZH2同组蛋白底物、甲基供体(如SAM)和测试化合物结合,其中所述组蛋白底物包括选自下列形式的H3-K27:单甲基化H3-K27、双甲基化H3-K27以及单甲基化H3-K27和双甲基化H3-K27的组合物,从而形成对照混合物;进行测试检测在每种测试混合物和对照混合物中的组蛋白底物的三甲基化;计算(a)用EZH2的Y641突变体和测试化合物的三甲基化(M<sup>+</sup>)与(b)用EZH2的Y641突变体而没有测试化合物的三甲基化(M<sup>-</sup>)的比值;计算(c)用野生型EZH2和测试化合物的三甲基化(WT<sup>+</sup>)与用(d)野生型EZH2而没有测试化合物的三甲基化(WT<sup>-</sup>)的比值;对比比值(a)/(b)与(c)/(d);当比值(a)/(b)小于(c)/(d)时,识别测试化合物作为一个EZH2的Y641突变体的选择性抑制剂。在一个实施例中,该方法进一步包括为测试混合物和对照混合物两者或两者之一考虑不含测试化合物的阴性对照。

[0770] 在一些实验中使用免疫试剂,如抗体和抗原。在某些试验中荧光反应可以用来测量酶的活性。本文使用的“荧光反应”是指由于分子吸收了能量较高的入射光子而导致所述分子再发射光子的过程。用于评估本发明所公开化合物生物活性的具体方法在实施例中描述。

[0771] 向细胞或需要治疗的受试者给药以本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物,可能或可以导致对细胞内靶标(例如,底物)活性的调节(即,刺激或抑制)。可以用本发明的化合物调节的几种细胞内靶标包括,但不限于蛋白甲基转移酶。

[0772] 激活是指使物质组合物(例如,蛋白质或核酸)处于适合实现所需的生物功能的状态。能够被激活的物质组合物也有未激活的状态。激活的物质组合物可能具有抑制或刺激的生物功能,或两者兼而有之。

[0773] 提高是指物质组合物(例如,蛋白质或核酸)的期望的生物活性的增加。通过增加物质组合物的浓度可能会提高其生物活性。

[0774] 本文使用的“细胞周期检查点途径”是指细胞周期检查点调节机制中涉及的生化途径。细胞周期检查点途径可以具有对包括细胞周期检查点的一个或多个功能有刺激或抑制的效果,或两者兼而有之。细胞周期检查点途径由至少两种物质组合物组成,优选的是蛋白质,所述的两种物质都有助于细胞周期检查点的调节机制。通过激活细胞周期检查点途径的一个或多个组成成员,可将细胞周期检查点途径激活。优选地,细胞周期检查点途径是生化信号通路。

[0775] 本文使用的“细胞周期检查点调节剂”是指可以至少部分作用于细胞周期检查点调节机制的物质组合物。一个细胞周期检查点调节剂可以对包括细胞周期检查点的一个或多个功能有刺激或抑制的效果,或两者兼而有之。细胞周期检查点调节剂可以是蛋白质或不是蛋白质。

[0776] 对癌症或细胞增殖性障碍的治疗可能或可以导致或者可能导致细胞死亡,优选地,细胞死亡会导致细胞群中至少10%的细胞数减少。更优选地,细胞死亡意味着减少至少20%;更优选地,减少至少30%;更优选地,减少至少40%;更优选地,减少了至少50%;最优选地,减少至少75%。细胞群中的细胞数目可由任何可再现的测量手段测量。在细胞群中的细胞数目可以通过荧光激活细胞分类(FACS)、免疫荧光显微镜和光学显微镜测量。测量细胞死亡的方法如Li et al., Proc Natl Acad Sci U S A.100(5):2674-8,2003所示。在一个方面中,细胞死亡以凋亡形式发生。

[0777] 优选地,有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物对正常细胞没有显著的细胞毒性。如果给药以治疗有效量的化合物在正常细胞中诱导细胞死亡不超过10%,则治疗有效量的所述化合物对正常细胞没有显著的细胞毒性。如果给药以治疗有效量的化合物在正常细胞中诱导细胞死亡不超过10%,则治疗有效量的所述化合物对正常细胞的生存力没有显著影响。在一个方面中,细胞死亡以凋亡形式发生。

[0778] 细胞与本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物相接触可能或可以选择性地诱导或激活癌细胞中的细胞死亡。向需要治疗的受试者给药以本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物,可能或可以选择性地诱导或激活癌细胞中的细胞死亡。细胞与本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物相接触可能或可以选择性地诱导一个或多个受细胞增殖性疾病影响的细胞的细胞死亡。优选地,向需要治疗的受试者给药以本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物可选择性地诱导一个

或多个受细胞增殖性疾病影响的细胞的细胞死亡。

[0779] 本发明的一个方面涉及一种通过向需要的受试者给药以本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物来治疗或预防癌症（例如可以通过调节EZH2介导的蛋白甲基化影响这一过程）的方法。所述给药以本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物会导致一个或多个下列结果：通过在细胞周期中的一个或多个阶段（例如，G1、G1/S、G2/M）的细胞积累、细胞衰老的诱导或肿瘤细胞分化的促进来预防癌细胞增殖；通过细胞毒性作用促进癌细胞中的细胞死亡、坏死或凋亡，而不造成显著的正常细胞中的细胞死亡，在动物中的抗肿瘤活性的治疗指数至少为2。如本文所使用的，“治疗指数”是最大耐受剂量除以有效剂量。本发明还涉及用于识别治疗或预防癌症的合适的候选人的方法。

[0780] 对于本文讨论的公知技术或等效技术的详细描述，本领域的普通技术人员可以参考一般参考文本。所述参考文本包括Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3<sup>rd</sup> edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18<sup>th</sup> edition (1990)。当然，这些文本在制造或应用本发明的一个方面时可被提及。

[0781] 如本文所使用的，“联合治疗”或“共同治疗”包括用本发明的化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物，以及至少一种第二剂进行给药，所述第二剂是特定的治疗方案的一部分，所述治疗方案的目的是提供这些治疗剂共同作用所产生的有益效果。所述有益效果包括，但不限于由治疗剂的联合所产生的药代动力学或药效的共同作用。这些治疗剂的联合给药一般是通过确定的周期（通常为分钟、小时、天或者星期，这取决于所选择的组合）进行的。“联合治疗”可以，但通常不试图包括下述的给药方式，即将两种或更多种这些治疗剂作为单独的单药治疗方案的一部分进行给药而偶然地并且随意地产生了本发明的联合作用。

[0782] “联合治疗”试图既包括以顺序方式给药以这些治疗剂，也就是说其中各治疗剂的给药是在不同时间进行的，也包括以基本上同时的方式给药以这些治疗剂或者所述治疗剂中的至少两种。基本上同时的给药可以例如通过向受试者给药以具有固定比例的各治疗剂的单一胶囊或者通过给药以多种各治疗剂的单独胶囊而实现。各治疗剂的顺序或者基本上同时的给药可能会受到任何适当途径的影响，所述途径包括但不限于口服途径、静脉途径、肌肉注射途径和通过粘膜组织的直接吸收。治疗剂可以通过相同或不同的途径给药。例如，联合治疗所选择的第一治疗剂可以通过静脉注射进行给药，而联合治疗的另一个治疗剂可以进行口服给药。可选地，例如，所有的治疗剂均可以通过口服进行给药或通过静脉注射进行给药。治疗剂的给药顺序并不是十分关键。

[0783] “联合治疗”还包括将上述治疗剂的给药进一步与其它生物活性成分和非药物疗法（如手术或放射治疗）结合。在联合治疗还包括非药物治疗的情况中，所述非药物治疗可以在任何合适的时期进行，只要能够获得来自治疗剂和非药物治疗联合共同作用的有益效

果。例如,在一个恰当的例子中,当给予了治疗剂而暂时地停止了非药物治疗,也许是几天或者甚至是几周时,仍然能够获得有益的效果。

[0784] 本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、类似物或衍生物可以同第二化疗药物联合给药。第二化疗药物(也称为抗肿瘤剂或抗增殖剂)可以是烷基化剂、抗生素、抗代谢药、解毒剂、干扰素、多克隆或单克隆抗体、EGFR 抑制剂、HER2抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、激素、有丝分裂抑制剂、MTOR 抑制剂、多激酶抑制剂、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、VEGF/VEGFR抑制剂、紫杉类或紫杉烷类衍生物、芳香酶抑制剂、蒽环类药物、微管靶向药物、拓扑异构酶毒物药物、分子靶向或酶(如激酶或蛋白甲基转移酶)的抑制剂、胞苷类似物药物或在[www.cancer.org/docroot/cdg/cdg\\_0.asp](http://www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp)所列的任何化疗剂、抗肿瘤或抗增殖剂。

[0785] 示例性的烷基化剂包括,但不限于环磷酰胺(Cytoxan;Neosar)、丁酸氮芥(Leukeran)、美法仑(Alkeran)、卡莫司汀(BiCNU)、白消安(Busulfex)、洛莫司汀(CeeNU)、氮烯咪胺(DTIC-Dome)、奥沙利铂(Eloxatin)、卡莫司汀(Gliadel)、异环磷酰胺>Ifex)、氮芥(Mustargen)、白消安(Myleran)、卡铂(Paraplatin)、顺铂(CDDP;Platinol)、替莫唑胺(Temodar)、噻替哌(Thioplex)、苯达莫司汀(Treanda)或链脲佐菌素(Zanosar)。

[0786] 示例性抗生素包括,但不限于多柔比星(阿霉素)、多柔比星脂质体(Doxil)、米托蒽醌(诺肖林)、博莱霉素(Blenoxane)、柔红霉素(Cerubidine)、柔红霉素脂质体(DaunoXome)、放线菌素D(Cosmegen)、表柔比星(Ellence)、伊达比星(Idamycin)、普卡霉素(Mithracin)、丝裂霉素(Mutamycin)、喷司他丁(Nipent)或戊柔比星(VALSTAR)。

[0787] 示例性的抗代谢物包括,但不限于氟尿嘧啶(Adrucil)、卡培他滨(Xeloda)、羟基脲(Hydrea)、巯基嘌呤(Purinethol)、培美曲塞(Alimta)、氟达拉滨(Fludara)、奈拉滨(Arranon)、克拉屈滨(Cladribine Novaplus)、氯法拉滨(Clolar)、阿糖胞苷(Cytosar-U)、地西他滨(Dacogen)、阿糖胞苷脂质体(DepoCyt)、羟基脲(Droxia)、普拉曲沙(Folotylin)、氟尿苷(FUDR)、吉西他滨(Gemzar)、克拉屈滨(Leustatin)、氟达拉滨(Oforta)、氨甲喋呤(MTX;Rheumatrex)、氨甲喋呤(Trexall)、硫鸟嘌呤(Tabloid)、TS-1或阿糖胞苷(Tarabine PFS)。

[0788] 示例性的解毒剂包括,但不限于氨磷汀(Ethyol)或美司钠(Mesnex)。

[0789] 示例性的干扰素包括,但不限于干扰素 $\alpha$ -2b(Intron A)或干扰素 $\alpha$ -2a(Roferon-A)。

[0790] 示例性的多克隆或单克隆抗体包括,但不限于曲妥珠单抗(Herceptin)、木单抗(Arzerra)、贝伐单抗(Avastin)、利妥昔单抗(Rituxan)、西妥昔单抗(Erbibutux)、帕尼单抗(Vectibix)、托西莫单抗/碘131托西莫单抗(Bexxar)、阿仑单抗(Campath)、替伊莫单抗(Zevalin、In-111、Y-90Zevalin)、吉妥单抗(Mylotarg)、依库丽单抗(Soliris)或德尼单抗。

[0791] 示例性的EGFR抑制剂包括,但不限于吉非替尼(Iressa)、拉帕替尼(Tykerb)、西妥昔单抗(Erbibutux)、埃罗替尼(Tarceva)、帕尼单抗(Vectibix)、PKI-166、卡拉替尼(CI-1033)、马妥珠单抗(Emd7200)或EKB-569。

[0792] 示例性的HER2抑制剂包括,但不限于曲妥珠单抗(Herceptin)、拉帕替尼(Tykerb)或AC-480。

[0793] 组蛋白去乙酰化酶抑制剂包括,但不限于伏立诺他(Zolinza)。

[0794] 示例性的激素包括,但不限于他莫昔芬(Soltamox、Nolvadex)、雷洛昔芬(Evista)、甲地孕酮(Megace)、亮丙瑞林(Lupron、Lupron Depot、Eligard、Viadur)、氟维司群(Faslodex)、来曲唑(Femara)、曲普瑞林(Trelstar LA、Trelstar Depot)、依西美坦(Aromasin)、戈舍瑞林(Zoladex)、比卡鲁胺(Casodex)、阿那曲唑(Arimidex)、氟甲睾酮(Androxy、Halotestin)、甲羟孕酮(Provera、Depo-Provera)、雌氮芥(Emcyt)、氟他米特(Eulexin)、托瑞米芬(Fareston)、地加瑞克(Firmagon)、尼鲁米特(Nilandron)、阿巴瑞克(Plenaxis)或睾内酯(Teslac)。

[0795] 示例性的有丝分裂抑制剂包括,但不限于紫杉醇(Taxol、Onxol、Abraxane)、多西他赛(Taxotere)、长春新碱(Oncovin、Vincasar PFS)、长春花碱(Velban)、依托泊苷(Toposar、Etopophos、VePesid)、替尼泊苷(Vumon)、伊沙匹隆(Ixempra)、噻氨酯啞唑、埃博霉素、长春瑞滨(Navelbine)、喜树碱(CPT)、伊立替康(Camptosar)、托泊替康(Hycamtin)、安吡啶或片螺素D(LAM-D)。

[0796] 示例性的MTOR抑制剂包括,但不限于依维莫司(Afinitor)或西罗莫司脂化物(Torisel)、西罗莫司、药雷帕霉素或AP23573。

[0797] 示例性的多激酶抑制剂包括,但不限于索拉菲尼(Nexavar)、舒尼替尼(Sutent)、BIBW 2992、E7080、Zd6474、PKC-412、莫特塞尼或AP24534。

[0798] 示例性的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂包括,但不限于鲁伯斯塔、依立卢/盐酸法舒地尔、夫拉平度、Seliciclib(CYC202、Roscovitrine)、SNS-032(BMS-387032)、Pkc412、苔藓抑素、KAI-9803、SF1126、VX-680、Azd1152、Arry-142886(AZD-6244)、SCI0-469、GW681323、CC-401、CEP-1347或PD 332991。

[0799] 示例性的酪氨酸激酶抑制剂包括,但不限于厄洛替尼(特罗凯)、吉非替尼(易瑞沙)、伊马替尼(格列卫)、索拉非尼(多吉美)、舒尼替尼(索坦)、曲妥珠单抗(赫赛汀)、贝伐单抗(阿瓦斯丁)、利妥昔单抗(Rituxan)、拉帕替尼(Tykerb)、西妥昔单抗(爱必妥)、帕尼单抗(维克替比)、依维莫司(癌伏妥)、阿仑单抗(坎帕斯)、吉妥单抗(米罗他)、西罗莫司脂化物(特癌适)、帕唑帕尼(Votrient)、达沙替尼(Sprycel)、利妥昔单抗(Rituxan)、尼洛替尼(Tasigna)、瓦他拉尼(Ptk787、ZK222584)、CEP-701、SU5614、MLN518、XL999、VX-322、Azd0530、BMS-354825、SKI-606CP-690、AG-490、WHI-P154、WHI-P131、AC-220 或AMG888。

[0800] 示例性的VEGF/VEGFR抑制剂包括,但不限于贝伐单抗(阿瓦斯丁)、索拉非尼(多吉美)、舒尼替尼(索坦)、兰尼单抗、哌加他尼钠或凡德替尼。

[0801] 示例性的微管靶向药物包括,但不限于紫杉醇、多西紫杉醇、长春新碱、长春碱、诺考达唑、埃博霉素和长春瑞滨。

[0802] 示例性的拓扑异构酶毒物药物包括,但不限于替尼泊甙、依托泊苷、亚德里亚霉素、喜树碱、柔红霉素、更生霉素、米托蒽醌、安吡啶、表柔比星和伊达比星。

[0803] 示例性的紫杉烷类或紫杉烷衍生物包括,但不限于紫杉醇和多西紫杉醇。

[0804] 示例性的一般化疗药物、抗肿瘤剂、抗增殖剂包括,但不限于六甲蜜胺(Hexalen)、异维甲酸(Accutane、Amnesteem、Claravis、Sotret)、维甲酸(Vesanoid)、阿扎胞苷(Vidaza)、硼替佐米(万珂)、天冬酰胺酶(Elspar)、左旋咪唑(Ergamisol)、米托坦(Lysodren)、丙卡巴肼(Matulane)、培门冬酶(Oncaspar)、地尼白介素(Ontak)、吡吩姆钠

(Photofrin)、阿地白介素(Proleukin)、来那度胺(Revlimid)、贝沙罗汀(Ergamisol、Targretin)、沙利度胺(Thalomid)、西罗莫司脂化物(特癌适)、三氧化二砷(Trisenox)、维替泊芬(Visudyne)、含羞草碱(Leucenol) (1M替加氟-0.4M的5-氟-2,4-二羟基嘧啶-1M的氧嗪酸钾)或洛伐他汀。

[0805] 在另一个方面中,第二化疗剂可以是细胞因子如G-CSF(粒细胞集落刺激因子)。在另一个方面,本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、类似物或衍生物都可以与放射疗法组合给药。放射治疗也可与本发明化合物和本文描述的作为多剂治疗的一部分的另一种化疗剂联合给药。在又一个方面中,本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、类似物或衍生物可与标准联合化疗组合相结合给药,所述标准联合化疗组合例如为(但并不限于)CMF(环磷酰胺,甲氨喋呤和5-氟尿嘧啶)、CAF(环磷酰胺、阿霉素、5-氟尿嘧啶)、AC(阿霉素和环磷酰胺)、FEC(5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺)、ACT或ATC(阿霉素、环磷酰胺和紫杉醇)、利妥昔单抗、希罗达(卡培他滨)、顺铂(CDDP)、卡铂、TS-1(替加氟、吉莫斯特和otastat钾的摩尔比为1:0.4:1)、喜树=11(CPT-11、伊立替康或Camptosar<sup>TM</sup>)、CHOP(环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱和强的松或强的松龙)、R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱、强的松或强的松龙)或CMFP(环磷酰胺、甲氨喋呤、5-氟尿嘧啶和强的松)。

[0806] 在优选的实施方案中,本发明化合物或其药学上可接受的盐、前体药物、代谢物、多晶型物或溶剂化物可以和酶的抑制剂(如受体或非受体激酶)一起给药。所述受体和非受体激酶例如是酪氨酸激酶和丝氨酸/苏氨酸激酶。所述激酶抑制剂是小分子、聚核酸、多肽或抗体。

[0807] 示例性的激酶抑制剂包括,但不限于贝伐珠单抗(靶向VEGF)、BIBW 2992(靶向EGFR和Erb2)、西妥昔单抗/爱必妥(靶向Erb1)、伊马替尼/格列卫(靶向Bcr-Abl)、曲妥珠单抗(靶向Erb2)、吉非替尼/易瑞沙(靶向EGFR)、兰尼单抗(靶向VEGF)、哌加他尼钠(靶向VEGF)、厄洛替尼/特罗凯(靶向Erb1)、尼洛替尼(靶向Bcr-Abl)、拉帕替尼(靶向Erb1、Erb2/Her2)、GW-572016/二甲苯磺酸拉帕替尼(靶向HER2/Erb2)、帕尼单抗/维克替比(靶向EGFR)、凡德替尼(靶向RET/VEGFR)、E7080(多个靶标,包括RET和VEGFR)、赫赛汀(靶向HER2/Erb2)、PKI-166(靶向EGFR)、卡奈替尼/CI-1033(靶向EGFR)、舒尼替尼/SU-11464/索坦(靶向EGFR和FLT3)、吗妥珠单抗/Emd7200(靶向EGFR)、EKB-569(靶向EGFR)、Zd6474(靶向EGFR和VEGFR)、PKC-412(靶向VEGR和FLT3)、瓦他拉尼/Ptk787/ZK222584(靶向VEGR)、CEP-701(靶向FLT3)、SU5614(靶向FLT3)、MLN518(靶向FLT3)、XL999(靶向FLT3)、VX-322(靶向FLT3)、Azd0530(靶向SRC)、BMS-354825(靶向SRC)、SKI-606(靶向SRC)、CP-690(靶向JAK)、AG-490(靶向JAK)、WHI-P154(靶向JAK)、WHI-P131(靶向JAK)、索拉非尼/多吉美(靶向RAF激酶、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR- $\beta$ 、KIT、FLT-3和RET)、达沙替尼/Sprycel(靶向BCR/ABL和SRC)、AC-220(靶向Flt3)、AC-480(靶向所有的HER蛋白质,“panHER”)、二磷酸莫特塞尼(靶向VEGF1-3、PDGFR和c-kit)、狄诺塞麦(靶向RANKL,抑制SRC)、AMG888(靶向HER3)、AP24534(多个靶标,包括Flt3)。

[0808] 示例性的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂包括,但不限于西罗莫司(靶向mTOR/FRAP1)、雷帕霉素(靶向mTOR)、Certican/依维莫司(靶向mTOR/FRAP1)、AP23573(靶向mTOR/FRAP1)、依立卢/盐酸法舒地尔(靶向RHO)、夫拉平度(靶向CDK)、Seliciclib/CYC202/

Roscovitriene (靶向CDK)、SNS-032/BMS-387032 (靶向CDK)、鲁伯斯塔 (靶向PKC)、Pkc412 (靶向PKC)、苔藓抑素 (靶向PKC)、KAI-9803 (靶向PKC)、SF1126 (PI3K的靶向)、VX-680 (针对极光激酶)、Azd1152 (靶向极光激酶)、Arry-142886/AZD-6244 (靶向MAP/MEK)、SCIO-469 (靶向MAP/MEK)、GW681323 (靶向MAP/MEK)、CC-401 (靶向 JNK)、CEP-1347 (靶向JNK)、PD 332991 (靶向CDK)。

[0809] EZH2介导的蛋白甲基化参与的障碍是一种神经系统疾病。因此,本发明的化合物也可用于神经系统疾病的治疗或研究,如癫痫症、精神分裂症、双相情感障碍或其他心理和/或精神疾病、神经病、骨骼肌萎缩、神经退行性疾病(如神经变性疾病)。神经退行性疾病的例子包括:阿尔茨海默氏症、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)和帕金森氏病。另一类的神经变性疾病包括至少部分地由聚集的聚谷氨酰胺引起的疾病。这类疾病包括:亨廷顿氏病、脊髓延髓肌肉萎缩(SBMA 或肯尼迪疾病)、齿状核红核苍白球路易体萎缩(DRPLA)、脊髓小脑性共济失调 1(SCA1)、脊髓小脑性共济失调2(SCA2)、马查多-约瑟夫病(MJD、SCA3)、脊髓小脑性共济失调6(SCA6)、脊髓小脑性共济失调7(SCA7)、脊髓小脑性共济失调12(SCA12)。

[0810] 其中EZH2基因介导的表观遗传甲基化起到了重要作用的任何其他疾病,可以用本文所述的化合物和方法治疗或预防,或者可以用本文所述化合物研究这些疾病和其潜在的治疗方法。

#### [0811] 4. 药物组合物

[0812] 本发明还提供了药物组合物,所述组合物包括本文所公开的任何结构式的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂或载体的组合。

[0813] “药物组合物”是以适于给药予受试者的形式含有本发明化合物的制剂。在一个实施方案中,药物组合物是散装的或单位剂型。所述单位剂型是多种形式中的任意一种,所述多种形式包括例如胶囊、IV包、片、气雾剂吸入器上的单泵,或者瓶。单位剂量组合物中的活性成分(例如,所公开化合物或其盐、水合物、溶剂化物或异构体的制剂)的量是有效量,并且所述量是根据所涉及的具体治疗而改变。本领域技术人员会理解,有时必须根据患者的年龄和病况对剂量进行常规的改变。剂量还取决于给药途径。能够想到许多途径,包括口服、肺、直肠、肠胃外、透皮、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、吸入、颊、舌下、胸膜内、囊内和鼻内等等。本发明化合物的局部或透皮给药剂型包括粉末、喷雾、膏剂、糊剂、乳膏剂、洗液、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。在一个实施方案中,将活性化合物在无菌条件下与药学上可接受的载体以及任何所需要的防腐剂、缓冲剂或者推进剂进行混合。

[0814] 本文使用的术语“药学上可接受的”是指那些化合物、阴离子、阳离子、材料、组合物、载体和/或剂型在可靠的医学判断的范围之内适合用于接触人类和动物的组织,而没有过多的毒性、放射性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

[0815] “药学上可接受的赋形剂”是指在制备药物组合物中有用的赋形剂,所述药物组合物通常是安全、无毒并且不具有生物学上或其他不良的特性,所述赋形剂包括在兽药和人类药物应用中可接受的赋形剂。在本说明书和权利要求书中所用的“药学上可接受的赋形剂”包括一个和多个此类赋形剂。

[0816] 本发明的药物组合物根据其拟定的给药途径配制。给药途径的例子包括肠胃外给药,例如静脉内、皮内、皮下、口服(例如,吸入)、透皮(局部)和粘膜给药。用于肠胃外、真皮内、皮下应用的溶液或悬浮液可以包括下列组分:无菌稀释剂,例如注射用水、生理盐水溶

液、固定油,聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂;抗菌剂,例如苄基醇或对羟苯甲酸甲酯;抗氧化剂,例如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,例如乙二胺四乙酸;缓冲剂,例如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐以及渗透压调节剂,例如氯化钠或葡萄糖。pH值可以用酸或碱(如盐酸或氢氧化钠)调节。肠道外制剂可封装在安瓿、玻璃或塑料制成的一次性注射器或多剂量小瓶中。

[0817] 本发明的化合物或药物组合物可以用于通过目前许多公知的用于化疗治疗的方法向受试者给药。例如,用于治疗癌症,本发明的化合物可被直接注射到肿瘤内、注射到血液或体腔中或口服或使用贴剂通过皮肤来应用。所选择的剂量应该是足以构成有效治疗,但也不能过高而导致不可接受的副作用。治疗期间和治疗后一段合理时间内最好应密切监测病人的疾病状态(如癌症、癌前期等)和健康状态。

[0818] 本文使用的术语“治疗有效量”是指用于治疗、减轻或预防可识别的疾病或病症或表现出可检测的治疗或抑制效果的药剂的量。所述效果可通过本领域中已知的任何测定方法检测。对于受试者的精确的有效量将取决于受试者的体重、身高和健康状况;病症的性质和程度;选择给药的治疗方法或共同疗法。给定的情况下的治疗有效量可以通过技术人员的常规实验和临床医师的判断确定。在一个优选的方面,待治疗的疾病或病症是癌症。在另一个方面,待治疗的疾病或病症是一种细胞增殖性障碍。

[0819] 任何化合物的治疗有效量可以在例如肿瘤细胞的细胞培养实验中或在动物模型(通常为大鼠、小鼠、兔、狗、猪)中初步估算。动物模型也可以用来确定合适的浓度范围和给药途径。然后,这些信息可以用来确定对人类给药的有用剂量和途径。治疗/预防的疗效和毒性可以通过细胞培养或实验动物中的标准药理学步骤确定,例如,ED<sub>50</sub>(在50%的群体中的治疗有效量)和LD<sub>50</sub>(50%的群体中的致死剂量)来确定。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,其可以表示为 LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>的比率。表现出大的治疗指数的药物组合物是首选。根据所采用的剂型、患者的敏感性和给药途径,剂量可在此范围内变化。

[0820] 调整剂量和给药方式以提供足够的活性剂水平或维持所需的效果。需要考虑的因素包括疾病状态的严重程度、患者的综合健康状况、年龄、体重和受试者的性别、饮食、给药时间和频率、药物组合、反应灵敏度和对治疗的耐受/响应。长效药物组合物可以每3到4天、每星期或每两周给药一次,这取决于特定药物的半衰期和清除率。

[0821] 含有本发明的活性化合物的药物组合物通常可按现有技术公知的方式制备,例如,通过常规的混合、溶解、制粒、制糖衣丸、磨细、乳化、封装、包埋或冻干来制备。药物组合物可以以使用一种或多种生理学可接受的载体的常规方式来进行制备,所述载体包含便于将所述活性化合物加工成可药用的制剂的赋形剂和/或助剂。当然,适合的制剂取决于所选择的给药途径。

[0822] 适于注射用的药物组合物包括无菌水溶液(水溶性的)或用于临时配制无菌注射溶液或分散体的分散体和无菌粉末。对于静脉内给药,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、聚氧乙烯蓖麻油(巴斯夫,帕西帕尼,新泽西)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,所述药物组合物必须是无菌的并且应该是存在易注射性能的可流动程度。所述药物组合物在制造和贮存条件下必须是稳定的,并且必须防止微生物(如细菌和真菌)的污染作用。载体可以是溶剂或分散介质,例如包括水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)或其合适的混合物。适当流动性可例如通过使用诸如卵磷脂的涂层,通过在分散体的情况下

维持所需颗粒大小以及通过使用表面活性剂来保持。对微生物作用的预防可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等来实现。在许多情况下,组合物中优选包括等渗剂,例如糖、多元醇(如甘露醇、山梨糖醇)和氯化钠。可以通过在组合物中包括可延迟吸收的试剂(例如,单硬脂酸铝和明胶)来延长可注射组合物的吸收。

[0823] 可通过在合适的溶剂中加入需要量的活性化合物以及根据需要加入上述列举的成分中的一种或其组合,随后过滤灭菌来制备无菌注射液。一般情况下,通过将活性化合物加入到无菌载体中制备分散剂,所述无菌载体包含基本的分散介质和所需的选自上述所列举成分的成分。用于制备无菌注射溶液的无菌粉末的制备方法是真空干燥和冷冻干燥,所述方法得到的是含活性成分和来自于其先前无菌过滤的溶液中的任何额外所需成分的粉末。

[0824] 口服组合物一般包括惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。它们可以被封装在明胶胶囊中或压成片剂。为口服治疗给药,活性化合物可加入赋形剂中,并以片剂、锭剂或胶囊形式使用。还可以使用液态载体制备用作漱口药的口服组合物,其中在液态载体中的化合物口服,然后吐出或吞咽。可包含药学上相容的结合剂和/或佐剂材料作为所述组合物的一部分。片剂,丸剂,胶囊,锭剂等可以包含任何以下成分或类似性质的化合物:结合剂(如微晶纤维素,西黄蓍胶或明胶)、赋形剂(如淀粉或乳糖)、崩解剂(如藻酸、Primogel或玉米淀粉)、润滑剂(如硬脂酸镁或Sterotes)、助流剂(如胶态二氧化硅)、甜味剂(如蔗糖或糖精)或调味剂(如薄荷、水杨酸甲酯或橙味剂)。

[0825] 对于用吸入法给药,化合物通过来自于加压容器或分配器中的气溶胶喷雾剂的形式来传递,其中包含适宜的推进剂,例如气体(如二氧化碳)或雾化剂。

[0826] 也可以通过粘膜或透皮手段进行全身给药。对于经粘膜或透皮给药,在制剂中使用适于用来渗入屏障的渗透剂。这样的渗透剂通常是本领域已知的,并例如对于粘膜给药,包括清洁剂、胆盐和夫西地酸衍生物。粘膜给药可以通过使用喷鼻剂或栓剂实现。对于透皮给药,将活性化合物配制成在本领域中通常已知的软膏、油膏、凝胶或霜剂。

[0827] 活性化合物可以与药学上可接受的载体一起制备,所述载体将保护化合物避免其在体内快速消除,例如控释制剂,包括植入物和微胶囊化的运输系统。可以使用可生物降解的、生物可相容的聚合物,如乙烯乙酸乙烯酯、聚酯、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。对于本领域技术人员来说,制备这些制剂的方法是公知的。所用材料也可以通过商购从阿尔扎公司和Nova Pharmaceuticals公司获得。脂质体悬浮液(包括靶向感染细胞对病毒抗原单克隆抗体的脂质体)也可以用作药学上可接受的载体。这些都可以根据本领域技术人员已知的方法制备,例如专利号为4522811的美国专利中公开的方法。

[0828] 配制为了便于给药和剂量均匀的单位剂量形式的口服或肠胃外的组合物尤其有利。本文所用的单位剂量形式指适合作为接受治疗的患者的单一剂量的物理分散单位,每一单位含有经计算的与所需药物载体联合能产生所需治疗效果的预定量的活性化合物。本发明的单位剂型的规格取决并直接依赖于活性化合物的独特特征及所要达到的特定的治疗效果。

[0829] 在治疗上的应用中,根据本发明使用的药物组合物的剂量根据药剂、年龄、体重和接受治疗的病人的临床状况、实施该治疗的临床医生或从业人员的经验和判断而不同,还

有其他因素会影响选定的剂量。通常,所述剂量应足以导致肿瘤的生长的减慢,优选消退,并优选导致癌症的完全消退。剂量范围可以从每天每千克体重约0.01毫克到每天每千克体重约5000毫克。在优选的方面中,剂量范围可以从每天每千克体重约1毫克到每天每千克体重约1000毫克。在一个方面,本发明的剂量将在约0.1毫克/天到约50克/天、约0.1毫克/天至约25克/天、约0.1毫克/天至约10克/天、约0.1毫克/天至约3克/天、约0.1毫克/天至约1克/天的范围内,以单一的、分开的或连续的剂量(剂量根据病人的体重(千克)、身体表面积(平方米)和年龄调整)方式给药。药剂的有效量是指提供了被临床医生或其他有资格的观察者注意到的客观的可辨认的改善。例如,在患者体内的肿瘤消退可以参考肿瘤直径来测量。一个肿瘤的直径减小表示消退。消退也表明了治疗停止后肿瘤复发的失败。本文所使用的术语“剂量有效方式”是指活性化合物在患者或细胞中产生所需的生物效应的量。

[0830] 药物组合物可以同给药说明书一起包含在容器、包装或分配器中。

[0831] 本发明的化合物能够进一步形成盐。所有这些形式均考虑在所述要求保护的发明范围内。

[0832] 本文使用的“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的衍生物,其中母体化合物通过制造其酸或碱的盐而被修饰。药学上可接受的盐的例子包括,但不限于碱性残基(如胺)的无机酸盐或有机酸盐、酸性残基(如羧酸)的碱金属盐或有机盐,等等。所述药学上可接受的盐包括例如由无毒的无机酸或有机酸形成的常规的无毒性的盐或母体化合物形成的季铵盐。例如,所述常规的无毒性的盐包括,但不限于那些衍生自无机酸或有机酸的盐,所述无机酸或有机酸选自2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、1,2-乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、乙醇酰对氨基苯基砷酸(glycollyarsanilic)、己基间苯二酚酸(hexylresorcinic)、海巴明(hydrabamic)、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、萘磺酸(napsylic)、硝酸、草酸、双羟基萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、碱式乙酸(subacetic)、琥珀酸、氨基磺酸、磺胺酸、硫酸、单宁酸、酒石酸、甲苯磺酸,以及常用的氨基酸,例如甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、精氨酸等。

[0833] 药学上可接受的盐的其他例子包括己酸、环戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、粘康酸等。本发明还包括当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子(例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)取代时形成的盐;或当母体化合物与有机碱配合时形成的盐,所述有机碱例如为乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等。在盐的形式中,可以理解的是化合物对该盐的阳离子或阴离子的比例可为1:1,或1:1以外的任意的比例,例如,3:1、2:1、1:2或1:3。

[0834] 应当理解的是,所有引用的药学上可接受的盐包括相同的盐的如本文所定义的溶剂加成形式(溶剂化物)或晶体形式(多晶型物)。

[0835] 本发明的化合物也可以以酯的形式来制备,例如药学上可接受的酯。例如,化合物的羧酸官能团可以被转换成其相应的酯,例如甲酯、乙酯或其它酯。此外,化合物中的醇羟基可以被转换成其相应的酯,例如乙酸酯、丙酸酯或其它酯。

[0836] 本发明的化合物也可以以前药的形式来制备,例如药学上可接受的前体药物。术

语“前体药物”和“前药”本文中可互换使用,是指在体内释放活性母体药物的任何化合物。由于已知前药可以提高药品的许多可取的品质(例如,溶解度、生物利用度、制造等),所以本发明的化合物可以前药的形式来输送。因此,本发明意在覆盖本发明要求保护的化合物的前药、其输送方法以及包含它们的组合物。“前药”意在包括任何共价键合的载体,当所述前药给药于受试者时所述载体在体内释放本发明中的活性母体药物。本发明中的前药通过对化合物中存在的官能团进行修饰的方式来制备,所述修饰在常规操作中或在体内裂解为母体化合物。前药包括本发明的化合物,其中,羟基、氨基、巯基、羧基或羰基键连到可在体内裂解分别形成游离羟基、游离氨基、游离巯基、游离羧基或游离羰基的任何基团。

[0837] 前药的例子包括,但不限于本发明化合物中的羟基官能团的酯(例如,乙酸酯、二烷基氨基乙酸酯、甲酸酯、磷酸酯、硫酸酯和苯甲酸酯衍生物)和氨基甲酸酯类(例如,N,N-二甲氨基羰基),羧基官能团的酯(如乙酯、吗啉乙醇酯),N-酰基衍生物(例如,N-乙酰基),氨基官能团的N-曼尼希碱、席夫碱和烯胺酮,酮和醛官能团的肟类、缩醛、缩酮和烯醇酯等等(参阅Bundegaard,H.,Design of Prodrugs,p1-92,Elsevier,New York-Oxford(1985))。

[0838] 所述化合物或其药学上可接受的盐、酯或前药经口服、鼻内、经皮、肺、吸入、颊、舌下、腹膜内、皮下、肌肉、静脉、直肠、胸腔内、鞘内和肠道外给药。在一个实施方案中,所述化合物经口服给药。本领域技术人员将认识到某些给药途径的优点。

[0839] 利用所述化合物的给药方案根据多种因素选择,包括患者的品种、物种、年龄、体重、性别和病情;需治疗的疾病的严重程度;给药途径;病人的肾肝功能,以及使用的具体化合物或其盐。本领域普通技术的医生或兽医可以很容易地确定和规定所需药物的有效量来防止、对抗或阻止病情的发展。

[0840] 本发明公开的化合物的制剂和给药技术可以参阅Remington:the Science and Practice of Pharmacy,19<sup>th</sup> edition,Mack Publishing Co.,Easton,PA(1995)。在一个实施方案中,本文所公开的化合物和其药学上可接受的盐与其药学上可接受的载体或稀释剂结合用于制备药物。合适的药学上可接受的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂、无菌水溶液或有机溶液。所述化合物将以足以提供本文描述范围内的所需剂量存在于所述药物组合物中。

[0841] 除非另有说明,否则本文所使用的百分比和比率均以重量计。本发明的其它特征和优点在不同的实施例中变得显而易见。所提供的实施例说明可用于实施本发明的不同的组分和方法。这些实施例并不限制所要求保护的发明。基于本发明的公开内容,本领域技术人员可以识别和采用可用于实施本发明的其他组分和方法。

[0842] 本文描述的合成反应方案中,为简单起见化合物可以用一个特定的构型来绘制。所述特定的构型不被解释为将本发明限制为一种或另一种异构体、互变异构体、结构异构体或立体异构体的,其也不排除异构体、互变异构体、结构异构体或立体异构体的混合物,但是,应理解,一个给定的异构体、互变异构体、结构异构体或立体异构体比另一种异构体、互变异构体、结构异构体或立体异构体可能具有较高的活性水平。

[0843] 通过上述方法进行设计、选择和/或优化的化合物,一旦产生,其特征可以采用本领域技术人员已知的多种试验来表征,以确定该化合物是否具有生物活性。例如,分子可以通过常规的试验来表征,以确定它们是否具有预测的活性、结合活性和/或结合特异性,所

述试验包括,但不限于下文描述的试验。

[0844] 此外,高通量筛选可以用于加快使用所述检测的分析。因此,通过使用在本领域中已知的技术迅速地筛选本文所公开的分子的活性成为可能。高通量筛选的一般方法的描述可参阅例如Devlin (1998) *High Throughput Screening*, Marcel Dekker和专利号为5763263的美国专利。高通量检测方法可以使用一个或多个不同的检测技术,包括但不限于下文描述的那些技术。

[0845] 本文所引用的所有出版物和专利文件通过引用结合到本文中,每一个出版物和专利文件是专门地、单独地被引入本文作为参考。对出版物和专利文件的引用并非承认其是本发明任何有关的现有技术,也非承认其与本发明的内容或日期相同。本发明已经通过书面描述的方式进行描述,本技术领域的技术人员将认识到,本发明可以在各种实施方案中实行,前面的描述和下面的实施例是为了说明而不是限制后面的权利要求。

[0846] 5. 实施例

[0847] 通用实验

[0848] NMR

[0849] 除非另有声明,否则使用 $\text{CDCl}_3$ 来取得 $^1\text{H-NMR}$  (核磁共振) 波谱,并用瓦里安 (Varian) 或牛津仪器 (Oxford instruments) 磁体 (500MHz) 仪器在400或 500MHz下记载。所指的多重性是s为单峰,d为双重峰,t为三重峰,q为四重峰,quint为五重峰,sxt为六重峰,m为多重峰,dd为双二重峰,dt为双三重峰; br表示宽单峰信号。

[0850] LCMS和HPLC

[0851] 岛津 (Shimadzu) LC-Q、岛津LCMS-2010EV或Waters Acquity超高效液相色谱。HPLC:通过岛津SPD-20A,用 $150 \times 4.5\text{mm}$  YMC ODS-M80柱或 $150 \times 4.6\text{mm}$  YMC-Pack Pro C18柱,以 $1.0\text{ml}/\text{min}$ 分析产品。

[0852] 流动相是 $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}=3:2$  (包含 $0.3\%$  SDS和 $0.05\%$   $\text{H}_3\text{PO}_4$ )。

[0853]  $0.05\%$  TFA的水溶液, $0.05\%$  TFA的乙腈溶液 (初始梯度为 $20\%$ ,然后在三分钟内 $0.05\%$  TFA/MeCN达到浓度为 $95\%$ ,保持 $0.5$ 分钟,在 $3.51$ 到 $4.50$ 分钟然后 $0.05\%$  TFA/MeCN浓度为 $20\%$ )。

[0854] 可选地,液相色谱质谱联用法 (LCMS) 使用了两种不同方法:最常用的一种是高pH法 (METCR 1600),另一种用于更加标准的化合物 (METCR 1416)。

[0855]  $0.1\%$  甲酸水溶液-流动相“A” $0.1\%$  甲酸乙腈溶液-流动相“B”利用了Waters Atlantis dC18, $2.1\text{mm} \times 100\text{mm}$ , $3\mu\text{m}$ 柱,流速= $0.6\text{ml}/\text{min}$ ,柱温= $40^\circ\text{C}$ ;时间(分钟) %B  
 $0.00$ 分钟 $5\%$ B。 $5.0$ 分钟 $100\%$ B, $5.4$ 分钟 $100\%$ B和 $0.42$ 分钟  $5\%$ B。

[0856]  $3.5$ 分钟方法是指Atlantis dC18, $2.1\text{mm} \times 50\text{mm}$ , $3\mu\text{m}$ 柱,在 $40^\circ\text{C}$ 下流速为  $1\text{ml}/\text{min}$ 。流动相A  $0.1\%$  甲酸(aq),流动相B  $0.1\%$  甲酸(MeCN),进样 $3\mu\text{L}$ ,梯度 $0$ 分钟( $5\%$ 有机的), $2.5$ 分钟( $100\%$ 有机的), $2.7$ 分钟( $100\%$ 有机的), $2.71$ 分钟( $5\%$ 有机的), $3.5$ 分钟( $5\%$ 有机的)。

[0857]  $7.0$ 分钟方法是指Atlantis dC18, $2.1\text{mm} \times 100\text{mm}$ , $3\mu\text{m}$ 柱,在 $40^\circ\text{C}$ 下流速为  $0.6\text{ml}/\text{min}$ 。流动相A  $0.1\%$  甲酸(aq),流动相B  $0.1\%$  甲酸(MeCN),进样 $3\mu\text{L}$ ,梯度 $0$ 分钟( $5\%$ 有机的), $5$ 分钟( $100\%$ 有机的), $5.4$ 分钟( $100\%$ 有机的), $5.42$ 分钟( $5\%$ 有机的), $7$ 分钟( $5\%$ 有机的)。

[0858] 3.5分钟方法和7分钟方法都在MS18岛津LCMS-2010EV或MS19岛津 LCMS-2010EV系统上实行,它们利用LC-20AB泵和SPD-M20A PDA检测器。

[0859] 使用带有3100质量检测器的Waters自动纯化系统通过HPLC/MS来纯化产物。

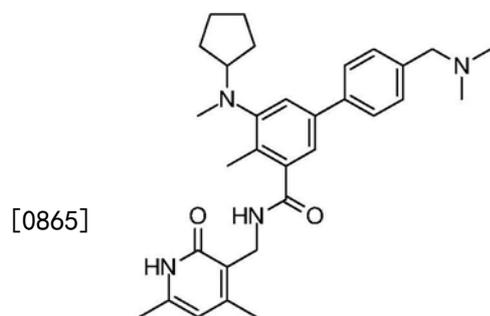
[0860] 还可在岛津LC-2010 CHT上进行HPLC分析,其在室温下使用YMC ODS-A, C18, (150 × 4.6 × 5μm) 柱,流速为1.4ml/min。使用10μl的进样量,通过UV/PDA 来检测。流动相A是0.05%TFA的水溶液,流动相B是0.05%TFA的乙腈溶液,初始梯度程序为8分钟内5%B-95%B,保持1.5分钟,在9.51-12分钟B浓度为 0.5%。稀释液是流动相。

[0861] 其他

[0862] 在Biotage Isolera (第四代) 上施行自动快速柱层析。10g SNAP柱,流速为 12ml/min,或25g SNAP柱,流速为25ml/min,在254nm和280nm检测。

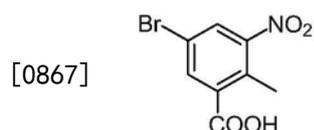
[0863] 根据在实验步骤中描述的条件可在ThalesNanoH-Cube®上施行选择睛还原反应。

[0864] 实施例1:合成化合物1:5-(环戊基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



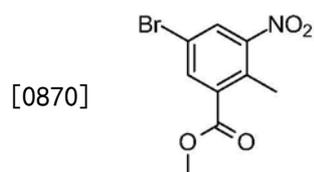
化合物 1

[0866] 步骤1:5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸



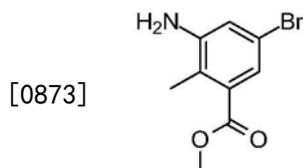
[0868] 在室温下,向搅拌的2-甲基-3-硝基苯甲酸(50g,276.2mmol)的浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>溶液(200mL)中分批加入1,3-二溴-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮(43.4g,151.8 mmol),反应物料在室温下搅拌5h。结束后,将反应物料倒入冰水中,将固体沉淀过滤,得到的残余物用水洗涤,然后真空干燥以得到所需的化合物(71.7g, 100%)。

[0869] 步骤2:合成5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯



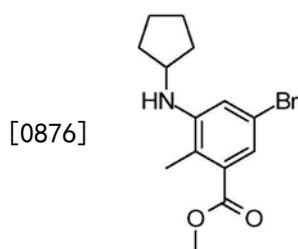
[0871] 向搅拌的5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸(287g,1103mmol)的DMF(150mL)溶液中加入碳酸钠(468g,4415mmol)和碘甲烷(626.63g,4415mmol)。将得到的反应物料在60℃下加热8h。结束后,将固体过滤,用乙醚洗涤残余物(5次)。将合并的有机层干燥,减压浓缩以得到所需的粗化合物(302g,99%)。

[0872] 步骤3:3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯



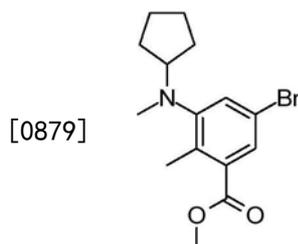
[0874] 在搅拌下,向5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(150g,544mmol)的乙醇(750mL)溶液中加入溶解在水(750mL)中的氯化铵(150g,2777mmol)和铁粉(93.3g,1636mmol)。将得到的反应物料在80℃下加热7h。结束后,将反应物料通过硅藻土(celite)过滤,用水和乙酸乙酯洗涤,滤液用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥,减压浓缩,以得到所需的化合物。

[0875] 步骤4:5-溴-3-(环戊基氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯



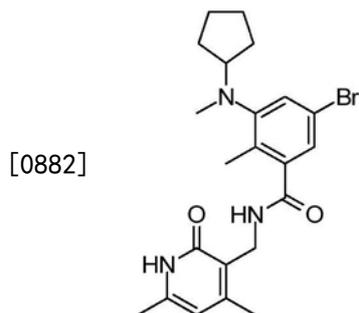
[0877] 向搅拌的3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(0.3g,1.33mmol)和环戊酮(0.56g,6.6mmol)的甲醇(3mL)溶液中加入醋酸(0.159g,2.6mmol),反应在室温下搅拌3h。然后加入氰基硼氢化钠(0.208g,3.3mmol),反应搅拌过夜。结束后,减压除去溶剂,以得到所需的化合物。

[0878] 步骤5:5-溴-3-(环戊烷(甲基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯



[0880] 向搅拌的5-溴-3-(环戊基氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(0.7g,2.25mmol)的乙腈(15mL)溶液中加入碳酸铯(1.47g,4.50mmol)和碘甲烷(1.6g,11.26mmol),将得到的反应物料在80℃下加热7h。结束后,将反应物料冷却至室温并过滤,用乙酸乙酯洗涤残余物,将滤液浓缩,然后用柱层析法纯化,以获得所需的化合物(0.6g,82%)。

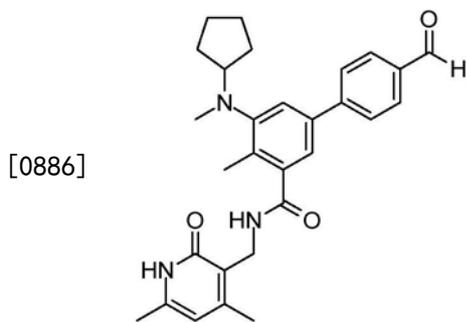
[0881] 步骤6:5-溴-3-(环戊烷(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺



[0883] 将NaOH(0.11g, 2.75mmol)水溶液加入到5-溴-3-(环戊烷(甲基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(0.6g, 1.8mmol)的MeOH(1.5mL)溶液中并在60℃下搅拌1h。该反应结束后,在减压下将乙醇除去,用稀HCl酸化至pH值为6,并用柠檬酸调节至pH值为4。使用乙酸乙酯进行萃取。将合并的有机层干燥和浓缩,产生单独的酸(0.5g, 87%)。

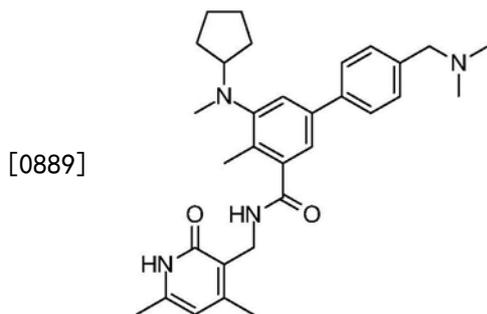
[0884] 将该酸(0.5g, 1.60mmol)溶解在DMSO(3mL)中,并向其中加入3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(0.49g, 3.22mmol)。反应混合物在室温下搅拌15min后,加入PYBOP(1.25g, 2.41mmol),然后继续搅拌过夜。该反应结束后,将反应物料倒入冰中,以获得固体,将其过滤并用乙腈洗涤,然后用乙醚洗涤,以提供所需的化合物(0.315g, 44%)。

[0885] 步骤7: 5-(环戊基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[0887] 将5-溴-3-(环戊烷(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(1当量)、4-(甲酰苯基)硼酸(1.2当量)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1当量)的1,4-二氧六环(4mL)溶液通入氩气10min。然后,向其中加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(3.6当量),并再次通入氩气10min。将反应混合物在100℃下搅拌2h。该反应结束后,向其中加入水,并使用DCM进行萃取。将所合并的有机层用水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,在减压下过滤和浓缩,以提供粗原料,用硅胶(60-120目)柱层析法纯化该粗原料,以提供所需的化合物(0.1g, 44%)。

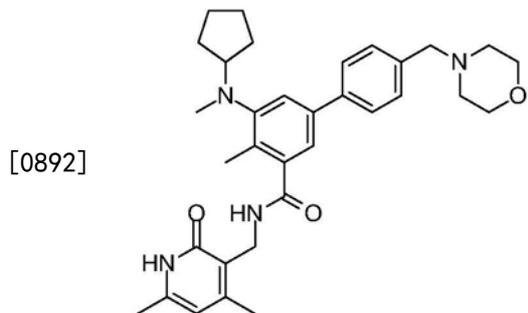
[0888] 步骤8: 5-(环戊基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[0890] 向搅拌的5-(环戊基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(0.1g, 0.212mmol)和N,N-二甲胺(0.047g, 1.06mmol)的甲醇(3mL)溶液中加入醋酸(0.1g, 0.21mmol),在室温下搅拌反应3h。然后加入氰基硼氢化钠(0.033g, 0.53mmol),反应搅拌过夜。结束时,在减压下除去溶剂,用硅胶柱层析法纯化残渣,以产生所需的化合物(0.04g, 37%)。LCMS: 501.39 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 90.78% (@254nm) (R<sub>t</sub>: 4.171; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流动速率: 1.4

mL/min.;梯度:在8min内为5%B至95%B,保留1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J=8Hz), 7.33-7.37 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.52 (t, 1H, J=7.2 Hz), 3.04 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.70-1.72 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.43-1.50 (m, 4H)。

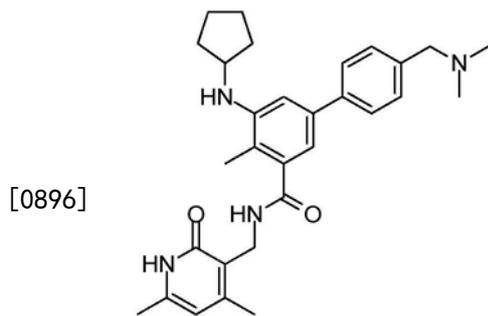
[0891] 实施例2:合成化合物2:5-(环戊基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[0893] 化合物 2

[0894] 用氩气充5-溴-3-((环戊烷(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(1当量)、(4-(吗啉代甲基)苯基)硼酸(1.2当量)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1当量)的1,4-二氧六环(4mL)溶液10min。然后,向其中加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(3.6当量),并再次通入氩气10min。然后,向其中加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(3.6当量),并再次通入氩气10min。将反应混合物在100°C下搅拌 2h。该反应结束后,向其中加入水,并使用DCM进行萃取。将所合并的有机层用水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,在减压下过滤和浓缩,以提供粗原料,用硅胶(60-120目)柱层析法纯化该粗原料,以提供所需的化合物(0.02g,16%)。LCMS: 543.22 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.53% (@254nm) (R<sub>t</sub>:4.181;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30°C;流动速率:1.4mL/min.;梯度:8分钟内从5% B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.17 (t, 1H, J=4.4Hz), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.57 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.37 (s, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, J=4.8Hz), 3.44-3.57 (m, 7H), 2.54 (s, 3H), 2.32-2.36 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.69-1.72 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.43-1.50 (m, 4H)。

[0895] 实施例3:5-((环戊基氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-(二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺的合成



化合物 3

[0897] 步骤1:5-溴-3-((环戊烷氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基))-2-甲基苯甲酰胺的合成

[0898] 将NaOH (0.1g, 2.5mmol) 水溶液加入5-溴-3-((环戊烷氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯 (0.39g, 1.25mmol) 的MeOH (5mL) 溶液中,并在60°C下搅拌1h。在减压下将乙醇除去,用稀HCl将该溶液酸化至pH值为6,并用柠檬酸调节至 pH值为4。使用乙酸乙酯将产物进行萃取,将合并的有机层浓缩,以产生所需的酸 (0.26g, 0.82mmol)。将该酸溶解在DMSO (3mL) 中,并向该溶液中加入 3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮 (0.25g, 1.68mmol)。在加入PYBOP (0.65 g, 1.26mmol) 之前,将反应混合物在室温下搅拌15min。然后继续搅拌过夜。将反应混合物倒入冰中,以获得固体,通过过滤来收集该固体,并用乙腈洗涤,然后用乙醚洗涤,以提供5-溴-3-((环戊烷氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基))-2-甲基苯甲酰胺 (0.178g, 50%)。

[0899] 步骤2:5-((环戊基氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基))-4'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺的合成

[0900] 将5-溴-3-((环戊烷氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基))-2-甲基苯甲酰胺 (1当量)、4-((甲酰苯基)硼酸 (1.2当量) 和Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.1当量) 的1,4-二氧六环 (4mL) 溶液通入氩气10min。然后,向其中加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液 (3.6当量),并再次通入氩气10min。将反应混合物在100°C下搅拌2h。冷却至室温后,向混合物中加入水,然后使用DCM将产物进行萃取。将所合并的有机层用水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,在减压下过滤和浓缩,以提供粗原料,用硅胶 (60-120目) 柱层析法纯化该粗原料,以提供5-((环戊基氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基))-4'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺。

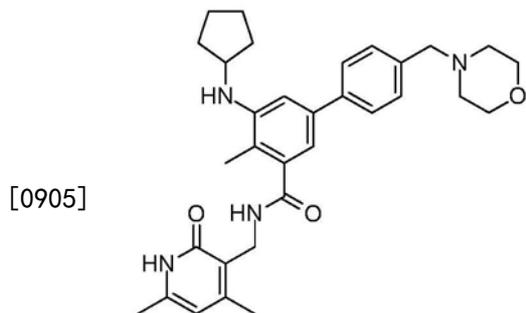
[0901] 步骤3:5-((环戊基氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基))-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[0902] 向搅拌的5-((环戊基氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基))-4'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺 (0.11g, 0.24mmol) 和N,N-二甲胺 (0.044g, 1.2mmol) 的甲醇 (3mL) 溶液中加入醋酸 (0.014g, 0.24mmol),在室温下搅拌反应3h。然后加入氰基硼氢化钠 (0.030g, 0.48mmol),搅拌溶液过夜。在减压下除去溶剂,用硅胶柱层析法纯化残渣,以产生5-((环戊基氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基))-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺。

[0903] LCMS: 486.21 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 99.84% (@254nm) (R<sub>t</sub>; 4.799; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μ

L,柱温:30℃;流动速率:1.4mL/min.;梯度:5%B至95%B in 8min,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.44(s,1H),8.02-8.03(m,1H),7.62(d,2H,J=7.6Hz),7.44(s,2H),6.80(s,1H),6.73(s,1H),5.85(s,1H),4.65(d,1H,J=6.4Hz),4.27(d,2H,J=4.4Hz),3.89(d,2H,J=5.2Hz),2.49(7H merged in Solvent Peak),1.98-2.19(m,11H),1.55-1.70(m,6H)。

[0904] 实施例4:5-((环戊基氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺的合成

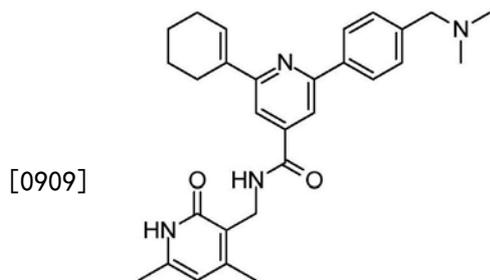


化合物 4

[0906] 将5-溴-3-((环戊烷氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(1当量)、(4-(吗啉代甲基)苯基)硼酸(1.2当量)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1当量)的1,4-二氧六环(4mL)溶液通入氩气10min。然后,向其中加入2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(3.6当量),并再次通入氩气10min。将反应混合物在100℃下搅拌2h。该反应结束后,向其中加入水,然后使用DCM进行萃取。将所合并的有机层用水洗涤,在无Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,在减压下过滤和浓缩,以提供粗原料,用硅胶(60-120目)柱层析法纯化该粗原料,以提供5-((环戊基氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺,使用制备HPLC进一步纯化,产生TFA盐。

[0907] LCMS:529.30(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.46%(@254nm)(Rt;4.782;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流动速率:1.4mL/min.;梯度:8分钟内5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.46(s,1H),9.90(s,1H),8.06(s,1H),7.72(d,2H,J=8Hz),7.55(d,2H,J=8Hz),6.83(s,1H),6.76(s,1H),5.86(s,1H),4.37(s,2H),4.27(d,2H,J=4Hz),3.89-3.98(m,3H),3.28-3.31(m,2H),3.14(s,2H),2.19(s,3H),2.10(s,3H),2.05(s,3H),1.98-1.99(m,2H),1.70(s,2H),1.55(s,4H)。

[0908] 实施例5:2-((环己烯-1-基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-6-(4-((二甲氨基)甲基)苯基)-异烟酰胺



化合物 5

[0910] 步骤1:2-溴-6-(4-(羟甲基)苯基)异烟酸甲酯的合成

[0911] 将2,6-二氯异烟酸甲酯(1g,4.85mmol)、硼酸(0.73g,4.8mmol)、和 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.15g,0.218mmol)的THF(20mL)溶液脱气15min。然后加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,并将反应物料再次充10min。将反应在70℃下加热2h。结束后,将反应物料浓缩并用硅胶柱层析法纯化,产生2-溴-6-(4-(羟甲基)苯基)异烟酸甲酯(0.45g,33%)。

[0912] 步骤2:2-(4-(溴代甲基)苯基)-6-溴异烟酸甲酯的合成

[0913] 在0℃下,向搅拌的2-氯-6-(4-(羟甲基)苯基)异烟酸甲酯(0.67g,2.418mmol)的DCM(10mL)溶液中加入三苯基膦(1g,3.86mmol)和四溴化碳(1.63g,3.87mmol),反应物料在室温下搅拌过夜。结束后,将反应物料浓缩,并通过硅胶柱层析法纯化,产生2-(4-(溴代甲基)苯基)-6-溴异烟酸甲酯(0.53g,64%)。

[0914] 步骤3:2-氯-6-(4-(((二甲氨基)甲基)苯基)异烟酸甲酯的合成

[0915] 向搅拌的2-(4-(溴代甲基)苯基)-6-氯异烟酸甲酯(0.533g,1.56mmol)的THF溶液中加入二甲胺(7.8mL,在THF中的2M的溶液),将反应物料在室温下搅拌过夜。结束后,将反应物料浓缩,所获得的粗产物用硅胶柱层析法纯化,获得纯的2-氯-6-(4-(((二甲氨基)甲基)苯基)异烟酸甲酯(0.48g,99%)。

[0916] 步骤4:2-氯-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-6-(4-(((二甲氨基)甲基)苯基)-异烟酰胺的合成

[0917] 向2-氯-6-(4-(((二甲氨基)甲基)苯基)异烟酸甲酯(0.48g,1.578mmol)的乙醇(5mL)溶液中加入溶解在水(1mL)中的NaOH(0.094g,2.368mmol),将反应物料在60℃下加热1h。结束后,在减压下将溶剂蒸发掉。用乙醚将残渣洗涤,并用1N HCl酸化至pH值为8,然后用柠檬酸酸化至pH值为5-6。用20%MeOH/DCM萃取水层,然后将合并的有机层在减压下浓缩,以提供不作进一步纯化而用于下一个步骤中的酸(0.47g,粗品)。向该酸(0.47g,1.64mmol)的DMSO(4mL)溶液中加入PyBOP(1.26g,2.43mmol),反应在室温中搅拌15min。然后加入3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(0.49g,3.28mmol),反应搅拌过夜。结束后,加入水,用20%MeOH/DCM萃取水层。将合并的有机层浓缩,用硅胶柱层析纯化残渣,提供2-氯-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-6-(4-(((二甲氨基)甲基)苯基)-异烟酰胺(0.3g,43.6%)。

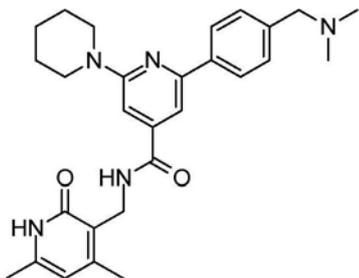
[0918] 步骤5:2-((环己烯-1-基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-6-(4-(((二甲氨基)甲基)苯基)-异烟酰胺的合成

[0919] 向搅拌的2-氯-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-6-(4-(((二甲氨基)甲基)苯基)-异烟酰胺(0.11g,0.25mmol)、硼酸(0.059g,0.27mmol)的二氧

六环/水混合物 (3mL+1.5mL) 中加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.098g, 3.6mmol), 将反应物料通入氩气15min。然后加入  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.028g, 0.025mmol), 再次通入氩气10min。将反应物料在  $100^\circ\text{C}$  下加热 3h。结束后, 将反应物料通过硅藻土 (celite) 过滤, 并用乙酸乙酯洗涤硅藻土床层。将合并的有机层在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥, 并在减压下除去溶剂, 以提供粗材料, 将该材料用硅胶柱纯化, 以获得 2-((环己烯-1-基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-6-(4-((二甲氨基)甲基)苯基)-异烟酰胺。

[0920] LCMS: 471.30 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 95.64% (@254nm) ( $R_t$ : 5.661; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ; 流动相: A; 0.05% TFA 水溶液/B; 0.05% TFA 的乙腈溶液; 进样量: 10 $\mu$ L, 柱温:  $30^\circ\text{C}$ ; 流动速率: 1.4mL/min.; 梯度: 8 分钟内 5%B 至 95%B, 保持 1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  11.52 (s, 1H), 8.79 (t, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (d, 2H, J=7.60Hz), 7.81 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, J=7.60Hz), 6.90 (bs, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.34 (d, 2H, J=4.8Hz), 3.44 (s, 2H), 2.56 (bs, 2H), 2.26 (bs, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H)。

[0921] 实施例6: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-(4-((二甲氨基)甲基)苯基)-6-(哌啶-1-基)异烟酰胺



[0922]

化合物 6

[0923] 步骤1: 2-氯-6-(哌啶-1-基)异烟酸甲酯的合成

[0924] 将 2,6-二氯异烟酸甲酯 (1g, 4.85mmol)、哌啶 (0.61g, 7.28mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.38g, 9.7mmol) 的乙腈 (20mL) 溶液在  $90^\circ\text{C}$  下加热 20h。反应结束后, 将反应物料过滤, 将滤液浓缩并用柱子纯化, 以获得纯的 2-溴-6-(哌啶-1-基)异烟酸甲酯 (1.23g, 90%)。

[0925] 步骤2: 2-氯-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-6-(哌啶-1-基)异烟酰胺的合成

[0926] 向 2-氯-6-(哌啶-1-基)异烟酸甲酯 (1.1g, 4.33mmol) 的乙醇 (10mL) 溶液中加入溶解在水 (2mL) 中的  $\text{NaOH}$  (0.207g, 5.196mmol), 将反应物料在  $60^\circ\text{C}$  下加热 1h。结束后, 在减压下将溶剂蒸发掉。用乙醚洗涤残渣, 并用 1N  $\text{HCl}$  酸化至 pH 值为 8, 然后用柠檬酸酸化至 pH 值为 5-6。将获得的固体过滤, 用水洗涤, 最后再减压下干燥, 以提供不作进一步纯化而用于下一步骤中的酸 (0.92g, 89%)。向该酸 (0.9g, 3.75mmol) 的 DMSO (10mL) 溶液中加入 PyBOP (3.9g, 7.5mmol), 反应在室温中搅拌 15min。然后加入 3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮 (1.5g, 10mmol), 反应搅拌过夜。结束后, 加入水, 将沉淀出来的固体过滤, 用水洗涤并干燥, 以获得 2-氯-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-6-(哌啶-1-基)异烟酰胺 (1g, 74%)。

[0927] 步骤3: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-(4-甲酰苯基)-6-

(哌啶-1-基)异烟酰胺的合成

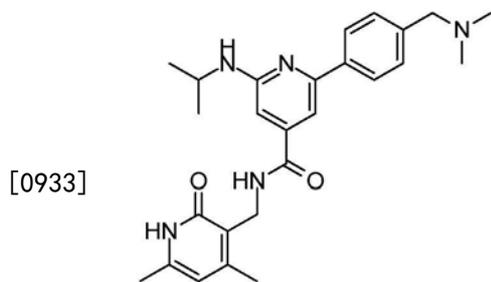
[0928] 向搅拌的2-氯-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-6-(哌啶-1-基)异烟酰胺(0.6g,1.6mmol)、硼酸(0.263g,1.76mmol)的二氧六环/水混合物(15mL+5mL)中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.61g,5.76mmol),将反应物料通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.184g,0.16mmol),再次通入氩气10min。将反应物料在100℃下加热3h。结束后,将反应物料通过硅藻土(celite)过滤,并用乙酸乙酯洗涤硅藻土床层。将合并的乙酸乙酯层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,并在减压下除去溶剂,以提供粗材料,将该材料用硅胶柱纯化,以获得-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-(4-甲酰苯基)-6-(哌啶-1-基)异烟酰胺(0.5g,71%)。

[0929] 步骤4:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-(4-((二甲氨基)甲基)苯基)-6-(哌啶-1-基)异烟酰胺的合成

[0930] 向N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-(4-甲酰苯基)-6-(哌啶-1-基)异烟酰胺(0.2g,0.45mmol)的甲醇(12mL)溶液中加入二甲胺(2.6mL,4.5mmol,在THF中的2M溶液)和醋酸(0.02g,0.45mmol),反应物料在室温下搅拌90min。将反应物料冷却至0℃并加入氰基硼氢化钠(0.056g,0.9mmol)。反应在0℃下搅拌2h,然后在室温中搅拌过夜。结束后,在减压下除去溶剂,用水处理残渣并用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯层在硫酸钠上干燥并在减压下浓缩,以提供粗材料,将该材料用硅胶柱纯化,获得N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-(4-((二甲氨基)甲基)苯基)-6-(哌啶-1-基)异烟酰胺(0.173g,79%)。

[0931] 数据分析:LCMS:474.30(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.15%(@254nm)(R<sub>t</sub>:5.257;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A:0.05%TFA水溶液/ B:0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流动速率:1.4mL/min.;梯度:8分钟内5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.50(s,1H),8.61(t,1H,J=4.4Hz),8.03(d,2H,J=7.6Hz),7.52(s,1H),7.40(d,2H,J=8.4Hz),7.13(s,1H),5.87(s,1H),4.32(d,2H,J=4Hz),3.63(bs,6H),2.26(bs,6H),2.18(s,3H),2.11(s,3H),1.59(bs,6H)。

[0932] 实施例7:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-(4-((二甲氨基)甲基)苯基)-6-(异丙氨基)异烟酰胺的合成



化合物 7

[0934] 步骤1:2-氯-6-(异丙氨基)异烟酸甲酯的合成

[0935] 将2,6-二氯异烟酸甲酯(1g,4.85mmol)、异丙胺(0.286g,4.85mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.06g,6.3mmol)的甲苯(30mL)溶液通入氩气10min。然后,加入 Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.108g,

0.485mmol) 和BINAP (0.3g, 0.485mmol), 再次通入氩气15min。将反应物料在80℃下搅拌6h。结束后, 将反应物料过滤, 并用乙酸乙酯彻底地洗涤残余物。将合并的滤液浓缩并用硅胶柱纯化, 以获得纯的2-氯-6-(异丙氨基) 异烟酸甲酯 (0.3g, 27.27%)。

[0936] 步骤2: 2-氯-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基)-6-(异丙氨基) 异烟酰胺的合成

[0937] 向2-氯-6-(异丙氨基) 异烟酸甲酯 (0.393g, 1.7mmol) 的乙醇 (4mL) 溶液中加入NaOH (0.082g, 2.06mmol)、水 (0.8mL), 将反应物料在60℃下加热1h。结束后, 在减压下将溶剂蒸发。用乙醚洗涤残渣, 并用1N HCl酸化至pH值为8, 然后用柠檬酸酸化至pH值为5-6。将获得的固体过滤, 用水洗涤, 最后再减压下干燥, 以提供不作进一步纯化而用于下一步骤中的酸 (0.36g, 97%)。向该酸 (0.36g, 1.68mmol) 的DMSO (15mL) 溶液中加入PyBOP (1.3g, 2.5mmol), 反应在室温中搅拌15min。然后加入3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮 (0.383g, 2.5mmol), 反应搅拌过夜。结束后, 加入水, 用20%MeOH/DCM萃取水层。将合并的有机层用水洗涤, 在硫酸钠上干燥和浓缩, 以获得不作进一步纯化而用于下一个步骤的粗的2-氯-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基)-6-(异丙氨基) 异烟酰胺 (0.58g, 100%)。

[0938] 步骤3: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基)-2-(4-甲酰苯基)-6-(异丙氨基) 异烟酰胺的合成

[0939] 向搅拌的2-氯-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基)-6-(异丙氨基) 异烟酰胺 (0.58g, 1.67mmol)、硼酸 (0.277g, 1.84mmol) 的二氧六环/水混合物 (7mL+3mL) 中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.64g, 6.037mmol), 将反应物料通入氩气 15min。然后加入Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.194g, 0.168mmol), 再次通入氩气10min。将反应物料在100℃下加热3h。结束后, 将反应物料通过硅藻土 (celite) 过滤, 并用乙酸乙酯洗涤硅藻土床层。将合并的滤液在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 并在减压下除去溶剂, 以提供粗材料, 将该材料用硅胶柱纯化, 以获得N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基)-2-(4-甲酰苯基)-6-(异丙氨基) 异烟酰胺 (0.6g, 85.7%)。

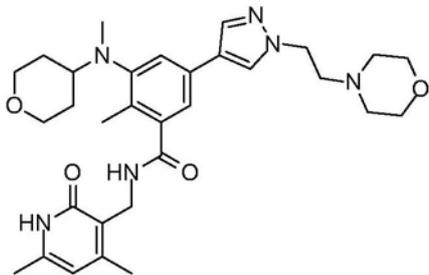
[0940] 步骤4: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基)-2-(4-(((二甲氨基) 甲基) 苯基)-6-(异丙氨基) 异烟酰胺的合成

[0941] 向N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基)-2-(4-甲酰苯基)-6-(异丙氨基) 异烟酰胺 (0.6g, 1.44mmol) 的甲醇 (6mL) 溶液中加入二甲胺 (7.1mL, 14.33 mmol, 在THF中的2M的溶液) 和醋酸 (0.086g, 1.44mmol), 将反应物料在室温下搅拌2h。结束后, 在减压下除去溶剂, 用水处理残渣并用乙酸乙酯萃取。将合并的乙酸乙酯层在硫酸钠上干燥并在减压下浓缩, 以提供粗材料, 将该粗材料用制备HPLC纯化, 获得目标分子合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基)-2-(4-(((二甲氨基) 甲基) 苯基)-6-(异丙氨基) 异烟酰胺淡黄色固体。

[0942] LCMS: 448.25 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 96.22% (@254nm) (R<sub>t</sub>; 4.170, 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流动速率: 1.4mL/min.; 梯度: 8 分钟内5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ 8.01 (d, 2H, J=8Hz), 7.67 (d, 2H, J=8Hz), 7.39 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.17-4.11 (m, 1H), 2.89 (s, 6H),

2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.33 (d, 6H, J=6H).

[0943] 实施例8: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-((甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺)的合成



[0944]

化合物 8

[0945] 步骤1: 5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯的合成

[0946] 向搅拌的5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(2.5g, 10.2 mmol)和二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(1.3g, 13.3 mmol)的甲醇(20mL)溶液中加入醋酸(0.61g, 10.2 mmol), 将溶液在室温中搅拌18h。然后在0℃下加入氰基硼氢化钠(1.2g, 20.48 mmol), 在室温下继续搅拌过夜。然后, 在减压下除去溶剂, 并通过柱层析将粗材料纯化, 以提供5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(2.2g, 66%)。

[0947] 步骤2: 5-溴-2-甲基-3-((甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯的合成

[0948] 向搅拌的5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(1.0g, 3.15 mmol)的乙腈(15mL)溶液中加入碳酸铯(1.97g, 6.10 mmol)和碘甲烷(2.15 g, 15.27 mmol), 将得到的溶液在80℃下加热20h。将溶液冷却至室温, 过滤, 将残余物用乙酸乙酯洗涤。将滤液浓缩, 并通过柱层析将产物纯化, 以提供5-溴-2-甲基-3-((甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(0.82g, 80%)。

[0949] 步骤3: 5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-((甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺)的合成

[0950] 将NaOH(0.19g, 4.89 mmol)水溶液加入5-溴-2-甲基-3-((甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(0.82g, 2.4 mmol)的甲醇(20mL)溶液中, 在60℃下搅拌1h。在降压下除去乙醇, 并用稀HCl酸化溶液至pH值为6, 用柠檬酸酸化至pH值为4。用乙酸乙酯将产物萃取, 将合并的有机层干燥和浓缩, 以产生所需的酸(0.70g)。将该酸溶解在DMSO(3mL)中, 并向其中加入3-(氨基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(0.74g, 4.89 mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌15min, 然后向其中加入PYBOP(1.9g, 3.6 mmol), 继续搅拌过夜。将溶液倒入冰中, 以获得固体, 将其过滤并用乙腈洗涤, 随后用柱层析纯化, 以提供5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-((甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(0.6g, 54%)。

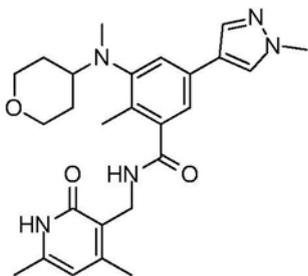
[0951] 步骤4: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-((甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺)的合成

[0952] 向搅拌的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-((甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(1当量)和4-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)吗啉(1.2当量)的二氧六环/水混合物(5mL+

1mL) 中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3.6当量), 将反应物料通入氩气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.1当量), 再次通入氩气10min。将反应物料在 $100^\circ\text{C}$ 下加热4h。反应混合物用水稀释, 并用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层在 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥, 并在减压下除去溶剂, 以提供粗材料, 将该材料用硅胶柱纯化, 以提供所需的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-((甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺 (0.045g, 36.9%)。

[0953] LCMS: 563.00 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC%99.26 (@254nm) ( $R_t$ : 3.774; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ; 流动相: A; 0.05% TFA水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10 $\mu$ L, 柱温:  $30^\circ\text{C}$ ; 流动速率: 1.4mL/min.; 梯度: 8 分钟内5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  11.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (t, 1H, J=4.8Hz), 7.82 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, J=4.8Hz), 4.21 (t, 2H, J=6.4Hz), 3.85 (d, 2H, J=11.2Hz), 3.54 (t, 4H), 3.23-3.26 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.72 (t, 2H, J=6.4Hz), 2.60 (s, 3H), 2.40 (bs, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.58-1.59 (m, 4H)。

[0954] 实施例9: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-((甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺



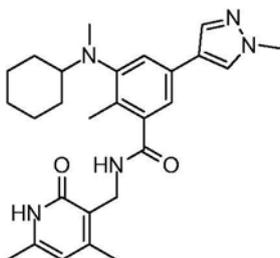
[0955]

化合物 9

[0956] 向搅拌的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-((甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺 (1当量) 和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡啶 (1.2当量) 的二氧六环/水混合物 (5mL+1mL) 中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3.6当量), 将反应物料通入氩气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.1当量), 再次通入氩气10min。将反应物料在 $100^\circ\text{C}$ 下加热4h。反应混合物用水稀释, 并用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层在 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥, 并在减压下除去溶剂, 以提供粗材料, 将该材料用硅胶柱纯化, 以提供所需的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-((甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺 (0.02g, 20%)。

[0957] LCMS: 464.30 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC%97.80 (@254nm) ( $R_t$ : 4.286; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ; 流动相: A; 0.05% TFA水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10 $\mu$ L, 柱温:  $30^\circ\text{C}$ ; 流动速率: 1.4mL/min.; 梯度: 8 分钟内5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  11.45 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, J=4.8Hz), 3.83-3.86 (m, 5H), 3.23-3.29 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.58 (m, 4H)。

[0958] 实施例10:3-(环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺的合成



[0959]

化合物 10

[0960] 步骤1:5-溴-3-(环己氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯的合成

[0961] 向搅拌的3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(5.0g, 20.6mmol)和环己酮(4.03 g, 41.2mmol)的甲醇(50mL)溶液中加入醋酸(0.247g, 20.6mmol),反应在室温下搅拌3h。加入氰基硼氢化钠(1.55g, 24.6mmol),反应搅拌过夜。结束后,在减压下除去溶剂,并通过柱层析将粗材料纯化,以提供5-溴-3-(环己氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(2.75g, 41%)。

[0962] 步骤2:5-溴-3-(环己基(甲基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯的合成

[0963] 向搅拌的5-溴-3-(环己氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(2.75g, 8.45mmol)的乙腈(25mL)溶液中加入碳酸铯(5.45g, 16.9mmol)和碘甲烷(6g, 42.3mmol),将得到的溶液在80℃下加热20h。结束后,将溶液冷却至室温并过滤,并用乙酸乙酯洗涤残余物。将滤液浓缩,然后用柱层析纯化,以提供5-溴-3-(环己基(甲基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(2.5g, 87%)。

[0964] 步骤3:5-溴-3-(环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

[0965] 将NaOH(0.55g, 14.7mmol)水溶液加入5-溴-3-(环己基(甲基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(2.5g, 7.35mmol)的MeOH(15mL)溶液中,并在60℃下搅拌1h。反应结束后,在减压下除去乙醇,用稀HCl酸化至pH值为6,并用柠檬酸酸化至pH值为4。使用乙酸乙酯将产物进行萃取。将合并的有机层干燥和浓缩,以产生所需的酸(2.5g, 87%)。将该酸溶解在DMSO(20mL)中,并向该溶液中加入3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(2.34g, 15.1mmol)。在加入PYBOP(5.85g, 11.05mmol)之前,将反应混合物在室温下搅拌15min。然后继续搅拌过夜。将反应混合物倒入冰中,以获得固体,通过过滤来收集该固体,并用乙腈洗涤。用二氧化硅柱子纯化后,提供5-溴-3-(环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(1.5g, 44.19%)。

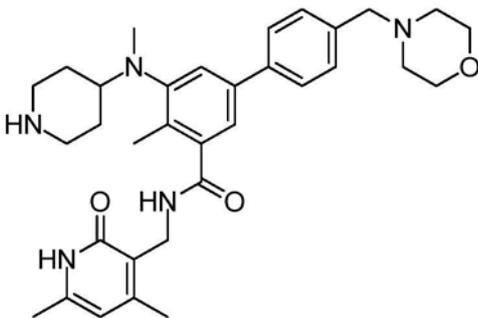
[0966] 步骤4:3-(环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺的合成

[0967] 向搅拌的5-溴-3-(环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(1当量)和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-1H-吡唑(1.2当量)的二氧六环/水混合物(5mL+1mL)中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.6当量),将反应物料通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1当量),再次通入氩气10min。将反应物料在100℃下加热4h。冷却后,用水稀释反应混合物,并用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,并在减压下除去溶剂,以提供粗产品。用硅胶柱层析纯化后,提供题述化合

物(0.02g, 20%)。

[0968] LCMS:462.40 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC%88.48 (@254nm) (R<sub>t</sub>;4.683;方法:色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流动速率:1.4mL/min.;梯度:8 分钟内5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.45 (s,1H),8.11 (s,1H),8.06 (t,1H),7.79 (s,1H),7.22 (s,1H),7.06 (s,1H),5.85 (s,1H),4.26 (d,2H,J=4Hz),3.83 (s,3H),2.71 (t,1H),2.60 (s,3H),2.20 (s,3H),2.14 (s,3H),2.10 (s,3H),1.69 (m,4H),1.53-1.55 (m,1H),1.39-1.41 (m,2H),1.06-1.19 (m,3H)。

[0969] 实施例11:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-5-((甲基(哌啶-4-基)氨基)-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺的合成



[0970]

化合物 11

[0971] 步骤1:4-((5-溴-3-((甲氧羰基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯的合成

[0972] 向搅拌的3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(5.0g,20.6mmol)和4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁基酯(8.2g,41.1mmol)的甲醇(50mL)溶液中加入醋酸(1.2g,20.6mmol),反应在室温下搅拌8h。然后在0℃下加入氰基硼氢化钠(1.55g,24.6mmol),反应在室温下搅拌过夜。在减压下除去溶剂,用硅胶柱层析将产品纯化,以提供4-((5-溴-3-((甲氧羰基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(5.0g,57%)。

[0973] 步骤2:4-((5-溴-3-((甲氧羰基)-2-甲基(甲基)氨基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯的合成

[0974] 向搅拌的4-((5-溴-3-((甲氧羰基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(3.0g,7.06mmol)的乙腈(25mL)溶液中加入碳酸铯(4.57g,14.1mmol)和碘甲烷(5.0g,35.2mmol)。将反应加热至80℃2h。然后将反应冷却至室温,过滤,用乙酸乙酯洗涤。将滤液浓缩,并用硅胶柱层析将产品纯化,以提供4-((5-溴-3-((甲氧羰基)-2-甲基(甲基)氨基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯(2.5g,81%)。

[0975] 步骤3:4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰基)-2-苯甲基(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯的合成

[0976] 将NaOH(0.37g,9.38mmol)水溶液加入4-((5-溴-3-((甲氧羰基)-2-甲基(甲基)氨基)-哌啶-1-羧酸叔丁基酯(2.0g,4.69mmol)的MeOH(20mL)溶液中,并在60℃下搅拌1h。该反应结束后,在减压下除去乙醇,用稀HCl将该溶液酸化至pH值为6,并用柠檬酸调节至pH值为4。使用乙酸乙酯将产物进行萃取,将合并的有机层干燥和浓缩,以产生所需的酸(1.7g,90%)。然后将该酸溶解在DMSO(10mL)中,并向该溶液中加入3-(氨甲基)-4,6-二甲

基吡啶-2(1H)-酮(1.42g,9.38mmol)。在加入PYBOP(3.66g,7.04mmol)之前,将反应混合物在室温下搅拌15min。然后继续搅拌过夜。结束后,将反应物料倒入冰中,以获得固体,将其过滤并用乙腈洗涤,随后用柱层析纯化,以提供4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰基)-2-苯甲基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(1.3g,50%)。

[0977] 步骤4:4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯的合成

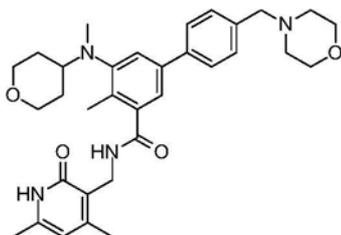
[0978] 向搅拌的4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰基)-2-苯甲基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(1当量)和4-(4-(4,4,5,5,-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基)吗啉(1.2当量)的二氧六环/水混合物(5mL+1mL)中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.6当量),将溶液通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1当量),再次通入氩气10min。将反应物料在100℃下加热5h。冷却后,用水稀释反应混合物,并用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,并在减压下除去溶剂,以提供粗产品,用硅胶柱层析将该产品纯化后,提供4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯。

[0979] 步骤5:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-5-((甲基(哌啶-4-基)氨基)-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺)的合成

[0980] 将搅拌的4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁基酯(1mmol)的DCM(5mL)溶液冷却至0℃,并向其中加入TFA(2mL)。反应在室温下搅拌1h。结束后,将溶液浓缩至干燥。用溶剂洗涤来纯化残渣,以提供题述化合物(0.07g,86%)。

[0981] LCMS:558.45(M+1)<sup>+</sup>;HPLC%98.81(@254nm)(R<sub>t</sub>;4.009;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流动速率:1.4mL/min.;梯度:8分钟内5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.45(s,1H),10.1(bs,1H),8.51(d,1H),8.16(t,2H),7.77(d,2H,J=8Hz),7.57(d,2H,J=8Hz),7.42(s,1H),7.26(s,1H),5.86(s,1H),4.33(bs,2H),4.29(d,2H,J=19.2HZ),3.96(m,2H),3.25(m,4H),3.15(m,4H),2.89-2.91(m,2H),2.64(s,3H),2.26(s,3H),2.20(s,3H),2.10(s,3H),1.81(m,4H)。

[0982] 实施例12:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-5-((甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺)的合成

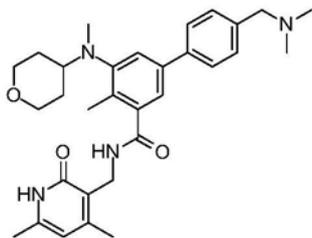


[0983]

化合物 12

[0984] 向搅拌的5-溴-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-((甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(1当量)和4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基)吗啉(1.2当量)的二氧六环/水混合物(5mL+1mL)中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.6当量),将溶液通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1当量),再次通入氩气10min。将反应物料在100℃下加热4h。冷却后,用水稀释反应混合物,并用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,并在减压下除去溶剂,以提供粗材料,用硅胶柱层析将其纯化,以提供题述化合物(0.065 g,55%)。LCMS:559.35(M+1)<sup>+</sup>;HPLC%99.26(@254nm)(R<sub>t</sub>;3.983;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流动速率:1.4mL/min.;梯度:8分钟内5%B至95%B in 8min,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.45(s,1H),8.15(t,1H),7.58(d,2H,J=8Hz),7.36(d,3H,J=8.4Hz),7.18(s,1H),5.85(s,1H),4.28(d,2H,J=4.8Hz),3.84(d,2H,J=11.2Hz),3.57(m,3H),3.48(m,3H),3.24(m,2H),3.40(m,1H),2.63(s,3H),2.36(m,4H),2.23(s,3H),2.20(s,3H),2.10(s,3H),1.60(m,4H)。

[0985] 实施例13:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'((二甲氨基)甲基)-4-甲基-5-((甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺的合成



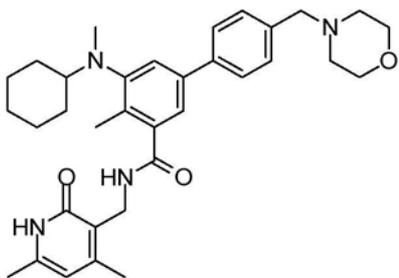
[0986]

化合物 13

[0987] 向搅拌的5-溴-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-((甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(1当量)和N,N-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)苯基)甲胺(1.2当量)的二氧六环/水混合物(5mL+1 mL)中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.6当量),将溶液通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1当量),再次通入氩气10min。将反应物料在100℃下加热4h。用水稀释反应混合物,并用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,并在减压下除去溶剂,以提供粗材料,用硅胶柱层析将其纯化,以提供题述化合物(0.01 g,9%)。LCMS:517.30(M+1)<sup>+</sup>;HPLC%98.12(@254nm)(R<sub>t</sub>;3.972;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流动速率:1.4mL/min.;梯度:8分钟内5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.45(s,1H),8.16(t,1H),7.58(d,2H,J=8Hz),7.34-7.36(m,2H),7.18(s,1H),5.85(s,1H),4.28(d,2H,J=4Hz),3.84(d,2H,J=10.8Hz),3.42(s,2H),3.02(m,2H),2.66(m,1H),2.63(s,3H),2.50(3H merged in solvent peak),2.23(s,3H),2.20(s,3H),2.16(s,3H),2.10(s,3H),1.60(m,4H)。

[0988] 实施例14:5-((环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺的合成

[0989]

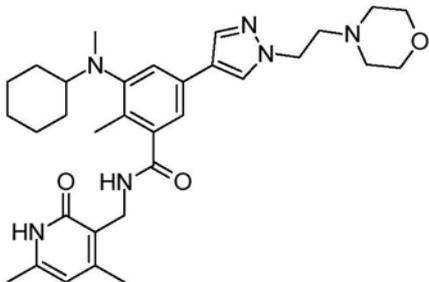


化合物 14

[0990] 向搅拌的5-溴-3-((环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(1当量)和(4-(吗啉代甲基)苯基)硼酸(1.2当量)的二氧六环/水混合物(5mL+1mL)中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3.6当量),将溶液通入氩气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1当量),将溶液再次充气10min。将反应物料在 $100^\circ\text{C}$ 下加热4h。结束后,用水稀释混合物,并用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层在 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥,并在减压下除去溶剂,以提供粗材料,用硅胶柱层析将其纯化,以提供题述化合物(0.070g,29%产率)。LCMS:557.40( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>;HPLC%98.83(@254nm)( $R_t$ ;4.303;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu\text{L}$ ,柱温: $30^\circ\text{C}$ ;流动速率:1.4mL/min.;梯度:8分钟内5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ,400MHz) $\delta$ 11.45(s,1H),8.15(t,1H, $J=4\text{Hz}$ ),7.56(d,2H, $J=7.6\text{Hz}$ ),7.36(d,2H, $J=8\text{Hz}$ ),7.28(s,1H),7.13(s,1H),5.85(s,1H),4.28(d,2H, $J=4.4\text{Hz}$ ),3.57(m,4H),3.48(s,2H),2.74(t,1H),2.64(s,3H),2.36(m,4H),2.20(s,6H),2.10(s,3H),1.69-1.71(m,3H),1.53-1.56(m,2H),1.41-1.44(m,2H),1.10-1.23(m,3H)。

[0991] 实施例15:3-((环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)-苯甲酰胺的合成

[0992]

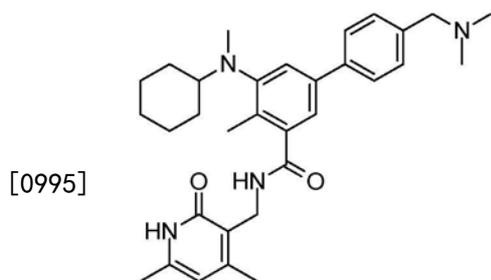


化合物 15

[0993] 向搅拌的5-溴-3-((环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(1当量)和(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)硼酸(1.2当量)的二氧六环/水混合物(5mL+1mL)中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3.6当量),将溶液通入氩气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1当量),将溶液再次充气10min。将反应混合物在 $100^\circ\text{C}$ 下加热4h。结束后,用水稀释混合物,并用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层在 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥,并在减压下除去溶剂,以提供粗材料,用硅胶柱层析将其纯化,以提供题述化合物(0.06g,25%产率)。LCMS:561.35( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>;HPLC%96.87(@254nm)( $R_t$ ;4.209;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150 mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:

10 $\mu$ L,柱温:30 $^{\circ}$ C;流动速率:1.4mL/min.;梯度:8分钟内5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 11.44(s,1H), 8.15(s,1H),8.06(t,1H),7.81(s,1H),7.22(s,1H),7.06(s,1H),5.85(s,1H),4.28(d,2H,J=4.8Hz),4.21(t,2H,J=6Hz),3.54(m,4H),2.72(t,2H,J=6.8Hz),2.61(s,3H),2.40(m,4H),2.20(s,3H),2.14(s,3H),2.10(s,3H),1.70(m,4H),1.53-1.56(m,3H),1.10-1.23(m,4H)。

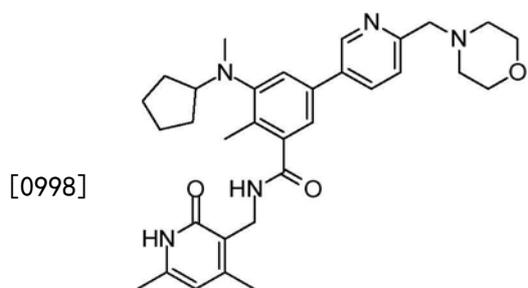
[0994] 实施例16:5-((环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-(((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺)的合成



化合物 16

[0996] 向搅拌的5-溴-3-((环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(1当量)和(4-(((二甲氨基)甲基)苯基)硼酸(1.2当量)的二氧六环/水混合物(5mL+1mL)中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.6当量),将溶液通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1当量),将溶液再次充气10min。将反应混合物在100 $^{\circ}$ C下加热4h。结束后,用水稀释混合物,并用10%MeOH/DCM 萃取。将合并的有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,并在减压下除去溶剂,以提供粗材料,用硅胶柱层析将其纯化,以提供题述化合物(0.065g,29%产率)。LCMS:515.40 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC%96.73(@254nm)(R<sub>t</sub>;4.362;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150 mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu$ L,柱温:30 $^{\circ}$ C;流动速率:1.4mL/min.;梯度:8分钟内5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 11.45(s,1H),8.16(t,1H),7.64(d,2H,J=6.8Hz),7.45(d,2H),7.30(s,1H),7.16(s,1H),5.85(s,1H),4.28(d,2H,J=4.4Hz),2.75(t,1H),2.65(s,3H),2.32-2.42(m,6H),2.20(s,6H),2.10(s,3H),1.69(m,4H),1.53-1.56(m,1H),1.42-1.45(m,2H),1.10-1.23(m,4H)。<sup>1</sup>H并入溶剂峰中]。

[0997] 实施例17:3-((环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺)的合成



化合物 17

[0999] 步骤1:3-((环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)

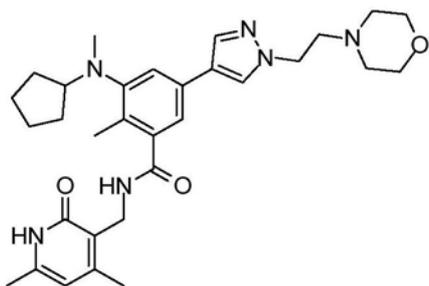
甲基)-5-(6-甲酰吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

[1000] 向搅拌的5-溴-3-((环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(0.5g,1.12mmol)和(6-甲酰吡啶-3-基)硼酸(0.39g,1.68mmol)的二氧六环/水混合物(15mL+3mL)中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.42g,4.09mmol),将溶液通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.130g,0.112mmol),将溶液再次充气10min。将反应物料在100℃下加热4h。结束后,用水稀释反应混合物,并用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,并在减压下除去溶剂,以提供粗材料,用硅胶柱层析将其纯化,以提供题述化合物(0.35g,66%产率)。

[1001] 步骤2:3-((环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺的合成

[1002] 向搅拌的3-((环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-甲酰吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(1当量)和吗啉(5当量)的甲醇(10mL)溶液中加入醋酸(2当量),反应在室温下搅拌18h。然后在0℃下加入氰基硼氢化钠(2.5当量),反应在室温下搅拌过夜。结束后,在减压下除去溶剂,并通过柱层析将粗材料纯化以提供化合物和通过制备HPLC纯化产生TFA盐的形式的题述化合物(0.022g,22%)的粗材料。LCMS:544.35(M+1)<sup>+</sup>;HPLC%98.42(@254nm)(R<sub>t</sub>;4.143;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流动速率:1.4mL/min.;梯度:8分钟内5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.45(s,1H),8.75(s,1H),8.17(t,1H),8.01(d,1H,J=7.6)7.50(d,1H,J=7.6Hz),7.42(s,1H),7.22(s,1H),7.06(s,1H),5.85(s,1H),4.28(d,2H),3.59-3.61(m,8H),3.35-3.37(m,2H),2.66(s,1H),2.55(s,3H),2.24(s,3H),2.19(s,3H),2.10(s,3H),1.72(m,2H),1.61(m,2H),1.48(m,4H)。

[1003] 实施例18:3-((环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺的合成



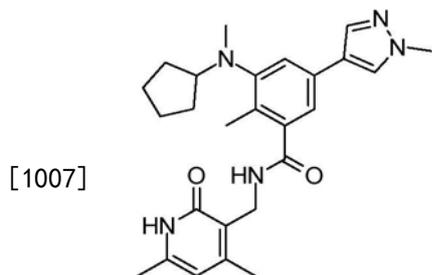
[1004]

化合物 18

[1005] 将5-溴-3-((环己基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(1当量)、(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)硼酸(1.2当量)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1当量)的1,4-二氧六环(4mL)溶液通入氩气10min。然后,向其中加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(3.6当量),将混合物继续充气10min。将反应混合物在100℃下搅拌2h。反应结束后,向其中加入水,并用DCM进行萃取。将合并的有机层用水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,在减压下过滤和浓缩,以提供粗材料,用硅胶(60-120目)柱层析将该粗材料纯化,以提供题述化合物(0.08g,66%)。LCMS:547.35(M+1)<sup>+</sup>;HPLC%97.60(@254nm)(R<sub>t</sub>;4.071;方法:色谱柱:

YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu$ L,柱温:30 $^{\circ}$ C;流动速率:1.4mL/min.;梯度:8 分钟内5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B); $^1$ H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$ 11.44 (s,1H), 8.17 (s,1H), 8.05 (t,1H), 7.81 (s,1H), 7.30 (s,1H), 7.10 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.26 (d,2H,J=4Hz), 4.20 (d,2H,J=6.4Hz), 3.49-3.53 (m,6H), 2.72 (t,2H), 2.40 (bs,6H), 2.20 (s,3H), 2.17 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.61-1.70 (m,4H), 1.42-1.50 (m,4H)。

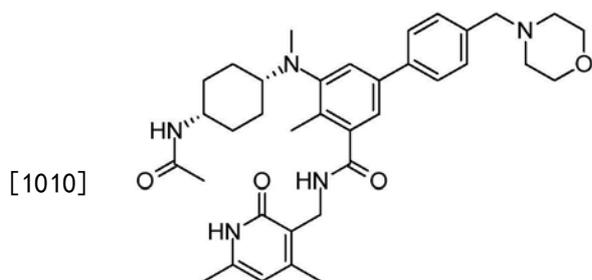
[1006] 实施例19:3-((环戊基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺的合成



化合物 19

[1008] 将5-溴-3-((环戊基(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(1当量)、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)硼酸(1.2当量)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1当量)的1,4-二氧六环(4mL)溶液通入氩气10min。然后,向其中加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(3.6当量),将混合物继续充气10min。将反应混合物在100 $^{\circ}$ C下搅拌2h。反应结束后,加入水,并用DCM进行萃取。将合并的有机层用水洗涤,在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,在减压下过滤和浓缩,以提供粗材料,用硅胶(60-120 目)柱层析将该粗材料纯化,以提供题述化合物(0.07g, 70%)。LCMS:448.25 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC%98.34(@254nm) (R<sub>t</sub>;4.578;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150 mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu$ L,柱温:30 $^{\circ}$ C;流动速率:1.4mL/min.;梯度:8分钟内5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B); $^1$ H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 11.44 (s,1H), 8.11 (s,1H), 8.05 (t,1H), 7.80 (s,1H), 7.29 (s,1H), 7.09 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.26 (d,2H,J=3.2Hz), 3.83 (s,3H), 3.49 (m,1H), 2.20 (s,3H), 2.16 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.69 (m,2H), 1.60 (m,2H), 1.42-1.49 (m,4H) . [3H合并溶剂峰中]。

[1009] 实施例20:5-(((1s,4s)-4-乙酰氨基环己基)(甲基)氨基)-(N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺的合成



化合物 20

[1011] 步骤1:5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸的合成

[1012] 在室温中,向搅拌的2-甲基-3-硝基苯甲酸(50g,276.2mmol)的浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(200mL)溶液中分批加入1,3-二溴-5,5-二甲基-2,4-咪唑啉二酮(43.4g,151.8 mmol),反应混合物在室温中搅拌5h。结束后,将反应混合物倒入冰水中,将产生的沉淀过滤,将残余物用水洗涤并在真空下干燥,以产生直接用于下一个步骤的5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸(71.7g,99.9%)。

[1013] 步骤2:5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯的合成

[1014] 向搅拌的5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸(287g,1103mmol)的DMF(150mL)溶液中加入碳酸钠(468g,4415mmol)和碘甲烷(626.63g,4415mmol)。将得到的反应混合物在60℃下加热8h。结束后,通过过滤来收集沉淀的固体,用二乙基醚洗涤残余物(5次)。将合并的有机层在减压下干燥,浓缩,以产生直接用于下一个步骤中的5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(302g,99%)。

[1015] 步骤3:3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯的合成

[1016] 在搅拌下,向搅拌的5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(150g,544mmol)的乙醇(750mL)溶液中加入溶解在水(750mL)中的氯化铵(150g,2777mmol)和铁粉(93.3g,1636mmol)。将得到的反应混合物在80℃下加热7h。结束后,将反应混合物通过硅藻土过滤;用水和乙酸乙酯洗涤残余物,用乙酸乙酯萃取滤液。将合并的有机层在减压下干燥,浓缩,以产生直接用于下一个步骤中的3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯。

[1017] 步骤4:5-溴-3-(((4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯的合成

[1018] 向搅拌的3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(5g,20.57mmol)和(4-氧代环己基)氨基甲酸叔丁酯(5.6g,26.7mmol)的甲醇(50mL)溶液中加入醋酸(1.2 g,20.57mmol),并将反应混合物在室温中搅拌8h。然后在0℃下加入氰基硼氢化钠(1.6g,26.74mmol),并将反应搅拌过夜。结束后,在减压下除去溶剂,通过柱层析用乙酸乙酯:己烷洗脱两次来纯化粗材料,以提供5-溴-3-(((4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯,其中4g(44%)非极性异构体(顺式异构体,开始受污染)和3g(33%)纯极性异构体(反式异构体)。

[1019] 步骤5:5-溴-3-((1s,4s)-(4-((叔丁氧代羰基)-氨基)-环己基)-((甲基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯的合成

[1020] 向搅拌的5-溴-3-(((4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯的顺式异构体(4g,9.09mmol)的乙腈(50mL)溶液中加入碳酸铯(5.9g,18.18 mmol)和碘甲烷(6.45g,45.45mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌7h。结束后,将反应混合物冷却至室温并过滤,用乙酸乙酯洗涤残余物,将滤液浓缩,然后用柱层析纯化,以产生4.0g(44%)较小极性的反式异构体,5-溴-3-(((1s,4s)-(4-((叔丁氧代羰基)-氨基)-环己基)-((甲基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯和3.0g(33%)较大极性的反式异构体,5-溴-3-(((1r,4r)-(4-((叔丁氧代羰基)-氨基)-环己基)-((甲基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯。

[1021] 步骤6:(1s,4s)-(4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-氨基甲酰基)-2-甲基)-((甲基)-氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[1022] 将NaOH(0.23g,5.72mmol)水溶液加入5-溴-3-(((1s,4s)-(4-((叔丁氧代羰基)-氨基)-环己基)-((甲基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(1.3g,2.86mmol)的MeOH(20mL)溶液

中并在60℃下搅拌1h。该反应结束后,在减压下将乙醇除去,用稀HCl酸化至pH值为6,并用柠檬酸调节至pH值为4。使用乙酸乙酯进行萃取。将合并的有机层干燥浓缩,以产生粗酸(1.13g,90.1%)。

[1023] 然后将该酸(1.13g,2.57mmol)溶解在DMSO(10mL)中,并加入3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(0.87g,5.72mmol)。在加入PYBOP(2.23g,4.28mmol)之前,将反应物料在室温下搅拌15min。然后继续搅拌过夜。该反应结束后,将反应混合物倒入冰中,以获得固体,将其过滤并用乙腈洗涤,随后用柱层析纯化,以提供(1s,4s)-(4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-氨基甲酰基)-2-甲基)-((甲基)-氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.8g,48.7%)。

[1024] 步骤7:3-(((1s,4s)-4-氨基环己基)-((甲基)-氨基)-5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-甲基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

[1025] 在0℃下,向搅拌的(4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-氨基甲酰基)-2-甲基)-((甲基)-氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.8g,1.39 mmol)的DCM(25mL)溶液中加入TFA(5mL)。将反应混合物在室温中搅拌1h。结束后,将反应混合物浓缩至干燥。残渣用碳酸氢钠水溶液碱化至pH值为8,并用20%MeOH/DCM萃取水层。将合并的有机层在硫酸钠上干燥和浓缩,以提供3-(((1s,4s)-4-氨基环己基)-((甲基)-氨基)-5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-甲基)-2-甲基苯甲酰胺(600mg,90.9%)。

[1026] 步骤8:3-(((1s,4s)-4-乙酰氨基环己基)-((甲基)-氨基)-5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-甲基)-2-甲基苯甲酰胺的合成

[1027] 向搅拌的3-((4-氨基环己基)-((甲基)-氨基)-5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(0.275,0.580mmol)的DMF(5mL)溶液中加入EDCI.HCl(0.168g,0.870mmol)、HOBt(0.078g,0.58mmol)和醋酸(0.07 g,1.16mmol),反应混合物在室温中搅拌18h。结束后,加入水,用10%MeOH/DCM萃取有机物。将合并的有机层干燥,浓缩,产生粗材料,然后将该粗材料用柱层析纯化,以提供3-(((1s,4s)-4-乙酰氨基环己基)-((甲基)-氨基)-5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(0.25g,83.6%)。

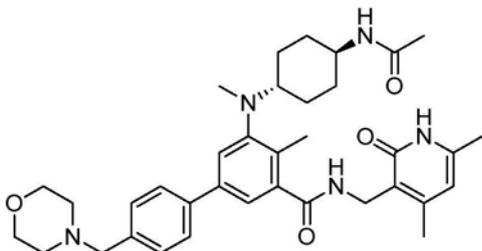
[1028] 步骤9:合成5-(((1s,4s)-4-乙酰胺基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1029] 向搅拌后的3-((4-乙酰胺基环己基)-((甲基)-氨基)-5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(1equiv.)和4-(4-(4,4,5,5-四氢-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)吗啉(1.2equiv.)的二氧六环/水混合物(5mL+1mL)溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.6equiv),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1equiv.),并再次通入氩气10min。将溶液混合物在100℃加热4h。结束后,反应混合物用水稀释,并用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压去除溶剂,以提供粗原料,通过硅胶柱层析纯化该粗原料以提供标题化合物(0.06g,50.8%)。LCMS:614.40(M+1)<sup>+</sup>;HPLC%99.44(@254nm)(R<sub>t</sub>;3.948;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样体积:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:8分钟内5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz)δ11.45(s,

1H), 8.17 (t, 1H), 7.76 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.55 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.36 (d, 3H, J=8Hz), 7.16 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.71 (bs, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.74-1.81 (m, 5H), 1.49-1.56 (m, 3H), 1.40-1.48 (m, 3H)。

[1030] 实施例21: 以与实施例20类似的方式, 从在实施例20中所述的反式异构体 5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯中间体来制备 5-(((1r,4r)-4-乙酰氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺。

[1031]

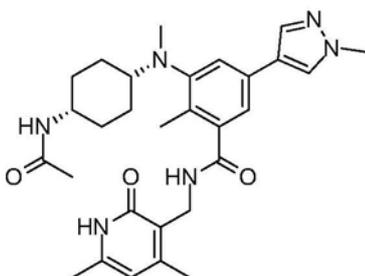


化合物 21

[1032] 1258-反式的分析数据: LCMS: 614.40 (M+1)+; HPLC% 99.64 (@254nm) (Rt; 3.917; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10 $\mu$ L, 柱温: 30 $^{\circ}$ C; 流速: 1.4 mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B);  $^1$ H NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  11.45 (s, 1H), 8.16 (t, 1H), 7.76 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.57 (d, 2H, J=7.2Hz), 7.36 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.29 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.57 (bs, 5H), 3.48 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.36 (m, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.68-1.81 (m, 7H), 1.51-1.53 (m, 2H), 1.10-1.13 (m, 2H)。

[1033] 实施例22: 合成 3-(((1s,4s)-4-乙酰氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺

[1034]

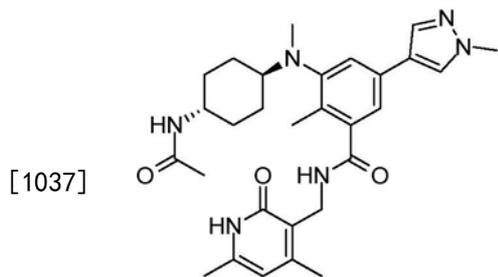


化合物 22

[1035] 向搅拌后的 3-(((1s,4s)-4-乙酰氨基环己基)-(甲基)-氨基)-5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-甲基)-2-甲基苯甲酰胺 (1equiv.) 和 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶 (1.2equiv.) 的二氧六环/水混合物 (5 mL+1mL) 溶液中加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3.6equiv.), 并向该溶液中通入氩气 15min. 然后加入  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.1equiv.), 再次通入氩气 10min. 反应混合物在 100 $^{\circ}$ C 加热 4h. 结束时, 反应混合物用水稀释, 用 10% MeOH/DCM 萃取. 合并的有机层用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在减压下除去溶剂以提供粗

原料,通过硅胶柱层析纯化该粗原料以提供标题化合物(0.02g,20%)。LCMS:519.40 (M+1)+;HPLC%96.24(@ 254nm) (Rt;4.247;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu$ L,柱温:30 $^{\circ}$ C;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 11.44 (s,1H),8.10 (s,1H),8.07 (t,1H),7.79 (s,1H),7.75 (d,1H,J=7.2Hz),7.27 (s,1H),7.09 (s,1H),5.86 (s,1H),4.27 (d,2H,J=4.8 Hz),3.83 (s,3H),3.69 (bs,1H),2.96 (m,1H),2.56 (s,3H),2.20 (s,6H),2.10 (s,3H),1.81 (s,3H),1.74-1.76 (m,2H),1.54 (m,2H),1.36-1.46 (m 4H)。

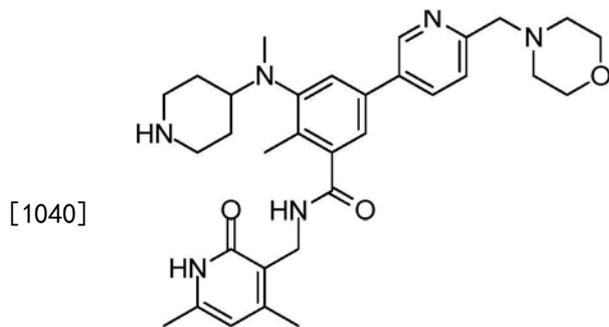
[1036] 实施例23:合成3-(((1r,4r)-4-乙酰氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺



化合物 23

[1038] 以类似实施例22的方式制备(0.06g,40%)。LCMS:519.30 (M+1)+; HPLC%98.21 (@ 254nm) (Rt;4.155;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6 mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu$ L,柱温:30 $^{\circ}$ C;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5 min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 11.45 (s,1H),8.12 (s,1H),8.07 (t,1H),7.80 (s,1H),7.66 (d,1H,J=7.2Hz),7.23 (s,1H),7.07 (s,1H),5.86 (s,1H),4.26 (d,2H,J=2.8Hz),3.83 (s,3H),3.44 (m,1H),2.66-2.69 (m,1H),2.61 (s,3H),2.20 (s,3H),2.13 (s,3H),2.10 (s,3H),1.78-1.80 (m,2H),1.74 (s,3H),1.67-1.70 (m,2H),1.48-1.51 (m 2H),1.10-1.13 (m,2H)。

[1039] 实施例24:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-(甲基(哌啶-4-基)氨基)-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺



化合物 24

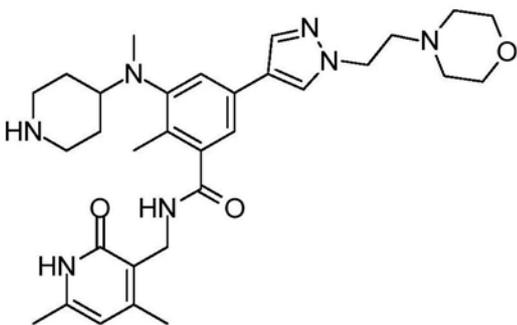
[1041] 步骤1:合成4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1042] 向4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.5g,0.892mmol)、(6-甲酰基吡啶-3-基)硼酸(0.31g,1.33mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.103g,0.082mmol)的1,4-二氧六环(10 mL)溶液中通入氩气10min。然后,向其加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(0.34g,3.21 mmol),并再次通入氩气10min。反应混合物在100℃搅拌2h。反应结束后,向其加水,然后用5%MeOH的DCM进行萃取。将合并的有机层用水洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩以提供粗原料,通过硅胶(60-120目)柱层析纯化该粗原料,以提供4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.40g,87.9%)。

[1043] 步骤2:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-(甲基(哌啶-4-基)氨基)-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1044] 向搅拌后的4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1equiv.)和吗啉(5equiv.)的甲醇(0.3mmol用5mL)溶液中加入醋酸(1equiv.),反应在室温下搅拌4h。然后加入还原剂NaBH<sub>3</sub>CN(1equiv.),反应搅拌过夜。结束时,在减压下除去溶剂,残余物通过硅胶柱层析纯化,提供所需的4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。再将该化合物溶解于DCM(5mL)中并冷却至0℃。向其加入TFA(2mL)。反应混合物在室温搅拌1h。结束时,将反应浓缩至干燥。残余物通过溶剂洗涤以提供标题化合物(0.1g,65.78%)。LCMS:559.35(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:95.60%(@254nm)(R<sub>t</sub>:3.906;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.45(s,1H),8.96(s,1H),8.67(m,1H),8.22(d,2H,J=8Hz),8.17(t,1H),7.61(d,1H,J=8 Hz),7.48(s,1H),7.32(s,1H),5.87(s,1H),4.52(s,2H),4.29(d,2H,J=4.4Hz),3.84(bs,4H),3.26(bs,6H),3.16(t,1H),2.89-2.91(m,2H),2.64(s,3H),2.26(s,3H),2.21(s,3H),2.10(s,3H),1.81(bs,4H)。

[1045] 实施例25:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-(甲基(哌啶-4-基)氨基)-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺



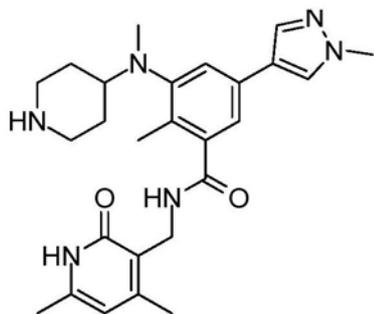
[1046]

化合物 25

[1047] 向搅拌后的4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1equiv.)和4-(2-(4-(4,4,5,5-四甲

基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)吗啉(1.2equiv.)的二氧六环/水混合(5mL+1mL)溶液中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3.6equiv.),并向该溶液中通入氩气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1equiv.),并再次通入氩气10min。将反应在100℃加热5h。冷却后,用水稀释反应混合物,用10%MeOH/DCM萃取产物。将合并的有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下除去溶剂以提供粗产品,通过硅胶柱层析纯化该粗产品,以提供4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。将搅拌后的该化合物(1mmol)的DCM(5mL)溶液冷却至0℃,并向其加入TFA(2mL)。该反应在室温下搅拌1h。结束时,将溶液浓缩至干燥。残余物通过溶剂洗涤纯化,以提供标题化合物(0.06g,89%)。LCMS:562.40(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.01%(@254nm)(R<sub>t</sub>:3.838;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.46(s,1H),8.52(s,1H),8.26(s,1H),8.23(m,1H),8.05(t,1H),8.00(s,1H),7.34(s,1H),7.16(s,1H),5.87(s,1H),4.53(t,2H),4.27(d,2H,J=3.6Hz),3.25(m,4H),3.10-3.16(m,4H),2.87(m,2H),2.60(s,3H),2.20(s,3H),2.18(s,3H),2.11(s,3H),1.79(bs,4H)[5H合并于溶剂峰]。

[1048] 实施例26:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-(甲基(哌啶-4-基)氨基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺



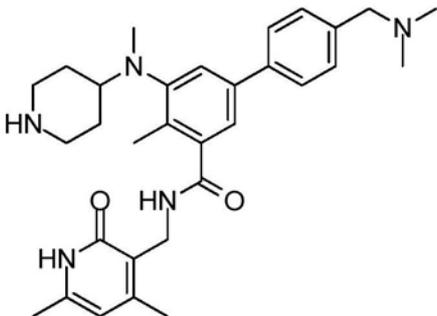
[1049]

化合物 26

[1050] 向搅拌后的4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1equiv.)和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶(1.2equiv.)的二氧六环/水混合(5 mL+1mL)溶液中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3.6equiv.),并向该溶液中通入氩气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1equiv.),再次通入氩气10min。将反应在100℃加热5h。冷却后,用水稀释反应混合物,用10%MeOH/DCM萃取产物。合并的有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下除去溶剂以提供粗产品,通过硅胶柱层析纯化该粗产品以提供4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。将搅拌后的该化合物(1 mmol)的DCM(5mL)溶液冷却至0℃,并向其加入TFA(2mL)。该反应在室温下搅拌1h。结束时,将溶液浓缩至干燥。残余物通过溶剂洗涤纯化以提供标题化合物(0.07g,87%)。LCMS:463.30(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.02%(@254nm)(R<sub>t</sub>:4.145;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶

液;进样量:10 $\mu$ L,柱温:30 $^{\circ}$ C;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B); $^1$ H NMR (DMSO- $d_6$ ,400MHz)  $\delta$ 11.46 (s,1H), 8.47 (bs,1H), 8.12 (s,2H), 8.05 (s,1H), 7.83 (s, 1H), 7.32 (s,1H), 7.14 (s,1H), 5.86 (s,1H), 4.28 (m,2H), 3.84 (s, 3H), 3.24-3.27 (m, 2H), 3.11 (bs,1H), 2.87-2.89 (m,2H), 2.59 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.18 (s,3H), 2.10 (s, 3H), 1.77-1.80 (m,4H)。

[1051] 实施例27:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-5-(甲基(哌啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

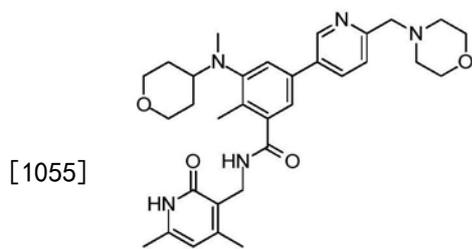


[1052]

化合物 27

[1053] 向搅拌后的4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1equiv.)和N,N-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲胺(1.2equiv.)的二氧六环/水的混合物(5mL+1mL)溶液中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3.6equiv.),并向该溶液中通入氩气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1equiv.),再次通入氩气10min。将反应在100 $^{\circ}$ C加热5h。冷却后,用水稀释反应混合物,用10%MeOH/DCM萃取产物。合并的有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下除去溶剂以提供粗产品,通过硅胶柱层析纯化该粗产品,以提供4-((5-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。将搅拌后的该化合物(1mmol)的DCM(5mL)溶液冷却至0 $^{\circ}$ C,并向其加入TFA(2mL)。该反应在室温下搅拌1h。结束时,将溶液浓缩至干燥。残余物通过溶剂洗涤纯化以提供标题化合物(0.06g,90%)。LCMS:516.35 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ ;HPLC:98.28%(@254nm) ( $R_t$ ; 3.930;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu$ L,柱温:30 $^{\circ}$ C;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5 min,9.51-12min 5%B); $^1$ H NMR (DMSO- $d_6$ ,400MHz)  $\delta$ 11.46 (s,1H), 9.82 (bs, 1H), 8.51 (bs,1H), 8.17 (s,2H), 7.77 (d,2H,  $J=7.2$ Hz), 7.55 (d,2H,  $J=7.6$ Hz), 7.43 (s, 1H), 7.27 (s,1H), 5.86 (s,1H), 4.30 (m,4H), 3.25 (4H合并于溶剂峰), 2.88-2.91 (m, 1H), 2.75 (s,6H), 2.64 (s,3H), 2.25 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.81 (m,4H)。

[1054] 实施例28:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺



化合物 28

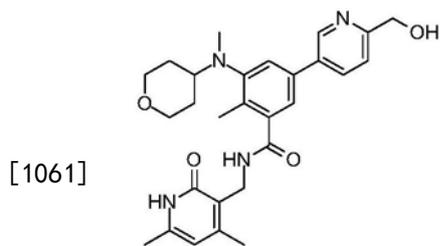
[1056] 步骤1: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基-3-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺

[1057] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(0.4g, 0.86mmol)和(6-甲酰基吡啶-3-基)硼酸(0.3g, 1.29mmol)的二氧六环/水的混合物(10mL+2mL)溶液中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.32g, 3.09mmol),并向该溶液中通入氩气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.092g, 0.086mmol),再次通入氩气10min。将反应在 $100^\circ\text{C}$ 加热6h。结束后,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。合并的有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下除去溶剂以提供粗原料,通过硅胶柱层析纯化该粗原料以提供N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基-3-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(0.28g, 66%)。

[1058] 步骤2: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1059] 向搅拌后的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基-3-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(1equiv.)和吗啉(5equiv.)的甲醇(10mL)溶液中加入醋酸(2equiv.),反应在室温下搅拌18h。然后在 $0^\circ\text{C}$ 加入氰基硼氢化钠(2.5equiv.),将反应在室温搅拌过夜。结束时,在减压下除去溶剂,通过柱层析纯化粗原料以提供标题化合物(0.08g, 70%)。LCMS: 560.30 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 99.22% (@ 254nm) ( $R_t$ ; 3.944; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA 的乙腈溶液; 进样量: 10 $\mu$ L, 柱温:  $30^\circ\text{C}$ ; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至 95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  11.45 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.02 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.50 (d, 1H, J=8Hz), 7.41 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.8Hz), 3.85 (d, 2H, J=11.2Hz), 3.61 (s, 3H), 3.59-3.60 (m, 3H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.02-3.05 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.42 (bs, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.61 (bs, 4H)。

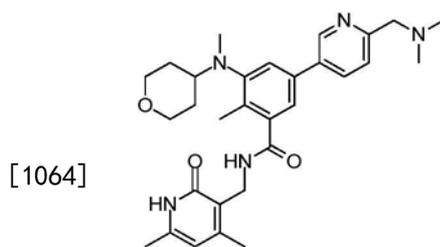
[1060] 实施例29: 合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)-2-甲基-3-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺



化合物 29

[1062] 向搅拌后的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基-3-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(1equiv.)和二甲胺(5equiv.)的甲醇(10mL)溶液中加入醋酸(2equiv.),反应在室温下搅拌18h.然后在0℃加入氰基硼氢化钠(2.5equiv.),反应在室温搅拌过夜.结束时,在减压下除去溶剂,通过柱层析纯化粗原料以提供标题化合物.LCMS:491.25(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.58%(@254nm)(R<sub>t</sub>;3.984;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5 min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.47(s,1H),8.75(s,1H),8.19(t,1H),8.05(d,1H,J=8.4Hz),7.52(d,1H,J=8.4Hz),7.41(s,1H),7.24(s,1H),5.86(s,1H),5.44(t,1H,J=5.6Hz),4.59(d,2H,J=5.6Hz),4.28(d,2H,J=4Hz),3.85(d,2H,J=10.4Hz),3.32(2H合并于溶剂峰),3.03(m,1H),2.64(s,3H),2.24(s,3H),2.20(s,3H),2.10(s,3H),1.61(bs,4H)。

[1063] 实施例30:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-((二甲氨基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲基-3-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺

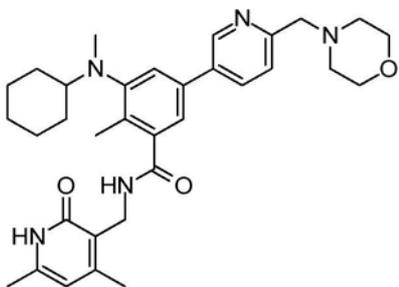


化合物 30

[1065] 向搅拌后的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基-3-(甲基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(1equiv.)和二甲胺(5equiv.)的甲醇(10mL)溶液中加入醋酸(2equiv.),反应在室温下搅拌18h.然后在0℃加入氰基硼氢化钠(2.5equiv.),反应在室温搅拌过夜.结束时,在减压下除去溶剂,通过柱层析纯化粗原料以提供标题化合物(0.03g,26%).LCMS:518.25(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:89.16%(@254nm)(R<sub>t</sub>;3.982;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.46(s,1H),8.81(s,1H),8.18(t,1H),8.08(d,1H,J=8Hz),7.52(d,1H,J=8Hz),7.43(s,1H),7.26(s,1H),5.86(s,1H),4.28(d,2H,J=4.8Hz),3.83-3.86(m,4H),3.32(2H合并于溶剂

峰), 3.03 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.50 (3H合并于溶剂峰), 2.40 (bs, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.60 (bs, 4H)。

[1066] 实施例31:合成3-(环己基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺



[1067]

### 化合物 31

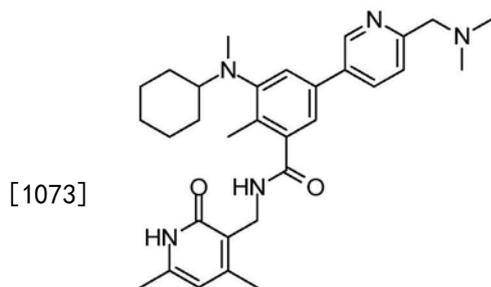
[1068] 步骤1:合成3-(环己基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺

[1069] 向搅拌后的溴代化合物5-溴-3-(环己基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺 (0.6g, 1.30mmol) 和(6-甲酰基吡啶-3-基)硼酸 (0.450g, 1.95mmol) 的二氧六环/水的混合物 (8mL+2mL) 溶液中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.498g, 4.5mmol), 并向溶液中通入氩气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.15g, 0.129mmol), 继续向该混合物中通入氩气10min。反应物料在100℃加热4h。结束时, 反应混合物用水稀释, 用10% MeOH/DCM萃取。合并的有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 在减压下除去溶剂以提供粗原料, 通过硅胶柱层析纯化该粗原料, 以提供3-(环己基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺 (0.525g, 83%)。

[1070] 步骤2:合成3-(环己基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1071] 向搅拌后的化合物3-(环己基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺 (1equiv.) 和吗啉 (5equiv.) 的甲醇 (10mL) 溶液中加入醋酸 (2equiv.), 反应在室温下搅拌8h。然后在0℃加入氰基硼氢化钠 (2.5equiv.), 反应在室温搅拌过夜。结束时, 在减压下除去溶剂, 通过柱层析纯化粗原料, 以提供3-(环己基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺 (0.089g, 产率为53%)。LCMS: 558.35 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; HPLC: 96.52% (@254nm) ( $R_t$ : 4.375; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10 $\mu$ L, 柱温: 30℃; 流速: 1.4 mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  11.46 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.01 (d, 1H, J=6.8 Hz), 7.49 (d, 1H, J=8Hz), 7.33 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=3.6 Hz), 3.59-3.61 (m, 6H), 2.75 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.43 (bs, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.70 (bs, 4H), 1.53-1.56 (m, 1H), 1.42-1.44 (m, 1H), 1.09-1.23 (m, 4H)。

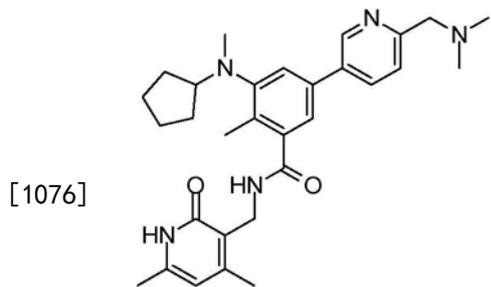
[1072] 实施例32:合成3-(环己基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-((二甲氨基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺



化合物 32

[1074] 向搅拌后的化合物3-(环己基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(1equiv.)和二甲胺(5 equiv.)的甲醇(10mL)溶液中加入醋酸(2equiv.),反应在室温下搅拌8h。然后在0℃加入氰基硼氢化钠(2.5equiv.),反应在室温搅拌过夜。结束时,在减压下除去溶剂,通过柱层析纯化粗原料,以提供标题化合物(0.017g,产率为11%)。LCMS:516.35(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:90.32%(@254nm)(R<sub>t</sub>;4.203;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz)δ11.45(s,1H),8.78(s,1H),8.18(t,1H),8.05(d,1H,J=6Hz),7.50(d,1H,J=8.4Hz),7.34(s,1H),7.20(s,1H),5.86(s,1H),4.28(d,2H,J=4.8Hz),3.75(bs,2H),2.75(m,1H),2.65(s,3H),2.34(bs,6H),2.22(s,3H),2.20(s,3H),2.10(s,3H),1.69-1.71(m,4H),1.54-1.56(m,2H),1.42-1.45(m,2H),1.08-1.23(m,2H)。

[1075] 实施例35:合成3-(环戊基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-((二甲氨基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺

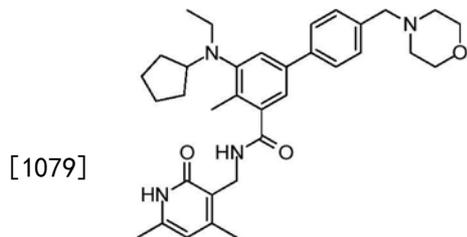


化合物 35

[1077] 向搅拌后的化合物3-(环戊基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(1equiv.)和二甲胺(5 equiv.)的甲醇(10mL)溶液中加入醋酸(2equiv.),反应在室温下搅拌18h。然后在0℃加入氰基硼氢化钠(2.5equiv.),反应在室温搅拌过夜。结束时,在减压下除去溶剂,通过柱层析纯化粗原料,以提供化合物和粗原料,将该粗原料通过制备型HPLC纯化,得到的标题化合物为其TFA盐(0.12g,57%)。LCMS:502.30(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.07%(@254nm)(R<sub>t</sub>;4.059;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,

9.51-12min 5%B);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  11.50 (s, 1H), 10.04 (bs, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.28 (d, 2H, J=2Hz), 3.65 (bs, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.73 (bs, 2H), 1.63 (bs, 2H), 1.50 (m, 4H)。

[1078] 实施例36:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-5-(甲基(哌啶-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



### 化合物 36

[1080] 步骤1:合成5-溴-3-(环戊基氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1081] 向搅拌后的3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(5g, 20.57mmol)和环戊酮(8.64g, 102.8mmol)的甲醇(30mL)溶液中加入醋酸(2.46g, 41.1mmol),反应在室温下搅拌3h。然后加入氰基硼氢化钠(3.23g, 51.4mmol),将反应搅拌过夜。结束时,在减压下除去溶剂,通过柱层析纯化粗原料以提供5-溴-3-(环戊基氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(4g, 78.2%)。

[1082] 步骤2:合成5-溴-3-(环戊基(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1083] 向搅拌后的5-溴-3-(环戊基氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(2g, 6.43mmol)的DMF(15mL)溶液中加入碳酸铯(4.18g, 12.8mmol)和碘乙烷(5.01g, 32.15mmol);得到的反应混合物在80°C加热18h。结束时,将该反应混合物冷却至室温并过滤,残余物用乙酸乙酯洗涤,浓缩滤液以提供所需的粗化合物,通过柱层析纯化该粗化合物,获得5-溴-3-(环戊基(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(0.7g, 32.1%)。

[1084] 步骤3:合成5-溴-3-(环戊基(乙基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺

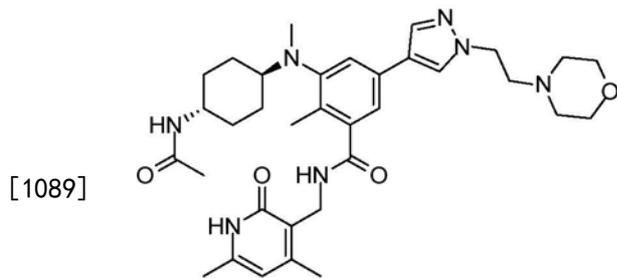
[1085] 向5-溴-3-(环戊基(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(0.7g, 2.06mmol)的乙醇(5mL)溶液中加入NaOH(0.126g, 3.09mmol)水溶液,在60°C搅拌1h。反应结束后,在减压下除去乙醇,水层用稀盐酸酸化至pH值为6,再用柠檬酸酸化至pH值为4。用乙酸乙酯萃取产物。将合并的有机层干燥并浓缩以产生粗酸(0.5g, 75%)。然后将该酸(0.5g, 1.53mmol)溶解于DMSO(5mL)中,向其加入3-(氨基甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(0.467g, 3.07mmol)。反应混合物在室温搅拌15min后,向其加入PYBOP(1.19g, 2.30mmol),继续搅拌过夜。反应结束后,将反应混合物倒入冰中,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层干燥并浓缩,然后通过柱层析纯化产物以提供5-溴-3-(环戊基(乙基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(0.3g, 42%)。

[1086] 步骤4:合成5-(环戊基(乙基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1087] 向搅拌后的5-溴-3-(环戊基(乙基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(0.3g, 0.653mmol)和(4-(吗啉代甲基)苯基)硼酸

(0.216g, 0.98mmol) 的二氧六环/水混合物 (5mL+1mL) 溶液中加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.249g, 2.35mmol), 并向该溶液中通入氩气15min。然后加入  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.075 g, 0.065mmol), 再次通入氩气10min。反应混合物在  $100^\circ\text{C}$  加热3h。结束时, 将该反应混合物用水稀释, 用10% MeOH/DCM 萃取。合并的有机层用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在减压下除去溶剂以提供粗原料, 通过硅胶柱层析纯化该粗原料以提供标题化合物 (0.15g, 41%)。LCMS: 557.35 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; HPLC: 99.13% (@ 254nm) ( $R_t$ ; 4.128; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ; 流动相: A; 0.05% TFA 的水溶液/B; 0.05% TFA 的乙腈溶液; 进样量: 10 $\mu\text{L}$ , 柱温:  $30^\circ\text{C}$ ; 流速: 1.4 mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B 至 95%B, 保持 1.5min, 9.51-12min 5%B);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  11.44 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.57 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.56-3.57 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.00-3.02 (m, 2H), 2.36 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.69-1.70 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.47-1.48 (m, 4H), 0.81 (t, 3H,  $J=6.4\text{Hz}$ )。

[1088] 实施例37: 合成3-(((1r, 4r)-4-乙酰氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4, 6-二甲基-2-氧代-1, 2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺

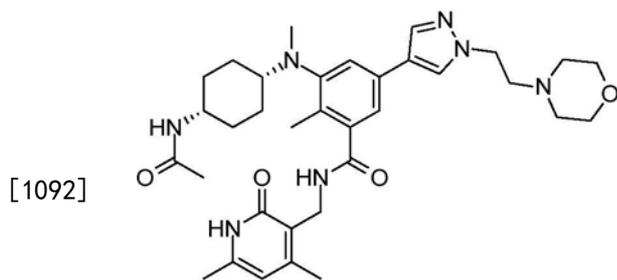


化合物 37

[1090] 向搅拌后的3-(((1r, 4r)-4-乙酰氨基环己基)-(甲基)-氨基)-5-溴-N-((4, 6-二甲基-2-氧代-1, 2-二氢吡啶-3-基)-甲基)-2-甲基苯甲酰胺 (1equiv.) 和4-(2-(4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)吗啉 (1.2equiv.) 的二氧六环/水的混合物 (5mL+1mL) 溶液中加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3.6equiv.), 并向该溶液中通入氩气15min。然后加入  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.1equiv.), 再次通入氩气10min。反应混合物在  $100^\circ\text{C}$  加热4h。结束时, 将该反应混合物用水稀释, 用10% MeOH/DCM 萃取。合并的有机层用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在减压下除去溶剂以提供粗原料, 通过硅胶柱层析纯化该粗原料以提供标题化合物 (0.050g, 28%)。LCMS: 618.35 ( $\text{M}+1$ )<sup>+</sup>; HPLC: 95.34% (@254nm) ( $R_t$ ; 3.760; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ; 流动相: A; 0.05% TFA 的水溶液/B; 0.05% TFA 的乙腈溶液; 进样量: 10  $\mu\text{L}$ , 柱温:  $30^\circ\text{C}$ ; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B 至 95%B, 保持 1.5 min, 9.51-12min 5%B);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  11.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.23 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.26 (d, 2H,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 4.21 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ), 3.44-3.53 (m, 5H), 2.72 (t, 3H,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.61 (s, 3H), 2.40 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.67-1.88 (m, 7H), 1.46-1.55 (m, 2H), 1.07-1.15 (m, 2H)。

[1091] 实施例38: 合成3-(((1s, 4s)-4-乙酰氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4, 6-二甲基-

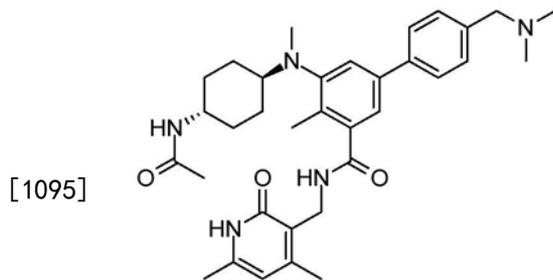
2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺



化合物 38

[1093] 以类似于化合物37的方式制备(0.020g, 11%)。LCMS: 618.35 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 99.00% (@254nm) (R<sub>t</sub>: 3.732; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6 mm x 5μ; 流动相: A: 0.05% TFA的水溶液/B: 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5 min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.28 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.45 (bs, 1H), 4.27 (d, 2H, J=4Hz), 4.22 (s, 2H), 3.70 (bs, 1H), 3.54 (m, 4H), 2.97 (m, 1H), 2.67-2.72 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.42 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.74-1.81 (m, 5H), 1.55 (m, 2H), 1.39-1.41 (m, 4H)。

[1094] 实施例39: 合成5-(((1r, 4r)-4-乙酰氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4, 6-二甲基-2-氧代-1, 2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1, 1'-联苯]-3-甲酰胺

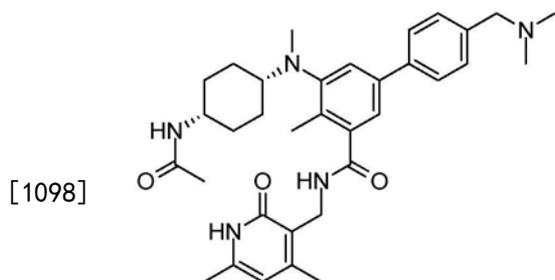


化合物 39

[1096] 向搅拌后的3-(((1r, 4r)-4-乙酰氨基环己基)-(甲基)-氨基)-5-溴-N-((4, 6-二甲基-2-氧代-1, 2-二氢吡啶-3-基)-甲基)-2-甲基苯甲酰胺(1equiv.)和N,N-二甲基-1-(4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲胺(1.2equiv.)的二氧六环/水混合物(5mL+1mL)溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.6equiv.),并向该溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1equiv.),再次通入氩气10min。反应混合物在100℃加热4h。结束时,将该反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供粗原料,通过硅胶柱层析纯化该粗原料以提供标题化合物(0.05g, 30%)。LCMS: 572.35 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 96.88% (@254nm) (R<sub>t</sub>: 3.900; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6 mm x 5μ; 流动相: A: 0.05% TFA的水溶液/B: 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5 min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.46 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.67 (d, 1H, J=6.8Hz), 7.57 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.34 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.30 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.27 (d, 2H, J=3.6Hz), 3.39 (m, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.78-1.81 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.08-1.23 (m, 2H)。

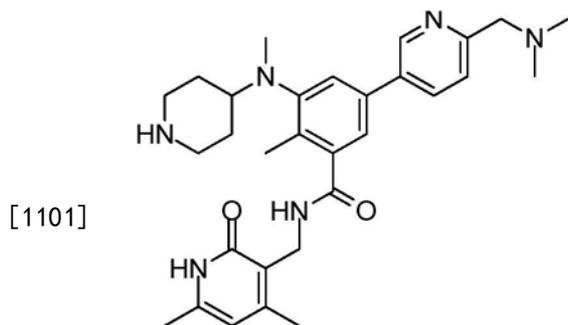
[1097] 实施例40:合成5-(((1s,4s)-4-乙酰氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 40

[1099] 以类似于实施例39的方式制备(0.06g, 36%)。LCMS: 572.35 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 94.79% (@254nm) (R<sub>t</sub>: 3.936; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A: 0.05% TFA的水溶液/B: 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12 min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.47 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.78 (d, 1H, J=7.2Hz), 7.56 (d, 2H, J=8Hz), 7.33-7.35 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=3.6Hz), 3.70 (bs, 1H), 3.37-3.40 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (m, 3H), 2.15 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 4H)。

[1100] 实施例41:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-((二甲氨基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲基-3-(甲基(哌啶-4-基)氨基)苯甲酰胺

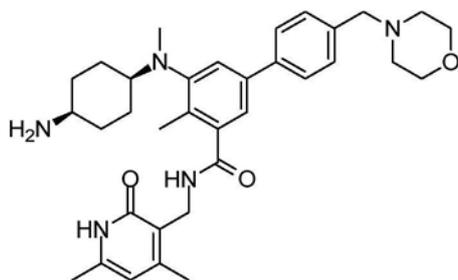


化合物 41

[1102] 向搅拌后的4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1equiv.) 和吗啉(5equiv.)的甲醇(5mL用于0.3mmol)溶液中加入醋酸(1equiv.), 反应在室温下搅拌4h. 然后加入还原剂NaBH<sub>3</sub>CN(1equiv.), 反应搅拌过夜. 结束时, 在减压下除去溶剂, 通过硅胶柱层析纯化残余物得到所需的4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲

基)氨基甲酰)-5-(6-((二甲氨基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲基苯基(甲基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。然后将该化合物溶解于DCM(5 mL),并冷却至0℃。向其加入TFA(2mL)。该反应混合物在室温搅拌1h。结束时,将反应浓缩至干燥。通过溶剂洗涤来纯化残余物以提供标题化合物(0.06g, 40%)。LCMS:517.25 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.07% (@254nm) (R<sub>t</sub>;3.913;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.48 (s,1H), 10.08 (bs,1H), 8.97 (s,1H), 8.57 (bs,1H), 8.23 (d,2H,J=7.6 Hz), 8.18 (s,1H), 7.60 (d,1H,J=8Hz), 7.50 (s,1H), 7.34 (s,1H), 5.87 (s,1H), 4.49 (d, 2H), 4.30 (s,2H), 3.25 (d,2H), 3.16 (s,1H), 2.89 (m,2H), 2.83 (s,6H), 2.64 (s,3H), 2.26 (s,3H), 2.21 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.81 (bs,4H)。

[1103] 实施例42:合成5-(((1s,4s)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-((吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1104]

### 化合物 42

[1105] 步骤1:合成5-溴-3-(((1s,4s)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)(甲基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1106] 向搅拌后的极性较小的顺式异构体5-溴-3-(((1s,4s)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)(甲基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(4g,9.09mmol)的乙腈(50mL)溶液中加入碳酸铯(5.9g, 18.18mmol)和碘甲烷(6.45g,45.45mmol)。所得反应混合物在80℃加热7h。将反应混合物冷却至室温并过滤,收集的固体用乙酸乙酯洗涤。将滤液浓缩以提供所需的产品,通过柱层析纯化该产品得到5-溴-3-(((1s,4s)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)(甲基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(1.4g,34.14%)。

[1107] 步骤2:合成((1s,4s)-4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1108] 向5-溴-3-(((1s,4s)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)(甲基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(1.3g,2.86mmol)的MeOH(20mL)溶液中加入NaOH(0.23g,5.72mmol)水溶液,在60℃搅拌1h。在减压下除去乙醇,该混合物用稀盐酸酸化至pH值为6,再用柠檬酸酸化至pH值为4。用乙酸乙酯萃取该混合物。将合并的有机萃取物干燥并浓缩得到单独的酸(1.13g, 90.1%)。

[1109] 然后将该酸(1.13g,2.57mmol)溶解于DMSO(10mL),并向其加入3-(氨基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(0.87g,5.72mmol)。将反应混合物在室温搅拌15min后加入PyBOP

(2.23g, 4.28mmol)。然后继续搅拌过夜。把反应混合物倒入冰水中。将所产生的沉淀物过滤,用乙腈洗涤并通过柱层析纯化,以提供 ((1s, 4s)-4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.8g, 48.7%)。

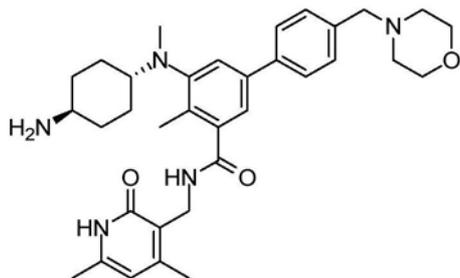
[1110] 步骤3:合成((1s, 4s)-4-((5-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-氨基甲酰)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)(甲基)氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1111] 向搅拌后的((1s, 4s)-4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)环己基)-氨基甲酸叔丁酯(1equiv.)和4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)吗啉(1.2equiv.)的二氧六环/水的混合物(5mL+1mL)溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.6equiv.)。然后向该溶液中通入氩气15min。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1equiv.)。向反应混合物中再次通入氩气 10min。反应混合物在100℃加热4h。该反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM 萃取。将合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供粗产品,通过硅胶柱层析纯化该粗产品以提供((1s, 4s)-4-((5-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-氨基甲酰)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)(甲基)氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.08g, 45.71%)。

[1112] 步骤4:合成5-(((1s, 4s)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1113] 将搅拌后的((1s, 4s)-4-((5-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-氨基甲酰)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)(甲基)氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.08g)的DCM(5mL)溶液冷却至0℃后加入TFA(2mL)。反应混合物在室温下搅拌1h。将该反应浓缩至干燥,得到的标题化合物为其TFA盐(0.06g, 88.2%)。LCMS:572.40 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:95.39%(@254nm) (R<sub>t</sub>;3.719;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8 min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ11.45 (s, 1H), 10.05 (bs, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.74-7.78 (m, 4H), 7.56 (d, 2H, J=6.8Hz), 7.46 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.38 (bs, 2H), 4.29 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.95 (m, 2H), 3.60-3.63 (m, 2H), 3.27-3.30 (m, 2H), 3.13-3.19 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.59-1.64 (m, 4H), 1.49-1.51 (m, 2H)。

[1114] 实施例43:合成5-(((1r, 4r)-4-乙酰氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1115]

化合物 43

[1116] 步骤1:合成5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸

[1117] 在室温下,向搅拌后的2-甲基-3-硝基苯甲酸(50g,276.2mmol)的浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(200mL)溶液中分批加入1,3-二溴-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮(43.4g,151.8 mmol),该反应混合物在室温下搅拌5h。将反应混合物倒入冰冷水中;将析出的固体过滤,用水洗涤,并在真空下干燥,得到所需的化合物5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸(71.7g,99.9%),其照现状用于进一步的反应中。

[1118] 步骤2:合成5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯

[1119] 向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸(287g,1103mmol)的DMF(150mL)溶液中加入碳酸钠(468g,4415mmol)和碘甲烷(626.63g,4415mmol)。然后将反应混合物在60℃加热8h。把析出的固体过滤并用乙醚洗涤(5次)。将合并的有机滤液干燥,减压浓缩后产生所需的化合物5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(302g,99%),其照现状用于进一步的反应中。

[1120] 步骤3:合成3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯

[1121] 向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(150g,544mmol)的乙醇(750 mL)溶液中加入溶解于水(750mL)的氯化铵(150g,2777mmol)和铁粉(93.3 g,1636mmol)。所得反应混合物在80℃加热7h。反应混合物通过硅藻土(Celite)过滤,收集的固体用水和乙酸乙酯洗涤。滤液用乙酸乙酯萃取,将萃取物干燥后减压浓缩以得到所需的化合物3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯,可照现状用于下一步反应。

[1122] 步骤4:合成5-溴-3-((4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)氨基)-2-甲基-苯甲酸甲酯

[1123] 向搅拌后的3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(5.0g,20.6mmol)和(4-氧代环己基)氨基甲酸叔丁酯(5.6g,26.7mmol)的甲醇(50mL)溶液中加入醋酸(1.2 g,20.57mmol),反应混合物在室温下搅拌8h。然后在0℃加入氰基硼氢化钠(1.6g,26.74mmol),反应搅拌过夜。在减压下除去溶剂,粗原料通过柱层析(两次)纯化,用乙酸乙酯/己烷洗脱,以提供4g(44%)极性较小的顺式异构体5-溴-3-(((1s,4s)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(包含一些起始原料)和3g(33%)极性较大的纯的反式异构体5-溴-3-(((1r,4r)

[1124] -4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯。

[1125] 步骤5:合成5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)(甲基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1126] 向搅拌后的极性较大的反式异构体5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(3g,6.81mmol)的乙腈(40mL)溶液中加入碳酸铯(4.4g,13.62mmol)和碘甲烷(4.83g,34.05mmol)。所得反应混合物在80℃加热7h。将反应混合物冷却至室温,然后过滤,固体用乙酸乙酯洗涤。将滤液浓缩以提供所需的粗化合物,通过柱层析纯化该粗化合物,产生5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)(甲基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(1.3g,43.33%)。

[1127] 步骤6:合成((1r,4r)-4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1128] 向5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)(甲基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(1.3g,2.86mmol)的MeOH(20mL)溶液中加入NaOH(0.23g,5.72mmol)水溶液,在60℃搅拌1h。反应结束后,在减压下除去乙醇,残余物用稀HCl酸化至pH值为6,用柠檬酸酸化至

pH为4。用乙酸乙酯萃取该酸化混合物。将合并的有机萃取物干燥并浓缩，产生单独的酸(1g,83%)。

[1129] 将上述酸(1g,2.27mmol)溶解于DMSO(5mL)，向其加入3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(0.65g,4.54mmol)。反应混合物在室温下搅拌15min后，加入PyBOP(1.7g,3.4mmol)。继续搅拌过夜。把反应混合物倒入冰水中。将所得沉淀物过滤，用乙腈洗涤，通过柱层析纯化以提供化合物((1r,4r)-4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.7g,53.8%)。

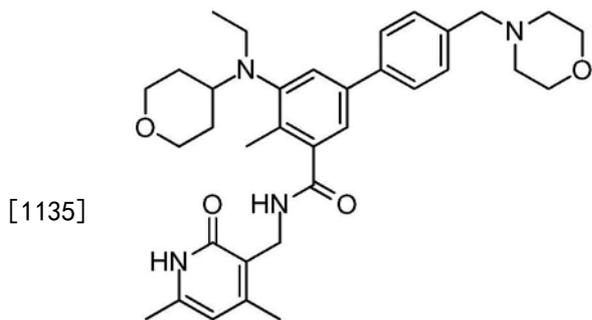
[1130] 步骤7:合成((1r,4r)-4-((5-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-氨基甲酰)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)(甲基)氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1131] 向搅拌后的((1r,4r)-4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯(1equiv.)和4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)吗啉(1.2equiv.)的二氧六环/水的混合物(5mL+1mL)溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.6equiv.)，向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1equiv.)，向反应烧瓶中再次通入氩气10min。反应混合物在100℃加热4h。反应混合物用水稀释，用10%MeOH/DCM萃取。合并的有机萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，在减压下除去溶剂以提供粗产品，通过硅胶柱层析纯化该粗产品，以提供((1r,4r)-4-((5-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.07g,40%)。

[1132] 步骤8:合成5-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

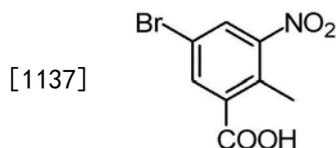
[1133] 将搅拌后的((1r,4r)-4-((5-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.07g)的DCM(5mL)溶液冷却至0℃，加入TFA(2mL)。反应混合物在室温下搅拌1h。将反应浓缩至干燥，产生的标题化合物为其TFA盐(0.05g,84.74%)。LCMS:572.60(M+1)<sup>+</sup>；HPLC:88.92%(@254nm)(R<sub>t</sub>:3.546；方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ；流动相:A:0.05%TFA的水溶液/B:0.05%TFA的乙腈溶液；进样量:10μL，柱温:30℃；流速:1.4mL/min.；梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B)；<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.45(s,1H),10.05(bs,1H),8.16(t,1H),7.74-7.76(m,4H),7.56(d,2H,J=7.6Hz),7.34(s,1H),7.21(s,1H),5.86(s,1H),4.38(bs,2H),4.28(d,2H,J=4.4 Hz),3.95(m,2H),3.63(m,2H),3.27(m,1H),3.12(m,2H),2.97(m,2H),2.74(t,1H),2.66(s,3H),2.20(s,6H),2.10(s,3H),1.93-1.95(m,2H),1.74-1.77(m,2H),1.54-1.57(m,2H),1.28-1.31(m,2H)。

[1134] 实施例44:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



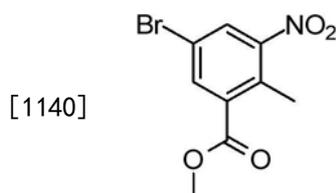
化合物 44

[1136] 步骤1:合成5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸



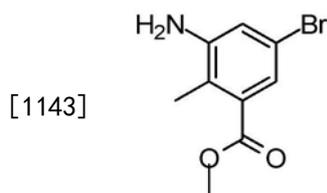
[1138] 在室温下,向搅拌后的2-甲基-3-硝基苯甲酸(100g,552mmol)的浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(400mL)溶液中以分批方式加入1,3-二溴-5,5-二甲基-2,4-咪唑烷二酮(88g,308mmol),然后反应混合物在室温搅拌5h。把反应混合物倒入冰冷水中,将沉淀的固体滤出,用水洗涤,然后在真空下干燥以提供所需的化合物,其为固体(140g,98%)。分离的化合物直接进入下一步反应。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ8.31(s,1H),8.17(s,1H),2.43(s,3H)。

[1139] 步骤2:合成5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯



[1141] 在室温下,向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸(285g,1105mmol)的DMF(2.8L)溶液中依次加入碳酸钠(468g,4415mmol)和碘甲烷(626.6g,4415mmol)。所得反应混合物在60℃加热8h。结束后(通过TLC监控),将反应混合物过滤(除去碳酸钠),用乙酸乙酯洗涤(1L X 3)。合并的滤液用水洗涤(3L X 5),水相用乙酸乙酯来回萃取(1L X 3)。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩以提供标题化合物,其为固体(290g,产率为97%)。分离的化合物直接进入下一步反应。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz) δ8.17(s,1H),7.91(s,1H),3.96(s,3H),2.59(s,3H)。

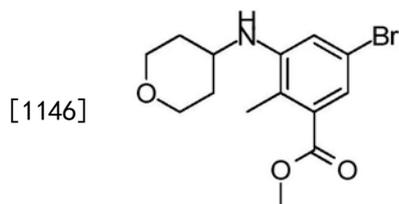
[1142] 步骤3:合成3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯



[1144] 向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(290g,1058mmol)的乙醇(1.5L)溶液中加入氯化铵水溶液(283g,5290mmol溶解于1.5L水)。将所得混合物在80℃搅拌并以分批方式向其加入铁粉(472g,8451mmol)。产生的反应混合物在80℃加热12h。通过TLC确定反

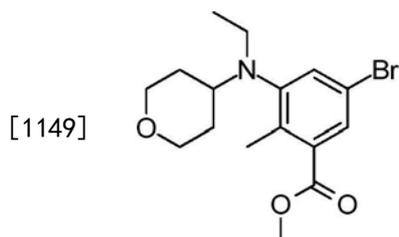
应结束后,将反应混合物通过硅藻土(celite®)进行热过滤,硅藻土床层依次用甲醇(5L)和30%MeOH的DCM(5L)洗涤。将合并的滤液真空浓缩,获得的残余物用碳酸氢钠水溶液(2L)稀释,用乙酸乙酯(5L X 3)萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩以提供标题化合物,其为固体(220g,85%)。该化合物直接进入下一步反应。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,400MHz) δ7.37 (s,1H),6.92 (s,1H),3.94 (s,3H),3.80 (bs,2H),2.31 (s,3H)。

[1145] 步骤4:合成5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯



[1147] 向搅拌后的3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(15g,61.5mmol)和二氢-2H-吡喃-4(3)-酮(9.2g,92mmol)的二氯乙烷(300mL)溶液中加入醋酸(22g,369mmol),反应混合物在室温搅拌15分钟,然后将反应混合物冷却至0℃,加入三乙酰基硼氢化钠(39g,184mmol)。反应混合物在室温搅拌过夜。通过TLC确定反应结束后,向反应混合物中加入碳酸氢钠水溶液直到pH值达到7-8。分离有机相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩。通过柱层析(100-200目硅胶)纯化粗化合物,用乙酸乙酯:己烷洗脱以提供所需的化合物,其为固体(14g,69%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ7.01 (s,1H),6.98 (s,1H),5.00 (d,1H,J=7.6Hz),3.84-3.87 (m,2H),3.79 (s,3H),3.54-3.56 (m,1H),3.43 (t,2H,J=12Hz),2.14 (s,3H),1.81-1.84 (m,2H),1.47-1.55 (m,2H)。

[1148] 步骤5:合成5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯



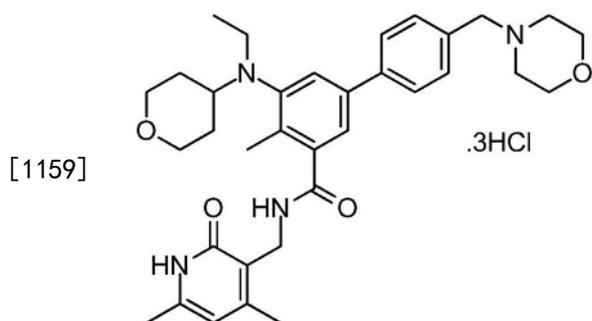
[1150] 向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(14g,42.7mmol)的二氯乙烷(150mL)溶液中加入乙醛(3.75g,85.2mmol)和醋酸(15.3g,256mmol)。所得反应混合物在室温下搅拌15分钟。将该混合物冷却至0℃,加入三乙酰基硼氢化钠(27g,128mmol)。反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC确定反应结束后,向反应混合物中加入碳酸氢钠水溶液直到pH值达到7-8,分离有机相,水相用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩。通过柱层析(100-200目硅胶)纯化粗化合物,用乙酸乙酯:己烷洗脱以提供所需的化合物,其为粘性液体(14g,93%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ7.62 (s,1H),7.52 (s,1H),3.80 (bs,5H),3.31 (t,2H),2.97-3.05 (m,2H),2.87-2.96 (m,1H),2.38 (s,3H),1.52-1.61 (m,2H),1.37-1.50 (m,2H),0.87 (t,3H,J=6.8Hz)。

[1151] 步骤6:合成5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺



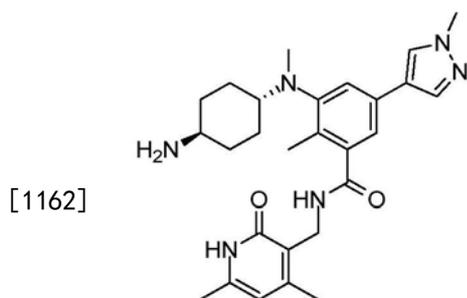
DCM洗脱,得到的标题化合物为固体(12g,71%)。分析数据:LCMS:573.35 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.5%(@254nm) (R<sub>t</sub>:3.999;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150 mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.46 (s,1H), 8.19 (t,1H), 7.57 (d,2H,J=7.2Hz), 7.36-7.39 (m,3H), 7.21 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.28 (d, 2H,J=2.8Hz), 3.82 (d,2H,J=9.6Hz), 3.57 (bs,4H), 3.48 (s,2H), 3.24 (t,2H, J=10.8Hz), 3.07-3.09 (m,2H), 3.01 (m,1H), 2.36 (m,4H), 2.24 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.64-1.67 (m,2H), 1.51-1.53 (m,2H), 0.83 (t,3H,J=6.4Hz)。

[1158] 步骤8:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺三盐酸盐



[1160] 将N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(12g,21.0mmol)溶解于氯化氢的甲醇溶液(200mL)中,在室温搅拌3h。搅拌3小时后,将反应混合物减压浓缩。获得的固体用乙醚搅拌(100mL X 2)以提供所需的盐(11g,77%),其为固体。三盐酸盐的分析数据:LCMS:573.40 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.1%(@254nm) (R<sub>t</sub>:3.961;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05% TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O 400MHz) δ7.92 (bs,1H,) 7.80 (s,1H), 7.77 (d,2H,J=8Hz), 7.63 (s,1H), 7.61 (s,1H), 6.30 (s,1H), 4.48 (s,2H), 4.42 (s,2H), 4.09-4.11 (m,4H), 3.95-3.97 (m,2H), 3.77 (t,3H,J=10.4Hz), 3.44-3.47 (m,3H), 3.24-3.32 (m,3H), 2.42 (s,3H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s,3H), 2.01 (m,2H), 1.76 (m,2H), 1.04 (t,3H,J=6.8Hz)。

[1161] 实施例45:合成3-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺



化合物 45

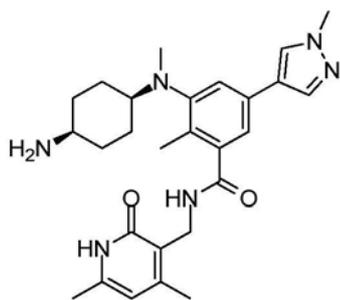
[1163] 步骤1:合成((1r,4r)-4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1164] 向搅拌后的((1r,4r)-4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯(1equiv.)和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(1.2equiv.)的二氧六环/水的混合物(5mL+1mL)溶液中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3.6equiv.),向该溶液中通入氩气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1equiv.),向该反应烧瓶中再次通入氩气10min。反应混合物在 $100^\circ\text{C}$ 加热4h。该反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机萃取物用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下除去溶剂以提供粗产品,通过硅胶柱层析纯化该粗产品,以提供((1r,4r)-4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.07g,46.6%)。

[1165] 步骤2:合成3-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺

[1166] 将搅拌后的((1r,4r)-4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.07g)的DCM(5mL)溶液冷却至 $0^\circ\text{C}$ ,加入TFA(2mL)。反应混合物在室温下搅拌1h。将反应浓缩至干燥,产生的标题化合物为其TFA盐(0.07g,98.59%)。LCMS:477.35(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.16%(@254nm)(R<sub>t</sub>:3.796;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu$ L,柱温: $30^\circ\text{C}$ ;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) $\delta$ 11.46(s,1H),8.12(s,1H),8.08(t,1H),7.82(s,1H),7.74(m,3H),7.28(s,1H),7.11(s,1H),5.86(s,1H),4.26(d,2H,J=4.4Hz),3.84(s,3H),2.96(bs,1H),2.73(bs,1H),2.63(s,3H),2.20(s,3H),2.14(s,3H),2.10(s,3H),1.92-1.95(m,2H),1.74-1.77(m,2H),1.48-1.57(m,2H),1.23-1.32(m,2H)。

[1167] 实施例46:合成3-(((1s,4s)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺



[1168]

化合物 46

[1169] 步骤1:合成((1s,4s)-4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

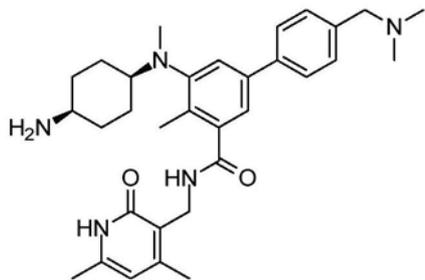
[1170] 向搅拌后的((1s,4s)-4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)环己基)-氨基甲酸叔丁酯(1equiv.)和1-甲基

-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(1.2equiv.)的二氧六环/水的混合物(5mL+1mL)溶液中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3.6equiv.)。然后向该溶液中通入氩气15min。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1equiv.)，向反应混合物中再次通入氩气10min。反应混合物在 $100^\circ\text{C}$ 加热4h。该反应混合物用水稀释，用10%MeOH/DCM萃取。将合并的萃取物用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥，在减压下除去溶剂以提供粗产品，通过硅胶柱层析纯化该粗产品，以提供((1s,4s)-4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.05g,33.3%)。

[1171] 步骤2:合成3-(((1s,4s)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺

[1172] 将搅拌后的((1s,4s)-4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.05g)的DCM(5mL)溶液冷却至 $0^\circ\text{C}$ ，加入TFA(2mL)。反应混合物在室温下搅拌1h。将反应浓缩至干燥，产生的标题化合物为其TFA盐(0.03g,73.1%)。LCMS:477.30(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.76%(@254nm)(R<sub>t</sub>:3.862;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu$ L,柱温: $30^\circ\text{C}$ ;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) $\delta$ 11.46(s,1H),8.08-8.12(m,2H),7.76-7.81(m,4H),7.33(s,1H),7.12(s,1H),5.86(s,1H),4.27(d,2H,J=4Hz),3.83(s,3H),3.16(m,2H),2.50(3H合并于溶剂峰),2.22(s,3H),2.20(s,3H),2.10(s,3H),1.84(m,2H),1.57-1.63(m,4H),1.47-1.50(m,2H)。

[1173] 实施例47:合成5-(((1s,4s)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1174]

化合物 47

[1175] 步骤1:合成((1s,4s)-4-((5-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

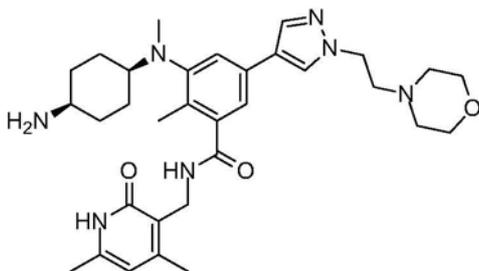
[1176] 向搅拌后的((1s,4s)-4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)环己基)-氨基甲酸叔丁酯(1equiv.)和N,N-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)胺(1.2equiv.)的二氧六环/水的混合物(5mL+1mL)溶液中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3.6equiv.)。然后向该溶液中通入氩气15min。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1equiv.)，向反应混合物再次通入氩气10min。反应混合物在 $100^\circ\text{C}$ 加热4h。该反应混合物用水稀释，用10%MeOH/DCM萃取。将合并的萃取物用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥，在减压下除去溶剂以提供粗产品，通过硅胶柱层析纯化该粗产品以提供((1s,4s)-4-((5-

((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.100g,61%)。

[1177] 步骤2:合成5-(((1s,4s)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1178] 将搅拌后的((1s,4s)-4-((5-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.10g)的DCM(5mL)溶液冷却至0℃后加入TFA(2mL)。反应混合物在室温下搅拌1h。将该反应浓缩至干燥,产生的标题化合物为其TFA盐(0.05 g,59.5%)。LCMS:530.35(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:97.13%(@254nm)(R<sub>t</sub>;3.672;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz)δ11.44(s,1H),9.47(bs,1H),8.17(t,1H),7.74-7.76(m,4H),7.55(d,2H,J=7.6Hz),7.44(s,1H),7.25(s,1H),5.86(s,1H),4.30(m,4H),3.12(m,2H),2.74(s,6H),2.54(s,3H),2.30(s,3H),2.12(s,3H),2.10(s,3H),1.84(bs,2H),1.59-1.63(m,4H),1.48(m,2H)。

[1179] 实施例48:合成3-(((1s,4s)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺



[1180]

化合物 48

[1181] 步骤1:合成((1s,4s)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

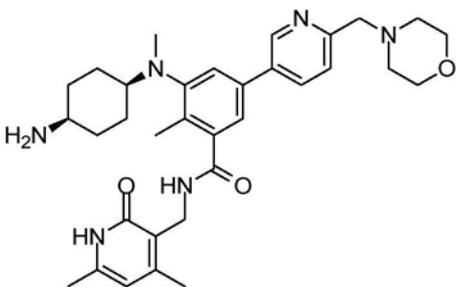
[1182] 向搅拌后的((1s,4s)-4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)环己基)-氨基甲酸叔丁酯(1equiv.)和4-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)吗啉(1.2equiv.)的二氧六环/水的混合物(5mL+1mL)溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.6equiv.)。然后向该溶液中通入氩气15min。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1equiv.)。向反应混合物中再次通入氩气10min。反应混合物在100℃加热4h。该反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在减压下除去溶剂以提供粗产品,通过硅胶柱层析纯化该粗产品以提供((1r,4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.120g,75.4%)。

[1183] 步骤2:合成3-(((1s,4s)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-

1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺

[1184] 将搅拌后的((1s,4s)-4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.10g)的DCM(5mL)溶液冷却至0℃后加入TFA(2mL)。反应混合物在室温下搅拌1h。将该反应浓缩至干燥,产生的标题化合物为其TFA盐(0.06g,58.82%)。LCMS:576.40(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:96.89%(@254nm)(R<sub>t</sub>:3.481;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.45(s,1H),8.25(s,1H),8.08(t,1H),7.79(s,1H),7.74-7.79(m,3H),7.34(s,1H),7.15(s,1H),5.86(s,1H),4.51(bs,2H),4.27(d,2H,J=4.4Hz),3.16(m,6H),2.50(3H合并于溶剂峰),2.23(s,3H),2.21(s,3H),2.11(s,3H),1.84(bs,2H),1.57-1.63(m,4H),1.47-1.49(m,2H)。(3H合并于溶剂峰)。

[1185] 实施例49:合成3-(((1s,4s)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺



[1186]

### 化合物 49

[1187] 步骤1:合成((1s,4s)-4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1188] 向搅拌后的((1s,4s)-4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.5g,8.71mmol)和(6-甲酰基吡啶-3-基)硼酸(0.264g,1.13mmol)的二氧六环/水的混合物(10 mL+2mL)溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.333g,2.8mmol)。然后向该溶液中通入氩气 15min。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1g,0.086mmol),向溶液中再次通入氩气10min。反应混合物在100℃加热4h。反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供粗产品,通过硅胶柱层析纯化该粗产品,以提供((1s,4s)-4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.3g,57.3%)。

[1189] 步骤2:合成((1s,4s)-4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

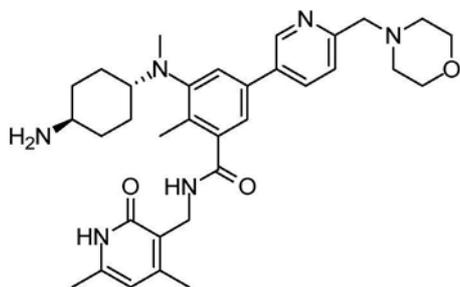
[1190] 向搅拌后的((1s,4s)-4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(1 equiv.)和吗啉(5equiv.)的甲醇(10mL)溶液中加入醋酸(2equiv.)。反应混合物在室温下

搅拌18h。然后在0℃加入氰基硼氢化钠(2.5equiv.)，该反应混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂，通过柱层析纯化粗产品以提供((1s,4s)-4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。

[1191] 步骤3:合成3-(((1s,4s)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1192] 将搅拌后的((1s,4s)-4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的DCM(5mL)溶液冷却至0℃,加入TFA(2mL)。反应混合物在室温搅拌1h。将该反应浓缩至干燥,通过溶剂洗涤纯化产品,提供的标题化合物为其TFA盐(0.1g,94.33%)。LCMS:573.45(M+)<sup>+</sup>;HPLC:98.94%(@254nm)(R<sub>t</sub>:3.618;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.47(s,1H),8.94(s,1H),8.19-8.21(m,2H),7.80(s,3H),7.60(d,1H,J=8Hz),7.49(s,1H),7.31(s,1H),5.86(s,1H),4.52(bs,2H),4.29(d,2H,J=4.4Hz),3.83(bs,4H),3.27(m,4H),3.14-3.21(m,2H),2.55(s,3H),2.30(s,3H),2.21(s,3H),2.10(s,3H),1.87(bs,2H),1.59-1.64(m,4H),1.49-1.51(m,2H)。

[1193] 实施例50:合成3-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺



[1194]

化合物 50

[1195] 步骤1:合成((1r,4r)-4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1196] 向搅拌后的((1r,4r)-4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)环己基)-氨基甲酸叔丁酯(0.4g,0.696mmol)和(6-甲酰基吡啶-3-基)硼酸(0.21g,0.906mmol)的二氧六环/水的混合物(8mL+2 mL)溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.332g,3.13mmol)。然后向该反应溶液中通入氩气 15min。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.080g,0.069mmol),再次通入氩气10min。反应混合物在100℃加热4h。反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供粗产品,通过硅胶柱层析纯化该粗产品以提供((1r,4r)-4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.28g,66.98%)。

[1197] 步骤2:合成((1r,4r)-4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)

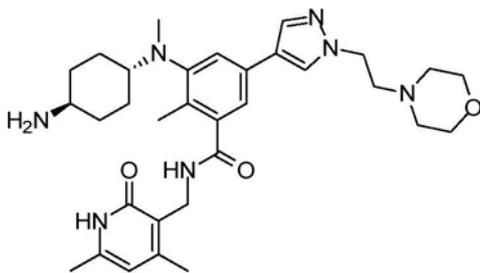
氨基甲酰)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯基(甲基)-氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1198] 向搅拌后的((1r,4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯基(甲基)氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯(1 equiv.)和吗啉(5equiv.)的甲醇(10mL)溶液中加入醋酸(2equiv.)。该反应在室温下搅拌18h。然后在0℃加入氰基硼氢化钠(2.5equiv.)，反应在室温下搅拌过夜。在减压下除去溶剂，通过柱层析纯化粗原料以提供((1r,4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-氨基甲酰)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯基(甲基)-氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯。

[1199] 步骤3:合成3-(((1r,4r)-4-氨基环己基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1200] 将搅拌后的((1r,4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-氨基甲酰)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯基(甲基)-氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯的DCM(5mL)溶液冷却至0℃，向其加入TFA(2mL)。反应物料在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩至干燥，通过溶剂洗涤纯化固体产品以提供标题化合物的TFA盐(0.07g, 82.3%)。LCMS:573.40(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:91.56%(@254 nm)(R<sub>t</sub>;3.591;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A; 0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.46(s,1H),8.95(s,1H),8.19-8.22(m,2H),7.78(bs,3H),7.61(d,1H,J=8Hz),7.40(s,1H),7.27(s,1H),5.86(s,1H),4.52(bs,2H),4.28(d,2H,J=3.2Hz),3.84(bs,4H),3.27(bs,4H),2.97(bs,1H),2.75(m,1H),2.66(s,3H),2.21(s,3H),2.20(s,3H),2.10(s,3H),1.93(m,2H),1.74-1.76(m,2H),1.54-1.57(m,2H),1.28-1.31(m,2H)。

[1201] 实施例51:合成3-(((1r,4r)-4-氨基环己基(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺



[1202]

化合物 51

[1203] 步骤1:合成((1r,4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯基(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

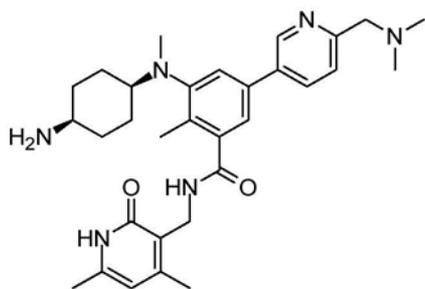
[1204] 向搅拌后的((1r,4r)-4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基(甲基)氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯(1equiv.)和4-(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙基)吗啉(1.2

equiv.) 的二氧六环/水的混合物 (5mL+1mL) 溶液中加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3.6equiv.)，向该溶液中通入氩气 15min。然后加入  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.1equiv.)，向反应烧瓶中再次通入氩气 10min。反应混合物在  $100^\circ\text{C}$  加热 4h。反应混合物用水稀释，用 10% MeOH/DCM 萃取。将合并的有机萃取物用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，在减压下除去溶剂以提供粗产品，通过硅胶柱层析纯化该粗产品以提供 ((1r, 4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (0.08g, 45.45%)。

[1205] 步骤2: 合成 3-(((1r, 4r)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺

[1206] 将搅拌后的 ((1r, 4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-4-基)苯基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (0.08g) 的 DCM (5mL) 溶液冷却至  $0^\circ\text{C}$ ，加入 TFA (2mL)。反应混合物在室温下搅拌 1h。将该反应浓缩至干燥，得到标题化合物的 TFA 盐 (0.07 g, 86.41%)。LCMS: 576.45 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 98.26% (@254nm) ( $R_t$ ; 3.413; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ; 流动相: A; 0.05% TFA 的水溶液/B; 0.05% TFA 的乙腈溶液; 进样量: 10 $\mu$ L, 柱温:  $30^\circ\text{C}$ ; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B 至 95%B, 保持 1.5min, 9.51-12min 5%B);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  11.46 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (t, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.53 (t, 2H), 4.27 (d, 2H, J=3.6Hz), 2.97-3.16 (m, 4H), 2.67-2.71 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.92-1.94 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.52-1.55 (m, 2H), 1.23-1.29 (m, 2H)。

[1207] 实施例52: 合成 3-(((1s, 4s)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-((二甲氨基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺



[1208]

化合物 52

[1209] 步骤1: 合成 ((1s, 4s)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-5-(6-((二甲氨基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯

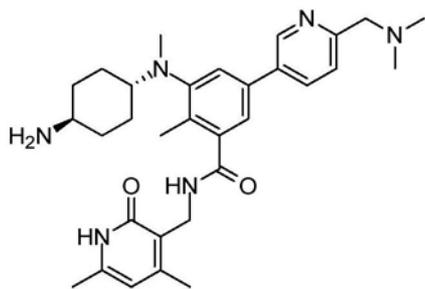
[1210] 向搅拌后的 ((1s, 4s)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯基)-(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (1 equiv.) 和二甲胺 (5equiv.) 的甲醇 (10mL) 溶液中加入醋酸 (2equiv.)。反应混合物在室温下搅拌 18h。然后在  $0^\circ\text{C}$  加入氰基硼氢化钠 (2.5equiv.)，该反应混合物在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂，通过柱层析纯化粗产品以提供 ((1s, 4s)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-5-(6-((二甲氨基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲基苯

基) (甲基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸叔丁酯。

[1211] 步骤2:合成3-(((1s,4s)-4-氨基环己基) (甲基) 氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基)-5-(6-((二甲氨基) 甲基) 吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺

[1212] 将搅拌后的((1s,4s)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基) 氨基甲酰)-5-(6-((二甲氨基) 甲基) 吡啶-3-基)-2-甲基苯基) (甲基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸叔丁酯的DCM (5mL) 溶液冷却至0℃,加入TFA (2mL)。反应混合物在室温搅拌1h。将反应浓缩至干燥,通过溶剂洗涤纯化产品获得标题化合物的TFA 盐 (0.07g, 93.3%)。LCMS: 531.25 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 97.59% (@254nm) (R<sub>t</sub>: 3.680; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.46 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.20 (d, 2H, J=5.2 Hz), 7.80 (bs, 3H), 7.59 (d, 1H, J=8Hz), 7.51 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.48 (bs, 2H), 4.29 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.21 (m, 1H), 3.14-3.16 (m, 1H), 2.83 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.86 (bs, 2H), 1.59-1.64 (m, 4H), 1.49-1.51 (m, 2H)。

[1213] 实施例53:合成3-(((1r,4r)-4-氨基环己基) (甲基) 氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基)-5-(6-((二甲氨基) 甲基) 吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺



[1214]

化合物 53

[1215] 步骤1:合成((1r,4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基) 氨基甲酰)-5-(6-((二甲氨基) 甲基) 吡啶-3-基)-2-甲基苯基) (甲基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸叔丁酯

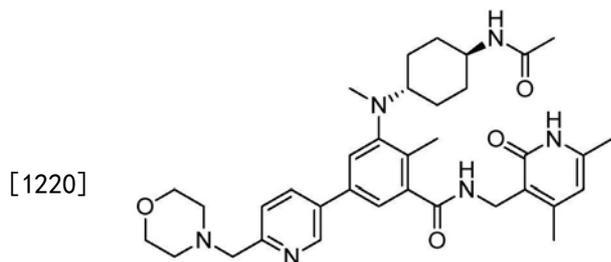
[1216] 向搅拌后的((1r,4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基) 氨基甲酰)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯基) (甲基) 氨基)-环己基) 氨基甲酸叔丁酯 (1 equiv.) 和二甲胺 (5equiv.) 的甲醇 (10mL) 溶液中加入醋酸 (2equiv.)。该反应在室温下搅拌18h。然后在0℃加入氰基硼氢化钠 (2.5equiv.)，反应在室温搅拌过夜。在减压下除去溶剂,通过柱层析纯粗原料化以提供 ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基) 氨基甲酰)-5-(6-((二甲氨基) 甲基) 吡啶-3-基)-2-甲基苯基) (甲基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸叔丁酯。

[1217] 步骤2:合成3-(((1r,4r)-4-氨基环己基) (甲基) 氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基)-5-(6-((二甲氨基) 甲基) 吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺

[1218] 将搅拌后的((1r,4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基) 氨基甲酰)-5-(6-((二甲氨基) 甲基) 吡啶-3-基)-2-甲基苯基) (甲基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸叔丁酯的DCM (5mL) 溶液冷却至0℃,向其加入TFA (2mL)。反应物料在室温下搅拌1h。将反

应混合物浓缩至干燥,通过溶剂纯化固体产物以提供标题化合物的TFA盐(0.05g,66.6%)。LCMS:531.30 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:97.59% (@254 nm) (R<sub>t</sub>:3.564;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A; 0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.46 (s,1H),10.01 (s,1H),8.95 (s,1H),8.20 (bs,2H),7.78 (bs,2H),7.59 (d,1H,J=6Hz),7.41 (s,1H),7.28 (s,1H),5.86 (s,1H),4.48 (bs,2H),4.29 (m,2H),2.97 (bs,2H),2.83 (s,6H),2.66 (s,3H),2.21 (s,6H),2.10 (s,3H),1.93 (m,2H),1.74 (m,2H),1.55-1.57 (m,2H),1.28-1.31 (m,2H)。

[1219] 实施例54:合成3-(((1r,4r)-4-乙酰氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

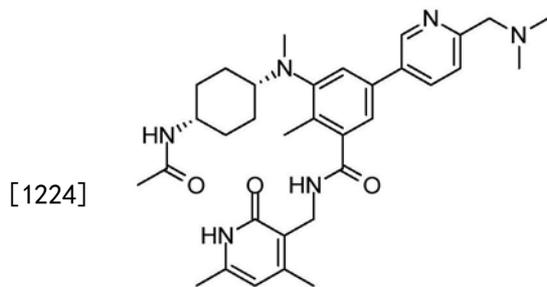


化合物 54

[1221] 用与实施例57中所述的相似的方法制备化合物54。

[1222] 分析数据:LCMS:615.55 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.75% (@254nm) (R<sub>t</sub>:3.854;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.46 (s,1H),8.75 (s,1H),8.18 (t,1H),8.02 (d,1H,J=8Hz),7.67 (d,1H,J=7.2Hz),7.49 (d,1H,J=8Hz),7.35 (s,1H),7.19 (s,1H),5.86 (s,1H),4.28 (d,2H,J=4.4Hz),3.59-3.61 (m,4H),3.47-3.55 (m,2H),2.76 (t,2H,J=4Hz),2.65 (s,3H),2.42 (bs,4H),2.21 (s,3H),2.20 (s,3H),2.10 (s,3H),1.78-1.90 (m,2H),1.68-1.74 (m,5H),1.48-1.57 (m,2H),1.03-1.23 (m,2H)。

[1223] 实施例55:合成3-(((1s,4s)-4-乙酰氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-((二甲氨基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺



化合物 55

[1225] 步骤1:合成3-(((1s,4s)-4-乙酰氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-

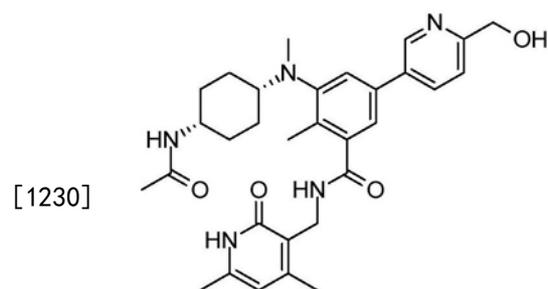
氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺

[1226] 向3-(((1s,4s)-4-乙酰氨基环己基)(甲基)氨基)-5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(0.65g,1.25mmol)和(6-甲酰基吡啶-3-基)硼酸(0.38g,1.63mmol)的二氧六环/水的混合物(10mL+2mL)溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.48g,4.53mmol),向该溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.14g,0.12mmol),再次通入氩气10min。反应混合物在100℃加热4h。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供粗原料,通过硅胶柱层析纯化该粗原料以提供顺式异构体3-((4-乙酰氨基环己基)-(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(0.35g,51.16%)。

[1227] 步骤2:合成

[1228] 向搅拌后的3-(((1s,4s)-4-乙酰氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(1equiv.)和二胺(5equiv.)的MeOH(5mL用于0.3mmol)溶液中加入醋酸(2equiv.),该反应在室温下搅拌。然后加入NaBH<sub>3</sub>CN(1.5equiv.),该反应搅拌过夜。结束时,在减压下除去溶剂,通过硅胶柱层析纯化残余物或按照说明提供标题化合物(0.006g,3.2%)。LCMS:573.40(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:95.52%(@254nm)(R<sub>t</sub>:3.899;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.47(s,1H),8.88(s,1H),8.20(t,1H),8.14(d,1H,J=7.6 Hz),7.78(d,1H,J=7.2Hz),7.55(d,1H,J=8Hz),7.44(s,1H),7.26(s,1H),5.86(s,1H),4.28(d,2H,J=3.2Hz),4.26(bs,1H),3.71(bs,1H),3.01(bs,1H),2.61-2.66(m,8H),2.28(s,3H),2.21(s,3H),2.10(s,3H),1.81(m,5H),1.56(m,2H),1.40-1.46(m,2H),1.23(m,2H)。<sup>[2H合并于溶剂峰]</sup>。

[1229] 实施例56:合成3-(((1s,4s)-4-乙酰氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺

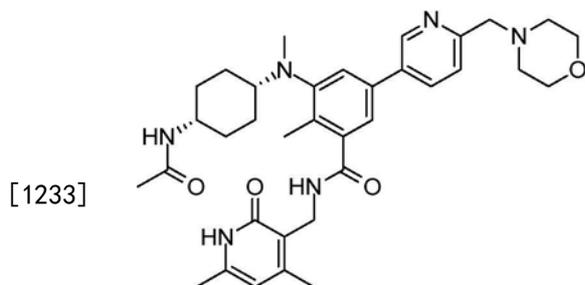


化合物 56

[1231] 用与制备化合物55相同的反应制备化合物56。LCMS:546.40(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.40%(@254nm)(R<sub>t</sub>:3.845;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12 min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.47(s,1H),8.74(s,1H),8.20(t,1H),8.04(d,1H,J=8Hz),7.77(d,1H,J=

7.2Hz), 7.52 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.40 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.45 (t, 1H, J=5.2Hz), 4.59 (d, 2H, J=5.6Hz), 4.27 (d, 2H, J=4 Hz), 3.71 (bs, 1H), 3.00 (bs, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.81 (m, 5H), 1.56 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 4H)。

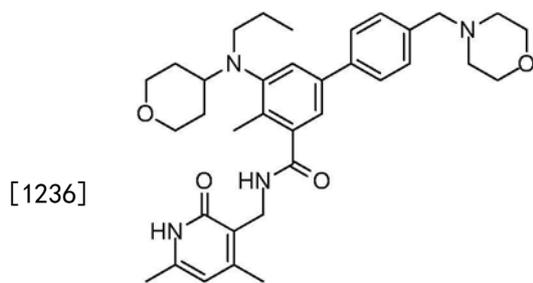
[1232] 实施例57:合成3-(((1s,4s)-4-乙酰氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺



化合物 57

[1234] 向搅拌后的3-(((1s,4s)-4-乙酰氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(1equiv.)和吗啉(5equiv.)的MeOH(5mL用于0.3mmol)溶液中加入醋酸(2equiv.),该反应在室温下搅拌。然后加入NaBH<sub>3</sub>CN(1.5equiv.),反应搅拌过夜。结束时,在减压下除去溶剂,通过硅胶柱层析纯化残余物或按照说明提供标题化合物(0.08 g,43%)。LCMS:615.40 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.64%(@254nm)(R<sub>t</sub>:3.900;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.46 (s,1H),8.75 (s,1H),8.19 (t,1H),8.01 (d,1H,J=7.6Hz),7.77 (d,1H,J=7.2Hz),7.50 (d,1H,J=8Hz),7.40 (s,1H),7.21 (s,1H),5.86 (s,1H),4.28 (d,2H,J=4.4Hz),3.71 (bs,1H),3.59-3.61 (m,4H),3.50 (t,1H,J=4.4Hz),3.00 (bs,1H),2.68 (t,1H,J=4.4Hz),2.60 (s,3H),2.42 (bs,4H),2.27 (s,3H),2.20 (s,3H),2.10 (s,3H),1.81 (m,5H),1.56 (m,2H),1.40-1.45 (m,2H),1.16-1.29 (m,2H)。

[1235] 实施例59:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-5-(丙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 59

[1237] 步骤1:合成5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯

[1238] 向搅拌后的3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(15g,61.5mmol)和二氢-2H-吡喃-4-

(3)-酮(9.2g,92mmol)的二氯乙烷(300mL)溶液中加入醋酸(22g,369mmol),该反应混合物在室温搅拌15min,然后将反应混合物冷却至0℃,加入三乙酰基硼氢化钠(39g,183.96mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。然后向反应混合物中加入碳酸氢钠水溶液将pH值调至7-8。分离有机相,水相用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩。通过柱层析(100-200目硅胶)纯化粗产品,用乙酸乙酯:己烷洗脱,以提供5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯,其为灰白的固体(14g,69%)。

[1239] 步骤2:合成5-溴-2-甲基-3-(丙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯

[1240] 向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(1g,3.04mmol)和丙醛(0.354g,6.09mmol)的二氯乙烷(10mL)溶液中加入醋酸(1.12g,18.2mmol)。反应混合物在室温下搅拌10min。然后在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(1.94g,9.14mmol),反应混合物在室温下搅拌2h。然后在减压下除去溶剂,向残余物中加水。用DCM萃取该混合物。将合并的萃取物用硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩以产生粗产品,通过柱层析纯化该粗产品以提供5-溴-2-甲基-3-(丙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(0.96g,85.7%)。

[1241] 步骤3:合成5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-(丙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺

[1242] 向5-溴-2-甲基-3-(丙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(0.96g,2.59mmol)的乙醇(5mL)溶液中加入NaOH(0.156g,3.8mmol)水溶液,反应混合物在60℃搅拌1h。然后在减压下除去乙醇,残余物用稀HCl酸化至pH值为6,用柠檬酸酸化至pH值为4。用乙酸乙酯萃取该混合物。将合并的萃取物干燥,过滤后浓缩产生单独的酸(0.8g,86.67%)。

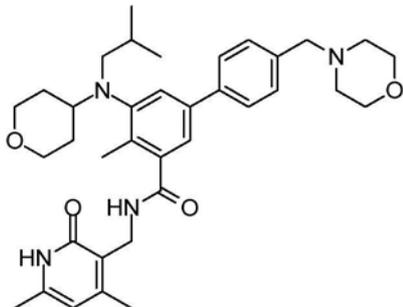
[1243] 将上述酸(0.8g,2.24mmol)溶解于DMSO(5mL),向其加入3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(0.683g,4.49mmol)。反应混合物在室温下搅拌15min后,向其加入PyBOP(1.75g,3.36mmol),继续搅拌过夜。把反应混合物倒入冰水中,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的萃取物干燥,过滤后浓缩以获得粗产品,通过溶剂洗涤纯化该粗产品,以提供5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-(丙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(0.9g,81.8%)。

[1244] 步骤4:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-5-(丙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1245] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-(丙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酰胺(0.2g,0.412mmol)和4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)吗啉(0.148g,0.488mmol)的二氧六环/水的混合物(5mL+1mL)溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.108g,1.01mmol),向反应混合物通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.048g,0.042mmol),向反应混合物中再次通入氩气10min。反应混合物在100℃加热2h。反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供粗产品,通过硅胶柱层析纯化该粗产品,以提供标题化合物(0.20g,83.68%)。LCMS:587.40(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.68%(@254nm)(R<sub>t</sub>;4.257;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.46(s,1H),8.19(t,1H,J=4.8Hz),7.56(d,2H,J=8Hz),7.38(t,3H,J=8Hz),7.19(s,1H),5.85(s,1H),4.28(d,2H,J=4.4Hz),3.82-

3.85 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.23 (t, 2H, J=10.8Hz), 2.94-3.02 (m, 3H), 2.36 (bs, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.56-1.65 (m, 4H), 1.20-1.25 (m, 2H), 0.76 (t, 3H, J=6.8Hz)。

[1246] 实施例60:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(异丁基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1247]

### 化合物 60

[1248] 步骤1:合成5-溴-3-(异丁基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1249] 向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(1g, 3.04 mmol)和异丁醛(1.09g, 15.24mmol)的甲醇(15mL)溶液中加入醋酸(0.456 g, 7.6mmol)。反应混合物在室温下搅拌8h。然后在0℃加入氰基硼氢化钠(0.522 g, 7.56mmol),该反应混合物在室温下搅拌过夜。然后在减压下除去溶剂,通过柱层析纯化粗产品,以提供5-溴-3-(异丁基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(0.52g, 54.33%)。

[1250] 步骤2:合成5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(异丁基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺

[1251] 向5-溴-3-(异丁基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(0.5g, 1.30 mmol)的乙醇(15mL)溶液中加入NaOH(0.104g, 2.61mmol)水溶液,在60℃搅拌1h。然后在减压下除去乙醇,用稀HCl酸化至pH值为6,用柠檬酸酸化至pH值为4。用乙酸乙酯萃取该混合物。将合并的萃取物干燥后浓缩产生单独的酸(0.375g, 76.9%)。

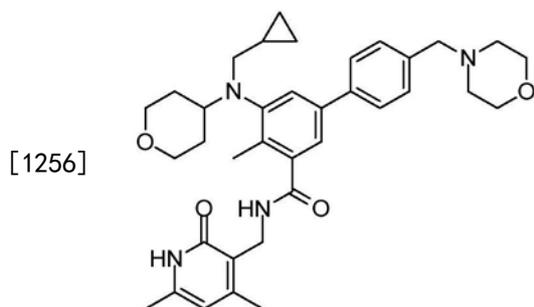
[1252] 然后将上述酸(0.350g, 9.45mmol)溶解于DMSO(5mL),向其加入3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(0.283g, 18.9mmol)。反应混合物在室温下搅拌15min,然后加入PyBOP(0.737g, 14.17mmol)。反应混合物搅拌过夜。把反应混合物倒入冰水中,将产生的沉淀物收集,然后通过溶剂洗涤纯化产生5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(异丁基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(0.2g, 42.01%)。

[1253] 步骤3:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(异丁基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1254] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(异丁基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(0.14g, 0.277mmol)和4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)吗啉(0.100g, 0.333mmol)的二氧六环/水的混合物(5mL+1mL)溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.108g, 1.01mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.032g, 0.027mmol),向反应混合物中再次通入氩气10min。反应混合物在100℃加热2h。然后反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,

在减压下除去溶剂以提供粗产品,通过制备型HPLC纯化该粗产品,以提供标题化合物的TFA盐(0.039 g,23.49%)。LCMS:601.30 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.88% (@254nm) (R<sub>t</sub>;5.225;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.46 (s,1H),9.83 (bs,1H),8.20 (t,1H),7.73 (d,2H,J=8Hz),7.56 (d,2H, J=8Hz),7.43 (s,1H),7.21 (s,1H),5.86 (s,1H),4.39 (bs,2H),4.28 (d,2H,J=4.4Hz),3.95-3.98 (m,2H),3.85-3.87 (m,2H),3.62 (t,2H,J=11.2Hz),3.15-3.31 (m,9H),2.84 (m,1H),2.26 (s,3H),2.21 (s,3H),2.10 (s,3H),1.62 (bs,2H),1.37-1.40 (m,2H),0.80 (d,6H,J=6Hz)。

[1255] 实施例61:合成5-((环丙基甲基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1257] 化合物 61

[1258] 步骤1:合成5-溴-3-((环丙基甲基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1259] 向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(1g,3.04 mmol)和环丙基甲醛(1.06g,15.24mmol)的甲醇(15mL)溶液中加入醋酸(0.456 g,7.6mmol)。反应混合物在室温下搅拌8h。然后在0℃加入氰基硼氢化钠(0.488 g,7.62mmol),反应混合物在室温下搅拌过夜。然后在减压下除去溶剂,通过柱层析纯化粗产品以提供5-溴-3-((环丙基甲基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(0.275g,23.70%)。

[1260] 步骤2:合成5-溴-3-((环丙基甲基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺

[1261] 向5-溴-3-((环丙基甲基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(0.275 g,0.943mmol)的乙醇(5mL)溶液中加入NaOH(0.056g,1.45mmol)水溶液,在60℃搅拌1h。然后在减压下除去乙醇,用稀HCl酸化至pH值为6,用柠檬酸酸化至pH值为4。用乙酸乙酯萃取该混合物。将合并的萃取物干燥并浓缩得到单独的酸(0.25g,93.28%)。

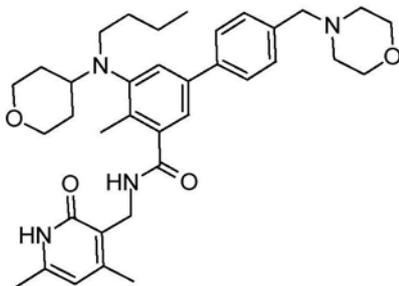
[1262] 将上述酸(0.250g,0.68mmol)溶解于DMSO(3mL),向其加入3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(0.155g,1.02mmol)。反应混合物在室温下搅拌15min后,加入PyBOP(0.708g,1.36mmol)。反应混合物搅拌过夜。把反应混合物倒入冰水中,将产生的沉淀物收集,通过溶剂洗涤纯化,得到5-溴-3-((环丙基甲基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(0.25g,73.31%)。

[1263] 步骤3:合成5-((环丙基甲基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧

代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1264] 向搅拌后的5-溴-3-((环丙基甲基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(0.25g,0.499mmol)和4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)吗啉(0.181g,0.598mmol)的二氧六环/水的混合物(5mL+1mL)溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.19g,1.79mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.057g,0.049mmol),向反应混合物中再次通入氩气10min。反应混合物在100℃加热2h。反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供粗产品,通过制备型HPLC纯化该粗产品,以提供标题化合物的TFA盐(0.085g,28.52%)。LCMS:599.35(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.21%(@254nm)(R<sub>t</sub>:4.191;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.51(s,1H),9.83(bs,1H),8.20(s,1H),7.77(d,2H,J=6.4 Hz),7.53-7.58(m,3H),7.28(s,1H),5.87(s,1H),4.39(bs,2H),4.29(d,2H,J=4.4 Hz),3.95-3.98(m,2H),3.59-3.65(m,2H),3.31-3.21(m,5H),3.05-3.16(m,3H),2.93(m,2H),2.32(m,4H),2.21(s,3H),2.10(s,3H),1.65(bs,2H),1.50(m,2H),0.66(bs,1H),0.28(d,2H,J=7.2Hz)。

[1265] 实施例62:合成5-(丁基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



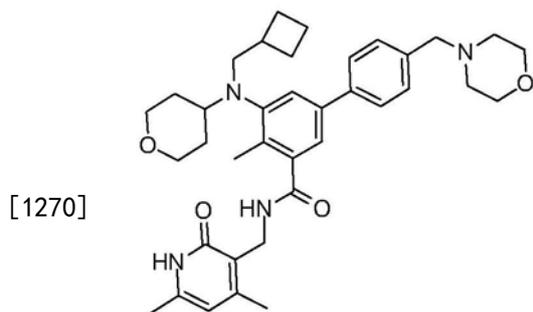
[1266]

化合物 62

[1267] 用类似于实施例61中所述的方法制备化合物62。

[1268] TFA盐的分析数据:LCMS:601.35(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.41%(@254nm)(R<sub>t</sub>:4.482;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.47(s,1H),9.89(bs,1H),8.22(t,1H),7.75(d,2H,J=8 Hz),7.57(d,2H,J=8Hz),7.44(s,1H),7.25(s,1H),5.86(s,1H),4.39(bs,2H),4.28(d,2H,J=4.4Hz),3.95-3.98(m,3H),3.83-3.86(m,4H),3.21-3.30(m,4H),3.08-3.11(m,4H),2.24(s,3H),2.21(s,3H),2.10(s,3H),1.62(m,4H),1.20(m,4H),0.79(t,3H,J=6.4Hz)。

[1269] 实施例63:合成5-((环丁基甲基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

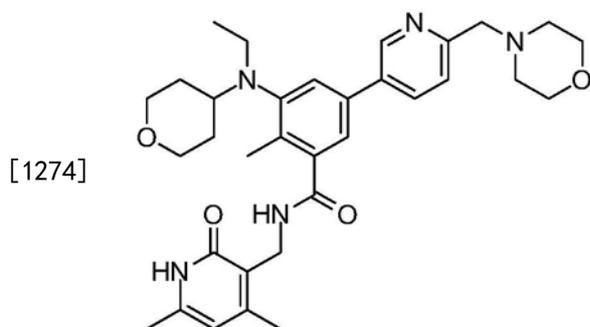


化合物 63

[1271] 用与实施例61中所述的相似方法制备化合物63。

[1272] 分析数据:LCMS:613.35 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.25% (@254nm) (R<sub>t</sub>:4.586;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8 min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.45 (s,1H),8.18 (t,1H),7.56 (d,2H,J=7.6Hz),7.41 (s,1H),7.37 (d,2H,J=8Hz),7.20 (s,1H),5.85 (s,1H),4.45 (m,2H),4.28 (d,2H,J=4Hz),3.83-3.85 (m,2H),3.57 (m,3H),3.48 (s,2H),3.19-3.22 (m,2H),3.08 (bs,2H),2.86 (m,1H),2.36 (m,4H),2.20 (s,6H),2.10 (s,3H),1.70-1.78 (m,4H),1.56-1.63 (m,6H)。

[1273] 实施例64:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺



[1275] 化合物 64

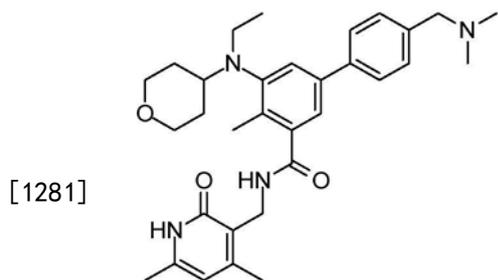
[1276] 步骤1:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺

[1277] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(1g,2.15mmol)和(6-甲酰基吡啶-3-基)硼酸(0.539g,2.31mmol)的二氧六环/水的混合物(15mL+3mL)中加入 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.82g,7.74mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.288g,0.25mmol),再次通入氩气10min。反应物料在80℃加热2h。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供粗原料,通过硅胶柱层析纯化该原料以提供所需的化合物(0.60g,57%)。

[1278] 步骤2:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1279] 向搅拌后的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(0.2g,mmol)的二氯乙烷(3mL)溶液中加入吗啉(5equiv.)的MeOH(5mL)溶液和醋酸(2equiv.),该混合物在室温下搅拌15min。然后加入NaBH<sub>3</sub>CN(1.5equiv.),反应在室温下搅拌16h。结束后(TLC监控),向反应混合物中加入碳酸氢钠水溶液直到pH 值为7-8,分离有机相,水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤后减压浓缩。通过柱层析(100-200目硅胶)纯化粗化合物,用乙酸乙酯:己烷洗脱以提供标题化合物,其为灰白色固体。LCMS:574.25(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:97.17%(@254nm)(R<sub>t</sub>:3.906;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.46(s,1H),8.75(s,1H),8.20(t,1H),8.01(d,1H,J=7.2Hz),7.50(d,1H,J=7.6Hz),7.46(s,1H),7.27(s,1H),5.85(s,1H),4.28(d,2H,J=3.6Hz),3.81-3.83(m,2H),3.59-3.61(m,6H),3.22-3.30(m,2H),3.08-3.10(m,2H),3.03(m,1H),2.43(s,4H),2.25(s,3H),2.20(s,3H),2.10(s,3H),1.65-1.67(m,2H),1.51-1.53(m,2H),0.83(t,3H,J=6.4Hz)。

[1280] 实施例65:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-((二甲氨基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 65

[1282] 步骤1:合成5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1283] 向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(14g,42.68mmol)和乙醛(3.75g,85.36mmol)的二氯乙烷(150mL)溶液中加入醋酸(15.36g,256.08mmol),反应在室温下搅拌20min。然后在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(27.01g,128.04mmol),该反应混合物在室温下搅拌2h。然后在减压下除去溶剂,向残余物中加水。用DCM萃取该混合物。将合并的萃取物用硫酸钠干燥,减压浓缩以产生粗产品,通过柱层析纯化该粗产品,以提供5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(14g,93.33%)。

[1284] 步骤2:合成5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺

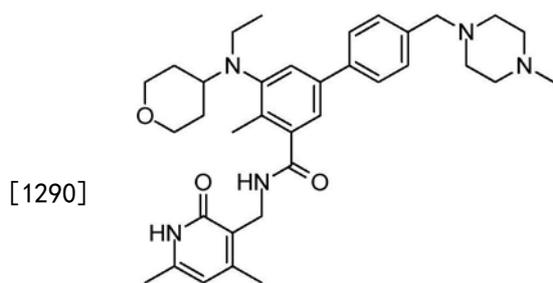
[1285] 向5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(14g,39.43mmol)的乙醇(100mL)溶液中加入NaOH(2.36g,59.15mmol)水溶液,在60℃搅拌1h。然后在减压下除去乙醇,用稀HCl酸化至pH值为6,用柠檬酸酸化至pH值为4。用乙酸乙酯萃取该混合物。将合并的萃取物干燥并浓缩得到单独的酸(13.9g,100%)。

[1286] 将上述酸(10g, 29.23mmol) 溶解于DMSO (25mL), 向其加入3-(氨基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(8.8g, 58mmol) 和三乙胺(5.6g, 58.4mmol)。反应混合物在室温搅拌15min后, 加入PyBOP(22g, 43.8mmol)。反应混合物搅拌过夜。把反应混合物倒入冰水中, 用10% MeOH/DCM萃取。将合并的萃取物干燥并浓缩以获得粗产品, 通过溶剂洗涤纯化该粗产品以提供5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(14g, 73.68%)。

[1287] 步骤3: 合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-((二甲氨基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1288] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(0.2g, 0.42mmol) 和(4-((二甲氨基)甲基)苯基)硼酸(0.15g, 0.505mmol) 的二氧六环/水的混合物(5mL+1mL) 溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.16g, 1.51mmol), 向该溶液中通入氩气15min。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.048g, 0.042mmol), 向反应混合物中再次通入氩气10min。反应混合物在100℃加热2h。然后反应混合物用水稀释, 用10% MeOH/DCM萃取。将合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 在减压下除去溶剂以提供粗产品, 通过硅胶柱层析纯化该粗产品以提供标题化合物(0.120g, 53.8%)。LCMS: 531.30 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 94.88% (@254nm) (R<sub>t</sub>: 3.949; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12 min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=4.4Hz), 7.61 (d, 2H, J=8Hz), 7.39-7.41 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.8 Hz), 3.62-3.84 (m, 4H), 3.22-3.38 (m, 2H), 3.02-3.06 (m, 3H), 2.30 (bs, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.8Hz)。

[1289] 实施例66: 合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

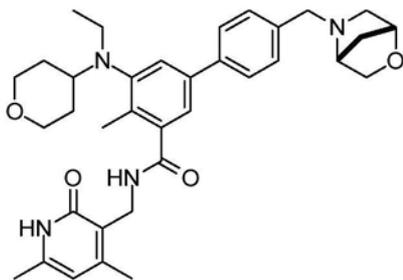


化合物 66

[1291] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(0.2g, 0.42mmol) 和(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)硼酸(0.159g, 0.505mmol) 的二氧六环/水的混合物(5mL+1mL) 溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.16g, 1.51mmol), 向该溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.048g, 0.042mmol), 向反应混合物中再次通入氩气10min。反应混合物在100℃加热2h。然后反应混合物用水稀释, 用10% MeOH/DCM萃取。将合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 在减压下除去溶剂以提供粗产品, 通过制备型HPLC纯化该粗产品, 以提供标题化合物的TFA盐(0.110g, 44.7%)。

LCMS:586.40 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:96.03% (@254nm) (R<sub>t</sub>:3.803;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA 的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B 至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.45 (s,1H),8.23 (t,1H),7.69 (d,2H,J=7.6Hz),7.47 (t,3H,J=8Hz),7.29 (s,1H),5.87 (s,1H),4.28 (d,4H,J=4Hz),3.93 (s,3H),3.83-3.86 (m,2H),3.43 (m,2H),3.16-3.27 (m,8H),2.81 (s,3H),2.26 (s,3H),2.21 (s,3H),2.10 (s,3H),1.66 (m,2H),1.57 (m,2H),0.84 (t,3H,J=6Hz)。

[1292] 实施例67:合成4'-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(0.1g,28%);



[1293]

### 化合物 67

[1294] 步骤1:合成5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1295] 向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(14g,43mmol)和乙醛(3.75g,85.4mmol)的二氯乙烷(150mL)溶液中加入醋酸(15.36g,256mmol)。在室温下搅拌20min后,在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(27.0g,128mmol)。该混合物在室温搅拌2h,用碳酸氢钠水溶液淬灭反应。分离有机相,水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩以提供粗原料,通过硅胶柱层析纯化该粗原料以提供5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(14g,93%)。

[1296] 步骤2:合成5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺

[1297] 向搅拌后的5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(14g,39mmol)的乙醇(100mL)溶液中加入NaOH(2.36g,59.1mmol)水溶液。在60℃搅拌1h后,在减压下除去乙醇,用稀HCl和柠檬酸缓冲溶液酸化至pH值为4。用乙酸乙酯萃取该混合物,将合并的有机层干燥并浓缩以提供相应的酸(13.9g)。

[1298] 在0℃,向搅拌后的上述酸(10g,29mmol)、3-(氨基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(8.8g,58mmol)和三乙胺(5.6g,58mmol)的DMSO(25mL)溶液中加入PYBOP(22g,44mmol)。在室温下搅拌过夜后,将该混合物投入冰中,用10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。将合并的有机层干燥后减压浓缩以获得粗品。用溶剂将该粗原料磨碎,提供5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(14g,73%)。

[1299] 步骤3:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

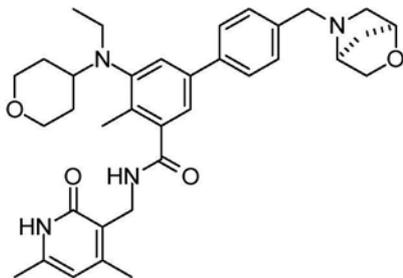
[1300] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(5.0g,10mmol)和(4-甲酰苯基)硼酸(2.35g,15.8mmol)的二氧六环/水(30mL/10mL)溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.01g,37.9 mmol)。向该溶液中通入氩气15min,加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.21g,1.05mmol),该混合物在100℃加热2h。将该混合物冷却至室温后,用水稀释,用10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥,在减压下除去溶剂。通过硅胶柱层析纯化所得粗原料以提供N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(3.5 g,66%)。

[1301] 下面的还原胺化过程用于合成化合物67-105

[1302] 向搅拌后的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(1.0mmol)和必需的胺(3.0mmol)的二氯乙烷(10mL)溶液中加入醋酸(6.0mmol)。在室温下搅拌后20min后,在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(0.63g,3.0mmol)。该混合物在室温下搅拌2h,用碳酸氢钠水溶液淬灭反应。分离有机相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩以提供粗原料,通过硅胶柱层析或通过RP-HPLC纯化该粗原料,以提供游离碱或三氟乙酸盐形式的产品。

[1303] 4'-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺的分析数据:LCMS:585.25 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.65% (@254nm) (R<sub>t</sub>;4.019;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05% TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.45 (s,1H),8.19 (t,1H),7.55 (d,2H,J=7.6Hz),7.39-7.41 (m,3H),7.21 (s,1H),5.85 (s,1H),4.35 (s,2H),4.28 (d,2H,J=4.4Hz),3.93 (d,2H, J=7.2Hz),3.82 (d,2H,J=9.6Hz),3.72 (d,2H,J=4.4Hz),3.44-3.53 (m,3H),3.22-3.27 (m,1H),3.01-3.09 (m,2H),2.73 (d,1H,J=9.2Hz),2.23 (s,3H),2.20 (s,3H),2.10 (s,3H),1.79-1.82 (m,1H),1.51-1.67 (m,5H),0.82 (t,3H,J=6.8Hz)。

[1304] 实施例68:4'-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(0.15g,43%);



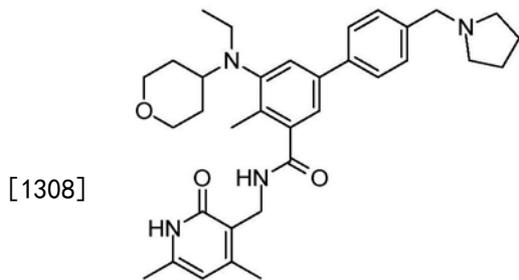
[1305]

化合物 68

[1306] 分析数据:LCMS:585.35 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.99% (@254nm) (R<sub>t</sub>;3.95;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶

液;进样量:10 $\mu$ L,柱温:30 $^{\circ}$ C;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B); $^1$ H NMR (DMSO- $d_6$ ,400 MHz)  $\delta$ 11.45 (bs,1H,) ,8.18 (s,1H,) ,7.56-7.54 (m,2H) ,7.41-7.39 (m,3H) ,7.21 (s, 1H) ,5.87 (s,1H) ,4.34 (s,1H) ,4.28 (d,2H,J=4.4Hz) ,3.93 (d,1H,J=7.6Hz) , 3.83-3.81 (m,2H) ,3.74-3.72 (m,2H) ,3.52 (d,1H,J=6.8Hz.) ,3.44 (s,1H,) , 3.28-3.22 (m,2H) ,3.09-3.08 (m,3H) ,2.73 (d,1H J=10Hz) ,2.41 (d,1H J=10Hz) , 2.24 (s,3H) ,2.20 (s,3H) ,2.10 (s,3H) ,1.79 (m,1H) ,1.67-1.51 (m,5H) .0.83 (t,3H J=6.8Hz) 。

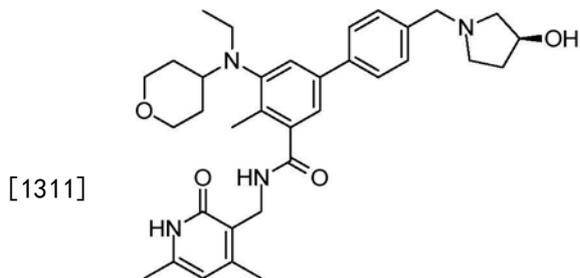
[1307] 实施例69:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吡咯烷-1-基甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(0.19g)



化合物 69

[1309] 分析数据:LCMS:557.25 (M+1) $^+$ ;HPLC:97.70% (@254nm) ( $R_t$ :4.075;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu$ L,柱温:30 $^{\circ}$ C;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B); $^1$ H NMR (DMSO- $d_6$ ,400 MHz)  $\delta$ 11.45 (s,1H) ,8.19 (t,1H,J=4.4Hz) ,7.55 (d,2H,J=8Hz) ,7.38 (d,2H,J=6.4 Hz) ,7.35 (s,1H) ,7.21 (s,1H) ,5.85 (s,1H) ,4.28 (d,2H,J=4.4Hz) ,3.81-3.84 (m,2H) , 3.58 (s,2H) ,3.22-3.27 (m,2H) ,3.06-3.09 (m,2H) ,2.99-3.04 (m,1H) ,2.43 (bs,4H) , 2.24 (s,3H) ,2.20 (s,3H) ,2.10 (s,3H) ,1.64-1.69 (m,6H) ,1.51-1.56 (m,2H) ,0.83 (t, 3H,J=6.8Hz) 。

[1310] 实施例70:(S)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-((3-羟基吡咯烷-1-基甲基)-4-甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺 TFA盐(0.15g,44%)

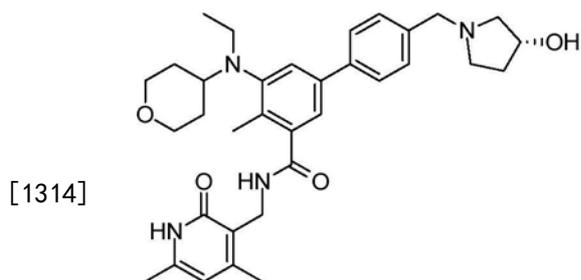


化合物 70

[1312] 分析数据:LCMS:573.40 (M+1) $^+$ ;HPLC:97.97% (@254nm) ( $R_t$ :3.965;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu$ L,柱温:30 $^{\circ}$ C;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,

9.51-12min 5%B);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  11.47 (s, 1H), 10.03-10.30 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.75 (d, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.60 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.45-4.46 (m, 2H), 4.39-4.40 (m, 2H), 4.29 (d, 2H,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.83-3.86 (m, 2H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.01-3.36 (m, 6H), 2.32-2.37 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 0.84 (t, 3H,  $J=6.4\text{Hz}$ ).

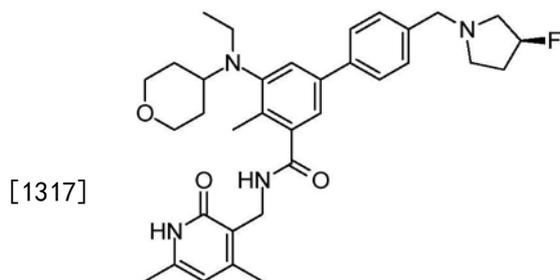
[1313] 实施例71: (R)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-(3-羟基吡咯烷-1-基甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺 (0.125g, 55%)



化合物 71

[1315] 分析数据:LCMS:573.40 (M+1) $^+$ ;HPLC:96.12% (@254nm) ( $R_t$ ;3.921;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu$ L,柱温:30 $^\circ$ C;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.56 (d, 2H,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.39 (s, 1H), 7.36 (d, 2H,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.28 (d, 2H,  $J=4\text{Hz}$ ), 4.19 (bs, 1H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 2H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.08-3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.57-2.67 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.97-2.00 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 3H), 0.83 (t, 3H,  $J=6.4\text{Hz}$ ).

[1316] 实施例72: (S)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-(3-氟代吡咯烷-1-基甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺 (0.05g)

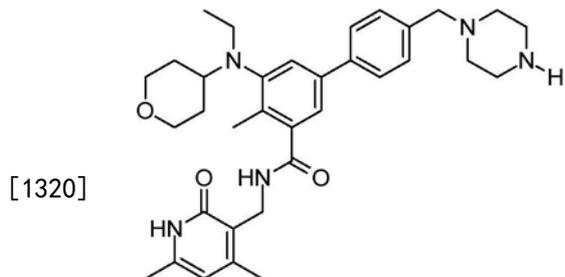


化合物 72

[1318] 分析数据:LCMS:575.35 (M+1) $^+$ ;HPLC:98.44% (@254nm) ( $R_t$ ;4.081;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu$ L,柱温:30 $^\circ$ C;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.56 (d, 2H,  $J=$

7.6Hz), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J=8Hz), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.09-5.25 (m, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4Hz), 3.81-3.86 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.53-3.55 (m, 2H), 3.17-3.25 (m, 2H), 3.07-3.16 (m, 7H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.8Hz)。

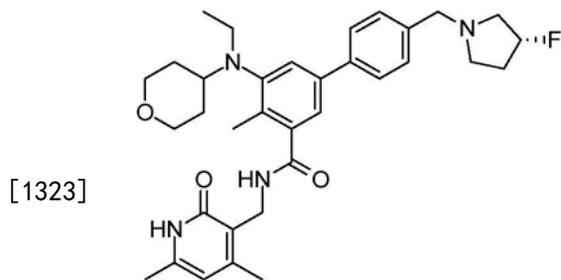
[1319] 实施例73: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(哌嗪-1-基甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺TFA盐 (0.18g, 50%)



化合物 73

[1321] 分析数据: LCMS: 572.10 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 96.61% (@254nm) (R<sub>t</sub>: 3.736; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30°C; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.81 (bs, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.66 (d, 2H, J=7.2Hz), 7.47 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.42 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4Hz), 3.82-3.85 (m, 4H), 3.11-3.27 (m, 9H), 2.88 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.53-1.55 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6Hz)。

[1322] 实施例74: (R)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-(3-氟代吡咯烷-1-基甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺 (0.07g, 31%)

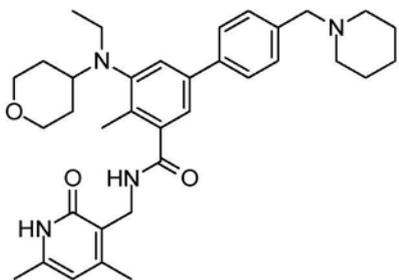


化合物 74

[1324] 分析数据: LCMS: 575.35 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 97.53% (@254nm) (R<sub>t</sub>: 4.079; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30°C; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.38 (d, 2H, J=4.4Hz), 7.36 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.12-5.26 (m, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.08-3.09 (m,

2H), 3.02 (m, 1H), 2.73-2.83 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=7.2Hz)。

[1325] 实施例75: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(哌啶-1-基甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺 (0.1g, 88%)

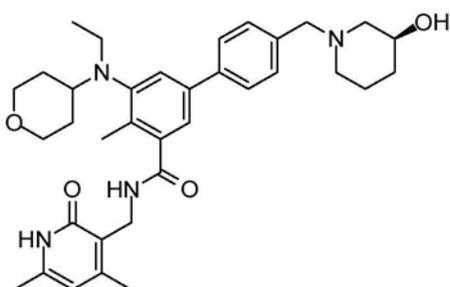


[1326]

化合物 75

[1327] 分析数据: LCMS: 571.25 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 98.25% (@254nm) (R<sub>t</sub>; 4.147; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=5.2Hz), 7.55 (d, 2H, J=8Hz), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J=8Hz), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.82-3.83 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.24 (t, 2H, J=11.2Hz), 3.06-3.09 (m, 2H), 2.99-3.01 (m, 1H), 2.32 (bs, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.47-1.56 (m, 6H), 1.38-1.39 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=7.2Hz)。

[1328] 实施例76: (S)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-(3-羟基哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺 (0.25g, 71.4%)



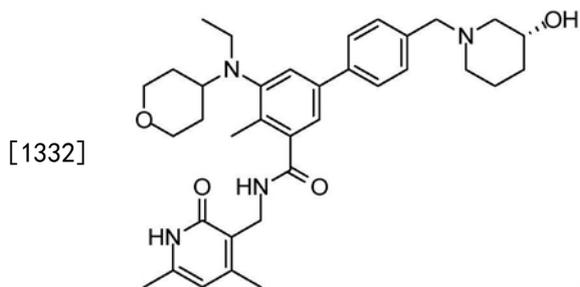
[1329]

化合物 76

[1330] 分析数据: LCMS: 587.40 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 97.63% (@254nm) (R<sub>t</sub>; 3.997; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.18 (t, 1H, J=4.8Hz), 7.56 (d, 2H, J=8Hz), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J=8Hz), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.55 (d, 1H, J=4.8Hz), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.43-3.45 (m, 1H), 3.06-3.09 (m, 3H), 2.99-3.01 (m, 2H), 2.79 (d, 1H, J=6.8Hz), 2.65 (d, 1H, J=

10.8Hz), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 2H), 1.39-1.51 (m, 4H), 1.04-1.10 (m, 1H), 0.83 (t, 3H, J=6.8Hz)。

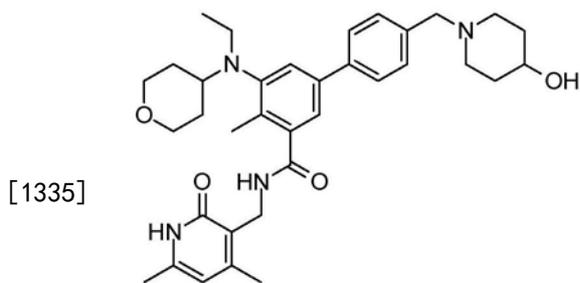
[1331] 实施例77: (R)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-((3-羟基哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺 (0.11g, 48.6%)



化合物 77

[1333] 分析数据:LCMS:587.45 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.65% (@254nm) (R<sub>t</sub>:3.976;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ11.44 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.56 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.39 (s, 1H), 7.35 (d, 2H, J=8Hz), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.40-3.54 (m, 3H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.08-3.09 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.78-2.80 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.80-1.86 (m, 3H), 1.53-1.67 (m, 3H), 1.40-1.51 (m, 3H), 1.04-1.06 (m, 1H), 0.83 (t, 3H, J=6.8Hz)。

[1334] 实施例78:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-((4-羟基哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺 (0.2g, 57%)

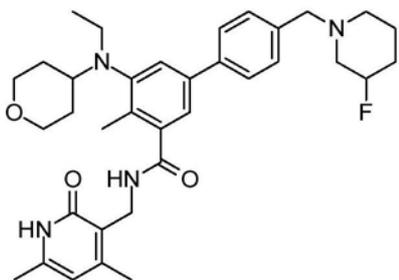


化合物 78

[1336] 分析数据:LCMS:587.20 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.89% (@254nm) (R<sub>t</sub>:1.456;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ11.46 (s, 1H), 8.19 (t, 1H, J=4.4Hz), 7.56 (d, 2H, J=8Hz), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, 2H, J=8Hz), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.53 (d, 1H, J=3.6Hz), 4.28 (d, 2H, J=4.4 Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.07-3.09 (m, 2H), 3.01-3.06 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00-2.04 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 4H), 1.51-1.53 (m, 2H), 1.36-1.39 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J

=7.2Hz)。

[1337] 实施例79:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-((3-氟代哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(0.2g, 56%)

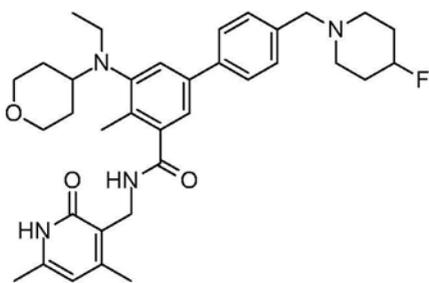


[1338]

化合物 79

[1339] 分析数据:LCMS:589.35 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:96.06% (@254nm) (R<sub>t</sub>;4.092;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.45 (s,1H), 8.18 (t,1H), 7.57 (d,2H,J=7.2Hz), 7.40 (s,1H), 7.35 (d,2H, J=7.2Hz), 7.22 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.56-4.68 (m,1H), 4.28 (d,2H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.52 (s,2H), 3.22-3.28 (m,3H), 3.08-3.09 (m,2H), 3.02 (m,1H), 2.65-2.72 (m, 1H), 2.39 (m,2H), 2.24 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.78-1.81 (m,2H), 1.64-1.68 (m,2H), 1.50-1.53 (m,4H), 0.83 (t,3H)。

[1340] 实施例80:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-((4-氟代哌啶-1-基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(0.09g, 25%)

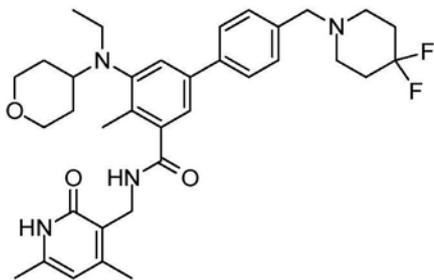


[1341]

化合物 80

[1342] 分析数据:LCMS:589.30 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:95.46% (@254nm) (R<sub>t</sub>;4.156;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.45 (s,1H), 8.18 (t,1H), 7.56 (d,2H), 7.39 (s,1H), 7.37 (d,2H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s,1H), 4.62-4.74 (m,1H), 4.28 (d,2H,J=3.2Hz), 3.81-3.84 (m,2H), 3.49 (s,2H), 3.22-3.25 (m,3H), 3.08-3.09 (m,3H), 3.02 (m,1H), 2.32 (m,2H), 2.24 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.82-1.85 (m,2H), 1.64-1.67 (m,4H), 1.51-1.53 (m,2H), 0.83 (t,3H,J=6.4Hz)。

[1343] 实施例81:4'-((4,4-二氟代哌啶-1-基)甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺 (0.1g, 27%)

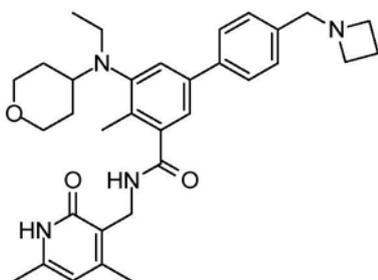


[1344]

化合物 81

[1345] 分析数据:LCMS:607.35 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:95.48% (@254nm) (R<sub>t</sub>;4.237;方法:色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.46 (s,1H), 8.19 (t,1H), 7.58 (d,2H, J=8Hz), 7.38 (d,2H, J=3.6Hz), 7.36 (s,1H), 7.21 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.28 (d,2H, J=4.4Hz), 3.81-3.84 (m,2H), 3.56 (s, 2H), 3.22-3.27 (m,2H), 3.08-3.09 (m,2H), 2.99-3.01 (m,1H), 2.24 (s,3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.90-1.99 (m,4H), 1.64-1.67 (m,2H), 1.48-1.56 (m,2H), 0.83 (t,3H, J=6.4Hz) [4H合并于溶剂峰]。

[1346] 实施例82:4'-((氮杂环丁烷-1-基)甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



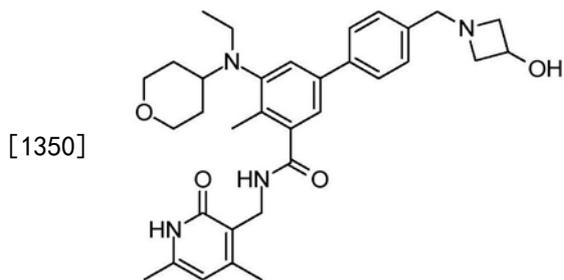
[1347]

化合物 82

[1348] 分析数据:LCMS:543.40 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:96.50% (@254nm) (R<sub>t</sub>;4.010;方法:色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.45 (s,1H), 8.19 (t,1H, J=4.4Hz), 7.54 (d,2H, J=8Hz), 7.38 (s,1H), 7.32 (d,2H, J=8Hz), 7.20 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.28 (d,2H, J=4.4Hz), 3.81-3.84 (m,2H), 3.52 (s,2H), 3.22-3.27 (m,2H), 2.98-3.11 (m,7H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s,3H), 2.10 (s, 3H), 1.94-2.01 (m,2H), 1.64-1.67 (m,2H), 1.51-1.56 (m,2H), 0.82 (t,3H, J=7.2Hz)。

[1349] 实施例83:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-((3-羟基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲

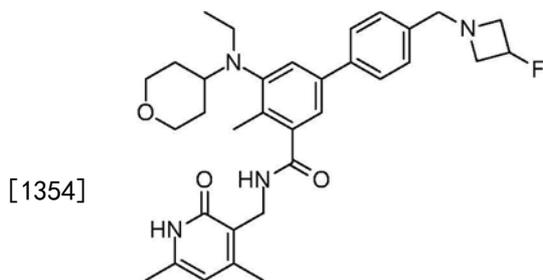
酰胺



[1351] 化合物 83

[1352] 分析数据:LCMS:559.80 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:96.10% (@254nm) (R<sub>t</sub>;3.917;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.45 (s,1H), 8.18 (t,1H), 7.54 (d,2H,J=8Hz), 7.38 (s,1H), 7.31 (d,2H, J=4.4Hz), 7.20 (s,1H), 5.85 (s,1H), 5.28 (d,1H,J=6.4Hz), 4.28 (d,2H,J=4.4Hz), 4.17-4.19 (m,1H), 3.81-3.84 (m,2H), 3.56 (s,2H), 3.48 (t,2H,J=6.4Hz), 3.22-3.27 (m,2H), 3.06-3.09 (m,2H), 3.01 (m,1H), 2.75 (t,2H,J=6.8Hz), 2.24 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.64-1.67 (m,2H), 1.51-1.53 (m,2H), 0.82 (t,3H,J=7.2Hz)。

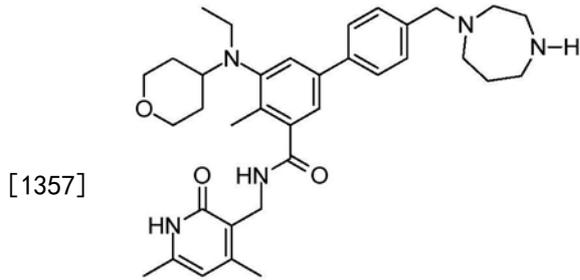
[1353] 实施例84:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-((3-氟代氮杂环丁烷-1-基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 84

[1355] 分析数据:LCMS:561.25 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:97.99% (@254nm) (R<sub>t</sub>;4.021;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.45 (s,1H), 8.18 (t,1H), 7.57 (d,2H,J=7.2Hz), 7.37-7.40 (m,3H), 7.22 (s,1H), 5.85 (s,1H), 5.27 (m,1H), 4.28 (d,2H,J=4.4Hz), 3.81-3.84 (m,2H), 3.63 (s,2H), 3.22-3.27 (m,2H), 3.08-3.09 (m,2H), 3.01 (m,1H), 2.77 (m,2H), 2.24 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.15 (s,3H), 1.65-1.67 (m,2H), 1.51-1.53 (m,2H), 1.04-1.06 (m,1H), 0.83 (t,3H,J=7.2Hz) [2H合并于溶剂峰中]。

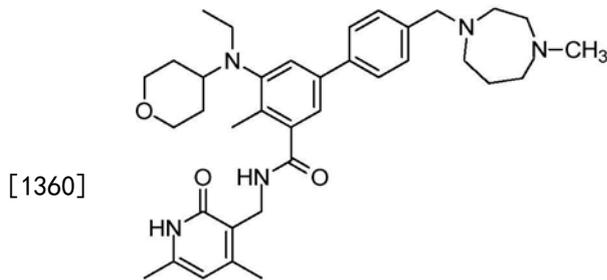
[1356] 实施例86:4'-((1,4-二氮杂环庚-1-基)甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 86

[1358] 分析数据:LCMS:585.37 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:87.74% (@254nm) (R<sub>t</sub>;3.715;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.47 (s,1H), 8.18 (t,1H), 7.57 (d,2H,J=6.8Hz), 7.39 (m,3H), 7.21 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.29 (d,2H), 3.81-3.84 (m,2H), 3.66 (s,2H), 3.08-3.09 (m,3H), 3.02 (bs, 4H), 2.96 (m,3H), 2.64-2.66 (m,4H), 2.24 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.78 (m, 2H), 1.64-1.67 (m,2H), 1.51-1.53 (m,2H), 0.83 (t,3H)。

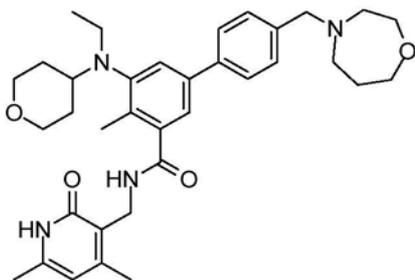
[1359] 实施例87:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-((4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 87

[1361] 分析数据:LCMS:600.30 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.46% (@254nm) (R<sub>t</sub>;3.713;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.44 (s,1H), 8.17 (t,1H), 7.56 (d,2H,J=8Hz), 7.38 (d,2H,J=5.6Hz), 7.36 (s,1H), 7.21 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.28 (d,2H,J=5.2Hz), 3.81-3.84 (m,2H), 3.61 (s, 2H), 3.09-3.28 (m,3H), 3.06-3.09 (m,2H), 3.02 (m,1H), 2.59-2.65 (m,5H), 2.56 (t, 2H,J=6Hz), 2.24 (s,6H), 2.20 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.64-1.72 (m,4H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t,3H,J=6.4Hz)。

[1362] 实施例88:4'-((1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基)甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

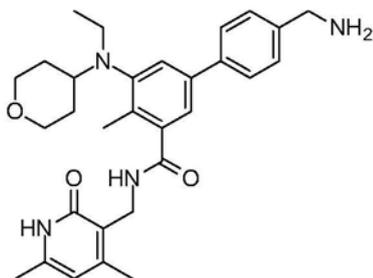


[1363]

## 化合物 88

[1364] 分析数据:LCMS:587.40 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:96.85% (@254nm) (R<sub>t</sub>;4.055;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.45 (s,1H), 8.18 (t,1H,J=4.8Hz), 7.56 (d,2H,J=8Hz), 7.37-7.39 (m,3H), 7.21 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.28 (d,2H,J=4.4Hz), 3.81-3.84 (m,2H), 3.69 (t,3H,J=6 Hz), 3.64 (s,1H), 3.59-3.61 (m,2H), 3.22-3.27 (m,2H), 2.99-3.09 (m,3H), 2.59-2.64 (m,4H), 2.24 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.77-1.83 (m,2H), 1.64-1.67 (m,2H), 1.48-1.56 (m,2H), 0.83 (t,3H,J=7.2Hz)。

[1365] 实施例89:4'-(氨基甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

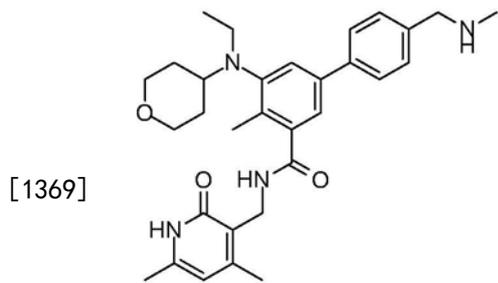


[1366]

## 化合物 89

[1367] 分析数据:LCMS:503.40 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:79.83% (@254nm) (R<sub>t</sub>;3.846;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.45 (s,1H), 8.19 (t,1H), 7.63 (d,2H,J=8.4Hz), 7.47 (d,2H,J=8Hz), 7.39 (s,1H), 7.23 (s,1H), 5.86 (s,1H), 4.28 (d,2H,J=4.4Hz), 3.92 (s,2H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.22-3.32 (m,2H), 3.08-3.10 (m,2H), 3.01 (m,1H), 2.24 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.65-1.67 (m,2H), 1.51-1.56 (m,2H), 0.83 (t,3H,J=6.8Hz)。

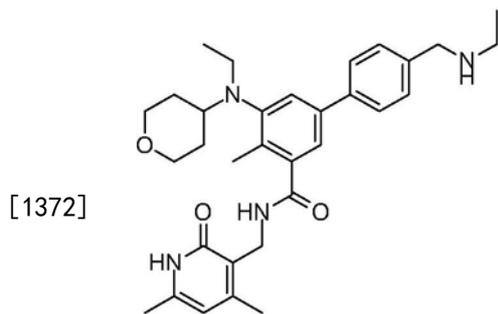
[1368] 实施例90:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-((甲胺基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 90

[1370] 分析数据:LCMS:517.30 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.05% (@254nm) (R<sub>t</sub>:3.886;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.51 (s,1H), 8.19 (t,1H,J=4.4Hz), 7.55 (d,2H,J=8Hz), 7.38 (d,2H), 7.36 (s,1H), 7.21 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.28 (d,2H,J=4.4Hz), 3.81-3.84 (m,2H), 3.66 (s, 2H), 3.11-3.25 (m,3H), 3.04-3.09 (m,2H), 2.99-3.01 (m,1H), 2.26 (s,3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.65-1.67 (m,2H), 1.48-1.56 (m,2H), 0.83 (t,3H, J=6.8Hz)。

[1371] 实施例91:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-((乙胺基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

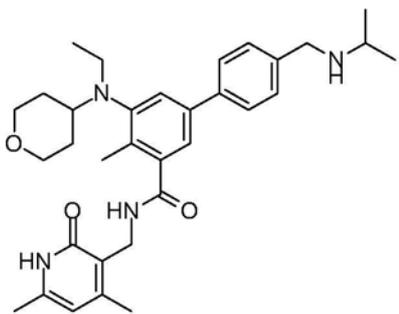


化合物 91

[1373] 分析数据:LCMS:531.35 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.28% (@254nm) (R<sub>t</sub>:3.977;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.45 (s,1H), 8.18 (t,1H,J=4.8Hz), 7.55 (d,2H,J=8Hz), 7.39 (s,1H), 7.37 (d,2H,J=2Hz), 7.21 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.28 (d,2H,J=6Hz), 3.81-3.84 (m,2H), 3.71 (s,2H), 3.22-3.28 (m,2H), 3.01-3.11 (m,3H), 2.52-2.55 (m,2H), 2.24 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.65-1.67 (m,2H), 1.50-1.53 (m,2H), 1.03 (t,3H,J=7.2Hz), 0.83 (t,3H,J=6.8Hz)。

[1374] 实施例92:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-((异丙基氨基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺TFA盐

[1375]

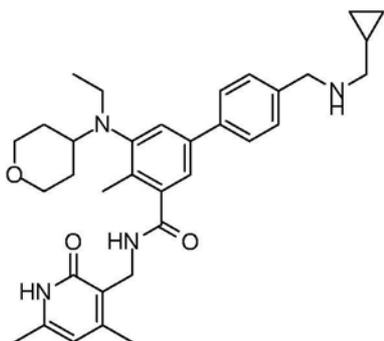


[1376] 化合物 92

[1377] TFA盐的分析数据:LCMS:545.40 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:94.74% (@254nm) (R<sub>t</sub>:4.081;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05% TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.47 (s,1H),8.66 (bs,1H),8.20 (s,1H),7.74 (d,2H,J=7.6 Hz),7.57 (d,2H,J=7.6Hz),7.43 (s,1H),7.27 (s,1H),5.86 (s,1H),4.28 (d,2H,J=4.4 Hz),4.19 (t,2H),3.82-3.85 (m,2H),3.25 (t,2H,J=10.8Hz),3.09-3.22 (m,3H),2.25 (s,3H),2.21 (s,3H),2.10 (s,3H),1.65 (m,2H),1.53-1.55 (m,3H),1.28 (d,6H,J=6.4 Hz),0.83 (t,3H,J=6.8Hz)。

[1378] 实施例93:4'-((环丙基甲基)氨基)甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1379]

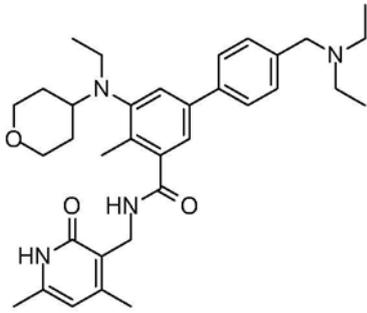


化合物 93

[1380] 分析数据:LCMS:557.35 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:96.44% (@254nm) (R<sub>t</sub>:4.182;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.45 (s,1H),8.19 (t,1H),7.55 (d,2H,J=7.2Hz),7.37-7.39 (m,3H),7.21 (s,1H),5.85 (s,1H),4.28 (d,2H,J=4.4Hz),3.81-3.84 (m,2H),3.73 (s,2H),3.22-3.24 (m,3H),3.06-3.09 (m,2H),3.01 (m,1H),2.36 (d,2H,J=6.8Hz),2.23 (s,3H),2.20 (s,3H),2.10 (s,3H),1.64-1.67 (m,2H),1.51-1.56 (m,2H),0.81-.084 (m,4H),0.38-0.39 (m,2H),0.07-0.08 (m,2H)。

[1381] 实施例94:4'-((二乙基)氨基)甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1382]

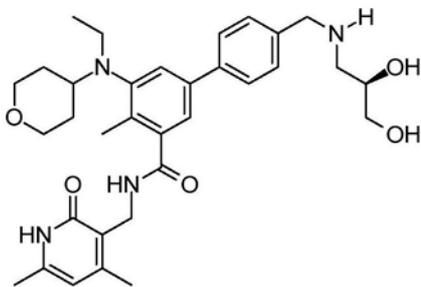


化合物 94

[1383] 分析数据:LCMS:559.20 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.33% (@254nm) (R<sub>t</sub>:4.126;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.47 (s,1H), 8.19 (t,1H,J=5.2Hz), 7.55 (d,2H,J=8Hz), 7.38 (d,2H,J=5.2 Hz), 7.36 (s,1H), 7.21 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.28 (d,2H,J=4.4Hz), 3.81-3.83 (m,2H), 3.54 (s,2H), 3.22-3.37 (m,2H), 3.06-3.11 (m,2H), 2.99-3.01 (m,1H), 2.43-2.47 (m, 4H), 2.24 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.64-1.67 (m,2H), 1.48-1.56 (m,2H), 0.98 (t,6H,J=7.2Hz), 0.83 (t,3H,J=6.8Hz)。

[1384] 实施例95: (R)-4'-(((2,3-二羟丙基)氨基)甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

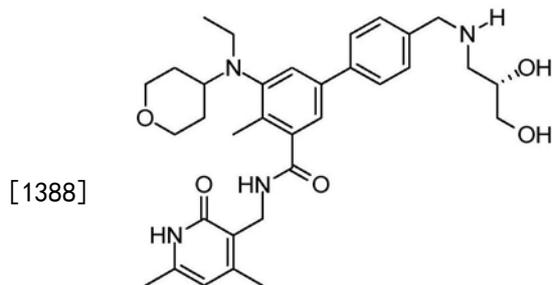
[1385]



化合物 95

[1386] 分析数据:LCMS:599.35 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:93.58% (@254nm) (R<sub>t</sub>:3.808;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.45 (s,1H), 8.18 (t,1H,J=4.8Hz), 7.56 (d,2H,J=8Hz), 7.37-7.39 (m,3H), 7.16 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.51-4.56 (m,2H), 4.28 (d,2H,J=4.8Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.73 (s,2H), 3.55 (m,1H), 3.11-3.25 (m,3H), 3.01-3.09 (m,3H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.41-2.46 (m,2H), 2.24 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.15 (s,3H), 1.65-1.67 (m,2H), 1.48-1.56 (m,2H), 0.83 (t,3H,J=6.8Hz)。

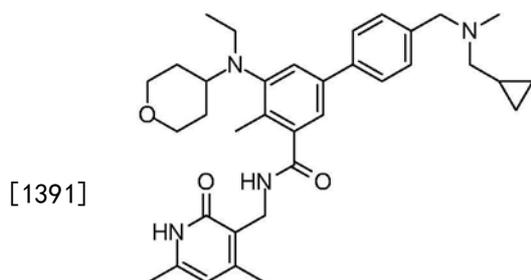
[1387] 实施例96: (S)-4'-(((2,3-二羟丙基)氨基)甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 96

[1389] 分析数据:LCMS:577.25 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:96.96% (@254nm) (R<sub>t</sub>;3.812;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.45 (s,1H), 8.19 (t,1H,J=4.8Hz), 7.55 (d,2H,J=8Hz), 7.37-7.39 (m,3H), 7.21 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.55 (m,3H), 4.28 (d,2H,J=4.8Hz), 3.81-3.83 (m,2H), 3.72 (s,2H), 3.55 (bs,1H), 3.22-3.28 (m,3H), 3.01-3.11 (m,3H), 2.57-2.60 (m,1H), 2.41-2.45 (m,2H), 2.24 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.64-1.67 (m,2H), 1.51-1.56 (m,2H), 0.83 (t,3H,J=7.2Hz)。

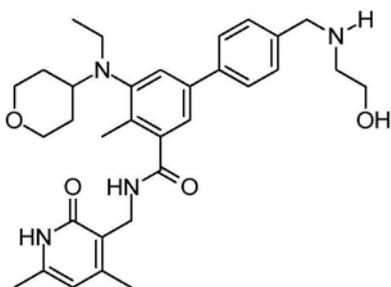
[1390] 实施例97:4'-(((环丙基甲基)(甲基)氨基)甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 97

[1392] 分析数据:LCMS:571.40 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.80% (@254nm) (R<sub>t</sub>;4.243;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.45 (s,1H), 8.18 (t,1H,J=4.8Hz), 7.57 (d,2H,J=8Hz), 7.40 (s,1H), 7.37 (d,2H,J=8Hz), 7.22 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.28 (d,2H,J=4.4Hz), 3.81-3.83 (m,2H), 3.53 (s,2H), 3.11-3.25 (m,2H), 2.99-3.09 (m,3H), 2.25-2.32 (m,2H), 2.24 (s,3H), 2.20 (s,6H), 2.10 (s,3H), 1.65-1.67 (m,2H), 1.48-1.56 (m,2H), 0.88 (m,1H), 0.83 (t,3H,J=7.2Hz), 0.46-0.47 (m,2H), 0.081 (m,2H)。

[1393] 实施例98:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(((2-羟乙基)氨基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

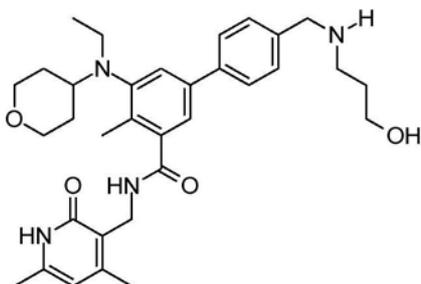


[1394]

化合物 98

[1395] 分析数据:LCMS:547.35 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:96.46% (@254nm) (R<sub>t</sub>;3.862;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.44 (s,1H), 8.19 (t,1H,J=4.4Hz), 7.55 (d,2H,J=8Hz), 7.38 (d,2H,J=4.4 Hz), 7.37 (s,1H), 7.21 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.47 (bs, 2H), 4.28 (d,2H,J=3.6Hz), 3.81-3.83 (m,2H), 3.72 (s,2H), 3.46 (m,2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.07-3.09 (m,2H), 3.01-3.06 (m,1H), 2.55-2.57 (m,2H), 2.23 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.64-1.67 (m,2H), 1.51-1.53 (m,2H), 0.83 (t,3H,J=6.8Hz)。

[1396] 实施例99:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(((3-羟丙基)氨基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



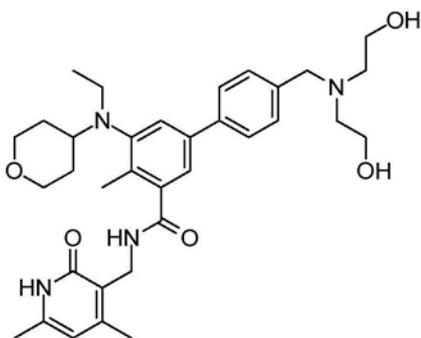
[1397]

化合物 99

[1398] 分析数据:LCMS:561.30 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:96.82% (@254nm) (R<sub>t</sub>;3.911;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.47 (s,1H), 8.19 (t,1H), 7.55 (d,2H,J=7.6Hz), 7.39 (d,2H), 7.37 (s,1H), 7.21 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.46 (bs,1H), 4.28 (d,2H,J=4.4Hz), 3.81-3.83 (m,2H), 3.69 (s,2H), 3.45 (t,2H,J=6.4Hz), 3.22-3.27 (m,2H), 3.07-3.09 (m,2H), 3.01-3.06 (m,1H), 2.23 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.14 (s,3H), 1.64-1.67 (m,2H), 1.51-1.61 (m,4H), 0.83 (t,3H,J=6.8Hz) [1H合并于溶剂峰]。

[1399] 实施例100:4'-((双(2-羟乙基)氨基)甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺 TFA 盐

[1400]

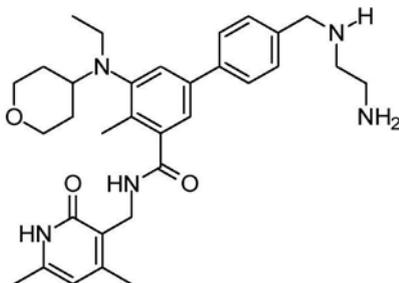


化合物 100

[1401] TFA盐的分析数据:LCMS:591.25 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.00% (@254nm) (R<sub>t</sub>:3.860;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05% TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.47 (s,1H),9.38 (s,1H),8.25 (s,1H),7.77 (d,2H,J=3.2 Hz),7.65 (s,2H),7.63 (s,1H),7.33 (s,1H),5.87 (s,1H),4.46 (s,2H),4.29 (d,2H, J=4.8Hz),3.78-3.90 (m,6H),3.18-3.28 (m,9H),2.27 (s,3H),2.21 (s,3H),2.10 (s, 3H),1.58-1.67 (m,4H),0.85 (t,3H,J=6.8Hz)。

[1402] 实施例101:4'-(((2-氨基乙基)氨基)甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

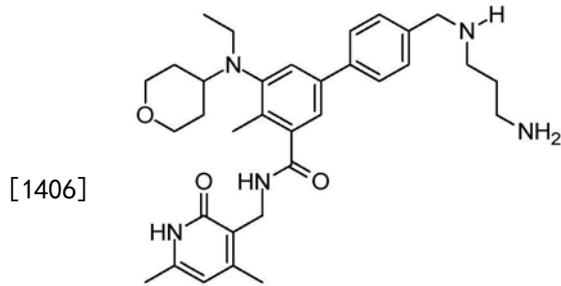
[1403]



化合物 101

[1404] 分析数据:LCMS:546.35 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:93.12% (@254nm) (R<sub>t</sub>:3.721;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.47 (s,1H),9.19 (bs,1H),8.20 (t,1H),7.99 (bs,2H),7.74 (d,2H,J=8Hz),7.57 (d,2H,J=8Hz),7.42 (s,1H),7.26 (s,1H),5.86 (s,1H),4.26-4.29 (m,3H),3.82-3.84 (m,2H),3.11-3.27 (m,8H),3.03 (s,2H),2.24 (s,3H),2.21 (s,3H),2.10 (s, 3H),1.64-1.67 (m,2H),1.55 (m,2H),0.83 (t,3H,J=6Hz)。

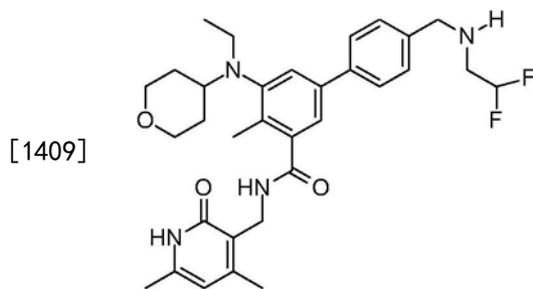
[1405] 实施例102:4'-(((3-氨基丙基)氨基)甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺TFA盐



化合物 102

[1407] TFA盐的分析数据:LCMS:560.20 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.90% (@254nm) (R<sub>t</sub>;3.611;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05% TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30°C;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.48 (s,1H),8.93 (bs,2H),8.20 (t,1H),7.79 (bs,2H),7.73 (d,2H,J=8Hz),7.55 (d,2H,J=8Hz),7.43 (s,1H),7.27 (s,1H),5.87 (s,1H),4.28 (d,2H,J=4.4Hz),4.19 (m,2H),3.81-3.85 (m,2H),3.25 (t,2H,J=11.2Hz),3.11-3.16 (m,3H),3.01 (m,3H),2.87-2.88 (m,1H),2.24 (s,3H),2.21 (s,3H),2.10 (s,3H),1.89-1.92 (m,2H),1.65-1.68 (m,2H),1.53-1.55 (m,2H),0.83 (t,3H,J=6.8Hz)。

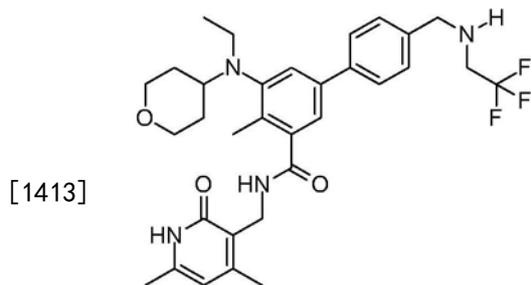
[1408] 实施例103:4'-(((2,2-二氟乙基)氨基)甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1410] 化合物 103

[1411] 分析数据:LCMS:567.30 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:92.86% (@254nm) (R<sub>t</sub>;3.984;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30°C;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.46 (s,1H),8.19 (t,1H),7.57 (d,2H,J=7.2Hz),7.38-7.40 (m,3H),7.21 (s,1H),6.01 (t,1H),5.85 (s,1H),4.28 (d,2H,J=4.4Hz),3.81-3.84 (m,2H),3.77 (s,2H),3.22-3.28 (m,2H),3.06-3.09 (m,2H),3.01 (m,1H),2.84 (t,2H),2.24 (s,3H),2.20 (s,3H),2.10 (s,3H),1.65-1.67 (m,2H),1.51-1.53 (m,2H),0.83 (t,3H,J=6.8Hz)。

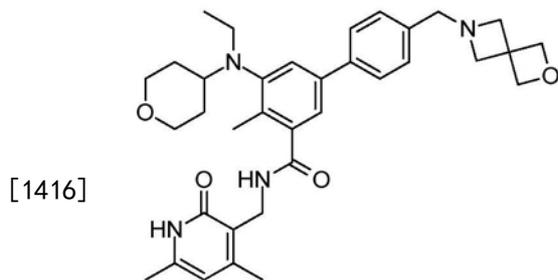
[1412] 实施例104:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(((2,2,2-三氟乙基)氨基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 104

[1414] 分析数据:LCMS:585.25 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.52% (@254nm) (R<sub>t</sub>;4.175;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.46 (s,1H), 8.19 (t,1H), 7.58 (d,2H, J=8Hz), 7.39-7.40 (m,3H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s,1H), 4.28 (d,2H, J=4.4Hz), 3.80-3.83 (m, 4H), 2.93-3.27 (m,8H), 2.24 (s,3H), 2.20 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.64-1.67 (m,2H), 1.51-1.53 (m,2H), 0.83 (t,3H, J=6.8Hz)。

[1415] 实施例105:4'-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

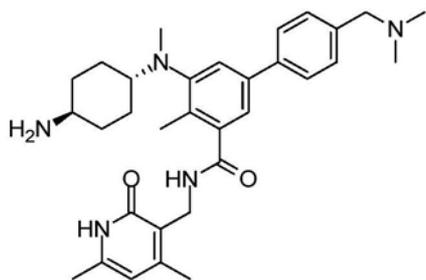


化合物 105

[1417] 分析数据:LCMS:585.40 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.67% (@254nm) (R<sub>t</sub>;3.99;方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min, 9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.45 (bs,1H,) , 8.18 (s,1H,) , 7.55-7.54 (m,2H) , 7.38 (s,1H) , 7.31-7.29 (m, 2H) , 7.20 (s,1H) , 5.85 (s,1H) , 4.60 (s,3H) , 4.28 (d, 2H, J=4.8Hz) , 3.83-3.81 (m,2H) , 3.53 (s,2H,) , 3.83-3.81 (m,2H) , 3.32 (2个质子合并于溶剂峰) , 3.24-3.22 (m,4H) , 3.09-3.01 (m,3H,) , 2.24 (s,3H) , 2.20 (s,3H) , 2.10 (s,3H) , 1.67-1.64 (m,2H) , 1.53-1.51 (m, 2H) , 0.83 (t,3H J=6.4Hz)。

[1418] 实施例108:合成5-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1419]



化合物 108

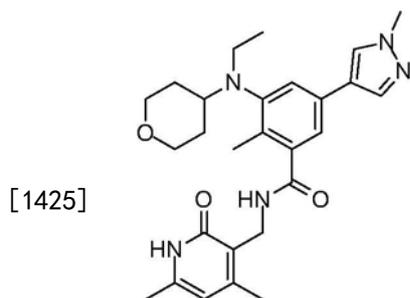
[1420] 步骤1:合成((1r,4r)-4-((5-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1421] 向搅拌后的((1r,4r)-4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(甲基)氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯(1equiv.)和N,N-(二甲基)1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲胺(1.2equiv.)的二氧六环/水的混合物(5mL+1mL)溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.6equiv.),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1equiv.),向反应烧瓶中再次通入氩气10min。反应混合物在100℃加热4h。反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。将有机萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供粗产品,通过硅胶柱层析法纯化该粗产品,以提供((1r,4r)-4-((5-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.08g,48.78%)。

[1422] 步骤2:合成5-((1r,4r)-4-氨基环己基)(甲基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1423] 将搅拌后的((1r,4r)-4-((5-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4'-((二甲氨基)甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)(甲基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.08g)的DCM(5mL)溶液冷却至0℃,加入TFA(2mL)。反应混合物在室温下搅拌1h。将反应浓缩至干燥,产生标题化合物的TFA盐(0.06g,89.55%)。LCMS:530.35(M+1)<sup>+</sup>; HPLC:89.74%(@254nm)(R<sub>t</sub>;3.557;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.46(s,1H),9.74(bs,1H),8.17(t,1H),7.74-7.76(m,4H),7.55(d,2H,J=7.6Hz),7.36(s,1H),7.22(s,1H),5.86(s,1H),4.28-4.31(m,4H),2.97(bs,1H),2.74(d,6H,J=4.4Hz),2.66(s,3H),2.20(d,6H,J=2Hz),2.10(s,3H),1.92-1.95(m,2H),1.74-1.77(m,2H),1.52-1.57(m,2H),1.28-1.30(m,2H)[1H合并于溶剂峰]。

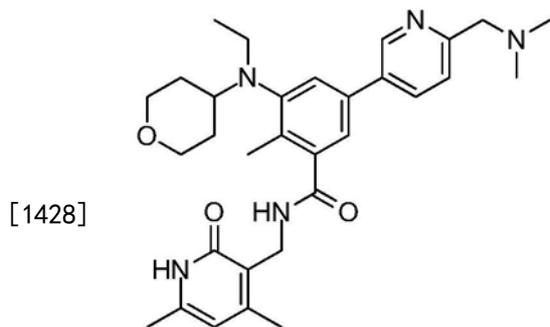
[1424] 实施例109:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺



化合物 109

[1426] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(0.2g,0.42mmol)和(1-甲基-1H-吡啶-4-基)硼酸(0.105g,0.505mmol)的二氧六环/水的混合物(5mL+1mL)溶液中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.16g,1.51mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.048g,0.042mmol),向反应混合物中再次通入氩气10min。反应混合物在 $100^\circ\text{C}$ 加热2h。然后反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。合并的萃取物用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下除去溶剂以提供粗产品,纯化通过柱层析法以提供标题化合物(0.100g,50%)。LCMS:478.20(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:95.82%(@254nm)( $R_t$ ;4.322;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05% TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu\text{L}$ ,柱温: $30^\circ\text{C}$ ;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO- $d_6$ ,400MHz)  $\delta$ 11.45(s,1H),8.12(s,1H),8.10(t,1H),7.81(s,1H),7.33(s,1H),7.13(s,1H),5.86(s,1H),4.27(d,2H,J=4.8Hz),3.81-3.83(m,5H),3.21-3.26(m,2H),2.98-3.08(m,3H),2.20(s,3H),2.17(s,3H),2.10(s,3H),1.63-1.66(m,2H),1.48-1.52(m,2H),0.86(t,3H,J=7.2Hz)。

[1427] 实施例110:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-((二甲氨基)甲基)吡啶-3-基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺



化合物 110

[1429] 步骤1:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺

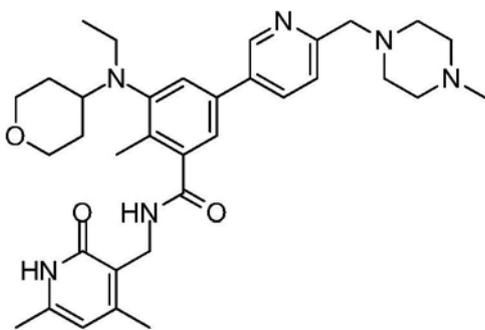
[1430] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(1g,2.15mmol)和(6-甲酰基吡啶-3-基)硼酸(0.539g,2.31mmol)的二氧六环/水的混合物(15mL+3mL)溶液中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.82g,7.74mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.288g,0.25mmol),再次通入氩

气10min。反应物料在80℃加热2h。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供粗原料,通过硅胶柱层析法纯化该粗原料以提供所需的化合物(0.60g,57%)。

[1431] 步骤2:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-((二甲氨基)甲基)吡啶-3-基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺

[1432] 向搅拌后的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(0.102g,0.203 mmol)和二甲胺(0.044g,2M 0.507mL,1.01mmol)的二氯乙烷(3mL)溶液中加入醋酸(0.073g,1.021mmol),反应在室温下搅拌20min。然后在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(0.129g,0.609mmol),反应在室温下搅拌4h。结束时,在减压下除去溶剂,加入水,用10%MeOH/DCM进行萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩后产生粗原料,通过柱层析法纯化该粗原料,以提供标题化合物(0.08g,75%)。LCMS:532.30 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:97.53% (@254nm) (R<sub>t</sub>:3.878;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.46 (s,1H),8.75 (d,1H,J=1.2Hz),8.20 (t,1H,J=4.8Hz),8.02 (d,1H,J=6.4Hz),7.49 (s,1H),7.47 (s,1H),7.27 (s,1H),5.87 (s,1H),4.28 (d,2H,J=4.8 Hz),3.81-3.84 (m,2H),3.56 (s,2H),3.22-3.24 (m,2H),3.02-3.12 (m,3H),2.25 (s,3H),2.21 (s,6H),2.20 (s,3H),2.10 (s,3H),1.65-1.67 (m,2H),1.50-1.56 (m,2H),0.82 (t,3H,J=6.8Hz)。

[1433] 实施例111:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-5-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

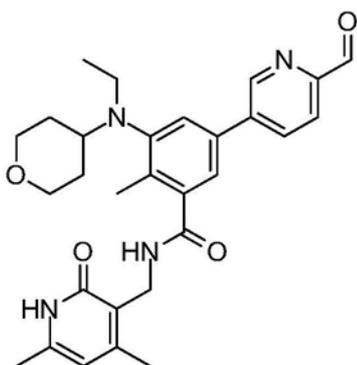


[1434]

化合物 111

[1435] 步骤1a:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺

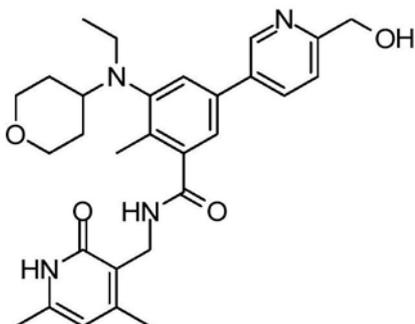
[1436]



[1437] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(1g,2.15mmol)和(6-甲酰基吡啶-3-基)硼酸(0.539g,2.31mmol)的二氧六环/水的混合物(15mL+3mL)中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.82g,7.74mmol),并向溶液中通入氩气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.288g,0.25mmol),再次通入氩气10min。反应物料在80℃加热2h。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下除去溶剂以提供粗原料,通过硅胶柱层析法纯化该粗原料,以提供所需的化合物(0.60g,57%)。

[1438] 步骤1b:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺

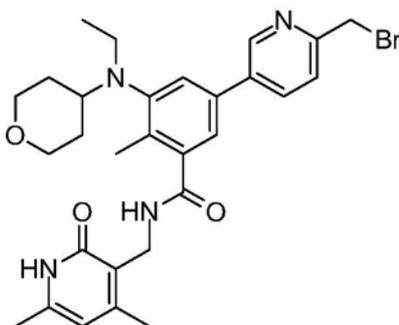
[1439]



[1440] 当以1.5g的规模重复上述反应时,分离得到N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(0.350g,22%)。

[1441] 步骤2:合成5-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺

[1442]



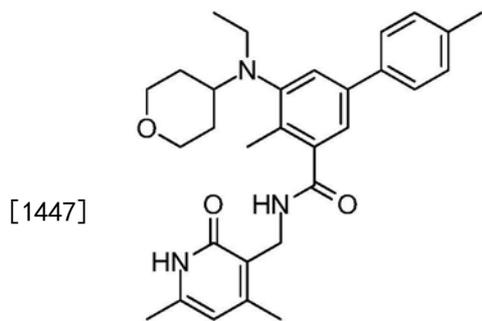
[1443] 向搅拌后的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(6-(羟甲基)吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺(0.35g,0.694mmol)

的DCM(5mL)溶液中加入三苯基膦(0.361g,1.38mmol),其在室温下搅拌10min。最后,分批向其加入 $\text{CBr}_4$ (0.318g,1.38mmol),所得溶液在室温下搅拌18h。结束时,向反应物料中加入水,然后用DCM进行萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩以产生粗原料,然后通过柱层析法纯化该粗原料,产生所需的化合物(0.35g,89%)。

[1444] 步骤3:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-5-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1445] 在室温下,向搅拌后的5-(6-(溴甲基)吡啶-3-基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(0.175g,0.309mmol)的THF(2mL)溶液中加入1-甲基-哌嗪(0.309g,1.54mmol),在同一温度下搅拌18h。结束时,向反应物料中加入水,用DCM进行萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩后提供粗原料,然后通过制备型HPLC纯化该粗原料以产生标题化合物的TFA盐(0.028g,15%)。LCMS:587.40(M+1)<sup>+</sup>; HPLC:98.05%(@254nm)(R<sub>t</sub>;3.831;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6 mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.46(s,1H),8.89(s,1H),8.21(d,2H,J=7.6Hz),7.59(d,2H,J=7.6Hz),7.35(s,1H),5.87(s,1H),4.29(d,2H,J=4Hz),3.96-4.04(m,2H),3.83-3.86(m,2H),3.16-3.43(m,13H),2.81(s,3H),2.27(s,3H),2.21(s,3H),2.10(s,3H),1.67(m,2H),1.56(m,2H),0.84(t,3H,J=6.4Hz)。

[1446] 实施例112:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4,4'-(二甲基)[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

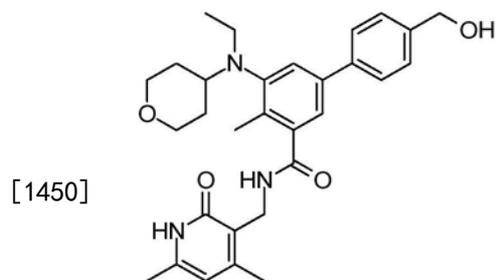


化合物 112

[1448] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(200mg,0.42mmol)和对甲苯硼酸(86 mg,0.63mmol)的二氧六环(3mL)溶液中加入2M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液(0.75mL,1.51mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (48mg,0.04mmol),再次通入氩气15min。反应物料在100℃加热2h。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取(3次)。将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法纯化提供标题化合物(150mg,73%)。LCMS:488.20(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.33%(@254nm)(R<sub>t</sub>;5.393;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150 mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.46(s,1H),8.19(t,1H),7.51(d,2H,J=8Hz),7.37(s,1H),7.25

(d, 2H, J=8Hz), 7.19 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.22-3.27 (m, 2H), 3.07-3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.55 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J=6.8Hz)。

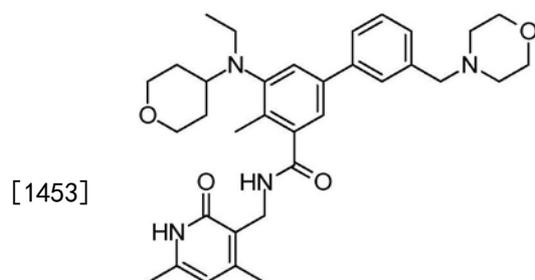
[1449] 实施例113:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-(-羟甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 113

[1451] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(200mg, 0.42mmol)和4-(羟甲基)苯硼酸(96mg, 0.63mmol)的二氧六环(2.5mL)溶液中加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(0.75 mL, 1.51mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(48mg, 0.04 mmol),再次通入氩气15min。反应物料在100℃加热4h。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM(3次)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法纯化提供标题化合物(130mg, 62%)。LCMS:504.15 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.86% (@254nm) (R<sub>t</sub>;4.240;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至 95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.45 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.57 (d, 2H, J=7.2Hz), 7.39 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.20 (t, 1H, J=5.2Hz), 4.52 (d, 2H, J=5.6Hz), 4.28 (d, 2H, J=3.6Hz), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.08-3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.4 Hz)。

[1452] 实施例114:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-3'-(-吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 114

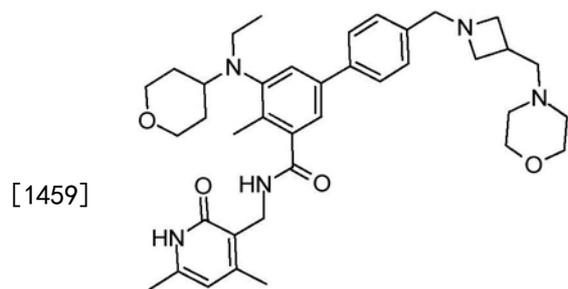
[1454] 步骤1:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1455] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(400mg,0.84mmol)和(3-甲酰基苯基)硼酸(189mg,1.26mmol)的二氧六环(2mL)溶液中加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1.5mL,3.03mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(97mg,0.08mmol),再次通入氩气15min。反应物料在100℃加热4h。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM(3次)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法纯化提供标题化合物(270mg,64%)。

[1456] 步骤2:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-3'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1457] 向搅拌后的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(270mg,0.53mmol)和吗啉(94mg,1.07mmol)的二氯乙烷(5mL)溶液中加入醋酸(194mg,3.23 mmol),反应在室温下搅拌30min。然后在0℃向反应混合物中加入三乙酰基硼氢化钠(343mg,1.61mmol),升到室温并继续搅拌过夜。结束时,反应混合物用二氯甲烷稀释,用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法纯化提供标题化合物(200mg,65%)。LCMS:573.25 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:90.21%(@254nm)(R<sub>t</sub>;4.048;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150 mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.45(s,1H),8.20(t,1H),7.52(s,1H),7.49(d,2H,J=7.6Hz),7.39(d,1H,J=5.6Hz),7.29(d,1H,J=7.2 Hz),7.20(s,1H),5.85(s,1H),4.28(d,2H,J=4.4Hz),3.82-3.84(m,2H),3.56(m,4H),3.52(s,2H),3.22-3.30(m,2H),3.08-3.10(m,2H),3.01(m,1H),2.37(s,4H),2.24(s,3H),2.20(s,3H),2.10(s,3H),1.65-1.67(m,2H),1.51-1.54(m,2H),0.83(t,3H,J=6.4Hz)。

[1458] 实施例115:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-((3-(吗啉代甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

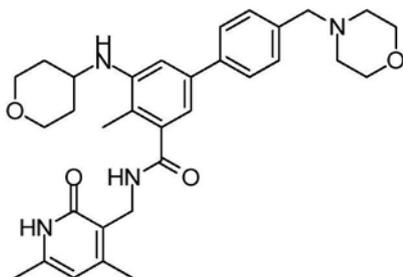


化合物 115

[1460] 用与实施例67中所述的相似的方法制备化合物115。分析数据:LCMS:642.45 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:93.13%(@254nm)(R<sub>t</sub>;3.803;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150 mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.45(s,1H),8.18(t,1H),7.54(d,2H,J=7.6Hz),7.38(s,1H),7.31(d,2H,J

=7.6Hz), 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4Hz), 3.81-3.83 (m, 2H), 3.52-3.53 (m, 6H), 3.22-3.24 (m, 2H), 3.07-3.09 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.56-2.58 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.51-1.53 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J=6.8Hz)。

[1461] 实施例116:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-吗啉代甲基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1462]

化合物 116

[1463] 步骤1:合成4-甲基-4'-吗啉代甲基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸甲酯

[1464] 向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(600mg, 1.83mmol)和4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基]吗啉(833mg, 2.75mmol)的二氧六环(9mL)溶液中加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(3.30mL, 6.60 mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(211mg, 0.18mmol),再次通入氩气15min。反应物料在100℃加热4h。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取(3次)。将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法纯化提供标题化合物(500mg, 77%)。

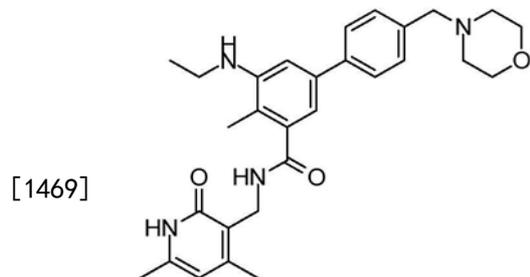
[1465] 步骤2:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-吗啉代甲基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1466] 向搅拌后的4-甲基-4'-吗啉代甲基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸甲酯(500mg, 1.17mmol)的乙醇(10mL)溶液中加入NaOH(73mg, 1.76mmol)水溶液,继续在60℃搅拌1h。结束后,在减压下除去乙醇,用稀盐酸酸化至pH值为6。水层用乙酸乙酯萃取(5次),合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,提供单独的酸(350mg, 72.4%)。

[1467] 向搅拌后的冰冷却后的上述酸(200mg, 0.48mmol)的DMF(10mL)溶液中加入EDCI(139mg, 0.73mmol)和三乙胺(0.17mL, 1.21mmol)。然后在0℃下搅拌15min后,依次加入HOBT(78mg, 0.58mmol)和3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(148mg, 0.97mmol)。使反应混合物达到室温,继续搅拌过夜。结束时,把反应物料倒入冰中,用10%MeOH/DCM萃取(5次)。合并的有机层用水洗涤,用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂后,通过溶剂洗涤提供标题化合物(50mg, 19%)。LCMS: 545.15 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 95.86% (@254nm) (R<sub>t</sub>; 4.382; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流速: 1.4 mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.71 (bs, 1H), 7.54 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.34 (d, 2H, J=7.6Hz), 6.85 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.83

(d, 2H, J=7.6Hz), 4.58 (d, 1H, J=7.6Hz), 4.26 (d, 2H, J=4Hz), 4.04 (d, 2H, J=4.8Hz), 3.85-3.88 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.57 (t, 2H), 3.41-3.47 (m, 3H), 2.32-2.36 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.88-1.91 (m, 2H), 1.50-1.52 (m, 2H)。

[1468] 实施例117:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙胺基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 117

[1470] 步骤1:合成5-溴-3-(乙胺基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1471] 向搅拌后的3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(1.0g, 4.09mmol)和乙醛(180 mg, 4.09mmol)的二氯乙烷(10mL)溶液中加入醋酸(1.47g, 24.58mmol),反应在室温下搅拌30min。然后在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(2.6g, 12.29mmol),达到室温后继续搅拌2h。结束时,反应混合物用二氯甲烷稀释,用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法纯化,提供所需的化合物(600mg, 55%)。

[1472] 步骤2:合成5-(乙胺基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸甲酯

[1473] 向搅拌后的5-溴-3-(乙胺基)-2-甲基苯甲酸甲酯(600mg, 2.2mmol)和4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基]吗啉(1.0g, 3.3mmol)的二氧六环(5mL)溶液中加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(3.96mL, 7.93mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(255mg, 0.22mmol),再次通入氩气15min。反应物料在100℃加热4h。结束时,反应混合物用水稀释,用10% MeOH/DCM萃取(3次)。将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法纯化,提供所需的化合物(800mg, 98%)。

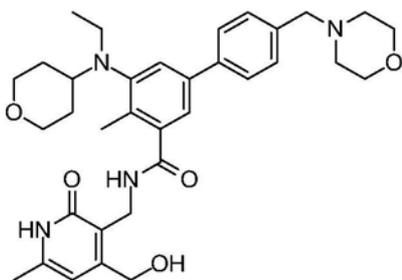
[1474] 步骤3:合成5-(乙胺基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸

[1475] 向搅拌后的化合物6(800mg, 2.17mmol)的乙醇(10mL)溶液中加入NaOH水溶液(130mg, 3.25mmol),在60℃继续搅拌1h。结束后,在减压下除去乙醇,用稀盐酸酸化至pH值为6。水层用乙酸乙酯萃取(5次),将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,提供所需的化合物(700mg, 91%)。LCMS: 355.05 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC: 89.74% (@254nm) (R<sub>t</sub>: 3.854; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至 95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ 8.24 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, 2H, J=8Hz), 7.71 (d, 2H, J=8.4Hz), 4.45 (s, 2H), 4.06 (d, 2H, J=11.2Hz), 3.79 (t, 2H, J=12Hz), 3.53 (q, 2H, J=7.2Hz), 3.40-3.43 (m, 2H), 3.22-3.31 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, J=7.2Hz)。

[1476] 步骤4:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙胺基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1477] 将5-(乙氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸(300mg, 0.84mmol) 溶解于DMSO(2mL), 向其加入3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(257mg, 1.69mmol)。在室温下搅拌15min后, 向反应混合物中加入PyBOP(660mg, 1.26 mmol), 继续搅拌过夜。结束后, 把反应物料倒入冰中, 用10%MeOH/DCM萃取(5次)。将合并的有机层用水洗涤, 硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂, 然后通过溶剂洗涤提供标题化合物(100mg, 24%)。LCMS: 489.20 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 96.41% (@254nm) (R<sub>t</sub>: 4.060; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A: 0.05% TFA的水溶液/B: 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30°C; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.46 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.06 (t, 1H), 7.73 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.55 (d, 2H, J=7.2Hz), 6.80 (d, 2H, J=7.6Hz), 5.86 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.27 (d, 2H, J=4Hz), 3.95 (m, 2H), 3.62-3.65 (m, 2H), 3.28-3.31 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.14-3.19 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.21 (t, 3H, J=6.8Hz)。

[1478] 实施例118: 合成5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-(羟甲基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1479]

化合物 118

[1480] 步骤1: 合成叔丁基二甲基(丙-2-炔-1-基氧基)硅烷

[1481] 向冰冷却后的搅拌后的丙-2-炔-1-醇(10.0g, 178.3mmol) 和咪唑(18.2mg, 267.5mmol) 的二氯乙烷(500mL) 溶液中加入TBDMSCl(40.24g, 267.5mmol), 在0°C继续搅拌1.5h。结束时, 向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取(3次)。将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂, 然后通过溶剂洗涤提供所需的化合物(20g, 67%)。

[1482] 步骤2: 合成5-((叔丁基二甲基硅基)氧基)戊-3-炔-2-酮

[1483] 在-78°C下, 向搅拌后的叔丁基二甲基(丙-2-炔-1-基氧基)硅烷(20.0g, 116.9mmol) 的THF(400mL) 溶液中加入n-BuLi(90mL, 140.0mmol), 使反应混合物在2h内达到室温。然后将反应混合物冷却至-78°C, 加入三氟化硼醚化物(18 mL, 140.0mmol)。搅拌10min后, 加入乙酸酐(15mL, 153.0mmol), 使反应混合物在2.5h内达到室温。用1N NaOH水溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取(3次)。将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂, 然后通过溶剂洗涤提供C(13g, 52%)。

[1484] 步骤3: 合成4-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈

[1485] 在室温下, 向搅拌后的化合物5-((叔丁基二甲基硅基)氧基)戊-3-炔-2-酮(13.0g, 61.0mmol) 和氰基乙酰胺(6.2g, 73.2mmol) 的乙醇和水(9:1) 的混合物(270 mL) 溶液中加入哌啶醋酸酯(催化的), 将反应混合物加热至回流5h。除去溶剂后, 加入水, 将固体产品过

滤。依次用水、乙醚和己烷洗涤该固体产品,提供所需的化合物(5.5g,32%)。

[1486] 步骤4:合成3-(氨甲基)-4-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮

[1487] 向搅拌后的4-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈(5.5g,19.7mmol)的甲醇(100mL)和氨水(30mL)溶液中加入雷尼镍(定量的),反应混合物在气球压力的氢气存在下搅拌14h。结束时,反应混合物通过硅藻土过滤并用甲醇洗涤。在减压下除去溶剂,提供所需的化合物(3.5g,63%)。

[1488] 步骤5:合成5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-(羟甲基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺

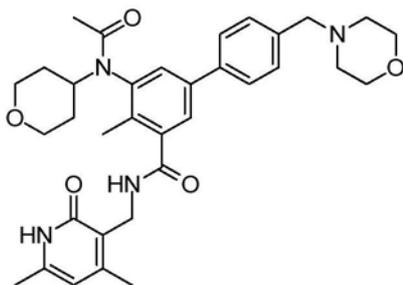
[1489] 向搅拌后的5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(400mg,1.1mmol)的乙醇(60mL)溶液中加入NaOH水溶液(70mg,1.7mmol),在60℃继续搅拌1h。结束后,在减压下除去乙醇,用稀盐酸酸化至pH值为6左右。水层用乙酸乙酯萃取(5次),将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂提供单独的酸(320mg,83.55%)。

[1490] 然后将上述酸(400mg,1.1mmol)溶解于DMSO(4mL),向其加入3-(氨甲基)-4-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮(525mg,1.7mmol)。在室温下搅拌15min后,向反应混合物中加入PyBOP(900mg,1.6mmol),继续搅拌过夜。结束后,把反应物料倒入冰中,用10%MeOH/DCM萃取(5次)。合并的有机层用水洗涤,用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过溶剂洗涤提供所需的化合物(230mg,40%)。

[1491] 步骤6:合成5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-(羟甲基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1492] 向搅拌后的5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-(羟甲基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(250mg,0.5mmol)和4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基]吗啉(230mg,7.6mmol)的二氧六环(5mL)溶液中加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(0.9mL,1.8mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(57mg,0.05mmol),再次通入氩气15min。反应物料在100℃加热4h。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取(3次)。将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法纯化,提供标题化合物(60mg,25%)。LCMS:589.35(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:95.58%(@254nm)(R<sub>t</sub>;3.524;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.54(s,1H),8.22(t,1H),7.57(d,2H,J=7.6Hz),7.38(d,2H,J=5.6Hz),7.36(s,1H),7.21(s,1H),6.16(s,1H),5.28(m,1H),4.52(d,2H,J=4.8Hz),4.25(d,2H,J=3.6Hz),3.81-3.83(m,2H),3.57(m,4H),3.48(s,2H),3.01-3.09(m,3H),2.36(m,4H),2.23(s,3H),2.15(s,3H),1.64-1.67(m,2H),1.51-1.53(m,2H),1.23(m,2H),0.82(t,3H,J=6.4Hz)。

[1493] 实施例119:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-5-(N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1494]

## 化合物 119

[1495] 步骤1:合成5-溴-2-甲基-3-(N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酸甲酯

[1496] 5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(520mg, 1.58mmol) 的 3ml 乙酸酐溶液在70℃加热6h。将反应混合物冷却至室温后,用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液淬灭反应,用乙酸乙酯萃取。将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥后浓缩,通过硅胶(100-200)柱层析法纯化以得到目标化合物(400mg, 68%)。

[1497] 步骤2:合成5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-(N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酰胺

[1498] 将5-溴-2-甲基-3-(N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酸甲酯(400mg, 1.08 mmol)和NaOH(47mg, 1.13mmol)在5ml乙醇:水(2:1)中的混合物在70℃加热2h。将反应混合物浓缩至干燥,将粗原料溶解于水,通过慢慢加入HCl将其pH值调至5-6,用10%MeOH/DCM萃取。将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压浓缩以提供400mg酸。

[1499] 该粗酸(400mg, 1.23mmol)、3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(370mg, 2.46mmol)、PyBOP(960mg, 1.85mmol)和三乙胺(0.17mL, 1.23)的混合物在2ml DMSO中在室温下搅拌过夜。反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取化合物,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩后,粗品通过硅胶(100-200)柱层析法纯化以得到5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-(N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酰胺(95mg, 17.3%)。

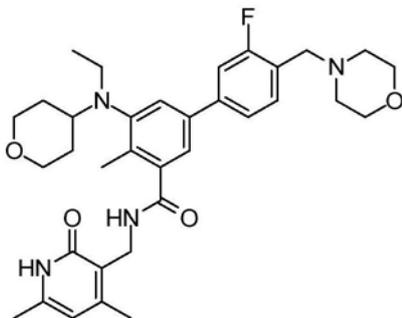
[1500] 步骤3:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-5-(N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1501] 将5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-3-(N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰氨基)苯甲酰胺(50mg, 0.10mmol)、(4-(吗啉代甲基)苯基)硼酸(41mg, 0.13mmol)和碳酸钠(27mg, 0.25mmol)的二氧六环(3ml)溶液用氩气进行20min脱气,向该混合物中加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(12mg, 0.0012 mmol),在100℃加热过夜。将反应冷却至室温,并用水稀释,然后再用10%MeOH/DCM萃取,有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩后,将所得粗产品通过硅胶(100-200)层析法纯化以获得标题化合物(26mg, 23%)。

[1502] LCMS: 609.35 (M+23)<sup>+</sup>; HPLC: 97.81% (@254nm) (R<sub>t</sub>: 4.407; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.48 (bs, 1H), 8.41 (t, 1H), 7.67-7.69 (m, 2H), 7.39-7.56 (m, 4H), 5.87 (s, 1H), 4.54-4.57 (m, 1H), 4.30-4.31 (d, 2H, J=4Hz), 3.77-3.85 (m, 2H), 3.50-3.58 (m, 6H), 2.37 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.88-1.91 (m,

1H), 1.51-1.65 (m, 6H), 2个质子合并于溶剂峰。

[1503] 实施例120:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3'-氟-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1504]

### 化合物 120

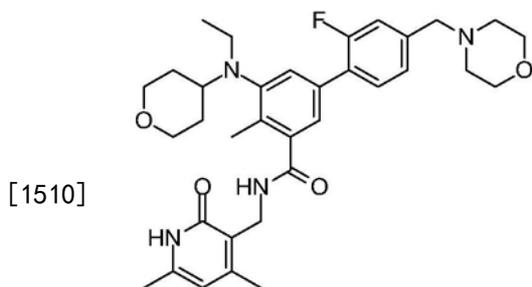
[1505] 步骤1:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3'-氟-4'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1506] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(300mg,0.63mmol)和(3-氟-4-甲酰基苯基)硼酸(160mg,0.94mmol)的二氧六环(6mL)溶液中加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1.15mL,2.3mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(72 mg,0.06mmol),再次通入氩气15min。反应物料在100℃加热4h。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取(3次)。将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法纯化提供标题化合物(288mg,88%)。

[1507] 步骤2:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3'-氟-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1508] 向搅拌后的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3'-氟-4'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(285mg,0.55mmol)和吗啉(149mg,1.64mmol)的二氯乙烷(5mL)溶液中加入醋酸(0.2 mL,3.29mmol),反应在室温下搅拌30min。然后在0℃向反应混合物中加入三乙酰基硼氢化钠(349mg,1.64mmol),升温至室温并继续搅拌过夜。结束时,反应混合物用二氯甲烷稀释,用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法或制备型HPLC纯化提供标题化合物(70 mg,20%)。LCMS:591.45 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.96% (@254nm) (R<sub>t</sub>:4.034;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.5(bs,1H),10.1(bs,1H),8.24(s,1H),7.66-7.73(m,3H),7.54(s,1H),7.36(s,1H),5.88(s,1H),4.44(s,2H),4.30(m,5H),3.96(m,2H),3.66-3.86(m,6H),3.17-3.34(m,4H),2.27(s,3H),2.22(s,3H),2.11(s,3H),1.57-1.67(m,4H),0.84(t,3H,J=6Hz)。

[1509] 实施例121:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2'-氟-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 121

[1511] 步骤1:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2'-氟-4'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

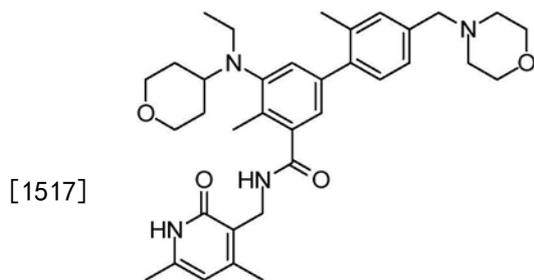
[1512] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(300mg,0.62mmol)和(2-氟-4-甲酰基苯基)硼酸(158mg,0.94mmol)的二氧六环(3mL)溶液中加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(1.13mL,2.26mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(72 mg,0.06mmol),再次通入氩气15min。反应物料在100℃加热4h。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取(3次)。将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法纯化提供所需的化合物(300 mg,91%)。

[1513] 步骤2:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2'-氟-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1514] 向搅拌后的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2'-氟-4'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(300mg,0.57 mmol)和吗啉(100mg,1.15mmol)的二氯乙烷(4mL)溶液中加入醋酸(207 mg,3.46mmol),反应在室温下搅拌30min。然后在0℃向反应混合物中加入三乙酰基硼氢化钠(367mg,1.73mmol),升温至室温并继续搅拌过夜。结束时,反应混合物用二氯甲烷稀释,用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法纯化提供标题化合物(300mg,87.97%)。

[1515] LCMS:591.30 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:96.03%(@254nm) (R<sub>t</sub>;4.077;方法:色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05% TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ 11.45 (bs,1H),8.17 (t,1H),7.47 (t,1H,J=8Hz),7.30 (s,1H),7.21-7.23 (m,2H),7.10 (s,1H),5.85 (s,1H),4.28 (d,2H,J=4.4Hz),3.81-3.84 (m,2H),3.50-3.59 (m,6H),3.22-3.25 (m,2H),3.00-3.06 (m,3H),2.38 (m,4H),2.25 (s,3H),2.19 (s,3H),2.10 (s,3H),1.51-1.66 (m,4H),0.83 (t,3H,J=6.8Hz)。

[1516] 实施例122:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2',4-二甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 122

[1518] 步骤1:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-甲酰基-2',4-二甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1519] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(400mg,0.84mmol)和3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲醛(310mg,1.26mmol)的二氧六环(2 mL)溶液中加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1.5mL,3.03mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(97mg,0.08mmol),再次通入氩气15min。反应物料在100℃加热4h。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取(3次)。将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法纯化提供所需的化合物(300mg,69.28%)。

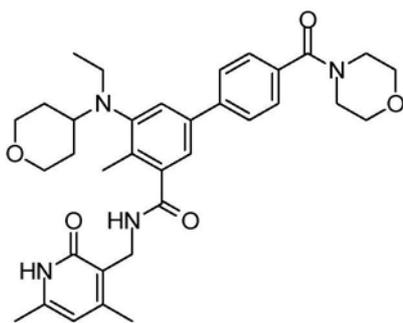
[1520] 步骤2:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2',4-二甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1521] 向搅拌后的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-甲酰基-2',4-二甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(410mg,0.79mmol)和吗啉(210mg,2.38mmol)的二氯乙烷(10mL)溶液中加入醋酸(280 mg,4.77mmol),反应在室温下搅拌30min。然后在0℃下向反应混合物中加入三乙酰基硼氢化钠(580mg,2.71mmol),升温至室温并继续搅拌过夜。结束时,反应混合物用二氯甲烷稀释,用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法纯化提供标题化合物(125mg,26.76%)。

[1522] LCMS:587.55(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:97.23%(@254nm)(R<sub>t</sub>;4.065;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05% TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ 11.45(bs,1H),9.91(bs,1H),8.17(bs,1H),7.32-7.42(m,3H),7.15(bs,1H),6.92(bs,1H),5.86(s,1H),4.27-4.35(m,4H),3.86(m,2H),3.64-3.67(m,3H),3.12-3.32(m,10H),2.33(bs,6H),2.19(s,3H),2.10(s,3H),1.55-1.64(m,4H),0.84(t,3H,J=6Hz),2个质子合并于溶剂峰。

[1523] 实施例123:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉-4-羰基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1524]

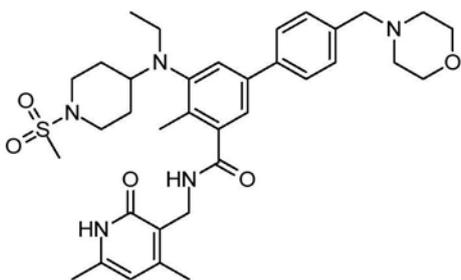


化合物 123

[1525] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(300mg,0.63mmol)和吗啉代(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲酮(260mg,0.82mmol)的二氧六环(10mL)溶液中加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1.13mL,2.27mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(72mg,0.06mmol),通入氩气15min。反应混合物在100℃加热4h。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM 萃取(3次)。合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在减压下除去溶剂,随后通过硅胶柱层析法纯化,提供题述化合物(250mg,68%)。LCMS:587.35(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:93.85%(@254nm)(R<sub>t</sub>;4.535;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.46(bs,1H),8.21(t,1H),7.69-7.71(m,2H),7.45-7.49(m,3H),7.26(s,1H),5.86(s,1H),4.29(d,2H,J=4Hz),3.82-3.84(m,2H),3.48-3.60(m,8H),3.23-3.25(m,2H),3.09-3.11(m,3H),2.26(s,3H),2.21(s,3H),2.11(s,3H),1.52-1.68(m,4H),0.83(t,3H,J=6.8Hz)。

[1526] 实施例124:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(1-(甲磺酰基)哌啶-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1527]



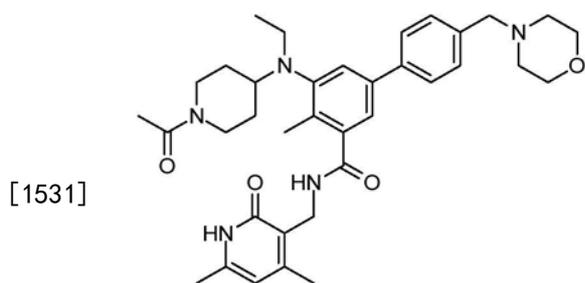
化合物 124

[1528] 在0℃下,向搅拌后的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(哌啶-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(0.2g,0.35mmol)的DCM(8mL)溶液中加入三乙胺(0.106g,1.04mmol)和甲磺酰氯(0.08g,0.69mmol)。所得反应混合物在室温搅拌2h。结束后,向反应混合物中加入水,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥后减压浓缩,然后将产生的粗原料溶解于甲醇(10mL)中,并加入NaOH(0.021g,0.52mmol)。该混合物在室温搅拌15h。结束后,用20%MeOH/DCM进行萃取。

将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,通过溶剂洗涤纯化粗原料产生标题化合物(0.1g, 45.45%)。

[1529] LCMS:650.85 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:95.37% (@254nm) (R<sub>t</sub>;4.258;方法:色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05% TFA的乙腈溶液;进样量: 10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ 11.45 (bs,1H),8.18 (t,1H),7.57-7.59 (m,3H),7.37-7.39 (m,2H),7.22 (s,1H),5.86 (s,1H),4.29 (d,2H,J=4.4Hz),3.58 (m,4H),3.48-3.52 (m,4H),3.09-3.11 (m,2H),2.94 (m,1H),2.82 (s,3H),2.67-2.72 (m,2H),2.36 (m,4H),2.24 (s,3H),2.21 (s,3H),2.10 (s,3H),1.81-1.83 (m,2H),1.59-1.61 (m,2H),0.84 (t,3H,J=6Hz)。

[1530] 实施例125:合成5-((1-乙酰基哌啶-4-基)(乙基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

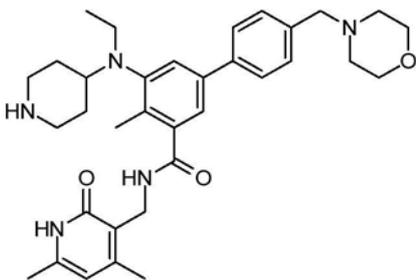


化合物 125

[1532] 向搅拌后的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(哌啶-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(0.25g,0.44mmol)和醋酸(0.052g,0.86mmol)的DMF(3mL)溶液中加入EDCI(0.123g,0.64mmol)和HOBt(0.087g,0.64mmol),然后再加入三乙胺(0.108g,1.06mmol),反应在室温下搅拌过夜。该反应结束后,向其加水,用10%MeOH/DCM进行萃取。将合并的有机层用水洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩以提供粗原料,通过柱层析法纯化该粗原料,以产生标题化合物(0.1g, 37.31%)。

[1533] LCMS:614.75 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:97.57% (@254nm) (R<sub>t</sub>;4.140;方法:色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05% TFA的乙腈溶液;进样量: 10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ 11.45 (bs,1H),8.19 (t,1H),7.57 (d,2H,J=7.2Hz),7.37-7.39 (m,3H),7.22 (s,1H),5.86 (s,1H),4.29 (d,2H,J=4.4Hz),3.78 (m,1H),3.49-3.58 (m,6H),2.99-3.08 (m,4H),2.36 (m,4H),2.24 (s,3H),2.21 (s,3H),2.10 (s,3H),1.97 (s,3H),1.74 (m,2H),1.31-1.52 (m,2H),0.83 (t,3H,J=6.8Hz),2个质子合并于溶剂峰。

[1534] 实施例126:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(哌啶-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1535]

## 化合物 126

[1536] 步骤1:合成4-((5-溴-3-(甲氧羰基)-2-甲基苯基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1537] 向搅拌后的3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(4.5g,18.44mmol)和4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(11.01g,55.33mmol)的二氯乙烷(50mL)溶液中加入醋酸(6.64g,110.6mmol),反应在室温下搅拌10min。然后在0℃下加入三乙酰基硼氢化钠(11.72g,55.28mmol),反应在室温下搅拌过夜。结束时,在减压下除去溶剂,通过柱层析法纯化粗原料以提供所需的化合物(5.2g,66.24%)。

[1538] 步骤2:合成4-((5-溴-3-(甲氧羰基)-2-甲基苯基)(乙基)-氨基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1539] 向搅拌后的4-((5-溴-3-(甲氧羰基)-2-甲基苯基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5g,11.70mmol)和乙醛(1.58g,35.12mmol)的二氯乙烷(60mL)溶液中加入醋酸(4.24g,70.66mmol),反应在室温下搅拌10min。然后在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(7.44g,35.09mmol),反应在室温下搅拌2h。结束时,用碳酸氢钠水溶液淬灭反应,分离有机相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩以产生粗原料,通过柱层析法纯化该粗原料以提供所需的化合物(5g,93.45%)。

[1540] 步骤3:合成4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-苯基)(乙基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1541] 向4-((5-溴-3-(甲氧羰基)-2-甲基苯基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5g,10.94mmol)的乙醇(50mL)溶液中加入NaOH(0.7g,17.50mmol)水溶液,在60℃搅拌1h。该反应结束后,在减压下除去乙醇,用稀盐酸酸化至pH值为6,用柠檬酸调至pH值为4。用乙酸乙酯进行萃取。将合并的有机层干燥浓缩产生单独的酸(4.8g,99.17%)。

[1542] 然后将上述酸(4.8g,10.90mmol)溶解于DMSO(20mL),向其加入3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(3.32g,21.81mmol)。反应混合物在室温搅拌15min后,向其加入PYBOP(8.50g,16.35mmol),继续搅拌过夜。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供粗原料,通过硅胶柱层析法纯化该粗原料,以提供4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-苯基)(乙基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.4g,70.96%)。

[1543] 步骤4:合成4-((5-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)(乙基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1544] 向搅拌后的4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-苯基)(乙基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2g,3.47mmol)和4-(吗啉代甲基)-苯基)硼酸(1.58g,5.21mmol)的二氧六环/水的混合物溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.32g,

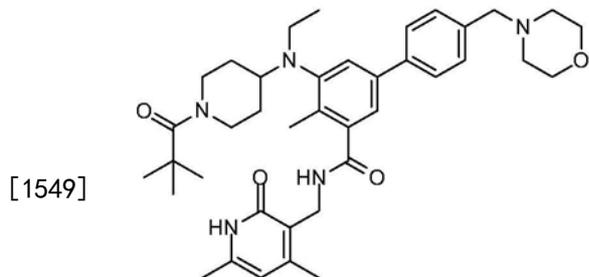
12.45mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.4g, 0.35mmol),再次通入氩气10min。反应混合物在90℃加热3.5h。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供粗原料,通过硅胶柱层析法纯化以提供所需的化合物(1.6g,68.66%)。

[1545] 步骤5:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(哌啶-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1546] 将4-((5-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-基)(乙基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.3g,0.1.93mmol)加入到DCM(20mL)中,在0℃向其加入TFA(10mL),在室温下搅拌2h。反应结束时,在减压下除去溶剂,用碳酸氢钠水溶液淬灭反应,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩以获得粗产品;然后通过乙腈洗涤纯化该粗产品产生标题化合物(0.9g,81.81%)。

[1547] LCMS:572.35(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:96.59%(@254nm)(R<sub>t</sub>:3.964;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ 8.19(t,1H),7.57(d,2H,J=8Hz),7.38(m,3H),7.21(s,1H),5.86(s,1H),4.29(d,2H,J=4Hz),3.48-3.57(m,8H),2.98-3.10(m,4H),2.88(m,1H),2.36(m,4H),2.24(s,3H),2.21(s,3H),2.11(s,3H),1.70-1.73(m,2H),1.48-1.51(m,2H),0.84(t,3H,J=6.8Hz)。

[1548] 实施例127:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(1-特戊酰基哌啶-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



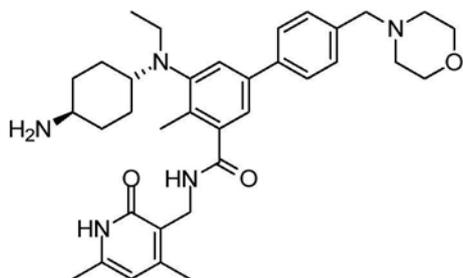
化合物 127

[1550] 将N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(哌啶-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(0.2g,0.34mmol)溶解于DMSO(2mL),向上述溶液中加入特戊酸(0.107g,1.04mmol)和三乙胺(0.106g,1.04mmol)。反应混合物在室温搅拌15min后,向其加入PYBOP(0.27g,0.52mmol),继续搅拌过夜。反应结束后,将反应混合物倒入冰中,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层干燥,浓缩以获得粗品;通过柱层析法纯化所得粗品以提供标题化合物(0.14g,60.86%)。

[1551] LCMS:656.65(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:97.51%(@254nm)(R<sub>t</sub>:4.555;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ 11.45(bs,1H),8.18(t,1H),7.57(d,2H,J=

7.2), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.21-4.29 (m, 4H), 3.49-3.58 (m, 6H), 3.06-3.08 (m, 3H), 2.73-2.79 (m, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.75-1.78 (m, 2H), 1.38-1.41 (m, 2H), 1.17 (s, 9H), 0.83 (t, 3H, J=7.2Hz)。

[1552] 实施例128:合成5-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(乙基氨基)-N-(4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1553]

化合物 128

[1554] 步骤1:合成5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1555] 向搅拌后的3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(5g, 20.57mmol)和(4-氧代环己基)氨基甲酸叔丁酯(5.6g, 26.74mmol)的二氯乙烷(50mL)溶液中加入醋酸(7.4g, 123.33mmol),反应在室温下搅拌10min。然后在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(13g, 61.72mmol),反应在室温下搅拌过夜。结束时,用碳酸氢钠水溶液淬灭反应,分离有机相,水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩以产生粗原料,通过柱层析法纯化该粗原料以提供标题化合物(3.5g, 38.88%)。

[1556] 步骤2:合成5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)环己基)-(乙基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1557] 向搅拌后的5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(1.4g, 3.18mmol)和乙醛(0.419g, 9.52mmol)的二氯乙烷(20mL)溶液中加入醋酸(1.14g, 19.0mmol),反应在室温下搅拌10min。然后在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(2g, 9.43mmol),反应在室温下搅拌2h。结束时,用碳酸氢钠水溶液淬灭反应,分离有机相,水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩以产生粗原料,通过柱层析法纯化该粗原料以提供标题化合物(1.25g, 84.45%)。

[1558] 步骤3:合成((1r,4r)-4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)(乙基氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1559] 向5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)环己基)-(乙基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(1.25g, 2.67mmol)的乙醇(10mL)溶液中加入NaOH(0.16g, 4.0mmol)水溶液,在60℃搅拌1h。反应结束后,在减压下除去乙醇,用稀HCl酸化至pH值为6,然后用柠檬酸调至pH值为4。用乙酸乙酯进行萃取。将合并的有机层干燥浓缩,产生单独的酸(1.1g, 90%)。

[1560] 然后将上述酸(1.1g, 2.42mmol)溶解于DMSO(10mL),向其加入3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(0.736g, 4.84mmol)。反应混合物在室温搅拌15min后,向其加入PYBOP(1.88g, 3.61mmol),继续搅拌过夜。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供粗原料,通过硅胶柱层析法纯化该粗

原料以提供标题化合物 (0.75g, 53.57%)。

[1561] 步骤4: 合成 ((1r, 4r)-4-((5-(((4, 6-二甲基-2-氧代-1, 2-二氢吡啶-3-基)-甲基)-氨基甲酰)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1, 1'-联苯]-3-基)-(乙基)-氨基)-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

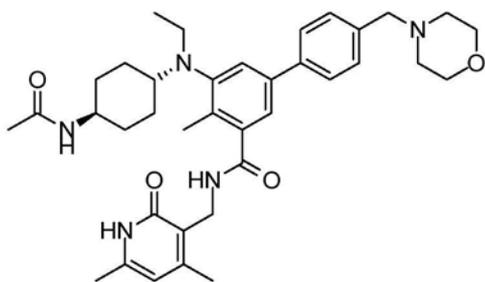
[1562] 向搅拌后的 ((1r, 4r)-4-((5-溴-3-(((4, 6-二甲基-2-氧代-1, 2-二氢吡啶-3-基)甲基)-氨基甲酰)-2-甲苯基)-(乙基)-氨基)-环己基)-氨基甲酸叔丁酯 (0.7g, 1.19mmol) 和 (4-(吗啉代甲基)苯基)-硼酸 (0.489g, 1.78mmol) 的二氧六环/水的混合物溶液中加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.454g, 4.28mmol), 向溶液中通入氩气 15min。然后加入  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.137g, 0.119mmol), 再次通入氩气 10min。反应混合物在 90°C 加热 3.5h。结束时, 反应混合物用水稀释, 用 10% MeOH/DCM 萃取。将合并的有机层用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在减压下除去溶剂以提供粗原料, 通过硅胶柱层析法纯化该粗原料以提供标题化合物 (0.55g, 67.48%)。

[1563] 步骤5: 合成 5-(((1r, 4r)-4-氨基环己基)-(乙基)-氨基)-N-((4, 6-二甲基-2-氧代-1, 2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1, 1'-联苯]-3-甲酰胺

[1564] 将 ((1r, 4r)-4-((5-(((4, 6-二甲基-2-氧代-1, 2-二氢吡啶-3-基)-甲基)-氨基甲酰)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1, 1'-联苯]-3-基)-(乙基)-氨基)-环己基)-氨基甲酸叔丁酯 (0.55g, 0.80mmol) 加入 DCM (10mL) 中, 在 0°C 向其加入 TFA (3mL), 然后在室温下搅拌过夜。反应完成后, 在减压下除去溶剂, 反应用碳酸氢钠水溶液淬灭, 用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 减压浓缩以获得粗产品, 然后通过乙腈洗涤纯化该粗产物以产生标题化合物 (0.42g, 89.36%)。

[1565] LCMS: 586.45 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 98.38% (@254nm) ( $R_t$ : 3.667; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ; 流动相: A; 0.05% TFA 的水溶液/B; 0.05% TFA 的乙腈溶液; 进样量: 10 $\mu$ L, 柱温: 30°C; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B 至 95%B, 保持 1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz)  $\delta$  8.18 (t, 1H), 7.56 (d, 2H, J=7.6), 7.35-7.38 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J=3.2Hz), 3.58 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.09-3.10 (m, 2H), 2.63-2.66 (m, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.75-1.78 (m, 4H), 1.40-1.43 (m, 2H), 1.05-1.08 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, J=6.4Hz)。

[1566] 实施例 129: 合成 5-(((1r, 4r)-4-乙酰氨基环己基)-(乙基)-氨基)-N-((4, 6-二甲基-2-氧代-1, 2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1, 1'-联苯]-3-甲酰胺



[1567]

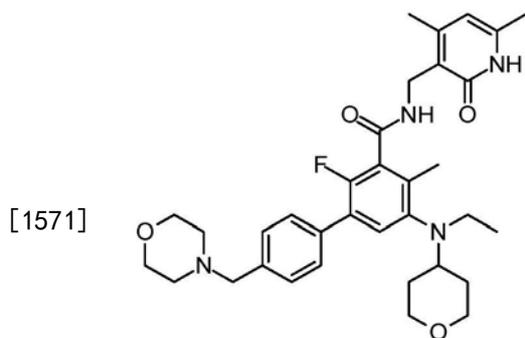
化合物 129

[1568] 向搅拌后的 5-(((1r, 4r)-4-氨基环己基)-(乙基)-氨基)-N-((4, 6-二甲基-2-氧代-1, 2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1, 1'-联苯]-3-甲酰胺 (0.25g,

0.42 mmol) 和醋酸 (0.151g, 0.85mmol) 的 DMF (3mL) 溶液中加入 EDCI (0.123 g, 0.64mmol) 和 HOBT (0.057g, 0.42mmol), 然后加入三乙胺 (0.064g, 0.63 mmol), 反应在室温下搅拌过夜。反应结束后, 向其加水, 用 10% MeOH/DCM 进行萃取。将合并的有机层用水洗涤, 用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并减压浓缩以提供粗原料, 通过柱层析法纯化该粗原料以产生标题化合物 (0.11g, 41.04%)。

[1569] LCMS: 628.35 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 98.79% (@254nm) (R<sub>t</sub>; 3.902; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA 的水溶液/B; 0.05% TFA 的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30°C; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B 至 95%B, 保持 1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.45 (bs, 1H), 8.18 (t, 1H), 7.56-7.66 (m, 3H), 7.36-7.38 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J=4Hz), 3.99 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 6H), 3.10-3.11 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.37 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.74-1.79 (m, 6H), 1.43-1.46 (m, 2H), 1.08-1.11 (m, 2H), 0.81-0.94 (t, 4H)。

[1570] 实施例 130: 合成 N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-氟-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 130

[1572] 步骤 1: 6-氟-2-甲基-3-硝基苯甲酸

[1573] 将 2-氟-6-甲基苯甲酸 (2g, 12.98mmol) 的浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (15.77mL, 295.85mmol) 溶液在空气中的丙酮/冰浴中冷却至 -5°C。在 -5 至 0°C 下, 在 15min 内向反应混合物中逐滴加入浓硝酸 (1.08mL, 16.87mmol) 和浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1mL, 18.76mmol) 的混合物。该浅黄色反应混合物在 -5 至 0°C 下搅拌 30min, 然后将其倒在冰上 (100g)。将产生的沉淀物过滤, 然后溶解于 EtOAc (50mL), 有机相依次用去离子水 (25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤。将有机相用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 减压浓缩以产生 2g (77%) 6-氟-2-甲基-3-硝基苯甲酸, 其为白色固体。LC-MS 99%, 1.31 分钟 (3 分钟 LC-MS 法), m/z = 198.0, <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.04 (dd, J=9.1, 5.0Hz, 1H), 7.16 (t, J=8.6Hz, 1H), 2.63 (s, 3H)。

[1574] 步骤 2: 合成 3-溴-2-氟-6-甲基-5-硝基苯甲酸

[1575] 在室温和氮气保护下, 向 6-氟-2-甲基-3-硝基苯甲酸 (100mg, 0.5mmol) 的浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.5mL, 9.38mmol) 溶液中加入 1,3-二溴-5,5-二甲基咪唑烷-2,4-二酮 (79mg, 0.28mmol)。反应混合物搅拌 6h, 在此期间形成沉淀物。将反应混合物慢慢加入到去离子水 (3mL) 中, 将产生的沉淀物过滤。将所得固体用去离子水 (2mL) 洗涤, 然后晾干 2h 以产生 123mg (88%) 3-溴-2-氟-6-甲基-5-硝基苯甲酸, 其为淡黄色固体。LC-MS 94%, 1.61 分钟 (3 分钟 LC-MS 法), m/z = 275.9/277.9 (ES<sup>-</sup>), <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.25 (d, J=6.2Hz, 1H), 2.58 (s,

3H)。

[1576] 步骤3:合成3-溴-2-氟-6-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯

[1577] 在室温下和氮气保护下,向3-溴-2-氟-6-甲基-5-硝基苯甲酸(2.41g,8.67 mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(25mL)溶液中依次加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.4g,17.34mmol)和碘甲烷(0.7mL,11.27mmol)。反应混合物在室温搅拌2h,然后用去离子水(100mL)稀释,用EtOAc萃取(3x 50mL)。合并的有机相用饱和NaHCO<sub>3</sub>(aq)(50mL)洗涤,然后用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。所得残余物通过两次FCC(50g硅胶,Isolute柱,洗脱液梯度为98:2至9:1的庚烷:EtOAc)纯化,产生2.43g(89%)的3-溴-2-氟-6-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯,其为白色固体。LC-MS 99%,2.18分钟(3分钟LC-MS法),m/z=无电离作用,<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ppm 8.22(d,J=6.2Hz,1H),4.00(s,3H),2.48(s,3H)。

[1578] 步骤4:合成3-氨基-5-溴-6-氟-2-甲基苯甲酸甲酯

[1579] 在室温下,向3-溴-2-氟-6-甲基-5-硝基苯甲酸甲酯(2.43g,8.32mmol)的甲醇(80mL)溶液中依次加入氯化铵(4.37g,83.2mmol)和去离子水(40mL)。将该混合物在空气中加热到70℃,然后加入铁粉(2.79g,49.92mmol)。在70℃下搅拌后的2.5h中,该反应变成褐色。使该混合物冷却至室温,然后通过硅胶(Kieselgel)过滤。将滤饼用MeOH(80mL)洗涤,滤液减压浓缩。将残余物溶解于饱和NaHCO<sub>3</sub>(aq)(50mL)和EtOAc(150mL)中。两相分离,有机相用饱和NaHCO<sub>3</sub>(aq)(50mL)洗涤,然后用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过FCC(50g硅胶,Isolute柱,洗脱液梯度为95:5至7:3的庚烷:EtOAc)纯化以产生2.23g(95%,校正产率为77%)的3-氨基-5-溴-6-氟-2-甲基苯甲酸甲酯,其为黄色油状物。该原料没有进一步纯化,通过了下一步骤。LC-MS 81%,1.87分钟(3分钟LC-MS法),m/z=261.9/263.9,<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ppm 6.89(d,J=6.0Hz,1H),3.94(s,3H),3.60(s,2H),2.08(s,3H)。

[1580] 步骤5:合成3-溴-2-氟-6-甲基-5-[(四氢吡喃-4-基)氨基]苯甲酸甲酯

[1581] 在室温和氮气保护下,向3-氨基-5-溴-6-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(2.23g,8.08 mmol)的1,2-二氯乙烷(32mL)溶液中依次加入四氢吡喃酮(1.49mL,16.17mmol)和醋酸(2.78mL,48.5mmol)。该溶液在室温下搅拌5min后,加入三乙酰基硼氢化钠(5.14g,24.25mmol)。搅拌5.5h之后,通过LCMS监测起始原料反应完全。加入去离子水(32mL),将混合物用固体NaHCO<sub>3</sub>中和。两相分离,水层用EtOAc萃取(2x 32mL)。有机萃取物用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过FCC(50g硅胶,Isolute柱,洗脱液梯度为95:5至6:4的庚烷:EtOAc)纯化,以产生2.3g(82%)的3-溴-2-氟-6-甲基-5-[(四氢吡喃-4-基)氨基]苯甲酸甲酯,其为灰白色固体。LC-MS 99%,2.13分钟(3分钟LC-MS法),m/z=245.9/247.9,<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ppm 6.78(d,J=5.9Hz,1H),4.01(dt,J=11.9,3.4Hz,2H),3.93(s,3H),3.53(td,J=11.7,2.1Hz,2H),3.49-3.42(m,1H),3.34(s,1H),2.04(s,5H),1.48(qd,J=11.0,4.2Hz,2H)。

[1582] 步骤6:合成3-溴-5-[(乙基(四氢吡喃-4-基)氨基)-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯

[1583] 在室温和氮气保护下,向3-溴-2-氟-6-甲基-5-[(四氢吡喃-4-基)氨基]苯甲酸甲酯(500mg,1.44mmol)的1,2-二氯乙烷(15mL)溶液中加入乙醛(0.81mL,14.44mmol)和醋酸(0.5mL,8.67mmol)。该溶液在室温下搅拌5min后,加入三乙酰基硼氢化钠(3.06g,14.44mmol)。搅拌2h之后,加入去离子水(20 mL),混合物用固体NaHCO<sub>3</sub>中和。两相分离,水层用EtOAc萃取(2x 20mL)。有机萃取物用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过FCC(10g

硅胶, Isolute 柱, 洗脱液梯度为95:5至85:15的庚烷:EtOAc) 纯化以产生519mg (96%) 3-溴-5-[乙基(四氢吡喃-4-基)氨基]-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯, 其为浅黄色油, 放置固化。LC-MS 94%, 2.45分钟(3分钟LC-MS法),  $m/z=373.9/375.9$ ,  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  7.33 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 3.95 (s, 5H), 3.32 (td,  $J=11.7, 2.1\text{Hz}$ , 2H), 3.00 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.88 (tt,  $J=10.9, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 2.25 (s, 3H), 1.73-1.54 (m, 4H), 0.85 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H)。

[1584] 步骤7: 合成3-溴-5-[乙基(四氢吡喃-4-基)氨基]-2-氟-6-甲基苯甲酸

[1585] 向3-溴-5-[乙基(四氢吡喃-4-基)氨基]-2-氟-6-甲基苯甲酸甲酯(519mg, 1.39 mmol)的四氢呋喃(13mL)和MeOH(4mL)溶液中加入4M NaOH(13.87mL)。反应混合物在空气中在50℃搅拌72h。反应混合物用6M HCl酸化至pH值为2-3, 用DCM萃取(5x 15mL)。有机萃取物用 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤并减压浓缩以产生526mg (95%) 3-溴-5-[乙基(四氢吡喃-4-基)氨基]-2-氟-6-甲基苯甲酸, 其为米黄色泡沫。LC-MS 88%, 1.77分钟(3分钟LC-MS法),  $m/z=359.9/361.9$ ,  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  7.43-7.31 (m, 1H), 4.00 (d,  $J=11.3\text{Hz}$ , 2H), 3.41-3.29 (m, 2H), 3.16-2.91 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.84-1.59 (m, 4H), 0.99-0.82 (m, 3H)。

[1586] 步骤8: 合成3-溴-N-[(4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基]-5-[乙基(四氢吡喃-4-基)氨基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺

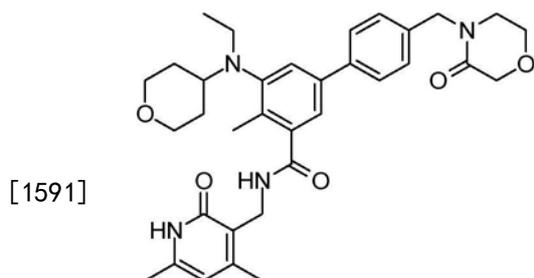
[1587] 在室温和氮气保护下, 向3-溴-5-[乙基(四氢吡喃-4-基)氨基]-2-氟-6-甲基苯甲酸(200mg, 0.56mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(2mL)溶液中加入PyBOP(346.72 mg, 0.67mmol), 然后再加入N-乙基-N-(丙烷-2-基)丙烷-2-胺(145 $\mu$ l, 0.83mmol)和3-(氨基)-4,6-二甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(89%, 104mg, 0.61mmol)。在室温下搅拌1h之后, 通过LCMS观察起始原料消失。向反应混合物中加入EtOAc(20mL), 然后该溶液依次用去离子水(5mL)和饱和 $\text{NaHCO}_3$ (aq)(3x 5mL)洗涤。有机相用 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤并减压浓缩。然后残余物通过FCC(5g 硅胶, Isolute柱, 洗脱液梯度为100%DCM至97:3的DCM:MeOH)纯化以产生112 mg (41%)的3-溴-N-[(4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基]-5-[乙基(四氢吡喃-4-基)氨基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺, 其为淡黄色固体。LC-MS 97%, 1.85分钟(3分钟LC-MS法),  $m/z=494.0/496.0$ ,  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  11.66 (s, 1H), 7.23 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 5.95 (s, 1H), 4.65-4.43 (m, 2H), 3.93 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 2H), 3.38-3.22 (m, 2H), 2.97 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24-2.11 (m, 6H), 1.72-1.53 (m, 4H), 0.83 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)。

[1588] 步骤9: 合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-氟-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1589] 向3-溴-N-[(4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基]-5-[乙基(四氢吡喃-4-基)氨基]-2-氟-6-甲基苯甲酰胺(112mg, 0.23mmol)的1,4-二氧六环(2mL)和水(1mL)的溶液中依次加入4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基]吗啉(103mg, 0.34mmol)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (84.04mg, 0.79mmol)。向该溶液中通入氮气5min, 然后加入钼-三苯基膦(1:4)(26mg, 0.02mmol)。然后向该黄色混合物中通入氮气5min, 然后加热到100℃。4h之后, LCMS显示起始原料完全反应。将该深色反应混合物用去离子水(5mL)稀释, 用10%MeOH的DCM萃取(5x5mL)。将有机萃取物用 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过FCC(5g 硅胶, Isolute柱, 洗脱液梯度为99:1至95:5的DCM:MeOH)纯化以产生69mg (52%)的

标题化合物,其为灰白色固体。LC-MS 97%, 2.70分钟(7分钟LC-MS法),  $m/z=591.2$ ,  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  12.10 (br s, 1H), 7.53-7.30 (m, 4H), 7.13 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.93 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 3.73-3.69 (m, 4H), 3.52 (s, 2H), 3.30 (t,  $J=10.8\text{Hz}$ , 2H), 3.02 (q,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 2.92 (ddd,  $J=14.6, 10.7, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 2.46 (s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.79-1.43 (m, 4H), 0.86 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)。

[1590] 实施例131:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-((3-氧代吗啉代)甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 131

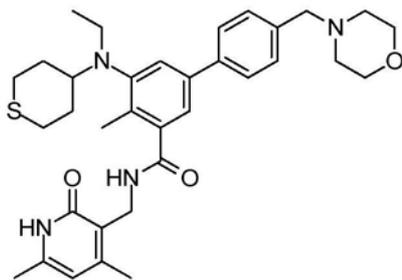
[1592] 步骤1:合成4'-(溴甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1593] 向冰冷冷却的搅拌后的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-((羟甲基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(450mg, 0.89 mmol)的DCM(10mL)溶液中加入三苯基膦(469mg, 1.78mmol)和四溴化碳(741mg, 2.25mmol)。将反应混合物升温至室温,继续搅拌16h。结束时,在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法纯化提供化合物8(300mg, 59%)。

[1594] 步骤2:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-((3-氧代吗啉代)甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1595] 向冰冷冷却的搅拌后的4'-(溴甲基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(250mg, 0.44 mmol)和吗啉-3-酮(67mg, 0.66mmol)的DMF(30mL)溶液中加入氢化钠(27 mg, 0.66mmol)。10min之后,将冰撤掉,在室温下继续搅拌16h。结束时,加入水,用DCM萃取(3次)。将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法和制备型HPLC纯化提供标题化合物(75mg, 29%)。LCMS: 587.35 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; HPLC: 98.69% (@254nm) ( $R_t$ : 4.604; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10 $\mu$ L, 柱温: 30 $^\circ\text{C}$ ; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B);  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$  11.50 (bs, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 3H), 5.87 (s, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.57 (m, 4H), 0.86 (t, 3H)。

[1596] 实施例132:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-((吗啉代)甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1597]

化合物 132

[1598] 步骤1:合成5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯

[1599] 向搅拌后的3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(2.5g,10.24mmol)和二氢-2H-噻喃-4(3H)-酮(1.42g,12.29mmol)的二氯乙烷(50mL)溶液中加入醋酸(3.6 mL,61.47mmol),反应在室温下搅拌10min。将反应混合物冷却至0℃,加入三乙酰基硼氢化钠(6.5g,30.73mmol),在室温下搅拌过夜。反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液中和,将化合物萃取到DCM中,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压浓缩。通过柱层析法纯化粗品,产生5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(2.5 g,71.0%)。

[1600] 步骤2:合成5-溴-3-(乙基(四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1601] 向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(2.5g,5.83mmol)和乙醛(513mg,11.66mmol)的二氯乙烷(50mL)溶液中加入醋酸(2.0 mL,34.9mmol),反应在室温搅拌20min。将反应混合物冷却至0℃,加入三乙酰基硼氢化钠(3.7g,17.49mmol),在室温下搅拌过夜。混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液中和,将化合物萃取到DCM中,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压浓缩。通过柱层析法纯化粗原料以提供5-溴-3-(乙基(四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(2.0 g,74.0%)。

[1602] 步骤3:合成5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺

[1603] 将5-溴-3-(乙基(四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(2.0g,5.39mmol)和NaOH(0.323g,8.08mmol)在3ml乙醇:水(2:1)中的混合物在70℃加热2 h。将反应混合物浓缩至干燥,将粗品在水和DCM之间分配,有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压浓缩以提供1.8g酸。

[1604] 该粗酸(1.8g,5.04mmol)、3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(1.53mg,10.08mmol)和PyBOP(3.9g,7.56mmol)的混合物在3ml DMSO中在室温下搅拌过夜。反应混合物用水稀释,将化合物萃取到DCM中。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压浓缩,然后通过硅胶(100-200目)柱层析法(用含4%MeOH的DCM洗脱)纯化以产生5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(1.5g,60.7%)。

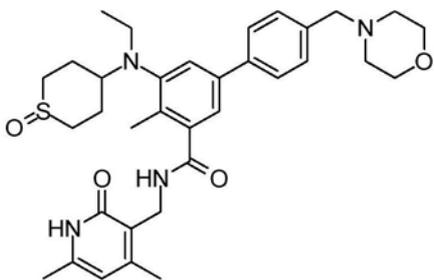
[1605] 步骤4:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-((吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1606] 将5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(800mg,1.629mmol)、4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)吗啉(740mg,2.443mmol)的碳酸钠(621mg,5.86 mmol)的二氧六环(20ml)溶液用氩气进行20min脱气,向该混合物中加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(188mg,0.16mmol),在

100℃加热过夜。该反应冷却至室温后,用水稀释,将化合物萃取到含10%MeOH的DCM中,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩,然后通过硅胶(100-200)层析法纯化以获得标题化合物(700mg,73.0%)。

[1607] LCMS:589.25 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:96.75% (@254nm) (R<sub>t</sub>;4.869;方法:色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05% TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O,400MHz) δ 7.78-7.89 (m,4H),7.64-7.66 (m,2H),6.33 (s,1H),4.52 (s,2H),4.45 (s,2H),4.13 (d, J=13.2Hz,2H),3.77-3.89 (m,5H),3.49 (d,J=12.0Hz,2H),3.30-3.33 (m,2H),2.73-2.82 (m,5H),2.44,2.38,2.30 (3s,9H),1.89 (m,2H),1.06 (t,J=7.2Hz,3H)。

[1608] 实施例133:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(1-氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1609]

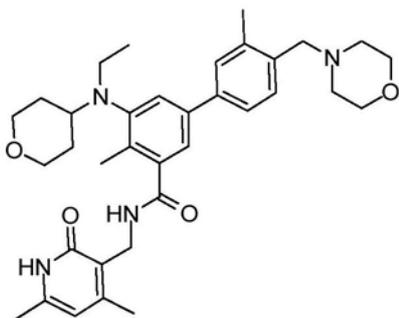
化合物 133

[1610] 在0℃下,向冷却的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(200mg,0.34mmol)的DCM(2ml)溶液中加入m-CPBA(70mg,0.41mmol),在室温下搅拌2h(TLC监控)。用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液淬灭反应,将化合物萃取到DCM中,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压浓缩,然后通过硅胶(100-200)柱层析法纯化以获得标题化合物(60mg,29.3%)。

[1611] LCMS:605.25 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:44.06%&54.42% (@254nm) (R<sub>t</sub>;4.092&4.448;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.45 (s,1H),8.18 (t,1H),7.59-7.57 (m,2H),7.39-7.37 (m,3H),7.23-7.21 (m,1H),5.86 (s,1H),4.29 (d,2H,J=4Hz),3.58 (m,3H),3.48 (m,3H),3.18-2.86 (m,5H),2.67-2.59 (m,4H),2.37-2.33 (m,4H),2.25 (s,3H),2.21 (s,3H),2.10 (s,3H),1.77 (m,2H),0.85 (t,3H)。

[1612] 实施例134:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-3',4-(二甲基)-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1613]

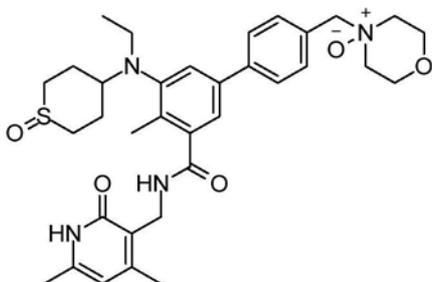


化合物 134

[1614] 用与实施例131中所述相似的方法制备化合物134。分析数据:LCMS:587.4 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.76%(@254nm) (R<sub>t</sub>;4.11;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5 min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.45 (bs,1H),8.17 (bs,1H),7.41-7.20 (m,5H),5.85 (s,1H),4.28 (d,J=4Hz,2H),3.82 (d,J=10Hz,2H),3.55 (m,4H),3.44 (bs,2H),3.27-3.22 (m,2H),3.09-3.01 (m,3H),2.39 (m,7H),2.23 (s,3H),2.20 (s,3H),2.10 (s,3H),1.67-1.51 (m,4H),0.83 (t,J=6.8Hz,3H)。

[1615] 实施例135:4-((3'-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-5'-(乙基(1-氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)吗啉4-氧化物

[1616]



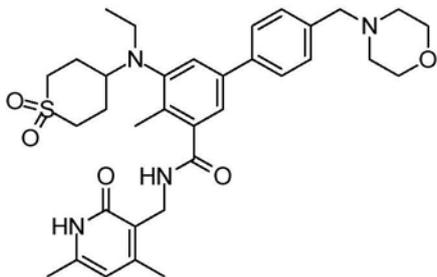
[1617] 化合物 135

[1618] 在上述提到的制备型HPLC纯化过程中,同样分离得到4-((3'-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-5'-(乙基(1-氧化四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)吗啉4-氧化物。

[1619] LCMS:621.40 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.69%(@254nm) (R<sub>t</sub>;4.157;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ 12.18 (s,1H),11.45 (s,1H),8.20 (t,1H),7.79 (d,2H,J=6.8Hz),7.62 (d,2H,J=6.8 Hz),7.45 (s,1H),7.27 (s,2H),5.86 (s,1H),4.89 (s,2H),4.30 (d,2H,J=4Hz),4.00-3.80 (m,7H),3.19 (m,2H),3.00-2.85 (m,4H),2.70-2.60 (m,2H),2.30 (bs,2H),2.26 (s,3H),2.21 (s,3H),2.10 (s,3H),1.75 (m,2H),0.87 (t,3H,J=6Hz)。

[1620] 实施例136:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-((1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)(乙基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰

胺



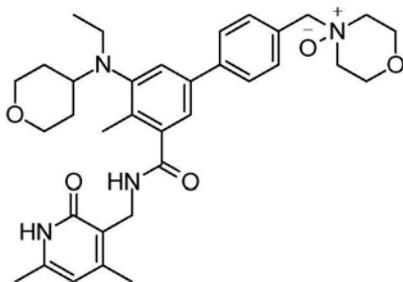
[1621]

化合物 136

[1622] 在0℃下,向冷却的化合物N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(200mg,0.34mmol)的DCM(2ml)溶液中加入m-CPBA(117mg,0.68mmol),在室温下搅拌2h(TLC监控)。将反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液淬灭,用DCM萃取,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥后减压浓缩。通过柱层析法纯化后,将标题化合物通过制备型HPLC进一步纯化获得其TFA盐(80mg,38.1%)。

[1623] LCMS:621.45 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.93%(@254nm) (R<sub>t</sub>;4.522;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05% TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ 12.22(s,1H),11.45(s,1H),8.20(t,1H),7.78(d,2H,J=8Hz),7.61(d,2H,J=8Hz),7.43(s,1H),7.28(s,1H),5.86(s,1H),4.89(s,2H),4.29(d,2H,J=4.4Hz),4.00-3.80(m,7H),3.32(m,2H),3.04(m,4H),2.65-2.55(m,2H),2.26(s,3H),2.21(s,3H),2.17(m,2H),2.10(s,3H),1.78(m,2H),0.83(t,3H,J=6.4&7.2Hz)。

[1624] 实施例137:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4,4'-(二甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



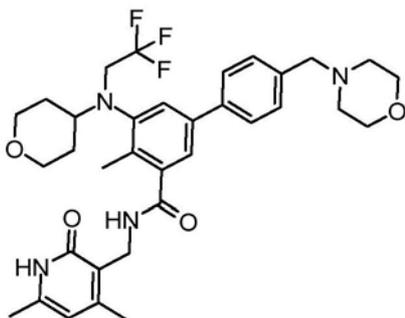
[1625]

化合物 137

[1626] 在室温下,向搅拌后的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4,4'-(二甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(200mg,0.35mmol)的二氯甲烷溶液中加入m-CPBA(60mg,0.35mmol),在室温下继续搅拌过夜。结束时,加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应,用10%MeOH/DCM萃取(3次)。将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过溶剂洗涤提供标题化合物(120mg,58%)。LCMS:589.35 (M)<sup>+</sup>;HPLC:95.56%(@254 nm) (R<sub>t</sub>;4.143;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,

400MHz)  $\delta$  11.5 (bs, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.66-7.60 (m, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.34-4.28 (m, 4H), 4.12-4.07 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.42-3.39 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 3H), 2.65-2.62 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 9H), 1.67-1.51 (m, 4H), 0.83 (t, 3H,  $J=6.8\text{Hz}$ )。

[1627] 实施例138:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)(2,2,2-三氟乙基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1628]

化合物 138

[1629] 步骤1:合成5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸

[1630] 将5-溴-2-甲基苯甲酸 (5.0g, 23mmol) 的浓 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (27mL, 512mmol) 溶液在丙酮/冰浴中冷却至 $5^\circ\text{C}$ 。在 $-5$ 至 $0^\circ\text{C}$ ，在15min中向反应混合物中逐滴加入浓硝酸 (1.9mL, 30mmol) 和浓 $\text{H}_2\text{SO}_4$  (2.8mL, 52mmol) 的混合物。该黄色反应混合物在 $-5$ 至 $0^\circ\text{C}$ 搅拌2h，在此期间形成黄色沉淀物。把反应混合物倒在冰上 (150g)，然后通过过滤收集沉淀物。将该沉淀物晾干以产生标题化合物 (5.5 g, 52%)，其为淡黄色固体。LC-MS 57%，1.82分钟 (3.5分钟LC-MS法)，无电离作用； $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 8.29 (s, 1H) 8.13 (d,  $J=1.58\text{Hz}$ , 1 H) 2.43 (s, 3H)。

[1631] 步骤2:合成5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯

[1632] 在氮气保护下，向5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸 (5.5g, 21mmol) 的DMF (42 mL) 溶液中依次加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3.4g, 32mmol) 和碘甲烷 (2.0mL, 32mmol)。反应混合物在室温下搅拌2h。该混合物用去离子水 (150mL) 稀释，用EtOAc 萃取 (4x 50mL)。将合并的有机相用饱和 $\text{NaHCO}_3$  (aq) (2x 50mL) 洗涤，用 $\text{MgSO}_4$ 干燥，过滤并减压浓缩，以产生标题化合物 (6.3g, 61%)，其为黄色油。LC-MS 57%，2.20分钟 (3.5分钟LC-MS法)，无电离作用； $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 7.38 (d,  $J=2.05\text{Hz}$ , 1H) 7.23 (d,  $J=2.05\text{Hz}$ , 1H) 3.20 (s, 3H) 1.82 (s, 3 H)。

[1633] 步骤3:合成3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯

[1634] 向5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯 (6.3g, 21mmol) 的甲醇 (150mL) 溶液中依次加入氯化铵 (11.0g, 209mmol) 和去离子水 (75mL)。将混合物加热到  $70^\circ\text{C}$ ，然后加入铁粉 (7.0g, 125mmol)。反应混合物在 $70^\circ\text{C}$ 搅拌2h，然后将其冷却至室温，通过硅胶 (Kieselgel) 过滤。滤饼用MeOH (150mL) 洗涤，滤液真空浓缩。将残余物溶解于饱和 $\text{NaHCO}_3$  (aq) (50mL) 和EtOAc (150mL) 中。两相分离，有机相洗涤饱和 $\text{NaHCO}_3$  (aq) (3x50mL)，用 $\text{MgSO}_4$ 干燥，过滤并真空浓缩。残余物通过快速柱层析法 (50g硅胶, Isolute柱, 5-20%EtOAc:庚烷) 纯化以产生标题化合物 (3.0g, 51%)，其为稠密的浅黄色油。LC-MS 87%，1.89分钟 (3.5分钟LC-MS法)，

$m/z=243.9, 244.9, 245.9, 246.9$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  7.34 (d,  $J=1.89\text{Hz}$ , 1H) 6.95 (d,  $J=1.89\text{Hz}$ , 1H) 3.88 (s, 3H) 3.80 (br. s., 2H) 2.29 (s, 3H)。

[1635] 步骤4:合成5-溴-2-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)氨基]苯甲酸甲酯

[1636] 在氮气保护下,向3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(3.0g, 12mmol)的1,2-二氯乙烷(48mL)溶液中加入四氢吡喃酮(2.3mL, 25mmol)和醋酸(4.2mL, 74mmol)。反应混合物搅拌5min后,加入三乙酰基硼氢化钠(7.8g, 37mmol)。搅拌64h之后,加入去离子水(100mL),混合物用固体 $\text{NaHCO}_3$ 中和。两相分离,水层用EtOAc(4x50mL)萃取。将有机萃取物用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过快速柱层析法(50g硅胶, Isolute柱, 10-30%EtOAc:庚烷)纯化以产生标题化合物(3.5g, 85%),其为白色固体。LC-MS 99.8%, 2.18分钟(3.5分钟LC-MS法),  $m/z=327.9, 328.9, 329.9, 330.9$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  7.24 (d,  $J=1.73\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J=1.58\text{Hz}$ , 1H), 4.03 (dt,  $J=11.82, 3.31\text{Hz}$ , 2H), 3.88 (s, 3H), 3.66 (br. s., 1H), 3.56 (td,  $J=11.55, 1.97\text{Hz}$ , 2H), 3.47-3.55 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (d,  $J=13.56\text{Hz}$ , 2H), 1.47-1.60 (m, 2H)。

[1637] 步骤5:合成5-溴-2-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)(2,2,2-三氟乙基)氨基]苯甲酸甲酯

[1638] 在两口的100ml圆底烧瓶中,包含5-溴-2-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)氨基]苯甲酸甲酯(500mg, 1.5mmol)和TFA(15mL),在5min中分批加入硼氢化钠(1.0g, 26mmol)。反应混合物在室温下搅拌2h后,在50°C加热3h,在25min内再加入等份的 $\text{NaBH}_4$ (300mg)。然后反应混合物在60°C加热2h,在室温下搅拌17h。向反应混合物中加入TFA(5mL)和 $\text{NaBH}_4$ (200mg),然后重新加热至60°C 3.5h。在15min内继续加入等份的 $\text{NaBH}_4$ (200mg),同时加入TFA(5mL),继续加热3h,然后在室温下保存过夜。把反应混合物倒在冰上(75mL),搅拌至冰全部融化。然后加入6M  $\text{NaOH}$  (aq) (40mL)将反应混合物碱化,用1M  $\text{HCl}$  (aq) (40mL)将其重新调至pH值为7。通过过滤收集所产生的白色悬浮液,固体用水(20mL)洗涤,在40°C真空下干燥3h,以产生标题化合物(577mg, 91%),其为白色固体。LC-MS 98.2%, 2.42分钟(3.5分钟LC-MS法),  $m/z=409.90, 410.9, 411.90, 412.9$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  7.80 (d,  $J=1.73\text{Hz}$ , 1H) 7.41 (d,  $J=1.73\text{Hz}$ , 1H) 4.01 (dd,  $J=11.51, 4.10\text{Hz}$ , 2H) 3.91 (s, 3H) 3.64 (d,  $J=5.20\text{Hz}$ , 2H) 3.32 (t,  $J=11.82\text{Hz}$ , 2H) 2.99 (tt,  $J=11.43, 3.63\text{Hz}$ , 1H) 2.48 (s, 3H) 1.80 (dd,  $J=12.53, 1.50\text{Hz}$ , 2H) 1.54-1.62 (m, 2H)。

[1639] 步骤6:合成5-溴-2-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)(2,2,2-三氟乙基)氨基]苯甲酸

[1640] 向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)(2,2,2-三氟乙基)氨基]苯甲酸甲酯(572mg, 1.4mmol)的THF(14mL)和MeOH(2.1mL)的混合物溶液中加入4M  $\text{NaOH}$  (aq) (13.9mL)。反应混合物在50°C搅拌5.5h,然后在室温下搅拌17h。通过真空浓缩除去THF,用6M  $\text{HCl}$  (aq) (9.5mL)将含水的残余物酸化至pH值为4。所产生的悬浮液在室温下放置20min后,通过过滤收集固体。将该固体块状物用水(20mL)洗涤,在高度真空下干燥2h以产生标题化合物(507mg, 90%),其为白色固体。LC-MS 98%, 2.04分钟(3.5分钟LC-MS法),  $m/z=395.9, 396.9, 397.9, 398.9$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  7.97 (d,  $J=1.73\text{Hz}$ , 1H) 7.48 (d,  $J=1.73\text{Hz}$ , 1H) 4.02 (dd,  $J=11.35, 3.94\text{Hz}$ , 2H) 3.65 (br. s, 2H) 3.33 (t,  $J=11.59\text{Hz}$ , 2H) 3.00 (tt,  $J=11.49, 3.80\text{Hz}$ , 1H) 2.55 (s, 3H) 1.82 (d,  $J=11.98\text{Hz}$ , 2H) 1.55-1.69 (m, 2H)。看不到OH。

[1641] 步骤7:合成5-溴-N-[(4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)(2,2,2-三氟乙基)氨基]苯甲酰胺

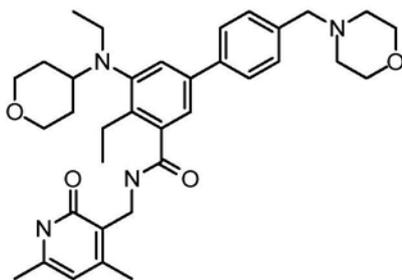
[1642] 在0℃和氮气保护下,向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)(2,2,2-三氟乙基)氨基]苯甲酸甲酯(250mg,0.63mmol)的无水DMF(3.0mL)溶液中逐滴加入HATU(288mg,0.76mmol)和DIPEA(220μl,1.3mmol)。所得溶液搅拌5min,然后加入3-(氨甲基)-4,6-二甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(89%,119mg,0.69mmol)。所得悬浮液在0℃搅拌20min,然后在室温下搅拌16.5h。向反应混合物中加入3-(氨甲基)-4,6-二甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(30mg)。继续搅拌23h,然后将反应混合物在水(30mL)和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)之间分配。分层,水相用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x20mL)萃取。合并的有机物依次用饱和NaHCO<sub>3</sub>(aq)(50mL)、水(60mL)和盐水(2x40mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。粗残余物通过快速柱层析法(10g SNAP柱,Isolera,0-10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)纯化,在乙醚(10mL)中用超生法磨碎。将产生的沉淀物通过过滤收集,然后在真空下干燥以产生标题化合物(249mg,74%),其为白色固体。LC-MS 100%,4.08分钟(7分钟LC-MS法),m/z=530.0,531.0,532.0,533.0;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,Acetone)δ10.67(s,1H),7.55(d,J=1.8Hz,2H),7.27(d,J=1.9Hz,1H),5.90(s,1H),4.40(d,J=5.5Hz,2H),3.90(dd,J=11.2,4.6Hz,4H),3.28(t,J=11.6Hz,2H),3.07-2.97(m,1H),2.32(s,3H),2.29(s,3H),2.24(s,3H),1.76(dd,J=12.3,1.6Hz,2H),1.61(qd,J=12.0,4.5Hz,2H)。

[1643] 步骤8:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)(2,2,2-三氟乙基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1644] 在两口圆底烧瓶中,向5-溴-N-[(4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基]-2-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)(2,2,2-三氟乙基)氨基]苯甲酰胺(200mg,0.38mmol)和4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基]吗啉(126mg,0.41mmol)的1,4-二氧六环(3.0mL)溶液加入包含碳酸钠(140mg,1.3mmol)的水(1.0mL)溶液。用长针向混合物中鼓入氮气5min,然后加入钨-三苯基膦(1:4)(44mg,0.04mmol)。向所得黄色悬浮液中继续鼓入氮气5min,然后反应混合物在100℃加热5.5h。反应混合物用水(10mL)和含10%MeOH的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)稀释。分层,水相用10%MeOH的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x15mL)萃取。有机萃取物用盐水(40mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤后真空浓缩。通过柱层析法(10g SNAP柱,Isolera,0-4%MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)纯化粗残余物,以产生标题化合物(193mg,82%),其为灰白色粉末。LC-MS 100%,3.34分钟(7分钟LC-MS法),m/z=627.5;<sup>1</sup>H NMR(500MHz,Acetone)δ10.76(s,1H),7.65(d,J=1.5Hz,1H),7.60(d,J=8.2Hz,2H),7.57(t,J=5.6Hz,1H),7.43(d,J=1.5Hz,1H),7.39(d,J=8.1Hz,2H),5.91(s,1H),4.44(d,J=5.5Hz,2H),3.97(s,2H),3.90(dd,J=11.4,4.1Hz,2H),3.61(t,J=4.6Hz,4H),3.50(s,2H),3.29(t,J=11.5Hz,2H),3.06(tt,J=11.4,3.8Hz,1H),2.39(d,J=5.0Hz,7H),2.34(s,3H),2.22(s,3H),1.82(dd,J=12.3,1.7Hz,2H),1.70-1.56(m,2H)。

[1645] 实施例139:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-乙基-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1646]



化合物139

[1647] 步骤1:合成5-氯-2-[2-(三甲基硅基)乙炔基]苯甲酸甲酯

[1648] 在室温和氮气保护下,向2-溴-5-氯苯甲酸甲酯(14.8g,59mmol)的TEA(124 mL,889.82mmol)的溶液中加入碘化亚铜(338mg,1.78mmol)和三苯基膦(778 mg,2.97mmol)。向该混合物中通入氮气10min后,加入乙炔基(三甲基)硅烷(12.45mL,89mmol)和Pd(OAc)<sub>2</sub>(266mg,1.19mmol)。反应混合物在50℃搅拌20h,然后将其减压浓缩。将残余物溶解于去离子水(50mL)和EtOAc(50mL)中,通过硅藻土(Celite)过滤。滤饼用EtOAc(50mL)洗涤,然后两相分离,水层用EtOAc(2x50mL)萃取。有机萃取物用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过FCC(10g硅胶,Isolute柱,洗脱液梯度为99:1至85:15的庚烷:EtOAc)纯化,以产生16.2g(102.4%)的5-氯-2-[2-(三甲基硅基)乙炔基]苯甲酸甲酯,其为橙色油,放置固化。样品包含庚烷。LC-MS 91%,2.57分钟(3分钟LC-MS法),m/z=267.4/268.9,<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm 7.89(d,J=2.2Hz,1H),7.51(d,J=8.3Hz,1H),7.41(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),3.92(s,3H),0.27(s,9H)。

[1649] 步骤2:合成5-氯-2-乙炔基苯甲酸甲酯

[1650] 在室温下,向5-氯-2-[2-(三甲基硅基)乙炔基]苯甲酸甲酯(10g,37.5mmol)的甲醇(150mL)溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10.36g,75mmol)。反应混合物搅拌1h后减压浓缩。将残余物溶解于去离子水(50mL)和EtOAc(50mL)中。两相分离,水层用EtOAc(2x50mL)萃取。合并的有机萃取物用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过FCC(50g硅胶,Isolute柱,洗脱液梯度为95:5至9:1的庚烷:EtOAc)纯化,以产生5.75g(55.2%)的5-氯-2-乙炔基苯甲酸甲酯,其为橙色油,放置固化。该原料包含30%的乙酸乙酯,没有进一步纯化,适合使用。LC-MS 38%,1.98分钟(3分钟LC-MS法),m/z=195.0/196.9,<sup>1</sup>H NMR(500 MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm 7.93(d,J=2.2Hz,1H),7.55(d,J=8.3Hz,1H),7.45(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),3.94(s,3H),3.43(s,1H)。

[1651] 步骤3:合成5-氯-2-乙基苯甲酸甲酯

[1652] 向5-氯-2-乙炔基苯甲酸甲酯(5.34g,27.44mmol)的乙酸乙酯(135mL)溶液中加入Pd/C(10%)(50%水,2.92g,1.37mmol)。反应混合物在室温和氢气气氛中搅拌3h。LCMS显示反应已经完成,混合物通过硅藻土(Celite)过滤。滤饼用EtOAc(50mL)洗涤,将滤液减压浓缩以产生5.12g(93.9%)的5-氯-2-乙基苯甲酸甲酯,其为棕色油,没有进一步纯化,适合使用。LC-MS 56%,2.21min(3分钟LC-MS法),m/z=198.9/200.9,<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm 7.84(d,J=2.3Hz,1H),7.39(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),7.21(d,J=8.3Hz,1H),3.90(s,3H),2.94(q,J=7.5Hz,2H),1.21(t,J=7.5Hz,3H)。

[1653] 步骤4:合成5-氯-2-乙基-3-硝基苯甲酸甲酯

[1654] 将5-氯-2-乙基苯甲酸甲酯(5.12g, 25.77mmol)在浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(31mL, 587 mmol)溶液在空气中的丙酮/冰浴中冷却至-5℃。在-5至0℃下,在15min中向反应混合物中逐滴加入浓硝酸(2.15mL, 33.51mmol)和浓缩H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(2mL, 37.52mmol)的混合物。在-5至0℃搅拌1h后,将该浅黄色反应混合物倒在冰上(500mL),用EtOAc(3x100mL)萃取,合并的有机相先后用去离子水(100 mL)和盐水(100mL)洗涤。将有机相用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤后减压浓缩。LCMS 和NMR显示~30%的酯水解。在氮气保护下,将粗原料溶解于甲醇(30mL)中并冷却至0℃,慢慢向其中加入SOCl<sub>2</sub>(2.25mL, 30.93mmol)。然后将反应混合物加热至回流6h,之后减压浓缩以产生6.18g(98.4%)的5-氯-2-乙基-3-硝基苯甲酸甲酯,其为橙色油。产品包含3-硝基:6-硝基异构体为1:1的混合物及一些乙酸乙酯,适合使用,没有进一步纯化。

[1655] 步骤5:合成3-氨基-5-氯-2-乙基苯甲酸甲酯

[1656] 在室温下,向5-氯-2-乙基-3-硝基苯甲酸甲酯(6.18g, 25.36mmol)的甲醇(250mL)溶液依次加入氯化铵(13.31g, 253.65mmol)和去离子水(125mL)。将混合物在空气中加热到70℃,然后加入铁粉(8.5g, 152.19mmol)。在70℃搅拌后的2.5小时中,反应的颜色变深。使该混合物冷却至室温,然后通过硅胶(Kieselgel)过滤。滤饼用MeOH(250mL)洗涤,将滤液减压浓缩。把残余物溶解于饱和NaHCO<sub>3</sub>(aq)(50mL)和EtOAc(150mL)。分离两相,有机相用饱和NaHCO<sub>3</sub>(aq)(2x50mL)洗涤后,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过FCC(50g硅胶, Isolute柱,洗脱液梯度为95:5庚烷:EtOAc至75:25庚烷:EtOAc)纯化以产生2.42g(22%,校正产率为7%)的3-氨基-5-氯-2-乙基苯甲酸甲酯,其为黄色油。产品包含~25%乙酸乙酯和可能的~15%4-硝基产品。该原料没有进一步纯化,通过了下一步骤。LC-MS 31%, 2.00分钟(3分钟LC-MS法), m/z=295.0, <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDC13) δ<sub>ppm</sub> 7.17(d, J=2.1Hz, 1H), 6.79(d, J=2.1Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.86-3.81(m, 2H), 2.74(q, J=7.5Hz, 2H), 1.20(t, J=7.5 Hz, 3H)。

[1657] 步骤6:合成5-氯-2-乙基-3-[(四氢吡喃-4-基)氨基]苯甲酸甲酯

[1658] 在室温和氮气保护下,向溶液3-氨基-5-氯-2-乙基苯甲酸甲酯(1.5g, 7.02 mmol)的1,2-二氯乙烷(28mL)溶液中加入四氢吡喃酮(1.3mL, 14.04mmol)和醋酸(2.41mL, 42.12mmol)。该溶液在室温下搅拌5min后,加入三乙酰基硼氢化钠(4.46g, 21.06mmol)。搅拌20h之后,加入去离子水(28mL),然后用固体NaHCO<sub>3</sub>中和混合物。两相分离,水层用EtOAc(2x 28mL)萃取。将有机萃取物用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤后减压浓缩。残余物纯化通过FCC(50g硅胶, Isolute柱,洗脱液梯度为95:5至8:2的庚烷:EtOAc)纯化,以产生1.76g(84%,校正产率为50%)5-氯-2-乙基-3-[(四氢吡喃-4-基)氨基]苯甲酸甲酯,其为白色固体。产品包含~25%乙酸乙酯。该原料没有进一步纯化,通过了下一步骤。LC-MS 60%, 2.27min(3分钟LC-MS法), m/z=298.0/300.0, <sup>1</sup>H NMR(500MHz, CDC13) δ<sub>ppm</sub> 7.07(d, J=2.0Hz, 1H), 6.71(d, J=1.9Hz, 1H), 4.01(dt, J=11.8, 3.4 Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 3.82-3.76(m, 1H), 3.64-3.47(m, 3H), 2.79-2.63(m, 2H), 2.06(d, J=13.2Hz, 2H), 1.55-1.46(m, 2H), 1.18(t, J=7.5Hz, 3H)。

[1659] 步骤7:合成5-氯-2-乙基-3-[乙基(四氢吡喃-4-基)氨基]苯甲酸

[1660] 在室温和氮气保护下,向5-氯-2-乙基-3-[(四氢吡喃-4-基)氨基]苯甲酸甲酯(350mg, 1.18mmol)的DCE(10mL)溶液中加入乙醛(0.66mL, 11.75mmol)和醋酸(0.4mL, 7.05mmol)。该溶液在室温下搅拌5min后,加入三乙酰基硼氢化钠(2.49g, 11.75mmol)。搅拌

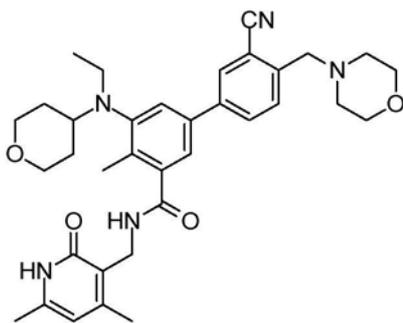
23h之后,再加入乙醛(0.66mL,11.75mmol)和三乙酰基硼氢化钠(2.49g,11.75mmol)。继续搅拌3h之后,加入去离子水(15mL),用固体NaHCO<sub>3</sub>中和该混合物。两相分离,水层用EtOAc(2x 15mL)萃取。将有机萃取物用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤后减压浓缩。残余物通过FCC(10g硅胶,Isolute柱,洗脱液梯度为99:1至85:15的庚烷:EtOAc)纯化,以提供作为甲酯和乙酯为2:1的混合物的标题化合物(317mg),其用于下一阶段。

[1661] 向该酯的混合物中加入THF(10mL)和4M NaOH(9.7mL,38.9mmol),反应在50℃搅拌27h,之后向反应混合物加入MeOH(5mL),该混合物继续在50℃搅拌21h。反应混合物用6M HCl酸化至pH值为2-3,用DCM(5x 10mL)萃取。有机萃取物用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤后减压浓缩以提供标题化合物,其为橙色晶体(289mg,两步79%)。LC-MS 100%,2.09分钟(3.5分钟LC-MS法), $m/z = 312.0/314.0$ ,<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.73(d,J=1.7Hz,1H),7.29(d,J=1.8Hz,1H),3.99(d,J=11.0Hz,2H),3.38-3.29(m,2H),3.20-3.03(m,4H),3.02-2.91(m,1H),1.78-1.61(m,4H),1.13(t,J=7.4Hz,3H),0.91(t,J=7.0Hz,3H)。

[1662] 步骤8:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-乙基-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1663] 在0℃下,向5-氯-2-乙基-3-[乙基(四氢吡喃-4-基)氨基]苯甲酸(191mg,0.61mmol)的DMF(3mL)溶液中依次加入HATU(280mg,0.74mmol)、DIPEA(213μl,1.26mmol)和3-(氨基)-4,6-二甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(89%,115mg,0.67mmol)。在室温搅拌3h之后,将反应物料倒入去离子水(50mL)中,然后将产生的固体过滤并用水洗涤。水相用DCM(3x50mL)洗涤,合并的有机物用盐水(30mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发除去溶剂以产生油。将固体和油合并后用10g分离柱纯化,用含0%至3%MeOH的DCM溶液洗脱,蒸发,再用10g Isolute柱纯化,用含0%至3%MeOH的EtOAc溶液洗脱,以提供标题化合物,其为灰白色固体(234mg,79%)。LC-MS 92%,1.78分钟(3.5分钟LC-MS法), $m/z = 446.2/448$ 。向搅拌后的5-氯-N-[4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基]甲基]-2-乙基-3-[乙基(四氢吡喃-4-基)氨基]苯甲酰胺(117mg,0.26mmol)的脱气后的二甘醇二甲醚(4mL)和MeOH(2mL)的混合物溶液中,通过向该混合物溶液中鼓入氮气进行脱气,加入2'-(双环己基膦)-N,N-二甲基联苯-2-胺(21mg,0.05mmol)、二醋酸钡(5.89mg,0.03mmol)、氟化铯(120mg,0.79mmol)和4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基]吗啉(119mg,0.39mmol)。继续鼓入氮气10min,然后将反应在70℃加热16h,之后再加入4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基]吗啉(119mg,0.39mmol),继续加热6h。然后将反应冷却至室温,通过硅胶(Keiselguhr)过滤,滤饼用MeOH洗涤。向滤液中加入蒸馏水(20mL),然后用EtOAc(3x50mL)萃取,合并的有机物用盐水(2x50mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤,然后蒸发。所产生的残余物用25g Isolute柱纯化,用梯度为0%至10%MeOH的DCM溶液洗脱,以提供标题化合物,其为浅黄色固体(32mg,21%)。LC-MS 99%,2.72分钟(7分钟LC-MS法), $m/z = 294.3$ (M+H/2),<sup>1</sup>H NMR(500MHz,Acetone-d<sub>6</sub>) δ10.80(s,1H),7.60-7.54(m,3H),7.51(s,1H),7.39(d,J=7.9Hz,2H),7.36(d,J=1.4Hz,1H),5.92(s,1H),4.45(d,J=5.6Hz,2H),3.88(d,J=8.0Hz,2H),3.66-3.56(m,4H),3.51(s,2H),3.29(t,J=11.2Hz,2H),3.17(q,J=7.0Hz,2H),3.09(t,J=11.2Hz,1H),2.98(q,J=7.4Hz,2H),2.41(s,4H),2.36(s,3H),2.22(s,3H),1.76(d,J=11.2Hz,2H),1.65-1.56(m,2H),1.08(t,J=7.4Hz,3H),0.91(t,J=7.0Hz,3H)。

[1664] 实施例140:合成3'-氰基-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1665]

化合物 140

[1666] 步骤1:合成5-溴-2-(吗啉代甲基)苯甲腈

[1667] 向搅拌后的5-溴-2-氰基苯甲醛(200mg,0.95mmol)和吗啉(248mg,2.85 mmol)的二氯乙烷(10mL)溶液中加入醋酸(342mg,5.7mmol),反应在室温下搅拌30min。然后在0℃下,向反应混合物中加入三乙酰基硼氢化钠(604mg,2.85mmol),升温至室温并继续搅拌过夜。结束时,反应混合物用二氯甲烷稀释,用水和饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法纯化提供所需的化合物(150mg,56%)。

[1668] 步骤2:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺

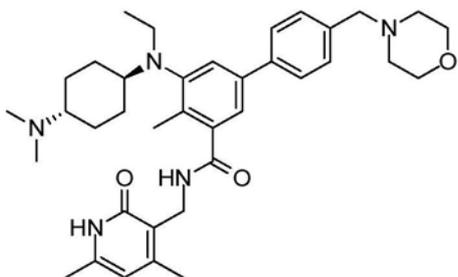
[1669] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(1.0g,2.1mmol)、联硼酸频哪醇酯(2.67 g,10.5mmol)和醋酸钾(610mg,6.31mmol)在二氧六环(10mL)溶液中的混合物中通入氩气15min。然后加入1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钨二氯甲烷络合物(85mg,0.10mmol),再次通入氩气15min。反应物料在80℃加热7h。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取(3次)。将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法纯化提供所需的化合物(250mg,27%)。

[1670] 步骤3:合成3'-氰基-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1671] 向搅拌后的5-溴-2-(吗啉代甲基)苯甲腈(190mg,0.68mmol)和N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酰胺(200mg,0.45mmol)的二氧六环(6mL)溶液中加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(0.81mL,1.63mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(52mg,0.04mmol),再次通入氩气15min。反应物料在100℃加热4h。结束时,反应混合物用水稀释,用10% MeOH/DCM萃取(3次)。将合并的有机相用硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂,然后通过柱层析法纯化提供标题化合物(16mg,6%)。LCMS:598.20 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC:89.15% (@254nm) (R<sub>t</sub>:4.039;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6 mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,

400MHz)  $\delta$ 11.46 (bs, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.63 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.51 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.66-3.58 (m, 6H), 3.32 (m, 5H), 3.11-3.03 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.65-1.51 (m, 4H), 0.82 (t, 3H,  $J=6\text{Hz}$ )。

[1672] 实施例141: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1673]

化合物 141

[1674] 步骤1: 5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸

[1675] 在室温下,向搅拌后的2-甲基-3-硝基苯甲酸(100g, 552.48mmol)的浓 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (400mL)溶液中以分批方式加入1,3-二溴-5,5-(二甲基)-2,4-咪唑烷二酮(87.98g, 307.70mmol)。然后反应混合物在室温下搅拌5h。把反应混合物倒入冰冷的水中,将沉淀的固体通过过滤收集,用水洗涤,在真空下干燥以提供所需的5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸,其为白色固体(140g,产率为97.90%)。 $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 2.43 (s, 3H)。

[1676] 步骤2: 5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯

[1677] 在室温下,向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸(285g, 1104.65mmol)的DMF(2.8L)溶液中依次加入碳酸钠(468g, 4415.09mmol)和碘甲烷(626.63g, 4415mmol)。所得反应混合物在60 $^\circ\text{C}$ 搅拌8h。然后将反应混合物过滤以除去悬浮的固体,用乙酸乙酯(3x1L)充分洗涤该固体。合并的滤液用水(5x3L)充分洗涤,水相用乙酸乙酯(3x1L)来回萃取。将有机萃取物用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩以提供5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯,其为灰白色固体(290g,产率为97%)。 $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

[1678] 步骤3: 3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯

[1679] 向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-硝基苯甲酸甲酯(290g, 1058.39mmol)的乙醇(1.5L)溶液中加入氯化铵水溶液(283g, 5290mmol溶解于1.5L水)。所得混合物在80 $^\circ\text{C}$ 加热搅拌,然后在80 $^\circ\text{C}$ 下向混合物中分批加入铁粉(472g, 8451mmol)。所得反应混合物在80 $^\circ\text{C}$ 加热12h。然后将反应混合物通过硅藻土(Celite $^{\text{®}}$ )热过滤,用甲醇(5L)充分洗涤硅藻土(Celite $^{\text{®}}$ )床层,然后用30% MeOH的DCM(5L)萃取。将合并的滤液真空浓缩,获得的残余物用碳酸氢盐水溶液(2L)稀释,然后用乙酸乙酯(3x 5L)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,以提供3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯,其为棕色固体(220g,产率为89.41%)

[1680] 将产品的一部分(5g)溶解于热乙醇(20mL)中,把不溶解的残余物过滤掉,将母液浓缩以获得3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(3.5g,产率为70%),其HPLC纯度为93.81%,

为淡棕色固体。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ7.37 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (bs, 2H), 2.31 (s, 3H)。

[1681] 步骤4: 5-溴-3-(((1r, 4r)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1682] 向搅拌后的3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯 (5g, 20.5mmol) 和(4-氧代环己基)氨基甲酸叔丁酯 (5.69g, 26.7mmol) 的二氯乙烷 (50mL) 溶液中加入醋酸 (7.4g, 123mmol), 反应在室温下搅拌10min。然后在0℃加入三乙酰基硼氢化钠 (13.1g, 61.7mmol), 反应在室温下搅拌16h。用碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶 (100-200目) 柱层析法纯化所得粗产品, 用含10% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 以提供3.5g极性较大的(反式)异构体, 5-溴-3-(((1r, 4r)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯, 其为固体 (38.46%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ7.21 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.41 (bs, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.15 (bs, 2H), 2.05 (bs, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (m, 4H)。

[1683] 步骤5: 5-溴-3-(((1r, 4r)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)-(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1684] 向搅拌后的5-溴-3-(((1r, 4r)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-环己基)-(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯 (55g, 0.124mol) 和乙醛 (11g, 0.25mol) 的二氯乙烷 (550mL) 溶液中加入醋酸 (44.64g, 0.744mol), 反应混合物在室温下搅拌10min。然后在0℃加入三乙酰基硼氢化钠 (79g, 0.372mol), 反应混合物在室温下搅拌16h。用碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取。合并的萃取物用无水硫酸钠干燥, 然后真空浓缩。通过硅胶柱层析法 (100-200目) 纯化所得粗化合物, 其中用含10% 乙酸乙酯的己烷洗脱, 以提供44g 5-溴-3-(((1r, 4r)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)-(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯 (75.2%), 其为固体。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ7.55 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.15 (bs, 1H), 3.05 (q, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.75 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.10 (m, 2H), 0.80 (t, 3H)。

[1685] 步骤6: ((1r, 4r)-4-((5-溴-3-(((4, 6-二甲基-2-氧代-1, 2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲苯基)-(乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1686] 向5-溴-3-(((1r, 4r)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)-(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯 (25g, 0.053mol) 的EtOH (100mL) 溶液中加入NaOH (3.5g, 0.08mol 在 10mL H<sub>2</sub>O中) 水溶液, 在60℃搅拌1h。然后在减压下除去乙醇, 用稀HCl酸化至pH值为8, 再用柠檬酸酸化至pH值为6。混合物用10% 甲醇的DCM溶液 (3x200mL) 萃取。将合并的有机层干燥后浓缩产生单独的酸 (24.2g, 99.0%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ13.13 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.14 (bs, 1H), 3.03 (q, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.10 (m, 2H), 0.77 (t, 3H)。

[1687] 将该酸 (24g, 0.053mol) 溶解于DMSO (100mL), 向其加入3-(氨甲基)-4, 6-二甲基吡啶-2(1H)-酮 (16g, 0.106mol) 和三乙胺 (5.3g, 0.053mol)。反应混合物在室温下搅拌15min后, 加入PyBop (41g, 0.079mmol), 然后在室温下继续搅拌过夜。把反应混合物倒入冰水 (1L)。将产生的沉淀物通过过滤收集, 用水 (2x 1L) 充分洗涤后干燥。获得的产品通过乙腈 (3x 200mL) 和DCM (100 mL) 洗涤进一步纯化, 以提供((1r, 4r)-4-((5-溴-3-(((4, 6-二甲

基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰基)-2-甲基) (乙基)氨基)环己基)-氨基甲酸叔丁酯 (24g, 77%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.47 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.13 (bs, 1H), 3.01 (q, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.80-1.65 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.10 (m, 2H), 0.77 (t, 3H)。

[1688] 步骤7: ((1r, 4r)-4-((5-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4-甲基-4'- (吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-基) (乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1689] 向搅拌后的 ((1r, 4r)-4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基) (乙基)氨基)环己基)-氨基甲酸叔丁酯 (24g, 0.041mol) 和 4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)吗啉 (18g, 0.061mol) 的二氧六环/水的混合物 (160mL+40mL) 溶液中加入 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15g, 0.15mol), 向溶液中通入氩气 15min。然后加入 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4.7g, 0.041mol), 向反应混合物中再次通入氩气 10min。反应混合物在 100℃ 加热 4h。然后将反应混合物用 10% MeOH/DCM (500mL) 稀释, 过滤。将滤液浓缩, 用水 (500mL) 稀释, 然后用含 10% MeOH 的 DCM 溶液 (3x500mL) 萃取。合并的有机层用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 然后在减压下除去溶剂。粗产品通过硅胶 (100-200目) 柱层析法纯化, 其中用含 7% MeOH 的 DCM 溶液洗脱, 以提供 ((1r, 4r)-4-((5-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4-甲基-4'- (吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-基) (乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (20g, 71.43%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.46 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.57 (bs, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.20-3.05 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.36 (bs, 4H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.75 (m, 4H), 1.42 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.10 (m, 2H), 0.82 (t, 3H)。

[1690] 步骤8: 5-(((1r, 4r)-4-氨基环己基) (乙基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'- (吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

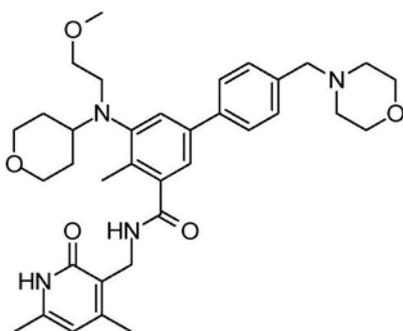
[1691] 在 0℃ 下, 向搅拌后的 ((1r, 4r)-4-((5-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4-甲基-4'- (吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-基) (乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (20g, 0.03mol) 的 DCM (200mL) 溶液中加入 TFA (75mL), 反应在室温下搅拌 2h。然后将反应混合物浓缩至干燥, 残余物用饱和碳酸氢盐溶液 (300mL) 碱化至 pH 值为 8。混合物用含 20% 甲醇的 DCM 溶液 (4x 200mL) 萃取。将合并的萃取物用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 然后在减压下除去溶剂, 以提供 5-(((1r, 4r)-4-氨基环己基) (乙基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'- (吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺 (15.5g, 91%), 将其用于下一步反应。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 8.18 (bs, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.57 (bs, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.31 (bs, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.36 (bs, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.83 (t, 3H)。

[1692] 步骤9: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(((1r, 4r)-4-(二甲氨基)环己基) (乙基)氨基)-4-甲基-4'- (吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1693] 在 0℃ 下, 向搅拌后的 5-(((1r, 4r)-4-氨基环己基) (乙基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'- (吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰

胺(14g, 0.023mol)的二氯甲烷(150mL)溶液中加入35%甲醛水溶液(2.4g, 0.080mol)。搅拌20min之后,加入Na(OAc)<sub>3</sub>BH(12.2g, 0.057mol),在0℃继续搅拌2h。然后向反应混合物中加入水(100mL),所得混合物用含20%甲醇的DCM溶液(3x200mL)萃取。合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,然后在减压下除去溶剂。粗产品通过碱性氧化铝柱层析法纯化,其中用含6-7% MeOH的DCM溶液洗脱,以提供标题化合物(10g, 63.6%)。LCMS: 614.65 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 98.88% (@ 210-370nm) (R<sub>t</sub>: 3.724; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.45 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 7.56 (d, 2H, J=8Hz), 7.36 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.57 (bs, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.09 (q, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.36 (bs, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (s, 9H), 1.79 (m, 4H), 1.36 (m, 2H), 1.11 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J=6.4&6.8Hz)。

[1694] 实施例142: 合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-((2-甲氧乙基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1695]

化合物 142

[1696] 步骤1: 合成5-溴-3-((2-甲氧乙基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1697] 向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(400mg, 1.22mmol)和2-甲氧基乙醛(1.3mg, 17.56mmol)的二氯乙烷( ) 7ml溶液中加入醋酸(0.42mL, 7.33mmol),在室温下搅拌20min。将反应混合物冷却至0℃,然后加入三乙酰基硼氢化钠(777mg, 3.66mmol),在室温下搅拌2h。然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>中和反应混合物,用DCM萃取,将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥后减压浓缩以得到260mg粗产品。

[1698] 步骤2: 合成5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-((2-甲氧乙基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺

[1699] 将5-溴-3-((2-甲氧乙基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(260mg, 0.67mmol)和NaOH(40mg, 1.01mmol)在5ml乙醇:水(2:1)中的混合物在70℃加热2h。将反应混合物浓缩至干燥,将粗品溶解于水中,通过慢慢加入HCl将其pH值调至5-6,把化合物萃取到10% MeOH的DCM溶液中。将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压浓缩以提供230mg酸。

[1700] 将该粗酸(230mg, 0.62mmol)、3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(188mg, 1.24mmol)、PyBOP(483mg, 0.93mmol)和三乙胺(0.17mL, 1.238)的混合物在3ml DMSO中在室温下搅拌过夜。反应混合物用水稀释,把化合物萃取到10% MeOH的DCM溶液中,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干

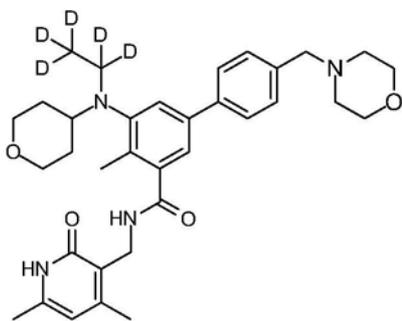
燥,浓缩,所得粗品通过硅胶(100-200)柱层析法纯化得到5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-((2-甲氧乙基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(110mg,35%)。

[1701] 步骤3:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-((2-甲氧乙基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1702] 将5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-((2-甲氧乙基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(110mg,0.21mmol)、4-(吗啉代甲基)苯基硼酸(99mg,0.33mmol)和碳酸钠(83mg,0.78mmol)的二氧六环(4ml)溶液用氩气进行20min脱气,将Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(25mg,0.02mmol)加入到该混合物中,然后在100℃加热过夜。将反应冷却至室温后用水稀释,化合物萃取到含10% MeOH的DCM溶液中,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩,然后粗产品通过硅胶(100-200)层析法纯化以获得标题化合物(50mg,38%)。

[1703] LCMS:603.45(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.60%(@254nm)(R<sub>t</sub>:4.492;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A:0.05%TFA的水溶液/B:0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ 11.46(bs,1H),8.20(t,1H),7.58(d,2H,J=7.2Hz),7.47(s,1H),7.37(d,2H,J=7.2Hz),7.23(s,1H),5.86(s,1H),4.29(d,2H,J=3.6Hz),3.82-3.85(m,2H),3.49-3.58(m,6H),3.15-3.3.23(m,9H),2.98(m,1H),2.36(m,4H),2.23(s,3H),2.21(s,3H),2.11(s,3H),1.51-1.68(m,4H)。

[1704] 实施例143:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基-d<sub>5</sub>(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1705]

化合物 143

[1706] 步骤1:合成5-溴-3-(乙基-d<sub>5</sub>(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1707] 向搅拌后的化合物5-溴-2-甲基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(1g,3.05mmol)和三乙酰基硼氢化钠(0.2g,4.76mmol)的二氯乙烷(15mL)溶液中加入醋酸(1.65g,27.5mmol),反应在5-10℃搅拌2h。然后在0℃加入乙醛-d<sub>4</sub>(0.264g,6.00mmol),反应在室温下搅拌过夜。结束时,反应用碳酸氢钠水溶液淬灭,分离有机相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥,然后减压浓缩以产生粗原料,通过柱层析法纯化该粗原料以提供所需的产品(1g,91%)。

[1708] 步骤2和3:合成5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基-d<sub>5</sub>(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺

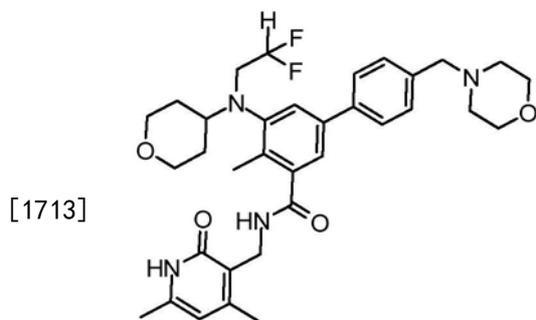
[1709] 向化合物5-溴-3-(乙基-d<sub>5</sub>(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(1g,

2.77mmol)的乙醇(10mL)溶液中加入NaOH(0.166g,4.15mmol)水溶液,在60℃搅拌1h。反应结束后,在减压下除去乙醇,用稀HCl酸化至pH值为6,然后用柠檬酸调至pH值为。用乙酸乙酯进行萃取。将合并的有机层干燥浓缩,产生单独的酸(0.7g,2.01mmol,73%),然后将其溶解于DMSO(7mL)中,向其加入3-(氨基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(0.611g,4.01mmol)。反应混合物在室温下搅拌15min后,向其加入PYBOP(1.56g,3.01mmol),然后继续搅拌过夜。转化完成之后,把反应物料倒入冰中,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层干燥,浓缩以获得粗品;然后通过溶剂洗涤纯化该粗品以提供所需的产品(0.6g,62%)。

[1710] 步骤4:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基-d<sub>5</sub>(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1711] 向搅拌后的化合物5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基-d<sub>5</sub>(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(0.3g,0.62mmol)和(4-(吗啉代甲基)苯基)硼酸(0.283g,0.93mmol)的二氧六环/水的混合物溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.24g,2.26mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.072g,0.062mmol),向该混合物中再次通入氩气10min。反应物料在100℃加热4h。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,然后在减压下除去溶剂以提供粗原料,通过硅胶柱层析法纯化该粗原料,以提供所需的标题化合物(0.22g,61%)。N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基-d<sub>5</sub>(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺的分析数据:LCMS:578.35(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.50%(@254nm)(R<sub>t</sub>:4.176;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.46(bs,1H),8.19(t,1H),7.57(d,2H,J=7.6),7.36-7.39(m,3H),7.21(s,1H),5.86(s,1H),4.29(d,2H,J=3.2Hz),3.81-3.84(m,2H),3.48-3.57(m,6H),3.22-3.25(m,2H),3.02(m,1H),2.36(m,4H),2.24(s,3H),2.20(s,3H),2.10(s,3H),1.51-1.67(m,4H)。

[1712] 实施例144:合成5-((2,2-二氟乙基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-((吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 144

[1714] 步骤1:合成5-溴-3-[(2,2-二氟乙基)(四氢吡喃-4-基)氨基]-2-甲基苯甲酸甲酯

[1715] 在两口的100ml圆底烧瓶中,在12分钟内向搅拌后的5-溴-2-甲基-3-[(四氢吡喃-4-基)氨基]苯甲酸甲酯(500mg,1.5mmol)的二氟乙酸(15mL)溶液中分批加入硼氢化钠

(1000mg, 26mmol) (小心!)。反应混合物升温至50℃,然后搅拌4h。反应混合物达到室温后,将其倾倒在冰上(130mL),保持5min。通过加入6M NaOH(aq) (35mL)将所得混合物碱化,然后用1M HCl(aq) (20mL)将pH值调至7。将产生的悬浮液放置直到溶液澄清,通过过滤收集产生的固体,将该固体在真空40℃干燥以产生标题化合物(572mg, 96%),其为白色固体。LC-MS 100%, 2.32分钟(3.5分钟LC-MS法),  $m/z = 391.9, 392.9, 393.9, 394.9$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  7.79(d,  $J = 1.89\text{Hz}$ , 1H) 7.44(d,  $J = 1.89\text{Hz}$ , 1H) 5.44-5.71(m, 1H) 4.00(dd,  $J = 11.51, 4.10\text{Hz}$ , 2H) 3.91(s, 3H) 3.41(td,  $J = 13.99, 4.18\text{Hz}$ , 2H) 3.32(t,  $J = 11.27\text{Hz}$ , 2H) 2.97(tt,  $J = 11.37, 3.84\text{Hz}$ , 1H) 2.47(s, 3H) 1.72-1.81(m, 2H) 1.59-1.67(m, 2H)。

[1716] 步骤2:合成5-溴-3-[(2,2-二氟乙基)(四氢吡喃-4-基)氨基]-2-甲基苯甲酸

[1717] 向搅拌后的5-溴-3-[(2,2-二氟乙基)(四氢吡喃-4-基)氨基]-2-甲基苯甲酸甲酯(571mg, 1.5mmol)的THF(14.6mL)和MeOH(2.2mL)的混合物溶液中加入4M NaOH(14.6mL)。反应混合物在50℃搅拌7h。停止加热,然后反应混合物在室温下搅拌16.5h。减压除去THF后,在冰浴冷却下通过加入6M HCl(aq) (10mL)将水层残余物酸化至pH值为4。将产生的固体通过过滤收集,用水(20 mL)洗涤,在真空下30-40℃干燥3h,以产生标题化合物(526mg, 96%),其为浅米色固体。LC-MS 100%, 1.98分钟(3.5分钟LC-MS法),  $m/z = 377.9, 378.9, 379.9, 380.9$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  7.91(d,  $J = 1.58\text{Hz}$ , 1H) 7.49(d,  $J = 1.58\text{Hz}$ , 1H) 5.43-5.75(m, 1H) 4.01(dd,  $J = 11.43, 3.55\text{Hz}$ , 2H) 3.42(td,  $J = 13.95, 3.78\text{Hz}$ , 2H) 3.32(t,  $J = 11.35\text{Hz}$ , 2H) 2.98(tt,  $J = 11.37, 3.53\text{Hz}$ , 1H) 2.52(s, 3H) 1.77(d,  $J = 10.88\text{Hz}$ , 2H) 1.56-1.69(m, 2H)。看不到OH。

[1718] 步骤3:合成5-溴-3-[(2,2-二氟乙基)(四氢吡喃-4-基)氨基]-N-[(4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基]-2-甲基苯甲酰胺

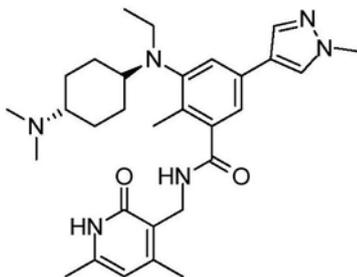
[1719] 在0℃和氮气下,向搅拌后的5-溴-3-[(2,2-二氟乙基)(四氢吡喃-4-基)氨基]-2-甲基苯甲酸(250mg, 0.66mmol)的无水DMF(3.0mL)溶液中逐滴加入HATU(327mg, 0.86mmol)和DIPEA(230 $\mu\text{l}$ , 1.3mmol)。将所产生的溶液搅拌5min后,加入3-(氨甲基)-4,6-二甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(89%, 136mg, 0.79mmol)。所产生的悬浮液在0℃搅拌20min,然后在室温下搅拌过夜。18h后,加入3-(氨甲基)-4,6-二甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮(25mg),继续搅拌25h。反应混合物用水(30mL)和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (30mL)稀释。分层,水相用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x 15mL)萃取。将合并的有机相用饱和 $\text{NaHCO}_3$ (aq) (45mL)、水(2x 50mL)和盐水(2x 50 mL)洗涤,干燥( $\text{MgSO}_4$ ),过滤后真空浓缩。残余物通过柱层析法(10g SNAP柱, Isolera, 0-3%MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )纯化,然后用乙醚磨碎。所产生的固体通过过滤收集,在真空下40℃干燥以产生标题化合物(259mg, 77%),其为灰白色固体。LC-MS 100%, 4.04分钟(7分钟LC-MS法),  $m/z = 512.0, 513.0, 514.0, 515.0$ ;  $^1\text{H NMR}$  (500MHz, Acetone)  $\delta$  10.71(s, 1H), 7.57-7.49(m, 2H), 7.25(d,  $J = 1.9\text{Hz}$ , 1H), 5.91(s, 1H), 5.76(tt,  $J = 56.2, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 4.40(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.88(dd,  $J = 11.3, 4.2\text{Hz}$ , 2H), 3.52(td,  $J = 14.6, 4.2\text{Hz}$ , 2H), 3.33-3.23(m, 2H), 3.02(tt,  $J = 11.6, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 2.32(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.73(dd,  $J = 12.4, 1.9\text{Hz}$ , 2H), 1.59(qd,  $J = 12.2, 4.5\text{Hz}$ , 2H)。

[1720] 步骤4:合成5-((2,2-二氟乙基)(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1721] 在两口的圆底烧瓶中,向5-溴-3-[(2,2-二氟乙基)(四氢吡喃-4-基)氨基]-N-

[ (4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基]-2-甲基苯甲酰胺 (200mg, 0.39 mmol) 和 4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苄基] 吗啉 (130mg, 0.43mmol) 的二氧六环 (3.0mL) 溶液中加入碳酸钠 (145mg, 1.4mmol) 的水 (1.0mL) 溶液。将该混合物进行短暂的超声处理, 然后用长针向所产生的悬浮液中鼓入氮气5min。然后向该悬浮液中加入钼-三苯基膦 (1:4) (45mg, 0.04 mmol), 向所产生的悬浮液中继续鼓入氮气5min。然后反应混合物在100℃加热8h, 在室温下搅拌16h。向反应混合物中加入水 (20mL) 和10%MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15mL)。分层, 水层用10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 15mL) 萃取。合并的有机物用盐水 (55mL) 洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤后真空浓缩。通过柱层析法 (10g SNAP柱, Isolera, 0-5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化粗残余物, 然后用乙醚 (10mL) 进行短暂的超声处理, 水浴加热, 然后用冰冷却。将产生的白色固体通过过滤收集, 并用乙醚 (5mL) 洗涤。将所得固体在真空下40℃干燥35h以产生标题化合物 (159mg, 67%), 其为灰白色固体。LC-MS 100%, 3.09分钟 (7分钟LC-MS 法), m/z = 609.15; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, Acetone) δ 10.72 (s, 1H), 7.63 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.54 (t, J=5.2Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.1Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.76 (ttt, J=56.4, 30.4, 4.4Hz, 1H), 4.44 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.89 (dd, J=11.4, 3.9Hz, 2H), 3.65-3.55 (m, 6H), 3.50 (s, 2H), 3.29 (t, J=11.3 Hz, 2H), 3.07 (tt, J=11.5, 3.6Hz, 1H), 2.40 (s, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.61 (qd, J=11.9, 4.1Hz, 2H)。

[1722] 实施例145: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基)-3-(((1s,4s)-4-(二甲氨基) 环己基) (乙基) 氨基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基) 苯甲酰胺



[1723]

化合物 145

[1724] 步骤1: 合成3-(((1s,4s)-4-氨基环己基) (乙基) 氨基)-5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基)-2-甲基苯甲酰胺

[1725] 向冷却的化合物 ((1s,4s)-4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基) 氨基甲酰)-2-甲基苯基) (乙基) 氨基) 环己基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.0g, 1.60mmol) 的DCM (10ml) 溶液中滴加2ml TFA, 然后反应混合物在室温下搅拌2h。将反应物料在减压下浓缩至干燥, 将获得的粗品溶解于含10%MeOH的DCM溶液中, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液、水和盐水洗涤。将有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 减压浓缩以获得所需的化合物粗品 (650mg, 81%)。

[1726] 步骤2: 合成5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基)-3-(((1s,4s)-4-(二甲氨基) 环己基) (乙基) 氨基)-2-甲基苯甲酰胺

[1727] 在0℃, 向搅拌后的粗化合物3-(((1s,4s)-4-氨基环己基) (乙基) 氨基)-5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基) 甲基)-2-甲基苯甲酰胺 (650mg, 1.32 mmol) 和甲醛 (0.5ml 38% 溶液, 13.26mmol) 的10ml甲醇溶液中加入氰基硼氢化钠 (82mg,

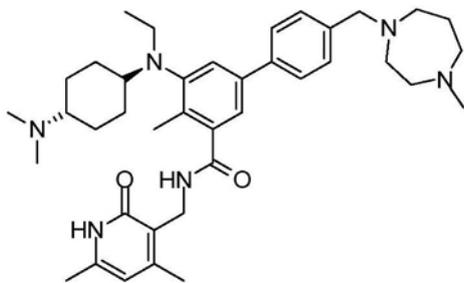
1.32mmol),然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物在水和含10%MeOH的DCM溶液之间分配,有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压浓缩。通过碱性氧化铝柱纯化粗品以产生所需的产品化合物(450mg,65%)。

[1728] 步骤3:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1s,4s)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)苯甲酰胺

[1729] 将化合物5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1s,4s)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(150mg,0.29 mmol)、(1-甲基-1H-吡啶-4-基)硼酸(72mg,0.34mmol)和碳酸钠(110mg,1.06mmol)的二氧六环(10ml)溶液用氩气进行20min脱气,向该混合物中加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(33mg,0.03mmol),在100℃加热过夜。反应冷却至室温后用水稀释,化合物萃取到含10%MeOH的DCM中,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩,所得粗品通过硅胶(100-200)层析法纯化以获得标题化合物(40mg,26%)。

[1730] 分析数据:LCMS:519.40(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:95.98%(@254nm)(R<sub>t</sub>;3.987;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz)δ11.45(bs,1H),8.12-8.09(m,2H),7.80(s,1H),7.29(s,1H),7.10(s,1H),5.86(s,1H),4.27(d,2H,J=4.8Hz),3.84(s,3H),3.07-3.05(m,2H),2.67-2.63(m,2H),2.21(s,3H),2.15(s,3H),2.12-2.11(s,3H+3H+3H),1.79-1.75(m,4H),1.36-1.11(m,4H),0.80(t,3H,J=6.0Hz)。

[1731] 实施例146:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(((1s,4s)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-4-甲基-4'-((4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1732]

化合物 146

[1733] 步骤1:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(((1s,4s)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-4'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1734] 将化合物5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1s,4s)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(380mg,0.73 mmol)、(4-甲酰基苯基)硼酸(165mg,1.10mmol)和碳酸钠(280mg,2.6mmol)的二氧六环(5ml)溶液用氩气进行20min脱气,向该混合物中加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(84mg,0.07mmol),在100℃加热5h。将反应冷却至室温后用水稀释,将化合物萃取到含10%MeOH的DCM中,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩,然后将粗产品通过硅胶(100-200)层析法纯化以获得所需的化合物(250mg,63%)。

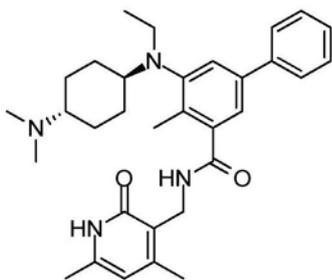
[1735] 步骤2:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(((1s,4s)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-4-甲基-4'-((4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)甲

基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1736] 向搅拌后的化合物N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(((1s,4s)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-4'-甲酰基-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(90mg,0.16mmol)和1-甲基-1,4-二氮杂环庚烷(0.56g,0.49mmol)的甲醇(2ml)溶液中加入醋酸(0.03mL,0.49mmol),在室温下搅拌20min。将反应混合物冷却至0℃,加入氰基硼氢化钠(25mg,0.41mmol),在室温下搅拌4h。用sat.NaHCO<sub>3</sub>中和反应混合物,将化合物萃取到DCM中,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压浓缩,然后通过制备型HPLC纯化以产生标题化合物(26mg,25%)。

[1737] TFA盐的分析数据:LCMS:641.50 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:97.72%(@254nm) (R<sub>t</sub>:3.783;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05% TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>,400MHz) δ11.45 (bs,1H),9.54 (s,1H),8.20 (s,1H),7.74 (d,J=7.6Hz,2H),7.57 (d,J=7.6Hz,2H),7.42 (s,1H),7.26 (s,1H),5.87 (s,1H),4.29 (d,J=4.0 Hz,2H),3.83 (m,4H),3.25 (m,3H),3.17-3.12 (m,4H),2.84 (s,3H),2.69,2.68 (2s,6H),2.24 (s,3H),2.21 (s,3H),2.11 (s,3H),2.10-1.89 (m,6H),1.46-1.44 (m,4H),0.84 (t,J=7.2Hz,3H)。

[1738] 实施例147:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1739]

化合物 147

[1740] 步骤1:5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)-(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1741] 向搅拌后的5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(10g,22.72mmol)和乙醛(2.99g,67.95mmol)的二氯乙烷(100mL)溶液中加入醋酸(8.18g,136.33mmol)。反应混合物在室温下搅拌20min。然后在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(14.45g,68.16mmol),反应混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去溶剂,向残余物加水,用5%MeOH/DCM萃取。将合并的萃取物干燥,然后浓缩以产生5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)-(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(9g,84.66%),其被照现状用于进一步的反应中。

[1742] 步骤2:(((1r,4r)-4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1743] 向5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)-(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(9g,19.23mmol)的乙醇(10mL)溶液中加入NaOH(1.15g,28.84mmol)水溶液,在60℃搅拌1h。在减压下除去乙醇,用稀HCl酸化至pH值为6,然后用柠檬酸酸化至pH值为4。所得混

合物用醋酸盐萃取。将合并的有机层干燥后浓缩以产生单独的酸 (8.6g, 98.50%)。

[1744] 将上述酸 (8.6g, 18.90mmol) 溶解于DMSO (7mL) 中, 向其加入3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2 (1H)-酮 (5.74g, 37.80mmol)。反应混合物在室温下搅拌 15min后, 加入PyBOP (14.70g, 28.35mmol)。反应混合物搅拌过夜。把反应混合物倒入冰水中, 然后用10%MeOH/DCM萃取。将合并的萃取物干燥后浓缩以获得粗产品, 通过溶剂洗涤纯化该粗产品以提供 ((1r, 4r)-4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (10.2g, 91.89%)。

[1745] 步骤3: 3-(((1r, 4r)-4-氨基环己基)(乙基)氨基)-5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺

[1746] 将((1r, 4r)-4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基苯基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯 (3g, 5.10mmol) 加到DCM (20mL) 中, 然后向其加入TFA (5mL)。反应混合物在室温下搅拌1h。在减压下除去溶剂, 加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液。混合物用10%MeOH/DCM萃取, 将合并的萃取物用水和盐水洗涤, 无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤后减压浓缩以产生3-(((1r, 4r)-4-氨基环己基)(乙基)氨基)-5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺 (2.2g, 87.50%)。

[1747] 步骤4: 5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r, 4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺

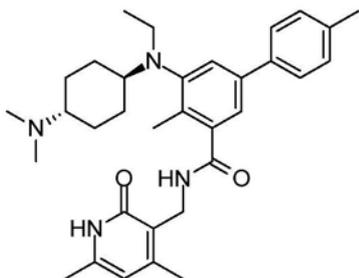
[1748] 将3-(((1r, 4r)-4-氨基环己基)(乙基)氨基)-5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺 (2.2g, 4.50mmol) 溶解于DCM (25mL) 中并冷却至0℃; 然后加入福尔马林 (0.49g, 16.26mmol)。反应混合物在相同温度下搅拌20min。然后加入三乙酰基硼氢化钠 (2.39g, 11.22mmol), 反应混合物在室温下搅拌1h。在减压下除去溶剂, 向残余物中加入水。混合物用10% MeOH/DCM萃取。将合并的萃取物干燥后减压浓缩, 产生5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r, 4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺 (2.3g, 98.71%), 其被照现状用于进一步的反应中。

[1749] 步骤5: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(((1r, 4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1750] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r, 4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺 (1eq) 和苯硼酸 (1.5eq) 的二氧六环/水的混合物溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.6eq), 向该溶液种通入氩气15min。然后加入Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.1eq), 向反应混合物中再次通入氩气10 min。反应混合物在100℃加热2h。反应混合物用水稀释, 用10%MeOH/DCM 萃取。将合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 然后在减压下除去溶剂以提供粗产品, 通过硅胶层析法纯化该粗产品以提供标题化合物的TFA盐 (0.07g, 23.92%)。LCMS: 515.45 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 92.45% (@254nm) (R<sub>t</sub>: 4.672; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至 95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.48 (bs, 1H), 9.41 (bs, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.63 (d, 2H, J=4.8Hz), 7.50-7.20 (m, 5H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.12 (m, 3H), 2.68 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.95 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.84 (t, 3H)。

[1751] 实施例148: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(((1r, 4r)-

4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-4,4'-(二甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



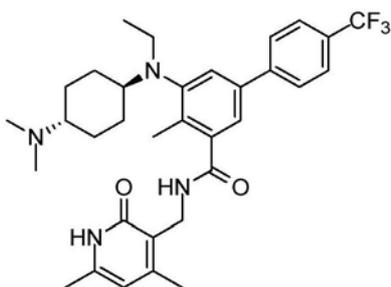
[1752]

化合物 148

[1753] 步骤1:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-4,4'-(二甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1754] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(1eq)和对甲苯硼酸(1.5eq)的二氧六环/水的混合物溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.6eq),向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1eq),向反应混合物中再次通入氩气10min。反应混合物在100℃加热2h。反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM 萃取。将合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供粗产品,通过硅胶层析法纯化该粗产品以提供标题化合物的TFA盐(0.15g,51.30%)。LCMS: 529.40(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:93.61%(@254nm)(R<sub>t</sub>;4.761;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.47(bs,1H),9.40(bs,1H),8.21(bs,1H),7.53(d,2H,J=6.8Hz),7.38(bs,1H),7.26(d,2H,J=7.6Hz),5.86(s,1H),4.29(d,2H,J=4Hz),3.15(m,2H),2.69(s,3H),2.68(s,3H),2.33(s,3H),2.24(s,3H),2.20(s,3H),2.10(s,3H),1.95(m,4H),1.44(m,4H),0.84(t,3H)。

[1755] 实施例149:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-4-甲基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1756]

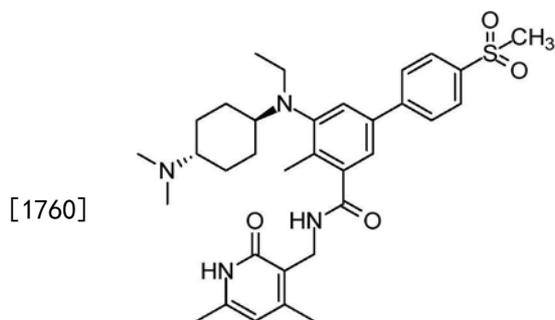
化合物 149

[1757] 步骤1:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-4-甲基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1758] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(1eq)和(4-(三氟甲基)苯基)硼

酸 (1.5eq) 的二氧六环/水的混合物溶液中加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3.6eq), 向溶液通入氩气 15min。然后加入  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.1eq), 向反应混合物中再次通入氩气 10min。反应混合物在  $100^\circ\text{C}$  加热 2h。反应混合物用水稀释, 用 10% MeOH/DCM 萃取。将合并的萃取物用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在减压下除去溶剂以提供粗产品, 通过硅胶层析法纯化该粗产品以提供标题化合物的 TFA 盐 (0.08g, 23.52%)。LCMS: 583.45 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 94.04% (@254nm) ( $R_t$ ; 5.168; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ; 流动相: A; 0.05% TFA 的水溶液/B; 0.05% TFA 的乙腈溶液; 进样量: 10 $\mu$ L, 柱温:  $30^\circ\text{C}$ ; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B 至 95%B, 保持 1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  11.48 (s, 1H), 9.41 (bs, 1H), 8.27 (bs, 1H), 7.88 (d, 2H, J = 8Hz), 7.81 (d, 2H, J = 8Hz), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 (d, 2H, J = 4.4Hz), 3.16 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.94 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 0.85 (t, 3H, J = 6.8Hz)。

[1759] 实施例 150: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-4-甲基-4'-(甲磺酰基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

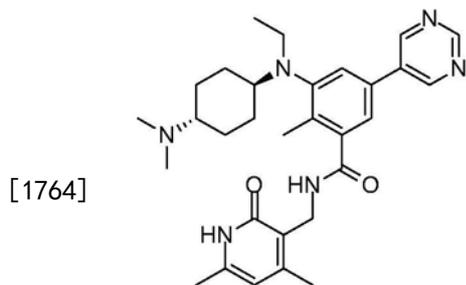


化合物 150

[1761] 步骤 1: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-4-甲基-4'-(甲磺酰基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1762] 向搅拌后的 5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺 (1eq) 和 (4-(甲磺酰基)苯基)硼酸 (1.5eq) 的二氧六环/水的混合物溶液中加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3.6eq), 向溶液中通入氩气 15min。然后加入  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.1eq), 向反应混合物中再次通入氩气 10min。反应混合物在  $100^\circ\text{C}$  加热 2h。反应混合物用水稀释, 用 10% MeOH/DCM 萃取。将合并的萃取物用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 在减压下除去溶剂以提供粗产品, 通过硅胶层析法纯化该粗产品以提供标题化合物的 TFA 盐 (0.12g, 34.68%)。LCMS: 593.45 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 98.74% (@254nm) ( $R_t$ ; 4.194; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ; 流动相: A; 0.05% TFA 的水溶液/B; 0.05% TFA 的乙腈溶液; 进样量: 10 $\mu$ L, 柱温:  $30^\circ\text{C}$ ; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B 至 95%B, 保持 1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  11.48 (bs, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.93 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 (d, 2H, J = 4.4Hz), 3.24 (s, 3H), 3.30 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.93 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 0.84 (t, 3H, J = 6.8Hz)。

[1763] 实施例 151: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(嘧啶-5-基)苯甲酰胺

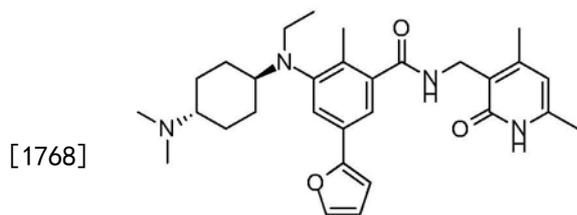


化合物 151

[1765] 步骤1: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(咪啉-5-基)苯甲酰胺

[1766] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(1eq)和咪啉-5-基硼酸(1.5eq)的二氧六环/水的混合物溶液中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3.6eq),向溶液中通入氩气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1eq),向反应混合物中再次通入氩气10min。反应混合物在 $100^\circ\text{C}$ 加热2h。反应混合物用水稀释,用10% MeOH/DCM萃取。将合并的萃取物用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,然后在减压下除去溶剂以提供粗产品,通过硅胶层析法纯化该粗原料以提供N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(咪啉-5-基)苯甲酰胺TFA盐(0.12g,39.33%)。LCMS:517.60(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.55%(@210 nm-370nm)( $R_t$ ;3.996;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu\text{L}$ ,柱温: $30^\circ\text{C}$ ;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5% B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) $\delta$ 11.47(bs,1H),9.43(bs,1H),9.18(s,1H),9.14(s,2H),8.22(s,1H),7.59(s,1H),7.41(s,1H),5.87(s,1H),4.30(d,2H),3.14(m,3H),2.69(s,3H+3H),2.27(s,3H),2.22(s,3H),2.11-2.07(m,4H),1.95(m,4H),1.44(m,4H),0.84(t,3H)。

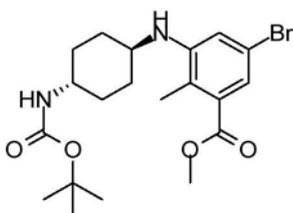
[1767] 实施例152:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-5-(呋喃-2-基)-2-甲基苯甲酰胺TFA盐



化合物 152

[1769] 步骤1:合成5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

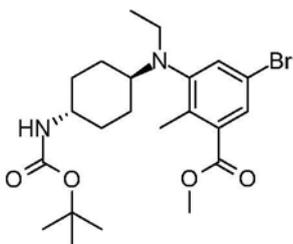
[1770]



[1771] 向搅拌后的3-氨基-5-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(5.0g,2.0mmol)和4-N-Boc-氨基环己酮(5.69g,2.67mmol)的二氯乙烷(50mL)溶液中加入醋酸(7.4g,12mmol)。在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(13.1g,6.17mmol),该混合物在室温下搅拌16h。反应混合物用碳酸氢钠水溶液淬灭。分离有机相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机层用无水硫酸钠干燥,真空浓缩。所得粗化合物通过硅胶(100-200目)柱层析法纯化,用含10%乙酸乙酯的己烷洗脱,以提供3.5g极性较大的反式异构体5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(38%),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz) δ7.21(s,1H),6.89(s,1H),4.41(bs,1H),3.85(s,3H),3.41-3.64(m,2H),2.11-2.21(m,6H),1.42(s,9H),1.22-1.36(m,5H)。

[1772] 步骤2:合成5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)(乙基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

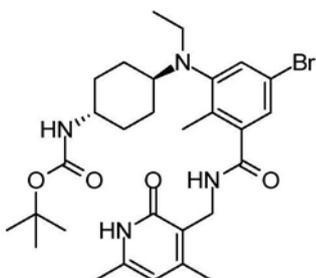
[1773]



[1774] 向搅拌后的5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(55g,0.12mol)和乙醛(11g,0.25mol)的二氯乙烷(550mL)溶液中加入醋酸(44.6g,0.74mol)。在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(79g,0.37mol),该混合物在室温下搅拌16h。加入碳酸氢钠水溶液,分离有机相,水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥后减压浓缩。was通过硅胶柱层析法纯化粗化合物以提供标题化合物(35g,59%),其为灰白色固体。

[1775] 步骤3:合成((1r,4r)-4-((5-溴-3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-甲基)氨基甲酰)-2-甲基(乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

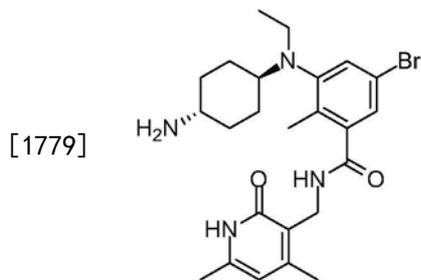
[1776]



[1777] 向搅拌后的5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)(乙基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(25g,0.053mol)的EtOH(100mL)溶液中加入NaOH(3.5g,0.08mol在10mL H<sub>2</sub>O中)水溶液。在60℃搅拌1h之后,将混合物酸化至pH值为4,然后用含10%甲醇的DCM萃

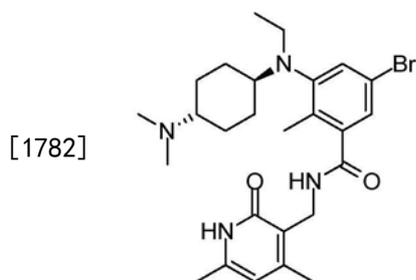
取。将合并的有机层干燥并浓缩以产生24.2 g相应的酸。向搅拌后的该酸(24g, 0.053mol)、3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(16g, 0.11mol)和三乙胺(5.3g, 0.053mmol)的DMSO(50mL)溶液中加入PyBop(41g, 0.079mol)。在室温下搅拌过夜之后,将该混合物倒入冰水中,然后用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥之后减压浓缩。将粗原料依次用水(1L X 2)和乙腈(150mL X 3)洗涤以提供标题化合物(24g, 77%)。

[1778] 步骤4:合成3-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(乙基)氨基)-5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺



[1780] 在0℃,向搅拌后的((1r,4r)-4-((5-溴-3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-甲基)氨基甲酰)-2-甲基(乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(6.0g, 10mmol)的DCM(30mL)溶液中加入TFA(10mL)。反应混合物在室温下搅拌2h,然后浓缩至干燥。通过加入饱和碳酸氢盐溶液(40mL)中和残余物,然后用含20%甲醇的DCM(100mL X 4)萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,然后在减压下除去溶剂以提供5.0g标题化合物,使用时没有进一步纯化。

[1781] 步骤4:合成5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺



[1783] 在0℃下,向搅拌后的3-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(乙基)氨基)-5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(5.0g, 10mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中加入35%甲醛水溶液(2.9g, 36mmol)。加入Na(OAc)<sub>3</sub>BH(5.43g, 25.6mmol),该混合物在0℃搅拌2h。加入水(100mL)然后用含20%甲醇的DCM(200mL X 3)萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,然后在减压下除去溶剂。残余物通过碱性氧化铝柱层析法纯化,用含6-7%MeOH的DCM洗脱,以提供标题化合物(4.5g, 94%)。

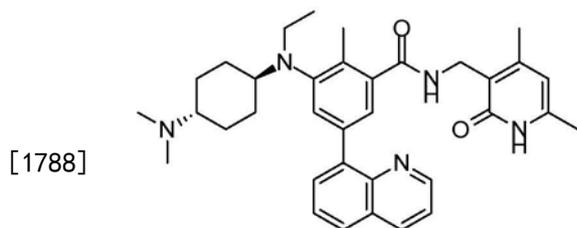
[1784] 合成化合物152-156、158-162、165和167的一般的Suzuki反应程序

[1785] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(1eq.)和给定的硼酸/频哪醇酯(1.2eq.)的二氧六环/水的混合物(4:1)中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.6eq.)。向该溶液种通入氩气15min。加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1eq.)。在氩气下,反应混合物在100℃加热搅拌2-4h。冷却至室温

之后,将混合物用10%MeOH/DCM稀释后过滤。将滤液浓缩,用水稀释,然后用含10%MeOH的DCM萃取。合并的有机层用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,然后在减压下除去溶剂。粗产品通过硅胶(100-200目)柱层析法或制备型HPLC纯化,分别产生产品的游离碱或TFA盐。

[1786] N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-5-(呋喃-2-基)-2-甲基苯甲酰胺TFA盐(0.08g,27%)的分析数据:LCMS:505.55 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:97.76%(@210nm-370nm) ( $R_t$ ;4.192;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu$ L,柱温:30 $^\circ$ C;流速:1.4mL/min.;梯度: 0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz)  $\delta$ 11.46 (bs,1H),8.21 (s,1H),8.17 (s,1H),7.71 (s,1H),7.42 (s,1H),7.25 (s, 1H),6.93 (s,1H),6.57 (s,1H),5.86 (s,1H),4.29 (d,2H),3.08-3.06 (m,3H),2.67 (m, 1H),2.21 (s,3H+3H+3H),2.18-2.11 (s,3H+3H),1.80 (m,4H),1.37-1.19 (m,4H),0.81 (t,3H)。

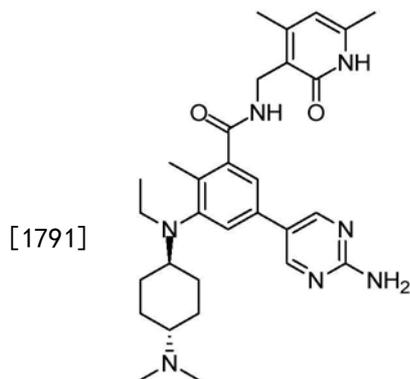
[1787] 实施例153:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(喹啉-8-基)-苯甲酰胺TFA盐(0.09g,27%)



化合物 153

[1789] TFA盐的分析数据:LCMS:566.70 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:93.94%(@210nm-370 nm) ( $R_t$ ;4.352;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A; 0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu$ L,柱温:30 $^\circ$ C;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)  $\delta$ 11.43 (bs,1H),9.34 (bs,1H),8.88 (s,1H),8.45 (d, 1H,J=7.6Hz),8.16 (t,1H),8.00 (d,1H,J=7.2Hz),7.80-7.79 (m,1H),7.70-7.69 (m, 1H),7.59-7.57 (m,1H),7.49 (m,1H),7.29 (s,1H),5.85 (s,1H),4.28 (d,2H,J=3.6Hz),3.16-3.11 (m,3H),2.70-2.69 (m,1H+3H+3H),2.30 (s,3H),2.19 (s,3H),2.09 (s,3H),1.99 (m,4H),1.45 (m,4H),0.93 (t,3H)。

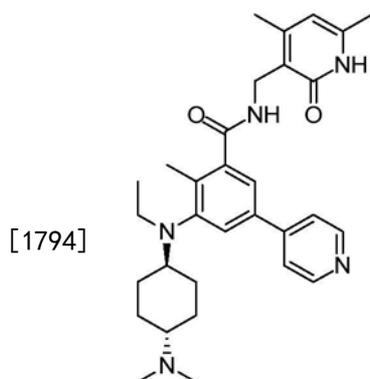
[1790] 实施例154:5-(2-氨基嘧啶-5-基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺TFA盐(0.14g,45%);



化合物 154

[1792] TFA盐的分析数据:LCMS:532.65 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.49% (@210nm-370nm) (R<sub>t</sub>: 3.692;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05% TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至 95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.48 (bs,1H),9.45 (bs,1H),8.17 (s,1H),7.42 (s,1H),7.24 (s,1H),5.87 (s,1H),4.28 (d,2H,J=4.4Hz),3.12 (m,3H),2.69 (s,3H+3H),2.23 (s,3H),2.21 (s,3H),2.11 (s,3H),1.96 (m,4H),1.43 (m,4H), 0.83 (t,3H)。

[1793] 实施例155:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基-3-(((1R,4R)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(吡啶-4-基)-苯甲酰胺TFA盐(0.17g,56%);

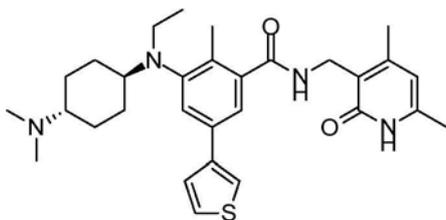


化合物 155

[1795] TFA盐的分析数据:LCMS:516.60 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:92.58% (@210nm-370 nm) (R<sub>t</sub>: 3.775;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A; 0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至 95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.45 (bs,1H),9.74 (bs, 1H),8.85 (d,2H,J=5.2Hz),8.30 (t,1H),8.24 (d,2H,J=4.8Hz),7.71 (s,1H),7.55 (s, 1H),5.88 (s,1H),4.31 (d,2H,J=4.4Hz),3.16 (m,3H),2.79 (m,1H),2.69 (s,3H+3H),2.28 (s,3H),2.22 (s,3H),2.11 (s,3H),1.98-1.90 (m,4H),1.47-1.45 (m,4H),0.84 (t,3H)。

[1796] 实施例156:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基-3-(((1R,4R)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(噻吩-3-基)-苯甲酰胺TFA盐(0.07g,56%)

[1797]

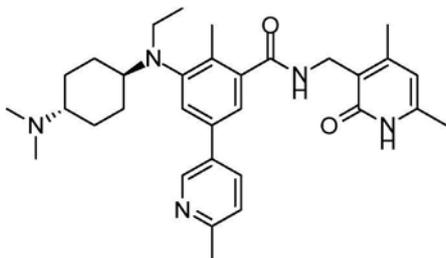


化合物 156

[1798] TFA盐的分析数据:LCMS:521.55 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.64% (@210nm-370nm) (R<sub>t</sub>; 4.366;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05% TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.47 (bs,1H),9.45 (bs,1H),8.18 (s,1H),7.87 (s,1H),7.63 (s,1H),7.54 (m,2H),7.32 (s,1H),5.87 (s,1H),4.29 (d,2H),3.13 (m,3H),2.69 (m, 6H+1H),2.22 (s,3H+3H),2.11 (s,3H),1.96 (m,4H) 1.44 (m,4H),0.84 (t,3H)。

[1799] 实施例158:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(6-甲基吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1800]

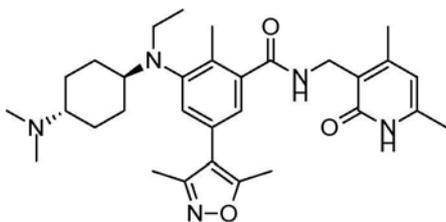


化合物 158

[1801] 分析数据:LCMS:530.55 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:96.45% (@210nm-370nm) (R<sub>t</sub>;4.192;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05% TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.45 (bs,1H),8.70 (s,1H),8.19 (s,1H),7.95-7.90 (d,1H,J= 8.0Hz),7.39 (s,1H),7.35-7.30 (d,1H,J=7.6Hz),7.22 (s,1H),5.86 (s,1H),4.29 (d, 2H),3.05-3.15 (m,2H),2.60-2.70 (m,1H),3个质子合并于溶剂峰,2.25-2.35 (m, 6H+1H),2.0-2.25 (3H+3H+3H),1.70-1.90 (m,4H),1.30-1.20 (m,2H),1.0-1.20 (m, 2H),0.75-0.85 (t,3H)。

[1802] 实施例159:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-5-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)-2-甲基苯甲酰胺TFA盐(0.13g,50%)

[1803]

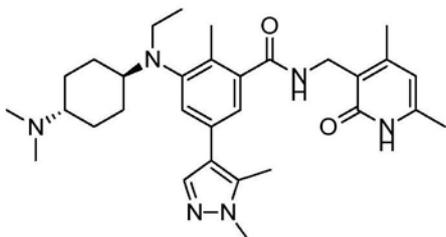


化合物 159

[1804] TFA盐的分析数据:LCMS:534.60 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:96.65% (@210nm-370 nm) (R<sub>t</sub>; 4.352;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A; 0.05%TFA的水溶液/B; 0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.46 (bs,1H), 9.42 (s, 1H), 8.17 (s,1H), 7.13 (s,1H), 6.92 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.25-4.30 (d,2H), 3.0-3.20 (m, 3H), 2.65-2.75 (m, 3H+3H), 3个质子合并于溶剂峰, 2.39 (s, 3H), 2.05-2.25 (m, 3H+3H+3H+ 1H), 1.90-2.0 (m,2H), 1.80-1.90 (m,2H), 1.35-1.50 (m,4H), 0.80-0.90 (t,3H)。

[1805] 实施例160:5-(1,5-(二甲基)-1H-吡唑-4-基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺TFA盐 (0.06g,58%)

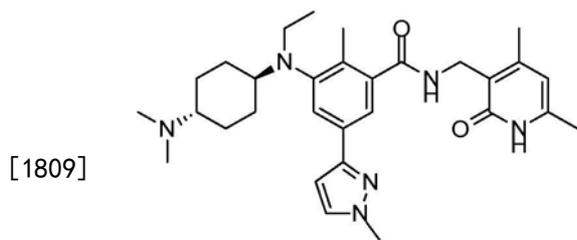
[1806]



化合物 160

[1807] TFA盐的分析数据:LCMS:533.80 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:90.76% (@254nm) (R<sub>t</sub>;5.583;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.45 (bs,1H), 9.27 (s,1H), 8.11 (s,1H), 7.52 (s,1H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (s,1H), 5.85 (s,1H), 4.20-4.30 (d,2H), 3.76 (s, 2H), 3.0-3.20 (m,2H), 2.60-2.75 (m,3H+3H), 2.33 (s,3H), 2.19 (s,3H), 2.10 (s,3H), 1.80-2.0 (m,4H), 1.35-1.50 (m,4H), 0.80-0.90 (t,3H)。

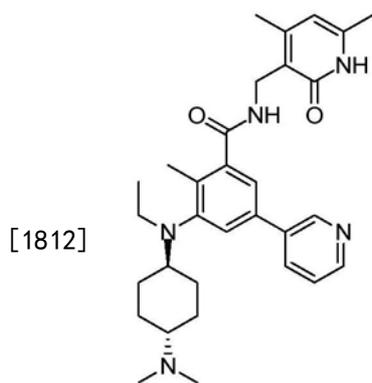
[1808] 实施例161:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-5-(1-甲基吡唑-3-基)-2-甲基苯甲酰胺TFA盐 (0.1g, 33%);



化合物 161

[1810] TFA盐的分析数据:LCMS:519.45 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:96.61% (@254nm) (R<sub>t</sub>:6.026;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05% TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.47 (bs,1H),9.46 (s,1H),8.20 (s,1H),7.45 (s,1H),7.28 (s,1H),7.06 (s,1H),6.38 (s,1H),5.86 (s,1H),4.20-4.25 (d,2H),3.83 (s,3H),3.0-3.15 (m,3H),2.60-2.80 (m,1H+3H+3H),2.24 (s,3H),2.19 (s,3H),2.10 (s,3H),1.80-2.0 (m,2H+2H),1.40-1.50 (m,4H),0.80-0.90 (t,3H)。

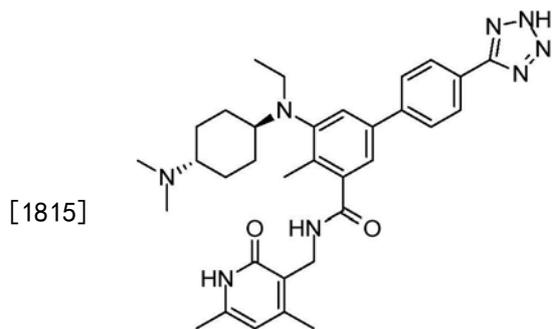
[1811] 实施例162:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-5-(吡啶-3-基)-2-甲基苯甲酰胺TFA盐(0.1g,33%);



化合物 162

[1813] TFA盐的分析数据:LCMS:516.50 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:89.96% (@254nm) (R<sub>t</sub>:6.026;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05% TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.46 (bs,1H),9.35 (s,1H),8.96 (s,1H),8.63 (s,1H),8.22 (m,2H),7.61 (s,1H),7.51 (s,1H),7.33 (s,1H),5.86 (s,1H),4.25-4.35 (d,2H),3.05-3.15 (m,3H),2.6-2.80 (m,1H+3H+3H),2.25 (s,3H),2.21 (s,3H),2.10 (s,3H),1.90-2.0 (m,2H+2H),1.40-1.50 (m,4H),0.80-0.90 (t,3H)。

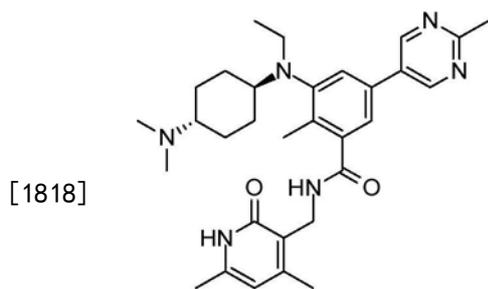
[1814] 实施例163:N,N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-4-甲基-4'-(2H-四唑-5-基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 163

[1816] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(1eq)和5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2H-四唑(1.5eq)的二氧六环/水的混合物溶液中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3.6eq),向溶液中通入氩气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1eq),向反应混合物中再次通入氩气10min。反应混合物在100℃加热2h。反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。合并的萃取物用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下除去溶剂以提供粗产品,通过硅胶层析法和制备型HPLC纯化该粗产品以提供标题化合物的TFA盐(0.125g,35.50%)。LCMS: 583.40(M+)<sup>+</sup>;HPLC:90.26%(@210-370nm)( $R_t$ ;4.130;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu$ L,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) $\delta$ 11.46(bs,1H),9.32(bs,1H),8.23-8.11(m,3H),7.90(d,2H,J=7.2Hz),7.50(s,1H),7.34(s,1H),5.87(s,1H),4.30(d,2H,J=4.4Hz),3.59(s,1H),3.13(m,3H),2.69-2.68(m,6H),2.26-2.10(m,9H),1.94(m,4H),1.44(m,4H)0.85(m,3H)。

[1817] 实施例164:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(2-甲基嘧啶-5-基)苯甲酰胺

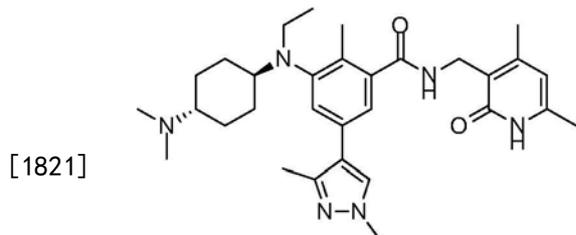


化合物 164

[1819] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(1eq)和2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)嘧啶(1.5eq)的二氧六环/水的混合物溶液中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3.6eq),向溶液中通入氩气15min。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1eq),向反应混合物中再次通入氩气10min。反应混合物在100℃加热2h。反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。合并的萃取物用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,在减压下除去溶剂以提供粗产品,该粗产品先通过硅胶层析法纯化,然后再通过制备HPLC纯化以提供标题化合物的TFA盐(0.08g,25.97%)。LCMS:

531.65 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 99.61% (@210–370nm) (R<sub>t</sub>; 3.981; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30°C; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0–8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51–12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.47 (bs, 1H), 9.46 (bs, 1H), 9.00 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.125–3.127 (m, 3H), 2.69–2.50 (m, 10H), 2.25–2.10 (m, 9H), 1.94 (m, 4H), 1.43 (m, 4H), 0.83 (m, 3H)。

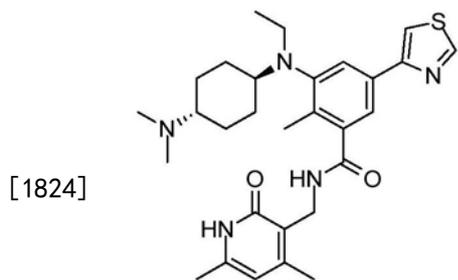
[1820] 实施例165: 5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺TFA盐 (0.18g, 69%)



化合物 165

[1822] TFA盐的分析数据: LCMS: 533.80 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 87.18% (@210–370nm) (R<sub>t</sub>; 3.946; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30°C; 流速: 1.4 mL/min.; 梯度: 0–8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51–12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.62–7.57 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.492–4.494 (m, 2H), 3.92–3.80 (m, 6H), 3.33 (m, 1H), 2.82 (m, 6H), 2.39–2.28 (m, 16H), 1.66 (m, 4H), 1.04 (m, 3H)。

[1823] 实施例166: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(噻唑-4-基)苯甲酰胺

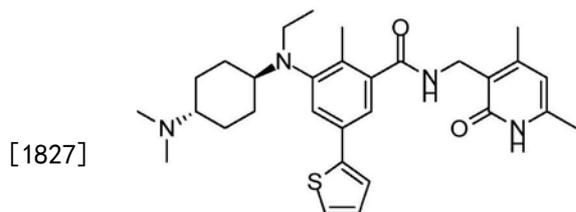


化合物 166

[1825] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺 (1eq) 和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)噻唑 (1.5eq) 的二氧六环/水的混合物溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.6eq), 向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.1eq), 向反应混合物中再次通入氩气10min。反应混合物在100°C加热2h。反应混合物用水稀释, 用10% MeOH/DCM萃取。合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 在减压下除去溶剂以提供粗产品, 该粗产品先通过硅胶层析法纯化, 然后再通过制备型HPLC纯化以提供标题化合物的TFA盐 (0.07g, 28.40%)。LCMS: 522.50

(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.22% (@210-370nm) (R<sub>t</sub>;4.114;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.48 (bs,1H), 9.36 (bs,1H), 9.18 (s,1H), 8.19 (bs,2H), 7.79 (s,1H), 7.58 (s,1H), 5.87 (s,1H), 4.30 (d,2H,J=4.4Hz), 3.11 (m,3H), 2.73-2.68 (m,7H), 2.22 (s,6H), 2.11 (s,3H), 1.95 (m,4H), 1.44 (m,4H), 0.83 (t,3H)。

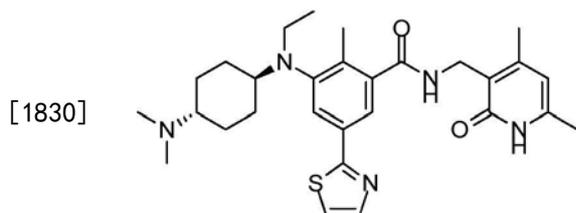
[1826] 实施例167:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(噻吩-2-基)-苯甲酰胺TFA盐(0.05g,50%)。



化合物 167

[1828] 分析数据:LCMS:521.55 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:88.13% (@210-370nm) (R<sub>t</sub>;4.412;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.47 (bs,1H), 9.32 (bs,1H), 8.22 (t,1H), 7.53-7.38 (m,3H), 7.20-7.13 (m,2H), 5.87 (s,1H), 4.28 (d,2H,J=3.6Hz), 3.10 (m,3H), 2.69-2.68 (m,7H), 2.21 (s,6H), 2.11 (s,3H), 1.95-1.90 (m,4H), 1.44 (m,4H), 0.83 (t,3H)。

[1829] 实施例168:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(噻唑-2-基)-苯甲酰胺TFA盐



[1831] 化合物 168

[1832] 步骤1:合成3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-(乙基)-氨基)-2-甲基-5-(噻唑-2-基)苯甲酸甲酯

[1833] 在室温下,向搅拌后的3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-(乙基)-氨基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(0.5g,1.2mmol)和2-溴噻唑(0.22g,1.38mmol)的二氧六环/水的混合物溶液中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.94g,2.88mmol)。向该溶液中通入氩气15min,然后加入PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.08g,0.11mmol)。混合物在氩气气氛中100℃加热3h,用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂。粗原料通过硅胶柱层析法纯化以提供标题化合物(0.36g,71%)。

[1834] 步骤2:合成((1r,4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)

氨基甲酰)-2-甲基-5-(噻唑-2-基)-苯基)-(乙基)-氨基)-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

[1835] 在室温下,向搅拌后的3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-(乙基)-氨基)-2-甲基-5-(噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(0.36g,0.76mmol)的乙醇(5mL)溶液中加入NaOH(0.064g,1.60mmol)水溶液。混合物在60℃加热1h,然后减压浓缩。将浓缩液酸化至pH值为4,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥并浓缩以产生0.26g粗酸。在室温下,向搅拌后的该粗酸(0.26g,ca.0.56mmol)和3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(0.17g,1.13mmol)的DMSO(3mL)溶液中加入PYBOP(0.44g,0.85mmol)。搅拌过夜后,把混合物倒在冰上,用10% MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用水洗涤,干燥后减压浓缩以产生标题化合物(0.15g),直接用于下一步骤。

[1836] 步骤3:合成3-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(乙基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(噻唑-2-基)苯甲酰胺

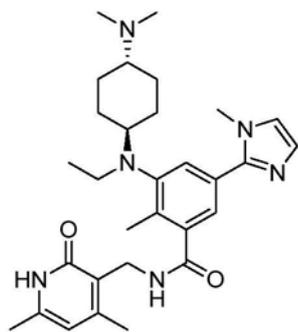
[1837] 向搅拌后的((1r,4r)-4-((3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(噻唑-2-基)-苯基)-(乙基)-氨基)-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(0.15g,0.25mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中加入TFA(1mL)。混合物在室温搅拌1h,减压浓缩,向浓缩液中加入NaHCO<sub>3</sub>溶液。用10% MeOH/DCM萃取之后,合并的有机层用水和盐水洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,减压浓缩以产生0.11g标题化合物,直接用于下一步骤。

[1838] 步骤4:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(噻唑-2-基)-苯甲酰胺TFA盐

[1839] 在0℃,向搅拌后的3-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(乙基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(噻唑-2-基)苯甲酰胺(0.1g,0.20mmol)的甲醇(3mL)溶液中加入福尔马林(0.06g,2.0mmol)。加入氰基硼氢化钠(0.025g,0.59mmol),该混合物在室温下搅拌1h。反应混合物用水淬灭,用10% MeOH/DCM萃取。将合并的有机层干燥后减压浓缩为固体,通过制备型HPLC纯化该固体以提供标题化合物的TFA盐(0.06g,56%)。TFA盐的分析数据:LCMS:522.60(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:92.00%(@210-370nm)(R<sub>t</sub>:4.255;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05% TFA的水溶液/B;0.05% TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.46(bs,1H),9.39(bs,1H),8.30(t,1H),7.90(d,1H,J=3.2Hz),7.78(d,1H,J=2.4Hz),7.71(s,1H),7.47(s,1H),5.88(s,1H),4.30(d,2H,J=4Hz),3.11(m,3H),2.77-2.68(m,7H),2.24(s,3H),2.21(s,3H),2.11(s,3H),1.96-1.89(m,4H),1.45(m,4H),0.84(t,3H,J=6.4Hz)。

[1840] 实施例169:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-苯甲酰胺

[1841]



化合物 169

[1842] 步骤1:合成3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-(乙基)氨基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯甲酸甲酯

[1843] 在氩气下,向搅拌后的3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-(乙基)氨基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(0.5g,1.15 mmol)和2-溴-1-甲基-1H-咪唑(0.22g,1.38mmol)的二氧六环/水的混合物溶液中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.94g,2.88mmol)。加入PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.08g,0.11mmol),该混合物在100℃和氩气下加热4h。加入水,混合物用10%MeOH/DCM萃取。合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供粗原料,通过硅胶柱层析法纯化该粗原料以提供3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-(乙基)氨基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯甲酸甲酯(0.22g,40%)。

[1844] 步骤2:合成((1r,4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-苯基)-(乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1845] 向搅拌后的3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-(乙基)氨基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯甲酸甲酯(0.22g,0.47mmol)的乙醇(3mL)溶液中加入NaOH(0.028g,0.70mmol)水溶液。在60℃搅拌1h之后,将混合物减压浓缩,酸化至pH值为4,然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥并浓缩以产生0.16g粗酸。向搅拌后的该粗酸(0.16g,0.35mmol)和3-(氨基甲酰)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(0.11g,0.70mmol)的DMSO(3mL)溶液中加入PYBOP(0.27g,0.53mmol)。搅拌过夜之后,把混合物倒入冰水中,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用水洗涤,干燥后减压浓缩以提供0.12g((1r,4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-苯基)-(乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯,没有进一步纯化,直接使用。

[1846] 合成3-(((1r,4r)-4-氨基环己基)-(乙基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯甲酰胺

[1847] 向搅拌后的((1r,4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-苯基)-(乙基)氨基)环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.12g,0.20mmol)的DCM(3mL)溶液中加入TFA(1mL)。在室温下搅拌1h后,将该混合物减压浓缩。向残余物中加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液,然后用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤;干燥后减压浓缩以产生0.1g3-(((1r,4r)-4-氨基环己基)-(乙基)氨基)

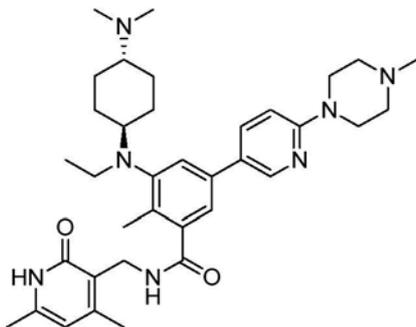
基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯甲酰胺,没有进一步纯化,直接使用。

[1848] 合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯甲酰胺TFA盐

[1849] 在0℃,向搅拌后的3-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(乙基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯甲酰胺(0.1g, 0.20mmol)的甲醇(3mL)溶液中加入福尔马林(0.06g, 2.0mmol)。加入氰基硼氢化钠(0.025g, 0.59mmol),混合物在室温搅拌1h。加入水,然后用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层干燥后减压浓缩为固体,通过制备型HPLC纯化该固体以提供标题化合物的TFA盐(0.03g, 28%)。TFA盐的分析数据: LCMS: 519.65 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 96.10% (@254nm) (R<sub>t</sub>; 3.976; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至 95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.47 (bs, 1H), 9.60 (bs, 1H), 8.24 (bs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 (bs, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.10 (m, 3H), 2.69 (bs, 7H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 4H), 1.46 (m, 4H), 0.84 (bs, 3H)。

[1850] 实施例170: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(6-(4-甲基哌嗪基-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1851]



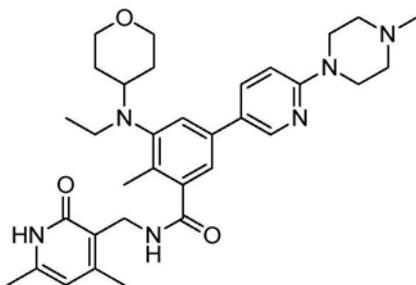
化合物 170

[1852] 用与下面实施例183中所述的相似的方法制备化合物170。

[1853] 分析数据: LCMS: 614.75 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 98.17% (@210-370nm) (R<sub>t</sub>; 3.598; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至 95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 10.10 (bs, 1H), 9.68 (bs, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.05 (d, 1H, J=4.8Hz), 5.87 (s, 1H), 4.54-4.51 (m, 2H), 4.30 (d, 2H, J=4Hz), 3.53 (m, 2H), 3.13 (m, 7H), 2.86 (s, 3H), 2.76-2.68 (m, 7H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.97-1.90 (m, 4H), 1.43 (m, 4H), 0.83 (t, 3H, J=6.4Hz)。

[1854] 实施例171: N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-5-(6-(4-甲基哌嗪基-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1855]



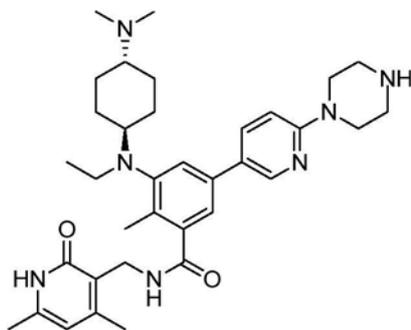
化合物 171

[1856] 用与下面实施例183中所述的相似的方法制备化合物171。

[1857] 分析数据:LCMS:573.75 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:95.92% (@210-370nm) (R<sub>t</sub>:3.891;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.46 (bs, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.14 (d, 1H, J=4.8Hz), 7.44 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J=4.8Hz), 5.86 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J=4.4Hz), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 3H), 2.42 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.66-1.50 (m, 4H), 0.82 (t, 3H, J= 6.4Hz)。

[1858] 实施例172:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1859]



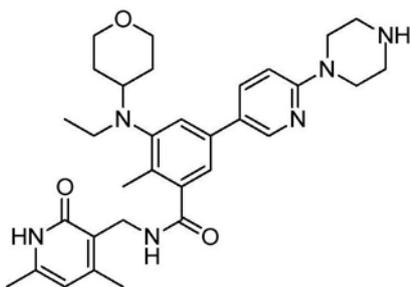
化合物 172

[1860] 用与下面实施例183中所述的相似的方法制备化合物172。

[1861] 分析数据:LCMS:600.75 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.58% (@210-370nm) (R<sub>t</sub>:3.460;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.46 (bs, 1H), 9.59 (bs, 1H), 8.92 (bs, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.39 (bs, 1H), 7.21 (bs, 1H), 7.01 (d, 1H, J=8.8Hz), 5.87 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J=5.2Hz), 3.75 (q, 4H, J=5.2Hz), 3.22 (m, 4H), 3.12 (m, 3H), 2.75 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.97 (m, 4H), 1.44 (m, 4H), 0.83 (t, 3H, J=6.8Hz)。

[1862] 实施例173:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1863]



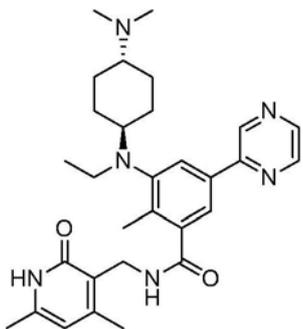
[1864] 化合物 173

[1865] 用与下面实施例183中所述的相似的方法制备化合物173。

[1866] 分析数据:LCMS:559.55 (M+)<sup>+</sup>;HPLC:98.43% (@210-370nm) (R<sub>t</sub>;3.731;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.45 (bs, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.48 (bs, 1H), 8.21 (bs, 1H), 7.94 (bs, 1H), 7.45 (bs, 1H), 7.25 (bs, 1H), 7.02 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.87 (s, 1H), 4.29 (d, 2H, J=3.6 Hz), 3.83 (m, 3H), 3.76 (bs, 4H), 3.30-3.15 (m, 7H), 3.10 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.75-1.50 (m, 4H), 0.84 (t, 3H)。

[1867] 实施例174:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(吡嗪-2-基)-苯甲酰胺

[1868]



化合物 174

[1869] 步骤1:合成5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)(乙基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯

[1870] 向搅拌后的5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(10g, 23mmol)和乙醛(2.99g, 68mmol)的二氯乙烷(100mL)溶液中加入醋酸(8.18g, 136mmol),反应在室温下搅拌20min。在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(14.45g, 68mmol),该混合物在室温下搅拌过夜。在减压下除去溶剂,加入水,然后用5%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层干燥并浓缩以产生9g标题化合物,使用时没有进一步纯化。

[1871] 步骤2:合成3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-(乙基)-氨基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯

[1872] 在氩气下,向搅拌后的5-溴-3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)(乙基)-氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(2.0g, 4.3mmol)和联硼酸频哪醇酯(5.42g, 21mmol)的二氧六环溶液中加入醋酸钾(1.25g, 12.82mmol)。加入PdCl<sub>2</sub>(dppf)DCM(0.35 g, 0.42mmol),

混合物在氩气和80℃下加热3h。加入水后用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂。通过硅胶柱层析法纯化粗产品以提供标题化合物(1.3g,70%)。

[1873] 步骤3:合成3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-(乙基)-氨基)-2-甲基-5-(吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯

[1874] 在氩气下,向搅拌后的3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-(乙基)-氨基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(0.50g,1.15 mmol)和2-溴吡嗪(0.24g,1.49mmol)的二氧六环/水的混合物溶液中加入加入CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.94g,2.89mmol)。加入PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.08g,0.11mmol),混合物在氩气和100℃下加热3h。加入水后用10%MeOH/DCM萃取。合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂。通过硅胶柱层析法纯化粗产品以提供标题化合物(0.29g,53%)。

[1875] 步骤4:合成((1r,4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(吡嗪-2-基)-苯基)-(乙基)-氨基)-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

[1876] 在室温下,向搅拌后的3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-(乙基)-氨基)-2-甲基-5-(吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯(0.29g,0.62mmol)的乙醇(3mL)溶液中加入NaOH(0.037g,0.93mmol)水溶液。在60℃搅拌1h之后,将混合物减压浓缩,酸化至pH值为4,再用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥并浓缩以产生0.24g粗酸。向搅拌后的该粗酸(0.24g,0.52mmol)和3-(氨甲基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(0.16g,1.05mmol)的DMSO(3mL)溶液中加入PYBOP(0.41g,0.79mmol)。搅拌过夜之后,将该混合物倒入冰水中,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用水洗涤,干燥后减压浓缩以产生0.3g标题化合物,直接使用,没有进一步纯化。

[1877] 步骤5:合成3-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(乙基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(吡嗪-2-基)苯甲酰胺

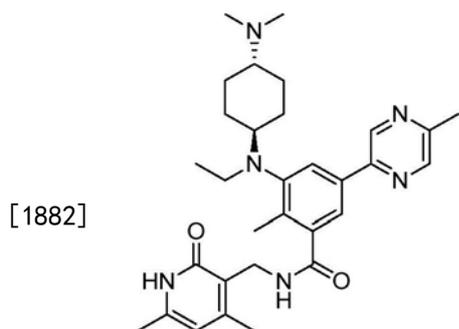
[1878] 向搅拌后的((1r,4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(吡嗪-2-基)-苯基)-(乙基)-氨基)-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(0.3g,0.51mmol)的DCM(3mL)溶液中加入TFA(1mL)。在室温下搅拌1h之后,将混合物减压浓缩。加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液,然后用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层水和盐水洗涤,干燥后减压浓缩以产生0.24g标题化合物,直接使用没有进一步纯化。

[1879] 步骤6:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(吡嗪-2-基)苯甲酰胺TFA盐

[1880] 在0℃,向搅拌后的3-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(乙基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(吡嗪-2-基)苯甲酰胺(0.24g,0.51mmol)的甲醇(3mL)溶液中加入福尔马林(0.15g,5.1mmol)。加入氰基硼氢化钠(0.06g,1.0mmol),该混合物在室温下搅拌1h。加入水后用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层干燥后减压浓缩。获得的固体通过制备型HPLC纯化以提供标题化合物的TFA盐(0.12g,47%)。TFA盐的分析数据:LCMS:517.50(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:99.49%(@210-370nm)(R<sub>t</sub>:4.072;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150 mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.47(bs,1H),9.45(bs,1H),9.26(s,1H),8.71(s,1H),8.61(s,1H),8.23(t,1H),7.92(s,1H),7.74(s,1H),5.88(s,1H),

4.31 (d, 2H, J=4Hz), 3.13 (m, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.69 (d, 6H, J=4.8 Hz), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.96-1.92 (m, 4H), 1.45 (m, 3H), 0.84 (t, 3H, J=6.4Hz)。

[1881] 实施例175:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(5-甲基吡嗪-2-基)-苯甲酰胺



化合物 175

[1883] 步骤1:合成3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-(乙基)-氨基)-2-甲基-5-(5-甲基吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯

[1884] 在氩气下,向搅拌后的3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-(乙基)-氨基)-2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(0.40g, 0.92 mmol)和2-溴-5-甲基吡嗪(0.21g, 1.19mmol)的二氧六环/水的混合物溶液中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.75g, 2.30mmol)。加入PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.064g, 0.092mmol),混合物在氩气和100℃下加热3h。加入水后用10%MeOH/DCM萃取。合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供粗原料,通过硅胶柱层析法纯化该粗原料以提供标题化合物(0.3g, 56%)。

[1885] 步骤2:合成((1r,4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(5-甲基吡嗪-2-基)-苯基)-(乙基)-氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯

[1886] 在室温下,向3-(((1r,4r)-4-((叔丁氧羰基)-氨基)-环己基)-(乙基)-氨基)-2-甲基-5-(5-甲基吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯(0.29g, 0.49mmol)的乙醇(3mL)溶液中加入NaOH(0.029g, 0.75mmol)水溶液。在60℃搅拌1h之后,将混合物减压浓缩,酸化至pH值为4,再用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥并浓缩以产生0.25g粗酸。向搅拌后的该粗酸(0.25g, 0.44mmol)和3-(氨基)-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(0.13g, 0.88mmol)的DMSO(3mL)溶液中加入PYBOP(0.34g, 0.66mmol)。继续搅拌过夜,然后将该混合物倒入冰水中,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用水洗涤,干燥后减压浓缩以产生0.2g标题化合物,直接使用,没有进一步纯化。

[1887] 步骤3:合成3-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(乙基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(5-甲基吡嗪-2-基)苯甲酰胺

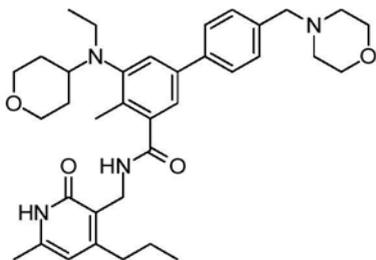
[1888] 向搅拌后的((1r,4r)-4-((3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-2-甲基-5-(5-甲基吡嗪-2-基)-苯基)-(乙基)-氨基)-环己基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g, 0.33mmol)的DCM(3mL)溶液中加入TFA(1mL)。在室温下搅拌1h之后,将混合物减压浓缩。加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液,然后用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层水和盐水洗涤,干燥后减压浓缩以产生0.15g标题化合物,直接使用没有进一步纯化。

[1889] 步骤4:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-

(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(5-甲基吡嗪-2-基)-苯甲酰胺TFA盐

[1890] 在0℃,向搅拌后的3-(((1r,4r)-4-氨基环己基)(乙基)氨基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(5-甲基吡嗪-2-基)苯甲酰胺(0.15g,0.29mmol)的甲醇(3mL)溶液中加入福尔马林(0.089g,2.98mmol)。加入氰基硼氢化钠(0.037g,0.59mmol),混合物在室温下搅拌1h。加入水后用10% MeOH/DCM萃取。将合并的有机层干燥后减压浓缩。获得的固体通过制备型 HPLC纯化以提供标题化合物的TFA盐(0.12g,75%)。TFA盐的分析数据:LCMS:531.50(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:88.93%(@210-370nm)(R<sub>t</sub>:4.130;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05% TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ 11.49(bs,1H),9.54(bs,1H),9.10(s,1H),8.59(s,1H),8.23(t,1H),7.88(s,1H),7.69(s,1H),5.87(s,1H),4.30(bs,2H),3.12(m,3H),2.77-2.69(m,7H),2.53(s,3H),2.26(s,3H),2.22(s,3H),2.11(s,3H),1.95-1.91(m,4H),1.44(m,4H),0.83(t,3H)。

[1891] 实施例176:合成5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



[1892]

[1893] 化合物 176

[1894] 步骤1:合成6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈

[1895] 在室温下,向搅拌后的t-BuOK(1g,8.9mmol)的DMSO(15mL)溶液中加入化合物氰基乙酰胺(0.824g,9.8mmol)和(E)-庚-3-烯-2-酮(1g,8.91mmol)。反应混合物在室温下搅拌30min。加入额外的t-BuOK(3g,26.7mmol),反应在室温和空气存在下搅拌。结束时,用H<sub>2</sub>O稀释该反应混合物,并慢慢加入4N HCl。将沉淀的固体过滤,用水洗涤,然后干燥。将粗产品用乙醚磨碎以提供标题化合物(0.5g,33%)。

[1896] 步骤2:合成3-(氨基甲基)-6-甲基-4-丙基吡啶-2(1H)-酮

[1897] 向6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-甲腈(1.3g,7.38mmol)在甲醇和氨水溶液(50mL,9:1)中的溶液中加入催化量的雷尼镍。反应物料在室温和氢气压力(气球压力)下搅拌5h。反应完成后,将其通过硅藻土床层(celite)过滤,将滤液在减压下浓缩以提供标题化合物(1.2g,92%)。

[1898] 步骤3:合成5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺

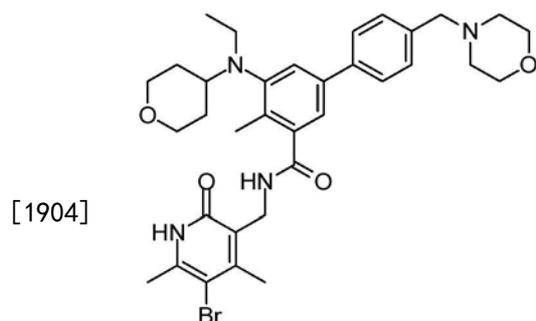
[1899] 向5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯(14g,39.43mmol)的乙醇(100mL)溶液中加入NaOH(2.36g,59.15mmol)水溶液,在60℃搅拌1h。反应结束后,在减压下除去乙醇,用稀HCl酸化至pH值为6,用柠檬酸调至pH值为4。用乙酸乙酯进行萃取。将合并的有机层干燥浓缩产生单独的酸(13.9g,99%)。

[1900] 然后将上述酸 (0.6g, 1.75mmol) 溶解于DMSO (5mL) 中, 向其加入3-(氨基)-6-甲基-4-丙基吡啶-2 (1H)-酮 (0.64g, 3mmol) 和三乙胺 (0.49g, 5.26mmol)。反应混合物在室温下搅拌15min后, 向其加入PYBOP (1.36g, 2.63mmol), 继续搅拌过夜。反应结束后, 将反应混合物倒入冰中, 用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层干燥, 浓缩以获得粗品; 然后通过溶剂洗涤纯化该粗品以提供5 标题化合物 (0.75g, 84.7%)。

[1901] 步骤4: 合成5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4'-((吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1902] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺 (0.3g, 0.59mmol) 和4-((吗啉代)甲基)苯硼酸频哪醇酯 (0.22g, 0.71mmol) 的二氧六环/水的混合物 (5mL+1mL) 溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.23g, 2.14mmol), 向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.068g, 0.059mmol), 再次通入氩气10min。反应物料在100℃加热4h。结束时, 反应混合物用水稀释, 用10%MeOH/DCM萃取。合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 在减压下除去溶剂以提供粗原料, 通过硅胶柱层析法纯化该粗原料以提供标题化合物 (0.25g, 70%)。LCMS: 601.55 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: 97.21% (@210-370nm) (R<sub>t</sub>; 4.380; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流速: 1.4 mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.46 (bs, 1H), 8.16 (bs, 1H), 7.57 (d, 2H, J=7.6Hz), 7.38 (t, 3H, J=6.8Hz), 7.21 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 2H), 3.57 (bs, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 3H), 2.36 (bs, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.67-1.54 (m, 6H), 0.93 (t, 3H, J=7Hz), 0.84 (t, 3H) 2H合并于溶剂峰。

[1903] 实施例177: 合成N-((5-溴-4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-((吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺



化合物 177

[1905] 步骤1: 合成5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-((吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸甲酯

[1906] 向搅拌后的5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸甲酯 (1g, 2.82mmol) 和4-((吗啉代)甲基)苯硼酸频哪醇酯 (1.03g, 3.38mmol) 的二氧六环/水的混合物 (10mL+2mL) 溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.08g, 10.14mmol), 向溶液中通入氩气15min。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.325g, 0.28mmol), 再次通入氩气10min。反应物料在100℃加热2h。结束时, 反应混合物用水稀释, 用10% MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 在减压下除去溶剂以

提供粗原料,通过硅胶柱层析法纯化该粗原料以提供标题化合物(0.75g,59%)。

[1907] 步骤2:合成5-溴-4,6-(二甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈

[1908] 在室温下,向搅拌后的4,6-(二甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈(5g,33.78 mmol)的AcOH(25mL)悬浮液中逐滴加入溴素(2.5mL)。所得溶液搅拌1h。在减压下除去溶剂。将获得的固体在热EtOH和H<sub>2</sub>O中重结晶,以产生标题化合物,其为白色固体(5.5g,72%)。

[1909] 步骤3:合成3-(氨甲基)-5-溴-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[1910] 在0℃,向搅拌后的5-溴-4,6(二甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈(1g,4.44 mmol)和NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O(0.21g,0.89mmol)的甲醇溶液中分批加入NaBH<sub>4</sub>(0.68 g,17.78mmol)。然后反应混合物在室温下搅拌过夜。结束时,将其用3N HCl 酸化,然后在室温下搅拌3h。在减压下除去溶剂。残余物用乙醚洗涤,用氨水碱化。将化合物萃取到10%MeOH的DCM中,然后用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥以产生标题化合物(0.96g,94%),将其用于偶联反应。

[1911] 步骤4:合成N-((5-溴-4,6(二甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

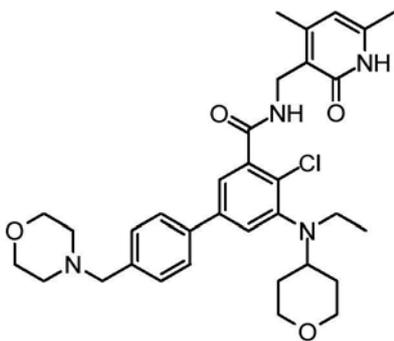
[1912] 向化合物7(0.5g,1.11mmol)的EtOH:H<sub>2</sub>O(4:1)(10mL)溶液中加入 NaOH(0.06g,1.66mmol)水溶液,在60℃搅拌1h。反应结束后,在减压下除去乙醇,反应物料用稀HCl酸化至pH值为6,用柠檬酸将pH值调至4。用10%MeOH的DCM进行萃取。将合并的有机层干燥并浓缩产生单独的酸(0.35g,72%)。

[1913] 然后将上述酸(0.266g,0.61mmol)溶解于DMSO(2.5mL)中,向其加入3-(氨甲基)-5-溴-4,6-二甲基吡啶-2(1H)-酮(0.42g,1.83mmol)和三乙胺(0.095g,0.91mmol)。反应混合物在室温下搅拌15min后,向其加入PYBOP(0.63g,1.22mmol),继续搅拌过夜。反应结束后,把反应物料倒入冰中,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层干燥,浓缩以获得粗品;然后通过溶剂洗涤纯化该粗品以提供标题化合物(0.035g,7.6%)。

[1914] LCMS:653.65(M+1)<sup>+</sup>,HPLC:89.23%(@210-370nm)(R<sub>t</sub>;4.421;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz)δ9.88(bs,1H),8.30(bs,1H),7.76(m,2H),7.57(d,2H,J=7.6Hz),7.44(bs,1H),7.27(bs,1H),4.39(m,4H),3.99-3.96(m,5H),3.84(d,2H,J=8.4Hz),3.65-3.62(m,2H),3.28-3.23(m,4H),3.12(m,4H),2.35(s,3H),2.31(s,3H),2.26(s,3H),1.65-1.55(m,4H),0.84(t,3H)。

[1915] 实施例178:4-氯-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1916]



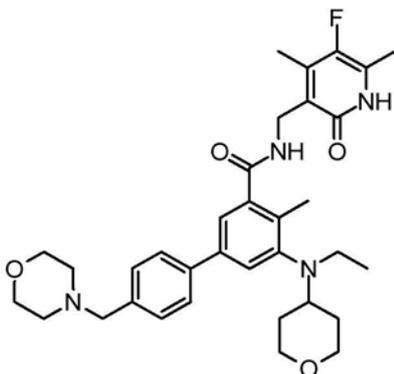
化合物 178

[1917] 用与实施例177中所述的相似的方法制备化合物178。

[1918] 分析数据:LCMS:593.60 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:95.50% (@210-370nm) (R<sub>t</sub>:4.566;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.46 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.61-7.24 (m, 6H), 5.86 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.86-3.84 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 6H), 3.25-3.16 (m, 5H), 2.36 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 4H), 0.86 (t, 3H)。

[1919] 实施例179:合成5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((5-氟-4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1920]



化合物 179

[1921] 步骤1:合成5-氟-4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈

[1922] 在75℃,向搅拌后的2-氰基乙酰胺(689mg,8.2mmol)的无水EtOH(7.0mL)中依次加入3-氟戊烷-2,4-二酮(880mg,7.5mmol)和哌啶(96μl,0.97mmol)。反应混合物在此温度下搅拌3h,反应混合物达到室温后,将其在冰箱中保存4天。通过过滤收集米黄色固体,用冷的EtOH(4x 0.4mL)漂洗该固体,直到滤液变澄清。将所得米黄色固体在40℃下真空干燥5h以产生标题化合物(733mg, 58%),其为米黄色固体。LC-MS 97%,1.18min(3.5分钟LC-MS法);m/z=166.9, <sup>1</sup>H NMR (500MHz, Chloroform-d) δppm 13.67 (br. s., 1H) 2.46 (d, J=2.05Hz, 3H) 2.45 (d, J=2.84Hz, 3H)。

[1923] 步骤2:合成3-(氨甲基)-5-氟-4,6-二甲基-1,2-二氢吡啶-2-酮

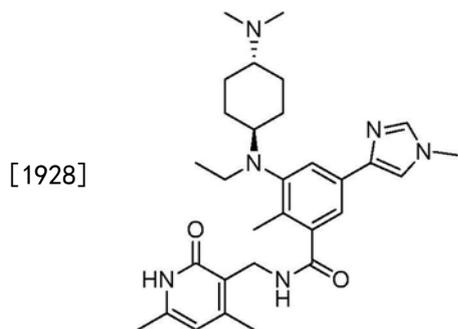
[1924] 使0.05M 5-氟-4,6(二甲基)2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈(731mg,4.4mmol)的

1.75M  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (87mL) 溶液在80℃和50bar下以1ml/min的流速通过H-Cube。将所得溶液真空浓缩。将所得固体分为2批,其中的350mg粗产品通过色谱柱层析法(25g SNAP柱, Isolera, 0-25%MeOH(包含10% $\text{NH}_4\text{OH}$ ): $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化以产生标题化合物(307mg, 20%), 其为灰白色固体和产品:起始原料为 1:1的混合物。LC-MS (ELS) 100%, 0.23分钟(3.5分钟LC-MS法),  $m/z=170.9$ ,  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ ppm 3.79 (s, 2H) 2.31 (d,  $J=2.84\text{Hz}$ , 3H) 2.25 (d,  $J=2.05\text{Hz}$ , 3H)。

[1925] 步骤3:合成5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((5-氟-4,6(二甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1926] 在0℃和氮气下,向搅拌后的3-[乙基(四氢吡喃-4-基)氨基]-2-甲基-5-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]苯甲酸(100mg, 0.22mmol)的无水DMF (4.0mL) 溶液中逐滴加入HATU (99mg, 0.26mmol) 和DIPEA (75 $\mu$ l, 0.43mmol)。所得溶液搅拌10min后,加入3-(氨甲基)-5-氟-4,6(二甲基)-1,2-二氢吡啶-2-酮(50%, 81mg, 0.24mmol)。所得悬浮液在0℃搅拌30min,然后在室温下搅拌18h。将反应混合物在水(20mL)和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15mL) 之间分配。分层,水相用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 15 mL) 萃取。将合并的有机物用饱和 $\text{NaHCO}_3$  (aq) (40mL)、水(2x 25mL)和盐水(20mL)洗涤,干燥( $\text{MgSO}_4$ ),过滤并真空浓缩。粗残余物通过快速柱层析法(10g SNAP柱, Isolera, 0-6%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 纯化,然后将其溶解于EtOAc (40mL)和 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10mL)的混合物中,用水(6x 30mL)和盐水(2x 30mL)洗涤,干燥( $\text{MgSO}_4$ ),过滤并真空浓缩。所得固体在40℃和真空下干燥40h以产生5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((5-氟-4,6(二甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺(93mg, 73%), 其为粉状白色固体。LC-MS 100%, 2.76分钟(7分钟LC-MS法),  $m/z=591.2$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$ 11.79 (s, 1H), 7.44 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H), 7.34 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 3H), 7.08 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 4.56 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.95 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 3.76- 3.66 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.31 (td,  $J=11.3, 2.7\text{Hz}$ , 2H), 3.10 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.00 (tt,  $J=9.6, 4.6\text{Hz}$ , 1H), 2.45 (s, 4H), 2.43 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 3H), 2.34 (s, 3H), 2.13 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 3H), 1.74-1.62 (m, 4H), 0.89 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)。一个质子被假定为与溶剂峰一致。

[1927] 实施例180:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-2-甲基-5-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)苯甲酰胺



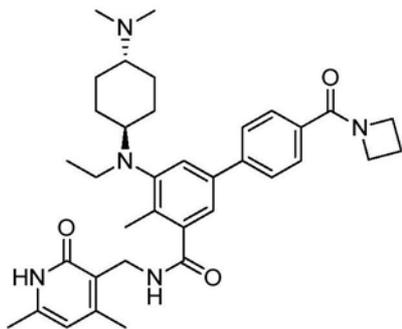
[1929] 用与实施例169中所述的相似的方法制备化合物180。

[1930] 分析数据:LCMS:519.55 ( $M+1$ ) $^+$ ;HPLC:89.93% (@210-370nm) ( $R_t$ :3.676;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5 $\mu$ ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10 $\mu$ L,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ 11.50 (bs, 1H), 9.77 (bs, 1H), 9.11

(s, 1H), 8.20–8.17 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.30 (d, 2H, J=5.2Hz), 3.87 (s, 3H), 3.11 (m, 3H), 2.68–2.67 (m, 6H), 2.72–2.64 (m, 1H), 2.22 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.99–1.87 (m, 4H), 1.48–1.40 (m, 4H), 0.81 (t, 3H, J=6.8Hz)。

[1931] 实施例181:4'-(氮杂环丁烷-1-羰基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺

[1932]

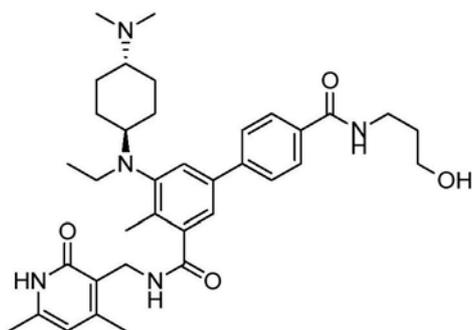


化合物 181

[1933] 分析数据:LCMS:598.60 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:94.88% (@210–370nm) (R<sub>t</sub>:3.823;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0–8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51–12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.44 (bs, 1H), 9.56 (bs, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.05–7.96 (m, 4H), 7.54 (bs, 1H), 7.38 (bs, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.82–4.81 (m, 2H), 4.31 (d, 2H, J=4.8Hz), 3.69 (t, 2H, J=5.6Hz), 3.17–3.14 (m, 3H), 2.77 (bs, 1H), 2.69–2.68 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.97–1.91 (m, 4H), 1.46–1.44 (m, 4H), 0.85 (t, 3H, J=6.8Hz)。2H合并于溶剂峰。

[1934] 实施例182:N3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(((1r,4r)-4-(二甲氨基)环己基)(乙基)氨基)-N4'-(3-羟丙基)-4-甲基-[1,1'-联苯]-3,4'-二甲酰胺

[1935]

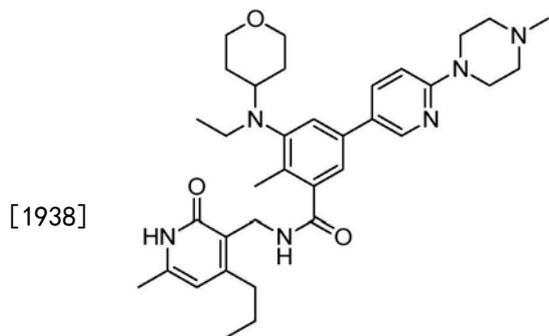


化合物 182

[1936] 分析数据:LCMS:617.70 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:93.27% (@210–370nm) (R<sub>t</sub>:4.009;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0–8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51–12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.46 (bs, 1H), 9.47 (bs, 1H), 8.48

(m, 1H), 8.23 (bs, 1H), 7.93-7.73 (m, 4H), 7.47 (bs, 1H), 7.31 (bs, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.31-4.30 (m, 2H), 3.47 (t, 2H, J=6 Hz), 3.34-3.33 (m, 2H), 3.13 (bs, 3H), 2.69-2.68 (m, 6H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.96 (m, 4H), 1.69 (t, 2H, J=6.6Hz), 1.45 (m, 4H), 0.85 (t, 3H)。1H合并于溶剂峰。

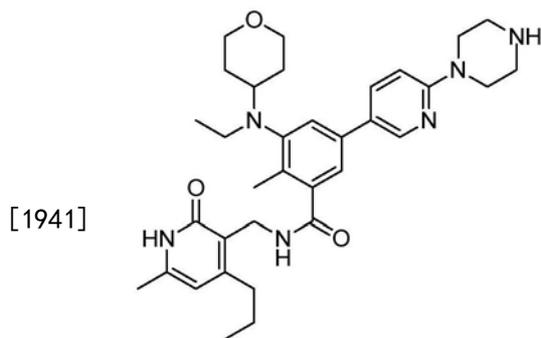
[1937] 实施例183: 3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-(4-甲基哌嗪基-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺



化合物 183

[1939] 分析数据:LCMS:601.65 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:[99.85% (@210nm-370nm) (R<sub>t</sub>:4.256;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05% TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.48 (bs,1H),9.84 (bs,1H),8.47 (bs,1H),8.17 (bs,1H),7.94 (s,1H),7.41 (m,2H),7.04 (d,1H,J=8Hz),5.89 (s,1H),4.44 (d,2H,J=12Hz),4.30 (s,2H),3.84 (bs,2H),3.52 (d,2H,J=9Hz),3.12-3.24 (m,8Hz),2.85 (s,3H),2.25 (s,3H),2.11 (s,3H),1.54-1.65 (m,6H),0.84-0.94 (m,6H)。3个质子合并于溶剂峰。

[1940] 实施例184: 合成3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

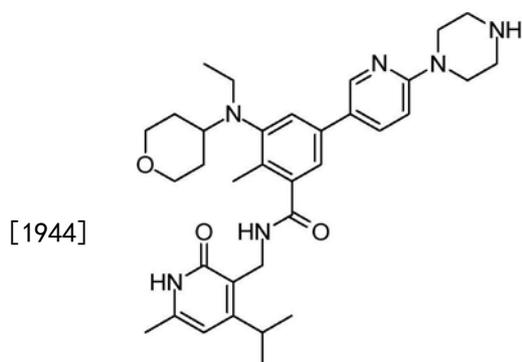


化合物 184

[1942] 向5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(0.7g,1.38mmol)、单独的硼酸酯(0.601g,2.08mmol)和四三苯基膦钯(tetrakis)(0.160g,0.138mmol)的二氧六环(10 mL)溶液中通入氩气10min。向该混合物中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.529g,4.99mmol,2mL)水溶液,再次脱气10min。

反应混合物在100℃加热16h。结束时,将其浓缩以获得粗原料,该粗原料经柱层析纯化以提供标题化合物(0.50g,61.5%)。分析数据:LCMS:587.55 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:97.87% (@210-370nm) (R<sub>t</sub>;4.217;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.45 (bs,1H),8.38 (d,1H,J=2.4Hz),8.14 (t,1H,J=4.4Hz),7.78 (dd,1H,J=2.4,9.2Hz),7.35 (d,1H,J=1.2Hz),7.15 (d,1H,J=1.2Hz),6.85 (d,1H,J=8.4 Hz),5.88 (s,1H),4.29 (d,2H,J=4.8Hz),3.82 (d,2H,J=10Hz),3.43 (t,4H,J=5.2 Hz),3.24 (t,2H,J=11.2Hz),3.10-2.98 (m,3H),2.78 (t,4H,J=4.8Hz),2.22 (s,3H),2.11 (s,3H),1.67-1.47 (m,6H),0.93 (t,3H,J=7.2Hz),0.81 (t,3H,J=6.8Hz)。

[1943] 实施例185:合成3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺



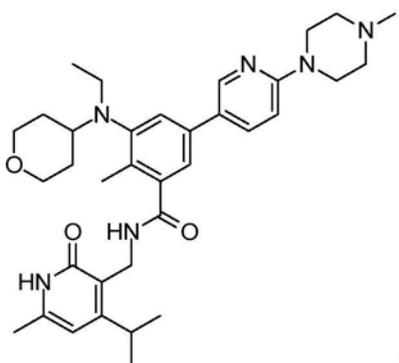
化合物 185

[1945] 向5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(0.5g,0.99mmol)、1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)哌嗪(0.43g,1.48mmol)和四三苯基磷钾(0.114g,0.09mmol)的二氧六环(7mL)溶液中通入氩气10min。向该混合物中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.377g,3.5mmol,2mL)水溶液,再次脱气10min。反应混合物在100℃加热16h。结束时,将其浓缩以获得粗原料,该粗原料经柱层析纯化以提供标题化合物(0.35g,60.13%)。

[1946] 分析数据:LCMS:586.36 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:97.03% (@210-370nm) (R<sub>t</sub>;4.10;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400 MHz) δ11.45 (bs,1H),8.37 (bs,1H),8.17 (bs,1H),7.78 (d,1H,J=7.6Hz),7.35 (s,1H),7.15 (s,1H),6.85 (d,1H,J=8.8Hz),5.99 (s,1H),4.34 (d,2H,J=4Hz),3.83-3.81 (m,2H),3.42 (bs,4H),3.27-3.21 (m,3H),3.02-3.01 (m,3H),2.77 (bs,4H),2.22 (s,3H),2.13 (s,3H),1.67-1.49 (m,4H),1.13 (s,3H),1.12 (s,3H),0.81 (t,3H,J=6.4Hz)。

[1947] 实施例186:合成3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(4-甲基哌嗪基-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1948]



化合物 186

[1949] 步骤1:合成4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈

[1950] 在0℃,向搅拌后的2-氰基乙酰胺(4.1g,49mmol)和t-BuOK(4.9g,44.6 mmol)的DMSO溶液中加入5-甲基环己-3-烯-2-酮(5g,44.6mmol),搅拌30 min。向反应混合物加入额外的t-BuOK(15g,133.9mmol),在室温下继续搅拌1h。结束时,反应混合物用水(50mL)稀释,然后用4N HCl慢慢酸化。将沉淀物过滤,用水洗涤,干燥以得到化合物B(2.2g,28.2%)。

[1951] 步骤2:合成3-(氨甲基)-4-异丙基-6-甲基吡啶-2(1H)-酮

[1952] 向氰基化合物B(2.2g,12.5mmol)的甲醇和氨水溶液(10mL,4:1)溶液中加入催化量的雷尼镍。反应物料在室温和氢气压力(气球压力)下搅拌4h。反应完成后,将其通过硅藻土床过滤,将滤液在减压下浓缩以提供标题化合物(2 g,91%)。

[1953] 步骤3:合成5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺

[1954] 将5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸(2.0g,0.0058mol)溶解于DMSO(20mL),向其加入3-(氨甲基)-4-异丙基-6-甲基吡啶-2(1H)-酮(2.1g,11.7mmol)和三乙胺(0.585g,5.8mmol)。反应混合物在室温下搅拌15min后,向其加入PYBOP(4.5g,8.7mmol),继续搅拌过夜。反应结束后,把反应混合物倒入冰中,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层干燥,浓缩以获得粗品;然后通过溶剂洗涤纯化该粗品以提供标题化合物(2.0g,68.9%)。

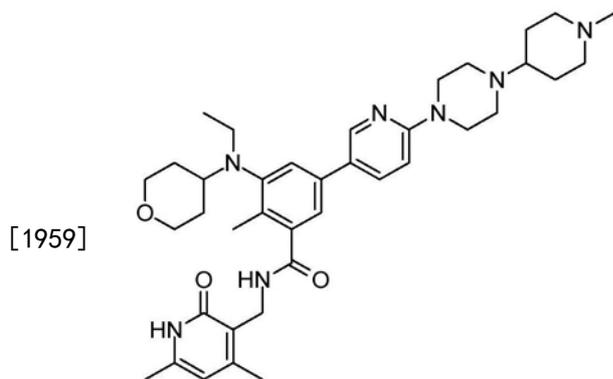
[1955] 步骤4:合成3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(4-甲基哌嗪基-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1956] 向5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(0.3g,0.99mmol)、单独的硼酸频哪醇酯(0.216g,0.715mmol)和四三苯基磷钨(0.068g,0.0596mmol)的二氧六环(10 mL)溶液中通入氩气10min。向该混合物中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.227g,2.14mmol, 2mL)水溶液,再次脱气10min。反应混合物在100℃加热16h。结束时,将其浓缩以获得粗原料,用制备型HPLC纯化该粗原料以提供标题化合物的TFA盐(0.12g,33.6%)。

[1957] TFA盐的分析数据:MS:601.55 (M+1)<sup>+</sup>.HPLC:96.78%(@210-370nm) (R<sub>t</sub>;4.197;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05% TFA的水溶液/B;0.05% TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.49 (bs, 1H), 9.94 (bs, 1H), 8.493 (d, 1H, 6Hz), 7.957 (bs, 1H), 7.65-7.258 (m, 3H), 7.056 (d, 1H, 8.4Hz), 6.014 (s, 1H), 4.46 (d, 2H, 12.8Hz), 4.349 (d, 2H, 4.8Hz), 3.849 (d, 2H, 7.2Hz), 3.530 (d, 2H, 10.8Hz),

3.28-3.075 (m, 10H), 2.85 (s, 3H), 2.26 (bs, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.64 (bs, 2H), 1.56 (bs, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.845 (t, 3H, 7.6Hz)。

[1958] 实施例187:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-5-(6-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺



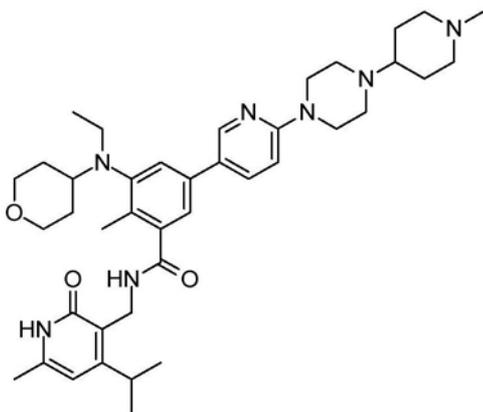
化合物 187

[1960] 向搅拌后的N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(0.1g, 0.179 mmol)和1-甲基哌啶-4-酮(0.04g, 0.358 mmol)的二氯乙烷(2mL)溶液中加入醋酸(0.07mL, 1.07 mmol), 反应在室温下搅拌15min。然后在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(0.113g, 0.53 mmol), 反应在室温下搅拌过夜。结束时, 反应用碳酸氢钠水溶液淬灭, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 减压浓缩以产生粗原料, 通过制备型HPLC纯化该粗原料以提供标题化合物的TFA盐(0.08g, 22.72%)。

[1961] TFA盐的分析数据: ESMS: 656.41 (M+1)<sup>+</sup>; HPLC: [97.76% (@210nm-370 nm) (R<sub>t</sub>: 3.667; 方法: 色谱柱: YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ; 流动相: A; 0.05% TFA的水溶液/B; 0.05% TFA的乙腈溶液; 进样量: 10μL, 柱温: 30℃; 流速: 1.4mL/min.; 梯度: 0-8min 5%B至95%B, 保持1.5min, 9.51-12min 5%B); <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ 11.49 (bs, 1H), 10.33 (bs, 1H), 9.86 (bs, 1H), 8.49 (bs, 1H), 8.20 (bs, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.24-7.39 (m, 2H), 7.07 (d, 1H, J=9Hz), 5.87 (s, 1H), 4.47 (bs, 2H), 4.28 (d, 2H, J=4Hz), 3.84 (s, 2H), 3.60 (d, 5H, J=11Hz), 3.16-3.28 (m, 7H), 2.99 (bs, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.11-2.25 (m, 11H), 1.87-1.90 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 3H), 0.85 (s, 3H)。

[1962] 实施例188: 合成3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1963]



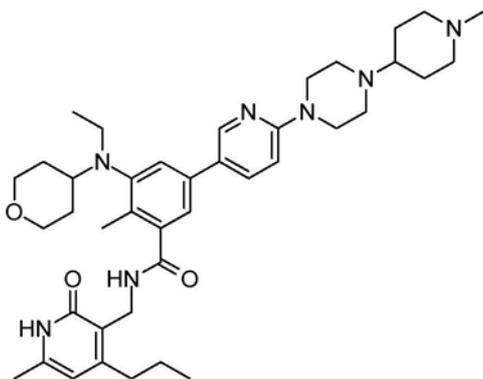
## 化合物 188

[1964] 向搅拌后的3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(0.3g, 0.51 mmol)和1-甲基哌啶-4-酮(0.086g, 0.76mmol)的二氯乙烷(5mL)溶液中加入醋酸(0.18g, 3.06mmol),反应在室温下搅拌20min。然后在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(0.33g, 1.55mmol),反应在室温下搅拌2h。结束时,反应用碳酸氢钠水溶液淬灭,分离有机相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩以产生粗原料,通过制备型HPLC纯化该粗原料以提供标题化合物(0.12g, 34.38%)。

[1965] 分析数据:LCMS:683.45 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.65% (@210-370nm) (R<sub>t</sub>; 4.04; 方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.47 (bs, 1H), 10.24 (bs, 1H), 9.79 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 8.19 (bs, 1H), 7.92 (bs, 1H), 7.38 (bs, 1H), 7.19 (bs, 1H), 7.06 (d, 1H, J=9.2Hz), 6.0 (s, 1H), 4.47 (bs, 2H), 4.34 (d, 2H, J=7.6Hz), 3.83 (d, 2H J=8.8Hz), 3.6 (d, 4H, J=12Hz), 3.43 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 8H), 2.99-2.97 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.37-2.33 (m, 3H), 2.24 (bs, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.83 (t, 3H, J=6.8Hz)。

[1966] 实施例189:合成3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1967]



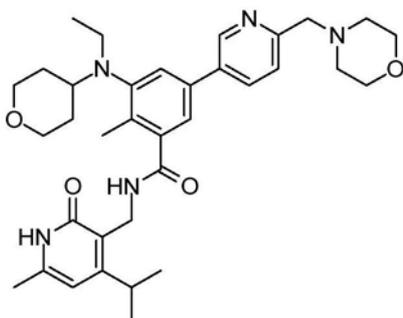
化合物 189

[1968] 向搅拌后的3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺(0.45g, 0.76 mmol)和1-甲基哌啶-4-酮(0.173g, 1.53mmol)的二氯乙烷(10mL)溶液中加入醋酸(0.276g, 4.6mmol),反应在室温下搅拌20min。然后在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(0.488g, 2.3mmol),反应在室温下搅拌2h。结束时,反应用碳酸氢钠水溶液淬灭,分离有机相,水相用二氯甲烷萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩以产生粗原料,通过柱层析法纯化该粗原料以提供标题化合物(0.215g, 41%)。

[1969] 分析数据:LCMS:684.45 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:93.41% (@210nm-370nm) (R<sub>t</sub>:4.140;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05% TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.46 (bs, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (bs, 1H), 7.78 (d, 1H, J = 9Hz), 7.35 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.8 (d, 1H, J=9), 5.88 (s, 1H), 4.28 (d, 2H, J=4Hz), 3.82 (d, 2H, 10Hz), 3.49 (s, 4H), 3.24 (t, 2H, J=11Hz), 3.0-3.08 (m, 3H), 2.78 (d, 2H, J= 10Hz), 2.56 (s, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.57-1.86 (m, 6H), 1.46-1.55 (m, 6H), 0.91 (t, 3H, J=8Hz), 0.81 (t, 3H, J=6Hz)。

[1970] 实施例190:合成3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1971]



化合物 190

[1972] 步骤1:合成3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺

[1973] 向5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,

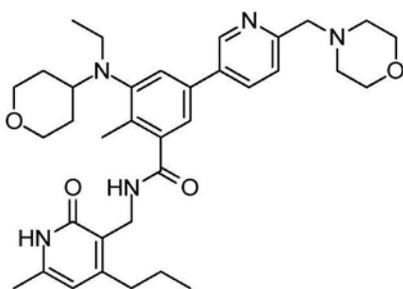
2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(0.4g,0.793mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲醛(0.28g,1.19mmol)和四三苯基磷钨(0.091g,0.079mmol)的二氧六环(5mL)溶液中通入氩气10min。向该混合物中加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.301g,2.83mmol)水溶液,再次脱气10min。反应混合物在100℃加热16h。结束时,将其浓缩以获得粗原料,通过柱层析纯化以提供标题化合物(0.28g,66.50%)。

[1974] 步骤2:合成3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1975] 向搅拌后的3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(0.28g,0.528mmol)和吗啉(0.07g,0.79mmol)的二氯乙烷(3mL)溶液中加入醋酸(0.19g,3.16mmol),反应在室温下搅拌20min。然后在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(0.33g,1.55mmol),反应在室温下搅拌2h。结束时,用碳酸氢钠水溶液淬灭反应,分离有机相,水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,减压浓缩以产生粗原料,通过制备HPLC纯化该粗原料以提供标题化合物(0.12g,38.70%)。

[1976] TFA盐的分析数据:LCMS:601.36(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:95.48%(@210-370nm)(R<sub>t</sub>:4.28;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05% TFA的水溶液/B;0.05% TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz) δ11.45(bs,1H),10.45(bs,1H),8.95(s,1H),8.23-8.21(m,2H),7.62-7.52(m,2H),7.34(bs,1H),6.01(s,1H),4.55(s,2H),4.35(d,2H,J=5.2Hz),3.84(bs,6H),3.29-3.13(m,8H),2.27(s,3H),2.13(s,3H),1.66-1.56(m,4H),1.13(s,3H),1.12(s,3H),0.83(t,3H,J=6.8)。2H质子合并于溶剂峰中。

[1977] 实施例191:合成3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺



[1978]

化合物 191

[1979] 步骤1:合成3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺

[1980] 向5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(0.5g,0.99mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶甲醛(0.346g,1.48mmol)和四三苯基磷钨(0.114g,0.99mmol)的二氧六环(10mL)溶液中通入氩气10min。向该混合物中加入  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.378g,3.56mmol,1.8mL)溶液,再次脱气10min。反应混合物在100℃加热16h。结束时,将其浓缩以获得粗原

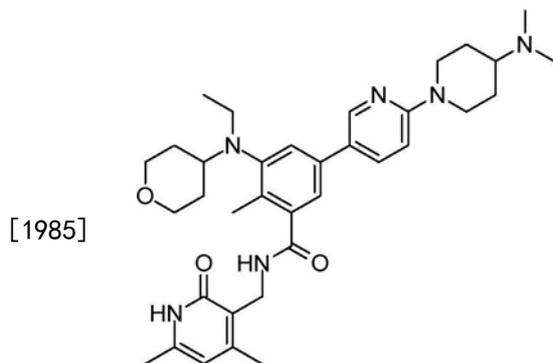
料,通过柱层析纯化给粗原料以提供标题化合物(0.40g,76.0%)。

[1981] 步骤2:合成3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

[1982] 在0℃下,向搅拌后的3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(6-甲酰基吡啶-3-基)-2-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(0.315g,0.59mmol)的EDC(8mL)溶液中加入吗啉(0.1g,1.18mmol),在室温下搅拌10min。然后加入NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.377g,1.78mmol),搅拌16h。结束时,用水淬灭反应。加入MeOH(8mL),分层,并用10%MeOH的DCM萃取,然后经柱层析法纯化以提供标题化合物(0.2g,56%)。

[1983] 分析数据:LCMS:602.60(M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.12%(@210nm-370nm)(R<sub>t</sub>:4.374;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A:0.05% TFA的水溶液/B:0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4 mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz)δ11.48(s,1H),8.75(s,1H),8.19(t,1H,J=4Hz),7.99-8.02(m,1H),7.49(t,2H,J=8Hz),7.26(s,1H),5.88(s,1H),4.29(d,2H,J=4Hz),3.82(d,2H,J=10Hz),3.59-3.61(m,6H),3.24(t,2H,J=12Hz),2.99-3.10(m,3H),2.42(s,4H),2.25(s,3H),2.11(s,3H),1.48-1.67(m,6H),0.926(t,3H,J=8Hz),0.824(t,3H,J=7Hz)。

[1984] 实施例192:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺



化合物 192

[1986] 步骤1:合成(1-(5-(3-(((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基)吡啶-2-基)哌嗪-4-基)氨基甲酸叔丁酯(9)

[1987] 向搅拌后的5-溴-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(0.35g,0.736mmol)和单独的硼酸频哪醇酯(0.35g,0.88mmol)的二氧六环(5mL)溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.28g,2.65 mmol),向溶液中通入氩气15min。然后加入四三苯基磷钾(0.085g,0.073mmol),再次通入氩气10min。反应物料在100℃加热4h。结束时,反应混合物用水稀释,用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂,然后经柱层析法纯化以提供标题化合物(0.39g,79%)

[1988] 步骤2:合成5-(6-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(10):

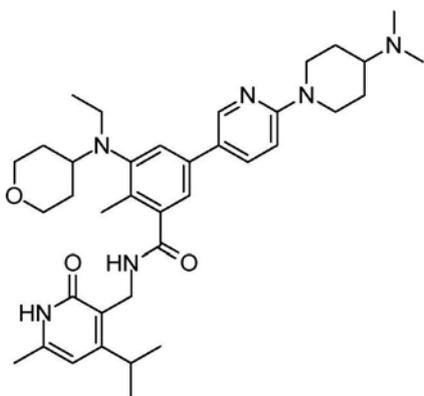
[1989] 在0℃下,向搅拌后的(1-(5-(3-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.39g,0.058mmol)的DCM(4mL)溶液中加入TFA(2mL)反应在室温下搅拌1h。结束后,将反应浓缩至干燥。然后用饱和的碳酸氢盐溶液(30mL)将残余物碱化至pH值为8,水层用20%甲醇的DCM(50mL X 4)萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供标题化合物(0.3g, 90.63%),将其照现状用于下一步反应。

[1990] 步骤3:合成N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(6-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺

[1991] 在0℃下,向搅拌后的5-(6-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酰胺(0.3g,0.524mmol)的DCM(3mL)溶液中加入37-41%福尔马林水溶液(0.277 g,1.31mmol),在室温搅拌10min。然后加入NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.277g,1.31mmol),搅拌2h。结束时,用水淬灭反应。加入MeOH(10mL),分层,用10%MeOH的DCM萃取,然后经柱层析法纯化以提供标题化合物(0.12g,38%)。

[1992] 分析数据:LCMS:602.00 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:97.22% (@210-370nm) (R<sub>t</sub>:3.757;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.46 (bs, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (t, 1H), 7.78 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.35 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.90 (d, 1H, J=8.8Hz), 5.85 (s, 1H), 4.35 (d, 2H, J=13.2Hz), 4.28 (d, 2H, J=4Hz), 3.82 (d, 2H, J=10Hz), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, J=6.4Hz)。

[1993] 实施例193:合成5-(6-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺



[1994]

化合物 193

[1995] 合成(1-(5-(3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4-甲基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔

丁酯

[1996] 向5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(0.35g,0.69mmol)、(1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲叔丁酸酯(0.33g,0.83 mmol)和四三苯基磷钨(0.079g,0.069mmol)的二氧六环(5mL)溶液中通入氩气10min。向该混合物中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.263g,2.48mmol,2mL)水溶液,再次脱气10min。反应混合物在100℃加热16h。结束时,将其浓缩以获得粗原料,然后经柱层析法纯化以提供标题化合物(0.31g,63%)。

[1997] 合成5-(6-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺

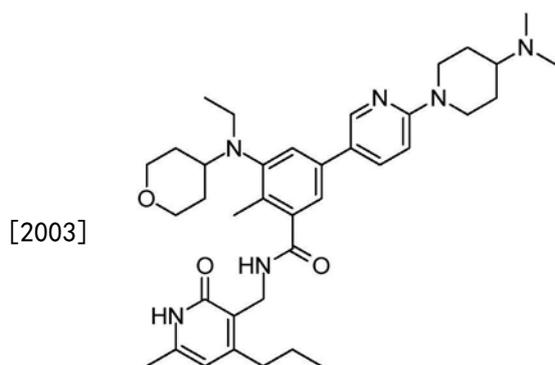
[1998] 将(1-(5-(3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4-甲苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.31g,0.44mmol)加入到DCM(5mL)中,向其加入TFA(1mL),在室温下搅拌2h。反应完成之后,在减压下除去溶剂,向其加入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液。用10%MeOH/DCM进行萃取;合并的有机层用水和盐水洗涤;用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥;过滤并减压浓缩以产生标题化合物(0.26g,98.11%)。

[1999] 合成5-(6-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺

[2000] 向搅拌后的5-(6-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基苯甲酰胺(0.26g,0.43mmol)的DCM(4mL)溶液中加入福尔马林(0.045g,1.51mmol),反应在0℃搅拌10min。然后在0℃加入三乙酰基硼氢化钠(0.23g,1.08mmol),反应搅拌1h。结束时,向反应物料中加入水,用DCM进行萃取。将合并的有机层用碳酸氢盐溶液洗涤,硫酸钠干燥,减压浓缩以产生粗原料,然后通过溶剂洗涤纯化该粗原料以产生标题化合物(0.17g,62%)。

[2001] 分析数据:LCMS:629.70 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:97.74% (@210-370nm) (R<sub>t</sub>;4.176;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.46 (s,1H),10.33 (bs,1H),8.39 (d,1H),8.16 (t,1H),7.81 (d,1H, J=6.8Hz),7.35 (s,1H),7.16 (s,1H),6.97 (d,1H, J=9.2Hz),5.99 (s,1H),4.50 (d,2H, J=12.8Hz),4.34 (d,2H, J=4.4Hz),3.82 (d,2H, J=9.6Hz),3.39 (m,1H),3.24 (m,3H),3.10-3.00 (m,3H),2.90-2.80 (m,2H),2.69 (s,6H),2.22 (s,3H),2.13 (s,3H),2.10-2.05 (m,2H),1.70-1.60 (m,2H),1.60-1.45 (m,4H),1.13 (d,6H, J=6.4Hz),0.82 (t,3H, J=6.8Hz)。

[2002] 实施例194:合成5-(6-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺



化合物 194

[2004] 合成 (1-(5-(3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-5-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[2005] 向5-溴-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(0.5g,0.99mmol)、单独的硼酸频哪醇酯(0.6g,1.48mmol)和四三苯基磷钼(0.114g,0.99mmol)的二氧六环(7mL)溶液中通入氩气10min。向该混合物中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.377g,3.5mmol,2mL)水溶液,再次脱气10min。反应混合物在100℃加热16h。结束时,将其浓缩以获得粗原料,通过柱层析纯化该粗原料以提供标题化合物(0.40g,57.47%)。

[2006] 合成5-(6-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺

[2007] 在0℃下,向搅拌后的(1-(5-(3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-甲基-5-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)苯基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.4g,0.00051mol)的DCM(10mL)溶液中加入TFA(10mL),反应在室温下搅拌2h。结束后,将反应浓缩至干燥。然后用饱和的碳酸氢盐溶液(80mL)将残余物碱化直至pH值为8,水层用20%甲醇的DCM(60mL X 4)萃取。合并的有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下除去溶剂以提供标题化合物(0.315g,92.1%),将其本身用于下一步反应。

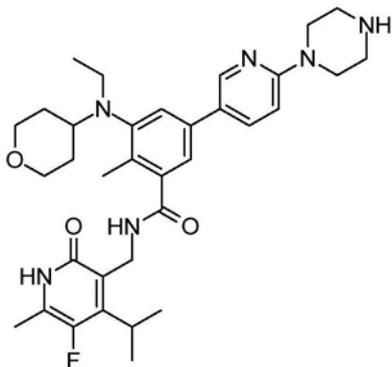
[2008] 合成5-(6-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺

[2009] 在0℃下,向搅拌后的5-(6-(4-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-丙基-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)苯甲酰胺(0.315g,0.52mmol)的DCM(8mL)溶液中加入37-41%福尔马林水溶液(0.078g,2.6mmol),室温搅拌10min。然后加入NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.275g,1.3mmol),搅拌2h。结束时,用水淬灭反应。加入MeOH(8mL),分层,用10%MeOH的DCM萃取,从乙醚、乙腈和戊烷中重结晶以提供标题化合物(0.27g,82%)。

[2010] 分析数据:LCMS:630.00 (M+1)<sup>+</sup>;HPLC:98.21%(@210-370nm)(R<sub>t</sub>:4.155;方法:色谱柱:YMC ODS-A 150mm x 4.6mm x 5μ;流动相:A;0.05%TFA的水溶液/B;0.05%TFA的乙腈溶液;进样量:10μL,柱温:30℃;流速:1.4mL/min.;梯度:0-8min 5%B至95%B,保持1.5min,9.51-12min 5%B);<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ11.46(s,1H),8.37(d,1H,J=

1.6Hz), 8.13 (t, 1H, J=4.4Hz), 7.76 (dd, 1H, J=2.4&9.2Hz), 7.35 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, J=8.8Hz), 5.88 (s, 1H), 4.25-4.35 (m, 4H), 3.82 (d, 2H, J=10Hz), 3.24 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, J=7.2Hz), 0.81 (t, 3H, J=6.8Hz)。

[2011] 实施例195:合成3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((5-氟-4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺



[2012]

### 化合物 195

[2013] 步骤1:合成5-氟-4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈

[2014] 向搅拌后的6-甲基-2-氧代-4-(丙-2-基)-1,2-二氢吡啶-3-甲腈(225mg, 1.277 mmol)的MeCN(6mL)溶液中加入氟试剂(Selectfluor)(620mg, 1.75mmol)。反应混合物在50℃搅拌3h。冷却至23℃之后,将反应混合物在真空下浓缩。将所得残余物通过柱层析法纯化(50%至100%EtOAc-庚烷)以获得标题化合物(90 mg, 36%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3.39 (m, 1H), 2.44 (d, J=3.1Hz, 3 H), 1.41 (dd, J=7.0, 3.1Hz, 6H); LCMS E-S (M+H) = 195.2。

[2015] 步骤2:合成3-(氨甲基)-5-氟-4-异丙基-6-甲基吡啶-2(1H)-酮

[2016] 将在100mL烧瓶中的5-氟-4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲腈(100 mg, 0.515mmol)溶解于MeOH(6mL)和2mL氨水(2mL, 25%)的混合物中。在室温下用带雷尼镍(其为催化剂)的H-Cube进行还原3-4h。反应结束时(TLC监控),将反应减压浓缩以提供标题化合物,其为灰色固体(90mg, 90%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm 4.04 (s, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.24 (d, J=3.4Hz, 3 H), 1.32 (dd, J=7.0, 1.8Hz, 6H); LCMS E-S (M+H) = 199.2。

[2017] 步骤3:4-(5-(3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(甲氧羰基)-4-甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[2018] 根据Suzuki偶联反应的一般程序制备

[2019] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 8.42 (dd, J=2.4Hz, 1H), 7.70-7.74 (m, 2H), 7.41 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.58 (s, 8H), 3.34 (m, 2H), 3.11 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.64-1.76 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 0.91 (t, J=7.0Hz, 3H)。MS (ES) (M+H) = 539.5。

[2020] 步骤4:合成4-(5-(3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-((5-氟-4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4-甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔

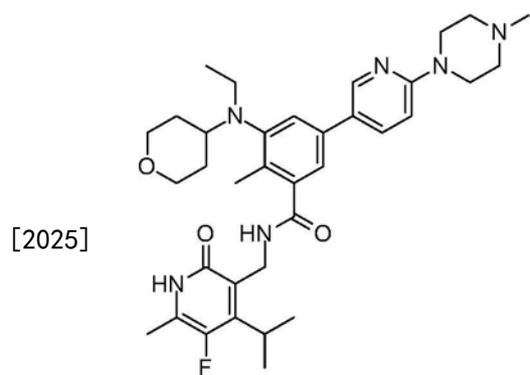
丁酯

[2021] 根据前面实施例中所述的产生相应粗羧酸5-(6-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基苯甲酸的相似的方法,将4-(5-(3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(甲氧羰基)-4-甲苯基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯水解。然后根据前面所述的相似的方法,将该酸与3-(氨甲基)-5-氟-4-异丙基-6-甲基吡啶-2(1H)-酮偶联。通过反相HPLC(包含0.1%甲酸的ACN-H<sub>2</sub>O)纯化后,获得标题化合物。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δppm 8.33(d,J=2.6Hz,1H),7.81(dd,J=2.6,8.8Hz,1H),7.41(d,J=2.0Hz,1H),7.26(d,J=2.0Hz,1H),6.91(d,J=8.8Hz,1H),4.54(s,2H),3.92(m,2H),3.46-3.56(m,9H),3.34(m,2H),3.07-3.18(m,3H),2.33(s,3H),2.24(d,J=3.2Hz,3H),1.74-1.77(m,2H),1.62-1.69(m,2H),1.49(s,9H),1.37(dd,J=1.6,6.8Hz,6H),0.90(t,J=6.8Hz,3H);MS(ES)(M+H)705.7。

[2022] 步骤5:合成3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((5-氟-4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺甲酸盐

[2023] 在室温下,向4-(5-(3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-((5-氟-4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰)-4-甲苯基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(450mg,0.639mmol)的乙醇(4.3mL)溶液中加入4M HCl的二氧六环(2 mL,8.00mmol)溶液。2h后,LC/MS显示产物和剩余的起始原料。再加入额外的4M HCl的1,4-二氧六环(1.5mL,6.00mmol),总共4h之后,LC/MS显示反应完成。将反应混合物浓缩至干燥,与甲苯-甲醇共沸以产生粗盐酸盐(454mg,111%)。将125mg粗盐酸盐的样品通过反相HPLC/MS(ACN-H<sub>2</sub>O,0.1%甲酸)纯化以产生3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((5-氟-4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺甲酸盐(65 mg),其为无色的玻璃膜。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δppm 8.35-8.40(m,2H),7.86(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),7.42(d,J=1.6Hz,1H),7.27(d,J=1.6Hz,1H),6.99(d,J=8.8Hz,1H),4.54(s,2H),3.92(m,2H),3.84(m,4H),3.54(m,1H),3.30-3.38(m,6H),3.07-3.18(m,3H),2.33(s,3H),2.24(d,J=2.8Hz,3H),1.73-1.76(m,2H),1.62-1.68(m,2H),1.37(d,J=6.8Hz,6H),0.89(t,J=6.8Hz,3H);MS(ES)(M+H)605.6。

[2024] 实施例196:合成3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((5-氟-4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺

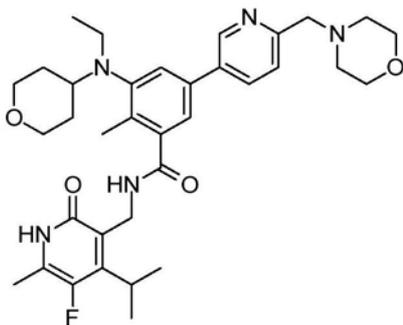


化合物 196

[2026] 在0℃,向3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((5-氟-4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺盐酸盐(160mg,0.25mmol)的甲醇(2mL)溶液中加入35%的甲醛水溶液(0.196mL, 2.495mmol)。搅拌20min后,加入氰基硼氢化钠(31.4mg,0.499mmol)。在0℃下1.5h之后,用水(3mL)淬灭反应,撤掉冷却浴,混合物搅拌10min。然后加入DCM(10mL)和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1mL)。分离有机层,水层用DCM(2x 15mL)萃取,将有机萃取物用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。产品通过反相HPLC/MS(ACN-H<sub>2</sub>O,0.5%甲酸)纯化以提供3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((5-氟-4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯甲酰胺甲酸盐(31mg,0.047mmol,产率为19%),其为无色的玻璃膜。

[2027] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δppm 8.42(br.s,1H),8.38(d,J=2.4Hz,1H),7.85(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),7.42(d,J=1.6Hz,1H),7.27(d,J=1.6Hz,1H),6.98(d,J=8.8Hz,1H),4.54(s,2H),3.91(m,2H),3.82(br.s,4H),3.54(m,1H),3.31-3.38(m,2H),3.05-3.21(m,7H),2.81(s,3H),2.33(s,3H),2.24(d,J=2.8Hz,3H),1.73-1.76(m,2H),1.58-1.68(m,2H),1.37(dd,J=1.6,6.8Hz,6H),0.89(t,J=6.8Hz,3H);MS(ES)(M+H)619.7。

[2028] 实施例197:合成3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((5-氟-4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺



[2029]

化合物 197

[2030] 步骤1:3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

[2031] 根据Suzuki偶联反应的一般程序制备化合物197。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 8.77(dd,J=0.9,2.4Hz,1H),7.84(dd,J=2.4,7.9Hz,1H),7.78(d,J=1.8Hz,1H),7.49(d,J=7.9Hz,1H),7.45(d,J=2.1Hz,1H),3.98(m,2H),3.94(s,3H),3.75-3.78(m,4H),3.72(s,2H),3.34(m,2H),3.13(q,J=7.1Hz,2H),3.03(m,1H),2.56(m,7H),1.64-1.76(m,4H),0.92(t,J=7.1Hz,3H)。MS(ES)(M+H)=454.5。

[2032] 步骤2:3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-N-((5-氟-4-异丙基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酰胺甲酸盐

[2033] 根据前面所述的产生相应的羧酸3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酸的相似的方法,将3-(乙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-甲基-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯甲酸甲酯水解。然后根据与前面所述相似的方法,将该酸与3-(氨基)-5-氟-4-异丙基-6-甲基吡啶-2(1H)-酮偶联。通过反相HPLC(包含0.1%甲酸的ACN-H<sub>2</sub>O)纯化后,获得标题化合物。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δppm 8.77(d,J=

1.8Hz, 1H), 8.25 (br. s, 1H), 8.07 (dd, J=2.3, 8.2Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 3H), 2.81 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.24 (d, J=2.9Hz, 3H), 1.60-1.77 (m, 4H), 1.37 (dd, J=1.5, 7.0Hz, 6H), 0.90 (t, J=6.9Hz, 3H)。MS (ES) (M+H) 620.6。

[2034] 实施例198:生物试验方案和一般方法

[2035] 野生型和突变型的PRC2酶的实验方案

[2036] 一般材料

[2037] 从Sigma-Aldrich公司购买可能的最高纯度的S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine, SAM)、S-腺苷同型半胱氨酸 (S-adenosylhomocysteine, SAH)、N-二甘氨酸 (bicine)、KCl、吐温20 (Tween20)、二甲基亚砷 (DMSO) 和牛皮胶 (BSG)。二硫苏糖醇 (dithiothreitol, DTT) 购自EMD。3H-SAM购自American Radiolabeled Chemicals, 其特异性活性为80Ci/mmol。384孔链霉亲和素闪光板 (Flashplates) 购自PerkinElmer。

[2038] 底物

[2039] 人体组蛋白H3氨基酸残基21-44的代表性肽是由21st Century Biochemicals 公司用C端G (K-生物素) 连接-亲和和标签结构域和C端酰胺帽合成的, 其要么包括未修饰过的赖氨酸27 (H3K27me0) 要么包括二甲基化的赖氨酸27 (H3K27me2)。通过高效液相色谱 (HPLC) 将此肽纯化至95%以上的纯度, 通过液相色谱-质谱联用 (LC-MS) 来确认。序列列出如下:

[2040] H3K27me0: ATKAARKSAPATGGVKKPHRYRPGGK (生物素)-酰胺 (SEQ ID NO:1)

[2041] H3K27me2: ATKAARK (me2) SAPATGGVKKPHRYRPGGK (生物素)-酰胺 (SEQ ID NO:2)

[2042] 鸡红细胞寡聚核小体根据已确定的程序从鸡血中纯化。

[2043] 重组PRC2复合物

[2044] 人类PRC2复合物作为4-组分酶复合物纯化, 其利用一种杆状病毒表达系统在草地贪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*, sf9) 细胞中共表达。表达的亚基为野生型 EZH2 (NM\_004456) 或从野生型EZH2构造产生的突变型EZH2Y641F、Y641N、Y641H、Y641S或Y641C、EED (NM\_003797)、Suz12 (NM\_015355) 和RbAp48 (NM\_005610)。EED亚基包含N端FLAG标签, 其用于纯化来自于sf9细胞裂解物的整个4-组分复合物。通过SDS-PAGE和安捷伦生物分析仪 (Agilent Bioanalyzer) 分析来确定复合物的纯度满足或超过95%。使用布拉德福德 (Bradford) 法、以牛血清白蛋白 (BSA) 标准液作为对照来确定酶浓缩母液的浓度 (通常为0.3-1.0mg/mL)。

[2045] 对多肽底物的PRC2酶试验的一般步骤

[2046] 所有的试验均在由20mM的N-二甘氨酸 (pH值=7.6)、0.5mM的DTT、0.005%的BSG和0.002%的吐温20构成的缓冲液中进行, 缓冲液在使用当天制备。用配有384通道吸量管头的板伴侣 (Platemate) 2×3 (Thermo公司) 将在100 % DMSO (1μL) 中的化合物点到384孔聚丙稀V形底板 (Greiner公司) 中。作为最大信号对照, 将二甲基亚砷 (1μL) 加入到列11、12、23、24, 行A-H的孔中, 作为最小信号对照, 将SAH (PRC2的已知的产物和抑制剂) (1μL) 加入到列11、12、23、24, 行I-P的孔中。含有野生型PRC2酶和H3K27me0肽或是Y641的任意突变型酶和H3K27me2肽的混合物 (40μL) 通过Multidrop Combi 分液器 (Thermo公司) 加入。在25°C下将化合物和PRC2一起孵育30分钟, 然后加入包含非放射性和3H-SAM的混合物的混合物 (10μ

L) 以引发反应(最终体积=51 $\mu$ L)。在所有情况下,终浓度如下:野生型或突变型PRC2酶是4nM,SAH 在最小信号对照孔中为1mM,DMSO浓度为1%。其余组分的终浓度显示于下表2中。通过加入非放射性的SAM(10 $\mu$ L)至终浓度为600 $\mu$ M来终止该试验,这样3H-SAM被稀释到不再检测到其并入肽底物的程度。然后将384孔聚丙烯板中的50 $\mu$ L的反应物转移到384孔闪光板中,将生物素化的肽结合到链亲和素表面至少1小时,之后在Biotek ELx405洗板机中用0.1%的吐温20洗涤三次。然后将板在PerkinElmer TopCount读板器上读数以测定结合到闪光板表面的3H-标记的肽的量,其是以每分钟衰变(dpm)或者被称为每分钟计数(cpm)来测量。

[2047] 表2:基于EZH2同一性的每一个试验变化(野生型或Y641突变的EZH2) 的组分的终浓度

	PRC2 酶(表现为EZH2 同一性)	肽 (nM)	非放射性 SAM (nM)	<sup>3</sup> H-SAM (nM)
[2048]	野生型	185	1800	150
	Y641F	200	850	150
	Y641N	200	850	150
	Y641H	200	1750	250
[2049]	Y641S	200	1300	200
	Y641C	200	3750	250

[2050] 对寡聚核小体底物的野生型PRC2酶试验的一般步骤

[2051] 该试验是在由20mM的N-二甘氨酸(pH值=7.6)、0.5mM的DTT、0.005%的BSG、100mM的KCl和0.002%的吐温20组成的缓冲液中进行,其在使用当天制备。用配有384通道吸量管头的板伴侣2 $\times$ 3(Thermo公司)将在100%的DMSO(1 $\mu$ L)中的化合物点到384孔聚丙烯V形底板(Greiner公司)中。作为最大信号对照,将二甲基亚砷(1 $\mu$ L)加入到列11、12、23、24,行A-H的孔中,作为最小信号对照,将SAH(PRC2的已知的产物和抑制剂)(1 $\mu$ L)加入到列11、12、23、24,行I-P的孔中。将含有野生型PRC2酶和鸡红细胞寡聚核小体的混合物(40 $\mu$ L)通过Multidrop Combi分液器(Thermo公司)加入。将化合物和PRC2一起在25 $^{\circ}$ C孵育30分钟,然后加入包含非放射性和3H-SAM的混合物的混合物(10 $\mu$ L)以引发反应(终体积=51 $\mu$ L)。终浓度如下:野生型PRC2酶是4nM,非放射性的SAM是430nM,3H-SAM为120nM,鸡红细胞寡聚核小体为120nM,SAH的最小信号对照孔为1mM,二甲基亚砷浓度为1%。通过加入非放射性的SAM(10 $\mu$ L)至终浓度为600 $\mu$ M来终止该反应,3H-SAM被稀释到不能再检测到其并入鸡红细胞寡聚核小体底物的程度。然后将384-孔聚丙烯板中的50 $\mu$ L的反应物转移到384孔闪光板,将鸡红细胞核小体固定至板表面,之后在Biotek ELx405洗板机中用0.1%的吐温20洗涤三次。然后将板在PerkinElmer TopCount读板器上读数以测定结合到闪光板表面的3H标记的鸡红细胞寡聚核小体的量,其是以每分钟衰变(dpm)或者被称为每分钟计数(cpm)来测量。

[2052] %抑制率(inh)计算

$$[2053] \quad \% inh = 100 - \left( \frac{dpm_{cmpd} - dpm_{min}}{dpm_{max} - dpm_{min}} \right) \times 100$$

[2054] 其中, dpm = 每分钟衰变, compd = 试验孔信号, min和max分别是最小和最大信号对照。

[2055] 4参数IC50拟合

$$[2056] \quad Y = \text{底部} + \frac{(\text{顶部} - \text{底部})}{1 + \left( \frac{X}{IC_{50}} \right)^{\text{Hill 系数}}}$$

[2057] 其中, 顶部和底部通常允许浮动, 但也可以在3参数拟合中分别固定为100 或0。Hill系数通常允许浮动, 但也可以在3参数拟合中固定为1。Y为抑制率%, X是化合物浓度。

[2058] 对肽底物(例如, EZH2野生型和Y641F)的PRC2酶试验的IC50值列于下表3中。

[2059] WSU-DLCL2甲基化试验

[2060] WSU-DLCL2悬浮细胞从DSMZ(德国微生物菌种保藏中心, Braunschweig, 德国)购买。RPMI/Glutamax培养基、青霉素-链霉素、热灭活胎牛血清和D-PBS 购自Life Technologies公司(Grand Island, 纽约州, 美国)。提取缓冲液和中和缓冲液(5X)购自Active Motif公司(Carlsbad, 加利福尼亚州, 美国)。兔抗组蛋白H3抗体购自Abcam公司(Cambridge, 马萨诸塞州, 美国)。兔抗H3K27me3 和结合了HRP的抗兔IgG购自Cell Signaling Technology公司(Danvers, 马萨诸塞州, 美国)。TMB“超级敏感”底物来自BioFX实验室(Owings Mills, 马里兰州, 美国)。无IgG的牛血清白蛋白购自Jackson ImmunoResearch公司(West Grove, 宾夕法尼亚州, 美国)。含Tween的PBS(10X PBST)从KPL公司(Gaithersburg, 马里兰州, 美国)购买。硫酸购自Ricca Chemical公司(Arlington, 德克萨斯州, 美国)。Immulon ELISA板购自Thermo公司(Rochester, 纽约州, 美国)。V形底细胞培养板购自Corning公司(Corning, 纽约州, 美国)。V形底聚丙烯板购自Greiner Bio-One公司(Monroe, 北卡罗来纳州, 美国)。

[2061] WSU-DLCL2悬浮细胞维持在生长培养基中(补充有10%v/v的热灭活的胎牛血清和100单位/mL的青霉素-链霉素的RPMI 1640), 在37°C、5%CO2中培养。根据试验条件, 细胞在板振荡器上、在分析培养基中(补充有20%v/v的热灭活的胎牛血清和100单位/mL的青霉素-链霉素的RPMI 1640)、在37°C、5% CO 2中孵育。

[2062] WSU-DLCL2细胞在分析培养基中以每毫升50000个细胞的浓度向96孔V形底细胞培养板中以每孔200μL的量接种。将96孔源板的化合物(1μL)直接加入到V形底细胞板中。将板在37°C、5%CO2下在滴度板摇床上孵育96小时。孵育四天后, 将板以241×g转速离心五分钟, 将培养基从细胞板的每个孔中轻轻地吸出, 而不干扰细胞沉淀。将沉淀重悬于200μL的DPBS, 然后将板再次以241×g 转速离心五分钟。将上清液吸出, 将冷(4°C)提取缓冲液(100 μL)加入到每个孔中。在4°C下, 将板在定轨摇床上孵育2小时。将平板以3427×g的转速离心10分钟。将上清液(每孔80μL)转移到其在96孔V形底聚丙烯板上的相应的孔中。把5×中和缓冲液(每孔20μL)加入到含有上清液V形底聚丙烯板中。含粗蛋白制剂(CHP)的V形底聚丙烯板在定轨摇床上孵育五分钟。将粗组蛋白制剂(每孔2μL)分别加入到包含100μL包被缓冲液(1×PBS+BSA 0.05%w/v) 的重复的96孔ELISA板的孔中。将平板密封并在4°C下孵育过

夜。第二天,将板用每孔300 $\mu$ L的1 $\times$ PBST洗涤三次。以每孔300 $\mu$ L ELISA稀释剂((PBS(1 $\times$ )的BSA(2%w/v)和吐温20(0.05%v/v))将孔阻断两小时。将板用1 $\times$ PBST 洗涤三次。对于组蛋白H3检测板,加入100 $\mu$ L/每孔的在ELISA稀释剂中以 1:10000稀释的抗组蛋白H3抗体(Abcam公司,ab1791)。对于H3K27三甲基化检测板,加入100 $\mu$ L/每孔的在ELISA稀释剂中以1:2000稀释的抗H3K27me3。板在室温下孵育90分钟。用每孔300 $\mu$ L的1 $\times$ PBST将板洗涤三次。对于组蛋白 H3的检测,向每孔加入100 $\mu$ L的在ELISA稀释剂中以1:6000稀释的结合HRP 的抗兔IgG抗体。对于H3K27me3的检测,向每孔加入100 $\mu$ L在ELISA稀释剂中以1:4000稀释的结合HRP的抗兔IgG抗体。将板在室温下孵育90分钟。用每孔300 $\mu$ L 1 $\times$ PBST将板洗涤四次。每孔中加入100 $\mu$ L的TMB底物。将组蛋白 H3板在室温下孵育5分钟。将H3K27me3板在室温下孵育10分钟。用硫酸1N (每孔100 $\mu$ L)使反应停止。每个板的吸光度在450nm处读数。

[2063] 首先,每个孔的比率通过下式确定:
$$\left( \frac{H3K27me3的OD450值}{组蛋白H3的OD450值} \right)$$

[2064] 每个板包括八个只有DMSO处理的对照孔(最小抑制),以及八个作为最大抑制的对照孔(背景孔)。

[2065] 计算每种对照类型的比值的平均值,将其用于确定板上每个测试孔的抑制百分数。从25 $\mu$ M开始,将测试化合物在DMSO中连续地三倍稀释,以获得一共十组测试浓度。确定抑制百分数,用每浓度的化合物的重复孔来产生IC50曲线。该试验的IC50值列于下表3。

抑制百分数= 100-

[2066] 
$$\left( \left( \frac{(\text{个体测试样本比率}) - (\text{背景平均比率})}{(\text{最小抑制比率}) - (\text{背景平均比率})} \right) * 100 \right)$$

[2067] 细胞增殖分析

[2068] WSU-DLCL2悬浮细胞从DSMZ(德国微生物菌种保藏中心,Braunschweig,德国)购买。RPMI/Glutamax培养基、青霉素-链霉素、热灭活胎牛血清购自Life Technologies公司(Grand Island,纽约州,美国)。V形底聚丙烯384孔板购自 Greiner Bio-One公司(Monroe,北卡罗来纳州,美国)。细胞培养384孔白色不透明板购自Perkin Elmer公司(Waltham,马萨诸塞州,美国)。Cell-TiterGlo<sup>®</sup> 购自Promega公司(Madison,威斯康星州,美国)。SpectraMax M5酶标仪器购自Molecular Devices LLC公司(Sunnyvale,加利福尼亚州,美国)。

[2069] WSU-DLCL2悬浮细胞维持在生长培养基(补充有10%v/v的热灭活的胎牛血清的RPMI 1640)中,在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>中培养。在试验条件下,细胞在分析培养基(补充有20%v/v的热灭活的胎牛血清和100units/mL的青霉素-链霉素的RPMI 1640)中、在37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>中孵育。

[2070] 为了评估化合物对WSU-DLCL2细胞系的增殖的效果,将指数生长的细胞在最终体积为50 $\mu$ L的分析培养基中以1250个细胞/ml的密度接种于384孔白色不透明板中。通过在DMSO中从10mM(在试验中化合物的最高终浓度为20 $\mu$ M, DMSO为0.2%)开始进行一式三份的九点的连续3倍稀释来制备化合物源板。将来自于化合物储存板的100nL的等分加入到细胞板中其各自的孔中。100%抑制对照由终浓度为200nM的十字孢碱处理的细胞组成,0%抑制对照由用DMSO 处理的细胞组成。加入化合物后,将分析板于37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>、相对湿度>90%

的条件下孵育6天。向细胞板加入35 $\mu$ l的Cell TiterGlo®试剂,通过存在于细胞培养物中ATP的量化来测量细胞的存活率。在Spectramax M5中读取发光值。抑制50%细胞存活率的浓度通过使用的标准化的剂量响应曲线的4参数拟合来确定。该试验的IC<sub>50</sub>值也列于下表3中。

[2071] 表3

化合物编号	EZH2 IC50 肽 v2( $\mu$ M)	Y641F IC50 ( $\mu$ M)	WSU 增殖 IC50 ( $\mu$ M)	WSU ELISA IC50( $\mu$ M)
1	0.01745		0.56475	
2	0.0549			
3	0.24203			
4	0.28847			
5	11.21319			
6	0.12452			
7	28.43469			
8	0.13466			
9	0.169			
10	0.10131			
11	0.01409		1.46188	
12	0.07053			
13	0.03835			
14	0.05688			
15	0.1125			
16	0.05995			
17	0.02059			
18	0.11596			
19	0.05865			
20	0.03908			
21	0.04017			
22	0.09501			
23	0.04153			
24	0.03473	0.01		
25	0.05556			
26	0.0396	0.02		
27	0.02365	0.00	2.88863	
28	0.03924			
29	0.0919			
30	0.11932			
31	0.045			
32	0.06179			

[2072]

化合物编号	EZH2 IC50 肽 v2( $\mu\text{M}$ )	Y641F IC50 ( $\mu\text{M}$ )	WSU 增殖 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	WSU ELISA IC50( $\mu\text{M}$ )
35	0.04574	0.01		
36	0.0149	0.00	1.54311	
37	0.02701	0.05		
38	0.0821	0.06		
39	0.01275	0.01	0.44838	
40	0.03107	0.01		
41	0.03176	0.01		
42	0.04322	0.02		
43	0.02548	0.03	0.8697	
44	0.01299	0.01	0.369	0.29
45	0.07098	0.06		
46	0.0999	0.07		
47	0.03985	0.02		
48	0.09673	0.07		
49	0.0675	0.04		
50	0.05468	0.04		
51	0.1252	0.13		
52	0.05805	0.03		
53	0.05837	0.05		
54	0.01367	0.01	2.40618	
55	0.06006	0.02		
56	0.03609	0.01		
57	0.03226	0.02		
59	0.01098	0.01	0.52906	
60	0.23283	0.21		
61	0.04662	0.04		
62	0.17274	0.26		
63	0.0857	0.06		
64	0.01055	0.01		
65	0.01132	0.00	0.15349	
66	0.07159	0.04	0.16735	
67	0.00653	0.00	0.11483	
68	0.01343	0.02	0.19913	
69	0.00349	0.00	0.10184	
70	0.03787	0.02	0.20278	
71	0.00415	0.00	0.18483	

[2073]

化合物编号	EZH2 IC50 肽 v2( $\mu\text{M}$ )	Y641F IC50 ( $\mu\text{M}$ )	WSU 增殖 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	WSU ELISA IC50( $\mu\text{M}$ )
72	0.01052	0.00	0.27494	
73	0.00884	0.00	0.17821	
74	0.00842	0.00	0.24789	
75	0.00507	0.00	0.07676	
76	0.00374	0.00	0.09675	
77	0.00989	0.00	0.15768	
78	0.00324	0.00	2.64294	
79	0.00608	0.00	0.15765	
80	0.00311	0.00	0.14286	
81	0.01054	0.01	0.40873	
82	0.00352	0.00	0.11923	
83	0.00544	0.00	0.18335	
84	0.01128	0.00	0.27874	
86	0.00499	0.00	0.42897	
87	0.00568	0.00	0.15758	0.3332
88	0.00856	0.00	0.15727	
89	0.00546		0.46186	
90	0.00199	0.00	0.15639	
91	0.00315	0.00	0.13796	
92	0.01169	0.01		
93	0.00258	0.00	0.10715	
94	0.00246	0.00	0.08649	
95	0.00277	0.00	0.49957	
96	0.01193	0.00	1.52182	
97	0.0034	0.00	0.08061	
98	0.00582	0.00	0.35879	
99	0.00237	0.00	0.37993	
100	0.02155	0.02	0.43561	
101	0.00446	0.01	0.79789	
102	0.02536	0.01	0.58584	
103	0.00502	0.00	0.35135	
104	0.00963	0.01	0.33294	
105	0.00451	0.01	0.16055	
108	0.02337		2.54651	
109	0.01921	0.01	0.68878	
110	0.00591	0.01	0.11551	
111	0.00766	0.00		
112	0.01831	0.01	1.17698	
113	0.01883	0.01	0.35799	
114	0.01503	0.01	0.50615	

[2074]

化合物编号	EZH2 IC50 肽 v2( $\mu\text{M}$ )	Y641F IC50 ( $\mu\text{M}$ )	WSU 增殖 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	WSU ELISA IC50( $\mu\text{M}$ )
115	0.00783	0.00	0.21772	
116	1.79155	1.23		
117	3.81396	2.30	> 20.0 $\mu\text{M}$	
118	0.53042	0.38	4.87739	
119	1.5035	0.65	> 20.0 $\mu\text{M}$	
120	0.03304	0.01	0.31157	
121	0.03614	0.03	0.29603	
122	0.10684	0.07	0.70354	
123	0.01159	0.01	0.29189	
124	0.0129	0.00	0.29994	
125	0.02473	0.02	0.44695	
126	0.01495	0.01	0.4696	
127	0.01177	0.02	0.3175	
128	0.00594	0.00	0.26136	
129	0.01782	0.02	0.29282	
130	0.01581	0.03	0.63755	
131	0.01136	0.02	0.38733	
132	0.00466	0.01	0.71249	
133	0.01687	0.02	0.49827	
134	0.01118	0.01	0.49018	
135	0.02757	0.04	11.06003	
136	0.04262	0.08	12.29135	
137	0.03317	0.02	1.56152	
138	0.01173		1.40104	
139	0.00707	0.00	0.30711	
140	0.00369	0.00	0.37804	
141	0.00151	0.00	0.07815	0.05978
142	1.20523	0.88	13.37514	
143	0.00319	0.01	0.174	
144	0.00806	0.00	0.9863	
145	0.00139	0.00	0.44891	
146	0.01633	0.01	1.45675	
147	0.00344	0.00	0.19934	
148	0.01171	0.02	0.18403	
149	0.04316	0.07	0.63041	
150	0.01596	0.05	1.46316	
151	0.03901	0.03		
152	0.01101	0.02	0.4062	
153	0.00437	0.00	0.29683	
154	0.02378	0.02		

[2075]

化合物编号	EZH2 IC50 肽 v2( $\mu\text{M}$ )	Y641F IC50 ( $\mu\text{M}$ )	WSU 增殖 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	WSU ELISA IC50( $\mu\text{M}$ )
155	0.01732	0.01	1.23055	
156	0.00357	0.00	0.1114	
158	0.0043	0.00	0.27572	
159	0.01524	0.01	1.74831	
160	0.01211	0.01		
161	0.00438	0.00		
162	0.00574	0.00		
163	0.00981	0.00	4.04577	
164	0.01324	0.00	0.5309	
165	0.01133	0.00	0.54719	
166	0.04563	0.01	0.80396	
167	0.02564	0.00	0.24542	
168	0.00995		0.59705	
169	0.01238	0.00	3.26552	
170	0.00579	0.00	0.41075	
171	0.00397	0.00	0.3574	0.35597
172	0.00926	0.00		
173	0.01293	0.00	0.62489	
174	0.0067	0.00	0.38381	
175	0.01195	0.00	0.28812	
176	0.01339	0.01	0.37475	
177	> 10.0	3.28	8.1459	
178	0.01447	0.00		
179	0.24404	0.18		> 25.0
180	0.00994	0.00		
181	0.00512	0.00		
182	0.00666	0.00		
183	0.00466	0.00		1.52598
184	0.00092			0.57596
185	0.00338	0.00		0.41458
186	0.00984			0.52611
188	0.01121			0.52668
189	0.00164	0.00		0.1809
190	0.01559			0.53272
191	0.00384	0.00		0.37332
192	0.00322			0.34642
193	0.00675	0.00		0.34313
194	0.00462	0.00		0.64562

[2076]

[2077] 实施例199:最低细胞毒性浓度(Lowest Cytotoxic Concentration,LCC)的偏差

[2078] 已经确认,细胞增殖通过细胞分裂发生,细胞分裂导致相对于分裂之前细胞的数量分裂后细胞的数量增加一倍。在固定的环境条件(例如,pH、离子强度、温度、细胞密度、蛋

白质和生长因子的培养基含量等)下,细胞将根据下面的方程、通过连续的倍增(即分裂)来增殖,条件是有足够的营养物和其他必需的因子可用。

$$N_t = N_0 \times 2^{\frac{t}{t_D}} \quad (\text{A.1})$$

[2079] 其中, $N_t$ 是观察期开始后在时间点( $t$ )的细胞数量, $N_0$ 是观察期开始时的细胞数量, $t$ 是观察期开始后的时间, $t_D$ 是细胞倍增所需的时间间隔,也称作倍增时间。方程A.1可以被转换成以 $e$ 为底数的指数方程的更方便的形式,其利用等式  $0.693 = \ln(2)$ 。

$$[2080] \quad N_t = N_0 e^{\frac{0.693t}{t_D}} \quad (\text{A.2})$$

[2081] 如下所示,细胞增殖的速率常数( $k_p$ )与倍增时间呈倒数相关

$$[2082] \quad k_p = \frac{0.693}{t_D} \quad (\text{A.3})。$$

[2083] 合并方程A.2和A.3得到

$$[2084] \quad N_t = N_0 e^{k_p t} \quad (\text{A.4})。$$

[2085] 因此,根据方程A.4细胞数预计在被称为对数生长期的细胞生长的初期随时间指数性地增加(图1A)。指数方程,如方程A.4,可以通过对两边取自然对数来进行线性化处理

$$[2086] \quad \ln(N_t) = \ln(N_0) + k_p t \quad (\text{A.5})$$

[2087] 因此,作为时间函数的 $\ln(N_t)$ 的图预计产生上升的直线,其斜率等于 $k_p$ , $y$ 轴截距等于 $\ln(N_0)$ ,如图1B所示。

[2088] 环境条件的变化可以导致细胞增殖速率的变化,细胞增殖速率的变化可通过增殖速率常数 $k_p$ 的变化来量化。可能会导致增殖速率的变化的条件有在观察期的开始(即在 $t=0$ )时向系统引入抗增殖化合物。当抗增殖化合物对细胞增殖有立即的影响时,期望作为时间函数的 $\ln(N_t)$ 的图会继续在所有化合物浓度下呈线性,随着化合物浓度的增加 $k_p$ 值递减。

[2089] 根据抗增殖作用的机理基础,一些化合物可能不会立即造成增殖速率的变化。相反,在化合物的作用实现前可能会有一段潜伏时间。在这些情况下,作为时间的函数的 $\ln(N_t)$ 曲线图呈现出两个阶段,化合物的作用开始的时间点可以作为两个阶段之间的拐点被确定(图2)。不管化合物对增殖的作用是即时的或是在潜伏期后开始的,在各化合物浓度下的增殖的速率常数最好由 $\ln(N_t)$ 对从化合物的作用开始的时间点到该实验的观察期的结束的时间图的斜率来定义。

[2090] 用于生长细胞的化合物可能会以两种普遍方式之一来影响所观察的增殖:通过抑制进一步的细胞分裂(细胞生长抑制)或通过杀死细胞(细胞毒性)。如果化合物是抑制细胞生长的,那么增加化合物的浓度会降低 $k_p$ 值直到没有进一步的细胞分裂。这时,细胞生长的速率、从而 $k_p$ 的值将会是0。另一方面,如果该化合物是细胞毒性的,那么 $k_p$ 的值将会由两个速率常数组成:在化合物存在下连续的细胞生长的速率常数( $k_g$ )和细胞被化合物杀死的速率常数( $k_d$ )。因此在化合物的固定浓度下增殖的总速率常数将是这些相反的速率常数的绝对值的差。

$$[2091] \quad k_p = |k_g| - |k_d| \quad (A.6)$$

[2092] 在细胞生长速率超过杀死细胞速率的化合物浓度下,  $k_p$  值将会是正值 (即  $k_p > 0$ )。在细胞生长速率小于杀死细胞速率时的化合物浓度下,  $k_p$  值将会是负值 (即  $k_p < 0$ ), 并且细胞数量将随着时间的推移减少, 其表明很强的细胞毒性。当  $k_g$  与  $k_d$  恰好相等时, 那么总增殖速率常数  $k_p$  的值将会是 0。因此我们可以将最低细胞毒性浓度 (LCC) 定义为导致  $k_p$  值等于 0 的化合物浓度, 由于大于该浓度的任何浓度将导致明显的可观察到的细胞毒性。注意: 在 LCC 以下的浓度有可能发生细胞杀死, 但发生在小于剩余的细胞增殖速率的速率。这里的处理不是为了限定化合物作用的生物学细节。相反, 这里的目标是仅限定一个实际参数, 其用来客观量化细胞杀死速率超过新细胞生长速率时的化合物浓度。事实上, LCC 表示拐点或临界浓度, 高于此浓度时可以观察到明显的细胞毒性, 而非表示细胞毒性浓度本身。就这一点而言, LCC 可以被看作类似于其他物理拐点的指标, 如临界胶束浓度 (CMC), 其被用于定义脂质、清洁剂或其他表面活性剂种类的浓度, 在此浓度以上的所有分子并入胶束结构中。

[2093] 传统上, 抗增殖化合物对细胞生长的作用最常被  $IC_{50}$  值量化, 其被定义为将细胞增殖速率降低到在化合物不存在 (即载剂或溶剂对照样品; 图 2) 时观察的速率的一半时的化合物浓度。但是  $IC_{50}$  不能使研究者区分细胞抑制化合物和细胞毒性化合物。相反, LCC 很容易使人能做出这样的区分, 并进一步量化在转变为很强的细胞毒性行为发生时的浓度。

[2094] 如果将观察时间期限限定为作用开始 (如在上文和在图 2 中所定义的) 到实验结束之间, 那么当为作为时间的函数的  $\ln(Nt)$  作图时 (见上文), 数据通常与线性方程较好地拟合。在该类型的拟合中,  $k_p$  值可以在所测试化合物的各个浓度下确定。作为化合物浓度 ( $[I]$ ) 的函数的  $k_p$  值的重新画图将有一个下降的等温线的形式, 在  $[I] = 0$  时有最大值  $k_{max}$  (通过载剂或溶剂对照样品定义), 在无限大的化合物浓度时有最小值  $k_{min}$  (图 3)。

$$[2095] \quad k_p = \frac{(k_{max} - k_{min})}{1 + \frac{[I]}{I_{mid}}} + k_{min} \quad (A.7)$$

[2096] 其中,  $I_{mid}$  为产生在  $k_{max}$  和  $k_{min}$  之间的中间值的  $k_p$  值的化合物的浓度 (注意  $I_{mid}$  值与  $IC_{50}$  值并不一样, 除了彻底且仅仅为抑制细胞生长的化合物的情况外)。因此, 向方程 A.7 重新画图数据拟合提供了  $k_{max}$ 、 $k_{min}$  和  $I_{mid}$  的估值。如果化合物是抑制细胞生长的 (如此处定义的),  $k_{min}$  值不能小于零。对于细胞毒性化合物,  $k_{min}$  将小于零,  $k_{min}$  的绝对值与化合物在杀死细胞方面的效果直接相关。

[2097] 来自方程 A.7 的拟合值也可以用于确定 LCC 值。按照定义, 当  $[I] = LCC$  时,  $k_p = 0$ 。因此, 在这些条件下方程 A.7 变为

$$[2098] \quad 0 = \frac{(k_{max} - k_{min})}{1 + \frac{LCC}{I_{mid}}} + k_{min} \quad (A.8)$$

[2099] 方程 A.8 的代数重排产生对于 LCC 的方程

$$[2100] \quad LCC = I_{mid} \left[ \left( \frac{k_{\max} - k_{\min}}{-k_{\min}} \right) - 1 \right] \quad (A.9)$$

[2101] 用非线性曲线拟合软件实现该分析很简单,可以应用在整个药物发现和开发过程中的化合物活性的细胞分析。用这种方式,LCC可以提供对化合物SAR 的评估的有价值的指标(构效关系)。

[2102] 下表4提供本发明的某些化合物对WSU-DLCL2细胞的LCC和IC50数据。

[2103] 表4

化合物编号	11 天 LCC (uM)	IC <sub>50</sub> (uM)
	WSU-D LCL2	WSU-DLCL2
1	0.68	0.087
2	1.79	0.082
13	0.707	0.018
17	3.32	0.0072
36	0.368	0.011
44	0.182	0.0093
59	3.15	0.026
65	0.122	0.0018
69	0.0811	0.0062
75	0.0559	0.00097
87	0.0597	0.0057
67	0.084	0.0028
76	0.165	0.0062
141	0.0153	0.0023

[2104] [2105] 实施例200:体内试验

[2106] 小鼠

[2107] 雌性Fox Chase SCID®小鼠(CB17/Icr-Prkdcscid/IcrIcoCr1,Charles River Laboratories公司)或胸腺缺失的裸鼠(Cr1:NU(Ncr)-Foxn1nu,Charles River Laboratories公司)是8周大,在研究第一天(D1)体重(BW)范围为16.0-21.1 g。以让其随意饮水(反向渗透1ppm Cl)、喂NIH 31经修饰且具有辐射处理过的 LabDiet®(由18.0%的粗

蛋白、5.0%粗脂肪和5.0%粗纤维组成)的方式来给动物喂食。此小鼠在静态微分离器中的辐射过的Enrich-o' cobs™垫上经12小时光照周期、在20-22°C (68-72°F) 和40-60%的湿度下饲养。在约束、饲养、手术治疗、饲料和液体管理和医疗照顾方面的所有的程序符合Guide for Care and Use of Laboratory Animals的建议。

[2108] 肿瘤细胞培养

[2109] 人淋巴瘤细胞系从不同来源(ATCC, DSMZ)获得,例如,WSU-DLCL2从DSMZ获得。在包含100units/mL的青霉素G钠盐、100g/mL的链霉素和25g/mL的庆大霉素的RPMI-1640培养基中作为悬浮培养液的Piedmont中维持细胞系。所述培养基补充有10%的胎牛血清和2mM的谷氨酰胺。细胞在加湿的培养器中的组织培养瓶中、在37°C、5%CO<sub>2</sub>和95%空气的气氛中培养。

[2110] 体内肿瘤移植

[2111] 收获在对数生长中期阶段的人淋巴瘤细胞系、如WSU-DLCL2细胞,然后重悬于含50%Matrigel™(BD Biosciences公司)的PBS中。每只小鼠在右侧经皮下地接受1x10<sup>7</sup>个细胞(0.2mL细胞悬浮液)。随着平均体积接近所需的80-120 mm<sup>3</sup>的范围时,在两个维度来测量肿瘤以监控其增长。肿瘤大小(以mm<sup>3</sup>为单位)通过下式计算:

$$[2112] \quad \text{肿瘤体积} = \frac{w^2 \times l}{2}$$

[2113] 其中w为肿瘤的宽度,l为肿瘤的长度,以mm为单位。肿瘤重量可以基于以下假设估算出来:1mg等同于肿瘤体积的1mm<sup>3</sup>。10-30天后,长有108-126mm<sup>3</sup>大小的肿瘤的小鼠被分选到平均肿瘤体积为117-119mm<sup>3</sup>的治疗组。

[2114] 供试品

[2115] 测试化合物在室温下避光保存。在每一个治疗日,通过将粉末悬浮于去离子水中的0.5%的羧甲基纤维素钠(NaCMC)和0.1%的Tween®80中来制备新鲜的化合物制剂(例如,化合物44的三盐酸盐或化合物87的三盐酸盐的制剂)。每日新鲜地将化合物141(游离碱)溶解于无菌盐水中,然后用HCl将pH值调至4.5。载剂(在去离子水或无菌盐水中0.5%的NaCMC和0.1%的Tween®80,pH值为4.5)以相同的时间表用于处理对照组。给药之前制剂在4°C避光保存。除非另有说明,否则在本实验中提到和测试的化合物均为其在本段提到的特定的盐形式。

[2116] 治疗计划

[2117] 以范围为12.5-600mg/kg的化合物剂量和各种天数的TID(每日三次,每8小时一次)、BID(每日两次,每12小时一次)或QD(每日一次)的时间表,通过口腔喂食(化合物44或87)或通过腹腔途径注射(化合物141)来对小鼠治疗。每一种剂量以0.2mL/20g小鼠(10mL/kg)的体积输送,根据最后记录的动物个体的重量进行调节。最大治疗时间长度为28天。

[2118] 中值肿瘤体积(MTV)和肿瘤生长抑制(TGI)分析

[2119] 疗效在治疗最后一天确定。为各组确定MTV(n),即为此动物数量的测定的肿瘤体积中值,n在最后一天可评估。肿瘤生长抑制百分数(%TGI)可以以几种方式定义。首先,指定对照组的MTV(n)和药物治疗组的MTV(n)之间的差值被表达为对照组的肿瘤体积MTV(n)的百分比:

$$[2120] \quad \%TGI = \left( \frac{MTV(n)_{\text{对照}} - MTV(n)_{\text{处理}}}{MTV(n)_{\text{对照}}} \right) \times 100$$

[2121] 计算%TGI的另外一种方法是考虑从第1天到第n天肿瘤大小的变化,n为治疗的最后一天。

$$[2122] \quad \%TGI = \left( \frac{\Delta MTV_{\text{对照}} - \Delta MTV_{\text{处理}}}{\Delta MTV_{\text{对照}}} \right) \times 100$$

[2123]  $\Delta MTV_{\text{对照}} = MTV(n)_{\text{对照}} - MTV(1)_{\text{对照}}$

[2124]  $\Delta MTV_{\text{处理}} = MTV(n)_{\text{处理}} - MTV(1)_{\text{处理}}$

[2125] 毒性

[2126] 在第1-5天每天为动物称重,之后每周两次为动物称重直到研究结束。针对任何不利的、治疗相关的副作用的明显迹象对小鼠进行频繁地检查,并记录下来。对最大耐受剂量(maximum tolerated dose,MTD)的可接受的毒性定义为在试验期间由于TR死亡造成的组均体重损失少于20%、不多于10%的死亡率。如果其归因于由临床症状和/或尸体剖检证明的治疗副作用,或由于在给药期间的不明原因,那么死亡被归类为TR。如果有证据表明死亡与治疗副作用无关,那么死亡被归类为NTR。给药间隔期间的NTR死亡通常将归类为NTRa(由于意外或人为失误)或NTRm(由于尸体剖检确认的肿瘤通过入侵和/或转移散播)。当群组表现不支持TR分类且尸体解剖以排除给药剂量错误不可行时,在给药期间死于不明原因的口服治疗的动物可以分为NTRu。

[2127] 采样

[2128] 在研究的第7天或第28天,以预先规定的方式对小鼠采样以评价在肿瘤中的目标抑制。在无RNA酶的条件下从指定的小鼠收获肿瘤,并将其分为两份。来自于每一只动物的冷冻的肿瘤组织在液氮中快速冷冻,然后用研钵和研杵研磨成粉末。

[2129] 统计和图形分析

[2130] 对Windows系统用Prism 3.03(GraphPad)软件进行全部的统计和图形分析。为了检验在整个治疗期间对照组和治疗组之间的统计显著性,采用重复测量的ANOVA检验然后再Dunnets多重比较效果检验或两因素的ANOVA检验。Prism 报告的结果是在 $P > 0.05$ 时为非显著的(ns),在 $0.01 < P < 0.05$ 时为显著的(用符号“\*”表示),在 $0.001 < P < 0.01$ 时为非常显著的(“\*\*”),在 $P < 0.001$ 时极其显著的(“\*\*\*”)。

[2131] 组蛋白提取

[2132] 为了组蛋白的分离,将60-90mg的肿瘤组织在1.5ml的核提取缓冲液(10mM Tris-HCl,10mM MgCl<sub>2</sub>,25mM KCl,1% Triton X-100,8.6%蔗糖,加上Roche 蛋白酶抑制剂片剂1836145)中匀浆,在冰上孵育5分钟。细胞核通过在4℃、600g的转速下离心5分钟收集,在PBS中洗涤一次。去除上清液,提取组蛋白一小时(每15分钟用0.4N冷硫酸震荡一次)。通过在4℃、10000g的转速下离心10分钟来净化提取物,转移到包括10倍体积的冰冷丙酮的新鲜的微量离心管中。在-20℃下组蛋白沉淀2小时-过夜,通过在10000g的转速下离心10分钟来获得沉淀并重悬于水。

[2133] 结果:对化合物87的7天PD研究

[2134] 为了测试化合物87是否可以调节在活体中肿瘤内的H3K27me3组蛋白标记,用化合

物87以200mg/kg的BID或400mg/kg的QD或载剂(BID时间表)将具有WSU-DLCL2异种移植肿瘤的小鼠处理7天。每组有4只动物。最后一次给药 3小时后对动物实施安乐死,肿瘤在如上所述的冰冻状态保存。组蛋白提取之后将样品用于ELISA试验,其中使用直接抗组蛋白H3K27的三甲基状态(H3K27me3)或总组蛋白H3的抗体。基于这些数据,计算出全局甲基化对总H3K27的比率。图4显示了通过ELISA测出的所有组的全局甲基化比率的平均值,并显示了与载剂相比,目标抑制在从约62.5%(400mg/kg QD×7)到37.5%(200mg/kg BID×7)的范围内。

[2135] 在WSU-DLCL2异种移植模型中对化合物141的28天效力研究

[2136] 为了测试化合物141是否能诱导肿瘤生长抑制,具有在活体中WSU-DLCL2 异种移植肿瘤的小鼠用化合物141以12.5、25或50mg/kg QD通过腹膜内注射处理28天。每周两次测定肿瘤体积和体重。在所有剂量下可以很好地耐受化合物 141而只有最小的体重减轻。一群平行的小鼠(每组n=4)用同样的剂量处理7天,在第7天对小鼠实施安乐死,最后一次给药的3小时后肿瘤取样并评估目标抑制。图5显示了ELISA测量的以总H3标准化的H3K27me3的全局甲基化的结果。可观察到与载剂相比,剂量依赖的目标抑制在从39%到67%的范围内。

[2137] 图6显示了在28天的处理过程中对用载剂或化合物141处理过的群组的肿瘤的生长。

[2138] 由于在载剂组中肿瘤的生长比在未处理的群组中慢,可观察到通过腹膜内途径施用载剂的效力。只在化合物141的最高剂量组(50mg/kg QD×28)中显示了与载剂组相比的肿瘤生长抑制(从第一天算起33%,从第7天算起43%)。当采用重复测量的ANOVA检验然后再Dunnett's效果检验时,与载剂相比,肿瘤生长并不是统计学上显著的,但是在50mg/kg QD组中的最终肿瘤大小与载剂相比显著较小(两因素ANOVA检验,Bonferroni效果测验,p<0.0001)。

[2139] 在WSU-DLCL2异种移植模型中随化合物44剂量增加的效力研究

[2140] 为了测试化合物44是否可以诱导抗肿瘤效果,在活体中WSU-DLCL2异种移植肿瘤的小鼠用化合物44以37.5、75或150mg/kg TID处理28天。每组12只小鼠用于试验的效力部分研究。平行的一群用同样剂量和时间表给药7天用于评价7天后的目标抑制(每组n=6)。图7显示了载剂组和化合物44处理组在28天的处理过程中的肿瘤的生长。可观察到清晰的剂量依赖的肿瘤生长抑制。仅最高剂量组与载剂组相比是统计学上显著的(通过重复测量的ANOVA检验和Dunnett效果检验)。与载剂相比,最高剂量组的肿瘤生长抑制是58%(自第一天)或73%(自第7天)。

[2141] 组蛋白从在给药7天后(平行的PD群)和在第28天试验结束时(对两群都是最后一次给药3小时后)收集的肿瘤中提取。图8显示了H3K27me3甲基标记是通过一种剂量依赖物质的处理来调节,对于最高剂量组(150mg/kg TID),与第7天相比在第28天有统计学上显著的更好的目标抑制。

[2142] 在不同给药时间表下对化合物44的效力研究

[2143] 为了评价化合物44是否会在除TID外的其他给药时间表下导致肿瘤生长抑制,进行了WSU-DLCL2异种移植效力研究,其中TID、BID和QD时间表并排比较。每组有12只动物,处理小鼠28天。图9显示了在28天的处理过程中载剂和化合物44处理组的肿瘤生长。肿瘤生长

抑制可通过所有的剂量和时间表实现(下表5:通过在WSU-DLCL2异种移植中化合物44的不同给药时间表诱导的肿瘤生长抑制的总结)。虽然仅150mg/kg TID和225mg/kg BID与载剂相比是统计学上显著不同(通过重复测量的ANOVA检验和Dunnett效果检验),但是在化合物44处理组中所有的最终肿瘤大小是统计学上不同于载剂组的(通过两因素ANOVA检验和Bonferroni效果检验( $p < 0.0001$ ))。

[2144] 表5

组	自第一天的% TGI	自第七天的% TGI
150 mg/kg TID	73	86
225 mg/kg BID	71	80
300 mg/kg BID	57	67
600 mg/kg QD	58	70

[2146] 在第28天,对小鼠实施安乐死,在最后一次给药3小时后收集肿瘤以评价目标抑制。图10显示了所有剂量和时间表的化合物44处理诱发了相似程度的目标抑制。

[2147] 实施例201:KARPAS-422人弥漫型大B细胞淋巴瘤小鼠异种移植模型中化合物44的抗癌效应

[2148] 在KARPAS-422小鼠异种移植模型中化合物44(HCl盐形式)测试了其抗癌活性,该模型是人弥漫型大B细胞淋巴瘤异种移植模型。除非另有说明,本实验中所提及的和所测试的化合物44均是其三盐酸盐的形式。带有KARPAS-422肿瘤(其平均肿瘤体积(TV)大概达到150mm<sup>3</sup>)的45只雌性 CAnN.Cg-Foxnlnu/Cr1Cr1j小鼠(日本Charles River Laboratories)基于其肿瘤体积选择出来并随机分成五组。化合物44(80.5、161、322和644mg/kg)或载剂的口服给药从第1天开始。化合物44在第1天每天给药一次,从第2天到第28天每天给药两次。通过给药前的体重来计算给药体积(0.1mL/10g体重)。每周两次测量肿瘤体积和体重。本实验的设计显示于表6中。

[2149] 表6 给药方案

	动物数目	处理（每天两次）	方式和时间表
[2150]	9	载剂 (0.5%甲基纤维素, 0.1% 吐温-80)	PO; bid x 28 天
	9	80.5 mg/kg 化合物 44 (HCl 盐)	PO; bid x 28 天
	9	161 mg/kg 化合物 44 (HCl 盐)	PO; bid x 28 天
	9	322 mg/kg 化合物 44 (HCl 盐)	PO; bid x 28 天
	9	644 mg/kg 化合物 44 (HCl 盐)	PO; bid x 28 天

[2151] 肿瘤体积是由测径器测量值通过椭球体的体积公式  $(L \times W^2) / 2$  计算的, 其中 L 和 W 分别是垂直的长度和宽度测量值 (mm)。

[2152] 数据用平均值  $\pm$  标准偏差 (SD) 表示。载剂处理组和化合物 44 处理组的肿瘤体积的差值通过先重复测量方差分析 (ANOVA) 再 Dunnett 型多重比较检验来分析。P < 0.05 (两边的) 的值被认为是统计学上显著的。采用 Prism 5 软件包 5.04 版本 (GraphPad Software 公司, 加利福尼亚州, 美国) 进行统计分析。

[2153] 在处理期间, 644 mg/kg 的剂量导致九分之二的小鼠死亡。在本研究中, 最大耐受剂量确定为 322 mg/kg, 在此剂量下没有记录下死亡或体重减轻 (图 11 和表 7)。

[2154] 在所有的剂量下在第 29 天, 化合物 44 以剂量依赖的方式表现出对人弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 KARPAS-422 异种移植的显著的抗肿瘤效应 (图 12)。在 80.5 mg/kg 处观察到肿瘤生长抑制效应。在 161 和 322 mg/kg 处观察到肿瘤消退。

[2155] 表 7 化合物 44 对小鼠死亡率的效应

处理	数
每天两次	死亡/总共
载剂	0/9
Cpd 44 (HCl 盐) 80.5 mg/kg	0/9
Cpd 44 (HCl 盐) 161 mg/kg	0/9
Cpd 44(HCl 盐) 322 mg/kg	0/9
Cpd 44 (HCl 盐) 644 mg/kg	2/9

[2156] 载剂

[2157] 引用结合

[2158] 在此提及的所有专利文件和科学论文的全部公开内容通过引用结合于本文中用于所有目的。

[2159] 等同

[2160] 本发明可以以其他具体形式体现而不脱离其精神或本质特征。因此,上述实施方式在所有方面都应认为是具有启示性的,而不仅限于在此描述的发明。因此,本发明的范围由所附的权利要求而不是前面的描述所表示,此外在权利要求的等同方案的含义和范围内的所有变化都将包含在本发明的范围内。



---

[0039] <400> 2  
[0040] Ala Thr Lys Ala Ala Arg Lys Ser Ala Pro Ala Thr Gly Gly Val Lys  
[0041] 1 5 10 15  
[0042] Lys Pro His Arg Tyr Arg Pro Gly Gly Lys  
[0043] 20 25

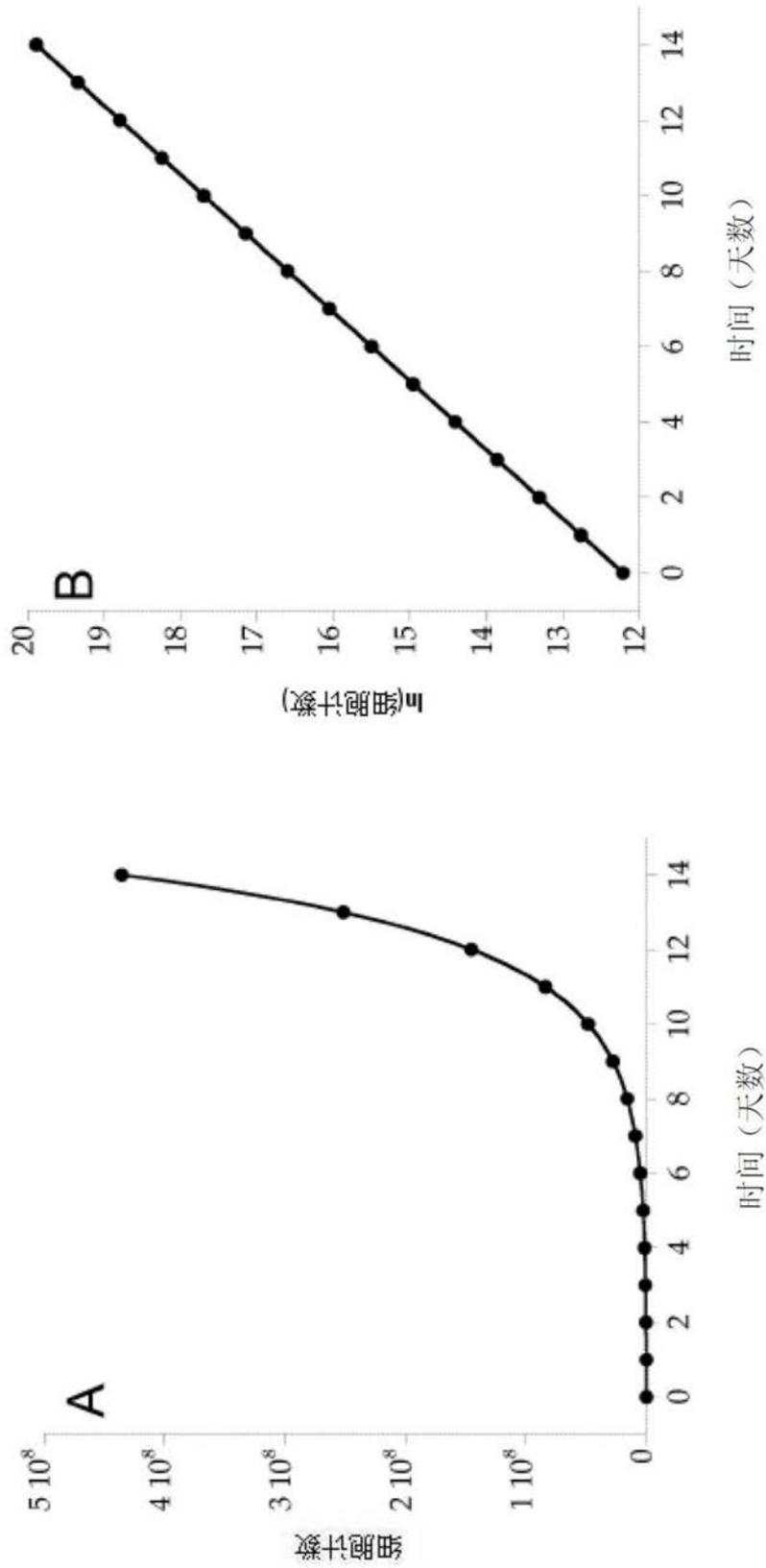


图1

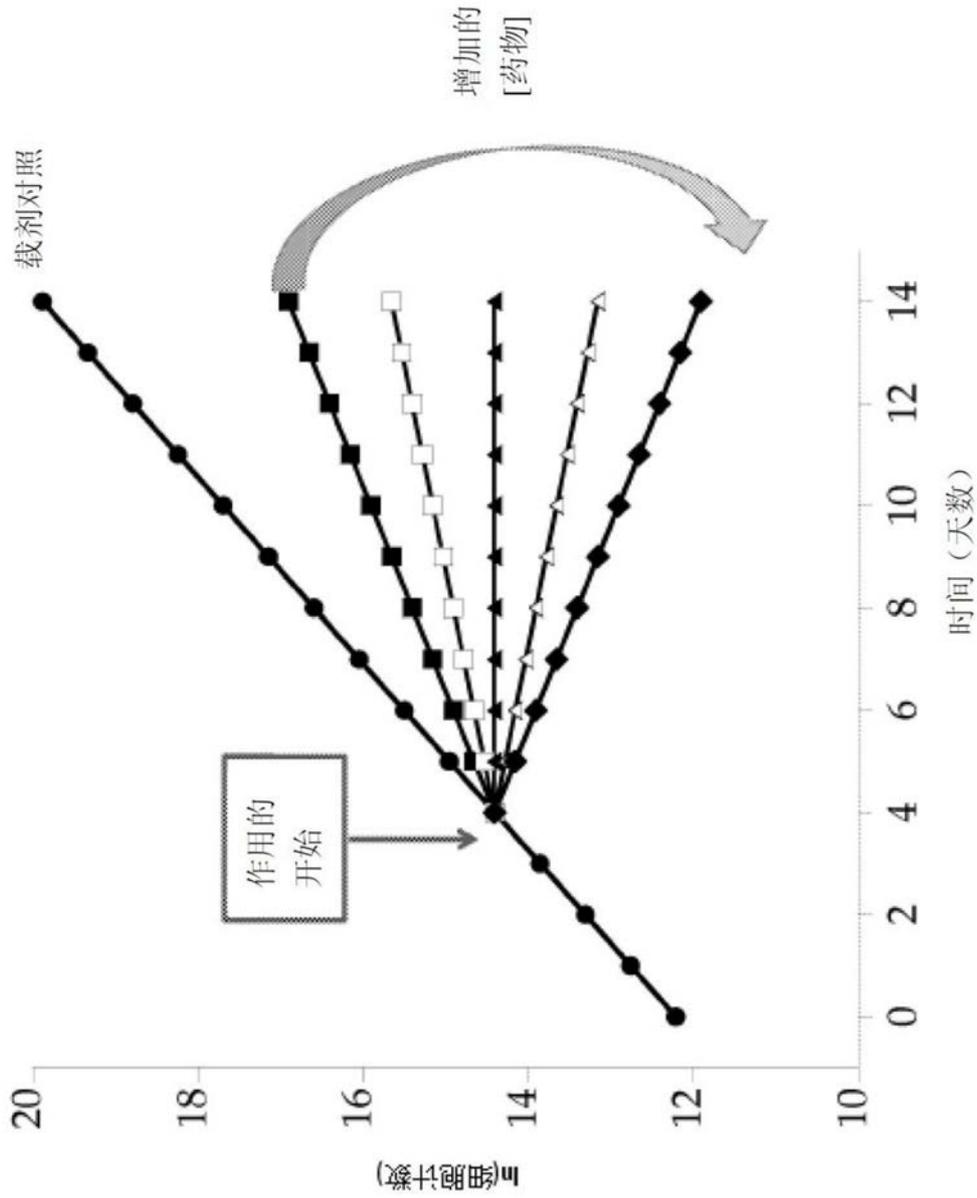


图2

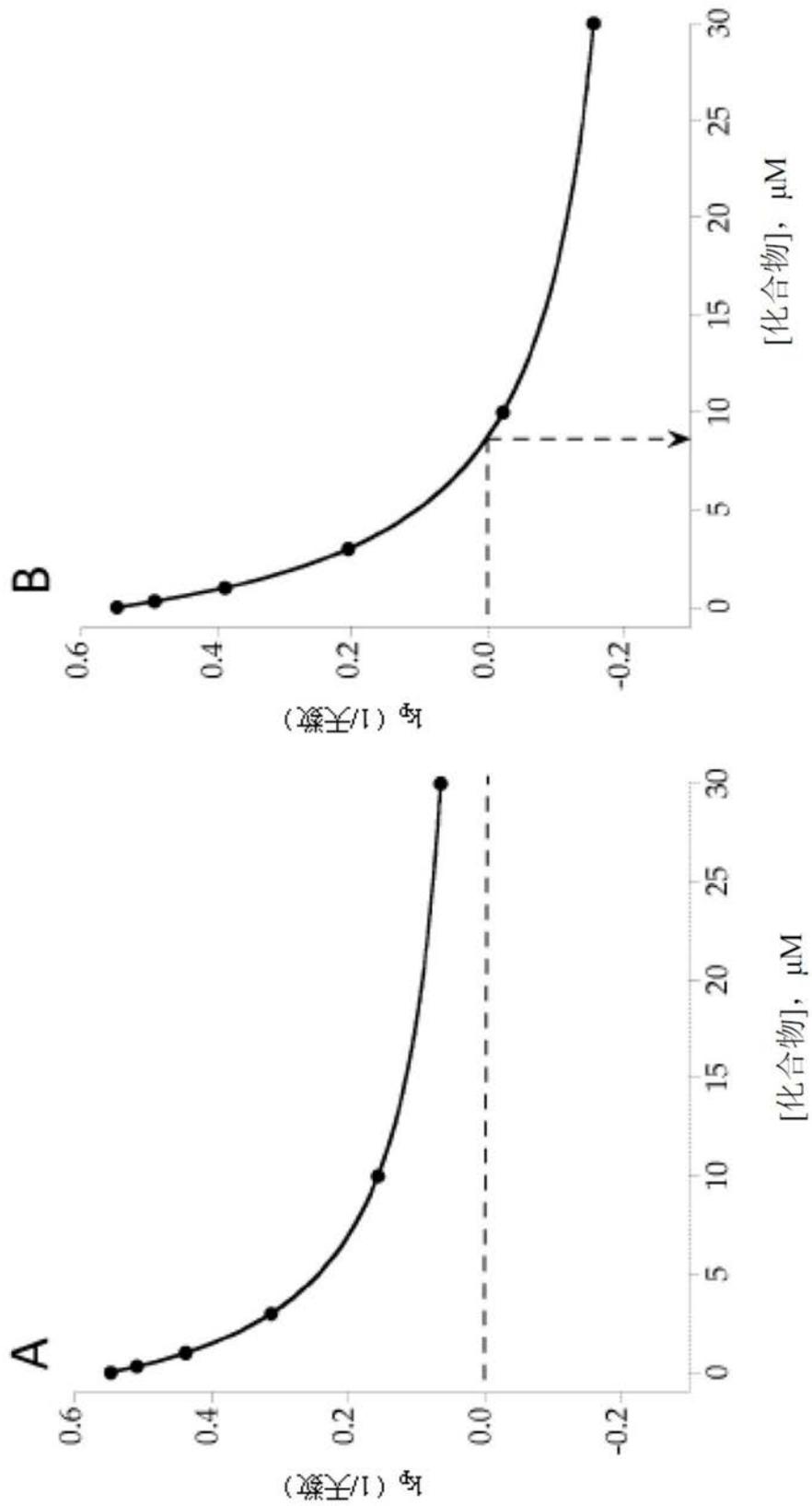


图3

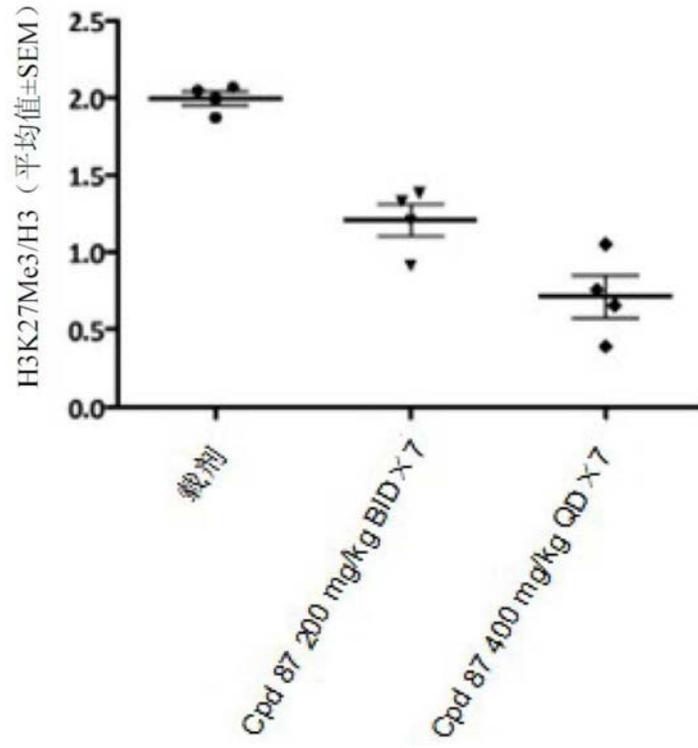


图4

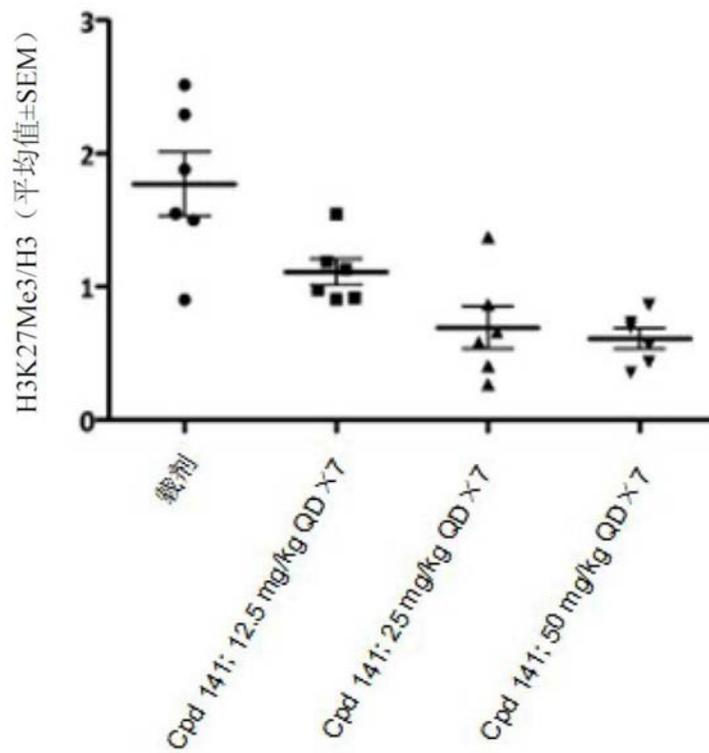


图5

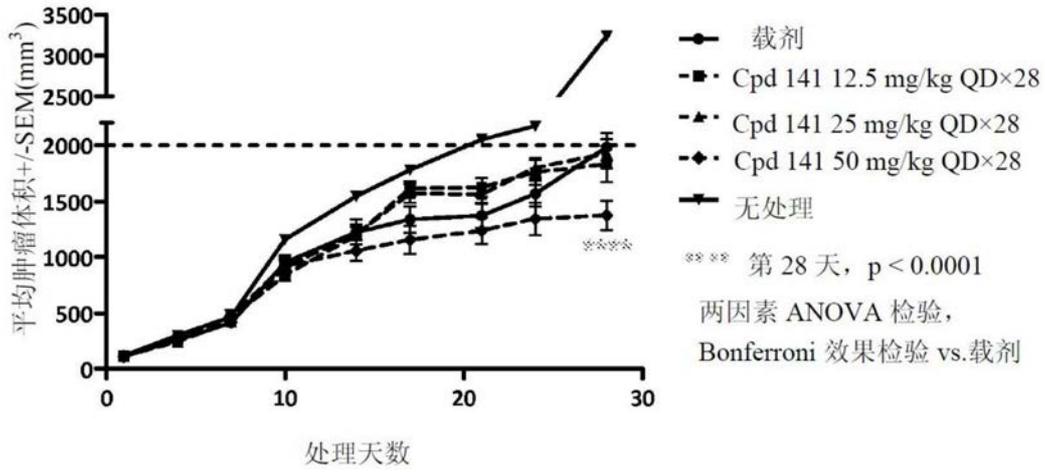


图6

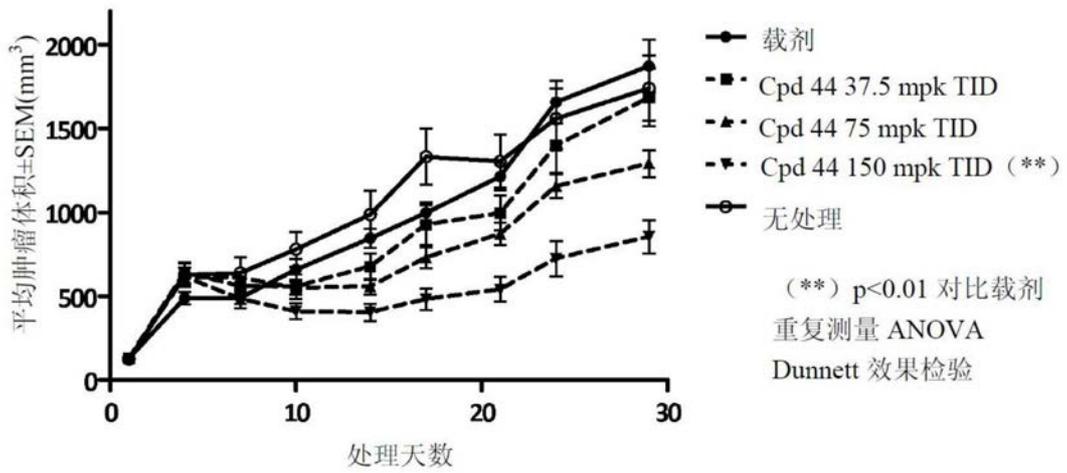


图7

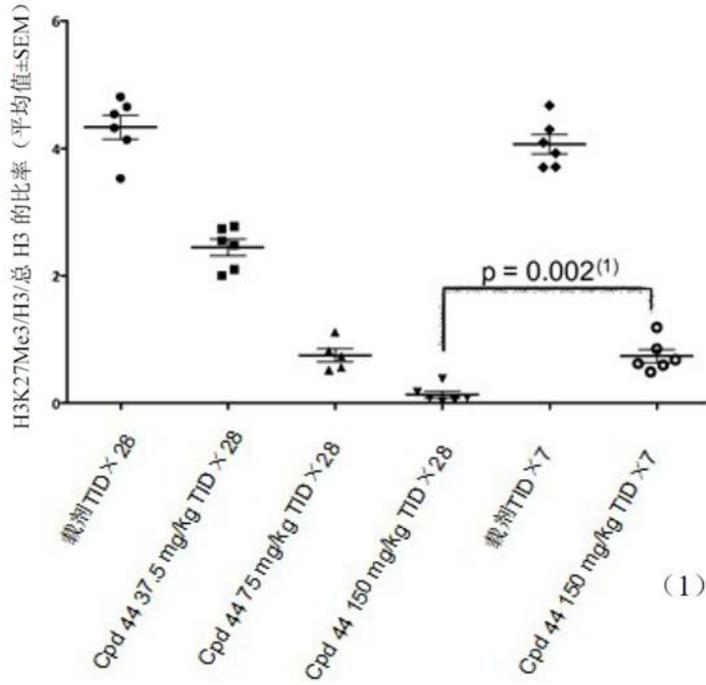


图8

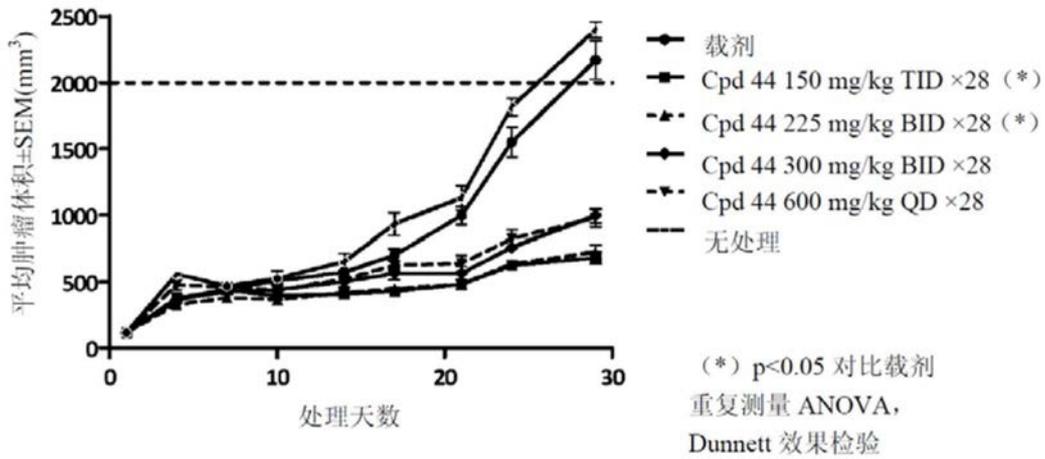


图9

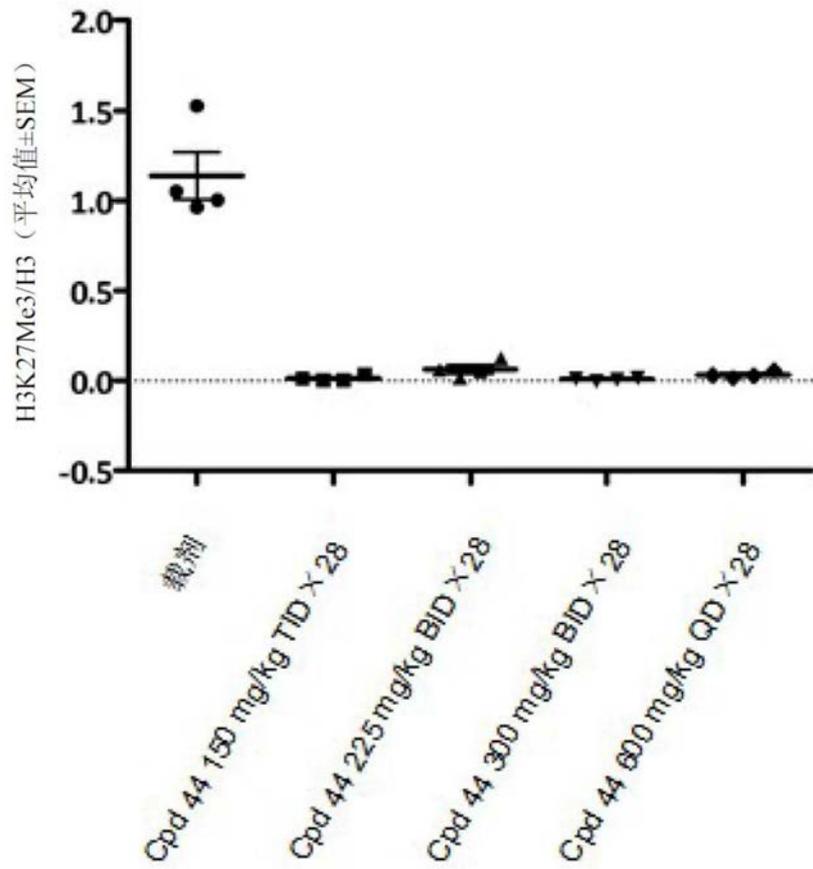


图10

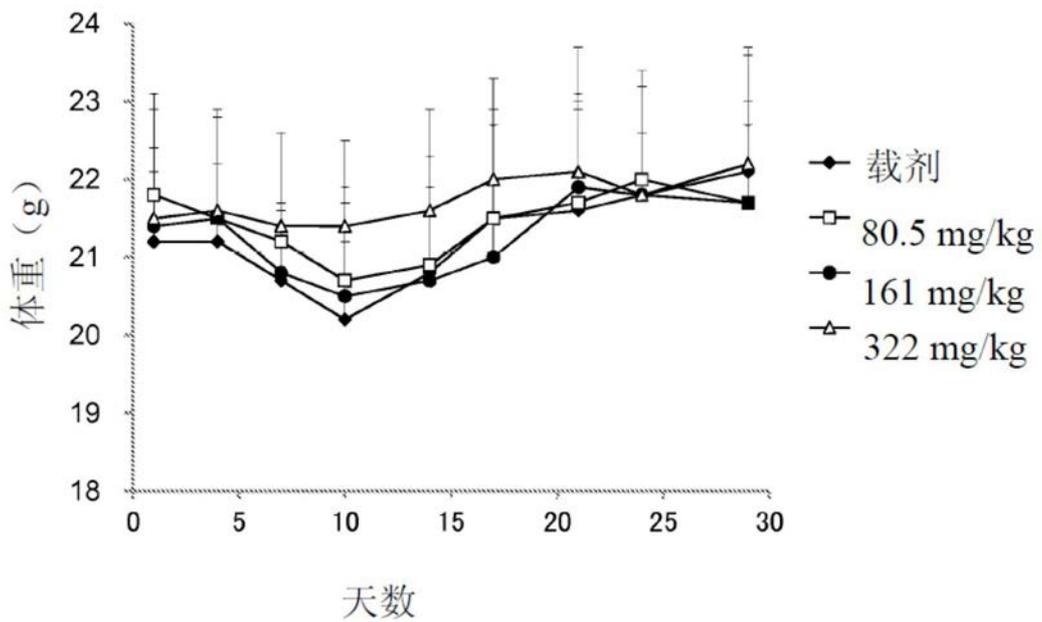


图11

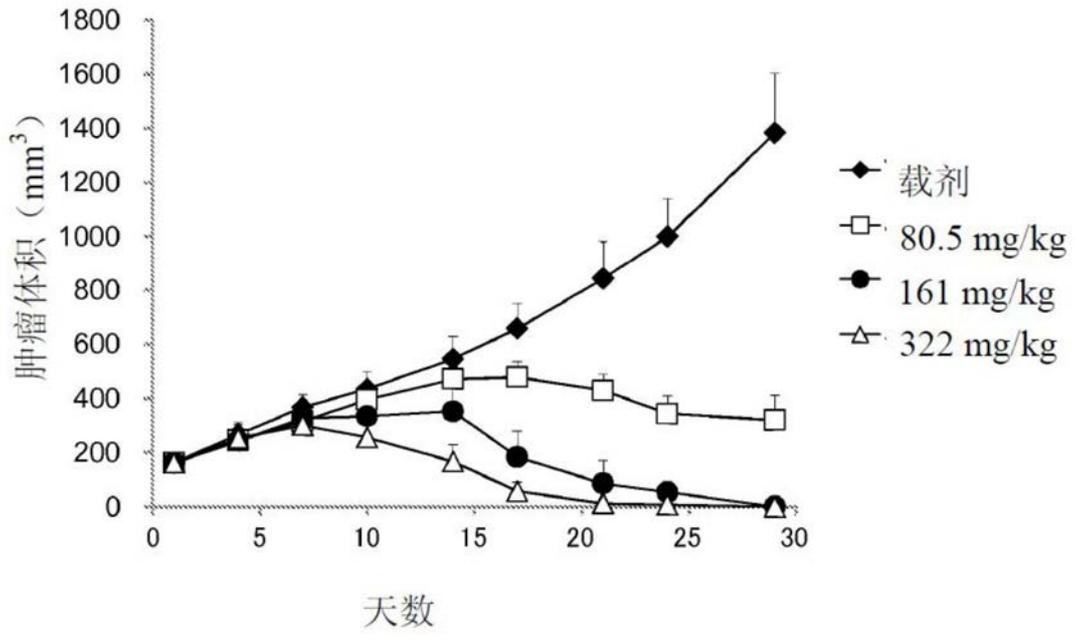


图12