



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113906019 A

(43) 申请公布日 2022. 01. 07

(21) 申请号 202080023142.3

M • 卢卡斯 B • 潘戴亚

(22) 申请日 2020.01.24

B • 勒布尔唐内克

(30) 优先权数据

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

62/796411 2019.01.24 US

62/822353 2019.03.22 US

62/934900 2019.11.13 US

代理人 张宇腾 黄希贵

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2021.09.22

G07D 413/14 (2006.01)

G07D 413/06 (2006.01)

G07D 413/12 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/014910 2020.01.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/154571 EN 2020.07.30

(71) 申请人 优曼尼蒂治疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 I • 弗罗纳 K • 奥斯博亚

权利要求书27页 说明书187页

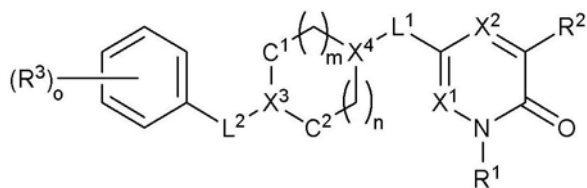
(54) 发明名称

化合物及其用途

(57) 摘要

本发明的特征在于可用于治疗神经病症和原发性脑癌的化合物。单独使用或与其他药物活性剂组合使用的本发明的化合物可用于治疗或预防神经病症和原发性脑癌。

1. 一种式 (I) 化合物:



(I)

其中:

m是0或1;

n是0、1或2;

o是0、1、2、3、4或5;

C¹和C²任选地结合以形成键;

R¹、R²、R⁵和R⁶各自独立地是H或任选取代的C₁₋₆烷基;

R³是卤基、氰基、C₁₋₆全氟烷基、任选取代的C₁₋₆烷氧基或任选取代的C₁₋₆烷基;

X¹和X²各自独立地是CH或N, 其中X¹和X²不都是N;

X³是CR⁴或N; 或者X³和C¹或C²结合以形成任选取代的烯烃;

X⁴是CH或N;

其中X³和X⁴中的至少一个是N;

R⁴是H、OR⁶、任选取代的C₁₋₆烷基或卤基;

L¹是任选取代的C₅₋₁₀杂芳基或-C(O)-X⁵-;

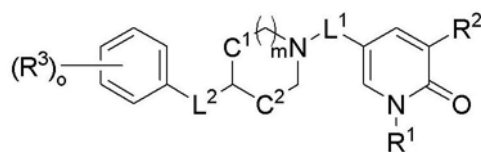
X⁵是NH、O或任选取代的C₁₋₆烷基; 并且

L²是O、NR⁵、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₆杂烷基或不存在; 或者X³和L²结合以形成任选取代的烯烃,

或其药学上可接受的盐;

其中所述化合物不具有化合物6、化合物12、化合物13、化合物40或化合物106的结构。

2. 如权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (II) 的结构:



(II)

其中:

m是0或1;

o是0、1、2、3、4或5;

C¹和C²任选地结合以形成键;

R¹、R²和R⁵各自独立地是H或任选取代的C₁₋₆烷基;

R³是卤基、氰基、C₁₋₆全氟烷基、任选取代的C₁₋₆烷氧基或任选取代的C₁₋₆烷基;

L¹是任选取代的C₅₋₁₀杂芳基或-C(O)-X⁵-;

X^5 是NH、O或任选取代的 C_{1-6} 烷基；并且

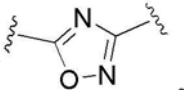
L^2 是O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在；
或其药学上可接受的盐；

其中所述化合物不具有化合物6、化合物12或化合物13的结构。

3. 如权利要求2所述的化合物，其中 R^2 是H。

4. 如权利要求2或3所述的化合物，其中 R^1 是H。

5. 如权利要求2-4中任一项所述的化合物，其中m是1。

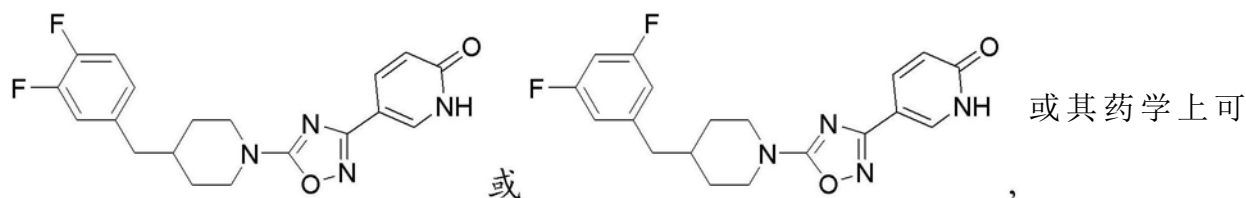
6. 如权利要求2-5中任一项所述的化合物，其中 L^1 是。

7. 如权利要求2-6中任一项所述的化合物，其中 L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

8. 如权利要求2-7中任一项所述的化合物，其中o是2。

9. 如权利要求2-8中任一项所述的化合物，其中 R^3 是卤基。

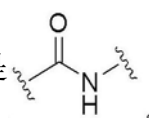
10. 如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物是



接受的盐。

11. 如权利要求2或3所述的化合物，其中 R^1 是甲基。

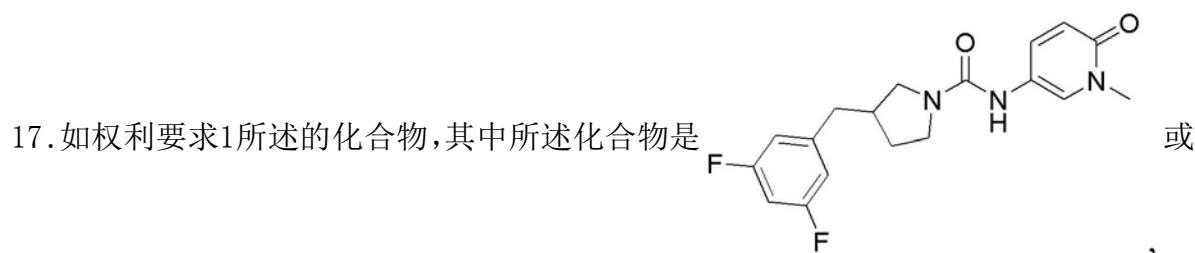
12. 如权利要求11所述的化合物，其中m是0。

13. 如权利要求11或12所述的化合物，其中 L^1 是。

14. 如权利要求11-13中任一项所述的化合物，其中 L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

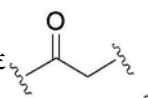
15. 如权利要求11-14中任一项所述的化合物，其中o是2。

16. 如权利要求11-15中任一项所述的化合物，其中 R^3 是卤基。



其药学上可接受的盐。

18. 如权利要求11所述的化合物，其中m是1。

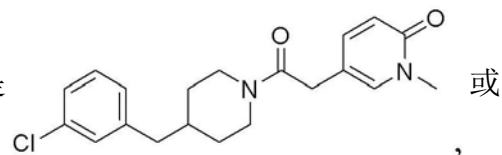
19. 如权利要求18所述的化合物，其中 L^1 是。

20. 如权利要求18或19所述的化合物，其中 L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

21. 如权利要求18-20中任一项所述的化合物，其中o是1。

22. 如权利要求18-21中任一项所述的化合物,其中R³是卤基。

23. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



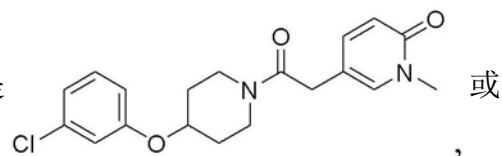
其药学上可接受的盐。

24. 如权利要求18或19所述的化合物,其中L²是O。

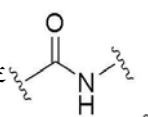
25. 如权利要求24所述的化合物,其中o是1。

26. 如权利要求24或25所述的化合物,其中R³是卤基。

27. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



其药学上可接受的盐。

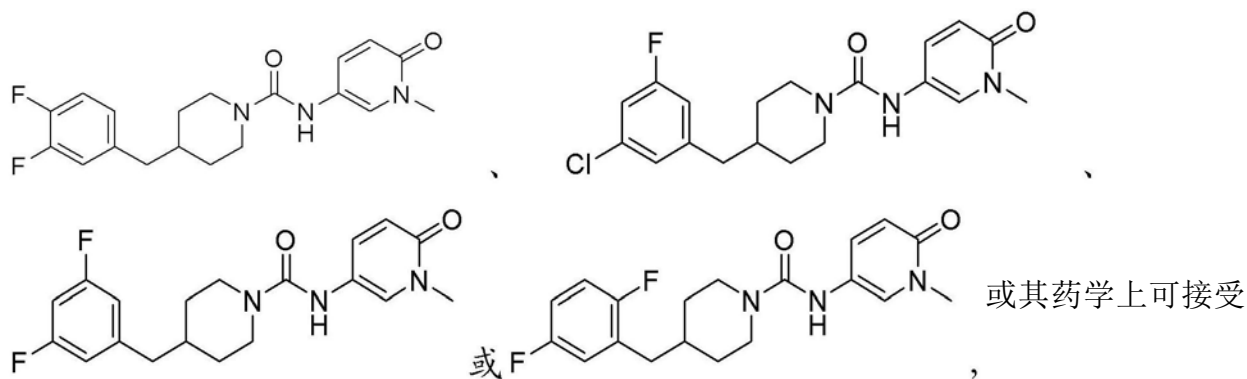
28. 如权利要求18所述的化合物,其中L¹是 。

29. 如权利要求18或28所述的化合物,其中L²是任选取代的C₁₋₆烷基。

30. 如权利要求28或29所述的化合物,其中o是1或2。

31. 如权利要求28-30中任一项所述的化合物,其中R³是卤基。

32. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



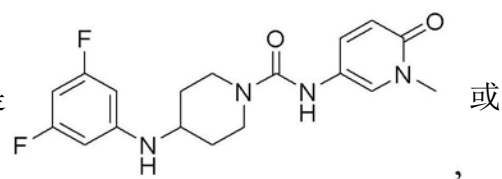
的盐。

33. 如权利要求18或28所述的化合物,其中L²是NH或O。

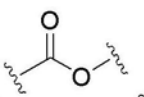
34. 如权利要求33所述的化合物,其中o是1或2。

35. 如权利要求33或34所述的化合物,其中R³是卤基。

36. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



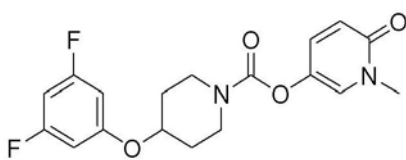
其药学上可接受的盐。

37. 如权利要求18所述的化合物, 其中 L^1 是 .

38. 如权利要求18或37所述的化合物, 其中 L^2 是O。

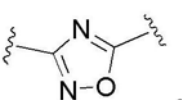
39. 如权利要求37或38所述的化合物, 其中o是1或2。

40. 如权利要求37-39中任一项所述的化合物, 其中 R^3 是卤基。

41. 如权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物是 , 或其

药学上可接受的盐。

42. 如权利要求18所述的化合物, 其中 L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基。

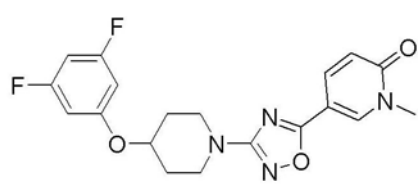
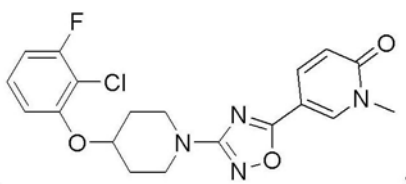
43. 如权利要求42所述的化合物, 其中 L^1 是 .

44. 如权利要求42或43所述的化合物, 其中 L^2 是O。

45. 如权利要求42-44中任一项所述的化合物, 其中o是2。

46. 如权利要求42-45中任一项所述的化合物, 其中 R^3 是卤基。

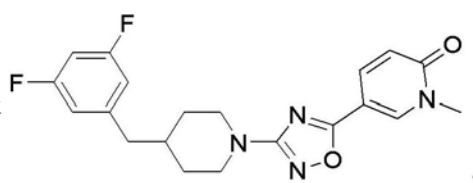
47. 如权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物是

 或 , 或其药学上可接受的盐。

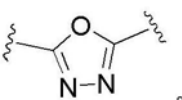
48. 如权利要求42或43所述的化合物, 其中 L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

49. 如权利要求48所述的化合物, 其中o是2。

50. 如权利要求48或49所述的化合物, 其中 R^3 是卤基。

51. 如权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物是 ,

或其药学上可接受的盐。

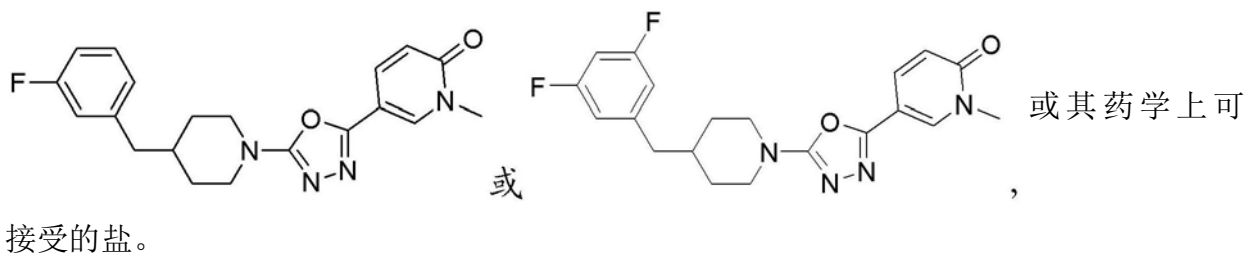
52. 如权利要求42所述的化合物, 其中 L^1 是 .

53. 如权利要求42或52所述的化合物, 其中 L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

54. 如权利要求52或53所述的化合物, 其中o是1或2。

55. 如权利要求52-54中任一项所述的化合物, 其中 R^3 是卤基。

56. 如权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物是



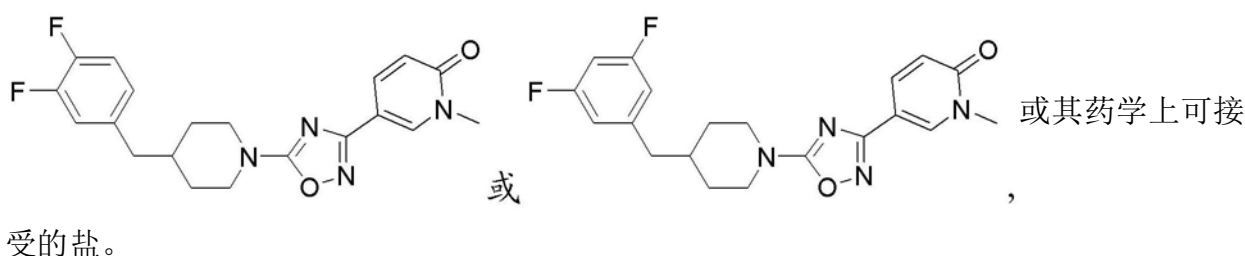
57. 如权利要求42所述的化合物,其中 L^1 是

58. 如权利要求42或57所述的化合物,其中 L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

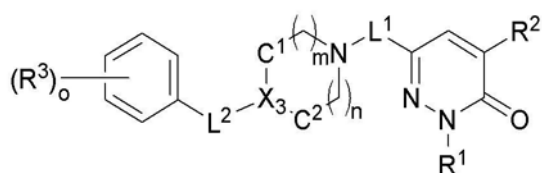
59. 如权利要求57或58所述的化合物,其中 o 是2。

60. 如权利要求57-59中任一项所述的化合物,其中 R^3 是卤基。

61. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



62. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(III)的结构:



(III)

其中:

m 是0或1;

n 是0、1或2;

o 是0、1、2、3、4或5;

C^1 和 C^2 任选地结合以形成键;

R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 各自独立地是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

X^3 是 CR^4 或N;或者 X^3 和 C^1 或 C^2 结合以形成任选取代的烯烃;

R^4 是H、 OR^6 、任选取代的 C_{1-6} 烷基或卤基;

L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5-$;

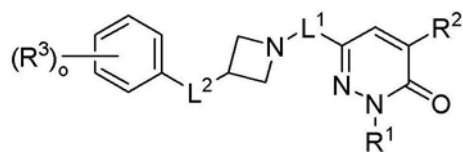
X^5 是NH、O或任选取代的 C_{1-6} 烷基;并且

L^2 是O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在;或者 X^3 和 L^2 结合以形成任选取代的烯烃,

或其药学上可接受的盐;

其中所述化合物不具有化合物40或化合物106的结构。

63. 如权利要求62所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (III-A) 的结构:



(III-A)

其中:

o 是 0、1、2、3、4 或 5;

R^1 、 R^2 和 R^5 各自独立地是 H 或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5-$;

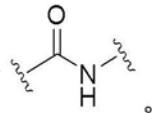
X^5 是 NH、O 或任选取代的 C_{1-6} 烷基; 并且

L^2 是 O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在;

或其药学上可接受的盐。

64. 如权利要求63所述的化合物, 其中 R^2 是 H。

65. 如权利要求63或64所述的化合物, 其中 R^1 是甲基。

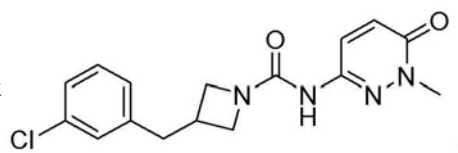
66. 如权利要求63-65中任一项所述的化合物, 其中 L^1 是 .

67. 如权利要求63-66中任一项所述的化合物, 其中 L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

68. 如权利要求63-67中任一项所述的化合物, 其中 o 是 1。

69. 如权利要求63-68中任一项所述的化合物, 其中 R^3 是卤基。

70. 如权利要求63所述的化合物, 其中所述化合物是



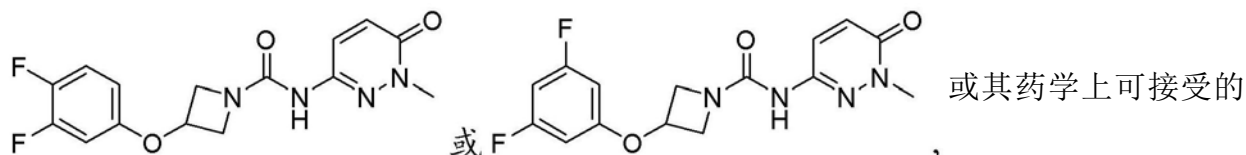
或其药学上可接受的盐。

71. 如权利要求63-66所述的化合物, 其中 L^2 是 O。

72. 如权利要求71所述的化合物, 其中 o 是 2。

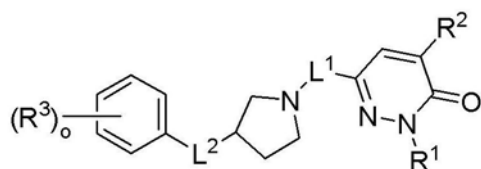
73. 如权利要求71或72所述的化合物, 其中 R^3 是卤基。

74. 如权利要求63所述的化合物, 其中所述化合物是



盐。

75. 如权利要求62所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (III-B) 的结构:



(III-B)

其中：

o是0、1、2、3、4或5；

R¹、R²和R⁵各自独立地是H或任选取代的C₁₋₆烷基；

R³是卤基、氰基、C₁₋₆全氟烷基、任选取代的C₁₋₆烷氧基或任选取代的C₁₋₆烷基；

L¹是任选取代的C₅₋₁₀杂芳基或-C(O)-X⁵-；

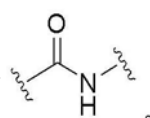
X⁵是NH、O或任选取代的C₁₋₆烷基；并且

L²是O、NR⁵、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₆杂烷基或不存在；

或其药学上可接受的盐。

76. 如权利要求75所述的化合物，其中R²是H。

77. 如权利要求75或76所述的化合物，其中R¹是甲基。

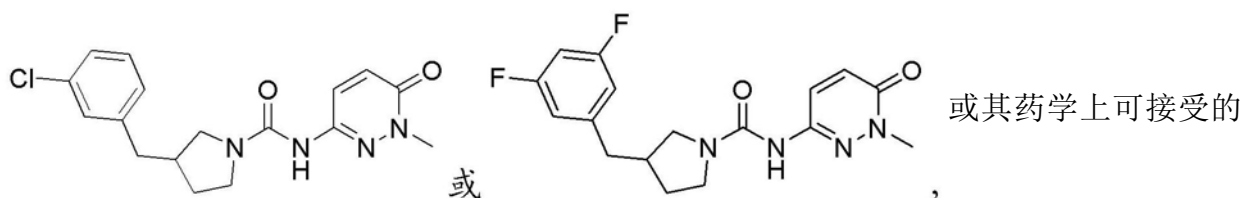
78. 如权利要求75-77中任一项所述的化合物，其中L¹是 .

79. 如权利要求75-78中任一项所述的化合物，其中L²是任选取代的C₁₋₆烷基。

80. 如权利要求75-79中任一项所述的化合物，其中o是1或2。

81. 如权利要求75-80中任一项所述的化合物，其中R³是卤基。

82. 如权利要求75所述的化合物，其中所述化合物是



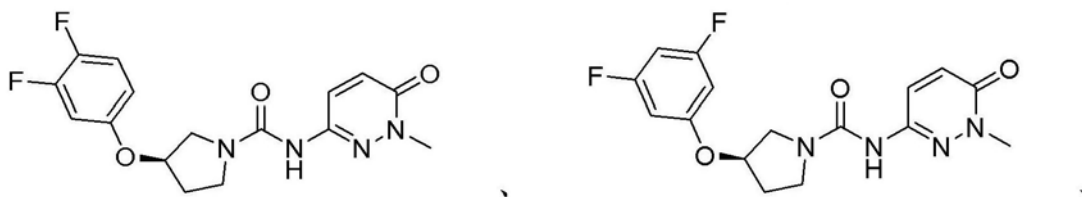
盐。

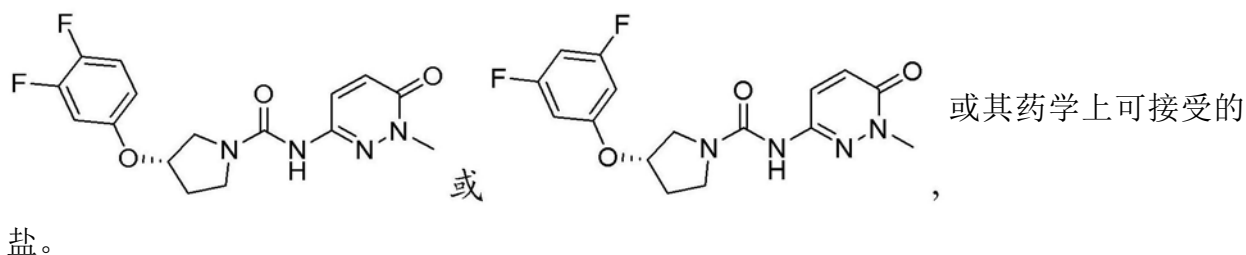
83. 如权利要求75-78所述的化合物，其中L²是O。

84. 如权利要求83所述的化合物，其中o是2。

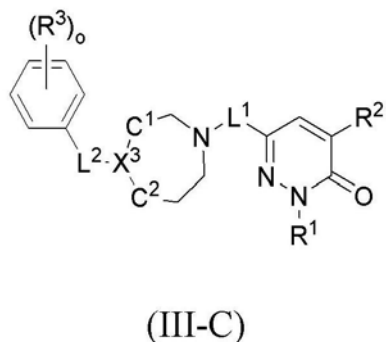
85. 如权利要求83或84所述的化合物，其中R³是卤基。

86. 如权利要求75所述的化合物，其中所述化合物是





87. 如权利要求62所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-C)的结构:



其中:

o 是0、1、2、3、4或5;

C^1 和 C^2 任选地结合以形成键;

R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 各自独立地是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

X^3 是 CR^4 或N;或者 X^3 和 C^1 或 C^2 结合以形成任选取代的烯烃;

R^4 是H、 OR^6 、任选取代的 C_{1-6} 烷基或卤基;

L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5-$;

X^5 是NH、O或任选取代的 C_{1-6} 烷基;并且

L^2 是O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在;或者 X^3 和 L^2 结合以形成任选取代的烯烃,

或其药学上可接受的盐。

88. 如权利要求87所述的化合物,其中 R^2 是H。

89. 如权利要求87或88所述的化合物,其中 R^1 是甲基。

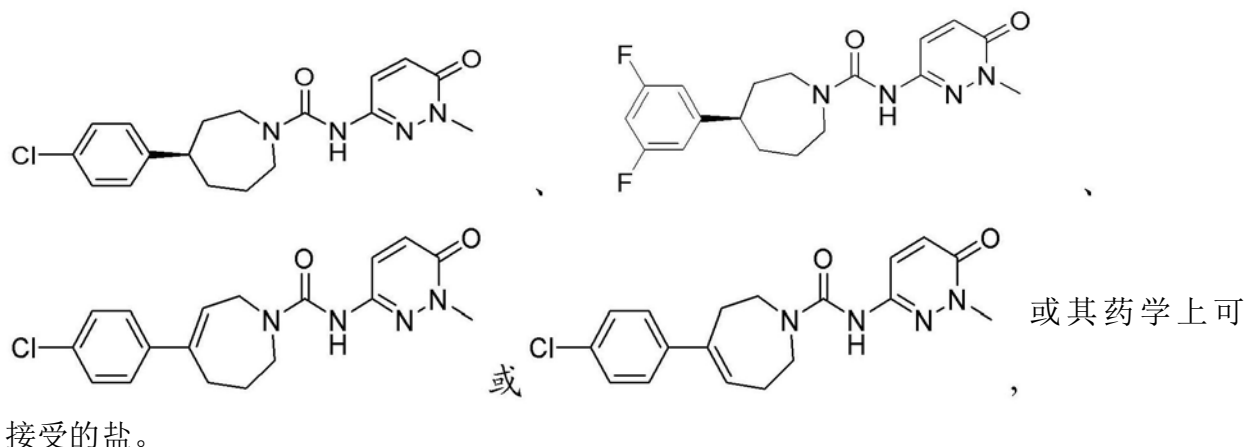
90. 如权利要求87-89中任一项所述的化合物,其中 L^1 是

91. 如权利要求87-90中任一项所述的化合物,其中 L^2 不存在。

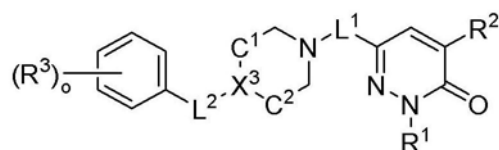
92. 如权利要求87-91中任一项所述的化合物,其中 o 是1或2。

93. 如权利要求87-92中任一项所述的化合物,其中 R^3 是卤基。

94. 如权利要求87所述的化合物,其中所述化合物是



95. 如权利要求62所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-D)的结构:



(III-D)

其中:

o 是0、1、2、3、4或5;

C^1 和 C^2 任选地结合以形成键;

R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 各自独立地是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

X^3 是 CR^4 或N;或者 X^3 和 C^1 或 C^2 结合以形成任选取代的烯烃;

R^4 是H、 OR^6 、任选取代的 C_{1-6} 烷基或卤基;

L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5-$;

X^5 是NH、O或任选取代的 C_{1-6} 烷基;并且

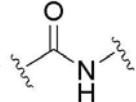
L^2 是O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在;或者 X^3 和 L^2 结合以形成任选取代的烯烃,

或其药学上可接受的盐;

其中所述化合物不具有化合物40或化合物106的结构。

96. 如权利要求95所述的化合物,其中 R^2 是H。

97. 如权利要求95或96所述的化合物,其中 R^1 是甲基。

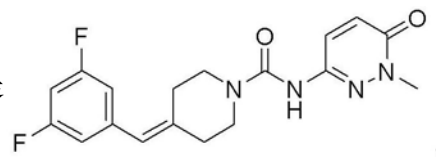
98. 如权利要求95-97中任一项所述的化合物,其中 L^1 是 .

99. 如权利要求95-98中任一项所述的化合物,其中 X^3 和 L^2 结合以形成任选取代的烯烃。

100. 如权利要求95-99中任一项所述的化合物,其中 o 是2。

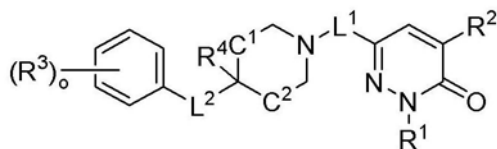
101. 如权利要求95-100中任一项所述的化合物,其中 R^3 是卤基。

102. 如权利要求95所述的化合物, 其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

103. 如权利要求95所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (III-D-1) 的结构:



(III-D-1)

其中:

o 是 0、1、2、3、4 或 5;

C^1 和 C^2 任选地结合以形成键;

R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 各自独立地是 H 或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

R^4 是 H、 OR^6 、任选取代的 C_{1-6} 烷基或卤基;

L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5-$;

X^5 是 NH、O 或任选取代的 C_{1-6} 烷基; 并且

L^2 是 O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在;

或其药学上可接受的盐;

其中所述化合物不具有化合物 40 或化合物 106 的结构。

104. 如权利要求 103 所述的化合物, 其中 R^2 是 H。

105. 如权利要求 103 或 104 所述的化合物, 其中 R^1 是 H。

106. 如权利要求 103-105 中任一项所述的化合物, 其中 L^1 是

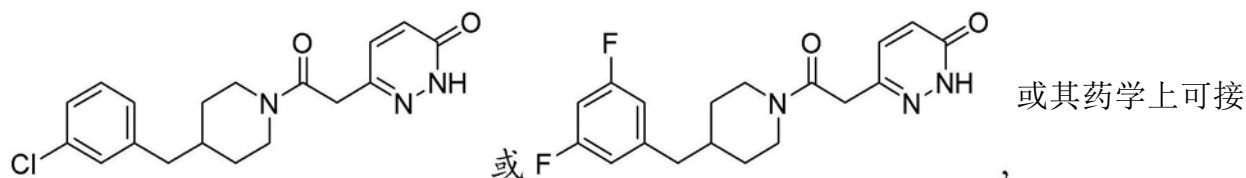
107. 如权利要求 103-106 中任一项所述的化合物, 其中 L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

108. 如权利要求 103-107 中任一项所述的化合物, 其中 o 是 1 或 2。

109. 如权利要求 103-108 中任一项所述的化合物, 其中 R^3 是卤基。

110. 如权利要求 103-109 中任一项所述的化合物, 其中 R^4 是 H。

111. 如权利要求 103 所述的化合物, 其中所述化合物是



受的盐。

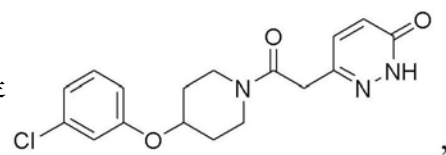
112. 如权利要求 103-106 所述的化合物, 其中 L^2 是 O。

113. 如权利要求 112 所述的化合物, 其中 o 是 1。

114. 如权利要求112或113所述的化合物,其中R³是卤基。

115. 如权利要求112-114中任一项所述的化合物,其中R⁴是H。

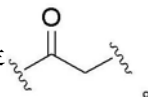
116. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

117. 如权利要求103或104所述的化合物,其中R¹是甲基。

118. 如权利要求117所述的化合物,其中L¹是



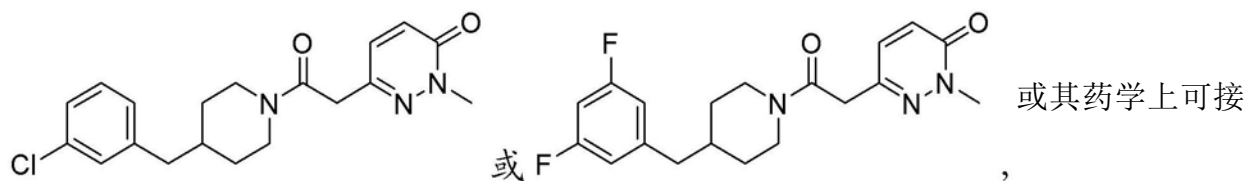
119. 如权利要求117或118所述的化合物,其中L²是任选取代的C₁₋₆烷基。

120. 如权利要求117-119中任一项所述的化合物,其中o是1或2。

121. 如权利要求117-120中任一项所述的化合物,其中R³是卤基。

122. 如权利要求117-121中任一项所述的化合物,其中R⁴是H。

123. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



受的盐。

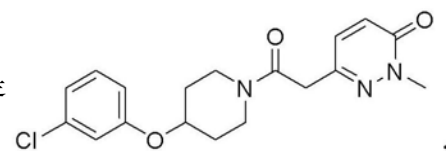
124. 如权利要求117或118所述的化合物,其中L²是O。

125. 如权利要求124所述的化合物,其中o是1。

126. 如权利要求124或125所述的化合物,其中R³是卤基。

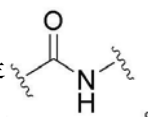
127. 如权利要求124-126中任一项所述的化合物,其中R⁴是H。

128. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

129. 如权利要求117所述的化合物,其中L¹是



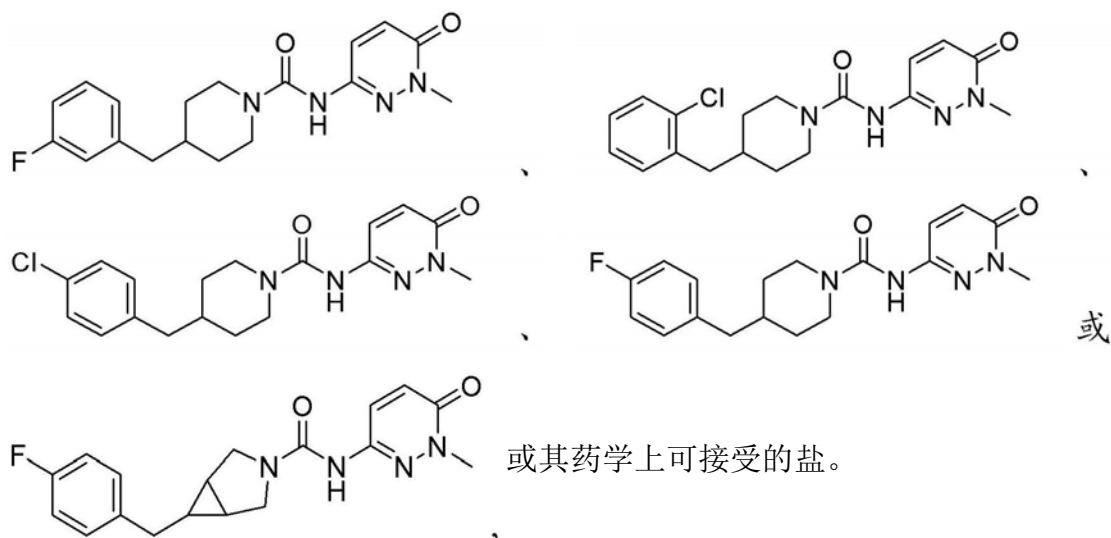
130. 如权利要求117或129所述的化合物,其中L²是任选取代的C₁₋₆烷基。

131. 如权利要求129或130所述的化合物,其中o是1。

132. 如权利要求129-131中任一项所述的化合物,其中R³是卤基。

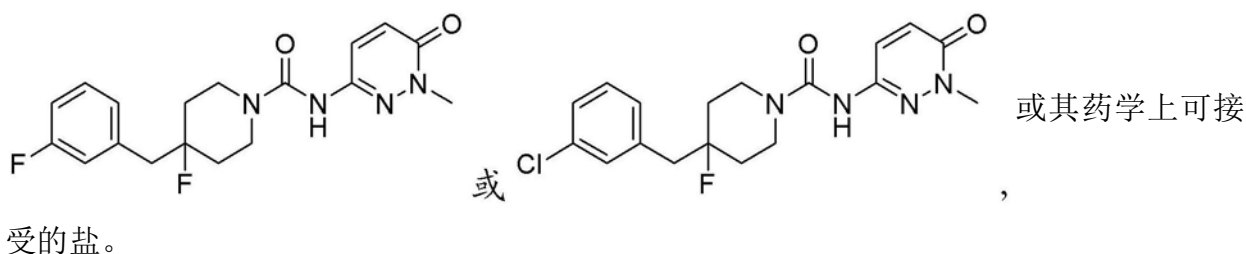
133. 如权利要求129-132中任一项所述的化合物,其中R⁴是H。

134. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



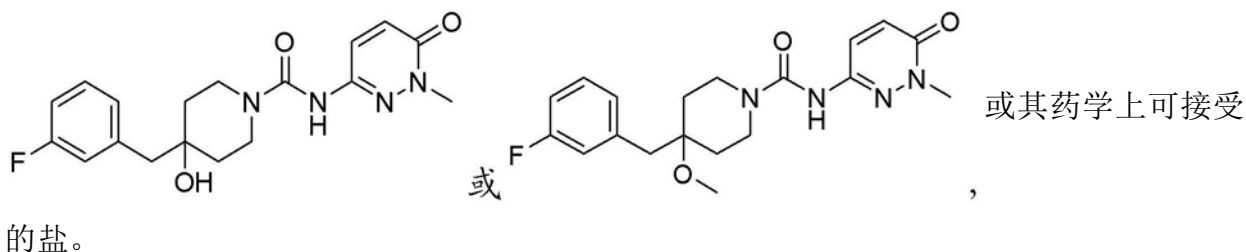
135. 如权利要求129-132中任一项所述的化合物,其中 R^4 是氟基。

136. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



137. 如权利要求129-132中任一项所述的化合物,其中 R^4 是 OR^6 。

138. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是

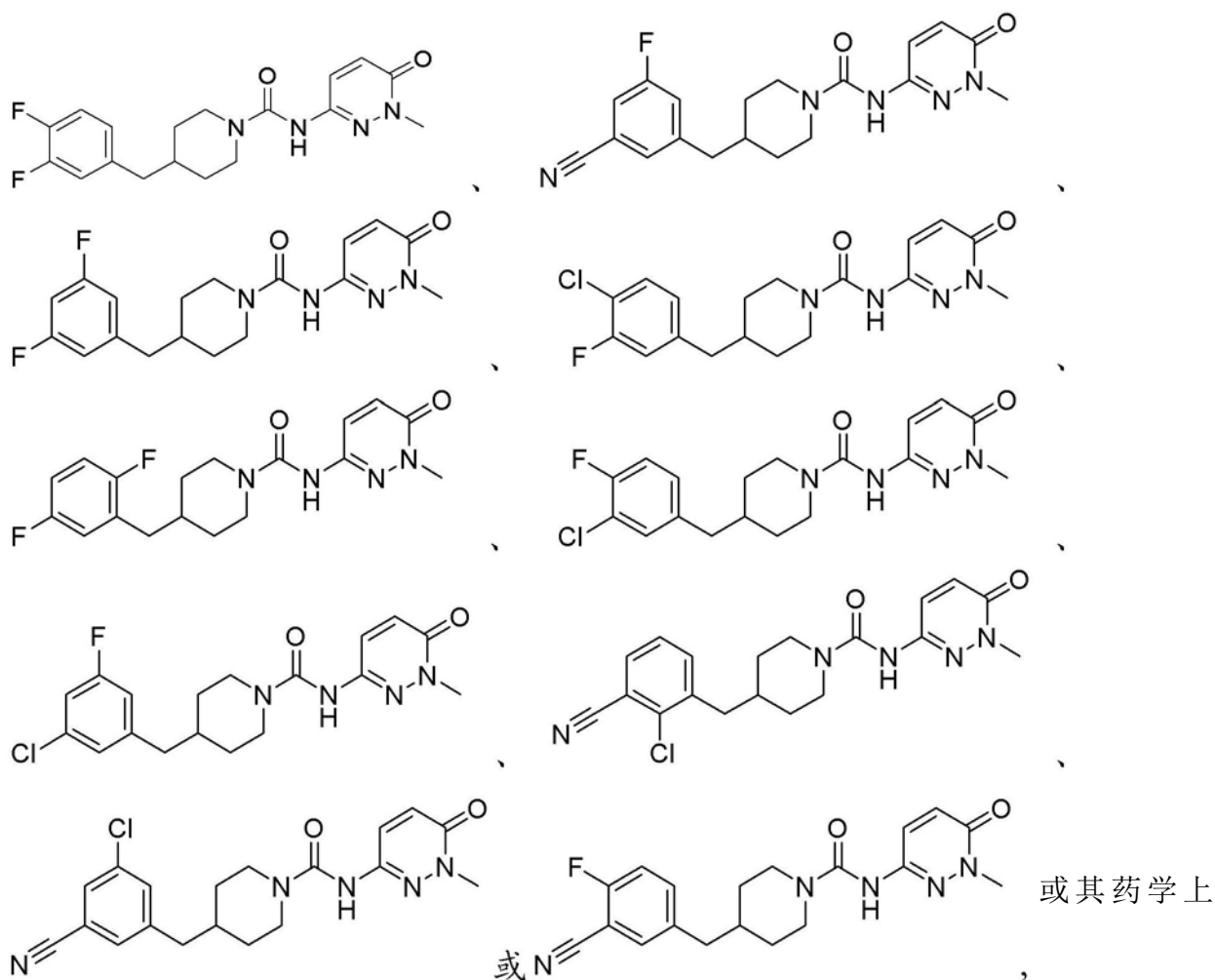


139. 如权利要求129或130所述的化合物,其中 o 是2。

140. 如权利要求139所述的化合物,其中每个 R^3 独立地是卤基或氰基。

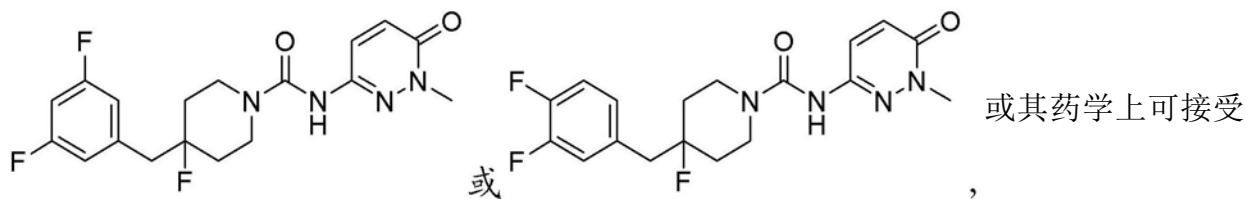
141. 如权利要求139或140所述的化合物,其中 R^4 是H。

142. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



143. 如权利要求139或140所述的化合物, 其中 R^4 是氟基。

144. 如权利要求103所述的化合物, 其中所述化合物是



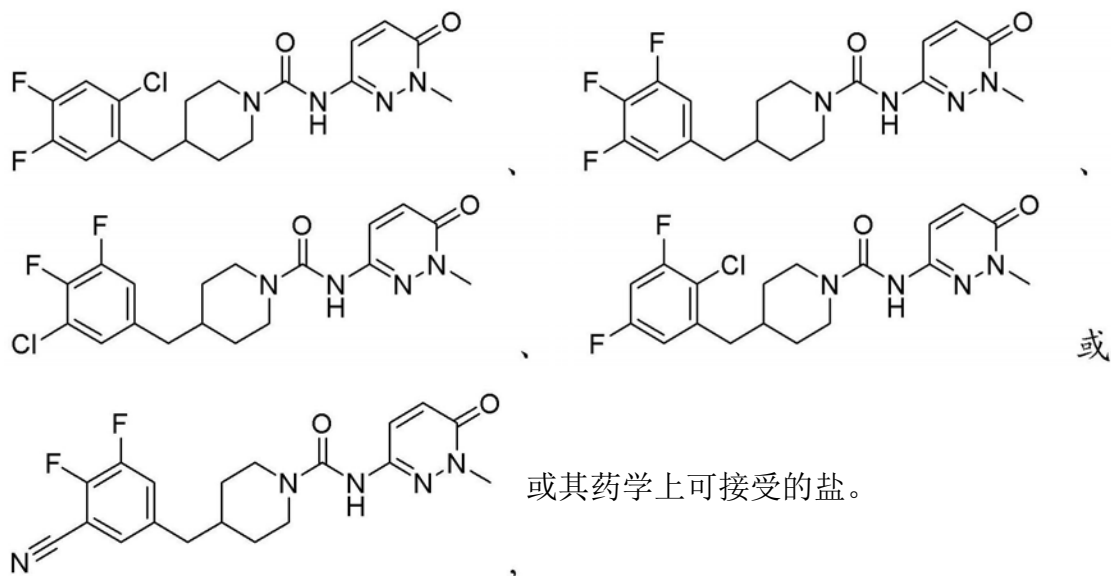
的盐。

145. 如权利要求129或130所述的化合物, 其中 o 是3。

146. 如权利要求145所述的化合物, 其中每个 R^3 独立地是卤基或氰基。

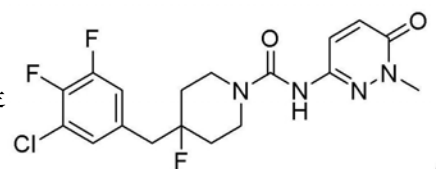
147. 如权利要求145或146所述的化合物, 其中 R^4 是H。

148. 如权利要求103所述的化合物, 其中所述化合物是



149. 如权利要求145或146所述的化合物,其中R⁴是氟基。

150. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



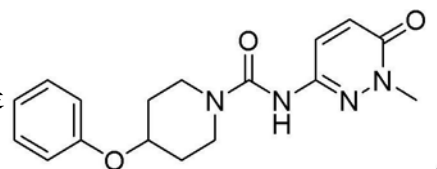
或其药学上可接受的盐。

151. 如权利要求117或129所述的化合物,其中L²是O。

152. 如权利要求151所述的化合物,其中o是O。

153. 如权利要求151或152所述的化合物,其中R⁴是H。

154. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



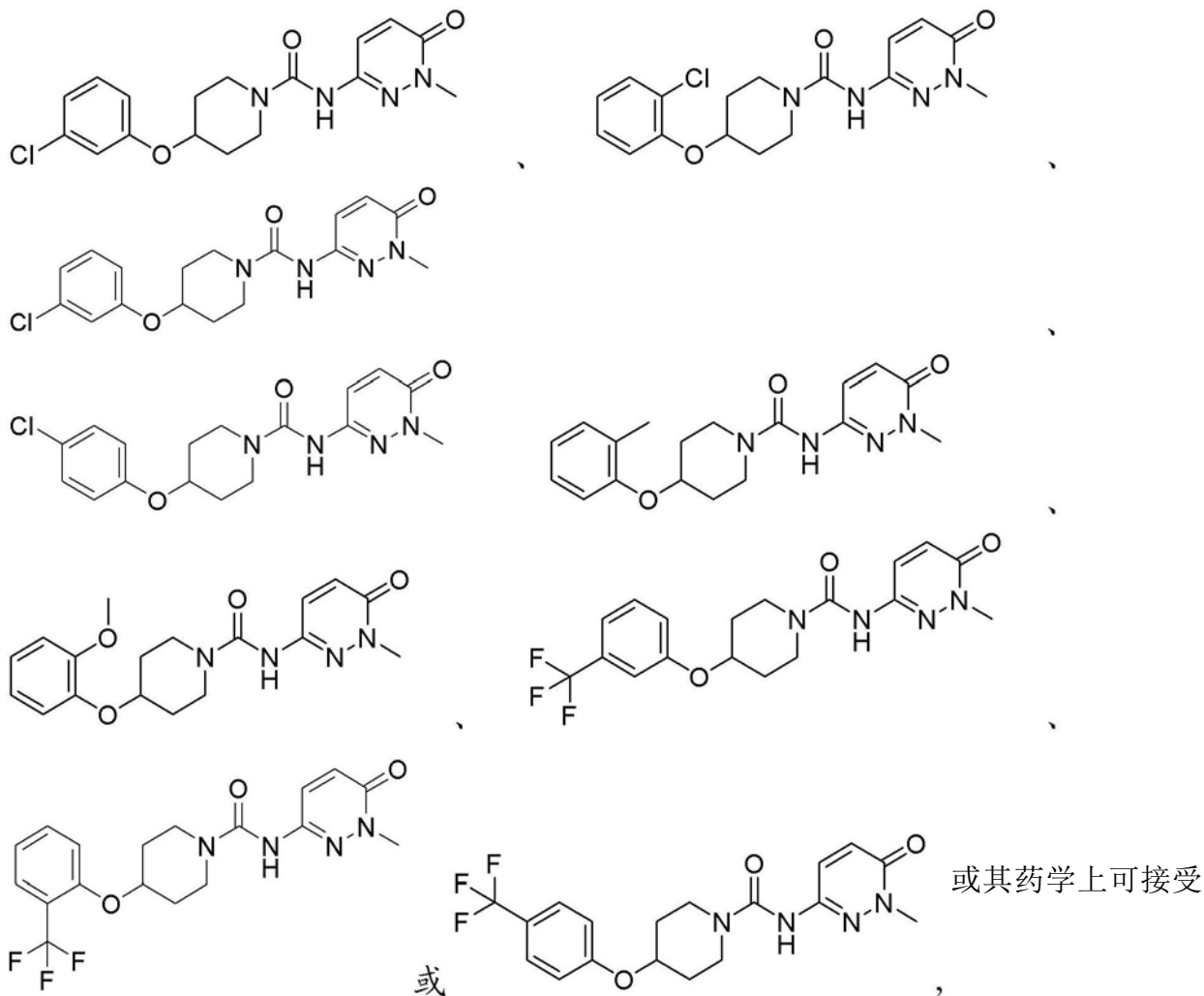
或其药学上可接受的盐。

155. 如权利要求151所述的化合物,其中o是1。

156. 如权利要求155所述的化合物,其中R³是卤基、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆全氟烷基。

157. 如权利要求155或156所述的化合物,其中R⁴是H。

158. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



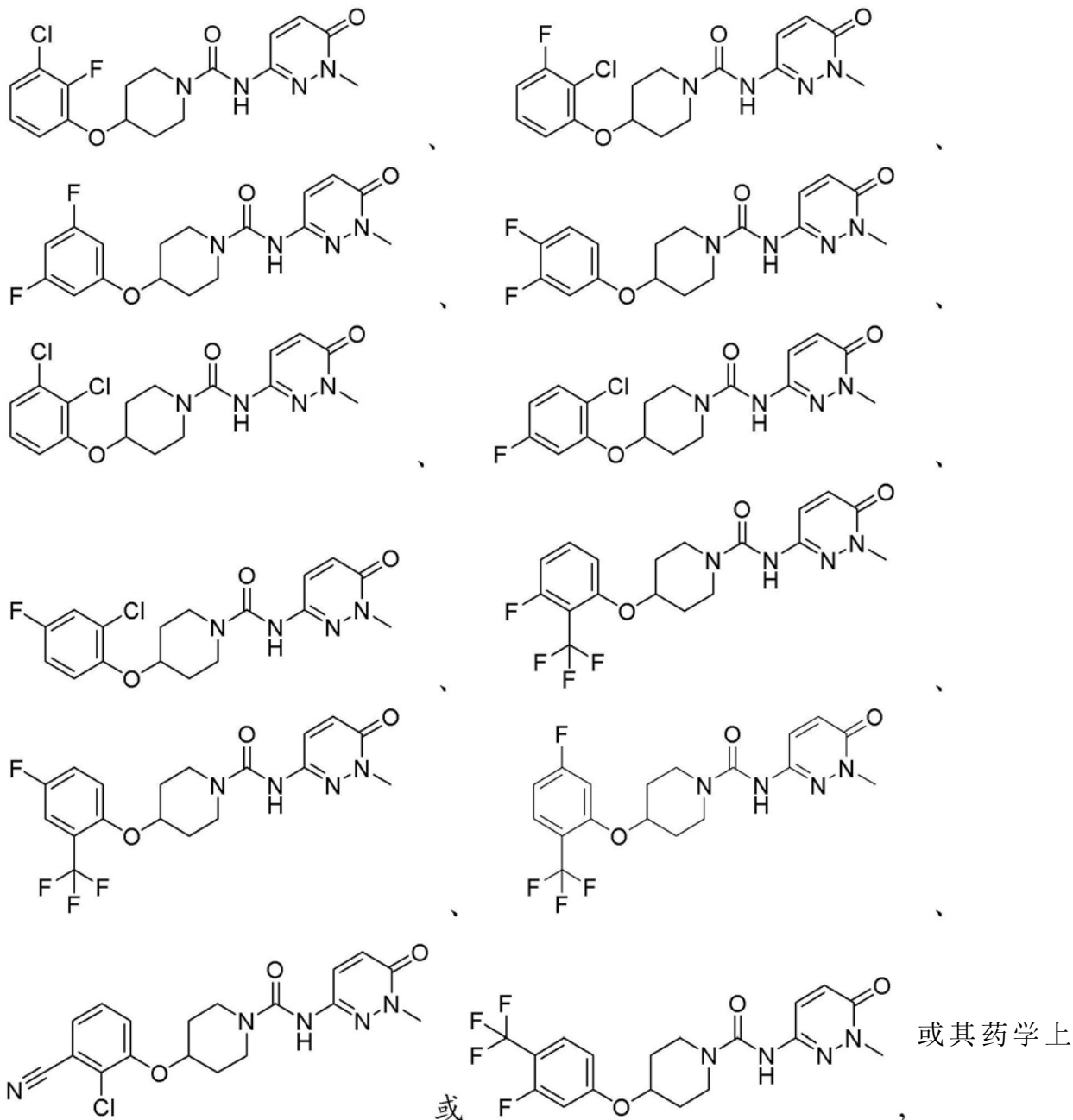
的盐。

159. 如权利要求151所述的化合物, 其中o是2。

160. 如权利要求159所述的化合物, 其中每个 R^3 独立地是卤基、 C_{1-6} 全氟烷基或氰基。

161. 如权利要求159或160所述的化合物, 其中 R^4 是H。

162. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



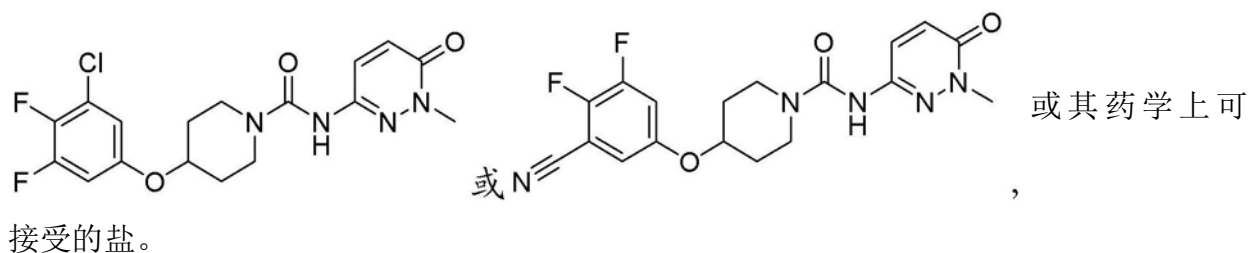
可接受的盐。

163. 如权利要求151所述的化合物, 其中o是3。

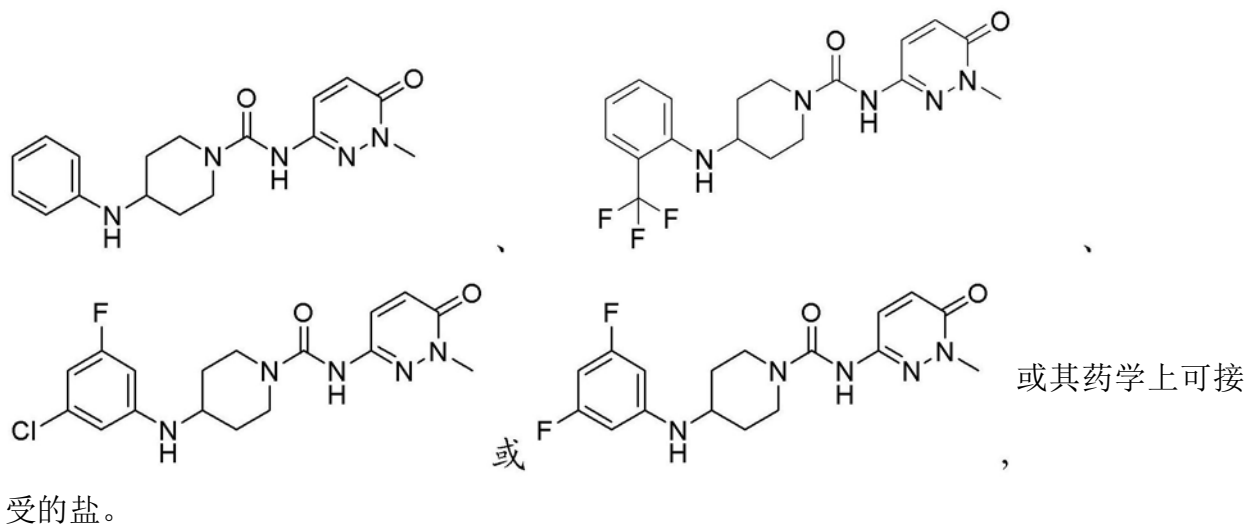
164. 如权利要求163所述的化合物, 其中R³是卤基或氰基。

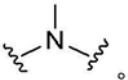
165. 如权利要求163或164所述的化合物, 其中R⁴是H。

166. 如权利要求103所述的化合物, 其中所述化合物是

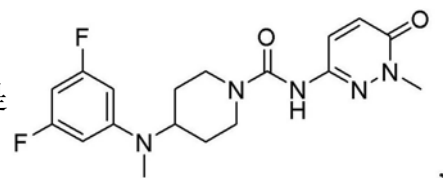


167. 如权利要求117或129所述的化合物,其中 L^2 是 NR^5 。
 168. 如权利要求167所述的化合物,其中 L^2 是NH。
 169. 如权利要求167或168所述的化合物,其中o是0、1或2。
 170. 如权利要求167-169中任一项所述的化合物,其中 R^3 是卤基或 C_{1-6} 全氟烷基。
 171. 如权利要求167-170中任一项所述的化合物,其中 R^4 是H。
 172. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是

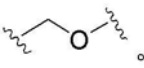


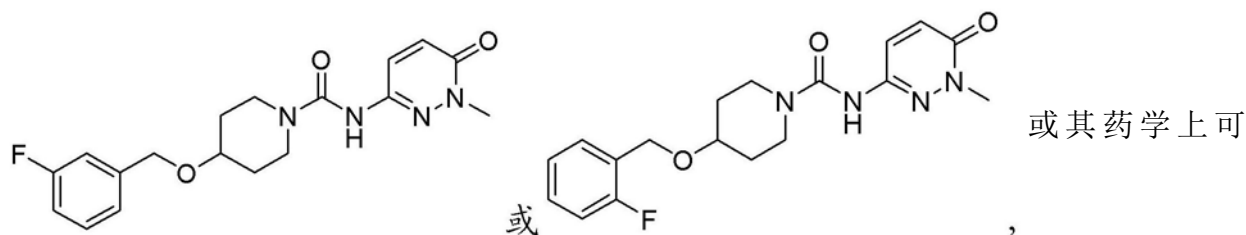
173. 如权利要求167所述的化合物,其中 L^2 是。
 174. 如权利要求173所述的化合物,其中o是2。
 175. 如权利要求173或174所述的化合物,其中 R^3 是卤基。
 176. 如权利要求173-175中任一项所述的化合物,其中 R^4 是H。

177. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是

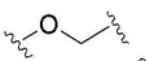


或其药学上可接受的盐。

178. 如权利要求117或129所述的化合物,其中 L^2 是任选取代的 C_{1-6} 杂烷基。
 179. 如权利要求178所述的化合物,其中 L^2 是。
 180. 如权利要求178或179所述的化合物,其中o是1。
 181. 如权利要求178-180中任一项所述的化合物,其中 R^3 是卤基。
 182. 如权利要求178-181中任一项所述的化合物,其中 R^4 是H。
 183. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



接受的盐。

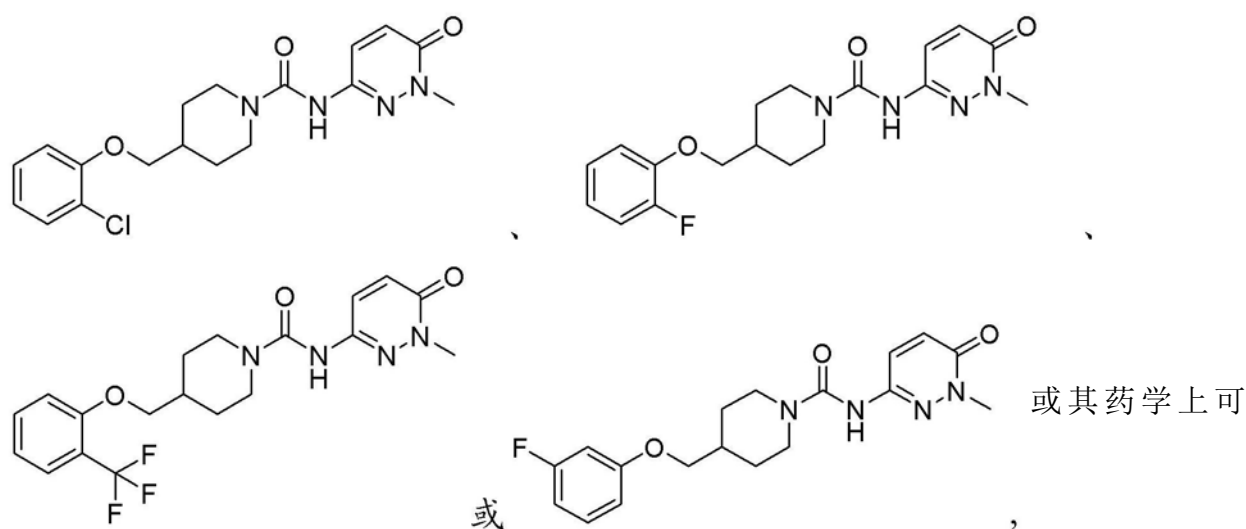
184. 如权利要求178所述的化合物, 其中 L^2 是 .

185. 如权利要求184所述的化合物, 其中 o 是1。

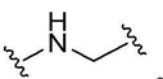
186. 如权利要求184或185所述的化合物, 其中 R^3 是卤基或 C_{1-6} 全氟烷基。

187. 如权利要求184-186中任一项所述的化合物, 其中 R^4 是H。

188. 如权利要求103所述的化合物, 其中所述化合物是



接受的盐。

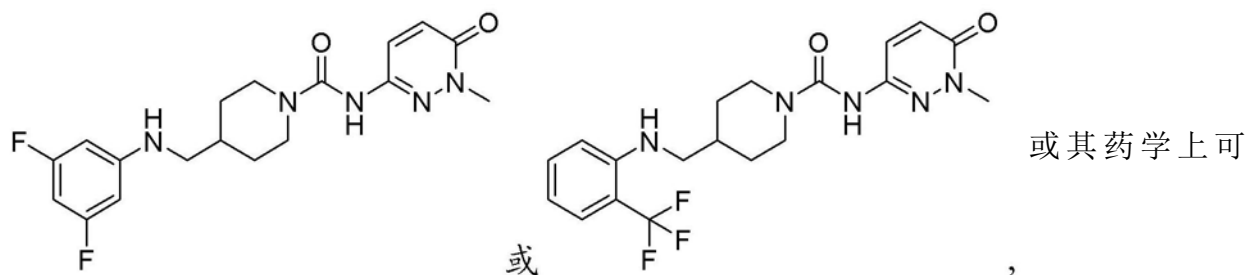
189. 如权利要求178所述的化合物, 其中 L^2 是 .

190. 如权利要求189所述的化合物, 其中 o 是1或2。

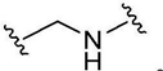
191. 如权利要求189或190所述的化合物, 其中 R^3 是卤基或 C_{1-6} 全氟烷基。

192. 如权利要求189-191中任一项所述的化合物, 其中 R^4 是H。

193. 如权利要求103所述的化合物, 其中所述化合物是



接受的盐。

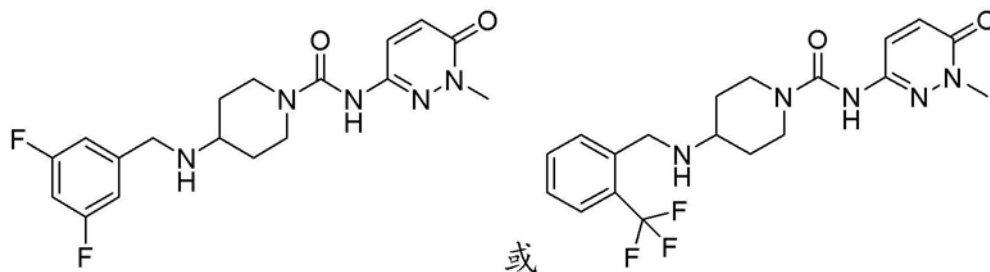
194. 如权利要求178所述的化合物, 其中 L^2 是 .

195. 如权利要求194所述的化合物, 其中 o 是1或2。

196. 如权利要求194或195所述的化合物, 其中 R^3 是卤基或 C_{1-6} 全氟烷基。

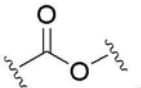
197. 如权利要求194-196中任一项所述的化合物, 其中 R^4 是H。

198. 如权利要求103所述的化合物, 其中所述化合物是



或其药学上可

接受的盐。

199. 如权利要求117所述的化合物, 其中 L^1 是 .

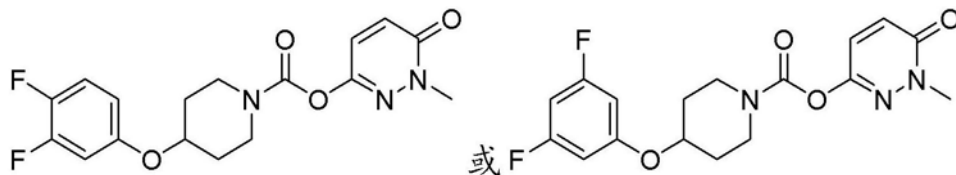
200. 如权利要求117或199所述的化合物, 其中 L^2 是O。

201. 如权利要求200所述的化合物, 其中 o 是1或2。

202. 如权利要求199-201中任一项所述的化合物, 其中 R^3 是卤基。

203. 如权利要求199-202中任一项所述的化合物, 其中 R^4 是H。

204. 如权利要求103所述的化合物, 其中所述化合物是



或其药学上可接受

的盐。

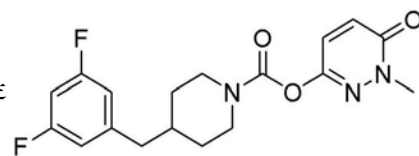
205. 如权利要求117或199所述的化合物, 其中 L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

206. 如权利要求205所述的化合物, 其中 o 是2。

207. 如权利要求205或206所述的化合物, 其中 R^3 是卤基。

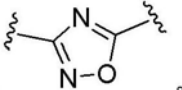
208. 如权利要求205-207中任一项所述的化合物, 其中 R^4 是H。

209. 如权利要求103所述的化合物, 其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

210. 如权利要求117所述的化合物, 其中 L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基。

211. 如权利要求210所述的化合物, 其中 L^1 是 .

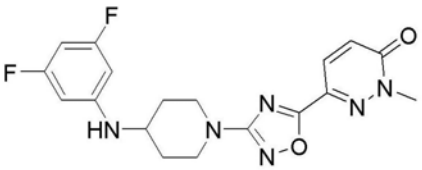
212. 如权利要求210或211所述的化合物,其中 L^2 是NH。

213. 如权利要求210-212中任一项所述的化合物,其中o是2。

214. 如权利要求210-213中任一项所述的化合物,其中 R^3 是卤基。

215. 如权利要求210-214中任一项所述的化合物,其中 R^4 是H。

216. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

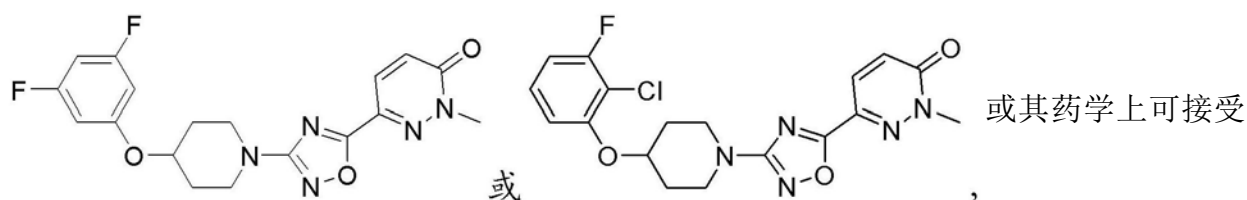
217. 如权利要求210或211所述的化合物,其中 L^2 是O。

218. 如权利要求217所述的化合物,其中o是2。

219. 如权利要求217或218所述的化合物,其中 R^3 是卤基。

220. 如权利要求217-219中任一项所述的化合物,其中 R^4 是H。

221. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



的盐。

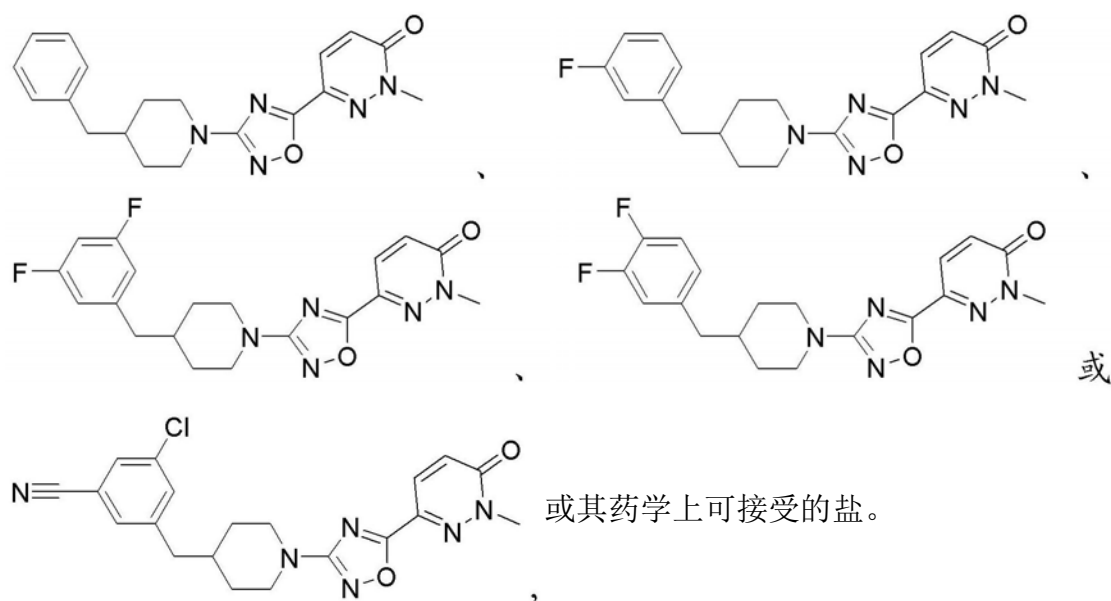
222. 如权利要求210或211所述的化合物,其中 L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

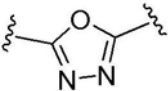
223. 如权利要求222所述的化合物,其中o是0、1或2。

224. 如权利要求222或223所述的化合物,其中每个 R^3 独立地是卤基或氰基。

225. 如权利要求222-224中任一项所述的化合物,其中 R^4 是H。

226. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



227. 如权利要求210所述的化合物, 其中 L^1 是 。

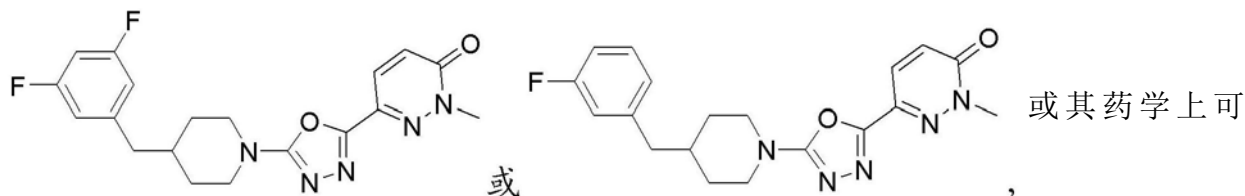
228. 如权利要求210或227所述的化合物, 其中 L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

229. 如权利要求227或228所述的化合物, 其中 o 是1或2。

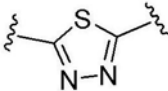
230. 如权利要求227-229中任一项所述的化合物, 其中 R^3 是卤基。

231. 如权利要求227-230中任一项所述的化合物, 其中 R^4 是H。

232. 如权利要求103所述的化合物, 其中所述化合物是



接受的盐。

233. 如权利要求210所述的化合物, 其中 L^1 是 。

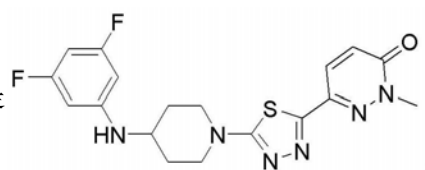
234. 如权利要求210或233所述的化合物, 其中 L^2 是NH。

235. 如权利要求233或234所述的化合物, 其中 o 是2。

236. 如权利要求233-235中任一项所述的化合物, 其中 R^3 是卤基。

237. 如权利要求233-236中任一项所述的化合物, 其中 R^4 是H。

238. 如权利要求103所述的化合物, 其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

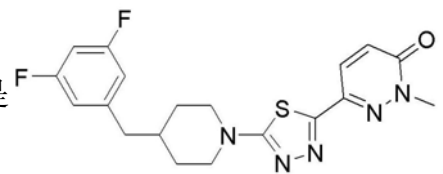
239. 如权利要求210或233所述的化合物, 其中 L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

240. 如权利要求239所述的化合物, 其中 o 是2。

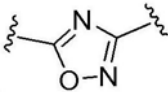
241. 如权利要求239或240所述的化合物, 其中 R^3 是卤基。

242. 如权利要求239-241中任一项所述的化合物, 其中 R^4 是H。

243. 如权利要求103所述的化合物, 其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

244. 如权利要求210所述的化合物, 其中 L^1 是 。

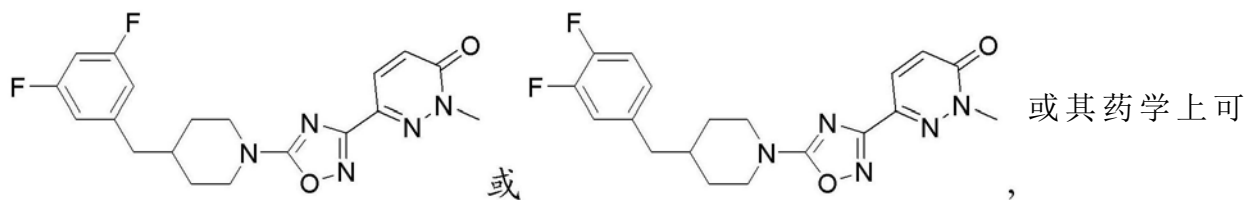
245. 如权利要求210或244所述的化合物, 其中 L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

246. 如权利要求244或245所述的化合物, 其中 o 是2。

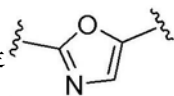
247. 如权利要求244-246中任一项所述的化合物,其中R³是卤基。

248. 如权利要求244-247中任一项所述的化合物,其中R⁴是H。

249. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



250. 如权利要求210所述的化合物,其中L¹是



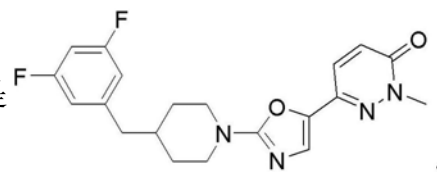
251. 如权利要求210或250所述的化合物,其中L²是任选取代的C₁₋₆烷基。

252. 如权利要求250或251所述的化合物,其中o是2。

253. 如权利要求250-252中任一项所述的化合物,其中R³是卤基。

254. 如权利要求250-253中任一项所述的化合物,其中R⁴是H。

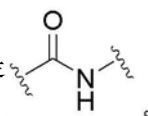
255. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

256. 如权利要求103或104所述的化合物,其中R¹是乙基。

257. 如权利要求256所述的化合物,其中L¹是



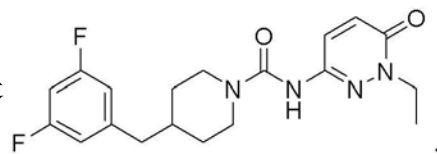
258. 如权利要求256或257所述的化合物,其中L²是任选取代的C₁₋₆烷基。

259. 如权利要求256-258中任一项所述的化合物,其中o是2。

260. 如权利要求256-259中任一项所述的化合物,其中R³是卤基。

261. 如权利要求256-260中任一项所述的化合物,其中R⁴是H。

262. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是

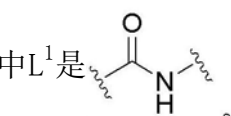


或其药学上可接受的盐。

263. 如权利要求103所述的化合物,其中R²是甲基。

264. 如权利要求103或263所述的化合物,其中R¹是甲基。

265. 如权利要求263或264所述的化合物,其中L¹是



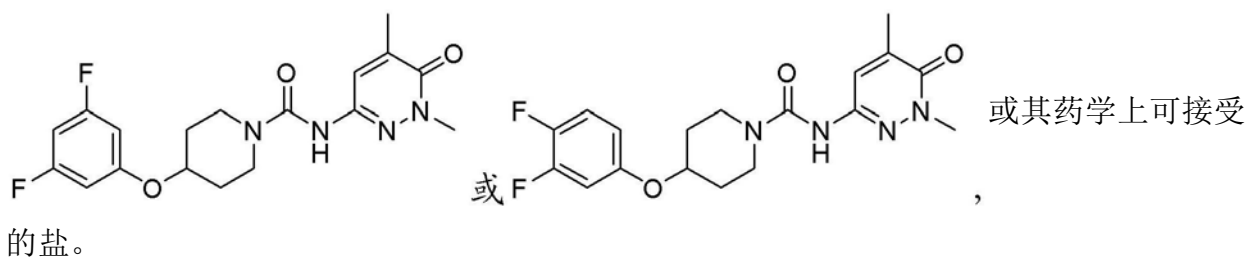
266. 如权利要求263-265中任一项所述的化合物,其中L²是O。

267. 如权利要求263-266中任一项所述的化合物,其中 o 是2。

268. 如权利要求263-267中任一项所述的化合物,其中 R^3 是卤基。

269. 如权利要求263-268中任一项所述的化合物,其中 R^4 是H。

270. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



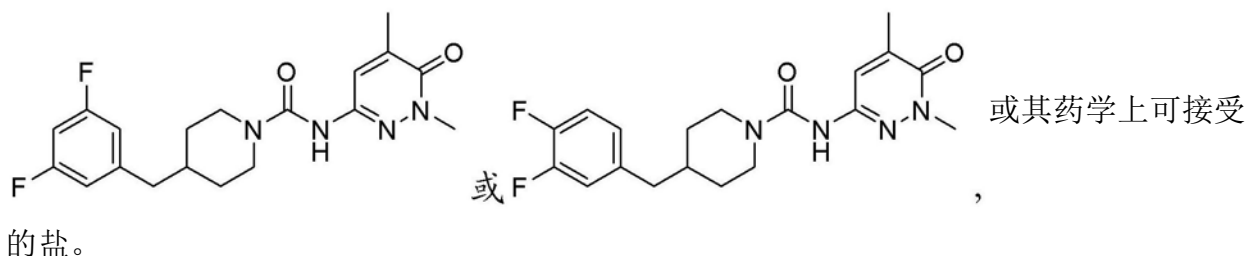
271. 如权利要求263-265所述的化合物,其中 L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

272. 如权利要求271所述的化合物,其中 o 是2。

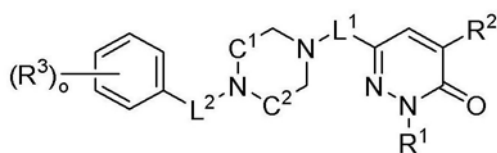
273. 如权利要求271或272所述的化合物,其中 R^3 是卤基。

274. 如权利要求271-273中任一项所述的化合物,其中 R^4 是H。

275. 如权利要求103所述的化合物,其中所述化合物是



276. 如权利要求95所述的化合物,其中所述化合物具有式(III-D-2)的结构:



(III-D-2)

其中:

o 是0、1、2、3、4或5;

C^1 和 C^2 任选地结合以形成键;

R^1 、 R^2 和 R^5 各自独立地是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5$;

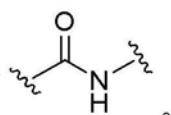
X^5 是NH、O或任选取代的 C_{1-6} 烷基;并且

L^2 是O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在;

或其药学上可接受的盐。

277. 如权利要求276所述的化合物,其中 R^1 是甲基。

278. 如权利要求276或277所述的化合物,其中 R^2 是H。

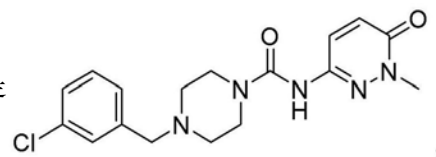
279. 如权利要求276-278中任一项所述的化合物,其中L¹是 .

280. 如权利要求276-279中任一项所述的化合物,其中L²是任选取代的C₁₋₆烷基。

281. 如权利要求276-280中任一项所述的化合物,其中o是1。

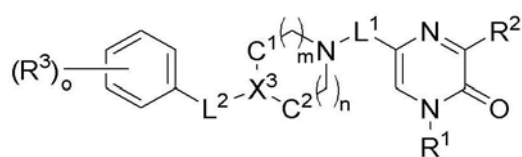
282. 如权利要求276-281中任一项所述的化合物,其中R³是卤基。

283. 如权利要求276所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

284. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(IV)的结构:



(IV)

其中:

m是0或1;

n是0、1或2;

o是0、1、2、3、4或5;

C¹和C²任选地结合以形成键;

R¹、R²、R⁵和R⁶各自独立地是H或任选取代的C₁₋₆烷基;

R³是卤基、氰基、C₁₋₆全氟烷基、任选取代的C₁₋₆烷氧基或任选取代的C₁₋₆烷基;

X³是CR⁴或N;或者X³和C¹或C²结合以形成任选取代的烯烃;

R⁴是H、OR⁶、任选取代的C₁₋₆烷基或卤基;

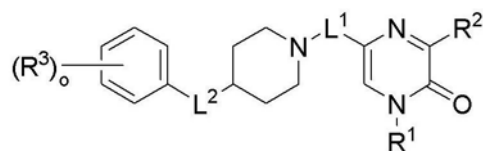
L¹是任选取代的C₅₋₁₀杂芳基或-C(O)-X⁵;

X⁵是NH、O或任选取代的C₁₋₆烷基;并且

L²是O、NR⁵、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₆杂烷基或不存在;或者X³和L²结合以形成任选取代的烯烃,

或其药学上可接受的盐。

285. 如权利要求284所述的化合物,其中所述化合物具有式(IV-A)的结构:



(IV-A)

其中:

o是0、1、2、3、4或5;

R^1 、 R^2 和 R^5 各自独立地是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基；

R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基；

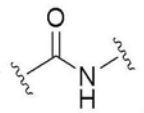
L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5-$ ；

X^5 是NH、O或任选取代的 C_{1-6} 烷基；并且

L^2 是O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在；或其药学上可接受的盐。

286. 如权利要求284或285所述的化合物，其中 R^2 是H。

287. 如权利要求284-286中任一项所述的化合物，其中 R^1 是甲基。

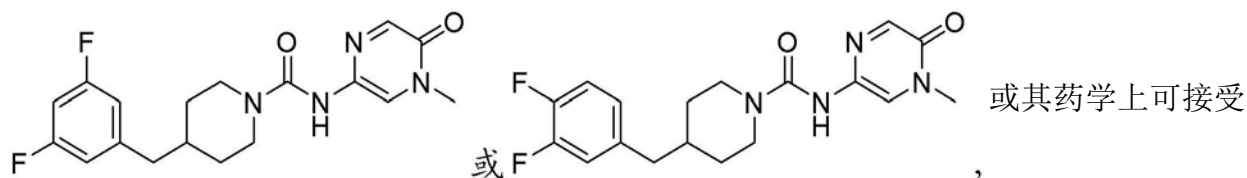
288. 如权利要求284-287中任一项所述的化合物，其中 L^1 是 。

289. 如权利要求284-288中任一项所述的化合物，其中 L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

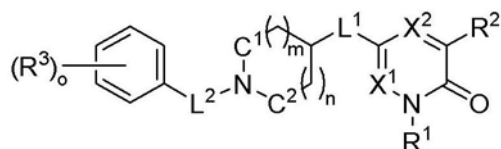
290. 如权利要求284-289中任一项所述的化合物，其中o是2。

291. 如权利要求284-290中任一项所述的化合物，其中 R^3 是卤基。

292. 如权利要求284所述的化合物，其中所述化合物是



293. 如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有式(V)的结构：



(V)

其中：

m是0或1；

n是0、1或2；

o是0、1、2、3、4或5；

C^1 和 C^2 任选地结合以形成键；

R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 各自独立地是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基；

R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基；

X^1 和 X^2 各自独立地是CH或N，其中 X^1 和 X^2 不都是N；

L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5-$ ；

X^5 是NH、O或任选取代的 C_{1-6} 烷基；并且

L^2 是O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在；或其药学上可接受的盐。

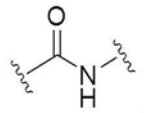
294. 如权利要求293所述的化合物,其中 X^1 是N并且 X^2 是CH。

295. 如权利要求293或294所述的化合物,其中 R^2 是H。

296. 如权利要求293-295中任一项所述的化合物,其中 R^1 是甲基。

297. 如权利要求293-296中任一项所述的化合物,其中m是1。

298. 如权利要求293-297中任一项所述的化合物,其中n是1。

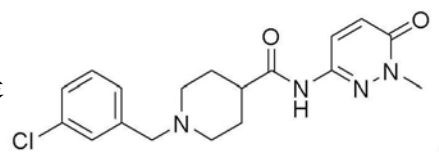
299. 如权利要求293-298中任一项所述的化合物,其中 L^1 是 .

300. 如权利要求293-299中任一项所述的化合物,其中 L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。

301. 如权利要求293-300中任一项所述的化合物,其中o是1。

302. 如权利要求293-301中任一项所述的化合物,其中 R^3 是卤基。

303. 如权利要求293所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

304. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至303中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

305. 一种治疗有需要的受试者的神经病症的方法,所述方法包括施用有效量的如权利要求1至303中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求304所述的药物组合物。

306. 一种抑制细胞中与蛋白质相关的毒性的方法,所述方法包括施用有效量的如权利要求1至303中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

307. 如权利要求306所述的方法,其中所述毒性是 α -突触核蛋白相关毒性。

308. 如权利要求307所述的方法,其中所述毒性是载脂蛋白E4 (ApoE4) 相关毒性。

309. 如权利要求306-308中任一项所述的方法,其中所述细胞是哺乳动物神经细胞。

310. 一种治疗有需要的受试者的硬脂酰辅酶A去饱和酶 (SCD) 相关病症的方法,所述方法包括施用有效量的如权利要求1至303中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求304所述的组合物。

311. 一种治疗有需要的受试者的原发性脑癌的方法,所述方法包括施用有效量的如权利要求1-303中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求304所述的药物组合物。

312. 如权利要求311所述的方法,其中所述原发性脑癌是神经胶质瘤。

313. 如权利要求312所述的方法,其中所述神经胶质瘤是星形细胞瘤。

314. 如权利要求313所述的方法,其中所述星形细胞瘤是胶质母细胞瘤。

315. 如权利要求311-314中任一项所述的方法,其中所述癌症确定或预测会对一种或多种化学治疗剂具有抗性。

316. 如权利要求311-315中任一项所述的方法,其中所述癌症对一种或多种化学治疗剂没有反应。

317. 如权利要求315或316所述的方法,其中一种或多种治疗剂选自替莫唑胺、卡莫司

汀、贝伐单抗、洛莫司汀、依维莫司、长春新碱或丙卡巴肼的组。

318. 如权利要求317所述的方法,其中一种或多种治疗剂是替莫唑胺。

319. 如权利要求311-318中任一项所述的方法,其中还向所述受试者施用一种或多种另外的治疗干预。

320. 如权利要求319所述的方法,其中一种或多种另外的治疗干预包括外科手术、放射和/或一种或多种另外的化学治疗剂。

321. 如权利要求320所述的方法,其中一种或多种另外的治疗干预是一种或多种化学治疗剂。

322. 如权利要求321所述的方法,其中一种或多种化学治疗剂选自替莫唑胺、卡莫司汀、贝伐单抗、洛莫司汀、依维莫司、长春新碱或丙卡巴肼的组。

323. 如权利要求322所述的方法,其中一种或多种化学治疗剂是替莫唑胺。

化合物及其用途

背景技术

[0001] 对引起疾病的分子扰动的不完全理解,以及有限的稳健模型系统库,导致未能产生针对常见和进行性的神经病症(诸如帕金森氏病(PD)和阿尔茨海默氏病(AD))的成功的疾病改善疗法。在许多方面正在取得进展,以寻找可阻止这些病症进展的剂。然而,本疗法对于这些疾病中的大多数(若非全部)提供非常小的缓解。具体地说,需要更好的用于治疗神经退行性疾病的方法和组合物,以改善受此类疾病折磨的人的生活质量。

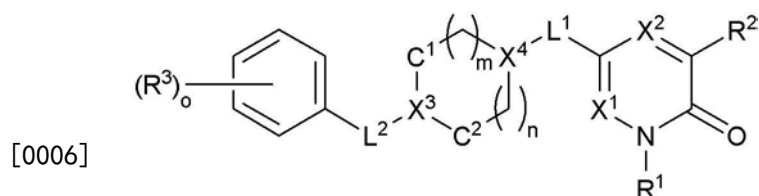
[0002] 另外,脑和神经系统的癌症是最难治疗的癌症之一。这些癌症患者的预后取决于肿瘤的类型和位置及其发展阶段。对于许多类型的脑癌,症状出现后的平均预期寿命可能是几个月或一两年。治疗主要由外科手术去除和放射疗法组成。还使用化学疗法,但合适的化学治疗剂的范围是有限的。将已知的化学治疗剂与外科手术和放射一起使用很少能将存活延长到远超过仅通过外科手术和放射产生的存活。

[0003] 因此,需要开发可改变脑疾病(包括原发性脑癌)和神经退行性疾病进程的疗法。

发明内容

[0004] 本发明的特征在于调节SCD(例如SCD1和/或SCD5)活性的化合物、包含此类化合物的药物组合物,以及利用此类化合物和组合物调节SCD活性用于治疗原发性脑癌和与由蛋白质引起的毒性相关的疾病和病症的方法,所述毒性诸如与蛋白质的错误折叠和/或聚集相关的毒性(例如神经病症诸如PD或AD)。

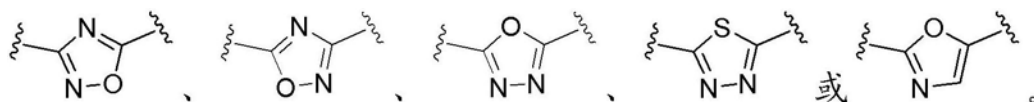
[0005] 在一方面,本发明的特征在于式(I)化合物:



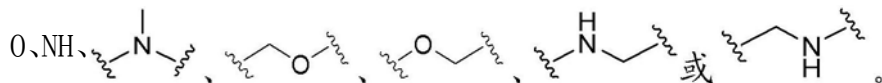
(I)

[0007] 其中:m是0或1;n是0、1或2;o是0、1、2、3、4或5;C¹和C²任选地结合以形成键;R¹、R²、R⁵和R⁶各自独立地是H或任选取代的C₁₋₆烷基;R³是卤基、氰基、C₁₋₆全氟烷基、任选取代的C₁₋₆烷氧基或任选取代的C₁₋₆烷基;X¹和X²各自独立地是CH或N,其中X¹和X²不都是N;X³是CR⁴或N;或X³和C¹或C²结合以形成任选取代的烯烃;X⁴是CH或N;其中X³和X⁴中的至少一个是N;R⁴是H、OR⁶、任选取代的C₁₋₆烷基或卤基;L¹是任选取代的C₅₋₁₀杂芳基或-C(O)-X⁵-;X⁵是NH、O或任选取代的C₁₋₆烷基;并且L²是O、NR⁵、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₆杂烷基或不存在;或X³和L²结合以形成任选取代的烯烃,或其药学上可接受的盐;其中化合物不具有化合物6、化合物12、化合物13、化合物40或化合物106的结构。

[0008] 在一些实施方案中,L¹是



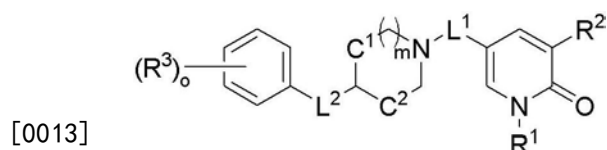
[0009] 在一些实施方案中, L^2 不存在、是 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基、



[0010] 在一些实施方案中, m 是 0 且 n 是 0; m 是 0 且 n 是 1; m 是 0 且 n 是 2; m 是 1 且 n 是 0; m 是 1 且 n 是 1; 或 m 是 1 且 n 是 2。

[0011] 在其他实施方案中, R^3 是卤基 (例如, F、Cl、Br 或 I)、氰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基、乙基)、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基 (例如, 甲氧基) 或 C_{1-6} 全氟烷基 (例如, 全氟甲基)。

[0012] 在某些实施方案中, 化合物具有式 (II) 的结构:



[0013]

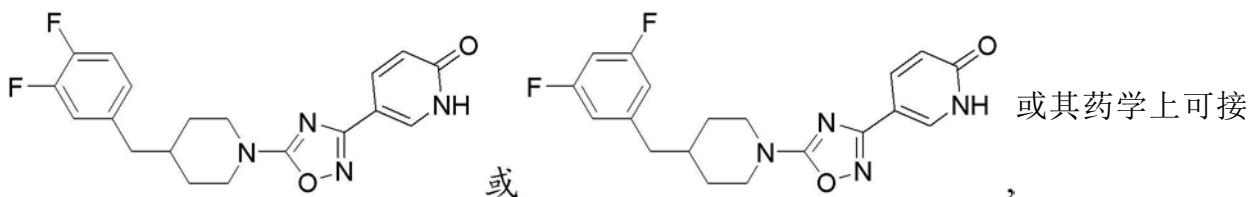
(II)

[0014] 其中: m 是 0 或 1; o 是 0、1、2、3、4 或 5; C^1 和 C^2 任选结合以形成键; R^1 、 R^2 和 R^5 各自独立地是 H 或任选取代的 C_{1-6} 烷基; R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基; L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5-$; X^5 是 NH、O 或任选取代的 C_{1-6} 烷基; 并且 L^2 是 O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在; 或其药学上可接受的盐; 其中化合物不具有化合物 6、化合物 12 或化合物 13 的结构。

[0015] 在一些实施方案中, R^2 是 H。在一些实施方案中, R^1 是 H。在一些实施方案中, m 是 1。在

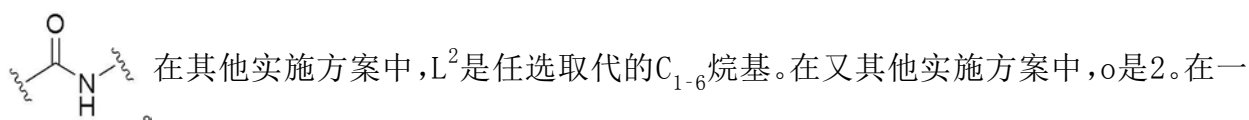
一些实施方案中, L^1 是 在一些实施方案中, L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实

施方案中, o 是 2。在一些实施方案中, R^3 是卤基。在特定的实施方案中, 化合物是

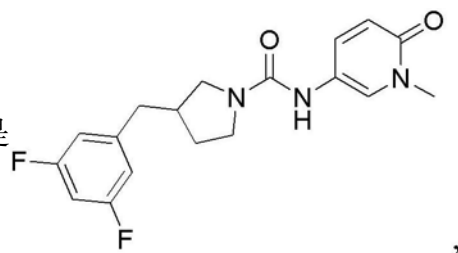


受的盐。

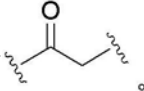
[0016] 在一些实施方案中, R^1 是甲基。在一些实施方案中, m 是 0。在一些实施方案中, L^1 是



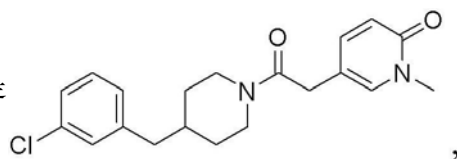
些实施方案中, R^3 是卤基。在特定的实施方案中, 化合物是



或其药学上可接受的盐。

[0017] 在其他实施方案中, m 是 1。在其他实施方案中, L^1 是 。在一些实施方案中, L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, o 是 1。在一些实施方案中, R^3 是卤基。在具体的

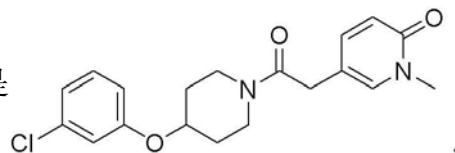
实施方案中, 化合物是



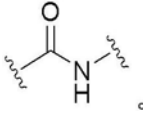
或其药学上可接受的盐。在其他实

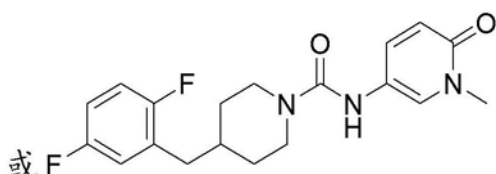
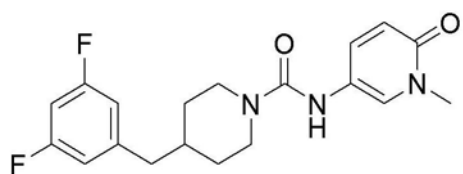
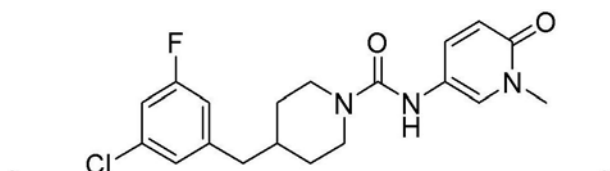
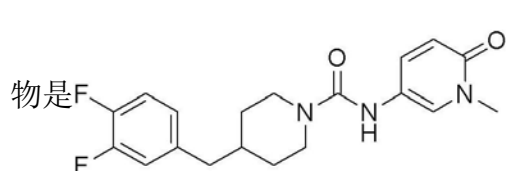
施方案中, L^2 是 0。在一些实施方案中, o 是 1。在一些实施方案中, R^3 是卤基。在特定的实施方

案中, 化合物是



或其药学上可接受的盐。

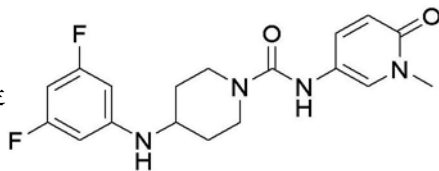
[0018] 在又其他实施方案中, L^1 是 。在一些实施方案中, L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, o 是 1 或 2。在一些实施方案中, R^3 是卤基。在再其他实施方案中, 化合



或其药学上可接受

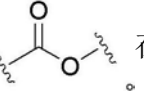
的盐。在其他实施方案中, L^2 是 NH。在一些实施方案中, o 是 2。在一些实施方案中, R^3 是卤基。

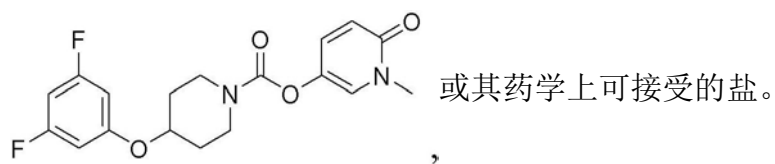
在特定的实施方案中, 化合物是



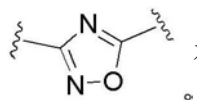
或其药学上可接受的盐。

在再其他实施方案中, L^2 是 0。在其他实施方案中, o 是 1。在一些实施方案中, R^3 是卤基。

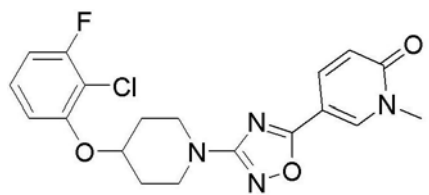
[0019] 在其他实施方案中, L^1 是 。在一些实施方案中, L^2 是 0。在一些实施方案中, o 是 1 或 2。在一些实施方案中, R^3 是卤基。在某些实施方案中, 化合物是



[0020] 在又其他实施方案中, L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基。在一些实施方案中, L^1 是

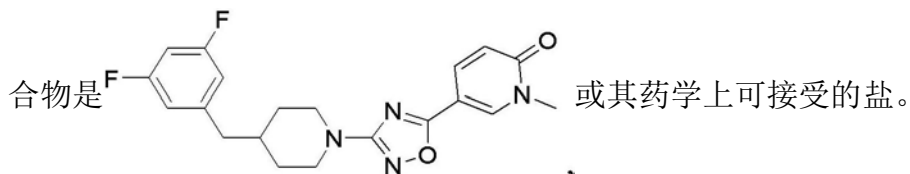


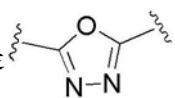
在一些实施方案中, L^2 是 0。在一些实施方案中, o 是 2。在一些实施方案中, R^3 是



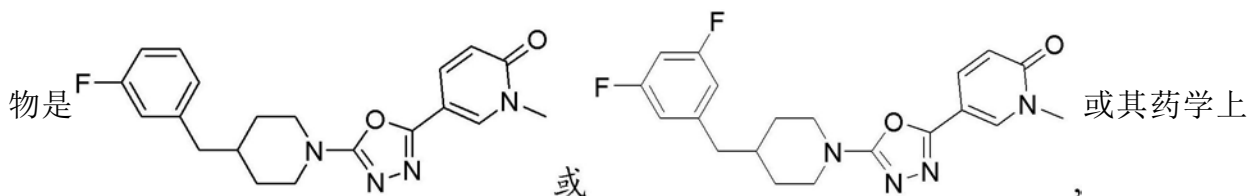
或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中, L^2 是任选取代

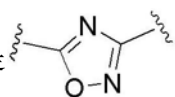
的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, o 是 2。在其他实施方案中, R^3 是卤基。在某些实施方案中, 化



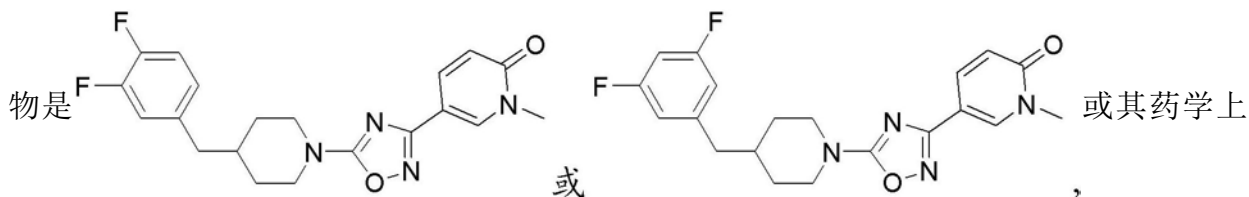
[0021] 在其他实施方案中, L^1 是  在一些实施方案中, L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷

基。在一些实施方案中, o 是 1 或 2。在一些实施方案中, R^3 是卤基。在特定的实施方案中, 化合

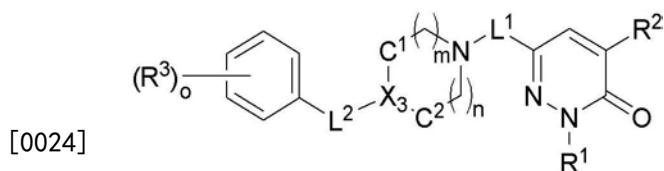


[0022] 在再其他实施方案中, L^1 是  在一些实施方案中, L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷

基。在一些实施方案中, o 是 2。在一些实施方案中, R^3 是卤基。在具体的实施方案中, 化合



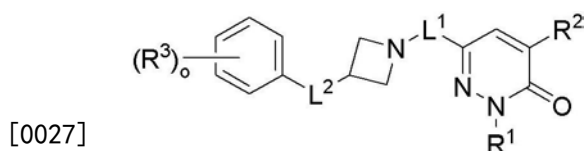
[0023] 在其他实施方案中, 化合物具有式 (III) 的结构:



(III)

[0025] 其中： m 是0或1； n 是0、1或2； o 是0、1、2、3、4或5； C^1 和 C^2 任选地结合以形成键； R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 各自独立地是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基； R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基； X^3 是 CR^4 或N；或 X^3 和 C^1 或 C^2 结合以形成任选取代的烯烃； R^4 是H、 OR^6 、任选取代的 C_{1-6} 烷基或卤基； L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5-$ ； X^5 是NH、O或任选取代的 C_{1-6} 烷基；并且 L^2 是O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在；或 X^3 和 L^2 结合以形成任选取代的烯烃或其药学上可接受的盐；其中化合物不具有化合物40或化合物106的结构。

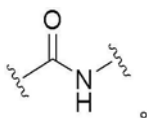
[0026] 在一些实施方案中，化合物具有式 (III-A) 的结构：



(III-A)

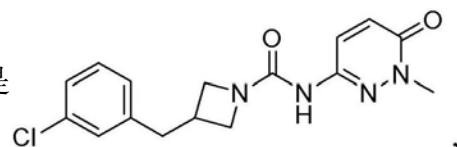
[0028] 其中： o 是0、1、2、3、4或5； R^1 、 R^2 和 R^5 各自独立地是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基； R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基； L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5-$ ； X^5 是NH、O或任选取代的 C_{1-6} 烷基；并且 L^2 是O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在；或其药学上可接受的盐。

[0029] 在一些实施方案中， R^2 是H。在一些实施方案中， R^1 是甲基。在一些实施方案中， L^1 是



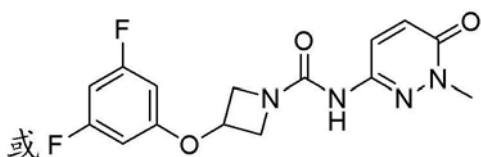
在其他实施方案中， L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在其他实施方案中， o 是1。在又其

他实施方案中， R^3 是卤基。在特定的实施方案中，化合物是



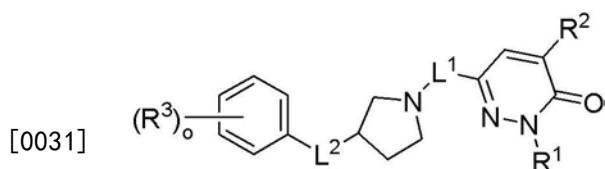
或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中， L^2 是O。在一些实施方案中， o 是2。在一些实施

方案中， R^3 是卤基。在某些实施方案中，化合物是



或其药学上可接受的盐。

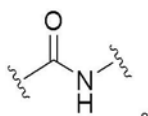
[0030] 在其他实施方案中，化合物具有式 (III-B) 的结构：



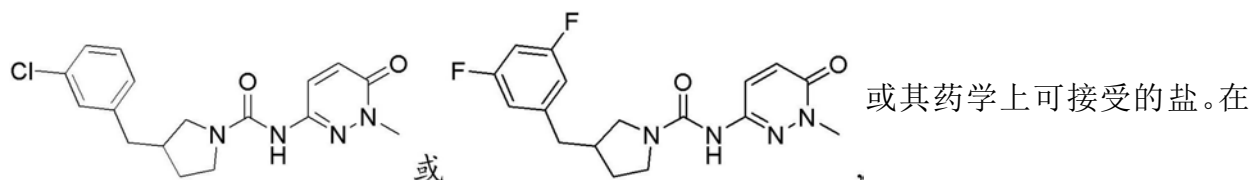
(III-B)

[0032] 其中： o 是0、1、2、3、4或5； R^1 、 R^2 和 R^5 各自独立地是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基； R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基； L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5-$ ； X^5 是NH、O或任选取代的 C_{1-6} 烷基；并且 L^2 是O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在；或其药学上可接受的盐。

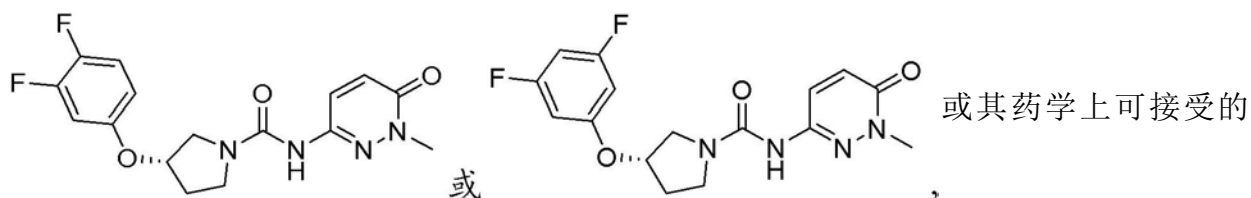
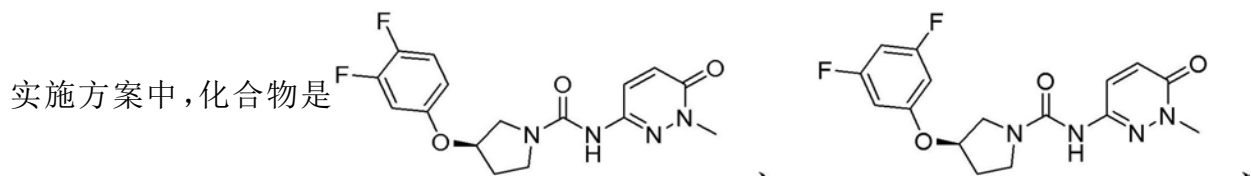
[0033] 在一些实施方案中， R^2 是H。在一些实施方案中， R^1 是甲基。在一些实施方案中， L^1 是



在其他实施方案中， L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中， o 是1或2。在一些实施方案中， R^3 是卤基。在特定的实施方案中，化合物是

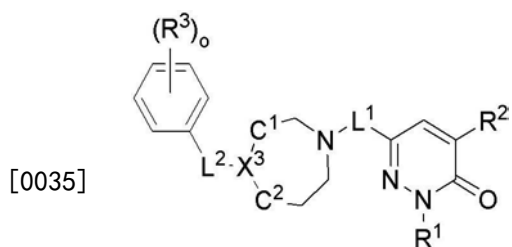


其他实施方案中， L^2 是O。在一些实施方案中， o 是2。在再其他实施方案中， R^3 是卤基。在一些



盐。

[0034] 在又其他实施方案中，化合物具有式(III-C)的结构：

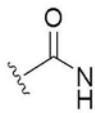


(III-C)

[0036] 其中： o 是0、1、2、3、4或5； C^1 和 C^2 任选地结合以形成键； R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 各自独立地是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基； R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的

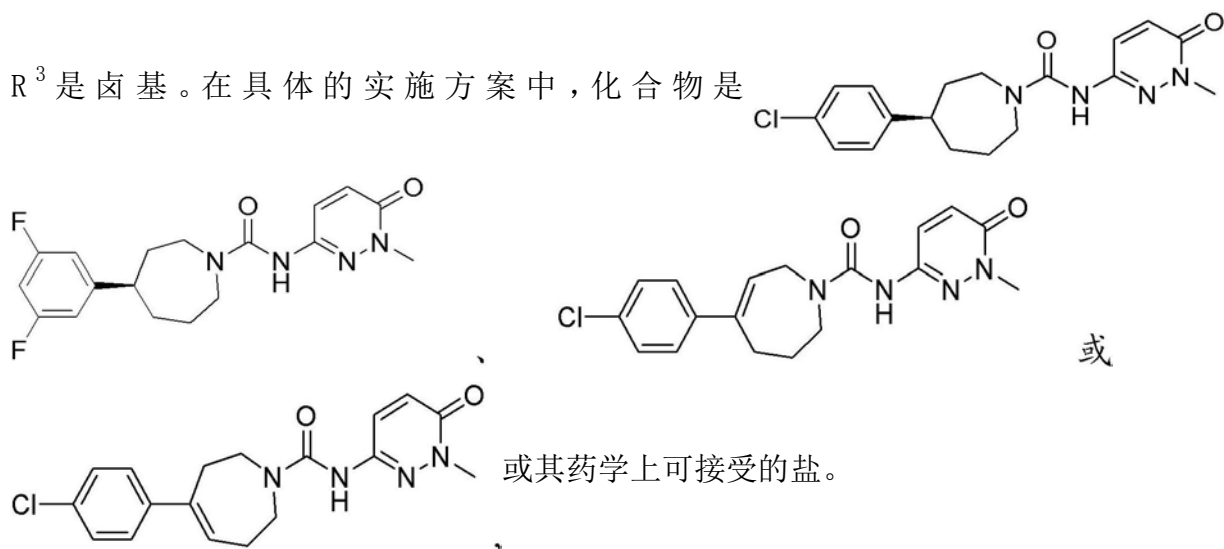
C_{1-6} 烷基; X^3 是 CR^4 或N;或 X^3 和 C^1 或 C^2 结合以形成任选取代的烯烃; R^4 是H、 OR^6 、任选取代的 C_{1-6} 烷基或卤基; L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5$; X^5 是NH、O或任选取代的 C_{1-6} 烷基;并且 L^2 是O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在;或 X^3 和 L^2 结合以形成任选取代的烯烃或其药学上可接受的盐。

[0037] 在一些实施方案中, R^2 是H。在一些实施方案中, R^1 是甲基。在其他实施方案中, L^1 是

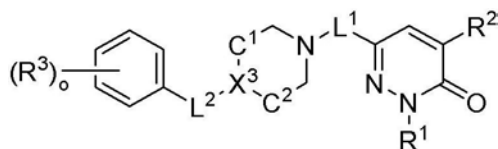


在一些实施方案中, L^2 不存在。在一些实施方案中, o 是1或2。在其他实施方案中,

R^3 是卤基。在具体的实施方案中, 化合物是



[0038] 在其他实施方案中, 化合物具有式 (III-D) 的结构:

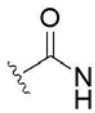


[0039]

(III-D)

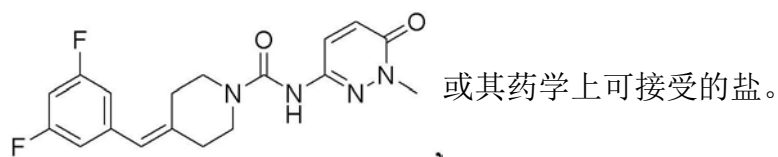
[0040] 其中: o 是0、1、2、3、4或5; C^1 和 C^2 任选地结合以形成键; R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 各自独立地是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基; R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基; X^3 是 CR^4 或N;或 X^3 和 C^1 或 C^2 结合以形成任选取代的烯烃; R^4 是H、 OR^6 、任选取代的 C_{1-6} 烷基或卤基; L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5$; X^5 是NH、O或任选取代的 C_{1-6} 烷基;并且 L^2 是O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在;或 X^3 和 L^2 结合以形成任选取代的烯烃或其药学上可接受的盐;其中化合物不具有化合物40或化合物106的结构。

[0041] 在一些实施方案中, R^2 是H。在某些实施方案中, R^1 是甲基。在一些实施方案中, L^1 是

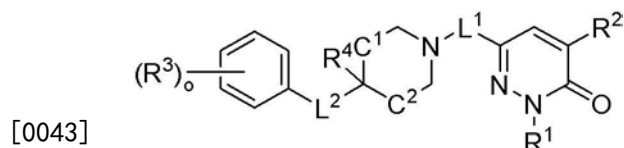


在其他实施方案中, X^3 和 L^2 结合以形成任选取代的烯烃。在一些实施方案中, o 是

2。在一些实施方案中, R^3 是卤基。在特定的实施方案中, 化合物是



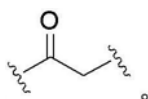
[0042] 在一些实施方案中,化合物具有式(III-D-1)的结构:



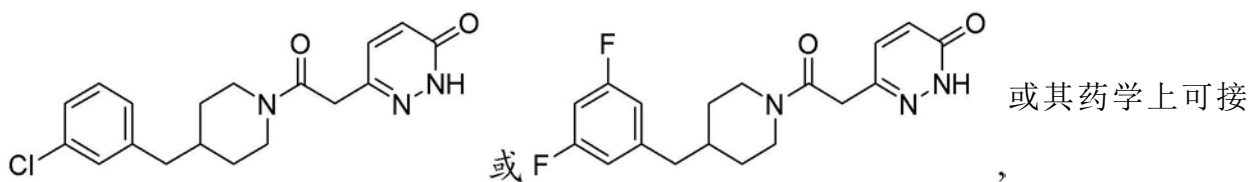
(III-D-1)

[0044] 其中: $\circ$ 是0、1、2、3、4或5; C^1 和 C^2 任选地结合以形成键; R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 各自独立地是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基; R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基; R^4 是H、 OR^6 、任选取代的 C_{1-6} 烷基或卤基; L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5-$; X^5 是NH、O或任选取代的 C_{1-6} 烷基;并且 L^2 是O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在;或其药学上可接受的盐;其中化合物不具有化合物40或化合物106的结构。

[0045] 在一些实施方案中, R^2 是H。在一些实施方案中, R^1 是H。在一些实施方案中, L^1 是

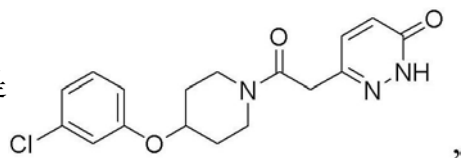


在其他实施方案中, L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, $\circ$ 是1或2。在一些实施方案中, R^3 是卤基。在一些实施方案中, R^4 是H。在某些实施方案中,化合物是



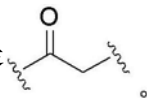
在其他实施方案中, L^2 是O。在一些实施方案中, $\circ$ 是1。在一些实施方案中, R^3 是卤基。

在一些实施方案中, R^4 是H。在一些实施方案中,化合物是

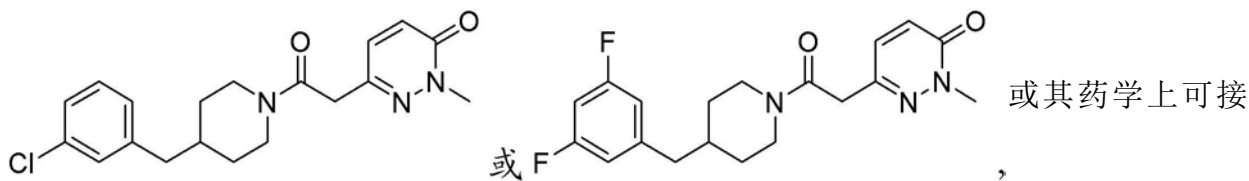


或其药学上可接受的盐。

[0046] 在其他实施方案中, R^1 是甲基。在一些实施方案中, L^1 是

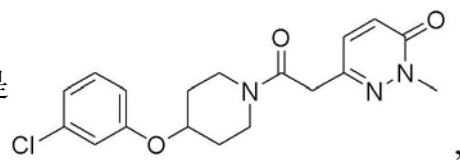


在一些实施方案中, L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, $\circ$ 是1或2。在其他实施方案中, R^3 是卤基。在再其他实施方案中, R^4 是H。在特定的实施方案中,化合物是

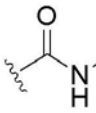


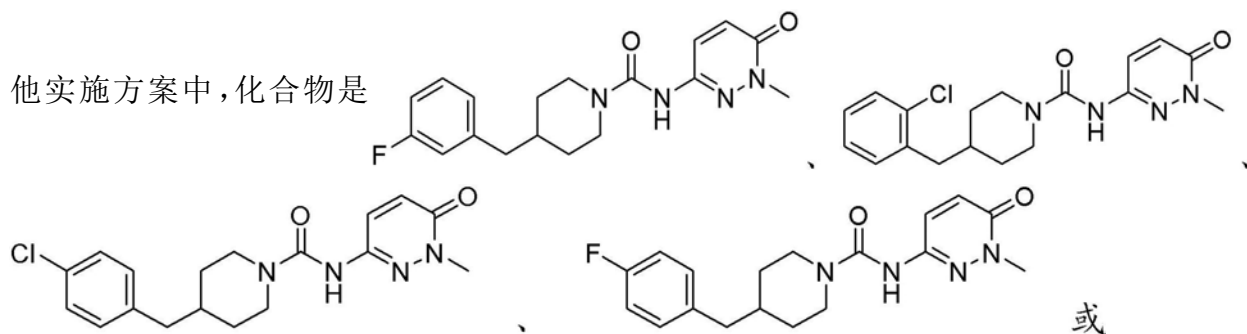
在其他实施方案中, L^2 是O。在一些实施方案中, $\circ$ 是1。在一些实施方案中, R^3 是卤基。

在一些实施方案中, R^4 是 H。在其他实施方案中, 化合物是



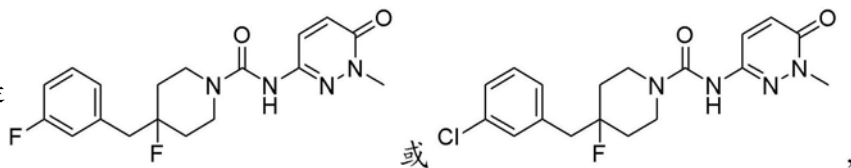
或其药学上可接受的盐。

[0047] 在又其他实施方案中, L^1 是 。在一些实施方案中, L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, o 是 1。在一些实施方案中, R^3 是卤基。在一些实施方案中, R^4 是 H。在其他实施方案中, 化合物是

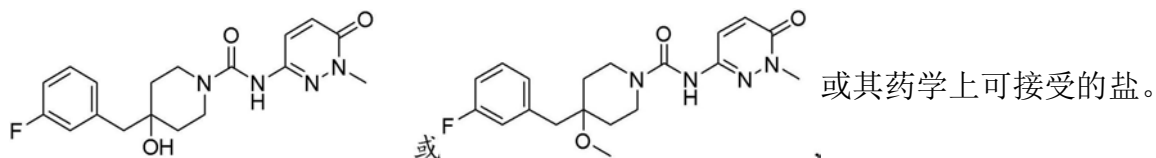


或其药学上可接受的盐。在其他实施方案中, R^4 是氟基。在

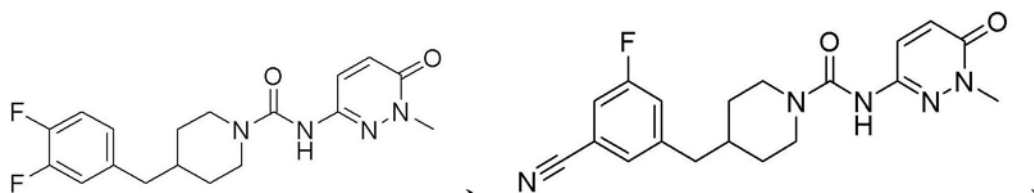
某些实施方案中, 化合物是

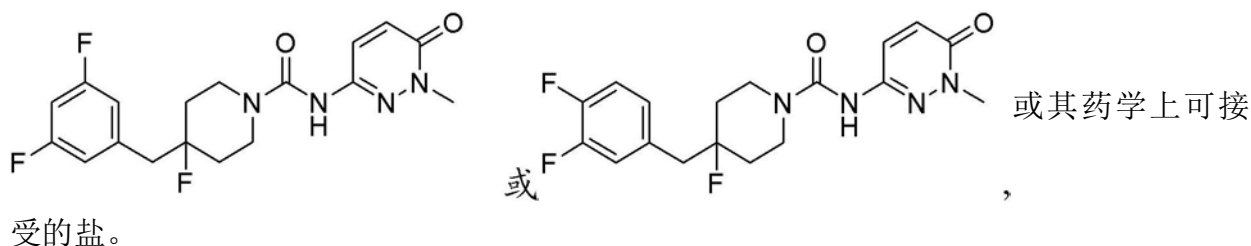
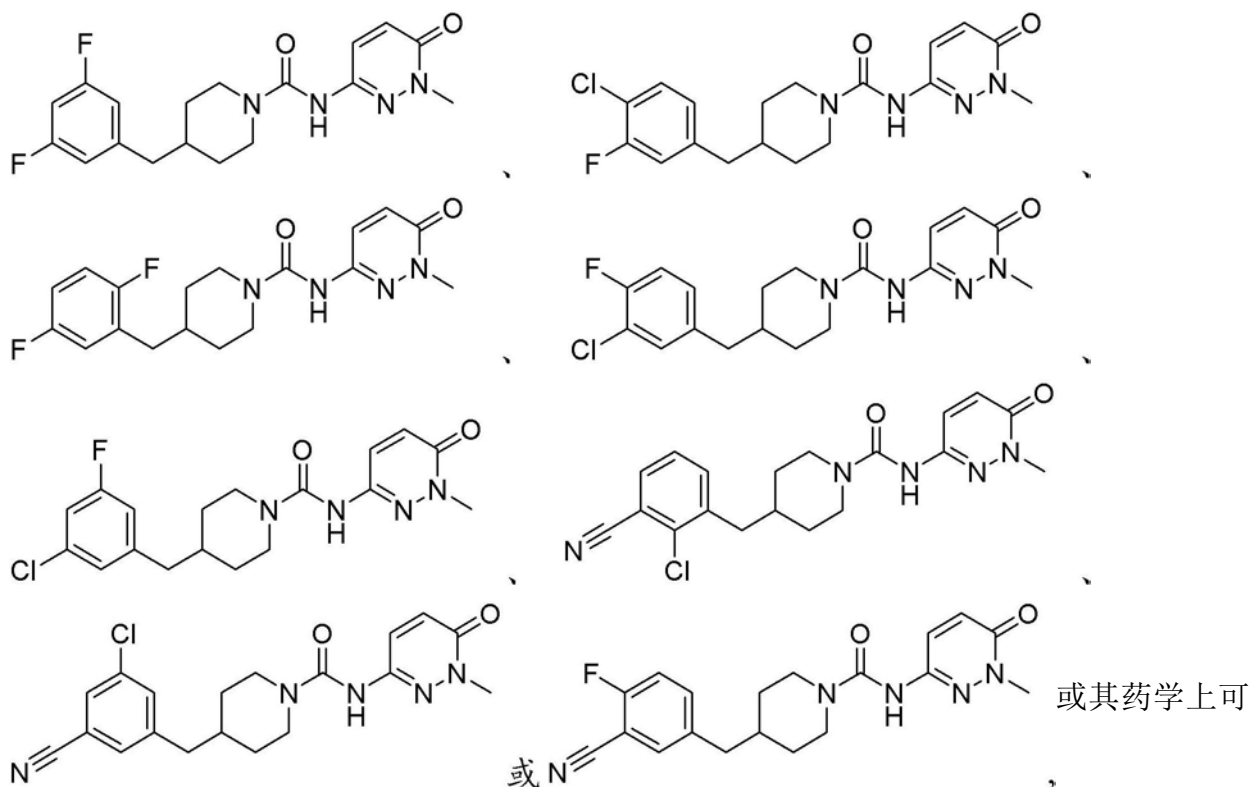


或其药学上可接受的盐。在再其他实施方案中, R^4 是 OR^6 。在一些实施方案中, 化合物是

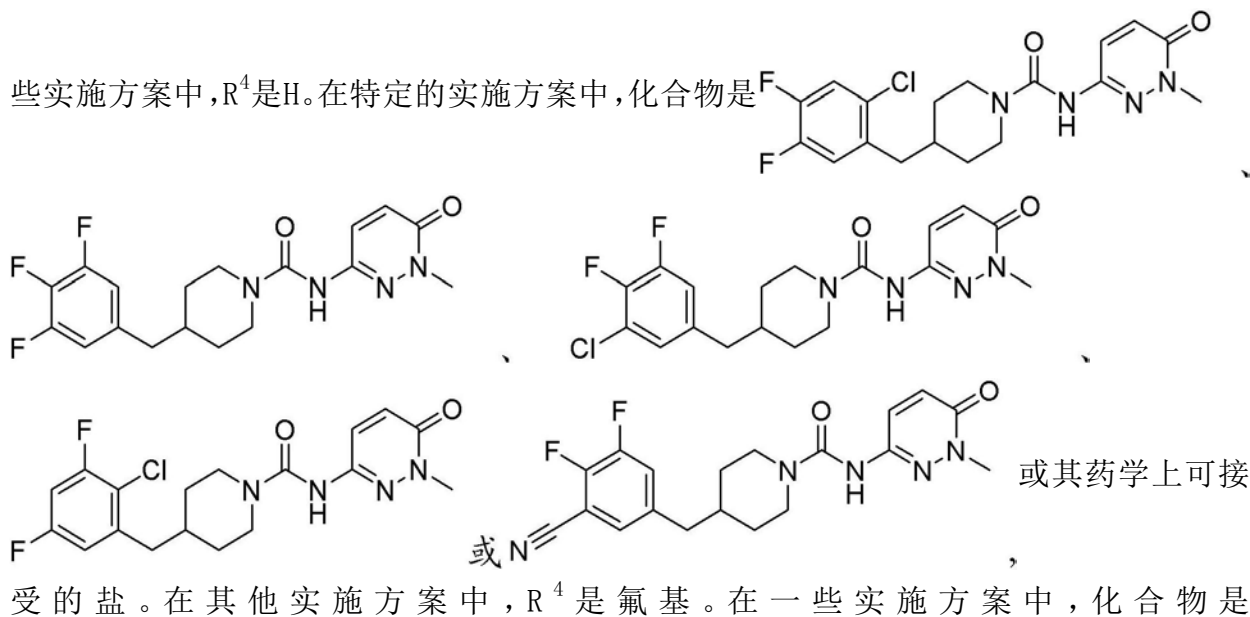


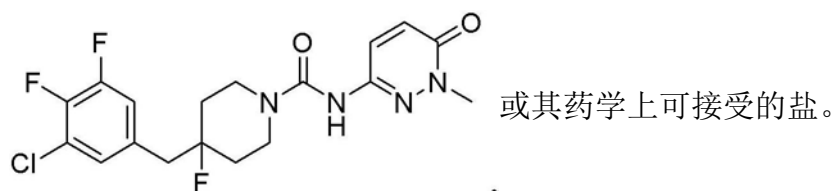
[0048] 在其他实施方案中, o 是 2。在一些实施方案中, R^3 独立地是卤基或氰基。在一些实施方案中, R^4 是 H。在某些实施方案中, 化合物是



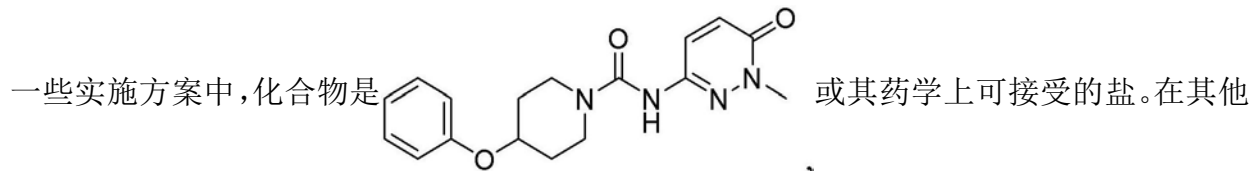


[0049] 在其他实施方案中， o 是3。在一些实施方案中，每个 R^3 独立地是卤基或氰基。在

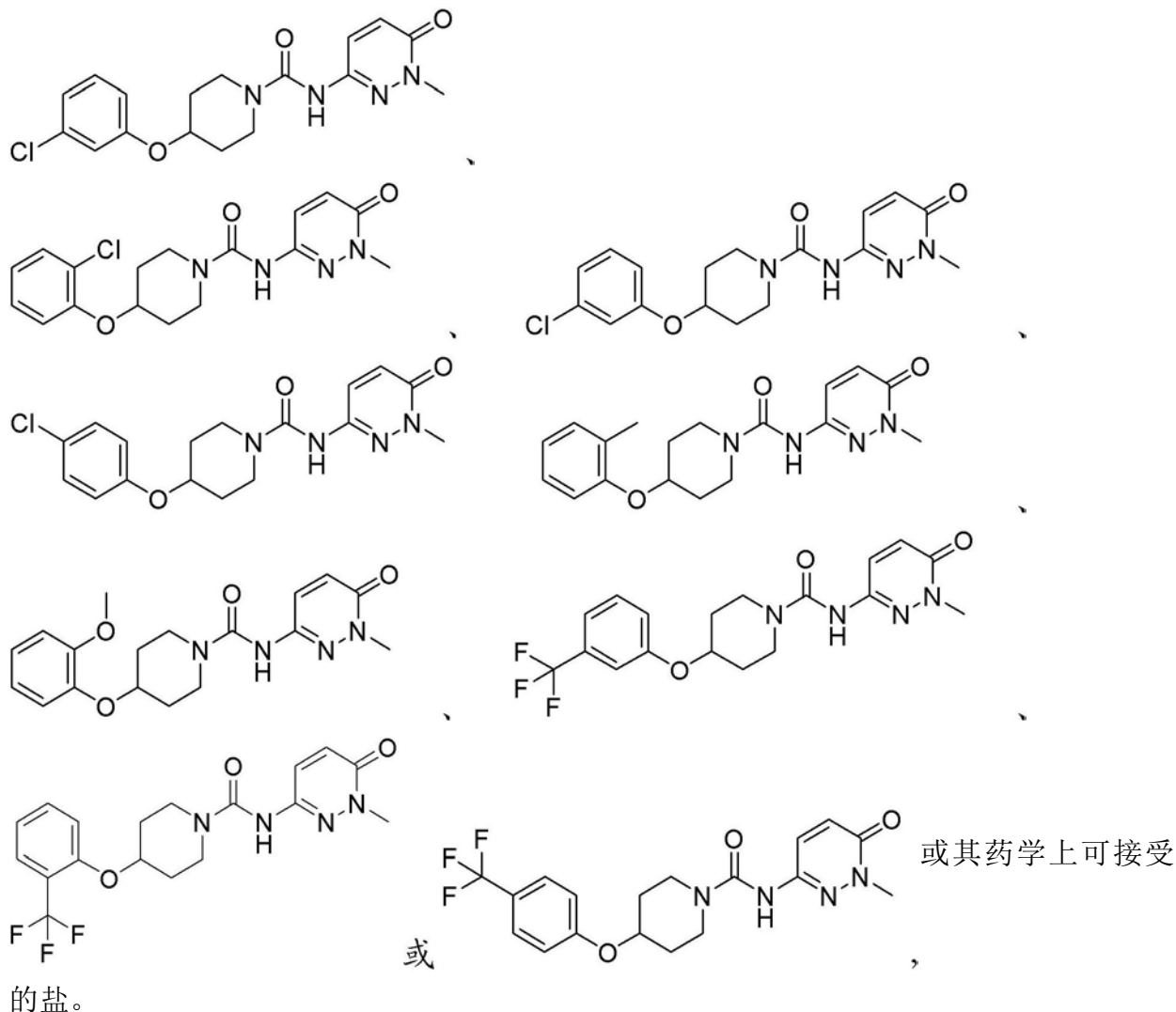




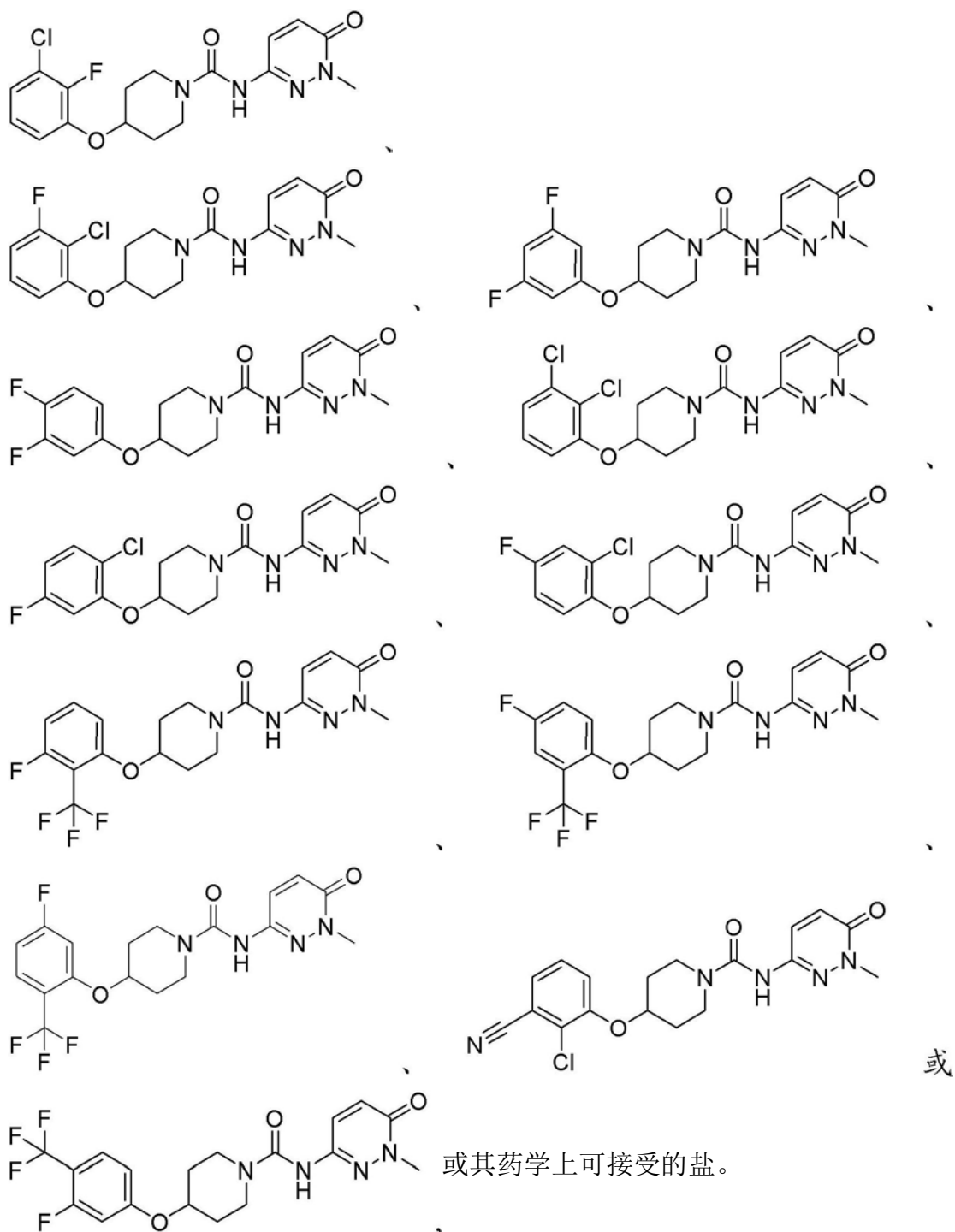
[0050] 在一些实施方案中, L^2 是 0。在其他实施方案中, o 是 0。在一些实施方案中, R^4 是 H。在



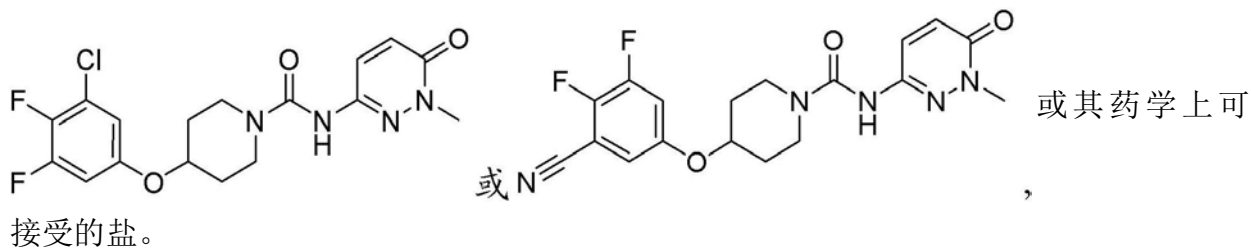
实施方案中, o是1。在一些实施方案中, R³是卤基、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆全氟烷基。在其他实施方案中, R⁴是H。在特定的实施方案中, 化合物是



[0051] 在再其他实施方案中, o 是 2。在一些实施方案中, 每个 R^3 独立地是卤基、 C_{1-6} 全氟烷基或氰基。在一些实施方案中, R^4 是 H。在具体的实施方案中, 化合物是



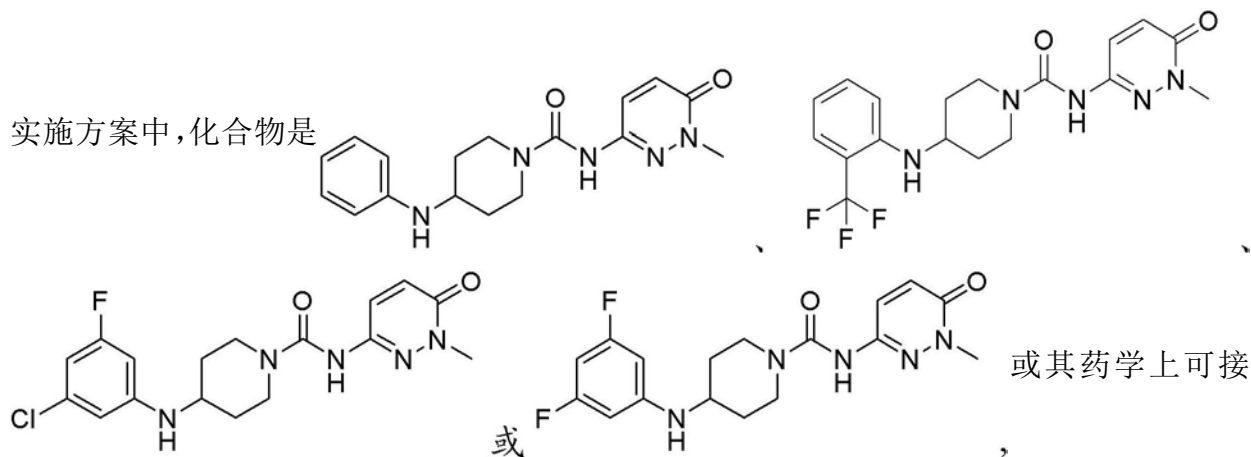
[0052] 在一些实施方案中, o 是 3。在某些实施方案中, R^3 是卤基或氰基。在其他实施方案中, R^4 是 H。在特定的实施方案中, 化合物是

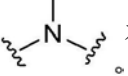


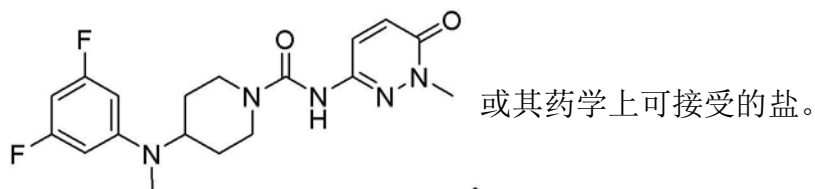
[0053] 在再其他实施方案中, L^2 是 NR^5 。在某些实施方案中, L^2 是 NH。在一些实施方案中, o

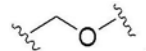
是0、1或2。在一些实施方案中， R^3 是卤基或 C_{1-6} 全氟烷基。在一些实施方案中， R^4 是H。在某些

实施方案中，化合物是

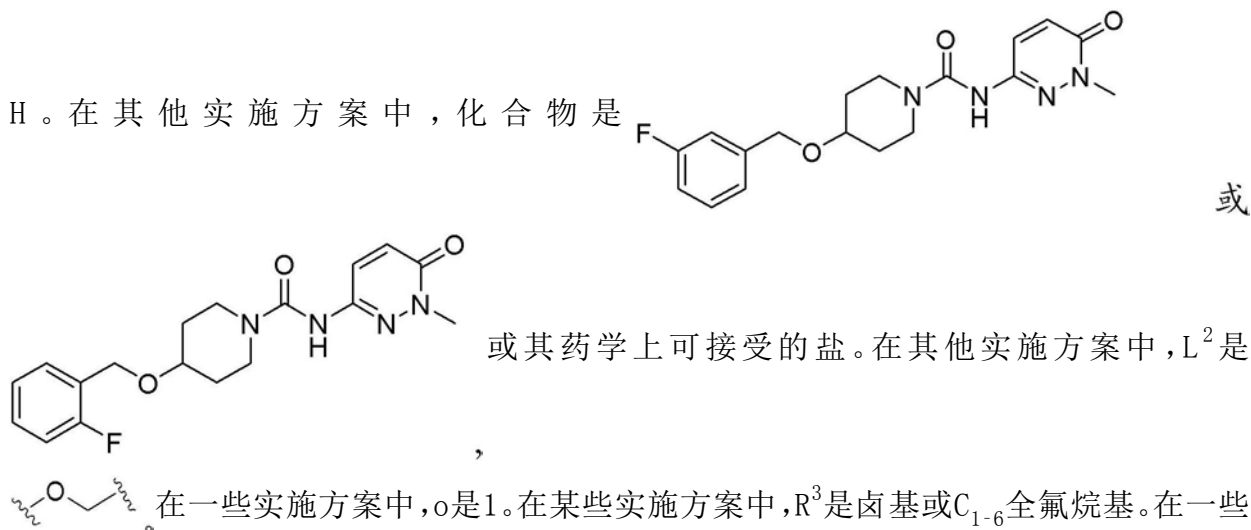


受的盐。在其他实施方案中， L^2 是。在一些实施方案中， α 是2。在一些实施方案中， R^3 是卤基。在其他实施方案中， R^4 是H。在一些实施方案中，化合物是



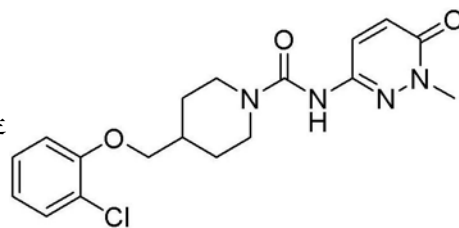
[0054] 在其他实施方案中， L^2 是任选取代的 C_{1-6} 杂烷基。在特定的实施方案中， L^2 是。在一些实施方案中， α 是1。在一些实施方案中， R^3 是卤基。在一些实施方案中， R^4 是

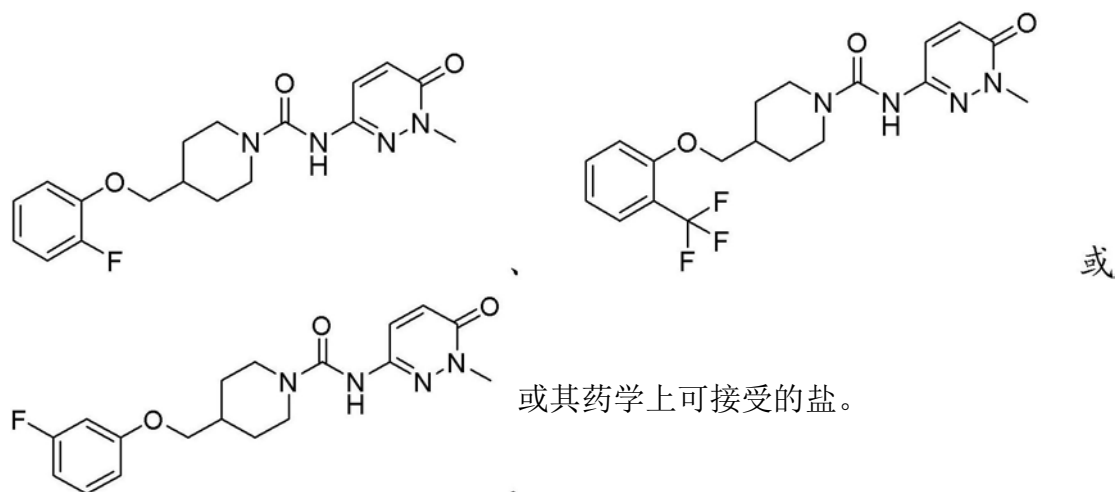
H。在其他实施方案中，化合物是

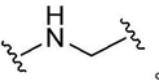


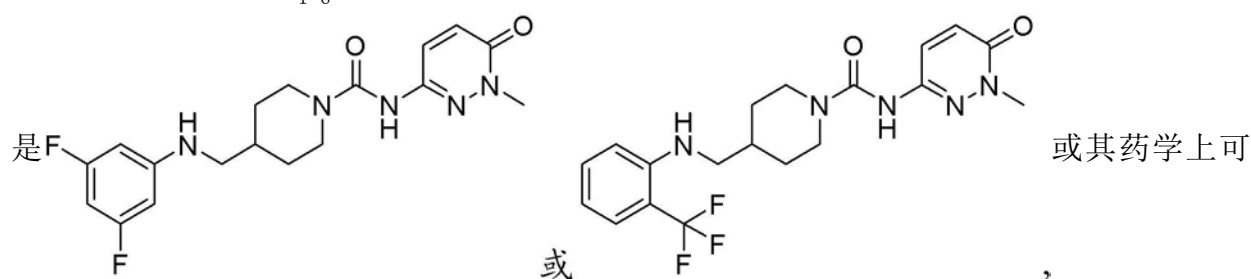
在一些实施方案中， α 是1。在某些实施方案中， R^3 是卤基或 C_{1-6} 全氟烷基。在一些

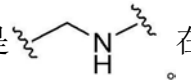
实施方案中， R^4 是H。在特定的实施方案中，化合物是

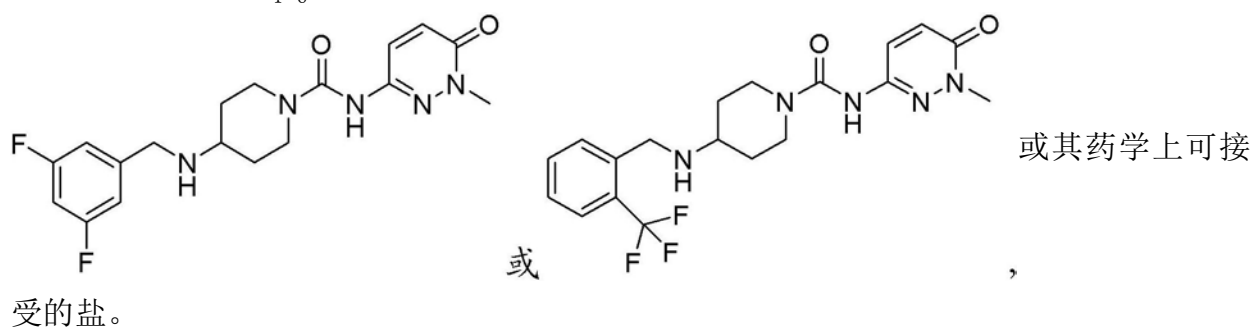


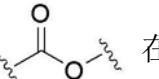


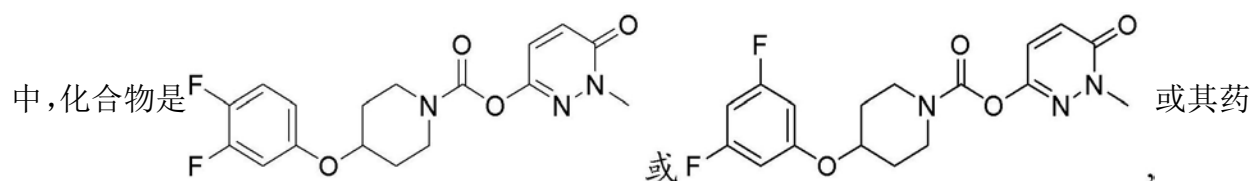
[0055] 在又其他实施方案中, L^2 是  在一些实施方案中, o 是 1 或 2。在一些实施方案中, R^3 是卤基或 C_{1-6} 全氟烷基。在其他实施方案中, R^4 是 H。在特定的实施方案中, 化合物



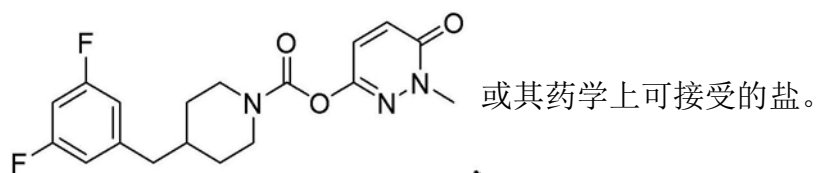
在其他实施方案中, L^2 是  在某些实施方案中, o 是 1 或 2。在其他实施方案中, R^3 是卤基或 C_{1-6} 全氟烷基。在一些实施方案中, R^4 是 H。在一些实施方案中, 化合物是



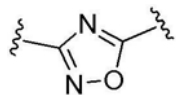
[0056] 在再其他实施方案中, L^1 是  在一些实施方案中, L^2 是 O。在一些实施方案中, o 是 1 或 2。在一些实施方案中, R^3 是卤基。在其他实施方案中, R^4 是 H。在特定的实施方案



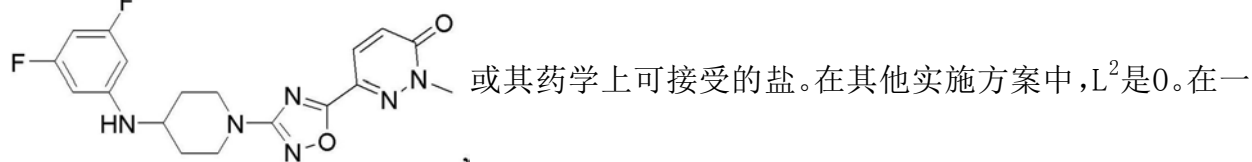
在其他实施方案中, L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, o 是 2。在某些实施方案中, R^3 是卤基。在一些实施方案中, R^4 是 H。在一些实施方案中, 化合物是



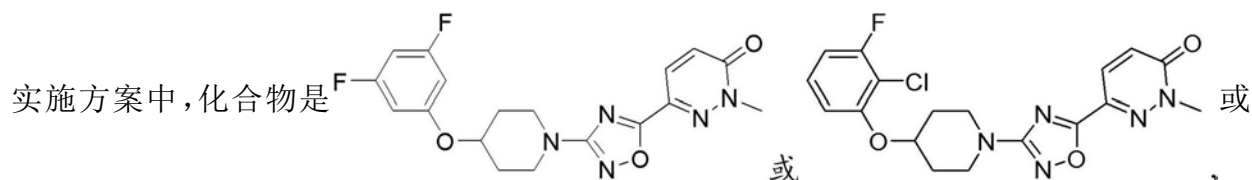
[0057] 在其他实施方案中, L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基。在特定的实施方案中, L^1 是



在一些实施方案中, L^2 是 NH。在一些实施方案中, o 是 2。在一些实施方案中, R^3 是卤基。在其他实施方案中, R^4 是 H。在特定的实施方案中, 化合物是

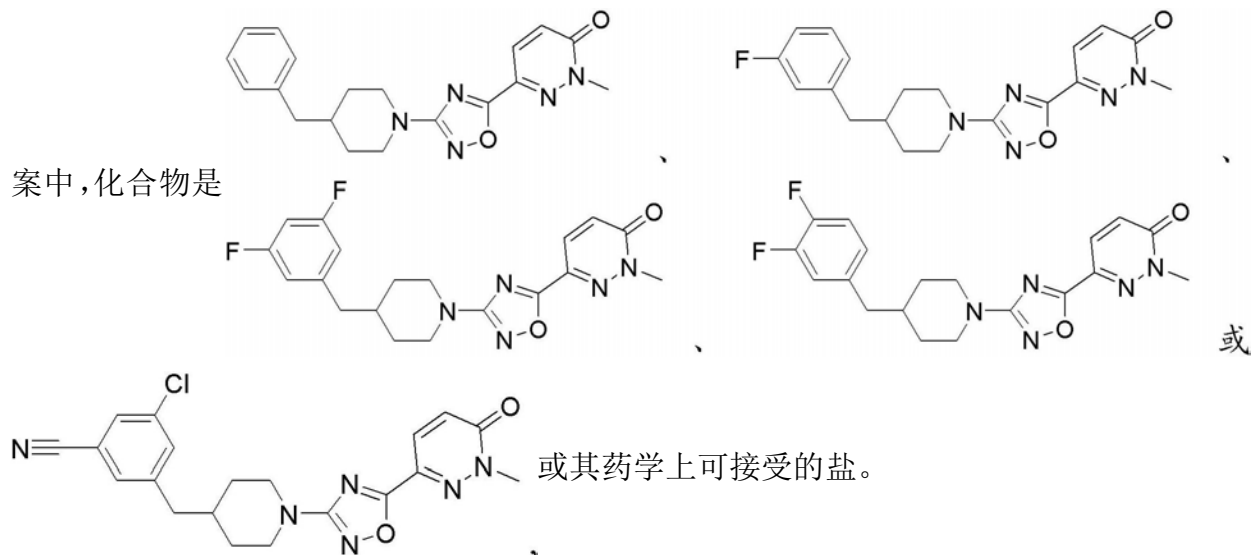


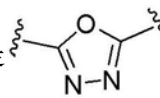
一些实施方案中, o 是 2。在再其他实施方案中, R^3 是卤基。在一些实施方案中, R^4 是 H。在特定的



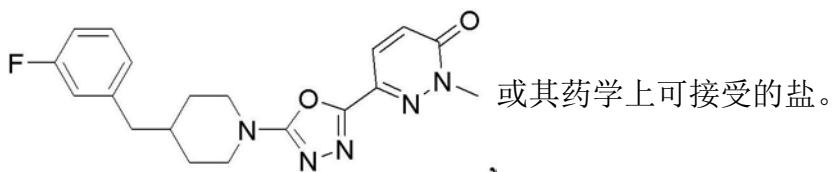
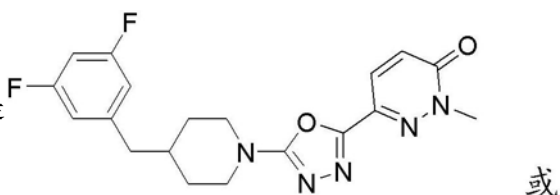
其药学上可接受的盐。

[0058] 在再其他实施方案中, L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, o 是 0、1 或 2。在一些实施方案中, 每个 R^3 独立地是卤基或氰基。在一些实施方案中, R^4 是 H。在其他实施方

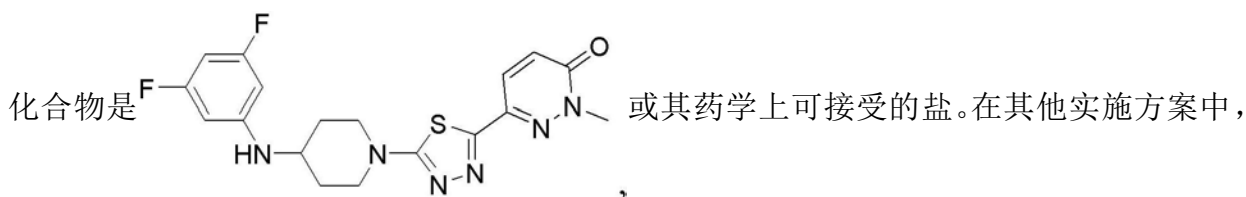


[0059] 在其他实施方案中, L^1 是  在一些实施方案中, L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, o 是 1 或 2。在一些实施方案中, R^3 是卤基。在一些实施方案中, R^4 是 H。

在具体的实施方案中,化合物是

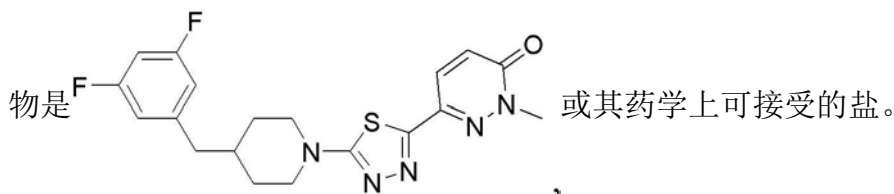


[0060] 在又其他实施方案中, L^1 是 在一些实施方案中, L^2 是 NH。在其他实施方案中, o 是 2。在一些实施方案中, R^3 是卤基。在一些实施方案中, R^4 是 H。在某些实施方案中,

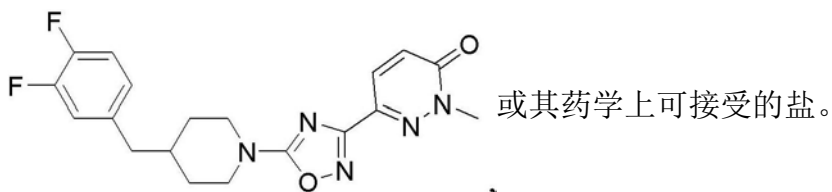
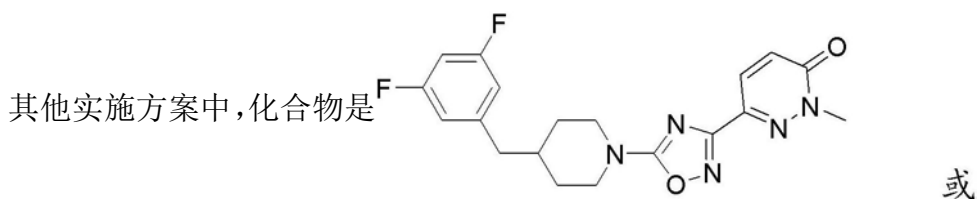


L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在特定的实施方案中, o 是 2。

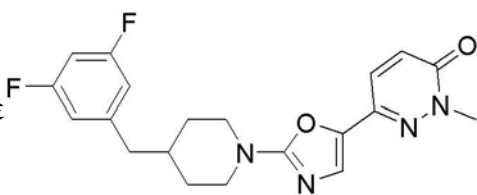
[0061] 在一些实施方案中, R^3 是卤基。在一些实施方案中, R^4 是 H。在某些实施方案中, 化合

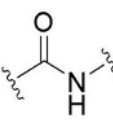


[0062] 在再其他实施方案中, L^1 是 在一些实施方案中, L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, o 是 2。在其他实施方案中, R^3 是卤基。在一些实施方案中, R^4 是 H。在

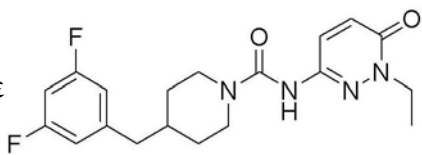


[0063] 在其他实施方案中, L^1 是 在一些实施方案中, L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, o 是 2。在一些实施方案中, R^3 是卤基。在一些实施方案中, R^4 是 H。在一

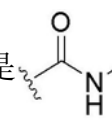
些实施方案中,化合物是  或其药学上可接受的盐。

[0064] 在再其他实施方案中, R^1 是乙基。在一些实施方案中, L^1 是  在一些实施方案中,

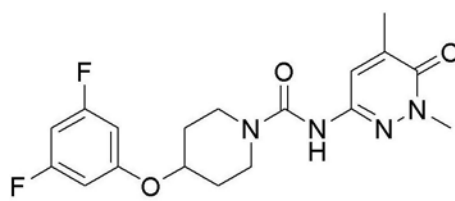
L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在其他实施方案中, o 是2。在一些实施方案中, R^3 是卤基。在

一些实施方案中, R^4 是H。在某些实施方案中,化合物是  或其

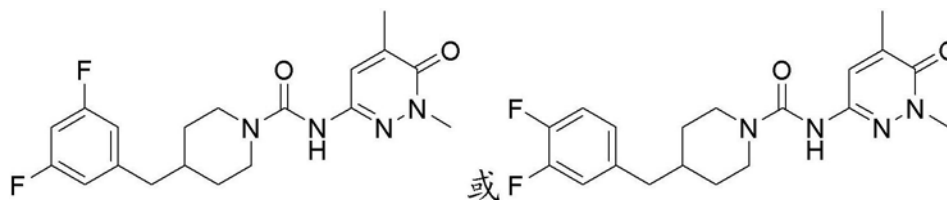
药学上可接受的盐。在具体的实施方案中, R^2 是甲基。在某些实施方案中, R^1 是甲基。在一些

实施方案中, L^1 是  在一些实施方案中, L^2 是0。在其他实施方案中, o 是2。在一些实

施方案中, R^3 是卤基。在一些实施方案中, R^4 是H。在特定的实施方案中,化合物是

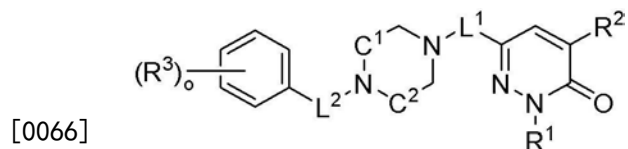
 或其药学上可接受

的盐。在其他实施方案中, L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, o 是2。在一些实施方案中, R^3 是卤基。在一些实施方案中, R^4 是H。在某些实施方案中,化合物是

 或其药学上可接受

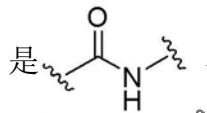
的盐。

[0065] 在其他实施方案中,化合物具有式(III-D-2)的结构:

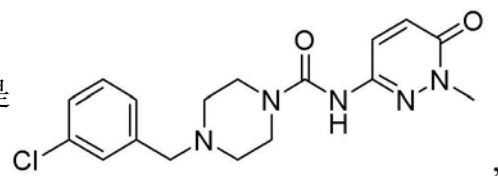


(III-D-2)

[0067] 其中: o 是0、1、2、3、4或5; C^1 和 C^2 任选地结合以形成键; R^1 、 R^2 和 R^5 各自独立地是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基; R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基; L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5-$; X^5 是NH、O或任选取代的 C_{1-6} 烷基;并且 L^2 是O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在;或其药学上可接受的盐。

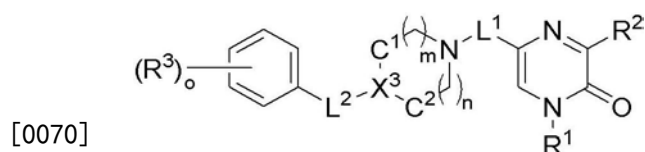
[0068] 在一些实施方案中, R^1 是甲基。在某些实施方案中, R^2 是 H。在特定的实施方案中, L^1 是 。在其他实施方案中, L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, o 是 1。在

些实施方案中, R^3 是卤基。在某些实施方案中, 化合物是



或其药学上可接受的盐。

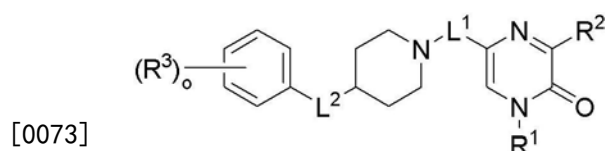
[0069] 在又其他实施方案中, 化合物具有式 (IV) 的结构:



(IV)

[0071] 其中: m 是 0 或 1; n 是 0、1 或 2; o 是 0、1、2、3、4 或 5; C^1 和 C^2 任选地结合以形成键; R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 各自独立地是 H 或任选取代的 C_{1-6} 烷基; R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基; X^3 是 CR^4 或 N; 或 X^3 和 C^1 或 C^2 结合以形成任选取代的烯烃; R^4 是 H、 OR^6 、任选取代的 C_{1-6} 烷基或卤基; L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5-$; X^5 是 NH、O 或任选取代的 C_{1-6} 烷基; 并且 L^2 是 O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在; 或 X^3 和 L^2 结合以形成任选取代的烯烃或其药学上可接受的盐。

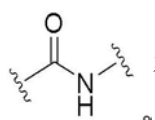
[0072] 在其他实施方案中, 化合物具有式 (IV-A) 的结构:



(IV-A)

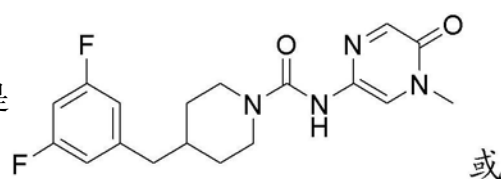
[0074] 其中: o 是 0、1、2、3、4 或 5; R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是 H 或任选取代的 C_{1-6} 烷基; R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基; L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(O)-X^5-$; X^5 是 NH、O 或任选取代的 C_{1-6} 烷基; 并且 L^2 是 O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在; 或其药学上可接受的盐。

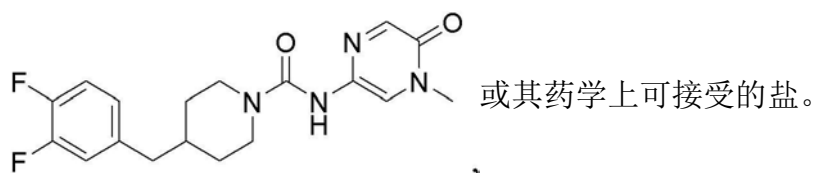
[0075] 在一些实施方案中, R^2 是 H。在其他实施方案中, R^1 是甲基。在一些实施方案中, L^1 是



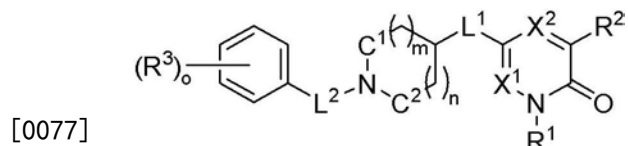
在某些实施方案中, L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, o 是 2。在其他

实施方案中, R^3 是卤基。在一些实施方案中, 化合物是





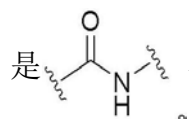
[0076] 在一些实施方案中,化合物具有式(V)的结构:



(V)

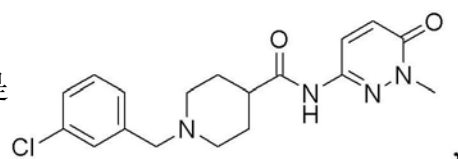
[0078] 其中:m是0或1;n是0、1或2;o是0、1、2、3、4或5; C^1 和 C^2 任选地结合以形成键; R^1 、 R^2 、 R^5 和 R^6 各自独立地是H或任选取代的 C_{1-6} 烷基; R^3 是卤基、氰基、 C_{1-6} 全氟烷基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基或任选取代的 C_{1-6} 烷基; X^1 和 X^2 各自独立地是CH或N,其中 X^1 和 X^2 不都是N; L^1 是任选取代的 C_{5-10} 杂芳基或 $-C(=O)-X^5$; X^5 是NH、O或任选取代的 C_{1-6} 烷基;并且 L^2 是O、 NR^5 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-6} 杂烷基或不存在;或其药学上可接受的盐。

[0079] 在某些实施方案中, X^1 是N且 X^2 是CH。在其他实施方案中, R^2 是H。在一些实施方案中, R^1 是甲基。在一些实施方案中,m是1。在一些实施方案中,n是1。在再其他实施方案中, L^1



在特定的实施方案中, L^2 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,o是1。在

一些实施方案中, R^3 是卤基。在一些实施方案中,化合物是



或其药学上可接受的盐。

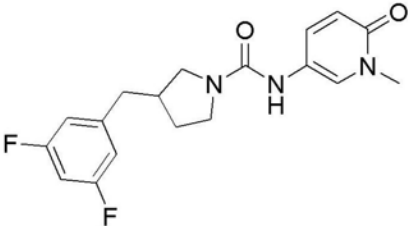
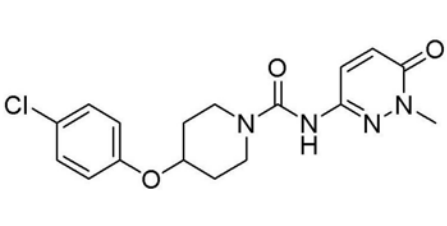
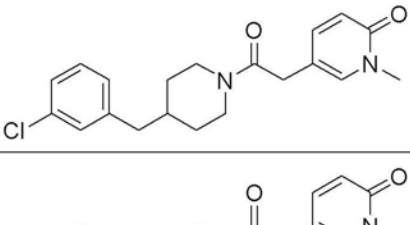
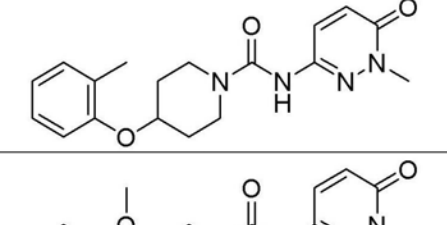
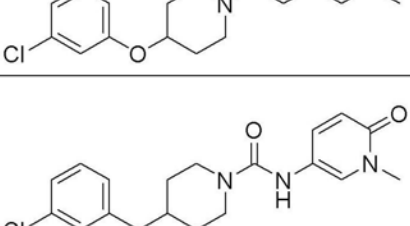
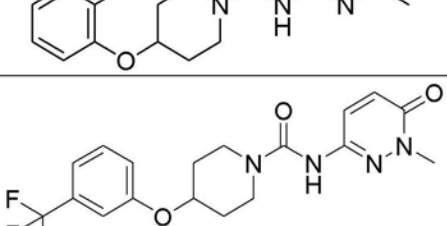
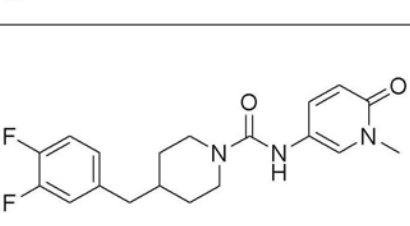
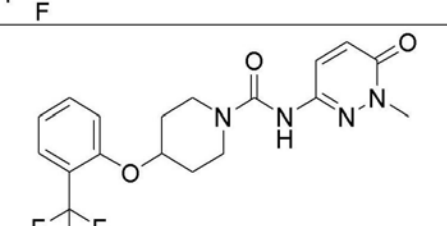
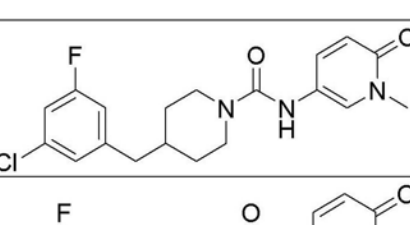
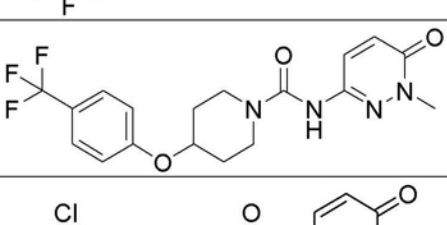
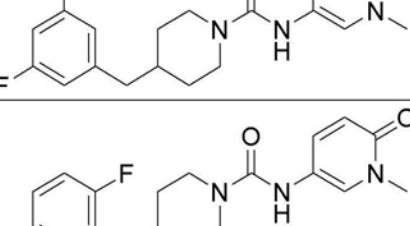
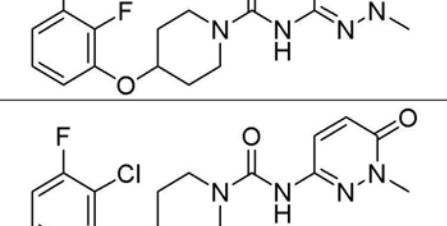
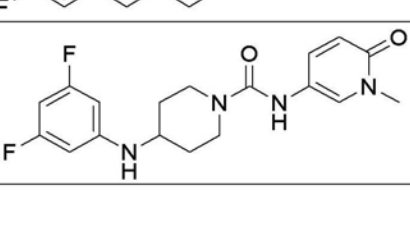
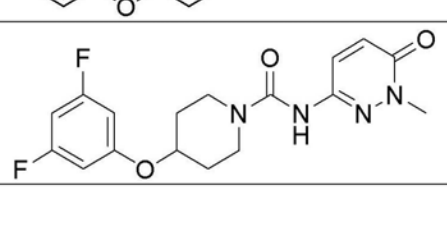
[0080] 在另一方面,本发明的特征在于一种化合物,或其药学上可接受的盐,其具有表1中化合物1-5、7-11、14-39、41-105、107-136中任一种的结构。

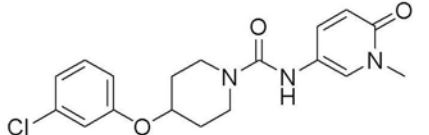
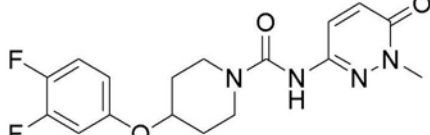
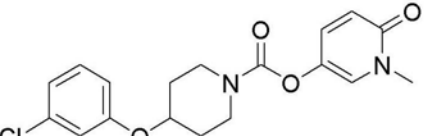
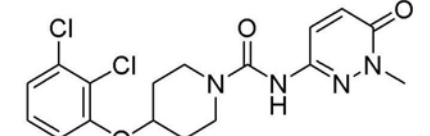
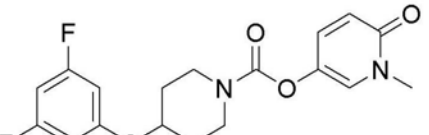
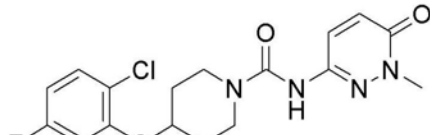
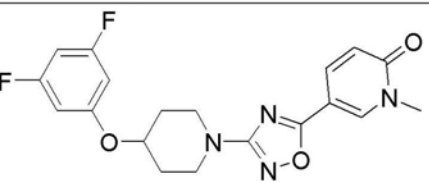
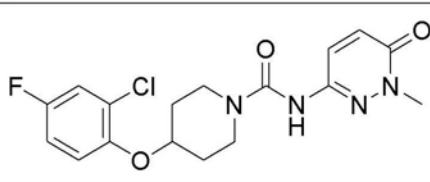
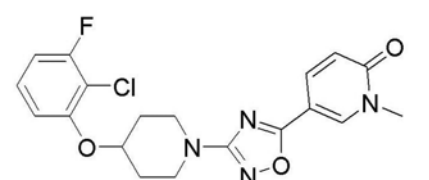
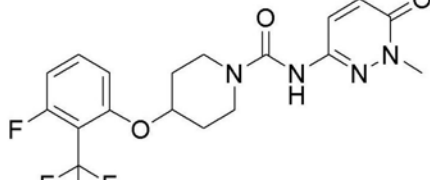
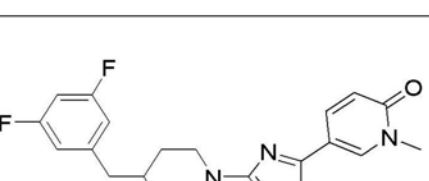
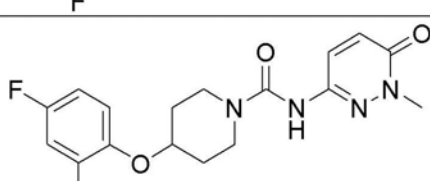
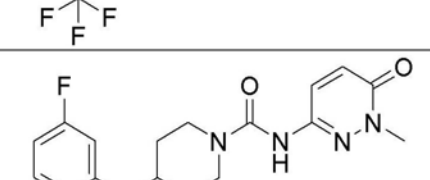
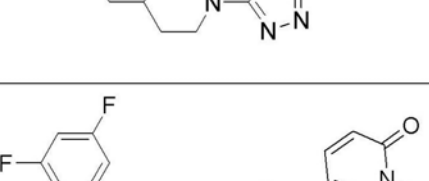
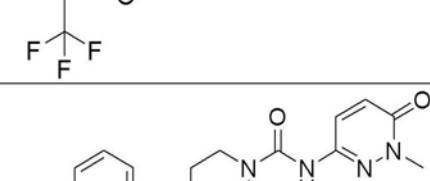
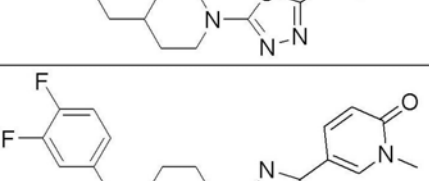
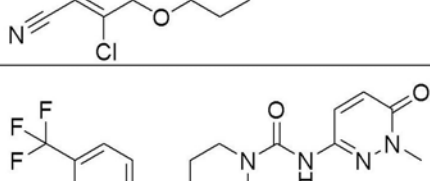
[0081] 表1. 本发明的化合物

[0082]

	化合物		化合物
1		69	
2		70	

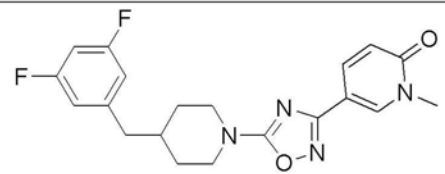
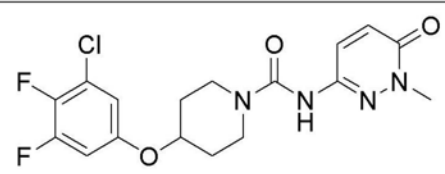
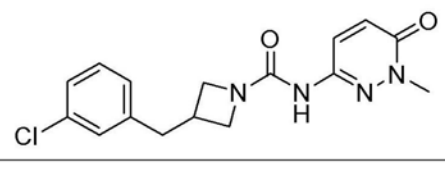
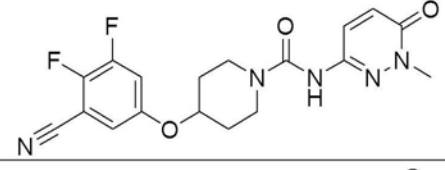
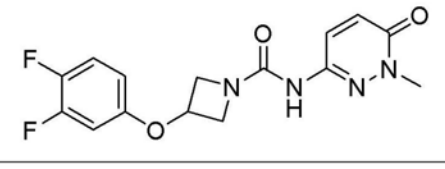
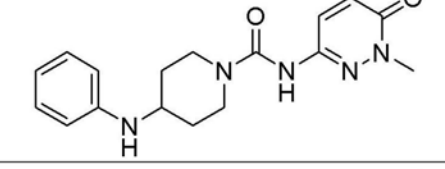
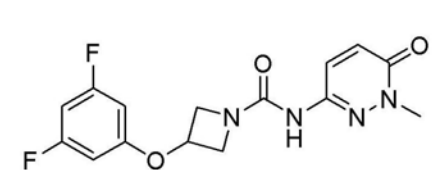
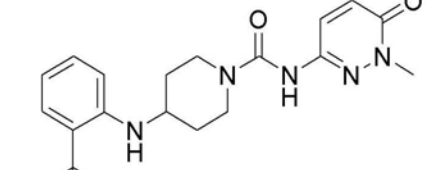
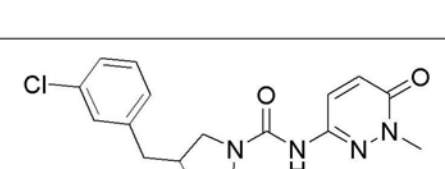
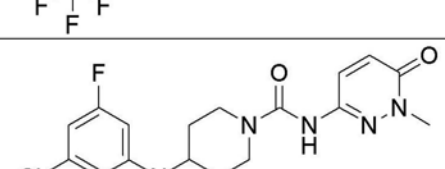
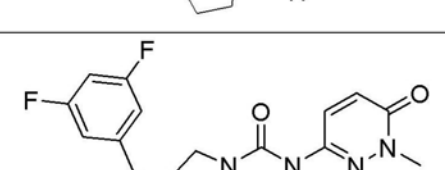
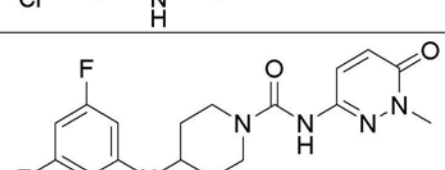
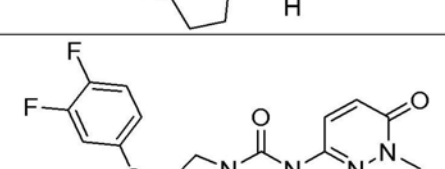
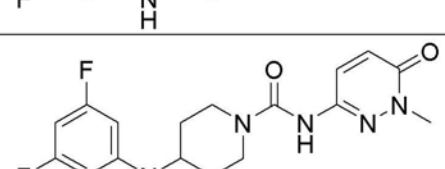
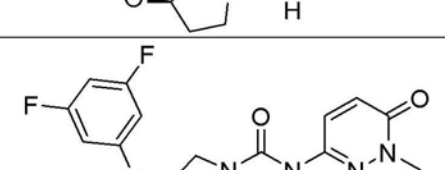
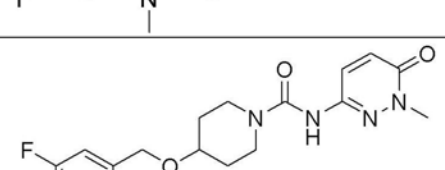
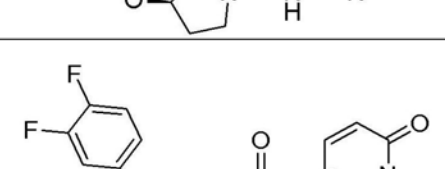
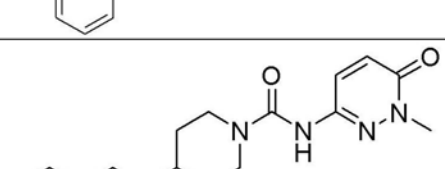
[0083]

3		71	
4		72	
5		73	
6		74	
7		75	
8		76	
9		77	
10		78	
11		79	

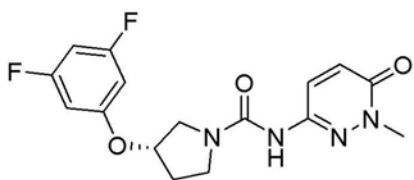
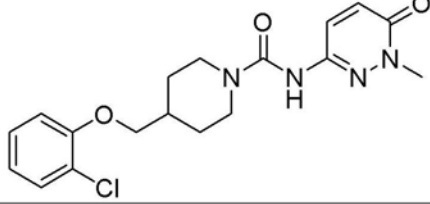
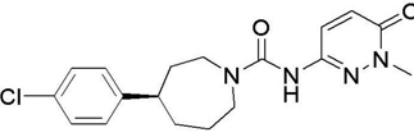
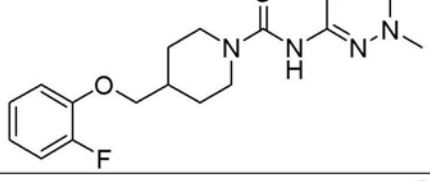
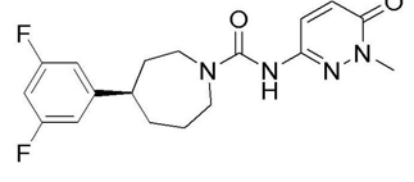
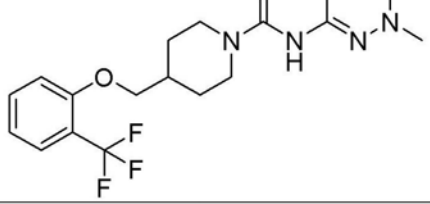
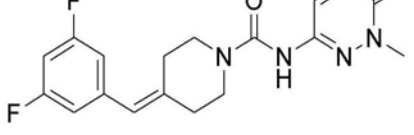
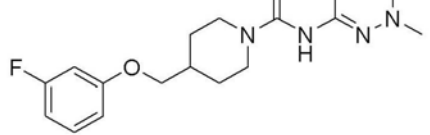
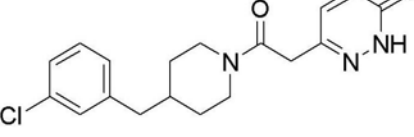
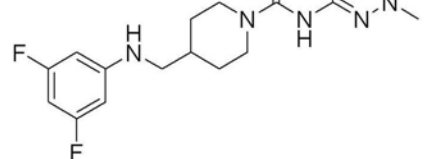
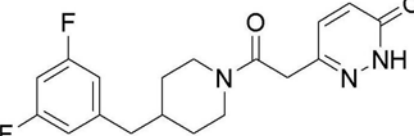
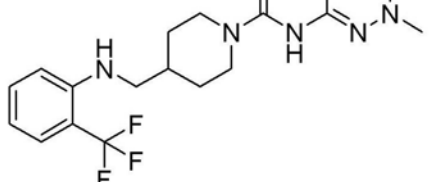
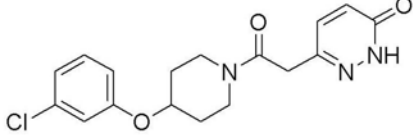
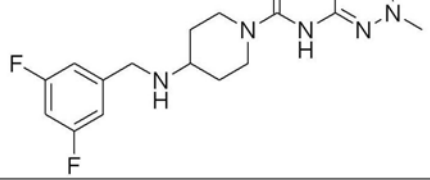
12		80	
13		81	
14		82	
15		83	
16		84	
17		85	
18		86	
19		87	
20		88	

[0084]

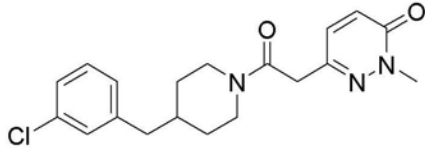
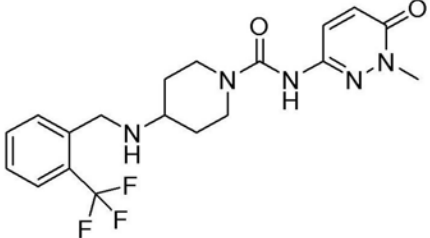
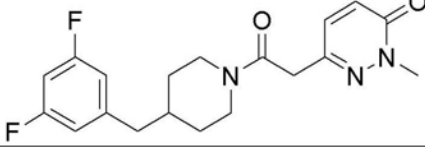
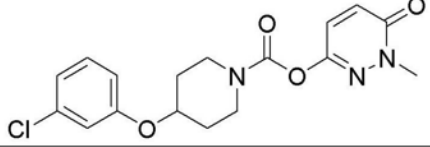
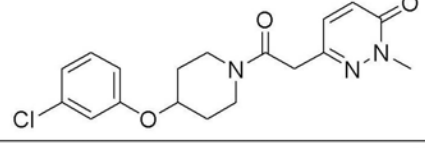
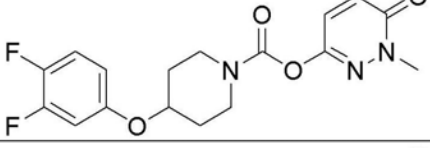
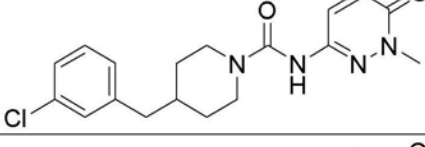
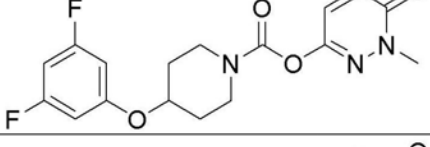
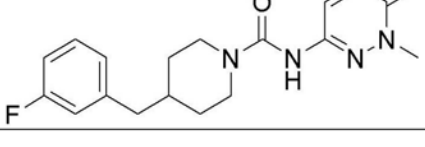
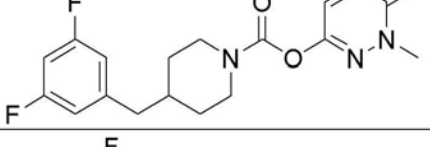
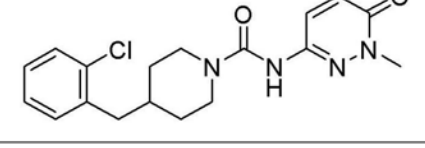
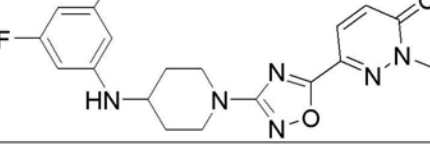
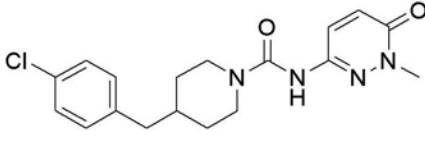
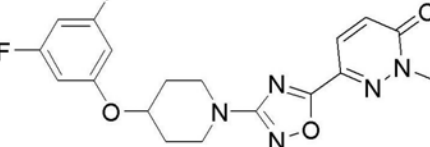
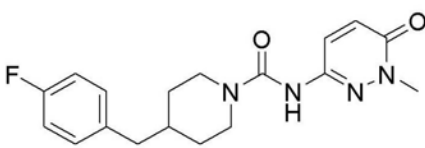
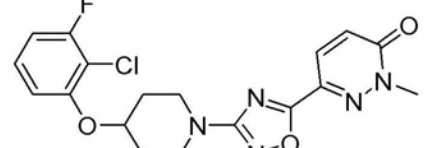
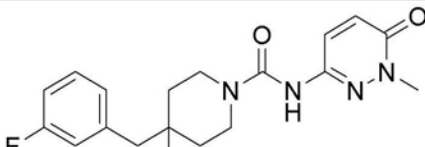
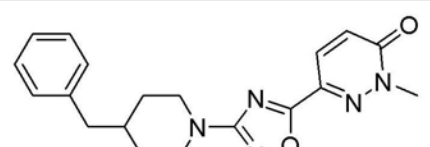
[0085]

21		89	
22		90	
23		91	
24		92	
25		93	
26		94	
27		95	
28		96	
29		97	

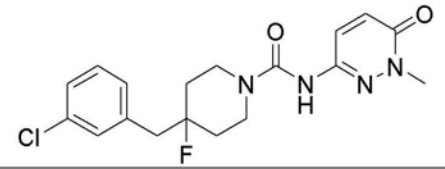
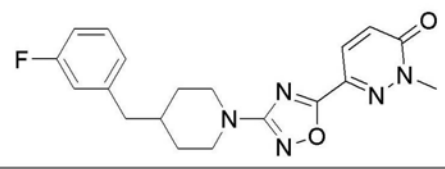
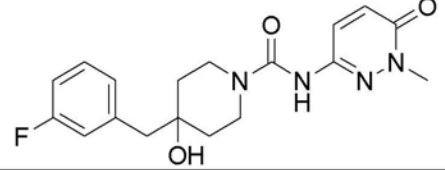
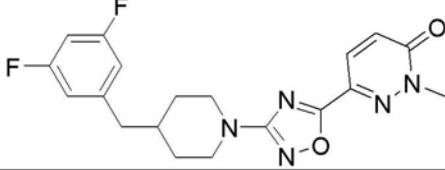
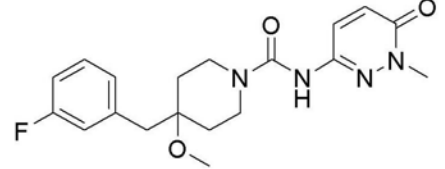
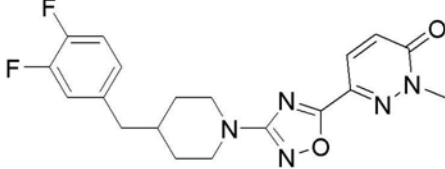
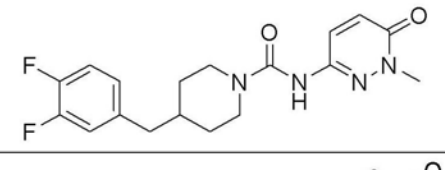
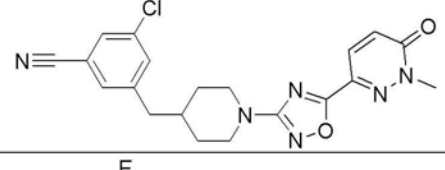
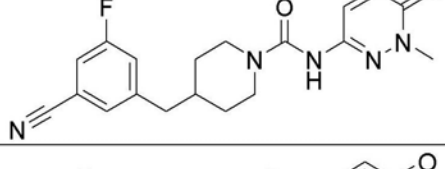
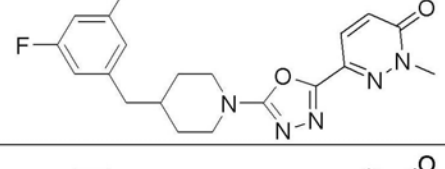
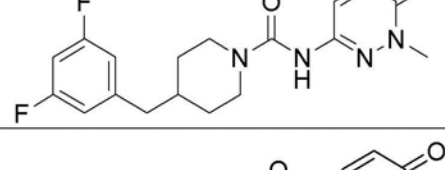
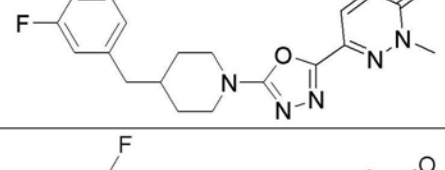
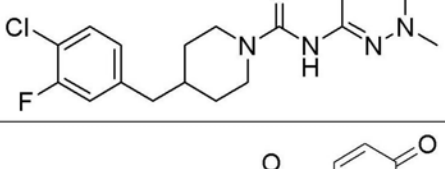
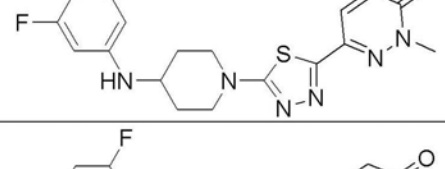
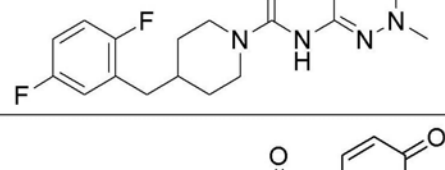
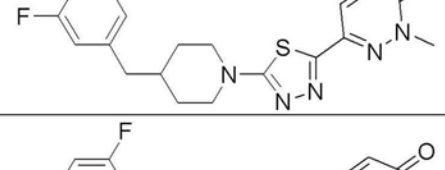
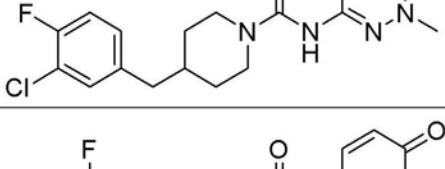
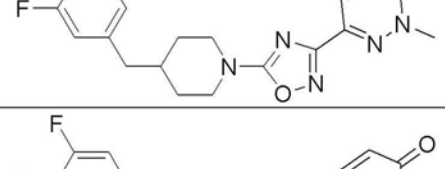
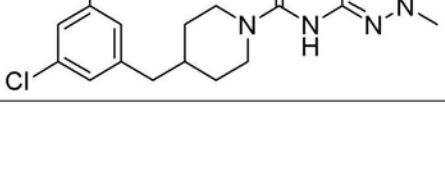
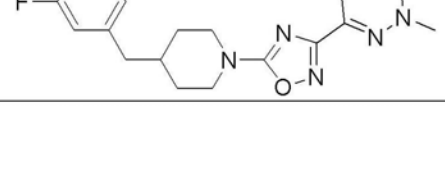
[0086]

30		98	
31		99	
32		100	
33		101	
34		102	
35		103	
36		104	

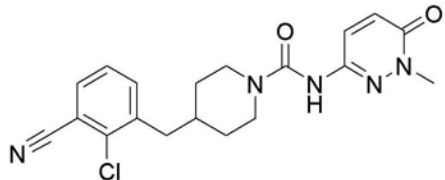
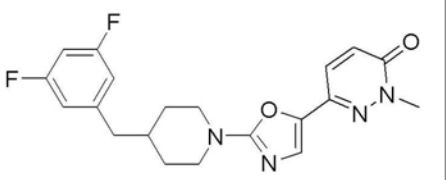
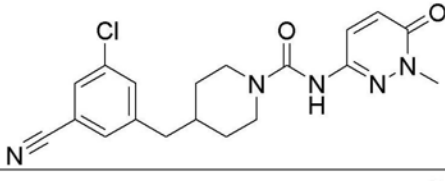
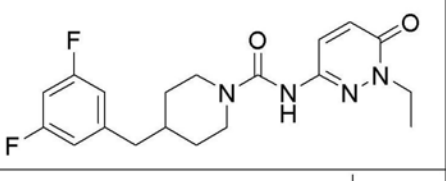
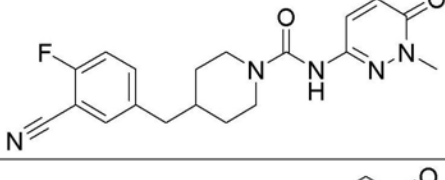
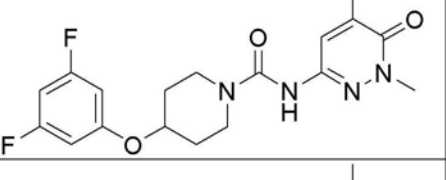
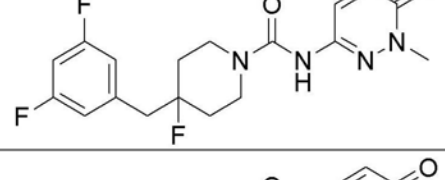
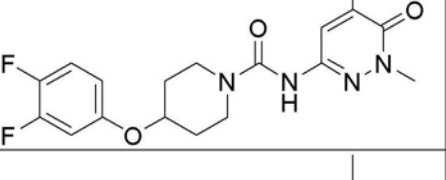
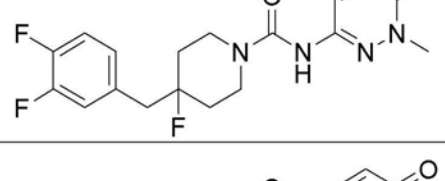
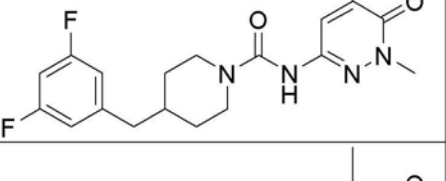
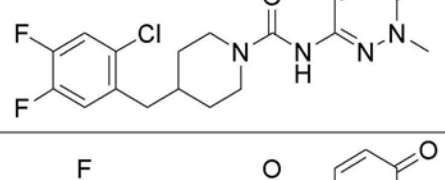
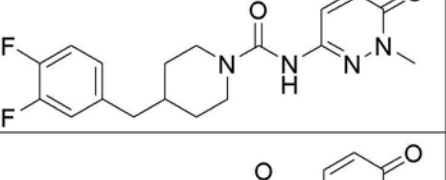
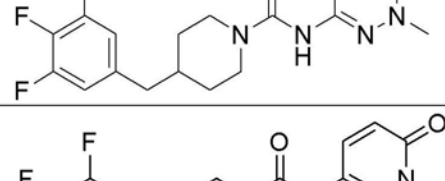
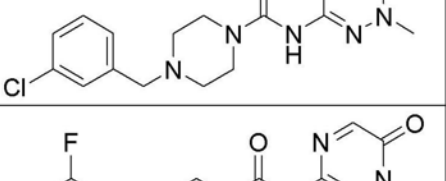
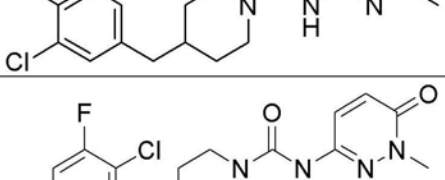
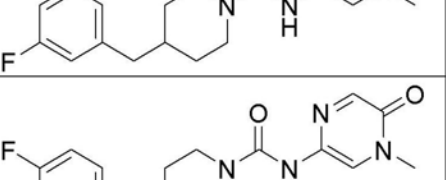
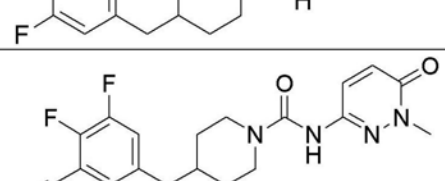
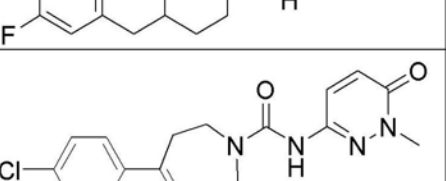
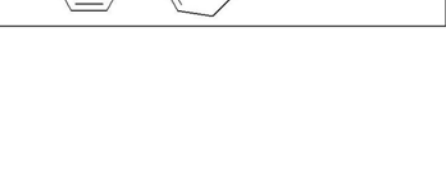
[0087]

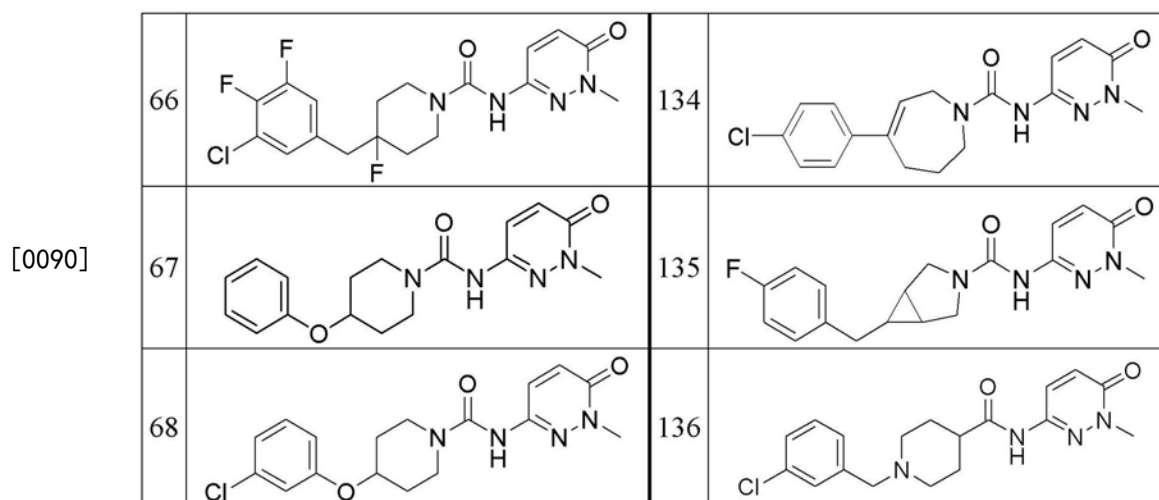
37		105	
38		106	
39		107	
40		108	
41		109	
42		110	
43		111	
44		112	
45		113	

[0088]

46		114	
47		115	
48		116	
49		117	
50		118	
51		119	
52		120	
53		121	
54		122	
55		123	

[0089]

56		124	
57		125	
58		126	
59		127	
60		128	
61		129	
62		130	
63		131	
64		132	
65		133	



[0091] 在另一方面,本公开提供了一种药物组合物,其包含前述化合物中的任一种化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

[0092] 在一些实施方案中,药物组合物包含式I-V中的一种化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0093] 在一方面,本公开提供了治疗有需要的受试者的神经病症的方法,所述方法包括施用有效量的前述化合物中的任一种或其药物组合物。

[0094] 在一方面,本公开提供了抑制细胞中与蛋白质相关的毒性的方法,所述方法包括施用有效量的前述化合物中的任一种或其药物组合物。

[0095] 在一些实施方案中,毒性是 α -突触核蛋白相关毒性。在一些实施方案中,毒性是ApoE4相关毒性。

[0096] 在一些实施方案中,细胞是哺乳动物神经细胞。

[0097] 在一方面,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的硬脂酰辅酶A去饱和酶(SCD)相关病症的方法,所述方法包括施用有效量的前述化合物中的任一种,或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

[0098] 非限制性示例性SCD相关病症包括但不限于代谢病症(例如,糖尿病(例如,I型糖尿病和II型糖尿病)、高血糖症、代谢综合征、肥胖、脂质病症、脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和高血压)、癌症、心血管疾病、脑血管疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、皮肤病症(例如,痤疮(例如,寻常痤疮))、中枢神经系统(CNS)病症、痴呆、多发性硬化症、精神分裂症、轻度认知障碍、阿尔茨海默氏病、脑淀粉样血管病和与唐氏综合征(Down Syndrome)相关的痴呆。

[0099] 在一些实施方案中,SCD相关病症是SCD5相关病症。

[0100] 在一方面,本公开提供了一种抑制SCD5的方法,所述方法包括使细胞与有效量的前述化合物中的任一种或其药学上可接受的盐或其药物组合物接触。

[0101] 在一方面,本公开提供了一种抑制SCD1的方法,所述方法包括使细胞与有效量的前述化合物中的任一种或其药学上可接受的盐或其药物组合物接触。

[0102] 在一方面,本公开提供了一种治疗有需要的受试者的原发性脑癌的方法,所述方法包括施用有效量的前述化合物中的任一种,或其药学上可接受的盐,或其药物组合物。

[0103] 在一些实施方案中,原发性脑癌是神经胶质瘤。在一些实施方案中,神经胶质瘤是

星形细胞瘤。在一些实施方案中,星形细胞瘤是胶质母细胞瘤。

[0104] 在一些实施方案中,癌症确定或预测会对一种或多种化学治疗剂具有抗性。在一些实施方案中,癌症对一种或多种化学治疗剂没有反应。在一些实施方案中,一种或多种治疗剂选自替莫唑胺 (temozolomide)、卡莫司汀 (carmustine)、贝伐单抗 (bevacizumab)、洛莫司汀 (lomustine)、依维莫司 (everolimus)、长春新碱 (vincristine) 或丙卡巴肼 (procarbazine) 的组。在一些实施方案中,一种或多种治疗剂是替莫唑胺。

[0105] 在一些实施方案中,还向受试者施用一种或多种另外的治疗干预。在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗干预包括外科手术、放射和/或一种或多种另外的化学治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种另外的治疗干预是一种或多种化学治疗剂。在一些实施方案中,一种或多种化学治疗剂选自替莫唑胺、卡莫司汀、贝伐单抗、洛莫司汀、依维莫司、长春新碱或丙卡巴肼的组。在一些实施方案中,一种或多种化学治疗剂是替莫唑胺。

[0106] 化学术语

[0107] 应理解的是,本文所采用的术语是出于描述特定的实施方案的目的,而不意图具有限制性。

[0108] 如本文所用,术语“酰基”代表通过如本文所定义的羰基连接至母体分子基团的如本文所定义的氢或烷基,并且由甲酰基 (即,羧基醛基团)、乙酰基、三氟乙酰基、丙酰基和丁酰基举例说明。示例性未取代的酰基包括1至6个、1至11个或1至21个碳。

[0109] 如本文所用,术语“烷基”是指具有1至20个碳原子 (例如,1至16个碳原子、1至10个碳原子或1至6个碳原子) 的支链或直链单价饱和脂族烃基。亚烷基是二价烷基。

[0110] 如本文所用,单独使用或与其他基团组合使用的术语“烯基”是指具有碳-碳双键并具有2至20个碳原子 (例如,2至16个碳原子、2至10个碳原子、2至6个或2个碳原子) 的直链或支链烃残基。

[0111] 如本文所用,单独使用或与其他基团组合使用的术语“炔基”是指具有碳-碳三键并具有2至20个碳原子 (例如,2至16个碳原子、2至10个碳原子、2至6个或2个碳原子) 的直链或支链烃残基。

[0112] 如本文所用,术语“氨基”代表 $-N(R^{N1})_2$, 其中每个 R^{N1} 独立地是 H、OH、 NO_2 、 $N(R^{N2})_2$ 、 SO_2OR^{N2} 、 SO_2R^{N2} 、 SOR^{N2} 、N-保护基团、烷基、烷氧基、芳基、芳基烷基、环烷基、酰基 (例如,乙酰基、三氟乙酰基或本文所述的其他酰基), 其中这些列举的 R^{N1} 基团各自可任选地被取代; 或两个 R^{N1} 结合以形成亚烷基或杂亚烷基, 并且其中每个 R^{N2} 独立地是 H、烷基或芳基。本发明的氨基可以是未取代的氨基 (即, $-NH_2$) 或取代的氨基 (即, $-N(R^{N1})_2$)。

[0113] 如本文所用,术语“芳基”是指具有至少一个芳环的6至12个碳原子的芳族单碳环或多碳环基团。此类基团的实例包括但不限于苯基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基、1,2-二氢萘基、茚满基和1H-茚基。

[0114] 如本文所用,术语“芳基烷基”代表被芳基取代的烷基。示例性未取代的芳基烷基是7至30个碳 (例如,7至16个或7至20个碳,诸如 C_{1-6} 烷基 C_{6-10} 芳基、 C_{1-10} 烷基 C_{6-10} 芳基或 C_{1-20} 烷基 C_{6-10} 芳基), 诸如苄基和苯乙基。在一些实施方案中,烷基和芳基各自均可进一步被如本文针对相应基团所定义的1、2、3或4个取代基取代。

[0115] 如本文所用,术语“叠氮基”代表 $-N_3$ 基团。

[0116] 如本文所用,术语“氰基”代表 $-CN$ 基团。

[0117] 如本文所用,术语“碳环基”是指非芳族 C_{3-12} 单环、二环或三环结构其中环由碳原子形成。碳环基结构包括环烷基和不饱和碳环基。

[0118] 如本文所用,术语“环烷基”是指三至十个、优选三至六个碳原子的饱和的、非芳族的、单价的单碳环或多碳环基团。此术语进一步由诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片基和金刚烷基的基团举例说明。

[0119] 如本文所用,术语“卤素”意指氟(氟代)、氯(氯代)、溴(溴代)或碘(碘代)基团。

[0120] 如本文所用,术语“杂烷基”是指其中一个或多个组成碳原子已被氮、氧或硫替换的如本文所定义的烷基。在一些实施方案中,杂烷基可进一步被如本文针对烷基所述的1个、2个、3个或4个取代基取代。如本文所用,杂烷基的实例是“烷氧基”,其是指烷基-O- (例如,甲氧基和乙氧基)。杂亚烷基是二价杂烷基。

[0121] 如本文所用,术语“杂烯基”是指其中一个或多个组成碳原子已被氮、氧或硫替换的如本文所定义的烯基。在一些实施方案中,杂烯基可进一步被如本文针对烯基所述的1个、2个、3个或4个取代基取代。如本文所用,杂烯基的实例是“烯氧基”,其是指烯基-O-。杂亚烯基是二价杂烯基。

[0122] 如本文所用,术语“杂炔基”是指其中一个或多个组成碳原子已被氮、氧或硫替换的如本文所定义的炔基。在一些实施方案中,杂炔基可进一步被如本文针对炔基所述的1个、2个、3个或4个取代基取代。如本文所用,杂炔基的实例是“炔氧基”,其是指炔基-O-。杂亚炔基是二价杂炔基。

[0123] 如本文所用,术语“杂芳基”是指具有至少一个芳环的5至12个原子的芳族单环或多环基团,所述芳环含有一、二或三个选自N、O和S的环杂原子,其中剩余的环原子是C。杂芳基的一个或两个环碳原子可被羰基替换。杂芳基的实例是吡啶基、吡唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、咪唑基、噁唑基和噻唑基。

[0124] 如本文所用,术语“杂芳基烷基”代表被杂芳基取代的烷基。示例性未取代的杂芳基烷基是7至30个碳(例如,7至16个碳或7至20个碳,诸如 C_{1-6} 烷基 C_{2-9} 杂芳基、 C_{1-10} 烷基 C_{2-9} 杂芳基或 C_{1-20} 烷基 C_{2-9} 杂芳基)。在一些实施方案中,烷基和杂芳基各自可进一步被如本文针对相应基团所定义的1、2、3或4个取代基取代。

[0125] 如本文所用,术语“杂环基”代表具有至少一个环的具有3至12个原子的单环或多环基团,所述环含有一、二、三或四个选自N、O或S的环杂原子,其中没有环是芳族的。杂环基的实例包括但不限于吗啉基、硫代吗啉基、呋喃基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基和1,3-二噁烷基。

[0126] 如本文所用,术语“杂环基烷基”代表被杂环基取代的烷基。示例性未取代的杂环基烷基是7至30个碳(例如,7至16个碳或7至20个碳,诸如 C_{1-6} 烷基 C_{2-9} 杂环基、 C_{1-10} 烷基 C_{2-9} 杂环基或 C_{1-20} 烷基 C_{2-9} 杂环基)。在一些实施方案中,烷基和杂环基各自均可进一步被如本文针对相应基团所定义的1、2、3或4个取代基取代。

[0127] 如本文所用,术语“羟基”代表-OH基团。

[0128] 如本文所用,术语“N-保护基团”表示在合成过程期间意图保护氨基免于发生不期望的反應的那些基团。N-保护基团在Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis,” 第3版 (John Wiley&Sons, New York, 1999) 中公开。N-保护基团包括酰基、芳酰基或氨基甲酰基, 诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴

乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻苯二甲酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、 α -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基,和手性助剂,诸如保护或未保护的D、L或D,L-氨基酸,诸如丙氨酸、亮氨酸和苯丙氨酸;含磺酰基的基团,诸如苯磺酰基和对甲苯磺酰基;氨基甲酸酯形成基团,诸如苄氧基羰基、对氯苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、对硝基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基、对溴苄氧基羰基、3,4-二甲氧基苄氧基羰基、3,5-二甲氧基苄氧基羰基、2,4-二甲氧基苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧基羰基、1-(对联苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧基羰基、二苯甲基氧基羰基、叔丁氧基羰基、二异丙基甲氧基羰基、异丙氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、苄氧基羰基、4-硝基苄氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基、环戊氧基羰基、金刚烷氧基羰基、环己氧基羰基和苯基硫代羰基,烷基芳基,诸如苄基、三苯甲基和苄氧基甲基,和甲硅烷基,诸如三甲基甲硅烷基。优选的N-保护基团是烯丙氧基羰基(alloc)、甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、丙氨酰基、苯磺酰基、苄基、叔丁氧基羰基(Boc)以及苄氧基羰基(Cbz)。

[0129] 如本文所用,术语“硝基”代表-NO₂基团。

[0130] 如本文所用,术语“巯基”代表-SH基团。

[0131] 烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基(例如,环烷基)、芳基、杂芳基和杂环基可被取代或未被取代。除非另有说明,否则当被取代时,通常会存在1至4个取代基。取代基包括例如:芳基(例如,取代和未取代的苯基)、碳环基(例如,取代和未取代的环烷基)、卤素(例如,氟基)、羟基、杂烷基(例如,取代和未取代的甲氧基、乙氧基或硫代烷氧基)、杂芳基、杂环基、氨基(例如,NH₂或单或二烷基氨基)、叠氮基、氰基、硝基或巯基。芳基、碳环基(例如,环烷基)、杂芳基和杂环基还可被烷基取代(未取代和取代的诸如芳基烷基(例如,取代和未取代的苄基))。

[0132] 本发明的化合物可具有一个或多个不对称碳原子,并且可以光学纯的对映异构体、对映异构体的混合物例如像外消旋体、光学纯的非对映异构体、非对映异构体的混合物、非对映异构外消旋体或非对映异构外消旋体的混合物形式存在。光学活性形式可例如通过拆分外消旋体、通过不对称合成或不对称色谱法(使用手性吸附剂或洗脱剂的色谱法)获得。即,某些公开的化合物可以各种立体异构体形式存在。立体异构体是仅在其空间排列上不同的化合物。对映异构体是成对的立体异构体,它们的镜像不可重叠,最常见的原因是它们含有不对称取代的碳原子,所述碳原子充当手性中心。“对映异构体”意指为彼此的镜像并且不可重叠的一对分子中的一者。非对映异构体是与镜像无关的立体异构体,最常见的原因是它们含有两个或更多个不对称取代的碳原子,并且表示一个或多个手性碳原子周围的取代基构型。化合物的对映异构体可例如通过使用一种或多种众所周知的技术和方法,例如像手性色谱法和基于其的分离方法,从外消旋体分离对映异构体来制备。本领域技术人员可容易地确定从外消旋混合物中分离本文所述的化合物的对映异构体的适当技术和/或方法。“外消旋体”或“外消旋混合物”是指含有两种对映异构体的化合物,其中此类混合物未表现出光学活性;即,它们不会旋转偏振光的平面。“几何异构体”意指在与碳-碳双键、环烷基环或桥联二环系统有关的取代基原子的取向方面不同的异构体。碳-碳双键每一侧的原子(除H外)可呈E(取代基在碳-碳双键的相对侧)或Z(取代基在同一侧取向)构型。“R”、“S”、“S*”、“R*”、“E”、“Z”、“顺式”和“反式”表示相对于核心分子的构型。所公开的化合

物中的某些可以阻转异构体形式存在。阻转异构体是由于围绕单键的旋转受阻而产生的立体异构体,其中旋转的空间应变屏障足够高以允许构象异构体的分离。本发明的化合物可通过异构体特异性合成而制备为单独的异构体或由异构体混合物拆分。常规拆分技术包括使用光学活性酸形成异构体对的每种异构体的游离碱的盐(随后进行分步结晶和游离碱的再生)、使用光学活性胺形成异构体对的每种异构体的酸形式的盐(随后进行分步结晶和游离酸的再生)、使用光学纯酸、胺或醇形成异构体对的每种异构体的酯或酰胺(随后进行色谱分离和去除手性助剂),或使用各种众所周知的色谱方法拆分起始材料或最终产物的异构体混合物。当通过结构命名或描绘所公开化合物的立体化学时,所述命名或描绘的立体异构体相对于其他立体异构体是按重量计至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%。当通过结构命名或描绘单一对映异构体时,所描绘或命名的对映异构体是按重量计至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%光学纯的。当通过结构命名或描绘单一非对映异构体时,所描绘或命名的非对映异构体是按重量计至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%纯的。光学纯度百分比是对映异构体的重量相对于对映异构体的重量加上其光学异构体的重量的比率。按重量计的非对映异构体纯度是一种非对映异构体的重量相对于所有非对映异构体的重量的比率。当通过结构命名或描绘所公开化合物的立体化学时,所述命名或描绘的立体异构体相对于其他立体异构体是按摩尔分数计至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%纯的。当通过结构命名或描绘单一对映异构体时,所描绘或命名的对映异构体是按摩尔分数计至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%纯的。当通过结构命名或描绘单一非对映异构体时,所描绘或命名的非对映异构体是按摩尔分数计至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%纯的。按摩尔分数计的纯度百分比是对映异构体的摩尔数相对于对映异构体的摩尔数加上其光学异构体的摩尔数的比率。类似地,按摩尔分数计的纯度百分比是非对映异构体的摩尔数相对于非对映异构体的摩尔数加上其异构体的摩尔数的比率。当通过结构命名或描绘所公开的化合物而未指示立体化学并且所述化合物具有至少一个手性中心时,应理解所述名称或结构涵盖所述化合物的不含相应光学异构体的任一对映异构体、所述化合物的外消旋体混合物或相对于其相应的光学异构体富含一种对映异构体的混合物。当所公开的化合物通过结构命名或描绘而未指示立体化学并且具有两个或更多个手性中心时,应理解,所述名称或结构涵盖不含其他非对映异构体的非对映异构体、不含其他非对映异构体对的许多非对映异构体、非对映异构体的混合物、非对映异构体对的混合物、其中一种非对映异构体相对于其他非对映异构体富集的非对映异构体的混合物或其中一种或多种非对映异构体相对于其他非对映异构体富集的非对映异构体的混合物。本发明涵盖所有这些形式。

[0133] 定义

[0134] 在本申请中,除非另外从上下文清楚得知,否则(i)术语“一”可被理解为是指“至少一”;(ii)术语“或”可被理解为意指“和/或”;(iii)术语“包含(comprising)”和“包括(including)”可被理解为涵盖逐项列出的组分或步骤,无论是它们本身呈现还是与一种或多种其他组分或步骤一起呈现;并且(iv)术语“约”和“大约”可被理解为允许本领域普通技术人员将会理解的标准变化;并且(v)在提供范围的情况下,包括终点。

[0135] 如本文所用,术语“施用”是指向受试者或系统施用组合物(例如,化合物、复合物或包含如本文所述的化合物或复合物的制品)。可通过任何适当的途径向动物受试者(例

如,向人)施用。例如,在一些实施方案中,施用可以是支气管(包括通过支气管滴注)、经颊、肠内、真皮内、动脉内、皮内、胃内、髓内、肌内、鼻内、腹膜内、鞘内、静脉内、心室内、粘膜、鼻腔、口服、直肠、皮下、舌下、局部、气管(包括通过气管内滴注)、经皮、阴道和玻璃体。

[0136] 如本文所用,术语“大约”和“约”各自意图涵盖本领域普通技术人员将会理解的适合于相关上下文的正常统计变化。在某些实施方案中,除非另有说明或从上下文中另外明显看出(例如,其中数字将超过可能值的100%),否则术语“大约”或“约”各自指落在所述值在任一方向(大于或小于)上的25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小内的值的范围。

[0137] 如本文所用,术语“组合疗法”是指受试者同时暴露于两种或更多种治疗剂的那些情况。在一些实施方案中,两种或更多种化合物可同时施用;在一些实施方案中,此类化合物可依序施用;在一些实施方案中,此类化合物以重叠的给药方案施用。

[0138] 本文使用的术语“播散”是指肿瘤扩散到原发性肿瘤部位之外。播散可在原发性肿瘤部位附近(例如,周围组织的浸润),与原发性肿瘤在同一器官内(例如,原发性神经胶质瘤的颅内播散),或在与原发性肿瘤不同的器官内(例如,转移瘤)。

[0139] 在本发明方法的实践中,经由本领域已知的常规和可接受的方法中的任一种单独或组合施用“有效量”的本发明的化合物中的任一种或本发明的化合物中的任一种的组合或其药学上可接受的盐。

[0140] 本文使用的术语“神经胶质瘤”是指起始于脑或脊髓的原发性肿瘤,并且涵盖本领域已知的所有各种类型的神经胶质瘤,其包括星形细胞瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤、脑干神经胶质瘤、视神经胶质瘤和混合性胶质瘤。

[0141] 本文使用的术语“不可切除的肿瘤”、“无法切除的肿瘤”和“不能手术的肿瘤”是指由于肿瘤部位和/或肿瘤播散程度而无法外科手术去除的肿瘤。

[0142] 如本文所用,术语“药物组合物”代表含有与药学上可接受的赋形剂一起配制的本文所述的化合物并作为用于治疗哺乳动物疾病的治疗方案的一部分,在政府监管机构的批准下制造或销售的组合物。可将药物组合物配制例如用于以单位剂型(例如,片剂、胶囊、囊片、软胶囊或糖浆剂)口服施用;用于局部施用(例如,呈乳膏、凝胶、洗剂或软膏形式);用于静脉内施用(例如,呈无微粒栓的无菌溶液形式并在适合静脉内使用的溶剂系统中);或以任何其他药学上可接受的制剂。

[0143] 如本文所用,“药学上可接受的赋形剂”是指除了本文所述的化合物以外的任何成分(例如,能够悬浮或溶解活性化合物的媒介物)并且在患者中具有基本上无毒和非炎性的特性。赋形剂可包括例如:抗粘剂、抗氧化剂、粘合剂、包衣、压缩助剂、崩解剂、染料(颜料)、软化剂、乳化剂、填充剂(稀释剂)、成膜剂或包衣、调味剂、香料、助流剂(流动增强剂)、润滑剂、防腐剂、印刷油墨、吸附剂、悬浮剂或分散剂、甜味剂以及水合作用的水。示例性赋形剂包括但不限于:丁羟甲苯(BHT)、碳酸钙、磷酸钙(二碱的)、硬脂酸钙、交联羧甲基纤维素、交联聚乙烯基吡咯烷酮、柠檬酸、交聚维酮、半胱氨酸、乙基纤维素、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、麦芽糖醇、甘露醇、甲硫氨酸、甲基纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、微晶纤维素、聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮、聚维酮、预胶凝淀粉、对羟基苯甲酸丙酯、棕榈酸视黄酯、虫胶、二氧化硅、羧甲基纤维素钠、柠檬酸钠、淀粉羟基乙酸钠、山梨糖醇、淀粉(玉米)、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化钛、维生素A、维生素E、维生素C以及木糖醇。

[0144] 如本文所用的术语“药学上可接受的盐”意指式(I)化合物的任何药学上可接受的盐。例如,本文所述的任何化合物的药学上可接受的盐包括在合理医学判断范围内适合用于与人和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏性反应并且与合理的收益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,药学上可接受的盐描述于:Berge等人,J.Pharmaceutical Sciences 66:1-19,1977和Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (P.H.Stahl和CG Wermuth编), Wiley-VCH, 2008中。所述盐可在本文所述化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或通过使游离碱基团与合适的有机酸反应而单独地制备。

[0145] 本发明的化合物可具有可电离的基团,以便能够制备为药学上可接受的盐。这些盐可以是涉及无机酸或有机酸的酸加成盐,或者在酸性形式的本发明化合物的情况下,所述盐可由无机碱或有机碱制备。通常,将化合物制备为药学上可接受的盐或用作制备为药学上可接受的酸或碱的加成产物的药学上可接受的盐。合适的药学上可接受的酸和碱以及用于制备适当的盐的方法是本领域众所周知的。盐可由药学上可接受的无毒酸和碱(包括无机和有机的酸和碱)制备。

[0146] 代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐和戊酸盐。代表性的碱金属盐或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙和镁,以及无毒的铵、季铵和胺阳离子,包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺和乙胺。

[0147] 如本文所用,术语“硬脂酰辅酶A去饱和酶(SCD)相关病症”是指与SCD蛋白相关和/或至少部分由SCD蛋白质介导的不期望的生理病状、病症或疾病。在一些情况下,SCD相关病症与过量的SCD水平和/或活性相关。SCD在饱和脂肪酸(诸如棕榈酰辅酶A和硬脂酰辅酶A)的C9-C10位置引入一个双键,所述脂肪酸分别转化为棕榈油酰辅酶A和油酰辅酶A。已在人中表征了一种SCD基因SCD1,对于人来说,有两种同工型,SCD1和SCD5。SCD相关病症可能与SCD1和/或SCD5相关和/或至少部分由SCD1和/或SCD5介导。示例性SCD相关病症包括SCD相关病症包括但不限于代谢病症(例如,糖尿病(例如,I型糖尿病和II型糖尿病)、高血糖症、代谢综合征、肥胖、脂质病症、脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和高血压)、癌症、心血管疾病、脑血管疾病、肾脏疾病、肝脏疾病、皮肤病症(例如,痤疮(例如,寻常痤疮))、中枢神经系统(CNS)病症、痴呆、多发性硬化症、精神分裂症、轻度认知障碍、阿尔茨海默氏病、脑淀粉样血管病和与唐氏综合征相关的痴呆。另外的SCD相关病症本文所述的或本领域已知。

[0148] 如本文所用,术语“受试者”是指可例如出于实验、诊断、预防和/或治疗目的而向其施用根据本发明的组合物的任何生物体。典型的受试者包括任何动物(例如,哺乳动物,诸如小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物和人)。受试者可寻求或需要治疗,要求治疗,正在接受

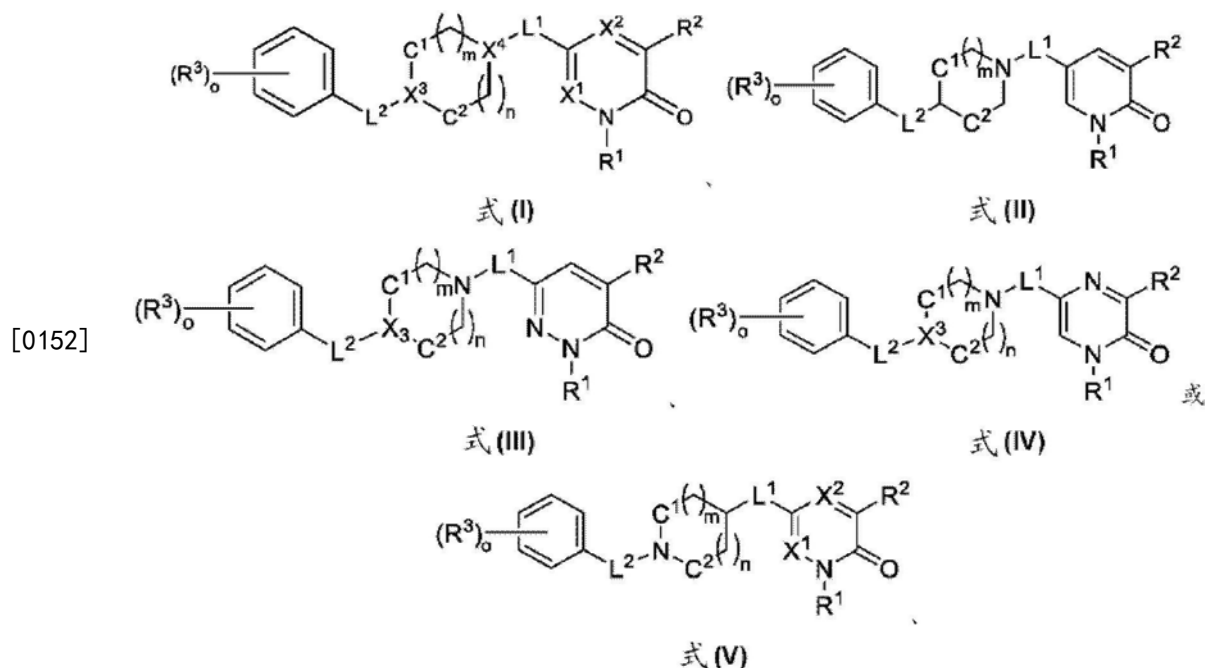
治疗,将接受治疗、或者是针对特定疾病或病状在受过训练的专业人员护理下的人或动物。

[0149] 如本文所用,术语“治疗(treat)”、“治疗(treated)”、“治疗(treating)”意指治疗性治疗和/或预防性(prophylactic或preventative)措施,其中目的是预防、减缓(减少)不期望的生理病状、病症或疾病,或获得有益或期望的临床结果。有益或期望的临床结果包括但不限于症状的减轻;病状、病症或疾病的程度减小;病状、病症或疾病的状态稳定(即,没有恶化);病状、病症或疾病进展的发作延迟或减缓;病状、病症或疾病状态的改善或缓解(无论是部分还是全部),无论是可检测的还是不可检测的;至少一个可测量的物理参数的改善,不一定是患者可辨别的;或病状、病症或疾病的增强或改善。治疗包括在没有过度水平的副作用的情况下引发临床上显著的反应。治疗还包括与不接受治疗情况下的预期存活相比延长存活

[0150] 术语“治疗有效量”意指当根据治疗给药方案向罹患或易患疾病、病症和/或病状的群体施用足量以治疗所述疾病、病症和/或病状的量。在一些实施方案中,治疗有效量是降低疾病、病症和/或病状的一种或多种症状的发生率和/或严重性和/或延迟其发作的量。本领域普通技术人员将了解,术语“治疗有效量”实际上不需要在特定个体中实现成功的治疗。而是,治疗有效量可以是当向需要此类治疗的患者施用时在相当大数目的受试者中提供特定的期望药理学反应的量。特别理解的是,特定受试者实际上可能对“治疗有效量”是“难治的”。仅给出一个实例,难治性受试者可能具有低生物利用度,使得不能获得临床疗效。在一些实施方案中,对治疗有效量的提及可以是对如在一种或多种特定组织(例如,受疾病、病症或病状影响的组织)或流体(例如,血液、唾液、血清、汗液、泪液、尿液等)中测量的量的提及。本领域普通技术人员将了解,在一些实施方案中,治疗有效量可以单剂量配制和/或施用。在一些实施方案中,治疗有效量可以多个剂量(例如,作为给药方案的一部分)配制和/或施用。

具体实施方式

[0151] 本发明的特征在于可用于治疗神经病症和癌症的化合物,例如通过抑制细胞诸如神经细胞中的 α -突触核蛋白毒性。本文所述的示例性化合物包括具有根据式I-V中的一个的结构化合物:



[0153] 或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,化合物具有表1中化合物1-5、7-11、14-39、41-105、107-136中任一种的结构。

[0154] 本文描述了其他实施方案以及用于合成或产生这些化合物的示例性方法。

[0155] 药物用途

[0156] 本文所述的化合物可用于本发明的方法中,并且尽管不受理论束缚,但据信通过其抑制细胞中由蛋白质聚集(例如, α -突触核蛋白聚集)引起的毒性的能力而发挥其期望的作用。

[0157] 本文所述的化合物可用作硬脂酰辅酶A去饱和酶(SCD)(包括SCD1和/或SCD5)的抑制剂。本领域已知SCD抑制剂可用于治疗和/或预防SCD相关病症的方法中。SCD相关病症描述于例如,美国专利号8,148,378以及国际专利申请公开号W0 2011/047481、W0 2010/112520、W0 2010/045374、W0 2010/028761、W0 2009/150196和W0 2009/106991中。因此,本发明的另一方面涉及治疗和/或预防有需要的受试者的SCD相关病症的方法。

[0158] 癌症

[0159] 本发明的另一方面涉及治疗和/或预防癌症的方法,所述癌症包括实体瘤或血液系统恶性肿瘤(例如,食道癌、胰腺癌、子宫内膜癌、肾癌、肝细胞瘤、甲状腺癌、胆囊癌、前列腺癌、白血病(例如,淋巴瘤和骨髓瘤)、耳鼻喉相关癌症、原发性脑癌(例如,神经胶质瘤,诸如星形细胞瘤,例如,胶质母细胞瘤)、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、卵巢癌、子宫癌、乳腺癌、皮肤癌和前列腺癌)、瘤形成、恶性肿瘤、转移瘤、肿瘤(良性或恶性)、癌变和肝细胞瘤。

[0160] 神经胶质瘤

[0161] 神经胶质瘤是起始于脑或脊髓并由神经胶质细胞产生的肿瘤类型。大约一半的脑肿瘤是神经胶质瘤。神经胶质瘤有四种主要类型:星形细胞瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤和混合性胶质瘤。神经胶质瘤可根据其位置分类:幕下(即,位于脑的下部)或幕上(即,位于脑的上部)。神经胶质瘤根据其级别进一步分类,所述级别通过肿瘤的病理评价来确定。世界卫生组织(WHO)开发了分级系统,从往往最不具侵袭性的I级神经胶质瘤至往往最具侵袭性和最恶性的IV级神经胶质瘤。低级别(即,I级或II级)神经胶质瘤的实例包括毛细胞星形

细胞瘤、纤维状星形细胞瘤、多形性黄色星形细胞瘤和胚胎发育不良性神经上皮瘤。高级别神经胶质瘤涵盖III级神经胶质瘤(例如,间变性星形细胞瘤,AA)和IV级神经胶质瘤(例如,多形性胶质母细胞瘤,GBM)。间变性星形细胞瘤占有脑肿瘤的4%。多形性胶质母细胞瘤是最具侵袭性的神经胶质肿瘤类型,最常见于50至70岁的男性和女性,并且占有原发性脑肿瘤的23%。对于IV级神经胶质瘤的预后最差,平均存活时间为12个月。

[0162] 神经胶质瘤通常用外科手术、放射疗法和化学疗法组合治疗;然而,神经胶质瘤很少能治愈。尽管积极疗法,仍有超过95%的神经胶质瘤患者在诊断后2年内死亡。因此,仍然需要用于治疗神经胶质瘤的新方法和组合物。

[0163] 用SCD抑制剂治疗原发性脑癌

[0164] 预期SCD抑制剂可用于抑制癌细胞的增殖、存活和侵袭,从而抑制罹患原发性脑癌(例如,神经胶质瘤,诸如星形细胞瘤,例如,胶质母细胞瘤)的受试者中的肿瘤生长和播散。药物组合物(例如,本文公开的SCD抑制剂)可在外科手术去除原发性肿瘤和/或治疗诸如施用放射疗法或常规化学治疗药物(例如,替莫唑胺)之前或之后施用。在某些实施方案中,本发明的化合物用于治疗神经胶质瘤。可使用本领域普遍接受的标准诊断受神经胶质瘤折磨的患者。

[0165] SCD1先前被确定为用于治疗神经胶质瘤的治疗靶标(Dai等人,doi:10.3389/fphar.2017.00960;Tracz-Gaszewska和Dobrzyn,doi.org/10.3390/cancers11070948)。因此,SCD抑制剂可单独使用或与一种或多种治疗干预(例如,外科手术、放射疗法、化学疗法)组合用于治疗罹患原发性脑癌(例如,神经胶质瘤,诸如星形细胞瘤,例如,胶质母细胞瘤)的受试者。在一些实施方案中,SCD抑制剂可在一种或多种治疗干预(例如,外科手术、放射疗法、化学疗法)前(例如,约1分钟、5分钟、10分钟、20分钟、30分钟、40分钟、50分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、8小时、10小时、12小时、16小时、20小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、4周、8周、12周、4个月、5个月、6个月、8个月、10个月或12个月)使用。在一些实施方案中,SCD抑制剂可与一种或多种治疗干预(例如,外科手术、放射疗法、化学疗法)同时使用。在一些实施方案中,SCD抑制剂可在一种或多种治疗干预(例如,外科手术、放射疗法、化学疗法)后(例如,约1分钟、5分钟、10分钟、20分钟、30分钟、40分钟、50分钟、1小时、2小时、3小时、4小时、5小时、6小时、8小时、10小时、12小时、16小时、20小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天、1周、2周、4周、8周、12周、4个月、5个月、6个月、8个月、10个月或12个月)使用。例如,SCD抑制剂可与外科手术切除肿瘤同时并在放射疗法和化学疗法前使用。SCD抑制剂还可在外科手术切除肿瘤、放射疗法和化学疗法前使用。SCD抑制剂还可与外科手术切除肿瘤、放射疗法和化学疗法同时使用。SCD抑制剂还可在外科手术切除肿瘤、放射疗法和化学疗法后使用。SCD抑制剂还可与放射疗法同时并在外科手术切除肿瘤和化学疗法前使用。SCD抑制剂还可与切除后放射疗法同时并在化学疗法前使用。SCD抑制剂还可与化学疗法同时并在外科手术切除肿瘤和放射疗法后使用。

[0166] 当SCD抑制剂与一种或多种适当的治疗剂组合用于治疗罹患神经胶质瘤的受试者时,组合内的化合物可作为组合产物施用或者可基本上同时或依序施用。

[0167] 在一个实施方案中,SCD抑制剂可与一种或多种另外的剂组合使用以治疗多形性胶质母细胞瘤。此类剂的实例包括选自由以下剂组成的组的那些剂:阿巴瑞克(abarelix)、放线菌素D(actinomycin D)、阿霉素(adriamycin)、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗

(alemtuzumab)、阿利维A酸(alitretinoin)、别嘌呤醇(allopurinol)、六甲密胺(altretamine)、氨磷汀(amifostine)、阿那白滞素(anakinra)、阿那曲唑(anastrozole)、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷(azacitidine)、活的BCG、贝伐珠单抗、蓓萨罗丁(bexarotene)、博来霉素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、白消安(busulfan)、卡普睾酮(calusterone)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、塞来昔布(celecoxib)、西妥昔单抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、环磷酰胺、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、更生霉素、达肝素(dalteparin)(例如,钠)、达贝泊汀 α (darbepoetin alfa)、达沙替尼(dasatinib)、道诺霉素(daunorubicin)、正定霉素(daunomycin)、地西他滨(decitabine)、去白细胞介素(denileukin)、地尼白介素(denileukin diftitox)、右雷佐生(dexrazoxane)、多西他赛(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、依库珠单抗、表柔比星(epirubicin)(例如,HCl)、依泊汀 α (epoetin alfa)、厄洛替尼(erlotinib)、雌莫司汀(estramustine)、依托泊苷(etoposide)(例如,磷酸)、依维莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、芬太尼(fentanyl)(例如,柠檬酸)、非格司亭(filgrastim)、氟尿苷、氟达拉滨(fludarabine)、氟尿嘧啶、5-FU、氟维司群(fulvestrant,)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他滨(gemcitabine)(例如,HCl)、吉妥单抗奥佐米星(gemtuzumab ozogamicin)、戈舍瑞林(goserelin)(例如,乙酸盐)、组氨瑞林(histrelin)(例如,乙酸盐)、羟基脲、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺、伊马替尼(imatinib)(例如,甲磺酸)、干扰素 α -2b、伊立替康(irinotecan)、二甲苯磺酸拉帕替尼(lapatinib ditosylate)、来那度胺(lenalidomide)、来曲唑(letrozole)、亚叶酸、亮丙瑞林(leuprolide)(例如乙酸)、左旋咪唑(levamisole)、洛莫司汀(lomustine)、CCNU、甲氯胺酮(meclorethamine)(氮芥)、甲地孕酮(megestrol)、美法仑(melphalan)(L-PAM)、巯嘌呤(6-MP)、美司钠(mesna)、甲氨蝶呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、丝裂霉素C、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、苯丙酸诺龙(nandrolone phenpropionate)、奈拉滨(nelarabine)、诺非单抗(nofetumomab)、奥瑞维金(oprelvekin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、紫杉醇、帕利弗明(palifermin)、帕米膦酸(pamidronate)、帕尼单抗(panitumumab)、培加酶(pegademase)、培门冬酶(pegaspargase)、培非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇干扰素 α -2b、培美曲塞(oxaliplatin)(例如,二钠)、喷司他丁(pentostatin)、哌泊溴烷(pipobroman)、普卡霉素(plicamycin)(光神霉素)、吡吩姆钠(porfimer)(例如,钠)、丙卡巴肼(procarbazine)、奎纳克林(quinacrine)、拉布立酶(rasburicase)、利妥昔单抗(rituximab)、沙格司亭(sargramostim)、索拉非尼(sorafenib)、链脲佐菌素、舒尼替尼(sunitinib)(例如马来酸)、滑石粉(talc)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺、替尼泊苷(teniposide)(VM-26)、睾酮内酯、沙利度胺(thalidomide)、硫鸟嘌呤(6-TG)、噻替哌(thiotepa)、噻替哌、噻替哌、拓扑替康(topotecan)(例如,hcl)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗(Tositumomab)/I-131(托西莫单抗)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、维甲酸(tretinoin)(ATRA)、尿嘧啶氮芥、戊柔比星(valrubicin)、长春花碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春瑞滨(vinorelbine)、伏立诺他(vorinostat)、唑来膦酸盐(zoledronate)和唑来膦酸

(zoledronic acid)。在一些实施方案中,SCD抑制剂与替莫唑胺、卡莫司汀、贝伐珠单抗、洛莫司汀、依维莫司、长春新碱和丙卡巴肼中的一种或多种或上述任一种的生物活性变体、盐和衍生物组合使用。

[0168] 在一些实施方案中,SCD抑制剂在与化学治疗剂共同施用于患有神经胶质瘤的受试者时,通过例如降低癌细胞生长速率、减小肿瘤大小、降低肿瘤的存活或增加癌细胞的凋亡来降低治疗效果所需的化学治疗剂的剂量。在一个实施方案中,化学治疗剂是替莫唑胺。

[0169] 治疗原发性脑癌可引起肿瘤的大小或体积减小。例如,治疗后,肿瘤大小相对于其治疗前的大小减少约5%或更多(例如,约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多)。肿瘤的大小可通过任何可重复的测量方式进行测量。例如,肿瘤的大小可用肿瘤的直径进行测量。

[0170] 治疗原发性脑癌还可引起肿瘤数量的减少。例如,治疗后,肿瘤数量相对于治疗前的数量减少了约5%或更多(例如,约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多)。肿瘤的数量可通过任何可重复的测量方式进行测量,例如,肿瘤的数量可通过对肉眼可见或在指定放大倍数(例如,2倍、3倍、4倍、5倍、10倍或50倍)下可见的肿瘤进行计数来测量。

[0171] 治疗原发性脑癌可引起远离原发性肿瘤部位的其他组织或器官中转移性结节数量的减少。例如,治疗后,转移性结节的数量相对于治疗前的数量减少了约5%或更多(例如,约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多)。转移性结节的数量可通过任何可重复的测量方式进行测量。例如,转移性结节的数量可通过对肉眼可见或在指定放大倍数(例如2倍、10倍或50倍)下可见的转移性结节进行计数来测量。

[0172] 与未治疗受试者的群体相比,治疗原发性脑癌可引起根据本发明治疗的受试者群体的平均存活时间增加。例如,平均存活时间增加了超过约30天(超过约60天、90天或120天)。群体平均存活时间的增加可通过任何可重复的方式进行测量。群体平均存活时间的增加可例如,通过计算群体在用本发明的化合物开始治疗后的平均存活长度进行测量。群体平均存活时间的增加还可例如,通过计算群体在用本发明的药学上可接受的盐完成第一轮治疗后的平均存活长度进行测量。

[0173] 与未治疗群体相比,治疗原发性脑癌还可引起所治疗的受试者的群体的死亡率降低。例如,死亡率降低超过约2%(例如,超过约5%、10%或25%)。所治疗的受试者的群体死亡率的降低可通过任何可重复的方式,例如,通过计算群体在开始用本发明的药学上可接受的盐开始治疗后每单位时间的疾病相关死亡的平均数量进行测量。群体死亡率的降低还可例如,计算群体在用本发明的药学上可接受的盐完成第一轮治疗后每单位时间的疾病相关死亡的平均数量进行测量。

[0174] 与未治疗群体相比,治疗原发性脑癌可引起所治疗受试者的肿瘤复发减少。例如,治疗后,肿瘤复发时间相对于未治疗群体的肿瘤复发率可减少约5%或更多(例如,约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多)。复发率可通过例如,计算群体从无法检测到肿瘤(例如,切除后)到可检测到新肿瘤的平均时间长度进行测量。

[0175] 与未治疗群体相比,治疗原发性脑癌可引起所治疗受试者的癌细胞播散减少。例如,治疗后,肿瘤原始部位以外部位的复发肿瘤的数量相对于未治疗群体中存在的数量减少约5%或更多(例如,约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多)。肿瘤

原始部位以外部位的复发肿瘤的数量减少可通过比较所治疗群体中原始部位以外部位的复发肿瘤的数量与未治疗群体中的数量进行测量。

[0176] 神经病症

[0177] 本发明的另一方面涉及治疗和/或预防有需要的受试者的神经病症诸如神经退行性疾病的方法。神经退行性疾病的病理学的特征可在于受影响患者的脑组织中存在包涵体。

[0178] 在某些实施方案中,可通过本发明的方法治疗和/或预防的神经病症包括但不限于亚历山大病(Alexander disease)、阿尔珀病(Alper's disease)、AD、肌萎缩性侧索硬化症、共济失调性毛细血管扩张症、卡纳万病(Canavan disease)、科克因综合征(Cockayne syndrome)、皮质基底节变性、克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、亨廷顿病(Huntington disease)、肯尼迪病(Kennedy's disease)、克拉布病(Krabbe disease)、路易体痴呆(Lewy body dementia)、马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease)、多发性硬化症、PD、佩梅氏病(Pelizaues-Merzbacher disease)、皮克病(Pick's disease)、原发性侧索硬化症、雷弗素姆氏病(Ref sum's disease)、桑德霍夫病(Sandhoff disease)、谢耳德氏病(Schilder's disease)、SRO三氏病(Steele-Richardson-Olszewski disease)、脊髓痨和格林-巴利综合征(Guillain-Barre Syndrome)。

[0179] 代谢病症

[0180] 本发明的另一方面涉及治疗和/或防止有需要的受试者的代谢病症的方法。代谢病症包括例如,胰岛素抵抗、糖尿病(例如,I型糖尿病、II型糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、妊娠糖尿病和糖尿病并发症(例如,糖尿病周围神经病变、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病大血管病、糖尿病血管并发症和糖尿病动脉硬化))、高血糖症、代谢综合征、高胰岛素血症、葡萄糖耐受不良、糖耐量受损、体重病症(例如,肥胖(例如,腹部肥胖)、超重、恶病质、体重指数和厌食症)、脂质病症(例如,异常脂质水平(例如,升高的脂质水平,例如,血浆中升高的脂质水平)、血脂异常(例如,糖尿病血脂异常)、混合性血脂异常、高脂血症、高甘油三酯血症、低 α 脂蛋白血症、高 β 脂蛋白血症、动脉粥样硬化、高胆固醇血症(例如,家族性高胆固醇血症)、低HDL、高LDL、与肝脏中脂质积累相关的疾病、家族性组织细胞网状细胞增生症、脂蛋白脂肪酶缺乏症、多不饱和脂肪酸(PUFA)病症、脂肪酸去饱和指数(例如18:1/18:0脂肪酸或其他脂肪酸的比率)和异常脂质代谢病症)、血浆脂蛋白异常病症、胰腺 β 细胞再生病症、脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、高血压和微量白蛋白血症、瘦素相关疾病、高瘦素血症、食欲障碍、必需脂肪酸缺乏以及与药物疗法相关的不良体重增加。

[0181] 其他SCD相关病症

[0182] 其他SCD相关病症包括心血管疾病(例如,心脏病、动脉粥样硬化、高血压、脂血症、血脂异常、血压升高、微量白蛋白血症、高尿酸血症、高胆固醇血症、高脂血症、高甘油三酯血症、动脉硬化、冠状动脉疾病、心肌梗塞、糖尿病血管并发症和糖尿病动脉硬化)、炎症、鼻窦炎、哮喘、胰腺炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、肝炎(例如,性肝炎)、睑板腺炎、囊性纤维化、经前期综合征、骨质疏松症、血栓形成、心血管风险、体重减轻、心绞痛、高血压、局部缺血、心脏缺血、再灌注损伤、血管成形性再狭窄、不孕症、肝脏疾病(例如,脂肪肝、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化和丙型肝炎相关的脂肪变性)、肾脏疾病(例如,肾小管间质纤

维化、肾脏脂质堆积、肾小球硬化和蛋白尿)、骨关节炎(例如,膝关节骨关节炎)、胃食管疾病、睡眠呼吸暂停、肾性骨营养不良的继发性甲状旁腺功能亢进、外周血管疾病、脑血管疾病(例如,中风、缺血性中风和短暂性脑缺血发作(TIA),以及缺血性视网膜病变)、雄激素过多症、恶性综合征、锥体外系症状、高尿酸血症、高凝状态、X综合征、白内障、多囊卵巢综合征、呼吸异常、睡眠呼吸障碍、腰痛、痛风、胆结石病、肌肉疾病、脂质肌病(例如,肉碱棕榈酰转移酶缺乏症(CPT I或CPT II))、自身免疫性疾病(例如,狼疮、宿主抗移植排斥和器官移植排斥)、哮喘、炎性肠病、肾病、视网膜病、红肝性原卟啉症、铁过载障碍以及遗传性血色素沉着症。

[0183] 再其他SCD相关病症包括中枢神经系统(CNS)病症、痴呆、精神分裂症、轻度认知障碍、阿尔茨海默氏病、脑淀粉样血管病、与唐氏综合征相关的痴呆、其他神经退行性疾病、精神病症、眼病、免疫病症、多发性硬化症、神经病和抑郁症。

[0184] 另外的SCD相关病症包括皮肤病症(例如,痤疮(例如,寻常痤疮)、银屑病、多毛症、酒渣鼻、脂溢性皮肤、油性皮肤(同性皮脂溢)、脂溢性皮炎、皮脂溢、湿疹、瘢痕疙瘩、皮肤老化、与粘膜产生或分泌物相关的疾病、皱纹、皮肤紧致度不足、皮肤水分不足、皮脂分泌不足、油性毛发、油光皮肤、油腻皮肤、油腻毛发以及由脂质失衡引起的其他皮肤病状)。

[0185] SCD相关病症还可包括是病毒性疾病或感染或与其相关的疾病或病症。

[0186] 在一些实施方案中,SCD相关病症是痤疮(例如,寻常痤疮)。在一些实施方案中,SCD相关病症是糖尿病(例如,II型糖尿病,其包括血糖控制不足的糖尿病)。在一些实施方案中,SCD相关病症是非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。在一些实施方案中,SCD相关病症是非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。在一些实施方案中,SCD相关病症是癌症。在一些实施方案中,SCD相关病症是肥胖。在一些实施方案中,SCD相关病症是代谢综合征(例如,血脂异常、肥胖、胰岛素抵抗、高血压、微量白蛋白血症、高尿酸血症和高凝状态)、X综合征、糖尿病、胰岛素抵抗、糖耐量降低、非胰岛素依赖型糖尿病、II型糖尿病、I型糖尿病、糖尿病并发症、体重病症(例如,肥胖、超重、恶病质和厌食)、体重减轻、体重指数、瘦素相关疾病或皮肤病症(例如,湿疹、痤疮、银屑病和瘢痕疙瘩)。在一些实施方案中,SCD相关病症是糖尿病、代谢综合征、胰岛素抵抗、肥胖、心血管病症、CNS病症、精神分裂症或阿尔茨海默氏病。

[0187] 组合制剂及其用途

[0188] 本发明的化合物可与一种或多种治疗剂组合。具体地说,治疗剂可以是治疗或预防性治疗本文所述的任何神经病症的治疗剂。

[0189] 组合疗法

[0190] 本发明的化合物可单独使用,或与治疗神经病症或与其相关的症状的其他剂组合使用,或其他类型的治疗组合使用,以治疗、预防任何神经病症和/或降低任何神经病症的风险。在组合治疗中,一种或多种治疗化合物的剂量可从单独施用时的标准剂量减少。例如,剂量可根据药物组合和排列凭经验确定,或者可通过等效线图解分析进行推导(例如Black等人,Neurology 65:S3-S6,2005)。在这种情况下,组合时化合物的剂量应提供治疗效果。

[0191] 药物组合物

[0192] 优选地,将本发明的化合物配制成药物组合物,以适用于体内施用的生物相容形式施用于人受试者。因此,在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其包含与合适的稀

释剂、载剂或赋形剂混合的本发明的化合物。

[0193] 可以游离碱的形式,以盐、溶剂化物的形式和作为前药使用本发明的化合物。所有形式均在本发明的范围内。如本领域技术人员将理解的,根据本发明的方法,所述的化合物或其盐、溶剂化物或前药可根据所选择的施用途以多种形式施用于患者。本发明的化合物可例如,通过口服、胃肠外、经颊、舌下、鼻腔、直肠、贴剂、泵或透皮施用和因此配制的药物组合物进行施用。胃肠外施用包括静脉内、腹膜内、皮下、肌内、经上皮、鼻腔、肺内、鞘内、直肠和局部施用模式。胃肠外施用可通过在所选择的时间段内连续输注进行。

[0194] 本发明的化合物可口服施用,例如,与惰性稀释剂或与可吸收的食用载剂一起施用,或者可将其封装在硬壳或软壳明胶胶囊中,或者可将其压制成片剂,或者可将其直接掺入饮食食物中。对于口服治疗性施用,本发明的化合物可掺入赋形剂并以可摄入片剂、颊含片剂、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮剂、糖浆和糯米纸囊剂的形式使用。

[0195] 本发明的化合物还可胃肠外施用。可在合适地与诸如羟丙基纤维素的表面活性剂混合的水中制备本发明化合物的溶液。还可在甘油、液体聚乙二醇、DMSO和它们有醇或无醇的混合物中以及在油中制备分散液。在正常贮藏和使用条件下,这些制品可含有防腐剂以防止微生物生长。用于选择和制备合适制剂的常规程序和成分描述于例如,Remington's Pharmaceutical Sciences (2003,第20版)和1999年出版的The United States Pharmacopeia:The National Formulary (USP 24 NF19)中。

[0196] 适用于注射用途的药物形式包括无菌水性溶液或分散液和用于临时制备无菌注射溶液或分散液的无菌粉末。在所有情况下,所述形式都必须是无菌的,并且必须是流动的以达到可由注射器容易施用的程度。

[0197] 可将用于鼻腔施用的组合物方便地配制成气雾剂、滴剂、凝胶和粉末。气雾剂制剂通常包括活性物质在生理学上可接受的水性或非水性溶剂中的溶液或细悬浮液,并且通常以单剂量或多剂量量的无菌形式存在于密封容器中,所述密封容器可采用与雾化装置一起使用的药筒或再填充的形式。或者,密封容器可以是一体式分配装置,诸如单剂量鼻吸入器或装有意图在使用后丢弃的计量阀的气雾剂分配器。当剂型包含气雾剂分配器时,它将含有推进剂,其可以是压缩气体诸如压缩空气,或有机推进剂诸如氟氯烃。气雾剂剂型还可采用泵式雾化器的形式。

[0198] 适用于经颊或舌下施用的组合物包括片剂、锭剂和糖果锭剂,其中活性成分与载剂诸如糖、阿拉伯胶、黄蓍胶、明胶和甘油一起配制。用于直肠施用的组合物通常以栓剂形式存在,所述栓剂含有常规栓剂基质,诸如可可脂。

[0199] 如本文所述,本发明的化合物可单独或与药学上可接受的载剂组合施用于动物,例如人,所述化合物的比例由化合物的溶解度和化学性质、所选择的施用途以及标准药理学实践来确定。

[0200] 剂量

[0201] 本发明化合物和/或包含本发明化合物的组合物的剂量可根据许多因素而变化,所述因素诸如化合物的药效学特性;施用模式;接受者的年龄、健康和体重;症状的性质和程度;治疗的频率,以及同时治疗的类型(如果有的话);以及所述化合物在待治疗动物中的清除率。本领域技术人员可基于上述因素确定适当的剂量。本发明的化合物可最初以合适的剂量施用,所述剂量可根据临床反应按需进行调整。通常,当本发明的化合物以例如介于

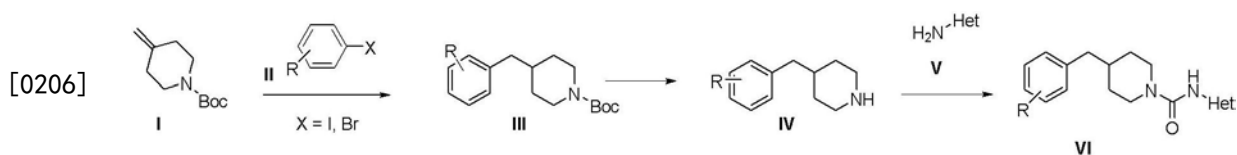
0.05mg与3000mg之间(以固体形式测量)的日剂量施用于人时,可获得令人满意的结果。剂量范围包括,例如,10-1000mg(例如,50-800mg)之间。在一些实施方案中,施用50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950或1000mg的化合物。优选的剂量范围包括,例如,介于0.05-15mg/kg之间或0.5-15mg/kg之间。

[0202] 或者,可使用患者的体重计算剂量。例如,施用于患者的化合物或其药物组合物的剂量可在0.1-50mg/kg(例如,0.25-25mg/kg)范围内。在示例性非限制性实施方案中,剂量可在0.5-5.0mg/kg(例如,0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5或5.0mg/kg)或5.0-20mg/kg(例如,5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20mg/kg)范围内。

[0203] 实施例

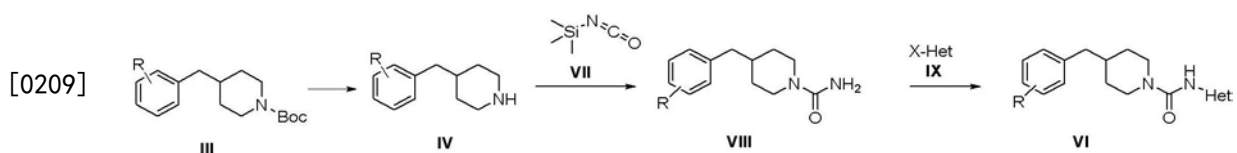
[0204] 本发明化合物的合成可根据以下所示的通用方案1-16中的一种或多种来合成。

[0205] 通用方案1



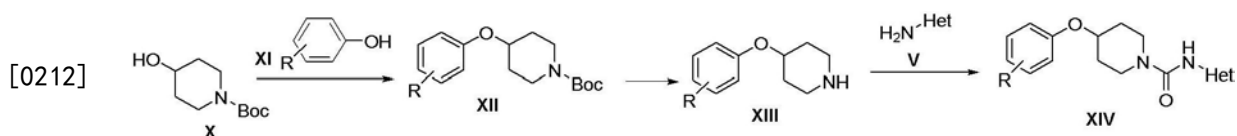
[0207] 哌啶I的硼氢化,随后Suzuki-Miyaura与适当取代的芳族卤化物II偶联,得到Boc保护的中间体III。哌啶III在酸性条件(例如,盐酸或三氟乙酸)下的脱保护得到胺IV,其可与氨基杂环V和适当的羰基合成子(例如,三光气)反应以生成适当取代的脲VI。

[0208] 通用方案2



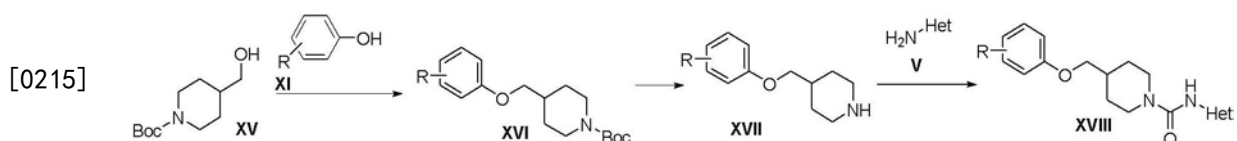
[0210] 或者,适当取代的Boc哌啶III可使用酸性条件(例如,盐酸或三氟乙酸)脱保护以得到游离胺IV,其可与异氰酸三甲基甲硅烷基酯VII偶联以得到尿烷VIII。铜(I)介导的脲VIII与芳族卤化物IX(其中X=卤素)的偶联得到适当取代的脲VI。

[0211] 通用方案3



[0213] 哌啶醇X与适当取代的苯酚XI在Mitsunobu条件(例如,偶氮二羧酸二异丙酯)下的缩合得到醚XII。XII在各种酸性条件(例如,盐酸或三氟乙酸)下的脱保护得到胺XIII,其可与氨基杂环V和适当的羰基合成子(例如,三光气)反应以得到适当取代的脲XIV。

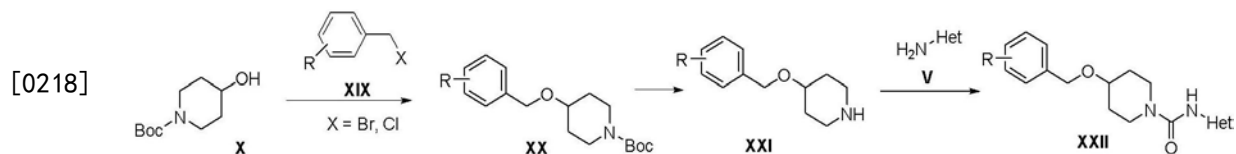
[0214] 通用方案4



[0216] 哌啶醇XV与适当取代的苯酚XI之间在Mitsunobu条件(例如,偶氮二羧酸二异丙酯)下的反应得到均哌啶醚XVI。XVI在各种酸性条件(例如,盐酸或三氟乙酸)下的脱保护得

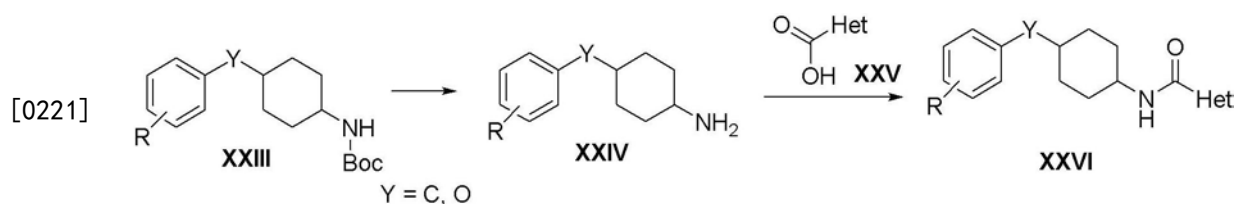
到游离胺XVII,其可与杂环胺V和适当的羰基合成子(例如,三光气)偶联以得到适当取代的混合脲XVIII。

[0217] 通用方案5



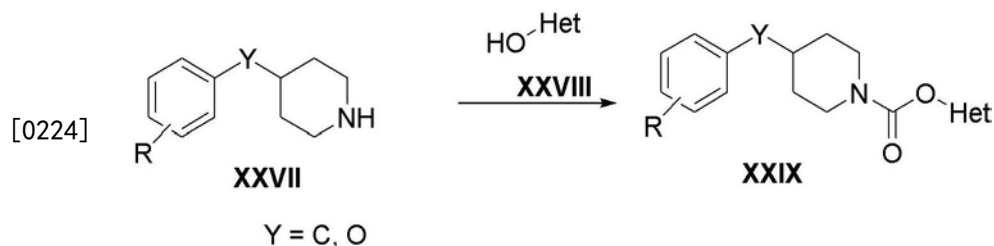
[0219] Boc保护的羟基哌啶X与适当取代的苄基卤化物XIX(其中X=溴化物或氯化物)在强碱性条件(例如,氢化钠)下的烷基化产生哌啶醚中间体XX。XX在各种酸性条件(例如,盐酸或三氟乙酸)下的脱保护得到游离胺XXI,其可与杂环胺V和适当的羰基合成子(例如,三光气)偶联以得到适当取代的脲XXII

[0220] 通用方案6



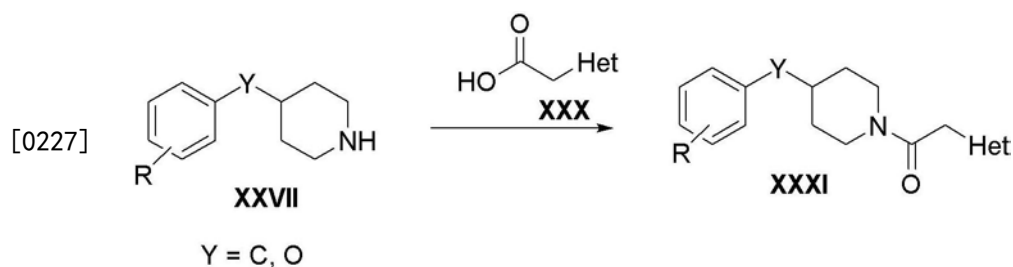
[0222] 适当取代的Boc保护的胺XXIII在各种酸性条件(例如,盐酸或三氟乙酸)下的脱保护得到伯胺XXIV。胺XXIV和杂环羧酸XXV在多种肽偶联条件(例如,HATU)下的反应产生适当取代的酰胺XXVI。

[0223] 通用方案7



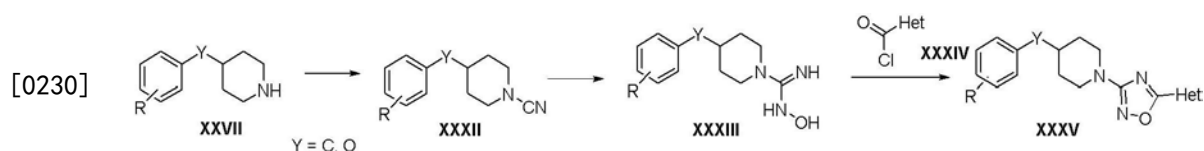
[0225] 可使用羰基二咪唑将适当取代的哌啶XXVII与杂环醇XXVIII偶联以得到氨基甲酸酯XXIX。

[0226] 通用方案8



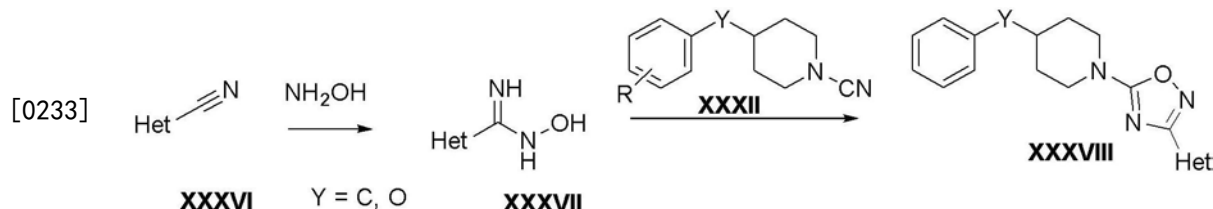
[0228] 或者,中间体XXVII可在多种偶联条件(例如,HATU)下与羧酸XXX反应以得到适当取代的酰胺XXXI。

[0229] 通用方案9



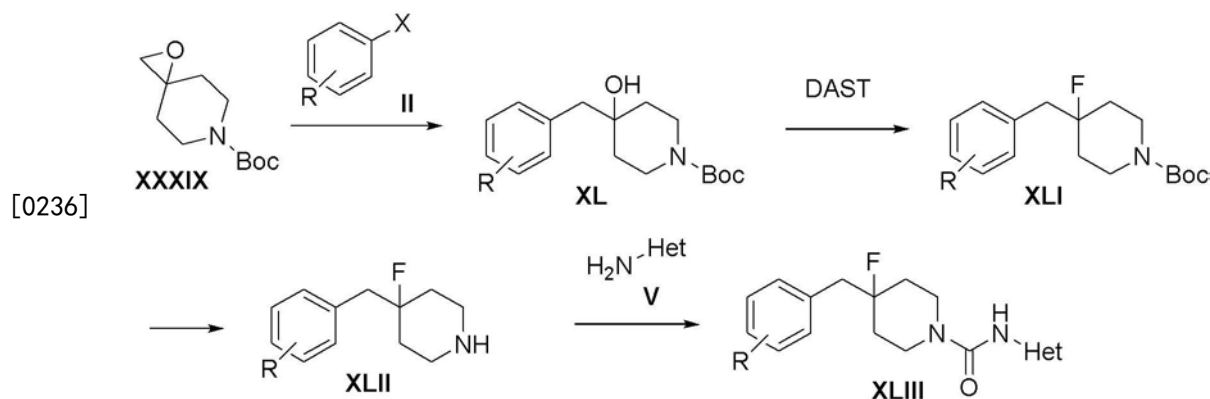
[0231] 适当取代的哌啶XXVII和溴化氰之间的反应产生腈XXXII,其可与羟胺缩合得到偕胺肟(amidoxime)XXXIII。中间体XXXIII与杂环酰氯XXXIV的偶联得到适当的1,2,4-噁二唑区域异构体XXXV。

[0232] 通用方案10



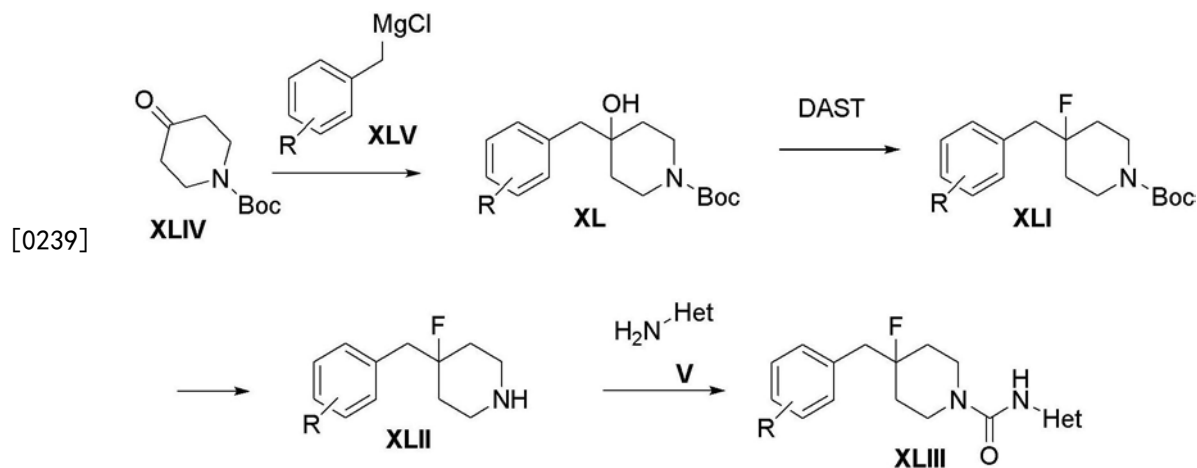
[0234] 杂环腈XXXVI与羟胺之间的反应得到偕胺肟XXXVII,其可在二氯化锌的存在下与适当取代的哌啶腈XXXII反应以产生适当的1,2,4-噁二唑区域异构体XXXVIII。

[0235] 通用方案11



[0237] 适当取代的中间体哌啶醇XL可由路易斯酸(Lewis acid)催化的(例如,三氟化硼)环氧化物XXXIX与芳族卤化物II的开环制备。醇XL可使用DAST转化为氟化物XLI。Boc哌啶XLI在各种酸性条件(例如,盐酸或三氟乙酸)下的脱保护得到中间体胺XLII,其可偶联至杂环胺V和适当的羰基合成子(例如,三光气)以得到适当取代的混合脲XLIII。

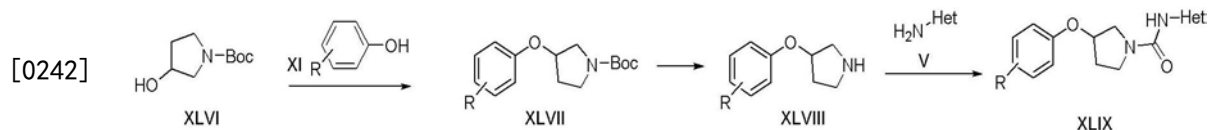
[0238] 通用方案12



[0240] 或者,取代的中间体哌啶醇XL可由酮XLIV与适当取代的苄基氯化镁盐XLV或之间

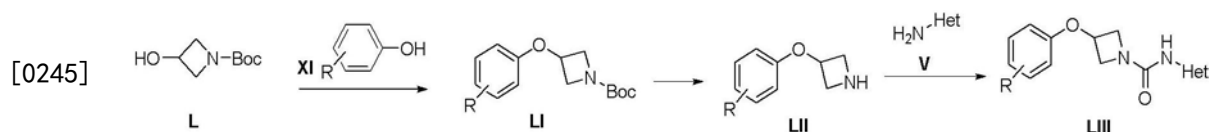
的格利雅 (Grignard) 反应进行制备。醇XL可使用DAST转化为氟化物XLI。Boc哌啶XLI在各种酸性条件 (例如, 盐酸或三氟乙酸) 下的脱保护得到中间体胺XLII, 其可偶联至杂环胺V和适当的羰基合成子 (例如, 三光气) 以得到适当取代的混合脲XLIII。

[0241] 通用方案13



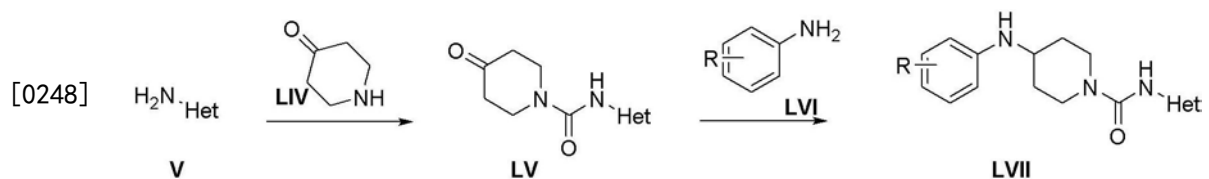
[0243] 吡咯烷XLVI (手性或外消旋) 与适当取代的苯酚XI之间在Mitsunobu条件 (例如, 偶氮二羧酸二异丙酯) 下的反应得到醚XLVII。XLVII在各种酸性条件 (例如, 盐酸或三氟乙酸) 下的脱保护得到游离胺XLVIII, 其可使用三光气与杂环胺V偶联以得到适当取代的脲XLIX。

[0244] 通用方案14



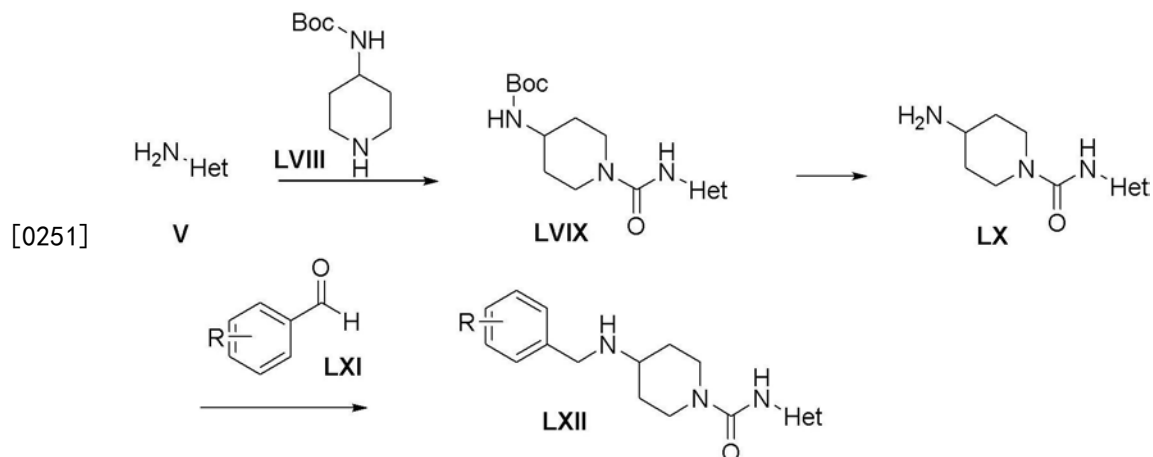
[0246] 氮杂环丁烷L与适当取代的苯酚XI之间在Mitsunobu条件 (例如, 偶氮二羧酸二异丙酯) 下的反应得到醚LI。LI在各种酸性条件 (例如, 盐酸或三氟乙酸) 下的脱保护得到游离胺LII, 其可使用三光气与杂环胺V偶联以得到适当取代的脲LIII。

[0247] 通用方案15



[0249] 脲LV可从杂环胺V与哌啶酮LIV之间的偶联获得。酮LV和适当取代的苯胺LVI在还原剂 (例如, 氰基硼氢化钠) 存在下的还原胺化得到适当取代的N连接型化合物LVII。

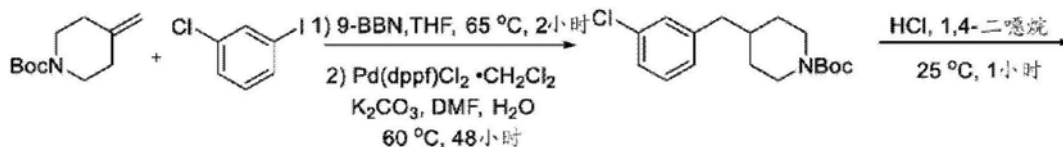
[0250] 通用方案16



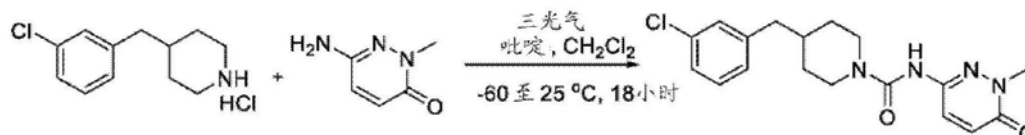
[0252] 杂环胺V使用三光气与Boc保护的氨基哌啶LVIII的偶联得到混合脲中间体LVIX。LVIX的保护基团在酸性条件 (例如, 盐酸) 下的脱保护得到游离胺LX, 其可在还原剂 (例如, 三乙酰氧基硼氢化钠) 的存在下与适当取代的苯甲醛LXI烷基化以得到氨基哌啶LXII。

[0253] 实施例1. 4-(3-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰

胺(化合物40)的制备

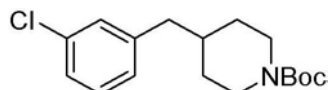


[0254]



[0255] 步骤1: 4-(3-氯苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

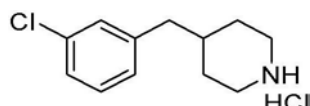
[0256]



[0257] 在氩气下向在25℃下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(40mL, 20mmol, 0.5M)中的溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.95g, 20mmol)。将反应混合物在65℃下搅拌2小时, 冷却至25℃并在25℃下加入到1-氯-3-碘苯(4.77g, 20mmol)、碳酸钾(3.6g, 26mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(816mg, 1.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(30mL/3mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃下加热48小时。将反应混合物用水性1N水性氢氧化钠溶液淬灭并在25℃下搅拌1小时。将反应溶液用乙酸乙酯(200mL)稀释并用盐水(50mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=15/1至10/1)纯化以得到呈无色油状物的4-(3-氯苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.46g, 11.2mmol, 56%)。LCMS (ESI) m/z: 254.1 [M-56+H]⁺。

[0258] 步骤2: 4-(3-氯苄基)哌啶盐酸盐的制备

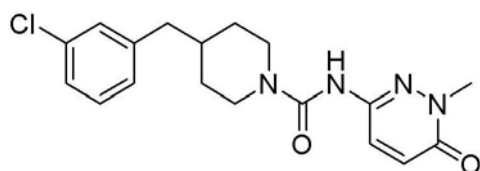
[0259]



[0260] 在氮气下将4-(3-氯苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.46g, 4.72mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(50mL, 4M)中的溶液在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以产生呈粗白色固体的4-(3-氯苄基)哌啶盐酸盐(1.05g, 4.27mmol, 90%)。LCMS (ESI) m/z: 210.0 [M+H]⁺。中间体无需另外纯化即用于下一步骤。

[0261] 步骤3: 4-(3-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

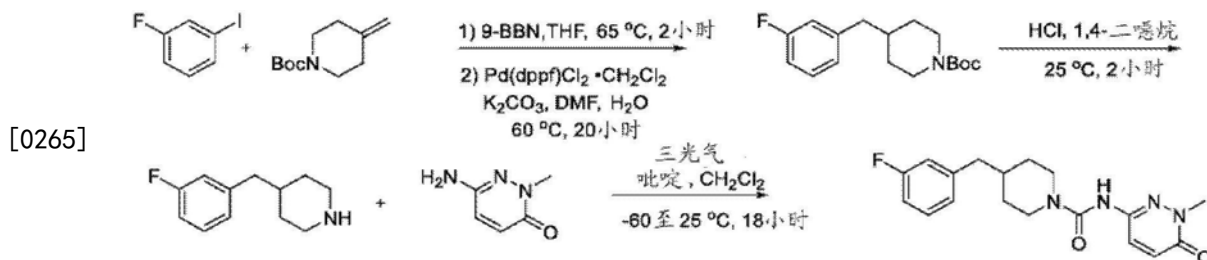
[0262]



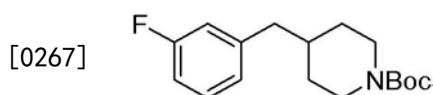
[0263] 在氩气下向在-60℃下的三光气(119mg, 0.4mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(100mg, 0.8mmol)和吡啶(253mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌30分钟并加入4-(3-氯苄基)哌啶盐酸盐(236mg, 0.96mmol)和吡啶(253mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所得混合物升温至25℃并搅拌18小时。将反应混合物用水(30mL)淬灭并将水层用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲

酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10 μ m,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈黄色固体的4-(3-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(108mg,0.30mmol,37%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 9.22(s,1H),7.61(d,J=9.6Hz,1H),7.25-7.27(m,2H),7.32(t,J=7.6Hz,1H),7.16(d,J=7.6Hz,1H),6.87(d,J=9.6Hz,1H),4.58(d,J=13.2Hz,2H),3.55(s,3H),2.72(t,J=12.4Hz,2H),2.46-2.55(m,2H),1.70-1.76(m,1H),1.52-1.55(m,2H),1.03-1.14(m,2H);LCMS(ESI)m/z:361.1[M+H]⁺。

[0264] 实施例2. 4-(3-氯-4-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物41)的制备

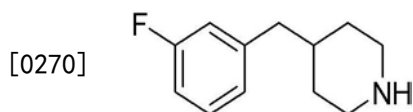


[0266] 步骤1:4-(3-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0268] 在氩气下向在25℃下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(40mL,20mmol,0.5M)中的溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.94g,20mmol)。将混合物在65℃下加热2小时,然后将反应混合物冷却至25℃并在25℃下加入到1-氟-3-碘苯(4.44g,20mmol)、碳酸钾(3.59g,26mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(816mg,1.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(32mL/3.2mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃下加热20小时。将反应用1N氢氧化钠溶液淬灭并在25℃下搅拌1小时。将反应溶液用乙酸乙酯(200mL)稀释并用盐水(200mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=25/1)纯化以得到呈无色油状物的4-(3-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4g,13.7mmol,68%)。LCMS(ESI)m/z:238.2[M-56+H]⁺。

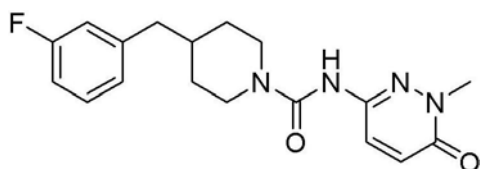
[0269] 步骤2:4-(3-氟苄基)哌啶的制备



[0271] 将4-(3-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.0g,13.7mmol)和盐酸在1,4-二噁烷溶液(40mL,4M)中的溶液在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩。将粗残余物用水性碳酸氢钠溶液处理并用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。粗4-(3-氟苄基)哌啶无需进一步纯化即用于下一步骤(2.6g,13.5mmol,99%)。LCMS(ESI)m/z:194.3[M+H]⁺。

[0272] 步骤3:4-(3-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

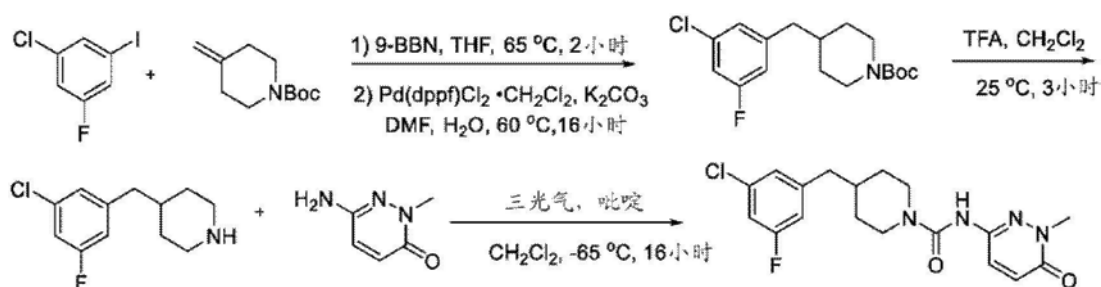
[0273]



[0274] 在氩气下在 -60°C 下向三光气(148mg, 0.5mmol)在二氯甲烷(13mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(125mg, 1.0mmol)和吡啶(316mg, 4.0mmol)在二氯甲烷(6mL)中的溶液。将混合物在 -60°C 下搅拌0.5小时, 然后在 -60°C 下加入4-(3-氟苄基)哌啶(232mg, 1.2mmol)和吡啶(380mg, 4.8mmol)在二氯甲烷(6mL)中的溶液。将所得混合物在 25°C 下搅拌18小时。将反应用水(30mL)淬灭, 并且将水层用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中, 并通过制备型HPLC(BOSTON pHlex ODS, $21.2 \times 250\text{mm}$, $10\mu\text{m}$, 乙腈/0.1%水性甲酸)纯化以产生呈白色固体的4-(3-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(49.1mg, 0.14mmol, 14%)。 ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.20 (s, 1H), 7.61 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.02 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 3H), 6.87 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.72 (t, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 2.55 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.54 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 345.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

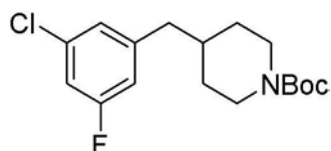
[0275] 实施例3. 4-(3-氯-5-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物55)的制备

[0276]



[0277] 步骤1: 4-(3-氯-5-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

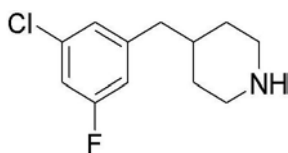
[0278]



[0279] 在氩气下向在 25°C 下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(50mL, 25mmol, 0.5M)的溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.93g, 25mmol)。将混合物在 65°C 下搅拌2小时。将反应混合物冷却至 25°C 并在 25°C 下加入到1-氯-3-氟-5-碘苯(5.24g, 25mmol)、碳酸钾(4.49g, 32.5mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钼(II)二氯甲烷络合物(1.02g, 1.25mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(40mL/4mL)中的溶液中。将所得混合物在 60°C 下加热16小时。将反应冷却至室温, 然后用水性1N水性氢氧化钠溶液淬灭并在 25°C 下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释, 并用盐水(50mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=15/1至10/1)纯化以得到呈白色固体的4-(3-氯-5-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.36g, 13.3mmol, 53%)。LCMS (ESI) m/z : 272.0 $[\text{M}-56+\text{H}]^+$ 。

[0280] 步骤2: 4-(3-氯-5-氟苄基)哌啶的制备

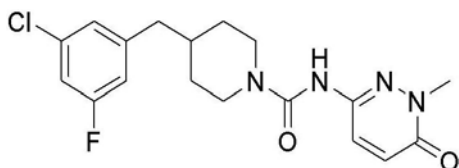
[0281]



[0282] 向4-(3-氯-5-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.36g, 13.3mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液中加入三氟乙酸(10mL)。在氮气下将混合物在25℃下搅拌3小时。将反应混合物用水性碳酸氢钠溶液碱化至pH9并用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗黄色固体无需进一步纯化即用于下一步骤(3.0g, 13.2mmol, 99%)。LCMS (ESI) m/z : 228.0 $[M+H]^+$ 。

[0283] 步骤3: 4-(3-氯-5-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

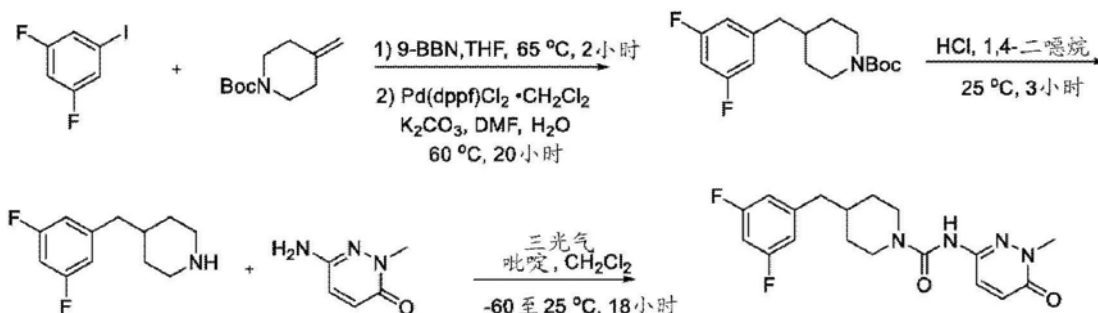
[0284]



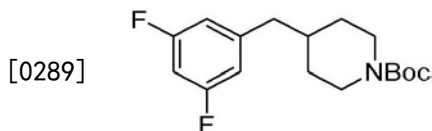
[0285] 在氩气下向在-60℃下的三光气(119mg, 0.4mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(100mg, 0.8mmol)和吡啶(253mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌30分钟, 然后加入4-(3-氯-5-氟苄基)哌啶(219mg, 0.96mmol)和吡啶(253mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所得混合物升温至25℃。在16小时后, 将反应用水(30mL)淬灭, 并且将混合物用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中, 并通过制备型HPLC (Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm柱, 乙腈/10mM乙酸铵水性溶液) 纯化以得到呈白色固体的4-(3-氯-5-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(26.7mg, 0.07mmol, 9%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.61 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (d, J=10.0Hz, 1H), 6.87 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.05 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.72 (t, J=12.4Hz, 2H), 2.55-2.57 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 1H), 1.52-1.55 (m, 2H), 1.04-1.14 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 379.0 $[M+H]^+$ 。

[0286] 实施例4. 4-(3,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物51)的制备

[0287]

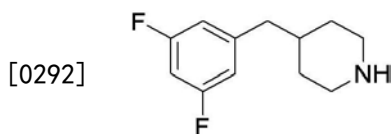


[0288] 步骤1: 4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



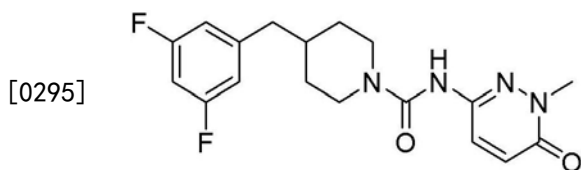
[0290] 在氩气下向在25℃下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(120mL, 60mmol, 0.5M)中的溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(11.8g, 60mmol)。将混合物在65℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至25℃并在25℃下加入到1,3-二氟-5-碘苯(14.4g, 60mmol)、碳酸钾(10.8g, 78mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(2.45g, 3.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(100mL/10mL)中的溶液中。将所得反应溶液在60℃下加热20小时。将反应冷却,然后用1N水性氢氧化钠溶液淬灭并在25℃下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯(800mL)稀释,并用盐水(500mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗制残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化以得到呈黄色固体的4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(9.5g, 30.5mmol, 51%)。LCMS (ESI) m/z : 256.1 $[M-56+H]^+$ 。

[0291] 步骤2:4-(3,5-二氟苄基)哌啶的制备



[0293] 在氮气下将4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(13.5g, 43.3mmol)和盐酸在1,4-二噁烷溶液(100mL, 4M)中的溶液在25℃下搅拌3小时。将反应溶液在真空中浓缩并且将粗残余物用乙醚研磨。将白色固体过滤并用乙醚(100mL x 2)洗涤。将固体悬浮在水性碳酸氢钠溶液中并用二氯甲烷(1000mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。粗黄色固体无需进一步纯化即用于下一步骤(7.2g, 34.1mmol, 79%)。LCMS (ESI) m/z : 212.1 $[M+H]^+$ 。

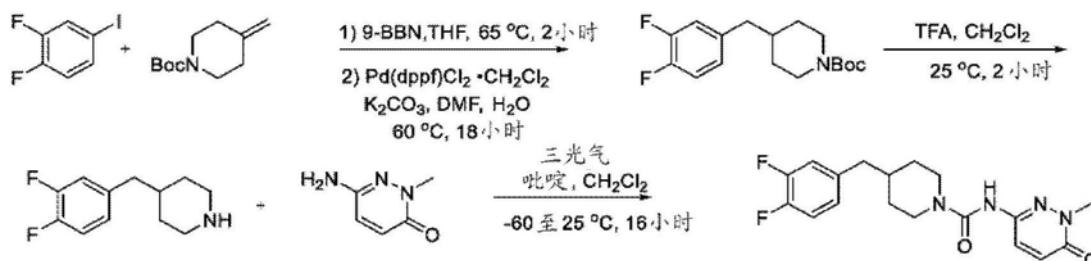
[0294] 步骤3:4-(3,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备



[0296] 在氩气下在-60℃下向三光气(3.71g, 12.5mmol)在二氯甲烷(150mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(3.13g, 25mmol)和吡啶(7.91g, 100mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌2小时并在-60℃下加入4-(3,5-二氟苄基)哌啶(5.02g, 23.75mmol)和吡啶(7.91g, 100mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌18小时。将反应用水(200mL)淬灭,并且将水层用二氯甲烷(300mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯/甲醇(7N)中的氨10/5/1至5/5/1)的纯化以得到呈黄色固体的4-(3,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(4.7g, 13.0mmol, 55%)。将黄色固体在乙醚(200mL)中进一步研磨,过滤并用乙醚洗涤以得到呈灰白色固体的4-(3,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(4.25g, 11.7mmol,

49%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 6.93-6.97 (m, 1H), 6.87 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.06 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.73 (t, J=12.0Hz, 2H), 2.51-2.57 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 1H), 1.53-1.55 (m, 2H), 1.04-1.14 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 363.2 [M+H]⁺。

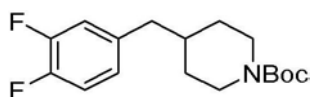
[0297] 实施例5. 4-(3,4-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物49)的制备



[0298]

[0299] 步骤1: 4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

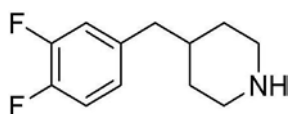
[0300]



[0301] 在氩气下向在25℃下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(36mL, 18mmol, 0.5M)中的溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.55g, 18mmol)。将混合物在65℃下搅拌2小时。将混合物冷却至25℃并在25℃下加入到1,2-二氟-4-碘苯(4.32g, 18mmol)、碳酸钾(3.23g, 23.4mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(735mg, 0.9mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(40mL/4mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃下加热18小时。将反应混合物用1N水性氢氧化钠溶液淬灭,并且将混合物在25℃下搅拌1小时。然后将反应混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释并用盐水(50mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯10/1至5/1)纯化以得到呈白色固体的4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1g, 3.2mmol, 18%)。LCMS (ESI) m/z: 256.1 [M-56+H]⁺。

[0302] 步骤2: 4-(3,4-二氟苄基)哌啶的制备

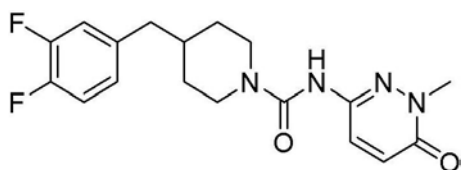
[0303]



[0304] 向4-(3,4-二-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.16g, 3.72mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入三氟乙酸(5mL)。将反应混合物在氮气下在25℃下搅拌2小时并在减压下浓缩。将粗残余物用水性碳酸氢钠溶液处理。将水层用二氯甲烷(50mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。粗黄色固体无需进一步纯化即用于下一步骤(920mg, 117%)。LCMS (ESI) m/z: 212.1 [M+H]⁺。

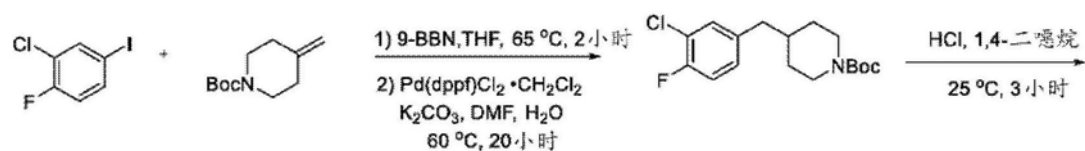
[0305] 步骤3: 4-(3,4-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

[0306]

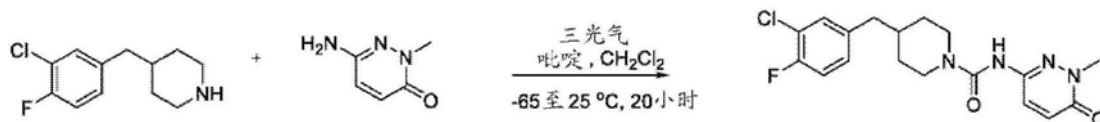


[0307] 在氩气下向在-60℃下的三光气(119mg, 0.4mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(100mg, 0.8mmol)和吡啶(253mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌30分钟, 然后在-60℃下加入4-(3,4-二氟苄基)哌啶(203mg, 0.96mmol)和吡啶(253mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌16小时。将反应用水(30mL)淬灭, 并且将水层用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中, 并经由制备型HPLC(Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm柱; 乙腈/0.01%水性三氟乙酸)纯化以得到呈白色固体的4-(3,4-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(90.3mg, 0.25mmol, 31%)。¹H NMR(500MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ9.20(s, 1H), 7.61(d, J=10.0Hz, 1H), 7.26-7.36(m, 2H), 7.02-7.04(m, 1H), 6.87(d, J=10.0Hz, 1H), 4.05(d, J=13.0Hz, 2H), 3.56(s, 3H), 2.72(t, J=12.0Hz, 2H), 2.50-2.53(m, 2H), 1.71-1.74(m, 1H), 1.53-1.55(m, 2H), 1.05-1.12(m, 2H); LCMS(ESI) m/z: 363.2[M+H]⁺。

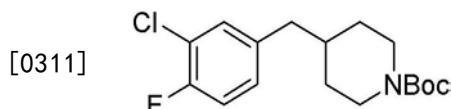
[0308] 实施例6. 4-(3-氯-4-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物54)的制备



[0309]

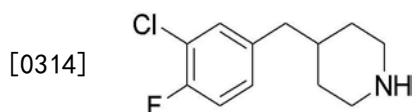


[0310] 步骤1: 4-(3-氯-4-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0312] 在氩气下向在25℃下的4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.95g, 20mmol)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中加入9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(40mL, 20mmol, 0.5M)中的溶液。将混合物在65℃下搅拌2小时, 然后冷却至25℃并加入到2-氯-1-氟-4-碘苯(5.13g, 20mmol)、碳酸钾(3.6g, 26mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(816mg, 1.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(30mL/3mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃下加热20小时。将反应用1N水性氢氧化钠淬灭并在25℃下搅拌1h。将混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释, 并用盐水(50mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=15/1至10/1)纯化以得到呈黄色固体的4-(3-氯-4-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.29g, 16.1mmol, 81%)。LCMS(ESI) m/z: 272.1[M-56+H]⁺。

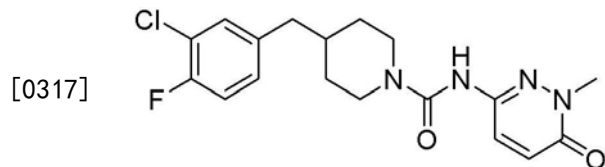
[0313] 步骤2: 4-(3-氯-4-氟苄基)哌啶的制备



[0315] 在氮气下将4-(3-氯-4-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.29g, 16mmol)和盐酸在1,4-二噁烷溶液(50mL, 4M)中的溶液在25℃下搅拌3小时。将混合物在减压下浓缩。将粗残余

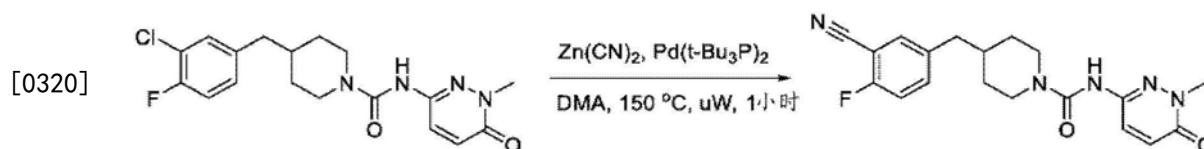
物用碳酸氢钠溶液调节至pH=9,并用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。粗黄色油状物(3.5g,15.4mmol,96%)无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z : 228.0 $[M+H]^+$ 。

[0316] 步骤3: 4-(3-氯-4-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

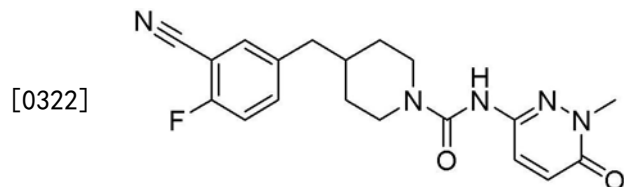


[0318] 在氩气下向在-65℃下的三光气(297mg,1.0mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(250mg,2.0mmol)和吡啶(633mg,8.0mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液。将混合物在-65℃下搅拌0.5小时,然后在-65℃下加入4-(3-氯-4-氟苄基)哌啶(454mg,2.0mmol)和吡啶(633mg,8.0mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液。将所得混合物升温至25℃并搅拌18小时。将反应用水(50mL)稀释,并且将混合物用二氯甲烷(100mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10 μ m,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈黄色固体的4-(3-氯-4-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(190mg,0.50mmol,25%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 9.19(s,1H),7.62(s,1H),7.42(dd, $J_1=2.0$ Hz, $J_2=7.2$ Hz,1H),7.30-7.35(m,1H),7.18-7.22(m,1H),6.86(d, $J=10.0$ Hz,1H),4.05(d, $J=13.6$ Hz,2H),3.56(s,3H),2.72(t, $J=12.0$ Hz,2H),2.51-2.54(m,2H),1.69-1.76(m,1H),1.52-1.55(m,2H),1.03-1.13(m,2H); LCMS (ESI) m/z : 379.0 $[M+H]^+$ 。

[0319] 实施例7. 4-(3-氰基-4-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物58)的制备



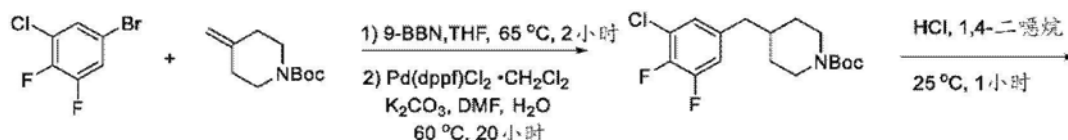
[0321] 步骤1: 4-(3-氰基-4-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备



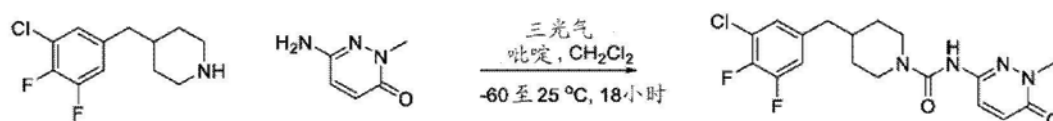
[0323] 在氩气下向在25℃下的4-(3-氯-4-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(114mg,0.3mmol)和氰化锌(28mg,0.24mmol)在N,N-二甲基苯胺(3mL)中的溶液中加入双(三-叔丁基膦)钯(0)(16mg,0.03mmol)。在微波辐射下将混合物在150℃加热1小时。将反应混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10 μ m,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得

到呈白色固体的4-(3-氯-4,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(56.4mg, 0.15mmol, 50%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ9.24 (s, 1H), 7.77 (dd, J₁=2.0Hz, J₂=6.0Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 1H), 6.87 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.06 (d, J=13.6Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.71 (t, J=12.0Hz, 2H), 2.57-2.59 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.51-1.54 (m, 2H), 1.03-1.13 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 370.0 [M+H]⁺。

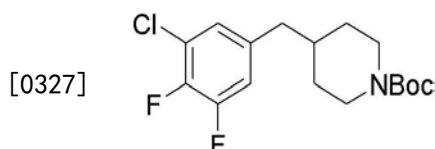
[0324] 实施例8. 4-(3-氯-4,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物63)的制备



[0325]

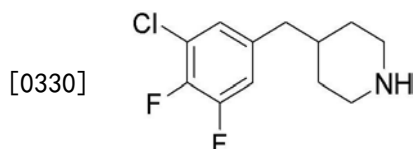


[0326] 步骤1: 4-(3-氯-4,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



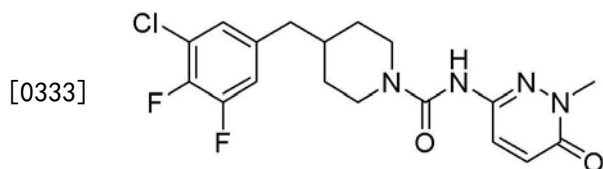
[0328] 在氩气下向在25℃下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(22mL, 11mmol, 0.5M)中的溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.17g, 11mmol)。将混合物在65℃下搅拌2小时。将混合物冷却至25℃并在25℃下加入到5-溴-1-氯-2,3-二氟苯(2.5g, 11mmol)、碳酸钾(1.97g, 14.3mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(449mg, 0.55mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(18mL/1.8mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃下加热20小时。将反应用1N水性氢氧化钠溶液淬灭,并且将水层在25℃下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯(300mL)稀释,并用盐水(200mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=25/1)纯化以得到呈棕色油状物的4-(3-氯-4,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.25g, 3.62mmol, 33%)。LCMS (ESI) m/z: 290.1 [M-56+H]⁺。

[0329] 步骤2: 4-(3-氯-4,5-二氟苄基)哌啶的制备



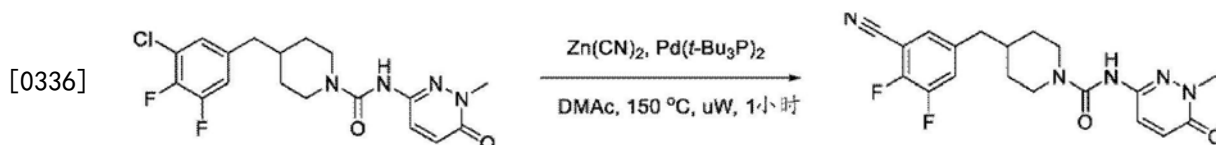
[0331] 将4-(3-氯-4,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.25g, 3.62mmol)和盐酸在二噁烷溶液(20mL, 4M)中的溶液在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩。将粗残余物用碳酸氢钠溶液调节至pH 9,并用二氯甲烷(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈棕色油状物的4-(3-氯-4,5-二氟苄基)哌啶,其无需进一步纯化即用于下一步骤(0.84g, 3.43mmol, 95%)。LCMS (ESI) m/z: 246.1 [M+H]⁺。

[0332] 步骤3: 4-(3-氯-4,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

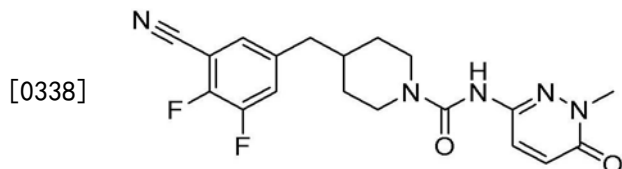


[0334] 在氩气下在 -60°C 下向三光气(412mg, 1.39mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(347mg, 2.78mmol)和吡啶(880mg, 11.1mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液。将混合物在 -60°C 下搅拌0.5小时,然后在 -60°C 下加入4-(3-氯-4,5-二氟苄基)哌啶(680mg, 2.78mmol)和吡啶(1.06g, 13.3mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。将所得混合物升温,然后在 25°C 下搅拌18小时。将反应混合物用水(60mL)淬灭并将水层用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇(7N)中的氨=50/1)纯化以得到呈白色固体的4-(3-氯-4,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(570mg, 1.44mmol, 52%)。 ^1H NMR(400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.21(s, 1H), 7.61(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.29(m, 2H), 6.87(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.06(d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 3.56(s, 3H), 2.72(t, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 2.53(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.75(s, 1H), 1.53(d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 1.21-1.04(m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 396.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0335] 实施例9. 4-(3-氰基-4,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物65)的制备



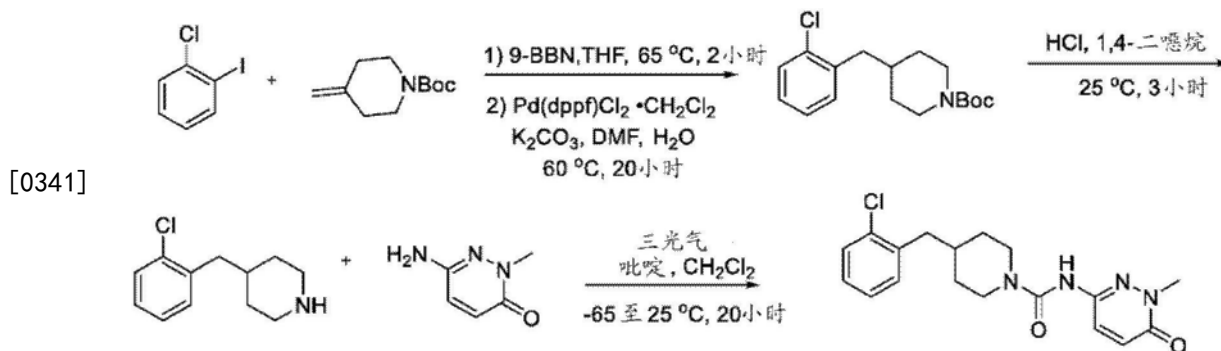
[0337] 步骤1: 4-(3-氰基-4,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备



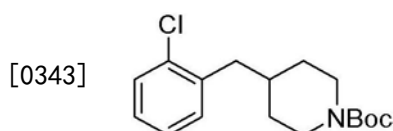
[0339] 在微波辐射下将4-(3-氯-4,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(160mg, 0.4mmol)、氰化锌(II)(37mg, 0.32mmol)和双(三叔丁基膦)钯(0)(20mg, 0.04mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(3mL)中的溶液在 150°C 下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取并用盐水(50mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(BOSTON pHlex ODS, $10\mu\text{m}$, $21.2\text{mm} \times 250\text{mm}$, 乙腈/0.1%水性甲酸)纯化以产生呈白色固体的4-(3-氰基-4,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(31.0mg, 0.08mmol, 20%)。 ^1H NMR(400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.22(s, 1H), 7.79-7.74(m, 1H), 7.62(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.87(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.06(d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 3.56(s, 3H), 2.72(t, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.58(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.80-1.75(m, 1H), 1.53(d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 1.13-1.03(m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 388.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0340] 实施例10. 4-(2-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺

胺(化合物42)

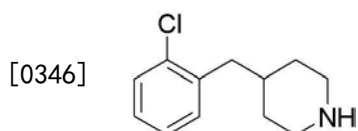


[0342] 步骤1: 4-(2-氯苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



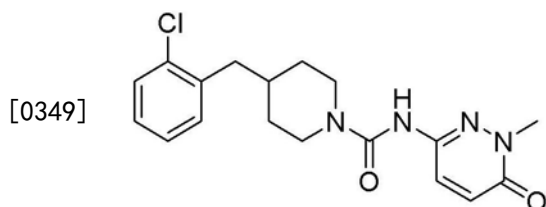
[0344] 向在氩气下在25℃下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(45.6mL, 22.8mmol, 0.5M)中的溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.5g, 22.8mmol)。将混合物在65℃下搅拌2小时。将混合物冷却至25℃并在25℃下加入到1-氯-2-碘苯(5.44g, 22.8mmol)、碳酸钾(4.0g, 29.0mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(930mg, 1.14mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(36mL/4.5mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃下加热20小时。将反应混合物用1N水性氢氧化钠溶液淬灭,并且将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,并用盐水(50mL x 2)洗涤。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化以得到呈红色油状物的4-(2-氯苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.8g, 15.5mmol, 68%)。LCMS (ESI) m/z: 332.1 [M+Na]⁺。

[0345] 步骤2: 4-(2-氯苄基)哌啶的制备



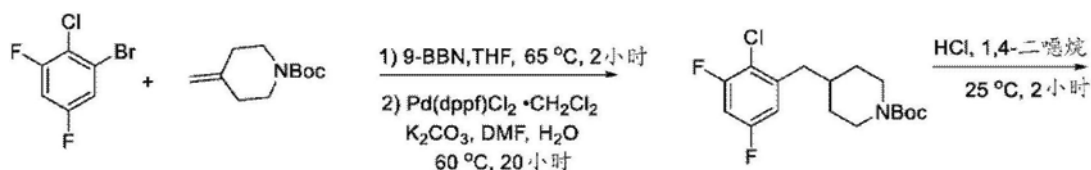
[0347] 将4-(2-氯苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.7g, 15.2mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(4M, 30mL)中的混合物在25℃下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩。在25℃下将残余物用饱和碳酸钠水性溶液(50mL)稀释并用二氯甲烷(60mL x 5)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇100/0至100/20)纯化以得到呈黄色油状物的4-(2-氯苄基)哌啶(2.0g, 9.54mmol, 63%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 7.46-7.34 (m, 1H), 7.33-7.16 (m, 3H), 2.95-2.83 (m, 2H), 2.60 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.45-2.28 (m, 2H), 1.71-1.56 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.18-1.02 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 210.1 [M+H]⁺。

[0348] 步骤3: 4-(2-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

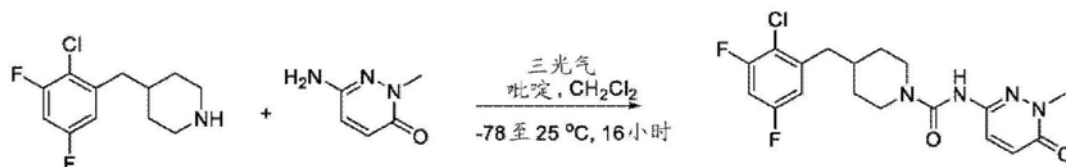


[0350] 在氩气下在 -65°C 下向三光气(148mg, 0.5mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(125mg, 1.0mmol)和吡啶(316mg, 4.0mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在 -65°C 下搅拌0.5小时, 然后在 -65°C 下加入4-(2-氯苄基)哌啶(210mg, 1.0mmol)和吡啶(316mg, 4.0mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所得混合物在 25°C 下搅拌20小时。将反应用水(100mL)淬灭并用二氯甲烷(60mL x 2)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中, 并经由制备型HPLC(Boston C18, 10 μm , 21mm x 250mm柱, 乙腈/0.01%水性甲酸)纯化以得到呈黄色固体的4-(2-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(110.2mg, 0.31mmol, 31%)。 ^1H NMR(400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.22(s, 1H), 7.62(d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.42(dd, $J=7.5, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.18(m, 3H), 6.87(d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 4.07(d, $J=13.1\text{Hz}$, 2H), 3.55(s, 3H), 2.80-2.60(m, 4H), 1.88-1.71(m, 1H), 1.63-1.49(m, 2H), 1.25-1.04(m, 2H); LCMS(ESI) m/z : 361.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

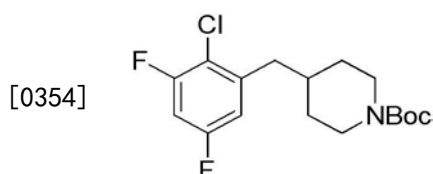
[0351] 实施例11. 4-(2-氯-3,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物64)的制备



[0352]



[0353] 步骤1: 4-(2-氯-3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0355] 在氩气下在 25°C 下向9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(36.2mL, 18.1mmol, 0.5M)中的溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.47g, 17.6mmol)。将混合物在 65°C 下搅拌2小时。将混合物冷却至 25°C 并在 25°C 下加入到1-溴-2-氯-3,5-二氟苯(4g, 17.6mmol)、碳酸钾(3.16g, 22.9mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(1.43g, 1.76mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(10mL/10mL)中的溶液中。将所得混合物在 60°C 下加热20小时。将反应混合物用1N水性氢氧化钠溶液淬灭, 并且将混合物在 25°C 下搅拌0.5小时。将溶液用乙酸乙酯(200mL)稀释, 并用盐水(50mL x 2)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯

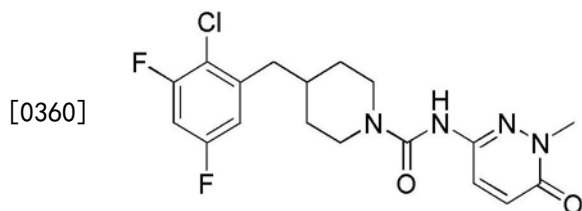
化以得到呈黄色固体的4-(2-氯-3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.3g,93%纯度,16%)。LCMS (ESI) m/z :368.1 $[M+Na]^+$ 。

[0356] 步骤2:4-(2-氯-3,5-二氟苄基)哌啶的制备



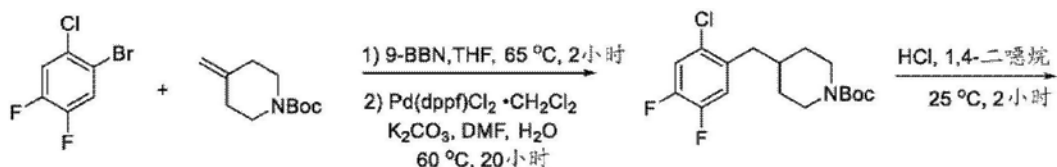
[0358] 将4-(2-氯-3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.3g,3.7mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(20mL,4M)中的溶液在25℃下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯(50mL)稀释,并且将水相用水性碳酸氢钠调节至pH 9。然后将混合物用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈黄色油状物的粗4-(2-氯-3,5-二氟苄基)哌啶(750mg,82%)。此材料无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z :246.1 $[M+H]^+$ 。

[0359] 步骤3:4-(2-氯-3,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

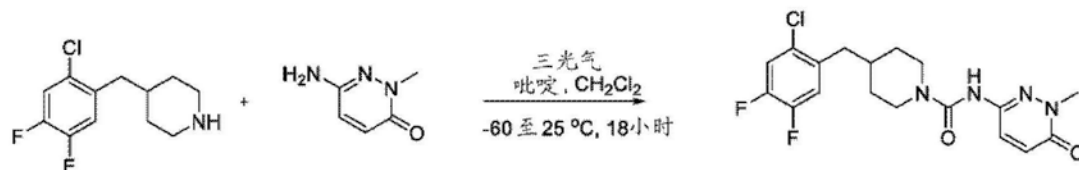


[0361] 向在-78℃下的三光气(30mg,0.1mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(25mg,0.2mmol)和吡啶(63mg,0.8mmol)在二氯甲烷(2mL)中的混合物。将反应混合物在-78℃下搅拌0.5小时,然后加入4-(2-氯-3,5-二氟苄基)哌啶(38mg,0.2mmol)和吡啶(63mg,0.8mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌4小时。将反应用水性氯化铵淬灭并用二氯甲烷(20mL)萃取。将合并的有机层在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10 μ m,21mm x 250mm柱,乙腈/0.01%水性三氟乙酸)纯化以得到呈黄色固体的4-(2-氯-3,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(36.4mg,0.092mmol,18%)。¹H NMR(500MHz,二甲基亚砜- d_6) δ 9.21(s,1H),7.61(d,J=9.6Hz,1H),7.40-7.35(m,1H),7.17(d,J=8.8Hz,1H),6.86(d,J=10Hz,1H),4.07(d,J=6.6Hz,1H),3.55(s,3H),2.75-2.70(m,4H),1.84-1.82(m,1H),1.56-1.53(m,2H),1.23-1.14(m,2H);LCMS (ESI) m/z :397.0 $[M+H]^+$ 。

[0362] 实施例12. 4-(2-氯-4,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物61)的制备

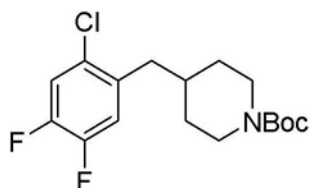


[0363]



[0364] 步骤1: 4-(2-氯-4,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

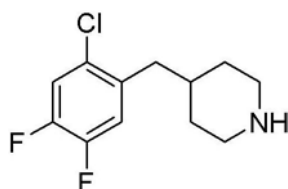
[0365]



[0366] 向在氩气下在25℃下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(22mL, 11mmol, 0.5M)中的溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.17g, 11mmol)。将混合物在65℃下搅拌2小时。将混合物冷却至25℃并在25℃下加入到1-溴-2-氯-4,5-二氟苯(2.5g, 11mmol)、碳酸钾(1.97g, 14.3mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(449mg, 0.55mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(17.6mL/1.76mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃下加热20小时。将反应用1N水性氢氧化钠溶液淬灭,并且将水层在25℃下搅拌1小时。将溶液用乙酸乙酯(200mL)稀释,并用盐水(150mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=33/1)纯化以得到呈无色油状物的4-(2-氯-4,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(430mg, 1.25mmol, 11%)。LCMS (ESI) m/z: 290.0 [M-56+H]⁺。

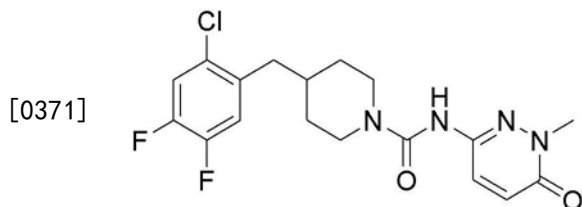
[0367] 步骤2: 4-(2-氯-4,5-二氟苄基)哌啶的制备

[0368]



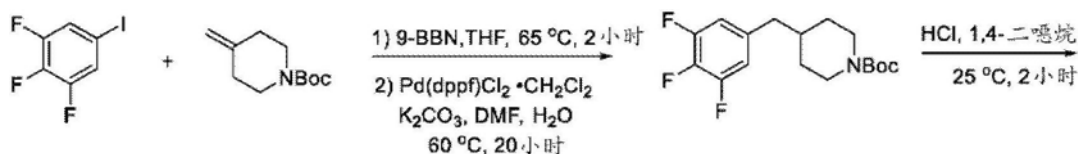
[0369] 将4-(2-氯-4,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(430mg, 1.25mmol)和4N盐酸在1,4-二噁烷溶液(10mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩。将粗残余物用碳酸氢钠溶液调节至pH9,并用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。粗4-(2-氯-4,5-二氟苄基)哌啶(0.3g, 1.22mmol, 98%)无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z: 246.1 [M+H]⁺。

[0370] 步骤3: 4-(2-氯-4,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

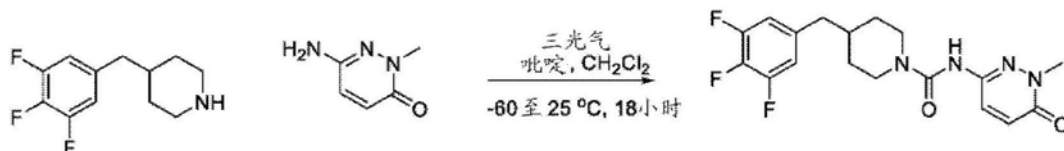


[0372] 在氩气下向在 -60°C 下的三光气(61mg, 0.205mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(51mg, 0.41mmol)和吡啶(130mg, 1.64mmol)在二氯甲烷(6mL)中的溶液。将混合物在 -60°C 下搅拌30分钟,然后在 -60°C 下加入4-(2-氯-4,5-二氟苄基)哌啶(100mg, 0.41mmol)和吡啶(156mg, 1.97mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液。将所得混合物在 25°C 下搅拌18小时。将反应用水(20mL)淬灭,并且将水层用二氯甲烷(30mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(BOSTON pHlex ODS, $10\mu\text{m}$, $21.2\text{mm} \times 250\text{mm}$, 乙腈/0.1%水性甲酸)纯化以产生呈白色固体的4-(2-氯-4,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(12mg, 0.03mmol, 7%)。 ^1H NMR(400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.23(s, 1H), 7.72-7.67(m, 1H), 7.62(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.49(m, 1H), 6.87(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.07(d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 3.56(s, 3H), 2.72(t, $J=11.8\text{Hz}$, 2H), 2.63(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.85-1.73(m, 1H), 1.54(d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 1.18-1.14(m, 2H); LCMS(ESI) m/z : 397.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

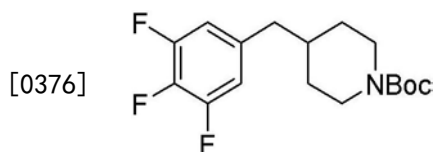
[0373] 实施例13. N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-4-(3,4,5-三氟苄基)哌啶-1-羧酰胺(化合物62)的制备



[0374]



[0375] 步骤1: 4-(3,4,5-三氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0377] 在氩气下向在 25°C 下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(18.7mL, 9.34mmol, 0.5M)中的溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.84g, 9.34mmol)。将混合物在 65°C 下搅拌2小时。将混合物冷却至 25°C 并在 25°C 下加入到1,2,3-三氟-5-碘苯(2.4g, 9.34mmol)、碳酸钾(1.66g, 12mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(381mg, 0.467mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(15mL/1.5mL)中的溶液中。将所得混合物在 60°C 下加热20小时。将反应用1N水性氢氧化钠溶液淬灭,并且将混合物在 25°C 下搅拌1小时。将溶液用乙酸乙酯(300mL)稀释,并用盐水(200mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=20/1)纯化以

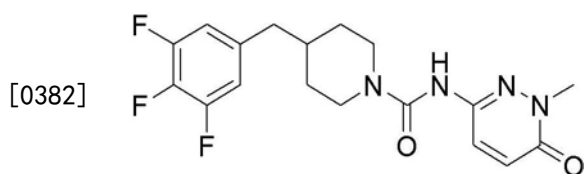
得到呈棕色油状物的4-(3,4,5-三氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.05g, 3.2mmol, 34%)。LCMS (ESI) m/z : 274.2 $[M-56+H]^+$ 。

[0378] 步骤2: 4-(3,4,5-三氟苄基)哌啶的制备



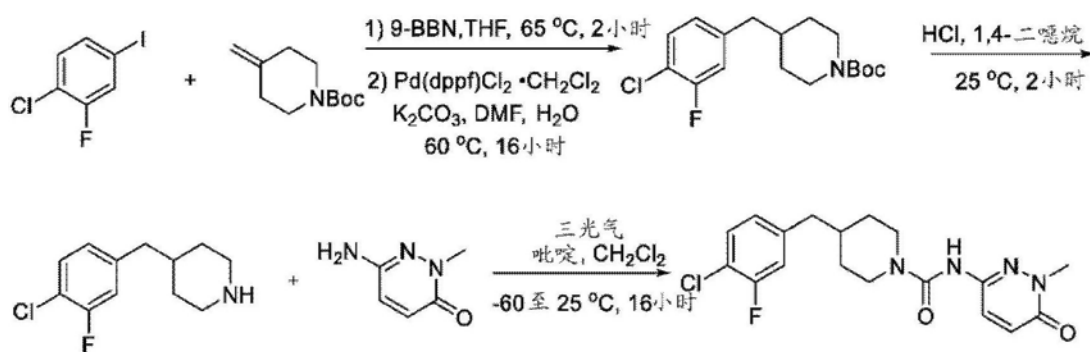
[0380] 将4-(3,4,5-三氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.05g, 3.2mmol)和4N盐酸在1,4-二噁烷(20mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩。将粗残余物用碳酸氢钠溶液调节至pH 9,并用二氯甲烷(100mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。粗产物4-(3,4,5-三氟苄基)哌啶无需进一步纯化即用于下一步骤(0.67g, 2.93mmol, 91%)。LCMS (ESI) m/z : 230.1 $[M+H]^+$ 。

[0381] 步骤3: N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-4-(3,4,5-三氟苄基)哌啶-1-羧酰胺的制备

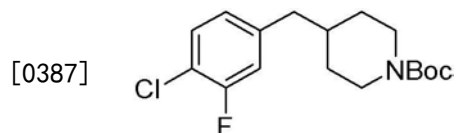


[0383] 在氩气下在-60℃下向在-60℃下的三光气(148mg, 0.5mmol)在二氯甲烷(8mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(125mg, 1mmol)和吡啶(316mg, 4mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌0.5小时,然后在-60℃下加入4-(3,4,5-三氟苄基)哌啶(229mg, 1mmol)和吡啶(379mg, 4.8mmol)在二氯甲烷(7mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌18小时。将反应用水(50mL)淬灭,并且将水层用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(BOSTON pHlex ODS, 10μm, 21.2mm x 250mm, 乙腈/0.1%水性甲酸)纯化以产生呈黄色固体的N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-4-(3,4,5-三氟苄基)哌啶-1-羧酰胺(138mg, 0.36mmol, 36%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 7.61 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.18 (t, J=7.8Hz, 2H), 6.87 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.06 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.72 (t, J=12.2Hz, 2H), 2.53 (d, J=7.6Hz, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.53 (d, J=12.4Hz, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 381.1 $[M+H]^+$ 。

[0384] 实施例14. 4-(4-氯-3-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物52)的制备

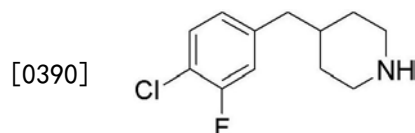


[0386] 步骤1:4-(4-氯-3-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



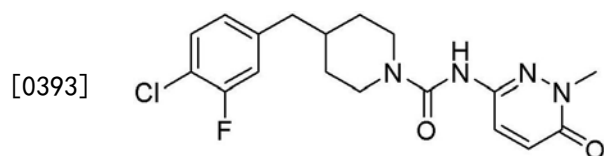
[0388] 在氩气下向在25℃下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(40mL, 20mmol, 0.5M)中的溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.94g, 20mmol)。将混合物在65℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至25℃并在25℃下加入到1-氯-2-氟-4-碘苯(5.12g, 20mmol)、碳酸钾(3.59g, 26mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(816mg, 1mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(32mL/3.2mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃下加热20小时。将反应用1N水性氢氧化钠溶液淬灭,并且将混合物在25℃下搅拌1小时。将溶液用乙酸乙酯(300mL)稀释,并用盐水(200mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=30/1)纯化以得到呈棕色油状物的4-(4-氯-3-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.5g, 7.6mmol, 38%)。LCMS (ESI) m/z: 272.1 [M-56+H]⁺。

[0389] 步骤2:4-(4-氯-3-氟苄基)哌啶的制备



[0391] 将4-(4-氯-3-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.5g, 7.6mmol)和4N盐酸在1,4-二噁烷(40mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩。将粗残余物用碳酸氢钠溶液调节至pH 9,并用二氯甲烷(100mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。粗产物4-(4-氯-3-氟苄基)哌啶无需进一步纯化即用于下一步骤(1.48g, 6.52mmol, 85.8%)。LCMS (ESI) m/z: 228.1 [M+H]⁺。

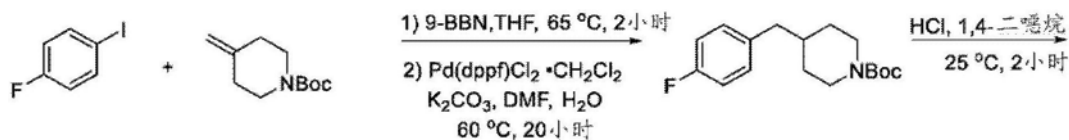
[0392] 步骤3:4-(4-氯-3-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备



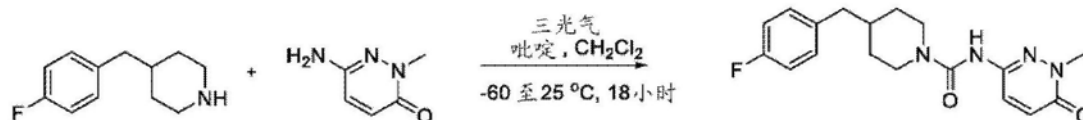
[0394] 在氩气下向在-60℃下的三光气(148mg, 0.5mmol)在二氯甲烷(6mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(125mg, 1mmol)和吡啶(316mg, 4mmol)在二氯甲烷(12mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌0.5小时,然后在-60℃下加入4-(4-氯-3-氟苄基)哌啶(227mg, 1mmol)和吡啶(380mg, 4.8mmol)在二氯甲烷(7mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌18小时。将反应用水(30mL)淬灭,并且将水层用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(BOSTON pHlex ODS, 10μm, 21.2mm x 250mm, 乙腈/0.1%水性甲酸)纯化以产生呈黄色固体的4-(4-氯-3-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(132.5mg, 0.35mmol, 35%)。1H NMR(400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 7.61 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.49 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.28 (dd, J=1.2, 10.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J=

1.2, 8.0Hz, 1H), 6.87 (d, J=10.0, 1H), 4.06 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.72 (t, J=12.0Hz, 2H), 2.55 (d, J=7.6Hz, 2H), 1.77-1.71 (m, 1H), 1.54 (d, J=11.2Hz, 2H), 1.13-1.03 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 379.0 [M+H]⁺。

[0395] 实施例15. 4-(4-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物44)的制备

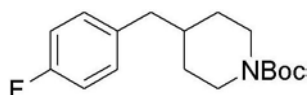


[0396]



[0397] 步骤1: 4-(4-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

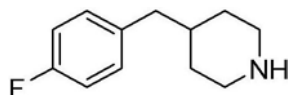
[0398]



[0399] 在氩气下向在25℃下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(40mL, 20mmol, 0.5M)中的溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.94g, 20mmol)。将混合物在65℃下搅拌2小时。将溶液冷却降至25℃并在25℃下加入到1-氟-4-碘苯(4.44g, 20mmol)、碳酸钾(3.59g, 26mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(816mg, 1mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(32mL/3.2mL)中的混合物中。将所得混合物在60℃下加热20小时。将反应应用1N水性氢氧化钠溶液淬灭,并且将水层在25℃下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯(300mL)稀释,并用盐水(200mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=30/1)纯化以得到呈无色油状物的4-(4-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.2g, 7.5mmol, 38%)。LCMS (ESI) m/z: 238.1 [M-56+H]⁺。

[0400] 步骤2: 4-(4-氟苄基)哌啶的制备

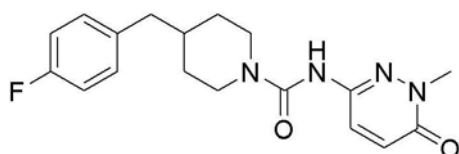
[0401]



[0402] 将4-(4-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.2g, 7.5mmol)和4N盐酸在1,4-二噁烷(40mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩。将粗残余物用碳酸氢钠溶液调节至pH 9,并用二氯甲烷(100mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。粗4-(4-氟苄基)哌啶无需进一步纯化即用于下一步骤(1.2g, 6.2mmol, 83%)。LCMS (ESI) m/z: 194.1 [M+H]⁺。

[0403] 步骤3: 4-(4-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

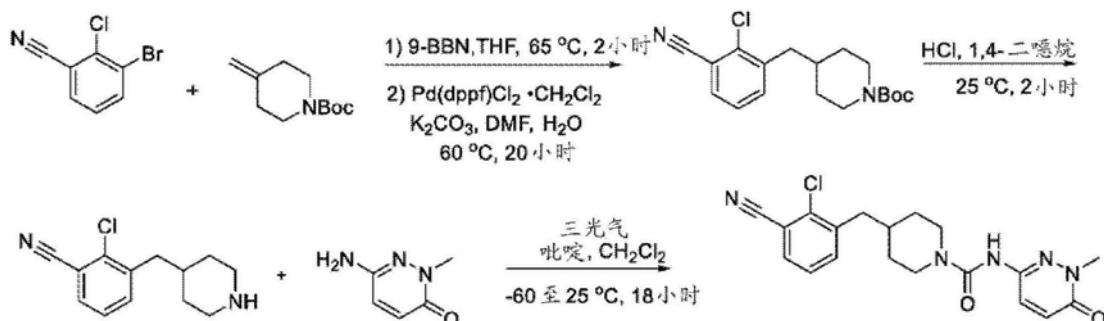
[0404]



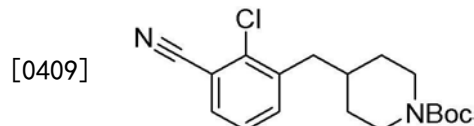
[0405] 在氩气下向在-60℃下的三光气(148mg, 0.5mmol)在二氯甲烷(6mL)中的溶液中加入

入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(125mg, 1mmol)和吡啶(316mg, 4mmol)在二氯甲烷(12mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌0.5小时,然后在-60℃下加入4-(4-氟苄基)哌啶(193mg, 1mmol)和吡啶(380mg, 4.8mmol)在二氯甲烷(7mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌18小时。将反应用水(30mL)淬灭,并且将水层用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(BOSTON pHlex ODS, 10μm, 21.2mm x 250mm, 乙腈/0.1%水性甲酸)纯化以产生呈黄色固体的4-(4-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(95mg, 0.28mmol, 28%)。¹H NMR(400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ9.21(s, 1H), 7.61(d, J=9.6Hz, 1H), 7.23-7.19(m, 2H), 7.14-6.88(m, 2H), 6.87(d, J=10.0Hz, 1H), 4.06(d, J=13.2Hz, 2H), 3.55(s, 3H), 2.71(t, J=12.0Hz, 2H), 2.52(d, J=4.8Hz, 2H), 1.71-1.69(m, 1H), 1.54(d, J=12.0Hz, 2H), 1.13-1.06(m, 2H); LCMS(ESI) m/z: 345.1 [M+H]⁺。

[0406] 实施例16. 4-(2-氯-3-氰苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物56)的制备

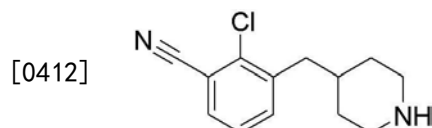


[0408] 步骤1: 4-(2-氯-3-氰苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0410] 将4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.0g, 5.1mmol)和9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(12mL, 6.0mmol, 0.5M)中的溶液在65℃下搅拌2小时。将混合物冷却至25℃并在25℃下加入到3-溴-2-氯苄腈(1.0g, 4.6mmol)、碳酸钾(0.83g, 6.0mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(188mg, 0.23mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(10mL/1.5mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃下加热20小时。将反应混合物用1N氢氧化钠溶液淬灭并在25℃下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,并用盐水(50mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=15/1至10/1)纯化以得到呈无色油状物的4-(2-氯-3-氰苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.55g, 1.65mmol, 36%)。LCMS(ESI) m/z: 279.1 [M-56+H]⁺。

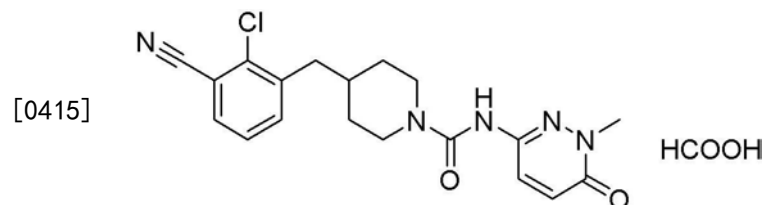
[0411] 步骤2: 2-氯-3-(哌啶-4-基甲基)苄腈的制备



[0413] 向4-(2-氯-3-氰苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.55g, 1.65mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入三氟乙酸(3.0mL)。在氮气下,将混合物在25℃下搅拌4小时。将反应混合物

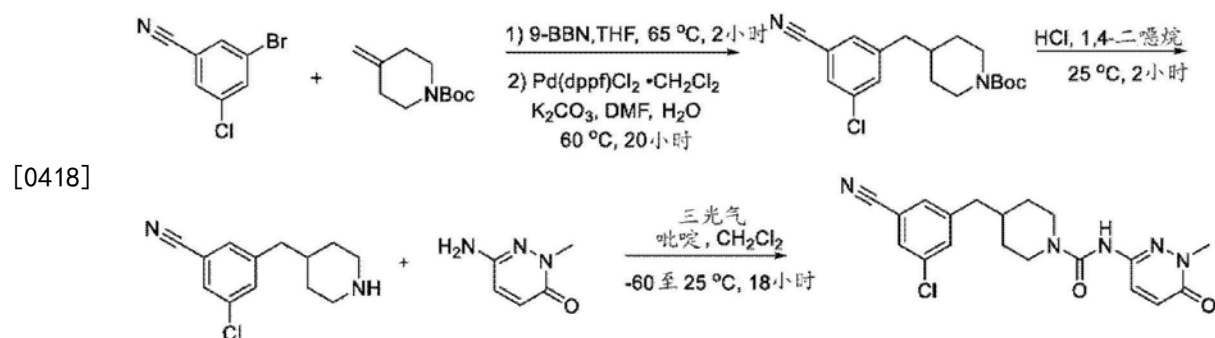
用水性碳酸氢钠溶液调节至pH 9并用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。粗黄色固体无需进一步纯化即用于下一步骤(360mg, 1.54mmol, 93%)。LCMS (ESI) m/z : 235.2 $[M+H]^+$ 。

[0414] 步骤3: 4-(2-氯-3-氰苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺甲酸盐的制备

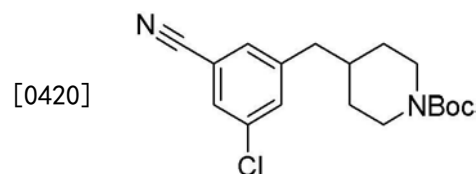


[0416] 在氩气下在-60℃下向三光气(119mg, 0.4mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(100mg, 0.8mmol)和吡啶(253mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌0.5小时,然后在-60℃下加入2-氯-3-(哌啶-4-基甲基)苄腈(225mg, 0.96mmol)和吡啶(253mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌18小时。将反应用水(30mL)淬灭,并且将水层用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并经由制备型HPLC(Boston C18, 10 μ m, 21mm x 250mm柱, 乙腈/0.01%水性甲酸)纯化以得到呈白色固体的4-(3-氯-5-氰苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺甲酸盐(3.5mg, 0.01mmol, 1%)。 ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.46 (s, 1H, HCOOH), 7.85 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 6.87 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J=13.5$ Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.72-2.68 (m, 4H), 1.82-1.80 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.29-1.10 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 386.1 $[M+H]^+$ 。

[0417] 实施例17. 4-(3-氯-5-氰苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物57)的制备



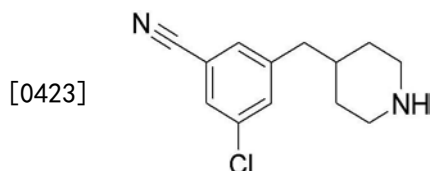
[0419] 步骤1: 4-(3-氯-5-氰苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0421] 将4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.0g, 5.1mmol)和9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(12mL, 6.0mmol, 0.5M)中的溶液在65℃下搅拌2小时。将混合物冷却至25℃并在25℃下

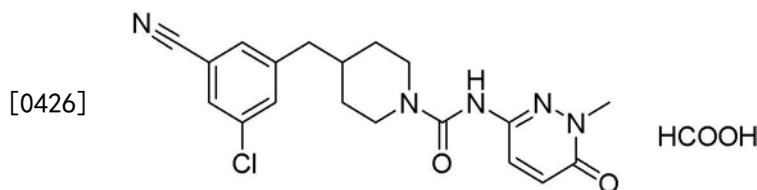
加入到3-溴-5-氯苄腈(1.0g, 4.6mmol)、碳酸钾(0.83g, 6.0mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(188mg, 0.23mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(10mL/1.5mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃下加热20小时。将反应混合物用1N水性氢氧化钠溶液淬灭并在25℃下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,并用盐水(50mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=15/1至10/1)纯化以得到呈无色油状物的4-(3-氯-5-氰苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.85g, 2.5mmol, 54%)。LCMS (ESI) m/z: 279.1 [M-56+H]⁺。

[0422] 步骤2: 3-氯-5-(哌啶-4-基甲基)苄腈的制备



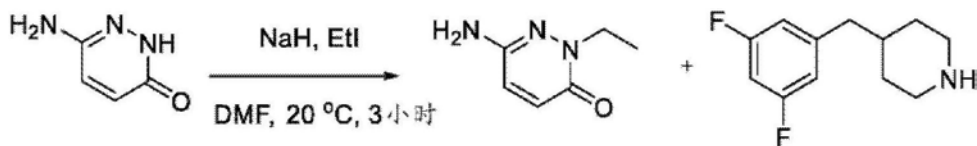
[0424] 向4-(3-氯-5-氰苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.85g, 2.5mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入三氟乙酸(3.0mL)。在氩气下,将混合物在25℃下搅拌4小时。将反应溶液用碳酸氢钠溶液碱化至pH 9,并且将水层用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。粗黄色固体无需进一步纯化即用于下一步骤(0.51g, 3.8mmol, 76%)。LCMS (ESI) m/z: 235.2 [M+H]⁺。

[0425] 步骤3: 4-(3-氯-5-氰苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺甲酸盐的制备

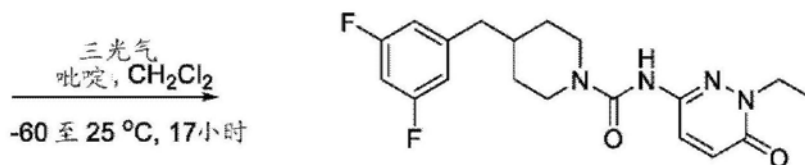


[0427] 在氩气下向在-60℃下的三光气(119mg, 0.4mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(100mg, 0.8mmol)和吡啶(253mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌0.5小时,然后加入3-氯-5-(哌啶-4-基甲基)苄腈(225mg, 0.96mmol)和吡啶(253mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌18小时。将反应用水(30mL)淬灭,并且将水层用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm柱,乙腈/0.01%水性甲酸)纯化以得到呈白色固体的4-(3-氯-5-氰苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺甲酸盐(13.9mg, 0.04mmol, 4%)。¹H NMR(400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.20(s, 1H), 8.46(s, 1H, HCOOH), 7.87(s, 1H), 7.68(d, J=5.7Hz, 2H), 7.61(d, J=9.9Hz, 1H), 6.86(d, J=9.9Hz, 1H), 4.05(d, J=13.3Hz, 2H), 3.51(d, J=36.3Hz, 3H), 2.71-2.68(m, 2H), 2.60-2.58(m, 2H), 1.79-1.77(m, 1H), 1.52-1.50(m, 2H), 1.09-1.05(m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 386.1 [M+H]⁺。

[0428] 实施例18. 4-(3,5-二氟苄基)-N-(1-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物125)的制备

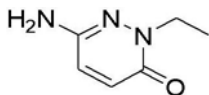


[0429]



[0430] 步骤1:6-氨基-2-乙基噻嗪-3(2H)-酮的制备

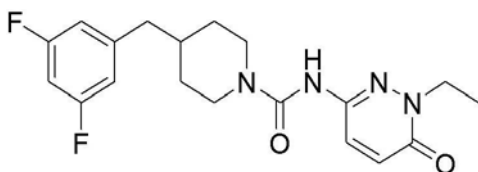
[0431]



[0432] 向6-氨基噻嗪-3(2H)-酮(3g, 27.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中加入氢化钠(在矿物油中60%, 1.08g, 27.0mmol)。将混合物在氮气下在20℃下搅拌1小时,然后将碘乙烷(4.2g, 27.0mmol)加入到混合物中并搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩。将粗残余物经柱色谱(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化以得到呈黄色固体的6-氨基-2-乙基噻嗪-3(2H)-酮(2.8g, 20.1mmol, 76%)。LCMS (ESI) m/z: 139.8[M+H]⁺。

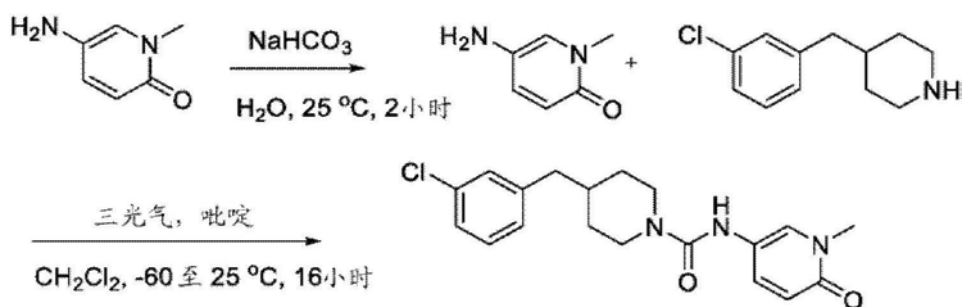
[0433] 步骤2:4-(3,5-二氟苄基)-N-(1-乙基-6-氧代-1,6-二氢噻嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

[0434]

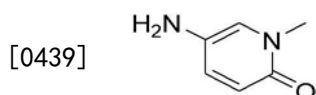


[0435] 在氮气下在-60℃下向三光气(169mg, 0.57mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入6-氨基-2-乙基噻嗪-3(2H)-酮(264mg, 1.9mmol)和吡啶(300mg, 3.8mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌0.5小时,然后在-60℃下加入4-(3,5-二氟苄基)哌啶(200mg, 0.95mmol)和吡啶(300mg, 3.8mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌17小时。将反应用水(20mL)淬灭,并且将混合物用二氯甲烷(10mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并经由制备型HPLC(Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm柱, 乙腈/0.01%水性甲酸)纯化以得到呈白色固体的4-(3,5-二氟苄基)-N-(1-乙基-6-氧代-1,6-二氢噻嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(46.8mg, 0.12mmol, 13%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 7.58 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.04 (dt, J=9.5, 2.3Hz, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 6.85 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.00 (dt, J=14.3, 10.2Hz, 4H), 2.72 (t, J=11.8Hz, 2H), 2.56 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.77 (ddd, J=11.2, 7.4, 3.7Hz, 1H), 1.54 (d, J=10.9Hz, 2H), 1.23 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.16-1.03 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 377.4[M+H]⁺。

[0436] 实施例19. 4-(3-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物6)的制备

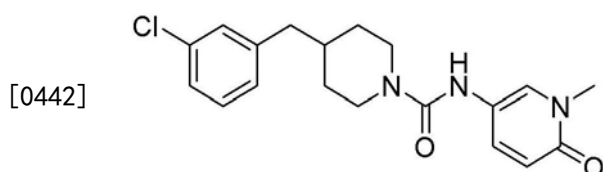


[0438] 步骤1: 5-氨基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备



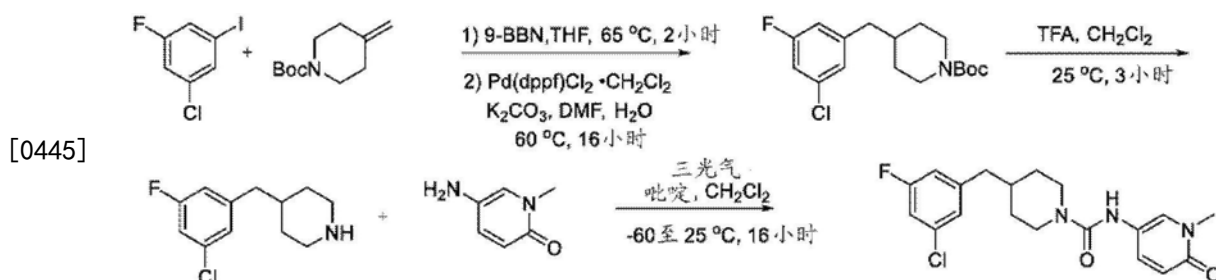
[0440] 在氮气下, 将5-氨基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1g, 6.2mmol)在水性碳酸氢钠(30mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩。在将乙醇(50mL)和水层搅拌2小时, 之后将其过滤并用乙醇洗涤。将滤液浓缩并在真空中干燥以得到呈黑色固体的5-氨基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(0.7g, 5.65mmol, 91%)。LCMS (ESI) m/z : 125.2 $[M+H]^+$ 。

[0441] 步骤2: 4-(3-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备



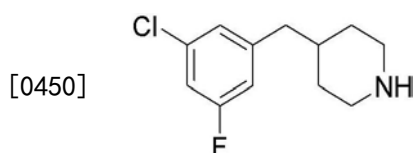
[0443] 在氩气下向-60℃的三光气(119mg, 0.4mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(100mg, 0.8mmol)和吡啶(253mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌30分钟, 并且在-60℃下加入4-(3-氯苄基)哌啶(200mg, 0.96mmol)和吡啶(253mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌16小时。将反应用水(30mL)淬灭, 并且将水层用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中, 并通过制备型HPLC (Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm柱, 乙腈/10mM乙酸铵水性溶液) 纯化以得到呈棕色固体的4-(3-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)哌啶-1-羧酰胺(93.7mg, 0.26mmol, 33%)。¹H NMR (500MHz, 二甲基亚砜-d₆) 8.14 (s, 1H), 7.75-7.75 (m, 1H), 7.40 (dd, $J_1=2.5\text{Hz}$, $J_2=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.32 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.27 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.33 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 4.27 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.70 (t, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.50-2.55 (m, 1H), 1.70-1.75 (m, 1H), 1.54-1.56 (m, 2H), 1.04-1.12 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 360.1 $[M+H]^+$ 。

[0444] 实施例20. 4-(3-氯-5-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物8)的制备



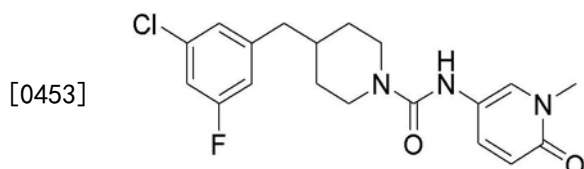
[0448] 在氩气下向在25℃下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(50mL, 25mmol, 0.5M)中的溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.93g, 25mmol)。将混合物在65℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至25℃并在25℃下加入到1-氯-3-氟-5-碘苯(5.24g, 25mmol)、碳酸钾(4.49g, 32.5mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(1.02g, 1.25mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(40mL/4mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃下加热16小时。将反应用1N水性氢氧化钠溶液淬灭并在25℃下搅拌1小时。将反应溶液用乙酸乙酯(200mL)稀释并用盐水(50mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=15/1至10/1)纯化以得到呈白色固体的4-(3-氯-5-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.36g, 13.3mmol, 53%)。LCMS (ESI) m/z: 272.0 [M-56+H]⁺。

[0449] 步骤2: 4-(3-氯-5-氟苄基)哌啶的制备



[0451] 向4-(3-氯-5-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.36g, 13.3mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液中加入三氟乙酸(10mL)。在氩气下在25℃下将混合物搅拌3小时, 然后在减压下浓缩。将粗残余物用水性碳酸氢钠溶液稀释并用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗黄色固体无需进一步纯化即用于下一步骤(3.0g, 13.2mmol, 99%)。LCMS (ESI) m/z: 228.0 [M+H]⁺。

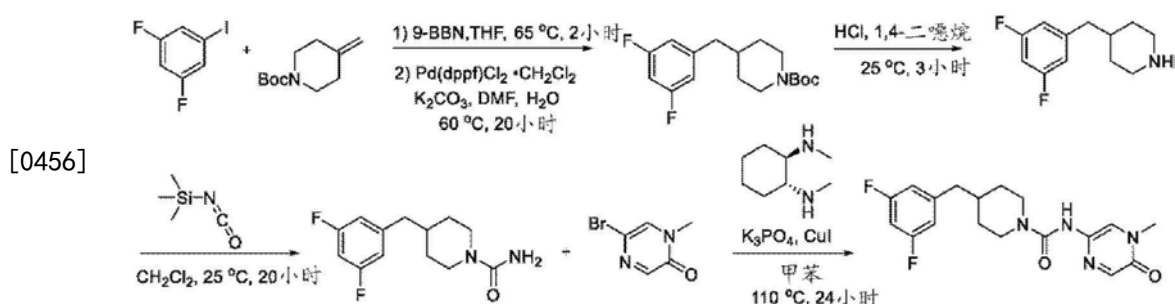
[0452] 步骤3: 4-(3-氯-5-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备



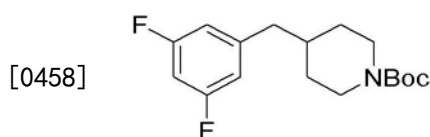
[0454] 在氩气下向在-60℃下的三光气(119mg, 0.4mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入5-氨基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(100mg, 0.8mmol)和吡啶(253mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌30分钟, 然后在-60℃下加入4-(3-氯-5-氟苄基)

哌啶 (219mg, 0.96mmol) 和吡啶 (253mg, 3.2mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液。将所得混合物在 25℃ 下搅拌 16 小时。将反应用水 (30mL) 淬灭, 并且将水层用二氯甲烷 (50mL x 2) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的 N,N-二甲基甲酰胺中, 并通过制备型 HPLC (Boston C18, 10 μ m, 21mm x 250mm 柱, 乙腈/10mM 乙酸铵水性溶液) 纯化以得到呈黄色固体的 4-(3-氯-5-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) 哌啶-1-羧酰胺 (35.7mg, 0.09mmol, 12%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.74 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.39 (dd, J₁=3.2Hz, J₂=9.6Hz, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01-7.10 (m, 1H), 6.32 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.03 (d, J=10.0Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.70 (t, J=11.6Hz, 2H), 2.55-2.56 (m, 2H), 1.73-1.78 (m, 1H), 1.52-1.55 (m, 2H), 1.02-1.12 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 378.0 [M+H]⁺。

[0455] 实施例 21. 4-(3,5-二氟苄基)-N-(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基) 哌啶-1-羧酰胺 (化合物 131) 的制备

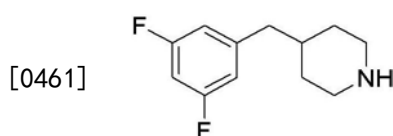


[0457] 步骤 1: 4-(3,5-二氟苄基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0459] 在氩气下向在 25℃ 下的 9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃 (100mL, 50mmol, 0.5M) 中的溶液中加入 4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (9.9g, 50mmol)。将混合物在 65℃ 下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至 25℃ 并在 25℃ 下加入到 1,3-二氟-5-碘苯 (12g, 50mmol)、碳酸钾 (8.98g, 65mmol) 和 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯 (II) 二氯甲烷络合物 (2.04g, 2.5mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺/水 (80mL/8mL) 中的溶液中。将所得混合物在 60℃ 下加热 20 小时。将反应混合物淬灭, 将反应混合物用 1N 水性氢氧化钠溶液淬灭, 并且将混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。将反应溶液用乙酸乙酯 (800mL) 稀释并用盐水 (500mL x 3) 洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 10/1) 纯化以得到呈黄色固体的 4-(3,5-二氟苄基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (7.9g, 25.4mmol, 51%)。LCMS (ESI) m/z: 256.1 [M-56+H]⁺。

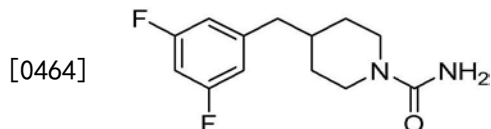
[0460] 步骤 2: 4-(3,5-二-氟苄基) 哌啶的制备



[0462] 在氮气下将 4-(3,5-二氟苄基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (12.1g, 38.8mmol) 和 4N 盐酸在 1,4-二噁烷溶液 (50mL) 中的溶液在 25℃ 下搅拌。将混合物在减压下浓缩。将粗残余物用水

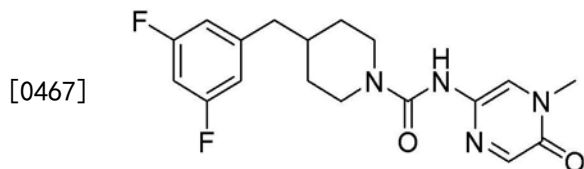
性碳酸氢钠溶液碱化至pH9,并用二氯甲烷(1000mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇(7N)中的氨20/1至10/1)纯化以得到呈黄色固体的4-(3,5-二氟苄基)哌啶(6.5g,30.8mmol,79%)。LCMS (ESI) m/z :212.2[M+H]⁺。

[0463] 步骤3:4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酰胺的制备



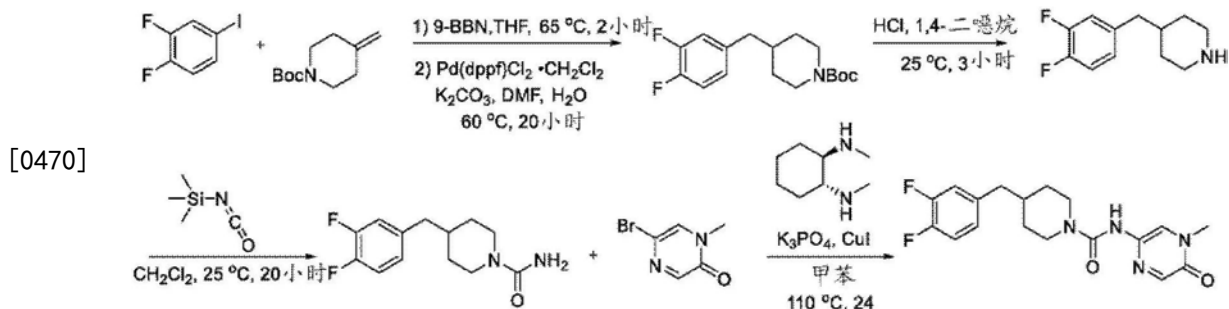
[0465] 在氮气下在25℃下向4-(3,5-二氟苄基)哌啶(2.11g,10mmol)在二氯甲烷(60mL)中的溶液中加入异氰酸三甲基甲硅烷基酯(2.31g,20mmol)。将混合物在25℃下搅拌20小时,然后在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇(7N)中的氨=20/1)纯化以得到呈白色固体的4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酰胺(2g,7.87mmol,79%)。LCMS (ESI) m/z :255.1[M+H]⁺。

[0466] 步骤4:4-(3,5-二氟苄基)-N-(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

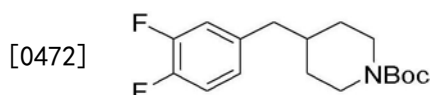


[0468] 在氮气下向在25℃下的4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酰胺(127mg,0.5mmol)、5-溴-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮(95mg,0.5mmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(15mg,0.1mmol)和磷酸钾(212mg,1.0mmol)在甲苯(15mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(5mg,0.025mmol)。在密封管中,将混合物在110℃下搅拌24小时。将反应混合物冷却至25℃,加入水(20mL),并且将水层用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10μm,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈黄色固体的4-(3,5-二氟苄基)-N-(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)哌啶-1-羧酰胺(8.8mg,0.02mmol,5%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ8.66(s,1H),7.85-7.91(m,2H),7.01-7.07(m,1H),6.94-6.96(m,2H),4.86(d,J=13.2Hz,2H),3.45(s,3H),2.71(t,J=12.0Hz,2H),2.56(d,J=7.2Hz,2H),1.73-1.80(m,1H),1.54(d,J=11.6Hz,2H),1.02-1.12(m,2H);LCMS (ESI) m/z :363.1[M+H]⁺。

[0469] 实施例22. 4-(3,4-二氟苄基)-N-(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物132)的制备

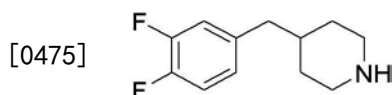


[0471] 步骤1: 4-(3,4-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



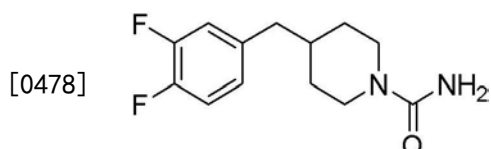
[0473] 在氩气下向在25℃下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(78mL, 39mmol, 0.5M)中的溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(7.68g, 39mmol)。将混合物在65℃下搅拌2小时。将混合物冷却至25℃并在25℃下加入到1,2-二氟-4-碘苯(7.2g, 30mmol)、碳酸钾(5.4g, 39mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(2.45g, 1.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(40mL/4mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃下加热4小时。将反应混合物用1N水性氢氧化钠溶液淬灭,并且将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将混合物用乙酸乙酯(800mL)稀释,并用盐水(500mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化以得到呈黄色油状物的4-(3,4-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.68g, 18.2mmol, 61%)。LCMS (ESI) m/z: 256.1 [M-56+H]⁺。

[0474] 步骤2: 4-(3,4-氟苄基)哌啶的制备



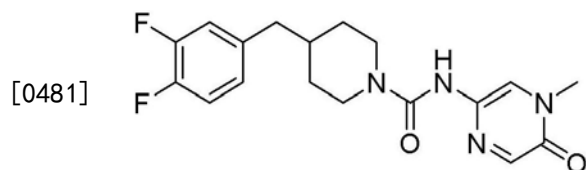
[0476] 在氮气下将4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.68g, 18.2mmol)和4N盐酸在1,4-二噁烷(50mL)中的溶液在25℃下搅拌3小时。将反应混合物在真空中浓缩,然后将粗残余物用乙醚研磨。将所得白色固体过滤并用乙醚(30mL x 2)洗涤。将白色固体用碳酸氢钠溶液碱化至pH 9,并用二氯甲烷(150mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。粗黄色油状物无需进一步纯化即用于下一步骤(3.18g, 15.1mmol, 83%)。LCMS (ESI) m/z: 212.3 [M+H]⁺。

[0477] 步骤3: 4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-羧酰胺的制备



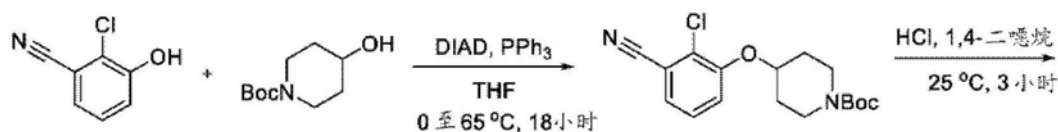
[0479] 在氮气下向在25℃下的4-(3,4-二氟苄基)哌啶(1.06g, 5.0mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中加入异氰酸三甲基甲硅烷基酯(1.15g, 10.0mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时,然后将混合物在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇(7N)中的氨=20/1)纯化以得到呈白色固体的4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-羧酰胺(1.03g, 4.05mmol, 81%)。LCMS (ESI) m/z: 255.1 [M+H]⁺。

[0480] 步骤4: 4-(3,4-二氟苄基)-N-(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

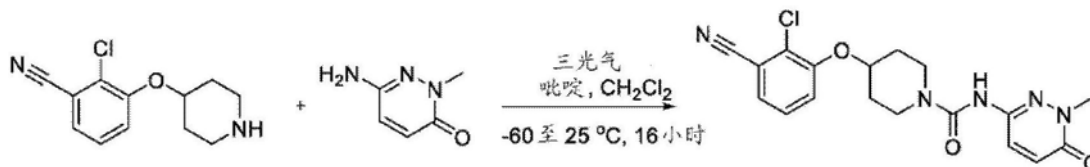


[0482] 在氩气下在25℃下向4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-羧酰胺(254mg, 1.0mmol)、5-溴-1-甲基吡嗪-2(1H)-酮(284mg, 1.5mmol)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(57mg, 0.4mmol)和磷酸钾(425mg, 2.0mmol)在甲苯(5mL)中的溶液中加入碘化铜(I)(19mg, 0.1mmol)。在密封管中,将混合物在110℃下搅拌24小时。将反应混合物冷却至25℃,用水(20mL)稀释,并且将水层用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈黄色固体的4-(3,4-二氟苄基)-N-(4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)哌啶-1-羧酰胺(59.2mg, 0.16mmol, 16%)。¹H NMR(400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ8.66(s, 1H), 7.85-7.91(m, 2H), 7.25-7.37(m, 2H), 7.01-7.04(m, 1H), 4.08(d, J=13.6Hz, 2H), 3.45(s, 3H), 2.70(t, J=11.6Hz, 2H), 2.50-2.53(m, 2H), 1.69-1.75(m, 1H), 1.52-1.55(m, 2H), 1.01-1.11(m, 2H); LCMS(ESI) m/z: 363.1 [M+H]⁺。

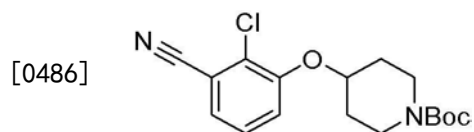
[0483] 实施例23. 4-(2-氯-3-氰苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物87)的制备



[0484]

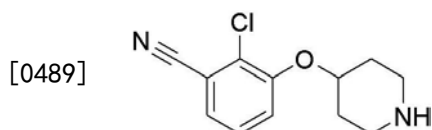


[0485] 步骤1: 4-(2-氯-3-氰苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



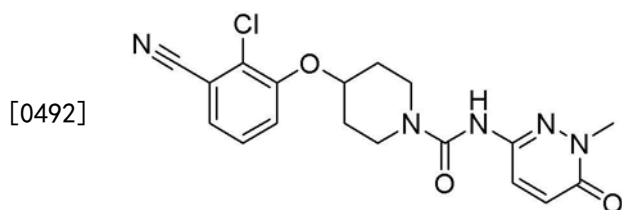
[0487] 在氩气下向在0℃下的2-氯-3-羟基苯甲腈(2.53g, 16.5mmol)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.02g, 15mmol)和三苯基膦(4.72g, 18mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中加入偶氮二羧酸二异丙酯(3.02g, 18mmol)。将混合物在65℃下搅拌18小时。将反应混合物冷却至25℃,并在减压下浓缩。将粗残余物用石油醚(100mL)研磨,并且将混合物在25℃下搅拌1小时,然后过滤并用石油醚洗涤。将滤液在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=6/1至3/1)纯化以得到呈无色油状物的4-(2-氯-3-氰苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.34g, 6.92mmol, 46%)。LCMS(ESI) m/z: 281.1 [M-56+H]⁺。

[0488] 步骤2: 2-氯-3-(哌啶-4-基氧基)苄腈的制备



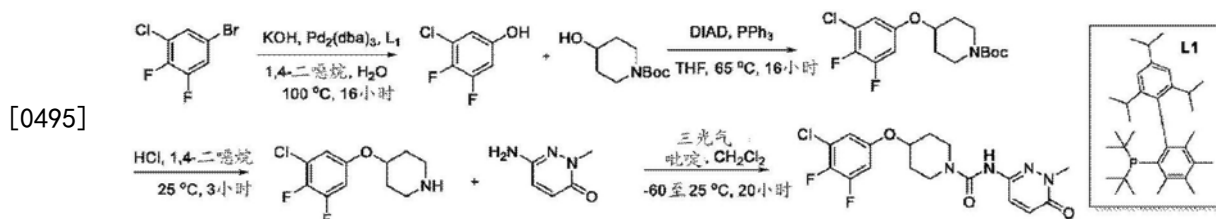
[0490] 在氮气下将4-(2-氯-3-氰苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.33g, 6.92mmol)和4N盐酸在1,4-二噁烷溶液(50mL)中的溶液在25℃下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩。将粗残余物用乙醚研磨,然后通过过滤收集固体并将其用乙醚洗涤。将白色固体(1.66g)用碳酸氢钠溶液碱化至pH 9,并用二氯甲烷(50mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。粗白色固体无需进一步纯化即用于下一步骤(1.3g, 5.5mmol, 80%)。LCMS (ESI) m/z : 237.1 $[M+H]^+$ 。

[0491] 步骤3: 4-(2-氯-3-氰苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

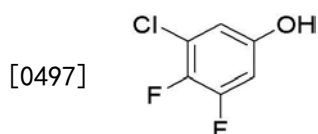


[0493] 在氩气下在-60℃下向三光气(119mg, 0.4mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(100mg, 0.8mmol)和吡啶(253mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌0.5小时,然后在-60℃下加入2-氯-3-(哌啶-4-基氧基)苄腈(218mg, 0.8mmol)和吡啶(253mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌18小时。将反应用水(30mL)淬灭,并且将水层用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm柱, 乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈黄色固体的4-(2-氯-3-氰苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(34.1mg, 0.09mmol, 11%)。¹H NMR(400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.37(s, 1H), 7.64-7.67(m, 2H), 7.49-7.57(m, 2H), 6.89(d, J=9.6Hz, 1H), 4.83-4.85(m, 1H), 3.66-3.71(m, 2H), 3.57(s, 3H), 3.36-3.44(m, 2H), 1.93-1.95(m, 2H), 1.63-1.70(m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 388.0 $[M+H]^+$ 。

[0494] 实施例24. 4-(3-氯-4,5-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物89)的制备



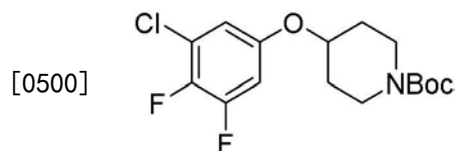
[0496] 步骤1: 3-氯-4,5-二氟苯酚的制备



[0498] 在氩气下向5-溴-1-氯-2,3-二氟苯(2.96g, 13.0mmol)和氢氧化钾(2.60g,

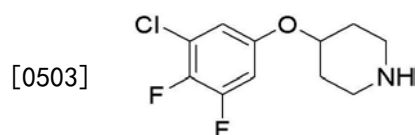
46.4mmol) 在1,4-二噁烷(20mL)和水(20mL)中的溶液中加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(120mg,0.13mmol)和二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-联苯基]-2-基)磷烷(phosphane)(125mg,0.26mmol)。在氩气下将混合物在100℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至25℃,并用1N盐酸溶液酸化至pH 5。将水层用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇=80/1)纯化以得到呈黄色油状物的3-氯-4,5-二氟苯酚(1.8g,10.9mmol,84%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ10.29(s,1H),6.77-6.81(m,1H),6.73-6.76(m,1H)。

[0499] 步骤2:4-(3-氯-4,5-二氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



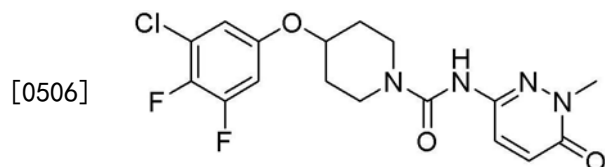
[0501] 在氩气下在0℃下向3-氯-4,5-二氟苯酚(1.5g,9.1mmol)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.67g,8.3mmol)和三苯基膦(2.6g,9.96mmol)在四氢呋喃(80mL)中的溶液中加入偶氮二羧酸二异丙酯(2.01g,9.96mmol)。将混合物在65℃下搅拌18小时。将反应混合物冷却至25℃并在真空中浓缩。将粗材料溶解在石油醚(150mL)中,并且将混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物过滤,用石油醚洗涤,并且将滤液在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化以得到呈黄色油状物的4-(3-氯-4,5-二氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.95g,5.61mmol,67%)。LCMS(ESI)m/z:292.0[M-56+H]⁺。

[0502] 步骤3:4-(3-氯-4,5-二氟苯氧基)哌啶的制备



[0504] 在氮气下将4-(3-氯-4,5-二氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.37g,6.8mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(50mL,4M)中的溶液在25℃下搅拌3小时。将混合物在减压下浓缩。将粗残余物用乙醚研磨,通过过滤收集固体并将其用乙醚洗涤。将黄色固体用碳酸氢钠溶液碱化至pH 9,并用二氯甲烷(50mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。粗黄色油状物无需进一步纯化即用于下一步骤(1.5g,6.07mmol,89%)。LCMS(ESI)m/z:248.1[M+H]⁺。

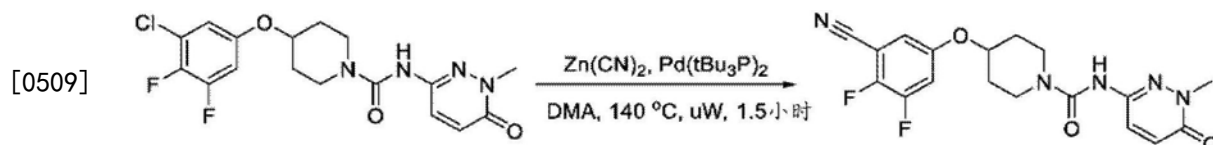
[0505] 步骤4:4-(3-氯-4,5-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备



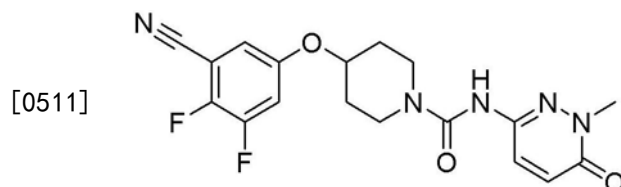
[0507] 在氩气下在-60℃下向三光气(469mg,1.58mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(395mg,3.16mmol)和吡啶(999mg,12.6mmol)在二氯甲烷(25mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌1小时,然后在-60℃下在30分钟内加入4-(3-氯-4,5-二氟苯氧基)哌啶(743mg,3.0mmol)和吡啶(999mg,12.6mmol)在二氯甲烷(25mL)中的溶液。将所得混合物升温,然后在25℃下搅拌6小时。将反应用水(50mL)淬灭,并且将水层用

二氯甲烷(100mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10 μ m,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的4-(3-氯-4,5-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(280mg,0.70mmol,23%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 9.34(s,1H),7.64(d,J=9.6Hz,1H),7.19-7.25(m,1H),7.12-7.15(m,1H),6.89(d,J=9.6Hz,1H),4.62-4.66(m,1H),3.76-3.81(m,2H),3.56(s,3H),3.23-3.30(m,2H),1.92-1.95(m,2H),1.51-1.59(m,2H);LCMS(ESI)m/z:399.1[M+H]⁺。

[0508] 实施例25. 4-(3-氰基-4,5-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物90)的制备

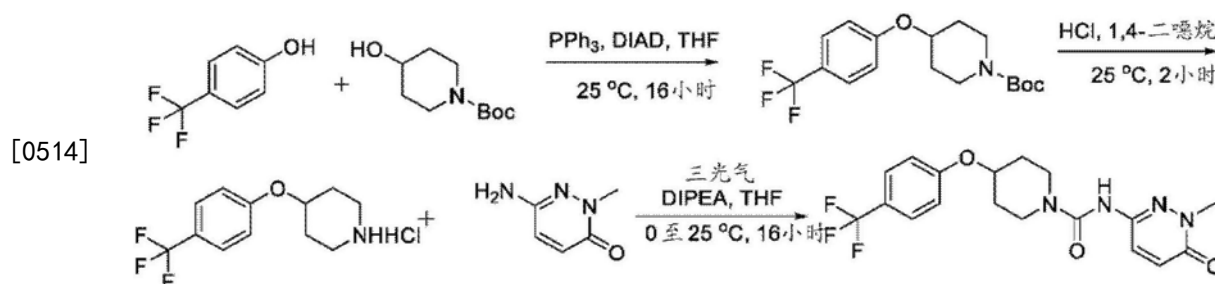


[0510] 步骤1:4-(3-氰基-4,5-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

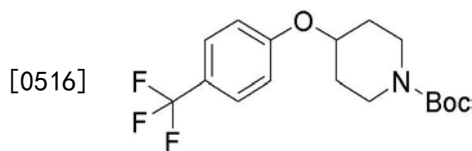


[0512] 在氩气下向4-(3-氯-4,5-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(150mg,0.38mmol)和氰化锌(89mg,0.76mmol)在N,N-二甲基苯胺(5mL)中的溶液中加入双(三-叔丁基膦)钯(0)(21mg,0.04mmol)。在微波辐射下,将混合物在140 $^{\circ}$ C下搅拌100分钟。将混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10 μ m,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的4-(3-氰基-4,5-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(18.1mg,0.05mmol,12%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 9.35(s,1H),7.60-7.65(m,2H),7.49-7.51(m,1H),6.89(d,J=9.6Hz,1H),4.66-4.70(m,1H),3.79-3.84(m,2H),3.56(s,3H),3.22-3.31(m,2H),1.95-1.97(m,2H),1.51-1.59(m,2H);LCMS(ESI)m/z:390.1[M+H]⁺。

[0513] 实施例26.N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酰胺(化合物76)的制备

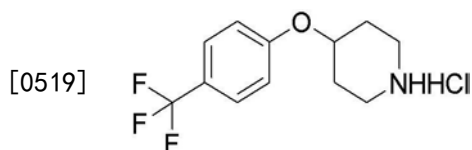


[0515] 步骤1:4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



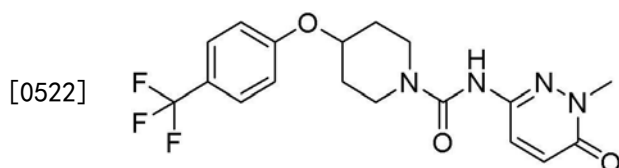
[0517] 在20℃下向4-(三氟甲基)苯酚(1.0g,6.17mmol)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.24g,6.17mmol)和三苯基膦(1.94g,7.41mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入偶氮二羧酸二异丙酯(1.49g,7.41mmol)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将挥发物在减压下去除,并且将残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=10/1)进一步纯化以得到呈无色油状物的4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.6g,5.54mmol,90%)。LCMS (ESI) m/z : 290.1 $[M-56+H]^+$ 。

[0518] 步骤2:4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶盐酸盐的制备



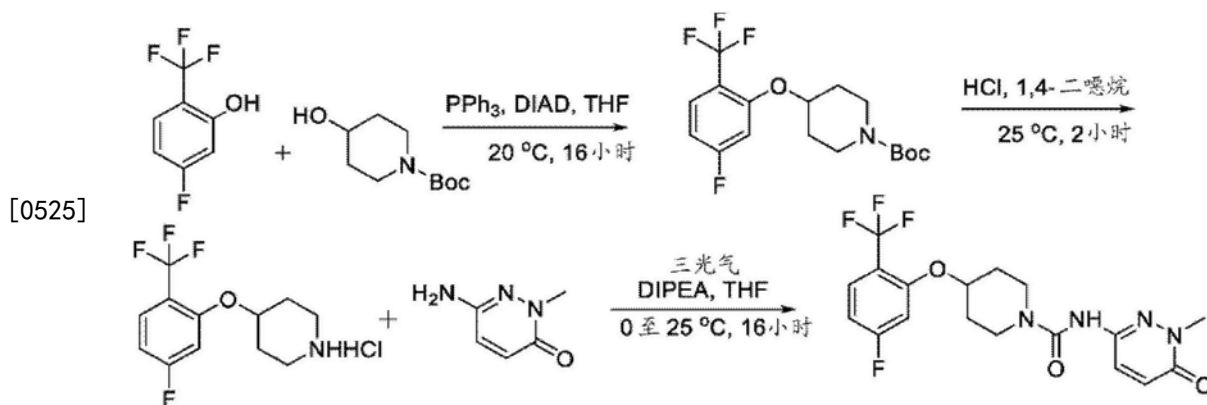
[0520] 将4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.6g,4.64mmol)和4M盐酸在1,4-二噁烷(6.0mL,24mmol)中的溶液在20℃下搅拌2小时。将溶液浓缩以提供呈白色固体的4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶盐酸盐(800mg,粗品)。此材料无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z : 246.1 $[M+H]^+$ 。

[0521] 步骤3:N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-(4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酰胺的制备



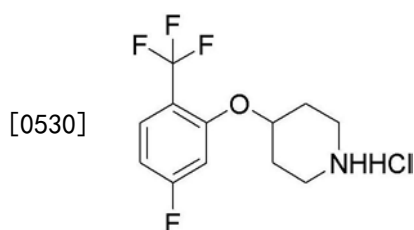
[0523] 向在0℃下的三光气(176mg,0.600mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入在四氢呋喃(10mL)中的6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(150mg,1.20mmol)和二异丙基乙胺(310mg,2.40mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后加入4-(2-氯-5-氟苯氧基)哌啶盐酸盐(337mg,1.20mmol)和二异丙基乙胺(310mg,2.40mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌16小时。将挥发物在减压去除。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10 μ m,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的4-(5-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(134.9mg,0.341mmol,28%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜- d_6) δ 9.35(s,1H),7.66-7.63(m,3H),7.18(d,J=8.8Hz,2H),6.89(d,J=9.6Hz,1H),4.76-4.72(m,1H),3.83-3.77(m,2H),3.56(s,3H),3.33-3.27(m,2H),2.00-1.96(m,2H),1.64-1.57(m,2H);LCMS (ESI) m/z : 397.0 $[M+H]^+$ 。

[0524] 实施例27. 4-(2-氯-5-氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物86)的制备



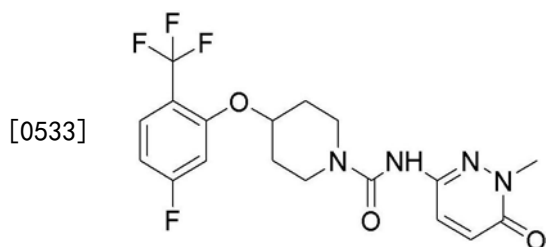
[0528] 向在20℃下的5-氟-2-(三氟甲基)苯酚(1.0g, 5.55mmol)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.12g, 5.55mmol)和三苯基膦(1.75g, 6.66mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入偶氮二羧酸二异丙酯(1.34g, 6.66mmol)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将挥发物在减压去除。将粗残余物通过柱色谱(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化以产生呈无色油状物的4-(5-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.45g, 3.99mmol, 72%)。LCMS (ESI) m/z : 274.1 $[M-56+H]^+$ 。

[0529] 步骤2: 4-(5-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶盐酸盐的制备



[0531] 将4-(5-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.45g, 3.99mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(6.0mL, 24mmol)中的溶液在20℃下搅拌2小时。将溶液在真空中浓缩以得到呈白色固体的4-(5-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶盐酸盐(780g, 粗品)。此材料无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z : 264.1 $[M+H]^+$ 。

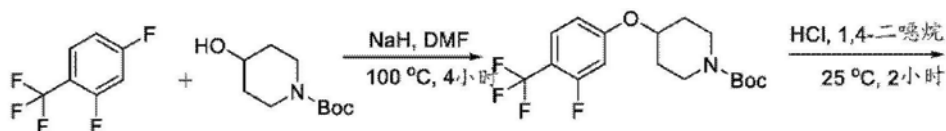
[0532] 步骤3: 4-(5-氟-2-(三氟甲基)苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备



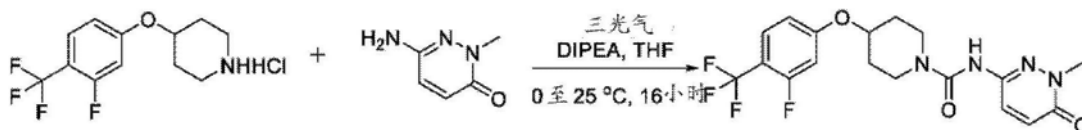
[0534] 向在0℃下的三光气(176mg, 0.600mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入在四

氢呋喃 (10mL) 中的 6-氨基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮 (150mg, 1.20mmol) 和二异丙基乙胺 (310mg, 2.40mmol)。将混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时, 然后加入 4-(2-氯-5-氟苯氧基) 哌啶盐酸盐 (359mg, 1.20mmol) 和二异丙基乙胺 (310mg, 2.40mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液。将反应混合物在 20℃ 下搅拌 16 小时。将挥发物在减压去除。将粗样品溶解在最小量的 N,N-二甲基甲酰胺中, 并通过制备型 HPLC (Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm 柱, 乙腈/10mM 乙酸铵水性溶液) 纯化以得到呈白色固体的 4-(5-氟-2-(三氟甲基) 苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基) 哌啶-1-羧酰胺 (151.8mg, 0.367mmol, 37%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.35 (d, J=11.2Hz, 1H), 6.95-6.87 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 5H), 3.49-3.43 (m, 2H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 415.0 [M+H]⁺。

[0535] 实施例 28. 4-(3-氟-4-(三氟甲基) 苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基) 哌啶-1-羧酰胺 (化合物 88) 的制备

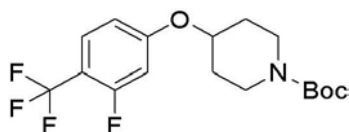


[0536]



[0537] 步骤 1: 4-(3-氟-4-(三氟甲基) 苯氧基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

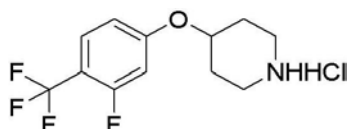
[0538]



[0539] 向在 20℃ 下的 4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.1g, 9.94mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中的溶液中加入氢化钠 (440mg, 10.9mmol, 在矿物油中 60%)。将混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时, 然后加入 2,4-二氟-1-(三氟甲基) 苯 (1.99g, 10.9mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的溶液。将反应混合物加热至 100℃ 并搅拌 4 小时。将挥发物在减压去除。将粗残余物通过柱色谱 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=10/1) 纯化以得到呈浑浊油状物的 4-(3-氟-4-(三氟甲基) 苯氧基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.4g, 7.79mmol, 79%)。LCMS (ESI) m/z: 308.1 [M-56+H]⁺。

[0540] 步骤 2: 4-(3-氟-4-(三氟甲基) 苯氧基) 哌啶盐酸盐的制备

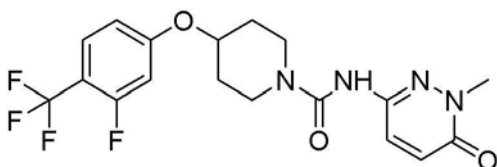
[0541]



[0542] 将 4-(3-氟-4-(三氟甲基) 苯氧基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.4g, 6.61mmol) 和盐酸在 1,4-二噁烷 (10.0mL, 40mmol, 4M) 中的溶液在 20℃ 下搅拌 2 小时, 然后将溶液在减压下浓缩以得到呈白色固体的 4-(3-氟-4-(三氟甲基) 苯氧基) 哌啶盐酸盐 (1.4g, 粗品)。此材料无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z: 264.1 [M+H]⁺。

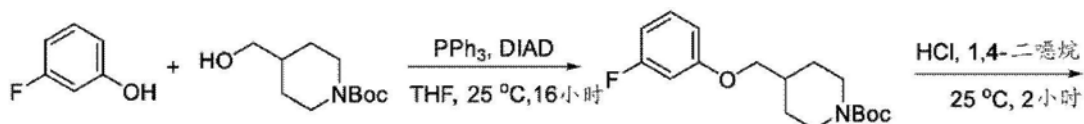
[0543] 步骤 3: 4-(3-氟-4-(三氟甲基) 苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基) 哌啶-1-羧酰胺的制备

[0544]

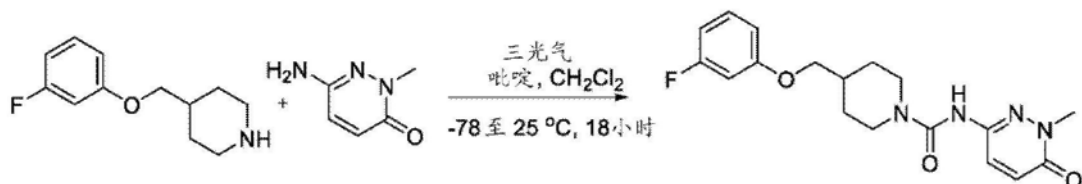


[0545] 向在0℃下的三光气(147mg,0.502mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(125mg,1.00mmol)和二异丙基乙胺(260mg,2.01mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后加入4-(3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)哌啶盐酸盐(300mg,1.00mmol)和二异丙基乙胺(260mg,1.00mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将反应混合物在20℃下搅拌16小时。将反应溶液在减压下浓缩。将粗残余物溶解在最小量的甲醇中并通过手性HPLC(SFC-80,Ad 20x 250mm,10μM柱:CO₂/甲醇中的0.2%氨,75/25)纯化以得到呈白色固体的4-(3-氟-4-(三氟甲基)苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(153.5mg,0.371mmol,37%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ9.34(s,1H),7.65(d,J=10.0Hz,1H),7.53-7.48(m,2H),7.42-7.39(m,1H),6.89(d,J=10.0Hz,1H),4.83-4.81(m,1H),3.63-3.56(m,5H),3.47-3.41(m,2H),1.95-1.90(m,2H),1.67-1.62(m,2H);LCMS(ESI)m/z:415.0[M+H]⁺。

[0546] 实施例29. 4-((3-氟苯氧基)甲基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物101)的制备

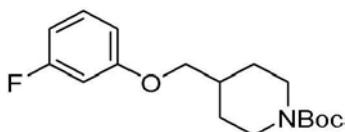


[0547]



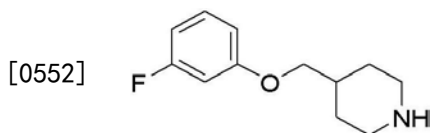
[0548] 步骤1:4-((3-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

[0549]



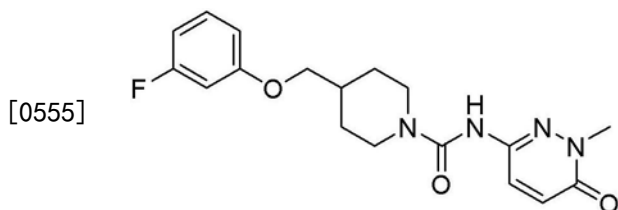
[0550] 将三苯基磷(5.61g,21.4mmol)和偶氮二羧酸二异丙酯(4.33g,21.4mmol)在四氢呋喃(80mL)中的混合物在25℃下搅拌10分钟,然后加入4-(羧甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.84g,17.9mmol)。将混合物在25℃搅拌20分钟并加入3-氟苯酚(2.0g,17.9mmol)。将反应在25℃下搅拌15小时。将混合物在真空中浓缩,然后在石油醚(200mL)中研磨并搅拌1小时。将固体过滤并且将滤液在减压下浓缩。将粗材料通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=15/1)纯化以得到呈白色固体的4-((3-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.54g,8.22mmol,46%)。LCMS(ESI)m/z:332.1[M+Na]⁺。

[0551] 步骤2:4-((3-氟苯氧基)甲基)哌啶的制备



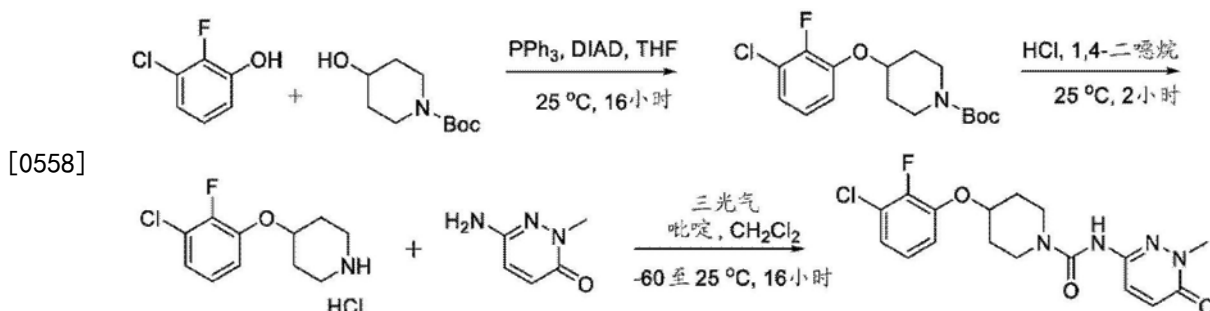
[0553] 在氮气下将4-((3-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.54g, 8.22mmol)和4N盐酸在1,4-二噁烷溶液(50mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤,并且将所获得的白色固体用石油醚(30mL x 2)洗涤。将固体溶解在水性碳酸氢钠溶液中并用二氯甲烷(250mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以得到黄色油状物的4-((3-氟苯氧基)甲基)哌啶(1.3g, 6.22mmol, 74%)。LCMS (ESI) m/z: 210.1 [M+H]⁺。粗材料无需进一步纯化即用于下一步骤。

[0554] 步骤3: 4-((3-氟苯氧基)甲基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

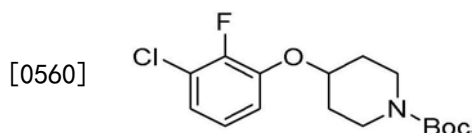


[0556] 在氩气下向在-78℃下的三光气(0.238g, 0.8mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-羟基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(0.2g, 1.6mmol)和吡啶(0.506g, 6.4mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌0.5小时,然后在-78℃下加入4-((2-氟苯氧基)甲基)哌啶(0.34g, 1.6mmol)和吡啶(0.506g, 6.4mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌18小时。将反应用水(30mL)淬灭并用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并经由制备型HPLC(Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm柱;乙腈/0.01%水性三氟乙酸)纯化以得到呈黄色固体的4-((3-氟苯氧基)甲基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(0.023g, 0.06mmol, 4%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.30 (q, J=7.9Hz, 1H), 6.87 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.85-6.70 (m, 3H), 4.13 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.87 (d, J=6.3Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.82 (t, J=12.1Hz, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.76 (d, J=11.3Hz, 2H), 1.22 (dt, J=20.7, 10.5Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 361.1 [M+H]⁺。

[0557] 实施例30. 4-(3-氯-2-氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物77)的制备

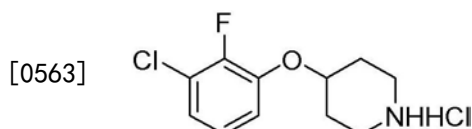


[0559] 步骤1: 4-(3-氯-2-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



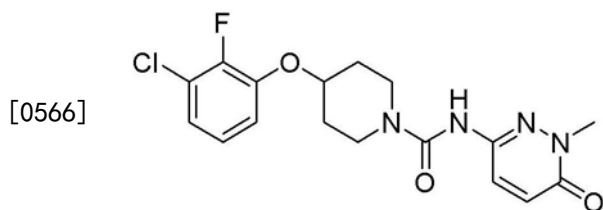
[0561] 向在25℃下的3-氯-2-氟苯酚(1.0g, 6.85mmol)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.38g, 6.85mmol)和三苯基膦(2.15g, 8.22mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入偶氮二羧酸二异丙酯(1.65g, 8.22mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时,然后将溶剂在减压下去除。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化以得到呈无色油状物的4-(3-氯-2-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.28g,粗品)。LCMS (ESI) m/z : 274.0 $[M-56+H]^+$ 。

[0562] 步骤2: 4-(3-氯-2-氟苯氧基)哌啶盐酸盐的制备



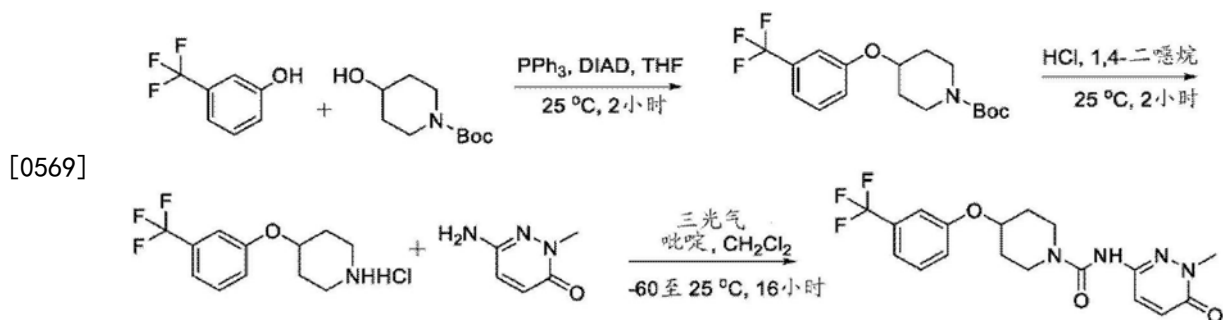
[0564] 将4-(3-氯-2-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.28g, 3.89mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(6.0mL, 24.0mmol, 4M)中的溶液在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩以得到呈白色固体的4-(3-氯-2-氟苯氧基)哌啶盐酸盐(870mg,粗品)。此材料无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z : 230.2 $[M+H]^+$ 。

[0565] 步骤3: 4-(3-氯-2-氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

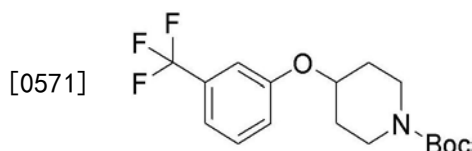


[0567] 向在0℃下的三光气(166mg, 0.566mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(142mg, 1.13mmol)和二异丙基乙胺(293mg, 2.26mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后加入4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶盐酸盐(300mg, 1.13mmol)和二异丙基乙胺(293mg, 2.26mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌16小时,然后在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18, 10 μ m, 21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的4-(3-氯-2-氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(208mg, 0.547mmol, 48%)。 ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 7.64 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.89 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.69-4.65 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 2H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 380.9 $[M+H]^+$ 。

[0568] 实施例31: N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酰胺(化合物74)的制备

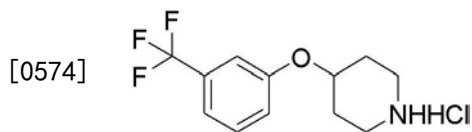


[0570] 步骤1: 4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



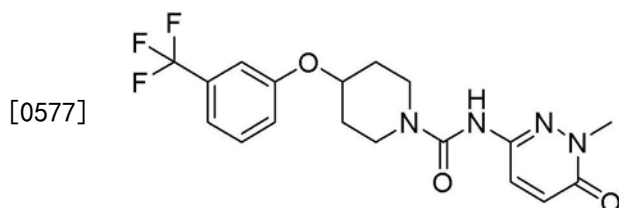
[0572] 在25℃下向3-(三氟甲基)苯酚(1.0g, 6.17mmol)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.24g, 6.17mmol)和三苯基膦(1.94g, 7.41mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入偶氮二羧酸二异丙酯(1.49g, 7.41mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。将挥发物在减压下去除,并且将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化以得到呈无色油状物的4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.73g,粗品);LCMS (ESI) m/z : 263.0 $[M-56+H]^+$ 。

[0573] 步骤2: 4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶盐酸盐的制备



[0575] 将4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.73g, 5.01mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(6.0mL, 24.0mmol, 4M)中的溶液在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩以得到呈白色固体的4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶盐酸盐(900mg,粗品)。此材料无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z : 246.1 $[M+H]^+$ 。

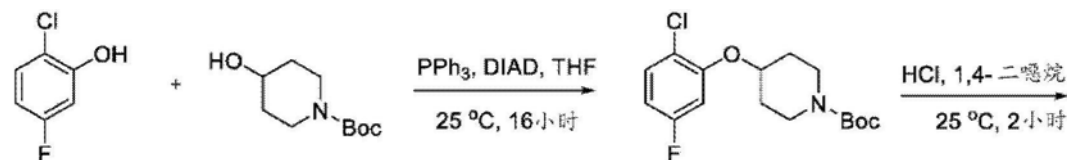
[0576] 步骤3: N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酰胺的制备



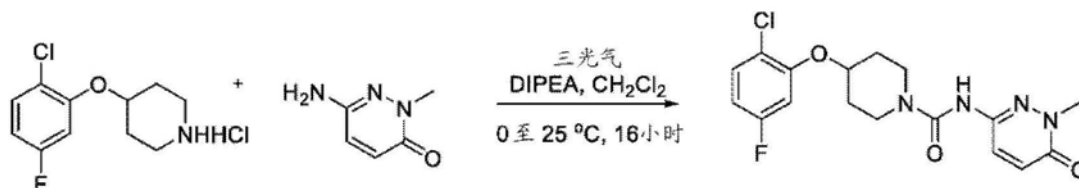
[0578] 在0℃下向三光气(166mg, 0.566mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(142mg, 1.13mmol)和二异丙基乙胺(293mg, 2.26mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后加入4-(3-(三氟甲基)苯氧基)哌啶盐酸盐(318mg, 1.13mmol)和二异丙基乙胺(293mg, 2.26mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌16小时,然后将溶剂在真空中去除。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18, 10 μ m, 21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-(3-

(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酰胺 (135.0mg, 0.341mmol, 30%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ9.35 (s, 1H), 7.64 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.53 (t, J=8.2Hz, 1H), 7.30 (t, J=10.0Hz, 3H), 6.89 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 397.0 [M+H]⁺。

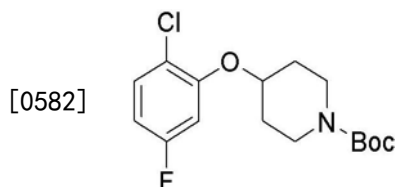
[0579] 实施例32. 4-(2-氯-5-氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物82)的制备



[0580]



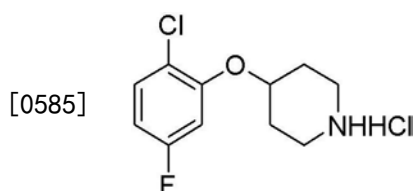
[0581] 步骤1: 4-(2-氯-5-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0582]

[0583] 在20℃下向2-氯-5-氟苯酚(2.0g, 13.70mmol)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.76g, 13.70mmol)、三苯基膦(4.31g, 16.44mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入偶氮二羧酸二异丙酯(3.32g, 16.44mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。将挥发物在减压下去除,并且将残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=10/1)进一步纯化以得到呈不透明油状物的4-(2-氯-5-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.0g, 粗品); LCMS (ESI) m/z: 274.1 [M-56+H]⁺。

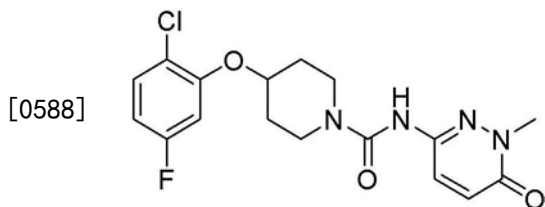
[0584] 步骤2: 4-(2-氯-5-氟苯氧基)哌啶盐酸盐的制备



[0585]

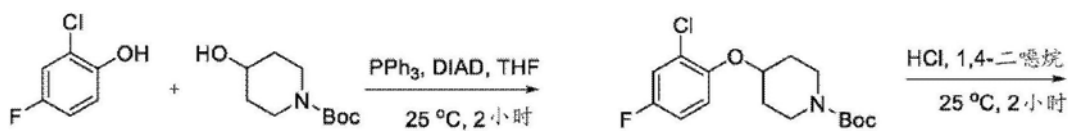
[0586] 将4-(2-氯-5-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.0g, 12.15mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(9.1mL, 36.5mmol, 4N)中的溶液在25℃下搅拌2小时。将溶液浓缩以得到呈白色固体的4-(2-氯-5-氟苯氧基)哌啶盐酸盐(3.0g, 粗品)。此材料无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z: 230.1 [M+H]⁺。

[0587] 步骤3: 4-(2-氯-5-氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

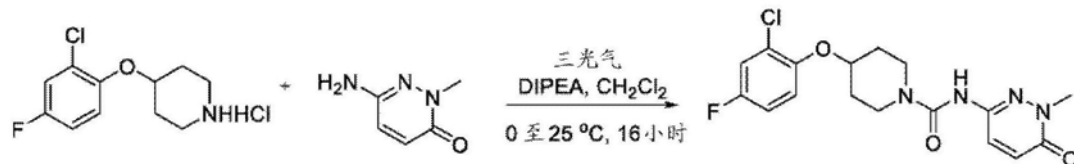


[0589] 向在0℃下的三光气(111mg,0.378mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(94mg,0.755mmol)和二异丙基乙胺(195mg,1.51mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌1小时,并且加入4-(2-氯-5-氟苯氧基)哌啶盐酸盐(200mg,0.755mmol)和二异丙基乙胺(195mg,1.510mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌16小时。将挥发物在减压去除。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10μm,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的4-(2-氯-5-氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(69.9mg,24%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ9.35(s,1H), 7.65(d,J=10.0Hz,1H), 7.47(q,J=5.0Hz,1H), 7.26(q,J=4.6Hz,1H), 6.89-6.81(m,2H), 4.79-4.75(m,1H), 3.71-3.67(m,2H), 3.56(s,3H), 3.43-3.37(m,2H), 1.96-1.91(m,2H), 1.67-1.60(m,2H);LCMS(ESI)m/z:380.9[M+H]⁺。

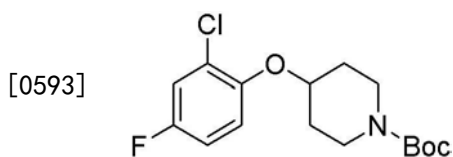
[0590] 实施例33. 4-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物83)的制备



[0591]

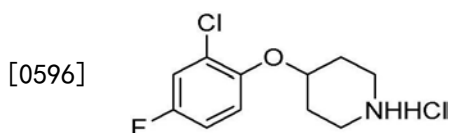


[0592] 步骤1:4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



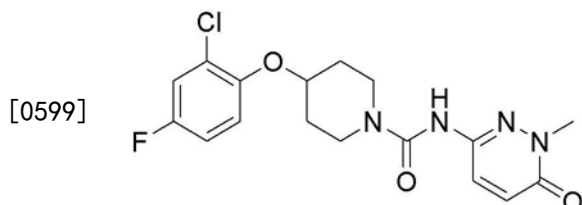
[0594] 向在25℃下的2-氯-4-氟苯酚(2.0g,13.7mmol)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.76g,13.7mmol)和三苯基膦(4.31g,16.4mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入偶氮二羧酸二异丙酯(3.32g,16.4mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。将挥发物在减压下去除,并且将残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=10/1)进一步纯化以得到呈不透明油状物的4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.3g,粗品)。LCMS(ESI)m/z:274.1[M-56+H]⁺。

[0595] 步骤2:4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶盐酸盐的制备



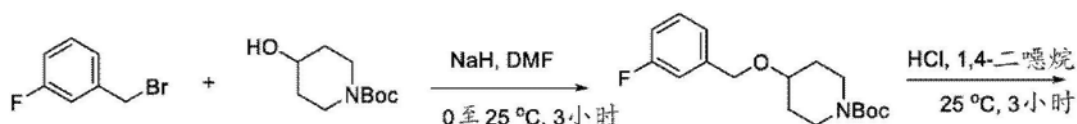
[0597] 将4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.3g, 13.1mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(9.8mL, 39.2mmol, 4N)中的溶液在25℃下搅拌2小时。将溶液浓缩以得到呈白色固体的粗4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶盐酸盐(3.1g), 其无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z : 230.1 $[M+H]^+$ 。

[0598] 步骤3: 4-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

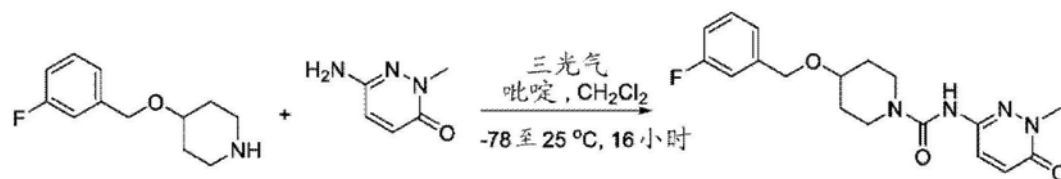


[0600] 向在0℃下的三光气(183mg, 0.622mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(156mg, 1.245mmol)和二异丙基乙胺(322mg, 2.49mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌1小时, 并且加入4-(2-氯-4-氟苯氧基)哌啶盐酸盐(330mg, 1.25mmol)和二异丙基乙胺(322mg, 2.49mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将反应在25℃下搅拌16小时, 然后将溶剂在减压下去除。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中, 并通过制备型HPLC(Boston C18, 10 μ m, 21mm x 250mm柱, 乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的4-(2-氯-4-氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(190.8mg, 0.501mmol, 40%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.34 (s, 1H), 7.64 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.45 (q, J=3.8Hz, 1H), 7.30 (q, J=4.8Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.88 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 380.9 $[M+H]^+$ 。

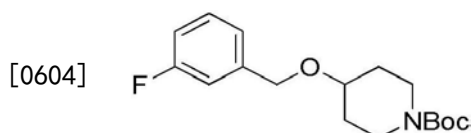
[0601] 实施例34. 4-(3-氟苄基氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物96)



[0602]



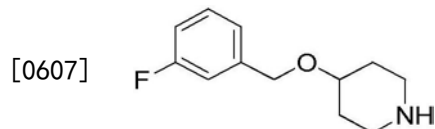
[0603] 步骤1: 4-(3-氟苄基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0605] 在氩气下在0℃下向氢化钠(800mg, 20mmol, 在矿物油中60%)在干燥N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的浆液中加入4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.01g, 10mmol)在干燥N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌20分钟, 然后在0℃下加入1-(溴甲基)-3-氟苯(2.0g, 10mmol)在干燥N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅

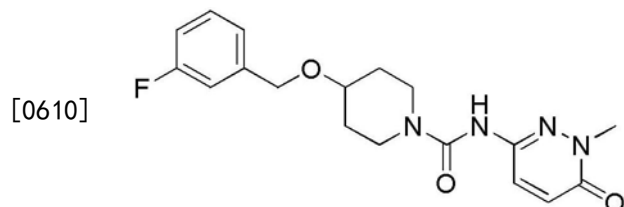
拌3小时。将混合物倒入水(120mL)中并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=15/1)纯化以得到呈无色油状物的4-(3-氟苄基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.3g,6.9mmol,74%)。LCMS (ESI) m/z : 332.1 $[M+Na]^+$ 。

[0606] 步骤2: 4-(3-氟苄基氧基)哌啶的制备



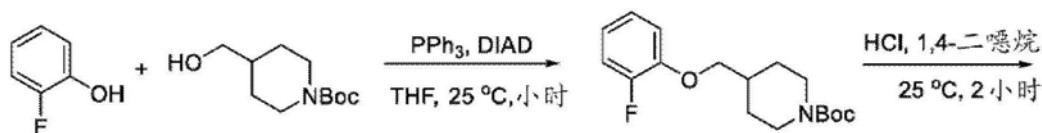
[0608] 将4-(3-氟苄基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.3g,1.61mmol)和4M盐酸在1,4-二噁烷(30mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)稀释,然后用水性碳酸氢钠调节至pH 9。将水层用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以得到呈黄色油状物的4-(2-氟苄基氧基)哌啶(1.3g,粗品)。LCMS (ESI) m/z : 210.1 $[M+H]^+$ 。

[0609] 步骤3: 4-(3-氟苄基氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

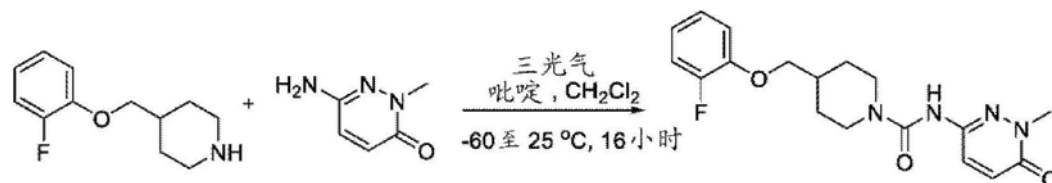


[0611] 向在-78℃下的三光气(150mg,0.5mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(125mg,1mmol)和吡啶(316mg,4mmol)在二氯甲烷(2mL)中的混合物。将反应混合物搅拌0.5小时,然后加入4-(3-氟苄基氧基)哌啶(209mg,1mmol)在吡啶(316mg,4mmol)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌18小时。将混合物用水性氯化铵淬灭并用二氯甲烷(20mL x 2)萃取。将合并的有机层在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10μm,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈黄色固体状的4-(3-氟苄基氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(83.8mg,0.232mmol,23%)。 ^1H NMR(500MHz,二甲基亚砜- d_6) δ 9.28(s,1H),7.62(d,J=10Hz,1H),7.42-7.36(m,1H),7.12-7.07(m,3H),6.87(d,J=9.6Hz,1H),4.55(s,2H),3.78-3.72(m,2H),3.62-3.57(m,1H),3.55(s,3H),3.18-3.12(m,2H),1.88-1.84(m,2H),1.51-1.42(m,2H);LCMS (ESI) m/z : 361.2 $[M+H]^+$ 。

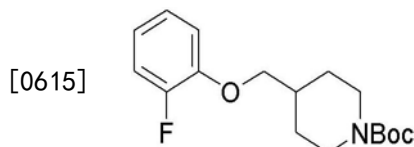
[0612] 实施例35. 4-((2-氟苄氧基)甲基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物99)的制备



[0613]



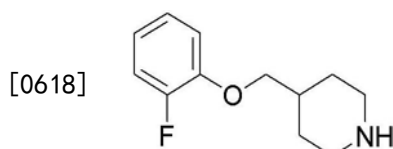
[0614] 步骤1:4-((2-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0615]

[0616] 将三苯基膦 (5.61g, 21.4mmol)、偶氮二羧酸二异丙酯 (4.33g, 21.4mmol) 在四氢呋喃 (80mL) 中的混合物在 25℃ 下搅拌 10 分钟, 然后加入 4-(羟甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3.84g, 17.9mmol)。将混合物在 25℃ 搅拌 20 分钟, 然后加入 2-氟苯酚 (2g, 17.9mmol)。将混合物在 25℃ 下搅拌 15 小时。将反应浓缩, 然后在石油醚 (200mL) 中研磨并搅拌 1 小时。将混合物过滤以去除固体沉淀物, 并且将滤液在真空中浓缩。将所获得的粗残余物通过柱色谱 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 15/1) 纯化以得到呈白色固体的 4-((2-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.95g, 6.31mmol, 35%)。LCMS (ESI) m/z : 332.1 $[M+Na]^+$ 。

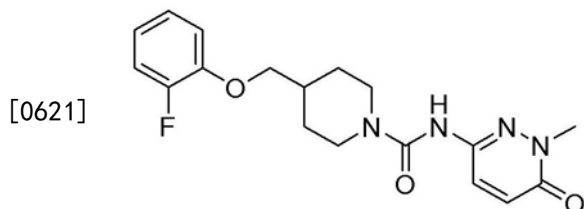
[0617] 步骤2:4-((2-氟苯氧基)甲基)哌啶的制备



[0618]

[0619] 在氮气下将 4-((2-氟苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.95g, 6.31mmol) 和盐酸在 1,4-二噁烷 (50mL, 4N) 中的溶液在 25℃ 下搅拌 2 小时。将反应混合物过滤并用石油醚 (30mL x 2) 洗涤。将白色固体溶解在 pH 8 的水性碳酸氢钠溶液中并用二氯甲烷 (250mL x 3) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩以得到呈黄色油状物的 4-((2-氟苯氧基)甲基)哌啶 (1.18g, 5.62mmol, 89%)。LCMS (ESI) m/z : 210.1 $[M+H]^+$ 。

[0620] 步骤3:4-((2-氟苯氧基)甲基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

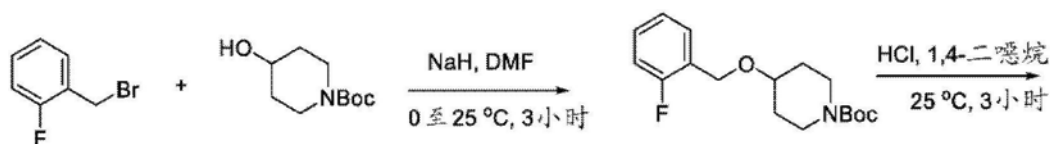


[0621]

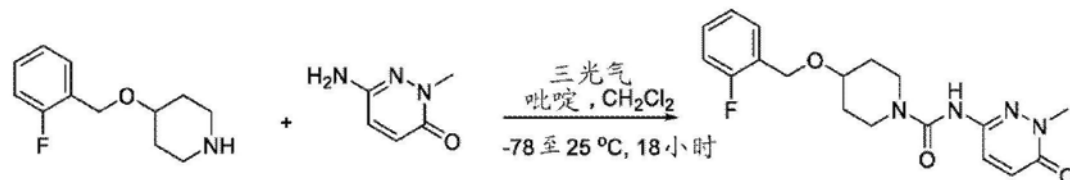
[0622] 在氩气下向在 -60℃ 下的三光气 (0.238g, 0.8mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中加入 6-羟基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮 (0.2g, 1.6mmol) 和吡啶 (0.506g, 6.4mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液。将混合物在 -60℃ 下搅拌 0.5 小时, 然后在 -60℃ 下加入 4-((2-氟苯氧基)甲基)哌啶 (0.34g, 1.6mmol) 和吡啶 (0.506g, 6.4mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液。将所得混

合物在25℃下搅拌18小时。将反应用水(30mL)淬灭并用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并经由制备型HPLC(Boston C18,10 μ m,21mm x 250mm柱;乙腈/0.01%水性三氟乙酸)纯化以得到呈黄色固体的4-(2-氟苄氧基)甲基-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(0.012g,0.03mmol,2%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 9.26(s,1H), 7.62(d,J=9.8Hz,1H), 7.30(dd,J=15.5,8.1Hz,1H), 6.87(d,J=9.8Hz,1H), 6.84-6.71(m,3H), 4.12(d,J=12.9Hz,2H), 3.87(d,J=6.4Hz,2H), 3.56(s,3H), 2.81(t,J=12.0Hz, 2H), 1.97(s,1H), 1.76(d,J=11.0Hz,2H), 1.21(dd,J=20.7,12.0Hz,2H); LCMS (ESI) m/z: 361.0[M+H]⁺。

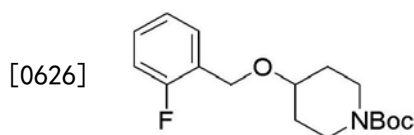
[0623] 实施例36. 4-(2-氟苄氧基)甲基-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物97)



[0624]



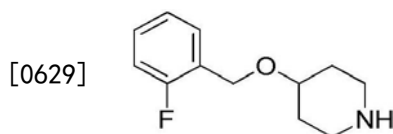
[0625] 步骤1:4-(2-氟苄氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0626]

[0627] 在氩气下在0℃下向氢化钠(800mg,20mmol,在矿物油中60%)在干燥N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的浆液中加入4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.01g,10mmol)在干燥N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌20分钟,然后在0℃下加入1-(溴甲基)-2-氟苯(2.0g,10mmol)在干燥N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌3小时。将反应溶液倒入水(120mL)中并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=15/1)纯化以得到呈无色油状物的4-(2-氟苄氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.6g,8.41mmol,84%)。LCMS (ESI) m/z 332.1[M+Na]⁺。

[0628] 步骤2:4-(2-氟苄氧基)哌啶的制备

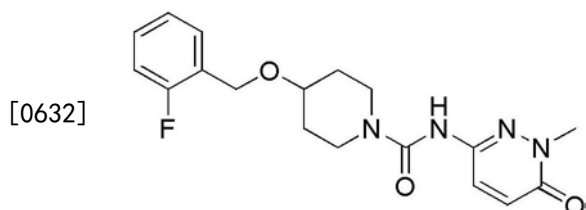


[0629]

[0630] 将4-(2-氟苄氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.3g,1.61mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(30mL,4M)中的溶液在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)稀释,然后将混合物用水性碳酸氢钠溶液调节至pH 9。将水层用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以得到呈黄色油状物的

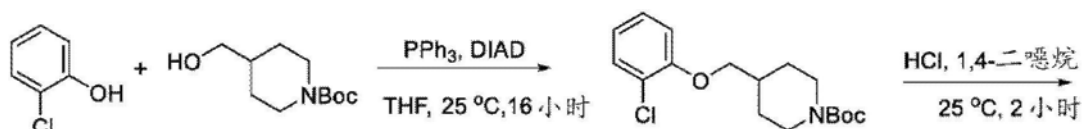
4-(2-氟苄基氧基)哌啶 (1.3g, 粗品)。LCMS (ESI) m/z : 210.1 $[M+H]^+$ 。

[0631] 步骤3: 4-(2-氟苄基氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

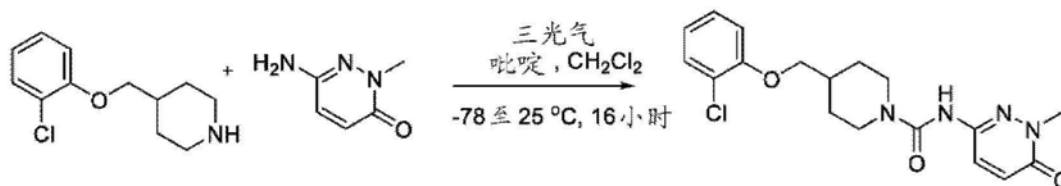


[0633] 向在 -78°C 下的三光气 (30mg, 0.1mmol) 在二氯甲烷 (3mL) 中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮 (25mg, 0.2mmol) 和吡啶 (63mg, 0.8mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的混合物。将反应混合物搅拌0.5小时, 然后加入4-(2-氟苄基氧基)哌啶 (38mg, 0.2mmol) 在吡啶 (63mg, 0.8mmol) 中的混合物。将混合物升温至 25°C 。在18小时后, 将混合物用水性氯化铵淬灭, 然后用二氯甲烷 (20mL) 萃取。将有机层浓缩以得到粗残余物, 将其溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中并经由制备型HPLC (Boston C18, 10 μm , 21mm x 250mm柱; 乙腈/0.01%水性三氟乙酸) 纯化以得到呈黄色固体的4-(2-氟苄基氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺 (62.7mg, 0.174mmol, 87%)。 ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ : 9.22 (s, 1H), 7.61 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.86 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.76-3.72 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.19-3.12 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 361.2 $[M+H]^+$ 。

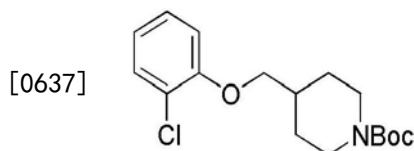
[0634] 实施例37. 4-((2-氯苯氧基)甲基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺 (化合物98) 的制备



[0635]



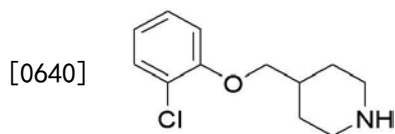
[0636] 步骤1: 4-((2-氯苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0638] 将三苯基磷 (4.87g, 18.6mmol) 和偶氮二羧酸二异丙酯 (3.76g, 18.6mmol) 在四氢呋喃 (80mL) 中的混合物在 25°C 下搅拌10分钟, 然后加入4-(羟甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3.33g, 15.5mmol)。将混合物在 25°C 下搅拌20分钟, 然后加入2-氯苯酚 (2g, 15.5mmol)。将混合物在 25°C 下搅拌15小时。将反应混合物过滤并且将滤液在减压下浓缩。将粗油状物通过柱色谱 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=15/1) 纯化, 然后用石油醚 (200mL) 研磨以得到呈白色固体的4-((2-氯苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.92g, 5.89mmol, 38%)。LCMS (ESI) m/z :

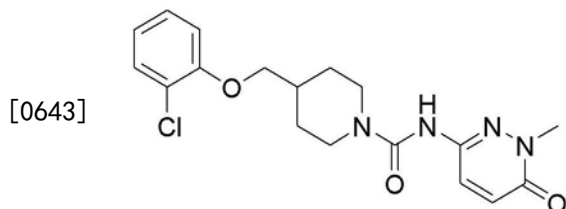
$m/z: 348.1 [M+Na]^+$ 。

[0639] 步骤2: 4-((2-氯苯氧基)甲基)哌啶的制备



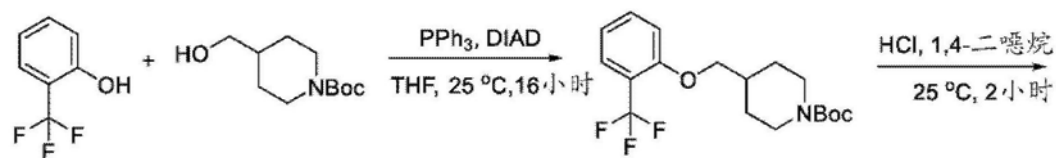
[0641] 在氮气下将4-((2-氯苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.92g, 5.89mmol)和4N盐酸在1,4-二噁烷溶液(50mL)中的溶液在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤,然后将白色固体用石油醚(30mL x 2)洗涤。将固体悬浮在水性碳酸氢钠溶液(pH 8)中,并且将所得混合物用二氯甲烷(250mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以得到呈黄色油状物的4-((2-氯苯氧基)甲基)哌啶(1.25g, 5.54mmol, 94%)。LCMS (ESI) m/z : 226.2 $[M+H]^+$ 。

[0642] 步骤3: 4-((2-氯苯氧基)甲基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

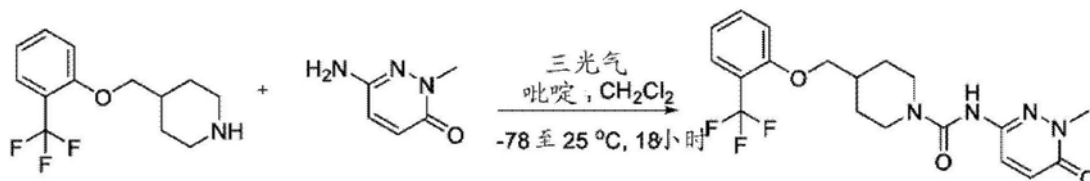


[0644] 在氩气下向在-78℃下的三光气(0.238g, 0.8mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-羟基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(0.2g, 1.6mmol)和吡啶(0.506g, 6.4mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌0.5小时,然后在-78℃下加入4-((2-氯苯氧基)甲基)哌啶(0.36g, 1.6mmol)和吡啶(0.506g, 6.4mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所得混合物升温至25℃。在18小时后,将反应用水(30mL)淬灭,并且将水层用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm柱;乙腈/0.01%水性三氟乙酸)纯化以得到呈黄色固体的4-((2-氯苯氧基)甲基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(0.078g, 0.20mmol, 13%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.27 (s, 1H), 7.62 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7.9, 1.5Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 6.95 (td, J=7.8, 1.2Hz, 1H), 6.88 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.14 (d, J=13.3Hz, 2H), 3.94 (d, J=6.3Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.83 (t, J=11.9Hz, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.80 (d, J=11.0Hz, 2H), 1.27 (qd, J=12.6, 4.0Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 377.0 $[M+H]^+$ 。

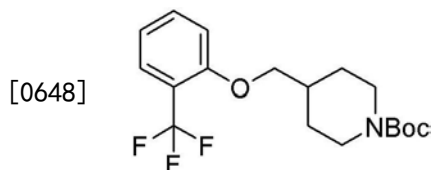
[0645] 实施例38. N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-((2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酰胺(化合物100)的制备



[0646]



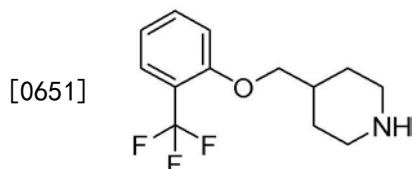
[0647] 步骤1: 4-((2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0648]

[0649] 将三苯基膦 (3.88g, 14.8mmol) 和偶氮二羧酸二异丙酯 (2.99g, 14.8mmol) 在四氢呋喃 (80mL) 中的混合物在 25℃ 下搅拌 10 分钟, 然后加入 4-(羟甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.64g, 12.3mmol)。将混合物在 25℃ 下搅拌 20 分钟, 然后加入 2-(三氟甲基)苯酚 (2g, 12.3mmol)。将混合物在 25℃ 下搅拌 15 小时, 然后在减压下浓缩, 用石油醚 (200mL) 研磨, 并搅拌约 1 小时。将混合物过滤, 并且将滤液在减压下浓缩。将粗油状物通过柱色谱 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 15/1) 纯化以得到呈白色固体的 4-((2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.77g, 4.93mmol, 40%)。LCMS (ESI) m/z : 382.2 $[M+Na]^+$ 。

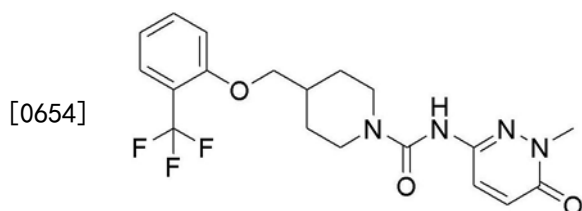
[0650] 步骤2: 4-((2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)哌啶的制备



[0651]

[0652] 在氮气下将 4-((2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.77g, 4.93mmol) 和盐酸在 1,4-二噁烷 (50mL, 4M) 中的溶液在 25℃ 下搅拌 2 小时。将反应混合物过滤并用石油醚 (30mL x 2) 洗涤。将固体悬浮在水性碳酸氢钠溶液 (pH 8) 中并用二氯甲烷 (250mL x 3) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以得到呈黄色油状物的 4-((2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)哌啶 (1.25g, 5.54mmol, 82%)。LCMS (ESI) m/z : 260.3 $[M+H]^+$ 。

[0653] 步骤3: N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-4-((2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酰胺的制备

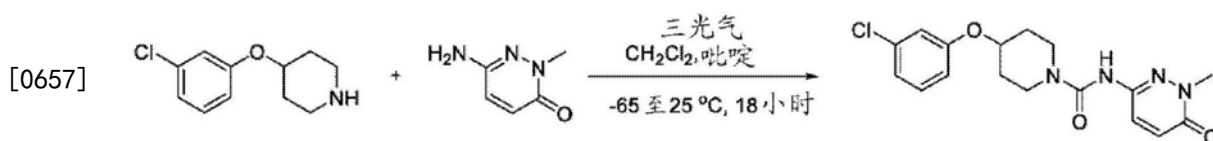


[0654]

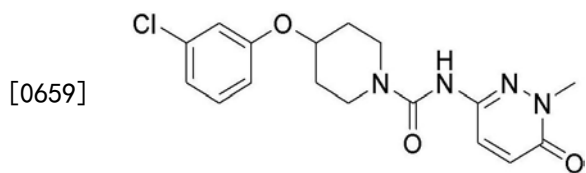
[0655] 在氮气下向在 -78℃ 下的三光气 (0.238g, 0.8mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中加入 6-羟基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮 (0.2g, 1.6mmol) 和吡啶 (0.506g, 6.4mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液。将混合物在 -78℃ 下搅拌 0.5 小时, 然后在 -78℃ 下加入 4-((2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)哌啶 (1.25g, 5.54mmol)。

苯氧基)甲基)哌啶 (0.41g, 1.6mmol) 和吡啶 (0.506g, 6.4mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液。将所得混合物在 25℃ 下搅拌 18 小时。将反应混合物用水 (30mL) 淬灭并将水层用二氯甲烷 (50mL x 2) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的 N,N-二甲基甲酰胺中, 并经由制备型 HPLC (Boston C18, 10 μ m, 21mm x 250mm 柱; 乙腈/0.01% 水性三氟乙酸) 纯化以得到呈黄色固体的 N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-((2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)哌啶-1-羧酰胺 (0.008g, 0.02mmol, 1%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.25 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.88 (d, J=9.8Hz, 1H), 4.14 (d, J=13.1Hz, 2H), 3.99 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.82 (t, J=12.2Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.76 (d, J=13.4Hz, 2H), 1.26 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 411.1 [M+H]⁺。

[0656] 实施例 39. 4-(3-氯苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺 (化合物 68) 的制备

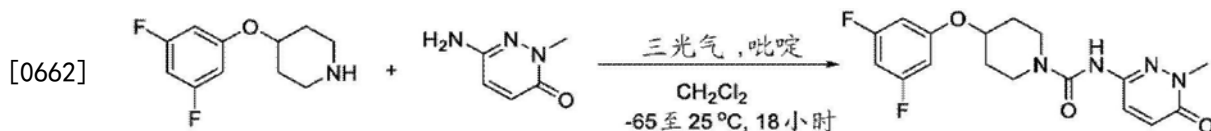


[0658] 步骤 1: 4-(3-氯苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

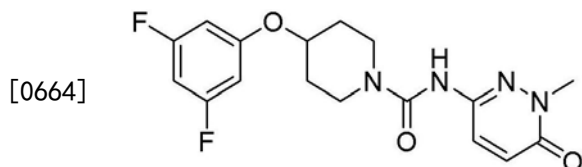


[0660] 在氩气下向在 -65℃ 下的三光气 (5.93g, 20mmol) 在二氯甲烷 (200mL) 中的溶液中加入 6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮 (5.01g, 40mmol) 和吡啶 (12.7g, 160mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液。将混合物在 -65℃ 下搅拌 4 小时并在 -50℃ 下加入 4-(3-氯苯氧基)哌啶 (8.04g, 38mmol) 和吡啶 (12.7g, 160mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液。将所得混合物升温, 然后在 25℃ 下搅拌 18 小时。将反应用水 (400mL) 淬灭, 并且将水层用二氯甲烷 (1000mL x 2) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯/甲醇 (7N) 中的氨 10/5/1 至 5/5/1) 纯化以得到呈黄色固体的粗产物 (6.5g, 18mmol, 47%)。将黄色固体在乙醚 (200mL) 中研磨, 过滤并用乙醚洗涤以得到黄色固体, 将其溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中, 并且将溶液逐滴加入到水 (500mL) 中。通过过滤收集沉淀物并用水 (100mL) 洗涤以得到呈黄色固体的 4-(3-氯苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺 (5.0g, 13.8mmol, 36%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.32 (s, 1H), 7.64 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.31 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 2H), 6.88 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.64-4.68 (m, 1H), 3.76-3.82 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.26-3.32 (m, 2H), 1.93-1.97 (m, 2H), 1.53-1.61 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 363.0 [M+H]⁺。

[0661] 实施例 40. 4-(3,5-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺 (化合物 79) 的制备

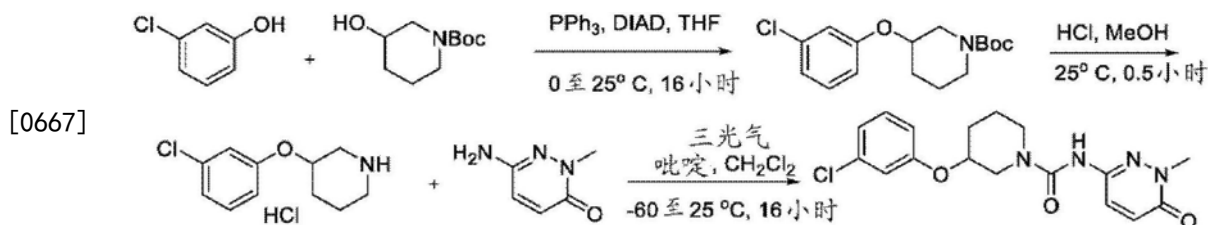


[0663] 步骤1: 4-(3,5-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

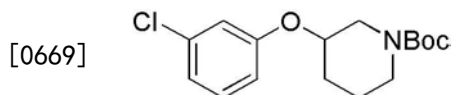


[0665] 在氩气下向在-65℃下的三光气(119mg, 0.4mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(100mg, 0.8mmol)和吡啶(253mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在-65℃下搅拌30分钟并加入4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶(170mg, 0.8mmol)和吡啶(253mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌18小时。将反应混合物用水(30mL)淬灭并将水层用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中, 并通过制备型HPLC(Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm柱, 乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-羧酸酯(118.3mg, 0.32mmol, 41%)。¹H NMR(400MHz, 二甲亚砜-d₆) δ9.34(s, 1H), 7.64(d, J=9.6Hz, 1H), 6.88(d, J=9.6Hz, 1H), 6.74-6.80(m, 3H), 4.64-4.69(m, 1H), 3.77-3.83(m, 2H), 3.56(s, 3H), 3.24-3.30(m, 2H), 1.94-1.98(m, 2H), 1.52-1.60(m, 2H); LCMS(ESI) m/z: 365.0[M+H]⁺。

[0666] 实施例41. 3-(3-氯苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物70)的制备

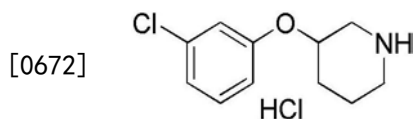


[0668] 步骤1: 3-(3-氯苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



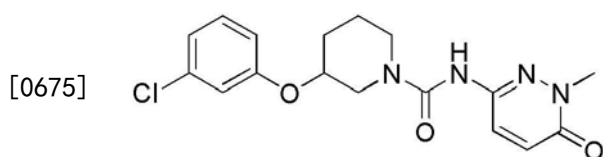
[0670] 向在0℃下的3-氯苯酚(5.2g, 40.4mmol)、3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(8.12g, 40.4mmol)和三苯基膦(12.7g, 48.5mmol)在四氢呋喃(200mL)中的溶液中逐滴加入偶氮二羧酸二异丙酯(10.61g, 52.5mmol)。将反应溶液在25℃下搅拌16小时。将挥发物在减压下去除, 并且将残余物通过柱色谱(硅胶、石油醚/乙酸乙酯=4/1)纯化得到呈黄色油状物的3-(3-氯苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.2g, 47%纯度)。LCMS(ESI) m/z: 334.0[M+Na]⁺。此材料无需进一步纯化即用于下一步骤。

[0671] 步骤2: 3-(3-氯苯氧基)哌啶盐酸盐的制备



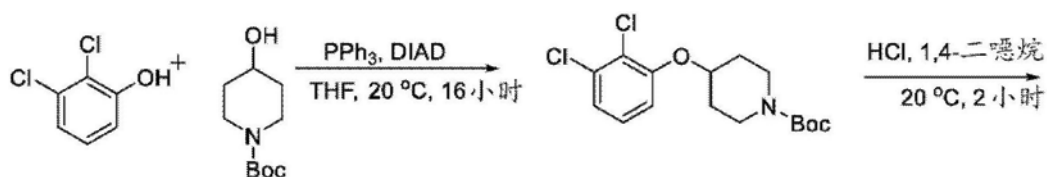
[0673] 将3-(3-氯苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.8g,粗品)和盐酸(MeOH中3M,60mL)的混合物在25℃下搅拌1小时。将挥发物在减压去除。将残余物用乙醚(80mL)处理。通过过滤收集所得沉淀物并在真空下干燥以得到呈灰色固体的3-(3-氯苯氧基)哌啶盐酸盐(1.8g,80%纯度,18%经过2个步骤)。LCMS (ESI) m/z : 212.1 $[M+H]^+$ 。此材料无需进一步纯化即用于下一步骤。

[0674] 步骤3:3-(3-氯苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

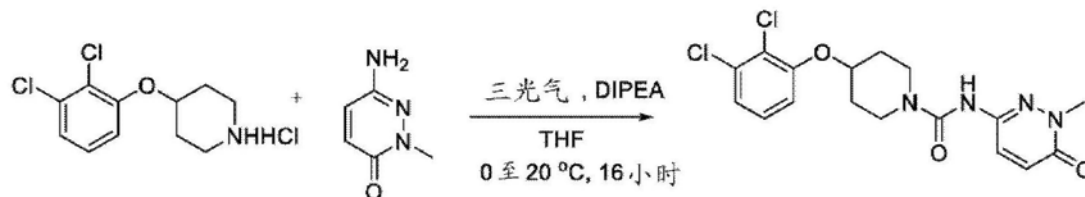


[0676] 在氮气下向在-60℃下的三光气(296mg,1.0mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(250mg,2.0mmol)和吡啶(606mg,9.6mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌30分钟,然后在-60℃下加入3-(3-氯苯氧基)哌啶盐酸盐(250mg,2.0mmol)和吡啶(506mg,8.0mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌18小时。将混合物倒入水(100mL)中,并且将水层用二氯甲烷(200mL x 2)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10 μ m,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈黄色固体的3-(3-氯苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(73.0mg,0.2mmol,10%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 9.31(s,1H),7.63(d,J=9.6Hz,1H),7.29(t,J=8.0Hz,1H),7.05(t,J=2.0Hz,1H),6.99-6.93(m,2H),6.88(d,J=10.0Hz,1H),4.49-4.85(m,1H),3.84-3.80(m,1H),3.56-3.54(m,4H),3.40-3.29(m,2H),2.02-1.97(m,1H),1.78-1.65(m,2H),1.55-1.49(m,1H);LCMS (ESI) m/z : 363.1 $[M+H]^+$ 。

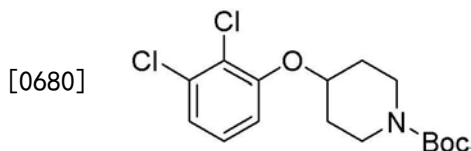
[0677] 实施例42. 4-(2,3-二氯苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物81)的制备



[0678]

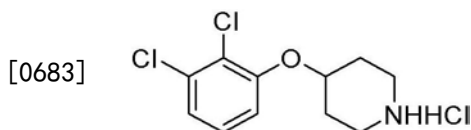


[0679] 步骤1:4-(2,3-二氯苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



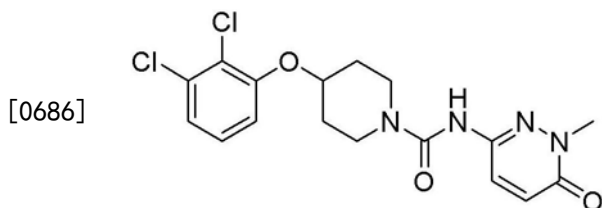
[0681] 向在20℃下的2,3-二氯苯酚(2.0g,12.35mmol)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.48g,12.4mmol)和三苯基膦(3.88g,14.8mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入偶氮二羧酸二异丙酯(2.99g,14.82mmol)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将挥发物在减压下去除,并且将残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=10/1)进一步纯化以得到呈不透明油状物的4-(2,3-二氯苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.3g,粗品)。LCMS (ESI) m/z : 289.9 $[M-56+H]^+$ 。材料无需进一步纯化即用于下一步骤。

[0682] 步骤2: 4-(2,3-二氯苯氧基)哌啶盐酸盐的制备



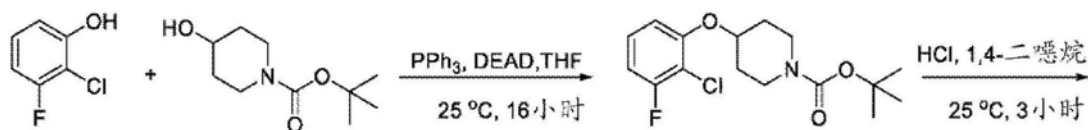
[0684] 将4-(2,3-二氯苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.3g,9.56mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(7.2mL,28.8mmol,4M)中的溶液在20℃下搅拌2小时。将溶液浓缩以得到呈白色固体的4-(2,3-二氯苯氧基)哌啶盐酸盐(2.0g,粗品),其无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z : 246.0 $[M+H]^+$ 。

[0685] 步骤3: 4-(2,3-二氯苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

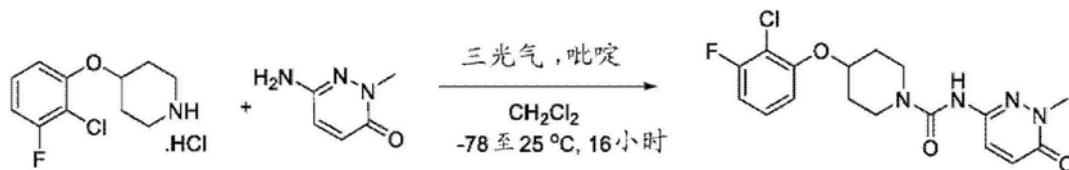


[0687] 向在0℃下的三光气(104mg,0.356mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(89mg,0.712mmol)和二异丙基乙胺(184mg,1.42mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后加入4-(2,3-二氯苯氧基)哌啶盐酸盐(200mg,0.712mmol)和二异丙基乙胺(184mg,1.42mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将反应在20℃下搅拌16小时。将挥发物在减压去除。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10 μ m,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的4-(2,3-二氯苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(64.8mg,0.163mmol,23%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜- d_6) δ 9.35(s,1H),7.65(d,J=10Hz,1H),7.34-7.21(m,3H),6.88(d,J=9.6Hz,1H),4.78(s,1H),3.70-3.65(m,2H),3.56(s,3H),3.44-3.40(m,2H),1.96-1.92(m,2H),1.67-1.65(m,2H);LCMS (ESI) m/z : 397.0 $[M+H]^+$ 。

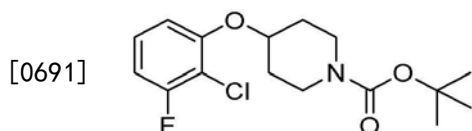
[0688] 实施例43. 4-(2-氯-3-氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物78)的制备



[0689]

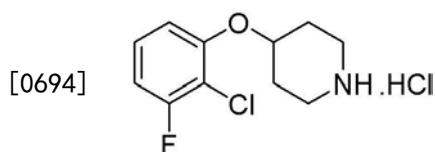


[0690] 步骤1: 4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



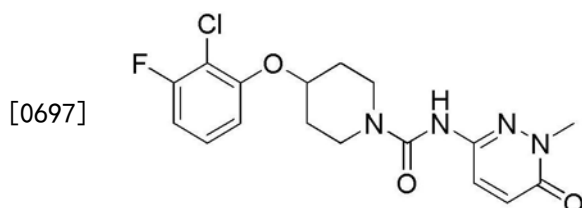
[0692] 向在25℃下的2-氯-3-氟苯酚(1.46g, 9.94mmol)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中加入4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0g, 9.94mmol)、偶氮二羧酸二乙酯(2.60g, 14.9mmol)和三苯基膦(3.91g, 14.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应用水(200mL)淬灭并用二氯甲烷(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗材料通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化以得到呈棕色固体的4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0g, 6.06mmol, 61%)。LCMS (ESI) m/z : 330.1 $[M+H]^+$ 。

[0693] 步骤2: 4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶盐酸盐的制备



[0695] 将4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0g, 6.06mmol)和4N盐酸在1,4-二噁烷(30mL)中的溶液在室温下搅拌3小时。将反应混合物在真空中浓缩以得到呈棕色固体的4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶盐酸盐(1.3g, 4.88mmol, 80%)。LCMS (ESI) m/z : 230.1 $[M+H]^+$ 。

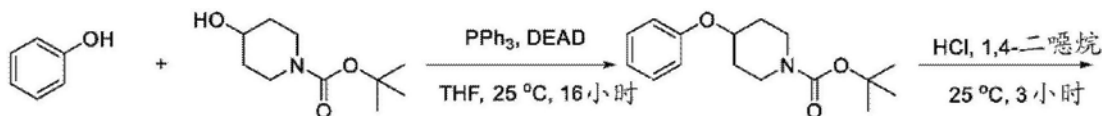
[0696] 步骤3: 4-(2-氯-3-氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备



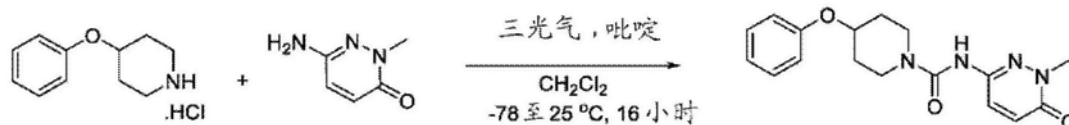
[0698] 在氩气下向在-78℃下的三光气(119.0mg, 0.40mmol)在无水二氯甲烷(8mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(100mg, 0.8mmol)和吡啶(253.5mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌0.5小时,然后加入4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶盐酸盐(213mg, 0.8mmol)和哌啶(254mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌16小时。将反应用水(100mL)淬灭并用二氯甲烷(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗样品溶解在最小

量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC (Boston C18,10 μ m,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的4-(2-氯-3-氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(105mg,0.276mmol,34%)。¹H NMR (400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 9.36 (s,1H), 7.64 (d,J=9.6Hz,1H), 7.34 (td,J=8.4,6.7Hz,1H), 7.14 (d,J=8.4Hz,1H), 7.05-6.95 (m,1H), 6.88 (d,J=10.0Hz,1H), 4.80-4.75 (m,1H), 3.73-3.65 (m,2H), 3.56 (s,3H), 3.44-3.38 (m,2H), 1.99-1.91 (m,2H), 1.69-1.61 (m,2H); LCMS (ESI) m/z: 381.1 [M+H]⁺

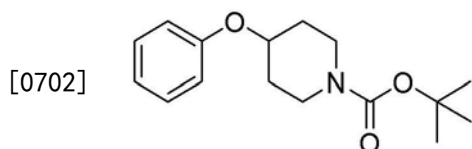
[0699] 实施例44.N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-4-苯氧基哌啶-1-羧酰胺(化合物67)的制备



[0700]

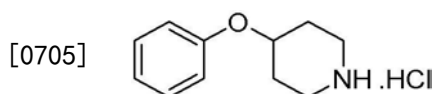


[0701] 步骤1:4-苯氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



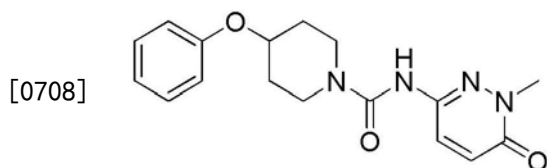
[0703] 向在25℃下的苯酚(935mg,9.94mmol)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中加入4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0g,9.94mmol)、偶氮二羧酸二乙酯(2.60g,14.9mmol)和三苯基膦(3.91g,14.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应用水(200mL)淬灭并用二氯甲烷(80mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将产物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化以得到呈棕色固体的4-苯氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.0g,3.61mmol,36%)。LCMS (ESI) m/z:278.2 [M+H]⁺。

[0704] 步骤2:4-苯氧基哌啶盐酸盐的制备



[0706] 将4-苯氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.0g,3.61mmol)和4N盐酸在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在0℃至室温下搅拌3小时。然后将反应混合物在真空中浓缩以得到呈棕色固体的4-苯氧基哌啶盐酸盐(600mg,2.81mmol,78%)。LCMS (ESI) m/z:178.2 [M+H]⁺。此材料无需进一步纯化即用于下一步骤。

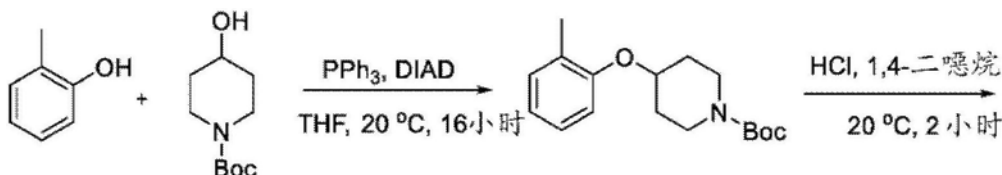
[0707] 步骤3:N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-4-苯氧基哌啶-1-羧酰胺的制备



[0709] 在氩气下向在-78℃下的三光气(119.0mg,0.40mmol)在无水二氯甲烷(8mL)中的

溶液中加入6-氨基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(100mg, 0.8mmol)和吡啶(253.5mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌0.5小时,然后在-78℃下加入4-苯氧基哌啶盐酸盐(171mg, 0.8mmol)和吡啶(254mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(100mL)淬灭并用二氯甲烷(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-4-苯氧基哌啶-1-羧酰胺(53mg, 0.161mmol, 20%)。¹H NMR(400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.33(s, 1H), 7.64(d, J=10.0Hz, 1H), 7.33-7.26(m, 2H), 6.99(d, J=7.8Hz, 2H), 6.93(t, J=7.2Hz, 1H), 6.88(d, J=10.0Hz, 1H), 4.61-4.57(m, 1H), 3.81-3.75(m, 2H), 3.56(s, 3H), 3.31-3.25(m, 2H), 1.96-1.92(m, 2H), 1.61-1.52(m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 329.1 [M+H]⁺。

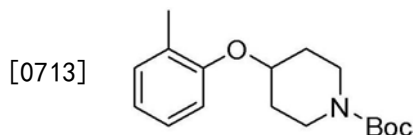
[0710] 实施例45. N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-4-(邻甲苯氧基)哌啶-1-羧酰胺(化合物72)的制备



[0711]



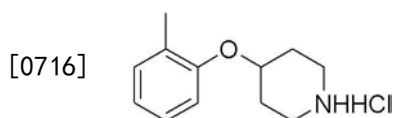
[0712] 步骤1: 4-(邻甲苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0713]

[0714] 向在20℃下的邻甲酚(2.0g, 18.5mmol)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.72g, 18.5mmol)和三苯基磷(5.82g, 22.2mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入偶氮二羧酸二异丙酯(4.49g, 22.2mmol)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将挥发物在减压下去除,并且将残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=10/1)进一步纯化以得到呈不透明油状物的4-(邻甲苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.2g, 粗品); LCMS (ESI) m/z: 236.0 [M-56+H]⁺。

[0715] 步骤2: 4-(邻甲苯氧基)哌啶盐酸盐的制备

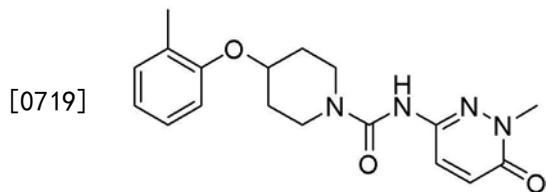


[0716]

[0717] 将4-(邻甲苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.2g, 14.4mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(10.8mL, 43.2mmol, 4M)中的溶液在20℃下搅拌2小时。将溶液在真空中浓缩以得到呈白色固体的粗4-(邻甲苯氧基)哌啶盐酸盐(2.5g),其无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z: 192.2 [M+H]⁺。

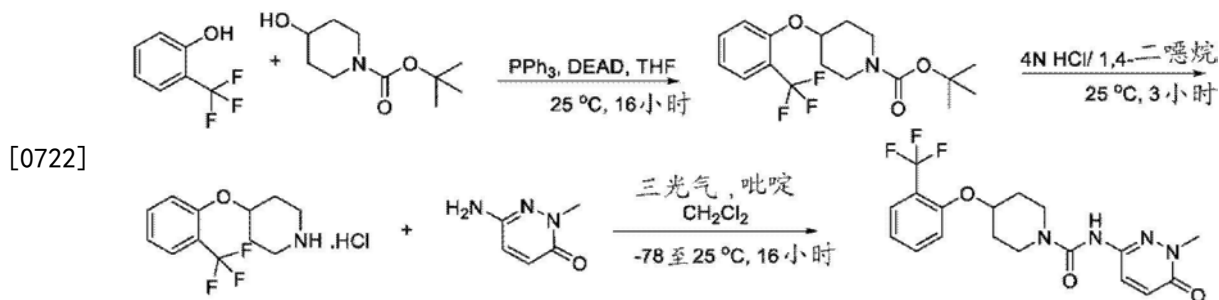
[0718] 步骤3: N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-4-(邻甲苯氧基)哌啶-1-羧酰胺

的制备

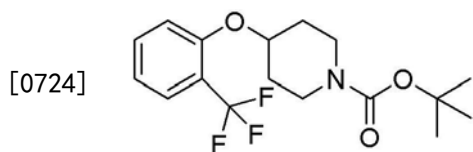


[0720] 在0℃下向三光气(129mg,0.440mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(110mg,0.881mmol)和二异丙基乙胺(228mg,1.76mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌1小时并且加入4-(邻甲苯氧基)哌啶盐酸盐(200mg,0.881mmol)和二异丙基乙胺(228mg,1.76mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将反应混合物在20℃搅拌16小时。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10μm,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-4-(邻甲苯氧基)哌啶-1-羧酰胺(47mg,0.137mmol,16%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ9.33(s,1H),7.65(d,J=10Hz,1H),7.14(t,J=7.6Hz,1H),7.00(d,J=8.0Hz,1H),6.90-6.81(m,2H),4.63-4.59(m,1H),3.71-3.66(m,2H),3.56(s,3H),3.43-3.37(m,2H),2.17(s,3H),1.94-1.89(m,2H),1.67-1.60(m,2H);LCMS(ESI)m/z:343.3[M+H]⁺。

[0721] 实施例46.N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酰胺(化合物75)的制备



[0723] 步骤1:4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0725] 向在25℃下的2-(三氟甲基)苯酚(1.61g,9.94mmol)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中加入4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0g,9.94mmol)、偶氮二甲酸二乙酯(2.60g,14.9mmol)和三苯基磷(3.91g,14.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后用水(200mL)稀释。将水层用二氯甲烷(80mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗材料通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化以得到呈棕色固体的4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.2g,6.37mmol,64%)。LCMS(ESI)m/z:346.2[M+H]⁺。

[0726] 步骤2:4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶盐酸盐的制备

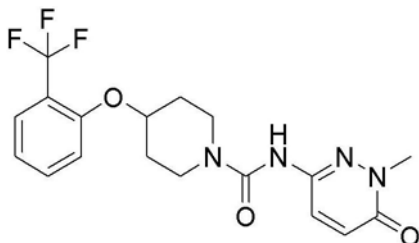
[0727]



[0728] 将4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0g, 5.791mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(30mL, 4M)中的溶液在室温下搅拌3小时。将反应混合物浓缩以得到呈棕色固体的4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶盐酸盐(1.4g, 4.97mmol, 86%)。LCMS (ESI) m/z : 246.1 $[M+H]^+$ 。

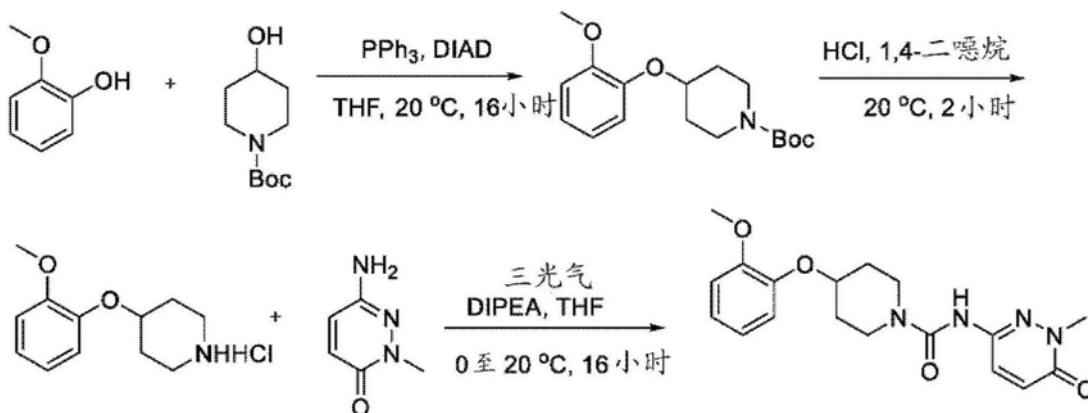
[0729] 步骤3: N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酰胺的制备

[0730]



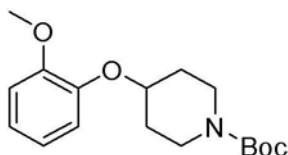
[0731] 在氩气下向在 -78°C 下的三光气(119mg, 0.40mmol)在无水二氯甲烷(8mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(100mg, 0.8mmol)和吡啶(254mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液。将混合物在 -78°C 下搅拌30分钟, 然后在 -78°C 下加入4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶盐酸盐(226mg, 0.8mmol)和吡啶(254mg, 3.2mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液。将所得混合物在 25°C 下搅拌16小时, 然后用水(100mL)稀释。将水层用二氯甲烷(80mL $\times$ 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中, 并通过制备型HPLC(Boston C18, $10\mu\text{m}$, $21\text{mm} \times 250\text{mm}$ 柱, 乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-(2-(三氟甲基)苯氧基)哌啶-1-羧酰胺(120mg, 0.303mmol, 38%)。 ^1H NMR(400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.34(s, 1H), 7.65-7.36(m, 3H), 7.35(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.09(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.88(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.88-4.85(m, 1H), 3.61-3.56(m, 5H), 3.50-3.44(m, 2H), 1.95-1.90(m, 2H), 1.70-1.63(m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 397.2 $[M+H]^+$

[0732] 实施例47. 4-(2-甲氧基苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物73)的制备



[0734] 步骤1: 4-(2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

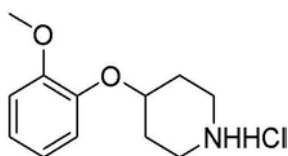
[0735]



[0736] 在20℃下向2-甲氧基苯酚(2.0g, 16.1mmol)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.24g, 16.1mmol)和三苯基膦(5.07g, 19.4mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中加入偶氮二羧酸二异丙酯(3.89g, 19.4mmol)。将混合物在20℃下搅拌3小时。将挥发物在减压下去除,并且将残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=10/1)进一步纯化以得到呈不透明油状物的4-(2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.6g,粗品);LCMS (ESI) m/z : 252.0 $[M-56+H]^+$ 。

[0737] 步骤2: 4-(2-甲氧基苯氧基)哌啶盐酸盐的制备

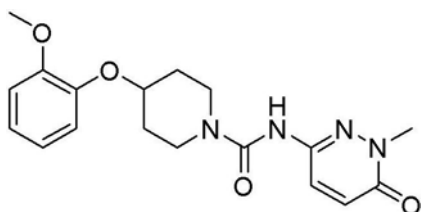
[0738]



[0739] 将4-(2-甲氧基苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.6g, 14.8mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(11.1mL, 44.4mmol, 4M)中的溶液在20℃下搅拌2小时。将溶液在真空中浓缩以得到呈白色固体的4-(2-甲氧基苯氧基)哌啶盐酸盐(2.1g,粗品),其无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z : 208.2 $[M+H]^+$ 。

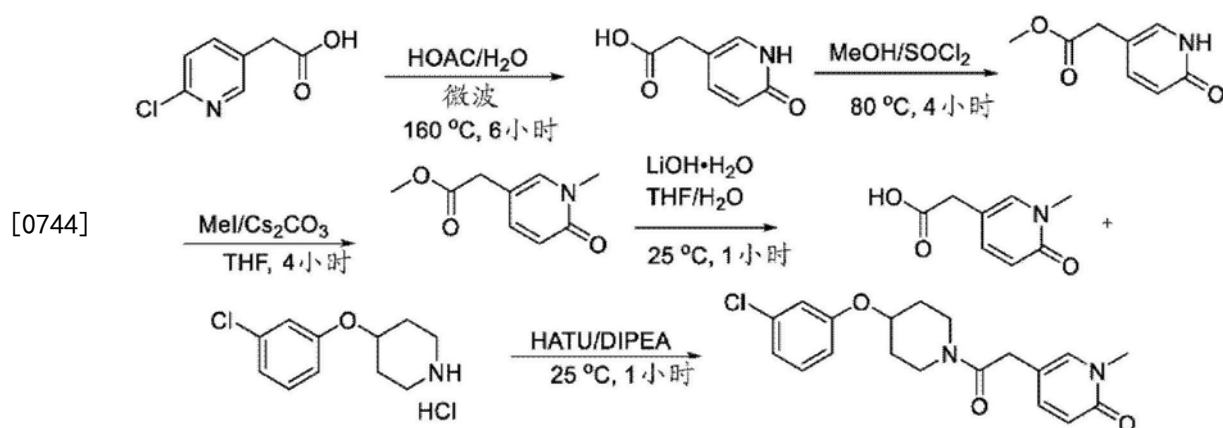
[0740] 步骤3: 4-(2-甲氧基苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

[0741]

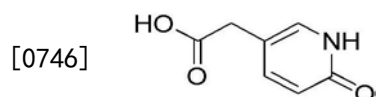


[0742] 向在0℃下的三光气(181mg, 0.617mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(154mg, 1.23mmol)和二异丙基乙胺(319mg, 2.47mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌1小时并且加入4-(2-甲氧基苯氧基)哌啶盐酸盐(300mg, 1.23mmol)和二异丙基乙胺(319mg, 2.47mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将反应混合物在20℃下搅拌16小时。将挥发物在减压下去除。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18, 10 μ m, 21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的4-(2-甲氧基苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(196mg, 0.547mmol, 44%)。 ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 7.64 (d, J =10Hz, 1H), 7.05-6.91 (m, 3H), 6.89-6.85 (m, 2H), 4.49-4.45 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 5H), 3.56 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 359.2 $[M+H]^+$ 。

[0743] 实施例48. 5-(2-(4-(3-氯苯氧基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物5)的制备

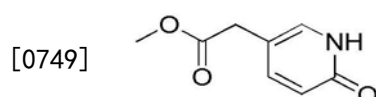


[0745] 步骤1: 2-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)乙酸的制备



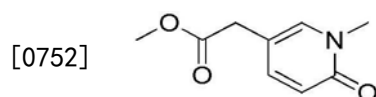
[0747] 在微波辐射下将2-(6-氯吡啶-3-基)乙酸(1.0g, 5.84mmol)、乙酸(8mL)和水(2mL)的混合物在160℃下搅拌6小时,一式两份。将两份反应混合物合并,倒入水中并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将水相浓缩并在真空下干燥以得到呈灰白色固体的2-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)乙酸(2.0g, 13.07mmol, 82.8%)。LCMS (ESI) m/z : 154.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0748] 步骤2: 2-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)乙酸甲酯的制备



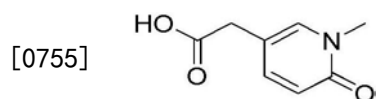
[0750] 向在0℃下的2-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)乙酸(1.9g, 12.4mmol)在甲醇(50mL)中的溶液中逐滴加入氯化亚砷(2mL)。将所得溶液在80℃下搅拌4小时。将挥发物在减压去除。将粗残余物倒入水中并用乙酸乙酯/四氢呋喃混合物(150mL/20mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈灰色固体的2-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)乙酸甲酯(1.1g, 6.58mmol, 50%)。LCMS (ESI) m/z : 168.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0751] 步骤3: 2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)乙酸甲酯的制备



[0753] 向在25℃下的2-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)乙酸甲酯(1.0g, 6.0mmol)和碳酸铯(2.34g, 7.2mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入碘甲烷(937mg, 6.6mmol)。将反应混合物搅拌4小时并倒入水中。将水层用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取并且将合并的有机层在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶, 乙酸乙酯中的10%甲醇)纯化以得到呈黄色油状物的2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)乙酸甲酯(900mg, 4.97mmol, 83%)。 ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.28 (dd, $J=9.0, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.36 (s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 182.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

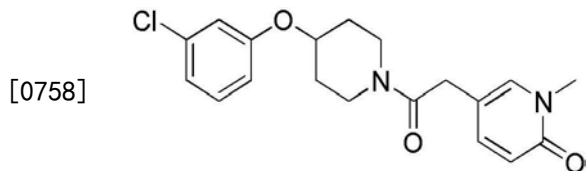
[0754] 步骤4: 2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)乙酸的制备



[0756] 将2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)乙酸甲酯(800mg, 4.42mmol)和氢氧化

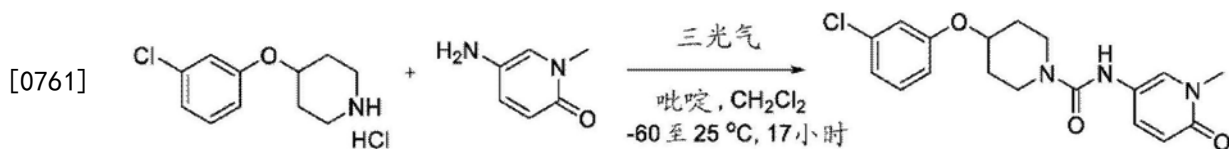
锂水合物 (557mg, 13.3mmol) 在四氢呋喃 (12mL) 和水 (3mL) 中的混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。将挥发物在减压下去除, 并且将水相用盐酸 (12M) 酸化至 pH 1-2, 随后浓缩至干以得到呈黄绿色粘稠油状物的 2- (1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) 乙酸 (1.4g, 含有氯化锂, 粗品)。LCMS (ESI) m/z : 168.1 $[M+H]^+$ 。

[0757] 步骤5: 5- (2- (4- (3-氯苯氧基) 哌啶-1-基) -2-氧代乙基) -1-甲基吡啶-2 (1H) -酮

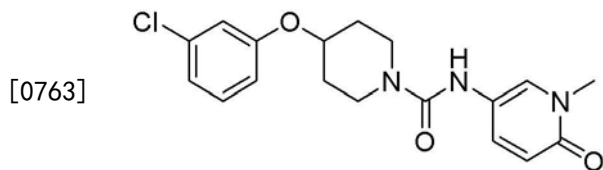


[0759] 将 2- (1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) 乙酸 (400mg, 粗品)、4- (3-氯苯氧基) 哌啶盐酸盐 (247mg, 1.0mmol)、2- (7-氮杂苯并三唑-1-基) -N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (570mg, 1.5mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (390mg, 3.0mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中的混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。将粗样品溶解在最小量的 N,N-二甲基甲酰胺中, 并经由制备型 HPLC (Boston C18, 10 μ m, 21mm x 250mm 柱; 乙腈/0.01% 水性三氟乙酸) 纯化以得到呈灰白色固体的 5- (2- (4- (3-氯苯氧基) 哌啶-1-基) -2-氧代乙基) -1-甲基吡啶-2 (1H) -酮 (276mg, 0.76mmol, 77%)。¹H NMR (500MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 7.52 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.09 (t, J=2.0Hz, 1H), 6.99 (dd, J=7.5, 1.0Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.35 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 4H), 3.28-3.22 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 361.1 $[M+H]^+$ 。

[0760] 实施例 49. 4- (3-氯苯氧基) -N- (1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) 哌啶-1-羧酰胺 (化合物 12) 的制备



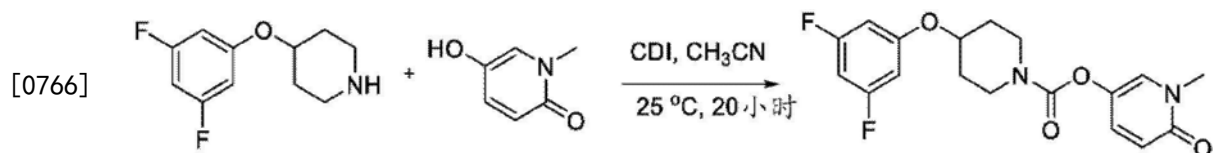
[0762] 步骤 1: 4- (3-氯苯氧基) -N- (1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) 哌啶-1-羧酰胺的制备



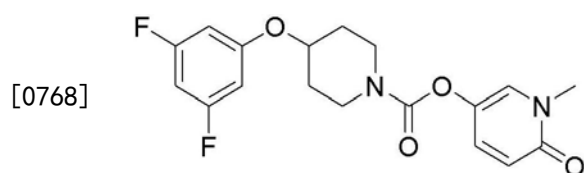
[0764] 在氩气下向在 -60℃ 下的三光气 (178mg, 0.6mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中加入 5-氨基-1-甲基吡啶-2 (1H) -酮 (238mg, 1.92mmol) 和吡啶 (379mg, 4.8mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液。将混合物在 -60℃ 下搅拌 30 分钟, 并且在 -60℃ 下加入 4- (3-氯苯氧基) 哌啶盐酸盐 (300mg, 1.2mmol) 和吡啶 (379mg, 4.8mmol) 在二氯甲烷 (15mL) 中的溶液。将所得混合物在 25℃ 下搅拌 17 小时。将反应用水 (20mL) 淬灭, 并且将水层用二氯甲烷 (10mL x 3) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的 N,N-二甲基甲酰胺中, 并经由制备型 HPLC (Boston C18, 10 μ m, 21mm x 250mm 柱; 乙腈/0.01% 水性三氟乙酸) 纯化以得到呈红色固体的 4- (3-氯苯氧基) -N- (1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-

3-基)哌啶-1-羧酰胺(67.0mg,0.18mmol,15%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 8.29(s,1H),7.78(d,J=2.7Hz,1H),7.42(dd,J=9.6,2.8Hz,1H),7.31(t,J=8.1Hz,1H),7.01(ddd,J=22.5,10.2,2.0Hz,3H),6.36(d,J=9.6Hz,1H),4.72-4.58(m,1H),3.78(dd,J=8.7,5.2Hz,2H),3.41(s,3H),3.30-3.10(m,2H),1.95(d,J=12.0Hz,2H),1.62-1.45(m,2H);LCMS(ESI)m/z:362.0[M+H]⁺。

[0765] 实施例50. 4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-羧酸1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基酯(化合物14)的制备

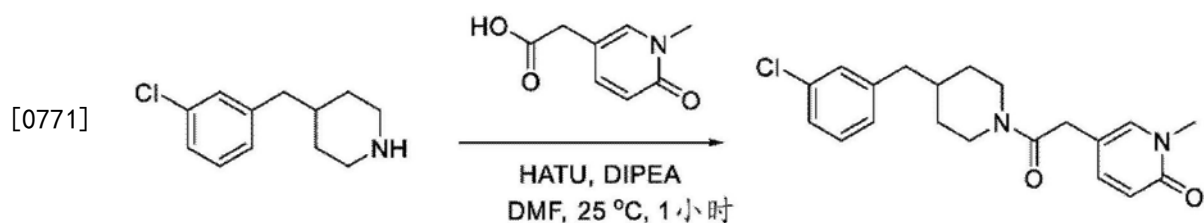


[0767] 步骤1:4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-羧酸1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基酯的制备



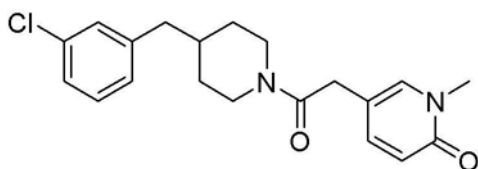
[0769] 在氩气下向在25℃下的5-羟基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(100mg,0.8mmol)在乙腈(20mL)中的溶液中加入1,1'-羰基二咪唑(143mg,0.88mmol)。将混合物在25℃下搅拌2小时,然后加入4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶(170mg,0.8mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌20小时。将反应混合物用水(30mL)淬灭并用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10 μ m,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈黄色固体的4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-羧酸1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基酯(39mg,0.11mmol,13%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 7.74(d,J=2.8Hz,1H),7.37(dd,J₁=3.2Hz,J₂=9.6Hz,1H),6.76-6.82(m,3H),6.36(d,J=10.0Hz,1H),4.69-4.73(m,1H),3.74-3.83(m,2H),3.40(s,3H),3.32-3.40(m,2H),1.99(s,2H),1.64(s,2H);LCMS(ESI)m/z:365.0[M+H]⁺。

[0770] 实施例51. 5-(2-(4-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物4)的制备



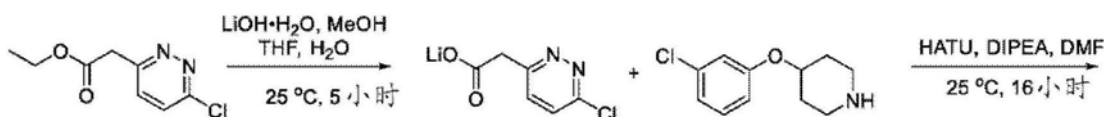
[0772] 步骤1:5-(2-(4-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备

[0773]

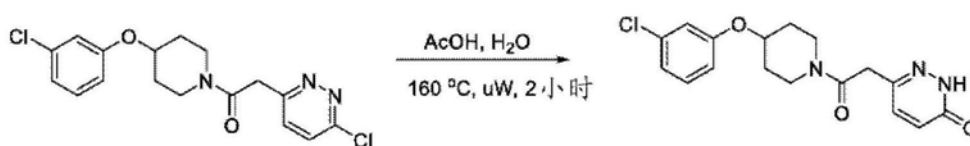


[0774] 将2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)乙酸(400mg,粗品)、4-(3-氯苄基)哌啶(105mg,0.5mmol)、2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐(285mg,0.75mmol)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(194mg,1.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的混合物在25℃下搅拌1小时。将混合物通过制备型HPLC(Boston C18,10 μ m,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的5-(2-(4-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(76.3mg,0.21mmol,43%)。¹H NMR(500MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 7.48(d,J=2.0Hz,1H),7.33-7.30(m,1H),7.26-7.24(m,3H),7.15(d,J=7.5Hz,1H),6.32(d,J=9.5Hz,1H),4.33(d,J=13.0Hz,1H),3.92(d,J=13.5Hz,1H),3.42(s,2H),3.38(s,3H),2.97-2.92(m,1H),2.53-2.47(m,3H),1.80-1.74(m,1H),1.58-1.54(m,2H),1.10-0.93(m,2H);LCMS(ESI)m/z:359.1[M+H]⁺。

[0775] 实施例52. 6-(2-(4-(3-氯苄氧基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哒嗪-3(2H)-酮(化合物36)的制备

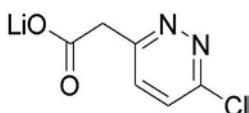


[0776]



[0777] 步骤1:2-(6-氯哒嗪-3-基)乙酸锂的制备

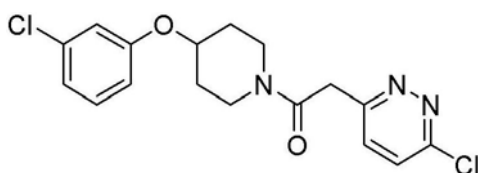
[0778]



[0779] 向在25℃下的2-(6-氯哒嗪-3-基)乙酸乙酯(70mg,0.349mmol)在甲醇(1mL)和四氢呋喃(1mL)中的溶液中加入氢氧化锂水合物(18mg,0.419mmol)和水(0.2mL)。将反应混合物在25℃下搅拌5小时。将残余物浓缩以得到呈棕色固体的2-(6-氯哒嗪-3-基)乙酸锂(90mg,0.349mmol,粗品)。LCMS(ESI)m/z:173.1[M-Li+H]⁺。

[0780] 步骤2:1-(4-(3-氯苄氧基)哌啶-1-基)-2-(6-氯哒嗪-3-基)乙酮的制备

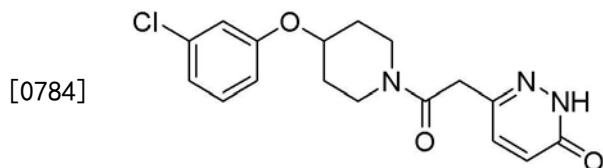
[0781]



[0782] 向在0℃下的2-(6-氯哒嗪-3-基)乙酸锂(90mg,0.349mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的溶液中加入4-(3-氯苄氧基)哌啶(74mg,0.349mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐(199mg,0.524mmol)和二异丙基胺(180mg,1.40mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙

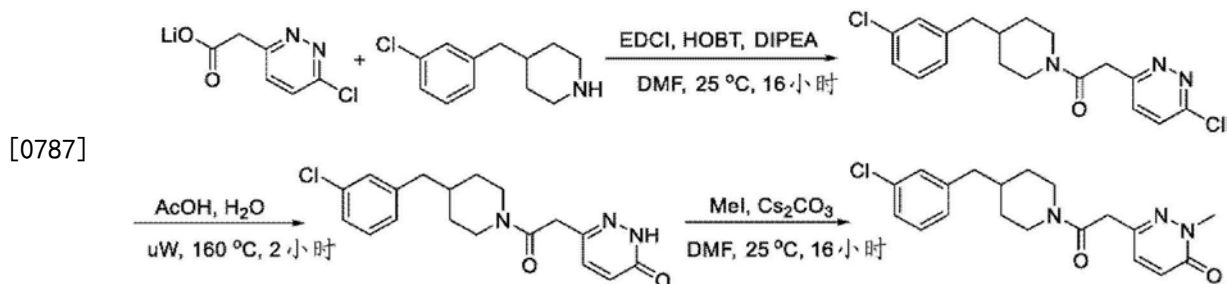
酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。将粗产物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化以得到呈棕色固体的1-(4-(3-氯苯氧基)哌啶-1-基)-2-(6-氯吡嗪-3-基)乙酮(180mg,0.349mmol,99%)。LCMS (ESI) m/z :366.1[M+H]⁺。

[0783] 步骤3:6-(2-(4-(3-氯苯氧基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)吡嗪-3(2H)-酮的制备

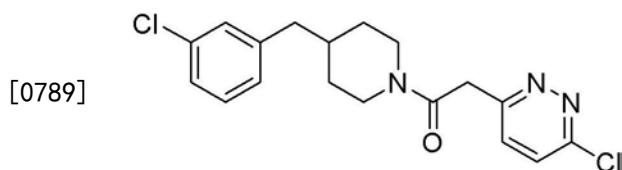


[0785] 在氮气下向在25℃下的1-(4-(3-氯苯氧基)哌啶-1-基)-2-(6-氯吡嗪-3-基)乙酮(180mg,0.349mmol)在水(0.5mL)中的溶液中加入乙酸(5mL)。在160℃下将混合物在微波反应器中辐射2小时。将粗样品在真空中浓缩,然后溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10μm,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的6-(2-(4-(3-氯苯氧基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)吡嗪-3(2H)-酮(18.2mg,0.276mmol,15%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ12.84(s,1H),7.31(t,J=8.2Hz,2H),7.10(t,J=2.2Hz,1H),7.00-6.96(m,2H),6.80-6.83(m,1H),4.65-4.70(m,1H),3.36-3.42(m,1H),3.22-3.28(m,1H),1.88-1.99(m,2H),1.47-1.64(m,2H);LCMS (ESI) m/z :348.0[M+H]⁺。

[0786] 实施例53. 6-(2-(4-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(化合物37)的制备



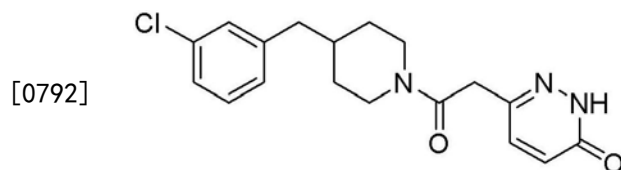
[0788] 步骤1:1-(4-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-2-(6-氯吡嗪-3-基)乙酮的制备



[0790] 向在25℃下的2-(6-氯吡嗪-3-基)乙酸锂(1.2g,6.74mmol)(参见实施例52(化合物36)中的制备)、4-(3-氯苄基)哌啶(1.13g,5.39mmol)、3-(3-二甲基氨基丙基)-1-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.55g,8.09mmol)和1-羟基苯并三唑(1.09g,8.09mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(2.61g,20.2mmol)。将反应混合物搅拌16小时。将反应溶液倒入冰水(100mL)中并过滤。将滤饼通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化以得到呈棕色固体的1-(4-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-2-(6-氯吡嗪-3-基)乙酮(990mg,2.72mmol,40%)。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.79(d,J=8.8Hz,1H),7.69(d,J=8.8Hz,1H),7.20-7.30(m,3H),7.13(d,J=7.2Hz,1H),4.61(s,2H),4.08-4.21(m,2H),3.14(t,J=12.0Hz,1H),2.58-2.70(m,3H),1.85-1.90(m,1H),1.72(t,J=13.6Hz,2H),1.11-

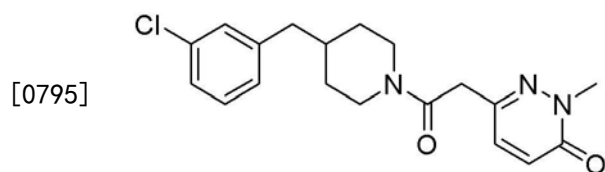
1.29 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 364.0 $[M+H]^+$ 。

[0791] 步骤2: 6-(2-(4-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哒嗪-3(2H)-酮的制备



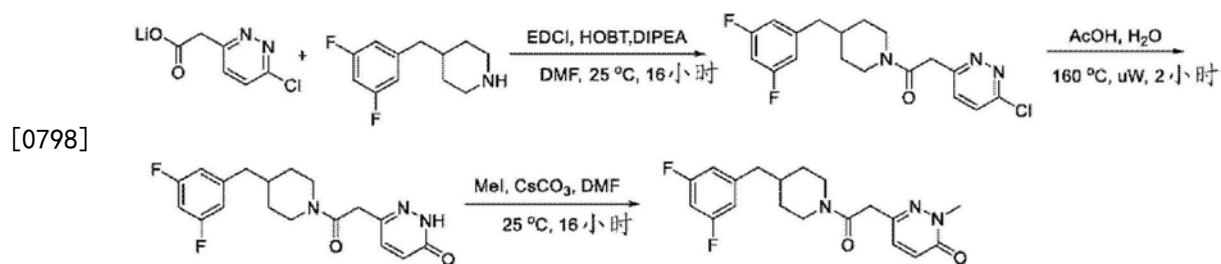
[0793] 在160℃下将1-(4-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-2-(6-氯哒嗪-3-基)乙酮(900mg, 2.46mmol)在乙酸(9mL)和水(1mL)中的溶液在微波中辐射2小时。将反应混合物在减压下浓缩。将粗残余物通过制备型HPLC(SunFire C18, 4.6x 50mm, 3.5μm柱; Xbridge C18, 3.5μm, 4.6x 50mm柱, 以2mL/分钟在1.5分钟内5%-95%梯度; 水中的乙腈/0.01%水性三氟乙酸)纯化以得到呈白色固体的6-(2-(4-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哒嗪-3(2H)-酮(190mg, 0.55mmol, 22%)。¹H NMR(400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 12.81(s, 1H), 7.25-7.34(m, 4H), 7.15(d, J =7.6Hz, 1H), 6.80(d, J =10.0Hz, 1H), 4.32(d, J =12.4Hz, 1H), 3.88(d, J =14.0Hz, 1H), 3.67(s, 2H), 2.97(t, J =12.0Hz, 1H), 2.51-2.54(m, 3H), 1.74-1.80(m, 1H), 1.56(d, J =12.8Hz, 2H), 0.98-1.15(m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 346.1 $[M+H]^+$ 。

[0794] 步骤3: 6-(2-(4-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮的制备



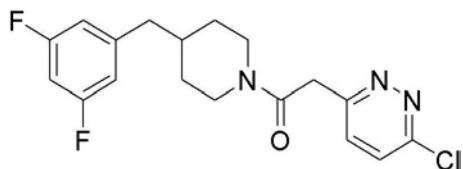
[0796] 将6-(2-(4-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哒嗪-3(2H)-酮(160mg, 0.46mmol)、碘甲烷(131mg, 0.92mmol)和碳酸铯(225mg, 0.69mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液在25℃下搅拌17小时。将反应混合物用冷水(30mL)稀释并过滤。将滤饼在真空中干燥以得到呈棕色固体的6-(2-(4-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(107mg, 0.30mmol, 64%)。¹H NMR(400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 7.25-7.34(m, 4H), 7.15(d, J =7.2Hz, 1H), 6.87(d, J =8.8Hz, 1H), 4.32(d, J =12.8Hz, 1H), 3.88(d, J =13.6Hz, 1H), 3.70(s, 2H), 3.59(s, 3H), 2.98(dt, J =14.4Hz, J =2.4Hz, 1H), 2.51-2.54(m, 3H), 1.75-1.81(m, 1H), 1.57(t, J =8.4Hz, 2H), 0.96-1.16(m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 360.1 $[M+H]^+$ 。

[0797] 实施例54. 6-(2-(4-(3-氯苄基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(化合物38)的制备



[0799] 步骤1: 2-(6-氯哒嗪-3-基)-1-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)乙酮的制备

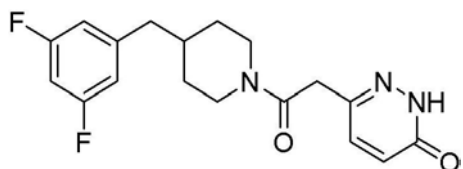
[0800]



[0801] 向2-(6-氯哒嗪-3-基)乙酸锂(1.24g, 6.95mmol)、4-(3,5-二氟苄基)哌啶(1.18g, 5.57mmol)、3-(3-二甲氨基丙基)-1-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.60g, 8.34mmol)和1-羟基苯并三唑(1.13g, 8.34mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(2.69g, 20.9mmol)。将溶液在25℃下搅拌16小时并倒入冰水(100mL)中并过滤。将滤饼通过柱色谱(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化以得到呈棕色固体的2-(6-氯哒嗪-3-基)-1-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)乙酮(980mg, 2.68mmol, 39%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.79 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.75-6.86 (m, 3H), 4.61 (s, 1H), 4.52 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.09-4.21 (m, 3H), 3.15 (dt, J=15.2Hz, J=2.8Hz, 1H), 2.61-2.72 (m, 3H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.72 (t, J=14.4Hz, 2H), 1.14-1.30 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 366.1 [M+H]⁺。

[0802] 步骤2: 6-(2-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哒嗪-3(2H)-酮的制备

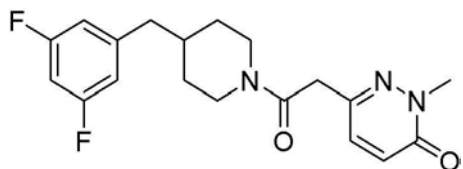
[0803]



[0804] 在160℃下将2-(6-氯哒嗪-3-基)-1-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)乙酮(900mg, 2.46mmol)在乙酸(9mL)和水(1mL)中的溶液在微波中辐射2小时。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(SunFire C18柱, 3.5μm, 4.6mm x 50mm; XBridge C18, 3.5μm, 4.6mm x 50mm, 以2mL/分钟在1.5分钟内5%-95%梯度, 水中的乙腈/0.01%水性三氟乙酸)纯化以得到呈白色固体的6-(2-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哒嗪-3(2H)-酮(130mg, 0.37mmol, 15%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ12.81 (s, 1H), 7.27 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 6.93-6.95 (m, 2H), 6.80 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.32 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.88 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.97 (t, J=12.0Hz, 1H), 2.51-2.56 (m, 3H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.54-1.56 (m, 2H), 0.98-1.15 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 348.1 [M+H]⁺。

[0805] 步骤3: 6-(2-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮的制备

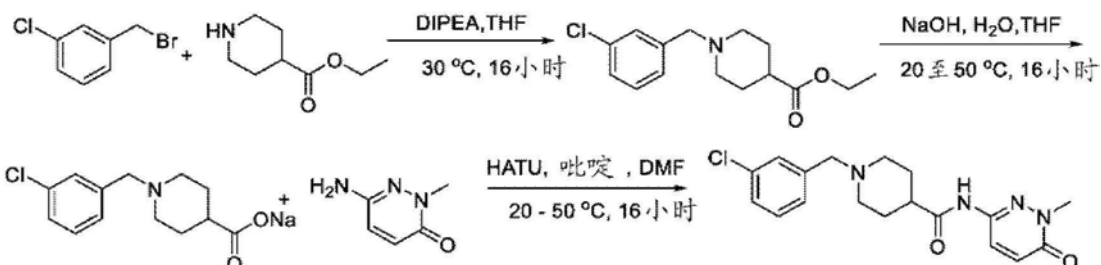
[0806]



[0807] 将6-(2-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)哒嗪-3(2H)-酮(100mg, 0.29mmol)、碘甲烷(82mg, 0.58mmol)和碳酸铯(141mg, 0.43mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的混合物在25℃下搅拌17小时。将溶液用冷水(30mL)稀释并过滤。将滤饼在真空中干燥以得到呈棕色固体的6-(2-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(77mg, 0.21mmol, 74%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ7.29 (d, J=9.6Hz,

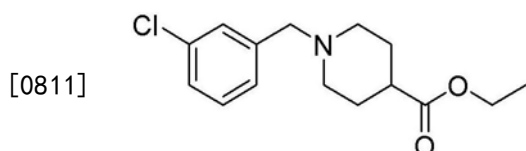
1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 6.94 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.87 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.32 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.88 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.99 (t, J=11.6Hz, 1H), 2.51-2.57 (m, 3H), 1.79-1.84 (m, 1H), 1.57 (t, J=10.4Hz, 2H), 0.98-1.16 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 362.1 [M+H]⁺。

[0808] 实施例55. 1-(3-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-羧酰胺(化合物136)的制备



[0809]

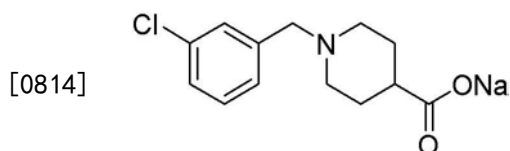
[0810] 步骤1: 1-(3-氯苄基)哌啶-4-羧酸乙酯的制备



[0811]

[0812] 向在20℃下的1-(溴甲基)-3-氯苯(1.57g, 7.63mmol)和二异丙基乙胺(3.95g, 30.5mmol)在四氢呋喃(25mL)中的溶液中加入哌啶-4-羧酸乙酯(1.2g, 7.63mmol)。将混合物在30℃下搅拌16小时。将残余物用水稀释并用二氯甲烷(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化以得到呈白色固体的1-(3-氯苄基)哌啶-4-羧酸乙酯(1.54g, 5.52mmol, 72%)。LCMS (ESI) m/z: 282.1 [M+H]⁺。

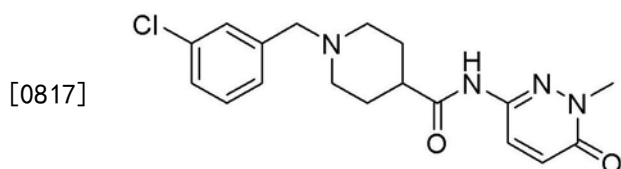
[0813] 步骤2: 1-(3-氯苄基)哌啶-4-羧酸钠的制备



[0814]

[0815] 向在20℃下的1-(3-氯苄基)哌啶-4-羧酸乙酯(281mg, 1.0mmol)在水(1.0mL)和四氢呋喃(5.0mL)中的溶液中加入氢氧化钠(42mg, 1.05mmol)。将混合物在50℃下搅拌16小时。将反应溶液冷却至25℃并在真空中浓缩以得到呈白色固体的1-(3-氯苄基)哌啶-4-羧酸钠(250mg, 粗品)。

[0816] 步骤3: 1-(3-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-羧酰胺的制备

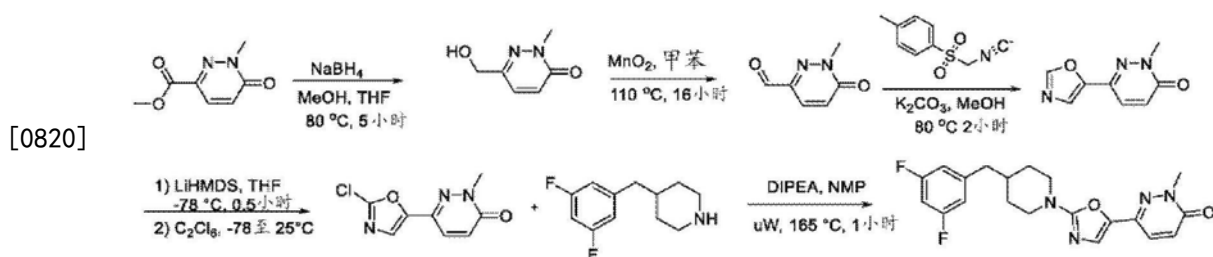


[0817]

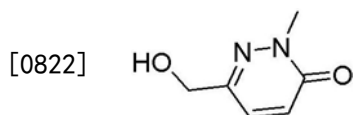
[0818] 向在20℃下的6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(114mg, 0.907mmol)在二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中加入1-(3-氯苄基)哌啶-4-羧酸钠(250mg, 0.907mmol)、2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(516mg, 1.36mmol)和吡啶(359mg, 4.54mmol)。

将混合物在50℃下搅拌16小时。将混合物用水稀释,并且将水层用二氯甲烷(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10 μ m,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的1-(3-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-4-羧酰胺(70mg,0.194mmol,21%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 10.48(s,1H),7.96(d,J=10.0Hz,1H),7.26-7.38(m,4H),6.95(d,J=10.0Hz,1H),3.56(s,3H),3.47(s,2H),2.82(d,J=11.2Hz,2H),2.34-2.41(m,1H),1.92-1.97(m,2H),1.72-1.75(m,2H),1.56-1.66(m,2H);LCMS(ESI)m/z:361.2[M+H]⁺。

[0819] 实施例56. 6-(2-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)噁唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(化合物124)的制备

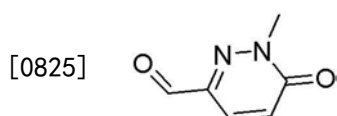


[0821] 步骤1:6-(羟甲基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮的制备



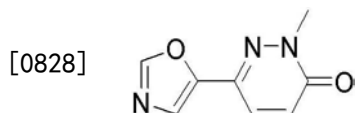
[0823] 向1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯(2g,11.9mmol)在干四氢呋喃(50mL)中的溶液中加入甲醇(10mL),随后分批加入硼氢化钠(0.45g,11.9mmol)。在氮气下将反应加热至回流并搅拌5小时。将反应冷却至室温,然后用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以得到呈黄色固体的6-(羟甲基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(1.24g,8.8mmol,74%)。LCMS(ESI)m/z:141.1[M+H]⁺。

[0824] 步骤2:1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲醛的制备



[0826] 向6-(羟甲基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(1.2g,8.57mmol)在干甲苯(100mL)中的溶液中缓慢加入二氧化锰(11.2g,129mmol)并且将混合物在回流下加热16小时。将反应冷却,通过Celite®垫过滤并在真空中浓缩以得到呈白色固体的1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲醛(0.6g,4.34mmol,51%)。LCMS(ESI)m/z:139.1[M+H]⁺。

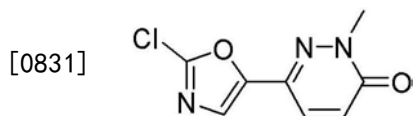
[0827] 步骤3:2-甲基-6-(噁唑-5-基)哒嗪-3(2H)-酮的制备



[0829] 向1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲醛(0.56g,4mmol)和1-(异氰基甲基磺酰基)-4-甲基苯(0.79g,4mmol)在甲醇(20mL)中的溶液中加入碳酸钾(1.12g,8mmol)。将反应混合物在回流下加热2小时。将反应在减压下浓缩。将粗材料用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯

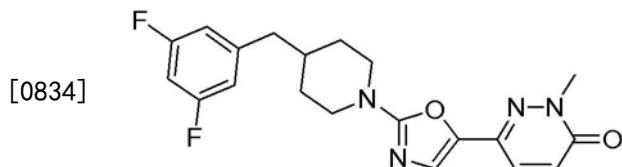
(40mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (40mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯/石油醚 (5mL/50mL) 制成浆液, 过滤并干燥以得到呈黄色固体的2-甲基-6-(噁唑-5-基) 吡嗪-3(2H)-酮 (0.64g, 3.61mmol, 90%)。LCMS (ESI) m/z : 178.2 $[M+H]^+$ 。

[0830] 步骤4: 6-(2-氯噁唑-5-基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮的制备



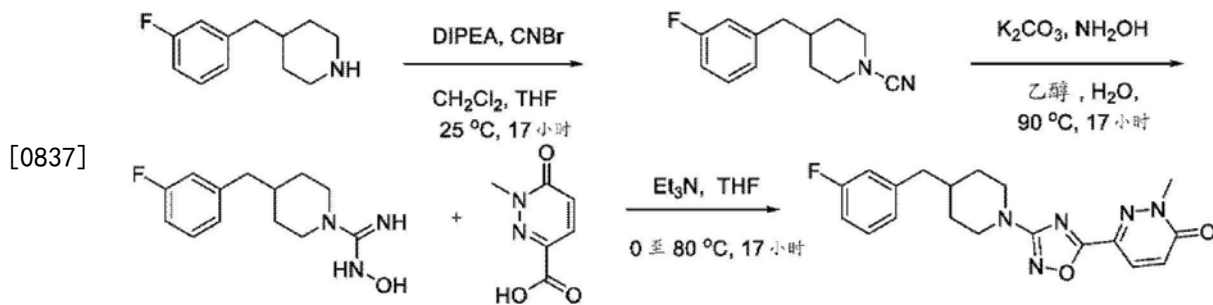
[0832] 在氮气下向在 -78°C 下的2-甲基-6-(噁唑-5-基) 吡嗪-3(2H)-酮 (0.26g, 1.47mmol) 在干四氢呋喃 (25mL) 中的溶液中逐滴加入双(三甲基甲硅烷基) 酰胺锂 (1M 四氢呋喃溶液, 3mL, 3mmol)。将反应在 -78°C 搅拌30分钟, 然后逐滴加入全氯乙烷 (0.42g, 1.76mmol) 在干四氢呋喃 (5mL) 中的溶液。将反应溶液升温至 25°C , 然后搅拌16小时。将反应用水性饱和氯化铵淬灭并用乙酸乙酯 (40mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi-Flash (Biotage, 40g 硅胶, 用石油醚中的乙酸乙酯从10%至20%洗脱) 纯化以得到呈黄色固体的6-(2-氯噁唑-5-基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮 (0.19g, 0.9mmol, 61%)。LCMS (ESI) m/z : 212.1 $[M+H]^+$ 。

[0833] 步骤5: 6-(2-(4-(3,5-二氟苄基) 哌啶-1-基) 噁唑-5-基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮的制备



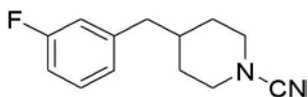
[0835] 在微波辐射下将6-(2-氯噁唑-5-基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮 (70mg, 0.33mmol)、4-(3,5-二氟苄基) 哌啶 (77mg, 0.36mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (64mg, 0.50mmol) 在1-甲基-2-吡咯烷酮 (2mL) 中的混合物加热至 165°C 持续1小时。将反应冷却至 25°C , 用水 (20mL) 稀释并用乙酸乙酯 (30mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中, 并通过制备型HPLC (Boston C18, $10\mu\text{m}$, $21\text{mm} \times 250\text{mm}$ 柱, 乙腈/10mM 乙酸铵水性溶液) 纯化以得到呈白色固体的6-(2-(4-(3,5-二氟苄基) 哌啶-1-基) 噁唑-5-基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮 (90mg, 0.23mmol, 70%)。 ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 7.75 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.92-7.09 (m, 4H), 4.00 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.91-3.06 (m, 2H), 2.58 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.73-1.88 (m, 1H), 1.64 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 1.13-1.29 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 387.2 $[M+H]^+$ 。

[0836] 实施例57. 6-(3-(4-(3-氟苄基) 哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮 (化合物114) 的制备



[0838] 步骤1: 4-(3-氟苄基)哌啶-1-甲腈的制备

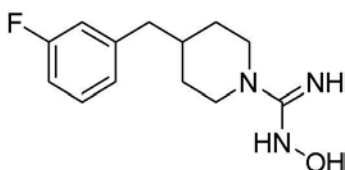
[0839]



[0840] 向在氩气下的4-(3-氟苄基)哌啶(450mg, 2.33mmol)在四氢呋喃(10mL)和二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(902mg, 6.99mmol)和溴化氰(247mg, 2.33mmol)。将混合物在25℃下搅拌17小时。将反应混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,并用水(10mL x 2)洗涤,之后用盐水(10mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以产生呈黄色油状物的粗4-(3-氟苄基)哌啶-1-甲腈(420mg, 1.93mmol, 83%)。LCMS (ESI) m/z: 219.3 [M+H]⁺。

[0841] 步骤2: 4-(3-氟苄基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺(carboximidamide)的制备

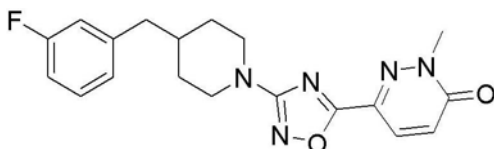
[0842]



[0843] 向在氩气下的4-(3-氟苄基)哌啶-1-甲腈(340mg, 1.56mmol)在乙醇(14mL)和水(20mL)中的溶液中加入盐酸羟胺(215mg, 3.12mmol)和碳酸钾(646mg, 4.68mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌5小时并在25℃下搅拌17小时。将挥发物在真空中浓缩,并且将残余物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化以得到呈黄色固体的4-(3-氟苄基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺(200mg, 0.79mmol, 51%)。LCMS (ESI) m/z: 252.2 [M+H]⁺。

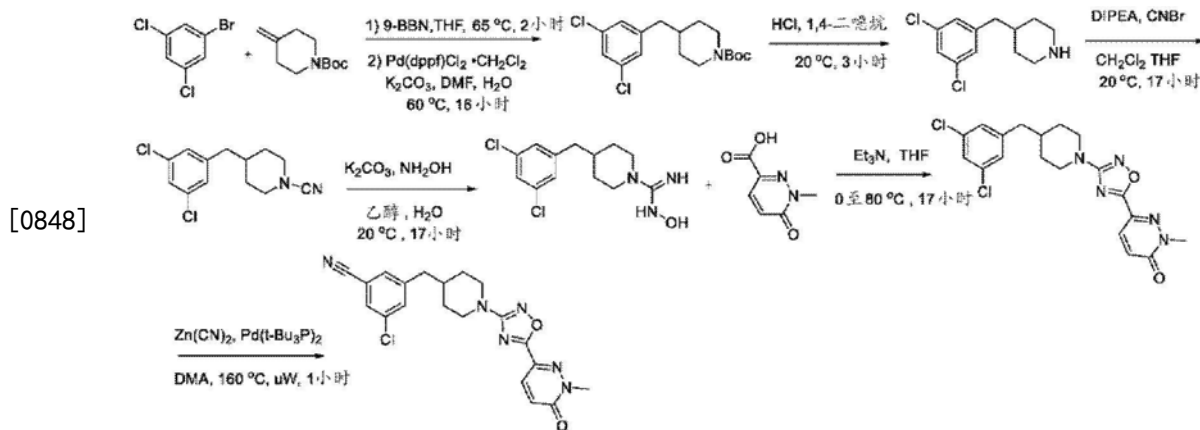
[0844] 步骤3: 6-(3-(4-(3-氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮的制备

[0845]

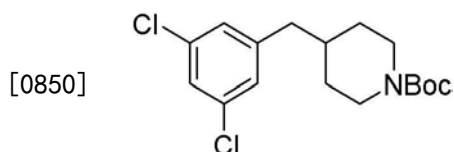


[0846] 在氩气下将1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸(86mg, 0.56mmol)在氯化亚砷(6mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时,然后在真空中浓缩。将粗材料溶解在四氢呋喃(5mL)中并且在0℃下逐滴加入到4-(3-氟苄基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺(140mg, 0.56mmol)和三乙胺(170mg, 1.68mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中。将混合物在80℃下搅拌17小时,然后在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并经由制备型HPLC (Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm柱, 乙腈/0.01%水性甲酸)纯化以产生呈白色固体的6-(3-(4-(3-氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(22mg, 0.06mmol, 11%)。 ¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砷-d₆) δ 7.95 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.33 (dd, J=14.3, 7.9Hz, 1H), 7.17-6.88 (m, 4H), 3.89 (d, J=12.9Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.92 (t, J=11.4Hz, 2H), 2.57 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.79 (s, 1H), 1.63 (d, J=11.2Hz, 2H), 1.24 (t, J=12.0Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 370.3 [M+H]⁺。

[0847] 实施例58. 3-氯-5-((1-(5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-4-基)甲基)苄腈(化合物117)的制备

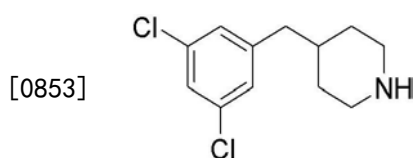


[0849] 步骤1: 4-(3,5-二氯苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



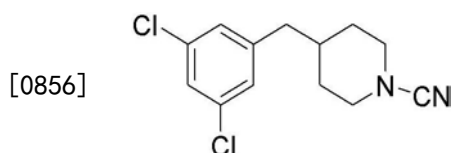
[0851] 将4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3.5g, 17.8mmol) 和9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃 (35.6mL, 17.8mmol, 0.5M) 中的溶液在65℃下搅拌2小时。将混合物冷却至25℃并在25℃下加入到1-溴-3,5-二氯苯 (4g, 17.8mmol)、碳酸钾 (3.2g, 23.1mmol) 和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物 (726mg, 0.89mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺/水 (30mL/30mL) 中的溶液中。将所得混合物在60℃下加热20小时。将反应用1N氢氧化钠溶液淬灭并在25℃下搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (40mL) 稀释,并用盐水 (20mL x 3) 洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=50/1至30/1)纯化以得到呈黄色油状物的4-(3,5-二氯苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3.5g, 10.2mmol, 57%)。LCMS (ESI) m/z: 288.1 [M-56+H]⁺。

[0852] 步骤2: 4-(3,5-二-氯苄基)哌啶盐酸盐的制备



[0854] 在氩气下将4-(3,5-二氯苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3.4g, 9.9mmol) 和4N盐酸在1,4-二噁烷溶液 (40mL) 中的溶液在20℃下搅拌3小时。将混合物在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化以得到呈白色固体的4-(3,5-二氯苄基)哌啶盐酸盐 (2.1g, 8.61mmol, 88%)。LCMS (ESI) m/z: 244.1 [M+H]⁺。

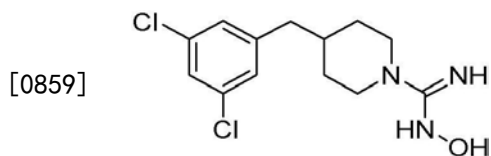
[0855] 步骤3: 4-(3,5-二氯苄基)哌啶-1-甲腈的制备



[0857] 向在氩气下的4-(3,5-二氯苄基)哌啶 (2g, 8.2mmol) 在四氢呋喃 (20mL) 和二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (3.17g, 24.6mmol) 和溴化氰 (868mg, 8.2mmol)。将混合物在20℃下搅拌17小时。将反应混合物用水 (20mL x 2) 洗涤,之后用盐水 (20mL) 洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以产生呈黄色油状物的

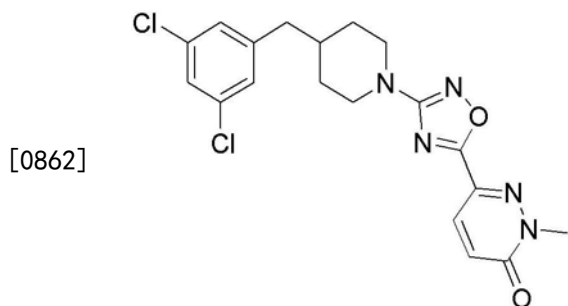
4-(3,5-二氯苄基)哌啶-1-甲腈(1.8g,6.69mmol,82%)。LCMS (ESI) m/z :269.1 $[M+H]^+$ 。

[0858] 步骤4:4-(3,5-氯苄基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺的制备



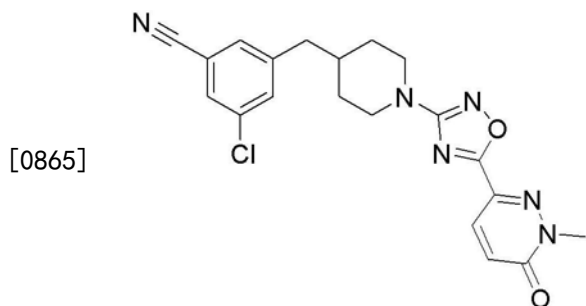
[0860] 向在氩气下的4-(3,5-氯苄基)哌啶-1-甲腈(1.7g,6.3mmol)在乙醇(14mL)和水(20mL)中的溶液中加入盐酸羟胺(869mg,12.6mmol)和碳酸钾(2.6g,18.9mmol)。将混合物在90℃下搅拌5小时,然后在20℃下搅拌17小时。将挥发物在真空中浓缩。将粗残余物用水(40mL)稀释,然后用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗材料通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化以得到呈黄色固体的4-(3,5-二氯苄基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺(1.0g,3.31mmol,53%)。LCMS (ESI) m/z :301.9 $[M+H]^+$ 。

[0861] 步骤5:6-(3-(4-(3,5-二氯苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮的制备



[0863] 在氩气下将1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸(458.9mg,2.98mmol)在氯化亚砷(10mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。将挥发物在真空中浓缩。将粗材料溶解在四氢呋喃(10mL)中并在氩气下在0℃下逐滴加入到4-(3,5-二氯苄基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺(900mg,2.98mmol)和三乙胺(903mg,8.94mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中。将混合物在80℃下搅拌17小时并在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并经由制备型HPLC(Boston C18,10 μ m,21mm x 250mm柱,乙腈/0.01%水性甲酸)纯化以得到呈黄色固体的6-(3-(4-(3,5-二氯苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(70mg,0.17mmol,6%)。LCMS (ESI) m/z :420.0 $[M+H]^+$ 。

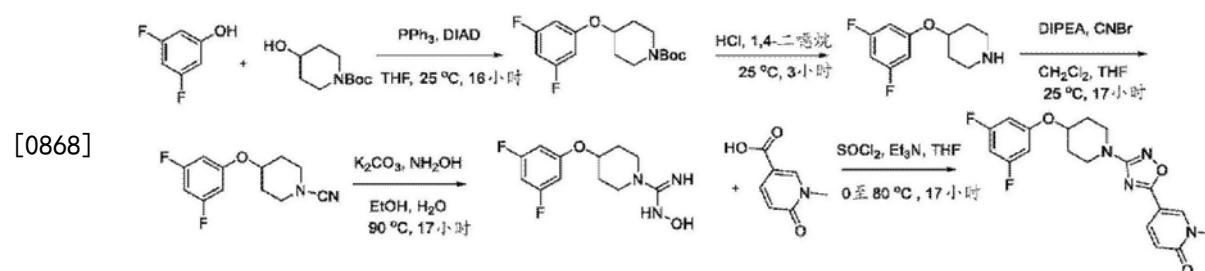
[0864] 步骤6:3-氯-5-((1-(5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-4-基)甲基)苄腈的制备



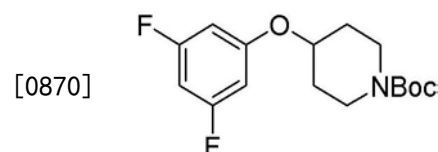
[0866] 在氩气下向在25℃下的6-(3-(4-(3,5-二氯苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-

基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(50mg,0.12mmol)和氰化锌(28.2mg,0.24mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(5mL)中的溶液中加入双(三-叔丁基膦)钯(0)(61mg,0.12mmol)。在微波辐射下将混合物在160℃下搅拌1小时。将反应溶液用水(10mL)稀释并用乙酸乙酯(8mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并经由制备型HPLC(Boston C18,10 μ m,21mm x 250mm柱,乙腈/0.01%水性甲酸)纯化以得到呈白色固体的3-氯-5-((1-(5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)哌啶-4-基)甲基)苄腈(5mg,0.01mmol,10%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 8.01-7.84(m,2H),7.71(d,J=5.5Hz,2H),7.11(d,J=9.7Hz,1H),3.90(d,J=12.9Hz,2H),3.77(s,3H),2.92(t,J=11.6Hz,2H),2.62(d,J=7.1Hz,2H),1.84(s,1H),1.60(d,J=12.3Hz,2H),1.19(s,2H);LCMS(ESI)m/z:411.1[M+H]⁺。

[0867] 实施例59. 5-(3-(4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物15)的制备

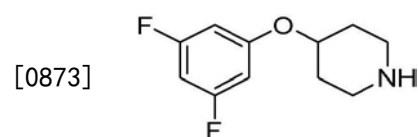


[0869] 步骤1:4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0871] 在氩气下将3,5-二氟苯酚(1.7g,13.1mmol)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.9g,19.6mmol)、三苯基膦(5.1g,19.6mmol)和偶氮二羧酸二异丙酯(3.9g,19.6mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液在25℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩。将滤液残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=50/1)纯化以得到呈黄色油状物的4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.5g,11.2mmol,85%)。LCMS(ESI)m/z:258.2[M-56+H]⁺。

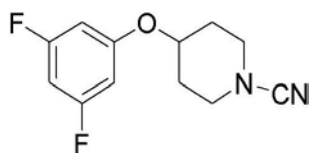
[0872] 步骤2:4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶的制备



[0874] 在氩气下将4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.4g,10.9mmol)和4N盐酸在1,4-二噁烷溶液(40mL)中的溶液在25℃下搅拌3小时。将混合物在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化得到呈白色固体的4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶(2.1g,9.86mmol,91%)。LCMS(ESI)m/z:214.2[M+H]⁺。

[0875] 步骤3:4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-甲腈的制备

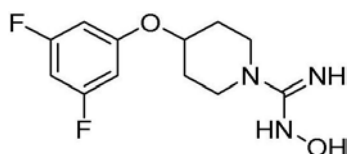
[0876]



[0877] 向在氩气下的4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶(2g,9.3mmol)在四氢呋喃(20mL)和二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(3.6g,27.9mmol)和溴化氰(985mg,9.3mmol)。将混合物在25℃下搅拌17小时。将反应混合物用水(10mL x 2)洗涤,之后用盐水(10mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以产生呈黄色油状物的4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-甲腈(1.8g,7.56mmol,82%)。LCMS (ESI) m/z:239.1 [M+H]⁺。

[0878] 步骤4:4-(3,5-二氟苯氧基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺的制备

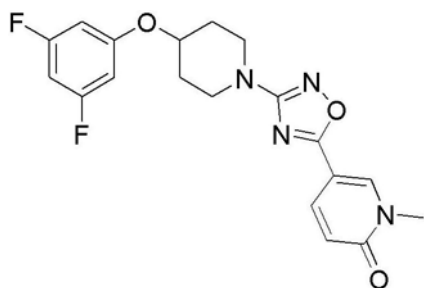
[0879]



[0880] 向在氩气下的4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-甲腈(1.7g,7.1mmol)在乙醇(21mL)和水(30mL)中的溶液中加入盐酸羟胺(980mg,14.2mmol)和碳酸钾(2.9g,21.3mmol)。将混合物在90℃下搅拌5小时并在25℃下搅拌17小时。将挥发物在真空中浓缩。将粗残余物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗材料通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化以得到呈白色固体的4-(3,5-二氟苯氧基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺(1.3g,4.79mmol,68%)。LCMS (ESI) m/z:272.2 [M+H]⁺。

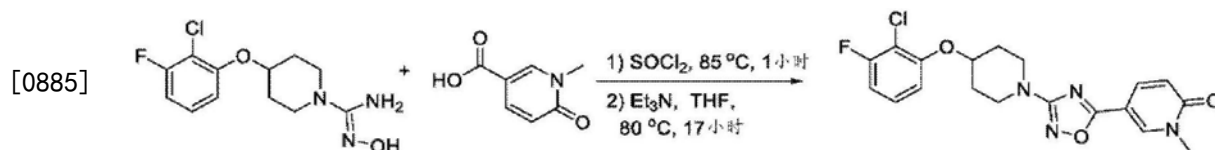
[0881] 步骤5:5-(3-(4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备

[0882]

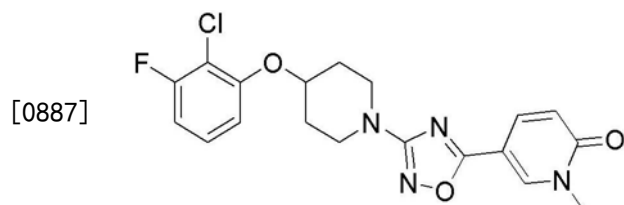


[0883] 在氩气下将1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(91mg,0.59mmol)在氯化亚砷(6mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。将挥发物在真空中去除。将粗产物溶解在四氢呋喃(5mL)中并在氩气下在0℃下逐滴加入到4-(3,5-二氟苯氧基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺(160mg,0.59mmol)和三乙胺(179mg,1.77mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中。将混合物在80℃下搅拌17小时,然后在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并经由制备型HPLC(Boston C18,10μm,21mm x 250mm柱,乙腈/0.01%水性甲酸)纯化以得到呈白色固体的5-(3-(4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(30mg,0.077mmol,13%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砷-d₆) δ8.67(d,J=2.3Hz,1H),7.89(dd,J=9.5,2.4Hz,1H),6.86-6.71(m,3H),6.53(d,J=9.5Hz,1H),4.82-4.62(m,1H),3.80-3.63(m,2H),3.54(s,3H),3.30(s,2H),2.10-1.98(m,2H),1.75-1.60(m,2H); LCMS (ESI) m/z:389.1 [M+H]⁺。

[0884] 实施例60. 5-(3-(4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物16)的制备

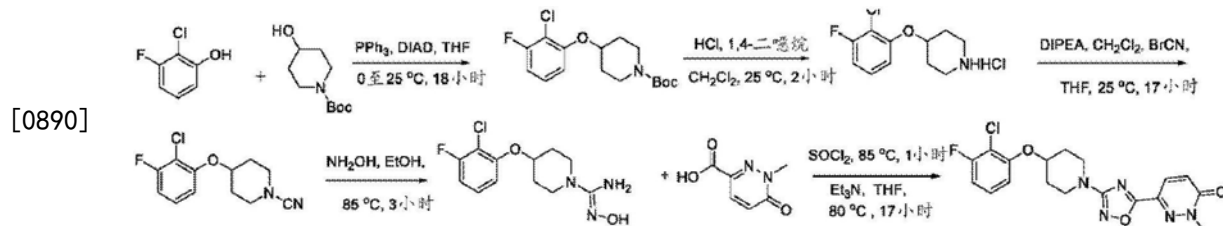


[0886] 步骤1: 5-(3-(4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备

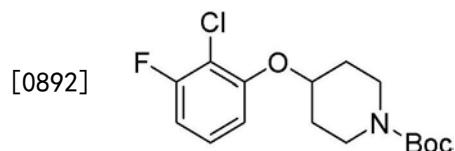


[0888] 将1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸(199mg, 1.3mmol)在氯化亚砷(10mL)中的悬浮液在85℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩。将粗材料溶解在四氢呋喃(5mL)中并在氩气下在0℃下加入到(E)-4-(2-氯-3-氟苯氧基)-N'-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺(287mg, 1mmol)和三乙胺(303mg, 3mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中。将混合物在80℃下搅拌17小时并在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(BOSTON pHlex ODS, 10μm, 21.2mm×250mm, 乙腈/0.1%水性甲酸)纯化以产生呈粉红色固体的5-(3-(4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(38.2mg, 0.095mmol, 10%)。¹H NMR(400MHz, 二甲基亚砷-d₆) δ8.68(d, J=2.4Hz, 1H), 7.89(dd, J=4.8, 2.4Hz, 1H), 7.38-7.32(m, 1H), 7.15(d, J=8.4Hz, 1H), 7.01(t, J=8.2Hz, 1H), 6.53(d, J=9.6Hz, 1H), 4.84-4.80(m, 1H), 3.70-3.62(m, 2H), 3.55(s, 3H), 3.45-3.39(m, 2H), 2.06-2.01(m, 2H), 1.80-1.74(m, 2H); LCMS(ESI) m/z: 405.0[M+H]⁺。

[0889] 实施例61. 6-(3-(4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(化合物112)的制备



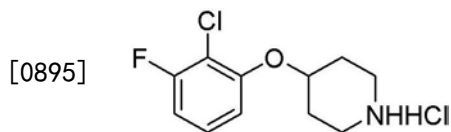
[0891] 步骤1: 4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[0893] 在0℃下向2-氯-3-氟苯酚(5.1g, 35mmol)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(7.04g, 35mmol)和三苯基膦(11g, 42mmol)在四氢呋喃(150mL)中的溶液中加入偶氮二羧酸二异丙酯(8.48g, 42mmol)。将混合物在25℃下搅拌18小时。将挥发物在减压下去除并加入石油醚(250mL)。将所得沉淀物过滤,并且将滤液浓缩并通过柱色谱(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=17/1)纯化以产生呈棕色油状物的4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(9.4g, 28.6mmol),

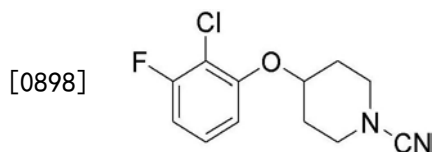
82%)。LCMS (ESI) m/z : 274.0 $[M-56+H]^+$ 。

[0894] 步骤2: 4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶盐酸盐的制备



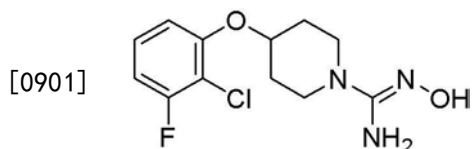
[0896] 将4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (9.9g, 30.1mmol) 和盐酸在1,4-二噁烷 (30mL, 4N) 和二氯甲烷 (30mL) 中的溶液在25℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩并加入甲基叔丁基醚 (100mL)。将所得沉淀物过滤以得到呈白色固体的4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶盐酸盐 (5.8g, 21.8mmol, 73%)。LCMS (ESI) m/z : 230.1 $[M+H]^+$ 。

[0897] 步骤3: 4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-甲腈的制备



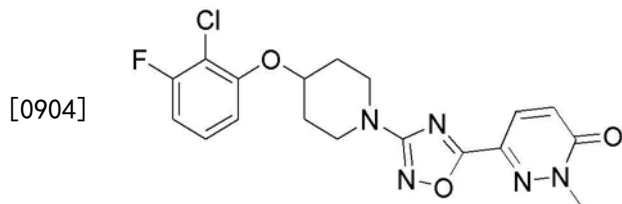
[0899] 向在氩气下的4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶盐酸盐 (5.78g, 21.8mmol) 在四氢呋喃 (80mL) 和二氯甲烷 (80mL) 中的溶液中加入在二氯甲烷 (5mL) 中的N,N-二异丙基乙胺 (8.44g, 65.4mmol) 和溴化氰 (2.31g, 21.8mmol)。将混合物在25℃下搅拌17小时。将反应混合物用水 (80mL x 2) 洗涤, 之后用盐水 (40mL) 洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩以产生粗4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-甲腈 (5.5g, 21.7mmol, 99%)。LCMS (ESI) m/z : 255.1 $[M+H]^+$ 。此材料无需进一步纯化即用于下一步骤。

[0900] 步骤4: (E)-4-(2-氯-3-氟苯氧基)-N'-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺的制备



[0902] 向4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-甲腈 (2.9g, 11.4mmol) 在乙醇 (50mL) 中的溶液中加入羟胺 (1.13g, 34.3mmol, 在水中50%)。在氩气下将混合物在85℃下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱 (硅胶, 二氯甲烷/甲醇 (7N) 中的氨=55/45) 纯化以得到呈白色固体的 (E)-4-(2-氯-3-氟苯氧基)-N'-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺 (2.1g, 7.3mmol, 64%)。LCMS (ESI) m/z : 288.1 $[M+H]^+$ 。

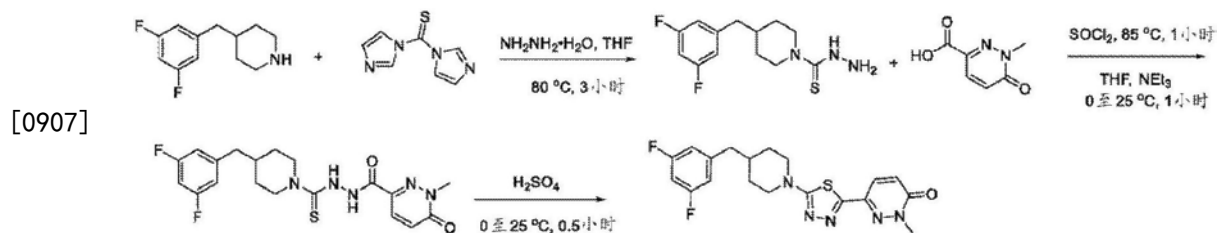
[0903] 步骤5: 6-(3-(4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮的制备



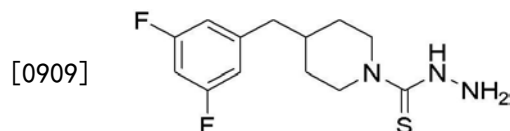
[0905] 将1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸 (200mg, 1.3mmol) 在氯化亚砷 (10mL) 中的溶液在85℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩。将粗材料溶解在四氢呋喃 (5mL) 中并在氩气下在0℃下加入到 (E)-4-(2-氯-3-氟苯氧基)-N'-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺 (287mg, 1mmol) 和三乙胺 (303mg, 3mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液中。将混合物在80℃下

搅拌17小时并在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(BOSTON pHlex ODS,10 μ m,21.2mm $\times$ 250mm,乙腈/0.1%水性甲酸)纯化以产生呈白色固体的6-(3-(4-(2-氯-3-氟苯氧基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(64.3mg,0.16mmol,16%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 7.97(d,J=9.6Hz,1H),7.38-7.32(m,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.12(d,J=10.0Hz,1H),7.02(t,J=8.6Hz,1H),4.86-4.82(m,1H),3.78(s,3H),3.72-3.66(m,2H),3.49-3.43(m,2H),2.07-2.02(m,2H),1.82-1.74(m,2H);LCMS(ESI)m/z:406.0[M+H]⁺。

[0906] 实施例62. 6-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(化合物121)的制备

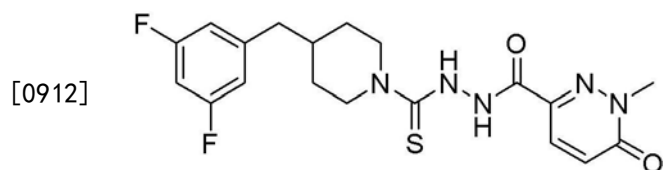


[0908] 步骤1:4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-碳硫代酰肼(carbothiohydrazide)的制备



[0910] 在0℃下向二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮(1.25g,7mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入4-(3,5-二氟苄基)哌啶(1.48g,7mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌2小时,然后加入水合肼(1.5mL),并且将反应在80℃下搅拌3小时。将反应溶液在减压下浓缩,用水性碳酸氢钠溶液(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL $\times$ 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以得到呈棕色油状物的4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-碳硫代酰肼(1.9g,6.7mmol,95%)。LCMS(ESI)m/z:286.2[M+H]⁺。

[0911] 步骤2:N'-(4-(3,5-二-氟苄基)哌啶-1-碳硫代基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-碳酰肼的制备

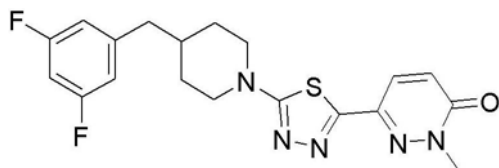


[0913] 将1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸(200mg,1.3mmol)在氯化亚砷(15mL)中的悬浮液在85℃下搅拌1小时。将反应混合物浓缩,溶解在四氢呋喃(5mL)中并在0℃下加入到4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-碳硫代酰肼(285mg,1mmol)和三乙胺(303mg,3mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中。将反应混合物在85℃下搅拌20小时。将反应混合物冷却,倒入冰水中并用乙酸乙酯(30mL $\times$ 2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇(7N)中的氨=50/1)纯化以得到呈黄色固体的N'-(4-(3,5-二-氟苄基)哌啶-1-碳硫代基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-碳酰肼(190mg,0.45mmol,45%)。LCMS(ESI)m/z:422.1[M+H]⁺。

[0914] 步骤3:6-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基哒嗪-

3 (2H) - 酮的制备

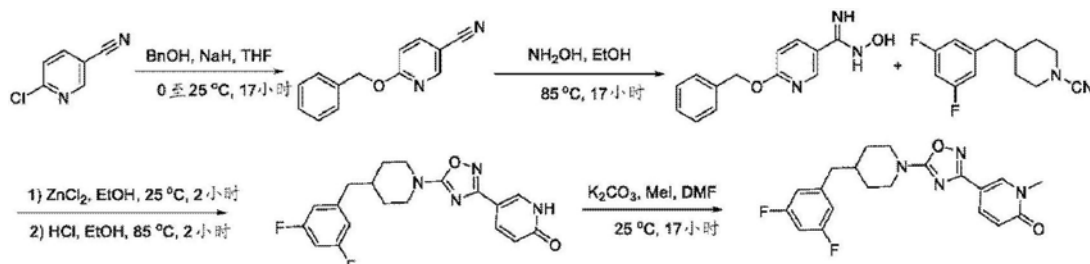
[0915]



[0916] 将N'-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-碳硫代基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-碳酰肼(140mg, 0.33mmol)和浓硫酸(2.5mL)的溶液在0℃下搅拌并升温至25℃持续0.5小时。将反应混合物倒入冰水中并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并经由制备型HPLC(Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm柱;乙腈/0.01%水性三氟乙酸)纯化以得到呈白色固体的6-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(48mg, 0.12mmol, 36%)。¹H NMR(400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ8.00(d, J=9.6Hz, 1H), 7.07(d, J=9.6Hz, 2H), 6.97(d, J=6.8Hz, 2H), 3.93(d, J=9.2Hz, 2H), 3.67(s, 3H), 3.21-3.15(m, 2H), 2.60(d, J=7.2Hz, 2H), 1.90-1.85(m, 1H), 1.67(d, J=12.8Hz, 2H), 1.34-1.24(m, 2H); LCMS(ESI) m/z: 404.1 [M+H]⁺。

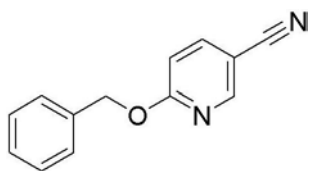
[0917] 实施例63. 5-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噻二唑-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物21)的制备

[0918]



[0919] 步骤1: 制备6-(苄氧基)烟腈

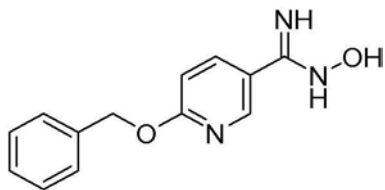
[0920]



[0921] 向在0℃下的苯甲醇(8.61g, 79.8mmol)在四氢呋喃(150mL)中的溶液中加入氢化钠(3.19g, 79.8mmol, 在矿物油中60%)。在30分钟后,加入6-氯烟腈(10.0g, 72.5mmol),并且将溶液在25℃下搅拌17小时。将反应混合物倒入冰水(200mL)中并用浓盐酸(2mL)中和至pH7。将水层用乙酸乙酯(200mL x 2)萃取。将合并的有机层浓缩并通过柱色谱(硅胶、石油醚/乙酸乙酯=20/1至5/1)纯化以得到呈白色固体的6-(苄氧基)烟腈(14.0g, 66.7mmol, 92%)。LCMS(ESI) m/z: 211.1 [M+H]⁺。

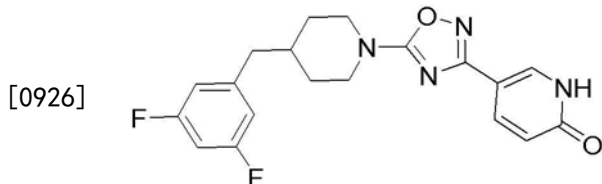
[0922] 步骤2: 6-(苄氧基)-N-羟基烟酰胺的制备

[0923]



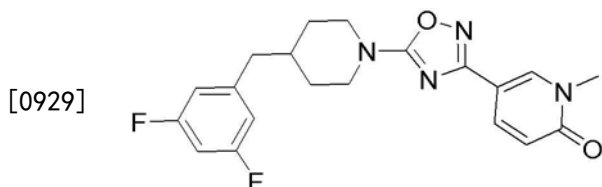
[0924] 将6-(苄氧基)烟腈(1.00g, 4.76mmol)和羟胺(2mL, 在水中50%) 在乙醇(20mL) 中的溶液加热至85℃持续17小时。将混合物浓缩以得到呈白色固体的6-(苄氧基)-N-羟基烟酰胺(1.16g, 4.76mmol, 100%)。LCMS (ESI) m/z: 244.2 [M+H]⁺。此材料无需进一步纯化即用于下一步骤。

[0925] 步骤3: 5-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮的制备



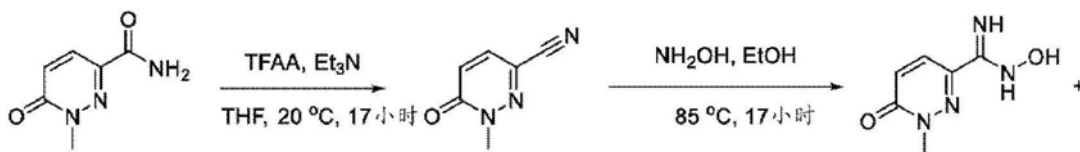
[0927] 向在25℃下的6-(苄氧基)-N-羟基烟酰胺(309mg, 1.27mmol)和4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-甲腈(300mg, 1.27mmol)在乙醇(10mL)中的溶液中加入氯化锌(346mg, 2.54mmol)。将反应混合物搅拌2小时, 然后加入浓盐酸(0.5mL), 并且将溶液加热至85℃持续2小时。将反应溶液用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中, 并通过制备型HPLC(柱SunFire prep C18, 10μm, 19mm x 250mm, 以2mL/分钟在7分钟内40%-50%, 乙腈/0.05%水性三氟乙酸)纯化以得到呈白色固体的5-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮(20mg, 0.053mmol, 4%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 12.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.43 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.01 (d, J=12.8Hz, 2H), 3.10 (t, J=12.4Hz, 2H), 2.58 (d, J=7.2Hz, 1H), 1.83-1.84 (m, 1H), 1.64 (d, J=13.2Hz, 2H), 1.19-1.27 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 373.2 [M+H]⁺。

[0928] 步骤4: 5-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备

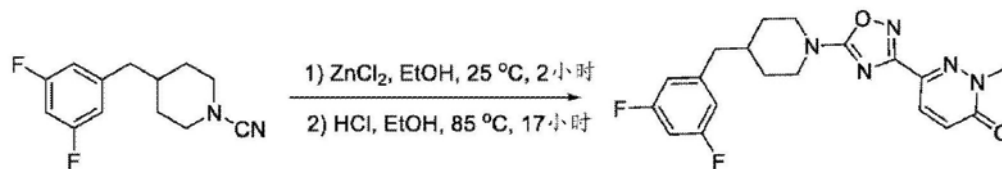


[0930] 将5-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮(350mg, 0.94mmol)、碳酸钾(260mg, 1.88mmol)和碘甲烷(267mg, 1.88mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在25℃下搅拌17小时。将混合物过滤, 并且将滤液在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中, 并通过制备型HPLC(Sunfire prep C18, 10μm, 19mm x 250mm; 流动相: [水(0.05%三氟乙酸)-乙腈]; B%: 40%-50%, 7分钟)以得到呈白色固体的5-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(81mg, 0.21mmol, 22%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 8.30 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.78 (dd, J=9.6Hz, J=2.4Hz, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 7.05 (t, J=8.4Hz, 1H), 6.97 (d, J=6.8Hz, 2H), 6.48 (d, J=9.2Hz, 1H), 4.02 (d, J=12.8Hz, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.12 (t, J=10.8Hz, 2H), 2.59 (d, J=7.2Hz, 1H), 1.82-1.88 (m, 1H), 1.66 (d, J=12.0Hz, 2H), 1.18-1.29 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 387.1 [M+H]⁺。

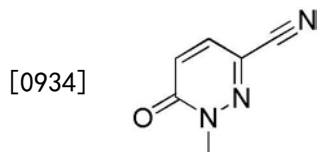
[0931] 实施例64. 6-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(化合物122)的制备



[0932]



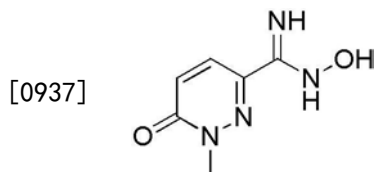
[0933] 步骤1:1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲腈的制备



[0934]

[0935] 向在0℃下的1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酰胺(600mg,0.31mmol)和三氟乙酸酐(1.65g,7.84mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入三乙胺(1.98g,19.6mmol)。将溶液在20℃下搅拌17小时,然后将其在真空中浓缩并通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=5/1至1/1)纯化以得到呈白色固体的1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲腈(520mg,3.85mmol,98%)。LCMS (ESI) m/z :136.2[M+H]⁺。

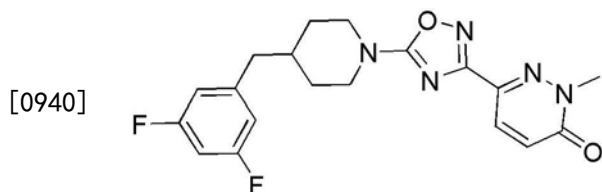
[0936] 步骤2:N-羟基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酰亚胺酰胺的制备



[0937]

[0938] 将1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-甲腈(480mg,3.56mmol)和羟胺(在水中50%,2mL)在乙醇(15mL)中的溶液加热至85℃持续17小时。将反应混合物在真空中浓缩以得到呈白色固体的N-羟基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酰亚胺酰胺(597mg,3.56mmol,100%)。LCMS (ESI) m/z :169.2[M+H]⁺。

[0939] 步骤3:6-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮的制备

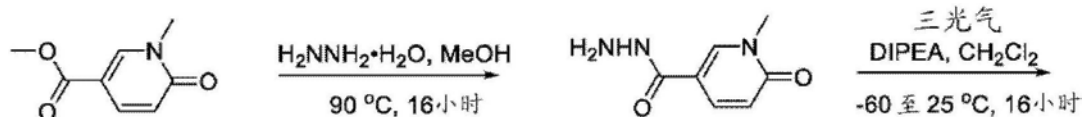


[0940]

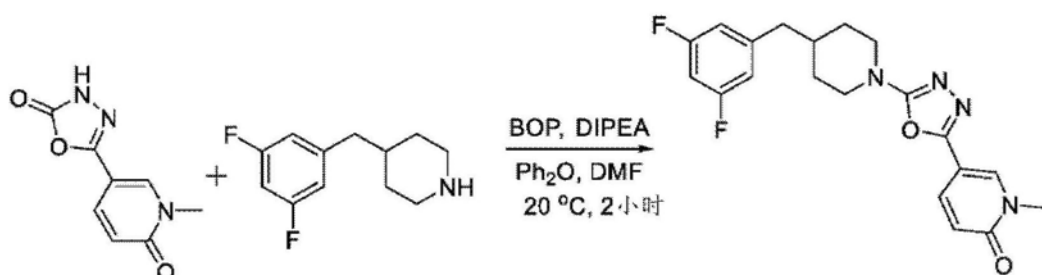
[0941] 向在25℃下的N-羟基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酰亚胺酰胺(170mg,1.02mmol)和4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-甲腈(200mg,0.84mmol)在乙醇(10mL)中的溶液中加入氯化锌(229mg,1.68mmol)。将溶液在25℃下搅拌2小时,然后加入浓盐酸(0.6mL)并且将溶液加热至85℃持续17小时。将溶液用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗样品溶解在最

小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC (Sunfire prep C18,10 μ m,19mm x 250mm; 流动相:[水(0.05%三氟乙酸)-乙腈];B%:40%-50%,8分钟)纯化以得到呈白色固体的6-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲基吡啶-3(2H)-酮(157mg, 0.41mmol,48%)。¹H NMR (400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 7.82(d,J=9.6Hz,1H),7.02-7.08(m, 2H),6.94-6.99(m,2H),4.03(d,J=13.2Hz,2H),3.73(s,3H),3.14(td,J=13.2Hz,J=2.8Hz,2H),2.59(d,J=7.2Hz,2H),1.84-1.89(m,1H),1.67(d,J=11.2Hz,2H),1.19-1.30(m,2H);LCMS(ESI)m/z:388.2[M+H]⁺。

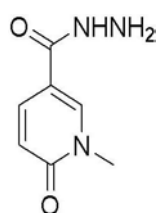
[0942] 实施例65. 5-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物19)的制备



[0943]



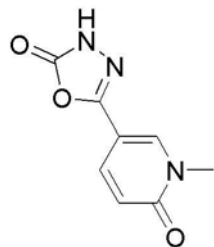
[0944] 步骤1:1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-碳酰肼的制备



[0945]

[0946] 向在20℃下的1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-羧酸甲酯(3.0g,17.9mmol)在甲醇(20mL)中的溶液中加入一水合肼(5mL)。将混合物在90℃下加热16小时。将反应溶液冷却至室温并过滤。将过滤后的固体用甲醇洗涤并干燥以得到呈白色固体的1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-碳酰肼(2.1g,70%)。此材料无需进一步纯化即用于下一步骤。

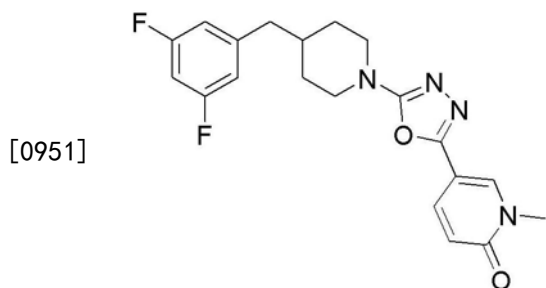
[0947] 步骤2:5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的制备



[0948]

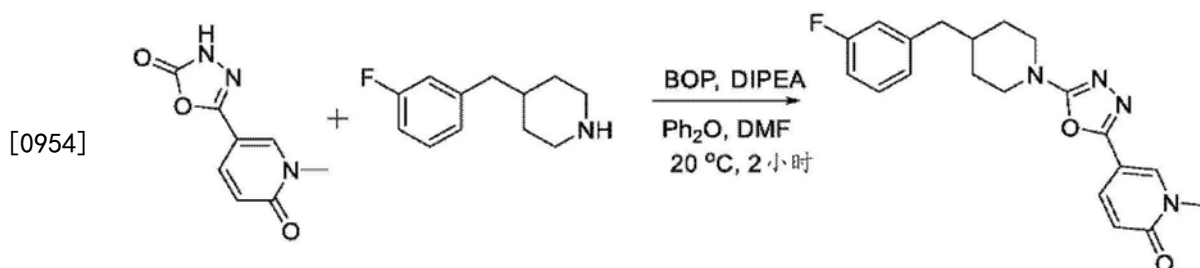
[0949] 向1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-碳酰肼(1.0g,5.99mmol)和二异丙基乙胺(1.55g,11.97mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中加入三光气(1.93g,6.58mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。将混合物在20℃下搅拌2小时。将固体过滤并用二氯甲烷洗涤以得到呈白色固体的5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(0.48g,粗品)。此材料无需进一步纯化即用于下一步骤。

[0950] 步骤3: 5-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备

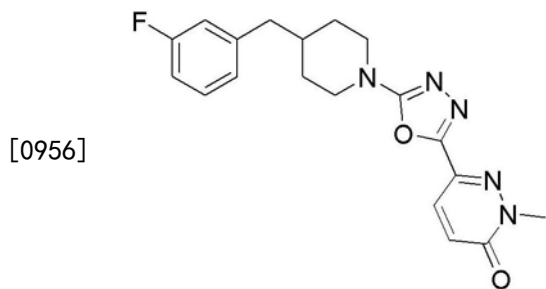


[0952] 向在20℃下的5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(240mg, 1.24mmol)、4-(3,5-二氟苄基)哌啶(525mg, 2.49mmol)、(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐(605mg, 1.37)和二苯醚(423mg, 2.49mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的溶液中加入二异丙基乙胺(321mg, 2.49mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将反应用乙酸乙酯(100mL)稀释,并用水(50mL)洗涤,之后用盐水(50mL)洗涤。将有机层在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm柱, 乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的5-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(134mg, 0.347mmol, 26%)。¹H NMR(400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ8.40(d, J=2.4Hz, 1H), 7.84-7.81(m, 1H), 7.08-6.96(m, 3H), 6.52(d, J=9.6Hz, 1H), 3.92(d, J=13.2Hz, 2H), 3.51(s, 3H), 3.05-2.99(m, 2H), 2.59(d, J=6.8Hz, 2H), 1.84-1.80(m, 1H), 1.64(d, J=11.6Hz, 2H), 1.31-1.22(m, 2H); LCMS(ESI) m/z: 387.1 [M+H]⁺。

[0953] 实施例66. 5-(5-(4-(3-氟苄基)哌啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物18)的制备



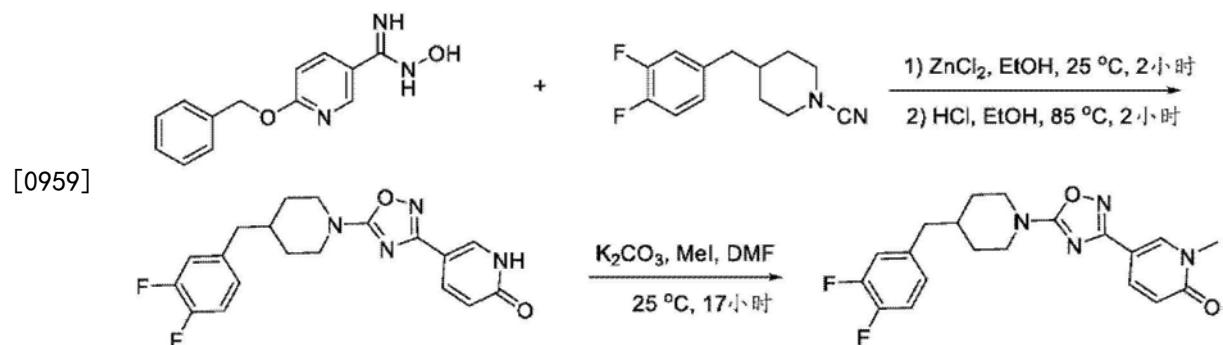
[0955] 步骤1: 5-(5-(4-(3-氟苄基)哌啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备



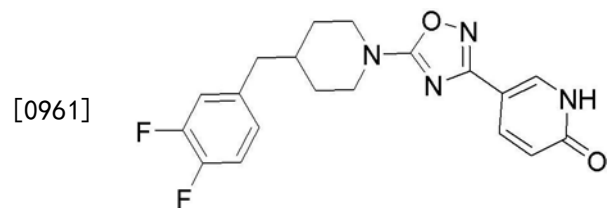
[0957] 在20℃下5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(240mg, 1.24mmol)、4-(3-氟苄基)哌啶(480mg, 2.49mmol)、(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐(605mg, 1.37)和二苯醚(423mg, 2.49mmol)在N,N-二甲基甲酰胺

(6mL) 中的溶液中加入二异丙基乙胺 (321mg, 2.49mmol)。将混合物在 20℃ 下搅拌 2 小时。将反应用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 并用水 (50mL) 洗涤, 之后用盐水 (50mL) 洗涤。将有机层在真空中浓缩。将粗残余物溶解在最小量的甲醇中并通过手性-HPLC (SFC-80, Ad 20x 250mm, 10 μ M 柱: CO₂/甲醇中的 0.2% 氨, 75/25) 纯化以得到呈白色固体的 5-(5-(4-(3-氟苄基) 哌啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (43.6mg, 0.118mmol, 9%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 8.39 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 1H), 7.34 (q, J=7.2Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 3H), 6.52 (d, J=9.6Hz, 1H), 3.92 (d, J=12.8Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.01 (t, J=11.8Hz, 2H), 2.58 (d, J=7.6Hz, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.65 (d, J=13.2Hz, 2H), 1.31-1.21 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 369.1 [M+H]⁺。

[0958] 实施例 67. 5-(5-(4-(3,4-二氟苄基) 哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (化合物 20) 的制备



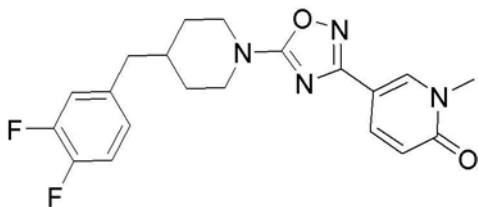
[0960] 步骤 1: 5-(5-(4-(3,4-二氟苄基) 哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2(1H)-酮的制备



[0962] 向 6-(苄氧基)-N-羟基烟酰胺 (1.44g, 5.93mmol) 和 4-(3,4-二氟苄基) 哌啶-1-甲腈 (1.40g, 5.93mmol) 在乙醇 (40mL) 中的溶液中加入氯化锌 (1.62g, 11.9mmol)。将反应混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时, 然后加入浓盐酸 (0.5mL) 并且将反应加热至 85℃ 持续 2 小时。将反应用水 (150mL) 稀释并用乙酸乙酯 (150mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (150mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的 N,N-二甲基甲酰胺中, 并经由制备型 HPLC (Sunfire prep C18, 10 μ m, 19x 250mm; 流动相: [水 (0.05% 三氟乙酸)-乙腈]; B%: 40%-50%, 7 分钟) 纯化以得到呈白色固体的 5-(5-(4-(3,4-二氟苄基) 哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基) 吡啶-2(1H)-酮 (270mg, 0.73mmol, 12%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 12.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77-7.85 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.43 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.00 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.09 (t, J=10.4Hz, 2H), 2.55 (d, J=7.2Hz, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.64 (d, J=11.6Hz, 2H), 1.17-1.27 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 373.2 [M+H]⁺。

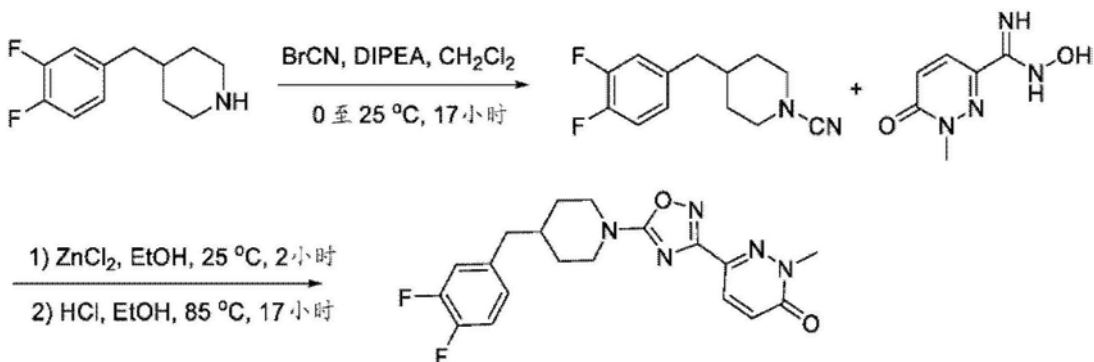
[0963] 步骤 2: 5-(5-(4-(3,4-二氟苄基) 哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备

[0964]



[0965] 将5-(5-(4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-2(1H)-酮(200mg, 0.54mmol)、碳酸钾(149mg, 1.08mmol)和碘甲烷(153mg, 1.08mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的混合物在25℃下搅拌17小时。将混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并经由制备型HPLC(Sunfire prep C18, 10 μ m, 19x 250mm; 流动相:[水(0.05%三氟乙酸)-乙腈]; B%:40%-50%, 7分钟)纯化以得到呈白色固体的5-(5-(4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(120mg, 0.31mmol, 58%)。¹H NMR(400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 8.29(d, J=2.4Hz, 1H), 7.78(dd, J=9.6Hz, J=2.4Hz, 1H), 7.26-7.38(m, 2H), 7.02-7.05(m, 1H), 6.48(d, J=9.2Hz, 1H), 4.02(d, J=12.8Hz, 2H), 3.51(s, 1H), 3.12(dt, J=12.4Hz, J=2.0Hz, 2H), 2.55(d, J=7.2Hz, 1H), 1.77-1.83(m, 1H), 1.66(d, J=11.2Hz, 2H), 1.18-1.28(m, 2H); LCMS(ESI) m/z: 387.1 [M+H]⁺。

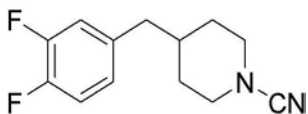
[0966] 实施例68. 6-(5-(4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(化合物123)的制备



[0967]

[0968] 步骤1: 4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-甲腈的制备

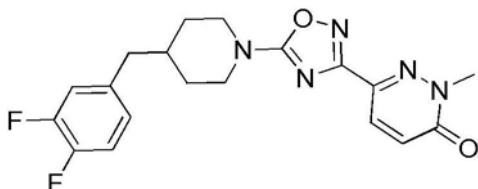
[0969]



[0970] 向在0℃下的4-(3,4-二氟苄基)哌啶(2.11g, 10.0mmol)在二氯甲烷(40mL)中的溶液中加入溴化氰(1.59g, 15.0mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.58g, 20.0mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌17小时。将溶液在减压下浓缩。将粗材料通过柱色谱(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化以得到呈棕色固体的4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-甲腈(1.8g, 7.63mmol, 76%)。LCMS(ESI) m/z: 237.1 [M+H]⁺。

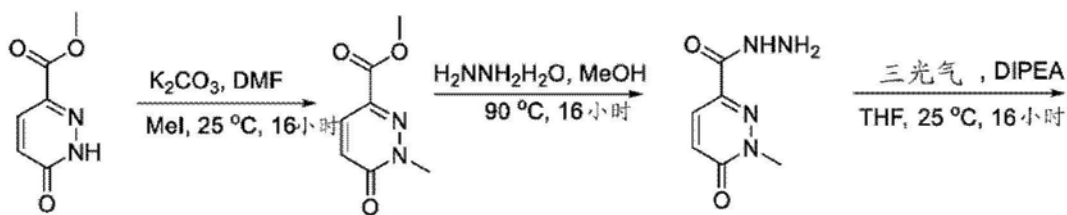
[0971] 步骤2: 6-(5-(4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮的制备

[0972]

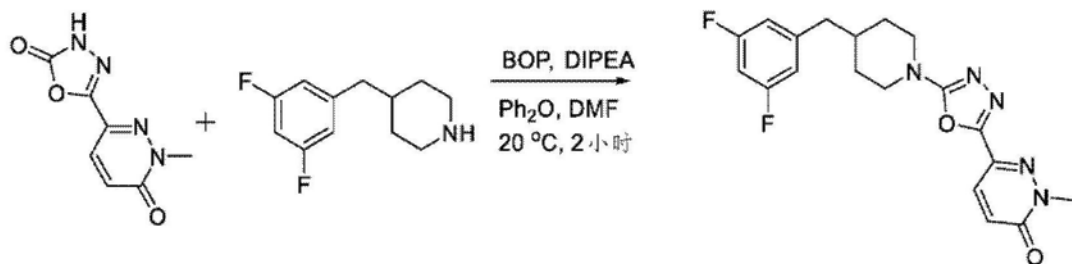


[0973] 向N-羟基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酰亚胺酰胺 (257mg, 1.53mmol) 和 4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-甲腈 (300mg, 1.27mmol) 在乙醇 (10mL) 中的溶液中加入氯化锌 (346mg, 2.54mmol)。将溶液在 25℃ 下搅拌 2 小时, 然后加入浓盐酸 (0.7mL)。将溶液加热至 85℃ 持续 17 小时。将溶液用水 (50mL) 稀释并用乙酸乙酯 (50mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的 N,N-二甲基甲酰胺中, 并经由制备型 HPLC (Sunfire prep C18, 10μm, 19x 250mm; 流动相: [水 (0.05% 三氟乙酸) - 乙腈]; B%: 40% - 50%, 8 分钟) 纯化以得到呈白色固体的 6-(5-(4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮 (251mg, 0.65mmol, 51%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 7.82 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.05 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.03 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.13 (t, J=11.2Hz, 2H), 2.55 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.79-1.84 (m, 1H), 1.67 (d, J=12.4Hz, 2H), 1.18-1.29 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 388.2 [M+H]⁺。

[0974] 实施例 69. 6-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮 (化合物 118) 的制备

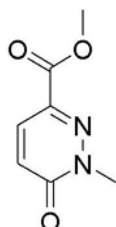


[0975]



[0976] 步骤 1: 1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯的制备

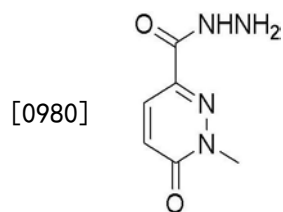
[0977]



[0978] 向在 25℃ 下的 6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯 (10g, 64.9mmol) 和碳酸钾 (17.9g, 130mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 中的溶液中加入碘甲烷 (9.2g, 64.9mmol)。将混合物在 25℃ 下搅拌 16 小时。将反应物用乙酸乙酯 (500mL) 稀释, 并用水 (200mL) 洗涤, 之

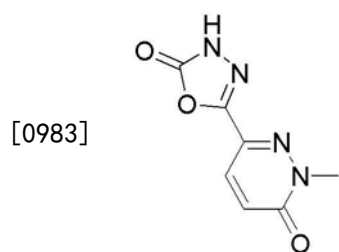
后用水性氯化钠 (200mL) 洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将粗品通过柱色谱 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=1/2) 纯化以得到呈白色固体状的1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯 (4.2g, 25.0mmol, 39%)。LCMS (ESI) m/z : 169.0 $[M+H]^+$ 。

[0979] 步骤2: 1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-碳酰肼的制备



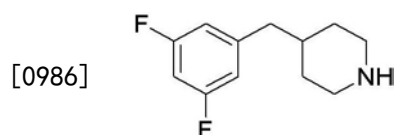
[0981] 向在20℃下的6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸甲酯 (3.6g, 21.4mmol) 在甲醇 (20mL) 中的溶液中加入一水合肼 (5mL)。将混合物加热至90℃并搅拌4小时。将反应混合物冷却至20℃并过滤。将固体用甲醇洗涤并干燥以得到呈白色固体的1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-碳酰肼 (1.9g, 11.3mmol, 53%)。

[0982] 步骤3: 5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮的制备



[0984] 向1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-碳酰肼 (1.7g, 10.1mmol) 和二异丙基乙胺 (2.61g, 20.2mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中加入三光气 (3.27g, 11.13mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液。将混合物在25℃下搅拌2小时并过滤。将固体用二氯甲烷洗涤以得到呈白色固体的5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮 (1.5g)。此材料无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z : 195.0 $[M+H]^+$ 。

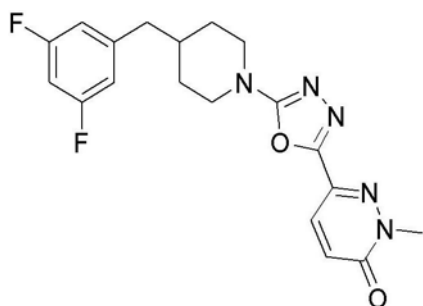
[0985] 步骤4: 4-(3,5-二氟苄基)哌啶的制备



[0987] 将4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.5g, 8.03mmol) 和盐酸在1,4-二噁烷 (12.0mL, 48.0mmol, 4M) 中的溶液在20℃下搅拌2小时。将反应溶液在真空中浓缩。将粗材料溶解在二氯甲烷 (50mL) 中并用水性碳酸氢钠 (50mL) 洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以得到呈无色油状物的粗4-(3,5-二氟苄基)哌啶 (1.5g, 粗品)。LCMS (ESI) m/z : 212.3 $[M+H]^+$ 。

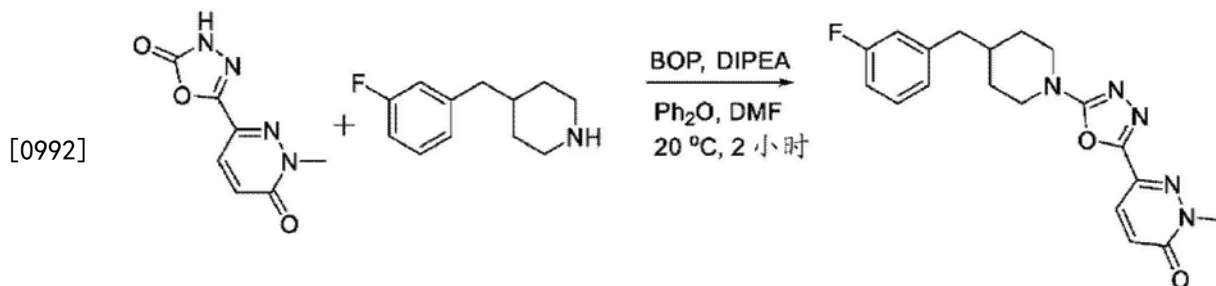
[0988] 步骤5: 6-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮的制备

[0989]

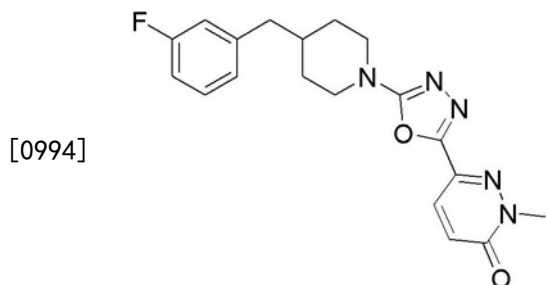


[0990] 向在20℃下的5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(100mg,0.515mmol)、4-(3,5-二氟苄基)哌啶(218mg,1.03mmol)、(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐(251mg,0.567)和二苯醚(175mg,1.03mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的溶液中加入二异丙基乙胺(133mg,1.03mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时。将反应用乙酸乙酯(100mL)稀释,并用水(50mL)洗涤,之后用盐水(50mL)洗涤。将合并的有机层在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10μm,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的6-(5-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(42.8mg,0.111mmol,11%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ7.93(d,J=10.0Hz,1H),7.09-6.96(m,4H),3.92(d,J=12.4Hz,2H),3.71(s,3H),3.10-3.04(m,2H),2.59(d,J=7.2Hz,2H),1.86-1.81(m,1H),1.66(d,J=12.4Hz,2H),1.31-1.21(m,2H);LCMS(ESI)m/z:388.2[M+H]⁺。

[0991] 实施例70. 6-(5-(4-(3-氟苄基)哌啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(化合物119)的制备



[0993] 步骤1:6-(5-(4-(3-氟苄基)哌啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮的制备

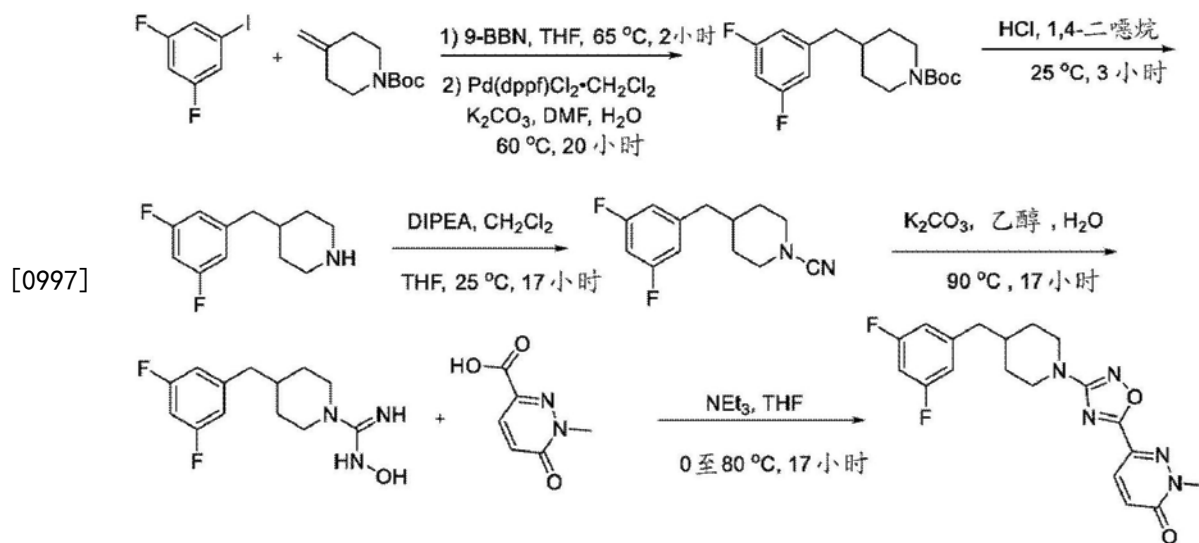


[0994]

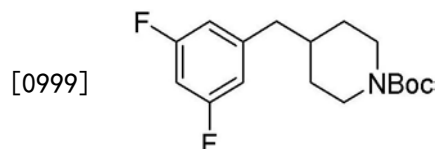
[0995] 向在20℃下的5-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮(200mg,1.03mmol)、4-(3-氟苄基)哌啶(398mg,2.06mmol)、(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐(502mg,1.13)和二苯醚(350mg,2.06mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的溶液中加入二异丙基乙胺(266mg,2.06mmol)。将混合物在20℃下搅拌2小时,然后将其

用乙酸乙酯(100mL)稀释。将有机层依次用水(50mL)洗涤,之后用盐水(50mL)洗涤,并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10 μ m,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的6-(5-(4-(3-氟苄基)哌啶-1-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(87.5mg, 0.237mmol, 23%)。¹H NMR(400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 7.93(d, J=10.0Hz, 1H), 7.34(q, J=7.2Hz, 1H), 7.09-7.01(m, 4H), 3.92(d, J=13.2Hz, 2H), 3.71(s, 3H), 3.07(t, J=11.4Hz, 2H), 2.57(d, J=7.2Hz, 2H), 1.82-1.80(m, 1H), 1.67(d, J=12.4Hz, 2H), 1.31-1.21(m, 2H); LCMS(ESI) m/z: 370.1 [M+H]⁺。

[0996] 实施例71. 6-(3-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(化合物115)的制备



[0998] 步骤1:4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



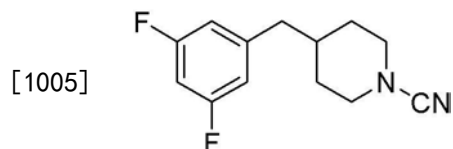
[1000] 在氩气下向在25°C下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(100mL, 50mmol, 0.5M)中的溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(9.9g, 50mmol)。将混合物在65°C下加热2小时。将反应混合物冷却至25°C并加入到1,3-二氟-5-碘苯(12.0g, 50mmol)、碳酸钾(8.98g, 65mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(2.0g, 2.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(80mL/8mL)中的溶液中。将所得混合物在60°C下加热20小时。将反应混合物用1N水性氢氧化钠溶液淬灭并在25°C下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯(800mL)稀释,并用盐水(500mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=60/1至50/1)纯化以得到呈黄色固体的4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(8.0g, 25.7mmol, 52%)。LCMS(ESI) m/z: 256.3 [M-56+H]⁺。

[1001] 步骤2:4-(3,5-二氟苄基)哌啶的制备



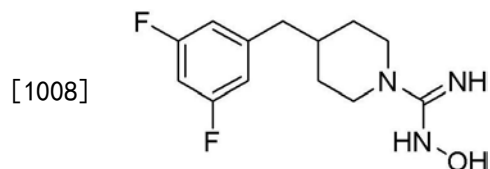
[1003] 在氮气下将4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(8g, 25.7mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(20mL, 4M)中的溶液在25℃下搅拌3小时。将混合物在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化以得到呈黄色油状物的4-(3,5-二氟苄基)哌啶(5.2g, 24.6mmol, 96%)。LCMS (ESI) m/z : 212.1 $[M+H]^+$ 。

[1004] 步骤3: 4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-甲腈的制备



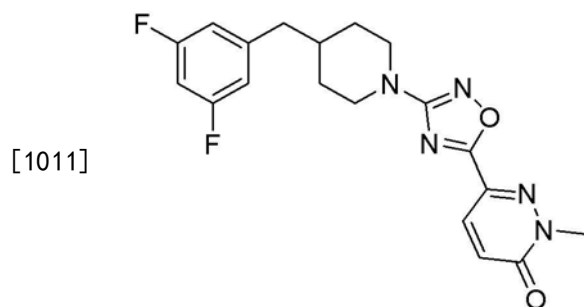
[1006] 向在氮气下的4-(3,5-二氟苄基)哌啶(5.0g, 23.7mmol)在四氢呋喃(40mL)和二氯甲烷(40mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(9.2g, 71.1mmol)和溴化氰(2.5g, 23.7mmol)。将混合物在25℃下搅拌17小时。将反应混合物用水(40mL x 2)洗涤, 之后用盐水(40mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-甲腈(4.8g, 粗品)无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z : 237.1 $[M+H]^+$ 。

[1007] 步骤4: 4-(3,5-二氟苄基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺的制备



[1009] 向在氮气下的4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-甲腈(4.7g, 19.9mmol)在乙醇(35mL)和水(50mL)中的溶液中加入盐酸羟胺(2.7g, 39.8mmol)和碳酸钾(8.2g, 59.7mmol)。将混合物在90℃下搅拌5小时, 然后冷却至25℃。在17小时后, 将反应混合物在真空中浓缩。将粗材料用水(40mL)处理并用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=30/1)纯化以得到呈白色固体的4-(3,5-二氟苄基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺(1.1g, 4.1mmol, 21%)。LCMS (ESI) m/z : 270.1 $[M+H]^+$ 。

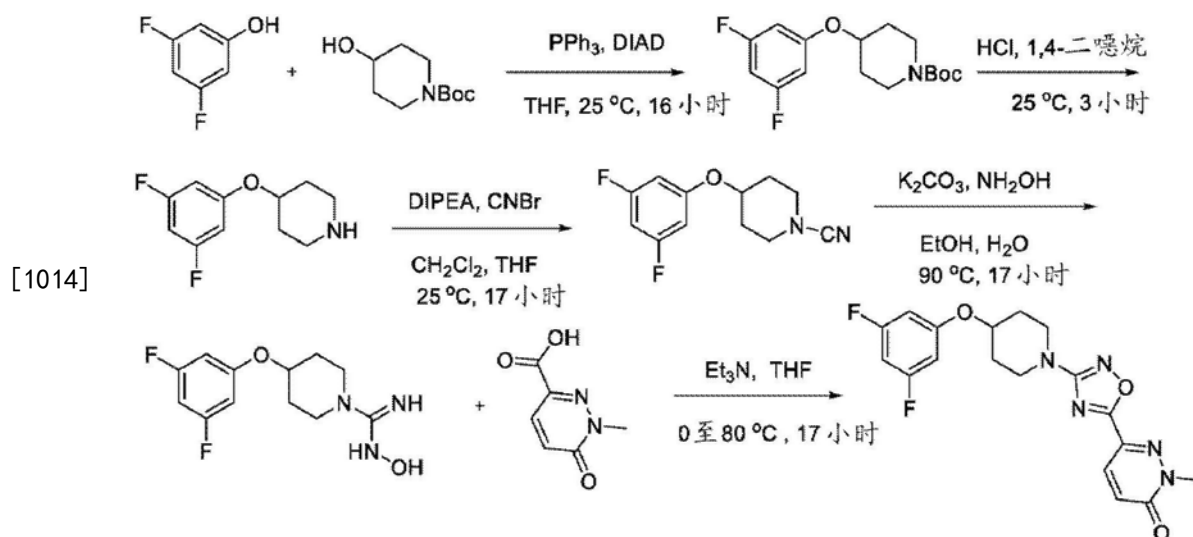
[1010] 步骤5: 6-(3-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮的制备



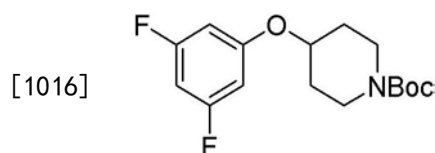
[1012] 在氮气下将1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-羧酸(114mg, 0.74mmol)在氯化亚砷(8mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩。将粗残余物溶解在四氢呋喃(5mL)中并且氮气下在0℃下逐滴加入到4-(3,5-二氟苄基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺(200mg, 0.74mmol)和三乙胺(224mg, 2.22mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中。将混合物在80℃下搅拌17小时, 然后在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,

并经由制备型HPLC (Boston C18, 10 μ m, 21mm x 250mm柱; 乙腈/0.01%水性三氟乙酸) 纯化以得到呈白色固体的6-(3-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(16.9mg, 0.04mmol, 6%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 7.95 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.18-6.91 (m, 4H), 3.90 (d, J=12.8Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.92 (t, J=12.0Hz, 2H), 2.58 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.82 (s, 1H), 1.62 (d, J=13.0Hz, 2H), 1.23 (d, J=8.2Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 388.3 [M+H]⁺。

[1013] 实施例72. 6-(3-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(化合物111)的制备

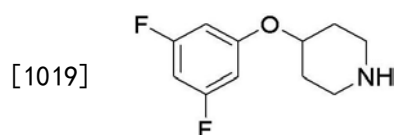


[1015] 步骤1: 4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



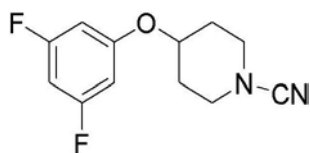
[1017] 在氩气下将3,5-二氟苯酚(1.7g, 13.1mmol)、4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.9g, 19.6mmol)、三苯基膦(5.1g, 19.6mmol)和偶氮二羧酸二异丙酯(3.9g, 19.6mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液在25°C下搅拌16小时。将反应混合物过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=50/1)纯化以得到呈黄色油状物的4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.5g, 11.2mmol, 85%)。LCMS (ESI) m/z: 258.2 [M-56+H]⁺。

[1018] 步骤2: 4-(3,5-二氟苄基)哌啶的制备



[1020] 在氩气下将4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.4g, 10.9mmol)和4N盐酸在1,4-二噁烷溶液(40mL)中的溶液在25°C下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化得到呈白色固体的4-(3,5-二氟苄基)哌啶(2.1g, 9.86mmol, 91%)。LCMS (ESI) m/z: 214.2 [M+H]⁺。步骤3: 4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-甲腈的制备

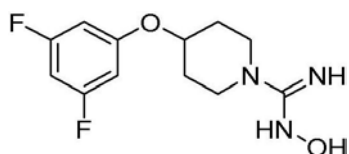
[1021]



[1022] 向在氩气下的4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶(2g,9.3mmol)在四氢呋喃(20mL)和二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(3.6g,27.9mmol)和溴化氰(985mg,9.3mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌17小时。将反应溶液用水(10mL x 2)洗涤,之后用盐水(10mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以得到呈黄色油状物的4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-甲腈(1.8g,7.56mmol,82%)。LCMS (ESI) m/z:239.1 [M+H]⁺。

[1023] 步骤4:4-(3,5-二氟苯氧基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺的制备

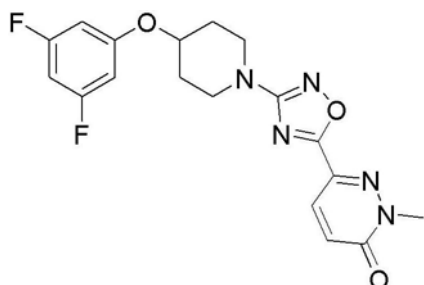
[1024]



[1025] 向在氩气下的4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-甲腈(1.7g,7.1mmol)在乙醇(21mL)和水(30mL)中的溶液中加入盐酸羟胺(980mg,14.2mmol)和碳酸钾(2.9g,21.3mmol)。将混合物在90℃下搅拌5小时并在25℃下搅拌17小时。将反应溶液在真空中浓缩。将残余物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗材料通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇=15/1)纯化以得到呈白色固体的4-(3,5-二氟苯氧基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺(1.3g,4.79mmol,68%)。LCMS (ESI) m/z:272.2 [M+H]⁺。

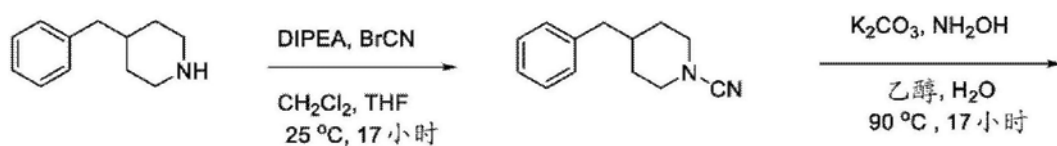
[1026] 步骤5:6-(3-(4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮的制备

[1027]

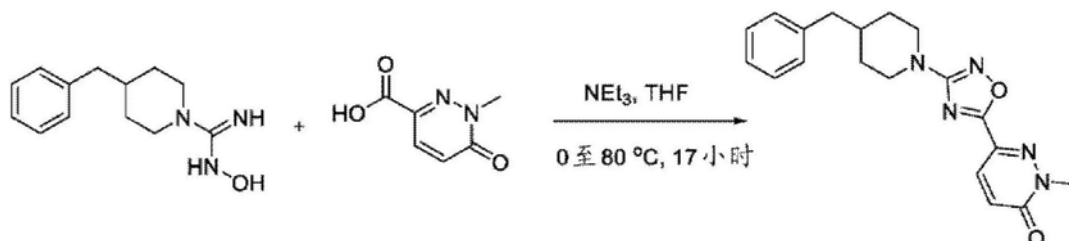


[1028] 在氩气下将1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸(91mg,0.59mmol)在氯化亚砷(6mL)中的溶液在80℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩。将粗固体溶解在四氢呋喃(5mL)中并在氩气下在0℃下逐滴加入到4-(3,5-二氟苯氧基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺(160mg,0.59mmol)和三乙胺(179mg,1.77mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌17小时并在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并经由制备型HPLC(Boston C18,10μm,21mm x 250mm柱,乙腈/0.01%水性甲酸)纯化以得到呈白色固体的6-(3-(4-(3,5-二氟苯氧基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(47mg,0.12mmol,21%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砷-d₆) δ7.97(d,J=9.7Hz,1H),7.11(d,J=9.7Hz,1H),6.88-6.69(m,3H),4.81-4.60(m,1H),3.84-3.61(m,5H),3.46-3.37(m,2H),2.05(dd,J=12.3,5.6Hz,2H),1.77-1.60(m,2H);LCMS (ESI) m/z:389.9 [M+H]⁺。

[1029] 实施例73. 6-(3-(4-苄基哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(化合物113)的制备

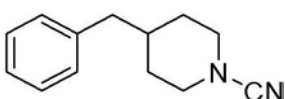


[1030]



[1031] 步骤1:4-苄基哌啶-1-甲腈的制备

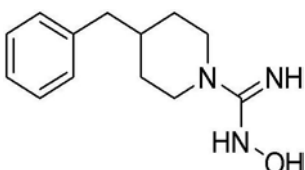
[1032]



[1033] 向在氩气下的4-苄基哌啶 (3.0g, 17.1mmol) 在四氢呋喃 (30mL) 和二氯甲烷 (30mL) 中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (5.2g, 51.3mmol) 和溴化氰 (1.8g, 17.1mmol)。将混合物在25℃下搅拌17小时。将反应混合物用二氯甲烷 (20mL) 稀释,并用水 (40mL) 和盐水洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。粗4-苄基哌啶-1-甲腈 (2.8g, 粗品) 无需进一步纯化即用于下一步。LCMS (ESI) m/z: 201.2 [M+H]⁺。

[1034] 步骤2:4-苄基-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺的制备

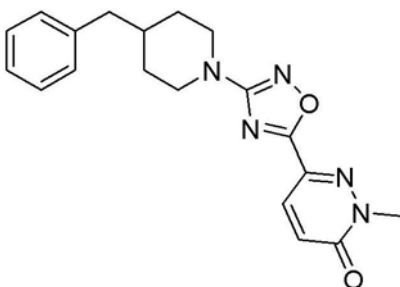
[1035]



[1036] 向在氩气下的4-苄基哌啶-1-甲腈 (2.7g, 13.5mmol) 在乙醇 (35mL) 和水 (50mL) 中的溶液中加入盐酸羟胺 (1.9g, 27.0mmol) 和碳酸钾 (5.6g, 40.5mmol)。将混合物在90℃下搅拌5小时,然后冷却至25℃并搅拌17小时。将反应混合物在真空中浓缩并用水 (40mL) 稀释。将水层用乙酸乙酯 (10mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱 (硅胶, 二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化以得到呈白色固体的4-苄基-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺 (0.9g, 3.9mmol, 29%)。LCMS (ESI) m/z: 234.2 [M+H]⁺。

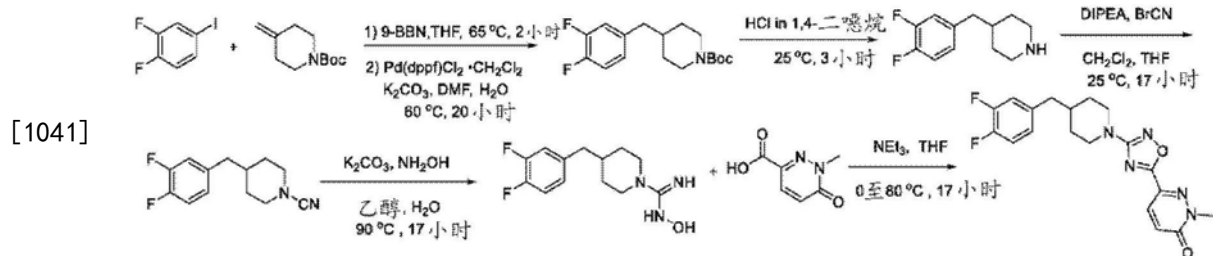
[1037] 步骤3:6-(3-(4-苄基哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮的制备

[1038]

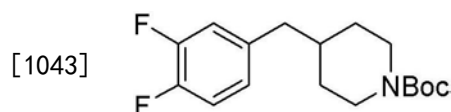


[1039] 向在氩气下的1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸(132mg, 0.86mmol)在氯化亚砷(8mL)中的溶液中。将混合物在80℃下搅拌2小时并在真空中浓缩。粗产物(132mg)无需进一步纯化即用于下一步骤。在氩气下在0℃下将在四氢呋喃(5mL)中的粗残余物逐滴加入到4-苄基-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺(200mg, 0.86mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中,加入三乙胺(261mg, 2.58mmol)。将混合物在80℃下搅拌17小时并在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并经由制备型HPLC(Boston C18, 10 μ m, 21mm x 250mm 柱;乙腈/0.01%水性甲酸)纯化以得到呈白色固体的6-(3-(4-苄基哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(30mg, 0.08mmol, 10%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砷-d₆) δ 7.95 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.19 (d, J=7.9Hz, 3H), 7.10 (d, J=9.7Hz, 1H), 3.89 (d, J=13.1Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.91 (t, J=11.4Hz, 2H), 2.54 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.65 (d, J=13.0Hz, 2H), 1.24 (t, J=10.0Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 352.3 [M+H]⁺。

[1040] 实施例74. 6-(3-(4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(化合物116)的制备

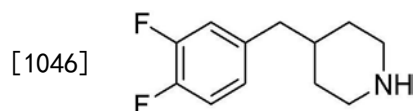


[1042] 步骤1: 4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[1044] 在氩气下向在25℃下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(100mL, 50mmol, 0.5M)中的溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(9.9g, 50mmol)。将混合物在65℃下搅拌2小时。将混合物冷却至25℃并在25℃下加入到1,2-二氟-4-碘苯(12.0g, 50mmol)、碳酸钾(8.98g, 65mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钼(II)二氯甲烷络合物(2.0g, 2.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(80mL/8mL)中的溶液中。将反应混合物在60℃下加热20小时,然后加入1N氢氧化钠溶液并在25℃下搅拌1小时。将反应用乙酸乙酯(800mL)稀释,并用盐水(500mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化以得到呈黄色固体状的4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(7.5g, 24.1mmol, 48%)。LCMS (ESI) m/z: 256.0 [M-56+H]⁺。

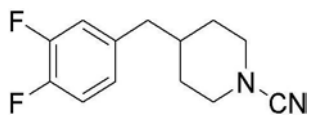
[1045] 步骤2: 4-(3,4-二氟苄基)哌啶的制备



[1047] 在氮气下将4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(7.3g, 23.5mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(20mL, 4M)中的溶液在25℃下搅拌3小时。将反应溶液在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化以得到呈黄色油状物的4-(3,4-二氟苄基)哌啶(4.2g, 19.9mmol, 86%)。LCMS (ESI) m/z: 212.3 [M+H]⁺。

[1048] 步骤3: 4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-甲腈的制备

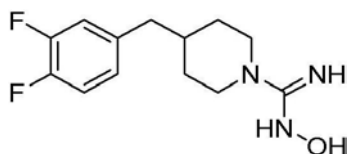
[1049]



[1050] 向在氩气下的4-(3,4-二氟苄基)哌啶 (2g, 9.48mmol) 在四氢呋喃 (20mL) 和二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺 (3.7g, 28.4mmol) 和溴化氰 (1.0g, 9.48mmol)。将混合物在25℃下搅拌17小时。将反应混合物用水 (30mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。粗4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-甲腈 (1.9g, 粗品) 无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z: 237.3 [M+H]⁺。

[1051] 步骤4: 4-(3,4-二氟苄基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺的制备

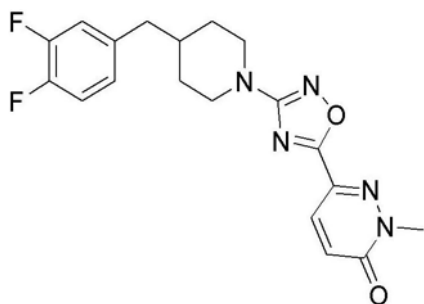
[1052]



[1053] 向在氩气下的4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-甲腈 (1.9g, 8.05mmol) 在乙醇 (14mL) 和水 (20mL) 中的溶液中加入盐酸羟胺 (1.1g, 16.1mmol) 和碳酸钾 (3.3g, 24.1mmol)。将混合物在90℃下搅拌5小时并在25℃下搅拌17小时。将反应混合物在真空中浓缩, 然后用水 (40mL) 稀释。将水层用乙酸乙酯 (10mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱 (硅胶, 二氯甲烷/甲醇=20/1) 纯化以得到呈黄色固体的4-(3,4-二氟苄基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺 (0.7g, 2.6mmol, 33%)。LCMS (ESI) m/z: 270.2 [M+H]⁺。

[1054] 步骤5: 6-(3-(4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮的制备

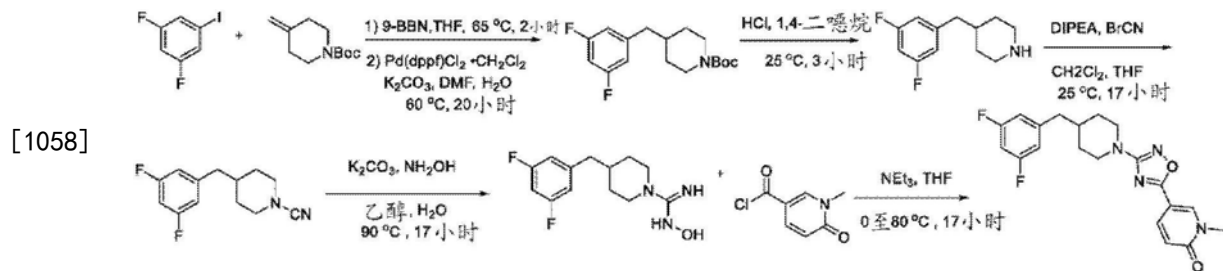
[1055]



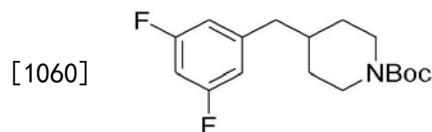
[1056] 将1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-羧酸 (114mg, 0.74mmol) 在氯化亚砷 (8mL) 中的溶液在80℃下搅拌2小时。将反应冷却, 然后在真空中浓缩。将粗材料溶解在四氢呋喃 (5mL) 中并且氩气下在0℃下逐滴加入到4-(3,4-二氟苄基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺 (200mg, 0.74mmol) 和三乙胺 (224mg, 2.22mmol) 在四氢呋喃 (15mL) 中的溶液中。将混合物在80℃下搅拌17小时, 然后在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中, 并经由制备型HPLC (Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm柱, 乙腈/0.01%水性甲酸) 纯化以得到呈白色固体的6-(3-(4-(3,4-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮 (5.6mg, 0.01mmol, 2%)。 ¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砷-d₆) δ 7.96 (d, J=9.7Hz, 1H), 7.43-7.24 (m, 2H), 7.17-6.96 (m, 2H), 3.90 (d, J=12.8Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.92 (t, J=11.7Hz, 2H), 2.55 (d, J=7.1Hz, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.63 (d, J=12.5Hz, 2H), 1.25 (d, J=

10.4Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 388.0 $[M+H]^+$ 。

[1057] 实施例75. 5-(3-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(化合物17)的制备

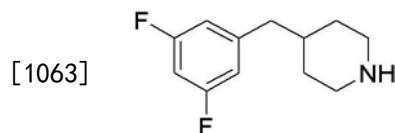


[1059] 步骤1: 4-(3,5-二-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



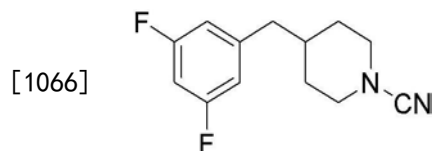
[1061] 在氩气下向在25℃下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(100mL, 50mmol, 0.5M)中的溶液中加入4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(9.9g, 50mmol)。将混合物在65℃下搅拌2小时。将混合物冷却至25℃并在25℃下加入到1,3-二氟-5-碘苯(12.0g, 50mmol)、碳酸钾(8.98g, 65mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(2.0g, 2.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(80mL/8mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃下加热20小时。将反应混合物用1N氢氧化钠溶液淬灭并在25℃下搅拌1小时。将混合物用乙酸乙酯(800mL)稀释,并用盐水(500mL x 3)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=60/1至50/1)纯化以得到呈黄色固体的4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(8.0g, 25.7mmol, 52%)。LCMS (ESI) m/z : 256.3 $[M-56+H]^+$ 。

[1062] 步骤2: 4-(3,5-二氟苄基)哌啶的制备



[1064] 在氮气下将4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(8g, 25.7mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(20mL, 4M)中的溶液在25℃下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇=20/1)纯化以得到呈黄色油状物的4-(3,5-二氟苄基)哌啶(5.2g, 24.6mmol, 96%)。LCMS (ESI) m/z : 212.1 $[M+H]^+$ 。

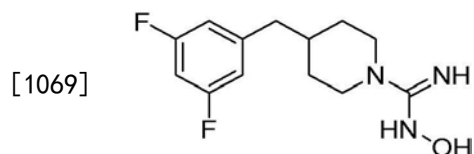
[1065] 步骤3: 4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-甲腈的制备



[1067] 向在氩气下的4-(3,5-二氟苄基)哌啶(5g, 23.7mmol)在四氢呋喃(40mL)和二氯甲烷(40mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(9.2g, 71.1mmol)和溴化氰(2.5g, 23.7mmol)。将混合物在25℃下搅拌17小时。将反应混合物用水(40mL x 2)和盐水(40mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。粗4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-甲腈(4.8g, 粗

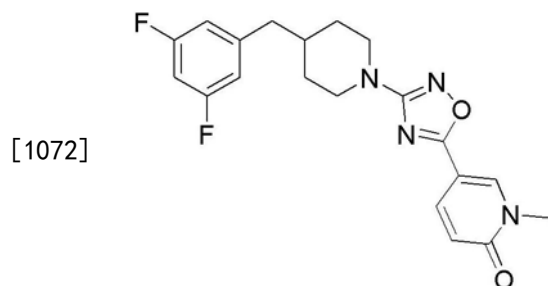
品) 无需进一步纯化即用于下一步骤。LCMS (ESI) m/z : 237.1 $[M+H]^+$ 。

[1068] 步骤4: 4-(3,5-二氟苄基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺的制备



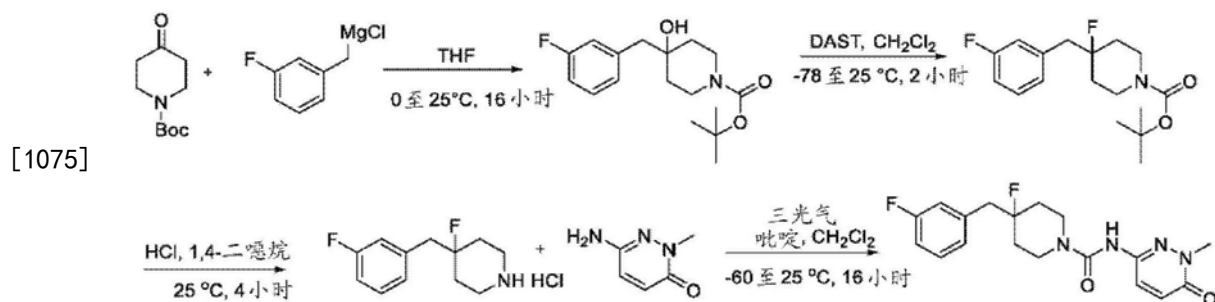
[1070] 向在氩气下的4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-甲腈(4.7g, 19.9mmol)在乙醇(35mL)和水(50mL)中的溶液中加入盐酸羟胺(2.7g, 39.8mmol)和碳酸钾(8.2g, 59.7mmol)。将混合物在90℃下搅拌5小时并在25℃下搅拌17小时。将反应溶液在真空中浓缩。将残余物用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇=30/1)纯化以得到呈白色固体的4-(3,5-二氟苄基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺(1.1g, 4.1mmol, 21%)。LCMS (ESI) m/z : 270.1 $[M+H]^+$ 。

[1071] 步骤5: 5-(3-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备

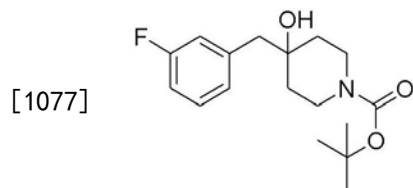


[1073] 在氩气下将在0℃下的1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-碳酰氯(127mg, 0.74mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液逐滴加入到4-(3,5-二氟苄基)-N-羟基哌啶-1-羧酰亚胺酰胺(200mg, 0.74mmol)和三乙胺(224mg, 2.22mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中。将混合物在80℃下搅拌17小时并在真空中浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并经由制备型HPLC(Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm柱, 乙腈/0.01%水性甲酸)纯化以得到呈白色固体的5-(3-(4-(3,5-二氟苄基)哌啶-1-基)-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(31mg, 0.08mmol, 11%)。 ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 8.65 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=9.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.11-6.83 (m, 3H), 6.52 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.88 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.88 (t, $J=11.5\text{Hz}$, 2H), 2.57 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.80 (s, 1H), 1.61 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 1.23 (t, $J=10.4\text{Hz}$, 2H); LCMS (ESI) m/z : 387.2 $[M+H]^+$ 。

[1074] 实施例76. 4-氟-4-(3-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物45)的制备

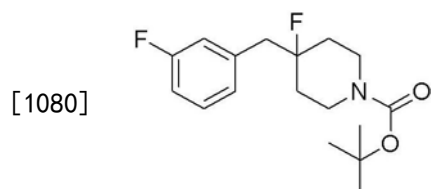


[1076] 步骤1:4-(3-氟苄基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



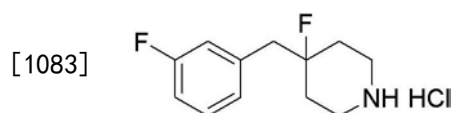
[1078] 在氩气下向在0℃下的(3-氟苄基)氯化镁(在四氢呋喃中0.5M,12mL,6mmol)在干四氢呋喃(20mL)中的溶液中逐滴加入4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(1g,5mmol)在干四氢呋喃(10mL)中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌16小时。将反应用水性氯化铵溶液淬灭,用乙酸乙酯/水(20mL/20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过Combi-Flash(Biotage,40g硅胶,用石油醚中的乙酸乙酯从30%至40%洗脱)纯化以得到呈无色油状物的4-(3-氟苄基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.65g,2.1mmol,42%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.28-7.35(m,1H),6.90-7.03(m,3H),3.78-4.04(m,2H),3.02-3.21(m,2H),2.77(s,2H),1.41-1.54(m,13H);LCMS(ESI)m/z:236.1[M-56+H]⁺。

[1079] 步骤2:4-氟-4-(3-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



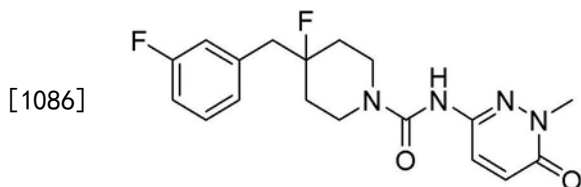
[1081] 在氮气下向冷却至-78℃的二乙氨基三氟化硫(0.57mL,4.33mmol)在干二氯甲烷(20mL)中的溶液中逐滴加入4-(3-氟苄基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.67g,2.17mmol)在干二氯甲烷(10mL)中的溶液。在加入之后,将反应升温至环境温度并搅拌2小时。将反应用饱和碳酸氢钠水性溶液淬灭并用二氯甲烷(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi-Flash(Biotage,40g硅胶,用石油醚中的乙酸乙酯从5%至10%洗脱)纯化以得到呈无色油状物的4-氟-4-(3-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.32g,1.03mmol,48%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 7.29-7.42(m,1H),6.98-7.15(m,3H),3.70-3.85(m,2H),2.81-3.04(m,4H),1.48-1.68(m,4H),1.39(s,9H);LCMS(ESI)m/z:256.1[M-56+H]⁺。

[1082] 步骤3:4-氟-4-(3-氟苄基)哌啶盐酸盐的制备



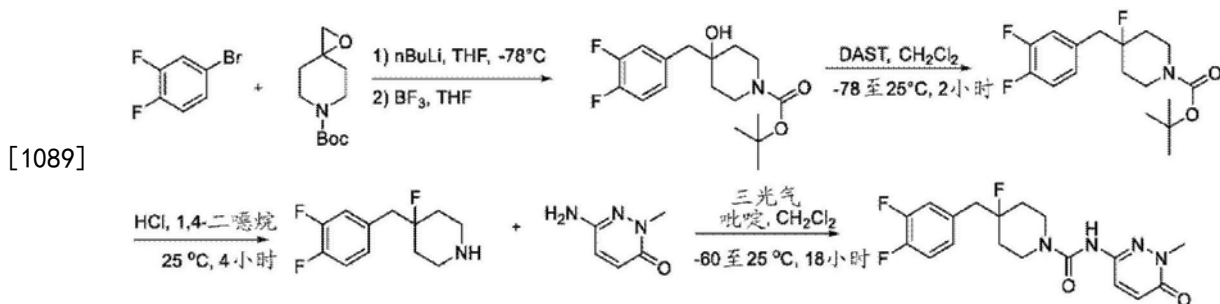
[1084] 将4-氟-4-(3-氟苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.3g,0.96mmol)和4M盐酸在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液在25℃下搅拌4小时。将反应浓缩并在真空中干燥以得到呈白色固体的4-氟-4-(3-氟苄基)哌啶盐酸盐(0.2g,0.81mmol,84%)。LCMS(ESI)m/z:212.1[M+H]⁺。

[1085] 步骤4:4-氟-4-(3-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

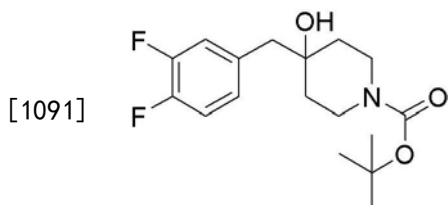


[1087] 在氩气下向在 -60°C 下的三光气(90mg, 0.3mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入在二氯甲烷(5mL)中的6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(76mg, 0.6mmol)和吡啶(192mg, 2.4mmol)。将混合物在 -60°C 下搅拌0.5小时,然后在 -60°C 下加入4-氟-4-(3-氟苄基)哌啶盐酸盐(180mg, 0.73mmol)和吡啶(230mg, 2.92mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所得混合物在 25°C 下搅拌18小时。将反应用水(30mL)淬灭,然后用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18, $10\mu\text{m}$, 21mm x 250mm柱, 乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的4-氟-4-(3-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(55mg, 0.15mmol, 25%)。 ^1H NMR(400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.31 (br. s, 1H), 7.62 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.42 (m, 1H), 7.00-7.16 (m, 3H), 6.88 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 3.94 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.91-3.09 (m, 4H), 1.55-1.77 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z : 363.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1088] 实施例77. 4-(3,4-二氟苄基)-4-氟-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物60)的制备



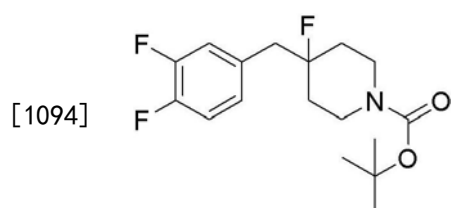
[1090] 步骤1: 4-(3,4-二氟苄基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[1092] 在氩气下向在 -78°C 下的4-溴-1,2-二氟苯(3.78g, 19.6mmol)在干四氢呋喃(60mL)中的溶液中逐滴加入正丁基锂(8.6mL, 21.5mmol, 在己烷中2.5M)。将反应在 -78°C 搅拌1.5小时,然后缓慢加入醚合三氟化硼(5.5mL, 20.2mmol, 47重量%),并且将反应再搅拌15分钟,然后逐滴加入1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯(4.18g, 19.6mmol)在干四氢呋喃(20mL)中的溶液。在加入之后,将反应在 -78°C 下搅拌2小时并在 25°C 下搅拌18小时。将反应用饱和水性氯化铵溶液淬灭,然后用水性2N氢氧化钠溶液碱化并用乙酸乙酯(60mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过Combi-Flash(Biotage, 80g硅胶, 用石油醚中的乙酸乙酯从20%至30%洗脱)纯化以得到呈无色油状物的4-(3,4-二氟苄基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.1g,

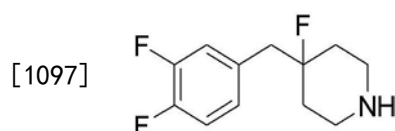
9.48mmol, 48%)。LCMS (ESI) m/z : 272.1 $[M-56+H]^+$ 。

[1093] 步骤2: 4-(3,4-二氟苄基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



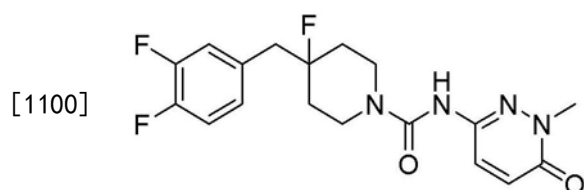
[1095] 在氮气下向在 -78°C 下的二乙氨基三氟化硫 (2.5mL, 19.0mmol) 在干二氯甲烷 (50mL) 中的溶液中逐滴加入4-(3,4-二氟苄基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3g, 9.17mmol) 在干二氯甲烷 (20mL) 中的溶液。在加入之后, 将反应升温至环境温度并搅拌2小时。将反应用饱和碳酸氢钠水性溶液淬灭并用二氯甲烷 (50mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (40mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi-Flash (Biotage, 80g硅胶, 用石油醚中的乙酸乙酯从10%至20%洗脱) 纯化以得到呈黄色油状物的4-(3,4-二氟苄基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.6g, 4.86mmol, 51%)。LCMS (ESI) m/z : 274.2 $[M-56+H]^+$ 。

[1096] 步骤3: 4-(3,4-二氟苄基)-4-氟哌啶的制备



[1098] 将4-(3,4-二氟苄基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.55g, 4.71mmol) 和盐酸在1,4-二噁烷溶液 (50mL, 4M) 中的溶液在 25°C 下搅拌4小时。将反应在减压下浓缩。将残余物用二氯甲烷 (50mL) 稀释, 用水性碳酸氢钠溶液中和并用二氯甲烷 (30mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (40mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以得到呈黄色油状物的4-(3,4-二氟苄基)-4-氟哌啶 (1g, 4.37mmol, 93%)。LCMS (ESI) m/z : 230.3 $[M+H]^+$ 。

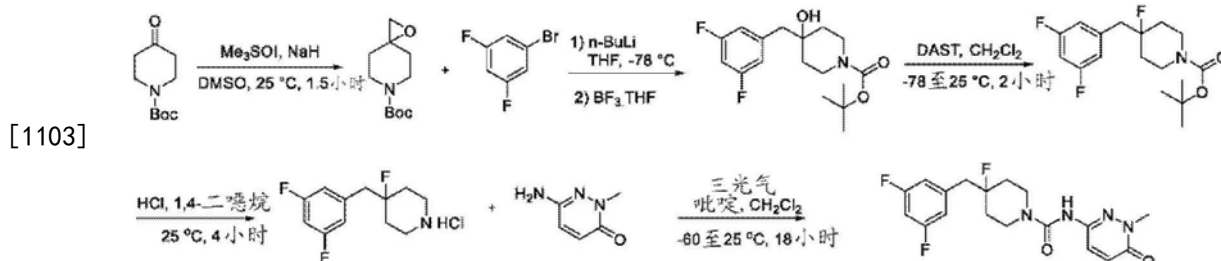
[1099] 步骤4: 4-(3,4-二氟苄基)-4-氟-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备



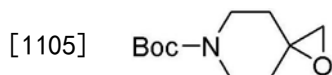
[1101] 在氮气下向在 -60°C 下的三光气 (0.18g, 0.6mmol) 在二氯甲烷 (20mL) 中的溶液中加入在二氯甲烷 (10mL) 中的6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮 (0.15g, 1.2mmol) 和吡啶 (0.25g, 3.2mmol)。将混合物在 -60°C 下搅拌0.5小时, 然后在 -60°C 下加入4-(3,4-二氟苄基)-4-氟哌啶 (0.33g, 1.44mmol) 和吡啶 (0.45g, 5.76mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液。将所得混合物在 25°C 下搅拌18小时。将反应用水 (40mL) 淬灭, 并且将混合物用二氯甲烷 (40mL x 2) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi-Flash (Biotage, 40g硅胶, 用在二氯甲烷中的7N含氨甲醇/二氯甲烷=1/8从20%至30%洗脱) 纯化以得到110mg不纯产物。将样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中, 并通过制备型HPLC (Boston C18, 10 μm , 21mm x 250mm柱, 乙腈/10mM乙酸铵水性溶液) 纯化以得到呈白

色固体的4-(3,4-二氟苄基)-4-氟-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(45mg, 0.12mmol, 10%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砒-d₆) δ9.30 (br. s, 1H), 7.63 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.29-7.41 (m, 1H), 7.09-7.23 (m, 2H), 6.88 (d, J=10Hz, 1H), 3.96 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.91-3.11 (m, 4H), 1.60-1.82 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z: 381.1 [M+H]⁺。

[1102] 实施例78. 4-(3,5-二氟苄基)-4-氟-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物59)的制备

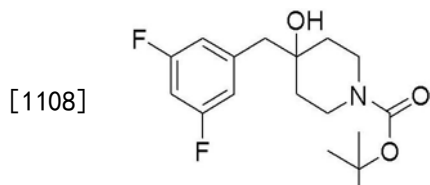


[1104] 步骤1:1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯的制备



[1106] 将在5℃下的氢化钠(1.2g, 30.2mmol, 60重量%)在干二甲基亚砒(30mL)中的悬浮液用三甲基碘化铊(6.63g, 30.2mmol)处理。将反应混合物搅拌30分钟,然后分批加入4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(5g, 25.1mmol)。在加入之后,将反应在25℃下搅拌1.5小时。将混合物在水/乙醚(20mL/20mL)之间分配,用乙醚(30mL)萃取两次。将合并的有机层用硫酸钠洗涤,过滤并干燥以得到呈无色油状物的4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.18g, 19.6mmol, 78%),其在静置超过约15小时后固化。

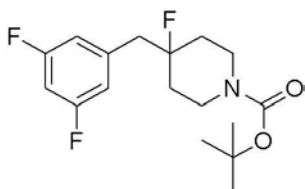
[1107] 步骤2:4-(3,5-二氟苄基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[1109] 在氩气下向在-78℃下的1-溴-3,5-二氟苯(3.78g, 19.6mmol)在干四氢呋喃(60mL)中的溶液中逐滴加入正丁基锂(8.6mL, 21.5mmol, 在己烷中2.5M)。在加入之后,将反应在-78℃下搅拌1.5小时。缓慢加入醚合三氟化硼(5.5mL, 20.2mmol, 47重量%)。将反应在-78℃下搅拌15分钟,然后逐滴加入1-氧杂螺[2.5]辛烷-6-酮(4.18g, 19.6mmol)在干四氢呋喃(20mL)中的溶液。在加入之后,将反应在-78℃下搅拌2小时,升温至25℃并搅拌18小时。将反应用饱和水性氯化铵溶液淬灭,用水性2N氢氧化钠溶液碱化并用乙酸乙酯(60mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过Combi-Flash(Biotage, 80g硅胶,用石油醚中的乙酸乙酯从20%至30%洗脱)纯化以得到呈无色油状物的4-(3,5-二氟苄基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.19g, 6.70mmol, 34%)。LCMS (ESI) m/z: 254.2 [M-56-OH+H]⁺。

[1110] 步骤3:4-(3,5-二氟苄基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

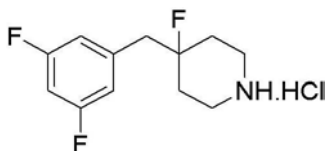
[1111]



[1112] 在氮气下向在 -78°C 下的二乙氨基三氟化硫(1.77mL, 13.4mmol)在干二氯甲烷(40mL)中的溶液中逐滴加入4-(3,5-二氟苄基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.19g, 6.7mmol)在干二氯甲烷(20mL)中的溶液。在加入之后,将反应升温至环境温度并搅拌2小时。将反应用水性饱和碳酸氢钠溶液淬灭并用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过Combi-Flash(Biotage, 40g硅胶,用石油醚中的乙酸乙酯从5%至10%洗脱)纯化以得到呈无色油状物的4-(3,5-二氟苄基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.67g, 2.04mmol, 30%)。LCMS (ESI) m/z : 274.2 $[\text{M}-56+\text{H}]^{+}$ 。

[1113] 步骤4: 4-(3,5-二氟苄基)-4-氟哌啶盐酸盐的制备

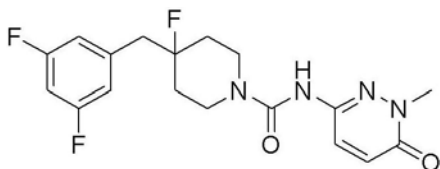
[1114]



[1115] 将4-(3,5-二氟苄基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.67g, 2.04mmol)和盐酸在1,4-二噁烷溶液(20mL, 4M)中的溶液在 25°C 下搅拌4小时。将反应溶液在真空中浓缩以得到呈白色固体的4-(3,5-二氟苄基)-4-氟哌啶盐酸盐(0.53g, 2mmol, 98%)。LCMS (ESI) m/z : 230.3 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。材料无需进一步纯化即用于下一步骤。

[1116] 步骤5: 4-(3,5-二氟苄基)-4-氟-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

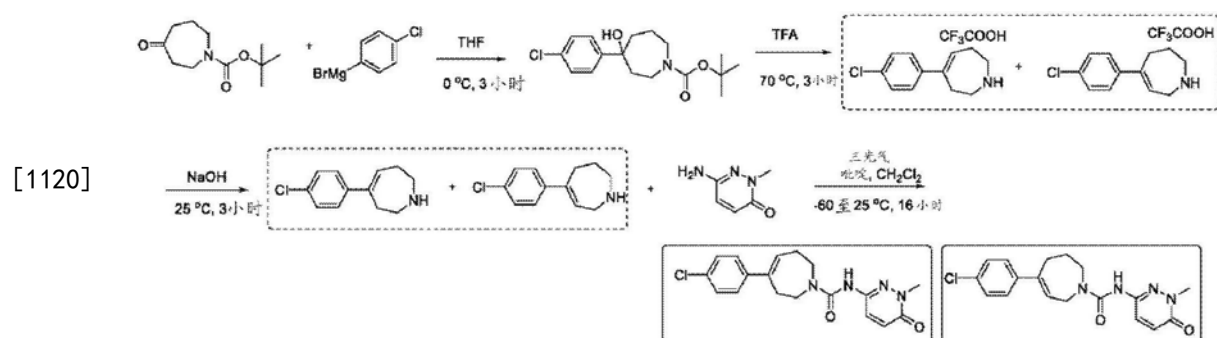
[1117]



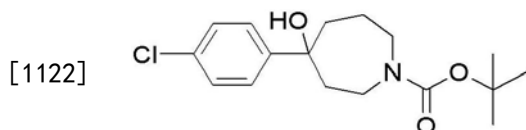
[1118] 在氩气下向在 -60°C 下的三光气(0.14g, 0.48mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(0.12g, 0.96mmol)和吡啶(0.3g, 3.84mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在 -60°C 下搅拌0.5小时,然后在 -60°C 下加入4-(3,5-二氟苄基)-4-氟哌啶盐酸盐(0.3g, 1.15mmol)和吡啶(0.36g, 4.6mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所得混合物在 25°C 下搅拌18小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用二氯甲烷(30mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18, 10 μm , 21mm x 250mm柱, 乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的4-(3,5-二氟苄基)-4-氟-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(25mg, 0.013mmol, 7%)。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.78(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.42(m, 1H), 6.91-7.07(m, 3H), 4.02(d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 3.70(s, 3H), 3.12-3.24(m, 2H), 3.08(d, $J=19.6\text{Hz}$, 2H), 1.67-1.90(m, 4H); LCMS (ESI) m/z : 381.1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

[1119] 实施例79. 4-(4-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-2,3,6,7-四

氢-1H-氮杂 草 -1-羧酰胺(化合物133)和5-(4-氯苯基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂 草 -1-羧酰胺(化合物134)

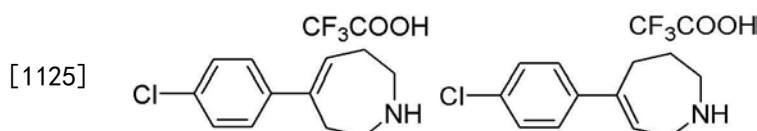


[1121] 步骤1:4-(4-氯苯基)-4-羟基氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯的制备



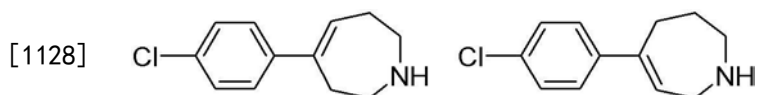
[1123] 向在0°C下的4-氧代氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(2.0g, 9.38mmol)在干四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入(4-氯苯基)溴化镁(12.2mL, 在四氢呋喃中1.0M)。将混合物在0°C下搅拌3小时,然后用氯化铵(100mL)淬灭,并且将水层用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化以得到呈黄色油状物的4-(3,5-二氟苯基)-4-羟基氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(1.0g, 3.07mmol, 33%)。LCMS (ESI) m/z : 348.1 $[M+Na]^+$ 。

[1124] 步骤2:4-(4-氯苯基)-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂 草 2,2,2-三氟乙酸和5-(4-氯苯基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂 草 2,2,2-三氟乙酸的制备



[1126] 将4-(3,5-二氟苯基)-4-羟基氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(1.5g, 4.6mmol)在2,2,2-三氟乙酸(20mL)中的悬浮液在70°C下搅拌3小时。将反应混合物浓缩以得到呈白色固体的4-(4-氯苯基)-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂 草 2,2,2-三氟乙酸和5-(4-氯苯基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂 草 2,2,2-三氟乙酸(1.3g, 4.04mmol, 88%)的混合物。LCMS (ESI) m/z : 208.2 $[M+H]^+$ 。

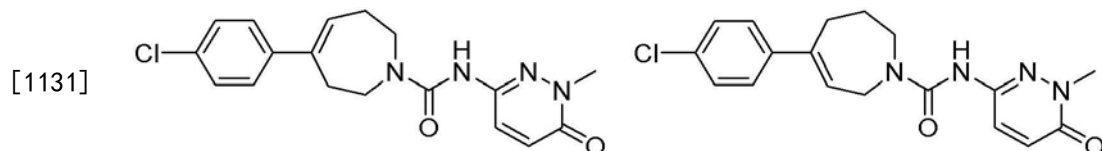
[1127] 步骤3:4-(4-氯苯基)-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂 草 和5-(4-氯苯基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂 草 的制备



[1129] 将(E)-4-(4-氯苯基)-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂 草 2,2,2-三氟乙酸和(E)-5-(4-氯苯基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂 草 2,2,2-三氟乙酸(500mg, 1.55mmol)和氢氧化钠(248mg, 6.2mmol)在水(20mL)中的溶液在25°C下搅拌3小时。将反应混合物用二氯甲烷(100mL x 5)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱

(硅胶,二氯甲烷/甲醇100/0至100/25)纯化以得到呈白色固体的4-(4-氯苄基)-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂^①和5-(4-氯苄基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂^②(300mg,1.44mmol,93%)。LCMS (ESI) m/z:208.2[M+H]⁺。

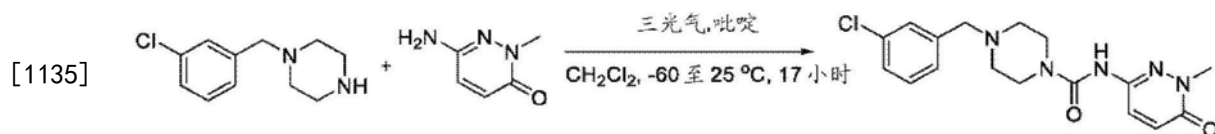
[1130] 步骤4:4-(4-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂^①-1-羧酰胺和5-(4-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂^②-1-羧酰胺的制备



[1132] 在氩气下在-60℃下向三光气(395mg,1.33mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(332mg,2.65mmol)和吡啶(838mg,10.6mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌0.5小时,然后在-60℃下加入(E)-4-(4-氯苄基)-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂^①和(E)-5-(4-氯苄基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂^②(550mg,2.65mmol)和吡啶(838mg,10.6mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌20小时。将反应用水(100mL)淬灭,并且将水层用二氯甲烷(100mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇100/0至100/25)纯化以得到呈黄色固体的4-(4-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂^①-1-羧酰胺和5-(4-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂^②-1-羧酰胺(600mg,1.67mmol,63%)。

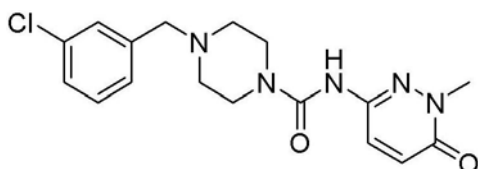
[1133] 将黄色固体溶解在最小量的甲醇中并通过手性HPLC(SFC-80,Ad 20x 250mm,10μm柱;CO₂/甲醇中的0.2%氨,75/25)纯化以得到呈黄色固体的4-(4-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂^①-1-羧酰胺(192.8mg,0.54mmol,32%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ9.16(s,1H),7.66(d,J=10.0Hz,1H),7.37(s,4H),6.88(d,J=9.6Hz,1H),6.06(t,J=5.6Hz,1H),3.69(t,J=5.2Hz,2H),3.57-3.62(m,5H),2.73(s,2H),2.47-2.51(m,2H);LCMS (ESI) m/z:359.1[M+H]⁺;以及呈黄色固体的5-(4-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂^②-1-羧酰胺(115.4mg,0.32mmol,19%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ9.13(s,1H),7.64(d,J=9.6Hz,1H),7.38(s,4H),6.87(d,J=9.6Hz,1H),6.14(t,J=4.8Hz,1H),4.13(d,J=4.8Hz,2H),3.68(t,J=5.6Hz,2H),3.56(s,3H),2.64(t,J=4.8Hz,2H),1.88(s,2H);LCMS (ESI) m/z:359.1[M+H]⁺。

[1134] 实施例80. 4-(3-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌嗪-1-羧酰胺(化合物130)的制备



[1136] 步骤1:4-(3-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌嗪-1-羧酰胺的制备

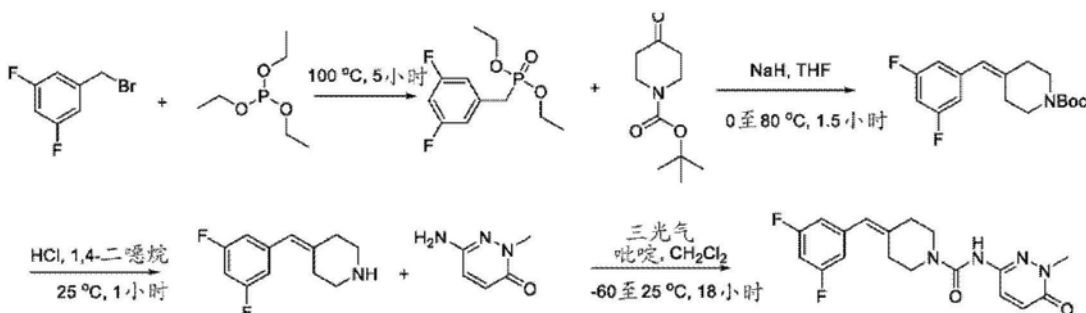
[1137]



[1138] 在氩气下向在 -60°C 下的三光气(139mg, 0.47mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(176mg, 1.41mmol)和吡啶(297mg, 3.76mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在 -60°C 下搅拌30分钟并加入1-(3-氯苄基)哌嗪(200mg, 0.94mmol)和吡啶(297mg, 3.76mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。将所得混合物在 25°C 下搅拌17小时。将反应混合物用水(20mL)淬灭并用二氯甲烷(10mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中, 并经由制备型HPLC(Boston C18, $10\mu\text{m}$, $21\text{mm} \times 250\text{mm}$ 柱; 乙腈/0.01%水性三氟乙酸)纯化以得到呈白色固体的4-(3-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌嗪-1-羧酰胺(36.8mg, 0.10mmol, 11%)。 ^1H NMR(400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.27(s, 1H), 7.62(d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.34(ddt, $J=16.1, 14.5, 6.4\text{Hz}$, 4H), 6.87(d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 3.55(s, 3H), 3.51(s, 2H), 3.47-3.38(m, 4H), 2.40-2.26(m, 4H); LCMS(ESI) m/z : 362.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

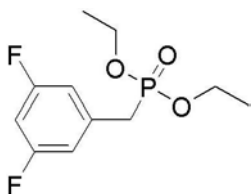
[1139] 实施例81. 4-(3,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)哌嗪-1-羧酰胺(化合物33)的制备

[1140]



[1141] 步骤1: 3,5-二氟苄基膦酸二乙酯的制备

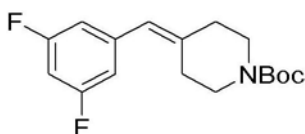
[1142]



[1143] 将1-(溴甲基)-3,5-二氟苯(4.14g, 20mmol)和亚磷酸三乙酯(3.32g, 20mmol)的溶液在 100°C 下搅拌5小时。将反应混合物浓缩以得到呈无色油状物的3,5-二氟苄基膦酸二乙酯(5.17g, 19.6mmol, 97.9%)。LCMS(ESI) m/z : 265.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1144] 步骤2: 4-(3,5-二氟苄基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的制备

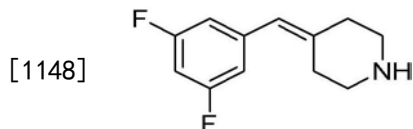
[1145]



[1146] 向在 0°C 下的4-(4-氟苄基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.8g, 18.2mmol)和4-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.34g, 21.8mmol)在四氢呋喃(90mL)中的溶液中加入氢化钠(2.55g, 63.7mmol, 在矿物油中60%)。将反应混合物在 80°C 下搅拌2小时, 然后倒入冰水中并用乙酸

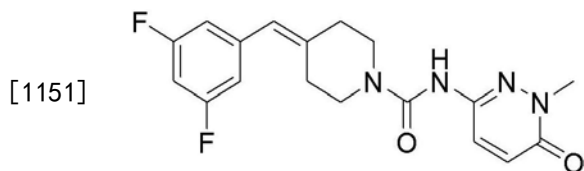
乙酯 (50mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=20/1) 纯化以得到呈无色油状物的 4-(3,5-二氟亚苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.1g, 6.83mmol, 38%)。LCMS (ESI) m/z: 254.1 [M-56+H]⁺。

[1147] 步骤3: 4-(3,5-二氟亚苄基)哌啶的制备



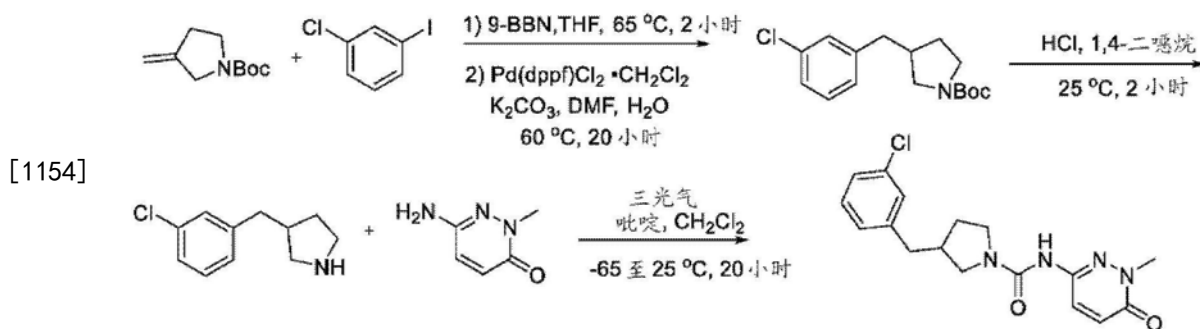
[1149] 将 4-(3,5-二氟亚苄基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.1g, 6.8mmol) 和盐酸在二噁烷溶液 (14mL, 4M) 和二氯甲烷 (14mL) 中的溶液在 25℃ 下搅拌 1 小时。将挥发物在减压下浓缩。将粗残余物用乙醚 (100mL) 处理以得到沉淀物, 将所述沉淀物过滤。将固体溶解在水性碳酸氢钠溶液 (50mL) 中并用二氯甲烷 (100mL x 2) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩以产生粗 4-(3,5-氟亚苄基)哌啶 (1.3g, 6.2mmol, 92%)。LCMS (ESI) m/z: 210.1 [M+H]⁺。此材料无需另外纯化即用于下一步骤。

[1150] 步骤4: 4-(3,5-二氟亚苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

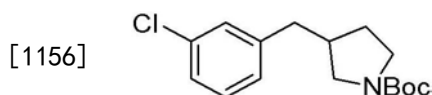


[1152] 在氩气下向在 -60℃ 下的三光气 (148mg, 0.5mmol) 在二氯甲烷 (6mL) 中的溶液中加入在二氯甲烷 (12mL) 中的 6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮 (125mg, 1mmol) 和吡啶 (316mg, 4mmol)。将混合物在 -60℃ 下搅拌 0.5 小时, 然后在 -60℃ 下加入 4-(3,5-二氟亚苄基)哌啶 (209mg, 1mmol) 和吡啶 (380mg, 4.8mmol) 在二氯甲烷 (7mL) 中的溶液。将所得混合物在 25℃ 下搅拌 3 小时。将反应用水 (30mL) 淬灭, 并且将水层用二氯甲烷 (30mL x 2) 萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的 N,N-二甲基甲酰胺中, 并通过制备型 HPLC (BOSTON pHlex ODS, 10μm, 21.2mm x 250mm, 乙腈/0.1% 水性甲酸) 纯化以产生呈黄色固体的 4-(3,5-二氟亚苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺 (70.7mg, 0.20mmol, 20%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.35 (s, 1H), 7.65 (d, J=10Hz, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.89 (d, J=10.4Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.54 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.48 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.45 (t, J=5.4Hz, 2H), 2.36 (t, J=5.6Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 361.1 [M+H]⁺。

[1153] 实施例 82. 3-(3-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺 (化合物 25)

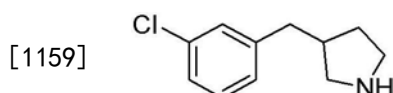


[1155] 步骤1: 3-(3-氯苄基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备



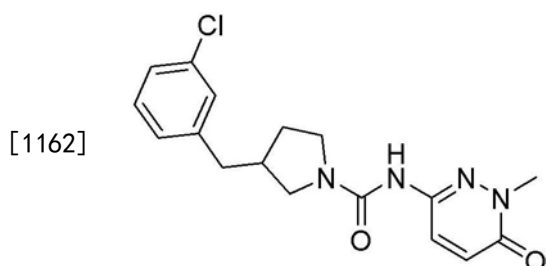
[1157] 在氩气下向在25℃下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(11.5mL, 5.73mmol, 0.5M)中的溶液中加入3-亚甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.0g, 5.46mmol)。将混合物在65℃下搅拌2小时。将混合物冷却至25℃并在25℃下加入到1-氯-3-碘苯(1.3g, 5.46mmol)、碳酸钾(981mg, 7.1mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(446mg, 0.546mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(8mL/1mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃下加热20小时。将反应用1N水性氢氧化钠溶液淬灭并在25℃下搅拌1小时。将反应溶液用乙酸乙酯(100mL)稀释并用盐水(50mL x 2)洗涤。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化以得到呈红色油状物的3-(3-氯苄基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.3g, 4.39mmol, 81%)。LCMS (ESI) m/z: 318.1 [M+Na]⁺。

[1158] 步骤2: 3-(3-氯苄基)吡咯烷的制备



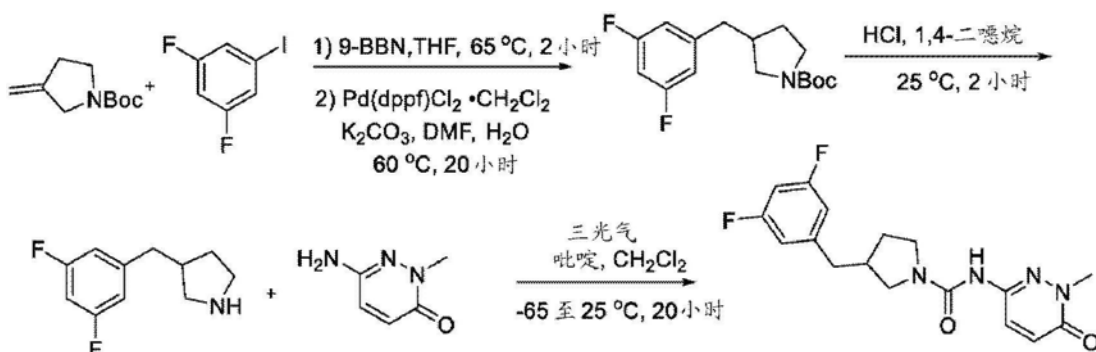
[1160] 将3-(3-氯苄基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.3g, 4.39mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(20mL, 4M)中的溶液在25℃下搅拌3小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物用饱和碳酸氢钠水性溶液(50mL)稀释并且用乙酸乙酯(60mL x 5)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇100/0至100/20)纯化以得到呈黄色油状物的3-(3-氯苄基)吡咯烷(505mg, 2.58mmol, 59%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.34-7.08 (m, 4H), 3.02-2.79 (m, 3H), 2.69 (d, J=7.6Hz, 2H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.45-2.27 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.54-1.36 (m, 1H); LCMS (ESI) m/z: 196.2 [M+H]⁺。

[1161] 步骤3: 3-(3-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺的制备



[1163] 在氩气下向在 -60°C 下的三光气(190mg, 0.64mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(160mg, 1.28mmol)和吡啶(405mg, 5.12mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在 -60°C 下搅拌30分钟并加入3-(3-氯苄基)吡咯烷(250mg, 1.28mmol)和吡啶(405mg, 5.12mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所得混合物在 25°C 下搅拌20小时。将反应用水(50mL)淬灭并用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中, 并通过制备型HPLC(Boston C18, 10 μm , 21mm x 250mm柱, 乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈黄色固体的3-(3-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺(81mg, 0.23mmol, 18%)。 ^1H NMR(400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 8.93(s, 1H), 7.73(d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.16(m, 4H), 6.88(d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 3.55(s, 3H), 3.55-3.40(m, 2H), 3.39-3.23(m, 1H), 3.08-2.96(m, 1H), 2.75-2.62(m, 2H), 2.48-2.37(m, 1H), 1.98-1.84(m, 1H), 1.64-1.47(m, 1H); LCMS(ESI) m/z : 347.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

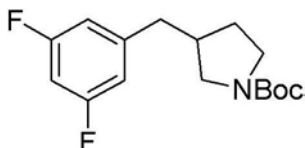
[1164] 实施例83. 3-(3,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺(化合物26)



[1165]

[1166] 步骤1: 3-(3,5-二氟苄基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备

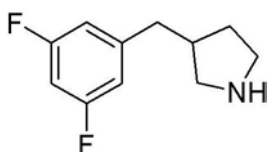
[1167]



[1168] 在氩气下向在 25°C 下的9-硼双环[3.3.1]壬烷在四氢呋喃(4.16mL, 2.08mmol, 0.5M)的溶液中加入3-亚甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(381mg, 2.08mmol)。将混合物在 65°C 下搅拌2小时。将反应混合物冷却至 25°C 并加入到1,3-二氟-5-碘苯(500mg, 2.08mmol)、碳酸钾(373mg, 2.7mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钼(II)二氯甲烷络合物(171mg, 0.21mmol)在N,N-二甲基甲酰胺/水(8mL/1mL)中的溶液中。将所得混合物在 60°C 下加热20小时。将反应用1N水性氢氧化钠溶液淬灭并在 25°C 下搅拌1小时。将反应溶液用乙酸乙酯(100mL)稀释并用盐水(50mL x 2)洗涤。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化以得到呈红色油状物的3-(3,5-二氟苄基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(510mg, 1.72mmol, 82%)。

[1169] 步骤2: 3-(3,5-二氟苄基)吡咯烷的制备

[1170]



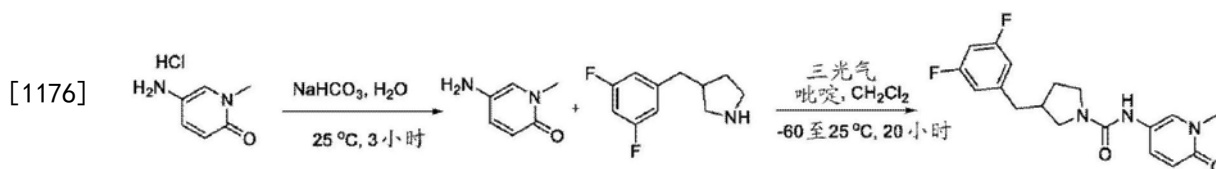
[1171] 将3-(3,5-二氟苄基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.0g, 3.36mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(20mL, 4M)中的溶液在25℃下搅拌3小时。将反应混合物在真空中浓缩。在25℃下将残余物用饱和碳酸钠水性溶液(50mL)稀释并用乙酸乙酯(60mL x 5)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶, 二氯甲烷/甲醇100/0至100/20)纯化以得到呈黄色油状物的3-(3,5-二氟苄基)吡咯烷(305mg, 1.55mmol, 45%)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ6.92-6.81(m, 2H), 6.81-6.73(m, 1H), 3.04-2.95(m, 2H), 2.95-2.84(m, 1H), 2.71(d, J=7.6Hz, 2H), 2.56-2.49(m, 1H), 2.46-2.34(m, 1H), 1.98-1.86(m, 1H), 1.55-1.41(m, 1H); LCMS(ESI) m/z: 198.1 [M+H]⁺。

[1172] 步骤3: 3-(3,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺的制备

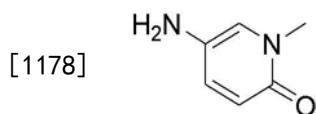


[1174] 在氩气下向在-60℃下的三光气(77mg, 0.26mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(64mg, 0.51mmol)和吡啶(161mg, 2.04mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌30分钟并加入3-(3,5-二氟苄基)吡咯烷(100mg, 0.51mmol)和吡啶(161mg, 2.04mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌20小时。将反应混合物用水(40mL)淬灭并用二氯甲烷(30mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中, 并通过制备型HPLC(Boston C18, 10μm, 21mm x 250mm柱, 乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的3-(3,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺(47.6mg, 0.14mmol, 18%)。¹H NMR(400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ8.90(s, 1H), 7.73(d, J=9.9Hz, 1H), 7.13-6.95(m, 3H), 6.87(d, J=9.9Hz, 1H), 3.55(s, 3H), 3.54-3.42(m, 2H), 3.35-3.33(m, 1H), 3.03(t, J=9.3Hz, 1H), 2.78-2.62(m, 2H), 2.49-2.41(m, 1H), 1.99-1.82(m, 1H), 1.64-1.48(m, 1H); LCMS(ESI) m/z: 349.2 [M+H]⁺。

[1175] 实施例84. 3-(3,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺(化合物3)



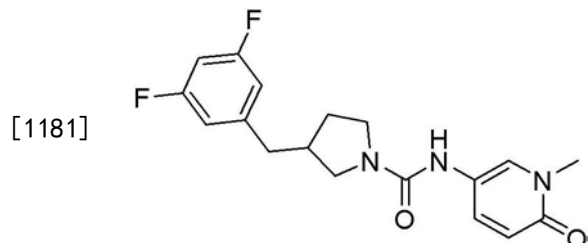
[1177] 步骤1: 5-氨基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮的制备



[1179] 将5-氨基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮盐酸盐(2.0g, 12.5mmol)和碳酸氢钠(2.09g, 24.9mmol)在水(50mL)中的溶液在25℃下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩。将粗残

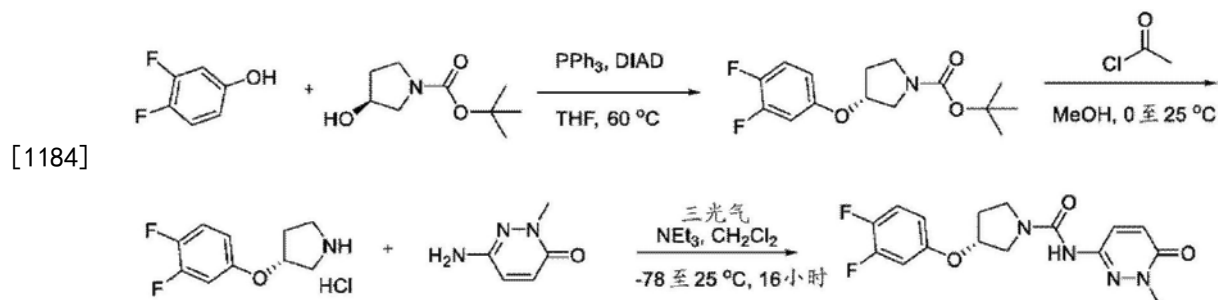
余物用乙醇(200mL)处理,并且将反应混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物过滤并用乙醇(200mL)洗涤。将滤液浓缩并在真空中干燥以得到呈黑色固体的5-氨基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.55g,12.5mmol,100%)。此材料无需进一步纯化即用于下一步骤。

[1180] 步骤2:3-(3,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺的制备

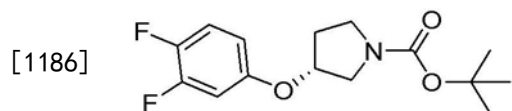


[1182] 在氩气下向在-60℃下的三光气(119mg,0.40mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入5-氨基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(98mg,0.79mmol)和吡啶(250mg,3.16mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌30分钟并加入3-(3,5-二氟苄基)吡咯烷(155mg,0.79mmol)和吡啶(250mg,3.16mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌20小时。将反应用水(50mL)淬灭并用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,10μm,21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的3-(3,5-二氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺(48.2mg,0.14mmol,18%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ7.84(s,1H),7.75(d,J=2.8Hz,1H),7.42(dd,J=9.7,2.9Hz,1H),7.10-6.97(m,3H),6.31(d,J=9.5Hz,1H),3.50-3.39(m,2H),3.38(s,3H),3.30-3.20(m,1H),3.00-2.92(m,1H),2.75-2.68(m,2H),2.49-2.44(m,1H),1.98-1.86(m,1H),1.64-1.50(m,1H);LCMS(ESI)m/z:348.1[M+H]⁺。

[1183] 实施例85.(3R)-3-(3,4-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺(化合物27)



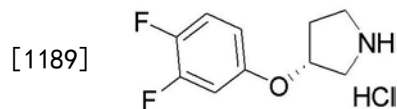
[1185] 步骤1:(3R)-3-(3,4-二氟苯氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备



[1187] 向3,4-二氟苯酚(347mg,2.67mmol)、(3S)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500mg,2.67mmol)和三苯基膦(768mg,2.93mmol)在四氢呋喃(6.7mL)中的冰冷溶液中加入偶氮二羧酸二异丙酯(576μL,2.93mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌48小时,然后在减压下浓缩。将粗油状物用乙醚(10mL)稀释并加入1M水性氢氧化钠(10mL)。将水层用乙醚(10mL x 2)萃

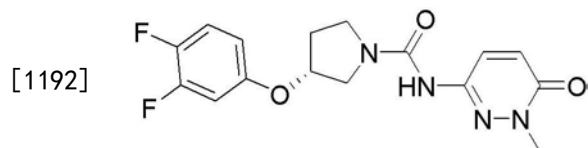
取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗材料经由柱色谱 (ISCO, 24g 硅胶, 己烷中的0%-20%乙酸乙酯20分钟内的梯度) 纯化以得到呈黄色固体的 (3R) -3- (3, 4-二氟苯氧基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.638g, 2.13mmol, 80%)。LCMS (ESI) m/z : 300.3 $[M+H]^+$ 。

[1188] 步骤2: (3R) -3- (3,4-二氟苯氧基) 吡咯烷盐酸盐的制备



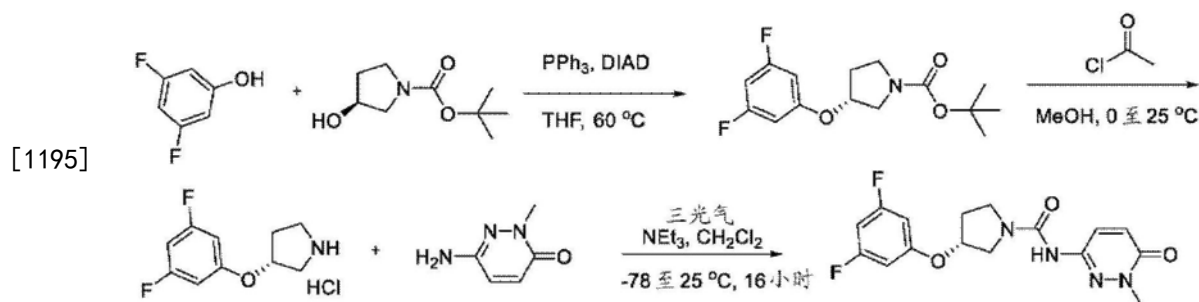
[1190] 向在0℃下的 (3R) -3- (3,4-二氟苯氧基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.638g, 2.13mmol) 在甲醇 (7.10mL) 中的溶液中逐滴加入乙酰氯 (756μL, 10.6mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌2小时。将挥发物在真空中浓缩以得到呈浅棕色固体的 (3R) -3- (3,4-二氟苯氧基) 吡咯烷盐酸盐 (370mg, 1.57mmol, 74%)。材料无需另外纯化即用于下一步骤。¹H NMR (300MHz, 甲醇- d_4) δ 10.14 (s, 2H), 7.09 (q, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.77 (ddd, $J=11.5, 6.5, 2.9$ Hz, 1H), 6.63 (dtd, $J=8.4, 3.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.52 (d, $J=23.4$ Hz, 4H), 2.46-2.09 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 200.1 $[M+H]^+$ 。

[1191] 步骤3: (3R) -3- (3,4-二氟苯氧基) -N- (1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基) 吡咯烷-1-羧酰胺的制备



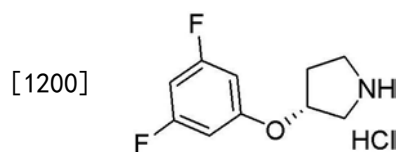
[1193] 向在-78℃下的三光气 (31.3mg, 0.106mmol) 在亚甲基氯 (1.06mL) 中的溶液中加入 6-氨基-2-甲基-2,3-二氢哒嗪-3-酮 (27.8mg, 0.223mmol) 和三乙胺 (118μL, 0.848mmol) 在亚甲基氯 (530μL) 中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌2小时, 然后加入 (3R) -3- (3,4-二氟苯氧基) 吡咯烷盐酸盐 (0.050g, 0.212mmol) 和三乙胺 (118μL, 0.848mmol) 在亚甲基氯 (530μL) 中的溶液。将反应混合物升温至室温并搅拌18小时。将反应用水 (10mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (5mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗材料通过柱色谱 (ISCO, 硅胶, 12g, 0%-4% 甲醇/二氯甲烷, 20分钟内的梯度) 纯化以得到呈黄色固体的 (3R) -3- (3,4-二氟苯氧基) -N- (1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基) 吡咯烷-1-羧酰胺 (61.6mg, 0.176mmol, 83%)。¹H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 7.73 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.37 (dt, $J=10.6, 9.3$ Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J=12.8, 6.7, 3.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.80 (dtd, $J=9.0, 3.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.63 (m, 6H), 3.51-3.36 (m, 1H), 2.23-2.00 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 351.2 $[M+H]^+$ 。

[1194] 实施例86. (3R) -3- (3,5-二氟苯氧基) -N- (1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基) 吡咯烷-1-羧酰胺 (化合物28) 的制备



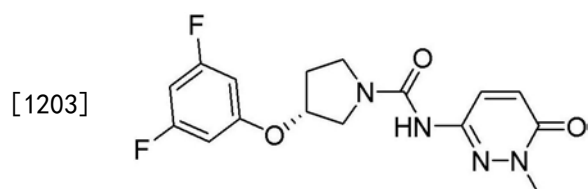
[1198] 向在60℃下的3,5-二氟苯酚(347mg, 2.67mmol)、(3S)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500mg, 2.67mmol)和三苯基膦(768mg, 2.93mmol)在四氢呋喃(6.67mL)中的冰冷溶液中逐滴加入偶氮二羧酸二异丙酯(576μL, 2.93mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌48小时,然后在减压下浓缩。将粗油状物用乙醚(10mL)稀释,然后加入1M水性氢氧化钠(10mL)。将水层用乙醚(10mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩(ISCO, 24g硅胶, 己烷中的0%-20%乙酸乙酯20分钟内的梯度)以得到呈无色油状物的(3R)-3-(3,5-二氟苯氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(650mg, 2.17mmol, 81%)。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ6.51-6.30(m, 3H), 3.70-3.40(m, 1H), 2.29-2.03(m, 1H), 1.44(m, 3H); LCMS(ESI) m/z: 244.1[M+H]⁺。

[1199] 步骤2: (3R)-3-(3,5-二氟苯氧基)吡咯烷盐酸盐的制备



[1201] 向在0℃下的(3R)-3-(3,5-二氟苯氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.650g, 2.17mmol)在甲醇(7.2mL)中的溶液中逐滴加入乙酰氯(770μL, 10.8mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌2小时。将挥发物在真空中浓缩以得到呈浅棕色固体的(3R)-3-(3,5-二氟苯氧基)吡咯烷盐酸盐(509mg, 2.15mmol, 99%)。材料无需另外纯化即用于下一步骤。¹H NMR(300MHz, 甲醇-d₄) δ10.17(s, 2H), 6.60-6.33(m, 3H), 5.00(s, 1H), 3.75-3.34(m, 4H), 2.49-2.08(m, 2H); LCMS(ESI) m/z: 200.1[M+H]⁺。

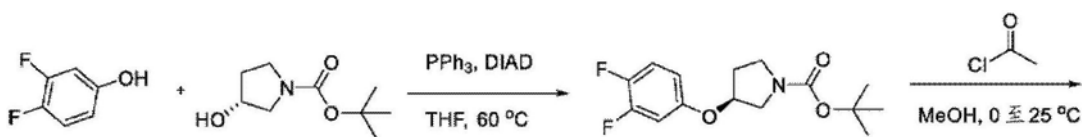
[1202] 步骤3: (3R)-3-(3,5-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺的制备



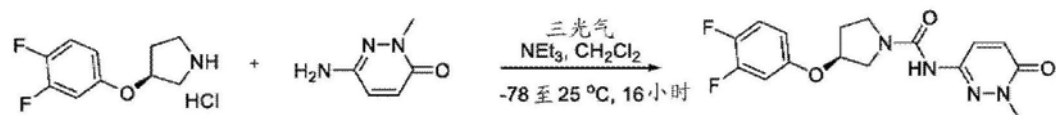
[1204] 向在-78℃下的三光气(62.9mg, 0.212mmol)在亚甲基氯(2.12mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基-2,3-二氢哒嗪-3-酮(55.7mg, 0.446mmol)和三乙胺(235μL, 1.69mmol)在亚甲基氯(1.1mL)中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌2小时,然后加入(3R)-3-(3,5-二氟苯氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(650mg, 2.17mmol)。

基)吡咯烷盐酸盐(0.100g,0.424mmol)和三乙胺(235 μ L,1.69mmol)在亚甲基氯(1.06mL)中的溶液。将反应混合物升温至室温并搅拌18小时。将反应用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(5mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗材料通过柱色谱(ISCO,硅胶,12g,0%-4%甲醇/二氯甲烷,20分钟内的梯度)纯化以得到呈黄色固体的(3R)-3-(3,5-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺(54.5mg,0.156mmol,37%)。¹H NMR(300MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 9.08(s,1H),7.73(d,J=9.9Hz,1H),6.94-6.83(m,1H),6.83-6.72(m,3H),5.12(s,1H),3.55(m,6H),3.50-3.37(m,1H),2.09(s,2H);LCMS(ESI)m/z:351.2[M+H]⁺。

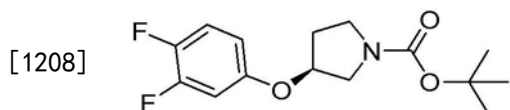
[1205] 实施例87. (3S)-3-(3,4-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺(化合物29)的制备



[1206]

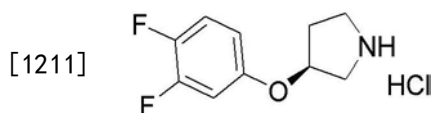


[1207] 步骤1: (3S)-3-(3,4-二氟苯氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备



[1209] 向在25 $^{\circ}$ C下的3,4-二氟苯酚(0.250g,1.92mmol)、(3R)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(359mg,1.92mmol)和三苯基膦(553mg,2.11mmol)在四氢呋喃(4.80mL)中的冰冷溶液中逐滴加入偶氮二羧酸二异丙酯(414 μ L,2.11mmol)。将反应混合物在60 $^{\circ}$ C下搅拌48小时,然后在减压下浓缩。将粗油状物用乙醚(10mL)稀释,然后加入1M水性氢氧化钠(10mL)。将水层用乙醚(10mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗材料经由柱色谱(ISCO,24g硅胶,己烷中的0%-20%乙酸乙酯20分钟内的梯度)纯化以得到呈黄色固体的(3S)-3-(3,4-二氟苯氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(400mg,1.33mmol,70%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 7.08(dt,J=10.2,9.1Hz,1H),6.71(ddd,J=11.9,6.6,3.0Hz,1H),6.58(dtd,J=9.2,3.2,1.8Hz,1H),4.80(dq,J=6.1,2.5Hz,1H),3.68-3.41(m,4H),2.12(dtd,J=18.1,13.4,9.8Hz,2H),1.48(s,9H)。

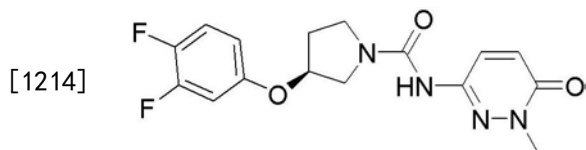
[1210] 步骤2: (3S)-3-(3,4-二氟苯氧基)吡咯烷盐酸盐的制备



[1212] 向在0 $^{\circ}$ C下的(3S)-3-(3,4-二氟苯氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.4g,1.33mmol)在甲醇(6.64mL)中的溶液中逐滴加入乙酰氯(936 μ L,13.2mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌2小时。将挥发物在真空中浓缩以得到呈浅棕色固体的(3S)-3-(3,4-二氟苯氧基)吡咯烷盐酸盐(370mg,1.57mmol,>100%)。材料无需另外纯化即用于下一步骤。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 10.14(s,2H),7.10(dt,J=9.8,9.0Hz,1H),6.79(ddd,J=11.5,6.5,

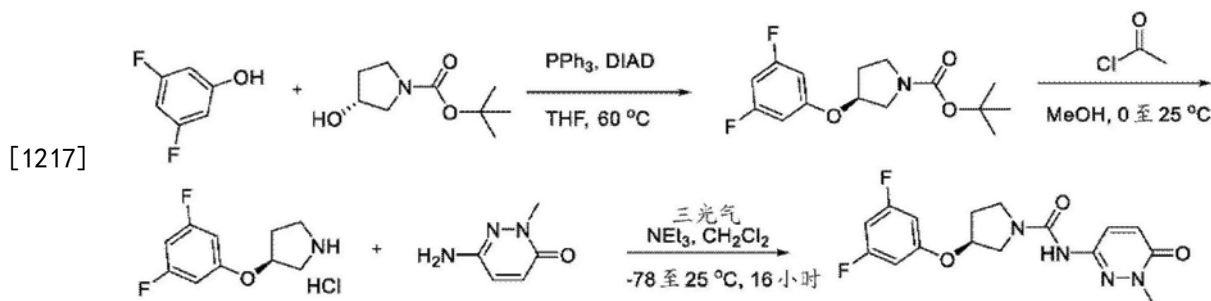
3.0Hz, 1H), 6.64 (dtd, $J=9.1, 3.2, 1.7$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 3.66-3.41 (m, 4H), 2.45-2.18 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 200.1 $[M+H]^+$ 。

[1213] 步骤3: (3S)-3-(3,4-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺的制备

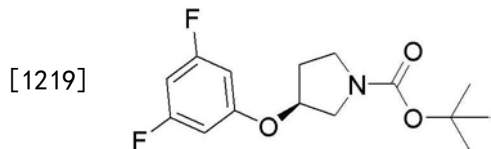


[1215] 向在-78℃下的三光气 (62.9mg, 0.212mmol) 在亚甲基氯 (2.12mL) 中的溶液中加入 6-氨基-2-甲基-2,3-二氢哒嗪-3-酮 (55.7mg, 0.446mmol) 和三乙胺 (235μL, 1.69mmol) 在亚甲基氯 (1.06mL) 中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌2小时, 然后加入 (3S)-3-(3,4-二氟苯氧基)吡咯烷盐酸盐 (0.100g, 0.424mmol) 和三乙胺 (235μL, 1.69mmol) 在亚甲基氯 (1.06mL) 中的溶液。将反应混合物升温至室温并搅拌18小时。将反应用水 (10mL) 淬灭并用乙酸乙酯 (5mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗材料通过柱色谱 (ISCO, 硅胶, 12g, 0%-4% 甲醇/二氯甲烷, 20分钟内的梯度) 纯化以得到呈黄色固体的 (3S)-3-(3,4-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺 (66.2mg, 0.189mmol, 45%)。¹H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 7.73 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 7.37 (dt, $J=10.6, 9.4$ Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J=12.8, 6.8, 3.1$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.85-6.73 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 3.64 (m, 6H), 3.52-3.38 (m, 1H), 2.13 (q, $J=9.4$ Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 351.2 $[M+H]^+$ 。

[1216] 实施例88. (3S)-3-(3,5-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺 (化合物30) 的制备



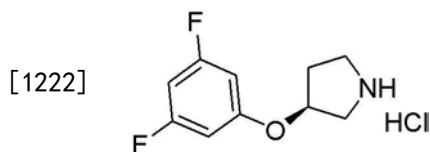
[1218] 步骤1: (3S)-3-(3,5-二氟苯氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的制备



[1220] 向在60℃下的3,5-二氟苯酚 (0.250g, 1.92mmol)、(3R)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (359mg, 1.92mmol) 和三苯基磷 (553mg, 2.11mmol) 在四氢呋喃 (4.80mL) 中的冰冷溶液中逐滴加入偶氮二羧酸二异丙酯 (414μL, 2.11mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌48小时。然后将反应混合物在减压下浓缩。将粗油状物用乙醚 (10mL) 稀释并加入1M水性氢氧化钠 (10mL)。将水层用乙醚 (10mL x 2) 萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥, 过滤并在真空中浓缩。将粗材料经由柱色谱 (ISCO, 24g, 己烷中的0%-20% 乙酸乙酯) 纯化以得到呈澄清油状物的 (3S)-3-(3,5-二氟苯氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (409mg, 1.36mmol, 71%)。¹H NMR

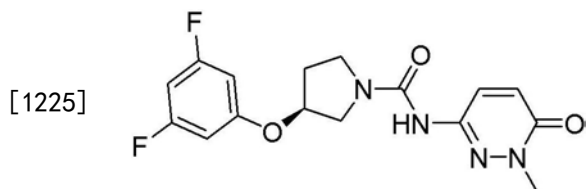
(300MHz, 氯仿-d) δ 6.51-6.31 (m, 3H), 4.83 (p, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.73-3.38 (m, 4H), 2.26-2.01 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

[1221] 步骤2: (3S)-3-(3,5-二氟苯氧基)吡咯烷盐酸盐的制备



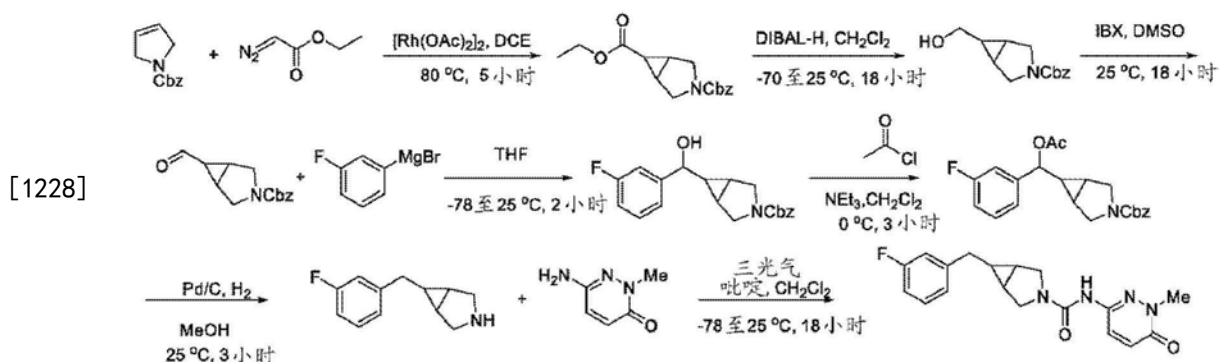
[1223] 向在0℃下的(3S)-3-(3,5-二氟苯氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.4g, 1.33mmol)在甲醇(6.64mL)中的溶液中逐滴加入乙酰氯(936 μ L, 13.2mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌2小时。将挥发物在真空中浓缩以得到呈浅棕色固体的(3S)-3-(3,5-二氟苯氧基)吡咯烷盐酸盐(310mg, 1.31mmol, 99%)。材料无需另外纯化即用于下一步骤。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ 10.02 (s, 2H), 6.47 (ddt, $J=10.7, 7.0, 2.1$ Hz, 3H), 5.02 (s, 1H), 3.58 (m, 4H), 2.34 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 200.1 $[M+H]^+$ 。

[1224] 步骤3: (3S)-3-(3,5-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺的制备

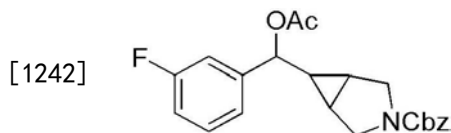


[1226] 向在-78℃下的三光气(62.9mg, 0.212mmol)在亚甲基氯(2.12mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基-2,3-二氢哒嗪-3-酮(56mg, 0.446mmol)和三乙胺(235 μ L, 1.69mmol)在亚甲基氯(1.1mL)中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌2小时, 然后加入(3S)-3-(3,5-二氟苯氧基)吡咯烷盐酸盐(0.100g, 0.424mmol)和三乙胺(235 μ L, 1.69mmol)在亚甲基氯(1.06mL)中的溶液。将反应混合物升温至室温并搅拌18小时。将反应用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(5mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗材料通过柱色谱(ISCO, 硅胶, 12g, 0%-4%甲醇/二氯甲烷, 20分钟内的梯度)纯化以得到呈黄色固体的(3S)-3-(3,5-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)吡咯烷-1-羧酰胺(48.4mg, 0.138mmol, 33%)。¹H NMR(300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.08 (s, 1H), 7.73 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 6.84-6.71 (m, 3H), 5.12 (s, 1H), 3.55 (s, 6H), 3.50-3.37 (m, 1H), 2.25-2.01 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 351.2 $[M+H]^+$ 。

[1227] 实施例89. 6-(3-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酰胺(化合物135)的制备

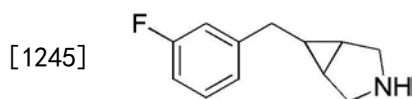


备



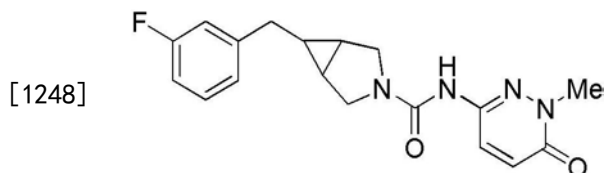
[1243] 向在0℃下的6-((3-氟苄基)(羟基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸苄酯(800mg, 5.6mmol)和三乙胺(2.5mL, 16.8mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物中加入在二氯甲烷(10mL)中的乙酰氯(1mL, 14mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌3小时。加入水并且将水层用二氯甲烷(50mL)萃取。将合并的有机层在真空中浓缩,并且将残余物通过柱色谱(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化以得到呈黄色油状物的6-(乙酰氧基(3-氟苄基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸苄酯(400mg, 0.985mmol, 18%)。LCMS (ESI) m/z : 406.1 $[M+Na]^+$ 。

[1244] 步骤6: 6-(3-氟苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷的制备



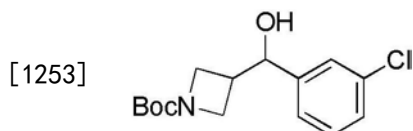
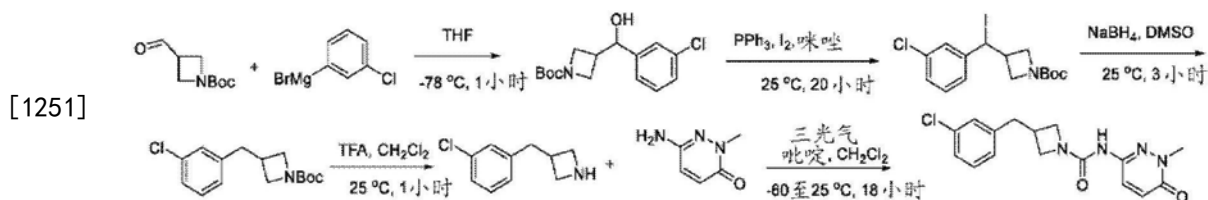
[1246] 向6-(乙酰氧基(3-氟苄基)甲基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸苄酯(400mg, 1.04mmol)在甲醇(40mL)中的溶液中加入钯碳(300mg, 10重量%)。在氢气氛下将反应混合物在25℃下搅拌3小时。将混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物用二氯甲烷(50mL)和水(30mL)稀释,并且将水层用1N盐酸调节至pH 3。将水层用碳酸氢钠调整至pH约8并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以得到呈黄色油状物的粗6-(3-氟苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷(170mg, 0.884mmol, 85%)。LCMS (ESI) m/z : 192.2 $[M+H]^+$ 。

[1247] 步骤7: 6-(3-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酰胺的制备



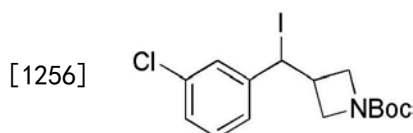
[1249] 向在-78℃下的6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(85mg, 0.68mmol)在吡啶(215mg, 2.72mmol)和二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入三光气(100mg, 0.68mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将反应搅拌0.5小时,然后加入在吡啶(215mg, 2.72mmol)和二氯甲烷(5mL)中的6-(3-氟苄基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷(130mg, 0.68mmol)。将混合物在25℃下搅拌18小时。加入水(30mL)并且将水层用二氯甲烷(30mL x 2)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18, 10 μ m, 21mm x 250mm柱,乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈黄色固体的6-(3-氟苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酰胺(42.9mg, 0.125mmol, 18%)。¹H NMR(400 MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ : 8.88(s, 1H), 7.67(d, J =10Hz, 1H), 7.34-7.30(m, 1H), 7.12-7.10(m, 2H), 7.02(t, J =8.0Hz, 1H), 6.87(d, J =10Hz, 1H), 3.63-3.60(m, 4H), 3.54(s, 3H), 2.59(d, J =7.2Hz, 2H), 1.55(m, 2H), 0.79(m, 1H); LCMS (ESI) m/z : 343.2 $[M+H]^+$ 。

[1250] 实施例90. 3-(3-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酰胺(化合物22)的制备



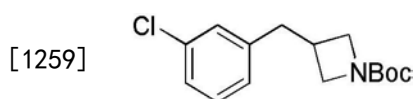
[1254] 向在-78℃下的3-甲酰基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(800mg, 4.3mmol)在干四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入(3-氯苄基)溴化镁(10.8mL, 在四氢呋喃中0.4M)。将反应混合物在-78℃下搅拌1小时。将反应混合物用水性饱和氯化铵(50mL)淬灭, 并且将水层用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化以得到呈无色油状物的3-((3-氯苄基)(羟基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(700mg, 2.19mmol, 51%)。LCMS (ESI) m/z: 320.1 [M+Na]⁺。

[1255] 步骤2: 3-((3-氯苄基)碘甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备



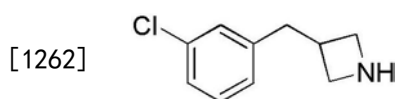
[1257] 将三苯基膦(1.3g, 5.0mmol)和碘(1.26g, 5.0mmol)在丙酮(5mL)和四氢呋喃(30mL)中的悬浮液在25℃下搅拌15分钟, 然后加入咪唑(340mg, 5.0mmol), 随后加入在四氢呋喃(15mL)中的3-((3-氯苄基)(羟基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(600mg, 2.0mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌20小时。将溶剂在真空中浓缩。将粗残余物用乙酸乙酯(50mL)稀释, 并且将有机层用水性亚硫酸钠(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以得到呈棕色固体的粗3-((3-氯苄基)碘甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(2.0g, 2.0mmol, 粗品)。LCMS (ESI) m/z: 429.9 [M+Na]⁺。

[1258] 步骤3: 3-(3-氯苄基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备



[1260] 在0℃下向3-((3-氯苄基)碘甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(2.0g, 2.0mmol)在二甲基亚砜(15mL)中的混合物中加入硼氢化钠(151mg, 4.0mmol)并在25℃下搅拌3小时。加入乙酸乙酯(50mL)和水(50mL), 并且将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗材料通过柱色谱(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化以得到呈白色固体的3-(3-氯苄基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(100mg, 15%经过两个步骤)。LCMS (ESI) m/z: 282.3 [M+H]⁺。

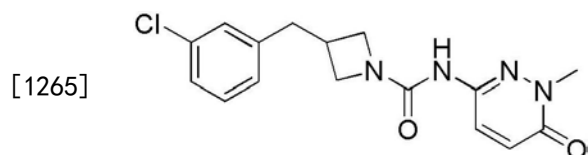
[1261] 步骤4: 3-(3-氯苄基)氮杂环丁烷的制备



[1263] 将3-(3-氯苄基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(100mg, 0.35mmol)和三氟乙酸

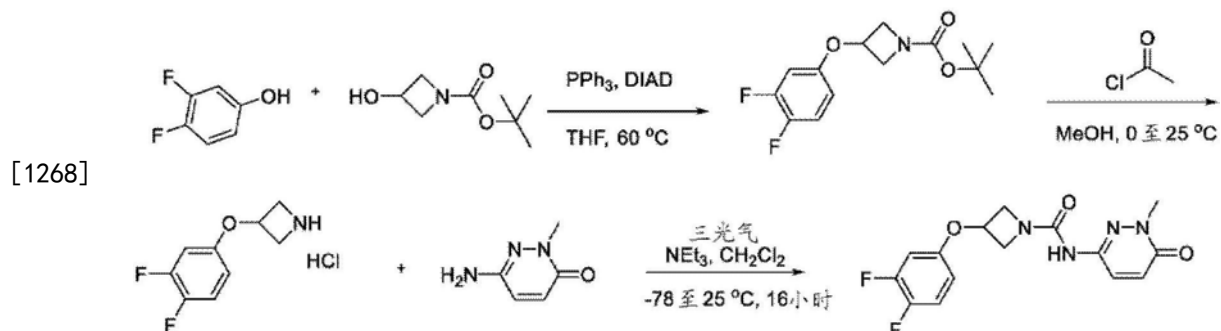
(1.0mL) 在二氯甲烷 (5mL) 中的混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。将反应混合物在真空中浓缩, 并且将残余物用二氯甲烷 (20mL) 和水 (20mL) 稀释。将水相用水性饱和碳酸氢钠调节至约 pH 9 并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩以得到呈黄色油状物的粗 3-(3-氯苄基) 氮杂环丁烷 (65mg)。LCMS (ESI) m/z : 182.1 $[M+H]^+$ 。

[1264] 步骤 5: 3-(3-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基) 氮杂环丁烷-1-羧酰胺的制备

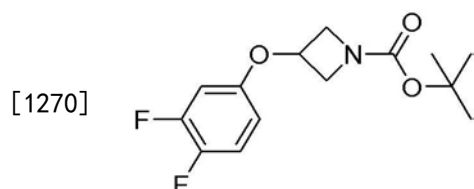


[1266] 向 -78℃ 的三光气 (53mg, 0.18mmol) 在干二氯甲烷 (3mL) 中的溶液中加入在干二氯甲烷 (4mL) 中的 6-氨基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮 (45mg, 0.36mmol) 和吡啶 (114mg, 1.44mmol)。将混合物在 -78℃ 下搅拌 0.5 小时, 然后加入在干二氯甲烷 (3mL) 中的 3-(3-氯苄基) 氮杂环丁烷 (65mg, 0.36mmol) 和吡啶 (114mg, 1.44mmol)。将反应混合物在 25℃ 下搅拌 18 小时。将反应溶液用水 (10mL) 洗涤, 并且将有机层在减压下浓缩。将粗样品溶解在最小量的 N,N-二甲基甲酰胺中, 然后通过制备型 HPLC (Boston C18, 10 μ m, 21mm x 250mm 柱, 乙腈/10mM 乙酸铵水性溶液) 纯化以得到呈白色固体的 3-(3-氯苄基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基) 氮杂环丁烷-1-羧酰胺 (23.1mg, 0.069mmol, 19%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.35 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.94 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.77 (dd, J₁=2.0Hz, J₂=8.4Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.06 (d, J=10.0Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 333.2 $[M+H]^+$ 。

[1267] 实施例 91. 3-(3,4-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基) 氮杂环丁烷-1-羧酰胺 (化合物 23) 的制备



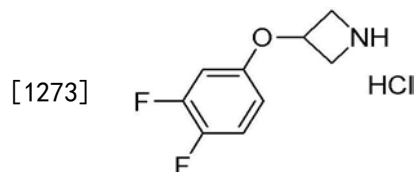
[1269] 步骤 1: 3-(3,4-二氟苯氧基) 氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的制备



[1271] 向在 0℃ 下的 3,4-二氟苯酚 (411mg, 3.16mmol)、3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (500mg, 2.88mmol) 和三苯基膦 (904mg, 3.45mmol) 在四氢呋喃 (7.19mL) 中的冰冷溶液中逐滴加入偶氮二羧酸二异丙酯 (621 μ L, 3.16mmol)。将反应在 60℃ 下搅拌 48 小时。然后将反应混合物在减压下浓缩并在水与乙醚 (50mL) 之间分配。将合并的有机层用乙醚 (20mL x 2) 洗

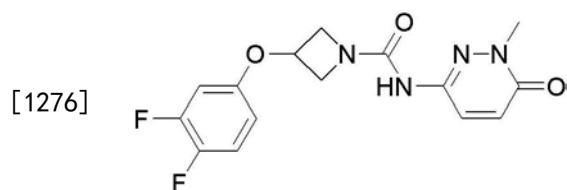
涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗材料通过柱色谱(ISCO,24g,0%-30%乙酸乙酯/己烷,20分钟内的梯度)纯化以得到呈白色固体的3-(3,4-二氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(694mg,2.43mmol,70%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 7.08(dt,J=10.0,9.0Hz,1H),6.59(ddd,J=11.6,6.5,3.0Hz,1H),6.44(dtd,J=9.1,3.2,1.8Hz,1H),4.82(tt,J=6.4,4.1Hz,1H),4.30(ddd,J=9.7,6.4,1.1Hz,2H),3.99(ddd,J=9.7,4.1,1.1Hz,2H),1.45(d,J=1.3Hz,9H);LCMS(ESI)m/z:186.1[M-Boc+H]⁺。

[1272] 步骤2:3-(3,4-二氟苯氧基)氮杂环丁烷盐酸盐的制备



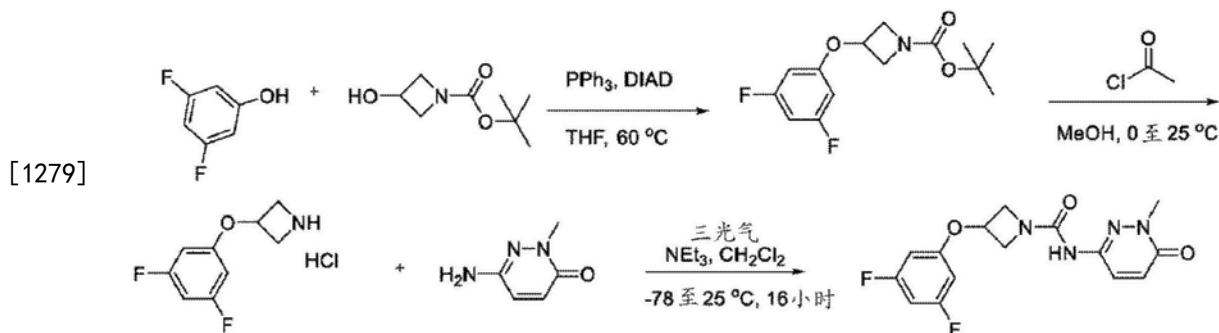
[1274] 向在0℃下的3-(3,4-二氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.695g,2.43mmol)在甲醇(8.10mL)中的溶液中逐滴加入乙酰氯(862μL,12.1mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌2小时。将挥发物在真空中浓缩以得到呈黄色固体的3-(3,4-二氟苯氧基)氮杂环丁烷盐酸盐(563mg,2.54mmol)。材料无需另外纯化即用于下一步骤。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ 10.04(s,2H),7.20-6.98(m,1H),6.63(ddd,J=11.2,6.4,3.0Hz,1H),6.55-6.34(m,1H),5.07(s,1H),4.46(s,2H),4.23(s,2H);LCMS(ESI)m/z:186.1[M+H]⁺。

[1275] 步骤3:3-(3,4-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酰胺的制备



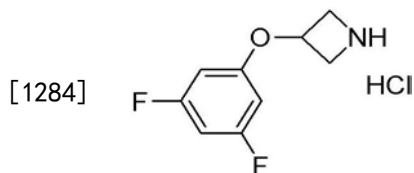
[1277] 向在-78℃下的三光气(63.5mg,0.2139mmol)在亚甲基氯(2.14mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基-2,3-二氢哒嗪-3-酮(56.3mg,0.4500mmol)和三乙胺(238μL,1.71mmol)在亚甲基氯(1.07mL)中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌2小时,然后加入3-(3,4-二氟苯氧基)氮杂环丁烷盐酸盐(0.095g,0.429mmol)和三乙胺(238μL,1.71mmol)在亚甲基氯(1.07mL)中的溶液。将反应混合物升温至室温并搅拌18小时。将反应用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(5mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗材料通过柱色谱(ISCO,硅胶,12g,0%-4%甲醇/二氯甲烷,20分钟内的梯度)纯化以得到呈黄色固体的3-(3,4-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酰胺(56.6mg,0.169mmol,39%)。¹H NMR(300MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 9.44(s,1H),7.84(d,J=9.9Hz,1H),7.39(dt,J=10.7,9.3Hz,1H),7.03(ddd,J=12.4,6.7,3.0Hz,1H),6.91(d,J=9.9Hz,1H),6.70(dtd,J=9.1,3.3,1.7Hz,1H),5.09-4.95(m,1H),4.49-4.34(m,2H),3.89(dd,J=10.0,3.7Hz,2H),3.55(s,3H);LCMS(ESI)m/z:337.2[M+H]⁺。

[1278] 实施例92. 3-(3,5-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酰胺(化合物24)的制备



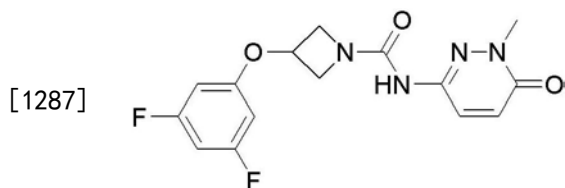
[1282] 向在0℃下的3,5-二氟苯酚(411mg,3.16mmol)、3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(500mg,2.88mmol)和三苯基膦(904mg,3.45mmol)在四氢呋喃(7.19mL)中的冰冷溶液中逐滴加入偶氮二羧酸二异丙酯(621μL,3.16mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌48小时。然后将反应混合物在减压下浓缩并在水与乙醚(50mL)之间分配。将合并的有机层用乙醚(20mL x 2)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗材料通过柱色谱(ISCO,24g,0%-30%乙酸乙酯/己烷,20分钟内的梯度)纯化以得到呈澄清油状物的3-(3,5-二氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(770mg,2.69mmol,94%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 6.47(tt,J=9.0,2.2Hz,1H),6.35-6.16(m,2H),4.83(tt,J=6.4,4.1Hz,1H),4.31(ddd,J=9.7,6.4,1.1Hz,2H),4.00(ddd,J=9.7,4.1,1.1Hz,2H),1.46(s,9H);LCMS(ESI)m/z:286.4[M+H]⁺。

[1283] 步骤2:3-(3,5-二氟苯氧基)氮杂环丁烷盐酸盐的制备



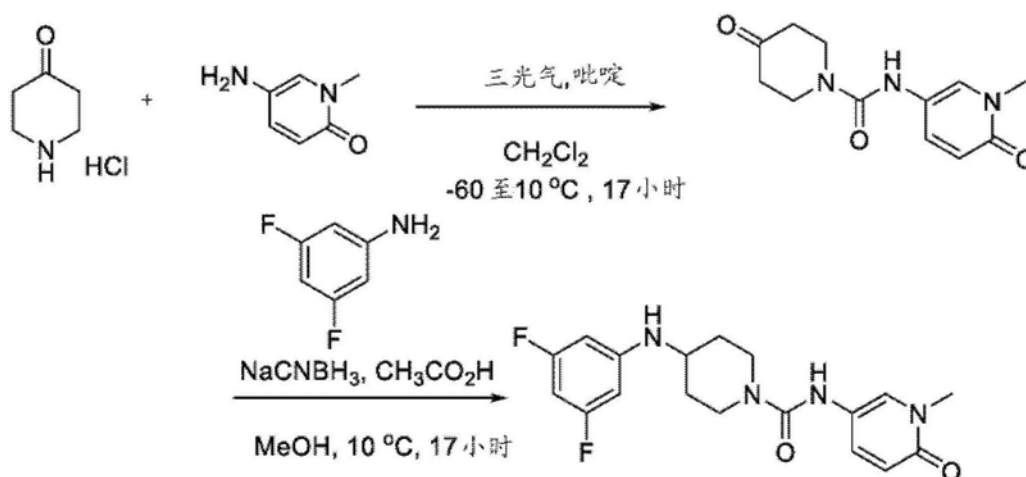
[1285] 向在0℃下的3-(3,5-二氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.695g,2.43mmol)在甲醇(8.1mL)中的溶液中逐滴加入乙酰氯(860μL,12.1mmol)。将反应混合物升温至室温并搅拌2小时。将挥发物在真空中浓缩以得到呈黄色固体的3-(3,4-二氟苯氧基)氮杂环丁烷盐酸盐(563mg,2.54mmol)。材料无需另外纯化即用于下一步骤。¹H NMR(300MHz,甲醇-d₄) δ 10.04(s,2H),7.20-6.98(m,1H),6.63(ddd,J=11.2,6.4,3.0Hz,1H),6.55-6.34(m,1H),5.07(s,1H),4.46(s,2H),4.23(s,2H);LCMS(ESI)m/z:186.1[M+H]⁺。

[1286] 步骤3:3-(3,5-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酰胺的制备

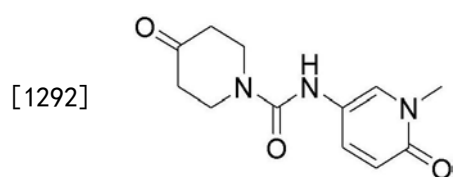


[1288] 向在-78℃下的三光气(66.9mg,0.226mmol)在亚甲基氯(2.25mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基-2,3-二氢吡嗪-3-酮(59.2mg,0.474mmol)和三乙胺(250μL,1.80mmol)在亚甲基氯(1.12mL)中的溶液。将混合物在-78℃下搅拌2小时,然后加入3-(3,5-二氟苯氧基)氮杂环丁烷盐酸盐(0.100g,0.451mmol)和三乙胺(250μL,1.80mmol)在亚甲基氯(1.12mL)中的溶液。将反应混合物升温至室温并搅拌18小时。将反应用水(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(5mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗材料通过柱色谱(ISCO,硅胶,12g,0%-4%甲醇/二氯甲烷,20分钟内的梯度)纯化以得到呈黄色固体的3-(3,5-二氟苯氧基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)氮杂环丁烷-1-羧酰胺(30.4mg,0.091mmol,23%)。¹H NMR(300MHz,二甲亚砜-d₆) δ9.45(s,1H),7.84(d,J=9.9Hz,1H),6.91(d,J=9.9Hz,1H),6.84(dt,J=9.5,2.3Hz,1H),6.68(dd,J=9.2,2.2Hz,2H),5.05(td,J=6.4,3.4Hz,1H),4.43(dd,J=9.9,6.4Hz,2H),3.90(dd,J=9.9,3.8Hz,2H),3.55(s,3H);LCMS(ESI)m/z:337.2[M+H]⁺。

[1289] 实施例93. 4-(3,5-二氟苯基氨基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物11)的制备

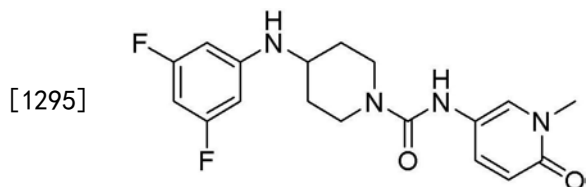


[1291] 步骤1:N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-氧代哌啶-1-羧酰胺的制备



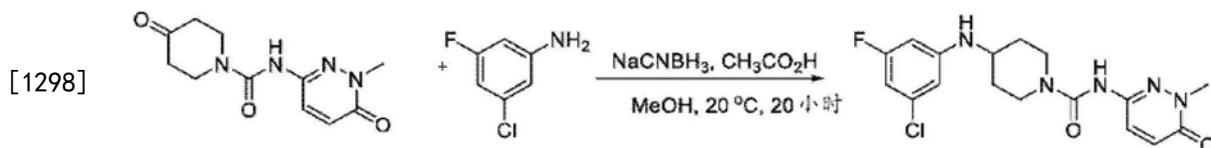
[1293] 在氩气下在-60℃下向三光气(549mg,1.85mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入5-氨基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(0.595mg,3.7mmol)和吡啶(1.17g,14.8mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌30分钟。然后在-60℃下加入哌啶-4-酮盐酸盐(500mg,3.7mmol)和吡啶(1.17g,14.8mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液。将所得混合物在10℃下搅拌17小时。在完成,加入水(20mL)。将混合物用二氯甲烷(10mL x 3)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗残余物通过TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化以得到呈黄色固体的N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-氧代哌啶-1-羧酰胺(280mg,1.12mmol,30%)。LCMS(ESI)m/z:250.1[M+H]⁺。

[1294] 步骤2:4-(3,5-二氟苯基氨基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

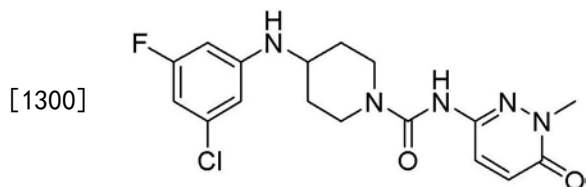


[1296] 向N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-氧代哌啶-1-羧酰胺(120mg, 0.48mmol)在甲醇(15mL)中的溶液中加入3,5-二氟苯胺(124mg, 0.96mmol)和乙酸(14.4mg, 0.24mmol)。将混合物在10℃下搅拌1小时。然后加入氰基硼氢化钠(90.4mg, 1.44mmol)。将所得混合物在10℃下搅拌17小时。将反应混合物在减压下浓缩。将粗残余物溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18, 21x 250mm, 10μm柱:乙腈/0.01%水性FA)纯化以得到呈白色固体的4-(3,5-二氟苯基氨基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)哌啶-1-羧酰胺(10.4mg, 0.02mmol, 6.0%)。¹H NMR(400 MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 8.23(s, 1H), 7.75(d, J=2.8Hz, 1H), 7.40(dd, J=9.6, 2.9Hz, 1H), 6.37-6.07(m, 5H), 3.98(d, J=13.5Hz, 2H), 3.45(d, J=8.1Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 2.96(t, J=11.3Hz, 2H), 1.89(d, J=10.0Hz, 2H), 1.25(dd, J=20.6, 10.1Hz, 2H); LCMS(ESI) m/z: 363.2 [M+H]⁺。

[1297] 实施例94. 4-((3-氯-5-氟苯基)氨基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物93)的制备

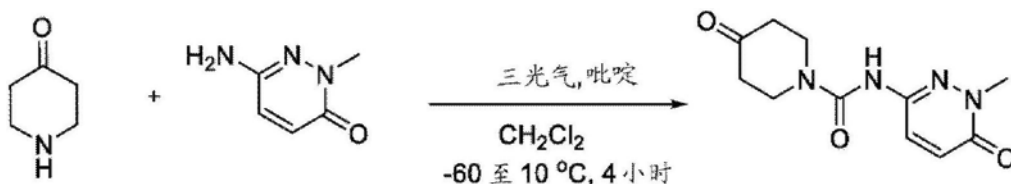


[1299] 步骤1: 4-((3-氯-5-氟苯基)氨基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

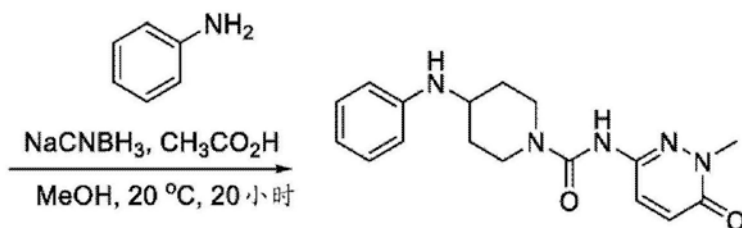


[1301] 在氩气下向在20℃下的N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-氧代哌啶-1-羧酰胺(0.15g, 0.6mmol)和3-氯-5-氟苯胺(0.174g, 1.2mmol)在甲醇(15mL)中的溶液中加入乙酸(1滴)。将混合物在20℃下搅拌1小时,然后加入氰基硼氢化钠(0.113g, 1.8mmol),将混合物在20℃下搅拌20小时。将反应混合物在真空中浓缩。将粗残余物溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18, 21x 250mm, 10μm柱:乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的4-((3-氯-5-氟苯基)氨基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)哌啶-1-羧酰胺(0.026g, 0.068mmol, 11%)。¹H NMR(400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.31(s, 1H), 7.63(d, J=9.9Hz, 1H), 6.87(d, J=9.9Hz, 1H), 6.47(d, J=1.7Hz, 1H), 6.43-6.34(m, 2H), 6.24(d, J=8.1Hz, 1H), 4.01(d, J=13.5Hz, 2H), 3.56(s, 3H), 3.51-3.44(m, 1H), 2.99(t, J=11.4Hz, 2H), 1.88(d, J=10.1Hz, 2H), 1.26(dd, J=20.7, 9.9Hz, 2H); LCMS(ESI) m/z: 380.1 [M+H]⁺。

[1302] 实施例95. N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-4-(苯基氨基)哌啶-1-羧酰胺(化合物91)的制备

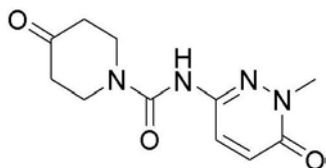


[1303]



[1304] 步骤1:N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-4-氧代哌啶-1-羧酰胺的制备

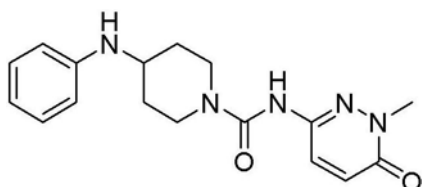
[1305]



[1306] 在氩气下向在-60℃下的6-氨基-2-甲基吡嗪-3(2H)-酮(2.50g, 20.0mmol)和吡啶(6.4mL, 80.0mmol)在干二氯甲烷(100mL)中的悬浮液中加入三光气(2.96g, 10.0mmol)。将混合物在-60℃下搅拌1小时,并且在1小时内缓慢升温至-10℃以获得澄清的黄色溶液。将混合物冷却至-60℃并加入哌啶-4-酮盐酸盐(2.70g, 20.0mmol)和吡啶(6.4mL, 80.0mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用甲醇(50mL)淬灭并在真空中浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化以获得呈黄色固体的N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-4-氧代哌啶-1-羧酰胺(3.15g, 12.6mmol, 63%)。LCMS (ESI) m/z: 251.1 [M+H]⁺。

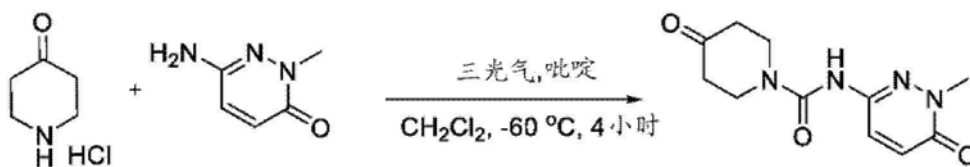
[1307] 步骤2:N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-4-(苯基氨基)哌啶-1-羧酰胺的制备

[1308]

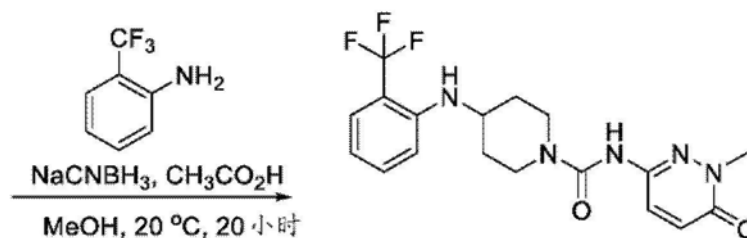


[1309] 在氩气下向在20℃下的N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-4-氧代哌啶-1-羧酰胺(200mg, 0.8mmol)和苯胺(206mg, 1.6mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入乙酸(1滴)。将混合物在20℃下搅拌1小时,然后加入氰基硼氢化钠(150mg, 2.4mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌20小时并在真空中浓缩。将粗残余物溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18, 21x 250mm, 10μm柱;乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-3-基)-4-(苯基氨基)哌啶-1-羧酰胺(75.2mg, 0.23mmol, 29%)。¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 7.63 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.06 (t, J=7.8Hz, 2H), 6.88 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.59 (d, J=7.9Hz, 2H), 6.50 (t, J=7.2Hz, 1H), 5.47 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.01 (d, J=13.4Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.43 (s, 1H), 2.99 (t, J=11.5Hz, 2H), 1.90 (d, J=10.6Hz, 2H), 1.28 (dd, J=20.8, 9.9Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 328.2 [M+H]⁺。

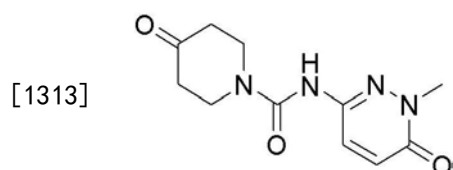
[1310] 实施例96.N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-(2-(三氟甲基)苯基氨基)哌啶-1-羧酰胺(化合物92)的制备



[1311]

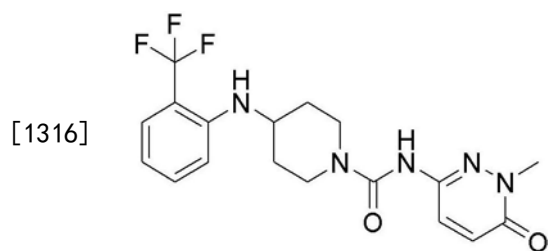


[1312] 步骤1:N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-氧代哌啶-1-羧酰胺的制备



[1314] 在氩气下向在-60℃下的6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(2.50g,20.0mmol)和吡啶(6.4mL,80.0mmol)在干二氯甲烷(100mL)中的悬浮液中加入三光气(2.96g,10.0mmol)。将混合物在-60℃搅拌1小时,然后在1小时内缓慢升温至-10℃以获得澄清的黄色溶液。将混合物冷却至-60℃并加入哌啶-4-酮盐酸盐(2.70g,20.0mmol)和吡啶(6.4mL,80.0mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌2小时。在完成后,将混合物用甲醇(50mL)淬灭并在真空中浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化以获得呈淡黄色固体的N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-氧代哌啶-1-羧酰胺(3.15g,12.6mmol,63%)。LCMS (ESI) m/z:251.1 [M+H]⁺。

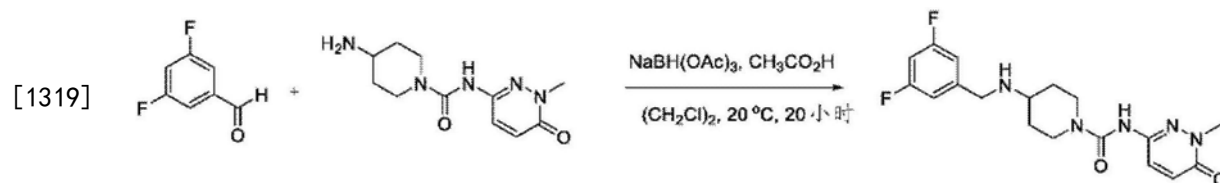
[1315] 步骤2:N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-(2-(三氟甲基)苯基氨基)哌啶-1-羧酰胺的制备



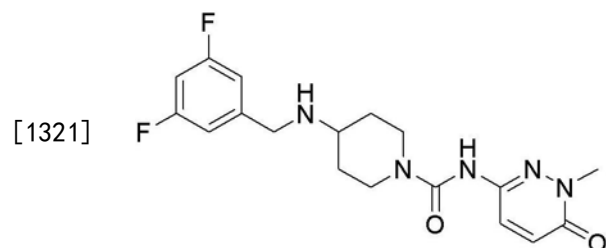
[1317] 在氩气下向在20℃下的N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-氧代哌啶-1-羧酰胺(0.2g,0.8mmol)和2-(三氟甲基)苯胺(0.258g,1.6mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入乙酸(1滴)。将混合物在20℃下搅拌1小时,然后加入氰基硼氢化钠(0.15g,2.4mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌20小时并在真空中浓缩。将粗残余物溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC (Boston C18,21x 250mm,10μm柱:乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-(2-(三氟甲基)苯基氨基)哌啶-1-羧酰胺(0.007g,0.019mmol,2%)。¹H NMR (400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ9.31 (s,1H),7.64 (d,J=9.8Hz,1H),7.42 (dd,J=7.5,5.3Hz,2H),6.99 (d,J=8.8Hz,1H),6.89

(d, J=9.8Hz, 1H), 6.71 (t, J=7.5Hz, 1H), 4.70 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.06 (d, J=13.6Hz, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.97 (t, J=11.8Hz, 2H), 1.90 (d, J=10.2Hz, 2H), 1.46 (dd, J=20.7, 11.0Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z: 396.1 [M+H]⁺。

[1318] 实施例97. 4-(3,5-二氟苄基氨基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物104)的制备

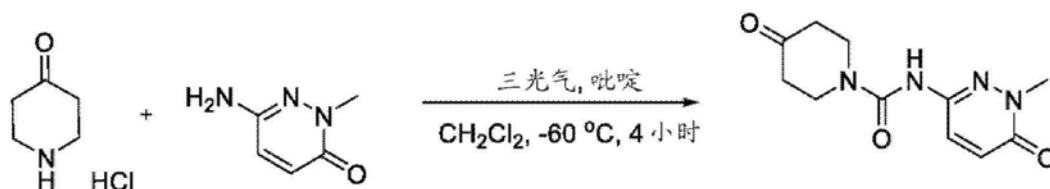


[1320] 步骤1: 4-(3,5-二氟苄基氨基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

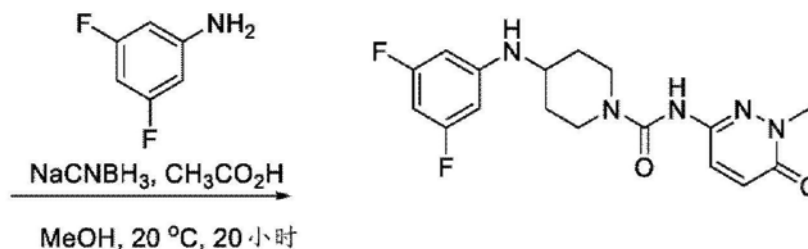


[1322] 将4-氨基-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(251mg, 1.0mmol)和3,5-二氟苯甲醛(142mg, 1.0mmol)在二氯乙烷(9mL)和乙酸(0.1mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时,然后加入硼氢化钠乙酸盐(318mg, 1.5mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌16小时并过滤。将滤液在真空中浓缩。将粗材料溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中并通过制备型HPLC(SunFire C18, 4.6x 50mm, 3.5μm柱; Xbridge C18, 3.5μm, 4.6x 50mm柱: 使用以2mL/分钟在1.5分钟内5%-95%的梯度[乙腈/0.01%水性甲酸])纯化以得到呈白色固体的4-(3,5-二氟苄基氨基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(29.4mg, 0.08mmol, 8%)。 ¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.61-7.59 (d, J=9.9Hz, 1H), 7.26-7.00 (m, 3H), 6.87 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.87 (t, J=11.2Hz, 2H), 2.57-2.53 (m, 1H), 1.80 (d, J=10.2Hz, 2H), 1.20-1.17 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 378.1 [M+H]⁺。

[1323] 实施例98. 4-((3,5-二氟苄基)氨基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物94)的制备

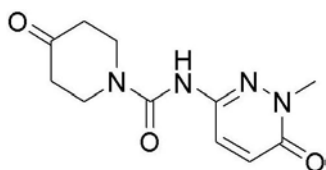


[1324]



[1325] 步骤1:N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-氧代哌啶-1-羧酰胺的制备

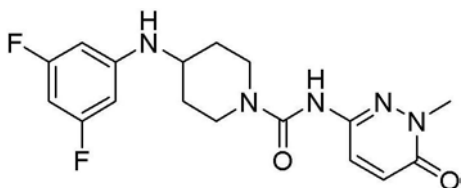
[1326]



[1327] 在氩气下向在-60℃下的6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(2.50g,20.0mmol)和吡啶(6.4mL,80.0mmol)在干二氯甲烷(100mL)中的悬浮液中加入三光气(2.96g,10.0mmol)。将混合物在-60℃下搅拌1小时,并在1小时内缓慢升温至-10℃。将反应混合物冷却至-60℃并加入哌啶-4-酮盐酸盐(2.70g,20.0mmol)和吡啶(6.4mL,80.0mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用甲醇(50mL)淬灭并在真空中浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化以得到呈黄色固体的N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-氧代哌啶-1-羧酰胺(3.15g,12.6mmol,63%)。LCMS (ESI) m/z:251.1 [M+H]⁺。

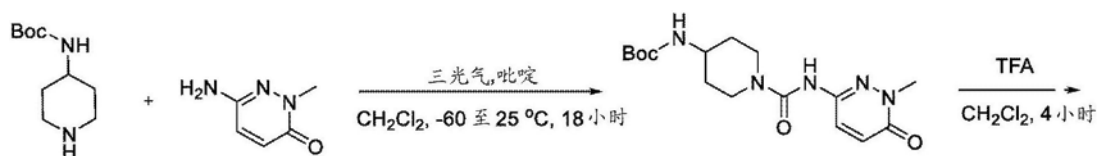
[1328] 步骤2:4-((3,5-二氟苯基)氨基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备

[1329]

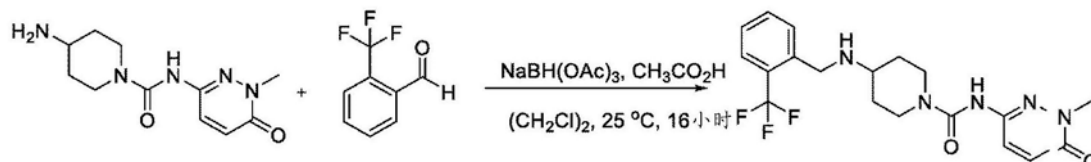


[1330] 在氩气下向在20℃下的N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-氧代哌啶-1-羧酰胺(100mg,0.4mmol)和3,5-二氟苯胺(103mg,0.8mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入乙酸(1滴)。将混合物在20℃下搅拌1小时,然后加入氰基硼氢化钠(75mg,1.2mmol),将混合物在20℃下搅拌20小时。将反应混合物在真空中浓缩。将粗残余物溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,21x 250mm,10μm柱;10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的4-((3,5-二氟苯基)氨基)-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(20mg,0.06mmol,14%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ7.63(d,J=9.9Hz,1H),6.88(d,J=9.9Hz,1H),6.30-6.15(m,4H),4.01(d,J=13.4Hz,2H),3.56(s,3H),3.46(d,J=8.1Hz,1H),2.99(t,J=11.5Hz,2H),1.88(d,J=10.1Hz,2H),1.26(dd,J=20.5,10.2Hz,2H);LCMS (ESI) m/z:364.1 [M+H]⁺。

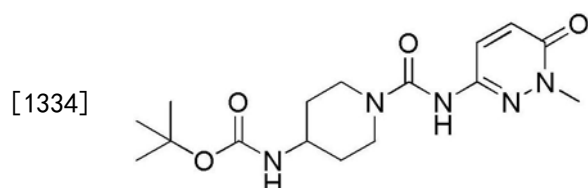
[1331] 实施例99.N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-(2(三氟甲基)苄基氨基)哌啶-1-羧酰胺(化合物105)的制备



[1332]

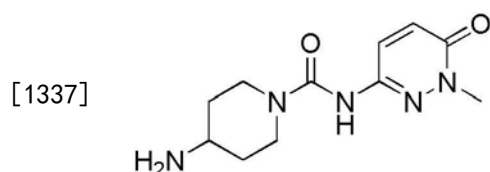


[1333] 步骤1:1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯的制备



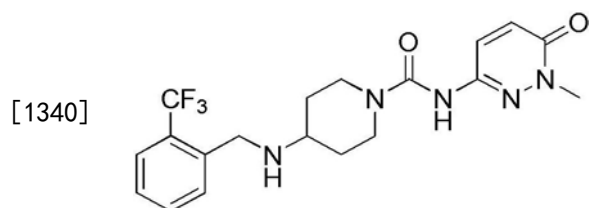
[1335] 在氩气下在-60℃下向三光气(3.0g,10.0mmol)在二氯甲烷(150mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(2.5g,20.0mmol)和吡啶(7.6g,96mmol)在二氯甲烷(25mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌30分钟,然后在0℃下搅拌30分钟,然后在-60℃下在加入哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(4.0g,20.0mmol)和吡啶(7.6g,96mmol)在二氯甲烷中的溶液(25mL)。将所得混合物在25℃下搅拌18小时。将反应混合物用水(30mL)淬灭并用二氯甲烷(500mL x 2)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗残余物通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇50/1至20/1)纯化以得到呈棕色固体的1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(4.6g,13.1mmol,66%)。LCMS (ESI) m/z: 352.2[M+H]⁺。

[1336] 步骤2:4-氨基-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备



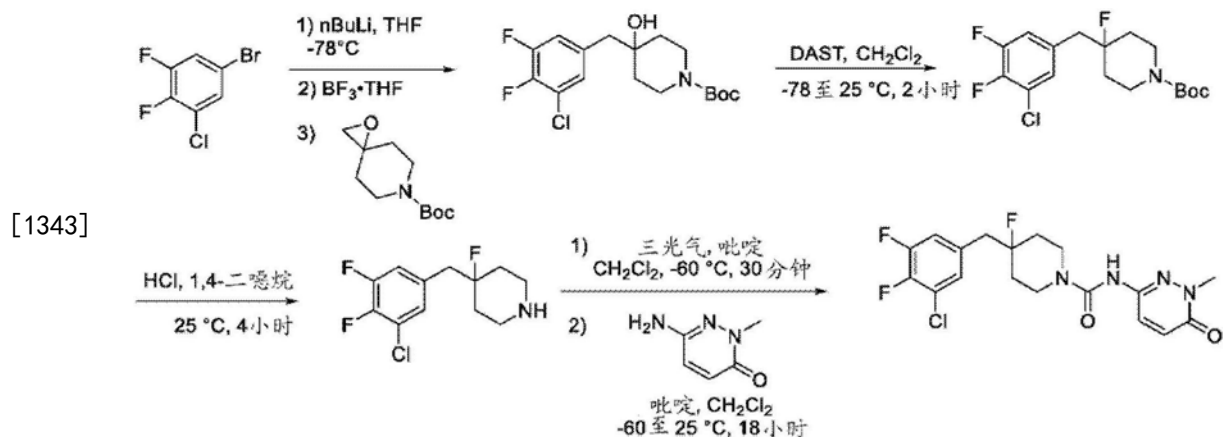
[1338] 向1-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基氨基甲酰基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(1.2g,3.4mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入三氟乙酸(3.0mL)。在氮气下,将混合物在25℃下搅拌4小时。在完成,将粗残余物用碳酸氢钠溶液调节pH=9并用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗固体通过柱色谱(硅胶,二氯甲烷/甲醇20/1至10/1)纯化以得到呈棕色固体的4-氨基-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(0.67g,2.7mmol,78%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ 9.21(s,1H),7.61-7.58(d,J=9.9Hz,1H),6.86-6.84(d,J=9.9Hz,1H),4.06-3.89(m,2H),3.55(s,3H),3.32(s,2H),2.95-2.80(m,2H),2.76-2.74(m,1H),1.69-1.65(m,2H),1.14-1.11(m,2H);LCMS (ESI) m/z:252.1[M+H]⁺。

[1339] 步骤3:N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-(2-(三氟甲基)苄基氨基)哌啶-1-羧酰胺的制备

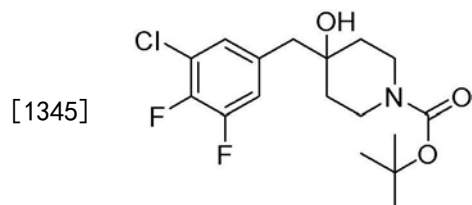


[1341] 将4-氨基-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(251mg, 1.0mmol)和2-(三氟甲基)苯甲醛(174mg, 1.0mmol)在二氯乙烷(9mL)和乙酸(0.1mL)中的溶液在25℃下搅拌1小时。然后将硼氢化钠乙酸盐(318mg, 1.5mmol)加入到反应混合物中并在25℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤,并且将滤液在真空中浓缩。将粗材料溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中并通过制备型HPLC(SunFire C18, 4.6x 50mm, 3.5μm柱; Xbridge C18 3.5μm, 4.6x 50mm柱; 以2mL/分钟在1.5分钟内5%-95%的梯度, 乙腈/0.01%水性甲酸)纯化以得到呈白色固体的N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)-4-(2-(三氟甲基)苄基氨基)哌啶-1-羧酰胺(57.8mg, 0.14mmol, 14%)。¹H NMR(400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ9.22(s, 1H), 7.83(d, J=7.7Hz, 1H), 7.73-7.57(m, 3H), 7.44(t, J=7.6Hz, 1H), 6.87(d, J=9.9Hz, 1H), 3.94(d, J=13.5Hz, 2H), 3.90(s, 2H), 3.55(s, 3H), 2.88(t, J=11.2Hz, 2H), 2.61(d, J=9.3Hz, 1H), 2.21-2.19(m, 1H), 1.81(d, J=10.1Hz, 2H), 1.22-1.20(m, 2H); LCMS(ESI) m/z: 410.1 [M+H]⁺。

[1342] 实施例100. 4-(3-氯-4,5-二氟苄基)-4-氟-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物66)的制备



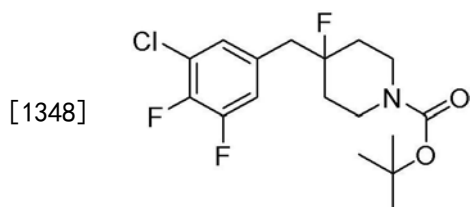
[1344] 步骤1:4-(3-氯-4,5-二氟苄基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



[1346] 在氩气下向在-78℃下的5-溴-1-氯-2,3-二氟苯(4.5g, 19.9mmol)在干四氢呋喃(60mL)中的溶液中逐滴加入正丁基锂(2.5M, 8.7mL, 21.9mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌1.5小时,然后缓慢加入醚合三氟化硼(47重量%, 5.6mL, 20.6mmol)。将反应溶液搅拌15

分钟,然后逐滴加入1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-羧酸叔丁酯(4.2g,19.9mmol)在干四氢呋喃(20mL)中的溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌2小时,然后在25℃下搅拌18小时。将反应溶液用饱和氯化铵水性溶液淬灭并用2N氢氧化钠所需溶液碱化至pH=9。将水层用乙酸乙酯(60mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗残余物通过Combi-Flash(Biotage,80g硅胶,用石油醚中的乙酸乙酯从20%至30%洗脱)纯化以得到呈无色油状物的4-(3-氯-4,5-二氟苄基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(4g,11.08mmol,55%)。LCMS (ESI) m/z:306.2[M-56+H]⁺。

[1347] 步骤2:4-(3-氯-4,5-二氟苄基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备



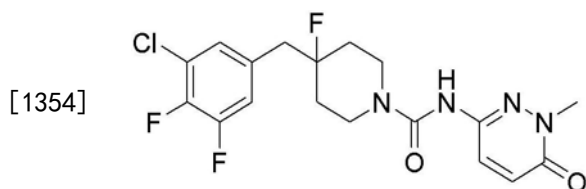
[1349] 在氮气下向在-78℃下的二乙氨基三氟化硫(2.85mL,21.6mmol)在干二氯甲烷(80mL)中的溶液中逐滴加入4-(3-氯-4,5-二氟苄基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.9g,10.8mmol)在干二氯甲烷(20mL)中的溶液。在加入后,将反应升温至环境温度并搅拌2小时。将反应用饱和碳酸氢钠水性溶液淬灭并用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过Combi-Flash(Biotage,80g硅胶,用石油醚中的乙酸乙酯从10%至20%洗脱)纯化以得到呈无色油状物的4-(3-氯-4,5-二氟苄基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.8g,4.96mmol,46%)。LCMS (ESI) m/z:308.1[M-56+H]⁺。

[1350] 步骤3:4-(3-氯-4,5-二氟苄基)-4-氟哌啶的制备



[1352] 将4-(3-氯-4,5-二氟苄基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.7g,4.68mmol)和盐酸在1,4-二噁烷溶液(4M,40mL)中的溶液在25℃下搅拌4小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物用二氯甲烷(50mL)稀释,用碳酸氢钠水性溶液中和并用二氯甲烷(30mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以得到呈黄色油状物的4-(3-氯-4,5-二氟苄基)-4-氟哌啶(0.8g,3.04mmol,65%)。LCMS (ESI) m/z:264.1[M+H]⁺。

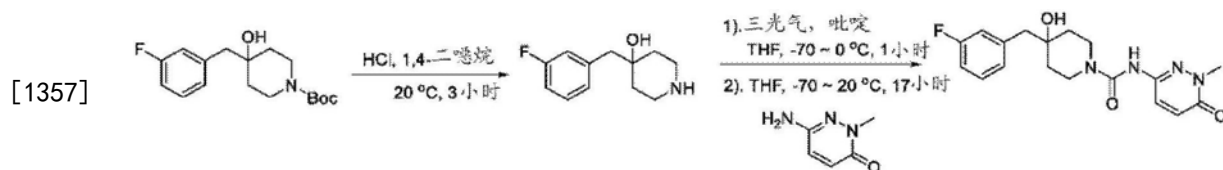
[1353] 步骤4:4-(3-氯-4,5-二氟苄基)-4-氟-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备



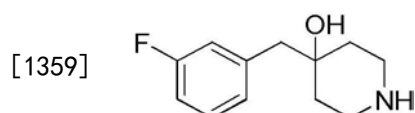
[1355] 在氮气下向在-60℃下的三光气(0.18g,0.6mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(0.15g,1.2mmol)和吡啶(0.38g,4.8mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。将混合物在-60℃下搅拌30分钟。然后在-60℃下加入4-(3-氯-4,5-二氟

苄基)-4-氟哌啶(0.38g,1.44mmol)和吡啶(0.45g,5.78mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌18小时。将反应混合物用水(40mL)淬灭,并且将水层用二氯甲烷(40mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗残余物溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,21x 250mm,10μm柱;乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的4-(3-氯-4,5-二氟苄基)-4-氟-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(140mg,0.34mmol,28%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ7.63(d,J=9.6,1H),7.38-7.45(m,1H),7.14-7.23(m,1H),6.88(d,J=9.6Hz,1H),3.96(d,J=13.6Hz,2H),3.56(s,3H),2.91-3.12(m,4H),1.60-1.84(m,4H);LCMS(ESI) m/z:415.0[M+H]⁺。

[1356] 实施例101. 4-(3-氟苄基)-4-羟基-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物47)的制备

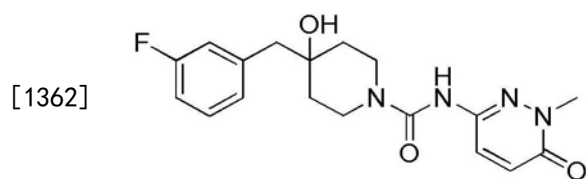


[1358] 步骤1:4-(3-氟苄基)哌啶-4-醇的制备



[1360] 将4-(3-氟苄基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.0g,6.47mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(20mL,4M)中的溶液在20℃下搅拌3小时。将反应混合物浓缩以去除挥发物。将粗残余物用甲醇(30mL)稀释并加入碳酸钾(2.0g)。将混合物在20℃下搅拌1小时并过滤,将滤液浓缩以得到呈棕色油状物的4-(3-氟苄基)哌啶-4-醇(1.20g,5.74mmol,88%)。LCMS(ESI) m/z:210.2[M+H]⁺。

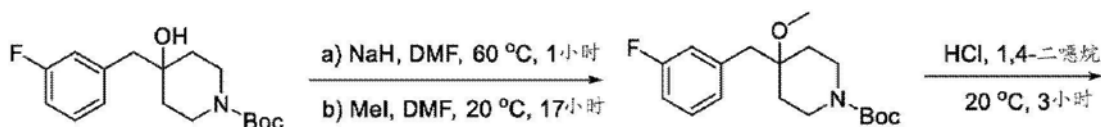
[1361] 步骤2:4-(3-氟苄基)-4-羟基-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备



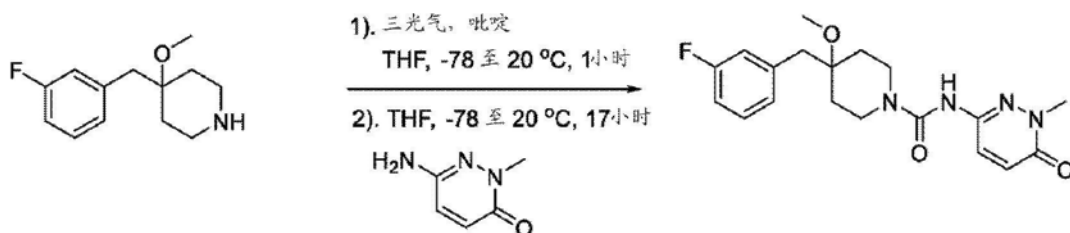
[1363] 在氩气下向在-70℃下的三光气(136mg,0.46mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(144mg,1.15mmol)和吡啶(363mg,4.6mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液。将混合物从-70℃升温至20℃持续1小时。将反应混合物冷却至-70℃,然后在-70℃下加入4-(3-氟苄基)哌啶-4-醇(240mg,1.15mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液。将所得混合物在25℃下搅拌18小时。将反应溶液用水(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗残余物溶解在最小量的N,N-二甲基甲酰胺中,并通过制备型HPLC(Boston C18,21x 250mm,10μm柱;乙腈/10mM乙酸铵水性溶液)纯化以得到呈白色固体的4-(3-氟苄基)-4-羟基-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(76mg,0.21mmol,18%)。¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ9.18(s,1H),7.60(d,J=10.0Hz,1H),7.30(q,J=10.0Hz,1H),7.00-7.07(m,3H),6.86(d,J=10.0Hz,1H),

4.49 (s, 1H), 3.79 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.09 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 2.71 (s, 2H), 1.33-1.47 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z : 361.2 $[M+H]^+$.

[1364] 实施例102. 4-(3-氟苄基)-4-甲氧基-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(化合物48)的制备

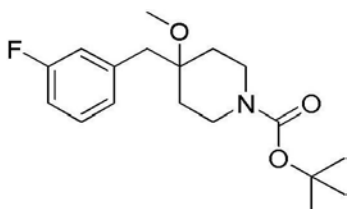


[1365]



[1366] 步骤1: 4-(3-氟苄基)-4-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯的制备

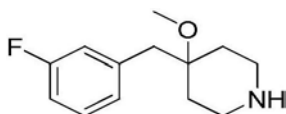
[1367]



[1368] 向在20℃下的4-(3-氟苄基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(700mg, 2.26mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中加入氢化钠(271mg, 6.79mmol)。将反应混合物加热至60℃持续1小时,然后冷却至20℃并加入碘甲烷(964mg, 6.79mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌17小时。将反应溶液倒入冷水(100mL)中并用乙酸乙酯(100mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL x 2)、盐水(100mL)洗涤并在真空中浓缩。获得呈棕色油状物的粗4-(3-氟苄基)-4-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(702mg, 2.17mmol, 96%)。LCMS (ESI) m/z : 224.3 $[M-100+H]^+$ 。材料无需另外纯化即用于下一步骤。

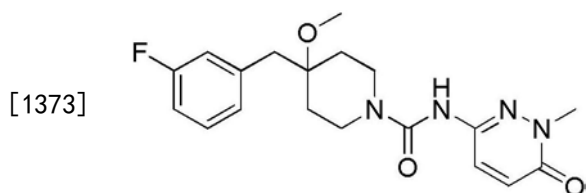
[1369] 步骤2: 4-(3-氟苄基)-4-甲氧基哌啶的制备

[1370]



[1371] 将4-(3-氟苄基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(702mg, 2.17mmol)和盐酸在1,4-二噁烷(10mL, 4M)中的溶液在20℃下搅拌3小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物依次用盐水(20mL)稀释,之后用饱和碳酸氢钠水性溶液(10mL)稀释。将水层用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以得到呈棕色油状物的4-(3-氟苄基)-4-甲氧基哌啶(480mg, 2.15mmol, 99%)。LCMS (ESI) m/z : 224.3 $[M+H]^+$ 。材料无需另外纯化即用于下一步骤。

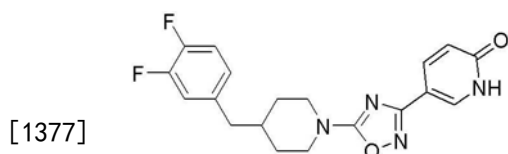
[1372] 步骤3: 4-(3-氟苄基)-4-甲氧基-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺的制备



[1374] 在氩气下向在 -70°C 下的三光气(212mg, 0.72mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入6-氨基-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(224mg, 1.79mmol)和吡啶(566mg, 7.16mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将反应混合物从 -70°C 升温至 20°C 持续1小时。将反应溶液冷却至 -70°C , 然后在 -70°C 下加入4-(3-氟苄基)哌啶-4-醇(480mg, 2.15mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将所得混合物在 25°C 下搅拌18小时。将反应混合物在真空中浓缩。将粗产物用乙腈(15mL)稀释, 倒入冷水(40mL)中并用6M水性盐酸溶液酸化至pH 3~4。将反应溶液过滤, 并且将滤饼在真空中干燥以得到呈白色固体的4-(3-氟苄基)-4-甲氧基-N-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)哌啶-1-羧酰胺(354mg, 0.95mmol, 53%)。 ^1H NMR(400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.21(s, 1H), 7.59(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.32(dd, $J=14.8\text{Hz}$, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.99-7.05(m, 3H), 6.86(d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 3.81(d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 3.55(s, 3H), 3.27(s, 3H), 2.97(t, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.81(s, 2H), 1.60(d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H) 1.36-1.43(m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 375.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

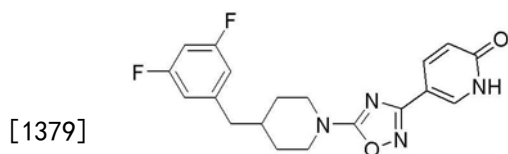
[1375] 实施例103. 本发明化合物的表征数据

[1376] 以下化合物是通过与上述那些方法类似的方法合成的。



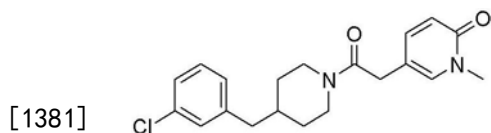
化合物 1

[1378] ^1H NMR(400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 12.04(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.78(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.05(t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.96(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.43(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.01(d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 3.10(t, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 2.58(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 1.83-1.84(m, 1H), 1.64(d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 1.19-1.27(m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 373.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



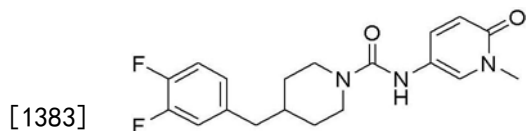
化合物 2

[1380] ^1H NMR(400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 12.04(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.77-7.85(m, 1H), 7.26-7.38(m, 2H), 7.04(s, 1H), 6.43(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.00(d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 3.09(t, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 2.55(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 1.878-1.82(m, 1H), 1.64(d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 1.17-1.27(m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 373.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



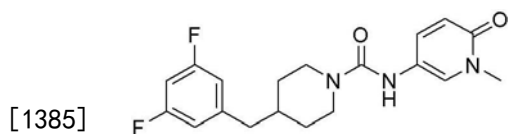
化合物 4

[1382] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 7.48 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 3H), 7.15 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.32 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 4.33 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 3.92 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 3H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.10-0.93 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 359.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



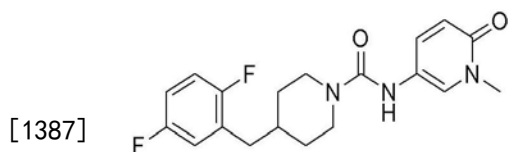
化合物 7

[1384] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.02-7.04 (m, 1H), 6.33 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 4.03 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.67-2.72 (m, 2H), 2.51-2.53 (m, 2H), 1.70-1.74 (m, 1H), 1.53-1.55 (m, 2H), 1.03-1.11 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 362.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



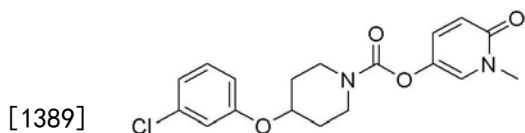
化合物 9

[1386] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 8.14 (s, 1H), 7.74 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.39 (dd, $J_1=3.0\text{Hz}$, $J_2=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 6.94-6.97 (m, 2H), 6.32 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.03 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.67-2.73 (m, 2H), 2.55-2.57 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 1H), 1.53-1.55 (m, 2H), 1.03-1.17 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 362.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



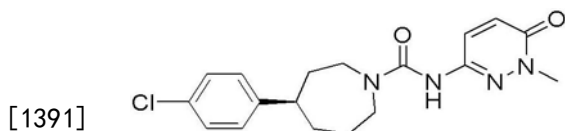
化合物 10

[1388] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.72 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.09 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.31 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.55 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.54 (d, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.10-1.08 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 362.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



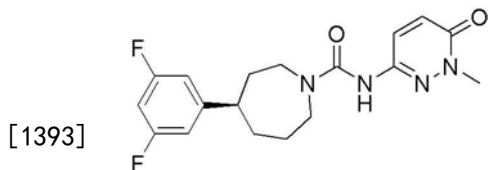
化合物 13

[1390] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 7.46 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 7.31 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.07-6.87 (m, 3H), 4.75-4.68 (m, 1H), 3.76-3.73 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.52-3.32 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 363.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



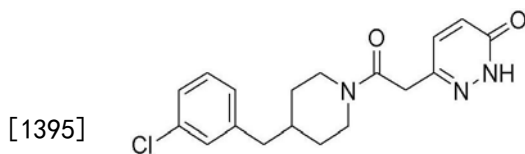
化合物 31

[1392] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.03 (s, 1H), 7.69 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.89 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 4H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 1H), 1.96-1.55 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z : 361.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



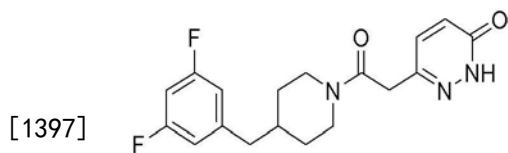
化合物 32

[1394] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 7.70 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.06-6.95 (m, 3H), 6.89 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.64-3.52 (m, 4H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 1.96-1.60 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z : 363.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



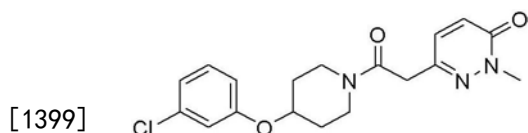
化合物 34

[1396] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.20 (s, 1H), 7.61 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.02 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 3H), 6.87 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.72 (t, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 2.55 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.54 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 346.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



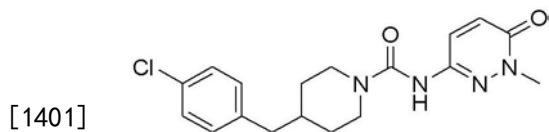
化合物 35

[1398] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 12.81 (s, 1H), 7.27 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 6.93-6.95 (m, 2H), 6.80 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.32 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.88 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.97 (t, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 2.51-2.56 (m, 3H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.54-1.56 (m, 2H), 0.98-1.15 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 348.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



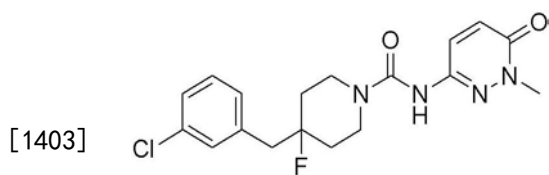
化合物 39

[1400] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 7.31 (dd, $J=13.1, 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.98 (dd, $J=13.3, 4.9\text{Hz}$, 2H), 6.88 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 4.79-4.52 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.75 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.41 (dd, $J=8.8, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.30-3.16 (m, 1H), 2.05-1.81 (m, 2H), 1.57 (dd, $J=42.3, 8.7\text{Hz}$, 2H); LCMS (ESI) m/z : 362.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



化合物 43

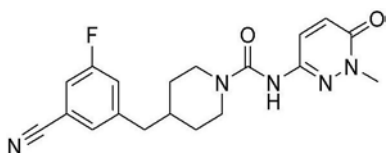
[1402] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 7.60-7.58 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.31 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.21-7.20 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.86-6.84 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.71-2.70 (t, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.53-2.50 (m, 2H), 1.70-1.68 (m, 1H), 1.54-1.52 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 1.19-0.99 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 361.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



化合物 46

[1404] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.32 (br. s, 1H), 7.62 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.40 (m, 3H), 7.17-7.23 (m, 1H), 6.88 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 3.94 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.91-3.06 (m, 4H), 1.55-1.77 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z : 379.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

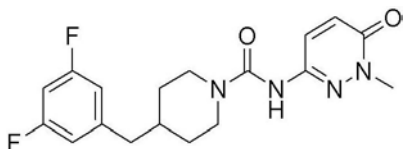
[1405]



化合物 50

[1406] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.21-9.22 (m, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.61 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (dd, $J_1=1.2\text{Hz}$, $J_2=10.0\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.72 (t, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.61-2.63 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 1H), 1.51-1.54 (m, 2H), 1.04-1.15 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 370.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

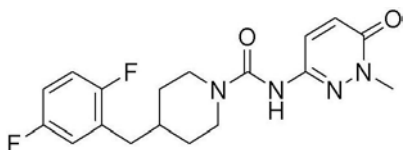
[1407]



化合物 51

[1408] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.22 (s, 1H), 7.61 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 6.93-6.97 (m, 2H), 6.87 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.72 (t, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.51-2.57 (m, 2H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.53-1.55 (m, 2H), 1.05-1.13 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 363.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

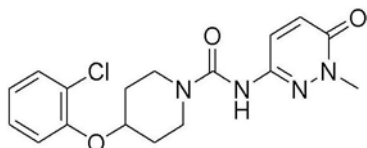
[1409]



化合物 53

[1410] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.20 (s, 1H), 7.61-7.60 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.14-7.03 (m, 1H), 6.86-6.85 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.72-2.70 (t, $J=12.1\text{Hz}$, 2H), 2.56-2.53 (m, 2H), 1.76-1.74 (m, 1H), 1.55-1.52 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 1.30-0.99 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 363.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

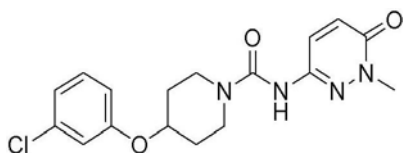
[1411]



化合物 69

[1412] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.35 (s, 1H), 7.65 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J_1=1.2\text{Hz}$, $J_2=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 1H), 6.89 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.72-4.75 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.38-3.44 (m, 2H), 1.90-1.96 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 363.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

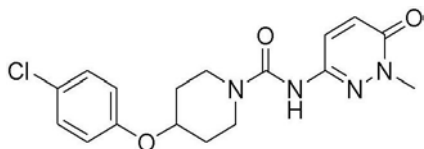
[1413]



化合物 70

[1414] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.31 (s, 1H), 7.63 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.99-6.93 (m, 2H), 6.88 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.49-4.85 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.56-3.54 (m, 4H), 3.40-3.29 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 1H); LCMS (ESI) m/z : 363.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1415]

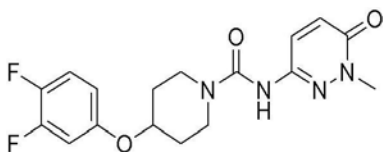


[1416]

化合物 71

[1417] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.32 (s, 1H), 7.62 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.01 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 3.76 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.25 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 2H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.69-1.42 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 363.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

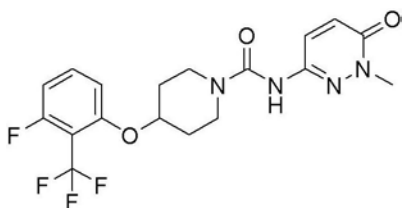
[1418]



化合物 80

[1419] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 7.63 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J_1=9.6\text{Hz}$, $J_2=20.0\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 6.88 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 4.56-4.60 (m, 1H), 3.76-3.81 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.24-3.33 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 2H), 1.51-1.60 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 365.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

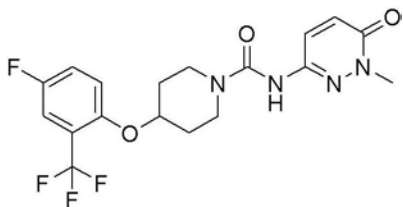
[1420]



化合物 84

[1421] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.33 (s, 1H), 7.78-7.51 (m, 2H), 7.21 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.87 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 4.88-4.85 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.51-3.41 (m, 2H), 2.05-1.84 (m, 2H), 1.79-1.54 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 415.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

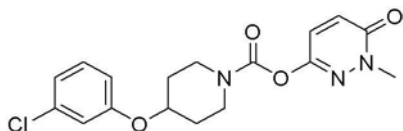
[1422]



化合物 85

[1423] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.32 (s, 1H), 7.63 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.39 (dd, $J=8.8, 4.2\text{Hz}$, 1H), 6.86 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 1H), 4.82-4.80 (m, 1H), 3.60-3.58 (dd, $J=10.9, 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 2H), 2.00-1.78 (m, 2H), 1.77-1.45 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 415.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

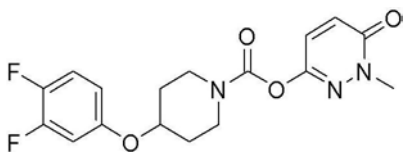
[1424]



化合物 106

[1425] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 7.46 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 7.31 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 7.02-6.93 (m, 2H), 4.75-4.67 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.53-3.30 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 364.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

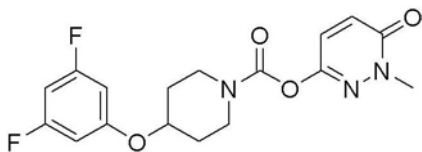
[1426]



化合物 107

[1427] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 7.47 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 7.36 (dd, $J_1=9.2\text{Hz}$, $J_2=20.0\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.05 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 4.61-4.67 (m, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.70-3.75 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.44-3.49 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 1.99-2.05 (m, 2H), 1.64-1.69 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 366.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

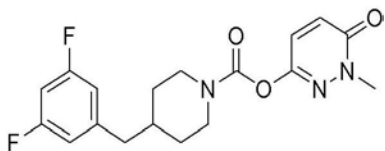
[1428]



化合物 108

[1429] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 7.47 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 6.76-6.82 (m, 3H), 4.70-4.74 (m, 1H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.73-3.75 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 1.95-2.02 (m, 2H), 1.67-1.70 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 366.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

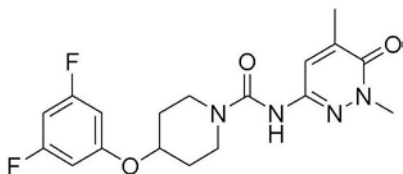
[1430]



化合物 109

[1431] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 7.43 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.02-7.09 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 2H), 3.94-4.06 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.95-3.01 (m, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.58-2.60 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.60-1.64 (m, 2H), 1.12-1.24 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 364.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

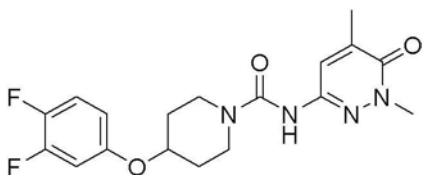
[1432]



化合物 126

[1433] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.76 (t, $J=11.1\text{Hz}$, 3H), 4.66-4.63 (m, 1H), 3.78 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.29-3.20 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.94 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 1.67-1.39 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 379.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

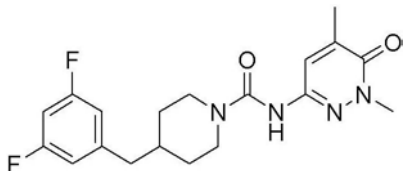
[1434]



化合物 127

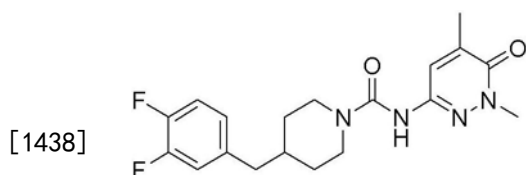
[1435] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.33 (dd, $J=19.6$, 9.7Hz, 1H), 7.25-7.06 (m, 1H), 6.82-6.81 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 3.78-3.76 (d, $J=14.3\text{Hz}$, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.24-3.21 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.91-1.90 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 379.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1436]



化合物 128

[1437] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.03 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 4.04 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.71 (t, $J=12.6\text{Hz}$, 2H), 2.55 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.77-1.75 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.21-0.99 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 377.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



化合物 129

[1439] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 9.06 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.04 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.71 (t, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 2.53-2.51 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.72-1.70 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.23-0.94 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 377.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1440] 实施例104:硬脂酰辅酶A去饱和酶 (SCD) 是本发明化合物的靶标

[1441] 材料和方法

[1442] 菌株构建和OLE1替换为SCD1或SCD5

[1443] 菌株GMYF是由在Suzuki等人Nat.Methods 8(2):159-164,2011中描述的ABC16/绿色怪物 (Green monster) 菌株构建的。在此菌株中,使用HIS3-MX6盒缺失了YAP1,并且利用使用标准方法的NAT-MX6盒缺失了FLR1。敲除盒由质粒模板进行PCR扩增(参见例如,Bahler等人Yeast 14(10):943-951,1998;Longtine等人Yeast 14(10):953-961,1998)并使用基于乙酸锂的转化转化到酵母中(Gietz等人Methods Mol.Biol.1205:1-12,2014)。在缺乏组氨酸的培养基上选择yap1::his3缺失菌株,并且在含有100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 诺尔丝菌素的平板上选择flr1::NAT。所有菌株均通过诊断性PCR确认。通过在MATa和MAT α W303a分离株中用kan-MX6盒分别缺失PDR1和PDR3、交配、形成孢子以及通过四分体解剖和非亲代双型四分体的鉴定来鉴定双缺失单倍体,由W303-1A(美国典型培养物保藏中心(ATCC)208352)来构建菌株W303pdr1 Δ pdr3。菌株W-erg3通过缺失带有NAT-MX6的SNQ2、带有HIS3-MX6的YAP1和带有BleMX的ERG3由W303 pdr1 Δ pdr3 Δ 衍生。

[1444] 通过在使用G418 (GENETICIN®) 抗性盒 (kanMX) (Piotrowski等人Proc.Natl.Acad.Sci.USA 112(12):E1490-1497,2015) 缺失了MGA2的菌株中扩增MGA2 ORF上游和下游的1000个碱基对(bp)并将所得缺失盒转化到BY4741(ATCC 201388)遗传背景中的ApoE4菌株中,来产生菌株ApoE-mga2 Δ 。ApoE菌株描述于例如国际专利申请公开号W02016/040794中,其以引用方式整体并入本文。

[1445] α -突触核蛋白表达菌株以与Su等人Dis.Model Mech.3(3-4):194-208,2010中所述相同的方式制备,不同之处在于 α -突触核蛋白构建体缺乏绿色荧光蛋白(GFP)标签。

[1446] 通过在BY4741中缺失带有NAT-MX6的OLE1,使用位于ORF上游和下游1000bp侧翼的引物由所得菌株的基因组DNA扩增缺失盒,将所得缺失盒转化到W303 pdr1 Δ pdr3 Δ 中,以及将转化体涂布在含有G418(200 $\mu\text{g}/\text{mL}$)和诺尔丝菌素(100 $\mu\text{g}/\text{mL}$)与0.01%TWEEN®-20和0.5mM油酸和棕榈油酸的YPD培养基上,来构建菌株ole1 Δ (酵母ole1缺失突变体)。

[1447] 为了产生表达SCD1或SCD5作为唯一去饱和酶的酵母菌株,将人SCD1和SCD5基因从cDNA(哈佛大学PlasmID数据库克隆ID HsCD00340237对于SCD1以及HsCD00342695对于SCD5)克隆到酵母TDH3启动子与CYC1终止子之间的酵母质粒pRS316(ATCC 77145)中。酵母OLE1的编码序列也被克隆到此质粒中)。然后将这些克隆转化到ole1 Δ 菌株中并涂布在含

有2%葡萄糖(w/v)的CSM-Ura培养基(缺乏尿嘧啶的CSM)上,并且将独立的菌落分离并扩增。

[1448] 化合物剖析方法

[1449] 使用相同的基本方案进行所有化合物剖析实验。如下所示替换不同的遗传背景(例如基因缺失)或条件(例如油酸和棕榈油酸的加入)。

[1450] 使用标准技术在完全合成培养基(CSM)和补充有2%(w/v)碳源(葡萄糖、棉子糖或半乳糖)的酵母氮源基础中培养酵母,以调节毒性蛋白的表达。将初始起子培养物接种在3mL CSM-葡萄糖培养基中,并在30°C摇床培养箱(225rpm)孵育过夜。然后将饱和的早晨培养物在新鲜的CSM-棉子糖培养基中按1:20稀释,并在30°C下振荡生长6小时至OD₆₀₀(光密度)为约0.4-0.8。

[1451] 将化合物储备液(在100%DMSO中10mM)排列到384圆孔v底聚丙烯板中,并根据指示的稀释因数进行稀释。在两个单独的步骤中进行化合物施用。首先,使用MULTIDROP™ Combi试剂分配器将15μL CSM-半乳糖(诱导毒性蛋白的表达)分配到透明的384孔测定板中。然后使用配备有包含输送100nL化合物的开槽针的384加样器的自动化工作站(Perkin Elmer JANUS™)将稀释的化合物储备液板施加于测定板。然后将上述培养物在CSM-半乳糖中稀释至2倍浓度(对于α-突触核蛋白和ApoE为0.03和0.08,最终OD₆₀₀为0.015和0.04)。对于野生型和含有01e1/SCD1/SCD5质粒的菌株,2倍细胞密度为0.02。在所有实验中,然后将15μL培养物分配到固定测定板中以达到30μL的1x OD₆₀₀培养物和33.3μM的最高药物浓度。

[1452] 在酵母输送后,在加湿条件下将测定板在30°C下孵育24小时至40小时。ApoE4回复实验在24小时停止,aSyn实验在40小时停止,01e1在24小时停止,并且SCD1/SCD5在40小时停止。通过使用酶标仪(Perkin Elmer EnVision™)读取每个孔的OD₆₀₀来监测酵母的生长。数据经分析如下。对于模型回复实验,通过背景扣除并计算相对于DMSO对照的倍数变化[(EXP-0.035)/(DMSO-0.035)-其中0.035是由仅含有30μL培养基的空孔提供的OD₆₀₀]来处理原始数据。对于野生型细胞的生长抑制,通过背景扣除并将值转换为对于所述菌株未处理条件的百分比[(EXP-0.035)/(DMSO-0.035)×100%]来处理原始数据。

[1453] 化合物来源

[1454] 化合物来源如下:放线菌酮(cycloheximide)(Sigma Aldrich)、A 939572(Abcam)、CAY10566(Abcam)、MF-438(Calbiochem)、MK-8245(Selleckchem)、油酸(Sigma Aldrich)、棕榈油酸(Acros Organic s)、霉酚酸(mycophenolic acid)(Sigma Aldrich)和衣霉素(tunicamycin)(Cayman Chemical)。

[1455] 耐药突变选择

[1456] 菌株GMYF和W-erg3在CSM-葡萄糖中生长至饱和,离心,重悬在磷酸盐缓冲盐水(PBS)中,并以10⁷个细胞/板的密度涂布在包含具有2%半乳糖(w/v)、2%(w/v)琼脂和10μM化合物155的CSM的15cm皮氏培养皿上,并在30°C下孵育。5-7天后分离抗性菌落,在相同培养基上重新划线,并再次确认抗性。然后使用YeaStar™酵母基因组DNA试剂盒(Zymo Research)接种经验证的菌株的培养物用于基因组DNA分离。

[1457] 使用Illumina NEXTERA™建库试剂盒准备用于测序的文库,并经由Illumina HiSeq™ 25001X50bp(单端读长)进行测序。使用Burrows-Wheeler Aligner(BWA,参见例如Li等人Bioinformatics 25:1754-1760,2009;Li等人Bioinformatics 2010,Epub(PMID

20080505)) 将序列与酿酒酵母 (*S.cerevisiae*) 参考基因组 (S288CCR64-1-1, 酵母属基因组数据库 (SGD)) 进行比对。使用BWA将BWA输出SAI文件转换为SAM文件。使用SAMtools 1.3.1 (Li等人Bioinformatics 25:2079-2079, 2009) 分选SAM文件。使用Freebayes (参见例如 arXiv:1207.3907) 鉴定变体 (单核苷酸多态性 (SNP)、插入缺失 (indel))。使用snpEFF总结变异位置 (Cingolani等人Fly (Austin) 6 (2):80-92, 2012)。

[1458] 定量脂质剖析

[1459] 在将酵母菌株W303 pdr1 Δ pdr3 Δ 的过夜培养物以OD₆₀₀ 0.25稀释到具有2% (w/v) 棉子糖的CSM培养基中, 并生长4小时, 然后以0.2的OD₆₀₀ 重悬于具有2% (w/v) 半乳糖的CSM培养基中并加入指示浓度的化合物95或DMSO。细胞生长持续到指示时间点, 然后离心, 在PBS中洗涤一次, 并冷冻成球。通过将球重悬在600 μ L甲醇、300 μ L水和400 μ L氯仿中, 随后用玻璃珠涡旋1分钟来裂解细胞, 从球中提取脂质。然后将样品以10,000x g离心10分钟, 并将形成的底层 (有机物/脂质) 移入新管中并蒸发。然后使用与Dionex UltiMate®3000超高效液相色谱系统耦合的Thermo Scientific Q Exactive™ Orbitrap™, 按照在Tafesse等人 PLoS Pathog. 11 (10):e1005188, 2015中所述的方法, 通过LC/MS/MS分析样品。

[1460] 实施例105. 本发明化合物对SDC1和SCD5的抑制

[1461] 使用上述方法, 测试了本发明化合物对SCD1和SCD5的抑制。结果在表2中示出。

[1462] 表2. 本发明化合物对SCD1和SCD5的抑制

[1463]

#	SCD1 IC50 (μ M)	SCD5 IC50 (μ M)	#	SCD1 IC50 (μ M)	SCD5 IC50 (μ M)
27	17.00	>45	53	1.18	0.13
28	8.10	>45	89	0.26	0.06
29	0.42	2.80	90	10.34	7.18
30	0.33	2.90	71	13.31	4.96
23	1.30	1.80	70	>45	>45
24	1.10	2.90	62	0.39	0.02
5	>45	>45	52	2.40	0.33
39	1.35	1.38	44	2.21	1.17
12	27.05	6.94	125	4.96	1.15
68	0.26	0.06	45	1.68	0.22
13	3.86	2.11	59	>45	11.00
106	1.17	0.57	133	>45	>45
4	>45	24.66	134	>45	>45
37	12.67	4.36	36	25.50	5.35
6	22.84	3.12	82	0.05	0.02
40	0.54	0.05	83	4.36	6.21
55	0.16	0.02	101	>45	>45
51	0.68	0.06	96	>45	26.38
49	8.10	0.43	99	32.48	6.87
8	2.32	0.83	97	>45	26.09
9	14.39	4.22	84	0.43	0.17
7	>45	5.01	85	0.08	0.05
69	0.42	0.15	86	0.01	0.01
136	>45	>45	98	5.18	1.35
130	>45	15.84	100	4.49	0.22
79	0.48	0.20	131	6.80	2.00
80	1.98	1.19	132	11.00	4.00
58	>45	10.37	57	9.20	2.60
50	17.11	2.46	77	0.91	0.74

[1464]

109	>45	4.85	74	0.02	0.04
14	4.70	2.76	76	9.77	4.80
108	9.00	5.01	87	>45	>45
107	>45	7.93	56	>45	>45
33	0.44	0.14	15	12.36	0.86
41	2.71	0.14	111	>45	0.61
25	2.75	5.29	117	2.00	0.03
26	4.15	5.68	16	0.35	0.59
3	11.27	20.75	112	0.50	0.60
135	1.70	5.08	123	4.90	1.40
31	39.00	>45	20	2.70	1.40
32	7.20	21.00	21	10.00	3.00
22	2.59	0.95	124	26.00	0.14
115	0.45	0.01	114	1.70	0.01
122	13.56	1.73	19	9.72	1.00
113	>45	0.38	118	26.32	0.07
116	0.86	0.01	121	0.18	0.01
17	0.72	0.01	119	>45	0.16
38	17.18	6.37	18	>45	1.93
128	0.05	0.02	34	>45	8.20
129	0.31	0.08	35	>45	20.35
126	0.04	0.04	88	0.07	0.03
127	0.20	0.20	60	3.90	1.10
81	0.06	0.15	46	0.64	0.03
78	0.17	0.01	66	6.50	0.92
67	3.98	2.10	47	>45	>45
72	0.43	0.28	48	>45	>45
75	0.22	0.07	1	14.00	3.80
73	31.90	12.54	2	>45	>45
54	0.44	0.04	94	>45	>45
63	0.13	0.01	95	>45	12.00
65	8.15	1.49	93	>45	15.00
42	0.44	0.03	92	2.40	0.39
43	8.58	2.24	91	>45	>45
64	0.05	0.01	104	>45	>45
61	0.08	0.04	11	>45	>45
10	>45	>45	105	>45	>45