



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110267945 A

(43)申请公布日 2019.09.20

(21)申请号 201780027005.5

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

(22)申请日 2017.02.28

代理人 杨昀

(66)本国优先权数据

PCT/CN2016/075195 2016.03.01 CN

(51)Int.Cl.

C07D 401/04(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.10.31

C07D 401/06(2006.01)

C07D 403/04(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2017/051181 2017.02.28

C07D 405/04(2006.01)

C07D 405/06(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/149463 EN 2017.09.08

C07D 209/14(2006.01)

A61K 31/404(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(71)申请人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 贺峰 L·杜·库尼 肖启桃

寻国良 郑乾刚

权利要求书7页 说明书103页

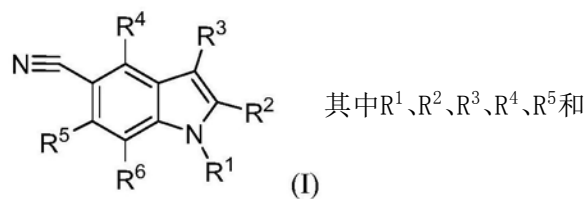
序列表2页

(54)发明名称

氰基取代的咪唑化合物及其作为LSD1抑制剂的用途

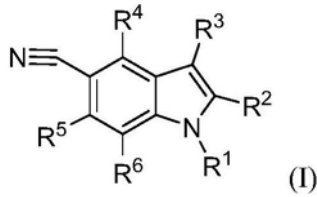
(57)摘要

提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐,其已显示可用于治疗赖氨酸(K)特异性去甲基酶1A(LSD1)介导的疾病或病症:



R⁶如本文所定义。

1. 式 (I) 的化合物:

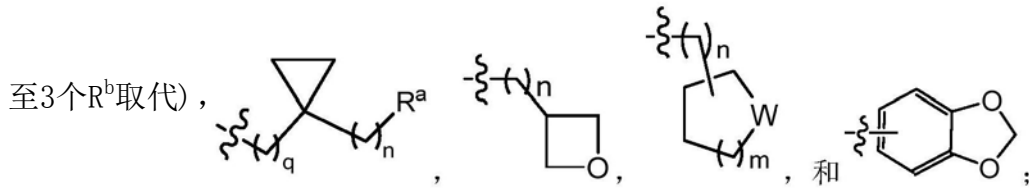


或其药学上可接受的盐, 其中:

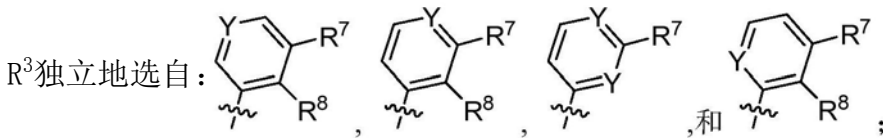
R^1 独立地选自: 被 1 至 2 个 R^a 取代的 C_1 - C_6 烷基,

被 1 至 2 个 R^a 取代的 C_2 - C_6 烯基, $-(CH)_n-$ (被 1 至 2 个 R^d 取代的 C_3 - C_6 环烷基), $-(CH)_n-$ (被 0 至 3 个 R^b 取代的苯基),

$-(CH)_n-$ (包含碳原子和 1-2 个选自 N 和 NR^a 的杂原子的 6-元杂芳基, 其中所述杂芳基被 0



R^2 独立地选自: H、卤素和 C_1 - C_4 烷基;



R^4 独立地选自: H、卤素和 C_1 - C_4 烷基;

R^5 独立地选自: H、卤素, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 卤代烷基和 C_3 - C_6 环烷基;

R^6 独立地选自: H、卤素和 C_1 - C_4 烷基;

R^7 在每次出现时独立地选自: NH_2 , NH (C_1 - C_4 烷基), 和 $NHCO$ (C_1 - C_4 烷基);

R^8 在每次出现时独立地选自: H、卤素, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 卤代烷基;

Y 在每次出现时独立地选自: CH 和 N;

W 独立地选自: O 和 NH;

R^a 独立地选自: OH, C_1 - C_4 烷氧基, CO_2 (C_1 - C_4 烷基), $CONR^eR^f$ 和 NHR^e ;

R^b 独立地选自: 卤素, C_1 - C_4 卤代烷氧基, OH, CN,

CO_2 (C_1 - C_4 烷基), $CONR^eR^f$, 被 0 至 1 个 R^c 取代的 NHR^e C_1 - C_4 烷基和被 0 至 1 个 R^e 取代的 C_1 - C_4 烷氧基;

R^c 独立地选自: OH, C_1 - C_4 烷氧基, CO_2 (C_1 - C_4 烷基), $CONR^eR^f$ 和 NHR^e ;

R^d 独立地选自: OH, =O 和 NH (C_1 - C_4 烷基);

R^e 独立地选自: H, C_1 - C_4 烷基和 CO (C_1 - C_4 烷基);

R^f 独立地选自: H 和 C_1 - C_4 烷基;

m 独立地选自: 1 和 2;

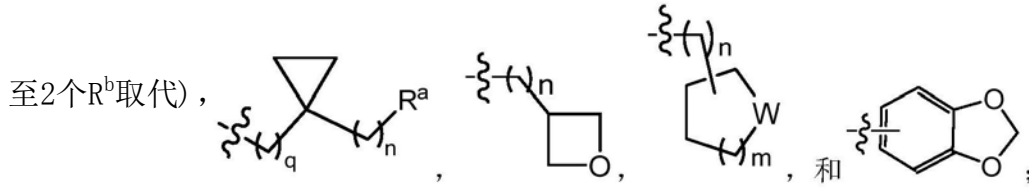
n 在每次出现时独立地选自: 0 和 1; 和

q 独立地选自: 1, 2 和 3。

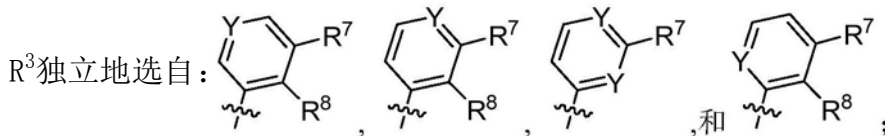
2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受盐, 其中:

R^1 独立地选自: 被 1 个 R^a 取代的 C_1 - C_6 烷基,

被1个R^a取代的C₂-C₆烯基, -(CH)_n- (被1个R^d取代的C₃-C₆环烷基),
 -(CH)_n- (被0至2个R^b取代的苯基),
 -(CH)_n- (包含碳原子和1-2个选自N和NR^a的杂原子的6-元杂芳基, 其中所述杂芳基被0



R²独立地选自: H、卤素和C₁-C₄烷基;



R⁴独立地选自: H、卤素和C₁-C₄烷基;

R⁵独立地选自: H、卤素, C₁-C₄烷基, C₁-C₄卤代烷基和C₃-C₆环烷基;

R⁶独立地选自: H、卤素和C₁-C₄烷基;

R⁷在每次出现时独立地选自: NH₂, NH (C₁-C₄烷基) 和NHCO (C₁-C₄烷基);

R⁸在每次出现时独立地选自: H, C₁-C₄烷基和C₁-C₄卤代烷基;

Y在每次出现时独立地选自: CH和N;

W独立地选自: O和NH;

R^a独立地选自: OH, C₁-C₄烷氧基, CO₂ (C₁-C₄烷基), 和CONH₂;

R^b独立地选自: 卤素, C₁-C₄卤代烷氧基, OH, CN,

CO₂ (C₁-C₄烷基), CONH₂, 被0至1个R^c取代的C₁-C₄烷基和被0至1个R^c取代的C₁-C₄烷氧基;

R^c独立地选自: OH, C₁-C₄烷氧基, CO₂ (C₁-C₄烷基) 和CONH₂;

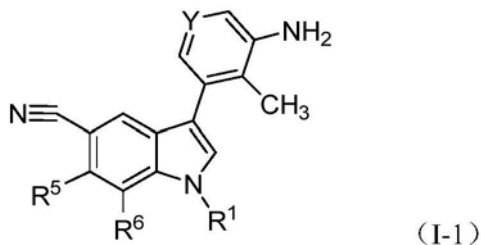
R^d独立地选自: OH, =O, 和NH (C₁-C₄烷基);

m独立地选自: 1和2;

n在每次出现时独立地选自: 0和1; 和

q独立地选自: 1, 2和3。

3. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物或其药学上可接受盐, 其中所述化合物具有式(I-1):

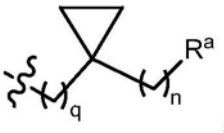


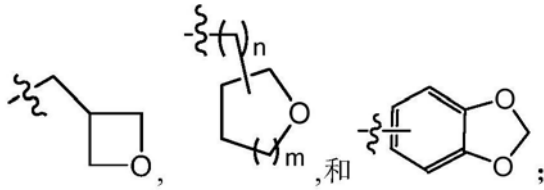
其中:

R¹独立地选自: 被1个R^a取代的C₂-C₆烷基,

被1个R^a取代的C₂-C₆烯基, -(CH)_n- (被1个R^d取代的C₄-C₆环烷基),

-(CH)_n- (被0至2个R^b取代的苯基),

-(CH)_n- (被0至2个R^b取代的吡啶基), 哌啶基, ,



R⁵独立地选自: H, 卤素, C₁-C₄烷基, CF₃和环丙基;

R⁶独立地选自: H和C₁-C₄烷基;

Y独立地选自: CH和N;

R^a独立地选自: OH, C₁-C₄烷氧基, CO₂ (C₁-C₄烷基) 和CONH₂;

R^b独立地选自: 卤素, C₁-C₄卤代烷氧基, OH, CN,

CO₂ (C₁-C₄烷基), CONH₂, 被0至1个R^c取代的C₁-C₄烷基, 和被0至1个R^c取代的C₁-C₄烷氧基;

R^c独立地选自: OH, C₁-C₄烷氧基, CO₂ (C₁-C₄烷基) 和CONH₂;

R^d独立地选自: OH, =O, 和NH (C₁-C₄烷基);

m独立地选自: 1和2;

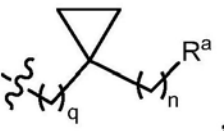
n在每次出现时独立地选自: 0和1; 和

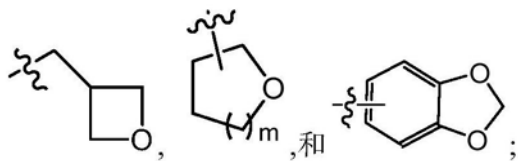
q独立地选自: 1, 2和3。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受盐, 其中:

R¹独立地选自: 被1个R^a取代的C₁-C₆烷基, 被1个R^a取代的C₂-C₆烯基, 被1个R^d取代的C₄-C₆环烷基,

-(CH)_n- (被1至2个R^b取代的苯基),

-(CH)_n- (被1至2个R^b取代的吡啶基), 哌啶基, ,



R⁵独立地选自: H, F, Cl, CH₃, CF₃和环丙基;

R⁶独立地选自: H和CH₃;

Y独立地选自: CH和N;

R^a独立地选自: OH, OCH₃, CO₂CH₃和CONH₂;

R^b独立地选自: F, Cl, OH, OCF₃, CN, CO₂CH₃, CONH₂,

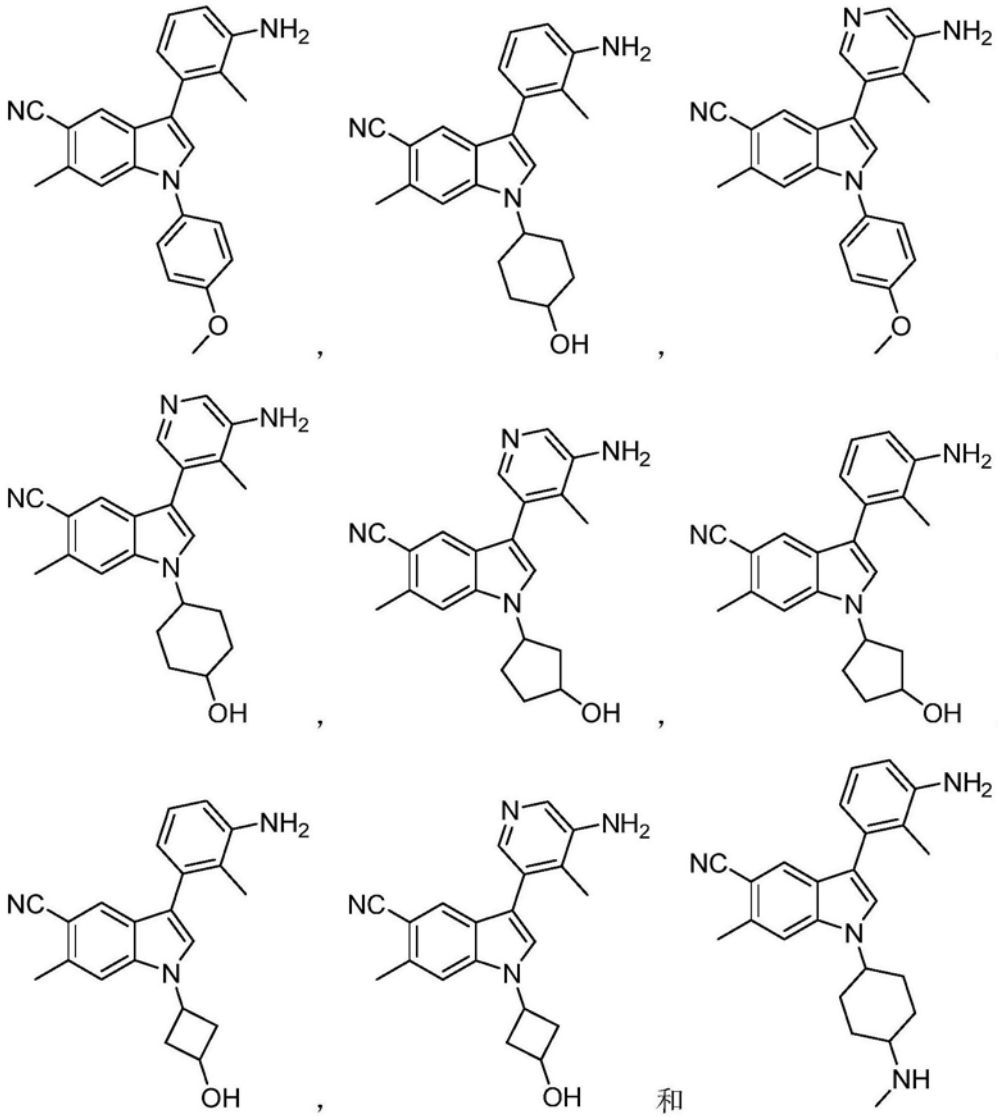
被0至1个R^c取代的C₁-C₄烷基, 被0至1个R^c取代的C₁-C₄烷氧基,

R^c独立地选自: OH, OCH₃, CO₂CH₃, 和CONH₂;

R^d独立地选自: OH, =O和NHCH₃;

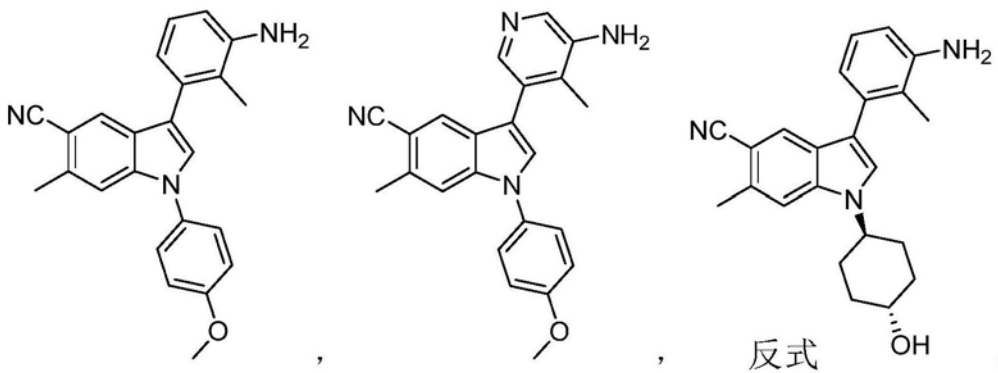
m独立地选自: 1和2;

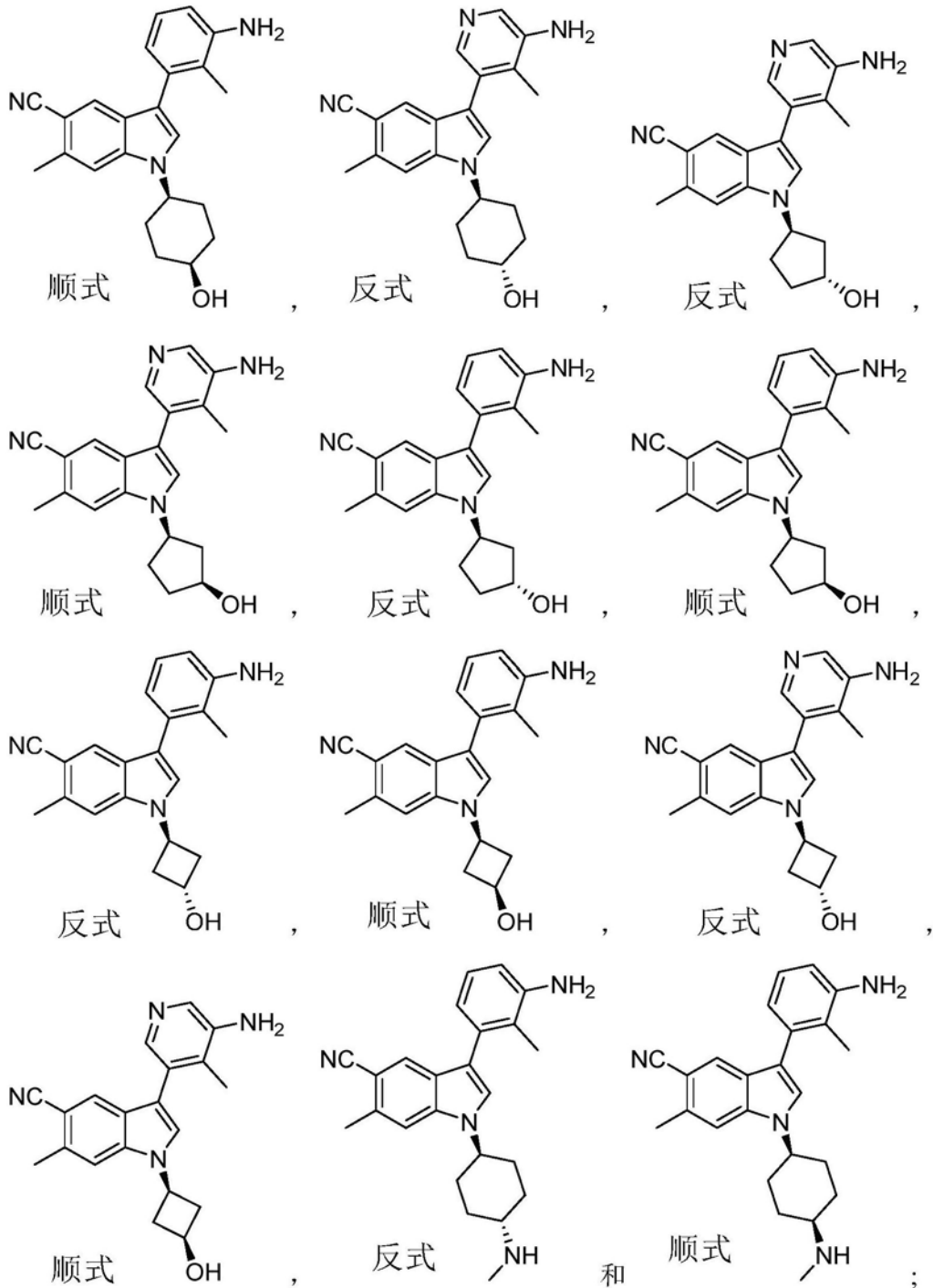
- n在每次出现时独立地选自:0和1;和
q独立地选自:1和2。
5. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受盐,其中:
R¹独立地选自:被1个R^d取代的C₄-C₆环烷基,
被1至2个R^b取代的苯基,和被1至2个R^b取代的吡啶基;
R⁵独立地选自:H,F,Cl和CH₃;
R⁶独立地选自:H和CH₃;
Y独立地选自:CH和N;
R^b独立地选自:F,Cl,OH,OCF₃,CN,CO₂CH₃,CONH₂,
被0至1个R^c取代的C₁-C₄烷基,被0至1个R^c取代的C₁-C₄烷氧基,
R^c独立地选自:OH,OCH₃,CO₂CH₃,和CONH₂;和
R^d独立地选自:OH,=O和NHCH₃。
6. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受盐,其中:
R¹独立地选自:被1个R^d取代的C₄-C₆环烷基或
被1至2个R^b取代的苯基;
R⁵独立地选自:H,F,Cl和CH₃;
R⁶独立地选自:H和CH₃;
Y独立地选自:CH和N;
R^b独立地选自:F,Cl,OH,OCF₃,C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基;和
R^d独立地选自:OH和NHCH₃;
7. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受盐,其中所述化合物选自实施例1至102。
8. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自:



或其药学上可接受的盐。

9. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自:





或其药学上可接受的盐。

10. 药物组合物,其包含一种或多种药学上可接受的载体和根据权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

11. 如权利要求10所述的药物组合物,其进一步包含至少一种附加治疗剂。

12. 如权利要求11的药物组合物,其中所述至少一种附加治疗剂选自其他抗癌剂,免疫调节剂,抗过敏剂,止吐剂,止痛剂,细胞保护剂及其组合。

13. 如权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受盐,用于治疗。

14. 如权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗赖氨酸(K)特异性去甲基酶1A所介导疾病或病症的药物中的用途。

15. 如权利要求14所述的用途,其中所述疾病或病症选自:B细胞淋巴瘤、急性髓性白血病、胃癌、肝细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、神经母细胞瘤、成胶质细胞瘤、鼻咽癌、结肠癌、胆囊癌、食道癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、子宫内膜癌和软组织肉瘤、尤文氏肉瘤、肝纤维化和镰状细胞病。

16. 治疗赖氨酸(K)特异性去甲基酶1A所介导疾病或病症的方法,其包括给予需要这种治疗的受试者治疗有效量的如权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

17. 如权利要求16所述的方法,其中所述疾病或病症选自:B细胞淋巴瘤、急性髓性白血病、胃癌、肝细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、神经母细胞瘤、成胶质细胞瘤、鼻咽癌、结肠癌、胆囊癌、食道癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、子宫内膜癌和软组织肉瘤、尤文氏肉瘤、肝纤维化和镰状细胞病。

氨基取代的吲哚化合物及其作为LSD1抑制剂的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及氨基取代的吲哚化合物,包含这些化合物的组合物,以及它们用于治疗赖氨酸(K)特异性去甲基酶1A(LSD1)介导的疾病或病症的用途。

技术背景

[0002] 对组蛋白赖氨酸链的翻译后修饰是修饰染色质结构以调节基因表达的主要方式。甲基化和乙酰化是这种化学修饰的示例。已经发现了许多影响组蛋白修饰的酶,并且由于它们对基因表达和细胞功能的影响,它们已经被靶向用于治疗干预。LSD1是组蛋白去甲基化酶,其使用黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)作为辅因子。甲基化组蛋白H3K4和H3K9已被证明是LSD1的靶标。其他非组蛋白底物包括p53,E2F1, DNMT1和STAT3。

[0003] LSD1由三个主要结构域组成:在核小体靶向中起作用的N-末端Swi3-Rsc8-Moira(SWIRM)结构域,参与蛋白质-蛋白质相互作用的塔结构域和与单胺氧化酶具有相似性的C-末端催化结构域。LSD1也与另一种赖氨酸去甲基酶LSD2具有同源性,但它与Jumonji型组蛋白去甲基化酶非常不同。LSD1的酶活性依赖于FAD的氧化还原过程,并且认为甲基化赖氨酸中的质子化氮限制其对组蛋白H3的4或9位(H3K4或H3K9)的单甲基化和二甲基化赖氨酸的活性。

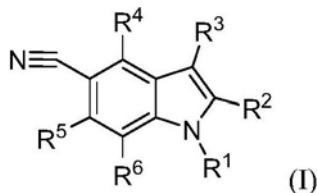
[0004] 据报道,LSD1参与许多生物过程,包括细胞增殖,上皮-间质转化,干细胞生物学和细胞的恶性转化。它还被证明与细胞分化有关。LSD1涉及许多骨髓增生性和淋巴组织增生性疾病,例如急性髓性白血病(AML)和急性淋巴细胞白血病(ALL)。它还被证明与雄激素受体在前列腺癌以及其他癌症如小细胞肺癌中的异常功能有关发表以下描述了多种可逆和不可逆LSD1抑制剂的综述:Mould, Daniel P.等,“LSD1的可逆抑制剂作为急性髓性白血病中的治疗剂:临床意义和迄今进展(Reversible Inhibitors of LSD1 as Therapeutic Agents in Acute Myeloid Leukemia: Clinical Significance and Progress to Date)”*Med. Res. Rev.*, 35, No. 3, 586-618, (2015); 和Xheng, Yi-Choa等,“组蛋白赖氨酸特异性去甲基酶1及其抑制剂的系统综述(A Systematic Review of Histone Lysine-Specific Demethylase 1 and Its Inhibitors)”*Med. Res. Rev.*, 35, No. 5, 1032-1071, (2015)。因此,LSD1已成为抗癌药物发现的靶标。

[0005] 作为药物发现靶标,LSD1与黄素依赖性单胺氧化酶(MAO)具有相当程度的结构相似性。LSD1和单胺氧化酶均利用FAD作为辅因子,例如G.W. Humphrey等报道的“通过存在SANT结构域蛋白质CoREST/kiaa0071和Mta-L1区分的稳定组蛋白去乙酰基酶复合物(Stable Histone Deacetylase Complexes Distinguished by the Presence of SANT Domain Proteins CoREST/kiaa0071 and Mta-L1)”*J. Biol. Chem.*, 276, 6817-6824 (2001) 和Shi等,“由CtBP共抑制子复合物介导的协调组蛋白修饰(Coordinated histone modifications mediated by a CtBP co-repressor complex)”*Nature*, 422, 735-738 (2003)。因此,已显示许多MAO抑制剂通过FAD的不可逆相互作用抑制LSD1。还尝试发现LSD1的可逆抑制剂。

[0006] 总之, LSD1为癌症和其他与LSD1活性相关的疾病提供了药理学靶点。特别是, 需要抑制LSD1活性的新型小分子, 其包括不可逆和可逆抑制剂。

发明内容

[0007] 本发明提供式 (I) 的化合物:



其中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶如本文所定义, 包括其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、多晶型物或溶剂化物, 其可用于治疗LSD1介导的疾病或病症。

[0008] 本发明还提供了制备本发明化合物的方法和中间体。

[0009] 本发明还提供药物组合物, 其包含至少一种本发明化合物和至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。该药物组合物可进一步包含至少一种附加治疗剂。特别感兴趣的是选自以下的附加治疗剂: 其他抗癌剂、免疫调节剂、抗过敏剂、抗恶心剂(或止吐剂)、止痛剂、细胞保护剂及其组合。

[0010] 本发明化合物可用于治疗由LSD1介导的疾病或病症。

[0011] 本发明化合物可用于治疗。

[0012] 本发明化合物可用于制备治疗由LSD1介导的疾病或病症的药物。

[0013] 本发明提供治疗由LSD1介导的疾病或病症的方法, 包括给予有此需要的患者治疗有效量的第一治疗剂和可任选的第二治疗剂, 其中第一治疗剂是本发明的化合物且第二治疗剂是另一种治疗剂。

[0014] 由LSD1介导的疾病或病症的示例包括但不限于B细胞淋巴瘤、急性髓性白血病、胃癌、肝细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、神经母细胞瘤、成胶质细胞瘤、鼻咽癌、结肠癌、胆囊癌、食道癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、子宫内膜癌和软组织肉瘤如横纹肌肉瘤(RMS)、软骨肉瘤、骨肉瘤、尤文氏肉瘤、肝纤维化和镰状细胞病。

[0015] 本发明提供治疗由LSD1介导的疾病或病症的方法, 包括给予有此需要的患者治疗有效量的第一治疗剂和可任选的第二治疗剂, 其中第一治疗剂是LSD1抑制剂且第二治疗剂是另一种治疗剂; 其中所述疾病或病症选自弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、其他淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、胃癌、恶性横纹肌样瘤、前列腺癌和肝细胞癌。

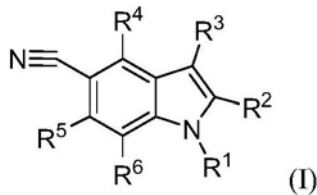
[0016] 本发明化合物可以单独使用, 与本发明的其它化合物组合使用, 或与一种或多种, 优选一至两种其它药剂同时或依次组合使用。

[0017] 根据以下详细描述和权利要求, 本发明的其他特征和优点将显而易见。

发明详述

I. 化合物

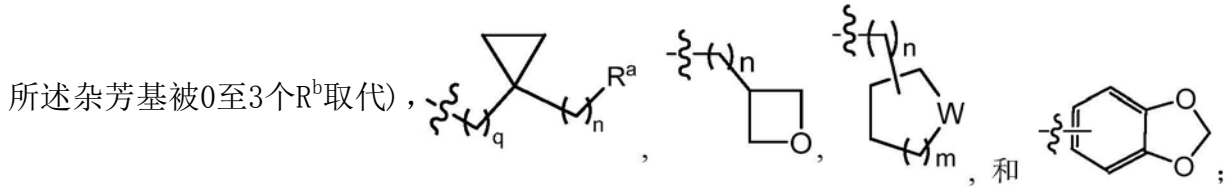
[0018] 在第一方面, 本发明尤其提供式 (I) 的化合物:



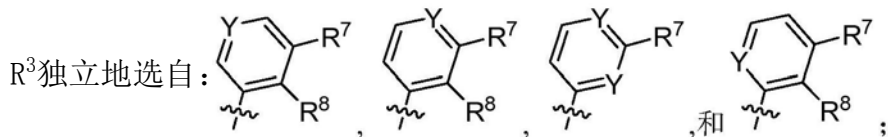
或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 独立地选自:被1至2个 R^a 取代的 C_1 - C_6 烷基,

被1至2个 R^a 取代的 C_2 - C_6 烯基, $-(CH)_n-$ (被1至2个 R^d 取代的 C_3 - C_6 环烷基), $-(CH)_n-$ (被0至3个 R^b 取代的苯基), $-(CH)_n-$ (包含碳原子和1-2个选自N和 NR^a 的杂原子的6元杂芳基,其中



R^2 独立地选自:H、卤素和 C_1 - C_4 烷基;



R^4 独立地选自:H、卤素和 C_1 - C_4 烷基;

R^5 独立地选自:H、卤素, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 卤代烷基和 C_3 - C_6 环烷基;

R^6 独立地选自:H、卤素和 C_1 - C_4 烷基;

R^7 在每次出现时独立地选自: NH_2 , NH (C_1 - C_4 烷基), 和 $NHCO$ (C_1 - C_4 烷基);

R^8 在每次出现时独立地选自:H、卤素, C_1 - C_4 烷基, C_1 - C_4 卤代烷基;

Y在每次出现时独立地选自:CH和N;

W独立地选自:O和NH;

R^a 独立地选自:OH, C_1 - C_4 烷氧基, CO_2 (C_1 - C_4 烷基), $CONR^eR^f$, 和 NHR^e ;

R^b 独立地选自:卤素, C_1 - C_4 卤代烷氧基,OH,CN, CO_2 (C_1 - C_4 烷基), $CONR^eR^f$, 被0至1个 R^c 取代的 NHR^e C_1 - C_4 烷基, 和被0至1个 R^c 取代 C_1 - C_4 烷氧基;

R^c 独立地选自:OH, C_1 - C_4 烷氧基, CO_2 (C_1 - C_4 烷基), $CONR^eR^f$, 和 NHR^e ;

R^d 独立地选自:OH, =O, 和NH(C_1 - C_4 烷基);

R^e 独立地选自:H, C_1 - C_4 烷基, 和CO(C_1 - C_4 烷基);

R^f 独立地选自:H和 C_1 - C_4 烷基;

m独立地选自:1和2;

n在每次出现时独立地选自:0和1; 和

q独立地选自:1, 2和3。

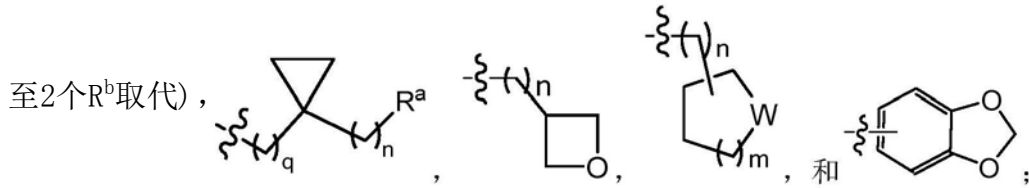
[0019] 在第二方面,本发明提供在第一方面范围内的式(I)化合物或其药学上可接受的盐;其中:

R^1 独立地选自:被1个 R^a 取代的 C_1 - C_6 烷基,

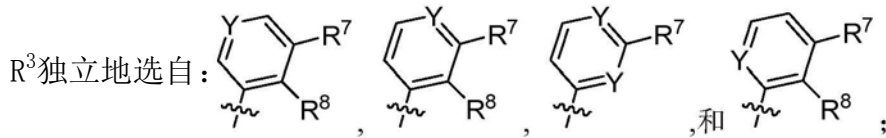
被1个 R^a 取代的 C_2 - C_6 烯基, $-(CH)_n-$ (被1个 R^d 取代的 C_3 - C_6 环烷基),

$-(CH)_n-$ (被0至2个 R^b 取代的苯基),

-(CH)_n- (包含碳原子和1-2个选自N和NR^a的杂原子的6元杂芳基,其中所述杂芳基被0



R²独立地选自:H,卤素和C₁-C₄烷基;



R⁴独立地选自:H,卤素和C₁-C₄烷基;

R⁵独立地选自:H,卤素,C₁-C₄烷基,C₁-C₄卤代烷基和C₃-C₆环烷基;

R⁶独立地选自:H,卤素和C₁-C₄烷基;

R⁷在每次出现时独立地选自:NH₂,NH(C₁-C₄烷基),和NHCO(C₁-C₄烷基);

R⁸在每次出现时独立地选自:H,C₁-C₄烷基,和C₁-C₄卤代烷基;

Y在每次出现时独立地选自:CH和N;

W独立地选自:O和NH;

R^a独立地选自:OH,C₁-C₄烷氧基,CO₂(C₁-C₄烷基),和CONH₂;

R^b独立地选自:卤素,C₁-C₄卤代烷氧基,OH,CN,CO₂(C₁-C₄烷基),CONH₂,被0至1个R^c取代的C₁-C₄烷基,和被0至1个R^c取代的C₁-C₄烷氧基;

R^c独立地选自:OH,C₁-C₄烷氧基,CO₂(C₁-C₄烷基),和CONH₂;

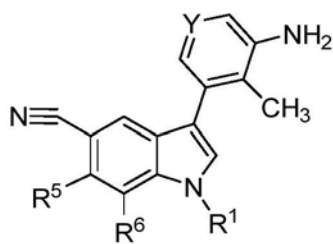
R^d独立地选自:OH,=O,和NH(C₁-C₄烷基);

m独立地选自:1和2;

n在每次出现时独立地选自:0和1;和

q独立地选自:1,2和3。

[0020] 在第三方面,本发明提供式(I-1)的化合物:



I-1

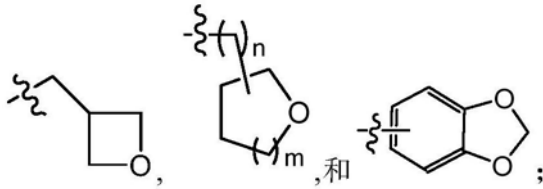
或其药学上可接受的盐,在第一或第二方面的范围内;其中:

R¹独立地选自:被1个R^a取代的C₂-C₆烷基,

被1个R^a取代的C₂-C₆烯基,-(CH)_n- (被1个R^d取代的C₄-C₆环烷基),

-(CH)_n- (被0至2个R^b取代的苯基),

-(CH)_n- (被0至2个R^b取代的吡啶基),哌啶基,



R^5 独立地选自: H, 卤素, C_1 - C_4 烷基, CF_3 , 和环丙基;

R^6 独立地选自: H和 C_1 - C_4 烷基;

Y独立地选自: CH和N;

R^a 独立地选自: OH, C_1 - C_4 烷氧基, CO_2 (C_1 - C_4 烷基), 和 $CONH_2$;

R^b 独立地选自: 卤素, C_1 - C_4 卤代烷氧基, OH, CN, CO_2 (C_1 - C_4 烷基), $CONH_2$, 被0至1个 R^c 取代的 C_1 - C_4 烷基, 和被0至1个 R^c 取代的 C_1 - C_4 烷氧基;

R^c 独立地选自: OH, C_1 - C_4 烷氧基, CO_2 (C_1 - C_4 烷基), 和 $CONH_2$;

R^d 独立地选自: OH, =O, 和NH (C_1 - C_4 烷基);

m独立地选自: 1和2;

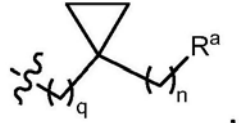
n在每次出现时独立地选自: 0和1; 和

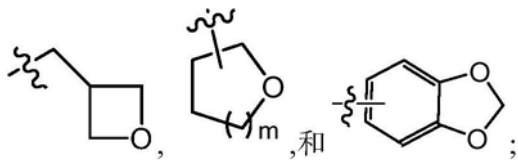
q独立地选自: 1, 2和3。

[0021] 在第四方面, 本发明提供式在上述任何方面范围内的 (I) 或 (I-1) 的化合物或其药学上可接受的盐; 其中:

R^1 独立地选自: 被1个 R^a 取代的 C_1 - C_6 烷基, 被1个 R^a 取代的 C_2 - C_6 烯基, 被1个 R^d 取代的 C_4 - C_6 环烷基, ,

- $(CH)_n$ - (被1至2个 R^b 取代的苯基),

- $(CH)_n$ - (被1至2个 R^b 取代的吡啶基), 哌啶基, ,



R^5 独立地选自: H, F, Cl, CH_3 , CF_3 , 和环丙基;

R^6 独立地选自: H和 CH_3 ;

Y独立地选自: CH和N;

R^a 独立地选自: OH, OCH_3 , CO_2CH_3 , 和 $CONH_2$;

R^b 独立地选自: F, Cl, OH, OCF_3 , CN, CO_2CH_3 , $CONH_2$;

被0至1个 R^c 取代的 C_1 - C_4 烷基, 被0至1个 R^c 取代的 C_1 - C_4 烷氧基,

R^c 独立地选自: OH, OCH_3 , CO_2CH_3 , 和 $CONH_2$;

R^d 独立地选自: OH, =O, 和 $NHCH_3$;

m独立地选自: 1和2;

n在每次出现时独立地选自: 0和1; 和

q独立地选自: 1和2。

[0022] 在第五方面, 本发明提供在上述任何方面范围内的式 (I) 或 (I-1) 的化合物或其药

学上可接受的盐;其中:

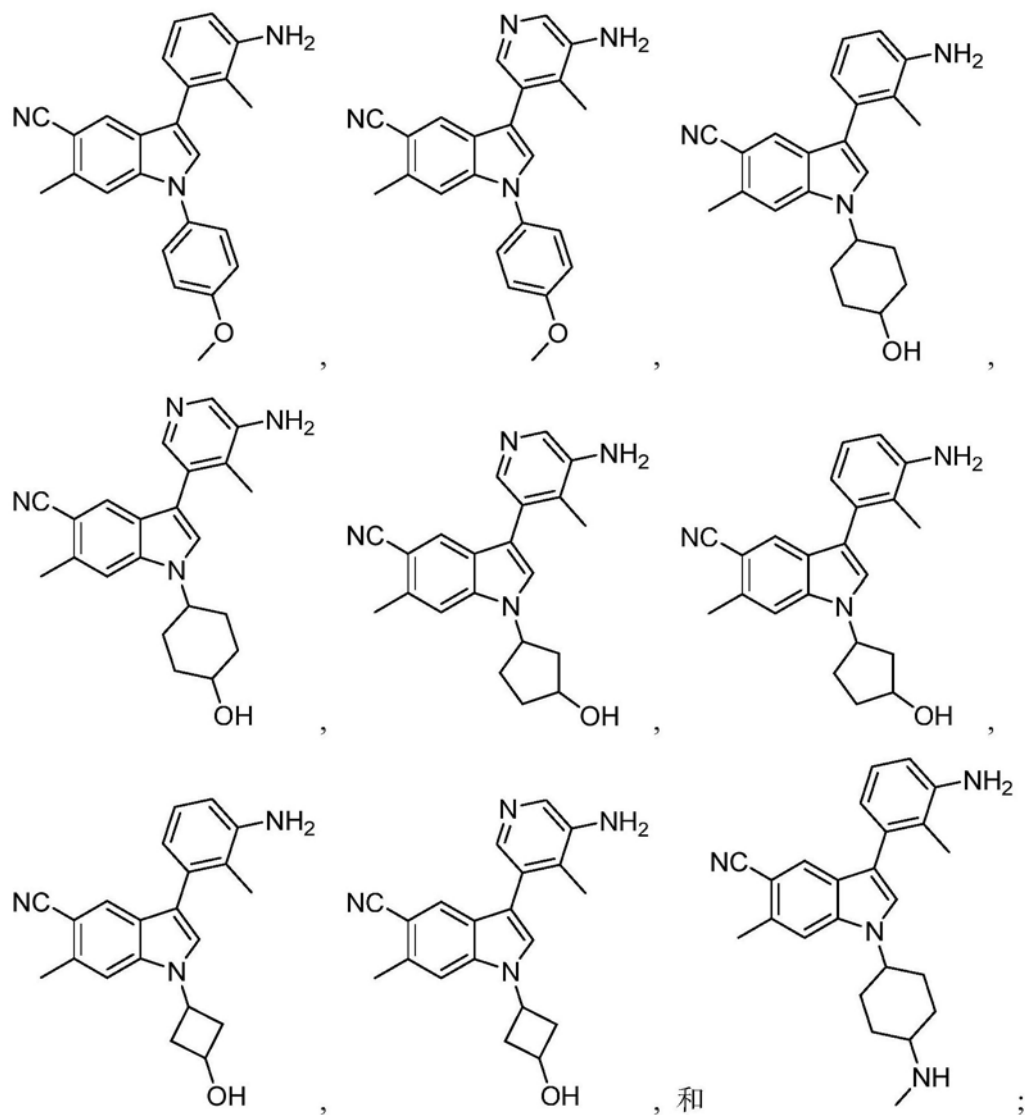
- R¹独立地选自:被1个R^d取代的C₄-C₆环烷基,
- 被1至2个R^b取代的苯基,和被1至2个R^b取代的吡啶基;
- R⁵独立地选自:H,F,Cl,和CH₃;
- R⁶独立地选自:H和CH₃;
- Y独立地选自:CH和N;
- R^b独立地选自:F,Cl,OH,OCF₃,CN,CO₂CH₃,CONH₂;
- 被0至1个R^c取代的C₁-C₄烷基,被0至1个R^c取代的C₁-C₄烷氧基,
- R^c独立地选自:OH,OCH₃,CO₂CH₃,和CONH₂;和
- R^d独立地选自:OH,=O,和NHCH₃;

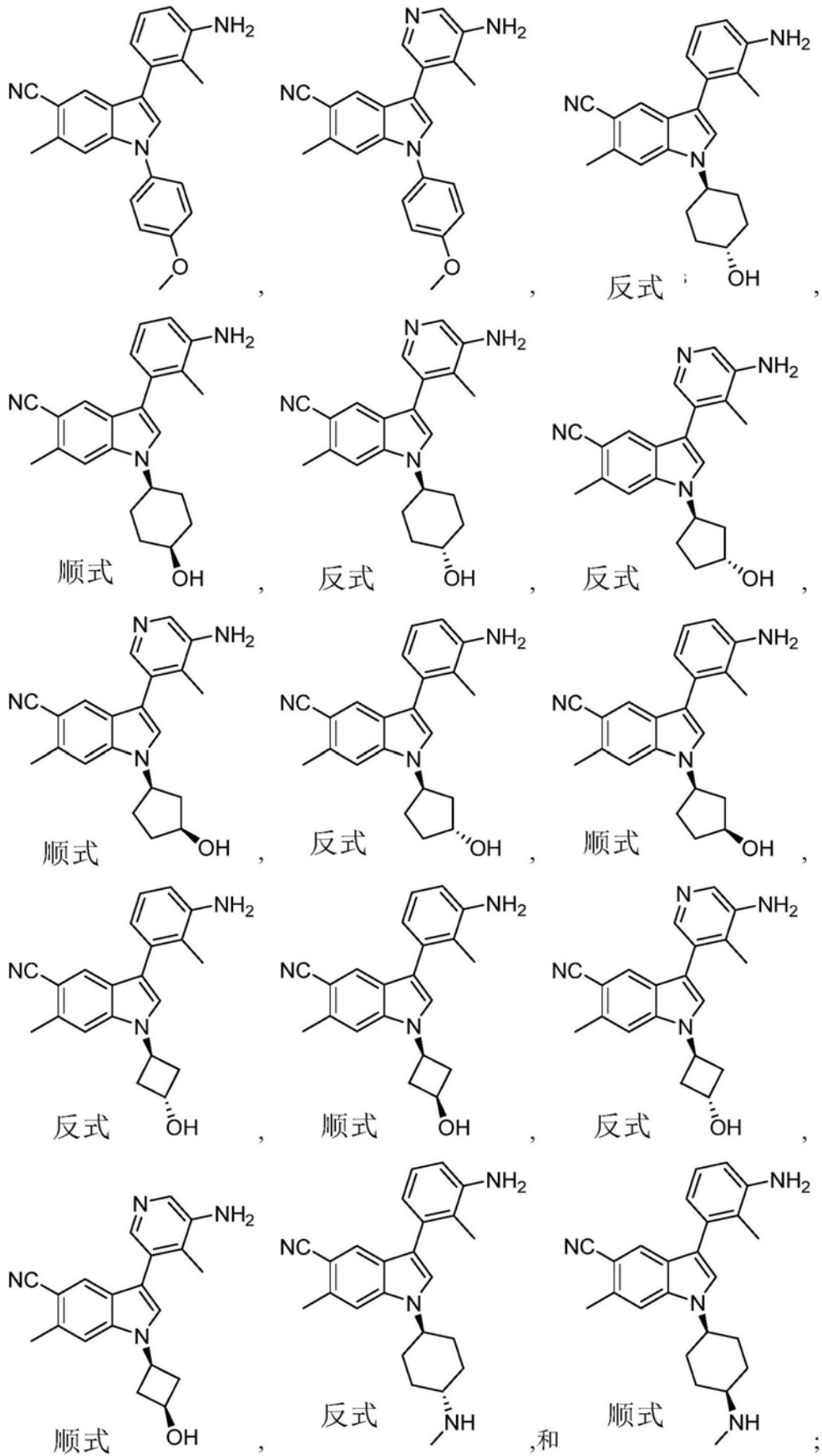
[0023] 在第六方面,本发明提供在上述任何方面范围内的式(I)或(I-1)的化合物或其药学上可接受的盐;其中:

- R¹独立地选自:被1个R^d取代的C₄-C₆环烷基或
- 被1至2个R^b取代的苯基;
- R⁵独立地选自:H,F,Cl,和CH₃;
- R⁶独立地选自:H和CH₃;
- Y独立地选自:CH和N;
- R^b独立地选自:F,Cl,OH,OCF₃,C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基;和
- R^d独立地选自:OH和NHCH₃;

[0024] 在第七方面,本发明提供选自所例示的实施例的化合物或其药学上可接受的盐,包括实施例1至102的所有化合物。

[0025] 在第八方面,本发明提供选自以下的化合物:

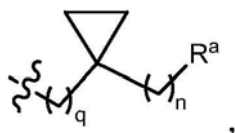


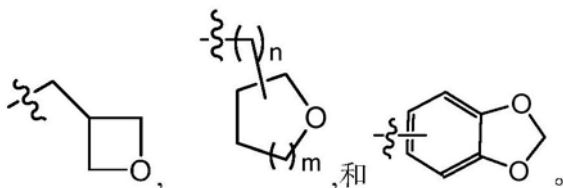


或其药学上可接受的盐。

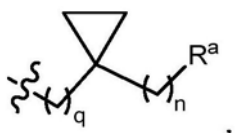
[0027] 在另一实施方案中, R^1 独立地选自: 被1个 R^a 取代的 C_2 - C_6 烷基, 被1个 R^a 取代的 C_2 - C_6

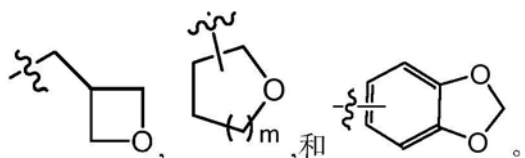
烯基, $-(\text{CH})_n-$ (被1个 R^e 取代的 C_4 - C_6 环烷基), $-(\text{CH})_n-$ (被0至2个 R^b 取代的苯基),

$-(\text{CH})_n-$ (被0至2个 R^b 取代的吡啶基), 哌啶基, 



[0028] 在另一实施方案中, R^1 独立地选自: 被1个 R^a 取代的 C_1 - C_6 烷基, 被1个 R^a 取代的 C_2 - C_6 烯基, 被1个 R^d 取代的 C_4 - C_6 环烷基, $-(\text{CH})_n-$ (被1至2个 R^b 取代的苯基),

$-(\text{CH})_n-$ (被1至2个 R^b 取代的吡啶基), 哌啶基, 



[0029] 在另一实施方案中, R^1 独立地选自: 被1个 R^d 取代的 C_4 - C_6 环烷基, 和被1至2个 R^b 取代的苯基, 和被1至2个 R^b 取代的吡啶基。

[0030] 在另一实施方案中, R^1 独立地选自: 被1个 R^d 取代的 C_4 - C_6 环烷基, 和被1至2个 R^b 取代的苯基。

[0031] 在另一实施方案中, R^1 独立地是被1个 R^d 取代的 C_4 - C_6 环烷基。

[0032] 在另一个实施方案中, R^1 独立地是被1至2个 R^b 取代的苯基和被1至2个 R^b 取代的吡啶基。

[0033] 在另一个实施方案中, R^1 独立地是被1至2个 R^b 取代的苯基。

[0034] 在另一个实施方案中, R^1 独立地是被1至2个 R^b 取代的吡啶基。

[0035] 在另一实施方案中, R^5 独立地选自: H, 卤素, C_1 - C_4 烷基, CF_3 , 和环丙基。

[0036] 在另一实施方案中, R^5 独立地选自: H, F, Cl, CH_3 , CF_3 , 和环丙基。

[0037] 在另一实施方案中, R^5 独立地选自: H, F, Cl, 和 CH_3 。

[0038] 在另一实施方案中, R^6 独立地选自: H和 C_1 - C_4 烷基。

[0039] 在另一实施方案中, R^6 独立地选自: H和 CH_3 。

[0040] 在另一实施方案中, Y是CH。

[0041] 在另一实施方案中, Y是N。

[0042] 在另一个实施方案中, 使用本文公开的LSD1LC-MS和/或LSD1抗增殖测定法, 本发明化合物具有的 IC_{50} 值 $\leq 1\mu\text{M}$, 优选 IC_{50} 值 $\leq 0.5\mu\text{M}$, 更优选 IC_{50} 值 $\leq 0.1\mu\text{M}$ 。

II. 其他实施方案

[0043] 在另一个实施方案中, 本发明提供了包含至少一种本发明化合物或其药学上可接受的盐的组合物。

[0044] 另一个实施方案中, 本发明提供了药物组合物, 其包含至少一种本发明化合物或

其药学上可接受的盐和至少一种药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0045] 另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含治疗有效量的至少一种本发明化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0046] 该药物组合物可用于治疗由LSD1介导的疾病或病症。

[0047] 在另一个实施方案中,本发明提供了如上定义的药物组合物,其还包含附加治疗剂。

[0048] 在另一个实施方案中,本发明提供了制备本发明化合物的方法。

[0049] 在另一个实施方案中,本发明提供了制备本发明化合物的中间体。

[0050] 在另一个实施方案中,本发明提供了本发明化合物,其单独或可任选地与本发明的另一种化合物和/或至少一种其他类型的治疗剂组合用于治疗。

[0051] 在另一个实施方案中,本发明提供了本发明化合物用于治疗,其单独或可任选地与本发明的另一种化合物和/或至少一种其他类型的治疗剂组合用于治疗由LSD1介导的疾病或病症。

[0052] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗由LSD1介导的疾病或病症的方法,包括给予有该治疗需要的患者治疗有效量的至少一种本发明化合物,单独或可任选地与本发明的另一种化合物和/或至少一种其他类型的治疗剂组合。

[0053] 在另一实施方案中,本发明提供了治疗由LSD1介导的疾病或病症的方法,包括给予有此需要的患者治疗有效量的第一和第二治疗剂,其中第一治疗剂是本发明的化合物,第二治疗剂是另一种其他类型的治疗剂。

[0054] 在另一个实施方案中,本发明还提供了本发明化合物单独或可任选地与本发明的另一种化合物和/或至少一种其他类型的治疗剂组合在制备用于治疗由LSD1介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0055] 在另一个实施方案中,本发明提供了本发明化合物和附加治疗剂的组合制品,用于治疗。

[0056] 在另一个实施方案中,本发明提供了本发明化合物和附加治疗剂的组合,用于治疗中同时或单独使用。

[0057] 在另一个实施方案中,本发明提供了本发明化合物和附加治疗剂的组合制品,用于同时、分别或依序用于治疗由LSD1介导的疾病或病症。该化合物可以作为本文所述的药物组合物施用。

[0058] 由LSD1介导的疾病或病症的示例包括但不限于B细胞淋巴瘤、急性髓性白血病、胃癌、肝细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、神经母细胞瘤、成胶质细胞瘤、鼻咽癌、结肠癌、胆囊癌、食道癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、子宫内膜癌和软组织肉瘤如横纹肌肉瘤(RMS)、软骨肉瘤、骨肉瘤、尤文氏肉瘤、肝纤维化和镰状细胞病。

[0059] 本发明提供治疗由LSD1介导的疾病或病症的方法,包括给予有此需要的患者治疗有效量的第一治疗剂和可任选的第二治疗剂,其中第一治疗剂是LSD1抑制剂且第二治疗剂是另一种治疗剂;其中所述疾病或病症选自弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、其他淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、胃癌、恶性横纹肌样瘤、前列腺癌和肝细胞癌。

[0060] 在另一个实施方案中,在组合的药物组合物或组合的方法或组合的用途中使用的附加治疗剂选自以下治疗剂中的一种或多种,优选一种至三种:其他抗癌剂、免疫调节剂、

抗-过敏剂、抗恶心剂(或止吐剂)、止痛剂、细胞保护剂及其组合。

[0061] 本文描述了本发明的各种(列举)实施方案。将认识到,每个实施例中指定的特征可以与其他指定特征组合以提供本发明的进一步实施方式。还应理解,实施方案的每个单独元件是其自己的独立实施方案。

[0062] 在以上对示例性实施方案的描述的过程中,本发明的其他特征将变得显而易见,所述示例性实施方案是为了说明本发明而给出的,并不旨在限制本发明。

III. 定义

[0063] 除非另有说明,否则上文和下文中使用的一般术语在本发明的语境中优选具有以下含义,其中使用的更通用的术语(无论何处使用)可以彼此独立地由更具体的定义代替或保留,从而定义本发明的更详细的实施方案。

[0064] 本文所述的所有方法可以以任何合适的顺序进行,除非本文另外指出或不然明显与语境相矛盾。本文提供的任何和所有示例或示例性语言(例如“诸如”)的使用仅意在更好地说明本发明,而不是对本发明另行要求保护的范围进行限制。

[0065] 在本发明语境(特别是在权利要求语境)中使用的术语“一个”、“一种”、“所述”以及类似术语应被解释为涵盖单数和复数,除非另有说明或与语境明显矛盾。

[0066] 本文所用术语“杂原子”是指氮(N)、氧(O)或硫(S)原子,特别是氮或氧。

[0067] 除非另有说明,否则任何具有不饱和电价的杂原子被认为具有足以使电价饱和的氢原子。

[0068] 如本文所用,术语“烷基”是指通式 C_nH_{2n+1} 的烃基。烷基可以是直链或支链的。例如,术语“ C_1 - C_{10} 烷基”或“ C_1 至 C_{10} 烷基”是指含有1至10个碳原子的单价、直链或支链脂族基团(例如甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,异丁基,仲丁基,叔丁基,正戊基,1-甲基丁基,2-甲基丁基,3-甲基丁基,新戊基,3,3-二甲基丙基,己基,2-甲基戊基,庚基等)。

[0069] 术语“亚烷基”是指二价烷基。例如,术语“ C_1 - C_6 亚烷基”或“ C_1 至 C_6 亚烷基”是指含有1至6个碳原子的二价、直链或支链脂族基团(例如,亚甲基($-CH_2-$),亚乙基($-CH_2CH_2-$),正亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$),异亚丙基($-CH(CH_3)CH_2-$),正亚丁基,仲亚丁基,异亚丁基,叔亚丁基,正亚戊基,异亚戊基,新亚戊基,正亚己基等)。

[0070] 术语“烷氧基”是指与氧连接的烷基,其也可以表示为 $-O-R$ 或 $-OR$,其中R表示烷基。“ C_1 - C_6 烷氧基”或“ C_1 至 C_6 烷氧基”旨在包括 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6 烷氧基。烷氧基的示例包括但不限于甲氧基,乙氧基,丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)和叔丁氧基。类似地,“烷硫基”或“硫代烷氧基”表示如上定义的烷基,其具有通过硫桥连接的指定碳原子数;例如甲基-S-和乙基-S-。

[0071] “卤素”或“卤”可以是氟,氯,溴或碘(优选作为取代基的卤素是氟和氯)。

[0072] “卤代烷基”旨在包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂族烃基,其被一个或多个卤素取代。卤代烷基的示例包括但不限于氟甲基,二氟甲基,三氟甲基,三氯甲基,五氟乙基,五氯乙基,2,2,2-三氟乙基,七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的示例还包括“氟代烷基”,其旨在包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂族烃基,其被一个或多个氟原子取代。

[0073] “卤代烷氧基”表示如上定义的卤代烷基,其具有通过氧桥连接的指定碳原子数。例如,“ C_1 - C_6 卤代烷氧基”或“ C_1 至 C_6 卤代烷氧基”旨在包括 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 ,和 C_6 卤代烷氧基。

卤代烷氧基的示例包括但不限于三氟甲氧基, 2, 2, 2-三氟乙氧基和五氟乙氧基。类似地, “卤代烷硫基”或“硫代卤代烷氧基”表示如上定义的卤代烷基, 其具有通过硫桥连接的指定碳原子数; 例如三氟甲基-S-和五氟乙基-S-。

[0074] 术语“氧代”或-C(O)-是指羰基。例如, 酮, 醛, 或酸, 酯, 酰胺, 内酯或内酰胺基团的一部分。

[0075] 术语“环烷基”是指完全氢化的非芳族碳环, 包括单环, 双环或多环体系。“C₃-C₈环烷基”或“C₃至C₈环烷基”旨在包括C₃, C₄, C₅, C₆, C₇和C₈环烷基。示例的环烷基包括但不限于环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基和降冰片基。

[0076] 术语“芳基”是指具有单个(例如苯基)或稠环系统(例如萘)的6至10元芳族碳环部分。典型的芳基是苯基。

[0077] 如本文所用, 术语“苄基”是指其中一个氢原子被苯基取代的甲基。

[0078] “杂环烷基”是指如本申请中所定义的环境基, 条件是所示的一个或多个环碳被选自-O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)-和-S(O)₂-的部分取代, 其中R是氢, C₁₋₄烷基或氮保护基(例如, 苄氧羰基, 对甲氧基苄基羰基, 叔丁氧基羰基, 乙酰基, 苯甲酰基, 苄基, 对甲氧基-苄基, 对甲氧基-苯基, 3, 4-二甲氧基苄基等)。

例如, 3至8元杂环烷基包括环氧基, 氮丙啶基, 氮杂环丁烷基, 咪唑烷基, 吡唑烷基, 四氢呋喃基, 四氢噻吩基, 四氢噻吩基1, 1-二氧化物, 恶唑烷基, 噻唑烷基, 吡咯烷基, 吡咯烷基-2-酮, 吗啉代, 哌嗪基, 哌啶基, 哌啶基酮, 吡唑烷基, 六氢嘧啶基, 1, 4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸-8-基, 硫代吗啉基, 亚砷吗啉代(sulfanomorpholino), 砷吗啉代(sulfonomorpholino), 八氢吡咯并[3, 2-b]吡咯基等。

[0079] 术语“部分饱和的杂环”是指非芳族环, 其部分氢化并且可以作为单环, 双环(包括稠环)存在。除非另有说明, 否则所述杂环通常是含有选自-O-, -N=, -NR-, 和-S-的1至3个杂原子(优选1或2个杂原子)的5至10元环。部分饱和的杂环包括诸如二氢呋喃基, 二氢恶唑基, 二氢吡啶基, 咪唑啉基, 1H-二氢咪唑基, 2H-吡喃基, 4H-吡喃基, 2H-色烯基, 恶嗪基等基团。部分饱和的杂环还包括其中杂环与芳基或杂芳基环稠合的基团(例如2, 3-二氢苯并呋喃基, 吡啶基(或2, 3-二氢吡啶基), 2, 3-二氢苯并噻吩基, 2, 3-二氢苯并噻唑基, 1, 2, 3, 4-四氢喹啉基, 1, 2, 3, 4-四氢异喹啉基, 5, 6, 7, 8-四氢吡啶并[3, 4-b]吡嗪基等)。

[0080] 术语“部分或完全饱和的杂环”是指非芳族环, 其部分或完全氢化并且可以作为单环, 双环(包括稠环)或螺旋环存在。除非另有说明, 否则杂环通常是含有独立地选自硫, 氧和/或氮的1至3个杂原子(优选1或2个杂原子)的3至12元环。当使用术语“部分或完全饱和的杂环”时, 意图包括“杂环烷基”和“部分饱和的杂环”。螺旋环的实例包括2, 6-二氮杂螺[3.3]庚基, 3-氮杂螺[5.5]十一烷基, 3, 9-二氮杂螺[5.5]十一烷基等。

[0081] 术语“杂芳基”是指在5至10元芳环系统内含有至少一个杂原子(例如, 氧, 硫, 氮或其组合)的芳族部分(例如, 吡咯基, 吡啶基, 吡唑基, 吡啶基, 吡唑基, 噻吩基, 呋喃基, 苯并呋喃基, 恶唑基, 异恶唑基, 咪唑基, 三唑基, 四唑基, 三嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 噻唑基, 噻吩基, 嘌呤基, 苯并咪唑基, 喹啉基, 异喹啉基, 喹喔啉基, 苯并吡喃基, 苯并噻吩基, 苯并咪唑基, 苯并恶唑基, 1H-苯并[d][1, 2, 3]三唑基等)。杂芳族部分可以由单环或稠环系统组成。典型的单个杂芳基环是含有1-4个独立地选自氧, 硫和氮的杂原子的5-至6-元环并且典型的稠合杂芳基环系统是含有1-4个独立地选自氧, 硫和氮的杂原子的9-至10-元环系统。稠合的杂芳

基环系统可以由两个稠合在一起的杂芳基环或杂芳基与芳基(例如苯基)稠合而组成。

[0082] 当使用术语“杂环”时,意图包括“杂环烷基”,“部分或完全饱和的杂环”,“部分饱和的杂环”,“完全饱和的杂环”和“杂芳基”。

[0083] 术语“反离子”用于表示带负电的物质,如氯离子,溴离子,氢氧根,乙酸根和硫酸根,或带正电的物质,如钠(Na⁺),钾(K⁺),铵(R_nNH_m⁺,其中n=0-4,m=0-4且m+n=4)等。

[0084] 当在环结构内使用虚线环时,这表明环结构可以是饱和的,部分饱和的或不饱和的。

[0085] 如本文所提及的,术语“取代的”是指至少一个氢原子被非氢基团取代,条件是保持正常的价态并且取代产生稳定的化合物。当取代基是酮基(即=O)时,原子上的2个氢被取代。酮取代基不存在于芳族部分上。当环系统(例如碳环或杂环)被称为被羰基或双键取代时,意指羰基或双键是环的一部分(即,在其内)。如本文所用,环双键是在两个相邻环原子之间形成的双键(例如,C=C,C=N或N=N)。

[0086] 在本发明化合物上存在氮原子(例如胺)的情况下,可以通过用氧化剂(例如mCPBA和/或过氧化氢)处理将它们转化为N-氧化物,得到本发明的其它化合物。因此,所示和主张的氮原子被认为涵盖所示的氮及其N-氧化物(N→O)衍生物两方面。

[0087] 当任何变量在化合物的任何成分或公式中出现不止一次时,其在每次出现时的定义独立于其在其他每次出现时的定义。因此,例如,如果显示基团被0至3个R取代,则所述基团可以是未取代的或被最多3个R取代,并且在每次出现时R独立地选自R的定义。

[0088] 当取代基的键显示与连接环中两个原子的键交叉时,则该取代基可键合到环上的任何原子上。当列出取代基而没有表明该取代基与给定化学式的化合物的其余部分键合的原子时,则该取代基可以通过该取代基中的任何原子键合。

[0089] 取代基和/或变量的组合只有这种组合产生稳定的化合物时才是允许的。

[0090] 如本领域普通技术人员将能够理解的,例如,分子中的酮(-CH-C=O)基团可以互变异构为其烯醇形式(-C=C-OH)。因此,即使当结构仅描绘其中之一时,本发明也旨在涵盖所有可能的互变异构体。

[0091] 短语“药学上可接受的”表示该物质或组合物必须在化学和/或毒理学上与组成制剂的其他成分和/或用其治疗的哺乳动物相容。

[0092] 除非另有说明,术语“本发明化合物”或“本本发明化合物”是指式(I)或(I-1)化合物,以及异构体,如立体异构体(包括非对映异构体,对映异构体和外消旋物),几何异构体,构象异构体(包括旋转异构体和阻旋异构体),互变异构体,同位素标记的化合物(包括氘取代物)和固有形成的部分(例如,多晶型物,溶剂化物和/或水合物)。当存在能够形成盐的部分时,也包括盐,特别是药学上可接受的盐。

[0093] 本领域技术人员将认识到,本发明化合物可含有手性中心,因此可以以不同的异构形式存在。如本文所用,术语“异构体”是指具有相同分子式但原子的排列和构型不同的不同化合物。

[0094] “对映异构体”是一对立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。一对对映异构体的1:1混合物是一种“外消旋”混合物。该术语在适当时用于指定外消旋混合物。当指定本发明化合物的立体化学时,具有两个手性中心的已知相对和绝对构型的单一立体异构体使用常规RS系统(例如,(1S,2S))指定;具有已知相对构型但未知绝对构型的单一立体异构体用

星号指定(例如, (1R*, 2R*)) ; 及外消旋体用两个字母指定(例如 (1RS, 2RS) 作为 (1R, 2R) 和 (1S, 2S) 的外消旋混合物; (1RS, 2SR) 作为 (1R, 2S) 和 (1S, 2R) 的外消旋混合物)。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子的立体异构体,但其不是彼此的镜像。根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统确定绝对立体化学。当化合物为纯对映体时,每个手性碳上的立体化学可以由R或S指定。绝对构型未知的拆分化合物可以根据它们在钠D线的波长处旋转平面偏振光的方向(右旋或左旋)命名为(+)或(-)。或者,拆分的化合物可以通过手性HPLC的相应对映异构体/非对映异构体的各自保留时间来定义。

[0095] 本文所述的某些化合物含有一个或多个不对称中心或轴,并因此可产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式,其可根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-。

[0096] 当化合物含有双键或一些赋予分子一定量结构刚性的其他特征时,可能产生几何异构体。如果化合物含有双键,则取代基可以是E或Z构型。如果化合物含有二取代的环烷基,环烷基取代基可以具有顺式或反式构型。

[0097] 构象上的异构体(或构象异构体)是可以由绕一个或多个键的旋转而不同的异构体。旋转异构体是构象异构体,它们通过仅仅一个键的旋转而不同。

[0098] 术语“阻旋异构体”是指基于轴向或平面手性的结构异构体,其由分子中的受限旋转产生。

[0099] 除非另有说明,否则本发明化合物意在包括所有这些可能的异构体,包括外消旋混合物,光学纯形式和中间体混合物。光学活性(R)-和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备,或者使用常规技术来拆分(例如,在手性SFC或HPLC色谱柱上分离,例如可从DAICEL Corp.获得的CHIRALPAK和CHIRALCEL,使用适当的溶剂或溶剂混合物以实现良好的分离)。

[0100] 本发明化合物可以以光学活性或外消旋形式分离。光学活性形式可以通过拆分外消旋形式或通过从光学活性原料合成来制备。用于制备本发明化合物和其中制备的中间体的所有方法都被认为是本发明的一部分。当制备对映体或非对映体产物时,它们可以通过常规方法分离,例如通过色谱法或分级结晶。

[0101] 取决于工艺条件,本发明的最终产物以游离(中性)或盐形式获得。这些最终产物的游离形式和盐都在本发明的范围内。如果需要,可将一种形式的化合物转化为另一种形式。游离碱或酸可以转化成盐;盐可以转化成游离化合物或另一种盐;可以将本发明的异构化合物的混合物分离成单独的异构体。

[0102] 优选药学上可接受的盐。然而,其他盐可以是有用的,例如,在制备过程中可能被使用的分离或纯化步骤中,因此,这些盐被考虑在本发明的范围内。

[0103] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中通过制备其酸或碱盐来修饰母体化合物。例如,药学可接受的盐包括但不限于,乙酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、癸酸盐、氯化物/盐酸、氯茶碱盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、乙醇酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐/羟基丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘液酸盐,萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、苯乙酸、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸

二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、氨基磺酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐或昔萘酸盐形式。

[0104] 可以用无机酸和有机酸形成药学上可接受的酸加成盐。可以衍生盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,优选盐酸。可以衍生盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

[0105] 可以用无机碱和有机碱形成药学上可接受的碱加成盐。可以衍生盐的无机碱包括例如铵盐和来自元素周期表第I至XII列的金属。在某些实施方式中,盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;特别合适的盐包括铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。可以衍生盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺包括天然存在的取代的胺、环胺、碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括异丙胺、苄星青霉素、胆碱、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨丁三醇。

[0106] 本发明的药学上可接受的盐可以通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,这些盐可以通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的适当的碱或酸在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备;通常,优选非水介质如乙醚,乙酸乙酯,乙醇,异丙醇或乙腈。合适的盐的列表可在Allen, L.V., Jr., 编辑, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第22版, Pharmaceutical Press, London, UK (2012) 中找到,其发明在此引入作为参考。

[0107] 含有能够充当氢键供体和/或受体的基团的本发明的化合物可以能够与合适的共晶形成物形成共晶。这些共晶可以由本发明的化合物通过已知的共晶形成过程制备。此类过程包括研磨、加热、共升华、共熔融或在结晶条件下于溶液中使本发明化合物与共晶形成物接触并分离由此形成的共晶。合适的共晶形成物包括在WO 2004/078163中描述的那些。因此,本发明进一步提供了包含本发明化合物的共晶。

[0108] 本文给出的任何化学式也旨在表示未标记的形式以及化合物的同位素标记形式。同位素标记的化合物具有由本文给出的式表示的结构,除了一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子取代。可以掺入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I 。本发明包括如本文所定义的各种同位素标记的化合物,例如存在放射性同位素如 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C 的那些化合物。这些同位素标记的化合物可用于代谢研究(用 ^{14}C)、反应动力学研究(用例如 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术如正电子发射断层摄影术(PET)或单光子发射计算机断层摄影术(SPECT)包括药物或底物组织分布测定,或用于患者的放射性治疗。具体地, ^{18}F 或标记的化合物可能对于PET或SPECT研究是特别理想的。同位素标记的本发明化合物通常可以通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂,通过实施下述方案或实施例和制剂中公开的方法制备。

[0109] 此外,用较重同位素特别是氘(即 ^2H 或D)取代可以提供由更大的代谢稳定性产生的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求或改善的治疗指数。可以理解的是,该语境中的氘被认为是本发明化合物的取代基。这种较重同位素特别是氘的浓度可以由同位素富集因子来定义。如本文所用的术语“同位素富集因子”意指指定同位素的同位素丰度与天然丰度之间的比率。如果本发明化合物中的取代基被表示为氘,则这种化合物

对于指定的各氘原子具有至少3500的氘同位素富集因子(在每个指定的氘原子处52.5%的氘掺入),至少4000(60%的氘掺入),至少4500(67.5%氘掺入),至少5000(75%氘掺入),至少5500(82.5%氘掺入),至少6000(90%氘掺入),至少6333.3(95%氘掺入),至少6466.7(97%的氘掺入),至少6600(99%的氘掺入)或至少6633.3(99.5%的氘掺入)。

[0110] 本发明的同位素标记化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本文所述所述的那些类似方法使用适当的同位素标记试剂代替原本使用的未标记试剂来制备。这些化合物具有多种潜在用途,例如,作为用于确定潜在药物化合物与靶蛋白质或受体结合的能力的标准和试剂,或用于本发明化合物在体内或体外与生物受体结合的成像。

[0111] “稳定的化合物”和“稳定的结构”是指化合物足够稳固以经受从反应混合物中分离到有用的纯度,并配制成有效的治疗剂。优选本发明化合物不含N-卤素,S(O)2H或S(O)H基团。

[0112] 术语“溶剂化物”是指本发明化合物与一种或多种溶剂分子(无论是有机还是无机)的物理缔合。这种物理缔合结合包括氢键。在某些情况下,溶剂化物能够分离,例如当一种或多种溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。溶剂化物中的溶剂分子可以以规则排列和/或无序排列存在。溶剂化物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物。示例性的溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇化物、甲醇化物和异丙醇化物。溶剂化方法通常是本领域已知的。

[0113] 如本文所用,“多晶型物”是指具有相同化学结构/组成但形成晶体的分子和/或离子的不同空间排列的晶体形式。本发明化合物可以无定形固体或结晶固体形式提供。冻干可用于提供本发明化合物的固体。

[0114] “LSD1”是指赖氨酸(K)特异性去甲基酶1A。

[0115] 术语“LSD1介导的疾病或病症”是指由LSD1直接或间接调节的任何疾病或病症。

[0116] 术语“由LSD1介导的疾病或病症”是指由LSD1直接或间接调节的那些疾病或病症。

[0117] 如本文所用,术语“患者”涵盖所有哺乳动物物种。

[0118] 本文所用术语“对象”是指动物。通常动物是哺乳动物。“受试者”还指可能受益于LSD1抑制剂治疗的任何人或非人生物。对象还指例如灵长类动物(例如人)、牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方式中,对象是灵长类动物。在其他实施方案中,受试者是人。示例性受试者包括具有癌症疾病风险因素的任何年龄的人。

[0119] 如本文所用,如果受试者(优选人)在生物学,医学或生活质量方面从这种治疗中受益,则受试者“需要”治疗。

[0120] 如本文所用,术语“抑制”是指减少或抑制给定的病症、症状或紊乱或疾病,或者显著降低生物活动或过程的基线活性。

[0121] 如本文所用,术语“治疗”,或“处理”任何疾病/病症是指治疗哺乳动物,特别是人类中的疾病/病症,并且包括:(a)改善疾病/病症,(即,减缓或阻止或减慢疾病/病症的发展,或至少其一种临床症状);(b)缓解或调节疾病/病症(即,导致疾病/病症的消退,在身体上(例如,可辨别的症状的稳定),在生理上(例如,物理参数的稳定)或兼有);(c)减轻或改善至少一个物理参数,包括受试者可能无法辨别的物理参数;和/或(d)预防或延迟在哺乳动物中发生疾病或病症的发作或发展或进展,特别是当此类哺乳动物易患该疾病或病症但尚

未被诊断为患有该疾病或病症时。

[0122] 如本文所用,“预防”涵盖哺乳动物,特别是人类中亚临床疾病状态的预防性治疗(即,预防和/或降低风险),旨在降低发生临床疾病状态的可能性。基于已知使罹患临床疾病状态的风险比普通人群相比增加的因素,选择患者进行预防性治疗。“预防”疗法可分为(a)一级预防和(b)二级预防。一级预防定义为尚未呈现临床疾病状态的受试者中的处理,而二级预防定义为预防再次发生相同或相似的临床疾病状态。

[0123] 如本文所用,“降低风险”包括降低临床疾病状态发展的发生率的治疗。因此,一级和二级预防疗法是降低风险的示例。

[0124] “治疗有效量”旨在包括一定量的本发明化合物,其将引发受试者的生物学或医学反应,例如,减少或抑制LSD1,或改善症状,减轻病症,减缓或延迟疾病进展,或预防由LSD1介导的疾病或病症。当应用于组合时,该术语是指导致预防或治疗效果的活性成分的组合量,无论是组合、顺序或同时给药。

[0125] 本文所用的缩写定义如下:“1x”表示一次,“2x”表示两次,“3x”表示三次,“°C”表示摄氏度,“aq”表示水,“Col”表示列,“eq”表示等同或等效,“g”表示克,“毫克”表示毫克,“L”表示升,“mL”表示毫升,“ μ L”表示微升,“N”表示当量浓度,“M”表示摩尔浓度,“nM”对于纳摩尔浓度,“mol”表示摩尔,“mmol”表示毫摩尔,“min”表示分钟,“h”表示小时,“rt”表示室温,“RT”表示保留时间,“ON”表示过夜,“atm”表示大气,“psi”表示每平方英寸的磅数,“conc.”表示浓缩物,“aq”表示水溶液,“sat”或“sat'd”表示饱和,“MW”表示分子量,“mw”或“ μ wave”表示微波,“mp”表示熔点,“Wt”表示重量,“MS”或“Mass Spec”表示质谱,“ESI”表示电喷雾电离质谱,“HR”表示高分辨率,“HRMS”表示高分辨率质谱,“LC-MS”表示液相色谱质谱,“HPLC”表示高压液相色谱,“RP HPLC”表示反相HPLC,“TLC”或“tlc”表示薄层色谱,“NMR”表示核磁共振光谱,“nOe”表示奥氏效应光谱,“ 1 H”表示质子,“ δ ”表示 Δ ,“s”表示单峰,“d”表示双峰,“t”表示三重峰,“q”表示四重峰,“m”表示多重峰,“br”表示宽,“Hz”表示赫兹“ee”表示“对映体过量”且“ α ”,“ β ”,“R”,“S”,“E”和“Z”是本领域技术人员熟悉的立体化学名称。

[0126] 本文所用以下缩写具有相应的含义:

ACN	乙腈
Ac	乙酰基
AIBN	偶氮二异丁腈
Bn	苄基
Boc	叔丁氧基羰基
Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯
BOP	双(2-氧代-3-恶唑烷基)次膦
Bu	丁基
Cs ₂ CO ₃	无水碳酸铯
CHCl ₃	氯仿
DAST	二乙胺基三氟化硫
DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]氮杂卓
DCM	二氯甲烷

DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DMAP	4-二甲氨基吡啶
DME	1,2-二甲氧乙烷
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
DPPA	叠氮磷酸二苯酯
EA	乙酸乙酯
Et	乙基
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐
HCl	氢氯酸
HOAc	乙酸
i-Bu	异丁基
i-Pr	异丙基
KOAc	醋酸钾
LiAlH ₄	氢化铝锂
LiCl	氯化锂
LiHMDS	双(三甲基硅基)氨基化锂
mCPBA	3-氯过氧苯甲酸
Me	甲基
Me ₄ -t-BuXPhos	二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-联苯]-2-基)膦
MeCN	乙腈
MnO ₂	二氧化锰
N ₂	氮气
NaBH ₄	硼氢化钠
NaHCO ₃	碳酸氢钠
Na ₂ SO ₄	硫酸盐
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
NIS	N-碘代琥珀酰亚胺
PE	石油醚
Ph	苯基
Pph ₃	三苯基膦
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)
Pd(PPh ₃) ₄	钯(0)四(三苯基膦)
Ph ₃ P=O	三苯基氧膦
t-Bu or Bu ^t	叔丁基

TBAB	四正丁基溴化铵
TBAF	四正丁基氟化铵
TBS	叔丁基二甲基硅基
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
Ts-Cl	对甲苯磺酰氯
Zn (CN) ₂	氰化锌

IV. 合成

[0127] 考虑到本文提供的方法,反应方案和实施例,本发明的化合物可以以有机合成领域技术人员已知的多种方式制备。本发明的化合物可以使用下述方法,以及合成有机化学领域中已知的合成方法,或本领域技术人员所理解的其变体来合成。优选的方法包括但不限于下面描述的那些。反应在适合所用试剂和材料的溶剂或溶剂混合物中进行,并适合于进行转化。有机合成领域的技术人员将理解,分子上存在的官能应与所提出的转化一致。这有时需要判断以改变合成步骤的顺序或选择一种特定的工艺方案而不是另一种,以获得所需的本发明化合物。

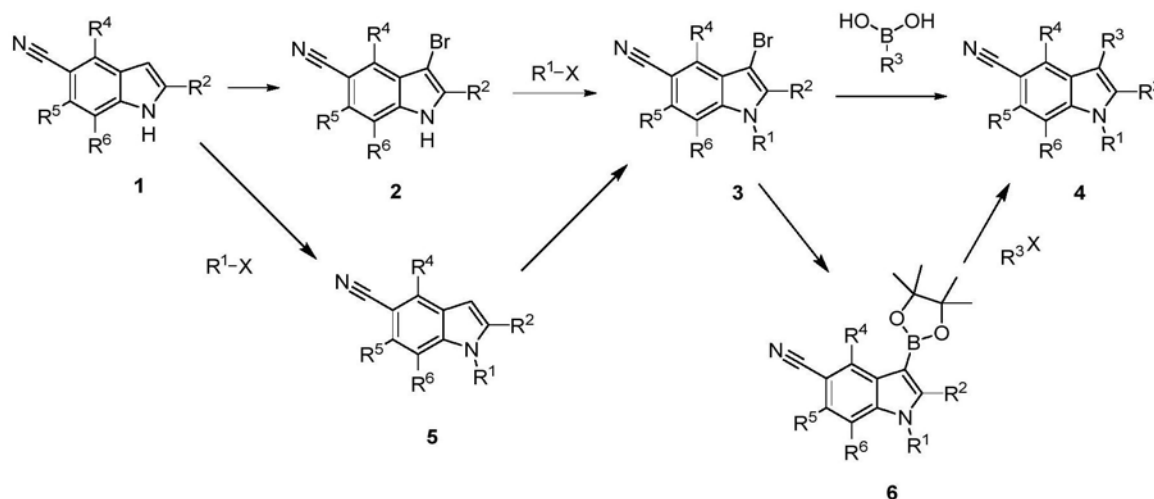
[0128] 原料通常可从商业来源获得,例如Aldrich Chemicals (密尔沃基,威斯康星州),或者使用本领域技术人员熟知的方法容易地制备(例如,通过下述文献中一般描述的方法制备:Louis F.Fieser和Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v.1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.), Larock, RC, *Comprehensive Organic Transformations*, 第二版, Wiley-VCH Weinheim, Germany (1999), 或Beilsteins *Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl.ed. Springer-Verlag, 柏林, 包括其增补(也可通过Beilstein在线数据库获得))。

[0129] 为了说明的目的,下面描述的反应方案提供了合成本发明化合物以及关键中间体的可能途径。有关各个反应步骤的更详细说明,请参阅下面的“实施例”部分。本领域技术人员将理解,可以使用其他合成途径来合成本发明化合物。尽管在方案中描述了特定的起始材料和试剂并在下面讨论,但是可以容易地替换其他起始材料和试剂以提供各种衍生物和/或反应条件。此外,使用本领域技术人员熟知的常规化学方法,可以根据本发明进一步改进通过下述方法制备的许多化合物。

[0130] 在制备本发明化合物时,可能需要保护中间体的远端官能(remote functionality)。对这种保护的需求将根据远端官能的性质和制备方法的条件而变化。本领域技术人员容易确定对这种保护的需要。关于保护基团及其用途的一般描述,参见Greene, T.W.等人, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第4版, Wiley (2007)。在制备本发明化合物时引入的保护基团,例如三苯甲基保护基,可以显示为一种区域异构体,但也可以以区域异构体的混合物形式存在。

[0131] 方案1(下文)描述了制备本发明化合物的可能途径,其包括式(I)化合物。通过使用基本上光学纯的原料或通过本领域熟知的分离色谱,重结晶或其它分离技术,可以使式(I)化合物基本上光学纯。更详细的说明见下面的实施例部分。

方案1



[0132] 在方案1下,用溴化试剂(例如NBS或Br₂)处理取代的1H-吡唑-5-甲腈1,形成取代的3-溴-1H-吡唑-5-腈2,其与相应的卤化物进行烷基化,得到产物3。化合物3在Suzuki反应下与硼酸或硼酸酯偶合,得到化合物4。或者,首先用卤化物处理取代的1H-吡唑-5-甲腈1,得到烷基化产物5,其与硼酸或硼酸酯反应生成偶合的化合物4。在一些其它情况下,用双(频哪醇基)二硼处理3以产生相应的硼酸酯化合物6,其用卤化物烷基化以产生化合物4。

一般方法

[0133] 除非另有说明,否则在示例性实施例中使用以下方法。

[0134] 中间体和最终产物的纯化通过正相或反相色谱进行。除非另有说明,否则使用预填充的SiO₂柱进行正相色谱,用己烷和乙酸乙酯或DCM和MeOH的梯度洗脱。对于高极性胺,使用DCM和1M NH₃在MeOH中的梯度。使用具有UV 214nm和254nm的C18柱或制备型LC-MS检测进行反相制备型HPLC,用溶剂A(含0.1%TFA的水)和溶剂B(含0.1%TFA的乙腈)的梯度、或溶剂A(含有0.05%TFA的水)和溶剂B(含0.05%TFA的乙腈)的梯度、或溶剂A(含0.05%氨的水)和溶剂B(含0.05%氨的乙腈)的梯度洗脱。

用于表征实施例的LC/MS方法

[0135] 在与6110(方法A-D)或6120(方法E和F)或6130(方法G)质谱联用的AgilentLC1200系统上进行反相分析HPLC/MS。

方法A:1.2分钟内5%至95%B的线性梯度,95%B保持1分钟;

在214nm和254nm处UV可视化

柱:SunFire®C18 4.6 x 50mm 3.5μm

流速:2mL/min

溶剂A:0.1%三氟乙酸,99.9%水

溶剂B:0.1%三氟乙酸,99.9%乙腈

方法B:1.5分钟内5%至95%B的线性梯度,95%B保持1分钟;

在214nm和254nm处UV可视化

柱:XBridge®C18 4.6 x 50mm 3.5μm

流速:2mL/min

溶剂A:10mM碳酸氢铵水溶液

溶剂B:乙腈。

方法C:1.2分钟内5%至95%B的线性梯度,95%B保持1.3分钟,0.01分钟内95%至5%B;

在214nm和254nm处UV可视化

柱:SunFire®C18 4.6 x 50mm 3.5 μ m

流速:2mL/min

溶剂A:0.1%三氟乙酸,99.9%水

溶剂B:0.1%三氟乙酸,99.9%乙腈

方法D:1.4分钟内5%至95%B的线性梯度,95%B保持1.6分钟,0.01分钟内95%至5%B;

在214nm和254nm处UV可视化

柱: XBridge®C18 4.6 x 50mm 3.5 μ m

流速:1.8mL/min

溶剂A:10mM碳酸氢铵水溶液

溶剂B:乙腈。

方法E:1.5分钟内5%至95%B的线性梯度,95%B保持1分钟;

在214nm和254nm处UV可视化

柱: XBridge®C18 4.6 x 50mm 3.5 μ m

流速:2mL/min

溶剂A:10mM碳酸氢铵水溶液

溶剂B:乙腈。

方法F:1.5分钟内5%至95%B的线性梯度,95%B保持1分钟;

在214nm和254nm和300nm处UV可视化

柱: XBridge®C18 4.6 x 30mm 2.5 μ m

流速:1.8mL/min

溶剂A:0.1%氨水

溶剂B:乙腈。

方法G:2分钟内10%至95%B的线性梯度,95%B保持1分钟;

在214nm,254nm和300nm处UV可视化

柱:Sunfire®C18 4.6 x 30mm 2.5 μ m

流速:1.8mL/min

溶剂A:水

溶剂B:含有0.1%甲酸的MeOH。

用于表征实施例的NMR

[0136] 使用Bruker傅立叶变换光谱仪以如下频率操作获得 ^1H NMR光谱: ^1H NMR:400MHz (Bruker). ^{13}C NMR:100MHz (Bruker). 光谱数据以以下格式报告:化学位移(多重性,氢数)。化学位移指定为四甲基硅烷内标的ppm低场(δ 单位,四甲基硅烷=0ppm)和/或溶剂峰做参比,其在 ^1H NMR光谱中呈现如下: $\text{CD}_2\text{HSOCD}_3$ 为2.49ppm, CD_2HOD 为3.30ppm, CD_3CN 为1.94, CDCl_3 为7.24ppm,且其在 ^{13}C NMR光谱中呈现如下: CD_3SOCD_3 为39.7ppm, CD_3OD 为49.0ppm, CDCl_3 为77.0ppm。所有 ^{13}C NMR光谱都是质子去耦合的。

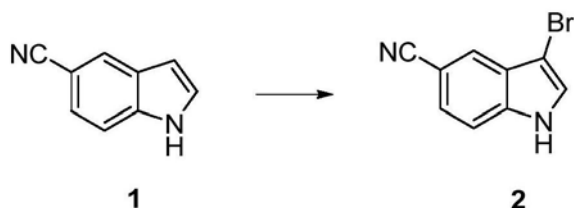
V. 实施例

[0137] 使用本文公开的方法制备、分离和表征以下实施例。以下实施例说明了本发明的部分范围,并不意味着限制本发明的范围。

[0138] 除非另有说明,否则起始材料通常可从非排他的商业来源获得,例如TCI Fine Chemicals (日本),Shanghai Chemere Co.,Ltd. (中国上海),Aurora Fine Chemicals LLC (圣迭戈,加利福尼亚州),FCH Group (乌克兰),Aldrich Chemicals Co. (密尔沃基,威斯康星州),Lancaster Synthesis,Inc. (温厄姆,新罕布什尔州),Acros Organics (费尔劳恩,新泽西州),Maybridge Chemical Company,Ltd. (康沃尔,英格兰),Tyger Scientific (普林斯顿,新泽西州),AstraZeneca Pharmaceuticals (伦敦,英国),Chembridge Corporation (美国),Matrix Scientific (美国),Conier Chem&Pharm Co.,Ltd (中国),Enamine Ltd (乌克兰),Combi-Blocks,Inc. (圣地亚哥,美国),Oakwood Products,Inc. (美国),Apollo Scientific Ltd. (英国),Allichem LLC. (美国)和Ukrorgsyntez Ltd (拉脱维亚),PharmaBlock研发有限公司 (中国南京),Accela ChemBio有限公司 (中国上海),Alputon Inc. (中国上海),J&K Scientific Ltd. (中国北京)。

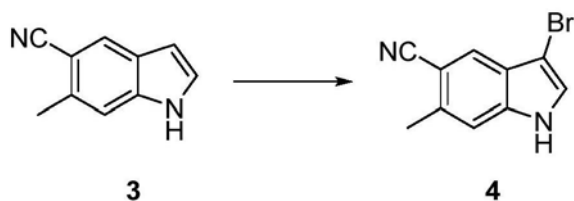
中间体

中间体2:3-溴-1H-吡啶-5-甲腈



[0139] 向1H-吡啶-5-甲腈(1) (1g, 7.03mmol) 的DMF (5mL) 溶液中加入溴(0.399mL, 7.74mmol)。将该混合物在20℃搅拌1小时,然后加入水(15mL)。收集沉淀物并在高真空下干燥,得到标题化合物(1.3g, 71%),为棕色固体。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 12.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.52 (d, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 221.0; 223.0。

中间体4:3-溴-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈

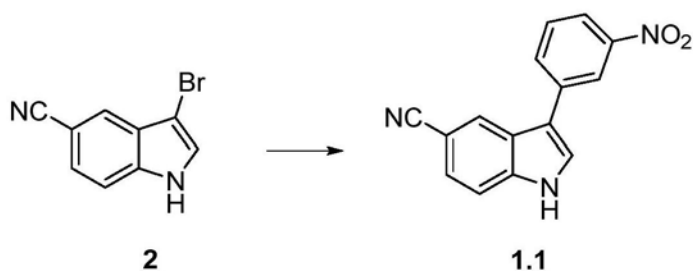


[0140] 将化合物3 (2.8g, 17.93mmol) 和NBS (3.5g, 19.72mmol) 在DMF (60mL) 中的混合物在室温下搅拌1小时。将EA和水加入混合物中。分离有机层,水层用EA萃取两次。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其通过快速柱色谱法纯化(洗脱液:PE/EA, EA% = 8%~20%) 得到标题化合物(3.1g 74%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 8.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 235.2, 237.2。

实施例1

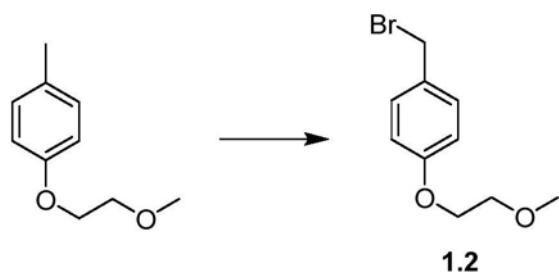
3-(5-异氰基-1-(4-(2-甲氧基乙氧基) 苄基)-1H-吡啶-3-基) 苯胺

中间体1.1:3-(3-硝基苯基)-1H-吡啶-5-甲腈



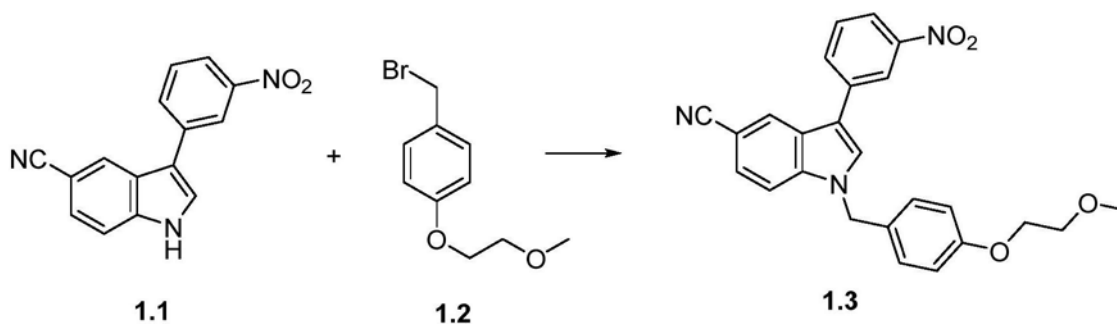
[0141] 向Pd(PPh₃)₂Cl₂ (66.7mg, 0.095mmol)、碳酸氢钠 (160mg, 1.900mmol)、3-溴-1H-吡啶-5-甲腈 (2) (300mg, 0.950mmol) 和 (3-硝基苯基) 硼酸 (190mg, 1.140mmol) 在2-丙醇 (10mL) 的悬浮液中加入水 (1mL)。将混合物在90℃下在氮气保护下搅拌20小时。将混合物用水 (20mL) 稀释, 然后用DCM (10mL×2) 萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 通过硅胶柱纯化残余物, 得到标题化合物 (160mg, 58%), 为棕色固体。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 12.12 (s, 1H), 8.45 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.54 (d, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺=264.0。

中间体1.2: 1-(溴甲基)-4-(2-甲氧基乙氧基) 苯



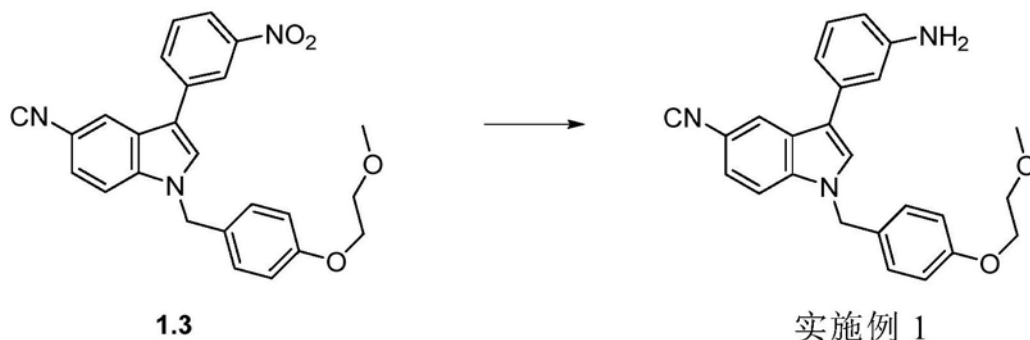
[0142] 向1-(2-甲氧基乙氧基)-4-甲基苯 (1g, 6.02mmol) 和AIBN (0.049g, 0.301mmol) 的CCl₄ (20mL) 溶液中加入NBS (1.285g, 7.22mmol)。将混合物在60℃下搅拌20小时并过滤。浓缩滤渣, 通过硅胶柱纯化, 得到标题化合物 (1.1g, 71%), 为无色油状物。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.32 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.76 (t, 2H), 3.46 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=245.0; 247.0。

中间体1.3: 1-(4-(2-甲氧基乙氧基) 苄基)-3-(3-硝基苯基)-1H-吡啶-5-甲腈



[0143] 向氢化钠 (36.5mg, 0.912mmol) 和1.1 (200mg, 0.760mmol) 的悬浮液中加入DMF (2mL)。将混合物在20℃下搅拌10分钟, 然后加入1.2 (205mg, 0.836mmol) 的DMF (1mL) 溶液。将混合物在室温下搅拌另外20分钟。将混合物用水 (10mL) 稀释, 用DCM (10mL×2) 萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 通过硅胶柱纯化残余物, 得到标题化合物 (260mg, 76%), 为黄色固体。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.44-8.45 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.02

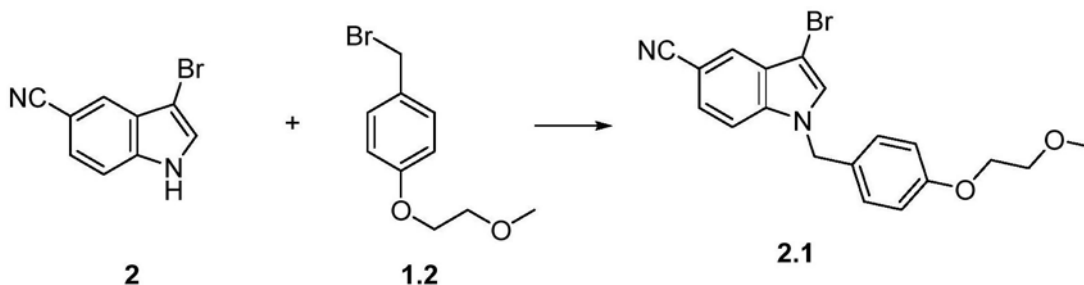
(t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.23 (s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 428.1$ 。



[0144] 向中间体1.3 (260mg, 0.608mmol) 和铁 (272mg, 4.87mmol) 的乙醇 (10mL) 悬浮液中加入盐酸 (0.5mL, 6.00mmol)。将混合物在80℃下搅拌3小时。将混合物滤去铁。将滤液用水 (20mL) 稀释, 用DCM (15mL x 2) 萃取, 将有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱纯化残余物, 得到标题化合物 (100mg, 39%), 为白色固体。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.28 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.91-6.94 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.26 (s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 398.2$ 。

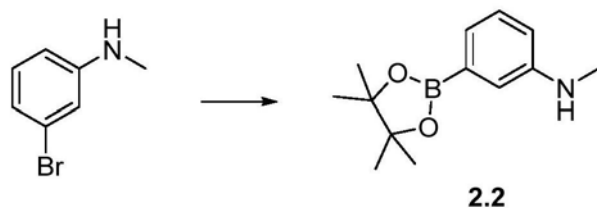
实施例2

1-(4-(2-甲氧基乙氧基)苄基)-3-(3-甲基氨基)苯基)-1H-吡咯-5-甲腈
 中间体2.1: 3-溴-1-(4-(2-甲氧基乙氧基)苄基)-1H-吡咯-5-甲腈

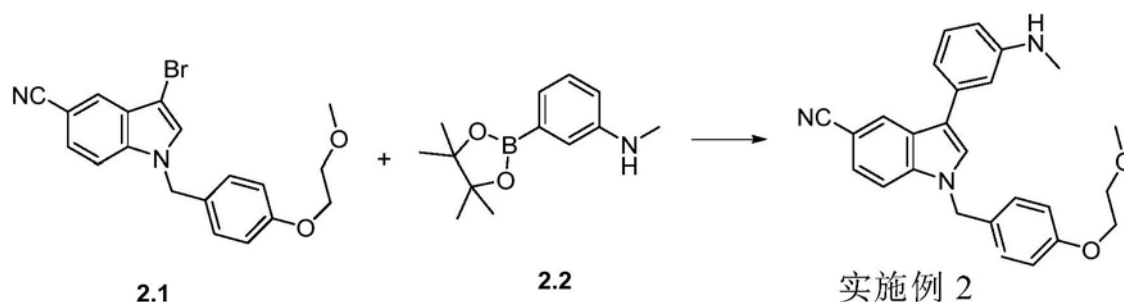


[0145] 通过使用类似于中间体1.3的方法, 通过用中间体2代替中间体1.1来制备标题化合物。LC-MS: $[M+H]^+ = 385.0, 387.0$ 。

中间体2.2: N-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺



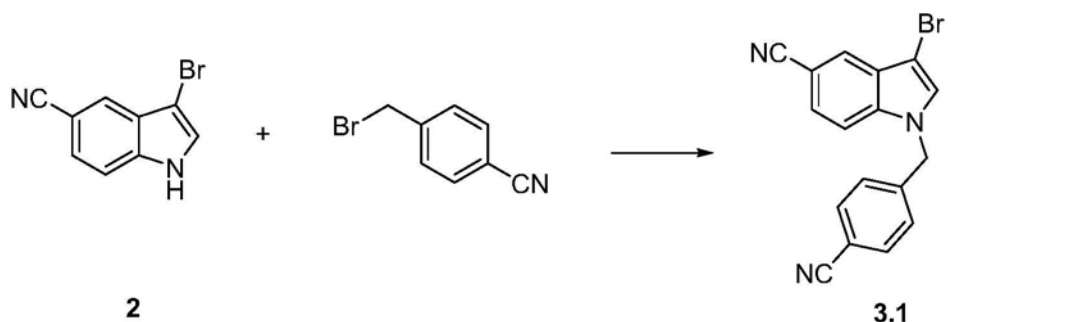
[0146] 3-溴-N-甲基苯胺 (500mg, 2.69mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂硼烷) (751mg, 2.96mmol)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂加合物 (219mg, 0.269mmol) 和乙酸钾 (317mg, 3.22mmol) 的1,4-二恶烷 (10mL) 悬浊液于100℃搅拌60小时。通过硅胶柱纯化混合物, 得到标题化合物 (220mg, 34%), 为棕色油状物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.07 (t, 1H), 6.82-6.88 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 5.57 (q, 1H), 2.65 (s, 1H), 1.29 (s, 12H)。 $[M+H]^+ = 234.2$ 。



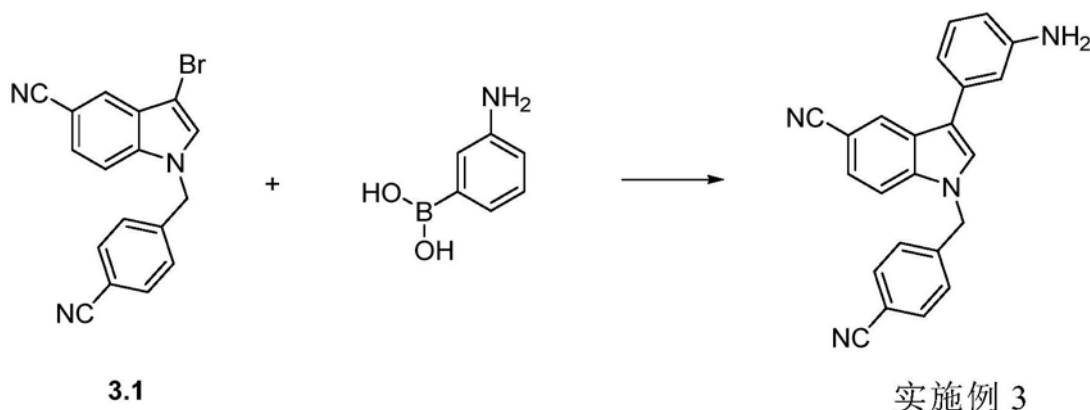
[0147] 通过使用类似于中间体1.1的方法,通过用中间体2.1和中间体2.2代替中间体2和(3-硝基苯基)硼酸来制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 8.24 (s, 1H) , 7.64 (s, 1H) , 7.56 (d, 1H) , 7.44 (d, 1H) , 7.16-7.24 (m, 3H) , 6.85-6.95 (m, 4H) , 6.57-6.61 (m, 1H) , 5.40 (s, 2H) , 4.10 (t, 2H) , 3.72 (t, 2H) , 3.40 (s, 3H) , 2.83 (s, 3H) 。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=412.1$ 。

实施例3

3-(3-氨基苯基)-1-(4-氰基苄基)-1H-吲哚-5-甲腈
 中间体3.1:3-溴-1-(4-氰基苄基)-1H-吲哚-5-甲腈



[0148] 通过使用类似于中间体1.3的方法,通过用中间体2和4-(溴甲基)苄腈代替中间体1.1和1.2来制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 8.02 (s, 1H) , 7.95 (s, 1H) , 7.74-7.80 (m, 3H) , 7.58 (d, 1H) , 7.37 (d, 2H) , 5.62 (s, 2H) 。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=336.0, 338.0$ 。

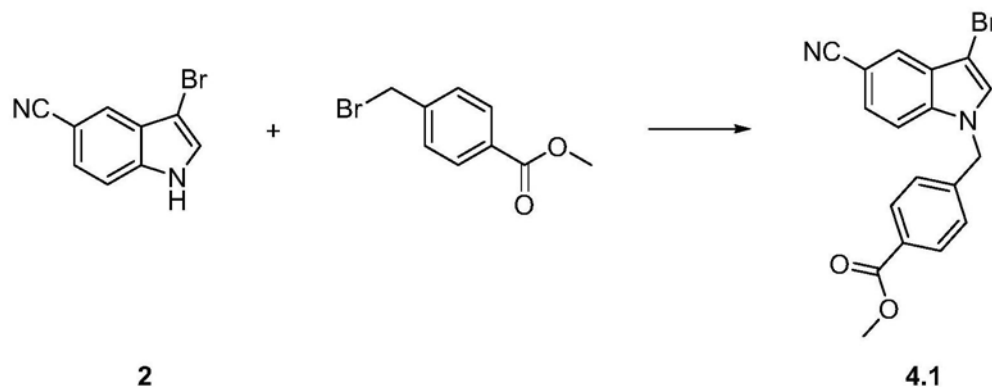


[0149] 通过使用类似于中间体1.1的方法,通过用中间体3.1和(3-氨基苯基)硼酸代替中间体2和(3-硝基苯基)硼酸来制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 8.29 (s, 1H) , 7.64-7.71 (m, 3H) , 7.42-7.48 (m, 2H) , 7.33 (d, 2H) , 7.20 (t, 1H) , 7.06 (s, 1H) , 6.98 (d, 1H) , 6.71 (d, 1H) , 5.60 (s, 2H) 。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=412.1$ 。

实施例4

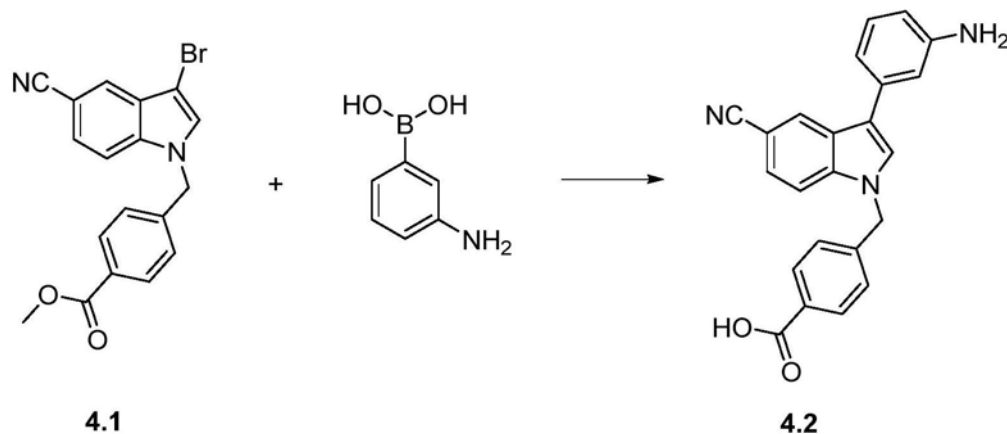
4-((3-(3-氨基苯基)-5-氰基-1H-吲哚-1-基)甲基)苯甲酰胺

中间体4.1:4-((3-溴-5-氰基-1H-吡啶-1-基)甲基)苯甲酸甲酯

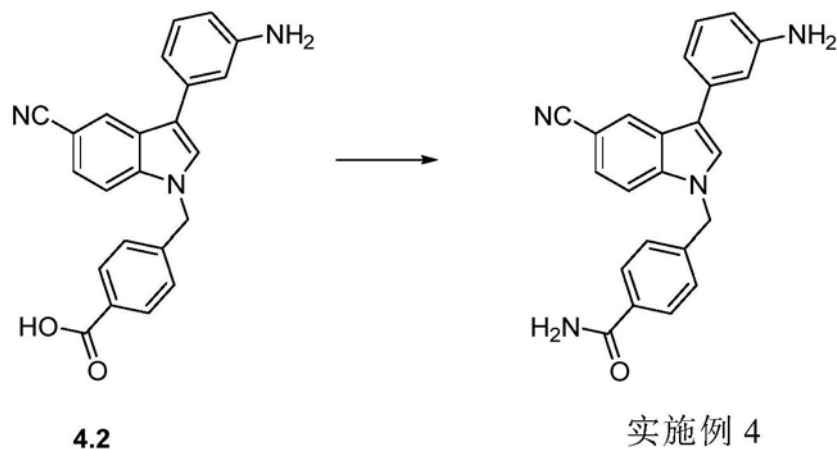


[0150] 通过使用类似于中间体1.3的方法,通过用中间体2和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯代替中间体1.1和1.2来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=369.0, 371.0。

中间体4.2:4-((3-(3-氨基苯基)-5-氰基-1H-吡啶-1-基)甲基)苯甲酸



[0151] 通过使用类似于中间体1.1的方法,通过用中间体4.1和(3-氨基苯基)硼酸代替中间体2和(3-硝基苯基)硼酸来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 8.32 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.62 (s, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=368.1。



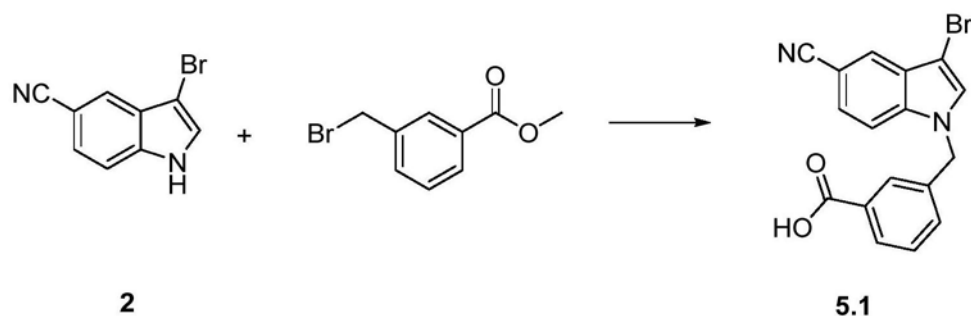
[0152] 将中间体4.2 (50mg, 0.136mmol)、NH₄Cl (36.4mg, 0.680mmol)、TEA (138mg,

1.361mmol)、BOP(60.2mg,0.136mmol)在DCM(6mL)中的混合物在20℃搅拌持续20小时。将混合物用DCM(15mL)稀释,用水、盐水洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶柱纯化残余物,得到标题化合物(30mg,57%),为灰白色固体。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 9.72(b,1H),7.65-7.71(m,3H),7.42-7.48(m,2H),7.33(d,2H),7.20(t,1H),7.06(s,1H),6.98(d,1H),6.71(d,1H),5.60(s,2H)。LC-MS:[M+H]⁺=412.1。

实施例5

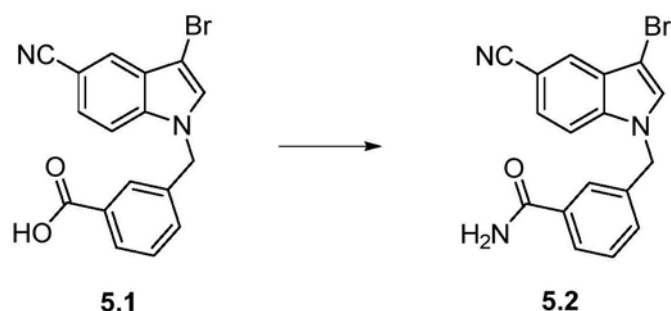
3-((3-(3-氨基苯基)-5-氰基-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酰胺

中间体5.1:3-((3-溴-5-氰基-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酸。

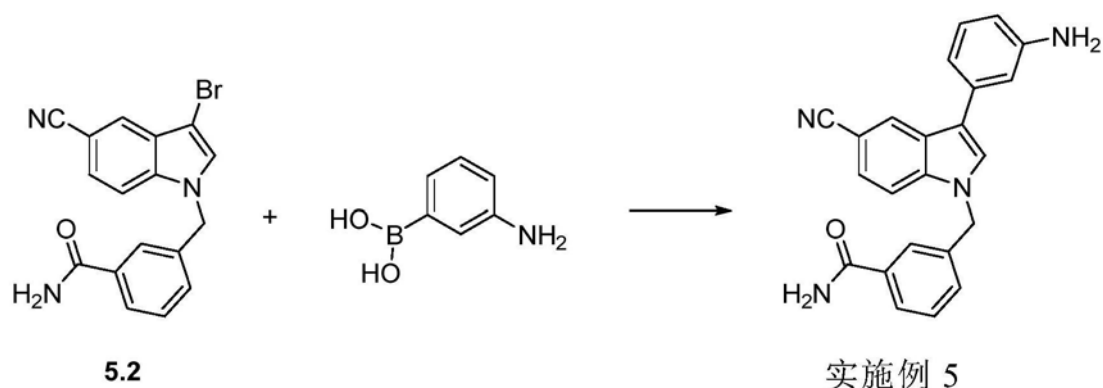


[0153] 通过使用类似于中间体1.3的方法,通过用中间体2和3-(溴甲基)苯甲酸甲酯代替中间体1.1和1.2来制备标题化合物。LC-MS:[M+H]⁺=353.0,355.0。

中间体5.2:3-((3-溴-5-氰基-1H-吡唑-1-基)甲基)苯甲酰胺



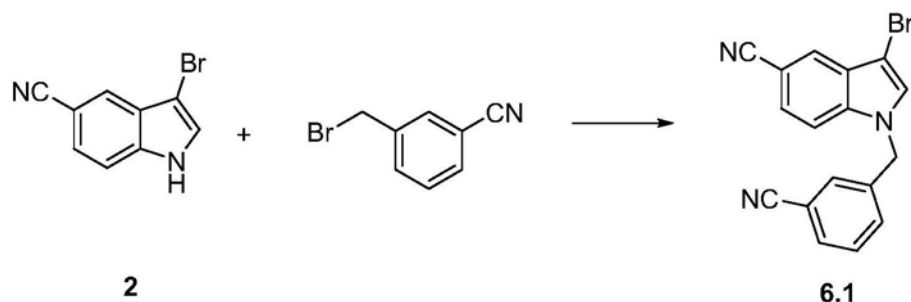
[0154] 通过使用类似于实施例4的方法,通过用中间体5.1代替中间体4.2来制备标题化合物。LC-MS:[M+H]⁺=354.1,356.1。



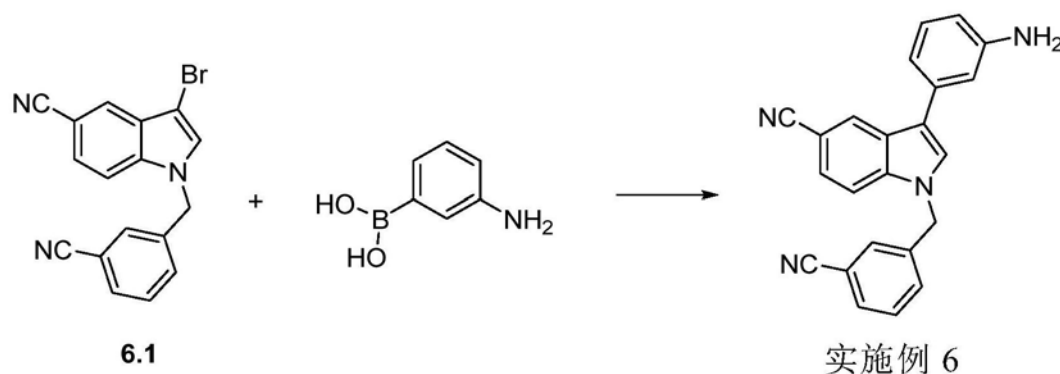
[0155] 通过使用类似于中间体1.1的方法,通过用中间体5.2和(3-氨基苯基)硼酸代替中间体2和(3-硝基苯基)硼酸来制备标题化合物。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δppm 8.26(s,1H),7.82(s,1H),7.77(d,1H),7.67(s,1H),7.53(d,1H),7.38-7.42(m,2H),7.33(d,1H),7.20(t,1H),7.06(s,1H),6.98(d,1H),6.70(d,1H),5.52(s,2H)。LC-MS:[M+H]⁺=367.2。

实施例6

3-(3-氨基苯基)-1-(3-氰基苄基)-1H-吡啶-5-甲腈
 中间体6.1:3-溴-1-(3-氰基苄基)-1H-吡啶-5-甲腈



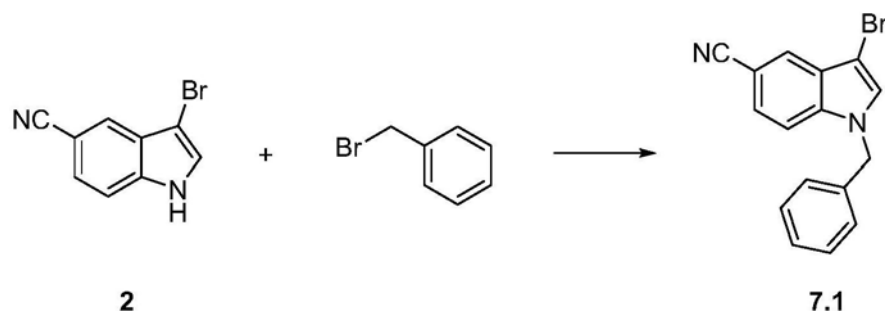
[0156] 通过使用类似于中间体1.3的方法,通过用中间体2和3-(溴甲基)苄腈代替中间体1.1和1.2来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88-7.92 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 5.55 (s, 2H)。



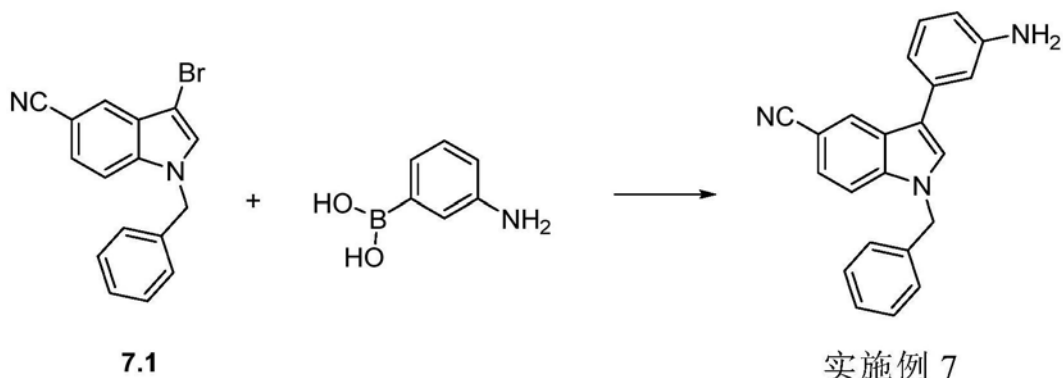
[0157] 通过使用类似于中间体1.1的方法,通过用中间体6.1和(3-氨基苯基)硼酸代替中间体2和(3-硝基苯基)硼酸来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.24 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.40-7.60 (m, 6H), 7.19 (t, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.51 (s, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=349.1。

实施例7

3-(3-氨基苯基)-1-苄基-1H-吡啶-5-甲腈
 中间体7.1:1-苄基-3-溴-1H-吡啶-5-甲腈



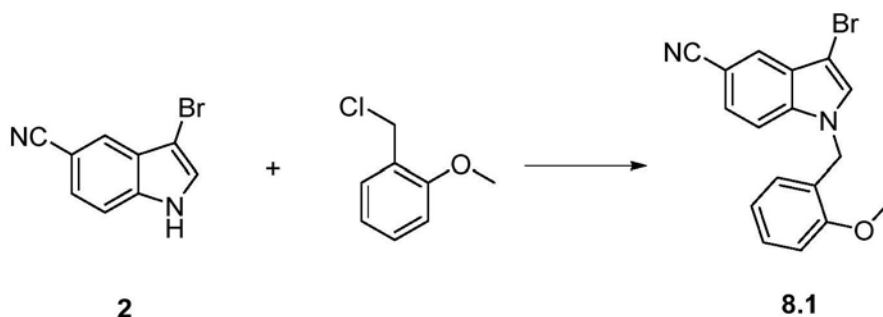
[0158] 通过使用类似于中间体1.3的方法,通过用中间体2和(溴甲基)苯代替中间体1.1和1.2来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H), 5.49 (s, 2H)。



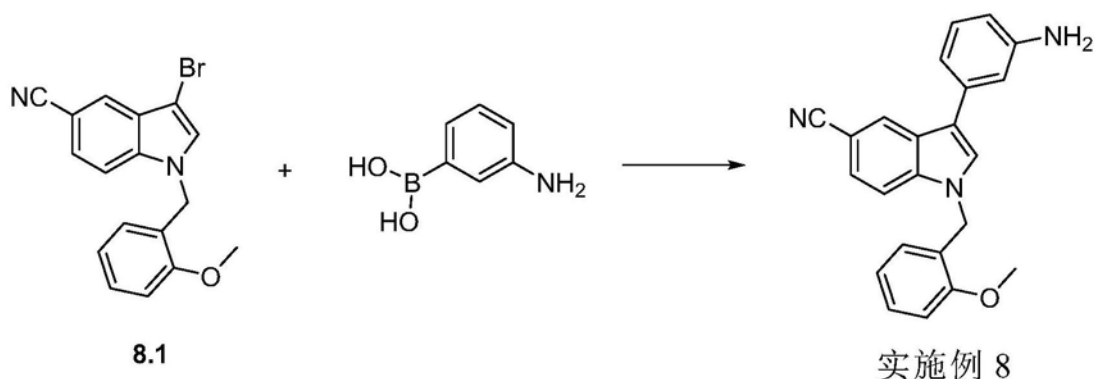
[0159] 通过使用类似于中间体1.1的方法,通过用中间体7.1和(3-氨基苯基)硼酸代替中间体2和(3-硝基苯基)硼酸来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 8.24 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.10-7.30 (m, 6H), 7.03 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 5.39 (s, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=324.2。

实施例8

3-(3-氨基苯基)-1-(2-甲氧基苄基)-1H-吲哚-5-甲腈
 中间体8.1: 3-溴-1-(2-甲氧基苄基)-1H-吲哚-5-甲腈



[0160] 通过使用类似于中间体1.3的方法,通过用中间体2和1-(氯甲基)-2-甲氧基苯代替中间体1.1和1.2来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.92 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.81 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=341.0, 343.0。

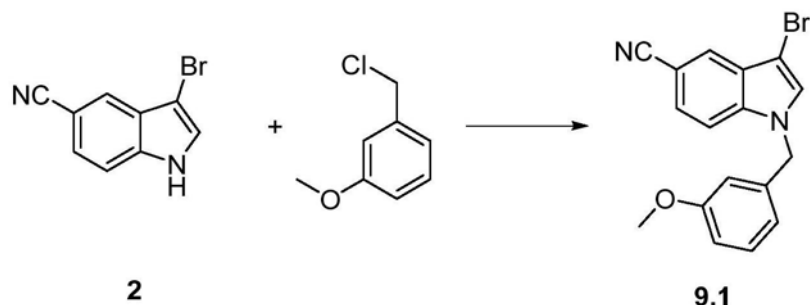


[0161] 通过使用类似于中间体1.1的方法,通过用中间体8.1和(3-氨基苯基)硼酸代替中间体2和(3-硝基苯基)硼酸来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 8.25 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.00-7.06 (m, 4H), 6.85 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=354.2。

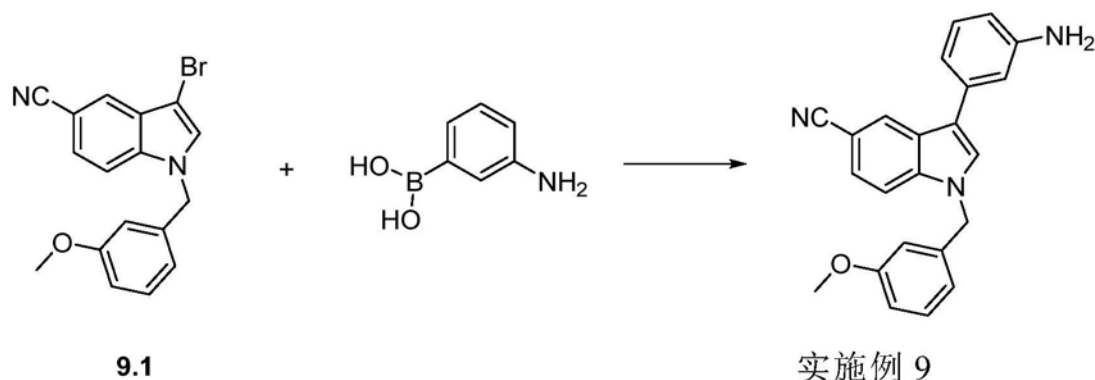
实施例9

3-(3-氨基苯基)-1-(3-甲氧基苄基)-1H-吲哚-5-甲腈

中间体9.1:3-溴-1-(3-甲氧基苄基)-1H-吲哚-5-甲腈



[0162] 通过使用类似于中间体1.3的方法,通过用中间体2和1-(氯甲基)-3-甲氧基苯代替中间体1.1和1.2来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.81-6.87 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.70 (s, 3H)。

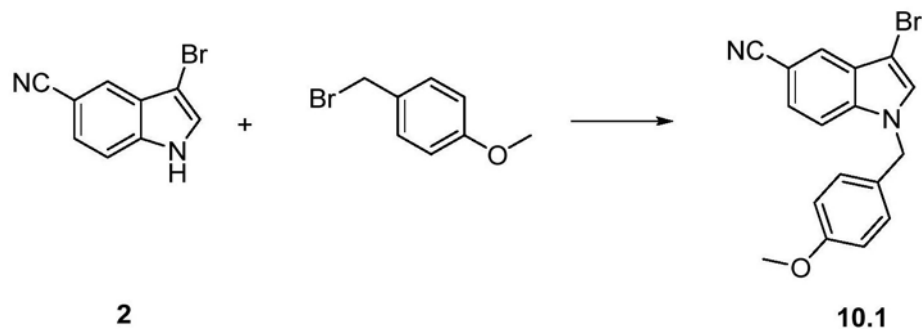


[0163] 通过使用类似于中间体1.1的方法,通过用中间体9.1和(3-氨基苯基)硼酸代替中间体2和(3-硝基苯基)硼酸来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 8.27 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.75-7.80 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=354.2。

实施例10

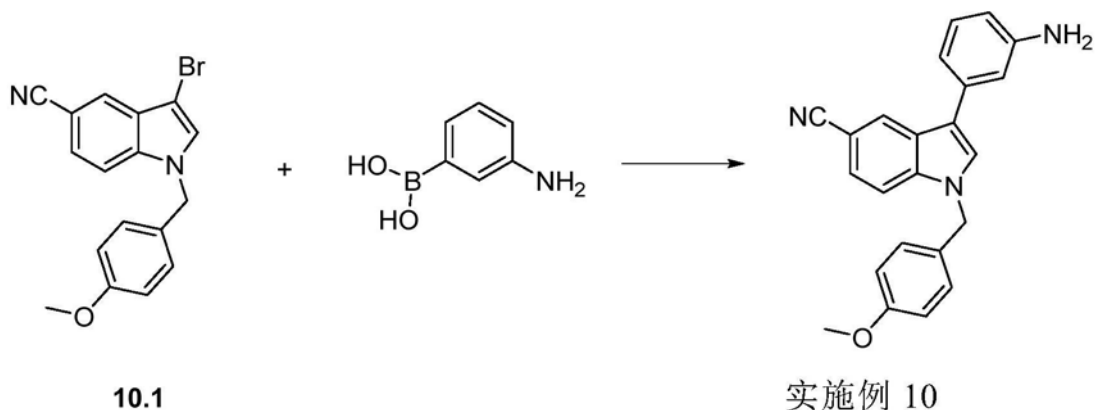
3-(3-氨基苯基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吲哚-5-甲腈

中间体10.1:3-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吲哚-5-甲腈



[0164] 通过使用类似于中间体1.3的方法,通过用中间体2和1-(溴甲基)-4-甲氧基苯代替中间体1.1和1.2来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.97 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.69 (s, 3H)。LC-MS:

$[M+H]^+ = 341.0, 343.0$ 。

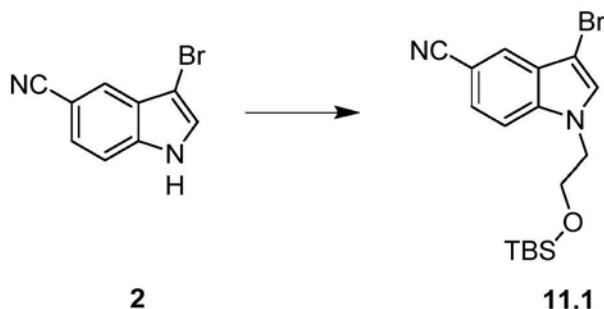


[0165] 通过使用类似于中间体1.1的方法,通过用中间体10.1和(3-氨基苯基)硼酸代替中间体2和(3-硝基苯基)硼酸来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.27 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.69 (s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 354.1$ 。

实施例11

3-(3-氨基苯基)-1-(2-羟乙基)-1H-吡啶-5-甲腈

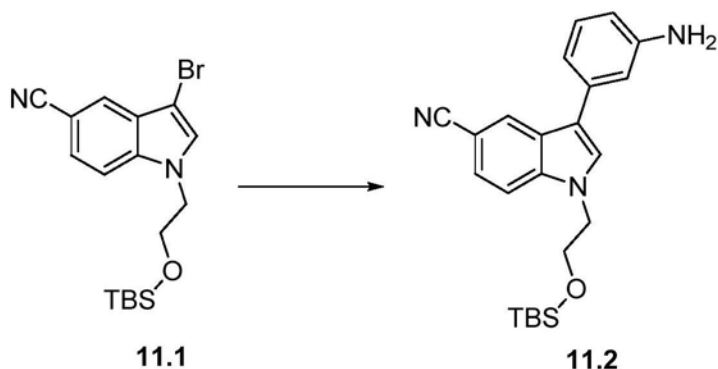
中间体11.1: 3-溴-1-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-1H-吡啶-5-甲腈



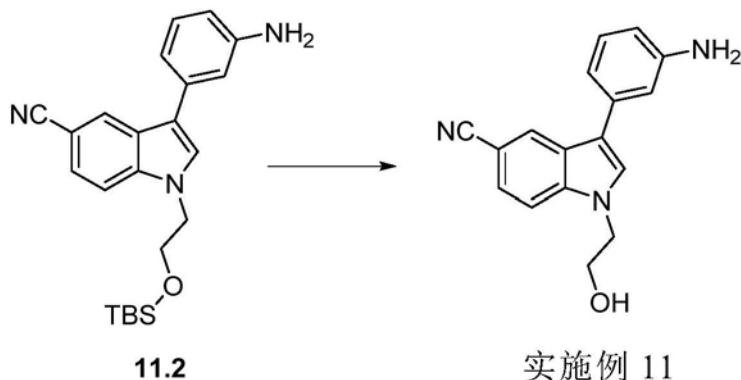
[0166] 在冰水浴下,向化合物2 (200mg, 0.905mmol) 的无水DMF (2.5mL) 溶液中分几次加入NaH (60%, 55mg, 1.358mmol)。然后将混合物在室温下搅拌10分钟,然后加入(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷 (433mg, 1.810mmol), 然后将其在45°C下搅拌过夜。将混合物用水稀释并用EA萃取3次。合并有机层并用盐水洗涤3次,用Na₂SO₄干燥,浓缩,然后通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液:

PE~PE/EA=4:1), 得到标题化合物 (200mg, 58%), 为黄色油状物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 7.91 (s, 1H), 7.43 (q, 2H), 7.29 (s, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 0.78 (s, 9H), -0.18 (s, 6H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 378.8, 380.8$ 。

中间体11.2: 3-(3-氨基苯基)-1-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-1H-吡啶-5-甲腈



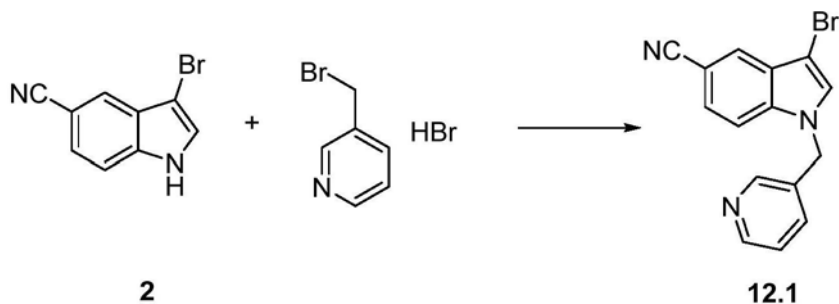
[0167] 向11.1 (150mg, 0.395mmol) 和 (3-氨基苯基) 硼酸 (99mg, 0.593mmol) 的DMF (4mL) 溶液中加入2N Na_2CO_3 水溶液 (1.19mL, 2.37mmol) 和Pd (dppf) Cl_2 (29mg, 0.040mmol)。在 N_2 气氛下将混合物在110℃下搅拌3.5小时。加入水 (20mL)。将混合物用EA萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化 (洗脱液: PE/EA=10:1~4:1), 得到标题化合物 (59mg, 38%), 为黄色油状物。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 8.25 (s, 1H), 7.41 (d, 3H), 7.27-7.21 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.16 (s, 6H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 392.0$ 。



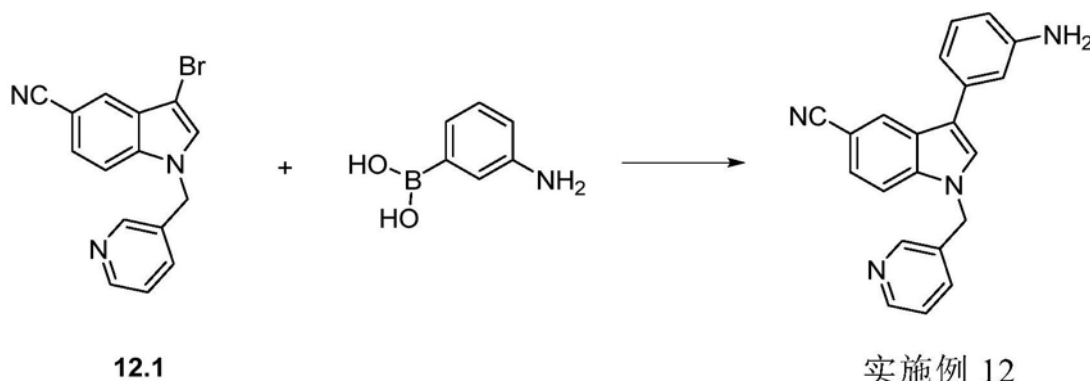
[0168] 将11.2 (40mg, 0.102mmol) 和TBAF (80mg, 0.306mmol) 的THF (2mL) 溶液在室温下搅拌过夜。然后通过制备型TLC (洗脱液: DCM/MeOH=15:1) 纯化, 得到产物和TBAF的混合物。因此通过制备型HPLC (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$) 纯化并冻干, 得到标题化合物 (10mg, 36%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ_{ppm} 8.29 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.96 (t, 1H), 4.32 (t, 2H), 3.77 (q, 2H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 278.1$ 。

实施例12

3-(3-氨基苯基)-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡咯-5-甲腈
 中间体12.1: 3-溴-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡咯-5-甲腈



[0169] 通过使用类似于中间体1.3的方法,通过用中间体2和3-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐代替中间体1.1和1.2来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.59 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 5.54 (s, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=312.0, 314.0。

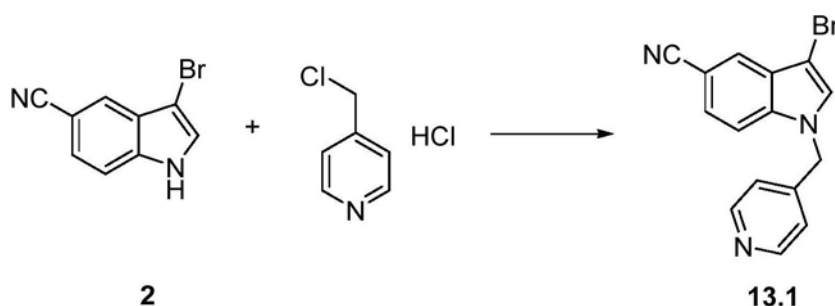


[0170] 通过使用类似于中间体1.1的方法,通过用中间体12.1和(3-氨基苯基)硼酸代替中间体2和(3-硝基苯基)硼酸来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 8.46-8.50 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.58 (s, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=325.1。

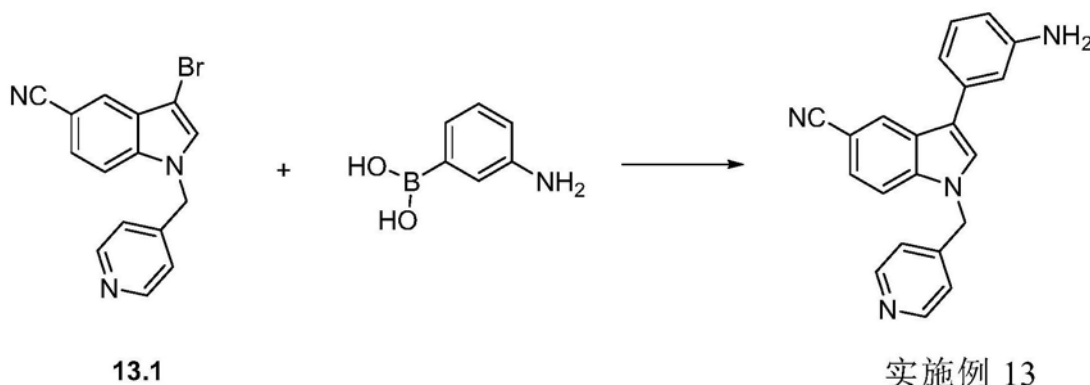
实施例13

3-(3-氨基苯基)-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡啶-5-甲腈

中间体13.1: 3-溴-1-(吡啶-4-基甲基)-1H-吡啶-5-甲腈



[0171] 通过使用类似于中间体1.3的方法,通过用中间体2和4-(氯甲基)吡啶盐酸盐代替中间体1.1和1.2来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.49 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 5.57 (s, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=312.0, 314.0。

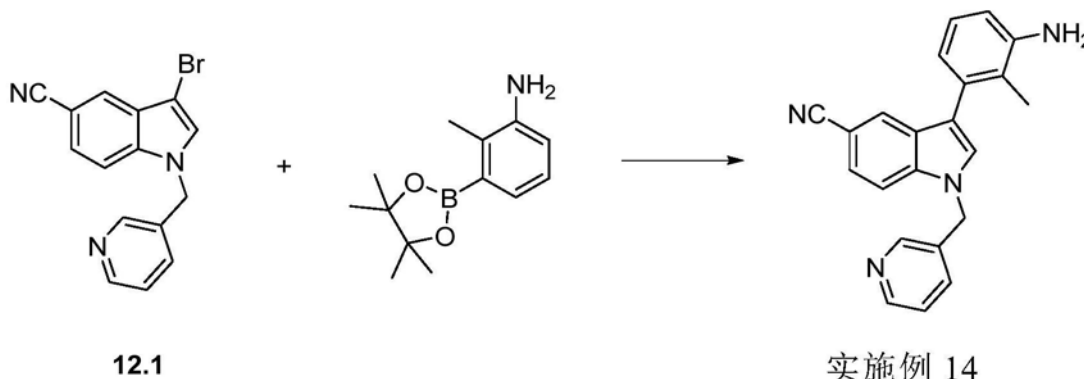


[0172] 通过使用类似于中间体1.1的方法,通过用中间体13.1和(3-氨基苯基)硼酸代替

中间体2和(3-硝基苯基)硼酸来制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 8.45 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.56 (s, 2H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325.1$ 。

实施例14

3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-吡啶-5-甲腈

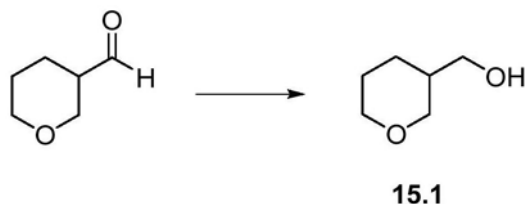


[0173] 通过使用类似于中间体1.1的方法,通过用中间体13.1和2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺代替中间体2和(3-硝基苯基)硼酸来制备标题化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 8.54 (s, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.58 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338.9$ 。

实施例15

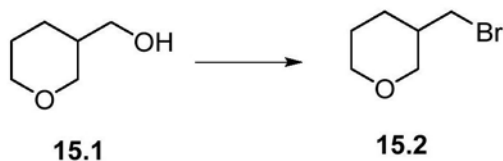
3-(3-氨基苯基)-1-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-吡啶-5-甲腈

中间体15.1: (四氢-2H-吡喃-3-基)甲醇



[0174] 在 $-5^\circ\text{C} \sim -10^\circ\text{C}$ 下,向四氢-2H-吡喃-3-甲醛(450mg, 3.943mmol)在DCM/MeOH(6mL, 15:1)共溶剂中的溶液,分几部分加入 NaBH_4 (90mg, 2.366mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时。然后在 0°C ,向混合物中加入1N HCl水溶液直到没有气泡出现。将混合物用DCM萃取3次。合并有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(416mg, 91%),为无色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 4.05-3.57 (m, 2H), 3.45-3.22 (m, 4H), 3.17 (t, 1H), 1.89-1.43 (m, 4H), 1.37-1.08 (m, 1H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 117.0$ 。

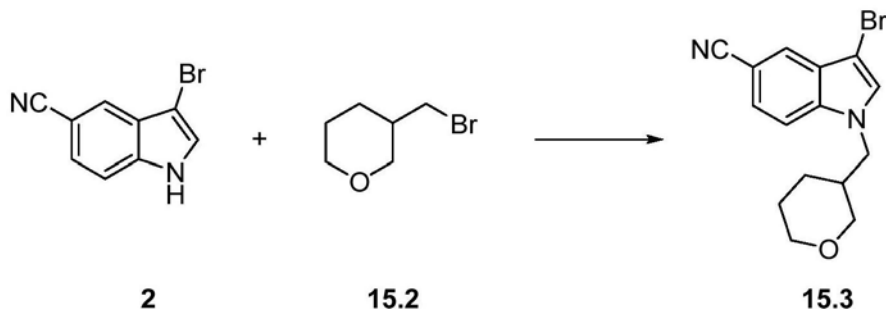
中间体15.2: 3-(溴甲基)四氢-2H-吡喃



[0175] 在室温下,向4,5-二氯-3,6-二氧代环己-1,4-二烯-1,2-二腈(1.216g, 5.356mmol)、TBAB(1.727mg, 5.356mmol)和 PPh_3 (1.405g, 5.356mmol)的DCM(15mL)悬浮液快

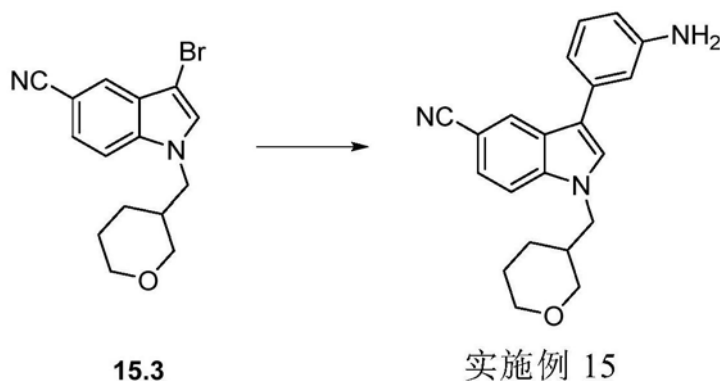
速滴加15.1 (360mg, 3.151mmol) 的DCM(10mL) 溶液。添加后, 反应混合物变为棕色溶液并在室温下再搅拌1小时。然后通过硅胶柱色谱纯化 (pH=8~9, 洗脱液: PE/EA=10:1) 直接得到粗的标题化合物 (140mg, 25%), 为无色油状物。

中间体15.3: 3-溴-1-((四氢-2H-吡喃-3-基) 甲基)-1H-吡啶-5-甲腈



[0176] 在冰水浴中, 向2 (100mg, 0.452mmol) 的无水DMF (3mL) 溶液中分几批加入NaH (60%, 27mg, 0.678mmol)。然后将混合物在室温下搅拌10分钟, 然后加入15.2 (138mg, 0.768mmol), 然后将其在50°C下搅拌过夜。将混合物用水稀释并用EA萃取3次。合并有机层并用盐水洗涤3次, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩, 然后通过制备型TLC (洗脱液: PE~PE/EA=2:1) 纯化, 得到标题化合物 (110mg, 76%), 为黄色油状物。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 7.99 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.74 (d, 1H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.26-3.15 (m, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.52-1.39 (m, 1H), 1.38-1.22 (m, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺=318.92, 320.87。

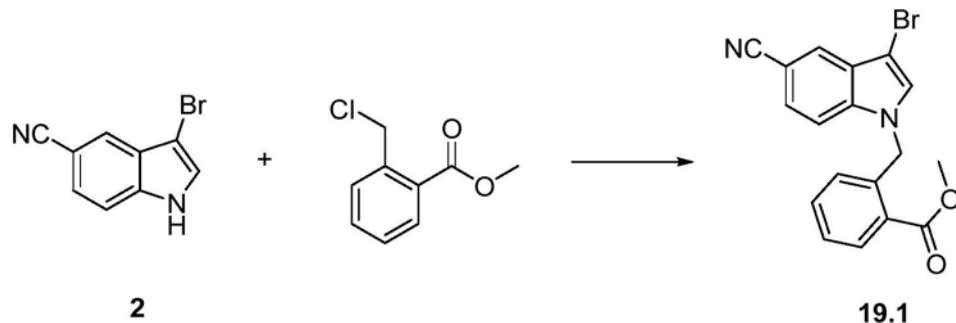


[0177] 向15.3 (67mg, 0.209mmol) 和(3-氨基苯基) 硼酸 (52mg, 0.313mmol) 在i-PrOH/H₂O (2.5mL, 10:1) 共溶剂中的溶液中加入2N Na₂CO₃水溶液 (0.627mL, 1.254mmol) 和Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15mg, 0.021mmol)。在N₂气氛下通过微波将混合物在100°C下搅拌40分钟。加入水 (15mL)。将混合物用EA萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过制备型TLC (洗脱液: PE/EA=1:1) 纯化, 得到粗产物, 将其通过制备型HPLC (0.1% NH₃·H₂O/ACN/H₂O) 纯化并冻干得到标题化合物 (18.9mg, 27%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.30 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.23 (dd, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.20 (dd, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.62 (d, 2H), 1.48-1.38 (m, 1H), 1.37-1.24 (m, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺=332.19。

实施例19

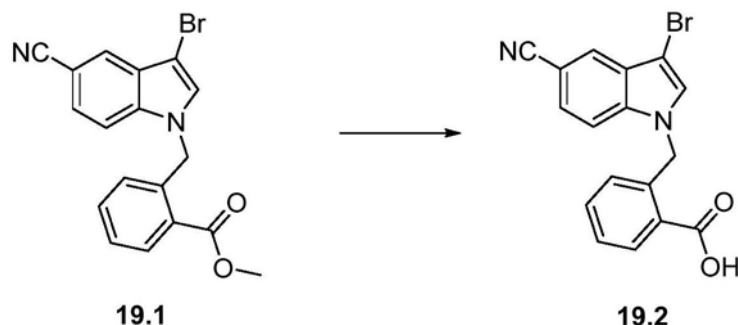
2-((3-(3-氨基-2-甲基苯基)-5-氰基-1H-吡啶-1-基) 甲基) 苯甲酰胺

中间体19.1:2-((3-溴-5-氰基-1H-吡咯-1-基)甲基)苯甲酸甲酯



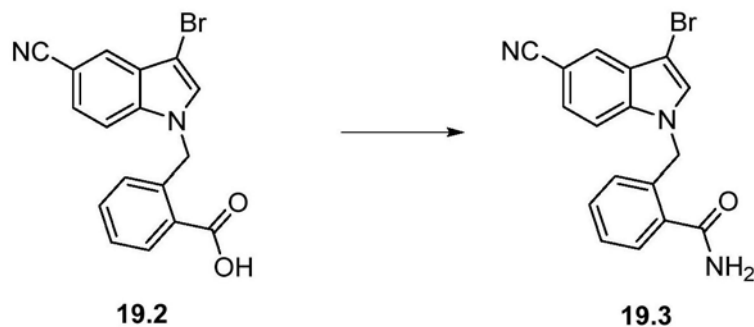
[0178] 通过使用类似于中间体1.3的方法,通过用中间体2和2-(氯甲基)苯甲酸甲酯代替中间体1.1和1.2来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.99-7.94 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 6.49 (d, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.86 (s, 2H)。

中间体19.2:2-((3-溴-5-氰基-1H-吡咯-1-基)甲基)苯甲酸。

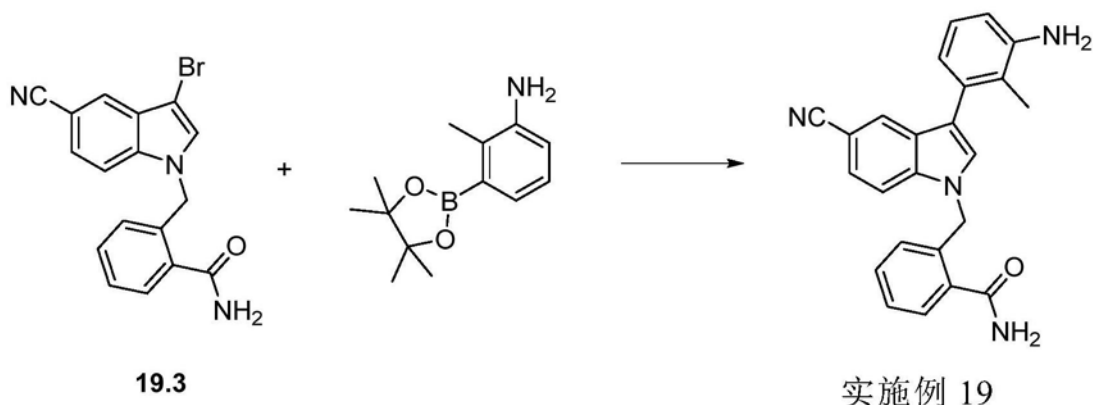


[0179] 向19.1 (140mg, 0.379mmol) 的THF (5mL) 溶液中加入氢氧化锂 (45.4mg, 1.896mmol), 然后加入水 (1mL)。将混合物在20℃下搅拌5小时。减压浓缩混合物以除去THF。然后将残余物用盐酸处理至pH=3。收集沉淀物,干燥,得到标题化合物 (130mg), 为白色固体,将其直接用于下一步骤。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 13.25 (b, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 6.49 (d, 1H), 5.86 (s, 2H)。

中间体19.3:2-((3-溴-5-氰基-1H-吡咯-1-基)甲基)苯甲酰胺



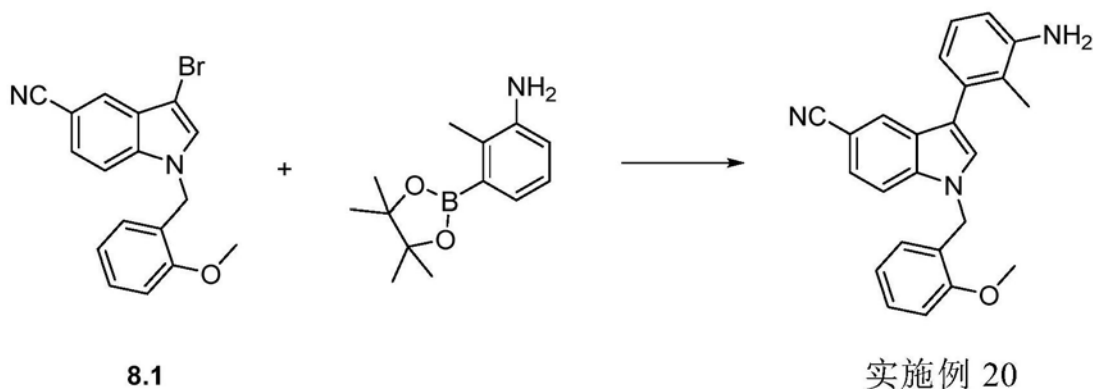
[0180] 通过使用类似于实施例4的方法,通过用中间体19.2代替中间体4.2来制备标题化合物。LC-MS: [M+H]⁺ = 351.6, 353.6。



[0181] 通过使用类似于中间体1.1的方法,通过用中间体19.3和2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺代替中间体2和(3-硝基苯基)硼酸来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 8.00 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.45 (d, 1), 7.35-7.32 (m, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.72 (s, 2H), 1.97 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=380.9。

实施例20

3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(2-甲氧基苄基)-1H-吲哚-5-甲腈

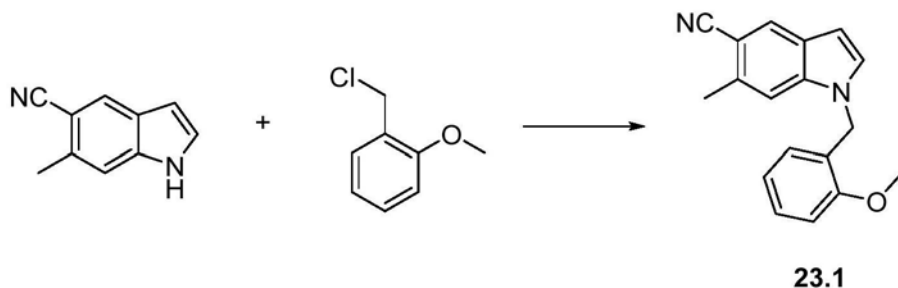


[0182] 通过使用类似于中间体1.1的方法,通过用中间体8.1和2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺代替中间体2和(3-硝基苯基)硼酸来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 7.69 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.05-6.97 (m, 3H), 6.87 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=367.9。

实施例23

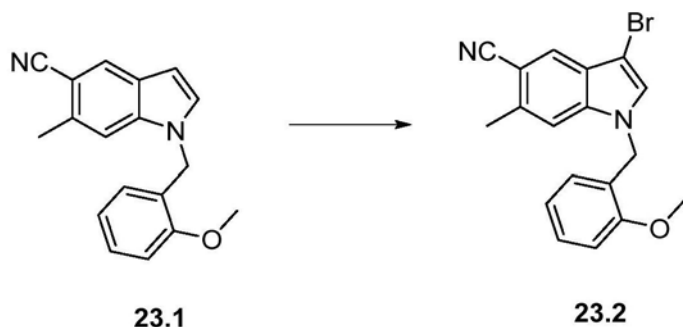
3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(2-甲氧基苄基)-6-甲基-1H-吲哚-5-甲腈

中间体23.1: 1-(2-甲氧基苄基)-6-甲基-1H-吲哚-5-甲腈

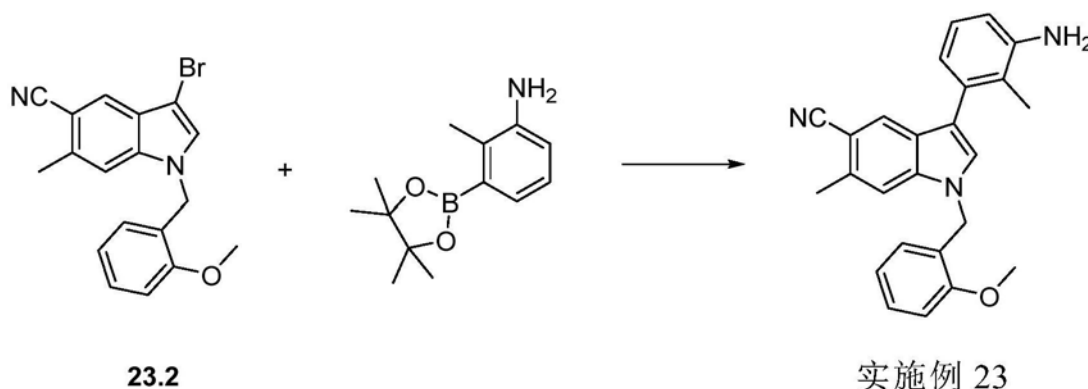


[0183] 通过使用类似于中间体1.3的方法,通过用6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈和1-(氯甲基)-2-甲氧基苯代替中间体1.1和1.2来制备标题化合物。LC-MS: $[M+H]^+ = 276.9$ 。

中间体23.2:3-溴-1-(2-甲氧基苄基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈



[0184] 向23.1 (110mg, 0.398mmol) 的DMF (10mL) 溶液中加入NBS (78mg, 0.438mmol)。将混合物在20℃搅拌1小时。加入水 (30mL)。将混合物用乙酸乙酯 (10mL×2) 萃取,合并有机层,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,通过硅胶柱纯化残余物,得到标题化合物 (700mg, 81%), 为白色固体。LC-MS: $[M+H]^+ = 354.8, 356.8$ 。

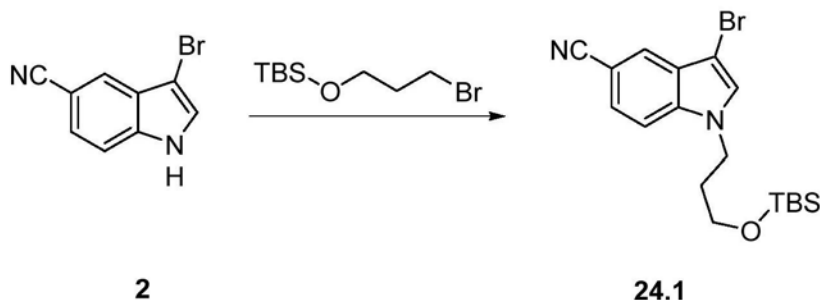


[0185] 通过使用类似于中间体1.1的方法,通过用中间体23.2和2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺代替中间体2和(3-硝基苯基)硼酸来制备标题化合物。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.65 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.96-6.86 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.96 (s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 381.9$ 。

实施例24

3-(3-氨基-2-甲基苄基)-1-(3-羟基丙基)-1H-吡啶-5-甲腈

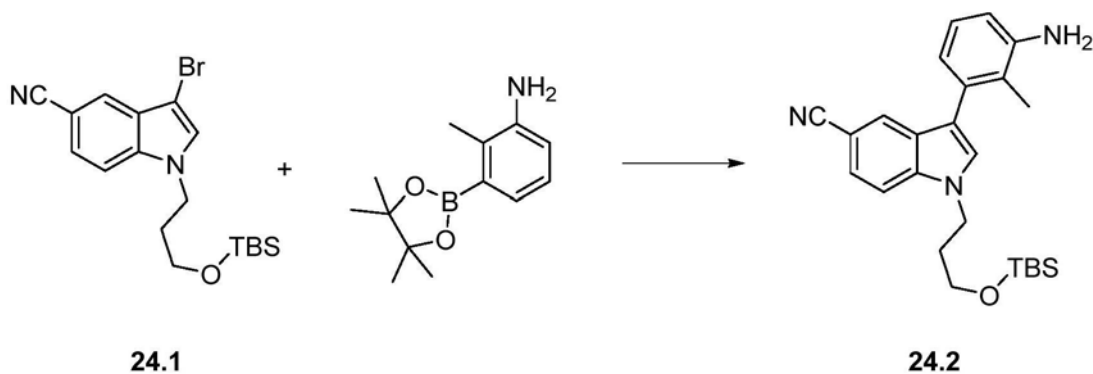
中间体24.1:3-溴-1-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙基)-1H-吡啶-5-甲腈



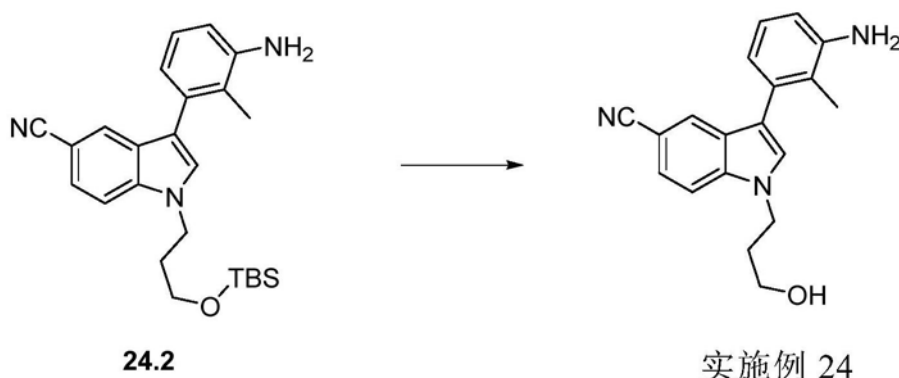
[0186] 在冰水浴下,向化合物2 (200mg, 0.905mmol) 的无水DMF (2.5mL) 溶液中分几次加入NaH (60%, 55mg, 1.358mmol)。然后将混合物在室温下搅拌10分钟,然后加入(3-溴丙氧基)

(叔丁基)二甲基硅烷(458mg,1.810mmol),然后将其在50℃下搅拌过夜。将混合物用水稀释并用EA萃取3次。合并有机层并用盐水洗涤3次,用Na₂SO₄干燥,浓缩,然后通过硅胶快速柱色谱(洗脱液:EA%=5%~10%),得到标题化合物(246mg,69%),为黄色油状物。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆)δppm 7.98(s,1H),7.88(s,1H),7.79(d,1H),7.64(d,1H),4.36(t,2H),3.56(t,2H),2.01(m,2H),0.90(s,9H),0.03(s,6H)。LC-MS:[M+H]⁺=393.0,395.0。

中间体24.2:3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)丙基)-1H-吡啶-5-甲腈



[0187] 向24.1(100mg,0.254mmol)和2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺(90mg,0.381mmol)在*i*-PrOH/H₂O(4mL,10:1)共溶剂的溶液中加入2N Na₂CO₃水溶液。(0.76mL,1.524mmol)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(18mg,0.025mmol)。在N₂气氛下通过微波将混合物在100℃下搅拌40分钟。将其用盐水稀释并用EA萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩并通过制备型TLC纯化(洗脱液:PE/EA=2:1),得到标题化合物(58mg,55%),为棕色油状物。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 7.76(d,2H),7.58(d,2H),7.02(t,1H),6.72(d,1H),6.61(d,1H),4.97(s,2H),4.40(t,2H),3.60(t,2H),2.03(s,3H),0.91(s,9H),0.05(s,6H)。LC-MS:[M+H]⁺=419.6。

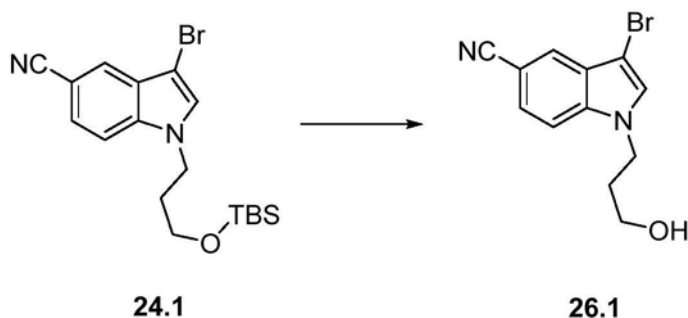


[0188] 将化合物24.2(50mg,0.119mmol)和TBAF(93mg,0.357mmol)的THF(1mL)溶液在室温下搅拌3小时。通过离子交换树脂(NH₃·H₂O/MeOH=1:1)纯化反应混合物以除去大部分TBAF。然后通过制备型HPLC(0.1%NH₃·H₂O/ACN/H₂O)纯化粗产物并冻干,得到标题化合物(13.7mg,38%),为白色固体。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δppm 7.74(d,2H),7.58(s,1H),7.53(dd,1H),6.97(t,1H),6.66(d,1H),6.56(d,1H),4.93(s,2H),4.69(s,1H),4.35(t,2H),3.39(t,2H),1.98(s,3H),1.94(t,2H)。LC-MS:[M+H]⁺=306.1。

实施例26

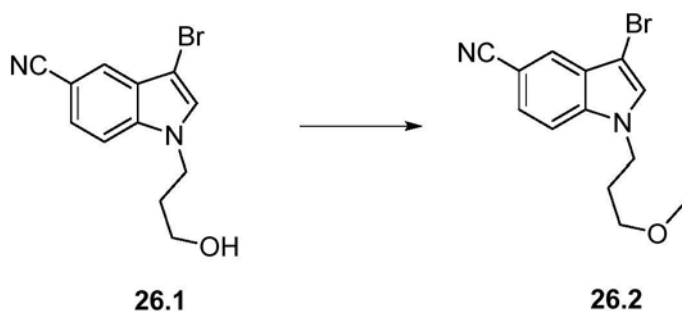
3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(3-甲氧基丙基)-1H-吡啶-5-甲腈

中间体26.1:3-溴-1-(3-羟基丙基)-1H-吲哚-5-甲腈

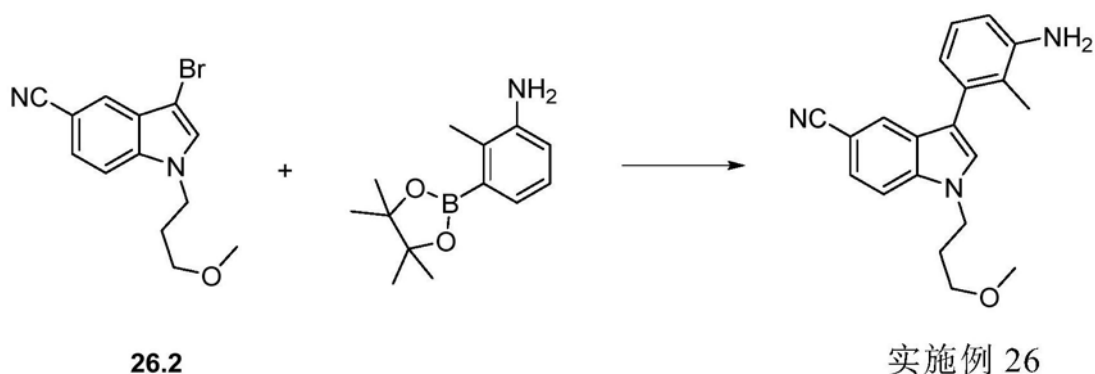


[0189] 将24.1 (88mg, 0.224mmol) 和TBAF (175mg, 0.671mmol) 的THF (2mL) 溶液在室温下搅拌过夜。然后通过制备型TLC (洗脱液:DCM/MeOH=20:1) 纯化反应混合物, 得到标题化合物 (63mg, 100%), 为白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 4.36 (t, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.39 (t, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=279.0。

中间体26.2:3-溴-1-(3-甲氧基丙基)-1H-吲哚-5-甲腈



[0190] 在冰水浴下, 向化合物26.1 (55mg, 0.197mmol) 的无水THF (1mL) 溶液中分几次加入NaH (60%, 12mg, 0.296mmol)。然后将混合物在室温下搅拌10分钟, 然后加入CH₃I (84mg, 0.591mmol), 然后将其在45℃下搅拌过夜。出现一些白色沉淀。将混合物用水稀释并用EA萃取3次。合并有机层并用盐水洗涤3次, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩, 得到标题化合物 (48mg, 83%), 为黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.08-1.98 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=292.9, 294.9。



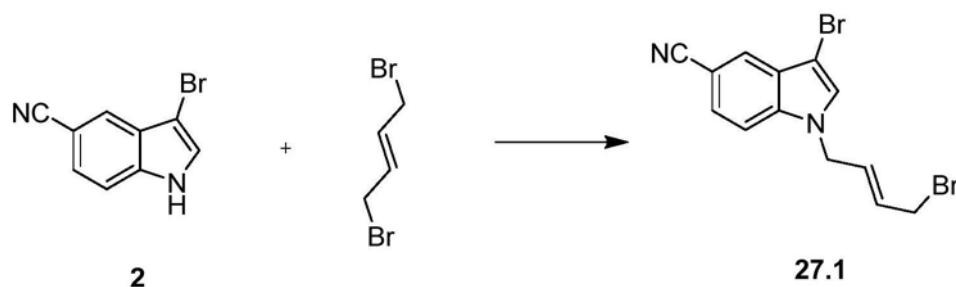
[0191] 化合物26.2 (40mg, 0.136mmol) 和2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯胺 (48mg, 0.205mmol) 在*i*-PrOH/H₂O (1.5mL, 10:1) 共溶剂溶液中加入2NNa₂CO₃ 水溶液 (0.4mL, 0.816mmol) 和Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10mg, 0.014mmol)。在N₂气氛下通过微波将混合

物在100℃下搅拌40分钟。将混合物用盐水稀释并用EA萃取3次。将合并的有机相用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩并通过制备型HPLC(0.1%NH₃·H₂O/ACN/H₂O)纯化,得到标题化合物(10.6mg,26%),为棕色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.72(d,1H),7.71(d,1H),7.57(s,1H),7.53(dd,1H),6.97(t,1H),6.67(dd,1H),6.56(dd,1H),4.92(s,2H),4.34(t,2H),3.27(t,2H),3.22(s,3H),2.04(m,2H),1.98(s,3H)。LC-MS:[M+H]⁺=320.3。

实施例27

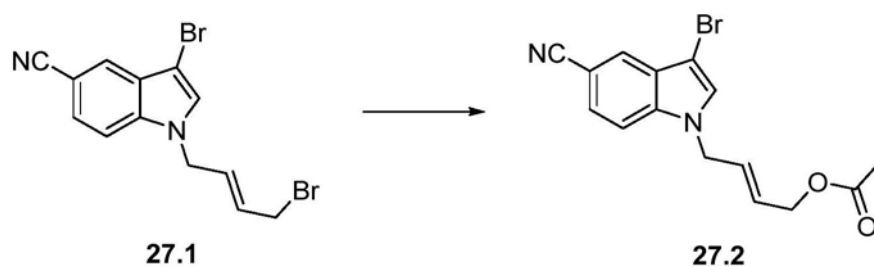
(E)-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(4-羟基丁-2-烯-1-基)-1H-吡咯-5-甲腈

中间体27.1:(E)-3-溴-1-(4-溴丁-2-烯-1-基)-1H-吡咯-5-甲腈



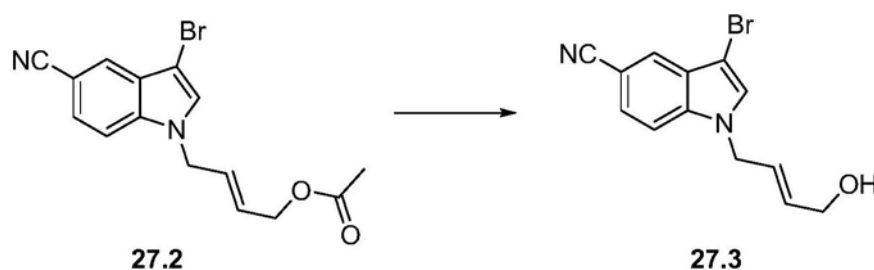
[0192] 在0℃下向2(300mg,1.357mmol)和DMF(10mL)的混合物中加入NaH(65.1mg,1.629mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟。在0℃下向混合物中加入(E)-1,4-二溴丁-2-烯(435mg,2.036mmol)。将混合物再搅拌3小时。完成反应,然后用10%柠檬酸淬灭。蒸发溶剂并通过EA萃取残余物。将合并的有机层依次用水和盐水溶液洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩。通过柱纯化残余物(通过EA/己烷0/100至20/80洗脱),得到标题化合物(200mg,40%)。LC-MS:[M+H]⁺=354.9。

中间体27.2:(E)-4-(3-溴-5-氰基-1H-吡咯-1-基)丁-2-烯-1-基乙酸酯

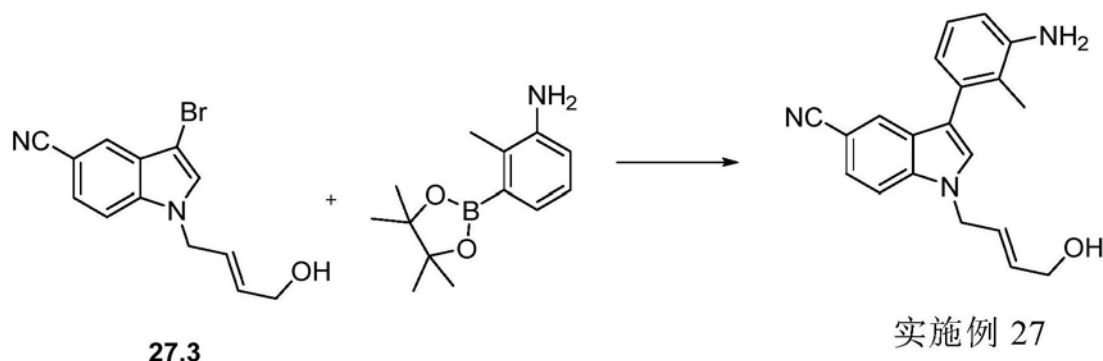


[0193] 将27.1(50mg,0.141mmol)、乙酸钾(139mg,1.412mmol)和DMF(2mL)的混合物在100℃下搅拌1小时。蒸发溶剂。残余物用EA提取。用盐水洗涤有机层,用Na₂SO₄干燥然后浓缩。通过二氧化硅柱(洗脱液:EA/己烷,0/100至30/70)纯化残余物,得到标题化合物(45mg,91%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.90(s,1H),7.46(d,1H),7.35(d,1H),7.25(d,1H),5.93-5.86(m,1H),5.69-5.62(m,1H),4.76(d,2H),4.56(d,2H),2.05(s,3H)。

中间体27.3:(E)-3-溴-1-(4-羟基丁-2-烯-1-基)-1H-吡咯-5-甲腈



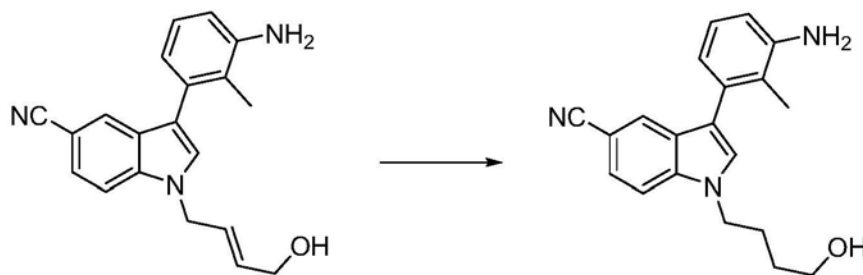
[0194] 将27.2 (45mg, 0.135mmol)、K₂CO₃ (200mg, 1.447mmol) 和MeOH (8mL) 的混合物在室温下搅拌2小时。向混合物中加入20ml EA并过滤混合物。收集滤液并浓缩。剩余物无需进一步纯化直接用于下一步。LC-MS: [M+H]⁺=291.0, 293.0。



[0195] 将27.3 (40mg, 0.137mmol)、2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺 (48.0mg, 0.206mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (7.71mg, 10.99μmol)、Na₂CO₃ (29.1mg, 0.275mmol)、2-丙醇 (2mL) 和水 (0.2mL) 的混合物, 在微波和N₂下在100℃下搅拌40分钟。反应应用LCMS监测。混合物用EA提取并用盐水洗涤。将有机层干燥、过滤并蒸发至干。通过二氧化硅柱 (洗脱液: EA/己烷, 0/100至70/30) 纯化残余物, 得到标题化合物 (10mg, 22%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.92 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 2.06 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=318.1。

实施例28

3-(3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(4-羟丁基)-1H-吡啶-5-甲腈

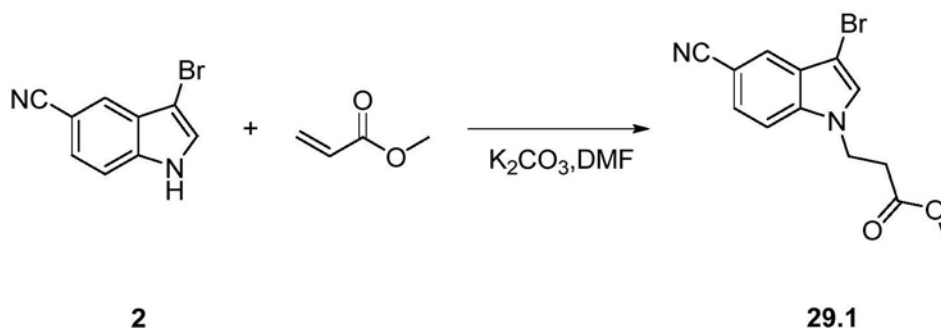


[0196] 将实施例27 (15mg, 0.047mmol)、Pd/C (5.03mg, 4.73μmol) 和EtOH (10mL) 的混合物在氢气氛 (1atm) 下在室温下搅拌3小时。过滤混合物, 浓缩滤液。通过制备型HPLC (0.1% TFA/ACN/H₂O) 纯化残余物并冻干, 得到标题化合物 (3.5mg, 22%)。LC-MS: [M+H]⁺=319.9。

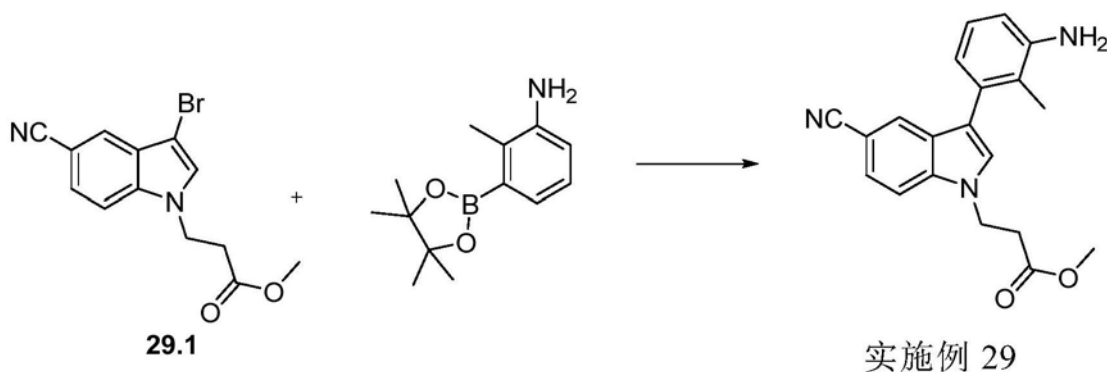
实施例29

3-(3-(3-氨基-2-甲基苯基)-5-氰基-1H-吡啶-1-基)丙酸甲酯

中间体29.1: 3-(3-溴-5-氰基-1H-吡啶-1-基)丙酸甲酯



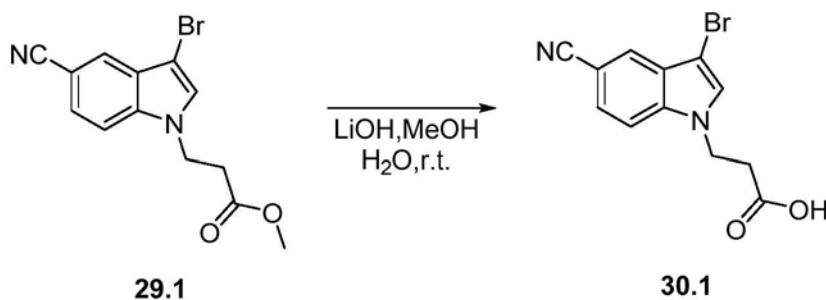
[0197] 向搅拌的2 (80mg, 0.362mmol) 的DMF (6mL) 溶液中加入丙烯酸甲酯 (50mg, 0.543mmol) 和 K_2CO_3 (150mg, 1.09mmol)。反应室温搅拌过夜。混合物用EA提取, 用水和盐水洗涤。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩滤液, 得到粗产物, 将其通过制备型TLC (PE:EA=2:1) 纯化, 得到标题化合物 (180mg, 87%)。 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.96 (t, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 307.2, 309.2$ 。



[0198] 将29.1 (135mg, 0.437mmol)、2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯胺 (254mg, 1.05mmol) 和 CS_2CO_3 (673mg, 2.05mmol) 在DME (15mL) 中的混合物用 N_2 脱气。然后加入Pd (dppf) $Cl_2CH_2Cl_2$ (36mg, 0.044mmol)。将反应悬浮液用 N_2 脱气并通过微波反应器在150℃下加热30分钟。反应混合物用EA稀释, 用水和盐水洗涤。将合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。蒸发滤液, 得到粗产物, 将其通过制备型HPLC (0.1% $NH_3H_2O/ACN/H_2O$) 纯化, 得到标题化合物 (5.8mg, 4%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7.78 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 1.97 (s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 334.0$ 。

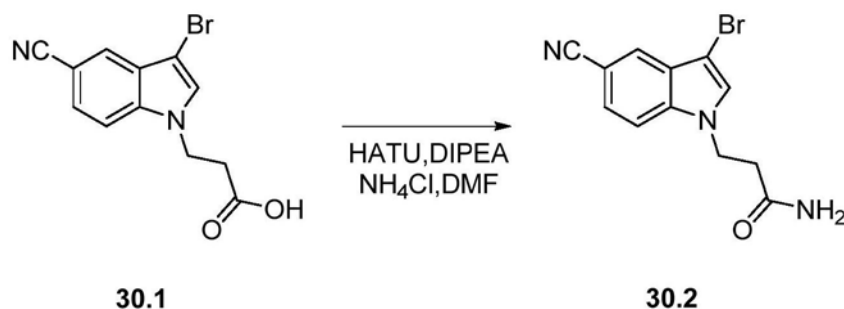
实施例30

3-(3-(3-氨基-2-甲基苯基)-5-氰基-1H-吡啶-1-基) 丙酰胺
 中间体30.1: 3-(3-溴-5-氰基-1H-吡啶-1-基) 丙酸

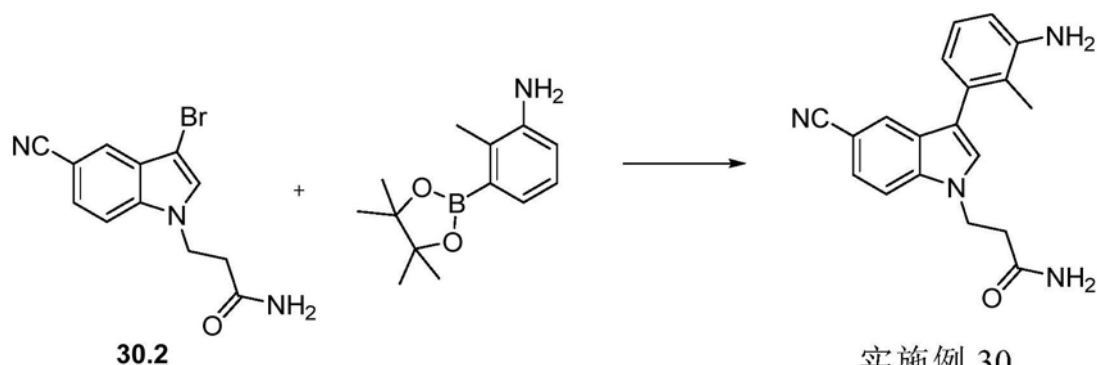


[0199] 向29.1 (100mg, 0.326mmol) 在MeOH (3mL) 的溶液中加入LiOH·H₂O (2 N, 330 μL) 的水溶液。反应室温搅拌过夜。除去反应溶剂, 得到残余物, 将其溶于1.5mL水中, 用1N HCl水溶液中和至pH3~4。固体沉淀。悬液用EA提取, 用水和盐水洗涤。合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 将滤液减压浓缩, 得到粗产物 (90mg), 其不经纯化用于下一步骤。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 12.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 4.52 (t, 2H), 2.86 (t, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=293.1, 295.1。

中间体30.2: 3-(3-溴-5-氰基-1H-吡啶-1-基) 丙酰胺



[0200] 向30.1 (90mg, 0.307mmol)、HATU (140mg, 0.37mmol) 和DIPEA (120mg, 0.921mmol) 在DMF (5mL) 的混合物加入NH₄Cl (132mg, 2.46mmol)。将反应在室温下搅拌3小时。用EA萃取反应混合物, 用水和盐水洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩滤液, 得到粗产物, 将其通过制备型TLC (DCM:MeOH=10:1) 纯化, 得到标题化合物 (33mg, 37%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.52 (t, 2H), 2.65 (t, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=292.4, 294.4。

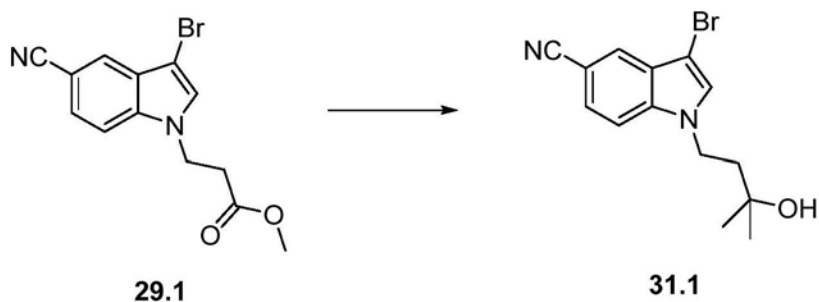


[0201] 将30.1 (25mg, 0.086mmol)、2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯胺 (26mg, 0.111mmol) 和Na₂CO₃ (2 N, 0.52mmol) 水溶液在i-PrOH/H₂O (10:1, 3mL) 的混合物用N₂脱气。然后加入Pd (PPh₃)₂Cl₂ (6mg, 0.0086mmol)。将反应悬浮液用N₂脱气并通过微波反应器在100℃下加热30分钟。反应混合物用EA稀释, 用水洗涤。将合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥并过滤。蒸发滤液, 得到粗产物, 将其通过制备型HPLC (0.1% TFA/ACN/H₂O) 纯化, 得到标题化合物 (10.9mg, 44%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.80 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.13 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=319.1。

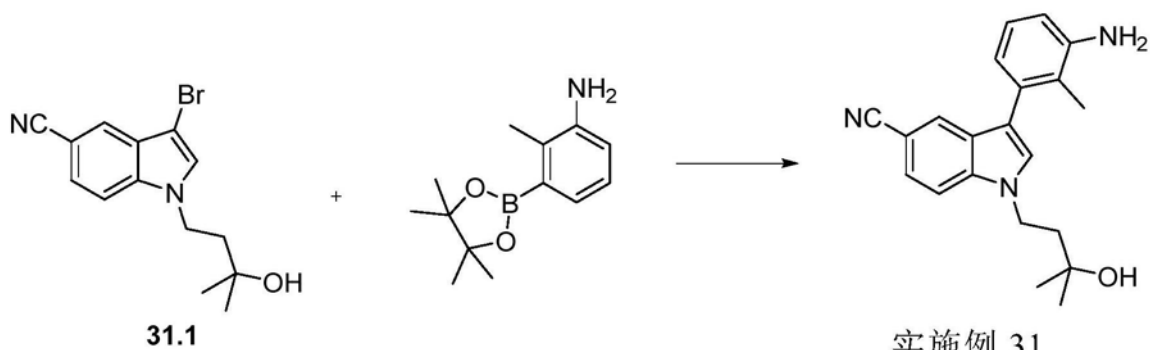
实施例31

3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-吡啶-5-甲腈

中间体31.1: 3-溴-1-(3-羟基-3-甲基丁基)-1H-吡啶-5-甲腈



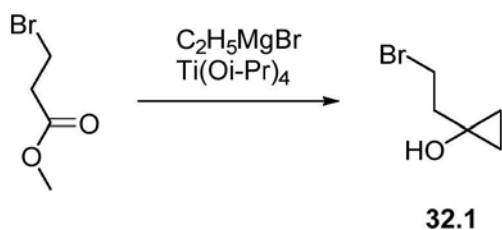
[0202] 在0℃下向化合物29.1 (100mg, 0.325mmol) 的THF (4mL) 溶液中逐滴加入1M CH₃MgBr的THF溶液 (0.98mL, 0.977mmol)。加入后, 反应室温搅拌1小时。将反应混合物用水稀释并用EA萃取4次。合并有机层, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩得到通过粗油, 其通过制备型TLC纯化 (洗脱液: PE/EA=2:1), 得到标题化合物 (38.5mg, 38%), 为黄色油状物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.35 (t, 2H), 1.90 (t, 2H), 1.21 (s, 6H)。LC-MS: [M+H]⁺=307.2, 309.2。



[0203] 向化合物31.1 (35mg, 0.114mmol) 和2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯胺 (34.5mg, 0.330mmol) 在*i*-PrOH/H₂O (1.5mL, 10:1) 共溶剂中的混合物加入2N Na₂CO₃水溶液 (340μL, 0.68mmol) 和Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7.7mg, 0.011mmol)。在N₂气氛下通过微波将混合物在100℃下搅拌30分钟。将其用盐水稀释并用EA萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩, 得到粗产物, 将其通过制备型TLC (洗脱液: PE/EA=1:1) 纯化, 得到含有POPh₃的粗产物。通过制备型HPLC (0.1% NH₃·H₂O/ACN/H₂O) 纯化并冻干, 得到标题化合物 (3.6mg, 9.5%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.72 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56-7.52 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.59-6.53 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.41-4.31 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.18 (s, 6H)。

实施例32

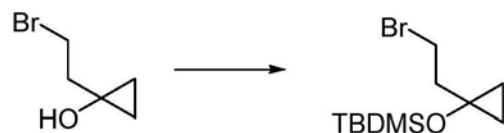
3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(2-(1-羟基环丙基)乙基)-1H-吡啶-5-甲腈
中间体32.1: 1-(2-溴乙基)环丙-1-醇



[0204] 在N₂气氛下, 向3-溴丙酸甲酯 (2.0g, 12.0mmol) 和四异丙醇钛 (3.4g, 12.0mmol) 的无水THF (40mL) 溶液中在0℃-5℃下滴加C₂H₅MgBr (26mL, 1.0M)。将混合物在室温下搅拌2小

时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭,然后用EA萃取。用盐水洗涤EA相,用Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化(PE:EA=5:1),得到标题化合物(250mg,产率:12%),为棕色油状物。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δppm 3.62(t,2H),2.12(t,2H),1.97(s,1H),0.82(t,2H),0.55(q,2H)。

中间体32.2:(1-(2-溴乙基)环丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷

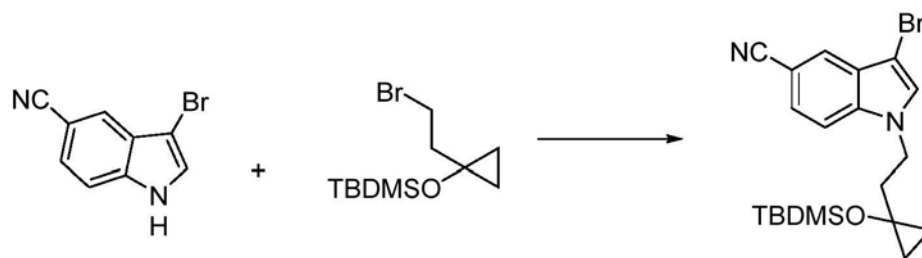


32.1

32.2

[0205] 在冰浴下,向化合物32.1(250mg,1.5mmol)和咪唑(204mg,3.0mmol)的DCM(5mL)溶液中加入TBDMSO(340mg,2.75mmol)。混合物室温搅拌过夜。向混合物加入水(5mL)分离后,用盐水洗涤有机相,用Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化(用100%PE),得到标题化合物(260mg,61%),为无色油状物。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δppm 3.63-3.49(m,2H),2.09-1.97(m,2H),0.85(s,9H),0.74(t,2H),0.49(t,2H),0.09(s,6H)。

中间体32.3:3-溴-1-(2-(1-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环丙基)乙基)-1H-吡啶-5-甲腈



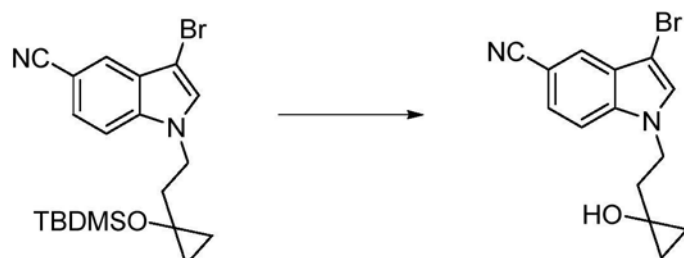
2

32.2

32.3

[0206] 将化合物32.2(240mg,0.86mmol)、化合物2(158mg,0.72mmol)和K₂CO₃(298mg,2.16mmol)在无水DMF(6.5mL)中的混合物在80℃下加热3小时。向冷却的混合物中加入水(45mL)和EA(15mL)。分离后,用EA(15mL×3)萃取水层。用盐水洗涤合并的有机相,用Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化(PE:EA=10:1),得到标题化合物(302mg,产率:95%),为白色固体。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δppm 7.90(s,1H),7.47-7.39(m,2H),7.26(s,1H),4.39(t,2H),1.89(t,2H),0.92(s,9H),0.61(t,2H),0.15-0.06(m,8H)。

中间体32.4:3-溴-1-(2-(1-羟基环丙基)乙基)-1H-吡啶-5-甲腈

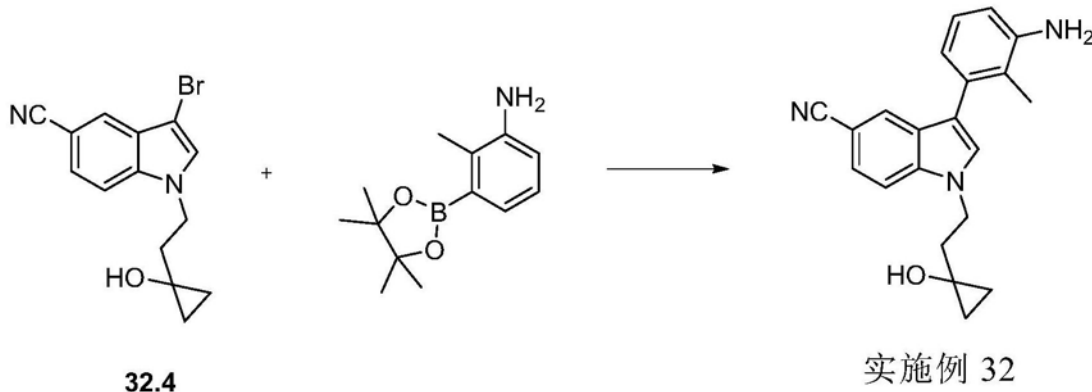


32.3

32.4

[0207] 向化合物32.3(140mg,0.33mmol)的THF(7mL)溶液加入四丁基氟化铵三水合物

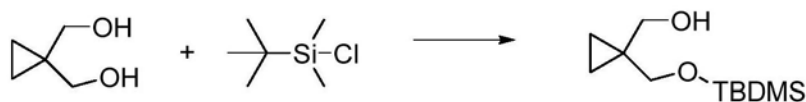
(315mg, 1.00mmol)。将混合物在室温下搅拌20分钟。向混合物中加入EA (15mL) 和水 (20mL)。分离后,用EA (15mL×2) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机相,用Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化(PE:EA=2:1),得到标题化合物(100mg,产率:95%),作为白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ_{ppm} 7.91 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.43 (t, 2H), 2.00 (t, 2H), 1.74 (s, 1H), 0.67 (t, 2H), 0.21 (t, 2H)。



[0208] 向化合物32.4 (50mg, 0.164mmol) 和2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯胺 (50mg, 0.213mmol) 在*i*-PrOH/H₂O (2mL, 10:1) 共溶剂中的混合物加入2N Na₂CO₃水溶液 (0.5mL, 0.983mmol) 和Pd (PPh₃)₂Cl₂ (12mg, 0.016mmol)。在N₂气氛下通过微波将混合物在100℃下搅拌30分钟。将冷却的混合物用盐水稀释并用EA萃取3次。将合并的有机相用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩并通过制备型HPLC (0.1% NH₄OH/ACN/H₂O) 纯化,得到标题化合物 (5.7mg, 10%), 为浅黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ_{ppm} 7.71 (dd, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.47 (t, 2H), 2.02-1.89 (m, 5H), 0.46 (q, 2H), 0.13 (q, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=332.2。

实施例33

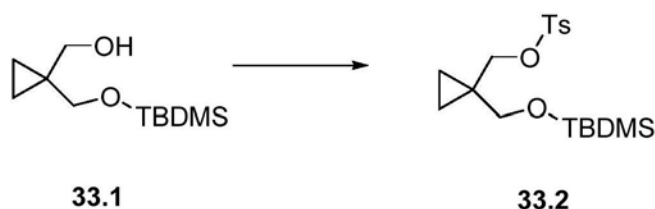
3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(1-(羟基甲基)环丙基)甲基-1H-吡啶-5-甲腈
中间体33.1: (1-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)环丙基)甲醇



33.1

[0209] 向环丙烷-1,1-二基二甲醇 (1.53g, 15mmol) 的DMF (30mL) 溶液中加入叔丁基氯二甲基硅烷 (2.26g, 15mmol) 和咪唑 (1.53g, 22.4mmol)。混合物室温搅拌过夜。加入EA (10mL) 并将混合物用水洗涤。分离有机层,水层用EA萃取 (2X10mL)。合并有机层并用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩,然后通过硅胶柱色谱纯化(PE:EA=10:1),得到标题化合物 (1.6g, 49%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ_{ppm} 3.61 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.19 (s, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.51 (t, 2H), 0.44 (t, 2H), 0.06 (s, 6H)。LC-MS: [M+H]⁺=217.4。

中间体33.2: (1-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)环丙基)甲基4-甲基苯磺酸酯



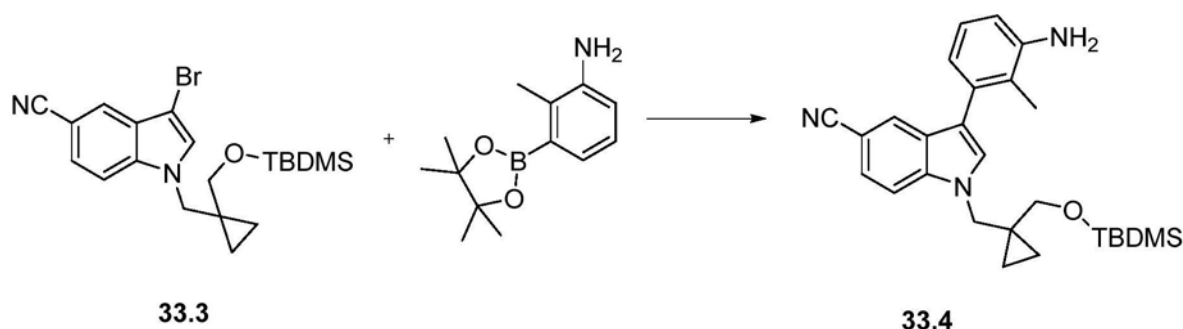
[0210] 向33.1 (972mg, 4.492mmol) 的DCM (20mL) 溶液中加入DMAP (658mg, 5.390mmol)。将混合物冷却至0℃并在0℃下向混合物中滴加TsCl (942mg, 4.941mmol) 的DCM (2mL) 溶液。将混合物温热至室温并在室温下搅拌3小时。将混合物用水洗涤。分离有机层, 水层用DCM萃取 (15mL x 2)。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到标题化合物 (1.4g, 84%), 将其不经纯化用于下一步骤。LC-MS: [M+H]⁺ = 371.5。

中间体33.3: 3-溴-1-((1-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)环丙基)甲基)-1H-吡啶-5-甲腈



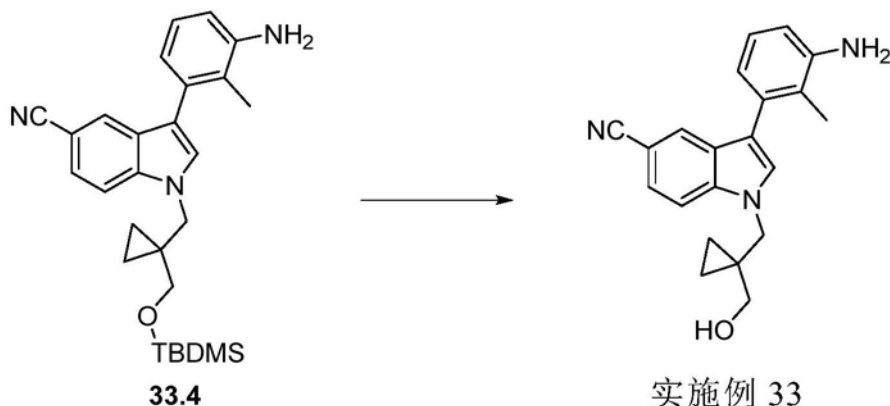
[0211] 向2 (221mg, 1mmol) 在DMF (10mL) 的溶液加入33.2 (741mg, 2mmol) 和Cs₂CO₃ (1301mg, 4mmol)。在N₂气氛下混合物在90℃下搅拌过夜。冷却至室温后, 加入EA (20mL) 并过滤混合物。滤液用水 (100mL) 洗涤, 水层用EA (2 x 20mL) 萃取。合并有机层并用水和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩, 然后通过硅胶柱色谱纯化 (PE:EA = 40:1), 得到标题化合物 (350mg, 94%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 7.97 (d, 1H), 7.85 (t, 2H), 7.62 (dd, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 0.88-0.86 (m, 9H), 0.79 (q, 2H), 0.54 (q, 2H), 0.02--0.09 (m, 6H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 419.5, 421.5。

中间体33.4: 3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-((1-(((叔丁基二甲基硅基)氧基)甲基)环丙基)甲基)-1H-吡啶-5-甲腈



[0212] 向化合物33.3 (140mg, 0.3338mmol) 的i-PrOH/H₂O (10:1, 3mL) 溶液中加入2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺 (96mg, 0.4106mmol) 和2N Na₂CO₃ (1mL, 2.0028mmol)。将混合物用N₂脱气0.5分钟。加入Pd(PPh₃)₂Cl₂ (23mg, 0.03338mmol) 并将混合物用N₂脱气0.5分钟。在微波条件下将混合物在100℃下搅拌30分钟。反应混合物冷却至室温后, 加入EA (15mL) 并过滤混合物。分离有机层, 水层用EA萃取 (2x15mL)。合并有机层并用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩, 然后通过制备TLC纯化 (PE:EA = 6:1), 得到标题化合物

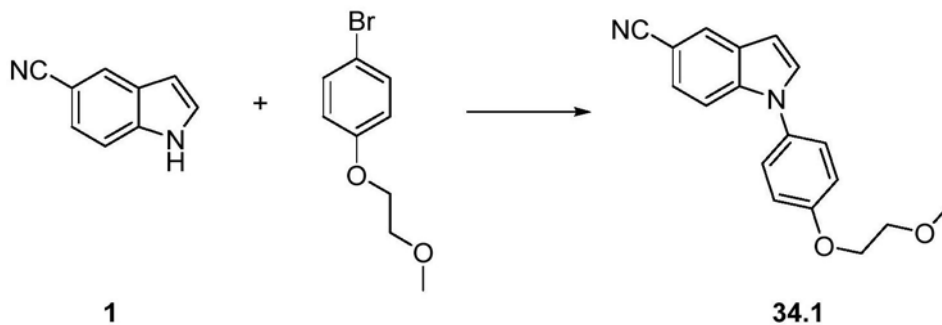
(100mg, 67%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 7.84-7.76 (m, 2H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.03 (t, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.29 (s, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.79 (s, 2H), 0.56 (s, 2H), -0.01 (s, 6H)。LC-MS: [M+H]⁺=446.4。



[0213] 向33.4 (97mg, 0.2176mmol) 的DMF (3mL) 溶液中加入TBAF·3H₂O (247mg, 0.7828mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟。加入EA (15mL) 并将混合物用水洗涤。分离有机层, 水层用EA萃取 (2X15mL)。合并有机层并用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩, 然后通过制备HPLC纯化 (0.1% NH₃·H₂O/CH₃CN/H₂O), 得到标题化合物 (40mg, 55%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.81 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.81 (t, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.10 (d, 2H), 1.99 (s, 3H), 0.67 (t, 2H), 0.48 (q, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=332.2。

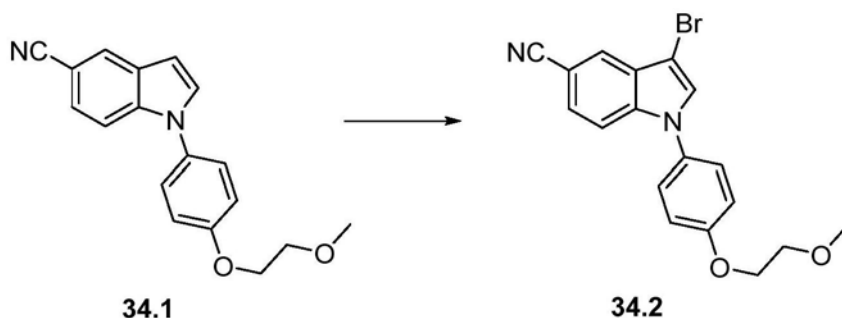
实施例34

3-(3-氨基苯基)-1-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1H-吡咯-5-甲腈
 中间体34.1: 1-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1H-吡咯-5-甲腈

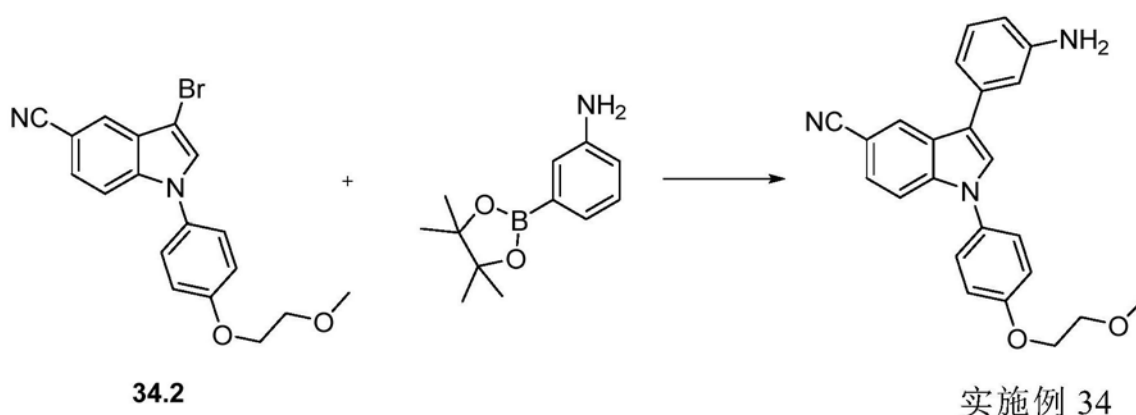


[0214] 1,10-菲咯啉 (0.127g, 0.703mmol)、1mol/L TBAF (10.55ml, 10.55mmol)、Cu₂O (0.05g, 0.352mmol)、1-溴-4-(2-甲氧基乙氧基)苯 (0.975g, 4.22mmol) 和化合物1 (0.5g, 3.52mmol) 的混合物在高真空下浓缩。将无溶剂残余物在氮气保护下温热至150℃, 保持2小时。将混合物溶于DCM (30mL) 中, 过滤并将滤液通过硅胶柱纯化, 得到标题化合物 (450mg, 42%), 为白色固体。LC-MS: [M+H]⁺=293.1。

中间体34.2: 3-溴-1-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-1H-吡咯-5-甲腈



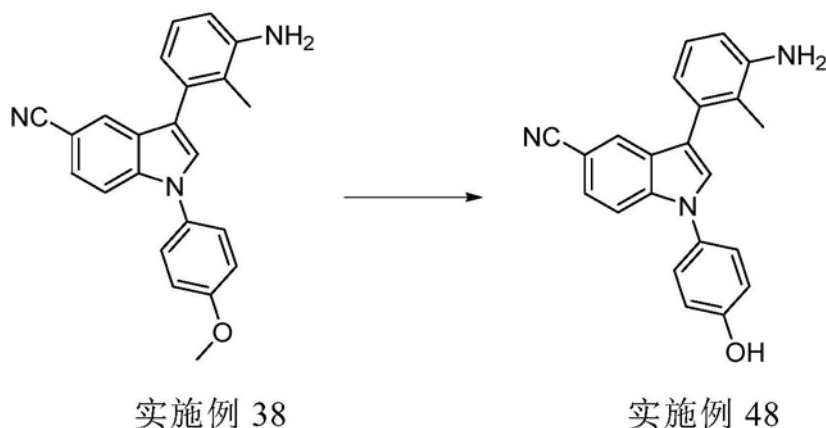
[0215] 向34.1的DMF (5mL) 溶液加入溴 (0.144mL, 2.79mmol)。将混合物在20℃下搅拌30分钟,然后倒入水 (20mL) 中。收集沉淀物并在高真空下干燥,得到标题化合物 (900mg, 83%), 为棕色固体。LC-MS: $[M+H]^+ = 371.0, 373.0$ 。



[0216] 通过使用类似于中间体1.1的方法,通过用中间体34.2和(3-氨基苯基)硼酸代替中间体2和(3-硝基苯基)硼酸来制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 9.13-9.13 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36-7.53 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 7.04-7.15 (m, 3H), 6.95-7.02 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.74-3.83 (m, 2H), 3.45 (s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 384.2$ 。

实施例48

3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(4-羟基苯基)-1H-吡咯-5-甲腈



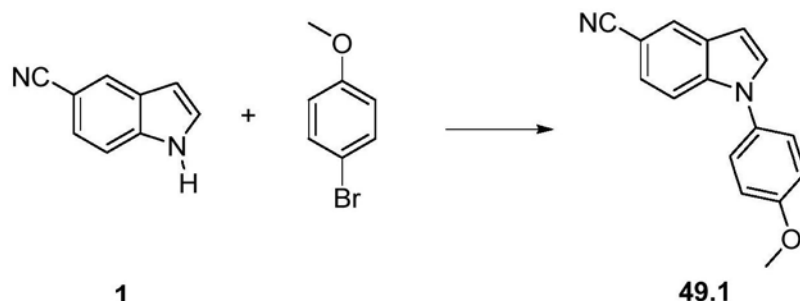
[0217] 在室温,向实施例38 (50mg, 0.141mmol) 的DCM (2.5mL) 溶液逐滴加入1N BBr_3 的DCM溶液 (1.41mL, 1.41mmol)。出现一些沉淀。将反应加热至40℃,保持4小时。将反应混合物用水淬灭并用DCM萃取3次。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,得到粗产物,将其通过制备型HPLC (0.1% TFA/ACH/ H_2O) 纯化并冻干,得到标题化合物 (11mg, 30%)。 ^1H NMR (400MHz,

DMSO- d_6) δ_{ppm} 9.89 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.06 (t, 2H), 6.99 (d, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.17 (s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 340.3$ 。

实施例49

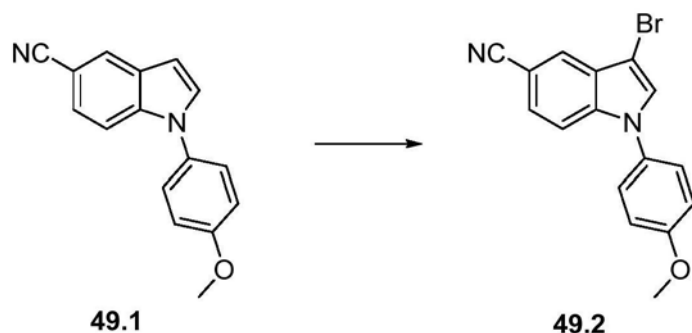
3-(3-氨基-2-(三氟甲基)苯基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡咯-5-甲腈

中间体49.1: 1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡咯-5-甲腈



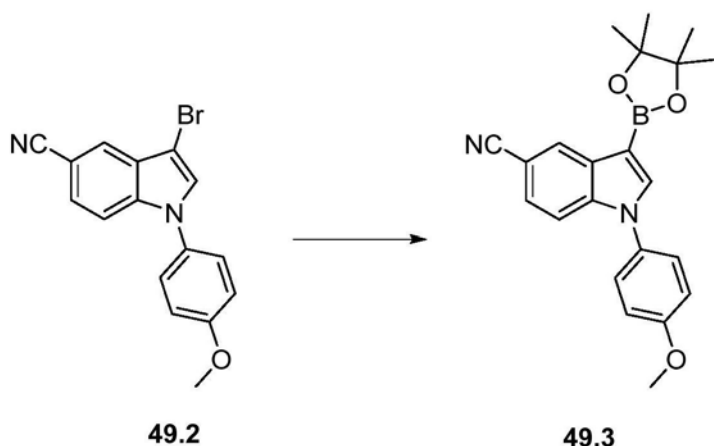
[0218] 化合物1 (3g, 21.103mmol)、1-溴-4-甲氧基苯 (5.920g, 31.654mmol)、1,10-菲咯啉 (1.521g, 8.441mmol)、 Cu_2O (604mg, 4.221mmol) 的混合物和63mL 1N TBAF的THF溶液在真空下浓缩以除去溶剂。然后将残余物加热至150℃, 保持6小时。然后冷却反应混合物并用水稀释并用EA萃取3次。有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩得到通过粗产物, 其通过硅胶色谱柱纯化(洗脱液: PE/EA=40:1~10:1), 得到标题化合物 (3.087g, 59%), 为白色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 8.02 (s, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.72 (d, 1H), 3.89 (s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 249.2$ 。

中间体49.2: 3-溴-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡咯-5-甲腈

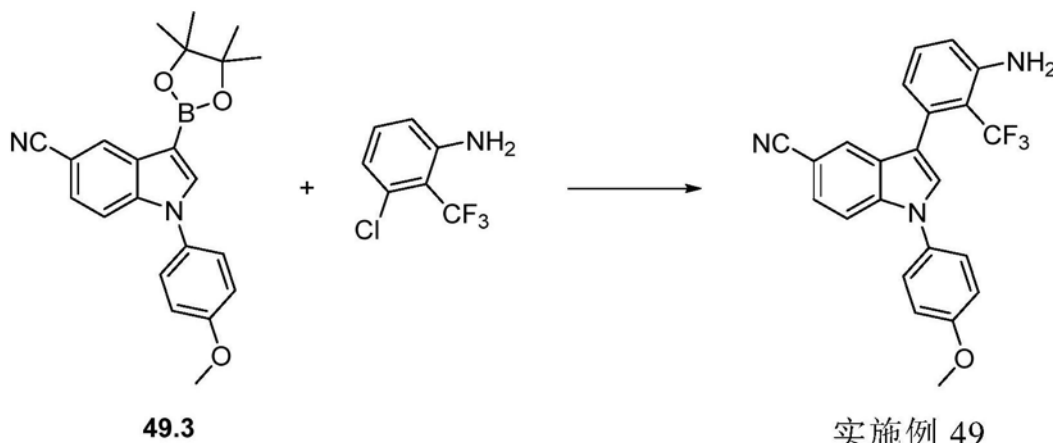


[0219] 在20℃下向49.1 (2.4g, 9.667mmol) 的DMF (48mL) 溶液中逐滴加入NBS (1.892g, 10.633mmol) 的DMF (6mL) 溶液。添加后, 将反应在20℃下搅拌1小时。然后将其用EA稀释并用盐水洗涤3次。有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩得到通过粗产物, 其通过硅胶色谱柱纯化(洗脱液: PE/EA=20:1~10:1), 得到标题化合物 (2.107g, 66%), 为白色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 7.98 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 3.89 (s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 327.3, 329.3$ 。

中间体49.3: 1-(4-甲氧基苯基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吡咯-5-甲腈



[0220] 向49.2 (560mg, 1.712mmol)、双(频哪醇合)二硼(652mg, 2.567mmol)和AcOK (336mg, 3.424mmol)在二恶烷(15mL)的混合物加入Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(140mg, 0.171mmol)。在N₂气氛下将混合物加热至100℃保持20小时。将混合物用盐水稀释并用EA萃取3次。有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩得到通过粗产物,其通过快速硅胶色谱柱纯化(洗脱液:PE/EA,EA%=3%),得到标题化合物(158mg, 25%),为白色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δppm 8.30(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.66-7.56(m, 4H), 7.20(d, 2H), 3.90(s, 3H), 1.40(s, 12H)。LC-MS: [M+H]⁺=375.1。

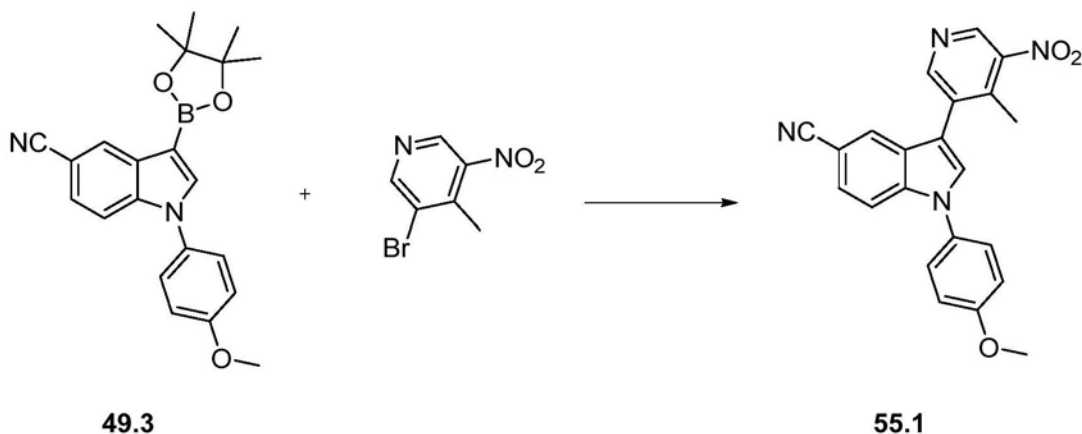


[0221] 将49.3 (50mg, 0.134mmol)、3-氯-2-(三氟甲基)苯胺(40mg, 0.2mmol)和Na₂CO₃ (2N, 0.80mmol)水溶液在i-PrOH/H₂O(10:1, 4mL)的混合物用N₂脱气。然后加入Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10mg, 0.0134mmol)。将反应悬浮液用N₂脱气并通过微波反应器在100℃下加热30分钟。反应混合物用EA稀释,用水洗涤。将合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥并过滤。蒸发滤液,得到粗产物,将其通过制备型HPLC(0.1%TFA/ACN/H₂O)纯化,得到标题化合物(4.6mg, 5%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δppm 7.76(d, 2H), 7.63-7.53(m, 4H), 7.31(t, 1H), 7.17(dd, 2H), 6.93(d, 1H), 6.62(d, 1H), 3.85(s, 3H), 3.63(s, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=407.8。

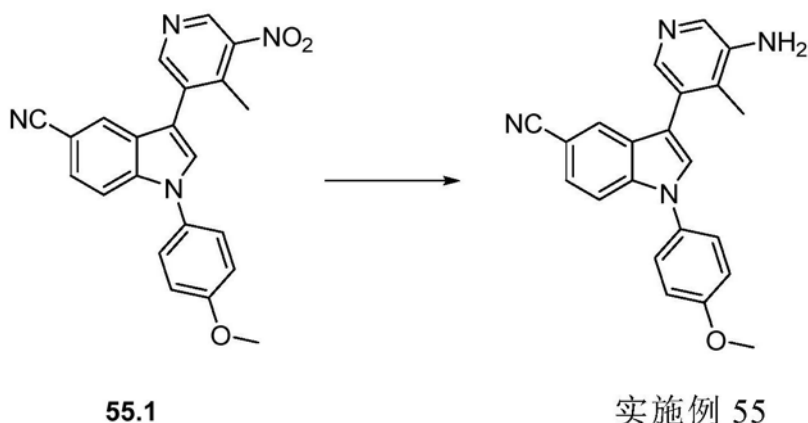
实施例55

3-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-甲腈

中间体55.1:1-(4-甲氧基苯基)-3-(4-甲基-5-硝基吡啶-3-基)-1H-吡啶-5-甲腈



[0222] 将49.3 (100mg, 0.267mmol)、3-溴-4-甲基-5-硝基吡啶 (87mg, 0.4mmol) 和 Na_2CO_3 (2N, 1.6mmol) 水溶液在*i*-PrOH/ H_2O (10:1, 10mL) 的混合物用 N_2 脱气。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (20mg, 0.0267mmol)。将反应悬浮液用 N_2 脱气并通过微波反应器在 100°C 下加热30分钟。反应混合物用EA稀释,用水洗涤。将合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。蒸发滤液,得到粗产物,将其通过制备型TLC (PE:EA=2:1) 纯化,得到标题化合物 (25mg, 24.3%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 9.18 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.19 (d, 2H), 7.69 (d, 4H), 7.25 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 385.4$ 。

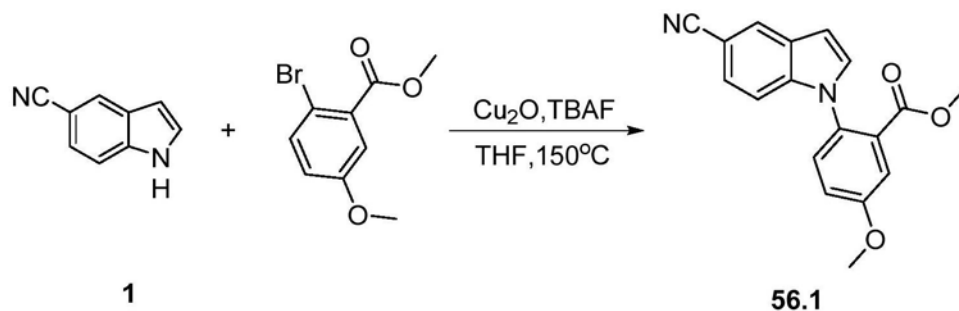


实施例 55

[0223] 向55.1 (110mg, 0.398mmol) 的MeOH (1mL) 溶液中加入Pd/C (10%, 3mg)。将反应悬浮液在室温下在 H_2 气氛中搅拌2小时。过滤反应混合物,滤液用制备型HPLC (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ / ACN/ H_2O) 纯化,得到标题化合物 (1.8mg, 8%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ_{ppm} 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66-7.56 (m, 4H), 7.18 (d, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355.0$ 。

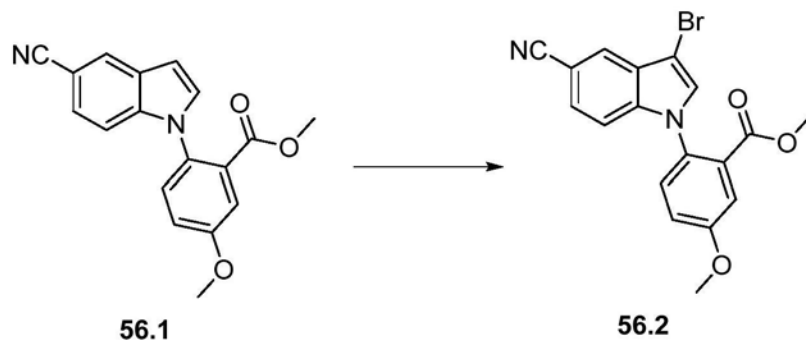
实施例56

2-(3-(3-氨基-2-甲基苯基)-5-氰基-1H-吡啶-1-基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯
中间体56.1:2-(5-氰基-1H-吡啶-1-基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯

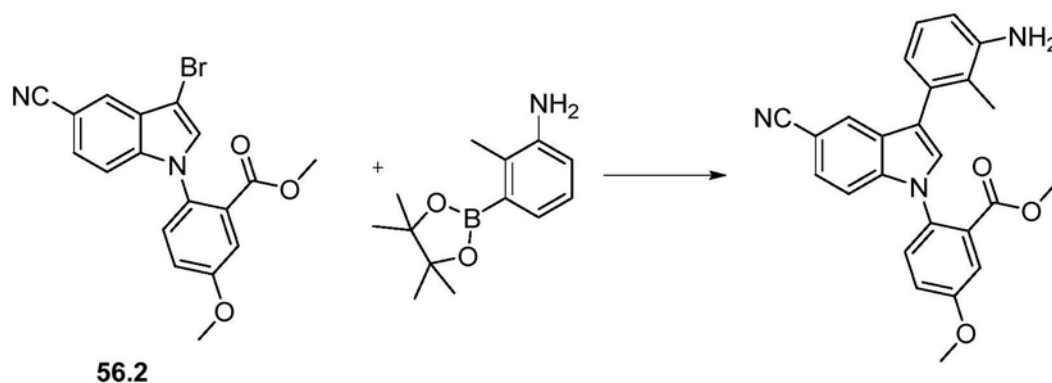


[0224] 向1 (1g, 7.03mmol)、2-溴-5-甲氧基苯甲酸甲酯 (2.6g, 10.55mmol)、1,10-菲咯啉 (506mg, 2.8mmol)、Cu₂O (200mg, 1.4mmol) 在THF (20mL) 的混合物中加入TBAF·3H₂O (5.5g, 21.1mmol)。在TBAF·3H₂O完全溶解后除去溶剂。在N₂气氛中将反应在150℃下搅拌5小时。反应混合物用EA提取,用水和盐水洗涤。将合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液,得到粗产物,将其通过硅胶柱色谱纯化(PE:EA=40:1~15:1),得到标题化合物(560mg, 21.7%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 8.24 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.61-7.49 (m, 3H), 7.43 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.48 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=307.4。

中间体56.2: 2-(3-溴-5-氰基-1H-吲哚-1-基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯



[0225] 向56.1 (0.56g, 1.83mmol) 的DMF (8mL) 溶液中加入NBS (358mg, 2.01mmol)。将反应在室温下搅拌1小时。用EA萃取反应混合物,用水和盐水洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩滤液,得到粗产物,将其通过制备型硅胶色谱柱(PE:EA=30:1~15:1)纯化,得到标题化合物(620mg, 88%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66-7.57 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.53 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=307.4。

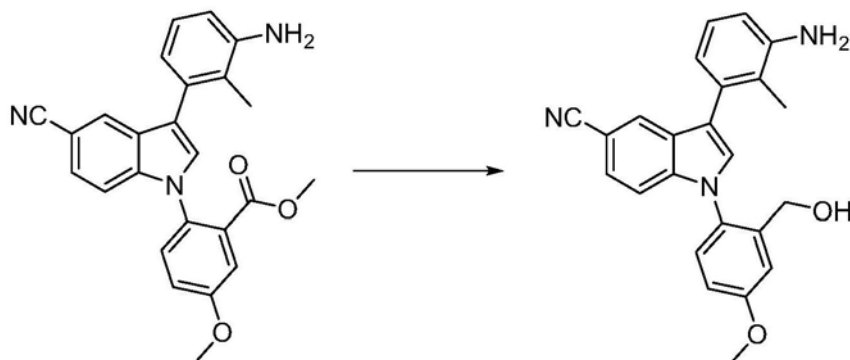


[0226] 56.2 (100mg, 0.26mmol), 2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺 (91mg, 0.39mmol) 和Cs₂CO₃ (212mg, 0.65mmol) 在DME (10mL) 的混合物用N₂脱气。然后加入PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (22mg, 0.026mmol)。将反应悬浮液用N₂脱气并通过微波反应器在140

℃下加热30分钟。进行了三批。合并反应混合物，用EA稀释，用水洗涤。将合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥并过滤。蒸发滤液，得到粗产物，将其通过制备型HPLC (0.1%NH₃H₂O/ACN/H₂O) 纯化，得到标题化合物 (68.4mg, 67%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.79 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 412.5。

实施例62

3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(2-(羟基甲基)-4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-甲腈



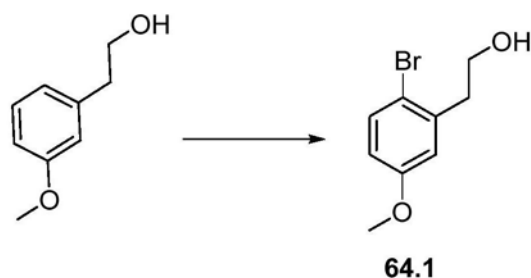
实施例 56

实施例 62

[0227] 在0℃，向实施例56 (50mg, 0.12mmol) 的EtOH/THF (1:10, 8mL) 混合溶剂溶液中加入LiBH₄ (50mg, 2.3mmol)。将反应加热至60℃，保持2小时。将反应混合物用冰淬灭，用EA萃取，用水洗涤。将合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥并过滤。蒸发滤液，得到粗产物，将其通过制备型HPLC (0.1%NH₃H₂O/ACN/H₂O) 纯化，得到标题化合物 (17.3mg, 20%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.83 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.67 (dd, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.19 (d, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 384.0。

实施例64

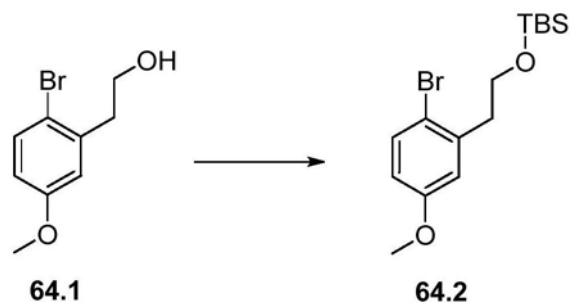
3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(2-(2-羟基乙基)-4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-甲腈
中间体64.1: 2-(2-溴-5-甲氧基苯基)乙-1-醇



64.1

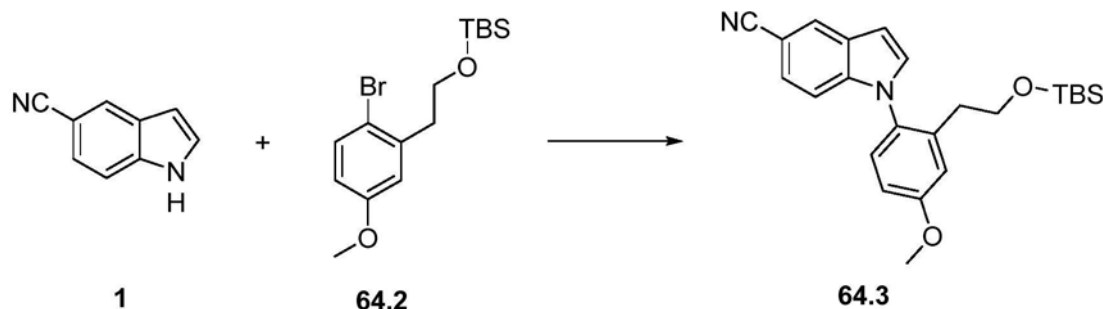
[0228] 在0℃，向2-(3-甲氧基苯基)乙-1-醇 (1g, 6.571mmol) 和吡啶 (634μL, 7.885mmol) 的DCM (8.5mL) 溶液中滴加Br₂ (2.415g, 15.113mmol) 的DCM (1.5mL) 溶液。添加后，将溶液在室温下搅拌4小时。将反应混合物用饱和NaHSO₃溶液淬灭。有机层用盐水洗涤，用无水Na₂SO₄干燥，过滤并浓缩得到粗产物，其通过快速硅胶色谱柱纯化 (洗脱液: PE/EA, EA% = 5% ~ 8% ~ 10%)，得到标题化合物 (893mg, 64%)，为无色油状物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 7.43 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 3.87 (t, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.98 (t, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 384.3。

中间体64.2: (2-溴-5-甲氧基苯乙氧基) (叔丁基) 二甲基硅烷



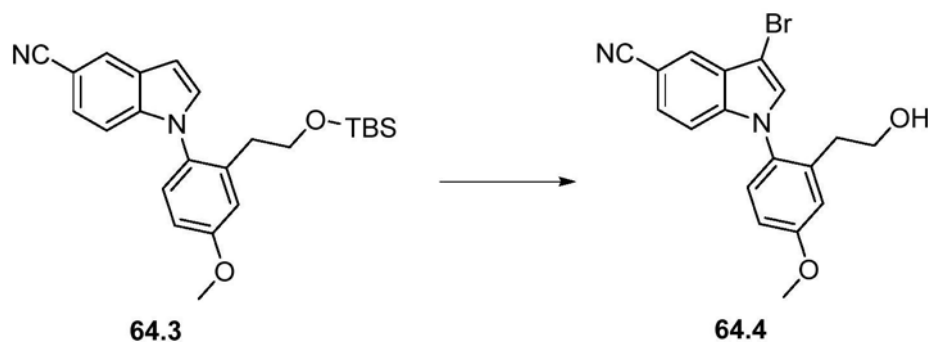
[0229] 在0℃下,向搅拌的化合物64.1 (2g, 8.655mmol) 和咪唑 (1.178g, 17.310mmol) 的DCM (30mL) 溶液中分几批加入TBS-Cl (1.435g, 9.520mmol)。一些白色固体沉淀。反应室温搅拌过夜。然后反应混合物用10% HCl水溶液和盐水洗涤两次。有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩得到粗产物,其通过硅胶色谱柱纯化(洗脱液:PE),得到标题化合物 (2.568g, 85%), 为黄色油状物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ_{ppm} 7.40 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.93 (t, 2H), 0.87 (s, 9H), -0.01 (s, 6H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 213.1, 215.1。

中间体64.3: 1-2-(2-((叔丁基二甲基硅基)氧基)乙基)-4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-甲腈

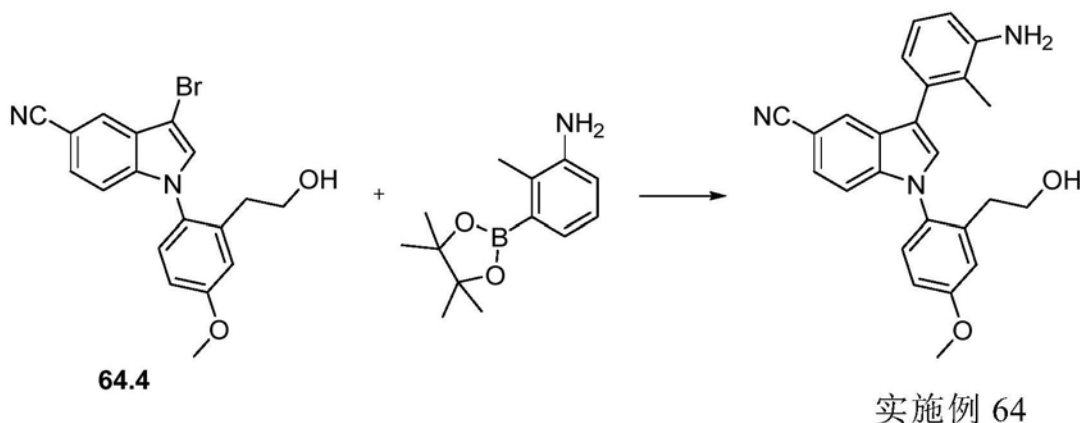


[0230] 化合物64.2 (364mg, 1.055mmol)、1H-吡啶-5-甲腈 (100mg, 0.703mmol)、K₂CO₃ (146mg, 1.055mmol)、CuI (40mg, 0.211mmol) 和吡啶 (1mL) 在硝基苯 (5mL) 中的混合物在氮气氛下,通过微波将加热至180℃,保持40分钟。然后将反应混合物冷却并通过硅胶柱色谱法直接纯化(洗脱液:PE~PE/EA=50:1~40:1),得到标题化合物 (122mg, 43%), 为黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.25 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.18-7.07 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.50-2.37 (m, 2H), 0.73 (s, 9H), -0.21 (s, 6H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 407.3。

中间体64.4: 3-溴-1-(2-(2-羟基乙基)-4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-甲腈



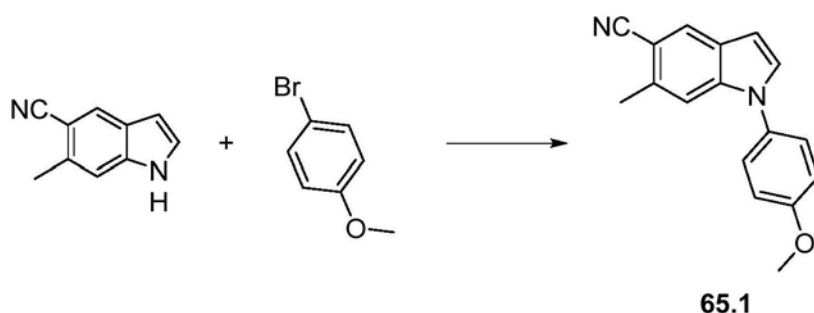
[0231] 在室温下向64.3 (90mg, 0.221mmol) 的DMF (2mL) 溶液中一次性加入NBS (43mg, 0.243mmol)。混合物室温搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EA萃取3次。有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩得到粗产物, 将其通过制备型TLC (PE/EA=2:1) 纯化, 得到标题化合物 (47mg, 57%), 为胶状物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 8.08 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.46-2.27 (m, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺=371.5, 373.5。



[0232] 向化合物64.4 (47mg, 0.127mmol) 和2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯胺 (45mg, 0.193mmol) 在*i*-PrOH/H₂O (2mL, 10:1) 共溶剂中的混合物加入2N Na₂CO₃水溶液 (0.38mL, 0.762mmol) 和Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7.7mg, 0.012mmol)。在N₂气氛下通过微波将混合物在100℃下搅拌30分钟。然后反应混合物用盐水稀释并用EA萃取3次。将合并的有机相用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩并通过制备型HPLC (0.1% TFA/ACH/H₂O) 纯化且冻干得到标题化合物 (19.9mg, 39%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.86 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 7.01 (dd, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.39 (dd, 1H), 2.19 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=398.2。

实施例65

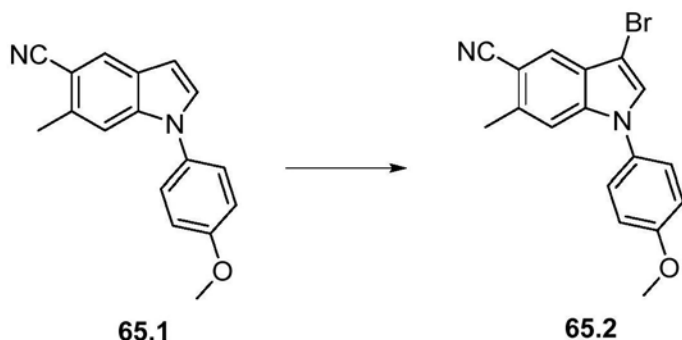
3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-1H-吡咯-5-甲腈
 中间体65.1: 1-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-1H-吡咯-5-甲腈



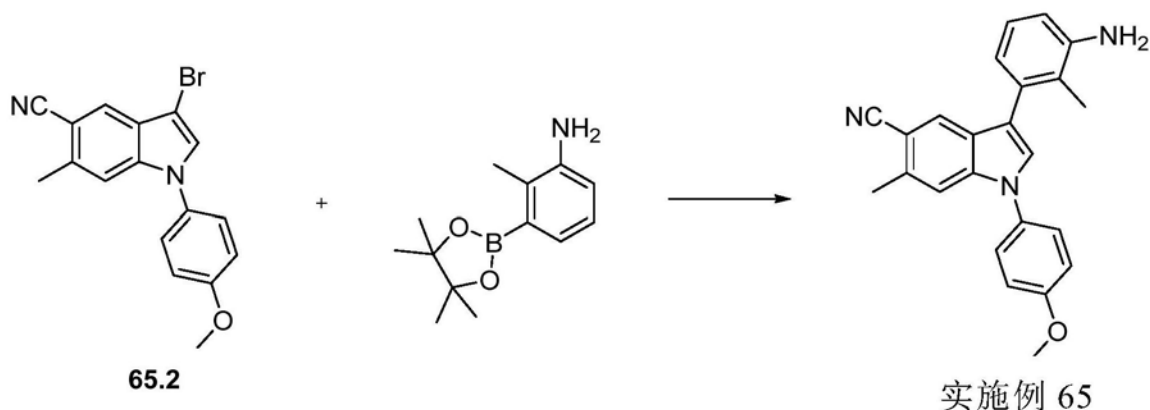
[0233] 6-甲基-1H-吡咯-5-甲腈 (1g, 6.403mmol)、1-溴-4-甲氧基苯 (1.8g, 9.605mmol)、1,10-菲咯啉 (461mg, 2.561mmol)、Cu₂O (183mg, 1.281mmol) 和19.2mL 1 N TBAF的THF溶液的混合物在真空下浓缩移除溶剂。在N₂气氛下将残余物加热至150℃保持6.5小时。然后混合物冷却并用水和EA稀释, 过滤移除无机固体。分离滤液, 并将水层用EA萃取2次。合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩得到通过粗产物, 其通过硅胶色谱柱纯化 (洗脱液: PE/

EA=10:1~8:1), 得到标题化合物 (486mg, 29%), 为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.99 (s, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=263.2$ 。

中间体65.2:3-溴-1-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈



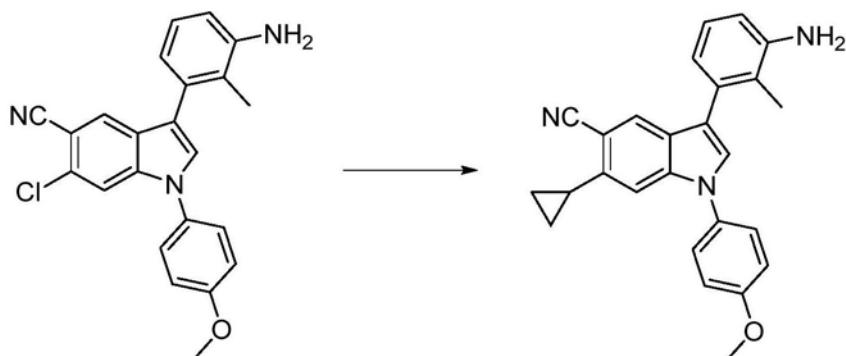
[0234] 在20℃向65.1 (485mg, 1.849mmol) 的DMF (10mL) 溶液中分次加入NBS (362mg, 2.034mmol)。添加后, 将溶液在室温下搅拌1小时。将反应混合物用水稀释且用EA提取3次。合并有机层并用盐水洗涤3次。用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩得到通过粗产物, 其通过快速硅胶色谱柱纯化 (洗脱液: PE/EA, EA%=8%), 得到标题化合物 (526mg, 83%), 为固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 3H), 7.29 (s, 1H), 7.10-7.04 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=341.3, 343.3$ 。



[0235] 向化合物65.2 (500mg, 1.465mmol) 和2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯胺 (444mg, 1.905mmol) 在*i*-PrOH/ H_2O (2mL, 10:1) 共溶剂中的混合物加入2N Na_2CO_3 水溶液 (4.4mL, 8.8mmol) 和Pd (PPh_3) $_2\text{Cl}_2$ (82mg, 0.117mmol)。在 N_2 气氛下将混合物在100℃下搅拌1.5小时。然后反应混合物用盐水稀释并用EA萃取3次。合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩得到通过粗产物, 其通过硅胶色谱柱纯化 (洗脱液: PE/EA=4:1~3:1), 得到500mg粗产物。300mg粗产物通过制备型HPLC (0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /ACN/ H_2O) 纯化并冻干, 得到标题化合物 (125mg, 39%), 为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 6.99 (t, 1H), 6.74-6.67 (m, 1H), 6.66-6.60 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=368.2$ 。

实施例69

3-(3-氨基-2-甲基苯基)-6-环丙基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-甲腈



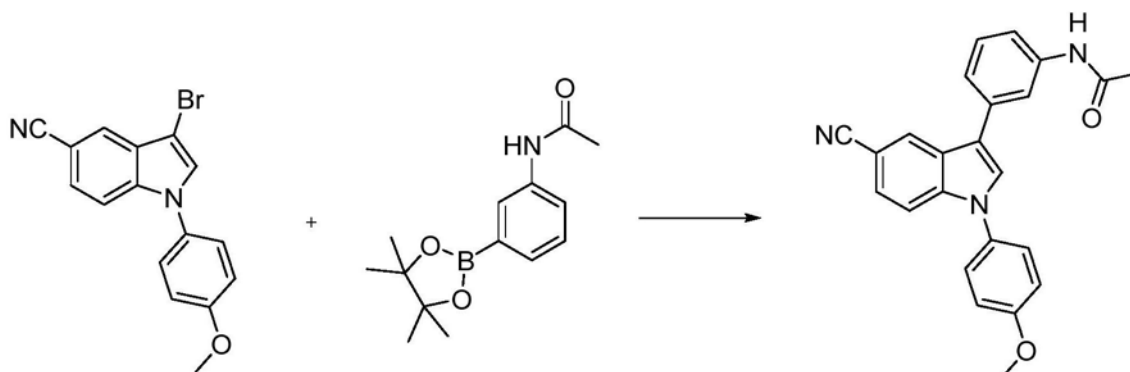
实施例 68

实施例 69

[0236] 向实施例68 (76mg, 0.196mmol)、环丙基硼酸 (102mg, 1.187mmol)、三环己基膦 (11mg, 0.040mmol) 和 K_3PO_4 (250mg, 1.187mmol) 在甲苯 (2.5mL) 的混合物中加入 $Pd(OAc)_2$ (10mg, 0.04mmol)。然后在 N_2 气氛下将混合物用微波加热至 $140^\circ C$ 保持 40 分钟。反应结束后, 用水稀释并用 EA 萃取 3 次。将合并的有机相用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩得到残余物, 其通过制备型 TLC (洗脱液: PE/EA = 2:1) 纯化, 得到 60mg 粗产物, 将其通过制备型 HPLC (0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ /ACN/ H_2O) 纯化并冻干得到标题化合物 (11mg), 为白色固体。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.09-1.00 (m, 2H), 0.81-0.71 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 394.2$ 。

实施例 70

N-(3-(5-氰基-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基)苯基)乙酰胺



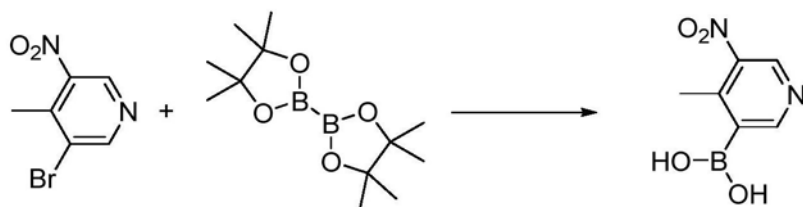
49.2

实施例 70

[0237] 通过使用类似于中间体 1.1 的方法, 通过用中间体 49.2 和 N-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)乙酰胺代替中间体 2 和 (3-硝基苯基)硼酸来制备标题化合物。 1H -NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.54-7.67 (m, 5H), 7.40 (m, 2H), 7.08-7.23 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 382.1$ 。

实施例 71

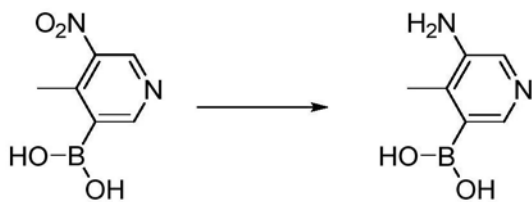
3-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-1-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈
中间体 71.1: (4-甲基-5-硝基吡啶-3-基)硼酸



71.1

[0238] 向3-溴-4-甲基-5-硝基吡啶 (350mg, 1.61mmol) 和4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼烷) (614mg, 2.42mmol) 的二恶烷 (10mL) 溶液加入PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (105mg, 0.13mmol) 和AcOK (316mg, 3.22mmol)。加入后,混合物在氮气氛下在100℃搅拌过夜。将混合物用EA (100mL) 稀释并过滤。将有机相用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤,干燥并减压浓缩。粗产物通过制备型HPLC (0.1% TFA/ACN/H₂O) 纯化,得到标题化合物 (150mg, 51%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ_{ppm} 9.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 182.9。

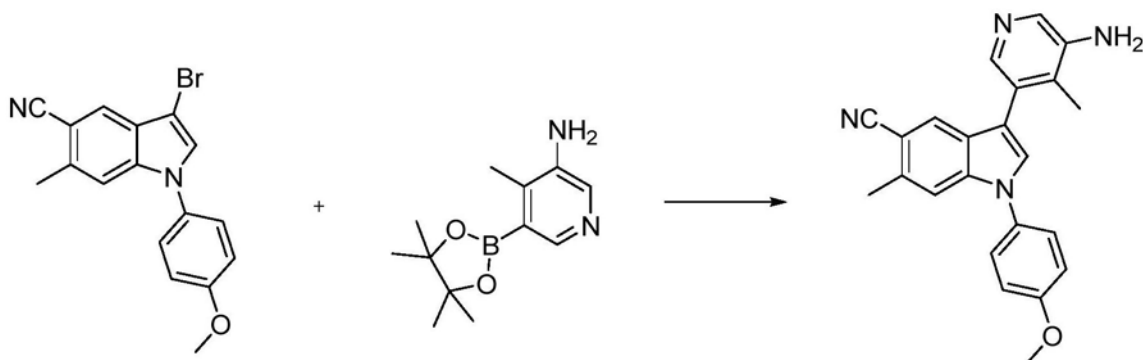
中间体71.2: (5-氨基-4-甲基吡啶-3-基) 硼酸



71.1

71.2

[0239] 将化合物71.1 (31mg, 0.17mmol) 加入到氨的甲醇 (5mL) 溶液和雷尼镍的水浆液中。连接含氢气球,用真空/氢气吹扫容器数次。将反应混合物在室温和氢气氛下搅拌。1小时后,将粗反应混合物用甲醇稀释,过滤并浓缩,得到标题化合物 (30mg), 将其不经进一步纯化直接用于下一步。LC-MS: [M+H]⁺ = 153.1。



65.2

71.2

实施例 71

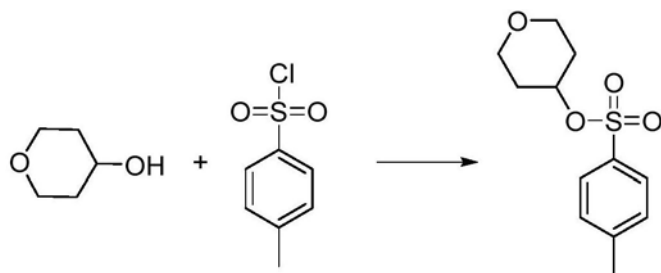
[0240] 化合物65.2 (49mg, 0.144mmol)、化合物71.2 (61mg, 0.401mmol) 和Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10mg, 0.0142mmol) 加入到混合溶剂中 (IPA:H₂O=10:1, 2mL)。然后向混合物中加入2NNa₂CO₃水溶液 (0.5mL)。加入后,混合物在100℃在微波条件下搅拌35分钟。将混合物用EA (50mL) 和盐水 (20mL) 稀释。分离有机相。用EA (20mL×3) 进一步萃取水相。将有机相干燥并减压浓缩。粗产物通过制备型HPLC (0.1% NH₃/ACN/H₂O) 纯化,得到标题化合物 (23mg, 43%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, 3H), 7.60 (d, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.18 (d,

2H), 5.20 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 369.1$ 。

实施例72

3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-甲腈

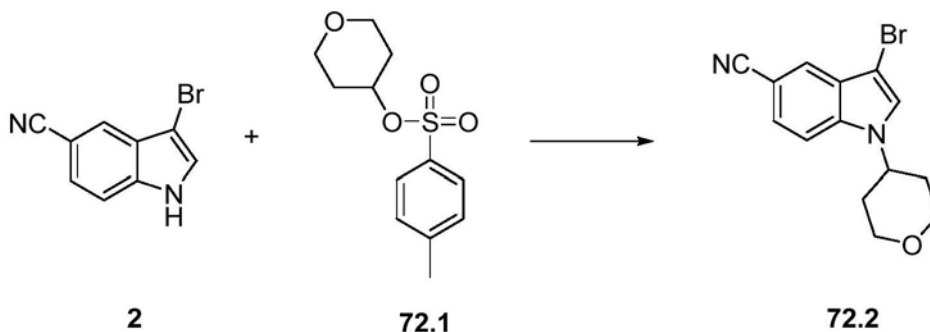
中间体72.1: 四氢-2H-吡喃-4-基-4-甲基苯磺酸酯



72.1

[0241] 在10℃向四氢-2H-吡喃-4-醇 (200mg, 1.96mmol) 的吡啶 (5mL) 溶液逐份加入对-甲苯磺酰氯 (560mg, 2.94mmol)。添加完成后, 将反应混合物温热至室温并搅拌18小时。将反应溶解在DCM (50mL) 中, 并用1M HCl水溶液 (30mL) 洗涤, 然后用饱和NaHCO₃水溶液 (30mL) 洗涤。有机相用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到标题化合物 (360mg, 72%), 为橙色油物。LC-MS: $[M+H]^+ = 257.1$ 。

中间体72.2: 3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-5-甲腈

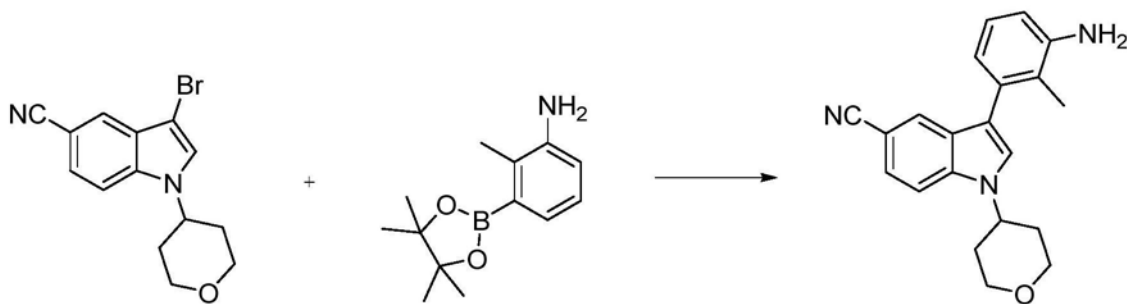


2

72.1

72.2

[0242] 在N₂气氛下Cs₂CO₃ (553mg, 1.70mmol) 加入到化合物2 (150mg, 0.68mmol) 和72.1 (348mg, 1.36mmol) 在DMF (3mL) 的混合物中。将反应加热至70℃, 保持24小时。将反应混合物用EA (50mL) 稀释并用盐水洗涤 (20mLx2)。将有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱柱纯化 (PE:EA=2:1), 得到标题化合物 (120mg, 58%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 8.11 (s, 1H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.61 (t, 2H), 2.18-2.01 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H)。LC-MS: $[M+H]^+ = 306.8$ 。



72.2

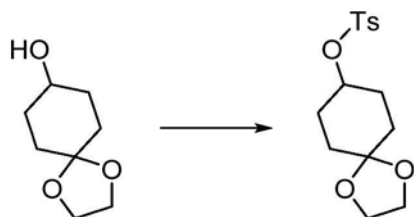
实施例 72

[0243] 将72.2 (80mg, 0.262mmol)、2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺(61mg, 0.262mmol)和2N Na₂CO₃水溶液(0.5mL)在i-PrOH/H₂O(10:1, 1mL)的混合物用N₂脱气。然后加入Pd(PPh₃)₂Cl₂(19mg, 0.0271mmol)。将反应混悬液用N₂脱气并在110℃下加热30分钟。冷却后,将反应混合物用EA稀释并用水洗涤。将合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥并过滤。蒸发滤液,得到粗产物,将其通过制备型HPLC(0.1%NH₃/ACN/H₂O)纯化,得到标题化合物(22.6mg, 26%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.88(d, 1H), 7.79-7.65(m, 2H), 7.53(dd, 1H), 6.97(t, 1H), 6.67(d, 1H), 6.57(d, 1H), 4.91(s, 2H), 4.86-4.63(m, 1H), 4.02(dd, 2H), 3.60(t, 2H), 2.10(qd, 2H), 2.00-1.84(m, 5H)。LC-MS: [M+H]⁺=332.2。

实施例74

3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(4-羟基环己基)-1H-吡啶-5-甲腈

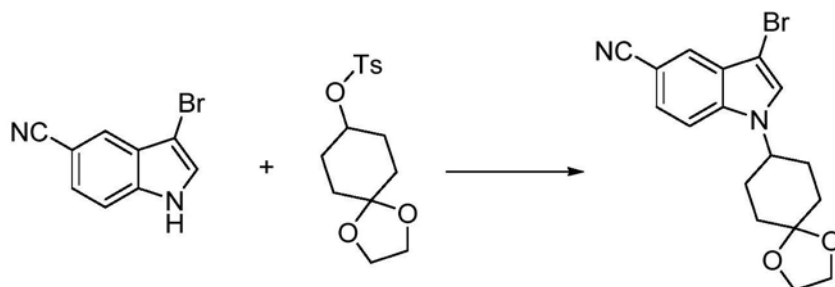
中间体74.1:1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基-4-甲基苯磺酸酯



74.1

[0244] 在0℃向1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-醇(500mg, 3.16mmol)的吡啶(5mL)溶液中分次加入TsCl(904mg, 4.741mmol)。加入后,反应室温搅拌1小时。将反应混合物用水稀释并用EA萃取3次。合并有机层并用盐水洗涤3次,用Na₂SO₄干燥,浓缩,得到标题化合物(860mg, 89%),为黄色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.86(d, 2H), 7.53(d, 2H), 4.73-4.63(m, 1H), 3.86(s, 4H), 2.47(s, 3H), 1.72-1.49(m, 8H)。LC-MS: [M+Na]⁺=335.3。

中间体74.2:3-溴-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)-1H-吡啶-5-甲腈



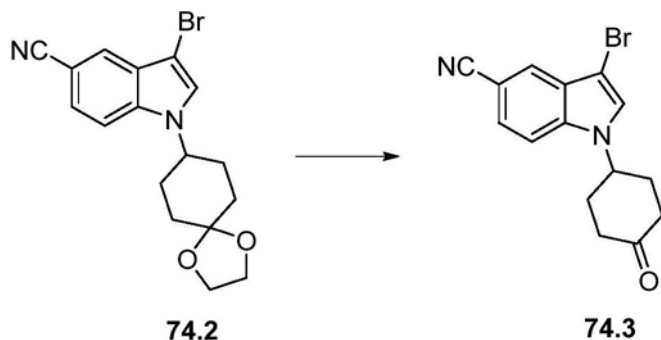
2

74.1

74.2

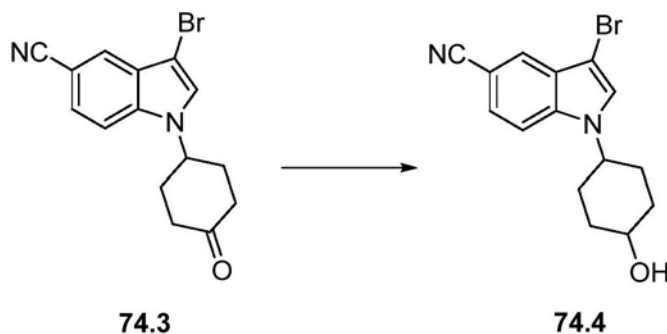
[0245] 化合物74.1(736mg, 2.356mmol)、化合物2(300mg, 1.357mmol)和Cs₂CO₃(1.326g, 4.071mmol)在DMF(5mL)的混合物加热至100℃过夜。然后反应混合物用水稀释并用EA萃取3次。合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩得到通过粗产物,其通过快速硅胶色谱柱纯化(洗脱液:PE/EA, EA%=10~20%),得到标题化合物(293mg),为80%纯度的白色固体,其直接用于下一步。LC-MS: [M+H]⁺=361.2, 363.2。

中间体74.3:3-溴-1-(4-氧代环己基)-1H-吡啶-5-甲腈

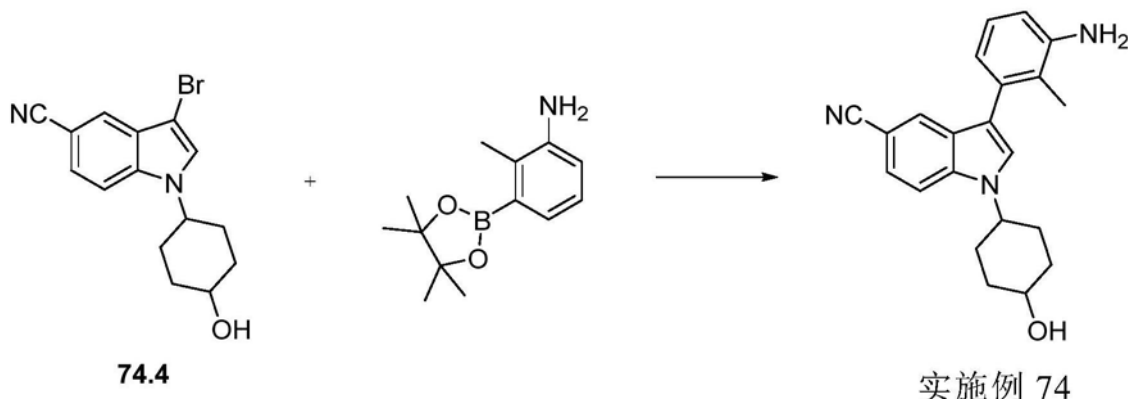


[0246] 化合物74.2 (244mg, 0.676mmol) 在AcOH (5mL) 和H₂O (1mL) 共溶剂中的混合物加热至60℃过夜。冷却后,加入2mL水。沉淀出大量固体,将其过滤并用水洗涤,得到标题化合物 (138mg, 65%), 为白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 7.94 (s, 1H), 7.49 (q, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.44 (m, 2H), 2.22 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=317.0, 319.0。

中间体74.3: 3-溴-1-(4-羟基环己基)-1H-吡唑-5-甲腈



[0247] 在室温下向化合物74.3 (130mg, 0.410mmol) 在甲醇 (3.5mL) 的混合物分几次加入NaBH₄ (46.5mg, 1.300mmol)。将混合物逐渐变澄清,然后在室温下再搅拌1小时。真空除去溶剂,将残余物溶于EA中,用盐水洗涤两次。有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物 (125mg, 95%), 为白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 8.02 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 6H), 1.51 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=319.2, 321.2。



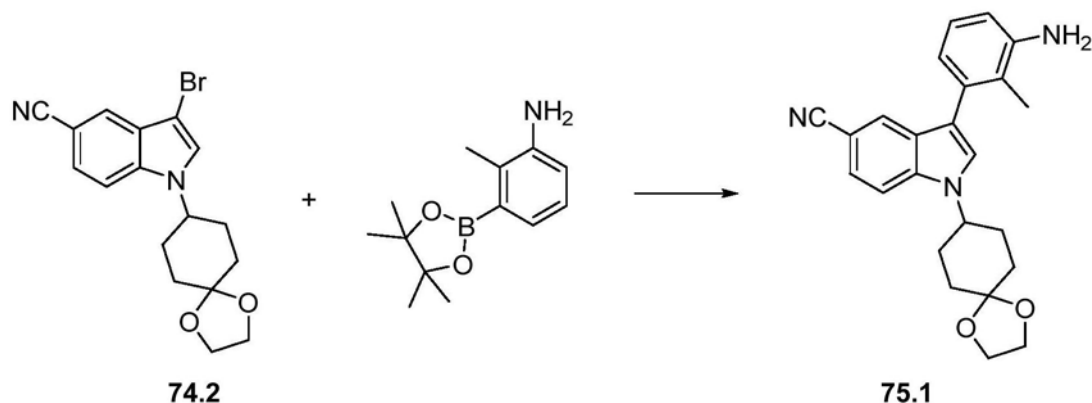
[0248] 向化合物74.4 (70mg, 0.219mmol) 和2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯胺 (77mg, 0.330mmol) 在i-PrOH/H₂O (2.5mL, 10:1) 共溶剂中的混合物加入2N Na₂CO₃水溶液 (653 μL, 1.306mmol) 和Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15mg, 0.021mmol)。在N₂气氛下通过微波

将混合物在100℃下搅拌30分钟。重复相同的反应两次。然后合并三批并用盐水稀释并用EA萃取三次。合并的有机相用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩并通过制备型TLC(洗脱液:PE/EA=1:1)纯化,得到粗产物,其是与Ph₃P=O的混合物。通过制备型HPLC(0.1%TFA/ACN/H₂O)纯化并冻干得到标题化合物(130mg,40%),为粉色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.88(d,1H),7.78(s,1H),7.72(d,1H),7.54(dd,1H),7.21(t,1H),7.05(t,2H),4.54(m,2H),3.88(s,1H),3.58(t,2H),2.12(s,3H),2.08-1.88(m,6H),1.50(m,2H)。LC-MS:[M+H]⁺=346.0。

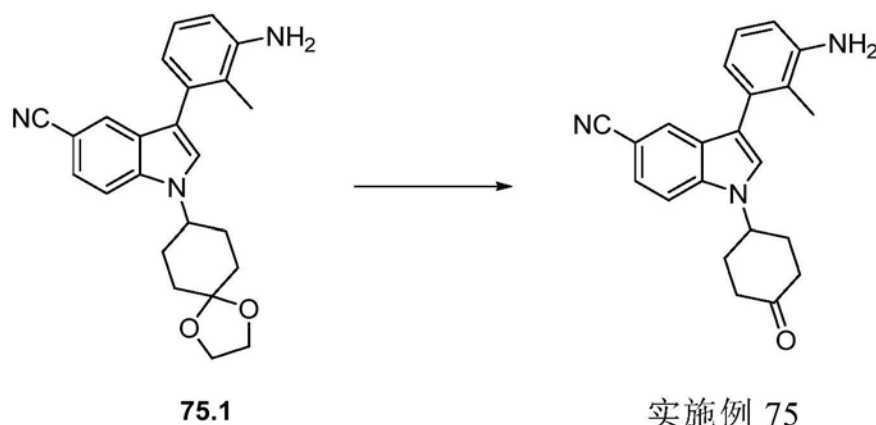
实施例75

3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(4-氧代环己基)-1H-吡咯-5-甲腈

中间体75.1:3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯-5-甲腈



[0249] 向化合物74.2(100mg,0.277mmol)和2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺(97mg,0.417mmol)在*i*-PrOH/H₂O(2.5mL,10:1)共溶剂中的混合物加入2N Na₂CO₃水溶液(826 μL,1.650mmol)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(21mg,0.030mmol)。在N₂气氛下通过微波将混合物在100℃下搅拌30分钟。将冷却的混合物用盐水稀释并用EA萃取3次。将合并的有机相用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩并通过制备型TLC纯化(洗脱液:PE/EA=2:1),得到标题化合物(60mg,40%),为黄色泡沫。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δppm 7.82(s,1H),7.46(s,2H),7.30(s,1H),7.09(t,1H),6.75(dd,2H),4.38(dd,1H),4.01(s,4H),2.21-2.11(m,4H),2.07(s,3H),1.96(d,2H),1.91-1.80(m,2H)。LC-MS:[M+H]⁺=388.4。



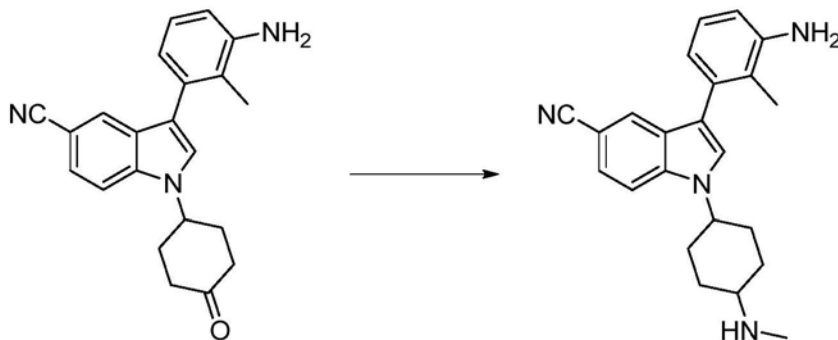
实施例 75

[0250] 化合物75.1(30mg,0.08mmol)和水(0.12mL)在AcOH(0.6mL)的混合物加热至60℃过夜。向冷却的混合物中加入水(10mL),然后在冰浴下用NH₄OH碱化至pH=8。将混合物用EA

萃取(5mLx3)。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,浓缩然后通过制备型HPLC(0.1%NH₄OH/ACN/H₂O)纯化,得到标题化合物(16mg,60%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.97(d,1H),7.85(s,1H),7.76(d,1H),7.61(dd,1H),7.22(t,1H),7.08(d,2H),5.17(t,1H),3.61(s,2H),2.85-2.74(m,2H),2.34(dt,6H),2.13(s,3H)。LC-MS:[M+H]⁺=344.3。

实施例76和77

反式/顺式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(4-(甲基氨基)环己基)-1H-吡啶-5-甲腈



实施例 75

实施例 76 和 77

[0251] 将实施例75(56mg,0.163mmol)、甲胺盐酸盐(33mg,0.489mmol)、NaBH₃CN(31mg,0.489mmol)和CH₃COONa(40mg,0.489mmol)在MeOH(5mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。向混合物中加入水(1mL)。过滤混合物。通过制备型HPLC(0.1%TFA/ACN/H₂O)纯化滤液,得到两种异构体。

实施例76

反式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(4-(甲基氨基)环己基)-1H-吡啶-5-甲腈

[0252] 得到27.2mg实施例76,为白色固体(收率:36%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.58(s,2H),7.89(d,1H),7.76-7.70(m,2H),7.55(dd,1H),7.11(t,1H),6.88(dd,2H),4.58(t,1H),3.63(s,2H),3.09(s,1H),2.62(t,3H),2.16(dd,4H),2.06(s,3H),1.98(dd,2H),1.70-1.56(m,2H)。LC-MS:[M+H]⁺=359.4。

实施例77

顺式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(4-(甲基氨基)环己基)-1H-吡啶-5-甲腈

[0253] 得到12.2mg实施例76,为白色固体(收率:16%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.58(s,2H),7.87(d,1H),7.75-7.67(m,2H),7.57(dd,1H),7.12(t,1H),6.88(dd,2H),4.70(s,1H),3.66(s,2H),3.39(s,1H),2.67(t,3H),2.16-2.01(m,7H),1.96(t,4H)。LC-MS:[M+H]⁺=359.4。

实施例89和90

[0254] 标题化合物是两种对映体,它们是通过实施例85的手性分离得到。绝对立体没有确定。

手性分离:在254nm处UV可视化

柱:AD-H,30x 250mm 4.6μm

流速:3.0mL/min

压力:100bar

溶剂A:MeOH

改性剂:30%

[0255] 实施例89:¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 7.62 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.13-5.26 (m, 1H), 4.44-4.60 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.39-2.57 (m, 1H), 2.12-2.35 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.92-2.03 (m, 1H), 1.74-1.87 (m, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺=345.9。实施例90:¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 7.62 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.47-4.60 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.11-2.34 (m, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.91-2.01 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺=346.0。

实施例91和92

[0256] 标题化合物是两种对映体,它们是通过实施例86的手性分离得到。绝对立体没有确定。

手性分离:在254nm处UV可视化

柱:AD-H, 30x 250mm 4.6μm

流速:3.0mL/min

压力:100bar

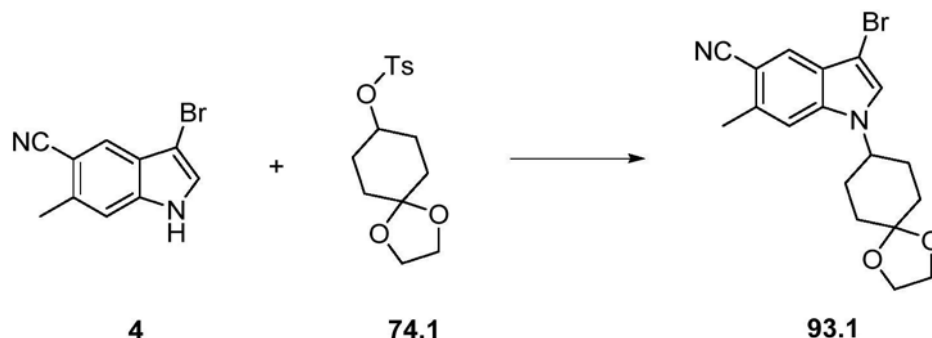
溶剂A:MeOH

改性剂:30%

[0257] 实施例91¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.98-5.10 (m, 1H), 4.40-4.50 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 4H), 2.24-2.37 (m, 1H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.88-2.01 (m, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=345.9。实施例92¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 7.63 (s, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.75-6.83 (m, 1H), 6.73 (dd, 1H), 4.98-5.12 (m, 1H), 4.39-4.50 (m, 1H), 2.55-2.70 (m, 4H), 2.30 (dd, 1H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.95 (td, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=345.9。

实施例93

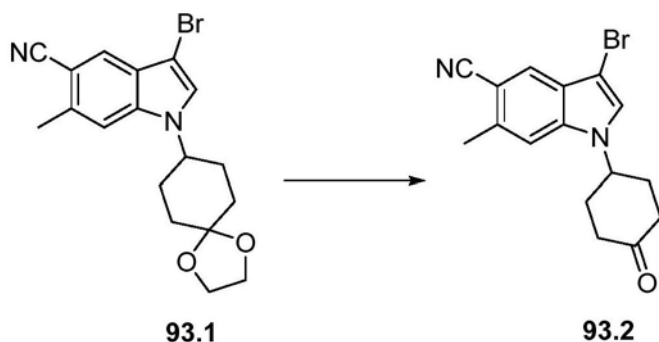
反式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(4-羟基环己基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈
中间体93.1:3-溴-6-甲基-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶-5-甲腈



[0258] 化合物74.1 (960mg, 3.07mmol)、化合物4 (415mg, 1.77mmol) 和Cs₂CO₃ (1.73g, 5.31mmol) 在DMF (10mL) 的混合物加热至100℃过夜。然后用水稀释并用EA萃取3次。合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩得到通过粗产物,其通过快速硅胶色谱柱纯化(洗脱液:PE/EA, EA%=10~20%),得到标题化合物 (726mg), 为80%纯度的白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 7.84 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 4.00 (s, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.06 (dd, 4H), 1.93 (d, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=

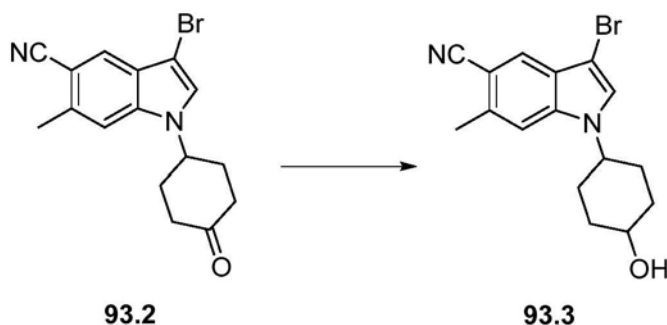
375.29, 377.24。

中间体93.2:3-溴-6-甲基-1-(4-氧代环己基)-1H-吡咯-5-甲腈

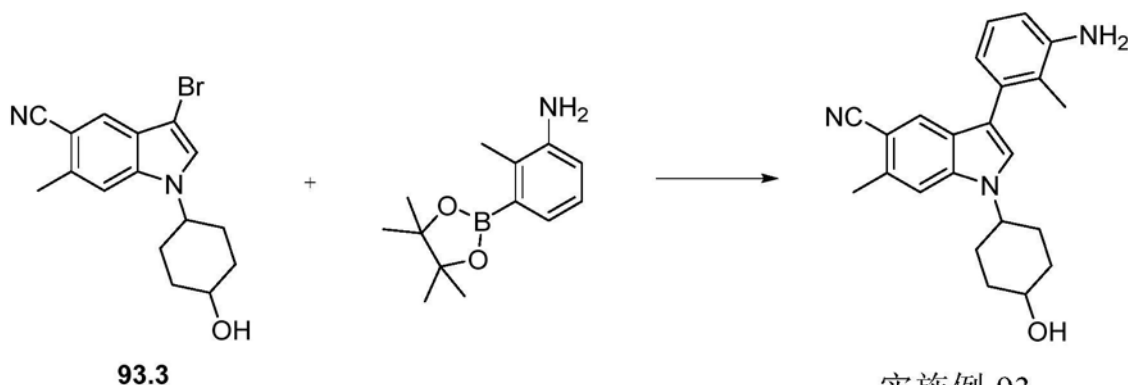


[0259] 化合物93.1 (480mg, 1.28mmol) 在AcOH (7.5mL) 和H₂O (1.5mL) 的共溶剂中的混合物加热至60℃保持3.5小时。冷却至室温后,加入10mL水。沉淀出大量固体,将其过滤并用水洗涤,得到标题化合物 (357mg, 84%), 为白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 7.87 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 4H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.20 (dd, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=331.2。

中间体93.3:3-溴-1-(4-羟基环己基)-6-甲基-1H-吡咯-5-甲腈



[0260] 在室温下向化合物93.2 (340mg, 1.03mmol) 在甲醇 (10mL) 的混合物分几次加入NaBH₄ (156mg, 4.1mmol)。混合物逐渐变澄清,并在室温下搅拌1小时。真空除去溶剂,将残余物溶于EA中,用盐水洗涤两次。有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物 (345mg), 为白色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 7.85 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.16 (t, 4H), 1.80 (d, 2H), 1.64 (s, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=333.2, 335.3。



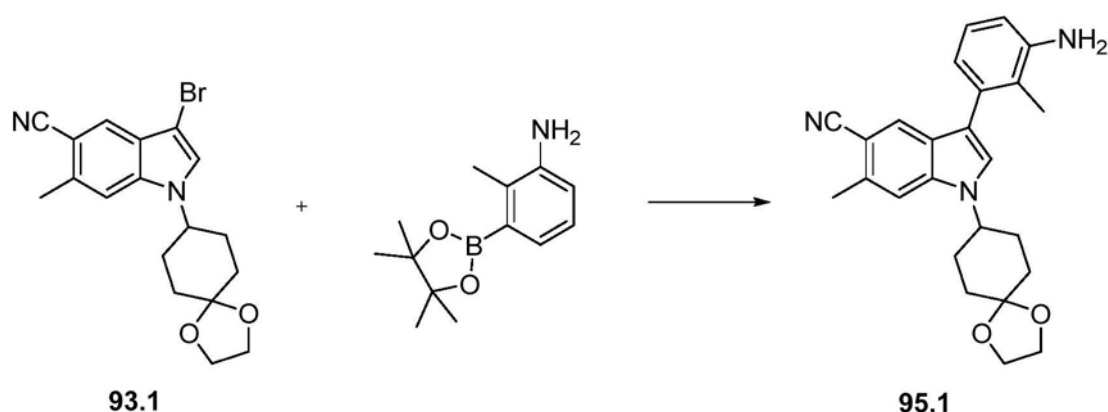
[0261] 向化合物93.3 (200mg, 0.6mmol) 和2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基) 苯胺 (168mg, 0.72mmol) 在*i*-PrOH/H₂O (6mL, 10:1) 共溶剂中的混合物加入2N Na₂CO₃水溶液 (1.8mL, 3.6mmol) 和Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42mg, 0.06mmol)。在N₂气氛下通过微波反应

器将混合物在100℃下搅拌30分钟。将反应混合物用水稀释并用EA萃取三次。合并的有机相用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩并通过硅胶色谱柱(PE:EA=10:1~2:1)纯化,得到粗产物,其含有Ph₃P=O。通过制备型HPLC(0.1%TFA/ACN/H₂O)纯化并冻干得到标题化合物(73.2mg, 34%),为粉色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.76(s, 1H), 7.69(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.21(t, 1H), 7.07(d, 2H), 4.47(d, 2H), 3.84(s, 1H), 3.58(t, 2H), 2.59(s, 3H), 2.13(d, 3H), 1.94(t, 6H), 1.53-1.44(m, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=360.3。

实施例95

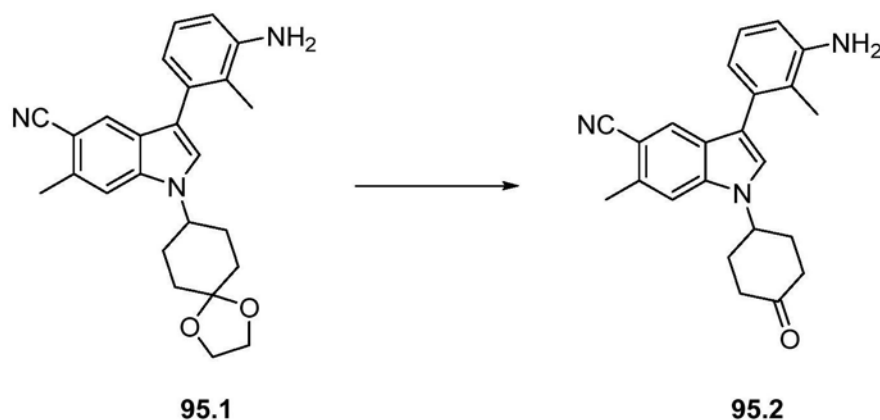
顺式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(4-羟基环己基)-6-甲基-1H-吡咯-5-甲腈

中间体95.1: 3-(3-氨基-2-甲基苯基)-6-甲基-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡咯-5-甲腈



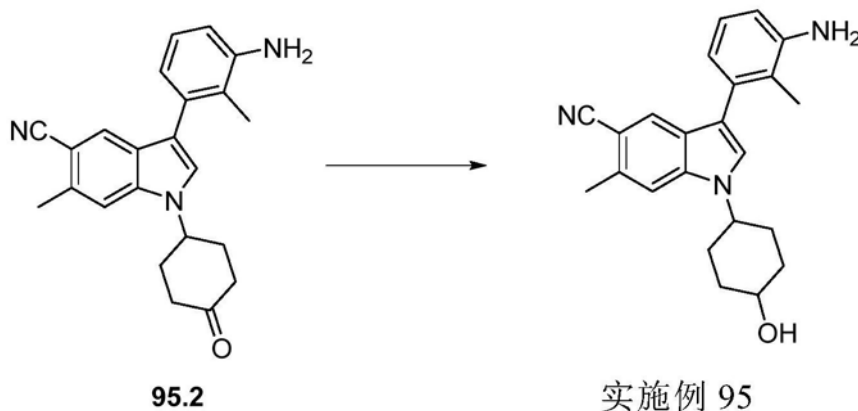
[0262] 向化合物93.1(690mg, 1.84mmol)和2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺(471mg, 2.02mmol)在*i*-PrOH/H₂O(35mL, 10:1)共溶剂中的混合物加入2N Na₂CO₃水溶液5.5mL, 11.03mmol)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(129mg, 0.18mmol)。在N₂气氛下通过微波将混合物在100℃下搅拌40分钟。将冷却的混合物用盐水稀释并用EA萃取3次。合并有机层并用盐水洗涤3次,用Na₂SO₄干燥,浓缩,然后通过硅胶柱色谱纯化(洗脱液:PE/EA=2:1),得到标题化合物(472mg, 64%),为棕色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 7.76(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.09(t, 1H), 6.76(dd, 2H), 4.38-4.26(m, 1H), 4.01(s, 4H), 2.66(s, 3H), 2.18-2.10(m, 4H), 2.08(s, 3H), 1.96(d, 2H), 1.86(dd, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=402.5。

中间体95.2: 3-(3-氨基-2-甲基苯基)-6-甲基-1-(4-氧代环己基)-1H-吡咯-5-甲腈



[0263] 化合物95.1(400mg, 1.0mmol)和水(1.6mL)在AcOH(8mL)的混合物加热至70℃过夜。向冷却的混合物中加入水(20mL),然后在冰浴下用NH₄OH碱化至pH=8。将混合物用EA萃

取三次。将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥，浓缩然后通过快速色谱(PE/EA, EA:30%-40%)纯化，得到标题化合物(230mg, 58%)，为黄色固体。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.77 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (t, 1H), 6.79-6.70 (m, 2H), 4.78 (ddd, 1H), 2.69-2.62 (m, 7H), 2.50 (d, 2H), 2.34-2.24 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 5H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 358.4$ 。

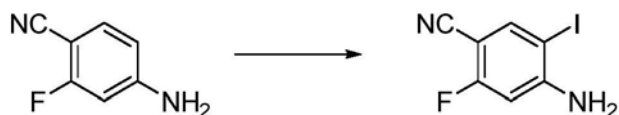


[0264] 在 N_2 气氛下，向化合物95.2(140mg, 0.4mmol)的无水THF(10mL)溶液中滴加1.0M三戊基硼氢化锂(LS-selectride)试剂(1.0mL, THF溶液, 1.0mmol)，温度控制在 -55°C 。加完后，将混合物在 -55°C 下搅拌1小时。向混合物中在 -55°C 下滴加的饱和 NH_4Cl 溶液(20mL)。加完后，将混合物搅拌15分钟，然后用EA萃取三次。用盐水洗涤有机层，用 Na_2SO_4 干燥然后浓缩。将残余物溶于MeOH(5mL)中，然后通过制备型HPLC(0.1% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$)纯化，得到标题化合物(21mg, 收率:15%)，为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.53 (d, 1H), 4.46 (t, 1H), 3.93 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.18 (dd, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.76 (dt, 6H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 360.1$ 。

实施例96

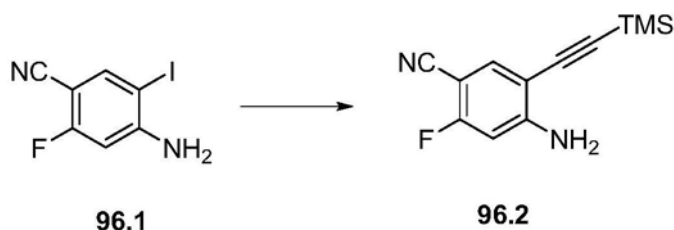
反式3-(3-氨基-2-甲基苯基)-6-氟-1-(4-羟基环己基)-1H-吡啶-5-甲腈

中间体96.1:4-氨基-2-氟-5-碘苯甲腈



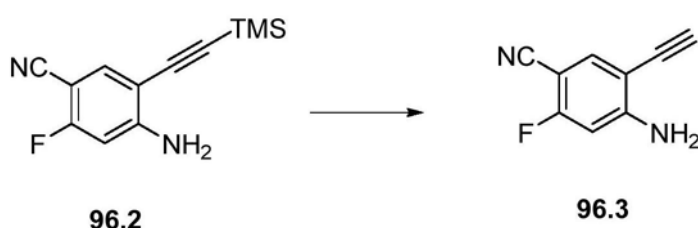
[0265] 将苯胺4-氨基-2-氟苯甲腈(500mg, 3.7mmol)溶解在AcOH(8mL)中并在冰浴中冷却。加入NIS(827mg, 3.7mmol)，并将反应混合物在室温下搅拌3小时。然后将反应混合物浓缩至体积的约四分之一，然后通过过滤收集固体物质。用石油醚洗涤固体并干燥，得到标题化合物(1.2g)，为褐色固体。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.01 (d, J 7.7Hz, 1H), 6.61-6.55 (m, 3H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 263.2$ 。

中间体96.2:4-氨基-2-氟-5-((三甲基硅基)乙炔基)苯甲腈



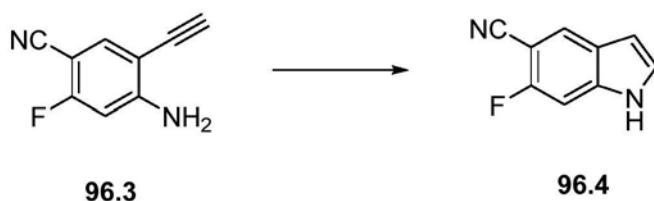
[0266] 向化合物96.1 (730mg, 2.79mmol)、Et₃N (7mL)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20mg, 0.028mmol) 和 CuI (4mg, 0.021mmol) 在THF (17mL) 的溶液加入三甲基硅基乙炔 (329mg, 3.35mmol)。得到的混合物室温搅拌24小时。然后加入70mL EA并将混合物用盐水 (50mL × 2) 洗涤。有机相干燥并过滤。真空除去溶剂, 残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用PE/EA (20:1), 得到标题化合物 (460mg, 71%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 7.65 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.64-6.60 (m, 3H), 0.24 (s, 9H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 233.3。

中间体96.3: 4-氨基-5-乙炔基-2-氟苯甲腈



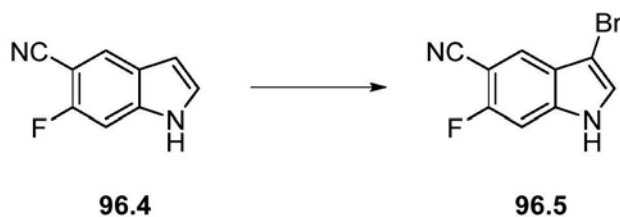
[0267] 将化合物96.2 (510mg, 2.20mmol) 和K₂CO₃ (1500mg, 10.85mmol) 在10mL MeOH中的混合物在室温下搅拌1小时。然后将混合物用EA (80mL) 稀释并用盐水 (40mL × 3) 洗涤。干燥有机层, 并浓缩得到标题化合物 (340mg, 97%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 7.69 (d, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 4.47 (s, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 161.2。

中间体96.4: 6-氟-1H-吲哚-5-甲腈



[0268] 将化合物96.3 (340mg, 2.12mmol) 和CpRu(PPh₃)₂Cl (154mg, 0.21mmol) 在吡啶 (12mL) 中的混合物在氮气下在98℃下搅拌3小时。将混合物用EA (100mL) 稀释, 并用饱和NH₄Cl (50mL × 3) 洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空蒸发。通过硅胶快速柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (240mg, 70%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 11.71 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 6.58 (s, 1H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 161.3。

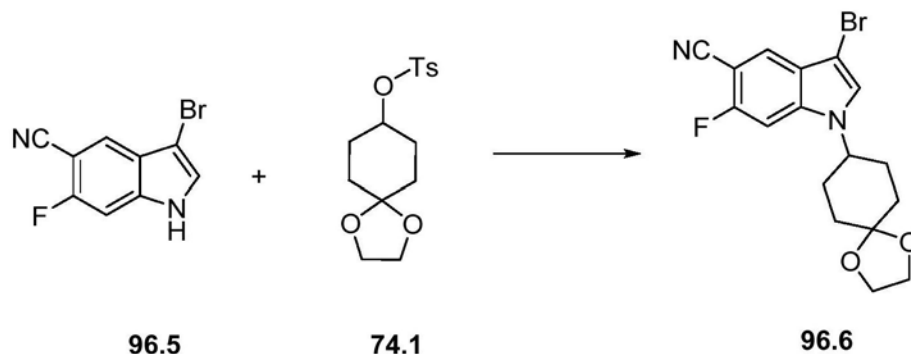
中间体96.5: 3-溴-6-氟-1H-吲哚-5-甲腈



[0269] 向96.4 (200mg, 1.25mmol) 的DMF (4mL) 溶液中分几次加入NBS (245mg, 1.38mmol)。

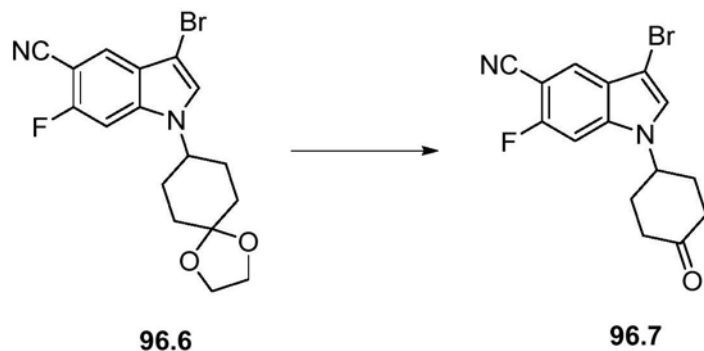
添加后,将反应在室温搅拌1小时。然后将其用EA稀释并用盐水洗涤3次。有机层用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(300mg,100%)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.01 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.45 (d, 1H)。

中间体96.6:3-溴-6-氟-1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-1H-吡啶-5-甲腈



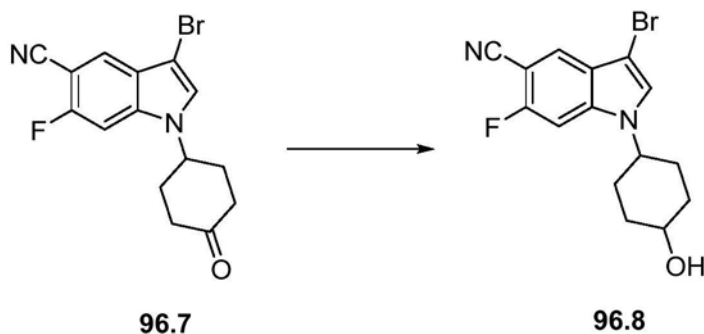
[0270] 将化合物96.5 (243mg, 1.02mmol)、化合物74.1 (635mg, 2.03mmol) 和 Cs_2CO_3 (998mg, 3.06mmol) 在DMF (10mL) 中的混合物在氮气下在 140°C 下搅拌1.5小时。加入另一部分化合物74.1 (210mg, 0.67mmol) 和 Cs_2CO_3 (333mg, 1.02mmol), 然后将混合物在 140°C 下搅拌1.5小时。冷却至室温后,将混合物用EA (200mL) 稀释,并用盐水 (50mL \times 3) 洗涤。将有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到标题化合物 (170mg, 44%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.81 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.31-4.08 (m, 1H), 4.00 (s, 4H), 2.12-2.04 (m, 4H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 2H)。

中间体96.7:3-溴-6-氟-1-(4-氧代环己基)-1H-吡啶-5-甲腈

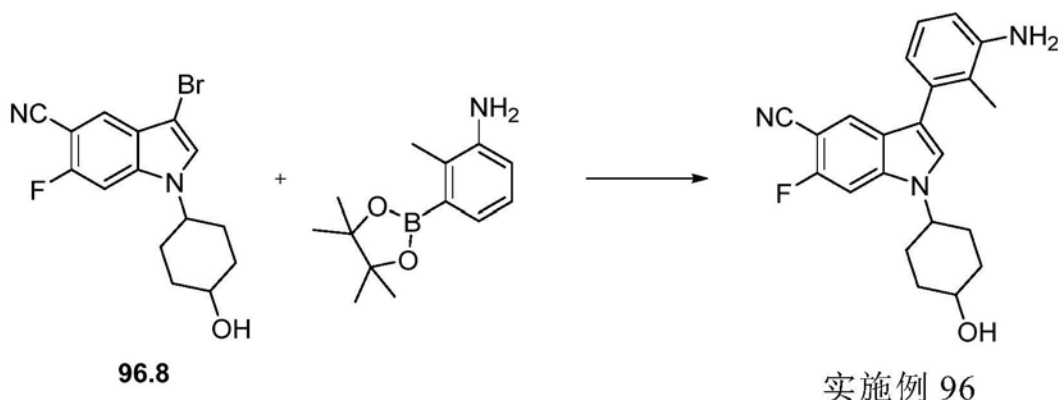


[0271] 化合物96.6 (130mg, 0.34mmol) 在AcOH (8mL) 和 H_2O (1.5mL) 中的混合物在 60°C 搅拌7小时。冷却至室温后,向混合物加入冰水 (60mL)。将沉淀物用水洗涤,得到白色固体,将其干燥,得到标题化合物 (100mg, 87%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.85 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 5.15-4.34 (m, 1H), 2.86-2.54 (m, 4H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.30-2.17 (m, 2H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 335.1, 337.1$ 。

中间体96.8:3-溴-6-氟-1-(4-羟基环己基)-1H-吡啶-5-甲腈



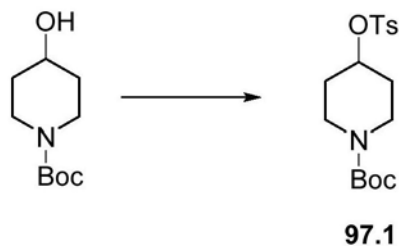
[0272] 在冰冷下,向化合物96.7 (85mg, 0.25mmol) 的MeOH (1.5mL) 溶液中加入NaBH₄ (38mg, 1.0mmol)。添加后,将其在室温下搅拌1小时。然后将混合物用DCM稀释并用水洗涤2次。用EA萃取水相。将合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物 (85mg, 100%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 8.16-7.90 (m, 3H), 4.91-4.67 (m, 1H), 4.61-4.35 (m, 1H), 3.75-3.49 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 6H), 1.60-1.38 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=337.2, 339.2。



[0273] 向化合物I (85mg, 0.25mmol) 和化合物J (88mg, 0.38mmol) 在共溶剂i-PrOH/H₂O (5mL, 10:1) 中的混合物加入2 N Na₂CO₃水溶液 (1.2mL) 和Pd (PPh₃)₂Cl₂ (18mg, 0.026mmol)。在N₂气氛下将混合物在100℃下搅拌30分钟。然后反应混合物用盐水稀释并用EA萃取3次。将合并的有机相用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩并通过制备型HPLC (ACN/H₂O) 纯化,得到标题化合物 (33.2mg, 36%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 7.90 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.72 (d, 1H), 4.62-4.30 (m, 1H), 3.72-3.42 (m, 1H), 2.04-1.76 (m, 9H), 1.64-1.38 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=364.1。

实施例97

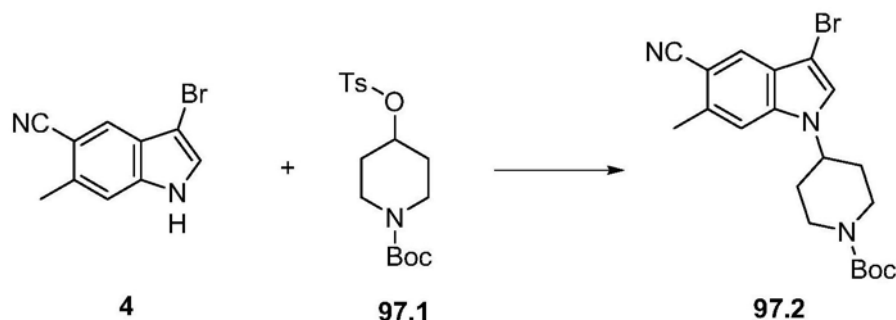
3-(3-氨基-2-甲基苯基)-6-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲腈
中间体97.1:4-(甲苯磺酰氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



[0274] 在0℃下,向4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (500mg, 2.48mmol) 的吡啶 (2.5mL) 溶液中

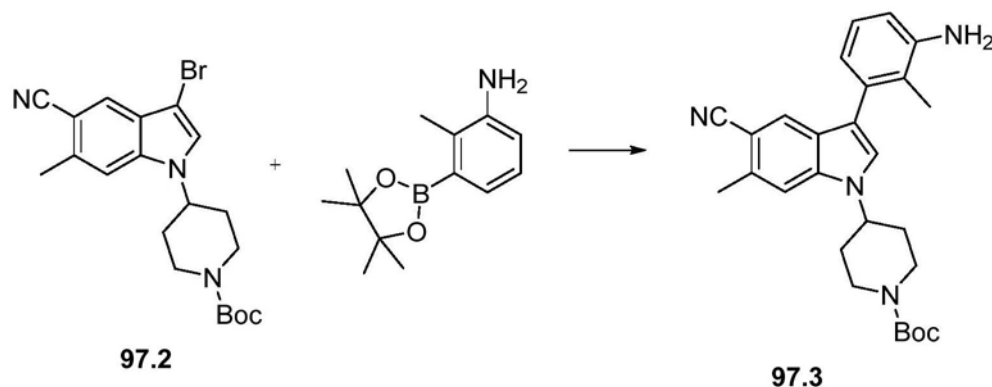
分几批加入TsCl (567mg, 2.98mmol)。反应物温热至室温并在室温搅拌过夜。悬浊液用EA稀释,用水和盐水洗涤三次。有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到标题化合物(910mg),其不经纯化用于下一步骤。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 7.81-7.78 (d, 2H), 7.36-7.33 (d, 2H), 4.69-4.64 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.79-1.64 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。LC-MS: [M+H]⁺=356.2。

中间体97.2: 4-(3-溴-5-氰基-6-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

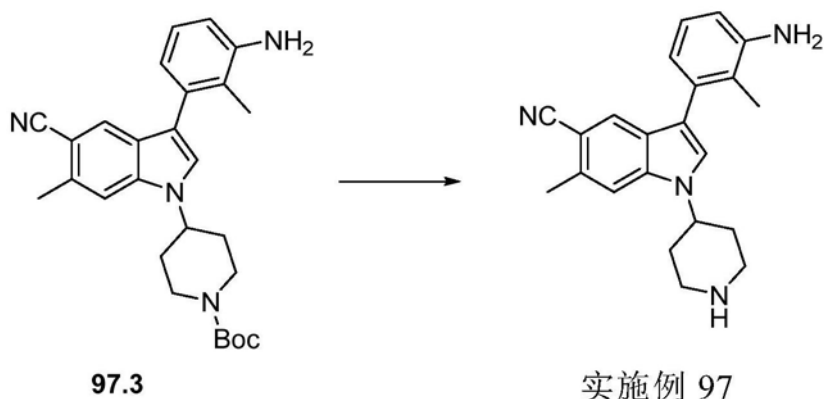


[0275] 向97.1 (300mg, 1.28mmol) 在DMF (5mL) 的溶液加入4 (909.9mg, 2.56mmol) 和Cs₂CO₃ (1.251g, 3.84mmol)。在N₂气氛下将混合物在90℃下搅拌2.5小时。冷却至室温后加入水(15mL)。将混合物用EA萃取(3*5mL)。合并有机层并用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩,然后通过硅胶柱色谱纯化(PE/EA, EA=0至30%),得到标题化合物(270mg, 51%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.08 (t, J=17.5Hz, 1H), 2.57 (s, 4H), 1.86 (d, J=18.2Hz, 4H), 1.42 (s, 9H)。LC-MS: [M+H]⁺=418.1。

中间体97.3: 4-(3-(3-氨基-2-甲基苯基)-5-氰基-6-甲基-1H-吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯



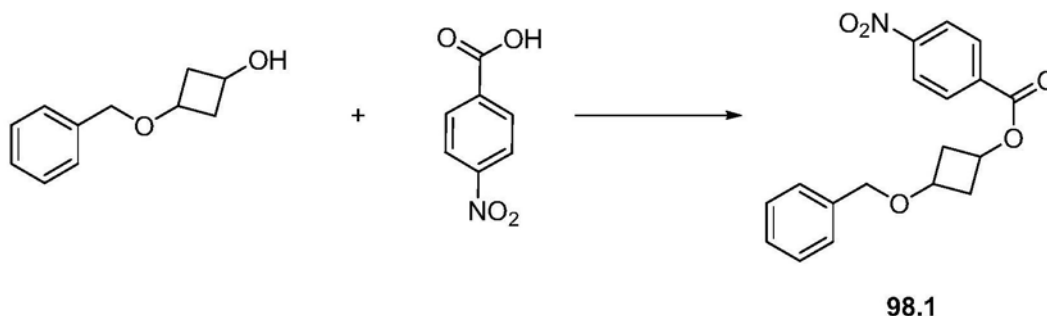
[0276] 向化合物97.2 (250mg, 0.6mmol)、(3-氨基-2-甲基苯基)硼酸(108mg, 0.72mmol) 和2N Na₂CO₃水溶液(1.8mL) 在i-PrOH/H₂O中的溶液(10:1, 10mL) 在氮气下加入Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42mg, 0.06mmol)。将混合物在110℃下在微波条件下搅拌1小时。加入水(20mL), 用EA(3*10mL) 萃取混合物。合并的有机层用盐水洗涤, 真空浓缩至干。通过制备型HPLC(0.1% NH₃·H₂O/CH₃CN/H₂O) 纯化残余物, 得到所需化合物(125mg, 47%)。LC-MS: [M+H]⁺=445.5。



[0277] 向化合物97.3 (80mg, 0.18mmol) 在DCM (1.5mL) 混合物中加入TFA (300uL)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。除去溶剂后, 残留物通过制备型HPLC (0.1% NH₃·H₂O/CH₃CN/H₂O) 纯化, 得到标题化合物 (18.2mg, 29%), 为浅灰色固体。¹H NMR (400MHz, , DMSO-d₆) δppm 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.10 (s, 4H), 1.97 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 345.3。

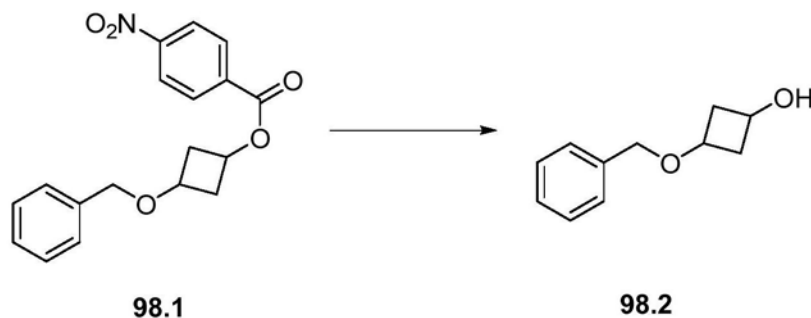
实施例98

顺式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(3-羟基环丁基)-6-甲基-1H-吡咯-5-甲腈
中间体98.1: 3-(苄氧基)环丁基4-硝基苯甲酸酯



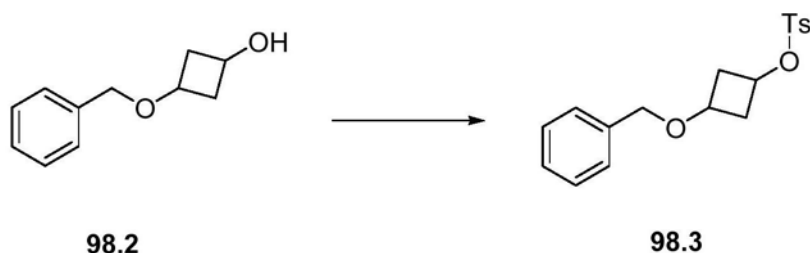
[0278] 向3-(苄氧基)环丁-1-醇 (500mg, 2.8mmol, 顺式/反式85%:15%)、4-硝基苯甲酸 (935mg, 5.6mmol) 和PPh₃ (2.2g, 8.4mmol) 在无水THF (25mL) 中的溶液在0℃和N₂气氛下滴加DIAD (1.7g, 8.4mmol)。加完后, 将混合物在0℃下搅拌15分钟, 然后在室温下搅拌过夜。浓缩混合物, 然后通过硅胶柱色谱 (PE:EA=10:1) 纯化, 得到标题化合物 (900mg, 98%), 为黄色固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 8.31-8.26 (m, 2H), 8.23-8.18 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 5H), 5.44 (dq, 1H), 4.47 (d, 2H), 4.37 (tt, 1H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.55-2.44 (m, 2H)。

中间体98.2: 顺式-3-(苄氧基)环丁-1-醇



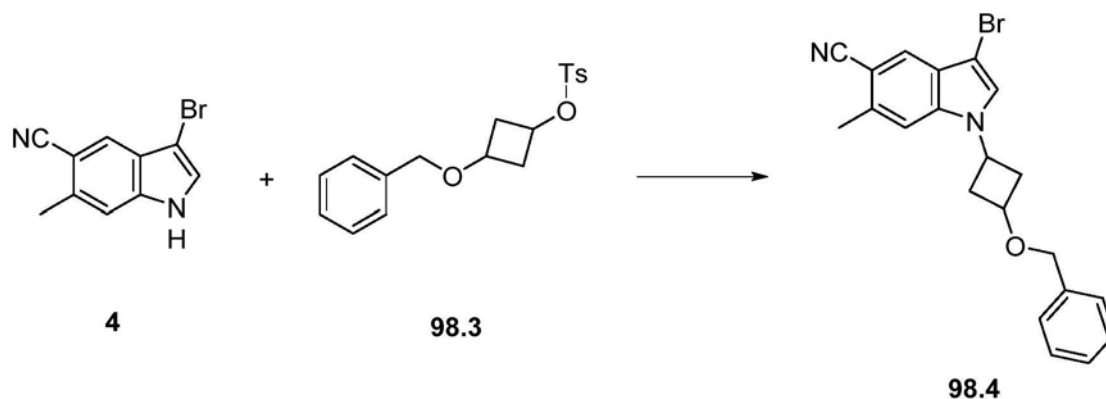
[0279] 向化合物98.1 (850mg, 2.5968mmol) 在二恶烷 (18mL) 的溶液加入0.4N NaOH (13mL, 5.1935mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。加入HOAc (234mg, 3.8952mmol) 并浓缩混合物。向残余物加入EA (15mL) 和饱和NaHCO₃ (30mL)。有机相用饱和NaHCO₃洗涤并分离。水层用EA萃取 (2x10mL)。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到标题化合物 (435mg, 94%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δppm 7.37-7.28 (m, 5H), 4.56 (tt, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.12 (s, 1H)。LC-MS: [M+Na]⁺ = 201.2。

中间体98.3: 顺式-3-(苄氧基)环丁基-4-甲基苯磺酸酯。



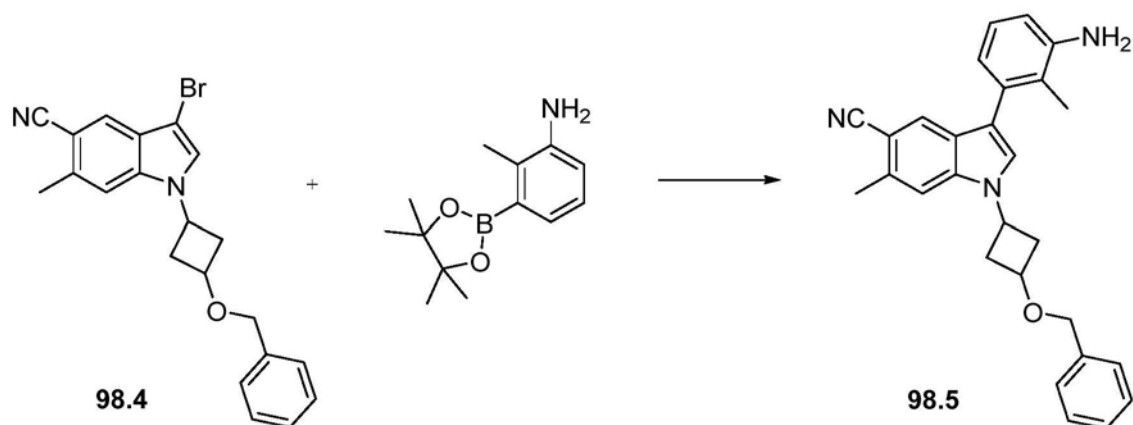
[0280] 向化合物98.2 (433mg, 2.4294mmol) 的DCM (5mL) 溶液加入DMAP (445mg, 3.6441mmol)。将混合物冷却至0°C并在0°C下向混合物中滴加TsCl (509mg, 2.6724mmol) 的DCM (1mL) 溶液。混合物温热至室温并在室温搅拌过夜。将混合物用1N HCl (2x20mL) 洗涤。分离有机层并用水和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到标题化合物 (716mg, 88%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.79 (d, 2H), 7.37-7.29 (m, 7H), 5.01 (dq, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.28-4.20 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.46-2.32 (m, 4H)。LC-MS: [M+Na]⁺ = 355.2。

中间体98.4: 顺式-1-(3-(苄氧基)环丁基)-3-溴-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈



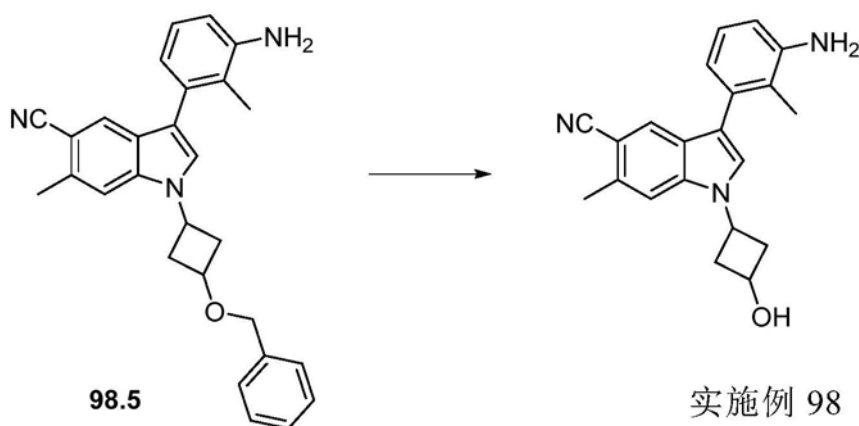
[0281] 向化合物4 (180mg, 0.657mmol) 的DMF (6mL) 溶液加入化合物98.3 (382mg, 1.1485mmol) 和Cs₂CO₃ (1684mg, 5.1683mmol)。混合物在100°C搅拌过夜。冷却至室温后, 加入EA (100mL) 并过滤混合物。滤液用水和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物, 用叔丁基甲基醚/PE (1:1, 2x25mL) 洗涤, 得到标题化合物 (192mg, 63%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39-7.35 (m, 4H), 7.33-7.28 (m, 1H), 4.75-4.59 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.96 (p, 1H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.41-2.30 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 395.1。

中间体98.5: 顺式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(3-(苄氧基)环丁基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈



[0282] 向化合物98.4 (148mg, 0.374mmol) 的*i*-PrOH/H₂O (10:1, 3mL) 溶液加入 (3-氨基-2-甲基苯基) 硼酸 (105mg, 0.449mmol) 和 2N Na₂CO₃ (1.12mL, 2.244mmol)。将混合物用N₂脱气 0.5分钟。加入Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26mg, 0.037mmol) 并将混合物用N₂脱气 0.5分钟。在微波条件下将混合物在100℃下搅拌30分钟。冷却至室温后,加入EA并过滤混合物。滤液用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩,然后通过硅胶柱色谱纯化(PE:EA=5:1),得到标题化合物(98mg, 62%)。

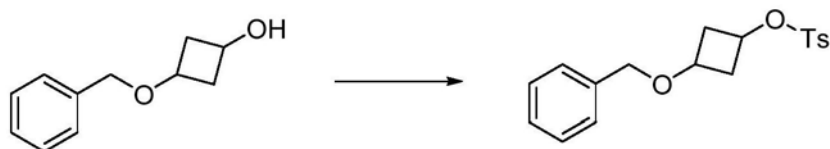
¹H NMR (400MHz, , DMSO-d₆) δppm 7.63 (dd, 3H), 7.43-7.34 (m, 4H), 7.33-7.26 (m, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.70-6.64 (m, 1H), 6.57 (dd, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.76-4.63 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.41 (ddd, 2H), 1.98 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=422.3。



[0283] 向化合物98.5 (90mg, 0.2135mmol) 的DCM (5mL) 溶液加入 BBr₃ (432 uL, 4.4835mmol)。在N₂气氛下将混合物在室温搅拌1.5小时。加入MeOH (10mL) 并浓缩混合物。粗产物通过制备型HPLC (0.1% NH₃·H₂O/CH₃CN/H₂O) 纯化得到标题化合物 (32, 45%)。¹H NMR (400MHz, , DMSO-d₆) δppm 7.63 (d, 2H), 7.59 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.31 (t, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.65-4.51 (m, 1H), 4.11-3.98 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.31 (ddd, 2H), 1.98 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=332.0。

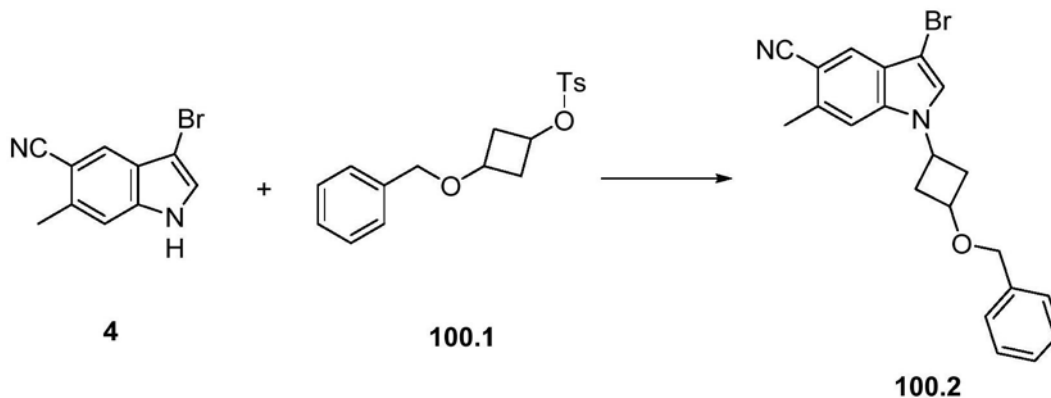
实施例100

反式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(3-羟基环丁基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈
中间体100.1:反式-3-(苄氧基)环丁基4-甲基苯磺酸酯。

**100.1**

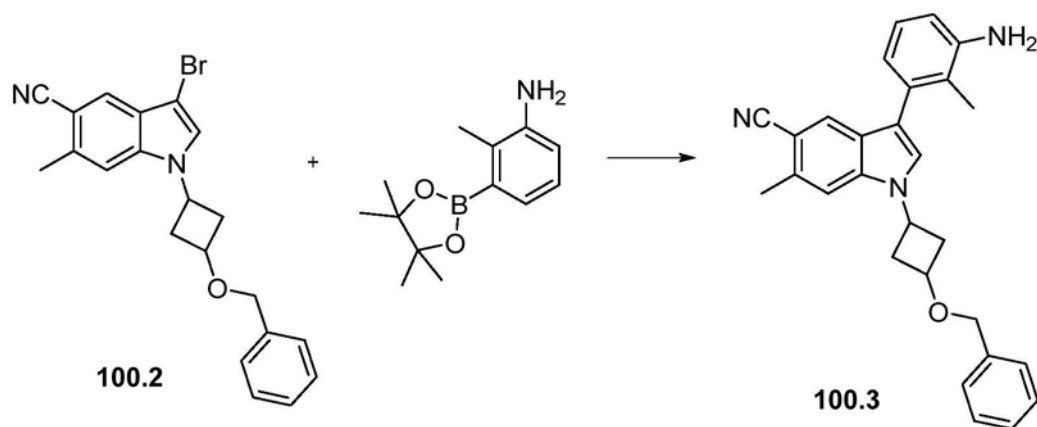
[0284] 向反式-3-(苄氧基)环丁-1-醇(400mg, 2.244mmol)的DCM(10mL)溶液加入DMAP(411mg, 3.366mmol)。将混合物冷却至0℃并在0℃下向混合物中滴加TsCl(9471mg, 2.469mmol)的DCM(3mL)溶液。将混合物温热至室温并在室温下搅拌过夜。将混合物用1N HCl(2×10mL)洗涤,并将水层用DCM(2×15mL)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩,得到标题化合物(730mg, 98%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δppm 7.83(d, 2H), 7.56-7.50(m, 2H), 7.38-7.30(m, 5H), 4.55(p, 1H), 4.37(s, 2H), 3.69(p, 1H), 2.61(ddd, 2H), 2.48(s, 3H), 2.07-1.93(m, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺=333.4。

中间体100.2:反式-1-(3-(苄氧基)环丁基)-3-溴-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈

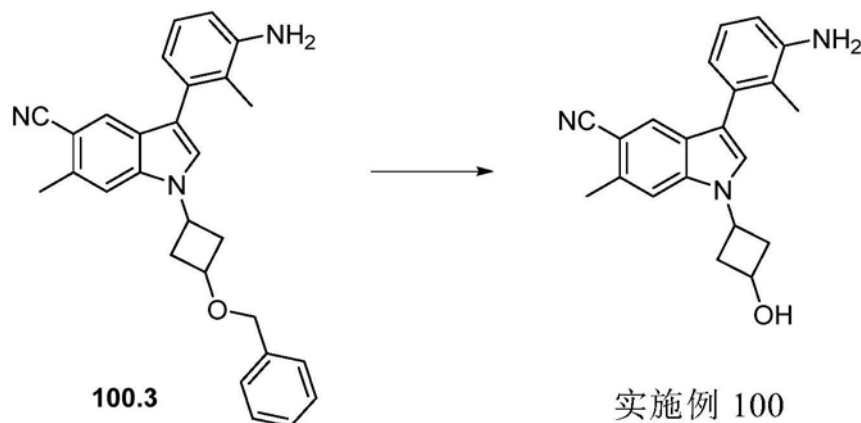


[0285] 向化合物100.1(150mg, 0.638mmol)的DMF(25mL)溶液加入化合物4(382mg, 1.148mmol)和Cs₂CO₃(935mg, 2.871mmol)。在N₂气氛下混合物在100℃下搅拌过夜。冷却至室温后,加入EA(100mL)并过滤混合物。滤液用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩得到400mg粗产物,用叔丁基甲基醚/石油醚(1:1, 2×20mL)洗涤,得到标题化合物(170mg, 67%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δppm 8.03(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.38(d, 4H), 7.34-7.30(m, 1H), 5.29-5.16(m, 1H), 4.47(s, 2H), 4.33(t, 1H), 2.66(t, 4H), 2.57(s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=395.3, 397.3。

中间体100.3:反式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(3-(苄氧基)环丁基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈



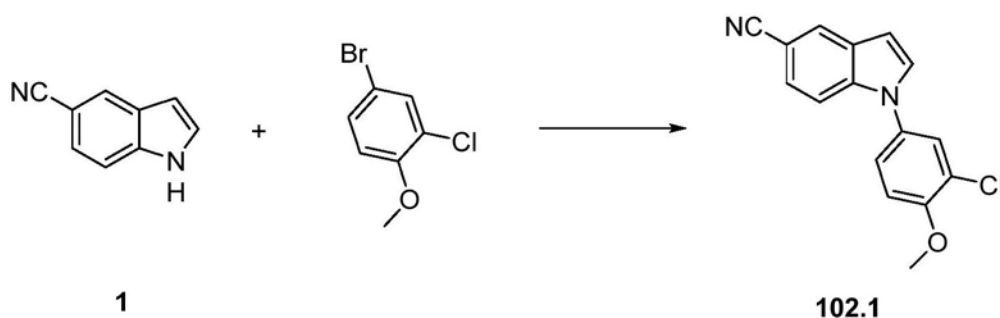
[0286] 向化合物100.3 (148mg, 0.374mmol) 的*i*-PrOH/H₂O (10:1, 3mL) 溶液加入(3-氨基-2-甲基苯基)硼酸(105mg, 0.449mmol) 和2N Na₂CO₃ (1.12mL, 2.244mmol)。将混合物用N₂脱气0.5分钟。然后加入Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26.3mg, 0.037mmol) 并将混合物再用N₂脱气0.5分钟。在微波条件下将混合物在100℃下搅拌30分钟。冷却至室温后,加入EA (60mL) 并过滤混合物。滤液用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩,然后通过硅胶柱色谱纯化(PE:EA=5:1),得到标题化合物(100mg, 63%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ_{ppm} 7.79 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.50-7.42 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.32 (t, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 2.77 (s, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=422.5。



[0287] 向化合物100.4 (80mg, 0.1898mmol) 的DCM (5mL) 溶液加入BBr₃ (400 μL, 4.1514mmol)。在N₂气氛下将混合物在室温搅拌1.5小时。加入MeOH (10mL) 并浓缩混合物。将残余物溶于DCM中,用饱和NaHCO₃、盐水和水洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩,通过制备型HPLC (NH₃/ACN/H₂O) 纯化,得到标题化合物(22mg, 35%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ_{ppm} 7.70 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.26-5.17 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.46 (d, 1H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.50-2.46 (m, 2H), 1.98 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=332.2。

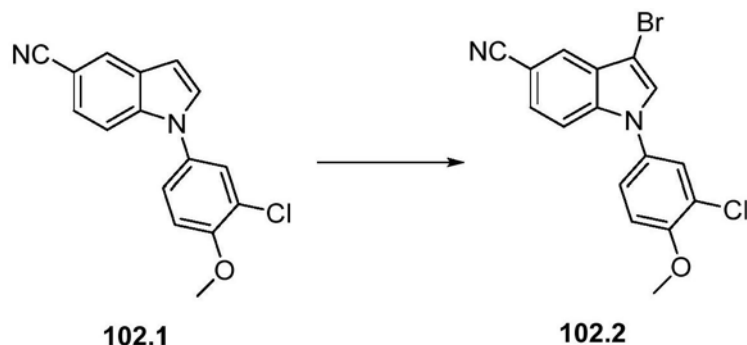
实施例102

3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-甲腈
 中间体102.1:1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-甲腈

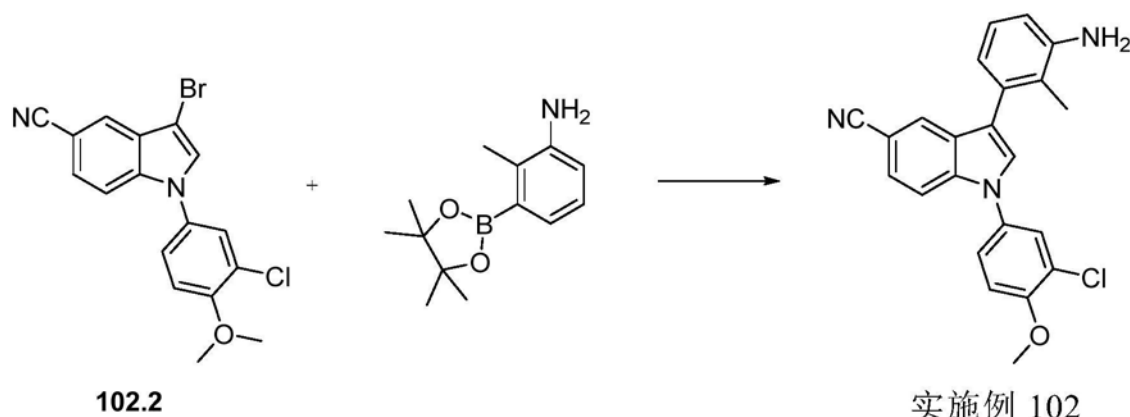


[0288] 化合物1 (300mg, 2.11mmol)、4-溴-2-氯-1-甲氧基苯 (701mg, 3.165mmol)、1,10-菲咯啉 (152g, 0.844mmol)、Cu₂O (60mg, 0.419mmol) 和TBAF的THF溶液 (1N, 6.4mL) 的混合物在真空下浓缩以除去溶剂。然后将残余物加热至150℃, 保持5小时。然后冷却残余物用水稀释并用EA萃取3次。有机层用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩得到通过粗产物, 其通过硅胶色谱柱纯化 (PE/EA=4:1), 得到标题化合物 (280mg, 47%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 8.26 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68-7.54 (m, 3H), 7.41 (d, =1H), 6.89 (d, 1H), 4.00 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=283.3。

中间体102.2: 3-溴-1-(3-氯-4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-5-甲腈



[0289] 向化合物102.1 (50mg, 0.177mmol) 的DMF (2mL) 溶液中逐滴加入NBS (35mg, 0.197mmol) 的DMF (1mL) 溶液。添加后, 将反应混合物在室温搅拌1小时。然后将其用EA稀释并用盐水洗涤3次。有机层用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物 (48mg, 75%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δppm 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.71-7.59 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 4.00 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=363.3。

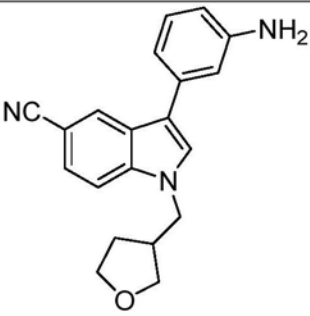
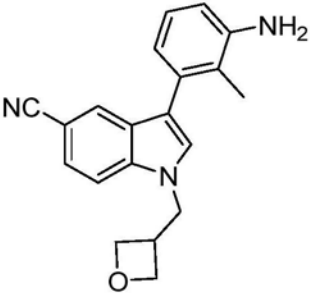
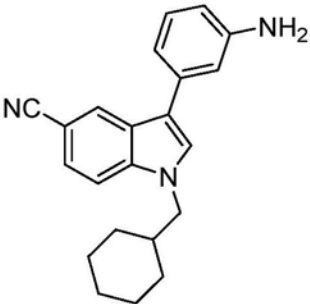


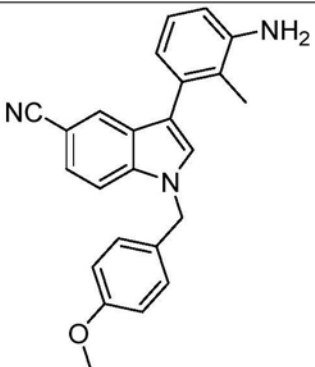
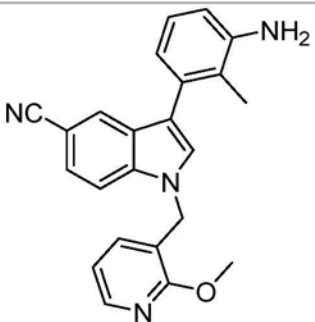
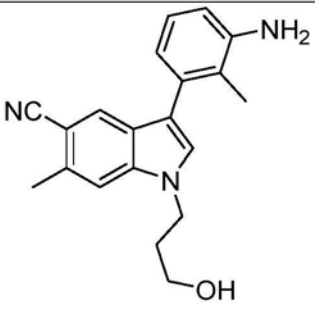
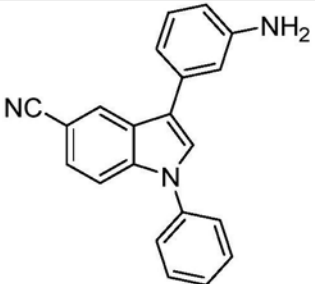
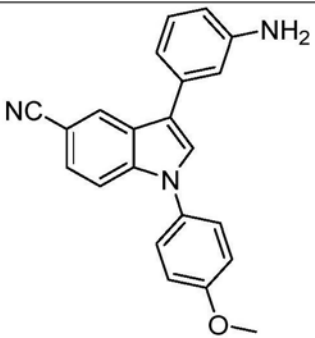
[0290] 向化合物102.2 (100mg, 0.277mmol) 和 (4-羟基-2-甲基苯基) 硼酸 (97mg, 0.416mmol) 在共溶剂i-PrOH/H₂O (2mL, 10:1) 中的混合物加入2N Na₂CO₃水溶液 (0.9mL) 和Pd

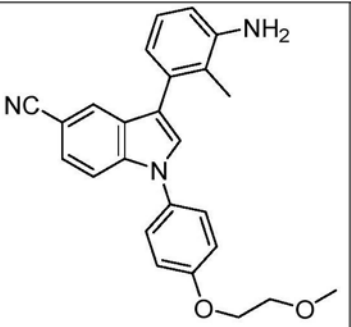
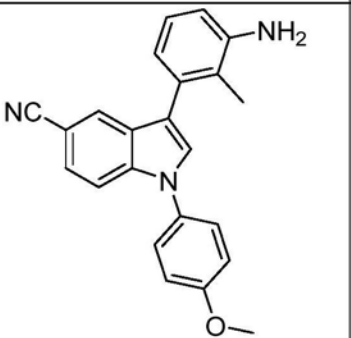
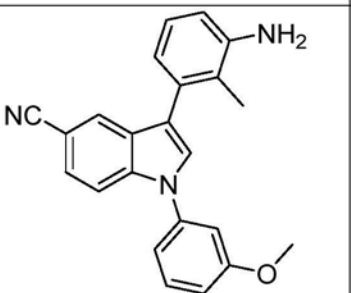
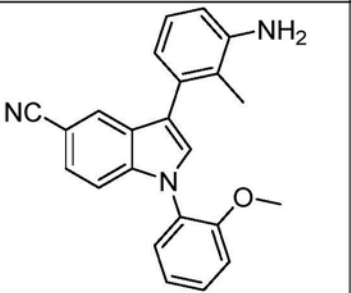
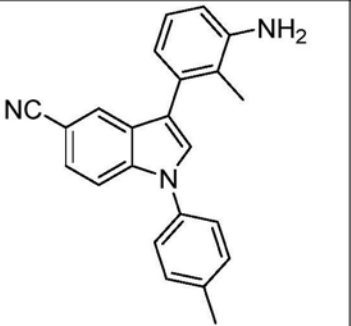
(PPh₃)₂Cl₂ (20mg, 0.0285mmol)。在N₂气氛下将混合物在100℃下搅拌30分钟。然后反应混合物用盐水稀释并用EA萃取3次。将合并的有机相用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩并通过制备型HPLC (0.1%NH₃/ACN/H₂O) 纯化,得到标题化合物 (34.9mg, 33%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.87-7.78 (m, 3H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.59 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺=388.2。

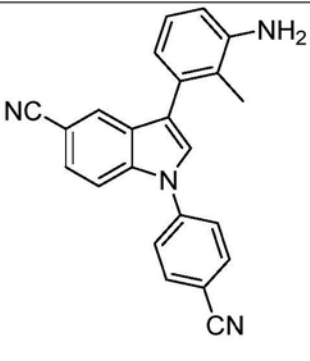
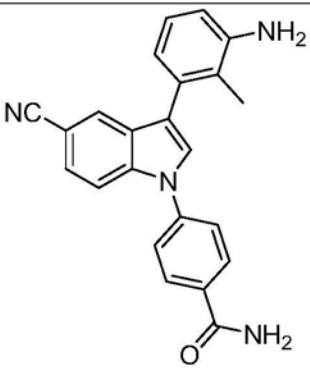
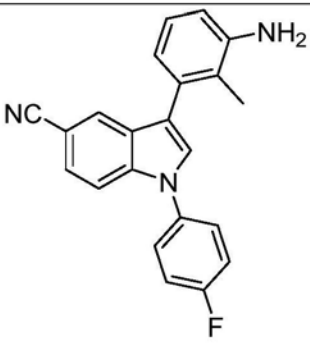
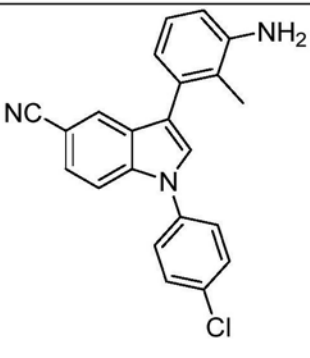
[0291] 使用一般程序以及上述实施例的程序和适当的原料和试剂制备如表1中所示的下列化合物。

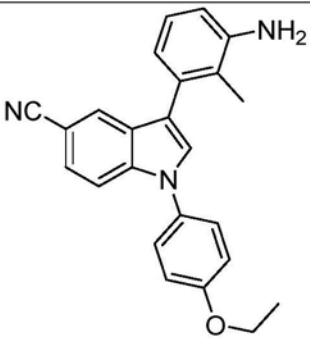
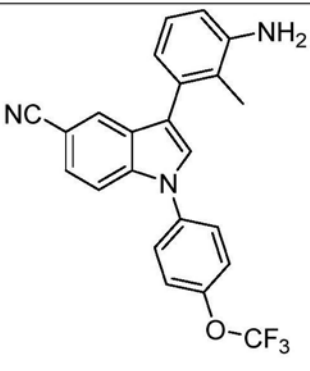
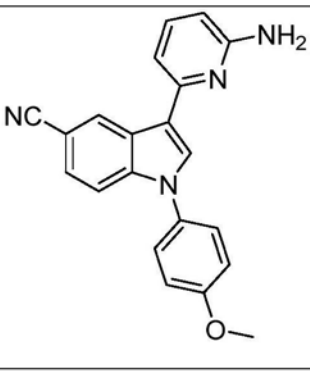
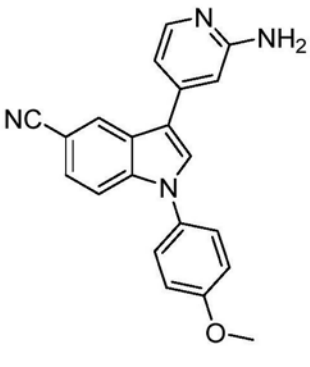
表1

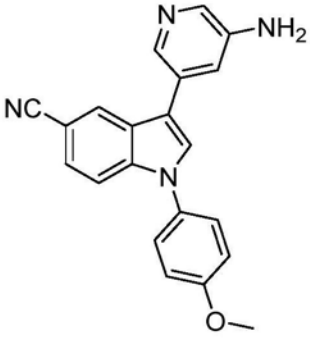
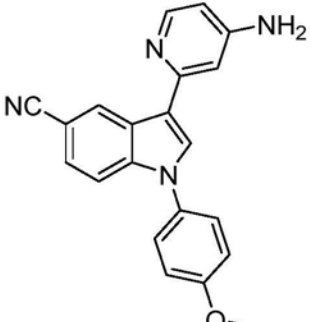
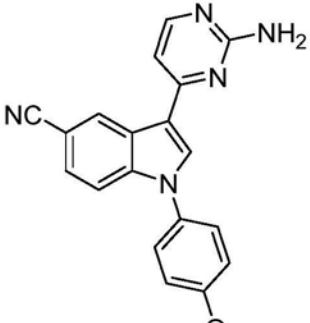
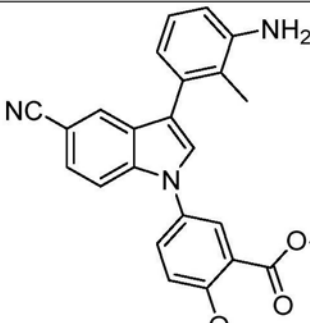
实施 例#	结构式	¹ H NMR 和 LC-MS 数据
16		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.30 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.38 - 4.18 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.64 (q, 2H), 3.47 (dd, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.63 (m, 1H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ =318.2。
17		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 7.81 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.69 - 4.56 (m, 4H), 4.45 (t, 2H), 3.60 - 3.44 (m, 1H), 1.97 (s, 3H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ =318.0。
18		¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8.24 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 4.06 (d, 2H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 5H), 1.24-1.06 (m, 3H), 1.20-1.04 (m, 2H)。 LC-MS: [M+H] ⁺ =330.2。

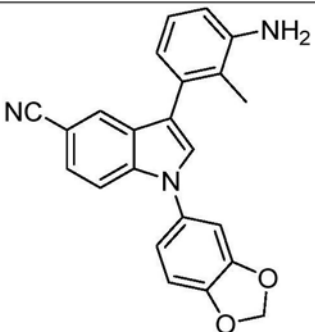
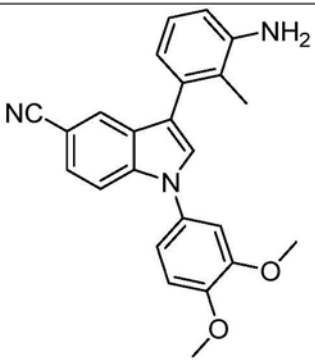
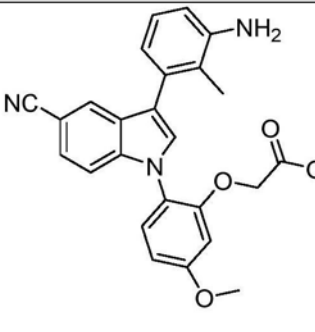
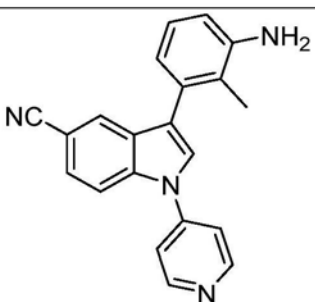
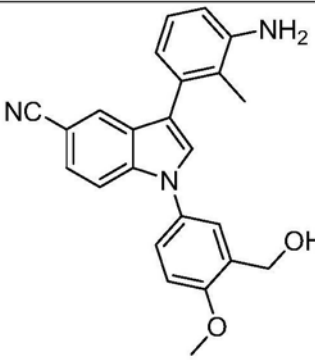
21		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.84 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.20-7.05 (m, 3H), 6.88 (d, 2H), 6.81-6.73 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=368.2$.
22		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.06 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=368.9$.
25		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.63 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.57 (t, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 5H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=319.9$.
35		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54-7.68 (m, 5H), 7.40-7.54 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.73 (m, 1H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=310.1$.
36		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.31 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51-7.58 (m, 1H), 7.48 (d, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.69-6.77 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 3.89 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=340.2$.

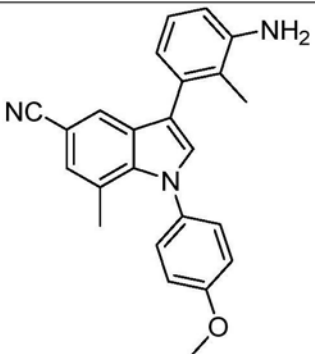
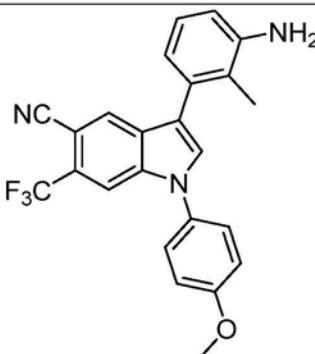
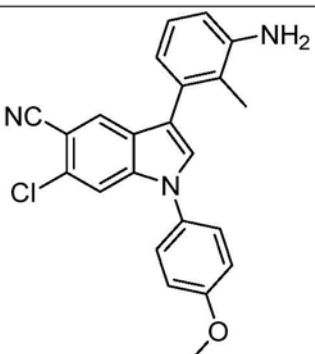
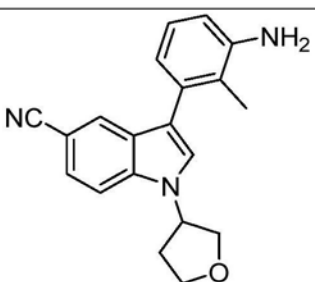
37		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 氯仿- <i>d</i>) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.42-7.56 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.07-7.20 (m, 3H), 6.88 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.15-4.28 (m, 2H), 3.83 (d, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=398.2$ 。
38		$^1\text{H NMR}$ (氯仿- <i>d</i>) δ ppm 7.88 (br s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.45 (br m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.04-7.20 (m, 3H), 6.73-6.92 (m, 2H), 3.91 (d, 4H), 2.16 (d, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=354.2$ 。
39		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.74 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.09-7.18 (m, 2H), 6.98-7.09 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=354.2$ 。
40		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.73 (d, 1H), 7.44-7.53 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=354.1$ 。
41		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ ppm 7.73 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.32-7.50 (m, 6H), 7.00-7.10 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=338.1$ 。

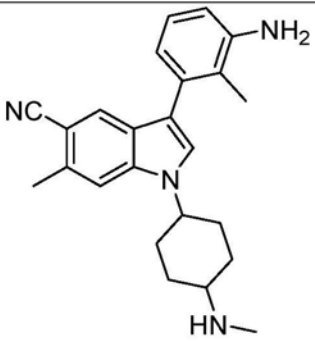
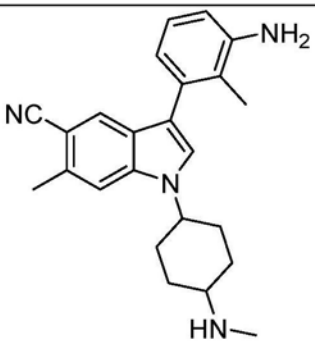
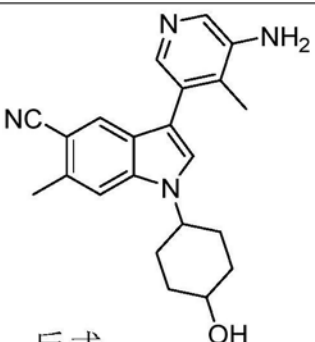
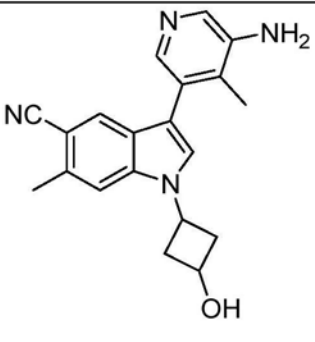
42		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8.11 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.65 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.9 (s, 2H), 2.01 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=349.1$ 。
43		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.10 (d, 2H), 7.67-7.82 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.46-7.56 (m, 1H), 6.99-7.10 (m, 1H), 6.71-6.87 (m, 2H), 2.09 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=367.0$ 。
44		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.72 (d, 1H), 7.52-7.61 (m, 3H), 7.41-7.51 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 2.08 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=341.9$ 。
45		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60-7.65 (m, 5H), 7.53 (d, 1H), 7.09 (br m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 2.12 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=357.8$ 。

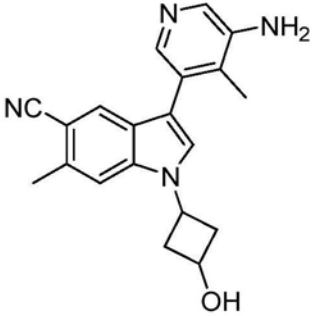
46		<p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7.82 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 4H), 7.15 (d, 2H), 7.00 (t, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.13 (q, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.38 (t, 3H).</p> <p>LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=368.3$.</p>
47		<p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (dd, 3H), 7.01 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.04 (s, 3H).</p> <p>LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=408.2$.</p>
50		<p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇-d_4) δ: 8.81 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.31-7.61 (m, 5H), 7.12 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 3.88 (s, 3H).</p> <p>LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=341.1$.</p>
51		<p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 8.42 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89-7.97 (m, 1H), 7.42-7.62 (m, 4H), 7.16 (d, 2H), 6.94-7.07 (m, 2H), 3.90 (s, 3H).</p> <p>LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=341.1$.</p>

52		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8.39 (s, 1H), 8.17 (d, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.61 (d, 4H), 7.38 (t, 1H), 7.18 (d, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=341.2$.
53		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8.95 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.72 – 7.43 (m, 4H), 7.24 – 7.11 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=341.2$.
54		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9.27 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.57-7.67 (m, 4H), 6.97-7.26 (m, 3H), 6.70 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=342.1$.
57		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.88 (dt, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.01 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=412.3$.

58		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 6.95-7.15 (m, 4H), 6.79 (m, 2H), 6.08 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)。 LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=367.8$ 。
59		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.73 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.95-7.19 (m, 4H), 6.82 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 3.89 (d, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.01 (s, 3H)。 LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=383.9$ 。
60		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.82 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.06 (dd, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)。 LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=442.3$ 。
61		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.70-8.82 (m, 2H), 7.91-8.06 (m, 2H), 7.73-7.86 (m, 3H), 7.66 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.01 (s, 3H)。 LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=325.1$ 。
63		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.86 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 - 7.57 (m, 3H), 7.52 (dd, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.16 (s, 3H)。 LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=384.3$ 。

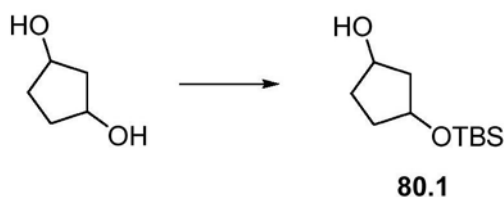
66		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.58 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98-7.11 (m, 3H), 6.70-6.87 (m, 1H), 6.70-6.87 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.07 (d, 6H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=367.9$ 。
67		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.99 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.43-7.60 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.71-6.90 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。 LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=421.8$ 。
68		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 7.79 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.15 (d, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.73-6.80 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。 LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=387.8$ 。
73		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.84 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.60 - 7.40 (m, 2H), 6.97 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.59 - 6.45 (m, 1H), 5.44-5.38 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.88-3.82(m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.97 (s, 3H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=318.2$ 。

78	 <p>反式</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7.70 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.45 (t, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.41 (t, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.06 – 1.94 (m, 7H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.29 (dd, 2H)。 LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=373.1$ 。
79	 <p>顺式</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.45 (t, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17 – 2.04 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.89 (d, 2H), 1.68 (dd, 4H)。 LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=373.1$ 。
94	 <p>反式</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.73 (d, 1H), 4.57 – 4.36 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.98 – 1.78 (m, 6H), 1.61 – 1.36 (m, 2H)。 LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=361.3$ 。
99	 <p>顺式</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.33 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.64 – 4.52 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H), 2.93 (dt, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.32 (ddd, 2H), 2.01 (s, 3H)。 LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=333.1$ 。

101	 <p>反式</p>	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.33 (d, 1H), 5.23 (t, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.46 (dd, 1H), 2.75 - 2.65 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (d, 2H), 2.01 (s, 3H)。) LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=333.1$ 。
-----	---------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

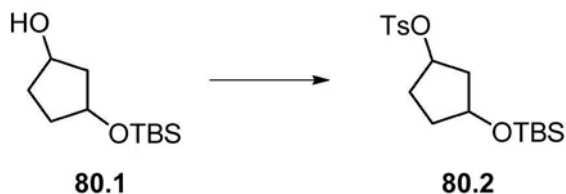
实施例80

反式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(3-羟基环戊基)-1H-咪唑-5-甲腈
中间体80.1:3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环戊-1-醇



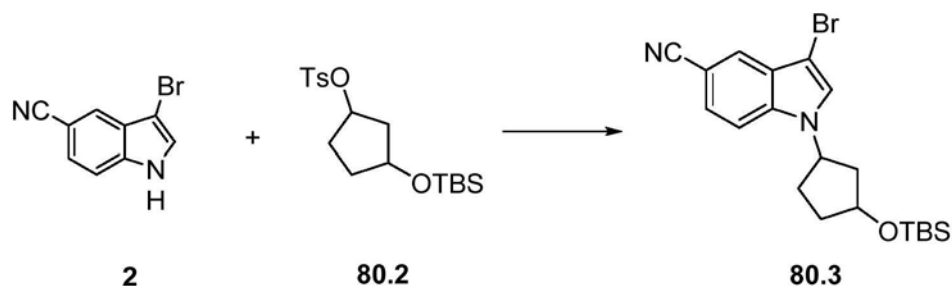
[0292] 在0℃下,向搅拌的环戊烷-1,3-二醇(200mg,1.958mmol)和咪唑(132mg,1.942mmol)的DCM(5mL)溶液中分几部分加入TBS-Cl(207mg,1.371mmol)。一些白色固体沉淀。反应混合物室温搅拌过夜。然后混合物用10%HCl水溶液和盐水洗涤两次。有机层用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩得到通过粗产物,其通过快速硅胶色谱柱(洗脱液:PE/EA,EA%=0~5%~7%)纯化,得到标题化合物(70mg,24%),作为无色油。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ ppm 4.56-4.27(m,2H),2.19-1.91(m,2H),1.89-1.76(m,2H),1.59-1.50(m,2H),0.87(s,9H),0.04(s,6H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=217.4$ 。

中间体80.2:3-((叔丁基二甲基甲硅基)氧基)环戊基4-甲基苯磺酸酯



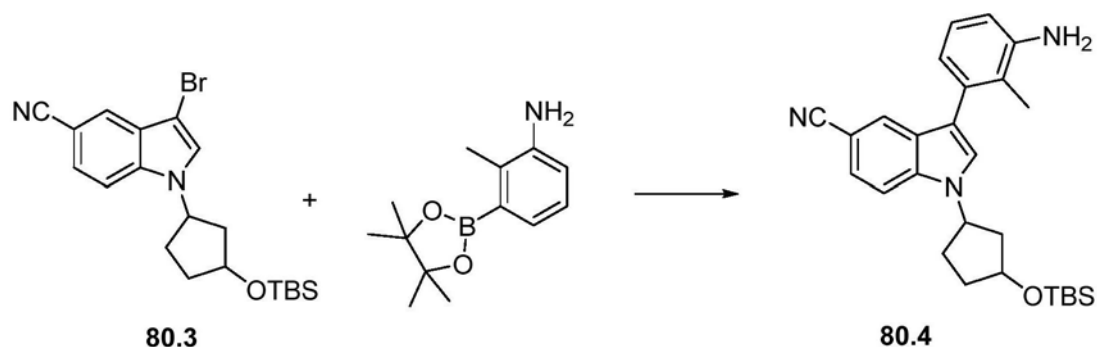
[0293] 在0℃下,向化合物80.1(230mg,1.063mmol)和DMAP(156mg,1.276mmol)的DCM(5mL)溶液中分批加入Ts-Cl(223mg,1.169mmol)。加入后,反应混合物室温搅拌过夜。将混合物用水洗涤,有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗标题化合物(528mg),为浅黄色油状物。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=371.3$ 。

中间体80.3:3-溴-1-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环戊基)-1H-咪唑-5-甲腈

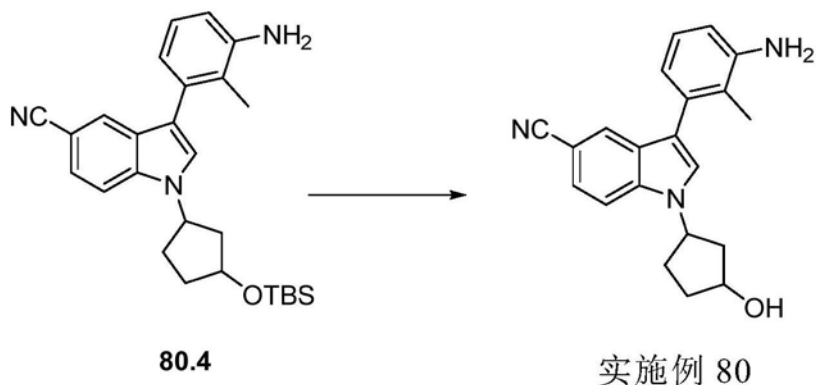


[0294] 化合物80.2 (528mg crude, 1.063mmol)、化合物2 (235mg, 1.063mmol) 和 Cs_2CO_3 (519mg, 1.595mmol) 在DMF (5mL) 的混合物加热至 90°C 持续1小时。然后混合物用水稀释并用EA萃取三次。合并的有机相用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩得到通过粗产物,其通过快速硅胶色谱柱纯化(洗脱液:PE/EA, EA% = 5%~7%~9%),得到标题化合物(127mg, 29%),为无色油。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 7.90 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 4.98-4.78 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.96-1.79 (m, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.10 (d, 6H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 419.2$ 。

中间体80.4: 反式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(3-((叔丁基二甲基硅基)氧基)环戊基)-1H-吡啶-5-甲腈



[0295] 向化合物80.3 (100mg, 0.238mmol) 和2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺 (83mg, 0.358mmol) 在*i*-PrOH/ H_2O (2.5mL, 10:1) 共溶剂中的混合物加入2N Na_2CO_3 水溶液 (0.48mL, 0.952mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (17mg, 0.024mmol)。在 N_2 气氛下通过微波将混合物在 100°C 下搅拌30分钟。然后反应混合物用水稀释并用EA萃取3次。合并的有机相用盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩得到通过粗产物,其通过制备型TLC纯化(洗脱液:PE/EA=2:1),得到标题化合物(70mg, 60%),为棕色油状物。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 7.80 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.79 (t, 2H), 5.01-4.78 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 2.63-2.47 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (d, 6H)。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.4$ 。



[0296] 将化合物80.4 (55mg, 0.113mmol) 在1N HCl (1.5mL) 和二恶烷 (1.5mL) 的共溶剂中的混合物加热至100℃保持1小时。然后将混合物用NH₃·H₂O碱化至pH=8~9。用EA萃取3次。将合并的有机相用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩得到残余物, 其通过制备型HPLC (0.1% NH₃·H₂O/ACN/H₂O) 纯化并冻干得到标题化合物 (12mg, 29%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.84 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 5.16-5.04 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.87 (m, 1H), 1.81 (m, 2H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 332.2。

实施例81和82

[0297] 标题化合物是两种对映体, 它们是通过实施例80的手性分离得到。绝对立体没有确定。

手性分离: 在254nm处UV可视化

柱: AD-H, 30x 150mm 4.6μm

流速: 3.0mL/min

压力: 100bar

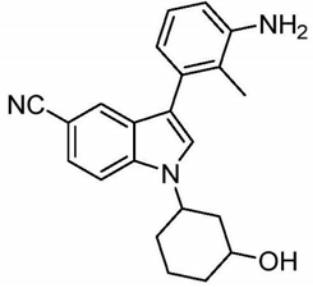
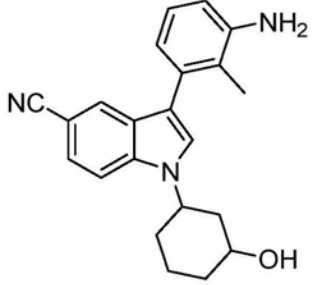
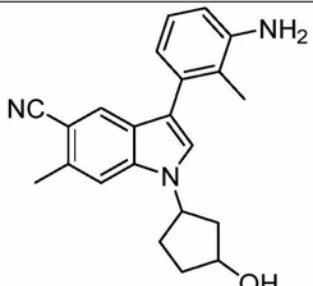
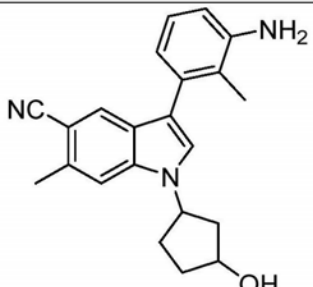
溶剂A: MeOH

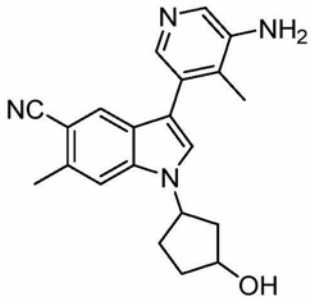
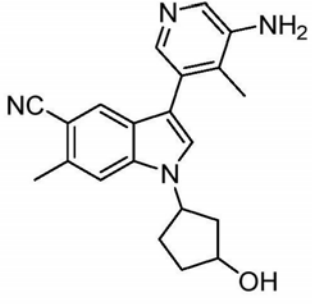
改性剂: 25%

[0298] 实施例81: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.82 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.99-5.16 (m, 1H), 4.83-4.95 (m, 3H), 4.29 (d, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.00-2.13 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.72-1.90 (m, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 332.2。实施例82: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.82 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.56 (m, 1H), 4.99-5.16 (m, 1H), 4.83-4.95 (m, 3H), 4.29 (d, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.00-2.13 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.72-1.90 (m, 3H)。LC-MS: [M+H]⁺ = 332.2。

[0299] 使用一般程序以及来自实施例80所述实施例的程序, 用适当的原料和试剂制备如表2中所示的下列化合物。通过制备型HPLC (0.1% NH₃·H₂O/ACN/H₂O) 纯化产物, 得到以下两种异构体。

表2

实例 #	结构式	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)和 LC-MS 数据
83	 <p style="text-align: center;">反式</p>	<p>δ ppm 7.67 (d, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 2H), 7.04 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.86– 4.82 (m, 1H), 4.35 – 4.17 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.13– 2.08 (m, 1H), 2.07 – 1.96 (m, 5H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.78– 1.70 (m, 1H), 1.67– 1.55 (t, 1H)。</p> <p>LC-MS: [M+H]⁺=387.3。</p>
84	 <p style="text-align: center;">顺式</p>	<p>δ ppm 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.54 – 7.36 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.59 – 4.50 (m, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 1H), 2.45 – 2.24 (m, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 5H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.89 – 1.67 (m, 2H), 1.70 – 1.48 (m, 1H), 1.45 – 1.23 (m, 1H)。</p> <p>LC-MS: [M+H]⁺=387.3。</p>
85	 <p style="text-align: center;">反式</p>	<p>δ ppm 7.64 (d, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 5.23 – 5.07 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.79 (d, 1H), 4.39 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.22 – 2.06 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.73 – 1.58 (m, 1H)。</p> <p>LC-MS: [M+H]⁺=346.3。</p>
86	 <p style="text-align: center;">顺式</p>	<p>δ ppm 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.10 – 4.99 (m, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.35 – 4.25 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.46 (dd, 1H), 2.27 – 2.15 (m, 1H), 2.11 – 2.02 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.80 (m, 2H)。</p> <p>LC-MS: [M+H]⁺=346.3。</p>

87	 <p style="text-align: center;">顺式</p>	δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.09 – 4.99 (m, 1H), 4.95 (d, 1H), 4.30 (dq, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.46 (dd, 1H), 2.21 (td, 1H), 2.11 – 2.05 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.90 – 1.76 (m, 3H)。 LC-MS: $[M+H]^+ = 347.3$ 。
88	 <p style="text-align: center;">反式</p>	δ ppm 7.93 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.25 – 5.06 (m, 3H), 4.79 (d, 1H), 4.40 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.92 – 1.79 (m, 1H), 1.74 – 1.60 (m, 1H)。 LC-MS: $[M+H]^+ = 347.3$ 。

VI. 药理学和用途

[0300] 作为组蛋白去甲基化酶，LSD1可以直接结合其底物(例如甲基化组蛋白H3K4)并抑制/促进相应的基因转录。因此，靶向LSD1代表了用于开发治疗多种形式癌症的新疗法的极具吸引力的策略。特别是，需要抑制LSD1活性的小分子。现已发现，本发明公开的LSD1抑制剂可用于靶向LSD1，用于治疗LSD1介导的疾病或病症，尤其是癌症。

[0301] 可以使用以下任何一种测试方法证明本发明化合物的用途。在生物化学测定中，评估本发明化合物在FAD存在下对LSD1活性使单甲基化组蛋白H3赖氨酸4去甲基化的抑制能力。通过分析由人细胞系中LSD1的去甲基化酶活性(例如CD11b)或区域特异性组蛋白H3赖氨酸4甲基化调节的基因的表达水平来评估本发明化合物抑制LSD1的细胞活性的能力。本发明化合物抑制癌症的能力来源于它们调节下述人癌细胞系活性的能力，所述细胞具有对LSD1活性的特异性依赖性以维持癌性生长或维持干细胞样表型(例如分化程度较低)。

FL-LSD1 LC-MS测定

[0302] 将本发明的代表性化合物在DMSO中连续和分别稀释3倍，得到总共12种浓度。然后将每种浓度的测试化合物(每种100nL)转移到384孔Perkin Elmer ProxiPlate 384 plus板中，通过0.8nM的Mosquito™溶液(5 μ L)，全长LSD1和0.5 μ M FAD的反应缓冲液(40mM Tris-HCl, 0.01% Triton-X100, 10mM KCl, 1mM DTT)加入孔中，然后与测试化合物一起温育30分钟。每个加入5 μ L的1 μ M肽底物H3K4me1(组蛋白H3[1-21]-生物素)在反应缓冲液中的溶液引发反应。反应溶液中的最终组分包括0.4nM FL-LSD1, 0.25 μ M FAD和0.5 μ M H3K4me1肽，带不同浓度的化合物。阳性对照在不存在测试化合物的情况下由酶、0.25 μ M FAD和0.5 μ M底物组成，阴性对照仅由0.5 μ M底物组成。将每个反应物在室温下温育60分钟，然后通过加入3 μ L猝灭溶液(2.5% TFA和320nM d4-SAH)终止反应。将反应混合物在2000rpm下离心(Eppendorf离心机5810, 转头A-4-62)1分钟，并用Turbulon Spray (Applied Biosystem)与Prominence

UFLC (Shimadzu) 偶联的API 4000三重四极杆质谱读数。H3K4me1底物至H3K4me0产物的转化率通过将H3K4me0肽的峰面积除以所有这两种肽的总峰面积来计算,假设这些肽的电离效率相同。然后使用程序Helios将数据拟合至剂量响应方程以获得测试化合物的IC₅₀值。

CD11b FACS测定

[0303] 将本发明的代表性化合物在DMSO中连续和分别稀释5倍,得到总共6种浓度。然后将化合物加入到在96孔圆底板 (Costar, Cat#3099) 中以1:1000稀释培养的Thp1细胞中,以获得10 μ M的最高浓度。在FACS程序之前将细胞进一步培养96小时。

[0304] FACS方案:使用标准流式细胞术进行FACS。在96孔板中收集细胞并用FACS缓冲液洗涤两次 (PBS中2%热灭活的FBS),用针对CD11b或同种型对照的抗体染色,然后用FACS缓冲液洗涤3次,然后在Guava 8HT (Merck Millipore) 上读取使用Flowjo分析结果,计算平均荧光并将其相对于用DMSO处理的细胞作标准化。然后通过Graphpad Prism分析倍值并拟合剂量响应曲线以获得测试化合物的IC₅₀值。用于FACS的抗体PE小鼠IgG1k链 (BD Bioscience, #555749), PE小鼠抗人CD11b (BD Bioscience, #555388)

CD11b qPCR分析

[0305] 将本发明的代表性化合物在DMSO中连续和分别稀释5倍,得到总共6种浓度。然后将化合物加入到在24孔板中以1:1000稀释培养的Molm13细胞中,以获得10 μ M的最高浓度。将细胞进一步培养过夜,然后收集RNA用于qPCR测定

[0306] 使用RNeasy Mini Kit (Qiagen) 提取RNA。用Nanodrop确认RNA质量。使用SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems, 福斯特城, 美国) 在ABI Prism 7900序列检测系统上进行实时RT-PCR分析。使用序列特异性引物检测CD11b的相对表达并针对肌动蛋白标准化。然后将化合物处理的细胞中的CD11b表达标准化为相对DMSO所处理细胞的比例。用本发明的代表性化合物处理后CD11b mRNA水平的增加将反映LSD1活性的抑制。qPCR引物序列如下:CD11b正向引物TGATGCTGTTCTCTACGGGG;反向引物AGAGAGCTTGAGCCTGCTA;肌动蛋白正向引物GATCATTGCTCCTCCTGAGC;反向引物:ACTCCTGCTTGCTGATCCAC

目标区域ChIP-qPCR测定

[0307] Molm13细胞用代表性化合物处理过夜。然后用含有1%甲醛的新鲜培养基处理细胞10分钟,并用含有蛋白酶抑制剂的冰冷PBS洗涤两次。将细胞沉淀重悬于也含有蛋白酶抑制剂的SDS裂解缓冲液 (每1 \times 10⁶个细胞200 μ L裂解缓冲液) 中并在冰上孵育10分钟。将细胞裂解物超声处理 (12W, 10秒, 六次) 以剪切DNA至100至500bp的长度。随后,根据ChIP测定试剂盒 (Millipore, #17-295) 说明使用抗体针对H3k4Me1 (Abcam, #ab8895) H3K4Me2 (Millipore, #05-790)、H3K4Me2和总H3 (Cell signaling, #2650) 进行ChIP。洗脱的DNA用于qPCR。对于ChIP-qPCR分析,将每个基因与组蛋白甲基化的相对结合水平相对于与总H3的结合水平标准化。在化合物处理后H3K4Me1与CD11b/LILRA5的启动子区域的相对结合水平被标准化为相对DMSO处理所细胞的比例。代表性化合物介导的对LSD1活性的抑制将反映H3K4Me1与LSD1靶基因CD11b/LILRA5的启动子/增强子区域结合水平的降低。

Molm13细胞中的抗增值测定

[0308] 使用标准细胞培养条件,在37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂的潮湿培养箱中,在补充有10%FBS (Invitrogen, 目录号10099-141) 的RPMI-1640 (Invitrogen, 目录号11875) 中培养急性髓性白血病细胞Molm13。为了评估LSD1抑制对细胞增殖的影响,将指数生长的细胞以2 \times 10³细

胞/孔的密度接种在96孔板(Corning, 目录号3603)中。细胞接种后,将本发明化合物加入细胞培养基中(浓度范围为0至100 μ M, 3倍稀释系列)。6天后,将100 μ l/孔CellTiter-Glo (Promega, 目录号G7573)加入细胞培养物中,并在Envision (Pelkin Elmer)上读取发光度以确定活细胞。针对用DMSO处理的样品计算抑制百分比。然后使用程序Prism将数据拟合到剂量响应曲线以获得IC50。

Molm13细胞中的抗集落形成测定

[0309] 使用标准测定条件,用人甲基纤维素基础培养基(R&D systems, #HSC002),以250细胞/孔的密度接种Molm13细胞于48孔板中用于集落形成。将本发明的代表性化合物5倍连续稀释6个点,并与细胞一起加入甲基纤维素培养基中以得到在10 μ M的最高终浓度。每个孔中甲基纤维素培养基的总体积为300 μ l。将平板在37 $^{\circ}$ C培养箱中培养8天,然后计数集落。通过将每个化合物处理孔中的集落数除以DMSO处理的孔,计算每个剂量下集落形成的抑制。然后将比率输入Graphpad prism软件以产生剂量-响应曲线以获得IC50

药代动力学特性分析

[0310] 本发明化合物的药代动力学性质可通过使用下述方案确定。

[0311] 将本发明的代表性化合物溶于10%PEG300, 10%Solutol HS 15和80%pH 4.65乙酸盐缓冲液中,得到0.2mg/mL的终浓度,用于静脉内(IV)和口服给药(PO)。

[0312] 对于大鼠PK研究,各用总共三只雄性Sprague Dawley大鼠进行大鼠IV和PO PK研究。制剂溶液通过1mg/kg的单次推注IV和2mg/kg的单次口服管饲(PO)分别给药。在适当的时间点通过颈静脉插管收集血样(约150 μ L)。

[0313] 对于小鼠PK研究,各用总共12只雄性ICR小鼠进行IV和PO研究。制剂溶液通过1mg/kg的单次推注IV和2mg/kg的单次口服管饲(PO)给药。在适当的时间点于异氟醚麻醉后通过眼眶后穿刺(\sim 150 μ L/小鼠)或通过心脏穿刺(终末收集)收集血样(约150 μ L) (n=3)。

[0314] 将样品收集在含有K3-EDTA的管中并储存在冰上直至离心。将血样在2-8 $^{\circ}$ C下以约8000rpm离心6分钟,分离所得血浆并在约-80 $^{\circ}$ C冷冻保存。添加内标后,使用校准曲线通过LC-MS/MS定量血浆样品。PK参数包括浓度曲线下面积(AUC),平均停留时间(MRT),血浆清除率(Cl),稳态分布容积(Vdss),消除半衰期($t_{1/2}$),最大浓度(Cmax),最大浓度时间(Tmax)和口服生物利用度(F%),使用以下等式计算:

$$AUC = \int_0^{\infty} C dt$$

$$MRT = \frac{\int_0^{\infty} tC dt}{\int_0^{\infty} C dt} = \frac{AUMC}{AUC}$$

t是时间,C是时间(t)的血浆浓度;

剂量_{静脉内}是静脉内给药的剂量;和剂量_{口服}是口服给药的剂量。

$$Cl = \text{剂量}_{\text{静脉内}} / AUC$$

$$t_{1/2} = 0.693 \times MRT$$

$$Vd_{ss} = Cl * MRT$$

$$F\% = (\text{剂量}_{\text{静脉内}} \times AUC_{\text{口服}}) / (\text{剂量}_{\text{口服}} \times AUC_{\text{静脉内}}) \times 100\%$$

高通量平衡溶解度测定方案

[0315] 首先将本发明化合物以10mM溶于纯DMSO。然后将20 μ L每种DMSO储备溶液转移到96孔板上的6个孔中。用GeneVac溶剂蒸发器在30 $^{\circ}$ C, 1mbar真空下干燥DMSO溶剂1小时。在添加200 μ L缓冲溶液 (pH 6.8或FaSSIF) 后, 将板密封并在室温下以160rpm摇动24小时。将板以3750rpm离心20分钟, 将5 μ L上清液与495 μ L MeOH/H₂O (1:1) 混合。通过一系列稀释制备0.01 μ M、0.1 μ M、1 μ M、10 μ M储备溶液用于校准曲线。使用校准曲线通过HPLC或LC/MS定量上清液。基于上清液的浓度确定高通量平衡溶解度。

小鼠异种移植模型的药效研究

[0316] 进行的所有实验均在AAALAC认证的设施中在雌性无胸腺Nude-nu小鼠中进行。将动物在SPF条件下保持在恒定温度和湿度 (即20-26 $^{\circ}$ C; 40-70%) 的单独通气笼中, 每个笼中有5只或更少的动物。动物可以自由获得辐照灭菌的干燥颗粒食物和无菌饮用水。所有程序和方案均由机构动物护理和使用和内部委员会 (Institutional Animal Care and Use and internal committee) 批准。

[0317] 细胞MV4:11或HL60白血病在补充有10%FBS (Gibco; 10099-141) 和1%Pen Strep (Gibco; 15140-122) 的RPMI-1640培养基 (Gibco; 11875-093) 中, 于37 $^{\circ}$ C, 5%CO₂的空气气氛中培养。将细胞维持在悬浮培养物中, 浓度为0.5-2 $\times 10^6$ 个细胞/ml。每2-4天将细胞以1:5拆分。为了建立异种移植肿瘤模型, 收集细胞, 悬浮于PBS中, 与Matrigel (BD Bioscience) 以1:1的体积比以1 $\times 10^8$ 个细胞/mL的浓度混合, 然后以每只动物5 $\times 10^6$ 个细胞的浓度皮下注射到balb/c裸小鼠 (Vital River) 的右侧腹。

[0318] 将化合物配制成0.5%甲基纤维素 (MC) 和0.5%Tween 80的50mM pH6.8缓冲液 (根据USP内部制备) 中的悬浮液, 并通过管饲法以特定剂量口服给药。

[0319] 当平均肿瘤体积达到100-300mm³时开始治疗。定期监测肿瘤生长和体重。用卡尺手动测量异种移植肿瘤的两个最大直径: 宽度 (W) 和长度 (L), 并使用下式估算肿瘤体积: $0.5 \times L \times W^2$ 。

[0320] 适用时, 结果表示为平均值 \pm SEM。使用GraphPad Prism 6.00 (GraphPad Software) 进行图形化和统计学分析。统计分析肿瘤和体重变化数据。如果数据的方差是正态分布的 (Bartlett对等方差的检验), 则使用单因素方差分析和事后Dunnett检验分析数据, 以比较治疗组与对照组。事后Tukey测试用于组内比较。否则, 使用Kruskal-Wallis秩次检验事后Dunn's。

[0321] 作为效力的度量, %T/C值在实验结束时根据以下计算:

$$(\Delta \text{肿瘤体积}_{\text{治疗}} / \Delta \text{肿瘤体积}_{\text{对照}}) * 100$$

根据以下计算肿瘤消退:

$$-(\Delta \text{肿瘤体积}_{\text{治疗}} / \text{肿瘤体积}_{\text{治疗, 开始时}} (\text{treated at start})) * 100$$

[0322] 其中 Δ 肿瘤体积代表评估日的平均肿瘤体积减去实验开始时的平均肿瘤体积。

[0323] 以下公开的示例性实施例在上述LC-MS测定和CD11b FACS测定中进行测试, 发现具有LSD1抑制活性。观察到 $\leq 1\mu$ M (1000nM) 的IC₅₀值范围。

[0324] 下表3列出了以下实施例的a) LC-MS合格测定和/或 (b) molm13细胞中的抗增殖测定和/或 (c) CD11b FACS测定中的IC₅₀值:

表3

实施 例#	IUPAC 名称	(a) IC50 (μ M)	(b) IC50 (μ M)	(c) IC50 (μ M)
38	3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-甲腈	0.015	0.89	
55	3-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-甲腈	0.009	0.57	
65	3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈	0.003	0.123	0.315
71	3-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-1-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈	0.003	0.051	0.801
78	反式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-6-甲基-1-(4-(甲基氨基)环己基)-1H-吡啶-5-甲腈	0.006	0.029	
79	顺式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-6-甲基-1-(4-(甲基氨基)环己基)-1H-吡啶-5-甲腈	0.004	0.019	
80	反式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(3-羟基环戊基)-1H-吡啶-5-甲腈	0.024	0.39	
83	反式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(3-羟基环己基)-1H-吡啶-5-甲腈	0.06	0.27	
85	反式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(3-羟基环戊基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈	0.003	0.046	
86	顺式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(3-羟基环戊基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈	0.0025	0.046	
87	顺式-3-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-1-(3-羟	0.015	0.076	

	基环戊基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈			
88	反式-3-(5-氨基-4-羟基吡啶-3-基)-1-(3-甲氧基环戊基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈	0.015	0.09	
93	反式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(4-羟基环己基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈	0.003	0.022	0.073
94	反式-3-(5-氨基-4-甲基吡啶-3-基)-1-(4-羟基环己基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈	0.016	0.073	
95	顺式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(4-羟基环己基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈	0.005	0.049	
97	3-(3-氨基-2-甲基苯基)-6-甲基-1-(哌啶-4-基)-1H-吡啶-5-甲腈	0.014	0.926	
98	顺式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(3-羟基环丁基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈	0.004	0.064	
100	反式-3-(3-氨基-2-甲基苯基)-1-(3-羟基环丁基)-6-甲基-1H-吡啶-5-甲腈	0.015	0.048	

[0325] 因此,已发现本发明化合物抑制LSD1,因此可用于治疗与LSD1相关的疾病或病症,其包括但不限于B细胞淋巴瘤、急性髓性白血病、胃癌、肝细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、神经母细胞瘤、成胶质细胞瘤、鼻咽癌、结肠癌、胆囊癌、食道癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、子宫内膜癌和软组织肉瘤如横纹肌肉瘤(RMS)、软骨肉瘤、骨肉瘤、尤文氏肉瘤、肝纤维化和镰状细胞病。

V. 药物组合物和组合

[0326] 本发明化合物通常用作药物组合物(例如,本发明化合物和至少一种药学上可接受的载体)。“药学上可接受的载体(稀释剂或赋形剂)”是指本领域通常接受的用于将生物活性剂递送至动物,特别是哺乳动物的介质,包括公认安全(GRAS)的溶剂,分散介质,包衣,表面活性剂,抗氧化剂,防腐剂(如抗菌剂,抗真菌剂),等渗剂,吸收延迟剂,盐,防腐剂,药物稳定剂,粘合剂,缓冲剂(如马来酸,酒石酸,乳酸,柠檬酸,醋酸,碳酸氢钠,磷酸钠等),崩解剂,润滑剂,甜味剂,调味剂,染料等及其组合),如本领域技术人员已知的(参见,例如,Allen, L.V., Jr. 等人,雷明顿:药学科学与实践(2卷)(Remington: The Science and Practice of Pharmacy(2 Volumes)),第22版,医药出版社(2012年)。出于本发明的目的,溶剂化物和水合物被认为是包含本发明化合物和溶剂(即溶剂化物)或水(即水合物)的药物组合物。

[0327] 可以使用常规的溶解和混合程序制备制剂。例如,在一种或多种如上所述赋形剂存在下,将原料药(即,本发明化合物或化合物的稳定形式(例如,与环糊精衍生物或其它已知络合剂的复合物))溶解在合适的溶剂中。

[0328] 本发明化合物可以通过任何合适的方式给予用于本文所述的任何用途,例如口服

服,如片剂,胶囊(各自包括持续释放或定时释放制剂),丸剂,粉剂,颗粒剂,酏剂,酊剂,悬浮液(包括纳米悬浮液,微悬浮液,喷雾干燥的分散液),糖浆和乳液;舌下;口腔;肠胃外,如通过皮下,静脉内,肌肉内或胸骨内注射,或输注技术(例如,作为无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液);鼻腔,包括给予鼻膜,例如通过吸入喷雾;局部,如以乳膏或软膏形式;或直肠,例如以栓剂的形式。它们可以单独给药,但通常与基于所选给药途径和标准药学实践选择的药物载体一起给药。

[0329] 通常将本发明的化合物配制成药物剂型,以提供易于控制的药物剂量,并为患者提供简练且易于处理的产品。当然,本发明化合物的给药方案将根据已知因素而变化,例如特定药剂的药效学特征及其给药方式和途径;接收者的种类,年龄,性别,健康状况,医疗状况和体重;症状的性质和程度;同时治疗的种类;治疗频率;给药途径,患者的肾和肝功能以及所需的效果。本发明化合物可以单个日剂量给药,或者每日总剂量可以每日两次,三次或四次的分剂量给药。

[0330] 在某些情况下,将本发明化合物与至少一种附加药物(或治疗)药物组合施用可能是有利的,所述药物(或治疗)药剂例如其他抗癌剂,免疫调节剂,抗过敏剂,抗恶心剂(或止吐药),止痛药,细胞保护剂及其组合。

[0331] 术语“组合疗法”是指施用两种或更多种治疗剂以治疗本发明中描述的治疗性疾病,病症或症状。此类给药涵盖这些治疗剂以基本上同时的方式共同给药,例如在具有活性成分的固定比率的单个胶囊内。或者,这种给药包括以每种活性成分的多个或分开的容器(例如胶囊,粉末和液体)共同给药。本发明化合物和其他治疗剂可以通过相同的给药途径或通过不同的给药途径给药。粉末或液体可在给药前重溶或稀释至期望剂量。另外,此类施用还包括以顺序方式使用每种类型的治疗剂,无论是在大约相同的时间或在不同的时间。无论哪种情况,治疗方案都将提供药物组合在治疗本文所述的病症或障碍中的有益效果。

[0332] 考虑用于联合治疗的一般化疗药物包括阿那曲唑(Arimidex®),比卡鲁胺(Casodex®),硫酸博来霉素(Blenoxane®),白消安(Myleran®),白消安注射液(Busulfex®),卡培他滨(Xeloda®),N4-戊氧羰基-5-脱氧-5-氟胞苷,卡铂(Paraplatin®),卡莫司汀(BiCNU®),苯丁酸氮芥(Leukeran®),顺铂(Platinol®),克拉屈滨(Leustatin®),环磷酰胺(Cytoxan®或Neosar®),阿糖胞苷,胞嘧啶阿拉伯糖苷(Cytosar-U®),阿糖胞苷脂质体注射液(DepoCyt®),达卡巴嗪(DTIC-Dome®),放线菌素(放线菌素D,Cosmegen),盐酸柔红霉素(Cerubidine®),柠檬酸柔红霉素脂质体注射液(DaunoXome®),地塞米松,多西紫杉醇(Taxotere®),盐酸多柔比星(Adriamycin®, Rubex®),依托泊苷(Vepesid®),磷酸氟达拉滨(Fludara®),5-氟尿嘧啶(Adrucil®, Efudex®),氟他胺(Eulexin®),替扎他滨,吉西他滨(二氟脱氧胞苷),羟基脲(Hydra®),伊达比星(Idamycin®),异环磷酰胺(IFEX®),伊立替康(Camptosar®),L-天冬酰胺酶(ELSPAR®),甲酰四氢叶酸钙,美法仑(Alkeran®),6-巯基嘌呤(Purinethol®),甲氨蝶呤(Folex®),米托蒽醌(Novantrone®),Mylotarg,紫杉醇(Taxol®),白蛋白结合紫杉醇(Abraxane®),Phoenix(钇90/MX-DTPA),喷司他丁,聚苯丙生20为载体的卡莫司汀植入剂(Gliadel®),他莫昔芬柠檬酸盐(Nolvadex®),替尼泊苷(Vumon®),6-巯鸟嘌呤,噻替哌,替拉扎明(Tirazone®),注射用托泊替康盐酸盐

(Hycamptin®), 长春碱(Velban®), 长春新碱(Oncovin®)和长春瑞滨(Navelbine®)。

[0333] 对于与本发明化合物组合的特别感兴趣的抗癌剂包括:

[0334] 细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂: (Chen, S. 等人, Nat Cell Biol., 12(11): 1108-14 (2010); Zeng, X. 等人, Cell Cycle, 10(4): 579-83 (2011)) 阿洛新A (Aloisine A); Alvocidib (也称为夫拉平度或HMR-1275, 2-(2-氯苯基)-5,7-二羟基-8-[(3S,4R)-3-羟基-1-甲基-4-哌啶基]-4-色烯酮, 并在美国专利号5,621,002中描述; 克唑替尼(PF-02341066, CAS 877399-52-5); 2-(2-氯苯基)-5,7-二羟基-8-[(2R,3S)-2-(羟甲基)-1-甲基-3-吡咯烷基]-4H-1-苯并吡喃-4-酮, 盐酸盐(P276-00, CAS 920113-03-7); 1-甲基-5-[2-[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]-4-吡啶基]氧基]-N-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺(RAF265, CAS 927880-90-8); Indisulam (E7070); Roscovitine (CYC202); 6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮, 盐酸盐(PD0332991); Dinaciclib (SCH727965); N-[5-[[5-叔丁基恶唑-2-基]甲基]硫代]噻唑-2-基]哌啶-4-甲酰胺 (BMS 387032, CAS 345627-80-7); 4-[[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮杂-2-基]氨基]-苯甲酸 (MLN8054, CAS 869363-13-3); 5-[3-(4,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]-N-乙基-4-甲基-3-吡啶甲胺 (AG-024322, CAS 837364-57-5); 4-(2,6-二氯苯甲酰基氨基)-1H-吡唑-3-羧酸N-(哌啶-4-基)酰胺 (AT7519, CAS 844442-38-2); 4-[2-甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-咪唑-5-基]-N-[4-(甲基磺酰基)苯基]-2-嘧啶胺 (AZD5438, CAS 602306-29-6); Palbociclib (PD-0332991); (2R,3R)-3-[[2-[3-[[S(R)]-S-环丙基磺酰亚胺基]-苯基]氨基]-5-(三氟甲基)-4-嘧啶基]氧基]-2-丁醇 (BAY 10000394)。

[0335] 检查点激酶(CHK)抑制剂: (Wu, Z. 等, Cell Death Differ., 18(11): 1771-9 (2011)) 7-羟基星形孢菌素 (UCN-01); 6-溴-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(3R)-3-哌啶基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺 (SCH900776, CAS 891494-63-6); 5-(3-氟苯基)-3-脲基噻吩-2-羧酸N-[(S)-哌啶-3-基]酰胺 (AZD7762, CAS 860352-01-8); 4-[(3S)-1-氮杂双环[2.2.2]辛-3-基]氨基]-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮 (CHIR 124, CAS 405168-58-3); 7-氨基放线菌素 (7-AAD), Isogranulatimide, debromohymenialdisine; N-[5-溴-4-甲基-2-[(2S)-2-吗啉基甲氧基]-苯基]-N'-(5-甲基-2-吡嗪基)脲 (LY2603618, CAS 911222-45-2); 萝卜硫素 (CAS 4478-93-7, 4-甲基亚磺酰基丁基异硫氰酸酯); 9,10,11,12-四氢-9,12-环氧-1H-二吡啶[1,2,3-fg:3',2',1'-k1]吡咯并[3,4-i][1,6]苯并二氮杂辛-1,3(2H)-二酮 (SB-218078, CAS 135897-06-2); 和TAT-S216A (YGRKKRRQRRRLYSRSPAMPENL) 和CBP501 ((d-Bpa) sws (d-Phe-F5) (d-Cha) rrrqrr); 和(α R)- α -氨基-N-[5,6-二氢-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氧代-1H-吡咯并[4,3,2-ef][2,3]苯并二氮杂-8-基]-环己烷乙酰胺 (PF-0477736)。

[0336] 组蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂: (Yamaguchi, J. et al., Cancer Sci., 101(2): 355-62 (2010)) 伏立诺他(Zolinza®); 罗米地辛(Istodax®); 曲古抑菌素A (TSA); 奥沙利铂; 伏立诺他(Zolinza®, 辛二酰苯胺异羟肟酸); Pyroxamide (辛二酰-3-氨基吡啶酰胺异羟肟酸 syberoyl-3-aminopyridineamide hydroxamic acid); Trapoxin A (RF-1023A); Trapoxin B (RF-10238); 环[(α S,2S)- α -氨基- η -氧代-2-环氧乙烷辛酰基-0-甲基-D-酪氨酰-L-异亮氨酰-L-脯氨酰] (Cy1-1); 环[(α S,2S)- α -氨基- η -氧代-2-环氧乙烷辛酰基-0-甲基-D-酪氨

酰-L-异亮氨酸-(2S)-2-哌啶羰基] (Cyl-2); 环[[L-丙氨酸-D-丙氨酸-(2S)- η -氧代-L- α -氨基环氧乙烷辛酰基-D-脯氨酸] (HC-毒素); 环[(α S, 2S)- α -氨基- η -氧代-2-环氧乙烷辛酰基-D-苯丙氨酸-L-亮氨酸-(2S)-2-哌啶羰基] (WF-3161); 克林霉素((S)-环状(2-甲基丙氨酸-L-苯丙氨酸-D-脯氨酸- η -氧代-L- α -氨基环氧乙烷辛酰基); Apicidin(环(8-氧代-L-2-氨基癸酰基-1-甲氧基-L-色氨酸-L-异亮氨酸-D-2-哌啶羰基); 罗米地辛(Istodax®, FR-901228); 4-苯基丁酸酯; Spiruchostatin A; Mylproin(丙戊酸); Entinostat(MS-275, N-(2-氨基苯基))-4-[N-(吡啶-3-基-甲氧基羰基)-氨基-甲基]-苯甲酰胺); 和Depudecin(4, 5:8, 9-二脱水-1, 2, 6, 7, 11-五脱氧-D-蔗糖-D-艾杜糖-十一碳-1, 6二烯糖醇)。

[0337] 抗肿瘤抗生素:(Bai, J.等人, Cell Prolif., 47(3):211-8(2014)) 多柔比星(Adriamycin®和Rubex®); 博来霉素(lenoxane®); 柔红霉素(盐酸多柔比星, 道诺霉素和盐酸柔红霉素, Cerubidine®); 柔红霉素脂质体(柠檬酸柔红霉素脂质体, DaunoXome®); 米托蒽醌(DHAD, Novantrone®); 表柔比星(Ellence™); 伊达比星(Idamycin®, IdamycinPFS®); 丝裂霉素C(Mutamycin®); 格尔德霉素; 除莠霉素; 近灰霉素; 和去乙酰基近灰霉素。

[0338] 去甲基化剂:(Musch, T.等人, PLoS One, (5):e10726(2010)) 5-氮杂胞苷(Vidaza®); 和地西他滨(Dacogen®)。

[0339] 一些患者在给药期间或之后可能经历对本发明化合物和/或其他抗癌剂的过敏反应; 因此, 通常给予抗过敏剂以最小化过敏反应的风险。合适的抗过敏剂包括皮质类固醇(Knutson, S., 等人, PLoS One, DOI:10.1371/journal.pone.0111840(2014)), 例如地塞米松(例如, Decadron), 倍氯米松(例如, Beclovent®), 氢化可的松(也称为可的松, 氢化可的松琥珀酸钠, 氢化可的松磷酸钠, 以商品名Ala-Cort®, 磷酸氢化可的松, Solu-Cortef®, HydrocortAcetate®和Lanacort®出售), 泼尼松龙(以商品名Delta-Cortel®, Orapred®, Pediapred®和Prelone®出售), 泼尼松(以商品名Deltasone®, LiquidRed®, Meticorten®和Orasone®销售), 甲基强的松龙(也称为6-甲基强的松龙, 甲基强的松龙醋酸酯, 甲基强的松龙琥珀酸钠, 以商品名Duralone®, Medralone®, Medrol®, M-Prednisol®和Solu-Medrol®销售); 抗组胺药, 例如苯海拉明(例如Benadryl®), 羟嗪和赛庚啶; 和支气管扩张剂, 例如 β -肾上腺素能受体激动剂, 沙丁胺醇(例如Proventil®)和特布他林(Brethine®)。

[0340] 对于与本发明化合物组合特别感兴趣的免疫调节剂包括以下一种或多种: 共刺激分子的激活剂或免疫检查点分子的抑制剂(例如, PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3或CTLA4的一种或多种抑制剂)或其任何组合。

[0341] 在某些实施方案中, 免疫调节剂是共刺激分子的活化剂。在一个实施方案中, 共刺激分子的激动剂选自对于如下因子的激动剂(例如激动性抗体或其抗原结合片段或可溶性融合体): OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配体。

[0342] 在某些实施方案中, 免疫调节剂是免疫检查点分子的抑制剂。在一个实施方案中, 免疫调节剂是PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4和/或TGFR β 的抑制剂。在一个实施方案中, 免疫检查点分子的抑制剂抑制PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3或CTLA4, 或其任何组合。术语“抑制”或“抑制剂”包括给定分子(例如免疫检查点抑

制剂)的某些参数(例如活性)的降低。例如,该术语包括抑制至少5%,10%,20%,30%,40%或更多的活性,例如PD-1或PD-L1活性。因此,抑制不必是100%。

[0343] 一些患者在给予本发明化合物和/或其他抗癌剂期间和之后可能会出现恶心;因此,止吐药用于预防恶心(上胃)和呕吐。合适的止吐药包括阿瑞吡坦(Emend®),昂丹司琼(Zofran®),盐酸格拉司琼(Kytril®),劳拉西泮(Ativan®),地塞米松(Decadron®),丙氯拉嗪(Compazine®),casopitant(Rezonic®和Zunrisa®),及其组合。

[0344] 通常开出用于缓解治疗期间经历的疼痛的药物以使患者更舒适。通常使用常见的非处方镇痛药,如泰诺Tylenol®。然而,阿片类镇痛药如氢可酮/扑热息痛或氢可酮/对乙酰氨基酚(如Vicodin®),吗啡(如Astramorph®或Avinza®),羟考酮(如OxyContin®或Percocet®),盐酸羟吗啡酮(Opana®),芬太尼(如Duragesic®)也适用于中度或重度疼痛。

[0345] 为了保护正常细胞免受治疗毒性和限制器官毒性,可以使用细胞保护剂(例如神经保护剂,自由基清除剂,心脏保护剂,葱环类外渗中和剂,营养素等)作为辅助疗法。合适的细胞保护剂包括氨磷汀(Ethyol®),谷氨酰胺,地美司钠(Tavocept®),美司(Mesnex®),右丙亚胺(Zinecard®或Totect®),扎利罗登(Xapрила®)和甲酰四氢叶酸(也称为钙亚叶酸钙,嗜橙菌因子和亚叶酸)。

[0346] 通过代号、通用名或商品名识别的活性化合物的结构可以取自标准纲要“默克索引(The Merck Index)”的实际版本或来自数据库,例如专利-国际(例如IMS World Publications)。

[0347] 在一个实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含至少一种本发明化合物(例如,本发明化合物)或其药学上可接受的盐以及适于施用于人或动物受试者的药学上可接受的载体,单独使用或与其他抗癌药物一起使用。

[0348] 在一个实施方案中,本发明提供治疗患有细胞增殖性疾病(例如癌症)的人或动物受试者的方法。本发明提供治疗需要这种治疗的人或动物受试者的方法,包括给受试者施用治疗有效量的本发明化合物(例如,本发明化合物)或其药学上可接受的盐,单独使用或与其他抗癌药物联合使用。

[0349] 特别地,组合物可以作为组合治疗剂一起配制或分开给药。

[0350] 在用于治疗恶性肿瘤的联合疗法中,本发明化合物和其它抗癌剂可以同时,同步或没有特定的时间限制地顺序给药,其中这种给药在受试者体内提供治疗有效水平的两种化合物。

[0351] 在一个优选的实施方案中,本发明化合物和其它抗癌剂通常通过输注或口服以任何顺序依次给药。给药方案可以根据疾病的阶段,患者的身体健康,个体药物的安全性,各药物的耐受性以及给予该组合的主治医师和执业医生熟知的其他标准而变化)。本发明化合物和其它抗癌剂可以在彼此相隔几分钟、数小时、数天或甚至数周之内给药,这取决于用于治疗的具体周期。此外,该循环可包括在治疗周期期间相比于一种药物更频繁地施用另一种药物,并且每次施用药物时的剂量不同。

[0352] 在本发明的另一方面,提供了包含一种或多种本发明化合物和本文公开的组合配偶体的试剂盒。代表性试剂盒包括(a)本发明化合物或其药学上可接受的盐,(b)至少一种组合配偶体,例如,如上所述,其中所述试剂盒可包含包装插件或包括施用说明的其他标

记。

[0353] 本发明化合物还可以与已知的治疗方法(例如给予激素或特别是放射)有利地结合使用。本发明的化合物尤其可以用作放射增敏剂,特别是用于治疗对放射疗法表现出敏感性差的肿瘤。

[0354] 在本发明的另一方面,提供了包含一种或多种本发明化合物和本文公开的组合配偶体的试剂盒。代表性试剂盒包括(a)本发明化合物或其药学上可接受的盐,(b)至少一种组合配偶体,例如,如上所述,其中所述试剂盒可包含包装插件或包括施用说明的其他标记。

[0355] 在本发明的组合疗法中,本发明的化合物和其他治疗性联合试剂可以由相同或不同的制造商制造和/或配制。此外,可以如下将本发明的化合物和其他治疗剂(或药剂)一起放入联合疗法中:(i)在向医师发布组合产品之前(例如在试剂盒包含本发明化合物和其他治疗剂的情况下);(ii)在施用前不久由医师自己(或在医师指导下);(iii)患者本身,例如在顺序施用本发明化合物和其他治疗剂的过程中。

[0356] 在涉及LSD1的测试或测定中,本发明化合物也可用作标准或参考化合物,例如作为品质标准或对照。这些化合物可以在商业试剂盒中提供,例如,用于涉及髓过氧化物酶活性的药物研究。例如,本发明化合物可用作测定中的参考,以将其已知活性与具有未知活性的化合物进行比较。这将确保实验者正确地进行测定并提供比较的基础,特别是如果测试化合物是参考化合物的衍生物。当开发新的测定或方案时,可以使用根据本发明的化合物来测试它们的有效性。本发明化合物也可用于涉及LSD1的诊断测定。

[0357] 用于施用的药物组合物(或制剂)可以以多种方式包装,这取决于用于施用药物的方法。通常,用于分配的制品包括其中置有适当形式药物制剂的容器。合适的容器是本领域技术人员公知的,包括诸如瓶子(塑料和玻璃),小袋,安瓿,塑料袋,金属圆筒等材料。容器还可以包括防篡改组件,以防止对包装内容物的失控获取。另外,容器上置有描述容器内容物的标签。标签还可能包含适当的警告。

序列表

<110> 诺华股份有限公司(Novartis AG)

<120> 氰基取代的吡啶化合物及其用途

<130> PAT057164-W0-PCT02

<150> PCT/CN2016/075195

<151> 2016-03-01

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 未知

<400> 1

tgatgctgtt ctctacgggg 20

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 未知

<400> 2

agagagcttg gagcctgcta 20

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 未知

<400> 3

gatcattgct cctcctgagc 20

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 未知

<400> 4

actcctgctt gctgatccac 20