



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112679495 B

(45) 授权公告日 2023.03.28

(21) 申请号 202011582762.9

(22) 申请日 2017.03.29

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112679495 A

(43) 申请公布日 2021.04.20

(30) 优先权数据
62/317,254 2016.04.01 US

(62) 分案原申请数据
201780033815.1 2017.03.29

(73) 专利权人 里科瑞尔姆IP控股有限责任公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 黄琴华 黛博·海伦·斯利
萨伊·盖亚南·海格
查德·丹尼尔·霍普金斯
凯文·杜安·邦克
约瑟夫·罗伯特·平奇曼
拉凯什·库马尔·西特

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204
专利代理师 王达佐 安佳宁

(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)
C07F 7/18 (2006.01)
C07C 69/757 (2006.01)
C07C 69/738 (2006.01)
C07C 69/732 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 105229004 A, 2016.01.06
CN 102480957 A, 2012.05.30

审查员 吴姗姗

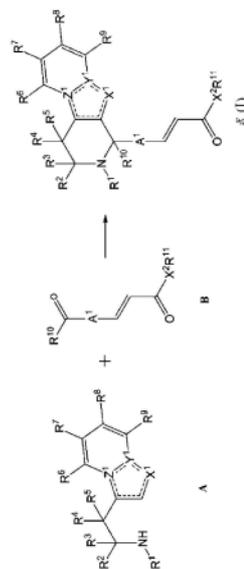
权利要求书1页 说明书72页 附图2页

(54) 发明名称

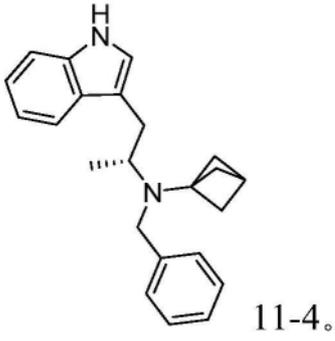
雌激素受体调节剂

(57) 摘要

式(I)的化合物为雌激素受体α调节剂,其中式(I)中的变量在本公开中有所描述。此类化合物,以及其药学上可接受的盐和组合物可用于治疗雌激素受体α依赖性和/或雌激素受体α介导性疾病或病症,包括以过度细胞增殖为特征的病症,诸如乳腺癌。



1. 下式11-4的化合物:



雌激素受体调节剂

[0001] 本申请是2017年03月29日提交的发明名称为“雌激素受体调节剂”的第201780033815.1号中国专利申请的分案申请。

[0002] 任何优先权申请的引用参考

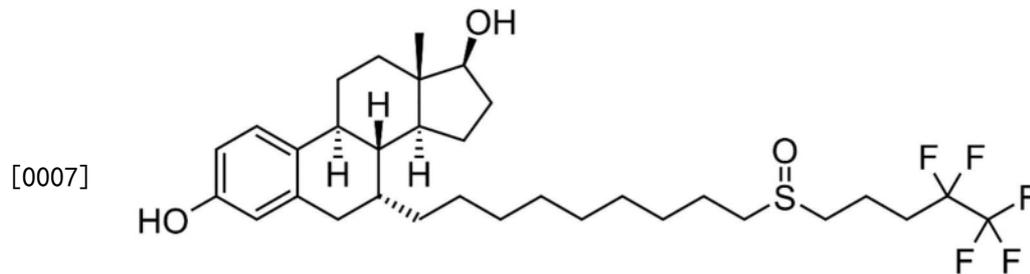
[0003] 在如与本申请一同提交的申请数据表中标识外国或本国优先权主张的任何和所有申请根据37 CFR 1.57在此以引用方式并入。

技术领域

[0004] 本申请涉及作为雌激素受体 α 调节剂的化合物以及使用它们治疗以过度细胞增殖为特征的病症(例如癌症)的方法。

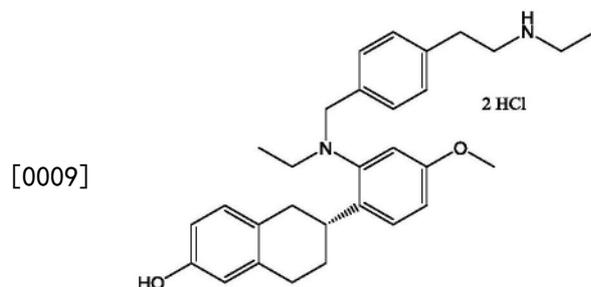
[0005] 说明书

[0006] 许多癌细胞表达雌激素受体(ER)并具有受雌激素调节的生长特性。已经开发出多种靶向ER的乳腺癌药物疗法。在许多情况下,这些药物是对ER有激动和/或拮抗效应的选择性雌激素受体调节剂(SERM)。例如,氟维司群是一种用于治疗转移性乳腺癌的药物。其对ER- α 具有拮抗效应,并且被视为一种选择性雌激素受体 α 降解剂(SERD)。氟维司群具有以下化学结构:



氟维司群

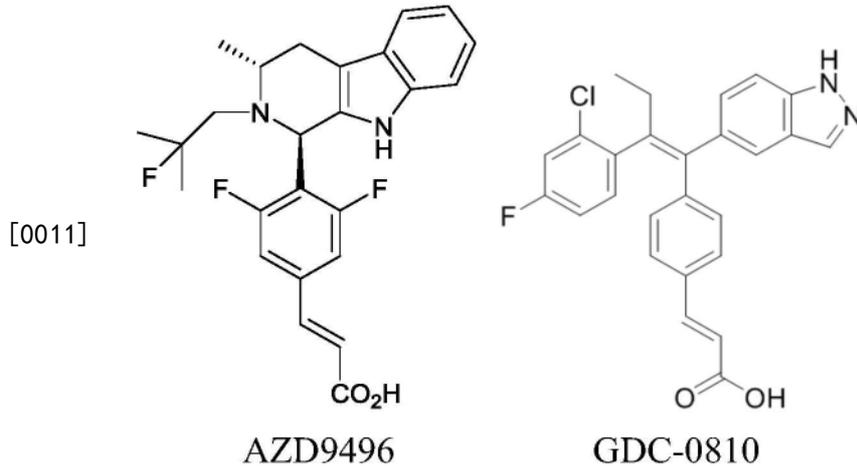
[0008] 另据报道,称作RAD1901的化合物为SERD。参见Garner, F.等人,“RAD1901: a novel, orally bioavailable selective estrogen receptor degrader that demonstrates antitumor activity in breast cancer xenograft models”*Anti-Cancer Drugs* 26 (9), 948-956 (2015)。RAD1901具有以下化学结构:



RAD1901

[0010] 其它报道的SERD包括称为AZD9496和GDC-0810的化合物。参见De Savi, C.等人,“Optimization of a Novel Binding Motif to (E)-3-(3,5-Difluoro-4-((1R,3R)-2-(2-

fluoro-2-methylpropyl)-3-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4b]indol-1-yl) phenyl) acrylic Acid (AZD9496), a Potent and Orally Bioavailable Selective Estrogen Receptor Downregulator and Antagonist”, J. Med. Chem. 58, 8128-8140 (2015) (“De Savi”) 以及 Lai, A. 等人, “Identification of GDC-0810 (ARN-810), an Orally Bioavailable Selective Estrogen Receptor Degradator (SERD) that Demonstrates Robust Activity in Tamoxifen-Resistant Breast Cancer Xenografts”, J. Med. Chem. 58, 4888-4904 (2015)。AZD9496 和 GDC-0810 具有以下化学结构:

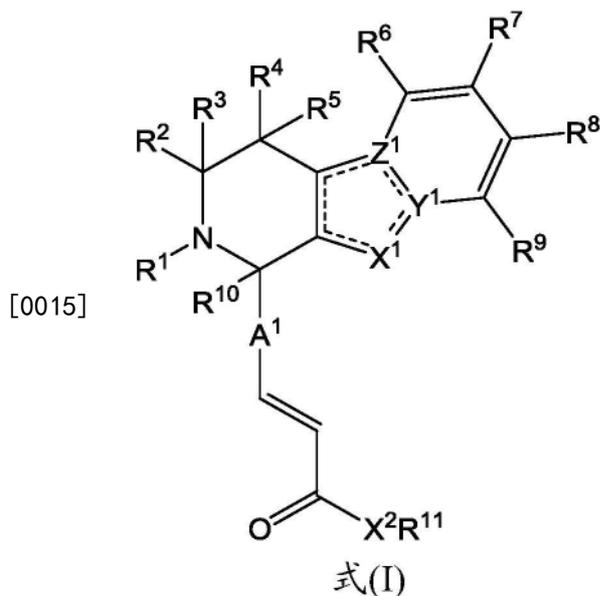


[0012] 其它报道的SERD包括公开于以下文献中的那些:WO 2008/002490;WO 2011/156518;WO 2013/090829;WO 2013/090836;WO 2013/142266;WO 2014/151899;WO 2014/191726;WO 2015/082990;以及US 2014/00235660。

[0013] 此时,在美国被批准用于治疗乳腺癌的唯一SERD是氟维司群。然而,氟维司群的临床疗效有限,并且氟维司群必须经肌肉注射给予。多种经口服给予的SERD目前处于临床开发当中(例如ARN-810 (GDC-0810)、AZD9496、SRN-927、RAD1901、LSZ102),但此时并无口服SERD在美国被批准用于治疗乳腺癌(参见De Savi, C. 等人,上文提到的出版物)。因此,仍然长期迫切需要耐受良好的经口服给予的SERD或SERM,它们可用于研究和治疗具有受雌激素调节的生长特性的增殖性疾病,诸如乳腺癌。

发明内容

[0014] 实施方案提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,具有以下结构。



[0016] 在一个实施方案中, X^1 、 Y^1 和 Z^1 各自独立地为C或N, 第一前提条件是 X^1 、 Y^1 和 Z^1 中的至少一者为N; 第二前提条件是 X^1 、 Y^1 和 Z^1 中的每一者不带电荷; 第三前提条件是两条虚线表示双键; 并且第四前提条件是 X^1 、 Y^1 和 Z^1 的化合价可各自独立地通过连接至选自H和 R^{12} 的取代基来饱和。

[0017] 在一个实施方案中, A^1 选自任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基。在一个实施方案中, X^2 为O、NH或S。

[0018] 在一个实施方案中, R^1 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烯基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的环烷基(C_{1-6} 烷基)、任选取代的环烯基(C_{1-6} 烷基)、任选取代的芳基(C_{1-6} 烷基)、任选取代的杂芳基(C_{1-6} 烷基)和任选取代的杂环基(C_{1-6} 烷基)。

[0019] 在一个实施方案中, R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_{1-6} 烷基和任选取代的 C_{1-6} 卤代烷基; 或者 R^2 和 R^3 与 R^2 和 R^3 所连接的碳一起形成任选取代的环烷基、任选取代的环烯基或任选取代的杂环基。

[0020] 在一个实施方案中, R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_{1-6} 烷基和任选取代的 C_{1-6} 卤代烷基; 或者 R^4 和 R^5 与 R^4 和 R^5 所连接的碳一起形成任选取代的环烷基、任选取代的环烯基或任选取代的杂环基。

[0021] 在一个实施方案中, R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自氢、卤素、羟基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的卤代烷基、任选取代的单取代的胺、以及任选取代的二取代的胺。

[0022] 在一个实施方案中, R^{10} 为氢、卤素、任选取代的烷基、或任选取代的环烷基。

[0023] 在一个实施方案中, R^{11} 为氢或任选取代的 C_{1-6} 烷基。

[0024] 在一个实施方案中, R^{12} 为氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 卤代烷基或任选取代的 C_{1-3} 烷氧基。

[0025] 在一个实施方案中, 前提条件是当 R^{11} 为氢或甲基, X^1 为NH, Y^1 和 Z^1 各自为C, X^2 为O, A^1 为苯基、2-氟代苯基、或2,6-二氟苯基, R^2 和 R^3 两者均为甲基, 或者 R^2 和 R^3 中的一者为氢且 R^2 和 R^3 中的另一者为甲基, 并且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自为氢时, 则 R^1 不可为2-羟乙基、2-

甲基丙基、2-氟-2-甲基丙基、3-氟-2-甲基丙基、3-羟基-2-甲基丙基或2-氟-3-羟基-2-甲基丙基。

[0026] 在一个实施方案中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 中任一者或多者各自为氢。

[0027] 实施方案提供了药物组合物，该药物组合物包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合。

[0028] 实施方案提供了治疗方法，该治疗方法包括鉴定有治疗雌激素受体 α 依赖性和/或雌激素受体 α 介导性疾病或病症需要的受治疗者；以及向所述受治疗者施用有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或包含式(I)的化合物的药物组合物。在一个实施方案中，疾病或病症选自乳腺癌和妇科癌症。在一个实施方案中，疾病或病症选自乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌和宫颈癌。

[0029] 实施方案提供了用于治疗雌激素受体 α 依赖性和/或雌激素受体 α 介导性疾病或病症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或包含式(I)的化合物的药物组合物。

[0030] 这些和其它实施方案在下文更详细地描述。

[0031] 附图

[0032] 图1示出用于制备式(I)的化合物的一般方案1。

[0033] 图2示出制备化合物11A的方法。

具体实施方式

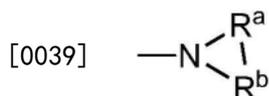
[0034] 定义

[0035] 除非另有定义，本文所用的所有技术和科学术语具有与本领域的普通技术人员一般理解的同样含义。除非另行指出，本文引用的所有专利、申请、已公布的专利申请和其它出版物全文以引用方式并入。除非另行指出，在本文的术语有多种定义的情况下，以本节中的那些定义为准。

[0036] 每当一个基团被描述为“任选取代的”时，该基团可以是未取代的，或者被一个或多个所指示的取代基取代。同样，当一个基团被描述为“未取代或取代的”时，如果被取代，则取代基可选自一个或多个所指示的取代基。如果未指示取代基，则意指所指示的“任选取代的”或“取代的”基团可被一个或多个各自独立地选自以下的基团取代：烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、环烷基(烷基)、杂芳基(烷基)、杂环基(烷基)、羟基、烷氧基、酰基、氰基、卤素、硫代羰基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、O-硫代氨甲酰基、N-硫代氨甲酰基、C-酰胺基、N-酰胺基、S-亚磺酰氨基、N-亚磺酰氨基、C-羧基、O-羧基、硝基、硫基、亚磺酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、单取代的氨基基团以及二取代的氨基基团。

[0037] 如本文所用，“ C_a 至 C_b ”（其中“a”和“b”为整数）是指基团中的碳原子数。所指示基团可含有“a”至“b”个碳原子（包括端值）。因此，例如“ C_1 至 C_4 烷基”基团是指具有1至4个碳的所有烷基基团，即 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 和 $(CH_3)_3C-$ 。如果未指定“a”和“b”，则假设这些定义中所描述的最宽范围。

[0038] 如果两个“R”描述为“合在一起”，则R基团与它们所连接的原子可形成环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂环。例如但不限于，如果 NR^aR^b 基团中的 R^a 和 R^b 指示为“合在一起”，则意指它们彼此共价键合形成环：



[0040] 如本文所用,术语“烷基”是指完全饱和的脂族烃基。烷基部分可为支链或直链。支链烷基基团的示例包括但不限于异丙基、仲丁基、叔丁基等。直链烷基基团的示例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基等。烷基基团可具有1至30个碳原子(每当其出现在本文中时,数值范围如“1至30”都是指给定范围内的各整数;例如“1至30个碳原子”意指烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等、多至并包括30个碳原子构成,但本定义还涵盖未指定数值范围的术语“烷基”的出现)。烷基基团还可为具有1至12个碳原子的中等大小的烷基。烷基基团还可为具有1至6个碳原子的低级烷基。烷基基团可为取代或未取代的。

[0041] 本文所用的术语“烯基”是指含有碳双键的二至二十个碳原子的一价直链或支链基团,包括但不限于1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。烯基基团可为未取代或取代的。

[0042] 本文所用的术语“炔基”是指含有碳三键的二至二十个碳原子的一价直链或支链基团,包括但不限于1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基等。炔基基团可为未取代或取代的。

[0043] 如本文所用,“环烷基”是指完全饱和的(不含双键或三键)单-或多环烃环系。当由两个或更多个环构成时,环可以以稠合、桥联或螺环方式连接在一起。如本文所用,术语“稠合”是指共同具有两个原子和一个键的两个环。如本文所用,术语“桥联环烷基”是指其中环烷基包含一个或多个原子与不相邻原子相连的键的化合物。如本文所用,术语“螺”是指共同具有一个原子的两个环并且这两个环不经由桥连接。环烷基基团可包含3至30个环中原子、3至20个环中原子、3至10个环中原子、3至8个环中原子或3至6个环中原子。环烷基基团可为未取代或取代的。典型的单环烷基基团包括但决不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、以及环辛基。稠合环烷基基团的示例为十氢化萘基、十二氢-1H-菲那基以及十四氢蒽基;桥联环烷基基团的示例为双环[1.1.1]戊基、金刚烷基、以及降冰片烷基;并且螺环烷基基团的示例包括螺[3.3]庚烷和螺[4.5]癸烷。

[0044] 如本文所用,“环烯基”是指在至少一个环中包含一个或多个双键的单或多环烃环系;但如果存在多于一个双键,双键不可在所有环中形成完全离域的 π -电子体系(否则基团将为如本文所定义的“芳基”)。环烯基基团可包含3至10个环中原子或3至8个环中原子。当由两个或更多个环构成时,环可以以稠合、桥联或螺环方式连接在一起。环烯基基团可为未取代或取代的。

[0045] 如本文所用,“环炔基”是指在至少一个环中包含一个或多个三键的单或多环烃环系。如果存在多于一个三键,三键不可在所有环中形成完全离域的 π -电子体系。环炔基基团可包含6至10个环中原子或6至8个环中原子。当由两个或更多个环构成时,环可以以稠合、桥联或螺环方式连接在一起。环炔基基团可为未取代或取代的。

[0046] 如本文所用,“芳基”是指在所有环中具有完全离域 π -电子体系的碳环的(所有碳)单环或多环芳族环系(包括两个碳环共享一个化学键的稠环系)。芳基基团中的碳原子数可以变化。例如,芳基基团可为 C_6 - C_{14} 芳基基团、 C_6 - C_{10} 芳基基团、或 C_6 芳基基团。芳基基团的示例包括但不限于苯、萘和蒽。芳基基团可为取代或未取代的。

[0047] 如本文所用,“杂芳基”是指单环或多环芳族环系(具有完全离域 π -电子体系的环

系),其包含一个或多个杂原子(例如1个、2个或3个杂原子),即除碳之外的元素,包括但不限于氮、氧和硫。杂芳基基团的环中的原子数可以变化。例如,杂芳基基团可包含4至14个环中原子、5至10个环中原子、或5至6个环中原子。此外,术语“杂芳基”包括稠环体系,其中两个环诸如至少一个芳基环和至少一个杂芳基环、或至少两个杂芳基环共享至少一个化学键。杂芳基环的示例包括但不限于呋喃、呋咱、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡嗪、吡唑、苯并吡唑、异噁唑、苯并异噁唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉和三嗪。杂芳基基团可为取代或未取代的。

[0048] 如本文所用,“杂环基”或“杂脂环基”是指三-、四-、五-、六-、七-、八-、九-、十-、多至18-元单环、二环和三环环系,其中碳原子与1至5个杂原子一起构成所述环系。杂环可任选地包含一个或多个不饱和键,然而,所述不饱和键以所有环中不出现完全离域 π -电子体系的方式布置。杂原子是除碳之外的元素,包括但不限于氧、硫和氮。杂环还可包含一个或多个羰基或硫代羰基官能团,使得定义包括氧代基-体系和硫代基-体系,诸如内酰胺、内酯、环状亚胺、环状硫代亚胺和环状氨基甲酸酯。当由两个或更多个环构成时,环可以以稠合、桥联或螺环方式连接在一起。如本文所用,术语“稠合”是指共同具有两个原子和一个键的两个环。如本文所用,术语“桥联杂环基”或“桥联杂脂环基”是指其中杂环基或杂脂环基包含一个或多个原子与不相邻原子相连的键的化合物。如本文所用,术语“螺”是指共同具有一个原子的两个环并且这两个环不经由桥连接。杂环基和杂脂环基基团可包含3至30个环中原子、3至20个环中原子、3至10个环中原子、3至8个环中原子或3至6个环中原子。另外,杂脂环族中的任何氮可为季铵化的。杂环基或杂脂环基基团可为未取代或取代的。此类“杂环基”或“杂脂环基”基团的示例包括但不限于1,3-二噁英、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧杂环戊烷、1,3-二氧杂环戊烷、1,4-二氧杂环戊烷、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,3-氧硫杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比土酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三氧杂环己烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑烷、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、氮杂环庚烷、吡咯烷酮、吡咯烷酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑烷、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、硫吗啉、硫吗啉亚砷、硫吗啉砷以及它们的苯并稠合类似物(例如苯并咪唑啉酮、四氢喹啉和/或3,4-亚甲基二氧苯基)。螺杂环基基团的示例包括2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.4]辛烷和2-氮杂螺[3.4]辛烷。

[0049] 如本文所用,“芳烷基”和“芳基(烷基)”是指作为取代基经由低级亚烷基基团连接的芳基。芳烷基的低级亚烷基和芳基基团可为取代或未取代的。示例包括但不限于苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基和萘基烷基。

[0050] 如本文所用,“杂芳烷基”和“杂芳基(烷基)”是指作为取代基经由低级亚烷基基团连接的杂芳基基团。杂芳烷基的低级亚烷基和杂芳基基团可为取代或未取代的。示例包括但不限于2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、异噁唑基烷基和咪唑基烷基以及它们的苯并稠合类似物。

[0051] “杂脂环基(烷基)”和“杂环基(烷基)”是指作为取代基经由低级亚烷基基团连接的杂环或杂脂环基团。(杂脂环基)烷基的低级亚烷基和杂环基可为取代或未取代的。示例包括但不限于四氢-2H-吡喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氢-2H-噻喃-4-基(甲基)以及1,3-噻嗪烷-4-基(甲基)。

[0052] 如本文所用,“低级亚烷基基团”为直链-CH₂-束缚基团,形成经由其末端碳原子连接分子片段的键。示例包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)和亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。低级亚烷基基团可通过替换低级亚烷基基团的一个或多个氢和/或通过用环烷基基团(例如,

)取代同一碳上的两个氢而被取代。

[0053] 如本文所用,术语“羟基”是指-OH基团。

[0054] 如本文所用,“烷氧基”是指式-OR,其中R为本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。烷氧基的非限制性列表为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、苯氧基和苄氧基。烷氧基可为取代或未取代的。

[0055] 如本文所用,“酰基”是指作为取代基经由羰基基团连接的氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)和杂环基(烷基)。示例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。酰基可为取代或未取代的。

[0056] “氰基”基团是指“-CN”基团。

[0057] 如本文所用,术语“卤原子”或“卤素”意指元素周期表第7列的任一种放射性稳定的原子,诸如氟、氯、溴和碘。

[0058] “硫代羰基”基团是指“-C(=S)R”基团,其中R可如同对O-羧基所定义。硫代羰基可为取代或未取代的。

[0059] “O-氨基甲酰基”基团是指“-OC(=O)N(R_AR_B)”基团,其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。O-氨基甲酰基可为取代或未取代的。

[0060] “N-氨基甲酰基”基团是指“ROC(=O)N(R_A)”基团,其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。N-氨基甲酰基可为取代或未取代的。

[0061] “O-硫代氨基甲酰基”基团是指“-OC(=S)-N(R_AR_B)”基团,其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。O-硫代氨基甲酰基可为取代或未取代的。

[0062] “N-硫代氨基甲酰基”基团是指“ROC(=S)N(R_A)”基团,其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。N-硫代氨基甲酰基可为取代或未取代的。

[0063] “C-酰氨基”基团是指“-C(=O)N(R_AR_B)”基团,其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。C-酰氨基可为取代或未取代的。

[0064] “N-酰氨基”基团是指“RC(=O)N(R_A)”基团,其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或

杂环基(烷基)。N-酰氨基可为取代或未取代的。

[0065] “S-亚磺酰氨基”基团是指“-SO₂N(R_AR_B)”基团,其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。S-亚磺酰氨基可为取代或未取代的。

[0066] “N-亚磺酰氨基”基团是指“RSO₂N(R_A)”基团,其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。N-亚磺酰氨基可为取代或未取代的。

[0067] “O-羧基”基团是指“RC(=O)O-”基团,其中R可为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)(如本文所定义)。O-羧基可为取代或未取代的。

[0068] 术语“酯”和“C-羧基”是指“-C(=O)OR”基团,其中R可如同对O-羧基所定义。酯和C-羧基可为取代或未取代的。

[0069] “硝基”基团是指“-NO₂”基团。

[0070] “硫基”基团是指“-SR”基团,其中R可为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。硫基可为取代或未取代的。

[0071] “亚磺酰基”基团是指“-S(=O)-R”基团,其中R可如同对硫基所定义。亚磺酰基可为取代或未取代的。

[0072] “磺酰基”基团是指“SO₂R”基团,其中R可如同对硫基所定义。磺酰基可为取代或未取代的。

[0073] 如本文所用,“卤代烷基”是指一个或多个氢原子被卤素所替代的烷基基团(例如单-卤代烷基、二-卤代烷基和三-卤代烷基)。此类基团包括但不限于氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基和2-氟异丁基。卤代烷基可为取代或未取代的。

[0074] 如本文所用,“卤代烷氧基”是指一个或多个氢原子被卤素所替代的烷氧基基团(例如单-卤代烷氧基、二-卤代烷氧基和三-卤代烷氧基)。此类基团包括但不限于氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基和2-氟异丁氧基。卤代烷氧基可为取代或未取代的。

[0075] 如本文所用,术语“氨基”是指-NH₂基团。

[0076] “单取代的氨基”基团是指“-NHR”基团,其中R可为如本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。单取代的氨基可为取代或未取代的。单取代的氨基基团的示例包括但不限于-NH(甲基)、-NH(苯基)等。

[0077] “二取代的氨基”基团是指“-NR_AR_B”基团,其中R_A和R_B可独立地为如本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。二取代的氨基可为取代或未取代的。二取代的氨基基团的示例包括但不限于-N(甲基)₂、-N(苯基)(甲基)、-N(乙基)(甲基)等。

[0078] 在未指定取代基数目的情况下(例如卤代烷基),可能存在一个或多个取代基。例如“卤代烷基”可包括一个或多个相同或不同的卤素。又如,“C₁-C₃烷氧基苯基”可包括含有一个、两个或三个原子的一个或多个相同或不同的烷氧基基团。

[0079] 如本文所用,基团表示具有单个未配对电子的物类,使得包含基团的物类可与另一物类共价键合。因此,在该语境中,基团并不一定为自由基。相反,基团表示较大分子的特定部分。术语“基团”可与术语“基”互换使用。

[0080] 如本文所用,当化学基团或单元包括星号(*)时,该星号表示该基团或单元与另一结构的连接点。

[0081] 如本文所用,“连接基”是表示为具有用于连接两个或更多个其它基团的多个开放化合价的化学基团。例如,通式 $-(CH_2)_n-$ (其中n在1至10的范围内)的低级亚烷基基团为连接基的示例,在本文别处描述为经其末端碳原子连接分子片段。连接基的其它示例包括 $-(CH_2)_nO-$ 、 $-(CH_2)_nNH-$ 、 $-(CH_2)_nN(C_1-C_6\text{烷基})-$ 和 $-(CH_2)_nS-$,其中每个n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10。本领域的技术人员将认识到n可对于一些连接基如 $-(CH_2)_nO-$ 为零,在该情况下连接基简单地 $-O-$ 。本领域的技术人员还将认识到,此处提及的非对称连接基将理解为提及该基团的所有取向(除非另行指出)。例如,本文提及的 $-(CH_2)_nO-$ 将理解为提及 $-(CH_2)_nO-$ 和 $-O-(CH_2)_n-$ 两者。

[0082] 术语“药学上可接受的盐”是指不对所施用的生物体产生显著刺激作用且不破坏化合物的生物活性和性质的化合物的盐。在一些实施方案中,盐为化合物的酸加成盐。可通过使化合物与无机酸诸如氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸(诸如2,3-二羟基丙基磷酸二氢酯)反应来获得药用盐。药用盐也可通过使化合物与有机酸诸如脂族或芳族羧酸或磺酸,例如甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟碱酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、苯甲酸、水杨酸、2-氧代戊二酸、或萘磺酸反应而获得。药用盐也可通过使化合物与碱反应获得,从而形成盐,诸如铵盐、碱金属盐(诸如钠、钾或锂盐)、碱土金属盐(诸如钙或镁盐)、碳酸盐、碳酸氢盐、有机碱(诸如二环己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟甲基)甲胺、 C_1-C_7 烷基胺、环己胺、三乙醇胺、乙二胺)的盐、以及与氨基酸如精氨酸和赖氨酸所成的盐。对于式(I)的化合物,本领域的技术人员理解,当通过使基于氮的基团(例如 NH_2)质子化形成盐时,基于氮的基团可与正电荷缔合(例如 NH_2 可变为 NH_3^+),并且正电荷可经带负电的抗衡离子(诸如 Cl^-)平衡。

[0083] 应当理解,在具有一个或多个手性中心的本文所述的任何化合物中,如果并未明确指出绝对立体化学,则每个中心可独立地为R-构型或S-构型或它们的混合物。因此,本文提供的化合物可为对映体纯、对映体富集、外消旋的混合物、非对映体纯、非对映体富集、或立体异构混合物。此外,应当理解,在具有一个或多个产生几何异构体(可定义为E或Z)的双键的本文所述任何化合物中,每个双键可独立地为E或Z或它们的混合物。同样,应当理解,在所述的任何化合物中,所有互变异构形式也意欲包括在内。

[0084] 应当理解,在本文所公开的化合物具有未填充化合价的情况下,用氢或其同位素例如氢-1(氕)和氢-2(氘)填充化合价。

[0085] 应当理解,本文所述的化合物可经同位素标记。用同位素如氘取代可因较大的代谢稳定性而提供特定治疗益处,例如体内半衰期延长或剂量要求降低。如化合物结构中所表示的各化学元素可包括所述元素的任何同位素。例如,在化合物结构中,氢原子可被明确地公开或理解为存在于化合物中。在可能存在氢原子的化合物的任何位置处,氢原子可为氢的任何同位素,包括但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此,除非上下文清楚地另有指明,本文提及的化合物涵盖所有潜在的同位素形式。

[0086] 应当理解,本文所述的方法和组合包括结晶形式(也称为多晶型物,其包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列)、无定形相、盐、溶剂化物、以及水合物。在一些实施方案中,本文所述的化合物与诸如水、乙醇等的药学上可接受的溶剂以溶剂化形式存在。在其它实施方案中,本文所述的化合物以非溶剂化形式存在。溶剂化物包含化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且可与诸如水、乙醇等的药学上可接受的溶剂在结晶过程中形成。在溶剂为水时形成水合物,或在溶剂为醇时形成醇化物。此外,本文提供的化合物可以以非溶剂化以及溶剂化形式存在。一般来讲,就本文所提供的化合物和方法的目的而言,溶剂化形式被视为等同于非溶剂化形式。

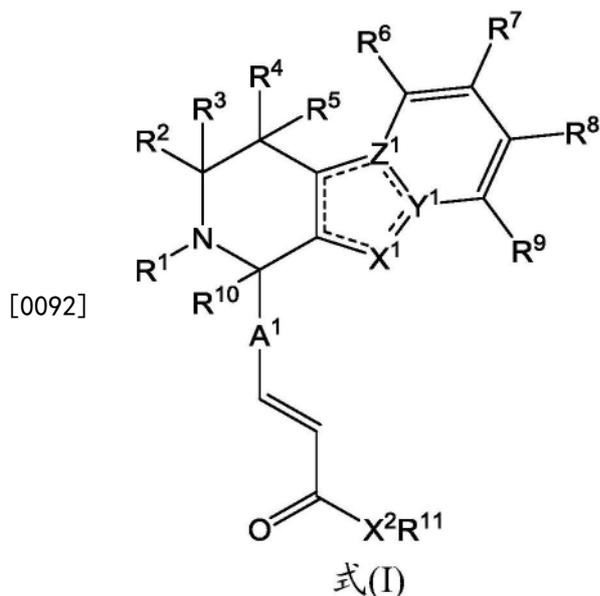
[0087] 当提供一个值的范围时,应当理解该范围的上限和下限、以及上限和下限之间的每个中间值均涵盖于实施方案中。

[0088] 除非另外明确地声明,在本专利申请,特别是在所附权利要求中所用的术语和短语及其变型形式应当解释为开放性而非限制性的。作为前述示例,术语“包括”应当理解为意指“非限制地包括”、“包括但不限于”等;如本文所用,术语“包含”与“包括”、“含有”或“以…为特征”同义,并且是内含性或开放式的,并且不排除另外的、未提到的元件或方法步骤;术语“具有”应当解释为“至少具有”;术语“包括”应当解释为“包括但不限于”;术语“示例”用于提供所讨论事项的示例性情况,而非其详尽或限制性列表;并且使用的术语如“优选地”、“优选的”、“期望的”、或“所需的”以及类似含义的词语不应理解为暗示特定特征对结构或功能是关键、必需或甚至重要的,而是仅旨在突出可用于或不可用于具体实施方案的可选或附加特征。此外,术语“包括”应解释为与短语“至少具有”或“至少包括”同义。当在方法的语境中使用,术语“包括”意指该方法至少包括所述步骤,但可包括另外的步骤。当在化合物、组合物或装置的语境中使用,术语“包括”意指化合物、组合物或装置至少包括所述特征或组分,但也可包括附加特征或组分。同样,除非上下文另外指出,一组与连接词“和”相联系的事项不应视作要求在该组中存在那些事项中的每一个事项,而是应当视作“和/或”。类似地,除非上下文另外指出,一组与连接词“或”相联系的事项不应视作要求在该组中相互排他,而是应当视作“和/或”。

[0089] 相对于本文使用的基本上任何复数和/或单数术语,本领域技术人员可针对上下文和/或应用按需将复数转化为单数和/或将单数转化为复数。出于清晰起见,可在本文中明确地阐述各个单数/复数互易。不定冠词“一个”或“一种”不排除多个。某些措施在互不相同的从属权利要求中叙述的纯粹事实并不表示不能使用这些措施的组合来获益。权利要求中的任何附图标记不应理解为限制范围。

[0090] 化合物

[0091] 本文所公开的一些实施方案涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。



[0093] 在各种实施方案中,式(I)的化合物可用于改善、治疗和/或诊断雌激素受体依赖性和/或雌激素受体介导性疾病或病症。在一个实施方案中,疾病是癌症。在一个实施方案中,癌症是乳腺癌。在一个实施方案中,式(I)的化合物是选择性雌激素受体调节剂(SERM)。在一个实施方案中,式(I)的化合物是选择性雌激素受体降解剂(SERD)。关于各种用途和治疗方法的其它细节在本文别处有所描述。

[0094] 在各种实施方案中,式(I)中的变量 X^1 、 Y^1 和 Z^1 各自独立地为C或N,第一前提条件是 X^1 、 Y^1 和 Z^1 中的至少一者为N;第二前提条件是 X^1 、 Y^1 和 Z^1 中的每一者不带电荷;第三前提条件是两条虚线表示双键;并且第四前提条件是 X^1 、 Y^1 和 Z^1 的化合价可各自独立地通过连接至选自H和 R^{12} 的取代基来饱和。在一个实施方案中,式(I)中的变量 X^2 为O、NH或S。例如,在一个实施方案中, X^2 为O。在各种实施方案中, R^{12} 选自氢、卤素、任选取代的 C_{1-3} 烷基、任选取代的 C_{1-3} 卤代烷基和任选取代的 C_{1-3} 烷氧基。在一个实施方案中, R^{12} 为氢。在另一个实施方案中, R^{12} 不为氢。

[0095] 在一个实施方案中,式(I)中的变量 A^1 选自任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环基。在一个实施方案中, A^1 为任选取代的芳基。例如,在一个实施方案中, A^1 为任选取代的苯基。因此,在各种实施方案中, A^1 为取代的苯基或未取代的苯基。在另一个实施方案中, A^1 为任选取代的环烷基。例如,在一个实施方案中, A^1 为任选取代的双环戊基。因此,在各种实施方案中, A^1 为取代的双环戊基或未取代的双环戊基。

[0096] 在各种实施方案中,式(I)中的变量 R^1 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烯基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环基、任选取代的环烷基(C_{1-6} 烷基)、任选取代的环烯基(C_{1-6} 烷基)、任选取代的芳基(C_{1-6} 烷基)、任选取代的杂芳基(C_{1-6} 烷基)和任选取代的杂环基(C_{1-6} 烷基)。在一个实施方案中, R^1 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基(C_{1-6} 烷基)、任选取代的杂环基和任选取代的杂环基(C_{1-6} 烷基)。

[0097] 在一个实施方案中,式(I)中的 R^1 为取代的环烷基。在一个实施方案中, R^1 为被一个或多个取代基所取代的取代的环烷基,所述一个或多个取代基选自卤素、羟基、卤代烷基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、取代的烷氧基、取代的单取代的胺以及取代的二取代

的胺。在一个实施方案中, R^1 为任选取代的环烷基, 其选自未取代的环丁基、未取代的二氟环丁基、未取代的环戊基以及未取代的双环戊基。在一个实施方案中, R^1 为任选取代的环烷基 (C_{1-6} 烷基), 其选自未取代的环丙基甲基、未取代的双环戊基甲基、未取代的氟环丙基甲基、未取代的氟环丁基甲基、未取代的甲氧基环丙基甲基、以及未取代的三氟甲基环丙基甲基。在一个实施方案中, R^1 为任选取代的杂环基, 其选自未取代的四氢吡喃基、未取代的四氢呋喃基、以及未取代的氧杂环丁烷基。在一个实施方案中, R^1 为任选取代的杂环基 (C_{1-6} 烷基), 其选自未取代的氧杂环丁烷基甲基以及未取代的氟氧杂环丁烷基甲基。

[0098] 在一个实施方案中, 式 (I) 中的 R^1 为取代的烷基。在一个实施方案中, R^1 为被一个或多个取代基所取代的取代的烷基, 所述一个或多个取代基选自卤素、羟基、卤代烷基、任选取代的环烷基、取代的烷氧基、取代的单取代的胺以及取代的二取代的胺。例如, 在一个实施方案中, R^1 为取代的烷基, 即卤代烷基。在另一个实施方案中, R^1 为任选取代的 C_{1-6} 烷基, 其选自 C_4 烷基、氟 (C_4 烷基) 和三氟 (C_2 烷基)。

[0099] 在各种实施方案中, 式 (I) 中的变量 R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_{1-6} 烷基以及任选取代的 C_{1-6} 卤代烷基。在其它实施方案中, R^2 和 R^3 与 R^2 和 R^3 所连接的碳一起形成任选取代的环烷基、任选取代的环烯基或任选取代的杂环基。在一个实施方案中, R^2 选自氢、甲基、氟甲基以及二氟甲基。

[0100] 在各种实施方案中, 式 (I) 中的变量 R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_{1-6} 烷基以及任选取代的 C_{1-6} 卤代烷基。在其它实施方案中, R^4 和 R^5 与 R^4 和 R^5 所连接的碳一起形成任选取代的环烷基、任选取代的环烯基或任选取代的杂环基。

[0101] 在各种实施方案中, 式 (I) 中的变量 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地选自氢、卤素、羟基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的卤代烷基、任选取代的单取代的胺、以及任选取代的二取代的胺。在一个实施方案中, R^7 选自卤素、羟基、以及未取代的烷氧基。例如, 在一个实施方案中, R^7 选自氟和甲氧基。

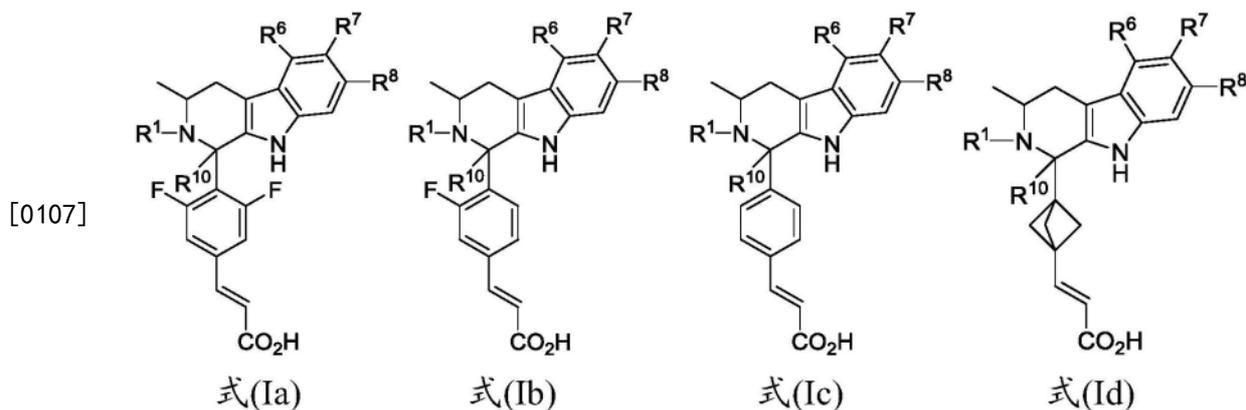
[0102] 在各种实施方案中, 式 (I) 中的变量 R^{10} 为氢、卤素、任选取代的烷基、或任选取代的环烷基。

[0103] 在各种实施方案中, 式 (I) 中的变量 R^{11} 为氢或任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中, R^{11} 为未取代的 C_{1-6} 烷基。例如, 在一个实施方案中, R^{11} 为甲基、乙基或丙基 (例如异丙基或正丙基)。

[0104] 在一个实施方案中, 前提条件是当 R^{11} 为氢或甲基, X^1 为 NH, Y^1 和 Z^1 各自为 C, X^2 为 O, A^1 为苯基、2-氟代苯基、或 2,6-二氟苯基, R^2 和 R^3 两者均为甲基, 或者 R^2 和 R^3 中的一者为氢且 R^2 和 R^3 中的另一者为甲基, 并且 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 各自为氢时, 则 R^1 不可为 2-羟乙基、2-甲基丙基、2-氟-2-甲基丙基、3-氟-2-甲基丙基、3-羟基-2-甲基丙基或 2-氟-3-羟基-2-甲基丙基。

[0105] 在另一个实施方案中, 前提条件是当 R^{10} 为氢, R^{11} 为氢或甲基, X^1 为 NH, Y^1 和 Z^1 各自为 C, X^2 为 O, A^1 为任选取代的苯基, R^2 和 R^3 的一者为氢或任选取代的 C_{1-6} 烷基且 R^2 和 R^3 中的另一者为任选取代的 C_{1-6} 烷基时, 则 R^1 不可为被一个或多个选自卤素和羟基的取代基所取代的取代的 C_{1-6} 烷基。

[0106] 各种实施方案提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其中式 (I) 的化合物可由具有以下结构的式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、或 (Id) 表示。



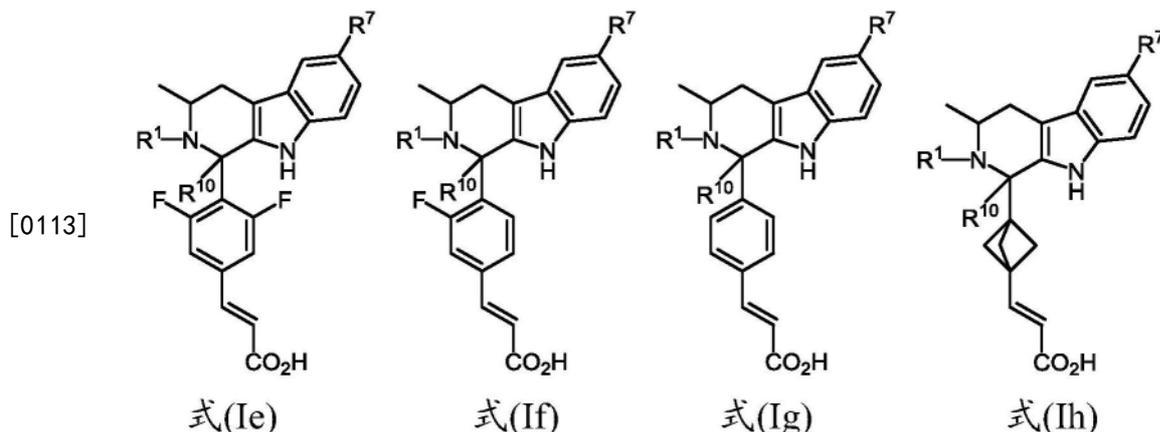
[0108] 在各种实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)的化合物的变量 R^1 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^{10} 如同本文别处所述。

[0109] 在一个实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)中的变量 R^1 为任选取代的 C_{1-6} 烷基,其选自 C_4 烷基、氟(C_4 烷基)和三氟(C_2 烷基)。在另一个实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)中的变量 R^1 为任选取代的环烷基,其选自未取代的环丁基、未取代的二氟环丁基、未取代的环戊基以及未取代的双环戊基。在另一个实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)中的变量 R^1 为任选取代的环烷基(C_{1-6} 烷基),其选自未取代的环丙基甲基、未取代的双环戊基甲基、未取代的氟环丙基甲基、未取代的氟环丁基甲基、未取代的甲氧基环丙基甲基、以及未取代的三氟甲基环丙基甲基。在另一个实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)中的变量 R^1 为任选取代的杂环基,其选自未取代的四氢吡喃基、未取代的四氢呋喃基、以及未取代的氧杂环丁烷基。在另一个实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)中的变量 R^1 。在另一个实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)中的变量 R^1 为任选取代的杂环基(C_{1-6} 烷基),其选自未取代的氧杂环丁烷基甲基和未取代的氟氧杂环丁烷基甲基。在各种实施方案中,当变量 R^6 、 R^7 和 R^8 为氢时,式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)中的变量 R^1 不可为2-羟乙基、2-甲基丙基、2-氟-2-甲基丙基、3-氟-2-甲基丙基、3-羟基-2-甲基丙基或2-氟-3-羟基-2-甲基丙基。

[0110] 在一个实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)中的变量 R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地选自卤素(例如氟、氯或溴)、羟基、以及未取代的烷氧基(例如甲氧基、乙氧基或丙氧基)。在另一个实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)中的变量 R^6 和 R^8 均为氢。在另一个实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)中的变量 R^6 和 R^7 均为氢。在另一个实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)中的变量 R^7 和 R^8 均为氢。

[0111] 在一个实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)中的变量 R^{10} 为氢或 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中,式(Ia)、(Ib)、(Ic)和(Id)中的变量 R^{10} 不为氢。

[0112] 各种实施方案提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中式(I)的化合物可由具有以下结构的式(Ie)、(If)、(Ig)和(Ih)表示。



[0114] 在各种实施方案中,式(Ie)、(If)、(Ig)和(Ih)的化合物的变量 R^1 、 R^7 和 R^{10} 如同本文别处所述。

[0115] 在一个实施方案中,式(Ie)、(If)、(Ig)和(Ih)中的变量 R^1 为任选取代的 C_{1-6} 烷基,其选自 C_4 烷基、氟(C_4 烷基)和三氟(C_2 烷基)。在另一个实施方案中,式(Ie)、(If)、(Ig)和(Ih)中的变量 R^1 为任选取代的环烷基,其选自未取代的环丁基、未取代的二氟环丁基、未取代的环戊基以及未取代的双环戊基。在另一个实施方案中,式(Ie)、(If)、(Ig)和(Ih)中的变量 R^1 为任选取代的环烷基(C_{1-6} 烷基),其选自未取代的环丙基甲基、未取代的双环戊基甲基、未取代的氟环丙基甲基、未取代的氟环丁基甲基、未取代的甲氧基环丙基甲基、以及未取代的三氟甲基环丙基甲基。在另一个实施方案中,式(Ie)、(If)、(Ig)和(Ih)中的变量 R^1 为任选取代的杂环基,其选自未取代的四氢吡喃基、未取代的四氢呋喃基、以及未取代的氧杂环丁烷基。在另一个实施方案中,式(Ie)、(If)、(Ig)和(Ih)中的变量 R^1 。在另一个实施方案中,式(Ie)、(If)、(Ig)和(Ih)中的变量 R^1 为任选取代的杂环基(C_{1-6} 烷基),其选自未取代的氧杂环丁烷基甲基和未取代的氟氧杂环丁烷基甲基。在各种实施方案中,当变量 R^7 为氢时,式(Ie)、(If)、(Ig)和(Ih)中的变量 R^1 不可为2-羟乙基、2-甲基丙基、2-氟-2-甲基丙基、3-氟-2-甲基丙基、3-羟基-2-甲基丙基或2-氟-3-羟基-2-甲基丙基。

[0116] 在一个实施方案中,式(Ie)、(If)、(Ig)和(Ih)中的变量 R^7 选自卤素(例如氟、氯或溴)、羟基、以及未取代的烷氧基(例如甲氧基、乙氧基或丙氧基)。在一个实施方案中,式(Ie)、(If)、(Ig)和(Ih)中的变量 R^{10} 为氢或 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中,式(Ie)、(If)、(Ig)和(Ih)中的变量 R^{10} 不为氢。

[0117] 制备方法

[0118] 如本文提供的详细教导所指导,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可由技术人员使用已知技术以各种方式制备。例如,在一个实施方案中,式(I)的化合物根据如图1所示的一般方案1制备。一般方案1中的变量如本文别处相对于式(I)所述。一般而言,如一般方案1所示,在通式(A)与(B)的化合物之间形成环并发生偶联反应,以形成式(I)的化合物,这可按类似于如以下实施例1A所述的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺与(E)-3-(3-甲酰基二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙酯之间发生的反应的方式进行。形成通式(A)和(B)的起始化合物所需的任何初步反应步骤可由本领域的技术人员根据本文所提供的详细教导容易地实施,例如通过适当地调节分别用于制备(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺和(E)-3-(3-甲酰基二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸

乙酯的实施例1A中所述的试剂和条件。类似地,作为通式(A)和(B)的化合物之间反应的结果而形成的任何中间反应产物可由本领域的技术人员根据本文所提供的详细教导容易地转化成式(I)的化合物,例如通过适当地调节用于由中间体(E)-3-(3-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙酯制备化合物1A的实施例1A中所述的试剂和条件。

[0119] 用途和治疗方法

[0120] 如本文所述,一种或多种式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐、或如本文所述的药物组合物可用于抑制细胞生长。在一个实施方案中,细胞被鉴定为具有介导细胞的生长特征的雌激素受体。细胞的生长可通过使细胞与有效量的本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐、或如本文别处所述的药物组合物中的至少一者接触来进行抑制。一种或多种化合物或其药学上可接受的盐的此类接触可以以各种方式在各个位置发生,包括但不限于远离活体受治疗者(例如实验室、诊断和/或分析场所)或接近活体受治疗者(例如,动物例如人的体内或外部部分)位置处。例如,实施方案提供了治疗受治疗者的方法,该方法包括:鉴定有治疗雌激素受体依赖性和/或雌激素受体介导性疾病或病症需要的受治疗者;以及向所述受治疗者施用有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或如本文别处所述的药物组合物。另一个实施方案提供了一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或药物组合物(如本文别处所述)在制造用于治疗雌激素受体 α 依赖性和/或雌激素受体 α 介导性疾病或病症的药物中的用途。

[0121] 雌激素受体 α 依赖性和/或雌激素受体 α 介导的并因此适于使用本文所述的化合物、组合物和方法治疗的疾病或病症的非限制性示例包括乳腺癌和妇科癌症。例如,此类疾病或病症可包括以项下中的一项或多者:乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌和宫颈癌。实施方案提供了一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或药物组合物(如本文别处所述)在制造用于治疗乳腺癌和妇科癌症的药物中的用途,所述癌症包括例如以下项中的一者或多者:乳腺癌、子宫内膜癌、卵巢癌和宫颈癌。

[0122] 如本文所述,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或如本文别处所述的药物组合物可通过各种方法施用给此类受治疗者。在本文所述的任何用途或方法中,施用可通过本领域的技术人员已知的各种途径进行,包括但不限于口腔、静脉内、肌内、局部、皮下、全身和/或腹膜内施用给对其有需要的受治疗者。

[0123] 如本文所用,术语“治疗”、“处理”、“治疗剂”和“疗法”并不一定意指雌激素受体依赖性和/或雌激素受体介导性疾病或病症的完全治愈或消除。疾病或病症的任何不期望体征或症状在任何程度上的任何缓解都可被视为治疗/疗法。此外,治疗可包括可能使患者对健康的整体感觉或表面迹象恶化的行为。

[0124] 术语“治疗有效的量”和“有效量”用于指示活性化合物、或药剂的量,其能引起指示的生物或药物反应。例如,化合物、盐或组合物的治疗有效的量可为预防、缓解或改善雌激素受体依赖性和/或雌激素受体介导性疾病或病症的症状、或延长被治疗受治疗者的存活期所需的量。此类反应可发生在组织、系统、动物或人中,并且包括被治疗的雌激素受体依赖性和/或雌激素受体介导性疾病或病症的体征或症状的缓解。根据本文所提供的公开,有效量的确定完全在本领域技术人员的能力之内。作为剂量所要求的本文所公开的化合物的治疗有效的量将取决于施用途径、所治疗动物的类型(包括人)、所考虑的特定动物的身

体特征。可调整剂量来实现期望的效应,但将取决于例如体重、饮食、共同用药的因素以及医学领域的技术人员认识到的其它因素。

[0125] 用于治疗所需的式 (I) 的化合物、或其药学上可接受的盐的量将不但随所选的特定化合物或盐变化,而且随施用途径、所治疗雌激素受体依赖性和/或雌激素受体介导性疾病或病症的性质和/或症状、以及患者的年龄和健康状况变化,并且将最终由护理医师或临床医生慎重确定。在施用药学上可接受的盐的情况下,剂量可根据游离碱计算。如本领域的技术人员所理解,在某些情形下,为了有效且强势地治疗特殊侵袭性雌激素受体依赖性和/或雌激素受体介导性疾病或病症,可能必须以超过或甚至远远超过本文所述剂量范围的范围量施用本文所公开的化合物。

[0126] 然而,一般来讲,合适的剂量通常将在约0.05mg/kg至约10mg/kg的范围内。例如,合适的剂量可在每天约0.10mg/kg至约7.5mg/kg体重的范围内,诸如每天约0.15mg/kg至约5.0mg/kg受体体重,每天约0.2mg/kg至4.0mg/kg受体体重。可将化合物以单位剂型施用;例如,每单位剂型包含1mg至500mg、10mg至100mg或5mg至50mg的活性成分。

[0127] 期望的剂量可以方便地以单剂量或者作为以适当间隔施用的分剂量提供,分剂量例如每日两次、三次、四次或更多次亚剂量。亚剂量本身可进一步分成例如多个不连续的松散间隔的施用。

[0128] 正如本领域的技术人员所显而易见的,待施用的可用体内剂量和具体施用模式将依赖下列因素变化:年龄、体重、病痛严重程度、以及所治疗的哺乳动物的种类、采用的具体化合物、以及这些被应用化合物的特定用途。有效剂量水平即实现期望结果所必需的剂量水平的确定可由本领域的技术人员使用常规方法(例如人临床试验、体内研究和体外研究)来实现。例如,式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的可用剂量可通过在动物模型中比较其体外活性和体内活性来确定。此类比较可通过与已建立的药物(如氟维司群)进行比较来进行。

[0129] 可以单独地调节剂量和间隔,以提供足以维持调节效果的活性部分的血浆水平、或最小有效浓度(MEC)。MEC对于每种化合物是不同的,但可以根据体内和/或体外数据进行估计。实现MEC所必需的剂量将取决于个体特征和施用途径。然而,HPLC测定或生物测定可用于确定血浆浓度。剂量间隔也可使用MEC值来确定。应当使用在10-90%的时间,优选30-90%的时间并最优选50-90%的时间维持血浆水平高于MEC的方案来施用组合物。在局部施用或选择性吸收的情形中,药物的有效局部浓度可以不与血浆浓度相关。

[0130] 应当指出的是,主治医生应知道根据毒性或器官功能紊乱,如何以及何时终止、中断或调节施用。相反地,如果临床反应不足够(排除毒性),主治医生也知道调节治疗至更高水平。在管理所关注的疾病时,所施用剂量的多少将随被治疗雌激素受体依赖性和/或雌激素受体介导性疾病或病症的严重程度和施用途径而改变。例如,通过标准预后评价方法,可部分地评价雌激素受体依赖性和/或雌激素受体介导性疾病或病症的严重程度。此外,剂量和可能的剂量频率也将根据年龄、体重、以及个体患者的反应而变化。与上述讨论方案相当的方案可用于兽医学中。

[0131] 可使用已知方法,对本文所公开的化合物、盐和组合物的功效和毒性进行评价。例如,可以通过确定对细胞系(诸如哺乳动物,并优选人的细胞系)的体外毒性来建立特定化合物,或共享某些化学部分的化合物的子集的毒理学。此类研究的结果通常预测动物体内,

例如哺乳动物或更具体地人体内的毒性。另选地,可利用已知的方法确定特定化合物在动物模型体内,例如小鼠、大鼠、兔、狗或猴体内的毒性。可利用几种公认的方法来建立特定化合物的功效,例如体外方法、动物模型、或人临床试验。当选择模型来确定功效时,技术人员可在现有技术水平指导下选择适当的模型、剂量、施用途径和/或方案。

[0132] 药物组合物

[0133] 本文所述的一些实施方案涉及药物组合物,该药物组合物可包含有效量的本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐)以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合。

[0134] 术语“药物组合物”是指本文所公开的一种或多种化合物和/或盐与其它化学组分诸如稀释剂或载体的混合物。药物组合物有利于化合物向生物体的施用。药物组合物也可通过使化合物与无机或有机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对-甲苯磺酸、以及水杨酸反应而获得。药物组合物将通常被设计为特定预期的施用途径。

[0135] 术语“生理上可接受的”定义既不消除化合物的生物活性和性质,也不对组合物预期递送的动物造成明显损害或损伤的载体、稀释剂或赋形剂。

[0136] 如本文所用,“载体”是指有利于将化合物引入细胞或组织中的化合物。例如但不限于,二甲基亚砜(DMSO)是常用的载体,其有利于受治疗者的细胞或组织吸收多种有机化合物。

[0137] 如本文所用,“稀释剂”是指药物组合物中缺乏明显药理活性但可能是药学上必需或期望的成分。例如,稀释剂可用于使质量对于制造和/或施用而言过小的强效药物的体积增大。其也可用于溶解经注射、摄取或吸入而施用的药物的液体。本领域中稀释剂的常见形式为缓冲水溶液,诸如但不限于模拟人血液的pH和等渗性的磷酸盐缓冲盐水。

[0138] 如本文所用,“赋形剂”是指添加到药物组合物中以向组合物提供(但不限于)体积、稠度、稳定性、结合能力、润滑性、崩解能力等的基本惰性物质。例如,稳定剂诸如抗氧化剂和金属螯合剂是赋形剂。在一个实施方案中,药物组合物包含抗氧化剂和/或金属螯合剂。“稀释剂”是一类赋形剂。

[0139] 可将本文所述的药物组合物本身施用给人患者,或在药物组合物中与其它活性成分(如在联合疗法中)、或载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合混合施用给人患者。适当的制剂取决于所选的施用途径。本文所述的化合物的配制和施用技术对本领域的技术人员是已知的。

[0140] 本文所公开的药物组合物可通过其自身已公开的方式制造,例如通过常规的混合、溶解、粒化、制糖衣丸、粉碎、乳化、胶囊包封、包埋或制片处理。另外,活性成分以有效实现其预期目的的量包含在内。本文所公开的药物组合中所用的多种化合物可作为与药学相容性抗衡离子所成的盐提供。

[0141] 本领域中存在施用化合物、盐和/或组合物的多种技术,包括但不限于口服、直肠、肺部、局部、气雾剂、注射、输注和胃肠外递送,包括肌内、皮下、静脉内、髓内注射、鞘内、直接心室内、腹膜内、鼻内和眼内注射。

[0142] 也可以以局部而非全身方式施用化合物、盐和/或组合物,例如经由将化合物直接注射或植入患病区域,通常采用长效或缓释制剂的形式。此外,可以以靶向药物递送体系,例如以用组织特异性的抗体包被的脂质体施用化合物。该脂质体将靶向于器官并被器官选

择性地吸收。例如,可能期望鼻内或肺部递送以靶向治疗呼吸性疾病或病症。

[0143] 如果需要,组合物可以存在于包装或分配器装置中,所述包装或分配器装置可包含一个或多个含活性成分的单位剂型。例如,包装可包括金属或塑料箔,例如泡罩包装。包装或分配器装置可附带有施用说明书。包装或分配器也可以附带有与容器有关的以监管药物的制造、使用或销售的政府机构规定的形式出具的公告,所述公告反映该机构批准了该形式的药物用于人类或兽类施用。例如,此类公告可为美国食品与药品管理局批准的处方药标签或批准的产品说明书。也可制备以相容性药用载体配制的可包含本文所述化合物和/或盐的组合物,置入适当容器中,并且标明所治疗的适应症。

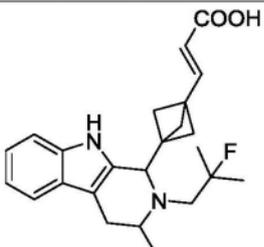
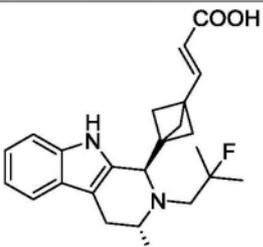
[0144] 实施例

[0145] 在下列实施例中更详细地公开附加实施方案,这些实施例并非旨在以任何方式限制权利要求的范围。

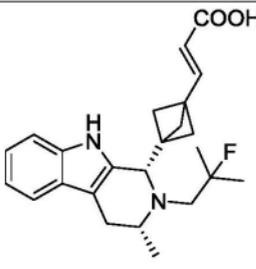
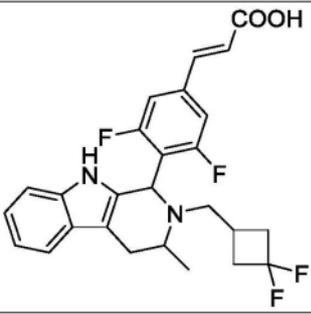
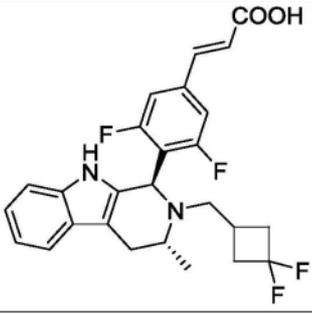
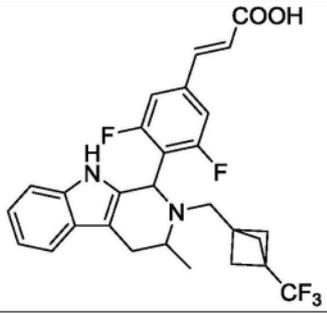
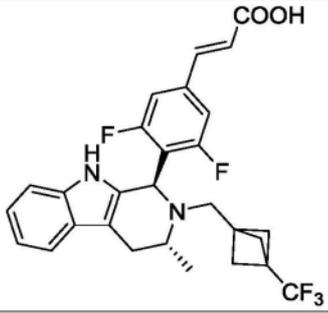
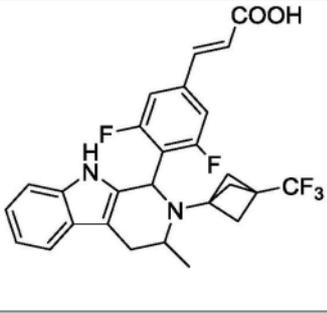
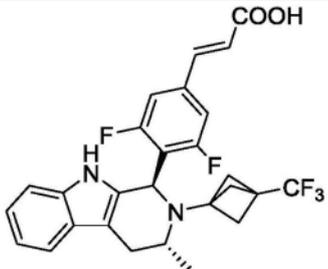
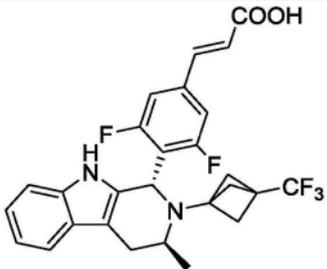
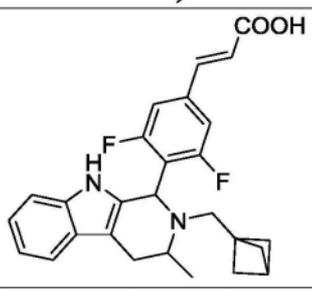
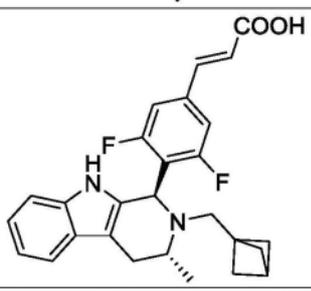
[0146] 化合物

[0147] 如本文提供的详细教导所指导,可以使用本领域的技术人员已知的技术以各种方式制备表1所示的式(I)的化合物。例如,表1所示的式(I)的化合物可根据如以下实施例所述的一般方案1进行制备。同样,根据以下实施例所列的详细教导,表2所示的式(I)的化合物可容易地根据一般方案1制备。本领域的技术人员将理解,表1所示的多种结构并非立体定向的,并且/或者被描述为具有未填充化合价,因此对于同位素和/或立体化学变体,包括消旋体、非对映体、对映体和/或氘代形式是通用的,其可根据本文所提供的指导进行制备。

[0148] 表1

编号	化合物结构	编号	化合物结构
1		1A	

[0149]

编号	化合物结构	编号	化合物结构
1B		2	
2A		3	
3A		4	
4A		4B	
5		5A	

[0150]

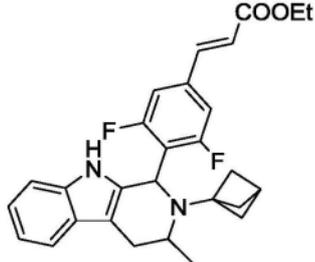
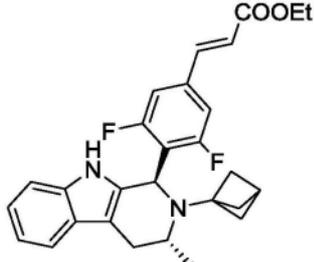
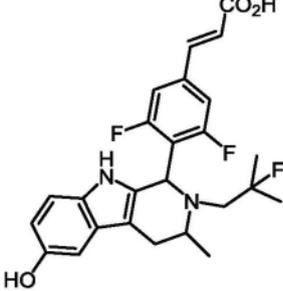
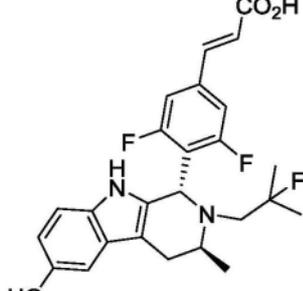
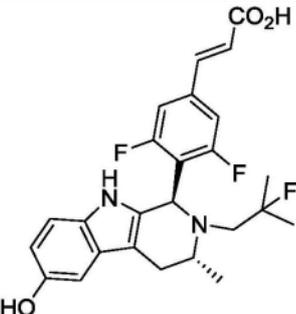
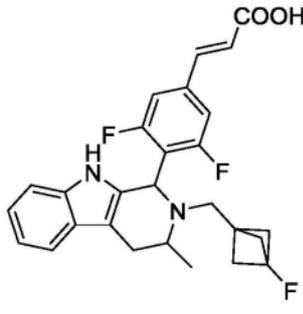
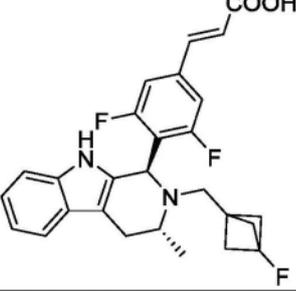
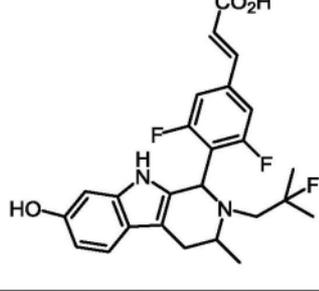
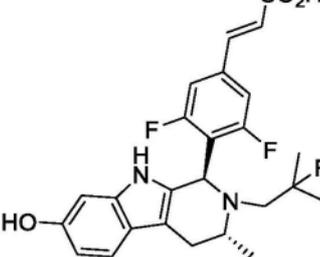
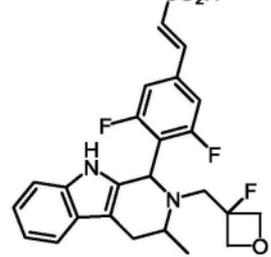
编号	化合物结构	编号	化合物结构
5B		5C	
6		6A	
7		7A	
8		8A	
8B		8C	

[0151]

编号	化合物结构	编号	化合物结构
9		9A	
9B		10	
10A		11	
11A		11B	
11C		11D	

[0152]

[0153]

编号	化合物结构	编号	化合物结构
12		12A	
13		13A	
13B		14	
14A		15	
15A		16	

[0154]

编号	化合物结构	编号	化合物结构
16A		17	
17A		18	
18A		19	
19A		20	
21		21A	

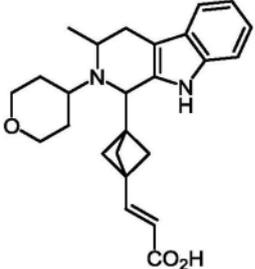
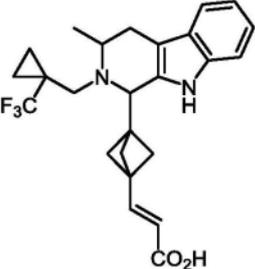
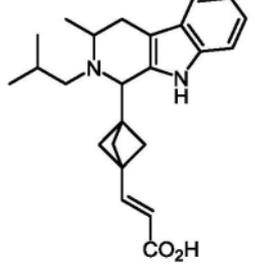
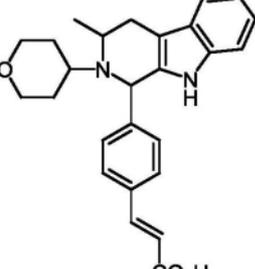
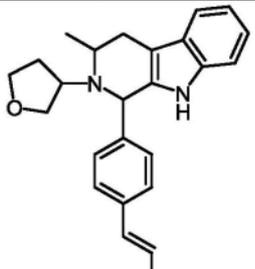
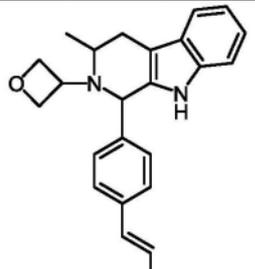
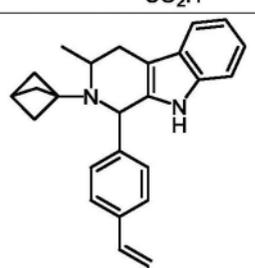
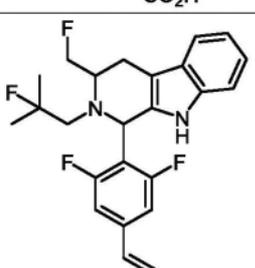
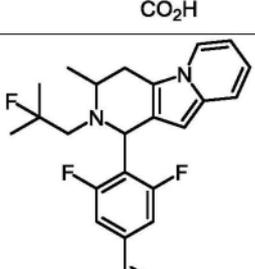
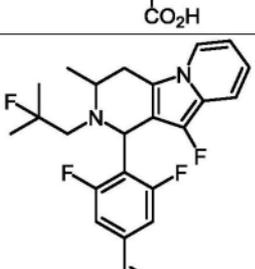
编号	化合物结构	编号	化合物结构
22		23	
23A		23B	
24		25	
25A		25B	
26		26A	

[0155]

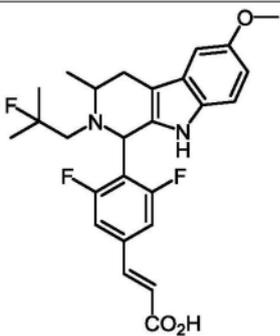
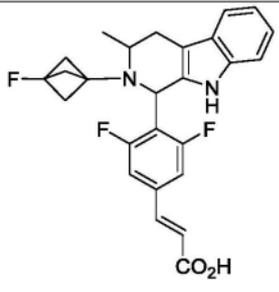
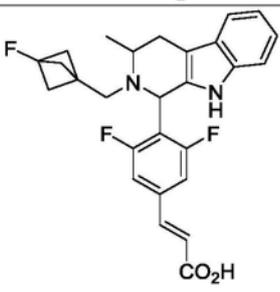
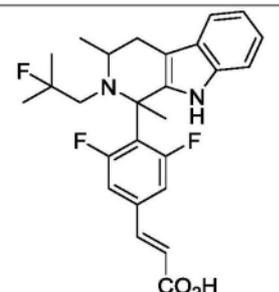
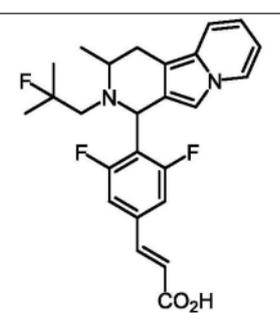
[0156] 表2

编号	化合物结构	编号	化合物结构
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

[0157]

编号	化合物结构	编号	化合物结构
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

[0158]

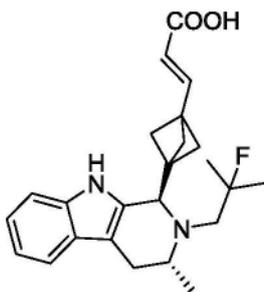
编号	化合物结构	编号	化合物结构
47		48	
49		50	
51			

[0159]

[0160] 实施例1A

[0161] (E)-3-(3-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸(1A)

[0162]



[0163] 中间体三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙基酯的合成

[0164] 步骤1. 在0℃下, 向搅拌着的2-氟-2-甲基丙酸乙酯(500mg, 3.72mmol) 在二乙醚(10mL) 中的溶液添加氢化铝锂(352mg, 9.28mmol)。将反应物在室温下搅拌16h, 并在0℃下用0.3mL的15%NaOH水溶液猝灭, 接着用1mL的水猝灭。将混合物在室温下搅拌20min, 并过滤通过硅藻土垫, 该垫用二乙醚(10mL) 洗涤。使滤液浓缩(浴温度30℃), 得到呈无色液体的2-氟-2-甲基丙-1-醇(210mg, 61%收率), 其无需进一步纯化即可使用。

[0165] 步骤2. 向搅拌着的2-氟-2-甲基丙-1-醇(12g, 130mmol) 在二氯甲烷(120mL) 中的溶液添加2,6-二甲基吡啶(16.6g, 155mmol) 并使混合物冷却至-78℃。添加三氟甲基磺酸酐

(25.7mL, 155mmol) 并将反应物在室温下搅拌2h。将反应混合物用冰水(200mL) 猝灭并用二氯甲烷(2×500mL) 萃取。将合并的有机层用水(4×300mL) 洗涤并且经硫酸钠干燥并浓缩, 得到粗制红色油状物。通过分馏(浴温度80℃至100℃, 5毫巴) 纯化粗制化合物, 得到呈无色液体的三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙基酯(4.8g, 16%收率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=4.41 (d, J=18Hz, 2H), 1.46 (d, J=21.2Hz, 6H)。

[0166] 中间体(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺的合成

[0167] 步骤1. 在0℃下, 向搅拌着的LAH(37.3g, 984mmol) 在无水THF(2.5L) 中的悬浮液添加L-色氨酸(50g, 245mmol) 并于65℃加热18h。在0℃下, 向反应混合物中添加饱和Na₂SO₄水溶液(300mL)。使所得的悬浮液过滤通过硅藻土垫。将垫用EtOAc(2L) 洗涤, 并使合并的有机物经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发, 得到呈黄色粘稠液体的(S)-2-氨基-3-(1H-吡啶-3-基)丙-1-醇(45.3g)。该化合物直接用于下一步骤而无需进一步纯化。(45.3g, 97%收率)。MS (ESI) m/z 191.22[M+H]⁺。

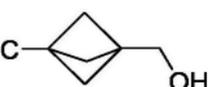
[0168] 步骤2. 在0℃下, 将氯甲酸苄基酯(41.2g, 241mmol) 滴加到Na₂CO₃(43.1g, 407mmol) 和(S)-2-氨基-3-(1H-吡啶-3-基)丙-1-醇(45g, 237mmol) 在水和丙酮的1:1溶液(2L) 中的悬浮液。在添加之后, 移除冷却浴并将所得的反应混合物在室温下搅拌4h。使反应混合物冷却至0℃, 用浓HCl缓慢酸化至约2的pH, 用水稀释, 然后用乙酸乙酯(3×) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发, 获得粗产物, 将其通过快速柱色谱法(SiO₂, 40至70% EtOAc/己烷) 纯化, 得到呈黄色粘稠液体的(S)-(1-羟基-3-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸苄酯。(38g, 49%收率)。MS (ESI) m/z 324.93[M+H]⁺。

[0169] 步骤3. 在0℃下, 将对甲苯磺酰氯(21.2g, 111mmol) 添加到(S)-(1-羟基-3-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)氨基甲酸苄酯(34g, 105mmol) 和TEA(20.7g, 204mmol) 在无水DCM(350mL) 中的溶液。在添加之后, 移除冷却浴并将所得的反应混合物在室温下搅拌16h。减压蒸发溶剂。通过快速柱色谱法(SiO₂, 30至50%EtOAc/己烷) 纯化粗制残余物, 得到呈浅棕色固体的4-甲基苯磺酸(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(1H-吡啶-3-基)丙基酯。(42g, 83%收率)。MS (ESI) m/z 479.16[M+H]⁺。

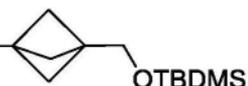
[0170] 步骤4. 向搅拌着的化合物4-甲基苯磺酸(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(1H-吡啶-3-基)丙基酯(42g, 87.8mmol) 在无水乙醇(2.9L) 中的溶液添加Pd(OH)₂(5.18g, 36.9mmol), 将所得的反应混合物在氢气气氛(150psi) 下搅拌5h。使混合物过滤通过硅藻土垫并且用EtOAc(1.5L) 洗涤垫并减压蒸发。通过快速柱色谱法(SiO₂, 含15%甲醇/5%NH₄OH的DCM) 进一步纯化粗产物, 得到呈灰白色固体的(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺。(4.3g, 28%收率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ10.79 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.11 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.04 (ddd, J=0.9Hz, 6.9Hz, 8.1Hz, 1H), 6.95 (ddd, J=1.2Hz, 6.9Hz, 7.8Hz, 1H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.63 (d, J=6.6Hz, 2H), 1.82-1.59 (br s 2H), 0.98 (d, J=6.3Hz, 3H); MS (ESI) m/z 174.24[M+H]⁺; [α]_D²⁰ = -34.2° (c=0.5, MeOH)。

[0171] 中间体(E)-3-(3-甲酰基二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙酯的合成

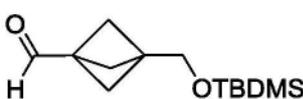
[0172] 步骤1. 在氩气和0℃下, 向3-(甲氧基羰基)二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(12g, 70.5mmol) 在无水THF(200mL) 中的悬浮液滴加BH₃-THF(84mL, 84.0mmol, 1.0M溶于THF)。将混合物在相同温度下搅拌1h。标准水性后处理和柱纯化(SiO₂, EtOAc/己烷) 提供10.1g (收

率:91%) 式  的3-(羟基甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯。

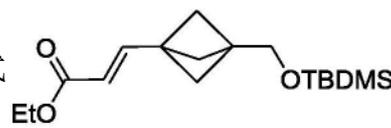
[0173] 步骤2. 在0℃下,向3-(羟基甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(9g,57.7mmol)在无水DCM(200mL)中的悬浮液添加咪唑(7.8g,114mmol)和TBDMS-Cl(10.3g,68.3mmol)。让反应物在室温下搅拌2h。标准水性后处理和柱纯化(SiO₂,EtOAc/己烷)提供14.5g(收率:

93%) 式  的3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯。

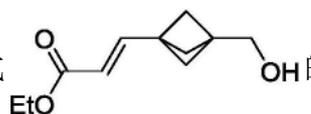
[0174] 步骤3. 在-78℃下,向3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(7g,25.9mmol)在无水甲苯(70mL)中的悬浮液添加DIBAL-H(31.1mL,31.1mmol,1M溶于甲苯),然后在相同温度下搅拌1h。标准水性后处理,然后柱纯化(SiO₂,

EtOAc/己烷)提供4.7g(收率:75%) 式  的3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲醛。

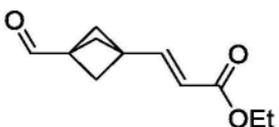
[0175] 步骤4. 在0℃下,向搅拌着的3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲醛(5g,20.8mmol)在45mL无水THF中的悬浮液,添加NaH(1.01g,31.2mmol)。将反应物在室温下搅拌1h。在0℃下添加2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(3.74g,14.5mmol)。让混合物在室温下搅拌3h。标准水性后处理和柱纯化(SiO₂,EtOAc/己烷)提供

3g(收率:42%) 式  的(E)-3-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙酯。

[0176] 步骤5. 在0℃下,向搅拌着的(E)-3-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙酯(0.6g,1.93mmol)在无水THF(10mL)中的溶液添加TBAF(1.0g,3.86mmol)。将混合物在室温下搅拌18h。标准水性后处理和柱纯化(SiO₂,EtOAc/己

烷)提供195mg(收率:54%) 呈无色液体的式  的(E)-3-(3-(羟基甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙酯。

[0177] 步骤6. 在0℃下,向搅拌着的(E)-3-(3-(羟基甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙酯(195mg,0.994mmol)在DCM(8mL)中的溶液添加Dess-Martin过碘烷(84mg,1.99mmol)。将所得的混合物在室温下搅拌2h。标准水性后处理和柱纯化(SiO₂,EtOAc/己烷)提供135mg

(收率:77%) 呈无色液体的式  的(E)-3-(3-甲酰基二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙酯。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ9.60(s,1H),6.94(d,J=15.6Hz,1H),5.82(d,J=15.6Hz,1H),4.20(q,J=4.0Hz,2H),2.16(s,6H),1.30(t,J=4.0Hz,3H)。

[0178] 化合物1A的合成

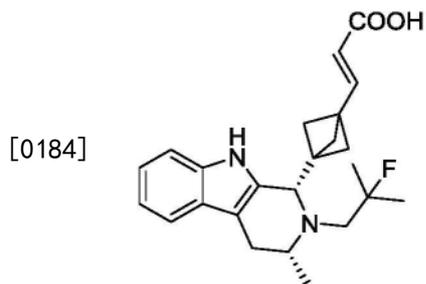
[0179] 步骤1. 向搅拌着的(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(2g, 11.4mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液添加三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙基酯(2.55g, 11.4mmol)和N,N-二异丙基乙胺(3.08mL, 17.4mmol)。将混合物在90℃下搅拌3h, 然后用乙酸乙酯(10mL)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)洗涤。将合并的有机物经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过柱色谱法(SiO₂, 40-50%EtOAc/己烷)纯化所得的残余物, 得到2.19g (76%收率)的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺。MS (ESI) m/z 249.14[M+H]⁺。

[0180] 步骤2. 向搅拌着的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺(250mg, 1.06mmol)和(E)-3-(3-甲酰基二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙酯在5mL甲苯中的溶液添加乙酸(64mg, 1.01mmol), 并将混合物在90℃下搅拌5h。将反应混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)洗涤。将合并的有机物经硫酸钠干燥, 浓缩, 并且通过柱色谱法(SiO₂, 10-12%EtOAc/己烷)纯化所得的残余物, 得到200mg (47%收率)的(E)-3-(3-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙酯。MS (ESI⁺) m/z 425.33[M+H]⁺。

[0181] 步骤3. 在0℃下, 向搅拌着的(E)-3-(3-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙酯(220mg, 0.438mmol)在甲醇/THF(1:1, 2mL)中的溶液添加7.5M NaOH水溶液(0.2mL)。将混合物在0℃下搅拌5h。对所得的反应混合物进行浓缩。将残余物在0℃下用饱和硫酸氢钠酸化至pH 5。将沉淀过滤, 用水洗涤并干燥, 得到45mg (22%收率)的呈灰白色固体的(E)-3-(3-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.2 (br s, 1H), 10.5 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.02 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.93 (t, J=6.8Hz, 1H), 6.81 (s, J=15.6Hz, 1H), 5.64 (d, J=15.2Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.32-3.21 (m, 1H), 2.67-2.21 (m, 4H), 1.87-1.80 (m, 3H), 1.79-1.77 (m, 3H), 1.41-1.35 (m, 3H), 1.27-1.12 (m, 3H), 1.17-1.16 (m, 3H); MS (ESI⁺) m/z 397.34[M+H]⁺。

[0182] 实施例1B

[0183] (E)-3-(3-((1S,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸(1B)



[0185] 步骤1. 向搅拌着的(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(300mg, 1.72mmol)和(E)-3-(3-甲酰基二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙酯(334mg, 1.72mmol)在甲苯(5mL)中的溶液添加乙酸(220mg, 3.34mmol), 然后在90℃下搅拌5h。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液(30mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过柱色谱法(SiO₂, 含5-7%MeOH的DCM)纯化残余物, 得到350mg (74%收率)作为反式/顺式异构体的1.2:1.0混合物的(E)-3-(3-((3R)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)

二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙酯。MS (ESI) m/z 351.23 $[M+H]^+$ 。

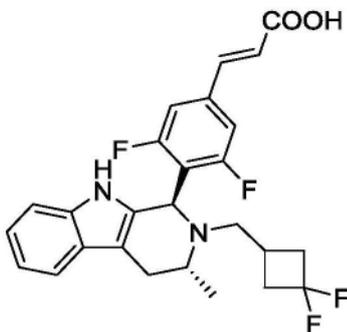
[0186] 步骤2. 向搅拌着的 (E)-3-(3-((3R)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙酯 (0.35g, 1mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的溶液添加三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙基酯 (0.246g, 1.1mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (258mg, 17.4mmol) 和碘化钾。将反应物置于微波炉中在130℃下搅拌4h, 然后用乙酸乙酯 (50mL) 稀释。将合并的有机物经硫酸钠干燥并浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 , 使用含45-50%乙酸乙酯的石油醚) 纯化所得的残余物, 得到0.26g (61%收率) 的 (E)-3-(3-((3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙酯。MS (ESI) m/z 425.2 $[M+H]^+$ 。

[0187] 步骤3. 在0℃下, 向搅拌着的 (E)-3-(3-((3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸乙酯 (250mg, 0.587mmol) 在甲醇 (0.6mL) 和THF (0.6mL) 中的溶液添加7.5M NaOH (94mg 2.35mmol) 水溶液, 并且在室温下搅拌18h。对反应混合物进行减压浓缩。在0℃下, 将所获得的残余物用1N HCl 酸化, 用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取, 并将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压蒸发。通过SFC (柱/尺寸: Chiralcel OJ-H (250×4.6mm), 5 μ m; CO_2 %: 60.0; 共溶剂%: 40.0 (100% 甲醇); 总流速: 70.0g/min; 背压: 100.0巴; UV: 228nm; 叠加时间: 6.5min; 上样/注射: 11mg; 溶解: 甲醇; 注射的总数: 25; 仪器细节: 品牌/型号: Thar SFC-80) 纯化所获得的残余物, 得到42mg (18%收率) 呈灰白色固体的 (E)-3-(3-((1S,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)二环[1.1.1]戊-1-基)丙烯酸。¹H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ =12.4-11.8 (br s, 1H), 10.3 (s, 1H), 7.36 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 7.10-6.90 (m, 2H), 6.80 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 5.65 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.31-3.15 (m, 1H), 2.95-2.65 (m, 3H), 2.37 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 1.93 (d, $J=9.2$ Hz, 3H), 1.84 (d, $J=9.6$ Hz, 3H), 1.45-1.22 (m, 6H), 1.10 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 397.34 $[M+H]^+$ 。

[0188] 实施例2A

[0189] (E)-3-(4-((1R,3R)-2-((3,3-二氟环丁基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸 (2A)

[0190]



[0191] 步骤1. 使4-溴-2,6-二氟苯甲醛 (3g, 13.6mmol) 和丙烯酸甲酯 (1.84mL, 20.4mmol) 溶解于充分脱气的N,N-二甲基乙酰胺。添加三邻甲苯基膦 (0.413g, 1.36mmol)、乙酸钨(II) (0.152g, 0.678mmol) 和三乙胺 (3.7mL, 27.1mmol) 并将反应物在80℃下搅拌6h。使反应混合物冷却, 过滤通过硅藻土垫, 该垫用甲醇 (20mL) 洗涤。对滤液进行减压浓缩。通过柱色谱法 (SiO_2 , 10% EtOAc/己烷) 纯化粗制化合物, 得到2.5g (81%收率) 呈浅黄色固体的 (E)-3-(3-

5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸甲酯。MS (ESI) m/z 227.08 $[M+H]^+$ 。

[0192] 步骤2. 在0℃下,向搅拌着的3,3-二氟环丁烷羧酸(781mg,5.75mmol)在无水THF(20mL)中的悬浮液添加丙基膦酸酐(10.4mL,17.2mmol,50%重量/重量溶于EtOAc)和DIPEA(3mL,17.2mmol)。将混合物在相同温度下搅拌20min,然后在0℃下添加(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(1g,5.75mmol),并将反应物在室温下搅拌16h。将反应混合物用冰冷的水稀释并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发。通过快速柱色谱法(SiO_2 ,20%EtOAc/己烷)纯化粗产物,给出呈淡棕色固体的1.2g(72%收率)的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺。MS (ESI) m/z 293 $[M+H]^+$ 。

[0193] 步骤3. 在0℃下,向搅拌着的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-3,3-二氟环丁烷-1-甲酰胺(1.24g,4.11mmol)在无水THF(30mL)中的悬浮液分批加入LAH(780mg,20.5mmol),然后将反应物回流搅拌14h。将反应混合物用冰冷的水(50mL)猝灭并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发,得到粗料,将其通过快速柱色谱法(SiO_2 ,80%EtOAc/己烷)纯化,提供1g(88%收率)呈灰白色固体的(R)-N-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺。MS (ESI) m/z 279 $[M+H]^+$ 。

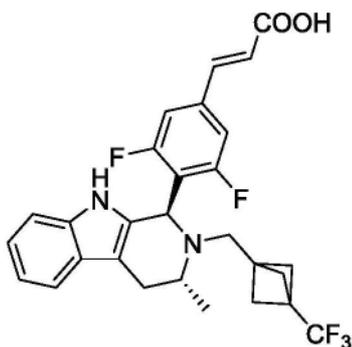
[0194] 步骤4. 向搅拌着的(R)-N-((3,3-二氟环丁基)甲基)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(800mg,2.88mmol)在甲苯(8mL)中的溶液添加(E)-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸甲酯(650mg,2.88mmol)和乙酸(345mg,5.76mmol)。将所得的混合物在90℃下搅拌5h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压蒸发,得到800mg(57%收率)呈黄色固体的粗制(E)-3-(4-((1R,3R)-2-((3,3-二氟环丁基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯,其无需进一步纯化即可使用(顺式/反式:1:8);MS (ESI) m/z 487.2 $[M+H]^+$ 。

[0195] 步骤5. 在0℃下,向搅拌着的(E)-3-(4-((1R,3R)-2-((3,3-二氟环丁基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯(230mg,0.473mmol)在THF:甲醇(5mL,4:1)中的溶液添加7.5M NaOH水溶液(56mg 1.42mmol)并将混合物在室温下搅拌5h。对反应混合物进行减压浓缩,以除去甲醇。在0℃下用1N HCl酸化所获得的残余物。将反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤。将合并的有机物经硫酸钠干燥并浓缩,提供粗产物,通过制备型SFC对其进行纯化,得到95mg(42%收率)呈灰白色固体的(E)-3-(4-((1R,3R)-2-((3,3-二氟环丁基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸。 1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ 10.59(s,1H),7.60-7.39(m,4H),7.19(d,J=7.5Hz,1H),7.08-6.90(m,2H),6.67(d,J=15.9Hz,1H),5.14(s,1H),3.50-3.16(m,1H),2.90-2.70(m,2H),2.63-2.46(m,3H),2.46-2.25(m,2H),2.22-2.15(m,1H),2.05-1.82(m,1H),1.06(d,J=6.0,3H);MS (ESI) m/z 473.2 $[M+H]^+$ 。 $[\alpha]_D^{25} = -79.2^\circ$ (c 0.25, $CHCl_3$)。

[0196] 实施例3A

[0197] (E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(3A)

[0198]



[0199] 步骤1.在0℃下,向搅拌着的(R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺(200mg,1.11mmol)在无水THF(4mL)中的悬浮液添加丙基膦酸酐(2mL,3.35mmol,50%重量/重量溶于EtOAc)和DIPEA(0.6mL,3.35mmol)。将混合物在0℃下搅拌20min,然后在0℃下添加3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(213mg,1.22mmol)。让反应物在室温下搅拌16h。将反应混合物用冰冷的水稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,20%EtOAc/己烷)纯化所得的残余物,得到200mg(64%收率)呈浅棕色固体的(R)-N-(1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)-3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺。MS(ESI)m/z;337.36[M+H]⁺。

[0200] 步骤2.在0℃下,向搅拌着的(R)-N-(1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)-3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(200mg,0.595mmol)在无水THF(5mL)中的悬浮液分批加入LAH(135mg,3.57mmol)并将混合物回流加热14h。添加冰水(50mL)并用EtOAc(2×50mL)萃取混合物。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,80%EtOAc/己烷)纯化所得的残余物,得到150mg(78%收率)呈灰白色固体的(R)-1-(1H-吲哚-3-基)-N-((3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)丙-2-胺。MS(ESI)m/z 323.23[M+H]⁺。

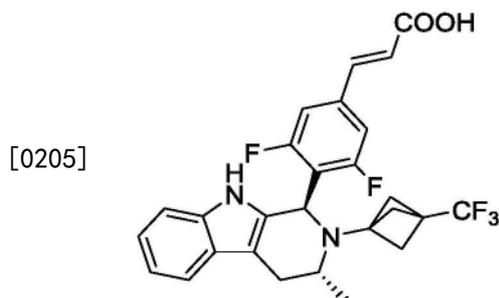
[0201] 步骤3.向搅拌着的(R)-1-(1H-吲哚-3-基)-N-((3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)丙-2-胺(150mg,0.465mmol)在甲苯(3mL)中的溶液添加(E)-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸甲酯(126mg,0.55mmol)和乙酸(55mg,0.931mmol)。将所得的混合物在90℃下搅拌5h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。使合并的有机物经Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发,得到粗产物,通过快速柱色谱法(SiO₂,15%EtOAc/己烷)对其进行纯化,得到140mg(56%收率)呈灰白色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)丙烯酸甲酯。MS(ESI)m/z 531.35[M+H]⁺。

[0202] 步骤4.在0℃下,向搅拌着的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)丙烯酸甲酯(140mg,0.26mmol)在THF:甲醇(5mL,4:1)中的溶液添加7.5M NaOH(0.10mL,0.79mmol)水溶液并将混合物在室温下搅拌5h。浓缩得到残余物,将其在0℃下用1N HCl酸化并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机物经Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。通过SFC进一步纯化粗产物,得到50mg(37%收率)呈浅黄色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基)苯基)丙烯酸。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ12.58(br s 1H),10.55(s 1H),7.53(d,J=16Hz,1H),7.48(d,J=10.8Hz,2H),7.41(d,J=7.8Hz,1H),7.18(d,J=7.8Hz,1H),7.02-

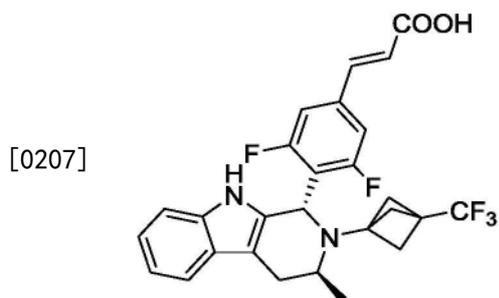
6.92 (m, 2H), 6.68 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.42-3.28 (m, 1H), 2.95 (dd, $J=14.7\text{Hz}$, 4.2Hz, 1H), 2.83 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 2.59 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 2.37 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), 1.75 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 3H), 1.63 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 3H), 1.07 (d, $J=6\text{Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z 517.32 $[M+H]^+$. $[\alpha]_D^{25} = -70.0^\circ$ ($c=0.5$, MeOH, 25°C).

[0203] 实施例4A和4B

[0204] (E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸 (4A)



[0206] (E)-3-(3,5-二氟-4-((1S,3S)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸 (4B)



[0208] 步骤1. 向搅拌着的1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-酮(0.400g, 2.31mmol)在甲醇(3mL)中的溶液添加3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-胺(0.518g, 2.77mmol)和乙酸(14mg, 0.231mmol), 并且将混合物在室温下搅拌16小时。使所得的溶液冷却至 0°C 并添加氰基硼氢化钠(0.290g, 4.62mmol), 然后在室温下再搅拌5h。将反应物用乙酸乙酯(10mL)稀释并用饱和 NH_4Cl 水溶液(10mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。使用(SiO_2 , 15% EtOAc/己烷)通过柱色谱法纯化粗制残余物, 得到0.4g的N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-胺, 其无需进一步纯化即可使用; MS (ESI) m/z 309.18 $[M+H]^+$ 。

[0209] 步骤2. 向搅拌着的N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-胺(1.2g, 3.90mmol)在甲苯(6mL)中的溶液添加(E)-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸甲酯(0.880g, 3.90mmol)和乙酸(0.467g, 7.79mmol)。将所得的混合物在 90°C 下搅拌5h。将反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤。将合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过手性SFC(Chiralcel OD-H($5\mu\text{m}$, $250 \times 21\text{mm}$) CO_2 :85.0%, 共溶剂(EtOH):15.0%; 总流速:60.0g/min; 背压:100.0巴; UV:220nm; 叠加时间:5.5min; 上样/注射:2.8mg; 溶解:MeOH; 注射的总数:35; 仪器细节:品牌/型号:Thar SFC-80)纯化残余物, 得到180mg(9%收率)的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯(指定为峰-1)以及180mg(9%

收率)的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1S,3S)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯(指定为峰-2)。(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯:MS(ESI)m/z 517.18[M+H]⁺。(E)-3-(3,5-二氟-4-((1S,3S)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯:MS(ESI)m/z 517.18[M+H]⁺。注意:绝对立体化学任意指定。

[0210] 步骤3-a.在0℃下,向搅拌着的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯(180mg,0.349mmol)在甲醇(1.5mL)中的溶液添加NaOH水溶液(0.13mL,0.039g,0.988mmol,7.5M),并将混合物在室温下搅拌5h。对反应混合物进行减压浓缩,以除去甲醇。将残余物在0℃下用1N HCl酸化,用EtOAc稀释并用水洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过SFC(Chiralcel OJ-H(5μm,250×21mm);CO₂%:50.0%;共溶剂(EtOH)%:50.0%;总流速:60.0g/min;背压:90.0巴;UV:220nm;叠加时间:6.5min;上样/注射:36mg;溶解:MeOH;注射的总数:6;仪器细节:品牌/型号:Thar SFC-80)纯化粗制残余物,得到90mg(55%收率)呈灰白色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ10.6(br s,1H),7.62-7.39(m,4H),7.18(d,J=7.5Hz,1H),7.03-6.92(m,J=7.2Hz,2H),6.68(d,J=16.2Hz,1H),5.38(s,1H),3.62(br s,1H),3.05-2.97(m,1H),2.63-2.58(m,1H),2.08-1.79(m 6H),1.09(d,J=6Hz,3H);MS(ESI)m/z 503.26[M+H]⁺。[α]_D²⁰=-58.4°(c 0.25,CHCl₃,24℃)。

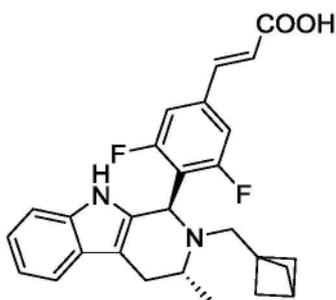
[0211] 步骤3-b.在0℃下,向搅拌着的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1S,3S)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯(170mg,0.329mmol)在甲醇(1.5mL)中的溶液添加NaOH水溶液(0.13mL,0.988mmol,7.5M)并将反应物在室温下搅拌5h。对反应混合物进行减压浓缩,以除去甲醇。将残余物在0℃下用1N HCl酸化,然后用EtOAc稀释并用水洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过SFC(Chiralcel OJ-H(5μm,250×21mm);CO₂%:55.0;共溶剂(EtOH)%:45.0;总流速:60.0g/min;背压:90.0巴;UV:220nm;叠加时间:6.8min;上样/注射:12mg;溶解:MeOH;注射的总数:15;仪器细节:品牌/型号:Thar SFC-80)纯化粗制残余物,得到115mg(70%收率)呈灰白色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1S,3S)-3-甲基-2-(3-(三氟甲基)二环[1.1.1]戊-1-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ10.6(br s,1H),7.62-7.39(m,4H),7.18(d,J=7.8Hz,1H),7.03-6.92(m,2H),6.68(d,J=15.2Hz,1H),5.39(s,1H),3.62(br s,1H),3.01-2.95(m,1H),2.63-2.58(m,1H),2.12-1.72(m,6H),1.09(d,J=6.0Hz,3H);MS(ESI):m/z 503.26[M+H]⁺。[α]_D²⁰+42.4(c 0.25,CHCl₃,24℃)。

[0212] 化合物4A和4B在上文和表1中示出,并且绝对立体化学任意指定。

[0213] 实施例5A

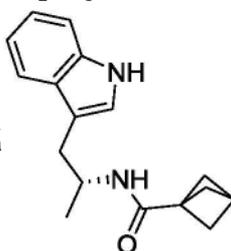
[0214] (E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(5A)

[0215]



[0216] 步骤1. 在室温下,向搅拌着的(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(0.500g,2.87mmol)在THF(10mL)中的溶液添加丙基膦酸酐(2.25mL,8.60mmol,50%重量/重量溶于EtOAc)和N,N-二异丙基乙胺(1.5mL,8.60mmol)。将溶液搅拌10分钟,然后添加二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(0.375g,3.16mmol)溶液并将混合物在室温下再搅拌16h。添加水(3mL)并用EtOAc(2×50mL)萃取反应混合物。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。用醚研磨粗产物,

得到700mg(90%收率)呈浅黄色固体的式

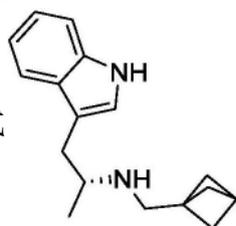


的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)

丙-2-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺。MS(ESI)m/z 269.26[M+H]⁺。

[0217] 步骤2. 在0℃下,向搅拌着的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(700mg,2.61mmol)在THF(10mL)中的溶液分批加入LAH(600mg,15.7mmol)。将混合物加热至回流16h,冷却至室温,然后缓慢地用冰水(50mL)处理并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。用醚研磨粗制残余物,获得600mg(90%

收率)呈浅黄色固体的式



的半纯(R)-N-(二环[1.1.1]戊-1-基甲基)-1-

(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺。MS(ESI)m/z 255.36[M+H]⁺。

[0218] 步骤3. 向搅拌着的半纯(R)-N-(二环[1.1.1]戊-1-基甲基)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(600mg,2.36mmol)在甲苯(12mL)中的溶液,添加(E)-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸甲酯(540mg,2.36mmol)和乙酸(285mg,4.7mmol)并将混合物于90℃搅拌12h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,然后用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发,得到400mg(36%收率)作为顺式/反式异构体混合物的粗制(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯。MS(ESI)m/z 463.38[M+H]⁺。

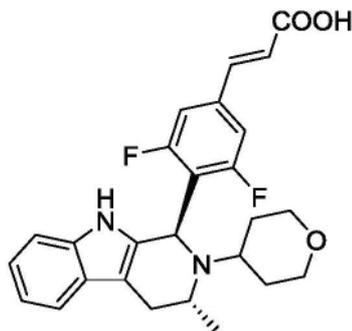
[0219] 步骤4. 在0℃下,向搅拌着的(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯(400mg)的顺式/反式异构体混合物,0.86mmol)在THF/MeOH(6mL,5:1)混合物中的溶液添加NaOH水溶液(0.5mL,1.5M)并将混合物在室温下搅拌16h。标准水性后处理和SFC纯化提供140mg(收

率37%)呈浅黄色固体的(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ12.50(br s 1H),10.50(s,1H),7.55(d,J=16.0Hz,1H),7.46(d,J=8Hz,2H),7.39(d,J=8Hz,1H),7.16(d,J=8Hz,1H),6.99(dd,J=7.6Hz,6.8Hz,1H),6.94(dd,J=7.6Hz,7.2Hz,1H),6.67(d,J=16Hz,1H),5.08(s,1H),3.45-3.56(m,1H),2.94(dd,J=12.8Hz,4Hz,1H),2.68(d,J=14Hz,1H),2.56(dd,J=12Hz,0.9Hz,1H),2.37(s,1H),2.24(d,J=14.8Hz,1H),1.56(d,J=8.8Hz,3H),1.46(d,J=9.2Hz,3H),1.00(d,J=6.4Hz,3H);MS(ESI)m/z 449.39[M+H]⁺,[α]_D²⁰+65.6°(c 0.25,MeOH,24°C)。

[0220] 实施例6A

[0221] (E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(6A)

[0222]



[0223] 步骤1.向搅拌着的(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(0.5g,2.86mmol)在乙醇(3mL)中的溶液添加四氢-4H-吡喃-4-酮(0.27g 2.86mmol)并将混合物加热至80°C保持3h。使所得的反应混合物冷却至0°C并添加硼氢化钠(0.216g,5.72mmol)。将混合物在室温下搅拌2h,然后用乙酸乙酯(10mL)稀释,并且用饱和NH₄Cl水溶液(10mL)洗涤,接着用盐水洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到0.61g(82%收率)呈无色胶状液体的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)四氢-2H-吡喃-4-胺。MS(ESI)m/z 259.18[M+H]⁺。

[0224] 步骤2.向搅拌着的N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)四氢-2H-吡喃-4-胺(0.5g,1.93mmol)在5mL甲苯中的溶液添加(E)-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸甲酯(0.437g,1.94mmol)和乙酸(232mg,3.87mmol)。将所得的混合物在90°C下搅拌5h。将反应混合物用EtOAc稀释,用水洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到220mg(24%收率)呈浅黄色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯。MS(ESI)m/z 467.31[M+H]⁺。

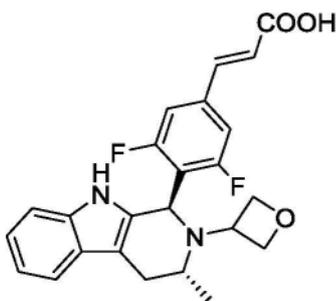
[0225] 步骤3.在0°C下,向搅拌着的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯(220mg,0.398mmol)在甲醇(2mL)中的溶液添加NaOH水溶液(0.159mL,1.19mmol,7.5M)并在室温下搅拌4h。对反应混合物进行减压浓缩并在0°C下用1N HCl酸化残余物。将混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,并将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。通过SFC(柱/尺寸:(R,R)-Whelk-01(5μm,250×30mm);CO₂%:60.0;共溶剂(IPA)%:40.0;总流速:70.0g/min;背压:100.0巴;UV:224nm;叠加时间:5.8min;上样/注射:4.2mg;溶解:甲醇;注射的总数:35;仪器细节:品牌/型号:Thar SFC-80)纯化粗产物,得到80mg(收率:46%)呈灰白色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶

并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.50 (br s, 1H), 10.56 (br s, 1H), 7.55-7.36 (m, 4H), 7.19 (d, J=8Hz, 1H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.65 (d, J=16.4Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.89-3.70 (m, 2H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.94-2.78 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 3H), 1.34-1.15 (m, 4H); MS (ESI) m/z 453.25 [M+H]⁺, [α]_D²⁰ = -80.0° (c 0.25, MeOH, 24°C)。

[0226] 实施例7A

[0227] (E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸 (7A)

[0228]



[0229] 步骤1. 向搅拌着的(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(0.8g, 4.60mmol)在3mL乙醇中的溶液添加氧杂环丁烷-3-酮(0.397g 5.52mmol),并将反应混合物在50°C下搅拌3小时。使所得的反应混合物冷却至0°C,用硼氢化钠(0.262g, 6.90mmol)处理并在室温下搅拌5h。将混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释并用饱和NH₄Cl水溶液(10mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩。通过柱色谱法(SiO₂, 2-3%甲醇/DCM)纯化粗制残余物,得到0.3g (28%收率)呈无色胶状液体的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)氧杂环丁烷-3-胺。MS (ESI) m/z 231.17 [M+H]⁺。

[0230] 步骤2. 向搅拌着的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)氧杂环丁烷-3-胺(0.300g, 1.30mmol)在甲苯(3mL)中的溶液添加(E)-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸甲酯(0.353g, 1.56mmol)和乙酸(0.156, 2.61mmol)。将所得的混合物在90°C下搅拌5h。将反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤。将合并的有机物经硫酸钠干燥并浓缩。通过反相制备型HPLC纯化残余物,得到180mg (32%收率)呈浅黄色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯。MS (ESI) m/z 439.24 [M+H]⁺。

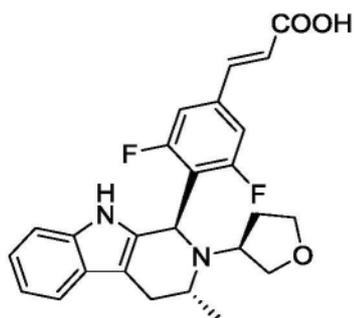
[0231] 步骤3. 在0°C下,向搅拌着的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯(130mg, 0.296mmol)在甲醇(1.5mL)中的溶液添加NaOH水溶液(35mg, 0.888mmol, 7.5M)。将混合物在室温下搅拌5h。对反应混合物进行减压浓缩以除去甲醇。将所获得的残余物在0°C下用1N HCl酸化,然后用EtOAc稀释并用水洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。用正戊烷研磨残余物,得到70mg (56%收率)呈灰白色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.6 (br s, 1H), 10.6 (br s, 1H), 7.57-7.39 (m, 4H), 7.19 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.02-6.93 (m, J=7.2Hz, 2H), 6.68 (d, J=16Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.93 (br s, 2H), 2.93 (d, J=15.2Hz, 1H), 2.56 (br s,

2H), 1.00 (br s, 3H); MS (ESI) m/z 425.29 [M+H]⁺。

[0232] 实施例8A和8B

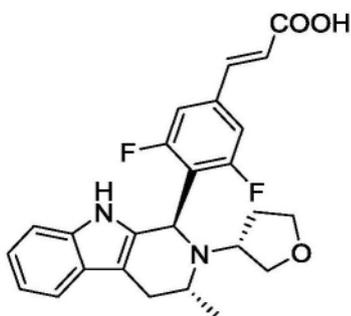
[0233] (E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸 (8A)

[0234]



[0235] (E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸 (8B)

[0236]



[0237] 步骤1. 在室温下,向搅拌着的(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(0.8g,4.60mmol)在乙醇(3mL)中的溶液添加二氢呋喃-3(2H)-酮(0.474g,5.52mmol)和乙酸(0.275g,4.60mmol)并搅拌3小时。使所得的反应混合物冷却至0℃,并且用硼氢化钠(0.262g,6.90mmol)处理,然后在室温下搅拌5h。将混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释并用饱和NH₄Cl水溶液(10mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩。通过柱色谱法(SiO₂,2-3%MeOH/DCM)纯化所获得的残余物,得到0.450g(40%收率)呈无色胶状液体的N-((R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)四氢呋喃-3-胺。MS (ESI-) m/z 245.21 [M+H]⁺。

[0238] 步骤2. 向搅拌着的N-((R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)四氢呋喃-3-胺(0.450g,1.84mmol)在甲苯(3mL)中的溶液添加(E)-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸甲酯(0.501g,2.21mmol)和乙酸(0.221g,3.68mmol)。将所得的混合物在90℃下搅拌5h。将反应混合物用EtOAc稀释,用水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过手性SFC纯化残余物,得到呈浅黄色固体的150mg(18%收率)的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯以及180mg(22%收率)的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯。(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯:MS (ESI):m/z 453.24 [M+H]⁺。(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯:MS (ESI) m/z 453.25 [M+H]⁺。

[0239] 步骤3-a.在0°C下,向搅拌着的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯(150mg, 0.296mmol)在甲醇(1.5mL)中的溶液添加NaOH水溶液(0.132mL, 0.995mmol, 7.5M)并在室温下搅拌5h.对反应混合物进行减压浓缩.在0°C下,将残余物用1N HCl酸化,用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,并将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发,得到粗产物.通过手性SFC纯化残余物,得到40mg (27%收率)呈灰白色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸.¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ10.6 (br s, 1H), 7.65-7.34 (m, 4H), 7.19 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.04-6.88 (m, 2H), 6.64 (d, J=15.6Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.79-3.40 (m, 6H), 2.83 (dd, J=15, 4.2Hz, 1H), 2.57 (d, J=6.9Hz, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.16 (d, J=6.9Hz, 3H); MS (ESI): m/z 439.26 [M+H]⁺; [α]_D = -73.2° (c 0.25, CHCl₃, 24°C)。

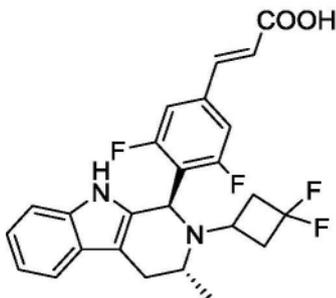
[0240] 步骤3-b.在0°C下,向搅拌着的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯(0.180g, 0.398mmol)在甲醇(2mL)中的溶液添加NaOH水溶液(0.159mL, 1.19mmol, 7.5M)并在室温下搅拌5h.对反应混合物进行减压浓缩.将所获得的残余物在0°C下用1N HCl酸化并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取.将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发,得到粗产物.通过手性SFC纯化残余物,得到80mg (46%收率)呈灰白色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸.¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.7 (br s, 1H), 10.6 (s, 1H), 7.58-7.32 (m, 4H), 7.18 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.02-6.91 (m, 2H), 6.66 (d, J=15.6Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.88-3.75 (m, 1H), 3.68-3.48 (m, 3H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.08 (t, J=8.1Hz, 1H), 2.89 (dd, J=15Hz, 3.6Hz, 1H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.14 (d, J=6.3Hz, 3H); MS (ESI): m/z 439.26 [M+H]⁺; [α]_D = -70.4° (c 0.25, CHCl₃, 24°C)。

[0241] 化合物8A和8B的立体化学用小分子X射线晶体学加以证实,如上文和表1所指出。

[0242] 实施例9A和9B

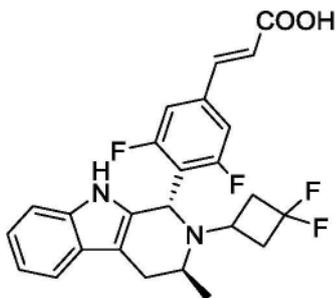
[0243] (E)-3-(4-((1R,3R)-2-(3,3-二氟环丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸 (9A)

[0244]



[0245] (E)-3-(4-((1S,3S)-2-(3,3-二氟环丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸 (9B)

[0246]



[0247] 步骤1. 在室温下,向搅拌着的1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-酮(2g,11.6mmol)在甲醇(10mL)中的溶液添加3,3-二氟环丁烷-1-胺盐酸盐(1.81g 12.7mmol)和乙酸(0.069g,1.15mmol)。将反应物搅拌3小时,冷却至0°C并添加氰基硼氢化钠(1.40g,23.1mmol)。将混合物在室温下搅拌24h。将反应物用乙酸乙酯(10mL)稀释,用饱和NH₄Cl水溶液(10mL)洗涤,接着用盐水洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(SiO₂,2-3%MeOH/DCM)纯化残余物,得到2.2g(72%收率)呈无色胶状液体的N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-3,3-二氟环丁烷-1-胺。MS (ESI) m/z 265.35 [M+H]⁺。

[0248] 步骤2. 向搅拌着的N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-3,3-二氟环丁烷-1-胺(2.2g,8.33mmol)在甲苯(25mL)中的溶液添加(E)-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸甲酯(2.07g,9.16mmol)和乙酸(0.1ml,1.66mmol)。将所得的混合物在80°C下搅拌5h。将反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过手性SFC(柱/尺寸:Chiralpak AD-H(5μm,250×21mm);CO₂%:65.0;共溶剂(EtOH)%:35.0;总流速:60.0g/min;背压:100.0巴;UV:221nm;叠加时间:5.0min;上样/注射:2.5mg;溶解:MeOH;注射的总数:60;仪器细节:品牌/型号:Thar SFC-80)纯化残余物,得到500mg(13%收率)的(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(3,3-二氟环丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯(指定为峰1)以及500mg(13%收率)的(E)-3-(4-((1S,3S)-2-(3,3-二氟环丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯(指定为峰2)。(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(3,3-二氟环丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯:MS (ESI) m/z 473.26 [M+H]⁺。(E)-3-(4-((1S,3S)-2-(3,3-二氟环丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯:MS (ESI) m/z 473.26 [M+H]⁺。

[0249] 步骤3-a. 在0°C下,向搅拌着的(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(3,3-二氟环丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯(0.250g,0.520mmol)在甲醇(1.5mL)中的溶液添加NaOH水溶液(0.14mL,1.05mmol,7.5M)并将反应物在室温下搅拌5h。对反应混合物进行减压浓缩。将所得的残余物在0°C下用1N HCl酸化,然后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压蒸发。通过手性SFC[柱/尺寸:Chiralcel OD-H(5μm,250×30mm);CO₂%:65.0;共溶剂(MeOH)%:35.0;总流速:60.0g/min;背压:100.0巴;UV:223nm;叠加时间:3.5min;上样/注射:4.0mg;溶解:MeOH+DCM;注射的总数:55;仪器细节:品牌/型号:Thar SFC-80]纯化残余物,得到130mg(53%收率)呈灰白色固体的(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(3,3-二氟环丁基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ10.6(s,1H),7.60-7.38(m,4H),7.18(d,J=7.5Hz,1H),7.08-6.90(m,2H),6.68(d,J=15.9Hz,1H),5.16

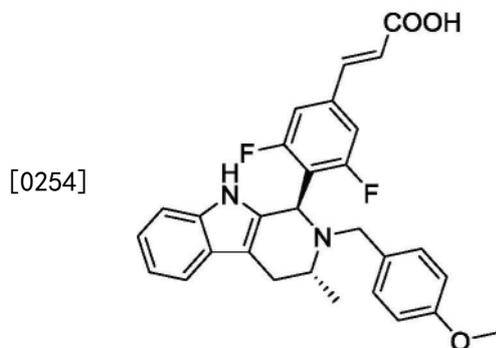
(s, 1H), 3.59-3.42 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.94 (dd, J=14.9, 4.0Hz, 2H), 2.90-2.71 (m, 1H), 2.71-2.56 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.6, 3H); MS (ESI) m/z 459.26 [M+H]⁺; [α]_D²⁰ = -40.0° (c 0.25, MeOH, 24°C)。

[0250] 步骤3-b. 在0°C下, 向搅拌着的(E)-3-(4-((1S, 3S)-2-(3, 3-二氟环丁基)-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-1-基)-3, 5-二氟苯基)丙烯酸甲酯(250mg, 0.525mmol)在甲醇(1.5mL)中的溶液添加NaOH水溶液(0.14mL, 1.05mmol, 7.5M)并将反应物在室温下搅拌5h。对混合物进行减压浓缩以除去溶剂。将残余物在0°C下用1N HCl溶液酸化, 然后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压蒸发。通过手性SFC[柱/尺寸: Chiralcel OD-H(5μm, 250×30mm); CO₂%: 60.0; 共溶剂(MeOH)%: 40.0; 总流速: 100.0g/min; 背压: 100.0巴; UV: 220nm; 叠加时间: 4.5min; 上样/注射: 13.0mg; 溶解: MeOH; 注射的总数: 28; 仪器细节: 品牌/型号: Thar SFC-200-005]纯化残余物, 得到140mg (57%收率)呈灰白色固体的(E)-3-(4-((1S, 3S)-2-(3, 3-二氟环丁基)-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-1-基)-3, 5-二氟苯基)丙烯酸。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.6 (s, 1H), 7.60-7.38 (m, 4H), 7.18 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.08-6.90 (m, 2H), 6.68 (d, J=15.9Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.59-3.42 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.94 (dd, J=14.9, 4.0Hz, 2H), 2.90-2.71 (m, 1H), 2.71-2.56 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.03 (d, J=6.6, 3H); MS (ESI) m/z 459.26 [M+H]⁺; [α]_D²⁰ = +32.0° (c 0.25, MeOH, 24°C)。

[0251] 化合物9A和9B在上文和表1示出, 并且绝对立体化学任意指定。

[0252] 实施例10A

[0253] (E)-3-(3, 5-二氟-4-((1R, 3R)-2-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-2, 3, 4, 9-四氢-1H-吡啶并[3, 4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(10A)



[0255] 步骤1. 向搅拌着的(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(1g, 5.73mmol)在3mL乙醇中的溶液添加4-甲氧基苯甲醛(0.781g, 5.73mmol)并将混合物在70°C下搅拌30min。使所得的反应混合物冷却至0°C, 添加硼氢化钠(0.326g, 8.59mmol)并将反应物在室温下搅拌1h。将反应物用乙酸乙酯(10mL)稀释并用饱和NH₄Cl水溶液(10mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过柱色谱法(SiO₂, 2-3%MeOH/DCM)纯化所获得的残余物, 得到1.00g (59%收率)的(R)-1-(1H-吡啶-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)丙-2-胺。MS (ESI) m/z 295.18 [M+H]⁺。

[0256] 步骤2. 向搅拌着的(R)-1-(1H-吡啶-3-基)-N-(4-甲氧基苄基)丙-2-胺(300mg, 1.09mmol)在甲苯(5mL)中的溶液添加(E)-3-(3, 5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸甲酯(230mg, 1.09mmol)和乙酸(0.122g, 2.03mmol)。将所得的混合物在90°C下搅拌5h。将反应混

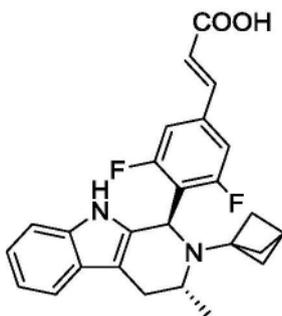
合物用EtOAc稀释并用水洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过反相制备型HPLC纯化残余物,得到230mg (44%收率)呈浅黄色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯。MS (ESI) m/z 503.21 $[M+H]^+$ 。

[0257] 步骤3。在0℃下,向搅拌着的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸甲酯(80mg,0.150mmol)在甲醇(1.5mL)中的溶液添加NaOH水溶液(0.212mL,1.59mmol,7.5M),并将混合物在室温下搅拌5h。对反应混合物进行减压浓缩。将所获得的残余物在0℃下用1N HCl酸化,用EtOAc稀释并用水洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过反相制备型HPLC纯化残余物,得到25mg (33%收率)呈灰白色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(4-甲氧基苄基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸。¹HNMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.8-12.4 (br s, 1H), 10.6 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 3H), 7.21-7.14 (m, 4H), 7.02-6.90 (m, 2H), 6.84-6.82 (m, 2H), 6.65-6.61 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 2.86-2.84 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 1.07-1.06 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 489.19 $[M+H]^+$ 。

[0258] 实施例11A和11B

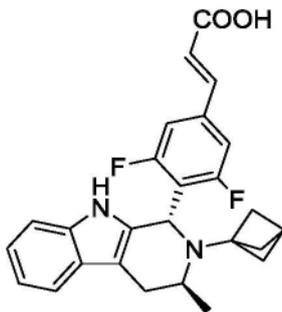
[0259] (E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(11A)

[0260]



[0261] (E)-3-(4-((1S,3S)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(11B)

[0262]



[0263] 步骤1。向1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-酮(0.062g,0.51mmol)在MeOH(1mL)中的溶液添加冰醋酸,以调节pH至5-6。向该溶液中添加盐酸盐形式的二环[1.1.1]戊-1-胺(0.075g,0.43mmol),然后添加氰基硼氢化钠(0.054g,0.86mmol)。将反应混合物在氮气气氛下于室温搅拌16h。减压除去溶剂。添加水(5mL)并用乙酸乙酯(2×5mL)萃取混合物。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱法

(SiO₂, 3-5%MeOH/DCM) 纯化粗制残余物, 得到呈淡黄色固体的N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(0.060g, 58%)。MS (ESI) m/z: 241.26 [M+H]⁺。

[0264] 步骤2.向N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(1.3g, 5.41mmol)在甲苯(15mL)中的溶液添加(E)-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸甲酯(1.2g, 4.87mmol)和乙酸(0.7mL, 10.8mmol)。将所得的溶液在80°C下搅拌2h。使反应混合物冷却至室温并倾注到碳酸钾水溶液(20mL)中并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过柱色谱法(SiO₂, 40%EtOAc/己烷)纯化粗产物, 提供1.0g外消旋混合物。通过手性SFC[Chiral pak AD-H(250×21mm), 70mL/min, 液体CO₂/IPA]分离异构体, 得到均呈黄色固体的(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯(0.381g, 17%收率)(指定为峰1, 保留时间: 6.41min)以及(E)-3-(4-((1S,3S)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯(0.481g, 21%收率)(指定为峰2, 保留时间: 9.59min)。峰1和峰2的绝对立体化学任意指定。

[0265] (E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯: MS (ESI) m/z: 449.6 [M+H]⁺。

[0266] (E)-3-(4-((1S,3S)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯: MS (ESI) m/z: 449.6 [M+H]⁺。

[0267] 步骤3-a.向(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯(0.381g, 0.850mmol)在THF(4mL)和MeOH(2mL)中的溶液添加氢氧化钠水溶液(1.2mL, 9mmol, 7.5M)。将溶液在室温下搅拌4h。将水(10mL)添加至反应混合物并通过添加2N HCl溶液将水溶液的pH调节至5。用二乙醚(3×50mL)萃取溶液。将合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过反相HPLC[PURITAS PREP C₁₈(250×21.2mm), 17mL/min, (3mM醋酸铵+0.02%甲酸)溶于水/乙腈, 保留时间4.47min]纯化粗产物, 得到呈浅黄色固体的(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(0.110g, 29%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.4 (s, 1H), 10.5 (s, 1H), 7.6 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.5 (d, J=10.0Hz, 2H), 7.4 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.2 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.7 (d, J=16.0Hz, 1H), 5.3 (s, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.3 (s, 1H), 1.8 (d, J=8.4Hz, 3H), 1.6 (d, J=1.2Hz, 3H), 1.2 (m, 3H); MS (ESI) m/z 435.4 [M+H]⁺。

[0268] 步骤3-b.向(E)-3-(4-((1S,3S)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯(0.481g, 1.07mmol)在THF(6mL)和甲醇(3mL)中的溶液添加氢氧化钠水溶液(1.5mL, 11.2毫摩尔, 7.5M)。将溶液在室温下搅拌4h。通过添加2N HCl溶液将水溶液的pH调节至5。用二乙醚(3×70mL)萃取溶液。将合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。通过反相HPLC[PURITAS PREP C₁₈(250×21.2mm), 17mL/min, (3mM醋酸铵+0.02%甲酸)溶于水/乙腈, 保留时间: 5.29min]纯化残余物, 提供呈浅黄色固体的(E)-3-(4-((1S,3S)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(0.153g, 32%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.4 (br s, 1H), 10.5 (s, 1H), 7.6 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.5 (d, J=10.0Hz, 2H), 7.4 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.2 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.7 (d, J=16.0Hz,

1H), 5.3 (s, 1H), 3.6 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.3 (s, 1H), 1.8 (d, J=8.4Hz, 3H), 1.6 (d, J=1.2Hz, 3H), 1.2 (m, 3H); MS (ESI) m/z: 435.6 [M+H]⁺。

[0269] 上文和表1中所示的化合物11A和11B的立体化学被任意指定并随后经独立合成加以证实。

[0270] 合成化合物11A的另选途径(图2)

[0271] 步骤1. 向苯甲醛(PhCHO) (14.58ml, 143mmol) 在EtOH (287mL) 中的溶液添加(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺11-1 (25.0g, 143mmol) 并将反应物加热至50°C保持3h。使混合物冷却至0°C, 并且一次性加入硼氢化钠(8.14g, 214mmol) 并将反应物在0°C下搅拌3h。将反应物倾注到饱和碳酸氢钠水溶液(200mL) 中并用DCM (300mL) 萃取。使各层分离并用DCM洗涤水层3次。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。使用MPLC系统(340g小柱), 通过60-100%EA/己烷洗脱在硅胶上纯化残余物, 得到(R)-N-苄基-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺11-2 (36g, 95%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃-d) δ8.20-8.00 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29-7.13 (m, 6H), 7.09 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.89 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.74 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.22-3.01 (m, 1H), 2.87 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.17 (d, J=6.2Hz, 3H)。

[0272] 步骤2. 在室温下, 使1,1-二溴-2,2-双(氯甲基)环丙烷(25g, 84mmol) 溶解于无水n-Bu₂O (30mL) 中。使所得的溶液冷却至-78°C (干冰/丙酮冷却浴) 并滴加PhLi (100ml, 168mmol, 1.7M溶于n-Bu₂O中的溶液)。将反应混合物在-78°C下搅拌5分钟, 然后温热至0°C保持2h。让三环[1.1.1.0^{1,3}]戊烷11-3在n-Bu₂O中的黄白色悬浮液温热至室温并搅拌数分钟。

[0273] 步骤3. 使(R)-N-苄基-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺11-2 (27.8g, 105mmol) 溶解于无水THF (90mL) 中, 并且在室温下经由注射器泵用iPrMgCl-LiCl复合物(162mL, 211mmol, 1.3M溶于THF中的溶液) 处理。(注意: 剧烈气体逸出!) 将所得的溶液在室温下剧烈搅拌30min。将所得的混合物添加到室温下步骤2所制备的三环[1.1.1.0^{1,3}]戊烷11-3在n-Bu₂O中的溶液。移除隔膜并密封管。将反应混合物于60°C剧烈搅拌16小时。在0°C下, 将非均相溶液倾注到饱和NH₄Cl水溶液(200mL) 中。将密封的管用乙酸乙酯和水进行小心地洗涤。将混合物转移至分液漏斗并使各层分离。用乙酸乙酯(2×250mL) 洗涤水层。合并所有的有机层, 经硫酸钠干燥并真空浓缩。使用己烷/乙酸乙酯(10-90%) 通过MPLC (340g柱) 纯化粗制残余物, 并且获得呈黄色油状物的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-N-苄基二环[1.1.1]戊-1-胺11-4 (15.0g, 45.4mmol, 相对于1,1-二溴-2,2-双(氯甲基)环丙烷的用量为54%收率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃-d) δ7.85-7.97 (br s, 1H), 7.53 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.36 (app t, J=7.5Hz, 3H), 7.32-7.14 (m, 4H), 7.09 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.00 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.87 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.76 (d, J=15.1Hz, 1H), 3.59-3.33 (m, 1H), 3.09 (dd, J=14.1, 4.8Hz, 1H), 2.71 (dd, J=14.1, 9.6Hz, 1H), 2.30 (s, 1H), 1.92-1.70 (m, 6H), 1.06 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[0274] 步骤4. 将氢氧化钾[10%担载于炭(湿)上, 5.0g] 添加至(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-N-苄基二环[1.1.1]戊-1-胺11-4 (15.5g, 46.9mmol) 在EtOH (300mL) 中的溶液。将混合物在氢气气氛(1个大气压) 下于室温搅拌16h。使溶液过滤通过Celite[®] 垫并将该垫用MeOH和CH₂Cl₂洗涤。对滤液进行减压浓缩, 以获得(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺11-5 (11.0g, 98%收率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃-d) δ8.16-7.95 (br s,

1H), 7.62 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.12 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.88 (dd, J=14.2, 7.2Hz, 1H), 2.74 (dd, J=14.2, 6.5Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.95-1.51 (m, 6H), 1.12 (d, J=6.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 240.9[M+H]⁺。

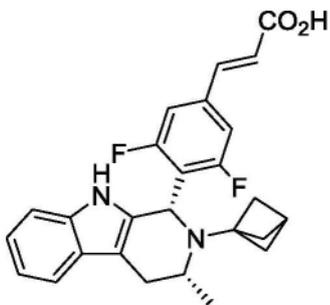
[0275] 步骤5. 向搅拌着的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺11-5 (800mg, 3.2mmol) 在甲苯 (8mL) 中的溶液添加(E)-甲基-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸酯 (750mg, 3.2mmol), 然后添加AcOH (0.36mL, 6.4mmol), 并且将混合物于90℃加热5h。使反应混合物冷却至室温, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, 20% 乙酸乙酯溶于己烷) 纯化残余物, 得到(E)-3-(4-((1R, 3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯 (1.2g, 2.7mmol, 80% 收率)。注意: 产物仍包含约4% 顺式异构体。将(E)-3-(4-((1R, 3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯 (1.2g, 2.7mmol) 在甲苯 (8mL) 中的溶液保持于预热的油浴 (80℃) 中并在相同温度下搅拌10min。将己烷 (8mL) 缓慢添加至溶液并将混合物在80℃下搅拌1h。使反应混合物在1h时段内冷却至室温。将所得的固体过滤并减压干燥, 得到(E)-3-(4-((1R, 3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯11-6 (700mg, 60% 总收率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ10.48 (br s, 1H), 7.63 (d, J=18.0Hz, 1H), 7.50 (d, J=10.2Hz, 2H), 7.38 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 2H), 6.80 (d, J=16.2Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (br s, 1H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.57 (d, J=16.2Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.77 (d, J=9.0Hz, 3H), 1.57 (d, J=9.0Hz, 3H), 1.08 (d, J=6Hz, 3H); MS (ESI) m/z 449.10[M+H]⁺。

[0276] 步骤6. 在0℃下, 向搅拌着的(E)-3-(4-((1R, 3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯11-6 (700mg, 1.56mmol) 在THF/H₂O (1:1, 10mL) 混合物中的溶液添加LiOH·H₂O (320mg, 9.3mmol)。将所得的反应混合物在室温下搅拌6h。对混合物进行减压浓缩以除去溶剂, 并将残余物用水稀释并用二乙醚洗涤。在0℃下, 用HCl水溶液 (1M) 处理水层以调节pH至约5。将所形成的沉淀过滤, 用水洗涤并减压干燥, 得到(E)-3-(4-((1R, 3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸11A (0.500g, 1.15mmol, 74% 收率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.56 (br s, 1H), 10.58 (br s, 1H), 7.55 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.45 (d, J=10.2Hz, 2H), 7.39 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.99 (dd, J=7.5, 6.0Hz, 1H), 6.93 (dd, J=9.0, 6.3Hz, 1H), 6.67 (d, J=15.9Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H), 2.96 (dd, J=15.3, 4.2Hz, 1H), 2.57 (dd, J=15.0, 1.5Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 1.78 (d, J=9.3Hz, 3H), 1.58 (d, J=9.6Hz, 3H), 1.08 (d, J=6.6Hz, 3H); MS (ESI) m/z 435.13[M+H]⁺; [α]_D²⁵-46.00 (c 0.5, MeOH); mp: 171-173℃。

[0277] 实施例11C

[0278] (E)-3-(4-((1S, 3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸 (11C)

[0279]



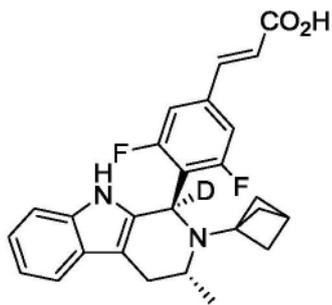
[0280] 步骤1. 向搅拌着的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(7.3g, 30.4mmol)在甲苯(150mL)中的溶液添加(E)-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸甲酯(6.87g, 30.4mmol), 然后添加AcOH(3.5mL, 60.8mmol), 并且将所得的反应混合物在90℃下搅拌4h. 使反应混合物冷却至室温, 用水稀释并用乙酸乙酯萃取. 将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩. 通过柱色谱法(SiO₂, 20%乙酸乙酯/己烷)纯化残余物, 得到固体, 将该固体用正戊烷(100mL)研磨. 过滤所得的固体. 将母液(包含戊烷洗涤液)浓缩并通过反相HPLC[流动相: (A) 10mM碳酸氢铵水溶液, (B) 乙腈; 流速: 19mL/min; 柱: X Select C₁₈ (150 × 19mm) 5μm; 梯度- (时间 (min) / %B) : 0.1/75, 10/80, 12/80, 12.1/98, 14/98, 14.1/75, 17/75, 溶解: ACN+H₂O+THF]纯化, 得到呈灰白色固体的(E)-3-(4-((1S,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯(100mg, 0.22mmol, 0.73%收率). MS (ESI) m/z 449.34[M+H]⁺.

[0281] 步骤2. 在0℃下, 向搅拌着的(E)-3-(4-((1S,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯(100mg, 0.22mmol)在THF和水(1:1, 共2mL)混合物中的溶液添加LiOH·H₂O(46mg, 1.33mmol). 将所得的反应混合物在室温下搅拌4h, 然后浓缩. 将水(10mL)添加至残余物并使混合物冷却至0℃, 并且用0.1M HCl处理以调节pH至约6. 用Et₂O(2 × 20mL)萃取反应混合物. 将有机层用水(2 × 20mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到呈浅黄色固体的(E)-3-(4-((1S,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(30mg, 0.06mmol, 31%收率). ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ12.57(br s, 1H), 10.75(s, 1H), 7.49(d, J=16.0Hz, 1H), 7.40(d, J=9.6Hz, 3H), 7.24(d, J=8.0Hz, 1H), 7.02(t, J=6.8Hz, 1H), 6.95(t, J=6.8Hz, 1H), 6.63(d, J=16.0Hz, 1H), 5.40(s, 1H), 3.52-3.48(m, 1H), 2.92(dd, J=15.6, 5.6Hz, 1H), 2.53(s, 1H), 2.32(s, 1H), 1.80(s, 6H), 1.02(d, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z 435.25.

[0282] 实施例11D

[0283] (E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基-1-d)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(11D)

[0284]



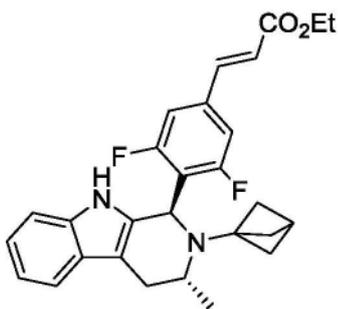
[0285] 步骤1. 向搅拌着的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(0.100g, 0.416mmol)在甲苯(1.0mL)中的溶液添加(E)-3-(3,5-二氟-4-(甲酰基-d)苯基)丙烯酸甲酯(0.095g, 0.416mmol)和乙酸(0.050g, 0.832mmol)并将混合物在90℃下加热5h。使反应混合物冷却至室温,用EtOAc(10mL)稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 20%乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到呈白色固体的(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基-1-d)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯(0.122mg, 0.271mmol, 65%收率)。使所得的材料溶解于预热至90℃的甲苯(1mL)中。缓慢地添加预热至70℃的己烷。使混合物冷却至室温,然后于4℃储存12h。过滤所得的固体,得到(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基-1-d)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯(0.029mg, 0.065mmol, 16%收率);MS (APCI) m/z 450.20 [M+H]⁺。

[0286] 步骤2. 在0℃下,向搅拌着的(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基-1-d)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯(0.029mg, 0.065mmol)在THF/水(1:1, 共0.8mL)中的溶液添加LiOH(0.017g, 0.400mmol)并将反应物在室温下搅拌5h。在20℃下减压除去有机挥发物。在0℃下,用氯化氢水溶液(1N)处理残余物以调节pH至6。用二乙醚(2×10mL)萃取水层并用水洗涤合并的有机层,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。用二乙醚:戊烷(1:10, 共3mL)研磨残余物,减压除去该二乙醚:戊烷,得到呈白色固体的(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基-1-d)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(0.024mg, 0.055mmol, 83%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.6 (br s, 1H), 10.6 (br s, 1H), 7.54 (d, J=15.8Hz, 1H), 7.45 (d, J=10.2Hz, 2H), 7.39 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.67 (d, J=16.1Hz, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H), 2.96 (dd, J=14.9, 5.0Hz, 1H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.77 (d, J=9.0Hz, 3H), 1.59 (d, J=9.2Hz, 3H), 1.08 (d, J=6.5Hz, 3H);MS (APCI) m/z 436.2 [M+H]⁺。

[0287] 实施例12A

[0288] (E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸乙酯(12A)

[0289]



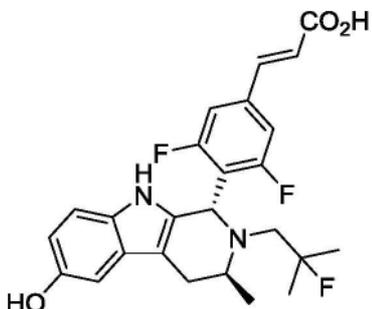
[0290] 步骤1.使4-溴-2,6-二氟苯甲醛(7.0g,31.7mmol)和丙烯酸乙酯(4.7g,47.5mmol)在密封管中混合,并将溶液用氩气充分脱气10min。添加N,N-二甲基乙酰胺(70mL)、三邻甲基膦(0.92g,1.36mmol)、乙酸钡(II)(0.34g,0.678mmol)和三乙胺(9mL,27.1mmol),并使混合物再脱气15min。将所得的反应混合物在80℃下搅拌6h。使反应混合物冷却至室温,过滤通过硅藻土垫,该垫用甲醇(20mL)充分洗涤。对所获得的滤液进行减压浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 ,1:9乙酸乙酯/己烷)纯化粗制化合物,得到呈浅黄色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸乙酯(4.5g,18.7mmol,59%收率)。

[0291] 步骤2.向搅拌着的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(500mg,2.34mmol)在甲苯(5.8mL)中的溶液添加(E)-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸乙酯(500mg,2.57mmol)和乙酸(280mg,4.67mmol)并将混合物在90℃下加热5h。将反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 ,20%乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到呈浅黄色固体的(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸乙酯(700mg,1.51mmol,65%收率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.50(s,1H),7.60(d,J=16.0Hz,1H),7.48(d,J=10.0Hz,2H),7.38(d,J=7.2Hz,1H),7.17(d,J=8.0Hz,1H),7.00-6.92(m,2H),6.77(d,J=16.4Hz,1H),5.33(s,1H),4.19(q,J=7.6Hz,2H),3.63-3.61(m,1H),2.95(dd,J=14.8Hz,4.0Hz,1H),2.57(dd,J=14.8Hz,2.0Hz,1H),2.24(s,1H),1.77(d,J=8.4Hz,3H),1.58(d,J=8.0Hz,3H),1.25(t,J=7.2Hz,3H),1.08(d,J=6.4Hz,3H); ^{19}F NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ -112.01;MS(ESI)m/z 463.36[M+H] $^+$ 。

[0292] 实施例13A和13B

[0293] (E)-3-(3,5-二氟-4-((1S,3S)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-6-羟基-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(13A)

[0294]



[0295] (E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-6-羟基-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(13B)

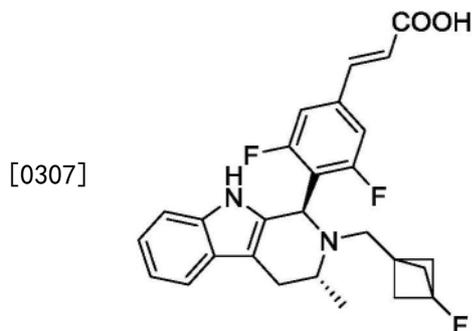
[0302] 步骤6. 在0℃下,向搅拌着的外消旋(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-6-羟基-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸乙酯(0.16g,0.329mmol)在MeOH:THF:水(1:1:1,共3mL)混合物中的溶液添加氢氧化钠(0.04g,0.987mmol)。将反应物在室温下搅拌2h。在反应完成之后,对混合物进行减压浓缩。用柠檬酸水溶液(1M)在0℃下酸化残余物。添加乙酸乙酯以溶解沉淀。使有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到对映体的混合物:(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-6-羟基-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(0.11g,73.0%收率),呈浅黄色固体。MS (APCI) m/z 459.18[M+H]⁺。

[0303] 步骤7. 将120mg的外消旋(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-6-羟基-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸通过SFC(制备型SFC条件:柱/尺寸Chiralcel OD-H(250×30mm),5μm;CO₂%:5.0;共溶剂(MeOH)%:35.0;总流速:100.0g/min;背压:100.0巴;UV:210nm;叠加时间:5.5min;上样/注射:6.5mg)纯化,得到(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-6-羟基-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(指定为峰1)(22mg,0.04mmol,18%收率)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ10.2(s,1H),8.53(br s,1H),7.45(d,J=16.8Hz,1H),7.40(d,J=10.5Hz,2H),6.96(d,J=8.4Hz,1H),6.71(d,J=2.1,1H),6.64(d,J=16.2Hz,1H),6.51(dd,J=9.0Hz,2.7Hz,1H),5.16(s,1H),3.53-3.45(m,1H),2.91-2.73(m,2H),2.44-2.26(m,2H),1.19(d,J=21.3Hz,3H),1.12(d,J=21.6Hz,3H),1.04(d,J=6.6Hz,3H),未观察到羧酸质子;MS (ESI) m/z 459.32[M+H]⁺。呈灰白色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1S,3S)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-6-羟基-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(指定为峰2)(20mg 0.04mmol,18%收率)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ10.2(s,1H),8.53(br s,1H),7.34(d,J=16.2Hz,1H),7.32(d,J=10.6Hz,2H),6.96(d,J=8.4Hz,1H),6.71(d,J=2.1,1H),6.59(d,J=16.2Hz,1H),6.50(dd,J=8.7,2.1Hz,1H),5.15(s,1H),3.51-3.42(m,1H),2.91-2.73(m,2H),2.44-2.27(m,2H),1.19(d,J=21.3Hz,3H),1.12(d,J=21.0Hz,3H),1.04(d,J=6.6Hz,3H),未观察到羧酸质子;MS (ESI) m/z 459.29[M+H]⁺。

[0304] 化合物13A和13B在上文和表1中示出,并且绝对立体化学任意指定。

[0305] 实施例14A

[0306] (E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-((3-氟二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(14A)



[0308] 步骤1. 在0℃下,向搅拌着的3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(560mg,4.3mmol)在无水THF(5mL)中的悬浮液添加丙基膦酸酐(5.5mL,8.6mmol,50重量%溶于EtOAc)和N,N-二异丙基乙胺(1.8mL,8.6mmol)的溶液,并将混合物在相同温度下搅拌20min。在0℃下,将(R)-

1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(500mg, 2.8mmol)添加到反应混合物中并将混合物在室温下搅拌18h。在反应完成之后(如由TLC所指示),将反应混合物用冰冷的水稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 25%乙酸乙酯/己烷)纯化所得的残余物,得到呈浅棕色液体的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(500mg, 1.75mmol, 60%收率)。MS (ESI) m/z 287.25 [M+H]⁺。

[0309] 步骤2. 在0℃下,向搅拌着的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(500mg, 1.7mmol)在无水THF(5mL)中的悬浮液添加硼烷THF复合物(3.5mL, 3.5mmol, 1.0M溶于THF)溶液并将混合物在室温下搅拌16h。反应的完成(如由TLC所监测)通过原料的消耗来确定。使反应混合物冷却至室温,然后添加甲醇(10mL),随后将混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 80%乙酸乙酯/己烷)纯化所得的残余物,得到呈灰白色固体的(R)-N-((3-氟二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(450mg, 1.65mmol, 94%收率)。MS (ESI) m/z 273.53 [M+H]⁺。

[0310] 步骤3. 在室温下,向搅拌着的(R)-N-((3-氟二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(350mg, 1.2mmol)在甲苯(3mL)中的溶液添加(E)-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸甲酯(290mg, 1.2mmol),然后添加乙酸(154mg, 2.5mmol)。将所得的混合物在90℃下搅拌6h并冷却至室温。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到呈褐色液体的粗制化合物(E)-甲基3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-((3-氟二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸酯(480mg, 0.99mmol, 77%收率),其用于下一步骤而无需纯化。MS (ESI) m/z 481.86 [M+H]⁺。

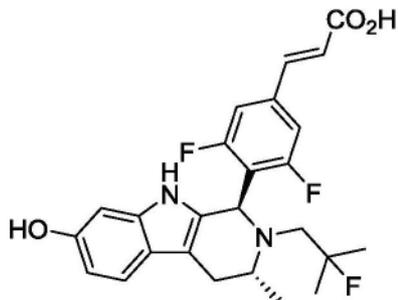
[0311] 步骤4. 在0℃下,向搅拌着的(E)-甲基3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-((3-氟二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸酯(600mg, 1.25mmol)在THF/甲醇/水(1:1:1,共6mL)混合物中的溶液添加NaOH(100mg, 2.49mmol)。将混合物在室温下搅拌5h。减压除去挥发物。将所得的残余物在0℃下用氯化氢水溶液(1M)酸化以调节pH至5,并用EtOAc(3×50mL)萃取水相。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过SFC[柱/尺寸:Chiralcel OD-H(250×30mm), 5μm二氧化硅;CO₂%:70.0%;共溶剂(MeOH)%:30.0%;总流速:100.0g/min;背压:100.0巴;UV:212nm;叠加时间:5.80min;上样/注射5.2mg;溶解:甲醇;注射的总数:130;仪器细节(品牌/型号):Thar SFC-200-005]进一步纯化粗产物;得到呈灰白色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-((3-氟二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(220mg, 0.47mmol, 37%收率)。通过¹H NMR观察到痕量未知脂族杂质。通过反相HPLC[流动相:(A) 10mM碳酸氢氨水溶液,(B) 乙腈;流速:19mL/min;柱:XBRIDGE C18(150×19mm) 5μm梯度-(时间(min)/%B):0.1/30,10/60,11/60,11.1/99,13/99,13.1/10,15/10]进一步纯化,给出纯(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-((3-氟二环[1.1.1]戊-1-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(50mg, 0.17mmol, 8.6%收率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.6(s, 1H), 7.48(d, J=15.6Hz, 1H), 7.43(d, J=11.1Hz, 2H), 7.40(d, J=7.5Hz, 1H), 7.18(d, J=7.2Hz, 1H), 7.02-6.92(m, 2H), 6.68(d, J=

14.7Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.95 (d, J=15Hz, 2H), 2.59 (d, J=13.2Hz, 2H), 1.82 (d, J=7.8Hz, 3H), 1.70 (d, J=7.8Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.3Hz, 3H), 未观察到羧酸的质子; MS (ESI) m/z 467.38 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D^{25}$ -90.00 (c 0.5, MeOH)。

[0312] 实施例15A

[0313] (E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-7-羟基-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸 (15A)

[0314]



[0315] 步骤1. 在0℃下, 向(R)-2-(((9H-茛-9-基)甲氧基)羰基氨基)丙酸(10g, 32.1mmol)在DCM(100mL)中的悬浮液添加草酰氯(4.3mL, 48.2mmol), 然后添加催化量的DMF(0.18mL, 10mol%)。将混合物在室温下搅拌4h, 然后浓缩。使所得的残余物溶解于甲苯中并重复浓缩(2×50mL), 得到呈浅黄色固体的粗制化合物(9H-茛-9-基)甲基(R)-(1-氯-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸酯(22g, 粗制物重量)。

[0316] 步骤2. 在氩气气氛下, 将乙基溴化镁(44mL, 134.5mmol, 3.0M溶于Et₂O中的溶液)在1h时段内于0℃滴加至6-(苄氧基)-1H-吡啶(10g, 44.8mmol)在DCM(100mL)中的溶液。使所得的反应混合物温热至室温并再搅拌1h。使以上反应混合物冷却至0℃并在氩气气氛下用(9H-茛-9-基)甲基(R)-(1-氯-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸酯(22g, 67.2mmol, 粗制物)在DCM(100mL)中的溶液处理。在添加完成之后, 将反应物温热至室温并在室温下搅拌12h。使反应混合物冷却回0℃, 并且用HCl水溶液(200mL, 2N)破坏过量的未反应格氏试剂。使有机层分离并用CH₂Cl₂(2×200mL)萃取水层。将合并的有机层用水洗涤, 然后用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到呈褐色液体的(R)-(9H-茛-9-基)甲基1-(6-(苄氧基)-1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸酯(22.0g, 42.6mmol, 粗制物)。MS (ESI) m/z 517.35 $[M+H]^+$ 。

[0317] 步骤3. 在氩气气氛和0℃下, 向(R)-(9H-茛-9-基)甲基1-(6-(苄氧基)-1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙-2-基氨基甲酸酯(20g, 38.75mmol, 粗制物)在乙腈/IPA(7:1, 共200mL)混合物中的溶液分若干批加入硼氢化钠(14.3g, 388mmol)。将混合物加热至回流15h。在反应完成后(基于原料完全消耗, 如由TLC监测), 使反应混合物冷却回0℃。添加甲醇(50mL)以破坏过量试剂, 并将所得的混合物在室温下搅拌30min。添加水(500mL)并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取水相。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。用戊烷研磨残余物, 得到呈灰白色固体的粗制化合物(R)-1-(6-(苄氧基)-1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(9g, 25.4mmol), 将其按原样用于后续反应。MS (ESI) m/z 281.47 $[M+H]^+$ 。

[0318] 步骤4. 向搅拌着的(R)-1-(6-(苄氧基)-1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(9g, 32.1mmol, 粗制物)在1,4-二噁烷(80mL)中的溶液添加三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙基酯(7.9g, 35.4mmol)和N,N-二异丙基乙胺(8.8mL, 48.21mmol)。将反应物加热至90℃保持3h, 冷却至室温并用水(50mL)稀释。用EtOAc(2×50mL)萃取水层。将合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通

过快速色谱法(SiO_2 , 50%乙酸乙酯溶于石油醚)纯化所得的残余物,得到(R)-N-(1-(6-(苄氧基)-1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺(4g, 11.3mmol, 26%收率, 经过3步)。MS (ESI) m/z 355.37 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0319] 步骤5. 向搅拌着的(R)-N-(1-(6-(苄氧基)-1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-氟-2-甲基丙-1-胺(4g, 11.3mmol)在EtOAc (50mL)中的溶液添加10%湿Pd/C (800mg)。将反应物在1个大气压氢气下于室温搅拌12h。使混合物过滤通过硅藻土垫。对滤液进行减压浓缩,得到(R)-3-(2-(2-氟-2-甲基丙基氨基)丙基)-1H-吡啶-6-醇(1.8g, 6.81mmol, 64%收率)。MS (ESI) m/z 265.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

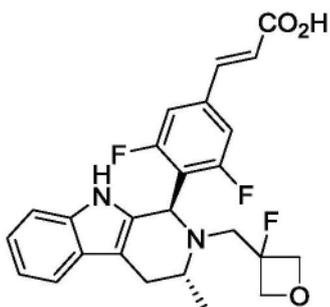
[0320] 步骤6. 向搅拌着的(R)-3-(2-(2-氟-2-甲基丙基氨基)丙基)-1H-吡啶-6-醇(1.8g, 6.81mmol)在甲苯(30mL)中的溶液添加(E)-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸甲酯(1.69g, 7.49mmol)和AcOH (0.2mL, 3.5mmol),并将混合物在90°C下加热5h。将反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤。使有机层分离并用EtOAc (2×20mL)萃取水层。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 , 20%乙酸乙酯/己烷)纯化所得的残余物,得到呈灰白色固体的(E)-甲基3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-7-羟基-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸酯(1.2g, 19.4mmol, 37%收率)。MS (ESI) m/z 473.38 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0321] 步骤7. 在0°C下,向搅拌着的(E)-甲基3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-7-羟基-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸酯(800mg, 16.9mmol)在THF/水(1:1, 15mL)中的溶液添加LiOH (232mg, 10.2mmol)。将混合物在室温下搅拌5h。减压除去有机挥发物。在0°C下,用氯化氢水溶液(1N)酸化残余物。将反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过反相制备型HPLC[流动相:(A) 10mM碳酸氢氨水溶液,(B) 乙腈;流速:19mL/min,柱:Inertsil C_{18} (250×20mm), 5 μm]纯化粗制化合物,冻干之后,得到呈橙色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-(2-氟-2-甲基丙基)-7-羟基-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(40mg, 0.08mmol, 5%收率)的铵盐。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.2 (s, 1H), 7.42 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H), 6.57 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.47 (dd, $J=8.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 5.13 (s, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.47-2.26 (m, 2H), 1.19 (d, $J=20.4\text{Hz}$, 3H), 1.12 (d, $J=21.0\text{Hz}$, 3H), 1.03 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H), 未观察到羧酸和酚的质子;MS (ESI) m/z 458.97 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0322] 实施例16A

[0323] (E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-((3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸 (16A)

[0324]



[0325] 步骤1. 向搅拌着的(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(0.15g, 0.861mmol)在二噁烷(2.87mL)中的溶液添加三氟甲磺酸(3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲基酯(0.226g, 0.947mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.300ml, 1.722mmol)并将混合物在90℃下搅拌4h。将反应混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液(5mL)洗涤。将合并的有机物经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 60-80%乙酸乙酯/己烷)纯化所得的残余物, 得到(R)-N-((3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲基)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(0.18g, 80%收率)。MS (APCI) m/z 263.15[M+H]⁺。

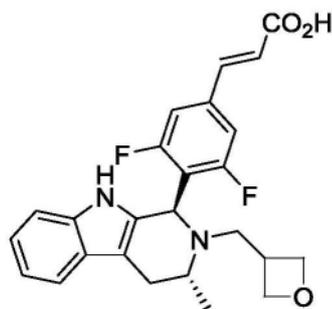
[0326] 步骤2. 向搅拌着的(R)-N-((3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲基)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(0.10g, 0.381mmol)在甲苯(1.91mL)中的溶液添加(E)-乙基3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸酯(0.097g, 0.404mmol)和乙酸(0.046g, 0.762mmol)。将混合物在90℃下搅拌5h。将反应混合物用EtOAc稀释, 使有机层分离, 然后用水洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 15-60%乙酸乙酯/己烷)纯化所得的残余物, 得到呈浅黄色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-((3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸乙酯(0.11g, 60%收率)。MS (APCI) m/z 485.2[M+H]⁺。

[0327] 步骤3. 在0℃下, 向搅拌着的(E)-乙基3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-((3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸酯(0.08g, 0.165mmol)在甲醇:THF:水(1:1:1, 共3mL)混合物中的溶液添加氢氧化钠(0.020g, 0.495mmol)并将混合物在室温下搅拌2h。对反应混合物进行浓缩, 在0℃下用柠檬酸水溶液(1M)酸化残余物以调节pH至5。过滤所形成的沉淀, 用水洗涤并干燥。将所得的固体溶解于DMSO(1mL), 并且使用含10-50%乙腈(包含0.1%甲酸)的水(包含0.1%甲酸)通过反相HPLC纯化, 冻干后得到(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-2-((3-氟氧杂环丁烷-3-基)甲基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(0.035g, 46%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.6 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 7.54 (d, J=16Hz, 1H), 7.47 (d, J=8Hz, 2H), 7.42 (d, J=8Hz, 1H), 7.20 (d, J=8Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 2H), 6.67 (d, J=16Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.61-4.44 (m, 3H), 4.35-4.25 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.63-2.56 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 2H), 1.12 (d, J=8Hz, 3H); MS (APCI) m/z 457.17[M+H]⁺。

[0328] 实施例17A

[0329] ((E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(17A))

[0330]



[0331] 步骤1. 向搅拌着的(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(0.15g, 0.861mmol)在二噁烷(2.87mL)中的溶液添加三氟甲磺酸氧杂环丁烷-3-基甲基酯(0.218g, 0.990mmol)和N,N-二

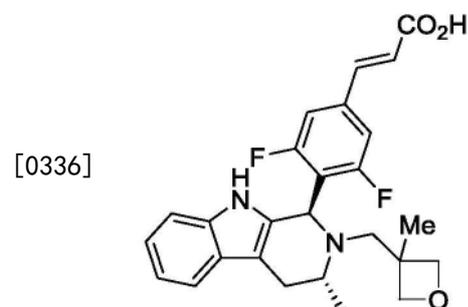
异丙基乙胺 (0.330mL, 1.89mmol)。将混合物在90℃下搅拌4h。将反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释并用饱和NaHCO₃水溶液 (5mL) 洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱法 (SiO₂, 0-10%MeOH溶于DCM) 纯化所得的残余物, 得到 (R)-1-(1H-吡啶-3-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基) 丙-2-胺 (0.11g, 0.450mmol, 52% 收率)。MS (APCI) m/z 245.16 [M+H]⁺。

[0332] 步骤2. 向搅拌着的 (R)-1-(1H-吡啶-3-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基甲基) 丙-2-胺 (0.064g, 0.262mmol) 在甲苯 (1.3mL) 中的溶液添加 (E)-乙基3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基) 丙烯酸酯 (0.067g, 0.278mmol) 和乙酸 (0.031g, 0.524mmol)。将反应物在90℃下搅拌5h。将反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤。将合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱法 (SiO₂, 15-60%EtOAc溶于己烷) 纯化所得的残余物, 得到呈浅黄色固体的 (E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酸乙酯 (0.061g, 0.131mmol, 50% 收率)。MS (APCI) m/z 467.21 [M+H]⁺。

[0333] 步骤3. 在0℃下, 向搅拌着的 (E)-乙基3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酸酯 (0.06g, 0.129mmol) 在甲醇:THF:水 (1:1:1, 共3mL) 混合物中的溶液添加氢氧化钠 (0.015g, 0.386mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h, 然后浓缩。用柠檬酸水溶液 (1M) 在0℃下酸化所得的残余物, 以小心地调节pH至5。使所形成的沉淀溶解于EtOAc中。将有机相用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将所得的固体溶解于DMSO (1mL), 并且使用含10-60%乙腈 (包含0.1%甲酸) 的水 (包含0.1%甲酸) 通过反相HPLC纯化。使所得的级分在减压下冻干, 得到 (E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-(氧杂环丁烷-3-基甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酸 (0.009g, 16% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.6 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 7.55 (d, J=16Hz, 1H), 7.48 (d, J=8Hz, 2H), 7.40 (d, J=8Hz, 1H), 7.20 (d, J=8Hz, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 6.67 (d, J=16Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.62-4.51 (m, 2H), 4.16 (t, J=5.9Hz, 1H), 3.93 (t, J=5.9Hz, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.64-2.53 (m, 2H), 1.07 (d, J=4Hz, 3H); MS (APCI) m/z 439.18 [M+H]⁺。

[0334] 实施例18A

[0335] (E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基) 甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基) 苯基) 丙烯酸 (18A)



[0337] 步骤1. 在室温下, 向搅拌着的 (R)-1-(1H-吡啶-3-基) 丙-2-胺 (0.22g, 1.26mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液添加HATU (0.386g, 1.64mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (0.506mL, 2.90mmol) 并将混合物搅拌10min。添加3-甲基氧杂环丁烷-3-羧酸 (0.161g, 1.39mmol) 并将

反应物在室温下搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。使有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂,0-10%MeOH溶于DCM)纯化所得的残余物,得到(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-3-甲基氧杂环丁烷-3-甲酰胺(0.30g,1.10mmol,87%收率)。MS (APCI) m/z 273.15[M+H]⁺。

[0338] 步骤2.在0℃下,向搅拌着的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-3-甲基氧杂环丁烷-3-甲酰胺(0.22g,0.808mmol)在THF(3mL)中的溶液滴加LAH(2.83mL,5.65mmol,2M溶于THF)并将混合物加热至回流48小时。反应的完成(如由TLC监测)通过原料的消耗来测量。将反应混合物缓慢地用冰冷的水(0.25mL)、15%NaOH水溶液(0.50mL)和水(0.75mL)猝灭。用EtOAc(2×20mL)萃取所得的残余物并将分离的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法[SiO₂,0-50%DCM/(DCM:7M氨溶于甲醇(9:1v/v))]纯化所得的残余物,得到(R)-1-(1H-吡啶-3-基)-N-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)丙-2-胺(0.12g,57%收率)。MS (APCI) m/z 259.17[M+H]⁺。

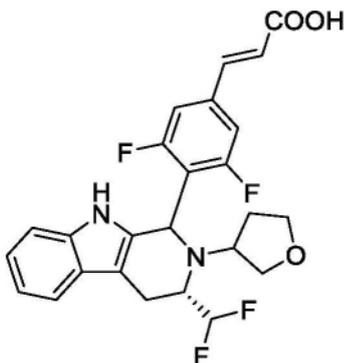
[0339] 步骤3.向搅拌着的(R)-1-(1H-吡啶-3-基)-N-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)丙-2-胺(0.10g,0.387mmol)在甲苯(1.91mL)中的溶液添加(E)-乙基3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸酯(0.099g,0.410mmol)和乙酸(0.046g,0.774mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌5h并冷却至室温。将混合物用EtOAc稀释并用水洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂,15-60%乙酸乙酯溶于己烷)纯化所得的残余物,得到呈浅黄色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸乙酯(0.11g,59%收率)。MS (APCI) m/z 481.22[M+H]⁺。

[0340] 步骤4.在0℃下,向搅拌着的(E)-乙基3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸酯(0.061g,0.127mmol)在甲醇:THF:水(1:1:1,共3mL)混合物中的溶液添加氢氧化钠(0.020g,0.495mmol)。将反应物在室温下搅拌2h。对所得的混合物进行减压浓缩,并在0℃下用柠檬酸水溶液(1M)酸化残余物以调节pH至5。过滤所形成的沉淀,用水洗涤并干燥。使所得的固体溶解于DMSO(1mL)中,并且使用含10-60%乙腈(包含0.1%甲酸)的水(包含0.1%甲酸)通过反相HPLC纯化,冻干后得到(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-3-甲基-2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(0.03g,52%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.6(s,1H),7.54(d,J=16Hz,1H),7.46(d,J=8Hz,2H),7.40(d,J=8Hz,1H),7.18(d,J=8Hz,1H),7.03-6.92(m,2H),6.66(d,J=16Hz,1H),5.07(s,1H),4.40(d,J=8Hz,1H),4.16(t,J=8Hz,1H),4.05-4.00(m,1H),3.08-2.83(m,4H),2.63-2.55(m,1H),2.36-2.30(m,1H),1.21(s,3H),1.03(d,J=4Hz,3H),未观察到羧酸的质子;MS (APCI) m/z 453.19[M+H]⁺。

[0341] 实施例19A

[0342] (E)-3-(4-((3S)-3-(二氟甲基)-2-(四氢咪喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(19A)

[0343]



[0344] 步骤1. 在0℃下,向搅拌着的(S)-2-氨基-3-(1H-吡啶-3-基)丙-1-醇(0.91g, 4.78mmol)在DCM(12mL)中的溶液添加咪唑(0.977g, 14.4mmol)和叔丁基氯代二苯基硅烷(1.578g, 5.74mmol)的DCM(6mL)溶液。将混合物在室温下搅拌18h。添加饱和NaHCO₃水溶液并用DCM萃取混合物。使有机层分离,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 0-15%甲醇溶于DCM)纯化残余物,得到(S)-1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(1.69g, 3.94mmol, 82%收率)。MS (APCI) m/z 429.23 [M+H]⁺。

[0345] 步骤2. 向搅拌着的(S)-1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(1.3g, 3.03mmol)在乙醇(10mL)中的溶液添加二氢咪喃-3(2H)-酮(0.313g, 3.64mmol),并将混合物在50℃下加热1h。使反应冷却至0℃。添加硼氢化钠(0.172g, 4.55mmol)并搅拌2h之后,对混合物进行浓缩。添加乙酸乙酯和饱和氯化铵溶液。使有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 0-10%MeOH溶于DCM)纯化残余物,获得N-((S)-1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)四氢咪喃-3-胺(1.20g, 2.41mmol, 79%收率)。MS (APCI) m/z 499.3 [M+H]⁺。

[0346] 步骤3. 向搅拌着的N-((S)-1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-3-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)四氢咪喃-3-胺(0.75g, 1.50mmol)在甲苯(3mL)中的溶液添加(E)-乙基3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸酯(0.43g, 1.80mmol)和乙酸(0.18g, 3.01mmol)。将反应混合物在85℃下加热4h,并在冷却至室温之后,用EtOAc稀释并用水洗涤。使有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 0-30%乙酸乙酯/己烷)纯化所得的残余物,得到作为异构体混合物的(E)-乙基3-(4-((1R,3S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(四氢咪喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸酯(0.50g, 0.694mmol, 46%收率)。MS (APCI) m/z 721.32 [M+H]⁺。

[0347] 步骤4. 向搅拌着的(E)-乙基3-(4-((1R,3S)-3-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(四氢咪喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸酯(0.80g, 1.110mmol)在THF(3.70mL)中的溶液滴加氟化四丁基铵(1.33mL, 1.33mmol, 1M溶于THF)的溶液。将混合物在室温下搅拌36h。减压除去THF并添加DCM。将有机层用水洗涤,分离,并且浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 20-60%乙酸乙酯/己烷)纯化所得的残余物,得到作为异构体混合物的(E)-乙基3-(3,5-二氟-4-((1R,3S)-3-(羟基甲基)-2-(四氢咪喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸酯(0.30g, 0.622mmol, 56%收率)。MS (APCI) m/z 483.20 [M+H]⁺。

[0348] 步骤5. 在氮气下,向(E)-乙基3-(3,5-二氟-4-((1R,3S)-3-(羟基甲基)-2-(四氢咪喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸酯(0.10g,

0.207mmol) 在二甲基亚砜(0.80mL)中的溶液添加IBX(0.073g,0.259mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用EtOAc稀释并相继用5%碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤。将有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,给出作为异构体混合物的粗制(E)-乙基3-(3,5-二氟-4-(3S)-3-(甲酰基-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸酯(0.06g,0.125mmol,60%收率)。MS (APCI) m/z 483.20 [M+H]⁺。

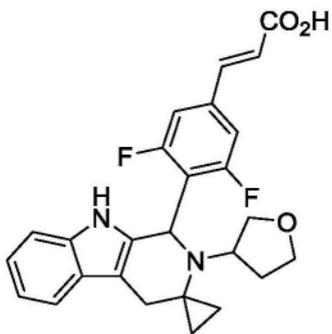
[0349] 步骤6. 在0℃下,向搅拌着的(E)-乙基3-(3,5-二氟-4-(3S)-3-(甲酰基-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸酯(0.055g,0.114mmol)在DCM(0.382mL)中的溶液滴加Deoxofluor(0.085ml,0.229mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。添加饱和氯化铵水溶液,并且用DCM(5×10mL)萃取所得的混合物。使有机层分离,经硫酸钠干燥并过滤。使溶剂蒸发,并且通过快速色谱法(SiO₂,20-50%乙酸乙酯/己烷)纯化粗制残余物,获得(E)-乙基3-(4-((3S)-3-(二氟甲基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸酯(0.010g,17%收率)。MS (APCI) m/z 503.19 [M+H]⁺。

[0350] 步骤7. 在0℃下,向搅拌着的(E)-乙基3-(4-((3S)-3-(二氟甲基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸酯(0.010g,0.020mmol)在甲醇:THF:水(1:1:1,共3mL)混合物中的溶液添加氢氧化钠(3.98mg,0.100mmol)。将混合物在室温下搅拌2h,然后浓缩。用柠檬酸水溶液(1M)在0℃下处理残余物以调节pH至5。用EtOAc萃取沉淀并对有机溶液进行浓缩。使所得的固体溶解于DMSO(1mL),并且使用含10-50%乙腈(包含0.1%甲酸)的水(包含0.1%甲酸)通过反相HPLC纯化,冻干后得到(E)-3-((3S)-4-(3-(二氟甲基)-2-(四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(0.004g,8.43μmol,42%收率)。MS (APCI) m/z 475.16 [M+H]⁺。

[0351] 实施例20

[0352] (E)-3-(3,5-二氟-4-(2'-(四氢呋喃-3-基)-1',2',4',9'-四氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[3,4-b]吡啶]-1'-基)苯基)丙烯酸(20)

[0353]



[0354] 步骤1. 在氩气下,向2-(1H-吡啶-3-基)乙腈(2g,12.81mmol)和三异丙醇甲基钛(18.57ml,18.57mmol,1M溶于THF)在THF(85mL)中的溶液滴加乙基溴化镁溶液(6.40ml,19.1mmol,3M溶于二乙醚)。在搅拌2h之后,滴加三氟化硼乙醚复合物(3.16ml,25.6mmol)并将混合物在室温下搅拌45min。添加HCl水溶液(120mL,1M),随后添加EtOAc(100mL)和NaOH水溶液(120mL,3M)。用EtOAc(3×30mL)萃取水相。将有机相经硫酸镁干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法[SiO₂,0-50%DCM/(DCM:7M氨溶于MeOH(9:1v/v))]纯化粗料,获得1-((1H-吡啶-3-基)甲基)环丙烷-1-胺(0.90g,37%收率)。MS (APCI) m/z 187.12 [M+H]⁺。

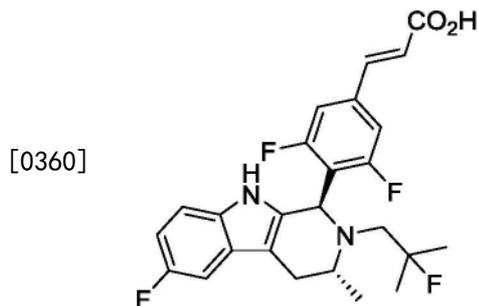
[0355] 步骤2. 在0℃下,向搅拌着的1-((1H-吡啶-3-基)甲基)环丙烷胺(0.30g, 1.61mmol)在DCE(5.37mL)中的溶液添加二氢呋喃-3(2H)-酮(0.180g, 2.094mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.683g, 3.22mmol)。在室温下搅拌2h之后,对混合物进行浓缩。添加乙酸乙酯(30mL)和饱和氯化铵水溶液。使有机相分离,经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 0-50%DCM/(DCM:7M氨溶于MeOH(9:1v/v)))纯化残余物,得到呈淡黄白色固体的N-(1-((1H-吡啶-3-基)甲基)环丙基)四氢呋喃-3-胺(0.27g, 1.05mmol, 65%收率)。MS (APCI) m/z 257.16[M+H]⁺。

[0356] 步骤3. 向搅拌着的N-(1-((1H-吡啶-3-基)甲基)环丙基)四氢呋喃-3-胺(0.078g, 0.304mmol)在甲苯(1mL)中的溶液添加(E)-乙基3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸酯(0.08g, 0.335mmol)和乙酸(0.04g, 0.61mmol)。将反应物在90℃下搅拌4h,冷却至室温,用EtOAc稀释并用水洗涤。使有机层分离,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 60-100%EtOAc溶于己烷)纯化残余物,得到作为异构体混合物的(E)-乙基3-(3,5-二氟-4-(2'-(四氢呋喃-3-基)-1',2',4',9'-四氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[3,4-b]吡啶]-1'-基)苯基)丙烯酸酯(0.06g, 41%收率)。MS (APCI) m/z 479.21[M+H]⁺。

[0357] 步骤4. 在0℃下,向搅拌着的(E)-乙基3-(3,5-二氟-4-(2'-(四氢呋喃-3-基)-1',2',4',9'-四氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[3,4-b]吡啶]-1'-基)苯基)丙烯酸酯(0.07g, 0.146mmol)在甲醇:THF:水(1:1:1,共3mL)混合物中的溶液添加氢氧化钠(0.075g, 1.873mmol)。将混合物在室温下搅拌2h,然后浓缩。用柠檬酸水溶液(1M)在0℃下酸化残余物以调节pH至5。将所得的混合物用EtOAc萃取并用水洗涤。将有机层浓缩并减压干燥,得到作为异构体混合物的(E)-3-(3,5-二氟-4-(2'-(四氢呋喃-3-基)-1',2',4',9'-四氢螺[环丙烷-1,3'-吡啶并[3,4-b]吡啶]-1'-基)苯基)丙烯酸(0.025g, 38%收率)。MS (APCI) m/z 451.18[M+H]⁺。

[0358] 实施例21A

[0359] (E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-6-氟-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(21A)



[0361] 步骤1. 在0℃下,向(R)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基氨基)丙酸(10g, 32.2mmol)在DCM(100mL)中的悬浮液添加草酰氯(4.3mL, 48.2mmol),然后添加催化量的DMF(0.18mL, 10mol%)。将混合物在室温下搅拌4h并浓缩。将所得的残余物用甲苯处理并浓缩(2×50mL),得到呈浅黄色固体的粗制化合物(9H-芴-9-基)甲基1-氯-1-氧代丙-2-基氨基甲酸酯(22g,粗重量)。

[0362] 步骤2. 在0℃和氩气气氛下,将乙基溴化镁(30.5mL, 91.7mmol, 3.0M溶于Et₂O中的溶液)在0.5h时段内滴加至5-氟-1H-吡啶(4.13g, 44.8mmol)在DCM(100mL)中的溶液。在室

温下搅拌1h之后,使反应混合物冷却至0℃并在氩气气氛下用(9H-苈-9-基)甲基1-氯-1-氧代丙-2-基氨基甲酸酯(15g,45.59mmol)在DCM(100mL)中的溶液处理。在室温下再搅拌12h之后,接着使所得的混合物冷却至0℃并用2N HCl(100mL)猝灭。使有机层分离并用CH₂Cl₂(2×200mL)萃取水层。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用含10%Et₂O的正戊烷研磨,得到呈褐色固体的(9H-苈-9-基)甲基(R)-(1-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸酯(3.99g,9.32mmol,31%收率)。MS(ESI)m/z 429.04 [M+H]⁺。

[0363] 步骤3.在氩气气氛和0℃下,向搅拌着的(9H-苈-9-基)甲基(R)-(1-(5-氟-1H-吡啶-3-基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸酯(950mg,2.21mmol)在乙腈/IPA(4:1,共10mL)混合物中的溶液分若干批加入硼氢化钠(839mg,22.2mmol)。将混合物回流加热15h。在原料消耗完之后(如由TLC所指示),使反应混合物冷却回0℃。添加甲醇(5mL)以破坏过量试剂并将混合物在室温下搅拌30min。添加水(100mL)并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水相。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。用戊烷研磨残余物,得到呈褐色固体的(R)-(1-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(700mg,3.64mmol,粗制物)。MS(ESI)m/z 193.00 [M+H]⁺。

[0364] 步骤4.在0℃下,向搅拌着的(R)-(1-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙-2-胺(700mg,3.64mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的溶液添加三氟甲磺酸2-氟-2-甲基丙基酯(898mg,4.0mmol)和N-N-二异丙基乙胺(0.95mL,5.46mmol)。在90℃下搅拌5h之后,使反应冷却至室温并用水(20mL)猝灭。用乙酸乙酯(2×50mL)萃取混合物。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂,50%乙酸乙酯溶于己烷)纯化所得的残余物,得到(R)-2-氟-N-(1-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-甲基丙-1-胺(340mg,1.27mmol,35%收率)。MS(ESI)m/z 266.90 [M+H]⁺。

[0365] 步骤5.在0℃下,向搅拌着的(R)-2-氟-N-(1-(5-氟-1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-2-甲基丙-1-胺(340mg,1.27mmol)在甲苯(5mL)中的溶液添加(E)-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸甲酯(292mg,1.29mmol)和AcOH(0.1mL,1.75mmol)。在90℃下搅拌16h之后,使反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,并用水洗涤。使有机层分离。用乙酸乙酯(2×20mL)萃取水层。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法(SiO₂,20%乙酸乙酯溶于己烷)纯化所得的残余物,得到呈黄色固体的(E)-甲基3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-6-氟-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸酯(340mg,0.71mmol,56%收率)。MS(ESI)m/z 475.57 [M+H]⁺。

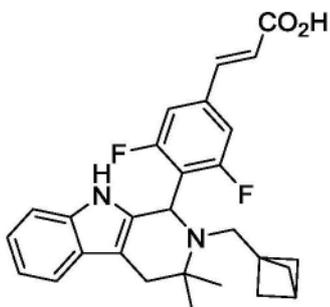
[0366] 步骤6.在0℃下,向搅拌着的(E)-甲基3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-6-氟-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸酯(240mg,0.50mmol)在THF/水(1:1,共15mL)中的溶液添加LiOH·H₂O(85mg,2.02mmol)。在室温下搅拌5h之后,减压除去溶剂。将残余物在0℃下用饱和柠檬酸溶液酸化,用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。用10%Et₂O/正戊烷研磨所得的残余物,给出呈浅黄色固体的(E)-3-(3,5-二氟-4-((1R,3R)-6-氟-2-(2-氟-2-甲基丙基)-3-甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)苯基)丙烯酸(151mg,0.32mmol,65%收率)。 $[\alpha]_D^{25}$ -40.00(c 0.5,MeOH);熔点:128-130℃。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.6(br s,1H),10.72(s,1H),7.54(d,J=15.9Hz,1H),7.46(d,J=10.2Hz,2H),7.18-7.14(m,2H),

6.83 (ddd, $J=9.6, 7.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J=15.9\text{Hz}$, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.33 (dd, $J=23.1, 15.0\text{Hz}$, 1H), 1.20 (d, $J=21.9\text{Hz}$, 3H), 1.12 (d, $J=21.6\text{Hz}$, 3H), 1.05 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H); MS (ESI) m/z 461.53 $[M+H]^+$.

[0367] 实施例22

[0368] (E)-3-(4-(2-(二环[1.1.1]戊-1-基甲基)-3,3-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(22)

[0369]



[0370] 步骤1. 在室温下,向搅拌着的1-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙-2-胺(0.31g, 1.65mmol)在DCM(6.33mL)中的溶液添加HATU(0.504g, 2.14mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.574mL, 3.29mmol)。将混合物在室温下搅拌10min,添加二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(0.203g, 1.81mmol)。在室温下搅拌16h之后,将反应混合物用EtOAc(15mL)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。使有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 30-60%EtOAc溶于己烷)纯化所得的残余物,得到N-(1-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙-2-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(0.36g, 77%收率)。MS (APCI) m/z 283.17 $[M+H]^+$ 。

[0371] 步骤2. 在0℃下,向搅拌着的N-(1-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙-2-基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(0.36g, 1.28mmol)在THF(5.10mL)中的溶液滴加LAH(5.19mL, 10.38mmol, 2M LAH溶于THF)。在回流18h之后,将反应混合物依次用冷(0-5℃)水(0.40mL),然后用15% NaOH水溶液(0.80mL)和水(1.2mL)缓慢地猝灭。用EtOAc(2×20mL)萃取所得的沉淀。将分离的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 0-50%DCM/(DCM:甲醇氨溶液(7M)(9:1v/v)))纯化所得的残余物,得到N-(二环[1.1.1]戊-1-基甲基)-1-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙-2-胺(0.14g, 0.522mmol, 41%收率)。MS (APCI) m/z 269.19 $[M+H]^+$ 。

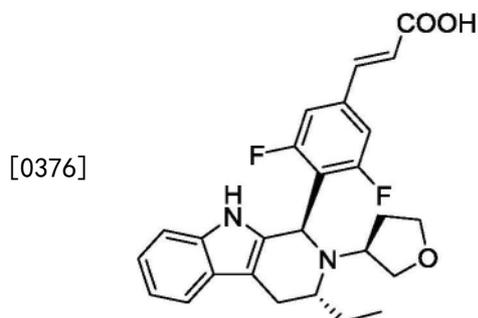
[0372] 步骤3. 在0℃下,向搅拌着的N-(二环[1.1.1]戊-1-基甲基)-1-(1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙-2-胺(0.07g, 0.261mmol)在甲苯(0.65mL)中的溶液添加(E)-乙基3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸酯(0.069g, 0.287mmol)和乙酸(0.031g, 0.522mmol)。在90℃下搅拌5h之后,将反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤。将分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 0-15%乙酸乙酯溶于己烷)纯化所得的残余物,得到呈浅黄色固体的(E)-乙基3-(4-(2-(二环[1.1.1]戊-1-基甲基)-3,3-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸酯(0.025g, 0.051mmol, 19%收率)。MS (APCI) m/z 491.24 $[M+H]^+$ 。

[0373] 步骤4. 在0℃下,向搅拌着的(E)-乙基3-(4-(2-(二环[1.1.1]戊-1-基甲基)-3,3-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸酯(0.02g, 0.041mmol)在甲醇(1mL)、THF(1mL)和水(1mL)的混合物中的溶液添加氢氧化钠(4.89mg, 0.122mmol)。在室温下搅拌2h之后,对混合物进行减压浓缩,并且在0℃下用柠檬酸溶液

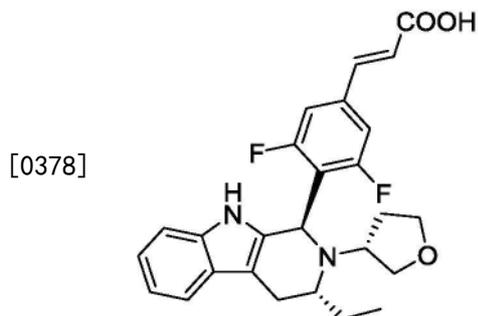
(1M) 酸化所获得的残余物以调节pH至5。用EtOAc萃取沉淀并对有机相进行浓缩。使所得的残余物溶解于DMSO (1mL), 并且使用含10-60%乙腈(包含0.1%甲酸)的水(包含0.1%甲酸)通过反相HPLC纯化, 获得作为对映体混合物的(E)-3-(4-(2-(二环[1.1.1]戊-1-基甲基)-3,3-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(0.008g, 41%收率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.62 (br d, J=16.0Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 7.03 (d, J=8Hz, 2H), 6.43 (d, J=16.0Hz, 1H), 5.14 (br s, 1H), 3.02 (br d, J=16.4Hz, 1H), 2.91 (br d, J=13.9Hz, 1H), 2.63 (br d, J=14.9Hz, 1H), 2.28 (br d, J=16.4Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.33-1.22 (m, 6H), 1.18 (br d, J=8Hz, 3H), 1.03 (s, 3H) (缺少羧酸和NH质子); MS (APCI) m/z 463.21 [M+H]⁺。

[0374] 实施例23A和23B

[0375] (E)-3-(4-((1R,3R)-3-乙基-2-((S)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸 (23A)



[0377] (E)-3-(4-((1R,3R)-3-乙基-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸 (23B)



[0379] 步骤1. 在0℃下, 向(R)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)丁酸(4g, 12.3mmol)在DCM(40mL)中的悬浮液添加草酰氯(1.58ml, 18.4mmol), 然后添加催化量的DMF(0.095ml, 1.23mmol)。在室温下搅拌3h之后, 对反应混合物进行浓缩。将残余物用甲苯处理两次并浓缩(2×25mL), 得到呈白色固体的粗制(9H-芴-9-基)甲基(R)-(1-氯-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸酯(4.06g, 96%收率)。

[0380] 步骤2. 在氩气氛下, 将乙基溴化镁(8.54ml, 25.6mmol, 3.0M溶于Et₂O中的溶液)在1h时段内于0℃滴加到1H-吡啶(1g, 8.54mmol)在DCM(50mL)中的溶液。在室温下再搅拌1h之后, 接着使混合物冷却至0℃并用(R)-(9H-芴-9-基)甲基(1-氯-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸酯(4.40g, 12.80mmol)在DCM(30mL)中的溶液处理。在室温下搅拌12h之后, 将反应物在0℃下用HCl水溶液(200mL, 2N)猝灭。使有机层分离并用DCM(2×50mL)萃取水层。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到呈褐色液体的(9H-芴-9-基)甲基(R)-

(1-(1H-吡啶-3-基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸酯(2.17g,5.11mmol,60%收率),其直接用于下一反应。MS (APCI) m/z 425.18 $[M+H]^+$ 。

[0381] 步骤3. 在氩气氛和0℃下,向(R)-(9H-芴-9-基)甲基(1-(1H-吡啶-3-基)-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸酯(2.2g,5.18mmol)在乙腈/IPA(7:1,共32mL)中的溶液添加硼氢化钠(1.961g,51.8mmol)。在回流16h之后,使混合物冷却至0℃,用甲醇(25mL)猝灭,并且在室温下搅拌15min。随后对所得的混合物进行减压浓缩,用EtOAc稀释并用水洗涤。使有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 ,0-15%甲醇溶于DCM)纯化残余物,得到(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丁-2-胺(0.47g,2.496mmol,48%收率)。MS (APCI) m/z 189.13 $[M+H]^+$ 。

[0382] 步骤4. 在室温下,向搅拌着的(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丁-2-胺(0.47g,2.50mmol)在乙醇(6mL)中的溶液添加二氢咪喃-3(2H)-酮(0.258g,3.00mmol)和乙酸(0.150g,2.50mmol)。将混合物在室温下搅拌3h,然后冷却至0℃。添加硼氢化钠(0.142g,3.74mmol)。在0℃-室温下搅拌16h之后,对反应混合物进行浓缩,用乙酸乙酯(10mL)稀释,并且用饱和 NH_4Cl 水溶液(10mL)洗涤。使有机层分离,经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 ,0-10%甲醇溶于DCM)纯化残余物,得到呈浅黄色油状物的N-(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丁-2-基)四氢咪喃-3-胺(0.20g,31.0%收率)。MS (APCI) m/z 259.17 $[M+H]^+$ 。

[0383] 步骤5. 在0℃下,向搅拌着的N-(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丁-2-基)四氢咪喃-3-胺(0.20g,0.774mmol)在甲苯(2mL)中的溶液添加(E)-乙基3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸酯(0.223g,0.929mmol)和乙酸(0.093g,1.548mmol)。在90℃下搅拌5h之后,将反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤。使有机层分离,经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱法(SiO_2 ,60-100%EtOAc溶于己烷)纯化所得的残余物,得到作为反式异构体混合物的(E)-乙基3-(4-((1R,3R)-3-乙基-2-(四氢咪喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸酯(0.22g,0.458mmol,59%收率)。MS (APCI) m/z 481.22 $[M+H]^+$ 。

[0384] 步骤6. 在0℃下,向搅拌着的(E)-乙基3-(4-((1R,3R)-3-乙基-2-(四氢咪喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸酯(0.30g,0.624mmol)在甲醇(1.5mL)、THF(1.5mL)和水(1.5mL)的混合物中的溶液添加氢氧化钠(0.075g,1.87mmol)。在室温下搅拌2h之后,对混合物进行减压浓缩以除去有机溶剂。用柠檬酸水溶液(1M)在0℃下酸化残余物以调节pH至5。添加乙酸乙酯以溶解所形成的沉淀。将有机层用水洗涤,分离,并且浓缩。减压干燥残余物,得到作为反式异构体混合物的(E)-3-(4-((1R,3R)-3-乙基-2-(四氢咪喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(0.22g,78%收率)。MS (APCI) m/z 453.19 $[M+H]^+$ 。

[0385] 步骤7. 将异构体的混合物即(E)-3-(4-((1R,3R)-3-乙基-2-(四氢咪喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸通过反相制备型HPLC[条件:(A)0.1%甲酸溶于水;(B)乙腈;流速:19mL/min;柱:Xterra(19×150mm)5 μ m;梯度-(时间(min)/%B):0.1/35;11/35,11.1/98,13/98,13.1/10,15/10]纯化,冻干后得到呈灰白色固体的(E)-3-(4-((1R,3R)-3-乙基-2-((S)-四氢咪喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(指定为峰1)(20mg,0.04mmol,25%收率)以及(E)-3-(4-((1R,3R)-3-乙基-2-((R)-四氢咪喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(指定为峰2)(14mg,0.03mmol,17%收率)。

[0386] (E)-3-(4-((1R,3R)-3-乙基-2-((S)-四氢咪喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并

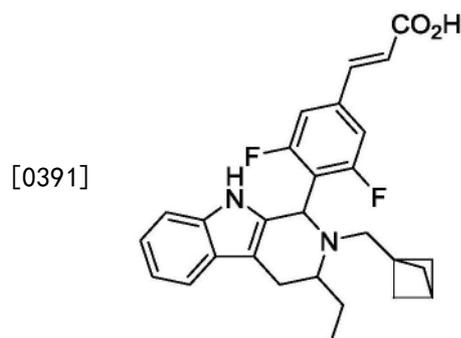
[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.2 (s, 1H), 7.48 (d, J=15.8Hz, 1H), 7.46 (d, J=10.4Hz, 2H), 7.41 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.61Hz), 7.01 (dd, J=7.6, 6.6Hz, 1H), 6.97 (dd, J=7.2, 6.8Hz, 1H), 6.64 (d, J=15.6Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.81-3.79 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.50-3.46 (m, 1H), 3.31-3.10 (m, 4H), 2.74 (dd, J=18.4, 15.2Hz, 1H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 1H), 1.52-1.49 (m, 1H), 0.83 (t, J=7.2Hz, 3H), 未观察到羧酸质子; MS (ESI) m/z 452.99 [M+H]⁺。

[0387] (E)-3-(4-((1R,3R)-3-乙基-2-((R)-四氢呋喃-3-基)-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.2 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 4H), 7.21 (d, J=8.0, 1H), 7.01 (dd, J=7.6, 7.2Hz, 1H), 6.95 (dd, J=7.2, 6.8Hz, 1H), 6.61 (d, J=16.4Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.75-3.66 (m, 4H), 3.56-3.10 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.76 (dd, J=17.8, 15.0Hz, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 4H), 0.80 (t, J=7.2Hz, 3H), 未观察到羧酸质子; MS (ESI) m/z 452.96 [M+H]⁺。

[0388] 化合物23A和23B在上文和表1中示出,并且四氢呋喃环的绝对立体化学任意指定。

[0389] 实施例24

[0390] (E)-3-(4-(2-(二环[1.1.1]戊-1-基甲基)-3-乙基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸 (24)



[0392] 步骤1. 在室温下,向搅拌着的1-((1H-吡啶-3-基)甲基)环丙烷胺(0.19g, 1.02mmol)在DCM(3.92mL)中的溶液添加HATU(0.312g, 1.33mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.355mL, 2.04mmol)。将混合物搅拌10min,添加二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(0.126g, 1.12mmol)。在室温下搅拌16h之后,将混合物用乙酸乙酯(15mL)稀释并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。使有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 30-60%EtOAc溶于己烷)纯化所得的残余物,得到呈灰白色固体的N-(1-((1H-吡啶-3-基)甲基)环丙基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(0.20g, 0.713mmol, 70%收率)。MS (APCI) m/z 281.16 [M+H]⁺。

[0393] 步骤2. 在0℃下,向搅拌着的N-(1-((1H-吡啶-3-基)甲基)环丙基)二环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(0.20g, 0.713mmol)在THF(2.85mL)中的溶液滴加LAH(1.783mL, 3.57mmol, 2M LAH溶于THF)。在回流18h之后,将反应混合物依次用冷(0-5℃)水(0.15mL)、15%NaOH水溶液(0.30mL)和水(0.50mL)猝灭。用EtOAc(3×10mL)萃取所得的残余物。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 0-50%DCM/(DCM:7M氨溶于MeOH(9:1v/v)))纯化所得的残余物,得到呈白色固体的1-((1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(二环[1.1.1]戊-1-基甲基)环丙烷胺(0.13g, 68%收率)。MS (APCI) m/z 267.18 [M+H]⁺。

[0394] 步骤3. 在0℃下,向搅拌着的1-((1H-吡啶-3-基)甲基)-N-(二环[1.1.1]戊-1-基

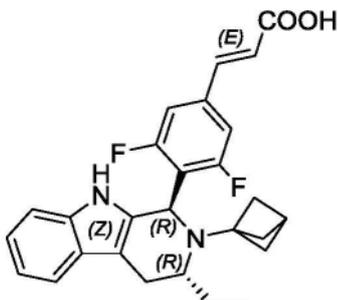
甲基)环丙烷胺(0.11g,0.413mmol)在甲苯(1.5mL)中的溶液添加(E)-乙基3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸酯(0.11g,0.11mmol)和乙酸(0.050g,0.826mmol)。在80℃下搅拌3h之后,使反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并用水洗涤。在反应期间,LCMS显示形成副产物,其对应于环丙基环的重排。使有机层分离,经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂,0-20%EtOAc溶于己烷)纯化所得的残余物,得到作为异构体混合物的(E)-3-(4-(2-(二环[1.1.1]戊-1-基甲基)-3-乙基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸乙酯(0.10g,49%收率)。MS(APCI)m/z 491.24[M+H]⁺。

[0395] 步骤4.在0℃下,向搅拌着的(E)-乙基3-(4-(2-(二环[1.1.1]戊-1-基甲基)-3-乙基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸酯(0.10g,0.204mmol)在甲醇(1mL)、THF(1mL)和水(1mL)的混合物中的溶液添加氢氧化钠(0.024g,0.612mmol)。在室温下搅拌2h之后,减压除去有机溶剂,并且在0℃下用柠檬酸水溶液(1M)酸化所得的混合物以调节pH至5。用EtOAc萃取所形成的沉淀并对有机层进行浓缩。使所得的固体溶解于DMSO(1.5mL),并且使用含10-50%乙腈(包含0.1%甲酸)的水(包含0.1%甲酸)通过反相HPLC纯化,得到作为异构体混合物的(E)-3-(4-(2-(二环[1.1.1]戊-1-基甲基)-3-乙基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(0.03g,31%收率)。MS(APCI)m/z 463.21[M+H]⁺。

[0396] 实施例25A和25B

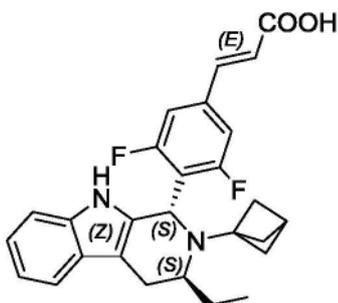
[0397] (E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-乙基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(25A)

[0398]



[0399] (E)-3-(4-((1S,3S)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-乙基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(25B)

[0400]



[0401] 步骤1.在室温和氩气氛下,向搅拌着的2-(1H-吡啶-3-基)乙酸(100g,571.4mmol)在二氯甲烷(1L)中的溶液分批加入1,1-羰基二咪唑(92g,571mmol)。将混合物在室温下搅拌2h并添加N,N-二甲基羟基胺盐酸盐(54g,571mmol)。在室温下搅拌24h之后,将反应混合物用冷水稀释并用二氯甲烷(2×250mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。

通过用戊烷研磨来纯化所得的残余物,得到呈灰白色固体的2-(1H-吡啶-3-基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(110g,504.5mmol,80%收率)。MS (ESI) m/z;218.84[M+H]⁺。

[0402] 步骤2.在0℃下,向搅拌着的2-(1H-吡啶-3-基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(5.0g,22.9mmol)在THF(350mL)中的溶液滴加乙基溴化镁(22.5mL,67.6mmol,3M溶于二乙醚)。在氩气氛和0℃下再搅拌2h之后,将反应在0℃下用饱和NH₄Cl水溶液(200mL)猝灭。使有机层分离并用EtOAc(2×200mL)萃取水层。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(SiO₂,30%乙酸乙酯溶于己烷)纯化粗制残余物,得到呈灰白色半固体的1-(1H-吡啶-3-基)丁-2-酮(2.78g,14.8mmol,得到60%收率)。MS (ESI) m/z 188.15[M+H]⁺。

[0403] 步骤3.向搅拌着的二环[1.1.1]戊-1-胺·HCl(0.9g,7.69mmol)在MeOH(180mL)中的溶液添加AcOH以调节pH至5-6。在0℃下,向混合物中添加1-(1H-吡啶-3-基)丁-2-酮(1.2g,6.41mmol)和氰基硼氢化钠(720mg,11.5mmol)。在室温下搅拌12h之后,对反应混合物进行减压浓缩以除去有机溶剂。将所得的残余物倾注到水中并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机层用NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤。随后将经洗涤的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(SiO₂,30%乙酸乙酯溶于己烷)纯化残余物,得到呈黄色液体的N-(1-(1H-吡啶-3-基)丁-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(0.90g,3.54mmol,56%收率)。MS (ESI) m/z 255.0[M+H]⁺。

[0404] 步骤4.将N-(1-(1H-吡啶-3-基)丁-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(0.90g)通过手性SFC[柱:Lux Cellulose-2(250×30mm),5μm,CO₂%:85.0;共溶剂%:15.0%(0.5%DEA溶于MeOH);总流速:90.0g/min;背压:100.0巴;UV:219nm;叠加时间:4.0min;上样/注射:18.0mg;溶解:甲醇;注射的总数:50;仪器细节:品牌/型号:Thar SFC-200-005]纯化,分别得到(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丁-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(指定为峰1)(160mg,0.63mmol,32.0%收率)以及(S)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丁-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(指定为峰2)(160mg,0.63mmol,33.0%收率)。

[0405] (R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丁-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺:MS (ESI) m/z 255.0[M+H]⁺。

[0406] (S)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丁-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺:MS (ESI) m/z 255.0[M+H]⁺。

[0407] 步骤5-a.在0℃下,向搅拌着的(R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丁-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(160mg,0.63mmol)在甲苯(8.0mL)中的溶液添加(E)-甲基-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸酯(142.0mg,0.63mmol)和AcOH(0.75mL,1.26mmol)。在90℃下搅拌6h之后,让混合物冷却至室温,用水猝灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(SiO₂,20%乙酸乙酯溶于己烷)纯化残余物,得到(E)-甲基-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3-乙基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸酯(120mg,0.26mmol,41%收率)。MS (ESI) m/z463.7[M+H]⁺。

[0408] 步骤5-b.在0℃下,向搅拌着的(S)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)丁-2-基)二环[1.1.1]戊-1-胺(160mg,0.63mmol)在甲苯(8.0mL)中的溶液添加(E)-甲基-3-(3,5-二氟-4-甲酰基苯基)丙烯酸酯(142.0mg,0.63mmol)和AcOH(0.75mL,1.26mmol)。在90℃下搅拌6h之后,使反应冷却至室温,用水猝灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓

快速色谱法(SiO₂, 25%乙酸乙酯/己烷)纯化粗制化合物,得到呈灰白色固体的(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3,9-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯(80mg, 0.17mmol, 39%收率)。MS (ESI) m/z 463.11 [M+H]⁺。

[0416] 步骤2. 在0℃下,向搅拌着的(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3,9-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸甲酯(80mg, 0.17mmol)在THF/H₂O(1:1,共4mL)中的溶液添加LiOH·H₂O(130mg, 0.51mmol)。在室温下搅拌5h之后,对反应混合物进行减压浓缩以除去有机溶剂。将残余物在0℃下用1N HCl水溶液酸化并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速色谱法(SiO₂, 2%MeOH/DCM)纯化粗制化合物,得到(E)-3-(4-((1R,3R)-2-(二环[1.1.1]戊-1-基)-3,9-二甲基-2,3,4,9-四氢-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-1-基)-3,5-二氟苯基)丙烯酸(30mg, 0.06mmol, 38%收率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 12.5 (br s, 1H), 7.52 (d, J=16.4Hz, 2H), 7.44 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.99 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.64 (d, J=16.0Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.91 (dd, J=14.4, 3.2Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 1.73 (d, J=9.6Hz, 3H), 1.71 (d, J=8.8Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.4Hz, 3H); MS (ESI) m/z 449.50 [M+1]⁺。

[0417] 实施例A

[0418] 乳腺癌细胞增殖测定(MCF-7)

[0419] 使MCF7扩增并维持于培养基(无酚红DMEM/F12(HycloneSH30272.01)NEAA(Gibco11140-050)丙酮酸钠(Gibco 11360-070)和再吸附的炭吸附FBS(Gemini 100-119))中。在以上培养基中,将细胞调节至3,000个细胞/mL的浓度,并且将细胞温育(37℃, 5%CO₂)。次日,将10点连续稀释的化合物以10^{-0.000005}μM受试化合物(17β-雌二醇用作对照)范围内的最终浓度添加至细胞。将附加细胞铺板到30孔中,以充当第1天(预处理)的比较。在化合物暴露5天之后,将Cell Titer-Glo试剂添加至细胞,并确定各个孔的相对发光单位(RLU)。另外将Cell Titer-Glo添加至32μL不含细胞的培养基中,以获得背景值。让板在室温下温育10分钟,以使发光信号稳定,并用EnSpire记录发光信号。各个样品的细胞数的相对增加如下确定:(样品RLU-背景RLU/仅雌激素处理的细胞RLU-背景RLU)×100=抑制%。

[0420] 实施例B

[0421] 通过蛋白质印迹进行ER降解确定

[0422] 将MCF-7细胞以30万个细胞/mL(3mL/孔)铺板到6孔板的实验培养基中并在37℃, 5%CO₂下温育48小时。次日,在DMSO中制备化合物的10×溶液,并将该溶液添加至细胞以实现10μM的最终浓度。DMSO对照包括在内,以允许确定受试化合物的相对功效。氟维司群用作ER-α降解的阳性对照,并且4-OH它莫西芬用作受体稳定性的对照。在将细胞与化合物一起温育18-24小时之后,制备细胞裂解物(2×细胞裂解缓冲液:100mMTris, pH 8, 300mM NaCl, 2%NP40, 1%脱氧胆酸钠, 0.04%SDS, 2mMEDTA)并且充分混合并在冰上温育。使用BCA试剂盒对蛋白质浓度进行定量。使用1×MES电泳缓冲液,在4%-20%NuPAGE Novex 4-12%Bis-Tris蛋白质凝胶上分离蛋白质。然后将凝胶转移到硝酸纤维素膜上。采用针对ESR1蛋白质的抗体(Santa Cruz, sc-8005)探测印迹。GAPDH蛋白质用作内参。

[0423] 实施例C

[0424] ERαEC50确定

[0425] 将MCF-7细胞以30万个细胞/mL (3mL/孔) 铺板到6孔板的实验培养基中并在37°C, 5%CO₂下温育48小时。次日, 在DMSO中制备化合物的10mM溶液, 并将该溶液添加至细胞以实现10μM的最终浓度。对于EC₅₀确定, 将MCF-7细胞与3×或5×系列稀释的10mM化合物一起温育, 化合物的最终浓度为10μM到基于化合物效能的设计浓度。DMSO对照包括在内, 以允许确定受试化合物的相对功效。氟维司群用作ER-α降解的阳性对照, 并且4-OH它莫西芬用作受体稳定性的对照。在将细胞与化合物一起温育18-24小时之后, 制备细胞裂解物 (2X细胞裂解缓冲液: 100mM Tris, pH 8, 300mM NaCl, 2%NP40, 1%脱氧胆酸钠, 0.04%SDS, 2mM EDTA) 并且充分混合并在冰上温育。使用BCA试剂盒对蛋白质浓度进行定量。使用1×MES电泳缓冲液, 在4%-20%NuPAGE Novex 4-12%Bis-Tris蛋白质凝胶上分离蛋白质。然后将凝胶转移到硝酸纤维膜上。采用针对ESR1蛋白质的抗体 (Santa Cruz, sc-8005) 探测印迹。GAPDH蛋白质用作内参。在Azure C600成像仪上使印迹成像, 并且采用Azurespot软件定量蛋白质印迹的条带密度。采用GraphpadPrism计算EC₅₀。

[0426] 表3

实施例	MCF7 IC ₅₀ (nM)	ERα % 降解
氟维司群	A	A
[0427] AZD9496	A	A
ARN810	A	A
4A	B	A
5A	A	A

实施例	MCF7 IC ₅₀ (nM)	ERα % 降解
6A	ND	B
8A	B	A
8B	B	B
9A	B	A
11A	A	A
11C	C	ND
11D	A	ND
13A	B	ND
13B	A	B
14A	B	B
[0428] 15A	A	ND
16A	A	ND
17A	B	ND
18A	A	ND
19A	A	ND
21A	A	ND
22	B	ND
23A	A	ND
23B	B	ND
24	B	ND
25A	C	ND
25B	A	ND
26A	C	ND

[0429] 对于MCF7IC₅₀:A=单一IC₅₀≤25nM;B=单一IC₅₀≥25nM且≤250nM;C=单一IC₅₀≥250nM。对于ERα%降解:A=ERα%降解≥80%;B=ERα%降解<80%;ND=未确定。

[0430] 实施例D

[0431] 药代动力学确定

[0432] 将体重200-300g的雌性SD大鼠随机分组到两个组;一个组以3.0mg/kg的剂量经静脉注射施用受试化合物,另一个组以10.0mg/kg的剂量经口服施用受试化合物。IV组的配方为DMSO/PEG400/150mM甘氨酸(pH 9)(5/10/85),并且PO组的配方为PEG400/PVP/Tween 80/0.5%CMC溶于水(9/0.5/0.5/90)。在施用之后,在给药前时间点(0.0833,0.25,0.5,1,2,4,8,12和24h)收集静脉注射组的血样;在给药前时间点(0.25,0.5,1,2,4,8,12和24h)收集口服组的血样。基于合适范围内的样品浓度绘制标准曲线,通过使用LC-MS/MS确定血浆样品中受试化合物的浓度。通过WinNonLin(Phoenix™,版本6.1)或其它类似的软件,使用非区室方法根据药物浓度-时间曲线来计算药代动力学参数。

[0433] 表4.大鼠PK

[0434]

实施例	给药方法	AUC _{inf} ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	Cl ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	V _{dss} (L/Kg)	C _{max} (μM)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	F (%)
AZD9496	IV	72	1.6	0.8			7.8	
	PO	179			16.1	4	6.4	74
ARN810	IV	5.9	19	1.2			4.7	
	PO	23			6.7	1	6.9	117
5A	IV	67	1.7	1.0			7.7	
	PO	185			10.8	2	8.5	82
8A	IV	22	5.2	0.6			3.2	
	PO	80			24.5	0.5	2.1	109
11A	IV	96	1.2	0.48			4.2	
	PO	283			33	1	3.5	88

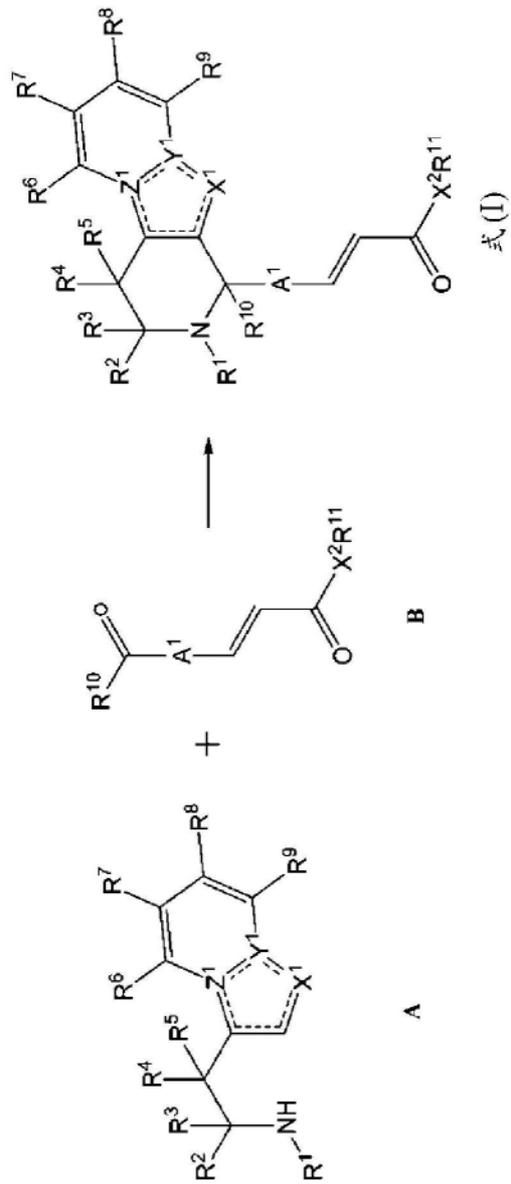


图1

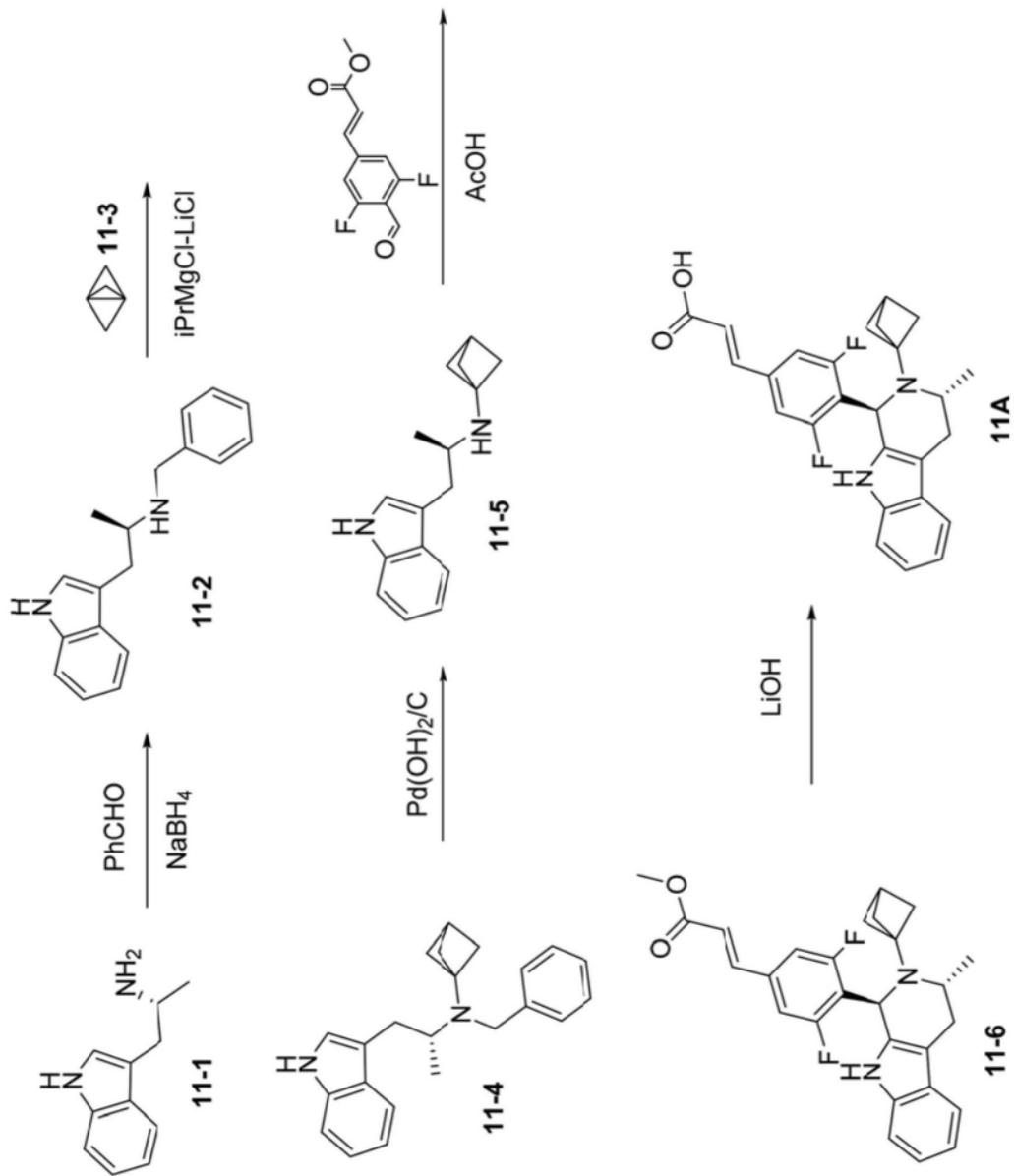


图2