



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104918620 B

(45)授权公告日 2017.06.09

(21)申请号 201380069807.4

(22)申请日 2013.11.22

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104918620 A

(43)申请公布日 2015.09.16

(30)优先权数据

3593/DEL/2012 2012.11.23 IN

750/DEL/2013 2013.03.14 IN

3172/DEL/2013 2013.10.25 IN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.07.08

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/071376 2013.11.22

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/081994 EN 2014.05.30

(73)专利权人 葛兰素史密斯克莱有限责任公司

地址 美国特拉华州

(72)发明人 M.张 R.S.坦吉拉拉

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 曹立莉

(51)Int.Cl.

A61K 31/553(2006.01)

(56)对比文件

US 2010/0204119 A1,2010.08.12,

US 2009/0076275 A1,2009.03.19,

审查员 崔义文

权利要求书6页 说明书68页

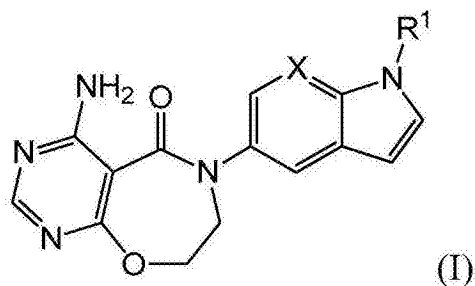
(54)发明名称

作为二酰基甘油酰基转移酶抑制剂的化合物

(57)摘要

本发明涉及作为脂酰辅酶A:二酰基甘油酰基转移酶1(DGAT-1)的抑制剂的新化合物;含有它们的药物组合物;它们的制备方法;以及它们在治疗中的用途,无论是单独使用还是与体重管理疗法或其他降低甘油三酯的疗法组合使用,以用于预防或治疗与DGAT-1功能障碍相关的疾病或者其中调节DGAT-1的活性可具有治疗益处的疾病。

1. 式 (I) 化合物或其可药用盐:



其中:

X 为 CH、CR² 或 N;

R¹ 为 (C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、4-6 元杂环烷基、苯基, 或 5 或 6 元杂芳基, 其中所述 (C₁-C₄) 烷基任选被羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、-CO₂H 或 -CO₂ (C₁-C₄) 烷基取代, 以及其中所述苯基或 5 或 6 元杂芳基任选被 -O (C₁-C₂) 烷基 O-取代或任选取代有一至三个独立选自以下的取代基: 卤素、氰基、氧代、羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、卤代 (C₁-C₄) 烷氧基、(C₃-C₇) 环烷氧基、苯基 (C₁-C₂) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基、卤代 (C₁-C₄) 烷基、羟基 (C₁-C₄) 烷基、-CO₂H, 和 -CO₂ (C₁-C₄) 烷基; 以及

R² 为卤素、(C₁-C₄) 烷基、卤代 (C₁-C₄) 烷基、(C₃-C₇) 环烷基、4-6 元杂环烷基、-NHC(O) (C₁-C₄) 烷基或 -NHC(O) (C₃-C₇) 环烷基;

条件是所述化合物不是 4-氨基-6-(1-丙基-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮, 4-氨基-6-(1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮, 3-(5-(4-氨基-5-氧代-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-6(5H)-基)-1H-吡咯-1-基)丙酸, 4-氨基-6-(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮, 4-氨基-6-(1-甲基-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮, 4-氨基-6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮, 4-氨基-6-(1-异丙基-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮, 4-氨基-6-(1-丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮, 4-氨基-6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮, 4-氨基-6-(1-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮, 4-氨基-6-(1-异丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮, 4-氨基-6-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮, 4-氨基-6-(1-环丙基-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮, 4-氨基-6-(1-苯基-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮, 4-氨基-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮, 4-氨基-6-(1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮, 4-氨基-6-(1-(3-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮, 4-氨基-6-(1-(3-氯苯基)-

1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,6-氨基-4-(7-(2-甲氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3,4-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(2H)-酮,4-氨基-6-(1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(2-氟苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(噻唑-2-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(噻唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(4-(二氟甲基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(4-(二氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮,或4-氨基-6-(1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮。

2. 权利要求1的化合物或可药用盐,其中X为CH或CR²。

3. 权利要求1的化合物或可药用盐,其中X为CH。

4. 权利要求1的化合物或可药用盐,其中X为N。

5. 权利要求1或权利要求2的化合物或可药用盐,其中R²为(C₃-C₇)环烷基、4-6元杂环烷基或-NHC(O)(C₃-C₇)环烷基。

6. 权利要求5的化合物或可药用盐, 其中R²为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、四氢吡喃基、-NHC(O) 环丙基、-NHC(O) 环丁基、-NHC(O) 环戊基或-NHC(O) 环己基。

7. 权利要求中1-6任一项的化合物或可药用盐, 其中R¹为任选被羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、-CO₂H或-CO₂ (C₁-C₄) 烷基取代的 (C₁-C₄) 烷基。

8. 权利要求中1-6任一项的化合物或可药用盐, 其中R¹为 (C₃-C₇) 环烷基或4-6元杂环烷基。

9. 权利要求8的化合物或可药用盐, 其中R¹为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基或四氢吡喃基。

10. 权利要求中1-6任一项的化合物或可药用盐, 其中R¹为苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基, 或三嗪基, 所述基团各自任选被-O (C₁-C₂) 烷基O-取代或任选取代有一至三个独立选自以下的取代基: 卤素、氰基、氧代、羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、卤代 (C₁-C₄) 烷氧基、(C₃-C₇) 环烷氧基、苯基 (C₁-C₂) 烷氧基、(C₁-C₄) 烷基、卤代 (C₁-C₄) 烷基、羟基 (C₁-C₄) 烷基、-CO₂H, 和-CO₂ (C₁-C₄) 烷基。

11. 权利要求10的化合物或可药用盐, 其中R¹为苯基, 所述苯基任选被-O (C₁-C₂) 烷基O-取代或任选取代有独立选自以下的一或两个取代基: 氟、氯、羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、卤代 (C₁-C₄) 烷氧基、(C₃-C₇) 环烷氧基、(C₁-C₄) 烷基, 和卤代 (C₁-C₄) 烷基。

12. 权利要求10的化合物或可药用盐, 其中R¹为呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基或异噻唑基, 所述基团各自任选取代有独立选自以下的一或两个取代基: 羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、卤代 (C₁-C₄) 烷氧基、(C₃-C₇) 环烷氧基、(C₁-C₄) 烷基, 和卤代 (C₁-C₄) 烷基。

13. 权利要求10的化合物或可药用盐, 其中R¹为吡啶基、哒嗪基、吡嗪基, 或嘧啶基, 所述基团各自任选取代有独立选自以下的一或两个取代基: 氧代、羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、卤代 (C₁-C₄) 烷氧基、(C₃-C₇) 环烷氧基、(C₁-C₄) 烷基, 和卤代 (C₁-C₄) 烷基。

14. 权利要求1的化合物, 其为:

4-氨基-6-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-环丁基-1H-吡啶并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(3-异丁氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(2-异丙氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(3,5-二氯苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(3,5-二氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(2,3-二氯苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(2-羟基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(2-(环戊基氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(2-羟基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(2-(环戊基氧基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(2-乙氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(7-环丙基-1-丙基-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

N-(5-(4-氨基-5-氧代-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-6(5H)-基)-1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-基)环丙烷甲酰胺;

4-氨基-6-(1-异丙基-7-吗啉代-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;或

N-(5-(4-氨基-5-氧代-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-6(5H)-基)-1-异丙

基-1H-吡啶-7-基) 环丙烷甲酰胺;

或其可药用盐。

15. 权利要求1的化合物, 其为:

4-氨基-6-(7-环丙基-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(2-乙基嘧啶-5-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(3-氯-2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(2-乙基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(5-甲基吡嗪-2-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(2-溴-3-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(7-环丙基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

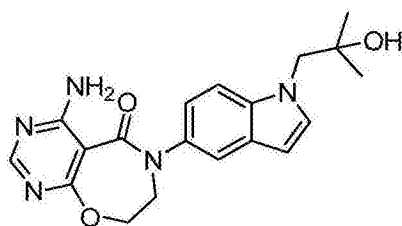
4-氨基-6-(1-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

4-氨基-6-(7-环丙基-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;或

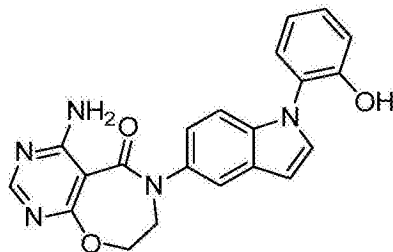
4-氨基-6-(7-环丙基-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

或其可药用盐。

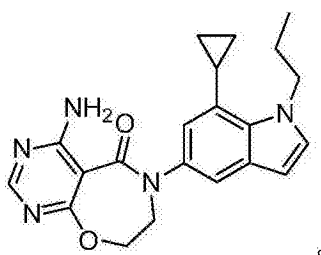
16. 权利要求1的化合物或可药用盐, 其中所述化合物为:



17. 权利要求1的化合物或可药用盐,其中所述化合物为:



18. 权利要求1的化合物或可药用盐,其中所述化合物为:



19. 药物组合物,其包含权利要求1-18中任一项的化合物或可药用盐以及可药用赋形剂。

20. 权利要求1-18中任一项的化合物在制备用于治疗肥胖症的药物中的用途。

21. 权利要求1-18中任一项的化合物在制备用于治疗痤疮的药物中的用途。

作为二酰基甘油酰基转移酶抑制剂的化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及作为脂酰辅酶A:二酰基甘油酰基转移酶1 (DGAT-1) 的抑制剂的新化合物,含有它们的药物组合物,它们的制备方法,以及它们在治疗中的用途,无论是单独使用还是与体重管理疗法或其他降低甘油三酯的疗法组合使用,用于预防或治疗与DGAT-1功能障碍相关的疾病或者其中调节DGAT-1的活性可具有治疗益处的疾病,所述疾病包括,但不限于肥胖症;肥胖症相关的障碍;遗传(1型、5型高脂血症)形式和获得形式的高甘油三酯血症或高脂蛋白血症相关的障碍,所述获得形式的高甘油三酯血症或高脂蛋白血症相关的障碍由以下因素引起,但不限于以下因素:脂肪营养不良,甲状腺功能减退,药物(β阻滞剂,噻嗪类,雌激素,糖皮质激素,移植物)和其他因素(怀孕,酒精摄入);高脂蛋白血症;乳糜微粒血症;血脂障碍;非酒精性脂肪性肝炎;糖尿病;胰岛素抵抗;代谢综合征;心血管结果;心绞痛;过量的毛发生长(包括与多毛症相关的综合征);肾病综合征;纤维化如心肌、肾和肝纤维化;丙型肝炎病毒感染和痤疮或其它皮肤疾病。

背景技术

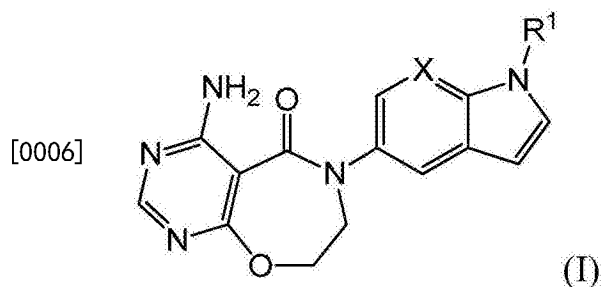
[0002] 肥胖症是在全世界许多国家的人中达到流行性比例的医学病症。它是还与妨碍生活活动和生活方式的其他疾病或病症相关的或诱导所述疾病或病症的一种病症。肥胖症被认为是其他疾病和病症如糖尿病、高血压和动脉硬化的严重危险因素。还已知的是,由于肥胖症导致的体重增加可造成对关节如膝关节的负担,引起关节炎,疼痛和僵硬。

[0003] 因为暴食和肥胖症在一般人群中已变成这样的一个问题,当前许多个体对减轻体重、降低体重和维持健康的体重和期望的生活方式感兴趣。治疗肥胖症的一种途径是降低食物摄入和/或高脂血症。已经提出被开发出来预防甘油三酯的蓄积的分子不仅会减轻肥胖症,而且还对于降低胰岛素抵抗(即促成糖尿病发展的主要因素)具有额外的有益效果。

[0004] 脂酰辅酶A:二酰基甘油酰基转移酶1 (DGAT-1) 是催化哺乳动物甘油三酯合成的最终步骤的两种已知的DGAT酶之一。DGAT-1是牵涉到发展糖尿病和胰岛素抵抗的酶。对DGAT-1缺陷的小鼠的研究显示DGAT-1缺陷提供对抗胰岛素抵抗和肥胖症的保护,参见Chen,H.C.et al.,*J Clin Invest.*,109(8),1049-1055(2002)。因此,DGAT-1的抑制剂对于治疗代谢性疾病如肥胖症、2型糖尿病和胰岛素抵抗综合征(或代谢综合征)和其他相关或有关的疾病和病症应该是有用的。

发明内容

[0005] 本发明涉及式(I)化合物或其可药用盐:



[0007] 其中：

[0008] X为CH、CR²或N；

[0009] R¹为(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₇)环烷基、4-6元杂环烷基、苯基，或5或6元杂芳基，其中所述(C₁-C₄)烷基任选被羟基、(C₁-C₄)烷氧基、-CO₂H或-CO₂(C₁-C₄)烷基取代，以及其中所述苯基或5或6元杂芳基任选被-O(C₁-C₂)烷基O-取代或任选取代有一至三个独立选自以下的取代基：卤素、氰基、氧代、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、卤代(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₇)环烷氧基、苯基(C₁-C₂)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、羟基(C₁-C₄)烷基、-CO₂H和-CO₂(C₁-C₄)烷基；以及

[0010] R²为卤素、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₇)环烷基、4-6元杂环烷基、-NHC(O)(C₁-C₄)烷基或-NHC(O)(C₃-C₇)环烷基；

[0011] 条件是所述化合物不是4-氨基-6-(1-丙基-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-环丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,3-(5-(4-氨基-5-氧代-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-6(5H)-基)-1H-吡咯-1-基)丙酸,4-氨基-6-(1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-甲基-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-异丙基-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-环己基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-异丙基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(2-羟基乙基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-环丙基-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-苯基-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(4-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(3-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(3-氯苯基)-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,6-氨基-4-(7-(2-甲

氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(2H)-酮,4-氨基-6-(1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(3,4-二氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(噻唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(噻唑-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(4-(二氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,4-氨基-6-(1-(4-(二氟甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮,或4-氨基-6-(1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮。

[0012] 本发明还涉及药物组合物,其包含式(I)化合物和可药用赋形剂。

[0013] 本发明还涉及治疗肥胖症的方法,其包括给予有需要的人有效量的式(I)化合物或其可药用盐。

具体实施方式

[0014] 本发明涉及如上定义的式(I)化合物。

[0015] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中X为CH或CR²。在一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中X为CH。在另一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中X为N。

[0016] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R²为(C₃-C₇)环烷基、4-6元杂环烷基或-NHC(O)(C₃-C₇)环烷基。在一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R²为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、四氢吡喃基、-NHC(O)环丙基、-NHC(O)环丁基、-NHC(O)环戊基或-NHC(O)环己基。在一个更具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R²为环丙基、吗啉基或-NHC(O)环丙基。

[0017] 在另一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R²为环丙基、环丁基、环戊基、环己基。在一个更具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R²为环丙基。

[0018] 在另一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R²为氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基或四氢吡喃基。在一个更具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R²为吗啉基。

[0019] 在另一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R²为-NHC(O)环丙基、-NHC(O)环丁基、-NHC(O)环戊基或-NHC(O)环己基。在一个更具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R²为-NHC(O)环丙基。

[0020] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R¹为(C₁-C₄)烷基、羟基(C₁-C₄)烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、四氢吡喃基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基,或三嗪基,其中所述苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基,或三嗪基任选取代有独立选自以下的一或两个取代基:氯、溴、甲基、乙基、三氟甲基、氧代、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基,和环戊基氧基。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R¹为(C₁-C₄)烷基、羟基(C₁-C₄)烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、四氢吡喃基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基,或三嗪基,其中所述苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基,或三嗪基任选取代有独立选自以下的一或两个取代基:氯、甲基、三氟甲基、氧代、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基,和环戊基氧基。在一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R¹为正丙基、异丙基、2-羟基-2-甲基-丙-1-基、环丁基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基、2-乙基苯基、2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2-羟基苯基、2-甲氧基苯基、2-乙氧基苯基、2-异丙基氧基苯基、3-异丁基氧基苯基、3-二氟甲氧基苯基、2-三氟甲氧基苯基、3-三氟甲氧基苯基、2-甲氧基-4-甲基苯基、2-甲氧基-4-三氟甲氧基苯基、3-氯-2-甲氧基苯基、2-溴-3-甲氧基苯基、2-环戊基氧基苯基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、5-甲基-1,3,4-三唑-2-基、6-甲基吡啶-3-基、2-甲氧基-6-甲基

吡啶-3-基、1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、2-甲基嘧啶-5-基、2-乙基嘧啶-5-基、2-甲氧基嘧啶-5-基或5-甲基吡嗪-2-基。在另一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R¹为正丙基、异丙基、2-羟基-2-甲基-丙-1-基、环丁基、氧杂环丁烷基、2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2-羟基苯基、2-甲氧基苯基、2-乙氧基苯基、2-异丙基氧基苯基、3-异丁基氧基苯基、3-二氟甲氧基苯基、2-三氟甲氧基苯基、3-三氟甲氧基苯基、2-甲氧基-4-三氟甲基苯基、2-环戊基氧基苯基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基、6-甲基吡啶-3-基、1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基或2-甲基嘧啶-5-基。

[0021] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R¹为任选被羟基、(C₁-C₄)烷氧基、-CO₂H或-CO₂ (C₁-C₄)烷基取代的(C₁-C₄)烷基。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R¹为(C₁-C₄)烷基或羟基(C₁-C₄)烷基。在一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R¹为正丙基、异丙基,或2-羟基-2-甲基-丙-1-基。

[0022] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R¹为(C₃-C₇)环烷基或4-6元杂环烷基。在一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R¹为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基或四氢吡喃基。在另一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R¹为环丁基、氧杂环丁烷基或四氢吡喃基。在一个更具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R¹为环丁基或氧杂环丁烷基。

[0023] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R¹为苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基,或三嗪基,所述基团各自任选被-O (C₁-C₂)烷基O-取代或任选取代有一至三个独立选自以下的取代基:卤素、氰基、氧代、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、卤代(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₇)环烷氧基、苯基(C₁-C₂)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、羟基(C₁-C₄)烷基、-CO₂H,和-CO₂ (C₁-C₄)烷基。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R¹为苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基,或三嗪基,所述基团各自任选取代有独立选自以下的一或两个取代基:氯、溴、甲基、乙基、三氟甲基、氧代、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基,和环戊基氧基。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R¹为苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基,或三嗪基,所述基团各自任选取代有独立选自以下的一或两个取代基:氯、甲基、三氟甲基、氧代、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基,和环戊基氧基。

[0024] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R¹为苯基,所述苯基任选被-O (C₁-C₂)烷基O-取代或任选取代有一至三个独立选自以下的取代基:卤素、氰基、氧代、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、卤代(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₇)环烷氧基、苯基(C₁-C₂)烷氧基、(C₁-C₄)烷基、卤代(C₁-C₄)烷基、羟基(C₁-C₄)烷基、-CO₂H,和-CO₂ (C₁-C₄)烷基。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中R¹为苯基,所述苯基任选被-O (C₁-C₂)烷基O-取代或任选取代有独立选自以下的一或两个取代基:氟、氯、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、卤代(C₁-C₄)烷氧基、(C₃-C₇)环烷氧基、(C₁-C₄)烷基,和卤代(C₁-C₄)烷基。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合

物,其中 R^1 为苯基,所述苯基任选取代有独立选自以下的一或两个取代基:氯、溴、甲基、乙基、三氟甲基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基,和环戊基氧基。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中 R^1 为苯基,所述苯基任选取代有独立选自以下的一或两个取代基:氯、甲基、三氟甲基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基,和环戊基氧基。在一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中 R^1 为2-乙基苯基、2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2-羟基苯基、2-甲氧基苯基、2-乙氧基苯基、2-异丙基氧基苯基、3-异丁基氧基苯基、3-二氟甲氧基苯基、2-三氟甲氧基苯基、3-三氟甲氧基苯基、2-甲氧基-4-甲基苯基、2-甲氧基-4-三氟甲基苯基、3-氯-2-甲氧基苯基、2-溴-3-甲氧基苯基,或2-环戊基氧基苯基。在另一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中 R^1 为2,3-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2-羟基苯基、2-甲氧基苯基、2-乙氧基苯基、2-异丙基氧基苯基、3-异丁基氧基苯基、3-二氟甲氧基苯基、2-三氟甲氧基苯基、3-三氟甲氧基苯基、2-甲氧基-4-三氟甲基苯基,或2-环戊基氧基苯基。

[0025] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中 R^1 为呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基或异噻唑基,所述基团各自任选取代有独立选自以下的一或两个取代基:羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_3-C_7) 环烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基,和卤代 (C_1-C_4) 烷基。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中 R^1 为呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基或异噻唑基,所述基团各自任选取代有独立选自以下的一或两个取代基:甲基、三氟甲基、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基,和环戊基氧基。在一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中 R^1 为5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基或5-甲基-1,3,4-三唑-2-基。在另一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中 R^1 为5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基。

[0026] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中 R^1 为吡啶基、哒嗪基、吡嗪基,或嘧啶基,所述基团各自任选取代有独立选自以下的一或两个取代基:氧代、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、卤代 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_3-C_7) 环烷氧基、 (C_1-C_4) 烷基,和卤代 (C_1-C_4) 烷基。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中 R^1 为吡啶基、哒嗪基、吡嗪基,或嘧啶基,所述基团各自任选取代有独立选自以下的一或两个取代基:甲基、三氟甲基、羟基、氧代、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基,和环戊基氧基。在一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中 R^1 为6-甲基吡啶-3-基、2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基、1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基、2-甲基嘧啶-5-基、2-乙基嘧啶-5-基、2-甲氧基嘧啶-5-基或5-甲基吡嗪-2-基。在另一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物,其中 R^1 为6-甲基吡啶-3-基、1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基或2-甲基嘧啶-5-基。

[0027] 在一个具体的实施方案中,本发明涉及式(I)化合物或其可药用盐,其中:

[0028] X为CH或 CR^2 ;

[0029] R^1 为 (C_1-C_4) 烷基、羟基 (C_1-C_4) 烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、四氢吡喃基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基,或三嗪基,其中所述苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二

唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基，或三嗪基任选取代有独立选自以下的一或两个取代基：氯、溴、甲基、乙基、三氟甲基、氧代、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基，和环戊基氧基；以及

[0030] R^2 为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、四氢吡喃基、-NHC(O)环丙基、-NHC(O)环丁基、-NHC(O)环戊基或-NHC(O)环己基。

[0031] 在一个具体的实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其可药用盐，其中：

[0032] X为CH或 CR^2 ；

[0033] R^1 为(C₁-C₄)烷基、羟基(C₁-C₄)烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、四氢吡喃基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基，或三嗪基，其中所述苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基，或三嗪基任选取代有独立选自以下的一或两个取代基：氯、甲基、三氟甲基、氧代、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基，和环戊基氧基；以及

[0034] R^2 为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、四氢吡喃基、-NHC(O)环丙基、-NHC(O)环丁基、-NHC(O)环戊基或-NHC(O)环己基。

[0035] 在一个具体的实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其可药用盐，其中：

[0036] X为CH；以及

[0037] R^1 为(C₁-C₄)烷基、羟基(C₁-C₄)烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、四氢吡喃基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基，或三嗪基，其中所述苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基，或三嗪基任选取代有独立选自以下的一或两个取代基：氯、甲基、三氟甲基、氧代、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基，和环戊基氧基。

[0038] 在一个具体的实施方案中，本发明涉及式(I)化合物或其可药用盐，其中：

[0039] X为N；

[0040] R^1 为(C₁-C₄)烷基、羟基(C₁-C₄)烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、四氢吡喃基、苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基，或三嗪基，其中所述苯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基，或三嗪基任选取代有独立选自以下的一或两个取代基：氯、甲基、三氟甲基、氧代、羟基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、异丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基，和环戊基氧基。

[0041] 本发明还涉及在实验部分示例的化合物。

[0042] 本发明的具体化合物包括：

[0043] 4-氨基-6-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮；

[0044] 4-氨基-6-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮；

[0045] 4-氨基-6-(1-环丁基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮；

[0046] 4-氨基-6-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮；

[0047] 4-氨基-6-(1-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮；

[0048] 4-氨基-6-(1-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮；

[0049] 4-氨基-6-(1-(3-(二氟甲氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮；

[0050] 4-氨基-6-(1-(3-异丁氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮；

[0051] 4-氨基-6-(1-(2-异丙氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮；

[0052] 4-氨基-6-(1-(3,5-二氯苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮；

[0053] 4-氨基-6-(1-(3,5-二氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮；

[0054] 4-氨基-6-(1-(2,3-二氯苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮；

[0055] 4-氨基-6-(1-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮；

[0056] 4-氨基-6-(1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮；

[0057] 4-氨基-6-(1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮；

[0058] 4-氨基-6-(1-(2-羟基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮；

[0059] 4-氨基-6-(1-(2-(环戊基氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮；

[0060] 4-氨基-6-(1-(2-羟基苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,

4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮;

[0061] 4-氨基-6-(1-(2-(环戊基氧基) 苯基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮;

[0062] 4-氨基-6-(1-(2-乙氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮;

[0063] 4-氨基-6-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮;

[0064] 4-氨基-6-(7-环丙基-1-丙基-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮;

[0065] N-(5-(4-氨基-5-氧代-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-6 (5H) -基)-1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-基) 环丙烷甲酰胺;

[0066] 4-氨基-6-(1-异丙基-7-吗啉代-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮;

[0067] N-(5-(4-氨基-5-氧代-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-6 (5H) -基)-1-异丙基-1H-吡啶-7-基) 环丙烷甲酰胺;

[0068] 4-氨基-6-(7-环丙基-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮;

[0069] 4-氨基-6-(1-(2-乙基嘧啶-5-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮;

[0070] 4-氨基-6-(1-(3-氯-2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮;

[0071] 4-氨基-6-(1-(2-甲氧基-4-甲基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮;

[0072] 4-氨基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮;

[0073] 4-氨基-6-(1-(2-甲氧基-6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮;

[0074] 4-氨基-6-(1-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮;

[0075] 4-氨基-6-(1-(2-乙基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮;

[0076] 4-氨基-6-(1-(5-甲基吡嗪-2-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮;

[0077] 4-氨基-6-(1-(5-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮;

[0078] 4-氨基-6-(1-(2-溴-3-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮;

[0079] 4-氨基-6-(7-环丙基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

[0080] 4-氨基-6-(1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

[0081] 4-氨基-6-(1-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

[0082] 4-氨基-6-(7-环丙基-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;和

[0083] 4-氨基-6-(7-环丙基-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮;

[0084] 或其可药用盐。

[0085] 本领域普通技术人员会认识到,当使用不同的命名软件时,本发明的化合物可具有可供选择的名称。

[0086] 本发明还涉及式(I)化合物或任何示例化合物,或它们的可药用盐,用于治疗。具体而言,用于治疗脂酰辅酶A:二酰基甘油酰基转移酶1(DGAT-1)介导的疾病,诸如肥胖症,肥胖症相关的障碍,遗传(1型、5型高脂血症)形式和获得形式的高甘油三酯血症或高脂蛋白血症相关的障碍,高脂蛋白血症,乳糜微粒血症,血脂障碍,非酒精性脂肪性肝炎,糖尿病,胰岛素抵抗,代谢综合征,心血管结果,心绞痛,过量的毛发生长(包括与多毛症相关的综合征),肾病综合征,纤维化如心肌、肾和肝纤维化,丙型肝炎病毒感染和痤疮或其它皮肤疾病。具体而言,本发明涉及式(I)化合物或任何示例化合物,或它们的可药用盐,用于治疗肥胖症。

[0087] 本发明还涉及式(I)化合物或任何示例化合物,或它们的可药用盐,用作药物。本发明还涉及式(I)化合物或任何示例化合物或它们的可药用盐在制备 用于治疗肥胖症的药物中的用途。

[0088] 典型地,但不是绝对地,本发明的盐是可药用盐。涵盖在术语“可药用盐”中的盐是指本发明化合物的非毒性盐。含有碱性胺官能团或其他碱性官能团的所公开的化合物的盐可通过本领域已知的任何合适的方法制备,包括用无机酸处理游离碱,所述无机酸诸如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸等,或用有机酸处理游离碱,所述有机酸诸如乙酸,三氟乙酸,马来酸,琥珀酸,扁桃酸,富马酸,丙二酸,丙酮酸,草酸,乙醇酸,水杨酸,吡喃糖基酸诸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸, α -羟基酸诸如柠檬酸或酒石酸,氨基酸诸如天冬氨酸或谷氨酸,芳族酸诸如苯甲酸或肉桂酸,磺酸诸如对甲苯磺酸,甲磺酸,乙磺酸等。可药用盐的实例包括硫酸盐,焦硫酸盐,硫酸氢盐,亚硫酸盐,重亚硫酸盐,磷酸盐,氯化物,溴化物,碘化物,乙酸盐,丙酸盐,癸酸盐,辛酸盐,丙烯酸盐,甲酸盐,异丁酸盐,己酸盐,庚酸盐,丙炔酸盐(propiolate),草酸盐,丙二酸盐,琥珀酸盐,辛二酸盐,癸二酸盐,富马酸盐,马来酸盐,丁炔-1,4-二酸盐,乙炔-1,6-二酸盐,苯甲酸盐,氯苯甲酸盐,甲基苯甲酸盐,二硝基苯甲酸盐,羟基苯甲酸盐,甲氧基苯甲酸盐,邻苯二甲酸盐,苯乙酸盐,苯基丙酸盐,苯基丁酸盐,柠檬酸盐,乳酸盐, γ -羟基丁酸盐,乙醇酸盐,酒石酸盐,扁桃酸盐和磺酸盐诸如二甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1磺酸盐和萘-2磺酸盐。

[0089] 含有羧酸官能团或其他酸性官能团的所公开的化合物的盐可通过与合适的碱反

应制备。羧酸可药用盐可用提供可药用阳离子的碱制得,所述盐包括碱金属盐(尤其是钠盐和钾盐)、碱土金属盐(尤其是钙盐和镁盐)、铝盐和铵盐,以及羧酸可药用盐可从生理学可接受的有机碱制得,所述有机碱诸如三甲基胺、三乙基胺、吗啉、吡啶、哌啶、甲基吡啶、二环己基胺、N,N'-二苄基乙二胺、2-羟基乙基胺、双-(2-羟基乙基)胺、三-(2-羟基乙基)胺、普鲁卡因、二苄基哌啶、去氢枞胺(dehydroabietylamine)、N,N'-去氢枞胺、二葡萄糖胺、N-甲基葡萄糖胺、三甲基吡啶、胆碱、奎宁、喹啉,和碱性氨基酸诸如赖氨酸和精氨酸。

[0090] 不是可药用的其他盐可用于制备本发明化合物,并且这些应被视为本发明的另一方面。这些盐诸如草酸盐或三氟乙酸盐,尽管它们本身不是可药用的,但是可用于制备在获得本发明化合物和它们的可药用盐时用作中间体的盐。

[0091] 本申请使用的术语“式(I)化合物”或“所述式(I)化合物”是指一种或多种式(I)的化合物。式(I)化合物可以固体或液体形式存在。在固态时,其可以结晶或非结晶形式或作为它们的混合物存在。对于结晶或非结晶化合物,本领域技术人员将理解可药用溶剂合物。对于结晶性溶剂合物,在结晶时溶剂分子被掺入晶格中。溶剂合物可包含非水溶剂诸如但不限于乙醇、异丙醇、DMSO、乙酸、乙醇胺和乙酸乙酯,或者它们可包含水作为溶剂(该溶剂被掺入到晶格中)。其中水为溶剂(该溶剂被掺入到晶格中)的溶剂合物通常称为“水合物”。水合物包括化学计量量的水合物以及含有可变量水的组合物(compositions)。本发明包括所有该类溶剂合物。

[0092] 本领域技术人员还应理解,以结晶形式(包括其各种溶剂合物)存在的本发明的某些化合物可显示多晶型现象(即出现不同结晶结构的能力)。这些不同晶型,通常称为“多晶型物”。本发明包括所有该类多晶型物。多晶型物有相同的化学组成,但是具有不同的堆积(packing)、几何排列和其它可描述的结晶固态的性质。因此,多晶型物可具有不同的物理性质,例如形状、密度、硬度、可变形性、稳定性和溶解性质。多晶型物通常具有不同的熔点、IR光谱和X-射线粉末衍射图,其可用于鉴定。本领域技术人员将会理解,可制备不同多晶型物,例如,通过改变或调整在制备化合物时所用的反应条件或试剂。例如,温度、压力或溶剂的变化可产生多晶型物。此外,一种多晶型物在某些条件下可自发转化成另一种多晶型物。

[0093] 式(I)化合物或其盐可按立体异构形式存在(例如,其含有一个或多个不对称碳原子)。单独的立体异构体对映异构体和非对映异构体)和这些异构体的混合物包括在本发明范围内。同样地,应理解式(I)的化合物或盐可按不同于该式中所示的互变异构形式存在,并且这些也包括在本发明范围内。应理解,本发明包括上文定义的具体组的所有组合和亚类。本发明的范围包括立体异构体的混合物以及纯化的对映异构体或对映异构体/非对映异构体富集的混合物。应理解,本发明包括上文定义的具体组的所有组合和亚类。

[0094] 本发明还包括同位素标记的化合物,其除以下事实外与式(I)所述的那些化合物相同:一个或多个原子被原子质量或质量数不同于天然常见的原子质量或质量数的原子代替。可引入本发明化合物及其可药用盐中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素,诸如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I和¹²⁵I。

[0095] 含有上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本发明的化合物和所述化合物的可药用盐在本发明范围内。同位素标记的本发明的化合物,例如引入了放射性同位素诸如³H或¹⁴C的那些化合物,用于药物和/或底物组织分布测定。氚代的即³H和碳-14即¹⁴C同位素由于其易于制备及可检测性而是特别优选的。¹¹C和¹⁸F同位素特别用于PET(正电子发射断

层扫描术), 以及 ^{125}I 同位素特别用于 SPECT (单光子发射计算机断层扫描), 所有这些都用于脑成像。此外, 用较重的同位素诸如氘即 ^2H 取代可提供导致更大的代谢稳定性的治疗益处, 例如体内半衰期增加或剂量需求减小, 由此在一些情况中是优选的。通常可通过进行下文的方案和/或实施例披露的操作, 通过用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备同位素标记的式 (I) 化合物和本发明的以下化合物。

[0096] 定义

[0097] 术语以其公认的含义使用。以下定义意在澄清、而不是限制所定义的术语。

[0098] 本申请使用的术语“烷基”表示具体特定数目的碳原子的饱和的、直链或支链烃部分。术语“ C_1 - C_4 烷基”是指含有 1 到 4 个碳原子的烷基部分。示例性烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0099] 当术语“烷基”与其他取代基组合使用时, 诸如“卤代 (C_1 - C_4) 烷基”或“羟基 (C_1 - C_4) 烷基”, 所述术语“烷基”意在涵盖二价的直链或支链烃基团, 其中连接点通过烷基部分。“卤代 (C_1 - C_4) 烷基”意在表示在所述烷基部分的一个或多个碳原子上含有 1 至 4 个碳原子、具有一个或多个可以相同或不同的卤素原子的基团, 其为直链或支链碳基团。用于本发明的“卤代 (C_1 - C_4) 烷基”基团的实例包括但不限于, $-\text{CHF}_2$ (二氟甲基)、 $-\text{CF}_3$ (三氟甲基)、 $-\text{CCl}_3$ (三氯甲基)、1,1-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基和六氟异丙基。用于本发明的“羟基 (C_1 - C_4) 烷基”基团的实例包括但不限于, 羟基甲基、羟基乙基, 和羟基异丙基。

[0100] 本申请使用的术语“环烷基”是指含有特定数目的碳原子的非芳族、饱和的环状烃环。术语“ $(\text{C}_3$ - $\text{C}_7)$ 环烷基”是指含有 3 至 7 个碳原子的非芳族环状烃环。用于本发明的示例性“ $(\text{C}_3$ - $\text{C}_7)$ 环烷基”基团包括但不限于, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基, 和环庚基。

[0101] “烷氧基”是指含有通过氧连接原子连接的上文定义的烷基的基团。术语“ $(\text{C}_1$ - C_4) 烷氧基”是指通过氧连接原子连接的具有至少 1 个和至多 4 个碳原子的直链或支链烃基团。用于本发明的示例性“ $(\text{C}_1$ - C_4) 烷氧基”基团包括但不限于, 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。

[0102] 术语“卤代 (C_1 - C_4) 烷氧基”是指具有至少 1 个和至多 4 个碳原子、具有一个或多个卤素原子的直链或支链烃基团, 所述卤素原子可以相同或不同, 与一个或多个碳原子相连, 所述基团通过氧连接原子连接。用于本发明的示例性“卤代 (C_1 - C_4) 烷氧基”基团包括但不限于, $-\text{OCHF}_2$ (二氟甲氧基)、 $-\text{OCF}_3$ (三氟甲氧基), 和 $-\text{OCH}(\text{CF}_3)_2$ (六氟异丙氧基)。

[0103] “环烷氧基”是指通过氧连接原子连接的含有上文定义的环境烷基的基团。术语“ $(\text{C}_3$ - $\text{C}_7)$ 环烷氧基”是指有通过氧连接原子连接的具有 3 至 7 个碳原子的非芳族、饱和的、环状烃环。用于本发明的示例性“ $(\text{C}_3$ - $\text{C}_7)$ 环烷氧基”基团包括但不限于, 环丙基氧基、环丁基氧基、环戊基氧基、环己基氧基、和环庚基氧基。

[0104] 本申请使用的“卤素”或“卤代”是指 F、Cl、Br 或 I。“氧代”表示双键的氧部分; 例如, 若直接与碳原子相连则形成羰基部分 ($\text{C}=\text{O}$)。“羟基”意在表示基团 $-\text{OH}$ 。本申请使用的术语“氰基”是指基团 $-\text{CN}$ 。

[0105] 本申请使用的“4-6 元杂环烷基”表示包含非芳族、一价单环基团的基团或部分, 其为饱和的或部分饱和的, 含有 4、5 或 6 个环原子, 所述环原子包括一个或两个独立选自氧、硫和氮的杂原子。用于本发明的 4-6 元杂环烷基基团的说明性实例包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、咪唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基、四氢呋

喃基、二氢呋喃基、1,3-二氧杂环戊烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-氧杂硫杂环戊烷基、1,3-氧杂硫杂环己烷基和1,3-二噻烷基。

[0106] 本申请使用的“5或6元杂芳基”表示包含非芳族、一价单环基团的基团或部分的基团或部分,其含有5或6个环原子,包括至少一个碳原子和1至4个独立选自氮、氧和硫的杂原子。经选择的5元杂芳基基团含有一个氮、氧或硫环杂原子,并任选含有1、2或3个额外的氮环原子。经选择的6元杂芳基基团含有1、2或3个氮环杂原子。用于本发明的5或6元杂芳基基团的说明性实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基和三嗪基。

[0107] 本申请使用的术语“任选地”表示随后描述的一个或多个事件可能发生或可能不发生,并且同时包括发生的一个或多个事件和不发生的一个或多个事件。

[0108] 术语“独立地”表示当一个以上的取代基选自许多可能的取代基时,那些取代基可以相同或不同。说明书通篇提供的式(I)的各种基团和取代基的可选择的定义意在单独地具体描述本申请披露的每种化合物种类,以及一种或多种化合物种类的组。本发明的范围包括这些基团和取代基定义的任一组合。

[0109] 药物组合物

[0110] 本发明还提供药物组合物(也称为药物制剂),其包含式(I)化合物或其可药用盐和一种或多种赋形剂(在药学领域也称为载体和/或稀释剂)。赋形剂是可药用的,意思是制剂的其他成分相容以及对其接受者(即患者)是无害的。

[0111] 根据本发明的另一方面,提供了制备药物组合物的方法,包括将式(I)化合物或其可药用盐与至少一种赋形剂混合(或掺和)。

[0112] 药物组合物可为每个剂量单位含有预定量的活性成分的单位剂量形式。所述单位可含有治疗有效剂量的式(I)化合物或其可药用盐或一定比例的治疗有效剂量,从而在给定的时间可给予多个单位剂量形式以达到期望的治疗有效剂量。优选的单位剂量制剂是本申请上文所述的含有活性成分的每日剂量或亚剂量或其适当的比例的那些。此外,所述药物组合物可通过药学领域熟知的任何方法制备。

[0113] 药物组合物可适应于通过任何适当的途径给药,例如,经口服(包括口腔或舌下),直肠,鼻,局部(包括含服,舌下或经皮),阴道或胃肠外(包括皮下,肌内,静脉内或皮内)途径给药。所述组合物可通过药学领域已知的任何方法制备,例如,通过使活性成分与一种或多种赋形剂结合。

[0114] 当适应于口服给药时,药物组合物可为离散单位诸如片剂或胶囊剂,粉末或颗粒,于水性或非水性液体中的溶液或悬浮液,可食用泡沫或搅打剂(whip,或水包油型液体乳液或油包水型乳液。本发明的化合物或其盐或本发明的药物组合物也可被掺入到糖果、薄片剂(wafer)和/或条型(tongue tape)制剂中,用于作为“快速溶解”的药物给药。

[0115] 例如,就以片剂或胶囊剂形式进行的口服给药而言,可将活性药物组分与口服的无毒的可药用惰性载体如乙醇、甘油、水等混合。粉末剂或颗粒剂如下制备:将化合物研磨至合适的微细尺寸,然后与经类似研磨的药物载体如可食用的碳水化合物(如淀粉或甘露醇)混合。也可存在矫味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

[0116] 胶囊剂如下制备：如上所述制备粉末混合物，然后填充到成形的明胶或非明胶壳中。可将助流剂和润滑剂如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇加到粉末混合物中，然后进行填充操作。也可加入崩解剂或增溶剂如琼脂、碳酸钙或碳酸钠以改善胶囊剂被摄入时的药物利用度。

[0117] 此外，当期望或需要时，也可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺到混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖（如葡萄糖或β-乳糖）、玉米甜味剂、天然胶和合成胶（如阿拉伯胶、西黄蓍胶、海藻酸钠）、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。在这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0118] 片剂如下配制：例如制备粉末混合物，制粒或预压片，加入润滑剂和崩解剂，然后压制成片剂。粉末混合物如下制备：将经合适研磨的化合物与上述稀释剂或基质以及任选的粘合剂（如羧甲基纤维素、海藻酸盐、凝胶或聚乙烯吡咯烷酮）、溶液延迟剂（solution retardant）（如石蜡）、吸收促进剂（如季胺盐）和/或吸收剂（如膨润土、高岭土或磷酸二钙）混合。粉末混合物可如下制粒：润湿粘合剂如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶液、纤维素溶液或聚合物溶液，然后挤压过筛。作为可选择的制粒方法，粉末混合物可通过压片机来处理，导致不完全成形的预压片破裂成颗粒。可通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油的方式来对颗粒进行润滑以防止与片剂成形模粘连。然后将经润滑的混合物压制成片剂。本发明的化合物或盐也可与自由流动的惰性载体组合，并在不经历制粒或预压片步骤的情况下直接压制成片剂。可提供透明的或不透明的保护性包衣，所述包衣由以下包衣层构成：由虫胶形成的隔离包衣层、由糖或聚合物形成的包衣层和由蜡形成的光亮包衣层。可将染料加到这些包衣中以区分不同的剂量。

[0119] 口服流体如溶液剂、糖浆剂和酏剂可按剂量单位形式来制备，从而使给定的量含有预定量的活性成分。糖浆剂可通过将本发明的化合物或其盐溶于经合适矫味的水溶液中来制备，而酏剂通过使用无毒的含醇媒介物来制备。悬浮剂可通过将本发明的化合物或其盐分散在无毒的媒介物中来制备。也可加入增溶剂和乳化剂（如乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚）、防腐剂、矫味添加剂（如薄荷油、天然甜味剂、糖精或其它人造甜味剂）等。

[0120] 当适当时，可对用于口服给药的剂量单位制剂进行微囊化。也可例如通过将颗粒物质用聚合物、蜡等包衣或包埋到聚合物、蜡等中来制备制剂以延长或维持释放。

[0121] 在本发明中，对于递送药物组合物而言，片剂和胶囊剂是优选的。

[0122] 本申请使用的术语“治疗”是指减轻具体的病症，消除或降低所述病症的一种或多种症状，减慢或消除所述病症的进展以及在先前患病的或经诊断的患者或受试者中预防或延迟所述病症的复发。

[0123] 本发明提供了治疗含有以下疾病的哺乳动物，尤其是人的方法：肥胖症，糖尿病，高血压，抑郁症，焦虑症，药物成瘾，精神活性物质成瘾，或它们的组合。这样的治疗包含给予治疗有效量的式(I)化合物或其可药用盐至所述哺乳动物，尤其是人的步骤。所述治疗也可包括给予含有式(I)化合物或其可药用盐的治疗有效量的药物组合物至所述哺乳动物，尤其是人的步骤。

[0124] 本申请使用的术语“有效量”表示引发研究者或临床医师寻求的组织、系统、动物

或人的生物学或医学响应的药物或药剂的量。

[0125] 术语“治疗有效量”表示与未接受所述量的相应受试者相比,使疾病、障碍或副反应得到改善的治疗、治愈、预防或改善,或降低疾病或障碍的进展速度的任何量。该术语还在其范围内包括有效增强正常生理功能的量。

[0126] 用在疗法中时,治疗有效量的式(I)化合物以及其盐可作为化学原料(raw chemical)的形式给药。此外,活性成分可作为药物组合物存在。可能时,当用在疗法中时,治疗有效量的式(I)化合物或其可药用盐可作为化学原料的形式给药,其典型地作为药物组合物或制剂的活性成分给药。

[0127] 本发明的化合物或其盐的精确的治疗有效量将取决于多种因素,包括但不限于,待治疗的受试者(患者)的年龄和体重,要求治疗的精确障碍及其严重性,药物制剂/组合物的性质,以及给药途径,并且最终将由主治医师或兽医决定。典型地,提供治疗的式(I)化合物或其可药用盐的范围为约每天0.1至100mg/kg接受者(患者,哺乳动物)的体重,更通常地范围为0.1至10 mg/kg体重每天。可接受的日剂量可为约0.1至约1000mg/天,以及优选为约1至约100mg/天。该量可以每天的单次剂量给予或以每天的数次(诸如2、3、4、5或更多)亚剂量给予,从而使得总的日剂量是相同的。有效量的其盐可作为有效量的式(I)化合物本身的一定比例确定。用于治疗的其他剂量对于治疗本申请提及的其他病症而言应该是适当的。一般而言,适当剂量的确定可容易地由医学或药学领域的技术人员获得。

[0128] 此外,本发明提供了本发明化合物与体重管理疗法或其他降低甘油三酯的疗法组合使用的用途。具体而言,本发明提供了式(I)化合物或其可药用盐或其药物组合物与至少一种其他的治疗活性剂的组合,所述其他的治疗活性剂包括另一种抗肥胖症药物和/或抗糖尿病药物。所述其他的治疗活性剂可包括例如,二甲双胍(Glucophage®),CB1受体拮抗剂,GLP-1激动剂,阿片类拮抗剂,和神经递质再摄取抑制剂。当本发明化合物与另一种抗肥胖症药物或抗糖尿病药物组合使用时,本领域技术人员应该理解,所述组合的每种化合物或药物的剂量可不同于所述药物或化合物单独使用时的剂量。适当的剂量将为本领域技术人员所理解并确定。对式(I)化合物或其可药用盐和其他一种或多种治疗活性剂的适当剂量和相关的给药时限进行选择,目的是实现期望的组合治疗效果,并且也在主治医生或临床医师专业知识和判断范围内。

[0129] 化合物制备

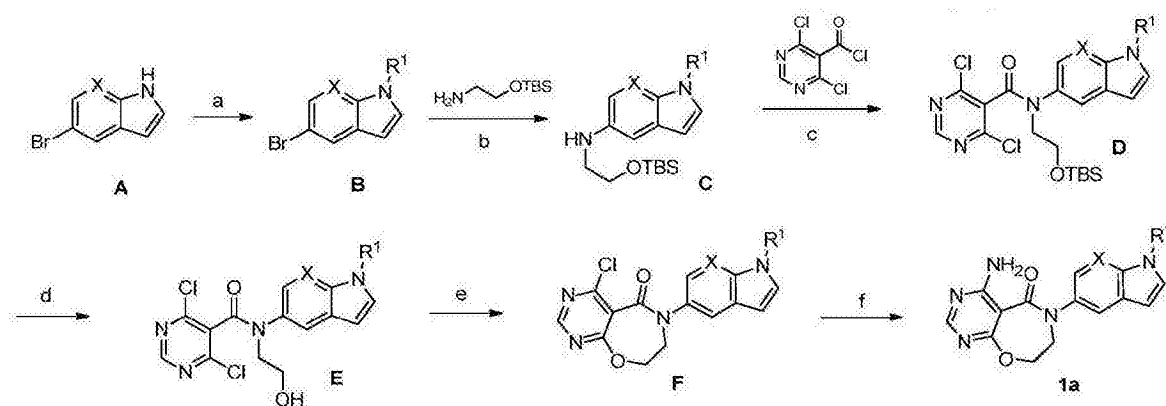
[0130] 一般合成方案

[0131] 本发明化合物可通过多种方法制得,包括熟知的标准合成方法。说明性一般合成方法在下文描述,然后在工作实施例中制备了本发明的具体的化合物。本领域技术人员将理解,若本申请描述的取代基与本申请所述的合成方法不相容,则可用对反应条件稳定的合适的保护基对所述取代基进行保护。可在反应顺序中的合适点脱除保护基,从而提供期望的中间体或目标化合物。在下文所述的所有方案中,根据合成化学的一般原则必要时可采用敏感或反应性基团的保护基。根据有机合成的标准方法(T.W.Green and P.G.M.Wuts, (1991)Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley&Sons,引入作为保护基的参考)处理保护基。这些基团可在化合物合成的合适阶段使用本领域技术人员容易显而易见的方法脱除。The selection of processes方法以及反应条件和它们的执行顺序的选择应该与本发明的化合物的制备一致。

[0132] 通式(I)的化合物及其可药用衍生物和盐的合成可由本领域技术人员如以下方案1-5中所述来完成。在以下的描述中,除非另有说明,基团如上文针对式(I)化合物所定义的那样。起始物质是市售的或使用本领域技术人员已知的方法从市售的物质制得。

[0133] 式(I)化合物可如方案1所说明的那样制备。可用当取代的烷基(或环烷基或杂环烷基)或苯基(或杂芳基)偶联前体诸如溴化物、碘化物或三氟甲磺酸酯在实现相应的烷基化或芳基化的合适条件下处理适当取代的5-溴吲哚或氮杂吲哚衍生物A,得到吲哚或氮杂吲哚衍生物B。可使用适当保护的乙醇胺在试剂诸如乙酸铯、配体诸如X-Phos和碱诸如碳酸铯存在下在甲苯中在110℃,使吲哚或氮杂吲哚B在Buchwald条件下进行氨基化。然后将由此获得的中间体C与4,6-二氯嘧啶-5-羰基氯化物偶联,得到D。在标准TBAF条件下对中间体D进行脱甲硅烷基化,得到E,然后通过乙腈中在80℃在碱诸如三乙胺存在下加热反应混合物对其进行环合,得到F。通过在室温用氨处理,用氨基取代中间体F中的氯残基,得到式(I)化合物(1a)。

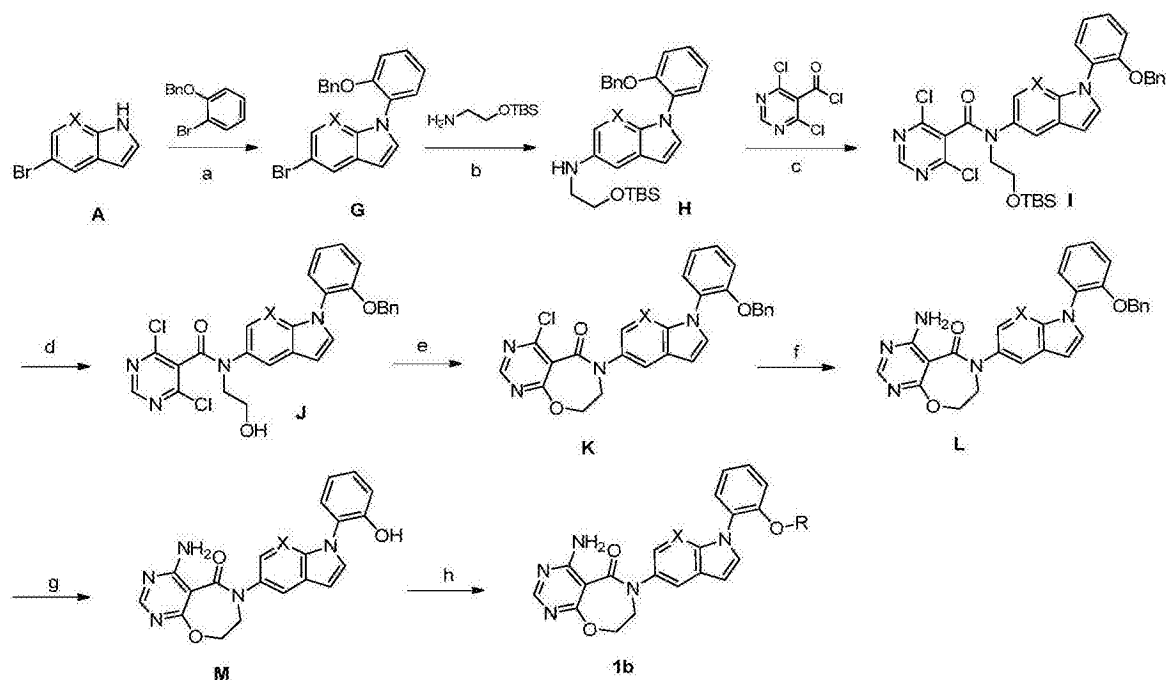
[0134]



[0135] 方案1. 试剂和条件: a) R^1 -Br或 R^1 -OTf、 CS_2CO_3 、DMF、70℃或 R^1 -I/ R^1 -Br、CuBr、Cu(OAc)₂、 K_2CO_3 、NaOH、DMF、105℃或 R^1 -I/ R^1 -Br、CuBr、Cu(OAc)₂、 K_2CO_3 、NaOH、DMF、130℃; b) Pd(OAc)₂、 CS_2CO_3 、X-Phos、甲苯、110℃; c) DCM、 Et_3N 、RT; d) TBAF、THF、RT; e) CH_3CN 、 Et_3N 、80℃; f) NH_3 、二噁烷、RT。

[0136] 式(I)化合物也可如方案2所说明的那样制备。可用1-(苄基氧基)-2-溴苯处理适当取代的5-溴吲哚或氮杂吲哚衍生物A以实现相应的芳基化,得到化合物G。可使用适当保护的乙醇胺在试剂诸如乙酸铯、配体诸如X-Phos和碱诸如碳酸铯存在下在甲苯中在110℃,使化合物G在Buchwald条件下进行氨基化。然后将由此获得的中间体H与4,6-二氯嘧啶-5-羰基氯化物偶联,得到I。在标准TBAF条件下对中间体I进行脱甲硅烷基化,得到J,然后在乙腈中在80℃在碱诸如三乙胺存在下加热反应混合物对其进行环合,得到F。通过在室温用氨处理,用氨基取代中间体K中的氯残基,得到氨基嘧啶L。然后在钯/碳催化氢解条件下对L中的掩蔽的酚进行暴露,得到酚M,此刻可用合适的烷基溴化物R-Br在标准条件下进行烷基化,得到式(I)化合物(1b)。

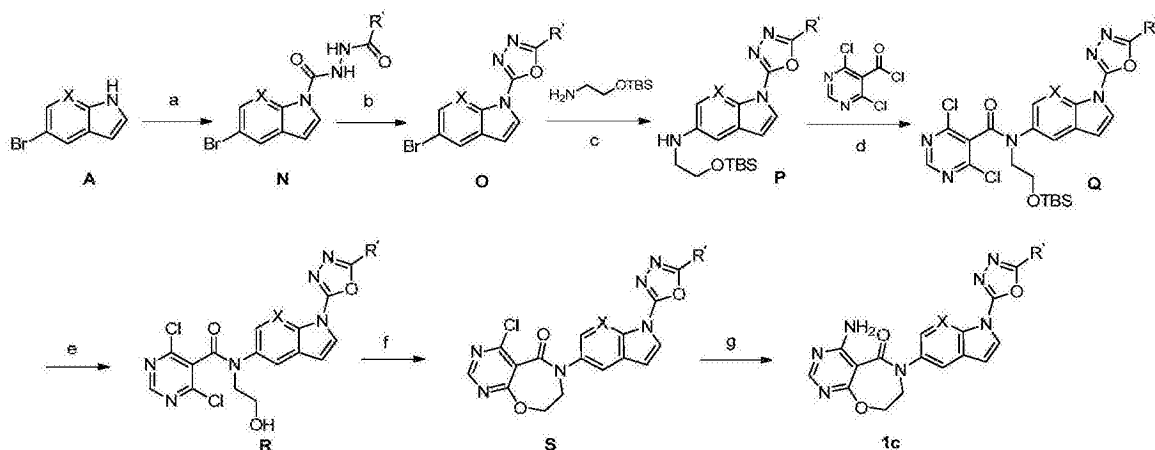
[0137]



[0138] 方案2. 试剂和条件: a) CuBr、乙烷-1,2-二胺、 K_2CO_3 、DMF、 $100^\circ C$; b) $Pd(OAc)_2$ 、 CS_2CO_3 、X-Phos、甲苯、 $100^\circ C$; c) DCM、 Et_3N 、RT; d) 3N HCl-MeOH、RT; e) CH_3CN 、 Et_3N 、 $80^\circ C$; f) NH_3 、二噁烷、RT; g) MeOH、 HCO_2NH_3 、Pd/C、回流; h) R-Br、DMF、 CS_2CO_3 、RT。

[0139] 式(I)化合物也可如方案3所说明的那样合成。首先用光气在 $0^\circ C$ 处理适当取代的5-溴吲哚或氮杂吲哚衍生物A,将其转化为反应性酰基中间体,然后将所述中间体用适当取代的酰肼在三乙胺存在下在室温处理,得到the二酰基肼N.N向噁二唑衍生物O的转化可通过在回流的甲苯中用 $POCl_3$ 处理来实现。可使用适当保护的乙醇胺在试剂诸如乙酸钡、配体诸如X-Phos和碱诸如碳酸铯存在下在甲苯中在 $110^\circ C$,使芳基溴化物O在Buchwald条件下进行氨基化。然后使由此获得的中间体P与4,6-二氯嘧啶-5-羰基氯化物偶联,得到Q。在标准酸性条件下使中间体Q脱甲硅烷化,得到R,然后通过在乙腈中在 $80^\circ C$ 在碱诸如三乙胺存在下加热反应混合物对其进行环合,得到S。通过在室温用氨处理,用氨基取代中间体S中的氯残基,得到式(I)化合物(1c)。

[0140]

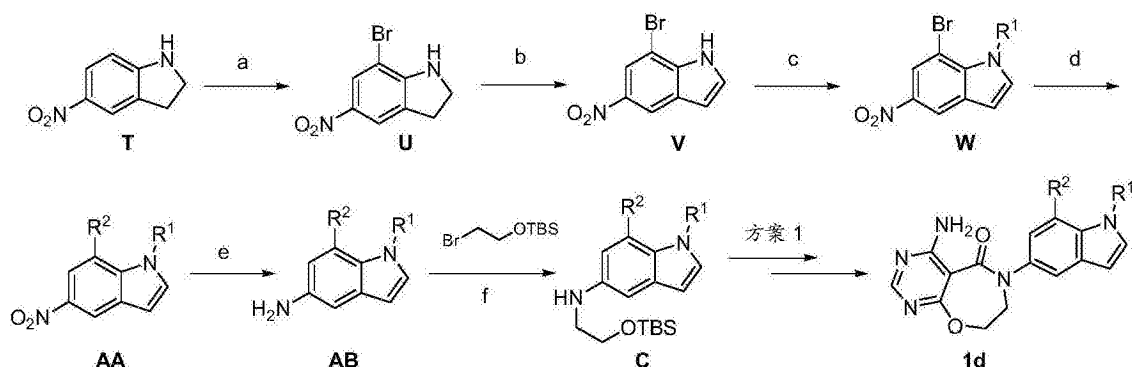


[0141] 方案3. 试剂和条件: a) 20% $COCl_2$ 在甲苯中、TEA、THF、 $0^\circ C$; 然后 NH_2NHCOR' 、TEA、RT;

b) POCl_3 、甲苯、 110°C ; c) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、X-Phos、 Cs_2CO_3 、甲苯、 110°C ; d) Et_3N 、DCM、RT; e) 3% HCl -MeOH、RT; f) Et_3N 、 CH_3CN 、 80°C ; g) NH_3 、二噁烷、RT。

[0142] 式(I)化合物也可如方案4所说明的那样合成。在第一步中使用溴/乙酸对硝基二氢吲哚衍生物T进行溴化,得到间-溴代产物U。此刻将二氢吲哚U氧化为更稳定的吲哚V,然后用适当的溴化物试剂 $\text{R}^1\text{-Br}$ 在碳酸铯和DMF存在下对所述吲哚进行烷基化(或相应地芳基化),得到吲哚W。此刻W中的溴可与适当的硼酸(或硼酸酯)在标准Suzuki条件下(或在Buchwald条件下与胺)进行偶联反应,得到7-取代的吲哚衍生物AA。在钯/碳存在下通过氢解将硝基还原为相应的胺,得到AB。然后在加热条件下将苯胺AB用适当取代的溴化物进行烷基化,得到中间体C,可如方案1中所述将其转化为式(I)化合物(1d)。

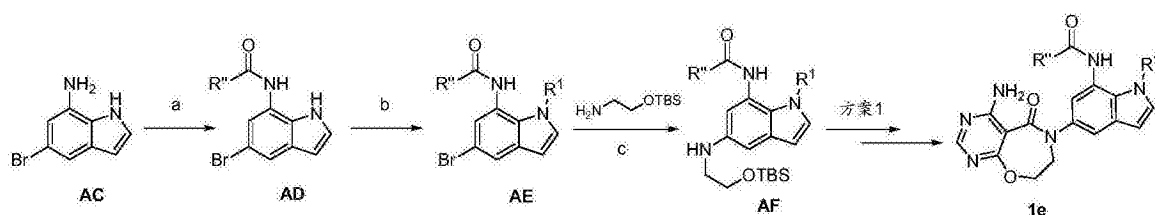
[0143]



[0144] 方案4. 试剂和条件: a) Br_2 、 AcOH 、 0°C ; b) DDQ、 EtOH 、IPA、 80°C ; c) $\text{R}^1\text{-Br}$ 、 Cs_2CO_3 、DMF、 70°C ; d) $\text{R}^2\text{-B}(\text{OH})_2$ 、 Cs_2CO_3 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、甲苯- H_2O 、 100°C ; e) Pd/C 、 EtOH 、 H_2 、RT; f) K_2CO_3 、 CH_3CN 、 80°C 。

[0145] 式(I)化合物可如方案5所说明的那样合成。可通过用适当的酰基氯 $\text{R}''\text{COCl}$ 处理吲哚AC,得到吲哚AD。N-烷基化或芳基化的的中间体AE。溴代吲哚AE与适当保护的乙醇胺在标准Buchwald条件下偶联,得到吲哚衍生物AF。将如方案1中所述的那样将中间体AF转化为式(I)化合物(1e)。

[0146]



[0147] 方案5. 试剂和条件: a) $\text{R}''\text{COCl}$ 、DCM、 Et_3N 、RT; b) $\text{R}^1\text{-I}/\text{R}^1\text{-Br}$ 、 CuBr 、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 K_2CO_3 、 NaOH 、DMF、 140°C ; c) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、X-Phos、 Cs_2CO_3 、甲苯、 100°C 。

[0148] 实验

[0149] 用下列实施例说明本发明。这些实施例不是意在限制本发明的范围,而是为本领域技术人员提供关于制备和使用本发明化合物、组合物和方法的指导。虽然描述了本发明的具体的实施方案,本领域技术人员将理解,在不脱离本发明精神和范围的情况下,可作出各种变化和修改。除非另有说明,试剂是市售的或根据文献中的操作制备。在描述方法、方案和实施例时使用的符号和规定与当前的科学文献例如, the Journal of the American

Chemical Society或the Journal of Biological Chemistry中使用的那些一致。

[0150] 在实施例中:

[0151] 化学位移表示为百万分率 (ppm) 单位。偶合常数 (J) 的单位为赫兹 (Hz)。分裂模式 (Splitting pattern) 描述外观的多重性并且指定为s (单峰), d (双峰), t (三重峰), q (四重峰), dd (双双峰), dt (双三重峰), m (多重峰), br (宽峰)。

[0152] 在硅胶上进行柱色谱。

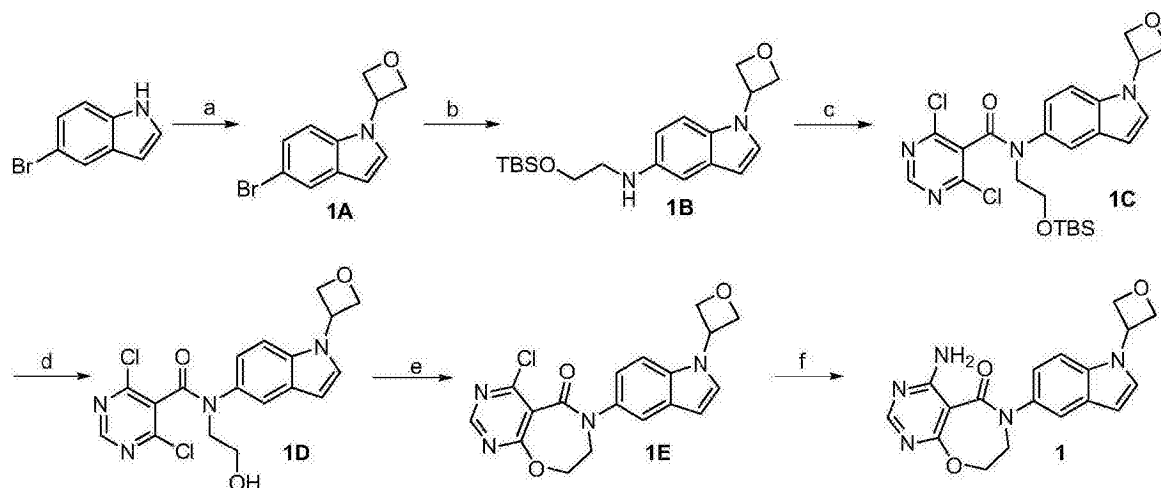
[0153] 使用的命名程序为ChemDraw[®]。

[0154] 缩写:

[0155]	Ac	乙酰基
[0156]	ACN	乙腈
[0157]	AcOH	乙酸
[0158]	Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
[0159]	DCE	二氯乙烷
[0160]	DCM	二氯甲烷
[0161]	DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
[0162]	DMF	二甲基甲酰胺
[0163]	DMSO	二甲基亚砷
[0164]	Et ₃ N	三乙胺
[0165]	EtOH	乙醇
[0166]	g	克
[0167]	h	小时
[0168]	m/z	质荷比
[0169]	MeOH	甲醇
[0170]	mmol	毫摩尔
[0171]	NMR	核磁共振
[0172]	Oxz	氧氮杂萆酮
[0173]	Pd	钯
[0174]	Pd/C	钯/碳
[0175]	Pd (Cl ₂) dppf	[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)
[0176]	Pd (OAc) ₂	乙酸钯
[0177]	Py	吡啶
[0178]	rt	室温
[0179]	TBAF	四丁基氟化铵
[0180]	TBDMS (TBS)	叔丁基二甲基甲硅烷基
[0181]	Tf ₂ O	三氟甲磺酸酐
[0182]	TFA	三氟乙酸
[0183]	TFAA	三氟乙酸酐
[0184]	THF	四氢呋喃
[0185]	X-Phos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯

[0186] 实施例1:

[0187]



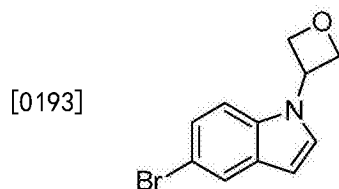
[0188] 试剂和条件: a) 甲磺酸氧杂环丁烷-3-基酯、 Cs_2CO_3 、DMF、 70°C 、1h; b) $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OTBDMS}$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 Cs_2CO_3 、X-Phos、甲苯、 110°C 、12h;

[0189] c) 4,6-二氯嘧啶-5-羰基氯化物、DCM、 Et_3N 、RT、4h; d) TBAF、THF、RT、2h; e) CH_3CN 、 Et_3N 、 80°C 、6h; f) NH_3 、二噁烷、RT、2h。

[0190] 操作

[0191] 4-氨基-6-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮:

[0192] 5-溴-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (1A):

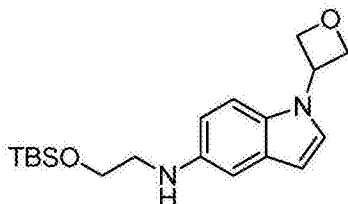


[0193]

[0194] 将甲磺酸氧杂环丁烷-3-基酯 (1.397g, 9.18mmol) 加到5-溴-1H-吡咯 (1.5g, 7.65mmol) 于DMF (15mL) 中的溶液中, 接着加入碳酸铯 (3.74g, 11.48mmol), 然后将混合物在 70°C 搅拌1h。过滤出不溶的固体, 浓缩滤液, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液, 然后经使用5%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (0.6g, 30.5%), 为油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.77 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J_1=2.0\text{Hz}$, $J_2=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.54 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 5.58-5.45 (m, 1H), 5.17 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 5.05 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H)。ESI-MS $m/z=252 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0195] N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯-5-胺 (1B):

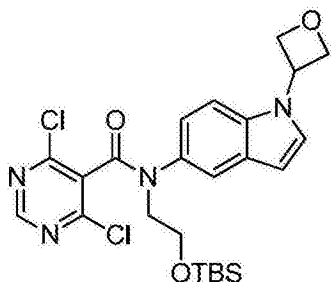
[0196]



[0197] 将实施例1A (0.6g, 2.38mmol)、2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙胺 (0.501g, 2.86mmol)、碳酸铯 (1.163g, 3.57mmol)、乙酸钯 (0.0534g, 0.238mmol) 和X-Phos (0.113g, 0.238mmol) 在甲苯 (20mL) 中的混合物在氩气下在110℃回流12h。将反应混合物冷却,用乙酸乙酯稀释,用水洗涤 (2×20mL)。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,然后经使用10%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化,得到标题化合物 (0.45g, 33%), 为油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.40 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.02-6.87 (m, 1H), 6.43 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.13 (t, J=6.8Hz, 2H), 5.05 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.27 (t, J=5.2Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。ESI-MS m/z=347 (M+H)⁺。

[0198] N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-4,6-二氯-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-5-基)嘧啶-5-甲酰胺 (1C):

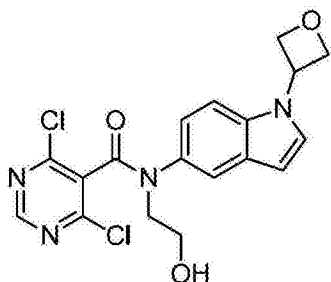
[0199]



[0200] 将4,6-二氯嘧啶-5-羰基氯化物 (0.276g, 1.558mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液滴加到实施例1B (0.45g, 1.299mmol) 和三乙胺 (0.543mL, 3.90mmol) 于DCM (20mL) 中的冰冷却的溶液中,然后将混合物搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,然后经使用15%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化,得到标题化合物 (0.45g, 62%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.46 (s, 1H), 7.68 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.43 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.50 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.47 (m, 1H), 5.12 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.97 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.03 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.89 (t, J=5.6Hz, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 6H)。ESI-MS m/z=521 (M+H)⁺。

[0201] 4,6-二氯-N-(2-羟基乙基)-N-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-5-基)嘧啶-5-甲酰胺 (1D):

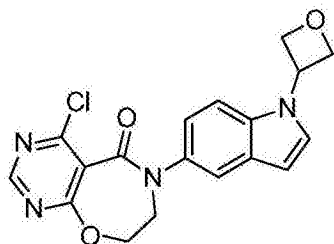
[0202]



[0203] 将TBAF (0.301g, 1.151mmol) 于THF (10mL) 中的溶液加到实施例1C (0.3g, 0.575mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中, 然后在室温搅拌2h。真空除去THF, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (0.21g, 46%), 为固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.49 (s, 1H), 7.69 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.33 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.23 (dd, J₁=2.0Hz, J₂=10.4Hz, 1H), 6.55 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.14 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.99 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.14 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.93 (t, J=5.2Hz, 2H)。ESI-MS m/z=407 (M+H)⁺。

[0204] 4-氯-6-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮(1E):

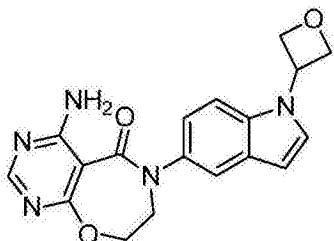
[0205]



[0206] 将实施例1D (0.21g, 0.516mmol) 和三乙胺 (0.216mL, 1.547mmol) 于乙腈中的浆液在80℃搅拌6h。将反应混合物冷却, 真空浓缩, 然后分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (0.16g, 73%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.77 (s, 1H), 7.63 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.58 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.48 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.22 (dd, J₁=1.6Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.64 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.57 (m, 1H), 5.20 (t, J=7.2Hz, 2H), 5.07 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.80 (t, J=4.8Hz, 2H), 4.08 (t, J=5.2Hz, 2H)。ESI-MS m/z=371 (M+H)⁺。

[0207] 4-氨基-6-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮(1):

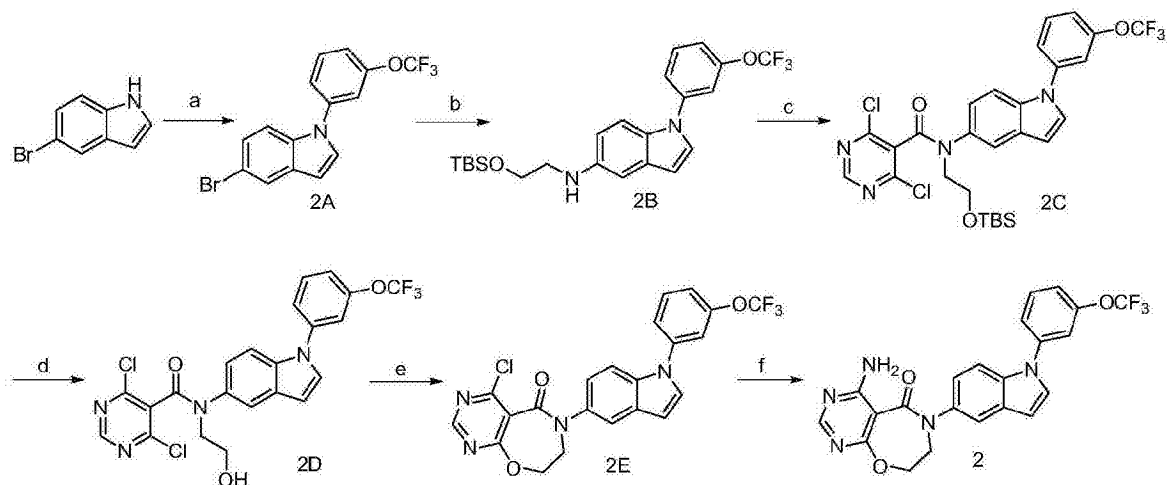
[0208]



[0209] 将实施例1E (0.15g, 0.405mmol) 于0.5M氨/1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液在室温搅拌2h。将反应混合物真空浓缩, 然后分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液, 得到标题化合物 (0.08g, 52.3%), 为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ8.17 (s, 1H), 7.81 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.55 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.13 (dd, J₁=1.8Hz, J₂=9.0Hz, 1H), 6.58 (d, J=3.0Hz, 1H), 5.78 (m, 1H), 5.06 (t, J=7.5Hz, 2H), 4.93 (t, J=6.6Hz, 2H), 4.64 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.98 (t, J=4.5Hz, 2H)。ESI-MS m/z=352 (M+H)⁺; HPLC纯度: 94%。

[0210] 实施例2:

[0211]



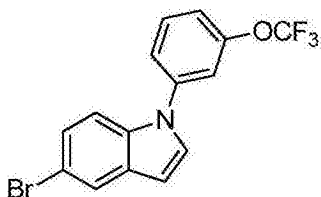
[0212] 试剂和条件:a) 1-碘代-4-(三氟甲氧基)苯、CuBr、Cu(OAc)₂、K₂CO₃、NaOH、DMF、105℃、16h;b) NH₂(CH₂)₂OTBDMS、Pd(OAc)₂、Cs₂CO₃、X-Phos、甲苯、110℃、4h;c) 4,6-二氯嘧啶-5-羰基氯化物、DCM、Et₃N、RT、2h;d) 1M HCl-MeOH、RT、2h;e) CH₃CN、Et₃N、90℃、12h;f) NH₃、二噁烷、RT、2h。

[0213] 操作

[0214] 4-氨基-6-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮:

[0215] 5-溴-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡啶(2A):

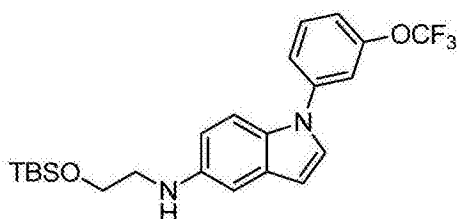
[0216]



[0217] 将1-碘代-3-(三氟甲基)苯(2.204g, 7.65mmol)加到5-溴-1H-吡啶(1.5g, 7.65mmol)和溴化亚铜(I)(0.110g, 0.765mmol)于DMF(30mL)中的溶液中,接着加入碳酸钾(2.115g, 15.30mmol),然后将混合物在100℃搅拌10分钟。然后在110℃加入NaOH(0.0131g, 0.765mmol)和乙酸铜(II)(0.138g, 0.765mmol),并将反应混合物搅拌16h。过滤出不溶的固体,浓缩滤液,然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤,然后真空浓缩滤液,得到标题化合物(0.8g, 29%),其不经任何进一步纯化就进行下一步。ESI-MS $m/z = 356 (M+H)^+$ 。

[0218] N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-1-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡啶-5-胺(2B):

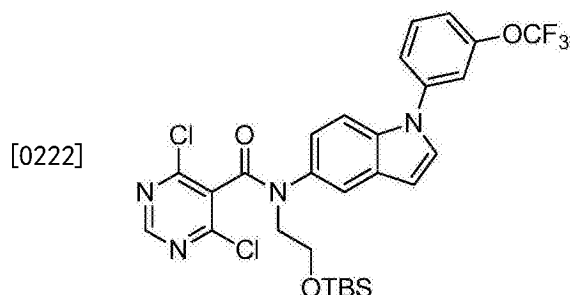
[0219]



[0220] 将实施例2A(0.8g, 2.246mmol)、2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙胺(0.394g,

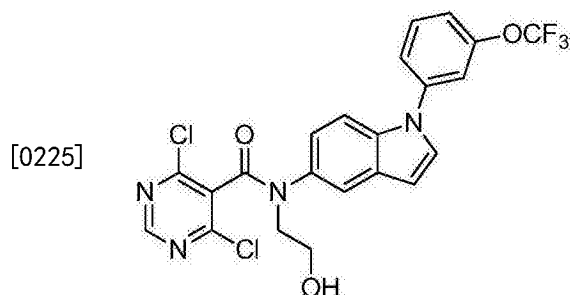
2.246mmol)、碳酸铯(1.098g, 3.37mmol)、乙酸钡(50.4mg, 0.225mmol)和X-Phos(0.107g, 0.225mmol)在甲苯(20mL)中的混合物在氩气下在110℃回流4h。将反应混合物温热至室温, 然后分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 然后经使用10%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物(0.4g, 39.5%), 为糖浆。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ7.50(t, J=8.0Hz, 1H), 7.44(d, J=2.4Hz, 1H), 7.41-7.36(m, 2H), 7.24(d, J=3.6Hz, 1H), 7.15(d, J=7.6Hz, 1H), 6.89(d, J=2.4Hz, 1H), 6.68(dd, J₁=1.6Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.54(d, J=3.2Hz, 1H), 3.97(bs, 1H), 3.86(t, J=5.6Hz, 2H), 3.27(t, J=5.2Hz, 2H), 0.94(s, 9H), 0.07(s, 6H)。ESI-MS m/z=451 (M+H)⁺。

[0221] N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-4,6-二氯-N-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)嘧啶-5-甲酰胺(2C):



[0223] 将4,6-二氯嘧啶-5-羧基氯化物(0.188g, 0.888mmol)于DCM(5mL)中的溶液滴加到实施例2B(0.4g, 0.888mmol)和三乙胺(0.188mL, 3.55mmol)于DCM(25mL)中的冰冷却的溶液中, 然后将反应混合物搅拌2h。然后将其真空浓缩, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 然后经使用12%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物(0.3g, 54%), 为糖浆。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.50(s, 1H), 7.75(d, J=1.6Hz, 1H), 7.54(t, J=7.6Hz, 1H), 7.38-7.30(m, 5H), 7.22(s, 1H), 6.62(d, J=2.8Hz, 1H), 4.06(t, J=6.0Hz, 2H), 3.93(t, J=5.6Hz, 2H), 0.88(s, 9H), 0.07(s, 6H)。ESI-MS m/z=626 (M+H)⁺。

[0224] 4,6-二氯-N-(2-羟基乙基)-N-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)嘧啶-5-甲酰胺(2D):

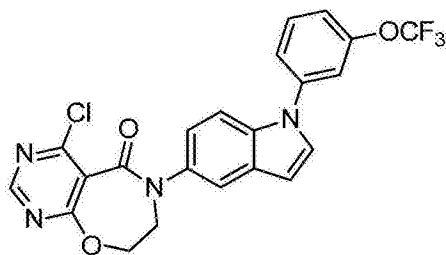


[0226] 将HCl(0.12mL, 3.29mmol)加到实施例2C(0.3g, 0.480mmol)于甲醇(15mL)中的溶液中, 然后将混合物在室温搅拌1h。真空除去甲醇, 将残余物溶于乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到标题化合物(0.2g, 82%), 为固体, 其不经进一步纯化就进行下一步。ESI-MS m/z=511 (M+H)⁺。

[0227] 4-氯-6-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,

4] 氧氮杂萆-5 (6H)-酮 (2E) :

[0228]

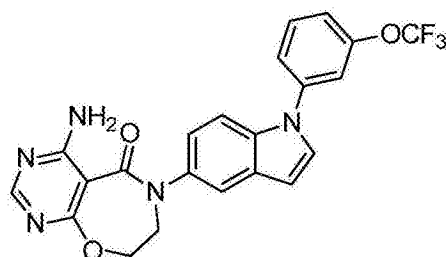


[0229] 将实施例2D (0.2g, 0.391mmol) 和三乙胺 (0.156mL, 1.565mmol) 于乙腈 (20mL) 中的浆液在90℃搅拌12h。将反应混合物冷却并真空浓缩, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (0.15g, 81%), 为白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 8.77 (s, 1H), 7.68 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 3H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.23 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.3Hz, 1H), 4.82 (t, J=4.8Hz, 2H), 4.10 (t, J=4.8Hz, 2H)。ESI-MS m/z=475 (M+H)⁺。

[0230] 4-氨基-6-(1-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吲哚-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f]

[1,4] 氧氮杂萆-5 (6H)-酮 (2) :

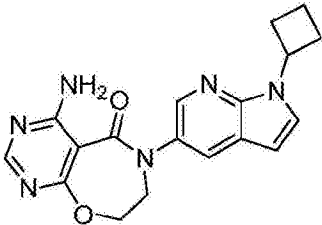
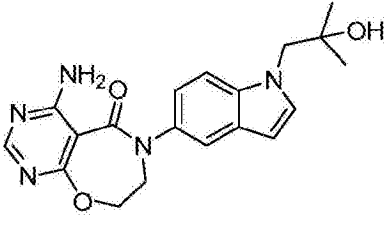
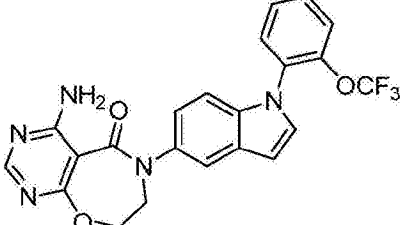
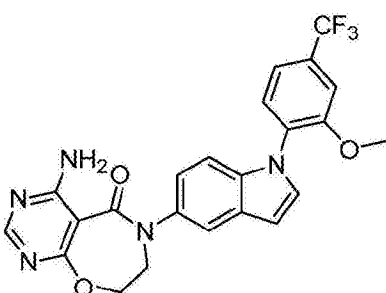
[0231]



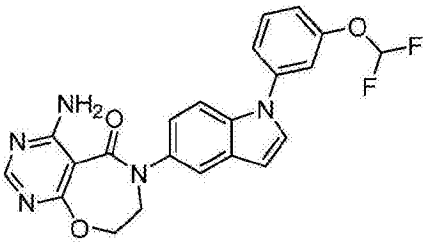
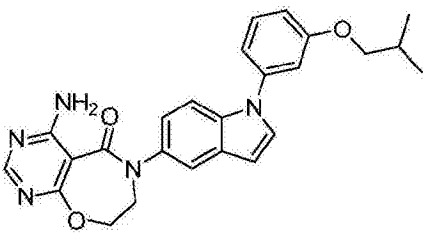
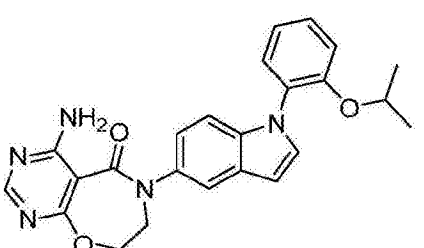
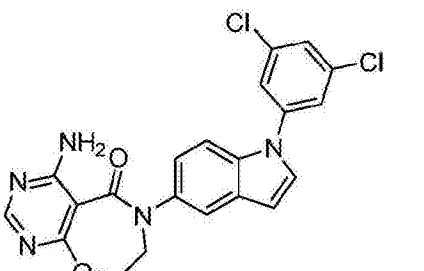
[0232] 将实施例2E (0.15g, 0.316mmol) 于0.5M氨/1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液在室温搅拌2h。将反应混合物真空浓缩, 将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液, 得到标题化合物 (0.095g, 59%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.14 (s, 1H), 7.76 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.72-7.57 (m, 7H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.17 (dd, J₁=2.0Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.62 (t, J=4.4Hz, 2H), 3.97 (t, J=4.4Hz, 2H)。ESI-MS m/z=456 (M+H)⁺; LCMS纯度: 91%。

[0233] 使用类似于实施例1-2中描述的操作, 用适当的起始物质制备了实施例3-12。

[0234]

实施例	结构	分析数据	质量/纯度
3		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (bs, 2H), 6.53 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.67 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.62 - 2.35 (m, 4H), 1.91 - 1.80 (m, 2H).	ESI-MS m/z = 351 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC 纯度: 93%。
4		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.17 (s, 1H), 7.60 (bs, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.64 (m, 3H), 4.08 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 1.09 (s, 6H).	ESI-MS m/z = 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC 纯度: 96.9%。
5		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.14 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 7H), 7.55 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 6.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 4.4 Hz, 2H).	ESI-MS m/z = 456 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC 纯度: 94%。
6		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.18 (s, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 5H), 7.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).	ESI-MS m/z = 470 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; LCMS 纯度: 93.7%。

[0235]

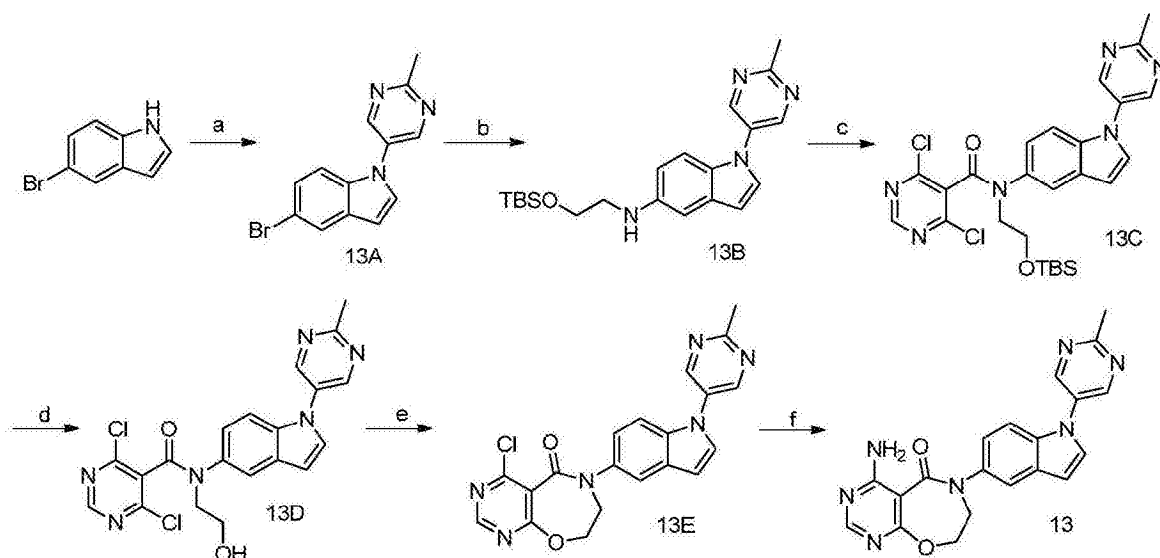
7		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.18 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 5H), 7.52 (dd, <i>J</i> ₁ = 1.6 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.43 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (dt, <i>J</i> ₁ = 2.0 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.65 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 438 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 96%。
8		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.18 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.7 - 7.6 (m, 3H), 7.48 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.2 - 7.1 (m, 4H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 4.64 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 4.01 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 3.85 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 444 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 91.6%。
9		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.14 (s, 1H), 7.59 (bs, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.62 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 4.61 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.97 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 430 (M+H) ⁺ ; LCMS 纯度: 96.4%。
10		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.70 - 7.55 (m, 5H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.01 (m, 2H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 440 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 94.4%。

[0236]

11		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.42 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 5H), 7.67 (bs, 2H), 7.59 (t, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.70 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 4.07 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 441 (M+H) ⁺ . HPLC 纯度: 97.8%.
12		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.18 (s, 1H), 7.86 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 6H), 7.14 (d, <i>J</i> ₁ = 8.7 Hz, <i>J</i> ₂ = 1.8 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 4.64 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 4.02 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H).	ESI-MS <i>m/z</i> : 440 (M+H) ⁺ ; LCMS 纯度: 95%.

[0237] 实施例13:

[0238]



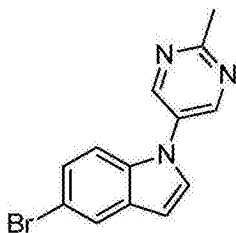
[0239] 试剂和条件: a) 5-溴-2-甲基嘧啶、CuBr、Cu(OAc)₂、K₂CO₃、NaOH、DMF、130℃、12h; b) NH₂(CH₂)₂OTBS、Pd(OAc)₂、Cs₂CO₃、X-Phos、甲苯、80℃、12h; c) 4,6-二氯嘧啶-5-羰基氯化物、DCM、Et₃N、RT、4h; d) 1M HCl-MeOH、RT、2h; e) CH₃CN、Et₃N、85℃、6h; f) NH₃、二噁烷、RT、2h。

[0240] 操作

[0241] 4-氨基-6-(1-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吲哚-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮:

[0242] 5-溴-1-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吲哚 (13A):

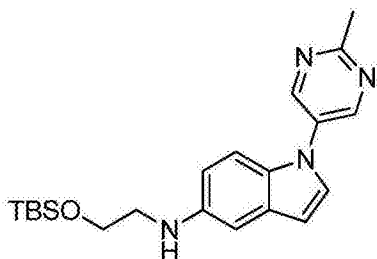
[0243]



[0244] 将5-溴-2-甲基嘧啶 (0.971g, 5.61mmol) 加到5-溴-1H-吡啶 (1g, 5.1mmol) 和溴化亚铜 (I) (0.073g, 0.51mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液中, 接着加入碳酸钾 (1.762g, 12.75mmol), 然后将所得混合物在100℃搅拌10分钟。在110℃加入NaOH (0.153g, 3.83mmol) 和乙酸铜 (II) (0.009g, 0.051mmol), 然后将反应混合物搅拌16h。过滤出不溶的固体, 并浓缩滤液。将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 然后经使用10% 乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (0.25g, 16%), 为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.81 (s, 2H), 7.83 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.36 (dd, J₁=1.8Hz, J₂=8.7Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 6.71 (d, J=3.3Hz, 1H), 2.82 (s, 3H)。ESI-MS m/z = 288 (M+H)⁺。

[0245] N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-1-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡啶-5-胺 (13B):

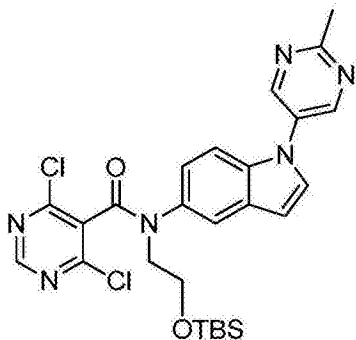
[0246]



[0247] 将实施例13A (0.25g, 0.868mmol)、2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙胺 (0.183g, 1.041mmol)、碳酸铯 (0.424g, 1.301mmol)、乙酸钡 (0.019g, 0.087mmol) 和X-Phos (0.0414g, 0.087mmol) 在甲苯 (10mL) 中在氩气下在110℃回流12h。将反应混合物温热至室温并分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 然后经使用15% 乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (0.15g, 32%), 为淡黄色糖浆。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.82 (s, 2H), 7.31 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.18 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.89 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.70 (dd, J₁=2.1Hz, J₂=8.7Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.3Hz, 1H), 4.0 (bs, 1H), 3.86 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.27 (t, J=5.1Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。ESI-MS m/z = 383 (M+H)⁺。

[0248] N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-4,6-二氯-N-(1-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡啶-5-基)嘧啶-5-甲酰胺 (13C):

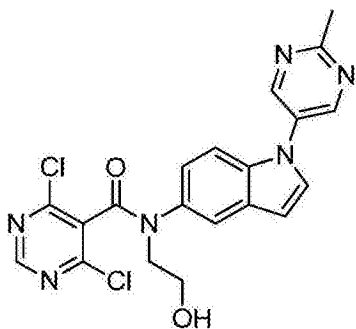
[0249]



[0250] 将4,6-二氯嘧啶-5-羧基氯化物(0.099g,0.47mmol)于DCM(3mL)中的溶液滴加到实施例13B(0.15g,0.392mmol)和三乙胺(0.164mL,1.176mmol)于DCM(8mL)中的冰冷却的溶液中。然后将混合物搅拌4h。将反应混合物真空浓缩,稀释到乙酸乙酯中并用水洗涤(2×15mL)。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,然后经使用15%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化,得到标题化合物(0.1g,36%),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ 8.78(s,2H),8.50(s,1H),7.77(d,J=2.0Hz,1H),7.31(dd,J₁=2.0Hz,J₂=8.8Hz,1H),7.28-7.26(m,2H),6.68(d,J=3.2Hz,1H),4.06(t,J=5.6Hz,2H),3.93(t,J=6.0Hz,2H),2.83(s,3H),0.88(s,9H),0.07(s,6H)。ESI-MS m/z=557(M+H)⁺。

[0251] 4,6-二氯-N-(2-羟基乙基)-N-(1-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯-5-基)嘧啶-5-甲酰胺(13D):

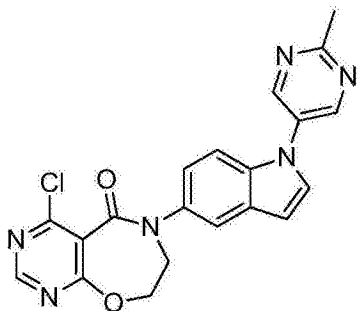
[0252]



[0253] 将实施例13C(0.1g,0.179mmol)于5mL HCl的甲醇溶液(1M)中的溶液在室温搅拌2h。真空除去甲醇,然后将残余物溶于乙酸乙酯中,然后用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤,然后真空浓缩滤液,得到标题化合物(0.07g,87%),为白色固体。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ 8.76(s,2H),8.53(s,1H),7.70(s,1H),7.32-7.24(m,3H),6.71(d,J=3.3Hz,1H),4.16(t,J=5.1Hz,2H),3.95(t,J=5.1Hz,2H),2.83(s,3H)。ESI-MS m/z=443(M+H)⁺。

[0254] 4-氯-6-(1-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮(13E):

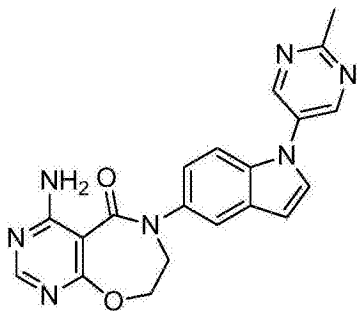
[0255]



[0256] 将实施例13D (0.07g, 0.158mmol) 和三乙胺 (0.066mL, 0.474mmol) 于乙腈 (6mL) 中的浆液在85℃搅拌6h。将反应混合物冷却并真空浓缩, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (0.055g, 86%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.85 (s, 2H), 8.77 (s, 1H), 7.71 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.35 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.27 (dd, J₁=2.0Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.81 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.82 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.10 (t, J=4.4Hz, 2H), 2.87 (s, 3H)。ESI-MS m/z=407 (M+H)⁺。

[0257] 4-氨基-6-(1-(2-甲基嘧啶-5-基)-1H-吲哚-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮 (13):

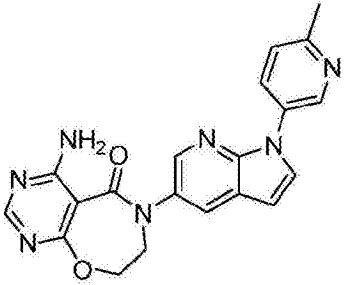
[0258]



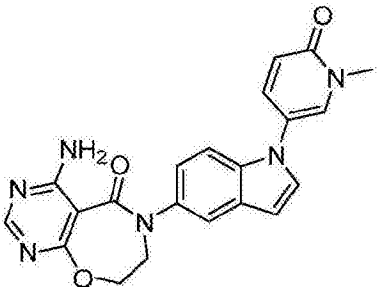
[0259] 将实施例13E (0.055g, 0.135mmol) 于0.5M氨/1,4-二噁烷 (6mL) 中的溶液在室温搅拌2h。将反应混合物真空浓缩, 然后分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层用饱和盐水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (0.035g, 60%), 为白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ9.03 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 4H), 7.21 (dd, J₁=1.5Hz, J₂=9.0Hz, 1H), 6.81 (d, J=3.3Hz, 1H), 4.65 (t, J=3.9Hz, 2H), 4.01 (t, J=3.9Hz, 2H), 2.73 (s, 3H)。ESI-MS m/z=388 (M+H)⁺; HPLC纯度: 98.8%。

[0260] 使用类似于实施例13中所述的操作, 使用适当的起始物质制备实施例14-15。

[0261]

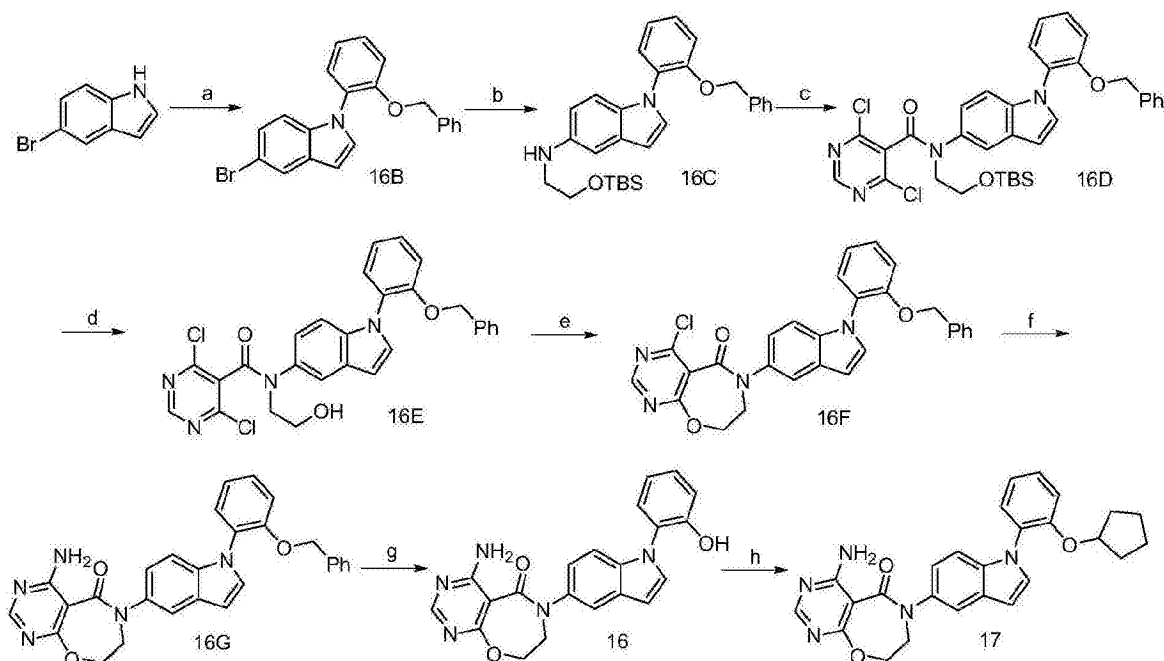
实施例	结构	分析数据	质量/纯度
14		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (dd, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 3.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.03 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H).	ESI-MS m/z = 388 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC 纯度: 99%。

[0262]

15		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 7.54 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J_1 = 2.1 Hz, J_2 = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.99 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H).	ESI-MS m/z = 403 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC 纯度: 95.7%。
----	--	--	---

[0263] 实施例16&17:

[0264]

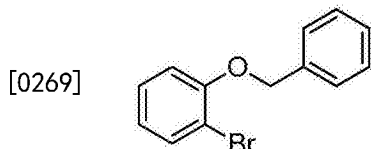


[0265] 试剂和条件: a) 1-(苄基氧基)-2-溴苯、CuBr、乙烷-1,2-二胺、K₂CO₃、DMF、100℃、14h; b) NH₂(CH₂)₂OTBDMS、Pd(OAc)₂、Cs₂CO₃、X-Phos、甲苯、100℃、12h; c) 4,6-二氯嘧啶-5-羰基氯化物、DCM、Et₃N、RT、1h; d) 3N HCl-MeOH、RT、1h; e) CH₃CN、Et₃N、80℃、16h; f) NH₃、二噁烷、RT、2h; g) MeOH、HCO₂NH₃、Pd/C、回流、3h; h) DMF、Cs₂CO₃、RT、12h。

[0266] 操作

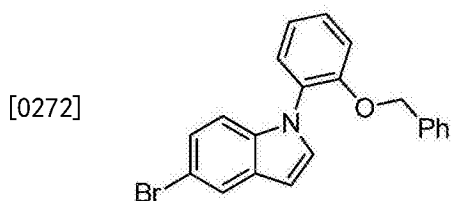
[0267] 4-氨基-6-(1-(2-(环戊基氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮:

[0268] 1-(苄基氧基)-2-溴苯 (16A):



[0270] 将碳酸钾 (47.9g, 347mmol) 和苄基溴 (21.75g, 127mmol) 加到2-溴苯酚 (20g, 116mmol) 于DMF (200mL) 中的冰冷却的溶液中, 然后将混合物在室温搅拌4h。将反应混合物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层用饱和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (26g, 85%), 为糖浆, 其不经进一步纯化就进行下一步。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ7.59 (dd, J₁=7.5, J₂=1.2Hz, 1H), 7.48 (d, J=6.6Hz, 2H), 7.43-7.31 (m, 4H), 7.18 (dd, J₁=7.2Hz, J₂=1.2Hz, 1H), 6.91 (dt, J₁=1.2Hz, J₂=7.8Hz, 1H), 5.21 (s, 2H)。ESI-MS m/z=263 (M+H)⁺。

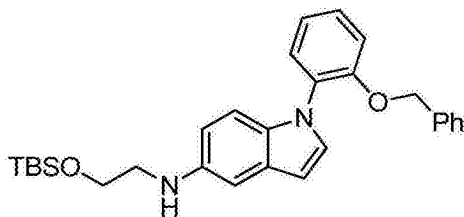
[0271] 1-(2-(苄基氧基)苯基)-5-溴-1H-吡啶 (16B):



[0273] 将碳酸钾 (21.15g, 153mmol)、溴化亚铜(I) (1.463g, 10.2mmol) 和乙-1,2-二胺 (0.307g, 5.1mmol) 加到实施例16A (17.45g, 66.3mmol) 和5-溴-1H-吡啶 (10g, 51.0mmol) 于DMF (80mL) 中的混合物中, 然后将所得混合物在100℃搅拌14h。过滤出不溶的固体, 浓缩滤液并分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液。粗产物经使用2%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (4.5g, 23%), 为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ7.81 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.54 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 3H), 7.28-7.08 (m, 8H), 6.63 (d, J=3.0Hz, 1H), 5.12 (s, 2H)。ESI-MS m/z=378 (M+H)⁺。

[0274] 1-(2-(苄基氧基)苯基)-N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-1H-吡啶-5-胺 (16C):

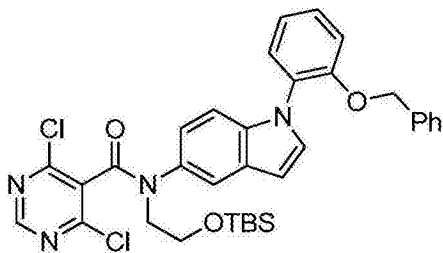
[0275]



[0276] 将实施例16B (4.5g, 11.90mmol)、2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙胺 (4.17g, 23.79mmol) 和碳酸铯 (11.63g, 35.7mmol) 在甲苯 (30mL) 中的混合物使用氩气脱气15分钟, 然后加入乙酸钯 (0.40g, 1.78mmol) 和X-Phos (0.85g, 1.78mmol)。将所得混合物在100℃搅拌12h。将反应混合物温热至室温, 稀释到乙酸乙酯中并用水洗涤。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 然后经使用10%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (2.6g, 46%), 为糖浆。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ7.40-7.34 (m, 3H), 7.31 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 5H), 7.10 (dt, J₁=1.5Hz, J₂=7.5Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.71 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.56 (dd, J₁=8.7Hz, J₂=2.1Hz, 1H), 6.39 (d, J=2.7Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 3.76 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.16 (q, J=6.0Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)。ESI-MS m/z=473 (M+H)⁺。

[0277] N-(1-(2-(苄基氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-4,6-二氯嘧啶-5-甲酰胺 (16D):

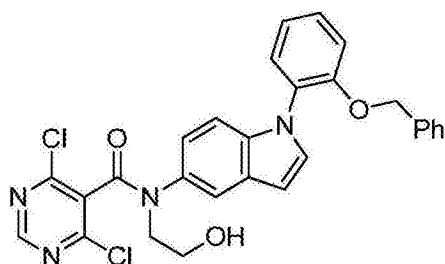
[0278]



[0279] 将4,6-二氯嘧啶-5-羰基氯化物 (1.39g, 6.60mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液滴加到实施例16C (2.6g, 5.50mmol) 和三乙胺 (3.83mL, 27.5mmol) 于DCM (30mL) 中的冰冷却的溶液, 然后将混合物搅拌1h。然后将其真空浓缩, 稀释到乙酸乙酯中并用水洗涤 (2×20mL)。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 然后经使用20%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (2.8g, 79%), 为黄色液体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ8.70 (s, 1H), 7.71 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.52 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.36 (dd, J₁=7.5Hz, J₂=1.2Hz, 2H), 7.24-7.21 (m, 3H), 7.19-7.07 (m, 4H), 7.03 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.3Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.98 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.78 (t, J=5.7Hz, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)。ESI-MS m/z=647 (M+H)⁺。

[0280] N-(1-(2-(苄基氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-4,6-二氯-N-(2-羟基乙基)嘧啶-5-甲酰胺 (16E):

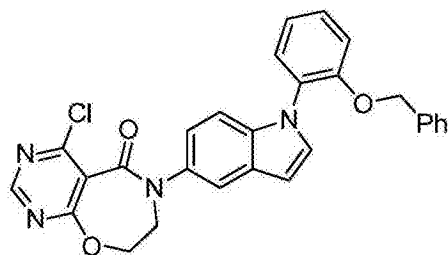
[0281]



[0282] 将实施例16D (2.8g, 4.32mmol) 于15mL HCl的甲醇溶液 (3N) 中的溶液在室温搅拌1h。真空除去甲醇, 将残余物溶于乙酸乙酯中, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (2.1g, 91%), 为灰白色固体, 其不经进一步纯化就进行下一步。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.70 (s, 1H), 7.71 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.52 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.42 (dd, J₁=7.5Hz, J₂=1.5Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 3H), 7.19-7.03 (m, 5H), 6.63 (d, J=3.3Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.93 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.61 (q, J=4.8Hz, 2H)。ESI-MS m/z=533 (M+H)⁺。

[0283] 6-(1-(2-(苄基氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-4-氯-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂~~草~~^芘-5(6H)-酮 (16F):

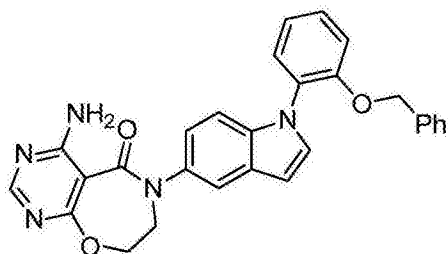
[0284]



[0285] 将实施例16E (2.1g, 3.94mmol) 和三乙胺 (4.39mL, 31.5mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液在80℃搅拌8h。将反应混合物冷却并真空浓缩, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (1.7g, 87%), 为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.83 (s, 1H), 7.67 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.58 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.31-7.13 (m, 8H), 6.70 (d, J=3.3Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.76 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.16 (t, J=4.8Hz, 2H)。ESI-MS m/z=497 (M+H)⁺。

[0286] 4-氨基-6-(1-(2-(苄基氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂~~草~~^芘-5(6H)-酮 (16G):

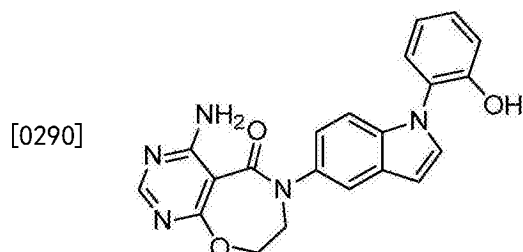
[0287]



[0288] 将实施例16F (1.7g, 3.19mmol) 于0.5M氨/1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液在室温搅拌2h。将反应混合物真空浓缩, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (1.3g, 85%), 为灰白色固体。¹H NMR

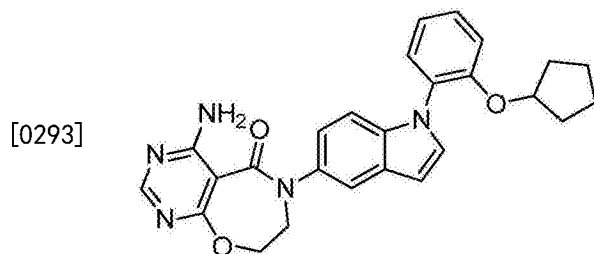
(400MHz, DMSO- d_6): δ 8.15 (s, 1H), 7.59 (bs, 2H), 7.56 (d, J =1.6Hz, 1H), 7.52 (d, J =3.2Hz, 1H), 7.42 (d, J =7.6Hz, 2H), 7.35 (d, J =8.4Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 5H), 7.15-7.05 (m, 3H), 6.63 (d, J =2.8Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.61 (t, J =4.4Hz, 2H), 3.96 (t, J =4.4Hz, 2H)。ESI-MS m/z =478 (M+H)⁺。

[0289] 4-氨基-6-(1-(2-羟基苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮(16):



[0291] 将甲酸铵(0.858g, 13.6mmol)和Pd/C(0.2g, 1.879mmol)加到实施例16G(1.3g, 2.72mmol)于甲醇(20mL)中的溶液中,然后在80℃搅拌3h。使反应混合物温热至室温,过滤通过硅藻土垫,并真空浓缩滤液。将残余物稀释到乙酸乙酯中,用水洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到标题化合物(0.9g, 85%收率),为灰白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 9.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.58 (d, J =1.2Hz, 1H), 7.49 (d, J =3.0Hz, 1H), 7.30 (t, J =7.5Hz, 2H), 7.15-7.06 (m, 3H), 6.97 (t, J =7.2Hz, 1H), 6.64 (d, J =3.3Hz, 1H), 4.64 (t, J =4.5Hz, 2H), 4.00 (t, J =4.5Hz, 2H)。ESI-MS m/z =388 (M+H)⁺。

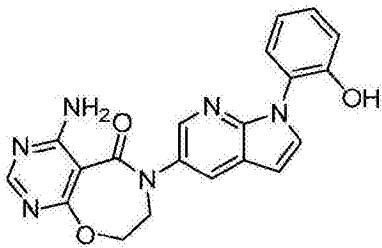
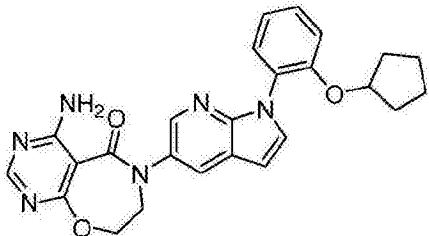
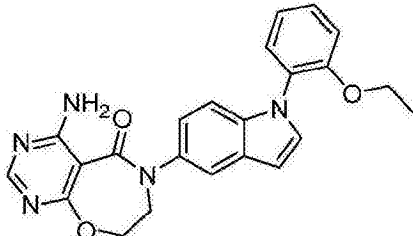
[0292] 4-氨基-6-(1-(2-(环戊基氧基)苯基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮(17):



[0294] 将碳酸铯(0.5g, 1.549mmol)加到实施例16(0.2g, 0.516mmol)和溴代环戊烷(0.092g, 0.620mmol)于DMF(8mL)中的溶液中,然后将混合物在室温搅拌12h。将反应混合物稀释到乙酸乙酯中,用水洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到标题化合物(0.18g, 73%),为灰白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 8.18 (s, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J =2.7Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.27 (d, J =8.1Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 3H), 6.65 (d, J =3.0Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.64 (t, J =5.1Hz, 2H), 4.0 (t, J =4.8Hz, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.50-1.40 (m, 4H)。ESI-MS m/z =456 (M+H)⁺; HPLC纯度: 95.8%。

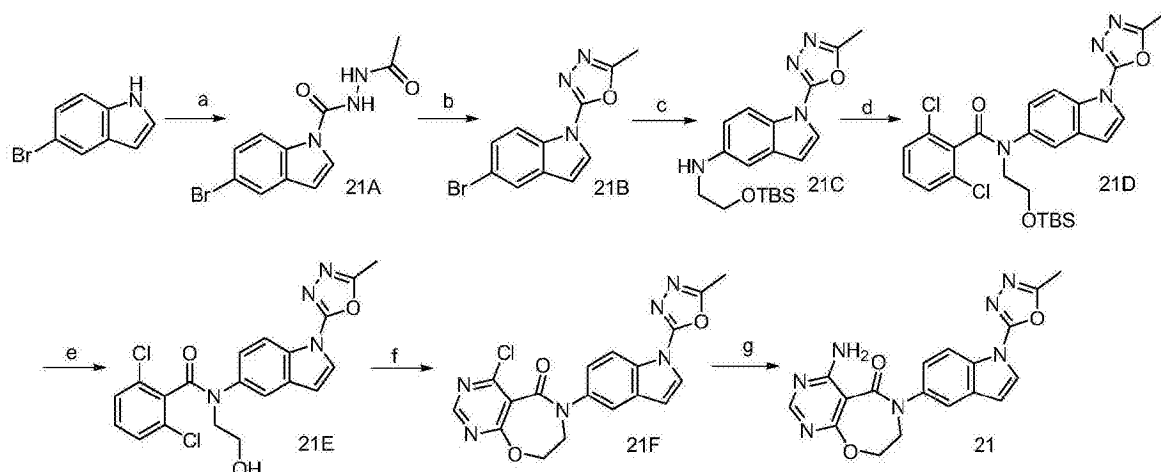
[0295] 使用类似于实施例16-17中描述的操作,用适当的起始物质制备实施例18-20。

[0296]

实施例	结构	分析数据	质量/纯度
18		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.90 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 3H), 7.40 (dd, <i>J</i> ₁ = 1.5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> ₁ = 1.2 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (dt, <i>J</i> ₁ = 1.2 Hz, <i>J</i> ₂ = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.68 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.05 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 389 (M+H) ⁺ ; LCMS 纯度: 92.3%。
19		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.18 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (m, 3H), 7.50 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.43 (m, 4H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 457 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 93%。
20		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.18 (s, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 3H), 6.66 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.64 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.08 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 4.0 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	ESI-MS <i>m/z</i> = 416 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 94.3%。

[0297] 实施例21:

[0298]



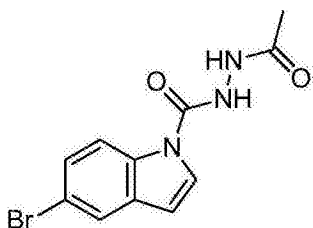
[0299] 试剂和条件: a) 20% COCl_2 在甲苯中、TEA、THF, 0°C 、1h; 然后 $\text{NH}_2\text{NHC(=O)CH}_3$ 、TEA、RT、1h; b) POCl_3 、甲苯、 110°C 、2h; c) $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{OTBDMS}$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、X-Phos、 Cs_2CO_3 、甲苯、 110°C 、8h; d) 4,6-二氯-嘧啶-5-羰基氯化物、 Et_3N 、DCM、RT、2h; e) 3% HCl -MeOH、RT、1h; f) Et_3N 、 CH_3CN 、 80°C 、16h; g) NH_3 、二噁烷、RT、2h。

[0300] 操作

[0301] 4-氨基-6-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮:

[0302] N'-乙酰基-5-溴-1H-吡啶-1-碳酰肼 (21A):

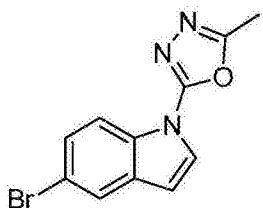
[0303]



[0304] 将三乙胺 (8.89mL, 63.8mmol) 和光气 (20% 于甲苯中的溶液) (18.92g, 38.3mmol) 加到 5-溴-1H-吡啶 (5g, 25.5mmol) 于 THF (50mL) 中的冰冷却的溶液中, 然后将混合物搅拌 20 分钟。然后加入于 THF (10mL) 中的乙酰肼 (2.267g, 30.6mmol), 在室温继续搅拌 1h。然后将反应混合物 then 用水稀释并用乙酸乙酯萃取。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (3.8g, 49%), 为灰白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.15 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.14 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 1.95 (s, 3H)。ESI-MS $m/z = 296 (\text{M}-\text{H})^+$ 。

[0305] 2-(5-溴-1H-吡啶-1-基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑 (21B):

[0306]

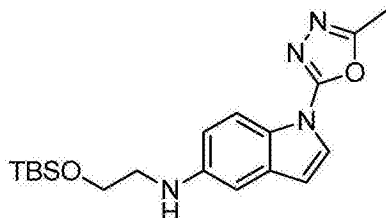


[0307] 将 POCl_3 (0.944mL, 10.13mmol) 加到实施例 21A (3.0g, 10.13mmol) 在甲苯 (30mL) 中

的溶液中,然后将混合物在110℃搅拌2h。然后将反应混合物温热至室温,倒在冰冷却的水中,然后萃取到乙酸乙酯中。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤,然后真空浓缩滤液,得到标题化合物(2.1g,73%),为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.13 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.88 (d, J=4.0Hz, 1H), 7.56 (dd, J₁=8.4Hz, J₂=1.6Hz, 1H), 6.89 (d, J=3.2Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)。ESI-MS m/z=278 (M+H)⁺。

[0308] N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-5-胺 (21C):

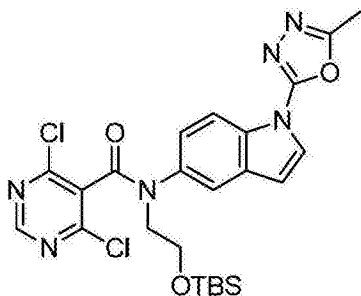
[0309]



[0310] 将实施例21B(2.1g,7.55mmol)、2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙胺(1.98g,11.33mmol)和碳酸铯(4.91g,15.1mmol)在甲苯(30mL)中的混合物在氩气下脱气15分钟。然后加入乙酸钡(0.339g,1.51mmol)和X-Phos(0.719g,1.51mmol),并将反应混合物在120℃搅拌16h。将反应混合物冷却并分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤,然后真空浓缩滤液。将残余物经使用30%二氯甲烷/己烷的快速色谱法纯化,得到标题化合物(1g,29%),为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ7.87 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.62 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.78-6.75 (m, 2H), 6.66 (d, J=3.3Hz, 1H), 5.39 (t, J=5.4Hz, 1H), 3.75 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.18 (q, J=6.0Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H)。ESI-MS m/z=373 (M+H)⁺。

[0311] N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-4,6-二氯-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-5-基)嘧啶-5-甲酰胺 (21D):

[0312]

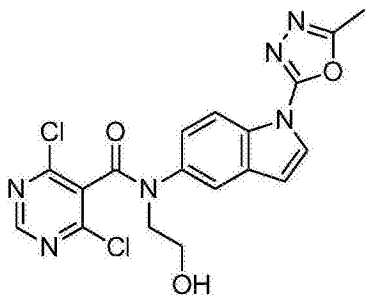


[0313] 将4,6-二氯嘧啶-5-羧基氯化物(0.675g,3.21mmol)于DCM(10mL)滴加到实施例21C(1.0g,2.68mmol)和三乙胺(0.374mL,4.02mmol)于DCM(20mL)中的冰冷却的溶液中并搅拌1h。将反应混合物真空浓缩,用乙酸乙酯稀释,用水洗涤(2×10mL)。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤,然后真空浓缩滤液。将残余物经使用15%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化,得到标题化合物(0.95g,53%),为淡黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ8.74 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.84 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.86 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.03 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.80 (t, J=5.1Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 6H)。ESI-MS m/z=547 (M+H)⁺。

[0314] 4,6-二氯-N-(2-羟基乙基)-N-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-5-基)

嘧啶-5-甲酰胺 (21E)

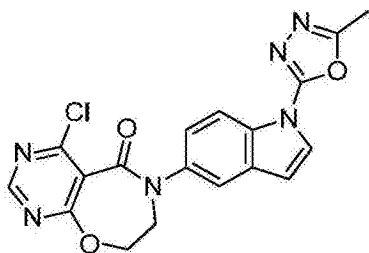
[0315]



[0316] 将实施例21D (0.95g, 1.735mmol) 于20mL HCl的甲醇溶液 (3% HCl的 MeOH溶液) 中的溶液在室温搅拌1h。真空除去甲醇, 然后将残余物溶于乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (0.5g, 43%), 为淡黄色固体, 其不经进一步纯化就进行下一步。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.84 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.83 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.46 (dd, J₁=9.0Hz, J₂=1.8Hz, 1H), 6.90 (d, J=3.3Hz, 1H), 4.87 (bs, 1H), 3.96 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.63 (q, J=5.1Hz, 2H), 2.55 (s, 3H)。ESI-MS m/z=433 (M+H)⁺。

[0317] 4-氯-6-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮 (21F)

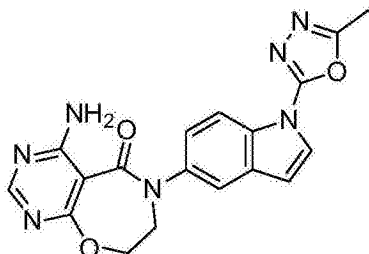
[0318]



[0319] 将实施例21E (0.5g, 1.154mmol) 和TEA (0.8mL, 5.77mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液在80℃搅拌16h。将反应混合物冷却并真空浓缩, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (0.3g, 65%), 为淡黄色固体, 其不经进一步纯化就进行下一步。

[0320] 4-氨基-6-(1-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮 (21)

[0321]

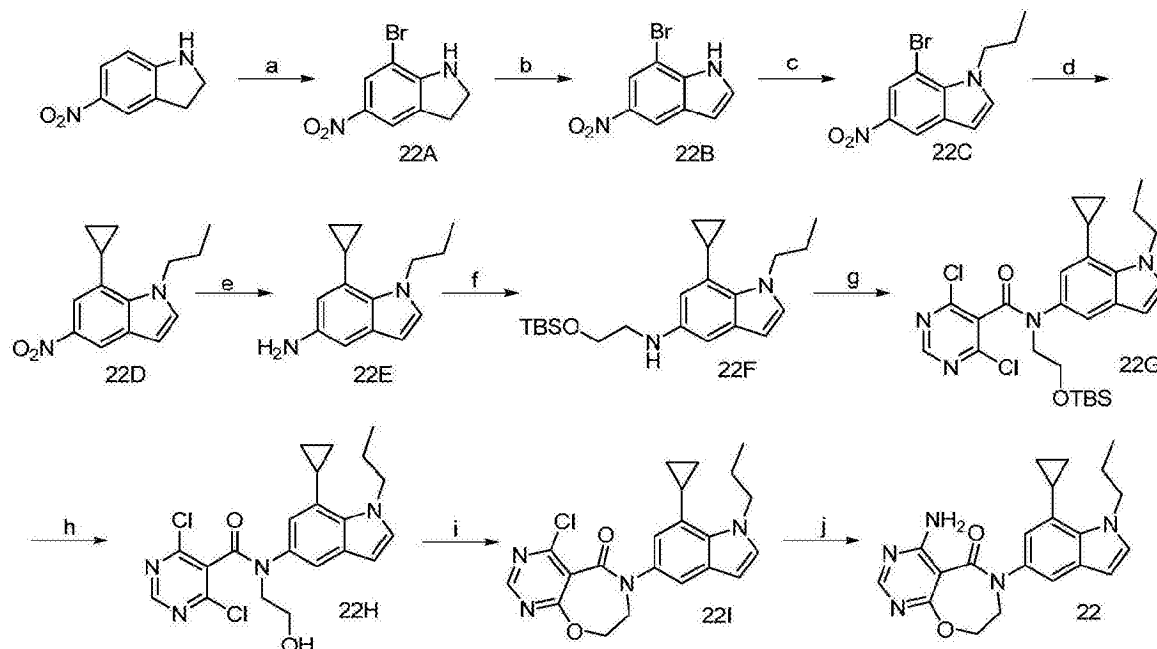


[0322] 将实施例21F (0.3g, 0.756mmol) 于0.5M氨/1,4-二噁烷 (15mL) 中的溶液在室温搅拌3h。将反应混合物真空浓缩, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到固体物质。将该固体物质用乙醚研磨, 得到标题化合物 (0.12g, 40%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.21 (d, J=8.8Hz, 1H),

8.18 (s, 1H), 7.89 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.64 (bs, 2H), 7.41 (dd, J₁=8.8Hz, J₂=2.0Hz, 1H), 6.93 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.66 (t, J=4.0Hz, 2H), 4.04 (t, J=4.8Hz, 2H), 2.58 (s, 3H)。ESI-MS m/z=378 (M+H)⁺; LCMS纯度:95%; HPLC纯度:94%。

[0323] 实施例22:

[0324]

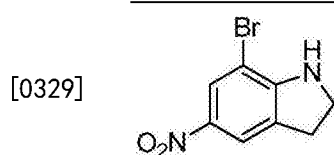


[0325] 试剂和条件: a) Br₂、AcOH、0℃、1h; b) DDQ、EtOH、IPA、80℃、2h; c) 1-溴丙烷、Cs₂CO₃、DMF、70℃、1h; d) 环丙基硼酸、Cs₂CO₃、PdCl₂ (dppf)、甲苯-H₂O、100℃、2h; e) Pd/C、EtOH、H₂、RT、16h; f) TBDSO (CH₂)₂Br、K₂CO₃、CH₃CN、80℃、24h; g) 4,6-二氯嘧啶-5-羰基氯化物、Et₃N、DCM、RT、1h; h) 3% HCl-MeOH、RT、1h; i) Et₃N、CH₃CN、80℃、16h; j) NH₃、二噁烷、RT、3h。

[0326] 操作

[0327] 4-氨基-6-(7-环丙基-1-丙基-1H-吡咯-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮:

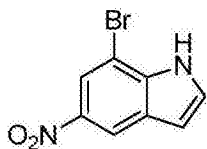
[0328] 7-溴-5-硝基二氢吡咯 (22A):



[0330] 将溴 (1.569mL, 30.5mmol) 滴加到5-硝基二氢吡咯 (5g, 30.5mmol) 于乙酸 (50mL) 中的冰冷却的溶液中, 然后将混合物搅拌1h。将乙酸减压浓缩, 所得固体用水研磨, 得到标题化合物 (6g, 80%), 为黄色固体, 其不经进一步纯化就进行下一步。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ8.07 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.84 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.3 (bs, 1H), 3.7 (t, J=8.7Hz, 2H), 3.17 (t, J=8.4Hz, 2H)。ESI-MS m/z=243 (M+H)⁺。

[0331] 7-溴-5-硝基-1H-吡咯 (22B):

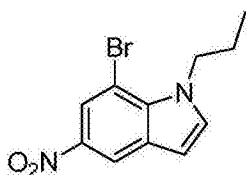
[0332]



[0333] 将DDQ (5.6g, 24.69mmol) 和异丙醇 (2mL) 加到实施例22A (3g, 12.34mmol) 于乙醇 (30mL) 中的溶液中, 然后将混合物在80℃搅拌48h。将反应混合物减压浓缩, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层用水洗涤, 就硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩滤液。粗产物经使用20%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (2.5g, 84%), 为黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ12.13 (bs, 1H), 8.62 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.18 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.67 (t, J=3.0Hz, 1H), 6.89 (m, 1H)。ESI-MS m/z=241 (M+H)⁺。

[0334] 7-溴-5-硝基-1-丙基-1H-吡咯 (22C):

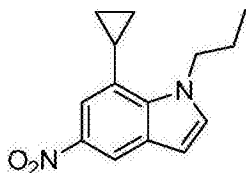
[0335]



[0336] 将1-溴丙烷 (1.53g, 12.45mmol) 和碳酸铯 (10.14g, 31.1mmol) 加到实施例22B (2.5g, 10.37mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液中, 然后将混合物在70℃搅拌1h。减压除去DMF, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液。粗产物经使用10%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (2g, 64%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.56 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.69 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.81 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.5 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 0.83 (t, J=7.6Hz, 3H)。ESI-MS m/z=283 (M+H)⁺。

[0337] 7-环丙基-5-硝基-1-丙基-1H-吡咯 (22D):

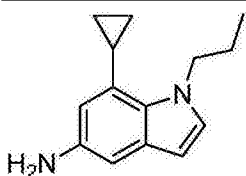
[0338]



[0339] 将PdCl₂ (dppf) ·CH₂Cl₂加合物 (0.517g, 0.706mmol) 加到22C (2g, 7.06mmol) 于保持在氩气下的15mL甲苯中的溶液中, 接着加入碳酸铯 (6.90g, 21.19mmol) 和环丙基硼酸 (0.728g, 8.48mmol)。然后将混合物脱气5分钟并在100℃搅拌2h。将反应混合物温热至室温并分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液。粗产物经使用10%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (1.8g, 69%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.41 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.62 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.76 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.6 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.16-1.02 (m, 2H), 0.93-0.85 (m, 5H)。ESI-MS m/z=245.2 (M+H)⁺。

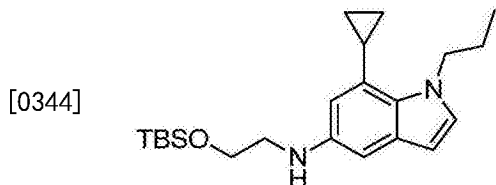
[0340] 7-环丙基-1-丙基-1H-吡咯-5-胺 (22E):

[0341]



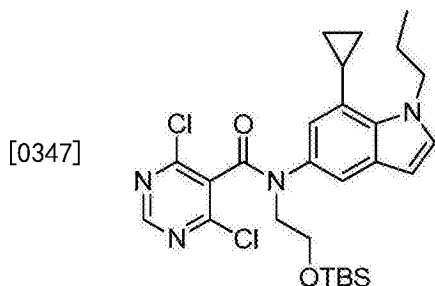
[0342] 将钯/碳(0.157g, 1.474mmol) 加到实施例22D(1.8g, 7.37mmol) 于乙醇(20mL) 中的溶液中, 然后将混合物在室温在氢气气氛下搅拌16h。然后将 反应混合物过滤通过硅藻土垫, 并减压浓缩滤液。粗残余物经使用25%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物(1g, 57%), 为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ7.08(d, J=2.4Hz, 1H), 6.49(d, J=1.6Hz, 1H), 6.26(d, J=1.6Hz, 1H), 6.08(d, J=2.8Hz, 1H), 4.42-4.28(m, 4H), 2.22(m, 1H), 1.76-1.62(m, 2H), 0.94-0.88(m, 2H), 0.84(t, J=7.2Hz, 3H), 0.70(q, J=5.6Hz, 2H)。ESI-MS m/z=215 (M+H)⁺。

[0343] N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-7-环丙基-1-丙基-1H-吡啶-5-胺(22F):



[0345] 将(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷(1.116g, 4.67mmol) 和碳酸钾(2.58g, 18.66mmol) 加到实施例22E(1g, 4.67mmol) 于乙腈(10mL) 中的溶液中, 然后将混合物在80℃ 搅拌24h。真空除去乙腈, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液。粗产物经使用5%乙酸乙酯/己烷的快速柱色谱法纯化, 得到标题化合物(0.6g, 34%), 为无色糖浆。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ7.10(d, J=3.0Hz, 1H), 6.46(d, J=1.8Hz, 1H), 6.29(d, J=1.8Hz, 1H), 6.14(d, J=3.0Hz, 1H), 4.73(t, J=5.7Hz, 1H), 4.38(t, J=7.2Hz, 2H), 3.71(t, J=6.3Hz, 2H), 3.09(q, J=6.3Hz, 2H), 2.26-2.22(m, 1H), 1.76-1.68(m, 2H), 0.98-0.82(m, 14H), 0.75-0.68(m, 2H), 0.04(s, 6H)。ESI-MS m/z=373 (M+H)⁺。

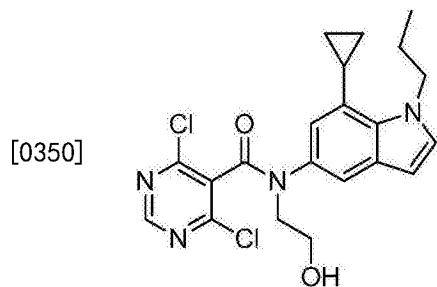
[0346] N-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-4,6-二氯-N-(7-环丙基-1-丙基-1H-吡啶-5-基)嘧啶-5-甲酰胺(22G):



[0348] 将4,6-二氯嘧啶-5-羰基氯化物(0.849g, 4.5mmol) 于DCM(10mL) 中的溶液滴加到实施例22F(0.47g, 2.415mmol) 和三乙胺(1.87mL, 13.4mmol) 于DCM(30mL) 中的冰冷却的溶液中, 然后将混合物搅拌1h。将反应混合物用二氯甲烷稀释并用水洗涤。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液。将残余物经使用20%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物(0.5g, 57%), 为灰白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ8.7(s, 1H), 7.48(d, J=1.8Hz, 1H), 7.35(d, J=3.3Hz, 1H), 6.8(d, J=1.8Hz, 1H), 6.38(d, J=3.3Hz, 1H), 4.42(t, J=7.5Hz, 2H), 3.96(t, J=2.1Hz, 2H), 3.76(t, J=5.4Hz, 2H), 2.31-2.22(m, 1H), 1.71(q, J=7.8Hz, 2H), 0.98-0.72(m, 2H), 0.88-0.78(m, 12H), 0.62-0.56(m, 2H),

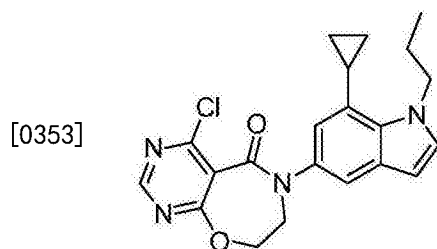
0.023 (s, 6H)。ESI-MS $m/z = 547 (M+H)^+$ 。

[0349] 4,6-二氯-N-(7-环丙基-1-丙基-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羟基乙基)嘧啶-5-甲酰胺 (22H) :



[0351] 将实施例22G (0.5g, 0.913mmol) 于20mL HCl的甲醇溶液 (3% HCl的MeOH溶液) 中的溶液中在室温搅拌1h。真空除去甲醇, 将残余物溶于乙酸乙酯中, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (0.3g, 61%), 为灰白色固体, 其不经进一步纯化就进行下一步。¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 8.7 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.82 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.60 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.38-2.22 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.02-0.92 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.65-0.58 (m, 2H)。ESI-MS $m/z = 433 (M+H)^+$ 。

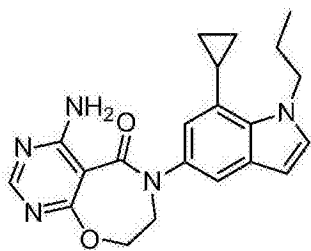
[0352] 4-氯-6-(7-环丙基-1-丙基-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧杂萘-5 (6H)-酮 (22I) :



[0354] 将实施例22H (0.3g, 0.692mmol) 和三乙胺 (0.8mL, 5.77mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液在80℃搅拌16h。将反应混合物冷却并真空浓缩, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液。将残余物经使用20%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (0.22g, 72%), 为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 8.81 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.42-2.30 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 2H), 1.04-0.85 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.82 (m, 2H)。ESI-MS $m/z = 397.1 (M+H)^+$ 。

[0355] 4-氨基-6-(7-环丙基-1-丙基-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧杂氮杂萘-5 (6H)-酮 (22) :

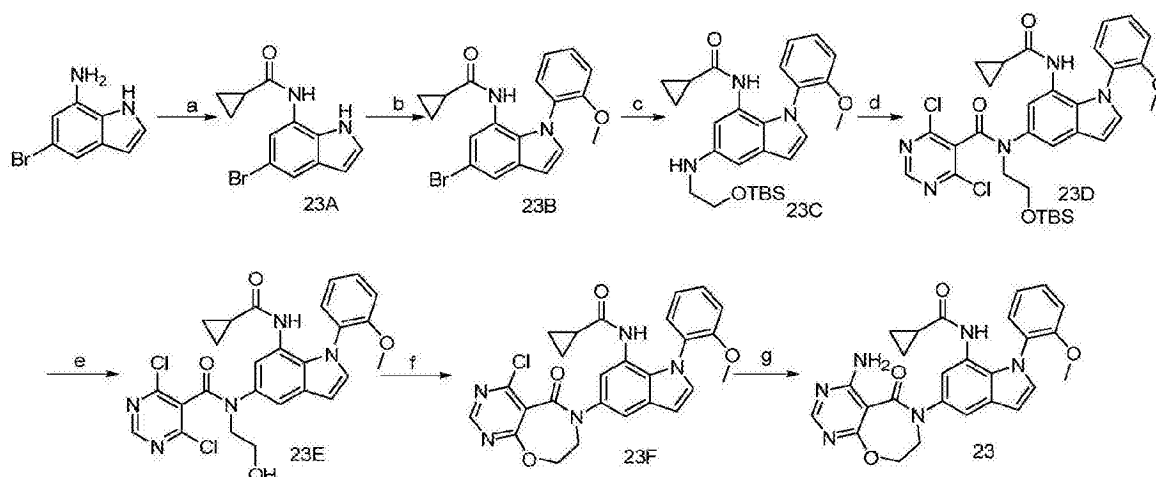
[0356]



[0357] 将实施例22I (0.25g, 0.630mmol) 于0.5M氨/1,4-二噁烷 (15mL) 中的溶液在室温搅拌3h。将反应混合物真空浓缩,然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤,然后真空浓缩滤液,得到固体物质,将其用乙醚研磨,得到标题化合物 (0.19g, 76%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.16 (s, 1H), 7.60 (bs, 2H), 7.38 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.79 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.44 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.61 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.53 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.95 (t, J=4.4Hz, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 2H), 0.99 (m, 2H), 0.88 (t, J=7.6Hz, 3H), 0.84-0.80 (m, 2H)。ESI-MS m/z=378.1 (M+H)⁺; LCMS纯度: 94%。

[0358] 实施例23:

[0359]



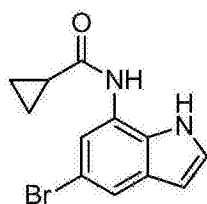
[0360] 试剂和条件: a) 环丙烷羰基氯化物、DCM、Et₃N、RT、2h; b) 2-碘代茴香醚、CuBr、Cu(OAc)₂、K₂CO₃、NaOH、DMF、140℃、6h; c) NH₂(CH₂)₂OTBS、Pd(OAc)₂、X-Phos、Cs₂CO₃、甲苯、100℃、7h; d) 4,6-二氯嘧啶-5-羰基氯化物、Et₃N、DCM、RT、2h; e) TBAF、THF、RT、2h; f) Et₃N、CH₃CN、70℃、3h; g) NH₃、二噁烷、RT、2h。

[0361] 操作

[0362] N-(5-(4-氨基-5-氧代-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-6(5H)-基)-1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-基)环丙烷甲酰胺:

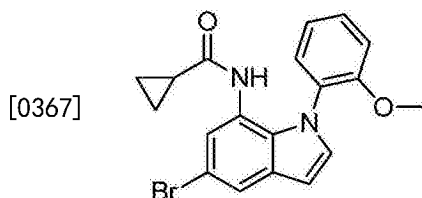
[0363] N-(5-溴-1H-吡啶-7-基)环丙烷甲酰胺 (23A):

[0364]



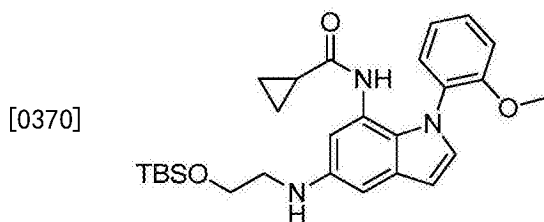
[0365] 将环丙烷羰基氯化物 (0.54g, 5.21mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液滴加到5-溴-1H-吡啶-7-胺 (1.0g, 4.74mmol) 和三乙胺 (0.991mL, 7.11mmol) 于DCM (20mL) 中的冰冷却的溶液中, 然后将混合物搅拌2h。将反应混合物真空浓缩, 然后分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液。将残余物经使用20%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (1.1g, 76%), 为红色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 11.0 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (t, J=3.0Hz, 1H), 6.43 (t, J=2.4Hz, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 0.88-0.82 (m, 4H)。ESI-MS m/z=279 (M+H)⁺。

[0366] N-(5-溴-1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-基) 环丙烷甲酰胺 (23B):



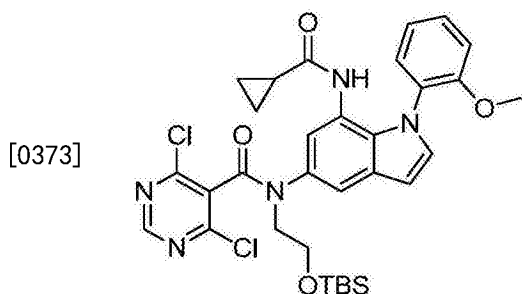
[0368] 将1-碘代-2-甲氧基苯 (1.06g, 4.30mmol) 加到实施例23A (1.0g, 3.58mmol) 和溴化亚铜 (I) (0.051g, 0.358mmol) 在甲苯 (20mL) 中的溶液中, 接着加入碳酸钾 (0.99g, 7.17mmol), 然后将混合物在100℃搅拌10分钟。然后在100℃加入NaOH (100mg, 2.69mmol) 和乙酸铜 (II) (65.0mg, 0.358mmol), 并将反应混合物搅拌6h。过滤出不溶的固体, 浓缩滤液, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 然后经使用10%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (0.4g, 29%), 为红色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.14 (s, 1H), 7.69 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.41 (dt, J₁=1.6Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 7.28 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.19 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.60 (d, J=2.8Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.47-0.32 (m, 4H)。ESI-MS m/z=385 (M+H)⁺。

[0369] N-(5-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) 乙基氨基)-1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-基) 环丙烷甲酰胺 (23C):



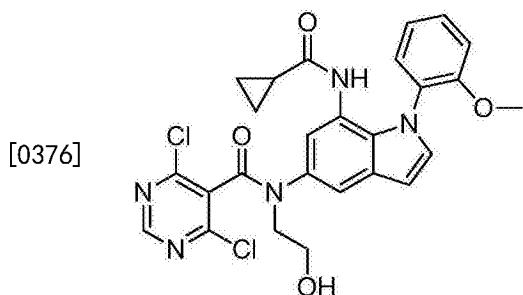
[0371] 将实施例23B (0.4g, 1.038mmol)、2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) 乙胺 (0.21g, 1.246mmol)、碳酸铯 (0.677g, 2.077mmol)、乙酸钡 (0.0233g, 0.104mmol) 和X-Phos (0.0495g, 0.104mmol) 在甲苯 (15mL) 中的混合物在氩气下在100℃搅拌7h。将反应混合物温热至室温, 稀释到乙酸乙酯中并用水洗涤。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到深色油状物。将残余物经使用15%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (0.15g, 22%), 为糖浆。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.85 (s, 1H), 7.33 (t, J=10Hz, 1H), 7.13-6.92 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 6.37 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.35 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.97 (t, J=5.7Hz, 1H), 3.75 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.16 (q, J=6.3Hz, 2H), 1.09 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.39-0.35 (m, 4H), 0.06 (s, 6H)。ESI-MS m/z=480 (M+H)⁺。

[0372] N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-4,6-二氯-N-(7-(环丙烷甲酰氨基)-1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)嘧啶-5-甲酰胺 (23D):



[0374] 将4,6-二氯嘧啶-5-羰基氯化物(0.079g,0.375mmol)于DCM(2mL)中的溶液滴加到实施例23C(0.15g,0.313mmol)和三乙胺(0.29mL,2.06mmol)于DCM(20mL)中的冰冷却的溶液中,然后将混合物搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤,然后真空浓缩滤液。将残余物经使用20%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化,得到标题化合物(0.19g,85%),为黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 9.00(s,1H),8.77(s,1H),7.58(s,1H),7.38(dt,J₁=1.2Hz,J₂=8.8Hz,1H),7.25(d,J=3.2Hz,1H),7.12(d,J=7.2Hz,1H),7.07(d,J=8.0Hz,1H),6.99-6.94(m,2H),6.56(d,J=2.8Hz,1H),3.97(m,2H),3.82(t,J=5.6Hz,2H),3.58(s,3H),1.07(m,1H),0.87(s,9H),0.42-0.36(m,4H),0.049(s,6H)。

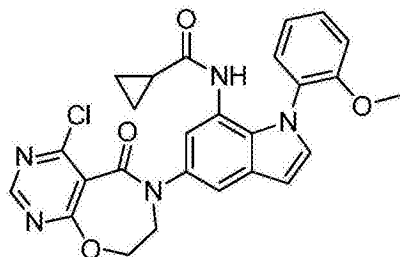
[0375] 4,6-二氯-N-(7-(环丙烷甲酰氨基)-1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羟基乙基)嘧啶-5-甲酰胺 (23E):



[0377] 将TBAF(0.152g,0.58mmol)于THF(10mL)中的溶液加到实施例23D(0.3g,0.575mmol)于THF(5mL)中的溶液中,然后将混合物在室温搅拌2h。真空除去THF,然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤,然后真空浓缩滤液,得到标题化合物(0.13g,78%),为黄色糖浆,其不经进一步纯化就进行下一步。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 9.02(s,1H),8.76(s,1H),7.59(s,1H),7.36(dt,J₁=1.6Hz,J₂=8.8Hz,1H),7.26(d,J=3.2Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,1H),7.00-6.94(m,2H),6.59(d,J=2.8Hz,1H),4.87(bs,1H),3.92(t,J=6.8Hz,2H),3.64(t,J=4.8Hz,2H),3.59(s,3H),1.08(m,1H),0.43-0.36(m,4H)。ESI-MS m/z=540(M+H)⁺。

[0378] N-(5-(4-氯-5-氧代-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂䓬-6(5H)-基)-1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-基)环丙烷甲酰胺 (23F):

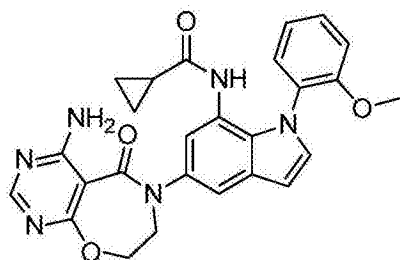
[0379]



[0380] 将实施例23E (0.13g, 0.241mmol) 和三乙胺 (0.067mL, 0.481mmol) 于乙腈 (20mL) 中的浆液在80℃搅拌3h。将反应混合物冷却并真空浓缩, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (0.09g, 68.3%), 为稠厚的糖浆。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ9.21 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.41 (dt, J₁=1.5Hz, J₂=9.3Hz, 1H), 7.31 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.00 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.93 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.67 (d, J=3.3Hz, 1H), 4.78 (t, J=4.2Hz, 2H), 4.16 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.14 (m, 1H), 0.46-0.32 (m, 4H)。ESI-MS m/z=504 (M+H)⁺。

[0381] N-(5-(4-氨基-5-氧代-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-6(5H)-基)-1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡啶-7-基)环丙烷甲酰胺 (23):

[0382]



[0383] 将实施例23F的产物 (0.090g, 0.179mmol) 于0.5M氨/1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液在室温搅拌2h。将反应混合物真空浓缩, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到固体物质, 将其用乙醚研磨, 得到标题化合物 (0.07g, 65%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.18 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (bs, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.00 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.89 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.63 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.65 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.00 (t, J=3.6Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.10 (m, 1H), 0.45-0.31 (m, 4H)。ESI-MS m/z=485 (M+H)⁺; HPLC纯度: 95%。

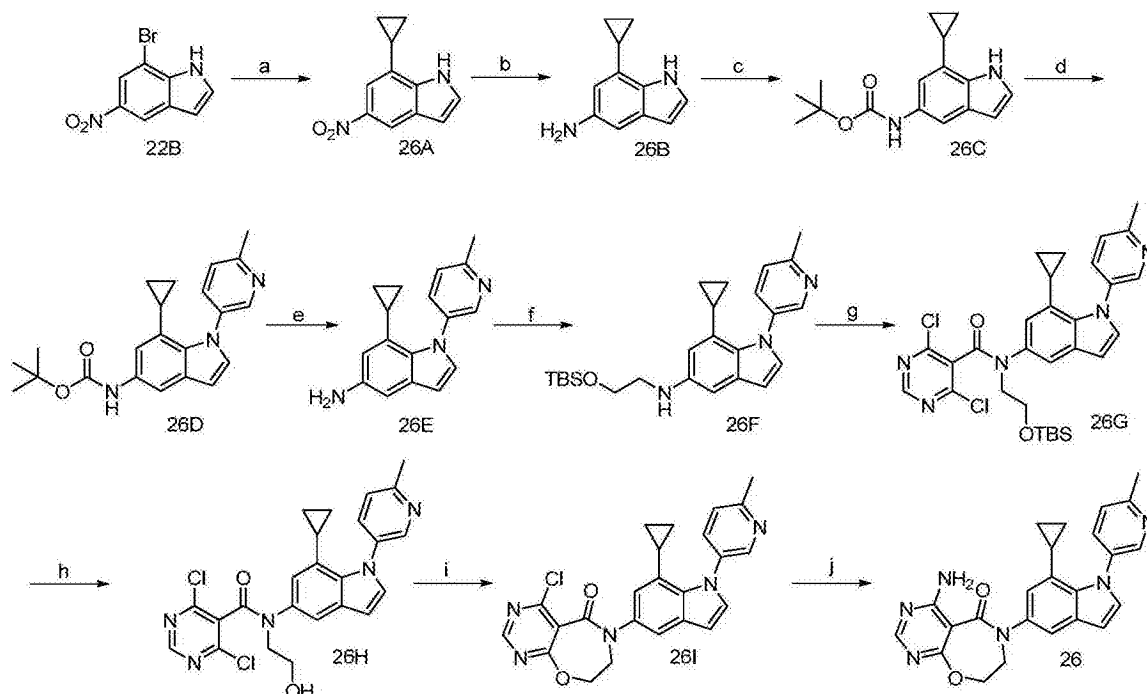
[0384] 使用类似于实施例21-23中所述的操作, 使用适当的起始物质制备实施例24-25。

[0385]

实施例	结构	分析数据	质量/纯度
24		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.13 (s, 1H), 7.58 (bs, 2H), 7.52 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.72 (m, 1H), 4.59 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.86 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.66 (dt, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 4H), 1.38 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).	ESI-MS $m/z = 423$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC 纯度: 92%。
25		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.05 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.55 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.63 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.97 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 0.90 - 0.72 (m, 4H).	ESI-MS $m/z = 421$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC 纯度: 99.48%。

[0386] 实施例26:

[0387]



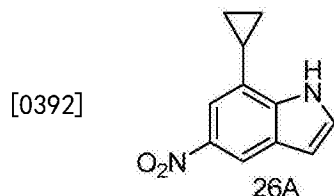
[0388] 试剂和条件: a) 环丙基硼酸、 Cs_2CO_3 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、甲苯- H_2O 、100 $^\circ\text{C}$ 、2h; b) Pd/C 、 EtOH 、 H_2 、RT、16h; c) $(\text{Boc})_2\text{O}$ 、 Et_3N 、THF、RT、2h; d) 5-溴-2-甲基吡啶、 K_3PO_4 、(R,R)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺、 CuI 、二噁烷、110 $^\circ\text{C}$ 、24h; e) 2M HCl / 二噁烷、RT、2h; f) $\text{TBDMSO}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ 、

K_2CO_3 、 CH_3CN 、 $80^\circ C$ 、24h; g) 4,6-二氯嘧啶-5-羰基氯化物、 Et_3N 、DCM、RT、1h; h) 5% HCl -MeOH、RT、1h; i) Et_3N 、 CH_3CN 、 $80^\circ C$ 、16h; j) NH_3 、二噁烷、RT、3h。

[0389] 操作

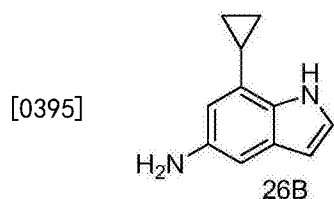
[0390] 4-氨基-6-(7-环丙基-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮:

[0391] 7-环丙基-5-硝基-1H-吡啶 (26A):



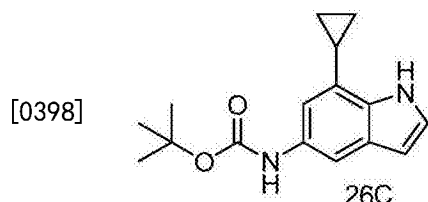
[0393] 将 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加合物 (7.59g, 10.37mmol) 加到 22B (25g, 104mmol) 于保持在氩气氛下的 500mL 甲苯和水 (1:1) 中的溶液中。然后加入碳酸铯 (40.6g, 124mmol) 和环丙基硼酸 (17.82g, 207mmol)。将混合物脱气 5 分钟并在 $100^\circ C$ 搅拌 16h。使反应混合物回到室温并分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层用水洗涤, 就硫酸钠干燥, 并过滤。真空浓缩滤液。粗产物经使用 20% 乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (17g, 79%), 为黄色固体。 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.98 (s, 1H), 8.40 (d, $J=1.8Hz$, 1H), 7.62 (t, $J=3.0Hz$, 1H), 7.49 (d, $J=2.1Hz$, 1H), 6.75 (dd, $J_1=1.8Hz$, $J_2=3.0Hz$, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.13-1.05 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 2H)。ESI-MS $m/z=201$ (M-H) $^-$ 。

[0394] 7-环丙基-1H-吡啶-5-胺 (26B):



[0396] 将钯/碳 (3g, 28.2mmol) 加到 26A (15g, 74.2mmol) 于乙醇 (200mL) 中的溶液中, 然后将混合物在室温在氢气气氛下搅拌 16h。将反应混合物过滤通过硅藻土垫, 然后减压浓缩滤液。粗产物经使用 30% 乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (12g, 93%), 为淡黄色粘稠的液体。 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$): δ 10.62 (s, 1H), 7.11 (t, $J=2.7Hz$, 1H), 6.48 (d, $J=2.1Hz$, 1H), 6.12 (dd, $J_1=2.1Hz$, $J_2=3.0Hz$, 1H), 6.04 (d, $J=1.8Hz$, 1H), 4.30 (s, 2H), 2.14 (m, 1H), 0.96-0.90 (m, 2H), 0.65-0.60 (m, 2H)。ESI-MS $m/z=173$ (M+H) $^+$ 。

[0397] 7-环丙基-1H-吡啶-5-基氨基甲酸叔丁酯 (26C):

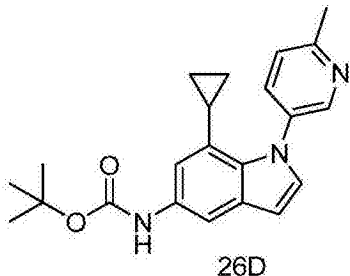


[0399] 将三乙胺 (14.57g, 105mmol) 加到 26B (12g, 69.7mmol) 于甲醇 (150mL) 中的溶液中, 接着加入一缩二碳酸二叔丁酯 (17.79g, 77mmol), 然后将混合物在 $0^\circ C$ 搅拌 2h。真空除去 MeOH, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真

空浓缩滤液,得到标题化合物(18g,95%),为灰白色固体。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆): δ 10.99 (s,1H),8.86 (s,1H),7.44 (s,1H),7.26 (t,J=2.7Hz,1H),6.71 (d,J=1.2Hz,1H),6.32 (dd,J₁=1.8Hz,J₂=3.0Hz,1H),2.20 (m,1H),1.46 (s,9H),1.01-0.94 (m,2H),0.66-0.61 (m,2H)。ESI-MS m/z=273 (M+H)⁺。

[0400] 7-环丙基-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基氨基甲酸叔丁酯(26D):

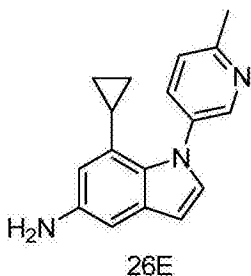
[0401]



[0402] 在氩气气氛下将碘化亚铜(I) (0.28g,1.46mmol) 和(R,R)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺(0.208g,1.46mmol) 加到26C (2g,7.35mmol) 于1,4-二噁烷(20mL) 中的溶液中,接着加入5-溴-2-甲基吡啶(1.9g,11.02mmol) 和磷酸钾(3.12g,14.7mmol)。然后将混合物脱气5分钟并在110℃搅拌16h。过滤出不溶的固体,浓缩滤液,然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤,然后真空浓缩滤液。粗产物经使用15%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化,得到标题化合物(0.26g,9.7%),为灰白色固体。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆): δ 9.04 (s,1H),8.55 (d,J=2.1Hz,1H),7.80 (dd,J₁=2.4Hz,J₂=8.1Hz,1H),7.63 (bs,1H),7.37 (d,J=8.4Hz,1H),7.31 (d,J=3.3Hz,1H),6.95 (s,1H),6.57 (d,J=2.7Hz,1H),2.55 (s,3H),1.47 (s,9H),1.46 (m,1H),0.45-0.30 (m,4H)。ESI-MS m/z=363 (M+H)⁺。

[0403] 7-环丙基-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺(26E):

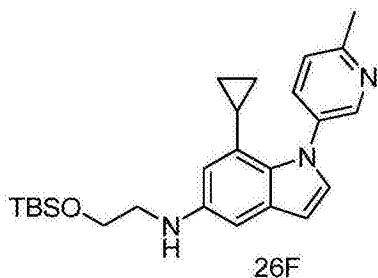
[0404]



[0405] 将26D (1.6g,4.4mmol) 和4N HCl于1,4-二噁烷溶液(20mL) 中的溶液在室温搅拌2h。然后真空除去1,4-二噁烷,将残余物溶于乙酸乙酯中,随后用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤,然后真空浓缩滤液,得到标题化合物(1g,83%),为无色液体,其不经进一步纯化就进行下一步。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆): δ 8.51 (d,J=2.1Hz,1H),7.75 (dd,J₁=2.7Hz,J₂=8.1Hz,1H),7.34 (d,J=8.1Hz,1H),7.15 (d,J=3.3Hz,1H),6.60 (d,J=1.8Hz,1H),6.37 (d,J=3.3Hz,1H),6.28 (d,J=1.2Hz,1H),4.54 (bs,2H),2.53 (s,3H),1.40 (m,1H),0.46-0.28 (m,4H)。ESI-MS m/z=264 (M+H)⁺。

[0406] N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-7-环丙基-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-胺(26F):

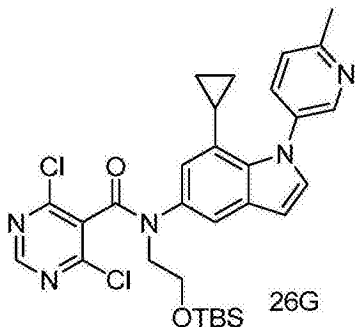
[0407]



[0408] 将(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷(0.908g, 3.8mmol)和碳酸钾(1.57g, 11.39mmol)加到26E(1g, 3.8mmol)于乙腈(20mL)中的溶液中,然后将混合物在80℃搅拌16h。真空除去乙腈,然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤,然后真空浓缩滤液。粗产物经使用10%乙酸乙酯/己烷的快速柱色谱法纯化,得到标题化合物(1.2g, 73.3%),为灰白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ8.52(d, J=2.4Hz, 1H), 7.77(dd, J₁=2.7Hz, J₂=7.8Hz, 1H), 7.36(d, J=8.1Hz, 1H), 7.17(d, J=3.3Hz, 1H), 6.57(d, J=2.1Hz, 1H), 6.42(d, J=3.3Hz, 1H), 6.32(s, 1H), 4.95(t, J=6.3Hz, 1H), 3.75(t, J=6.0Hz, 2H), 3.16(q, J=6.3Hz, 2H), 2.53(s, 3H), 1.42(m, 1H), 0.86(s, 9H), 0.45-0.28(m, 4H), 0.02(s, 6H)。ESI-MS m/z=422 (M+H)⁺。

[0409] N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-4,6-二氯-N-(7-环丙基-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)嘧啶-5-甲酰胺(26G):

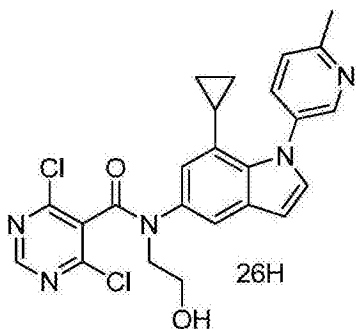
[0410]



[0411] 将4,6-二氯嘧啶-5-羰基氯化物(0.824g, 4.27mmol)于DCM(20mL)中的溶液滴加到26F(1.2g, 2.85mmol)和三乙胺(1.19mL, 8.54mmol)于DCM(25mL)中的冰冷却的溶液中,然后将混合物搅拌1h。将反应混合物用二氯甲烷稀释并用水洗涤。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤,然后真空浓缩滤液。将残余物经使用20%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化,得到标题化合物(1.3g, 77%),为灰白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ8.74(s, 1H), 8.51(d, J=2.7Hz, 1H), 7.79(dd, J₁=2.7Hz, J₂=8.7Hz, 1H), 7.62(d, J=1.8Hz, 1H), 7.42(d, J=3.3Hz, 1H), 7.36(d, J=8.1Hz, 1H), 6.85(d, J=1.2Hz, 1H), 6.64(d, J=3.3Hz, 1H), 3.99(t, J=5.4Hz, 2H), 3.78(t, J=5.7Hz, 2H), 2.54(s, 3H), 1.36(m, 1H), 0.88(s, 9H), 0.38-0.26(m, 4H), 0.03(s, 6H)。ESI-MS m/z=597 (M+H)⁺。

[0412] 4,6-二氯-N-(7-环丙基-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羟基乙基)嘧啶-5-甲酰胺(26H):

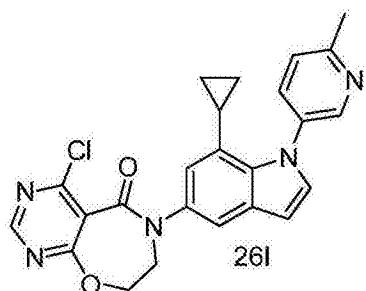
[0413]



[0414] 将26G (1.3g, 2.17mmol) 于20mL HCl的甲醇溶液 (5% HCl的MeOH溶液) 中的溶液在室温搅拌1h。真空除去甲醇, 然后将残余物溶于乙酸乙酯中。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水溶液洗涤。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (0.9g, 86%), 为灰白色固体, 其不经进一步纯化就进行下一步。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ8.74 (s, 1H), 8.53 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.81 (dd, J₁=2.7Hz, J₂=8.1Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.42 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.87 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.67 (d, J=3.3Hz, 1H), 4.84 (t, J=5.3Hz, 1H), 3.92 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.62 (q, J=5.7Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.38 (m, 1H), 0.35-0.30 (m, 4H)。ESI-MS m/z=484 (M+H)⁺。

[0415] 4-氯-6-(7-环丙基-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮 (26I):

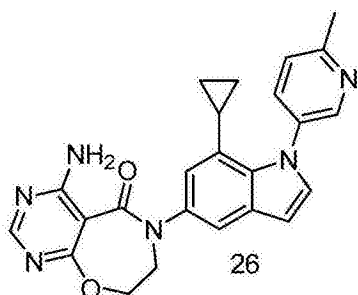
[0416]



[0417] 将6H (0.9g, 1.86mmol) 和三乙胺 (0.78mL, 5.6mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液在80℃搅拌16h。将反应混合物冷却至室温, 真空浓缩, 然后分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (0.7g, 84%), 为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.83 (s, 1H), 8.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.87 (dd, J₁=2.8Hz, J₂=8.0Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.47 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.88 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.73 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.74 (t, J=4.8Hz, 2H), 4.14 (t, J=4.8Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.51 (m, 1H), 0.54-0.50 (m, 2H), 0.38-0.30 (m, 2H)。ESI-MS m/z=446 (M+H)⁺。

[0418] 4-氨基-6-(7-环丙基-1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-吲哚-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮 (26):

[0419]



26

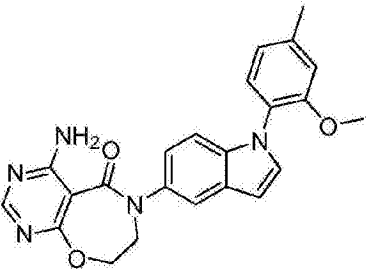
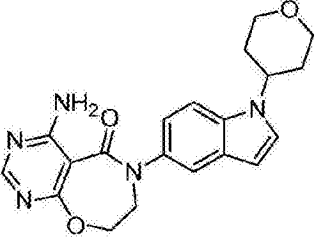
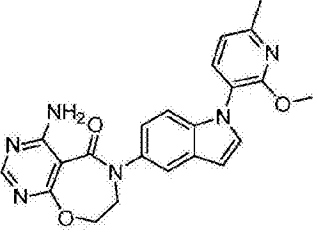
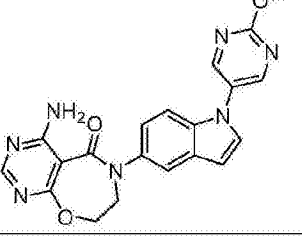
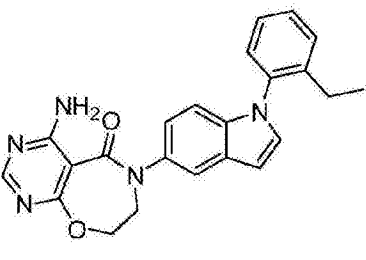
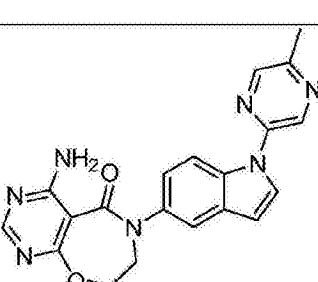
[0420] 将26I (0.7g, 1.57mmol) 于0.5M氨/1,4-二噁烷 (20mL) 中的溶液在室温搅拌3h。将反应混合物真空浓缩,然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤,然后真空浓缩滤液,得到固体物质,将其用乙醚研磨,得到标题化合物 (0.5g, 68%), 为白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆): δ8.60 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (dd, *J*₁=4.0Hz, *J*₂=8.4Hz, 1H), 7.63 (bs, 2H), 7.47 (d, *J*=1.8Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=3.0Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.70 (d, *J*=3.3Hz, 1H), 4.64 (t, *J*=3.9Hz, 2H), 3.97 (t, *J*=4.5Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.49 (m, 1H), 0.56-0.50 (m, 2H), 0.38-0.30 (m, 2H)。ESI-MS *m/z*=427 (M+H)⁺。

[0421] 使用类似于实施例1、2、13、21和26中描述的操作,使用适当的起始物质,制备了实施例27-36。

[0422]

实 施 例	结 构	分 析 数 据	质 量/ 纯 度
27		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ9.06 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =3.3 Hz, 1H), 7.7 - 7.6 (m, 4H), 7.2 (dd, <i>J</i> ₁ =2.4 Hz, <i>J</i> ₂ =9.0 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 4.65 (t, <i>J</i> =5.1 Hz, 2H), 4.01 (t, <i>J</i> =5.1 Hz, 2H), 3.02 (q, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 1.36 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 402 (M+H) ⁺ 。 HPLC 纯度: 95%
28		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.18 (s, 1H), 7.59 - 7.65 (m, 5H), 7.5 (dd, <i>J</i> ₁ =8.0 Hz, <i>J</i> ₂ =1.6 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> ₁ =8.8 Hz, <i>J</i> ₂ =2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> =2.8 Hz, 1H), 4.65 (t, <i>J</i> =4.8 Hz, 2H), 4.02 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 2H), 3.31	ESI-MS <i>m/z</i> = 436 (M+H) ⁺ ; LCMS 纯度: 98%。

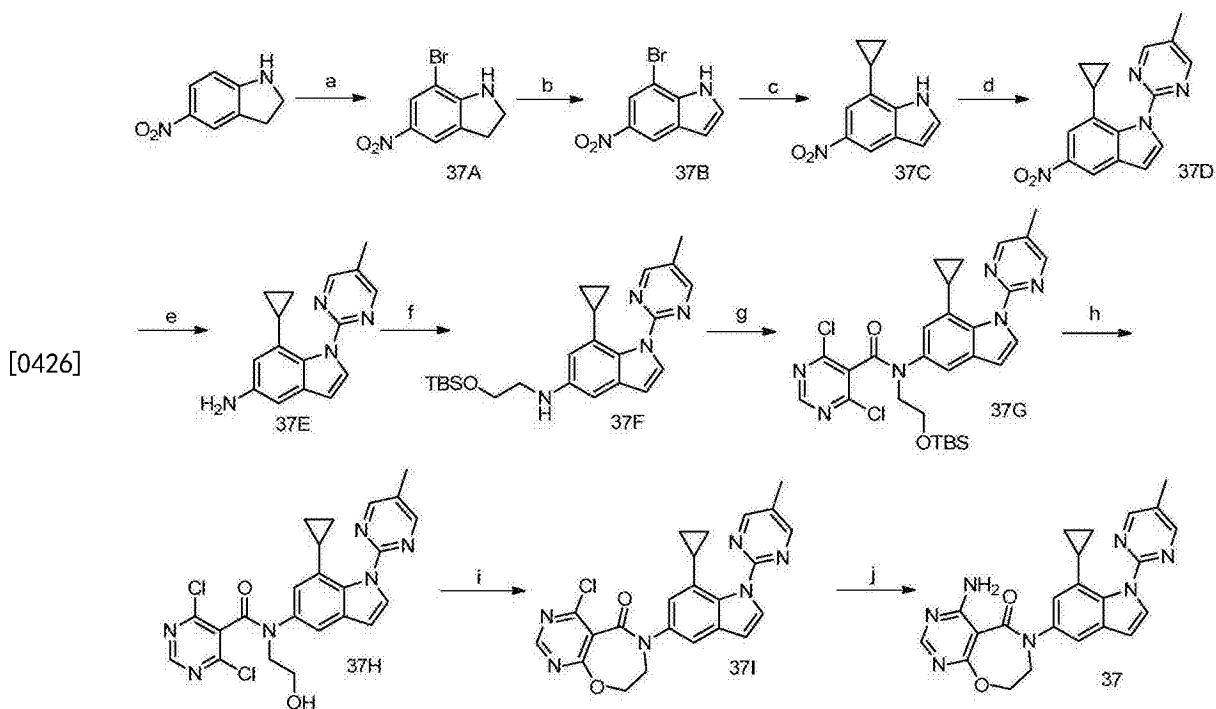
[0423]

		(s, 3H)。	
29		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.18 (s, 1H), 7.63 (bs, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 4.64 (t, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 4.00 (t, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 416 (M+H) ⁺ ; LCMS 纯度: 96%。
30		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.17 (s, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 4H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> ₁ = 2.0 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.68 - 4.60 (m, 3H), 4.05 - 3.96 (m, 4H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 2.08 - 1.86 (m, 4H)。	ESI-MS <i>m/z</i> : 380 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 95%。
31		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.17 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (bs, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.64 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 4.0 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> : 417 (M+H) ⁺ ; LCMS 纯度: 96%。
32		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.91 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 3H), 7.51 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> ₁ = 1.8 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 4.65 (t, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 4.06 - 3.98 (m, 5H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 404 (M+H) ⁺ 。 HPLC 纯度: 95%
33		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.18 (s, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 3H), 7.54 - 7.48 (m, 3H), 7.41 (dt, <i>J</i> ₁ = 2.0 Hz, <i>J</i> ₂ = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> ₁ = 2.0 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.64 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 4.01 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 2.30 - 2.39 (m, 2H), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 400 (M+H) ⁺ ; HPLC 纯度: 99%
34		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.05 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (bs, 2H), 7.26 (dd, <i>J</i> ₁ = 2.0 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.65 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz,	ESI-MS <i>m/z</i> = 388 (M+H) ⁺ 。 HPLC 纯度: 94%

[0424]

		2H), 4.03 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H).	
35		^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 4H), 7.27 (dd, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.02 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).	ESI-MS $m/z = 377$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. LCMS 纯度: 87%.
36		^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.18 (s, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.3 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 7.0 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.7 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 4.2$ Hz, 2H), 4.01 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H).	ESI-MS $m/z = 480$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$. LCMS 纯度: 95%.

[0425] 实施例37:

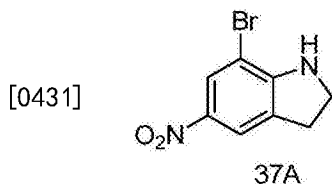


[0427] 试剂和条件: a) Br_2 、 AcOH 、 0°C 、1h; b) DDQ、THF、RT、24h; c) 环丙基硼酸、 Cs_2CO_3 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、甲苯- H_2O 、 100°C 、16h; d) 2-氯-5-甲基嘧啶、 Cs_2CO_3 、DMF、 100°C 、24h; e) Pd/C 、 EtOH 、 H_2 、RT、16h; f) $\text{TBDMSO}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ 、 K_2CO_3 、 CH_3CN 、 80°C 、16h; g) 4,6-二氯嘧啶-5-羧酸、 SOCl_2 、回流、3h; 然后化合物37F、 Et_3N 、DCM、RT、2h; h) HCl 、 MeOH 、RT、2h; i) Et_3N 、 CH_3CN 、 80°C 、16h; j) NH_3 、二噁烷、RT、3.5h。

[0428] 操作

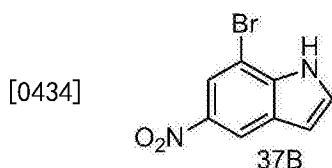
[0429] 4-氨基-6-(7-环丙基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萜-5(6H)-酮:

[0430] 7-溴-5-硝基二氢吲哚 (37A) :



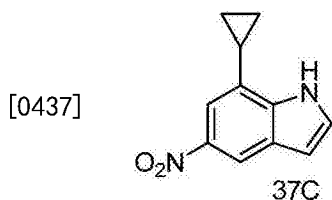
[0432] 将溴 (12.55mL, 244mmol) 滴加到5-硝基二氢吲哚 (40g, 244mmol) 于乙酸 (300mL) 中的冰冷却的溶液中, 然后将混合物搅拌1h。将反应混合物减压浓缩, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (54g, 91%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ8.07 (d, J=2.0Hz, 1H) , 7.84 (d, J=1.2Hz, 1H) , 7.3 (s, 1H) , 3.7 (t, J=6.6Hz, 2H) , 3.17 (t, J=6.6Hz, 2H) 。ESI-MS m/z = 243 (M+H)⁺。

[0433] 7-溴-5-硝基-1H-吲哚 (37B) :



[0435] 向7-溴-5-硝基二氢吲哚 (54g, 222mmol) 于THF (1000mL) 中的冰冷却的溶液中, 加入2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (DDQ) (76g, 333mmol) 于THF (200mL) 中的溶液, 然后将混合物在室温搅拌24h。将反应混合物减压浓缩, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液。粗产物经使用20%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (48g, 90%), 为黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ12.13 (bs, 1H) , 8.62 (d, J=1.8Hz, 1H) , 8.18 (d, J=1.8Hz, 1H) , 7.68 (t, J=3.0Hz, 1H) , 6.9 (d, J=2.7Hz, 1H) 。

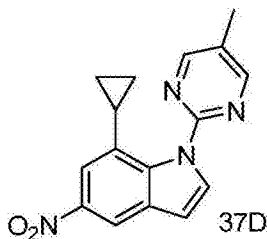
[0436] 7-环丙基-5-硝基-1H-吲哚 (37C) :



[0438] 在氩气气氛下将PdCl₂(dppf) (14.57g, 19.91mmol) 加到7-溴-5-硝基-1H-吲哚 (48g, 199mmol) 于2000mL甲苯和水 (1:1) 中的溶液中。然后加入碳酸铯 (130g, 398mmol) 和环丙基硼酸 (20.53g, 239mmol) 。然后将混合物脱气15分钟并在100℃搅拌16h。使反应混合物回到室温, 过滤通过硅藻土垫并分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液。粗产物经使用20%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (32g, 79%), 为黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ11.98 (bs, 1H) , 8.39 (s, 1H) , 7.62 (t, J=2.7Hz, 1H) , 7.49 (d, J=2.1Hz, 1H) , 6.74 (t, J=1.5Hz, 1H) , 2.35 (m, 1H) , 1.08 (m, 2H) , 0.85 (m, 2H) 。

[0439] 7-环丙基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-5-硝基-1H-吲哚 (37D) :

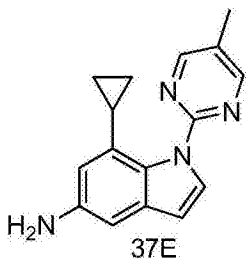
[0440]



[0441] 将2-氯-5-甲基嘧啶 (19.07g, 148mmol) 和碳酸铯 (81g, 247mmol) 加到7-环丙基-5-硝基-1H-吲哚 (25g, 124mmol) 于DMF (150mL) 中的溶液中, 然后将混合物在100℃搅拌24h。减压除去DMF, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层用水洗涤, 经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液。粗产物经使用10%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (12g, 33%), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.82 (s, 2H), 8.53 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.92 (d, J = 3.6Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.0 (d, J = 4.0Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 0.4 (m, 4H)。ESI-MS m/z = 295 (M+H)⁺。

[0442] 7-环丙基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-吲哚-5-胺 (37E):

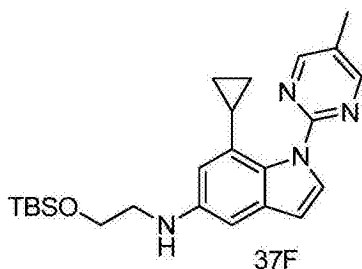
[0443]



[0444] 将钯/碳 (3g, 28.2mmol) 加到7-环丙基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-5-硝基-1H-吲哚 (12g, 40.8mmol) 于乙醇 (200mL) 中的溶液中, 然后将混合物在室温在氢气气氛下 (30psi) 搅拌16h。然后将反应混合物过滤通过硅藻土垫, 减压浓缩滤液。粗残余物经使用30%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (9g, 80%), 为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ8.66 (s, 2H), 7.53 (d, J = 3.3Hz, 1H), 6.59 (d, J = 1.8Hz, 1H), 6.41 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.25 (m, 2H)。ESI-MS m/z = 265 (M+H)⁺。

[0445] N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-7-环丙基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-吲哚-5-胺 (37F):

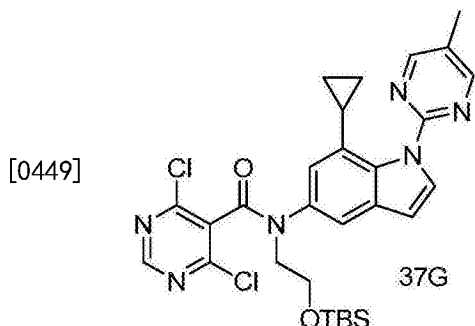
[0446]



[0447] 将(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷 (5.43g, 22.7mmol) 和碳酸钾 (9.41g, 68.1mmol) 加到7-环丙基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-吲哚-5-胺 (6g, 22.7mmol) 于乙腈 (150mL) 中的溶液中, 然后将混合物在80℃搅拌16h。真空除去乙腈, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液。粗产物经使用10%乙酸乙酯/己烷的快速柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (4g, 39.7%), 为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.67 (s, 2H), 7.55 (d, J = 3.2Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.46

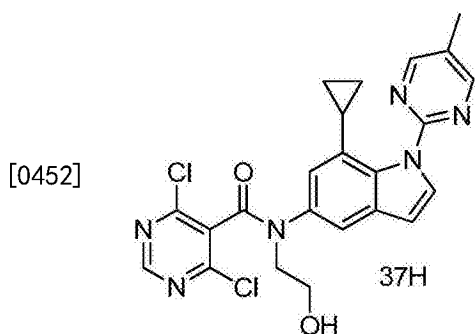
(m, 2H), 5.1 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.37 (m, 2H), 0.25 (m, 2H), 0.03 (s, 6H)。ESI-MS $m/z = 423$ (M+H)⁺。

[0448] N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-4,6-二氯-N-(7-环丙基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡啶-5-基)嘧啶-5-甲酰胺 (37G):



[0450] 将4,6-二氯嘧啶-5-羧酸 (2.74g, 14.2mmol) 于亚硫酸氯 (12mL, 164mmol) 中的溶液回流3h, 然后浓缩为残余物。将由此获得的4,6-二氯嘧啶-5-羧基氯化物溶于DCM (10mL) 中, 然后滴加到N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-7-环丙基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡啶-5-胺 (5g, 11.83mmol) 和三乙胺 (1.649mL, 11.83mmol) 于DCM (50mL) 中的冰冷却的溶液中, 然后将混合物搅拌1h。将反应混合物用二氯甲烷稀释并用水洗涤。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液。将残余物经使用30%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (5g, 34.7%), 为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.7 (s, 3H), 7.7 (d, J=3.9Hz, 1H), 7.6 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.67 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.0 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.79 (t, J=5.1Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.42-0.3 (m, 2H), 0.14 (m, 2H), 0.04 (s, 6H)。ESI-MS $m/z = 597$ (M+H)⁺。

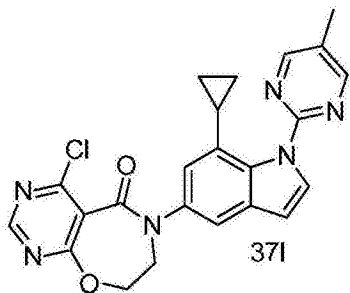
[0451] 4,6-二氯-N-(7-环丙基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羟基乙基)嘧啶-5-甲酰胺 (37H):



[0453] 将N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-4,6-二氯-N-(7-环丙基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡啶-5-基)嘧啶-5-甲酰胺 (5g, 8.37mmol) 于HCl的甲醇溶液 (于30mL MeOH 中的0.5mL HCl) 中的溶液在室温搅拌2h。真空除去甲醇, 然后将残余物溶于乙酸乙酯中, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤, 然后真空浓缩滤液, 得到标题化合物 (3.8g, 85%), 为灰白色固体。ESI-MS $m/z = 483$ (M+H)⁺。

[0454] 4-氯-6-(7-环丙基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮 (37I):

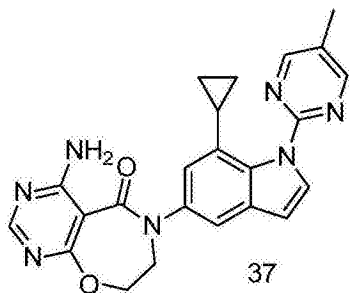
[0455]



[0456] 将4,6-二氯-N-(7-环丙基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡啶-5-基)-N-(2-羟基乙基)嘧啶-5-甲酰胺(3.8g, 7.86mmol)和三乙胺(3.29mL, 23.59mmol)于乙腈(25mL)中的溶液在80℃搅拌16h。将反应混合物冷却并真空浓缩,然后将残余物分配在二氯甲烷和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤,然后真空浓缩滤液,得到标题化合物(3.5g, 95%),为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.82(s, 1H), 8.76(s, 2H), 7.77(d, J=3.2Hz, 1H), 7.56(d, J=1.6Hz, 1H), 7.05(d, J=1.2Hz, 1H), 6.76(d, J=3.6Hz, 1H), 4.76(t, J=4.4Hz, 2H), 4.18(t, J=4.4Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 2.1(m, 1H), 0.42-0.35(m, 4H)。ESI-MS m/z=447 (M+H)⁺。

[0457] 4-氨基-6-(7-环丙基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮(37):

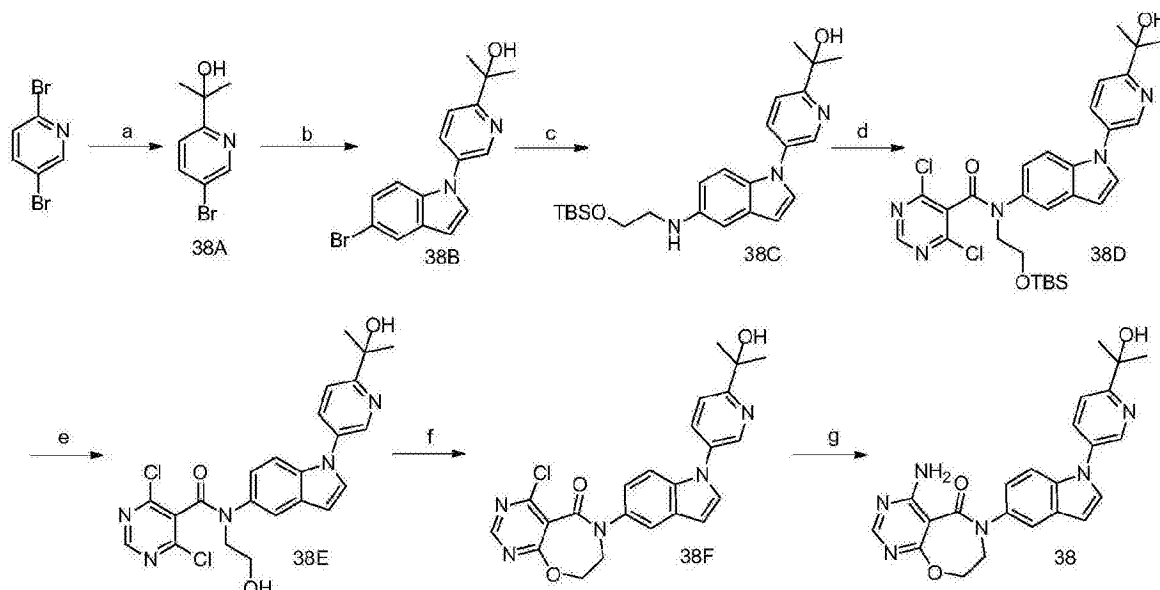
[0458]



[0459] 使氨气通过4-氯-6-(7-环丙基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5(6H)-酮(3.5g, 7.83mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的溶液30分钟。将反应混合物在室温搅拌额外的3h。将反应混合物真空浓缩,然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤,然后真空浓缩滤液,得到固体物质,将其用乙醚研磨,得到标题化合物(3g, 88%),为灰白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ8.76(s, 2H), 8.18(s, 1H), 7.75(d, J=3.6Hz, 1H), 7.3(bs, 2H), 7.48(d, J=2.0Hz, 1H), 6.99(d, J=0.8Hz, 1H), 6.73(d, J=3.6Hz, 1H), 4.64(t, J=4.8Hz, 2H), 4.01(t, J=4.4Hz, 2H), 2.32(s, 3H), 2.08(m, 1H), 0.41-0.37(m, 4H)。ESI-MS m/z=428 (M+H)⁺。

[0460] 实施例38:

[0461]

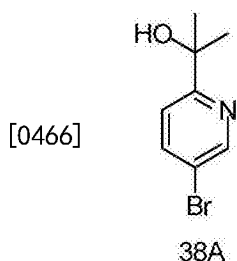


[0462] 试剂和条件: a) 2,5-二溴吡啶、n-BuLi (2.5M)、甲苯、丙酮、-78℃、0.5h; b) 5-溴-1H-吡啶、CuBr、Cu(OAc)₂、K₂CO₃、NaOH、DMF、130℃、12h; c) NH₂(CH₂)₂OTBS、Pd(OAc)₂、Cs₂CO₃、X-Phos、甲苯、110℃、12h; d) 4,6-二氯嘧啶-5-羧酸、SOCl₂、回流、4h; 然后38C、DCM、Et₃N、RT、4h; d) HCl、MeOH、RT、2h; e) CH₃CN、Et₃N、85℃、6h; f) NH₃、二噁烷、RT、4h。

[0463] 操作

[0464] 4-氨基-6-(1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萘-5(6H)-酮:

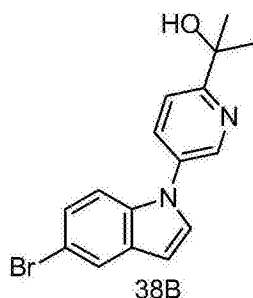
[0465] 2-(5-溴吡啶-2-基)丙烷-2-醇 (38A):



[0467] 在-78℃向2,5-二溴吡啶 (4g, 16.89mmol) 在甲苯 (60mL) 中的溶液中滴加正丁基锂 (2.5M的己烷溶液) (10.13mL, 25.3mmol), 然后将混合物搅拌30分钟。然后将丙酮 (2mL, 27.2mmol) 加到反应混合物中, 然后将混合物在-78℃搅拌30分钟。使反应混合物温热至室温, 将氯化铵水溶液加到混合物中, 然后将混合物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 然后经使用20%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (2.4g, 63.1%), 为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.58 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.82 (dd, J₁ = 2.0Hz, J₂ = 8.4Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.4 (s, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。ESI-MS m/z = 216 (M+H)⁺。

[0468] 2-(5-(5-溴-1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇 (38B):

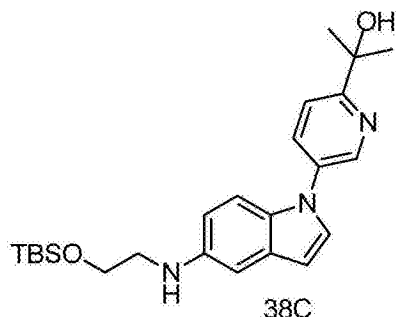
[0469]



[0470] 将5-溴-1H-吡啶 (1.9g, 9.69mmol) 加到-(5-溴吡啶-2-基) 丙烷-2-醇 (2.304g, 10.66mmol) 和溴化亚铜 (I) (0.139g, 0.97mmol) 于DMF (35mL) 中的溶液中, 接着加入碳酸钾 (3.35g, 24.23mmol), 然后将所得混合物在100℃搅拌10分钟。在130℃加入NaOH (0.291g, 7.27mmol) 和乙酸铜 (II) (0.018g, 0.097mmol), 然后将反应混合物搅拌12h。过滤出不溶的固体, 浓缩滤液, 然后将残余物分配在乙酸乙酯和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液, 然后经使用15%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (0.6g, 15.89%), 为白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ8.74 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.04 (dd, J₁=2.7Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.78 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.5 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.33 (dd, J₁=1.8Hz, J₂=8.7Hz, 1H), 6.74 (d, J=3.3Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 1.5 (s, 6H)。ESI-MS m/z=331 (M+H)⁺。

[0471] 2-(5-(5-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) 乙基氨基)-1H-吡啶-1-基) 吡啶-2-基) 丙烷-2-醇 (38C):

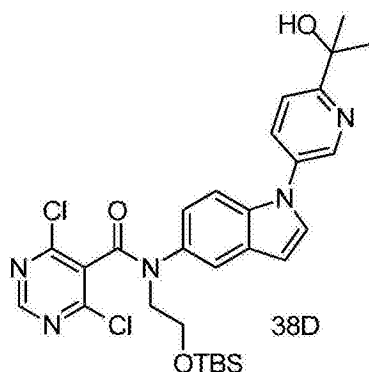
[0472]



[0473] 在氩气气氛下将乙酸铯 (0.04g, 0.181mmol) 和X-Phos (0.086g, 0.181mmol) 加到2-(5-(5-溴-1H-吡啶-1-基) 吡啶-2-基) 丙烷-2-醇 (0.6g, 1.81mmol)、2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) 乙胺 (0.349g, 1.99mmol) 和碳酸铯 (0.88g, 2.72mmol) 在甲苯 (15mL) 中的溶液中。然后将混合物脱气15分钟并在110℃搅拌12h。将反应混合物过滤通过硅藻土垫, 并真空浓缩滤液, 然后经使用20%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (0.2g, 13.5%), 为淡黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.7 (d, J=4Hz, 1H), 7.83 (dd, J₁=2.8Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.9 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.7 (dd, J₁=2.0Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.57 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.0 (bs, 1H), 3.87 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.27 (t, J=5.6Hz, 2H), 1.62 (s, 6H), 0.9 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。ESI-MS m/z=426 (M+H)⁺。

[0474] N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) 乙基)-4,6-二氯-N-(1-(6-(2-羟基丙烷-2-基) 吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基) 嘧啶-5-甲酰胺 (38D):

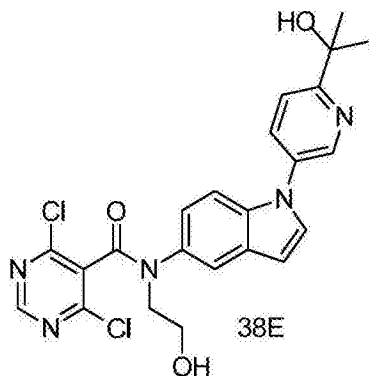
[0475]



[0476] 将4,6-二氯嘧啶-5-羧酸(0.1g,0.517mmol)于亚硫酰氯(5mL,68.5mmol)中的溶液回流4h,然后浓缩为残余物。将由此获得的4,6-二氯嘧啶-5-羧基氯化物溶于DCM(3mL)中,并滴加到2-(5-(5-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基氨基)-1H-吡啶-1-基)吡啶-2-基)丙烷-2-醇(0.2g,0.47mmol)和三乙胺(0.195mL,1.41mmol)于DCM(15mL)中的冰冷却的溶液中,然后将混合物搅拌4h。将反应混合物真空浓缩,稀释到DCM,并用水洗涤(2×15mL)。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,然后经使用20%乙酸乙酯/己烷的快速色谱法纯化,得到标题化合物(0.15g,31.9%),为黄色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃): δ 8.64(d,J=2.0Hz,1H),8.5(s,1H),7.7(m,2H),7.57(d,J=8.0Hz,1H),7.32-7.28(m,3H),6.65(d,J=3.2Hz,1H),4.5(s,1H),4.07(t,J=6.0Hz,2H),3.93(t,J=5.6Hz,2H),1.6(s,6H),0.89(s,9H),0.075(s,6H)。ESI-MS m/z=600(M+H)⁺。

[0477] 4,6-二氯-N-(2-羟基乙基)-N-(1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)嘧啶-5-甲酰胺(38E):

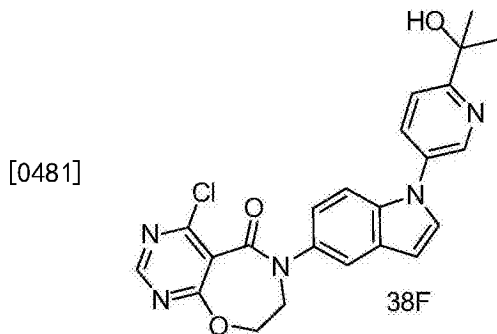
[0478]



[0479] 将N-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)乙基)-4,6-二氯-N-(1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)嘧啶-5-甲酰胺(0.15g,0.25mmol)于HCl的甲醇溶液(于10mL MeOH中的0.3mL HCl)中的溶液在室温搅拌2h。真空除去甲醇,将残余物溶于DCM中,然后用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤,然后真空浓缩滤液,得到标题化合物(0.1g,64.2%),为黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 8.73(s,1H),8.67(d,J=2.4Hz,1H),8.0(dd,J₁=2.8Hz,J₂=8.8Hz,1H),7.82-7.76(m,3H),7.47(d,J=8.8Hz,1H),7.25(dd,J₁=2.0Hz,J₂=8.8Hz,1H),6.74(d,J=3.6Hz,1H),5.34(s,1H),4.85(t,J=5.2Hz,1H),3.94(t,J=6.0Hz,2H),3.61(q,J=6.0Hz,2H),1.49(s,6H)。ESI-MS m/z=486(M+H)⁺。

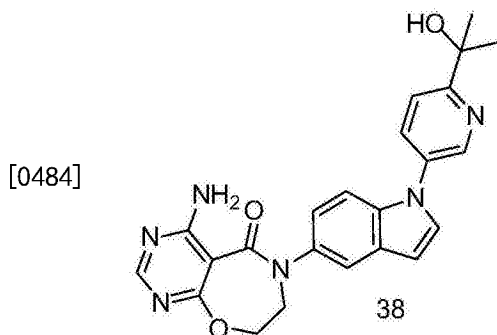
[0480] 4-氯-6-(1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并

[5,4-f] [1,4] 氧氮杂萆-5 (6H) -酮 (38F) :



[0482] 将4,6-二氯-N-(2-羟基乙基)-N-(1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)嘧啶-5-甲酰胺 (0.1g, 0.206mmol) 和三乙胺 (0.086mL, 0.617mmol) 于乙腈中的溶液在85℃搅拌6h。将反应混合物冷却并真空浓缩。将残余物分配在DCM和水之间。分离的有机层经硫酸钠干燥并过滤,然后真空浓缩滤液,得到标题化合物 (0.08g, 56.2%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ8.83 (s, 1H), 8.77 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.0 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.81 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.25 (dd, J₁=2.0Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.8 (d, J=3.2Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.77 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.18 (t, J=4.0Hz, 2H), 1.52 (s, 6H)。ESI-MS m/z=450 (M+H)⁺。

[0483] 4-氨基-6-(1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5 (6H) -酮 (38) :



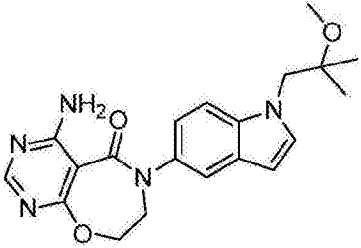
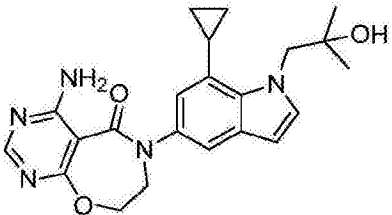
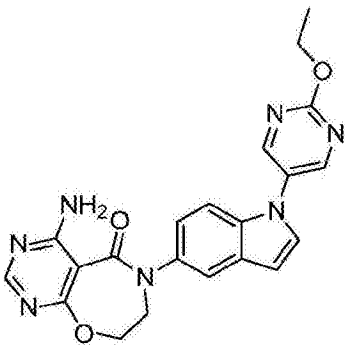
[0485] 在室温使氨气通过4-氯-6-(1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4]氧氮杂萆-5 (6H) -酮 (0.08g, 0.178mmol) 于1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液。然后将反应混合物在室温搅拌4h。将反应混合物真空浓缩,然后分配在氯仿和水之间。分离的有机层用饱和盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。真空浓缩滤液,然后将固体用乙酸乙酯和正戊烷研磨,得到标题化合物 (0.03g, 35.5%), 为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ8.76 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (dd, J₁=2.8Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.79 (d, J=3.6Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.57 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.20 (dd, J₁=2.0Hz, J₂=8.8Hz, 1H), 6.77 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.65 (t, J=4.4Hz, 2H), 4.01 (t, J=4.4Hz, 2H), 1.50 (s, 6H)。ESI-MS m/z=431.2 (M+H)⁺。

[0486] 使用类似于上文描述的操作,用适当的起始物质制备了实施例39-41。

[0487]

实	结构	分析数据	质量/纯度
---	----	------	-------

[0488]

施 例			
39		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.17 (s, 1H), 7.6 (bs, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> ₁ = 1.8 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.7 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 4.64 (t, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.00 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.09 (s, 6H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 382.2 (M+H) ⁺ 。 HPLC 纯度: 95%
40		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.17 (s, 1H), 7.6 (bs, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.8 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 4H), 3.96 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.56 (m, 1H), 1.09 (s, 6H), 0.97 - 0.93 (m, 2H), 0.8 - 0.76 (m, 2H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 408.2 (M+H) ⁺ 。 LCMS 纯度: 99%
41		¹ H NMR (300MHz, DMSO <i>d</i> ₆): δ 8.89 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.64 (s, 3H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> ₁ = 1.5 Hz, <i>J</i> ₂ = 8.7 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 4.65 (t, <i>J</i> = 4.2 Hz, 2H), 4.45 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 1.40 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	ESI-MS <i>m/z</i> = 418.2 (M+H) ⁺ 。 LCMS 纯度: 96%

[0489] 生物分析

[0490] 体外抑制人DGAT1的活性

[0491] 使用杆状病毒表达系统在Sf9昆虫细胞中表达人DGAT1。制备了微粒体并用作体外抑制试验的酶,所述试验为分别测量辅酶A或三癸酸甘油酯产物的生成的两种形式中的任一种。所有步骤在21-23℃进行。在产物形成与反应时间呈线性的条件下收集测试化合物抑

制DGAT1的所有数据。

[0492] CPM分析:对于CoA产物形成的抑制,在100%DMSO中制备测试化合物,稀释100倍到分析缓冲液中,然后将10uL加到96孔一半面积的板(Greiner 675076)中。加入相等体积的(10uL)于缓冲液中的3×酶,然后在孵育前反应(pre-reaction incubation)将各组孵育30分钟,以允许酶和测试化合物达到结合平衡。就完全抑制的对照孔而言,所述3×酶混合物含有30μM {4-[4-(4-氨基-7,7-二甲基-7H-嘧啶并[4,5-b][1,4]噁嗪-6-基)苯基]环己基}乙酸。进行的一些分析在测试化合物和酶的孵育前反应中包括三癸酸甘油酯。一旦加入10μL 3×底物溶液就开始DGAT反应(30uL)。最终反应条件由20mM HEPES pH 7.5、2mM MgCl₂、1mM CHAPS、50μM三癸酸甘油酯、3μM癸酰基-CoA、1μg/mL微粒体蛋白和1%DMSO组成。60分钟孵育反应后,停止反应,用含有10μM {4-[4-(4-氨基-7,7-二甲基-7H-嘧啶并[4,5-b][1,4]噁嗪-6-基)苯基]环己基}乙酸和50μM 7-二乙基氨基-3-(4'-马来酰亚胺基苯基)-4-甲基香豆素(CPM)的30μL缓冲液衍生CoA产物。加入最终溶液后,使用Envision读数器以Ex 405nm/Em 480nm读取荧光约30分钟。对抑制归一化为含有DMSO或10μM {4-[4-(4-氨基-7,7-二甲基-7H-嘧啶并[4,5-b][1,4]噁嗪-6-基)苯基]环己基}乙酸的对照物。使用GraphPad Prism将IC₅₀s拟合为s形剂量响应。

[0493] LE分析:为了抑制三酰基甘油产物形成,在白色Polyplate-384(PerkinElmer6007300)中运行11μL的反应,以5μL 2.2×酶和含有测试化合物或对照化合物{4-[4-(4-氨基-7,7-二甲基-7H-嘧啶并[4,5-b][1,4]噁嗪-6-基)苯基]环己基}乙酸的1μL 100%DMSO的30分钟孵育前反应开始。进行的一些分析在测试化合物和酶的孵育前反应中包括三癸酸甘油酯。30分钟孵育前反应后通过加入5μL 2.2×底物开始反应。最终反应条件由50mM HEPES pH7.5、2mM MgCl₂、1mM CHAPS、25μM三癸酸甘油酯、0.5μM癸酰基-CoA、0.3nCi/μL [¹⁴C]-癸酰基-CoA或0.5nCi/μL [³H]-癸酰基-CoA、0.05-4μg/mL微粒体蛋白和1%DMSO组成。60分钟孵育反应后,用40μL 45%的异丙醇和50mM碳酸钠的水溶液停止反应并混合。三癸酸甘油酯产物的提取通过加入30μL Microscint-E(Perkin Elmer)以及2小时的孵育(密封)实现。在Microbeta Microplate读数器上对板进行读数。对抑制归一化为含有DMSO或10μM {4-[4-(4-氨基-7,7-二甲基-7H-嘧啶并[4,5-b][1,4]噁嗪-6-基)苯基]环己基}乙酸的对照物。使用GraphPad Prism将IC₅₀s拟合为s形剂量响应。

[0494] 在大鼠中的药物代谢动力学分析(大鼠IV和PO PK)

[0495] 将雄性Cr1:CD(SD)大鼠在受控的环境(温度22-25℃,湿度30-70%RH以及12小时亮/12小时暗循环)中单独圈养在具有清洁的垫层的笼子里。将经认证的啮齿类动物饮食自由提供给大鼠。在每个研究日给药前大鼠禁食过夜14-16小时,给药后约4小时(采集4小时的血样之后)喂食。水是自由获得的。选择经主治医师认证的正常健康大鼠,并在开始研究前使其适应至少3天。根据体重对大鼠进行随机化并以身体标记进行鉴别。

[0496] 在研究日在DMA(N,N-二甲基乙酰胺):TEG(四乙二醇):注射用水(20:40:40)中新鲜制备浓度为1mg/mL的静脉内制剂。通过尾部对动物进行给药,实现目标剂量为1mg/kg。在研究日在吐温80(2%)和0.5%MC(甲基纤维素)(2:98)中新鲜制备目标浓度为2mg/mL的口服悬浮剂。通过尾部对在静脉内给药组中的动物进行给药,实现目标剂量为1mg/kg,并且通过口服强饲法针对口服给药组中的动物进行给药,实现目标剂量为2mg/kg。实际剂量体积是基于在研究日获得的体重。在研究日,在静脉内推注给药后在0.083、0.25、0.5、1、2、4、8

和24小时,以及在口服强饲法给药后在0.25、0.5、1、2、4、8和24小时采集血样(约300 μ L/时间点),并转移至预先标记的K2EDTA涂覆的管中。通过经颈静脉给药相同体积的生理盐水替换血液体积。在每个时间点采集血样后,将血样立即储存在于冷冻的Cryoracks中的冰上,并在4 $^{\circ}$ C以2320g离心15分钟。分离血浆并转移至预先标记的微量离心管中,然后在-80 $\pm$ 10 $^{\circ}$ C快速冷冻直到生物分析。

[0497] 血浆浓度如下确定:使用目的是基于蛋白质沉淀的分析方法进行拟合,接着进行LC-MS/MS分析。Analyst 1.5.1版软件用于获得和定量数据。通过无房室法使用Phoenix WinNonLinTM (WLN) 6.3版进行血浆浓度-时间数据的药物代谢动力学分析。

[0498] 使用线性对数梯形法则通过WLN确定从给药时到最后可定量的时间点(AUC_{0-t})的血浆浓度-时间的曲线下面积(AUC)。使用线性对数梯形法则通过WLN确定静脉内给药后血浆浓度的终末半衰期($T_{1/2}$)。通过对剂量进行归一化的口服和静脉内AUC_{0-inf}进行数学比较计算绝对的口服生物利用度(%F)。

[0499] 生物学数据

[0500] 在上述的一种或多种DGAT分析中测试了本发明的示例性化合物,发现其为DGAT1的抑制剂,IC₅₀<10 μ M。在人DGAT1脂质提取(LE)分析中测试的具体实施例的数据列于下表1中。

[0501] 表1

实施例编号	hDGAT LE IC ₅₀ (nM)	实施例编号	hDGAT LE IC ₅₀ (nM)	实施例编号	hDGAT LE IC ₅₀ (nM)
1	39.1	15	6.8	29	8.5
2	0.5	16	4.8	30	6.1
3	14.7	17	0.3	31	14.6
4	31.3	18	24.1	32	38.1
5	6.8	19	11.2	33	2.5
[0502] 6	25	20	4.2	34	15.8
7	3.2	21	16.3	35	75
8	2.9	22	1.8	36	1.8
9	9.7	23	16.1	37	11.7
10	7.9	24	82.2	38	29
11	13.3	25	93	39	42.3
12	1.8	26	3.4	40	7.5
13	101.1	27	49.7	41	23.8
14	14.5	28	1.7		

[0503] 药物代谢动力学性质是确定药物开发是否成功的关键参数之一(参见Lin, J.H.; Lu, A.Y.H. "Role of Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Discovery and Development". Pharmacological Reviews, 1997, 49, 403.)。大多数药物以给定的剂量和持续时间给药以实现药理学益处。一般而言,具有高的全身暴露(AUC)的化合物将要求不太频繁给药(通常改善患者顺应性)和/或更低的剂量(潜在地降低毒性)。相反,具有低AUC的化合物将要求更频繁给药(通常使患者顺应性变差)和/或更高的剂量(潜在地增加毒性)。药物的口服生物利用度(%F)是指口服给药后吸收和首过清除后到达体循环的药物的量。具

有更高的口服生物利用度的化合物较具有更低的口服生物利用度的化合物将要求更低的剂量并通常展示出降低的暴露变异性。

[0504] 实施例37和38的化合物与来自国际专利申请公开W012/162129的三个实施例(实施例83、88和102)的大鼠 IV PK (AUC) 和大鼠 PO PK (AUC和%F) 比较数据示于表2中。

[0505] 表2

[0506]

实施例编号	化合物名称	大鼠 IV AUC (ng·h/mL)	大鼠 PO AUC (ng·h/mL)	大鼠 %F
37	4-氨基-6-(7-环丙基-1-(5-甲基嘧啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)-7,8-二氢嘧啶	11704	11630	54.6

[0507]

	并[5,4-f][1,4] 氧杂草-5(6H)-酮			
38	4-氨基-6-(1-(6-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4] 氧杂草-5(6H)-酮	2137	4015	89
WO12/162129, 实施例 83	4-氨基-6-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4] 氧杂草-5(6H)-酮	3379.5	3861	30.4
WO12/162129, 实施例 88	4-氨基-6-(1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1H-咪唑-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4] 氧杂草-5(6H)-酮	3783	1777	12.5
WO12/162129, 实施例 102	4-氨基-6-(1-(6-甲基吡啶-3-基)-1H-咪唑-5-基)-7,8-二氢嘧啶并[5,4-f][1,4] 氧杂草-5(6H)-酮	975	2489	65.6