



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114014844 B

(45) 授权公告日 2024. 10. 01

(21) 申请号 202111145806.6

(22) 申请日 2017.07.18

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114014844 A

(43) 申请公布日 2022.02.08

(30) 优先权数据
62/364,620 2016.07.20 US

(62) 分案原申请数据
201780044640.4 2017.07.18

(73) 专利权人 诺华股份有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 李加良 L·阿里斯塔 S·巴布
卞建卫 崔凯 M·P·狄龙
R·拉特曼 廖律 D·利佐斯
R·拉莫斯 N·J·施蒂夫尔

T·乌尔里奇 P·于塞尔曼
王晓阳 L·M·维科勒 S·韦勒
张玉波 周义宗 朱汀滢

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 105308033 A, 2016.02.03
CN 1639133 A, 2005.07.13

审查员 李清芳

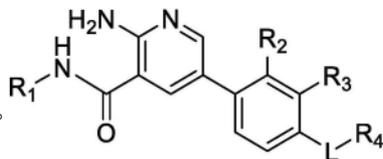
权利要求书1页 说明书115页 附图18页

(54) 发明名称

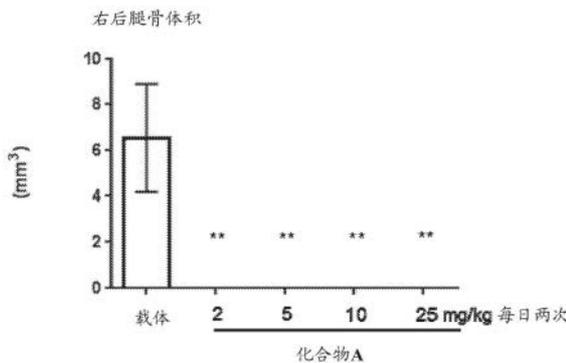
氨基吡啶衍生物及其作为选择性ALK-2抑制剂的用途

(57) 摘要

本发明涉及氨基吡啶衍生物及其作为选择性ALK-2抑制剂的用途。本发明涉及一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)的化合物、包含所述化合物的药物组合物、以及所述化合物在治疗异位骨化和进行性骨化纤维发育不良中的用途。



(I)



1. 一种化合物,其为2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺富马酸盐二水合物。
2. 根据权利要求1所述的化合物,其是结晶的。
3. 根据权利要求1所述的化合物,特征在于在约130°C处具有吸热峰的DSC热谱图。
4. 根据权利要求1所述的化合物,特征在于在7.0、14.2、15.6、16.2、18.0、19.2和25.1的角度 ± 0.2 度处具有以度 2θ 表示的峰的X射线粉末衍射图。
5. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的根据权利要求1-4中任一项所述的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体。
6. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物在制造用于抑制受试者的ALK-2受体活性的药剂中的用途。
7. 根据权利要求5所述的药物组合物在制造用于抑制受试者的ALK-2受体活性的药剂中的用途。
8. 根据权利要求5所述的药物组合物在制造用于治疗选自异位骨化或进行性骨化纤维发育不良的病症或疾病的药剂中的用途。
9. 根据权利要求8所述的用途,其中所述病症或疾病是异位骨化。
10. 根据权利要求8所述的用途,其中所述病症或疾病是进行性骨化纤维发育不良。
11. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物在制造用于治疗选自异位骨化或进行性骨化纤维发育不良的病症或疾病的药剂中的用途。
12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述病症或疾病是异位骨化。
13. 根据权利要求11所述的用途,其中所述病症或疾病是进行性骨化纤维发育不良。

氨基吡啉衍生物及其作为选择性ALK-2抑制剂的用途

[0001] 本申请是申请日为2017年7月18日、申请号为201780044640.4(国际申请号为PCT/CN2017/093385)、名称为“氨基吡啉衍生物及其作为选择性ALK-2抑制剂的用途”的发明专利申请的分案申请。

背景技术

[0002] ALK-2,也称为激活素A受体I型(ACVR1)或丝氨酸苏氨酸蛋白激酶受体R1(SKR1),是在人体中由ACVR1基因编码的蛋白激酶。

[0003] ALK-2是广泛表达的I型BMP受体。它包含细胞外配体结合结构域和受调节的细胞内丝氨酸/苏氨酸激酶结构域,这两者都是信号转导所需的。

[0004] 骨形态发生蛋白(BMP)是多功能生长因子,它们是转化生长因子 β (TGF β)超家族的成员。BMP信号传导在心脏、神经和软骨发育以及出生后骨形成中起作用。BMP异位诱导软骨内骨形成并且在骨骼和关节形态发生中起关键作用(Urist, Science [科学], 110:893-899 (1965); Olsen等人, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. [细胞和发育生物学年鉴], 16:191-220 (2000); Kronenberg, Nature [自然], 423:332-336 (2003); Thomas等人, Nat. Genet. [自然遗传学], 12:315-317 (1996); Thomas等人, 自然遗传学, 17:58-64 (1997); Polinkowsky等人, 自然遗传学, 17:18-19 (1997); Storm等人, 自然, 368:639-643 (1994); 以及Wozney, Prog. Growth Factor Res. [生长因子研究进展], 1:267-280 (1989))。

[0005] BMP信号传导被控制在许多水平,包括通过细胞外拮抗剂诸如头蛋白(Massague, Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. [自然评论分子细胞生物学], 1:169-178 (2000))。已提出,对于正常发育而言是根本的信号传导途径的不合时宜或不想要的激活可能会促进疾病过程,诸如脊柱关节病。还描述了BMP信号传导对由头蛋白的基因转移引起的关节炎的起始和进展的影响(Lories等人, J. Clin. Invest. [临床研究期刊], 115, 1571-1579 (2005))。Zhao, Genetics [遗传学], 35:43-56 (2003)中已经研究和综述了BMP和BMP受体信号传导在正常骨形成(包括骨骼和肢体发育)中的生理作用。

[0006] 用BMP拮抗剂的实验证明BMP信号传导蛋白的调节是体内骨形成的核心(Devlin等人, 内分泌学(Endocrinology), 144:1972-1978 (2003)和Wu等人, 临床研究期刊, 112:924 (2003))。

[0007] 进行性骨化纤维发育不良(FOP)是罕见且致残的遗传性病症,其特征不在于大脚趾的先天性畸形和可预测的解剖学模式中的进行性异位软骨内骨化(progressive heterotopic endochondral ossification)。已在FOP患者中发现了BMP4的异位表达(Gannon等人, Hum. Pathol. [人体病理学], 28:339-343 (1997)和Xu等人, 临床遗传学[Clin. Genet.], 58:291-298 (2000))。已经显示,患有FOP的患者具有在ALK-2中的激活突变(Shore等人, 自然遗传学, 38(5):525-7 (2006))。

[0008] 已经确定,过量的BMP信号传导导致上述许多病症。WO 2008033408和WO 2009114180描述了BMP信号传导途径的抑制剂。然而,仍然一直需要寻找可以调节BMP信号传导的替代方式。

[0009] 通过设计选择性ALK-2抑制剂可以满足这样的需要。

[0010] 具体的ALK-2抗体描述于例如WO 1994011502和WO 2008030611中。结合ALK-2的成骨蛋白描述于WO 2012023113和WO 2012077031中。

[0011] WO 2007123896描述了通过给予针对编码突变的ALK-2的核酸特异的siRNA来治疗与异位骨化相关的病理的方法。

[0012] WO 2014160203和WO 2014138088描述了BMP途径的抑制剂。WO 2015152183描述了用于治疗FOP的ALK-2抑制剂。ALK-2的抑制剂也描述于WO 2014151871中。

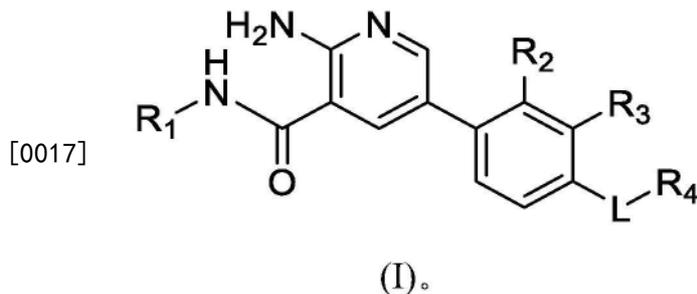
发明内容

[0013] 一直需要开发新的ALK-2抑制剂,作为良好的药物候选物。此类候选物尤其可应用于治疗进行性骨化纤维发育不良 (FOP) 或非遗传性异位骨化 (HO)。

[0014] 本发明提供了化合物、其药学上可接受的盐、其药物组合物,这些化合物是ALK-2抑制剂。本发明进一步提供了治疗、预防或减轻进行性骨化纤维发育不良 (FOP) 或非遗传性异位骨化 (HO) 的方法,该方法包括向对其有需要的受试者给予有效量的ALK-2抑制剂。

[0015] 本文描述了本发明的各种实施例。

[0016] 在某些方面,本文提供了一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (I) 的化合物



[0018] 在另一个实施例中,本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量的呈游离形式或药学上可接受的盐形式的如本文定义的式 (I) 或其子式 (Ia)、(II)、(IIa)、(IIb) 的化合物,以及一种或多种药学上可接受的载体。

[0019] 在另一方面,本发明涉及一种抑制受试者中ALK-2受体活性的方法,其中,该方法包括向受试者给予治疗有效量的呈游离形式或药学上可接受的盐形式的如本文定义的式 (I) 或其子式 (Ia)、(II)、(IIa)、(IIb) 的化合物。

[0020] 在又另一方面,本发明涉及一种治疗选自异位骨化或进行性骨化纤维发育不良的病症或疾病的方法,该方法包括向受试者给予治疗有效量的呈游离形式或药学上可接受的盐形式的如本文定义的式 (I) 或其子式 (Ia)、(II)、(IIa)、(IIb) 的化合物。

[0021] 本发明的化合物显示出有利的药代动力学特性,是无毒的并且几乎没有副作用。特别地,本发明的化合物是相对于其他受体ALK-2的选择性抑制剂。此外,理想的药物候选物将是呈稳定、非吸湿性的且易于配制的形式。

附图说明

[0022] 图1示出了用腺病毒/CTX进行FOP突然恶化诱导6周后在小鼠右后腿中形成的异位

骨的 μ CT定量,并且示出了化合物A治疗6周对HO形成的效果。平均值 \pm SEM.*:与载体处理相比, $p<0.05$,**: $p<0.01$,***: $p<0.01$;用Dunnett的事后检验进行单向ANOVA。

[0023] 图2示出了用腺病毒/CTX进行FOP突然恶化诱导8周后在小鼠右后腿中形成的异位骨的 μ CT定量,并且示出了化合物A对HO形成治疗6周的效果。平均值 \pm SEM.*:与载体处理相比, $p<0.05$,**: $p<0.01$,***: $p<0.01$;T-检验

[0024] 图3示出了化合物A的结晶游离形式修饰物H_A晶体的X射线粉末衍射图。

[0025] 图4示出了化合物A的结晶游离形式修饰物H_A晶体的差示扫描图。

[0026] 图5示出了化合物A的结晶游离形式修饰物H_A的热重分析图。

[0027] 图6示出了化合物A的结晶游离形式修饰物H_A的傅里叶变换红外图。

[0028] 图7示出了化合物A的结晶游离形式修饰物A的X射线粉末衍射图。

[0029] 图8示出了化合物A的结晶游离形式修饰物A的差示扫描图。

[0030] 图9示出了化合物A的结晶游离形式修饰物A的热重分析图。

[0031] 图10示出了化合物A的结晶游离形式修饰物A的傅里叶变换红外图。

[0032] 图11示出了化合物A的结晶富马酸盐修饰物H_A的X射线粉末衍射图。

[0033] 图12示出了化合物A的结晶富马酸盐修饰物H_A的差示扫描图。

[0034] 图13示出了化合物A的结晶富马酸盐修饰物H_A的热重分析图。

[0035] 图14示出了化合物A的结晶富马酸盐修饰物H_A的傅里叶变换红外图。

[0036] 图15示出了化合物A的结晶富马酸盐修饰物H_A在25°C、方法50%-0%-90%相对湿度(RH)下的动态蒸气吸附图。

[0037] 图16示出了化合物A的结晶富马酸盐修饰物HA在40°C、方法50%-0%-90%RH下的动态蒸气吸附图。

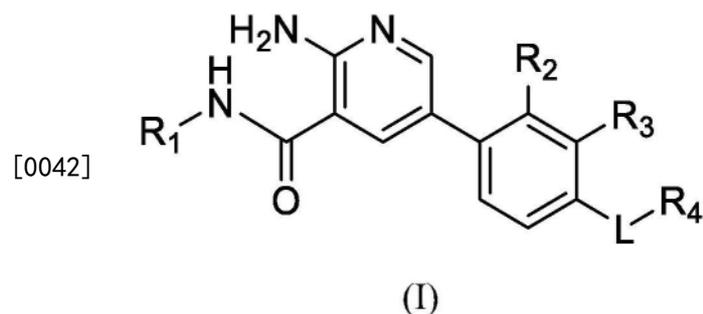
[0038] 图17示出了化合物A的结晶磷酸盐的X射线粉末衍射图。

[0039] 图18示出了结晶游离形式无水物的X射线粉末衍射图(实例89C)。

[0040] 图19示出了结晶游离形式三水合物的X射线粉末衍射图(实例89D)。

具体实施方式

[0041] 特别地,本发明涉及一种呈游离形式或可接受的盐形式的式(I)的化合物,



[0043] 其中

[0044] L是键、 $(\text{CH}_2)_n$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $(\text{CH}_2)_n-$;

[0045] n是1、2、3;

[0046] R₁选自任选被独立地选自羟基、卤素、C₁-C₃烷基的取代基取代一次或多于一的C₃-C₇环烷基;任选被独立地选自羟基、羟基C₁-C₃烷基的取代基取代一次或多于一的桥连

的C₅-C₁₀环烷基；

[0047] R₂和R₃独立地选自H、卤素、C₁-C₃烷基；

[0048] R₄是任选地包含一个或多个选自N、O或S的另外杂原子的含N的杂环非芳族环，其中所述环任选被R₇取代一次或多于一次；

[0049] R₇为独立地选自C₁-C₃烷基、羟基C₁-C₃烷基、卤代C₁-C₃烷基、C₁-C₃烷氧基C₁-C₃烷基、卤代C₁-C₃烷氧基C₁-C₃烷基、C₂-C₄炔基、氰基C₁-C₃烷基、(CH₂)_m-R₈；

[0050] m是0、1、2或3；

[0051] R₈选自

[0052] -包含一个或多个选自N、O或S的杂原子的4、5或6元饱和或不饱和非芳族杂环，所述环任选被独立地选自氧基、SO₂C₁-C₃烷基、卤代C₁-C₃烷基的取代基取代一次或多于一次；

或

[0053] -任选被卤素取代一次或多于一次的C₃-C₆环烷基。

[0054] 除非另有指定，否则术语“本发明的化合物”或“发明的化合物”是指式(I)、(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)的化合物及其盐，以及所有立体异构体(包括非对映异构体和对映异构体)、旋转异构体、互变异构体和同位素标记的化合物(包括氘取代物)，以及固有形成的部分。

[0055] 如本文所用，术语“C₁-C₃烷基”是指仅由碳和氢原子组成的不含不饱和度的具有从1至3个碳原子的直链或支链烃链基团，并且它通过单键与分子的其余部分附接。C₁-C₃烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)。

[0056] 如本文所用，术语“羟基C₁-C₃烷基”是指式-R_a-OH的基团，其中R_a是如上定义的C₁-C₃烷基。

[0057] 如本文所用，术语“C₃-C₇环烷基”是指3-7个碳原子的饱和单环烷基。C₃-C₇环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基。

[0058] 如本文所用，术语“C₁-C₃烷氧基”是指式-OR_a的基团，其中R_a是如上文一般定义的C₁-C₃烷基。C₁-C₃烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0059] 如本文所用，术语“C₁-C₃烷氧基C₁-C₃烷基”是指式-R_b-OR_a的基团，其中R_a是C₁-C₃烷基并且R_b是如上所定义的C₁-C₃烷基。氧原子可以与任一烷基中的任何碳原子键合。C₁-C₃烷氧基C₁-C₃烷基的实例包括，例如，甲氧基-甲基、甲氧基-乙基、乙氧基-乙基。

[0060] “卤素”或“卤代”是指溴、氯、氟或碘。

[0061] 如本文所用，术语“卤素C₁-C₃烷基”或“卤代C₁-C₃烷基”是指被一个或多个如上定义的卤素基团取代的如上定义的C₁-C₃烷基。卤素C₁-C₃烷基的实例包括，例如，三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基和1-溴甲基-2-溴乙基。

[0062] 如本文所用，术语“卤代C₁-C₃烷氧基C₁-C₃烷基”是指式-R_b-OR_a的基团，其中R_a是C₁-C₃烷基并且R_b是如上所定义的卤代C₁-C₃烷基。

[0063] 如本文所用，关于R₄的术语“任选地包含一个或多个选自N、O或S的另外杂原子的含N的杂环非芳族环”是指饱和或不饱和的非芳族环或环体系，它是其中至少一个杂原子是N的含有1、2或3个选自O、S和N的杂原子的4、5、6或7元单环，其中至少一个杂原子是N的含有

1、2、3、4或5个选自O、S和N的杂原子的6、7、8、9、10、11或12元双环体系,或其中至少一个杂原子是N的含有1、2、3、4、5、6或7个选自O、S和N的杂原子的10、11、12、13、14或15元三环体系,其中N和S还可任选地被氧化成各种氧化态。该含N的杂环非芳族环可以通过杂原子或碳原子附接。该含N的杂环非芳族环可包括稠合或桥连的环以及螺环。在优选的实施例中,“任选地包含一个或多个选自N、O或S的另外杂原子的含N的杂环非芳族环”是含N的5元饱和单环、含N的6元饱和单环或双环、含N的7元饱和螺环。含N的杂环非芳族环的实例包括吗啉、哌嗪、哌啶、咪唑烷、咪唑啉、吡咯啉、吡咯烷、硫代吗啉、3-氮杂双环[3.1.0]己烷。

[0064] 如本文所用,关于 R_4 的术语“任选地包含一个或多个选自N、O或S的另外杂原子的含N的5元杂环非芳族环”包括,例如,吡咯烷、2,3-二氢吡咯、噁唑烷、咪唑烷。在优选的实施例中,它是指吡咯烷。环通过环碳原子与分子的其余部分附接。

[0065] 如本文所用,关于 R_4 的术语“任选地包含一个或多个选自N、O或S的另外杂原子的含N的6元杂环非芳族单环或双环”包括,例如,吗啉、硫代吗啉、哌啶、哌嗪、3-氮杂双环[3.1.0]己烷。在优选的实施例中,它是指3-氮杂双环[3.1.0]己烷。环通过环碳原子与分子的其余部分附接。

[0066] 如本文所用,关于其中 R_5 和 R_6 与它们所附接的N原子一起形成所述环的实施例的术语“任选地包含一个选自N、O或S的另外杂原子的5元环”包括,例如,吡咯烷、2,3-二氢吡咯、噁唑烷、咪唑烷。在优选的实施例中,它是指吡咯烷。

[0067] 如本文所用,关于其中 R_5 和 R_6 与它们所附接的N原子一起形成所述环的实施例的术语“任选地包含一个选自N、O或S的另外杂原子的6元环”包括,例如,哌啶基、吗啉基、哌嗪基。

[0068] 如本文所用,关于其中 R_5 和 R_6 与它们所附接的N原子一起形成所述环的实施例的术语“任选地包含一个选自N、O或S的另外杂原子的7元螺环”包括,例如,2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷。

[0069] 如本文所用,术语“桥连的 C_5 - C_{10} 环烷基”是指包含至少一个桥的饱和双环或三环体系。桥连的 C_5 - C_{10} 环烷基的实例包括,例如,双环[1.1.1]戊烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[2.2.1]庚烷、三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷。

[0070] 如本文所用,术语“ C_2 - C_4 炔基”是指仅由碳和氢原子组成的含有至少一个三键的具有从2至4个碳原子的直链基团,并且它通过单键与分子的其余部分附接。 C_2 - C_4 炔基的实例包括,例如,乙炔基、丙-1-炔基、丁-1-炔基。

[0071] 如本文所用,术语“氰基 C_1 - C_3 烷基”是指式- R_a -CN的基团,其中 R_a 是如上定义的 C_1 - C_3 烷基。

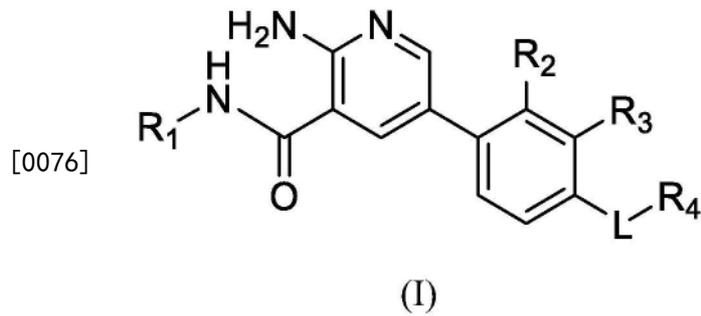
[0072] 如本文所用,术语“包含一个或多个选自N、O或S的杂原子的4、5或6元饱和或不饱和非芳族杂环”包括,例如,四氢吡喃、吗啉、哌啶、氧杂环丁烷。在优选的实施例中,它是四氢吡喃。

[0073] 如本文所用,术语“ALK-2”是指激活素A受体I型(ACVRI),也称为ACVRLK2;SKR1;ACVR1A;激活素受体I型;激活素受体样激酶2;丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶受体R1;TGF-B超家族受体I型;ACTRI;TSRI;激活素A受体II型样激酶2;激活素受体1型;羟烷基蛋白激酶;ACTR-I;TSR-I。

[0074] 本文描述了本发明的各种实施例。将认识到,各实施例中指定的特征可以与其他

指定特征组合以提供本发明的进一步实施例。

[0075] 实施例1.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)的化合物,



[0077] 其中

[0078] L是键、 $(\text{CH}_2)_n$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $(\text{CH}_2)_n-$;

[0079] n是1、2、3;

[0080] R_1 选自任选被独立地选自羟基、卤素、 C_1 - C_3 烷基的取代基取代一次或多于一的 C_3 - C_7 环烷基;任选被独立地选自羟基、羟基 C_1 - C_3 烷基的取代基取代一次或多于一的桥连的 C_5 - C_{10} 环烷基;

[0081] R_2 和 R_3 独立地选自H、卤素、 C_1 - C_3 烷基;

[0082] R_4 是任选地包含一个或多个选自N、O或S的另外杂原子的含N的杂环非芳族环,其中所述环任选被 R_7 取代一次或多于一;

[0083] R_7 为独立地选自 C_1 - C_3 烷基、羟基 C_1 - C_3 烷基、卤代 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基 C_1 - C_3 烷基、卤代 C_1 - C_3 烷氧基 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 炔基、氰基 C_1 - C_3 烷基、 $(\text{CH}_2)_m-\text{R}_8$;

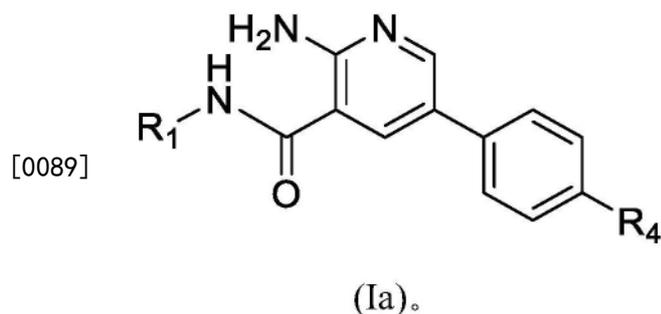
[0084] m是0、1、2或3;

[0085] R_8 选自

[0086] -包含一个或多个选自N、O或S的杂原子的4、5或6元饱和或不饱和非芳族杂环,所述环任选被独立地选自氧基、 SO_2C_1 - C_3 烷基、卤代 C_1 - C_3 烷基的取代基取代一次或多于一;或

[0087] -任选被卤素取代一次或多于一的 C_3 - C_6 环烷基。

[0088] 实施例2.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式(Ia)的根据实施例1所述的化合物



[0090] 实施例3.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据实施例1或2中任一项所述的化合物,其中 R_4 是 NR_5R_6 ,其中 R_5 和 R_6 与它们所附接的N原子一起形成任选地包含一个选自N、O或S的另外杂原子的5元环,该环任选地被 R_7 取代一次或多于一。

[0091] 实施例4.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据实施例1或2中任一项

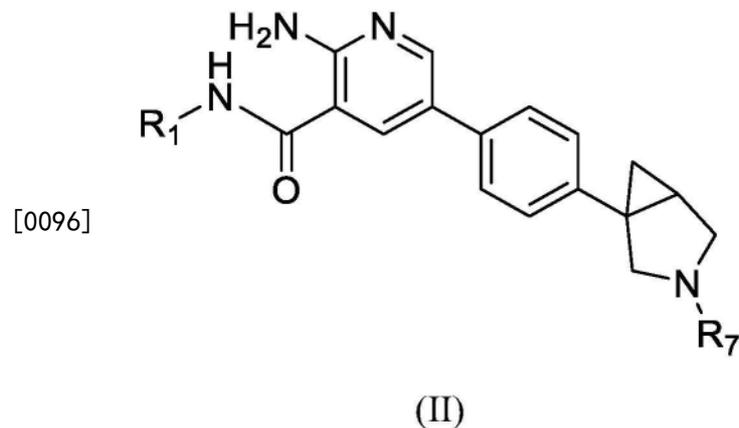
所述的化合物,其中 R_4 是 NR_5R_6 ,其中 R_5 和 R_6 与它们所附接的N原子一起形成任选地包含一个选自N、O或S的另外杂原子的6元环,该环任选地被 R_7 取代一次或多次。

[0092] 实施例5.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据实施例1或2中任一项所述的化合物,其中 R_4 是 NR_5R_6 ,其中 R_5 和 R_6 与它们所附接的N原子一起形成任选地包含一个选自N、O或S的另外杂原子的7元螺环,该环任选地被 R_7 取代一次或多次。

[0093] 实施例6.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据实施例1或2中任一项所述的化合物,其中 R_4 是任选地包含一个或多个选自N、O或S的另外杂原子的含N的5元杂环非芳族环,其中所述环任选被 R_7 取代一次或多次,并且其中所述环通过环碳原子与分子的其余部分附接。

[0094] 实施例7.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据实施例1或2中任一项所述的化合物,其中 R_4 是任选地包含一个或多个选自N、O或S的另外杂原子的含N的6元杂环非芳族单环或双环,其中所述环任选被 R_7 取代一次或多次,并且其中所述环通过环碳原子与分子的其余部分附接。

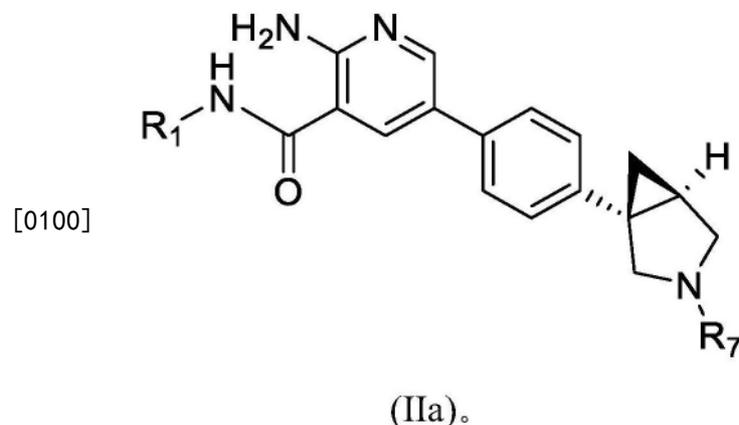
[0095] 实施例8.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式(II)的根据实施例1、2或7中任一项所述的化合物,



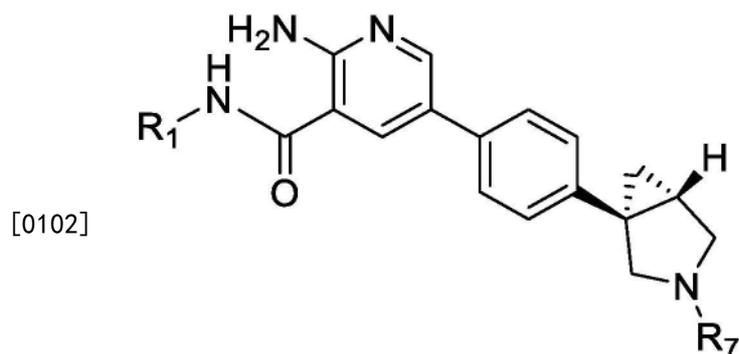
[0097] 其中 R_7 为独立地选自 C_1-C_3 烷基、羟基 C_1-C_3 烷基、卤代 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 烷基、卤代 C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 烷基、 C_2-C_4 炔基、氰基 C_1-C_3 烷基、 $(CH_2)_m-R_8$;

[0098] m 是0、1、2、或3。

[0099] 实施例9.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式(IIa)的根据实施例8所述的化合物



[0101] 实施例10.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (IIb) 的根据实施例8所述的化合物



(IIb).

[0103] 实施例11.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中,

[0104] R_7 是 $(CH_2)_m-R_8$;

[0105] R_8 是包含一个或多个选自N、O或S的杂原子的6元杂环,所述环任选被独立地选自氧基、 $SO_2C_1-C_3$ 烷基、卤代 C_1-C_3 烷基的取代基取代一次或多于一次;

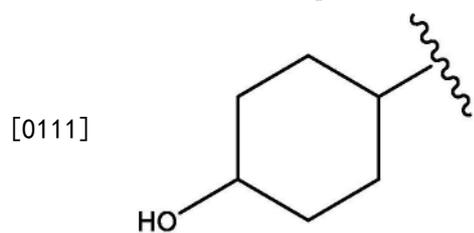
[0106] m 是0、1、2、或3。

[0107] 实施例12.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据实施例11所述的化合物,其中 R_8 是未取代的四氢吡喃,并且 m 是0。

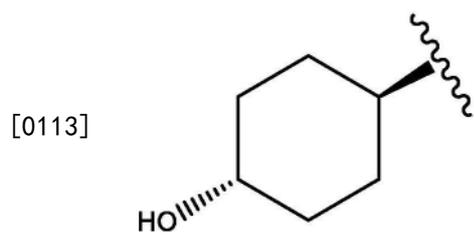
[0108] 实施例13.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据实施例11所述的化合物,其中 R_8 是未取代的吗啉,并且 m 是2或3。

[0109] 实施例14.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中 R_1 为任选被独立地选自羟基、卤素、 C_1-C_3 烷基的取代基取代一次或多于一次的环己基。

[0110] 实施例15.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中, R_1 是

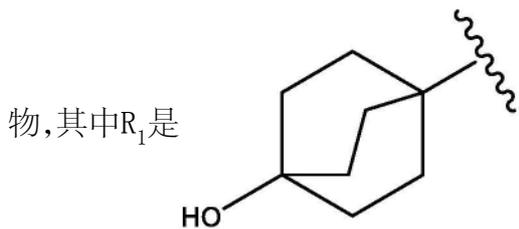


[0112] 实施例16.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据前述实施例中任一项所述的化合物,其中, R_1 是



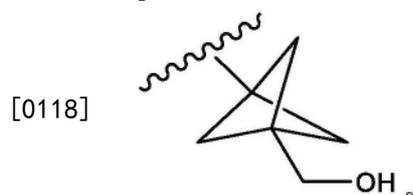
[0114] 实施例17.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据实施例1至13中任一项所述的化合物,其中R₁是被羟基取代一次的双环[2.2.2]辛基。

[0115] 实施例18.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据实施例17所述的化合物,其中R₁是



[0116] 实施例19.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据实施例1至13中任一项所述的化合物,其中R₁是被羟甲基取代的双环[1.1.1]戊基。

[0117] 实施例20.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据实施例19所述的化合物,其中R₁是



[0119] 实施例21.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据实施例1所述的化合物,该化合物选自

[0120] 2-氨基-N-(-4-羟基环己基)-5-(4-(-3-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0121] 2-氨基-N-(-4-羟基环己基)-5-(4-(-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0122] 5-(4-(-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-(-4-羟基环己基)烟酰胺;

[0123] 2-氨基-N-(-4-羟基环己基)-5-(4-(-3-(3-吗啉代丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0124] 2-氨基-5-(4-(-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(-4-羟基环己基)烟酰胺;

[0125] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-(-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0126] 2-氨基-5-(2-氟-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-N-(-4-羟基环己基)烟酰胺;

[0127] 2-氨基-N-(-4-羟基环己基)-5-(4-(-3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0128] 2-氨基-5-(4-(-3-(2-氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(-4-羟基环己基)烟酰胺;

[0129] 2-氨基-N-(-4-羟基环己基)-5-(4-(1-异丙基吡咯烷-3-基)苯基)烟酰胺;

[0130] 2-氨基-N-(-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-(-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

- [0131] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-(3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0132] 2-氨基-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-(3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0133] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-(3,3,3-三氟丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0134] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(吡咯烷-3-基)苯基)烟酰胺;
- [0135] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0136] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0137] 2-氨基-N-(3-氟-4-羟基环己基)-5-(4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0138] 5-(4-(2-氮杂螺[3.3]庚-2-基甲基)苯基)-2-氨基-N-(4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0139] 2-氨基-N-(4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-(3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0140] 2-氨基-5-(4-(3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0141] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-(氧杂环丁-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0142] 2-氨基-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0143] 2-氨基-5-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-N-(4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0144] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)烟酰胺;
- [0145] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0146] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0147] 2-氨基-5-(4-(3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺;
- [0148] 2-氨基-5-(4-(3-(丁-2-炔-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0149] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-(氧杂环丁-3-基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0150] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0151] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0152] 2-氨基-N-环己基-5-(4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯基)烟酰胺;

- [0153] 2-氨基-5-(4-(-3-(1,1-二氧化四氢-2H-硫吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0154] 2-氨基-N-环己基-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)烟酰胺
- [0155] 2-氨基-5-(3-氟-4-(2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-(-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [0156] 2-氨基-N-环己基-5-(4-吗啉代苯基)烟酰胺;
- [0157] 2-氨基-5-(4-(-3-(2,2-二氟丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0158] 2-氨基-5-(4-(-3-(2-氰乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0159] 2-氨基-N-环己基-5-(4-(3-吗啉代丙氧基)苯基)烟酰胺;
- [0160] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-(丙-2-炔-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0161] 5-(4-(-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-2-氯苯基)-2-氨基-N-(-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0162] 2-氨基-5-(2-氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-(-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [0163] 2-氨基-5-(4-(-3-(2-氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺;
- [0164] 2-氨基-5-(4-(-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [0165] 5-(4-(-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-(-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [0166] 2-氨基-N-环己基-5-(4-(哌啶-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0167] 2-氨基-N-(4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0168] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-(-3-(氧杂环丁-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0169] 2-氨基-N-环己基-5-(4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酰基)苯基)烟酰胺;
- [0170] 2-氨基-N-(-4-羟基环己基)-5-(4-(-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0171] 5-(4-(-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-(-3-羟基金刚烷-1-基)烟酰胺;
- [0172] 2-氨基-N-环己基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)烟酰胺;
- [0173] 2-氨基-N-(-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)烟酰胺;
- [0174] 2-氨基-5-(2,3-二氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-(-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;

- [0175] 2-氨基-N-(4-羟基环己基-4-d)-5-(4-(3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0176] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)烟酰胺;
- [0177] 2-氨基-5-(2-氯-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-(4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [0178] 2-氨基-N-(3-(2-羟基丙-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0179] 2-氨基-N-环己基-5-(3-(吗啉-4-羰基)苯基)烟酰胺;
- [0180] 2-氨基-5-(3-氯-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-(4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [0181] 5-(4-(1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-(4-羟基-1-甲基环己基)烟酰胺;
- [0182] 2-氨基-N-(4-羟基-4-甲基环己基)-5-(2-甲基-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)烟酰胺;以及
- [0183] 2-氨基-N-环己基-5-(3-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-羰基)苯基)烟酰胺。
- [0184] 实施例22.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据实施例21所述的化合物,该化合物选自
- [0185] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0186] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0187] 5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0188] 5-(4-((S)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0189] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(3-吗啉代丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0190] 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0191] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0192] 2-氨基-5-(2-氟-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0193] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0194] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0195] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺;

- [0196] 2-氨基-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)-5-(4-(1-异丙基吡咯烷-3-基)苯基)烟酰胺;
- [0197] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0198] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0199] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0200] 2-氨基-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0201] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(3,3,3-三氟丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0202] 2-氨基-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)-5-(4-(吡咯烷-3-基)苯基)烟酰胺;
- [0203] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0204] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0205] 2-氨基-N-((1R,3S,4R)-3-氟-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0206] 2-氨基-N-((1s,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0207] 5-(4-(2-氮杂螺[3.3]庚-2-基甲基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0208] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0209] 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0210] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(氧杂环丁-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0211] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0212] 2-氨基-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0213] 2-氨基-5-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)烟酰胺
- [0214] 2-氨基-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0215] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)烟酰胺;
- [0216] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂

双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0217] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0218] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0219] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺;

[0220] 2-氨基-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0221] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(丁-2-炔-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺;

[0222] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(氧杂环丁-3-基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0223] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0224] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0225] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0226] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0227] 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,1-二氧化四氢-2H-硫吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;

[0228] 2-氨基-5-(3-氟-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;

[0229] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(3,3,3-三氟丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0230] 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;

[0231] 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2-二氟丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;

[0232] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-氰乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺;

[0233] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(丙-2-炔-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0234] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(丙-2-炔-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0235] 5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-2-氯苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;

- [0236] 2-氨基-5-(2-氟-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [0237] 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺;
- [0238] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [0239] 5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [0240] 2-氨基-5-(4-((1r,5S)-3-(丁-2-炔-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0241] 2-氨基-N-((1R,4S)-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0242] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(氧杂环丁-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0243] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(氧杂环丁-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0244] 2-氨基-N-环己基-5-(4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酰基)苯基)烟酰胺;
- [0245] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0246] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0247] 5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1R,3R)-3-羟基金刚烷-1-基)烟酰胺;
- [0248] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(氧杂环丁-3-基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0249] 2-氨基-N-((1s,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0250] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)烟酰胺;
- [0251] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺;
- [0252] 2-氨基-5-(2,3-二氟-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [0253] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [0254] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2-二氟丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [0255] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮

杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0256] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基-4-d)-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0257] 2-氨基-N-((1s,4s)-4-羟基环己基)-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)烟酰胺;

[0258] 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺;

[0259] 2-氨基-5-(2-氯-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;

[0260] 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;

[0261] 2-氨基-N-(3-(2-羟基丙-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[0262] 2-氨基-5-(3-氯-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;

[0263] 5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基-1-甲基环己基)烟酰胺;以及

[0264] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(2-甲基-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)烟酰胺。

[0265] 实施例23.一种药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量的呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据前述实施例中任一项所述的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体。

[0266] 实施例24.一种组合,该组合包含治疗有效量的呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据实施例1至22中任一项所述的化合物以及一种或多种治疗活性剂。

[0267] 实施例25.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据实施例1至22中任一项所述的化合物,该化合物用作药剂。

[0268] 实施例26.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据实施例1至22中任一项所述的化合物,该化合物用于治疗选自异位骨化或进行性骨化纤维发育不良的病症或疾病。

[0269] 实施例27.呈游离形式、尤其呈游离形式修饰物H_A的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺,尤其(i)具有下表A中给出的2 θ 值中的前2个、前3个、前4个、前5个、前6个、前8个、尤其是前10个或特别是全部的反射XRPD 2 θ 值;或(ii)示出如图4所示的DSC图;或(iii)具有如图5所示的TGA图;或(iv)具有如图6所示的FT-IR图;或具有刚刚提到的特性(i)至(iv)中的2个或3个或尤其是全部;或特别是具有如图3所示的XRPD图。

[0270] 实施例28.呈游离形式、尤其呈修饰物A形式的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺,尤其(i)具有下表B中给出的2 θ 值中的前2个、前3个、前4个、前5个、前6个、前8个、尤其是前10个或全部的反射XRPD 2 θ 值;或(ii)示出如图8所示的DSC图;或(iii)具有如图9所示的TGA图;或(iv)具有如图10所示的FT-IR图;或具有刚刚提到的特性(i)至(iv)中的2个或3个

或尤其是全部;或特别是具有如图7所示的XRPD图。

[0271] 实施例29. 作为游离形式无水物的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺,特别地具有如图18所示的XRPD图。

[0272] 实施例30. 作为游离形式三水合物的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺,特别地具有如图19所示的XRPD图。

[0273] 实施例31. 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺,呈富马酸盐形式,特别地具有1:1的化合物A与富马酸的摩尔比,尤其呈富马酸盐修饰物H_A的形式,尤其(i)具有下表C中给出的2θ值中的前2个、前3个、前4个、前5个、前6个、前8个、尤其是前10个或特别是全部的反射XRPD 2θ值;或(ii)示出如图12所示的DSC图;或(iii)具有如图13所示的TGA图;或(iv)具有如图14所示的FT-IR图;或(v)具有如图15所示的在25℃下的DVS图;或(vi)具有如图16所示的在40℃下的DVS图;或具有刚刚提到的特性(i)至(iv)中的2个或3个或4个或5个或尤其是全部;或特别是具有如图11所示的XRPD图。

[0274] 实施例32. 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺,呈富马酸盐无定形形式变体1,特别地具有1:1的化合物A与富马酸的摩尔比,尤其示出当通过调制DSC以1K/min的加热速率、1K的振幅温度、60秒的周期进行分析时在约143℃下发生玻璃化转变。

[0275] 实施例33. 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺,呈富马酸盐无定形形式变体2,特别地具有1:1的化合物A与富马酸的摩尔比,尤其示出当通过DSC以10K/min的加热速率进行分析时在约78℃下发生玻璃化转变。

[0276] 实施例34. 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺,呈磷酸盐形式,特别地具有1:1.5的化合物A与磷酸的摩尔比,尤其(i)具有下表D中给出的2θ值中的前2个、前3个、前4个、前5个、前6个、前8个、尤其是前10个或特别是全部的反射XRPD 2θ值;或特别是具有如图17所示的XRPD图。

[0277] 实施例35. 一种呈根据实施例27至34中任一项所述的形式的化合物,用作药剂。

[0278] 实施例36. 一种呈根据实施例27至34中任一项所述的形式的化合物,用于治疗选自异位骨化或进行性骨化纤维发育不良的病症或疾病。

[0279] 在本披露中给出2θ值(或在“角度”下面的表格中)的情况下,这意指相应的值±0.2、或尤其是该值本身。

[0280] 当使用术语“修饰物”时,这涉及无定形形式或尤其涉及结晶多晶型物(即,晶体结构的形式),还包括假多晶型物,诸如分别为游离形式或盐的溶剂化物或尤其是水合物。

[0281] 取决于起始材料和程序的选择,这些化合物可以纯光学异构体的形式或作为异构体混合物(诸如外消旋体和非对映异构体混合物)存在,这取决于不对称碳原子的数目。本发明旨在包括所有此类可能的异构体,包括外消旋混合物、非对映异构混合物和光学纯形式。光学活性(R)-和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用常规技术

拆分。如果化合物含有双键,则取代基可以是E或Z构型。如果化合物含有二取代的环烷基,则环烷基取代基可具有顺式或反式构型。还旨在包括所有互变异构形式。

[0282] 如本文所用,术语“盐”是指本发明化合物的酸加成或碱加成盐。“盐”特别包括“药学上可接受的盐”。术语“药学上可接受的盐”是指保留本发明化合物的生物有效性和特性的盐,并且它典型地不是生物学上或其他方面不希望的。在许多情况下,由于存在碱性氨基吡啶部分,本发明化合物能够形成酸式盐。当提及“游离形式”时,这是指没有另外的酸和/或碱的形式,即,化合物本身(然而,如果该化合物包含碱性和酸性基团,则它可以形成内盐)。

[0283] 可以用无机酸和有机酸形成药学上可接受的酸加成盐。

[0284] 可以衍生盐的无机酸包括,例如,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

[0285] 可以衍生盐的有机酸包括,例如,乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

[0286] 在另一方面,本发明提供了呈乙酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、癸酸盐、氯化物/盐酸盐、氯茶碱盐(chlorotheophyllonate)、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、乙醇酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八烷酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐三苯基乙酸盐(tosylate trifenatate)、三氟乙酸盐或昔萘酸盐(xinafoate)形式的式(I)的化合物。

[0287] 本文给出的任何化学式还旨在表示这些化合物的未标记的形式以及同位素标记的形式。同位素标记的化合物具有由本文给出的化学式描绘的结构,除了一个或多个原子被具有所选原子质量或质量数的原子替代。可掺入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,诸如分别是 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 。本发明包括如本文定义的各种同位素标记的化合物,例如其中存在放射性同位素诸如 ^3H 和 ^{14}C 的那些或其中存在非放射性同位素诸如 ^2H 和 ^{13}C 的那些。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究(用 ^{14}C)、反应动力学研究(用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术(诸如正电子发射断层成像术(PET)或单光子发射计算机断层成像术(SPECT),包括药物或底物组织分布测定)、或用于患者的放射性治疗。特别地, ^{18}F 标记的化合物对于PET或SPECT研究可以是特别理想的。同位素标记的式(I)的化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与所附实例中描述的那些类似的工艺使用适当的同位素标记的试剂代替先前所用的非标记的试剂来制备。

[0288] 此外,用较重的同位素、特别是氘(即, ^2H 或D)取代可以提供由较大的代谢稳定性产生的某些治疗优点,例如增加的体内半衰期或降低的剂量要求或治疗指数改进。应理解,在此上下文中的氘被认为是式(I)的化合物的取代基。此类较重同位素、尤其是氘的浓度可以由同位素富集因子来定义。如本文所用的术语“同位素富集因子”意指指定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比率。如果本发明化合物中的取代基表示为氘,则这样的化合物

具有对于各指定的氘原子而言至少3500 (在各指定的氘原子上52.5%氘掺入)、至少4000 (60%氘掺入)、至少4500 (67.5%氘掺入)、至少5000 (75%氘掺入)、至少5500 (82.5%氘掺入)、至少6000 (90%氘掺入)、至少6333.3 (95%氘掺入)、至少6466.7 (97%氘掺入)、至少6600 (99%氘掺入)、或至少6633.3 (99.5%氘掺入)的同位素富集因子。

[0289] 根据本发明的药学上可接受的溶剂化物包括其中结晶溶剂可以被同位素取代(例如D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO)的那些。

[0290] 本发明化合物,即,含有能够充当氢键供体和/或受体的基团的式(I)化合物,能够与合适的共晶形成剂形成共晶。这些共晶可以通过已知的共晶形成程序由式(I)化合物制备。此类程序包括研磨、加热、共升华、共熔或在溶液中使式(I)的化合物与共晶形成剂在结晶条件下接触并且分离由此形成的共晶。合适的共晶形成剂包括WO 2004/078163中描述的那些。因此,本发明还提供了包含式(I)的化合物的共晶。

[0291] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”包括如本领域技术人员已知的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如,抗细菌剂、抗真菌剂)、等张剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、染料等及其组合(参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],第18版,Mack Printing Company[麦克印刷公司],1990,第1289-1329页)。除非任何常规载体与活性成分不相容,否则考虑其在治疗或药物组合物中的用途。

[0292] 术语本发明化合物的“治疗有效量”是指将引发受试者的生物学或医学响应(例如,降低或抑制酶或蛋白质活性、或减轻症状、缓解病状减缓或延缓疾病进展、或预防疾病等)的本发明化合物的量。在一个非限制性实施例中,术语“治疗有效量”是指当给予受试者时有效地发挥以下作用的本发明化合物的量:(1)至少部分地缓解、抑制、预防和/或减轻(i)由ALK-2介导的、或(ii)与ALK-2活性相关的、或(iii)以ALK-2的活性(正常或异常)为特征的病状或病症或疾病;或(2)降低或抑制ALK-2的活性;或(3)降低或抑制ALK-2的表达。在另一个非限制性实施例中,术语“治疗有效量”是指当给予细胞、或组织、或非细胞生物材料或培养基时有效地发挥以下作用的本发明化合物的量:至少部分地降低或抑制ALK-2的活性;或至少部分地降低或抑制ALK-2的表达。

[0293] 如本文所用,术语“受试者”是指人类。

[0294] 如本文所用,术语“抑制”是指给定病状、症状或病症或疾病的降低或压制或生物活性或过程的基线活性的显著降低。

[0295] 如本文所用,术语任何疾病或病症的“治疗”在一个实施例中是指减轻该疾病或病状(即,减缓或阻止或降低该疾病或其临床症状的至少一种的发展)。在另一个实施例中,“治疗”是指缓解或减轻至少一种身体参数,包括患者可能无法辨别的那些。在又一个实施例中,“治疗”是指在身体上(例如,可辨别的症状的稳定)、生理上(例如,身体参数的稳定)或两者调节疾病或病症。在又一个实施例中,“治疗”是指预防或延缓疾病或病症的发作或发展或进展。

[0296] 如本文所用,如果受试者在生物学上、医学上或生活质量方面从治疗中获益,那么此类受试者是对此类治疗“有需要的”。

[0297] 如本文所用,在本发明的上下文中(尤其是在权利要求的上下文中)使用的术语“一个”、“一种”、“该”以及类似术语应被解释为涵盖单数和复数两者,除非本文另有说明或

上下文明显矛盾。

[0298] 除非本文另有说明或除非上下文明显矛盾,否则本文所述的所有方法均可以任何合适的顺序进行。本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如,“诸如”)的使用仅旨在更好地阐明本发明,而不是对在其他方面要求保护的发明的范围施加限制。

[0299] 本发明化合物的任何不对称原子(例如,碳等)可以外消旋或对映异构富集(例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型)的形式存在。在某些实施例中,每个不对称原子具有在(R)-或(S)-构型方面至少50%对映异构过量、至少60%对映异构过量、至少70%对映异构过量、至少80%对映异构过量、至少90%对映异构过量、至少95%对映异构过量、至少99%对映异构过量。具有不饱和双键的原子上的取代基可以,如果可能,以顺式-(Z)-或反式-(E)-形式存在。

[0300] 因此,如本文所用,本发明化合物可以是可能的异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或其混合物之一的形式的,例如,作为基本上纯的几何(顺式或反式)异构体、非对映异构体、光学异构体(对映体)、外消旋物或其混合物。

[0301] 任何所得异构体混合物可以在成分的物理化学差异的基础上被分离(例如,通过色谱法和/或分级结晶)成纯的或基本上纯的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋物。

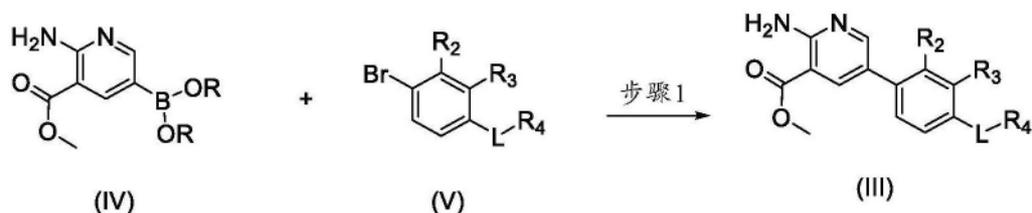
[0302] 任何所得最终产物或中间物外消旋物可通过已知方法(例如,通过分离用光学活性酸或碱获得的非对映异构盐,并且释放出光学活性的酸性或碱性化合物)被拆分成光学对映体。特别地,因此可以使用碱性部分将本发明的化合物拆分成它们的光学对映体,例如,通过将用光学活性酸(例如,酒石酸、二苯甲酰酒石酸、二乙酰酒石酸、二-0,0'-对甲苯酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸)形成的盐分步结晶。外消旋产物也可以使用手性吸附剂通过手性色谱法(例如,高压液相色谱法(HPLC))拆分。

[0303] 此外,本发明的化合物(包括它们的盐)也可以其水合物的形式获得,或包括用于其结晶的其他溶剂。本发明化合物可以固有地或通过设计与药学上可接受的溶剂(包括水)形成溶剂化物;因此,本发明旨在包括溶剂化和非溶剂化形式。术语“溶剂化物”是指本发明化合物(包括其药学上可接受的盐)与一个或多个溶剂分子的分子复合物。此类溶剂分子是制药领域中常用的已知对接受者是无害的那些,例如水、乙醇等。术语“水合物”是指其中溶剂分子为水的复合物。

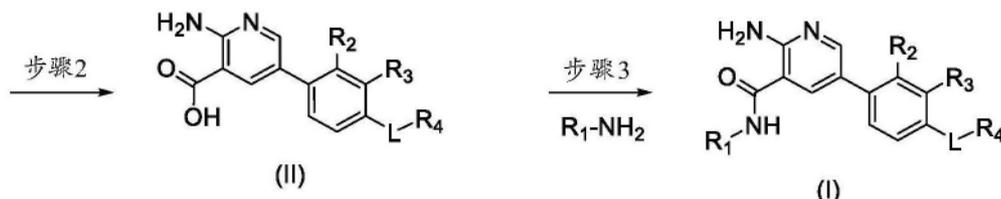
[0304] 本发明的化合物(包括其盐、水合物和溶剂化物)可以固有地或通过设计形成多晶型物。

[0305] 典型地,式(I)的化合物可根据下文提供的方案制备。

[0306] 方案1



[0307]



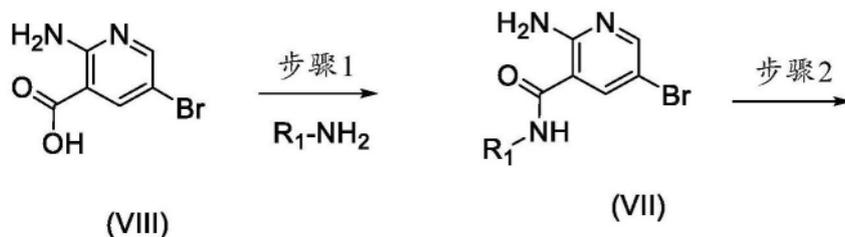
[0308] 步骤1:可通过以下方式制备其中 R_2 、 R_3 、 R_4 和 L 是如本文关于式(I)的化合物所定义的式(III)的化合物:在合适的溶剂(例如像二噁烷或2-甲基-2-丁醇)、碱(诸如碳酸钾)和合适的催化剂(优选钯基催化剂,例如像[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II))存在下将其中 $\text{B}(\text{OR})_2$ 部分形成硼酸衍生物(例如其中 R 是氢或频哪醇)的式(IV)的化合物与其中 R_2 、 R_3 、 R_4 和 L 是如本文关于式(I)的化合物所定义的式(V)的化合物偶联。式IV、V、III和II的化合物可以游离形式或以其盐的形式使用。

[0309] 步骤2:可通过以下方式制备其中 R_2 、 R_3 、 R_4 和 L 如本文关于式(I)的化合物所定义的式(II)的化合物:在合适的溶剂(例如像四氢呋喃或诸如甲醇的烷醇)存在下用合适的碱(例如像氢氧化锂或氢氧化钠)处理其中 R_2 、 R_3 、 R_4 和 L 是如本文关于式(I)的化合物所定义的式(III)的化合物,诸如 HCl 的酸的添加导致式II的化合物的相应盐,例如,盐酸盐。

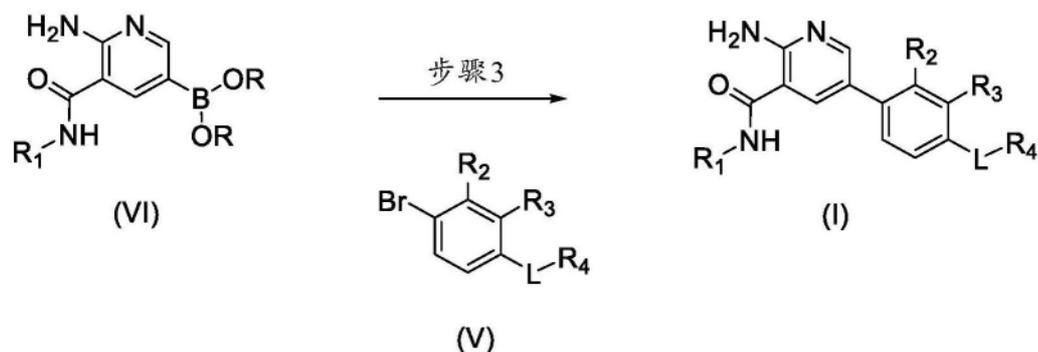
[0310] 步骤3:可通过以下方式制备其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 L 是如本文所定义的式(I)的化合物:在合适的溶剂(例如像 N,N -二甲基甲酰胺或乙腈)存在下将其中 R_2 、 R_3 、 R_4 和 L 是如本文关于式(I)的化合物所定义的式(II)的化合物与具有其中 R_1 是如本文关于式(I)的化合物所定义的式 R_1-NH_2 的合适的胺(例如像反式-4-氨基环己醇)、合适的酰胺偶联试剂(例如像 O -(7-氮杂苯并三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基脲鎓-六氟磷酸盐)和碱(例如像 N -甲基吗啉或三乙胺)偶联。

[0311] 式(IV)和(V)的化合物可以如以下实例中进一步所描述的获得。

[0312] 方案2



[0313]

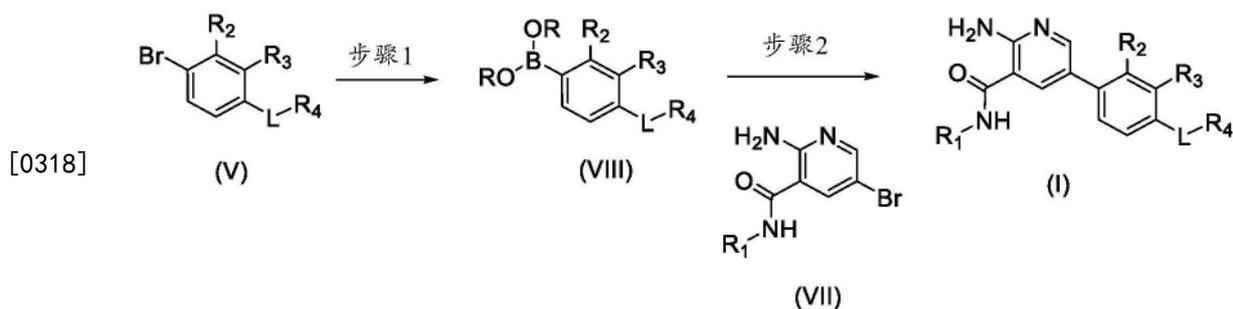


[0314] 步骤1:可通过以下方式获得其中 R_1 是如本文关于式(I)的化合物所定义的式(VII)的化合物:在合适的溶剂(例如像N,N-二甲基甲酰胺)存在下用合适的式 $R_1\text{-NH}_2$ 的胺(例如像反式-4-氨基环己醇)、合适的酰胺偶联试剂(例如像O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓-六氟磷酸盐)、和碱(例如像N-甲基吗啉)处理式(VIII)的化合物。

[0315] 步骤2:可通过以下方式获得其中 R_1 是如本文关于式(I)的化合物所定义的并且 $B(OR)_2$ 部分形成硼酸衍生物(例如其中R是氢或频哪醇(pinacole))的式(VI)的化合物:在合适的溶剂(例如像二噁烷)、盐(诸如乙酸钾)和合适的催化剂(优选钯基催化剂,例如像[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II))存在下将其中 R_1 是如本文关于式(I)的化合物所定义的式(VII)的化合物与硼化合物(例如像双(频哪醇合)二硼)偶联。

[0316] 步骤3:可通过以下方式制备其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和L是如本文定义的式(I)的化合物:在合适的溶剂(例如像二噁烷)、碱(诸如氢氧化钠)和合适的催化剂(优选钯基催化剂,例如像[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II))存在下将其中 R_1 是如本文关于式(I)的化合物所定义的并且 $B(OR)_2$ 部分形成硼酸衍生物(例如其中R是氢或频哪醇)的式(VI)的化合物与其中 R_2 、 R_3 、 R_4 和L是如本文关于式(I)的化合物所定义的式(V)的化合物偶联。

[0317] 方案3

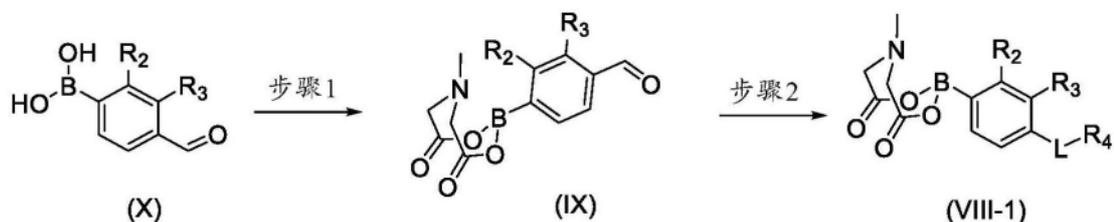


[0319] 步骤1:可通过以下方式获得其中 R_2 、 R_3 、L、 R_4 是如本文关于式(I)的化合物所定义的并且 $B(OR)_2$ 部分形成硼酸衍生物(例如其中R是氢或频哪醇)的式(VIII)的化合物:在合

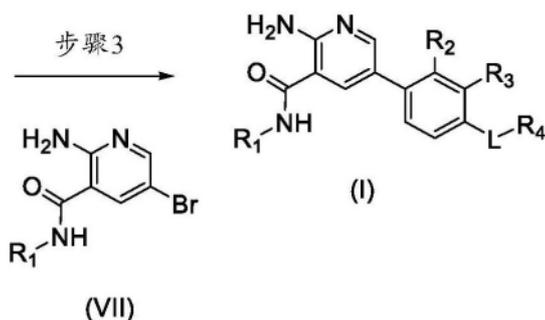
适的溶剂(例如像二噁烷)、盐(诸如乙酸钠)和合适的催化剂(优选钯基催化剂,例如像[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II))存在下,或者可替代地在溶剂(诸如四氢呋喃)和强碱(诸如正丁基锂或异丙基氯化镁、或两者与硼化合物(诸如三甲基硼酸盐)的混合物)中将其中 R_2 、 R_3 、 L 、 R_4 是如本文关于式(I)的化合物所定义的式(V)的化合物与硼化合物(例如像双(频哪醇合)二硼)偶联。

[0320] 步骤2:可通过以下方式制备其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 L 是如本文定义的式(I)的化合物:在合适的溶剂(例如像二噁烷)、碱(诸如氢氧化钠)和合适的催化剂(优选钯基催化剂,例如像[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II))存在下将其中 R_2 、 R_3 、 L 、 R_4 是如本文关于式(I)的化合物所定义的并且 $B(OR)_2$ 部分形成硼酸衍生物(例如其中 R 是氢或频哪醇)的式(VIII)的化合物与其中 R_1 是如本文关于式(I)的化合物所定义的式(VII)的化合物偶联。

[0321] 方案4



[0322]



[0323] 步骤1:可以通过以下方式获得其中 R_2 和 R_3 是如本文关于式(I)的化合物所定义的式(IX)的化合物:在合适的溶剂(例如像DMF)存在下用N-甲基亚氨基二乙酸处理其中 R_2 和 R_3 是如本文关于式(I)的化合物所定义的式(X)的化合物。

[0324] 步骤2:可以通过以下方式获得其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 L 是如本文所定义的式(VIII-1)的化合物:在合适的溶剂(例如像THF)存在下用合适的胺与合适的还原剂(例如像三乙酰氧基硼氢化钠)和诸如乙酸的酸处理其中 R_2 和 R_3 是如本文关于式(I)的化合物所定义的式(IX)的化合物。

[0325] 步骤3:可通过以下方式获得其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 L 是如本文定义的式(I)的化合物:在合适的溶剂(例如像二噁烷)、碱(诸如磷酸钾)和合适的催化剂(优选钯基催化剂,例如像(2-双环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基)苯基]氯化钯(II))存在下将其中 R_2 、 R_3 、 L 和 R_4 是如本文关于式(I)的化合物所定义的式(VIII-1)的化合物与其中 R_1 是如本文关于式(I)的化合物所定义的式(VII)的化合物偶联。

[0326] 在另一方面,本发明涉及一种用于制备呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)的化合物的工艺,该工艺包括以下步骤:

[0327] a) 将如本文所定义的式 (II) 的化合物与如本文所定义的式 R_1-NH_2 的化合物偶联, 以得到式 (I) 的化合物;

[0328] b) 以游离形式或药学上可接受的盐形式回收如此可获得的式 (I) 的化合物。

[0329] 在另一方面, 本发明涉及一种用于制备呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (I) 的化合物的工艺, 该工艺包括以下步骤:

[0330] a) 将如本文所定义的式 (VI) 的化合物与如本文所定义的式 (V) 的化合物偶联, 以得到式 (I) 的化合物;

[0331] b) 以游离形式或药学上可接受的盐形式回收如此可获得的式 (I) 的化合物。

[0332] 在另一方面, 本发明涉及一种用于制备呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (I) 的化合物的工艺, 该工艺包括以下步骤:

[0333] a) 将如本文所定义的式 (VIII) 的化合物或式 (VIII-1) 的化合物与如本文所定义的式 (VII) 的化合物偶联, 以得到式 (I) 的化合物;

[0334] b) 以游离形式或药学上可接受的盐形式回收如此可获得的式 (I) 的化合物。

[0335] 本发明还包括本发明工艺的任何变体, 其中可在其任何阶段获得的中间产物用作起始材料并且进行其余步骤, 或者其中起始材料在反应条件下原位形成, 或者其中反应组分以其盐或光学纯材料的形式使用。

[0336] 还可以根据本领域技术人员通常已知的方法将本发明化合物和中间物相互转化。

[0337] 在另一方面, 本发明提供了一种药物组合物, 该药物组合物包含本发明化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。在进一步的实施例中, 该组合物包含至少两种药学上可接受的载体, 诸如本文所述的那些。为了本发明的目的, 除非另有指定, 否则溶剂化物和水合物通常被认为是组合物。优选地, 药学上可接受的载体是无菌的。该药物组合物可以针对特定的给予途径来配制, 所述给予途径诸如口服给予、肠胃外给予、直肠给予、经皮给予等。此外, 本发明的药物组合物还可以被制备为固体形式 (包括但不限于胶囊剂、片剂、丸剂、颗粒剂、散剂或栓剂), 或者液体形式 (包括但不限于溶液剂、悬浮剂或乳剂)。这些药物组合物可以经受常规制药操作 (诸如杀菌) 和/或可以含有常规的惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂、以及佐剂 (诸如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等)。

[0338] 典型地, 这些药物组合物是片剂或明胶胶囊剂, 其包含与以下各项中的一种或多种一起的活性成分:

[0339] a) 稀释剂, 例如, 乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素和/或甘氨酸;

[0340] b) 润滑剂, 例如, 二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇; 对于片剂而言还有

[0341] c) 粘合剂, 例如, 硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮; 如果希望的话

[0342] d) 崩解剂, 例如, 淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物; 以及

[0343] e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0344] 片剂可以是根据本领域已知的方法薄膜包衣的或肠溶包衣的。

[0345] 用于口服给予的合适组合物包括有效量的呈片剂、锭剂、水性或油性悬浮剂、可分散的散剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊剂、或糖浆剂或酞剂形式的本发明化合物。旨在用于口服使用的组合物是根据本领域已知的用于制造药物组合物的任何方法制备的, 并且此类

组合物可含有一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂组成的组的试剂以便提供药学上精致且适口的制剂。片剂可含有与适合于制造片剂的无毒的药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂是例如惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如,玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如,淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,例如,硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。这些片剂是未包衣的或通过已知技术包衣的以延迟在胃肠道中崩解和吸收并且从而在较长时间内提供持续作用。例如,可以使用时间延迟材料,诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服使用的配制品可以作为硬明胶胶囊剂呈现,其中活性成分与惰性固体稀释剂(例如,碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合,或作为软明胶胶囊剂呈现,其中活性成分与水或油介质(例如,花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0346] 呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)的化合物展示出有价值的药理学特性,例如,ALK-2调节特性(例如,如在接下来的部分中提供的体外和体内测试所指示的),并且因此指示用于治疗法或用作研究化学品,例如,作为工具化合物。

[0347] 本发明化合物可用于治疗选自异位骨化或进行性骨化纤维发育不良的适应症。

[0348] 不希望受理论束缚,认为作为选择性ALK-2抑制剂的本发明化合物降低/抑制BMP信号传导以及与其相关的异常组织修复。

[0349] 因此,作为进一步的实施例,本发明提供了呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)或其子式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)的化合物在治疗法中的用途。在进一步的实施例中,该疗法选自可通过抑制ALK-2受体来治疗的疾病。在另一个实施例中,该疾病选自异位骨化或进行性骨化纤维发育不良。

[0350] 因此,作为进一步的实施例,本发明提供了用于治疗法的呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)或其子式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)的化合物。在进一步的实施例中,该疗法选自可通过抑制ALK-2受体来治疗的疾病。在另一个实施例中,该疾病选自异位骨化或进行性骨化纤维发育不良。

[0351] 在另一个实施例中,本发明提供了一种治疗疾病的方法,该疾病是通过抑制ALK-2受体治疗的,该方法包括给予治疗可接受量的呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)或其子式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)的化合物。在进一步的实施例中,该疾病选自异位骨化或进行性骨化纤维发育不良。

[0352] 因此,作为进一步的实施例,本发明提供了呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)或其子式(Ia)、(II)、(IIa)、(IIb)的化合物用于制造药剂的用途。在进一步的实施例中,该药剂用于治疗可通过抑制ALK-2受体治疗的疾病。在另一个实施例中,该疾病选自异位骨化或进行性骨化纤维发育不良。

[0353] 在本发明的一个实施例中,提供了用于治疗异位骨化或进行性骨化纤维发育不良的呈游离形式或其药学上可接受的盐、尤其是呈本文提及的修饰物之一形式的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺。

[0354] 在一个实施例中,提供了用于治疗异位骨化或进行性骨化纤维发育不良的呈游离形式或其药学上可接受的盐、尤其是呈本文提及的修饰物之一形式的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-

基) 苯基) 烟酰胺。

[0355] 在一个实施例中,提供了用于治疗异位骨化或进行性骨化纤维发育不良的呈游离形式或其药学上可接受的盐、尤其是呈本文提及的修饰物之一形式的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基) 苯基) 烟酰胺

[0356] 以下实例旨在说明本发明,而不应被解释为对其的限制。温度以摄氏度给出。如果没有另外提及,则所有蒸发都在减压下、典型地在约15mmHg与100mmHg(=20-133毫巴)之间进行。最终产物、中间物和起始材料的结构通过标准分析方法确认,所述标准分析方法例如微量分析和光谱特征,例如,MS、IR、NMR。使用的缩写是本领域常规的那些。

[0357] 用于合成本发明化合物的所有起始材料、结构单元、试剂、酸、碱、脱水剂、溶剂和催化剂是可商购的或可通过本领域普通技术人员已知的有机合成方法或通过如所描述的或与实例中的那些分别类似的工艺来生产。此外,本发明化合物可通过如以下实例中示出的本领域普通技术人员已知的有机合成方法来生产。

[0358] 实例

[0359] 缩写

[0360] δ 化学位移

[0361] AcOH 乙酸

[0362] aq rr aq. 水性的

[0363] APCI-MS 大气压化学电离质谱法

[0364] BH₃DMS 硼烷二甲硫醚复合物

[0365] 浓盐水 饱和氯化钠溶液

[0366] n-BuLi 正丁基锂

[0367] DCM 二氯甲烷

[0368] DMAP 4-(二甲基氨基)吡啶

[0369] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0370] DIPEA 二异丙基乙胺

[0371] DMSO 二甲基亚砷

[0372] DSC 差示扫描量热法

[0373] DVS 动态蒸气吸附

[0374] eq 当量

[0375] Et 乙基

[0376] Et₃N 三乙胺

[0377] EtOAc 乙酸乙酯

[0378] EtOH 乙醇

[0379] ESI-MS 电子喷雾电离质谱法

[0380] FIA-MS 流动注射分析质谱法

[0381] FT-IR 傅里叶变换红外光谱法

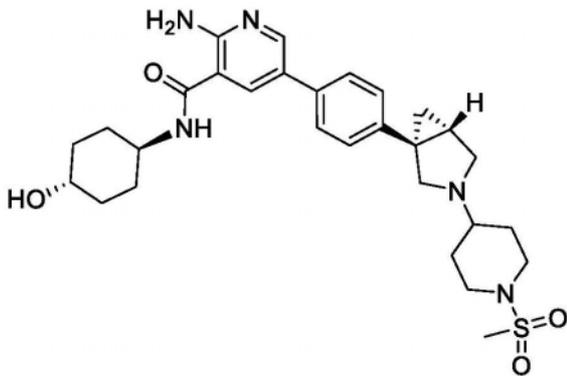
[0382] h 小时

[0383] HATU O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓-六氟磷酸盐

- [0384] HPLC 高效液相色谱法
[0385] HRMS 高分辨率质谱法
[0386] IPA 异丙醇
[0387] IPAc 乙酸异丙酯
[0388] i-PrOH 异丙醇
[0389] IT 内部温度
[0390] K_2CO_3 碳酸钾
[0391] K_3PO_4 磷酸钾
[0392] KOAc 乙酸钾
[0393] L 升
[0394] LC-MS 液相色谱-质谱法
[0395] $LiAlH_4$ 氢化铝锂
[0396] LiOH 氢氧化锂
[0397] M 摩尔
[0398] MCC 微晶纤维素
[0399] mg 毫克
[0400] mM 毫摩尔
[0401] MeOH 甲醇
[0402] min 分钟
[0403] mL 毫升
[0404] $MgSO_4$ 硫酸镁
[0405] MHz 兆赫
[0406] MTBE 甲基叔丁基醚
[0407] N 正
[0408] Na_2SO_4 硫酸钠
[0409] $NaHCO_3$ 碳酸氢钠
[0410] NaHMDS 钠-双(三甲基硅烷基)酰胺NaOH 氢氧化钠
[0411] NH_4Cl 氯化铵
[0412] NH_4OH 氢氧化铵
[0413] NH_4OAc 乙酸铵
[0414] NMR 核磁共振
[0415] $PdCl_2$ (dppf)
[0416] 或 Pd (dppf) Cl_2 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
[0417] $PdCl_2$ (PPh_3)₂ 双(三苯基膦)氯化钯(II)
[0418] prepHPLC 制备型高效液相色谱法
[0419] ppm 百万分率
[0420] RT或r. t. 室温 ($23 \pm 3^\circ C$)
[0421] sat. 饱和的
[0422] SFC 超临界流体色谱法

- [0423] SPE 固相萃取
- [0424] TEA 三乙胺
- [0425] TFA 三氟乙酸
- [0426] THF 四氢呋喃
- [0427] TGA 热重分析
- [0428] t_R 保留时间
- [0429] UPLC-MS 超高效液相色谱质谱法
- [0430] XPhos Pd(2-双环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基)苯基]氯化钯(II)
- [0431] XRPD X射线粉末衍射
- [0432] 分析方法
- [0433] $^1\text{H-NMR}$
- [0434] 使用或不使用三甲基硅烷作为内标物在Bruker Ultrashield™ 400(400MHz)、Bruker Ultrashield™ 600(600MHz)、400MHz DRX Bruker CryoProbe(400MHz)或500MHz DRX Bruker CryoProbe(500MHz)光谱仪上进行测量。在四甲基硅烷的低场以ppm报告化学位移(δ 值),谱分裂模式被指定为单峰(s)、双峰(d)、三重峰(t)、四重峰(q)、多重峰、未分辨的或多个重叠的信号(m)、宽信号(bs)。溶剂在括号中给出。
- [0435] UPLC-MS
- [0436] 柱:Waters Acquity HSS T3,C18,1.8 μm ,2.1 \times 50mm,60 $^\circ\text{C}$ 温箱。流量:1.0mL/min。梯度:在1.40min内5%至98%B,然后98%B持续0.40min,在0.10min内98%至5%B,5%B持续0.10min;A=水+0.05%甲酸+3.75mM NH_4OAc ,B=乙腈+0.04%甲酸。检测UV/VIS(DAD),ESI(+/-)。质谱仪范围:100-1200Da。
- [0437] 对于实例46、56、74、81、85和87:
- [0438] 柱:Waters Acquity BEH,C18,1.7 μm ,2.1 \times 50mm,温箱50 $^\circ\text{C}$ 。流量:1.0mL/min。梯度:在4.40min内2%至98%B,然后98%B持续0.75min,在0.04min内98%至2%B;A=水+0.1%甲酸,B=乙腈+0.1%甲酸。检测UV/VIS(DAD),ESI(+/-)。质谱仪范围:100-1200Da。
- [0439] UPLC-HRMS:
- [0440] Waters Acquity SDS,C18,1.7 μm ,2.1 \times 50mm,温箱50 $^\circ\text{C}$ 。梯度:在7.50min内5%至98%B,然后98%B持续0.40min,在0.15min内98%至5%B;A=水+5mM NH_4OH ,B=乙腈+5mM NH_4OH 。检测UV/VIS(DAD),ESI(+/-)。质谱仪范围:100-1200Da。
- [0441] HPLC-MS
- [0442] 柱:Waters Symmetry C8,3.5 μm ,2.1 \times 50mm,温箱50 $^\circ\text{C}$ 流量:1.0mL/min。
- [0443] 梯度:在2min内10%至95%B,然后95%B持续1min,在0.5min内95%至10%B,10%B持续0.50min;A=水+0.1%TFA,B=乙腈+0.1%TFA。检测UV/VIS(DAD),APCI(+).质谱仪范围:100-1200Da。
- [0444] 旋光度测量
- [0445] 使用旋光仪Perkin Elmer PE241系列No.5325,使用氯仿作为溶剂,在589nm下操作,测量旋光度。
- [0446] 纯化方法

- [0447] prepHPLC
- [0448] Gilson GX-281, 泵331/332。
- [0449] 柱: Waters Sunfire C18, 30×100mm, 5 μ m。流量: 30mL/min。
- [0450] 流动相: 水(含0.1% TFA) 和乙腈(方法1a)
- [0451] 或:
- [0452] 柱: X-Bridge C18, 30×50mm, 5 μ m。流量: 75mL/min
- [0453] 流动相: 水(含5mM NH₄OH) 和乙腈(方法1b)
- [0454] 正相快速色谱法
- [0455] Teledyne ISCO CombiFlash:
- [0456] 柱: Redisep Rf Silica Flash
- [0457] 流动相: 环己烷/EtOAc(方法2a) 或DCM/MeOH(方法2b)。
- [0458] Biotage Flash-Master II:
- [0459] 柱: 预先用来自默克公司(Merck)的硅胶60(40-63 μ m) 填充
- [0460] 流动相: DCM和MeOH(含有7.3mM NH₄OH)(方法2c)。
- [0461] 反相快速色谱法:
- [0462] Teledyne ISCO CombiFlash
- [0463] Column Redisep Rf Gold C18高性能, 15.5g, 50g或240g预填充柱, 20-40 μ m, 100A
- [0464] 流动相: 水和乙腈(含有7.3mM NH₄OH)(方法3a) 或水(含有0.1% TFA) 和乙腈(方法3b)。
- [0465] 实例1: 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



- [0466] 在RT、氮气气氛下向5-(4-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺TFA盐(中间物1a, 80mg, 0.158mmol)的DCM(4mL)溶液中添加1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮(30.8mg, 0.174mmol)和AcOH(0.018mL, 0.316mmol)。将反应混合物在45℃下搅拌30min。在室温下添加三乙酰氧基硼氢化钠(84mg, 0.395mmol), 并且将反应混合物在45℃下搅拌1h。然后将反应混合物用NaHCO₃的饱和水溶液稀释并且与EtOAc混合。相分离后, 将水层再次用EtOAc萃取。将合并的有机层用浓盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并且减压浓缩。通过正相色谱法(方法2b)将粗产物纯化, 以得到作为无色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.39(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.12(s, 2H), 4.58(d, 1H), 3.80-3.63(m, 1H), 3.45-3.36(m, 4H), 3.15(dd, 1H), 2.89-2.83(m, 5H), 2.65(dd, 1H), 2.35-2.29(m, 1H), 1.98-1.81(m, 7H), 1.57-1.18(m, 8H),

0.83-0.70(m, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.49min;ESI-MS 554[M+H]⁺。

[0467] 中间物1a:5-(4-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺

[0468] 在RT下向(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(((1r,4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b,940mg,1.55mmol)的二噁烷(10mL)溶液中添加4M HCl的二噁烷溶液(1.55mL,6.20mmol)。将反应混合物在65℃下搅拌5h,并且然后减压浓缩,以得到作为盐酸盐的标题化合物。偶尔通过prepHPLC(方法1a)将标题化合物进一步纯化,以在蒸发溶剂后得到TFA盐。(UPLC-MS) t_R 0.45min;ESI-MS 393[M+H]⁺。

[0469] 中间物1b:(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(((1r,4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯

[0470] 在RT下向2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c,630mg,1.59mmol)的DMF(10mL)溶液中添加反式-4-氨基环己醇(290mg,1.91mmol)、HATU(909mg,2.39mmol)和N-甲基吗啉(0.53mL,4.78mmol)。将反应混合物搅拌2h,用NaHCO₃的饱和水溶液稀释并且用EtOAc萃取三次。将合并的有机层用浓盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且减压浓缩。通过prepHPLC(方法1a)将粗产物纯化,以得到作为无色固体的标题化合物。(UPLC-MS) t_R 1.00min;ESI-MS 493[M+H]⁺。

[0471] 中间物1c:2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸

[0472] 在RT下向(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1d,1.00g,2.44mmol)的THF(15mL)溶液中添加2M LiOH水溶液(3.66mL,7.33mmol)。将反应混合物在65℃下搅拌2h,并且然后进行减压浓缩。通过prepHPLC(方法1a)将粗产物纯化,以得到标题化合物。(UPLC-MS) t_R 0.92min;ESI-MS 396[M+H]⁺。

[0473] 中间物1d:(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯

[0474] 通过手性制备型SFC(Waters SFC 200,Waters SFC 200,CHIRALPAK AD-H 5 μ m 30*250mm,流动相CO₂/i-PrOH 70:30,流速120g/min;UV检测,在278nm处)将外消旋1-(4-(6-氨基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂-双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1e,13.5g,33.0mmol)拆分。减压浓缩后,得到作为灰白色固体的标题化合物。手性分析型SFC(CHIRALPAK AD-3 3 μ m 2*100mm,流动相CO₂/MeOH+0.1%DEA 60:40,流速1mL/min;UV检测,在274nm处): t_R 2.30min,ee=98.6%, $[\alpha]_D^{20}$ =+90°。

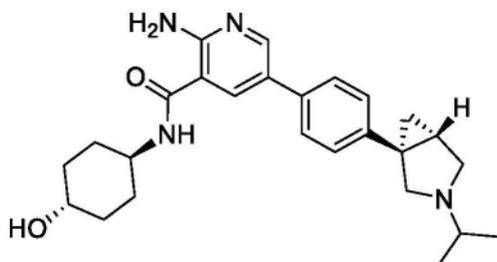
[0475] 中间物1e:1-(4-(6-氨基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯

[0476] 向1-(4-溴苯基)-3-氮杂-双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(与在W02007/022935中的描述类似地制备的)(3.34g,9.38mmol)的二噁烷(75mL)溶液中添加2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)烟酸甲酯(与W0 2012/087938中的描述类似地制备)(3.91g,14.1mmol)。在氮气气氛下添加2M K₂CO₃(9.38mL,18.8mmol)的水溶液和Pd(dppf)Cl₂-DCM加合物(0.766g,0.938mmol),并且将混合物在氮气气氛下加热至80℃持续

18h。将反应混合物用150mL水稀释,并且用EtOAc萃取三次。将合并的有机层用浓盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且减压浓缩。通过正相色谱法(方法2b)将粗残余物纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物。(UPLC-MS) t_R 1.29min;ESI-MS 410[M+H]⁺。

[0477] 实例2:2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺

[0478]



[0479] 在RT下向2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸TFA盐(中间物2a,117mg,0.259mmol)的DFM(3mL)溶液中添加反式-4-氨基环己醇盐酸盐(39.3mg,0.259mmol)、HATU(148mg,0.389mmol)和N-甲基吗啉(0.085mL,0.778mmol)。然后将反应混合物在RT下搅拌2h并且然后用 NaHCO_3 的饱和水溶液稀释并且与EtOAc混合。相分离后,将水层再次用EtOAc萃取。将合并的有机层用浓盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并且减压浓缩。通过prepHPLC(方法1a)将粗产物纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.38(d,1H),8.31(d,1H),8.11(d,1H),7.58(d,2H),7.23(d,2H),7.12(s,2H),4.58(d,1H),3.82-3.66(m,1H),3.48-3.34(m,3H),3.07(d,1H),2.64-2.55(m,2H),1.96-1.77(m,5H),1.50-1.19(m,5H),1.04(dd,6H),0.75(dd,1H)。(UPLC-MS) t_R 0.50min;ESI-MS 435[M+H]⁺。

[0480] 中间物2a:2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸TFA盐

[0481] 在RT下向2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯(中间物2b,660mg,1.22mmol)的THF(10mL)溶液中添加2M LiOH水溶液(1.22mL,2.44mmol)。将反应混合物在65°C下搅拌2h,并且然后进行减压浓缩。通过prepHPLC(方法1a)将粗产物纯化,以得到作为TFA盐的标题化合物。(UPLC-MS) t_R 0.37min;ESI-MS 338[M+H]⁺。

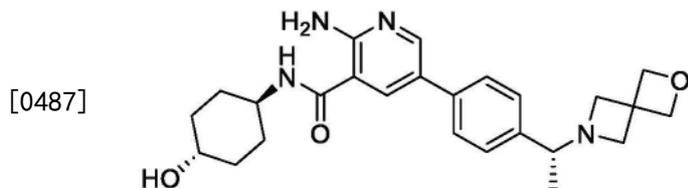
[0482] 中间物2b:2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯

[0483] 在RT下向2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)烟酸甲酯(与WO 2012/087938中的描述类似地制备)(462mg,1.663mmol)的乙腈(7mL)溶液中添加(1R,5S)-1-(4-溴苯基)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷(中间物2c,466mg,1.66mmol)、2M K_2CO_3 水溶液(1.66mL,3.33mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ 加合物(67.9mg,0.083mmol)。将反应混合物密封并在微波反应器中在120°C下照射10min,然后冷却,用硅藻土过滤,用 NaHCO_3 的饱和水溶液稀释并且与EtOAc混合。相分离后,将水层再次用EtOAc萃取。将合并的有机层用浓盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并且减压浓缩。粗产物不经进一步纯化使用。(UPLC-MS) t_R 0.62min;ESI-MS 352[M+H]⁺。

[0484] 中间物2c:(1R,5S)-1-(4-溴苯基)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷

[0485] 在RT、氮气气氛下向(1R,5S)-1-(4-溴苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷(与W02007/022935中的描述类似地制备)(525mg,2.21mmol)的乙腈(10mL)溶液中添加2-碘丙烷(0.420mL,2.65mmol)和 K_2CO_3 (609mg,4.41mmol)。将反应混合物在65℃下搅拌3h,然后用EtOAc稀释并且与 $NaHCO_3$ 的饱和水溶液混合。相分离后,将水相用EtOAc萃取。将合并的有机层用浓盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并且减压浓缩,以得到作为灰白色固体的标题化合物。(UPLC-MS) t_R 0.72min;ESI-MS 280/282[M+H]⁺。

[0486] 实例3:5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺



[0488] 在RT、氮气气氛下向(6-氨基-5-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)硼酸(中间物3a,300mg,0.645mmol)的二噁烷(5mL)溶液中添加(R)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(中间物3b,420mg,0.774mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (23.6mg,0.032mmol)和2N NaOH水溶液(0.645mL,1.29mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2h,然后用EtOAc和水稀释。用EtOAc萃取两次后,将有机层分别用 $NaHCO_3$ 的饱和水溶液和浓盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并且减压浓缩。将粗产物溶解在MeOH中并且通过二氧化硅-硫醇小柱(500mg装载量;用MeOH预调整)以去除钯。将滤液减压浓缩。通过正相色谱法(方法2b)将残余物纯化,以得到作为褐色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.37(d,1H),8.27(d,1H),8.09-8.14(m,1H),7.57(bs,2H),7.33(bs,2H),7.12(bs,2H),4.54-4.58(m,1H),4.51-4.66(m,3H),3.55-3.81(m,1H),3.35-3.54(m,2H),3.20-3.24(m,1H),3.20-3.27(m,2H),3.15(bs,1H),1.78-1.91(m,4H),1.14-1.41(m,5H),1.11(bs,3H)。(UPLC-MS) t_R 0.45min;ESI-MS 437[M+H]⁺。

[0489] 中间物3a:(6-氨基-5-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)硼酸。

[0490] 在RT、氮气气氛下向2-氨基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)烟酰胺(中间物3c,1.00g,2.67mmol)的二噁烷(25mL)溶液中添加双(频哪醇合)二硼(0.815g,3.21mmol)、 $PdCl_2(dppf)$ (0.098g,0.134mmol)和KOAc(0.525g,5.35mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌18h,冷却,通过硅藻土垫过滤,并且减压浓缩,以得到作为粗褐色固体的标题化合物(频哪醇酸酯(pinacolate ester)在反应条件下水解),该固体不经进一步纯化使用。(UPLC-MS) t_R 0.32min;ESI-MS 280[M+H]⁺。

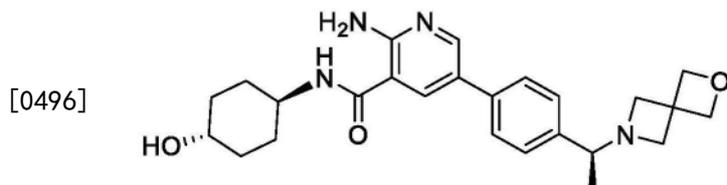
[0491] 中间物3b:(R)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷。

[0492] 在RT、氮气气氛下向(R)-1-(4-溴苯基)乙胺(0.216mL,1.499mmol)的DMF(7mL)溶液中添加DIPEA(0.524mL,3.00mmol)和3,3-双(溴甲基)氧杂环丁烷(439mg,1.80mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌5h,冷却,并且用水和EtOAc稀释。相分离后,将水层用EtOAc萃取两次,并且将合并的有机层用浓盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并且减压浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物,该油状物不经进一步纯化使用。(UPLC-MS) t_R 0.52min;ESI-MS 282/284[M+H]⁺。

[0493] 中间物3c:2-氨基-5-溴-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺。

[0494] 在RT下向2-氨基-5-溴烟酸(2.00g, 9.22mmol)的DMF(30mL)溶液中添加反式-4-氨基环己醇(1.68g, 11.1mmol)、HATU(7.01g, 18.4mmol)和N-甲基吗啉(4.05mL, 36.9mmol)。搅拌2h后,将反应混合物用EtOAc和NaHCO₃的饱和水溶液稀释。将水相用EtOAc萃取两次。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并且减压浓缩。通过正相色谱法(方法2a)将残余物纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物。(UPLC-MS) t_R 0.62min;ESI-MS314/316[M+H]⁺。

[0495] 实例4:5-(4-((S)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺

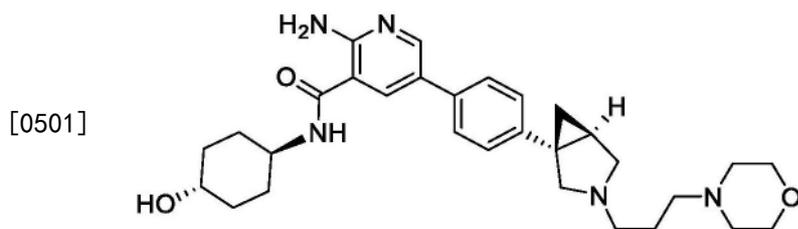


[0497] 以与5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例3)类似的方式制备标题化合物,除了使用(S)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(中间物4a)代替(R)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(中间物3b)之外。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.37(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.09-8.14(m, 1H), 7.57(bs, 2H), 7.33(bs, 2H), 7.12(bs, 2H), 4.54-4.58(m, 1H), 4.51-4.66(m, 3H), 3.55-3.81(m, 1H), 3.35-3.54(m, 2H), 3.20-3.24(m, 1H), 3.20-3.27(m, 2H), 3.15(bs, 1H), 1.78-1.91(m, 4H), 1.14-1.41(m, 5H), 1.11(bs, 3H)。(UPLC-MS) t_R 0.45min;ESI-MS 437[M+H]⁺。

[0498] 中间物4a:(S)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷

[0499] 以与(R)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(中间物3b)类似的方式制备标题化合物,除了(S)-1-(4-溴苯基)乙胺代替(R)-1-(4-溴苯基)乙胺之外。(UPLC-MS) t_R 0.55min;ESI-MS 282/284[M+H]⁺。

[0500] 实例5:2-氨基-N-((1R,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(3-吗啉代丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0502] 在RT下向5-(4-((1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-((1R,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺TFA盐(中间物5a, 70mg, 0.138mmol)的乙腈(3mL)溶液中添加K₂CO₃(47.7mg, 0.345mmol)和4-(3-溴丙基)吗啉(47.9mg, 0.166mmol)。将反应混合物在65℃下搅拌2h。然后将反应混合物用NaHCO₃的饱和水溶液稀释并且与EtOAc混合。相分离后,将水层再次用EtOAc萃取。将合并的有机层用浓盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且减压浓缩。通过prepHPLC(方法1a)将粗产物纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.38(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.58(d, 2H), 7.22(d, 2H), 7.12(s, 2H), 4.58(d, 1H), 3.82-3.67(m, 1H), 3.61-3.50(m, 4H), 3.41(s, 2H), 3.05(d, 1H), 2.48-2.24(m, 9H), 1.93-1.76(m, 5H), 1.61(m, 2H), 1.46-1.17(m, 6H), 0.76(dd, 1H)。(UPLC-MS) t_R

0.40min;ESI-MS 520[M+H]⁺。

[0503] 中间物5a:5-(4-((1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺

[0504] 在RT下向(1S,5R)-1-(4-(6-氨基-5-(((1r,4S)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物5b,1.18g,1.95mmol)的二噁烷(10mL)溶液中添加4M HCl的二噁烷溶液(1.95mL,7.78mmol)。将反应混合物在65℃下搅拌5h,并且然后减压浓缩,以得到作为盐酸盐的标题化合物。偶尔通过prepHPLC(方法1a)将产物进一步纯化,以在蒸发溶剂后得到作为TFA盐的标题化合物。(UPLC-MS) t_R 0.45min;ESI-MS 393[M+H]⁺。

[0505] 中间物5b:(1S,5R)-1-(4-(6-氨基-5-(((1r,4S)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯

[0506] 以与(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(((1r,4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物5c)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)之外。(UPLC-MS) t_R 1.00min;ESI-MS 493[M+H]⁺。

[0507] 中间物5c:2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸

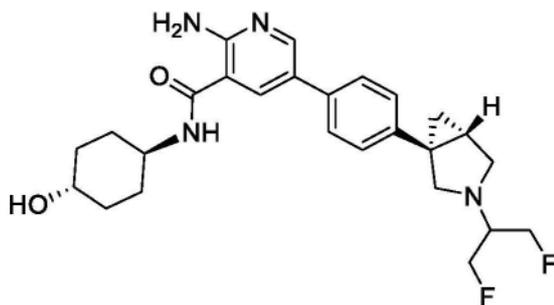
[0508] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)类似的方式制备标题化合物,除了使用(1S,5R)-1-(4-(6-氨基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物5d)代替(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1d)之外。(UPLC-MS) t_R 0.92min;ESI-MS396[M+H]⁺。

[0509] 中间物5d:(1S,5R)-1-(4-(6-氨基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯

[0510] 通过手性制备型SFC(CHIRALPAK AD-H 5 μ m 30*250mm,流动相CO₂/i-PrOH 70:30,流速120g/min;UV检测,在278nm处)将外消旋1-(4-(6-氨基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂-双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1e,13.5g,33.0mmol)拆分。减压浓缩后,得到作为灰白色固体的标题化合物。手性分析型HPLC(CHIRALPAK AD-3 3 μ m 2*100mm,流动相CO₂/MeOH+0.1%DEA 60:40,流速1mL/min;UV检测,在274nm处): t_R 2.90min,ee=98.7%, $[\alpha]_D^{20} = -87^\circ$ 。

[0511] 实例6:2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺

[0512]



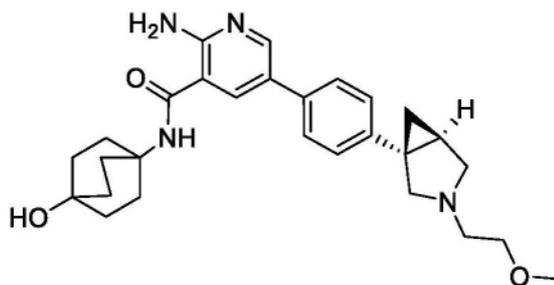
[0513] 在RT下向5-(4-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺TFA盐(中间物1a,70mg,0.138mmol)的乙腈(3mL)溶液中添加 K_2CO_3 (38.2mg,0.276mmol)和三氟甲磺酸1,3-二氟丙烷-2-基酯(中间物6a)(37.8mg,0.166mmol)。然后将反应混合物在RT下搅拌1h,然后用 $NaHCO_3$ 的饱和水溶液稀释并且与EtOAc混合。相分离后,将水层再次用EtOAc萃取。将合并的有机层用浓盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并且减压浓缩。通过prepHPLC(方法1a)将粗产物纯化,以得到标题化合物。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.41(d,1H),8.37(d,1H),8.18(s,1H),7.62(s,2H),7.35(d,1H),7.25(m,3H),4.64(d,3H),3.74(m,4H),2.89(d,4H),1.87(t,5H),1.34(m,6H),0.82(s,1H)。(UPLC-MS) t_R 0.68min;ESI-MS471[M+H] $^+$ 。

[0514] 中间物6a:三氟甲磺酸1,3-二氟丙-2-基酯

[0515] 在RT、氮气气氛下向1,3-二氟丙-2-醇(300mg,3.12mmol)的DCM(8mL)溶液中添加DMAP(26.7mg,0.219mmol)和TEA(0.522mL,3.75mmol)。将反应混合物冷却至0 $^\circ C$,并且添加三氟甲磺酸酐(0.630mL,3.75mmol)。在0 $^\circ C$ 下搅拌60min并且在RT下搅拌3h后,将反应混合物用DCM稀释。将有机层用水洗涤,用柠檬酸水溶液洗涤两次,并且用 $NaHCO_3$ 的饱和水溶液洗涤两次,经 $MgSO_4$ 干燥并且在500毫巴下浓缩。获得作为粗油状物的标题化合物,该油状物不经进一步纯化使用。

[0516] 实例7:2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺

[0517]



[0518] 以与(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(((1r,4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物7a)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)并且使用4-氨基双环[2.2.2]辛-1-醇盐酸盐代替反式-4-氨基环己醇之外。将粗产物首先通过prepHPLC(方法1a)、然后通过反相快速色谱法(方法3a)纯化,以得到作为无色固体的标题化合物。 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.34(d,1H),7.98(d,1H),7.79(s,1H),7.57(d,2H),7.21(d,2H),6.92(s,2H),4.32(s,1H),3.45(t,2H),

3.41-3.29 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.08 (d, 1H), 2.68-2.51 (m, 3H), 2.07-2.03 (m, 6H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 6H), 1.33 (t, 1H), 0.77 (bs, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.52min; ESI-MS 477 [M+H]⁺。

[0519] 中间物7a: 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸

[0520] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物2c)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯(中间物7b)代替(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1d)之外。(UPLC-MS) t_R 0.32min; ESI-MS 354 [M+H]⁺。

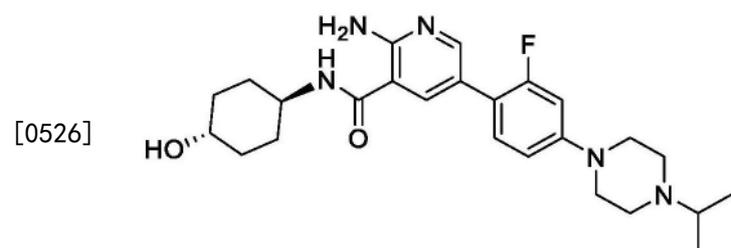
[0521] 中间物7b: 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯

[0522] 在RT下向5-(4-((1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基烟酸甲酯盐酸盐(中间物7c, 210mg, 0.607mmol)的乙腈(6mL)溶液中添加K₂CO₃(168mg, 0.729mmol)和1-溴-2-甲氧基乙烷(0.068mL, 0.729mmol)。将反应混合物在65°C下搅拌3h。然后将反应混合物用NaHCO₃的饱和水溶液稀释并且与EtOAc混合。相分离后,将水层再次用EtOAc萃取。将合并的有机层用浓盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且减压浓缩,以得到标题化合物,该化合物不经进一步纯化使用。(UPLC-MS) t_R 0.62min; ESI-MS 368 [M+H]⁺。

[0523] 中间物7c: 5-(4-((1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基烟酸甲酯盐酸盐

[0524] 在RT下向(1S,5R)-1-(4-(6-氨基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物5d, 500mg, 1.22mmol)的二噁烷(7mL)溶液中添加4M HCl二噁烷溶液(1.22mL, 4.88mmol)。将反应混合物在60°C下搅拌3h,并且然后减压浓缩,以得到作为盐酸盐的标题化合物。(UPLC-MS) t_R 0.58min; ESI-MS 310 [M+H]⁺。

[0525] 实例8: 2-氨基-5-(2-氟-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)烟酰胺



[0527] 在RT、氮气气氛下向2-氨基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)烟酰胺(中间物3c, 230mg, 0.731mmol)的二噁烷(4mL)溶液中添加1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-4-异丙基哌嗪(中间物8a, 463mg, 0.731mmol)、2N K₂CO₃水溶液(0.73mL, 1.46mmol)和PdCl₂(dppf)-DCM加合物(29.9mg, 0.037mmol)。将反应混合物在80°C下搅拌60min,然后用EtOAc和NaHCO₃水溶液稀释。相分离后,将水层用EtOAc萃取。将有机层分别用NaHCO₃的饱和水溶液和浓盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并且减压浓缩。通过prepHPLC(方法1a)将粗产物纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物。1H NMR (400MHz,

DMSO-d₆) δ8.24-8.16 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.54 (d, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.66 (q, 3H), 1.82 (m, 4H), 1.42-0.88 (m, 10H)。 (UPLC-MS) t_R 0.48min; ESI-MS 456 [M+H]⁺。

[0528] 中间物8a: 1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-4-异丙基哌嗪

[0529] 在RT、氮气气氛下向1-(4-溴-3-氟苯基)-4-异丙基哌嗪(中间物8b, 212mg, 0.662mmol)的二噁烷(8mL)溶液中添加双(频哪醇合)二硼(202mg, 0.794mmol)、K₂OAc(130mg, 1.323mmol)和PdCl₂(dppf)-DCM加合物(27mg, 0.033mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌2h, 然后通过硅藻土垫过滤, 并且减压浓缩, 以得到标题化合物, 该化合物不经任何进一步纯化使用。(UPLC-MS) t_R 0.79min; ESI-MS 349 [M+H]⁺。

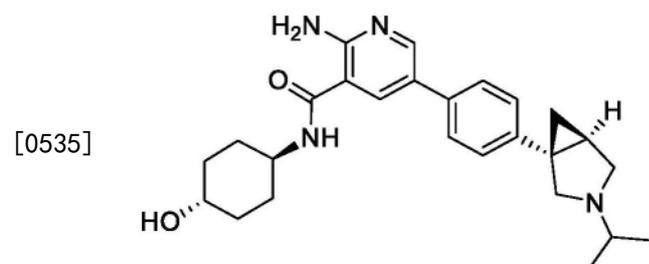
[0530] 中间物8b: 1-(4-溴-3-氟苯基)-4-异丙基哌嗪

[0531] 在RT下向1-(4-溴-3-氟苯基)哌嗪(中间物8c, 215mg, 0.797mmol)的乙腈(7mL)溶液中添加2-碘丙烷(0.095mL, 0.956mmol)和K₂CO₃(220mg, 1.593mmol)。将反应混合物在65℃下搅拌4h, 然后用EtOAc和NaHCO₃水溶液稀释。相分离后, 将水层用EtOAc萃取。将有机层用浓盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并且减压浓缩, 以得到作为无色油状物的标题化合物, 该化合物不经任何进一步纯化使用。(UPLC-MS) t_R 0.66min; ESI-MS 302 [M+H]⁺。

[0532] 中间物8c: 1-(4-溴-3-氟苯基)哌嗪

[0533] 在RT、氮气气氛下向4-(4-溴-3-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg, 0.835mmol)的二噁烷(8mL)溶液中添加4N HCl的二噁烷溶液(0.84mL, 3.34mmol)。将反应混合物搅拌2h, 然后用EtOAc和NaHCO₃水溶液稀释。相分离后, 将水层用EtOAc萃取。将有机层用浓盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并且减压浓缩, 以得到标题化合物, 该化合物不经任何进一步纯化使用。(UPLC-MS) t_R 0.60min; ESI-MS 260 [M+H]⁺。

[0534] 实例9: 2-氨基-N-((1r, 4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S, 5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0536] 以与2-氨基-N-((1r, 4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R, 5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺(实例2)的类似的方式制备标题化合物, 除了使用2-氨基-5-(4-((1S, 5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸TFA盐(中间物9a)代替2-氨基-5-(4-((1R, 5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸TFA盐(中间物2a)之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.82-3.66 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 3H), 3.07 (d, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 1.96-1.77 (m, 5H), 1.50-1.19 (m, 5H), 1.04 (dd, 6H), 0.75 (dd, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.50min; ESI-MS 435 [M+H]⁺。

[0537] 中间物9a: 2-氨基-5-(4-((1S, 5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)

烟酸TFA盐

[0538] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸TFA盐(中间物2a)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯(中间物9b)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯(中间物2b)之外。(UPLC-MS) t_R 0.37min;ESI-MS 338[M+H]⁺。

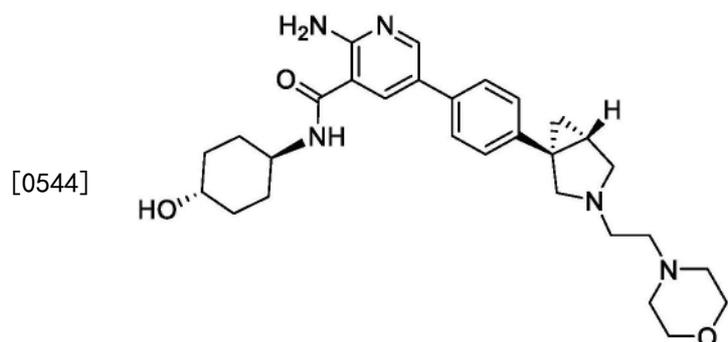
[0539] 中间物9b:2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯

[0540] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯(中间物2b)类似的方式制备标题化合物,除了使用(1S,5R)-1-(4-溴苯基)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷(中间物9c)代替(1R,5S)-1-(4-溴苯基)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷(中间物2c)之外。(UPLC-MS) t_R 0.62min;ESI-MS 352[M+H]⁺。

[0541] 中间物9c: (1S,5R)-1-(4-溴苯基)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷

[0542] 以与(1R,5S)-1-(4-溴苯基)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷(中间物2c)类似的方式制备标题化合物,除了(1S,5R)-1-(4-溴苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷(与WO 2007/022935中的描述类似地制备)代替(1R,5S)-1-(4-溴苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷之外。(UPLC-MS) t_R 0.70min;ESI-MS 280/282[M+H]⁺。

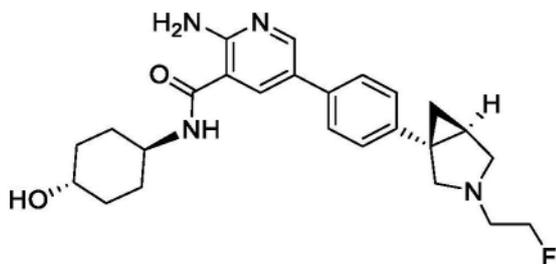
[0543] 实例10:2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0545] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例6)类似的方式制备标题化合物,除了使用4-(2-溴乙基)吗啉代替三氟甲磺酸1,3-二氟丙-2-基酯(中间物6a)并且将反应混合物在65°C下搅拌1h之外。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.38(d,1H),8.31(d,1H),8.11(d,1H),7.59(d,2H),7.22(d,2H),7.12(s,2H),4.59(d,1H),3.84-3.67(m,1H),3.63-3.51(m,4H),3.46-3.39(m,2H),3.09(d,1H),2.71-2.57(m,3H),2.42(s,6H),1.95-1.75(m,5H),1.53-1.15(m,5H),0.77(d,1H)。(UPLC-MS) t_R 0.49min;ESI-MS 506[M+H]⁺。

[0546] 实例11:2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺

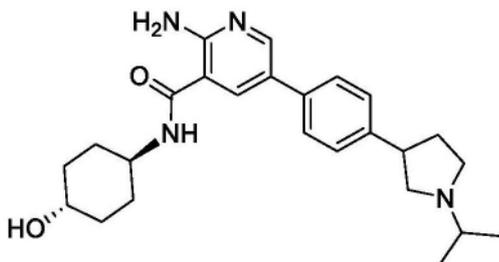
[0547]



[0548] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例5)类似的方式制备标题化合物,除了使用1-溴-2-氟乙烷代替4-(3-溴丙基)吗啉并且将反应混合物在60℃下搅拌5h之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.41 (d, 3H), 2.83-2.78 (m, 3H), 1.85 (t, 5H), 1.47-1.16 (m, 6H), 0.78 (s, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.47min; ESI-MS 439[M+H]⁺。

[0549] 实例12: 2-氨基-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-(1-异丙基吡咯烷-3-基)苯基)烟酰胺

[0550]



[0551] 以与2-氨基-5-(2-氟-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例8)类似的方式制备标题化合物,除了使用1-异丙基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷(中间物12a)代替1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-4-异丙基哌嗪(中间物8a)之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.09 (s, 2H), 4.55 (d, 1H), 3.70 (dq, 1H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.03 (d, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.29-2.06 (m, 2H), 1.87-1.68 (m, 5H), 1.42-1.17 (m, 5H), 1.06 (t, 6H)。 (UPLC-MS) t_R 0.48min; ESI-MS 423[M+H]⁺。

[0552] 中间物12a: 1-异丙基-3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷

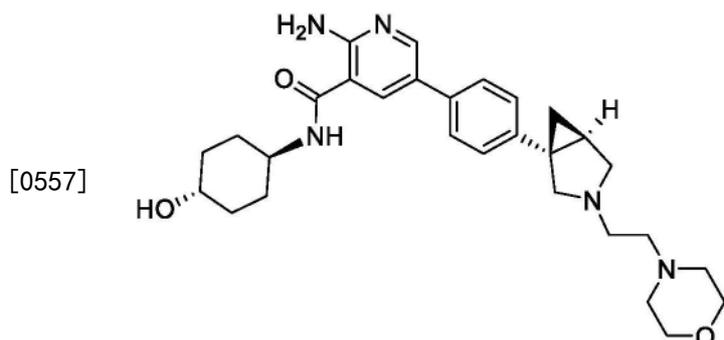
[0553] 以与1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-4-异丙基哌嗪(中间物8a)类似的方式制备标题化合物,除了使用3-(4-溴苯基)-1-异丙基吡咯烷(中间物12b)代替1-(4-溴-3-氟苯基)-4-异丙基哌嗪(中间物8b)之外。(UPLC-MS) t_R 0.79min; ESI-MS 316[M+H]⁺。

[0554] 中间物12b: 3-(4-溴苯基)-1-异丙基吡咯烷

[0555] 以与1-(4-溴-3-氟苯基)-4-异丙基哌嗪(中间物8b)类似的方式制备标题化合物,除了使用3-(4-溴苯基)吡咯烷盐酸盐代替1-(4-溴-3-氟苯基)哌嗪(中间物8c)之外。(UPLC-MS) t_R 0.62min; ESI-MS 269[M+H]⁺。

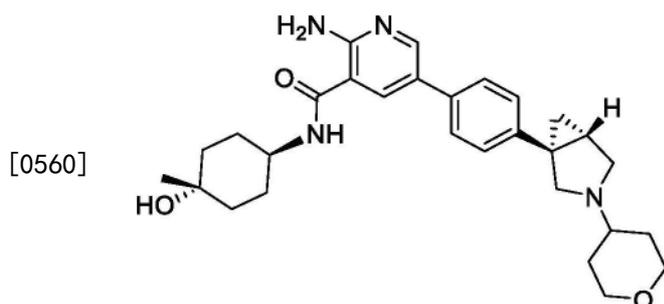
[0556] 实例13: 2-氨基-N-((1R,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-吗啉代乙

基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0558] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例5)类似的方式制备标题化合物,除了使用4-(2-溴乙基)吗啉代替4-(3-溴丙基)吗啉之外。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.38(d,1H), 8.31(d,1H), 8.11(d,1H), 7.59(d,2H), 7.22(d,2H), 7.12(s,2H), 4.59(d,1H), 3.84-3.67(m,1H), 3.63-3.51(m,4H), 3.46-3.39(m,2H), 3.09(d,1H), 2.71-2.57(m,3H), 2.42(s,6H), 1.95-1.75(m,5H), 1.53-1.15(m,5H), 0.77(d,1H)。(UPLC-MS) t_R 0.49min;ESI-MS 506[M+H]⁺。

[0559] 实例14:2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0561] 以与(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-((1r,4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物14a)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)并且使用反式-4-氨基-1-甲基环己醇代替反式-4-氨基环己醇之外。通过prepHPLC(方法1a)将粗产物纯化,以得到作为TFA盐的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.53(d,1H), 8.46(d,1H), 8.35(s,1H), 7.72(d,2H), 7.71(bs,2H), 7.41(d,2H), 4.06(dd,1H), 3.98(dd,2H), 3.85-3.43(m,5H), 3.27(t,2H), 2.26(dd,1H), 1.99(d,2H), 1.83-1.76(m,4H), 1.68-1.56(m,3H), 1.51-1.45(m,5H), 1.21-1.13(m,5H)。(UPLC-MS) t_R 0.51min;ESI-MS 491[M+H]⁺。

[0562] 中间物14a:2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(TFA盐)

[0563] 在RT下向2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯(中间物14b,1.30g,2.97mmol)的无水THF(16mL)溶液中添加2M LiOH(4.46mL,8.92mmol)水溶液。将反应混合物在65℃下搅拌140min,并且然后减压浓缩。

通过反相色谱法(方法3b)将残余物纯化。将纯级分浓缩并且冻干,以得到作为灰白色TFA盐的标题化合物。(UPLC-MS) t_R 0.40min;ESI-MS 380[M+H]⁺。

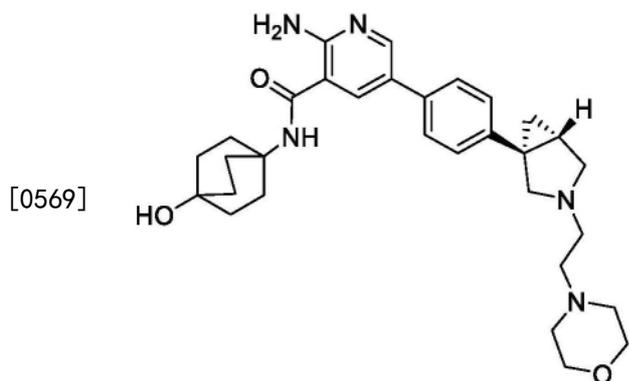
[0564] 中间物14b:2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯

[0565] 在RT下向5-(4-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基烟酸甲酯盐酸盐(中间物14c,1.18g,3.28mmol)的DCM(16mL)溶液中添加二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(0.33mL,3.60mmol)和AcOH(0.38mL,6.55mmol)。将反应混合物在45°C下搅拌30min。在室温下添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.74g,8.19mmol),并且将反应混合物在45°C下搅拌1h。然后将反应混合物用NaHCO₃的饱和溶液稀释并且与EtOAc混合。相分离后,将水层再次用EtOAc萃取。将合并的有机层用浓盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且减压浓缩,以得到标题化合物,该化合物不经进一步纯化使用。(UPLC-MS) t_R 0.67min;ESI-MS 394[M+H]⁺。

[0566] 中间物14c:5-(4-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基烟酸甲酯盐酸盐

[0567] 在RT下向(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1d,1.50g,3.66mmol)的二噁烷(25mL)溶液中添加4M HCl二噁烷溶液(3.66mL,14.7mmol)。将反应混合物在60°C下搅拌3h,并且然后减压浓缩,以得到作为盐酸盐的标题化合物。(UPLC-MS) t_R 0.58min;ESI-MS 310[M+H]⁺。

[0568] 实例15:2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0570] 以与(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(((1r,4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物15a)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)并且使用4-氨基双环[2.2.2]辛-1-醇盐酸盐代替反式-4-氨基环己醇之外。将粗产物首先通过prepHPLC(方法1a)、然后通过反相快速色谱法(方法3a)纯化,以得到作为无色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.34(d,1H),7.98(d,1H),7.79(s,1H),7.56(d,2H),7.21(d,2H),6.92(s,2H),4.31(s,1H),3.58-3.56(m,4H),3.09(d,1H),2.64-2.62(m,2H),2.59-2.41(m,9H),2.07-2.04(m,6H),1.82-1.79(m,1H),1.65-1.61(m,6H),1.31(t,1H),0.75(dd,1H)。(UPLC-MS) t_R 0.53min;ESI-MS 532[M+H]⁺。

[0571] 中间物15a:2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-

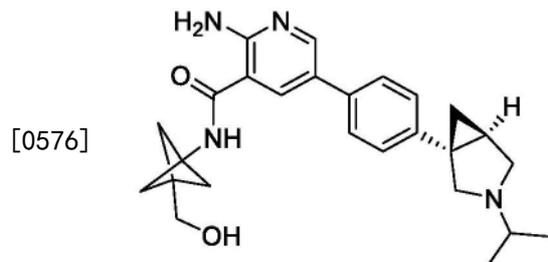
1-基)苯基)烟酸

[0572] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物2c)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯(中间物15b)代替(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1d)之外。(UPLC-MS) t_R 0.39min;ESI-MS409[M+H]⁺。

[0573] 中间物15b:2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯

[0574] 以与2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯(中间物7b)类似的方式制备标题化合物,除了使用5-(4-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基烟酸甲酯盐酸盐(中间物14c)代替5-(4-((1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基烟酸甲酯盐酸盐(中间物7c)并且使用4-(2-溴乙基)吗啉代替1-溴-2-甲氧基乙烷之外。(UPLC-MS) t_R 0.62min;ESI-MS 423[M+H]⁺。

[0575] 实例16:2-氨基-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺

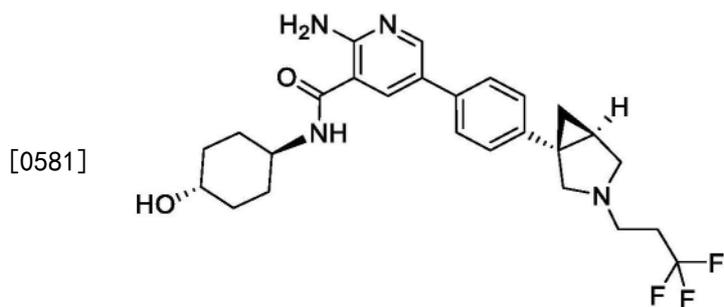


[0577] 以与2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺(实例2)的类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物9a)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸TFA盐(中间物2a)并且使用(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)甲醇(中间物16a)代替反式-4-氨基环己醇盐酸盐之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.33-7.17 (m, 4H), 4.55 (t, 1H), 3.51 (d, 3H), 3.31 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.41-1.22 (m, 3H), 1.17-0.98 (m, 9H), 0.79 (d, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.54min;ESI-MS 433[M+H]⁺。

[0578] 中间物16a: (3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)甲醇

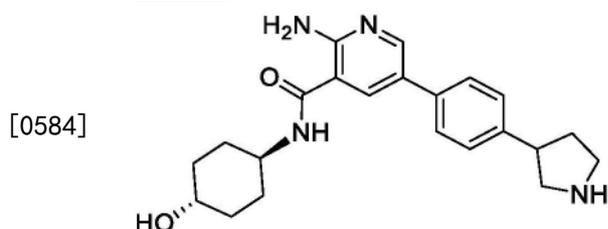
[0579] 在0℃下向3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯HCl盐(218mg, 1.23mmol)的THF(7mL)溶液中分多个小份添加LiAlH₄(140mg, 3.68mmol)。将反应混合物在RT下搅拌2h并且在0℃下用THF和水的混合物淬灭,然后通过硅藻土垫过滤,并且减压浓缩,以得到作为黄色油状物的标题化合物,该油状物不经进一步净化使用。FIA-MS 114[M+H]⁺。

[0580] 实例17:2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(3,3,3-三氟丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0582] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例5)类似的方式制备标题化合物,除了使用三氟甲磺酸3,3,3-三氟丙基酯代替4-(3-溴丙基)吗啉并且将反应混合物在RT下搅拌60min之外。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.39(d,1H),8.31(d,1H),8.12(d,1H),7.60(d,2H),7.23(d,2H),7.12(s,2H),4.59(d,1H),3.79-3.66(m,1H),3.39(m,3H),3.09(s,1H),2.72-2.59(m,4H),1.86(m,5H),1.52-1.18(m,6H),0.79(s,1H)。(UPLC-MS) t_R 0.59min;ESI-MS 489[M+H]⁺。

[0583] 实例18:2-氨基-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)-5-(4-(吡咯烷-3-基)苯基)烟酰胺



[0585] 在RT、氮气气氛下向3-(4-(6-氨基-5-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间物18a,120mg,0.140mmol)的二噁烷(3mL)溶液中添加4N HCl二噁烷溶液(0.210mL,0.839mmol),并且将所得混合物搅拌4h。减压浓缩后,通过反相色谱法(方法3a)将粗产物纯化。在NaHCO₃的饱和水溶液与EtOAc之间分配纯级分。将合并的有机层用浓盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且减压浓缩,以得到作为非对映体混合物的形式的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.26(d,1H),8.09(d,1H),7.57(d,2H),7.35-7.29(m,2H),7.09(s,2H),4.55(d,1H),3.77-3.69(m,2H),3.22-3.15(m,2H),3.12-2.91(m,2H),2.74-2.62(m,2H),2.24-2.07(m,1H),1.83(dd,4H),1.42-1.16(m,5H)。(UPLC-MS) t_R 0.42min;ESI-MS381[M+H]⁺。

[0586] 中间物18a:3-(4-(6-氨基-5-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0587] 以与2-氨基-5-(2-氟-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例8)类似的方式制备标题化合物,除了使用3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间物18b)代替1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-4-异丙基哌嗪(中间物8a)之外。(UPLC-MS) t_R 0.95min;ESI-MS 481[M+H]⁺。

[0588] 中间物18b:3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

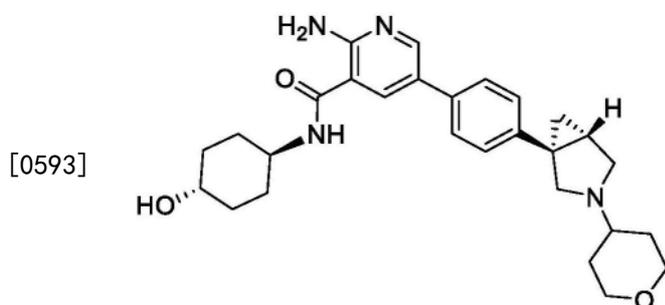
[0589] 以与1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-4-异

丙基哌嗪(中间物8a)类似的方式制备标题化合物,除了使用3-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间物18c)代替1-(4-溴-3-氟苯基)-4-异丙基哌嗪(中间物8b)之外。(UPLC-MS) t_R 1.43min;ESI-MS 374[M+H]⁺。

[0590] 中间物18c:3-(4-溴苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

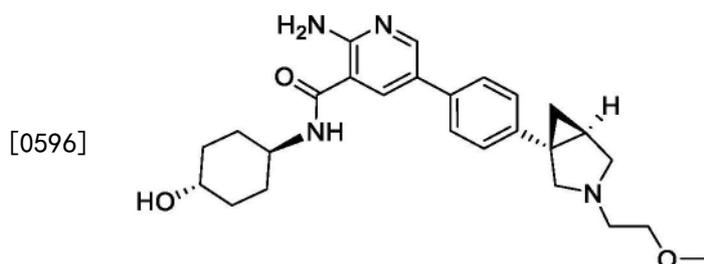
[0591] 在RT、氮气气氛下,向3-(4-溴苯基)吡咯烷(200mg,0.885mmol)的DCM(7mL)溶液中添加二碳酸二叔丁酯(0.308mL,1.327mmol)和TEA(0.247mL,1.769mmol)。将反应混合物搅拌2h。然后将反应混合物用NaHCO₃的饱和水溶液稀释并且与DCM混合。相分离后,将水层再次用DCM萃取。将合并的有机层用浓盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且减压浓缩,以得到呈无色油状物形式的标题化合物,该化合物不经进一步纯化使用。(UPLC-MS) t_R 1.33min;ESI-MS 270[M+H]⁺。

[0592] 实例19:2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



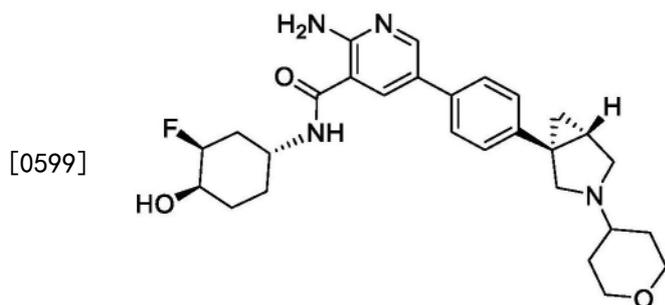
[0594] 以与2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺(实例1)类似的方式制备标题化合物,除了使用二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮代替1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮之外。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.39(s,1H),8.31(d,1H),8.12(d,1H),7.62(dd,2H),7.25(s,2H),7.12(s,2H),4.59(d,1H),3.97-3.63(m,4H),3.40(m,2H),3.31(m,2H),3.19-3.03(m,2H),1.99-1.65(m,8H),1.51-1.16(m,8H)。(UPLC-MS) t_R 0.48min;ESI-MS 477[M+H]⁺。

[0595] 实例20:2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0597] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例5)类似的方式制备标题化合物,除了使用1-溴-2-甲氧基乙烷代替4-(3-溴丙基)吗啉并且将反应混合物在60°C下搅拌4h之外。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.38(s,1H),8.11(s,1H),7.59(d,2H),7.22(d,2H),7.13(s,2H),4.60(d,1H),3.73(d,1H),3.54-3.36(m,4H),3.27(s,3H),2.64(m,4H),1.87(m,6H),1.40-1.27(m,6H),0.76(s,1H)。(UPLC-MS) t_R 0.49min;ESI-MS 451[M+H]⁺。

[0598] 实例21: 2-氨基-N-((1R,3S,4R)-3-氟-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0600] 以与(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-((1r,4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物14a)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)并且使用(1R,2S,4R)-4-氨基-2-氟环己醇盐酸盐(中间物21a)代替反式-4-氨基环己醇之外。通过prepHPLC(方法1a)将粗产物纯化,以得到作为TFA盐的标题化合物。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.60(bs,1H),8.42(s,1H),8.35(d,1H),8.12(s,1H),7.64(bs,2H),7.36(bs,2H),7.14(s,2H),4.94(t,1H),4.80(d,1H),4.16-3.82(m,4H),3.81-3.45(m,4H),3.30-3.25(m,4H),2.15(bs,1H),1.88-1.85(m,2H),1.65-1.59(m,5H),1.76-1.27(m,3H),1.18(bs,1H)。(UPLC-MS) t_R 0.48min;ESI-MS 495[M+H]⁺。

[0601] 中间物21a:(1R,2S,4R)-4-氨基-2-氟环己醇盐酸盐

[0602] 在氮气气氛下向((1R,3S,4R)-3-氟-4-羟基环己基)氨基甲酸苄酯(中间物21b,376mg,1.41mmol)的EtOH(20mL)溶液中添加钯炭(10%)(80mg,0.075mmol)。将反应容器用氮气吹扫三次,然后用氢气吹扫两次。在RT下搅拌17h后,将反应混合物通过硅藻土垫,并且将滤饼用EtOH洗涤,以得到无色溶液。缓慢添加盐酸(1.25M EtOH溶液,14mL,17.5mmol),并且将混合物在RT下搅拌5h。减压浓缩,得到作为灰白色吸湿性固体的标题化合物。FIA ESI-MS 134[M+H]⁺。

[0603] 中间物21b:((1R,3S,4R)-3-氟-4-羟基环己基)氨基甲酸苄酯

[0604] 在0℃下向((1R,3S)-3-氟-4-氧代环己基)氨基甲酸苄酯(中间物21c,768mg,2.90mmol)的MeOH(15mL)溶液中分多份添加NaBH₄(274mg,7.24mmol)。在0℃下搅拌30min后,将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液稀释并且允许达到RT。减压除去溶剂,并且添加DCM和水。相分离后,将水层用DCM萃取三次。将合并的有机层用浓盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤并且减压浓缩,以得到白色固体。通过正相色谱法(方法2b)将粗产物纯化,以得到作为无色固体的标题化合物。(UPLC-MS) t_R 0.76min;ESI-MS 268[M+H]⁺。通过X射线晶体学证实所描绘的绝对构型。

[0605] 中间物21c:((1R,3S)-3-氟-4-氧代环己基)氨基甲酸苄酯

[0606] 向((1R,3S,4S)-3-氟-4-羟基环己基)氨基甲酸苄酯(中间物21d,710mg,2.66mmol)的DCM(26mL)溶液中添加氯铬酸吡啶鎓(859mg,3.98mmol)。将反应混合物在RT下搅拌6h。添加另一份氯铬酸吡啶鎓(573mg,2.66mmol),并且将反应混合物搅拌另外18h。添加DCM和饱和NaHCO₃水溶液后,分离两相,将水层用DCM萃取两次,并且将合并的有机层用浓

盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤并且减压浓缩。通过正相色谱法(方法2b)将残余物纯化,以得到作为无色油状物的标题化合物。(UPLC-MS) t_R 0.82min;ESI-MS 266[M+H]⁺。

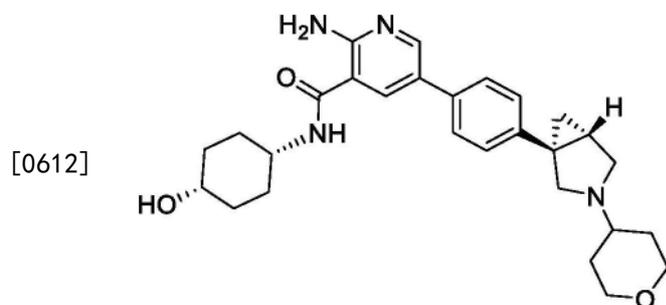
[0607] 中间物21d: ((1R,3S,4S) -3-氟-4-羟基环己基) 氨基甲酸苄酯

[0608] 向小瓶中装入(1R,3R,6S) -7-氧杂双环[4.1.0]庚-3-基氨基甲酸苄酯(中间物21e,1.50g,6.07mmol),并且添加TEA三氢氟化物(4.94mL,30.3mmol)。将小瓶密封并且在100℃下搅拌2h。冷却后,将反应混合物缓慢倒入搅拌过的K₂CO₃(5.87g,42.5mmol)的水(400mL)溶液中,并且用DCM萃取三次。将合并的有机层用水和浓盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤并且减压浓缩。通过正相色谱法(方法2b)将粗材料纯化,以得到区域异构体的混合物,将该混合物通过制备型手性HPLC(柱:ChiralPak AD,20μm,50×5cm,流速:90mL/min,检测波长:220nm,流动相:正庚烷:EtOH 90:10直至t=52min,85:15直至t=69min,然后80:20)拆分。分离出作为无色油状物的标题化合物,并且通过UPLC-MS(SQ13,柱:Acquity HSS T3,1.8μm,2.1×50mm,60℃,洗脱液A:水+0.05%甲酸+3.75mM NH₄OAc,洗脱液B:乙腈+0.04%甲酸,梯度:在1.4min内从5到98%B,流速1.0mL/min, t_R 0.81min;ESI-MS 268[M+H]⁺)表征。

[0609] 中间物21e: (1R,3R,6S) -7-氧杂双环[4.1.0]庚烷-3-基氨基甲酸酯

[0610] 将顺式-(7-氧杂双环[4.1.0]庚-3-基)氨基甲酸苄酯(如由Gómez-Sánchez等人,Tetrahedron[四面体]2005,61(5),1207-1219描述的制备)通过制备型手性HPLC(柱:ChiralPak AY,10μm,25×5cm,流速:30mL/min,检测波长:214nm,流动相:正庚烷:异丙醇80:20)拆分。将作为无色油状物的标题化合物分离,并且通过手性HPLC(ChiralPak AY-H,5μm,15×0.46cm,流速:1mL/min,检测波长:214nm,流动相:己烷:异丙醇70:30, t_R 2.24min,99.2% ee)表征。(UPLC-MS) t_R 0.90min;ESI-MS 248[M+H]⁺。

[0611] 实例22:2-氨基-N-((1s,4S) -4-羟基环己基) -5-(4-((1R,5S) -3-(四氢-2H-吡喃-4-基) -3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基) 苯基) 烟酰胺



[0613] 以与(1R,5S) -1-(4-(6-氨基-5-(((1r,4R) -4-羟基环己基) 氨基甲酰基) 吡啶-3-基) 苯基) -3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1R,5S) -3-(四氢-2H-吡喃-4-基) -3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基) 苯基) 烟酸(中间物14a)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S) -3-(叔丁氧基羰基) -3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基) 苯基) 烟酸(中间物1c)并且使用顺式-4-氨基环己醇代替反式-4-氨基环己醇之外。通过prepHPLC(方法1a)将粗产物纯化,以得到作为TFA盐的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.50(bs,1H),8.41-8.33(m,2H),8.17(d,1H),7.62(bs,2H),7.26(bs,2H),7.14(s,1H),4.42(d,1H),4.05-3.79(m,5H),3.34-3.24(m,4H),3.11(bs,1H),2.70-2.50(m,1H),1.83-1.71(m,7H),1.62-1.47(m,7H),1.35-1.29(m,1H)。(UPLC-MS)

t_R 0.52min;ESI-MS 477[M+H]⁺。

[0614] 实例23:5-(4-(2-氮杂螺[3.3]庚-2-基甲基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)烟酰胺

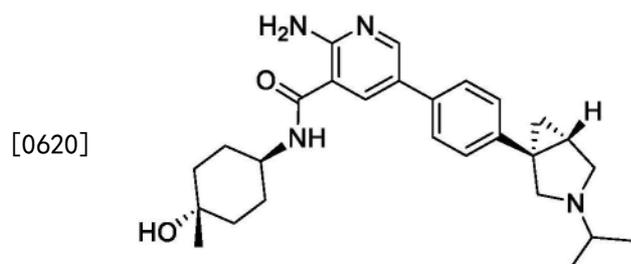


[0616] 以与2-氨基-5-(2-氟-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例8)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷(中间物23a)代替1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)-4-异丙基哌嗪(中间物8a)之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.40(d, 1H), 8.30(d, 1H), 8.14(d, 1H), 7.61(d, 2H), 7.33(d, 2H), 7.14(s, 2H), 4.58(d, 1H), 3.79-3.66(m, 1H), 3.55(s, 2H), 3.41(dt, 1H), 3.14(s, 3H), 2.07(t, 4H), 1.94-1.72(m, 6H), 1.47-1.20(m, 5H) (UPLC-MS) t_R 0.51min;ESI-MS 421[M+H]⁺。

[0617] 中间物23a:2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苄基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷

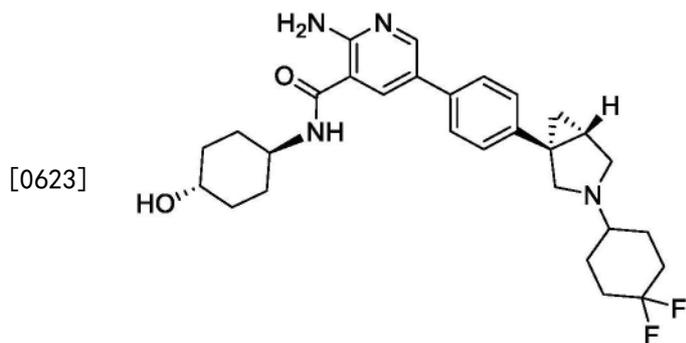
[0618] 在RT、氮气气氛下,向2-(4-(溴甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(300mg, 1.01mmol)的乙腈(8mL)溶液中添加2-氮杂螺[3.3]庚烷(148mg, 1.11mmol)和碳酸铯(428mg, 1.31mmol)。然后将反应混合物搅拌60min,然后用NaHCO₃饱和水溶液和EtOAc稀释。相分离后,将水层用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用浓盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且减压浓缩,以得到标题化合物,该化合物不经进一步纯化使用(UPLC-MS) t_R 0.82min;ESI-MS 314[M+H]⁺。

[0619] 实例24:2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苄基)烟酰胺



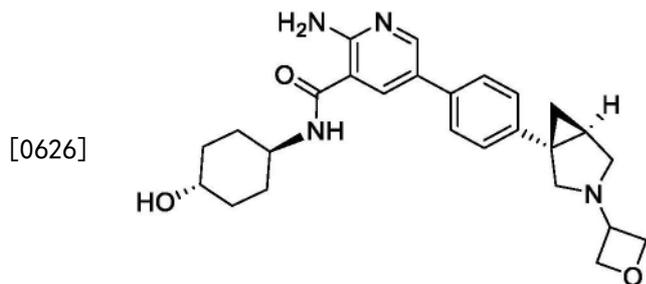
[0621] 以与2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苄基)烟酰胺(实例2)类似的方式制备标题化合物,除了使用反式-4-氨基-1-甲基环己醇代替反式-4-氨基环己醇盐酸盐之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.43(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.16(d, 1H), 7.68(d, 2H), 7.39(d, 2H), 4.06(dd, 1H), 3.86-3.41(m, 9H), 2.26(dt, 1H), 1.78(d, 2H), 1.68-1.55(m, 2H), 1.47(t, 4H), 1.33(dd, 6H), 1.18(s, 4H)。(UPLC-MS) t_R 0.53min;ESI-MS449[M+H]⁺。

[0622] 实例25:2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苄基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺



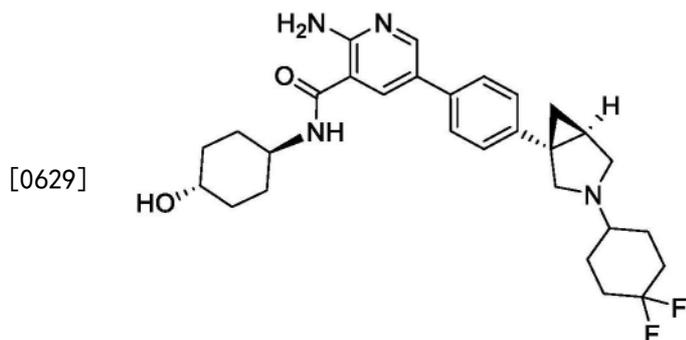
[0624] 以与2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺(实例1)类似的方式制备标题化合物,除了使用4,4-二氟环己酮代替1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮之外。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.38(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.11(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.13(s, 2H), 4.59(d, 1H), 3.73(d, 1H), 3.39(d, 2H), 3.09(d, 1H), 2.68-2.55(m, 2H), 2.37(d, 2H), 2.00(s, 2H), 1.84(d, 8H), 1.64(d, 2H), 1.46-1.16(m, 5H), 0.78(s, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.56min; ESI-MS 511[M+H]⁺。

[0625] 实例26: 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(氧杂环丁-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



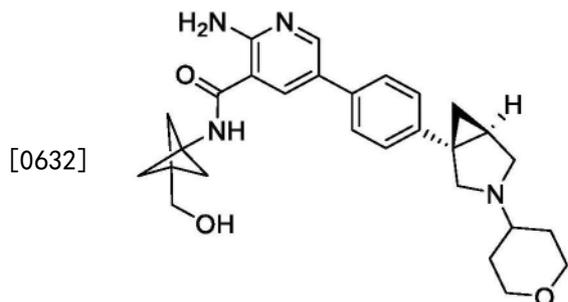
[0627] 在RT、氮气气氛下向5-(4-((1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺TFA盐(中间物5a, 70mg, 0.138mmol)的DCM(4mL)的溶液中添加氧杂环丁-3-酮(12.0mg, 0.166mmol)和AcOH(0.012mL, 0.207mmol)。将反应混合物在45℃下搅拌30min。在RT下添加三乙酰氧基硼氢化钠(58.6mg, 0.276mmol), 并且将反应混合物在45℃下搅拌3h。然后将反应混合物用NaHCO₃的饱和水溶液稀释并且与EtOAc混合。相分离后, 将水层再次用EtOAc萃取。将合并的有机层用浓盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并且减压浓缩。将粗产物首先通过prepHPLC(方法1a)、然后通过反相快速色谱法(方法3a)纯化, 以得到作为无色固体的标题化合物。(UPLC-MS) t_R 0.48min; ESI-MS 449[M+H]⁺。

[0628] 实例27: 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺



[0630] 以与2-氨基-N-((1*r*,4*S*)-4-羟基环己基)-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-(氧杂环丁-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺(实例26)类似的方式制备标题化合物,除了使用4,4-二氟环己酮代替氧杂环丁-3-酮之外。纯化后,获得作为TFA盐的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.50 (bs, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.12 (bs, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.39 (d, 2H), 3.09 (d, 1H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.37 (d, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.84 (d, 8H), 1.64 (d, 2H), 1.46-1.16 (m, 5H)。(UPLC-MS) *t*_R 0.56min; ESI-MS 511 [M+H]⁺。

[0631] 实例28: 2-氨基-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0633] 以与(1*R*,5*S*)-1-(4-(6-氨基-5-(((1*r*,4*R*)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物28a)代替2-氨基-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)并且使用(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)甲醇(中间物16a)代替反式-4-氨基环己醇之外。将粗产物首先通过prepHPLC(方法1a)、然后通过反相快速色谱法(方法3a)纯化,以得到作为无色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.35 (bs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.26 (bs, 2H), 4.57 (t, 1H), 4.12 (d, 1H), 3.97 (bs, 1H), 3.80-3.56 (m, 2H), 3.51 (d, 2H), 3.35-3.20 (m, 6H), 2.29-2.23 (m, 1H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.99 (bs, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.19-1.14 (bs, 1H)。(UPLC-MS) *t*_R 0.50min; ESI-MS 475 [M+H]⁺。

[0634] 中间物28a: 2-氨基-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸

[0635] 以与2-氨基-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物2c)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1*S*,5*R*)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯(中间物28b)代替(1*R*,

5S)-1-(4-(6-氨基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1d)之外。(UPLC-MS) t_R 0.37min;ESI-MS 380[M+H]⁺。

[0636] 中间物28b:2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯

[0637] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯(中间物14b)类似的方式制备标题化合物,除了使用5-(4-((1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基烟酸甲酯盐酸盐(中间物7c)代替5-(4-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基烟酸甲酯盐酸盐(中间物14c)之外。(UPLC-MS) t_R 0.62min;ESI-MS 394[M+H]⁺。

[0638] 实例29:2-氨基-5-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)烟酰胺



[0640] 以与2-氨基-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)-5-(4-(吡咯烷-3-基)苯基)烟酰胺(实例18)类似的方式制备标题化合物,除了使用4-(4-(6-氨基-5-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)-3-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间物29a)代替3-(4-(6-氨基-5-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间物18a)之外。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.29-8.16(m,2H),7.95(d,1H),7.38(t,1H),7.06(s,2H),6.88-6.75(m,2H),4.54(d,1H),3.69(m,1H),3.42-3.32(m,2H),3.17(dd,4H),2.92(dt,4H),1.88-1.73(m,4H),1.43-1.15(m,4H)。(UPLC-MS) t_R 0.42min;ESI-MS 414[M+H]⁺。

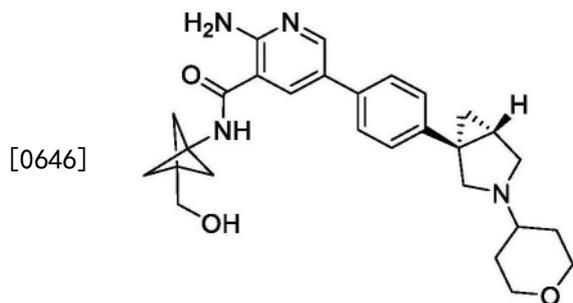
[0641] 中间物29a:4-(4-(6-氨基-5-(((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)-3-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0642] 以与1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-4-异丙基哌嗪(实例8)类似的方式制备标题化合物,除了使用4-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间物29b)代替1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-4-异丙基哌嗪(中间物8a)之外。将反应混合物在80℃下搅拌60min,并且通过正相色谱法(方法2b)进行纯化,以得到作为褐色固体的标题化合物。(UPLC-MS) t_R 0.96min;ESI-MS 514[M+H]⁺。

[0643] 中间物29b:4-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

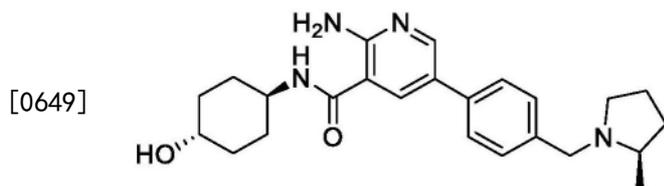
[0644] 以与4-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(中间物8a)类似的方式制备标题化合物,除了使用4-(4-溴-3-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替1-(4-溴-3-氟苯基)哌嗪(中间物8b)之外。(UPLC-MS) t_R 1.38min;ESI-MS 407[M+H]⁺。

[0645] 实例30:2-氨基-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0647] 以与(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(((1r,4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物14a)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)并且使用(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)甲醇(中间物16a)代替反式-4-氨基环己醇之外。将粗产物首先通过prepHPLC(方法1a)、然后通过反相快速色谱法(方法3a)纯化,以得到作为无色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.05(s,1H),8.41(d,1H),8.18(d,1H),7.61(d,2H),7.24-7.22(m,4H),4.55(t,1H),3.87-3.84(m,2H),3.51(d,2H),3.48-3.25(m,2H),3.10(bs,1H),2.56-2.47(m,4H),1.97(s,6H),1.96-1.74(m,3H),1.39-0.30(m,3H),0.77(bs,1H)。(UPLC-MS) t_R 0.51min;ESI-MS 475[M+H]⁺。

[0648] 实例31:2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)烟酰胺



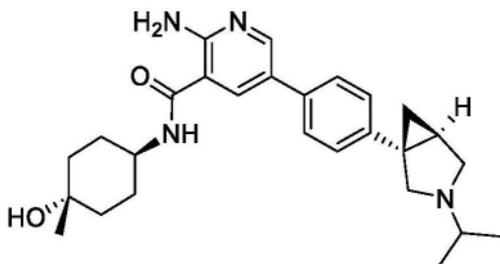
[0650] 以与2-氨基-5-(2-氟-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例8)类似的方式制备标题化合物,除了使用(R)-(4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)硼酸(中间物31a)代替1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-4-异丙基哌嗪(中间物8a)之外。通过正相色谱法(方法2b)进行纯化,得到作为黄色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.75(d,1H),8.65(d,1H),8.48(d,1H),7.81(dd,2H),7.63(d,2H),4.52(dd,1H),4.18(dd,1H),3.69(ddt,1H),3.51-3.31(m,2H),3.25-3.04(m,3H),2.19(ddt,1H),1.82(td,6H),1.64-1.52(m,1H),1.39-1.15(m,7H)。(UPLC-MS) t_R 0.44min;ESI-MS 409[M+H]⁺。

[0651] 中间物31a: (R)-(4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)硼酸

[0652] 在RT、氮气气氛下,向(4-(溴乙基)苯基)硼酸(125mg,0.582mmol)的乙腈(4mL)溶液中添加K₂CO₃(161mg,1.164mmol)和(R)-2-甲基吡咯烷(54.5mg,0.640mmol)。将反应混合物搅拌60min,然后通过硅藻土垫过滤。将滤液减压浓缩,以得到作为灰白色固体的标题化合物,该化合物不经进一步纯化使用。(UPLC-MS) t_R 0.33min;ESI-MS 220[M+H]⁺。

[0653] 实例32:2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺

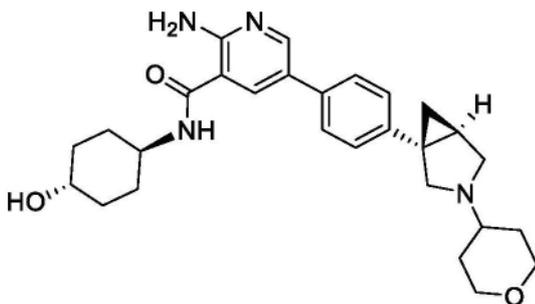
[0654]



[0655] 以与2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺(实例2)的类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸TFA盐(中间物9a)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸TFA盐(中间物2a)并且使用反式-4-氨基-1-甲基环己醇代替反式-4-氨基环己醇盐酸盐之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.43 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.06 (dd, 1H), 3.86-3.41 (m, 9H), 2.26 (dt, 1H), 1.78 (d, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.47 (t, 4H), 1.33 (dd, 6H), 1.18 (s, 4H)。 (UPLC-MS) t_R 0.50min; ESI-MS 449[M+H]⁺。

[0656] 实例33:2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺

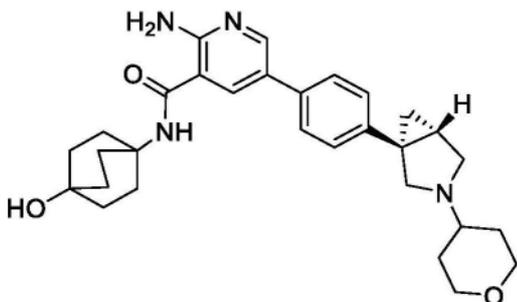
[0657]



[0658] 以与2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(氧杂环丁-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺(实例26)类似的方式制备标题化合物,除了使用二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮代替氧杂环丁-3-酮之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.39 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.62 (dd, 2H), 7.25 (s, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.97-3.63 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.19-3.03 (m, 2H), 1.99-1.65 (m, 8H), 1.51-1.16 (m, 8H)。 (UPLC-MS) t_R 0.47min; ESI-MS 477[M+H]⁺。

[0659] 实例34:2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺(本文也称为化合物A)

[0660]



[0661] 在RT、氮气气氛下向2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双

环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸TFA盐(中间物14a, 4.10g, 8.14mmol)和4-氨基双环[2.2.2]辛-1-醇盐酸盐(2.17g, 12.2mmol)的无水DMF(60mL)溶液中添加N-甲基吗啉(2.24mL, 20.4mmol)和HATU(4.64g, 12.2mmol)。将反应混合物搅拌2h,并且然后用NaHCO₃的饱和水溶液稀释并且用EtOAc萃取三次。将合并的有机萃取物用浓盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且减压浓缩。通过反相色谱法(方法3b)将粗产物纯化。将纯级分用NaHCO₃的饱和水溶液处理并且用EtOAc萃取三次。将合并的有机萃取物用浓盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且减压浓缩,以得到作为灰白色固体的标题化合物。所描绘的绝对构型通过与ALK-2激酶结构域的复合物中的标题化合物的X-射线晶体学证实。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.34(d, 1H), 7.98(d, 1H), 7.79(s, 1H), 7.57(d, 2H), 7.23(d, 2H), 6.92(s, 2H), 4.31(s, 1H), 3.91-3.78(m, 2H), 3.40(bs, 1H), 3.33-3.24(m, 2H), 3.11(d, 1H), 2.57(bs, 1H), 2.50-2.34(m, 1H), 2.34(bs, 1H), 2.12-1.94(m, 6H), 1.90-1.72(m, 3H), 1.71-1.51(m, 6H), 1.51-1.34(m, 2H), 1.31(t, 1H), 0.82-0.68(m, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.54min; ESI-MS 503[M+H]⁺。手性HPLC(ChiralPak Id, 5μm, 流速: 1mL/min, 检测波长: 270nm, 流动相: 庚烷: 异丙醇60:40(+0.1%二乙胺)): t_R 18.7min, 92.3% ee。

[0662] 替代实例34A: 在RT下向2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸盐(1kg, 1.683mol)和4-氨基双环[2.2.2]辛-1-醇盐酸盐(343.9g, 1.935mol)的DMF(3500mL)溶液中添加Et₃N(681.2g, 6.732mol)和HATU(767.9g, 2.019mol)。

[0663] 将反应混合物在RT下搅拌1h。将混合物加热至IT=45℃, 添加5% NH₃·H₂O溶液(5200g)。搅拌约30min, 添加另外5% NH₃·H₂O溶液(1800g)。将混合物加热至IT=45℃下持续2h。将混合物冷却至IT=22℃。过滤, 将湿滤饼用H₂O(1500mL×3)洗涤。将湿滤饼在45℃下真空干燥持续24h。将粗产物溶解在丙酮(3000mL)中, 然后过滤以除去一些未溶解的固体。将滤液加热至IT=50℃。添加H₂O(2000mL)。将混合物在IT=50℃下搅拌30min直至形成白色沉淀物。缓慢添加H₂O(4000mL)。将混合物在IT=50℃下搅拌2h。在2h内将混合物冷却至IT=22℃, 过滤, 将湿滤饼用丙酮:H₂O=1:2(v/v, 1000mL×2)洗涤。将湿滤饼在45℃下真空干燥持续24h。获得总共760g白色固体(89%产率, 99.4% ee)。

[0664] ¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 8.32(d, J=2.3Hz, 1H), 7.97(d, J=2.3Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.54(d, J=8.3Hz, 2H), 7.20(d, J=8.4Hz, 2H), 6.90(s, 2H), 4.31(s, 1H), 3.82(m, 2H), 3.29(m, 2H), 3.07(d, J=8.5Hz, 1H), 2.54(d, J=8.3Hz, 1H), 2.44(dd, J=8.5, 3.5Hz, 1H), 2.37(m, 1H), 2.31(td, J=10.2, 5.0Hz, 1H), 2.04(m, 6H), 1.80(dt, J=7.9, 3.8Hz, 1H), 1.71(d, J=12.3Hz, 1H), 1.65(d, J=11.5Hz, 1H), 1.62(m, 6H), 1.38(m, 1H), 1.34(m, 1H), 1.29(t, J=3.9Hz, 1H), 0.73(dd, J=7.9, 3.6Hz, 1H)。

[0665] ¹³C NMR(DMSO-d₆) δ: 167.80, 157.69, 148.28, 141.27, 134.91, 134.79, 126.40, 125.66, 123.53, 111.01, 66.22, 65.59, 59.10, 55.46, 52.04, 33.72, 31.92, 31.77, 30.59, 29.61, 24.14, 17.20。

[0666] MS(ESI-TOF): 503.3018[M+H]⁺。

[0667] 如下获得起始材料(盐酸盐):

[0668] 将2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯二盐酸盐(10g, 19.5mmol, 1.0当量)悬浮于MeOH(31.7g)中。然后添加

NaOH(2.9g,72.2mmol,3.7当量)的H₂O(10g)溶液。将反应混合物加热至45±5℃并且搅拌超过3h,得到悬浮液。

[0669] 向另一个含有丙酮(200g)的烧瓶中添加5-6N HCl的*i*-PrOH溶液(14.8g,97.6mmol,5当量)。将溶液加热至47±3℃。然后将上述MeOH悬浮液滴加到混合物中并且在47±3℃下搅拌3h。将混合物冷却至23±3℃并且搅拌3h。过滤后,将湿滤饼用丙酮(40g)洗涤。将湿滤饼在55℃下真空干燥持续8h。获得作为灰白色固体的2-氨基-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸盐(12.3g,99.3%HPLC纯度,62.1%测定产率)。

[0670] ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ:11.53(br s,1H),8.64(br s,1H),8.54(br s,1H),7.72-8.42(m,2H),7.64(br d,J=7.9Hz,2H),7.38(br d,J=7.8Hz,2H),3.85-4.04(m,3H),3.40-3.73(m,4H),3.15-3.33(m,2H),2.18(br d,J=3.9Hz,1H),1.95-2.12(m,4H),1.88(br d,J=10.0Hz,1H),1.05(br t,J=6.4Hz,1H)。

[0671] ¹³C NMR (DMSO-*d*₆) δ:167.2,155.8,144.3,142.0,139.6,133.8,127.7,126.3,124.1,110.0,65.8,62.5,55.7,53.2,29.9,28.8,28.7,23.5,16.6。

[0672] MS(ESI-TOF):380.1974[M+H]⁺。

[0673] 如下获得起始材料2-氨基-5-(4-((1*R*,5*S*)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸二盐酸盐:

[0674] 向500mL圆底烧瓶中装入(1*R*,5*S*)-1-(4-溴苯基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-鎓氯化物(20g,1当量)、EA(200mL)和25%K₂CO₃(62g)。将混合物搅拌30min直至所有固体溶解。相分离后,将有机层浓缩。添加2-甲基-2-丁醇(48g,60mL)。将有机层浓缩。添加2-甲基-2-丁醇(144g,180mL)。

[0675] 将混合物转移至500mL Redlay中。添加K₂CO₃(18.8g,2.5当量)和2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)烟酸甲酯(16.8g,1.04当量;参见中间物1e)。将混合物用N₂脱气三次。在1h内将混合物加热至IT=50±5℃。添加Pd(dppf)Cl₂(1.2g,0.03当量)。将混合物加热至IT=70±3℃并且搅拌2h。冷却至22℃后,添加H₂O(120g)和EA(180g)并且搅拌30min。添加MCC(6g)并且将混合物通过MCC过滤。将滤饼用EA(54g)洗涤。相分离后,将有机层用5%NaCl(124g)洗涤。然后将Quadrasil MP(来自庄信万丰公司(Johnson Matthey)的重金属清除剂,6g)添加到有机层中。将混合物加热至IT=55℃持续8h,通过MCC过滤,并且用EA(54g)洗涤。将Quadrasil MP(2g)添加到有机层中。将混合物加热至IT=55℃持续6h,通过CMC过滤,并且用EA(54g)洗涤。将有机层浓缩。添加丙酮(158g,200mL)。在IT=22±3℃下搅拌30min后,将混合物加热至IT=40±3℃。在IT<50℃下滴加15.5%HCl(38.4g)。将混合物在IT=45±3℃下搅拌1h。将混合物冷却至IT=22±3℃。将混合物在IT=22±3℃下搅拌1h并且过滤。将滤饼用丙酮(32g×2)洗涤。将湿滤饼在50℃下真空干燥持续至少8h。获得起始材料,22.5g白色固体(97.1%HPLC纯度,5.2%水含量,87%测定产率)。

[0676] ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ:11.43(br d,J=5.7Hz,1H),8.62-8.80(m,2H),7.85-8.58(m,2H),7.67(d,J=8.3Hz,2H),7.39(d,J=8.4Hz,2H),3.85-4.06(m,6H),3.60-3.69(m,2H),3.50-3.59(m,1H),3.44(br d,J=7.7Hz,1H),3.14-3.31(m,2H),2.21(dt,J=8.4,4.2Hz,1H),1.94-2.12(m,4H),1.76-1.93(m,1H),1.07(br t,J=7.1Hz,1H)。

[0677] ^{13}C NMR (DMSO-d₆) δ : 165.0, 154.0, 143.5, 142.0, 140.1, 132.8, 127.7, 126.5, 124.2, 110.7, 65.8, 62.5, 55.6, 53.3, 53.3, 29.9, 28.9, 28.8, 23.6, 16.8.

[0678] MS (ESI-TOF): 394.2071 [M+H]⁺.

[0679] 如下获得起始起始材料, (1R, 5S)-1-(4-溴苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-鎓氯化物:

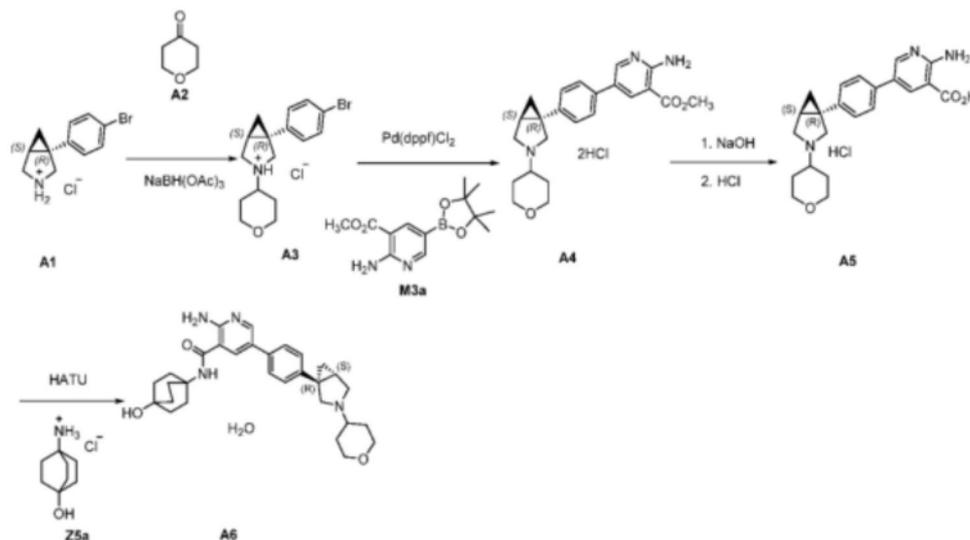
[0680] 向1L Redlay中装入 (1R, 5S)-1-(4-溴苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-鎓氯化物 (30g, 1当量)、二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮 (13.13g, 1.2当量) 和 THF (300mL)。将混合物在 IT=22±5°C 下搅拌 1h。分多份添加 NaBH(OAc)₃ (30.1g, 1.3当量), 同时保持 IT<30°C。将混合物在 IT=22±5°C 下搅拌 2h。添加 6.2% HCl (93g, 90ml, 1.5当量), 同时维持 IT<30°C 并且 pH<2。将混合物搅拌 10min。添加 25% K₂CO₃ (259g, 210mL) 以调节 pH=8-9。添加 IPAc (300mL)。将混合物搅拌 10min。相分离后, 将 H₂O (150g) 添加到有机层中。将混合物搅拌 10min。相分离后, 将有机层真空浓缩 (50-100毫巴, 50°C 水浴)。添加 IPA (120g, 150mL)。将有机层真空浓缩 (50-100毫巴, 50°C 水浴)。添加 IPA (144g, 180mL)。将混合物通过 CMC 过滤。将滤饼用 IPA (24g × 2) 洗涤。将 H₂O (5g) 添加到有机层中。在 IT<35°C 下滴加 31% HCl (19.3g)。将混合物在 IT=22±5°C 下搅拌 2h 并且过滤。将滤饼用 IPA (48g × 2) 洗涤。将湿滤饼在 50°C 下真空干燥持续至少 6h。获得作为白色固体的所希望的产物 (31.4g, 98% HPLC 纯度, 78% 产率)。

[0681] ^1H NMR (DMSO-d₆ and D₂O) δ : 7.46 (br d, J=8.4Hz, 2H), 7.15 (br d, J=8.4Hz, 2H), 3.90 (br d, J=7.8Hz, 3H), 3.62 (br s, 1H), 3.51 (br s, 2H), 3.16-3.38 (m, 3H), 2.05-2.21 (m, 1H), 1.93 (br s, 2H), 1.49-1.71 (m, 2H), 1.05-1.30 (m, 1H)。

[0682] ^{13}C NMR (DMSO-d₆) δ : 138.3, 131.9, 129.2, 120.4, 65.5, 62.3, 56.2, 53.9, 29.1, 28.9, 24.8, 23.0。

[0683] MS (ESI-TOF): 322.0761 [M+H]⁺

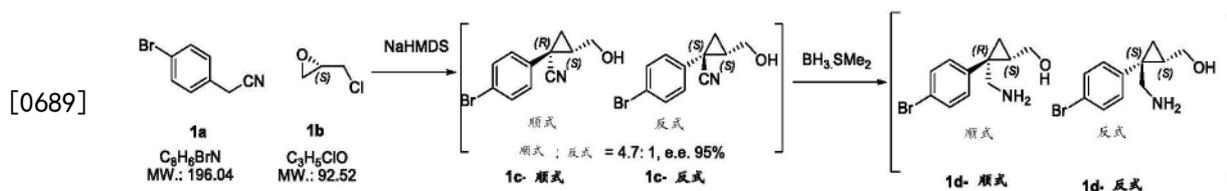
[0684] 替代实例34A的完整制造方法描述于以下反应方案34A中:



[0686] 此方案中的第一种化合物A1可以如下获得:

[0687] 步骤1-2 1c和1d的合成

[0688] 方案34 A1



[0690] 反应程序(还参见Xu, Feng等人, Org. Lett. [有机化学通讯], 第8卷, 第17期, 2006, 第3885-3888页):

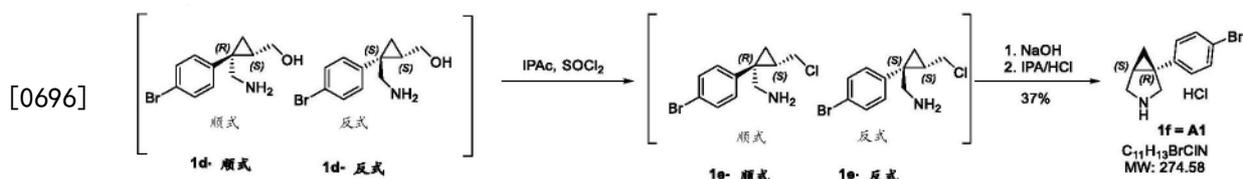
[0691] 在-15°C-20°C、N₂下在5h内将NaHMDS(2.0M THF溶液, 19.2L, 38.4mol, 2.5当量)滴加到1a(3.00kg, 15.3mol, 1.0当量, 例如可从西格玛-奥德里奇公司(Sigma-Aldrich)获得)和1b(1.80kg, 19.47mmol, 1.27当量; 例如可从西格玛-奥德里奇公司获得)的THF(30L)溶液。将反应混合物在-15°C下搅拌另外3h, 然后逐渐温热至室温并且搅拌16h。HPLC显示4-溴苯基乙腈完全消耗。

[0692] 在20°C-40°C下缓慢添加BF₃·Et₂O(4.74kg, 15.3mol, 1.0当量)的混合物。添加后, 在20°C-40°C下缓慢添加BH₃·DMS(19.2L, 38.4mol, 2.5当量)。添加后, 将混合物在50-55°C下搅拌16h。HPLC显示中间物完全消耗。

[0693] 将混合物冷却到-5°C-0°C, 缓慢添加AcOH(4.5kg, 74.4mol, 4.86当量)。添加后, 缓慢添加3N HCl(36kg)。将混合物搅拌1小时, 并且在40-45°C、真空下将THF的大部分除去。然后将残余物用MTBE(3×10L)萃取。将MTBE相用3N HCl(4×5L)洗涤。将合并的水层冷却至0°C。然后将水层用30%NaOH中和至pH>10, 用IPAc(3×15kg)萃取, 用浓盐水(5L)洗涤, 真空蒸发, 以得到粗化合物1d(3.71kg), 该化合物直接用于下一步骤。

[0694] 步骤3-4 1e和1f的合成

[0695] 方案34 A2



[0697] 反应程序:

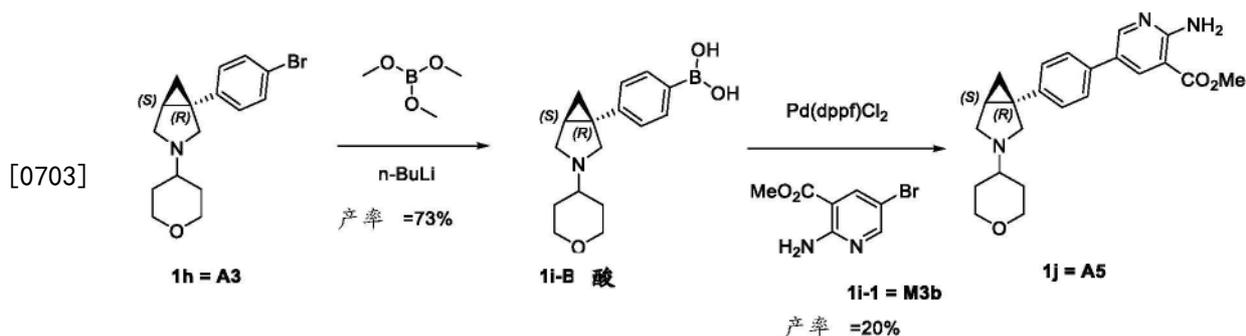
[0698] 将IPAc(12L)冷却至0°C, 并且添加SOCl₂(5.46kg, 45.9mol, 1.5当量), 温度保持在0°C-4°C下。添加后, 缓慢添加粗化合物1d(7.46kg, 由6kg 1a合并的两批)的IPAc(24L)溶液。添加后, 将混合物在0°C下搅拌1h, 然后温热至RT并且搅拌4h。HPLC显示中间物完全消耗。

[0699] 将混合物冷却到-5°C-0°C并且用水(30L)淬灭, 然后缓慢添加30%NaOH水溶液, 以将pH调节至8.5-9并且在0°C-5°C下搅拌过夜。HPLC显示中间物完全消耗。

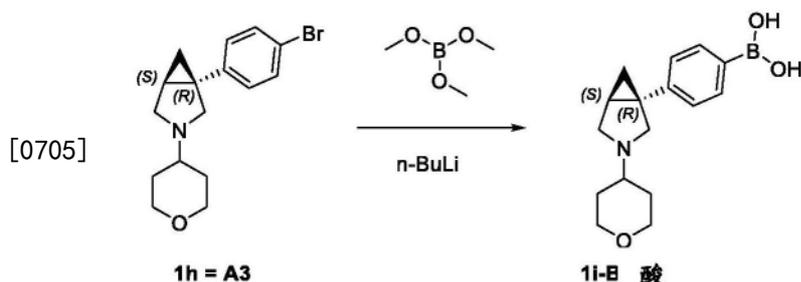
[0700] 缓慢添加30%NaOH水溶液, 以在0°C-10°C下将pH调节至11-12并且在rt下搅拌30min。相分离, 将水层用IPAc(10kg)萃取, 将合并的有机相用浓盐水(5L)洗涤, 经Na₂SO₄干燥并且过滤。然后将滤液冷却至0°C-5°C。在0-5°C下缓慢添加4M HCl\IPA(8.0kg, 151mol)。添加后, 将反应混合物在0-5°C下搅拌4h。将混合物过滤, 收集固体, 将该固体用MTBE(6L)洗涤并且真空干燥, 以得到化合物1f(3.10kg, 测定98%, 产率37%)

[0701] 替代实例34B:

[0702] 通过替代方案的方式,方案34A中的起始材料A5也可以如下获得(反应方案34B),并且然后如以上替代实例34A所示使用:

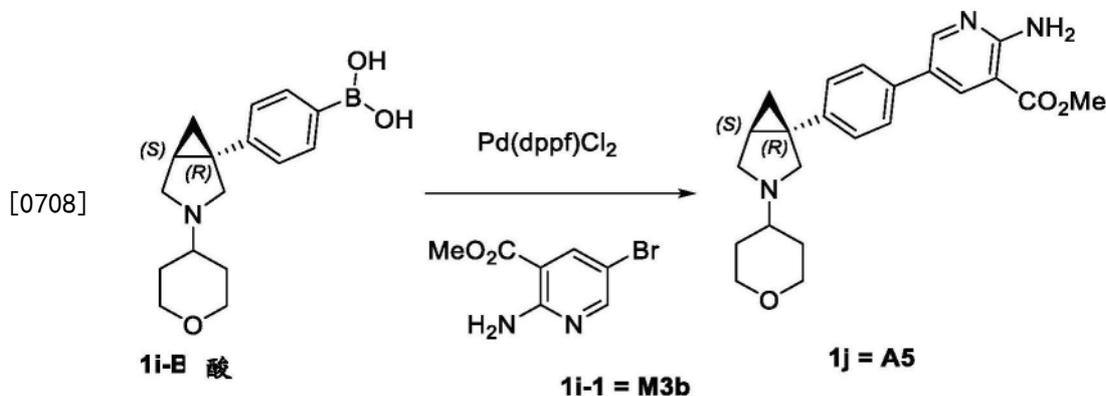


[0704] 详细地,程序如下:



[0706] 在 N_2 下将在100mL三颈烧瓶中的(1R,5S)-1-(4-溴苯基)-3-四氢吡喃-4-基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷(5.00g,15.52mmol,1.00当量)的无水THF(50.00mL)溶液冷却至 $-78^\circ C$ 。在 $-78^\circ C$ 下滴加n-BuLi(2.5M己烷溶液,7.45mL,1.20当量)并且在 $-78^\circ C$ 下搅拌1h。在 $-78^\circ C$ 下滴加硼酸三甲酯(4.84g,46.56mmol,5.26mL,3.00当量)的无水THF(10.00mL)溶液。添加后,允许反应混合物温热至 $25^\circ C$ 并在 $25^\circ C$ 下搅拌16h。起始材料完全消耗后,然后通过LC-MS监测,并且观察到74.23%的目标化合物。将反应混合物在冰浴下冷却至 $0^\circ C$,并且用饱和 NH_4Cl 溶液(50mL)淬灭。用NaOH溶液(1M)将混合物的pH调节至12-13,并且用EtOAc(30mL \times 3)萃取。将水层减压浓缩,以得到残余物(18g)。通过制备型HPLC(TFA条件)将残余物纯化,以得到作为白色固体的[4-[(1R,5S)-3-四氢吡喃-4-基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基]苯基]硼酸(4.60g,11.47mmol,73.88%产率,TFA盐)。

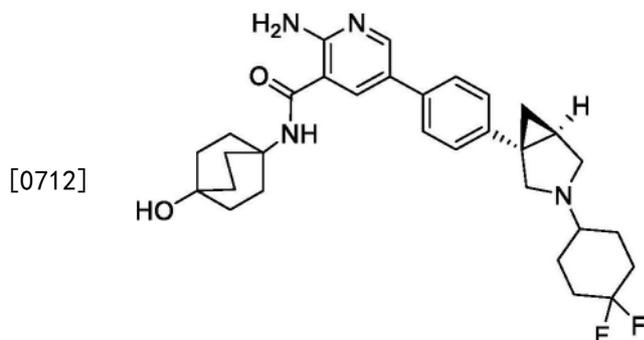
[0707] 1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ :7.72(d,2H),7.24(d,2H),4.13(d,1H),4.06-4.03(m,2H),3.86(d,1H),3.70-3.67(m,2H),3.45-3.32(m,3H),2.26-2.23(m,1H),2.11-2.05(m,2H),1.81-1.77(m,2H),1.34-1.20(m,2H)。ESI-MS 288[M+H] $^+$ 。



[0709] 将[4-[(1R,5S)-3-四氢吡喃-4-基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基]苯基]硼酸(500.00mg,1.25mmol,1.00当量,TFA盐)、2-氨基-5-溴-吡啶-3-甲酸甲酯(433.22mg,1.88mmol,1.50当量)、Pd(dppf)Cl₂(91.46mg,0.125mmol,0.10当量)和K₂CO₃(518.29mg,3.75mmol,3.00当量)的混合物的二噁烷(5.00mL)和H₂O(1.00mL)溶液加热至100℃,并且在100℃、N₂下搅拌16h。将反应混合物冷却至30℃,并且减压浓缩。通过制备型HPLC(中性条件)将残余物纯化,以得到作为棕色固体的2-氨基-5-[4-[(1R,5S)-3-四氢吡喃-4-基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基]苯基]吡啶-3-甲酸甲酯(100.00mg,20.02%产率,HPLC纯度98.47%)

[0710] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:8.49(d,1H),8.35(d,1H),7.46(d,2H),7.24(d,2H),4.01-3.98(m,2H),3.94(s,3H),3.47-3.41(m,3H),3.19(d,1H),2.65(d,1H),2.50-2.55(m,1H),2.45-2.35(m,1H),1.81-1.76(m,3H),1.64-1.46(m,2H),1.45-1.40(m,1H),0.86-0.83(m,1H)。ESI-MS 394[M+H]⁺。

[0711] 实例35:2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺



[0713] 以与(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(((1r,4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物35a)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)并且使用4-氨基双环[2.2.2]辛-1-醇盐酸盐代替反式-4-氨基环己醇之外。通过prepHPLC(方法1a)将粗产物纯化,以得到作为TFA盐的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.05(bs,1H),8.42(d,1H),8.22(s,1H),8.02(s,1H),7.69(d,2H),7.50(bs,2H),7.39(d,2H),4.83(bs,1H),4.08(dd,1H),3.80-3.25(m,6H),2.31-2.09(m,4H),2.09-1.99(m,6H),1.98-1.71(m,4H),1.70-1.56(m,6H),1.42-1.40(m,1H),1.10(t,1H)。(UPLC-MS) t_R 0.62min;ESI-MS 537[M+H]⁺。

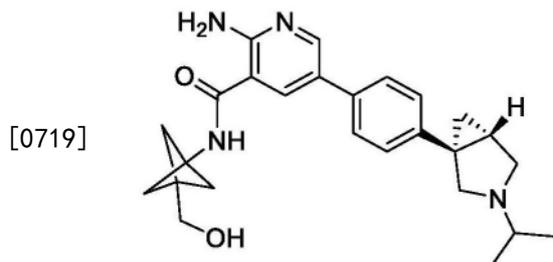
[0714] 中间物35a:2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸

[0715] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物2c)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯(中间物35b)代替(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1d)之外。(UPLC-MS) t_R 0.46min;ESI-MS414[M+H]⁺。

[0716] 中间物35b:2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯

[0717] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯(中间物14b)类似的方式制备标题化合物,除了使用5-(4-((1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基烟酸甲酯盐酸盐(中间物7c)代替5-(4-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基烟酸甲酯盐酸盐(中间物14c)并且使用4,4-二氟环己酮代替二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮之外。(UPLC-MS) t_R 0.73min;ESI-MS 428[M+H]⁺。

[0718] 实例36:2-氨基-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0720] 以与2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺(实例2)类似的方式制备标题化合物,除了使用(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)甲醇(中间物16a)代替反式-4-氨基环己醇盐酸盐之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.05(s, 1H), 8.41(d, 1H), 8.18(d, 1H), 7.61(d, 2H), 7.48(dd, 1H), 7.33-7.17(m, 4H), 4.55(t, 1H), 3.51(d, 3H), 3.31(s, 2H), 3.08(s, 2H), 2.07-1.99(m, 1H), 1.41-1.22(m, 3H), 1.17-0.98(m, 9H), 0.79(d, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.54min;ESI-MS 433[M+H]⁺。

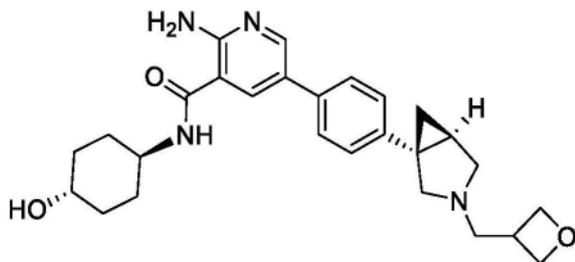
[0721] 实例37:2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(丁-2-炔-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺



[0723] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例5)类似的方式制备标题化合物,除了使用1-溴丁-2-炔代替4-(3-溴丙基)吗啉并且将反应混合物在RT下搅拌30min之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.38(s, 1H), 8.31(d, 1H), 8.12(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.21(s, 2H), 7.13(s, 2H), 4.60(d, 1H), 3.72(s, 1H), 3.39(s, 3H), 3.21(s, 1H), 2.98-2.58(m, 3H), 1.84(dd, 8H), 1.49-1.17(m, 5H), 0.78(s, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.54min;ESI-MS 445[M+H]⁺。

[0724] 实例38:2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(氧杂环丁-3-基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺

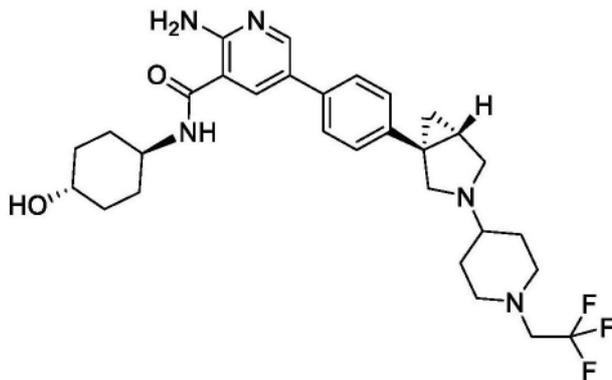
[0725]



[0726] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例5)类似的方式制备标题化合物,除了使用3-(碘甲基)氧杂环丁烷代替4-(3-溴丙基)吗啉并且将反应混合物在60°C下搅拌60min之外。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.39(d,1H),8.30(d,1H),8.11(d,1H),7.59(d,2H),7.22(d,2H),7.12(s,2H),4.73-4.61(m,2H),4.58(d,1H),4.29(s,2H),3.84-3.67(m,1H),3.52-3.38(m,2H),3.27-3.12(m,2H),2.94(d,1H),2.80(s,2H),1.95-1.76(m,5H),1.54-1.14(m,6H),0.76(s,1H)。(UPLC-MS)*t_R* 0.49min;ESI-MS 463[M+H]⁺。

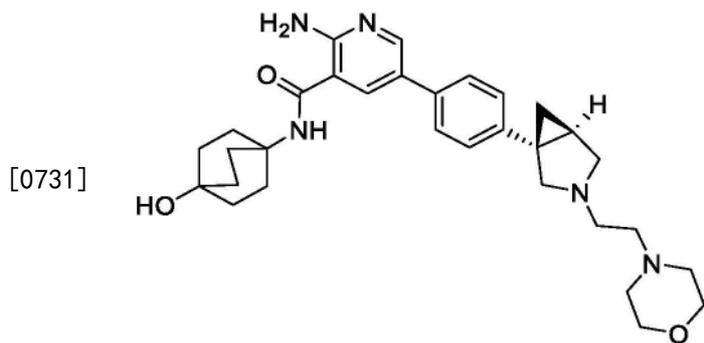
[0727] 实例39:2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺

[0728]



[0729] 以与2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺(实例1)类似的方式制备标题化合物,除了使用1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-酮代替1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮之外。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.38(d,1H),8.31(d,1H),8.11(d,1H),7.58(d,2H),7.23(d,2H),7.12(s,2H),4.55(bs,1H),3.80-3.62(m,1H),3.20-3.04(m,3H),2.88(d,2H),2.57(d,1H),2.46(dd,1H),2.41-2.29(m,2H),2.15(t,1H),1.99-1.69(m,8H),1.49-1.17(m,7H),1.15(t,1H),0.75(dd,1H)。(UPLC-MS)*t_R* 0.62min;ESI-MS 558[M+H]⁺。

[0730] 实例40:2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0732] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例5)类似的方式制备标题化合物,除了使用5-(4-((1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺HCl盐(中间物40a)代替5-(4-((1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(中间物5a)并且使用4-(2-溴乙基)吗啉代替4-(3-溴丙基)吗啉并且将反应混合物在60°C下搅拌3h之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.65-3.49 (m, 4H), 3.08 (d, 1H), 2.61 (t, 2H), 2.59-2.39 (m, 9H), 2.15-1.98 (m, 6H), 1.85-1.73 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 6H), 1.31 (t, 1H), 0.75 (dd, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.52min; ESI-MS 532[M+H]⁺。

[0733] 中间物40a: 5-(4-((1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺

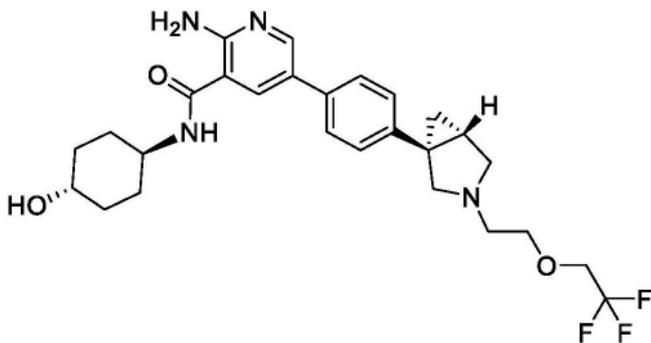
[0734] 以与5-(4-((1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(中间物5a)类似的方式制备标题化合物,除了使用(1S,5R)-1-(4-(6-氨基-5-((4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物40b)代替((1S,5R)-1-(4-(6-氨基-5-((1R,4S)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物5b)之外。蒸发二噁烷后,获得作为盐酸盐的一部分标题化合物;在通过prepHPLC(方法1a)进行另外的纯化后,获得作为TFA盐的另一部分。(UPLC-MS) t_R 0.48min; ESI-MS 419[M+H]⁺。

[0735] 中间物40b: (1S,5R)-1-(4-(6-氨基-5-((4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-3-甲酸叔丁酯

[0736] 以与(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-((1R,4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物5c)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)并且使用4-氨基双环[2.2.2]辛-1-醇盐酸盐代替反式-4-氨基环己醇之外。(UPLC-MS) t_R 1.05min; ESI-MS 519[M+H]⁺。

[0737] 实例41: 2-氨基-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺

[0738]



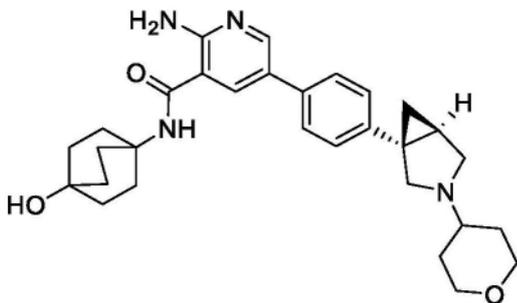
[0739] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例6)类似的方式制备标题化合物,除了使用三氟甲磺酸2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酯(中间物41a)代替三氟甲磺酸1,3-二氟丙-2-基酯(中间物6a)之外。纯化后,获得作为TFA盐的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.15 (bs, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.13 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.80-3.63 (m, 3H), 3.40 (m, 4H), 2.75-2.60 (m, 3H), 1.86 (m, 5H), 1.51-1.15 (m, 6H)。(UPLC-MS) t_R 0.60min; ESI-MS 519[M+H]⁺。

[0740] 中间物41a:三氟甲磺酸2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙酯

[0741] 以与三氟甲磺酸1,3-二氟丙-2-基酯(中间物6a)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙醇代替1,3-二氟丙-2-醇之外,并且以粗油状物获得,该油状物不经一步纯化使用。

[0742] 实例42:2-氨基-N-(4-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺

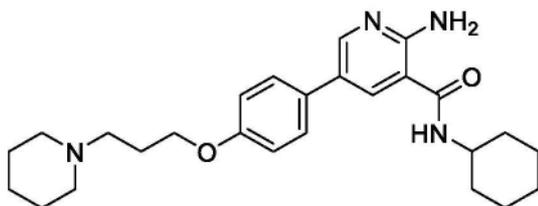
[0743]



[0744] 以与2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-氮杂二环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺(实例1)类似的方式制备标题化合物,除了使用5-(4-((1S,5R)-3-氮杂二环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-(4-羟基二环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺HCl盐(中间物40a)代替5-(4-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(中间物1a)并且使用二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮代替1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮之外。纯化后,获得作为TFA盐的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.62 (bs, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 6.95 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.06-3.97 (m, 3H), 3.75-3.43 (m, 4H), 3.29-3.26 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.07-2.03 (m, 6H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.63-1.61 (m, 6H), 1.63-1.61 (m, 1H), 1.25-1.17 (m, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.52min; ESI-MS 503[M+H]⁺。

[0745] 实例43:2-氨基-N-环己基-5-(4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯基)烟酰胺

[0746]



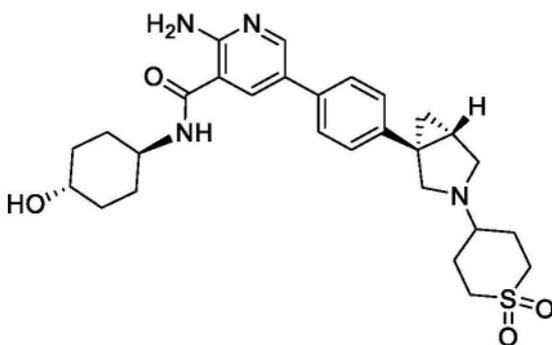
[0747] 向2-氨基-5-溴-N-环己基烟酰胺(中间物43a, 50mg, 0.168mmol)的2mL DMF/EtOH/水(2:1:1)溶液中添加1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶(60.9mg, 0.168mmol)、 K_2CO_3 (69.5mg, 0.503mmol)和 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (11.8mg, 0.017mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌15min,然后冷却并且用5mL EtOAc稀释,并且经 Na_2SO_4 垫过滤。减压浓缩后,通过prepHPLC(方法1a)将粗产物纯化,以得到作为无色固体的标题化合物。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.34(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.09(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.06(s, 2H), 7.01(d, 2H), 4.03(t, 2H), 3.75(s, 1H), 2.50-2.22(m, 6H), 1.95-1.65(m, 6H), 1.62(d, 1H), 1.52-1.48(m, 4H), 1.46-1.34(m, 6H), 1.32-1.15(m, 1H)。(HPLC-MS) t_R 1.46min; APCI-MS 437.3[M+H]⁺。

[0748] 中间物43a:2-氨基-5-溴-N-环己基烟酰胺

[0749] 以与(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(((1r,4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-溴烟酸代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)并且使用环己胺代替反式-4-氨基环己醇之外。粗产物不经进一步纯化使用。(HPLC-MS) t_R 0.98min; ESI-MS 208/300[M+H]⁺。

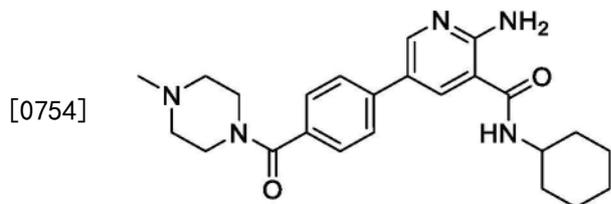
[0750] 实例44:2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,1-二氧化四氢-2H-硫吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺

[0751]



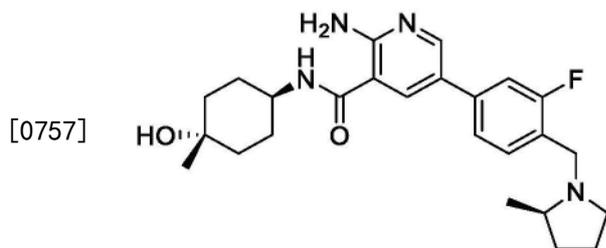
[0752] 以与2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺(实例1)类似的方式制备标题化合物,除了使用二氢-2H-硫吡喃-4(3H)-酮1,1-二氧化物代替1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮之外。 1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.39(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.12(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.12(s, 2H), 4.58(d, 1H), 3.82-3.65(m, 1H), 3.48-3.35(m, 2H), 3.19-2.91(m, 5H), 2.62-2.51(m, 2H), 2.17-1.97(m, 4H), 1.89-1.83(m, 5H), 1.45-1.19(m, 6H), 0.81(dd, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.48min; ESI-MS 525[M+H]⁺。

[0753] 实例45:2-氨基-N-环己基-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)烟酰胺



[0755] 以与2-氨基-N-环己基-5-(4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯基)烟酰胺(实例43)类似的方式制备标题化合物,除了使用(4-甲基哌嗪-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲酮代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.46 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.22 (s, 2H), 3.82-3.55 (m, 1H), 3.35 (t, 4H), 2.31-2.22 (t, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 4H), 1.28-1.05 (m, 1H)。(HPLC-MS) t_R 1.29min; APCI-MS 422[M+H]⁺。

[0756] 实例46: 2-氨基-5-(3-氟-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1r, 4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺



[0758] 向微波小瓶中装入2-氨基-5-溴-N-((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺(中间物59b, 33mg, 0.10mmol)、(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1, 3, 6, 2-二氧杂硼杂环戊烷-4, 8-二酮(中间物46a, 38.3mg, 0.11mmol)和XPhos Pd (7.39mg, 0.01mmol)。添加二噁烷(1mL), 随后添加3N K₃PO₄水溶液(0.10ml, 0.30mmol)。将反应混合物用氮气流吹扫5min, 并且然后在微波反应器中在120℃下照射30min。冷却后, 将反应混合物减压浓缩, 并且通过prepHPLC(方法1b)纯化, 以得到标题化合物。UPLC-HRMS t_R 3.21min; ESI 441.26[M+H]⁺。

[0759] 中间物46a: (R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1, 3, 6, 2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4, 8-二酮

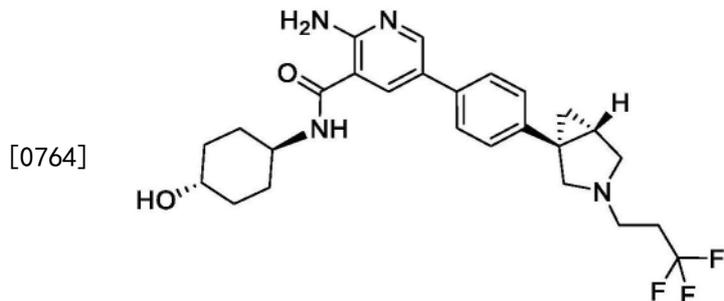
[0760] 将2-氟-4-(6-甲基-4, 8-二氧代-1, 3, 6, 2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛(中间物46b, 112mg, 0.40mmol)、(R)-(2)-甲基吡咯烷(37.5mg, 0.44mmol)和乙酸(2.4mg, 0.040mmol)的THF(2mL)溶液在RT下振荡2h, 并且添加三乙酰氧基硼氢化钠(110mg, 0.52mmol)。将所得反应混合物振荡18h, 并且然后通过SPE碳酸酯小柱过滤, 随后用THF洗涤。将滤液和洗涤溶液减压浓缩, 以得到标题化合物, 该化合物不经进一步纯化使用。ESI-MS 349[M+H]⁺。

[0761] 中间物46b: 2-氟-4-(6-甲基-4, 8-二氧代-1, 3, 6, 2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛

[0762] 将(3-氟-4-甲酰基苯基)硼酸(67mg, 0.40mmol)和N-甲基亚氨基二乙酸(65mg, 0.44mmol)的DMF(2mL)溶液在90℃下搅拌18h。将反应混合物冷却, 并且通过SPE碳酸酯小柱过滤, 随后用乙腈洗涤三次。将滤液和洗涤溶液减压浓缩, 以得到标题化合物, 该化合物不

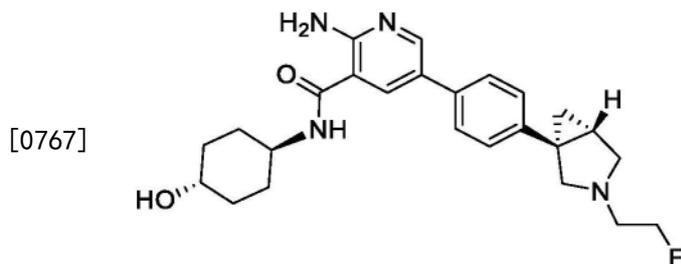
经进一步纯化使用。ESI-MS558[2M+H]⁺。

[0763] 实例47:2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(3,3,3-三氟丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



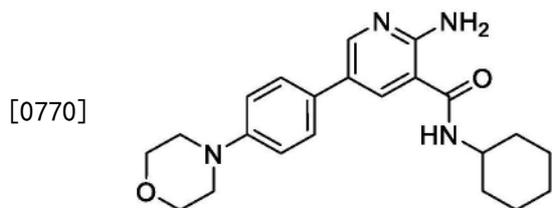
[0765] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例6)类似的方式制备标题化合物,除了使用三氟甲磺酸3,3,3-三氟丙酯代替三氟甲磺酸1,3-二氟丙-2-基酯(中间物6a)之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.39(s, 1H), 8.31(d, 1H), 8.12(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.13(s, 2H), 4.59(d, 1H), 3.74(m, 1H), 3.40(m, 3H), 3.09(m, 1H), 2.72-2.64(m, 4H), 1.86(m, 5H), 1.49-1.14(m, 6H), 0.78(s, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.60min; ESI-MS 489[M+H]⁺。

[0766] 实例48:2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺



[0768] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例6)类似的方式制备标题化合物,除了使用1-溴-2-氟乙烷代替三氟甲磺酸1,3-二氟丙-2-基酯(中间物6a)并且将反应混合物在60℃下搅拌3h之外。纯化后,获得作为TFA盐的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.95(bs, 1H), 8.41(s, 1H), 8.32(d, 1H), 8.13(d, 1H), 7.70-7.57(m, 2H), 7.36(bs, 2H), 7.16(s, 2H), 4.80-4.62(m, 2H), 4.59(d, 1H), 4.08(bs, 1H), 3.77-3.52(m, 4H), 3.51-3.35(m, 3H), 2.24(bs, 1H), 1.87(t, 4H), 1.59-1.13(m, 6H)。(UPLC-MS) t_R 0.46min; ESI-MS 439[M+H]⁺。

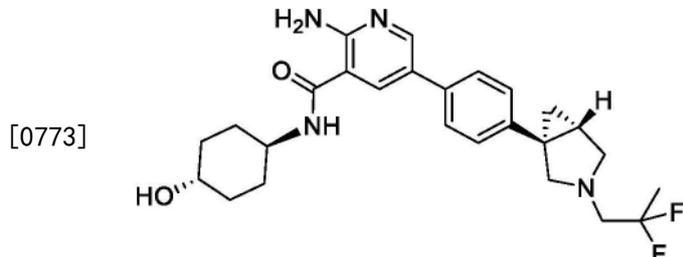
[0769] 实例49:2-氨基-N-环己基-5-(4-吗啉代苯基)烟酰胺



[0771] 以与2-氨基-N-环己基-5-(4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯基)烟酰胺(实例43)类似的方式制备标题化合物,除了使用4-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)吗啉代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙

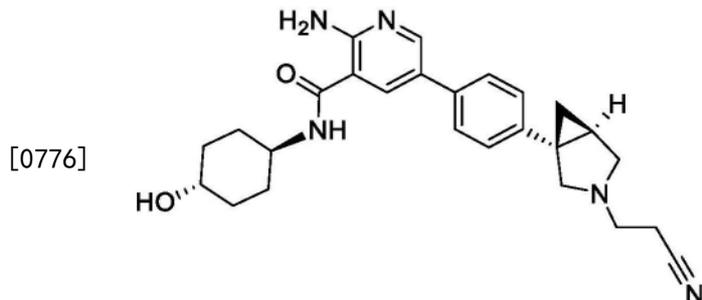
基)哌啶之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.35 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.03 (s, 2H), 3.85-3.65 (m, 1H), 3.77 (t, 4H), 3.14 (t, 4H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.80 (dd, 1H), 1.38-1.20 (m, 4H), 1.19-1.05 (m, 1H)。 (HPLC-MS) t_R 1.60min; APCI-MS 381 [M+H]⁺。

[0772] 实例50: 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2-二氟丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺



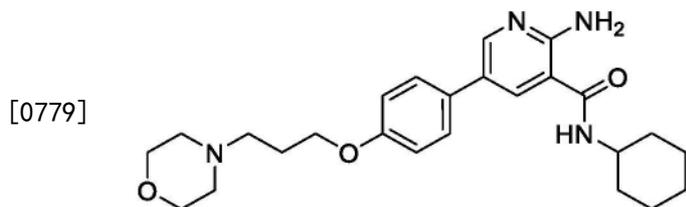
[0774] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例6)类似的方式制备标题化合物,除了使用三氟甲磺酸2,2-二氟丙酯代替三氟甲磺酸1,3-二氟丙-2-基酯(中间物6a)并且将反应混合物在RT下搅拌60min之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.32-7.11 (m, 4H), 4.58 (bs, 1H), 3.74 (bs, 1H), 3.11 (bs, 1H), 3.00-2.66 (m, 5H), 1.86 (bs, 5H), 1.63 (t, 3H), 1.48-1.18 (m, 6H), 0.81 (bs, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.81min; ESI-MS 471 [M+H]⁺。

[0775] 实例51: 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-氰乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺



[0777] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例5)类似的方式制备标题化合物,除了使用3-溴丙腈代替4-(3-溴丙基)吗啉并且将反应混合物在60℃下搅拌24h之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.39 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (d, 1H), 3.73 (d, 1H), 3.18 (d, 1H), 3.09 (d, 1H), 2.81-2.62 (m, 6H), 1.99-1.78 (m, 5H), 1.48-1.18 (m, 6H), 0.80 (dd, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.50min; ESI-MS 446 [M+H]⁺。

[0778] 实例52: 2-氨基-N-环己基-5-(4-(3-吗啉代丙氧基)苯基)烟酰胺



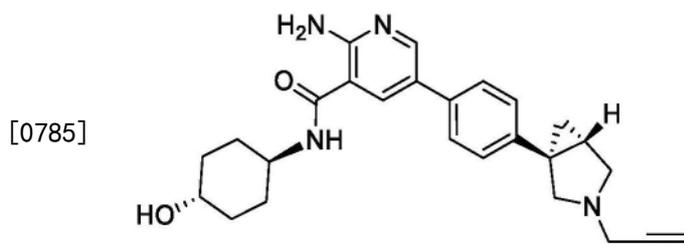
[0780] 以与2-氨基-N-环己基-5-(4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯基)烟酰胺(实例43)类似的方式制备标题化合物,除了使用4-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙基)吗啉代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.35(d, 1H), 8.34(s, 1H), 8.10(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.06(s, 2H), 7.01(d, 2H), 4.04(t, 2H), 3.82-3.68(m, 1H), 3.58(t, 4H), 2.50-2.22(m, 6H), 1.90-1.78(m, 4H), 1.78-1.69(m, 2H), 1.63(dd, 1H), 1.38-1.20(m, 4H), 1.19-1.05(m, 1H)。(HPLC-MS) t_R 1.40min; APCI-MS 439[M+H]⁺。

[0781] 实例53: 2-氨基-N-((1r, 4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S, 5R)-3-(丙-2-炔-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0783] 以与2-氨基-N-((1r, 4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S, 5R)-3-(3-吗啉代丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺(实例5)类似的方式制备标题化合物,除了使用3-溴丙-1-炔代替4-(3-溴丙基)吗啉之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.38(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.12(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.21(d, 2H), 7.13(s, 2H), 4.59(d, 1H), 3.73(d, 1H), 3.52-3.38(m, 2H), 3.21(d, 1H), 2.93(d, 1H), 2.83(d, 1H), 2.72(d, 1H), 2.40(s, 3H), 1.95-1.75(m, 4H), 1.44-1.19(m, 5H), 0.80(dd, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.49min; ESI-MS 431[M+H]⁺。

[0784] 实例54: 2-氨基-N-((1r, 4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R, 5S)-3-(丙-2-炔-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0786] 以与2-氨基-5-(4-((1R, 5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r, 4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例6)类似的方式制备标题化合物,除了使用3-溴丙-1-炔代替三氟甲磺酸1,3-二氟丙-2-基酯(中间物6a)之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.39(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.12(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.21(d, 2H), 7.12(s, 2H), 4.59(d, 1H), 3.76-3.70(m, 1H), 3.46(s, 2H), 3.45-3.37(m, 1H), 3.22(d, 1H), 2.83(d, 1H), 2.72(d, 1H), 2.71-2.69(m, 2H), 1.92-1.77(m, 5H), 1.51-1.17(m, 5H), 0.80(dd, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.52min; ESI-MS 431[M+H]⁺。

[0787] 实例55: 5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-2-氯苯基)-2-氨基-N-((1r, 4R)-4-羟基环己基)烟酰胺

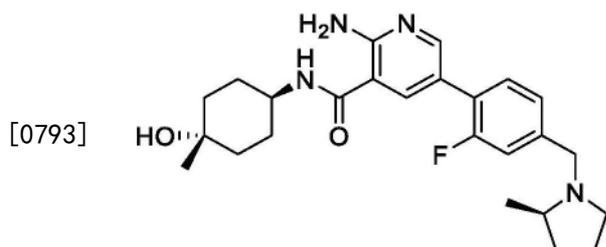


[0789] 以与5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例3)类似的方式制备标题化合物,除了使用(R)-6-(1-(4-溴-3-氯苯基)乙基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(中间物55a)代替(R)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(中间物3b)之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.34 (bs, 2H), 4.62 (s, 3H), 4.55-4.57 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.35-3.54 (m, 4H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.15 (bs, 1H), 1.78-1.88 (m, 4H), 1.20-1.41 (m, 4H), 1.11 (bs, 3H)。(UPLC-MS) t_R 0.47min; ESI-MS 471/473 [M+H]⁺。

[0790] 中间物55a: (R)-6-(1-(4-溴-3-氯苯基)乙基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷

[0791] 以与(R)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(中间物3b)类似的方式制备标题化合物,除了(R)-1-(4-溴-3-氯苯基)乙胺代替(R)-1-(4-溴苯基)乙胺之外。(UPLC-MS) t_R 0.63min; ESI-MS 316/318 [M+H]⁺。

[0792] 实例56: 2-氨基-5-(2-氟-4-(((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺



[0794] 以与2-氨基-5-(3-氟-4-(((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺(实例46)类似的方式制备标题化合物,除了使用(R)-2-(2-氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(中间物56a)代替(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(中间物46a)之外。UPLC-HRMS t_R 3.22min; ESI 441.26 [M+H]⁺。

[0795] 中间物56a: (R)-2-(2-氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮

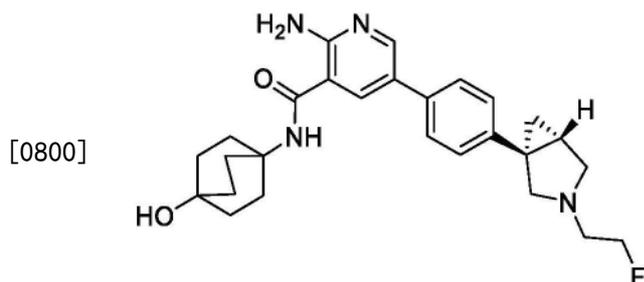
[0796] 以与(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(中间物46a)类似的方式制备标题化合物,除了使用3-氟-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛(中间物56b)代替2-氟-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛(中间物46b)之外。ESI-MS 349 [M+H]⁺。

[0797] 中间物56b: 3-氟-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛

[0798] 以与2-氟-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲

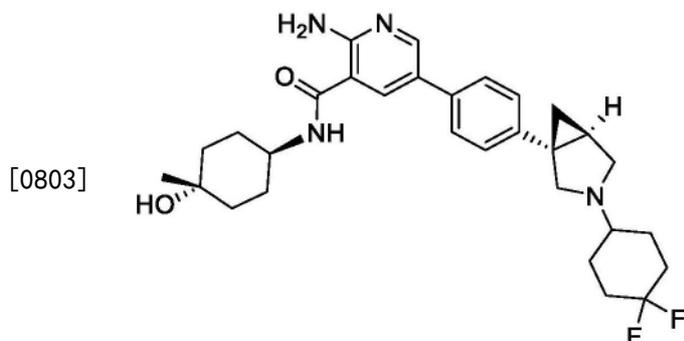
醛(中间物46b)类似的方式制备标题化合物,除了使用(2-氟-4-甲酰基苯基)硼酸代替(3-氟-4-甲酰基苯基)硼酸之外。ESI-MS 576 $[2M+H_2O+H]^+$ 。

[0799] 实例57:2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺



[0801] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例6)类似的方式制备标题化合物,除了使用5-(4-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺HCl盐(中间物34a)代替5-(4-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(中间物1a)并且使用1-溴-2-氟乙烷代替三氟甲磺酸1,3-二氟丙-2-基酯(中间物6a)之外。纯化后,获得作为TFA盐的标题化合物。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (bs, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.08 (s, 2H), 4.83 (td, 2H), 4.74 (bs, 1H), 4.08 (bs, 1H), 3.89-3.57 (m, 4H), 3.18 (d, 1H), 2.24 (bs, 1H), 2.13-1.97 (m, 6H), 1.74-1.53 (m, 6H), 1.48 (bs, 1H), 1.17 (bs, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.53min;ESI-MS 465 $[M+H]^+$ 。

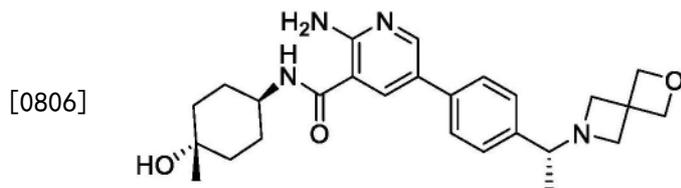
[0802] 实例58:2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺



[0804] 以与(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-((1r,4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物35a)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)并且使用反式-4-氨基-1-甲基环己醇代替反式-4-氨基环己醇之外。将粗产物通过prepHPLC(方法1a)纯化,并且使其通过离子交换小柱(PL-HCO₃)进行脱盐,以得到标题化合物。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.10 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.81 (bs, 1H), 3.39 (d, 2H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.00 (bs, 2H), 1.88-1.76 (m, 8H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.50-1.43 (m,

4H), 1.30 (t, 1H), 1.17 (s, 3H), 0.86-0.68 (m, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.61min; ESI-MS 525 [M+H]⁺。

[0805] 实例59: 5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1r, 4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺



[0807] 以与5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1r, 4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例3)类似的方式制备标题化合物,除了使用(6-氨基-5-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)硼酸(中间物59a)代替(6-氨基-5-(((1r, 4r)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)硼酸(中间物3a)之外。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (s, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.71-7.54 (m, 2H), 7.49-7.28 (m, 2H), 7.12 (bs, 2H), 4.61 (bs, 4H), 4.31 (s, 1H), 3.89-3.68 (m, 2H), 3.31 (s, 15H), 3.27-2.99 (m, 2H), 1.86-1.69 (m, 2H), 1.66-1.52 (m, 2H), 1.51-1.35 (m, 5H), 1.16 (s, 1H), 1.30-0.95 (m, 2H)。 (UPLC-MS) t_R 0.47min; ESI-MS 451 [M+H]⁺。

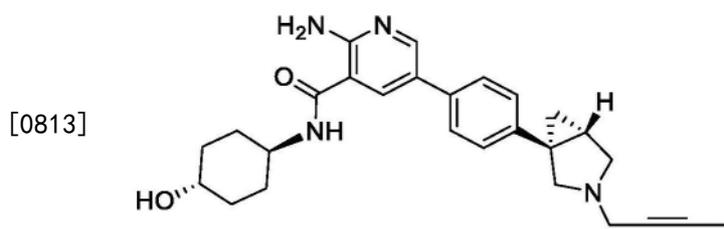
[0808] 中间物59a: (6-氨基-5-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)硼酸

[0809] 以与(6-氨基-5-(((1r, 4r)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)硼酸(中间物3a)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-溴-N-((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺(中间物59b)代替2-氨基-5-溴-N-((1r, 4r)-4-羟基环己基)烟酰胺(中间物3c)。 (UPLC-MS) t_R 0.33min; ESI-MS 394 [M+H]⁺。

[0810] 中间物59b: 2-氨基-5-溴-N-((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺

[0811] 以与2-氨基-5-溴-N-((1r, 4r)-4-羟基环己基)烟酰胺(中间物3c)类似的方式制备标题化合物,除了使用反式-4-氨基-1-甲基环己醇代替反式-4-氨基环己醇之外。 (UPLC-MS) t_R 0.68min; ESI-MS 328/330 [M+H]⁺。

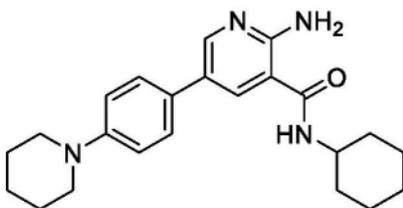
[0812] 实例60: 2-氨基-5-(4-((1R, 5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r, 4R)-4-羟基环己基)烟酰胺



[0814] 以与2-氨基-5-(4-((1R, 5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r, 4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例6)类似的方式制备标题化合物,除了使用1-溴丁-2-炔代替三氟甲磺酸1,3-二氟丙-2-基酯(中间物6a)之外。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.58 (d, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 3H), 3.22 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 1.93-1.78 (m, 8H), 1.44-1.19 (m, 6H), 0.79 (dd, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.54min; ESI-MS 445 [M+H]⁺。

[0815] 实例61:2-氨基-N-环己基-5-(4-(哌啶-1-基)苯基)烟酰胺

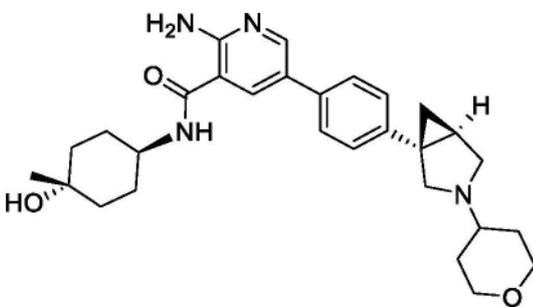
[0816]



[0817] 以与2-氨基-N-环己基-5-(4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯基)烟酰胺(实例43)类似的方式制备标题化合物,除了使用4-(哌啶-1-基)苯基硼酸代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.01 (s, 2H), 7.00 (d, 2H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.17 (t, 4H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.68-1.49 (m, 7H), 1.38-1.20 (m, 4H), 1.19-1.05 (m, 1H)。(HPLC-MS) t_R 1.40min; APCI-MS 379 [M+H]⁺。

[0818] 实例62:2-氨基-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺

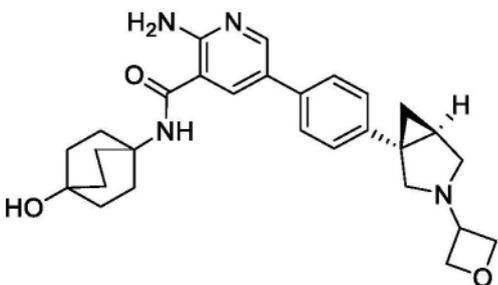
[0819]



[0820] 以与(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(((1r,4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物28a)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)并且使用反式-4-氨基-1-甲基环己醇代替反式-4-氨基环己醇之外。将粗产物首先通过prepHPLC(方法1a)、然后通过反相快速色谱法(方法3a)纯化,以得到作为无色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.18 (s, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 3H), 3.10 (bs, 1H), 2.65-2.34 (m, 12H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.45-1.31 (m, 6H), 0.77 (bs, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.49min; ESI-MS 491 [M+H]⁺。

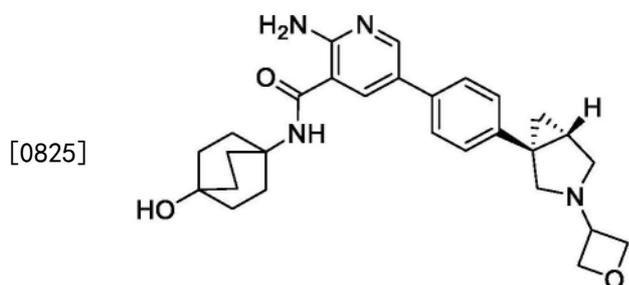
[0821] 实例63:2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(氧杂环丁-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺

[0822]



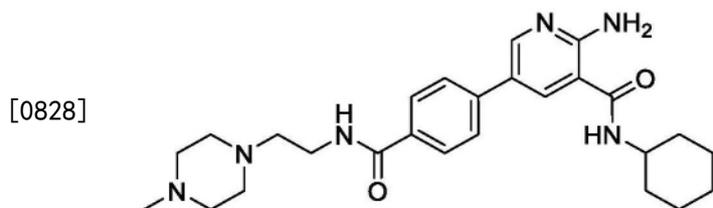
[0823] 以与2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺(实例1)类似的方式制备标题化合物,除了使用5-(4-((1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺HCl盐(中间物40a)代替5-(4-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(中间物1a)并且使用氧杂环丁-3-酮代替1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.61-4.56 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.57-2.51 (m, 3H), 2.14-1.98 (m, 6H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 6H), 1.45-1.35 (m, 1H), 0.83-0.80 (m, 1H)。(UPLC-MS) t_R0.51min;ESI-MS 475[M+H]⁺。

[0824] 实例64:2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(氧杂环丁-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0826] 以与2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺(实例1)类似的方式制备标题化合物,除了使用5-(4-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺HCl盐(中间物34a)代替5-(4-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(中间物1a)并且使用氧杂环丁-3-酮代替1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.61-4.56 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.03 (d, 1H), 2.57-2.51 (m, 3H), 2.07-2.03 (m, 6H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 6H), 1.45-1.35 (m, 1H), 0.83-0.80 (m, 1H)。(UPLC-MS) t_R0.55min;ESI-MS 475[M+H]⁺。

[0827] 实例65:2-氨基-N-环己基-5-(4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酰基)苯基)烟酰胺



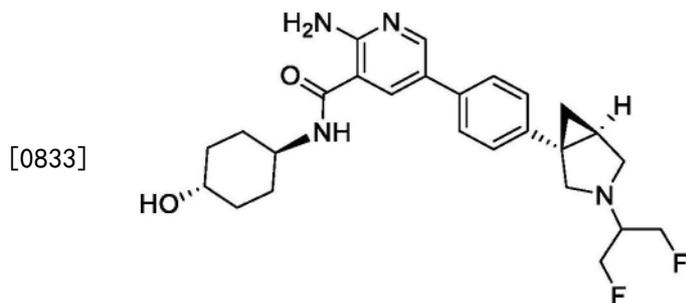
[0829] 以与(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-((1r,4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用4-(6-氨基-5-(环己基氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯甲酸(中间物65a)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物

1c) 并且使用2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺代替反式-4-氨基环己醇之外。通过正相色谱法(方法2c)将粗产物纯化,以得到作为灰白色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.50(d, 1H), 8.42(t, 1H), 8.37(d, 1H), 8.23(d, 1H), 7.91(d, 2H), 7.80(d, 2H), 7.25(s, 2H), 3.82-3.65(m, 1H), 3.40(q, 2H), 3.32-3.13(m, 3H), 2.99-2.83(m, 1H), 2.43-2.31(m, 6H), 2.17(s, 3H), 1.90-1.80(m, 2H), 1.80-1.70(m, 2H), 1.70-1.55(m, 1H), 1.40-1.25(m, 4H), 1.20-1.10(m, 1H)。(HPLC-MS) t_R 1.28min; APCI-MS 465[M+H]⁺。

[0830] 中间物65a:4-(6-氨基-5-(环己基氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯甲酸

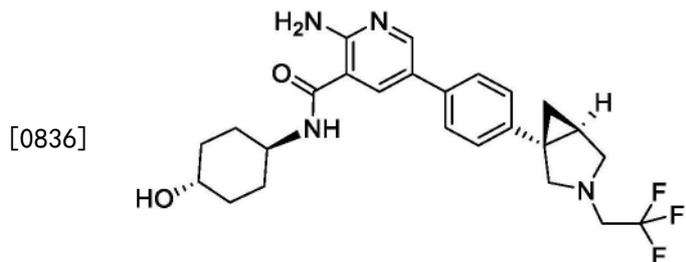
[0831] 以与2-氨基-N-环己基-5-(4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯基)烟酰胺(实例43)类似的方式制备标题化合物,除了使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲酸代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶之外。将粗产物与2-丙醇一起磨碎,以得到褐色固体,该固体通过prepHPLC纯化(方法1a)。收集纯级分,并且将其减压浓缩,然后用Na₂CO₃碱化,然后标题化合物作为无色固体沉淀,将该固体滤出并且减压干燥。(HPLC-MS) t_R 1.52min; ESI-MS 340[M+H]⁺。

[0832] 实例66:2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺



[0834] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例5)类似的方式制备标题化合物,除了使用三氟甲磺酸1,3-二氟丙-2-基酯(中间物6a)代替4-(3-溴丙基)吗啉之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.39(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.12(d, 1H), 7.59(d, 2H), 7.24(d, 2H), 7.12(s, 2H), 4.68(t, 2H), 4.57(dd, 3H), 3.81-3.65(m, 1H), 3.46-3.35(m, 2H), 3.08(d, 1H), 2.93(d, 1H), 2.83(dd, 1H), 2.05-1.76(m, 5H), 1.53-1.16(m, 6H), 0.78(dd, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.68min; ESI-MS 471[M+H]⁺。

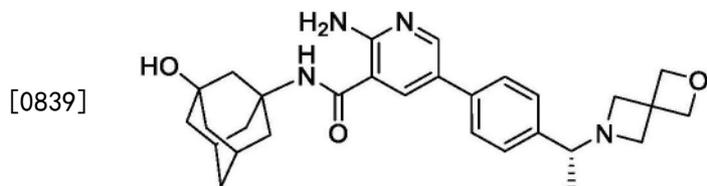
[0835] 实例67:2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0837] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例5)类似的方式制备标题化合物,除了使

用三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯代替4-(3-溴丙基)吗啉之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.46-8.31 (m, 2H), 8.18 (bs, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.29 (bs, 1H), 7.23 (d, 2H), 3.83-3.54 (m, 1H), 3.51-3.24 (m, 5H), 3.11 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.86 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 5H), 1.29-1.21 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 4H), 1.14 (bs, 1H), 0.85-0.79 (m, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 1.04min; ESI-MS 475[M+H]⁺。

[0838] 实例68: 5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1r, 3R)-3-羟基金刚烷-1-基)烟酰胺



[0840] 以与5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1r, 4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例3)类似的方式制备标题化合物,除了使用(6-氨基-5-(((1r, 3r)-3-羟基金刚烷-1-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)硼酸(中间物68a)代替(6-氨基-5-(((1r, 4r)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)硼酸(中间物3a)之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (bs, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 4.73 (dd, 2H), 4.65-4.54 (m, 4H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.90 (bs, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.60 (bs, 2H), 1.49-1.43 (m, 3H)。 (UPLC-MS) t_R 0.56min; ESI-MS 489[M+H]⁺。

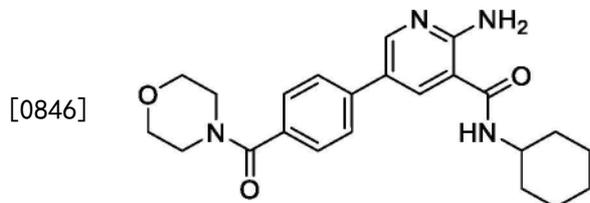
[0841] 中间物68a: 6-氨基-5-(((1r, 3r)-3-羟基金刚烷-1-基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)硼酸

[0842] 以与(6-氨基-5-(((1r, 4r)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)硼酸(中间物3a)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-溴-N-((1r, 3r)-3-羟基金刚烷-1-基)烟酰胺(中间物68b)代替2-氨基-5-溴-N-((1r, 4r)-4-羟基环己基)烟酰胺(中间物3c)之外。(UPLC-MS) t_R 0.47min; ESI-MS 332[M+H]⁺。

[0843] 中间物68b: 2-氨基-5-溴-N-((1r, 3r)-3-羟基金刚烷-1-基)烟酰胺

[0844] 以与2-氨基-5-溴-N-((1r, 4r)-4-羟基环己基)烟酰胺(中间物3c)类似的方式制备标题化合物,除了使用3-氨基-1-金刚烷醇代替反式-4-氨基环己醇之外。(UPLC-MS) t_R 0.82min; ESI-MS 366/368[M+H]⁺。

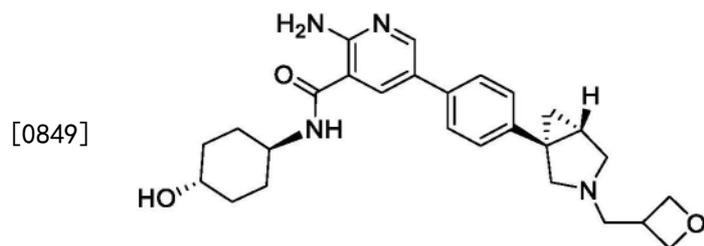
[0845] 实例69: 2-氨基-N-环己基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)烟酰胺



[0847] 以与2-氨基-N-环己基-5-(4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯基)烟酰胺(实例43)类似的方式制备标题化合物,除了使用4-(吗啉-4-羰基)苯基硼酸代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.49 (s, 2H), 3.85-3.70

(m, 1H), 3.70-3.50 (m, 8H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 4H), 1.28-1.05 (m, 1H)。 (HPLC-MS) t_R 1.51min; APCI-MS 409 [M+H]⁺。

[0848] 实例70: 2-氨基-N-((1r, 4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R, 5S)-3-(氧杂环丁-3-基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺

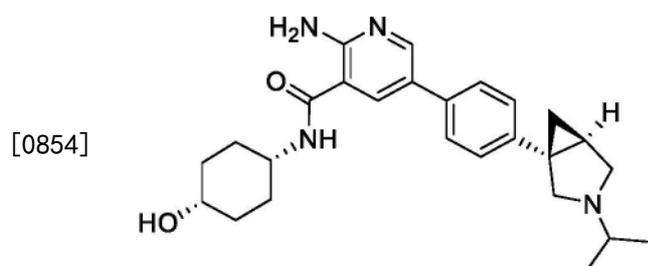


[0850] 以与2-氨基-5-(4-((1R, 5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r, 4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例6)类似的方式制备标题化合物,除了使用三氟甲磺酸氧杂环丁烷-3-基甲酯(中间物70a)代替三氟甲磺酸1,3-二氟丙-2-基酯(中间物6a)并且将反应混合物在60°C下搅拌3h之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.66 (dt, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.90-3.66 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.79 (d, 2H), 2.62-2.51 (m, 2H), 1.98-1.75 (m, 5H), 1.48-1.13 (m, 5H), 0.75 (dd, 1H)。 (UPLC-MS) t_R 0.46min; ESI-MS 463 [M+H]⁺。

[0851] 中间物70a: 三氟甲磺酸氧杂环丁烷-3-基甲酯

[0852] 以与三氟甲磺酸1,3-二氟丙-2-基酯(中间物6a)类似的方式制备标题化合物,除了使用氧杂环丁-3-基甲醇代替1,3-二氟丙-2-醇之外,并且以粗油状物获得,该油状物不经进一步纯化使用。

[0853] 实例71: 2-氨基-N-((1s, 4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S, 5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0855] 以与(1R, 5S)-1-(4-(6-氨基-5-(((1r, 4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1S, 5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物71a)代替2-氨基-5-(4-((1R, 5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)并且使用顺式-4-氨基环己醇盐酸盐代替反式-4-氨基环己醇之外。通过prepHPLC(方法1a)将粗产物纯化,以得到作为黄色固体的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.49-8.34 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.36 (s, 2H), 7.16 (s, 2H), 4.43 (d, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.81-3.59 (m, 4H), 1.88-1.62 (m, 5H), 1.61-1.44 (m, 5H), 1.35 (s, 6H), 1.16 (s, 2H)。 (UPLC-MS) t_R 0.52min; ESI-MS 435 [M+H]⁺。

[0856] 中间物71a:2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸

[0857] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯(中间物71b)代替(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1d)之外。(UPLC-MS) t_R 0.40min;ESI-MS 338[M+H]⁺。

[0858] 中间物71b:2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯

[0859] 以与2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯(中间物7b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-碘丙烷代替1-溴-2-甲氧基乙烷之外。(UPLC-MS) t_R 0.65min;ESI-MS 352[M+H]⁺。

[0860] 实例72:2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)烟酰胺

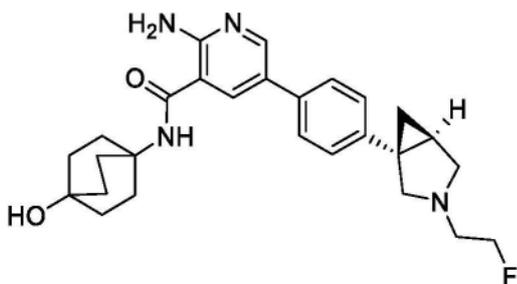
[0861]



[0862] 在RT、氮气气氛下向(4-(溴甲基)苯基)硼酸(73.1mg,0.340mmol)的乙腈(2mL)溶液中添加(R)-2-甲基吡咯烷(29.0mg,0.340mmol)和K₂CO₃(78mg,0.567mmol),并且将所得白色悬浮液在60℃下搅拌2h。在RT下添加水(1mL),随后添加2-氨基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺(中间物59b,150mg,0.283mmol)的乙腈(2mL)溶液中。然后添加PdCl₂(dppf)(10.37mg,0.014mmol)并且将反应混合物在90℃下搅拌60min。通过硅藻土垫过滤并且减压浓缩后,将粗产物用NaHCO₃的饱和水溶液和EtOAc稀释。相分离后,将水层用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用浓盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且减压浓缩。将获得的粗产物首先通过prepHPLC(方法1a)、然后通过正相色谱法(方法2b)纯化,以得到作为无色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.75(d,1H),8.52(t,1H),8.41(d,1H),8.27(d,1H),7.85(d,2H),7.66(d,2H),7.38(bs,2H),4.67-4.53(m,1H),4.25(dd,1H),3.85(s,1H),3.58-3.49(m,1H),3.37-3.18(m,3H),2.29(m,1H),2.06-1.88(m,2H),1.83(s,2H),1.65(dd,2H),1.51(d,4H),1.39(dd,3H),1.22(d,3H)。(UPLC-MS) t_R 0.47min;ESI-MS 423[M+H]⁺。

[0863] 实例73:2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺

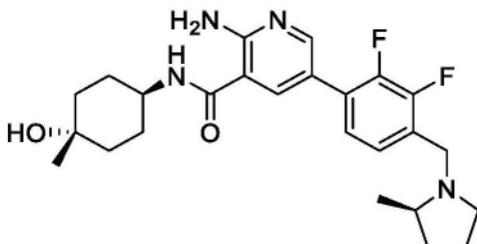
[0864]



[0865] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例5)类似的方式制备标题化合物,除了使用5-(4-((1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺HCl盐(中间物40a)代替5-(4-((1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(中间物5a)并且使用1-溴-2-氟乙烷代替4-(3-溴丙基)吗啉并且将反应混合物在60℃下搅拌3h之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 4.55 (td, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.38 (d, 1H), 3.10 (d, 1H), 2.84 (t, 1H), 2.76 (t, 1H), 2.64 (d, 1H), 2.54-2.51 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 6H), 1.83 (dd, 1H), 1.73-1.54 (m, 6H), 1.34 (t, 1H), 0.78 (dd, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.51min;ESI-MS 465[M+H]⁺。

[0866] 实例74:2-氨基-5-(2,3-二氟-4-(((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺

[0867]



[0868] 以与2-氨基-5-(3-氟-4-(((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺(实例46)类似的方式制备标题化合物,除了使用(R)-2-(2,3-二氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(中间物74a)代替(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(中间物46a)之外。(UPLC-MS) t_R 0.76min;ESI-MS 459[M+H]⁺。

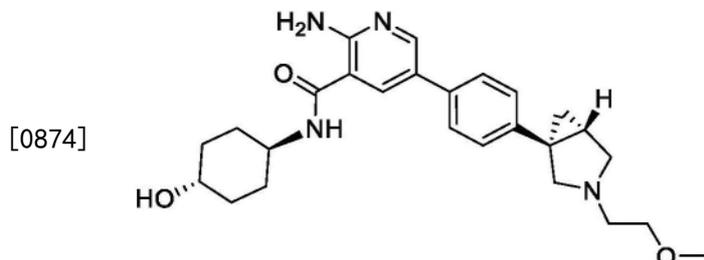
[0869] 中间物74a:(R)-2-(2,3-二氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮

[0870] 以与(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(中间物46a)类似的方式制备标题化合物,除了使用2,3-二氟-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛(中间物74b)代替2-氟-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛(中间物46b)之外。ESI-MS 367[M+H]⁺。

[0871] 中间物74b:2,3-二氟-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛

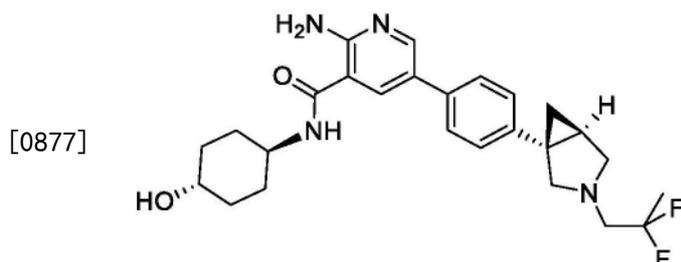
[0872] 以与2-氟-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛(中间物46b)类似的方式制备标题化合物,除了使用(2,3-二氟-4-甲酰基苯基)硼酸代替(3-氟-4-甲酰基苯基)硼酸之外。ESI-MS 595[2M+H]⁺。

[0873] 实例75:2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0875] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例6)类似的方式制备标题化合物,除了使用1-溴-2-甲氧基乙烷代替三氟甲磺酸1,3-二氟丙-2-基酯(中间物6a)并且将反应混合物在60℃下搅拌3h之外。纯化后,获得作为TFA盐的标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.70(bs, 1H), 8.41(s, 1H), 8.31(d, 1H), 8.12(d, 1H), 7.66-7.60(m, 2H), 7.30(bs, 2H), 7.14(s, 2H), 4.59(d, 1H), 3.81-3.38(m, 8H), 3.31(s, 3H), 2.75-2.25(m, 4H), 1.86(t, 4H), 1.50-1.21(m, 6H)。(UPLC-MS) t_R 0.48min; ESI-MS 451[M+H]⁺。

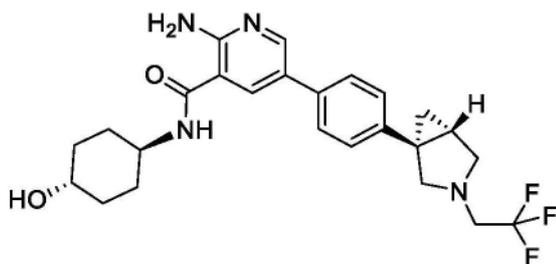
[0876] 实例76:2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2-二氟丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺



[0878] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例5)类似的方式制备标题化合物,除了使用三氟甲磺酸2,2-二氟丙酯代替4-(3-溴丙基)吗啉之外。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.39(d, 1H), 8.33(d, 1H), 8.14(d, 1H), 7.60(d, 2H), 7.32-7.09(m, 4H), 4.59(bs, 1H), 3.74(bs, 1H), 3.11(d, 1H), 2.98-2.63(m, 5H), 1.89-1.83(m, 5H), 1.63(t, 3H), 1.42-1.25(m, 6H), 0.81(bs, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.82min; ESI-MS 471[M+H]⁺。

[0879] 实例77:2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺

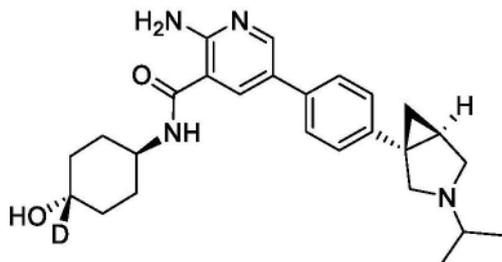
[0880]



[0881] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(实例6)类似的方式制备标题化合物,除了使用三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯代替三氟甲磺酸1,3-二氟丙-2-基酯(中间物6a)并且将反应混合物在60℃下搅拌1h之外。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.39(d,1H),8.32(d,1H),8.13(d,1H),7.60(d,2H),7.24(d,2H),7.16(s,2H),4.58(s,1H),3.73(dt,1H),3.41(m,4H),3.13(d,1H),2.93(d,1H),2.84(dd,1H),1.92-1.77(m,5H),1.51-1.15(m,5H),0.84(dd,1H)。(UPLC-MS)*t_R* 1.03min;ESI-MS 475[M+H]⁺。

[0882] 实例78:2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基-4-d)-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺

[0883]

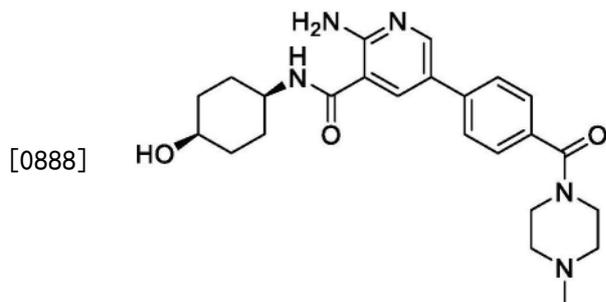


[0884] 以与(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(((1r,4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物71a)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)并且使用反式-4-氨基环己-1-d-1-醇盐酸盐(中间物78a)代替反式-4-氨基环己醇之外。将粗产物首先通过prepHPLC(方法1a)、然后通过反相快速色谱法(方法3a)纯化,以得到作为无色固体的标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.38(d,1H),8.31(d,1H),8.11(d,1H),7.58(d,2H),7.22(d,2H),7.12(s,2H),4.56(s,1H),3.73(dt,1H),3.37(s,1H),3.06(d,1H),2.57(d,1H),2.49-2.41(m,2H),1.93-1.73(m,5H),1.31(m,5H),1.04(dd,6H),0.74(dd,1H)。(UPLC-MS)*t_R* 0.50min;ESI-MS 436[M+H]⁺。

[0885] 中间物78a:反式-4-氨基环己-1-d-1-醇盐酸盐

[0886] 可以使用与本领域已知的那些类似的方法(例如Quirante,J.等人,J.Org.Chem.[有机化学期刊],67(7):2323-2328(2002))制备氘代氨基环己基起始材料。例如,可以用NaBD₄还原苄基(4-氧代环己基)-氨基甲酸叔丁酯,以提供氘代的苄基((1R,4R)-4-羟基-环己基)氨基甲酸叔丁酯,可以将其在叔丁氧基羰基和苄基保护基的脱保护后通过本文所述的合成方法掺入。

[0887] 实例79:2-氨基-N-((1s,4s)-4-羟基环己基)-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)烟酰胺TFA盐

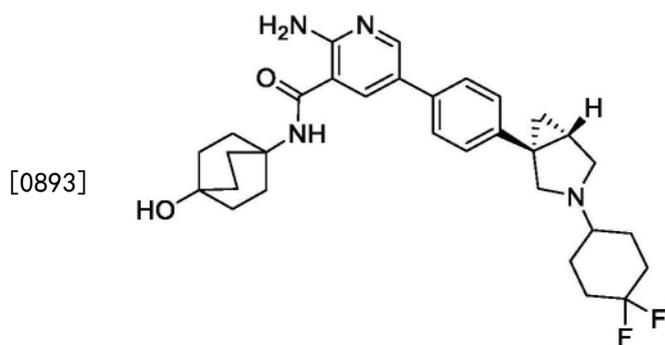


[0889] 以与2-氨基-N-环己基-5-(4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯基)烟酰胺(实例43)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-溴-N-((1s,4s)-4-羟基环己基)烟酰胺(中间物79a)代替2-氨基-5-溴-N-环己基烟酰胺(中间物43a)并且使用(4-甲基哌嗪-1-基)(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲酮代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶之外。在微波反应器中进行反应(在80℃下15min照射时间)。获得作为TFA盐的标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (s, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 3.86-3.55 (m, 3H), 3.55-3.20 (m, 4H), 3.40-3.15 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.65-1.40 (m, 4H)。(HPLC-MS) t_R 0.35min;ESI-MS 438 [M+H]⁺。

[0890] 中间物79a:2-氨基-5-溴-N-((1s,4s)-4-羟基环己基)烟酰胺

[0891] 以与2-氨基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)烟酰胺(中间物3c)类似的方式制备标题化合物,除了使用顺式-4-氨基环己醇代替反式-4-氨基环己醇之外。(UPLC-MS) t_R 0.53min;ESI-MS 314/316 [M+H]⁺。

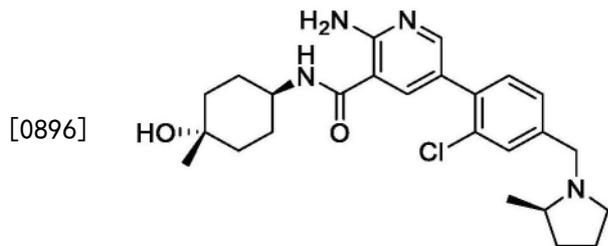
[0892] 实例80:2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺



[0894] 以与2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺(实例1)类似的方式制备标题化合物,除了使用5-(4-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺HCl盐(中间物34a)代替5-(4-((1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺(中间物1a)并且使用4,4-二氟环己酮代替1-(甲基磺酰基)哌啶-4-酮之外。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 6.88 (s, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.32 (d, 1H), 2.30-1.95 (m, 8H), 1.77 (d, 5H), 1.70-1.32 (m, 8H), 1.27 (t, 1H), 0.75 (s, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.63min;ESI-MS 537 [M+H]⁺。

[0895] 实例81:2-氨基-5-(2-氯-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,

4R) -4-羟基-4-甲基环己基) 烟酰胺TFA盐



[0897] 以与2-氨基-5-(3-氟-4-(((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺(实例46)类似的方式制备标题化合物,除了使用(R)-2-(2-氯-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(中间物81a)代替(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(中间物46a)之外。UPLC-HRMS t_R 3.45min 457.24/459.24 $[M+H]^+$ 。

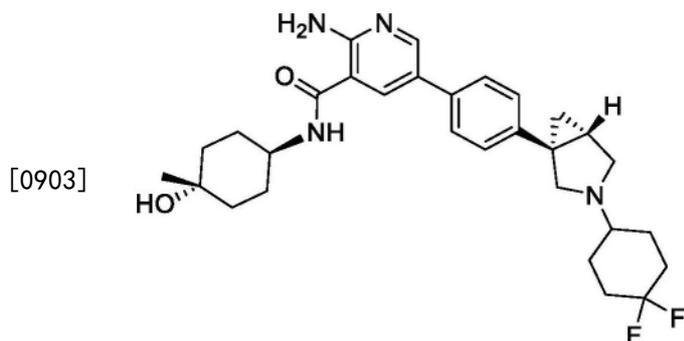
[0898] 中间物81a: (R)-2-(2-氯-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮

[0899] 以与(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(中间物46a)类似的方式制备标题化合物,除了使用3-氯-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛(中间物81b)代替2-氟-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛(中间物46b)之外。ESI-MS 365/367 $[M+H]^+$ 。

[0900] 中间物81b: 3-氯-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛

[0901] 以与2-氟-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛(中间物46b)类似的方式制备标题化合物,除了使用(2-氯-4-甲酰基苯基)硼酸代替(3-氟-4-甲酰基苯基)硼酸之外。ESI-MS 313/315 $[M+H_2O+H]^+$ 。

[0902] 实例82: 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺



[0904] 以与(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(((1R,4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物82a)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)并且使用反式-4-氨基-1-甲基环己醇代替反式-4-

氨基环己醇之外。通过prepHPLC(方法1a)将粗产物纯化,以得到标题化合物,该化合物以TFA盐获得。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.37(s, 1H), 8.26(d, 1H), 8.09(d, 1H), 7.57(d, 2H), 7.23(d, 2H), 7.08(s, 2H), 4.33(s, 1H), 3.81(bs, 1H), 3.39(d, 2H), 2.62-2.56(m, 2H), 2.00(bs, 2H), 1.88-1.76(m, 8H), 1.67-1.53(m, 4H), 1.50-1.43(m, 4H), 1.30(t, 1H), 1.17(s, 3H), 0.76(bs, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.61min;ESI-MS 525[M+H]⁺。

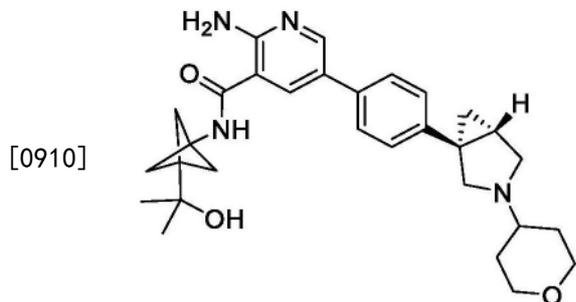
[0905] 中间物82a:2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸

[0906] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物2c)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯(中间物82b)代替(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(甲氧基羰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1d)之外。(UPLC-MS) t_R 0.46min;ESI-MS414[M+H]⁺。

[0907] 中间物82b:2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯

[0908] 以与2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸甲酯(中间物14b)类似的方式制备标题化合物,除了使用4,4-二氟环己酮代替二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮之外。(UPLC-MS) t_R 0.72min;ESI-MS428[M+H]⁺。

[0909] 实例83:2-氨基-N-(3-(2-羟基丙-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺



[0911] 以与(1R,5S)-1-(4-(6-氨基-5-(((1r,4R)-4-羟基环己基)氨基甲酰基)吡啶-3-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁酯(中间物1b)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物14a)代替2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酸(中间物1c)并且使用2-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)丙-2-醇盐酸盐(中间物83a)代替反式-4-氨基环己醇之外。通过prepHPLC(方法1a)将粗产物纯化,以得到标题化合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.98(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.57(d, 2H), 7.20(d, 2H), 7.18(s, 2H), 4.15(s, 1H), 3.85-3.79(m, 2H), 3.38(bs, 1H), 3.08(bs, 1H), 2.55-2.25(m, 5H), 1.90(s, 6H), 1.89-1.71(m, 3H), 1.39-1.22(m, 3H), 1.06(s, 6H), 0.75(bs, 1H)。(UPLC-MS) t_R 0.59min;ESI-MS 503[M+H]⁺。

[0912] 中间物83a:2-(3-氨基双环[1.1.1]戊-1-基)丙-2-醇盐酸盐

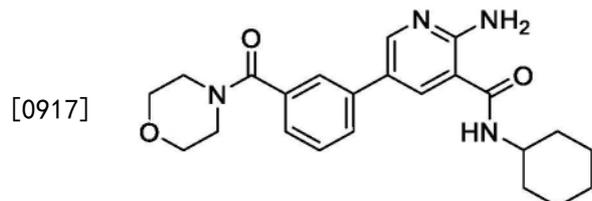
[0913] 在RT下将(3-(2-羟基丙-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(中间物83b, 298mg, 1.235mmol)在用HCl饱和的乙醇溶液(3.8mL)中搅拌持续29h。将反应混合物减

压浓缩,以获得作为粗盐酸盐的标题化合物,该化合物不经进一步纯化使用。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.03 (s, 6H)。

[0914] 中间物83b: (3-(2-羟基丙-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯

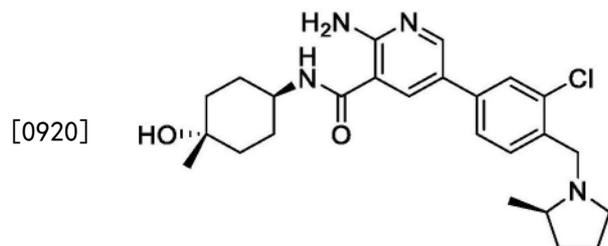
[0915] 在-78℃、氩气气氛下向3-((叔丁氧基羰基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸甲酯(679mg, 2.81mmol)的无水THF溶液中滴加3M甲基溴化镁的THF溶液(4.13mL, 12.4mmol)。允许反应混合物达到RT,并且将其搅拌4h,然后在温度控制下用2mL MeOH缓慢稀释。将混合物减压浓缩,并且将粗产物通过正相色谱法(方法2a)纯化,以得到标题化合物。(UPLC-MS) t_R 0.22min; ESI-MS 142[M+H]⁺表明在电离条件下BOC基团的失去。

[0916] 实例84: 2-氨基-N-环己基-5-(3-(吗啉-4-羰基)苯基)烟酰胺



[0918] 以与2-氨基-N-环己基-5-(4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯基)烟酰胺(实例43)类似的方式制备标题化合物,除了使用3-(吗啉-4-羰基)苯基硼酸代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶之外。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.20 (s, 2H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 8H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 4H), 1.28-1.05 (m, 1H)。(HPLC-MS) t_R 1.52min; APCI-MS 409[M+H]⁺。

[0919] 实例85: 2-氨基-5-(3-氯-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1R, 4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺



[0921] 以与2-氨基-5-(3-氟-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1R, 4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺(实例46)类似的方式制备标题化合物,除了使用(R)-2-(3-氯-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(中间物85a)代替(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(中间物46a)之外。(UPLC-MS) t_R 0.79min; ESI-MS 457/459[M+H]⁺。

[0922] 中间物85a: (R)-2-(3-氯-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮

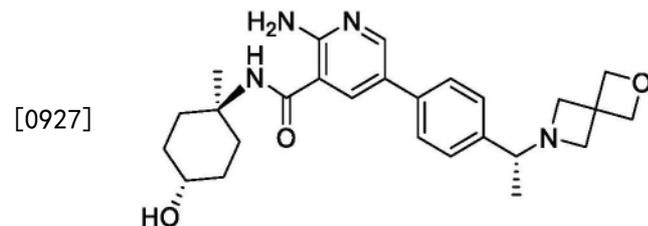
[0923] 以与(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(中间物46a)类似的方式制备标题化合物,除了使用2-氯-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛(中间物85b)代替2-

氟-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛(中间物46b)之外。ESI-MS 365/367[M+H]⁺。

[0924] 中间物85b:2-氯-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛

[0925] 以与2-氟-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛(中间物46b)类似的方式制备标题化合物,除了使用(3-氯-4-甲酰基苯基)硼酸代替(3-氟-4-甲酰基苯基)硼酸之外。ESI-MS 591[2M+H]⁺。

[0926] 实例86:5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基-1-甲基环己基)烟酰胺



[0928] 在RT、氮气气氛下向2-氨基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羟基-1-甲基环己基)烟酰胺(中间物86a,100mg,0.152mmol)的二噁烷(3mL)溶液中添加(R)-6-(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(中间物86b,100mg,0.152mmol)、PdCl₂(dppf)(5.57mg,7.62μmol)和2N NaOH水溶液(0.152mL,0.305mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2h,然后用EtOAc和水稀释。用EtOAc萃取两次后,将合并的有机层分别用NaHCO₃的饱和水溶液和浓盐水洗涤。经MgSO₄干燥、过滤并且减压浓缩后,将粗产物通过正相色谱法(方法2b)纯化,以得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.37(s,1H),8.05(bs,1H),7.70(s,1H),7.62(bs,2H),7.38(bs,2H),6.92(bs,2H),4.62(s,4H),4.47(s,1H),3.48-3.42(m,1H),3.40-3.35(m,4H),3.27-3.20(m,2H),3.15(bs,1H),1.60(m,2H),1.65-1.16(m,13H)。(UPLC-MS) t_R 0.52min;ESI-MS 451[M+H]⁺。

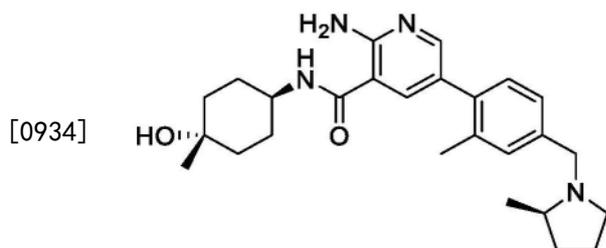
[0929] 中间物86a:2-氨基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羟基-1-甲基环己基)烟酰胺。

[0930] 以与2-氨基-5-溴-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)烟酰胺(中间物3c)类似的方式制备标题化合物,除了使用反式-4-氨基-4-甲基环己醇代替反式-4-氨基环己醇之外。(UPLC-MS) t_R 0.70min;ESI-MS 328/330[M+H]⁺。

[0931] 中间物86b: (R)-6-(1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)乙基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷

[0932] 以与1-(3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-4-异丙基哌嗪(中间物8a)类似的方式制备标题化合物,除了使用(R)-6-(1-(4-溴苯基)乙基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷(中间物3b)代替1-(4-溴-3-氟苯基)-4-异丙基哌嗪(中间物8b)之外。(UPLC-MS) t_R 0.70min;ESI-MS 330[M+H]⁺。

[0933] 实例87:2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(2-甲基-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)烟酰胺



[0935] 以与2-氨基-5-(3-氟-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺(实例46)类似的方式制备标题化合物,除了使用(R)-6-甲基-2-(2-甲基-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(中间物87a)代替(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(中间物46a)之外。(UPLC-MS) t_R 0.65min;ESI-MS 437 $[M+H]^+$ 。

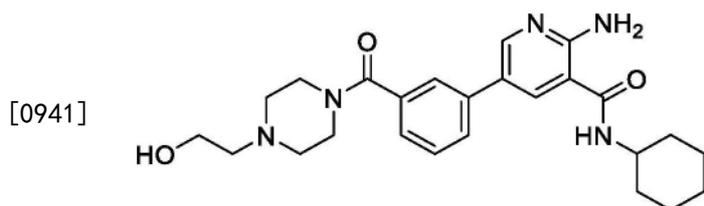
[0936] 中间物87a: (R)-6-甲基-2-(2-甲基-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮

[0937] 以与(R)-2-(3-氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-6-甲基-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-4,8-二酮(中间物46a)类似的方式制备标题化合物,除了使用3-甲基-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛(中间物87b)代替2-氟-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛(中间物46b)之外。ESI-MS 345 $[M+H]^+$ 。

[0938] 中间物87b: 3-甲基-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛

[0939] 以与2-氟-4-(6-甲基-4,8-二氧代-1,3,6,2-二氧杂氮杂硼杂环辛烷-2-基)苯甲醛(中间物46b)类似的方式制备标题化合物,除了使用(4-甲酰基-2-甲基苯基)硼酸代替(3-氟-4-甲酰基苯基)硼酸之外。ESI-MS 568 $[2M+H_2O+H]^+$ 。

[0940] 实例88: 2-氨基-N-环己基-5-(3-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-羰基)苯基)烟酰胺



[0942] 以与2-氨基-N-环己基-5-(4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯基)烟酰胺(实例43)类似的方式制备标题化合物,除了使用3-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-羰基)苯基硼酸代替1-(3-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯氧基)丙基)哌啶之外。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.19 (s, 2H), 4.44 (t, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.48-3.35 (m, 2H), 2.50-2.32 (m, 6H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 4H), 1.28-1.05 (m, 1H)。(HPLC-MS) t_R 1.31min;APCI-MS 452 $[M+H]^+$ 。

[0943] 实例89: 实例34的化合物的盐、无定形形式和晶体多晶型物和假多晶型物:

[0944] A) 游离形式修饰物 H_A : 将800g的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-

((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺游离形式溶解在3升丙酮中。将所得溶液在50℃下搅拌并且逐渐添加2升水。将混合物在50℃下搅拌30min,然后逐渐添加4升水。将混合物在50℃下搅拌2小时,并且在2小时的时间段内冷却至22℃。将固体通过抽滤分离,用1升1:2丙酮:水洗涤两次,并且在45℃、无真空下干燥24小时。获得约660g作为白色固体的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺游离形式修饰物H_A。游离形式修饰物H_A是一水合物。图3示出了游离形式修饰物H_A的XRPD图。

[0945] 在下表A中,详细给出了相应的峰及其2θ值(“角度”),连同其相对强度(所有2θ值均是+/-0.2的):

[0946] 表A:

角度	相对强度
15.5	100.0%
17.5	87.6%
17.8	74.4%
7.4	68.7%
14.3	41.9%
18.6	35.8%
17.2	33.6%
12.4	32.7%
14.8	28.9%
16.8	27.7%
15.9	15.5%
9.4	14.4%
19.8	11.7%
24.0	11.7%
12.2	11.7%
20.7	10.9%
19.6	10.6%
24.7	10.5%
10.8	10.7%

[0948] 图4示出了游离形式修饰物H_A的敞开盘差示扫描量热法(DSC)图。该DSC图中的第

一个吸热峰对应于游离形式修饰物H_A的脱水。第二个吸热峰对应于由脱水产生的无水形式的熔化。

[0949] 图5示出了游离形式修饰物H_A的热重量分析(TGA)图。

[0950] TGA结果显示,游离形式修饰物H_A含有按重量计约3.5%的水,其对应于约1个水分子。

[0951] 图6是游离形式修饰物H_A的FT-IR图。找到的峰为:

[0952] 波数 (cm⁻¹): 3481 (w)、3328 (m)、2931 (m)、2886 (w)、2863 (w)、2787 (w)、1632 (s)、1617 (m)、1584 (w)、1524 (s)、1459 (s)、1242 (m)、1090 (m)、885 (m)、769 (m)。(s=强,m=中,w=弱)

[0953] B) 游离形式修饰物A:将0.5g的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-

[0954] ((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺游离形式修饰物H_A添加到3.5mL丙酮中。将混合物在40°C下搅拌1小时,并且冷却至22°C。将固体过滤并且在40°C下干燥12小时。获得约0.4g作为白色固体的游离形式修饰物A。

[0955] 图7示出了游离形式修饰物A的XRPD图。

[0956] 下表B详细定义了相应的峰及其2θ值(“角度”),连同其相对强度(所有2θ值均是±0.2的):

[0957] 表B:

	相对强度
16.2	100.0%
17.8	85.3%
18.6	57.1%
20.5	50.2%
[0958] 20.7	48.0%
20.3	47.4%
17.2	42.9%
16.9	41.6%
17.0	36.5%
12.4	31.9%
19.1	25.6%

	19.6	21.0%
	26.4	18.6%
	24.7	16.6%
	21.3	10.9%
[0959]	22.4	10.6%
	15.1	10.0%
	25.5	9.8%
	28.1	9.1%
	10.2	8.9%

[0960] 图8示出了游离形式修饰物A的敞开盘差示扫描量热法 (DSC) 图。

[0961] 图9示出了游离形式修饰物A的热重量分析 (TGA) 图。TGA结果表明,游离形式修饰物A是无水物。

[0962] 图10是游离形式修饰物A的FT-IR图。找到的峰为:波数 (cm^{-1}): 3480(w)、3436(w)、3401(w)、3301(m)、2944(w)、2864(w)、2805(w)、1644(s)、1615(m)、1583(w)、1520(s)、1459(m)、1247(m)、1098(m)、883(m)、801(m)。(s=强,m=中,w=弱)

[0963] C) 游离形式无水物:将100mg的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺游离形式修饰物 H_A 暴露于25℃、 N_2 气氛持续6小时。在 N_2 保护下通过XRPD表征所得固体。该固体是2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺的游离形式无水物。

[0964] 图18示出了此无水物形式的XRPD图。

[0965] D) 游离形式三水合物:将100mg的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺游离形式修饰物 H_A 暴露于25℃、80%相对湿度过夜。将固体在25℃、80%相对湿度下通过XRPD表征。该固体是2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺的游离形式三水合物。

[0966] 图19示出了此三水合物形式的XRPD图。

[0967] E) 富马酸盐修饰物 H_A :向3.03g的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺游离形式中添加30mL丙酮:水(80:20,v/v)。将混合物在50℃下搅拌0.5小时,并且获得澄清溶液。向该溶液中缓慢添加708.4mg富马酸的15mL丙酮:水(80:20,v/v)溶液。将所得悬浮液逐渐冷却至25℃,并且保持搅拌12小时。将固体通过抽滤分离,用10mL丙酮洗涤一次,并且暴露于周围环境(约25℃,50%RH)过夜。获得3.3g作为白色固体的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺富马酸盐修饰物 H_A 。富马酸盐修饰物 H_A 是二水合物。

[0968] 图11示出了富马酸盐修饰物 H_A 的XRPD图。

[0969] 下表C详细定义了相应的峰及其 2θ 值(“角度”),连同其相对强度(所有 2θ 值均是 ± 0.2 的):

[0970] 表C:

	角度	相对强度
	15.6	100.0%
	18.0	91.6%
	14.2	89.4%
[0971]	16.2	65.0%
	7.0	65.1%
	25.1	55.9%
	19.2	56.0%
	14.7	38.6%
	18.2	37.3%
	14.9	33.9%
	22.2	31.4%
	18.7	30.5%
	19.4	29.4%
	20.2	28.5%
[0972]	21.0	28.3%
	13.2	29.4%
	25.5	26.1%
	16.6	26.3%
	20.8	25.7%
	25.8	22.0%
	5.2	10.9%

[0973] 图12示出了富马酸盐修饰物 H_A 的DSC图。在 150°C 之前的宽吸热峰对应于富马酸盐修饰物 H_A 的脱水。

[0974] 图13示出了富马酸盐修饰物 H_A 的热重量分析(TGA)图。TGA结果显示,富马酸盐修饰物 H_A 含有按重量计约5.9%的水,其对应于约2个水分子。

[0975] 图14是富马酸盐修饰物 H_A 的FT-IR图。找到的峰为:

[0976] 波数 (cm^{-1}): 3241 (m)、2951 (w)、2867 (w)、1669 (m)、1538 (m)、1456 (w)、1355 (m)、1249 (m)、1087 (w)、979 (w)、885 (w)、797 (w)。(s=强, m=中, w=弱)

[0977] 图15示出了在25°C下富马酸盐修饰物H_A的DVS图。由此可以推断,富马酸盐修饰物H_A在25°C下在至少从0%至90%的RH下是物理稳定。图16示出了在40°C下富马酸盐修饰物H_A的DVS图。由此可以推断,富马酸盐修饰物H_A在40°C下在至少从10%至90%的RH下是物理稳定。应注意,与游离形式多晶型物相比,富马酸盐修饰物H_A在更宽的湿度范围内是稳定的(数据未示出)。

[0978] F) 富马酸盐无定形形式(变体1):将500mg的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺富马酸盐修饰物H_A添加到25°C 10mL乙醇中以形成澄清溶液。然后将3mL庚烷添加到该溶液中。沉淀出白色固体。将该固体通过抽滤分离并且在40°C下真空干燥过夜。获得380mg作为白色固体的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺的富马酸盐无定形形式。该无定形形式示出了当通过调制DSC以2K/min的加热速率、1K的振幅温度、60秒的周期进行分析时在约143°C下的玻璃化转变。

[0979] G) 富马酸盐无定形形式(变体2):将2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺富马酸盐修饰物H_A通过DSC以10K/min加热至150°C,然后以20K/min冷却至-20°C。所得材料是2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺富马酸盐无定形形式,其为白色固体,并且示出当通过DSC以10K/min的加热速率进行分析时在约78°C下发生玻璃化转变。

[0980] H) 磷酸盐:向3.01g的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺游离形式中添加30mL丙酮:水(75:25, v/v)。将所得混合物在50°C下搅拌0.5小时,并且获得澄清溶液。向该溶液中缓慢添加695.2mg在10mL丙酮:水(95:5, v/v)中的溶液。将所得悬浮液逐渐冷却至25°C,并且保持搅拌24小时。向悬浮液中添加1.5mL水。将混合物保持在50°C下搅拌12小时并且缓慢冷却至25°C。将固体通过抽滤分离,用10mL丙酮:水(90:10, v/v)洗涤一次,并且暴露于周围环境(约25°C, 50%RH)过夜。获得2.7g作为白色固体的2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺磷酸盐。

[0981] 图17示出了该磷酸盐的XRPD图。

[0982] 下表D详细定义了相应的峰及其2 θ 值(“角度”),连同其相对强度(所有2 θ 值均是+/-0.2的):

[0983] 表D:

	角度	相对强度
	21.7	100.0%
	20.7	84.7%
	16.2	78.4%
	22.7	69.9%
	11.9	69.5%
	14.7	56.9%
	19.2	55.2%
	16.3	50.9%
	20.4	48.0%
	18.4	40.3%
	19.5	36.5%
[0984]	17.3	36.5%
	12.4	35.3%
	15.8	31.6%
	18.5	27.9%
	25.2	23.9%
	24.3	21.7%
	24.9	21.0%
	23.6	20.1%
	23.3	19.5%
	27.6	15.4%
	13.5	15.2%
	6.8	15.0%
	29.6	13.1%
[0985]	7.4	9.8%

[0986] I) 富马酸盐修饰物 H_A (F) 以上) 在一些水性缓冲液中显示出比游离形式修饰物 H_A 更好的溶解性

参数

游离形式修饰物 H_A 富马酸盐修饰物 H_A

溶解度 (25°C, 24 h 平衡, 目标浓度 = 2 mg/mL)

介质/测量 pH	溶解度 (mg/mL)	pH	溶解度 (mg/mL)	pH
pH 1.0 1N HCl/1.1	> 2	1.03	> 2	1.00
[0987] pH 2.0 HCl 缓冲液 2.1	> 2	2.20	> 2	2.09
pH 4.7 乙酸盐缓冲液/4.8	> 2	4.87	> 2	4.68
pH 6.8 磷酸盐缓冲液/6.8	0.34	6.61	1.08	6.50
pH 9.0 硼酸盐缓冲液/8.6	< LOQ	8.45	0.03	8.05
水/7.2	0.07	9.04	> 2	4.57
pH 2.0 SGF/2.0	> 2	2.87	> 2	2.43
pH 6.5 FaSSIF/6.5	0.47	6.47	1.69	6.09
pH 5.8 FeSSIF / 5.9	1.69	5.92	> 2	5.67

[0988] (LOQ=定量限)

[0989] FaSSIF=禁食状态模拟肠液

[0990] FeSSIF=饲喂状态模拟肠液

[0991] SGF=模拟胃液

[0992] FeSSIF

[0993]

赋形剂	每 100 mL 的量
牛磺胆酸钠[mg]	538.7
水[mg]	3500
脂质 E PCS [mg]	155
[0994] 单油酸甘油酯 Rylo MG 19 PHARMA [mg]	178.3
油酸钠[mg]	24.4

[0995] FaSSIF

赋形剂	每 100 mL 的量
牛磺胆酸钠[mg]	161.4
水[mg]	1000
脂质 E PCS [mg]	15.5
FaSSIF 缓冲液	添加直到达到最终体积

[0997] FaSSIF缓冲液制备

赋形剂	每100mL的量
NaCl [g]	0.401
马来酸 [g]	0.222

[0999] SGF

赋形剂	每 1 升的量/体积
NaCl	2 g
Triton X-100	1 g
HCl 0.1M	100 ml

[1001] J) 化合物A的乳酸盐、酒石酸盐和苹果酸盐可以通过与以上提供的那些类似的工艺获得。

[1002] K) 可由上述化合物A的盐和盐形式中的许多获得各种溶剂化物(细节未示出)。

[1003] 当前述实例中提及时, XRPD、TGA、DSC、FT-IR和DVS数据已使用以下方法获得:

[1004] a) TGA方法

[1005] Instrument TA Discovery, TA Discovery, 美国特拉华州纽卡斯尔

[1006] 温度范围30°C至300°C

[1007] 扫描速度10°C/min

[1008] 氮气流量20mL/min

[1009] 样品质量约2-10mg

[1010] b) DSC方法

[1011] Instrument TA Discovery

[1012] 温度范围30°C至250°C或300°C

[1013] 扫描速度10°C/min

[1014] 氮气流量50mL/min

[1015] 样品质量约2mg

[1016] c) XRPD方法: 所有XRPD图都是在反射模式下获得的。

[1017] (i) XRPD方法1 (图3、11、17)

- [1018] Instrument Bruker D8 Advance (布鲁克公司 (Bruker), 德国布鲁赫萨尔)
- [1019] 检测器LYNXEYE (1D模式), 开角: 1.996°
- [1020] 辐射CuK α (0.15406nm)
- [1021] 单色器镍滤光片
- [1022] X射线发生器功率40kV, 40mA
- [1023] 阶跃大小 (Step size), 分辨率0.041度
- [1024] 扫描范围 2° 至 45°C (2 θ 值)
- [1025] 扫描时间36min
- [1026] 一级狭缝: 固定照射样品尺寸5mm, 二级狭缝: 5mm, 轴向索勒 (axial soller): 2.5°
- [1027] (ii) XRPD方法2 (图7)
- [1028] Instrument Bruker D8 Advance
- [1029] 检测器LYNXEYE (1D模式), 开角: 1.996°
- [1030] 辐射CuK α (0.15406nm)
- [1031] 单色器镍滤光片
- [1032] X射线发生器功率40kV, 40mA
- [1033] 阶跃大小 (Step size), 分辨率0.041度
- [1034] 扫描范围 2° 至 45°C (2 θ 值)
- [1035] 扫描时间330秒
- [1036] 一级狭缝: 固定照射样品尺寸5mm, 二级狭缝: 5mm, 轴向索勒 (axial soller): 2.5°
- [1037] XRPD方法3 (图18、19)
- [1038] 带有Cryo-RH室的Instrument Bruker D8 Advance XRPD (布鲁克公司, 德国布鲁赫萨尔)
- [1039] 检测器VANTEC-1 (1D检测器)
- [1040] 辐射CuK α (0.15406nm)
- [1041] 单色器镍滤光片
- [1042] X射线发生器功率40kV, 40mA
- [1043] 阶跃大小, 分辨率0.0165度
- [1044] 扫描范围 2° 至 45°C (2 θ 值)
- [1045] 扫描时间17min
- [1046] 狭缝发散狭缝: V12, 防散射裂缝: 10.0mm, 检测器狭缝: 17.43mm,
- [1047] 一级索勒狭缝: 2.5° , 二级索勒狭缝: 2.5°
- [1048] d) DVS
- [1049] 仪器优点 (表面测量系统 (Surface Measurement Systems), 英国伦敦)
- [1050] 样品质量约10mg
- [1051] 温度 25°C
- [1052] dm/dt 0.002%/min
- [1053] e) FT-IR
- [1054] 带有衰减全反射 (ATR) 的Thermo Fisher Nicolet 6700, 赛默飞世尔科技公司 (Thermo Fisher Scientific), 美国马萨诸塞州沃尔瑟姆,

[1055] 生化测定(实例90和91)

[1056] 对于所有生化测定,人类重组蛋白在杆状病毒转染的昆虫细胞中表达并且从其中纯化。构建体包含野生型ALK2(aa172-499)、ALK2 FOP突变体(aa172-499 R206H)、ALK3(aa198-525)、ALK5(aa162-503)和ALK6(aa168-495)的GS结构域和激酶结构域。

[1057] 实例90:体外酶抑制,使用生化自磷酸化测定(基于发光的ADPGlo激酶活性测定)-“ADPGlo测定”

[1058] 针对野生型ALK2(aa172-499)和ALK3(aa198-525)设置激酶选择性板(kinase selectivity panel),该激酶选择性板使用ADP-GloTM激酶测定(Promega,V9101)测量自磷酸化。

[1059] 在384孔低体积微量滴定测定板中进行测定,最终反应体积为6 μ l。通过以下方式生成剂量-响应曲线:在稀释于DMSO中的化合物的存在或不存在下,将在50mM Hepes pH 7.5,0.02%吐温20,0.02%BSA,1mM DTT,10 μ m Na₃VO₄,10mM β -磷酸甘油酯,1mM MgCl₂,12mM MnCl₂和15 μ mATP中的10nM各激酶在32 $^{\circ}$ C下孵育60min。产生的ADP的量是激酶活性的量度,并且根据制造商的说明使用ADP-GloTM激酶测定(Promega)进行定量。通过添加3 μ l ADP-GloTM试剂并且在32 $^{\circ}$ C孵育60min,将ADP转化为ATP。随后通过以下方式将ATP转化为生物发光信号:添加6 μ l荧光素酶测定试剂(激酶检测缓冲液+激酶检测底物(Promega))并且在32 $^{\circ}$ C下进一步孵育60min。对于发光的测量,在0.1秒的测量间隔时间下使用PHERAstarTMMultilabel Reader(用于在230nm至750nm波长范围内测量发光的光学模块)。发光信号与激酶活性正相关。

[1060] 具体活性在下表中示出。

[1061]

实例	ALK2	ALK3
	ADPGlo IC ₅₀ [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	ADPGlo IC ₅₀ [$\mu\text{mol l}^{-1}$]
1	0.005	0.310
2	0.012	1.767
3	0.012	1.050
4	0.005	0.830
5	0.007	1.100
6	0.018	0.940
7	0.012	0.875
8	0.013	1.900
9	0.011	1.600
10	0.011	1.400
11	0.009	1.100
12	0.014	3.100
13	0.008	1.400
14	0.018	4.100
15	0.029	0.967
16	0.012	1.400
17	0.012	2.000
18	0.014	2.300
19	0.012	1.800
20	0.007	1.350
21	0.006	0.260
22	0.009	1.500
23	0.009	1.600
24	0.011	6.475

25	0.009	1.300
26	0.018	1.700
27	0.010	1.300
28	0.011	0.530
29	0.022	2.500
30	0.007	0.500
31	0.013	1.200
32	0.022	12.700
33	0.010	2.400
34	0.018	0.914
35	0.017	0.903
36	0.016	1.450
37	0.008	0.960
38	0.007	1.300
39	0.013	0.830
40	0.032	0.995
41	0.019	1.800
42	0.026	1.300
43	0.031	2.350
44	0.018	0.430
45	0.020	1.600
46	0.024	14.600
47	0.021	1.300
48	0.008	0.970
49	0.027	1.600
50	0.011	2.400
51	0.016	0.780

[1062]

52	0.067	2.800
53	0.013	1.200
54	0.011	0.920
55	0.022	2.440
56	0.028	9.900
57	0.038	1.185
58	0.025	3.725
59	0.024	2.700
60	0.011	0.990
61	0.043	2.100
62	0.024	4.500
63	0.091	1.800
64	0.110	2.200
65	0.082	2.400
66	0.015	1.200
67	0.022	1.900
68	0.034	8.000
69	0.041	3.100
70	0.020	2.850
71	0.022	2.900
72	0.046	9.900
73	0.075	1.900
74	0.064	13.200
75	0.011	1.800
76	0.034	3.200
77	0.028	3.300
78	0.037	8.300
79	0.086	6.500
80	0.058	1.800
81	0.150	15.100
82	0.082	9.500
83	0.100	15.100
84	2.400	21.900
85	0.190	15.100
86	0.110	8.200
87	0.880	15.100
88	0.990	22.800

[1063] 实例91:体外酶抑制,使用生化肽磷酸化测定-“Caliper测定”

[1064] 针对野生型ALK2(aa172-499)、ALK2 FOP突变体(aa172-499 R206H)、ALK1(aa166-493)、ALK5(aa162-503)和ALK6(aa168-495)设置激酶选择性板,该激酶选择性板测量底物肽磷酸化。用于所描述的测定的技术基于电场中底物和产物的分离和定量。在激酶反应的

过程中,肽底物被激酶磷酸化。磷酸酯残基的转移还导致引入两个另外的负电荷,并且因此与未磷酸化的肽相比,磷酸肽的净电荷发生变化。由于这种电荷差异,磷酸化和未磷酸化的肽在电场中以不同的速度迁移。

[1065] 在所应用的方法中,这种分离在含有用于同时分析12个样品的复杂毛细管系统的芯片(“12-吸样针芯片”,Caliper Technologies Corp.,美国山景城)内进行。为了允许在该毛细管系统中肽的检测和定量,这些肽携带荧光标记(荧光素)。使用这种标记,可以通过仪器激光和检测系统(LC3000,Caliper Life Sciences,)通过荧光强度将这些肽定量。

[1066] 在384孔低体积微量滴定测定板中进行测定,最终反应体积为9 μ l。通过以下方式生成剂量-响应曲线:在稀释于DMSO中的化合物存在或不存在下,将在50mM HEPES pH 7.5, 0.02%吐温20, 0.02%BSA, 1mM DTT, 10 μ M Na₃VO₄, 10mM β -磷酸甘油酯, 1mM MgCl₂, 12mM MnCl₂ (ALK1和ALK67mM) 和15 μ M ATP中的与2 μ M荧光标记的底物肽5-Fluo-Ahx-KKYQAEEN-T-YDEYENKK-amid (10mM在DMSO中的储备溶液)一起的10nM各激酶在30 $^{\circ}$ C下孵育60min。

[1067] 通过添加15 μ l STOP缓冲液(100mM HEPES pH 7.5, 5%DMSO, 0.1%Caliper涂覆试剂, 10mM EDTA和0.015%Brij35)使激酶反应终止。

[1068] 将其中激酶反应终止的板转移至Caliper LC3000工作站(Caliper Technologies Corp.,美国山景城),进行读数。使用底物峰s和产物峰p的高度计算磷酸化肽r的相对量: $r = p / (p+s)$ 。

[1069] 具体活性在下表中示出。

[1070]	实例	ALK2 EPK (IC₅₀)	ALK2 FOP EPK	ALK1 EPK (IC₅₀)	ALK5 EPK (IC₅₀)	ALK6 EPK (IC₅₀)
--------	-----------	---------------------------------------	-------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------

[1071]

	$[\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1})$	$(\text{IC}_{50}$ $[\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1})$	$[\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1})$	$[\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1})$	$[\mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1})$
1	0.009	0.008	0.075	0.560	0.740
2	0.011	0.011	0.093	2.167	2.500
3	0.011	0.015	0.136	2.133	1.733
4	0.013	0.007	0.175	2.450	1.850
5	0.010	0.011	0.081	2.200	2.500
6	0.015	0.028	0.220	10.000	5.200
7	0.012	0.008	0.195	5.450	2.400
8	0.012	0.022	0.220	4.000	5.000
9	0.011	0.014	0.127	3.133	3.133
10	0.011	0.013	0.089	2.600	2.500
11	0.012	0.012	0.150	2.400	3.900
12	0.012	0.021	0.160	1.900	2.400
13	0.013	0.016	0.140	3.100	3.000
14	0.016	0.030	0.710	10.000	10.000
15	0.020	0.029	0.370	3.767	2.233
16	0.015	0.018	0.240	9.900	5.000
17	0.014	0.014	0.110	1.600	2.400
18	0.015	0.025	0.200	2.700	2.100
19	0.018	0.014	0.105	1.850	2.250
20	0.017	0.011	0.130	3.800	3.950
21	0.019	0.010	0.055	0.900	1.000
22	0.016	0.014	0.250	2.500	3.200
23	0.018	0.019	0.250	2.700	2.400
24	0.016	0.021	0.543	6.800	7.300
25	0.018	0.011	0.130	1.400	3.000

[1072]

26	0.018	0.024	0.230	4.300	2.500
27	0.018	0.014	0.135	1.300	1.600
28	0.018	0.017	0.250	9.400	3.300
29	0.020	0.039	0.280	4.000	4.000
30	0.022	0.014	0.210	4.000	2.800
31	0.020	0.017	0.230	3.500	4.500
32	0.020	0.027	0.743	3.200	3.300
33	0.020	0.014	0.220	1.800	2.000
34	0.023	0.021	0.323	6.280	3.300
35	0.021	0.018	0.283	5.725	4.500
36	0.023	0.024	0.295	10.000	7.200
37	0.027	0.008	0.100	1.100	1.700
38	0.028	0.007	0.160	1.500	2.600
39	0.024	0.019	0.190	1.600	2.000
40	0.029	0.049	0.410	3.900	2.850
41	0.023	0.027	0.310	6.700	6.900
42	0.029	0.036	0.540	4.767	4.100
43	0.025	0.026	0.765	3.500	11.050
44	0.024	0.025	0.170	3.200	2.000
45	0.025	0.027	0.750	2.700	4.800
46	0.025	0.029	1.200	10.000	10.000
47	0.025	0.027	0.290	4.700	3.500
48	0.034	0.011	0.120	5.300	4.400
49	0.027	0.033	0.590	3.400	8.800
50	0.037	0.014	0.500	6.400	5.100
51	0.031	0.018	0.120	1.400	1.700
52	0.031	0.056	0.970	8.600	20.200

[1073]

53	0.032	0.020	0.190	2.000	2.500
54	0.033	0.018	0.140	5.300	3.500
55	0.030	0.033	0.627	5.033	2.900
56	0.030	0.038	0.930	5.800	10.000
57	0.035	0.051	0.485	4.400	3.200
58	0.032	0.032	0.663	7.550	8.400
59	0.033	0.038	0.770	9.100	7.700
60	0.042	0.019	0.170	6.300	6.300
61	0.035	0.046	0.940	7.200	20.200
62	0.036	0.043	0.840	8.800	10.000
63	0.057	0.140	0.940	6.700	3.500
64	0.063	0.160	1.000	7.500	3.800
65	0.044	0.034	0.580	1.700	10.000
66	0.056	0.026	0.190	10.000	6.200
67	0.050	0.034	0.180	10.000	8.700
68	0.049	0.067	2.500	10.000	10.000
69	0.052	0.042	1.100	5.200	9.000
70	0.068	0.037	0.305	9.400	8.750
71	0.065	0.032	0.490	3.000	5.800
72	0.061	0.068	2.950	10.000	10.000
73	0.061	0.091	0.640	6.900	4.000
74	0.070	0.092	2.500	10.000	10.000
75	0.140	0.018	0.210	4.600	7.700
76	0.079	0.055	0.370	9.400	8.400
77	0.080	0.059	0.320	10.000	8.600
78	0.109	0.043	0.310	7.800	10.000
79	0.087	0.053	0.890	4.100	10.000

	80	0.087	0.087	0.680	6.600	4.600
	81	0.110	0.150	3.000	10.000	10.000
	82	0.117	0.091	1.600	10.000	10.000
	83	0.145	0.180	5.600	10.000	10.000
[1074]	84	0.350	1.800	20.200	20.200	20.200
	85	0.170	0.210	9.800	10.000	10.000
	86	0.205	0.190	2.300	10.000	10.000
	87	0.630	0.900	10.000	10.000	10.000
	88	0.810	0.950	20.200	20.200	20.200

[1075] 实例92:BMP信号传导报告基因测定

[1076] 通过慢病毒转导产生用报告质粒稳定转染的人肝脏肝细胞的癌细胞系 (HuH7), 该报告质粒由与荧光素酶报告基因融合的Id1启动子的BMP响应元件 (BRE) 组成。

[1077] 将细胞维持在37°C、5%CO₂下DMEM (GIBCO#41965高葡萄糖加L-谷氨酰胺)、10% FCS (Amimed#2-01F10-I)、1% Pen/Strp (Amimed#4-01F00) 和5ug/ml杀稻瘟菌素 (Blastidicin) (InvivoGen#ant-b1-1) 中。在带有无菌盖的384孔平底聚苯乙烯微量滴定板 (经处理的细胞培养物) 中进行测定。在测定前16h, 通过培养基交换在不含杀稻瘟菌素和FCS的培养基中使细胞饥饿。在测定之前, 使用胰蛋白酶/EDTA将细胞从储备烧瓶中分离并且计数。制备不含杀稻瘟菌素和FCS的在相同培养基中的细胞悬浮液。将在40u1总体积中的2×10⁴细胞添加到已含有各化合物在DMSO中的系列稀释液 (最终DMSO浓度0.5%) 的板的各孔中。将细胞和化合物在37°C、5%CO₂下孵育1h, 然后用5u1/孔终浓度为100ng/ml的重组BMP6 (R&D Systems#507-BP/CF) 刺激。将测定板在37°C、5%CO₂下孵育另外5小时, 然后测量荧光素酶水平。

[1078] 使用Steady-Glo®荧光素酶测定系统 (Promega#E2520) 将表达的荧光素酶的量定量。向各孔中添加5u1 Steady-Glo®试剂, 通过剧烈摇动板将样品混合, 然后在PHERAstar™多标记读数器中以1秒/孔测量发光 (用于在230nm至750nm范围内测量发光的光学模块)。

[1079] 本发明化合物的进一步具体活性描述于下表中。

[1080]

实例	MSD BMP RGA IC ₅₀ [$\mu\text{mol l}^{-1}$]
1	0.076
2	0.021
3	0.062
4	0.108
5	0.120
6	0.870
7	0.051
8	0.069
9	0.043
10	0.061
11	0.051
12	0.125
13	0.078
14	0.205
15	0.074
16	0.079
17	0.150
18	2.000
19	0.021
20	0.040
21	0.035
22	0.041
23	0.023
24	0.081
25	0.035

26	0.110
27	0.059
28	0.017
29	0.685
30	0.068
31	0.115
32	0.093
33	0.026
34	0.049
35	0.073
36	0.043
37	0.037
38	0.058
39	0.078
40	0.075
41	0.158
42	0.235
43	0.130
44	0.365
45	0.365
46	0.120
47	0.130
48	0.360
49	0.790
50	0.825
51	0.064
52	0.340

53	0.050
54	0.395
55	0.543
56	0.285
57	0.144
58	0.143
59	0.405
60	0.084
61	2.300
62	0.134
63	0.390
64	0.380
65	0.415
66	0.910
67	1.165
68	0.950
69	1.105
70	0.513
71	0.086
72	0.190
73	0.130
74	0.550
75	0.330
76	2.300
77	1.300
78	0.220
79	2.700

[1081]

80	0.058
81	1.250
82	0.056
83	0.360
84	9.500
85	0.860
86	1.080
87	3.550
88	9.300

[1082] 实例93:在小儿FOP(进行性骨化纤维发育不良)小鼠模型中的体内功效

[1083] 在小鼠中引起BMP I型受体A1k2 R206H突变体的FOP的普遍杂合表达导致围产期

致死率(Chakkalakal等人,2012)。

[1084] 为了研究Alk2 (R206H) 在作为FOP的临床前小鼠模型的幼年生物体中的出生后作用,需要具有在突变的外显子上游的插入的夹在LoxP位点间的停止盒的诱导型Alk2 (R206H) 突变小鼠(D.Goldhamer教授,康涅狄格州立大学,ASBMR摘要,2013),这导致依赖于突变等位基因表达Cre-重组酶。将它们与Rosa26-CreERt2小鼠杂交,允许在时间和空间上定义的Alk2 (R206H) 的杂合表达。

[1085] 在此,普遍存在的诱导型Alk2 (R206H) 杂合小鼠与他莫昔芬(tam)可诱导的CreER-loxP技术一起使用。在向1周龄的雄性和雌性Alk2 (R206H);Rosa26-CreERt2小鼠给予他莫昔芬后,实现了Alk2 (R206H) 表达的成功诱导。

[1086] 通过局部肌肉内(肌内)注射心脏毒素(CTX)并且伴随肌内注射腺病毒,通过深部肌肉损伤诱导FOP突然恶化,以产生依赖于Alk2 (R206H) 的局部FOP突然恶化。CTX通过抑制质膜中的Ca/Mg-ATP酶并且诱导从肌浆网中释放钙来诱导骨骼肌损伤。

[1087] 在实验开始时和之后每日,测量1周龄雄性和雌性Alk2 (R206H);Rosa26-CreERt2的体重。从1周龄开始10日内将所有幼仔每日一次用20mg/kg他莫昔芬(他莫昔芬-游离碱(Sigma T5648),溶解于10%无水乙醇、90%向日葵油(Sigma S5007),8mg/ml)经皮下(sc.)处理。

[1088] 在他莫昔芬注射的第3天,通过以下方式使所有幼仔经受局部肌肉损伤:向右后腿的腓肠肌内单次肌内注射100u1腺病毒+心脏毒素(CTX),注意不要注射到任何血管中并且不要用针触碰到骨。为此,将90u1腺病毒(Ad-GFP-2A-iCre,目录号1772,Vector Biolabs;滴度: 1×10^{10} PFU(噬斑形成单位)/mL)与10 μ l 100 μ m心脏毒素储备溶液(由Latoxan公司的的心脏毒素目录号L8102或西格玛公司(Sigma)的心脏毒素目录号C9759使用无菌盐水制备)混合。通过低剂量异氟醚吸入将动物麻醉,将右后腿剃光并且用betaseptic将皮肤消毒,然后进行肌内注射,该肌内注射使用胰岛素注射器缓慢且小心地进行。

[1089] 在肌肉损伤后3天,开始用2、5、10和25mg/kg化合物A(实例34的化合物=2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺)或相应的载体进行Alk2 (R206H) 杂合小鼠的治疗性每日两次口服处理持续6周。在Ad/CTX施用于所有小鼠后2周开始,通过全身和后腿放射照射术(Faxitron装置)和体内微计算机断层成像术(μ CT)成像以两周一次评估异位骨化。

[1090] 在尸检时,收集右后腿用于离体微CT成像以确定H0的全部范围。尽可能快地将具有附着肌肉的整个右后腿解剖,并且转移至4 $^{\circ}$ C、70%乙醇中。24h后,将样品转移至新鲜的70%乙醇中,以使用来自Scanco Medical公司的 μ CT40装置(体素尺寸:16 μ m,积分时间:250ms,中等分辨率,55E (kVp),145 μ A,模式:锥束连续旋转,阈值275,高斯滤波器:Sigma 0.7,支持1)进行高分辨率 μ CT成像。测定后腿中异位骨的总骨体积(mm³)。结果示于图1中。该图显示,化合物A(实例34的化合物)抑制离体右后腿骨体积。

[1091] 为了研究该过程开始后化合物A(实例34的化合物)对异位骨化进展的影响,类似地用100u1腺病毒+心脏毒素(CTX)注射Alk2 (R206H) 杂合小鼠,但允许异位骨发展2.5周。在2周后确认H0形成后,根据H0存在、遗传背景和性别将幼仔随机化。在损伤后2.5周用载体或每日两次10mg/kg化合物A开始处理,并且持续6周。在Ad/CTX施用于所有小鼠后2周开始,通过全身和后腿放射照射术(Faxitron装置)和体内微计算机断层成像术(μ CT)成像以两周一次

次评估异位骨化。

[1092] 在尸检时,收集右后腿用于离体微CT成像以确定H0的全部范围。尽可能快地将具有附着肌肉的整个右后腿解剖,并且转移至4°C、70%乙醇中。24h后,将样品转移至新鲜的70%乙醇中,以使用来自Scanco Medical公司的 μ CT40装置(体素尺寸:16 μ m,积分时间:250ms,中等分辨率,55E (kVp),145 μ A,模式:锥束连续旋转,阈值275,高斯滤波器:Sigma 0.7,支持1)进行高分辨率 μ CT成像。测定后腿中异位骨的总骨体积(mm^3)。结果示于图2中。结果显示,化合物A(实例34的化合物)防止离体右后腿骨体积的进展。

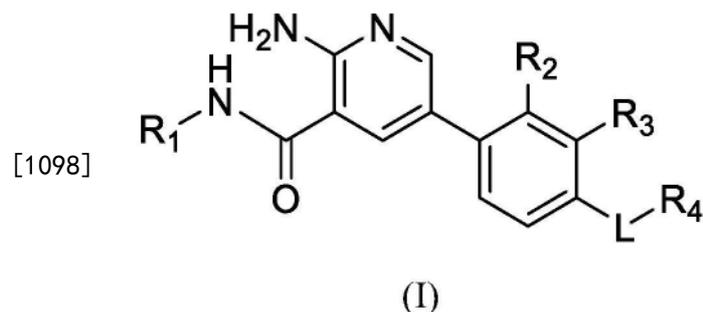
[1093] 图1和2中所示的结果显示,本发明的化合物(化合物A)当在肌肉损伤后早期给药时压制了异位骨化,并且当在异位骨化已开始后给药时防止了ALK2 (R206H) 小鼠幼仔中异位骨化进一步进展。

[1094] 实例94:阿基里斯中点腱切断术诱导的大鼠异位骨化

[1095] 为了测试本发明化合物是否能够防止创伤诱导的软组织异位骨化(H0),可以使用单侧阿基里斯中点腱切断术的大鼠模型中的治疗功效(Rooney等人,Matrix[基质]12:274-281,1992)。为此,在异氟醚吸入麻醉同时伴随在48小时内每10-12h经皮下施用0.03mg/kg丁丙诺啡的镇痛治疗下使用无菌手术刀(刀片编号11)完全切断8周龄雌性Wistar大鼠(体重在190-265g之间)的左阿基里斯腱。从手术当天开始进行用本发明化合物(10mg/kg,每天四次)或载体(羧甲基纤维素钠:水:吐温80,0.5:99:0.5)的预防性口服处理10周(n=11-12只大鼠/组)。手术后将大鼠单独饲养3-4天,并且然后在25°C、12:12h光-暗循环的情况下以两只动物/笼按组饲养,并且饲喂能含量为15.8MJ/kg的含有18.2%蛋白质和3.0%脂肪的标准啮齿动物饮食(3890,Provimi Kliba SA),其中食物和水随意提供。通过在腱切断术后4周和10周时拍摄(Faxitron LX-60系统)经手术的远端腿的射线照片来纵向评估处理功效。在手术后6周和9周时,在异氟醚吸入麻醉(vivaCT40仪器,Scanco Medical AG;17.5 μ m分辨率)下通过微计算机断层成像术(微CT)在体内量化异位骨体积。

[1096] 本发明还涉及以下各项:

[1097] 项1.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)的化合物



[1099] 其中,

[1100] L是键、 $(\text{CH}_2)_n$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $(\text{CH}_2)_n$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、 $(\text{CH}_2)_n$;

[1101] n是1、2、3;

[1102] R_1 选自任选被独立地选自羟基、卤素、 C_1 - C_3 烷基的取代基取代一次或多于一的 C_3 - C_7 环烷基;任选被独立地选自羟基、羟基 C_1 - C_3 烷基的取代基取代一次或多于一的桥连的 C_5 - C_{10} 环烷基;

[1103] R_2 和 R_3 独立地选自H、卤素、 C_1 - C_3 烷基;

[1104] R_4 是任选地包含一个或多个选自N、O或S的另外杂原子的含N的杂环非芳族环,其中所述环任选被 R_7 取代一次或多于一次;

[1105] R_7 为独立地选自 C_1-C_3 烷基、羟基 C_1-C_3 烷基、卤代 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 烷基、卤代 C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 烷基、 C_2-C_4 炔基、氰基 C_1-C_3 烷基、 $(CH_2)_m-R_8$;

[1106] m 是0、1、2或3;

[1107] R_8 选自

[1108] -包含一个或多个选自N、O或S的杂原子的4、5或6元饱和或不饱和非芳族杂环,所述环任选被独立地选自氧基、 $SO_2C_1-C_3$ 烷基、卤代 C_1-C_3 烷基的取代基取代一次或多于一次;或

[1109] -任选被卤素取代一次或多于一次的 C_3-C_6 环烷基。

[1110] 项2. 根据项1所述的呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)的化合物,

[1111] 其中, R_4 选自 NR_5R_6 ;任选地包含一个或多个选自N、O或S的另外杂原子的含N的5元杂环非芳族环,其中所述环任选被 R_7 取代一次或多于一次,并且其中所述环通过环碳原子与分子的其余部分附接;或任选地包含一个或多个选自N、O或S的另外杂原子的含N的6元杂环非芳族单环或双环,其中所述环任选被 R_7 取代一次或多于一次,并且其中所述环通过环碳原子与分子的其余部分附接;

[1112] R_5 和 R_6 与它们所附接的N原子一起形成

[1113] 任选地包含一个选自N、O或S的另外杂原子的5元环,该环任选地被 R_7 取代一次或多于一次;

[1114] 任选地包含一个选自N、O或S的另外杂原子的6元环,该环任选地被 R_7 取代一次或多于一次;或

[1115] 任选地包含一个选自N、O或S的另外杂原子的7元螺环,该螺环任选地被 R_7 取代一次或多于一次。

[1116] 项3. 根据项1或2所述的呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)的化合物,

[1117] 其中,

[1118] R_2 和 R_3 是氢;

[1119] L 是键;

[1120] R_4 是任选地包含一个或多个选自N、O或S的另外杂原子的含N的6元杂环非芳族双环,其中所述环任选被 R_7 取代一次或多于一次,并且其中所述环通过环碳原子与分子的其余部分附接,

[1121] R_7 是 $(CH_2)_m-R_8$;

[1122] m 是0、1、2、或3

[1123] R_8 是包含一个或多个选自N、O或S的杂原子的6元饱和或不饱和非芳族杂环,所述环任选被独立地选自氧基、 $SO_2C_1-C_3$ 烷基、卤代 C_1-C_3 烷基的取代基取代一次或多于一次。

[1124] 项4. 根据项1至3中任一项所述的呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)的化合物,其中,

[1125] R_1 是被羟基取代一次的环己基。

[1126] 项5. 根据项1至3中任一项所述的呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)的化合物,其中,

- [1127] R_1 是被羟基取代的双环[2.2.2]辛基。
- [1128] 项6.根据项1至3中任一项所述的呈游离形式或药学上可接受的盐形式的式(I)的化合物,其中,
- [1129] R_1 是被羟甲基取代的双环[1.1.1]戊基。
- [1130] 项7.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据项1所述的化合物,该化合物选自
- [1131] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1132] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1133] 5-(4-(1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-(4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1134] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-(3-吗啉代丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1135] 2-氨基-5-(4-(3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1136] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-(3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1137] 2-氨基-5-(2-氟-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-N-(4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1138] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1139] 2-氨基-5-(4-(3-(2-氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1140] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(1-异丙基吡咯烷-3-基)苯基)烟酰胺;
- [1141] 2-氨基-N-(4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1142] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-(3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1143] 2-氨基-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-(3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1144] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-(3,3,3-三氟丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1145] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(吡咯烷-3-基)苯基)烟酰胺;
- [1146] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1147] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1148] 2-氨基-N-(3-氟-4-羟基环己基)-5-(4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

- [1149] 5-(4-(2-氮杂螺[3.3]庚-2-基甲基)苯基)-2-氨基-N-(-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1150] 2-氨基-N-(-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-(-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1151] 2-氨基-5-(4-(-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1152] 2-氨基-N-(-4-羟基环己基)-5-(4-(-3-(氧杂环丁-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1153] 2-氨基-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-(-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1154] 2-氨基-5-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-N-(-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1155] 2-氨基-N-(-4-羟基环己基)-5-(4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)烟酰胺;
- [1156] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1157] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1158] 2-氨基-5-(4-(-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺;
- [1159] 2-氨基-5-(4-(-3-(丁-2-炔-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1160] 2-氨基-N-(-4-羟基环己基)-5-(4-(-3-(氧杂环丁-3-基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1161] 2-氨基-N-(-4-羟基环己基)-5-(4-(-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1162] 2-氨基-N-(-4-羟基环己基)-5-(4-(-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1163] 2-氨基-N-环己基-5-(4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯基)烟酰胺;
- [1164] 2-氨基-5-(4-(-3-(1,1-二氧化四氢-2H-硫吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1165] 2-氨基-N-环己基-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)烟酰胺
- [1166] 2-氨基-5-(3-氟-4-(2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-(-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [1167] 2-氨基-N-环己基-5-(4-吗啉代苯基)烟酰胺;
- [1168] 2-氨基-5-(4-(-3-(2,2-二氟丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1169] 2-氨基-5-(4-(-3-(2-氰乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1170] 2-氨基-N-环己基-5-(4-(3-吗啉代丙氧基)苯基)烟酰胺;
- [1171] 2-氨基-N-(4-羟基环己基)-5-(4-(3-(丙-2-炔-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

- [1172] 5-(4-(-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-2-氯苯基)-2-氨基-N-(-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1173] 2-氨基-5-(2-氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-(-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [1174] 2-氨基-5-(4-(-3-(2-氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺;
- [1175] 2-氨基-5-(4-(-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [1176] 5-(4-(-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-(-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [1177] 2-氨基-N-环己基-5-(4-(哌啶-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1178] 2-氨基-N-(4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1179] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-(-3-(氧杂环丁-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1180] 2-氨基-N-环己基-5-(4-((2-(4-甲基哌啶-1-基)乙基)氨基甲酰基)苯基)烟酰胺;
- [1181] 2-氨基-N-(-4-羟基环己基)-5-(4-(-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1182] 5-(4-(-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-(-3-羟基金刚烷-1-基)烟酰胺;
- [1183] 2-氨基-N-环己基-5-(4-(吗啉-4-羰基)苯基)烟酰胺;
- [1184] 2-氨基-N-(-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)烟酰胺;
- [1185] 2-氨基-5-(2,3-二氟-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-(-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [1186] 2-氨基-N-(-4-羟基环己基-4-d)-5-(4-(-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1187] 2-氨基-N-(-4-羟基环己基)-5-(4-(4-甲基哌啶-1-羰基)苯基)烟酰胺;
- [1188] 2-氨基-5-(2-氯-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-(-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [1189] 2-氨基-N-(3-(2-羟基丙-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-(-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1190] 2-氨基-N-环己基-5-(3-(吗啉-4-羰基)苯基)烟酰胺;
- [1191] 2-氨基-5-(3-氯-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-(-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [1192] 5-(4-(-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-(-4-羟基-1-甲基环己基)烟酰胺;
- [1193] 2-氨基-N-(-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(2-甲基-4-((2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)

苯基)烟酰胺;以及

[1194] 2-氨基-N-环己基-5-(3-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-羰基)苯基)烟酰胺。

[1195] 项8.一种呈游离形式或药学上可接受的盐形式的根据项1所述的化合物,该化合物选自

[1196] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[1197] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[1198] 5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;

[1199] 5-(4-((S)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;

[1200] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(3-吗啉代丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[1201] 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;

[1202] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[1203] 2-氨基-5-(2-氟-4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯基)-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)烟酰胺;

[1204] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[1205] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[1206] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺;

[1207] 2-氨基-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)-5-(4-(1-异丙基吡咯烷-3-基)苯基)烟酰胺;

[1208] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[1209] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[1210] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[1211] 2-氨基-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[1212] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(3,3,3-三氟丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

[1213] 2-氨基-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)-5-(4-(吡咯烷-3-基)苯基)烟酰胺;

- [1214] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1215] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1216] 2-氨基-N-((1R,3S,4R)-3-氟-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1217] 2-氨基-N-((1s,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1218] 5-(4-(2-氮杂螺[3.3]庚-2-基甲基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1219] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1220] 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1221] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(氧杂环丁-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1222] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1223] 2-氨基-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1224] 2-氨基-5-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-N-((1r,4r)-4-羟基环己基)烟酰胺
- [1225] 2-氨基-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1226] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)烟酰胺;
- [1227] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1228] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1229] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1230] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺;
- [1231] 2-氨基-N-(3-(羟基甲基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1232] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(丁-2-炔-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1233] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(氧杂环丁-3-基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;

- [1234] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1235] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2-吗啉代乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1236] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1237] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1238] 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(1,1-二氧化四氢-2H-硫吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1239] 2-氨基-5-(3-氟-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [1240] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(3,3,3-三氟丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1241] 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1242] 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2-二氟丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1243] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-氰乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1244] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(丙-2-炔-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1245] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(丙-2-炔-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1246] 5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)-2-氯苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1247] 2-氨基-5-(2-氟-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [1248] 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(2-氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺;
- [1249] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [1250] 5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [1251] 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(丁-2-炔-1-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1252] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1253] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1S,5R)-3-(氧杂环丁-3-基)-

- 3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1254] 2-氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(氧杂环丁-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1255] 2-氨基-N-环己基-5-(4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酰基)苯基)烟酰胺;
- [1256] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1257] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1258] 5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1R,3R)-3-羟基金刚烷-1-基)烟酰胺;
- [1259] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(氧杂环丁-3-基甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1260] 2-氨基-N-((1s,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1261] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)烟酰胺;
- [1262] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2-氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺;
- [1263] 2-氨基-5-(2,3-二氟-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [1264] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2-甲氧基乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1265] 2-氨基-5-(4-((1S,5R)-3-(2,2-二氟丙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4S)-4-羟基环己基)烟酰胺;
- [1266] 2-氨基-N-((1r,4R)-4-羟基环己基)-5-(4-((1R,5S)-3-(2,2,2-三氟乙基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1267] 2-氨基-N-((1r,4S)-4-羟基环己基-4-d)-5-(4-((1S,5R)-3-异丙基-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1268] 2-氨基-N-((1s,4s)-4-羟基环己基)-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苯基)烟酰胺;
- [1269] 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)烟酰胺;
- [1270] 2-氨基-5-(2-氯-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [1271] 2-氨基-5-(4-((1R,5S)-3-(4,4-二氟环己基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)烟酰胺;
- [1272] 2-氨基-N-(3-(2-羟基丙-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)-5-(4-((1R,5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺;
- [1273] 2-氨基-5-(3-氯-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)-N-((1r,4R)-4-羟

基-4-甲基环己基)烟酰胺;

[1274] 5-(4-((R)-1-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)乙基)苯基)-2-氨基-N-((1r, 4R)-4-羟基-1-甲基环己基)烟酰胺;以及

[1275] 2-氨基-N-((1r, 4R)-4-羟基-4-甲基环己基)-5-(2-甲基-4-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)甲基)苯基)烟酰胺。

[1276] 项9.氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R, 5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺,呈游离形式、富马酸盐形式或磷酸盐形式、尤其作为游离形式修饰物H_A或A。

[1277] 项10.氨基-N-(4-羟基双环[2.2.2]辛-1-基)-5-(4-((1R, 5S)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己-1-基)苯基)烟酰胺,呈富马酸盐形式或磷酸盐形式、尤其作为富马酸盐修饰物H_A。

[1278] 项11.一种药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量的根据项1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体。

[1279] 项12.一种抑制受试者中ALK-2受体活性的方法,其中,该方法包括向该受试者给予治疗有效量的根据项1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[1280] 项13.一种治疗选自异位骨化或进行性骨化纤维发育不良的病症或疾病的方法,该方法包括向受试者给予治疗有效量的根据项1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[1281] 项14.一种根据项1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用作药剂。

[1282] 项15.一种根据项1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗选自异位骨化或进行性骨化纤维发育不良的病症或疾病。

[1283] 项16.根据项1至10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于治疗选自异位骨化或进行性骨化纤维发育不良的病症或疾病的药剂中的用途。

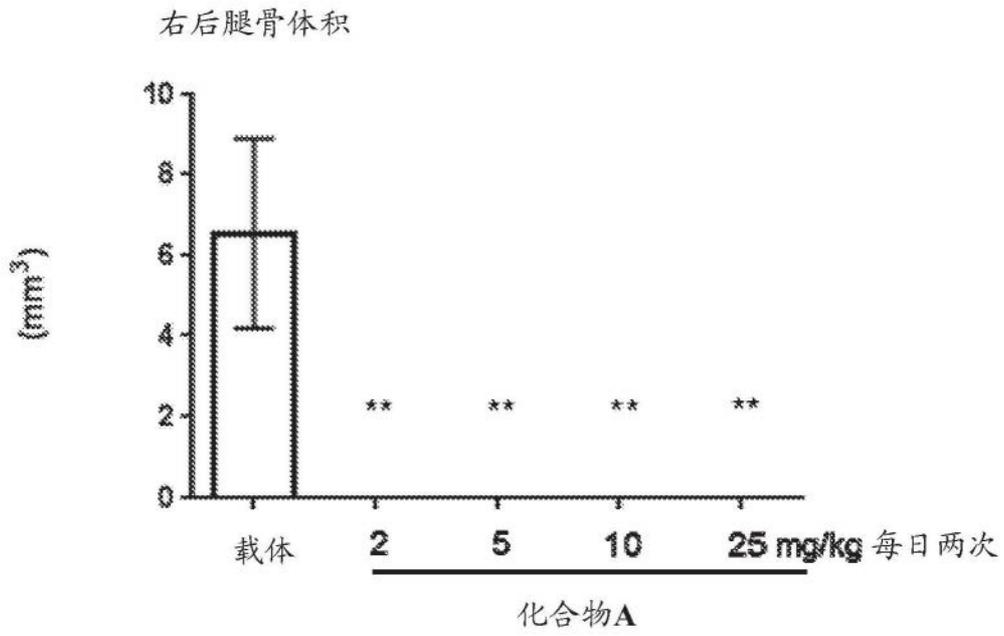


图1

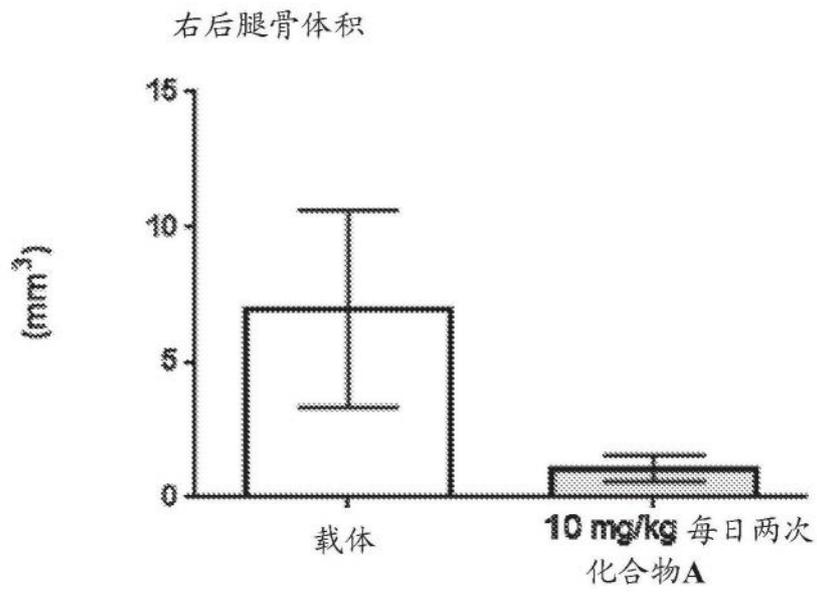


图2

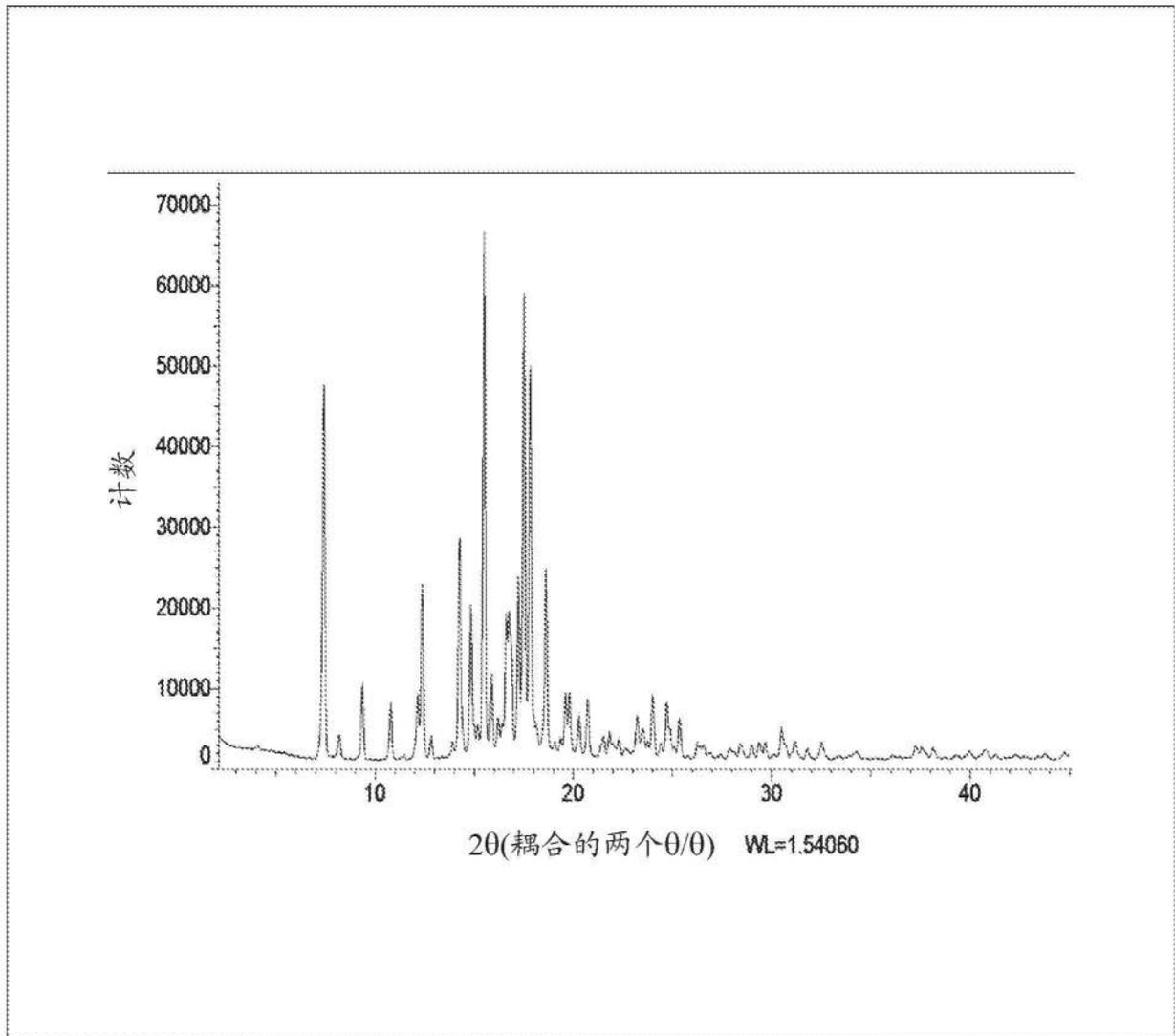


图3

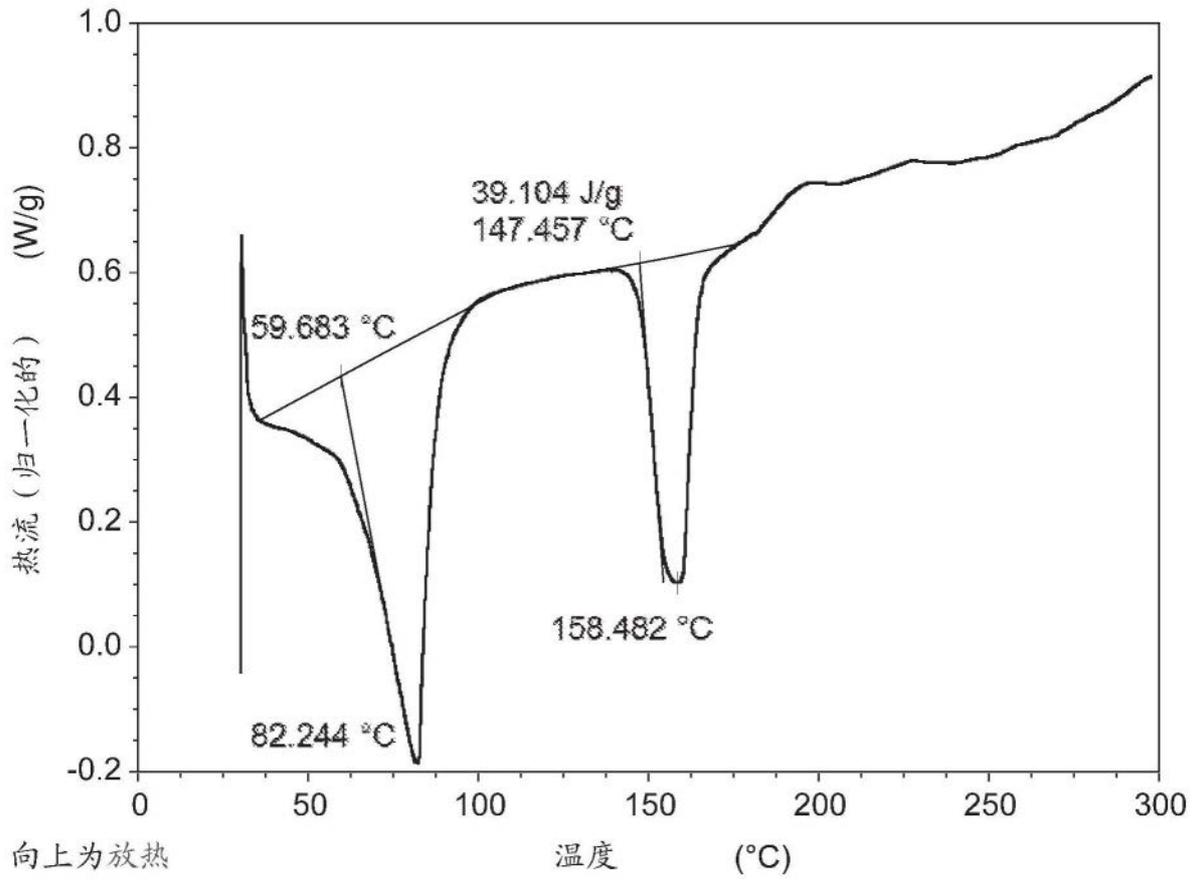


图4

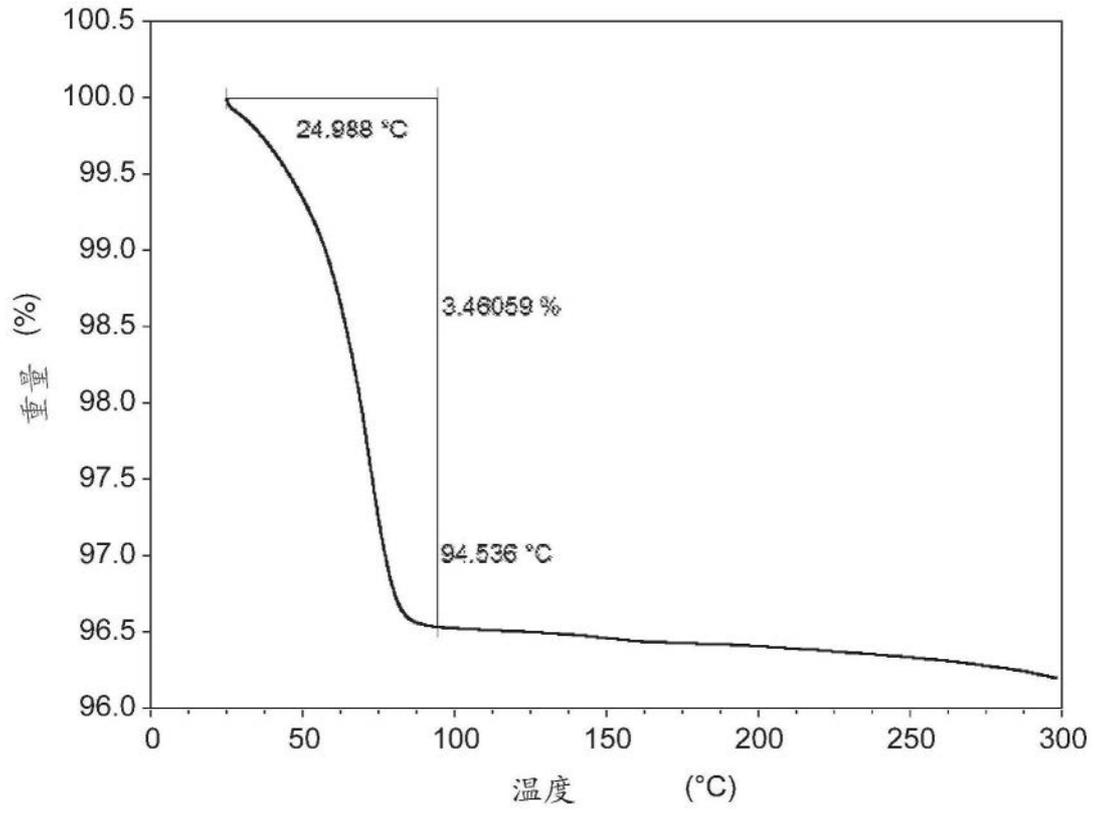


图5

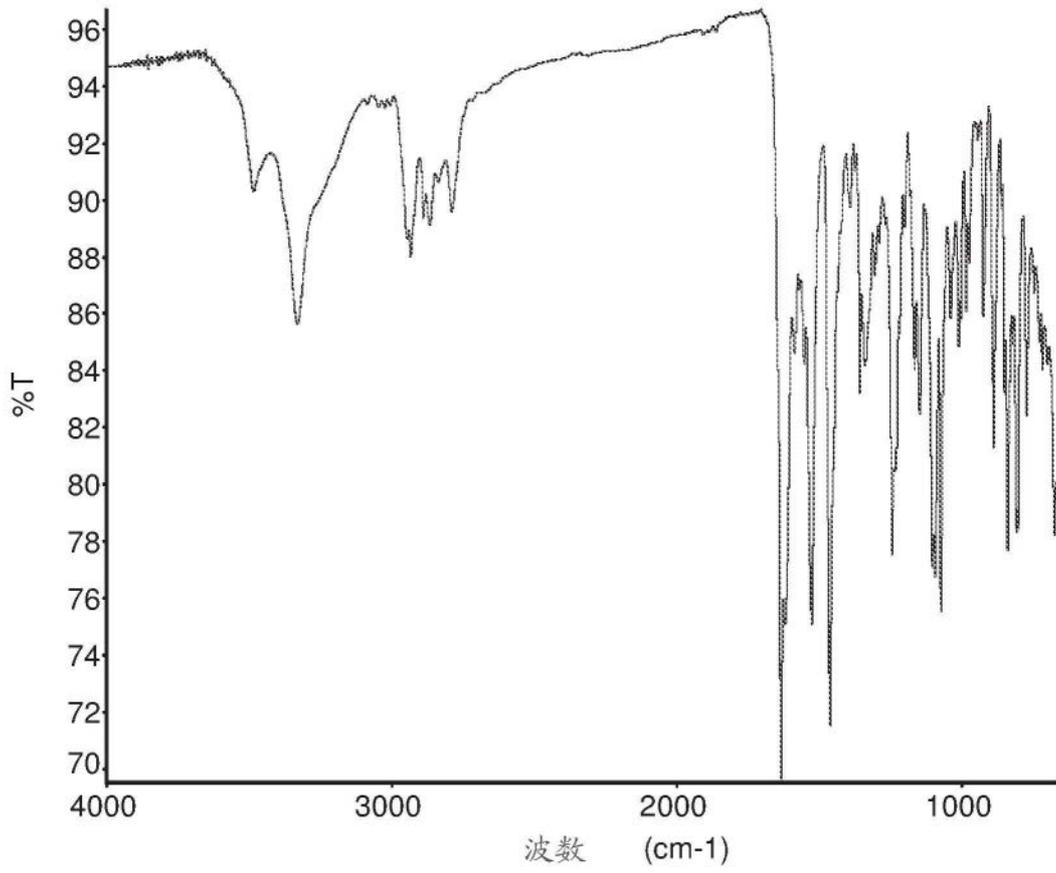


图6

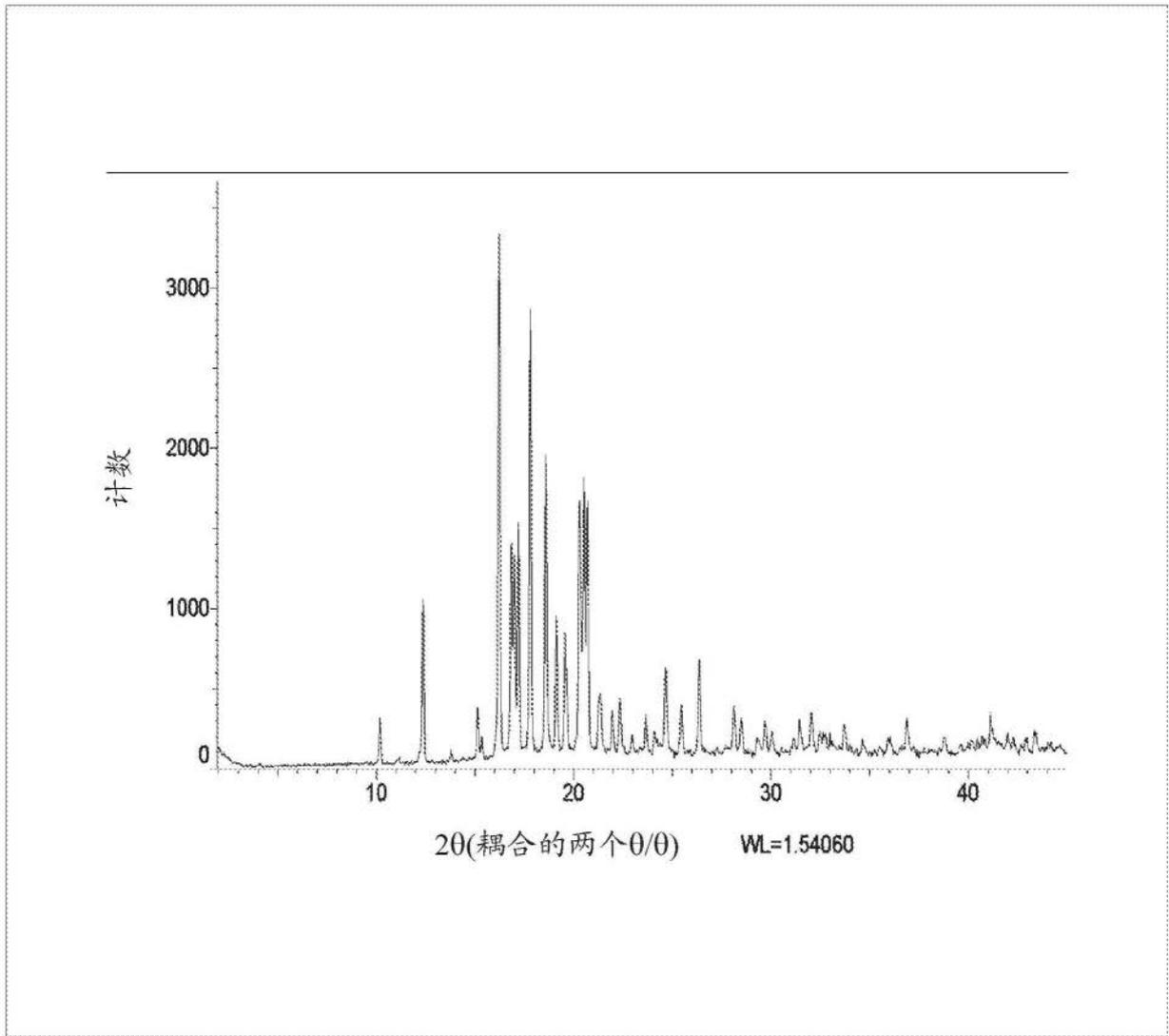


图7

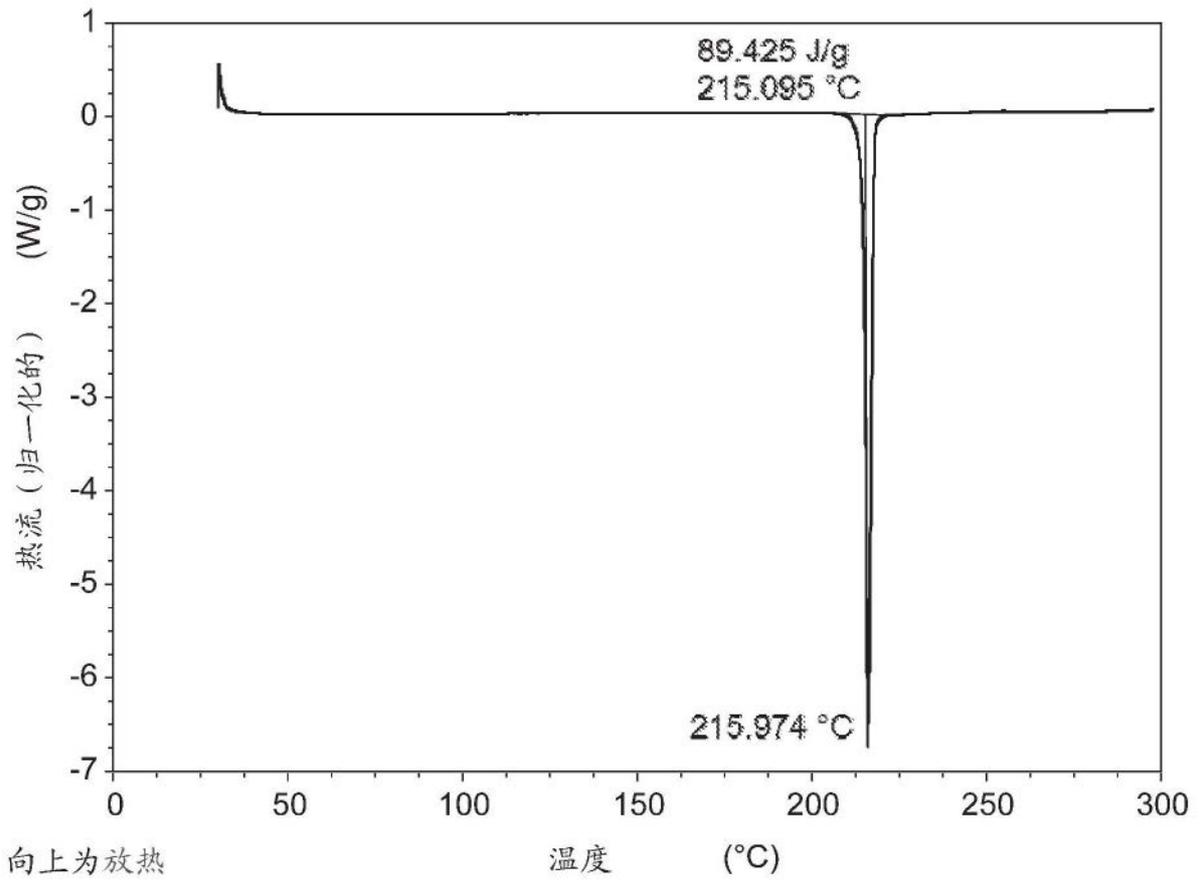


图8

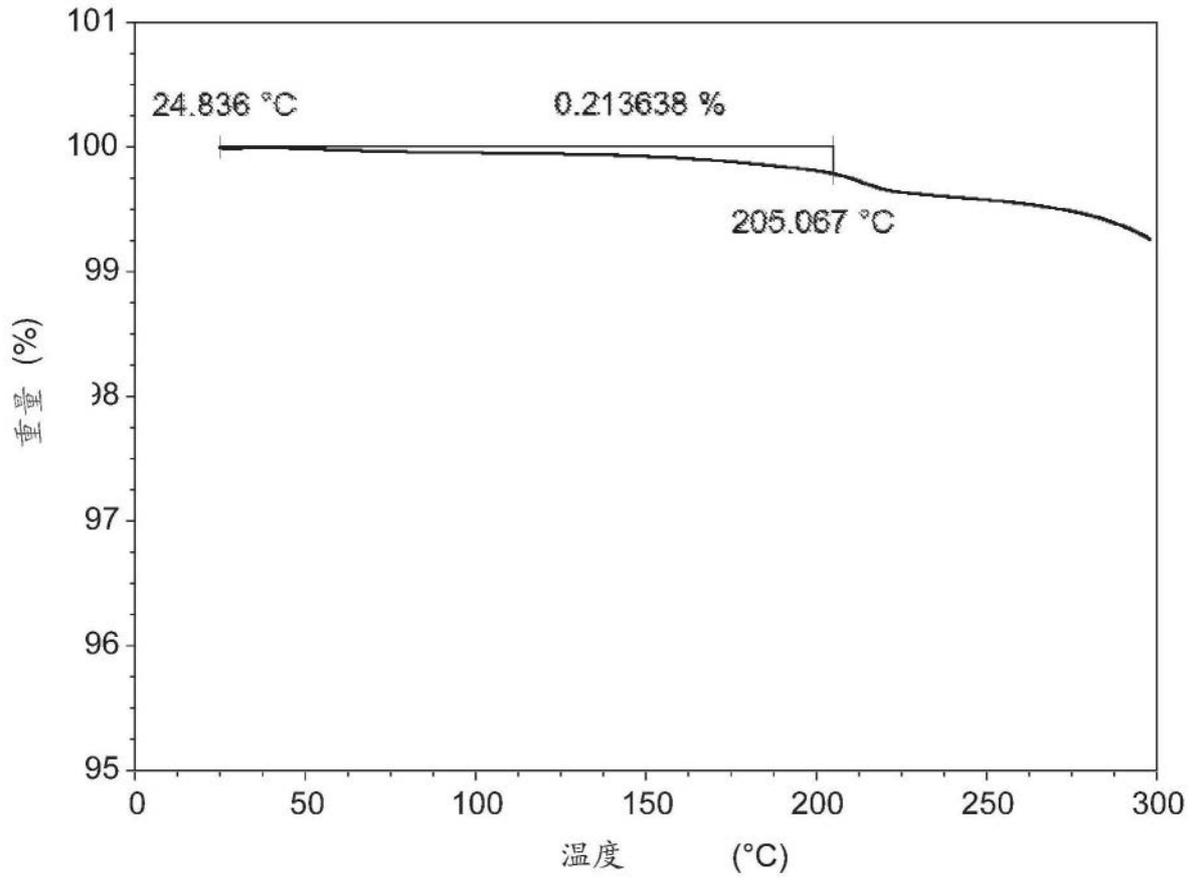


图9

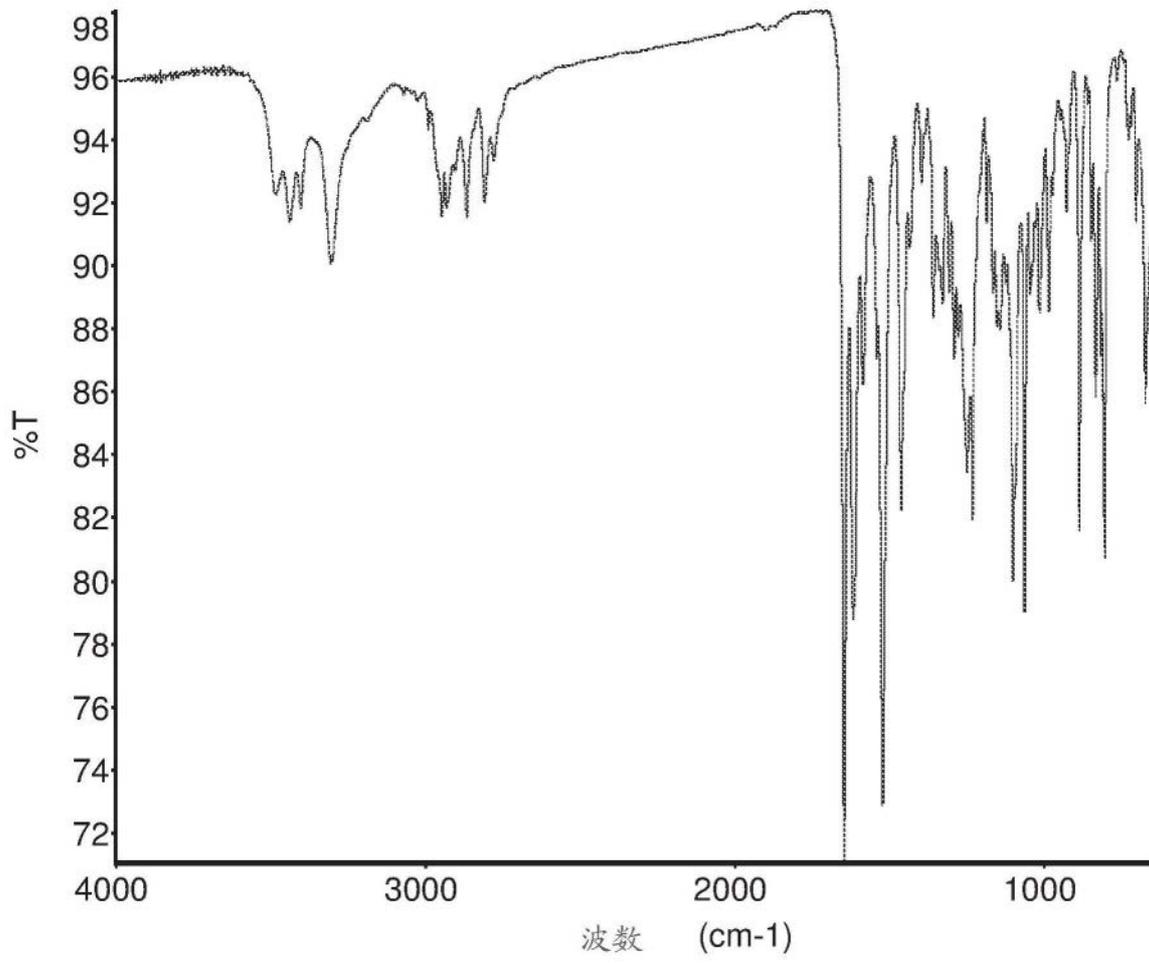


图10

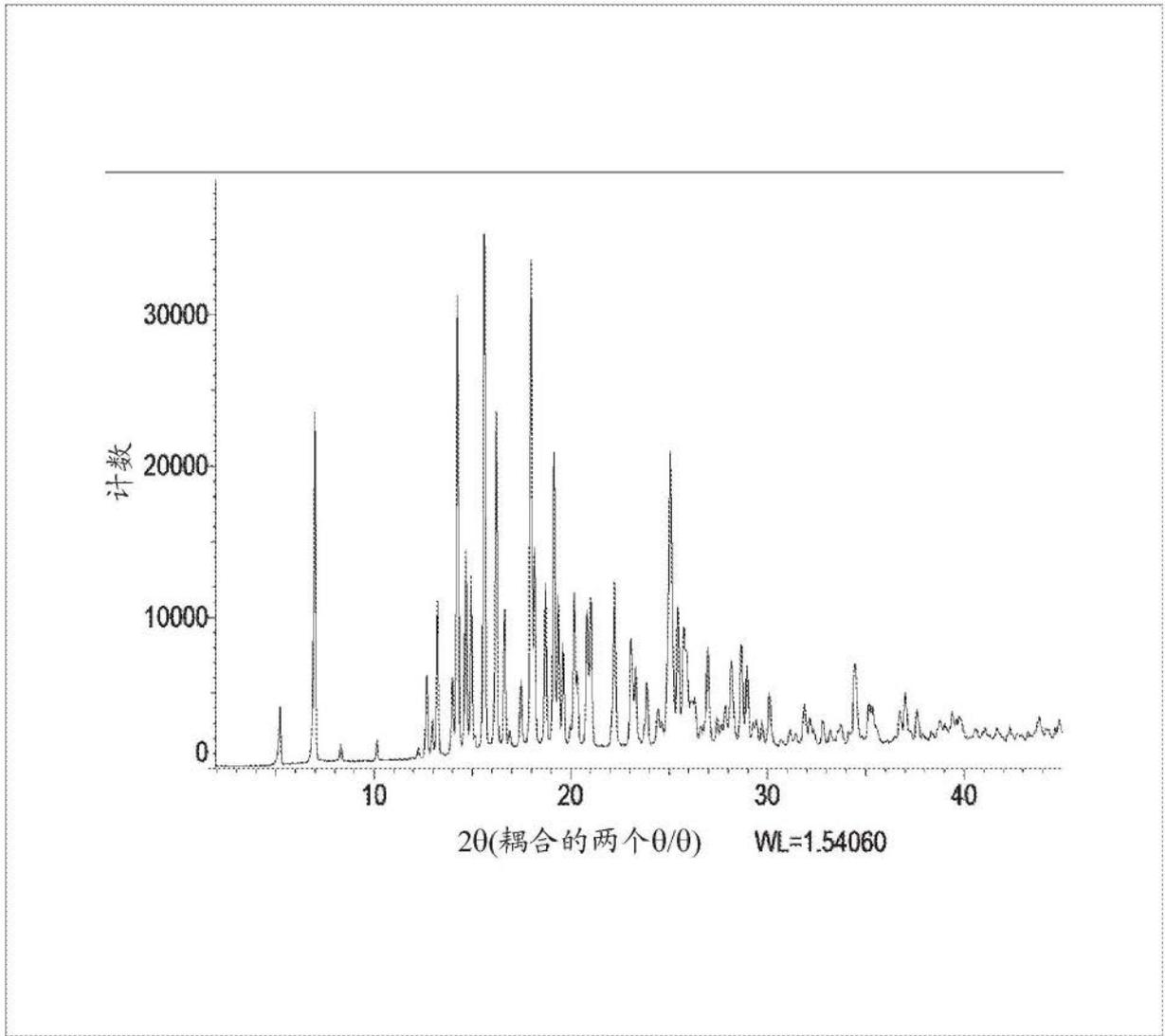


图11

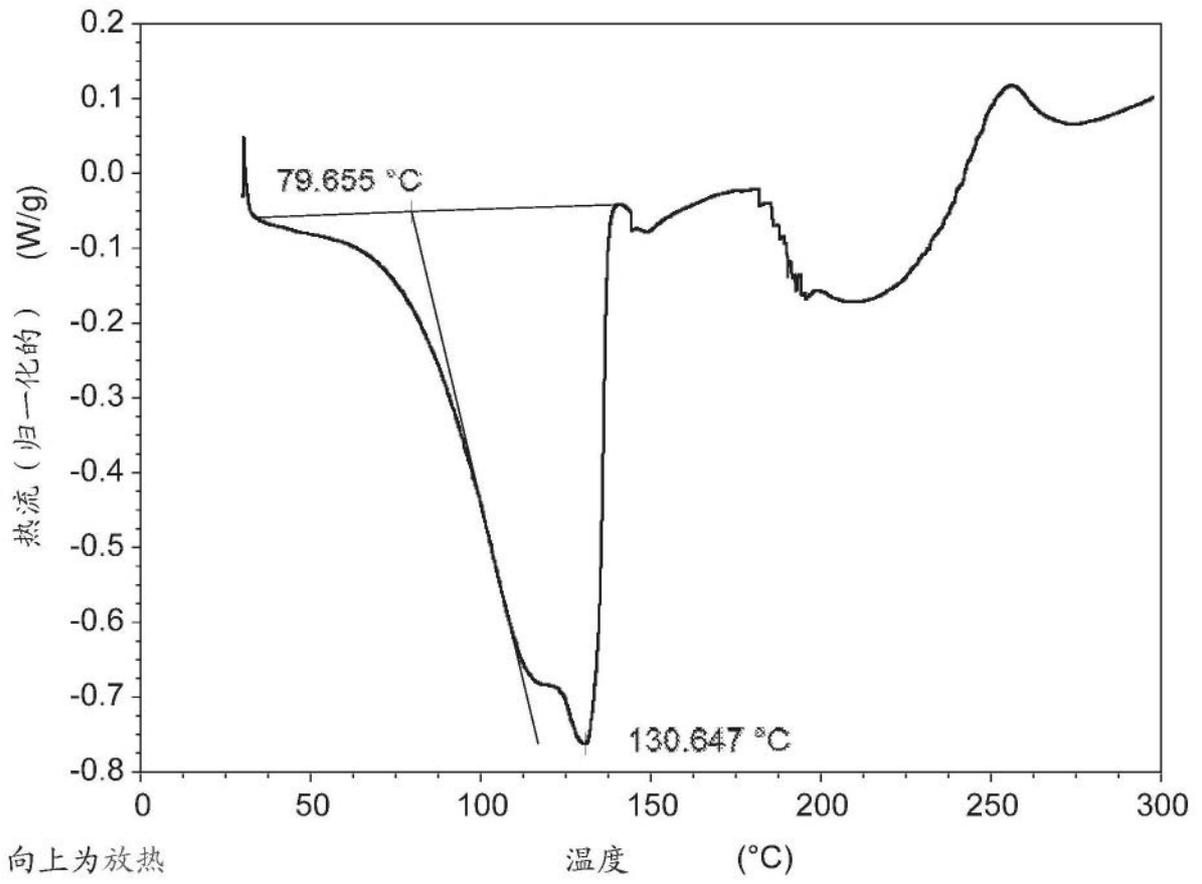


图12

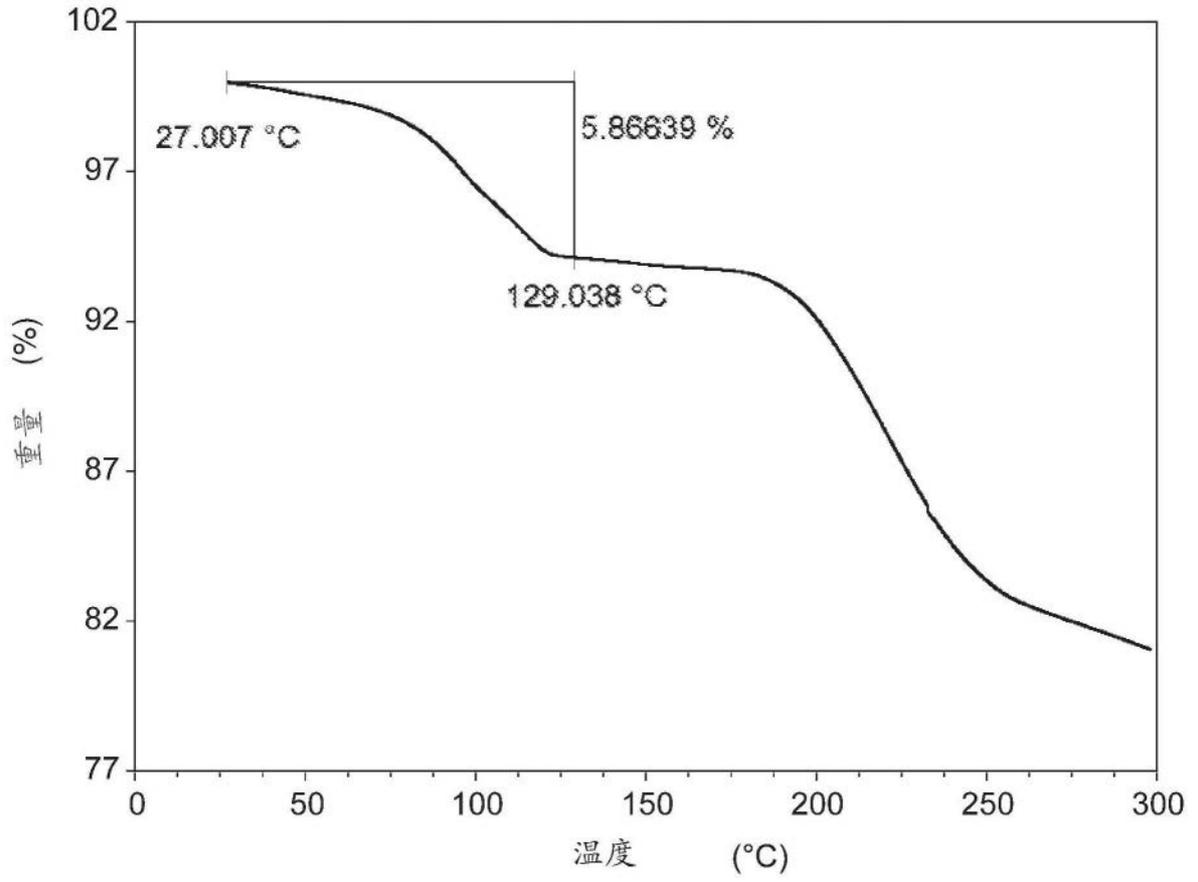


图13

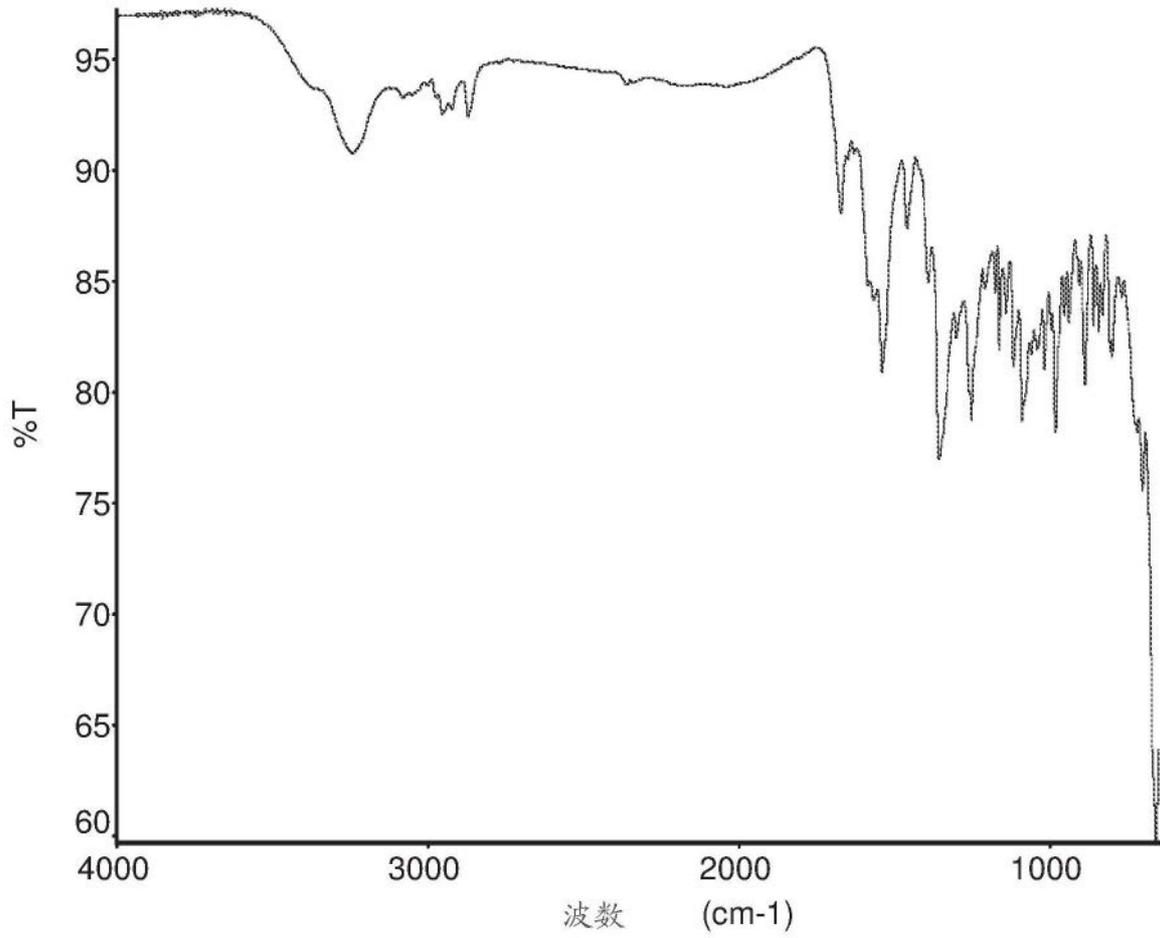


图14

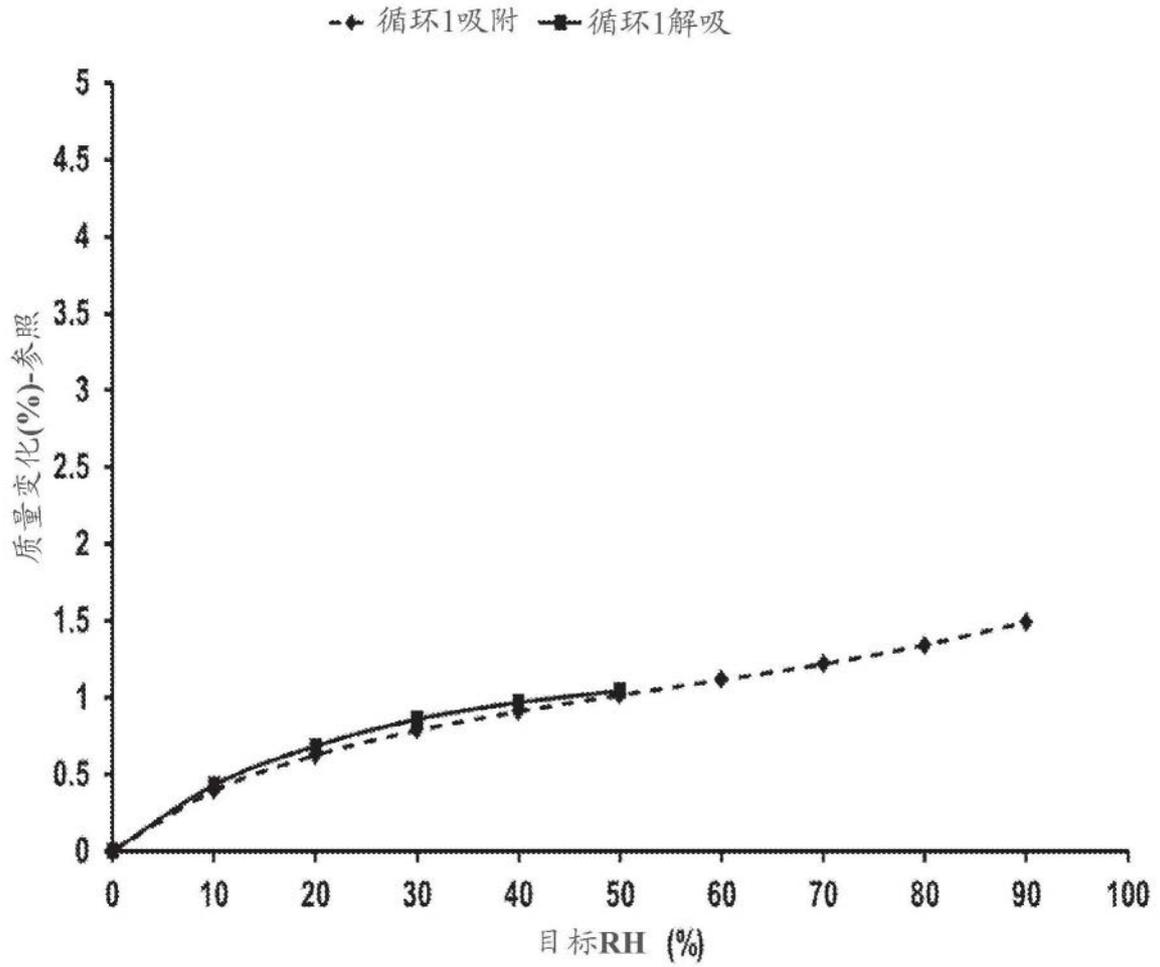


图15

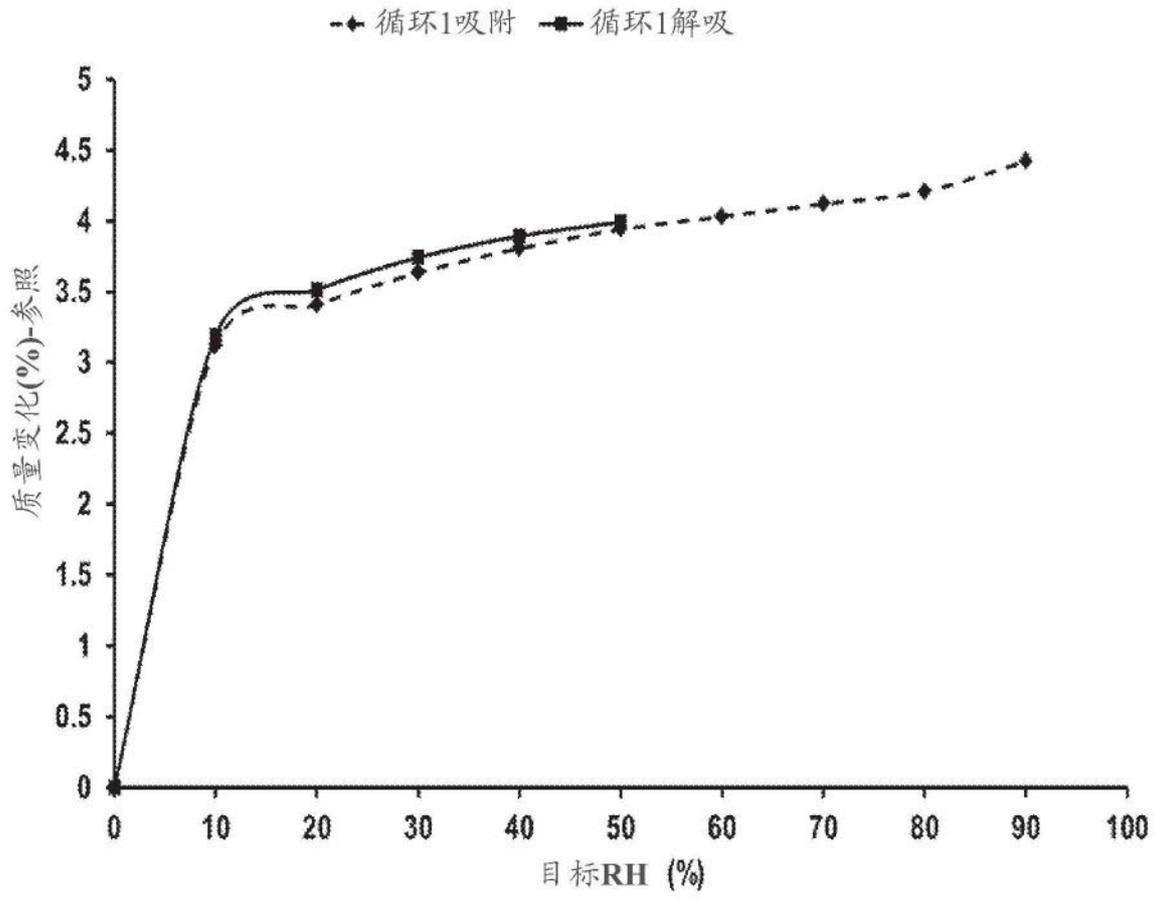


图16

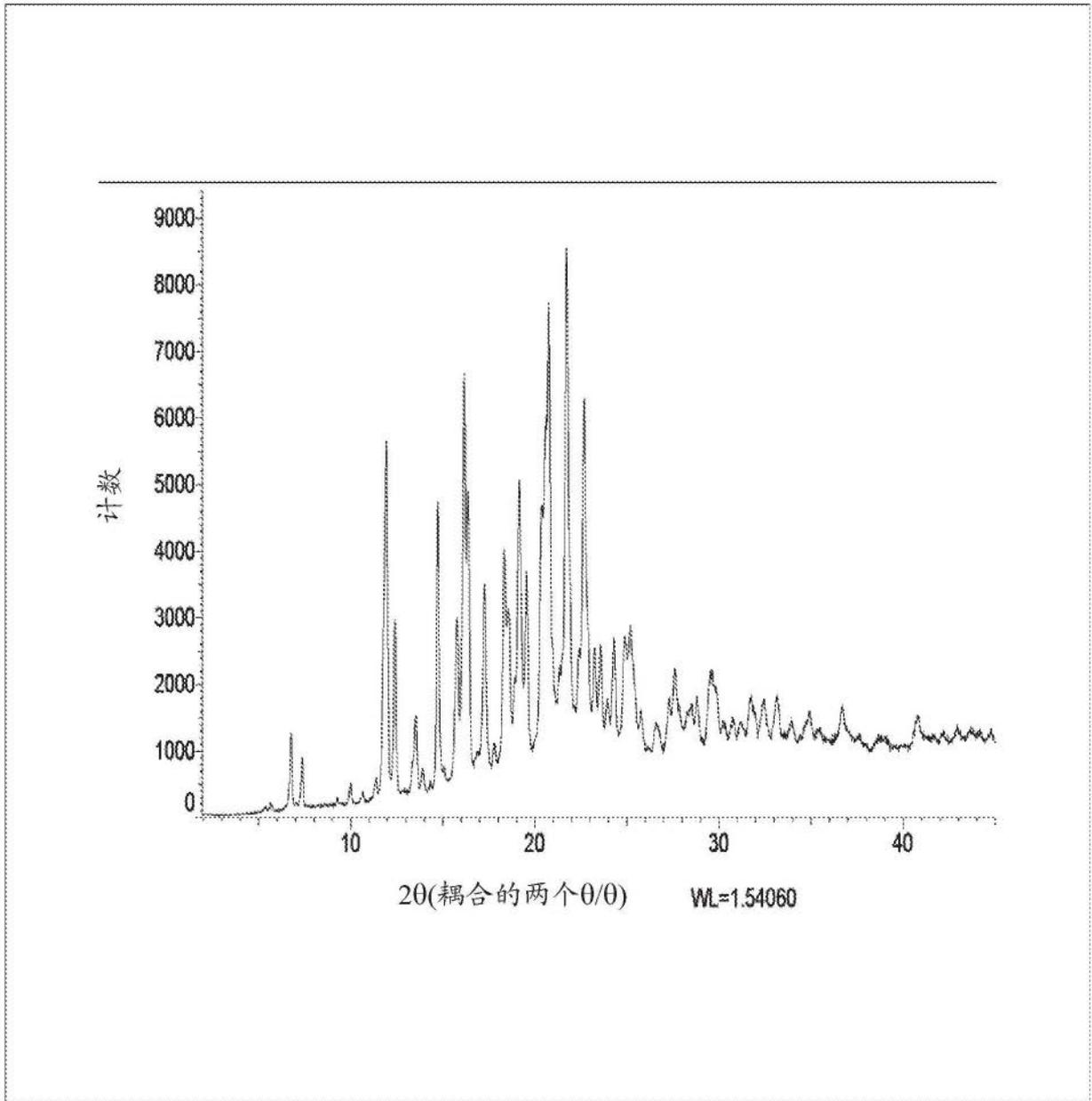


图17

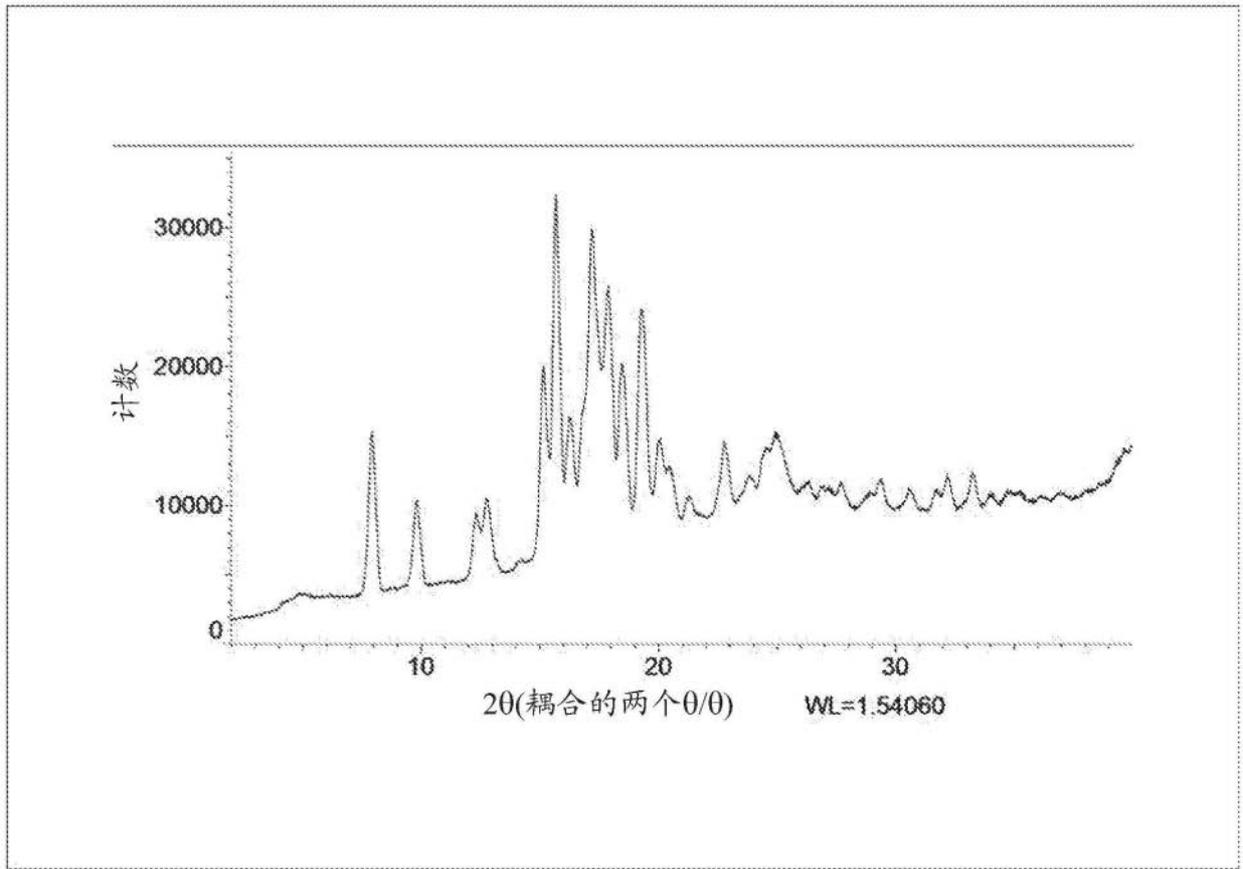


图18

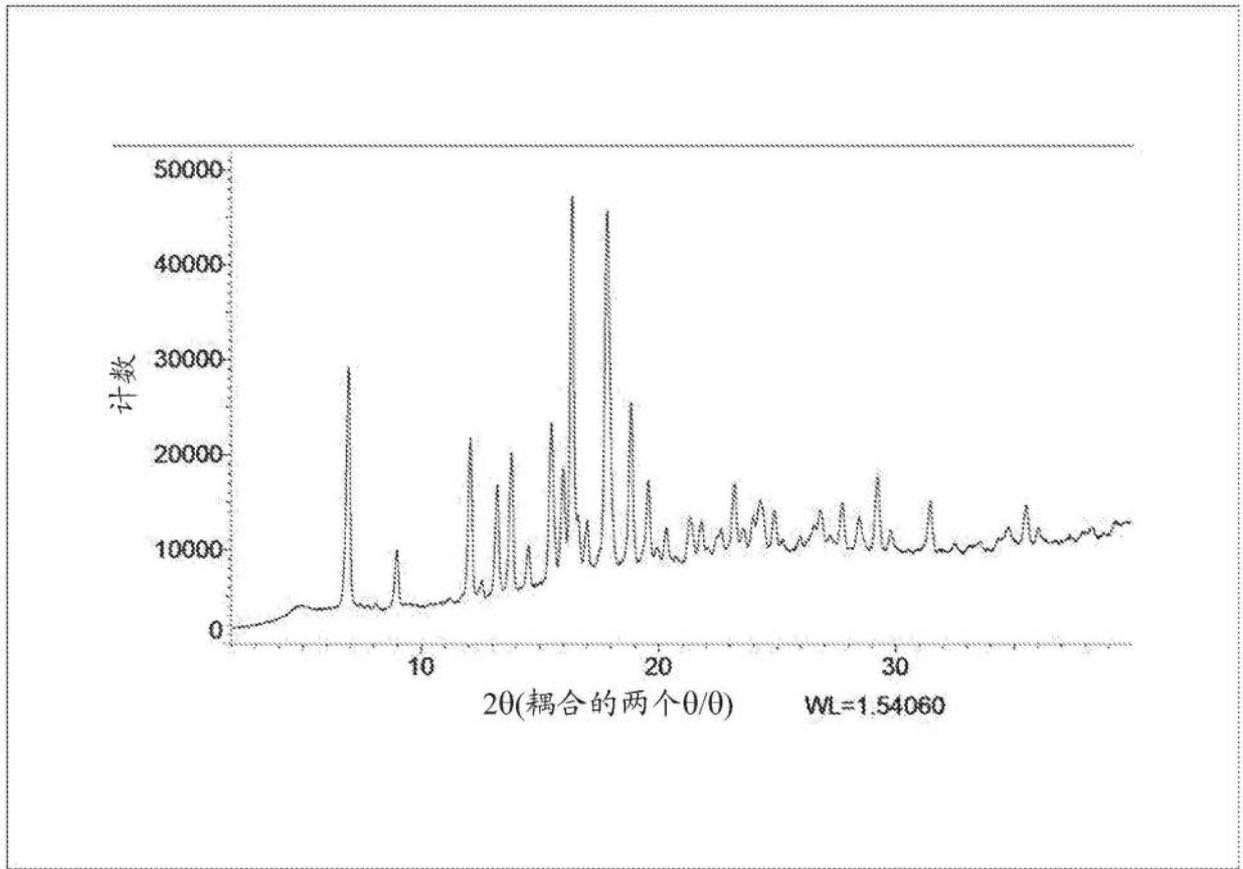


图19