



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101687842 B

(45) 授权公告日 2013. 03. 06

(21) 申请号 200880022623. 1

A61K 31/444 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 05. 09

A61P 11/00 (2006. 01)

A61P 37/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/928, 334 2007. 05. 09 US

(56) 对比文件

WO 2007/056341 A1, 2007. 05. 18, 说明书第
60 页表 1 和权利要求 1, 62-63, 67-69.

(85) PCT 申请进入国家阶段日

2009. 12. 29

WO 2005/075435 A1, 2005. 08. 18, 说明书第
[0001]-[00180] 段.

(86) PCT 申请的申请数据

PCT/US2008/063144 2008. 05. 09

审查员 李伟

(87) PCT 申请的公布数据

W02008/141119 EN 2008. 11. 20

(73) 专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

(72) 发明人 S·哈迪达鲁阿

P·D·J·格鲁滕休斯 周竞兰

B·贝尔 M·米勒 J·麦卡特内

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 任宗华

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006. 01)

C07D 405/14 (2006. 01)

权利要求书 1 页 说明书 151 页

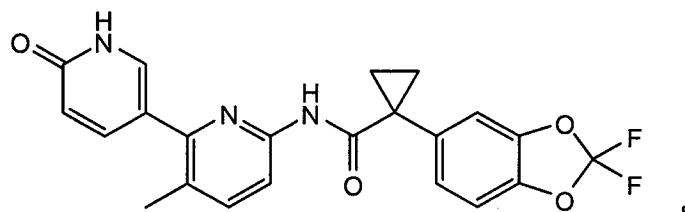
(54) 发明名称

CFTR 调节剂

(57) 摘要

本发明的化合物及其药学上可接受的组合物
用作 ATP- 结合弹夹 (“ABC”) 转运蛋白或其片段,
包括囊性纤维化跨膜传导调节因子 (“CFTR”) 的
调节剂。本发明也涉及使用本发明的化合物治疗
CFTR 介导的疾病的方法。

1. 化合物：



2. 药物组合物,该组合物包含：

- (i) 权利要求 1 的化合物；和
- (ii) 药学上可接受的载体。

3. 权利要求 2 的组合物,该组合物进一步包含溶粘蛋白剂,支气管扩张药,抗生素,抗感染剂,抗炎剂,CFTR 调节剂或营养剂。

CFTR 调节剂

本发明的技术领域

[0001] 本发明涉及囊性纤维化跨膜传导调节因子 (“CFTR”) 的调节剂, 其组合物及其使用方法。本发明还涉及使用这类调节剂治疗 CFTR 介导的疾病的方法。

发明背景

[0002] ABC 转运蛋白是一族膜转运蛋白, 它们调节多种药理活性剂, 潜在毒性药物和异生物质以及阴离子的转运。ABC 转运蛋白是同源膜蛋白, 它们结合和利用细胞三磷酸腺苷 (ATP) 供它们的特异性活性。这些转运蛋白中有些被发现是多药耐药性蛋白 (象 MDR1-P 糖蛋白或多药耐药性蛋白 MRP1), 为恶性癌细胞防御化疗剂。直到现在, 已经鉴别了 48 种 ABC 转运蛋白, 基于它们的序列同一性和功能分为 7 个家族。

[0003] ABC 转运蛋白调节体内多种重要的生理作用, 并且提供对来自环境的有害化合物的防御。由于这一原因, 所以它们代表用于治疗与该转运蛋白缺陷相关的疾病, 防止药物从靶细胞中转运出来和干预其中调节 ABC 转运蛋白可能是有益的其他疾病的重要的潜在药物靶。

[0004] 通常与疾病相关的 ABC 转运蛋白家族中的一个成员为 cAMP/ATP- 介导的阴离子通道 CFTR。CFTR 在各种细胞类型中表达, 包括可吸收型和分泌型上皮细胞, 其中它调节通过膜的阴离子流量以及其它阴离子通道和蛋白质的活性。在上皮细胞中, CFTR 的正常起作用对维持整个身体, 包括呼吸和消化组织内的电解质转运而言是关键的。CFTR 的一个成员由大约 1480 个氨基酸组成, 它们编码由跨膜结构域的串联重复构成的蛋白质, 所述跨膜结构域各自包含六个跨膜螺旋和一个核苷酸结合结构域。两个跨膜结构域被一个大的极性调节性 (R)- 结构域连接, 后者含有多个调节通道活性和细胞内转运的磷酸化位点。

[0005] 编码 CFTR 的基因已被鉴别和测序 (参见 Gregory, R. J. 等, (1990) Nature 347 : 382-386 ; Rich, D. P. 等, (1990) Nature 347 : 358-362), (Riordan, J. R. 等, (1989) Science 245 : 1066-1073)。这种基因的缺陷引起 CFTR 突变, 导致囊性纤维化 (“CF”), 这是人类最常见的致命性遗传疾病。囊性纤维化影响大约两千五百分之一在美国出生的婴儿。在全部美国人口中, 多达一千万人携带有缺陷性基因的单一副本, 没有明显的疾病效应。相反, 带有两个 CF 相关性基因副本的个体患有 CF 的致虚弱和致命效应, 包括慢性肺病。

[0006] 在囊性纤维化患者中, 在呼吸上皮中内源性表达的 CFTR 中的突变造成顶端阴离子分泌减少, 导致离子和流体转运失衡。产生的阴离子转运减少促成了肺中粘液蓄积增加且附带微生物感染, 最终导致 CF 患者死亡。除了呼吸问题以外, CF 患者通常患有胃肠问题和胰腺机能不全, 如果不进行治疗, 那么就会导致死亡。此外, 存在囊性纤维化的男性不育, 且存在囊性纤维化的女性生育力降低。与两个 CF 相关基因副本的严重效应相反, 带有单一 CF 相关基因副本的个体表现对霍乱和腹泻所致脱水的抗性增加 - 这也许解释了人群内相对高频率的 CF 基因的原因。

[0007] CF 染色体 CFTR 基因的序列分析已经揭示了多种致病性突变 (Cutting, G. R. 等, (1990) Nature 346 : 366-369 ; Dean, M. 等, (1990) Cell 61 : 863 : 870 ; 且 Kerem, B-S. 等,

(1989) Science 245 :1073-1080 ;Kerem, B-S 等, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 : 8447-8451)。迄今为止,已经鉴别了 > 1000 种导致疾病的 CF 基因突变 (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>)。最普遍的突变为 CFTR 氨基酸序列 508 位苯丙氨酸的缺失且通常被称为 $\Delta F508$ -CFTR。这种突变发生在大约 70% 囊性纤维化病例中并且与严重性疾病相关。

[0008] $\Delta F508$ -CFTR 中 508 残基的缺失妨碍了初生蛋白正确地折叠。这导致该突变蛋白不能退出 ER 和运输至质膜。其结果是,膜中通道数量远远少于表达野生型 CFTR 的细胞。除了转运减低以外,突变还导致有缺陷的通道门控。总之,膜中通道数量减少和有缺陷的门控引起跨越上皮的阴离子转运减少,引起有缺陷的离子和体液转运 (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4 :2709-2727)。不过,研究已经显示,膜中 $\Delta F508$ -CFTR 的数量减少是功能性的,尽管少于野生型 CFTR (Dalemans 等, (1991), Nature Lond. 354 :526-528 ;Denning 等,文献同上 ;Pasyk 和 Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270 :12347-50)。除了 $\Delta F508$ -CFTR 以外,其它导致有缺陷的转运,合成和 / 或通道门控的致病性 CFTR 突变可能被增量或减量调节,以改变阴离子分泌和改变疾病进展和 / 或严重性。

[0009] 尽管 CFTR 除了阴离子以外还转运多种分子,不过显然这种作用 (阴离子的转运) 代表了跨越上皮转运离子和水的重要机理中的一种要素。其它要素包括上皮 Na^+ 通道, ENaC, $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ 共同转运蛋白, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶泵和基底外侧膜 K^+ 通道,它们负责摄取氯化物进入细胞。

[0010] 这些要素一起发挥作用,经由它们在细胞内的选择性表达和定位实现跨越上皮的定向转运。借助存在于顶端膜上的 ENaC 与 CFTR 和在细胞基底外侧表面上表达的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶泵与 Cl^- 通道的协调活性,发生氯化物的吸收。氯化物从腔侧的次级主动转运引起细胞内氯化物的蓄积,然后可以被动地经由 Cl^- 通道离开细胞,导致向量转运。 $\text{Na}^+ / 2\text{Cl}^- / \text{K}^+$ 共同转运蛋白, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶泵和基底外侧膜 K^+ 通道在基底外侧表面上的排列和腔侧上的 CFTR 协调氯化物经由腔侧上 CFTR 的分泌。因为水可能从不主动转运其本身,它跨越上皮的流动依赖于由钠和氯的大量流动所生成的微小跨上皮渗透梯度。

[0011] 除了囊性纤维化以外, CFTR 活性的调节也可以有益于其它不直接由 CFTR 突变所导致的疾病,例如分泌性疾病和其它由 CFTR 介导的蛋白质折叠疾病。这些疾病包括但不限于慢性阻塞性肺疾病 (COPD), 干眼病和斯耶格伦氏综合征。

[0012] COPD 是以气流受限为特征的,它是进行性的,不是完全可逆的。气流受限是由于粘液分泌过多,肺气肿和细支气管炎所致。突变或野生型 CFTR 的活化剂提供 COPD 中常见的粘液分泌过多和粘液纤毛廓清率减低的潜在治疗。具体而言,增加跨越 CFTR 的阴离子分泌可以有利于体液转运进入气道表面液体,以水化粘液,优化纤毛周围的体液粘度。这将引起粘液纤毛廓清率增强和与 COPD 有关的症状减少。干眼病是以泪水产生降低和异常泪膜脂质,蛋白质与粘蛋白行为为特征的。干眼有很多原因,其中一些包括年龄, Lasik 眼手术, 关节炎, 药物治疗, 化学 / 热灼伤, 变态反应和疾病, 例如囊性纤维化和斯耶格伦氏综合征。增加经由 CFTR 的阴离子分泌将增强体液从角膜内皮细胞和眼周围分泌腺体的转运, 以增加角膜的水化作用。这将有助于缓解与干眼病有关的症状。斯耶格伦氏综合征是一种自身免疫疾病, 其中免疫系统攻击体内各处产生水分的腺体, 包括眼, 口, 皮肤, 呼吸组织, 肝, 阴道和肠。症状包括眼, 口和阴道干燥以及肺疾病。该疾病也与类风湿性关节炎, 系统性狼疮,

系统性硬化和多肌炎 / 皮肤肌炎有关。有缺陷的蛋白质转运据信会导致该疾病, 治疗选择是有限的。CFTR 活性调节剂可以水化各种受疾病影响的器官, 帮助改善有关症状。

[0013] 正如上文所讨论的, 据信 $\Delta F508$ -CFTR 中 508 残基的缺失防止初生蛋白正确地折叠, 导致这种突变蛋白不能退出 ER 和运输至质膜。其结果是, 存在于质膜的成熟蛋白数量不足, 上皮组织内氯化物的转运显著减少。事实上, 这种 ABC 转运蛋白被 ER 机构有缺陷的 ER 加工的细胞现象已被显示不仅是 CF 疾病的基础, 而且是广泛的其它孤立性与遗传性疾病的基础。ER 机构可能发生故障的两种方式要么是与蛋白质的 ER 输出的偶联丧失, 引起降解, 要么是这些有缺陷 / 误折叠的蛋白质的 ER 蓄积 [Aridor M. 等, *Nature Med.*, 5(7), pp 745-751 (1999); Shastry, B. S. 等, *Neurochem. International*, 43, pp1-7 (2003); Rutishauser, J. 等, *Swiss Med Wkly*, 132, pp 211-222 (2002); Morello, JP 等, *TIPS*, 21, pp. 466-469 (2000); Bross P. 等, *Human Mut.*, 14, pp. 186-198 (1999)]。与前一类 ER 故障有关的疾病有囊性纤维化 (由误折叠的 $\Delta F508$ -CFTR 引起, 正如上文所讨论的), 遗传性肺气肿 (由 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶非 PiZ 变体引起), 遗传性色素沉着症, 凝血 - 纤维蛋白溶解缺陷症, 例如蛋白 C 缺陷症, 1 型遗传性血管性水肿, 脂质加工缺陷症, 例如家族性高胆固醇血症, 1 型乳糜微粒血症, 无 β 脂蛋白血症, 溶酶体贮积病, 例如 I- 细胞疾病 / 假性 - 赫尔勒 (Hurler) 综合症, 粘多糖病 (由溶酶体加工酶引起), 桑德霍夫 / 泰 - 萨克斯 (Sandhof/Tay-Sachs) 病 (由 β - 己糖胺酶引起), 克里格勒 - 纳贾尔 (Crigler-Najjar) 综合症 II 型 (由 UDP- 葡萄糖醛基 -sialyl- 转移酶引起), 多内分泌腺病 / 高胰岛素血症 (hyperinsulemia), 糖尿病 (由胰岛素受体引起), 拉伦 (Laron) 侏儒症 (由生长激素受体引起), 髓过氧化物酶 (myeloperoxidase) 缺乏症, 原发性甲状旁腺机能减退症 (由前促甲状旁腺激素引起), 黑色素瘤 (由酪氨酸酶引起)。与后一类 ER 故障有关的疾病有聚糖病 (glycanosis) CDG 1 型, 遗传性肺气肿 (由 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶 PiZ 变体引起), 先天性甲状腺功能亢进症, 成骨不全 (由 I, II, IV 型前胶原引起), 遗传性低纤维蛋白原血症 (由纤维蛋白原引起), ACT 缺乏症 (由 $\alpha 1$ -抗凝乳蛋白酶引起), 尿崩症 (DI), 后叶激素运载蛋白性 (neurophyseal) DI (由后叶加压素 /V2- 受体引起), 肾性 DI (由水通道蛋白 II 引起), 夏 - 马 - 图三氏综合征 (由外周髓磷脂蛋白 22 引起), 佩 - 梅二氏病, 神经变性疾病, 例如阿尔茨海默氏病 (由 β APP 和早老蛋白引起), 帕金森氏病, 肌萎缩性侧索硬化, 进行性核上性麻痹, 皮克氏病, 若干聚谷氨酰胺神经障碍, 例如亨廷顿氏病, I 型脊髓小脑性共济失调 (spinocerebellar ataxia type I), 脊髓与延髓肌肉萎缩, 齿状核红核 (dentatorubal) 苍白球丘脑下部核萎缩, 和肌强直性营养不良, 以及海绵状脑病, 例如遗传性克 - 雅二氏病 (由朊病毒蛋白加工缺陷引起), 法布里氏病 (由溶酶体 α - 半乳糖苷酶 A 引起) 和斯 - 施二氏综合征 (由 Prp 加工缺陷引起)。

[0014] 除了 CFTR 活性的增量调节以外, 减少 CFTR 分泌阴离子也可以有益于分泌性腹泻的治疗, 其中作为促分泌性活化的氯化物转运的结果, 上皮水转运戏剧性地增加。该机理牵涉 cAMP 的升高和 CFTR 的刺激。

[0015] 尽管腹泻有大量原因, 不过由过量氯化物转运所致腹泻性疾病的主要后果是共同的, 包括脱水, 酸中毒, 生长减退和死亡。

[0016] 急性与慢性腹泻在世界很多地区代表了主要的医学问题。腹泻在不到五岁的儿童中既是营养不良的显著因素, 又是死亡的主导原因 (5, 000, 000 例死亡 / 年)。

[0017] 分泌性腹泻也是获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 和慢性炎症肠疾病 (IBD) 患者中的危险病症。每年从工业化国家到发展中国家旅行的人中有一千六百万人患上腹泻, 腹泻病例的严重性和数量因旅行的国家和地区而异。

[0018] 牲畜和宠物, 例如牛, 猪, 马, 绵羊, 山羊, 猫和狗的腹泻也称为家畜腹泻病, 是这些动物死亡的主要原因。腹泻可以由任何重大转变所致, 例如断奶或身体运动, 以及应答于多种细菌或病毒感染, 一般发生在动物生命的前几个小时内。

[0019] 最常见的致腹泻性细菌是肠毒性大肠杆菌 (ETEC), 具有 K99 纤毛抗原。腹泻的常见病毒原因包括轮状病毒和冠形病毒。其它感染性成分包括隐孢子虫, 兰伯氏贾第虫和沙门氏菌等等。

[0020] 轮状病毒感染的症状包括水样便的排泄, 脱水和虚弱。冠形病毒导致更严重的新生动物疾病, 具有比轮状病毒感染更高的死亡率。不过经常是年幼动物可能同时感染有一种以上病毒或者病毒与细菌微生物的组合。这戏剧性地增加疾病的严重性。

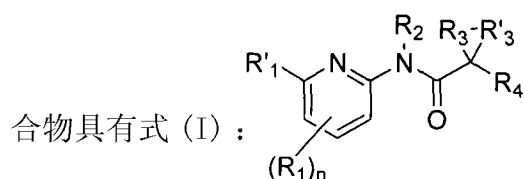
[0021] 对可以用于调节哺乳动物细胞膜中 CFTR 活性的 CFTR 活性调节剂存在需求。

[0022] 对使用这类 CFTR 活性调节剂治疗 CFTR- 介导的疾病的方法存在需求。

[0023] 对调节哺乳动物离体细胞膜中 CFTR 活性的方法存在需求。

发明概述

[0024] 目前发现本发明的化合物及其药学上可接受的组合物用作 CFTR 调节剂。这些化



(I)

[0025] 或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 , R'_1 , R_2 , R_3 , R'_3 , R_4 和 n 如本文所述。

[0026] 这些化合物和药学上可接受的组合物可用于治疗多种疾病, 障碍或病症或者减轻其严重性, 所述疾病, 障碍或病症包括但不限于囊性纤维化, 遗传性肺气肿, 遗传性血色素沉着症, 凝血 - 纤维蛋白溶解缺陷症, 例如蛋白 C 缺陷症, 1 型遗传性血管水肿, 脂质加工缺陷症, 例如家族性高胆固醇血症, 1 型乳糜微粒血症, 无 β 脂蛋白血症, 溶酶体贮积病, 例如 I- 细胞疾病 / 假性 - 赫尔勒综合症, 粘多糖病, 桑德霍夫 / 泰 - 萨克斯病, 克里格勒 - 纳贾尔综合症 II 型, 多内分泌腺病 / 高胰岛素血症, 糖尿病, 拉伦侏儒症, 髓过氧化物酶缺乏症, 原发性甲状旁腺机能减退症, 黑色素瘤, 聚糖病 CDG 1 型, 遗传性肺气肿, 先天性甲状腺功能亢进症, 成骨不全, 遗传性低纤维蛋白原血症, ACT 缺乏症, 尿崩症 (DI), 后叶激素运载蛋白性 DI, 肾性 DI, 夏 - 马 - 图三氏综合症, 佩 - 梅二氏病, 神经变性疾病, 例如阿尔茨海默氏病, 帕金森氏病, 肌萎缩性侧索硬化, 进行性核上性麻痹, 皮克氏病, 若干聚谷氨酰胺神经障碍, 例如亨廷顿氏病, I 型脊髓小脑性共济失调, 脊髓与延髓肌肉萎缩, 齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩, 和肌强直性营养不良, 以及海绵状脑病, 例如遗传性克 - 雅二氏病, 法布里氏病和斯 - 施二氏综合症, COPD, 干眼病和斯耶格伦氏病。

发明详述

[0027] 定义

[0028] 本文适用下列定义,另有说明的除外。

[0029] 本文所用的术语“ABC- 转运蛋白”表示包含至少一个结合结构域的 ABC- 转运蛋白质或其片段,其中所述蛋白质或其片段是体内或体外存在的。本文所用的术语“结合结构域”表示 ABC- 转运蛋白上能够与调节剂结合的结构域。例如参见 Hwang, T. C. 等, J. Gen. Physiol. (1998) :111(3), 477-90。

[0030] 本文所用的术语“CFTR”表示囊性纤维化跨膜传导调节因子或其有调节剂活性的部分或完整突变体,包括但不限于 $\Delta F508$ CFTR 和 G551D CFTR(例如参见 <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>, 关于 CFTR 突变)。

[0031] 本文所用的术语“调节”表示增加或降低例如活性达到可测量的量。通过增加 ABC 转运蛋白,例如 CFTR 阴离子通道的活性来调节 ABC 转运蛋白活性,例如 CFTR 活性的化合物被称为激动剂。通过降低 ABC 转运蛋白,例如 CFTR 阴离子通道的活性来调节 ABC 转运蛋白活性,例如 CFTR 活性的化合物被称为拮抗剂。激动剂作用于 ABC 转运蛋白,例如 CFTR 阴离子通道,增加受体转导应答于内源性配体结合的细胞内信号的能力。拮抗剂作用于 ABC 转运蛋白,例如 CFTR,并且与内源性配体或底物竞争受体上的结合位点,降低受体转导应答于内源性配体结合的细胞内信号的能力。

[0032] 措辞“治疗 ABC 转运蛋白介导的疾病或减轻其严重性”表示治疗直接由 ABC 转运蛋白和 / 或 CFTR 活性所导致的疾病和减轻不直接由 ABC 转运蛋白和 / 或 CFTR 阴离子通道活性所导致的疾病的症状。其症状可能受到 ABC 转运蛋白和 / 或 CFTR 活性影响的疾病的实例包括但不限于囊性纤维化,遗传性肺气肿,遗传性血色素沉着症,凝血 - 纤维蛋白溶解缺陷症,例如蛋白 C 缺陷症,1 型遗传性血管性水肿,脂质加工缺陷症,例如家族性高胆固醇血症,1 型乳糜微粒血症,无 β 脂蛋白血症,溶酶体贮积病,例如 I- 细胞疾病 / 假性 - 赫勒勒综合征,粘多糖病,桑德霍夫 / 泰 - 萨克斯病,克里格勒 - 纳贾尔综合征 II 型,多内分泌腺病 / 高胰岛素血症,糖尿病,拉伦侏儒症,髓过氧化物酶缺乏症,原发性甲状旁腺机能减退症,黑色素瘤,聚糖病 CDG 1 型,遗传性肺气肿,先天性甲状腺功能亢进症,成骨不全,遗传性低纤维蛋白原血症,ACT 缺乏症,尿崩症 (DI),后叶激素运载蛋白性 DI,肾性 DI,夏 - 马 - 图三氏综合征,佩 - 梅二氏病,神经变性疾病,例如阿尔茨海默氏病,帕金森氏病,肌萎缩性侧索硬化,进行性核上性麻痹,皮克氏病,若干聚谷氨酰胺神经障碍,例如亨廷顿氏病, I 型脊髓小脑性共济失调,脊髓与延髓肌肉萎缩,齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩,和肌强直性营养不良,以及海绵状脑病,例如遗传性克 - 雅二氏病,法布里氏病和斯 - 施二氏综合征, COPD, 干眼病和斯耶格伦氏病。

[0033] 出于本发明的目的,化学元素符合 Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 另外,有机化学的一般原理参见“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito :1999 和“March' s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed. : Smith, M. B. 和 March, J., John Wiley & Sons, New York :2001, 其完整内容引用在此作为参考。

[0034] 出于本发明的目的,化学元素符合 Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 另外,有机化学的一般原理描述在“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito :1999

和“March's Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M. B. 和 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 中。

[0035] 本文所用的术语“脂族基”涵盖术语烷基, 烯基, 炔基, 它们各自任选地被取代。

[0036] 本文所用的“烷基”表示含有 1-8 个 (例如 1-6 个或 1-4 个) 碳原子的饱和脂族烃基团。烷基可以是直链或支链的。烷基的实例包括但不限于甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 正戊基, 正庚基或 2-乙基己基。烷基可以 (也就是任选地) 被一个或多个取代基取代, 例如卤素, 环脂族基 [例如环烷基或环烯基], 杂环脂族基 [例如杂环烷基或杂环烯基], 芳基, 杂芳基, 烷氧基, 芳酰基, 杂芳酰基, 酰基 [例如 (脂族基) 羰基, (环脂族基) 羰基或 (杂环脂族基) 羰基], 硝基, 氰基, 酰氨基 [例如 (环烷基烷基) 羰基氨基, 芳基羰基氨基, 芳烷基羰基氨基, (杂环烷基) 羰基氨基, (杂环烷基烷基) 羰基氨基, 杂芳基羰基氨基, 杂芳烷基羰基氨基], 氨基 [例如脂族基氨基, 环脂族基氨基或杂环脂族基氨基], 磺酰基 [例如脂族基磺酰基], 亚磺酰基, 硫烷基, 磺氧基, 脲, 硫脲, 氨磺酰基, 磺酰胺, 氧代, 羧基, 氨基甲酰基, 环脂族基氧基, 杂环脂族基氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 芳烷基氧基, 杂芳基烷氧基, 烷氧基羰基, 烷基羰基氧基或羟基。取代烷基的某些实例包括羧基烷基 (例如 HOOC- 烷基, 烷氧基羰基烷基和烷基羰基氧基烷基), 氰基烷基, 羟基烷基, 烷氧基烷基, 酰基烷基, 羟基烷基, 芳烷基, (烷氧基芳基) 烷基, (磺酰基氨基) 烷基 (例如 (烷基磺酰基氨基) 烷基), 氨基烷基, 酰氨基烷基, (环脂族基) 烷基, 氰基烷基或卤代烷基, 但不限于此。

[0037] 本文所用的“烯基”表示含有 2-8 个 (例如 2-6 个或 2-4 个) 碳原子和至少一条双键的脂族碳基团。象烷基一样, 烯基可以是直链或支链的。烯基的实例包括但不限于烯丙基, 异丙烯基, 2-丁烯基和 2-己烯基。烯基可以任选地被一个或多个取代基取代, 例如卤素, 环脂族基, 杂环脂族基, 芳基, 杂芳基, 烷氧基, 芳酰基, 杂芳酰基, 酰基 [例如 (环脂族基) 羰基或 (杂环脂族基) 羰基], 硝基, 氰基, 酰基 [例如脂族基羰基, 环脂族基羰基, 芳基羰基, 杂环脂族基羰基或杂芳基羰基], 酰氨基 [例如 (环烷基烷基) 羰基氨基, 芳基羰基氨基, 芳烷基羰基氨基, (杂环烷基) 羰基氨基, (杂环烷基烷基) 羰基氨基, 杂芳基羰基氨基, 杂芳烷基羰基氨基烷基氨基羰基, 环烷基氨基羰基, 杂环烷基氨基羰基, 芳基氨基羰基或杂芳基氨基羰基], 氨基 [例如脂族基氨基或脂族基磺酰基氨基], 磺酰基 [例如烷基磺酰基, 环脂族基磺酰基或芳基磺酰基], 亚磺酰基, 硫烷基, 磺氧基, 脲, 硫脲, 氨磺酰基, 磺酰胺, 氧代, 羧基, 氨基甲酰基, 环脂族基氧基, 杂环脂族基氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 芳烷基氧基, 杂芳基烷氧基, 烷氧基羰基, 烷基羰基氧基或羟基。

[0038] 本文所用的“炔基”表示含有 2-8 个 (例如 2-6 个或 2-4 个) 碳原子和至少一条叁键的脂族碳基团。炔基可以是直链或支链的。炔基的实例包括但不限于炔丙基和丁炔基。炔基可以任选地被一个或多个取代基取代, 例如芳酰基, 杂芳酰基, 烷氧基, 环烷基氧基, 杂环烷基氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 芳烷基氧基, 硝基, 羧基, 氰基, 卤素, 羟基, 磺基, 硫烷基 [例如脂族基硫烷基或环脂族基硫烷基], 亚磺酰基 [例如脂族基亚磺酰基或环脂族基亚磺酰基], 磺酰基 [例如脂族基磺酰基, 脂族基氨基磺酰基或环脂族基磺酰基], 酰氨基 [例如氨基羰基, 烷基氨基羰基, 烷基羰基氨基, 环烷基氨基羰基, 杂环烷基氨基羰基, 环烷基羰基氨基, 芳基氨基羰基, 芳基羰基氨基, 芳烷基羰基氨基, (杂环烷基) 羰基氨基,

(环烷基烷基)羰基氨基,杂芳烷基羰基氨基,杂芳基羰基氨基或杂芳基氨基羰基],脲,硫脲,氨磺酰基,磺酰胺,烷氧基羰基,烷基羰基氧基,环脂族基,杂环脂族基,芳基,杂芳基,酰基[例如(环脂族基)羰基或(杂环脂族基)羰基],氨基[例如脂族基氨基],磺氧基,氧代,羧基,氨基甲酰基,(环脂族基)氧基,(杂环脂族基)氧基或(杂芳基)烷氧基。

[0039] 本文所用的“酰氨基”涵盖“氨基羰基”和“羰基氨基”。这些术语在单独或者与另一基团结合使用时表示酰氨基,例如用于末端时的 $N(R^X R^Y)-C(O)-$ 或 $R^Y C(O)-N(R^X)-$ 和用于内部时的 $-C(O)-N(R^X)-$ 或 $-N(R^X)-C(O)-$, 其中 R^X 和 R^Y 是如下所定义的。酰氨基的实例包括烷基酰氨基(例如烷基羰基氨基或烷基羰基氨基),(杂环脂族基)酰氨基,(杂芳烷基)酰氨基,(杂芳基)酰氨基,(杂环烷基)烷基酰氨基,芳基酰氨基,芳烷基酰氨基,(环烷基)烷基酰氨基或环烷基酰氨基。

[0040] 本文所用的“氨基”表示 $-NR^X R^Y$, 其中 R^X 和 R^Y 各自独立地为氢,烷基,环脂族基,(环脂族基)脂族基,芳基,芳脂族基,杂环脂族基,(杂环脂族基)脂族基,杂芳基,羧基,硫烷基,亚磺酰基,磺酰基,(脂族基)羰基,(环脂族基)羰基,((环脂族基)脂族基)羰基,芳基羰基,(芳脂族基)羰基,(杂环脂族基)羰基,((杂环脂族基)脂族基)羰基,(杂芳基)羰基或(杂芳脂族基)羰基,它们各自是如本文所定义的和任选被取代的。氨基的实例包括烷基氨基,二烷基氨基或芳基氨基。当术语“氨基”不是末端基团时(例如烷基羰基氨基),它是由 $-NR^X-$ 所代表的。 R^X 具有与上述定义相同的含义。

[0041] 本文所用的单独或者作为更大基团“芳烷基”,“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一部分使用的“芳基”表示单环(例如苯基),二环(例如茚基,萘基,四氢萘基,四氢茚基)和三环(例如茛基,四氢茛基,四氢蒎基,蒎基)的环系,其中单环的环系是芳族的或者二环或三环环系中的至少一个环是芳族的。二环和三环的基团包括苯并稠合的 2-3 元碳环的环。例如,苯并稠合的基团包括与两个或多个 C_{4-8} 碳环基团稠合的苯基。芳基任选地被一个或多个取代基取代,包括脂族基[例如烷基,烯基或炔基];环脂族基;(环脂族基)脂族基;杂环脂族基;(杂环脂族基)脂族基;芳基;杂芳基;烷氧基;(环脂族基)氧基;(杂环脂族基)氧基;芳基氧基;杂芳基氧基;(芳脂族基)氧基;(杂芳脂族基)氧基;芳酰基;杂芳酰基;氨基;氧代(在苯并稠合的二环或三环芳基的非芳族碳环上);硝基;羧基;酰氨基;酰基[例如脂族基羰基;(环脂族基)羰基;((环脂族基)脂族基)羰基;(芳脂族基)羰基;(杂环脂族基)羰基;((杂环脂族基)脂族基)羰基;或(杂芳脂族基)羰基];磺酰基[例如脂族基磺酰基或氨基磺酰基];亚磺酰基[例如脂族基亚磺酰基或环脂族基亚磺酰基];硫烷基[例如脂族基硫烷基];氰基;卤素;羟基;巯基;磺氧基;脲;硫脲;氨磺酰基;磺酰胺;或氨基甲酰基。作为替代选择,芳基可以是未取代的。

[0042] 取代的芳基的非限制性实例包括卤代芳基[例如一-,二(例如对,间-二卤代芳基)和(三卤代)芳基];(羧基)芳基[例如(烷氧基羰基)芳基,((芳烷基)羰基氧基)芳基和(烷氧基羰基)芳基];(酰氨基)芳基[例如(氨基羰基)芳基,(((烷基氨基)烷基)氨基羰基)芳基,(烷基羰基)氨基芳基,(芳基氨基羰基)芳基和(((杂芳基)氨基)羰基)芳基];氨基芳基[例如((烷基磺酰基)氨基)芳基或((二烷基)氨基)芳基];(氰基烷基)芳基;(烷氧基)芳基;(氨磺酰基)芳基[例如(氨基磺酰基)芳基];(烷基磺酰基)芳基;(氰基)芳基;(羟基烷基)芳基;((烷氧基)烷基)芳基;(羟基)芳基,((羧基)烷基)芳基;(((二烷基)氨基)烷基)芳基;(硝基烷基)芳基;(((烷基

磺酰基)氨基)烷基)芳基;((杂环脂族基)羰基)芳基;((烷基磺酰基)烷基)芳基;(氰基烷基)芳基;(羟基烷基)芳基;(烷基羰基)芳基;烷基芳基;(三卤代烷基)芳基;对-氨基-间-烷氧基羰基芳基;对-氨基-间-氰基芳基;对-卤素-间-氨基芳基;或(间-(杂环脂族基)-邻-(烷基))芳基。

[0043] 本文所用的“芳脂族基”例如“芳烷基”,表示被芳基取代的脂族基团(例如 C_{1-4} 烷基)。“脂族基”,“烷基”和“芳基”是如本文所定义的。芳脂族基,例如芳烷基的实例为苄基。

[0044] 本文所用的“芳烷基”表示被芳基取代的烷基(例如 C_{1-4} 烷基)。“烷基”和“芳基”都已经如上所定义。芳烷基的实例为苄基。芳烷基任选地被一个或多个取代基取代,例如脂族基[例如烷基,烯基或炔基,包括羧基烷基,羟基烷基或卤代烷基,例如三氟甲基],环脂族基[例如环烷基或环烯基],(环烷基)烷基,杂环烷基,(杂环烷基)烷基,芳基,杂芳基,烷氧基,环烷基氧基,杂环烷基氧基,芳基氧基,杂芳基氧基,芳烷基氧基,杂芳烷基氧基,芳酰基,杂芳酰基,硝基,羧基,烷氧基羰基,烷基羰基氧基,酰氨基[例如氨基羰基,烷基羰基氨基,环烷基羰基氨基,(环烷基烷基)羰基氨基,芳基羰基氨基,芳烷基羰基氨基,(杂环烷基)羰基氨基,(杂环烷基烷基)羰基氨基,杂芳基羰基氨基或杂芳烷基羰基氨基],氰基,卤素,羟基,酰基,巯基,烷基硫烷基,磺氧基,脲,硫脲,氨磺酰基,磺酰胺,氧代或氨基甲酰基。

[0045] 本文所用的“二环的环系”包括构成两个环的 8-12(例如 9, 10 或 11) 元结构,其中这两个环具有至少一个共用原子(例如共用 2 个原子)。二环的环系包括二环脂族基(例如二环烷基或二环烯基),二环杂脂族基,二环芳基和二环杂芳基。

[0046] 本文所用的“环脂族基”涵盖“环烷基”和“环烯基”,它们各自任选地如下所述被取代。

[0047] 本文所用的“环烷基”表示 3-10 个(例如 5-10 个)碳原子的饱和碳环单或二环(稠合或桥连)环。环烷基的实例包括环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基,金刚烷基,降冰片基,立方烷基(cubyl),八氢茛基,十氢萘基,二环[3.2.1]辛基,二环[2.2.2]辛基,二环[3.3.1]壬基,二环[3.3.2.]癸基,二环[2.2.2]辛基,金刚烷基,氮杂环烷基或((氨基羰基)环烷基)环烷基。本文所用的“环烯基”表示具有一或多条双键的 3-10 个(例如 4-8 个)碳原子的非芳族碳环的环。环烯基的实例包括环戊烯基,1,4-环己二烯基,环庚烯基,环辛烯基,六氢茛基,八氢萘基,环己烯基,环戊烯基,二环[2.2.2]辛烯基或二环[3.3.1]壬烯基。环烷基或环烯基可以可选地被一个或多个取代基取代,例如脂族基[例如烷基,烯基或炔基],环脂族基,(环脂族基)脂族基,杂环脂族基,(杂环脂族基)脂族基,芳基,杂芳基,烷氧基,(环脂族基)氧基,(杂环脂族基)氧基,芳基氧基,杂芳基氧基,(芳脂族基)氧基,(杂芳脂族基)氧基,芳酰基,杂芳酰基,氨基,酰氨基[例如(脂族基)羰基氨基,(环脂族基)羰基氨基,((环脂族基)脂族基)羰基氨基,(芳基)羰基氨基,(芳脂族基)羰基氨基,(杂环脂族基)羰基氨基,((杂环脂族基)脂族基)羰基氨基,(杂芳基)羰基氨基或(杂芳脂族基)羰基氨基],硝基,羧基[例如 $HOO-$, 烷氧基羰基或烷基羰基氧基],酰基[例如(环脂族基)羰基,((环脂族基)脂族基)羰基,(芳脂族基)羰基,(杂环脂族基)羰基,((杂环脂族基)脂族基)羰基或(杂芳脂族基)羰基],氰基,卤素,羟基,巯基,磺酰基[例如烷基磺酰基和芳基磺酰基],亚磺酰基[例如烷基亚磺酰基],硫

烷基 [例如烷基硫烷基], 磺氧基, 脲, 硫脲, 氨磺酰基, 磺酰胺, 氧代或氨基甲酰基。

[0048] 本文所用的“环状结构部分”包括环脂族基, 杂环脂族基, 芳基或杂芳基, 它们各自已经如前文所定义。

[0049] 本文所用的术语“杂环脂族基”涵盖杂环烷基和杂环烯基, 它们各自任选地如下所述被取代。

[0050] 本文所用的“杂环烷基”表示 3-10 元单或二环 (稠合或桥连) (例如 5- 至 10- 元单或二环) 饱和的环结构, 其中一个或多个环原子是杂原子 (例如 N, O, S 或其组合)。杂环烷基的实例包括哌啶基, 哌嗪基, 四氢吡喃基, 四氢呋喃基, 1,4- 二氧杂环戊烷基, 1,4- 二噻烷基, 1,3- 二氧杂环戊烷基, 噁唑烷基, 异噁唑烷基, 噁啉基, 硫吗啉基, 八氢苯并呋喃基, 八氢苯并吡喃基, 八氢苯并噻喃基, 八氢吡啶基, 八氢吡啶基, 十氢喹啉基, 八氢苯并 [b] 噻吩基, 2- 氧杂 - 二环 [2.2.2] 辛基, 1- 氮杂 - 二环 [2.2.2] 辛基, 3- 氮杂 - 二环 [3.2.1] 辛基和 2,6- 二氧杂 - 三环 [3.3.1.0^{3,7}] 壬基。单环的杂环烷基可以与苯基稠合, 例如四氢异喹啉。本文所用的“杂环烯基”表示具有一条或多条双键的单或二环 (例如 5- 至 10- 元单或二环) 非芳族环结构, 其中一个或多个环原子是杂原子 (例如 N, O 或 S)。单环和二环的杂脂族基团是按照标准化学命名加以编号的。

[0051] 杂环烷基或杂环烯基可以可选地被一个或多个取代基取代, 例如脂族基 [例如烷基, 烯基或炔基], 环脂族基, (环脂族基) 脂族基, 杂环脂族基, (杂环脂族基) 脂族基, 芳基, 杂芳基, 烷氧基, (环脂族基) 氧基, (杂环脂族基) 氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, (芳脂族基) 氧基, (杂芳脂族基) 氧基, 芳酰基, 杂芳酰基, 氨基, 酰氨基 [例如 (脂族基) 羰基氨基, (环脂族基) 羰基氨基, ((环脂族基) 脂族基) 羰基氨基, (芳基) 羰基氨基, (芳脂族基) 羰基氨基, (杂环脂族基) 羰基氨基, ((杂环脂族基) 脂族基) 羰基氨基, (杂芳基) 羰基氨基或 (杂芳脂族基) 羰基氨基], 硝基, 羧基 [例如 H₂COO-, 烷氧基羰基或烷基羰基氧基], 酰基 [例如 (环脂族基) 羰基, ((环脂族基) 脂族基) 羰基, (芳脂族基) 羰基, (杂环脂族基) 羰基, ((杂环脂族基) 脂族基) 羰基或 (杂芳脂族基) 羰基], 硝基, 氰基, 卤素, 羟基, 巯基, 磺酰基 [例如烷基磺酰基或芳基磺酰基], 亚磺酰基 [例如烷基亚磺酰基], 硫烷基 [例如烷基硫烷基], 磺氧基, 脲, 硫脲, 氨磺酰基, 磺酰胺, 氧代或氨基甲酰基。

[0052] 本文所用的“杂芳基”表示具有 4 至 15 个环原子的单环, 二环或三环环系, 其中一个或多个环原子是杂原子 (例如 N, O, S 或其组合), 其中单环环系是芳族的或者二环或三环环系中的至少一个环是芳族的。杂芳基包括具有 2 至 3 个环的苯并稠合环系。例如, 苯并稠合的基团包括苯并稠合于一个或两个 4 至 8 元杂环脂族基团 (例如吡啶基, 吡咯基, 异吡咯基, 3H- 吡咯基, 二氢吡咯基, 苯并 [b] 呋喃基, 苯并 [b] 噻吩基, 喹啉基或异喹啉基)。一些杂芳基的实例是氮杂环丁烷基, 吡啶基, 1H- 吡唑基, 呋喃基, 吡咯基, 噻吩基, 噻唑基, 噁唑基, 咪唑基, 四唑基, 苯并呋喃基, 异喹啉基, 苯并噻唑基, 咕吨, 噻吨, 吩噻嗪, 二氢吡啶, 苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯, 苯并 [b] 呋喃基, 苯并 [b] 噻吩基, 吡唑基, 苯并咪唑基, 苯并噻唑基, 嘌呤基, 噌啉基, 喹啉基, 喹啉基, 噌啉基, 酞嗪基, 喹啉基, 喹啉基, 异喹啉基, 4H- 喹啉基, 苯并 -1,2,5- 噻二唑基或 1,8- 萘啶基。

[0053] 单环杂芳基非限制性地包括呋喃基, 噻吩基, 2H- 吡咯基, 吡咯基, 噁唑基, 噻唑基, 咪唑基, 吡唑基, 异噁唑基, 异噻唑基, 1,3,4- 噻二唑基, 2H- 吡喃基, 4H- 吡喃基, 吡啶基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡唑基, 吡嗪基或 1,3,5- 三嗪基。单环杂芳基是按照标准化学命名加以编

号的。

[0054] 二环杂芳基非限制性地包括吡啶基, 吡啶基, 异吡啶基, 3H- 吡啶基, 二氢吡啶基, 苯并 [b] 呋喃基, 苯并 [b] 噻吩基, 喹啉基, 异喹啉基, 吡嗪基, 异吡啶基, 吡啶基, 苯并 [b] 呋喃基, 苯并 [b] 噻吩基, 吡啶基, 苯并咪唑基, 苯并噻唑基, 嘌呤基, 4H- 喹啉基, 喹啉基, 异喹啉基, 噌啉基, 酞嗪基, 喹唑啉基, 喹喔啉基, 1,8- 萘啶基或蝶啶基。二环杂芳基是按照标准化学命名加以编号的。

[0055] 杂芳基为任选被一个或多个取代基取代, 例如脂族基 [例如烷基, 烯基或炔基]; 环脂族基; (环脂族基) 脂族基; 杂环脂族基; (杂环脂族基) 脂族基; 芳基; 杂芳基; 烷氧基; (环脂族基) 氧基; (杂环脂族基) 氧基; 芳基氧基; 杂芳基氧基; (芳脂族基) 氧基; (杂芳脂族基) 氧基; 芳酰基; 杂芳酰基; 氨基; 氧代 (在二环或三环杂芳基的非芳族碳环或杂环的环上); 羧基; 酰氨基; 酰基 [例如脂族基羰基; (环脂族基) 羰基; ((环脂族基) 脂族基) 羰基; (芳脂族基) 羰基; (杂环脂族基) 羰基; ((杂环脂族基) 脂族基) 羰基; 或 (杂芳脂族基) 羰基]; 磺酰基 [例如脂族基磺酰基或氨基磺酰基]; 亚磺酰基 [例如脂族基亚磺酰基]; 硫烷基 [例如脂族基硫烷基]; 硝基; 氰基; 卤素; 羟基; 巯基; 磺氧基; 脲; 硫脲; 氨磺酰基; 磺酰胺; 或氨基甲酰基。作为替代选择, 杂芳基可以是未取代的。

[0056] 取代的杂芳基的非限制性实例包括 (卤代) 杂芳基 [例如一 - 和二 - (卤代) 杂芳基]; (羧基) 杂芳基 [例如 (烷氧基羰基) 杂芳基]; 氰基杂芳基; 氨基杂芳基 [例如 ((烷基磺酰基) 氨基) 杂芳基和 ((二烷基) 氨基) 杂芳基]; (酰氨基) 杂芳基 [例如氨基羰基杂芳基, ((烷基羰基) 氨基) 杂芳基, (((烷基) 氨基) 烷基) 氨基羰基) 杂芳基, (((杂芳基) 氨基) 羰基) 杂芳基, ((杂环脂族基) 羰基) 杂芳基和 ((烷基羰基) 氨基) 杂芳基]; (氰基烷基) 杂芳基; (烷氧基) 杂芳基; (氨磺酰基) 杂芳基 [例如 (氨基磺酰基) 杂芳基]; (磺酰基) 杂芳基 [例如 (烷基磺酰基) 杂芳基]; (羟基烷基) 杂芳基; (烷氧基烷基) 杂芳基; (羟基) 杂芳基; ((羧基) 烷基) 杂芳基; [((二烷基) 氨基) 烷基] 杂芳基; (杂环脂族基) 杂芳基; (环脂族基) 杂芳基; (硝基烷基) 杂芳基; (((烷基磺酰基) 氨基) 烷基) 杂芳基; ((烷基磺酰基) 烷基) 杂芳基; (氰基烷基) 杂芳基; (酰基) 杂芳基 [例如 (烷基羰基) 杂芳基]; (烷基) 杂芳基和 (卤代烷基) 杂芳基 [例如三卤代烷基杂芳基]。

[0057] 本文所用的“杂芳脂族基 (例如杂芳烷基)”表示被杂芳基取代的脂族基团 (例如 C_{1-4} 烷基)。“脂族基”, “烷基”和“杂芳基”已经如上所定义。

[0058] 本文所用的“杂芳烷基”表示被杂芳基取代的烷基 (例如 C_{1-4} 烷基)。“烷基”和“杂芳基”都已经如上所定义。杂芳烷基任选地被一个或多个取代基取代, 例如烷基 (包括羧基烷基, 羟基烷基和卤代烷基, 例如三氟甲基), 烯基, 炔基, 环烷基, (环烷基) 烷基, 杂环烷基, (杂环烷基) 烷基, 芳基, 杂芳基, 烷氧基, 环烷基氧基, 杂环烷基氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 芳烷基氧基, 杂芳烷基氧基, 芳酰基, 杂芳酰基, 硝基, 羧基, 烷氧基羰基, 烷基羰基氧基, 氨基羰基, 烷基羰基氨基, 环烷基羰基氨基, (环烷基烷基) 羰基氨基, 芳基羰基氨基, 芳烷基羰基氨基, (杂环烷基) 羰基氨基, (杂环烷基烷基) 羰基氨基, 杂芳基羰基氨基, 杂芳烷基羰基氨基, 氰基, 卤素, 羟基, 酰基, 巯基, 烷基硫烷基, 磺氧基, 脲, 硫脲, 氨磺酰基, 磺酰胺, 氧代或氨基甲酰基。

[0059] 本文所用的“环状结构部分”包括环烷基, 杂环烷基, 环烯基, 杂环烯基, 芳基或杂

芳基,它们各自已经如前文所定义。

[0060] 本文所用的“酰基”表示甲酰基或 $R^x-C(O)-$ (例如烷基 $-C(O)-$, 也称之为“烷基羰基”), 其中 R^x 和“烷基”已经如前文所定义。乙酰基和新戊酰基为酰基的实例。

[0061] 本文所用的“芳酰基”或“杂芳酰基”表示芳基 $-C(O)-$ 或杂芳基 $-C(O)-$ 。芳酰基或杂芳酰基的芳基和杂芳基部分任选地如前文所定义被取代。

[0062] 本文所用的“烷氧基”表示烷基 $-O-$, 其中“烷基”已经如前文所定义。

[0063] 本文所用的“氨基甲酰基”表示具有结构 $-O-CO-NR^xR^y$ 或 $-NR^x-CO-O-R^z$ 的基团, 其中 R^x 和 R^y 已经如上所定义且 R^z 可以为脂族基, 芳基, 芳脂族基, 杂环脂族基, 杂芳基或杂芳脂族基。

[0064] 本文所用的“羧基”表示用作末端基团时的 $-COOH$, $-COOR^x$, $-OC(O)H$, $-OC(O)R^x$; 或者用作内部基团时的 $-OC(O)-$ 或 $-C(O)O-$ 。

[0065] 本文所用的“卤代脂族基”表示被 1, 2 或 3 个卤素取代的脂族基团。例如, 术语卤代烷基包括基团 $-CF_3$ 。

[0066] 本文所用的“巯基”表示 $-SH$ 。

[0067] 本文所用的“磺基”表示用于末端时的 $-SO_3H$ 或 $-SO_3R^x$, 或者用于内部时的 $-S(O)_3-$ 。

[0068] 本文所用的“磺酰基氨基”基团表示用于末端时的结构 $-NR^x-S(O)_2-NR^yR^z$ 和用于内部时的结构 $-NR^x-S(O)_2-NR^y-$, 其中 R^x , R^y 和 R^z 已经如上所定义。

[0069] 本文所用的“氨磺酰基”基团表示用于末端时的结构 $-S(O)_2-NR^xR^y$ 或 $-NR^x-S(O)_2-R^z$; 或者用于内部时的结构 $-S(O)_2-NR^x-$ 或 $-NR^x-S(O)_2-$, 其中 R^x , R^y 和 R^z 是如上所定义的。

[0070] 本文所用的“硫烷基”表示用于末端时的 $-S-R^x$ 和用于内部时的 $-S-$, 其中 R^x 已经如上所定义。硫烷基的实例包括烷基硫烷基。

[0071] 本文所用的“亚磺酰基”表示用于末端时的 $-S(O)-R^x$ 和用于内部时的 $-S(O)-$, 其中 R^x 已经如上所定义。

[0072] 本文所用的“磺酰基”表示用于末端时的 $-S(O)_2-R^x$ 和用于内部时的 $-S(O)_2-$, 其中 R^x 已经如上所定义。

[0073] 本文所用的“亚砷氧基”表示用于末端时的 $-O-SO-R^x$ 或 $-SO-O-R^x$ 和用于内部时的 $-O-S(O)-$ 或 $-S(O)-O-$, 其中 R^x 已经如上所定义。

[0074] 本文所用的“卤素”或“卤素”表示氟, 氯, 溴或碘。

[0075] 本文所用的“烷氧基羰基”被术语羧基所涵盖, 单独或者与另一基团结合用于表示诸如烷基 $-O-C(O)-$ 等基团。

[0076] 本文所用的“烷氧基烷基”表示烷基, 例如烷基 $-O-$ 烷基 $-$, 其中烷基已经如上所定义。

[0077] 本文所用的“羰基”表示 $-C(O)-$ 。

[0078] 本文所用的“氧代”表示 $=O$ 。

[0079] 本文所用的“氨基烷基”表示结构 $(R^xR^y)N-$ 烷基 $-$ 。

[0080] 本文所用的“氰基烷基”表示结构 $(NC)-$ 烷基 $-$ 。

[0081] 本文所用的“脲”基表示结构 $-NR^x-CO-NR^yR^z$, 且“硫脲”基表示用于末端时的结构 $-NR^x-CS-NR^yR^z$ 和用于内部时的 $-NR^x-CO-NR^y-$ 或 $-NR^x-CS-NR^y-$, 其中 R^x , R^y 和 R^z 已经如上

所定义。

[0082] 本文所用的“胍”基表示结构 $-N = C(N(R^X R^Y))N(R^X R^Y)$, 其中 R^X 和 R^Y 已经如上所定义。

[0083] 本文所用的术语“脒”基表示结构 $-C = (NR^X)N(R^X R^Y)$, 其中 R^X 和 R^Y 已经如上所定义。

[0084] 一般而言, 术语“邻位”表示包括两个或多个碳原子的基团上的取代基位置, 其中取代基附着于相邻的碳原子。

[0085] 一般而言, 术语“孪位”表示包括两个或多个碳原子的基团上的取代基位置, 其中取代基附着于相同的碳原子。

[0086] 术语“末端”和“内部”表示取代基内基团的位置。当基团存在于不进一步键合于化学结构其余部分的取代基末端时, 该基团是末端的。羧基烷基, 即 $R^X O(O)C-$ 烷基是用于末端的羧基的实例。当基团存在于键合于化学结构其余部分的取代基中间时, 该基团是内部的。烷基羧基 (例如烷基 $-C(O)O-$ 或烷基 $-OC(O)-$) 和烷基羧基芳基 (例如烷基 $-C(O)O-$ 芳基 - 或烷基 $-O(CO)-$ 芳基 -) 是用于内部的羧基的实例。

[0087] 本文所用的术语“脒”基表示结构 $-C = (NR^X)N(R^X R^Y)$, 其中 R^X 和 R^Y 已经如上所定义。

[0088] 本文所用的“环状基团”包括单 -, 二 - 和三 - 环的环系, 包括环脂族基, 杂环脂族基, 芳基或杂芳基, 它们各自已经如前文所定义。

[0089] 本文所用的“桥连二环的环系”表示二环的杂环脂族环系或二环的环脂族环系, 其中这些环是桥连的。桥连二环环系的实例包括但不限于金刚烷基, 降冰片基, 二环 [3. 2. 1] 辛基, 二环 [2. 2. 2] 辛基, 二环 [3. 3. 1] 壬基, 二环 [3. 2. 3] 壬基, 2-氧杂二环 [2. 2. 2] 辛基, 1-氮杂二环 [2. 2. 2] 辛基, 3-氮杂二环 [3. 2. 1] 辛基和 2,6-二氧杂-三环 [3. 3. 1. 0^{3,7}] 壬基。桥连二环环系可以任选地被一个或多个取代基取代, 例如烷基 (包括羧基烷基, 羟基烷基和卤代烷基例如三氟甲基) 烯基, 炔基, 环烷基, (环烷基) 烷基, 杂环烷基, (杂环烷基) 烷基, 芳基, 杂芳基, 烷氧基, 环烷基氧基, 杂环烷基氧基, 芳基氧基, 杂芳基氧基, 芳烷基氧基, 杂芳烷基氧基, 芳酰基, 杂芳酰基, 硝基, 羧基, 烷氧基羰基, 烷基羰基氧基, 氨基羰基, 烷基羰基氨基, 环烷基羰基氨基, (环烷基烷基) 羰基氨基, 芳基羰基氨基, 芳烷基羰基氨基, (杂环烷基) 羰基氨基, (杂环烷基烷基) 羰基氨基, 杂芳基羰基氨基, 杂芳烷基羰基氨基, 氰基, 卤素, 羟基, 酰基, 巯基, 烷基硫烷基, 磺氧基, 脲, 硫脲, 氨磺酰基, 磺酰胺, 氧代或氨基甲酰基。

[0090] 本文所用的“脂族链”表示支链或直链脂族基团 (例如烷基, 烯基或炔基)。直链脂族链具有结构 $-[CH_2]_v-$, 其中 v 是 1-6。支链脂族链是被一个或多个脂族基团取代的直链脂族链。支链脂族链具有结构 $-[CHQ]_v-$, 其中 Q 是氢或脂族基团; 不过, Q 应当在至少一种情形中是脂族基团。术语脂族链包括烷基链, 烯基链和炔基链, 其中烷基, 烯基和炔基是如上所定义的。

[0091] 措辞“任选被取代的”与措辞“取代或未取代的”可互换使用。如本文所述, 本发明化合物可以可选地被一个或多个取代基取代, 例如上文所一般性阐述的, 或者如本发明的特定大类, 小类和品种所例证的。如本文所述, 变量 R_1 , R_2 , R_3 和 R_4 以及式 I 所含有的其它变量涵盖具体的基团, 例如烷基和芳基。除非另有注解, 就变量 R_1 , R_2 , R_3 和 R_4 和其中所

含有的其它变量而言的每个具体基团可以可选地被一个或多个本文所述取代基取代。具体基团的每个取代基进一步可选地被一至三个卤素, 氰基, 氧代基, 烷氧基, 羟基, 氨基, 硝基, 芳基, 卤代烷基和烷基取代。例如, 烷基可以被烷基硫烷基取代, 烷基硫烷基可以可选地被一至三个卤素, 氰基, 氧代基, 烷氧基, 羟基, 氨基, 硝基, 芳基, 卤代烷基和烷基取代。作为附加的实例, (环烷基) 羰基氨基的环烷基部分可以可选地被一至三个卤素, 氰基, 烷氧基, 羟基, 硝基, 卤代烷基和烷基取代。当两个烷氧基键合于相同原子或相邻原子时, 这两个烷氧基可以与它们所键合的原子一起构成一个环。

[0092] 一般而言, 术语“取代”无论前面有无术语“任选”, 都表示给定结构中的氢原子团被指定取代基的原子团所代替。具体的取代基是如上文定义和下文化合物说明及其实施例所述的。除非另有说明, 可选被取代的基团可以在该基团每个可取代的位置上具有取代基, 若任意给定结构中一个以上位置可以被一个以上选自指定组的取代基所取代, 则取代基可以在每个位置上是相同或不同的。环取代基, 例如杂环烷基可以键合于另一个环, 例如环烷基, 构成螺-二环的环系, 例如两个环共享一个共用原子。正如本领域普通技术人员将认识到的, 本发明所关注的取代基组合是形成稳定的或化学上可行的化合物的那些组合。

[0093] 本文所用的措辞“至多”表示 0 或等于或小于下列措辞中的数字的任意的整数。例如, “至多 3 个”表示 0, 1, 2 和 3 中的任意一个。

[0094] 本文所用的措辞“稳定的或化学上可行的”表示在受到用于它们制备, 检测, 优选回收, 纯化的条件和用于一种或多种本文所公开的目的时基本上不变的化合物。在有些实施方案中, 稳定的化合物或化学上可行的化合物是在没有水分或其它化学反应性条件的存在下, 在 40°C 或以下的温度下保持至少一周而基本上不发生变化的化合物。

[0095] 本文所用的有效量被定义为赋予所治疗的患者以治疗效果所需的量, 通常基于患者的年龄, 体表面积, 体重和健康状况加以确定。动物与人用剂量的相互关系 (基于每平方米机体表面的毫克数) 如 Freireich 等, *Cancer Chemother. Rep.*, 50:219 (1966) 所述。从患者的身高和体重可以近似地确定体表面积。例如参见 *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537 (1970)。本文所用的“患者”表示哺乳动物, 包括人。

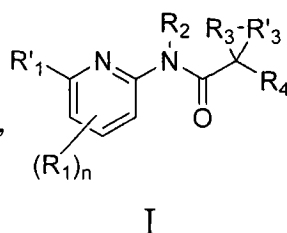
[0096] 除非另有规定, 本文所描绘的结构也意味着包括该结构的所有异构 (例如对映异构, 非对映异构和几何异构 (或构象异构)) 形式; 例如每个不对称中心的 R 与 S 构型, (Z) 与 (E) 双键异构体, 和 (Z) 与 (E) 构象异构体。因此, 这些化合物的单一立体化学异构体以及对映异构, 非对映异构和几何异构 (或构象异构) 混合物都属于本发明的范围。除非另有规定, 本发明化合物的所有互变异构形式都属于本发明的范围。另外, 除非另有规定, 本文所描绘的结构也意味着包括仅在一个或多个同位素富集原子的存在上有所不同的化合物。例如, 除了氢被氘或氚代替或者碳被 ^{13}C - 或 ^{14}C - 富集的碳代替以外具有本发明结构的化合物都属于本发明的范围。这类化合物例如可用作生物学测定法中的分析工具或探针。

[0097] 化合物

[0098] 本发明的化合物为有用的 ABC 转运蛋白的调节剂并且用于治疗 ABC 转运蛋白介导的疾病。

[0099] 化合物

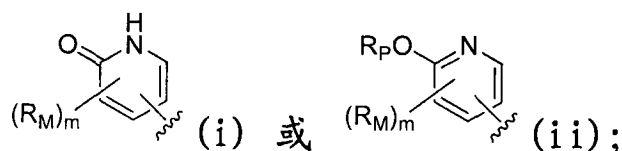
[0100] 本发明包括式 I 的化合物,



[0101] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0102] R'_1 各自为:

[0103]



[0104] 其中:

[0105] m 为 0-4;

[0106] R_p 为任选取代的 C_{1-6} 脂族基,其中至多其中的两个碳单元任选和独立地被 $-CO-$, $-CONR^N-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^NCO_2-$, $-O-$, $-OCONR^N-$, $-NR^NCO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^N-$ 替代;

[0107] R_M 各自独立地为 $-Z^M R_{11}$,其中 Z^M 各自独立地为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族基链,其中 Z^M 中的至多两个碳单元任选和独立地被 $-CO-$, $-CONR^N-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-CHR^N-$, $-NR^NCO_2-$, $-O-$, $-OCONR^N-$, $-NR^NCO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^N-$ 替代;

[0108] R_{11} 各自独立地为 R^N , 卤素, $-OH$, $-NH_2$, $-CN$, $-CF_3$ 或 $-OCF_3$;

[0109] R^N 各自独立地为氢,任选取代的 C_{1-8} 脂族基,任选取代的环脂族基,任选取代的杂环脂族基,任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0110] R_1 各自为任选取代的 C_{1-6} 脂族基,任选取代的 C_{1-6} 烷氧基,任选取代的 C_{3-10} 环脂族基, $-CN$, 卤素或羟基;

[0111] R_2 各自为氢或任选取代的 C_{1-6} 脂族基;

[0112] R_3 和 R'_3 各自与结合它们的碳原子一起形成任选取代的 C_{3-7} 环脂族基或任选取代的杂环脂族基;

[0113] R_4 各自为任选取代的芳基;且

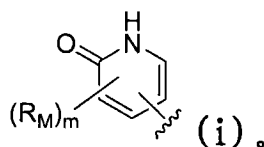
[0114] n 为 0-3。

[0115] 实施方案

[0116] 取代基 R'_1

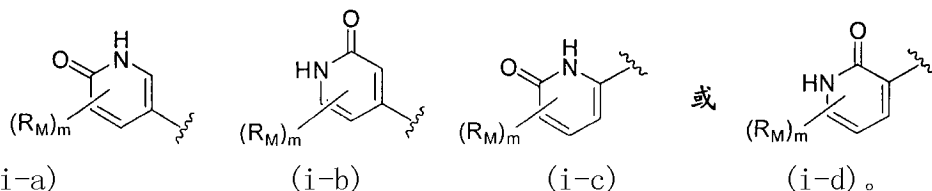
[0117] 在一个实施方案中, R'_1 选自:

[0118]



[0119] 在一个实施方案中, R'_1 选自:

[0120]



[0121]

(i-a)

(i-b)

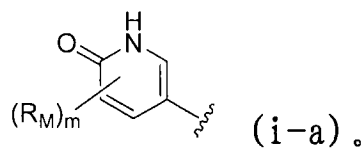
(i-c)

(i-d)。

[0122]

在一个实施方案中, R'_1 为:

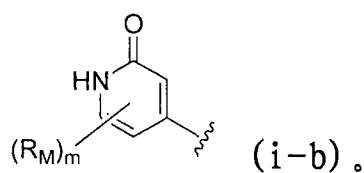
[0123]



[0124]

在另一个实施方案中, R'_1 为:

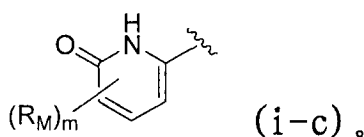
[0125]



[0126]

在另一个实施方案中, R'_1 为:

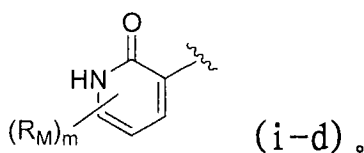
[0127]



[0128]

在另一个实施方案中, R'_1 为:

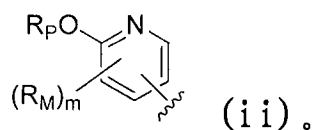
[0129]



[0130]

在另一个实施方案中, R'_1 选自:

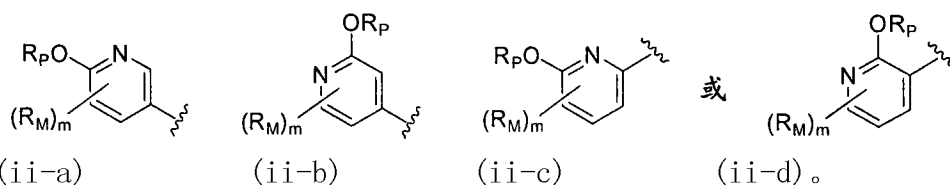
[0131]



[0132]

在另一个实施方案中, R'_1 选自:

[0133]



[0134]

(ii-a)

(ii-b)

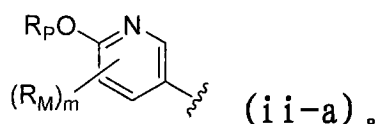
(ii-c)

(ii-d)。

[0135]

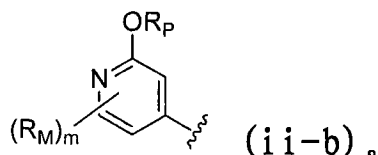
在一个实施方案中, R'_1 为:

[0136]



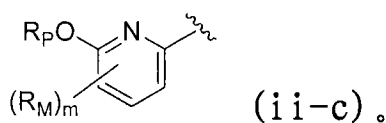
[0137] 在另一个实施方案中, R'_1 为:

[0138]



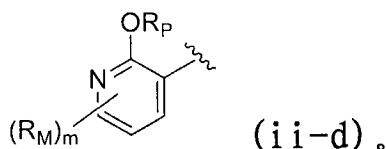
[0139] 在另一个实施方案中, R'_1 为:

[0140]



[0141] 在另一个实施方案中, R'_1 为:

[0142]



[0143] 取代基 R_1

[0144] R_1 各自独立地为任选取代的 C_{1-6} 脂族基,任选取代的 C_{1-6} 烷氧基,任选取代的 C_{3-10} 元环脂族基, -CN, 卤素或羟基。

[0145] 在某些实施方案中,一个 R_1 为任选取代的 C_{1-6} 脂族基。在几个实例中,一个 R_1 为任选取代的 C_{1-6} 烷基,任选取代的 C_{2-6} 烯基或任选取代的 C_{2-6} 炔基。在几个实例中,一个 R_1 为 C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基。

[0146] 在几个实施方案中, R_1 为卤素。

[0147] 在几个实施方案中, R_1 为 -CN。

[0148] 在某些实施方案中, R_1 为甲基,乙基,异-丙基,叔-丁基,环丙基,环丁基,环戊基,环己基,烯丙基, F, Cl, 甲氧基,乙氧基,异-丙氧基,叔-丁氧基或 CF_3 。在几个实例中, R_1 为甲基或甲氧基。或 R_1 可以为甲基。

[0149] 取代基 R_2

[0150] R_2 可以为氢。或 R_2 可以为任选取代的 C_{1-6} 脂族基。

[0151] 在几个实施方案中, R_2 为氢。

[0152] 取代基 R_3 和 R'_3

[0153] R_3 和 R'_3 各自与结合它们的碳原子一起形成 C_{3-7} 环脂族基或杂环脂族基,它们各自任选被 1, 2 或 3 个取代基取代的。

[0154] 在几个实施方案中, R_3 和 R'_3 与结合它们的碳原子一起形成 C_{3-7} 环脂族基或 C_{3-7} 杂环脂族基,它们各自任选被 $-Z^B R_7$ 中的 1, 2 或 3 个取代,其中 Z^B 各自独立地为键或任选取代的支链或直链 C_{1-4} 脂族基链,其中 Z^B 中的至多两个碳单元任选和独立地被 $-CO-$, $-CONR^B-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^B CO_2-$, $-O-$, $-OCONR^B-$, $-NR^B CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ 或 $-NR^B$ 替代; R_7 各自独立地

为 R^B , 卤素, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$ 或 $-OCF_3$; 且 R^B 各自独立地为氢, 任选取代的 C_{1-8} 脂族基, 任选取代的环脂族基, 任选取代的杂环脂族基, 任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0155] 在几个实施方案中, R_3 和 R'_3 与结合它们的碳原子一起形成 3, 4, 5 或 6 元环脂族基, 其任选被 1, 2 或 3 个取代基取代。在几个实例中, R_3 , R'_3 和结合它们的碳原子构成任选取代的环丙基。在几个可替代选择的实例中, R_3 , R'_3 和结合它们的碳原子构成任选取代的环丁基。在几个其它实例中, R_3 , R'_3 和结合它们的碳原子构成任选取代的环戊基。在其它实例中, R_3 , R'_3 和结合它们的碳原子构成任选取代的环己基。在某些实例中, R_3 和 R'_3 与结合它们的碳原子一起形成未取代的环丙基。

[0156] 在某些实施方案中, R_3 和 R'_3 与结合它们的碳原子一起形成未取代的 C_{3-7} 环脂族基。在几个实例中, R_3 和 R'_3 与结合它们的碳原子一起形成未取代的环丙基, 未取代的环戊基或未取代的环己基。在某些实施方案中, R_3 和 R'_3 与结合它们的碳原子一起形成未取代的环丙基。

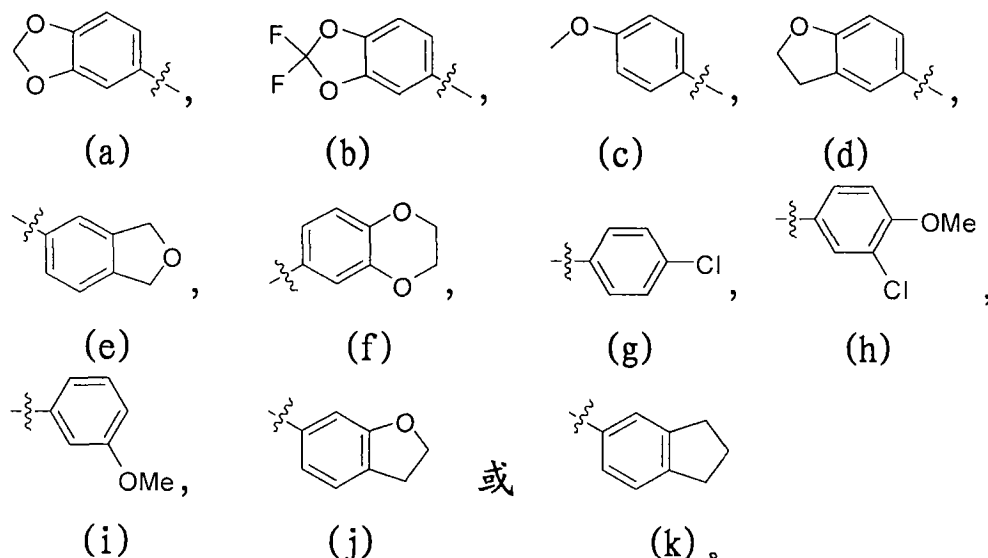
[0157] 取代基 R_4

[0158] 在几个实施方案中, R_4 为具有 6-10 个原子 (例如 7-10 个原子) 的芳基, 其任选被 1, 2 或 3 个取代基取代。 R_4 的实例包括任选取代的苯, 萘或茚。或 R_4 的实例可以为任选取代的苯基, 任选取代的萘基或任选取代的茚基。

[0159] 在某些实施方案中, R_4 为芳基, 其任选被 1, 2 或 3 个 $-Z^C R_8$ 取代。在某些实施方案中, R_4 为任选被 1, 2 或 3 个 $-Z^C R_8$ 取代的苯基。 Z^C 各自独立地为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族基链, 其中 Z^C 中的至多两个碳单元任选和独立地被 $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^C-$, $-CONR^C NR^C-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^C CO_2-$, $-O-$, $-NR^C CONR^C-$, $-OCONR^C-$, $-NR^C NR^C-$, $-NR^C CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NR^C-$, $-SO_2 NR^C-$, $-NR^C S_2-$ 或 $-NR^C SO_2 NR^C-$ 替代。 R_8 各自独立地为 R^C , 卤素, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 。 R^C 各自独立地为氢, 任选取代的 C_{1-8} 脂族基, 任选取代的环脂族基, 任选取代的杂环脂族基, 任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0160] 在某些实施方案中, 两次出现的 $-Z^C R_8$ 与结合它们的碳原子一起形成带有至多 3 个独立地选自 O, NH, NR^C 和 S 的环原子的 4-8 元饱和, 部分饱和或芳族环; 其中 R^C 如本文定义。

[0161] 在几个实施方案中, R_4 选自:



[0162] 在一个实施方案中, R_4 为 (a)。或 R_4 为 (b)。在某些实施方案中, R_4 为 (c)。在其

它实施方案中, R_4 为 (d)。在某些实施方案中, R_4 为 (e)。在某些实施方案中, R_4 为 (f)。在某些实施方案中, R_4 为 (g)。在某些实施方案中, R_4 为 (h)。在某些实施方案中, R_4 为 (i)。在某些实施方案中, R_4 为 (j)。在某些实施方案中, R_4 为 (k)。

[0163] 在某些实施方案中, 本发明涉及式 I 的化合物和附带的定义, 其中 m 为 0-2。在某些实施方案中, m 为 1。在某些实施方案中, m 为 0。

[0164] 在某些实施方案中, 本发明涉及式 I 的化合物和附带的定义, 其中 R_M 独立地为 $-Z^M R_{11}$, 其中 Z^M 各自独立地为键或 C_{1-4} 烷基链, 其中 Z^M 中的至多两个碳单元任选和独立地被 $-CO-$, $-CONR^N-$, $-CHR^N-$, $-CO_2-$, $-OCO-$, $-NR^N CO_2-$, $-O-$, $-OCONR^N-$, $-NR^N CO-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ 或 $-NR^N-$ 替代。在其它实施方案中, R_M 独立地为 $-Z^M R_{11}$, 其中 Z^M 各自独立地为键或 C_{1-4} 烷基链, 其中 Z^M 中的至多两个碳单元任选和独立地被 $-CONR^N-$, $-CO_2-$, $-O-$, $-CHR^N-$ 或 $-NR^N-$ 替代。

[0165] 在某些实施方案中, 本发明涉及式 I 的化合物和附带的定义, 其中 R_{11} 独立地为 R^N , 卤素, $-OH$, $-NH_2$ 或 $-CN$ 。在某些实施方案中, R^N 独立地为氢, C1-C6 脂族基或 C3-C6 环脂族基。

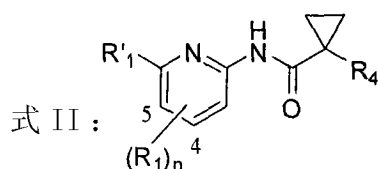
[0166] 在某些实施方案中, 本发明涉及式 I 的化合物和附带的定义, 其中 R^M 不存在或选自 $-CH_2OH$, $NHC(O)Me$, Et , Me , $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OMe$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(O)OH$, 卤素, OH , $C(O)NHMe$, $C(O)NH_2$, $-CH_2CH(OH)CH_2OH$, NH_2 , OMe , CH_2CN , $CH_2CH_2SO_2CH_3$, $CH_2CONHCN$, $CONMe_2$ 或 CN 。

[0167] 在某些实施方案中, 本发明涉及式 I 的化合物和附带的定义, 其中 R^P 为 C1-C6 脂族基, 其中至多其中的两个碳单元任选和独立地被 $-CO-$, $-CS-$, $-CONR^N-$, $-CO_2-$, $-NR^N CO_2-$, $-O-$, $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ 或 $-NR^N-$ 替代。

[0168] 在某些实施方案中, 本发明涉及式 I 的化合物和附带的定义, 其中 n 为 1-2。在某些实施方案中, n 为 1。

[0169] 典型化合物家族

[0170] 在另一个方面中, 本发明包括式 I 的化合物和附带的定义, 其中所述化合物具有



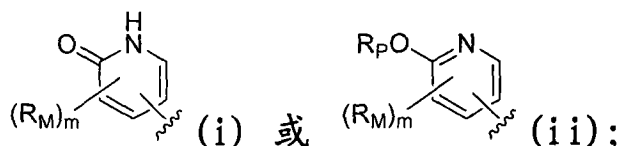
II

[0171] 或其药学上可接受的盐,

[0172] 其中:

[0173] R'_{11} 选自:

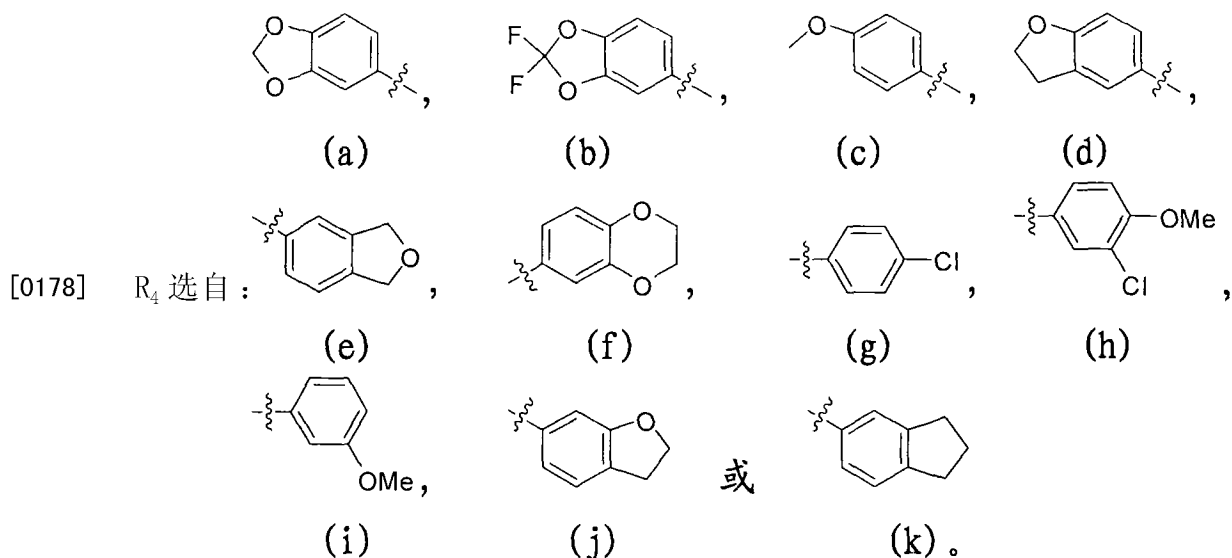
[0174]



[0175] n 为 0-2;

[0176] m 为 0-4;

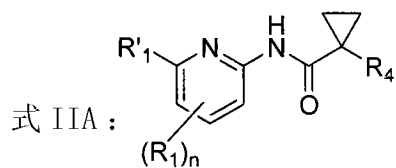
[0177] R_1 为 C_{1-6} 脂族基, 卤素或 $-CN$; 且



[0179] 在式 II 的某些实施方案中, n 为 1。或者 n 为 2。

[0180] 在某些实施方案中, R_1 选自甲基, 乙基, 异-丙基, 叔-丁基, F, Cl 或 -CN。或 R_1 为甲基。在一个实施方案中, n 为 1 和 R_1 为 5-甲基。在一个实施方案中, n 为 1 和 R_1 为 4-甲基。在一个实施方案中, n 为 2 且一个 R_1 为 4-甲基而另一个 R_1 为 5-甲基。

[0181] 在另一个方面中, 本发明包括式 II 的化合物和附带的定义, 其中所述化合物具有



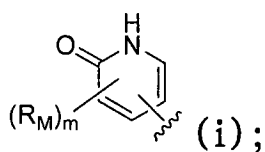
IIA

[0182] 或其药学上可接受的盐,

[0183] 其中：

[0184] R'_1 为：

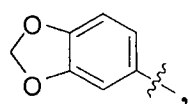
[0185]



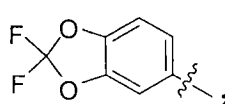
[0186] n 为 0-2；

[0187] m 为 0-4；

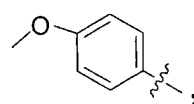
[0188] R_1 为 C_{1-6} 脂族基, 卤素或 -CN；且



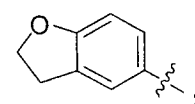
(a)



(b)

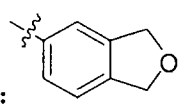


(c)

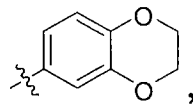


(d)

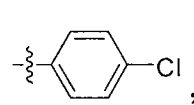
[0189] R_4 选自：



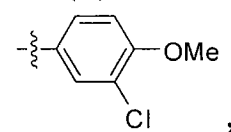
(e)



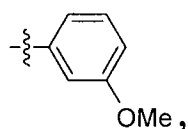
(f)



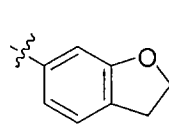
(g)



(h)

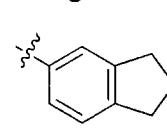


(i)



(j)

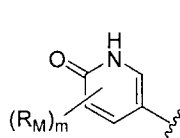
或



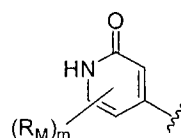
(k)。

[0190] 在式 IIA 的一个实施方案中, R'_1 选自：

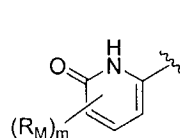
[0191]



(i-a)

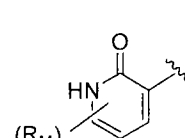


(i-b)



(i-c)

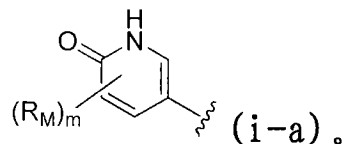
或



(i-d)。

[0192] 在式 IIA 的一个实施方案中, R'_1 为：

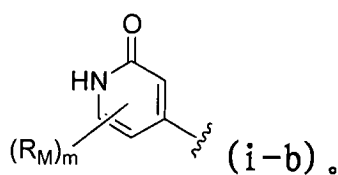
[0193]



(i-a)。

[0194] 在式 IIA 的另一个实施方案中, R'_1 为：

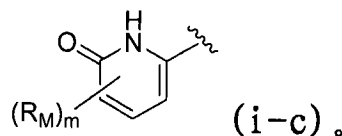
[0195]



(i-b)。

[0196] 在式 IIA 的另一个实施方案中, R'_1 为：

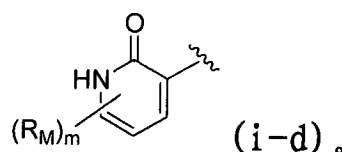
[0197]



(i-c)。

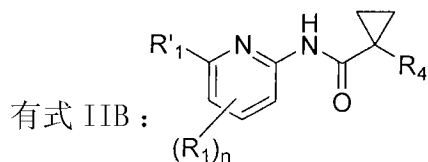
[0198] 在式 IIA 的另一个实施方案中, R'_1 为：

[0199]



(i-d)。

[0200] 在某些实施方案中,本发明包括式 II 的化合物和附带的定义,其中所述化合物具



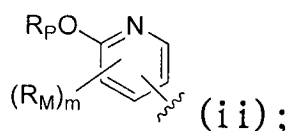
IIB

[0201] 或其药学上可接受的盐,

[0202] 其中:

[0203] R'_1 为:

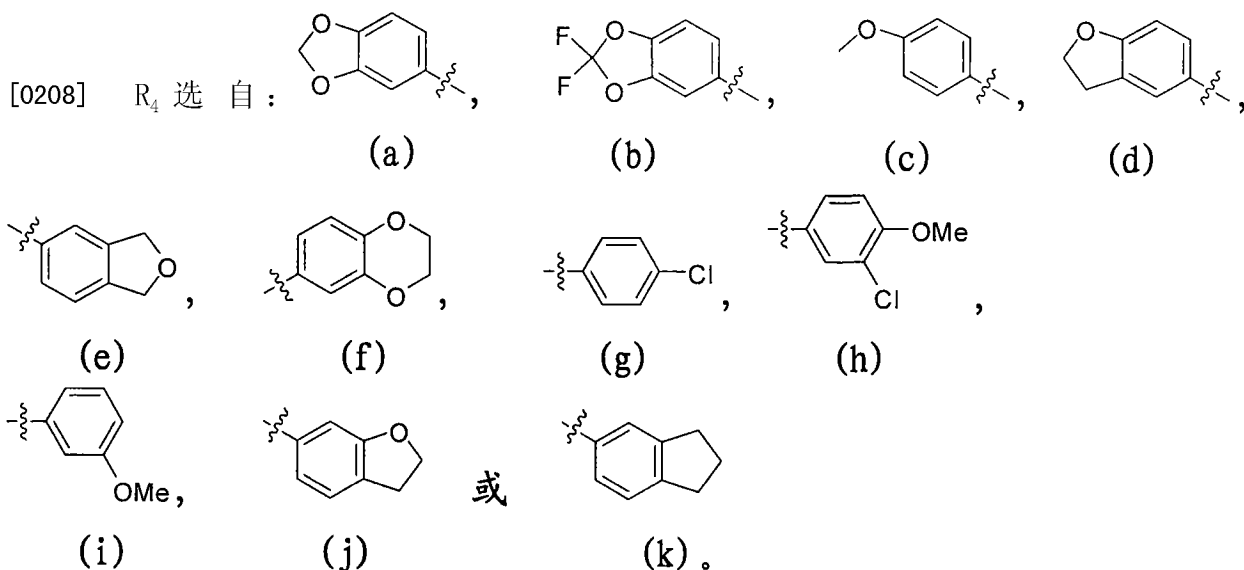
[0204]



[0205] m 为 0-4;

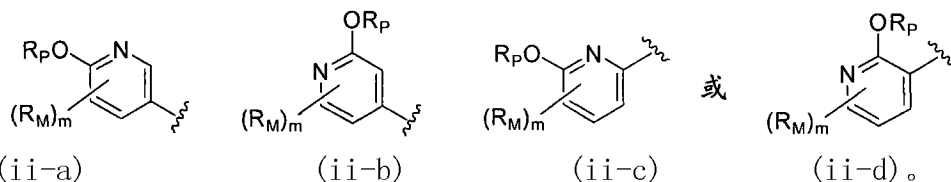
[0206] n 为 0-2;

[0207] R_1 为 C_{1-6} 脂族基, 卤素或 -CN; 且



[0209] 在式 IIB 的另一个实施方案中, R'_1 选自:

[0210]



[0211] (ii-a)

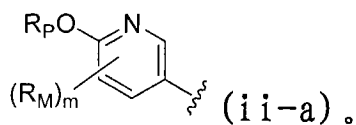
(ii-b)

(ii-c)

(ii-d)。

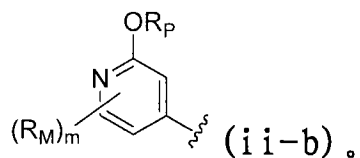
[0212] 在式 IIB 的另一个实施方案中, R'_1 为:

[0213]

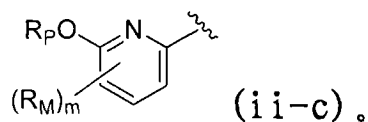


[0214] 在式 IIB 的另一个实施方案中, R'_1 为:

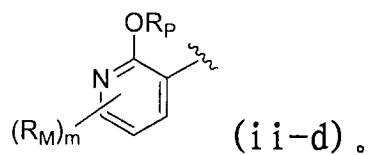
[0215]

[0216] 在式 IIB 的另一个实施方案中, R'_1 为:

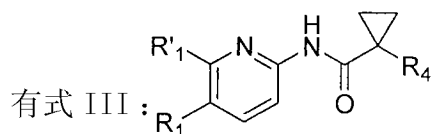
[0217]

[0218] 在式 IIB 的另一个实施方案中, R'_1 为:

[0219]



[0220] 在某些实施方案中, 本发明包括式 I 的化合物和附带的定义, 其中所述化合物具



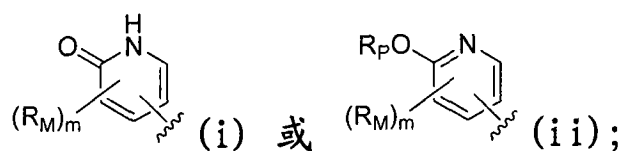
III

[0221] 或其药学上可接受的盐,

[0222] 其中:

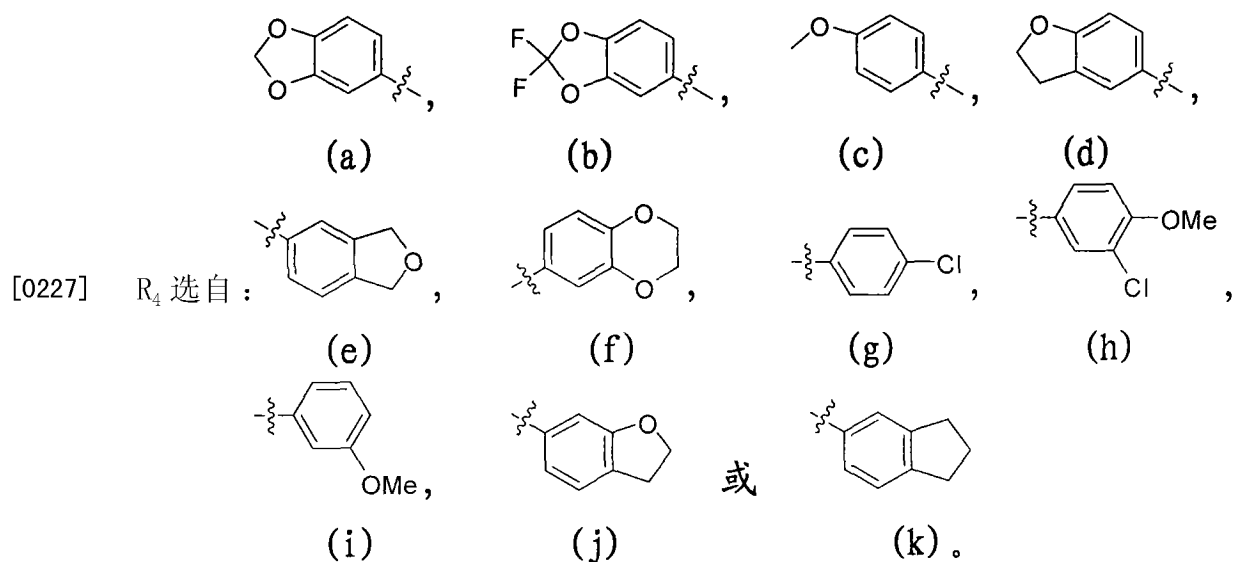
[0223] R'_1 选自:

[0224]



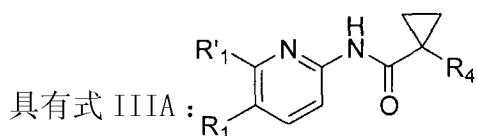
[0225] m 为 0-4;

[0226] R_1 为 C_{1-6} 脂族基, 卤素或 -CN; 且



[0228] 在式 III 的一个实施方案中, R_1 为甲基。在式 III 的一个实施方案中, R_1 为 Cl。在式 III 的一个实施方案中, R_1 为 -CN。

[0229] 在某些实施方案中, 本发明包括式 III 的化合物和附带的定义, 其中所述化合物



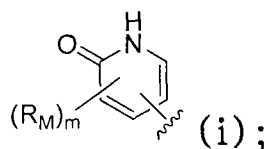
IIIA

[0230] 或其药学上可接受的盐,

[0231] 其中：

[0232] R'_1 为：

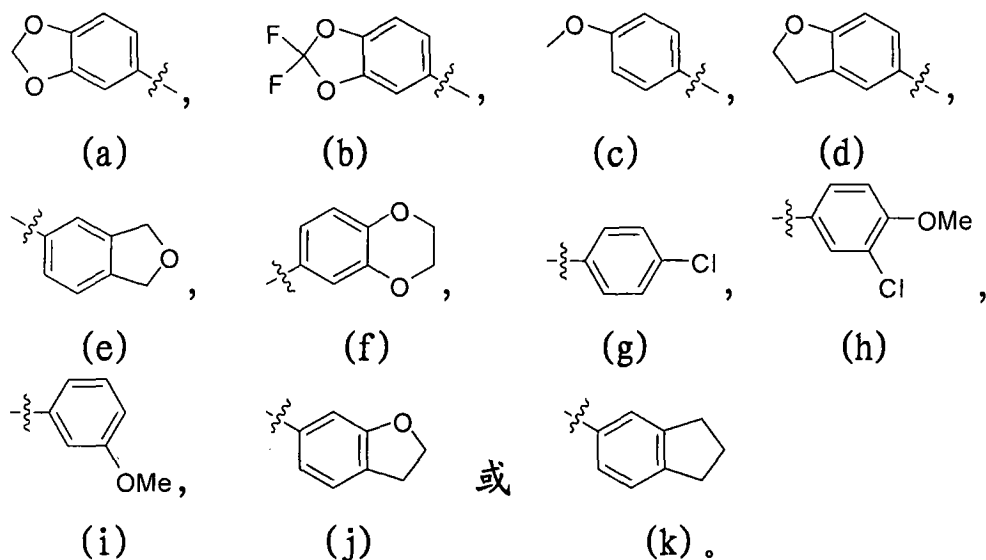
[0233]



[0234] m 为 0-4；

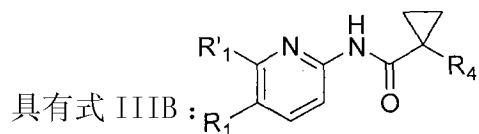
[0235] R_1 为 C_{1-6} 脂族基, 卤素或 -CN；且

[0236] R_4 选自：



[0237] 在式 IIIA 的一个实施方案中, R_1 为甲基。在式 IIIA 的一个实施方案中, R_1 为 Cl。在式 IIIA 的一个实施方案中, R_1 为 -CN。

[0238] 在某些实施方案中, 本发明包括式 III 的化合物和附带的定义, 其中所述化合物



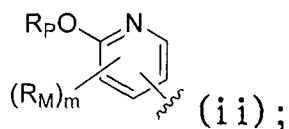
IIIB

[0239] 或其药学上可接受的盐,

[0240] 其中:

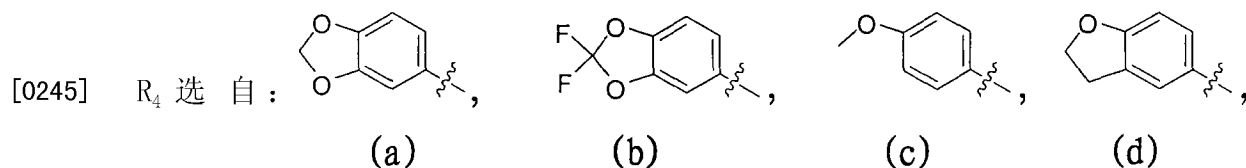
[0241] R'_1 为:

[0242]

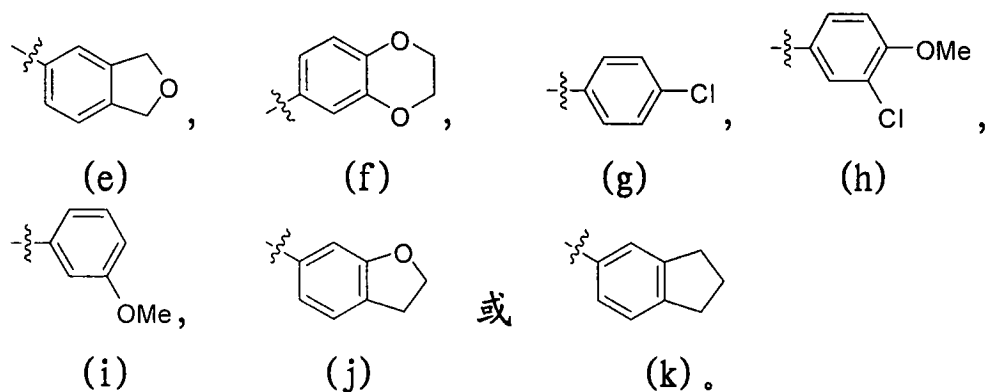


[0243] m 为 0-4;

[0244] R_1 为 C_{1-6} 脂族基, 卤素或 -CN; 且

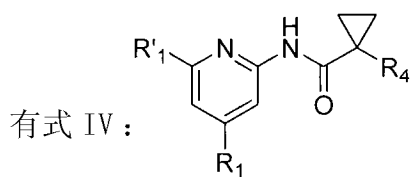


[0245] R_4 选自:



[0246] 在式 IIIB 化合物的一个实施方案中, R_1 为甲基。在式 IIIB 化合物的一个实施方案中, R_1 为 Cl。在式 IIIB 化合物的一个实施方案中, R_1 为 -CN。

[0247] 在某些实施方案中, 本发明包括式 I 的化合物和附带的定义, 其中所述化合物具



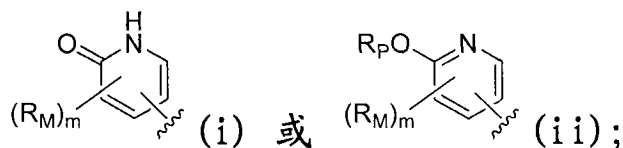
IV

[0248] 或其药学上可接受的盐,

[0249] 其中:

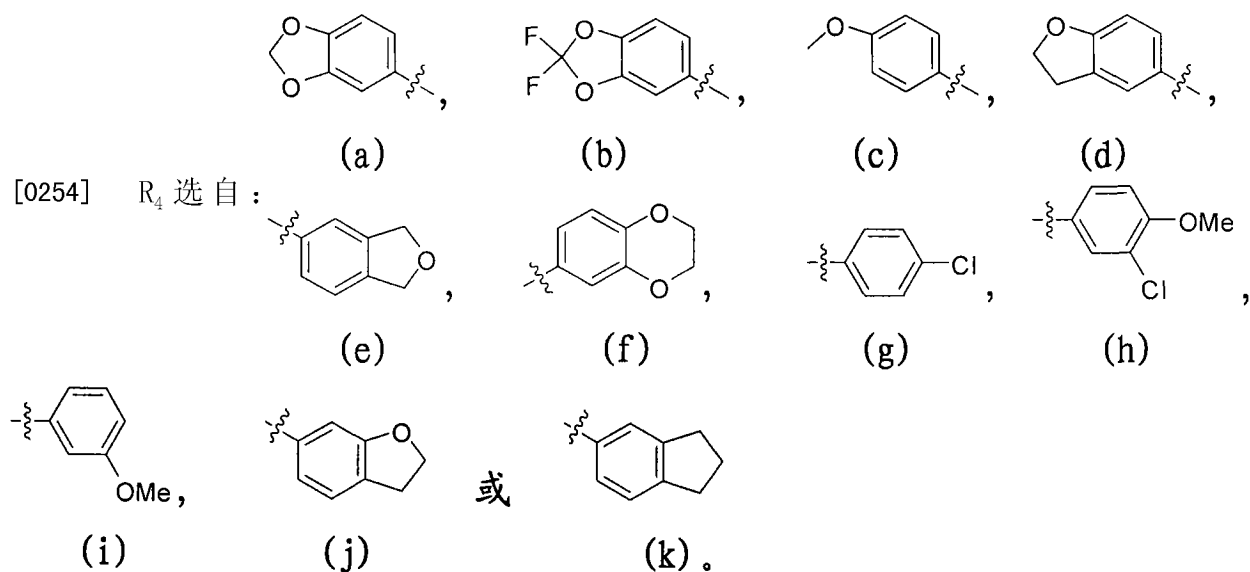
[0250] R'_1 选自:

[0251]



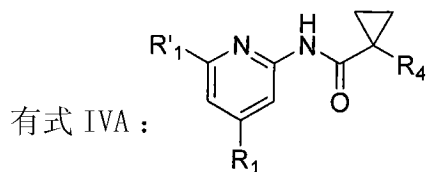
[0252] m 为 0-4;

[0253] R_1 为 C_{1-6} 脂族基, 卤素或 -CN; 且



[0255] 在式 IV 化合物的一个实施方案中, R_1 为甲基。在式 IV 化合物的一个实施方案中, R_1 为 Cl。在式 IV 化合物的一个实施方案中, R_1 为 -CN。

[0256] 在某些实施方案中,本发明包括式 IV 的化合物和附带的定义,其中所述化合物具



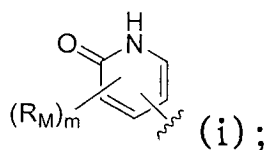
IVA

[0257] 或其药学上可接受的盐,

[0258] 其中:

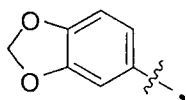
[0259] R'_1 为:

[0260]

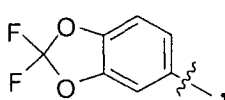


[0261] m 为 0-4;

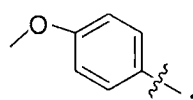
[0262] R_1 为 C_{1-6} 脂族基, 卤素或 $-CN$; 且



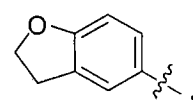
(a)



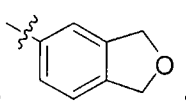
(b)



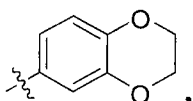
(c)



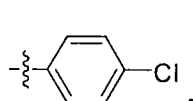
(d)



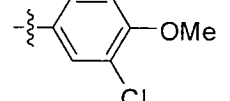
(e)



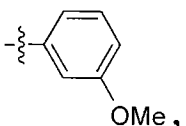
(f)



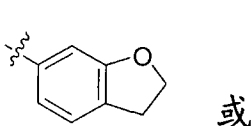
(g)



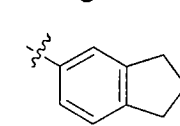
(h)



(i)



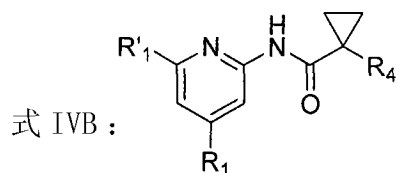
(j)



(k)。

[0264] 在式 IVA 化合物的一个实施方案中, R_1 为甲基。在式 IVA 化合物的一个实施方案中, R_1 为 Cl。在式 IVA 化合物的一个实施方案中, R_1 为 $-CN$ 。

[0265] 在某些实施方案中,本发明包括式 IV 的化合物和附带定义,其中所述化合物具有



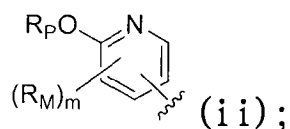
IVB

[0266] 或其药学上可接受的盐,

[0267] 其中:

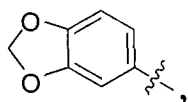
[0268] R'_1 为:

[0269]

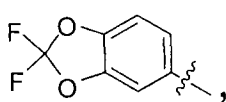


[0270] m 为 0-4 ;

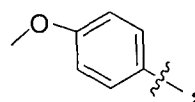
[0271] R_1 为 C_{1-6} 脂族基, 卤素或 -CN ;且



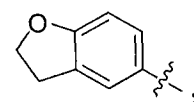
(a)



(b)

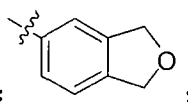


(c)

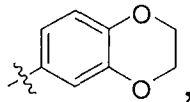


(d)

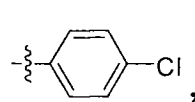
[0272] R_4 选自 :



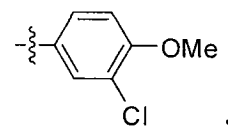
(e)



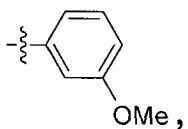
(f)



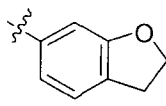
(g)



(h)

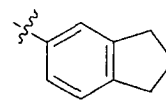


(i)



(j)

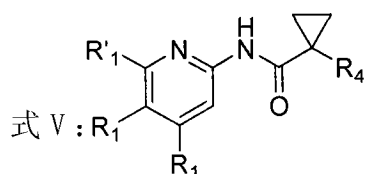
或



(k)。

[0273] 在式 IVB 化合物的一个实施方案中, R_1 为甲基。在式 IVB 化合物的一个实施方案中, R_1 为 Cl。在式 IVB 化合物的一个实施方案中, R_1 为 -CN。

[0274] 在某些实施方案中, 本发明包括式 I 的化合物和附带定义, 其中所述化合物具有



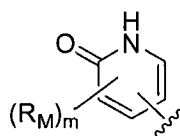
V

[0275] 或其药学上可接受的盐,

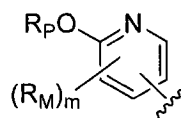
[0276] 其中 :

[0277] R'_1 选自 :

[0278]



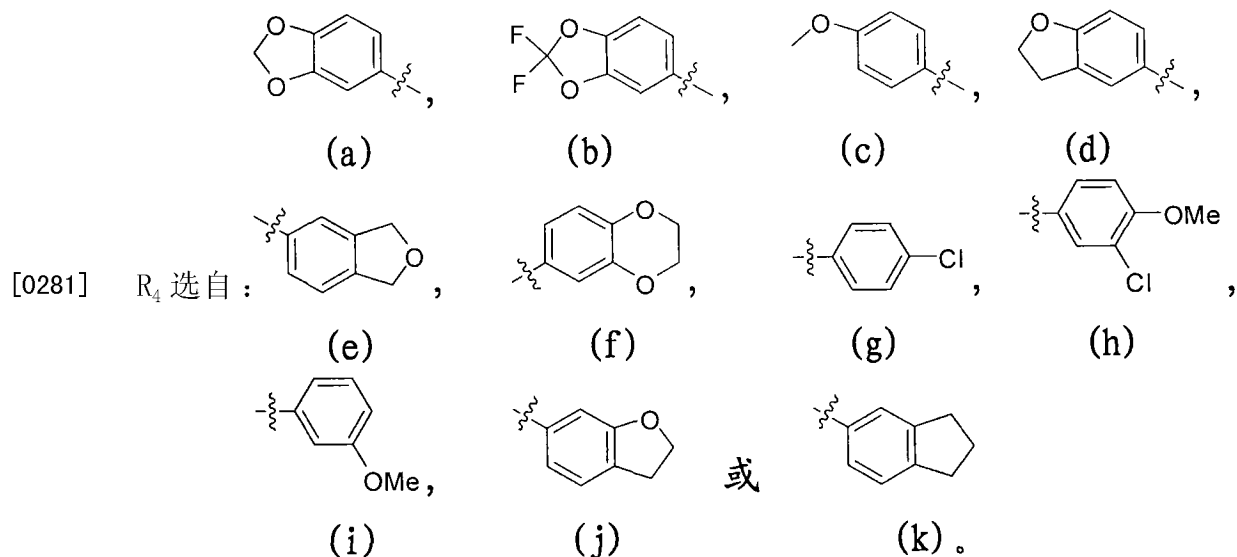
(i) 或



(ii);

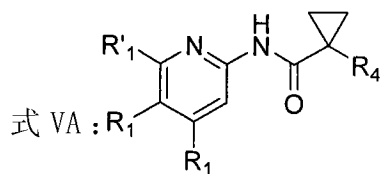
[0279] m 为 0-4 ;

[0280] R_1 为 C_{1-6} 脂族基, 卤素或 -CN ;且



[0282] 在式 V 化合物的一个实施方案中, R_1 为甲基。在式 V 化合物的一个实施方案中, R_1 为 Cl。在式 V 化合物的一个实施方案中, R_1 为 -CN。

[0283] 在某些实施方案中, 本发明包括式 V 的化合物和附带定义, 其中所述化合物具有



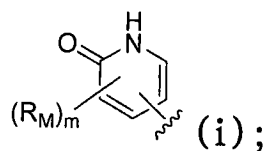
VA

[0284] 或其药学上可接受的盐,

[0285] 其中 :

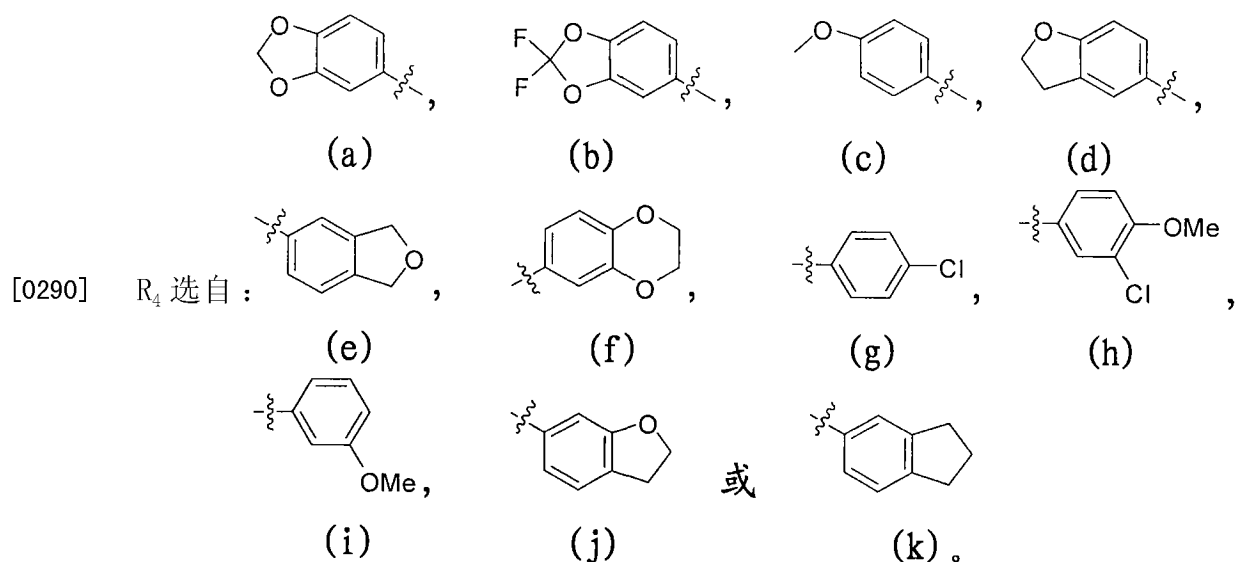
[0286] R'_1 为 :

[0287]



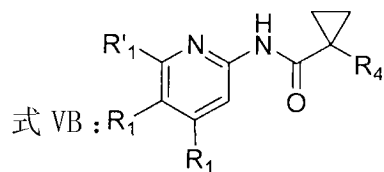
[0288] m 为 0-4 ;

[0289] R_1 为 C_{1-6} 脂族基, 卤素或 -CN ; 且



[0291] 在式 VA 化合物的一个实施方案中, R_1 为甲基。在式 VA 化合物的一个实施方案中, R_1 为 Cl。在式 VA 化合物的一个实施方案中, R_1 为 -CN。

[0292] 在某些实施方案中, 本发明包括式 V 的化合物和附带定义, 其中所述化合物具有



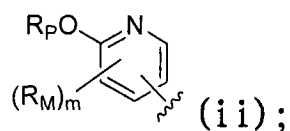
VB

[0293] 或其药学上可接受的盐,

[0294] 其中 :

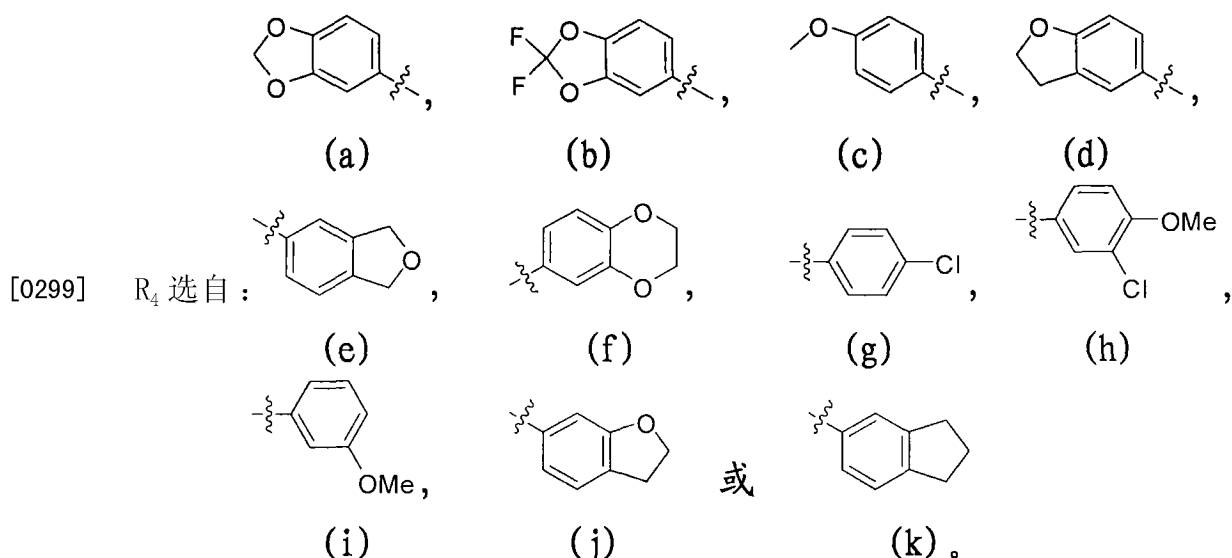
[0295] R'_1 为 :

[0296]

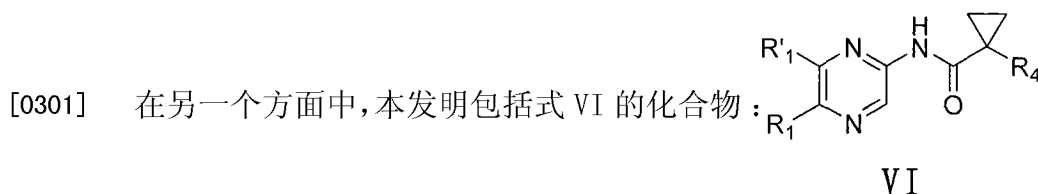


[0297] m 为 0-4 ;

[0298] R_1 为 C_{1-6} 脂族基, 卤素或 -CN ; 且



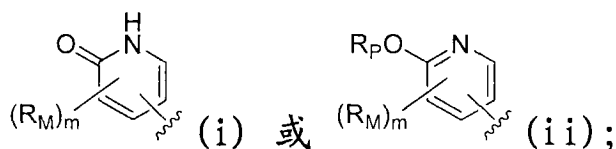
[0300] 在式 VB 化合物的一个实施方案中, R_1 为甲基。在式 VB 化合物的一个实施方案中, R_1 为 Cl。在式 VB 化合物的一个实施方案中, R_1 为 -CN。



[0302] 或其药学上可接受的盐, 其中：

[0303] R'_1 为：

[0304]



[0305] m 为 0-4；

[0306] R_p 为任选取代的 C_{1-6} 脂族基, 其中至多其中的两个碳单元任选和独立地被 -CO-, -CONR^N-, -CO₂-, -OCO-, -NR^NCO₂-, -O-, -OCONR^N-, -NR^NCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^N- 替代；

[0307] R_M 独立地为 -Z^MR₁₁, 其中 Z^M 各自独立地为键或任选取代的支链或直链 C_{1-6} 脂族基链, 其中 Z^M 中的至多两个碳单元任选和独立地被 -CO-, -CONR^N-, -CO₂-, -OCO-, -CHR^N-, -NR^NCO₂-, -O-, -OCONR^N-, -NR^NCO-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NR^N- 替代；

[0308] R_{11} 独立地为 R^N, 卤素, -OH, -NH₂, -CN, -CF₃ 或 -OCF₃；

[0309] R^N 独立地为氢, 任选取代的 C_{1-8} 脂族基, 任选取代的环脂族基, 任选取代的杂环脂族基, 任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0310] R_1 为任选取代的 C_{1-6} 脂族基, 任选取代的 C_{1-6} 烷氧基, 任选取代的 C_{3-10} 环脂族基, -CN, 卤素或羟基；

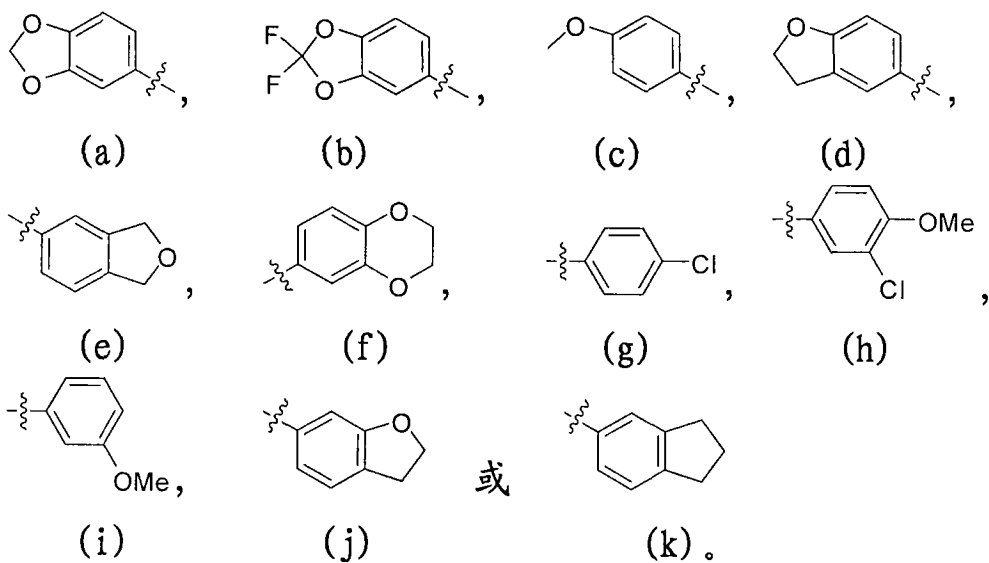
[0311] R_2 为氢或任选取代的 C_{1-6} 脂族基；

[0312] R_3 和 R'_3 与结合它们的碳原子一起形成任选取代的 C_{3-7} 环脂族基或任选取代的杂环脂族基；

[0313] R_4 为任选取代的芳基；且

[0314] n 为 0-3。

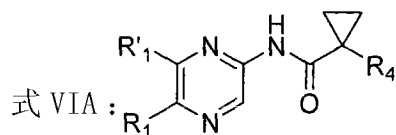
[0315] 在式化合物的一个实施方案中, R_4 选自:



[0316] 在式 VI 化合物的一个实施方案中, R_4 为 (b)。

[0317] 在式 VI 化合物的一个实施方案中, R_1 为甲基。

[0318] 在某些实施方案中, 本发明包括式 VI 的化合物和附带定义, 其中所述化合物具有



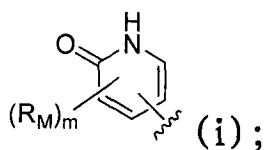
VIA

[0319] 或其药学上可接受的盐,

[0320] 其中:

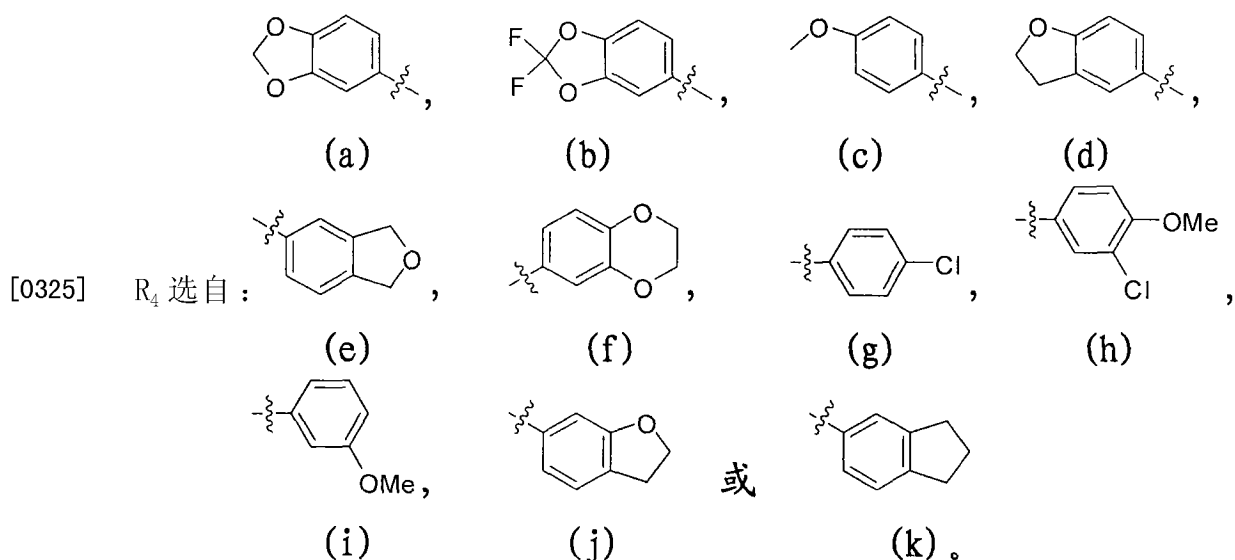
[0321] R'_1 选自:

[0322]



[0323] m 为 0-4;

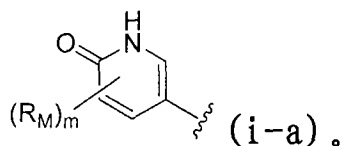
[0324] R_1 为 C_{1-6} 脂族基, 卤素或 -CN; 且



[0326] 在式 VIA 化合物的一个实施方案中, R_1 为甲基。

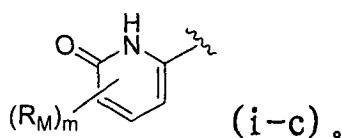
[0327] 在式 VIA 化合物的一个实施方案中, R'_1 为：

[0328]

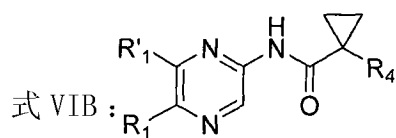


[0329] 在式 VIA 化合物的一个实施方案中, R'_1 为：

[0330]



[0331] 在某些实施方案中, 本发明包括式 VI 的化合物和附带定义, 其中所述化合物具有



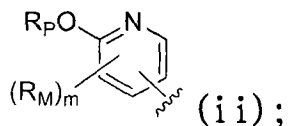
VIB

[0332] 或其药学上可接受的盐,

[0333] 其中：

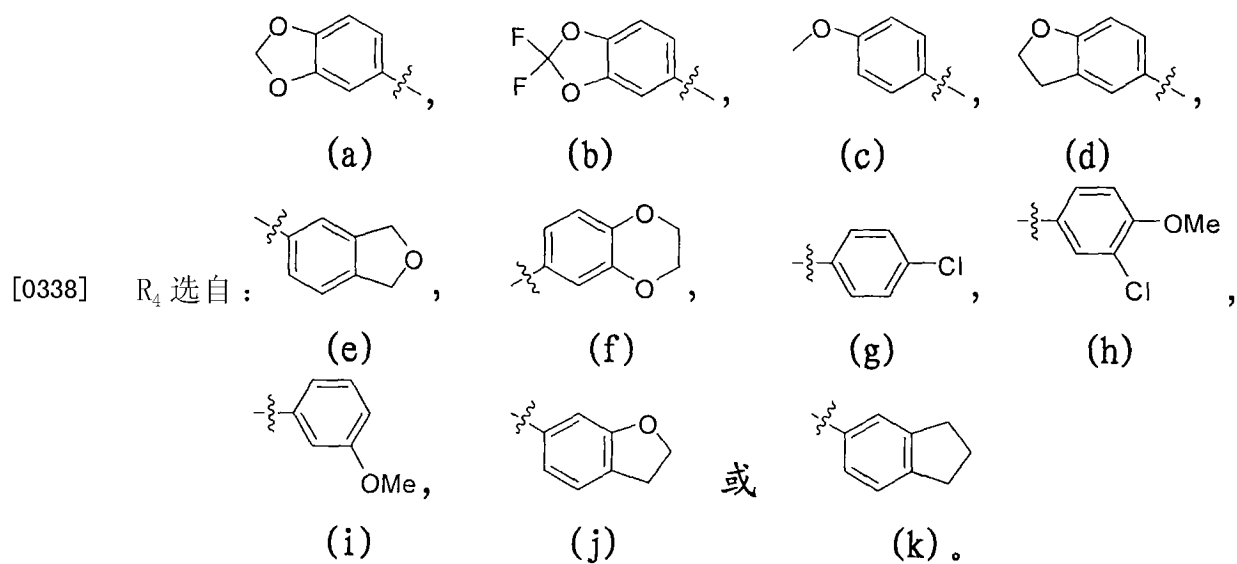
[0334] R'_1 选自：

[0335]



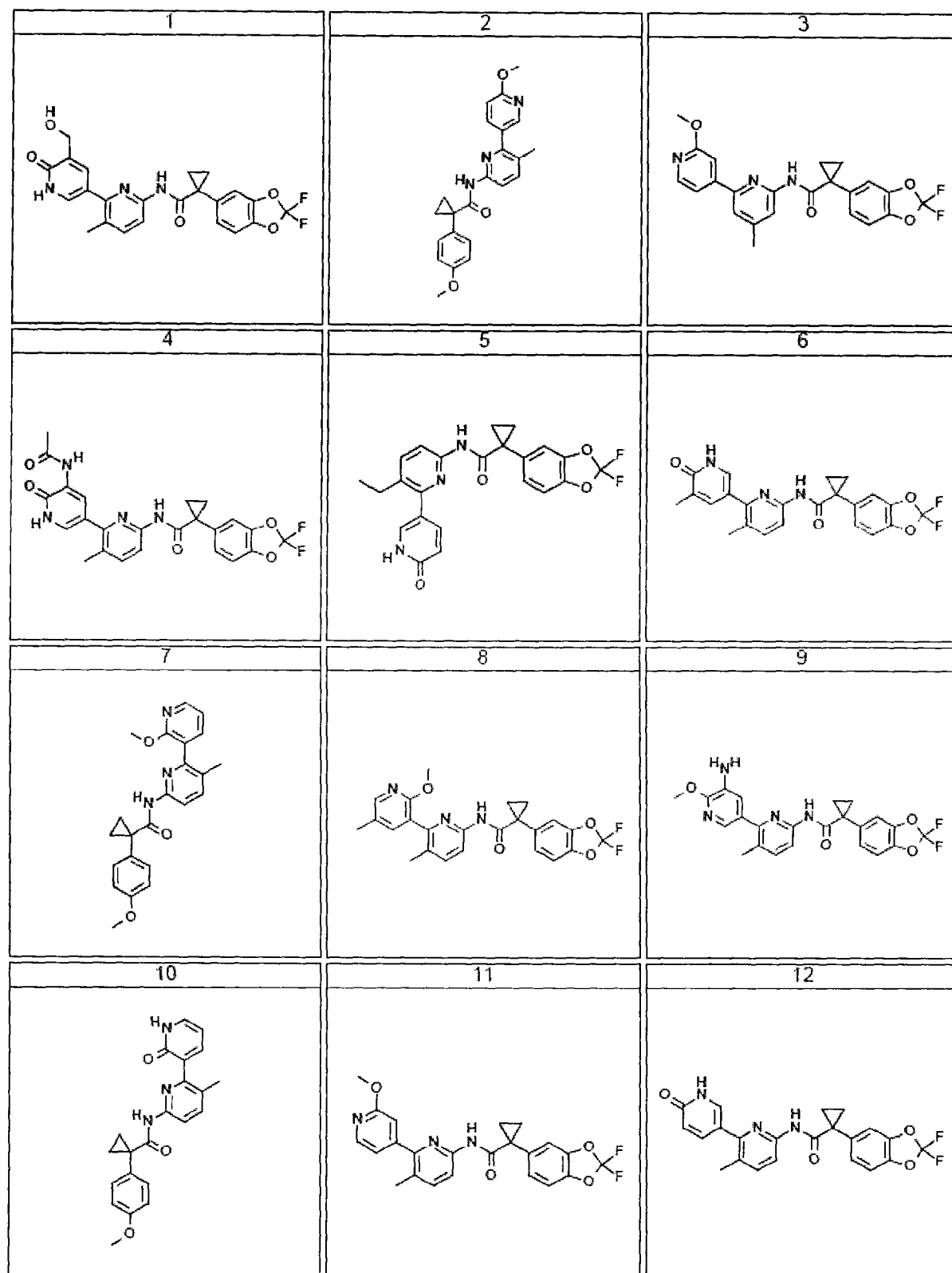
[0336] m 为 0-4；

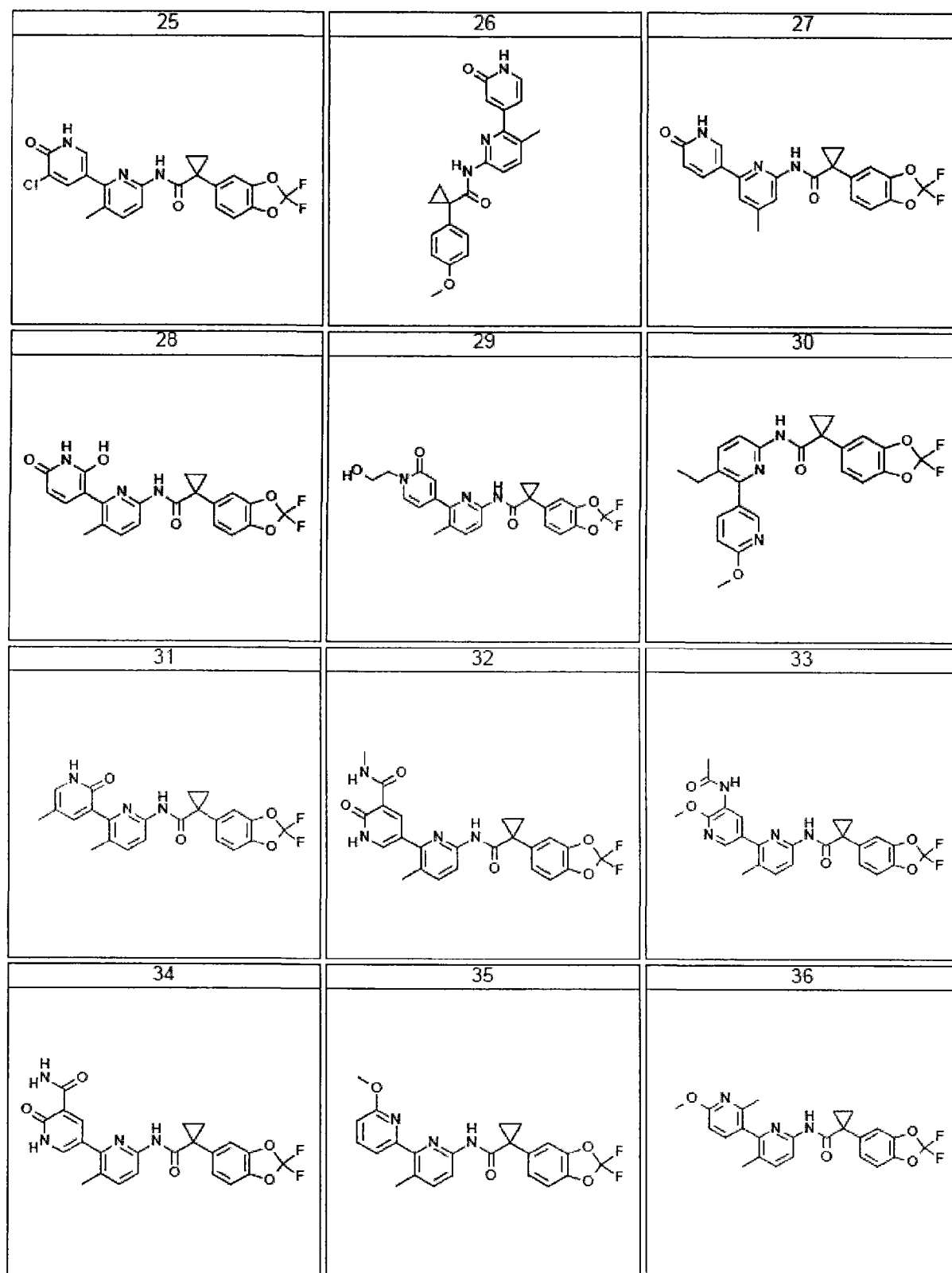
[0337] R_1 为 C_{1-6} 脂族基, 卤素或 $-CN$ ；且

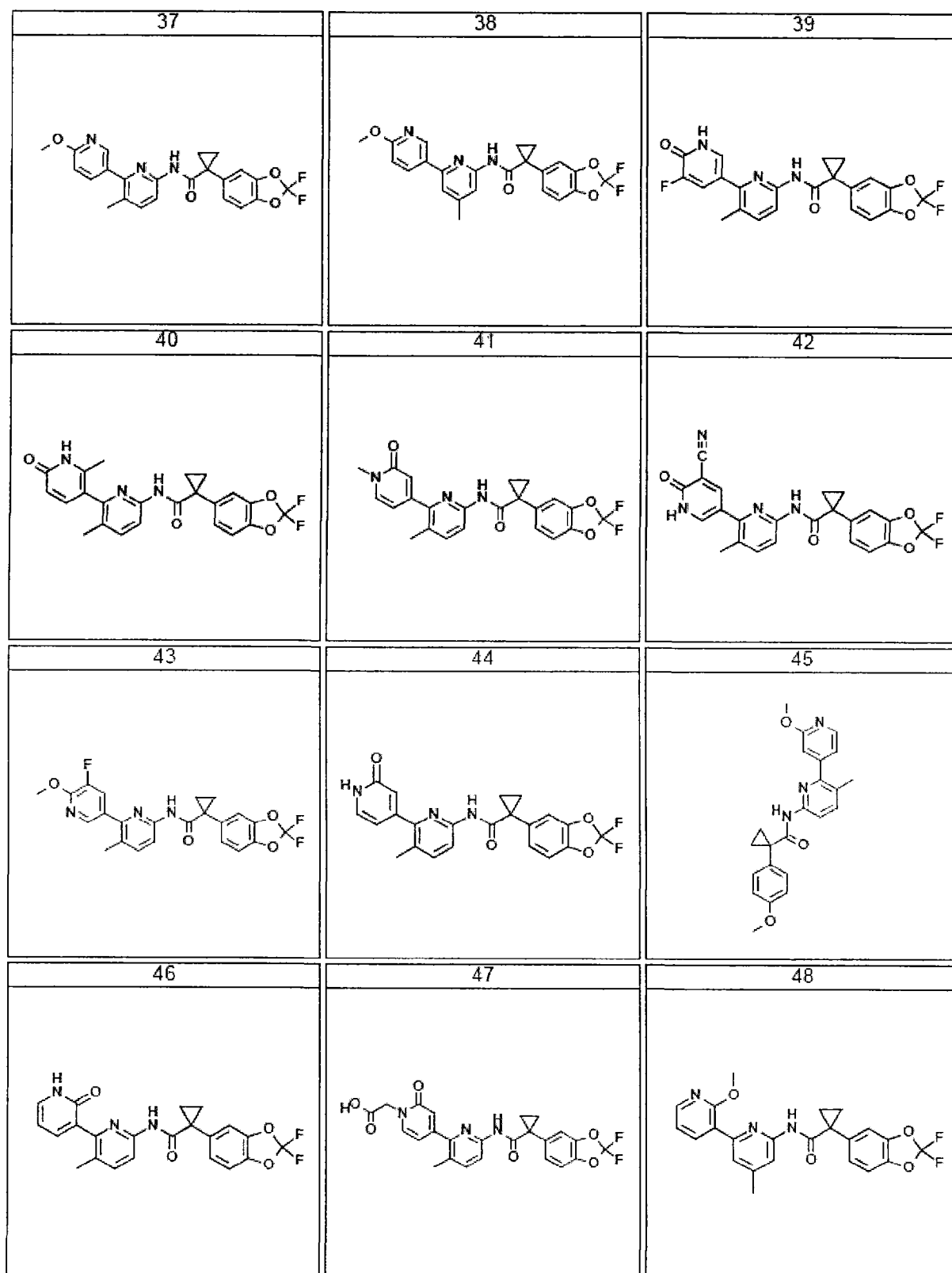


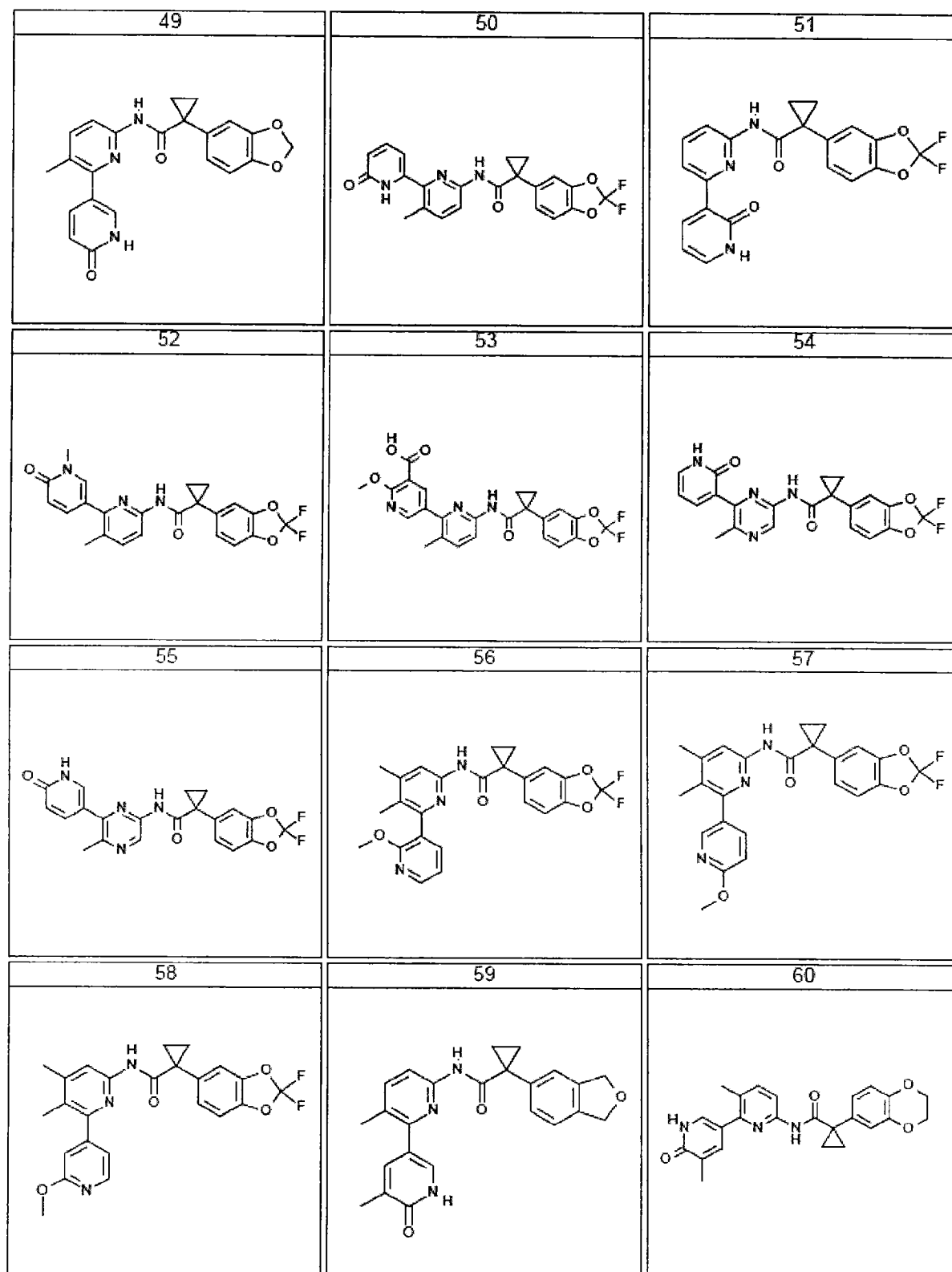
[0339] 在式 VIB 化合物的一个实施方案中, R_1 为甲基。

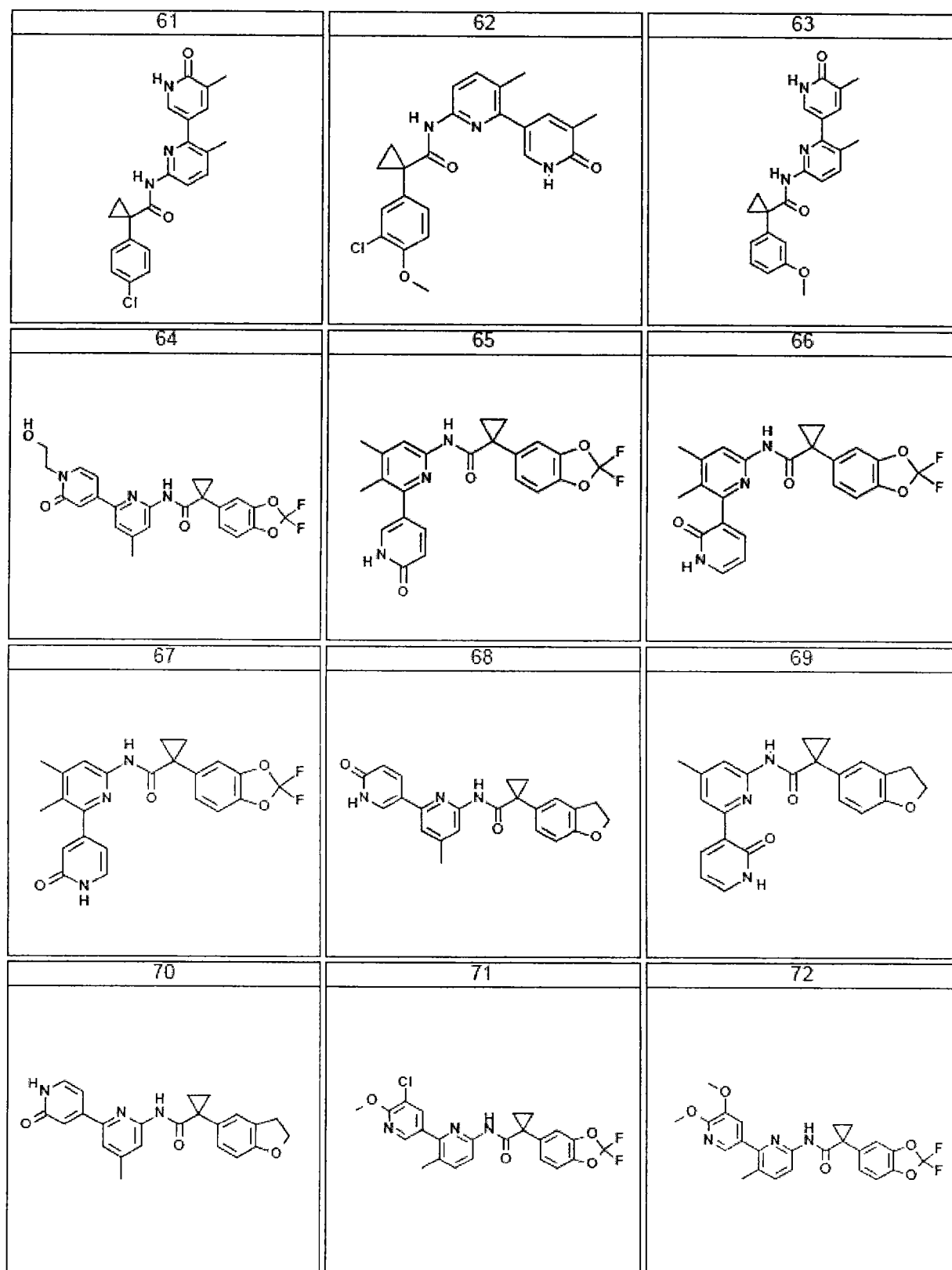
[0340] 本发明的典型化合物包括,但不限于下表 1 中例证的那些。表 1.

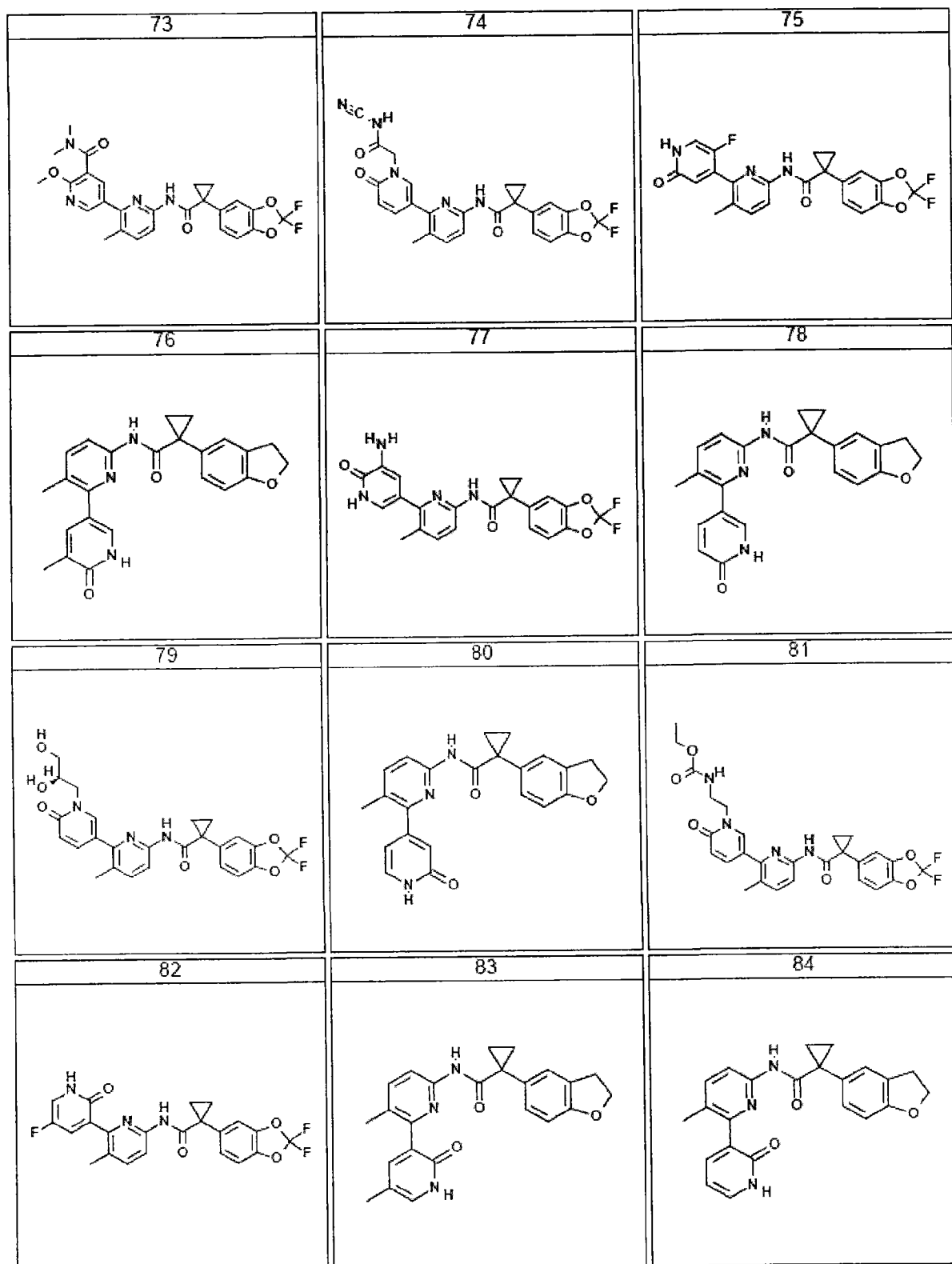


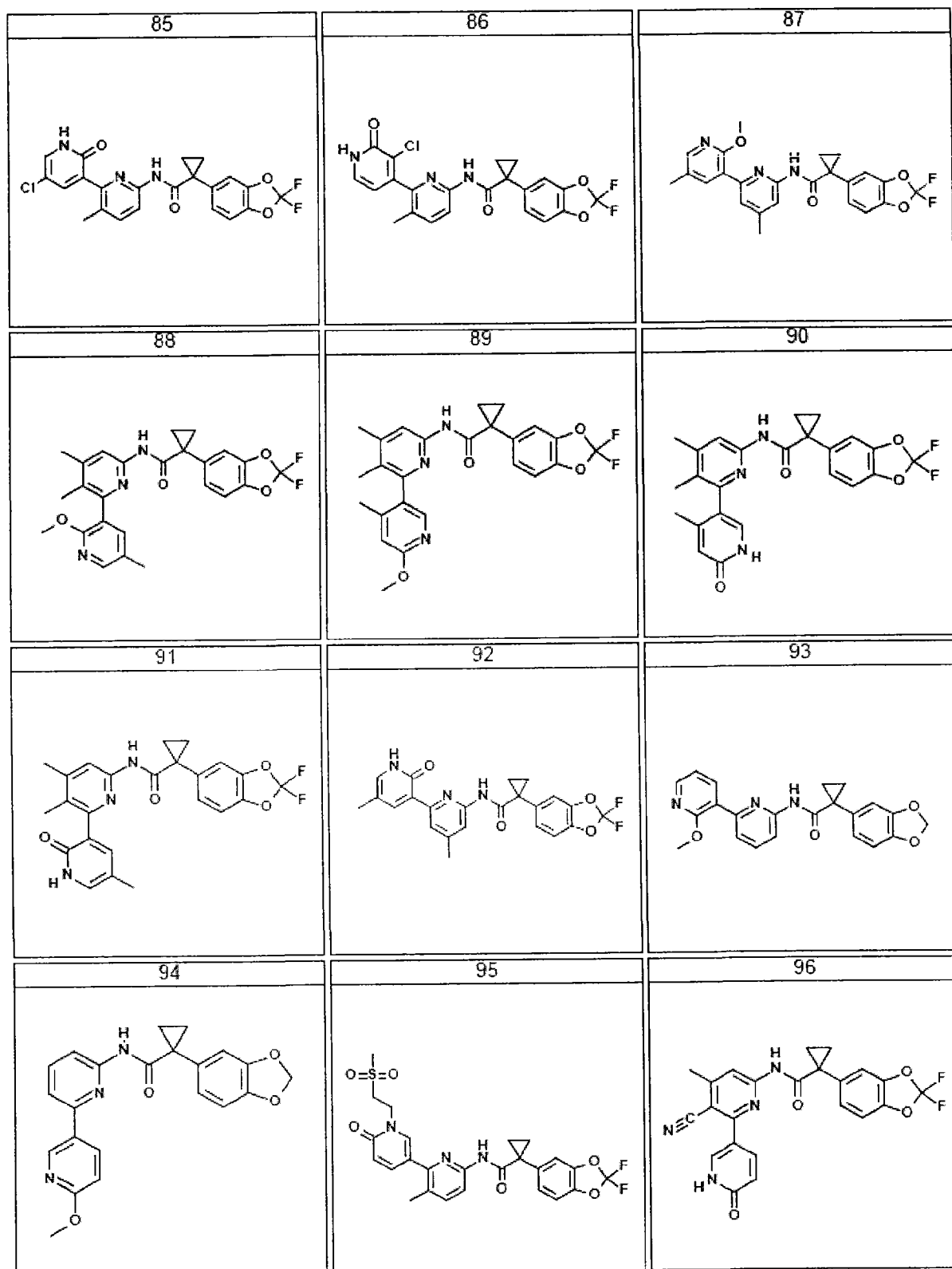


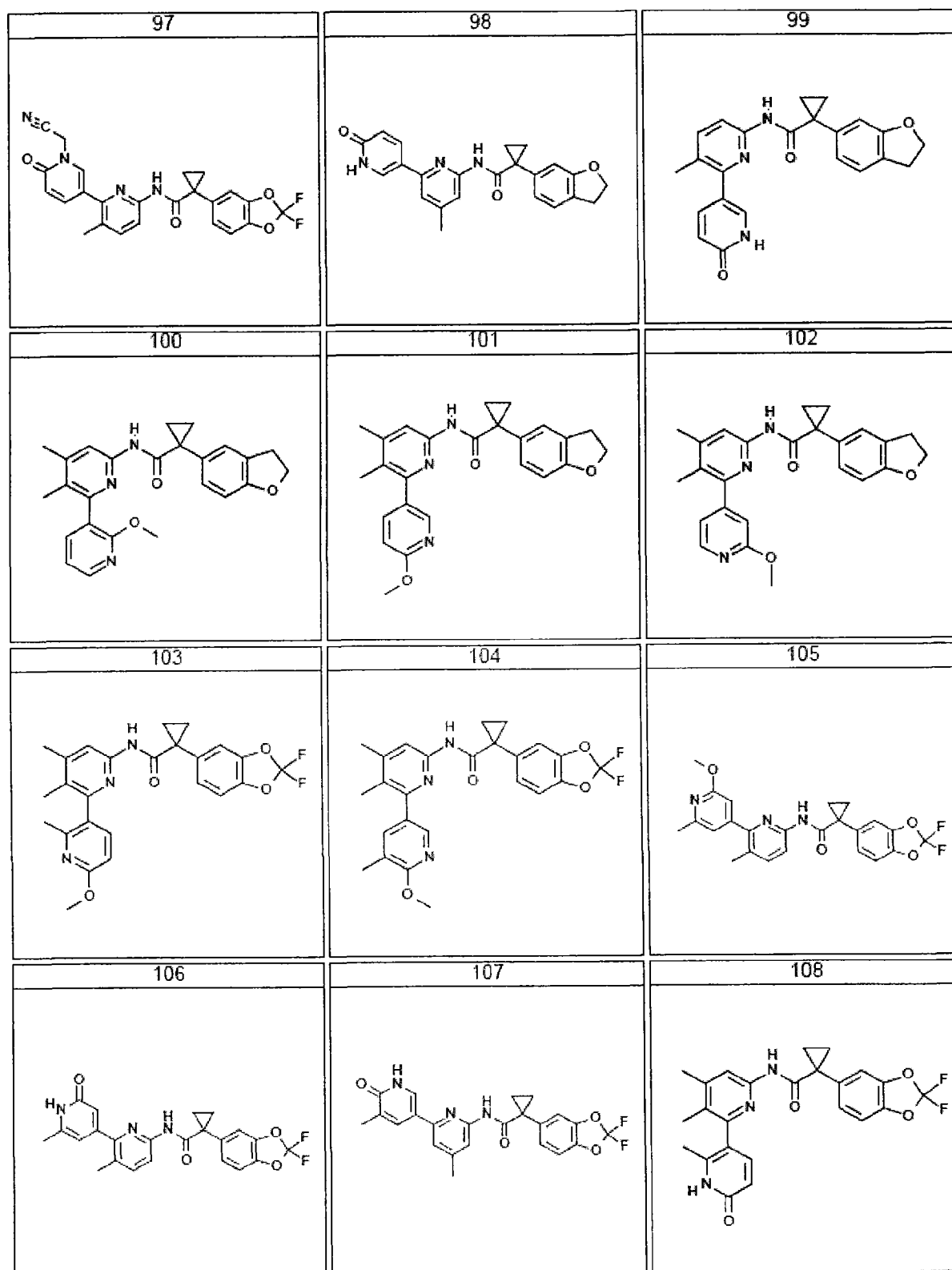


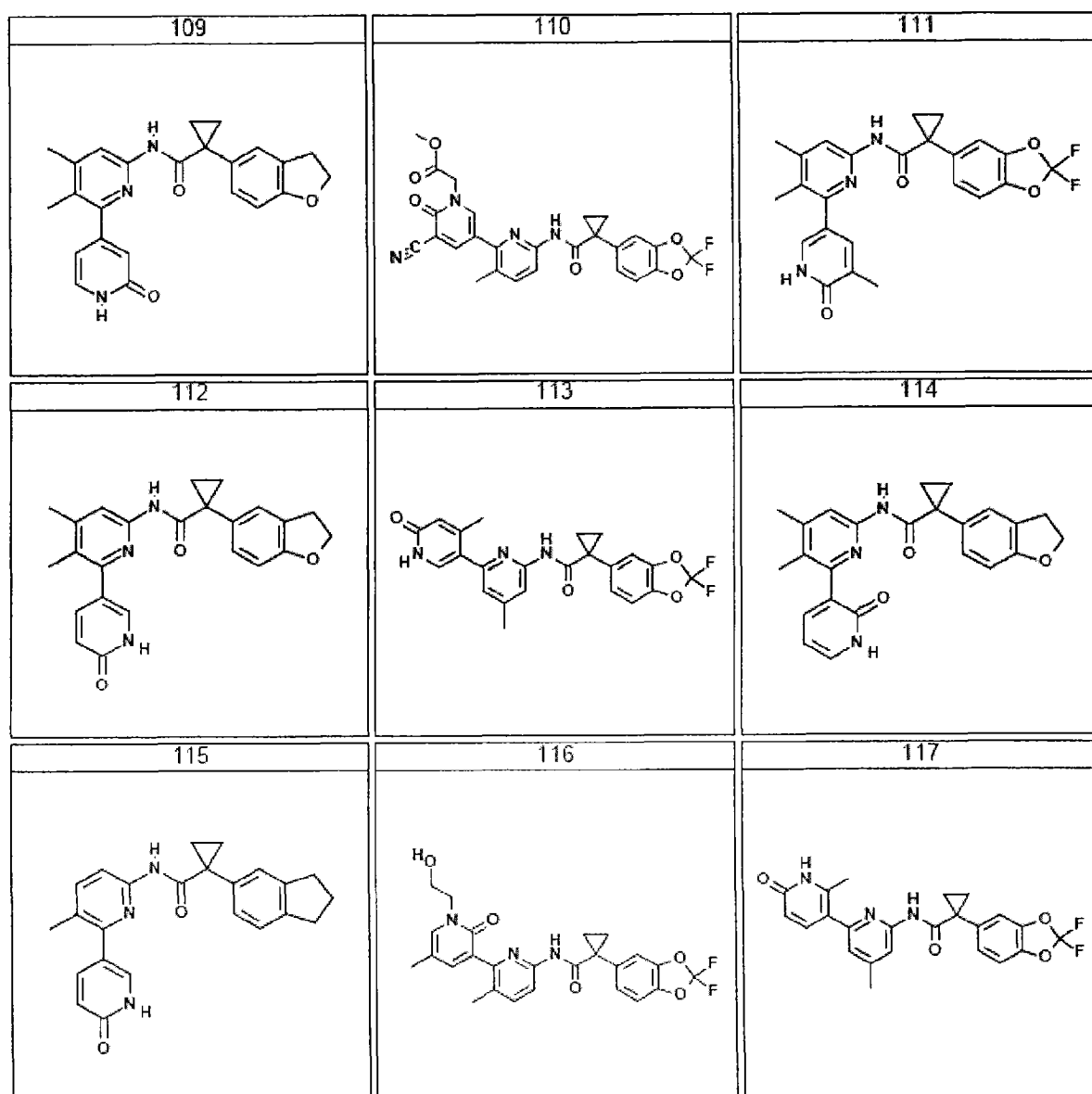












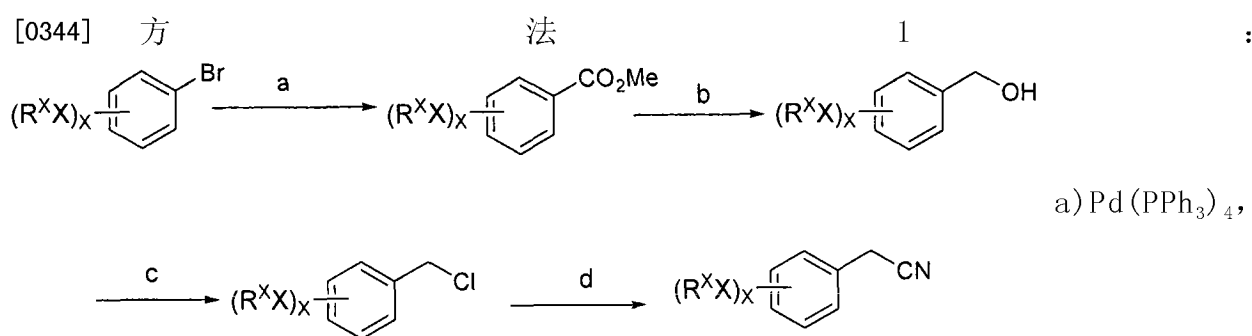
合成方案

[0341] 可以通过公知方法或下列方案中例证的制备本发明的化合物。

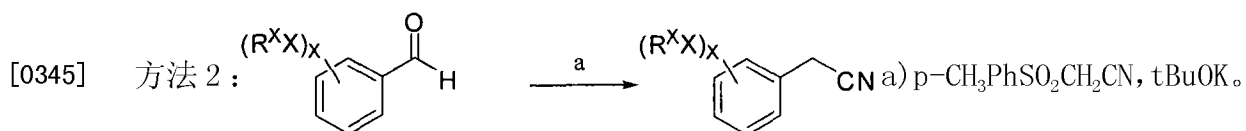
[0342] 方案 1

[0343] 苯基乙腈类的制备

[0344] 方

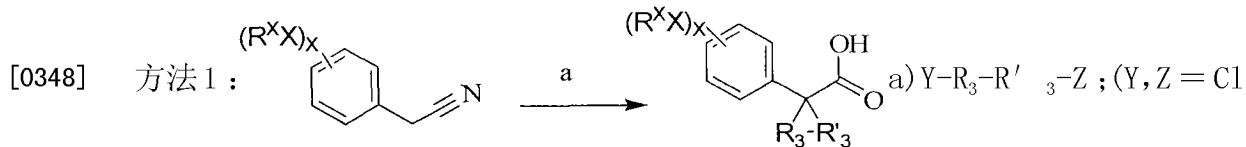


CO , MeOH ; b) LiAlH_4 , THF ; c) SOCl_2 ; d) NaCN .



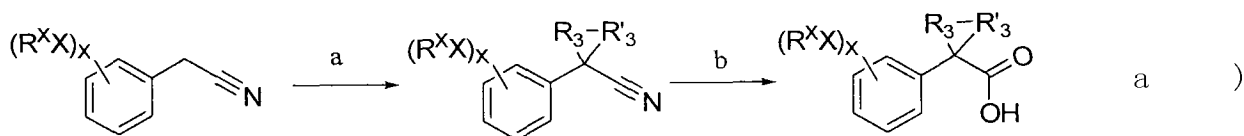
[0346] 方案 2

[0347] 环脂族基羧酸, 例如环丙基羧酸的制备。



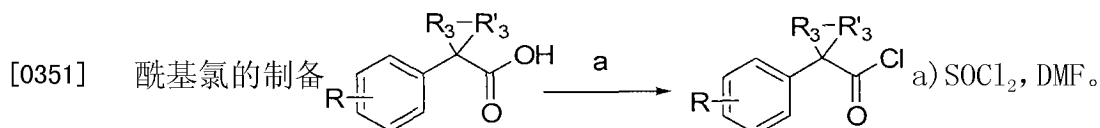
或 Br), NaOH, BTEAC; NaOH, Δ。

[0349] 方 法 2



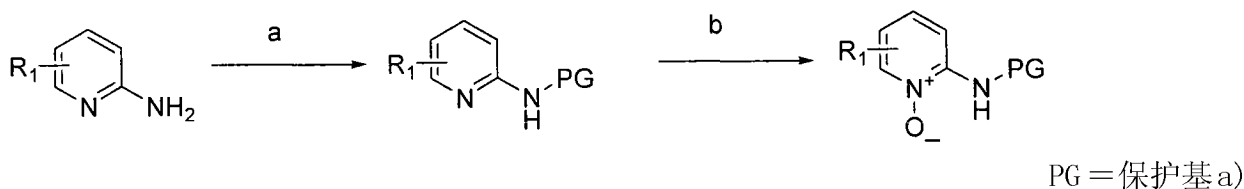
Y-R₃-R'₃-Z; (Y, Z = Cl 或 Br), NaOH, BTEAC; b) NaOH, Δ。

[0350] 方案 3

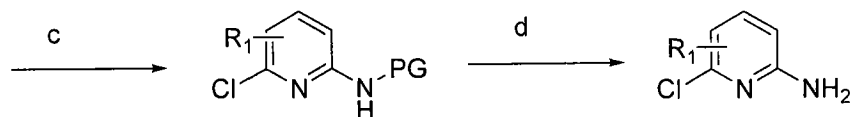


[0352] 方案 4

[0353] 2-氨基-6-氯吡啶类的制备

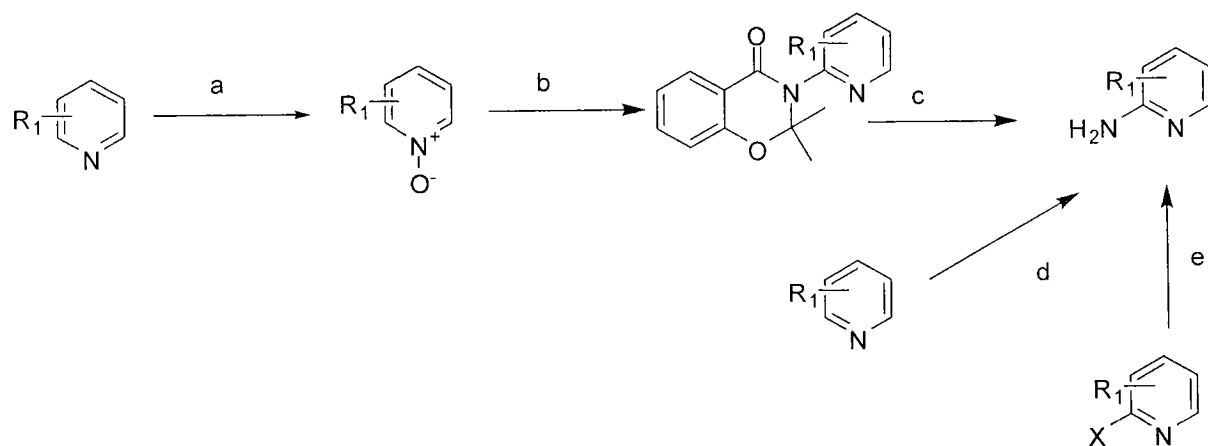


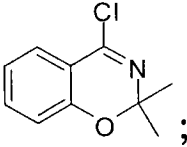
PG = 保护基 a)



PG = COR; RCOCl, Et₃N; b) H₂O₂/AcOH, CH₃ReO₃/H₂O₂ 或 mCPBA; d) POCl₃, Et₃N; e) 酸或碱脱保护条件, 例如 6N HCl 或 1N NaOH。

[0354] 2-氨基吡啶类的制备

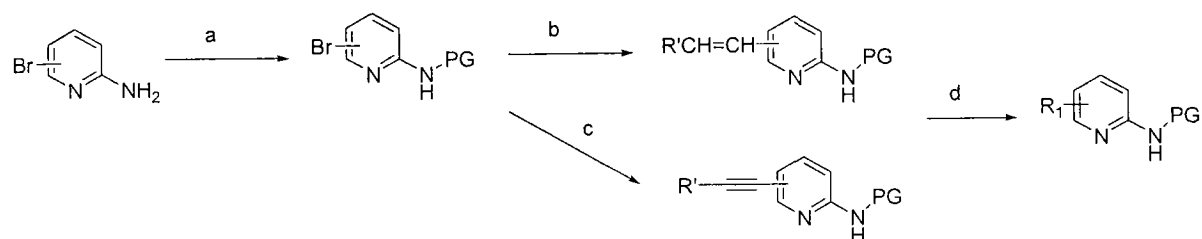


a) 氧化剂, 如 mCPBA, 在乙酸中的 H_2O_2 等... ; b)  ; c) HCl ; d) NaNH_2 ; e) NH_3 , NH_4Cl

或其它氨基化试剂。

[0355] 方案 5

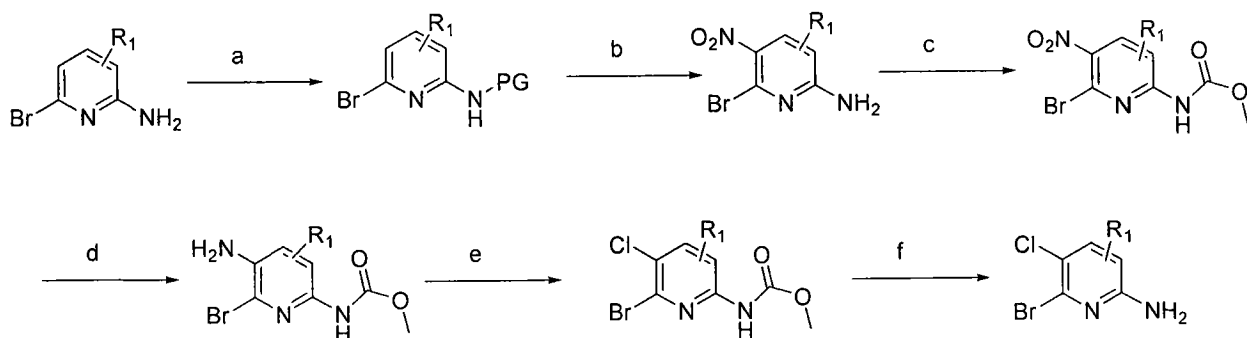
[0356] 2-氨基烷基吡啶类的制备



PG = 保护基 ; R_1 = 烷基 a) 即 $\text{PG} = \text{COR}$; RCOCl , Et_3N ; b) $\text{R}'\text{CH}=\text{CH}-\text{M}$ (M 的实例为 : SnR_3 , $\text{B}(\text{OR})_2$, ZnCl_2), Pd 催化剂, 碱 ; c) $\text{R}'\text{C}\equiv\text{C}-\text{M}$, Pd 催化剂, 碱 d) H_2 , Pd/C。

[0357] 方案 6

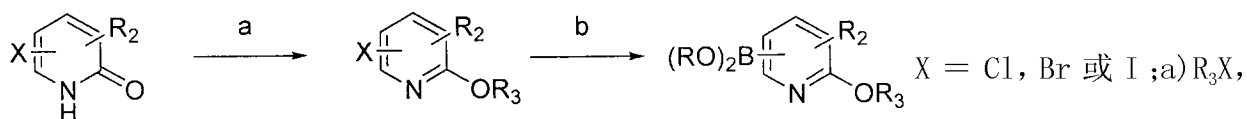
[0358] 2-氨基-6-溴-5-氯吡啶类的制备



PG = 保护基 ; a) 如果 $\text{PG} = \text{COR}$, 则 RCOCl , Et_3N ; b) HNO_3 , H_2SO_4 ; c) ClCO_2Me , Et_3N ; d) NiCl_2 , NaBH_4 , MeOH ; e) CuCl , NaNO_2 , HCl ; f) KOH , MeOH 。

[0359] 方案 7

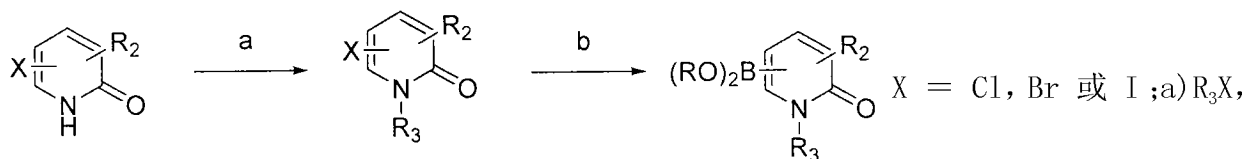
[0360] 由卤素吡啶类制备 2-烷氧基吡啶衍生物



Ag_2CO_3 , CHCl_3 ; b) $(\text{RO})_2\text{B}-\text{B}(\text{OR})_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, KOAc , DMF 或 DMSO 。

[0361] 方案 8

[0362] 由卤代吡啶酮类制备 1-取代的吡啶酮衍生物



K_2CO_3 , THF ; b) $(\text{RO})_2\text{B}-\text{B}(\text{OR})_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, KOAc , DMF 或 DMSO 。

[0363] 方案 9

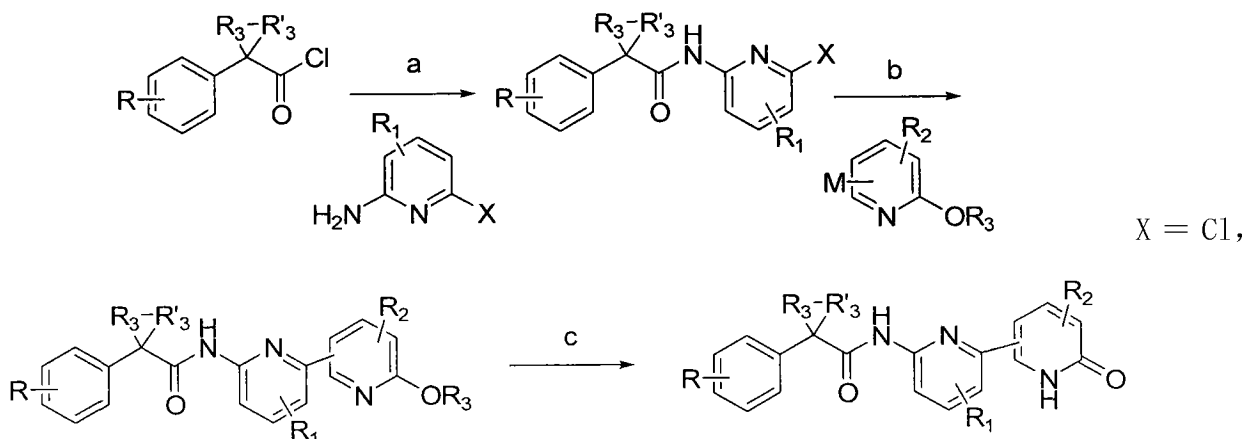
[0364] 最终化合物的制备

[0365] 方

法

1

:



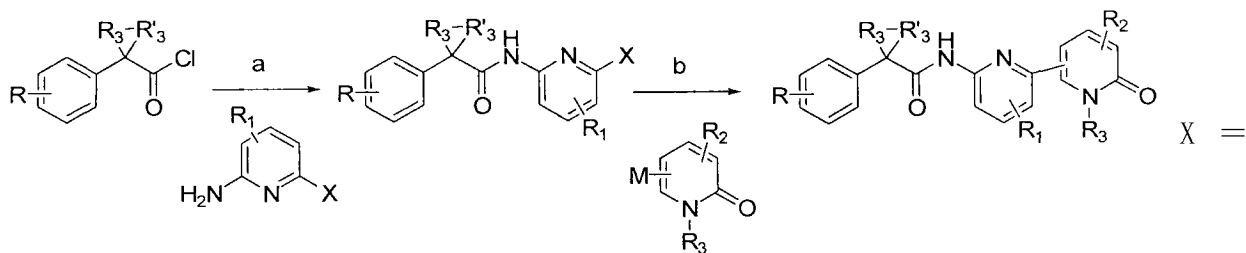
Br 或 I ; M 的实例为 SnR_3 , $\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{B}(\text{OR})_2$, ZnCl , MgCl ; a) Et_3N , CH_2Cl_2 ; b) Pd 催化剂, 碱; c) 脱烷基化条件, 例如在二噁烷中的 HCl , TMSI 或 BBr_3 。

[0366] 方

法

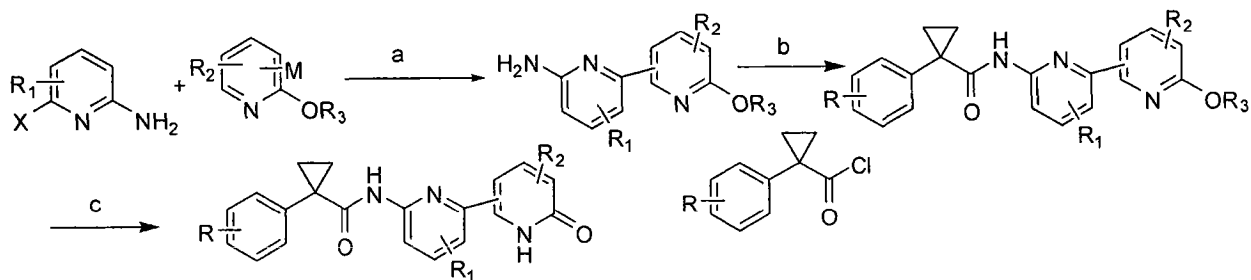
2

:



Cl , Br 或 I ; M 的实例为 SnR_3 , $\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{B}(\text{OR})_2$, ZnCl , MgCl ; a) Et_3N , CH_2Cl_2 ; b) Pd 催化剂, 碱。

[0367] 方法 3:



$\text{X} = \text{Cl}$, Br 或 I ; M 的实例为 SnR_3 , $\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{B}(\text{OR})_2$, ZnCl , MgCl ; a) Pd 催化剂, 碱; b) Et_3N 或其它碱; c) 脱烷基化条件, 例如 HCl 在二噁烷中的, TMSI 或 BBr_3 。制剂, 给药和应用药理学上可接受的组合物

[0368] 因此,在本发明的另一方面,提供药学上可接受的组合物,其中这些组合物包含任意如本文所述的化合物,并且可选地包含药学上可接受的载体,助剂或赋形剂。在某些实施方案中,这些组合物可选地进一步包含一种或多种其它治疗剂。

[0369] 也将被领会的是,某些本发明化合物能够以游离形式存在供治疗,或者视情况为其药学上可接受的衍生物。按照本发明,药学上可接受的衍生物包括但不限于药学上可接受的盐,酯,这类酯的盐,或者任意其它加合物或衍生物,一旦对需要的患者给药即能够直接或间接提供如本文所述的化合物或者其代谢产物或残余物。

[0370] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示这样的盐,在合理的医学判断范围内,它们适合用于与人体和低等动物组织接触,没有不适当的毒性,刺激性,变态反应等,与合理的利益/风险比相称。“药学上可接受的盐”表示本发明化合物的任意无毒性盐或酯盐,一旦对接受者给药,即能够直接或间接提供本发明化合物或者其抑制活性代谢产物或残余物。

[0371] 药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如, S. M. Berge 等在 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 中详细描述了药学上可接受的盐,引用在此作为参考。本发明化合物的药学上可接受的盐包括从适合的无机与有机酸与碱衍生的那些。药学上可接受的无毒性酸加成盐的实例是与无机酸或有机酸生成的氨基盐,无机酸例如盐酸,氢溴酸,磷酸,硫酸和高氯酸,有机酸例如乙酸,草酸,马来酸,酒石酸,柠檬酸,琥珀酸或丙二酸,或者利用本领域所用的其它方法,例如离子交换形成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐,藻酸盐,抗坏血酸盐,天冬氨酸盐,苯磺酸盐,苯甲酸盐,硫酸氢盐,硼酸盐,丁酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,柠檬酸盐,环戊烷丙酸盐,二葡萄糖酸盐,十二烷基硫酸盐,乙磺酸盐,甲酸盐,富马酸盐,葡庚酸盐,甘油磷酸盐,葡萄糖酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,己酸盐,氢碘酸盐,2-羟基乙磺酸盐,乳糖酸盐,乳酸盐,月桂酸盐,月桂基硫酸盐,苹果酸盐,马来酸盐,丙二酸盐,甲磺酸盐,2-萘磺酸盐,烟酸盐,硝酸盐,油酸盐,草酸盐,棕榈酸盐,扑酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,3-苯基丙酸盐,磷酸盐,苦味酸盐,新戊酸盐,丙酸盐,硬脂酸盐,琥珀酸盐,硫酸盐,酒石酸盐,硫氰酸盐,对-甲苯磺酸盐,十一烷酸盐,戊酸盐等。从适当的碱衍生的盐包括碱金属,碱土金属,铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 盐。本发明也涵盖如本文所公开的化合物的任意碱性含氮基团的季铵化作用。借助这类季铵化作用可以得到可溶于水或油或可分散在水或油中的产物。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠,锂,钾,钙,镁等。当适当的时候,其它药学上可接受的盐包括无毒的铵盐,季铵盐和胺阳离子盐,利用抗衡离子生成,例如卤化物,氢氧化物,羧酸盐,硫酸盐,磷酸盐,硝酸盐,低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐。

[0372] 如上所述,本发明的药学上可接受的组合物另外包含药学上可接受的载体,助剂或赋形剂,正如本发明中所述,它们包括适合于所需的特定剂型的任意和所有溶剂,稀释剂或其它液体赋形剂,分散或悬浮助剂,表面活性剂,等渗剂,增稠或乳化剂,防腐剂,固体粘合剂,润滑剂等。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第21版, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 和 Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick 和 J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York (其各自内容引用在此作为参考) 公开了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体和用于其制备的已知技术。除了任何常规载体介质与本发明化合物不相容以外,例如产生任何不可取的生物学效应或者以有害方式相互作用于药学上可接受的组合物的任

何其它组分,它的使用涵盖在本发明的范围内。能够充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;血清蛋白质,例如人血清白蛋白;缓冲物质,例如磷酸盐;甘氨酸;山梨酸或山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水;盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐;胶体二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;聚丙烯酸酯;蜡类;聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物;羊毛脂;糖类,例如乳糖,葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素和乙酸纤维素;粉碎的黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如可可脂和栓剂用蜡;油类,例如花生油,棉籽油,红花油,芝麻油,橄榄油,玉米油和大豆油;二醇,例如丙二醇或聚乙二醇;酯类,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无热原的水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;以及其它无毒的可相容的润滑剂,例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁;根据制剂人员的判断,在组合物中也可以存在着着色剂,释放剂,包衣剂,甜味剂,调味剂和香料,防腐剂和抗氧化剂。

[0373] 在另一个方面中,本发明涉及药物组合物,其包含:(i) 本发明的化合物;和(ii) 药学上可接受的载体。在另一个实施方案中,该组合物进一步包含额外的活性剂,它们选自粘液溶解剂,支气管扩张药(bronchodialator),抗生素,抗感染药,抗炎剂,CFTR 调整剂或营养剂。在另一个实施方案中,该组合物进一步包含额外的活性剂,它们选自美国专利申请顺序号 US11/165,818 中披露的化合物,该文献作为美国专利公开号 US2006/0074075 于 2005 年 6 月 24 日公布,并且完整地引入本文作为参考。在另一个实施方案中,该组合物进一步包含 N-(5-羟基-2,4-二叔-丁基-苯基)-4-氧代-1H-喹啉-3-甲酰胺。这些组合物用于治疗下述疾病,包括囊性纤维化。这些组合物还用于下述试剂盒。

[0374] 化合物和药学上可接受的组合物的应用

[0375] 在另一方面中,本发明提供治疗牵涉 CFTR 活性的病症,疾病或疾患的方法。在某些实施方案中,本发明提供治疗牵涉 CFTR 活性缺陷的病症,疾病或疾患的方法,该方法包括对有需要的受治疗者,优选哺乳动物给予包含本发明化合物的组合物。

[0376] 在某些实施方案中,本发明提供治疗如下疾病的方法:囊性纤维化,遗传性肺气肿,遗传性血色素沉着症,凝血-纤维蛋白溶解缺陷症,例如蛋白 C 缺陷症,1 型遗传性血管水肿,脂质加工缺陷症,例如家族性高胆固醇血症,1 型乳糜微粒血症,无 β 脂蛋白血症,溶酶体贮积病,例如 I- 细胞疾病/假性-赫尔勒综合症,粘多糖病,桑德霍夫/泰-萨克斯病,克里格勒-纳贾尔综合症 II 型,多内分泌腺病/高胰岛素血症,糖尿病,拉伦侏儒症,髓过氧化物酶缺乏症,原发性甲状旁腺机能减退症,黑色素瘤,聚糖病 CDG 1 型,遗传性肺气肿,先天性甲状腺功能亢进症,成骨不全,遗传性低纤维蛋白原血症,ACT 缺乏症,尿崩症(DI),后叶激素运载蛋白性 DI,肾性 DI,夏-马-图三氏综合征,佩-梅二氏病,神经变性疾病,例如阿尔茨海默氏病,帕金森氏病,肌萎缩性侧索硬化,进行性核上性麻痹,皮克氏病),若干聚谷氨酰胺神经障碍,例如亨廷顿氏病,1 型脊髓小脑性共济失调,脊髓与延髓肌肉萎缩,齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩,和肌强直性营养不良,以及海绵状脑病,例如遗传性克-雅二氏病(由朊病毒蛋白加工缺陷引起),法布里氏病和斯-施二氏综合征,分泌性腹泻,多囊性肾疾病,慢性阻塞性肺疾病(COPD),干眼病和斯耶格伦氏病,该方法包括对所述哺乳动物给予有效量的包含本发明化合物或其上述优选实施方案的组合物的步骤。

[0377] 按照替代的优选实施方案,本发明提供治疗囊性纤维化的方法,该方法包括对所述哺乳动物给予有效量的包含本发明化合物或其上述优选实施方案的组合物的步骤。

[0378] 按照本发明,化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”是有效治疗一种或多种如下疾病或者减轻其严重性的量:囊性纤维化,遗传性肺气肿,遗传性血色素沉着症,凝血-纤维蛋白溶解缺陷症,例如蛋白 C 缺陷症,1 型遗传性血管水肿,脂质加工缺陷症,例如家族性高胆固醇血症,1 型乳糜微粒血症,无 β 脂蛋白血症,溶酶体贮积病,例如 I- 细胞疾病 / 假性-赫尔勒综合症,粘多糖病,桑德霍夫 / 泰-萨克斯病,克里格勒-纳贾尔综合症 II 型,多内分泌腺病 / 高胰岛素血症,糖尿病,拉伦侏儒症,髓过氧化物酶缺乏症,原发性甲状旁腺机能减退症,黑色素瘤,聚糖病 CDG 1 型,遗传性肺气肿,先天性甲状腺功能亢进症,成骨不全,遗传性低纤维蛋白原血症,ACT 缺乏症,尿崩症 (DI),后叶激素运载蛋白性 DI,肾性 DI,夏-马-图三氏综合征,佩-梅二氏病,神经变性疾病,例如阿尔茨海默氏病,帕金森氏病,肌萎缩性侧索硬化,进行性核上性麻痹,皮克氏病,若干聚谷氨酰胺神经障碍,例如亨廷顿氏病, I 型脊髓小脑性共济失调,脊髓与延髓肌肉萎缩,齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩,和肌强直性营养不良,以及海绵状脑病,例如遗传性克-雅二氏病 (由朊病毒蛋白加工缺陷引起),法布里氏病和斯-施二氏综合征,分泌性腹泻,多囊性肾疾病,慢性阻塞性肺疾病 (COPD),干眼病和斯耶格伦氏病。

[0379] 按照本发明的方法,化合物和组合物可以使用就治疗一种或多种如下疾病或者减轻其严重性而言有效的任意量和任意给药途径给药:囊性纤维化,遗传性肺气肿,遗传性血色素沉着症,凝血-纤维蛋白溶解缺陷症,例如蛋白 C 缺陷症,1 型遗传性血管性水肿,脂质加工缺陷症,例如家族性高胆固醇血症,1 型乳糜微粒血症,无 β 脂蛋白血症,溶酶体贮积病,例如 I- 细胞疾病 / 假性-赫尔勒综合症,粘多糖病,桑德霍夫 / 泰-萨克斯病,克里格勒-纳贾尔综合症 II 型,多内分泌腺病 / 高胰岛素血症,糖尿病,拉伦侏儒症,髓过氧化物酶缺乏症,原发性甲状旁腺机能减退症,黑色素瘤,聚糖病 CDG 1 型,遗传性肺气肿,先天性甲状腺功能亢进症,成骨不全,遗传性低纤维蛋白原血症,ACT 缺乏症,尿崩症 (DI),后叶激素运载蛋白性 DI,肾性 DI,夏-马-图三氏综合征,佩-梅二氏病,神经变性疾病,例如阿尔茨海默氏病,帕金森氏病,肌萎缩性侧索硬化,进行性核上性麻痹,皮克氏病,若干聚谷氨酰胺神经障碍,例如亨廷顿氏病, I 型脊髓小脑性共济失调,脊髓与延髓肌肉萎缩,齿状核红核苍白球丘脑下部核萎缩,和肌强直性营养不良,以及海绵状脑病,例如遗传性克-雅二氏病 (由朊病毒蛋白加工缺陷引起),法布里氏病和斯-施二氏综合征,分泌性腹泻,多囊性肾疾病,慢性阻塞性肺疾病 (COPD),干眼病和斯耶格伦氏病。

[0380] 所需确切的量将因受治疗者而异,取决于受治疗者的种类,年龄与一般状态,感染的严重性,特定药物,其给药的方式等。本发明化合物优选地被配制成剂量单元形式,有易于给药和剂量的一致性。本文所用的表达方式“剂量单元形式”表示物理上离散的药物单元,对所治疗的患者而言是适当的。不过将被理解的是,本发明化合物和组合物的总每日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任意特定患者或生物体的具体有效剂量水平将依赖于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重性;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄,体重,一般健康状况,性别和饮食;给药的时间,给药的途径和所采用的具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体化合物联合或同时使用的药物;和医药领域熟知的其它因素。本文所用的术语“患者”表示动物,优选哺

乳动物,最优选人。

[0381] 本发明的药学上可接受的组合物可以对人和其它动物口服,直肠,肠胃外,脑池内,阴道内,腹膜内,局部(以粉剂,软膏剂或滴剂),颊,以口用或鼻用喷雾剂等方式给药,这依赖于所治疗感染的严重性。在某些实施方案中,本发明化合物可以被口服或肠胃外给药,剂量水平为每天约 0.01mg/kg 至约 50mg/kg,优选约 1mg/kg 至约 25mg/kg 受治疗者体重,一天一次或多次,以获得所需的治疗效果。

[0382] 口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳剂,微乳剂,溶液,悬液,糖浆剂和酏剂。除了活性化合物以外,液体剂型可以含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇,异丙醇,碳酸乙酯,乙酸乙酯,苄醇,苯甲酸苄基酯,丙二醇,1,3-丁二醇,二甲基甲酰胺,油(特别是棉籽油,花生油,玉米油,麦胚油,橄榄油,蓖麻油和芝麻油),甘油,四氢糠醇,聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯,和它们的混合物。除了惰性稀释剂以外,口服组合物还可以包括助剂,例如湿润剂,乳化与悬浮剂,甜味剂,矫味剂和香料。

[0383] 使用适合的分散或湿润剂和悬浮剂,可以按照已知技术配制可注射制剂,例如无菌可注射的水性或油性悬液。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液,悬液或乳液,例如在 1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的载体和溶剂有水,林格氏溶液,U.S.P. 和等渗氯化钠溶液。另外,常规上采用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以采用任何温和的固定油,包括合成的单-或二-甘油酯。另外,在注射剂的制备中也可以使用脂肪酸,例如油酸。

[0384] 可注射制剂可以这样进行灭菌,例如通过细菌截留性滤器过滤,或者掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂,可以在使用前将其溶解或分散在无菌的水或其它无菌可注射介质中。

[0385] 为了延长本发明化合物的作用,经常需要延缓化合物在皮下或肌肉注射后的吸收。这可以利用水溶性差的结晶性或无定形物质的液体悬液来实现。化合物的吸收速率取决于它的溶解速率,后者反过来又可能取决于晶体大小和晶型。作为替代选择,将化合物溶解或悬浮在油类载体中,实现肠胃外给药化合物形式的延迟吸收。可注射的储库形式是这样制备的,在生物可降解的聚合物中,例如聚交酯-聚乙醇酸交酯,生成化合物的微囊包封基质。根据化合物与聚合物的比例和所采用特定聚合物的属性,可以控制化合物的释放速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。储库型可注射制剂也可以将化合物包合在与机体组织相容的脂质体或微乳中来制备。

[0386] 直肠或阴道给药组合物优选地是栓剂,它们可以这样制备,将本发明化合物与适合的无刺激性赋形剂或载体混合,例如可可脂,聚乙二醇或栓剂用蜡,它们在环境温度下是固体,但是在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中融化,释放出活性化合物。

[0387] 口服给药的固体剂型包括胶囊剂,片剂,丸剂,粉剂和颗粒剂。在这类固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体混合,例如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或 a) 填充剂或增容剂,例如淀粉,乳糖,蔗糖,葡萄糖,甘露糖醇和硅酸, b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素,藻酸盐,明胶,聚乙烯吡咯烷酮,蔗糖和阿拉伯胶, c) 润湿剂,例如甘油, d) 崩解剂,例如琼脂,碳酸钙,马铃薯或木薯淀粉,藻酸,某些硅酸盐和碳酸钠, e) 溶解延迟剂,例如石蜡, f) 吸收促进剂,例如季铵化合物, g) 湿润剂,例如鲸蜡醇和甘油单硬脂

酸酯, h) 吸收剂, 例如高岭土和膨润土, 和 i) 润滑剂, 例如滑石粉, 硬脂酸钙, 硬脂酸镁, 固体聚乙二醇, 月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊剂, 片剂和丸剂的情况下, 该剂型还可以包含缓冲剂

[0388] 也可以采用相似类型的固体组合物作为软或硬的填充的明胶胶囊剂中的填充剂, 胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子聚乙二醇等。片剂, 锭剂, 胶囊剂, 丸剂和颗粒剂等固体剂型可以带有包衣和外壳, 例如肠溶衣和药物配制领域熟知的其它包衣。它们可以可选地含有遮光剂, 也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物, 可选地为延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。也可以采用相似类型的固体组合物作为软与硬的填充的明胶胶囊剂中的填充剂, 胶囊所用赋形剂例如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等。

[0389] 活性化合物也可以是微囊包封的形式, 其中含有一种或多种上述赋形剂。片剂, 锭剂, 胶囊剂, 丸剂和颗粒剂等固体剂型可以带有包衣和外壳, 例如肠溶衣, 释放控制性包衣和药物配制领域熟知的其它包衣。在这类固体剂型中, 可以将活性化合物与至少一种惰性稀释剂混合, 例如蔗糖, 乳糖或淀粉。在正常情况下, 这类剂型还可以包含除惰性稀释剂以外的其它物质, 例如压片润滑剂和其它压片助剂, 例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂, 片剂和丸剂的情况下, 剂型还可以包含缓冲剂。它们可以可选地含有遮光剂, 也可以是仅仅或优先在肠道某一部分释放活性成分的组合物, 可选地为延迟的方式。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡类。

[0390] 本发明化合物的局部或透皮给药剂型包括软膏剂, 糊剂, 霜剂, 洗剂, 凝胶剂, 粉剂, 溶液, 喷雾剂, 吸入剂或贴剂。将活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何必需的防腐剂或缓冲剂混合, 根据需要而定。眼科制剂, 滴耳剂和滴眼剂也被涵盖在本发明的范围内。另外, 本发明涵盖透皮贴剂的使用, 它们具有控制化合物向机体递送的附加优点。这类剂型可以通过将化合物溶解或分散在恰当的介质中来制备。还可以使用吸收增强剂以增加化合物穿过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或者将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0391] 正如上文一般性描述的, 本发明化合物可用作 CFTR 调节剂。因而, 不希望受任意特定理论所限, 化合物和组合物特别可用于治疗疾病, 病症或疾患或者减轻其严重性, 其中 CFTR 的活性过高或无活性在该疾病, 病症或疾患中有牵连。当 CFTR 的活性过高或无活性在特定疾病, 病症或疾患中有牵连时, 该疾病, 病症或疾患也可以被称为“CFTR-介导的疾病, 病症或疾患”。因此, 在另一方面, 本发明提供治疗疾病, 病症或疾患或者减轻其严重性的方法, 其中 CFTR 的活性过高或无活性在该疾病状态中有牵连。

[0392] 在本发明中用作 CFTR 调节剂的化合物的活性可以按照本领域和本文实施例所一般描述的方法加以测定。

[0393] 也将被领会的是, 本发明的化合物和药学上可接受的组合物可以用在联合疗法中, 也就是说, 化合物和药学上可接受的组合物可以在一种或多种其它所需治疗剂或医药程序同时, 之前或随后给药。用在联合方案中的特定疗法组合(治疗剂或程序)将考虑所需治疗剂和/或程序与所要达到的所需治疗效果的可相容性。也将被领会的是, 所用疗法可以对同一病症达到所需效果(例如, 本发明化合物可以与另一种用于治疗同一病症的药物同时给药), 或者它们可以达到不同的效果(例如控制任何副作用)。正如本文所用的,

在正常情况下给药以治疗或预防特定疾病或病症的其它治疗剂被称为“就所治疗的疾病或病症而言是适当的”。

[0394] 其它治疗剂在本发明组合物中的含量将不超过在包含该治疗剂作为唯一活性成分的组合物中通常的给药量。优选地,其它治疗剂在目前所公开的组合物中的量将是通常的包含该药物作为唯一治疗活性成分的组合物中的含量的约 50% 至 100%。

[0395] 本发明化合物或其药学上可接受的组合物也可以引入到涂覆可植入医药装置的组合物中,例如假肢,人工瓣膜,脉管移植物,支架和导管。因此,本发明在另一方面包括涂覆可植入装置的组合物,包含如上一般性描述和在本文大类与小类中所述的本发明化合物,和适合于涂覆所述可植入装置的载体。在另一方面,本发明包括涂有组合物的可植入装置,所述组合物包含如上一般性描述和在本文大类与小类中所述的本发明化合物,和适合于涂覆所述可植入装置的载体。适合的涂料和涂覆可植入装置的一般制备方法描述在美国专利 6,099,562,5,886,026 和 5,304,121 中。涂料通常是生物可相容的聚合材料,例如水凝胶聚合物,聚甲基二硅氧烷,聚己内酯,聚乙二醇,聚乳酸,乙烯-乙酸乙烯酯共聚物和它们的混合物。涂料可以可选地进一步被适合的氟硅酮,多糖,聚乙二醇,磷脂或其组合的表层所覆盖,以赋予组合物的控释特征。

[0396] 本发明的另一方面涉及在生物样品或患者中调节 CFTR 活性(例如体外或体内),该方法包括对患者给予或者使所述生物样品接触式 I 化合物或包含所述化合物的组合物。本文所用的术语“生物样品”非限制性地包括细胞培养物及其提取物;从哺乳动物或其提取物获得的活组织检查材料;和血液,唾液,尿,粪便,精液,泪液或其它体液或其提取物。

[0397] 在生物样品中调节 CFTR 活性可用于本领域技术人员已知的多种目的。这类目的的实例包括但不限于生物与病理现象中的 CFTR 活性研究;和新的 CFTR 调节剂的对比评价。

[0398] 在另一个实施方案中,提供了体外或体内调节阴离子通道活性的方法,该方法包括使所述通道与本发明化合物接触的步骤。在优选的实施方案中,该阴离子通道是氯化物通道或碳酸氢盐通道。在其它优选的实施方案中,该阴离子通道是氯化物通道。

[0399] 按照替代的实施方案,本发明提供增加细胞膜中功能性 CFTR 数量的方法,该方法包括使所述细胞与本发明化合物接触的步骤。本文所用的术语“功能性 CFTR”表示能够发挥转运活性的 CFTR 活性。

[0400] 按照另一种优选的实施方案,通过测量跨膜电位来测量 CFTR 的活性。测量生物样品中跨膜电位的手段可以采用本领域已知的任意已知方法,例如光学膜电位测定法或其它电生理方法。

[0401] 光学膜电位测定法采用如 Gonzalez 和 Tsien 所述的电压-敏感性 FRET 传感器(参见, Gonzalez, J.E. 和 R.Y. Tsien(1995) “Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells” *Biophys J* 69(4):1272-80 和 Gonzalez, J.E. 和 R.Y. Tsien(1997) “Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer” *Chem Biol* 4(4):269-77) 与测量荧光变化的仪器的组合,例如电压/离子探针读数器 (VIPR) (参见, Gonzalez, J.E., K. Oades 等, (1999) “Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets” *Drug Discov Today* 4(9):431-439)。

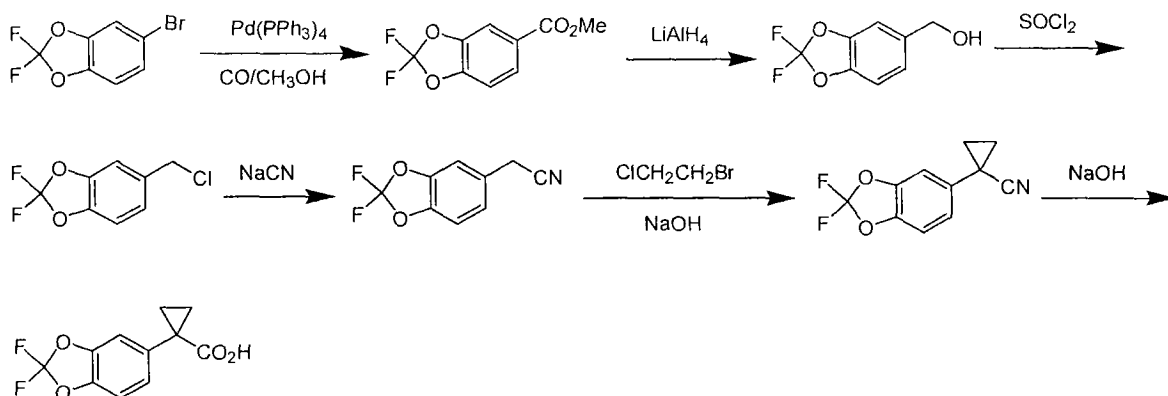
[0402] 这些电压敏感性测定法基于膜溶性,电压敏感性染料 DiSBAC₂(3) 与荧光磷脂

CC2-DMPE 之间荧光共振能量转移 (FRET) 的变化, 所述荧光磷脂连接于质膜的外部小叶, 充当 FRET 供体。膜电位 (V_m) 的变化导致带负电的 DiSBAC₂ (3) 跨越质膜重新分布, 从 CC2-DMPE 转移的能量相应地改变。荧光发射的变化可以利用 VIPRTM II 监测, 它是一种整合的液体处理器和荧光检测器, 被设计用来在 96- 或 384- 孔微量滴定平板中进行基于细胞的筛选。

[0403] 在另一方面中, 本发明提供试剂盒, 用于体外或体内测量生物样品中 CFTR 的活性, 所述试剂盒包含: (i) 包含式本发明的组合物; 和 (ii) 关于如下内容的说明书: a) 使组合物与生物样品接触; 和 b) 测量所述 CFTR 活性。在一个实施方案中, 该试剂盒进一步包含关于如下内容的说明书: a) 使其它组合物与生物样品接触; b) 在所述其它化合物的存在下测量所述 CFTR 活性; 和 c) 比较在其它化合物存在下的 CFTR 活性与在本发明化合物存在下 CFTR 活性的密度。

制备和实施例

[0404] A. 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲酸



[0405] 步骤 a: 2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酸甲酯

[0406] 将 5-溴-2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯 (11.8g, 50.0mmol) 和四(三苯膦)钯 (0) [$\text{Pd(PPh}_3)_4$, 5.78g, 5.00mmol] 在包含乙腈 (30mL) 和三乙胺 (10mL) 的甲醇 (20mL) 中的溶液在一氧化碳气体环境中 (55PSI) 和 75°C 下 (油浴温度) 搅拌 15 小时。过滤冷却的反应混合物并且将滤液浓缩至于。通过硅胶柱色谱法纯化残余物而得到粗的 2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酸甲酯 (11.5g), 将其直接用于下一步。

[0407] 步骤 b: (2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-甲醇

[0408] 在 0°C 下将溶于 20mL 无水四氢呋喃 (THF) 中的粗的 2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲酸甲酯 (11.5g) 缓慢加入到氢化铝锂 (4.10g, 106mmol) 在无水 THF (100mL) 中的混悬液中。然后将该混合物温至室温。在室温下搅拌 1 小时后, 将该反应混合物冷却至 0°C 并且用水 (4.1mL), 随后用氢氧化钠 (10% 水溶液, 4.1mL) 处理。过滤所得淤浆并且用 THF 洗涤。蒸发合并的滤液至干并且通过硅胶柱色谱法纯化残余物而得到 (2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-甲醇 (7.2g, 两步内 76%), 为无色油。

[0409] 步骤 c: 5-氯甲基-2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯

[0410] 在 0°C 下将亚硫酸氯 (45g, 38mmol) 缓慢加入到 (2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-甲醇 (7.2g, 38mmol) 在二氯甲烷 (200mL) 中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌过夜且然后蒸发至干。使残余物分配在饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 与二氯甲烷 (100mL) 之间。用二氯甲烷 (150mL) 萃取分离的水层并且用硫酸钠干燥有机层, 过滤并

且蒸发至干而得到粗的 5-氯甲基-2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯(4.4g),将其直接用于下一步。

[0411] 步骤 d: (2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙腈

[0412] 将粗的 5-氯甲基-2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯(4.4g)和氰化钠(1.36g, 27.8mmol)在二甲亚砜(50mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物倾入冰并且用乙酸乙酯(300mL)萃取。用硫酸钠干燥有机层并且蒸发至干而得到粗的(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙腈(3.3g),将其直接用于下一步。

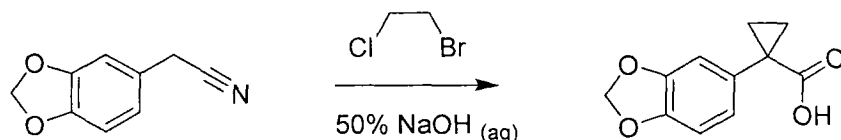
[0413] 步骤 e: 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷腈

[0414] 在 70℃下将氢氧化钠(50%水溶液, 10mL)缓慢加入到粗的(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-乙腈, 氯化苄基三乙基铵(3.00g, 15.3mmol)和 1-溴-2-氯乙烷(4.9g, 38mmol)的混合物中。将该混合物在 70℃下搅拌过夜, 此后用水(30mL)稀释该反应混合物并且用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥合并的有机层并且蒸发至干而得到粗的 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷腈, 将其直接用于下一步。

[0415] 步骤 f: 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲酸

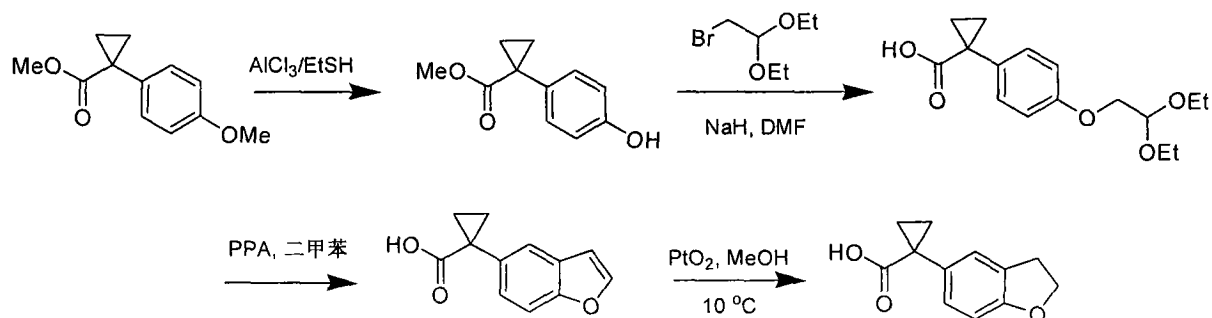
[0416] 将 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷腈(来自上一步骤的粗品)在 10%氢氧化钠水溶液(50mL)中回流 2.5 小时。用乙醚(100mL)洗涤冷却的反应混合物并且用 2M 盐酸将水相酸化至 pH 2。过滤沉淀的固体而得到 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-环丙烷甲酸, 为白色固体(0.15g, 4 步内 1.6%)。ESI-MS m/z 计算值 242.2, 测定值 243.3 ($M+1$)⁺; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.14-7.04(m, 2H), 6.98-6.96(m, 1H), 1.74-1.64(m, 2H), 1.26-1.08(m, 2H)。

[0417] B. 1-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-环丙烷甲酸



[0418] 将苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-乙腈(5.10g, 31.7mmol), 1-溴-2-氯乙烷(9.0mL, 109mmol)和氯化苄基三乙基铵(0.181g, 0.795mmol)的混合物在 70℃下加热且然后将 50% (wt./wt.) 氢氧化钠水溶液(26mL)缓慢加入到该混合物中。将该反应混合物在 70℃下搅拌 18 小时且然后在 130℃下加热 24 小时。用水(400mL)稀释深棕色反应混合物。并且用等体积的乙酸乙酯萃取一次且用等体积的二氯甲烷萃取一次。用浓盐酸将碱溶液酸化至 pH 低于 1 并且过滤沉淀且用 1M 盐酸洗涤。将固体物质溶于二氯甲烷(400mL)并且用等体积的 1M 盐酸萃取两次且用饱和氯化钠水溶液萃取一次。用硫酸钠干燥有机溶液并且蒸发至干而得到白色至浅黄白色固体(5.23g, 80%)。ESI-MS m/z 计算值 206.1, 测定值 207.1 ($M+1$)⁺。保留时间 2.37 分钟。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.07-1.11(m, 2H), 1.38-1.42(m, 2H), 5.98(s, 2H), 6.79(m, 2H), 6.88(m, 1H), 12.26(s, 1H)。

[0419] C. 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)环丙烷甲酸



[0420] 步骤 a : 1-(4-羟基-苯基)-环丙烷甲酸甲酯

[0421] 在冰-水浴中向 1-(4-甲氧基苯基)-环丙烷羧酸甲酯 (10.0g, 48.5mmol) 在二氯甲烷 (80mL) 中的溶液中加入 EtSH (16mL)。将该混合物在 0°C 下搅拌 20min, 此后在 0°C 下缓慢加入 AlCl_3 (19.5g, 0.150mmol)。将该混合物在 0°C 下搅拌 30min。将该反应混合物倾入冰-水, 分离有机层并且用二氯甲烷 (50mL×3) 萃取水相。用 H_2O , 盐水, 洗涤合并的有机层, 用 Na_2SO_4 干燥并且在真空中蒸发而得到 1-(4-羟基-苯基)-环丙烷甲酸甲酯 (8.9g, 95%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.17 (m, 2H), 6.75-6.72 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 2H)。

[0422] 步骤 b : 1-[4-(2,2-二乙氧基-乙氧基)-苯基]-环丙烷甲酸

[0423] 在 0°C 下向搅拌的 1-(4-羟基-苯基)-环丙烷甲酸甲酯 (15.0g, 84.3mmol) 在 DMF (50mL) 中的溶液中加入氢化钠 (6.7g, 170mmol, 在矿物油中 60%)。在氢气停止放出后, 向该反应混合物中滴加 2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷 (16.5g, 84.3mmol)。将该反应混合物在 160°C 下搅拌 15 小时。将该反应混合物倾倒在冰 (100g) 上并且用二氯甲烷萃取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层。在真空中蒸发溶剂而得到粗的 1-[4-(2,2-二乙氧基-乙氧基)-苯基]-环丙烷甲酸 (10g), 将其不经纯化直接用于下一步。

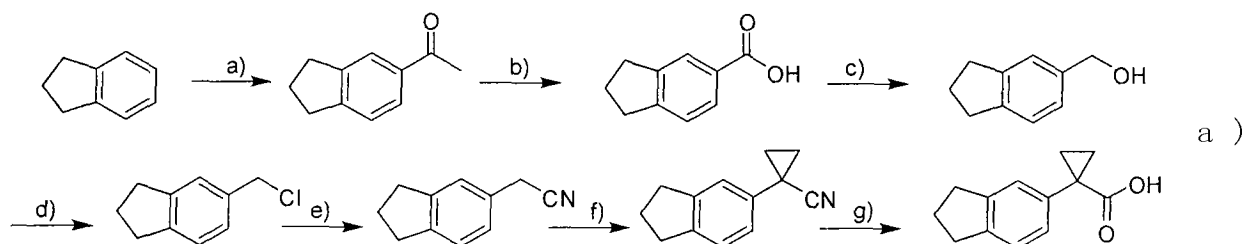
[0424] 步骤 c : 1-苯并呋喃-5-基-环丙烷甲酸

[0425] 在室温下向粗的 1-[4-(2,2-二乙氧基-乙氧基)-苯基]-环丙烷甲酸 (20g, ~65mmol) 在二甲苯 (100mL) 中的混悬液中加入 PPA (22.2g, 64.9mmol)。将该混合物在回流状态下加热 (140°C) 1 小时, 此后冷却至室温并且从 PPA 中倾析。在真空中蒸发溶剂而得到粗产物, 通过制备型 HPLC 纯化而得到 1-(苯并呋喃-5-基)-环丙烷甲酸 (1.5g, 5%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.25 (br s, 1H), 7.95 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 11.6\text{Hz}$, 1H), 7.25 (dd, $J = 2.4, 11.2\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.17-1.14 (m, 2H)。

[0426] 步骤 d : 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-环丙烷甲酸

[0427] 在室温下向 1-(苯并呋喃-5-基)-环丙烷甲酸 (700mg, 3.47mmol) 在 MeOH (10mL) 中的溶液中加入 PtO_2 (140mg, 20%)。将搅拌的反应混合物在氢 (1atm) 气中和 10°C 下氢化 3 天。过滤该反应混合物。在真空中蒸发溶剂而得到粗产物, 通过制备型 HPLC 纯化而得到 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-环丙烷甲酸 (330mg, 47%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 10.8\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J = 11.2\text{Hz}$, 1H), 4.57 (t, $J = 11.6\text{Hz}$, 2H), 3.20 (t, $J = 11.6\text{Hz}$, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 2H)。

[0428] D. 1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-环丙烷甲酸



Ac₂O, AlCl₃, CH₂Cl₂; b) NaClO; c) LiAlH₄, THF, -78 °C; d) SOCl₂, CHCl₃; e) NaCN, DMSO; f) BrCH₂CH₂Cl, NaOH, Bu₄NBr, 甲苯; g) NaOH。

[0429] 步骤 a : 1-(2,3-二氢-1H-茚-6-基) 乙酮

[0430] 在 0 °C 下和 3h 期限内将 2,3-二氢-1H-茚 (100.0g, 0.85mol) 和 乙酮 (104.2g, 1.35mol) 的混合物滴加到 AlCl₃ (272.0g, 2.04mol) 在 CH₂Cl₂ (1000ml) 中的淤浆中。将该反应混合物在室温下和氮气环境中搅拌 15h。然后将该反应混合物倾入冰水 (500mL) 并且用 乙酸乙酯 (500mL × 3) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层 (500mL), 用 Na₂SO₄ 干燥并且在真空中蒸发。通过柱色谱法纯化残余物 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 20 : 1) 而得到产物 (120.0g, 88 %)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.08-2.15 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.95 (t, J = 7.2, 4H), 7.28 (d, J = 8.0, 1H), 7.75 (d, J = 8.0, 1H), 7.82 (s, 1H)。

[0431] 步骤 b : 2,3-二氢-1H-茚-5-甲酸

[0432] 向在 55 °C 下搅拌的次氯酸钠水溶液 (2230ml, 1.80mmol, 6%) 中加入 1-(2,3-二氢-1H-茚-6-基) 乙酮 (120.0g, 0.75mol) 并且将该混合物在 55 °C 下搅拌 2h。在冷却至室温后, 加入饱和 NaHCO₃ 溶液, 直到该溶液变澄清。过滤产生的沉淀, 用水洗涤几次并且干燥而得到所需产物 (120.0g, 99%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 2.07-2.17 (m, 2H), 2.96 (t, J = 7.5Hz, 4H), 7.30 (d, J = 7.8, 1H), 7.91 (d, J = 7.8, 1H), 7.96 (s, 1H)。

[0433] 步骤 c : (2,3-二氢-1H-茚-5-基) 甲醇

[0434] 向在 0 °C 下搅拌的氢化铝锂 (72.8g, 1.92mol) 在 THF (2.5L) 中的溶液中加入 2,3-二氢-1H-茚-5-甲酸 (100.0g, 0.62mol)。将该反应混合物在 0 °C 下搅拌 1h。然后用 H₂O (72ml) 和 NaOH (68ml, 20%) 使反应停止。过滤该混合物并且用 Na₂SO₄ 干燥有机层, 在真空中蒸发并且通过柱色谱法纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 10 : 1) 而得到所需产物 (82.0g, 90%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) ; δ 2.03-2.13 (m, 2H), 2.91 (t, J = 7.5Hz, 4H), 4.64 (s, 2H), 7.13 (d, J = 7.5, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H)。

[0435] 步骤 d : 5-(氯甲基)-2,3-二氢-1H-茚

[0436] 在 0 °C 下将 亚硫酸氯 (120ml, 1.65mol) 快速滴加到搅拌的 (2,3-二氢-1H-茚-5-基) 甲醇 (81.4g, 0.55mol) 在氯仿 (500ml) 中的混合物中。在添加完成后, 将所得混合物温至室温并且再持续搅拌 12h。在减压下蒸发氯仿而得到残余物, 通过柱色谱法纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 15 : 1) 而得到 5-(氯甲基)-2,3-二氢-1H-茚 (90.5g, 99%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.06-2.19 (m, 4H), 2.93 (t, J = 7.5, 4H), 4.54 (s, 2H), 7.15-7.31 (m, 3H)。

[0437] 步骤 e : 2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基) 乙腈

[0438] 在 0 °C 下向搅拌的 5-(氯甲基)-2,3-二氢-1H-茚 (90.0g, 0.54mol) 在 DMSO (500ml) 中的溶液中分部分加入 氰化钠 (54.0g, 1.08mol)。然后将该反应混合物在室温下搅拌 3 小时。用水 (1000ml) 使反应停止, 用 乙酸乙酯 (3 × 250mL) 萃取。用盐水洗涤

合并的有机层,用 Na_2SO_4 干燥并且在真空中蒸发而得到 2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙腈 (82.2g, 97%), 将其不经进一步纯化用于下一步。

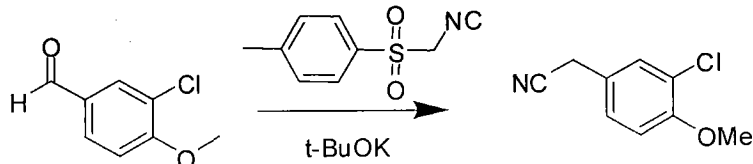
[0439] 步骤 f: 1-(2,3-二氢-1H-茚-6-基)环丙烷腈

[0440] 向搅拌的 2-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙腈 (50.0g, 0.32mol) 在甲苯 (150mL) 中的溶液中加入氢氧化钠 (300mL, 在水中 50% W/W), 1-溴-2-氯乙烷 (92.6mL, 1.12mol) 和 $(n\text{-Bu})_4\text{NBr}$ (5g, 15.51mmol)。将该混合物在 60℃ 下加热过夜。在冷却至室温后, 用水 (400mL) 稀释该反应混合物并且用 EtOAc (3×200mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在真空中浓缩且通过柱色谱法纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10 : 1) 而得到 1-(2,3-二氢-1H-茚-6-基)环丙烷腈 (9.3g, 16%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 1.35-1.38 (m, 2H), 1.66-1.69 (m, 2H), 2.05-2.13 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 4H), 7.07-7.22 (m, 3H)。

[0441] 步骤 g: 1-(2,3-二氢-1H-茚-6-基)环丙烷甲酸

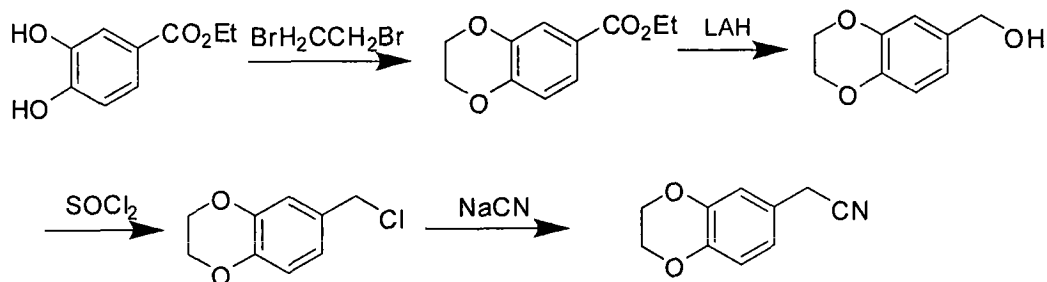
[0442] 向搅拌的在甲醇 (40mL) 中的 1-(2,3-二氢-1H-茚-6-基)环丙烷腈 (9.3g, 50.8mmol) 中加入 150mL 氢氧化钠溶液 (在水中 25% NaOH w/w)。将该混合物在 100℃ 下加热 8 小时。在冷却至室温后, 将该反应混合物倾倒在冰-水 (0℃) 上, 用氯化氢 (1N) 将 pH 调整至 pH = 4 并且用二氯甲烷 (3×100mL) 萃取该混合物。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层并且在真空中蒸发。通过柱色谱法纯化残余物 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5 : 1) 而得到 1-(2,3-二氢-1H-茚-6-基)环丙烷甲酸 (4.8g, 47%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.23-1.26 (m, 2H), 1.62-1.65 (m, 2H), 2.03-2.10 (m, 2H), 2.81-2.91 (m, 4H), 7.11-7.21 (m, 3H)。

[0443] E. 2-(3-氯-4-甲氧基苯基)乙腈



[0444] 在 -78℃ 下向 t-BuOK (4.8g, 40mmol) 在 THF (30mL) 中的混悬液中加入 TosMIC (3.9g, 20mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液并且将该混合物搅拌 10 分钟。滴加 3-氯-4-甲氧基-苯甲醛 (1.7g, 10mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液并且将该反应体系在 -78℃ 下搅拌 1.5 小时。向冷却的反应混合物中加入甲醇 (10mL) 并且将该混合物在回流状态下加热 30 分钟。蒸发溶剂而得到粗的残余物, 将其溶于水 (20mL)。用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取水相。干燥合并的有机层并且在减压下蒸发而得到粗产物, 通过柱色谱法纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 10 : 1) 而得到 2-(3-氯-4-甲氧基苯基)乙腈 (1.5g, 83%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.4, 8.4Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.68 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 154.8, 129.8, 127.3, 123.0, 122.7, 117.60, 112.4, 56.2, 22.4。

[0445] F. 2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)乙腈



[0446] 步骤 a :2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-二噁英乙酯

[0447] 在室温下向 Cs₂CO₃ (270g, 1.49mol) 在 DMF (1000mL) 中的混悬液中加入 3,4-二羟基苯甲酸乙酯 (54.6g, 0.3mol) 和 1,2-二溴乙烷 (54.3g, 0.29mol)。将所得混合物在 80℃ 下搅拌过夜且然后倾入冰-水。用乙酸乙酯 (200mL×3) 萃取该混合物。用水 (200mL×3) 和盐水 (100mL) 洗涤合并的有机层,用 Na₂SO₄ 干燥并且浓缩至干。硅胶通过柱色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 50 : 1) 而得到 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-二噁英乙酯 (18g, 29%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.53 (dd, J = 1.8, 7.2Hz, 2H), 6.84-6.87 (m, 1H), 4.22-4.34 (m, 6H), 1.35 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0448] 步骤 b : (2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-甲醇

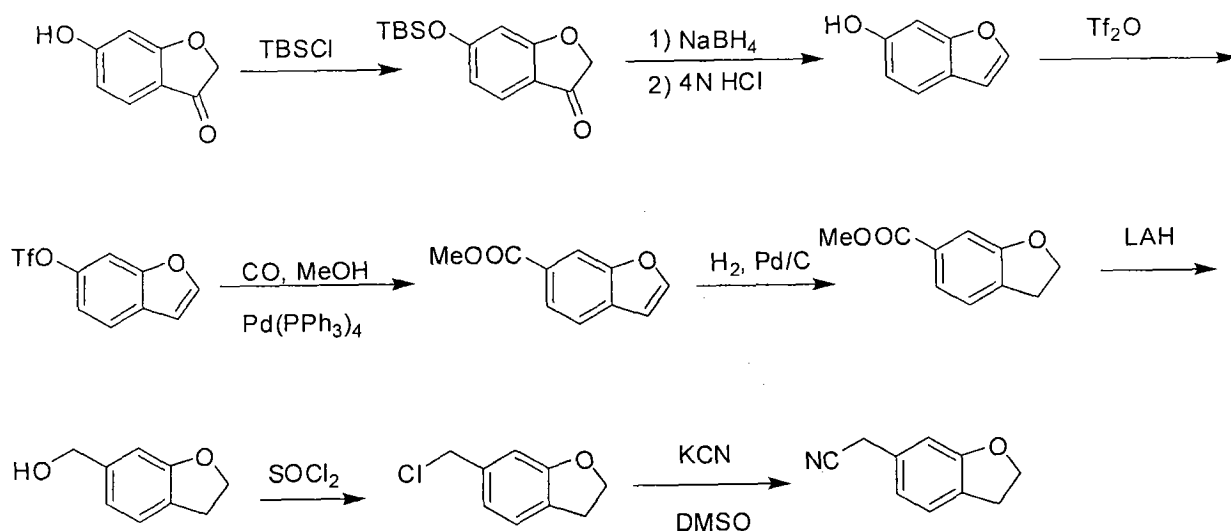
[0449] 在 0℃ 下和 N₂ 气环境中向 LiAlH₄ (2.8g, 74mmol) 在 THF (20mL) 中的混悬液中滴加 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-二噁英乙酯 (15g, 72mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液。将该混合物在室温下搅拌 1h 且然后通过冷却的同时添加水 (2.8mL) 和 NaOH (10%, 28mL) 谨慎猝灭。过滤出沉淀的固体并且蒸发滤液至干而得到 (2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基)-甲醇 (10.6g), 将其不经进一步纯化用于下一步。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 6.73-6.78 (m, 3H), 5.02 (t, J = 5.7Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.0Hz, 2H), 4.17-4.20 (m, 4H)。

[0450] 步骤 c : 6-氯甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英将 (2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-6-基) 甲醇 (10.6g) 在 SOCl₂ (10mL) 中的混合物在室温下搅拌 10min 且然后倾入冰-水。分离有机层并且用二氯甲烷 (50mL×3) 萃取水相。用饱和 NaHCO₃ 溶液, 水和盐水洗涤合并的有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥并且浓缩至干而得到 6-氯甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英 (12g, 两步内 88%), 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0451] 步骤 d : 2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基) 乙腈

[0452] 将 6-氯甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英 (12.5g, 67.7mmol) 和 NaCN (4.30g, 87.8mmol) 在 DMSO (50mL) 中的混合物在 25℃ 下搅拌 1h。可该混合物倾入水 (150mL) 且然后用二氯甲烷 (50mL×4) 萃取。用水 (50mL×2), 盐水 (50mL) 洗涤合并的有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥并且浓缩至干。通过硅胶柱色谱法纯化残余物 (石油醚/乙酸乙酯 50 : 1) 而得到 2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基) 乙腈, 为黄色油 (10.2g, 86%)。¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.78-6.86 (m, 3H), 4.25 (s, 4H), 3.63 (s, 2H)。

[0453] G. 2-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基) 乙腈



[0454] 步骤 a :6-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)苯并呋喃-3(2H)-酮

[0455] 在室温下向 6-羟基苯并呋喃-3(2H)-酮 (30.0g, 200mmol) 在二氯甲烷 (500mL) 中的溶液中加入 TBSCl (36.0g, 240mmol) 和咪唑 (16.3g, 240mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 3h。在减压下除去溶剂而得到 6-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)苯并呋喃-3(2H)-酮 (40.0g, 80% 产率), 将其不经进一步纯化用于下一步。

[0456] 步骤 b :苯并呋喃-6-醇

[0457] 在室温下将 NaBH_4 (6.0g, 160mmol) 加入到 6-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)苯并呋喃-3(2H)-酮 (40.0g, 151mmol) 在 MeOH (800mL) 中的溶液中。在室温下搅拌 2h 后, 用丙酮处理该反应混合物。随后向该混合物中加入 4N HCl 并且在室温下持续搅拌 3h。用水稀释该混合物并且用乙酸乙酯 (3×1000mL) 萃取。用盐水洗涤萃取物, 干燥, 在真空中浓缩并且通过硅胶柱色谱法纯化 (5-10% 在石油醚中的乙酸乙酯) 而得到纯的产物 (17.0g, 85.5% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (d, $J = 2.1$, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.02 (d, $J = 1.8$, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.4, 2.1$, 1H), 6.68 (dd, $J = 2.1, 0.9$, 1H), 5.5 (br s, 1H)。

[0458] 步骤 c :三氟甲磺酸苯并呋喃-6-基酯

[0459] 向搅拌的苯并呋喃-6-醇 (17.0g, 127mmol) 在吡啶 (20g, 254mmol) 和二氯甲烷 (200mL) 中的溶液中加入 Tf_2O (53.7g, 190mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 16h。用水稀释该反应混合物并且用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用干燥 Na_2SO_4 过滤并且浓缩而得到粗产物, 通过硅胶柱色谱法纯化 (5-10% 在石油醚中的乙酸乙酯) 而得到三氟甲磺酸苯并呋喃-6-基酯 (30.0g, 88.0% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (d, $J = 2.1$, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.48 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.7, 2.1$, 1H), 6.82-6.91 (m, 1H)。

[0460] 步骤 d :苯并呋喃-6-甲酸甲酯

[0461] 将三氟甲磺酸苯并呋喃-6-基酯 (16.2g, 61mmol), 1,3-双(二苯基膦基)丙烷 (1.4g, 3.3mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (756mg, 3.3mmol) 在 DIEA (16.2g, 124mmol), MeOH (153mL) 和 DMF (153mL) 中的混合物在 70℃ 下和 CO 气体环境中搅拌 24h。用水稀释该反应混合物并且用乙酸乙酯萃取。然后用盐水洗涤合并的有机层并且用干燥 Na_2SO_4 过滤并且浓缩而得到粗的混合物, 通过硅胶柱色谱法纯化 (5-10% 在石油醚中的乙酸乙酯) 而得到苯并呋喃-6-甲酸甲酯 (8.5g, 80% 产率)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 8.21 (s, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.1, 1.5$,

1H), 7.76(d, J = 2.1, 1H), 7.63(d, J = 8.1, 1H), 6.83-6.82(m, 1H), 3.95(s, 1H)。

[0462] 步骤 e : 2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酸甲酯

[0463] 将苯并呋喃-6-甲酸甲酯(17.8g, 100mmol)和10% Pd/C(10.5g)在MeOH中的混合物在氢气环境中50psi下搅拌2h。通过过滤除去催化剂。在减压下除去溶剂而得到所需的2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酸甲酯(17.8g, 98.5%产率)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ : 7.57(d, J = 7.6, 1H), 7.40(s, 1H), 7.23(d, J = 7.6, 1H), 4.61(t, J = 8.8, 2H), 3.89(s, 3H), 3.25(t, J = 8.8, 2H)。

[0464] 步骤 f : (2,3-二氢苯并呋喃-6-基) 甲醇

[0465] 在0℃下向搅拌的氢化铝锂(6.1g, 250mmol)在THF(300mL)中的溶液中加入2,3-二氢苯并呋喃-6-甲酸甲酯(17.8g, 100mmol)在THF中的溶液。将该混合物在室温下搅拌1h。加入饱和NaOH水溶液并且用乙酸乙酯萃取该混合物。用盐水洗涤合并的有机层并且用Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩而得到(2,3-二氢苯并呋喃-6-基) 甲醇(13.8g, 92.0%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 7.17(d, J = 7.2, 1H), 6.84(d, J = 7.2, 1H), 6.81(s, 1H), 4.62(s, 2H), 4.58(t, J = 8.4, 2H), 3.20(t, J = 8.4, 2H), 1.67(br s, 1H)。

[0466] 步骤 g : 6-(氯甲基)-2,3-二氢苯并呋喃

[0467] 在0℃下向(2,3-二氢苯并呋喃-6-基) 甲醇(13.8g, 92mmol)在CHCl₃(200mL)中的溶液中缓慢加入SOCl₂。将该反应混合物在回流状态下搅拌4h。在除去溶剂后, 向该混合物中加入饱和NaHCO₃和乙酸乙酯。用乙酸乙酯萃取有机层。然后用盐水洗涤合并的有机层并且用Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩而得到6-(氯甲基)-2,3-二氢苯并呋喃(12.3g, 80.0%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 7.16(d, J = 7.5, 1H), 6.87(d, J = 7.5, 1H), 6.83(s, 1H), 4.58(t, J = 8.7, 2H), 4.49(s, 2H), 3.20(t, J = 8.7, 2H)。

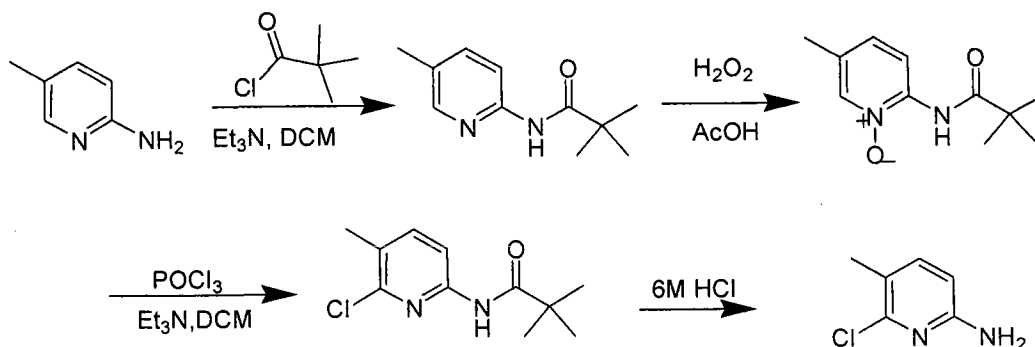
[0468] 步骤 h : 2-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基) 乙腈

[0469] 向6-(氯甲基)-2,3-二氢苯并呋喃(12.3g, 73mmol)在DMSO(100mL)中的溶液中加入KCN(7.1g, 109.5mmol)。将该反应混合物在100℃下搅拌2小时。用水稀释该混合物并且用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥, 在真空中浓缩并且通过硅胶柱色谱法纯化(5-10%在石油醚中的乙酸乙酯)而得到2-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基) 乙腈(8.4g, 70.4%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ : 7.16(d, J = 7.6, 1H), 6.79(d, J = 7.2, 1H), 6.72(s, 1H), 4.58(t, J = 8.4, 2H), 3.67(s, 2H), 3.19(t, J = 8.4, 2H)。

[0470] 下列酸为商购的或如上所述制备。

结构	名称
	1-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)环丙烷甲酸
	1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)环丙烷甲酸
	1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)环丙烷甲酸
	1-(3-甲氧基苯基)环丙烷甲酸
	1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸
	1-(3-氯-4-甲氧基苯基)环丙烷甲酸

[0471] G . 6 - 氯 - 5 - 甲 基 吡 啶 - 2 - 胺



[0472] 步骤 a : 2,2-二甲基-N-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙酰胺

[0473] 在 0℃ 下和 N₂ 气环境中向搅拌的 5-甲基吡啶-2-胺 (200g, 1.85mol) 在无水 CH₂Cl₂ (1000mL) 中的溶液中滴加 Et₃N (513mL, 3.70mol) 和 2,2-二甲基-丙酰氯 (274mL, 2.22mol) 的溶液。除去冰浴并且在室温下持续搅拌 2 小时。将该反应体系倾入冰 (2000g)。分离有机层并且用 CH₂Cl₂ (3×) 萃取剩余的水层。用 Na₂SO₄ 干燥合并的有机相并且蒸发而得到 2,2-二甲基-N-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙酰胺 (350g), 将其不经进一步纯化用于下一步。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 1.6, 8.4Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.30 (s, 9H)。

[0474] 步骤 b : 2,2-二甲基-N-(5-甲基-1-氧基-吡啶-2-基)-丙酰胺

[0475] 在室温下向搅拌的 2,2-二甲基-N-(5-甲基-吡啶-2-基)-丙酰胺 (100g, 0.52mol) 在 AcOH (500mL) 中的溶液中滴加 30% H_2O_2 (80mL, 2.6mol)。将该混合物在 80℃ 下搅拌 12 小时。在真空中蒸发该反应混合物而得到 2,2-二甲基-N-(5-甲基-1-氧基-吡啶-2-基)-丙酰胺 (80g, 85% 纯度)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.26 (brs, 1H), 8.33 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 0.8, 8.8Hz, 1H), 2.28 (s, 1H), 1.34 (s, 9H)。

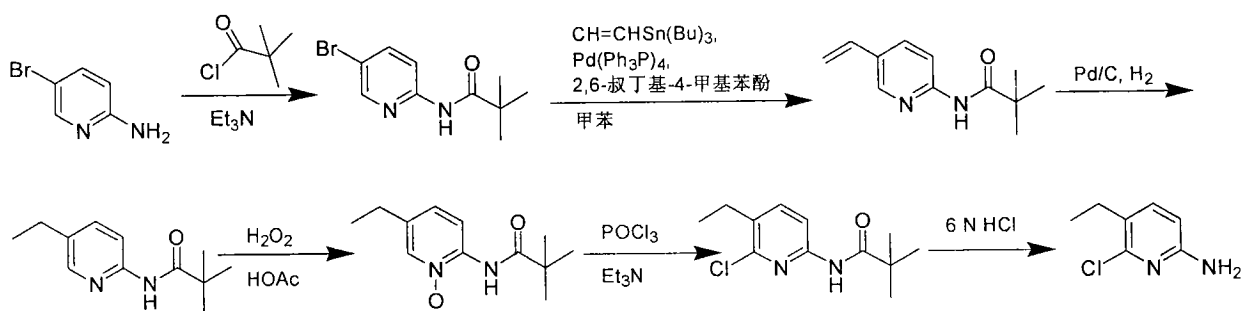
[0476] 步骤 c : N-(6-氯-5-甲基-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙酰胺

[0477] 在室温下向搅拌的 2,2-二甲基-N-(5-甲基-1-氧基-吡啶-2-基)-丙酰胺 (10g, 48mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (50mL) 中的溶液中加入 Et_3N (60mL, 240mmol)。在搅拌 30min 后, 向该反应混合物中滴加 $POCl_3$ (20mL)。将该反应体系在 50℃ 下搅拌 15 小时。将该反应混合物倾入冰 (200g)。分离有机层并且用 CH_2Cl_2 (3 $\times$) 萃取剩余的水层。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机相。在真空中蒸发溶剂而得到粗产物, 通过柱色谱法纯化 (石油醚/EtOAc 100 : 1) 而得到 N-(6-氯-5-甲基-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙酰胺 (0.5g, 5%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4Hz, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.30 (s, 9H)。

[0478] 步骤 d : 6-氯-5-甲基-吡啶-2-基胺

[0479] 在室温下向 N-(6-氯-5-甲基-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙酰胺 (4.00g, 17.7mmol) 中加入 6N HCl (20mL)。将该混合物在 80℃ 下搅拌 12 小时。通过将饱和 $NaHCO_3$ 滴加至 pH 8-9 碱化该反应混合物且然后用 CH_2Cl_2 (3 $\times$) 萃取该混合物。用 Na_2SO_4 干燥有机相并且在真空中蒸发而得到 6-氯-5-甲基-吡啶-2-基胺 (900mg, 36%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.39 (br s, 2H), 2.22 (s, 3H)。 MS (ESI) m/z : 143 ($M+H^+$)。

[0480] H. 6-氯-5-乙基吡啶-2-胺



[0481] 步骤 a : N-(5-溴吡啶-2-基)新戊酰胺

[0482] 在 -78℃ 下将新戊酰氯 (85mL, 0.69mol) 加入到 5-溴吡啶-2-胺 (100g, 0.58mol) 和 Et_3N (120mL, 0.87mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液中。将温度温至室温并且持续搅拌过夜。将该反应混合物倾入水, 用 CH_2Cl_2 萃取, 用 $MgSO_4$ 干燥, 在真空中蒸发并且通过硅胶柱色谱法纯化 (10% 在石油醚中的 EtOAc) 而得到 N-(5-溴吡啶-2-基)新戊酰胺 (130g, 87% 产率)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400MHz) δ 8.28 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.77 (dd, J = 9.2 和 2.0, 1H), 1.28 (s, 9H)。

[0483] 步骤 b : N-(5-乙烯基吡啶-2-基)新戊酰胺

[0484] 将三丁基(乙烯基)锡烷 (50g, 0.16mol), $Pd(PPh_3)_4$ (3.3g, 2.9mmol) 和催化量的

2,6-叔-丁基-4-甲基苯酚加入到N-(5-溴吡啶-2-基)新戊酰胺(36g,0.14mol)在甲苯中的溶液中。将该反应混合物在回流状态下加热48h。在真空中蒸发溶剂并且通过硅胶色谱法纯化残余物(5%在石油醚中的EtOAc)而得到N-(5-乙基吡啶-2-基)新戊酰胺(23g,80%产率)。¹H NMR(CDCl₃,300MHz) δ 8.24-8.20(m,2H),8.02(brs,1H),7.77(dd,J = 8.7和2.4,1H),6.65(dd,J = 17.7和10.8,1H),5.73(d,J = 17.7,1H),5.29(d,J = 10.8,1H),1.32(s,9H)。

[0485] 步骤c:N-(5-乙基吡啶-2-基)新戊酰胺

[0486] 将催化量的Pd/C加入到N-(5-乙基吡啶-2-基)新戊酰胺(23g,0.11mol)在EtOH(200mL)中的溶液中。将该反应混合物在氢气环境中搅拌过夜。过滤出催化剂并且在真空中浓缩滤液而得到N-(5-乙基吡啶-2-基)新戊酰胺(22g,95%)。¹H NMR(CDCl₃,300MHz) δ 8.15(d,J = 8.4,1H),8.09(d,J = 2.4,1H),7.96(brs,1H),7.54(dd,J = 8.4和2.4,1H),2.61(q,J = 7.5,2H),1.30(s,9H),1.23(t,J = 7.5,3H)。

[0487] 步骤d:5-乙基-2-新戊酰氨基吡啶1-氧化物

[0488] 将H₂O₂(30%,34mL,0.33mol)加入到N-(5-乙基吡啶-2-基)新戊酰胺(22g,0.11mol)在乙酸(200mL)中的溶液中。将该混合物在80℃下搅拌过夜。将该反应混合物倾入水并且用EtOAc萃取。用饱和Na₂SO₃溶液和NaHCO₃溶液洗涤有机相,此后用MgSO₄干燥。在真空中蒸发溶剂而得到5-乙基-2-新戊酰氨基吡啶1-氧化物(16g,67%),将其不经进一步纯化用于下一步。

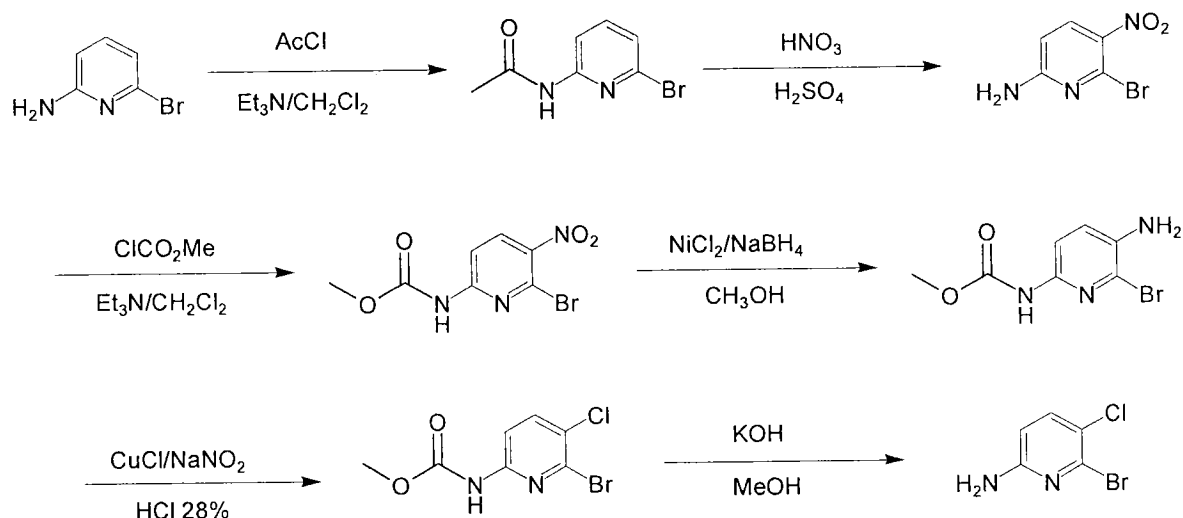
[0489] 步骤e:N-(6-氯-5-乙基吡啶-2-基)新戊酰胺

[0490] 将Et₃N(123mL,93.6mmol)加入到5-乙基-2-新戊酰氨基吡啶1-氧化物(16.0g,72.0mmol)在POCl₃(250mL)中的溶液中并且将该反应混合物在回流下加热3天。蒸馏出过量的POCl₃并且将残余物倾入水。用NaOH水溶液将该混合物中和至pH 9。用乙酸乙酯萃取水层。用MgSO₄干燥有机层并且在真空中蒸发溶剂。通过硅胶色谱法纯化残余物(10%在石油醚中的EtOAc)而得到N-(6-氯-5-乙基吡啶-2-基)新戊酰胺(900mg,5%)和未反应的5-乙基-2-新戊酰氨基吡啶1-氧化物(4.8g)。¹H NMR(CDCl₃,300MHz) δ 8.12(d,J = 8.7,1H),7.94(brs,1H),7.56(d,J = 8.7,1H),2.70(q,J = 7.5,2H),1.30(s,9H),1.23(t,J = 7.5,3H)。

[0491] 步骤f:6-氯-5-乙基吡啶-2-胺

[0492] 将N-(6-氯-5-乙基吡啶-2-基)新戊酰胺(1.16g,4.82mmol)在6N HCl(20mL)中的混悬液在回流状态下加热过夜。将该反应混合物冷却至室温并且用NaOH水溶液处理至pH 8。用EtOAc萃取水层。用MgSO₄干燥有机层并且在真空中蒸发溶剂。通过硅胶色谱法纯化残余物(5%在石油醚中的EtOAc)而得到6-氯-5-乙基吡啶-2-胺(650mg,86%)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz) δ 7.35(d,J = 8.4,1H)6.45(d,J = 8.4,1H),2.61(q,J = 7.6,2H),1.18(t,J = 7.6,3H)。

[0493] I.6-溴-5-氯吡啶-2-胺



[0494] 步骤 a :N-(6-溴吡啶-2-基)乙酰胺

[0495] 在 0℃下向 6-溴吡啶-2-胺 (10g, 0.060mol) 和 Et_3N (25g, 0.27mol) 在 CH_2Cl_2 (300mL) 中的溶液中加入 AcCl (13g, 0.17mol)。将该混合物搅拌过夜。用水稀释该反应混合物并且用 EtOAc (200mL×3) 萃取。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层并且在真空中蒸发而得到 N-(6-溴吡啶-2-基)乙酰胺 (11g, 88%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.97 (brs, 1H), 7.55 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.0Hz, 1H), 2.19 (s, 3H)。

[0496] 步骤 b :6-溴-5-硝基吡啶-2-胺

[0497] 在 0℃下向 N-(6-溴吡啶-2-基)乙酰胺 (9.0g, 40mmol) 在 H_2SO_4 (100mL) 中的溶液中滴加 HNO_3 (69%, 5.5g, 60mmol)。将该混合物在该温度下搅拌 4 小时且然后倾入冰-水。用 EtOAc (100mL×3) 萃取该混合物。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层并且在真空中蒸发而得到 6-溴-5-硝基吡啶-2-胺 (7.5g, 82%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.10 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.73 (brs, 2H), 6.46 (d, J = 8.8Hz, 1H)。

[0498] 步骤 c :6-溴-5-硝基吡啶-2-基氨基甲酸甲酯

[0499] 在 0℃下向 6-溴-5-硝基吡啶-2-胺 (1.4g, 10mmol), Et_3N (2.0g, 20mmol) 和 DMAP (70mg) 在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的溶液中滴加 ClCO_2Me (1.3g, 10mmol)。将该混合物搅拌过夜。用水稀释该反应混合物并且用 EtOAc (20mL×3) 萃取。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层并且在真空中蒸发而得到 6-溴-5-硝基吡啶-2-基氨基甲酸甲酯 (1.4g, 82%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.78 (brs, 1H), 8.56 (d, J = 9.2Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.4Hz, 1H), 3.70 (s, 3H)。

[0500] 步骤 d :5-氨基-6-溴吡啶-2-基氨基甲酸甲酯

[0501] 在 0℃下向 6-溴-5-硝基吡啶-2-基氨基甲酸甲酯 (700mg, 2.5mmol) 在 CH_3OH (20mL) 中的溶液中依次加入 NiCl_2 (1.2g, 5.1mmol) 和 NaBH_4 (300mg, 7.6mmol)。将该混合物搅拌 20 秒。用水稀释该反应混合物并且用 EtOAc (20mL×3) 萃取。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层并且在真空中蒸发而得到 5-氨基-6-溴吡啶-2-基氨基甲酸甲酯 (600mg, 96%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.13 (brs, 1H), 7.09 (d, J = 8.8Hz, 1H), 3.81 (s, 3H)。

[0502] 步骤 e :6-溴-5-氯吡啶-2-基氨基甲酸甲酯

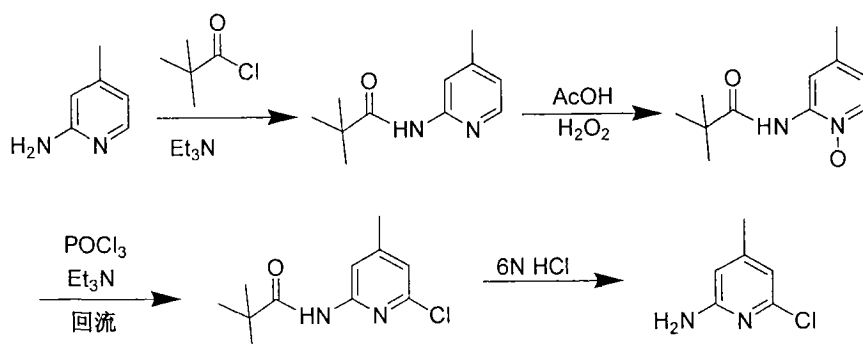
[0503] 在 0℃下向 5-氨基-6-溴吡啶-2-基氨基甲酸甲酯 (100mg, 0.41mmol) 和

CuCl (120mg, 1.6mmol) 在 HCl (28%, 10mL) 中的混合物中加入 NaNO₂ (29mg, 0.41mmol)。将该混合物在室温下搅拌 2h。用水稀释该反应混合物并且用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取。用无水 Na₂SO₄ 干燥合并的有机层并且在真空中蒸发而得到 6-溴-5-氯吡啶-2-基氨基甲酸甲酯 (80mg, 75%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.38 (brs, 1H), 3.82 (s, 3H)。

[0504] 步骤 f : 6-溴-5-氯吡啶-2-胺

[0505] 在室温下向 6-溴-5-氯吡啶-2-基氨基甲酸甲酯 (1.1g, 4.1mmol) 在甲醇 (50mL) 中的溶液中加入 KOH (700mg, 13mmol)。将该混合物在回流状态下加热 2h。用水稀释该反应混合物并且用乙酸乙酯萃取 (20mL×3)。用无水 Na₂SO₄ 干燥合并的有机层并且在真空中蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化 (5% - 10% 在石油醚中的 EtOAc) 而得到 6-溴-5-氯吡啶-2-胺 (700mg, 81%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.4Hz, 1H)。

[0506] J . 6 - 氯 - 4 - 甲 基 吡 啶 - 2 - 胺



[0507] 步骤 a : N-(4-甲基吡啶-2-基)新戊酰胺

[0508] 向 4-甲基吡啶-2-胺 (25.0g, 0.230mol) 和 Et₃N (35.0g, 0.350mmol) 在 CH₂Cl₂ (200ml) 中的溶液中滴加新戊酰氯 (33.1g, 0.270mol)。将该混合物在 N₂ 气环境中搅拌 4h。用水使该反应混合物猝灭并且用乙酸乙酯 (200mL×3) 萃取。用无水 Na₂SO₄ 干燥合并的有机萃取物, 并且在真空中蒸发且通过硅胶色谱法纯化 (20% 在石油醚中的乙酸乙酯) 而得到 N-(4-甲基吡啶-2-基)新戊酰胺 (36.2g, 82%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 8.09-8.08 (m, 2H), 8.00 (brs, 1H), 6.83 (dd, J = 4.8, 0.6Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。

[0509] 步骤 b : 4-甲基吡啶-2-基新戊酰胺-1-氧化物

[0510] 在 0℃ 下向 N-(4-甲基吡啶-2-基)新戊酰胺 (10g, 52mmol) 在 AcOH (300ml) 中的溶液中滴加 H₂O₂ (7.0ml, 68mmol)。将该混合物搅拌在 70℃ 下过夜。用水使该反应混合物猝灭, 用乙酸乙酯 (200mL×3) 萃取并且用饱和 Na₂SO₃ 洗涤用无水 Na₂SO₄ 干燥。合并的有机萃取物并且在真空中蒸发。通过硅胶色谱法纯化残余物 (5% 在石油醚中的乙酸乙酯) 而得到 4-甲基吡啶-2-基新戊酰胺-1-氧化物 (8.4g, 77%)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ 10.38 (brs, 1H), 10.21 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, J = 6.9Hz, 1H), 6.83 (d, J = 6.9Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)。

[0511] 步骤 c : N-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)新戊酰胺

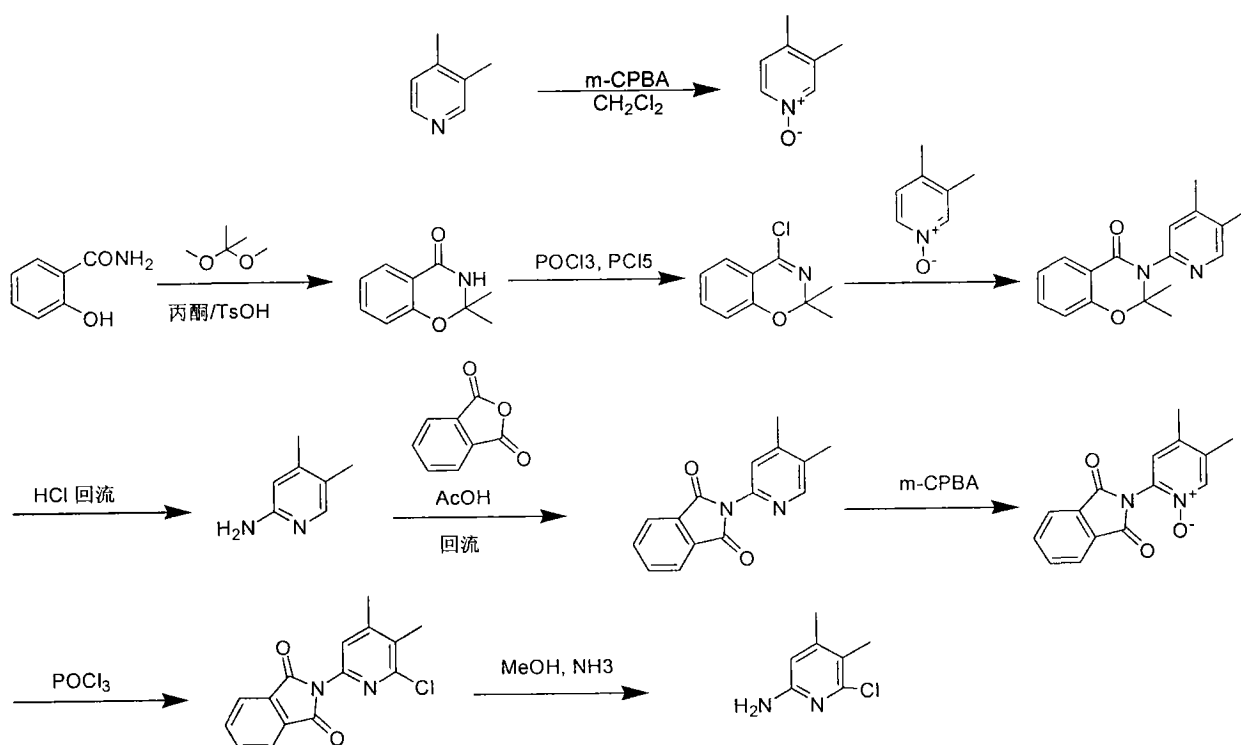
[0512] 在 0℃ 下向 4-甲基吡啶-2-基-新戊酰胺-1-氧化物 (3.0g, 14mmol) 在 POCl₃ (30mL) 中的溶液中滴加 Et₃N (6.0mL, 43mmol)。然后将该混合物在 100℃ 下搅拌 3 天。用水使该混合物猝灭, 用 NaOH 水溶液处理至 pH 8-9 并且用乙酸乙酯萃取 (50mL×3)。用无

水 Na_2SO_4 干燥合并的有机萃取物,并且在真空中蒸发并且通过硅胶色谱法纯化(15%在石油醚中的乙酸乙酯)而得到 N-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)新戊酰胺(520mg,16%)。 ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz) δ 8.03(s,1H),7.93(brs,1H),6.87(s,1H),2.33(s,3H),1.29(s,9H)。

[0513] 步骤 d:6-氯-4-甲基吡啶-2-胺

[0514] 将 N-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)新戊酰胺(500mg,2.21mmol)在 HCl(40mL,6M)中的溶液在 90°C 下搅拌 6 小时。将该混合物冷却至室温并且用 NaOH 中和至 pH 10。用乙酸乙酯萃取该混合物,并且在真空中蒸发且通过硅胶色谱法纯化(5%在石油醚中的乙酸乙酯)而得到 6-氯-4-甲基吡啶-2-胺(257mg,82%)。 ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz) δ 6.52(s,1H),6.26(s,1H),2.23(s,3H)。

[0515] K.6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-胺



[0516] 步骤 a:3,4-二甲基吡啶 1-氧化物

[0517] 在室温下向 3,4-二甲基吡啶(100.0g,0.93mol)在二氯甲烷中的溶液中加入 m-CPBA(320.0g,1.87mol)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜且然后用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 饱和溶液(100mL)猝灭。分离有机层并且用 CH_2Cl_2 (300mL $\times$ 3)萃取水相。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤并且并且在真空中蒸发而得到残余物,通过硅胶色谱法纯化(10-100%在 EtOAc 中的 MeOH)而得到 3,4-二甲基吡啶 1-氧化物(70.0g,61%)。

[0518] 步骤 b:2,2-二甲基-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮

[0519] 向 3-羟基-苯甲酰胺(50g,0.36mol)在丙酮(300mL)中的溶液中加入 2,2-二甲氧基-丙烷(100mL)和对-甲苯磺酸(5g,0.03mol)并且将该混合物加热至回流过夜。在真空中蒸发溶剂而得到粗的 2,2-二甲基-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮(55g,86%),将其不经进一步纯化用于下一步。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.91(dd, $J = 1.8, 7.8\text{Hz}$ 1H),7.44(t, $J = 7.8\text{Hz}$ 1H),7.35(brs,1H),7.05(t, $J = 7.8\text{Hz}$ 1H),6.91(d, $J = 8.1\text{Hz}$ 1H),1.65(s,6H)。

[0520] 步骤 c :4-氯-2,2-二甲基-2H-苯并[e][1,3]噁嗪

[0521] 在室温下向 2,2-二甲基-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮 (100g, 0.56mol) 在 POCl_3 (500mL) 中的溶液中加入 PCl_5 (170g, 0.84mol)。将该混合物在 60℃ 下加热过夜。通过在大气压下蒸馏除去溶剂并且在减压下蒸馏残余物 (85-86℃, 2.5mmHg) 而得到 4-氯-2,2-二甲基-2H-苯并[e][1,3]噁嗪 (50g, 45%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.55 (dd, $J = 1.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dt, $J = 1.6, 8.0\text{Hz}$ 1H), 6.95 (t, $J = 6.8\text{Hz}$ 1H), 6.79 (d, $J = 8.0\text{Hz}$ 1H), 1.61 (s, 6H)。

[0522] 步骤 d :3-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮

[0523] 在室温下向 4-氯-2,2-二甲基-2H-苯并[e][1,3]噁嗪 (50g, 0.26mol) 在 CH_2Cl_2 (200mL) 中的溶液中加入 3,4-二甲基吡啶 1-氧化物 (65g, 0.52mol)。将该混合物加热至回流过夜。过滤出沉淀并且在真空中浓缩滤液而得到残余物, 通过硅胶柱色谱法纯化 (10% 在石油醚中的乙酸乙酯) 而得到 3-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮 (9g, 13%)。 ^1H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 7.05 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.60 (s, 6H)。

[0524] 步骤 e :4,5-二甲基吡啶-2-胺

[0525] 将 3-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-2,2-二甲基-2H-苯并[e][1,3]噁嗪-4(3H)-酮 (9g, 0.03mol) 在浓盐酸 (100mL) 中的溶液在回流状态下加热过夜。用 Na_2CO_3 饱和溶液碱化该混合物并且用 CH_2Cl_2 (100mL $\times$ 3) 萃取。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并且并且在真空中蒸发而得到 4,5-二甲基吡啶-2-胺 (3.8g, 97%), 将其不经进一步纯化直接用于下一步。

[0526] 步骤 f :2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-异二氢吡啶-1,3-二酮

[0527] 在室温下向 4,5-二甲基吡啶-2-胺 (2.1g, 0.02mol) 在乙酸 (40mL) 中的溶液中加入异苯并呋喃-1,3-二酮 (2.5g, 0.02mol)。将该混合物在 90℃ 下加热过夜。用 NaHCO_3 饱和溶液碱化所得溶液并且用乙酸乙酯 (50mL $\times$ 3) 萃取。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并且并且在真空中蒸发而得到 2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-异二氢吡啶-1,3-二酮 (1.7g, 40%)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

[0528] 步骤 g :2-(1,3-二氧代异二氢吡啶-2-基)-4,5-二甲基吡啶 1-氧化物

[0529] 在室温下向 2-(4,5-二甲基吡啶-2-基)-异二氢吡啶-1,3-二酮 (1.7g, 0.01mol) 在 CH_2Cl_2 (50mL) 中的溶液中加入 m-CPBA (3.5g, 0.02mol)。将该混合物搅拌过夜, 然后通过添加 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 饱和溶液 (100mL) 猝灭。分离有机层并且用 CH_2Cl_2 (50mL $\times$ 3) 萃取水相。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并且并且在真空中蒸发而得到 2-(1,3-二氧代异二氢吡啶-2-基)-4,5-二甲基吡啶 1-氧化物 (1.5g, 83%), 将其直接用于下一步。

[0530] 步骤 h :2-(6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-基)-异二氢吡啶-1,3-二酮

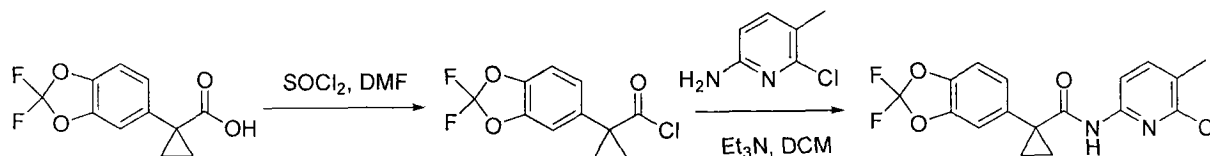
[0531] 在室温下向 2-(1,3-二氧代异二氢吡啶-2-基)-4,5-二甲基吡啶 1-氧化物 (1.5g, 0.01mol) 在 POCl_3 (50mL) 中的溶液中加入 Et_3N (680mg, 0.01mol)。将该混合物在 80℃ 下搅拌 2h 且然后谨慎倾入饱和 NaHCO_3 溶液和冰水的混合物。用 EtOAc (50mL $\times$ 3) 萃取该

混合物。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并且并且在真空中蒸发而得到粗的残余物, 通过硅胶柱色谱法纯化 (10-15% 在石油醚中的乙酸乙酯) 而得到 2-(6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-基) 异二氢吡啶-1,3-二酮 (650mg, 41%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.97-7.92(m, 2H), 7.82-7.78(m, 2H), 7.16(s, 1H), 2.41(s, 3H), 2.39(s, 3H)。

[0532] 步骤 i: 6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-胺

[0533] 将 2-(6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-基) 异二氢吡啶-1,3-二酮 (650mg, 2.27mmol) 在氨的甲醇溶液 (2M, 50mL) 中的溶液室温下搅拌过夜。用水 (50mL) 稀释该混合物并且用乙酸乙酯萃取 (50mL $\times$ 3)。用无水 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并且并且在真空中蒸发而得到粗的残余物, 通过硅胶柱色谱法纯化 (10-15% 在石油醚中的乙酸乙酯) 而得到 6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-胺 (160mg, 46%)。 ^1H NMR (300MHz, d-DMSO) δ 6.21(s, 1H), 5.93(brs, 2H), 2.11(s, 3H), 2.05(s, 3H)。MS (ESI) m/z ($M+H^+$): 157.2。

[0534] L. N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) 环丙烷甲酰胺



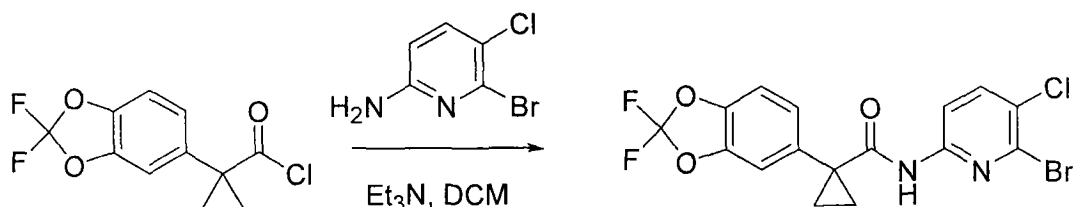
[0535] 步骤 a: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) 环丙烷羧基氯

[0536] 向在亚硫酸氯 (17.0mL, 233mmol) 中的 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) 环丙烷甲酸 (18.8g, 78.0mmol) 中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (200 μ L, 2.6mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 2 小时。在真空中除去过量的亚硫酸氯和 N,N-二甲基甲酰胺并且将所得酰基氯直接用于下一步。

[0537] 步骤 b: N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) 环丙烷甲酰胺

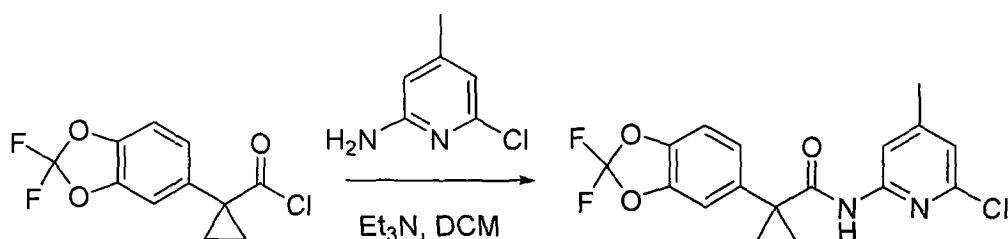
[0538] 向 6-氯-5-甲基吡啶-2-胺 (11.1g, 78.0mmol) 和 Et_3N (22.0mL, 156mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中加入 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) 环丙烷羧基氯 (20.3g, 78.0mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌 18 小时。然后用 1N NaOH 水溶液 (2 $\times$ 200mL), 1N HCl 水溶液 (1 $\times$ 200mL) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (1 $\times$ 200mL) 洗涤该反应混合物。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发而得到 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) 环丙烷甲酰胺 (26.9g, 两步内 94%)。ESI-MS m/z 计算值 366.1, 测定值 367.3 ($M+1$) $^+$ 。保留时间 2.19 分钟。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.30(s, 1H), 7.89-7.87(m, 1H), 7.78-7.76(m, 1H), 7.54-7.53(m, 1H), 7.41-7.39(m, 1H), 7.33-7.30(m, 1H), 2.26(s, 3H), 1.52-1.49(m, 2H), 1.19-1.16(m, 2H)。

[0539] M. N-(6-溴-5-氯吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) 环丙烷甲酰胺



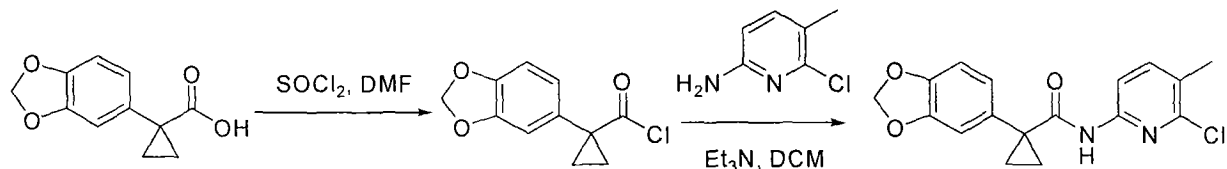
[0540] 将 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷羧基氯(0.878g, 3.37mmol) 放入在氮气环境中冷却的烘箱干燥的烧瓶中。加入二氯甲烷(10mL), 三乙胺(1.42mL, 10.1mmol) 和 6-溴-5-氯吡啶-2-胺(10.1mmol) 并且将该反应混合物搅拌 16 小时。然后用饱和氯化钠水溶液洗涤该反应混合物, 蒸发至近干且然后用 40g 硅胶, 使用 0-30% 在己烷中的乙酸乙酯梯度纯化而得到 N-(6-溴-5-氯吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺(1.01g, 69%)。ESI-MS m/z 计算值 429.9, 测定值; 431.3(M+1)⁺。保留时间 2.33 分钟。

[0541] N,N-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺



[0542] 向 6-氯-4-甲基吡啶-2-胺(300mg, 2.1mmol) 和 Et₃N(1.8mL, 13mmol) 在二氯甲烷(5mL) 中的溶液中加入 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷羧基氯(1.6g, 6.3mmol) 在二氯甲烷(5mL) 中的溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌 18 小时。用二氯甲烷(10mL) 稀释该反应混合物并且用 1N HCl 水溶液(1×20mL) 和饱和 NaHCO₃ 和水溶液(1×20mL) 洗涤。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得残余物, 用 0-70% 在己烷中的乙酸乙酯梯度洗脱而得到 N,N-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺(700mg, 91%)。ESI-MS m/z 计算值 366.1, 测定值 366.9(M+1)⁺。保留时间 2.15 分钟。

[0543] 0.1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



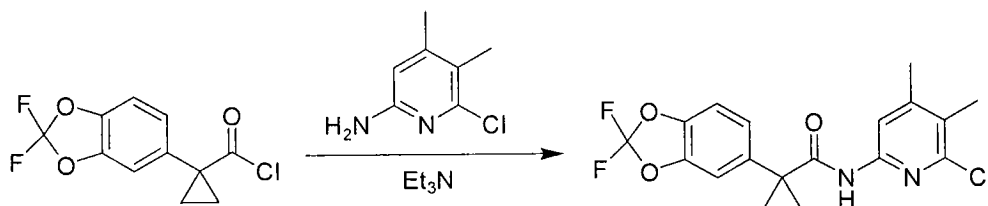
[0544] 步骤 a: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷羧基氯

[0545] 向在亚硫酸氯(110 μ L, 1.5mmol) 中的 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酸(100mg, 0.50mmol) 中加入 N,N-二甲基甲酰胺(20 μ L, 0.26mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。在真空中除去过量的亚硫酸氯和 N,N-二甲基甲酰胺并且将所得酰基氯直接用于下一步。

[0546] 步骤 b: 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

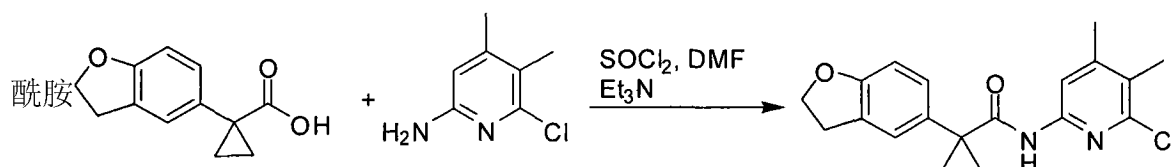
[0547] 向 6-氯-5-甲基吡啶-2-胺 (71mg, 0.50mmol) 和 Et_3N (140 μL , 1.0mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中加入 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷羰基氯 (110mg, 0.50mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌 18 小时。然后用 1N HCl 水溶液 (1 $\times$ 5mL) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (1 $\times$ 5mL) 洗涤该反应混合物。用干燥有机层硫酸钠并且蒸发而得到 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺 (120mg, 71% 经过 2 步)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.00-6.88 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.13-1.10 (m, 2H) ESI-MS m/z 计算值 330.1, 测定值 331.5 ($\text{M}+1$) $^+$ 。保留时间 1.99 分钟。

[0548] P. N-(6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺



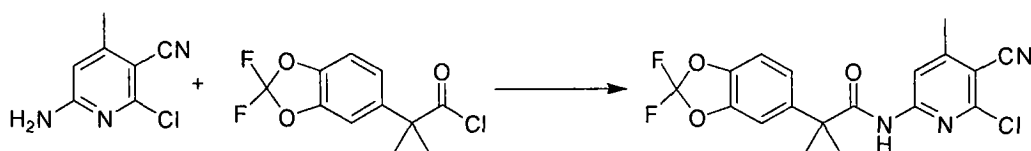
[0549] 向 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷羰基氯 (676mg, 2.6mmol) 和 6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-胺 (314mg, 2.0mmol) 中加入二氯甲烷 (7.0mL) 和 Et_3N (835 μL , 6mmol)。将该反应体系在室温下搅拌 1 小时。用二氯甲烷稀释该反应体系并且用 1N HCl (3 $\times$) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (3 $\times$) 洗涤。用无水 Na_2SO_4 干燥有机层并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物而得到 N-(6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (560mg, 73%)。ESI-MS m/z 计算值 380.07, 测定值 381.3 ($\text{M}+1$) $^+$ 。保留时间 2.18 分钟。

[0550] Q. N-(6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)环丙烷甲



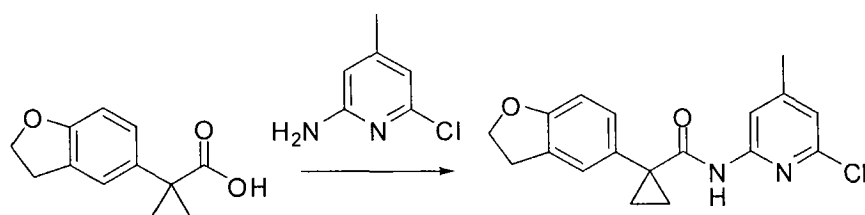
[0551] 向在亚硫酸氯 (406.1 μL , 5.580mmol) 中的 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)环丙烷甲酸 (380mg, 1.86mmol) 中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (41 μL , 0.53mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 此后在真空中除去过量的亚硫酸氯和 N,N-二甲基甲酰胺而得到酰基氯。然后将酰基氯溶于二氯甲烷 (5mL) 并且缓慢加入到 6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-胺 (350mg, 2.23mmol) 和三乙胺 (778 μL , 5.58mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中。将所得反应混合物在室温下搅拌 14 小时。用二氯甲烷 (10mL) 稀释该反应混合物并且用 1N HCl 水溶液 (10mL) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-30% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 N-(6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)环丙烷甲酰胺, 为淡黄色固体 (0.330g, 51.76%)。ESI-MS m/z 计算值 342.11, 测定值 343.3 ($\text{M}+1$) $^+$ 。保留时间 2.09 分钟。

[0552] R. N-(6-氯-5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺



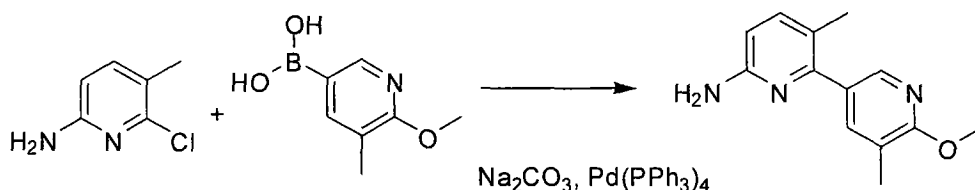
[0553] 将 6-氨基-2-氯-4-甲基烟腈 (252mg, 1.50mmol) 溶于无水 N,N'-二甲基甲酰胺 (DMF, 0.5mL) 和无水四氢呋喃 (THF, 4.5mL) 的混合物。将反应试管放入充满室温水烧杯以便辅助维持反应温度。加入氢化钠 (84.23mg, 2.106mmol, 在矿物油中 60% 重量) 并且将所得混悬液搅拌 5 分钟。加入 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷羰基氯 (392.0mg, 1.5mmol) 且该反应混合物变成深红色。将该粗物质蒸发至干, 再溶于少量二氯甲烷并且用 12g 硅胶, 使用 0-50% 在己烷中的乙酸乙酯梯度纯化而得到纯的产物, 为淡黄色固体 (0.589g, 63%)。ESI-MS m/z 计算值 391.0, 测定值 392.0 (M+1)⁺。保留时间 2.06 分钟。

[0554] S. N-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)环丙烷甲酰胺



[0555] 向在亚硫酸氯 (0.61mL, 8.4mmol) 中的 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)环丙烷甲酸 (570mg, 2.8mmol) 中加入 N,N'-二甲基甲酰胺 (62 μ L, 0.80mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时, 此后在真空中除去亚硫酸氯和 N,N'-二甲基甲酰胺而得到酰基氯, 为油。然后将酰基氯溶于二氯甲烷 (5mL) 并且缓慢加入到 6-氯-4-甲基吡啶-2-胺 (400mg, 2.8mmol) 和三乙胺 (1.2mL, 8.4mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。用二氯甲烷 (5mL) 稀释该反应混合物并且用 1N HCl 水溶液 (10mL) 且然后用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (10mL) 洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机层并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得油, 用 0-30% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱而得到产物 (770mg, 84%)。ESI-MS m/z 计算值 328.1, 测定值 329.2 (M+1)⁺。保留时间 1.91 分钟。

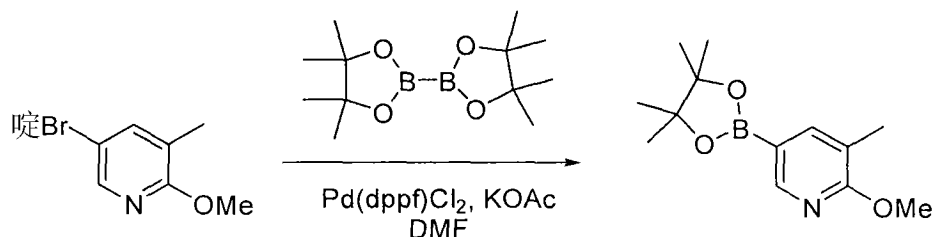
[0556] T. 6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-胺



[0557] 在烧瓶中合并 6-氯-5-甲基吡啶-2-胺 (1.426g, 10mmol), 6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基硼酸 (2.0g, 12mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (577.8mg, 0.5mmol)。加入 DME (100mL), 随后加入 Na₂CO₃ 水溶液 (10.00mL 2M, 20.0mmol)。给烧瓶装配冷凝器并且在 80℃ 下和 N₂ 气环境中加热 12 小时。再加入 Pd(PPh₃)₄ (577.8mg, 0.5mmol), 除去冷凝器并且给烧瓶装橡胶塞。使 N₂(g) 流过烧瓶并且将该反应体系在 80℃ 下和 N₂(g) 气囊中再搅拌 12 小时。将该反应混合物通过 C 盐垫过滤, 用乙酸乙酯洗涤 C 盐并且浓缩合并的滤液。通过柱色谱法纯化 (30-100% 乙酸乙酯-己烷) 而得到 680mg 产物, 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.3Hz, 1H), 5.75 (s, 2H),

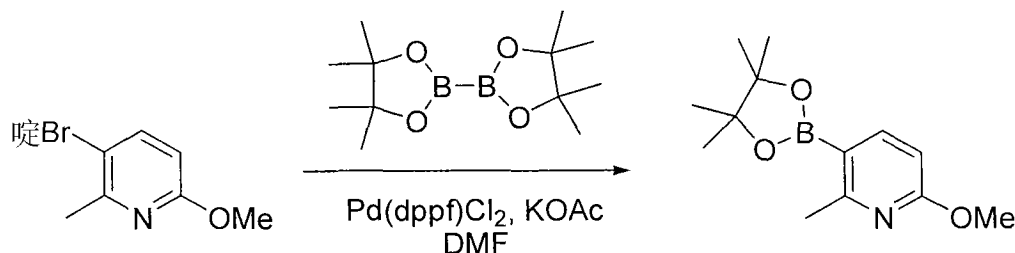
3.91 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。ESI-MS m/z 计算值 229.1, 测定值 230.5 (M+1)⁺。保留时间 0.91 分钟。

[0558] U. 2-甲氧基-3-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡



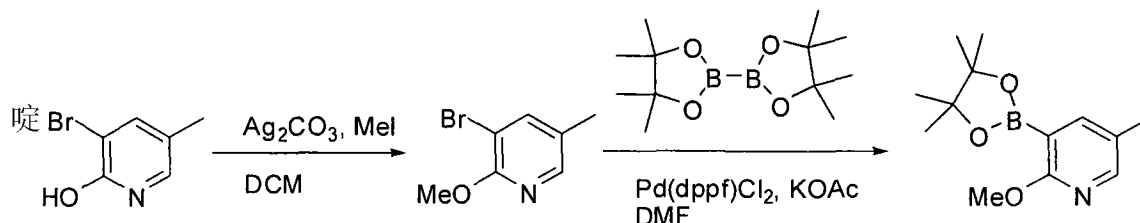
[0559] 将 5-溴-2-甲氧基-3-甲基吡啶 (400mg, 2.0mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (610mg, 2.4mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (82mg, 0.10mmol) 加入到干燥烧瓶中并且放入 N₂ 气环境中。将乙酸钾 (590mg, 6.0mmol) 直接称入烧瓶。然后给烧瓶抽真空并且返充 N₂。加入无水 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (10mL) 并且将该反应体系在 80℃ 下和油浴中加热过夜。将该反应混合物蒸发至干。将残余物溶于乙酸乙酯 (20mL) 并且用水洗涤 (20mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得物质, 用 0-70% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱而得到 2-甲氧基-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (360mg, 72%)。ESI-MS m/z 计算值 249.1, 测定值 168.3 (MW-C₆H₁₀+1)⁺。保留时间 0.33 分钟。

[0560] V. 6-甲氧基-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡



[0561] 将 3-溴-6-甲氧基-2-甲基吡啶 (400mg, 2.0mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (610mg, 2.4mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (82mg, 0.10mmol) 加入到干燥烧瓶中并且放入 N₂ 气环境中。将乙酸钾 (590mg, 6.0mmol) 直接称入烧瓶。然后给烧瓶抽真空并且返充 N₂。加入无水 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (10mL) 并且将该反应体系在 80℃ 下和油浴中加热过夜。将该反应混合物蒸发至干。将残余物溶于乙酸乙酯 (20mL) 并且用水洗涤 (20mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得物质, 用 0-70% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱而得到 6-甲氧基-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (300mg, 60%)。ESI-MS m/z 计算值 249.1, 测定值 168.3 (MW-C₆H₁₀+1)⁺。保留时间 0.37 分钟。

[0562] W. 2-甲氧基-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡



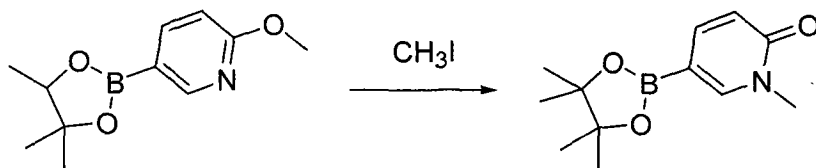
[0563] 步骤 a: 3-溴-2-甲氧基-5-甲基吡啶

[0564] 向悬浮于二氯甲烷 (10mL) 中的 3-溴-5-甲基吡啶-2-醇 (500mg, 2.7mmol) 和碳酸银 (2.6g, 9.6mmol) 中加入碘甲烷 (0.83mL, 13mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物通过 C 盐垫过滤并且蒸发挥发性物质而得到 3-溴-2-甲氧基-5-甲基吡啶, 将其直接用于下一步。ESI-MS m/z 计算值 201.0, 测定值 202.3 ($M+1$)⁺。保留时间 1.51 分钟。

[0565] 步骤 b: 2-甲氧基-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶

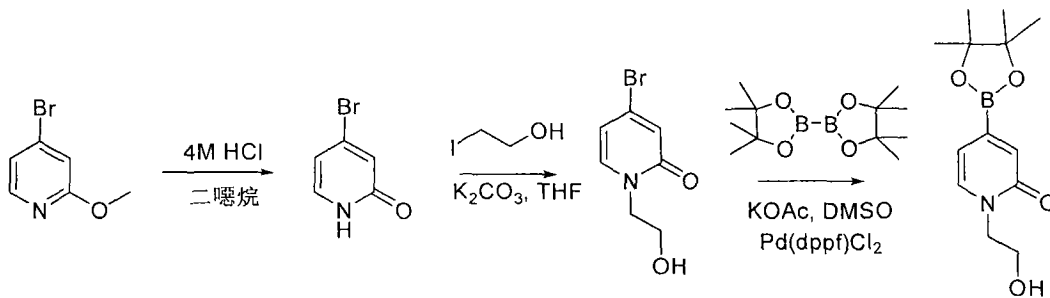
[0566] 3-溴-2-甲氧基-5-甲基吡啶 (540mg, 2.7mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (810mg, 3.2mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (110mg, 0.13mmol) 加入到干燥烧瓶中并且放入 N₂ 气环境中。将乙酸钾 (800mg, 8.1mmol) 直接称入烧瓶。然后给烧瓶抽真空并且返充 N₂。加入无水 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (15mL) 并且将该反应体系在 80℃ 下和油浴中加热过夜。将该反应混合物蒸发至干。将残余物溶于乙酸乙酯 (20mL) 并且用水洗涤 (20mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得物质, 用 0-100% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱而得到 2-甲氧基-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (450mg, 67%)。ESI-MS m/z 计算值 249.1, 测定值 168.3 ($MW-C_6H_{10}+1$)⁺。保留时间 0.27 分钟。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.36 (s, 12H)。

[0567] X. 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮



[0568] 将 2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (235mg, 1.00mmol) 和 CH₃I (426mg, 3.00mmol) 的混合物在 80℃ 下加热 3 小时。使该混合物分配在乙酸乙酯与 H₂O 之间。用乙酸乙酯萃取水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用 MgSO₄ 干燥并且蒸发至干而得到 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮, 将其不经进一步纯化直接用于下一步。

[0569] Y. 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮



[0570] 步骤 a: 4-溴吡啶-2(1H)-酮

[0571] 向 4-溴-2-甲氧基吡啶 (1.0g, 5.3mmol) 在 1,4-二噁烷 (26mL) 中的溶液中加入 4M HCl 水溶液 (13mL)。将该反应体系在 90℃ 下加热 5 小时且然后在 50℃ 下加热过夜。用 1N NaOH 溶液中和该溶液至 pH 8-9 并且用乙酸乙酯萃取。用 MgSO₄ 干燥有机相并且浓缩而得到 4-溴吡啶-2(1H)-, 为白色固体 (490mg, 53%)。再浓缩水层且然后将残余物与 CH₂Cl₂

一起搅拌并且过滤。浓缩滤液而又得到 4-溴吡啶-2(1H)-酮 (320mg, 35%)。ESI-MS m/z 计算值 173.0, 测定值 174.3 ($M+1$)⁺。保留时间 0.32 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 2.0, 7.0$ Hz, 1H)。

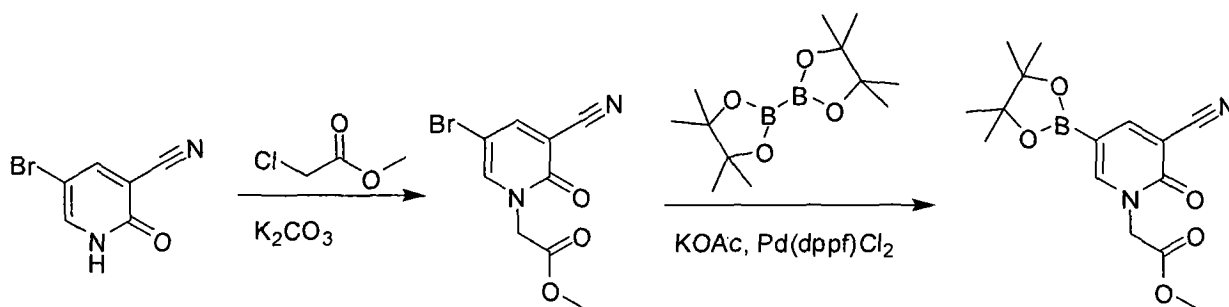
[0572] 步骤 b: 4-溴-1-(2-羟基乙基)吡啶-2(1H)-酮

[0573] 向 4-溴吡啶-2(1H)-酮 (174mg, 1.00mmol) 在 THF (3.5mL) 中的溶液中加入 K_2CO_3 (1.38g, 10.0mmol) 和 2-碘乙醇 (156 μ L, 2.00mmol)。将该反应体系在 80°C 下搅拌 2 天, 此后冷却至室温并且过滤。浓缩滤液并且通过柱色谱法纯化 (0-10% MeOH- CH_2Cl_2) 而得到 4-溴-1-(2-羟基乙基)吡啶-2(1H)-酮, 为淡黄色固体 (30mg, 7%)。ESI-MS m/z 计算值 217.0, 测定值 218.3 ($M+1$)⁺。保留时间 0.33 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.44 (dd, $J = 2.2, 7.2$ Hz, 1H), 4.89 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.91 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.59 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H)。

[0574] 步骤 c: 1-(2-羟基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[0575] 将 4-溴-1-(2-羟基乙基)吡啶-2(1H)-酮 (30mg, 0.14mmol) 在 DMSO (1mL) 中的溶液加入到含 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (43mg, 0.17mmol), 乙酸钾 (41mg, 0.42mmol) 和 Pd(dppf) Cl_2 (6.0mg, 0.0070mmol) 的烧瓶中。将该反应体系在 N_2 气环境中 80°C 下搅拌过夜。然后将该反应体系与乙酸乙酯和水一起搅拌 5 分钟, 此后通过 C 盐过滤。用 H_2O (3 $\times$) 洗涤滤液的有机层。发现中间体产物 1-(2-羟基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮在水层中。浓缩合并的水层。将残余物与 DME (1mL) 一起超声处理, 过滤并且浓缩而得到 1-(2-羟基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮。

[0576] Z. 2-(3-氰基-2-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-1(2H)-基)乙酸甲酯



[0577] 步骤 a: 2-(5-溴-3-氰基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸酯

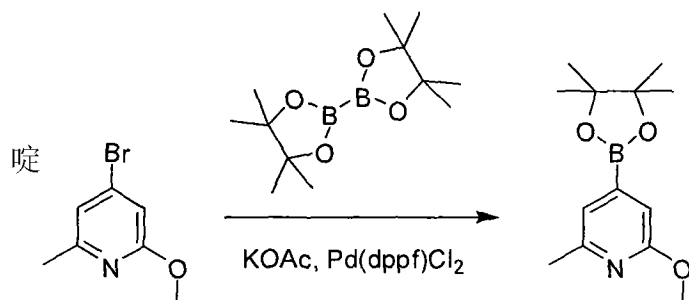
[0578] 向 5-溴-3-氰基-2(1H)-吡咯烷酮 (1.4g, 7.0mmol) 和碳酸钾 (1.9g, 1.3mL, 14.1mmol) 中加入 THF (26.4mL) 和氯乙酸甲酯 (1.53g, 1.2mL, 14.1mmol)。将该反应体系在 80°C 下搅拌。原料物质不充分溶于 THF。3.5 小时后, 观察到大量原料物质。加入 DMF (18mL) 并且使原料物质溶于溶液。将该反应体系在 80°C 下加热 45 分钟。通过 LCMS 观察到所需物质。使用乙酸乙酯过滤该反应体系并且在减压下蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法分离粗产物 (0-100% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 2-(5-溴-3-氰基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸甲酯, 为黄色固体 (1.42g, 74%)。ESI-MS m/z 计算值 271.07, 测定值 271.3 ($M+1$)⁺。保留时间 0.59 分钟。

[0579] 步骤 b: 2-(3-氰基-2-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-1(2H)-基)乙酸甲酯

烷-2-基)吡啶-1(2H)-基)乙酸甲酯

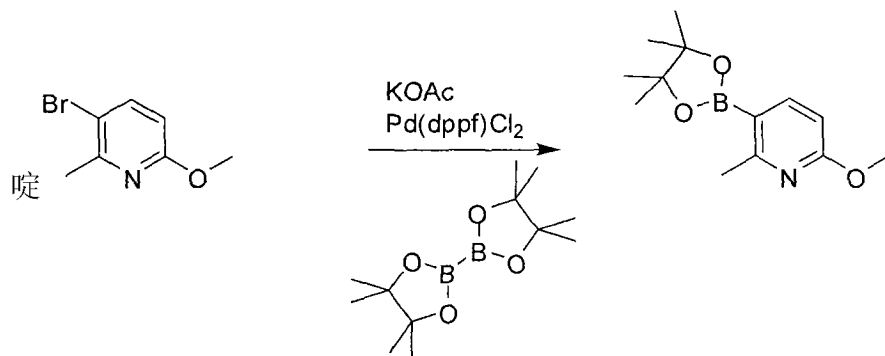
[0580] 向 2-(5-溴-3-氰基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸甲酯 (1.42g, 5.23mmol), 双(频哪醇)二硼 (1.73g, 6.81mmol), 乙酸钾 (1.54g, 15.72mmol) 和无水 DMF (33mL) 中加入 Pd(dppf)Cl_2 (0.19g, 0.26mmol) 并且在 80°C 下 N_2 和气中搅拌 18 小时。在减压下蒸发溶剂。向粗产物中加入乙酸乙酯 (40mL) 和水 (40mL)。将双相混合物通过 C 盐垫过滤并且分离各层。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-100% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 2-(3-氰基-2-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-1(2H)-基)乙酸甲酯。ESI-MS m/z 计算值 318.13, 测定值 319.3 ($\text{M}+1$)⁺。保留时间 1.41 分钟。

[0581] AA. 2-甲氧基-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡



[0582] 向 4-溴-2-甲氧基-6-甲基吡啶 (0.681g, 3.37mmol), 双(频哪醇)二硼 (1.11g, 4.38mmol), KOAc (0.992g, 10.11mmol) 和无水 DMF (21mL) 中加入 Pd(dppf)Cl_2 (0.120g, 0.163mmol) 并且在 80°C 下搅拌 18 小时。在减压下蒸发溶剂。向粗产物中加入乙酸乙酯 (40mL) 和水 (40mL)。将双相混合物通过 C 盐垫过滤并且分离各层。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-50% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 2-甲氧基-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶。ESI-MS m/z 计算值 249.11, 测定值 250.3 ($\text{M}+1$)⁺。保留时间 0.19 分钟。

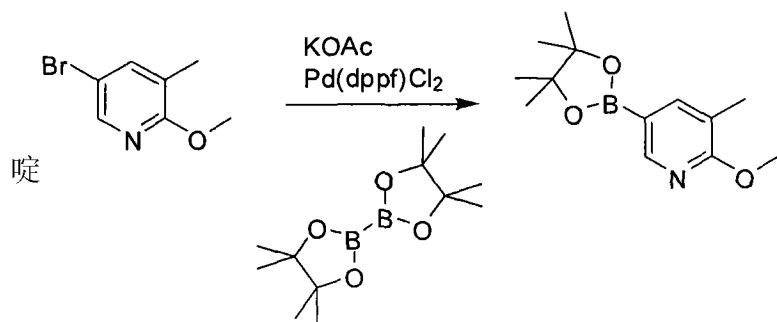
[0583] AB. 6-甲氧基-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡



[0584] 向在 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 中的 3-溴-6-甲氧基-2-甲基吡啶 (1.0g, 4.9mmol) 中加入双(频哪醇)二硼 (1.5g, 5.9mmol), 乙酸钾 (1.4g, 14.8mmol) 和 Pd(dppf)Cl_2 (202.1mg, 247.5 μmol)。将该反应混合物加热至 80°C 下 18 小时。除去挥发性物质而得到深色固体, 使其分配在乙酸乙酯 (50mL) 与水 (50mL) 之间。将双相混合物通过 C 盐垫过滤并且分离各层。用 Na_2SO_3 干燥有机层并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得固体, 用 0-30% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱而得到 6-甲氧基-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (0.81g, 65.7%)。ESI-MS m/z 计算值 249.11, 测定值

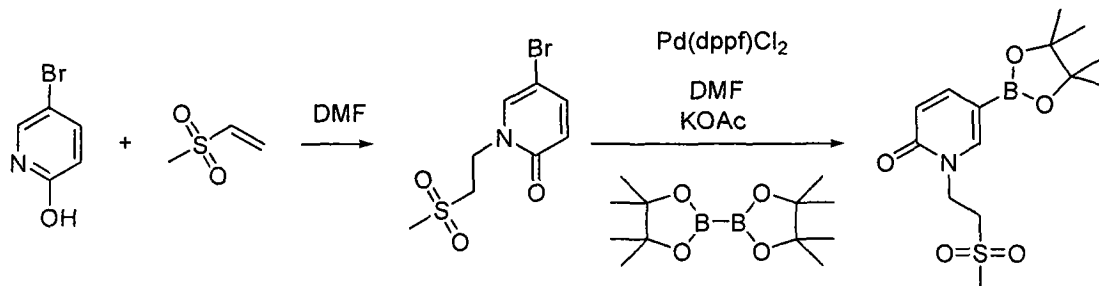
250.5(M+1)⁺。保留时间 1.06 分钟。

[0585] AC. 2-甲氧基-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡



[0586] 向在 N, N-二甲基甲酰胺 (90mL) 中的 5-溴-2-甲氧基-3-甲基吡啶 (3.14g, 15.54mmol) 中加入双(频哪醇)二硼 (5.13g, 20.20mmol), 乙酸钾 (4.58g, 46.62mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (568mg, 777 μmol)。将该反应混合物加热至 80℃ 下 18 小时。除去挥发性物质而得到固体, 使其分配在乙酸乙酯与水之间。将双相混合物通过 C 盐垫过滤并且分离各层。用 Na₂SO₃ 干燥有机层并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得固体, 用 0-30% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱而得到 2-甲氧基-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (1.35g, 35%)。ESI-MS m/z 计算值 249.11, 测定值 250.1(M+1)⁺。保留时间 1.87 分钟。

[0587] AD. 1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮



[0588] 步骤 a :5-溴-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)吡啶-2(1H)-酮

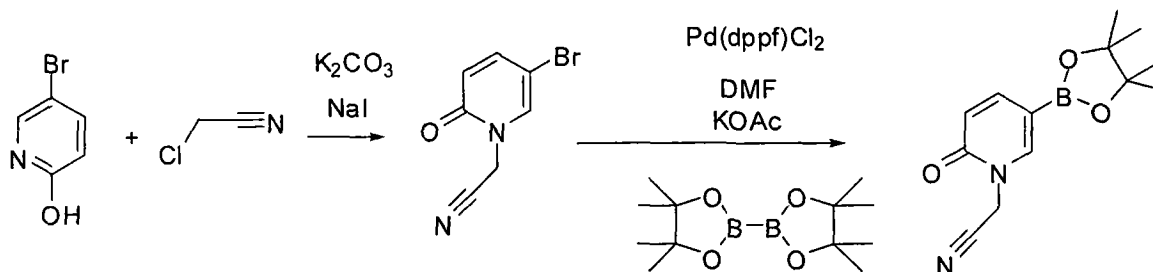
[0589] 在 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF, 23mL) 中合并 5-溴吡啶-2-醇 (4.0g, 23.0mmol) 和甲基磺酰基乙烯 (2.4g, 2.0mL, 23.0mmol) 并且加热至 100℃。然后将粗的反应混合物蒸发至干。然后将粗物质溶于少量二氯甲烷。然后用 1M 盐酸水溶液洗涤该溶液, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 用饱和氯化钠水溶液洗涤两次且最终用水洗涤两次。用硫酸钠干燥有机层且然后蒸发至干而得到产物, 为淡棕色固体 (1.87g, 6.68mmol, 29%)。ESI-MS m/z 计算值 279.0, 测定值 280.0(M+1)⁺。保留时间 0.34 分钟。

[0590] 步骤 b :1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[0591] 在 N, N-二甲基甲酰胺 (37mL) 中合并 5-溴-1-(2-(甲基磺酰基)乙基)吡啶-2(1H)-酮 (1.7g, 6.0mmol), 乙酸钾 (1.8g, 18. mmol), 双(频哪醇)二硼 (2.0g, 7.8mmol) 和二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 钯(II) 二氯甲烷加合物 (Pd(dppf)Cl₂, 221.1mg, 0.30mmol)。搅拌所得反应混合物并且加热至 80℃ 下 2 小时。将粗的反应混合物蒸发至干, 使其分配在 250mL 乙酸乙酯与 250mL 水之间, 通过 C 盐过滤并且分离各层。用硫酸

钠干燥有机层且然后蒸发至干。用硅胶 (120g), 使用 0-10% 在二氯甲烷中的甲醇梯度纯化粗物质而得到产物, 为半纯的棕色油 (1.78g, 5.43mmol, 90%)。ESI-MS m/z 计算值 327.1, 测定值 328.2 ($M+1$)⁺。保留时间 0.90 分钟。

[0592] AE. 2-(2-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-1(2H)-基)乙腈



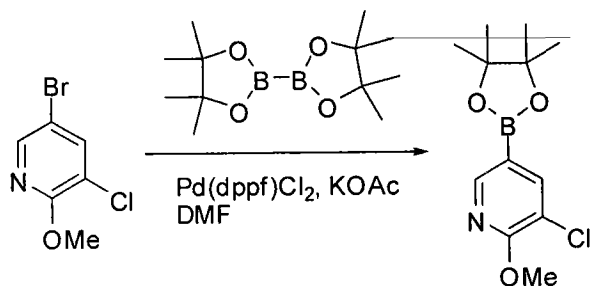
[0593] 步骤 a: 2-(5-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙腈

[0594] 将 2-羟基-5-溴吡啶 (5.000g, 28.74mmol), 碳酸钾 (14.30g, 9.283mL, 103.5mmol) 和碘化钠 (1.077g, 7.185mmol) 悬浮于氯乙腈 (10.85g, 9.095mL, 143.7mmol) 中。将该反应混合物加热至 60°C 并且搅拌 2 小时。将该反应混合物冷却至室温, 过滤并且用二氯甲烷和乙酸乙酯洗涤滤饼。浓缩滤液并且用 120g 硅胶, 使用 0-100% 在己烷中的乙酸乙酯梯度在 45 分钟内纯化而得到纯的产物, 为浅黄色固体 (4.1g, 67%)。¹H NMR (400.0MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 2.8, 9.8$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.94 (s, 2H)。

[0595] 步骤 b: 2-(2-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-1(2H)-基)乙腈

[0596] 在 N,N-二甲基甲酰胺 (57mL) 中合并 2-(5-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙腈 (2.0g, 9.4mmol), 乙酸钾 (2.77g, 28.17mmol), 双(频哪醇)二硼 (3.1g, 12.2mmol) 和二氯 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁] 钯(II) 二氯甲烷加合物 (Pd(dppf)Cl₂, 343.5mg, 0.47mmol)。搅拌所得反应混合物并且加热至 80°C 下 2 小时。将粗的反应混合物蒸发至干, 使其分配在 250mL 乙酸乙酯与 250mL 水之间, 通过 C 盐过滤并且分离各层。用硫酸钠干燥有机层且然后蒸发至干。用硅胶 (40g), 使用 0-10% 在二氯甲烷中的甲醇梯度纯化粗物质而得到产物, 为浅黄色固体 (0.7722g, 32%)。ESI-MS m/z 计算值 260.1, 测定值 261.2 ($M+1$)⁺。保留时间 1.46 分钟。

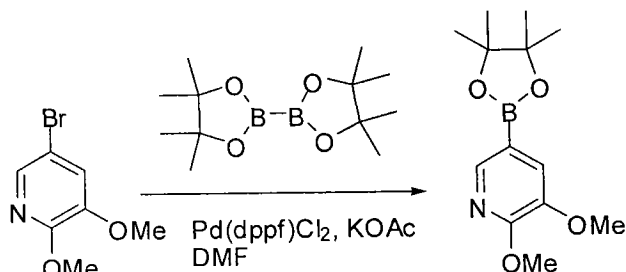
[0597] AF. 3-氯-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶



[0598] 向干燥的烧瓶中加入 5-溴-3-氯-2-甲氧基吡啶 (0.5g, 2.2mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (0.70g, 2.7mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (82mg, 0.10mmol)。将乙酸钾 (0.6g, 6.0mmol) 直接称入烧瓶。然后给烧瓶抽真空并且

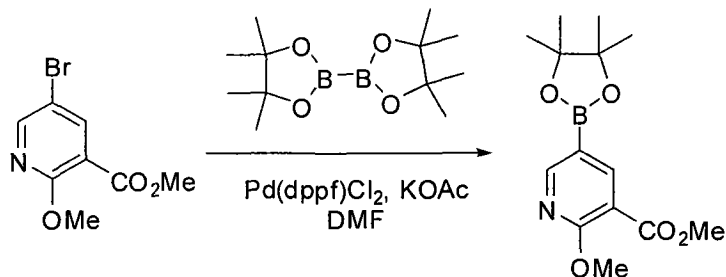
返充 N_2 。加入无水 N,N -二甲基甲酰胺 (DMF) (13.0mL) 并且将该反应体系在 80°C 下和油浴中加热过夜。将该反应混合物蒸发至干。将残余物溶于乙酸乙酯 (10mL) 并且用水洗涤 (10mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得物质 (用 0-100% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (0.47g, 78%)。ESI-MS m/z 计算值 269.53, 测定值 270.3 ($MW+1$)⁺。保留时间 2.07 分钟。

[0599] AG. 2,3-二甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶



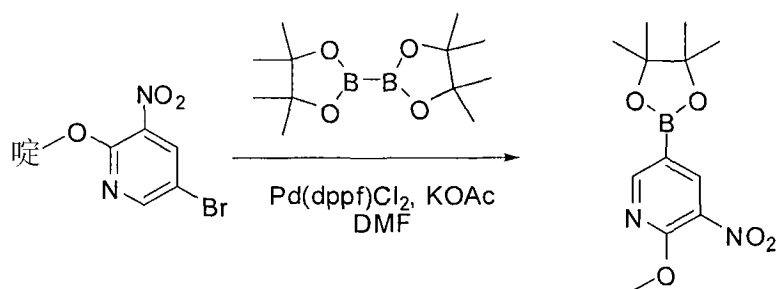
[0600] 向干燥的烧瓶中加入 5-溴-2,3-二甲氧基吡啶 (0.1g, 0.46mmol), 4,4,4',4',5,5',5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (0.14g, 0.55mmol) 和 $Pd(dppf)Cl_2$ (32mg, 0.04mmol)。将乙酸钾 (0.15g, 1.5mmol) 直接称入烧瓶。然后给烧瓶抽真空并且返充 N_2 。加入无水 N,N -二甲基甲酰胺 (DMF) (2.0mL) 并且将该反应体系在 80°C 下和油浴中加热过夜。将该反应混合物蒸发至干。将残余物溶于乙酸乙酯 (5mL) 并且用水洗涤 (5mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得物质 (用 0-100% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (66mg, 54%)。ESI-MS m/z 计算值 265.11, 测定值 266.1 ($MW+1$)⁺。保留时间 1.53 分钟。

[0601] AH. 2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)烟酸甲酯



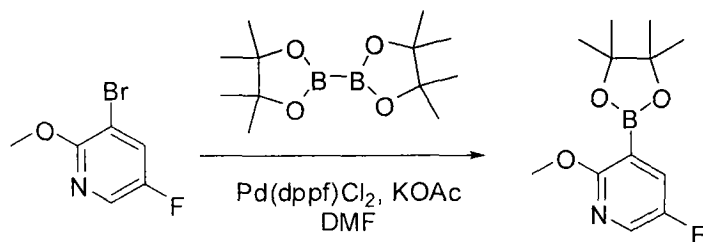
[0602] 向干燥的烧瓶中加入 5-溴-2-甲氧基烟酸甲酯 (0.5g, 2.0mmol), 4,4,4',4',5,5',5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (0.61g, 2.4mmol) 和 $Pd(dppf)Cl_2$ (82mg, 0.10mmol)。将乙酸钾 (0.6g, 6.0mmol) 直接称入烧瓶。然后给烧瓶抽真空并且返充 N_2 。加入无水 N,N -二甲基甲酰胺 (10.0mL) 并且将该反应体系在 80°C 下和油浴中加热过夜。将该反应混合物蒸发至干。将残余物溶于乙酸乙酯 (10mL) 并且用水洗涤 (10mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得物质 (用 0-70% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (0.36g, 72%)。ESI-MS m/z 计算值 249.11, 测定值 250.3 ($MW+1$)⁺。保留时间 1.84 分钟。

[0603] AI. 2-甲氧基-3-硝基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡



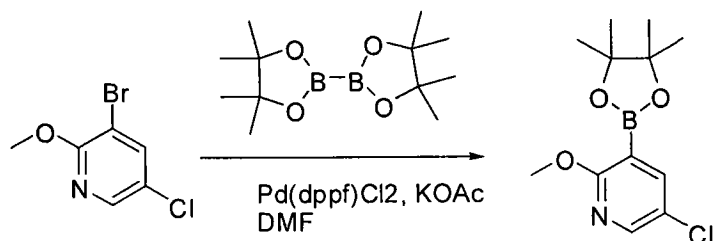
[0604] 向干燥的烧瓶中加入 5-溴-2-甲氧基-3-硝基吡啶 (1.3g, 5.0mmol), 4,4,4', 4', 5,5,5', 5' - 八甲基-2,2' - 双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (1.6g, 6.4mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.2g, 0.25mmol)。乙酸钾 (1.5g, 15mmol) 直接称入烧瓶。然后给烧瓶抽真空并且返充 N₂。加入水 N, N-二甲基甲酰胺 (30mL) 并且将该反应体系在 80℃ 下和油浴中加热过夜。将该反应混合物蒸发至干。将残余物溶于乙酸乙酯 (20mL) 并且用水洗涤 (20mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得物质 (用 0-50% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (0.2g, 15%)。ESI-MS m/z 计算值 280.12, 测定值 199.1 (MW[-C₆H₁₀]+1)⁺。保留时间 0.7 分钟。

[0605] AJ. 5-氟-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶



[0606] 向干燥的烧瓶中加入 3-溴-5-氟-2-甲氧基吡啶 (1.0g, 5.0mmol), 4,4,4', 4', 5,5,5', 5' - 八甲基-2,2' - 双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (1.6g, 6.4mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.2g, 0.25mmol)。将乙酸钾 (1.5g, 15mmol) 直接称入烧瓶。然后给烧瓶抽真空并且返充 N₂。加入无水 N, N-二甲基甲酰胺 (30mL) 并且将该反应体系在 80℃ 下和油浴中加热过夜。将该反应混合物蒸发至干。将残余物溶于乙酸乙酯 (20mL) 并且用水洗涤 (20mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得物质, 用 0-50% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱而得到产物 (1.0g, 80%)。ESI-MS m/z 计算值 253.13, 测定值 254.1 (MW+1)⁺。保留时间 1.72 分钟。

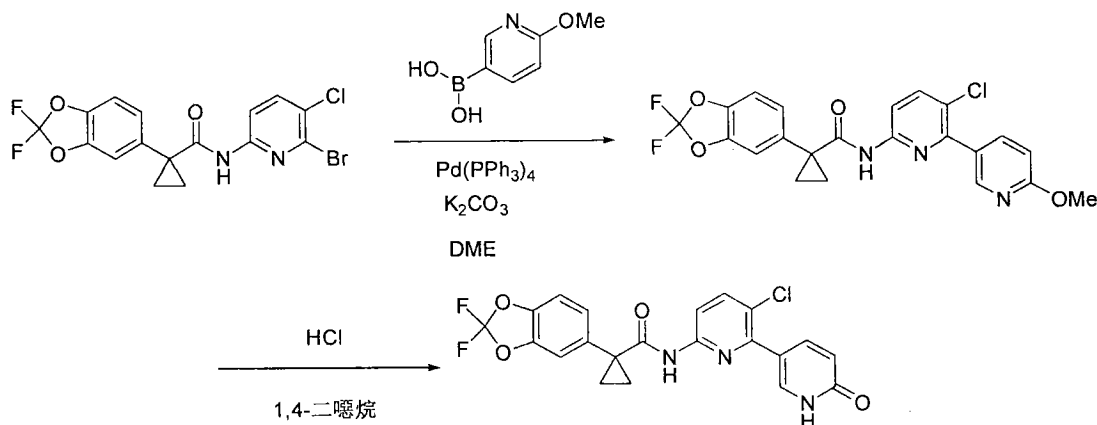
[0607] AK. 5-氯-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶



[0608] 向干燥的烧瓶中加入 3-溴-5-氯-2-甲氧基吡啶 (1.2g, 5.0mmol), 4,4,4', 4', 5,5,5', 5' - 八甲基-2,2' - 双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷) (1.6g, 6.4mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.2g, 0.25mmol)。将乙酸钾 (1.5g, 15mmol) 直接称入烧瓶。然后给烧瓶抽真空并且返充 N₂。加入无水 N, N-二甲基甲酰胺 (30mL) 并且将该反应体系在 80℃ 下和油浴中加热过

夜。将该反应混合物蒸发至干。将残余物溶于乙酸乙酯 (20mL) 并且用水洗涤 (20mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得物质 (用 0-50% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (0.8g, 60%)。ESI-MS m/z 计算值 269.10, 测定值 270.3 ($MW+1$)⁺。保留时间 1.95 分钟。

[0609] AL. N-(5-氯-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺



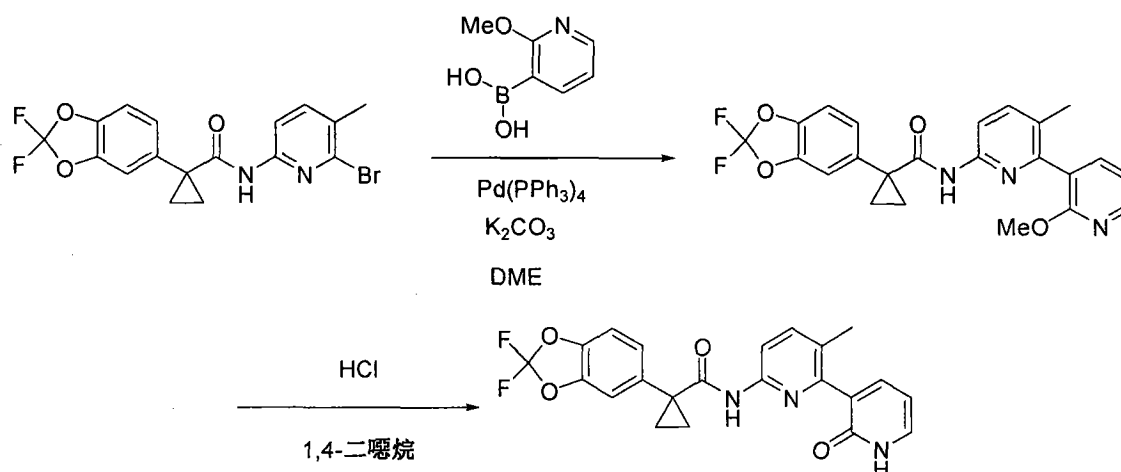
[0610] 步骤 a : N-(3-氯-6'-甲氧基-2,3'-联吡啶-6-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺

[0611] 在微波反应管中将 N-(6-溴-5-氯吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (259mg, 0.600mmol) 溶于 6mL 1,2-二甲氧基乙烷 (DME)。加入 6-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (138mg, 0.900mmol), 0.6mL 2M 碳酸钾水溶液和四(三苯膦)钯 (0) ($Pd(PPh_3)_4$, 34.7mg, 0.0300mmol) 并且将该反应混合物在 120°C 下和微波反应器中加热 20 分钟。将所得物质冷却至室温, 过滤并且分离各层。将粗产物蒸发至干且然后用 40g 硅胶, 使用 0-100% 在己烷中的乙酸乙酯梯度纯化而得到 N-(3-氯-6'-甲氧基-2,3'-联吡啶-6-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (141mg, 51%), 为无色油。ESI-MS m/z 计算值 459.1, 测定值; 459.9 ($M+1$)⁺。保留时间 2.26 分钟。

[0612] 步骤 b : N-(5-氯-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺

[0613] 将 N-(3-氯-6'-甲氧基-2,3'-联吡啶-6-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (124mg, 0.270mmol) 溶于 1.2mL 1,4-二噁烷和 0.6mL 4M 水溶液的混合物。将该溶液在 90°C 下加热 5 小时。用三乙胺使粗的反应混合物猝灭且然后蒸发至干。使粗产物分配在二氯甲烷与水之间。分离有机层, 用硫酸钠干燥且然后用 4g 硅胶, 使用 0-5% 在二氯甲烷中的甲醇梯度纯化而得到 N-(5-氯-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺, 为白色固体 (27mg, 22%)。ESI-MS m/z 计算值 445.1, 测定值 445.9 ($M+1$)⁺。保留时间 1.62 分钟。

[0614] AM. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲氧基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



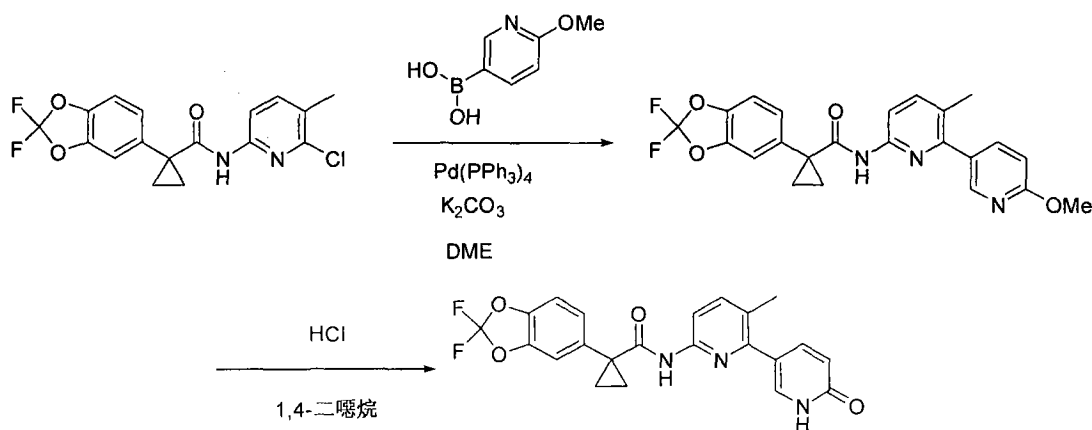
[0615] 步骤 a: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0616] 在微波反应试管中将 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (110mg, 0.300mmol) 溶于 3mL 1,2-二甲氧基乙烷(DME)。加入 2-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (59.6mg, 0.390mmol), 0.4mL 2M 碳酸钾水溶液和四(三苯膦)钯(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 34.7mg, 0.0300mmol) 并且将该反应混合物在微波反应器中和 120℃ 下加热 20 分钟。将所得物质冷却至室温, 过滤并且分离各层。将粗产物蒸发至干, 溶于 1mL N,N-二甲基甲酰胺并且通过反相制备型液相色谱法, 使用含 0.05% 三氟乙酸的 0-99% 在水中的乙腈梯度纯化而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 439.1, 测定值 440.1 ($M+1$)⁺。保留时间 1.94 分钟。

[0617] 步骤 b: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0618] 将 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (66mg, 0.15mmol) 溶于 1mL 1,4-二噁烷和 0.5mL 4M 水溶液的混合物。将该溶液在 90℃ 下加热 3 小时。然后通过反相制备型液相色谱法, 使用含 0.05% 三氟乙酸的 0-99% 在水中的乙腈梯度纯化粗产物而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 425.1, 测定值 426.0 ($M+1$)⁺。保留时间 1.33 分钟。

[0619] AN. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



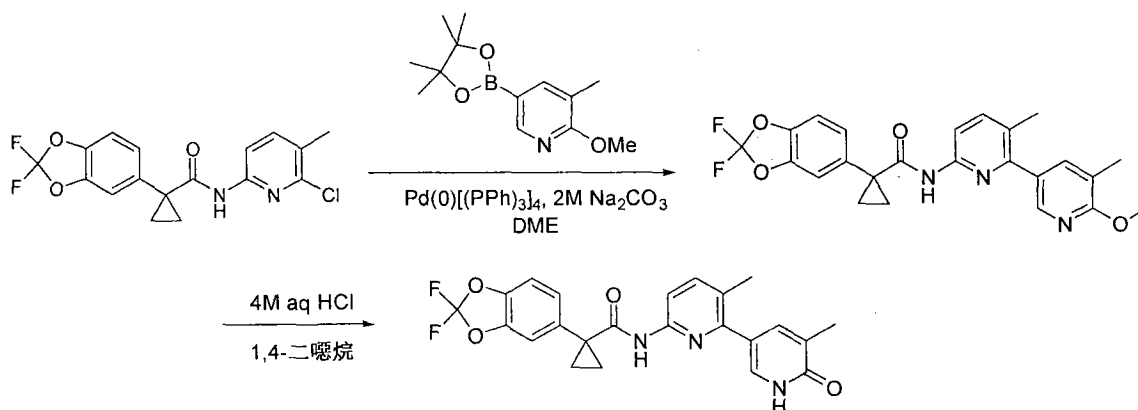
[0620] 步骤 a: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0621] 在微波反应试管中将 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (660mg, 1.80mmol) 溶于 18mL 1,2-二甲氧基乙烷(DME)。加入 6-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (358mg, 2.34mmol), 2.4mL 2M 碳酸钾水溶液和四(三苯膦)钯(0) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$, 102mg, 0.0882mmol) 并且将该反应混合物在微波反应器中和 120℃ 下加热 20 分钟。将所得物质冷却至室温, 过滤并且分离各层。将粗产物蒸发至干且然后用 40g 硅胶, 使用 0-100% 在己烷中的乙酸乙酯梯度纯化而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (482mg, 61%)。ESI-MS m/z 计算值 439.1, 测定值 440.1 ($\text{M}+1$)⁺。保留时间 1.95 分钟。

[0622] 步骤 b: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0623] 将 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (482mg, 1.10mmol) 溶于 6mL 1,4-二噁烷和 3mL 4M 水溶液的混合物。将该溶液在 90℃ 下加热 1.5 小时。用 1 当量的三乙胺使粗反应混合物猝灭且然后蒸发至干。使粗产物分配在二氯甲烷与水之间。分离有机层, 用硫酸钠干燥且然后用 12g 硅胶, 使用 0-10% 在二氯甲烷中的甲醇梯度纯化而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺, 为白色固体 (189mg, 40%)。ESI-MS m/z 计算值 425.1, 测定值 426.3 ($\text{M}+1$)⁺。保留时间 1.53 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J = 1.7, 8.3\text{Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.18-1.15 (m, 2H)。

[0624] A0. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



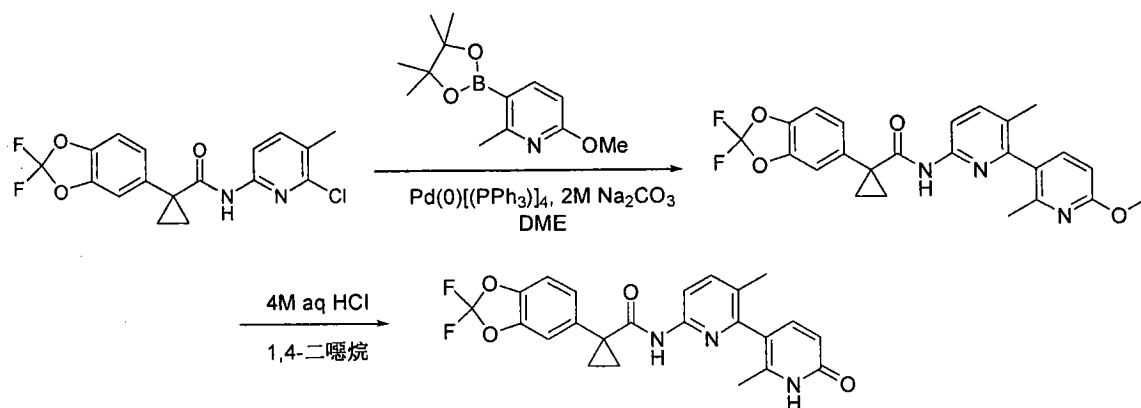
[0625] 步骤a: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0626] 在反应试管中将N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺(73mg, 0.20mmol)溶于2mL 1,2-二甲氧基乙烷。加入2-甲氧基-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(65mg, 0.26mmol), 0.2mL 2M碳酸钠水溶液和四(三苯膦)钯(0)(12mg, 0.010mmol)并且将该反应混合物在80℃下加热过夜。用乙酸乙酯(5mL)稀释该反应体系并且用水(5mL)洗涤。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得残余物,用0-100%在己烷中的乙酸乙酯洗脱而得到1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺(46mg, 51%)。ESI-MS m/z 计算值453.4,测定值454.3(M+1)⁺。保留时间2.16分钟。

[0627] 步骤b: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0628] 向在1,4-二噁烷(1mL)中的1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺(46mg, 0.11mmol)中加入0.5mL 4M盐酸水溶液。将该反应混合物在90℃下加热2小时,此后用三乙胺(0.5mL)猝灭。用稀释该反应混合物二氯甲烷(3mL)并且用水洗涤(3mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。将残余物溶于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)和通过反相制备型液相色谱法纯化而得到1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺,为三氟乙酸盐。ESI-MS m/z 计算值439.4,测定值440.3(M+1)⁺。保留时间1.64分钟。¹H NMR(母体)(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.68(s, 1H), 8.93(s, 1H), 7.80(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.64(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.55-7.54(m, 1H), 7.52-7.51(m, 1H), 7.41-7.39(m, 2H), 7.34-7.31(m, 1H), 2.27(s, 3H), 1.98(s, 3H), 1.51-1.48(m, 2H), 1.17-1.15(m, 2H)。

[0629] AP. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



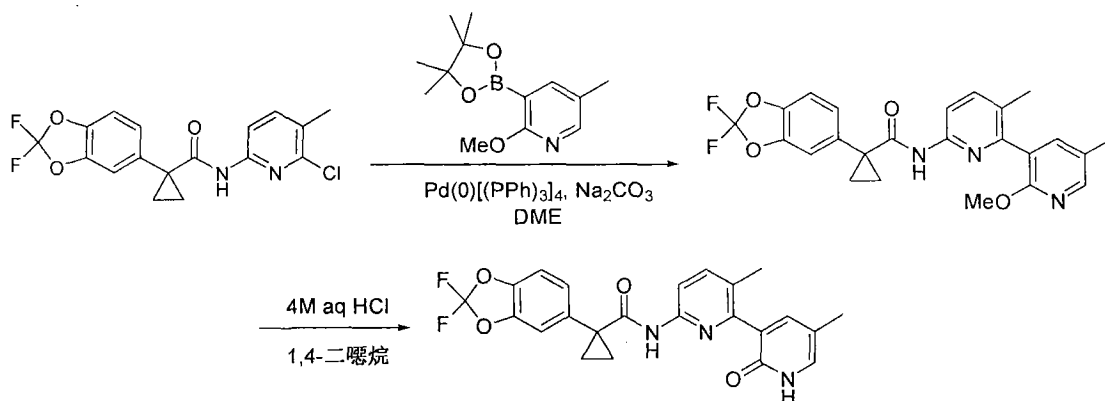
[0630] 步骤 a: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-2',3-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0631] N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (73mg, 0.20mmol) 溶于 2mL 1,2-二甲氧基乙烷在反应试管中将 6-甲氧基-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (65mg, 0.26mmol), 0.2mL 2M 碳酸钠水溶液和四(三苯膦)钯(0) (12mg, 0.010mmol) 加入和将该反应混合物在下加热 80℃ 过夜。用稀释该反应体系乙酸乙酯 (5mL) 并且用水洗涤 (5mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得残余物, 用 0-100% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-2',3-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (69mg, 76%)。ESI-MS m/z 计算值 453.4, 测定值 454.3 ($M+1$)⁺。保留时间 1.98 分钟。

[0632] 步骤 b: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0633] 向在 1,4-二噁烷 (1mL) 中的 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-2',3-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (69mg, 0.15mmol) 中加入 0.5mL 4M 盐酸水溶液。将该反应混合物在 90℃ 下加热 2 小时, 此后用三乙胺 (0.5mL) 猝灭。用二氯甲烷 (3mL) 稀释该反应混合物并且用水洗涤 (3mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。将残余物溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 和通过反相制备型液相色谱法纯化而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺, 为三氟乙酸盐。ESI-MS m/z 计算值 439.4, 测定值 440.3 ($M+1$)⁺。保留时间 1.56 分钟。¹H NMR (母体) (400MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 1.7, 8.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.51-1.48 (m, 2H), 1.17-1.14 (m, 2H)。

[0634] AQ. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



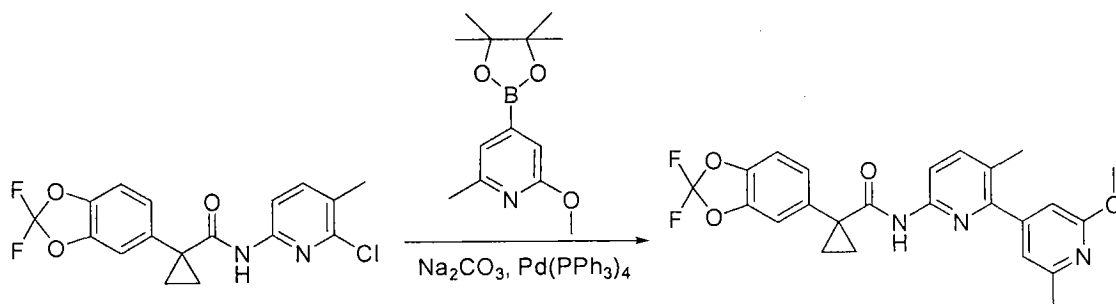
[0635] 步骤a: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0636] 在反应试管中将N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺(73mg, 0.20mmol)溶于2mL 1,2-二甲氧基乙烷。加入2-甲氧基-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(65mg, 0.26mmol), 0.2mL 2M碳酸钠水溶液和四(三苯膦)钯(0)(12mg, 0.010mmol)并且将该反应混合物在微波照射和120℃下加热20分钟。用乙酸乙酯(5mL)稀释该反应体系并且用水洗涤(5mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得残余物, 用0-100%在己烷中的乙酸乙酯洗脱而得到1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺(49mg, 72%)。ESI-MS m/z 计算值453.4, 测定值454.3(M+1)⁺。保留时间2.10分钟。

[0637] 步骤b: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0638] 向在1,4-二噁烷(0.5mL)中的1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺(49mg, 0.11mmol)中加入0.5mL 4M盐酸水溶液。将该反应混合物在90℃下加热2小时, 此后用三乙胺(0.5mL)猝灭。用稀释该反应混合物二氯甲烷(3mL)并且用水洗涤(3mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。将残余物溶于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)和通过反相制备型液相色谱法纯化而得到1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺, 为三氟乙酸盐。ESI-MS m/z 计算值439.4, 测定值440.3(M+1)⁺。保留时间1.55分钟。

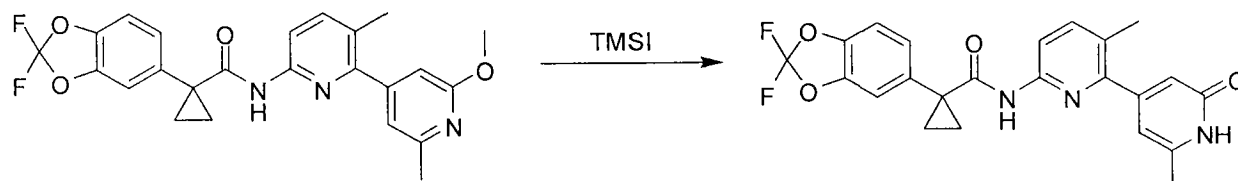
[0639] AR. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,6'-二甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺



[0640] 向在1,2-二甲氧基乙烷(3.3mL)中的N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,

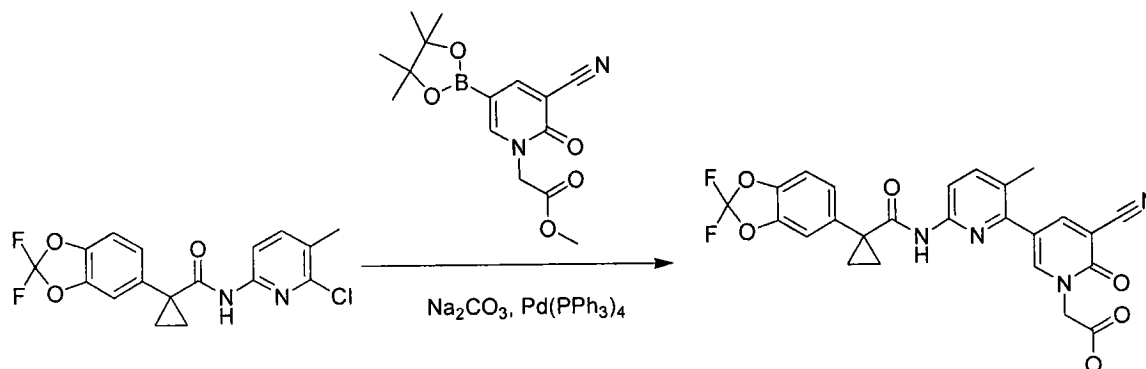
2-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺(200mg, 0.54mmol), 2-甲氧基-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(408mg, 1.64mmol)和四(三苯膦)钯(0)(64mg, 0.055mmol)中加入 2M Na_2CO_3 (818.0 μL , 1.636mmol)。搅拌该反应混合物并且在 80℃下和 N_2 气环境中加热 68 小时。用乙酸乙酯(5mL)稀释该反应混合物, 用干燥 Na_2SO_4 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物(0-15%在己烷中的乙酸乙酯)而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,6'-二甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺(0.214g, 86.5%)。ESI-MS m/z 计算值 453.4, 测定值 454.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.81 分钟。

[0641] AS. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0642] 向 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,6'-二甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺(12mg, 26.5 μmol)在 CH_3CN (0.5mL)中的混悬液中滴加 TMSI(7.5 μL , 52.9 μmol)。将该反应体系在 55℃下搅拌 1 小时。加入 MeOH(1.0mL), 随后加入乙酸乙酯(3mL)和水(1mL)。分离有机层并且用 NaHSO_3 (2×)和盐水(1×)洗涤。然后用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并且在减压下蒸发而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺, 为白色固体(9.5g, 81.7%); ESI-MS m/z 计算值 439.4, 测定值 440.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.60 分钟。

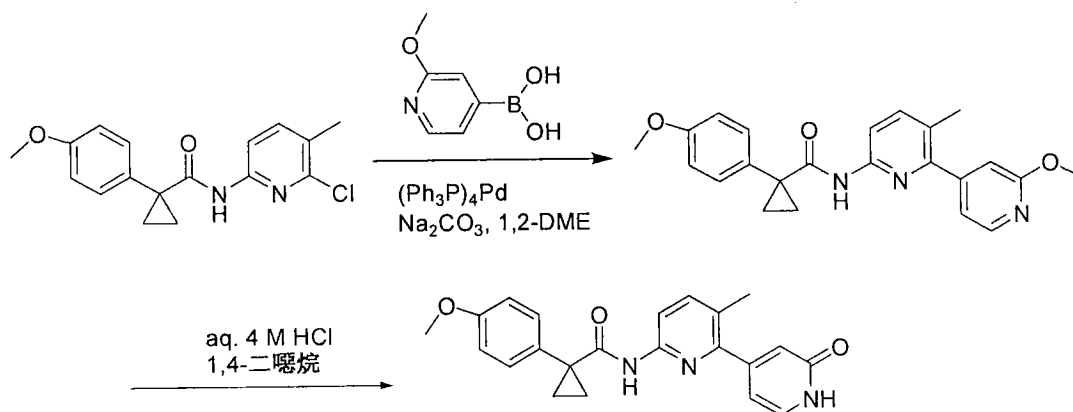
[0643] AT. 2-(3-氰基-5-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸甲酯



[0644] 向在 1,2-二甲氧基乙烷(4.5mL)中的 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺(150mg, 0.41mmol), 甲基 2-(3-氰基-2-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-1(2H)-基)乙酸酯(244mg, 0.61mmol)和四(三苯膦)钯(0)(47mg, 0.041mmol)中加入 2M Na_2CO_3 (613.5 μL , 1.23mmol)。搅拌该反应混合物并且在 80℃下和 N_2 气环境中加热 22 小时。用乙酸乙酯(5mL)稀释该反应混合物, 用干燥 Na_2SO_4 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物(0-100%在己烷中的乙酸乙酯)而得到 2-(3-氰基-5-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸甲酯。

二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸甲酯(100mg, 46.8%)。ESI-MS m/z 计算值 522.5, 测定值 532.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.86 分钟。

[0645] A Q. 1-(4-甲氧基苯基)-N-(5-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



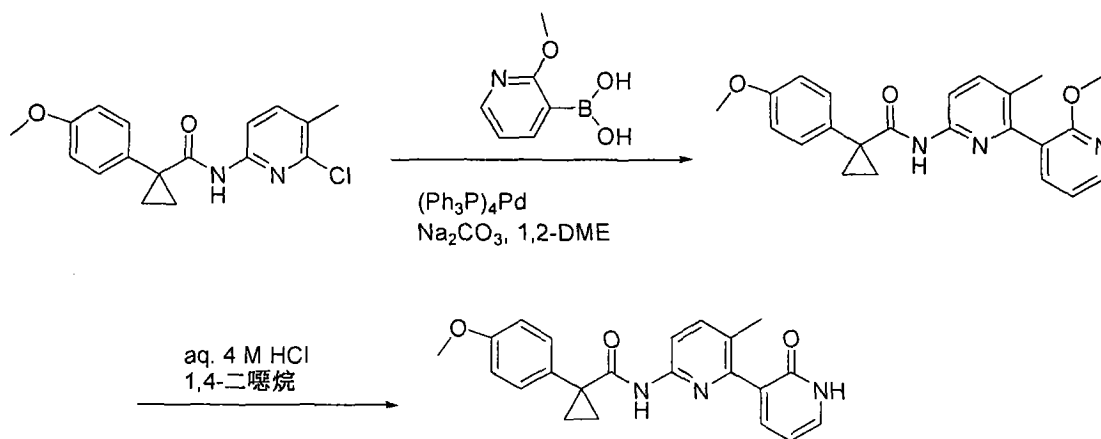
[0646] 步骤 a: N-(2'-(4-甲氧基-3-甲基-2,4'-联吡啶-6-基)-1-(4-甲氧基苯基)-环丙烷甲酰胺

[0647] 在反应试管中将 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(4-甲氧基苯基)环丙烷甲酰胺 (63mg, 0.20mmol) 溶于 1,2-二甲氧基乙烷 (2.0mL)。加入 2-甲氧基吡啶-4-基硼酸 (46mg, 0.30mmol), 2M 碳酸钠水溶液 (0.20mL) 和 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (12mg, 0.010mmol) 并且将该反应混合物在 80℃ 下和 N_2 气环境中加热 18 小时。由于反应未完成, 所以再用相同量的硼酸, 碱和 Pd 催化剂处理并且在 80℃ 下加热 18 小时。将所得物质冷却至室温, 过滤并且在减压下蒸发。将粗产物溶于 DMSO (2mL), 过滤并且通过反相制备型 HPLC 纯化而得到 N-(2'-(4-甲氧基-3-甲基-2,4'-联吡啶-6-基)-1-(4-甲氧基苯基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 389.2, 测定值 390.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.84 分钟。

[0648] 步骤 b: 1-(4-甲氧基苯基)-N-(5-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0649] 在反应试管中将 N-(2'-(4-甲氧基-3-甲基-2,4'-联吡啶-6-基)-1-(4-甲氧基苯基)环丙烷甲酰胺 (TFA 盐) ($\sim 39\text{mg}$, $\sim 0.10\text{mmol}$) 溶于氯仿 (1mL)。加入三甲基甲硅烷基碘 (56 μL , 0.40mmol) 并且将该反应混合物在室温下搅拌 4 小时。过滤所得物质并且在减压下蒸发。将粗产物溶于 DMSO (1mL), 过滤并且通过反相制备型 HPLC 纯化而得到 1-(4-甲氧基苯基)-N-(5-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 375.2, 测定值 376.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.45 分钟。

[0650] AR. 1-(4-甲氧基苯基)-N-(5-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



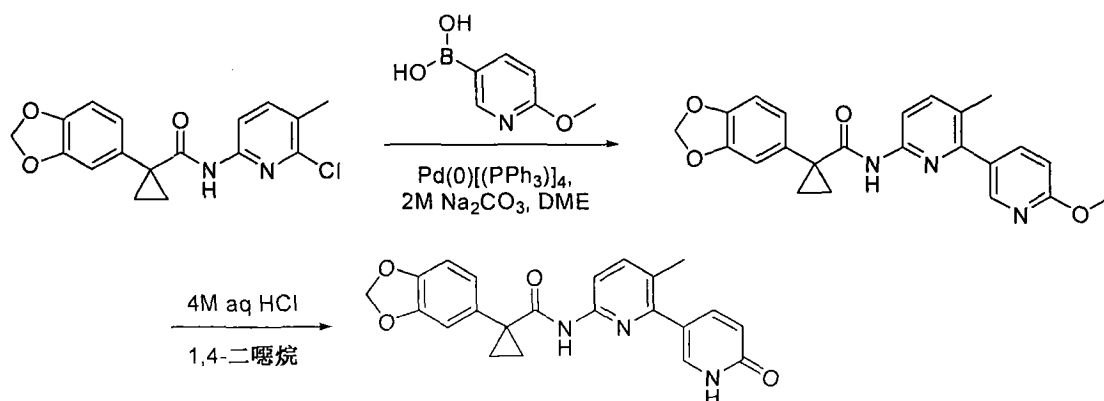
[0651] 步骤 a :N-(2'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)-1-(4-甲氧基苯基)环丙烷甲酰胺

[0652] 在反应试管中将 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(4-甲氧基苯基)环丙烷甲酰胺 (63mg, 0.20mmol) 溶于 1,2-二甲氧基乙烷 (2.0mL)。加入 2-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (46mg, 0.30mmol), 2M 碳酸钠水溶液 (0.20mL) 和 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (12mg, 0.010mmol) 并且将该反应混合物在 80℃ 下和 N_2 气环境中加热 18 小时。由于反应未完成, 所以再用相同量的硼酸, 碱和 Pd 催化剂处理并且在 80℃ 下加热 18 小时。将所得物质冷却至室温, 过滤并且在减压下蒸发。将粗产物溶于 DMSO (2mL), 过滤并且通过反相制备型 HPLC 纯化而得到 N-(2'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)-1-(4-甲氧基苯基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 389.2, 测定值 390.5 ($\text{M}+1$)⁺。保留时间 1.76 分钟。

[0653] 步骤 b :1-(4-甲氧基苯基)-N-(5-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0654] 在反应试管中将 N-(2'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)-1-(4-甲氧基苯基)环丙烷甲酰胺 (TFA 盐) (~39mg, ~0.10mmol) 溶于 1,4-二噁烷 (0.6mL)。加入 4M HCl 水溶液 (0.27mL, 1.1mmol) 并且将该反应混合物在 90℃ 下搅拌 1 小时。将所得物质冷却至室温, 过滤并且通过反相制备型 HPLC 纯化而得到 1-(4-甲氧基苯基)-N-(5-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 375.2, 测定值 376.7 ($\text{M}+1$)⁺。保留时间 1.26 分钟。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.38 (dd, $J = 6.8$, 2.1Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.25 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.13-1.11 (m, 2H)。

[0655] AM. 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



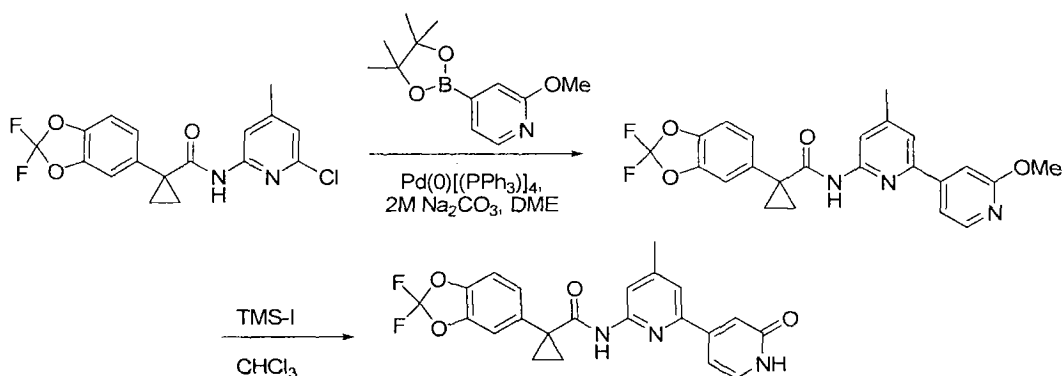
[0656] 步骤 a : 1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(6' - 甲氧基 -3- 甲基 -2, 3' - 联吡啶 -6- 基) 环丙烷甲酰胺

[0657] 在反应试管中将 1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(6- 氯 -5- 甲基吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺 (66mg, 0.20mmol) 溶于 2mL 1,2- 二甲氧基乙烷。加入 6- 甲氧基吡啶 -3- 基硼酸 (37mg, 0.24mmol), 0.2mL 2M 碳酸钠水溶液和四 (三苯膦) 钯 (0) (12mg, 0.010mmol) 并且将该反应混合物在 80℃ 下加热过夜。用乙酸乙酯 (5mL) 稀释该反应体系并且用水洗涤 (5mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得残余物, 用 0-100% 在己烷中的乙酸乙酯梯度洗脱而得到 1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(6' - 甲氧基 -3- 甲基 -2,3' - 联吡啶 -6- 基) 环丙烷甲酰胺 (34mg, 51%)。ESI-MS m/z 计算值 403.2, 测定值 404.7 ($M+1$)⁺。保留时间 1.84 分钟。

[0658] 步骤 b : 1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(5- 甲基 -6-(6- 氧代 -1, 6- 二氢吡啶 -3- 基) 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺

[0659] 向在 1,4- 二噁烷 (1mL) 中的 1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(6' - 甲氧基 -3- 甲基 -2,3' - 联吡啶 -6- 基) 环丙烷甲酰胺 (34mg, 0.080mmol) 中加入 0.5mL 4M 盐酸水溶液。将该反应混合物在 90℃ 下加热 4 小时, 此后用三乙胺 (0.5mL) 猝灭并且蒸发至干。将残余物溶于 N,N- 二甲基甲酰胺 (1mL) 并且通过反相制备型液相色谱法纯化而得到 1-(苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(5- 甲基 -6-(6- 氧代 -1,6- 二氢吡啶 -3- 基) 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺, 为三氟乙酸盐。ESI-MS m/z 计算值 389.1, 测定值 390.3 ($M+1$)⁺。保留时间 2.00 分钟。

[0660] AN. 1-(2,2- 二氟苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(4- 甲基 -6-(2- 氧代 -1,2- 二氢吡啶 -4- 基) 吡啶 -2- 基) 环丙烷甲酰胺



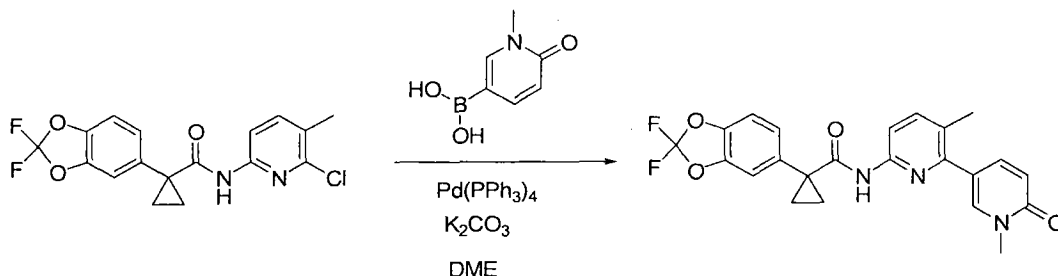
[0661] 步骤 a : 1-(2,2- 二氟苯并 [d] [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基)-N-(2' - 甲氧基 -4- 甲基 -2,4' - 联吡啶 -6- 基) 环丙烷甲酰胺

[0662] 在反应试管中将 N-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (73mg, 0.20mmol) 溶于 2mL 1,2-二甲氧基乙烷。加入 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (55mg, 0.36mmol), 0.3mL 2M 碳酸钠水溶液和四(三苯膦)钯 (0) (18mg, 0.015mmol) 并且将该反应混合物在 80℃ 下加热过夜。用二氯甲烷 (5mL) 稀释该反应混合物并且用水洗涤 (5mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得残余物用 0-100% 在己烷中的乙酸乙酯梯度洗脱而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-4-甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (31mg, 35%)。ESI-MS m/z 计算值 439.1, 测定值 440.3 ($M+1$)⁺。保留时间 2.12 分钟。

[0663] 步骤 b: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0664] 向 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-4-甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (31mg, 0.070mmol) 在氯仿 (1mL) 加入碘三甲基硅烷 (30 μ L, 0.21mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物蒸发至干并且将残余物溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 和通过反相制备型液相色谱法纯化而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺, 为三氟乙酸盐。ESI-MS m/z 计算值 425.1, 测定值 426.3 ($M+1$)⁺。保留时间 1.70 分钟。

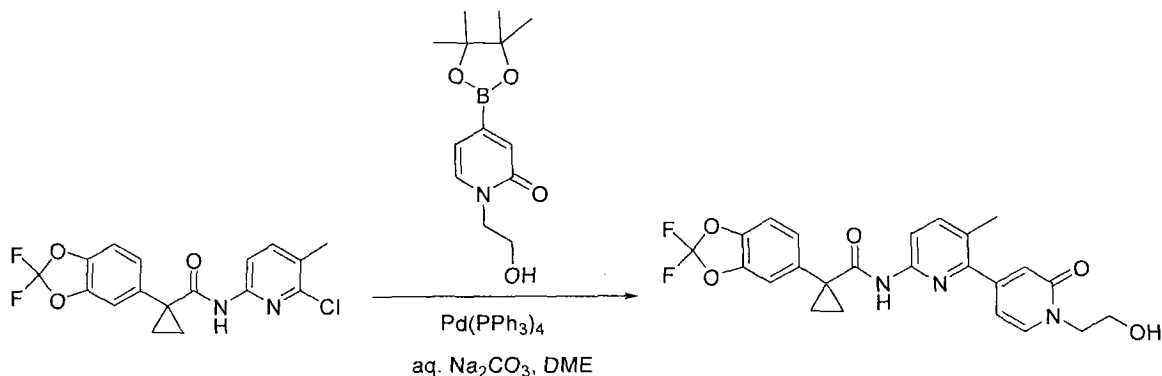
[0665] A0. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0666] 向 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 (68mg, 0.30mmol), N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (88mg, 0.24mmol) 在 DME (1.5mL) 和 2M Na₂CO₃ (0.24mL) 中的混合物中加入 Pd(PPh₃)₄ (14mg, 0.0030mmol)。将该混合物在微波炉中和 120℃ 下加热 30min。使该混合物分配在乙酸乙酯与 H₂O 之间, 此后用乙酸乙酯 (3×) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层并且用 MgSO₄ 干燥。在除去溶剂后, 通过柱色谱法纯化 (10-20% EtOAc-己烷) 而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺 (67mg, 72%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.06 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.24 (td, J = 10.0, 1.7Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.2Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.77 (q, J = 3.6Hz, 2H), 1.19 (q, J = 3.6Hz, 2H)。MS (ESI) m/e ($M+H^+$) 440.2。

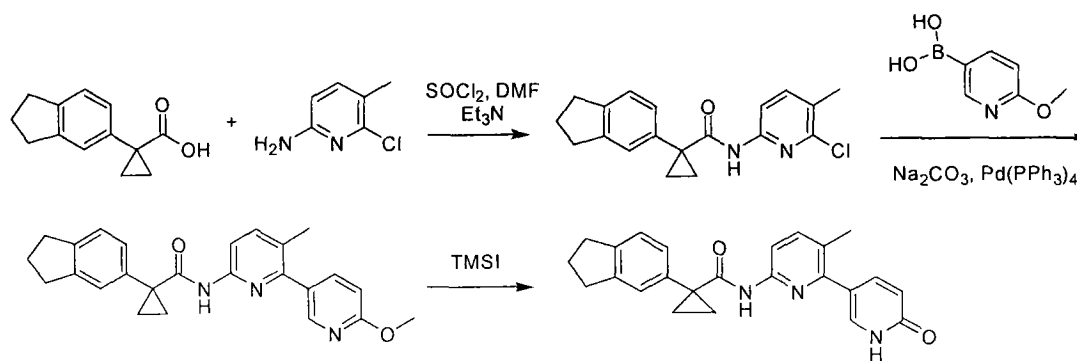
[0667] AP. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-(1-(2-羟

基乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-甲基吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0668] 将 1-(2-羟基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 (0.14mmol) 加入到含 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (51mg, 0.14mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8.0mg, 0.0070mmol) 的微波小瓶中。加入饱和 Na_2CO_3 水溶液 (70 μL) 并且给反应小瓶中充 $\text{N}_2(\text{g})$ 且密封。将该反应体系在微波中和 120 $^\circ\text{C}$ 下加热 20 分钟, 此后过滤并且浓缩。将残余物溶于 DMSO 并且通过反相 HPLC 纯化而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-(1-(2-羟基乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-甲基吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 469.1, 测定值 470.5 ($\text{M}+1$) $^+$ 。保留时间 1.58 分钟。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J = 1.7, 8.3\text{Hz}$, 1H), 6.39 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.26 (dd, $J = 1.9, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.96 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H), 3.63 (t, $J = 5.5\text{Hz}$, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.52-1.50 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 2H)。

[0669] A Q. 1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-N-(5-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0670] 步骤 a: N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)环丙烷甲酰胺

[0671] 向在亚硫酸氯 (215.9 μL , 2.967mmol) 中的 1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)环丙烷甲酸 (0.2g, 0.9889mmol) 中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (21.79 μL , 0.2826mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 此后在真空中除去过量的亚硫酸氯和 N,N-二甲基甲酰胺而得到酰基氯。然后将酰基氯溶于二氯甲烷 (3mL) 并且缓慢加入到 6-氯-5-甲基吡啶-2-胺 (0.169g, 1.187mmol) 和三乙胺 (413.5 μL , 2.967mmol) 在二氯甲烷 (3mL) 中的溶于中。将所得反应混合物在室温下搅拌 17.5 小时。用二氯甲烷 (10mL 稀释该反应混合物) 并且首先用

1N HCl 水溶液 (10mL) 且然后用饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-30% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基) 环丙烷甲酰胺 (0.135g, 41.77%)。ESI-MS m/z 计算值 326.12, 测定值 327.5 ($M+1$)⁺。保留时间 2.33 分钟。

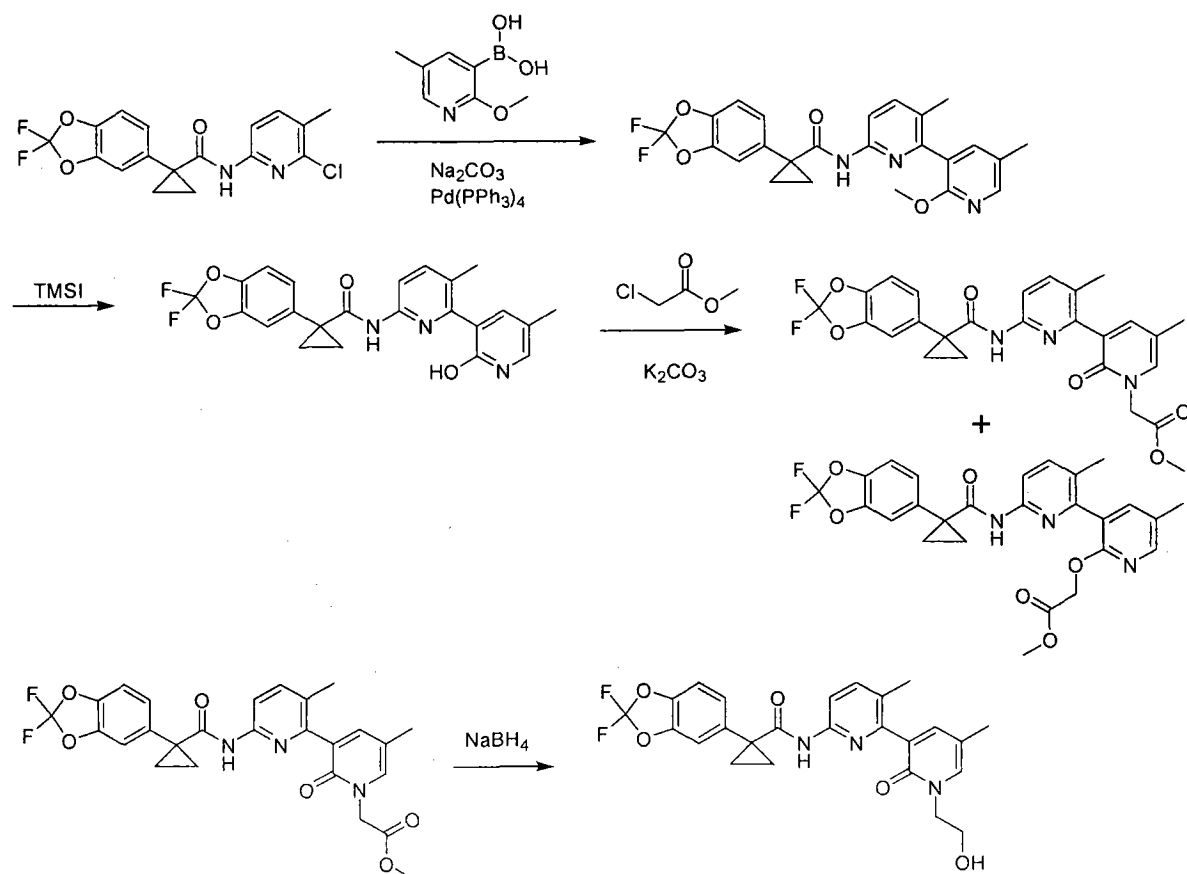
[0672] 步骤 b: 1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-N-(6'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基) 环丙烷甲酰胺

[0673] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (4.4mL) 中的 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基) 环丙烷甲酰胺 (0.132g, 0.4030mmol), 6-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (0.092g, 0.6045mmol) 和四(三苯膦) 钯 (0) (0.046g, 0.04030mmol) 中加入 2M Na_2CO_3 (600 μL)。在 N_2 气环境中搅拌该反应混合物并且在 80°C 下加热 22 小时。用乙酸乙酯 (5mL) 稀释该反应混合物, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-30% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-N-(6'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基) 环丙烷甲酰胺, 为白色固体 (0.150g, 93.17%)。ESI-MS m/z 计算值 399.48, 测定值 400.5 ($M+1$)⁺。保留时间 2.17 分钟。

[0674] 步骤 c: 1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-N-(5-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) 吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺

[0675] 向 1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-N-(6'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基) 环丙烷甲酰胺 (0.127g, 0.3172mmol) 在 CH_3CN (6.7mL) 中的混悬液中滴加 TMSI (254mg, 180.5 μL , 1.27mmol)。在 TMSI 添加时该混悬液变成澄清溶液。将该反应体系在 55°C 下搅拌 6.5 小时。将该反应体系冷却至室温。加入甲醇 (2.0mL), 随后加入乙酸乙酯 (6mL)。用 NaHSO_3 (2 $\times$) 和盐水 (1 $\times$) 洗涤有机层。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-10% 在二氯甲烷中的甲醇) 而得到 1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)-N-(5-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) 吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺, 为黄色固体 (0.096g, 78.5%)。ESI-MS m/z 计算值 385.46, 测定值 386.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.58 分钟。

[0676] AR. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3] 间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-(1-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺



[0677] 步骤a: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0678] 向N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺(0.550g, 1.5mmol)和6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基硼酸(0.376g, 2.25mmol)在DME(10mL)和 Na_2CO_3 (2M, 1.5mL, 3.0mmol)中的混合物中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.087g, 0.075mmol)。将该混合物在微波炉中和120℃下加热30分钟。使该反应体系分配在乙酸乙酯与水之间并且用乙酸乙酯将水层萃取两次。用盐水洗涤合并的有机层并且用 MgSO_4 干燥。在除去溶剂后,通过柱色谱法纯化(0-20% EtOAc-己烷)而得到1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺(0.554g, 81%)。ESI-MS m/z 计算值453.44, 测定值454.2 ($\text{M}+1$)⁺。保留时间2.08分钟。

[0679] 步骤b: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-羟基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0680] 在0℃下向1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺(0.181g, 0.05mmol)在 CH_3CN (0.5mL)中的混合物中滴加TMSI(114, 0.80mmol)。将该反应体系在50℃下搅拌3小时。使该反应体系分配在乙酸乙酯与 H_2O 之间并且用乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层并且用 MgSO_4 干燥。在除去溶剂后,通过柱色谱法纯化(0-10% MeOH-EtOAc)而得到黄色固体。将该固体再溶于DCM-EtOAc,用 NaHSO_3 (2×),盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥并且蒸发至干而得到1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-羟基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺,为白色固体(0.148g, 84%)。ESI-MS

m/z 计算值 439.41, 测定值 440.2(M+1)⁺。保留时间 1.51 分钟。

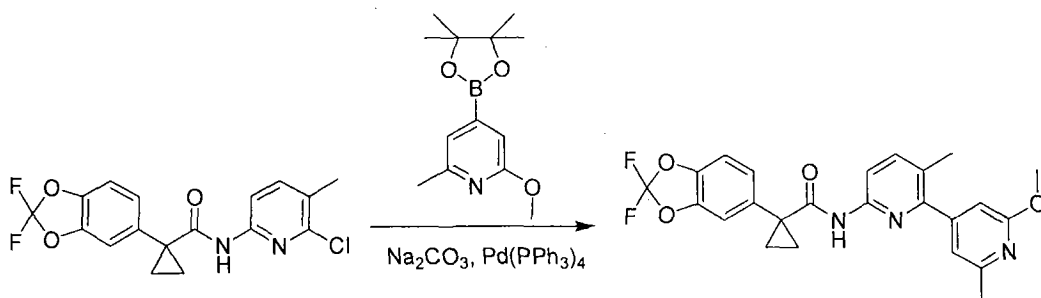
[0681] 步骤 c: 2-(3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)-5-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸甲酯

[0682] 向 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-羟基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (0.029g, 0.06556mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液中加入 K₂CO₃ (0.091mg, 0.6556mmol) 和氯乙酸甲酯 (28.82 μL, 0.3278mmol)。将该反应体系在 80℃ 下搅拌 21 小时而得到 N-烷基化产物和 O-烷基化产物的混合物。使用乙酸乙酯过滤该反应体系并且在减压下蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-100% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到: 2-(3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)-5-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸甲酯 [20mg, 59.3%; ESI-MS m/z 计算值 511.47, 测定值 512.5(M+1)⁺, 保留时间 1.74 分钟]; 和 2-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-2'-基氧基)乙酸甲酯 [8mg, 24%; ESI-MS m/z 计算值 511.47, 测定值 512.5(M+1)⁺, 保留时间 2.13 分钟]。

[0683] 步骤 d: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-(1-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0684] 向 2-(3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)-5-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸甲酯 (17mg, 0.034mmol) 在 THF (1.6mL) 中的溶液中加入 NaBH₄ (7mg, 0.17mmol) 并且在 50℃ 下搅拌 3 小时 15 分钟。使用乙酸乙酯过滤该反应体系并且在减压下蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-100% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-(1-(2-羟基乙基)-5-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺, 为白色固体 (5.5g, 33.6%)。ESI-MS m/z 计算值 483.46, 测定值 484.5(M+1)⁺, 保留时间 1.49 分钟

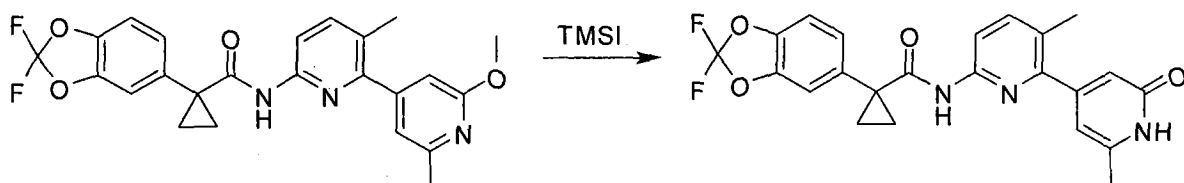
[0685] AS. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,6'-二甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺



[0686] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (3.3mL) 中的 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (200mg, 0.545mmol), 2-甲氧基-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (408mg, 1.636mmol) 和四(三苯膦)钯 (0) (64mg, 0.055mmol) 中加入 2M Na₂CO₃ (818.0 μL, 1.63mmol)。搅拌该反应混合物并且在 80℃ 下和 N₂ 气环境中加热 68 小时。用乙酸乙酯 (5mL) 稀释该反应混合物, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-15% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环

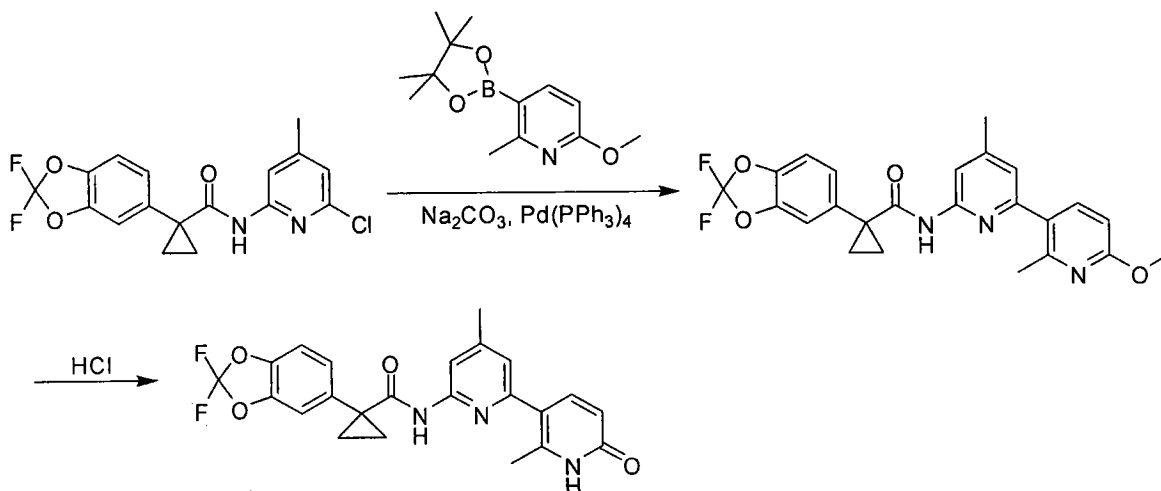
戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,6'-二甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (214mg, 86.5%)。ESI-MS m/z 计算值 453.4, 测定值 454.5 ($M+1$)⁺, 保留时间 1.81 分钟。

[0687] AT. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0688] 向 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,6'-二甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (0.012g, 26.46 μmol) 在 CH_3CN (0.5mL) 中的混悬液中滴加 TMSI (7.5 μL , 52.9 μmol)。将该反应体系在 55℃ 下搅拌 1 小时。加入 MeOH (1.0mL), 随后加入乙酸乙酯 (3mL) 和水 (1mL)。分离有机层并且用 NaHSO_3 (2 $\times$) 和盐水 (1 $\times$) 洗涤。然后用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并且在减压下蒸发而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺, 为白色固体 (9.5mg, 81.7%)。ESI-MS m/z 计算值 439.4, 测定值 440.5 ($M+1$)⁺, 保留时间 1.60 分钟

[0689] AU. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-6-(2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



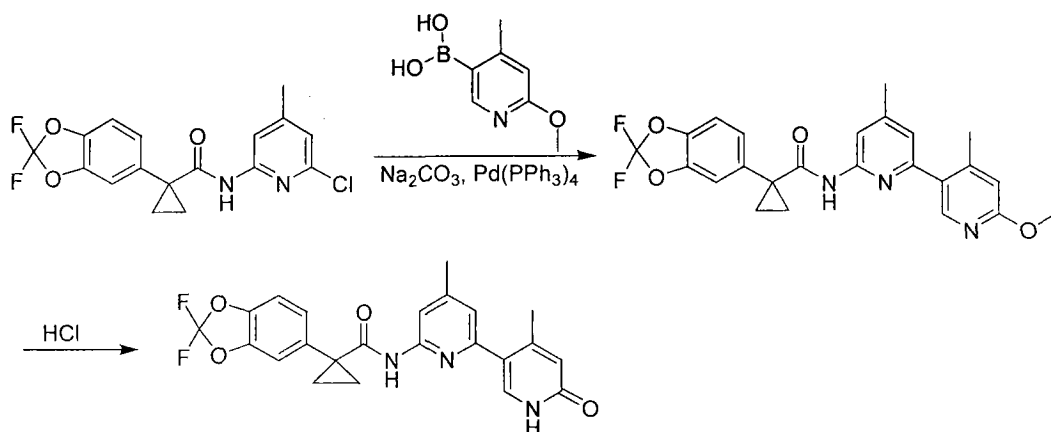
[0690] 步骤 a: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-2',4'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0691] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (2.5mL) 中的 N-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (88mg, 0.24mmol) 中加入 6-甲氧基-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (144mg, 0.29mmol), 四(三苯膦)钯 (0) (28mg, 0.024mmol) 和 2M Na_2CO_3 (361.2 μL , 0.72mmol)。将该反应混合物在微波中 120℃ 下照射 20 分钟。将该反应混合物蒸发至干并且通过硅胶色谱法纯化, 用 (0-20% 在己烷中的乙酸乙酯) 洗脱而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-2',4'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (70mg, 61%)。ESI-MS m/z 计算值 453.44, 测定值 454.3 ($M+1$)⁺。保留时间 1.89 分钟。

[0692] 步骤 b: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-6-(2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0693] 向在 1,4-二噁烷 (1.9mL) 中的 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-2',4'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (70mg, 0.154mmol) 中滴加 4M HCl 水溶液 (417 μ L, 1.67mmol)。将该反应体系在 90℃ 下搅拌 1.5 小时。将该反应体系冷却至室温且然后用 Et₃N 使反应停止。在减压下蒸发溶剂。将粗的化合物溶于乙酸乙酯并且用水 (2 $\times$) 和盐水 (1 $\times$) 洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥有机层, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-100% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-6-(2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺, 为黄色固体 (13mg, 20%); ESI-MS m/z 计算值 439.41, 测定值 440.5 (M+1)⁺。保留时间 1.58 分钟。

[0694] AV. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-6-(4-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0695] 步骤 a: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-4,4'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

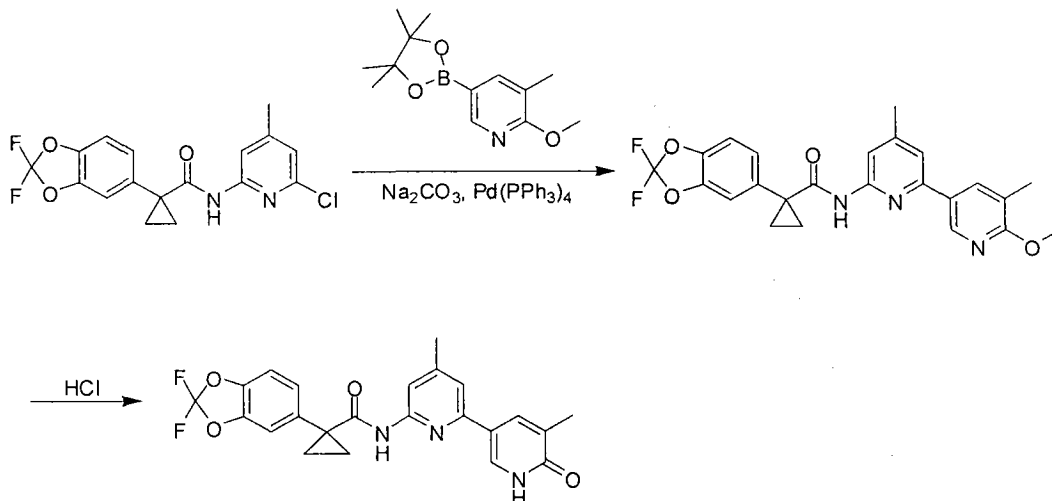
[0696] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (1.63mL) 中的 N-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (59mg, 0.16mmol), 6-甲氧基-4-甲基吡啶-3-基硼酸 (40mg, 0.24mmol) 和四(三苯膦)钯 (0) (9mg, 0.008mmol) 中加入饱和 Na₂CO₃ 水溶液 (163 μ L)。搅拌该反应混合物并且在 80℃ 下和 N₂ 气环境中加热 18 小时。用 1,2-二甲氧基乙烷稀释该反应混合物, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-30% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-4,4'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (38mg, 52%)。ESI-MS m/z 计算值 453.44, 测定值 454.5 (M+1)⁺。保留时间 2.01 分钟。

[0697] 步骤 b: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-6-(4-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0698] 向在 1,4-二噁烷 (1.5mL) 中的 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-4,4'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (38mg, 0.083mmol) 中滴加 4M HCl 水溶液 (225 μ L, 0.899mmol)。将该反应体系在 90℃ 下搅拌 1.5 小时。将该反应体系冷却至室温且然后用 Et₃N 使反应停止。在减压下蒸发溶剂。将粗的化

合物溶于乙酸乙酯并且用水 (2×) 和盐水 (1×) 洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-10% 在二氯甲烷中的甲醇) 而得到 1-(2, 2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-6-(4-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺, 为白色固体 (7mg, 19%)。ESI-MS m/z 计算值 439.41, 测定值 440.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.60 分钟。

[0699] AW. 1-(2, 2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0700] 步骤 a: 1-(2, 2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-4, 5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

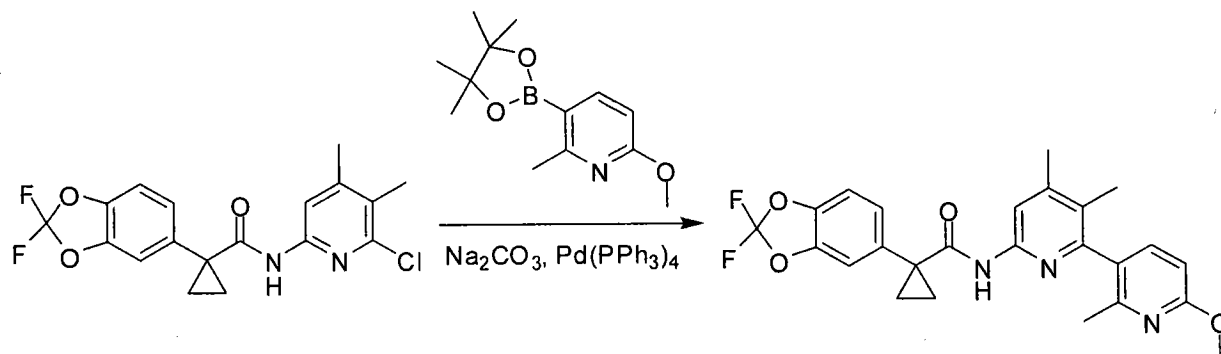
[0701] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (2.46mL) 中的 N-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)-1-(2, 2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (0.15g, 0.41mmol), 2-甲氧基-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (0.15g, 0.61mmol) 和四(三苯膦)钯 (0) (0.024g, 0.02mmol) 中加入饱和 Na_2CO_3 水溶液 (410μL)。搅拌该反应混合物并且在 80℃ 下和 N_2 气环境中加热 18 小时。用 1,2-二甲氧基乙烷稀释该反应混合物, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-30% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 1-(2, 2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-4,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (0.075g, 40%)。ESI-MS m/z 计算值 453.44, 测定值 454.5 ($M+1$)⁺。保留时间 2.24 分钟。

[0702] 步骤 b: 1-(2, 2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0703] 向在 1,4-二噁烷 (2mL) 中的 1-(2, 2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-4,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (0.075g, 0.165mmol) 中滴加 4M HCl 水溶液 (447μL, 1.79mmol)。将该反应体系在 90℃ 下搅拌 1.5 小时。将该反应体系冷却至室温且然后用 Et_3N 使反应停止。在减压下蒸发溶剂。将粗的化合物溶于乙酸乙酯并且用水 (2×) 和盐水 (1×) 洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-100% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 1-(2, 2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺, 为白色固体 (33mg, 46%) ; ESI-MS m/z 计

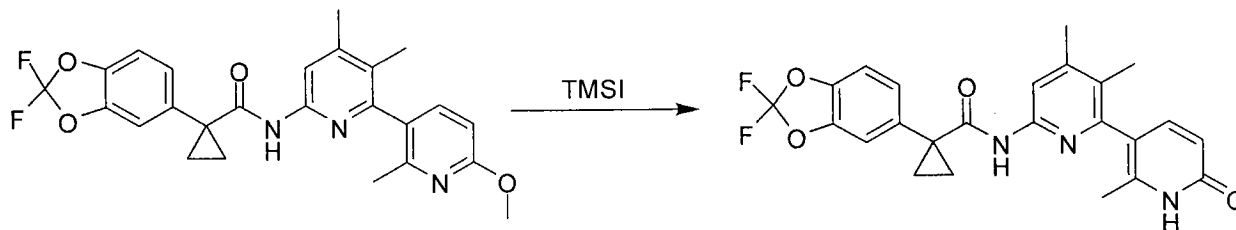
算值 439.41, 测定值 440.5 (M+1)⁺。保留时间 1.72 分钟。

[0704] AX. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-2',3,4-三甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺



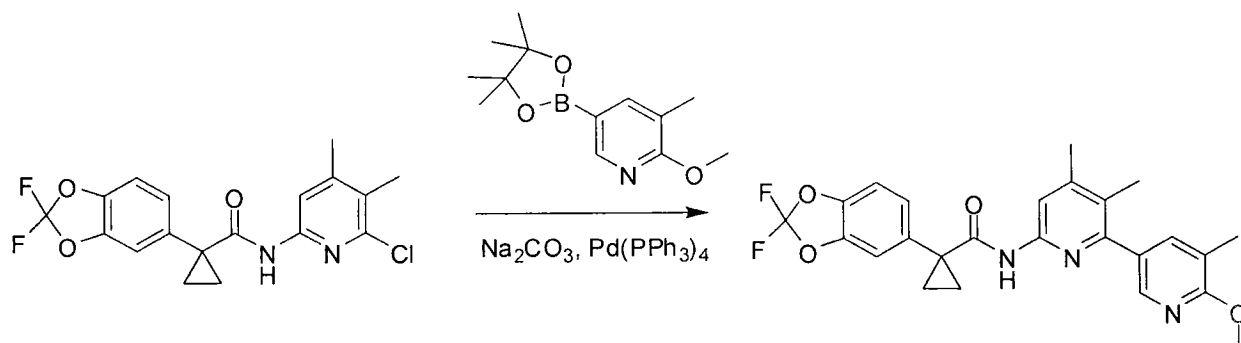
[0705] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (2.0mL) 中的 N-(6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (70mg, 0.18mmol), 6-甲氧基-2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (69mg, 0.27mmol) 和四(三苯膦)-钯 (0) (21mg, 0.018mmol) 中加入 2M Na₂CO₃ (276 μL, 0.55mmol)。搅拌该反应混合物并且在 80℃ 下和 N₂ 气环境中加热 20 小时。用乙酸乙酯 (5mL) 稀释该反应混合物, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-30% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-2',3,4-三甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (45mg, 52%)。ESI-MS m/z 计算值 467.5, 测定值 468.3 (M+1)⁺。保留时间 1.80 分钟。

[0706] AY. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4,5-二甲基-6-(2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



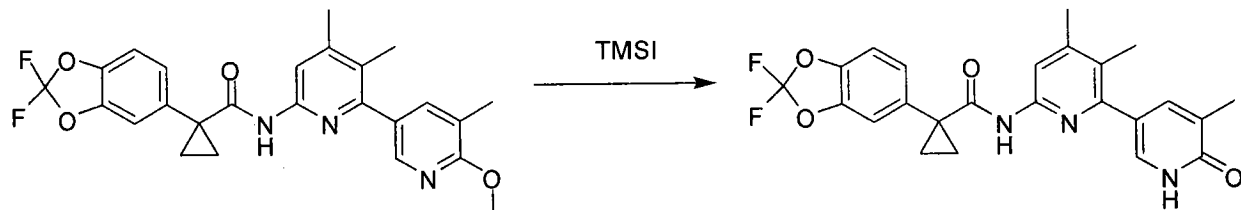
[0707] 向 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-2',3,4-三甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (41.6mg, 0.09mmol) 在 CH₃CN (1.8mL) 中的混悬液中滴加 TMSI (25.3 μL, 0.18mmol)。在 TMSI 添加时该混悬液变成澄清溶液。将该反应体系在 55℃ 下搅拌 2 小时 30 分钟。将该反应体系冷却至室温。加入甲醇 (1.0mL), 随后加入乙酸乙酯 (6mL)。用 NaHSO₃ (2×) 和盐水 (1×) 洗涤有机层。用 Na₂SO₄ 干燥有机层, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-10% 在二氯甲烷中的甲醇) 而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4,5-二甲基-6-(2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺, 为白色固体 (30mg, 74%)。ESI-MS m/z 计算值 453.4, 测定值 454.3 (M+1)⁺。保留时间 1.50 分钟。

[0708] AZ. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,4,5'-三甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺



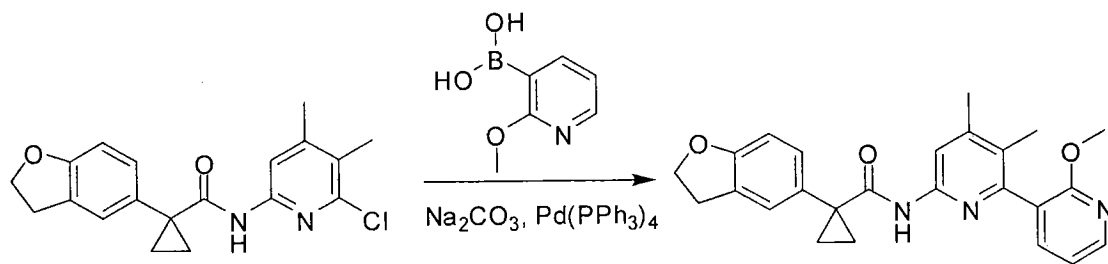
[0709] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (2.0mL) 中的 N-(6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (70mg, 0.18mmol), 2-甲氧基-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (69mg, 0.27mmol) 和四(三苯膦)钯 (0) (21mg, 0.018mmol) 中加入 2M Na_2CO_3 (276 μL , 0.55mmol)。搅拌该反应混合物并且在 80℃ 下和 N_2 气环境中加热 20 小时。用乙酸乙酯 (5mL) 稀释该反应混合物, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-30% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,4,5'-三甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (50mg, 58%)。ESI-MS m/z 计算值 467.4, 测定值 468.7 ($\text{M}+1$)⁺。保留时间 1.96 分钟。

[0710] BA. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4,5-二甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



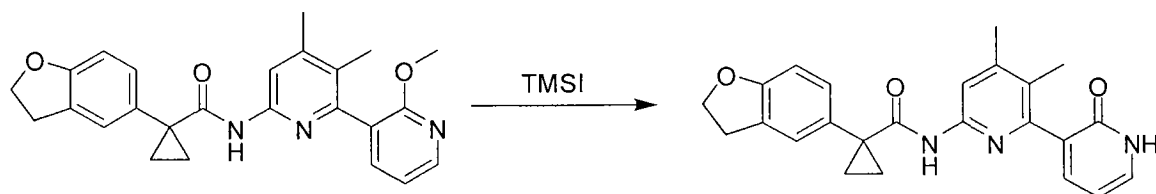
[0711] 向 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,4,5'-三甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (44mg, 0.09mmol) 在 CH_3CN (2.0mL) 中的混悬液中滴加 TMSI (27 μL , 0.19mmol)。将该反应体系在 55℃ 下搅拌 2 小时 30 分钟。将该反应体系冷却至室温。加入甲醇 (1.0mL), 随后加入乙酸乙酯 (6mL)。用 NaHSO_3 (2×) 和盐水 (1×) 洗涤有机层。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-10% 在二氯甲烷中的甲醇) 而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4,5-二甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺, 为白色固体 (37mg, 86%)。ESI-MS m/z 计算值 453.4, 测定值 454.5 ($\text{M}+1$)⁺。保留时间 1.58 分钟。

[0712] BB. 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,4-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺



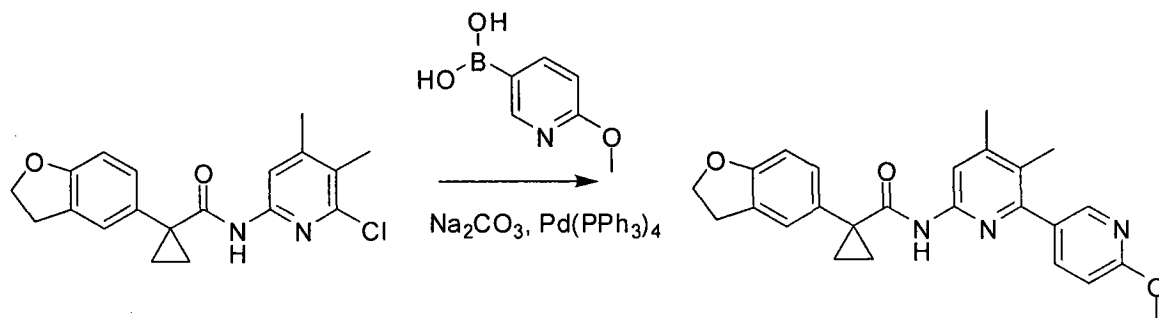
[0713] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (3.0mL) 中的 N-(6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)环丙烷甲酰胺 (100mg, 0.29mmol), 2-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (67mg, 0.44mmol) 和四(三苯膦)钯 (0) (34mg, 0.029mmol) 中加入 2M Na_2CO_3 (438 μL , 0.88mmol)。搅拌该反应混合物并且在 80℃ 下和 N_2 气环境中加热 68 小时。用乙酸乙酯 (5mL) 稀释该反应混合物, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-30% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,4-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺, 未淡黄色固体 (112mg, 92.4%)。ESI-MS m/z 计算值 415.5, 测定值 416.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.68 分钟。

[0714] BC. 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(4,5-二甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0715] 向 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,4-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (105mg, 0.25mmol) 在 CH_3CN (5.0mL) 中的混悬液中滴加 TMSI (71.7 μL , 0.50mmol)。将该反应体系在 55℃ 下搅拌 1 小时。加入甲醇 (1.0mL), 随后加入乙酸乙酯 (6mL)。用 NaHSO_3 (2×) 和盐水 (1×) 洗涤有机层。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-10% 在二氯甲烷中的甲醇) 而得到 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(4,5-二甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺, 为白色固体 (82mg, 81%)。ESI-MS m/z 计算值 401.5, 测定值 402.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.18 分钟。

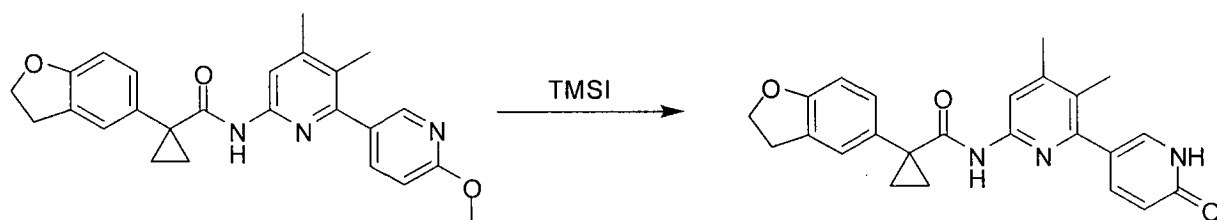
[0716] BD. 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,4-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺



[0717] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (3.0mL) 中的 N-(6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)环丙烷甲酰胺 (100mg, 0.29mmol), 6-甲氧基吡啶-3-基硼酸

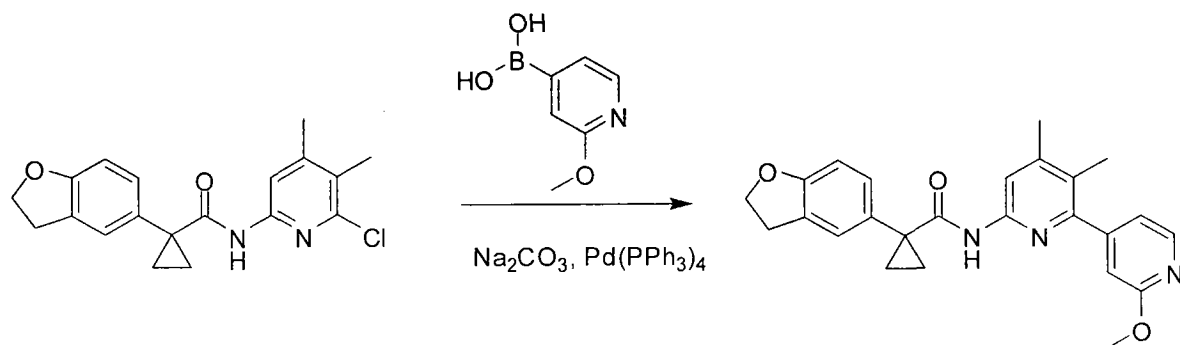
(67mg, 0.44mmol) 和四(三苯膦)钯(0) (34mg, 0.029mmol) 中加入 2M Na_2CO_3 (438 μL , 0.87mmol)。搅拌该反应混合物并且在 80℃ 下和 N_2 气环境中加热 15 小时。乙酸乙酯 (5mL) 用稀释该反应混合物, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-30% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,4-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基) 环丙烷甲酰胺, 为白色固体 (105mg, 86.6%)。ESI-MS m/z 计算值 415.5, 测定值 416.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.66 分钟。

[0718] BE. 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(4,5-二甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) 吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺



[0719] 向 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,4-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基) 环丙烷甲酰胺 (100mg, 0.24mmol) 在 CH_3CN (4.75mL) 中的混悬液中滴加 TMSI (68.4 μL , 0.48mmol)。在 55℃ 下搅拌该反应体系。65 分钟后, 观察到大量原料和某些产物。加入 2 个以上当量的 TMSI 并且在 55℃ 下持续加热 3 小时 20 分钟。将该反应体系冷却至室温。加入甲醇 (1.0mL), 随后加入乙酸乙酯 (6mL)。用 NaHSO_3 (2×: 直到黄色消失) 和盐水 (1×) 洗涤有机层。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-10% 在二氯甲烷中的甲醇) 而得到 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(4,5-二甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) 吡啶-2-基) 环丙烷甲酰胺, 为白色固体 (60mg, 62%)。ESI-MS m/z 计算值 401.5, 测定值 402.3 ($M+1$)⁺。保留时间 1.33 分钟。

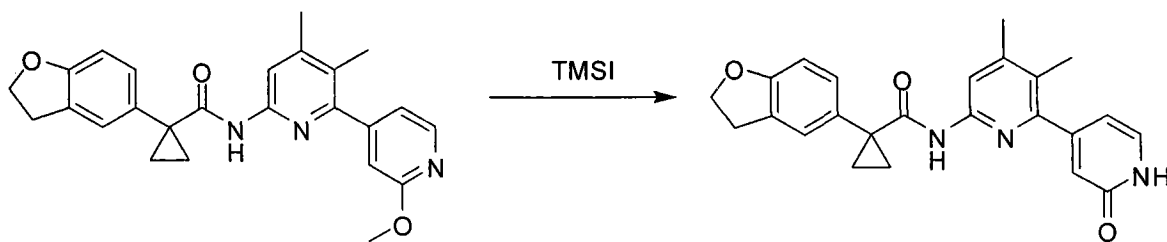
[0720] BF. 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,4-二甲基-2,4'-联吡啶-6-基) 环丙烷甲酰胺



[0721] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (3.0mL) 中的 N-(6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基) 环丙烷甲酰胺 (100mg, 0.29mmol), 2-甲氧基吡啶-4-基硼酸 (67mg, 0.44mmol) 和四(三苯膦)钯(0) (34mg, 0.029mmol) 中加入 2M Na_2CO_3 (438 μL , 0.87mmol)。搅拌该反应混合物并且在 80℃ 下和 N_2 气环境中加热 16 小时。观察到产物和原料。加入 0.5 当量的 2-甲氧基吡啶-4-基硼酸和 0.05 当量的四(三苯膦)钯(0) 并且持续加热 40 小时。用乙酸乙酯 (5mL) 稀释该反应混合物, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-30% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,4-二甲基-2,4'-联吡啶-6-基) 环丙烷甲酰胺

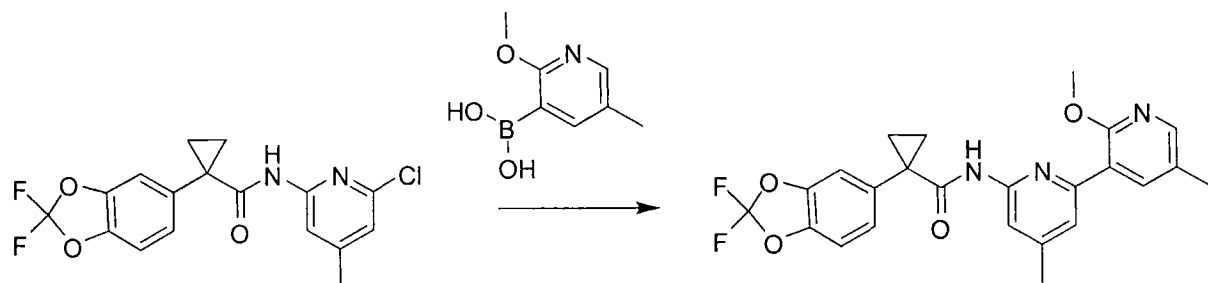
胺,为黄色固体(107mg,88%)。ESI-MS m/z 计算值 415.5,测定值 416.7($M+1$)⁺。保留时间 1.74 分钟。

[0722] BG. 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(4,5-二甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



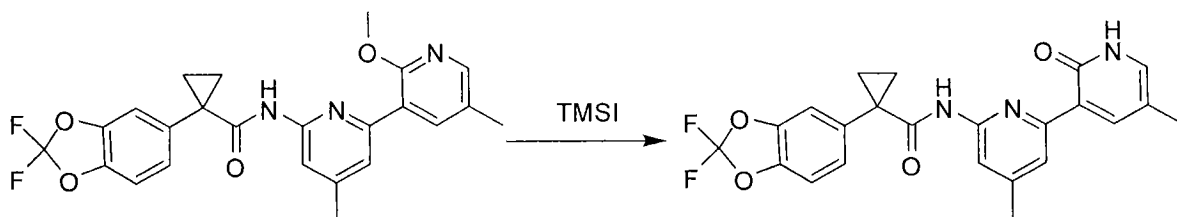
[0723] 向 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,4-二甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺(96mg,0.23mmol)在 CH_3CN (4.8mL) 中的混悬液中滴加 TMSI(65.6 μL ,0.46mmol)。在 TMSI 添加时该混悬液变成澄清溶液。将该反应体系在 55℃ 下搅拌 5 小时。将该反应体系冷却至室温。加入甲醇(1.0mL),随后加入乙酸乙酯(6mL)。用 $NaHSO_3$ (2 $\times$) 和盐水(1 $\times$) 洗涤有机层。用 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物(0-10%在二氯甲烷中的甲醇)而得到 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(4,5-二甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺,为白色固体(50mg,54%)。ESI-MS m/z 计算值 401.5,测定值 402.5($M+1$)⁺。保留时间 1.41 分钟。

[0724] BH. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-4,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺



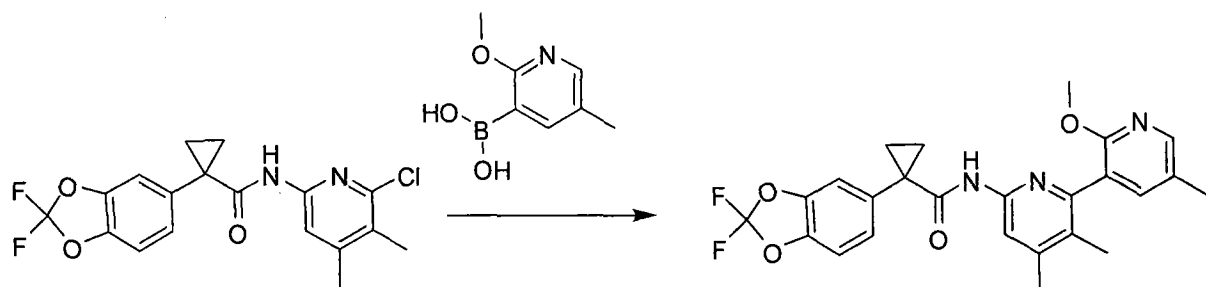
[0725] 向 N-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺(60mg,0.16mmol)和 2-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基硼酸(41mg,0.25mmol)在 DME(2mL)和 Na_2CO_3 (2M,0.165mL,0.32mmol) 中的混合物中加入 $Pd(PPh_3)_4$ (9.5mg,0.008mmol)。将该混合物在微波炉中和 120℃ 下加热 30min。使该反应体系再分配在 EtOAc 与 H_2O 之间并且用乙酸乙酯萃取水层两次。用盐水洗涤合并的有机层并且用 $MgSO_4$ 干燥。在除去溶剂后,通过柱色谱法纯化(0-20% EtOAc-己烷)而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-4,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺(72mg,97%)。¹H NMR(400MHz, $CDCl_3$) 7.98(s,1H), 7.96(dd, $J = 0.7, 2.4$ Hz,1H), 7.77(d, $J = 2.3$ Hz,1H), 7.68(s,1H), 7.48(d, $J = 9.0$ Hz,1H), 7.23(dd, $J = 1.7, 9.4$ Hz,2H), 7.10(d, $J = 8.2$ Hz,1H), 3.96(s,3H), 2.40(s,3H), 2.26(s,3H), 1.77-1.70(m,2H), 1.19-1.11(m,2H)。保留时间:2.01min;ESI-MS m/z 计算值 453.4,测定值 454.2($M+H$)⁺。

[0726] BI. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-羟基-4,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺



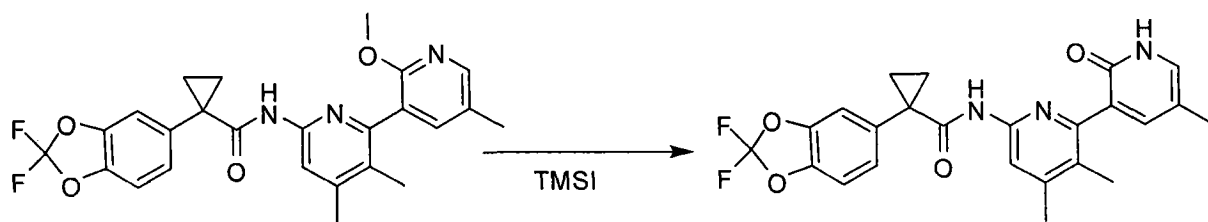
[0727] 在 20℃ 下向 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-4,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (70mg, 0.15mmol) 在 CH₃CN (3mL) 中的混悬液中滴加 TMSI (44μL, 0.30mmol)。将该反应体系在 50℃ 下搅拌 30min。加入 MeOH (1.0mL) 并且使该溶液再分配在 EtOAc 与 H₂O 之间, 用 NaHSO₃ (2×), 盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并且蒸发至干而得到白色固体。通过柱色谱法进一步纯化粗物质 (0-10% MeOH-EtOAc) 而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-羟基-4,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (62mg, 91%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) 7.81 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.31 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 1.7, 8.3Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.57 (dd, J = 4.0, 7.0Hz, 2H), 1.15 (dd, J = 4.0, 7.0Hz, 2H)。保留时间: 1.42min; ESI-MS m/z 计算值 439.4, 测定值 440.5 (M+H)⁺。

[0728] BG. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,4,5'-三甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺



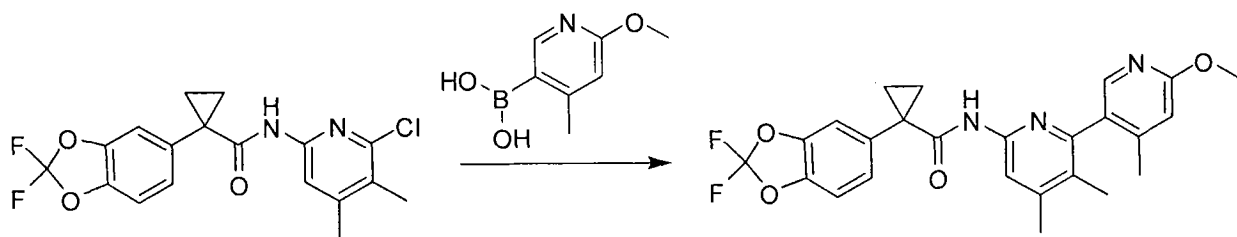
[0729] 向 N-(6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (114mg, 0.3mmol) 和 2-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基硼酸 (75mg, 0.45mmol) 在 DME (3mL) 和 Na₂CO₃ (2M, 0.3mL, 0.6mmol) 中的混合物中加入 Pd(PPh₃)₄ (17mg, 0.015mmol)。将该混合物在微波炉中和 120℃ 下加热 30min。使该反应体系再分配在 EtOAc 与 H₂O 之间并且用 EtOAc 萃取水层两次。用盐水洗涤合并的有机层并且用 MgSO₄ 干燥。在除去溶剂后, 通过柱色谱法纯化 (0-20% EtOAc-己烷) 而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,4,5'-三甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (80mg, 57%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.02 (s, 1H), 7.99 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (d, J = 2.1Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.1Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.73 (dd, J = 3.8, 6.9Hz, 2H), 1.14 (dd, J = 3.9, 7.0Hz, 2H)。保留时间: 2.02min; ESI-MS m/z 计算值 467.5, 测定值 468.2 (M+H)⁺。

[0730] BK. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-羟基-3,4,5'-三甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺



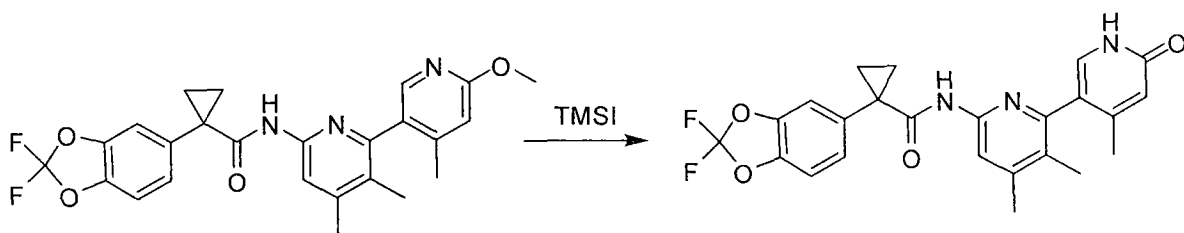
[0731] 在 20℃ 下向 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,4,5'-三甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (75mg, 0.16mmol) 在 CH₃CN (3mL) 中的混悬液中滴加 TMSI (46μL, 0.30mmol)。将该反应体系在 50℃ 下搅拌 30min。加入 MeOH (1.0mL) 并且使该溶液再分配在 EtOAc 与 H₂O 之间, 用 NaHSO₃ (2×), 盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并且蒸发至干而得到白色固体。通过柱色谱法进一步纯化粗物质 (0-10% MeOH-EtOAc) 而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-羟基-3,4,5'-三甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (67mg, 92%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) 7.89 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.3Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.56 (dd, J = 3.9, 7.0Hz, 2H), 1.13 (dd, J = 3.8, 6.9Hz, 2H)。保留时间: 1.52min; ESI-MS m/z 计算值 453.4, 测定值 454.5 (M+H)⁺。

[0732] BL. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,4,4'-三甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺。



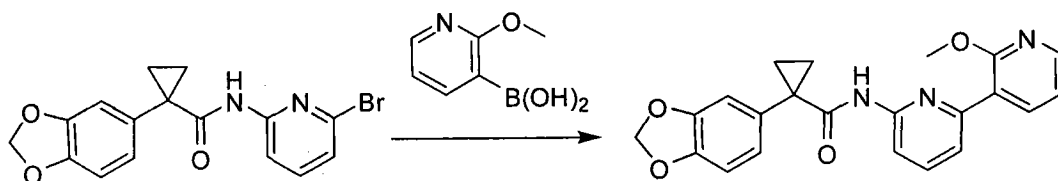
[0733] 向 N-(6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (25mg, 0.067mmol) 和 2-甲氧基-4-甲基吡啶-5-基硼酸 (21mg, 0.1mmol) 在 DME (0.7mL) 和 Na₂CO₃ (2M, 0.065mL, 0.13mmol) 中的混合物中加入 Pd(PPh₃)₄ (4mg, 0.003mmol)。将该混合物在微波炉中和 120℃ 下加热 30min。使该反应体系再分配在 EtOAc 与 H₂O 之间并且用 EtOAc 萃取水层两次。用盐水洗涤合并的有机层并且用 MgSO₄ 干燥。在除去溶剂后, 通过柱色谱法纯化 (0-20% EtOAc-己烷) 而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,4,4'-三甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (20mg, 65%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.74 (dd, J = 3.9, 6.9Hz, 2H), 1.15 (dd, J = 3.9, 7.0Hz, 2H)。保留时间: 2.00min; ESI-MS m/z 计算值 467.5, 测定值 468.2 (M+H)⁺。

[0734] BM. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-羟基-3,4,4'-三甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺



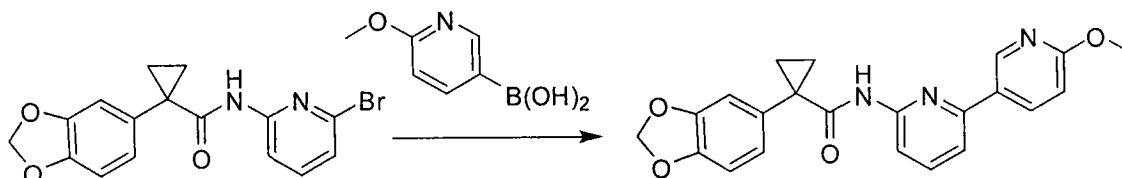
[0735] 在 20℃ 下向 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,4,4'-三甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (17mg, 0.036mmol) 在 CH₃CN (0.7mL) 中的混悬液中滴加 TMSI (10uL, 0.072mmol)。将该反应体系在 50℃ 下搅拌 30min。再加入 TMSI (10uL, 0.072mmol) 并且将反应体系在 50℃ 下加热 2h。再加入 TMSI (10uL, 0.072mmol) 并且将反应体系在 70℃ 下加热 2h。加入 MeOH (1.0mL) 并且使该溶液再分配在 EtOAc 与 H₂O 之间, 用 NaHSO₃ (2×), 盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并且蒸发至干而得到白色固体, 通过制备型 TLC 进一步纯化 (10% MeOH-EtOAc) 而得到 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-羟基-3,4,4'-三甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (8mg, 49%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) 7.92 (s, 1H), 7.28 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 1.7, 8.3Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.81 (d, J = 0.6Hz, 3H), 1.56 (dd, J = 3.9, 7.0Hz, 2H), 1.14 (dd, J = 3.9, 7.0Hz, 2H)。保留时间: 1.49min; ESI-MS m/z 计算值 453.4, 测定值 454.2 (M+H)⁺。

[0736] B N . 1 - (苯 并 [d] [1 , 3] 间 二 氧 杂 环 戊 烯 -5-基) -N-(2'-甲氧基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺



[0737] 将 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-溴吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺 (36mg, 0.10mmol) 溶于含 0.12mL 2M 碳酸钾水溶液, 2-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (18mg, 0.12mmol) 和 6mg Fibre-Cat 1007 的 1mL 乙醇。然后将该反应混合物在微波反应器中加热至 110℃ 下 10 分钟。将所得物质冷却至室温, 过滤并且通过反相制备型液相色谱法, 使用含 0.05% 三氟乙酸的 0-99% 在水中的乙腈梯度纯化而得到纯的产物。ESI-MS m/z 计算值 389.1, 测定值 390.1 (M+1)⁺。保留时间 3.09 分钟。

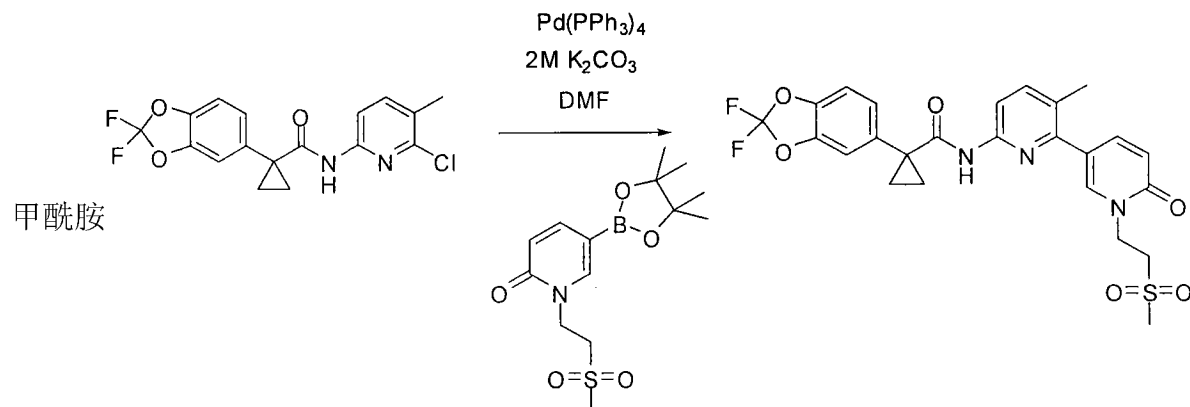
[0738] B O . 1 - (苯 并 [d] [1 , 3] 间 二 氧 杂 环 戊 烯 -5-基) -N-(6'-甲氧基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺



[0739] 将 1-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-溴吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺 (36mg, 0.10mmol) 和 6-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (19mg, 0.12mmol) 溶于含 0.2mL 2M 碳酸钾水溶液和二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物 (Pd(dppf))

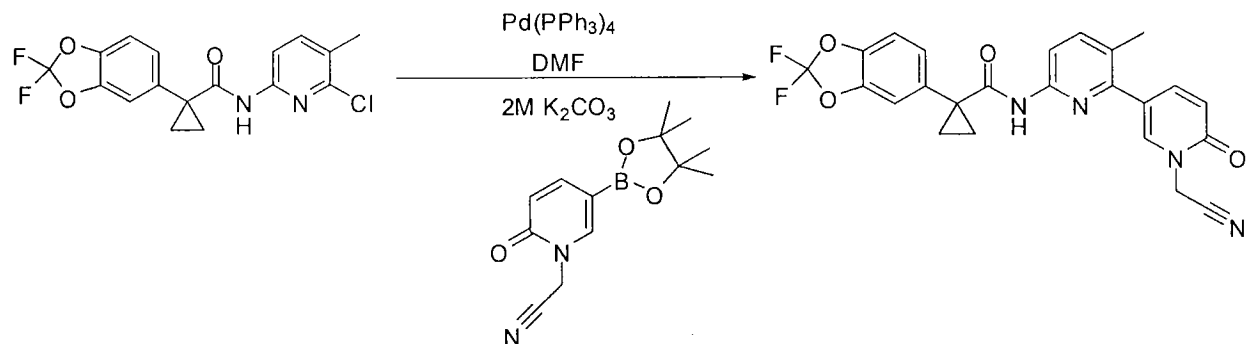
Cl_2 , 7.1mg, 0.010mmol) 的 1mL N, N-二甲基甲酰胺 (DMF)。搅拌所得溶液并且加热至 80℃ 下 16 小时。将所得物质冷却至室温, 过滤并且通过反相制备型液相色谱法, 使用含 0.05% 三氟乙酸的 0-99% 在水中的乙腈梯度纯化而得到纯的产物。ESI-MS m/z 计算值 389.1, 测定值 390.1 ($M+1$)⁺。保留时间 3.57 分钟

[0740] BP. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷



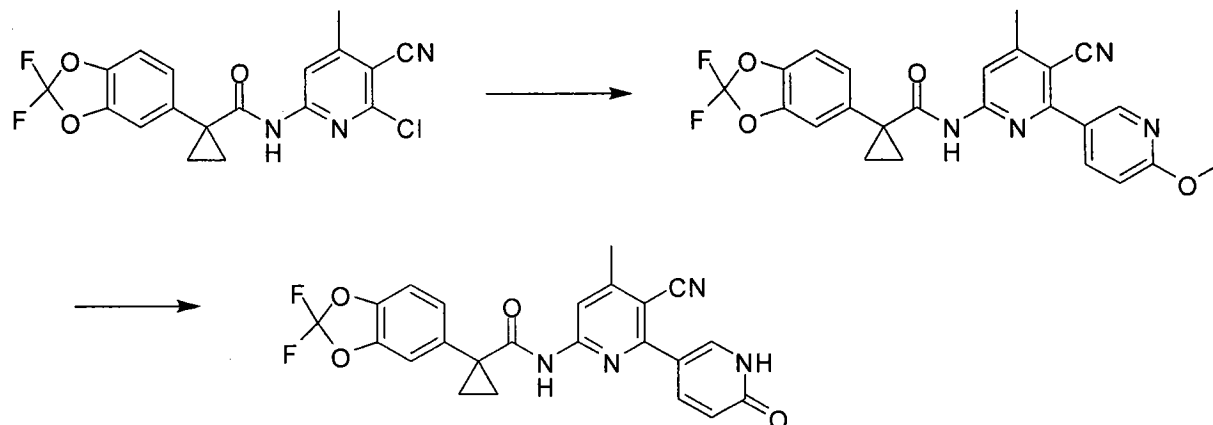
[0741] 在含 1,2-二甲氧基乙烷 (8mL) 的闪烁小瓶中合并 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (325mg, 0.886mmol), 四(三苯膦)钯 (0) (51.20mg, 0.044mmol), 碳酸钾 (1.1mL 2M, 2.21mmol) 和 1-(2-(甲基磺酰基)乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 (377mg, 1.15mmol)。然后搅拌该反应混合物并且加热至 80℃ 下 16 小时。然后将该反应体系冷却至室温。然后分离各层并且将有机层蒸发至干, 重新溶于 1mL N, N-二甲基甲酰胺并且通过反相制备型液相色谱法, 使用 0-99% 在水 (含 0.05% 三氟乙酸 (v/v)) 中的乙腈 (含 0.035% 三氟乙酸 (v/v)) 的梯度纯化而得到产物。然后将所得三氟乙酸盐溶于少量二氯甲烷 (5mL)。然后用将该溶于洗涤两次, 随后用饱和氯化钠水溶液洗涤两次, 随后用水洗涤两次。用硫酸钠干燥有机层且然后蒸发至干。然后用 4g 二氧化硅, 使用 0-10% 在二氯甲烷中的甲醇梯度纯化而得到纯的产物 (16.7mg, 3.5%)。ESI-MS m/z 计算值 531.1, 测定值 532.1 ($M+1$)⁺。保留时间 1.52 分钟。¹H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 7.94 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 6.42 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 4.29 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 3.49 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 2H)。

[0742] BQ. N-(6-(1-(氰基甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺



[0743] 在含 1,2-二甲氧基乙烷 (8mL) 的闪烁小瓶中合并 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (325.2mg, 0.89mmol), 2-(2-氧代-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-1(2H)-基)乙腈 (0.300g, 1.15mmol), 四(三苯膦)钯(0) (51mg, 0.044mmol) 和碳酸钾 (1.71g, 1.11mL 2M, 2.21mmol)。然后搅拌该反应混合物并且加热至 80℃ 下过夜。通过反相制备型液相色谱法纯化粗反应混合物而得到产物 (25.3mg, 6.1%), 为三氟乙酸盐。ESI-MS m/z 计算值 464.1, 测定值 465.1 ($M+1$)⁺。保留时间 2.00 分钟。

[0744] BR. N-(5-氰基-4-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺



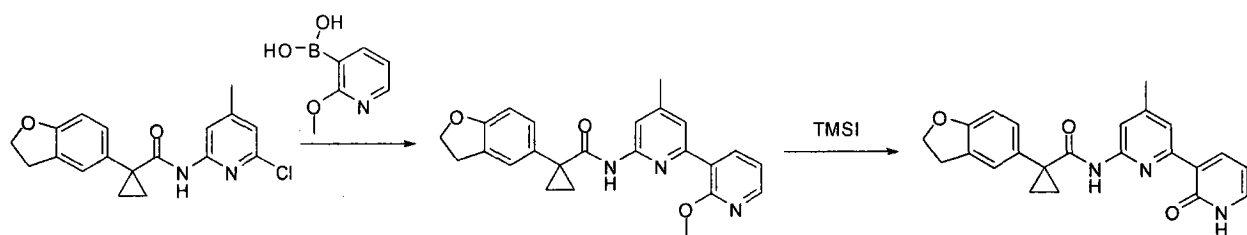
[0745] 步骤 a: N-(3-氰基-6'-甲氧基-4-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺

[0746] 在 40mL 闪烁小瓶中合并 N-(6-氯-5-氰基-4-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (369mg, 0.94mmol), 碳酸钾 (1.45g, 942.0 μ L, 2M, 1.88mmol), 四(三苯膦)钯(0) (54mg, 0.047mmol), 1,2-二甲氧基乙烷 (9mL) 和 2-甲氧基吡啶-5-硼酸 (230.5mg, 1.51mmol)。将该反应混合物加热至 80℃ 下 6 小时。将该反应混合物冷却至室温, 分离各层并且用 40g 硅胶, 使用 0-80% 在己烷中的乙酸乙酯梯度纯化粗物质而得到纯的产物 (0.437g, 71%)。ESI-MS m/z 计算值 464.1, 测定值 465.1 ($M+1$)⁺。保留时间 2.08 分钟。

[0747] 步骤 b: N-(5-氰基-4-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺

[0748] 将 N-(3-氰基-6'-甲氧基-4-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (0.150g, 0.323mmol) 溶于乙腈 (7.2mL)。加入碘三甲基硅烷 (129.3mg, 92 μ L, 0.65mmol) 并且将该反应混合物加热至 55℃ 下 5 小时。然后蒸发粗的反应混合物至干, 再溶于少量二氯甲烷并且用 12g 硅胶, 使用 0-100% 在己烷中的乙酸乙酯的梯度纯化 (0.125g, 86%)。ESI-MS m/z 计算值 450.1, 测定值 451.1 ($M+1$)⁺。保留时间 1.60 分钟。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.17 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 1.7, 8.2Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.69 (d, J = 10.4Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 2H)。

[0749] BS. 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(4-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



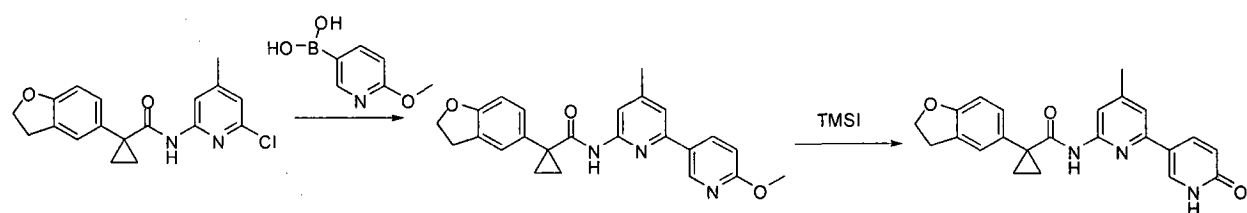
[0750] 步骤 a: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-4-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0751] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (4mL) 中的 N-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)环丙烷甲酰胺 (150mg, 0.46mmol) 中加入 2-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (84mg, 0.55mmol), 四(三苯膦)钯 (0) (53mg, 0.046mmol) 和 2M Na_2CO_3 (680 μL , 1.4mmol)。将该反应混合物在微波中和 120℃ 下照射 20 分钟。将该反应混合物蒸发至干并且通过硅胶色谱法纯化残余物, 用 (0-20% 乙酸乙酯/己烷) 洗脱而得到 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-4-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (69mg, 38%)。

[0752] 步骤 b: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(4-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0753] 在 20℃ 下向 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-4-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (69mg, 0.17mmol) 在 CH_3CN (2.5mL) 中的混悬液中滴加 TMSI (49 μL , 0.34mmol)。将该反应体系在 50℃ 下搅拌 30min。加入 MeOH (1.0mL) 并且将该溶液蒸发至干。将残余物再溶于 DCM-EtOAc (1:3), 此后用 NaHSO_3 (2 $\times$) 和盐水洗涤。用 MgSO_4 干燥有机层并且蒸发至干。通过柱色谱法纯化粗物质 (0-10% MeOH-EtOAc) 而得到 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(4-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 387.2, 测定值 388.1 ($\text{M}+1$)⁺。保留时间 1.38 分钟。

[0754] BT. 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(4-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



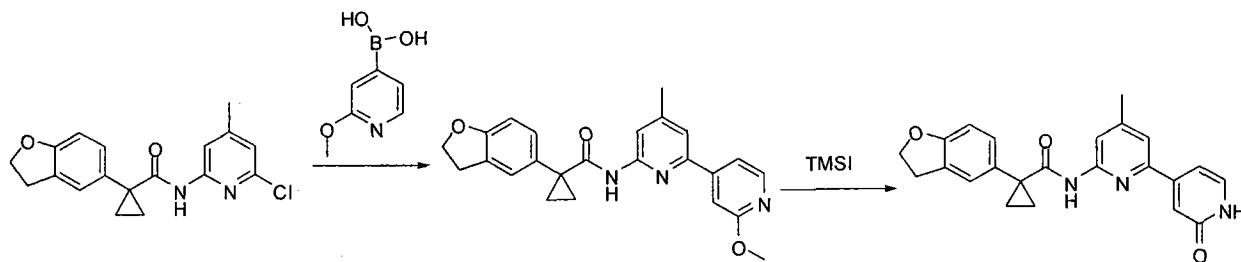
[0755] 步骤 a: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(6'-甲氧基-4-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0756] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (3mL) 中的 N-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)环丙烷甲酰胺 (200mg, 0.61mmol) 中加入 6-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (110mg, 0.73mmol), 四(三苯膦)钯 (0) (70mg, 0.061mmol) 和 2M Na_2CO_3 (910 μL , 1.8mmol)。将该反应混合物在微波中和 120℃ 下照射 20 分钟。将该反应混合物蒸发至干并且通过硅胶色谱法纯化残余物, 用 (0-20% 乙酸乙酯/己烷) 洗脱而得到 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(6'-甲氧基-4-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (147mg, 60%)。ESI-MS m/z 计算值 401.2, 测定值 402.3 ($\text{M}+1$)⁺。保留时间 1.90 分钟。

[0757] 步骤 b: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(4-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0758] 在 20℃ 下向 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(6'-甲氧基-4-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (180mg, 0.45mmol) 在 CH₃CN (7mL) 中的混悬液中滴加 TMSI (130uL, 0.90mmol)。将该反应体系在 50℃ 下搅拌 30min。加入 MeOH (1.0mL) 并且将该溶液蒸发至干。将残余物再溶于 DCM-EtOAc (1 : 3), 此后用 NaHSO₃ (2×) 和盐水洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机层并且蒸发至干。通过 HPLC 纯化粗物质而得到 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(4-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 387.2, 测定值 388.1 (M+1)⁺。保留时间 1.35 分钟。

[0759] BU. 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(4-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



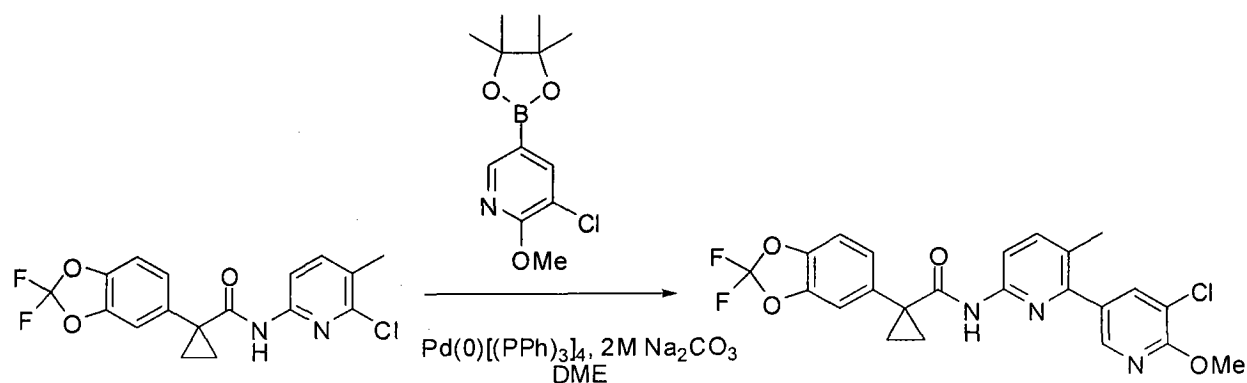
[0760] 步骤 a: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-4-甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0761] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (4mL) 中的 N-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)环丙烷甲酰胺 (150mg, 0.46mmol) 中加入 2-甲氧基吡啶-4-基硼酸 (84mg, 0.55mmol), 四(三苯膦)钯 (0) (53mg, 0.046mmol) 和 2M Na₂CO₃ (680 μL, 1.4mmol)。将该反应混合物在微波中和 120℃ 下照射 20 分钟。将该反应混合物蒸发至干并且通过硅胶色谱法纯化残余物, 用 (0-20% 乙酸乙酯 / 己烷) 洗脱而得到 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-4-甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (76mg, 42%)。ESI-MS m/z 计算值 401.2, 测定值 402.3 (M+1)⁺。保留时间 1.88 分钟。

[0762] 步骤 b: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(4-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

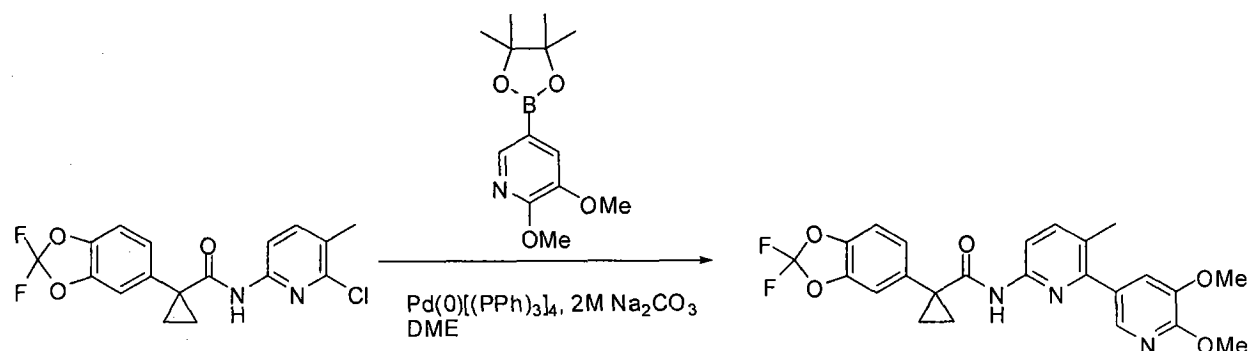
[0763] 在 20℃ 下向 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-4-甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (78mg, 0.19mmol) 在 CH₃CN (3mL) 中的混悬液中滴加 TMSI (55uL, 0.39mmol)。将该反应体系在 50℃ 下搅拌 30min。加入 MeOH (1.0mL) 并且将该溶液蒸发至干。将残余物再溶于 DCM-EtOAc (1 : 3), 此后用 NaHSO₃ (2×) 和盐水洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机层并且蒸发至干。通过柱色谱法纯化粗物质 (0-10% MeOH-EtOAc) 而得到 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(4-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 387.2, 测定值 388.3 (M+1)⁺。保留时间 1.36 分钟。

[0764] BV. N-(5'-氯-6'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺



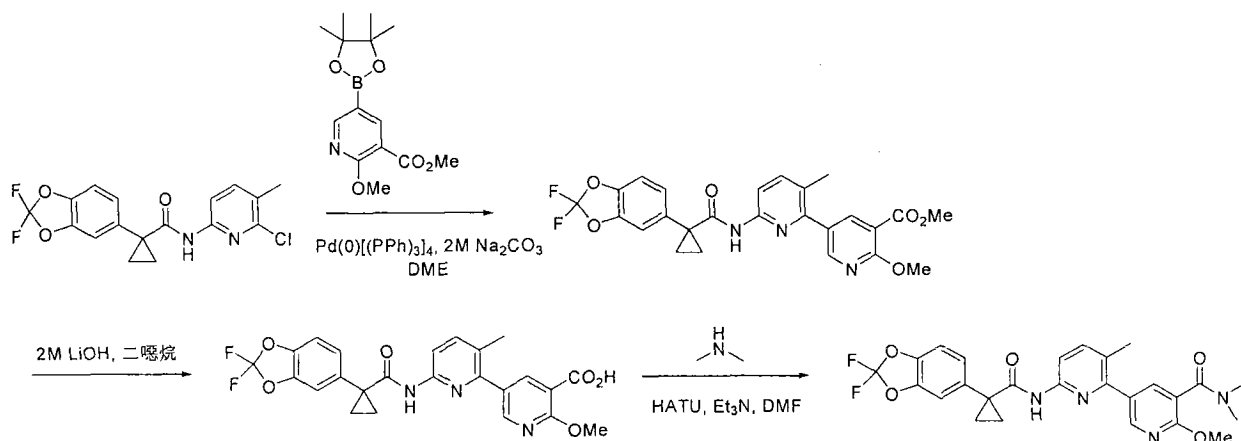
[0765] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (2mL) 中的 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (73mg, 0.2mmol) 中加入 3-氯-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (65mg, 0.24mmol), 四(三苯膦)钯 (0) (12mg, 0.01mmol) 和 2M 碳酸钠 (0.20mL, 0.4mmol)。将该反应混合物在油浴中加热至 80℃ 下过夜。用二氯甲烷 (5mL) 稀释该反应混合物并且用水洗涤 (5mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化粗的反应混合物 (用 0-100% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (26mg, 27%)。ESI-MS m/z 计算值 473.86, 测定值 474.3 ($M+1$)⁺。保留时间 2.27 分钟。

[0766] BW. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5',6'-二甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺



[0767] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (2mL) 中的 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (73mg, 0.2mmol) 中加入 2,3-二甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (63mg, 0.24mmol), 四(三苯膦)钯 (0) (12mg, 0.01mmol) 和 2M 碳酸钾 (0.20mL, 0.4mmol)。将该反应混合物在微波中和 120℃ 下照射 20 分钟。用乙酸乙酯 (5mL) 稀释该反应混合物。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化粗的反应混合物 (用 0-100% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (51mg, 55%)。ESI-MS m/z 计算值 469.44, 测定值 470.5 ($M+1$)⁺。保留时间 2.03 分钟。

[0768] BX. 6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-6'-甲氧基-N,N,3-三甲基-2,3'-联吡啶-5'-甲酰胺



[0769] 步骤 a :6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-6'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-5'-甲酸甲酯

[0770] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (7mL) 中的 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (0.26g, 0.7mmol) 中加入 2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)烟酸甲酯 (0.25g, 0.86mmol), 四(三苯膦)钯 (0) (42mg, 0.04mmol) 和 2M 碳酸钠 (0.70mL, 1.4mmol)。将该反应混合物在微波中和 120℃ 下照射 20 分钟。用乙酸乙酯 (5mL) 稀释该反应混合物并且用水洗涤 (5mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化粗的反应混合物 (用 0-100% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (0.29g, 81%)。ESI-MS m/z 计算值 497.45, 测定值 498.3 ($M+1$)⁺。保留时间 2.14 分钟。

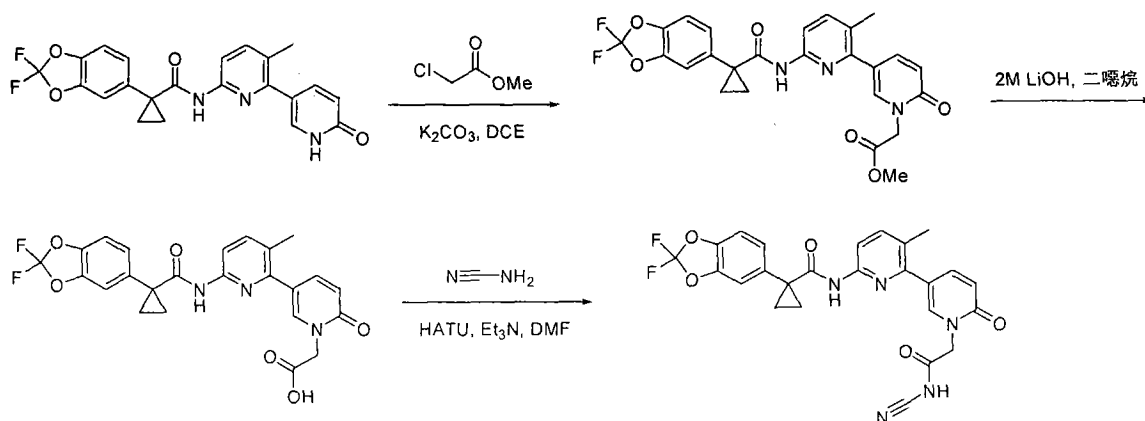
[0771] 步骤 b :6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-6'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-5'-二噁英

[0772] 向含 6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-6'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-5'-甲酸甲酯 (0.22g, 0.45mmol) 的烧瓶中加入 2M 氧化锂 (2.5mL, 5.0mmol) 和 1,4-二噁烷 (2.5mL) 的混合物并且将该反应混合物在室温下搅拌 2 小时。蒸发该反应混合物并且使残余物悬浮于二氯甲烷 (10mL) 与 1N 盐酸 (10mL) 之间。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发而得到产物 (0.20g, 95%)。ESI-MS m/z 计算值 483.12, 测定值 484.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.85 分钟。

[0773] 步骤 c :6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-6'-甲氧基-N,N,3-三甲基-2,3'-联吡啶-5'-甲酰胺

[0774] 向 6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-6'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-5'-二噁英 (72mg, 0.15mmol), 二甲胺 (10mg, 0.23mmol) 和三乙胺 (42 μ L, 0.30mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 中的溶液中加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐 (68mg, 0.18mmol) 并且将该反应混合物在 80℃ 下搅拌过夜。通过硅胶色谱法纯化粗的反应混合物 (用 0-100% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (51mg, 67%)。ESI-MS m/z 计算值 510.49, 测定值 511.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.81 分钟。

[0775] BY. N-(6-(1-(2-氰基酰氨基-2-氧代乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺



[0776] 步骤 a :2-(5-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸甲酯

[0777] 向含 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺 (0.15g, 0.35mmol), 氯乙酸甲酯 (0.19g, 1.8mmol) 和碳酸钾 (0.5g, 3.5mmol) 的烧瓶中加入二氯乙烷 (7mL) 并且将该反应混合物在密封试管内加热至 100℃ 下过夜。用二氯甲烷 (15mL) 稀释该反应体系并且用水洗涤 (10mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化粗反应体系 (用 0-10% 在二氯甲烷中的甲醇洗脱) 而得到产物 (0.13g, 76%)。ESI-MS m/z 计算值 497.14, 测定值 498.3 ($M+1$)⁺。保留时间 1.73 分钟。

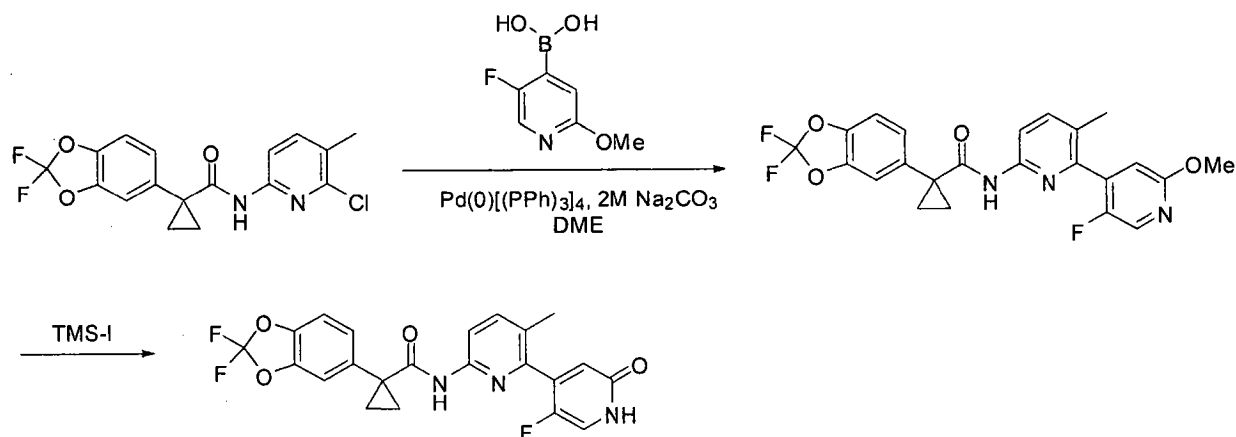
[0778] 步骤 b :2-(5-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸

[0779] 向含 2-(5-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸甲酯 (0.13g, 0.27mmol) 的烧瓶中加入 2M 氧化锂 (1mL, 2M, 2.0mmol) 和 1,4-二噁烷 (4mL) 的混合物并且将该反应混合物加热至 60℃ 下 2h。蒸发该反应混合物并且使所得残余物悬浮于乙酸乙酯 (10mL) 与 1N 盐酸 (10mL) 之间。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发而得到产物 (0.13g, 98%)。ESI-MS m/z 计算值 483.12, 测定值 484.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.59 分钟。

[0780] 步骤 c :N-(6-(1-(2-氰基酰氨基-2-氧代乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺

[0781] 向在 N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 中的 2-(5-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰氨基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸 (0.13g, 0.27mmol), 氰胺 (27 μ L, 0.32mmol) 和三乙胺 (75 μ L, 0.54mmol) 中加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸 (0.12g, 0.33mmol) 并且将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时。此时过滤该反应混合物并且通过反相 HPLC 纯化。将所得三氟乙酸盐溶于二氯甲烷并且用饱和碳酸氢钠溶液和 1N 盐酸洗涤。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干而得到产物 (45mg, 31%)。ESI-MS m/z 计算值 507.14, 测定值 508.4 ($M+1$)⁺。保留时间 1.63 分钟。

[0782] BZ. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-甲基吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



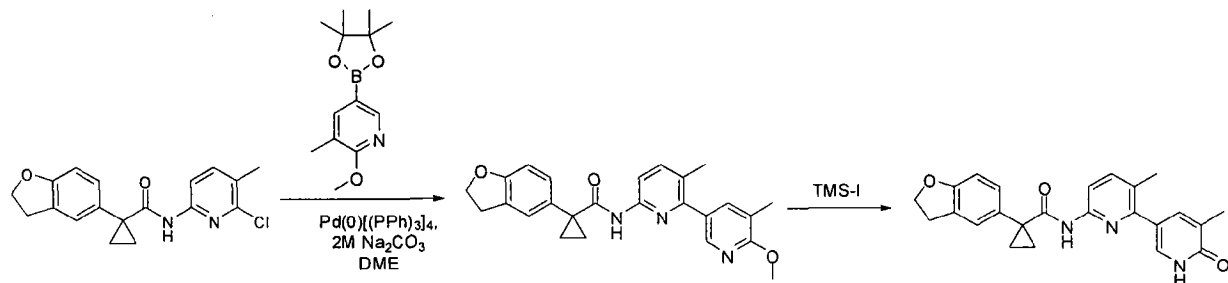
[0783] 步骤a: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5'-氟-2'-甲氧基-3-甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0784] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (2mL) 中的 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (73mg, 0.2mmol) 中加入 5-氟-2-甲氧基吡啶-4-基硼酸 (44mg, 0.26mmol), 四(三苯膦)钯 (0) (12mg, 0.01mmol) 和 2M 碳酸钠 (0.20mL, 0.4mmol)。将该反应混合物在微波中和 120℃ 下照射 20 分钟。用乙酸乙酯 (5mL) 稀释该反应混合物并且用水洗涤 (5mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化粗的反应混合物 (用 0-100% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (19mg, 20%)。ESI-MSm/z 计算值 457.12, 测定值 458.3(M+1)⁺。保留时间 2.17 分钟。

[0785] 步骤b: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-甲基吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0786] 向在氯仿 (0.5mL) 中的 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5'-氟-2'-甲氧基-3-甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (19mg, 0.04mmol) 中加入碘三甲基硅烷 (32mg, 0.16mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 3 小时。此时通过硅胶色谱法直接纯化该反应混合物 (用 0-100% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (5.1mg, 47%)。ESI-MS m/z 计算值 443.38, 测定值 444.3 ($M+1$)⁺。保留时间 1.63 分钟。

[0787] CA. 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0788] 步骤 a: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

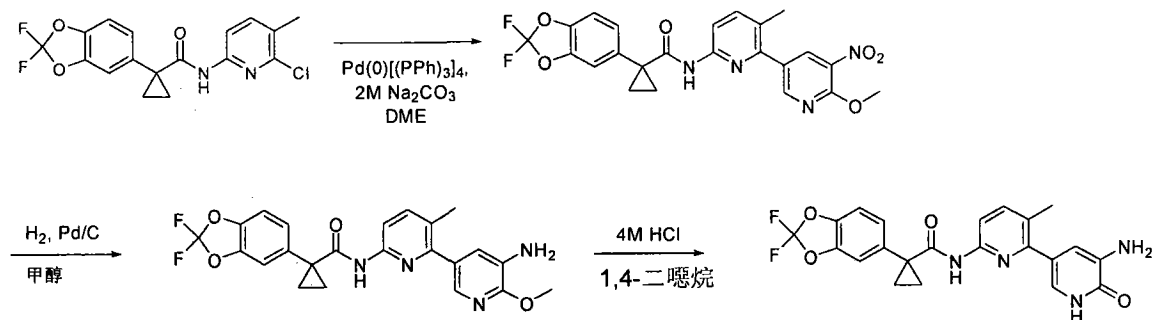
[0789] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (3mL) 中的 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)环丙烷甲酰胺 (0.1g, 0.3mmol) 中加入 2-甲氧基-3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (98mg, 0.4mmol), 四(三苯膦)钯 (0

(35mg, 0.03mmol) 和 2M 碳酸钠 (0.45mL, 0.9mmol) 并且将该反应混合物加热至 80℃ 下过夜。用乙酸乙酯 (5mL) 稀释该反应体系并且用水洗涤 (5mL)。用乙酸乙酯 (5mL) 反萃取水层。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发。通过硅胶色谱法纯化所得粗物质 (用 0-30% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (0.1g, 84%)。ESI-MS m/z 计算值 415.48, 测定值 416.1 ($M+1$)⁺。保留时间 2.03 分钟。

[0790] 步骤 b: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0791] 向在 50℃ 下在乙腈 (4mL) 中的 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (98mg, 0.24mmol) 中加入碘三甲基硅烷 (95mg, 0.5mmol)。将该反应体系加热 1 小时, 此后用甲醇 (1mL) 使反应停止。用二氯甲烷 (15mL) 稀释该反应体系并且用饱和亚硫酸氢钠水溶液 (2×15mL) 洗涤。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得白色固体 (用 0-10% 在乙酸乙酯中的甲醇) 洗脱而得到产物 (74mg, 76%), 为白色固体。ESI-MS m/z 计算值 401.46, 测定值 402.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.47 分钟。

[0792] CB. N-(6-(5-氨基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺



[0793] 步骤 a: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-3-甲基-5'-硝基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0794] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (3mL) 中的 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (0.11g, 0.3mmol) 中加入 2-甲氧基-3-硝基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (0.11g, 0.39mmol), 四(三苯膦)钯(0) (17mg, 0.015mmol) 和 2M 碳酸钠 (0.3mL, 0.6mmol) 并且将该反应混合物加热至 80℃ 下过夜。通过硅胶色谱法纯化粗物质 (用 0-35% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (71mg, 50%)。ESI-MS m/z 计算值 484.12, 测定值 485.0 ($M+1$)⁺。保留时间 2.17 分钟。

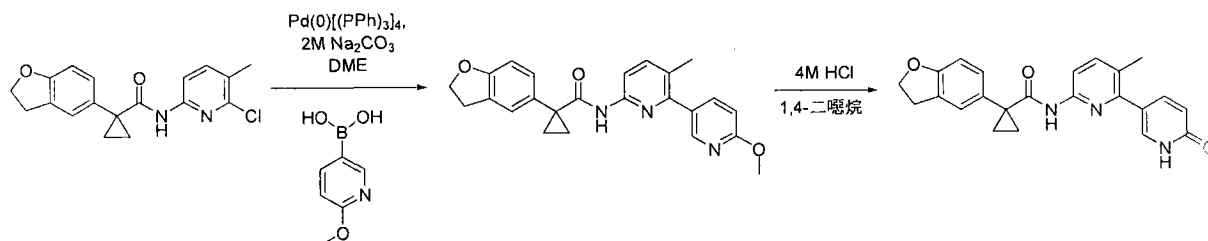
[0795] 步骤 b: N-(5'-氨基-6'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺

[0796] 向在甲醇 (10mL) 中的 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-3-甲基-5'-硝基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (71mg, 0.15mmol) 中加入 Pd/C (15mg, 0.015mmol)。将该反应体系在室温下和氢气囊中搅拌 1 小时, 此后过滤并且蒸发而得到产物 (53mg, 77%)。ESI-MS m/z 计算值 454.15, 测定值 455.1 ($M+1$)⁺。保留时间 1.75 分钟。

[0797] 步骤 c: N-(6-(5-氨基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺

[0798] 向在 1,4-二噁烷 (2mL) 中的 N-(5'-氨基-6'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (53mg, 0.1166mmol) 中加入 4M 盐酸水溶液 (0.5mL, 2.0mmol) 并且将该反应混合物加热至 90℃。1 小时后,用三乙胺 (0.5mL) 使反应停止。将该反应混合物蒸发至干并且将残余物溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 且通过反相 HPLC 纯化。用饱和碳酸氢钠中和来自 HPLC 纯化的级分并且用乙酸乙酯萃取 (3×10mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发而得到产物 (26mg, 48%)。ESI-MS m/z 计算值 440.4, 测定值 441.3 (M+1)⁺。保留时间 1.39 分钟。

[0799] CC. 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(5-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



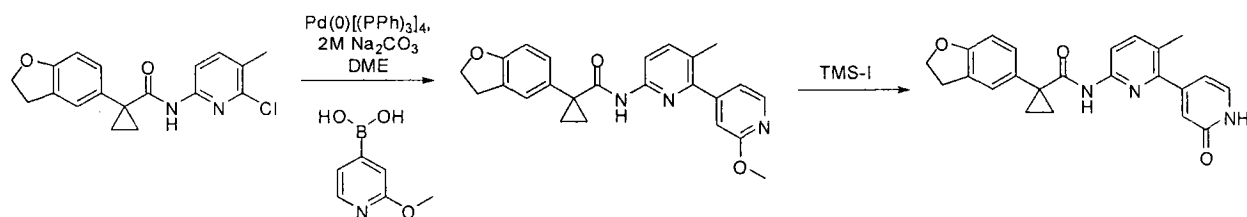
[0800] 步骤 a: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(6'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0801] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (3mL) 中的 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)环丙烷甲酰胺 (95mg, 0.3mmol) 中加入 6-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (66mg, 0.4mmol), 四(三苯膦)钯 (0) (33mg, 0.03mmol) 和 2M 碳酸钠 (0.45mL, 0.9mmol)。将该反应混合物在微波中和 120℃ 下照射 20 分钟。用乙酸乙酯 (5mL) 稀释该反应混合物并且用水洗涤 (5mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化粗反应混合物 (用 0-50% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (72mg, 62%)。ESI-MS m/z 计算值 401.17, 测定值 402.5 (M+1)⁺。保留时间 1.86 分钟。

[0802] 步骤 b: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(5-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0803] 向在 1,4-二噁烷 (2mL) 中的 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(6'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (72mg, 0.18mmol) 中加入 0.5mL 4M 盐酸水溶液。将该反应混合物加热至 90℃ 下 30 分钟, 此后用三乙胺 (0.5mL) 使反应停止并且蒸发至干。将残余物溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 并且通过反相制备型液相色谱法纯化。将所得三氟乙酸盐溶于二氯甲烷 (5mL) 且用饱和碳酸氢钠溶液 (5mL) 洗涤。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干而得到产物 (30mg, 44%)。ESI-MS m/z 计算值 387.43, 测定值 388.3 (M+1)⁺。保留时间 1.39 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.75 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.36 (d, J = 9.5Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.7Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.7Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 2H)。

[0804] CC. 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(5-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



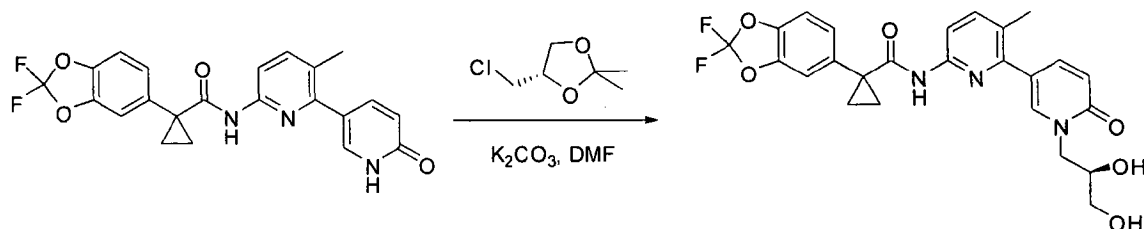
[0805] 步骤 a: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-3-甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0806] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (3mL) 中的 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)环丙烷甲酰胺 (95mg, 0.3mmol) 中加入 2-甲氧基吡啶-4-基硼酸 (66mg, 0.4mmol), 四(三苯膦)钯 (0) (33mg, 0.03mmol) 和 2M 碳酸钠 (0.45mL, 0.9mmol)。将该反应混合物在微波中和 120℃ 下照射 20 分钟。用乙酸乙酯 (5mL) 稀释该反应混合物并且用水洗涤 (5mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化粗反应混合物, 用 (0-50% 乙酸乙酯 / 己烷) 洗脱而得到产物 (42mg, 34%)。ESI-MS m/z 计算值 401.17, 测定值 402.5 (M+1)⁺。保留时间 1.88 分钟。

[0807] 步骤 b: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(5-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0808] 向在氯仿 (2mL) 中的 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-3-甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (42mg, 0.1mmol) 中加入碘三甲基硅烷 (63mg, 0.3mmol)。将该反应混合物加热至 60℃ 下 1 小时。将该反应体系蒸发至干并且将残余物溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 且通过反相制备型液相色谱法纯化。将所得三氟乙酸盐溶于二氯甲烷 (5mL) 并且用饱和碳酸氢钠溶液 (5mL) 洗涤。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干而得到产物 (14mg, 36%) ESI-MS m/z 计算值 387.43, 测定值 388.5 (M+1)⁺。保留时间 1.41 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.66 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.18-6.15 (m, 1H), 4.55 (t, J = 8.7Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.6Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.49-1.47 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 2H)

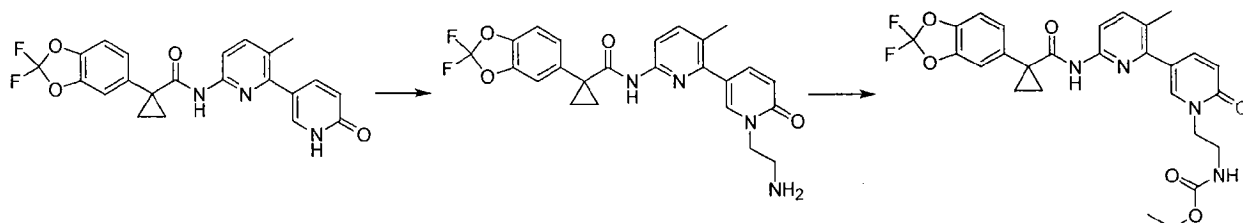
[0809] CD. (R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0810] 向 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺 (0.15g, 0.35mmol), (S)-4-(氯甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环 (0.27g, 1.8mmol) 和碳酸钾 (0.5g, 3.5mmol) 中加入 N,N-二甲基甲酰胺并且将该反应混合物加热至 100℃ 下过夜。用二氯甲烷 (20mL) 稀释该反应体系并且用 1N 盐酸 (10mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 洗涤。用硫酸钠干燥有机相

并且蒸发。通过硅胶色谱法纯化粗的残余物（用 0-10% 在二氯甲烷中的甲醇洗脱）而得到产物（47mg, 27%）。ESI-MS m/z 计算值 499.16, 测定值 500.2 ($M+1$)⁺。保留时间 1.53 分钟。

[0811] CE. 乙基 2-(5-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙基氨基甲酸甲酯

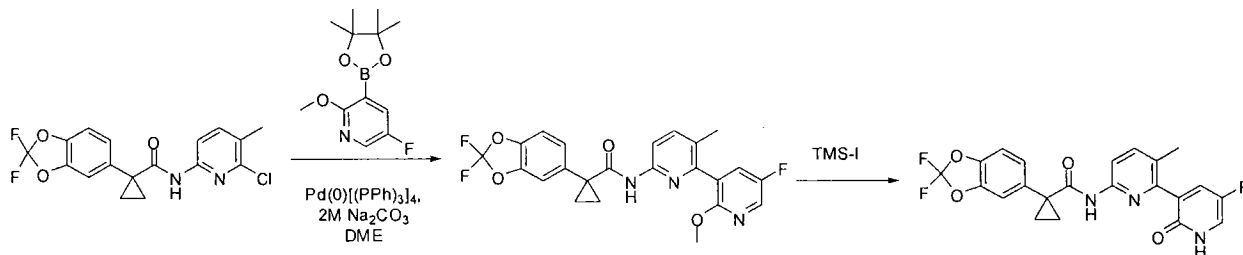


[0812] 步骤 a: N-(6-(1-(2-氨基乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 [0081] 向含 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺 (0.13g, 0.3mmol), 2-溴乙基氨基甲酸叔丁酯 (0.35g, 1.6mmol) 和碳酸钾 (0.5g, 3.1mmol) 的烧瓶中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 并且将该反应混合物加热至 100°C 下 2 小时。通过反相制备型液相色谱法纯化该反应体系而得到产物 (24mg, 17%)。ESI-MS m/z 计算值 468.16, 测定值 469.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.37 分钟。

[0813] 步骤 b: 乙基 2-(5-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-3-甲基吡啶-2-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙基氨基甲酸甲酯

[0814] 向含 N-(6-(1-(2-氨基乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (36mg, 0.08mmol), 氯甲酸乙酯 (10mg, 0.09mmol) 和三乙胺 (32 μ L, 0.23mmol) 的烧瓶中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 并且将该反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤该反应混合物并且通过反相制备型液相色谱法纯化而得到产物 (11mg, 25%)。ESI-MS m/z 计算值 540.18, 测定值 541.7 ($M+1$)⁺。保留时间 1.72 分钟。

[0815] CF. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0816] 步骤 a: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5'-氟-2'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

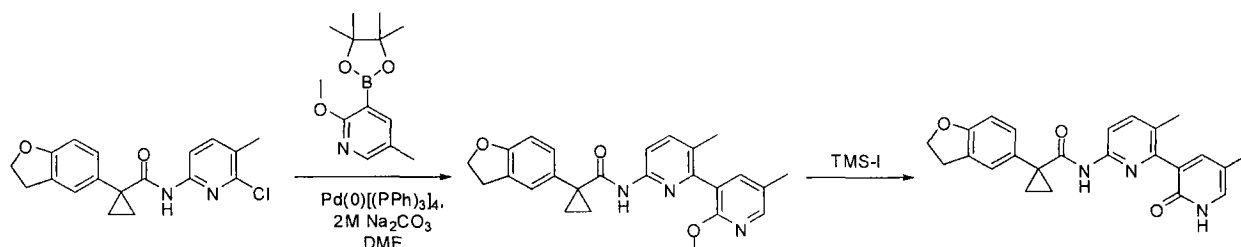
[0817] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (3mL) 中的 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (0.1g, 0.3mmol) 中加入 5-氟-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (0.1g, 0.39mmol), 四(三

苯膦) 钯 (0) (17mg, 0.015mmol) 和 2M 碳酸钠 (0.3mL, 0.6mmol) 并且将该反应混合物加热至 80℃ 下过夜。通过硅胶色谱法纯化粗物质 (用 0-35% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (42mg, 31%)。ESI-MS m/z 计算值 457.4, 测定值 458.3 ($M+1$)⁺。保留时间 2.20 分钟。

[0818] 步骤 b: 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-(5-氟-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0819] 向在氯仿 (1mL) 中的 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(5'-氟-2'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (42mg, 0.09mmol) 中加入碘三甲基硅烷 (55mg, 0.3mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 3 小时。此时通过硅胶色谱法直接纯化该反应混合物 (用 0-100% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (19mg, 47%)。ESI-MS m/z 计算值 443.38, 测定值 443.96 ($M+1$)⁺。保留时间 1.56 分钟。

[0820] CG. 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



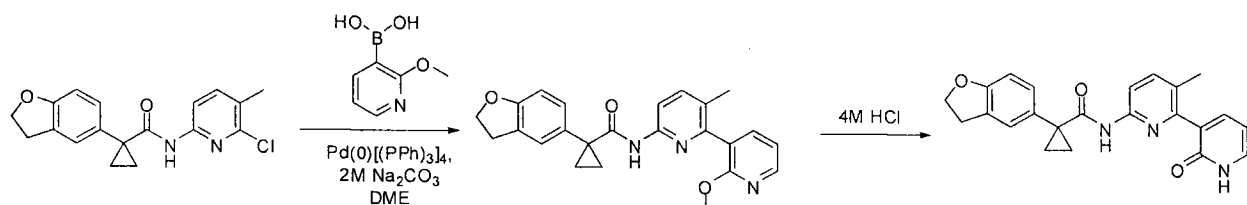
[0821] 步骤 a: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0822] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (3mL) 中的 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)环丙烷甲酰胺 (0.1g, 0.3mmol) 中加入 2-甲氧基-5-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (98mg, 0.4mmol), 四(三苯膦)钯 (0) (35mg, 0.03mmol) 和 2M 碳酸钠 (0.45mL, 0.9mmol) 并且将该反应混合物加热至 80℃ 下过夜。用系乙酸乙酯 (5mL) 稀释该反应体并且用水洗涤 (5mL)。用乙酸乙酯 (5mL) 反萃取水层。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发。通过硅胶色谱法纯化所得粗物质 (用 0-30% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (95mg, 76%)。ESI-MS m/z 计算值 415.48, 测定值 416.1 ($M+1$)⁺。保留时间 1.92 分钟。

[0823] 步骤 b: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0824] 向在 50℃ 下在乙腈 (4mL) 中的 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (90mg, 0.2mmol) 中加入碘三甲基硅烷 (87mg, 0.4mmol)。将该反应体系加热 1 小时, 此后用甲醇 (1mL) 使反应停止。用二氯甲烷 (15mL) 稀释该反应体系并且用饱和亚硫酸氢钠水溶液 (2×15mL) 洗涤。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化所得白色固体 (用 0-10% 在乙酸乙酯中的甲醇洗脱) 而得到产物 (49mg, 55%), 为白色固体。ESI-MS m/z 计算值 401.46, 测定值 402.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.32 分钟。

[0825] CH. 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(5-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



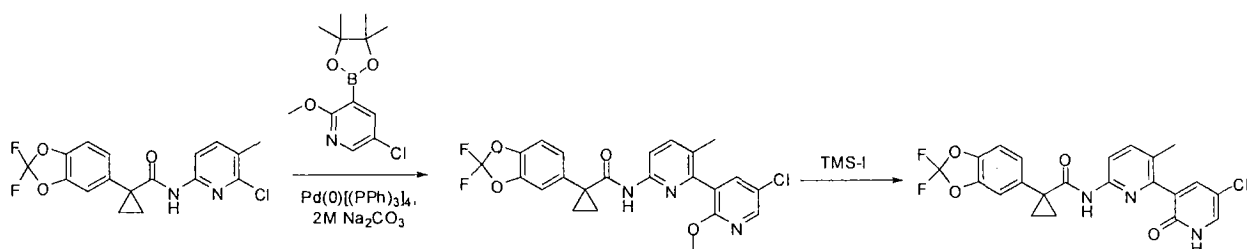
[0826] 步骤 a : 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0827] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (3mL) 中的 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)环丙烷甲酰胺 (95mg, 0.3mmol) 中加入 2-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (66mg, 0.4mmol), 四(三苯膦)钯 (0) (33mg, 0.03mmol) 和 2M 碳酸钠 (0.45mL, 0.9mmol)。将该反应混合物在微波中和 120℃ 下照射 20 分钟。用乙酸乙酯 (5mL) 稀释该反应混合物并且用水洗涤 (5mL)。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干。通过硅胶色谱法纯化粗反应混合物 (用 0-50% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱) 而得到产物 (87mg, 75%)。ESI-MS m/z 计算值 401.17, 测定值 402.1 (M+1)⁺。保留时间 1.79 分钟。

[0828] 步骤 b : 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(5-甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0829] 向在 1,4-二噁烷 (1mL) 中的 1-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)-N-(2'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (87mg, 0.2mmol) 中加入 0.5mL 4M 盐酸水溶液。将该反应混合物加热至 90℃ 下 30 分钟, 此后用三乙胺 (0.5mL) 使反应停止并且蒸发至干。将残余物溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 并且通过反相制备型液相色谱法纯化。将所得三氟乙酸盐溶于二氯甲烷 (5mL) 并且用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发至干而得到产物 (27mg, 32%) ESI-MS m/z 计算值 387.43, 测定值 388.5 (M+1)⁺。保留时间 1.23 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.81 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.24 (m, 1H), 4.54 (t, J = 8.7Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.7Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H)。

[0830] Cl. N-(6-(5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺



[0831] 步骤 a : N-(5'-氯-2'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺

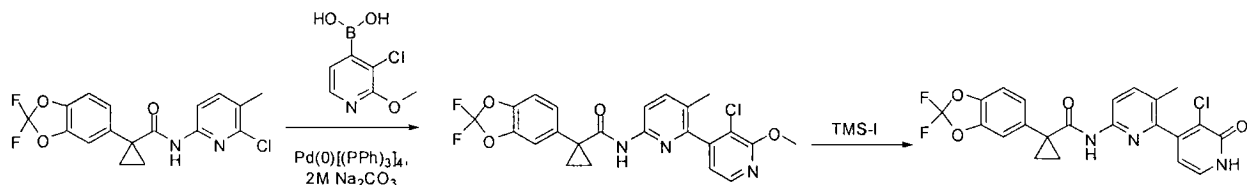
[0832] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (3mL) 中的 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (0.11g, 0.3mmol) 中加入 5-氯-2-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶 (0.11g, 0.39mmol), 四(三苯膦)钯 (0) (17mg, 0.015mmol) 和 2M 碳酸钠 (0.3mL, 0.6mmol) 并且将该反应混合物加

热至 80℃ 下过夜。通过硅胶色谱法纯化粗物质（用 0-35% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱）而得到产物（55mg, 39%）。ESI-MS m/z 计算值 473.1, 测定值 474.0 ($M+1$)⁺。保留时间 2.33 分钟。

[0833] 步骤 b: N-(6-(5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺

[0834] 向在氯仿 (1mL) 中的 N-(5'-氯-2'-甲氧基-3-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (55mg, 0.12mmol) 中加入碘三甲基硅烷 (70mg, 0.35mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。此时通过硅胶色谱法直接纯化该反应混合物（用 0-5% 在二氯甲烷中的甲醇梯度洗脱）而得到产物 (24mg, 41%)。ESI-MS m/z 计算值 459.08, 测定值 459.95 ($MW+1$)⁺。保留时间 1.62 分钟。

[0835] CJ. N-(6-(3-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺



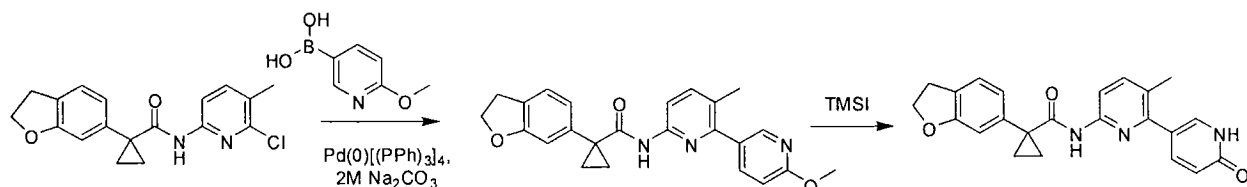
[0836] 步骤 a: N-(3'-氯-2'-甲氧基-3-甲基-2,4'-联吡啶-6-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺

[0837] 向在 1,2-二甲氧基乙烷 (3mL) 中的 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (0.11g, 0.3mmol) 中加入 3-氯-2-甲氧基吡啶-4-基硼酸 (73mg, 0.39mmol), 四(三苯膦)-钯 (0) (17mg, 0.015mmol) 和 2M 碳酸钠 (0.3mL, 0.6mmol) 并且将该反应混合物加热至 80℃ 下过夜。通过硅胶色谱法纯化粗物质（用 0-20% 在己烷中的乙酸乙酯洗脱）而得到产物 (72mg, 50%)。ESI-MS m/z 计算值 473.10, 测定值 474.3 ($M+1$)⁺。保留时间 2.19 分钟。

[0838] 步骤 b: N-(6-(3-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺

[0839] 向在氯仿 (2mL) 中的 N-(3'-氯-2'-甲氧基-3-甲基-2,4'-联吡啶-6-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (71mg, 0.15mmol) 中加入碘三甲基硅烷 (90mg, 0.45mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 6 小时。将该反应混合物蒸发至干并且通过反相制备型液相色谱法纯化而得到产物, 为三氟乙酸盐。将该盐溶于二氯甲烷 (5mL) 并且用饱和碳酸氢钠溶液 (2×5mL) 洗涤。用硫酸钠干燥有机相并且蒸发而得到产物 (23mg, 33%)。ESI-MS m/z 计算值 459.08, 测定值 460.3 ($M+1$)⁺。保留时间 1.11 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.26 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (d, J = 6.6Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.11 (d, J = 6.6Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.51-1.50 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 2H)。

[0840] CK. 1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-N-(5-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



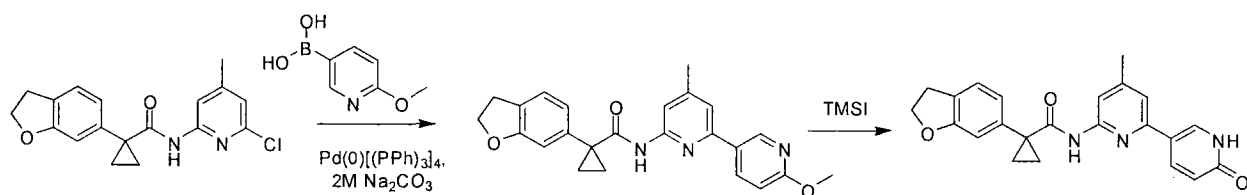
[0841] 步骤 a: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-N-(2'-甲氧基-3-甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0842] 将 N-(6-氯-5-甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)环丙烷甲酰胺 (50.0mg, 0.15mmol), 2-甲氧基吡啶-5-硼酸 (23.26mg, 0.15mmol) 和四(三苯膦)钯(0) (9.0mg, 0.0076mmol) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (1.5mL) 和 2M Na₂CO₃ (0.3mL) 中的混合物在 80℃ 下和 N₂ 气环境中搅拌 16 小时。用乙酸乙酯 (5mL) 稀释该反应混合物, 用干燥 Na₂SO₄, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-30% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 30mg (49%) 1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-N-(2'-甲氧基-3-甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 401.2, 测定值 402.0 (M+1)⁺。保留时间 1.83 分钟。

[0843] 步骤 b: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-N-(5-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0844] 向 1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-N-(2'-甲氧基-3-甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (25mg, 0.062mmol) 在 AcCN (1.5mL) 中的淤浆中加入 TMS-I (35.45 μL, 0.24mmol) 并且将该混合物搅拌在 55℃ 下搅拌 7h。用甲醇 (1.0mL) 稀释该反应体系并且在室温下搅拌 2h。在真空中浓缩所得混合物并且溶于乙酸乙酯 (10mL)。用硫酸氢钠 (2×2mL), 水 (2×3mL) 洗涤有机溶液, 用硫酸钠干燥并且在真空中浓缩。将固体与甲醇 (1.0mL) 一起在 40℃ 下搅拌 10min 并且通过过滤收集, 用甲醇 (1.0mL) 洗涤并且在真空中干燥而得到 18.0mg (74%) 所需产物。ESI-MS m/z 计算值 387.4, 测定值 388.2 (M+1)⁺。保留时间 1.32 分钟。

[0845] CL. 1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-N-(4-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0846] 步骤 a: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-N-(6'-甲氧基-4-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

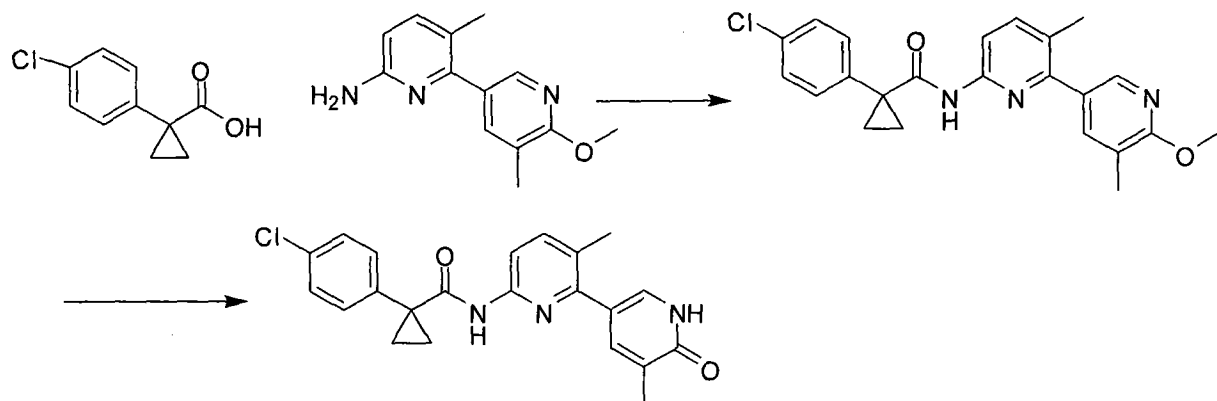
[0847] 将 N-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)-1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)环丙烷甲酰胺 (50.0mg, 0.15mmol), 2-甲氧基吡啶-5-硼酸 (23.0mg, 0.15mmol) 和四(三苯膦)钯(0) (8.8mg, 0.0076mmol) 在 1,2-二甲氧基乙烷 (1.0mL) 和 2M Na₂CO₃ (0.2mL) 中的混合物在 80℃ 下和 N₂ 气环境中搅拌 16 小时。用乙酸乙酯 (5mL) 稀释该反应混合物, 用干燥 Na₂SO₄, 过滤并且在减压下蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物 (0-30% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 20mg (32%) 1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-N-(6'-甲氧基-4-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺。ESI-MS m/z 计算值 401.2, 测定值 402.0 (M+1)⁺。保留时间 1.94

分钟。

[0848] 步骤 b: 1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-N-(4-甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0849] 向 1-(2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-N-(6'-甲氧基-4-甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (20mg, 0.049mmol) 在乙腈 (1.5mL) 中的淤浆中加入 TMS-I (28.4 μ L, 0.19mmol) 并且将该混合物搅拌在 55℃ 下搅拌 7h。用甲醇 (1.0mL) 稀释该反应体系并且在室温下搅拌 2h。在真空中浓缩所得混合物并且溶于乙酸乙酯 (10mL)。用硫酸氢钠 (2 $\times$ 2mL), 水 (2 $\times$ 3mL) 洗涤有机溶液, 用硫酸钠干燥并且在真空中浓缩。将固体与甲醇 (1.0mL) 一起在 40℃ 下搅拌 10min 并且通过过滤收集, 用甲醇 (1.0mL) 洗涤并且在真空中干燥而得到产物 (8.0mg, 41%)。ESI-MS m/z 计算值 387.4, 测定值 388.2 (M+1)⁺。保留时间 1.44 分钟。

[0850] CM. 1-(4-氯苯基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0851] 步骤 a: 1-(4-氯苯基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

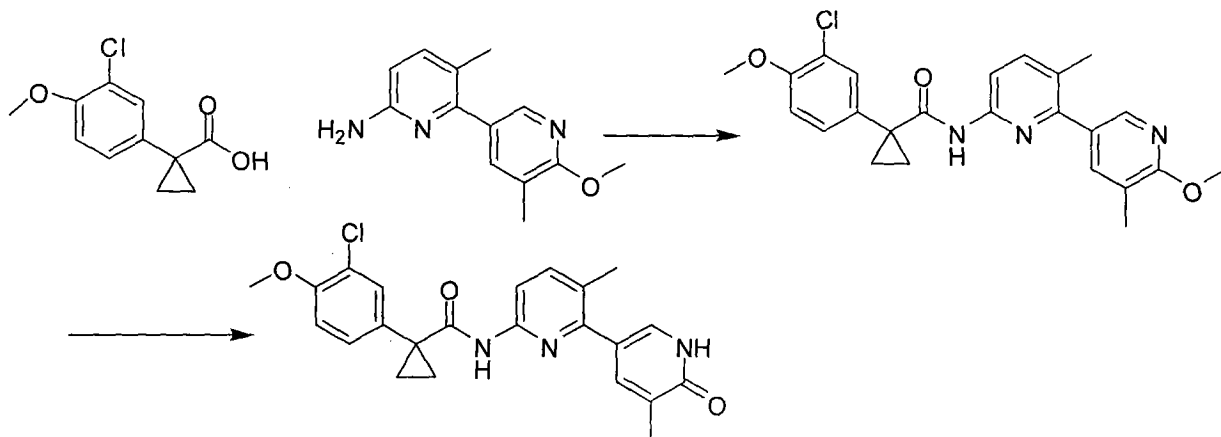
[0852] 向 1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸 (39.3mg, 0.2mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中加入亚硫酰氯 (43.8 μ L, 0.6mmol), 随后加入 DMF (1 滴) 并且将该反应体系在室温下搅拌 30 分钟且然后除去溶剂。加入甲苯 (~1mL), 与残余物混合且然后通过蒸发除去。然后将残余物溶于二氯甲烷 (1mL) 并且加入 6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-胺 (46mg, 0.2mmol) 和三乙胺 (83.6 μ L, 0.60mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液。将该反应体系在室温下搅拌 12 小时。然后浓缩该反应体系。将残余物溶于 DMSO 并且通过反相 HPLC (10-99% 乙腈 / 水) 纯化而得到 62mg 产物。ESI-MS m/z 计算值 407.1, 测定值 408.2 (M+1)⁺。保留时间 2.07 分钟。

[0853] 步骤 b: 1-(4-氯苯基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0854] 向 1-(4-氯苯基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺 (62mg, 0.15mmol) 在乙腈 (3mL) 中的溶液中加入 TMS-碘化物 (86.6 μ L, 0.61mmol)。将该反应体系在 50℃ 下搅拌 2 小时。用二氯甲烷稀释该反应混合物并且用饱和 NaHSO₃ (2 $\times$), 盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并且浓缩。将粗产物溶于 DMSO (2mL) 并且通过 HPLC 纯化 ((10-99% 乙腈 / 水)。ESI-MS m/z 计算值 393.1, 测定值 394.3 (M+1)⁺。

保留时间 1.55 分钟。¹H NMR (400.0MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 5H), 7.40 (d, J = 2.4Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.51-1.49 (m, 2H) 和 1.16-1.13 (m, 2H) ppm

[0855] CN. 1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



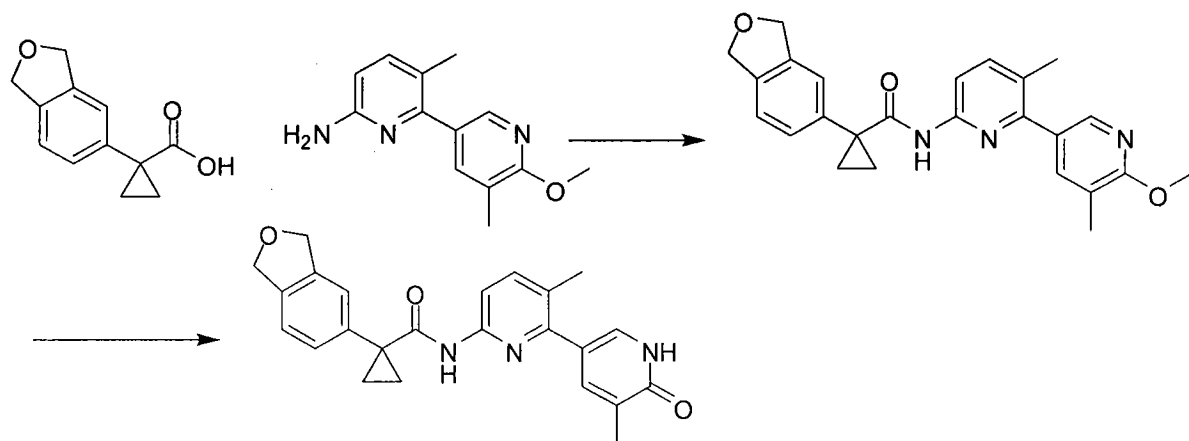
[0856] 步骤 a: 1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-N-(6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0857] 向 1-(3-氯-4-甲氧基苯基)环丙烷甲酸 (45.3mg, 0.2mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中加入亚硫酸氯 (43.8 μL, 0.60mmol), 随后加入 DMF (1 滴) 并且将该反应体系在室温下搅拌 30 分钟且然后蒸发溶剂。加入甲苯 (~1mL) 并且与残余物混合且然后蒸发。然后将残余物溶于二氯甲烷 (1mL) 并且加入 6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-胺 (45.9mg, 0.20mmol) 和 Et₃N (83.6 μL, 0.60mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液。将该反应体系在室温下搅拌 12 小时且然后浓缩该反应体系。将残余物溶于 DMSO 并且通过 HPLC 纯化 (10-99% 在水中的乙腈) 而得到 44mg 产物。ESI-MS m/z 计算值 437.1, 测定值 438.1 (M+1)⁺。保留时间 2.10 分钟。

[0858] 步骤 b: 1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0859] 向 1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-N-(6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (44mg, 0.10mmol) 在乙腈 (2mL) 中的溶液中加入 TMS-碘化物 (57.2 μL, 0.40mmol)。将该反应体系在 50℃ 下搅拌 20min。用二氯甲烷稀释该反应溶液并且用饱和 NaHSO₃ (2×), 盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并且浓缩。将粗产物溶于 DMSO (1mL) 并且通过反相 HPLC 纯化 (10-99% 在中水的 CH₃CN)。ESI-MS m/z 计算值 423.1, 测定值 424.3 (M+1)⁺。保留时间 1.52 分钟。

[0860] CO. 1-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



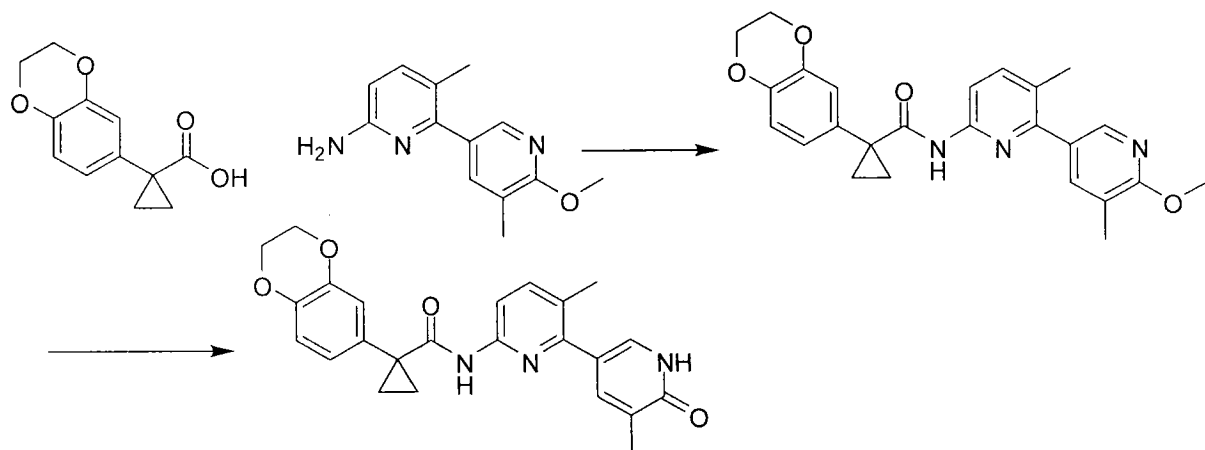
[0861] 步骤 a: 1-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0862] 向 1-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)环丙烷甲酸 (40.8mg, 0.2mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中加入亚硫酸酐 (43.8 μ L, 0.60mmol), 随后加入 DMF (1 滴) 并且将该反应体系在室温下搅拌 30 分钟且然后蒸发溶剂。加入甲苯 ($\sim$ 1mL) 并且与残余物混合且然后通过旋转蒸发除去。然后将残余物溶于二氯甲烷 (1mL) 并且加入 6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-胺 (45.8mg, 0.20mmol) 和 Et_3N (83.6 μ L, 0.60mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液。将该反应体系在室温下搅拌 12 小时且然后浓缩该反应体系。将残余物溶于 DMSO 并且通过 HPLC 纯化 (10-99% 在水中的 CH_3CN) 而得到 40mg 所需产物。ESI-MS m/z 计算值 415.2, 测定值 416.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.87 分钟。

[0863] 步骤 b: 1-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0864] 向 1-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (40mg, 0.1mmol) 在乙腈 (2mL) 中的溶液中加入 TMS-碘化物 (54.8 μ L, 0.39mmol)。将该反应体系在 50°C 下搅拌 20min。用 CH_2Cl_2 稀释该反应溶液并且用饱和 NaHSO_3 (2 $\times$), 盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并且浓缩。将粗产物溶于 DMSO (1mL) 并且通过反相 HPLC 纯化 (10-99% CH_3CN /水)。ESI-MS m/z 计算值 401.1, 测定值 402.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.29 分钟。

[0865] CP. 1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0866] 步骤 a: 1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-N-(6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺

[0867] 向 1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)环丙烷甲酸 (44.04mg, 0.2mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中加入亚硫酸氯 (14.6 μ L, 0.20mmol), 随后加入 DMF (1 滴) 并且将该反应体系在室温下搅拌 30 分钟且然后通过旋转蒸发除去溶剂。加入甲苯 (~1mL) 并且与残余物混合且然后通过旋转蒸发除去。将甲苯步骤重复一次以上且然后将残余物放入高度真空中 10 分钟。然后将其溶于二氯甲烷 (1mL) 并且加入 6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-胺 (46mg, 0.20mmol) 和三乙胺 (83.6 μ L, 0.60mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液。将该反应体系在室温下搅拌 12 小时。然后浓缩该反应体系。将残余物溶于 DMSO 并且通过 HPLC 纯化 HPLC (10-99% 在水中的 CH₃CN) 而得到 16mg 产物。ESI-MS m/z 计算值 431.2, 测定值 432.5 (M+1)⁺。保留时间 1.98 分钟。

[0868] 步骤 b: 1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0869] 向 1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-N-(6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (16mg, 0.037mmol) 在乙腈 (1mL) 中的溶液中加入 TMS-碘化物 (21.10 μ L, 0.148mmol)。将该反应体系在 50℃ 下搅拌 20min。用 CH₂Cl₂ 稀释该反应溶液并且用饱和 NaHSO₃ (2×), 盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并且浓缩。将粗产物溶于 DMSO (1mL) 并且通过反相 HPLC 纯化 (10-99% 在水中的 CH₃CN)。ESI-MS m/z 计算值 417.5, 测定值 418.3 (M+1)⁺。保留时间 1.40 分钟。

[0870] CQ. 1-(3-甲氧基苯基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0871] 步骤 a: N-(6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)-1-(3-甲氧基苯基)环丙烷甲酰胺

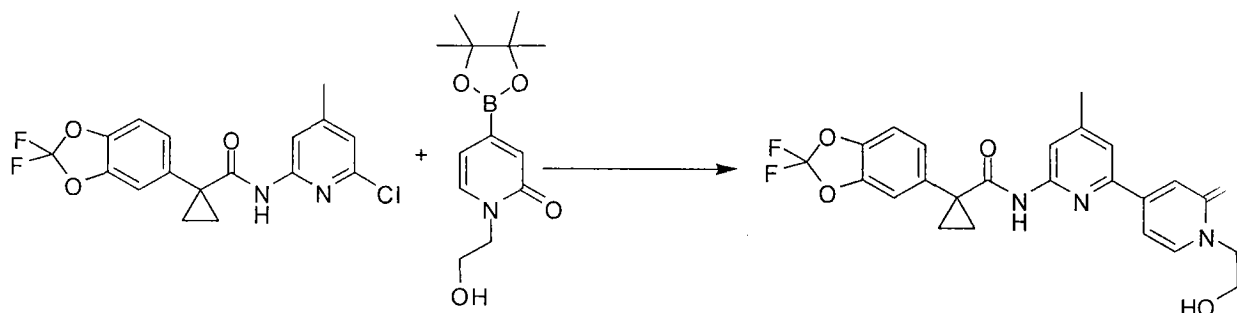
[0872] 将 1-(3-甲氧基苯基)环丙烷甲酸 (38.4mg, 0.2mmol) 溶于二氯甲烷 (2mL) 并且加入亚硫酸氯 (43.8 μ L, 0.60mmol), 随后加入 DMF (1 滴) 并且将该反应体系在室温下搅拌 30 分钟。然后通过蒸发除去溶剂。加入甲苯 (~1mL) 并且与残余物混合且然后通过旋转蒸发除去。将甲苯步骤重复一次以上且然后将残余物放入高度真空中 10 分钟。然后将其溶于二氯甲烷 (1mL) 并且加入 6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-胺 (45.9mg, 0.20mmol) 和三乙胺 (83.6 μ L, 0.60mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液。将该反应体系在室温下搅拌 12 小时。然后浓缩该反应体系。将残余物溶于 DMSO 并且通过 HPLC 纯化 HPLC (10-99% 在水中的 CH₃CN) 而得到 41mg (50% 产率) 产物。ESI-MS m/z 计算值 403.5, 测定值 404.5 (M+1)⁺。保留时间 2.03 分钟。

[0873] 步骤 b: 1-(3-甲氧基苯基)-N-(5-甲基-6-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0874] 向 N-(6'-甲氧基-3,5'-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)-1-(3-甲氧基苯基)环丙烷甲酰胺 (41mg, 0.10mmol) 在乙腈 (2mL) 中的溶液中加入 TMS-碘化物 (28.0 μ L, 0.20mmol)。将该反应体系在 50℃ 下搅拌 20min。用二氯甲烷稀释该反应溶液并且用饱和 NaHSO₃ (2×), 盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并且浓缩。将粗产物溶于 DMSO (1mL) 并且通过反相 HPLC 纯化 (Gilson, 10-99% 在水中的 CH₃CN 水) 而得到所需产物。ESI-MS m/z 计算值

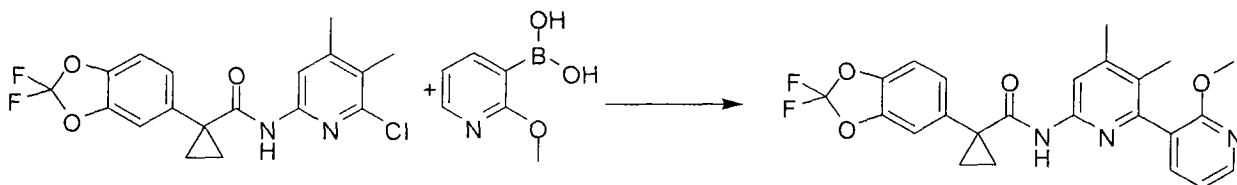
389.4, 测定值 390.5 (M+1)⁺。保留时间 1.41 分钟。

[0875] CR. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6-(1-(2-羟基乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-4-甲基吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



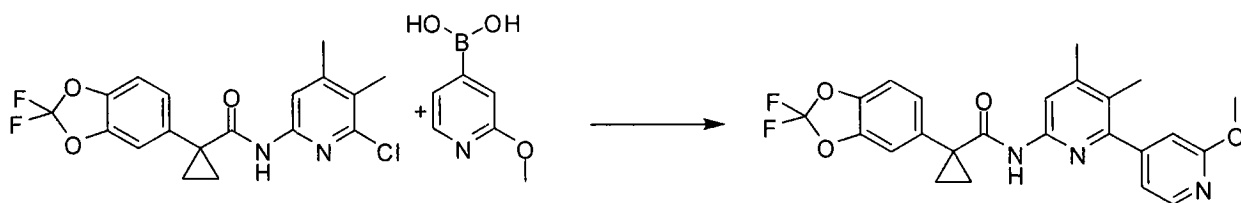
[0876] 将 N-(6-氯-4-甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (217mg, 409.0 μ mol) 在 DME (4mL) 中的溶液加入到含 1-(2-羟基乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 (150mg, 409.0 μ mol) 和 Pd(PPh₃)₄ (24mg, 20.5 μ mol) 的反应试管中。加入饱和 Na₂CO₃ 溶液 (400 μ L) 并且将该反应体系在 80℃ 下搅拌过夜。过滤该反应体系并且浓缩且通过柱色谱法纯化两次 (第一个柱: 0-5% MeOH-CH₂Cl₂; 第二个柱: 75-100% 乙酸乙酯-己烷, 然后 0-20% EtOH-乙酸乙酯) 而得到产物, 为棕色油 (12mg), 将其再溶于 DMSO 并且通过反相 HPLC 进一步纯化 (10-99% 在水中的 CH₃CN) 而得到 4mg 澄清产物, 为白色固体。ESI-MS m/z 计算值 469.4, 测定值 470.5 (M+1)⁺。保留时间 1.66 分钟。H NMR (400MHz, CD₃CN) 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.7Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 1.9, 7.1Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.2Hz, 2H), 3.74 (q, J = 5.2Hz, 2H), 3.29 (t, J = 5.6Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.62 (dd, J = 3.9, 7.0Hz, 2H), 1.20 (dd, J = 4.0, 7.0Hz, 2H)。

[0877] CS. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,4-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺



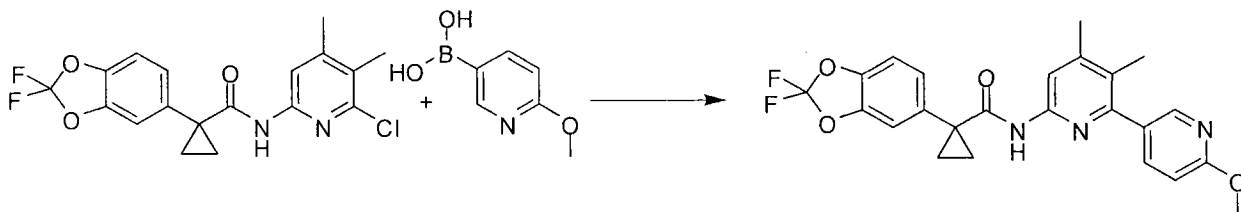
[0878] 将 N-(6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺 (38mg, 0.1mmol) 在 DME (1mL) 中的溶液加入到含 2-甲氧基吡啶-3-基硼酸 (46mg, 0.15mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (6mg, 0.005mmol) 的反应试管中。加入饱和 Na₂CO₃ 溶液 (100 μ L) 并且将该反应体系在 80℃ 下搅拌过夜。过滤该反应体系并且浓缩且通过柱色谱法纯化 (0-50% 在己烷中的乙酸乙酯) 而得到 50mg (55%) 澄清油。ESI-MS m/z 计算值 453.4, 测定值 454.5 (M+1)⁺。保留时间: 1.9 分钟。H NMR (400MHz, DMSO) 8.81 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 1.9, 5.0Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.05 (dd, J = 5.0, 7.2Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.16-1.13 (m, 2H)。

[0879] CT. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,4-二甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺



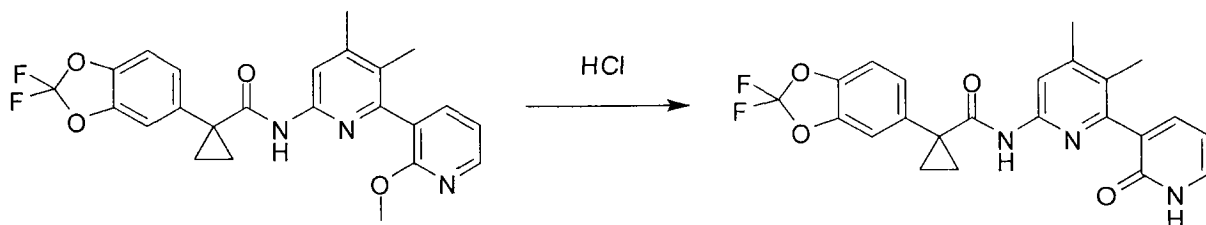
[0880] 将N-(6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺(38mg,0.1mmol)在DME(1mL)中的溶液加入到含2-甲氧基吡啶-4-基硼酸(46mg,0.15mmol)和Pd(PPh₃)₄(6mg,0.005mmol)的反应试管中。加入饱和Na₂CO₃溶液(100 μL)并且将该反应体系在80℃下搅拌过夜。过滤该反应体系并且浓缩且通过柱色谱法纯化(0-50%在己烷中的乙酸乙酯)而得到40mg(44%)澄清油。ESI-MS m/z 计算值453.4,测定值454.3(M+1)⁺。保留时间:2.06分钟。H NMR(400MHz,DMSO)8.85(s,1H),8.20(d,J=5.2Hz,1H),7.86(s,1H),7.54(d,J=1.5Hz,1H),7.39(d,J=8.3Hz,1H),7.32(dd,J=1.6,8.3Hz,1H),6.97(dd,J=1.2,5.2Hz,1H),6.77(s,1H),3.87(s,3H),2.31(s,3H),2.09(s,3H),1.51-1.48(m,2H),1.17-1.15(m,2H)。

[0881] CU.1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,4-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺



[0882] 将N-(6-氯-4,5-二甲基吡啶-2-基)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺(38mg,0.1mmol)在DME(1mL)中的溶液加入到含6-甲氧基吡啶-3-基硼酸(46mg,0.15mmol)和Pd(PPh₃)₄(6mg,0.005mmol)的反应试管中。加入饱和Na₂CO₃溶液(100 μL)并且将该反应体系在80℃下搅拌过夜。过滤该反应体系并且浓缩且通过柱色谱法纯化(0-50%在己烷中的乙酸乙酯)而得到40mg(44%)澄清油。ESI-MS m/z 计算值453.4,测定值454.3(M+1)⁺。保留时间:2.06分钟。H NMR(400MHz,DMSO)8.76(s,1H),8.19(d,J=2.4Hz,1H),7.82(s,1H),7.74(dd,J=2.4,8.5Hz,1H),7.55(d,J=1.3Hz,1H),7.40(d,J=8.3Hz,1H),7.33(dd,J=1.5,8.3Hz,1H),6.87(d,J=8.5Hz,1H),3.88(s,3H),2.31(s,3H),2.13(s,3H),1.51-1.49(m,2H),1.18-1.15(m,2H)。

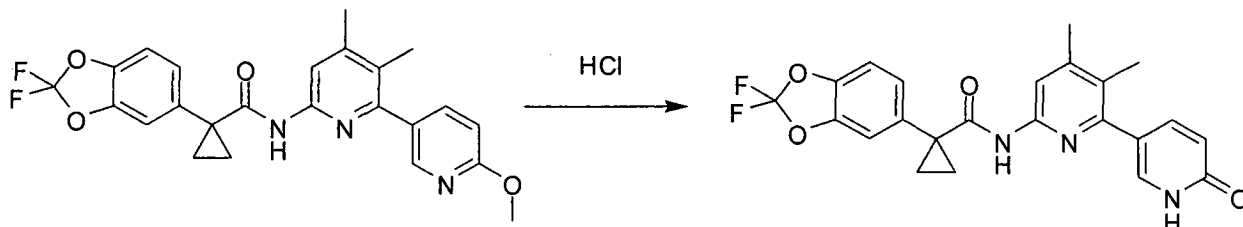
[0883] CV.1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4,5-二甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0884] 向1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,4-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺(40mg,0.09mmol)在二噁烷(1mL)中的溶液中加入4M HCl并且将该反应体系在90℃下搅拌3小时。向在室温下的该混合物中

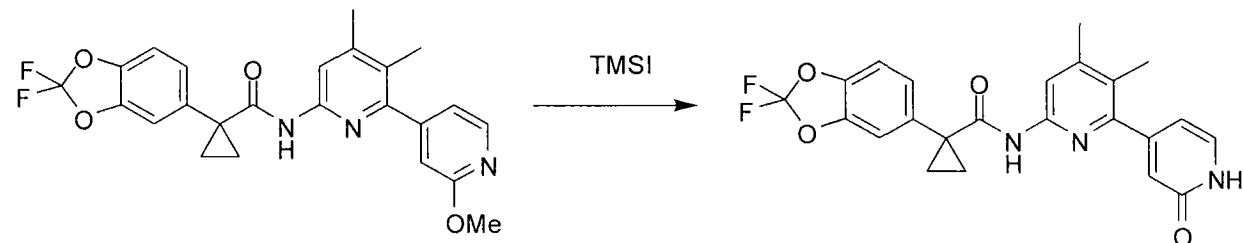
加入 0.5mL 三乙胺并且在减压下浓缩该反应体系。通过柱色谱法,使用在己烷中的乙酸乙酯 (50-100%) 梯度纯化粗残余物。ESI-MS m/z 计算值 439.4,测定值 440.3 ($M+1$)⁺。保留时间:1.39 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO) 8.67 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 4H), 6.23 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.51-1.48 (m, 2H), 1.16-1.14 (m, 2H)。

[0885] CW. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4,5-二甲基-6-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0886] 向 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(6'-甲氧基-3,4-二甲基-2,3'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (40mg, 0.09mmol) 在二噁烷 (1mL) 中的溶液中加入 4M HCl 并且将该反应体系在 90℃ 下搅拌 3 小时。向在室温下的该混合物中加入 0.5mL 三乙胺并且在减压下浓缩该反应体系。通过柱色谱法,使用在己烷中的乙酸乙酯 (50-100%) 梯度纯化粗残余物。ESI-MS m/z 计算值 439.4,测定值 440.3 ($M+1$)⁺。保留时间:1.53 分钟。¹H NMR (400MHz, DMSO) 8.79 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.44-7.32 (m, 3H), 6.35 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.50-1.48 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 2H)。

[0887] CX. 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(4,5-二甲基-6-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺



[0888] 向 1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2'-甲氧基-3,4-二甲基-2,4'-联吡啶-6-基)环丙烷甲酰胺 (20mg, 0.044mmol) 在氯仿 (1mL) 中的溶液中加入 TMS-碘化物 (25.6 μ L, 0.18mmol)。将该反应体系在 55℃ 下搅拌 1 小时。用二氯甲烷稀释该反应溶液并且用饱和 NaHSO₃ (2 $\times$), 盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并且浓缩。通过反 HPLC 相纯化粗产物 (10-99% 在水中的 CH₃CN) 而得到酸性产物。ESI-MS m/z 计算值 439.4,测定值 440.5 ($M+1$)⁺。保留时间 1.61 分钟。

[0889] 表 1 的化合物的分析数据如下表 2 中所示:

[0890] 表 2.

化合物	LC/MS	LC/RT	NMR (1H) δ
#	M+1	min	

1	456.5	1.44	
2	390.5	1.8	
3	440.3	2.19	
4	483.3	1.58	
5	440	1.79	
6	440.3	1.64	H NMR (400MHz, DMSO) 11.67 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4Hz, 1H) , 7.57-7.48 (m, 2H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 1 H), 2.27 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.51-1.47 (m, 2H) , 1.17-1.14 (m, 2H)
7	390.5	1.76	
8	454.3	2.12	
9	455.5	1.76	
10	376.7	1.26	
11	440	1.95	
12	426	1.45	H NMR (400MHz, DMSO) 11.78 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.7, 8.3Hz, 1H), 6.36 (d, J = 9.5Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.18-1.15 (m, 2H)
13	484.5	1.62	
14	440	1.41	
15	440.1	1.94	

16	498.3	1.76	H NMR (400MHz, DMSO) 9.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 1.9, 7.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.52-1.50 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 2H)
----	-------	------	---

化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR (1H) δ
17	426.3	1.32	
18	454	1.9	
19	426.3	1.7	
20	470.5	1.66	
21	456.3	1.54	
22	446.3	1.62	
23	470.3	1.72	
24	459.9	2.26	
25	460.3	1.74	
26	376.5	1.45	
27	426.3	1.68	
28	442.3	1.42	

29	470.5	1.58	H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) 8.87 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.7, 8.3Hz, 1H), 6.39 (d, J = 1.8Hz, 1H), 6.26 (dd, J = 1.9, 6.9Hz, 1H), 3.96 (t, J = 5.4Hz, 2H), 3.63 (t, J = 5.5Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.52-1.50 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 2H)。
30	454	2.12	
31	440.3	1.55	
32	483.5	1.57	
33	497.5	1.83	
34	469.3	1.5	
35	440	1.75	
36	454.3	1.97	
37	440	2	
38	440.3	2.21	
39	444	1.58	
化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR (1H) δ
40	440.3	1.56	H NMR (400MHz, DMSO) 11.69 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 1.7, 8.3Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.3Hz, 1H), 6.17 (d, J = 9.3Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.51-1.48 (m, 2H), 1.17-1.14 (m, 2H)

41	440.5	1.65	H NMR (400MHz, DMSO) 8.92 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.56 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 1.9, 6.9Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 2H)
42	451.3	1.7	
43	458.5	2.25	
44	426.3	1.57	
45	390.5	1.84	
46	426	1.33	
47	484.5	1.62	H NMR (400MHz, DMSO) 8.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.55 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 6.43 (d, J = 1.7Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 1.9, 7.0Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.52-1.50 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 2H)
48	440.3	1.91	
49	390.3	2.02	
50	426.3	1.67	
51	412.5	1.31	
52	440.5	1.61	
53	484.5	1.84	

54	427.5	1.48	H NMR(400MHz, DMSO) 9.37(s, 1H), 9.02(s, 1H), 7.55-7.51(m, 3H), 7.38(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.32(dd, J = 1.7, 8.3Hz, 1H), 6.30(t, J = 6.6Hz, 1H), 2.33(s, 3H), 1.55-1.52(m, 2H), 1.21-1.18(m, 2H)
化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR(1H) δ
55	427.5	1.49	H NMR(400MHz, DMSO) 9.44(s, 1H), 8.97(s, 1H), 7.75-7.70(m, 2H), 7.54(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.39(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.32(dd, J = 1.7, 8.3Hz, 1H), 6.41(d, J = 9.4Hz, 1H), 2.52(s, 3H), 1.55-1.52(m, 2H), 1.22-1.19(m, 2H)
56	454.5	1.9	H NMR(400MHz, DMSO) 8.81(s, 1H), 8.22(dd, J = 1.9 , 5.0Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.57-7.53(m, 2H), 7.38-7.31(m, 2H), 7.05(dd, J = 5.0, 7.2Hz, 1H) , 3.78(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.89(s, 3H), 1.50-1.47(m, 2H), 1.16-1.13(m, 2H)
57	454.3	2.06	H NMR(400MHz, DMSO) 8.76(s, 1H), 8.19(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.74(dd, J = 2.4, 8.5Hz, 1 H), 7.55(d, J = 1.3Hz, 1H), 7.40(d, J = 8.3Hz, 1 H), 7.33(dd, J = 1.5, 8.3Hz, 1H), 6.87(d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.13(s, 3H) , 1.51-1.49(m, 2H), 1.18-1.15(m, 2H)

58	454.3	2.06	H NMR (400MHz, DMSO) 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 1.6, 8.3 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.51-1.48 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 2H)
59	402.5	1.32	
60	418.3	1.42	
61	394.3	1.57	
62	424.3	1.54	
63	390.5	1.44	
化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR (1H) δ
64	470.5	1.66	H NMR (400MHz, CD ₃ CN) 8.02 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 1.9, 7.1 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.74 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.62 (dd, J = 3.9, 7.0 Hz, 2H), 1.20 (dd, J = 4.0, 7.0 Hz, 2H)
65	440.3	1.53	H NMR (400MHz, DMSO) 8.79 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.44-7.32 (m, 3H), 6.35 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.50-1.48 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 2H)

66	440.3	1.39	H NMR (400MHz, DMSO) 8.67 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.44-7.32 (m, 4H), 6.23 (t, J = 6.6Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.51-1.48 (m, 2H), 1.16-1.14 (m, 2H)
67	440.5	1.61	
68	388.1	1.35	
69	388.3	1.38	
70	388.3	1.36	
71	474.3	2.35	
72	470.5	1.97	
73	511.5	1.82	
74	508.5	1.6	
75	440	1.56	
76	402.5	1.47	
77	441.3	1.39	

化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR (1H) δ
78	388.3	1.39	H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) 11.75 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.36 (d, J = 9.5Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.7Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.7Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 2H)
79	500.3	1.46	

80	388.5	1.41	H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) 11.66 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.18-6.15 (m, 1H), 4.55 (t, J = 8.7Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.6Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.49-1.47 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 2H)
81	541.7	1.69	
82	443.96	1.52	
83	402.5	1.32	
84	388.5	1.23	H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) 11.81 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.24 (m, 1H), 4.54 (t, J = 8.7Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.7Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.11-1.08 (m, 2H)
85	459.9	1.69	
86	460.3	1.68	H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) 12.26 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44 (d, J = 6.6Hz, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.11 (d, J = 6.6Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.51-1.50 (m, 2H), 1.17-1.15 (m, 2H)
87	454.2	1.96	
88	468.2	2.02	
89	468.2	1.94	
化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR (1H) δ

90	454.2	1.49	
91	454.5	1.52	
92	440.5	1.43	
93	390.1	3.09	
94	390.1	3.57	
95	532.1	1.52	¹H NMR (400MHz, CD₃CN) 7.94 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.4Hz, 1H), 4.29 (t, J = 6.7Hz, 2H), 3.49 (t, J = 6.7Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 2H)
96	451.1	1.6	¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.17 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 1.7, 8.2Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.69 (d, J = 10.4Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 2H)。
97	465.1	2	
98	388.2	1.44	
99	388.2	1.32	¹H NMR, DMSO-d₆: 1.11 (ABq, 2H, J = 3.0, 6.0Hz), 1.46 (ABq, 2H, J = 3.0, 6.0Hz), 2.26 (s, 3H), 3.18 (t, 2H, J = 6.0Hz), 4.55 (t, 2H, J = 6.0Hz), 6.35 (d, 1H, J = 9.0Hz), 6.89 (d, 1H, J = 3.0Hz), 6.96 (dd, 1H, J = 3.0, 6.0Hz), 7.26 (d, 1H, J = 6.0Hz), 7.50 (d, 1H, J = 3.0Hz), 7.59 (dd, 1H, 3.0, 6.0Hz), 7.66 (d, 1H, J = 6.0Hz), 7.89 (d, 1H, J = 6.0Hz), 8.27 (s, 1H), 11.76 (s, 1H)。

100	416.5	1.68	¹ H NMR (400.0MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22 (dd, J = 1.9, 5.0Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 1.9, 7.2Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.2Hz, 1H), 4.50 (t, J = 8.8Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.15 (t, J = 8.7Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.48-1.40 (m, 2H) 和 1.10-1.05 (m, 2H) ppm
化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR (1H) δ
101	416.5	1.66	¹ H NMR (400.0MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.8Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.15 (t, J = 8.7Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.48-1.45 (m, 2H) 和 1.10-1.08 (m, 2H) ppm
102	416.7	1.74	¹ H NMR (400.0MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.94 (d, J = 5.2Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.53 (t, J = 8.8Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.17 (t, J = 8.7Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.48-1.46 (m, 2H) 和 1.11-1.09 (m, 2H) ppm
103	468.3	1.8	¹ H NMR (400.0MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.51-1.48 (m, 2H) 和 1.17-1.15 (m, 2H) ppm

104	468.7	1.96	¹ H NMR (400.0MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.50-1.48 (m, 2H) 和 1.18-1.16 (m, 2H) ppm
105	454.5	1.81	¹ H NMR (400.0MHz, DMSO-d ₆) δ 8.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.52-1.49 (m, 2H) 和 1.18-1.16 (m, 2H) ppm
化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR (1H) δ
106	440.5	1.6	¹ H NMR (400.0MHz, DMSO-d ₆) δ 11.66 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.52-1.49 (m, 2H) 和 1.18-1.15 (m, 2H) ppm
107	440.5	1.72	¹ H NMR (400.0MHz, DMSO-d ₆) δ 11.78 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.4Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.53-1.50 (m, 2H) 和 1.20-1.18 (m, 2H) ppm

108	454.3	1.5	¹ H NMR (400.0MHz, DMSO-d ₆) δ 11.66 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.3Hz, 1H), 6.17 (d, J = 9.3Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.50-1.48 (m, 2H) 和 1.17-1.14 (m, 2H) ppm
109	402.5	1.41	¹ H NMR (400.0MHz, DMSO-d ₆) δ 11.66 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.39 (d, J = 6.6Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.10 (d, J = 6.6Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.8Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.7Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.49-1.46 (m, 2H) 和 1.11-1.08 (m, 2H) ppm
110	523.5	1.86	¹ H NMR (400.0MHz, DMSO-d ₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.3Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.52-1.49 (m, 2H) 和 1.19-1.16 (m, 2H) ppm
化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR (1H) δ
111	454.5	1.58	¹ H NMR (400.0MHz, DMSO-d ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42-7.29 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.49-1.48 (m, 2H) 和 1.17-1.16 (m, 2H) ppm

112	402.3	1.33	¹ H NMR (400.0MHz, DMSO-d ₆) δ 11.72 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.4Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.35 (d, J = 9.4Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.8Hz, 2H), 3.21-3.17 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.48-1.45 (m, 2H) 和 1.10-1.08 (m, 2H) ppm
113	440.5	1.6	
114	402.5	1.18	¹ H NMR (400.0MHz, DMSO-d ₆) δ 11.78 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43 (d, J = 6.3Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, J = 6.7Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.2Hz, 1H), 6.23 (t, J = 6.6Hz, 1H), 4.54 (t, J = 8.7Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.7Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.48-1.47 (m, 2H) 和 1.09-1.08 (m, 2H) ppm
115	386.5	1.58	¹ H NMR (400.0MHz, DMSO-d ₆) δ 11.76 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.5Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.35 (d, J = 9.5Hz, 1H), 2.87 (t, J = 7.4Hz, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.03 (qn, J = 7.4Hz, 2H), 1.49-1.47 (m, 2H) 和 1.13-1.12 (m, 2H) ppm

116	484.5	1.49	¹ H NMR (400.0MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.88 (t, J = 5.3Hz, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.51-1.48 (m, 2H) 和 1.17-1.14 (m, 2H) ppm
化合物 #	LC/MS M+1	LC/RT min	NMR (1H) δ
117	440.5	1.58	¹ H NMR (400.0MHz, DMSO-d ₆) δ 11.68 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.4Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.20 (d, J = 9.5Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.52-1.50 (m, 2H) 和 1.21-1.18 (m, 2H) ppm

[0891] 测定法

[0892] 检测和测定化合物的 ΔF508-CFTR 调整性质的测定法

[0893] 测定化合物 ΔF508-CFTR 调节性质的膜电位光学方法

[0894] 光学膜电位测定法采用如 Gonzalez 和 Tsien 所述的电压 - 敏感性 FRET 传感器 (参见, Gonzalez, J.E. 和 R.Y.Tsien(1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer insingle cells" Biophys J 69(4):1272-80 和 Gonzalez, J.E. 和 R.Y.Tsien(1997) "Improved indicators of cell membranepotential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4(4):269-77) 与测定荧光变化的仪器的组合, 例如电压 / 离子探针读数器 (VIPR) (参见, Gonzalez, J.E., K.Oades 等, (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discov Today 4(9):431-439)。[00895] 这些电压敏感性测定法基于膜溶性, 电压敏感性染料 DiSBAC₂ (3) 与荧光磷脂 CC2-DMPE 之间荧光共振能量转移 (FRET) 的变化, 所述荧光磷脂连接于质膜的外部小叶并充当 FRET 供体。膜电位 (V_m) 的变化导致带负电的 DiSBAC₂ (3) 跨越质膜重新分布, 从 CC2-DMPE 转移的能量相应地改变。荧光发射的变化可以利用 VIPRTM II 监测, 它是一种整合的液体处理器和荧光检测器, 被设计用来在 96- 或 384- 孔微量滴定平板中进行基于细胞的筛选。1. 调整性化合物的鉴别

[0895] 为了鉴别调整与 ΔF508-CFTR 有关的转运缺陷的小分子, 开发了单加入 HTS 测定

模式。在有或没有（阴性对照）供试化合物的存在下，在 37℃ 下将细胞在无血清的培养基中温育 16 小时。作为阳性对照，将平板接种在 384-孔平板中的细胞在 27℃ 下温育 16 小时，以“温度-调整” $\Delta F508$ -CFTR。随后将细胞用克雷布斯林格氏 (KrebsRinger) 溶液冲洗 3 次，加载电压-敏感性染料。为了活化 $\Delta F508$ -CFTR，向每孔加入 10 μM 福司扣林和 CFTR 强化剂染料木素 (20 μM) 以及无 Cl^- 培养基。无 Cl^- 培养基的加入促进响应于 $\Delta F508$ -CFTR 活化的 Cl^- 流出，使用基于 FRET 的电压-传感染料光学监测所致膜的去极化。2. 强化剂化合物的鉴别

[0896] 为了鉴别 $\Delta F508$ -CFTR 的强化剂，开发了双加入 HTS 测定模式。在第一加入期间，向每孔加入含有或没有供试化合物的无 Cl^- 培养基。22 秒后，进行含有 2-10 μM 福司扣林的无 Cl^- 培养基的第二加入，以活化 $\Delta F508$ -CFTR。两次加入后的细胞外 Cl^- 浓度为 28mM，这促进响应于 $\Delta F508$ -CFTR 活化的 Cl^- 流出，使用基于 FRET 的电压-传感染料光学监测所致膜的去极化。溶液浴溶液 #1：(以 mM 计) NaCl 160, KCl 4.5, $CaCl_2$ 2, $MgCl_2$ 1, HEPES 10, pH 7.4, 与 NaOH。

[0897] 无氯温浴溶液：温浴溶液 #1 中的氯化物盐用葡糖酸盐代替。

[0898] CC2-DMPE：在 DMSO 中制成 10mM 储备溶液，贮存在 -20℃ 下。

[0899] DiSBAC₂(3)：在 DMSO 中制成 10mM 储备溶液，贮存在 -20℃ 下。4. 细胞培养

[0900] 使用稳定表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 NIH3T3 小鼠成纤维细胞进行膜电位的光学测定。在 175cm² 培养烧瓶中，将细胞维持在 37℃ 下，在 5% CO₂ 和 90% 湿度中，和 Dulbecco 氏改良 Eagle 氏培养基中，其中补充有 2mM 谷氨酰胺，10% 胎牛血清，1X NEAA, β -ME, 1X 青霉素/链霉素 (pen/strep) 和 25mM HEPES。就全部光学测定而言，将细胞按 30,000/孔接种在 384-孔涂有基质胶的平板中，在 37℃ 下培养 2 小时，然后在 27℃ 下培养 24 小时，供强化剂测定。就调整测定而言，在 27℃ 或 37℃ 下将细胞用和不用化合物培养 16-24 小时。测定化合物的 $\Delta F508$ -CFTR 调节性质的电生理测定法 2. Using 室测定法

[0901] 对表达 $\Delta F508$ -CFTR 的极化上皮细胞进行 Using 室实验，以进一步表征在光学测定法中鉴别的 $\Delta F508$ -CFTR 调节剂。将生长在 Costar Snapwell 细胞培养插件上的 FRT ^{$\Delta F508$ -CFTR} 上皮细胞固定在 Ussing 室内 (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA)，利用电压钳系统 (Department of Bioengineering, University of Iowa, IA, 和 Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA) 连续使单层短路。施加 2mV 脉冲测定跨上皮电阻。在这些条件下，FRT 上皮且现出 4K Ω/cm^2 或以上的电阻。将溶液维持在 27℃，通入空气。利用无细胞插件调整电极偏移电位和流体电阻。在这些条件下，电流反映通过顶端膜中表达的 $\Delta F508$ -CFTR 的 Cl^- 流。利用 MP100A-CE 界面和 Acq Knowledge 软件 (v3.2.6; BIOPAC Systems, Santa Barbara, CA) 获取数字形式的 I_{sc} 。2. 调整性化合物的鉴别

[0902] 典型的方案采用基底外侧至顶端膜 Cl^- 浓度梯度。为了建立这种梯度，对基底外侧膜使用正常的林格氏溶液 (ringer)，而顶端 NaCl 被等摩尔葡糖酸钠代替（用 NaOH 滴定至 pH 7.4），得到跨越上皮的大幅 Cl^- 浓度梯度。所有实验均是用完整单层进行的。为了充分活化 $\Delta F508$ -CFTR，施加福司扣林 (10 μM) 和 PDE 抑制剂 IBMX (100 μM)，继之以加入 CFTR 强化剂染料木素 (50 μM)。

[0903] 正如在其它细胞类型中所观察到的，在低温下温育稳定表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 FRT 细胞会增加 CFTR 在质膜中的功能密度。为了测定调整性化合物的活性，将细胞与 10 μM 供

试化合物在 37℃ 下温育 24 小时,随后洗涤 3 次,然后记录。将 cAMP- 和染料木素 - 介导的化合物 - 处理的细胞 I_{sc} 相对于 27℃ 和 37℃ 对照正常化,以活性百分比表示。与 37℃ 对照相比,细胞用调整性化合物预温育显著增加 cAMP- 和染料木素 - 介导的 I_{sc} 。3. 强化剂化合物的鉴别

[0904] 典型的方案采用基底外侧至顶端膜 Cl^- 浓度梯度。为了建立这种梯度,对基底外侧膜使用正常的林格氏溶液,用制霉菌素 (360 μ g/ml) 进行渗透化,而顶端 NaCl 被等摩尔葡萄糖酸钠代替 (用 NaOH 滴定至 pH 7.4),得到跨越上皮的大幅 Cl^- 浓度梯度。所有实验均是在制霉菌素渗透化后 30 分钟进行的。向细胞培养插件两侧加入福司扣林 (10 μ M) 和所有供试化合物。比较假定的 $\Delta F508$ -CFTR 强化剂与已知强化剂染料木素的功效。4. 溶液

[0905] 基底外侧溶液 (以 mM 计): NaCl (135), $CaCl_2$ (1.2), $MgCl_2$ (1.2), K_2HPO_4 (2.4), KH_2PO_4 (0.6), N-2- 羟基乙基哌嗪 -N'-2- 乙磺酸 (HEPES) (10) 和葡萄糖 (10)。用 NaOH 滴定溶液至 pH 7.4。

[0906] 顶端溶液 (以 mM 计): 与基底外侧溶液相同, NaCl 用葡萄糖酸钠 (135)。5. 细胞培养

[0907] 使用表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 Fisher 大鼠上皮 (FRT) 细胞 (FRT $^{\Delta F508}$ -CFTR), 对从我们的光学测定法鉴别的假定的 $\Delta F508$ -CFTR 调节剂进行 Ussing 室实验。在 Costar Snapwell 细胞培养插件上培养细胞,在 37℃ 下和 5% CO_2 中,在 Coon 氏改性 Ham 氏 F-12 培养基中培养 5 天,其中补充有 5% 胎牛血清,100U/ml 青霉素和 100 μ g/ml 链霉素。在用于表征化合物的强化活性之前,将细胞在 27℃ 下温育 16-48 小时,以调整 $\Delta F508$ -CFTR。为了测定调整性化合物的活性,在 27℃ 或 37℃ 下将细胞用和不用化合物温育 24 小时。6. 全细胞记录

[0908] 利用穿孔 - 膜片 (patch) 全细胞记录,监测经过温度和供试化合物调整的稳定表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 NIH3T3 细胞中的宏观 $\Delta F508$ -CFTR 电流 ($I_{\Delta F508}$)。简而言之,利用 Axopatch 200B 膜片钳放大器 (Axon Instruments Inc., Foster City, CA),在室温下进行 $I_{\Delta F508}$ 的电压钳记录。在 10kHz 的取样频率下获取所有记录,在 1kHz 下低通滤过。吸移管在充满细胞内溶液时具有 5-6M Ω 的电阻。在这些记录条件下,计算室温下的 Cl^- 逆转电位 (E_{Cl}) 为 -28mV。所有记录具有 > 20G Ω 的密封电阻和 < 15M Ω 的串联电阻。利用装有 Digidata 1320A/D 界面和 Clampex 8 (Axon Instruments Inc.) 的 PC 进行脉冲发生,数据获取和分析。温浴液含有 < 250 μ L 盐水,利用重力驱动灌注系统连续灌注,速率 2ml/min。7. 调整性化合物的鉴别

[0909] 为了测定调整性化合物增加质膜中功能性 $\Delta F508$ -CFTR 密度的活性,我们利用上述穿孔 - 膜片 - 记录技术测定调整性化合物处理 24 小时后的电流密度。为了充分活化 $\Delta F508$ -CFTR,向细胞加入 10 μ M 福司扣林和 20 μ M 染料木素。在我们的记录条件下,在 27℃ 下温育 24 小时后的电流密度高于在 37℃ 下温育 24 小时后的观测值。这些结果与低温温育对质膜中 $\Delta F508$ -CFTR 密度的已知影响是一致的。为了测定调整性化合物对 CFTR 电流密度的影响,将细胞与 10 μ M 供试化合物在 37℃ 下温育 24 小时,与 27℃ 和 37℃ 对照比较电流密度 (活性%)。在记录之前,将细胞用细胞外记录介质洗涤 3 次,以除去任何剩余的供试化合物。与 37℃ 对照相比,用 10 μ M 调整性化合物预温育显著增加 cAMP- 和染料木素 - 依赖性电流。8. 强化剂化合物的鉴别

[0910] 也利用穿孔 - 膜片 - 记录技术研究了 $\Delta F508$ -CFTR 强化剂增加稳定表达

$\Delta F508$ -CFTR 的 NIH3T3 细胞中宏观 $\Delta F508$ -CFTR Cl^- 电流 ($I_{\Delta F508}$) 的能力。从光学测定法鉴别的强化剂引起 $I_{\Delta F508}$ 的剂量 - 依赖性增加, 效力和功效与光学测定法中观测到的相似。在所有所检查的细胞中, 强化剂施加之前和期间的反向电位为 $-30mV$ 左右, 它是所计算的 E_{Cl} ($-28mV$)。9. 溶液

[0911] 胞内溶液 (mM): Cs- 天冬氨酸盐 (90), CsCl (50), $MgCl_2$ (1), HEPES (10) 和 $240 \mu g/ml$ 两性霉素 -B (用 CsOH 调节 pH 至 7.35)。

[0912] 胞外溶液 (mM): N- 甲基 -D- 葡萄糖胺 (NMDG)-Cl (150), $MgCl_2$ (2), $CaCl_2$ (2), HEPES (10) (用 HCl 调节 pH 至 7.35)。10. 细胞培养

[0913] 使用稳定表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 NIH3T3 小鼠成纤维细胞进行全细胞记录。在 $175cm^2$ 培养烧瓶中, 将细胞维持在 $37^\circ C$ 下, 在 5% CO_2 和 90% 湿度中, 和 Dulbecco 氏改良 Eagle 氏培养基中, 其中补充有 2mM 谷氨酰胺, 10% 胎牛血清, 1X NEAA, β -ME, 1X 青霉素 / 链霉素和 25mM HEPES。就全细胞记录而言, 将 2,500-5,000 个细胞接种在涂有聚-L-赖氨酸的玻璃盖片上, 在 $27^\circ C$ 下培养 24-48 小时, 然后用于测试强化剂活性; 用或不用调整性化合物在 $37^\circ C$ 下温育, 用于测定调整剂的活性 NIH3T3。11. 单通道记录

[0914] 利用所切除的内侧外翻膜片观察在 NIH3T3 细胞中稳定表达的经过温度调整的 $\Delta F508$ -CFTR 的单通道活性和强化剂化合物的活性。简而言之, 利用 Axopatch 200B 膜片钳放大器 (Axon Instruments Inc.), 在室温下进行单通道活性的电压钳记录。在 10kHz 的取样频率下获取所有记录, 在 400Hz 下低通滤过。膜片吸移管由 CorninKovar Sealing#7052 玻璃 (World Precision Instruments, Inc., Sarasota, FL) 制成, 在充满胞外溶液时具有 5-8M Ω 的电阻。在切除后加入 1mM Mg-ATP 和 75nM cAMP- 依赖性蛋白激酶催化性亚单位 (PKA; Promega Corp. Madison, WI), 活化 $\Delta F508$ -CFTR。通道活动稳定后, 利用重力驱动微量灌注系统灌注膜片。将流入物置于膜片附近, 导致 1-2 秒内溶液交换完全。为了维持迅速灌注期间的 $\Delta F508$ -CFTR 活性, 向温浴溶液加入非特异性磷酸酶抑制剂 F^- (10mM NaF)。在这些记录条件下, 通道活性在整个膜片记录期间 (长达 60 分钟) 保持恒定。由正电荷从细胞内溶液向细胞外溶液移动 (阴离子以相反方向移动) 所产生的电流以正电流显示。吸移管电位 (V_p) 维持在 80mV。

[0915] 从含有 ≤ 2 个活动通道的膜片分析通道活动。在实验过程期间同时开放的最大数量决定了活动通道的数量。为了测定单通道电流幅度, 在 100Hz 下“离线”过滤从 120 秒 $\Delta F508$ -CFTR 活性记录的数据, 然后用于构建全点幅度直方图, 利用 Bio-Patch 分析软件 (Bio-Logic Comp. France) 拟合多高斯函数。从 120 秒通道活性测定总微观电流和开放概率 (P_0)。 P_0 是利用 Bio-Patch 软件或者从 $P_0 = I/i(N)$ 关系式确定的, 其中 I = 平均电流, i = 单通道电流幅度, 且 N = 膜片中活动通道的数量。12. 溶液

[0916] 胞外溶液 (mM): NMDG (150), 天冬氨酸 (150), $CaCl_2$ (5), $MgCl_2$ (2) 和 HEPES (10) (用 Tris 碱调节 pH 至 7.35)。

[0917] 胞内溶液 (mM): NMDG-Cl (150), $MgCl_2$ (2), EGTA (5), TES (10) 和 Tris 碱 (14) (用 HCl 调节 pH 至 7.35)。13. 细胞培养

[0918] 使用稳定表达 $\Delta F508$ -CFTR 的 NIH3T3 小鼠成纤维细胞进行切除膜膜片钳记录。在 $175cm^2$ 培养烧瓶中, 将细胞维持在 $37^\circ C$ 下, 在 5% CO_2 和 90% 湿度中, 和 Dulbecco 氏改良 Eagle 培养基中, 其中补充有 2mM 谷氨酰胺, 10% 胎牛血清, 1X NEAA, β -ME, 1X 青霉素 / 链霉

素和 25mM HEPES。就单通道记录而言,使用前将 2,500-5,000 个细胞接种在涂有聚-L-赖氨酸的玻璃盖玻片上,在 27℃下培养 24-48 小时。

[0919] 表 3 的典型化合物具有如下表 3 中所示的活性。

[0920] 表 3. EC₅₀ :+++ <= 2.0 μM < ++ <= 5.0 μM < + 效力百分比 :+ <= 50.0% < ++ <= 100.0% < +++

化合物 #	EC ₅₀	%效力
1	+++	++
2	+++	++
3	+++	+++
4	+++	++

化合物 #	EC ₅₀	%效力
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	+++	+++

化合物 #	EC50	%效力
37	+++	+++
38	+++	+++
39	+++	++
40	+++	+++

41	+++	+++
42	+++	++
43	+++	+++
44	+++	++
45	+++	+++
46	+++	++
47	+++	+
48	+++	+++
49	+++	++
50	+++	++
51	+++	+++
52	+++	++
53	+++	+++
54	+++	++
55	+++	++
56	+++	+++
57	+++	+++
58	+++	+++
59	++	++
60	+++	++
61	+++	++
62	+++	++
63	+++	++
64	+++	+++

65	+++	++
66	+++	+++
67	+++	+++
68	+++	++

化合物 #	EC50	%效力
69	+++	++
70	+++	++
71	+++	+++
72	+++	+++
73	+++	++
74	++	+
75	+++	+++
76	+++	++
77	+++	+++
78	+++	++
79	+++	+++
80	+++	++
81	+++	+++
82	+++	+++
83	+++	++
84	+++	++
85	+++	+++
86	+++	+++

87	+++	+++
88	+++	+++
89	+++	+++
90	+++	+++
91	+++	+++
92	+++	++
93	+++	+++
94	++	+++
95	+++	+++
96	+++	+++
97	+++	++
98	+++	++
99	+++	+++
100	+++	+++

化合物 #	EC50	%效力
101	+++	+++
102	+++	++
103	+++	+++
104	+++	++
105	+++	++
106	+++	+++
107	+++	+++
108	+++	+++

109	+++	++
110	+++	++
111	+++	+++
112	+++	++
113	+++	+++
114	+++	++
115	+++	++
116	+++	+++
117	+++	+++

[0921] 其它实施方案

[0922] 应理解尽管结合其详细描述描述了本发明,但是上述描述用以例证,但不限定本发明的范围,本发明的范围由待批权利要求的范围定义。其它方面,优点和变型属于如下权利要求的范围。