



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101842361 B

(45) 授权公告日 2013. 06. 05

(21) 申请号 200880105141. 2

C07D 401/12 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 06. 25

C07D 403/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 403/12 (2006. 01)

60/946, 415 2007. 06. 27 US

C07D 413/12 (2006. 01)

60/978, 167 2007. 10. 08 US

A61K 31/454 (2006. 01)

61/029, 444 2008. 02. 18 US

A61P 11/06 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2010. 03. 01

WO 2005/054230 A1, 2005. 06. 16, 权利要求 1-12.

(86) PCT申请的申请数据

CN 101505747 A, 2009. 08. 12, 说明书第 99, 101, 103, 104 页.

PCT/GB2008/050491 2008. 06. 25

(87) PCT申请的公布数据

审查员 郝鹏

W02009/001132 EN 2008. 12. 31

(73) 专利权人 阿斯利康 (瑞典) 有限公司

地址 瑞典南泰利耶

(72) 发明人 斯蒂芬·布拉夫 理查德·埃文斯

蒂莫西·J·卢克 皮奥特·劳伯

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 241/20 (2006. 01)

权利要求书6页 说明书199页 附图6页

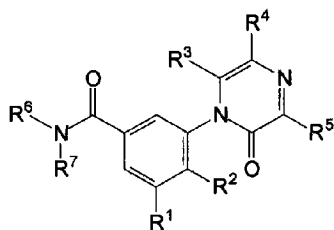
(54) 发明名称

吡嗪酮衍生物及其在治疗肺病中的用途

(57) 摘要

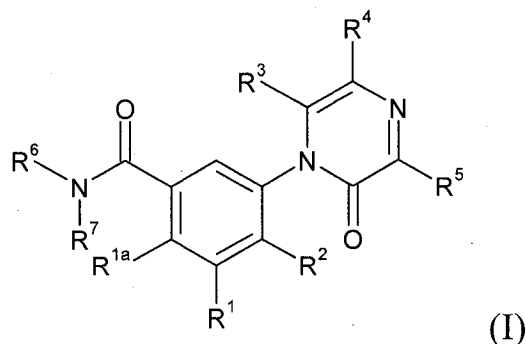
本发明涉及式 (I) 的吡嗪酮衍生物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如本申请中所定义; 它们的制备方法、含有它们的药物组合物和它们在治疗中

的用途。



(I)

1. 式 (I) 化合物或其药用盐：



其中：

R^1 和 R^2 独立选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、 CF_3 和 CN；

R^{1a} 为 H；

R^3 为 H；

R^4 选自 H、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、Cl、Br、CN、苯基和 $CONH_2$ ，其中所述甲基任选被 $NR^{12}R^{13}$ 取代；

R^5 选自杂环烷基和 $NR^{16}R^{17}$ ；

R^6 选自 H、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基和 (C_3-C_6) 环烷基；

R^7 选自 H、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基和 (C_3-C_6) 环烷基；

R^{16} 选自 H、芳基、 (C_3-C_7) 环烷基和

R^{22} R^{23}
X Z 其中所述 (C_3-C_7) 环烷基可任选被芳基取代；

R^{17} 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基和 (C_3-C_7) 环烷基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 1、2 或 3 个基团取代，所述基团独立选自 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、杂环烷基、杂芳基和 $NR^{20}R^{21}$ ；

R^{22} 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、 $NR^{29}R^{30}$ 、杂环烷基和芳基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 1、2 或 3 个 R^{28} 基团取代；以及其中所述芳基可任选被 1、2 或 3 个基团取代，所述基团独立选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、 CF_3 和 OH；

R^{23} 选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基；

或 R^{22} 和 R^{23} 与它们连接的碳原子一起形成 (C_3-C_7) 环烷基环或杂环烷基环；

X 为键或 $(CR^{24}R^{25})_n$ 基团；

R^{24} 和 R^{25} 独立选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、杂环烷基和 $NR^{39}R^{40}$ ；或 R^{24} 和 R^{25} 可与它们连接的碳原子一起形成杂环烷基环；

Z 为芳基环或杂芳基环，其中所述芳基环或杂芳基环被 R^{26} 和 R^{27} 取代；

R^{26} 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、芳基、-O- 芳基、卤素、杂环烷基、-O- 杂环烷基、杂芳基、-O- 杂芳基、 $S(O)_p R^{34}$ 、 $NR^{34}R^{35}$ 和 $CONR^{34}R^{35}$ ，其中所述 (C_1-C_6) 烷基或所述 (C_1-C_6) 烷氧基可任选被 1、2 或 3 个基团取代，所述基团独立选自卤素、OH、杂环烷基或 $NR^{34}R^{35}$ ；

R^{27} 选自 H、卤素和 (C_1-C_6) 烷基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 1、2 或 3 个卤素基团取代；

或 R^{26} 和 R^{27} 当与所述芳基环或杂芳基环的相邻碳原子相连时，可一起形成亚甲二氧

基；

R^{28} 在每次出现时独立选自 $NR^{29}R^{30}$ 、卤素、 CH_2CF_3 、 CF_3 、杂环烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 OR^{36} 、 $COOR^{42}$ 、 $CONR^{31}R^{32}$ 和 $SO_2NR^{37}R^{38}$ ；

R^{29} 和 R^{30} 独立选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 SO_2R^{41} 和 $C(O)R^{41}$ ，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 OH、 $NR^{56}R^{57}$ 或杂环烷基取代；

R^{31} 和 R^{32} 独立选自 H、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_3-C_7) 环烷基；或 R^{31} 和 R^{32} 与它们所连接的氮原子一起形成 4 至 7 元环，该环任选还含有选自 NR^{33} 、S 和 O 的杂原子；

R^{34} 和 R^{35} 独立选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、C-连接的杂环烷基和 $-C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 OH、卤素、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $NR^{58}R^{59}$ 、 $C(O)OH$ 和杂环烷基取代；或 R^{34} 和 R^{35} 与它们连接的氮一起形成 4 至 7 元环；

R^{36} 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基和杂环烷基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被杂环烷基取代；

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{33} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 独立选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基；

n 为 1 或 2；

p 在每次出现时独立选自 0、1 或 2；

环烷基为非芳族碳环，其任选与芳基稠合，其中所述环烷基环在可行的情况下任选含有至多 2 个双键；以及其中除非另有说明，所述环烷基可任选被 1 或 2 个独立选自以下的取代基取代： (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、CN、 CF_3 、卤素和 $NR^{43}R^{44}$ ；

杂环烷基为 C 连接的或 N 连接的 3 至 9 元非芳族单环或二环，其任选与芳基或杂芳基稠合，其中所述杂环烷基环中的杂原子为：

1 或 2 个 NR^{45} 原子，或

一个 N 原子，或

一个 N 原子和一个 NR^{45} ，或

一个 N 原子，一个 NR^{45} ，和 $S(O)_p$ 或 O 原子，或

一个 N 原子，和 $S(O)_p$ 或 O 原子，或

一个 S 原子，或

一个 O 原子；

所述杂环烷基环在可行的情况下任选含有 1 或 2 个双键；以及任选在碳上被 1 或 2 个独立选自以下的取代基取代： (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、CN、 CF_3 、卤素、 $=O$ 、 $NR^{46}R^{47}$ 、 $-C(O)NR^{46}R^{47}$ 、二价取代基 $-OCH_2CH_2O-$ ，其中末端氧原子与同一环碳原子相连、二价取代基 $-CH_2NHCH_2-$ ，其中末端碳原子与同一环碳原子相连、四氢 -1,1- 二氧化 - 噻吩 -3- 基和芳基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被芳基、 (C_1-C_6) 烷氧基或 OH 取代；以及其中每个芳基可任选被以下基团取代： (C_1-C_6) 烷氧基，其本身可任选被 $NR^{34}R^{35}$ 取代、 (C_1-C_6) 烷基、OH、 CF_3 和卤素；

芳基为含有 6 或 10 个碳原子的芳族环；其中，除非另有说明，所述芳基可任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代： (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、卤素、CN、 CF_3 和 $NR^{48}R^{49}$ ；

杂芳基为 5、6、9 或 10 元芳族环，其含有 1 或 2 个 N 原子以及任选的 NR^{50} 原子，或一个 NR^{50} 原子和 S 或 O 原子，或一个 S 原子，或一个 O 原子；其中，除非另有说明，所述杂芳基可任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代： (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、卤素、CN、 CF_3 和 $NR^{51}R^{52}$ ；

R^{45} 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基和芳基, 其中所述 (C_1-C_6) 烷基任选被选自以下的基团取代: (C_1-C_3) 烷氧基、OH、卤素、杂环烷基和 $NR^{29}R^{30}$; 以及其中所述 $C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基任选被芳基取代;

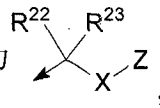
R^{50} 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基和 $-C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基, 其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被选自以下的基团取代: (C_1-C_3) 烷氧基、OH、卤素、 (C_3-C_6) 环烷基和 $NR^{53}R^{54}$;

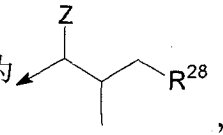
R^{43} 、 R^{44} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{56} 、 R^{57} 和 R^{59} 各自独立选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基;

R^{58} 选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基, 其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被选自 (C_1-C_3) 烷氧基和 OH 的基团取代。

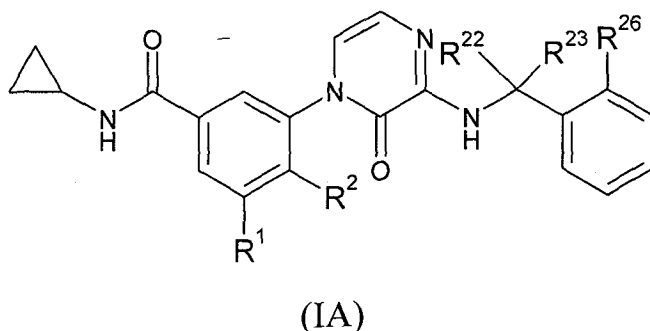
2. 权利要求 1 的化合物或其药用盐, 其中 R^{1a} 为 H, R^1 选自 H 和 F, 以及 R^2 选自 (C_1-C_4) 烷基和 F。

3. 权利要求 1 或权利要求 2 的化合物或其药用盐, 其中 R^3 和 R^4 为 H。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物或其药用盐, 其中 R^{16} 为 , 以及 Z 为被 R^{26} 和 R^{27} 取代的芳基环。

5. 权利要求 1 或 2 的化合物或其药用盐, 其中 R^{16} 为 , Z 为被 R^{26} 和 R^{27} 取代的芳基环, 以及 R^{28} 为杂环烷基。

6. 权利要求 1 的具有式 (IA) 的化合物或其药用盐



其中:

R^1 和 R^2 独立选自 H、 (C_1-C_4) 烷基和 F;

R^{22} 和 R^{23} 各自独立选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基;

或 R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的碳原子一起形成 (C_3-C_4) 环烷基;

R^{26} 为 (C_1-C_6) 烷氧基, 所述 (C_1-C_6) 烷氧基可任选被 $NR^{34}R^{35}$ 取代; 以及

R^{34} 和 R^{35} 独立选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基, 其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 OH 取代。

7. 权利要求 6 的化合物或其药用盐, 所述化合物选自:

N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-羟基丙基]氨基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-羟基丙基]氨基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

3-[3-({1-[2-(2-氨基乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺;

3-[3-({1-[2-(2-氨基乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺;以及

N-环丙基-3-氟-5-[3-{{1-[2-(24(2-羟基乙基)(甲基)氨基)乙氧基]苯基}环丙基}氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺。

8. 权利要求1的化合物,其为N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺或其药用盐。

9. 权利要求1的化合物,其为N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺或其药用盐。

10. 权利要求8或9的化合物,其中所述药用盐为乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、枸橼酸盐、对氯苯磺酸盐、环戊酸盐、2,5-二氯苯磺酸盐、二葡萄糖酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、甲酸盐、葡萄糖酸盐、葡庚酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、乳清酸盐、草酸盐、泛酸盐、扑酸盐、巴莫盐、果胶酸盐、3-苯基丙酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、新戊酸盐、糖精酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、反式肉桂酸盐、三氟乙酸盐、昔萘酸盐、对二甲苯-2-磺酸盐、十一酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、半硫酸盐、硫氰酸盐、过硫酸盐、磷酸盐和磺酸盐。

11. 权利要求1的化合物,其为呈游离碱形式的N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺。

12. 权利要求1的化合物,其为呈游离碱形式的N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺。

13. 晶体形式的N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺,其具有基本如图3所示的X-射线衍射图。

14. 晶体形式的N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]

苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺,其具有基本如图4所示的X-射线衍射图。

15. 权利要求1至14中任一项定义的化合物或其药用盐在制备用于治疗慢性阻塞性肺病(COPD)的药物中的用途。

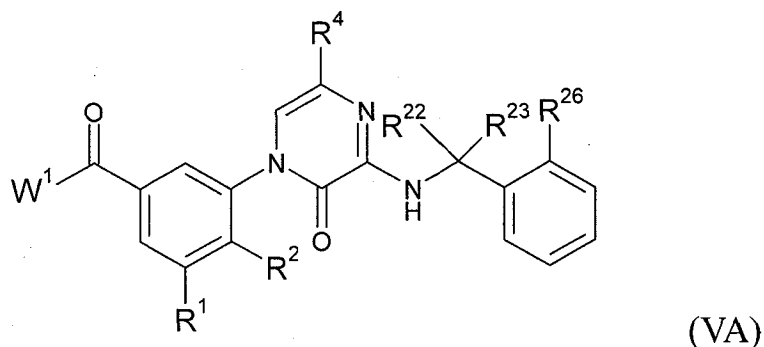
16. 权利要求1至14中任一项定义的化合物或其药用盐在制备用于治疗哮喘的药物中的用途。

17. 一种药物组合物,其包含权利要求1至14中任一项定义的化合物或其药用盐,以及药用辅料。

18. 一种药物产品,所述药物产品包含第一活性成分与至少一种其它活性成分的组合,所述第一活性成分为权利要求1至14中任一项所定义的化合物或其药用盐,所述至少一种其它活性成分选自:

- 磷酸二酯酶抑制剂
- β 2肾上腺素受体激动剂,
- 趋化因子受体功能的调节剂,
- 蛋白酶抑制剂,
- 甾类糖皮质激素受体激动剂,
- 抗胆碱能药,以及
- 非甾类糖皮质激素受体激动剂。

19. 式(VA)化合物或其盐



其中:

W^1 为 OH 或 (C_1-C_4) 烷氧基;

R^1 和 R^2 独立选自 H、 (C_1-C_4) 烷基和 F;

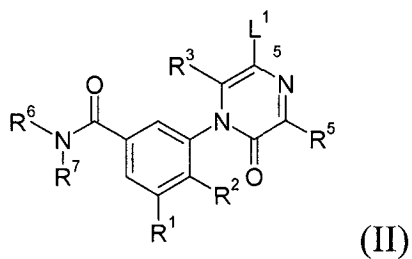
R^4 为 H 或 Br;

R^{22} 和 R^{23} 各自独立表示甲基,或 R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环;以及

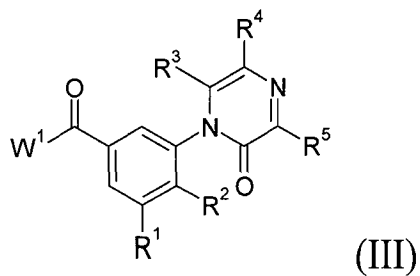
R^{26} 选自 OH、 $-OCH_2$ 苯基或 OCH_2CH_2Cl 。

20. 制备权利要求1所定义的式(I)化合物或其药用盐的方法,所述方法包括:

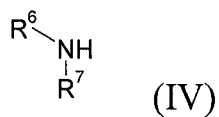
(a) 使式(II)化合物官能化



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如权利要求 1 中所定义, L_1 为离去基; 或者
(b) 使式 (III) 化合物与式 (IV) 化合物反应



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如权利要求 1 中所定义, W^1 表示离去基团,



其中, R^6 和 R^7 如权利要求 1 中所定义;

以及任选进行以下的一步或多步:

- (i) 将所述化合物转化为另一种式 (I) 化合物; 或者
- (ii) 形成该化合物的药用盐。

吡嗪酮衍生物及其在治疗肺病中的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及吡嗪酮衍生物、它们的制备方法、含有它们的药物组合物和它们在治疗中的用途。

背景技术

[0002] 肺的本质功能要求一种脆弱的结构广泛暴露于包括污染物、微生物、变应原 (allergen) 和致癌物在内的环境中。起因于生活方式选择和遗传组成的相互作用的宿主因素影响了对这种暴露的响应。对肺的伤害或感染能够产生广泛的呼吸系统疾病 (或呼吸疾病 (respiratory disease))。这些疾病中的多种具有巨大的公共卫生重要性。呼吸系统疾病包括急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、职业性肺部疾病、肺癌、结核、纤维化、尘肺 (pneumoconiosis)、肺炎、肺气肿、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和哮喘。

[0003] 最常见的呼吸系统疾病是哮喘。哮喘一般定义为气道的炎性病症,其临床症状是由间歇性气流阻塞引起的。其临床特征为喘鸣 (wheezing)、呼吸困难和咳嗽的发作。它是一种慢性衰竭性病症,其患病率和严重性似乎一直在增加。据估计在发达国家的人口中,15%的儿童和5%的成人患有哮喘。因此,治疗应当针对控制症状,以便正常的生活成为可能,与此同时为治疗根本性炎症提供基础。

[0004] COPD 是表示一大类能够干扰正常呼吸的肺病的术语。目前的临床准则将 COPD 定义为以不完全可逆的气流受限 (airflow limitation) 为特征的病症。气流受限通常既是进行性的,又与肺对有害颗粒和气体的异常炎性响应有关。这类颗粒和气体的最重要贡献来源至少在西方世界是吸烟。COPD 患者具有多种症状,包括咳嗽、呼吸短促和痰生成过多;这类症状来源于大量细胞腔隙 (包括嗜中性粒细胞、巨噬细胞和上皮细胞) 的功能障碍。COPD 涵盖的两种最重要的病症是慢性支气管炎和肺气肿。

[0005] 慢性支气管炎是支气管的长期炎症,导致粘液生成增加以及其它变化。患者的症状为咳嗽和咳痰。慢性支气管炎能够引起更频繁和更严重的呼吸系统感染、支气管变窄和堵塞、呼吸困难和能力丧失。

[0006] 肺气肿是影响肺泡和 / 或最小支气管末梢的慢性肺疾病。肺丧失其弹性,因此肺的这些区域变得肿大。这些肿大的区域困住陈腐的气体,不会有效地与新鲜空气交换。这导致呼吸困难,并且可能导致对血液的供氧不足。肺气肿患者的主要症状是呼吸短促。

[0007] 用于治疗呼吸系统疾病的治疗药物包括皮质激素。皮质激素 (也称为糖皮质激素或糖皮质激素) 是有力的抗炎药。尽管它们作用的确切机理不清楚,但皮质激素治疗的最后结果是炎症细胞的数目、活性和进入支气管粘膜下层 (bronchial submucosa) 的运动性降低,导致降低的气道反应性。皮质激素还可引起支气管上皮衬层脱落 (shedding of bronchial epithelial lining) 减少、血管渗透性减少和粘液分泌的减少。尽管糖皮质激素治疗能够产生重要的益处,不过这些药物的功效经常远远不能令人满意,特别是在治疗 COPD 中。而且,尽管类固醇的使用可以引起治疗效果,不过期望的是能够使用低剂量的类固醇,以最小化可能与常规给药有关的不期望的副作用的发生和严重性。最近的研究也已经

突出了患有呼吸系统疾病的患者中产生类固醇耐药性的问题。例如,已经发现患有哮喘的吸烟者对短期吸入的皮质激素疗法不敏感,但是吸烟者与非吸烟者之间的响应差异似乎因高剂量吸入的皮质激素而减小 (Tomlinson 等人, Thorax 2005 ;60 :282-287)。

[0008] 用于治疗呼吸系统疾病的另一类治疗药物是支气管扩张剂。支气管扩张剂可用于通过松弛支气管平滑肌、降低气道阻塞、降低肺充气过度 and 降低呼吸短促来减轻呼吸系统疾病的症状。在临床使用的支气管扩张剂包括 β_2 肾上腺素受体激动剂、毒蕈碱性受体拮抗剂和甲基黄嘌呤 (methylxanthine)。支气管扩张剂主要针对症状缓解,它们并未被视为可改变呼吸系统疾病的自然历史。

[0009] 丝氨酸/苏氨酸激酶 p38 是应激活化蛋白激酶和丝裂原活化蛋白激酶家族 (SAPK/MAPK) 中的一员,并参与涉及与炎症性过程相关的各种响应的细胞内信号传导级联。已知存在 p38 激酶的四种同工型,鉴定为 p38 α 、p38 β 、p38 γ 和 p38 δ 。

[0010] p38 途径是通过应激 (包括烟草烟雾、感染或氧化产物) 和促炎细胞因子 (例如 IL-1 或 TNF- α) 活化的,并涉及通过细菌脂多糖 (LPS) 诱导细胞因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6 和基质金属蛋白酶。通过位于活化环 (activation loop) 中的 thr¹⁸⁰ 和 tyr¹⁸² 的双重磷酸化来活化 p38 通过两种双重特异性上游 MAP 激酶激酶 (MKK) 即 MKK3 和 MKK6 实现。p38 本身磷酸化多种靶标,包括其它激酶和转录因子。除了对转录的作用外,p38 还涉及对若干细胞因子 (包括 TNF- α 、IL-3、IL-6 和 IL-8) 的 mRNA 稳定性的控制。由此通过这种级联,p38 激酶被认为在对转录和翻译的控制中起着显著作用,所述转录和翻译是诱导促炎基因以及随后促炎细胞因子如 TNF- α 从细胞中释放的原因。已通过研究抑制 p38 激酶对慢性炎症和关节炎的作用对这种机理进行了验证 (Kumar 等人, Nature Reviews Drug Discovery (2003) 2 : 717-725)。具体而言,p38 激酶抑制剂已被描述为治疗类风湿性关节炎的潜在药物。

[0011] 除了 p38 活化和慢性炎症和关节炎之间的联系外,也存在牵涉 p38 在气道疾病特别是 COPD 和哮喘的发病学中的数据。应激刺激物 (包括烟草烟雾、感染或氧化产物) 可在肺环境中引起炎症。已显示 p38 的抑制剂抑制 LPS 和卵清蛋白 (ovalbumin) 诱导的气道 TNF- α 、IL-1- β 、IL-6、IL-4、IL-5 和 IL-13 (Haddad 等人 Br J Pharmacol, 2001, 132 (8), 1715 ;Underwood 等人, Am J Physiol Lung cell Mol 200, 279, L895 ;Duan 等人, 2005 Am J Respir Crit Care Med, 171, 571 ;Escott 等人 Br J Pharmacol., 2000, 131, 173 ;Underwood 等人, J Pharmacol Exp Ther. 293, 281)。此外,它们在 LPS、臭氧或吸烟烟雾中显著抑制中性粒细胞增多症 (neutrophilia) 和 MMP-9 的释放。也存在一批显著的临床前数据,其强调了抑制可能在肺中相关的 p38 激酶的潜在益处 (Lee et al. Immunopharmacology, 2000, 47, 185-200)。由此,对 p38 活化的治疗性抑制在气道炎症的调节中可能是重要的。当 p38 激酶抑制剂局部给药至肺 (例如经吸入给药和鼻内递送) 或经由全身途径 (例如,口服、静脉内和皮下递送) 时,预期发生了功效。

[0012] 本发明的一个具体的方面涉及被配制成允许本申请所述的化合物局部给药至肺的药物组合物。与这种吸入药物递送有关的优点包括对于剂量吸收较大的肺表面积 ;快速药物吸收、快速发挥作用 ;避免胃肠道代谢和首过代谢 (first-pass metabolism)、较低的剂量和降低的副作用。

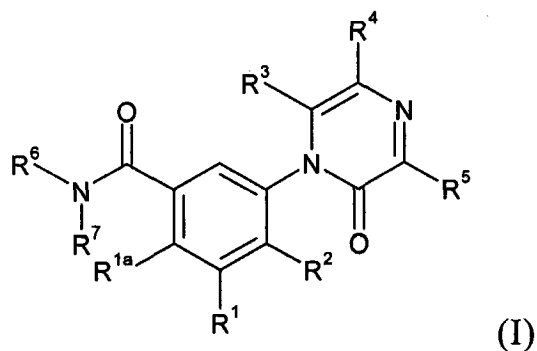
[0013] 已知的 p38 激酶抑制剂已经由 G. J. Hanson 在 Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733 中, J Hynes 等人 Current Topics in Medicinal chemistry

2005, 5, 967-985, C Dominguez 等人在 Expert Opinions on Therapeutic Patents, 2005, 15, 801-816 中综述。

发明内容

[0014] 本发明提供了式 (I) 化合物或其药用盐

[0015]



[0016] 其中：

[0017] R^1 、 R^{1a} 和 R^2 独立选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、 CF_3 和 CN；

[0018] R^3 和 R^4 独立选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、OH、 NR^8R^9 、 CF_3 、CN、芳基、杂芳基和 $CONR^{10}R^{11}$ ，其中所述 (C_1-C_6) 烷基和所述 (C_1-C_6) 烷氧基独立任选被 1、2 或 3 个基团取代，所述基团独立选自 OH、 (C_1-C_3) 烷氧基、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_pR^{15}$ 和卤素；

[0019] R^5 选自 H、芳基、杂芳基、杂环烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 $(CR^{14}R^{15})_mNR^{16}R^{17}$ 、 $S(O)_pR^{16}$ 、 $SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 CH_2R^{16} 和 OR^{16} ；

[0020] R^6 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_7) 环烷基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基- (C_1-C_6) 烷基、杂芳基和芳基；其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被卤素或 OH 取代；

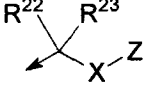
[0021] R^7 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_7) 环烷基和芳基；

[0022] 或 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成 4 至 7 元环，该环任选还含有选自 NR^{18} 、S 和 O 的杂原子；

[0023] R^8 和 R^9 独立选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和 (C_3-C_6) 环烷基；或 R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成 4 至 7 元环，该环任选还含有选自 NR^{19} 、S 和 O 的杂原子；

[0024] R^{14} 和 R^{15} 选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基；或 R^{14} 和 R^{15} 与它们连接的碳一起形成羰基 ($C=O$)；

[0025] R^{16} 选自 H、芳基、 (C_3-C_7) 环烷基和

[0026]  其中所述 (C_3-C_7) 环烷基可任选被芳基取代；

[0027] R^{17} 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基和 (C_3-C_7) 环烷基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 1、2 或 3 个基团取代，所述基团独立选自 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、杂环烷基、杂芳基和 $NR^{20}R^{21}$ ；

[0028] R^{22} 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、 $NR^{29}R^{30}$ 、杂环烷基和芳基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 1、2 或 3 个 R^{28} 基团取代；以及其中所述芳基可任选被 1、2 或 3 个基团取代，所述基团独立选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、 CF_3 和 OH；

- [0029] R^{23} 选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基；
- [0030] 或 R^{22} 和 R^{23} 与它们连接的碳原子一起形成 (C_3-C_7) 环烷基环或杂环烷基环；
- [0031] X 为键或 $(CR^{24}R^{25})_n$ 基团；
- [0032] R^{24} 和 R^{25} 独立选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、杂环烷基和 $NR^{39}R^{40}$ ；或 R^{24} 和 R^{25} 可与它们连接的碳原子一起形成杂环烷基环；
- [0033] Z 为芳基环或杂芳基环，其中所述芳基环或杂芳基环被 R^{26} 和 R^{27} 取代；
- [0034] R^{26} 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、芳基、-O- 芳基、卤素、杂环烷基、-O- 杂环烷基、杂芳基、-O- 杂芳基、环烷基、-O- 环烷基、 $S(O)_pR^{34}$ 、 $NR^{34}R^{35}$ 和 $CONR^{34}R^{35}$ ，其中所述 (C_1-C_6) 烷基或所述 (C_1-C_6) 烷氧基可任选被 1、2 或 3 个基团取代，所述基团独立选自卤素、OH、杂环烷基或 $NR^{34}R^{35}$ ；
- [0035] R^{27} 选自 H、卤素和 (C_1-C_6) 烷基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 1、2 或 3 个卤素基团取代；
- [0036] 或 R^{26} 和 R^{27} 当与所述芳基环或杂芳基环的相邻碳原子相连时，可一起形成亚甲二氧基；
- [0037] R^{28} 在每次出现时独立选自 $NR^{29}R^{30}$ 、卤素、 CH_2CF_3 、 CF_3 、杂环烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 OR^{36} 、 $COOR^{42}$ 、 $CONR^{31}R^{32}$ 和 $SO_2NR^{37}R^{38}$ ；
- [0038] R^{29} 和 R^{30} 独立选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 SO_2R^{41} 和 $C(O)R^{41}$ ，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 OH、 $NR^{56}R^{57}$ 或杂环烷基取代；
- [0039] R^{31} 和 R^{32} 独立选自 H、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_3-C_7) 环烷基；或 R^{31} 和 R^{32} 与它们所连接的氮原子一起形成 4 至 7 元环，该环任选还含有选自 NR^{33} 、S 和 O 的杂原子；
- [0040] R^{34} 和 R^{35} 独立选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、C 连接的杂环烷基和 $-C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 OH、卤素、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $NR^{58}R^{59}$ 、 $C(O)OH$ 和杂环烷基取代；或 R^{34} 和 R^{35} 与它们连接的氮一起形成 4 至 7 元环；
- [0041] R^{36} 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基和杂环烷基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被杂环烷基取代；
- [0042] R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{33} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 独立选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基；
- [0043] m 为 0 或 1；
- [0044] n 为 1 或 2；
- [0045] p 在每次出现时独立选自 0、1 或 2；
- [0046] 环烷基为非芳族碳环，其任选与芳基稠合，其中所述环烷基环在可行的情况下任选含有至多 2 个双键；以及其中除非另有说明，所述环烷基可任选被 1 或 2 个独立选自以下的取代基取代： (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、CN、 CF_3 、卤素和 $NR^{43}R^{44}$ ；
- [0047] 杂环烷基为 C 连接的或 N 连接的 3 至 9 元非芳族单环或二环，其任选与芳基或杂芳基稠合，其中所述杂环烷基环含有：
- [0048] 1 或 2 个 NR^{45} 原子，或
- [0049] 一个 N 原子，或
- [0050] 一个 N 原子和一个 NR^{45} ，或
- [0051] 一个 N 原子、一个 NR^{45} 和 $S(O)_p$ 或 O 原子，或

[0052] 一个 N 原子和 S(O)_p 或 O 原子, 或

[0053] 一个 S 原子, 或

[0054] 一个 O 原子;

[0055] 所述杂环烷基环在可行的情况下任选含有 1 或 2 个双键; 以及任选在碳上被 1 或 2 个选自以下的取代基取代: (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、OH、CN、CF₃、卤素、=O、NR⁴⁶R⁴⁷、-C(O)NR⁴⁶R⁴⁷、二价取代基 -OCH₂CH₂O- (其中末端氧原子与同一环碳原子相连)、二价取代基 -CH₂NHCH₂- (其中末端碳原子与同一环碳原子相连)、四氢-1,1-二氧化-噻吩-3-基和芳基, 其中所述 (C₁-C₆) 烷基可任选被芳基、(C₁-C₆) 烷氧基或 OH 取代; 以及其中每个芳基可任选被以下基团取代: (C₁-C₆) 烷氧基 (其本身可任选被 NR³⁴R³⁵ 取代)、(C₁-C₆) 烷基、OH、CF₃ 和卤素;

[0056] 芳基为含有 6 或 10 个碳原子的芳族环; 其中, 除非另有说明, 所述芳基可任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代: (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、OH、卤素、CN、CF₃ 和 NR⁴⁸R⁴⁹;

[0057] 杂芳基为 5、6、9 或 10 元芳族环, 其含有 1 或 2 个 N 原子以及任选的 NR⁵⁰ 原子, 或一个 NR⁵⁰ 原子和 S 或 O 原子, 或一个 S 原子, 或一个 O 原子; 其中, 除非另有说明, 所述杂芳基可任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代: (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、OH、卤素、CN、CF₃ 和 NR⁵¹R⁵²;

[0058] R⁴⁵ 选自 H、(C₁-C₆) 烷基、-C(O)(C₁-C₆) 烷基、-C(O)O(C₁-C₆) 烷基和芳基, 其中所述 (C₁-C₆) 烷基任选被选自以下的基团取代: (C₁-C₃) 烷氧基、OH、卤素、杂环烷基和 NR²⁹R³⁰; 以及其中所述 C(O)O(C₁-C₆) 烷基任选被芳基取代;

[0059] R⁵⁰ 选自 H、(C₁-C₆) 烷基和 -C(O)O(C₁-C₆) 烷基, 其中所述 (C₁-C₆) 烷基可任选被选自以下的基团取代: (C₁-C₃) 烷氧基、OH、卤素、(C₃-C₆) 环烷基和 NR⁵³R⁵⁴;

[0060] R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷ 和 R⁵⁹ 各自独立选自 H 和 (C₁-C₆) 烷基;

[0061] R⁵⁸ 选自 H 和 (C₁-C₆) 烷基, 其中所述 (C₁-C₆) 烷基可任选被选自 (C₁-C₃) 烷氧基和 OH 中的基团取代。

[0062] 在另一方面本发明提供了本申请定义的式 (I) 化合物的前药, 或其药用盐。

[0063] 在又一方面本发明提供了本申请定义的式 (I) 化合物的 N-氧化物, 或其前药或药用盐。

[0064] 应该理解的是, 某些本发明化合物可以按溶剂化 (例如水合) 形式和非溶剂化形式存在。应该理解的是, 本发明包括所有这些溶剂化形式。

[0065] 本发明还包括以下实施方案及其组合:

[0066] 在一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 化合物, 其中 R¹、R^{1a} 和 R² 独立选自 H、(C₁-C₄) 烷基、卤素和 CF₃。

[0067] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 化合物, 其中 R¹、R^{1a} 和 R² 独立选自 H、(C₁-C₄) 烷基、F 和 Cl。

[0068] 在又一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 化合物, 其中 R¹ 和 R^{1a} 独立选自 H、F 和 Cl, 以及 R² 选自 (C₁-C₄) 烷基、F 和 Cl。

[0069] 在又一个实施方案中, 本发明提供了式 (I) 化合物, 其中 R¹ 和 R^{1a} 为 H, 以及 R² 选

自 (C₁-C₄) 烷基、F 和 Cl。

[0070] 在又一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R¹ 和 R^{1a} 为 H,以及 R² 为甲基。

[0071] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R¹、R^{1a} 和 R² 独立选自 H、(C₁-C₄) 烷基和 F。

[0072] 在又一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R¹ 和 R^{1a} 独立选自 H 和 F,以及 R² 选自 (C₁-C₄) 烷基和 F。

[0073] 在又一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R¹ 和 R^{1a} 为 H,以及 R² 选自 (C₁-C₄) 烷基和 F。

[0074] 在又一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R^{1a} 为 H, R¹ 为 F,以及 R² 为 (C₁-C₄) 烷基。

[0075] 在又一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R^{1a} 为 H, R¹ 为 F,以及 R² 为甲基。

[0076] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R^{1a} 为 H。

[0077] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R^{1a} 为 H,以及 R¹ 和 R² 独立选自 H、(C₁-C₄) 烷基、卤素和 CF₃。

[0078] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R^{1a} 为 H,以及 R¹ 和 R² 独立选自 H、(C₁-C₄) 烷基和 F。

[0079] 在又一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R^{1a} 为 H, R¹ 选自 H 和 F,以及 R² 选自 (C₁-C₄) 烷基和 F。

[0080] 在又一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R^{1a} 为 H, R¹ 为 H,以及 R² 选自 (C₁-C₄) 烷基和 F。

[0081] 在又一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R^{1a} 为 H, R¹ 为 H,以及 R² 为甲基。

[0082] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R³ 和 R⁴ 独立选自 H、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基、Br、Cl、F、CN、芳基和 CONR¹⁰R¹¹,其中所述 (C₁-C₄) 烷基和所述 (C₁-C₄) 烷氧基独立任选被 1、2 或 3 个独立选自 NR¹²R¹³ 和卤素的取代基取代。

[0083] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R³ 为 H,以及 R⁴ 选自 H、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、Cl、Br、CN、苯基和 CONH₂,其中甲基任选被 NR¹²R¹³ 基团取代。

[0084] 在又一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R³ 和 R⁴ 为 H。

[0085] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R⁵ 选自 H、芳基、杂芳基、NR¹⁶R¹⁷ 和杂环烷基。

[0086] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R⁵ 选自杂芳基、NR¹⁶R¹⁷ 和杂环烷基。

[0087] 在又一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R⁵ 选自 NR¹⁶R¹⁷ 和杂环烷基。

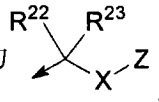
[0088] 在又一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R⁵ 为 NR¹⁶R¹⁷。

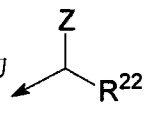
[0089] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R⁶ 和 R⁷ 独立选自 H、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₄) 烷氧基和 (C₃-C₆) 环烷基。

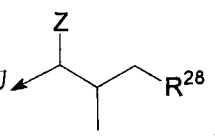
[0090] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^6 为 H, 以及 R^7 选自 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基和 (C_3-C_6) 环烷基。

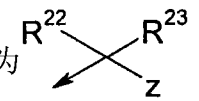
[0091] 在又一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^6 为 H, 以及 R^7 选自甲氧基 (OCH_3)、乙氧基 (OCH_2CH_3) 和 (C_3-C_6) 环烷基。

[0092] 在又一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^6 为 H, 以及 R^7 为环丙基。

[0093] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^{16} 为 

[0094] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^{16} 为 

[0095] 在又一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^{16} 为 

[0096] 在又一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^{16} 为  其中

R^{22} 和 R^{23} 各自独立表示 (C_1-C_6) 烷基,或 R^{22} 和 R^{23} 与它们连接的碳原子一起形成 (C_3-C_7) 环烷基环。

[0097] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^{17} 选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基。

[0098] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^{17} 为 H。

[0099] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^{22} 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、杂环烷基和芳基,其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 1 或 2 个 R^{28} 基团取代。

[0100] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^{22} 选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基;其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被单个的 R^{28} 基团取代。

[0101] 在又一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^{22} 选自 H 和支链 (C_1-C_6) 烷基;其中所述支链 (C_1-C_6) 烷基被单个的 R^{28} 基团取代。

[0102] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^{22} 选自 H 和异丙基;其中所述异丙基被单个的 R^{28} 基团取代。

[0103] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^{22} 选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基。

[0104] 在又一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^{22} 为 H。

[0105] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^{22} 为甲基。

[0106] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^{23} 为 H。

[0107] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^{23} 为 (C_1-C_6) 烷基。

[0108] 在又一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^{23} 为甲基。

[0109] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 X 为键。

[0110] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 X 为 $(CR^{24}R^{25})_n$ 基团,以及 n 为 1。

[0111] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物,其中 R^{24} 和 R^{25} 独立选自 H、OH 和 (C_1-C_6) 烷基。

[0112] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R^{24} 和 R^{25} 为 H。

[0113] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R^{26} 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、O-芳基、卤素、芳基、 $NR^{34}R^{35}$ 和 $CONR^{34}R^{35}$,其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 1、2 或 3 个独立选自卤素和 $NR^{34}R^{35}$ 的基团取代。

[0114] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R^{26} 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、卤素、芳基、 $NR^{34}R^{35}$ 和 CF_3 。

[0115] 在又一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R^{26} 选自 H、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、OH、Cl 和 F。

[0116] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R^{27} 为 H。

[0117] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R^{28} 在每次出现时独立选自杂环烷基、卤素、 CF_3 、 CH_2CF_3 和 $NR^{29}R^{30}$ 。

[0118] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R^{28} 在每次出现时独立选自杂环烷基和 $NR^{29}R^{30}$ 。

[0119] 在又一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 R^{28} 为杂环烷基。

[0120] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 Z 为被 R^{26} 和 R^{27} 取代的芳基环。

[0121] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 Z 为被 R^{26} 和 R^{27} 取代的苯环。

[0122] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中杂环烷基为 C 连接的或 N 连接的 5 或 6 元非芳族单环,其任选与芳基稠合,其中所述杂环烷基环含有:

[0123] 一个 N 原子,或

[0124] 一个 N 原子和一个 NR^{45} ,或

[0125] 一个 N 原子和 $S(O)_p$ 或 O 原子,

[0126] 并任选在碳上被 1 或 2 个独立选自以下的取代基取代: (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、CN、 CF_3 、卤素、 $NR^{46}R^{47}$ 和芳基,其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被芳基、 (C_1-C_6) 烷氧基或 OH 取代;以及其中每个芳基可任选被以下基团取代: (C_1-C_6) 烷氧基(其本身可任选被 $NR^{34}R^{35}$ 取代)、 (C_1-C_6) 烷基、OH、 CF_3 和卤素。

[0127] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中卤素选自 Cl 和 F。

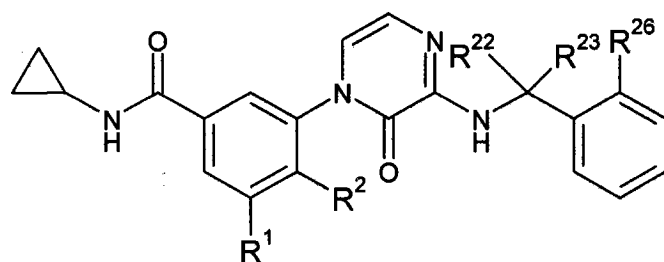
[0128] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中卤素为 F。

[0129] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 n 为 1。

[0130] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物,其中 m 为 0。

[0131] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (IA) 化合物或其药用盐,

[0132]



(IA)

[0133] 其中：

[0134] R^1 和 R^2 独立选自 H、 (C_1-C_4) 烷基和 F；

[0135] R^{22} 和 R^{23} 各自独立选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基；

[0136] 或 R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的碳原子一起形成 (C_3-C_4) 环烷基；

[0137] R^{26} 为 (C_1-C_6) 烷氧基，其可任选被 $NR^{34}R^{35}$ 取代；以及

[0138] R^{34} 和 R^{35} 独立选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 OH 取代。

[0139] 在一个实施方案中，本发明提供了式 (IA) 化合物，其中 R^1 选自 H 和 F。

[0140] 在一个实施方案中，本发明提供了式 (IA) 化合物，其中 R^1 为 H。

[0141] 在一个实施方案中，本发明提供了式 (IA) 化合物，其中 R^1 为 F。

[0142] 在一个实施方案中，本发明提供了式 (IA) 化合物，其中 R^2 为甲基。

[0143] 在一个实施方案中，本发明提供了式 (IA) 化合物，其中 R^1 为 F，以及 R^2 为甲基。

[0144] 在一个实施方案中，本发明提供了式 (IA) 化合物，其中 R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环。

[0145] 在一个实施方案中，本发明提供了式 (IA) 化合物，其中 R^{22} 和 R^{23} 各自独立表示甲基或乙基。

[0146] 在一个实施方案中，本发明提供了式 (IA) 化合物，其中 R^{26} 为被 $NR^{34}R^{35}$ 取代的 (C_1-C_6) 烷氧基，其中 R^{34} 和 R^{35} 独立选自 H 和 (C_1-C_4) 烷基，其中所述 (C_1-C_4) 烷基可任选被 OH 取代。

[0147] 在一个实施方案中，本发明提供了式 (IA) 化合物，其中 R^{26} 选自

[0148] $-OCH_2CH_2NH_2$ 、

[0149] $-OCH_2CH_2NHCH_3$ 、

[0150] $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$ 、

[0151] $-OCH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$ 、

[0152] $-OCH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 、

[0153] $-OCH_2CH_2CH_2NHCH_3$ 、

[0154] $-OCH_2CH_2CH_2CH_2NHCH_3$ 、

[0155] $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$ 、

[0156] $-OCH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_2OH$ 、

[0157] $-OCH_2CH_2NHCH(CH_3)CH_2OH$ 、

[0158] $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_2OH$ ，以及

[0159] $-OCH_2CH_2NHCH_2CH(OH)CH_3$ 。

[0160] 在一个实施方案中，本发明提供了式 (IA) 化合物或其药用盐，所述化合物选自：

[0161] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺；

[0162] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺；

[0163] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺；

[0164] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-2-[2-[(2R)-2-羟基丙基]氨基]乙氧基]苯

基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺；

[0165] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-羟基丙基]氨基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺；

[0166] N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0167] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺；

[0168] 3-[3-({1-[2-(2-氨基乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺；

[0169] 3-[3-({1-[2-(2-氨基乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺,以及

[0170] N-环丙基-3-氟-5-[3-{{1-[2-(2-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]乙氧基}苯基)环丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺。

[0171] 在一个实施方案中,本发明提供了式(IA)化合物或其药用盐,所述化合物选自:

[0172] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺；

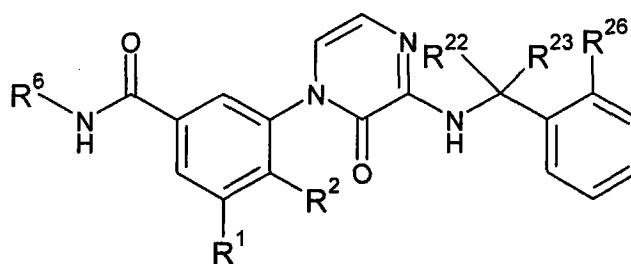
[0173] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺；

[0174] N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺,以及

[0175] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺。

[0176] 在一个实施方案中,本发明提供了式(ID)化合物或其药用盐

[0177]



(ID)

[0178] 其中：

[0179] R^1 和 R^2 独立选自 H、 (C_1-C_4) 烷基和 F；

[0180] R^6 为 (C_1-C_4) 烷氧基；

[0181] R^{22} 和 R^{23} 各自独立选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基；

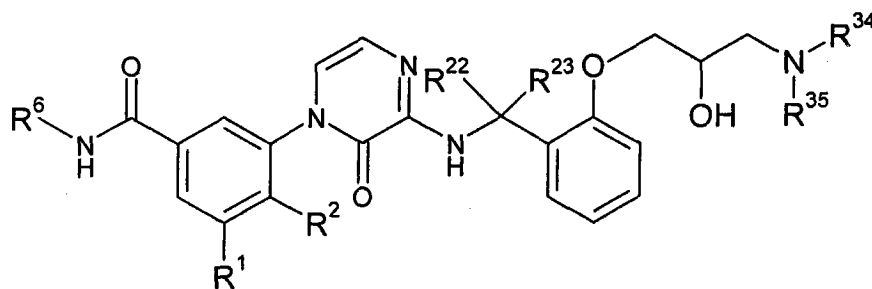
[0182] 或 R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的碳原子一起形成 (C_3-C_4) 环烷基；

[0183] R^{26} 为 (C_1-C_6) 烷氧基,其可任选被 $NR^{34}R^{35}$ 取代；以及

[0184] R^{34} 和 R^{35} 独立选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基,其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 OH 取代。

[0185] 在一个实施方案中,本发明提供了式(ID)化合物,其中 R^1 选自 H 和 F。

- [0186] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (ID) 化合物,其中 R^1 为 H。
- [0187] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (ID) 化合物,其中 R^1 为 F。
- [0188] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (ID) 化合物,其中 R^2 为甲基。
- [0189] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (ID) 化合物,其中 R^6 为甲氧基。
- [0190] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (ID) 化合物,其中 R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环。
- [0191] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (ID) 化合物,其中 R^{22} 和 R^{23} 各自独立表示甲基或乙基。
- [0192] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (ID) 化合物,其中 R^{26} 为被 $NR^{34}R^{35}$ 取代的 (C_1-C_6) 烷氧基,其中 R^{34} 和 R^{35} 独立选自 H 和 (C_1-C_4) 烷基,其中所述 (C_1-C_4) 烷基可任选被 OH 取代。
- [0193] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (ID) 化合物,其中 R^{26} 为 $-OCH_2CH_2NHCH_3$ 。
- [0194] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (ID) 化合物或其药用盐,所述化合物选自:
- [0195] 3-氟-N-甲氧基-4-甲基-5-{3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺,以及
- [0196] N-甲氧基-4-甲基-3-{3-[(1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺。
- [0197] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (IE) 化合物或其药用盐
- [0198]



(IE)

- [0199] 其中:
- [0200] R^1 和 R^2 独立选自 H、 (C_1-C_4) 烷基和 F;
- [0201] R^6 为环丙基或 (C_1-C_4) 烷氧基;
- [0202] R^{22} 和 R^{23} 各自独立选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基;
- [0203] 或 R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的碳原子一起形成 (C_3-C_4) 环烷基;以及
- [0204] R^{34} 和 R^{35} 独立选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基,其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 OH 取代。
- [0205] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (IE) 化合物,其中 R^1 选自 H 和 F。
- [0206] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (IE) 化合物,其中 R^1 为 H。
- [0207] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (IE) 化合物,其中 R^1 为 F。
- [0208] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (IE) 化合物,其中 R^2 为甲基。
- [0209] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (IE) 化合物,其中 R^6 为环丙基。
- [0210] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (IE) 化合物,其中 R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环。

[0211] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (IE) 化合物,其中 R^{22} 和 R^{23} 各自独立表示甲基或乙基。

[0212] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (IE) 化合物,其中 R^{34} 和 R^{35} 独立选自 H 和 (C_1-C_4) 烷基。

[0213] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (IE) 化合物或其药用盐,所述化合物选自:

[0214] N-环丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-羟基-3-(甲基氨基)丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

[0215] N-环丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-3-(乙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺,以及

[0216] N-环丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{[(2S)-2-羟基-3-(甲基氨基)丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺。

[0217] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物或其药用盐,所述化合物选自:

[0218] N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[1-(2S)-2-甲基-3-(吗啉-4-基)-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0219] N-甲氧基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[1-(1R)-1-苯基丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0220] N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[1-(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(吡咯烷-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0221] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0222] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0223] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0224] N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[(1-甲基-1-苯基乙基)氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0225] 3-[3-[[1-(1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-甲氧基-4-甲基-苯甲酰胺;

[0226] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[1-(1R)-1-[2-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基]丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0227] N-环丙基-3-[3-[[1-(1R,2S)-3-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0228] N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[1-(1R,2S)-2-甲基-3-(吗啉-4-基)-1-(萘-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0229] N-环丙基-3-[3-[[1-(1R,2S)-3-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0230] N-环丙基-3-[3-[[1-(1R,2S)-3-[4-(羟基甲基)-哌啶-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0231] N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[1-(1R,2S)-2-甲基-1-(萘-1-基)-3-(吡咯烷-1-基)

丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0232] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0233] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(1,1-二甲基乙基)甲基氨基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0234] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(2R)-2-(甲氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0235] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(2S)-2-(甲氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0236] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[(1R,2S)-2-甲基-3-(吗啉-4-基)-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0237] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[[(1R)-1-苯基丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0238] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(4-羟基-哌啶-1-基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0239] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(二乙基氨基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0240] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0241] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(哌啶-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0242] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(吡咯烷-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0243] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(二甲基氨基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0244] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[(1R,2S)-2-甲基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0245] 3-[3-[[[(1R,2S)-3-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺;

[0246] N-环丙基-3-[3-[[1-(2-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0247] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[2-(3-甲基苯基)-吡咯烷-1-基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0248] N-环丙基-3-[3-[2-(2-甲氧基苯基)-吡咯烷-1-基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0249] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0250] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;以及

- [0251] N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;
- [0252] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;
- [0253] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[4-(1-甲基乙基)-哌嗪-1-基]-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;
- [0254] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(哌嗪-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;
- [0255] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(六氢-4-甲基-1H-1,4-二氮杂~~革~~-1-基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;
- [0256] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(4-氟-哌啶-1-基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;
- [0257] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;
- [0258] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[4-(二甲基氨基)-哌啶-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;
- [0259] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-[4-(三氟甲基)-哌啶-1-基]丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;
- [0260] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(3-氧代-哌嗪-1-基)-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;
- [0261] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;
- [0262] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(3R)-3-甲基-哌嗪-1-基]-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;
- [0263] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(3S)-3-甲基-哌嗪-1-基]-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;
- [0264] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(2-甲基丙基)氨基]-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;
- [0265] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(环丙基氨基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;
- [0266] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(2R)-2-甲基-吡咯烷-1-基]-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;
- [0267] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(3S)-3-羟基-哌啶-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;
- [0268] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(3R)-3-羟基-哌啶-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;
- [0269] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(2R)-2-甲基-哌嗪-1-基]-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;
- [0270] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-甲基-1-苯

基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0271] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(硫吗啉-4-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0272] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(3S)-3-羟基-吡咯烷-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0273] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-[4-(四氢-1,1-二氧化-噻吩-3-基)-哌嗪-1-基]丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0274] 1-[(2S,3R)-3-[4-[5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氢-3-氧代吡嗪基]氨基]-2-甲基-3-苯基丙基]-4-哌啶甲酰胺

[0275] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0276] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(3R,5S)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0277] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(哌啶-4-基氨基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0278] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[(1R,2S)-2-甲基-3-(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0279] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(2,2-二甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0280] N-环丙基-3-[3-[1-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0281] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[1-[2-[2-(哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0282] N-环丙基-3-[3-[1-[2-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0283] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[1-[2-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0284] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[1-[2-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0285] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[1-[2-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0286] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[1-[2-[4-(甲基氨基)丁氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0287] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[1-[2-[4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]丁氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0288] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[1-[2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)丁氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0289] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[1-[2-[3-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]丙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0290] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)丙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0291] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[1-甲基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0292] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0293] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0294] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-[(1-甲基乙基)氨基]乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0295] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-羟基丙基]氨基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-6-苯甲酰胺;

[0296] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(哌啶-4-基甲氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0297] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-(氮杂环丁烷-3-基氧基)苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0298] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(吡咯烷-3-基氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0299] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(哌啶-4-基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0300] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(哌啶-3-基甲氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0301] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(哌啶-4-基氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0302] N-乙氧基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0303] 4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0304] 4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0305] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-羟基丙基]氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0306] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0307] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[4-(2-羟基乙基)-哌嗪-1-基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0308] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0309] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-甲基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环

丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0310] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(六氢-4-甲基-1H-1,4-二氮杂~~革~~-1-基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0311] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(3R)-3-羟基-吡咯烷-1-基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0312] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0313] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[1-[2-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0314] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-(羟基甲基)-吡咯烷-1-基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0315] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[1-[2-[2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0316] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙基甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0317] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0318] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[1-[2-[2-(哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0319] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0320] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-氟乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0321] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-甲基丙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0322] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-甲基-吡咯烷-1-基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0323] 3-[3-[[1-[2-[2-(环丁基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺;

[0324] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[[1(R)-2-羟基-1-甲基乙基]氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0325] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-羟基丙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0326] 3-[3-[[1-[2-[2-(2-氨基乙氧基)苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺;

[0327] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺;

[0328] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0329] N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-[(1-甲基乙基)氨基]乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0330] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0331] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-羟基丙基]氨基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0332] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羟基-2-甲基丙基)氨基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0333] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-羟基丙基]氨基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0334] N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0335] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0336] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0337] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺;

[0338] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-羟基丙基]氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0339] N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-[(1-甲基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0340] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-羟基丙基]氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0341] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0342] N-环丙基-3-[3-[[1-乙基-1-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基]丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0343] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丁基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0344] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基]环丁基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0345] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丁基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0346] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-甲基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丁基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺;

[0347] N-环丙基-3-[3-[[1R,2R)-3-羟基-1-(2-甲基苯基)-2-甲基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺;

[0348] N-环丙基-3-[3-[[1R,2R)-3-羟基-1-(3-甲基苯基)-2-甲基丙基]氨基]

基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺；

[0349] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2R)-3-羟基-1-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺；

[0350] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-1-(2-甲基苯基)-2-甲基-3-(吡咯烷-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺；

[0351] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-1-(3-甲基苯基)-2-甲基-3-(吡咯烷-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺；

[0352] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-1-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-3-(吡咯烷-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺；

[0353] N-环丙基-3-[3-[[1-[5-氟-2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺；

[0354] N-环丙基-3-[3-[[1-[5-氟-2-[2-(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺；

[0355] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]-5-氟苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺；

[0356] N-环丙基-3-氟-5-{3-[(1-{5-氟-2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}-4-甲基苯甲酰胺；

[0357] N-环丙基-3-氟-5-{3-[(1-{5-氟-2-{2-[2-(2-羟基乙基)氨基]乙氧基}苯基)环丙基]氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0358] N-环丙基-3-[3-({1-[3-氟-2-(2-[(2R)-2-羟基丙基]氨基)乙氧基]苯基}环丙基)氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0359] 3-[3-({1-[2-(2-氨基乙氧基)-3-氟苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺；

[0360] N-环丙基-3-[3-({1-(3-氟-2-{2-[2-(2-羟基乙基)氨基]乙氧基}苯基)环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0361] N-环丙基-3-{3-[(1-{2-[2-(乙基氨基)乙氧基]-3-氟苯基}环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}-4-甲基苯甲酰胺；

[0362] N-环丙基-3-{3-[(1-{3-氟-2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}-4-甲基苯甲酰胺；

[0363] N-环丙基-4-乙基-3-[3-({1-[2-(2-{[(2S)-2-羟基丙基]氨基}乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺；

[0364] N-环丙基-4-乙基-3-{3-[(1-{2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺；

[0365] N-环丙基-3-[3-({1-[2-(2-[(1R)-1-(羟基甲基)-2-甲基丙基]氨基}乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0366] N-环丙基-3-[3-({1-[2-(2-[[2-羟基-1-(羟基甲基)乙基]氨基]乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0367] N-环丙基-3-[3-[[1-(2-{2-[(1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)氨基]乙氧基}苯基)环丙基]氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0368] N-环丙基-3-{3-[(1-{2-[2-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙氧基]苯基}环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺}；

[0369] N-环丙基-4-甲基-3-{3-[(1-{2-[2-(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙氧基]苯基}环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺；

[0370] N-环丙基-4-甲基-3-{2-氧代-3-[(1-{2-[2-(丙基氨基)乙氧基]苯基}环丙基)氨基]吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺；

[0371] N-环丙基-3-[3-({1-[2-({(2R)-2-羟基-3-[(2-羟基乙基)氨基]丙基}氧基)苯基}环丙基)氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0372] N-环丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-3-(乙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}苯基)环丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0373] N-环丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-羟基-3-(甲基氨基)丙基]氧基}苯基)环丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0374] N-环丙基-3-[3-({1-[2-({(2S)-2-羟基-3-[(2-羟基乙基)氨基]丙基}氧基)苯基}环丙基)氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0375] N-环丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-3-(乙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}苯基)环丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0376] N-环丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-2-羟基-3-(甲基氨基)丙基]氧基}苯基)环丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0377] 3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-氨基-3-羟基丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺；

[0378] N-环丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-(二甲基氨基)-3-羟基丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0379] N-环丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-羟基-3-(甲基氨基)丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0380] N-环丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-3-(乙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺；

[0381] N-环丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-3-(乙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺；

[0382] N-环丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{[(2S)-2-羟基-3-(甲基氨基)丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺；

[0383] 3-[3-({1-[2-(2-氨基乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺；

[0384] N-(2-{2-[1-({4-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基}氨基)-1-甲基乙基]苯氧基}乙基)甘氨酸

[0385] N-(2-{2-[1-({4-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基}氨基)-1-甲基乙基]苯氧基}乙基)-β-丙氨酸

[0386] 3-[3-({1-[2-(2-氨基乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺；

[0387] N-环丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{2-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]乙氧基}苯

基)环丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺;

[0388] 3-氟-N-甲氧基-4-甲基-5-{3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺;

[0389] N-甲氧基-4-甲基-3-{3-[(1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺;

[0390] N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-{3-[(1-甲基-1-(2-{2-(甲基氨基)乙基}硫基)苯基)乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺;

[0391] 3-{3-[(1-{2-[(2-氨基乙基)硫基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺;

[0392] N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-{3-[(1-甲基-1-{2-[3-(甲基氨基)丙基]苯基}乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺;

[0393] N-环丙基-4-甲基-3-[3-(2-{2-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}吡咯烷-1-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺;

[0394] N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-{3-[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-吡咯烷-1-基丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺;

[0395] N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-{3-[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-哌啶-1-基丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺;

[0396] 4-氯-N-环丙基-3-[3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺;

[0397] 4-氯-N-环丙基-3-[3-[(1-(2-{2-[(2-羟基乙基)氨基]乙氧基}苯基)-1-甲基乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺;

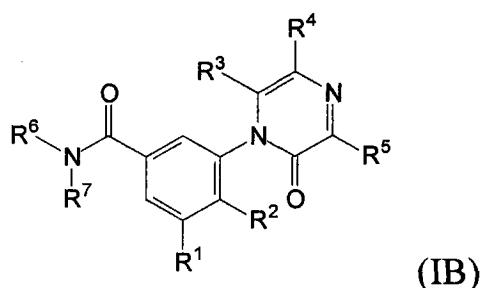
[0398] 4-氯-N-环丙基-3-[3-[(1-[2-(2-{[(2R)-2-羟基丙基]氨基}乙氧基)苯基]-1-甲基乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺;

[0399] 4-氯-N-环丙基-3-[3-[(1-{2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺;

[0400] 3-[3-[(1-[2-(2-氨基乙氧基)苯基]-1-甲基乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-氯-N-环丙基苯甲酰胺。

[0401] 在一个实施方案中,本发明提供了式(1B)化合物或其药用盐,

[0402]



[0403] 其中:

[0404] R^1 和 R^2 独立选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、 CF_3 和 CN;

[0405] R^3 和 R^4 独立选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、OH、 NR^8R^9 、 CF_3 、CN、芳基、杂芳基和 $CONR^{10}R^{11}$, 其中所述 (C_1-C_6) 烷基和所述 (C_1-C_6) 烷氧基独立任选被 1、2 或 3 个基

团取代,所述基团独立选自 OH、(C₁-C₃) 烷氧基、NR¹²R¹³、S(O)_pR⁵⁵ 和卤素;

[0406] R⁵ 选自 H、芳基、杂芳基、杂环烷基、(C₃-C₇) 环烷基、(CR¹⁴R¹⁵)_mNR¹⁶R¹⁷、S(O)_pR¹⁶、SO₂NR¹⁶R¹⁷、CH₂R¹⁶ 和 OR¹⁶;

[0407] R⁶ 选自 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₃-C₇) 环烷基、杂芳基和芳基;

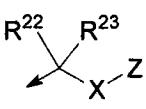
[0408] R⁷ 选自 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、(C₃-C₇) 环烷基和芳基;

[0409] 或 R⁶ 和 R⁷ 与它们所连接的氮原子一起形成 4 至 7 元环,该环任选还含有选自 NR¹⁸、S 和 O 的杂原子;

[0410] R⁸ 和 R⁹ 独立选自 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基和 (C₃-C₆) 环烷基;或 R⁸ 和 R⁹ 与它们所连接的氮原子一起形成 4 至 7 元环,该环任选还含有选自 NR¹⁹、S 和 O 的杂原子;

[0411] R¹⁴ 和 R¹⁵ 选自 H 和 (C₁-C₆) 烷基;或 R¹⁴ 和 R¹⁵ 与它们连接的碳一起形成羰基 (C=O);

[0412] R¹⁶ 选自 H、芳基、(C₃-C₇) 环烷基和

[0413]  其中所述 (C₃-C₇) 环烷基可任选被芳基取代;

[0414] R¹⁷ 选自 H、(C₁-C₆) 烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基和 (C₃-C₇) 环烷基,其中所述 (C₁-C₆) 烷基可任选被 1、2 或 3 个基团取代,所述基团独立选自 (C₁-C₆) 烷氧基、(C₃-C₁₀) 环烷基、杂环烷基、杂芳基和 NR²⁰R²¹;

[0415] R²² 选自 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、OH、NR²⁹R³⁰、杂环烷基和芳基,其中所述 (C₁-C₆) 烷基可任选被 1、2 或 3 个 R²⁸ 基团取代;以及其中所述芳基可任选被 1、2 或 3 个基团取代,所述基团独立选自 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、卤素、CF₃ 和 OH;

[0416] R²³ 选自 H 和 (C₁-C₆) 烷基;

[0417] 或 R²² 和 R²³ 与它们连接的碳原子一起形成 (C₃-C₇) 环烷基环或杂环烷基环;

[0418] X 为键或 (CR²⁴R²⁵)_n 基团;

[0419] R²⁴ 和 R²⁵ 独立选自 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、OH、杂环烷基和 NR³⁹R⁴⁰;或 R²⁴ 和 R²⁵ 可与它们连接的碳原子一起形成杂环烷基环;

[0420] Z 为芳基环或杂芳基环,其中所述芳基环或杂芳基环被 R²⁶ 和 R²⁷ 取代;

[0421] R²⁶ 选自 H、(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、OH、芳基、-O- 芳基、卤素、杂环烷基、-O- 杂环烷基、杂芳基、-O- 杂芳基、环烷基、-O- 环烷基、S(O)_pR³⁴、NR³⁴R³⁵ 和 CONR³⁴R³⁵,其中所述 (C₁-C₆) 烷基或所述 (C₁-C₆) 烷氧基可任选被 1、2 或 3 个基团取代,所述基团独立选自卤素、杂环烷基或 NR³⁴R³⁵;

[0422] R²⁷ 选自 H、卤素和 (C₁-C₆) 烷基,其中所述 (C₁-C₆) 烷基可任选被 1、2 或 3 个卤素基团取代;

[0423] 或 R²⁶ 和 R²⁷ 当与所述芳基环或杂芳基环的相邻碳原子相连时,可一起形成亚甲二氧基;

[0424] R²⁸ 在每次出现时独立选自 NR²⁹R³⁰、卤素、CH₂CF₃、CF₃、杂环烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、OR³⁶、COOR⁴²、CONR³¹R³² 和 SO₂NR³⁷R³⁸;

[0425] R²⁹ 和 R³⁰ 独立选自 H、(C₁-C₆) 烷基、SO₂R⁴¹ 和 C(O)R⁴¹,其中所述 (C₁-C₆) 烷基可任选被 NR⁵⁶R⁵⁷ 或杂环烷基取代;

[0426] R³¹ 和 R³² 独立选自 H、(C₁-C₆) 烷基和 (C₃-C₇) 环烷基;或 R³¹ 和 R³² 与它们所连接的

氮原子一起形成 4 至 7 元环,所述杂环任选还含有选自 NR^{33} 、S 和 O 的杂原子;

[0427] R^{34} 和 R^{35} 独立选自 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 环烷基和 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基,其中所述 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基可任选被 OH、卤素、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、 $\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ 和杂环烷基取代;或 R^{34} 和 R^{35} 与它们连接的氮一起形成 4 至 7 元环;

[0428] R^{36} 选自 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基和杂环烷基,其中所述 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基可任选被杂环烷基取代;

[0429] R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{33} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 独立选自 H 和 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基;

[0430] m 为 0 或 1;

[0431] n 为 1 或 2;

[0432] p 在每次出现时独立选自 0、1 或 2;

[0433] 环烷基为非芳族碳环,其任选与芳基稠合,其中所述环烷基环在可行的情况下任选含有至多 2 个双键;以及其中除非另有说明,所述环烷基可任选被 1 或 2 个独立选自以下的取代基取代: $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、OH、CN、 CF_3 、卤素和 $\text{NR}^{43}\text{R}^{44}$;

[0434] 杂环烷基为 C 连接的或 N 连接的 3 至 9 元非芳族单环或二环碳环,其任选与芳基稠合,其中所述杂环烷基环含有:

[0435] 1 或 2 个 NR^{45} 原子,或

[0436] 一个 N 原子,或

[0437] 一个 N 原子和一个 NR^{45} ,或

[0438] 一个 N 原子、一个 NR^{45} 和 $\text{S}(\text{O})_p$ 或 O 原子,或

[0439] 一个 N 原子和 $\text{S}(\text{O})_p$ 或 O 原子,或

[0440] 一个 S 原子,或

[0441] 一个 O 原子;

[0442] 所述杂环烷基环在可行的情况下任选含有 1 或 2 个双键;以及任选在碳上被 1 或 2 个选自以下的取代基取代: $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、OH、CN、 CF_3 、卤素、 $\text{NR}^{46}\text{R}^{47}$ 和芳基,其中所述 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基可任选被芳基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基或 OH 取代;以及其中每个芳基可任选被以下基团取代: $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基(其本身可任选被 $\text{NR}^{34}\text{R}^{35}$ 取代)、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、OH、 CF_3 和卤素;

[0443] 芳基为含有 6 或 10 个碳原子的芳族环;其中,除非另有说明,所述芳基可任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代: $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、OH、卤素、CN、 CF_3 和 $\text{NR}^{48}\text{R}^{49}$;

[0444] 杂芳基为 5、6、9 或 10 元芳族环,其含有 1 或 2 个 N 原子以及任选的 NR^{50} 原子,或一个 NR^{50} 原子和 S 或 O 原子,或一个 S 原子,或一个 O 原子;其中,除非另有说明,所述杂芳基可任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代: $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷氧基、OH、卤素、CN、 CF_3 和 $\text{NR}^{51}\text{R}^{52}$;

[0445] R^{45} 选自 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基和芳基,其中所述 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基任选被选自以下的基团取代: $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ 烷氧基、OH、卤素、杂环烷基和 $\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$;以及其中所述 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基任选被芳基取代;

[0446] R^{50} 选自 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基和 $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基,其中所述 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基可任选被选

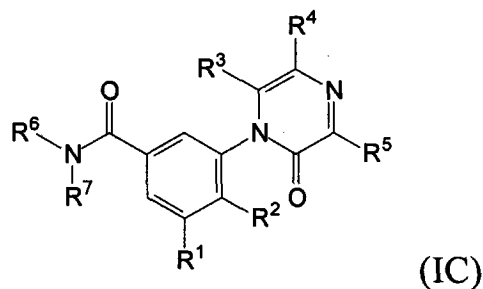
自以下的基团取代： (C_1-C_3) 烷氧基、OH、卤素、 (C_3-C_6) 环烷基和 $NR^{53}R^{54}$ ；

[0447] R^{43} 、 R^{44} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 R^{58} 和 R^{59} 各自独立选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基。

[0448] 就式 (IB) 化合物而言，本发明的实施方案包括这样的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自如本申请上文在涉及式 (I) 化合物的实施方案中所定义的那样。

[0449] 在一个实施方案中，本发明提供了式 (IC) 化合物或其药用盐，

[0450]



[0451] 其中：

[0452] R^1 和 R^2 独立选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、 CF_3 和 CN；

[0453] R^3 和 R^4 独立选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、OH、 NR^8R^9 、 CF_3 、CN、芳基、杂芳基和 $CONR^{10}R^{11}$ ，其中所述 (C_1-C_6) 烷基和所述 (C_1-C_6) 烷氧基独立任选被 1、2 或 3 个基团取代，所述基团独立选自 OH、 (C_1-C_3) 烷氧基、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_pR^{55}$ 和卤素；

[0454] R^5 选自 H、芳基、杂芳基、杂环烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 $(CR^{14}R^{15})_mNR^{16}R^{17}$ 、 $S(O)_pR^{16}$ 、 $SO_2NR^{16}R^{17}$ 、 CH_2R^{16} 和 OR^{16} ；

[0455] R^6 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_7) 环烷基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基- (C_1-C_6) 烷基、杂芳基和芳基；其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被卤素或 OH 取代；

[0456] R^7 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_7) 环烷基和芳基；

[0457] 或 R^6 和 R^7 与它们所连接的氮原子一起形成 4 至 7 元环，该环任选还含有选自 NR^{18} 、S 和 O 的杂原子；

[0458] R^8 和 R^9 独立选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基和 (C_3-C_6) 环烷基；或 R^8 和 R^9 与它们所连接的氮原子一起形成 4 至 7 元环，该环任选还含有选自 NR^{19} 、S 和 O 的杂原子；

[0459] R^{14} 和 R^{15} 选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基；或 R^{14} 和 R^{15} 与它们连接的碳一起形成羰基 ($C=O$)；

[0460] R^{16} 选自 H、芳基、 (C_3-C_7) 环烷基和

[0461] 其中所述 (C_3-C_7) 环烷基可任选被芳基取代；

[0462] R^{17} 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基和 (C_3-C_7) 环烷基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 1、2 或 3 个基团取代，所述基团独立选自 (C_1-C_6) 烷氧基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、杂环烷基、杂芳基和 $NR^{20}R^{21}$ ；

[0463] R^{22} 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、OH、 $NR^{29}R^{30}$ 、杂环烷基和芳基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 1、2 或 3 个 R^{28} 基团取代；以及其中所述芳基可任选被 1、2 或 3 个基团取代，所述基团独立选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、卤素、 CF_3 和 OH；

[0464] R^{23} 选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基；

- [0465] 或 R^{22} 和 R^{23} 与它们连接的碳原子一起形成 (C_3-C_7) 环烷基环或杂环烷基环；
- [0466] X 为键或 $(CR^{24}R^{25})_n$ 基团；
- [0467] R^{24} 和 R^{25} 独立选自 H 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 OH 、杂环烷基和 $NR^{39}R^{40}$ ；或 R^{24} 和 R^{25} 可与它们连接的碳原子一起形成杂环烷基环；
- [0468] Z 为芳基环或杂芳基环，其中所述芳基环或杂芳基环被 R^{26} 和 R^{27} 取代；
- [0469] R^{26} 选自 H 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 OH 、芳基、 $-O-$ 芳基、卤素、杂环烷基、 $-O-$ 杂环烷基、杂芳基、 $-O-$ 杂芳基、环烷基、 $-O-$ 环烷基、 $S(O)_pR^{34}$ ， $NR^{34}R^{35}$ 和 $CONR^{34}R^{35}$ ，其中所述 (C_1-C_6) 烷基或所述 (C_1-C_6) 烷氧基可任选被 1、2 或 3 个基团取代，所述基团独立选自卤素、杂环烷基或 $NR^{34}R^{35}$ ；
- [0470] R^{27} 选自 H 、卤素和 (C_1-C_6) 烷基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 1、2 或 3 个卤素基团取代；
- [0471] 或 R^{26} 和 R^{27} 当与所述芳基环或杂芳基环的相邻碳原子相连时，可一起形成亚甲二氧基；
- [0472] R^{28} 在每次出现时独立选自 $NR^{29}R^{30}$ 、卤素、 CH_2CF_3 、 CF_3 、杂环烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 OR^{36} 、 $COOR^{42}$ 、 $CONR^{31}R^{32}$ 和 $SO_2NR^{37}R^{38}$ ；
- [0473] R^{29} 和 R^{30} 独立选自 H 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 SO_2R^{41} 和 $C(O)R^{41}$ ，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 OH 、 $NR^{56}R^{57}$ 或杂环烷基取代；
- [0474] R^{31} 和 R^{32} 独立选自 H 、 (C_1-C_6) 烷基和 (C_3-C_7) 环烷基；或 R^{31} 和 R^{32} 与它们所连接的氮原子一起形成 4 至 7 元环，该环任选还含有选自 NR^{33} 、 S 和 O 的杂原子；
- [0475] R^{34} 和 R^{35} 独立选自 H 、 (C_1-C_6) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基和 $-C(O)O(C_1-C_6)$ 烷基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被 OH 、卤素、 (C_1-C_6) 烷氧基、 $NR^{58}R^{59}$ 和杂环烷基取代；或 R^{34} 和 R^{35} 与它们连接的氮一起形成 4 至 7 元环；
- [0476] R^{36} 选自 H 、 (C_1-C_6) 烷基和杂环烷基，其中所述 (C_1-C_6) 烷基可任选被杂环烷基取代；
- [0477] R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{33} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 和 R^{42} 独立选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基；
- [0478] m 为 0 或 1；
- [0479] n 为 1 或 2；
- [0480] p 在每次出现时独立选自 0、1 或 2；
- [0481] 环烷基为非芳族碳环，其任选与芳基稠合，其中所述环烷基环在可行的情况下任选含有至多 2 个双键；以及其中除非另有说明，所述环烷基可任选被 1 或 2 个独立选自以下的取代基取代： (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷氧基、 OH 、 CN 、 CF_3 、卤素和 $NR^{43}R^{44}$ ；
- [0482] 杂环烷基为 C 连接的或 N 连接的 3 至 9 元非芳族单环或二环，其任选与芳基稠合，其中所述杂环烷基环含有：
- [0483] 1 或 2 个 NR^{45} 原子，或
- [0484] 一个 N 原子，或
- [0485] 一个 N 原子和一个 NR^{45} ，或
- [0486] 一个 N 原子、一个 NR^{45} 和 $S(O)_p$ 或 O 原子，或
- [0487] 一个 N 原子和 $S(O)_p$ 或 O 原子，或

[0488] 一个 S 原子,或

[0489] 一个 O 原子;

[0490] 所述杂环烷基环在可行的情况下任选含有 1 或 2 个双键;以及任选在碳上被 1 或 2 个选自以下的取代基取代:(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、OH、CN、CF₃、卤素、=O、NR⁴⁶R⁴⁷、-C(O)NR⁴⁶R⁴⁷、二价取代基 -OCH₂CH₂O- (其中末端氧原子与同一环碳原子相连)、二价取代基 -CH₂NHCH₂- (其中末端碳原子与同一环碳原子相连)、四氢-1,1-二氧化-噻吩-3-基和芳基,其中所述 (C₁-C₆) 烷基可任选被芳基、(C₁-C₆) 烷氧基或 OH 取代;以及其中每个芳基可任选被以下基团取代:(C₁-C₆) 烷氧基 (其本身可任选被 NR³⁴R³⁵ 取代)、(C₁-C₆) 烷基、OH、CF₃ 和卤素;

[0491] 芳基为含有 6 或 10 个碳原子的芳族环;其中,除非另有说明,所述芳基可任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、OH、卤素、CN、CF₃ 和 NR⁴⁸R⁴⁹;

[0492] 杂芳基为 5、6、9 或 10 元芳族环,其含有 1 或 2 个 N 原子以及任选的 NR⁵⁰ 原子,或一个 NR⁵⁰ 原子和 S 或 O 原子,或一个 S 原子,或一个 O 原子;其中,除非另有说明,所述杂芳基可任选被 1、2 或 3 个独立选自以下的取代基取代:(C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷氧基、OH、卤素、CN、CF₃ 和 NR⁵¹R⁵²;

[0493] R⁴⁵ 选自 H、(C₁-C₆) 烷基、-C(O)(C₁-C₆) 烷基、-C(O)O(C₁-C₆) 烷基和芳基,其中所述 (C₁-C₆) 烷基任选被选自以下的基团取代:(C₁-C₃) 烷氧基、OH、卤素、杂环烷基和 NR²⁹R³⁰;以及其中所述 C(O)O(C₁-C₆) 烷基任选被芳基取代;

[0494] R⁵⁰ 选自 H、(C₁-C₆) 烷基和 -C(O)O(C₁-C₆) 烷基,其中所述 (C₁-C₆) 烷基可任选被选自以下的基团取代:(C₁-C₃) 烷氧基、OH、卤素、(C₃-C₆) 环烷基和 NR⁵³R⁵⁴;

[0495] R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸ 和 R⁵⁹ 各自独立选自 H 和 (C₁-C₆) 烷基。

[0496] 就式 (IC) 化合物而言,本发明的实施方案包括这样的化合物,其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ 和 R⁷ 各自如本申请上文在涉及式 (I) 化合物的实施方案中所定义的那样。

[0497] 在一个实施方案中,本发明提供了式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID) 或 (IE) 化合物,其具有 5.0 或更大的 p38 α pIC₅₀ 值。

[0498] 在另一个实施方案中,本发明提供了式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID) 或 (IE) 化合物,其具有 6.0 或更大的 p38 α pIC₅₀ 值。

[0499] 在又一个实施方案中,本发明提供了式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID) 或 (IE) 化合物,其具有 7.0 或更大的 p38 α pIC₅₀ 值。

[0500] 在又一个实施方案中,本发明提供了式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID) 或 (IE) 化合物,其具有 8.5 或更大的 p38 α pIC₅₀ 值。

[0501] 在上述实施方案的上下文中,p38 α pIC₅₀ 值根据本申请下文所述的 p38 α 酶测定法来确定。

[0502] 定义

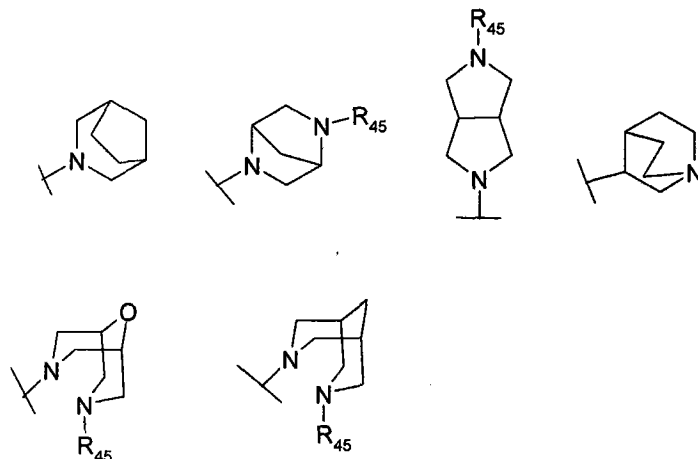
[0503] 除非另有说明,卤素选自 Cl、F、Br 和 I;

[0504] 环烷基如上文所定义。合适的环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯、环戊-1,3-二烯、环己烯和环己-1,4-二烯 (任选如上文所述的那样被取

代)。与芳基稠合时的合适环烷基的实例包括茚满基和 1,2,3,4-四氢萘基(任选如上文所述的那样被取代)。

[0505] 杂环烷基如上文所定义。合适的杂环烷基的实例包括环氧乙烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、N-甲基哌啶基、吗啉基、N-甲基吗啉基、硫吗啉基、1-氧化-硫吗啉基、1,1-二氧化-硫吗啉基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、氮杂~~革~~基、氧氮杂~~革~~基、二氮杂~~革~~基、1,2,3,4-四氢吡啶基和

[0506]



[0507] (任选如上文所述的那样被取代)。当与芳基或杂芳基稠合时合适的杂环烷基的实例包括 1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、四氢咪唑并吡嗪基团、四氢咪唑并吡啶基团和二氢吲哚基(任选如上文所述的那样被取代)。

[0508] 芳基如上文所定义。合适芳基的实例包括苯基和萘基(任选如上文所述的那样被取代)。

[0509] 杂芳基如上文所定义。合适杂芳基的实例包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并三唑基、喹啉基和异喹啉基(任选如上文所述的那样被取代)。

[0510] 除非另有说明,含有所需数目碳原子的烷基、烷氧基、烯基和炔基可以是支链的或直链的。合适烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基。合适烷氧基的实例包括甲氧基($-OCH_3$)、乙氧基($-OCH_2CH_3$)、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。合适烯基的实例包括 1,1-乙烯基、1,2-乙烯基、1,1-丙烯基、1,2-丙烯基、1,3-丙烯基和 2,2-丙烯基。合适炔基的实例包括丙-1-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基和己-1-炔基。

[0511] 如在“C 连接的杂环烷基”中的术语“C 连接的”表示所述杂环烷基经由环碳原子连接。

[0512] 如在“N 连接的杂环烷基”中的术语“N 连接的”表示所述杂环烷基经由环氮原子连接。

[0513] “药用盐”表示生理学或毒理学容许的盐,适当时包括药用碱加成盐和药用酸加成盐。例如(i)当本发明化合物含有一个或多个酸性基团例如羧基时,可形成的药用碱加成盐包括钠盐、钾盐、钙盐、镁盐和铵盐,或与有机胺(如二乙胺、N-甲基-葡萄糖胺、二乙醇

胺)或氨基酸(例如赖氨酸)等形成的盐;(ii)当本发明化合物含有碱性基团如氨基时,可形成的药用酸加成盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、乙酸盐、枸橼酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、马来酸盐、富马酸盐、昔萘酸盐、对乙酰氨基苯甲酸盐、琥珀酸盐、抗坏血酸盐、油酸盐、硫酸氢盐等。

[0514] 在一个实施方案中,药用盐可包括药用有机酸尤其是羧酸和磺酸的盐,包括但不限于,乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐(besylate)、苯甲酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐(camphorsulfonate)、右旋樟脑磺酸盐(camsylate)、枸橼酸盐、对氯苯磺酸盐、环戊酸盐、2,5-二氯苯磺酸盐、二葡萄糖酸盐(digluconate)、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、甲酸盐、葡萄糖酸盐、葡庚酸盐(glucoheptanoate)、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、乳清酸盐(orotate)、草酸盐、泛酸盐(pantothenate)、扑酸盐(pamoate)、巴莫盐(panoic)、果胶酸盐(pectinate)、3-苯基丙酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、新戊酸盐、糖精酸盐(saccharin)、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、反式肉桂酸盐、三氟乙酸盐、昔萘酸盐、二甲苯磺酸盐(对二甲苯-2-磺酸盐)、十一酸盐;以及包括无机酸的盐如氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、半硫酸盐、硫氰酸盐、过硫酸盐、磷酸盐和磺酸盐。

[0515] 不是药用盐的盐作为中间体仍然是有价值的。

[0516] 也可形成酸和碱的半盐,例如,半硫酸盐和半钙盐。

[0517] 对于合适的盐的综述,参见"Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", Stahl 和 Wermuth(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

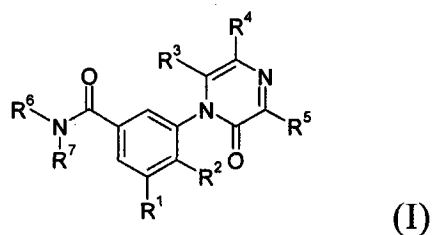
[0518] “前药”是指可在体内通过代谢方式(例如通过水解、还原或氧化)转化为本发明化合物的化合物。用于形成前药的合适基团描述在 The Practice of Medicinal Chemistry, 第2版. pp561-585(2003) 和 F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18, 379. (1987) 中。

[0519] 本发明化合物可呈非溶剂化和溶剂化形式存在。本申请使用的术语“溶剂化物”用于描述分子复合物,其包含本发明化合物和化学计量的一种或多种药用分子例如乙醇。当溶剂为水时采用术语“水合物”。

[0520] 当本发明化合物以一种或多种几何异构、光学异构、非对映异构、对映异构和互变异构形式存在(包括但不限于顺式和反式形式、E-和Z-形式、R-、S-形式和内消旋形式、酮和烯醇形式)时,除非另有说明,提及具体化合物时包括所有这些异构形式,包括外消旋形式及其其它混合物。适当时所述异构体可从它们的混合物中通过应用或采用已知方法(例如色谱技术和重结晶技术)分离。适当时所述异构体可应用或采用已知方法(例如不对称合成)分离。

[0521] 技术人员应该理解本发明化合物可按已知方式,以各种方法制备。以下的途径仅仅阐述了可用于合成式(I)化合物的一些方法。

[0522]

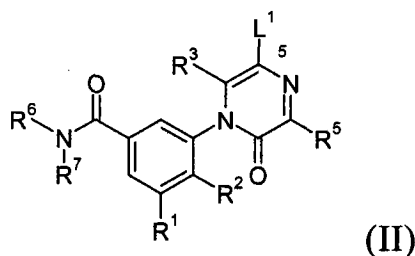


[0523] 因此,本发明提供了制备式 (I) 化合物或其药用盐的方法,其包括对式 (II) 化合物 (其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如权利要求 1 中所定义, L_1 为离去基,通常为卤素) 进行官能化,以及任选进行以下的一步或多步:

[0524] (i) 将所述化合物转化为另一种式 (I) 化合物;

[0525] (ii) 形成该化合物的药用盐。

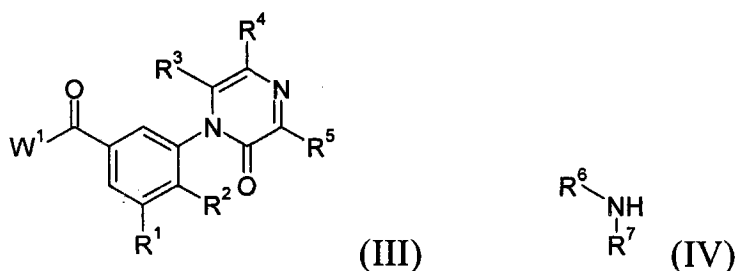
[0526]



[0527] 式 (II) 化合物的 2(1H)-吡啶酮环的 C^5 位官能化可涉及 C-H、C-C、C-N、C-S 或 C-O 键的形成。反应可通过过渡金属如钯或铜催化,并适宜地在有机溶剂 (如甲苯、N-甲基吡咯烷-2-酮、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,2-二甲氧基乙烷) 中及任选在适当碱 (如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾、叔丁醇钠) 的存在下,在例如 0 至 200°C 的温度进行。在脱卤化反应中,可使用还原剂如氢气、甲酸钠、甲酸铵、甲酸、1,3- 或 1,4- 环己二烯。通常,当 R^4 为 H 时,在 N,N-二异丙基乙胺的存在下可使用甲酸铵的乙醇溶液。

[0528] 可供选择地,式 (I) 化合物或其药用盐可如下制备:使式 (III) 化合物 (其中 W^1 表示离去基 (例如羟基、烷氧基、酰氧基或卤素)) 与式 (IV) 化合物反应。

[0529]



[0530] 典型地,若化合物 (III) 为酯形式如甲酯或乙酯,反应可如下进行:用式 (IV) 化合物在有机卤化镁 (通常为异丙基氯化镁或环戊基溴化镁或三烷基铝) 存在下,在合适的无水溶剂 (如乙醚、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、甲苯、1,2-二甲氧基乙烷) 中,在例如 -78°C 至环境温度 (25°C) 的温度处理式 (III) 化合物。可供选择地, (III) 和 (IV) 的反应可在热条件下在合适的有机溶剂或稀释剂 (例如甲苯、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷-2-酮) 中,在升高的温度例如在 40 至 130°C 的温度反应。

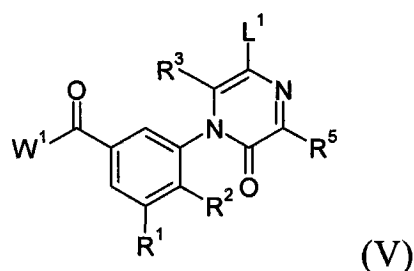
[0531] 当 W^1 为 OH 时, 可通过以下方式将羧酸首先转化为酰卤: 用草酰卤在 -5°C 至 35°C 的温度在惰性溶剂如二氯甲烷中处理。典型地, 然后用式 (IV) 的胺在惰性溶剂 (如二氯甲烷) 中, 在非亲核碱 (如 N, N-二异丙基乙胺或三乙胺) 存在下处理酰卤; 或当 W^1 为 OH 时, 可将羧酸首先转化为式 (III) 的其它合适反应性衍生物, 例如混合酸酐, 例如通过酸与氯甲酸酯如氯甲酸异丁酯形成的酸酐; 通过醇在酸或碱存在下反应形成的酯; 活性酯, 例如通过酸与酚如五氟苯酚反应形成的酯, 与酯如三氟乙酸五氟苯酯反应形成的酯或与醇如 N-羟基苯并三唑形成的酯;

[0532] 或者, 式 (III, $W^1 = \text{OH}$) 的酸可与式 (IV) 的胺在酰胺偶联剂如二环己基碳二亚胺、Pybop (苯并三唑-1-基-氧基-三吡咯烷子基-磷六氟磷酸盐)、1-乙基-3-(3'-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺、HATU (2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基-1,2,3,4-四氢-1,2,3-氧杂磷六氟磷酸铵) 或 PyBroP (溴-三吡咯烷子基磷六氟磷酸盐) 存在下反应。

[0533] 若化合物 (III) 为酸形式, 所述化合物可如下制备: 在碱性条件 (例如用氢氧化锂/甲醇-水混合物处理)、氢解条件 (例如在适当的溶剂中在钨/碳存在下用氢气处理) 或酸性条件 (例如用 48% HBr 或三氟乙酸处理) 下对相应的酯进行水解。

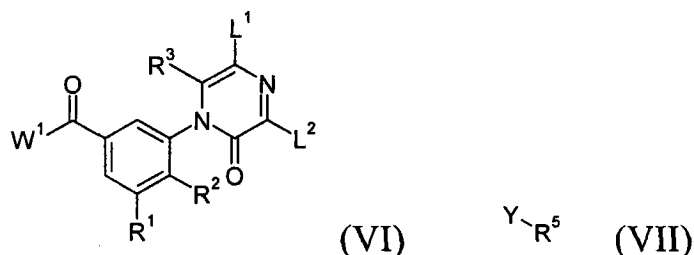
[0534] 式 (II) 化合物可使用针对从式 (III) 化合物制备式 (I) 化合物所述的方法, 从式 (V) 化合物 (其中 W^1 表示离去基 (例如羟基、烷氧基、酰氧基或卤素), R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 如式 (I) 中所定义以及 L^1 为离去基, 通常为卤素) 制备。

[0535]



[0536] 此外, 可使用针对从式 (II) 化合物制备式 (I) 化合物所述的方法, 从式 (V) 化合物 (其中 W^1 表示烷氧基和 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 L^1 如上文所定义) 方便地制备式 (III) 化合物。

[0537]



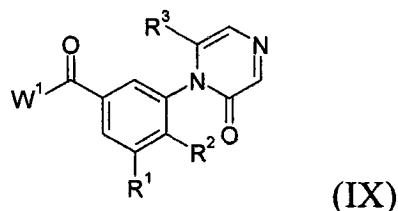
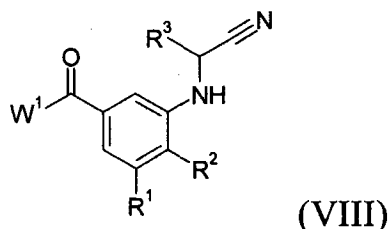
[0538] 式 (V) 化合物可通过以下方式方便地从式 (VI) 化合物 (其中 L^1 和 L^2 为离去基, 通常为卤素, 以及 R^1 、 R^2 、 R^3 如上文所定义, W^1 为烷氧基) 制备: 用式 (VII) (其中 Y 表示氢 (例如在胺、苯胺、醇、苯酚、硫醇、苯硫酚中) 或金属 (例如在氰化物、格氏试剂中)) 的各种亲核试剂对 L^2 离去基进行选择性亲核芳香性取代。反应可在合适的有机溶剂 (如甲苯、N-甲基吡咯烷-2-酮、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,2-二甲氧基乙烷) 中以及任选在适当碱 (如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一-7-烯 (DBU)、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、叔丁醇

钠、氢化钠)存在下,在例如-78至200℃的温度,最适宜在环境温度(25℃)下进行。当R⁵为(CR¹⁴R¹⁵)_mNR¹⁶R¹⁷(其中R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶和R¹⁷如权利要求1中所定义,以及m=0)时,反应通常在四氢呋喃中在环境温度或升高的温度在叔胺如N,N-二异丙基乙胺存在下进行。

[0539] 此外,式(V)化合物(其中R⁵为芳基、杂芳基、烯基、炔基或CH₂R¹⁶,其中R¹⁶如权利要求1中所定义),可在过渡金属催化的交叉偶联反应(例如Suzuki、Negishi、Kumada、Stille、Sonogashira、Hiyama或Heck交叉偶联反应)中从式(VI)化合物和式(VII)化合物如烯、炔、硼酸及其酯、锡烷和硅烷制备。反应可在有机溶剂(如甲苯、N-甲基吡咯烷-2-酮、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,2-二甲氧基乙烷)中在适当碱(如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾、叔丁醇钠、氢化钠)的存在下,在例如0至150℃的温度进行。

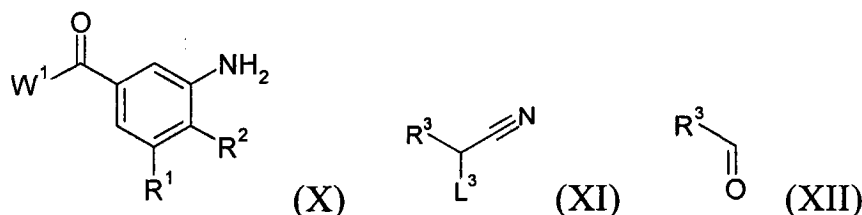
[0540] 在另一种方法中,式(VI)化合物可从式(IX)化合物(其中R¹、R²、R³如上文所定义,以及W¹为烷氧基)如下制备:用合适的卤化试剂如N-卤代琥珀酰亚胺在碱如碳酸钠和合适的溶剂如N,N-二甲基甲酰胺存在下处理。

[0541]



[0542] 式(VI)化合物可方便地如下制备:用相应的草酰卤如草酰溴或草酰氯在合适的溶剂(例如N,N-二甲基甲酰胺、氯苯、二氯苯、氯仿)中,任选在合适的盐例如四乙基溴化铵存在下,在例如20至200℃的温度处理式(VIII)化合物或其盐(其中R¹、R²、R³如上文所定义,W¹为烷氧基)。典型地,反应用草酰溴在1,2-二氯苯中在100℃进行。

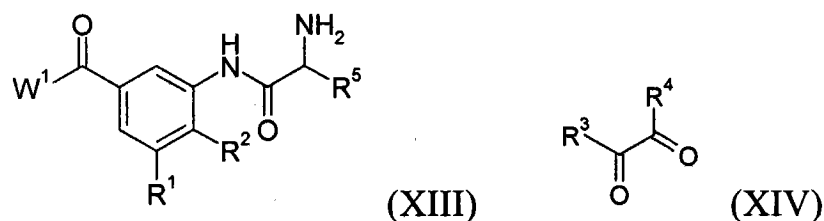
[0543]



[0544] 式(VIII)化合物(其中R¹、R²和R³如上文所定义,W¹为烷氧基)可方便地通过用式(XI)化合物(其中L³为离去基,通常为卤素并如上文所定义)处理式(X)化合物或其盐来制备。反应可在非亲核碱(如N,N-二异丙基乙胺、三乙胺、碳酸钠)存在下,在惰性溶剂(如甲苯、N-甲基吡咯烷-2-酮、四氢呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二氧杂环己烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺)中,在例如0至150℃的温度进行,优选在四氢呋喃中在N,N-二异丙基乙胺存在下在回流下进行。

[0545] 可供选择地,式(VIII)化合物可在以下反应中制备:使式(X)化合物与式(XII)化合物(其中R³如上文所定义)和氰化物(如氰化钠、氰化钾或氰化三甲基硅烷)在合适的溶剂(如乙腈、乙酸、甲醇、乙醇、水、丙酮、甲苯)中,任选在合适的路易斯酸(例如三氟甲磺酸、硫酸镁、氯化镍、氯化锌)存在下,在例如0至200℃的温度,最方便在环境温度(25℃)反应。

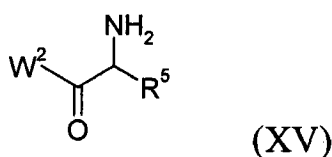
[0546]



[0547] 式 (III) 化合物可方便地如下制备：在碱存在下在合适的有机溶剂如甲醇中用式 (XIV) 化合物（其中 R^3 和 R^4 如上文所定义）处理式 (XIII) 化合物（其中 R^1 、 R^2 、 R^5 如上文所定义， W^1 为烷氧基）。

[0548] 式 (IX) 化合物（其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上文所定义，以及 W^1 为烷氧基或烷基氨基）可通过用式 (XIV) 化合物（其中 R^3 为 H）处理式 (XIII) 化合物类似地制备。

[0549]

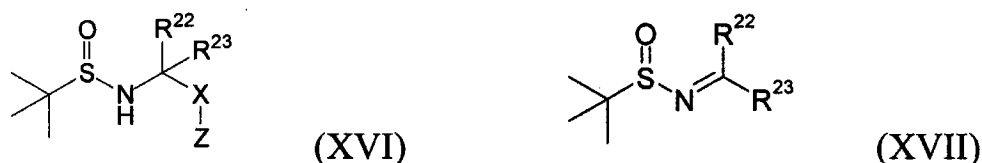


[0550] 式 (XIII) 化合物可方便地从式 (X) 化合物和相应的氨基酸衍生物 (XV)（其中 R^5 如上文所定义， W^2 为羟基或烷氧基）在标准酰胺偶联反应中，使用针对从式 (III) 化合物制备式 (I) 化合物所述的方法制备。

[0551] 式 (VII) 的手性纯化合物（其中 R^5 为 $(CR^{14}R^{15})_mNR^{16}R^{17}$ ，其中 $m = 0$ ， $R^{17} = H$ 和 R^{16} 如权利要求 1 中所定义）可从式 (XVI) 化合物（其中 Z 、 X 、 R^{22} 和 R^{23} 如权利要求 1 中所定义）可方便地如下制备：用合适的酸如盐酸或三氟乙酸在合适的有机溶剂（例如甲醇、乙醇或 1,4-二氧杂环己烷）中，在 0 至 100°C 的温度，最方便在环境温度（25°C）处理。典型地，反应用氯化氢在 1,4-二氧杂环己烷 / 甲醇中在环境温度（25°C）进行。

[0552] 式 (XVI) 化合物（其中 Z 、 X 、 R^{22} 和 R^{23} 如权利要求 1 中所定义）可方便地如下制备：使式 (XVII) 化合物与式 (XVIII) 化合物（其中 Z 和 X 如权利要求 1 中所定义， M 为金属（例如镁、铝、镉、锂、铟）或类金属（metalloid）（例如硼））的合适衍生物在合适的溶剂（例如甲苯、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷或二氯甲烷）中，以及任选在适当的金属催化剂（例如二（乙腈）[(1,2,5,6-η)-1,5-环辛二烯]-四氟硼酸铯）存在下，在例如 -78 至 100°C 的温度反应。典型地，反应用格氏试剂在二氯甲烷中，在例如 -40 至 0°C 的温度进行。

[0553]



[0554] 式 (XVII) 化合物（其中 R^{22} 和 R^{23} 如权利要求 1 中所定义）可方便地如下制备：使式 (XIX) 化合物与合适的亚磺酰亚胺在合适的溶剂（例如甲苯、四氢呋喃、1,4-二氧杂环己烷、乙醚、1,2-二甲氧基乙烷、二氯甲烷）中，在合适的脱水剂（例如乙醇钛 (IV)、硫酸铜 (II)、硫酸钠 (I)）存在下，在例如 0 至 100°C 的温度，最方便在环境温度（25°C）反应。典型地，反应用 (R) 或 (S) 2-甲基-2-丙亚磺酰胺在乙醇钛 (IV) 存在下在四氢呋喃中在环境

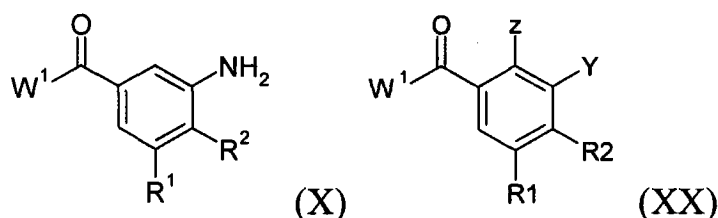
温度 (25°C) 进行。

[0555]



[0556] 式 (IV)、(VII)、(X)、(XI)、(XII)、(XIV)、(XV)、(XIX) 化合物要么为市售的、文献中已知的, 要么可使用已知技术由本领域技术人员来制备。

[0557]



[0558] 式 (X) 化合物 (其中 R^1 、 R^2 和 R^3 如上文所定义 (具体而言, $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$), W^1 为烷氧基) 可通过还原式 (XX) 化合物 (其中 $\text{Z} = \text{H}$ 、 Cl 、 Br 或 I , 以及 $\text{Y} = \text{NO}_2$ 、 NO 或 NH_2) 方便地制备。典型的还原剂包括例如, 氢气、甲酸钠、甲酸铵、甲酸、1,3- 或 1,4- 环己二烯。典型地反应可通过过渡金属如钯催化, 并方便地在有机溶剂 (例如但不限于甲苯、N- 甲基吡咯烷-2- 酮、四氢呋喃、1,4- 二氧杂环己烷、甲醇、乙醇、乙酸乙酯、N,N- 二甲基甲酰胺、N,N- 二甲基乙酰胺、1,2- 二甲氧基乙烷) 中, 以及任选在适当碱 (如三乙胺、N,N- 二异丙基乙胺、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾、氢氧化钠) 的存在下, 在例如 0 至 200°C 的温度进行。优选地, 当 $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ 以及 $\text{W}^1 = \text{OMe}$, $\text{X} = \text{Cl}$, $\text{Y} = \text{NO}_2$ 时, 反应使用 Pd/C 和氢气 /N,N- 二异丙基乙胺或甲酸铵 / 乙醇在室温至 80°C 之间的温度进行。

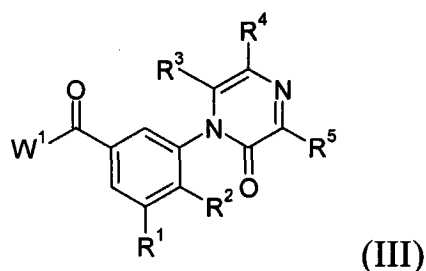
[0559] 式 (XX) 化合物 (其中 W^1 为烷氧基) 可方便地通过酯化反应从 (XX) (其中 W^1 为 OH) 制备。这可使用醇溶剂如甲醇或乙醇在例如酸催化下进行。所述酸可包括硫酸或盐酸, 或反应可经由加入过量氯三甲基硅烷进行, 以及可在例如 0 至 150°C 的温度, 优选在甲醇中在室温用过量氯三甲基硅烷进行。

[0560] 类型 (XX) 的化合物 (W^1 为 OH, $\text{Z} = \text{Cl}$, $\text{R}^1 = \text{F}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$) 是文献中 (如 DE3441788) 已知的, 或可由本领域技术人员使用已知技术制备。

[0561] 这种途径提供了明显优于其它文献途径的优点, 所述文献途径经由潜在爆炸性的硝基芳基重氮盐进行 (J Chem Soc 1960, 672-6)。

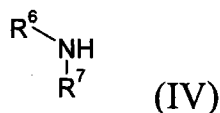
[0562] 在一个实施方案中, 本发明提供了通过以下方式制备如上定义的式 (I) 化合物或其药用盐的方法: 使式 (III) 化合物与式 (IV) 化合物反应,

[0563]



[0564] 在式 (III) 化合物中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如式 (I) 中定义, W^1 为离去基;

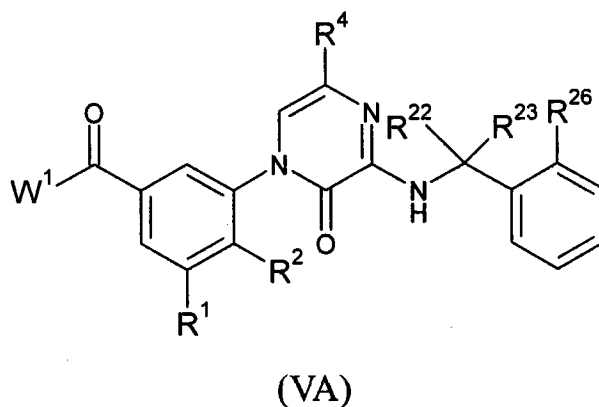
[0565]

[0566] 在式 (IV) 化合物中, R^6 和 R^7 如式 (I) 中定义。

[0567] 本领域技术人员应该理解, 在本发明的方法中, 起始试剂或中间体化合物中的某些官能团如羟基、羧基或氨基可能需要被保护基保护。因此, 式 (I) 化合物的制备可能涉及在某一阶段用一种或多种保护基进行保护和 / 或脱除保护基。官能团的保护和脱保护描述在 'Protective Groups in Organic Synthesis', 第 2 版, T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991) 和 'Protecting Groups', P. J. Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994) 中。可使用常规方法将上文的式 (I) 化合物转化为药用盐。

[0568] 用于制备式 (I) 化合物的一些中间体化合物本身是新颖的化合物。因此, 在本发明的一个实施方案中, 其进一步提供了式 (VA) 化合物或其盐,

[0569]



[0570] 其中：

[0571] W^1 为 OH 或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基；[0572] R^1 和 R^2 独立选自 H、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基和 F；[0573] R^4 为 H 或 Br；

[0574] R^{22} 和 R^{23} 各自独立表示甲基, 或 R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环；以及

[0575] R^{26} 选自 OH、 $-\text{OCH}_2$ 苯基或 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 。

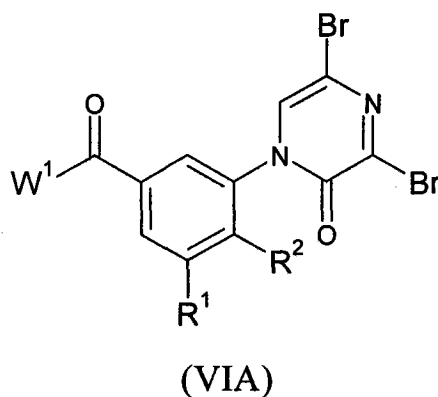
[0576] 在一个实施方案中, 本发明提供了式 (VA) 化合物或其盐, 其中 W^1 为 OH 或 OMe; R^1 为 H 或 F; R^2 为甲基; R^4 为 H 或 Br；

[0577] R^{22} 和 R^{23} 各自独立表示甲基, 或 R^{22} 和 R^{23} 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环；以及

[0578] R^{26} 为 OH、 $-\text{OCH}_2$ 苯基或 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 。

[0579] 在本发明的另一个实施方案中, 其进一步提供了式 (VIA) 化合物或其盐,

[0580]



[0581] 其中：

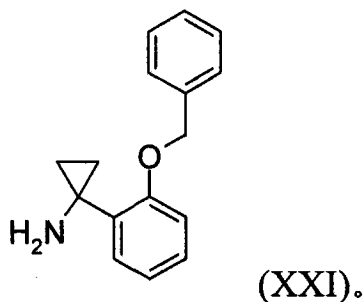
[0582] W^1 为 OH 或 (C_1-C_4) 烷氧基；以及

[0583] R^1 和 R^2 独立选自 H、 (C_1-C_4) 烷基和 F。

[0584] 在一个实施方案中，本发明提供了式 (VIA) 化合物或其盐，其中 W^1 为 OH 或 OMe； R^1 为 H 或 F；以及 R^2 为甲基。

[0585] 在另一个实施方案中本发明提供了化合物 (XXI) 或其盐，

[0586]



[0587] 本发明化合物作为药物，特别是作为 p38 激酶抑制剂具有活性。可用所述化合物治疗的疾病和病症包括：

[0588] 1. 呼吸道：气道阻塞性疾病，包括哮喘，包括支气管哮喘、变应性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘、运动诱发性哮喘、药物诱发性（包括阿司匹林和 NSAID 诱发的）哮喘和粉尘诱发性哮喘、间歇性哮喘和持续性哮喘，以及各种严重的哮喘，及其它原因引起的气道高反应性；慢性阻塞性肺病 (COPD)；支气管炎，包括传染性支气管炎和嗜酸性支气管炎；肺气肿；支气管扩张；囊性纤维化；结节病；农民肺及相关疾病；超敏感性肺炎；肺纤维化，包括隐源性纤维化肺泡炎、特发性间质性肺炎、抗肿瘤治疗和慢性感染（包括结核病和曲霉病及其它真菌感染）并发的纤维化；肺移植的并发症；肺血管的血管炎和血栓形成疾病及肺动脉高压；镇咳活性，包括治疗与气道炎症和分泌情况相关的慢性咳嗽及医源性咳嗽；急性鼻炎和慢性鼻炎，包括药物性鼻炎和血管运动性鼻炎；常年性 (perennial) 变应性鼻炎和季节性变应性鼻炎，包括神经性鼻炎（花粉症）；鼻息肉病；急性病毒感染，包括普通感冒和由呼吸道合胞病毒、流行性感冒、冠状病毒（包括 SARS）和腺病毒引起的感染；

[0589] 2. 骨和关节：与骨关节炎 / 骨关节病相关或包括骨关节炎 / 骨关节病的关节炎，包括原发性和继发性关节炎，例如先天性髋关节发育不良；颈和腰椎椎炎及腰背痛和颈部疼痛；类风湿性关节炎和斯蒂尔病 (Still's disease)；血清阴性脊柱关节病，包括强直性脊柱炎、牛皮癣性关节炎、反应性关节炎和未分化脊柱关节病；脓毒性关节炎和其它感染相

关的关节病和骨疾病,例如结核病,包括波特病 (Potts' disease) 和蓬塞综合征 (Poncet's syndrome);晶体诱发的急性和慢性滑膜炎,包括尿酸盐沉积病、焦磷酸钙沉积病和钙磷灰石相关的腱、粘液囊和滑膜炎;贝切特病 (Behcet's disease);原发性和继发性斯耶格伦综合征 (Sjogren's syndrome);全身性硬化和局限性硬皮病;系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病和未分化结缔组织病;炎性肌病,包括皮肌炎和多肌炎;风湿性多肌痛;幼年型关节炎,包括分布在任何关节的特发性性关节炎及相关综合征和风湿热及其全身性并发症;血管炎 (vasculitis),包括巨细胞性动脉炎、高安动脉炎 (Takayasu's arteritis)、丘-施综合征 (Churg-Strauss syndrome)、结节性多动脉炎、显微镜性多动脉炎和与病毒感染、超敏反应、冷球蛋白和异蛋白相关的血管炎;腰背痛;家族性地中海热、穆-韦综合征 (Muckle-Wells syndrome) 和家族性爱尔兰热 (Familial Hibernian Fever)、菊池病 (Kikuchi disease);药物诱发性关节痛、腱炎和肌病;

[0590] 3. 由损伤 (例如运动损伤) 或疾病引起的疼痛和结缔组织再造的肌肉骨骼疾病: 关节炎 (例如类风湿性关节炎、骨关节炎、痛风或晶体性关节炎)、其它关节疾病 (例如椎间盘变性或颞下颌关节变性)、骨再造疾病 (例如骨质疏松、佩吉特病 (Paget's disease) 或骨坏死)、多软骨炎、硬皮病、混合性结缔组织病、脊椎关节病或牙周病 (例如牙周炎);

[0591] 4. 皮肤: 牛皮癣、特应性皮炎、接触性皮炎或其它湿疹性皮肤病及迟发型超敏反应;植物性和光照性皮炎;脂溢性皮炎、疱疹样皮炎、扁平苔癣、萎缩性硬化性苔癣、坏疽性脓皮症、皮肤结节病、盘状红斑狼疮、天疱疮、类天疱疮、大疱性表皮松解、荨麻疹、血管性水肿、血管炎、中毒性红斑、皮肤嗜酸粒细胞增多、斑秃、男性型脱发、斯威特综合征 (Sweet's syndrome)、韦-克综合征 (Weber-Christian syndrome)、多形性红斑;蜂窝组织炎,包括传染性和非传染性蜂窝组织炎;脂膜炎;皮肤淋巴瘤、非黑素瘤皮肤癌和其它发育不良性损伤;药物诱发的疾病,包括固定性药疹;

[0592] 5. 眼: 睑炎;结膜炎,包括常年性变应性结膜炎或春季变应性结膜炎;虹膜炎;前色素层炎和后色素层炎;脉络膜炎;自身免疫;影响视网膜的变性或炎症性疾病;眼炎,包括交感性眼炎;结节病;感染,包括病毒、真菌和细菌感染;

[0593] 6. 胃肠道: 舌炎、龈炎、牙周炎;食管炎,包括返流;嗜酸性胃肠炎、肥大细胞增多、克罗恩病 (Crohn's disease)、结肠炎包括溃疡性结肠炎、直肠炎、肛门瘙痒;腹部疾病、肠应激综合征,以及具有远离肠作用的食物相关的变态反应 (例如偏头痛、鼻炎或湿疹);

[0594] 7. 腹部: 肝炎,包括自身免疫性、酒精性和病毒性肝炎;肝纤维化和硬化;胆囊炎;胰腺炎,包括急性和慢性胰腺炎;

[0595] 8. 生殖泌尿系统: 肾炎,包括间质性肾炎和肾小球性肾炎;肾病综合征;膀胱炎,包括急性和慢性 (间质性) 膀胱炎和杭纳溃疡 (Hunner's ulcer);急性和慢性尿道炎、前列腺炎、附睾炎、卵巢炎和输卵管炎;女阴阴道炎;佩伦涅病 (Peyronie's disease);勃起功能障碍 (男性和女性);

[0596] 9. 同种异体移植物排斥: 在例如肾脏、心脏、肝脏、肺脏、骨髓、皮肤或角膜移植后或在输血后出现的急性和慢性同种异体移植物排斥;或慢性移植物抗宿主病;

[0597] 10. CNS: 阿耳茨海默病 (Alzheimer's disease) 和其它痴呆疾病包括 CJD 和 nvCJD;淀粉样变性病;多发性硬化和其它脱髓鞘综合征;脑动脉粥样硬化和血管炎;颞动脉炎;重症肌无力;急性和慢性疼痛 (急性、间歇性或持续性疼痛,无论是中枢源性的还是

外周源性的),包括内脏痛、头痛、偏头痛、三叉神经痛、不典型面痛、关节和骨痛、由癌症和肿瘤侵入引起的疼痛、神经性疼痛综合征包括糖尿病性、疱疹后和 HIV 相关的神经病;神经性肉样瘤病;恶性、感染性或自身免疫性过程的中枢和外周神经系统并发症;

[0598] 11. 其它自身免疫性和变态反应性疾病,包括桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、格雷夫斯病 (Graves' disease)、阿狄森病 (Addison's disease)、糖尿病、特发性血小板减少性紫癜、嗜酸性筋膜炎、高 IgE 综合征、抗磷脂综合征;

[0599] 12. 其它带有炎性或免疫性组成的疾病,包括获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)、麻风病、塞扎里综合征 (Sezary syndrome) 和瘤外综合征;

[0600] 13. 心血管:影响冠脉和外周循环的动脉粥样硬化;心包炎;心肌炎;炎性和自身免疫性心肌病,包括心肌结节病;缺血性再灌注损伤;心内膜炎、心瓣炎和主动脉炎,包括传染性(例如梅毒性)的;血管炎;近端和外周静脉的疾病,包括静脉炎和血栓形成包括深静脉血栓形成及静脉曲张的并发症;

[0601] 14. 肿瘤:对一般癌症的治疗,包括前列腺、乳腺、肺、卵巢、胰腺、肠和结肠、胃、皮肤和脑肿瘤及影响骨髓(包括白血病)和淋巴增生系统(例如何杰金 (Hodgkin's) 和非何杰金淋巴瘤)的恶性肿瘤;包括对转移性疾病和肿瘤复发及瘤外综合征的预防和治疗;和

[0602] 15. 胃肠道:腹部疾病、直肠炎、嗜酸性胃肠炎、肥大细胞增生、克罗恩病、溃疡性结肠炎、显微镜性结肠炎、不确定性结肠炎、肠应激病、肠应激综合征、非炎性腹泻、具有远离肠作用的食物相关的变态反应(例如偏头痛、鼻炎或湿疹)。

[0603] 因此,本发明还提供了如上文定义的式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID) 或 (IE) 化合物或其药用盐,其用于治疗。

[0604] 在另一个方面,本发明提供了如上文定义的式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID) 或 (IE) 化合物或其药用盐在制备用于治疗的药物中的用途。

[0605] 在本说明书的上下文中,除非另有与此相反的说明,术语“治疗”也包括“预防”。术语“治疗的”和“治疗地”也相应地解释。

[0606] 本发明另一方面提供了在患有疾病或面临感染疾病危险的哺乳动物中治疗所述病症的方法,其包括给予需要所述治疗的哺乳动物治疗有效量的如上文定义的式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID) 或 (IE) 化合物或其药用盐。

[0607] 本发明还提供了如上文定义的式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID) 或 (IE) 化合物或其药用盐在制备用于治疗慢性阻塞性肺病 (COPD) (如不可逆 COPD) 的药物中的用途。

[0608] 本发明还提供了如上文定义的式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID) 或 (IE) 化合物或其药用盐,其用于治疗 COPD。

[0609] 本发明还提供了如上文定义的式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID) 或 (IE) 化合物或其药用盐在制备用于治疗哮喘的药物中的用途。

[0610] 本发明还提供了如上文定义的式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID) 或 (IE) 化合物或其药用盐,其用于治疗哮喘。

[0611] 本发明还提供了在温血动物如人中治疗慢性阻塞性肺病 (COPD) (如不可逆 COPD) 的方法,其包括给予需要所述治疗的哺乳动物有效量的如上文定义的式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID) 或 (IE) 化合物或其药用盐。

[0612] 本发明还提供了在温血动物如人中治疗哮喘的方法,其包括给予需要所述治疗的

哺乳动物有效量的如上文定义的式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID) 或 (IE) 化合物或其药用盐。

[0613] 为了使用本发明化合物对温血动物如人进行治疗性处置,通常根据标准药学实践将所述成分配制成药物组合物。

[0614] 因此在另一方面本发明提供了药物组合物,其包含如上文定义的本发明化合物以及药用辅料、稀释剂或载体。在另一方面本发明提供了制备所述组合物的方法,其包括将活性成分与药用辅料、稀释剂或载体混合。取决于给药模式,所述药物组合物将包含例如 0.05 至 99% w(重量百分数),如 0.05 至 80% w,例如 0.10 至 70% w,如 0.10 至 50% w 活性成分,所有重量百分数都是基于总的组合物。

[0615] 对于期望治疗的病症,可以标准的方式,例如通过局部(例如给药至肺和/或气道或给药至皮肤)、口服、直肠或肠胃外给药本发明化合物。出于这些目的,可通过在本领域中已知的方法将本发明的化合物配制成以下形式,例如,气雾剂、干粉制剂、片剂、胶囊剂、糖浆剂、粉剂、颗粒剂、水性或油性溶液剂或混悬剂、(液体)乳剂、可分散粉剂、栓剂、软膏剂、乳膏剂、滴剂和无菌可注射水性或油性溶液剂或混悬剂。合适的本发明药物组合物为适于以单位剂型(例如片或胶囊)进行口服给药的药物组合物,所述单位剂型包含 0.1mg 至 1g 的活性成分。

[0616] 在另一方面,本发明的药物组合物是适于静脉内、皮下或肌肉注射的药物组合物。每位患者可接受的静脉内、皮下或肌肉剂量例如 0.01mgkg^{-1} 至 100mgkg^{-1} 化合物,例如为 0.1mgkg^{-1} 至 20mgkg^{-1} 本发明化合物,将组合物每日给药 1 至 4 次。静脉内、皮下或肌肉剂量可通过推注的方式给予。可供选择地静脉内剂量可通过历时一段时间连续输注给予。可供选择地每位患者接受的每日口服剂量约等于每日肠胃外剂量,将组合物每日给药 1 至 4 次。

[0617] 另一种合适的本发明药物组合物为适于吸入给药的药物组合物,当治疗呼吸系统疾病如慢性阻塞性肺病(COPD)或哮喘时,吸入是特别有用的给予本发明化合物的方法。当吸入给药时,式(I)化合物在 μg 范围的剂量可有效使用,例如 0.1 至 $500\mu\text{g}$ 、0.1 至 $50\mu\text{g}$ 、0.1 至 $40\mu\text{g}$ 、0.1 至 $30\mu\text{g}$ 、0.1 至 $20\mu\text{g}$ 、0.1 至 $10\mu\text{g}$ 、5 至 $10\mu\text{g}$ 、5 至 $50\mu\text{g}$ 、5 至 $40\mu\text{g}$ 、5 至 $30\mu\text{g}$ 、5 至 $20\mu\text{g}$ 、5 至 $10\mu\text{g}$ 、10 至 $50\mu\text{g}$ 、10 至 $40\mu\text{g}$ 、10 至 $30\mu\text{g}$ 或 10 至 $20\mu\text{g}$ 活性成分。

[0618] 在本发明的一个实施方案中,其提供了药物组合物,所述药物组合物包含如上文定义的本发明化合物,以及结合有药用辅料、稀释剂或载体,将所述组合物配制成用于吸入给药。

[0619] 当吸入给药时,计量吸入装置可以用于给予分散在适合的推进剂中的活性成分,其中含有或没有额外的赋形剂(例如乙醇)、表面活性剂、润滑剂、抗氧化剂或稳定剂。适合的推进剂包括烃、氯氟碳和氢氟烷(例如七氟烷)推进剂,或者任意所述推进剂的混合物。优选的推进剂是 P134a 和 P227,它们各自可以单独使用或者与其他推进剂和/或表面活性剂和/或其他赋形剂组合使用。也可以使用单位剂量或多剂量制剂形式的雾化含水混悬剂,或者优选为溶液剂,其中含有或没有适合的 pH 和/或张力调节剂。

[0620] 干粉吸入器可以用于单独地给予活性成分或者给予活性成分与药用载体的组合,在给予活性成分与药用载体的组合情况时,以微细粉碎的粉末或者有序混合物的形式给药。干粉吸入器可以是单剂量或多剂量,并且可以采用干粉或含有粉末的胶囊。

[0621] 计量吸入器、雾化器和干粉吸入装置是公知的,多种这类装置是可获得的。

[0622] 本发明还涉及组合治疗,其中将本发明化合物或包括本发明化合物的药物组合物或制剂与另一种或多种治疗剂同时或先后给予,或作为与另一种或多种治疗剂在一起的组合制剂而给予,以用于治疗所列病症中的一种或多种。

[0623] 具体地,为了治疗炎症疾病,例如(但不局限于)类风湿性关节炎、骨关节炎、哮喘、变应性鼻炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、牛皮癣和炎性肠病,可将本发明的化合物与以下列出的一种或多种治疗剂组合。

[0624] 非甾类抗炎药(在下文中为NSAIDs),包括无论局部应用还是全身应用的非选择性环氧合酶COX-1/COX-2抑制剂(例如吡罗昔康;双氯芬酸;丙酸类,例如萘普生、氟比洛芬、非诺洛芬、酮洛芬和布洛芬;芬那酸类,例如甲芬那酸、吲哚美辛、舒林酸、阿扎丙宗(azapropazone);吡唑酮类,例如保泰松;水杨酸盐(酯),例如阿司匹林);选择性COX-2抑制剂(例如美洛昔康、塞来考昔、罗非考昔、伐地考昔、鲁马考昔(lumaprocoxib)、帕瑞考昔和艾托考昔);抑制环氧合酶的一氧化氮供体(CINODs);糖皮质激素(无论通过局部、口服、肌内、静脉内途径还是通过关节内途径来给药);甲氨蝶呤;来氟米特;羟氯喹;d-青霉胺;金诺芬或其它肠胃外或口服金制剂;镇痛药;双醋瑞因(diacerein);关节内治疗剂,例如透明质酸衍生物;和营养补剂,例如葡糖胺。

[0625] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:细胞因子或细胞因子功能的激动剂或拮抗剂(包括作用于细胞因子信号传导路径的药物,例如SOCS系统的调节剂),包括 α -、 β -和 γ -干扰素;I型胰岛素样生长因子(IGF-1);白介素(IL),包括IL1至17和白介素拮抗剂或抑制剂(例如阿那白滞素); α 肿瘤坏死因子(TNF- α)抑制剂,例如抗TNF单克隆抗体(例如英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)和CDP-870)和TNF受体拮抗剂(包括免疫球蛋白分子(例如依那西普)和低分子量药物(例如己酮可可碱(pentoxifylline)))。

[0626] 此外本发明涉及本发明化合物与以下物质的组合:靶向于B淋巴细胞的单克隆抗体(例如CD20(利妥昔单抗(rituximab))、MRA-aIL16R)或靶向于T淋巴细胞的单克隆抗体(例如CTLA4-Ig、HuMax IL-15)。

[0627] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:趋化因子受体功能调节剂,例如CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10和CCR11(C-C家族)的拮抗剂;CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4和CXCR5(C-X-C家族)的拮抗剂;和CX₃CR1(C-X₃-C家族)的拮抗剂。

[0628] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:基质金属蛋白酶(MMPs),即溶基质蛋白酶(stromelysin)、胶原酶和明胶酶及蛋白聚糖酶(aggrecanase)(例如胶原酶-1(MMP-1)、胶原酶-2(MMP-8)、胶原酶-3(MMP-13)、溶基质蛋白酶-1(MMP-3)、溶基质蛋白酶-2(MMP-10)和溶基质蛋白酶-3(MMP-11)及MMP-9和MMP-12)的抑制剂,包括药物,例如多西环素。

[0629] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:白三烯生物合成抑制剂、5-脂氧合酶(5-LO)抑制剂或5-脂氧合酶活化蛋白(FLAP)拮抗剂,例如齐留通;ABT-761;芬留顿;替泊沙林;Abbott-79175;Abbott-85761;N-(5-取代的)-噻吩-2-烷基磺酰胺;2,6-二-叔丁基苯酚脒;甲氧基四氢吡喃,例如Zeneca ZD-2138;化合物SB-210661;吡啶基取代的2-氰基萘化合物,例如L-739,010;2-氰基喹啉化合物,例如L-746,530;或吲哚或

喹啉化合物,例如 MK-591、MK-886 或 BAY x 1005。

[0630] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:白三烯 (LT)B₄、LTC₄、LTD₄ 和 LTE₄ 的受体拮抗剂,选自吩噻嗪-3-基化合物,例如 L-651,392;脒基化合物,例如 CGS-25019c;苯并噁胺 (benzoxalamine),例如昂唑司特;苯甲脒 (benzenecarboximidamide),例如 BIIL 284/260;或化合物,例如扎鲁司特、阿鲁司特、孟鲁司特、普仑司特、维鲁司特 (MK-679)、RG-12525、Ro-245913、伊拉司特 (CGP 45715A) 或 BAY x 7195。

[0631] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:磷酸二酯酶 (PDE) 抑制剂,例如甲基黄嘌呤 (methylxanthine),包括茶碱和氨茶碱;选择性 PDE 同工酶抑制剂,包括 PDE4 抑制剂、同工型 PDE4D 抑制剂或 PDE5 抑制剂。

[0632] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:组胺 1 型受体拮抗剂,例如西替利嗪、氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定、阿伐斯汀、特非那定、阿司咪唑、氮革斯汀、左卡巴斯汀、氯苯那敏、异丙嗪、赛克力嗪 (cyclizine) 或咪唑斯汀;口服、局部或肠胃外给药。

[0633] 本发明还涉及本发明化合物与质子泵抑制剂 (例如奥美拉唑) 或胃保护性组胺 2 型受体拮抗剂的组合。

[0634] 本发明还涉及本发明化合物与组胺 4 型受体拮抗剂的组合。

[0635] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合: α 1/ α 2 肾上腺素受体激动剂、血管收缩药、拟交感神经药,例如丙己君 (propylhexedrine)、苯福林、苯丙醇胺、麻黄碱、伪麻黄碱、盐酸萘甲唑啉、盐酸羟甲唑啉、盐酸四氢唑啉、盐酸木甲唑啉、盐酸曲马唑啉或盐酸乙基去甲肾上腺素。

[0636] 本发明还涉及本发明化合物或其药用盐与以下物质的组合:抗胆碱能药,包括毒蕈碱受体 (M₁、M₂ 和 M₃) 拮抗剂,例如阿托品、东莨菪碱、格隆铵 (glycopyrrolate)、异丙托溴铵 (ipratropium bromide)、噻托溴铵 (tiotropiumbromide)、氧托溴铵 (oxitropium bromide)、哌仑西平 (pirenzepine) 或替仑西平 (telenzepine)。

[0637] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合: β -肾上腺素受体激动剂 (包括 β 受体亚型 1-4),例如异丙去甲肾上腺素 (isoprenaline)、沙丁胺醇 (salbutamol)、福莫特罗 (formoterol)、沙美特罗 (salmeterol)、特布他林 (terbutaline)、奥西那林 (orciprenaline)、甲磺酸比托特罗 (bitolterol mesylate)、吡布特罗 (pirbuterol) 或 indacaterol 或它们的手性对映异构体。

[0638] 本发明还涉及本发明化合物与色原酮,例如色甘酸钠或奈多罗米钠的组合。

[0639] 本发明还涉及本发明化合物与糖皮质激素,例如氟尼缩松、曲安奈德、二丙酸倍氯美松、布地奈德、丙酸氟替卡松、环索奈德或糠酸莫米松的组合。

[0640] 本发明还涉及本发明化合物与调节核激素受体 (例如 PPARs) 的药物的组合。

[0641] 本发明还涉及本发明化合物与免疫球蛋白 (Ig) 或 Ig 制品;或调节 Ig 功能的拮抗剂或抗体,例如抗 IgE (例如奥马珠单抗 (omalizumab)) 的组合。

[0642] 本发明还涉及本发明化合物与其它全身或局部应用的抗炎药,例如沙利度胺 (thalidomide) 或其衍生物、类维生素 A、地萘酚 (dithranol) 或卡泊三醇 (calcipotriol) 的组合。

[0643] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:氨基水杨酸盐 (酯) 和磺胺吡啶

(例如柳氮磺吡啶、美沙拉嗪、巴柳氮和奥沙拉嗪);和免疫调节药,例如硫代嘌呤和皮质类固醇(例如布地奈德)。

[0644] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:抗菌药,例如青霉素衍生物、四环素、大环内酯、 β -内酰胺、氟喹诺酮、甲硝唑、吸入性氨基糖苷;抗病毒药,包括阿昔洛韦、泛昔洛韦、伐昔洛韦、更昔洛韦、西多福韦、金刚烷胺、金刚乙胺、利巴韦林、扎那米韦(zanamavir)和特敏服(oseltamavir);蛋白酶抑制剂,例如茚地那韦、奈非那韦、利托那韦和沙奎那韦;核苷逆转录酶抑制剂,例如去羟肌苷、拉米夫定、司他夫定(stavudine)、扎西他宾或齐多夫定;或非核苷逆转录酶抑制剂,例如奈韦拉平(nevirapine)或依法韦仑(efavirenz)。

[0645] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:心血管药,例如钙通道阻滞剂、 β -肾上腺素受体阻滞剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、血管紧张素2受体拮抗剂;降脂药,例如他汀类(statin)或贝特类(fibrate);血细胞形态学调节剂,例如配妥西菲林(pentoxyfylline);溶栓药或抗凝药,例如血小板聚集抑制剂。

[0646] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:CNS药,例如抗抑郁药(例如舍曲林)、抗帕金森药(例如丙炔苯丙胺、L-多巴、罗匹尼罗、普拉克索、MAOB抑制剂(例如司来吉兰和雷沙吉兰)、comP抑制剂(例如托卡朋(tasmar))、A-2抑制剂、多巴胺重摄取抑制剂、NMDA拮抗剂、尼古丁激动剂、多巴胺激动剂或神经元一氧化氮合酶抑制剂)或抗阿耳茨海默药(例如多奈哌齐(donepezil)、利伐斯的明、他克林、COX-2抑制剂、丙戊茶碱或美曲磷酸酯)。

[0647] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:用于治疗急性或慢性疼痛的药物,例如在中枢或外周发挥作用的止痛药(例如阿片样物质或其衍生物)、卡马西平、苯妥英、丙戊酸钠、阿米替林(amitryptiline)或其它抗抑郁药、对乙酰氨基酚或非甾体抗炎药。

[0648] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:肠胃外或局部应用的(包括吸入的)局麻药,例如利诺卡因或其衍生物。

[0649] 本发明化合物也可与抗骨质疏松药,包括激素药物(例如雷洛昔芬(raloxifene))或二膦酸盐(例如阿伦膦酸盐(alendronate))组合使用。

[0650] 本发明还涉及本发明化合物与以下物质的组合:(i)类胰蛋白酶(tryptase)抑制剂;(ii)血小板活化因子(PAF)拮抗剂;(iii)白介素转化酶(ICE)抑制剂;(iv)IMPDH抑制剂;(v)粘附分子抑制剂,包括VLA-4拮抗剂;(vi)组织蛋白酶;(vii)激酶抑制剂,例如酪氨酸激酶(例如Btk、Itk、Jak3或MAP)抑制剂(例如吉非替尼(gefitinib)或甲磺酸伊马替尼(Imatinib Mesylate))、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如MAP激酶(例如p38, JNK, 蛋白激酶A、B或C,或IKK)抑制剂)或在细胞周期调节中牵涉的激酶(例如细胞周期蛋白依赖性激酶)的抑制剂;(viii)葡萄糖-6-磷酸脱氢酶抑制剂;(ix)激肽 B_1 受体或激肽 B_2 受体拮抗剂;(x)抗痛风药,例如秋水仙碱;(xi)黄嘌呤氧化酶抑制剂,例如别嘌醇;(xii)尿酸药,例如丙磺舒、磺吡酮或苯溴马隆;(xiii)生长激素促分泌剂;(xiv)转化生长因子(TGF β);(xv)血小板源性生长因子(PDGF);(xvi)成纤维细胞生长因子,例如基本的成纤维细胞生长因子(bFGF);(xvii)粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF);(xviii)辣椒素油(capsaicin cream);(xix)速激肽 NK_1 受体或速激肽 NK_3 受体拮抗剂,例如NKP-608C、

SB-233412(他奈坦(talnetant))或D-4418;(xx)弹性酶抑制剂,例如UT-77或ZD-0892;(xxi)TNF- α 转化酶抑制剂(TACE);(xxii)诱导的一氧化氮合酶(iNOS)抑制剂;(xxiii)TH2细胞上表达的化学引诱物受体同源分子(例如CRTH2拮抗剂);(xxiv)p38的抑制剂;(xxv)调节Toll样受体(TLR)功能的药物;(xxvi)调节嘌呤能受体活性的药物,例如P2X7;或(xxvii)转录因子活化抑制剂,例如NFkB、API或STATS。

[0651] 本发明化合物也可与现有的治疗癌症的治疗剂组合使用,例如合适的药物包括:

[0652] (i) 在医用肿瘤学中使用的抗增殖/抗肿瘤药或其组合,例如烷基化剂(例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安或亚硝基脲);抗代谢剂(例如抗叶酸剂,例如氟嘧啶样5-氟尿嘧啶或替加氟、雷替曲塞、甲氧蝶呤、阿糖胞苷、羟基脲、吉西他滨或紫杉醇);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类抗生素,例如阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素C、更生霉素或光辉霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花属生物碱,例如长春新碱、长春碱、长春地辛或长春瑞滨;或紫杉烷,例如泰素(taxol)或泰索帝(taxotere));或拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素,例如依托泊苷、替尼泊苷、安沙可林、托泊替康或喜树碱);

[0653] (ii) 细胞生长抑制药,例如抗雌激素药(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬或iodoxyfene);雌激素受体下调剂(例如氟维司群);抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特或乙酸环丙孕酮);LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林或布舍瑞林);孕激素(例如乙酸甲地孕酮);芳香酶(aromatase)抑制剂(例如为阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑(vorazole)或依西美坦);或5 α -还原酶抑制剂(例如非那雄胺);

[0654] (iii) 抑制癌细胞侵入的药物(例如金属蛋白酶抑制剂(例如马立马司他)或尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂受体功能抑制剂);

[0655] (iv) 生长因子功能抑制剂,例如:生长因子抗体(例如抗erb b2抗体曲妥单抗或抗erb b1抗体西妥昔单抗[C225]);法尼基转移酶抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂;表皮生长因子家族抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,例如N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼,AZD1839)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-二(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃罗替尼(erlotinib), OSI-774)或6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI 1033));血小板源性生长因子家族抑制剂;或肝细胞生长因子家族抑制剂;

[0656] (v) 抗血管生成药,例如抑制血管内皮生长因子作用的抗血管生成药(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗、在WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856或WO 98/13354中披露的化合物);或通过其它机制发挥作用的化合物(例如利诺胺、整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂或血管生长抑素);

[0657] (vi) 血管损伤剂,例如考布他汀A4或在WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434或WO 02/08213中披露的化合物;

[0658] (vii) 在反义治疗中使用的药物,例如指向以上所列靶标之一的反义治疗药物,例如ISIS 2503、抗ras反义物;

[0659] (viii) 在例如以下基因治疗方法中使用的药物:置换异常基因(例如异常的p53或异常的BRCA1或BRCA2)的方法;GDEPT(基因介导的酶前药治疗)方法,例如使用胞嘧啶

脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的 GDEPT 方法 ; 和提高患者化疗或放疗耐受的方法, 例如多种药物抵抗基因治疗 ; 或

[0660] (ix) 在例如以下免疫治疗方法中使用的药物 : 提高患者肿瘤细胞免疫原性的离体和/或在体方法, 例如用细胞因子 (例如白介素 2、白介素 4 或粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子) 转染 ; 降低 T 细胞无反应性的方法 ; 使用转染的免疫细胞 (例如细胞因子转染的树突细胞) 的方法 ; 使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法 ; 和使用抗个体基因型抗体的方法。

[0661] 在另一方面, 本发明提供了一种药物产品 (pharmaceutical product), 其包含第一活性成分, 即如上所述的式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID) 或 (IE) 化合物或其药用盐, 与至少另一种选自下列的活性成分的组合 :

- [0662] • 磷酸二酯酶抑制剂
- [0663] • β 2 肾上腺素受体激动剂,
- [0664] • 趋化因子受体功能的调节剂,
- [0665] • 蛋白酶抑制剂,
- [0666] • 甾类糖皮质激素受体激动剂,
- [0667] • 抗胆碱能药, 以及
- [0668] • 非甾类糖皮质激素受体激动剂。

[0669] 本实施方案的药物产品例如可为药物组合物, 其包含第一活性成分和其它活性成分的混合物。可供选择地, 药物产品例如可包含单独的药物制剂中的第一活性成分和其它活性成分, 以适于向需要所述治疗的患者同时、先后或顺序给药。

[0670] 本实施方案的药物产品特别用于治疗呼吸系统疾病, 如哮喘、COPD 或鼻炎。

[0671] 可用于本实施方案的药物产品的磷酸二酯酶抑制剂的实例包括 PDE4 抑制剂, 如同工型 PDE4D 抑制剂、PDE3 抑制剂和 PDE5 抑制剂。所述实例包括以下化合物 :

[0672] (Z)-3-(3,5-二氯-4-吡啶基)-2-[4-(2-茚满基氧基-5-甲氧基-2-吡啶基)] 丙烯腈,

[0673] N-[9-氨基-4-氧代-1-苯基-3,4,6,7-四氢吡咯并 [3,2,1-jk] [1,4] 苯并二氮杂萘-3(R)-基] 吡啶-3-甲酰胺 (CI-1044),

[0674] 3-(苯甲氧基)-1-(4-氟苯基)-N-[3-(甲基磺酰基) 苯基]-1H-吡啶-2-甲酰胺,

[0675] (1S-外)-5-[3-(二环 [2.2.1] 庚-2-基氧基)-4-甲氧基苯基] 四氢-2(1H)-嘧啶酮 (Atizoram),

[0676] N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-2-[1-(4-氟苯基)-5-羟基-1H-吡啶-3-基]-2-氧代乙酰胺 (AWD-12-281),

[0677] β -[3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苯基]-1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-异吡啶-2-丙酰胺 (CDC-801),

[0678] N-[9-甲基-4-氧代-1-苯基-3,4,6,7-四氢吡咯并 [3,2,1-jk] [1,4] 苯并二氮杂萘-3(R)-基] 吡啶-4-甲酰胺 (CI-1018),

[0679] 顺式-[4-氰基-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧基苯基) 环己烷-1-羧酸 (西洛司特),

[0680] 8-氨基-1,3-二(环丙基甲基) 黄嘌呤 (西潘茶碱),

- [0681] N-(2,5-二氯-3-吡啶基)-8-甲氧基-5-喹啉甲酰胺 (D-4418),
- [0682] 5-(3,5-二叔丁基-4-羟基亚苄基)-2-亚胺基噻唑烷-4-酮 (达布非酮),
- [0683] 2-甲基-1-[2-(1-甲基乙基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-1-丙酮 (异丁司特 (Ibudilast)),
- [0684] 甲磺酸 2-(2,4-二氯苯基羰基)-3-脲基苯并呋喃-6-基酯 (Lirimilast),
- [0685] (-)-(R)-5-(4-甲氧基-3-丙氧基苯基)-5-甲基噁唑烷-2-酮 (Mesopram),
- [0686] (-)-顺式-9-乙氧基-8-甲氧基-2-甲基-1,2,3,4,4a,10b-六氢-6-(4-二异丙基氨基羰基苯基)-苯并[c][1,6]二氮杂萘 (普马芬群),
- [0687] 3-(环丙基甲氧基)-N-(3,5-二氯-4-吡啶基)-4-(二氟甲氧基)苯甲酰胺 (罗氟司特),
- [0688] 罗氟司特的 N-氧化物,
- [0689] 5,6-二乙氧基苯并[b]噻吩-2-羧酸 (硫苯司特),
- [0690] 2,3,6,7-四氢-2-(均三甲基苯基亚胺基)-9,10-二甲氧基-3-甲基-4H-嘧啶并[6,1-a]异喹啉-4-酮 (曲喹辛) 和
- [0691] 3-[[3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苯基]-甲基]-N-乙基-8-(1-甲基乙基)-3H-嘌呤-6-胺 (V-11294A)。
- [0692] 可用于本实施方案的药物产品的 β_2 肾上腺素受体激动剂的实例包括间羟异丙肾上腺素、异丙去甲肾上腺素 (isoproterenol)、异丙肾上腺素 (isoprenaline)、沙丁胺醇 (albuterol)、柳丁胺醇 (例如为硫酸盐)、福莫特罗 (例如为富马酸盐)、沙美特罗 (例如为昔萘酸盐)、特布他林、奥西那林、比托特罗 (例如为甲磺酸盐)、吡布特罗或茚达特罗 (indacaterol)。本实施方案的 β_2 肾上腺素受体激动剂可为长效的 β_2 激动剂,例如沙美特罗 (例如为昔萘酸盐)、福莫特罗 (例如为富马酸盐)、班布特罗 (例如为盐酸盐)、卡莫特罗 (carmoterol, TA 2005, 以化学方法鉴定为 2(1H)-喹诺酮;8-羟基-5-[1-羟基-2-[[2-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基乙基]-氨基]乙基]-一盐酸盐, [R-(R*, R*)] 也是通过化学摘要服务登记号 (Chemical Abstract Service Registry Number) 137888-11-0 鉴定的, 并披露于美国专利 4,579,854 中)、茚达特罗 (CAS 号 312753-06-3; QAB-149)、甲酰氨基苯衍生物例如 WO 2002/76933 披露的 3-(4-{[6-({(2R)-2-[3-(甲酰氨基)-4-羟基苯基]-2-羟基乙基}氨基)己基]氧基}-丁基)-苯磺酰胺、苯磺酰胺衍生物例如 WO 2002/88167 披露的 3-(4-{[6-({(2R)-2-羟基-2-[4-羟基-3-(羟基-甲基)苯基]乙基}氨基)-己基]氧基}-丁基)苯磺酰胺、如 WO 2003/042164 和 WO 2005/025555 中披露的芳基苯胺受体激动剂、如 WO 2004/032921 和 US 2005/222144 中披露的吲哚衍生物, 以及化合物 GSK 159797、GSK 159802、GSK 597901、GSK 642444 和 GSK678007。
- [0693] 可用于本实施方案的药物产品的趋化因子受体功能调节剂的实例包括 CCR1 受体拮抗剂。
- [0694] 可用于本实施方案的药物产品的蛋白酶抑制剂的实例包括中性白细胞弹性蛋白酶 (neutrophil elastase) 抑制剂或 MMP12 抑制剂。
- [0695] 可用于本实施方案的药物产品的甾类糖皮质激素受体激动剂的实例包括布地奈德、氟替卡松 (例如为丙酸酯)、莫米松 (例如为糠酸酯)、倍氯米松 (例如为 17-丙酸酯或 17,21-二丙酸酯)、环索奈德、氯替泼诺 (例如为依碳酸盐)、依替泼诺 (etiprednol) (例

如为二氯乙酸盐)、曲安西龙(例如为丙酮化合物)、氟尼缩松、zoticasone、氟莫奈德、罗氟奈德、布替可特(例如为丙酸酯)、泼尼松龙、泼尼松、替泼尼旦、甾类酯例如 6 α ,9 α -二氟-17 α -[(2-呋喃基羰基)氧基]-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸S-氟甲酯、6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -丙酰氧基-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸S-(2-氧代-四氢呋喃-3S-基)酯和 6 α ,9 α -二氟-11 β -羟基-16 α -甲基-17 α -[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17 β -硫代羧酸S-氟甲酯、DE 4129535 披露的甾类酯、WO 2002/00679、WO 2005/041980 中披露的甾类,或甾类 GSK 870086, GSK 685698 和 GSK 799943。

[0696] 可用于本实施方案的药物产品的抗胆碱能药的实例包括例如毒蕈碱受体拮抗剂(例如 M1、M2 和 M3 拮抗剂,如 M3 拮抗剂)、例如异丙托铵(例如异丙托溴铵)、噻托铵(例如为噻托溴铵)、氧托铵(例如为氧托溴铵)、托特罗定、哌仑西平、替仑西平、格隆溴铵(诸如 R,R-格隆溴铵或 R,S-和 S,R-格隆溴铵的混合物)、溴美喷酯(例如为溴化物)、奎宁环衍生物,如 US2003/0055080 中披露的 3(R)-(2-羟基-2,2-二噻烯-2-基乙酰氧基)-1-(3-苯氧基丙基)-1-氮鎓-二环[2.2.2]辛烷溴化物;如 WO 2003/087096 和 WO2005/115467 和 DE 10050995 中披露的奎宁环衍生物;或 GSK 656398 或 GSK961081。

[0697] 可用于本实施方案的药物产品的非甾类糖皮质激素受体激动剂的实例包括 WO2006/046916 中披露的药物。

具体实施方式

[0698] 实验方法

[0699] 使用了以下缩写:

[0700] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0701] DMSO 二甲基亚砷

[0702] THF 四氢呋喃

[0703] DMA N,N-二甲基乙酰胺

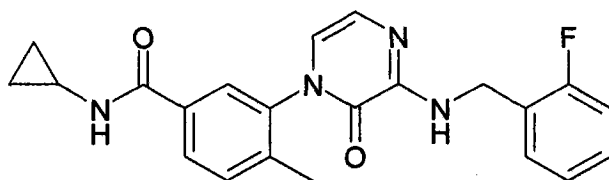
[0704] DCM 二氯甲烷。

[0705] 在实施例中,在 Varian Unity Inova 光谱仪上以 300 或 400MHz 的质子频率测量 NMR 光谱。由微波辐射加热的反应使用 CEM Discover Microwave 进行。具有手性中心的实施例可能在 NMR 中作为外消旋体的混合物出现。在 Agilent 1100 MSD G1946D 光谱仪或 Hewlett Packard HP1100 MSDG1946A 光谱仪上测量 MS 光谱。使用 Waters **Symmetry**[®]或 **Xterra**[®]柱或 Phenomenex **Gemini**[®](使用 0.1%三氟乙酸水溶液:乙腈、0.1%氨水:乙腈或 0.1%乙酸铵:乙腈作为洗脱剂)进行制备性 HPLC 分离。SCX 和 NH2 树脂获自 Varian Incorporated。使用市售化学命名软件包 Index ACDLABS 8.0 产生化合物名称。

[0706] 实施例 1

[0707] N-环丙基-3-[3-(2-氟-苄基氨基)-2-氧代-2H-吡嗪-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0708]



[0709] a) 3-[(氨基甲基)氨基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

[0710] 向搅拌的 3-氨基-4-甲基-苯甲酸甲酯 (10.0g) 于无水四氢呋喃中的溶液中先后加入 N,N-二异丙基乙胺 (12.6mL) 和溴乙腈 (5.1mL)。将反应混合物在氮气气氛下回流加热同时搅拌 12h。加入水, 混合物用乙酸乙酯萃取。汇集的有机物用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 然后减压除去溶剂, 得到副标题化合物, 其为固体 (12.4g)。

[0711] MS:APCI(+ve) 178 (M+H⁺)。

[0712] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 300MHz) 7.31 (1H, dd), 7.23-7.17 (2H, m), 5.91 (1H, t), 4.33 (2H, d), 3.83 (3H, s), 2.17 (3H, s)。

[0713] b) 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯

[0714] 向 3-[(氨基甲基)氨基]-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 1a, 5.0g) 中加入 1,2-二氯苯 (50mL) 和草酰溴 (11.5mL)。将反应混合物在 100℃ 加热 4h, 然后减压除去挥发物, 残余物用甲苯共沸两次。纯化 (SiO₂ 色谱, 用二氯甲烷洗脱), 得到副标题化合物, 其为固体 (7.2g)。

[0715] MS:APCI(+ve) 401/403/405 (M+H⁺)。

[0716] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.08 (1H, dd), 7.87 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.29 (1H, s), 3.92 (3H, s), 2.25 (3H, s)。

[0717] c) N-环丙基-3-[3-(2-氟-苄基氨基)-2-氧代-2H-吡嗪-1-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0718] 在微波小瓶中向搅拌的 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 1b, 0.1g) 于四氢呋喃 (1mL) 中的溶液中加入三乙胺 (38 μ L) 和 2-氟-苄胺 (31 μ L)。将反应混合物搅拌过夜, 然后滴加环丙胺 (0.13mL) 和环戊基溴化镁 (2M 的乙醚溶液, 750 μ L)。搅拌 30 分钟后, 加入乙醇 (2mL), 接着加入甲酸铵 (0.3g) 和 10% 钯/碳 (30mg)。反应混合物在 100℃ 在微波中加热 60 分钟, 然后冷却至室温, 过滤, 然后用乙醇洗涤。滤液真空浓缩。经制备性 HPLC (Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物, 其为固体 (58mg)。

[0719] MS:APCI(+ve) 393 (M+H⁺)。

[0720] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.44 (1H, d), 7.90-7.85 (2H, m), 7.76 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.35-7.26 (2H, m), 7.20-7.13 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.64 (1H, dd), 4.54 (1H, dd), 2.89-2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)。

[0721] 以下实施例 2-49 (表 1) 以与实施例 1c 类似的方式制备和纯化。

[0722] 实施例 2

[0723] N-环丙基-4-甲基-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0724] 实施例 3

[0725] N-环丙基-3-[3-[[3-(二甲基氨基)丙基]氨基]-2-氧代-吡

嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0726] 实施例 4

[0727] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0728] 实施例 5

[0729] N-环丙基-3-[3-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0730] 实施例 6

[0731] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[3-(吗啉-4-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0732] 实施例 7

[0733] N-环丙基-4-甲基-3-[3-(甲基氨基)-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0734] 实施例 8

[0735] N-环丙基-3-[3-[(3-甲氧基丙基)氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0736] 实施例 9

[0737] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[2-(吡啶-2-基)乙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0738] 实施例 10

[0739] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(2-苯基乙基)氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0740] 实施例 11

[0741] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(苯基甲基)氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0742] 实施例 12

[0743] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-(苯基氨基)-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0744] 实施例 13

[0745] N-环丙基-3-[3-[[3-(甲氧基苯基)甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0746] 实施例 14

[0747] 4-甲基-3-[3-[[[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)苯基]甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-(1-甲基丙基)-苯甲酰胺

[0748] 实施例 15

[0749] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[1(1R)-1-苯基乙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0750] 实施例 16

[0751] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[1(1R)-1,2,3,4-四氢-萘-1-基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0752] 实施例 17

[0753] N-环丙基-3-[3-[[(1R)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0754] 实施例 18

[0755] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[(1-甲基-1-苯基乙基)氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0756] 实施例 19

[0757] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[甲基(苯基甲基)氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0758] 实施例 20

[0759] N-环丙基-3-[3-[[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0760] 实施例 21

[0761] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[(1S)-1-苯基乙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0762] 实施例 22

[0763] N-环丙基-3-[3-[[(3-氟苯基)甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0764] 实施例 23

[0765] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(吡啶-2-基甲基)氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0766] 实施例 24

[0767] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(吡啶-3-基甲基)氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0768] 实施例 25

[0769] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[4-(甲基磺酰基)苯基]甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0770] 实施例 26

[0771] N-环丙基-3-[3-[[(2-甲氧基苯基)甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0772] 实施例 27

[0773] 3-[3-[(1H-苯并咪唑-2-基甲基)氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[0774] 实施例 28

[0775] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(3-喹啉基甲基)氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0776] 实施例 29

[0777] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(1,2,3,4-四氢-喹啉-3-基)甲基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0778] 实施例 30

[0779] N-环丙基-3-[3-(3,4-二氢-异喹啉-2(1H)-基)-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0780] 实施例 31

[0781] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(2-噻吩基甲基)氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0782] 实施例 32

[0783] 3-[3-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[0784] 实施例 33

[0785] N-环丙基-3-[3-[(4-氟苯基)甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0786] 实施例 34

[0787] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[1-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0788] 实施例 35

[0789] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[(1-甲基-4-苯基-哌啶-4-基)甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0790] 实施例 36

[0791] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(3-苯基丙基)氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0792] 实施例 37

[0793] N-环丙基-3-[3-[[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0794] 实施例 38

[0795] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(1R)-1-苯基丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0796] 实施例 39

[0797] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[(2-甲基苯基)甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0798] 实施例 40

[0799] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[3-[(4-甲基-哌嗪-1-基)甲基]苯基]甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0800] 实施例 41

[0801] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[2-[(4-甲基-哌嗪-1-基)甲基]苯基]甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0802] 实施例 42

[0803] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[(4-甲基苯基)甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0804] 实施例 43

[0805] 3-[3-[(环己基甲基)氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[0806] 实施例 44

[0807] 3-[3-[(1,1'-联苯)-2-基甲基)氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[0808] 实施例 45

[0809] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(4-苯氧基苯基)甲基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0810] 实施例 46

[0811] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[(3-甲基苯基)甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0812] 实施例 47

[0813] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(1S,2R)-2-苯基环丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0814] 实施例 48

[0815] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(1S)-1,2,3,4-四氢-萘-1-基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0816] 实施例 49

[0817] N-环丙基-3-[3-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

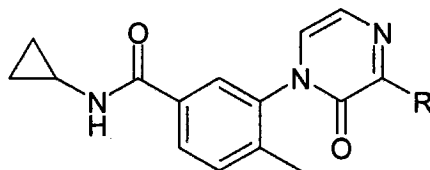
[0818] a) 当胺作为盐存在时,使用额外的三乙胺 (38 μ L)。

[0819] b) 需要加热以开始置换 (在微波中在 120°C 加热 60 分钟),然后冷却,接着滴加环丙胺 (0.13 mL) 和环戊基溴化镁 (2M 的乙醚溶液, 750 μ L)。

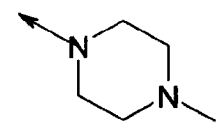
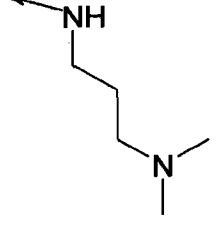
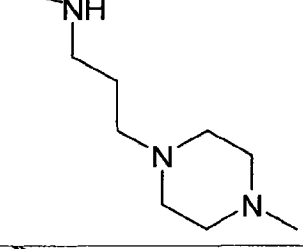
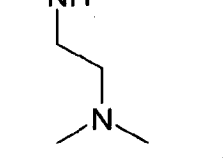
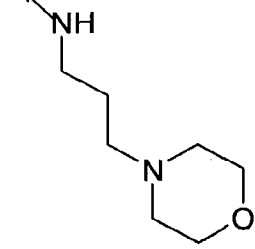
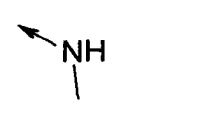
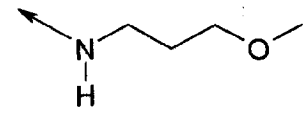
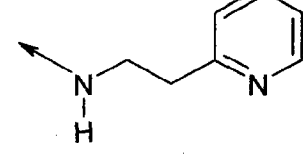
[0820] c) 最后经制备性 HPLC (Gemini 柱, 0.1% 三氟乙酸: 乙腈洗脱剂) 纯化。

[0821] 表 1

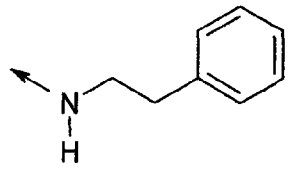
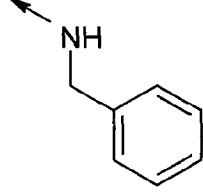
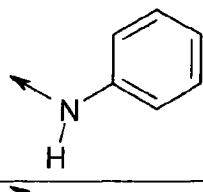
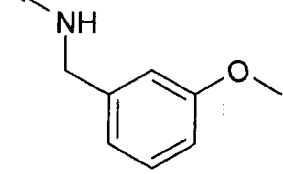
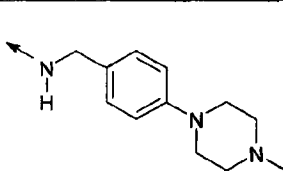
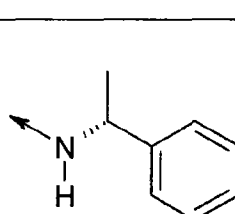
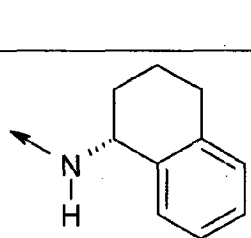
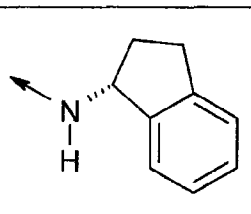
[0822]



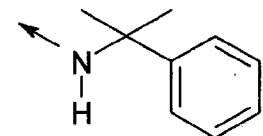
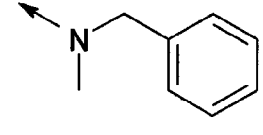
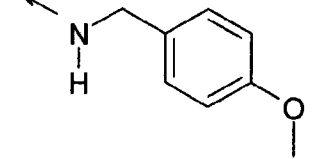
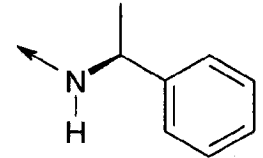
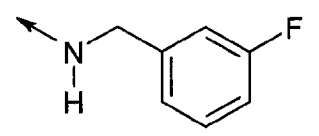
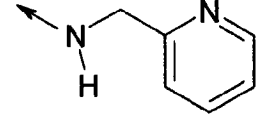
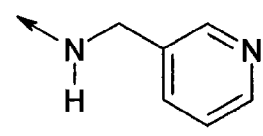
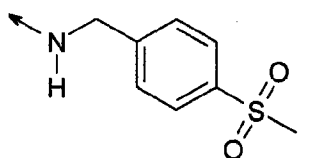
[0823]

实施例	R	MS m/z	[M+H] ⁺	¹ H NMR δ(DMSO-d ₆)
2		368		8.43 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.47 (1H, d), 6.99 (1H, d), 6.97 (1H, d), 3.76-3.64 (4H, m), 2.88-2.81 (1H, m), 2.39 (4H, t), 2.19 (3H, s), 2.09 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
3		370		8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.50-7.44 (2H, m), 6.84 (1H, d), 6.65 (1H, d), 3.43-3.26 (2H, m), 2.89-2.81 (1H, m), 2.26 (2H, t), 2.12 (6H, s), 2.10 (3H, s), 1.69 (2H, 五重峰), 0.71-0.65 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
4		425		8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.52-7.46 (2H, m), 6.84 (1H, d), 6.65 (1H, d), 3.43-3.27 (2H, m), 2.89-2.81 (1H, m), 2.43-2.23 (10H, m), 2.13 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.76-1.66 (2H, m), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
5		356		8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.08 (1H, t), 6.86 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.48-3.32 (2H, m), 2.89-2.80 (1H, m), 2.45 (2H, td), 2.18 (6H, s), 2.10 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
6		412		8.44 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.73 (1H, s), 7.65 (1H, t), 7.49 (1H, d), 6.85 (1H, dd), 6.66 (1H, dd), 3.58 (4H, t), 3.46-3.28 (2H, m), 2.90-2.79 (1H, m), 2.41-2.30 (6H, m), 2.10 (3H, s), 1.73 (2H, 五重峰), 0.73-0.65 (2H, m), 0.60-0.52 (2H, m)
7		299		8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.41-7.36 (1H, m), 6.86 (1H, d), 6.66 (1H, d), 2.88-2.81 (4H, m), 2.10 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
8		357		8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.35 (1H, t), 6.85 (1H, d), 6.66 (1H, d), 3.45-3.28 (4H, m), 3.23 (3H, s), 2.89-2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.81 (2H, 五重峰), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
9		390		8.51-8.48 (1H, m), 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74-7.68 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.44 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.24-7.20 (1H, m), 6.87 (1H, d), 6.69 (1H, d), 3.77-3.62 (2H, m), 3.09-3.01 (2H, m), 2.88-2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)

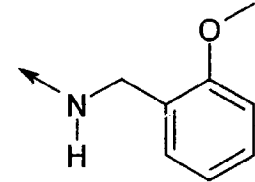
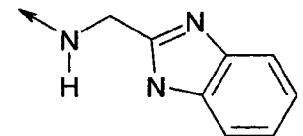
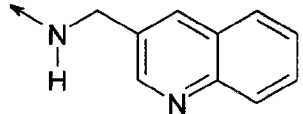
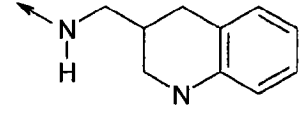
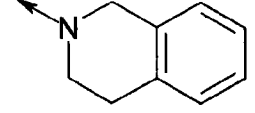
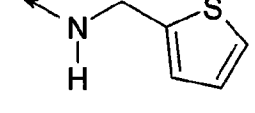
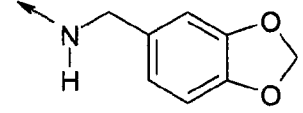
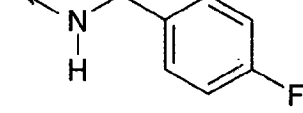
[0824]

10		389	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.38-7.17 (6H, m), 6.88 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.64-3.47 (2H, m), 2.94-2.80 (3H, m), 2.10 (3H, s), 0.72-0.65 (2H, m), 0.58-0.52 (2H, m)
11		375	8.43 (1H, d), 7.92 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.36-7.28 (4H, m), 7.25-7.20 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.59 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 2.89-2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
12		361	9.27 (1H, s), 8.46 (1H, d), 8.02-7.98 (2H, m), 7.89 (1H, dd), 7.81 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.32 (2H, t), 7.04-6.99 (2H, m), 6.96 (1H, d), 2.89-2.82 (1H, m), 2.16 (3H, s), 0.72-0.67 (2H, m), 0.59-0.54 (2H, m)
13		405	8.43 (1H, d), 7.94-7.84 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.22 (1H, t), 6.92-6.87 (2H, m), 6.84-6.77 (2H, m), 6.70 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.45 (1H, dd), 3.73 (3H, s), 2.90-2.79 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.73-0.65 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
14		473	8.42 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.76-7.72 (2H, m), 7.48 (1H, d), 7.19 (2H, d), 6.89-6.85 (2H, m), 6.83 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.47 (1H, dd), 4.37 (1H, dd), 3.08 (4H, t), 2.88-2.81 (1H, m), 2.43 (4H, t), 2.21 (3H, s), 2.10 (3H, s), 0.71-0.65 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)
15		389	8.47-8.37 (1H, m), 7.86 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.63-7.53 (1H, m), 7.52-7.45 (1H, m), 7.44-7.38 (2H, m), 7.36-7.27 (2H, m), 7.25-7.17 (1H, m), 6.83-6.78 (1H, m), 6.71-6.65 (1H, m), 5.15 (1H, 五重峰), 2.90-2.79 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.08 (1.5H, s), 1.51 (3H, t), 0.73-0.63 (2H, m), 0.61-0.50 (2H, m)
16		415	8.48-8.40 (1H, m), 7.87 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.25-7.08 (5H, m), 6.90 (1H, d), 6.75 (1H, d), 5.26 (1H, 五重峰), 2.91-2.67 (3H, m), 2.15 (1.5H, s), 2.13 (1.5H, s), 2.03-1.84 (3H, m), 1.83-1.69 (1H, m), 0.74-0.64 (2H, m), 0.60-0.51 (2H, m)
17		401	8.51-8.40 (1H, m), 7.93-7.84 (1H, m), 7.83-7.74 (1H, m), 7.55-7.46 (1H, m), 7.43-7.12 (5H, m), 6.96-6.87 (1H, m), 6.81-6.73 (1H, m), 5.67-5.52 (1H, m), 3.09-2.94 (1H, m), 2.93-2.77 (2H, m), 2.60-2.40 (1H, m), 2.21-2.00 (4H, m), 0.76-0.64 (2H, m), 0.62-0.53 (2H, m)

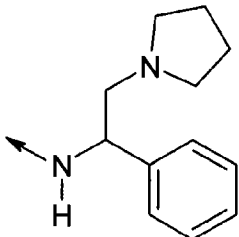
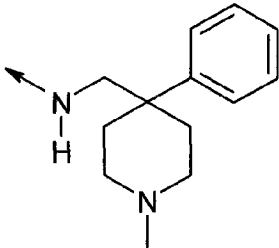
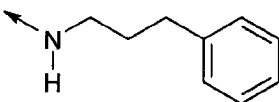
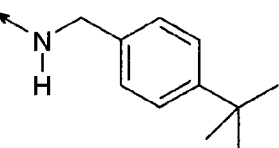
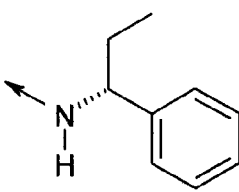
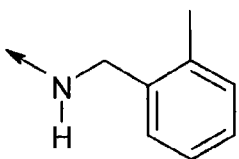
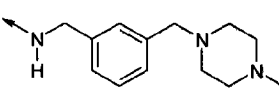
[0825]

18 ^b		403	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.41-7.36 (2H, m), 7.33-7.27 (2H, m), 7.21-7.16 (1H, m), 6.93 (1H, s), 6.67 (2H, s), 2.89-2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.72 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
19		389	8.45 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.36-7.30 (2H, m), 7.27-7.21 (3H, m), 6.98 (1H, d), 6.91 (1H, d), 5.09 (1H, d), 4.95 (1H, d), 3.03 (3H, s), 2.88-2.81 (1H, m), 2.09 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.54 (2H, m)
20		405	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.82 (1H, t), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.27 (2H, dd), 6.90-6.85 (2H, m), 6.83 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.51 (1H, dd), 4.41 (1H, dd), 3.72 (3H, s), 2.88-2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)
21		389	8.46-8.37 (1H, m), 7.86 (1H, dd), 7.75-7.71 (1H, m), 7.62-7.53 (1H, m), 7.51-7.46 (1H, m), 7.44-7.38 (2H, m), 7.34-7.28 (2H, m), 7.24-7.19 (1H, m), 6.82-6.78 (1H, m), 6.70-6.65 (1H, m), 5.15 (1H, 五重峰), 2.88-2.80 (1H, m), 2.12 (1.5H, s), 2.08 (1.5H, s), 1.51 (3H, t), 0.72-0.65 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
22		393	8.43 (1H, d), 8.01 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.36 (1H, td), 7.17 (1H, d), 7.15-7.11 (1H, m), 7.08-7.02 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.60 (1H, dd), 4.49 (1H, dd), 2.88-2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
23		376	8.53-8.51 (1H, m), 8.45 (1H, d), 7.92 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.78-7.73 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.31 (1H, d), 7.28-7.24 (1H, m), 6.82 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 4.59 (1H, dd), 2.89-2.82 (1H, m), 2.13 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.59-0.53 (2H, m)
24		376	8.56 (1H, d), 8.46-8.40 (2H, m), 8.05 (1H, t), 7.89-7.84 (1H, m), 7.77-7.71 (2H, m), 7.49 (1H, d), 7.34 (1H, dd), 6.83 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.60 (1H, dd), 4.50 (1H, dd), 2.90-2.79 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.73-0.65 (2H, m), 0.59-0.52 (2H, m)
25 ^a		453	8.44 (1H, d), 8.13 (1H, t), 7.87 (3H, d), 7.76 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.49 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.68 (1H, dd), 4.57 (1H, dd), 3.19 (3H, s), 2.91-2.80 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.73-0.65 (2H, m), 0.59-0.52 (2H, m)

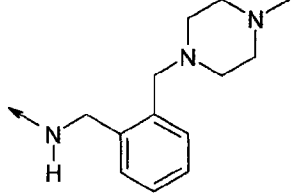
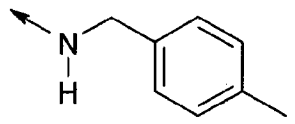
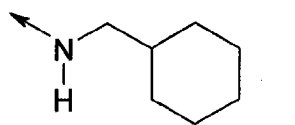
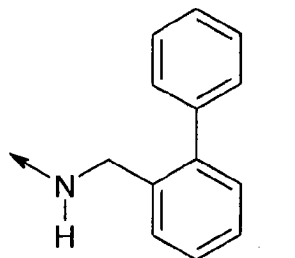
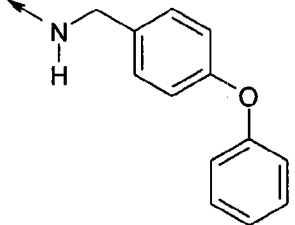
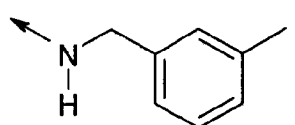
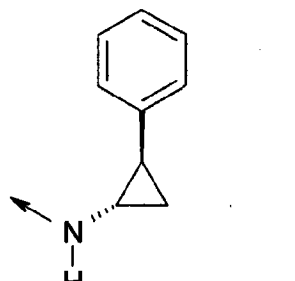
[0826]

26		405	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.25-7.20 (1H, m), 7.12 (1H, d), 6.99 (1H, d), 6.89 (1H, t), 6.81 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 3.83 (3H, s), 2.89-2.82 (1H, m), 2.13 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.54 (2H, m)
27 ^b		415	12.19 (1H, s), 8.48 (1H, d), 7.92-7.85 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.57-7.48 (2H, m), 7.47-7.41 (1H, m), 7.18-7.09 (2H, m), 6.84 (1H, dd), 6.76 (1H, dd), 4.80 (1H, dd), 4.71 (1H, dd), 2.91-2.81 (1H, m), 2.15 (3H, s), 0.74-0.65 (2H, m), 0.60-0.53 (2H, m)
28 ^a		426	8.94 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.16 (1H, t), 7.98 (2H, dd), 7.86 (1H, dd), 7.76-7.70 (2H, m), 7.62-7.57 (1H, m), 7.49 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.78 (1H, dd), 4.69 (1H, dd), 2.88-2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.71-0.65 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)
29		430	8.43 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.75 (1H, t), 7.54-7.47 (2H, m), 6.86-6.81 (3H, m), 6.68 (1H, d), 6.44-6.38 (2H, m), 5.62 (1H, s), 3.43-3.27 (2H, m), 3.27-3.20 (1H, m), 2.91-2.81 (2H, m), 2.48-2.39 (1H, m), 2.31-2.21 (1H, m), 2.75-2.68 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
30		401	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.18-7.15 (4H, m), 7.02 (1H, d), 6.96 (1H, d), 4.86 (2H, dd), 4.09-3.98 (2H, m), 2.91 (2H, t), 2.88-2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)
31		381	8.43 (1H, d), 7.93 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.02 (1H, dd), 6.95 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 6.73 (1H, d), 4.73 (1H, dd), 4.63 (1H, dd), 2.88-2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 0.71-0.65 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)
32		419	8.42 (1H, d), 7.89-7.82 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.92 (1H, d), 6.86-6.79 (3H, m), 6.69 (1H, d), 5.97 (2H, d), 4.48 (1H, dd), 4.38 (1H, dd), 2.88-2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)
33		393	8.43 (1H, d), 7.96 (1H, t), 7.86 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.40-7.34 (2H, m), 7.17-7.10 (2H, m), 6.83 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.45 (1H, dd), 2.88-2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)

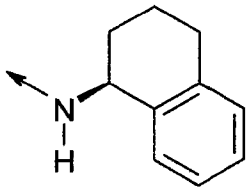
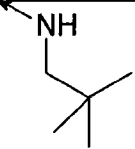
[0827]

34 ^a		458	8.44 (0.5H, d), 8.40 (0.5H, d), 7.86 (1H, dd), 7.75 (0.5H, d), 7.72 (0.5H, d), 7.54-7.46 (2H, m), 7.43-7.38 (2H, m), 7.34-7.28 (2H, m), 7.25-7.19 (1H, m), 6.78-6.76 (1H, m), 6.69-6.67 (1H, m), 5.10-5.01 (1H, m), 3.07-2.99 (1H, m), 2.89-2.80 (1H, m), 2.70-2.57 (1H, m), 2.52-2.44 (4H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.08 (1.5H, s), 1.68-1.62 (4H, m), 0.72-0.65 (2H, m), 0.58-0.51 (2H, m)
35		472	8.41 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.43-7.32 (4H, m), 7.21 (1H, t), 6.81 (1H, d), 6.66 (1H, d), 6.27-6.20 (1H, m), 3.61 (1H, dd), 3.44 (1H, dd), 2.88-2.80 (1H, m), 2.54-2.43 (2H, m), 2.16-2.03 (4H, m), 2.08 (3H, s), 2.05 (3H, s), 1.91-1.82 (2H, m), 0.71-0.65 (2H, m), 0.57-0.52 (2H, m)
36		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.40 (1H, t), 7.31-7.25 (2H, m), 7.24-7.15 (3H, m), 6.84 (1H, d), 6.66 (1H, d), 3.43-3.27 (2H, m), 2.89-2.81 (1H, m), 2.63 (2H, t), 2.10 (3H, s), 1.89 (2H, 五重峰), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
37		431	8.42 (1H, d), 7.90-7.84 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.35-7.31 (2H, m), 7.28-7.24 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.57-4.51 (1H, m), 4.47-4.41 (1H, m), 2.88-2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 1.26 (9H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
38		403	8.44 (0.5H, d), 8.38 (0.5H, d), 7.88-7.84 (1H, m), 7.76 (0.5H, d), 7.71 (0.5H, d), 7.61-7.56 (1H, m), 7.51-7.46 (1H, m), 7.45-7.39 (2H, m), 7.34-7.28 (2H, m), 7.24-7.19 (1H, m), 6.81-6.78 (1H, m), 6.68-6.65 (1H, m), 4.91 (1H, dd), 2.89-2.79 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.06 (1.5H, s), 2.03-1.90 (1H, m), 1.88-1.74 (1H, m), 0.86 (3H, td), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)
39		389	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.81-7.74 (2H, m), 7.50 (1H, d), 7.23-7.10 (4H, m), 6.82 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.61-4.52 (1H, m), 4.50-4.41 (1H, m), 2.90-2.80 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.13 (3H, s), 0.73-0.65 (2H, m), 0.59-0.52 (2H, m)
40 ^a		487	8.44 (1H, d), 7.90 (1H, t), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.28-7.18 (3H, m), 7.13 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 3.42 (2H, s), 2.88-2.81 (1H, m), 2.43-2.21 (8H, m), 2.13 (3H, s), 2.12 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)

[0828]

41 ^a		487	8.42 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.77 (1H, t), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.37-7.34 (1H, m), 7.27-7.18 (3H, m), 6.86 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.69 (1H, dd), 4.59 (1H, dd), 3.60 (1H, d), 3.50 (1H, d), 2.88-2.81 (1H, m), 2.45-2.26 (8H, m), 2.10 (6H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.57-0.52 (2H, m)
42		389	8.43 (1H, d), 7.88-7.82 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.22 (2H, d), 7.11 (2H, d), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 4.43 (1H, dd), 2.88-2.81 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.11 (3H, s), 0.71-0.65 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
43		381	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.30 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.65 (1H, d), 3.29-3.19 (1H, m), 3.17-3.06 (1H, m), 2.90-2.80 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.75-1.55 (6H, m), 1.27-1.09 (3H, m), 1.00-0.82 (2H, m), 0.73-0.65 (2H, m), 0.59-0.52 (2H, m)
44 ^c		451	8.47 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.51-7.45 (3H, m), 7.43-7.32 (7H, m), 7.25-7.21 (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.76 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 2.89-2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.72-0.67 (2H, m), 0.59-0.54 (2H, m)
45		467	8.43 (1H, d), 7.92 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.41-7.34 (4H, m), 7.15-7.10 (1H, m), 7.01-6.95 (4H, m), 6.84 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.46 (1H, dd), 2.89-2.81 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
46		389	8.43 (1H, d), 7.89-7.83 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.15-7.10 (2H, m), 7.04 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.55 (1H, dd), 4.44 (1H, dd), 2.88-2.81 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.11 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)
47 ^{a,b}		401	8.46-8.42 (1H, m), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.30-7.24 (2H, m), 7.19-7.14 (3H, m), 6.86 (1H, d), 6.72 (1H, d), 3.04-2.98 (1H, m), 2.88-2.81 (1H, m), 2.11 (3H, s), 2.15-2.04 (1H, m), 1.52-1.42 (1H, m), 1.25-1.15 (1H, m), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)

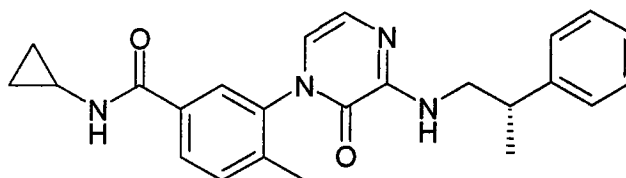
[0829]

48		415	8.47-8.41 (1H, m), 7.87 (1H, dd), 7.80-7.76 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.25-7.09 (5H, m), 6.91-6.89 (1H, m), 6.77-6.74 (1H, m), 5.31-5.22 (1H, m), 2.89-2.69 (3H, m), 2.15 (1.5H, s), 2.13 (1.5H, s), 2.03-1.85 (3H, m), 1.82-1.71 (1H, m), 0.72-0.66 (2H, m), 0.59-0.53 (2H, m)
49		355	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.98 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.35-3.28 (1H, m), 3.14 (1H, dd), 2.89-2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 0.91 (9H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)

[0830] 实施例 50

[0831] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[[(2S)-2-苯基丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[0832]



[0833] 将 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 1b, 0.1g)、N,N-二异丙基乙胺(0.1mL)、(S)-2-苯基-1-丙胺(0.05mL)和四氢呋喃(1mL)的混合物在室温搅拌过夜。先后加入环丙胺(0.2mL)和环戊基溴化镁(2M 的乙醚溶液, 0.8mL)。将混合物搅拌 10 分钟,用饱和 NH_4Cl 淬灭,然后萃取到乙酸乙酯中。有机相真空浓缩。残余物用乙醇(5mL)处理,先后加入湿的 10% 钨 / 碳(45mg)和 N,N-二异丙基乙胺(0.1mL)和甲酸铵(0.4g)。混合物在氮气气氛下在 70℃ 搅拌 30 分钟。混合物通过硅藻土垫过滤,将滤液真空浓缩。经制备性 HPLC(Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂)纯化,得到标题化合物,其为固体(64mg)。

[0834] MS: APCI (+ve) 393 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0835] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 8.42 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.72 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.34-7.23 (4H, m), 7.23-7.13 (3H, m), 6.87 和 6.86 (1H, 2×d), 6.68 和 6.67 (1H, 2×d), 3.59-3.38 (2H, m), 3.25-3.14 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.08 和 2.06 (3H, 2×s), 1.22 (3H, d), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)。

[0836] 以下实施例 51-99(表 2) 使用针对实施例 50 中所述的一般操作,从 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 1b)和相应的胺制备。

[0837] 实施例 51

[0838] [[3-[[[4-[5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氢-3-氧代吡嗪基]氨基]甲基]苯基]甲基]-氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯

[0839] 实施例 52

[0840] [[4-[[[4-[5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氢-3-氧代吡嗪基]氨基]甲基]苯基]甲基]-氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯

[0841] 实施例 53

[0842] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-(3-苯基-哌嗪-1-基)-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0843] 实施例 54

[0844] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-(3-苯基-吡咯烷-1-基)-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0845] 实施例 55

[0846] N-环丙基-3-[3-[(2R)-2-羟基-2-苯基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0847] 实施例 56

[0848] N-环丙基-3-[3-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0849] 实施例 57

[0850] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(2R)-2-苯基丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0851] 实施例 58

[0852] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(2S)-2-苯基丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0853] 实施例 59

[0854] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[3-[4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基]-哌啶-1-基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0855] 实施例 60

[0856] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-(3-苯基-哌啶-1-基)-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0857] 实施例 61

[0858] N-环丙基-3-[3-[[2-(二甲基氨基)-2-苯基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0859] 实施例 62

[0860] N-环丙基-3-[3-[[2-(4-氟苯基)-1,1-二甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0861] 实施例 63

[0862] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[2-苯基-2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0863] 实施例 64

[0864] N-环丙基-3-[3-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基)氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0865] 实施例 65

[0866] N-环丙基-3-[3-[(1,1-二甲基-2-苯基乙基)氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0867] 实施例 66

[0868] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[甲基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[0869] 实施例 67

[0870] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-(2-苯基-吗啉-4-基)-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0871] 实施例 68

[0872] N-环丙基-3-[3-[(2-羟基苯基)甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0873] 实施例 69

[0874] N-环丙基-3-[3-[[3-[(环丙基氨基)羰基]苯基]甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0875] 实施例 70

[0876] N-环丙基-3-[3-[[2-(4-羟基苯基)乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0877] 实施例 71

[0878] N-环丙基-3-[3-[[2-(3-羟基苯基)乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0879] 实施例 72

[0880] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[2-(2-甲基苯基)乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0881] 实施例 73

[0882] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[2-(3-甲基苯基)乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0883] 实施例 74

[0884] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[2-(4-甲基苯基)乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0885] 实施例 75

[0886] N-环丙基-3-[3-[2-[(2-氟苯基)甲基]-吡咯烷-1-基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0887] 实施例 76

[0888] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-(哌啶-1-基)-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0889] 实施例 77

[0890] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[3-(吗啉-4-基)-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0891] 实施例 78

[0892] N-环丙基-3-[3-[(2-乙氧基苯基)甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0893] 实施例 79

[0894] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]氨基]-吡

嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0895] 实施例 80

[0896] N-环丙基-3-[3-[[[(1S)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0897] 实施例 81

[0898] N-环丙基-3-[3-[[[(1R)-2-羟基-1-苯基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0899] 实施例 82

[0900] N-环丙基-β-[[4-[5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氢-3-氧代吡嗪基]氨基]-苯丙酰胺

[0901] 实施例 83

[0902] N-环丙基-3-[3-[(3-羟基-1-苯基丙基)氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0903] 实施例 84

[0904] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[(1R)-1-(萘-1-基)乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0905] 实施例 85

[0906] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[[(1S)-1-苯基丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0907] 实施例 86

[0908] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-(2-苯基-吡咯烷-1-基)-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0909] 实施例 87

[0910] (βR)-β-[[4-[5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氢-3-氧代吡嗪基]氨基]-苯丙酸 1,1-二甲基乙酯

[0911] 实施例 88

[0912] N-环丙基-3-[3-(环丙基氨基)-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0913] 实施例 89

[0914] (βR)-N-环丙基-β-[[4-[5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氢-3-氧代吡嗪基]氨基]-苯丙酰胺

[0915] 实施例 90

[0916] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[[(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0917] 实施例 91

[0918] N-环丙基-3-[3-[[[(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯-5-基)甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0919] 实施例 92

[0920] N-环丙基-3-[3-[[[(2,3-二甲基苯基)甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0921] 实施例 93

[0922] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[[3-(三氟甲基)苯基]甲基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0923] 实施例 94

[0924] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[2-(3-甲基苯基)-哌啶-1-基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0925] 实施例 95

[0926] N-环丙基-3-[3-[[[(3,5-二甲基苯基)甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0927] 实施例 96

[0928] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[2-(3-甲基苯基)-吡咯烷-1-基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0929] 实施例 97

[0930] N-环丙基-3-[3-[2-(2-甲氧基苯基)-吡咯烷-1-基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0931] 实施例 98

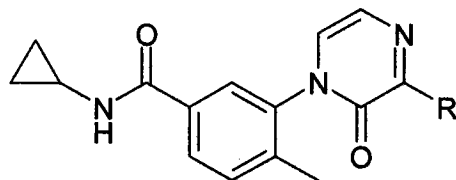
[0932] N-环丙基-3-[3-[[[(2,5-二甲基苯基)甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0933] 实施例 99

[0934] 3-[3-[[[3,5-二(三氟甲基)苯基]甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[0935] 表 2.

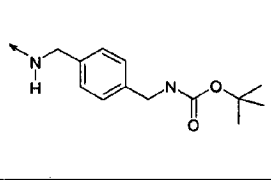
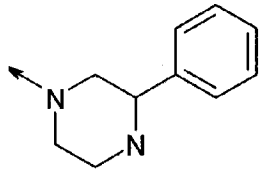
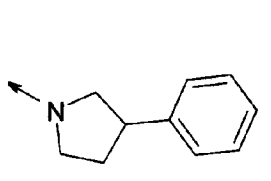
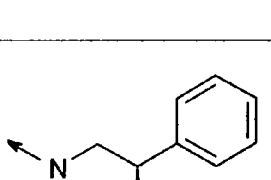
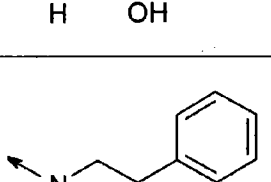
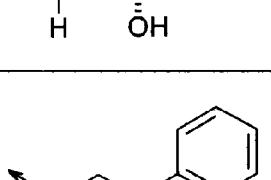
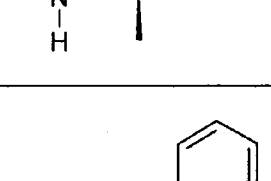
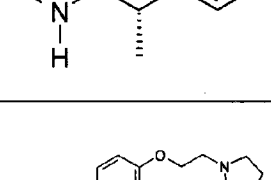
[0936]



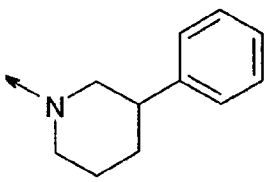
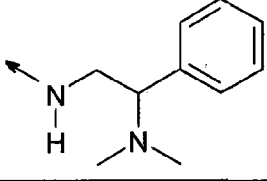
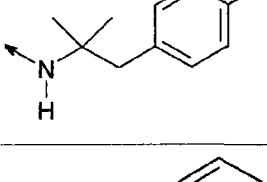
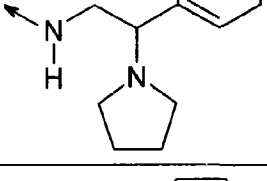
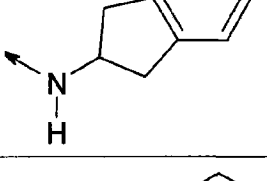
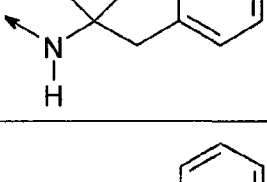
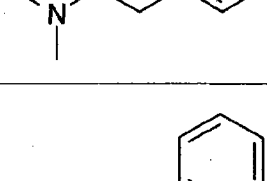
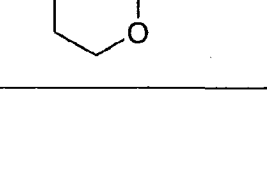
[0937]

实施例	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H NMR δ(DMSO-d ₆)
51		504	8.43 (1H, d), 7.87 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.25 (1H, t), 7.19 (2H, m), 7.09 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.46 (1H, dd), 4.10 (2H, d), 2.84 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)

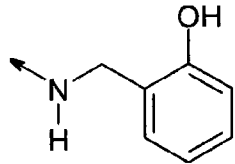
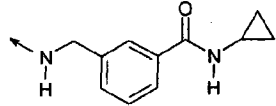
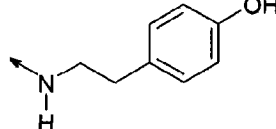
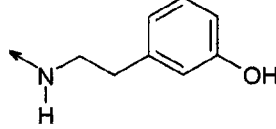
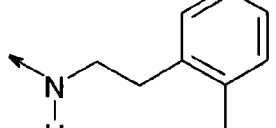
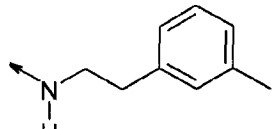
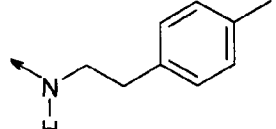
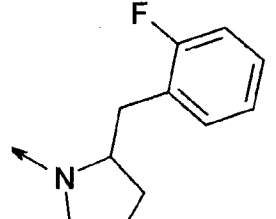
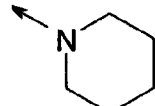
[0938]

52		504	8.43 (1H, d), 7.88 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.35 (1H, m), 7.27 (2H, d), 7.17 (2H, d), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.56 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 4.09 (1H, d), 2.85 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.67 (2H, m), 0.56 (2H, m)
53 ^a		430	7.72 和 7.70 (1H, 2×dd), 7.58 和 7.54 (1H, 2×d), 7.44 (2H, m), 7.40 和 7.38 (1H, 2×d), 7.33-7.23 (4H, m), 7.01 (1H, d), 6.57 (1H, d), 4.78 (1H, m), 3.98 (1H, d), 3.25-3.00 (3H, m), 2.93-2.79 (2H, m), 2.22 和 2.18 (3H, 2×s), 0.86 (2H, m), 0.59 (2H, m)
54		415	8.44 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.71 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.36-7.28 (3H, m), 7.29-7.19 (2H, m), 6.88 (1H, d), 6.72 和 6.71 (1H, 2×d), 4.38-4.17 (1H, m), 4.08-3.91 (1H, m), 3.85-3.56 (2H, m), 3.42 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.35-2.20 (1H, m), 2.14 和 2.11 (3H, 2×s), 1.98 (1H, m), 0.68 (2H, m), 0.56 (2H, m)
55		405	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.42-7.31 (4H, m), 7.30-7.22 (1H, m), 7.08 (1H, m), 6.86 和 6.85 (1H, 2×d), 6.71 和 6.70 (1H, 2×d), 5.62 (1H, s), 4.87 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.42 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.09 (3H, 2×s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
56		405	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.42-7.31 (4H, m), 7.30-7.22 (1H, m), 7.08 (1H, m), 6.86 和 6.85 (1H, 2×d), 6.71 和 6.70 (1H, 2×d), 5.62 (1H, s), 4.87 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.42 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.09 (3H, 2×s), 0.70 (2H, m), 0.55 (2H, m)
57		403	8.42 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.72 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.34-7.23 (4H, m), 7.23-7.13 (2H, m), 6.87 和 6.86 (1H, 2×d), 6.68 和 6.67 (1H, 2×d), 3.59-3.38 (2H, m), 3.25-3.14 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.08 和 2.06 (3H, 2×s), 1.22 (3H, d), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
58 ^b		403	8.42 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.72 (1H, t), 7.47 (1H, d), 7.34-7.23 (4H, m), 7.23-7.13 (2H, m), 6.87 和 6.86 (1H, 2×d), 6.68 和 6.67 (1H, 2×d), 3.59-3.38 (2H, m), 3.25-3.14 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.08 和 2.06 (3H, 2×s), 1.22 (3H, d), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
59		542	8.44 (1H, br), 7.85 (1H, dd), 7.73 和 7.71 (1H, 2×d), 7.48 和 7.36 (1H, 2×d), 7.17 (2H, dd), 6.99 (1H, d), 6.95 和 6.94 (1H, 2×d), 6.87 (2H, dd), 4.69 (2H, m), 4.02 (2H, t), 2.92-2.69 (9H, m), 2.11 和 2.08 (3H, 2×s), 1.97-1.87 (1H, m), 1.83-1.58

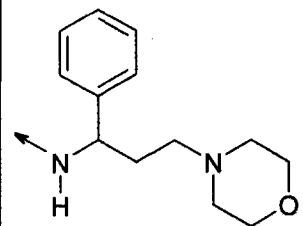
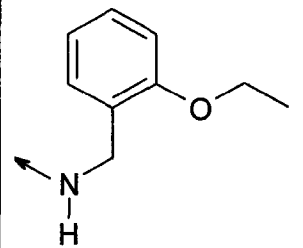
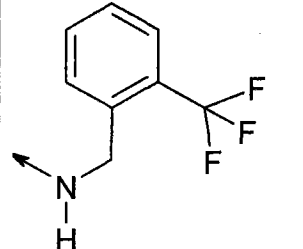
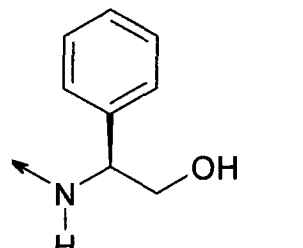
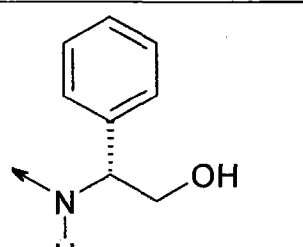
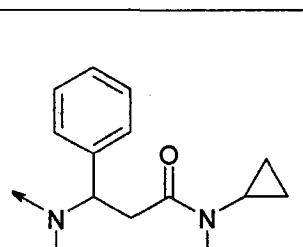
[0939]

			(8H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
60		429	8.43 (1H, br), 7.85 (1H, dd), 7.73 和 7.71 (1H, 2×d), 7.48 和 7.36 (1H, 2×d), 7.35-7.17 (5H, m), 7.00 (1H, d), 6.95 和 6.94 (1H, 2×d), 4.72 (2H, m), 2.97-2.74 (4H, m), 2.11 和 2.08 (3H, s), 1.95 (1H, m), 1.84-1.59 (3H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
61		432	8.43 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.40-7.23 (5H, m), 6.86 (1H, d), 6.83 (1H, m), 6.69 (1H, d), 3.93-3.50 (3H, m), 2.83 (1H, m), 2.12 (6H, s), 2.07 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.54 (2H, m)
62		435	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.14-7.03 (4H, m), 6.95 (1H, d), 6.78 (1H, d), 6.16 (1H, s), 3.28 (1H, d), 3.06 (1H, d), 2.85 (1H, m), 2.11 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.36 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
63		458	8.43 (1H, t), 7.85 (1H, dd), 7.70 (1H, s), 7.47 (1H, dd), 7.36-7.18 (5H, m), 6.83 和 6.82 (1H, 2×d), 6.72 (1H, m), 6.67 和 6.66 (1H, 2×d), 3.81 (1H, m), 3.65-3.51 (2H, m), 2.83 (1H, m), 2.40 (2H, m), 2.06 和 2.04 (3H, 2×s), 1.66 (4H, m), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
64		401	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.30-7.07 (4H, m), 6.91 (1H, d), 6.73 (1H, d), 4.70 (1H, m), 3.27-3.18 (2H, m), 3.12-2.92 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.12 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
65		417	8.45 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.31-7.16 (3H, m), 7.09 (2H, d), 6.96 (1H, d), 6.77 (1H, d), 6.16 (1H, s), 3.04 (1H, d), 2.91-2.80 (1H, m), 2.11 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.37 (3H, s), 0.75-0.64 (2H, m), 0.62-0.50 (2H, m)
66		403	8.45 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.69 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.29-7.22 (2H, m), 7.22-7.14 (3H, m), 6.93 (1H, d), 6.79 (1H, d), 4.11-4.01 (1H, m), 3.99-3.89 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.91-2.80 (3H, m), 2.08 (3H, s), 0.74-0.65 (2H, m), 0.59-0.53 (2H, m)
67		431	8.44 (1H, t), 7.86 (1H, dd), 7.77 和 7.71 (1H, 2×d), 7.49 和 7.47 (1H, 2×d), 7.42-7.27 (5H, m), 7.05-7.01 (2H, s), 4.70 (1H, t), 4.61 (1H, dt), 4.57-4.48 (1H, dd), 4.05 (1H, dd), 3.77 (1H, t), 3.07 (1H, t), 2.89-2.79 (2H, m), 2.12 和 2.09 (3H, 2×s), 0.73-0.65 (2H, m), 0.60-0.52 (1H, m)

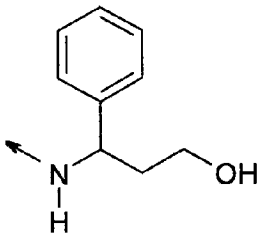
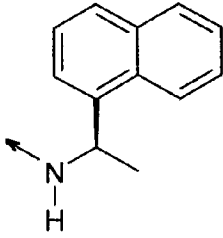
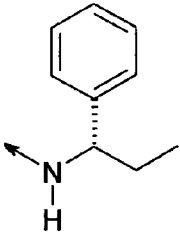
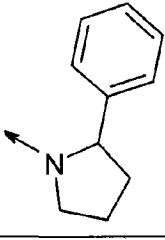
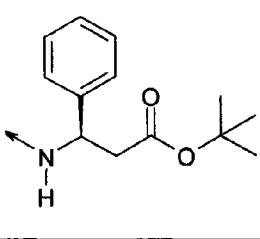
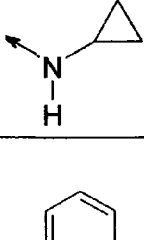
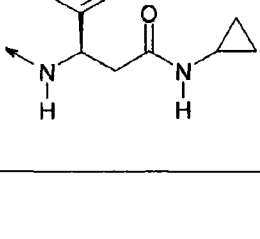
[0940]

68		391	9.93 (1H, s), 8.42 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.78-7.71 (2H, m), 7.49 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 7.09 (1H, dt), 6.84 (1H, d), 6.81 (1H, dd), 6.76 (1H, dt), 6.72 (1H, d), 4.56-4.36 (2H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.15 (3H, s), 0.73-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
69		458	8.42 (2H, m), 7.99 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.78 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.46 (1H, d), 7.37 (1H, t), 6.82 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.62 (1H, dd), 4.51 (1H, dd), 2.90-2.79 (2H, m), 2.16 (3H, s), 0.73-0.64 (4H, m), 0.60-0.52 (4H, m)
70		405	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.27 (1H, t), 7.03 (2H, d), 6.87 (1H, d), 6.71-6.65 (3H, m), 3.58-3.41 (2H, m), 2.90-2.70 (3H, m), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
71		405	9.26 (1H, s), 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.32 (1H, t), 7.08 (1H, t), 6.88 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.67-6.63 (2H, m), 6.60 (1H, m), 3.52 (2H, m), 2.90-2.76 (3H, m), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
72		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.43 (1H, t), 7.20-7.07 (4H, m), 6.88 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.59-3.44 (2H, m), 2.96-2.79 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
73		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.34 (1H, t), 7.18 (1H, t), 7.03 (3H, m), 6.88 (1H, d), 6.69 (1H, d), 3.61-3.47 (2H, m), 2.93-2.78 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
74		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.11 (4H, m), 6.88 (1H, d), 6.68 (1H, d), 3.62-3.45 (2H, m), 2.91-2.77 (3H, m), 2.26 (3H, s), 2.09 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
75		447	8.45 (1H, d), 7.86 (1H, m), 7.74 和 7.68 (1H, 2×d), 7.48 (1H, d), 7.38-7.20 (2H, m), 7.18-7.06 (2H, m), 6.95 和 6.91 (1H, 2×d), 6.76 和 6.71 (1H, 2×d), 4.95 (1H, br), 3.87-3.73 (1H, br), 3.70-3.56 (1H, br), 3.02-2.71 (3H, m), 2.13 和 2.11 (3H, 2×s), 1.92-1.75 (3H, m), 1.69-1.60 (1H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
76		353	8.43 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.47 (1H, d), 6.98 (1H, d), 6.92 (1H, d), 3.75-3.62 (4H, m), 2.85 (1H, m), 2.09 (3H, s), 1.66-1.50 (6H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)

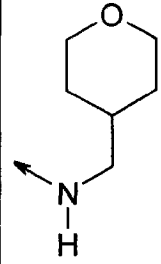
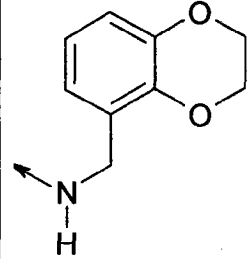
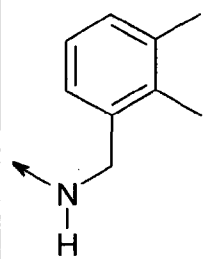
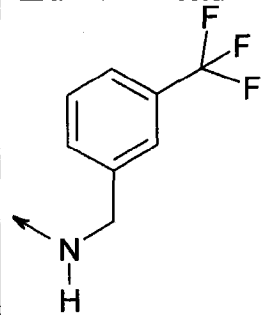
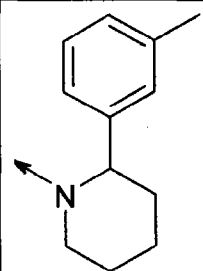
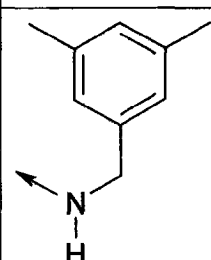
[0941]

77		488	8.52 和 8.38 (1H, 2×d), 8.45 和 8.41 (1H, 2×d), 7.87 (1H, dd), 7.74 (1H, dd), 7.50 和 7.49 (1H, 2×d), 7.40-7.16 (5H, m), 6.76 和 6.75 (1H, 2×d), 6.66 (1H, d), 5.16 (1H, m), 3.73-3.51 (4H, m), 2.84 (1H, m), 2.44-2.18 (8H, m), 2.12 和 2.08 (3H, 2×s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
78		419	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.55 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.21 (1H, dt), 7.12 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 6.88 (1H, dt), 6.82 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.61-4.44 (2H, m), 4.08 (2H, q), 2.85 (1H, m), 2.12 (3H, s), 1.36 (1H, t), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
79		443	8.46 (1H, d), 7.99 (1H, t), 7.88 (1H, dd), 7.79 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.51 (1H, d), 7.49-7.42 (2H, m), 6.80 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.80 (1H, d), 4.69 (1H, d), 2.86 (1H, m), 2.14 (3H, s), 0.70 (2H, m), 0.56 (2H, m)
80		405	8.44 和 8.41 (1H, 2×d), 7.87 (1H, dd), 7.75 和 7.73 (1H, 2×d), 7.52-7.47 (1H, m), 7.46-7.28 (5H, m), 7.23 (1H, m), 6.79 和 6.77 (1H, 2×d), 6.70 和 6.69 (1H, 2×d), 5.02 (2H, m), 3.73 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.13 和 2.09 (3H, 2×s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
81		405	8.44 和 8.41 (1H, 2×d), 7.87 (1H, dd), 7.75 和 7.73 (1H, 2×d), 7.52-7.47 (1H, m), 7.46-7.28 (5H, m), 7.23 (1H, m), 6.79 和 6.77 (1H, 2×d), 6.70 和 6.69 (1H, 2×d), 5.02 (2H, m), 3.73 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.13 和 2.09 (3H, 2×s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
82		472	8.45 和 8.40 (1H, 2×d), 7.96-7.88 (2H, m), 7.87 (1H, dd), 7.74 和 7.72 (1H, 2×d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.39-7.27 (4H, m), 7.25-7.19 (1H, m), 6.80 和 6.79 (1H, 2×d), 6.69 和 6.69 (1H, 2×d), 5.43-5.34 (1H, m), 2.89-2.80 (1H, m), 2.70 (1H, dd), 2.61-2.49 (1H, m), 2.13 和 2.08 (3H, 2×s), 0.73-0.63 (2H, m), 0.59-0.50 (4H, m), 0.30-0.15 (2H, m)

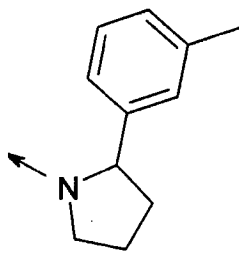
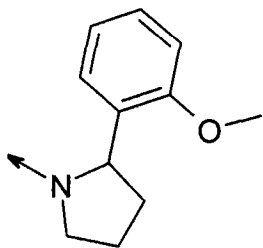
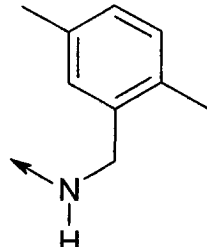
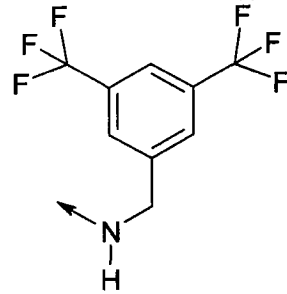
[0942]

83		419	8.44 和 8.39 (1H, 2×d), 7.90-7.77 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.43-7.35 (2H, m), 7.35-7.26 (2H, m), 7.21 (1H, m), 6.77 (1H, d), 6.66 和 6.65 (1H, 2×d), 5.18 (1H, m), 4.61 (1H, m), 3.48-3.35 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.13 和 2.07 (3H, 2×s), 2.15-1.87 (2H, m), 0.74-0.62 (2H, m), 0.61-0.48 (2H, m)
84		439	8.45 和 8.41 (1H, 2×d), 8.23 (1H, m), 7.91 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.81 (1H, m), 7.78-7.69 (2H, m), 7.65-7.44 (5H, m), 6.78 和 6.75 (1H, 2×d), 6.69 和 6.68 (1H, 2×d), 5.95 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.14 和 2.08 (3H, 2×s), 1.64 和 1.63 (3H, 2×d), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
85		403	8.44 和 8.38 (1H, 2×d), 7.86 (1H, d), 7.71 和 7.61 (1H, 2×s), 7.59 (1H, d), 7.49 (1H, m), 7.46-7.37 (2H, m), 7.31 (2H, t), 7.26-7.17 (1H, m), 6.80 (1H, m), 6.67 (1H, m), 4.91 (1H, q), 2.84 (1H, m), 2.13 (3H, 2×s), 2.04-1.90 (1H, m), 1.88-1.73 (1H, m), 0.86 (3H, t), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)
86		415	8.45-8.37 (1H, m), 7.84-7.77 (1H, m), 7.68 和 7.58 (1H, 2×s), 7.44 和 7.36 (1H, 2×d), 7.29-7.23 (3H, m), 7.19-7.06 (3H, m), 6.87-6.78 (1H, m), 6.71 和 6.68 (1H, d), 5.70 (1H, br), 4.10 (1H, br), 3.83 (1H, br), 2.83 (1H, m), 2.41-2.27 (1H, m), 2.1 (1H, s), 1.93-1.64 (6H, m), 0.68 (2H, m), 0.54 (2H, m)
87		489	8.47 和 8.39 (1H, 2×d), 7.90-7.78 (2H, m), 7.72 和 7.71 (1H, 2×d), 7.51-7.41 (3H, m), 7.35-7.28 (2H, m), 7.26-7.20 (1H, m), 6.84 和 6.83 (1H, 2×d), 6.71 和 6.70 (1H, 2×d), 5.54-5.40 (1H, m), 3.02-2.92 (1H, m), 2.89-2.77 (2H, m), 2.10 和 2.07 (3H, 2×s), 1.28 和 1.27 (9H, 2×s), 0.68 (2H, m), 0.54 (2H, m)
88		325	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.73 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.40 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.72 (1H, d), 2.92-2.71 (2H, m), 2.10 (3H, s), 0.78-0.45 (8H, m)
89		472	8.45 和 8.40 (1H, 2×d), 7.96-7.88 (2H, m), 7.87 (1H, dd), 7.74 和 7.72 (1H, 2×d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.39-7.27 (4H, m), 7.25-7.19 (1H, m), 6.80 和 6.79 (1H, 2×d), 6.69 和 6.69 (1H, 2×d), 5.43-5.34 (1H, m), 2.89-2.80 (1H, m), 2.70 (1H, dd), 2.61-2.49 (1H, m), 2.13 和 2.08 (3H, 2×s), 0.73-0.63 (2H, m), 0.59-0.50 (4H, m), 0.30-0.15 (2H, m)

[0943]

90		383	8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.74 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.40 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.66 (1H, d), 3.84 (2H, dd), 3.30-3.09 (4H, m), 2.84 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.01-1.82 (1H, m), 1.57 (2H, d), 1.27-1.10 (2H, m), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
91		433	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.59 (1H, t), 7.50 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.77-6.65 (4H, m), 4.55 (1H, dd), 4.44 (1H, dd), 4.35-4.21 (4H, m), 2.85 (1H, m), 2.13 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
92		403	8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.63 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.09-6.97 (3H, m), 6.82 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.12 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
93		443	8.43 (1H, d), 8.10 (1H, t), 7.87 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.72-7.52 (4H, m), 7.49 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.66 (1H, dd), 4.56 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)
94		443	8.44 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.75 和 7.71 (1H, 2xs), 7.46 (1H, t), 7.27-6.90 (5H, m), 6.16 和 6.05 (1H, 2xbr s), 4.47 (1H, t), 2.98 (1H, m), 2.84 (1H, m), 2.38-2.22 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.13 和 2.02 (3H, 2xs), 1.97-1.80 (1H, m), 1.72-1.37 (4H, m), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
95		403	8.44 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.79 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.93 (2H, s), 6.86 (1H, s), 6.83 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.52 (1H, dd), 4.40 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.25 (6H, d), 2.11 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)

[0944]

96		429	8.45-8.37 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.68 和 7.59 (1H, 2xs), 7.44 和 7.37 (1H, 2xd), 7.19-7.08 (1H, m), 7.01-6.76 (4H, m), 6.71 和 6.68 (1H, 2xd), 5.81-5.55 (1H, br), 4.18-3.97 (1H, br), 3.93-3.72 (1H, br), 2.83 (1H, m), 2.29-2.21 (2H, m), 2.26 和 2.25 (3H, 2xs), 2.08 (1H, s), 1.92-1.66 (4H, m), 0.67 (2H, m), 0.54 (2H, m)
97		445	8.43-8.38 (1H, m), 7.84-7.77 (1H, m), 7.69 和 7.59 (1H, 2xs), 7.44 和 7.36 (1H, 2xd), 7.19-7.11 (1H, m), 6.94 (1H, d), 6.87-6.77 (3H, m), 6.68 和 6.66 (1H, 2xd), 6.05-5.89 (1H, br), 4.21-4.05 (1H, br), 3.80 (1H, br), 3.80 和 3.79 (3H, 2xs), 2.84 (1H, m), 2.30-2.13 (2H, m), 2.09 (1H, s), 1.93-1.81 (2H, m), 1.80-1.63 (4H, m), 0.67 (2H, m), 0.55 (2H, m)
98		403	8.45 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.98 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.50 (1H, d), 7.08-7.01 (2H, m), 6.95 (1H, d), 6.83 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.53 (1H, dd), 4.42 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.12 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)
99		511	8.44 (1H, d), 8.20 (1H, t), 8.03 (2H, s), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.49 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.74 (1H, d), 4.80-4.57 (2H, m), 2.84 (1H, m), 2.10 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)

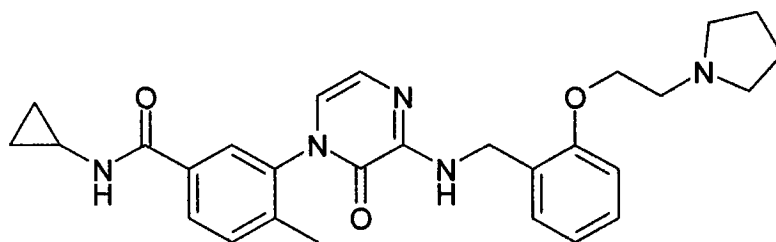
[0945] a) ¹H NMR 在 CDCl₃ 中测定

[0946] b) 也包括实施例 50

[0947] 实施例 100

[0948] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[[2-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基]甲基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0949]



[0950] 在微波小瓶中向搅拌的 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 1b, 0.1g) 于四氢呋喃 (2mL) 中的溶液中加入三乙胺 (38 μL) 和 2-(氨基甲基)-苯酚 (34mg)。将反应混合物搅拌过夜, 然后除去溶剂。残余物溶于无水 N,N-二甲基

甲酰胺 (3mL) 中, 加入 1-(2-氯乙基)-吡咯烷盐酸盐 (211mg) 和碳酸铯 (808mg)。将反应混合物在 80℃ 加热 12h。减压除去挥发物。加入乙酸乙酯, 混合物用水和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO₄), 过滤, 然后除去溶剂。向小瓶中加入四氢呋喃 (3mL), 接着滴加环丙胺 (0.15mL) 和环戊基溴化镁 (2M 的乙醚溶液, 1mL)。搅拌 30 分钟后, 加入乙醇 (2mL), 接着加入甲酸铵 (0.3g) 和 10% 钨 / 碳 (30mg)。反应混合物在微波中在 100℃ 加热 60 分钟, 然后冷却至室温, 过滤, 然后用乙醇洗涤。滤液真空浓缩。经制备性 HPLC (Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物, 其为固体 (33mg)。

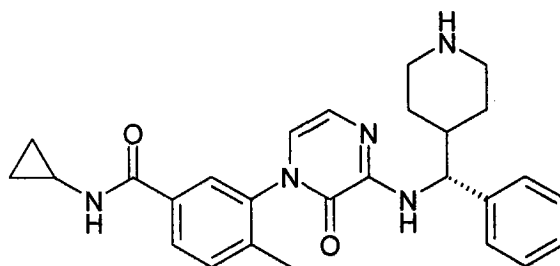
[0951] MS: APCI (+ve) 488 (M+H⁺)。

[0952] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.44 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.53 (1H, t), 7.49 (1H, d), 7.24-7.18 (1H, m), 7.14-7.11 (1H, m), 6.99 (1H, d), 6.91-6.86 (1H, m), 6.81 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.57 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 4.12 (2H, t), 2.89-2.81 (3H, m), 2.59-2.53 (4H, m), 2.12 (3H, s), 1.71-1.65 (4H, m), 0.72-0.66 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)。

[0953] 实施例 101

[0954] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(R)-苯基-哌啶-4-基甲基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐

[0955]



[0956] a) 4-[(R)-[[(R)-(1,1-二甲基乙基)亚磺酰基]氨基]苯基甲基]-哌啶-1-羧酸苯基甲酯

[0957] 将 4-甲酰基-哌啶-1-羧酸苄酯 (0.96g)、(R)-2-甲基-2-丙亚磺酰胺 (0.51g)、无水硫酸酮 (II) (1.5g) 和二氯甲烷 (20mL) 的混合物在室温搅拌 48h。滤出硫酸酮 (II), 然后将滤液浓缩。残余物用无水二氯甲烷 (15mL) 处理, 然后冷却至 -78℃。滴加苯基溴化镁于乙醚 (3M, 4mL) 中的溶液。将混合物缓慢温热至 0℃, 然后用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭。将混合物搅拌 15 分钟, 然后萃取到二氯甲烷中。有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 然后真空浓缩。对残余物进行纯化 (SiO₂ 色谱, 用异己烷: 乙酸乙酯 (0-100%) 洗脱), 得到标题化合物 (623mg)。

[0958] ¹H NMR δ (CDCl₃, 400MHz) 7.38-7.27 (8H, m), 7.22 (2H, m), 5.08 (2H, s), 4.29-4.13 (3H, m), 3.41 (1H, d), 2.87-2.58 (2H, m), 2.04 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.50 (1H, m), 1.23 (9H, s), 1.20-1.01 (2H, m)。

[0959] b) 4-[(R)-氨基苯基甲基]-哌啶-1-羧酸苯基甲酯

[0960] 将 4-[(R)-[[(R)-(1,1-二甲基乙基)亚磺酰基]氨基]苯基甲基]-哌啶-1-羧酸苯基甲酯 (0.59g)、甲醇 (5mL) 和氯化氢于 1,4-二氧杂环己烷 (4M, 5mL) 中的混合物在室温搅拌 10 分钟, 然后真空浓缩。残余物在二氯甲烷 (2mL) 中稀释, 然后用乙醚研磨, 得到副标题化合物, 其为固体 (470mg)。

[0961] ^1H NMR δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8.56 (2H, d), 7.51–7.26 (10H, m), 5.05 (2H, s), 4.13–4.01 (2H, m), 3.92 (1H, d), 2.90–2.59 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.18 (2H, m), 1.00 (1H, m)。

[0962] c) N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[(R)-苯基-哌啶-4-基甲基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[0963] 在微波小瓶中向搅拌的 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 1b, 0.1g) 于四氢呋喃 (1.5mL) 中的溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (130 μL) 和 4-[(R)-氨基苯基甲基]-哌啶-1-羧酸苯基甲酯 (98mg)。将反应混合物在微波中在 110℃ 加热 60 分钟。将反应混合物冷却至室温, 然后滴加环丙胺 (0.13mL) 和环戊基溴化镁 (2M 的乙醚溶液, 1mL)。搅拌 30 分钟后, 先后加入乙醇 (1mL) 和乙酸乙酯。溶剂用水和盐水洗涤, 然后干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 然后除去溶剂。产物溶于叔丁醇 (2mL) 中, 接着加入 1,4-环己二烯 (1mL) 和 10% Pd/碳 (30mg)。反应混合物在微波中在 120℃ 加热 30 分钟, 冷却至室温, 过滤, 然后经制备性 HPLC (Gemini 柱, 0.1% 三氟乙酸: 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到 N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[(R)-苯基-哌啶-4-基甲基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺 (58mg) 和 4-[(R)-[[4-[5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氢-3-氧代吡嗪基]氨基]苯基甲基]-哌啶-1-羧酸苯酯 (19mg)。

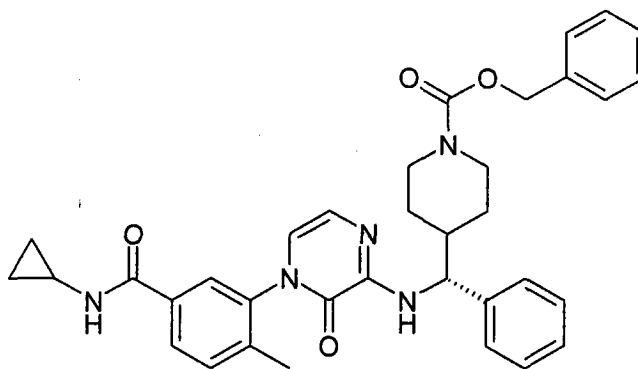
[0964] MS: APCI (+ve) 458 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0965] ^1H NMR δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8.46 (0.5H, d), 8.36 (0.5H, d), 7.89–7.83 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 7.51–7.43 (3H, m), 7.37–7.31 (2H, m), 7.28–7.23 (1H, m), 6.83–6.80 (1H, m), 6.72–6.68 (1H, m), 4.86–4.79 (1H, m), 3.37–3.29 (1H, m), 3.24–3.17 (1H, m), 2.89–2.70 (3H, m), 2.29–2.18 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.10–2.00 (1H, m), 2.04 (1.5H, s), 1.45–1.22 (4H, m), 0.72–0.63 (2H, m), 0.58–0.49 (2H, m)。

[0966] 实施例 102

[0967] 4-[(R)-[[4-[5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氢-3-氧代吡嗪基]氨基]苯基甲基]-哌啶-1-羧酸苯基甲酯

[0968]



[0969] 在微波小瓶中向搅拌的 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 1b, 0.1g) 于无水 THF (2mL) 中的溶液中加入三乙胺 (100 μL) 和 4-[(R)-氨基苯基甲基]-哌啶-1-羧酸苯基甲酯 (实施例 101b, 98mg)。将反应混合物在微波中在 120℃ 加热 60 分钟, 接着冷却至室温, 然后分批加入环丙胺 (150 μL) 和环戊基溴化镁 (2M 的乙醚溶液, 0.75mL)。搅拌 30 分钟后, 加入乙醇 (2mL), 接着加入甲酸铵 (0.3g) 和 10% 钯

/ 碳 (30mg)。将混合物在微波中在 100℃ 加热 180 分钟,然后冷却至室温,过滤,然后用乙醇洗涤。滤液真空浓缩。经制备性 HPLC(Gemini 柱,0.1% 氨:乙腈洗脱剂)纯化,得到标题化合物 (19mg)。

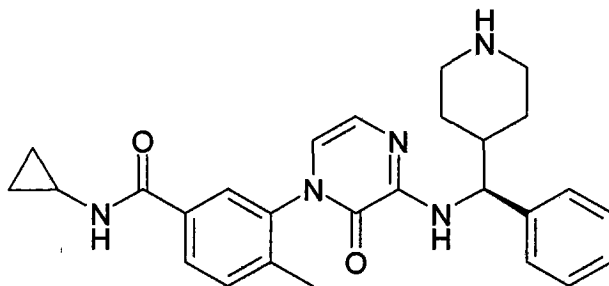
[0970] MS :APCI (+ve) 592 (M+H⁺)。

[0971] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.46 (0.5H, d), 8.36 (0.5H, d), 7.86-7.82 (1H, m), 7.80-7.71 (2H, m), 7.49-7.42 (3H, m), 7.36-7.29 (7H, m), 7.26-7.20 (1H, m), 6.81-6.78 (1H, m), 6.67-6.63 (1H, m), 5.50 (2H, s), 4.82-4.73 (1H, m), 4.12-4.0 (1H, m), 4.0-3.90 (1H, m), 2.90-2.75 (1H, m), 2.20-2.10 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.04 (1.5, s), 2.00-1.88 (1H, m), 1.23-1.00 (4H, m), 0.7-0.64 (2H, m), 0.57-0.51 (2H, m)。

[0972] 实施例 103

[0973] N- 环丙基 -4- 甲基 -3-[2- 氧代 -3-[[(S)- 苯基 - 哌啶 -4- 基甲基] 氨基]- 吡嗪 -1 (2H)- 基]- 苯甲酰胺三氟乙酸盐

[0974]



[0975] 标题化合物使用 (S)-2- 甲基 -2- 丙亚磺酰胺,根据实施例 101 制备和纯化。

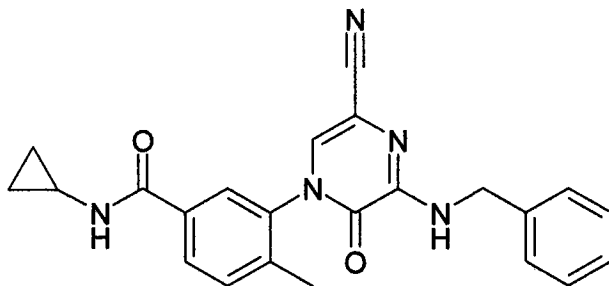
[0976] MS :APCI (+ve) 458 (M+H⁺)。

[0977] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.46 (0.5H, d), 8.36 (0.5H, d), 7.91-7.84 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 7.51-7.43 (3H, m), 7.37-7.30 (2H, m), 7.29-7.22 (1H, m), 6.82-6.80 (1H, m), 6.72-6.68 (1H, m), 4.86-4.80 (1H, m), 3.38-3.29 (1H, m), 3.25-3.17 (1H, m), 2.89-2.70 (3H, m), 2.30-2.18 (1H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.04 (1.5H, s), 2.10-2.00 (1H, m), 1.43-1.21 (4H, m), 0.73-0.63 (2H, m), 0.58-0.49 (2H, m)。

[0978] 实施例 104

[0979] 3-[5- 氰基 -2- 氧代 -3-[(苯基甲基) 氨基]- 吡嗪 -1 (2H)- 基]-N- 环丙基 -4- 甲基 - 苯甲酰胺

[0980]



[0981] 在微波小瓶中向搅拌的 3-(3,5- 二溴 -2- 氧代 -2H- 吡嗪 -1- 基)-4- 甲基 - 苯甲酸甲酯 (实施例 1b, 0.4g) 于四氢呋喃 (2mL) 中的溶液中加入 N,N- 二异丙基乙胺 (330 μ L) 和苯甲胺 (150 μ L)。将反应混合物搅拌过夜,然后滴加环丙胺 (0.5mL) 和环戊基溴化镁 (2M

的乙醚溶液, 3mL)。将反应混合物搅拌 30 分钟, 接着先后加入乙醇 (2mL) 和氯化铵。溶液用乙酸乙酯萃取, 有机物用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 然后除去溶剂, 得到酰胺, 其为固体 (543mg)。加入 N,N-二甲基甲酰胺 (8mL)、四(三苯基膦) 钯 (0) (50mg) 和氰化锌 (421mg), 将反应混合物在微波中在 170°C 加热 10 分钟。将反应混合物冷却至室温。加入水, 混合物用乙酸乙酯萃取。汇集的有机物用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 然后除去溶剂, 得到标题化合物 (570mg)。

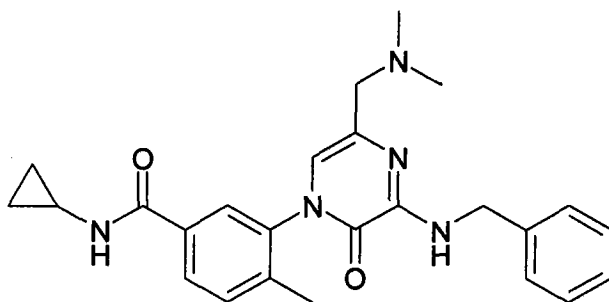
[0982] MS :APCI (+ve) 400 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0983] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 8.50 (1H, t), 8.42 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.81 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.37-7.31 (4H, m), 7.29-7.23 (1H, m), 4.62-4.55 (1H, m), 4.52-4.44 (1H, m), 2.88-2.81 (1H, m), 2.14 (3H, s), 0.73-0.67 (2H, m), 0.58-0.53 (2H, m)。

[0984] 实施例 105

[0985] N-环丙基-3-[5-[(二甲基氨基)甲基]-2-氧代-3-[(苯基甲基)氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[0986]



[0987] 向搅拌的 3-[5-氨基-2-氧代-3-[(苯基甲基)氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺 (实施例 104, 100mg) 于甲醇 (2mL) 中的溶液中先后分批加入氯化钴 (II) (119mg) 和硼氢化钠 (95mg)。15 分钟后, 加入 37% 甲醛溶液 (0.5mL) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (150mg), 然后将反应混合物搅拌过夜。将水 (5mL) 加到反应混合物中, 混合物用二氯甲烷萃取。汇集的有机物用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 然后除去溶剂。经制备性 HPLC (Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物 (24mg)。

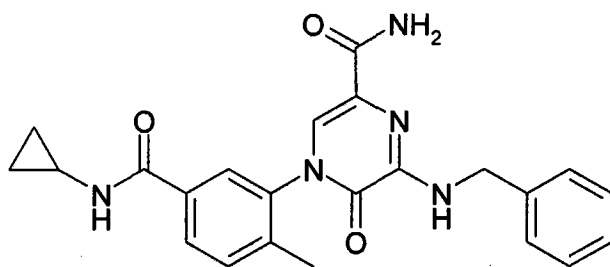
[0988] MS :APCI (+ve) 432 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0989] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 8.43 (1H, d), 7.88-7.81 (2H, m), 7.75 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.38-7.34 (2H, m), 7.33-7.28 (2H, m), 7.25-7.19 (1H, m), 6.56 (1H, s), 4.59 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 3.13 (2H, d), 2.88-2.80 (1H, m), 2.15 (6H, s), 2.11 (3H, s), 0.71-0.65 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)。

[0990] 实施例 106

[0991] 4-[5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基]-4,5-二氢-5-氧代-6-[(苯基甲基)氨基]-吡嗪-2-甲酰胺

[0992]



[0993] 向搅拌的 3-[5-氨基-2-氧代-3-[(苯基甲基)氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 104, 100mg)于甲醇(1mL)中的溶液中加入浓氨水溶液(1mL),接着加入 30%过氧化氢溶液(1mL)。12h 后,加入水,混合物用二氯甲烷萃取。汇集的有机物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,然后除去溶剂。经制备性 HPLC(Gemini 柱,0.1% 氨:乙腈洗脱剂)纯化,得到标题化合物(31mg)。

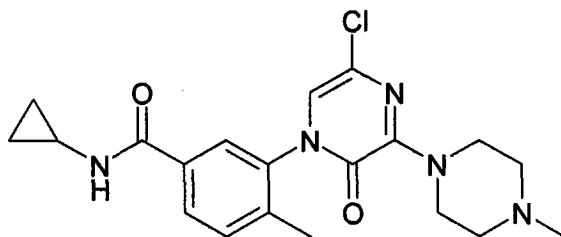
[0994] MS:APCI(+ve) 418 (M+H⁺)。

[0995] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.44 (1H, d), 8.19 (1H, t), 7.86 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.45-7.40 (3H, m), 7.32 (2H, td), 7.26-7.21 (2H, m), 4.72 (1H, dd), 4.57 (1H, dd), 2.88-2.80 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)。

[0996] 实施例 107

[0997] 3-[5-氯-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[0998]



[0999] a) 3-(3,5-二氯-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1000] 向 3-[(氨基甲基)氨基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 1a, 1.2g)中加入 1, 2-二氯苯(20mL)和草酰氯(3mL)。将反应混合物在 100℃加热 4h,然后减压除去挥发物。对残余物进行纯化(SiO₂ 色谱,用二氯甲烷洗脱),得到副标题化合物(800mg)。

[1001] MS:APCI(+ve) 313 (M+H⁺)。

[1002] b) 3-[5-氯-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1003] 向搅拌的 3-(3,5-二氯-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 107a, 250mg)于乙腈(5mL)中的溶液中加入 1-甲基-哌嗪(0.2mL)。12h 后,将反应混合物真空浓缩。残余物用二氯甲烷稀释,用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,然后除去溶剂,得到副标题化合物。

[1004] MS:APCI(+ve) 377 (M+H⁺)。

[1005] c) 3-[5-氯-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[1006] 在氮气下向搅拌的 3-[5-氯-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-氧代-吡

噻-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 107b)于四氢呋喃(6mL)中的溶液中先后分批加入环丙胺(0.15mL)和异丙基氯化镁(2M 的四氢呋喃溶液,0.8mL)。1h 后,加入饱和 NH_4Cl 水溶液,然后将混合物萃取到乙酸乙酯中。合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),过滤,然后真空除去溶剂。经制备性 HPLC(Gemini 柱,0.1%氨:乙腈洗脱剂)纯化,得到标题化合物(35mg)。

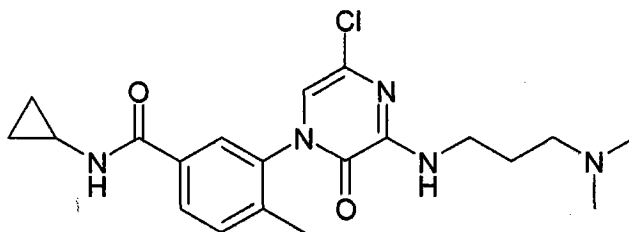
[1007] MS:APCI(+ve) 402 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1008] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 8.42(1H, d), 7.84(1H, dd), 7.73(1H, d), 7.46(1H, d), 7.18(1H, s), 3.88-3.74(4H, m), 2.88-2.80(1H, m), 2.43-2.36(4H, m), 2.19(3H, s), 2.12(3H, s), 0.72-0.66(2H, m), 0.58-0.53(2H, m)。

[1009] 实施例 108

[1010] 3-[5-氯-3-[[3-(二甲基氨基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[1011]



[1012] 向搅拌的 3-(3,5-二氯-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 107a, 200mg)于四氢呋喃(3mL)中的溶液中加入 N,N-二甲基-1,3-丙二胺(90 μL),将混合物在室温搅拌 12h。加入环丙胺(220 μL),接着分批加入异丙基氯化镁(2M 的四氢呋喃溶液,1mL)。将反应混合物搅拌 60 分钟,然后加入异丙基氯化镁(2M 的四氢呋喃溶液,1mL)。将混合物搅拌额外的 30 分钟,然后加入饱和 NH_4Cl 水溶液。水溶液用乙酸乙酯萃取。汇集的有机物用盐水洗涤并干燥(MgSO_4),过滤,然后除去溶剂。经制备性 HPLC(Gemini 柱,0.1%氨:乙腈洗脱剂)纯化,得到标题化合物(149mg)。

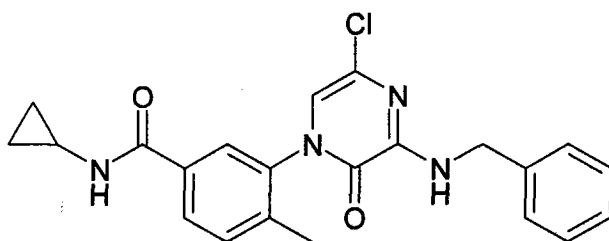
[1013] MS:APCI(+ve) 404 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1014] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 8.43(1H, d), 8.03(1H, t), 7.85(1H, dd), 7.76(1H, d), 7.48(1H, d), 6.89(1H, s), 3.41-3.26(2H, m), 2.89-2.81(1H, m), 2.27(2H, t), 2.14(6H, s), 2.12(3H, s), 1.71(2H, 五重峰), 0.72-0.66(2H, m), 0.58-0.53(2H, m)。

[1015] 实施例 109

[1016] 3-[5-氯-2-氧代-3-[(苯基甲基)氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[1017]



[1018] 在微波小瓶中向搅拌的 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸

甲酯 (实施例 1b, 0.2g) 于四氢呋喃 (3mL) 中的溶液中加入三乙胺 (76 μ L) 和苄胺 (64mg)。将反应混合物搅拌过夜, 然后滴加环丙胺 (0.22mL) 和异丙基氯化镁 (2M 的四氢呋喃溶液, 1.5mL)。搅拌 30 分钟后, 加入乙醇 (2mL)、甲酸 (0.4mL) 和 10% 钨 / 碳 (30mg)。反应混合物在微波中在 110°C 加热 60 分钟, 然后冷却至室温, 过滤, 然后用乙醇洗涤。滤液真空浓缩。经制备性 HPLC (Gemini 柱, 0.1% 氨 : 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物 (80mg)。

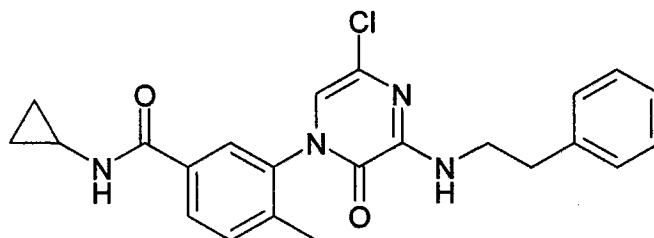
[1019] MS : APCI (+ve) 409 (M+H⁺)。

[1020] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.47-8.39 (2H, m), 7.86 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.37-7.31 (4H, m), 7.28-7.22 (1H, m), 6.94 (1H, s), 4.52 (2H, ddd), 2.88-2.80 (1H, m), 2.13 (3H, s), 0.72-0.66 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)。

[1021] 实施例 110

[1022] 3-[5-氯-2-氧代-3-[(2-苯基乙基)氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[1023]



[1024] 标题化合物根据实施例 109 制备和纯化。

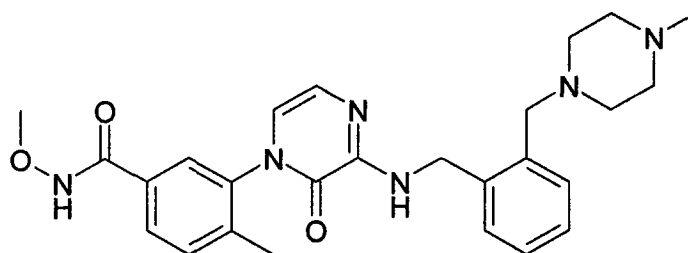
[1025] MS : APCI (+ve) 423 (M+H⁺)。

[1026] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 300MHz) 8.43 (1H, d), 7.94-7.82 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.35-7.18 (5H, m), 6.92 (1H, d), 3.64-3.46 (2H, m), 2.96-2.80 (3H, m), 2.12 (3H, s), 0.74-0.63 (2H, m), 0.61-0.50 (2H, m)。

[1027] 实施例 111

[1028] N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[[2-[(4-甲基-哌嗪-1-基)甲基]苯基]甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1029]



[1030] 在微波小瓶中向搅拌的 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 1b, 0.1g) 于四氢呋喃 (2mL) 中的溶液中加入三乙胺 (250 μ L) 和 2-[(4-甲基-哌嗪-1-基)甲基]-苯甲胺 (90mg)。将反应混合物搅拌过夜, 然后滴加 O-甲基羟胺盐酸盐 (83mg) 和环戊基溴化镁 (2M 的乙醚溶液, 2mL)。搅拌 60 分钟后, 加入乙醇 (2mL), 接着加入甲酸铵 (0.4g) 和 10% 钨 / 碳 (40mg)。反应混合物在微波中在 100°C 加热 30 分钟, 然后冷却至室温, 过滤, 然后用乙醇洗涤。滤液真空浓缩。经制备性 HPLC 纯化 (Gemini 柱, 0.1% 三氟乙酸 : 乙腈洗脱剂), 得到标题化合物 (13mg)。

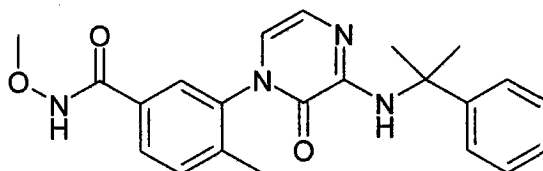
[1031] MS :APCI (+ve) 477 (M+H⁺)。

[1032] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 7.77 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.33-7.27 (3H, m), 6.90 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.72 (1H, d), 4.62 (1H, d), 3.80-3.69 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.44-3.25 (4H, m), 2.70 (3H, s), 2.50-2.35 (2H, m), 2.12 (3H, s)。

[1033] 实施例 112

[1034] N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[(1-甲基-1-苯基乙基)氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1035]



[1036] 在微波小瓶中向搅拌的 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 1b, 0.1g) 于四氢呋喃 (1mL) 中的溶液中加入三乙胺 (38 μ L) 和 α , α -二甲基-苯甲胺 (74mg)。将反应混合物在微波中在 120°C 加热 120 分钟, 然后冷却至室温, 加入 O-甲基羟胺盐酸盐 (83mg) 并滴加环戊基溴化镁 (2M 的乙醚溶液, 2mL)。搅拌 30 分钟后, 加入乙醇 (2mL) 接着加入甲酸铵 (0.4g) 和 10% 钯/碳 (40mg)。反应混合物在微波中于 80°C 加热 120 分钟, 然后冷却至室温, 过滤, 然后用乙醇洗涤。滤液真空浓缩。经制备性 HPLC 纯化 (Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂), 得到标题化合物, 其为固体 (40mg)。

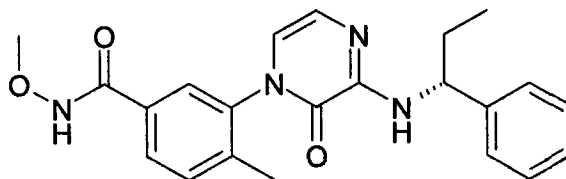
[1037] MS :APCI (+ve) 393 (M+H⁺)。

[1038] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 11.78 (1H, s), 7.79 (1H, dd), 7.67 (1H, s), 7.52 (1H, d), 7.41-7.37 (2H, m), 7.34-7.27 (2H, m), 7.21-7.16 (1H, m), 6.93 (1H, s), 6.67 (2H, s), 3.70 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.73 (3H, s)。

[1039] 实施例 113

[1040] N-甲氧基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(1R)-1-苯基丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐

[1041]



[1042] 在微波小瓶中向搅拌的 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 1b, 0.2g) 于四氢呋喃 (2mL) 中的溶液中加入三乙胺 (80 μ L) 和 α -乙基-(α R)-苯甲胺 (74mg)。将反应混合物搅拌 12h, 然后加入甲酸铵 (0.3g), 10% 钯/碳 (30mg) 和乙醇 (3mL)。反应混合物在微波中在 70°C 加热 30 分钟, 然后冷却至室温, 过滤, 然后用乙醇洗涤。滤液真空浓缩。残余物用乙酸乙酯处理, 然后用水洗涤。将有机相浓缩, 残余物吸收在四氢呋喃 (5mL) 中, 然后加入 O-甲基羟胺盐酸盐 (166mg), 接着滴加环戊基溴化镁 (2M 的乙醚溶液, 4mL)。30 分钟后, 加入饱和 NH₄Cl 水溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。有机相真空浓缩。经制备性 HPLC 纯化 (Gemini 柱, 0.1% 三氟乙酸: 乙腈洗脱剂), 得到标题

化合物,其为固体 (137mg)。

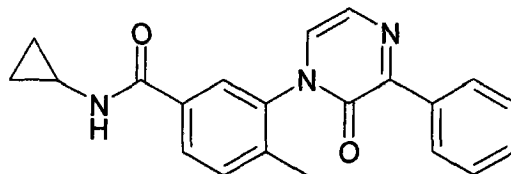
[1043] MS :APCI (+ve) 393 (M+H⁺)。

[1044] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 11.84-11.71 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.52 (2H, t), 7.46-7.41 (2H, m), 7.35-7.30 (2H, m), 7.26-7.21 (1H, m), 6.82-6.79 (1H, m), 6.73-6.70 (1H, m), 4.90 (1H, q), 3.71 (1.5H, s), 3.68 (1.5H, s), 2.15 (1.5H, s), 2.09 (1.5H, s), 2.03-1.95 (1H, m), 1.90-1.78 (1H, m), 0.87 (3H, t)。

[1045] 实施例 114

[1046] N-环丙基-4-甲基-3-(2-氧代-3-苯基-吡嗪-1(2H)-基)-苯甲酰胺

[1047]



[1048] 向搅拌的 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 1b, 0.2g) 于四氢呋喃 (2mL) 和水 (1mL) 中的溶液中加入苯基硼酸 (61mg)、碳酸钠 (105mg) 和四(三苯基膦)钯 (0) (20mg)。将各试剂在微波中在 120℃ 加热 30 分钟。将反应混合物冷却至室温,加入苯基硼酸 (30mg),然后在微波中在 80℃ 加热 40 分钟。将反应混合物冷却至室温,接着加入甲酸铵 (0.4g)、10% 钯 / 碳 (30mg)、甲酸 (0.2mL) 和乙醇 (1mL)。反应混合物在微波中在 100℃ 加热 60 分钟,然后冷却至室温。加入水,混合物用乙酸乙酯萃取。汇集的有机物用水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤,然后浓缩。产物吸收在四氢呋喃 (4mL) 中,接着滴加环丙胺 (0.22mL) 和环戊基溴化镁 (2M 的乙醚溶液, 1.5mL)。搅拌 60 分钟后,加入乙醇 (2mL),混合物经制备性 HPLC 纯化 (Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂),得到标题化合物,其为固体 (20mg)。

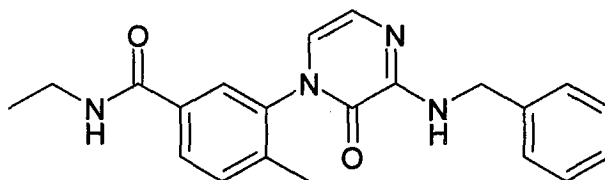
[1049] MS :APCI (+ve) 346 (M+H⁺)。

[1050] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.46 (1H, d), 8.30-8.24 (2H, m), 7.90 (1H, dd), 7.83 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.53 (1H, d), 7.48-7.44 (3H, m), 2.89-2.82 (1H, m), 2.16 (3H, s), 0.72-0.67 (2H, m), 0.59-0.54 (2H, m)。

[1051] 实施例 115

[1052] N-乙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(苯基甲基)氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1053]



[1054] 标题化合物根据实施例 1c, 使用苄胺和乙胺 (2M 的四氢呋喃溶液) 制备和纯化。

[1055] MS :APCI (+ve) 363 (M+H⁺)。

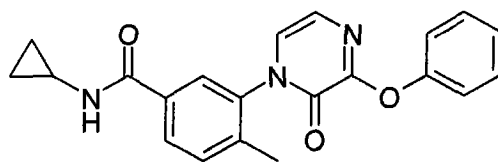
[1056] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.47 (1H, t), 7.92 (1H, t), 7.88 (1H, dd), 7.77 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.36-7.29 (4H, m), 7.25-7.20 (1H, m), 6.83 (1H, d), 6.71 (1H, d), 4.59 (1H, dd),

4. 49 (1H, dd), 3. 30-3. 24 (2H, m), 2. 12 (3H, s), 1. 11 (3H, t)。

[1057] 实施例 116

[1058] N-环丙基-4-甲基-3-(2-氧代-3-苯氧基-吡嗪-1(2H)-基)-苯甲酰胺

[1059]



[1060] 将 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 1b, 204mg)、苯酚 (206mg)、N,N-二异丙基乙胺 (0.3mL) 和四氢呋喃 (1mL) 的混合物在微波中在 140℃ 加热 60 分钟, 然后冷却至室温。将混合物转移到钨 / 碳 (10%, 38mg) 和四氢呋喃 (1mL) 的混合物中。加入 1,4-环己二烯 (1mL), 混合物在氮气气氛下在微波中在 90℃ 加热 10 分钟, 然后冷却至室温。混合物过滤并浓缩。残余物用四氢呋喃 (10mL)、水 (2mL) 和氢氧化锂 (193mg) 处理。将混合物搅拌 2h, 用乙酸乙酯稀释, 用 2M 盐酸和水洗涤。有机相干燥 (Na_2SO_4) 和浓缩。固体用少量乙醚洗涤, 用二氯甲烷 (3mL) 处理, 然后加入 N,N-二甲基甲酰胺 (1 滴) 和草酰氯 (0.05mL)。对混合物进行搅拌直到固体消失, 将酰氯溶液转移到环丙胺 (0.3mL) 于二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中。将得到的混合物搅拌 30 分钟, 然后用乙酸乙酯稀释 (50mL)。混合物用 2M 盐酸洗涤, 然后用水洗涤两次。有机相干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。经制备性 HPLC 纯化 (Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂), 得到标题化合物, 其为固体 (70mg)。

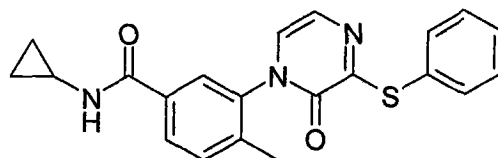
[1061] MS: APCI (+ve) 362 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1062] ^1H NMR δ (CDCl_3 , 400MHz) 7. 74 (1H, dd), 7. 65 (1H, d), 7. 44 (3H, m), 7. 27 (3H, m), 6. 85 (1H, d), 6. 80 (1H, d), 6. 28 (1H, br s), 2. 90 (1H, m), 2. 28 (3H, s), 0. 62 (2H, m), 0. 88 (2H, m)。

[1063] 实施例 117

[1064] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-(苯基硫基)-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1065]



[1066] 将 N-环丙基-4-甲基-3-(2-氧代-3-苯氧基-吡嗪-1(2H)-基)-苯甲酰胺 (实施例 116, 55mg)、苯硫酚 (0.1mL) 和 THF (1mL) 的混合物在氮气气氛下在微波中在 120℃ 加热 90 分钟。经制备性 HPLC 纯化 (Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂), 得到标题化合物, 其为固体 (32mg)。

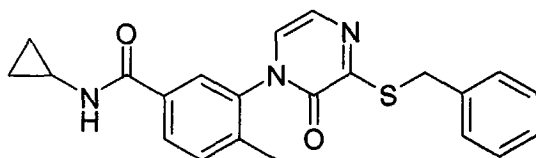
[1067] MS: APCI (+ve) 378 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1068] ^1H NMR δ (CDCl_3 , 400MHz) 7. 74 (1H, dd), 7. 61 (3H, m), 7. 47 (3H, m), 7. 41 (1H, d), 7. 15 (1H, d), 6. 81 (1H, d), 6. 30 (1H, s), 2. 88 (1H, m), 2. 23 (3H, s), 0. 86 (2H, m), 0. 60 (2H, m)。

[1069] 实施例 118

[1070] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-(苯基硫基)-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1071]



[1072] 将异丙基氯化镁溶液 (2M 的四氢呋喃溶液, 0.5mL) 加到搅拌的 N-环丙基-4-甲基-3-(2-氧代-3-苯氧基-吡嗪-1(2H)-基)-苯甲酰胺 (实施例 116, 45mg)、苄基硫醇 (0.2mL) 和四氢呋喃 (0.5mL) 的混合物中, 然后将混合物在室温搅拌 36h。加入固体 NH_4Cl 和水, 然后将混合物萃取到乙酸乙酯中。有机相干燥 (Na_2SO_4) 并真空浓缩。经制备性 HPLC (Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物, 其为固体 (8mg)。

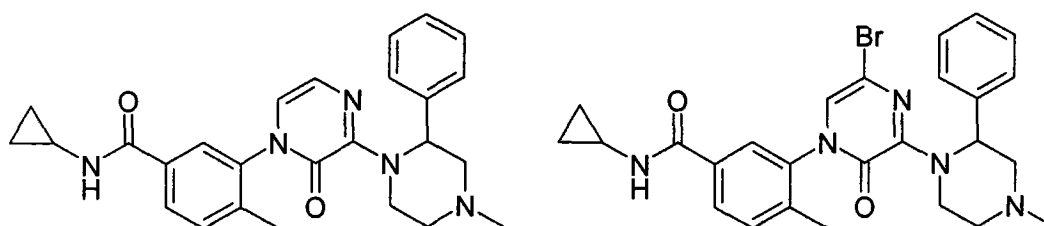
[1073] MS: APCI (+ve) 392 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1074] ^1H NMR δ (CDCl_3 , 300MHz) 7.72 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.35 (7H, m), 6.81 (1H, d), 6.31 (1H, s), 4.34 (2H, m), 2.86 (1H, m), 2.19 (3H, s), 0.83 (2H, m), 0.57 (2H, m)。

[1075] 实施例 119 和 120

[1076] N-环丙基-4-甲基-3-[3-(4-甲基-2-苯基-哌嗪-1-基)-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺 (实施例 119) 和 3-[5-溴-3-(4-甲基-2-苯基-哌嗪-1-基)-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺 (实施例 120)

[1077]



[1078] 将 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 1b, 115mg)、1-甲基-3-苯基-哌嗪 (77mg)、N,N-二异丙基乙胺 (0.1mL) 和四氢呋喃 (1mL) 的混合物在微波中在 100°C 加热 30 分钟, 然后冷却至室温。将混合物转移到钨 / 碳 (10%, 50mg) 和四氢呋喃 (1mL) 的混合物中, 然后加入 1,4-环己二烯 (1mL)。将混合物在氮气气氛下在微波中在 120°C 加热 2.5h。加入额外的一批钨 / 碳 (50mg) 于四氢呋喃 (1mL) 中的分散体, 然后将混合物在 120°C 加热 1h。冷却后, 加入环丙胺 (0.3mL), 接着滴加异丙基氯化镁溶液 (2M 的四氢呋喃溶液, 2.5mL)。将混合物搅拌 10 分钟, 然后用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭, 并萃取到乙酸乙酯中。有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 然后浓缩。经制备性 HPLC (Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到 N-环丙基-4-甲基-3-(4-甲基-3'-氧代-2-苯基-3,4,5,6-四氢-2H,3'H-[1,2']-联吡嗪-4'-基)-苯甲酰胺 (49mg) 和 3-(6'-溴-4-甲基-3'-氧代-2-苯基-3,4,5,6-四氢-2H,3'H-[1,2']-联吡嗪-4'-基)-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺 (8mg)。

[1079] N-环丙基-4-甲基-3-[3-(4-甲基-2-苯基-哌嗪-1-基)-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1080] MS: APCI (+ve) 444 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1081] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 8.45 (1H, m), 7.88-7.83 (1H, m), 7.75 和 7.71 (1H, 2×d), 7.52-7.42 (3H, m), 7.37-7.28 (2H, m), 7.25-7.16 (1H, m), 6.98 (2H, s), 6.17 和

6.07 (1H, 2×br s), 3.27-3.10 (1H, m), 2.90-2.70 (2H, m), 2.48-2.37 (2H, m), 2.20 (3H, m), 2.15 (2H, m), 2.11 和 2.04 (3H, 2×s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)。

[1082] 3-[5-溴-3-(4-甲基-2-苯基-哌嗪-1-基)-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

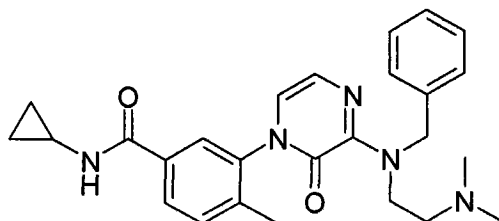
[1083] MS:APCI(+ve) 522 (M+H⁺)。

[1084] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.42 (1H, m), 7.85 (1H, m), 7.77 和 7.74 (1H, 2×d), 7.52-7.41 (3H, m), 7.37-7.28 (2H, m), 7.27-7.19 (2H, m), 6.28 和 6.16 (1H, 2×br s), 3.29 (3H, s), 3.18-3.03 (1H, m), 2.89-2.72 (2H, m), 2.48-2.36 (1H, m), 2.20 (3H, m), 2.15 和 2.07 (3H, 2×s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)。

[1085] 实施例 121

[1086] N-环丙基-3-[3-[[2-(二甲基氨基)乙基](苯基甲基)氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1087]



[1088] a) 3-[3-[[2-(二甲基氨基)乙基](苯基甲基)氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1089] 将 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 1b, 129mg)、N'-苄基-N,N-二甲基乙二胺 (0.1mL)、N,N-二异丙基乙胺 (0.1mL) 和四氢呋喃 (1mL) 的混合物在微波中在 100℃ 加热 15 分钟, 然后冷却至室温。混合物转移到钨 / 碳 (10%, 50mg) 和四氢呋喃 (1mL) 的混合物中, 然后加入 1,4-环己二烯 (1mL)。将混合物在微波中在 120℃ 加热 60 分钟, 然后冷却至室温。对混合物进行过滤, 将滤液真空浓缩。经制备性 HPLC (Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物, 其为固体 (50mg)。

[1090] ¹H NMR δ (CDCl₃, 300MHz) 8.00 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 7.40 (1H, d), 7.35-7.17 (5H, m), 6.96 (1H, d), 6.50 (1H, d), 5.16 (1H, d), 4.97 (1H, d), 3.97-3.84 (4H, m), 3.90 (3H, m), 3.71 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.22 (6H, s), 2.20 (3H, s)。

[1091] b) N-环丙基-3-[3-[[2-(二甲基氨基)乙基](苯基甲基)氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1092] 将 3-[3-苄基-(2-二甲基氨基-乙基)-氨基]-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 121a, 50mg)、环丙胺 (1mL) 和水 (0.5mL) 的混合物在室温搅拌 10 天。经制备性 HPLC (Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物, 其为固体 (10mg)。

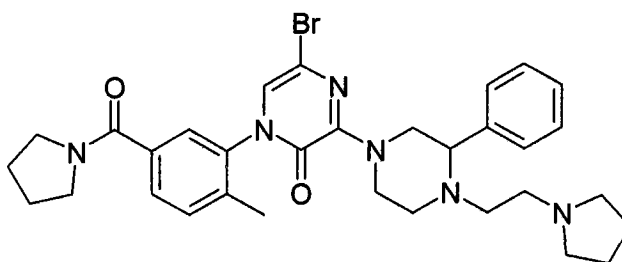
[1093] MS:APCI(+ve) 446 (M+H⁺)。

[1094] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 300MHz) 8.52 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.74 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.38-7.19 (5H, m), 6.93 (1H, m), 6.86 (1H, m), 5.10 (1H, d), 4.84 (1H, d), 3.85 (1H, m), 3.58 (2H, m), 2.85 (1H, m), 2.10 (6H, s), 2.08 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.56 (2H, m)。

[1095] 实施例 122

[1096] 1-[3-[5-溴-2-氧代-3-[3-苯基-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-哌嗪-1-基]-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰基]-吡咯烷

[1097]



[1098] 将 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 1b, 200mg)、2-苯基哌嗪(100mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.1mL)和四氢呋喃(1mL)的混合物在室温搅拌 2h。加入 1,2-二溴乙烷(0.2mL),然后将混合物在微波中在 120℃加热 2h。混合物用饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取。有机相干燥(Na₂SO₄),过滤,然后真空浓缩。加入吡咯烷(0.4mL),将混合物在微波中在 100℃加热 15 分钟。冷却后,混合物经制备性 HPLC(Gemini 柱,0.1%氨:乙腈洗脱剂)纯化,得到标题化合物(60mg)。

[1099] MS:APCI(+ve)619(M+H⁺)。

[1100] ¹H NMR δ(DMSO-d₆,400MHz)7.53(1H, dd),7.49 和 7.45(1H,2×d),7.45-7.27(6H, m),7.22(1H, d),3.49-3.33(8H, m),3.18(1H, m),3.09(1H, m),2.83(1H, m),2.48-2.30(6H, m),2.24(4H, m),2.12 和 2.08(3H, s),1.83(4H, m),1.56(4H, m),2.06(1H, m)。

[1101] 进一步洗脱柱得到 3-[5-溴-2-氧代-3-[3-苯基-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-哌嗪-1-基]-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(50mg),其用于下一步(实施例 123)中。

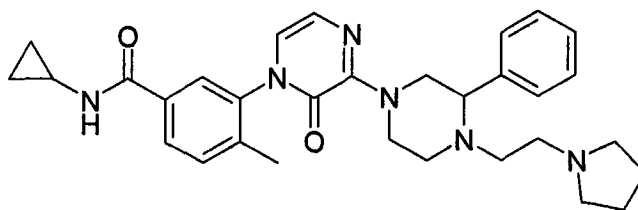
[1102] MS:APCI(+ve)580(M+H⁺)。

[1103] ¹H NMR δ(DMSO-d₆,400MHz)7.95(1H, dd),7.89 和 7.86(1H,2×d),7.54(1H, t),7.41-7.26(5H, m),7.23(1H, d),3.86 和 3.84(3H,2×s),3.39-3.27(1H, m),3.23-3.02(2H, m),2.83(1H, m),2.48-2.30(6H, m),2.24(4H, m),2.17 和 2.12(3H, s),2.06(1H, m),1.57(4H, m)。

[1104] 实施例 123

[1105] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[3-苯基-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-哌嗪-1-基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1106]



[1107] 将 3-[5-溴-2-氧代-3-[3-苯基-4-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-哌嗪-1-基]-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(50mg)、甲酸铵(322mg)、钯 10%/碳(22mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.1mL)和乙醇(2.5mL)的混合物在氮气气氛下在微波中在 70℃加热 30 分钟。

混合物过滤并浓缩。加入环丙胺 (0.3mL) 和水 (0.5mL), 将混合物在氮气气氛下在微波中在 100℃ 加热 5h 并真空浓缩。经制备性 HPLC(Gemini 柱, 0.1% TFA : 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物 (30mg)。

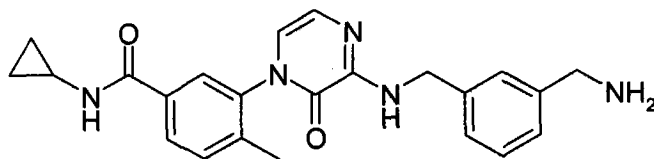
[1108] MS :APCI (+ve) 527 (M+H⁺)。

[1109] ¹H NMR δ (CDCl₃, 300MHz) 8.04 和 7.88 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.64–7.33 (6H, m), 7.02 (1H, m), 6.64 (1H, m), 6.34 (1H, s), 5.06–4.65 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.58–2.64 (13H, m), 2.20 和 2.17 (3H, 2×s), 2.00 (4H, m), 0.86 (2H, m), 0.60 (2H, m)。

[1110] 实施例 124

[1111] 3-[3-[[[3-(氨基甲基)苯基]甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[1112]



[1113] 将 [[3-[[[4-[5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氢-3-氧代吡嗪基]氨基]甲基]苯基]甲基]-氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯 (实施例 51, 90mg)、二氯甲烷 (2mL) 和三氟乙酸 (0.5mL) 的混合物在室温搅拌 30 分钟。混合物真空浓缩。经制备性 HPLC(Gemini 柱, 0.1% 氨 : 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物, 其为固体 (22mg)。

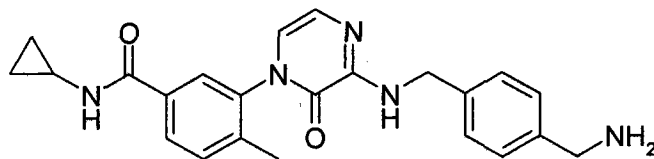
[1114] MS :APCI (+ve) 404 (M+H⁺)

[1115] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.43 (1H, d), 7.86 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.29 (1H, s), 7.27–7.13 (3H, m), 6.83 (1H, d), 6.70 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 4.47 (1H, dd), 3.69 (2H, s), 3.29 (2H, s), 2.84 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)。

[1116] 实施例 125

[1117] 3-[3-[[[4-(氨基甲基)苯基]甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[1118]



[1119] 标题化合物使用针对实施例 124 所述的方法, 从实施例 54 制备。

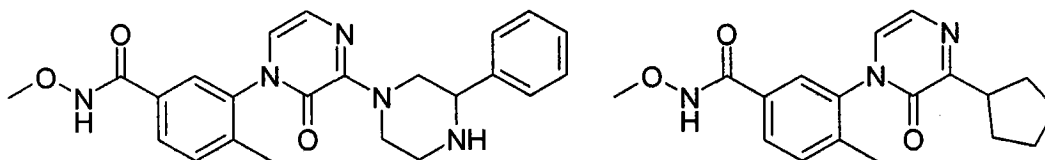
[1120] MS :APCI (+ve) 404 (M+H⁺)。

[1121] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.43 (1H, d), 7.87 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.49 (1H, d), 7.26 (4H, s), 6.82 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.55 (1H, dd), 4.45 (1H, dd), 3.67 (2H, s), 2.84 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.54 (2H, m)。

[1122] 实施例 126 和实施例 127

[1123] N-甲氧基-4-甲基-3-[2-氧代-3-(3-苯基-哌嗪-1-基)-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺 (实施例 126) 和 3-(3-环戊基-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基)-N-甲氧基-4-甲基-苯甲酰胺 (实施例 127)

[1124]



[1125] 将 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 1b, 0.21g)、N,N-二异丙基乙胺(0.2mL)、2-苯基吡嗪(0.12g)和四氢呋喃(1mL)的混合物在室温搅拌 2h。加入乙醇(3mL),接着加入湿润的 10%钯/碳(50mg)和甲酸铵(0.45g)。混合物在氮气气氛下在 70℃搅拌 30 分钟。混合物通过硅藻土垫过滤。滤液真空浓缩。残余物用 0-甲基羟胺盐酸盐(180mg)和四氢呋喃(1mL)处理,接着加入环戊基溴化镁(2M 的乙醚溶液,0.8mL)。将混合物搅拌 10 分钟,用饱和 NH_4Cl 淬灭,然后萃取到乙酸乙酯中。将有机相真空浓缩。经制备性 HPLC(Gemini 柱,0.1% TFA : 乙腈洗脱剂)纯化,得到 N-甲氧基-4-甲基-3-[2-氧代-3-(3-苯基-吡嗪-1-基)-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐(50mg)和 3-(3-环戊基-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-N-甲氧基-4-甲基-苯甲酰胺三氟乙酸盐(67mg)。

[1126] N-甲氧基-4-甲基-3-[2-氧代-3-(3-苯基-吡嗪-1-基)-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺三氟乙酸盐

[1127] MS :APCI(+ve) 420 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1128] ^1H NMR δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 11.81 (1H, s), 7.77 (1H, dd), 7.66 和 7.63 (1H, 2×d), 7.54-7.46 (3H, m), 7.45-7.32 (3H, m), 7.08-7.03 (2H, m), 4.83-4.62 (2H, m), 4.24 (1H, s), 3.71 和 3.70 (3H, 2×s), 3.21-2.99 (4H, m), 2.13 和 2.10 (3H, 2×s)。

[1129] 3-(3-环戊基-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-N-甲氧基-4-甲基-苯甲酰胺三氟乙酸盐

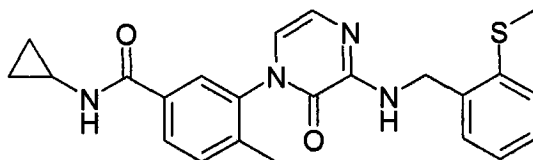
[1130] MS :APCI(+ve) 328 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1131] ^1H NMR δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 11.80 (1H, s), 7.79 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.32 (1H, d), 3.88 (1H, s), 3.70 (3H, s), 3.49 (1H, 五重峰), 2.09 (3H, s), 2.00-1.86 (2H, m), 1.84-1.54 (6H, m)。

[1132] 实施例 128

[1133] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[2-(甲基硫基)苯基]甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1134]



[1135] a) 4-甲基-3-(2-氧代-3-苯氧基-吡嗪-1(2H)-基)-苯甲酸甲酯

[1136] 将 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 1b, 400mg)、苯酚(400mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.4mL)和四氢呋喃(2mL)的混合物在微波中在 120℃加热 3h,然后冷却至室温。混合物转移到钯/碳(10%, 38mg)和四氢呋喃(1mL)的混合物中。加入 1,4-环己二烯(2mL),然后将混合物在氮气气氛下在微波中在 90℃加热

15 分钟,然后冷却至室温。混合物过滤并浓缩,得到粗产物,其不经进一步纯化就用于下一步。

[1137] b)N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[2-(甲基硫基)苯基]甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1138] 将4-甲基-3-(2-氧代-3-苯氧基-2H-吡嗪-1-基)-苯甲酸甲酯(实施例128a, 111mg)、2-(甲基硫基)-苯甲胺(100mg)和四氢呋喃(1mL)的混合物在微波中在120℃加热5h,然后冷却至室温。加入环丙胺(0.2mL),接着加入环戊基溴化镁(2M的乙醚溶液, 0.8mL)。将混合物搅拌10分钟,用饱和NH₄Cl淬灭,然后萃取到乙酸乙酯中。有机相真空浓缩。经制备性HPLC(Gemini柱,0.1%氨:乙腈洗脱剂)纯化,得到标题化合物,其为固体(39mg)。

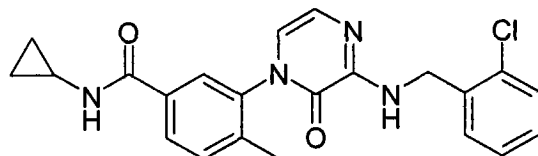
[1139] MS:APCI(+ve)421(M+H⁺)。

[1140] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 300MHz) 8.45(1H, d), 7.88(1H, dd), 7.80-7.73(2H, m), 7.50(1H, d), 7.33-7.22(2H, m), 7.19-7.08(2H, m), 6.81(1H, d), 6.72(1H, d), 4.57(1H, dd), 4.46(1H, dd), 2.91-2.80(1H, m), 2.51(3H, s), 2.13(3H, s), 0.70(2H, m), 0.57(2H, m)。

[1141] 实施例129

[1142] 3-[3-[[[2-氯苯基]甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[1143]



[1144] 标题化合物使用针对实施例128所述的方法,从4-甲基-3-(2-氧代-3-苯氧基-吡嗪-1(2H)-基)-苯甲酸甲酯(实施例128a)和2-氯苯甲胺制备。

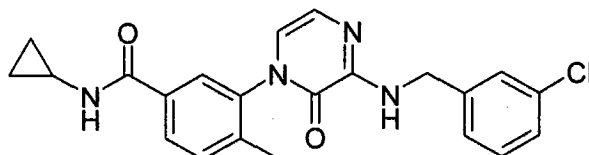
[1145] MS:APCI(+ve)409(M+H⁺)。

[1146] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.45(1H, d), 7.92(1H, t), 7.88(1H, dd), 7.78(1H, d), 7.50(1H, d), 7.45(1H, m), 7.34-7.24(3H, m), 6.81(1H, d), 6.74(1H, d), 4.65(1H, dd), 4.55(1H, dd), 2.86(1H, m), 2.14(3H, s), 0.70(2H, m), 0.56(2H, m)。

[1147] 实施例130

[1148] 3-[3-[[[3-氯苯基]甲基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[1149]



[1150] 标题化合物使用针对实施例128所述的方法,从4-甲基-3-(2-氧代-3-苯氧基-吡嗪-1(2H)-基)-苯甲酸甲酯(实施例128a)和3-氯苯甲胺制备。

[1151] MS:APCI(+ve)409(M+H⁺)。

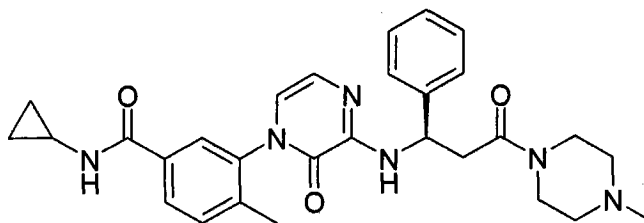
[1152] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.43(1H, d), 8.03(1H, t), 7.87(1H, dd), 7.76(1H, d),

7.49 (1H, d), 7.39–7.36 (1H, m), 7.34 (1H, d), 7.32–7.26 (2H, m), 6.82 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 4.48 (1H, dd), 2.85 (1H, m), 2.11 (3H, s), 0.69 (2H, m), 0.55 (2H, m)。

[1153] 实施例 131

[1154] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R)-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-3-氧代-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1155]



[1156] 将异丙基氯化镁溶液 (2M 的四氢呋喃溶液, 1.3mL) 加到搅拌的 (β R)- β -[[4-[5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氢-3-氧代吡嗪基]氨基]-苯丙酸 1,1-二甲基乙酯 (实施例 87, 100mg)、1-甲基哌嗪 (0.2mL) 和四氢呋喃 (2mL) 的混合物中。将反应混合物在微波中在 60℃ 加热 20 分钟, 然后冷却至室温, 用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭。混合物萃取到乙酸乙酯中。有机相真空浓缩。经制备性 HPLC (Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物, 其为固体 (60mg)。

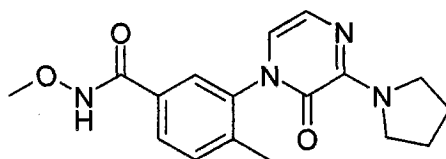
[1157] MS: APCI (+ve) 415 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1158] ^1H NMR δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8.44 和 8.39 (1H, 2×d), 7.91–7.83 (2H, m), 7.74 和 7.72 (1H, 2×d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.43–7.36 (2H, m), 7.31 和 7.30 (2H, 2×t), 7.25–7.18 (1H, m), 6.797 和 6.794 (1H, 2×d), 6.683 和 6.679 (1H, 2×d), 5.47 (1H, m), 3.45–3.30 (8H, m), 3.19 (1H, dd), 2.88–2.80 (1H, m), 2.76 (1H, dd), 2.13, 2.11, 2.10, 2.08 (6H, 4×s), 0.68 (2H, m), 0.55 (2H, m)。

[1159] 实施例 132

[1160] N-甲氧基-4-甲基-3-[2-氧代-3-(吡咯烷-1-基)-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1161]



[1162] 标题化合物使用实施例 126 中所述的方法, 从 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯制备。

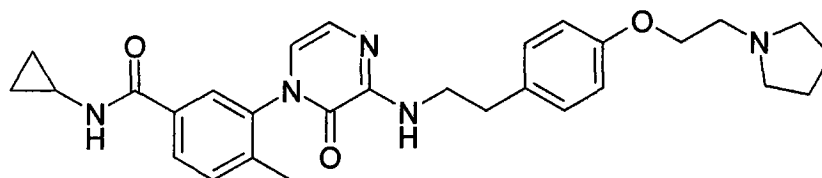
[1163] MS: APCI (+ve) 329 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1164] ^1H NMR δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 11.81 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.64 (1H, s), 7.50 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.78 (1H, d), 3.91–3.72 (4H, m), 3.70 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.96–1.82 (4H, m)。

[1165] 实施例 133

[1166] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[2-[4-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1167]



[1168] 向搅拌的 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 1b, 0.1g) 于四氢呋喃(2mL) 中的溶液中加入三乙胺(0.17mL) 和 4-(2-氨基乙基)-苯酚(34mg)。将反应混合物搅拌 12h, 然后加入 1-(2-氯乙基)-吡咯烷盐酸盐(120mg)、碳酸铯(646mg) 和 N,N-二甲基甲酰胺(2mL)。将混合物在微波中在 130℃ 加热 100 分钟。将反应混合物冷却至室温, 然后用饱和 NaHCO_3 淬灭。混合物用二氯甲烷萃取。汇集的有机物用水和盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 然后除去溶剂。产物吸收在四氢呋喃(3mL) 中, 接着分批加入环丙胺(0.15mL) 和环戊基溴化镁(2M 的乙醚溶液, 0.75mL)。将反应混合物在氮气下搅拌 1h, 然后加入乙醇(2mL)、甲酸铵(300mg) 和 10% 钨/碳(30mg)。反应混合物在微波中在 100℃ 加热 60 分钟, 过滤, 然后用乙醇洗涤。滤液真空浓缩。经制备性 HPLC(Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物(60mg)。

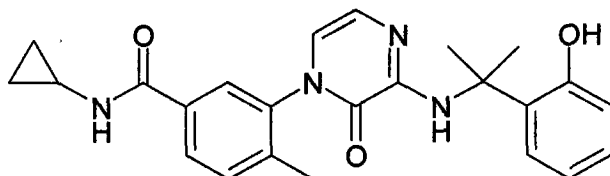
[1169] MS: APCI(+ve) 502 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1170] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 8.43(1H, d), 7.86(1H, dd), 7.73(1H, d), 7.48(1H, d), 7.29(1H, t), 7.17-7.12(2H, m), 6.89-6.84(3H, m), 6.68(1H, d), 4.02(2H, t), 3.60-3.44(2H, m), 2.88-2.78(3H, m), 2.76(2H, t), 2.54-2.46(4H, m), 2.09(3H, s), 1.71-1.65(4H, m), 0.71-0.66(2H, m), 0.58-0.53(2H, m)。

[1171] 实施例 134

[1172] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1173]



[1174] a) α, α -二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯甲胺

[1175] 将无水氯化铯(1.0g) 于无水四氢呋喃(10mL) 中的混悬液在氮气下搅拌 30 分钟, 然后冷却至 -78°C 。加入甲基锂的乙醚(1.6M, 3mL) 溶液, 然后将反应混合物搅拌 30 分钟。加入 2-(苯基甲氧基)-苯甲腈(0.3g) 于四氢呋喃(2mL) 中的溶液。对反应混合物进行搅拌, 然后逐渐温热至 -10°C , 然后冷却至 -78°C , 用浓氨水溶液淬灭。将混合物搅拌 12h, 然后过滤, 固体用乙酸乙酯洗涤。分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取两次。汇集的有机物用水、盐水洗涤, 然后干燥(Na_2SO_4), 过滤, 然后真空浓缩。使用 SCX 色谱纯化, 得到副标题化合物(360mg)。

[1176] b) N-环丙基-3-[3-[[1-(2-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1177] 在微波小瓶中向搅拌的 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 1b, 0.4g) 于四氢呋喃(3mL) 中的溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(200 μL)

和 α, α -二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯甲胺 (360mg)。将反应混合物在微波中在 120℃ 加热 100 分钟。将反应混合物冷却至室温,加入环丙胺 (0.5mL)。滴加环戊基溴化镁溶液 (2M 的乙醚溶液, 3mL)。将反应混合物搅拌 30 分钟。加入乙醇 (2mL) 和饱和 NH_4Cl 水溶液, 混合物用乙酸乙酯萃取。汇集的有机物用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 然后真空浓缩。残余物吸收在乙醇 (3mL) 中, 然后加入甲酸铵 (0.3g) 和 10% 钨 / 碳 (40mg)。将反应混合物在微波中在 100℃ 加热 30 分钟, 然后在 60℃ 加热 90 分钟, 然后冷却至室温, 接着过滤并用乙醇洗涤。滤液真空浓缩。对残余物进行纯化 (SiO_2 色谱, 使用异己烷: 乙酸乙酯洗脱), 得到副标题化合物, 其为固体 (330mg)。

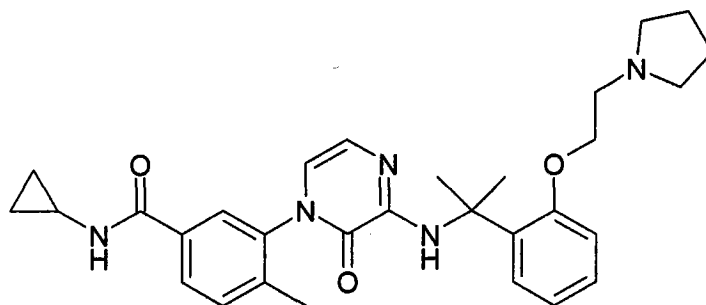
[1178] MS: APCI (+ve) 419 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1179] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 9.50 (1H, s), 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 7.06–7.01 (1H, m), 6.99–6.97 (1H, m), 6.79–6.72 (2H, m), 6.70 (1H, d), 6.64 (1H, d), 2.89–2.81 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.85 (3H, s), 1.82 (3H, s), 0.71–0.66 (2H, m), 0.57–0.53 (2H, m)。

[1180] 实施例 135

[1181] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1182]



[1183] 向搅拌的 N-环丙基-3-(3-(2-(2-羟基苯基)丙-2-基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 134, 0.1g) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 中的溶液中, 加入 N-(2-氯乙基)-吡咯烷盐酸盐 (0.12g) 和碳酸铯 (0.47g)。将反应混合物在氮气下在 80℃ 搅拌 12h。2h 后, 加入额外几批 N-(2-氯乙基)-吡咯烷盐酸盐 (0.12g) 和碳酸铯 (0.47g)。反应混合物在 100℃ 搅拌 10h, 然后在 90℃ 搅拌 10h。加入乙酸乙酯, 混合物用水和盐水洗涤。有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 然后真空浓缩。经制备性 HPLC (Gemini 柱-乙腈 / 0.1% 氨流动相) 纯化, 得到标题化合物, 其为固体 (34mg)。

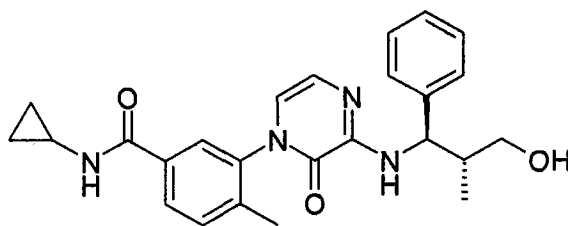
[1184] MS: APCI (+ve) 516 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1185] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 8.42 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.21–7.16 (1H, m), 6.98 (1H, d), 6.92–6.86 (2H, m), 6.65 (1H, d), 6.62 (1H, d), 4.06–3.94 (2H, m), 2.88–2.80 (1H, m), 2.79 (2H, t), 2.52–2.43 (4H, m), 2.09 (3H, s), 1.83 (6H, s), 1.69–1.61 (4H, m), 0.72–0.66 (2H, m), 0.57–0.51 (2H, m)。

[1186] 实施例 136

[1187] N-环丙基-3-[3-[(1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基-苯甲酰胺

[1188]



[1189] a) (2S)-3-[[[(1,1-二甲基乙基)二苯基硅烷基]氧基]-N-甲氧基-N,2-二甲基-丙酰胺

[1190] 在 0℃ 将异丙基氯化镁溶液 (2M 的四氢呋喃溶液, 28mL) 滴加到搅拌的 (2S)-3-(叔丁基-二苯基-硅烷基氧基)-2-甲基-丙酸甲酯 (Eur. J. Org. Chem. 2006, 3645, 7.5g)、O,N-二甲基羟胺盐酸盐 (2.55g) 和四氢呋喃 (65mL) 的混合物中。结束后, 混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭, 然后萃取到乙酸乙酯中。有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 然后真空浓缩, 得到粗产物, 其为固体 (8.1g)。

[1191] ^1H NMR δ (CDCl_3 , 400MHz) 7.72-7.62 (4H, m), 7.45-7.34 (6H, m), 3.93 (1H, dd), 3.66 (3H, s), 3.59 (1H, dd), 3.20 (3H, s), 3.26-3.14 (1H, m), 1.08 (3H, d), 1.03 (9H, s)。

[1192] b) (R)-N-[(1R,2R)-3-[[[(1,1-二甲基乙基)二苯基硅烷基]氧基]-2-甲基-1-苯基丙基]-2-甲基-2-丙亚磺酰胺

[1193] 在 0℃ 将二异丁基氢化铝于四氢呋喃 (1M, 50mL) 中的溶液滴加到搅拌的 (2S)-3-[[[(1,1-二甲基乙基)二苯基硅烷基]氧基]-N-甲氧基-N,2-二甲基-丙酰胺 (实施例 136a, 6.2g) 于四氢呋喃 (40mL) 中的溶液中。将混合物搅拌 30 分钟, 然后倒在乙酸乙酯 (250mL) 和 2M 盐酸 (100mL) 的混合物中。有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 然后真空浓缩, 得到粗制的醛。先后加入四氢呋喃 (30mL) 和 (R)-(+)-2-甲基-2-丙亚磺酰胺 (2.6g) 与乙醇钛 (10mL)。将混合物在室温搅拌 90 分钟, 然后用乙酸乙酯 (300mL) 稀释, 然后用盐水 (100mL) 淬灭。将混合物搅拌 1h。分离有机相, 干燥 (Na_2SO_4), 通过硅藻土垫过滤, 然后真空浓缩, 得到粗制的亚磺酰亚胺, 将其溶于无水二氯甲烷 (90mL) 中, 将溶液冷却至 -50℃。滴加苯基溴化镁于乙醚 (3M, 13mL) 中的溶液, 历时 3h 将反应混合物温热至 0℃, 用饱和 NH_4Cl 水溶液 (150mL) 淬灭, 然后萃取到二氯甲烷中。有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 然后真空浓缩。对残余物进行纯化 (SiO_2 色谱, 用异己烷: 乙酸乙酯 (0-100%) 洗脱), 得到标题化合物 (5.2g)。

[1194] ^1H NMR δ (CDCl_3 , 400MHz) 7.66-7.62 (3H, m), 7.59-7.55 (3H, m), 7.45-7.22 (14H, m), 4.59 (1H, dd), 3.87 (1H, d), 3.55 (1H, dd), 3.40 (1H, dd), 2.23 (1H, m), 1.16 (9H, s), 1.06 (9H, s), 0.88 (3H, d)。

[1195] c) 3-[3-[[[(1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1196] 将 (R)-N-[(1R,2R)-3-[[[(1,1-二甲基乙基)二苯基硅烷基]氧基]-2-甲基-1-苯基丙基]-2-甲基-2-丙亚磺酰胺 (实施例 136b, 5.2g)、甲醇 (25mL) 和氯化氢的 1,4-二氧杂环己烷溶液 (4M, 25mL) 的混合物在 50℃ 搅拌 7h, 在室温静置 70h。混合物真空浓缩, 残余物用乙醚洗涤, 得到粗制的胺盐酸盐 (2.0g)。加入 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 1b, 3.5g), 接着加入 N,N-二异丙基乙胺 (4mL) 和四氢呋喃 (50mL)。混合物在 50℃ 搅拌 24h。冷却至室温后, 混合物用乙酸乙酯 (200mL)

稀释,然后用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。有机相干燥 (Na_2SO_4),过滤,然后真空浓缩。在氮气气氛下加入乙醇 (50mL),接着加入湿润的钨 / 碳 (10%, 227mg)、甲酸铵 (3g) 和 N, N-二异丙基乙胺 (2mL)。混合物在 70℃ 搅拌 2h,冷却至室温,通过硅藻土垫过滤,然后真空浓缩。残余物用乙酸乙酯 (200mL) 稀释,然后用水洗涤。有机相干燥 (Na_2SO_4),过滤,然后真空浓缩,得到副标题化合物 (3.5g)。

[1197] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 7.96 (1H, d), 7.91 和 7.88 (1H, 2×d), 7.84 和 7.79 (1H, 2×d), 7.58 和 7.56 (1H, 2×d), 7.43–7.36 (2H, m), 7.31 (2H, t), 7.25–7.19 (1H, m), 6.76 和 6.755 (1H, 2×d), 6.662 和 6.657 (1H, 2×d), 5.02 (1H, dd), 4.77 (1H, d), 3.86 和 3.84 (3H, 2×s), 3.22–3.14 (2H, m), 2.29–2.13 (1H, m), 2.16 和 2.09 (3H, 2×s), 0.87 (3H, d)。

[1198] d) N-环丙基-3-[3-[(1R, 2R)-3-羟基-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1199] 在 0℃ 将异丙基氯化镁溶液 (2M 的四氢呋喃溶液, 5.5mL) 滴加到搅拌的 3-[3-[(1R, 2R)-3-羟基-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 136c, 500mg)、环丙胺 (0.3mL) 和四氢呋喃 (20mL) 的混合物中。15 分钟后将反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭,然后萃取到乙酸乙酯中。有机相干燥 (Na_2SO_4),过滤,然后真空浓缩,得到粗制的标题产物 (525mg)。经制备性 HPLC (Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂) 纯化,得到标题化合物。

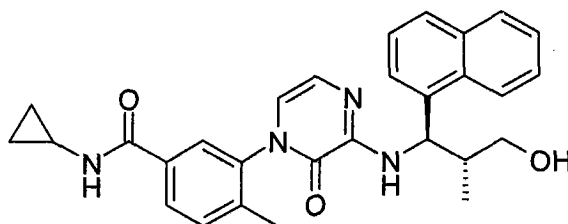
[1200] MS: APCI (+ve) 433 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1201] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 8.45 和 8.38 (1H, 2×d), 7.97–7.83 (2H, m), 7.75 和 7.70 (1H, 2×d), 7.49 和 7.47 (2H, 2×d), 7.44–7.20 (5H, m), 6.77 和 6.76 (1H, 2×d), 6.65 和 6.64 (1H, 2×d), 5.05–4.99 (1H, m), 4.80 和 4.74 (1H, 2×t), 3.23–3.12 (2H, m), 2.90–2.79 (1H, m), 2.30–2.13 (1H, m), 2.12 和 2.05 (3H, 2×s), 0.87 (3H, d), 0.72–0.63 (2H, m), 0.60–0.50 (2H, m)。

[1202] 实施例 137

[1203] N-环丙基-3-[3-[(1R, 2R)-3-羟基-2-甲基-1-(萘-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1204]



[1205] a) 3-[3-[(1R, 2R)-3-羟基-2-甲基-1-(萘-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1206] 标题化合物使用实施例 136a 和 136b 中所述的方法,从 (2S)-3-[(1,1-二甲基乙基)二苯基硅烷基]氧基]-N-甲氧基-N,2-二甲基-丙酰胺 (实施例 136a) 和萘-1-基溴化镁制备。

[1207] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 8.34 和 8.33 (1H, 2×d), 8.05 (1H, d), 7.98 和 7.84 (1H, 2×d), 7.88 (1H, d), 7.80 (1H, t), 7.61 (1H, t), 7.56–7.37 (4H, m), 7.16 (1H, d), 6.90 (1H,

d), 6.54-6.46 (1H, m), 6.45 和 6.44 (1H, 2×d), 3.93 和 3.88 (3H, 2×s), 3.71-3.63 (1H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 2.55-2.38 (1H, m), 2.31 和 2.17 (3H, 2×s), 0.76 和 0.75 (3H, 2×d)。

[1208] b) N-环丙基-3-[3-[(1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-(萘-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1209] 标题化合物使用实施例 136c 中所述的方法, 从 3-[3-((1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-萘-1-基-丙基氨基)-2-氧代-2H-吡嗪-1-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 137a) 制备。

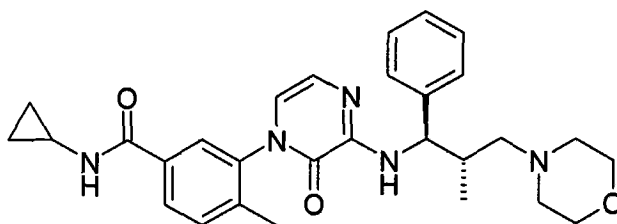
[1210] MS: APCI (+ve) 483 (M+H⁺)。

[1211] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.47-8.36 (2H, m), 7.95 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.77 和 7.71 (1H, 2×d), 7.65-7.45 (6H, m), 6.73 和 6.72 (1H, 2×d), 6.67 和 6.67 (1H, 2×d), 6.08 (1H, dd), 4.87 和 4.83 (1H, 2×t), 3.35-3.26 (2H, m), 2.90-2.78 (1H, m), 2.41-2.30 (1H, m), 2.15 和 2.06 (3H, 2×s), 0.87 (3H, d), 0.73-0.63 (2H, m), 0.60-0.50 (2H, m)。

[1212] 实施例 138

[1213] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[(1R,2S)-2-甲基-3-(吗啉-4-基)-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1214]



[1215] a) N-环丙基-4-甲基-3-[3-[(1R,2R)-2-甲基-3-氧代-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1216] 在 25℃ 将戴斯-马丁高碘剂 (Dess-Martin periodinane) (600mg) 于二氯甲烷 (3mL) 中的溶液滴加到 N-环丙基-3-(3-((1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-苯基丙基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 136, 405mg) 于二氯甲烷 (4mL) 中的溶液中。得到的混合物在 25℃ 搅拌 30 分钟。反应混合物用饱和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (7mL) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭。将混合物搅拌 15 分钟, 然后萃取到二氯甲烷中。有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 然后蒸发, 得到粗产物 (475mg) 其不经进一步纯化就用于下一步。

[1217] b) N-环丙基-4-甲基-3-[3-[(1R,2S)-2-甲基-3-(吗啉-4-基)-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1218] 向 N-环丙基-4-甲基-3-[3-((1R,2R)-2-甲基-3-氧代-1-苯基-丙基氨基)-2-氧代-2H-吡嗪-1-基]-苯甲酰胺 (实施例 138a, 135mg) 于二氯甲烷 (4mL) 中的溶液中先后加入吗啉 (0.2mL) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (70mg) 将反应混合物在室温搅拌 17h, 然后用饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭。将混合物搅拌 15 分钟, 然后萃取到二氯甲烷中。有机相真空浓缩。经制备性 HPLC (Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物 (45mg)。

[1219] MS: APCI (+ve) 502 (M+H⁺)。

[1220] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 9.23 和 9.08 (1H, 2×d), 8.45 和 8.41 (1H, 2×d),

7.87 (1H, dd), 7.74 和 7.70 (1H, 2×d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.38–7.21 (5H, m), 6.732 和 6.73 (1H, 2×d), 6.64 (1H, d), 5.07 (1H, dd), 3.79–3.58 (4H, m), 2.89–2.79 (1H, m), 2.37–2.21 (3H, m), 2.14 (1H, m), 2.11 和 2.06 (3H, 2×s), 2.02–1.94 (2H, m), 0.79 和 0.78 (3H, 2×d), 0.73–0.63 (2H, m), 0.59–0.51 (2H, m)。

[1221] 以下实施例 139–157 (表 3) 使用针对实施例 138b 所述的方法, 从相应的醇和胺制备 (在一些反应中, 获得非对映异构体混合物。异构体经制备性 HPLC 分离)。

[1222] 实施例 139

[1223] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R, 2S)-2-甲基-3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1224] 实施例 140

[1225] 3-[3-[[(1R, 2S)-3-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[1226] 实施例 141

[1227] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R, 2S)-2-甲基-1-苯基-3-(哌啶-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1228] 实施例 142

[1229] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R, 2S)-2-甲基-1-苯基-3-(吡咯烷-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1230] 实施例 143

[1231] N-环丙基-3-[3-[[(1R, 2S)-3-(二甲基氨基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1232] 实施例 144

[1233] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R, 2S)-2-甲基-1-(萘-1-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1234] 实施例 145

[1235] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R, 2S)-2-甲基-3-(吗啉-4-基)-1-(萘-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1236] 实施例 146

[1237] N-环丙基-3-[3-[[(1R, 2S)-3-(二乙基氨基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1238] 实施例 147

[1239] N-环丙基-3-[3-[[(1R, 2S)-3-[(2R)-2-(甲氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1240] 实施例 148

[1241] N-环丙基-3-[3-[[(1R, 2R)-3-[(2R)-2-(甲氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1242] 实施例 149

[1243] N-环丙基-3-[3-[[(1R, 2S)-3-[(2S)-2-(甲氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1244] 实施例 150

[1245] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2R)-3-[(2S)-2-(甲氧基甲基)-吡咯烷-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1246] 实施例 151

[1247] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[4-(羟基甲基)-哌啶-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1248] 实施例 152

[1249] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(4-羟基-哌啶-1-基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1250] 实施例 153

[1251] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1252] 实施例 154

[1253] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(1,1-二甲基乙基)甲基氨基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1254] 实施例 155

[1255] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1256] 实施例 156

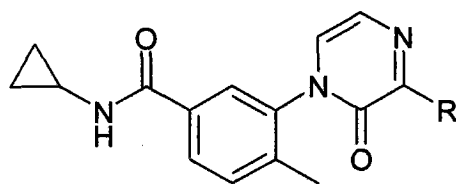
[1257] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[[2-(二甲基氨基)乙基]甲基氨基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1258] 实施例 157

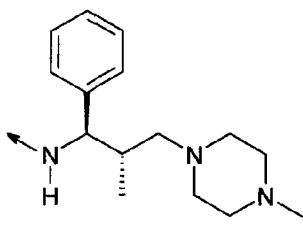
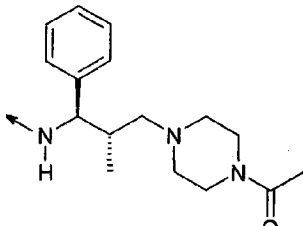
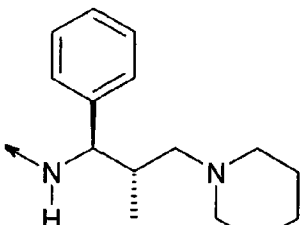
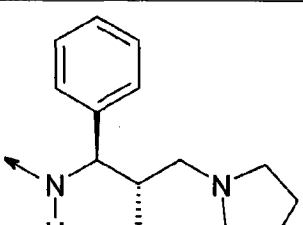
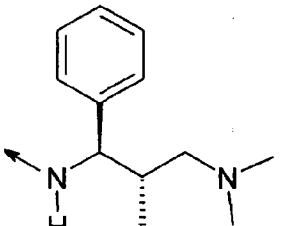
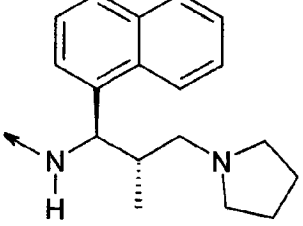
[1259] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1260] 表 3.

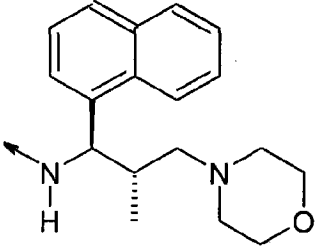
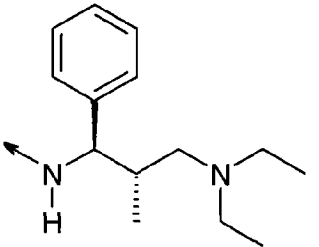
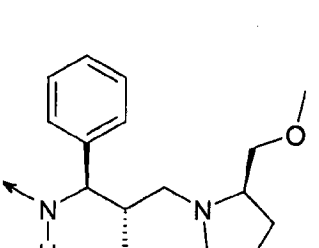
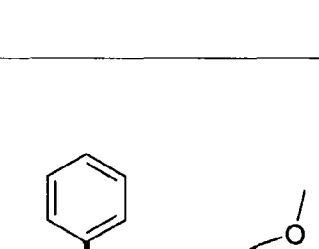
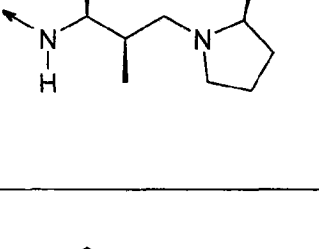
[1261]



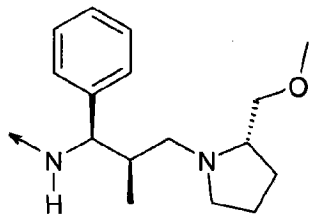
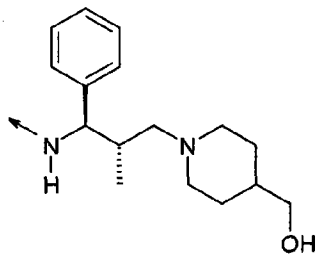
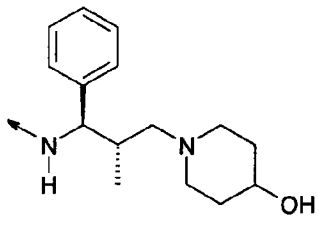
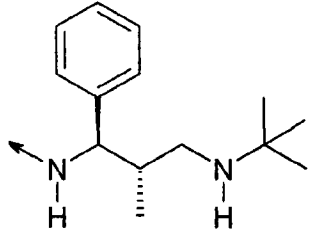
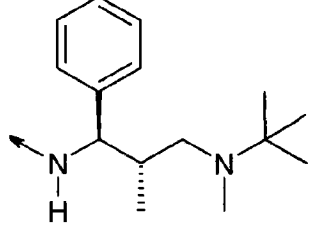
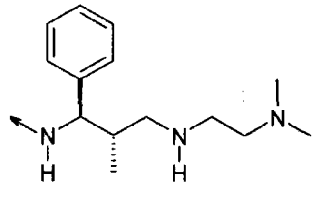
[1262]

实施例	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)
139		515	8.78 和 8.69 (1H, 2×d), 8.45 和 8.40 (1H, 2×d), 7.86 (1H, dd), 7.74 和 7.70 (1H, 2×d), 7.48 和 7.47 (1H, 2×d), 7.38-7.29 (5H, m), 7.27-7.21 (2H, m), 6.75 和 6.74 (1H, 2×d), 6.641 和 6.635 (1H, 2×d), 5.03 (1H, m), 2.90-2.79 (1H, m), 2.46-2.29 (2H, m), 2.20-2.13 (8H, m), 2.11-2.06 (2H, m), 2.11 和 2.05 (3H, 2×s), 1.93-1.83 (1H, m), 0.80 (3H, d), 0.73-0.63 (2H, m), 0.60-0.50 (2H, m)
140		543	9.32 和 9.17 (1H, 2×d), 8.45 和 8.40 (1H, 2×d), 7.86 (1H, dd), 7.74 和 7.70 (1H, 2×d), 7.49 和 7.47 (1H, 2×d), 7.38-7.21 (5H, m), 6.735 和 6.73 (1H, 2×d), 6.64 (1H, d), 5.08 (1H, dd), 3.67-3.43 (5H, m), 2.90-2.78 (1H, m), 2.37-2.13 (5H, m), 2.11 和 2.05 (3H, 2×s), 2.01-1.94 (1H, m), 1.96 和 1.955 (3H, 2×s), 0.79 和 0.78 (3H, 2×d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
141		500	9.32 和 9.21 (1H, 2×d), 8.45 和 8.41 (1H, 2×d), 7.87 (1H, dd), 7.74 和 7.71 (1H, 2×d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.38-7.20 (5H, m), 6.71 (1H, d), 6.62 (1H, d), 5.06 (1H, dd), 2.89-2.80 (1H, m), 2.58-2.41 (1H, m), 2.30-2.16 (2H, m), 2.16-2.02 (1H, m), 2.11 和 2.05 (3H, 2×s), 1.95-1.86 (1H, m), 1.75-1.63 (2H, m), 1.64-1.51 (2H, m), 1.44-1.31 (2H, m), 0.77 和 0.76 (3H, 2×d), 0.73-0.64 (2H, m), 0.60-0.51 (2H, m)
142		486	9.17 和 9.00 (1H, 2×d), 8.45 和 8.40 (1H, 2×d), 7.86 (1H, d), 7.74 和 7.69 (1H, 2×d), 7.48 和 7.47 (1H, 2×d), 7.38-7.28 (4H, m), 7.28-7.21 (1H, m), 6.73 和 6.72 (1H, 2×d), 6.62 (1H, d), 5.10-5.02 (1H, m), 2.89-2.79 (2H, m), 2.61-2.30 (4H, m), 2.11 和 2.04 (3H, 2×s), 2.05-1.99 (1H, m), 1.82-1.64 (4H, m), 0.83-0.76 (3H, m), 0.73-0.63 (3H, m), 0.60-0.50 (2H, m)
143		460	8.80 和 8.62 (1H, 2×d), 8.45 和 8.40 (1H, 2×d), 7.86 (1H, d), 7.74 和 7.70 (1H, 2×d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.37-7.20 (5H, m), 6.735 和 6.73 (1H, 2×d), 6.63 (1H, d), 5.10-5.03 (1H, m), 2.89-2.80 (1H, m), 2.49-2.32 (2H, m), 2.15-2.04 (9H, m), 1.97-1.90 (1H, m), 0.81 和 0.79 (3H, 2×d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
144		536	8.49 和 8.26 (1H, 2×d), 8.46 和 8.41 (1H, 2×d), 8.39 (1H, d), 7.94 (1H, dt), 7.86 (1H, d), 7.77 和 7.69 (1H, 2×d), 7.63-7.45 (5H, m), 6.71 和 6.69 (1H, 2×d), 6.64 和 6.63 (1H, 2×d), 6.12 (1H, m), 2.59-2.38 (6H, m), 2.23-2.15 (1H, m), 2.13 和 2.04 (3H, 2×s), 1.82-1.68 (4H, m), 0.82 和 0.80 (3H, 2×d), 0.73-0.63 (2H, m), 0.60-0.50 (2H, m)

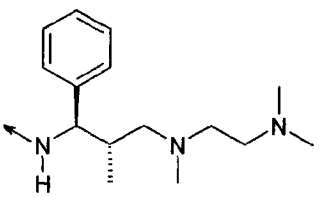
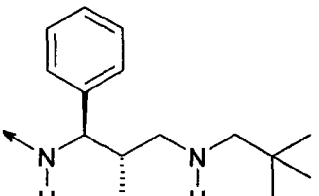
[1263]

145		552	8.49-8.18 (3H, m), 7.95 和 7.87 (1H, 2×d), 7.83 (1H, d), 7.77 和 7.70 (1H, 2×d), 7.63-7.45 (5H, m), 6.71 和 6.70 (1H, 2×d), 6.65 和 6.64 (1H, 2×d), 6.21-6.11 (1H, m), 3.77-3.58 (5H, m), 2.91-2.78 (1H, m), 2.41-2.24 (5H, m), 2.16-2.07 (1H, m), 2.13 和 2.05 (3H, 2×s), 0.80 和 0.78 (3H, 2×d), 0.73-0.63 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)
146		488	8.69 和 8.63 (1H, 2×d), 8.45 和 8.41 (1H, 2×d), 7.86 (1H, dd), 7.73 和 7.72 (1H, 2×d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.36-7.28 (4H, m), 7.27-7.19 (1H, m), 6.732 和 6.727 (1H, 2×d), 6.64 (1H, d), 5.11-5.01 (1H, m), 2.90-2.79 (1H, m), 2.64-2.30 (5H, m), 2.28-2.13 (1H, m), 2.12-2.04 (1H, m), 2.10 和 2.05 (3H, 2×s), 0.99-0.90 (6H, m), 0.81 (3H, t), 0.73-0.64 (2H, m), 0.60-0.50 (2H, m)
147		530	9.00 和 8.97 (1H, 2×d), 8.47 和 8.42 (1H, 2×d), 7.86 和 7.72 (1H, 2×d), 7.71 和 7.49 (1H, 2×d), 7.38-7.30 (4H, m), 7.28-7.21 (1H, m), 6.72 和 6.71 (1H, 2×d), 6.63 和 6.62 (1H, 2×d), 5.20-5.11 (1H, m), 3.44-3.37 (1H, m), 3.27-3.19 (1H, m), 3.22 和 3.21 (3H, 2×s), 2.92-2.80 (2H, m), 2.58-2.31 (3H, m), 2.16-2.04 (1H, m), 2.11 和 2.07 (3H, 2×s), 2.00 (1H, d), 1.88-1.70 (2H, m), 1.69-1.57 (1H, m), 1.54-1.42 (1H, m), 0.74 (3H, d), 0.72-0.65 (2H, m), 0.59-0.52 (2H, m)
148		530	8.44 和 8.37 (1H, 2×d), 8.31 和 8.13 (1H, 2×d), 7.86 (1H, 2×dt), 7.75 和 7.70 (1H, 2×d), 7.48 和 7.47 (1H, 2×d), 7.44-7.37 (2H, m), 7.35-7.28 (2H, m), 7.25-7.18 (1H, m), 6.77 和 6.75 (1H, 2×d), 6.65 和 6.63 (1H, 2×d), 4.80-4.70 (1H, m), 3.34-3.27 (1H, m), 3.20 和 3.20 (3H, 2×s), 3.17-3.10 (1H, m), 3.06-2.99 (1H, m), 2.90-2.80 (1H, m), 2.66-2.54 (1H, m), 2.30-2.10 (2H, m), 2.12 和 2.05 (3H, 2×s), 1.85-1.73 (1H, m), 1.70-1.58 (2H, m), 1.51-1.39 (1H, m), 0.744 和 0.734 (3H, 2×d), 0.71-0.63 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)
149		530	8.45 和 8.39 (1H, 2×s), 8.18 和 7.94 (1H, 2×d), 7.87 (1H, d), 7.76 和 7.70 (1H, 2×s), 7.52-7.45 (1H, m), 7.43-7.29 (4H, m), 7.27-7.18 (1H, m), 6.81-6.74 (1H, m), 6.69-6.62 (1H, m), 4.98-4.87 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.18-3.08 (1H, m), 2.99-2.90 (1H, m), 2.89-2.80 (1H, m), 2.60-2.34 (4H, m), 2.21-1.96 (2H, m), 2.13 和 2.05 (3H, 2×s), 1.86-1.71 (1H, m), 1.69-1.56 (2H, m), 1.53-1.40 (1H, m), 0.90 (3H, s), 0.74-0.64 (2H, m), 0.60-0.50 (2H, m)

[1264]

150		530	9.02-8.95 (1H, m), 8.50-8.35 (1H, m), 7.90-7.83 (1H, m), 7.74-7.66 (1H, m), 7.53-7.44 (1H, m), 7.44-7.16 (5H, m), 6.76-6.58 (2H, m), 4.73 和 4.58 (1H, 2×m), 3.43-3.31 (1H, m), 3.26-3.11 (4H, m), 3.08-2.97 (1H, m), 2.93-2.79 (1H, m), 2.6-2.4 (2H, m), 2.30-2.02 (5H, m), 1.88-1.59 (3H, m), 1.52-1.38 (1H, m), 0.78-0.62 (5H, m), 0.61-0.48 (2H, m)
151		530	9.08 和 8.87 (1H, 2×d), 8.45 和 8.40 (1H, 2×d), 7.86 (1H, dd), 7.74 和 7.70 (1H, 2×d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.37-7.21 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.62 (1H, d), 5.10-5.02 (1H, m), 4.36 (1H, t), 3.18 (2H, t), 3.14-3.00 (1H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.78-2.69 (1H, m), 2.12 和 2.05 (3H, 2×s), 1.96-1.84 (2H, m), 1.80-1.70 (1H, m), 1.69-1.54 (2H, m), 1.50-1.37 (1H, m), 1.36-1.21 (2H, m), 0.80 和 0.78 (3H, 2×d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
152		516	9.18 和 9.06 (1H, 2×d), 8.45 和 8.40 (1H, 2×d), 7.86 (1H, dd), 7.74 和 7.70 (1H, 2×d), 7.49 和 7.47 (1H, 2×d), 7.38-7.21 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.62 (1H, d), 5.06 (1H, dd), 4.49 (1H, d), 3.52-3.41 (1H, m), 2.93-2.78 (2H, m), 2.62-2.37 (2H, m), 2.25-2.00 (1H, m), 2.11 和 2.05 (3H, 2×s), 1.98-1.45 (6H, m), 0.78 和 0.77 (3H, 2×d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
153		488	9.14 和 9.09 (1H, 2×d), 8.45 和 8.40 (1H, 2×d), 7.86 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.48 和 7.48 (1H, 2×d), 7.40-7.27 (4H, m), 7.26-7.19 (1H, m), 6.74-6.68 (1H, m), 6.63-6.58 (1H, m), 5.11-5.02 (1H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.40-2.27 (2H, m), 2.25-2.13 (1H, m), 2.10 和 2.06 (3H, 2×s), 1.01 (9H, s), 0.83 和 0.82 (3H, 2×d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
154		502	8.47 和 8.41 (1H, 2×d), 8.08, 7.83 和 7.87 (2H, 3×d), 7.75 和 7.73 (1H, 2×s), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.38-7.28 (4H, m), 7.26-7.18 (1H, m), 6.75 (1H, d), 6.66 和 6.65 (1H, 2×d), 5.14 和 5.05 (1H, 2×dd), 2.90-2.79 (1H, m), 2.41-2.20 (2H, m), 2.14, 2.11, 2.09 和 2.07 (6H, 4×s), 2.04-1.95 (1H, m), 0.96 和 0.94 (9H, 2×s), 0.84 和 0.81 (3H, 2×d), 0.73-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
155		503	8.69 和 8.54 (1H, 2×d), 8.44 和 8.38 (1H, 2×d), 7.86 (1H, d), 7.74 和 7.70 (1H, 2×d), 7.49 和 7.47 (2×d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.41-7.28 (4H, m), 7.26-7.19 (1H, m), 6.75 和 6.74 (1H, 2×d), 6.63 和 6.62 (1H, 2×d), 5.03 (1H, dd), 2.90-2.78 (1H, m), 2.42-2.22 (7H, m), 2.12 和 2.05 (3H, 2×s), 2.09 (6H, s), 0.84 (3H, d), 0.73-0.64 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)

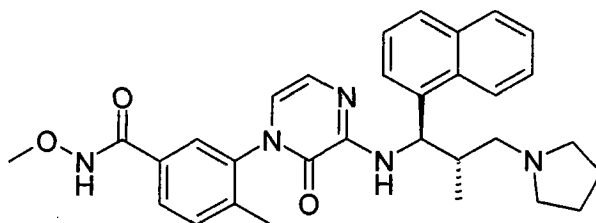
[1265]

156		517	8.59 和 8.55 (1H, 2×d), 8.46 和 8.40 (1H, 2×d), 7.87 (1H, d), 7.74 和 7.72 (1H, 2×d), 7.50 和 7.48 (1H, 2×d), 7.40-7.29 (5H, m), 7.28-7.20 (1H, m), 6.751 和 6.747 (1H, 2×d), 6.65 (1H, d), 5.11-5.03 (1H, m), 2.90-2.80 (1H, m), 2.45-2.28 (6H, m), 2.20, 2.18, 2.13, 2.11, 2.10 和 2.07 (12H, 6×s), 2.04-1.96 (1H, m), 0.81 (3H, d), 0.74-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
157		502	8.48-8.36 (2H, m), 7.86 (1H, dd), 7.74 和 7.70 (1H, 2×d), 7.49 和 7. (1H, 2×d), 7.40-7.28 (4H, m), 7.26-7.18 (1H, m), 6.74 (1H, d), 6.63 和 6.62 (1H, 2×d), 5.11-5.03 (1H, m), 2.91-2.78 (1H, m), 2.41-2.02 (5H, m), 2.11 和 2.05 (3H, 2×s), 0.88 (9H, s), 0.85 (3H, d), 0.74-0.63 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)

[1266] 实施例 158

[1267] N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[(1R,2S)-2-甲基-1-(萘-1-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1268]



[1269] a) 4-甲基-3-[3-[(1R,2R)-2-甲基-1-(萘-1-基)-3-氧代丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酸甲酯

[1270] 副标题化合物使用实施例 138a 中所述的方法,从 3-[3-[(1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-(萘-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 137a)制备。

[1271] b) 4-甲基-3-[3-[(1R,2S)-2-甲基-1-(萘-1-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酸甲酯

[1272] 副标题化合物使用实施例 138b 中所述的方法,从 4-甲基-3-[3-[(1R,2R)-2-甲基-1-(萘-1-基)-3-氧代丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酸甲酯(实施例 158a)制备。

[1273] MS:APCI(+ve) 511 (M+H⁺)。

[1274] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.53-8.21 (2H, m), 8.03-7.75 (4H, m), 7.66-7.43 (6H, m), 6.75-6.57 (2H, m), 6.19-6.04 (1H, m), 3.87 和 3.84 (3H, s), 2.50-2.39 (6H, m), 2.29-2.18 (1H, m), 2.17 和 2.08 (3H, 2×s), 2.50-2.39 (6H, m), 1.82-1.68 (4H, m), 0.82 和 0.80 (3H, 2×d)。

[1275] c) N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[(1R,2S)-2-甲基-1-(萘-1-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1276] 在室温将异丙基氯化镁溶液(2M 的乙醚溶液, 1.2mL)滴加到搅拌的 4-甲基-3-[3-[(1R,2S)-2-甲基-1-(萘-1-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙基]氨基]-2-氧

代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酸甲酯(实施例 158b, 90mg)、O-甲基羟胺盐酸盐(65mg)和四氢呋喃(2mL)的混合物中。15 分钟后将反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭, 然后萃取到乙酸乙酯中。有机相干燥(Na_2SO_4), 过滤, 然后真空浓缩。经制备性 HPLC(Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂)纯化, 得到标题化合物, 其为固体(65mg)。

[1277] MS: APCI(+ve) 526 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1278] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 11.81 和 11.75 (1H, $2\times s$), 8.40 (1H, dd), 8.57-8.18 (1H, m), 7.95 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.70-7.48 (6H, m), 6.72 和 6.70 (1H, $2\times d$), 6.66-6.63 (1H, m), 6.16-6.06 (1H, m), 3.71 和 3.68 (3H, $2\times s$), 2.64-2.40 (4H, br), 2.27-2.11 (1H, br), 2.14 和 2.05 (3H, $2\times s$), 1.82-1.68 (4H, br), 0.89-0.77 (3H, br)。

[1279] 以下实施例 159-161(表 4) 使用实施例 158 所述的方法, 从相应的醇(实施例 136c 或 137a) 和胺制备。

[1280] 实施例 159

[1281] N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[[(1R, 2S)-2-甲基-1-苯基-3-(吡咯烷-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1282] 实施例 160

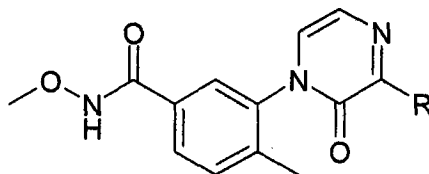
[1283] N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[[(1R, 2S)-2-甲基-3-(吗啉-4-基)-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1284] 实施例 161

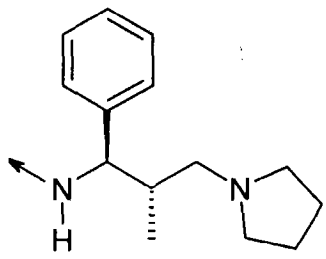
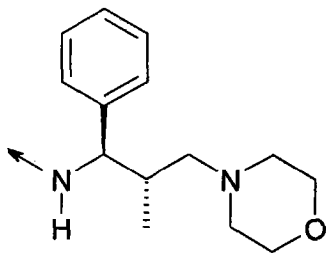
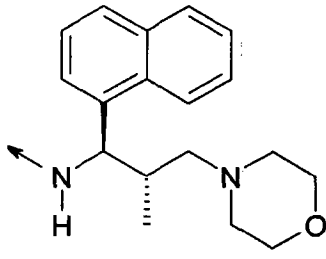
[1285] N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[[[(1R, 2S)-2-甲基-3-(吗啉-4-基)-1-(萘-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1286] 表 4.

[1287]



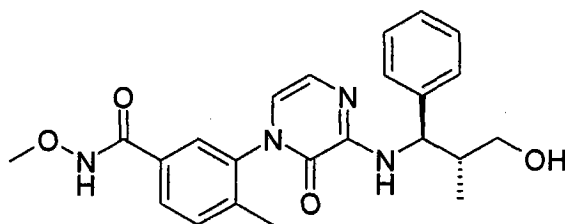
[1288]

实施例	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H NMR δ(DMSO-d ₆)
159		476	11.84 和 11.76 (1H, 2×s), 9.46-9.29 (1H, m), 7.79 (1H, d), 7.69 和 7.64 (1H, 2×s), 7.60-7.22 (5H, m), 6.84 和 6.83 (1H, 2×d), 6.76 和 6.75 (1H, 2×d), 5.23-5.09 (1H, m), 3.71 和 3.68 (3H, 2×s), 3.64-3.48 (2H, m), 3.19-2.77 (3H, m), 2.65-2.54 (1H, m), 2.16 和 2.08 (3H, 2×s), 2.01-1.78 (5H, m), 1.06 和 1.05 (3H, 2×d)
160		492	9.24 和 9.09 (1H, 2×d), 7.79 (1H, d), 7.65 和 7.61 (1H, 2×d), 7.52 和 7.51 (1H, 2×d), 7.38-7.21 (6H, m), 6.73 (1H, d), 6.643 和 6.639 (1H, 2×d), 5.07 (1H, dd), 3.81-3.59 (4H, m), 3.71 和 3.69 (3H, 2×s), 2.35-2.22 (3H, m), 2.21-2.09 (1H, m), 2.12 和 2.07 (3H, 2×s), 1.98 (1H, dd), 0.79 和 0.78 (3H, 2×d)
161		542	11.81 和 11.75 (1H, 2×s), 8.49-8.18 (2H, m), 7.95 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.70-7.48 (6H, m), 6.72 和 6.70 (1H, 2×d), 6.65 和 6.645 (1H, 2×d), 6.21-6.13 (1H, m), 3.75-3.60 (4H, m), 3.71 和 (3H, 2×s), 2.61-2.42 (4H, m), 2.42-2.26 (2H, m), 2.14 和 2.06 (3H, 2×s), 2.07 (1H, m), 0.80 和 0.78 (3H, 2×d)

[1289] 实施例 162

[1290] 3-[3-[(1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-甲氧基-4-甲基-苯甲酰胺三氟乙酸盐

[1291]



[1292] 在 0℃ 将异丙基氯化镁溶液 (2M 的四氢呋喃溶液, 5.5mL) 滴加到搅拌的 3-[3-((1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-苯基-丙基氨基)-2-氧代-2H-吡嗪-1-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 136c, 374mg)、O-甲基羟胺盐酸盐 (200mg) 和四氢呋喃 (5mL) 的混合物中。15 分钟后将反应混合物用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭, 然后萃取到乙酸乙酯中。有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 然后真空浓缩, 得到粗制的标题产物 (392mg)。经制备性 HPLC (Gemini 柱, 0.1% TFA : 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物。

[1293] MS : APCI (+ve) 423 (M+H⁺)

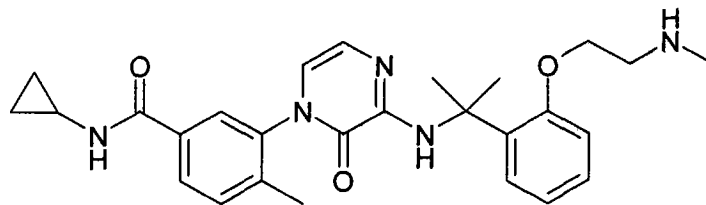
[1294] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 11.77 (1H, m), 7.78 (1H, d), 7.68 和 7.62 (1H, 2×s), 7.51 (1H, t), 7.42 (2H, t), 7.33 (2H, t), 7.24 (1H, t), 6.80-6.75 (1H, m), 6.71-6.66 (1H, m), 5.04-4.97 (1H, m), 3.71 和 3.68 (3H, 2×s), 3.23-3.12 (2H, m), 2.31-2.20 (1H, m), 2.14 和

2.07 (3H, 2×s), 0.88 (3H, d)。

[1295] 实施例 163

[1296] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1297]



[1298] 将碳酸钾 (330mg) 和 1-溴-2-氯乙烷 (0.2mL) 加到搅拌的 N-环丙基-3-(3-(2-(2-羟基苯基)丙-2-基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 134, 0.1g) 于乙腈 (5mL) 中的溶液中。将反应混合物在氮气下在 83℃ 搅拌 16h, 然后真空浓缩。残余物用水处理, 然后萃取到二氯甲烷中。有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 然后真空浓缩。残余物 (120mg) 用 33% 甲胺 / 乙醇 (3mL) 处理, 然后在微波中在 100℃ 加热 60 分钟。将混合物真空浓缩。经制备性 HPLC (Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物, 其为固体 (65mg)。

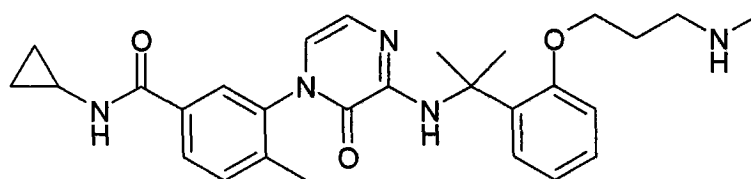
[1299] MS: APCI (+ve) 476 (M+H⁺)。

[1300] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.22-7.17 (1H, m), 6.97 (1H, d), 6.94-6.85 (2H, m), 6.67 (1H, d), 6.63 (1H, d), 4.04-3.92 (2H, m), 2.89-2.80 (3H, m), 2.28 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.83 (6H, s), 0.71-0.66 (2H, m), 0.57-0.52 (2H, m)。

[1301] 实施例 164

[1302] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1303]



[1304] 标题化合物使用针对实施例 163 所述的方法, 从 N-环丙基-3-(3-(2-(2-羟基苯基)丙-2-基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 134) 和 1-溴-3-氯丙烷制备。

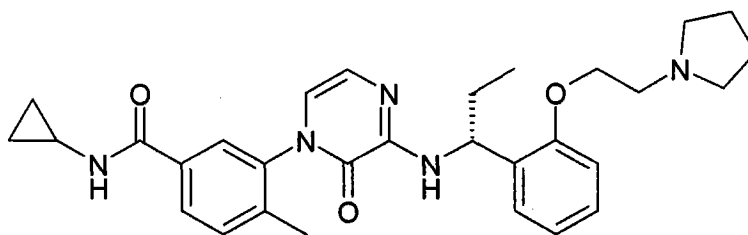
[1305] MS: APCI (+ve) 490 (M+H⁺)。

[1306] ¹H NMR δ (DMSO-d₆, 400MHz) 8.43 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.35 (1H, dd), 7.23-7.17 (1H, m), 6.98-6.88 (3H, m), 6.67 (1H, d), 6.64 (1H, d), 4.05-3.93 (2H, m), 2.88-2.39 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.00-1.91 (2H, m), 1.85 (3H, s), 1.83 (3H, s), 0.72-0.67 (2H, m), 0.57-0.53 (2H, m)。

[1307] 实施例 165

[1308] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[1-(1R)-1-[2-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]

苯基]丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺
[1309]



[1310] a) (S)-2-甲基-N-[(1R)-1-[2-(2-羟基乙氧基)苯基]丙基]-2-丙亚磺酰胺和 (S)-2-甲基-N-[(1S)-1-[2-(2-羟基乙氧基)苯基]丙基]-2-丙亚磺酰胺

[1311] 将 (S)-2-甲基-2-丙亚磺酰胺 (398mg) 和无水硫酸铜 (II) (1.15g) 加到搅拌的 2-(2-羟基乙氧基)-苯甲醛 (0.5g) 于二氯甲烷 (15mL) 中的溶液中。将反应混合物搅拌 72h, 然后过滤并真空浓缩。残余物用二氯甲烷 (15mL) 处理并冷却至 -78°C 。滴加乙基氯化镁于四氢呋喃 (2M, 4.5mL) 中的溶液。混合物在 -78°C 搅拌 1h, 历时 2h 使其温热至 -10°C , 然后用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭。混合物用二氯甲烷萃取。汇集的有机物用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 然后真空浓缩。纯化 (SiO_2 色谱, 用 1 : 1 乙酸乙酯 / 异己烷洗脱), 得到这两种副标题化合物。

[1312] (S)-2-甲基-N-[(1R)-1-[2-(2-羟基乙氧基)苯基]丙基]-2-丙亚磺酰胺 (330mg)

[1313] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 7.29 (1H, dd), 7.20-7.15 (1H, m), 6.96-6.88 (2H, m), 5.17 (1H, d), 4.90 (1H, t), 4.53 (1H, d), 4.04-3.93 (2H, m), 3.73 (2H, q), 1.86-1.67 (2H, m), 1.05 (9H, s), 0.82 (3H, t)。

[1314] (S)-2-甲基-N-[(1S)-1-[2-(2-羟基乙氧基)苯基]丙基]-2-丙亚磺酰胺 (360mg)

[1315] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) 7.32 (1H, dd), 7.21-7.16 (1H, m), 6.97-6.87 (2H, m), 5.35 (1H, d), 4.92 (1H, t), 4.43-4.37 (1H, m), 4.06-3.95 (2H, m), 3.73 (2H, q), 1.81-1.62 (2H, m), 1.11 (9H, s), 0.82 (3H, t)。

[1316] b) N-环丙基-3-[3-[[[(1R)-1-[2-(2-羟基乙氧基)苯基]丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1317] 将 (S)-2-甲基-N-[(1R)-1-[2-(2-羟基乙氧基)苯基]丙基]-2-丙亚磺酰胺 (实施例 165a, 330mg)、甲醇 (10mL) 和氯化氢的 1,4-二氧杂环己烷溶液 (4M, 4mL) 的混合物在室温搅拌 17h。将混合物真空浓缩。残余物用 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 1b, 400mg)、三乙胺 (0.92mL) 和四氢呋喃 (5mL) 处理。混合物在室温搅拌 5 天, 然后滴加环丙胺 (0.5mL) 和环戊基溴化镁 (2M 的乙醚溶液, 5mL)。将混合物搅拌 15 分钟, 用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 然后萃取到乙酸乙酯中。汇集的有机物用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 然后真空浓缩。残余物用乙醇处理 (5mL), 接着加入甲酸铵 (0.42g) 和 10% 钯 / 碳 (60mg)。反应混合物在微波中在 100°C 加热 2h, 然后冷却至室温, 过滤, 然后用乙醇洗涤。滤液真空浓缩。残余物用二氯甲烷处理, 然后用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 然后真空浓缩, 得到粗产物 (410mg), 其不经进一步纯化就用于下一步。

[1318] c) N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[[(1R)-1-[2-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]

苯基]丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1319] 在 0℃将甲磺酰氯 (0.21mL) 加到搅拌的 N-环丙基-3-[3-[(1R)-1-[2-(2-羟基乙氧基)苯基]丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺 (410mg) 和三乙胺 (0.5mL) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中。

[1320] 将混合物在 0℃搅拌 1h, 然后在室温搅拌 1h。加入水, 分离有机相, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 然后真空浓缩。残余物用二氯甲烷 (10mL) 和吡咯烷 (0.73mL) 处理, 将混合物在室温搅拌 24h。混合物真空浓缩。经制备性 HPLC (Gemini 柱, 0.1% 氨: 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物, 其为固体 (147mg)。

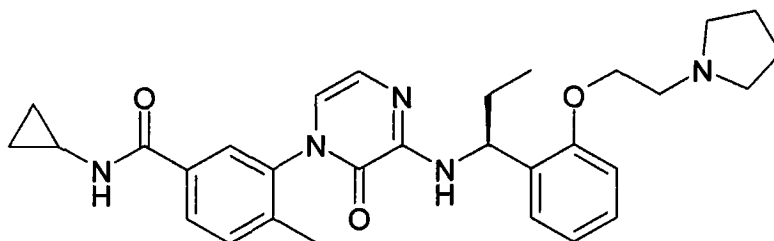
[1321] MS: APCI (+ve) 516 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1322] ^1H NMR δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8.44 (0.5H, d), 8.40 (0.5H, d), 7.88-7.84 (1H, m), 7.77 (0.5H, d), 7.71 (0.5H, d), 7.51-7.46 (1H, m), 7.40-7.35 (1H, m), 7.31-7.25 (1H, m), 7.23-7.17 (1H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 6.92-6.86 (1H, m), 6.81-6.78 (1H, m), 6.69-6.65 (1H, m), 5.26-5.19 (1H, m), 4.15-4.08 (2H, m), 2.88-2.80 (3H, m), 2.60-2.52 (4H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.07 (1.5H, s), 1.90-1.79 (2H, m), 1.71-1.65 (4H, m), 0.89-0.82 (3H, m), 0.72-0.64 (2H, m), 0.58-0.51 (2H, m)。

[1323] 实施例 166

[1324] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(1S)-1-[2-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基]丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1325]



[1326] 标题化合物使用针对实施例 165b 和 165c 所述的方法, 从 (S)-2-甲基-N-[(1S)-1-[2-(2-羟基乙氧基)苯基]丙基]-2-丙亚磺酰胺 (实施例 165a) 制备。

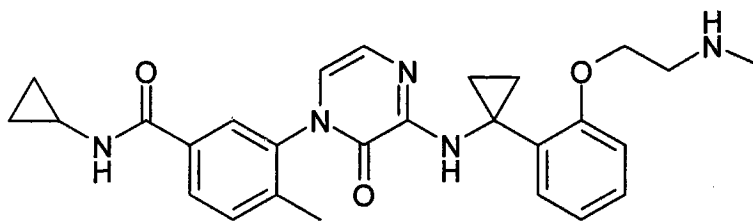
[1327] MS: APCI (+ve) 516 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1328] ^1H NMR δ (DMSO- d_6 , 400MHz) 8.44 (0.5H, d), 8.40 (0.5H, d), 7.88-7.84 (1H, m), 7.77 (0.5H, d), 7.71 (0.5H, d), 7.51-7.46 (1H, m), 7.40-7.35 (1H, m), 7.31-7.25 (1H, m), 7.23-7.17 (1H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 6.92-6.86 (1H, m), 6.80 (1H, t), 6.67 (1H, dd), 5.26-5.18 (1H, m), 4.16-4.08 (2H, m), 2.89-2.79 (3H, m), 2.61-2.52 (4H, m), 2.13 (1.5H, s), 2.07 (1.5H, s), 1.90-1.78 (2H, m), 1.72-1.64 (4H, m), 0.89-0.82 (3H, m), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)。

[1329] 实施例 167

[1330] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1331]



[1332] a) 1-(2-(苄基氧基)苯基)环丙胺

[1333] 在 N_2 下将异丙醇钛 (IV) (1.62mL) 加到搅拌的冷却至 -78°C 的 2-(苄基氧基)苯甲腈 (1.05g) 于乙醚 (25mL) 中的溶液中, 接着滴加乙基溴化镁 (3.67mL 3M 的乙醚溶液)。将得到的混合物在 -78°C 搅拌 10 分钟, 然后历时 1h 温热至室温。滴加三氟化硼乙醚合物 (Boron trifluoride diethyl etherate) (1.27mL), 然后将混合物搅拌 1h。将反应混合物用 1M HCl (30mL) 淬灭。加入乙醚 (30mL), 分离有机层。向水层中加入 10% NaOH 水溶液 (50mL) 和乙醚, 将其通过硅藻土过滤以除去固体 (将固体进一步用乙醚洗涤)。该混合物用乙醚 (2×70mL) 和二氯甲烷 (70mL) 萃取。合并所有有机层, 干燥 (Na_2SO_4) 并真空除去溶剂。将残余物溶于二氯甲烷中, 然后负载到 10g SCX 柱上。杂质用甲醇 (50mL) 洗涤并弃去。用 7N 甲醇化氨 (25mL) 洗脱并真空蒸发, 得到标题化合物, 其为棕色油状物 (0.625g)。

[1334] ^1H NMR δ ($CDCl_3$) 7.47 (d, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.26–7.20 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.90 (td, 1H), 5.18 (s, 2H), 1.07 (dd, 2H), 0.89 (dd, 3H)。

[1335] b) 3-(3-(1-(2-(苄基氧基)苯基)环丙基氨基)-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯

[1336] 向 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 1b, 0.7g) 于 THF (3mL) 中的溶液中加入 1-(2-(苄基氧基)苯基)环丙胺 (实施例 167a, 0.625g) 和 N,N-二异丙胺 (0.43mL), 然后将反应混合物在密封的 10mL 微波小瓶中在 CEM Discover 微波中在 120°C 加热 80 分钟。冷却至室温后, 有机物用水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 然后将粗产物纯化 (SiO_2 色谱, 用 50–100% 二氯甲烷 / 异己烷洗脱), 得到副标题产物, 其为橙色泡沫 (0.62g)。

[1337] ^1H NMR δ ($DMSO-d_6$) 7.94 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.55–7.51 (m, 5H), 7.35 (t, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.20 (td, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (td, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.27–1.08 (m, 4H)。

[1338] c) 3-(3-(1-(2-羟基苯基)环丙基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯

[1339] 向 3-(3-(1-(2-(苄基氧基)苯基)环丙基氨基)-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯 (实施例 167b, 543mg) 于乙醇 (15mL) 中的溶液中加入甲酸铵 (855mg) 和 10% Pd/C (103mg), 然后将反应混合物在 75°C 加热 1h。混合物通过硅藻土过滤, 固体用乙醇洗涤。收集滤液, 然后真空除去挥发物, 得到淡黄色固体。加入二氯甲烷和水, 分离有机层。水层进一步用二氯甲烷和乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物干燥 (Na_2SO_4), 然后真空除去溶剂, 得到副标题产物, 其为灰白色泡沫 (331mg)。

[1340] ^1H NMR δ ($DMSO-d_6$) 11.26 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.80–6.73 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.11–1.03 (m, 2H), 1.30–1.22 (m, 2H)。

[1341] d) N-环丙基-3-(3-(1-(2-羟基苯基)环丙基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰胺

[1342] 在室温向环丙胺 (0.60mL, 8.46mmol) 和 3-(3-(1-(2-羟基苯基)环丙基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯 (实施例 167c, 0.331g) 于 THF (5mL) 中的溶液中滴加异丙基氯化镁 (0.85mL 2M 的 THF 溶液)。将反应混合物搅拌 1h, 然后再加入异丙基氯化镁 (0.85mL 2M 的 THF 溶液), 然后将反应混合物搅拌 16h。小心加入水和 2M HCl 水溶液, 水层用二氯甲烷 (2x) 萃取。合并的有机物干燥 (Na_2SO_4) 并真空除去溶剂, 得到副标题产物, 其为黄色固体 (0.342g)。

[1343] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 11.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.11 (dt, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.80-6.73 (m, 3H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.30-1.21 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H), 0.55-0.51 (m, 2H)。

[1344] e) 3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)环丙基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺

[1345] 在氮气下向 N-环丙基-3-(3-(1-(2-羟基苯基)环丙基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 167d, 0.34g) 于乙腈 (5mL) 中的溶液中先后加入碳酸钾 (1.13g) 和 1-溴-2-氯乙烷 (1.35mL), 然后将反应混合物在 95°C 加热 15h。冷却至室温后, 将混合物通过硅藻土过滤, 固体滤饼进一步用乙腈洗涤。收集滤液并真空除去溶剂, 得到副标题产物其为褐橙色固体 (0.373g)。

[1346] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (dt, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.26-1.06 (m, 4H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.55-0.50 (m, 2H)。

[1347] f) N-环丙基-4-甲基-3-(3-(1-(2-(2-(甲基氨基)乙氧基)苯基)环丙基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)苯甲酰胺

[1348] 向在 10mL 微波小瓶中的 3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)环丙基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 167e, 100mg) 中加入甲胺 (2mL 33% 的乙醇溶液)。将其密封, 然后在 100°C 在 CEM Discover 微波中加热 30 分钟。真空除去挥发物, 残余物吸收在甲醇中, 然后经制备性 HPLC (ACE 柱, 0.1% TFA : 乙腈洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物。将其溶于乙腈中, 通过 SCX 树脂 (用乙腈和甲醇洗脱 (弃去), 接着用 7N NH_3 / 甲醇洗脱) 过滤。收集碱性级分, 然后真空除去挥发物。用乙醚研磨, 得到标题产物, 其为白色固体 (46mg)。

[1349] MS : APCI (+ve) 474 (M+H)⁺。

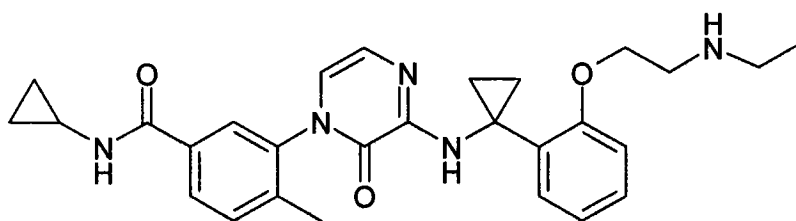
[1350] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.19 (td, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.08 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.20-1.01 (m, 4H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.55-0.50 (m, 2H)。

[1351] 实施例 168

[1352] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨

基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1353]



[1354] 标题产物使用与针对实施例 167f 所述的方法所类似的方法, 从 3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)环丙基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(实施例 167e)和作为共溶剂的乙胺(70%的水溶液)/乙醇制备。

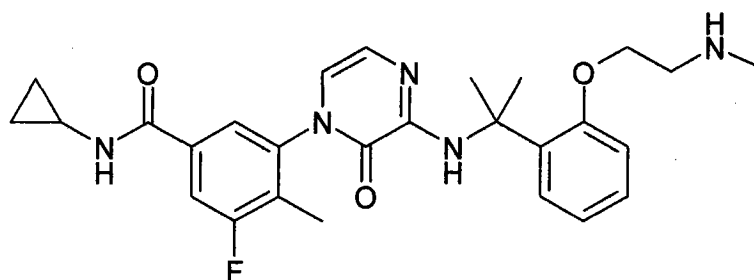
[1355] MS:APCI(+ve) 488 (M+H)⁺。

[1356] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.35 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50-7.41 (m, 3H), 7.19 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.62 (q, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.22-0.97 (m, 4H), 0.99 (t, 3H), 0.70-0.64 (m, 2H), 0.54-0.49 (m, 2H)。

[1357] 实施例 169

[1358] N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1359]



[1360] a) 3-氟-4-甲基-5-硝基-苯甲酸乙酯

[1361] 在 0℃向 3-氨基-4-甲基-5-硝基苯甲酸乙酯(J. Chem. Soc. 1960, 672-6; 5g) 固体中缓慢加入冰冷的 48% 四氟硼酸水溶液(35mL)(放热), 将混合物搅拌 5 分钟。加入亚硝酸钠(1.69g), 将混合物搅拌 1h, 然后再加入四氟硼酸(15mL)。1h 后滤出沉淀(小心-可能爆炸), 用水和乙醚洗涤, 得到固体(1.27g)。用固体沙子稀释, 然后在 130℃加热 1h(观察到放出气体)。冷却至室温后, 加入二氯甲烷(30mL), 滤出固体。收集滤液, 然后真空除去溶剂, 得到粗产物油状物。将其与来自相同反应(进行 1/5 规模)的粗产物合并, 然后纯化(SiO₂ 色谱, 用异己烷洗脱), 得到副标题产物, 其为黄色固体(1.43g)。

[1362] ¹H NMR δ (CDCl₃) 8.37 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 4.43 (q, 2H), 2.53 (d, 3H), 1.42 (t, 3H)。

[1363] b) 3-氨基-5-氟-4-甲基-苯甲酸乙酯

[1364] 在氢气气氛下将 3-氟-4-甲基-5-硝基-苯甲酸乙酯(实施例 169a, 1.43g) 于乙醇(30mL)中的溶液连续泵入通过 Pd/C 柱 4h。除去溶剂, 得到副标题产物(1.20g), 其为固体。

[1365] ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.15 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.34 (q, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.10 (d, 3H),

1. 37(t, 3H)。

[1366] c) 3-[(氰基甲基)氨基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸乙酯

[1367] 在室温向搅拌的 3-氨基-5-氟-4-甲基-苯甲酸乙酯(实施例 169b, 1.2g)于 THF(10mL) 中的溶液中先后加入 N-乙基二异丙胺(1.28mL)和溴乙腈(0.51mL), 将反应混合物回流加热 14h。加入额外的溴乙腈(0.21mL), 然后将混合物回流加热 6h。再加入溴乙腈(0.21mL), 然后继续加热 12h。冷却至室温后将反应混合物浓缩。加入 HCl 水溶液(30mL, 1N)和乙酸乙酯(30mL)。分离各层, 将有机级分干燥(Na_2SO_4), 过滤, 然后浓缩, 得到副标题产物(1.43g), 其为固体。

[1368] ^1H NMR δ (CDCl_3) 7.30(d, 1H), 7.17(s, 1H), 4.38(q, 2H), 4.24(s, 2H), 4.03(s, 1H), 2.12(s, 3H), 1.40(t, 3H)。

[1369] d) 3-(3,5-二溴-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基)-5-氟-4-甲基-苯甲酸乙酯

[1370] 在氮气下在室温向搅拌的 3-[(氰基甲基)氨基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸乙酯(实施例 169c, 1.43g)于二氯甲烷(13mL)中的混悬液中历时 5 分钟滴加 DMF(0.04mL)和草酰溴(1.70mL)。在室温搅拌 6h 后, 再加入草酰溴(0.85mL)和 DMF(0.04mL), 将反应混合物搅拌 14h。混合物真空浓缩(注意:挥发物含有草酰溴)。对残余物进行纯化(SiO_2 色谱, 用二氯甲烷洗脱), 得到副标题产物(1.23g)。

[1371] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.11(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.84(dd, 1H), 4.34(q, 2H), 2.10(d, 3H), 1.32(t, 3H)。

[1372] e) 3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸乙酯

[1373] 将 3-(3,5-二溴-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基)-5-氟-4-甲基-苯甲酸乙酯(实施例 169d, 1.137g, 2.62mmol)溶于二氧杂环己烷(10mL)中。在氮气下加入 α, α -二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯甲胺(实施例 134a, 0.63g)和 N-乙基二异丙胺(0.67mL, 3.93mmol), 将得到的溶液在 100°C 搅拌 10h。反应混合物用水(50mL)稀释, 然后用乙酸乙酯(100mL $\times$ 2)萃取。合并的有机物干燥(MgSO_4), 过滤, 然后蒸发, 得到粗产物。将其纯化(SiO_2 色谱, 用二氯甲烷洗脱), 得到副标题产物(1.55g)。

[1374] MS: APCI(+ve) 595 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1375] f) 3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺

[1376] 在氮气下在室温将环丙胺(1.86mL)加到 3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸乙酯(实施例 169e, 1.6g)于 THF(24mL)中的溶液中, 然后历时 10 分钟滴加异丙基氯化镁(5.28mL 2M 的 THF 溶液)。将得到的溶液在 75°C 搅拌 16h。冷却至室温后, 将溶液用 2M HCl 酸化, 然后萃取到二氯甲烷中。将有机级分真空浓缩, 得到标题化合物(0.7g)。

[1377] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.51(d, 1H), 7.74(d, 1H), 7.67(s, 1H), 7.43(dd, 2H), 7.37-7.29(m, 4H), 7.26-7.21(m, 1H), 7.15(s, 1H), 7.08(d, 1H), 6.99(s, 1H), 6.95(t, 1H), 5.13(s, 2H), 2.90-2.81(m, 1H), 1.97(d, 3H), 1.84(s, 6H), 0.76-0.67(m, 2H), 0.58-0.53(m, 2H)。

[1378] MS: APCI(+ve) 605 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1379] g) N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-(2-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1380] 标题产物使用与针对实施例 167c 所述的方法所类似的氢化方法,从 3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 169f, 0.7g) 制备。

[1381] MS: APCI(+ve) 437 (M+H)⁺。

[1382] h) 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺

[1383] 标题产物使用与针对实施例 167e 所述的方法所类似的方法,从 N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-(2-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 169g, 0.33g) 和 1-溴-2-氯乙烷制备。

[1384] MS: APCI(+ve) 500 (M+H)⁺。

[1385] i) N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-甲基-1-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1386] 标题产物使用与针对实施例 167f 所述的方法所类似的方法,从 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 169h) 和甲胺制备。通过 RPHPLC(0.2% 氨/MeCN 梯度,在 Phenomenex 柱上) 纯化。

[1387] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.52(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.34(d, 1H), 7.34(dd, 1H), 7.19(t, 1H), 6.98-6.87(m, 3H), 6.68(s, 2H), 4.03-3.89(m, 2H), 2.90-2.79(m, 3H), 2.26(s, 3H), 1.99(d, 3H), 1.83(s, 6H), 0.73-0.67(m, 2H), 0.58-0.52(m, 2H)。

[1388] MS: APCI(+ve) 494 (M+H)⁺。

[1389] 以下实施例 170-197(表 5) 使用针对实施例 138 所述的方法,从相应的醇(实施例 136d) 和胺制备。

[1390] 实施例 170

[1391] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-(1R,2S)-2-甲基-3-(4-甲基-哌啶-1-基)-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1392] 实施例 171

[1393] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-(1R,2S)-2-甲基-3-[4-(1-甲基乙基)-哌嗪-1-基]-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1394] 实施例 172

[1395] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(哌嗪-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1396] 实施例 173

[1397] N-环丙基-3-[3-[[1-(1R,2S)-3-(六氢-4-甲基-1H-1,4-二氮杂~~革~~-1-基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1398] 实施例 174

[1399] N-环丙基-3-[3-[[1-(1R,2S)-3-(4-氟-哌啶-1-基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1400] 实施例 175

[1401] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(4,4-二氟-哌啶-1-基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1402] 实施例 176

[1403] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[4-(二甲基氨基)-哌啶-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1404] 实施例 177

[1405] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-[4-(三氟甲基)-哌啶-1-基]丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1406] 实施例 178

[1407] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-(3-氧代-哌嗪-1-基)-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1408] 实施例 179

[1409] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1410] 实施例 180

[1411] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(3R)-3-甲基-哌嗪-1-基]-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1412] 实施例 181

[1413] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(3S)-3-甲基-哌嗪-1-基]-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1414] 实施例 182

[1415] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(2-甲基丙基)氨基]-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1416] 实施例 183

[1417] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-(环丙基氨基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1418] 实施例 184

[1419] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(2R)-2-甲基-吡咯烷-1-基]-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1420] 实施例 185

[1421] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(3S)-3-羟基-哌啶-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1422] 实施例 186

[1423] N-环丙基-3-[3-[[(1R,2S)-3-[(3R)-3-羟基-哌啶-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1424] 实施例 187

[1425] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[(1R,2S)-2-甲基-3-[(2R)-2-甲基-哌嗪-1-基]-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1426] 实施例 188

[1427] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-7-基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1428] 实施例 189

[1429] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(硫吗啉-4-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1430] 实施例 190

[1431] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(3S)-3-羟基-吡咯烷-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1432] 实施例 191

[1433] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-[4-(四氢-1,1-二氧化-噻吩-3-基)-哌嗪-1-基]丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1434] 实施例 192

[1435] 1-[(2S,3R)-3-[[4-[5-[(环丙基氨基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氢-3-氧代吡嗪基]氨基]-2-甲基-3-苯基丙基]-4-哌啶甲酰胺

[1436] 实施例 193

[1437] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1438] 实施例 194

[1439] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-[(3R,5S)-3,5-二甲基-哌嗪-1-基]-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1440] 实施例 195

[1441] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-(哌啶-4-基氨基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1442] 实施例 196

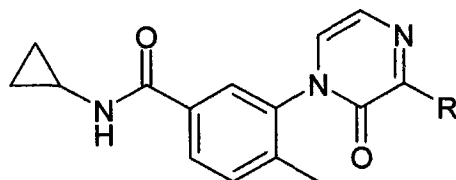
[1443] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[[(1R,2S)-2-甲基-3-(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1444] 实施例 197

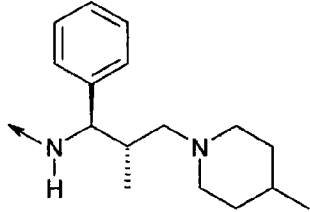
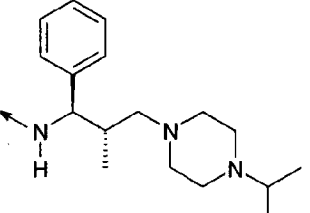
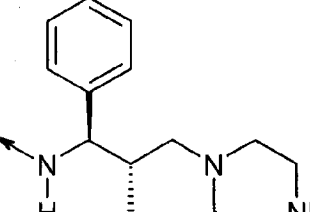
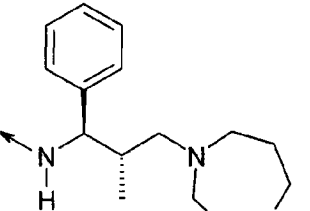
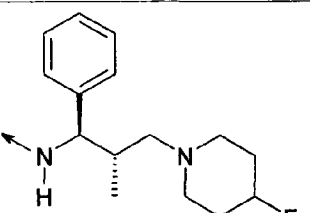
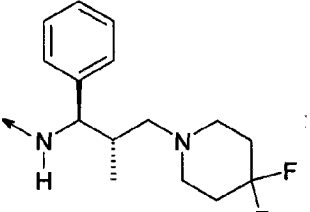
[1445] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-3-(2,2-二甲基-吡咯烷-1-基)-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

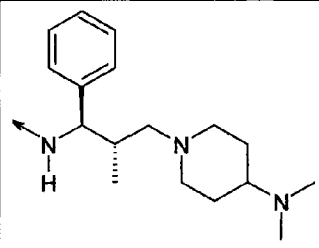
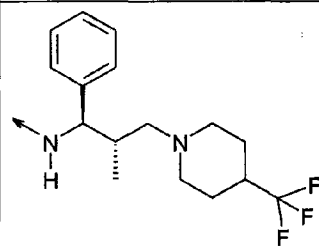
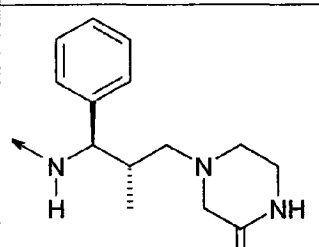
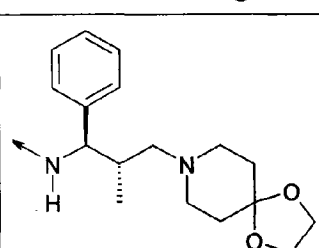
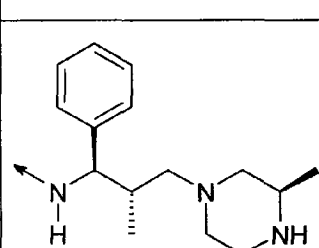
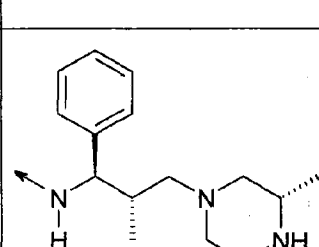
[1446] 表 5.

[1447]

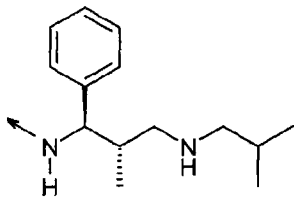
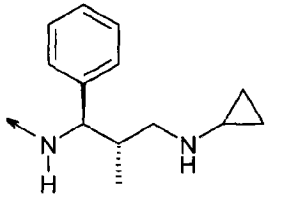
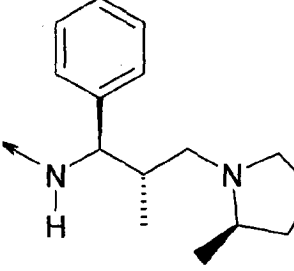
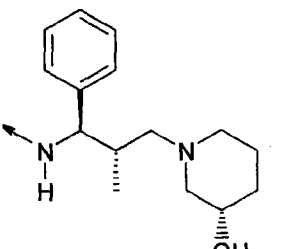
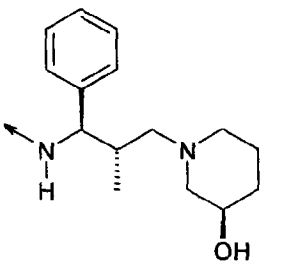
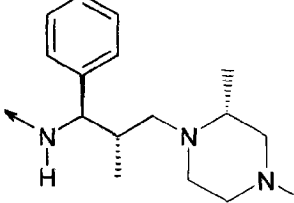


[1448]

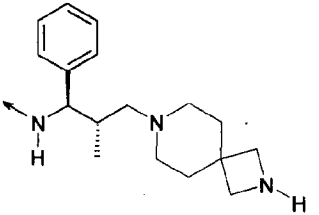
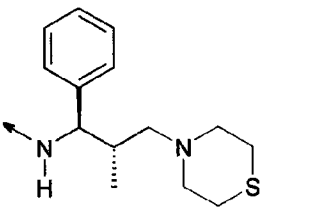
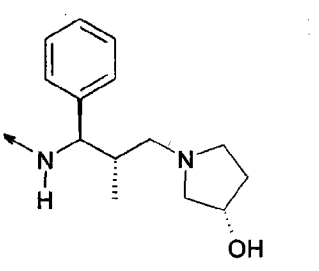
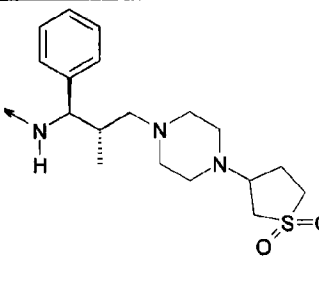
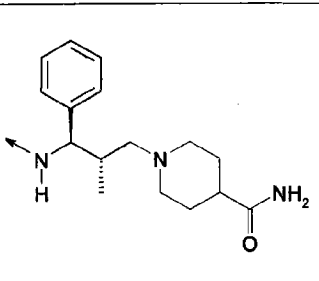
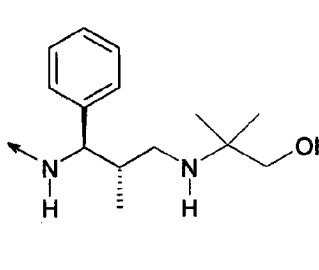
实施例	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆ 或具体指出)
170		514	9.09 和 8.87 (1H, 2×d), 8.45 和 8.40 (1H, 2×d), 7.88-7.84 (1H, m), 7.74 和 7.70 (1H, 2×d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.37-7.20 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.62 (1H, d), 5.10-5.03 (1H, m), 3.10-2.96 (1H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.75-2.66 (1H, m), 2.53-2.40 (1H, m), 2.16-2.02 (1H, m), 2.12 和 2.06 (3H, s), 1.96-1.84 (2H, m), 1.81-1.72 (1H, m), 1.63-1.42 (3H, m), 1.39-1.25 (2H, m), 0.85 (3H, d), 0.79 和 0.78 (3H, 2×d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
171		543	8.90 和 8.65 (1H, 2×d), 8.44 和 8.39 (1H, 2×d), 7.88-7.82 (1H, dt), 7.74 和 7.69 (1H, 2×d), 7.48 和 7.47 (1H, 2×d), 7.37-7.21 (5H, m), 6.73 (1H, d), 6.64 和 6.63 (1H, d), 5.10-5.02 (1H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.64-2.19 (7H, m), 2.36-2.20 (2H, br m), 2.17-2.03 (1H, m), 2.13 和 2.06 (3H, 2×s), 1.98-1.90 (1H, m), 0.92 (6H, d), 0.81 和 0.79 (3H, 2×d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)
172		501	9.32 和 9.19 (1H, 2×d), 8.45 和 8.41 (1H, 2×d), 7.86 (1H, dd), 7.74 和 7.70 (1H, 2×d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.39-7.20 (5H, m), 6.72 和 6.71 (1H, 2×d), 6.62 (1H, d), 5.07 (1H, dd), 2.91-2.69 (m, 5H), 2.25-2.04 (3H, m), 2.11 和 2.05 (3H, 2×s), 1.95-1.88 (1H, m), 0.78 和 0.76 (3H, 2×d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
173		506	8.89 和 8.72 (1H, 2×d), 8.45 和 8.40 (1H, 2×d), 7.86 (1H, dd), 7.74 和 7.71 (1H, 2×d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.38-7.20 (5H, m), 6.735 和 6.73 (1H, 2×d), 6.63 (1H, d), 5.13-5.04 (1H, m), 2.90-2.79 (1H, m), 2.75-2.50 (7H, m), 2.43-2.31 (2H, m), 2.27-2.04 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.12 和 2.06 (3H, 2×s), 1.84-1.71 (2H, m), 0.79 和 0.77 (3H, 2×d), 0.72-0.65 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
174		518	9.31 和 9.19 (1H, 2×d), 8.45 和 8.40 (1H, 2×d), 7.86 (1H, d), 7.74 和 7.70 (1H, 2×d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.39-7.21 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.10-5.04 (1H, m), 4.71 (1H, d), 2.91-2.78 (1H, m), 2.73-1.71 (11H, m), 2.11 和 2.05 (3H, s), 0.78 和 0.77 (3H, 2×d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
175		536	9.25 和 9.08 (1H, 2×d), 8.45 和 8.40 (1H, 2×d), 7.86 (1H, d), 7.74 和 7.70 (1H, 2×d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.39-7.22 (5H, m), 6.74 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.11-5.04 (1H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.76-1.95 (11H, m), 2.11 和 2.05 (3H, 2×s), 0.79 和 0.78 (3H, 2×d), 0.73-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)

176		543	9.21 和 9.01 (1H, d), 8.44 和 8.39 (1H, 2×d), 7.88-7.82 (1H, m), 7.74 和 7.69 (1H, 2×d), 7.48 和 7.46 (1H, 2×d), 7.38-7.20 (5H, m), 6.72 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.10-5.02 (1H, m), 3.16-3.01 (1H, m), 2.89-2.71 (m, 2H), 2.12, 2.10, 2.10 和 2.06 (9H, 4×s), 2.19-1.49 (10H, m), 0.78 和 0.77 (3H, 2×d), 0.71-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
177		568	8.95 和 8.67 (1H, 2×d), 8.44 和 8.39 (1H, 2×d), 7.85 (1H, dd), 7.74 和 7.69 (1H, 2×d), 7.48 和 7.47 (1H, 2×d), 7.38-7.21 (5H, m), 6.73 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.11-5.01 (1H, m), 3.23-3.08 (1H, m), 2.89-2.78 (2H, m), 2.57-1.54 (10H, m), 2.12 和 2.06 (3H, 2×s), 0.82 和 0.79 (3H, 2×d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)
178		515	8.69 和 8.53 (1H, 2×d), 8.46 和 8.40 (1H, 2×d), 7.85 (1H, d), 7.75-7.68 (2H, m), 7.48 和 7.47 (1H, 2×d), 7.39-7.22 (5H, m), 6.75 和 6.74 (1H, 2×d), 6.65 和 6.64 (1H, 2×d), 5.11-5.03 (1H, m), 3.46-3.34 (1H, m), 3.21-3.10 (1H, m), 3.00-2.70 (4H, m), 2.44-2.29 (1H, m), 2.22-2.09 (1H, m), 2.11 和 2.04 (3H, 2×s), 2.08-2.00 (1H, m), 0.83 和 0.82 (3H, 2×d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
179		558	9.34 和 9.22 (1H, 2×d), 8.45 和 8.41 (1H, 2×d), 7.87 (1H, dd), 7.73 和 7.70 (1H, 2×d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.38-7.21 (5H, m), 6.715 和 6.713 (1H, 2×d), 6.62 (1H, d), 5.07 (1H, dd), 3.82 (4H, d), 2.89-2.78 (1H, m), 2.71-2.54 (1H, m), 2.42-2.25 (2H, m), 2.23-2.08 (1H, m), 2.11 和 2.05 (3H, 2×s), 1.98-1.91 (1H, m), 1.88-1.77 (3H, m), 1.75-1.64 (3H, m), 0.77 和 0.76 (3H, 2×d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.59-0.51 (2H, m)
180		515	9.30 和 9.20 (1H, 2×d), 8.45 和 8.41 (1H, 2×d), 7.86 (1H, dd), 7.74 和 7.69 (1H, 2×d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.38-7.20 (5H, m), 6.715 和 6.711 (1H, 2×d), 6.62 (1H, d), 5.10-5.02 (1H, m), 3.08-2.71 (4H, m), 2.64-2.55 (1H, m), 2.19-2.08 (1H, m), 2.11 和 2.05 (3H, 2×s), 1.94-1.78 (4H, m), 1.46-1.36 (1H, m), 0.88 和 0.87 (3H, 2×d), 0.78 和 0.76 (3H, 2×d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.58-0.51 (2H, m)
181		515	9.30 和 9.20 (1H, 2×d), 8.45 和 8.41 (1H, 2×d), 7.86 (1H, dd), 7.74 和 7.69 (1H, 2×d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.38-7.20 (5H, m), 6.715 和 6.711 (1H, 2×d), 6.62 (1H, d), 5.10-5.02 (1H, m), 3.08-2.71 (4H, m), 2.64-2.55 (1H, m), 2.19-2.08 (1H, m), 2.11 和 2.05 (3H, 2×s), 1.94-1.8 (3H, m), 1.46-1.36 (1H, m), 1.46-1.36 (1H, m), 0.88 和 0.87 (3H, 2×d), 0.78 和 0.76 (3H, 2×d), 0.72-0.64 (2H, m), 0.58-0.51 (2H, m)

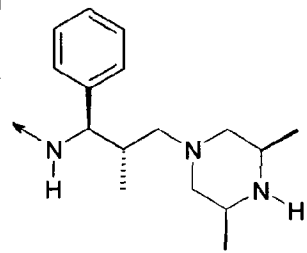
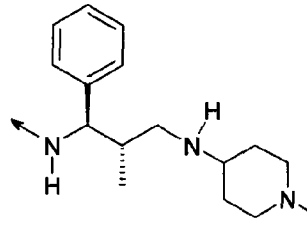
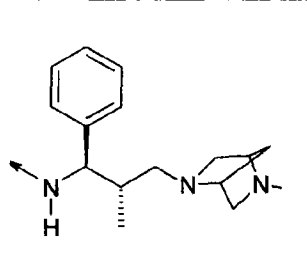
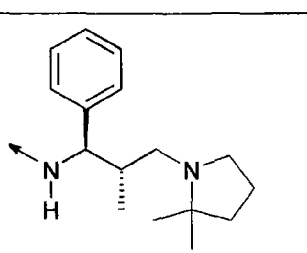
[1450]

182		488	8.61 和 8.52 (1H, 2×d), 8.45 和 8.39 (1H, 2×d), 7.86 (1H, dd), 7.74 和 7.70 (1H, 2×d), 7.49 和 7.47 (1H, 2×d), 7.40-7.19 (5H, m), 6.74 和 6.73 (1H, 2×d), 6.63 和 6.62 (1H, 2×d), 5.09-5.02 (1H, m), 2.91-2.78 (1H, m), 2.35-2.13 (5H, m), 2.11 和 2.05 (3H, 2×s), 1.81-1.59 (2H, m), 0.90-0.81 (9H, m), 0.73-0.63 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)
183		472	8.46 和 8.39 (1H, 2×d), 7.86 (1H, 2×d), 7.75 和 7.70 (1H, 2×d), 7.49 和 7.48 (1H, 2×d), 7.46-7.21 (5H, m), 6.78 和 6.77 (1H, 2×d), 6.68 和 6.67 (1H, 2×d), 5.09-5.01 (1H, m), 2.90-2.79 (1H, m), 2.67-2.57 (1H, m), 2.53-2.2 (3H, m), 2.13 和 2.06 (3H, 2×s), 0.99-0.89 (3H, m), 0.74-0.63 (2H, m), 0.61-0.41 (6H, m)
184		500	8.46-8.36 (m, 1H), 8.29-8.07 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.66-6.62 (m, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.40-2.20 (m, 3H), 2.08 (d, 3H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 1H), 0.95 (t, 3H), 0.92-0.89 (m, 3H), 0.72-0.64 (m, 2H), 0.58-0.50 (m, 2H)
185		516	9.39-9.30 (m, 1H), 8.44 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H), 6.74-6.71 (m, 1H), 6.64-6.61 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.52 (t, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.08-2.91 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.08 (d, 3H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.15-1.05 (m, 1H), 0.79-0.74 (m, 3H), 0.72-0.65 (m, 2H), 0.58-0.51 (m, 2H)
186		516	9.26 (dd, 1H), 8.47-8.39 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 3H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 5.08-5.02 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.85-1.63 (m, 4H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.10-0.97 (m, 1H), 0.80-0.73 (m, 3H), 0.72-0.64 (m, 2H), 0.60-0.51 (m, 2H)
187		515	8.47-8.38 (m, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.27-7.20 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.65-6.62 (m, 1H), 5.05-4.98 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.47-2.31 (m, 4H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.06 (d, 3H), 1.96-1.82 (m, 1H), 0.92-0.87 (m, 3H), 0.86-0.80 (m, 3H), 0.72-0.64 (m, 2H), 0.59-0.51 (m, 2H)

[1451]

188		541	9.05-8.57 (m, 2H), 8.51-8.36 (m, 1H), 7.89-7.84 (m, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.66-7.20 (m, 7H), 7.11-6.94 (m, 1H), 6.86-6.72 (m, 2H), 5.20-5.04 (m, 1H), 3.73 (s, 4H), 3.05-2.60 (m, 4H), 2.18-2.04 (m, 5H), 2.03-1.79 (m, 3H), 1.10-0.97 (m, 2H), 0.75-0.63 (m, 2H), 0.59-0.49 (m, 2H)
189		518	δ (CD ₃ OD) 7.86-7.80 (m, 1H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.52-7.36 (m, 5H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.94 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 5.34-5.26 (m, 1H), 3.72-3.34 (m, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.09-2.89 (m, 4H), 2.87-2.73 (m, 2H), 2.19 (d, 3H), 1.08-0.99 (m, 3H), 0.83-0.75 (m, 2H), 0.65-0.55 (m, 2H)
190		502	9.18 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.37-7.28 (m, 4H), 7.27-7.22 (m, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 5H), 1.62-1.53 (m, 1H), 0.78 (d, 3H), 0.72-0.64 (m, 2H), 0.59-0.51 (m, 2H)
191		619	δ (CD ₃ OD) 7.87-7.81 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.76-6.73 (m, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 5.12-5.07 (m, 1H), 3.26-3.11 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.87-2.60 (m, 7H), 2.59-2.24 (m, 6H), 2.22-2.12 (m, 3H), 2.10-1.96 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 3H), 0.81-0.74 (m, 2H), 0.64-0.57 (m, 2H)
192		543	8.78-8.56 (m, 1H), 8.45-8.36 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.34-7.25 (m, 4H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 2H), 5.06-5.01 (m, 1H), 3.05-2.94 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 1H), 2.11-1.96 (m, 5H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 3H), 0.82-0.74 (m, 3H), 0.69-0.61 (m, 2H), 0.56-0.48 (m, 2H)
193		504	9.09-8.94 (m, 1H), 8.45-8.36 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 6.60-6.57 (m, 1H), 5.07-5.01 (m, 1H), 4.53-4.41 (m, 1H), 3.30-3.29 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 3H), 0.91-0.89 (m, 3H), 0.89-0.87 (m, 3H), 0.82-0.78 (m, 3H), 0.70-0.62 (m, 2H), 0.56-0.49 (m, 2H)

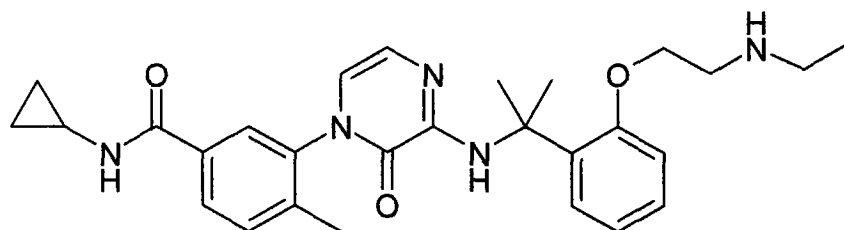
[1452]

194		529	9.44-8.84 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.24-8.13 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.39-7.22 (m, 4H), 7.03 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 5.12-5.06 (m, 1H), 3.46-3.26 (m, 3H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 4H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.26-1.12 (m, 6H), 0.79-0.74 (m, 3H), 0.73-0.65 (m, 2H), 0.58-0.51 (m, 2H)
195		515	δ (CD ₃ OD) 7.87-7.81 (m, 1H), 7.72 (d, J = 26.7 Hz, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.45-7.34 (m, 4H), 7.31-7.26 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 5.32-5.21 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.23-2.99 (m, 3H), 2.92-2.78 (m, 3H), 2.59-2.44 (m, 1H), 2.31-2.13 (m, 5H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.04-0.96 (m, 3H), 0.83-0.74 (m, 2H), 0.66-0.57 (m, 2H)
196		527	9.61-9.15 (m, 1H), 8.46-8.39 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.74-7.62 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.36-7.15 (m, 5H), 6.70-6.67 (m, 1H), 6.61-6.56 (m, 1H), 5.06-4.86 (m, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.90-2.56 (m, 5H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.20-2.19 (m, 3H), 2.05 (d, J = 20.5 Hz, 3H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H), 0.98-0.92 (m, 1H), 0.77-0.73 (m, 2H), 0.70-0.62 (m, 2H), 0.57-0.49 (m, 2H)
197		514	9.06-8.52 (m, 1H), 8.46-8.33 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.38-7.24 (m, 4H), 7.24-7.15 (m, 1H), 6.71-6.64 (m, 1H), 6.62-6.56 (m, 1H), 5.15-4.50 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 4H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.74-1.57 (m, 3H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.03-0.62 (m, 11H), 0.57-0.48 (m, 2H)

[1453] 实施例 198

[1454] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1455]



[1456] a) 3,3-二甲基-2(3H)-苯并呋喃酮

[1457] 在 0℃ 将苯并呋喃-2(3H)-酮 (20g) 于 DMF (250mL) 中的溶液用碘甲烷 (33.4mL) 处理, 然后在氮气下历时 10 分钟滴加碳酸钾 (134g)。得到的混悬液在 25℃ 搅拌 3 天。对混合物进行过滤, 固体用乙酸乙酯洗涤。滤液用 2M 盐酸稀释, 用乙酸乙酯萃取。有机物干燥 (MgSO₄), 过滤, 然后蒸发, 得到粗产物。将粗产物纯化 (SiO₂ 色谱, 用 30% 二氯甲烷 / 异己烷洗脱)。将纯级分蒸发至干, 得到副标题化合物 (19.70g)。

[1458] ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.32-7.08 (m, 4H), 1.53 (s, 6H)。

[1459] b) 2-羟基- α , α -二甲基-苯乙酰胺

[1460] 在氮气下将 3,3-二甲基苯并呋喃-2(3H)-酮(实施例 198a, 19.7g) 溶于 7N 氨/甲醇(50mL) 中。将得到的溶液在 25℃ 搅拌 16h。将反应混合物蒸发, 得到粗产物。固体用乙醚研磨并过滤, 得到标题化合物(15.34g)。

[1461] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 7.18(d, 1H), 7.07-7.00(m, 1H), 6.78-6.71(m, 2H), 6.63(s, 1H), 6.38(s, 1H), 3.35(s, 1H), 1.43(s, 6H)。

[1462] c) α , α -二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯乙酰胺

[1463] 在氮气下将 2-羟基- α , α -二甲基-苯乙酰胺(实施例 198b, 15.34g) 于 DMF(150mL) 中的溶液用碳酸钾(11.83g) 和苄基溴(10.18mL) 处理。将得到的混合物在 25℃ 搅拌 16h。反应混合物用水(500mL) 稀释, 然后搅拌 30 分钟。滤出固体, 用水洗涤, 然后真空干燥, 得到副标题化合物(19.45g)。

[1464] MS: APCI(+ve) 270 (M+H) $^+$

[1465] d) α , α -二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯甲胺

[1466] 在氮气下将 α , α -二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯乙酰胺(实施例 198c, 19.45g) 于乙腈(200mL) 和水(200mL) 中的溶液用(二(三氟乙酰氧基)碘)苯(31.1g) 处理。将得到的溶液在 20℃ 搅拌 60h。反应混合物用水稀释(300mL), 然后用乙醚萃取。水层在 0℃ 用 2M NaOH 溶液碱化, 然后用乙酸乙酯萃取。有机物干燥(MgSO₄), 过滤, 然后蒸发, 得到副标题化合物(13.26g)。

[1467] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 7.54-7.29(m, 6H), 7.22-7.13(m, 1H), 7.07(d, 1H), 6.93-6.84(m, 1H), 5.20(s, 2H), 2.21(s, 2H), 1.46(s, 6H)。

[1468] e) 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[1469] 标题化合物使用实施例 134 中所述的方法, 使用 α , α -二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯甲胺(实施例 198d) 制备, 得到 N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺, 如实施例 167e 中所述将其用 1-溴-2-氯乙烷进行烷基化, 得到副标题产物。

[1470] MS: APCI(+ve) 481 (M+H) $^+$ 。

[1471] f) N-环丙基-3-[3-[[1-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1472] 标题化合物使用实施例 167f 的方法, 从 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 198e) 和 70% 乙胺/水制备。

[1473] MS: APCI(+ve) 490 (M+H) $^+$ 。

[1474] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 8.42(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.74(s, 1H), 7.47(d, 1H), 7.34(d, 1H), 7.23-7.14(m, 1H), 6.99-6.87(m, 3H), 6.69-6.59(m, 2H), 4.01-3.89(m, 2H), 2.90-2.78(m, 3H), 2.54-2.44(m, 2H), 2.06(s, 3H), 1.80(s, 6H), 0.92-0.78(m, 3H), 0.73-0.64(m, 2H), 0.59-0.50(m, 2H)。

[1475] 以下实施例 199-213(表 6) 以类似于实施例 198 的方式制备。

[1476] 实施例 199

[1477] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1478] 实施例 200

[1479] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1480] 实施例 201

[1481] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1482] 实施例 202

[1483] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1484] 实施例 203

[1485] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1486] 实施例 204

[1487] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[4-(甲基氨基)丁氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1488] 实施例 205

[1489] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]丁氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1490] 实施例 206

[1491] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)丁氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1492] 实施例 207

[1493] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[3-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]丙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1494] 实施例 208

[1495] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)丙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1496] 实施例 209

[1497] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[1-甲基-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1498] 实施例 210

[1499] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1500] 实施例 211

[1501] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1502] 实施例 212

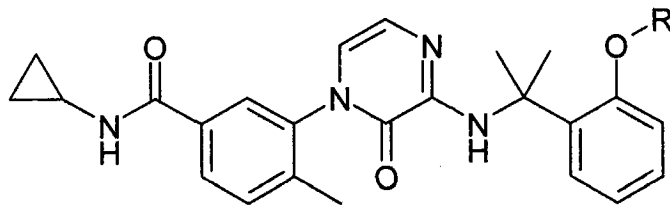
[1503] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-[(1-甲基乙基)氨基]乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

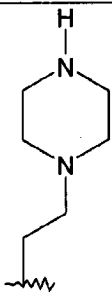
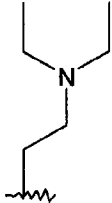
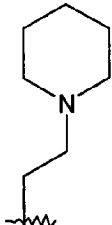
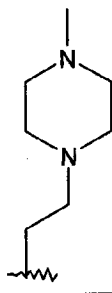
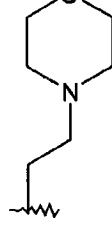
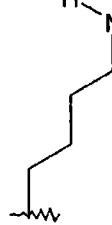
[1504] 实施例 213

[1505] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-羟基丙基]氨基]乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-6-苯甲酰胺

[1506] 表 6

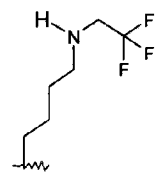
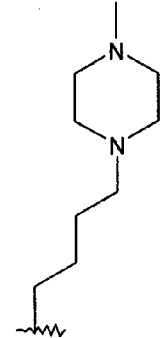
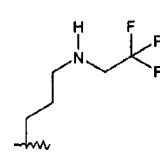
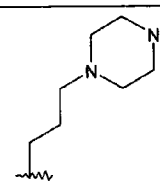
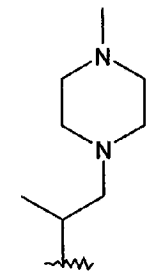
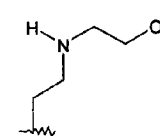
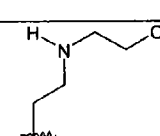
[1507]

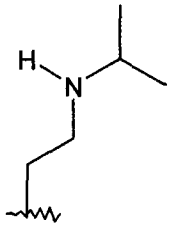
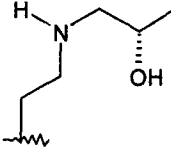


实施例	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H NMR δ(DMSO-d ₆)
199		531	8.43 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.99-6.83 (m, 3H), 6.68-6.58 (m, 2H), 4.06-3.91 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 6H), 2.39-2.28 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.73-0.63 (m, 2H), 0.60-0.50 (m, 2H)
200		517	8.47-8.38 (m, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.23-7.13 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 6.93-6.83 (m, 2H), 6.68-6.58 (m, 2H), 3.98-3.85 (m, 2H), 2.86-2.70 (m, 3H), 2.53-2.46 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.92 (t, 6H), 0.72-0.65 (m, 2H), 0.59-0.52 (m, 2H)
201		530	8.43 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.00-6.84 (m, 3H), 6.68-6.57 (m, 2H), 4.06-3.90 (m, 2H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.44-2.32 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), 1.52-1.28 (m, 6H), 0.74-0.64 (m, 2H), 0.60-0.51 (m, 2H)
202		545	8.44-8.36 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.97-6.84 (m, 3H), 6.67-6.56 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 2H), 2.45-2.17 (m, 8H), 2.13-2.03 (m, 6H), 1.76 (s, 6H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.56-0.49 (m, 2H)
203		532	8.44 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 6.69-6.60 (m, 2H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 4H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.72-2.63 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.73-0.66 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H)
204		504	8.53-8.44 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.01-6.86 (m, 3H), 6.74-6.59 (m, 2H), 4.01-3.86 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 0.75-0.65 (m, 2H), 0.61-0.51 (m, 2H)

[1508]

[1509]

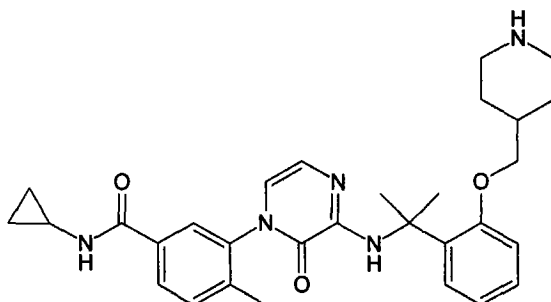
205		572	8.48-8.39 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 6.99-6.85 (m, 3H), 6.71-6.57 (m, 2H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.27-3.14 (m, 2H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 0.74-0.64 (m, 2H), 0.58-0.48 (m, 2H)
206		573	8.50-8.42 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.02-6.87 (m, 3H), 6.75-6.60 (m, 2H), 4.03-3.88 (m, 2H), 2.94-2.79 (m, 1H), 2.36-2.21 (m, 10H), 2.17-2.09 (m, 6H), 1.89-1.82 (m, 6H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 0.75-0.65 (m, 2H), 0.62-0.53 (m, 2H)
207		558	8.48-8.38 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.23-7.12 (m, 1H), 6.97-6.87 (m, 3H), 6.71-6.60 (m, 2H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.89-2.70 (m, 3H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.79 (s, 7H), 0.74-0.63 (m, 2H), 0.58-0.47 (m, 2H)
208		559	8.44-8.37 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 6.99-6.85 (m, 3H), 6.73-6.59 (m, 2H), 4.02-3.85 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 1H), 2.45-2.16 (m, 10H), 2.15-2.05 (m, 6H), 1.91-1.81 (m, 8H), 0.73-0.63 (m, 2H), 0.58-0.48 (m, 2H)
209		559	8.45-8.40 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.16-7.16 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.87-6.85 (m, 2H), 6.64 (ddd, 2H), 4.67-4.63 (m, 1H), 2.84 (d, 2H), 2.36-2.25 (m, 6H), 2.11 (t, 6H), 2.08 (s, 2H), 1.86 (d, 3H), 1.79 (d, 3H), 1.12 (dd, 3H), 0.69 (dd, 2H), 0.56-0.54 (m, 2H)
210		520	8.47 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 3H), 6.65 (d, 2H), 4.04-3.89 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 3H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (s, 6H), 0.74-0.63 (m, 2H), 0.60-0.49 (m, 2H)
211		506	8.45-8.39 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.99-6.85 (m, 3H), 6.69-6.59 (m, 2H), 4.40-4.29 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 3H),

[1510]			2.65-2.54 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.83 (d, 6H), 0.74-0.63 (m, 2H), 0.61-0.50 (m, 2H)
	212		504
[1511]	213		520
			8.44-8.40 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.99-6.87 (m, 3H), 6.69-6.60 (m, 2H), 4.02-3.89 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 3H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 6H), 0.89 (d, 6H), 0.72-0.66 (m, 2H), 0.57-0.52 (m, 2H)

[1511] 实施例 214

[1512] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(哌啶-4-基甲氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1513]



[1514] 将 N-环丙基-3-(3-(2-(2-羟基苯基)丙-2-基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 134, 0.172g)、碳酸钾 (0.114g) 和 4-(溴甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (0.114g) 在乙腈 (10mL) 中一起回流搅拌过夜。将冷却的反应混合物蒸发至干, 残余物在乙酸乙酯 (20mL) 和水 (20mL) 之间分配。分离的水层进一步萃取到乙酸乙酯 (2×20mL) 中, 将合并的有机物干燥 (MgSO₄) 并蒸发。残余物溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 然后用三氟乙酸 (1mL) 处理, 在室温搅拌 1h 后, 蒸发溶剂, 留下粗产物。经制备性 HPLC (Gemini 柱-乙腈/0.2% 氨流动相) 纯化, 得到标题化合物, 其为固体 (50mg)。

[1515] MS: APCI (+ve) 516 (M+H)⁺。

[1516] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.44 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.64 (q, 2H), 3.80-3.69 (m, 2H), 2.95-2.78 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.25-1.01 (m, 4H), 0.76-0.45 (m, 4H)。

[1517] 以下实施例 215-219 (表 7) 以类似于实施例 214 的方式制备。

[1518] 实施例 215

[1519] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-(氮杂环丁烷-3-基氧基)苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1520] 实施例 216

[1521] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(吡咯烷-3-基氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1522] 实施例 217

[1523] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(哌啶-4-基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1524] 实施例 218

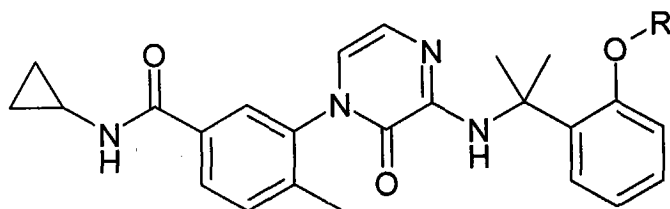
[1525] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(哌啶-3-基甲氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1526] 实施例 219

[1527] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-(哌啶-4-基氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1528] 表 7

[1529]



[1530]

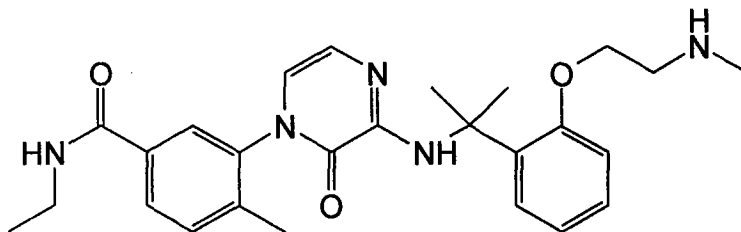
实施例	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H NMR δ(DMSO-d ₆)
215		474	8.49-8.41 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.67-6.61 (m, 3H), 4.95-4.89 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 3H), 2.88-2.79 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.73-0.64 (m, 2H), 0.59-0.50 (m, 2H)
216		488	8.55-8.42 (m, 1H), 7.93-7.80 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 3H), 6.68-6.60 (m, 2H), 4.89-4.80 (m, 1H), 3.03-2.59 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.87-1.57 (m, 8H), 0.74-0.64 (m, 2H), 0.58-0.48 (m, 2H)

217		530	8.49-8.42 (m, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.67-6.56 (m, 2H), 3.98-3.87 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 3H), 2.37-2.27 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 1.65-1.47 (m, 6H), 1.05-0.88 (m, 2H), 0.70-0.61 (m, 2H), 0.57-0.48 (m, 2H)
218		516	8.48-8.40 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.71-6.59 (m, 2H), 3.85-3.69 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.44-2.27 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.86 (s, 6H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.37-1.14 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 2H), 0.58-0.51 (m, 2H)
219		502	8.46-8.41 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.69-6.60 (m, 2H), 4.48-4.40 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 3H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.87 (s, 8H), 1.50-1.38 (m, 2H), 0.72-0.65 (m, 2H), 0.58-0.51 (m, 2H)

[1532] 实施例 220

[1533] N-乙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1534]



[1535] a) 3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1536] 在氮气下将 α, α -二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯甲胺 (实施例 198d, 1.5g) 于二氧杂环己烷 (52.2mL) 中的溶液用 3-(3,5-二溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯 (实施例 1b, 2.499g) 和 N-乙基二异丙胺 (1.083mL) 处理。将得到的溶液在 100℃ 搅拌 10h。冷却至室温后, 反应混合物用水 (50mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (100mL×2) 萃取。有机物干燥 (MgSO_4), 过滤, 然后蒸发。粗产物用 50% 乙醚/异己烷研磨 3h。滤出固体, 得到副标题化合物 (2.405g)。

[1537] MS: APCI (+ve) 563 (M+H)⁺。

[1538] b) 3-[3-[[1-(2-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1539] 向 3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 220a, 2g) 于乙醇(50mL) 中的溶液中加入甲酸铵(3.14g) 和 10% Pd/C(0.378g), 然后将反应混合物在 75℃ 加热 1h。将反应混合物通过硅藻土过滤, 然后将滤液真空浓缩。反应混合物用水(250mL) 稀释, 然后用二氯甲烷(250mL) 萃取。有机层干燥(MgSO₄), 过滤, 然后真空浓缩, 得到副标题化合物(1.410g)。

[1540] MS:APCI(+ve) 394(M+H)⁺。

[1541] c) 4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-[甲基[(苯基甲氧基)羰基]氨基]乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酸甲酯

[1542] 向 3-[3-[[1-(2-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 220b, 2.495g) 于乙腈(150mL) 中的溶液中先后加入碳酸钾(1.753g) 和 2-氯乙基(甲基)氨基甲酸苄酯(J. Med. Chem., 1992, 35(17), 3246, 1.660g), 然后将反应混合物在氮气下在 85℃ 加热 72h。再加入 2-氯乙基(甲基)氨基甲酸苄酯(0.58g) 和碳酸钾(0.35g), 然后将反应混合物搅拌 2 天。将反应混合物冷却, 蒸发至干, 残余物在水和二氯甲烷之间分配, 然后分离有机层。水溶液进一步用二氯甲烷(2x) 萃取, 合并的有机物干燥(Na₂SO₄) 并蒸发。纯化(SiO₂ 色谱, 用 40-100% 乙酸乙酯洗脱), 得到副标题产物(1.97g)。

[1543] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 7.96(d, 1H), 7.82(s, 1H), 7.56(d, 1H), 7.32(s, 5H), 7.20-7.16(m, 1H), 6.91(t, 3H), 6.65(d, 2H), 5.05(s, 2H), 4.09-3.99(m, 3H), 3.84(s, 2H), 2.92(d, 3H), 2.13(s, 3H), 1.99(d, 2H), 1.80(s, 6H)。

[1544] d) 4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-[甲基[(苯基甲氧基)羰基]氨基]乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酸

[1545] 向 4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-[甲基[(苯基甲氧基)羰基]氨基]乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酸甲酯(实施例 220c, 1.97g) 于 THF(11mL) 中的溶液中加入氢氧化锂一水合物(0.424g) 于水(5.5mL) 中的分散体(声处理的混悬液), 然后将反应混合物在室温搅拌 16h。加入水, 溶液用 2M 盐酸酸化, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层干燥(MgSO₄) 并蒸发。用乙醚/异己烷研磨, 得到副标题化合物(1.790g)。

[1546] MS:APCI(+ve) 571(M+H)⁺。

[1547] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 7.95(d, 1H), 7.79(s, 1H), 7.54(d, 1H), 7.32(s, 6H), 7.19(d, 1H), 7.00-6.89(m, 3H), 6.66(s, 2H), 5.05(s, 2H), 4.06(d, 2H), 3.64(s, 2H), 2.92(d, 3H), 2.12(s, 3H), 1.80(s, 6H)。

[1548] e) [2-[2-[1-[[4-[5-[(乙基氨基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氢-3-氧代吡嗪基]氨基]-1-甲基乙基]苯氧基]乙基]甲基-氨基甲酸苄基甲酯

[1549] 向 4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-[甲基[(苯基甲氧基)羰基]氨基]乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酸(实施例 220d, 0.14g) 于 DMF(3mL) 中的溶液中先后加入 O-苯并三唑-1-基-N, N', N'-四甲基脲四氟硼酸盐(0.158g) 和 N-乙基二异丙胺(0.212mL), 将反应混合物搅拌 15 分钟, 然后加入乙胺(0.032mL), 将反应混合物搅拌 3h。将反应混合物用水洗涤, 水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机物干燥(Na₂SO₄), 真空除去溶剂, 得到副标题产物(1.10g)。

[1550] MS:APCI(+ve) 598(M+H)⁺。

[1551] f) N-乙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1552] 向[2-[2-[1-[[4-[5-[(乙基氨基)羰基]-2-甲基苯基]-3,4-二氢-3-氧代吡嗪基]氨基]-1-甲基乙基]苯氧基]乙基]甲基-氨基甲酸苯基甲酯(实施例220d, 1.10g)中加入乙醇(10mL), 并将其在H-Cube氢化仪上在最大H₂下在50℃以1mL/分钟泵入Pd/C柱中。真空除去溶剂, 然后将残余物吸收在乙腈中。经制备性HPLC(ACE柱, 0.2% TFA:乙腈洗脱剂)纯化, 接着用SCX树脂(用甲醇洗脱(弃去), 接着用7N NH₃/甲醇洗涤, 然后收集碱性级分)处理, 然后用乙醚研磨, 得到标题产物(2mg)。

[1553] MS: APCI(+ve) 464 (M+H)⁺。

[1554] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.49 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.67 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.96 (d, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.11 (t, 3H)。

[1555] 以下实施例221-229(表8)以类似于实施例220的方式制备:

[1556] 实施例221

[1557] 1-[4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰基]-氮杂环丁烷

[1558] 实施例222

[1559] N-乙氧基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1560] 实施例223

[1561] 4-甲基-N-(1-甲基乙基)-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1562] 实施例224

[1563] N-环丁基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1564] 实施例225

[1565] N-(2-氟乙基)-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1566] 实施例226

[1567] 4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-(2-甲基丙基)-苯甲酰胺

[1568] 实施例227

[1569] 4-甲基-N-(1-甲基环丙基)-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1570] 实施例228

[1571] N-(2-羟基乙基)-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

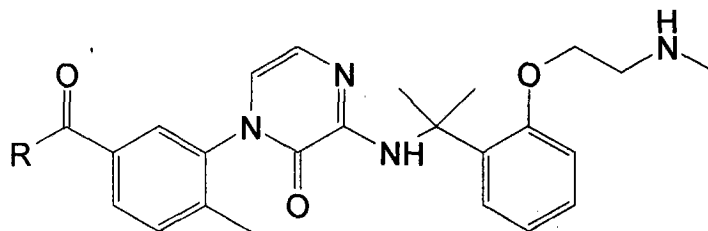
[1572] 实施例229

[1573] 4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]

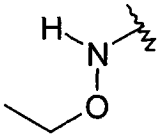
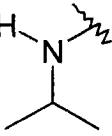
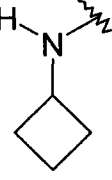
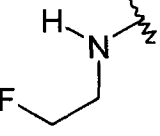
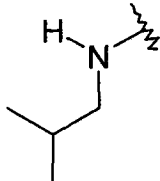
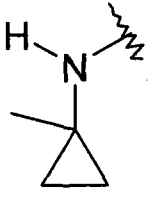
基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1574] 表 8

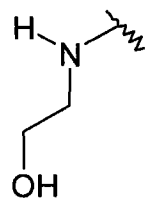
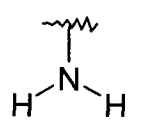
[1575]



[1576]

实施例	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)
221		476	7.64 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98-6.88 (m, 3H), 6.62 (ddd, 2H), 4.33 (d, 2H), 4.06-3.93 (m, 3H), 3.44 (q, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.27-2.25 (m, 3H), 2.11-2.06 (m, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.06 (td, 2H)
222		480	7.78 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.26-4.09 (m, 2H), 3.92 (q, 2H), 3.40-3.23 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.21 (t, 3H)
223		478	8.23 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00-6.93 (m, 3H), 6.67 (dd, 2H), 4.15-4.06 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.84 (d, 6H), 1.15 (d, 6H)
224		490	8.64 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.23 (dd, 2H), 6.98 (q, 2H), 6.67 (dd, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.21-4.15 (m, 2H), 3.40-3.26 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.05 (t, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.72-1.61 (m, 2H)
225		482	8.73 (s, 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.53-7.37 (m, 2H), 7.17 (d, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.56 (d, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.84 (d, 6H)
226		492	8.47 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 3H), 6.68-6.63 (m, 2H), 4.09-3.91 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.84-2.82 (m, 2H), 2.09 (d, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.20-1.09 (m, 6H)
227		490	8.66 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 3H), 6.64 (dd, 2H), 3.96 (dtd, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.83 (s, 6H), 1.35 (s, 3H), 0.73-0.70 (m, 2H), 0.61-0.57 (m, 2H)

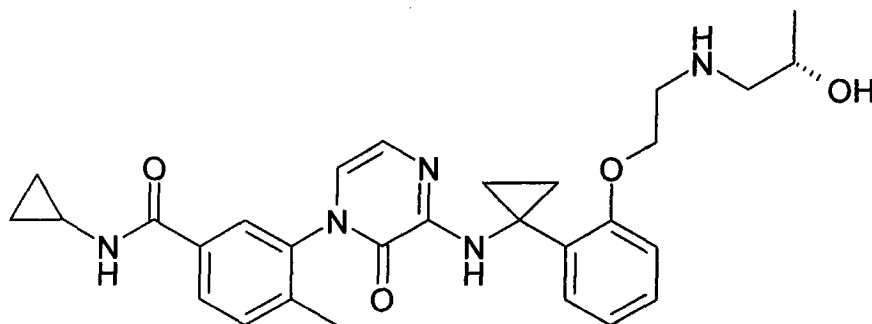
[1577]

228		480	8.47 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.90 (s, 3H), 6.64 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.31-3.31 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (s, 6H)
229		436	7.98 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.90 (t, 2H), 6.65 (q, 2H), 3.96 (ddd, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.83 (d, 6H)

[1578] 实施例 230

[1579] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-羟基丙基]氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1580]



[1581] 将 3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)环丙基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 167e, 100mg) 和 (S)-(+)-1-氨基-2-丙醇 (0.247mL) 在密封的管中在二氧杂环己烷 (3mL) 中在 100℃ 一起搅拌 24h。冷却的溶液经制备性 HPLC (Xbridge 柱 - 乙腈 / 0.2% 氨流动相) 纯化, 得到标题化合物 (60mg)。

[1582] MS: APCI (+ve) 518 (M+H)⁺。

[1583] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.36 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.90-6.81 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.69 (s, 1H), 2.96 (t, 2H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.24-1.12 (m, 4H), 1.02 (d, 3H), 0.71-0.62 (m, 2H), 0.56-0.48 (m, 2H)。

[1584] 以下实施例 231-249 (表 9) 以类似于实施例 230 的方式制备。

[1585] 实施例 231

[1586] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1587] 实施例 232

[1588] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[4-(2-羟基乙基)-哌嗪-1-基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1589] 实施例 233

[1590] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1591] 实施例 234

[1592] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-甲基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1593] 实施例 235

[1594] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(六氢-4-甲基-1H-1,4-二氮杂~~革~~-1-基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1595] 实施例 236

[1596] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(3R)-3-羟基-吡咯烷-1-基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1597] 实施例 237

[1598] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(二甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1599] 实施例 238

[1600] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[1-[2-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1601] 实施例 239

[1602] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-(羟基甲基)-吡咯烷-1-基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1603] 实施例 240

[1604] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[1-[2-[2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1605] 实施例 241

[1606] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙基甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1607] 实施例 242

[1608] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1609] 实施例 243

[1610] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[[1-[2-[2-(哌嗪-1-基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1611] 实施例 244

[1612] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(3,3-二氟-吡咯烷-1-基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1613] 实施例 245

[1614] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-氟乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1615] 实施例 246

[1616] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-甲基丙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1617] 实施例 247

[1618] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-甲基-吡咯烷-1-基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1619] 实施例 248

[1620] 3-[3-[[1-[2-[2-(环丁基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[1621] 实施例 249

[1622] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(1R)-2-羟基-1-甲基乙基]氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1623] 实施例 250

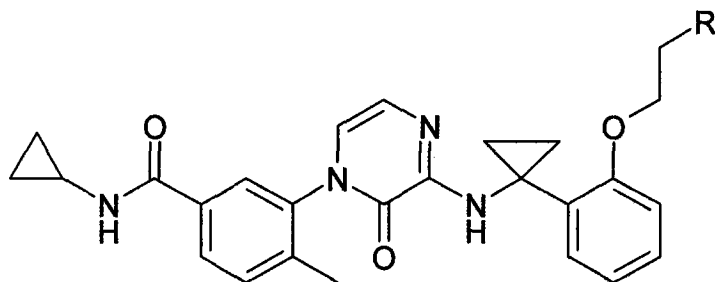
[1624] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(3-羟基丙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1625] 实施例 251

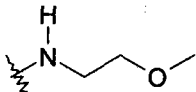
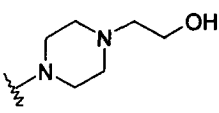
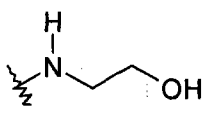
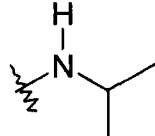
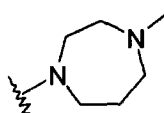
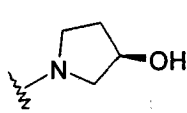
[1626] 3-[3-[[1-[2-(2-氨基乙氧基)苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[1627] 表 9

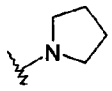
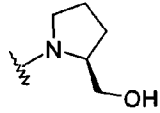
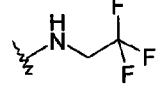
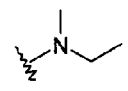
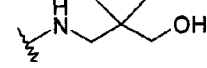
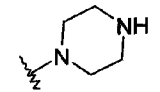
[1628]



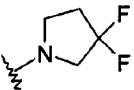
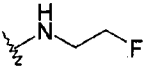
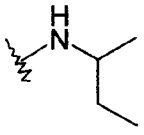
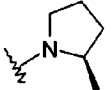
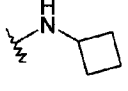
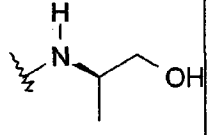
[1629]

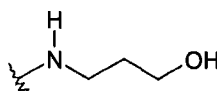
实施例	R	MS [M+H] + m/z	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆ , 除非另有说明)
231		518	8.37-8.32 (1H, m), 7.84 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.47 (2H, t), 7.36 (1H, s), 7.19 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.90-6.81 (3H, m), 6.70 (1H, d), 4.06 (2H, t), 3.38 (2H, t), 3.18 (3H, s), 2.99-2.91 (1H, m), 2.87-2.69 (2H, m), 2.06 (3H, s), 1.27-1.10 (6H, m), 0.73-0.61 (2H, m), 0.56-0.46 (2H, m)
232		573	δ (CD ₃ OD) 7.81 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.61 (t, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 4H), 2.63-2.52 (m, 4H), 2.48 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.29-1.15 (m, 3H), 1.14-1.08 (m, 1H), 0.79-0.72 (m, 2H), 0.61-0.55 (m, 2H).
233		504	8.35 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 7.52-7.43 (2H, m), 7.38 (1H, s), 7.23-7.15 (1H, m), 6.96 (1H, d), 6.89-6.82 (2H, m), 6.70 (1H, d), 4.42 (1H, t), 4.06 (2H, t), 2.96 (2H, t), 2.88-2.75 (1H, m), 2.67 (2H, t), 2.06 (3H, s), 1.22-0.98 (6H, m), 0.71-0.61 (2H, m), 0.57-0.47 (2H, m)
234		502	8.35 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.89-6.82 (m, 3H), 6.71 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.87-2.70 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.29-1.11 (m, 2H), 0.98 (d, 6H), 0.88-0.79 (m, 2H), 0.71-0.61 (m, 2H), 0.56-0.46 (m, 2H)
235		557	δ (CD ₃ OD) 7.79 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.93-2.87 (m, 4H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.32-1.05 (m, 5H), 0.89-0.81 (m, 1H), 0.77-0.70 (m, 2H), 0.59-0.52 (m, 2H)
236		530	δ (CD ₃ OD) 7.80 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.55 (dd, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.15 (t, 2H), 3.04-2.85 (m, 4H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 4H), 1.74-1.64 (m, 1H), 1.26-1.15 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 1H),

[1630]

			0.95-0.81 (m, 1H), 0.78-0.71 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H)
237		488	δ (CD ₃ OD) 7.80 (d, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.95-6.82 (m, 2H), 6.57-6.50 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 6H), 2.12-2.05 (m, 3H), 1.32-1.07 (m, 4H), 0.78-0.71 (m, 2H), 0.60-0.52 (m, 2H)
238		514	δ (CD ₃ OD) 7.80 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.75-2.68 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.83-1.77 (m, 4H), 1.25-1.15 (m, 3H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.90-0.81 (m, 1H), 0.78-0.71 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H)
239		544	δ (CD ₃ OD) 7.83 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 2.92-2.79 (m, 2H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.32-1.08 (m, 4H), 0.92-0.84 (m, 1H), 0.81-0.74 (m, 2H), 0.63-0.57 (m, 2H)
240		542	δ (CD ₃ OD) 7.91-7.86 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 4.40-4.33 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 1H), 0.89-0.83 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H)
241		502	δ (CD ₃ OD) 7.81 (d, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 3.77-3.59 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.53-1.11 (m, 9H), 0.78 (d, 2H), 0.62-0.55 (m, 2H)
242		546	δ (CD ₃ OD) 7.90 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.95-6.91 (m, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 1H), 1.05 (s, 6H), 0.86 (d, 2H), 0.72-0.66 (m, 2H)
243		529	δ (CD ₃ OD) 7.80 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.85 (t, 3H), 2.82-2.76

[1631]

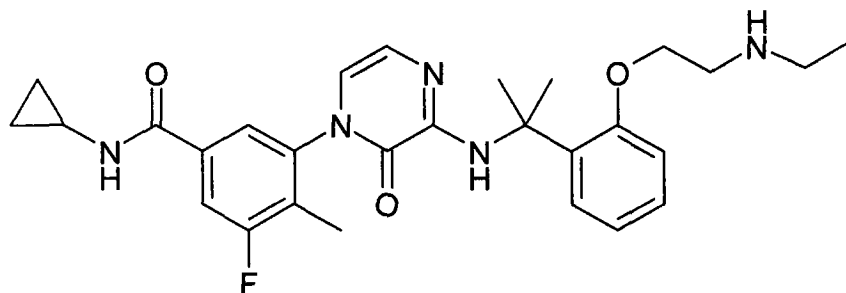
			(m, 1H), 2.66-2.59 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.25-1.08 (m, 6H), 0.90-0.81 (m, 2H), 0.79-0.72 (m, 2H), 0.60-0.55 (m, 2H)
244		550	δ (CD ₃ OD) 7.83-7.78 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.91 (q, 2H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.70 (t, 3H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.45-1.31 (m, 2H), 1.22-1.12 (m, 1H), 0.80-0.71 (m, 2H), 0.61-0.55 (m, 2H)
245		506	δ (CD ₃ OD) 7.80 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.52-3.39 (m, 2H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.40-1.24 (m, 3H), 1.19-1.10 (m, 2H), 0.77 (d, 2H), 0.63-0.54 (m, 2H)
246		516	9.03 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.23-7.12 (m, 2H), 6.94-6.77 (m, 2H), 4.36-4.15 (m, 2H), 3.57-3.33 (m, 2H), 2.91-2.74 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.83-1.71 (m, 1H), 1.51-1.19 (m, 4H), 1.06-0.87 (m, 2H), 0.80-0.71 (m, 3H), 0.68-0.50 (m, 4H)
247		528	8.37 (d, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.39-4.31 (m, 2H), 3.88-3.29 (m, 2H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.30-2.13 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.03-1.77 (m, 5H), 1.72-1.46 (m, 2H), 1.31 (d, 3H), 1.14-0.99 (m, 2H), 0.73-0.60 (m, 2H), 0.55-0.48 (m, 2H)
248		514	δ (CD ₃ OD) 7.78 (d, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.64-6.60 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 5H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 1H), 1.33-1.18 (m, 2H), 1.17-1.10 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.88-0.81 (m, 1H), 0.79-0.72 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H)
249		518	8.34 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.43 (1H, d), 7.32 (1H, s), 7.17 (1H, t), 6.93 (1H, d), 6.86-6.81 (2H, m), 6.67 (1H, d), 4.52-4.43 (1H, m), 4.11-3.95 (2H, m), 3.41-3.13 (4H, m), 3.03-2.86 (2H, m), 2.85-2.77 (1H, m), 2.73-2.63 (1H, m), 2.03 (3H, s), 1.24-0.96 (2H, m), 0.92 (3H, d),

			0.68-0.61 (2H, m), 0.54-0.47 (2H, m)	
[1632]	250		518	8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (td, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88-6.83 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 2.82 (八重峰, 1H), 2.66 (t, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.56 (五重峰, 2H), 1.23-1.13 (m, 3H), 1.06-1.01 (m, 1H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.54-0.50 (m, 2H)
	251		460	8.33 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.44-7.42 (m, 2H), 7.17 (td, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.84-6.81 (m, 2H), 6.67 (d, 1H), 3.94 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.80 (八重峰, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.21-1.14 (m, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H), 0.66-0.62 (m, 2H), 0.52-0.48 (m, 2H)

[1633] 实施例 252

[1634] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺

[1635]



[1636] a) 2-氯-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1637] 向 1-溴-2-氯-5-氟-4-甲基苯 (70g) 于乙酸乙酯 (400mL) 中的溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (161mL)、[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (II) 二氯甲烷加合物 (5.15g) 和甲醇 (120mL)。将得到的混合物在 1.5L 高压釜中在一氧化碳 (4 巴) 下在 90℃ 搅拌 24h。再加入 [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (II) 二氯甲烷加合物 (2.57g), 然后将反应混合物在 90℃ 再加热 3h。将冷却的反应混合物蒸发至干, 残余物经硅胶色谱纯化, 用 50% 二氯甲烷 / 异己烷洗脱, 得到标题化合物 (57.7g)。

[1638] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 7.64-7.50 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

[1639] b) 2-氯-5-氟-4-甲基-苯甲酸

[1640] 在氮气下将 2-氯-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 252a, 57.77g) 于甲醇 (400mL) 中的溶液用氢氧化钠的 2M 溶液 (285mL) 处理。将得到的混合物在 25℃ 搅拌 1h。反应混合物用乙醚萃取 (弃去), 水层用 2M 盐酸 (250mL) 稀释。反应混合物用乙酸乙酯 (500mL) 萃取。合并的有机物干燥 (MgSO_4), 过滤, 然后蒸发, 得到副标题化合物 (51.6g)。

[1641] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 13.66 (s, 1H), 7.68-7.39 (m, 2H), 2.36 (s, 3H)。

[1642] c) 2-氯-5-氟-4-甲基-3-硝基-苯甲酸

[1643] 在 0℃在氮气下历时 10 分钟将 2-氯-5-氟-4-甲基苯甲酸(实施例 252b, 51.57g) 于浓硫酸(143mL) 中的溶液用硝酸钾(32.4g) 分批处理。将得到的混合物温热至室温, 然后在 50℃搅拌 1h。反应混合物用冰水淬灭, 收集沉淀并真空干燥, 得到副标题化合物(65.5g)。

[1644] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 7.94(d, 1H), 2.26(s, 3H)。

[1645] d) 2-氯-5-氟-4-甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯

[1646] 在氮气下将氯三甲基硅烷(200mL) 于甲醇(300mL) 中的溶液用 2-氯-5-氟-4-甲基-3-硝基苯甲酸(实施例 252c, 65.5g) 分批处理。得到的溶液在 20℃搅拌 16h。再加入氯三甲基硅烷(100mL), 然后将反应混合物在 50℃加热 6h。将反应混合物蒸发, 得到粗产物, 将其用水稀释, 然后用乙酸乙酯(300mL) 萃取。有机萃取物干燥(MgSO_4), 过滤, 然后蒸发, 得到副标题化合物(53.4g)。

[1647] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 7.99(d, 1H), 4.00(s, 3H), 2.35(s, 3H)。

[1648] e) 3-氨基-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1649] 将 2-氯-5-氟-4-甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯(实施例 252d, 53g)、5% Pd/C(9g) 和甲酸铵(80g) 在乙醇(500mL) 中在 75℃一起搅拌 32h。将反应混合物通过硅藻土过滤, 将滤液蒸发为固体。将该固体残余物溶于二氯甲烷中, 用水洗涤。分离的水层进一步用二氯甲烷(3×100mL) 萃取, 合并的有机物干燥(MgSO_4) 并蒸发。分析显示存在显著未反应的起始物质。通过将新的 5% Pd/C(9g) 和甲酸铵(80g) 一起加到乙醇(500mL) 中并在 75℃加热 20h 来重复该反应。再加入 5% Pd/C(9g) 和甲酸铵(80g), 然后继续加热 10h。混合物通过硅藻土过滤, 滤饼进一步用乙醇洗涤。将合并的滤液蒸发, 残余物溶于二氯甲烷中, 用水洗涤。分离的水层进一步用二氯甲烷(3×100mL) 萃取, 合并的有机物干燥(MgSO_4) 并蒸发, 得到副标题化合物(34.7g)。

[1650] ^1H NMR δ (CDCl_3) 7.15(s, 1H), 7.12(dd, 1H), 3.88(s, 3H), 2.10(d, 3H)。

[1651] f) 3-[(氰基甲基)氨基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1652] 在室温向搅拌的 3-氨基-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 252e, 34.7g) 于 THF(300mL) 中的溶液中先后加入 N,N-二异丙基乙胺(61.2mL) 和溴乙腈(24.41mL)。将混合物回流加热 16h, 再加入溴乙腈(4.8mL) 和 N,N-二异丙基乙胺(12.5mL), 然后继续加热 6h。将反应混合物冷却至室温并浓缩。加入 1N HCl(600mL) 和二氯甲烷(800mL)。这得到一些不溶的固体沉淀。加入水(300mL) 以帮助辨认各层。将含有固体和少许水的下层有机层分离, 将该有机级分用 1M HCl/ 盐水(400mL 1 : 1 混合物) 洗涤, 然后干燥(MgSO_4)。需要再次干燥(Na_2SO_4)。将干燥剂滤出后(用 400mL 二氯甲烷充分洗涤), 将滤液浓缩(约 60g)。将其与甲苯(400mL) 共沸, 除去最后的溶剂得到副标题化合物(39.4g)。

[1653] ^1H NMR δ (CDCl_3) 7.30(d, 1H), 7.17(s, 1H), 4.24(d, 2H), 4.15-3.99(m, 1H), 3.92(s, 3H), 2.12(s, 3H)。

[1654] g) 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1655] 在 0℃在氮气下历时 15 分钟向搅拌的草酰溴(49.9mL) 于二氯甲烷(600mL) 中的溶液中加入 3-[(氰基甲基)氨基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 252f, 39.4g)。使混合物温热至室温并搅拌 30 分钟, 然后加入 DMF(0.275mL), 将混合物回流加热 16h。冷却至 0℃后, 历时 15 分钟加入(小心) 水(200mL), 然后分离有机层, 干燥(MgSO_4) 并蒸发。

对残余物进行纯化 (SiO₂ 色谱, 用二氯甲烷洗脱), 得到副标题产物 (48.5g)。

[1656] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (dd, 1.5Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.11 (d, 3H)。

[1657] h) 3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1658] 在氮气下将 α, α-二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯甲胺 (实施例 198d, 5.25g) 于二氧杂环己烷 (40mL) 中的溶液用 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 252g, 9.14g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (5.59mL) 处理。将得到的溶液在 100℃ 搅拌 10h。反应混合物用水 (50mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (100mL×2) 萃取。有机物干燥 (MgSO₄), 过滤, 然后蒸发。将粗产物纯化 (SiO₂ 色谱, 用 20% 乙酸乙酯 / 异己烷洗脱), 得到副标题产物 (10.50g)。

[1659] MS: APCI (+ve) 580 (M+H)⁺。

[1660] i) 3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺

[1661] 将 3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 252h, 10.50g) 于 THF (100mL) 中的溶液用环丙胺 (7.61mL) 处理。历时 10 分钟在氮气下滴加异丙基氯化镁 (45.2mL 2.0M 的 THF 溶液)。得到的溶液在 25℃ 搅拌 1h。反应混合物用饱和氯化铵溶液 (300mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (x3) 萃取。有机物干燥 (MgSO₄), 过滤, 然后蒸发。粗产物用乙醚研磨并过滤, 得到副标题化合物 (9.86g)。

[1662] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.54-8.47 (m, 1H), 7.78-7.64 (m, 2H), 7.46-6.91 (m, 10H), 5.15 (s, 2H), 4.08-3.98 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.74-0.67 (m, 2H), 0.59-0.52 (m, 2H)。

[1663] j) N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-(2-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1664] 向 3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺 (实施例 252i, 9.84g) 中加入 10% Pd/C (1.729g) 和甲酸铵 (14.35g)。将反应混合物在 75℃ 加热 2h, 然后通过硅藻土过滤并用乙醇洗涤。收集滤液, 然后真空除去挥发物, 得到的粗产物吸收在二氯甲烷中, 然后用水洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄) 并真空除去溶剂, 残余物用乙醚研磨, 得到副标题产物 (7.08g)。

[1665] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 9.56-9.46 (m, H), 8.58-8.48 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.81-6.65 (m, 4H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.87-1.80 (m, 6H), 0.74-0.67 (m, 2H), 0.63-0.53 (m, 2H)。

[1666] k) 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺

[1667] 在氮气下将 N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-(2-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺 (实施例 252j, 7.08g) 于乙腈 (150mL) 中的溶液用碳酸钾 (22.42g) 和 1-溴-2-氯乙烷 (13.50mL) 处理。将得到的混悬液在 83℃ 搅拌 10h。将反应混合物蒸发至干, 用水 (300mL) 稀释, 然后用二氯甲烷萃取。有机层干燥

(MgSO₄) 并蒸发。粗产物用 50% 乙醚 / 异己烷研磨, 得到副标题化合物 (7.58g)。

[1668] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) d 8.57-8.48 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 3H), 6.70 (s, 2H), 4.26-4.15 (m, 2H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.90 (s, 6H), 0.74-0.66 (m, 2H), 0.60-0.52 (m, 2H)。

[1669] 1) N- 环丙基 -3-[3-[[1-[2-[2-(乙基氨基) 乙氧基] 苯基]-1- 甲基乙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]-5- 氟 -4- 甲基 - 苯甲酰胺

[1670] 将 3-[3-[[1-[2-(2- 氯 乙 氧 基) 苯 基]-1- 甲 基 乙 基] 氨 基]-2- 氧 代 - 吡 嗪 -1(2H)- 基]-N- 环丙基 -5- 氟 -4- 甲基 - 苯甲酰胺 (实施例 252k, 0.5g) 于 1,4- 二氧杂环己烷 (2mL) 中的混悬液在密封的管中用 70% 乙胺 (2mL) 处理。得到的混合物在微波 (100W) 中在 100℃ 搅拌 1h。蒸发, 然后经制备性 HPLC (Waters X-Terra 柱, 使用 95-5% 梯度的 0.2% 氨水溶液 / 乙腈作为洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物 (0.255g)。

[1671] MS :APCI (+ve) 508 (M+H)⁺。

[1672] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.57 (s, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.40-7.29 (m, 1H), 7.24-7.13 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 3H), 6.73-6.62 (m, 2H), 4.10-3.88 (m, 2H), 3.42-3.24 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.89 (s, 6H), 0.92-0.80 (m, 5H), 0.76-0.64 (m, 2H), 0.61-0.48 (m, 2H)。

[1673] 以下实施例 253-258 (表 10) 以类似于实施例 252 的方式制备。

[1674] 实施例 253

[1675] N- 环丙基 -3- 氟 -5-[3-[[1-[2-[2-(2- 羟基乙基) 氨基] 乙氧基] 苯基]-1- 甲基乙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]-4- 甲基 - 苯甲酰胺

[1676] 实施例 254

[1677] N- 环丙基 -3- 氟 -4- 甲基 -5-[3-[[1- 甲基 -1-[2-[2-[(1- 甲基乙基) 氨基] 乙氧基] 苯基] 乙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]- 苯甲酰胺

[1678] 实施例 255

[1679] N- 环丙基 -3- 氟 -5-[3-[[1-[2-[2-[(2- 甲氧基乙基) 氨基] 乙氧基] 苯基]-1- 甲基乙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]-4- 甲基 - 苯甲酰胺

[1680] 实施例 256

[1681] N- 环丙基 -3- 氟 -5-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2- 羟基丙基] 氨基] 乙氧基] 苯基]-1- 甲基乙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]-4- 甲基 - 苯甲酰胺

[1682] 实施例 257

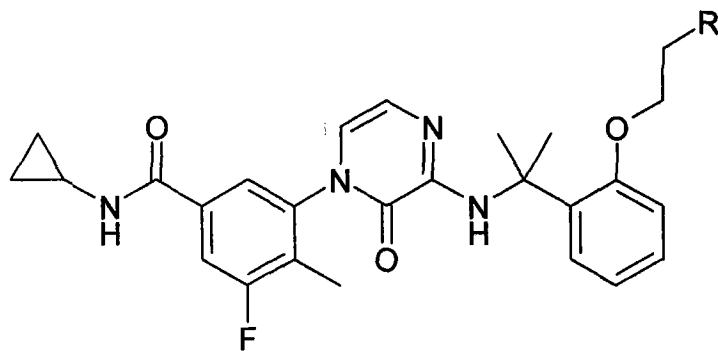
[1683] N- 环丙基 -3- 氟 -5-[3-[[1-[2-[2-[(2- 羟基 -2- 甲基丙基) 氨基] 乙氧基] 苯基]-1- 甲基乙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]-4- 甲基 - 苯甲酰胺

[1684] 实施例 258

[1685] N- 环丙基 -3- 氟 -5-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2- 羟基丙基] 氨基] 乙氧基] 苯基]-1- 甲基乙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]-4- 甲基 - 苯甲酰胺

[1686] 表 10

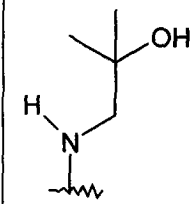
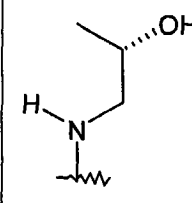
[1687]



[1688]

实施例	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)
253		524	8.57-8.44 (m, 1H), 7.81-7.68 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.23-7.13 (m, 1H), 7.00-6.83 (m, 3H), 6.71-6.59 (m, 2H), 4.44-4.31 (m, 1H), 4.01-3.88 (m, 2H), 3.46-3.33 (m, 2H), 2.93-2.80 (m, 3H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.76-0.64 (m, 2H), 0.60-0.48 (m, 2H)
254		522	8.57-8.48 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.02-6.86 (m, 3H), 6.74-6.64 (m, 2H), 4.03-3.87 (m, 2H), 2.95-2.79 (m, 3H), 2.77-2.61 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 6H), 0.96-0.85 (m, 6H), 0.77-0.65 (m, 2H), 0.61-0.50 (m, 2H)
255		538	8.54-8.45 (m, 1H), 7.79-7.69 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 6.99-6.83 (m, 3H), 6.72-6.60 (m, 2H), 4.03-3.88 (m, 2H), 3.38-3.28 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 3H), 2.91-2.81 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.88 (s, 6H), 0.76-0.66 (m, 2H), 0.59-0.49 (m, 2H)
256		538	8.55-8.49 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 6.99-6.86 (m, 3H), 6.71-6.64 (m, 2H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 2H), 3.63-3.56 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 3H), 2.43 (d, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.87-1.81 (m, 6H), 0.97 (d, 3H), 0.72-0.66 (m, 2H), 0.59-0.53 (m, 2H)

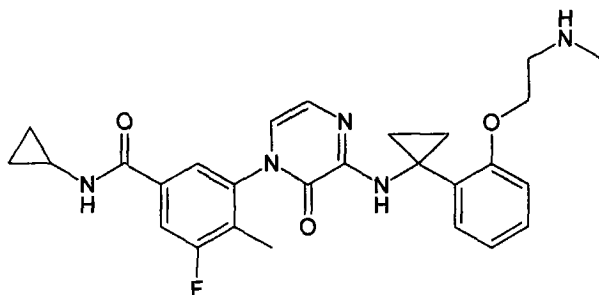
[1689]

257		552	8.55-8.48 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.01-6.84 (m, 3H), 6.72-6.62 (m, 2H), 4.05 (s, 1H), 4.03-3.90 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 3H), 2.39 (s, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.81 (s, 6H), 1.01 (s, 6H), 0.73-0.67 (m, 2H), 0.58-0.53 (m, 2H)
258		538	8.56-8.46 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.97-6.86 (m, 3H), 6.70-6.65 (m, 2H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 3H), 2.43 (d, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.85-1.80 (m, 6H), 0.97 (d, 3H), 0.72-0.66 (m, 2H), 0.58-0.53 (m, 2H)

[1690] 实施例 259

[1691] N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-(2-(甲基氨基)乙氧基)苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1692]



[1693] a) 3-[5-溴-2-氧代-3-[[1-[2-(苯基甲氧基)苯基]环丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1694] 在氮气下将 1-(2-(苄基氧基)苯基)环丙胺 (实施例 167a, 5g) 于二氧杂环己烷 (200mL) 中的溶液用 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 252g, 7.5g) 和 N-乙基二异丙胺 (5.36mL) 处理。将得到的溶液在 100℃ 搅拌 8h。冷却的反应混合物用 2M HCl (300mL) 稀释, 然后用乙醚 (3×300mL) 萃取。将合并的有机物干燥 (MgSO₄), 过滤, 然后蒸发, 得到粗产物。纯化 (SiO₂ 色谱, 用 20% 乙酸乙酯 / 异己烷洗脱), 得到副标题化合物 (9.20g)。

[1695] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 7.82-7.76 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 7.41-7.26 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.89 (t, 1H), 5.22 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.03 (d, 3H), 1.25-1.07 (m, 4H)。

[1696] b) 3-氟-5-[3-[[1-(2-羟基苯基)环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1697] 向 3-[5-溴-2-氧代-3-[[1-[2-(苯基甲氧基)苯基]环丙基]氨基]-吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 259a, 9.2g) 于乙醇 (400mL) 中的溶液中加入甲酸铵 (14.04g) 和 10% Pd/C (1.693g)。将反应混合物在 75℃ 加热 1h, 通过硅藻土过滤, 进一步先后用温热的乙醇 (100mL) 和二氯甲烷 (2000mL) 洗涤硅藻土, 将合并的滤液蒸发, 用二氯甲烷 (1000mL) 稀释, 然后用水洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并蒸发, 得到标题化合物

(6.16g)。

[1698] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 11.23 (s, 1H), 7.85–7.73 (m, 2H), 7.48–7.42 (m, 1H), 7.16–7.04 (m, 1H), 6.91–6.86 (m, 1H), 6.83–6.67 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.32–1.16 (m, 2H), 1.12–1.01 (m, 2H)。

[1699] c) N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-(2-羟基苯基)环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1700] 历时 20 分钟将异丙基氯化镁 (30.1mL 2M 的 THF 溶液) 加到环丙胺 (10.61mL) 和 3-氟-5-[3-[[1-(2-羟基苯基)环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 259b, 6.16g) 于四氢呋喃 (200mL) 中的溶液, 然后将反应混合物在室温在氮气下搅拌 1h。小心加入水 (100mL) 和 2M HCl (200mL), 水层用二氯甲烷 (3x200mL) 萃取, 合并的有机萃取物干燥 (MgSO_4) 并除去溶剂, 得到标题化合物 (5.00g)。

[1701] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 11.14 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.13–7.08 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.82–6.72 (m, 3H), 2.88–2.78 (m, 1H), 1.99 (d, 3H), 1.30–1.20 (m, 2H), 0.88–0.79 (m, 2H), 0.70–0.63 (m, 2H), 0.55–0.50 (m, 2H)。

[1702] d) 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺

[1703] 将 N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-(2-羟基苯基)环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺 (实施例 259c 5g)、1-溴-2-氯乙烷 (9.58mL) 和碳酸铯 (37.5g) 在乙腈 (200mL) 中在 80°C 在氮气下一起搅拌 16h。将冷却的反应混合物蒸发至干, 用水 (500mL) 稀释并用二氯甲烷萃取 (3x300mL)。合并的有机物干燥 (MgSO_4), 过滤, 然后蒸发。残余物用 1 : 1 异己烷 : 乙醚研磨, 得到标题化合物 (4.60g)。

[1704] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 8.45 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24–7.16 (m, 1H), 7.00–6.84 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 2.93–2.77 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.31–1.02 (m, 4H), 0.75–0.62 (m, 2H), 0.58–0.47 (m, 2H)。

[1705] e) N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1706] 将 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺 (实施例 259d 0.5g) 和 40% 甲胺于水 (0.697mL) 中的溶液在密封的管中在二氧杂环己烷 (8mL) 中在 100°C 加热 24h。冷却的溶液经制备性 HPLC (Xbridge 柱 - 乙腈 / 0.2% 氨流动相) 纯化, 得到标题化合物 (270mg)。

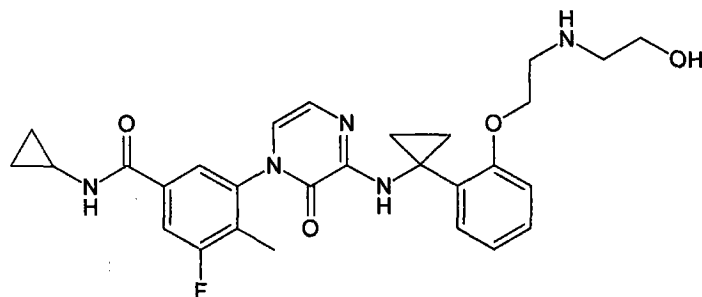
[1707] MS : APCI (+ve) 492 (M+H)⁺。

[1708] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 8.45 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.52–7.47 (2H, m), 7.23–7.15 (1H, m), 6.95 (1H, d), 6.89–6.82 (2H, m), 6.73 (1H, d), 4.05 (2H, t), 2.89 (2H, t), 2.85–2.77 (1H, m), 2.35 (3H, s), 1.96 (3H, d), 1.25–0.97 (4H, m), 0.73–0.62 (2H, m), 0.57–0.48 (2H, m)。

[1709] 实施例 260

[1710] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1711]



[1712] 将 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 259d, 5g) 和乙醇胺 (6.1mL) 在密封的管中在二氧杂环己烷 (20mL) 中在 100℃ 加热 16h。冷却的溶液经制备性 HPLC 纯化 (Xterra 柱, 用乙腈 / 0.2% (v/v) 氨水溶液的梯度洗脱), 除去溶剂并用异己烷 / 乙醚 (1 : 180mL) 研磨后, 得到标题产物 (2.95g)。

[1713] MS :APCI (+ve) 522 (M+H)⁺。

[1714] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.46 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.19 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.92-6.80 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.44 (1H, s), 4.06 (2H, t), 3.51-3.43 (2H, m), 3.42-3.30 (1H, m), 2.97 (2H, t), 2.90-2.77 (1H, m), 2.69 (2H, t), 1.97 (3H, s), 1.27-1.01 (4H, m), 0.75-0.63 (2H, m), 0.57-0.50 (2H, m)。

[1715] 以下实施例 261-265 (表 11) 以类似于实施例 259 和 260 的方式制备:

[1716] 实施例 261

[1717] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2-甲氧基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1718] 实施例 262

[1719] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺

[1720] 实施例 263

[1721] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2S)-2-羟基丙基]氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1722] 实施例 264

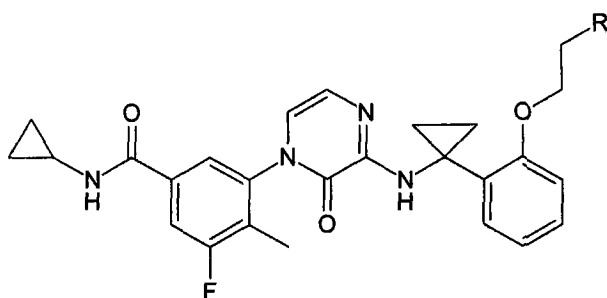
[1723] N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[1-[2-[2-[(1-甲基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1724] 实施例 265

[1725] N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-[2-[2-[(2R)-2-羟基丙基]氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1726] 表 11

[1727]



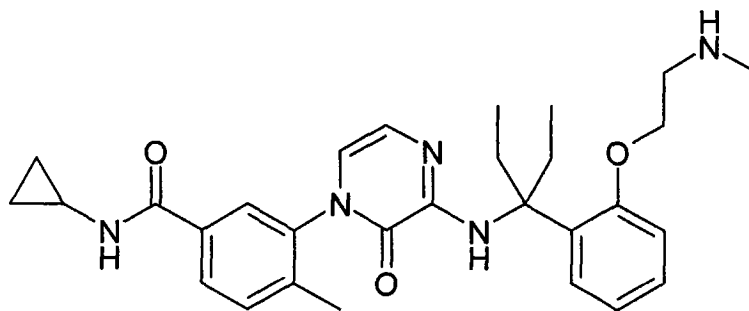
[1728]

实施例	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)
261		536	8.47 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.20 (1H, t), 6.96 (1H, d), 6.92-6.83 (2H, m), 6.75 (1H, d), 4.07 (2H, t), 3.40 (3H, t), 3.00-2.94 (2H, m), 2.90-2.81 (1H, m), 2.76 (2H, t), 1.98 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.13-0.78 (4H, m), 0.74-0.64 (2H, m), 0.60-0.49 (2H, m)
262		506	8.45 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.52-7.42 (2H, m), 7.19 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.91-6.81 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.05 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.89-2.78 (1H, m), 2.63 (2H, q), 1.97 (3H, s), 1.25-1.08 (4H, m), 1.00 (3H, t), 0.72-0.63 (2H, m), 0.57-0.51 (2H, m)
263		536	8.44 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 7.60 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.39 (1H, d), 7.22-7.17 (1H, m), 6.96 (1H, d), 6.89-6.83 (2H, m), 6.73 (1H, d), 4.41-4.38 (1H, m), 4.10-4.02 (2H, m), 3.72-3.63 (1H, m), 2.98-2.91 (2H, m), 2.86-2.76 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.25-1.13 (4H, m), 1.02 (3H, dd), 0.88-0.80 (2H, m), 0.71-0.64 (2H, m), 0.56-0.49 (2H, m)
264		520	8.44 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 7.60 (1H, s), 7.49 (1H, dd), 7.37 (1H, s), 7.23-7.15 (1H, m), 6.95 (1H, d), 6.89-6.82 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.04 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.88-2.73 (2H, m), 1.96 (3H, d), 1.20-1.16 (2H, m), 0.98 (6H, d), 0.87-0.80 (2H, m), 0.72-0.63 (2H, m), 0.57-0.49 (2H, m)
265		536	8.42 (1H, s), 7.74-7.63 (1H, m), 7.61-7.54 (1H, m), 7.51-7.34 (2H, m), 7.20-7.07 (1H, m), 6.96-6.76 (2H, m), 6.74-6.66 (1H, m), 4.45-4.32 (1H, m), 4.08-3.95 (2H, m), 3.72-3.56 (1H, m), 3.41-3.21 (1H, m), 3.02-2.71 (6H, m), 1.93 (3H, s), 1.27-0.88 (6H, m), 0.73-0.36 (4H, m)

[1729] 实施例 266

[1730] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1731]



[1732] a) 3,3-二乙基-2(3H)-苯并呋喃酮

[1733] 在 0℃ 将苯并呋喃-2(3H)-酮 (2g) 于 DMF (3.5mL) 中的溶液滴加到 60% 氢化钠 (1.252g) 于 DMF (10mL) 中的溶液, 20 分钟后滴加碘乙烷 (5.18mL), 将反应混合物温热至室温并搅拌 20h。滤出固体, 然后用乙酸乙酯洗涤。滤液用 2M 盐酸酸化, 然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机层干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩。将粗产物纯化 (SiO_2 色谱, 用 20% 乙醚 / 异己烷洗脱), 得到副标题产物 (1.14g)。

[1734] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 7.41-7.34 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 1.90 (dseptet, 4H), 0.58 (t, 6H)。

[1735] b) α, α -二乙基-2-羟基-苯乙酰胺

[1736] 将 7N 氨 / 甲醇 (10mL) 加到 3,3-二乙基-2(3H)-苯并呋喃酮 (实施例 266a, 1.14g) 中, 然后将反应混合物在室温搅拌 16h。

[1737] 加入 880 氨 (20mL), 然后将混合物搅拌 5h。反应混合物用水稀释, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 然后蒸发, 得到粗产物 (1.21g)。

[1738] ^1H NMR δ (CDCl_3) 7.47-7.44 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.19 (dt, 2H), 1.93 (dt, 2H), 0.73 (t, 6H)。

[1739] c) α, α -二乙基-2-(苯基甲氧基)-苯乙酰胺

[1740] 在氮气下将 α, α -二乙基-2-羟基-苯乙酰胺 (实施例 266b, 1.21g) 于 DMF (9.93mL) 中的溶液用碳酸钾 (0.807g) 和苄基溴 (0.694mL) 处理。将得到的混合物在室温搅拌 16h。

[1741] 将反应混合物用水稀释, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 然后蒸发。将粗产物纯化 (SiO_2 色谱, 用 30-100% 乙酸乙酯 / 异己烷洗脱), 得到副标题产物 (0.77g)。

[1742] MS :APCI (+ve) 298 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1743] d) α, α -二乙基-2-(苯基甲氧基)-苯甲胺

[1744] 在氮气下将 α, α -二乙基-2-(苯基甲氧基)-苯乙酰胺 (实施例 266c, 0.77g) 于乙腈 (6mL) 和水 (6mL) 中的溶液用 (二(三氟乙酰氧基)碘) 苯 (1.113g) 处理, 然后将反应混合物在室温搅拌 16h。再加入 (二(三氟乙酰氧基)碘) 苯 (1.0g), 将反应混合物搅拌 3h。反应混合物用水稀释, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 然后蒸发。将粗产物在 SCX 树脂上纯化, 用甲醇洗脱 (弃去), 接着用 7N NH_3 / 甲醇洗脱。收集碱性级分, 然后真空除去挥发物, 得到副标题化合物 (0.83g)。

[1745] ^1H NMR δ (CDCl_3) 7.43-7.34 (m, 7H), 6.98-6.94 (m, 4H), 5.12 (s, 2H), 2.13 (dt, 4H), 0.74 (t, 6H)。

[1746] e) 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-乙基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[1747] 使用实施例 134 中所述的方法将 α, α -二乙基-2-(苯基甲氧基)-苯甲胺(实施例 266d) 转化为 N-环丙基-3-[3-[[1-乙基-1-(2-羟基苯基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺。如实施例 167e 中所述将该苯酚用 1-溴-2-氯乙烷进行烷基化, 得到副标题产物。

[1748] MS:APCI(+ve) 509 (M+H)⁺。

[1749] f) N-环丙基-3-[3-[[1-[2-(2-(乙基氨基)乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1750] 标题化合物使用实施例 167f 的方法, 从 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-乙基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 266e) 制备。

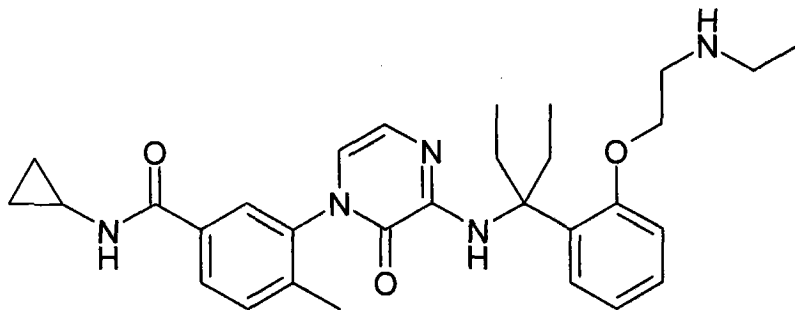
[1751] MS:APCI(+ve) 504 (M+H)⁺。

[1752] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.48-8.42 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.01-6.88 (m, 3H), 6.67-6.61 (m, 2H), 4.01-3.89 (m, 2H), 2.89-2.76 (m, 3H), 2.47-2.27 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 0.71-0.61 (m, 8H), 0.57-0.52 (m, 2H)。

[1753] 实施例 267

[1754] N-环丙基-3-[3-[[1-乙基-1-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基]丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1755]



[1756] 标题化合物使用实施例 167f 中所述的方法(但是使用 70% 乙胺/水), 从 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-乙基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 266e) 制备。

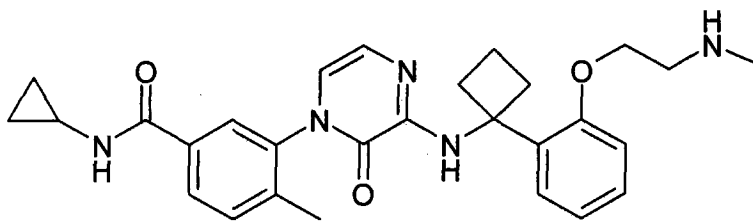
[1757] MS:APCI(+ve) 518 (M+H)⁺。

[1758] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.44 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.00-6.89 (m, 3H), 6.70-6.58 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.54-2.25 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 0.89 (t, 3H), 0.70-0.62 (m, 8H), 0.59-0.51 (m, 2H)。

[1759] 实施例 268

[1760] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丁基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1761]



[1762] a) 1-(2-甲氧基苯基)环丁烷甲酰胺

[1763] 向 1-(2-甲氧基苯基)环丁烷甲腈 (4.29g) 中加入硫酸 (20mL, 95-98%) / 水 (20mL), 然后将反应混合物温热至 60℃。1h 后将溶液温热至 80℃, 继续加热 3h。将反应混合物冷却至室温并搅拌 16h。重新加热, 1h 后加入乙酸 (10mL)。将温度升至 90℃ 并继续加热 1.75h。将反应混合物冷却至室温, 然后倒在约 300ml 冰上并用乙酸乙酯萃取。有机层干燥 (Na_2SO_4) 并真空除去溶剂, 得到副标题产物 (4.19g)。

[1764] ^1H NMR δ (CDCl_3) 8.44 (s, 2H), 7.27 (td, 1H), 7.23 (dd, 1H), 6.99 (td, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.87–2.77 (m, 2H), 2.51–2.41 (m, 2H), 2.24–2.11 (m, 1H), 1.88–1.77 (m, 1H).

[1765] b) 1-(2-(苄基氧基)苯基)环丁烷甲酰胺

[1766] 在 0℃向 1-(2- 甲氧基苯基) 环丁烷甲酰胺 (实施例 268a, 4. 19g) 于二氯甲烷 (20mL) 中的溶液加入三溴化硼 (40. 8mL, 1M 的二氯甲烷溶液), 然后历时 3h 将反应混合物温热至室温。将其倒在冰上, 用二氯甲烷 (x3) 萃取, 合并的有机物干燥 (MgSO₄), 真空除去溶剂, 得到粗制的 1-(2- 羟基苯基) 环丁烷甲酰胺 (2. 96g)。将其溶于 DMF (20mL) 中, 加入碳酸钾 (2. 14g) 和苄基溴 (1. 84mL), 将反应混合物搅拌 16h。加入水和乙酸乙酯, 然后分离有机层。水层进一步用乙酸乙酯萃取。合并的有机物用水 (x3)、盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空除去溶剂。对残余物进行纯化 (SiO₂ 色谱, 用 5-50% 乙酸乙酯 / 异己烷洗脱), 得到副标题产物 (1. 98g)。

[1767] ^1H NMR δ (CDCl_3) 7.43–7.21 (m, 7H), 7.02–6.95 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.04 (s, 1H), 2.88–2.78 (m, 2H), 2.55–2.44 (m, 2H), 2.16 (六重峰, 1H), 1.88–1.74 (m, 1H)。

[1768] c) 1-(2-(苄基氧基)苯基)环丁胺

[1769] 在氮气下将 1-(2-(苄基氧基)苯基)环丁烷甲酰胺(实施例 268b 1.984g)于乙腈(16mL)和水(16mL)中的溶液用[二(三氟乙酰氧基)碘]苯(4.55g)处理。得到的溶液在室温搅拌 16h。反应混合物用水稀释,用乙醚萃取。分离水层,用 1N NaOH 水溶液碱化至 pH13,然后用乙酸乙酯萃取。将合并的乙醚/乙酸乙酯有机萃取物干燥(MgSO₄),过滤,然后真空除去溶剂。将残余物溶于二氯甲烷中,然后负载到 SCX 柱上。杂质先后用乙酸乙酯和甲醇充分洗涤并弃去。用 7N 甲醇化氨洗脱并真空蒸发,得到副标题产物(1.164g)。

[1770] ^1H NMR δ (CDCl_3) 7.46–7.29 (m, 5H), 7.19 (t, 2H), 6.96–6.91 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 2.62–2.42 (m, 2H), 2.28–2.06 (m, 3H), 1.85–1.63 (m, 1H)。

[1771] d) 3-(3-(1-(2-(苄基氧基)苯基)环丁基氨基)-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯

[1772] 向 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 1b, 1.083g) 于二氧杂环己烷 (6mL) 中的溶液中加入 1-(2-(苄基氧基)苯基)环丁胺(实施例 268c, 1.16g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.76mL), 然后将反应混合物在 100℃ 加热 16h。冷却

至室温后,反应混合物用乙酸乙酯和水稀释,然后分离有机层,干燥 (MgSO_4),过滤,然后将粗产物纯化 (SiO_2 色谱,用 20-50% 乙酸乙酯 / 异己烷洗脱),得到副标题产物 (1.46g)。

[1773] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 7.95 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.58-7.40 (m, 4H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.20 (td, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.73-2.57 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 2.09-1.94 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H)。

[1774] e) 3-(3-(1-(2-(苄基氧基)苯基)环丁基氨基)-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺

[1775] 在氮气下历时 10 分钟将 3-(3-(1-(2-(苄基氧基)苯基)环丁基氨基)-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯 (实施例 268d, 1.46g) 于 THF (40mL) 中的溶液中先后用环丙胺 (0.88mL) 和异丙基氯化镁 (3.81mL, 2.0M 的 THF 溶液) 逐滴处理。反应混合物在室温搅拌 1h, 然后用饱和氯化铵水溶液 (300mL) 稀释, 并用乙酸乙酯 (x3) 萃取。合并的有机物干燥 (MgSO_4), 过滤, 然后蒸发, 得到副标题产物 (1.537g)。

[1776] MS: APCI (+ve) 599 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1777] f) N-环丙基-3-(3-(1-(2-羟基苯基)环丁基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰胺

[1778] 向 3-(3-(1-(2-(苄基氧基)苯基)环丁基氨基)-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 268e, 1.537g) 于乙醇 (16mL) 中的溶液中加入甲酸铵 (2.263g) 和 5% Pd/C (0.546g), 然后将反应混合物在 75°C 加热 1h。混合物通过硅藻土过滤, 固体用乙醇和二氯甲烷充分洗涤。收集滤液并真空除去挥发物。对残余物进行纯化 (SiO_2 色谱, 用 0-30% 乙醚 / 二氯甲烷洗脱), 得到副标题产物 (0.874g)。

[1779] MS: APCI (+ve) 431 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1780] g) 3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)环丁基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺

[1781] 向 N-环丙基-3-(3-(1-(2-羟基苯基)环丁基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 268f, 0.874g) 于乙腈 (17mL) 中的溶液中加入 1-溴-2-氯乙烷 (1.68mL) 和碳酸铯 (6.61g), 然后将反应混合物在 90°C 加热 18h。加入乙酸乙酯和水, 分离有机层, 用水、盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 然后真空除去溶剂。纯化 (SiO_2 色谱, 用 50-70% 乙酸乙酯 / 异己烷洗脱), 得到副标题产物 (304mg)。干燥剂用二氯甲烷 (2×50mL) 再次洗涤并除去溶剂, 又得到副标题产物 (472mg)。

[1782] MS: APCI (+ve) 493 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1783] h) N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]1-苯基]环丁基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1784] 标题产物使用与针对实施例 167f 所述的方法所类似的方法, 从 3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)环丁基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 268g) 和甲胺制备。

[1785] MS: APCI (+ve) 488 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

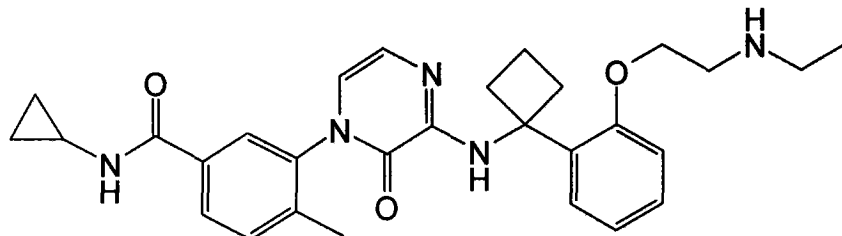
[1786] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.37 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 3.99 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.74-2.55 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.11-1.97 (m, 1H),

1.86-1.64 (m, 1H), 0.72-0.62 (m, 2H), 0.57-0.48 (m, 2H)。

[1787] 实施例 269

[1788] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基]环丁基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1789]



[1790] 标题产物使用与针对实施例 167f 所述的方法所类似的方法, 从 3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)环丁基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 268g) 和乙胺制备。

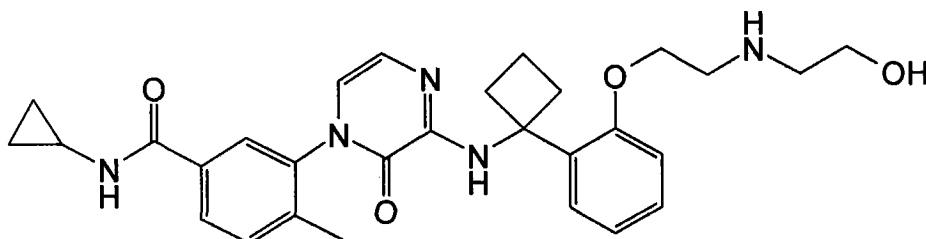
[1791] MS:APCI(+ve) 502 (M+H)⁺。

[1792] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.36 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 3.98 (t, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.69 (t, 3H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.50 (d, 2H), 2.06 (s, 4H), 1.80-1.71 (m, 1H), 0.96 (t, 3H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.54-0.51 (m, 2H)。

[1793] 实施例 270

[1794] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丁基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1795]



[1796] 标题产物使用与针对实施例 167f 所述的方法所类似的方法, 从 3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)环丁基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 268g) 和乙醇胺制备。

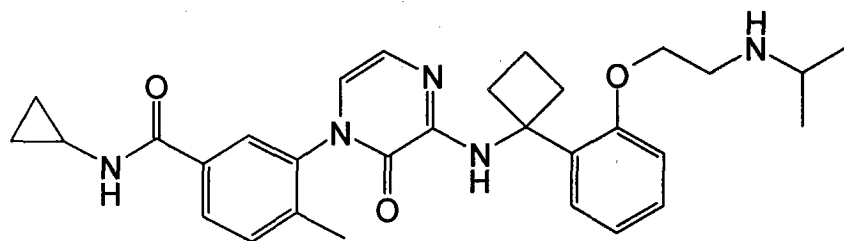
[1797] MS:APCI(+ve) 518 (M+H)⁺。

[1798] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.37 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (q, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.93 (q, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.70 (s, 7H), 2.08 (s, 5H), 0.67 (d, 2H), 0.53 (d, 2H)。

[1799] 实施例 271

[1800] N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-[(1-甲基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丁基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺

[1801]



[1802] 标题产物使用与针对实施例 167f 所述的方法所类似的方法, 从 3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基) 苯基) 环丁基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 268g) 和异丙胺制备。

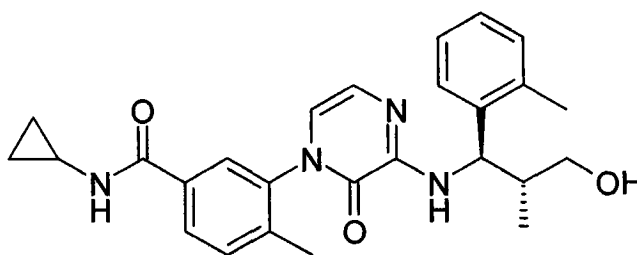
[1803] MS: APCI (+ve) 516 (M+H)⁺。

[1804] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.37 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (q, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.05-2.96 (m, 3H), 2.83-2.83 (m, 1H), 2.71 (s, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.84-1.69 (m, 2H), 1.02 (s, 6H), 0.67 (d, 2H), 0.53 (d, 2H)。

[1805] 实施例 272

[1806] N-环丙基-3-[3-[(1R,2R)-3-羟基-1-(2-甲基苯基)-2-甲基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1807]



[1808] a) N-[(1R,2R)-3-[(1,1-二甲基乙基)二苯基硅烷基]氧基]-2-甲基-1-(2-甲基苯基)丙基]-2-甲基-2-丙亚磺酰胺

[1809] 标题化合物使用实施例 136b 中所述的方法, 从 (2S)-3-[(1,1-二甲基乙基)二苯基硅烷基]氧基]-N-甲氧基-N,2-二甲基-丙酰胺 (实施例 136a) 和邻甲苯基氯化镁制备。

[1810] ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.63-7.58 (2H, m), 7.53-7.48 (2H, m), 7.42-7.27 (6H, m), 7.19-7.10 (4H, m), 4.86 (1H, dd), 3.59 (1H, d), 3.53 (1H, dd), 3.42 (1H, dd), 2.38 (3H, s), 2.14-2.04 (1H, m), 1.14 (9H, s), 1.03 (9H, s), 0.91 (3H, d)。

[1811] b) 3-[3-[(1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-(2-甲基苯基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1812] 标题化合物使用实施例 136c 中所述的方法, 从 N-[(1R,2R)-3-[(1,1-二甲基乙基)二苯基硅烷基]氧基]-2-甲基-1-(2-甲基苯基)丙基]-2-甲基-2-丙亚磺酰胺 (实施例 272a) 制备。

[1813] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 7.96 (2H, d), 7.85 (s, 1H), 7.80 (1H, s), 7.61-7.48 (3H, m), 7.30 (2H, d), 7.23 (2H, t), 7.01 (2H, d), 6.91 (2H, t), 6.79 (2H, d), 6.68 和 6.67 (2H, 2×d), 5.37 (1H, q), 4.66-4.59 (1H, m), 3.88-3.76 (4H, m), 3.29-3.12 (2H, m), 2.24-2.10 (1H, m),

2.16 和 2.09 (3H, 2×s), 0.86 (3H, d)。

[1814] c) N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2R)-3-羟基-1-(2-甲基苯基)-2-甲基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1815] 标题化合物使用实施例 136d 中所述的方法, 从 3-[3-[[[(1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-(2-甲基苯基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 272b) 制备。

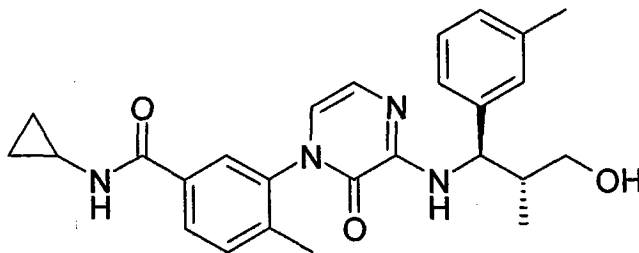
[1816] MS: APCI (+ve) 447 (M+H⁺)。

[1817] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.45 和 8.36 (1H, 2×d), 7.89–7.82 (1H, m), 7.78–7.61 (2H, m), 7.55–7.44 (2H, m), 7.20–7.05 (3H, m), 6.82–6.76 (1H, m), 6.67–6.61 (1H, m), 5.26 (1H, t), 4.71–4.60 (1H, 2×t), 3.29–3.05 (2H, m), 2.93–2.76 (1H, m), 2.56–2.46 (3H, 与 DMSO 重叠), 2.28–2.13 (1H, m), 2.13 和 2.04 (3H, 2×s), 0.98–0.91 (3H, m), 0.74–0.48 (4H, m)。

[1818] 实施例 273

[1819] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2R)-3-羟基-1-(3-甲基苯基)-2-甲基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1820]



[1821] a) N-[(1R,2R)-3-[[[(1,1-二甲基乙基)二苯基硅烷基]氧基]-2-甲基-1-(3-甲基苯基)丙基]-2-甲基-2-丙亚磺酰胺

[1822] 标题化合物使用实施例 136b 中所述的方法, 从 (2S)-3-[[[(1,1-二甲基乙基)二苯基硅烷基]氧基]-N-甲氧基-N,2-二甲基-丙酰胺(实施例 136a) 和间甲苯基氯化镁制备。

[1823] ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.67–7.61 (2H, m), 7.59–7.53 (2H, m), 7.46–7.30 (6H, m), 7.20 (1H, t), 7.11–7.02 (3H, m), 4.53 (1H, dd), 3.83 (1H, d), 3.54 (1H, dd), 3.39 (1H, dd), 2.33 (3H, s), 2.26–2.14 (1H, m), 1.17 (9H, s), 1.06 (9H, s), 0.90 (3H, d)。

[1824] b) N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2R)-3-羟基-1-(3-甲基苯基)-2-甲基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1825] 标题化合物使用实施例 136c 和 136d 中所述的方法, 从 N-[(1R,2R)-3-[[[(1,1-二甲基乙基)二苯基硅烷基]氧基]-2-甲基-1-(3-甲基苯基)丙基]-2-甲基-2-丙亚磺酰胺(实施例 273a) 制备。

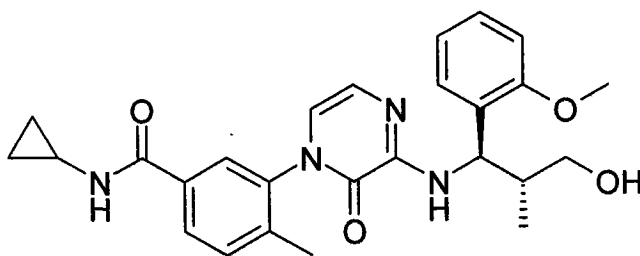
[1826] MS: APCI (+ve) 447 (M+H⁺)。

[1827] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.44 和 8.38 (1H, 2×d), 7.91–7.79 (2H, m), 7.75 和 7.69 (1H, 2×d), 7.49 和 7.47 (1H, 2×d), 7.24–7.13 (3H, m), 7.07–7.00 (1H, m), 6.78 和 6.77 (1H, 2×d), 6.65 和 6.64 (1H, 2×d), 5.03–4.95 (1H, m), 4.78 和 4.72 (1H, 2×t), 3.23–3.11 (2H, m), 2.90–2.78 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.26–2.14 (1H, m), 2.12 和 2.06 (3H, 2×s), 0.86 (3H, d), 0.72–0.63 (2H, m), 0.59–0.50 (2H, m)。

[1828] 实施例 274

[1829] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2R)-3-羟基-1-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1830]



[1831] a) N-[(1R,2R)-3-[[[(1,1-二甲基乙基)二苯基硅烷基]氧基]-1-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙基]-2-甲基-2-丙亚磺酰胺

[1832] 标题化合物使用实施例 136b 中所述的方法,从 (2S)-3-[[[(1,1-二甲基乙基)二苯基硅烷基]氧基]-N-甲氧基-N,2-二甲基-丙酰胺 (实施例 136a) 和 2-甲氧基苯基溴化镁制备。

[1833] ^1H NMR δ (CDCl_3) 7.62–7.58 (2H, m), 7.53–7.49 (2H, m), 7.41–7.25 (6H, m), 7.20–7.16 (2H, m), 6.88 (1H, dt), 6.82 (1H, d), 4.58 (1H, dd), 4.34 (1H, d), 3.76 (3H, s), 3.45 (1H, dd), 3.33 (1H, dd), 2.25–2.13 (1H, m), 1.17 (9H, s), 1.03 (9H, s), 0.96 (3H, d)。

[1834] b) 3-[3-[[[(1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-(2-甲氧基苯基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1835] 标题化合物使用实施例 136c 中所述的方法,从 N-[(1R,2R)-3-[[[(1,1-二甲基乙基)二苯基硅烷基]氧基]-2-甲基-1-(2-甲氧基苯基)丙基]-2-甲基-2-丙亚磺酰胺 (实施例 274a) 制备。

[1836] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 7.96 (1H, d), 7.85 和 7.80 (1H, s), 7.61–7.48 (2H, m), 7.30 (1H, d), 7.23 (1H, t), 7.01 (1H, d), 6.91 (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.68 和 6.67 (1H, 2 $\times$ d), 5.37 (1H, q), 4.63 (1H, q), 3.90–3.80 (6H, m), 3.29–3.12 (2H, m), 2.24–2.10 (1H, m), 2.16 和 2.09 (3H, 2 $\times$ s), 0.86 (3H, d)。

[1837] c) N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2R)-3-羟基-1-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1838] 标题化合物使用实施例 136d 中所述的方法,从 3-[3-[[[(1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-(2-甲氧基苯基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯 (实施例 274b) 制备。

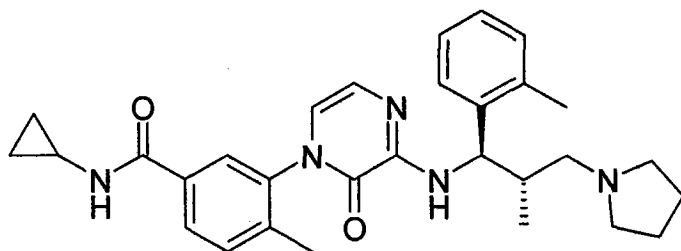
[1839] MS: APCI (+ve) 463 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[1840] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.44 和 8.38 (1H, 2 $\times$ d), 7.86 (1H, m), 7.76 和 7.69 (1H, 2 $\times$ d), 7.56–7.45 (2H, m), 7.31 和 7.27 (1H, 2 $\times$ dd), 7.23 (1H, m), 7.03–6.99 (1H, m), 6.94–6.87 (1H, m), 6.80 和 6.80 (1H, 2 $\times$ d), 6.67 和 6.66 (1H, 2 $\times$ d), 5.41–5.32 (1H, m), 4.67–4.59 (1H, m), 3.830 和 3.825 (3H, 2 $\times$ s), 3.27–3.22 (1H, m), 3.21–3.12 (1H, m), 2.90–2.78 (1H, m), 2.25–2.14 (1H, m), 2.13 和 2.05 (3H, 2 $\times$ s), 0.87 和 0.85 (3H, 2 $\times$ d), 0.72–0.63 (2H, m), 0.59–0.50 (2H, m)。

[1841] 实施例 275

[1842] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-1-(2-甲基苯基)-2-甲基-3-(吡咯烷-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1843]



[1844] 标题化合物使用实施例 138a 和 138b 中所述的方法,从 N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2R)-3-羟基-1-(2-甲基苯基)-2-甲基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 272)制备。

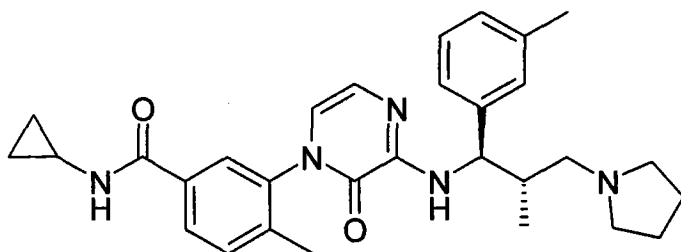
[1845] MS:APCI(+ve)500 (M+H⁺)。

[1846] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.57 和 8.39 (1H, 2×d), 8.45 和 8.37 (1H, 2×d), 7.88-7.83 (1H, m), 7.74 和 7.67 (1H, 2×d), 7.48 (1H, t), 7.41 和 7.37 (1H, 2×d), 7.22-7.08 (3H, m), 6.77 和 6.76 (1H, 2×d), 6.62 和 6.61 (1H, 2×d), 5.34-5.26 (1H, m), 2.89-2.77 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.49-2.33 (6H, m), 2.21-2.12 (1H, m), 2.11 和 2.02 (3H, 2×s), 1.75-1.64 (4H, m), 0.85 和 0.84 (3H, 2×d), 0.72-0.63 (2H, m), 0.59-0.49 (2H, m)。

[1847] 实施例 276

[1848] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-1-(3-甲基苯基)-2-甲基-3-(吡咯烷-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1849]



[1850] 标题化合物使用实施例 138a 和 138b 中所述的方法,从 N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2R)-3-羟基-1-(3-甲基苯基)-2-甲基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 273)制备。

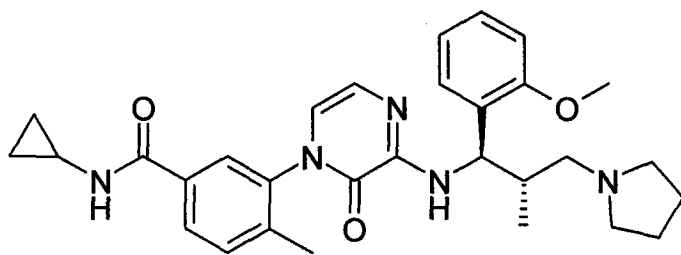
[1851] MS:APCI(+ve)500 (M+H⁺)。

[1852] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 9.11 和 8.93 (1H, 2×d), 8.45 和 8.41 (1H, 2×d), 7.89-7.83 (1H, m), 7.74 和 7.69 (1H, 2×d), 7.48 和 7.47 (1H, 2×d), 7.22 (1H, t), 7.14-7.02 (3H, m), 6.74 和 6.73 (1H, 2×d), 6.62 (1H, d), 5.07-4.99 (1H, m), 2.89-2.79 (1H, m), 2.61-2.28 (6H, m), 2.31 (3H, s), 2.11 和 2.05 (3H, s), 2.06-1.97 (1H, m), 1.82-1.65 (4H, m), 0.79 和 0.78 (3H, 2×d), 0.73-0.64 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)。

[1853] 实施例 277

[1854] N-环丙基-3-[3-[[[(1R,2S)-1-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-3-(吡咯烷-1-基)丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1855]



[1856] 标题化合物使用实施例 138a 和 138b 中所述的方法,从 N-环丙基-3-[3-[[(1R, 2R)-3-羟基-1-(2-甲氧基苯基)-2-甲基丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 274)制备。

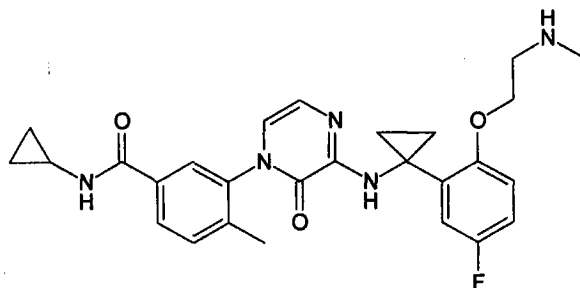
[1857] MS:APCI(+ve) 516 (M+H⁺)。

[1858] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.49 和 8.31 (1H, 2×d), 8.45 和 8.40 (1H, 2×d), 7.86 (1H, dt), 7.75 和 7.69 (1H, 2×d), 7.48 和 7.47 (1H, 2×d), 7.23 (2H, t), 7.01 (1H, d), 6.93 (1H, t), 6.77 和 6.76 (1H, 2×d), 6.632 和 6.628 (1H, 2×d), 5.59-5.50 (1H, m), 3.82 (3H, s), 2.90-2.78 (1H, m), 2.59-2.31 (6H, m), 2.11 和 2.04 (3H, 2×s), 2.14-2.03 (1H, m), 1.79-1.61 (4H, m), 0.78 (3H, d), 0.74-0.63 (2H, m), 0.60-0.49 (2H, m)。

[1859] 实施例 278

[1860] N-环丙基-3-[3-[[1-[5-氟-2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1861]



[1862] a) 1-[5-氟-2-(苯基甲氧基)苯基]-环丙胺

[1863] 将乙基溴化镁 (35.2mL 3M 的乙醚溶液) 作为缓慢的流加到冷却至 -78℃ 的机械搅拌的原钛酸四异丙酯 (16.37mL) 和 2-(苄基氧基)-5-氟苯甲腈 (12g) 于乙醚 (400mL) 中的混合物中。将得到的溶液在 -78℃ 搅拌 15 分钟,然后历时 1.5h 温热至室温。加入三氟化硼乙醚合物 (13.38mL),然后将混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物用 1M HCl (400ml) 淬灭并分离水层。乙醚层进一步萃取到 1M HCl (2×200mL) 中。合并的水层在冰浴中冷却,然后用 1M NaOH 水溶液碱化。得到的沉淀通过硅藻土过滤,将垫先后用水 (200mL)、二氯甲烷 (4×200mL) 和二氯甲烷/MeOH (90 : 10, 300mL) 广泛洗涤。分离合并的滤液,水层进一步萃取到二氯甲烷 (2×200mL) 中。合并的有机物干燥 (MgSO₄) 并蒸发,残余物经 SCX 树脂 (先后用甲醇和 10% 880 氨/甲醇洗脱) 纯化。将碱性级分蒸发,得到标题化合物 (3.4g)。

[1864] ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.49-7.44 (2H, m), 7.42-7.36 (2H, m), 7.36-7.29 (1H, m), 6.99-6.92 (1H, m), 6.88-6.82 (2H, m), 5.13 (2H, s), 2.13 (2H, s), 1.00-0.95 (2H, m), 0.86-0.82 (2H, m)。

[1865] b) 3-[5-溴-3-[[1-[5-氟-2-(苯基甲氧基)苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1866] 在氮气下将 1-[5-氟-2-(苯基甲氧基)苯基]-环丙胺(实施例 278a, 1.7g)于二氧杂环己烷(200mL)中的溶液用 3-(3,5-二溴-2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 1b, 1.99g)和 N-乙基二异丙胺(1.7mL)处理。将得到的溶液在 100℃ 搅拌 8h。冷却的反应混合物用 2M HCl(300mL)稀释,然后用乙醚(3×300mL)萃取。合并的有机物干燥(MgSO₄),过滤并蒸发,得到粗产物。用异己烷研磨,得到标题化合物(2.89g)。

[1867] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 7.98-7.91(1H, m), 7.87(1H, s), 7.62(1H, s), 7.56-7.24(6H, m), 7.05-6.98(3H, m), 3.85(3H, s), 3.58-3.55(2H, m), 2.13(3H, s), 1.32-1.05(4H, m)。

[1868] c) 3-[3-[[1-(5-氟-2-羟基苯基)环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯

[1869] 向 3-[5-溴-3-[[1-[5-氟-2-(苯基甲氧基)苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 278b, 2.8g)于乙醇(200mL)中的溶液加入甲酸铵(5.0g)和 10% Pd/C(1.0g)。将反应混合物在 75℃ 加热 1h,通过硅藻土过滤,先后用温热的乙醇(100mL)和二氯甲烷(2000mL)洗涤硅藻土。将合并的滤液蒸发,用二氯甲烷(1000mL)稀释,然后用水洗涤,干燥(MgSO₄)并蒸发,得到标题化合物(1.2g)。

[1870] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 11.12(1H, s), 8.43(1H, s), 7.96(1H, dd), 7.85(1H, d), 7.56(1H, d), 7.23(1H, dd), 6.98-6.91(1H, m), 6.83(2H, dd), 6.77-6.72(1H, m), 3.84(3H, s), 2.12(3H, s), 1.28-1.24(2H, m), 1.18-1.07(2H, m)。

[1871] d) N-环丙基-3-[3-[[1-(5-氟-2-羟基苯基)环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1872] 在室温在氮气下历时 20 分钟将异丙基氯化镁(5.86mL 2M 的 THF 溶液)加到环丙胺(2.066mL)和 3-[3-[[1-(5-氟-2-羟基苯基)环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 278c, 1.2g)于 THF(200mL)中的溶液。将反应混合物搅拌 1h。小心加入水和 2M HCl,水层用二氯甲烷萃取(3×200mL),干燥(MgSO₄)并除去溶剂,得到标题化合物(1.22g)。

[1873] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.58-8.48(1H, m), 8.41-8.35(1H, m), 7.86(1H, d), 7.72(1H, s), 7.48(1H, d), 7.28-7.21(1H, m), 7.05-6.86(2H, m), 6.83-6.72(2H, m), 3.65-3.57(2H, m), 2.89-2.78(1H, m), 2.10(3H, s), 1.80-1.72(2H, m), 0.73-0.63(2H, m), 0.58-0.49(2H, m)。

[1874] e) 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)-5-氟苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺

[1875] 将 N-环丙基-3-[3-[[1-(5-氟-2-羟基苯基)环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 278d 1.22g)、1-溴-2-氯乙烷(2.4mL)和碳酸铯(9.15g)在 80℃ 在氮气下在乙腈(100mL)中一起搅拌 16h。冷却的反应混合物蒸发至干,用水(200mL)洗涤,用二氯甲烷(3×100mL)萃取。合并的有机物干燥(MgSO₄),过滤,然后蒸发。残余物用 1:1 异己烷:乙醚研磨,得到副标题化合物(1.13g)。

[1876] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.37(1H, d), 7.84(1H, dd), 7.69(1H, d), 7.46(1H, d), 7.33-7.27(2H, m), 7.08-6.95(2H, m), 6.89(1H, d), 6.73(1H, d), 4.29(2H, t), 3.99(2H, t), 2.89-2.76(1H, m), 2.06(3H, s), 0.71-0.60(2H, m), 0.57-0.48(2H, m)。

[1877] f) N-环丙基-3-[3-[[1-[5-氟-2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基

1-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1878] 将 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)-5-氟苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 278e, 0.25g) 和 40% 甲胺的水(1mL) 溶液在 100℃ 在密封的管中在二氧杂环己烷(8mL) 中一起搅拌 24h。冷却的溶液经制备性 HPLC(Xbridge 柱-乙腈/0.2% 氨流动相) 纯化, 得到标题化合物(110mg)。

[1879] MS: APCI(+ve) 492 (M+H)⁺。

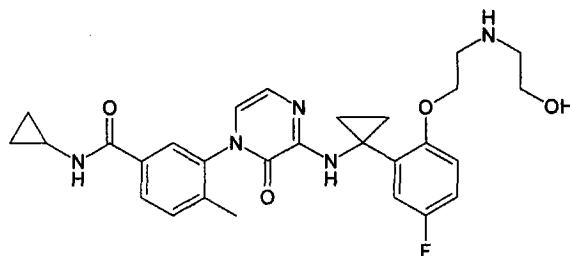
[1880] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.37(1H, d), 7.85(1H, d), 7.69(1H, s), 7.58(1H, s), 7.46(1H, d), 7.30(1H, dd), 7.06-6.91(2H, m), 6.88(1H, d), 6.71(1H, d), 4.03(2H, t), 2.90-2.79(3H, m), 2.34(3H, s), 2.06(3H, s), 1.25-1.06(4H, m), 0.70-0.62(2H, m), 0.57-0.50(2H, m)。

[1881] 以下实施例 279-280 以类似于实施例 278 的方式制备:

[1882] 实施例 279

[1883] N-环丙基-3-[3-[[1-[5-氟-2-[2-[(2-羟基乙基)氨基]乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1884]



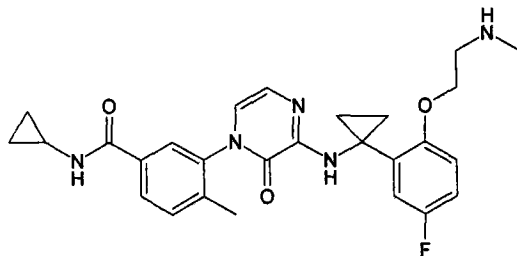
[1885] MS: APCI(+ve) 522 (M+H)⁺。

[1886] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.37(1H, d), 7.85(1H, dd), 7.69(1H, d), 7.49(1H, s), 7.46(1H, d), 7.29(1H, dd), 7.05-6.93(2H, m), 6.89(1H, d), 6.72(1H, d), 4.45-4.40(1H, m), 4.03(2H, t), 3.46(2H, q), 2.94(2H, t), 2.88-2.78(1H, m), 2.67(2H, t), 2.06(3H, s), 1.26-1.07(4H, m), 0.71-0.62(2H, m), 0.56-0.49(2H, m)。

[1887] 实施例 280

[1888] N-环丙基-3-[3-[[1-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]-5-氟苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺

[1889]



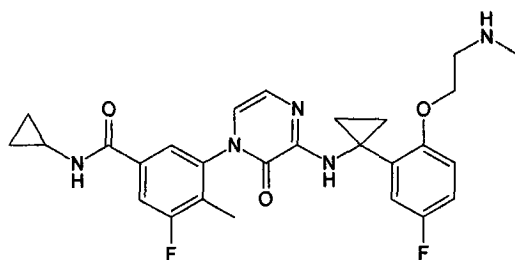
[1890] MS: APCI(+ve) 506 (M+H)⁺。

[1891] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.37(1H, d), 7.85(1H, dd), 7.69(1H, d), 7.52(1H, s), 7.46(1H, d), 7.29(1H, dd), 7.05-6.93(2H, m), 6.88(1H, d), 6.72(1H, d), 4.03(2H, t), 2.92(2H, t), 2.88-2.79(1H, m), 2.61(2H, q), 2.06(3H, s), 1.26-1.06(4H, m), 0.99(3H, t), 0.70-0.63(2H, m), 0.55-0.49(2H, m)。

[1892] 实施例 281

[1893] N-环丙基-3-氟-5-[3-[(1-{5-氟-2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1894]



[1895] a) 3-[3-[(1-[2-(苄基氧基)-5-氟苯基]环丙基)氨基]-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯

[1896] 副标题化合物使用与针对实施例 268d 所述的方法所类似的方法, 从 1-(2-(苄基氧基)-5-氟苯基)环丙胺(实施例 278a) 和 3-(3,5-二溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(实施例 252g) 制备。

[1897] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 7.83-7.76 (2H, m), 7.66-7.63 (1H, m), 7.55-7.49 (2H, m), 7.41-7.28 (4H, m), 7.08-7.00 (3H, m), 5.20 (2H, s), 3.85 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.29-1.10 (4H, m)。

[1898] b) N-环丙基-3-氟-5-[3-[(1-(5-氟-2-羟基苯基)环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1899] 副标题化合物使用与针对实施例 259b 和 259c 所述的方法所类似的方法, 从 3-[3-[(1-[2-(苄基氧基)-5-氟苯基]环丙基)氨基]-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(实施例 281a) 制备。

[1900] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 8.58 (1H, s), 8.48 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.65 (1H, s), 7.24 (1H, dd), 6.99-6.73 (4H, m), 2.90-2.77 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.31-1.13 (4H, m), 0.75-0.63 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m)。

[1901] c) 3-[3-[(1-[2-(2-氯乙氧基)-5-氟苯基]环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[1902] 副标题化合物使用与针对实施例 259d 所述的方法所类似的方法, 从 N-环丙基-3-氟-5-[3-[(1-(5-氟-2-羟基苯基)环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(实施例 281b) 制备。

[1903] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 8.46 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.35-7.26 (2H, m), 7.10-6.94 (2H, m), 6.90 (1H, d), 6.77 (1H, d), 4.32-4.24 (2H, m), 4.02-3.94 (2H, m), 2.88-2.78 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.41-1.09 (4H, m), 0.76-0.46 (4H, m)。

[1904] d) N-环丙基-3-氟-5-[3-[(1-{5-氟-2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1905] 标题化合物使用与针对实施例 259e 所述的方法所类似的方法, 从 3-[3-[(1-[2-(2-氯乙氧基)-5-氟苯基]环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺(实施例 281c) 制备。

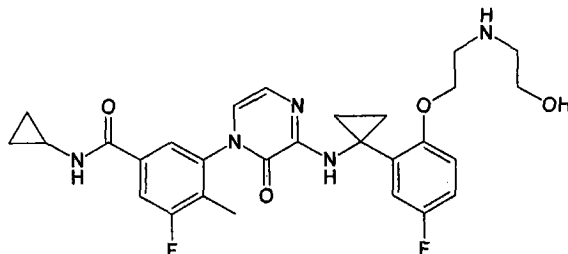
[1906] MS :APCI(+ve) 510.2 (M+H) $^+$ 。

[1907] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 8.47 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.65–7.61 (2H, m), 7.30 (1H, dd), 7.06–6.92 (2H, m), 6.90 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.03 (2H, t), 2.91–2.77 (3H, m), 2.35 (3H, s), 1.97 (3H, d), 1.28–1.05 (4H, m), 0.73–0.64 (2H, m), 0.59–0.47 (2H, m)。

[1908] 实施例 282

[1909] N-环丙基-3-氟-5-[3-{[1-(5-氟-2-{2-[(2-羟基乙基)氨基]乙氧基}苯基)环丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1910]



[1911] 标题化合物使用与针对实施例 167f 所述的方法所类似的方法,从 3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)-5-氟苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺(实施例 281c)和乙醇胺制备。

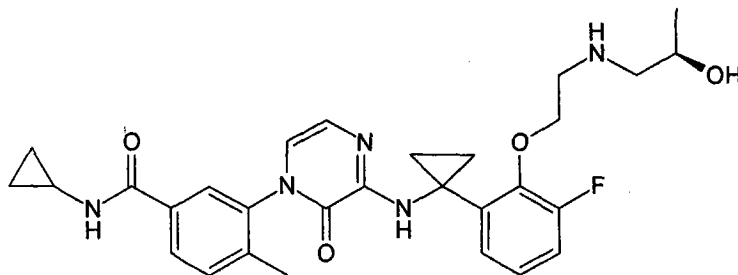
[1912] MS:APCI(+ve) 540 (M+H) $^+$ 。

[1913] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 8.46 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.29 (1H, dd), 7.06–6.92 (2H, m), 6.90 (1H, d), 6.76 (1H, d), 4.42 (1H, t), 4.03 (2H, t), 3.46 (2H, q), 2.94 (2H, t), 2.89–2.78 (1H, m), 2.67 (2H, t), 1.97 (3H, d), 1.28–1.04 (4H, m), 0.72–0.61 (2H, m), 0.58–0.45 (2H, m)。

[1914] 实施例 283

[1915] N-环丙基-3-[3-({1-[3-氟-2-(2-{[(2R)-2-羟基丙基]氨基}乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1916]



[1917] a) 2-(苄基氧基)-3-氟苯甲腈

[1918] 历时 20 分钟将苄醇 (5.51mL) 滴加到搅拌的氢化钠 (2.128g 60%于矿物油中的分散体) 和 2,3-二氟苯甲腈 (7.4g) 于 THF (100mL) 中的混悬液中,同时用外部冰浴冷却以维持温度在 25℃左右。加入结束后,将反应混合物在室温搅拌 24h,用水 (200mL) 淬灭,然后萃取到乙酸乙酯 (3×120mL) 中,合并的有机物干燥 (MgSO $_4$) 并蒸发。将残余油状物纯化 (SiO $_2$ 色谱,用 20%乙醚/异己烷洗脱),得到副标题化合物,其为油状物 (9.70g)。

[1919] ^1H NMR δ (CDCl $_3$) 7.54–7.44 (2H, m), 7.40–7.26 (5H, m), 7.10–7.01 (1H, m), 5.33 (2H, s)。

[1920] b) 1-[2-(苄基氧基)-3-氟苯基]环丙胺

[1921] 将乙基溴化镁 3M 的乙醚溶液 (28.2mL) 作为缓慢的流加到冷却至 -78°C 的机械搅拌的原钛酸四异丙酯 (13.09mL) 和 2-(苄基氧基)-3-氟苯甲腈 (实施例 283a, 9.6g) 于乙醚 (400mL) 中的混合物中。将得到的溶液在 -78°C 搅拌 15 分钟, 然后历时 1 小时 30 分钟温热至室温。将冰浴置于反应混合物周围, 将三氟化硼乙醚合物 (10.71mL) 作为缓慢的流加入 (小心放热), 然后将混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物冷却 (冰浴), 然后用 1M HCl 水溶液 (400mL 分批加入) 淬灭。分离水层, 乙醚层进一步萃取到 1M HCl (2×200mL) (将乙酸乙酯加到乙醚中以辅助溶解) 中。水层在冰浴中冷却, 然后通过与 10M NaOH 水溶液一起搅拌来碱化。得到的沉淀通过硅藻土过滤, 将垫先后用水 (200mL)、DCM (4×200mL) 和 DCM/MeOH (90 : 10, 300mL) 洗涤。将合并的滤液分离, 水层进一步用 DCM (2×200mL) 萃取。合并的有机物干燥 (MgSO_4) 并蒸发, 残余物在 SCX 树脂 (50g) 上纯化, 用 DCM、甲醇 (弃去) 洗脱, 然后用 20% 氨 / 甲醇冲洗, 得到标题化合物, 其为油状物 (2.54g)。

[1922] ^1H NMR δ (CDCl_3) 7.54–7.50 (1H, m), 7.43–7.31 (2H, m), 7.06–6.89 (5H, m), 5.22 (2H, s), 0.96–0.93 (2H, m), 0.84–0.80 (2H, m)。

[1923] c) 3-[3-({1-[2-(苄基氧基)-3-氟苯基]环丙基}氨基)-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯

[1924] 使用类似于实施例 252h 的方法, 从 1-(2-(苄基氧基)-3-氟苯基)环丙胺 (实施例 283b) 和 3-(3,5-二溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸甲酯 (实施例 252g) 制备。

[1925] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 7.94 (1H, dd), 7.86 (1H, d), 7.72 (1H, s), 7.58–7.51 (3H, m), 7.44–7.32 (5H, m), 7.23–7.16 (1H, m), 7.11–7.03 (1H, m), 5.19 (2H, s), 3.83 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.26–1.14 (4H, m)。

[1926] d) 3-[3-{{1-(3-氟-2-羟基苯基)环丙基}氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯

[1927] 使用类似于实施例 252j 的方法, 从 3-[3-({1-[2-(苄基氧基)-3-氟苯基]环丙基}氨基)-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯 (实施例 283c) 制备。

[1928] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.63 (1H, s), 7.96 (1H, dd), 7.86 (1H, d), 7.56 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.09–7.02 (1H, m), 6.90 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.79–6.74 (1H, m), 3.84 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.32–1.26 (2H, m), 1.12–1.09 (2H, m)。

[1929] e) N-环丙基-3-[3-{{1-(3-氟-2-羟基苯基)环丙基}氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1930] 副标题化合物使用与针对实施例 252i 所述的方法所类似的方法, 从 3-[3-{{1-(3-氟-2-羟基苯基)环丙基}氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯 (实施例 283d) 制备。

[1931] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.75 (1H, s), 8.39 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.10–7.03 (1H, m), 6.92 (1H, d), 6.82 (1H, d), 6.80–6.74 (1H, m), 2.88–2.79 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.32–1.09 (4H, m), 0.72–0.65 (2H, m), 0.58–0.50 (2H, m)。

[1932] f) 3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)-3-氟苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺

[1933] 副标题化合物使用与针对实施例 259d 所述的方法所类似的方法, 从 N-环丙基

基-3-[3-([1-(3-氟-2-羟基苯基)环丙基]氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(实施例 283e)制备。

[1934] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 8.41-8.36(1H, m), 7.88-7.82(1H, m), 7.71-7.67(1H, m), 7.51-7.38(2H, m), 7.24-6.99(2H, m), 6.87-6.82(1H, m), 6.74-6.70(1H, m), 4.40-4.32(2H, m), 4.07-4.00(2H, m), 2.89-2.78(1H, m), 2.07(3H, s), 1.29-1.16(4H, m), 0.71-0.63(2H, m), 0.57-0.51(2H, m)。

[1935] g) N-环丙基-3-[3-([1-[3-氟-2-(2-[(2R)-2-羟基丙基]氨基)乙氧基]苯基)环丙基]氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1936] 将 3-[3-([1-[2-(2-氯乙氧基)-3-氟苯基]环丙基]氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(实施例 283f) (0.3g) 和 2-氨基乙醇(0.147g) 在密封的管中在二氧杂环己烷(8mL) 中在 100°C 一起搅拌 24h。经制备性 HPLC(Xterra 柱 0.2% 氨/MeCN 洗脱剂) 纯化, 得到标题化合物(0.094g)。

[1937] MS: APCI(+ve) 536 (M+H) $^+$ 。

[1938] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 8.38(1H, s), 8.30(1H, d), 7.85(1H, d), 7.69(1H, s), 7.49-7.35(2H, m), 7.14(1H, t), 7.07-6.94(1H, m), 6.89-6.83(1H, m), 6.73-6.67(1H, m), 4.49-4.42(1H, m), 4.19-4.03(2H, m), 3.80-3.66(1H, m), 3.33(2H, s), 2.95(2H, s), 2.88-2.78(1H, m), 2.58-2.54(1H, m), 2.06(3H, s), 1.32-1.08(2H, m), 1.07-0.99(2H, m), 0.89-0.78(2H, m), 0.70-0.64(2H, m), 0.58-0.48(2H, m)。

[1939] 以下实施例 284-287(表 12) 使用与针对实施例 283 所述的方法所类似的方法制备:

[1940] 实施例 284

[1941] 3-[3-([1-[2-(2-氨基乙氧基)-3-氟苯基]环丙基]氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺

[1942] 实施例 285

[1943] N-环丙基-3-[3-([1-(3-氟-2-[2-(2-羟基乙基)氨基]乙氧基)苯基)环丙基]氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1944] 实施例 286

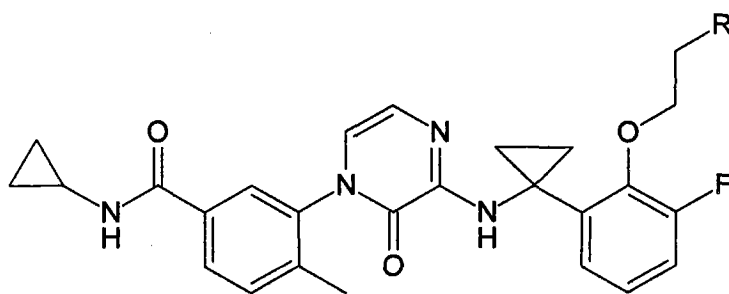
[1945] N-环丙基-3-[3-([1-[2-[2-(乙基氨基)乙氧基]-3-氟苯基]环丙基]氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1946] 实施例 287

[1947] N-环丙基-3-[3-([1-[3-氟-2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1948] 表 12

[1949]



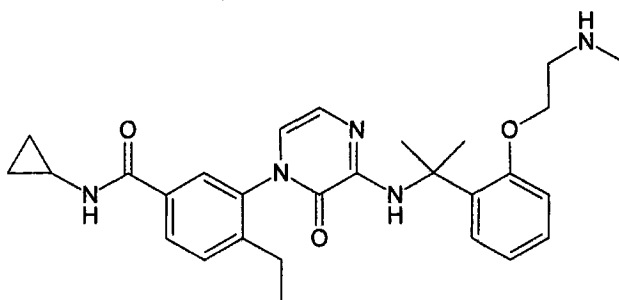
[1950]

实施例	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)
284		478	8.54-8.30 (2H, m), 7.84 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.12 (1H, t), 6.99 (1H, q), 6.85 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.07-3.99 (2H, m), 2.96 (2H, t), 2.88-2.77 (1H, m), 2.06 (3H, s), 1.27-1.06 (4H, m), 0.73-0.46 (4H, m)
285		522	8.38 (2H, s), 7.88-7.81 (1H, m), 7.71-7.67 (1H, m), 7.50-7.37 (2H, m), 7.20-7.08 (1H, m), 7.05-6.96 (1H, m), 6.86 (1H, t), 6.70 (1H, t), 4.49-4.41 (1H, m), 4.16-4.06 (2H, m), 3.55-3.45 (2H, m), 3.00-2.90 (2H, m), 2.88-2.79 (1H, m), 2.76-2.65 (2H, m), 2.06 (3H, d), 1.29-1.04 (4H, m), 0.75-0.59 (2H, m), 0.58-0.50 (2H, m)
286		506	8.45-8.34 (2H, m), 7.85 (1H, d), 7.69 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.13 (1H, t), 7.06-6.95 (1H, m), 6.84 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.17-4.02 (2H, m), 2.97-2.88 (2H, m), 2.86-2.81 (1H, m), 2.73-2.58 (2H, m), 2.06 (3H, s), 1.28-1.10 (4H, m), 1.09-0.99 (3H, m), 0.74-0.61 (2H, m), 0.56-0.48 (2H, m)
287		492	8.45 (1H, s), 8.37 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.46 (1H, d), 7.39 (1H, d), 7.12 (1H, t), 7.04-6.93 (1H, m), 6.85 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.18-4.02 (2H, m), 2.95-2.78 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.06 (3H, s), 1.26-1.07 (4H, m), 0.70-0.63 (2H, m), 0.57-0.50 (2H, m)

[1951] 实施例 288

[1952] N-环丙基-4-乙基-3-{3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺

[1953]



[1954] a) 3-[(氰基甲基)氨基]-4-乙基苯甲酸甲酯

[1955] 在室温向搅拌的 3-氨基-4-乙基苯甲酸甲酯 (6.10g) 于 THF (56.7mL) 中的溶液中先后加入许尼希碱 (Hunig's Base) (11.89mL) 和溴乙腈 (4.74mL)。将混合物回流加热 16h。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。加入 1N HCl 水溶液和 DCM。分离有机层,干燥 (MgSO₄) 并浓缩,得到副标题化合物,其为油状物 (7.46g)。

[1956] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 7.35 (d, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 5.97 (t, 1H), 4.34 (d, 2H), 3.84 (d, 2H), 3.32 (d, 3H), 1.15 (t, 3H)。

[1957] b) 3-(3,5-二溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-乙基苯甲酸甲酯

[1958] 副标题化合物使用与针对实施例 252g 所述的方法所类似的方法,从 3-[(氰基甲基)氨基]-4-乙基苯甲酸甲酯 (实施例 288a) 制备。

[1959] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.14 (d, 1H), 8.06 (s, 2H), 8.04-8.02 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.11 (t, 3H) 其它共振在溶剂峰 (2.4ppm) 下是模糊的。

[1960] c) 3-[3-({1-[2-(苄基氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-乙基苯甲酸甲酯

[1961] 副标题化合物使用与针对实施例 252h 所述的方法所类似的方法,从 3-(3,5-二溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-乙基苯甲酸甲酯 (实施例 288b) 和 α, α-二甲基-2-(苯基甲氧基)-苯胺 (实施例 198d) 制备。

[1962] MS :APCI (+ve) 576 (M+H)⁺。

[1963] d) 3-[3-({1-[2-(苄基氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-乙基苯甲酰胺

[1964] 副标题化合物使用与针对实施例 252i 所述的方法所类似的方法,从 3-[3-({1-[2-(苄基氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-乙基苯甲酸甲酯 (实施例 288c) 制备。

[1965] MS :APCI (+ve) 601 (M+H)⁺。

[1966] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.42 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.45-7.21 (m, 9H), 7.10 (t, 2H), 6.96 (t, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.39 (q, 2H), 1.84 (d, 6H), 1.06 (t, 3H), 0.74-0.67 (m, 2H), 0.58-0.53 (m, 2H)。

[1967] e) N-环丙基-4-乙基-3-[3-({1-(2-羟基苯基)-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[1968] 副标题化合物使用与针对实施例 252j 所述的方法所类似的方法,从 3-[3-({1-[2-(苄基氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-乙基苯甲酰胺 (实施例 288d) 制备。

[1969] MS :APCI (+ve) 433 (M+H)⁺。

[1970] f) 3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-乙基苯甲酰胺

[1971] 副标题化合物使用与针对实施例 252k 所述的方法所类似的方法,从 N-环丙基-4-乙基-3-[3-({1-(2-羟基苯基)-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺 (实施例 288e) 制备。

[1972] MS :APCI (+ve) 495 (M+H)⁺。

[1973] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.43 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.52 (d, 1H),

7.34 (dd, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.97–6.91 (m, 3H), 6.65 (q, 2H), 4.26–4.13 (m, 2H), 3.93 (t, 2H), 2.89–2.81 (m, 1H), 2.45–2.38 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.06 (t, 3H), 0.70–0.67 (m, 2H), 0.57–0.54 (m, 2H)。

[1974] g) N-环丙基-4-乙基-3-{3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺

[1975] 标题化合物使用与针对实施例 2521 所述的方法所类似的方法, 从 3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-乙基苯甲酰胺 (实施例 288f) 制备。

[1976] MS: APCI (+ve) 490.4 (M+H)⁺。

[1977] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.43 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.98–6.88 (m, 3H), 6.67–6.62 (m, 2H), 4.02–3.88 (m, 2H), 2.90–2.80 (m, 3H), 2.45–2.35 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.82 (s, 6H), 1.06 (t, 3H), 0.70–0.66 (m, 2H), 0.55–0.53 (m, 2H)。

[1978] 以下实施例 289 至 292 (表 13) 使用与针对实施例 288 所述的方法所类似的方法, 从 3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-乙基苯甲酰胺 (实施例 288f) 和合适的胺制备。

[1979] 实施例 289

[1980] N-环丙基-4-乙基-3-[3-({1-[2-(2-{[(2S)-2-羟基丙基]氨基}乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[1981] 实施例 290

[1982] N-环丙基-4-乙基-3-{3-[(1-{2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺

[1983] 实施例 291

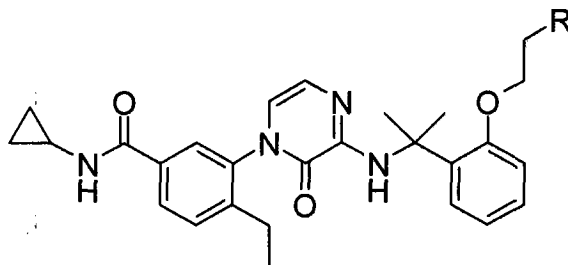
[1984] N-环丙基-4-乙基-3-[3-{[1-(2-{2-[(2-羟基乙基)氨基]乙氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[1985] 实施例 292

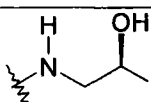
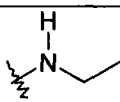
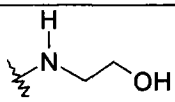
[1986] 3-[3-({1-[2-(2-氨基乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-乙基苯甲酰胺

[1987] 表 13

[1988]



[1989]

实施例	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)
289		534	8.44 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 6.98-6.90 (m, 3H), 6.65 (d, 2H), 4.38 (s, 1H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.61 (s, 1H), 2.95-2.81 (m, 4H), 2.45 (d, 2H), 1.84 (s, 6H), 1.06 (d, 3H), 1.00 (d, 3H), 0.69 (d, 2H), 0.56 (s, 2H)
290		504	8.43 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98-6.88 (m, 3H), 6.65 (q, 2H), 4.02-3.89 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 3H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.06 (t, 3H), 0.90 (t, 3H), 0.70-0.66 (m, 2H), 0.56-0.54 (m, 2H)
291		520.4	8.43 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.98-6.87 (m, 3H), 6.64 (q, 2H), 4.38 (t, 1H), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.39 (q, 2H), 2.94-2.81 (m, 3H), 2.59 (t, 2H), 2.45-2.34 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.06 (t, 3H), 0.70-0.67 (m, 2H), 0.56-0.54 (m, 2H)
292		476	8.44 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.97-6.88 (m, 3H), 6.67-6.62 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 3H), 2.42-2.38 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.06 (t, 3H), 0.70-0.66 (m, 2H), 0.57-0.54 (m, 2H)

[1990] 以下实施例 293 至 298 (表 14) 使用与针对实施例 230 所述的方法所类似的方法, 使用 3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)环丙基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 167e) 和合适的胺制备。

[1991] 实施例 293

[1992] N-环丙基-3-[3-({1-[2-(2-[(1R)-1-(羟基甲基)-2-甲基丙基]氨基}乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1993] 实施例 294

[1994] N-环丙基-3-[3-({1-[2-(2-[[2-羟基-1-(羟基甲基)乙基]氨基}乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1995] 实施例 295

[1996] N-环丙基-3-[3-{{1-[2-{2-[(1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)氨基]乙氧基}苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1997] 实施例 296

[1998] N-环丙基-3-[3-{{1-[2-2-(5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基)乙氧基]苯基}环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[1999] 实施例 297

[2000] N-环丙基-4-甲基-3-[3-{{1-[2-2-(1-甲基-1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶-5-基)乙氧基]苯基}环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

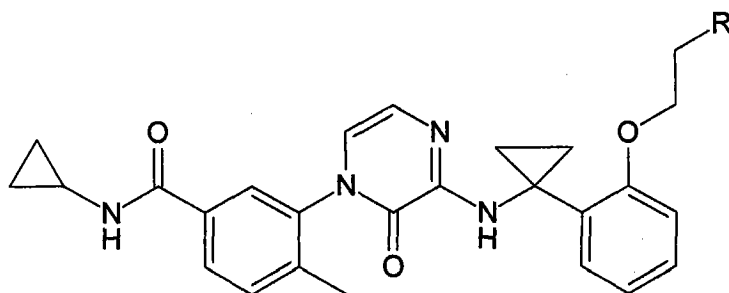
[2001] 实施例 298

[2002] N-环丙基-4-甲基-3-[2-氧代-3-[(1-{2-[2-(丙基氨基)乙氧基]苯基}环丙基

基) 氨基] 吡嗪-1(2H)-基} 苯甲酰胺

[2003] 表 14

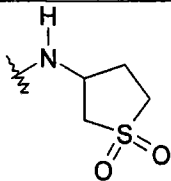
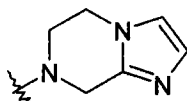
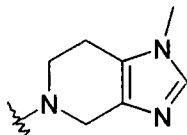
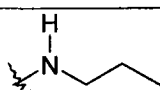
[2004]



[2005]

实施例	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆)
293		546	8.02 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.38-4.31 (m, 2H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.35-3.26 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.52-1.26 (m, 4H), 1.21-1.07 (m, 6H), 0.97 (d, 2H), 0.82-0.75 (m, 2H).
294		534	8.37-8.32 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.54-7.42 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 1H), 6.89-6.81 (m, 2H), 6.72-6.66 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 2H), 3.05-2.96 (m, 2H), 2.86-2.79

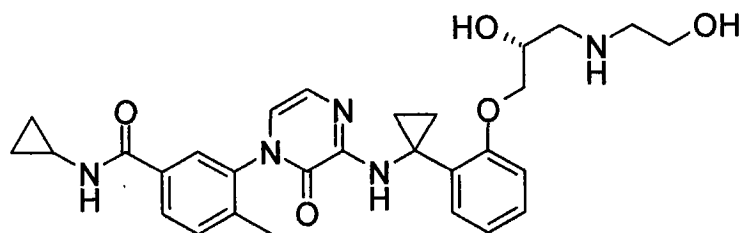
[2006]

			(m, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 5H), 1.25-1.13 (m, 4H), 1.12-0.99 (m, 2H), 0.70-0.62 (m, 2H), 0.56-0.49 (m, 2H).
295		578	7.81 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.60-6.55 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.46 (q, 2H), 3.16-2.97 (m, 3H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.39-2.24 (m, 1H), 2.11 (d, 2H), 2.05-1.86 (m, 1H), 1.39-1.20 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.10-0.96 (m, 1H), 0.79-0.71 (m, 2H), 0.63-0.55 (m, 2H).
296		566	8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (td, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.79 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.01 (d, 4H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.25-1.03 (m, 4H), 0.69-0.64 (m, 2H), 0.54-0.50 (m, 2H).
297		580	8.35 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 (dt, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.86 (dt, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.98 (t, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.56 (t, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.27-1.03 (m, 4H), 0.69-0.63 (m, 2H), 0.55-0.49 (m, 2H).
298		502	d 7.81 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.57 (d, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.61 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.66-1.32 (m, 3H), 1.31-1.05 (m, 5H), 0.86 (t, 4H), 0.78-0.71 (m, 2H), 0.60-0.54 (m, 2H).

[2007] 实施例 299

[2008] N-环丙基-3-[3-((1-[2-((2R)-2-羟基-3-[(2-羟基乙基)氨基]丙基)氧基)苯基]环丙基)氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[2009]



[2010] a) N-环丙基-4-甲基-3-[3-[(1-{2-[(2R)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苯基}环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2011] 将碳酸钾 (216mg) 和氟化铯 (36.5mg) 加到 N-环丙基-3-(3-(1-(2-羟基苯基)环丙基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 167d, 500mg) 于 DMF (9mL) 中的溶液中并搅拌 1h。加入 3-硝基苯磺酸 (R)-环氧乙烷-2-基甲基酯 (311mg), 然后将反应混合物搅拌 3 天。反应混合物不经分离/纯化就使用。

[2012] MS: APCI (+ve) 473 (M+H)⁺.

[2013] b) N-环丙基-3-[3-({1-[2-({(2R)-2-羟基-3-[(2-羟基乙基)氨基]丙基}氧基)苯基]1-环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[2014] 将乙醇胺(1mL)加到 N-环丙基-4-甲基-3-{3-[(1-{2-[(2R)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苯基}环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺(实施例 299a, 7.81g)于 DMF(3mL)中的溶液中。将反应混合物在 50℃加热过夜。反应混合物在水和 DCM 之间分配。合并的有机物干燥(MgSO₄),过滤,然后蒸发。经制备性 HPLC 纯化(Xbridge 柱,用乙腈/0.2% (v/v) 氨水溶液的梯度洗脱),移除溶剂并用乙醚研磨后得到标题产物(0.102g)。

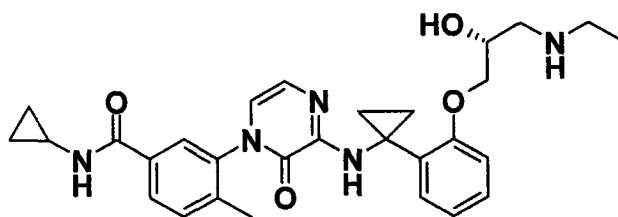
[2015] ¹H NMR δ (CD₃OD) 7.82-7.76 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.93-6.81 (m, 3H), 6.57-6.53 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.85-2.68 (m, 4H), 2.11-2.07 (m, 3H), 1.28-1.07 (m, 4H), 0.79-0.71 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H)。

[2016] MS:APCI(+ve) 534 (M+H)⁺。

[2017] 实施例 300

[2018] N-环丙基-3-[3-{{1-(2-{{(2R)-3-(乙基氨基)-2-羟基丙基}氧基}苯基)环丙基}氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[2019]



[2020] 标题化合物使用与针对实施例 299b 所述的方法所类似的方法,从 (R)-N-环丙基-4-甲基-3-(3-(1-(2-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)环丙基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)苯甲酰胺(实施例 299a)和乙胺制备。

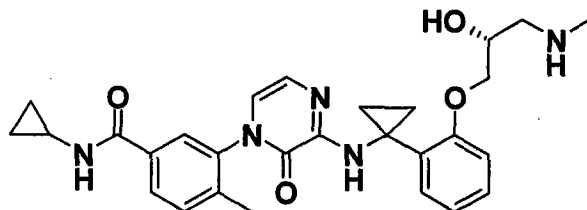
[2021] MS:APCI(+ve) 518 (M+H)⁺。

[2022] ¹H NMR δ (CD₃OD) 7.80 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 6.93-6.82 (m, 3H), 6.55 (d, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.00 (d, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.28-1.18 (m, 4H), 1.14-1.04 (m, 4H), 0.78-0.71 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H)。

[2023] 实施例 301

[2024] N-环丙基-3-[3-{{1-(2-{{(2R)-2-羟基-3-(甲基氨基)丙基}氧基}苯基)环丙基}氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[2025]



[2026] 标题化合物使用与针对实施例 299b 所述的方法所类似的方法,从 (R)-N-环丙基-4-甲基-3-(3-(1-(2-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基)环丙基氨基)-2-氧代吡

嗪-1(2H)-基)苯甲酰胺(实施例 299a)和甲胺制备。

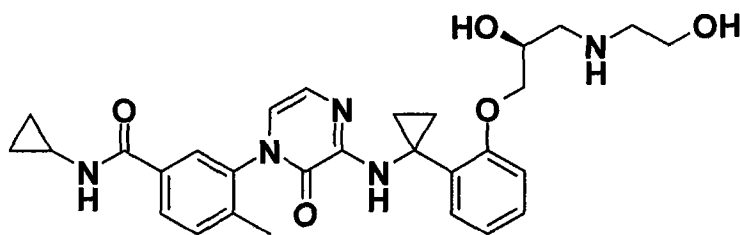
[2027] MS:APCI(+ve) 504 (M+H)⁺。

[2028] ¹H NMR δ (CD₃OD) 7.81-7.79 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 6.93-6.83 (m, 3H), 6.57 (d, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.40 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.28-1.13 (m, 4H), 1.14-1.09 (m, 1H), 0.79-0.71 (m, 2H), 0.61-0.54 (m, 2H)。

[2029] 实施例 302

[2030] N-环丙基-3-[3-({1-[2-({(2S)-2-羟基-3-[(2-羟基乙基)氨基]丙基}氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[2031]



[2032] a) N-环丙基-4-甲基-3-[3-({1-[2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2033] 副标题化合物使用与针对实施例 299a 所述的方法所类似的方法,从 N-环丙基-3-(3-(1-(2-羟基苯基)环丙基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰胺(实施例 167d)和 (S)-3-硝基苯磺酸环氧乙烷-2-基甲基酯制备。

[2034] MS:APCI(+ve) 473 (M+H)⁺。

[2035] b) N-环丙基-3-[3-({1-[2-({(2S)-2-羟基-3-[(2-羟基乙基)氨基]丙基}氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[2036] 标题化合物使用与针对实施例 299b 所述的方法所类似的方法,从 N-环丙基-4-甲基-3-[3-({1-[2-[(2S)-环氧乙烷-2-基甲氧基]苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺(实施例 302a)制备。

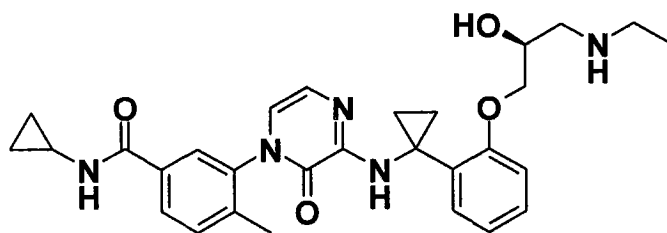
[2037] MS:APCI(+ve) 534 (M+H)⁺。

[2038] ¹H NMR δ (CD₃OD) 7.80 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.63-3.58 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.27-1.07 (m, 4H), 0.79-0.71 (m, 2H), 0.60-0.54 (m, 2H)。

[2039] 实施例 303

[2040] N-环丙基-3-[3-({1-[2-({(2S)-3-(乙基氨基)-2-羟基丙基}氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[2041]



[2042] 标题化合物使用与针对实施例 299b 所述的方法所类似的方法, 从 N- 环丙基-3-[3-({1-[2-({(2S)-2-羟基-3-[(2-羟基乙基)氨基]丙基}氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 302a) 制备。

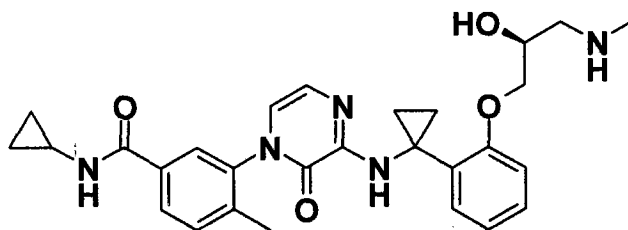
[2043] MS :APCI (+ve) 518 (M+H)⁺。

[2044] ¹H NMR δ (CD₃OD) 7.80 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.46 (q, 2H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.28-1.19 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.08 (td, 3H), 0.78-0.72 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H)。

[2045] 实施例 304

[2046] N- 环丙基-3-[3-{{1-[2-{{(2S)-2-羟基-3-(甲基氨基)丙基}氧基}苯基]环丙基}氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[2047]



[2048] 标题化合物使用与针对实施例 299b 所述的方法所类似的方法, 从 N- 环丙基-3-[3-({1-[2-({(2S)-2-羟基-3-[(2-羟基乙基)氨基]丙基}氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 302a) 制备。

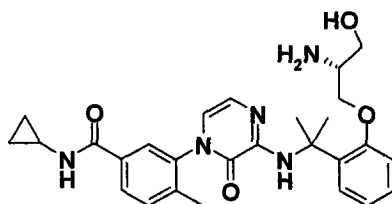
[2049] MS :APCI (+ve) 504 (M+H)⁺。

[2050] ¹H NMR δ (CD₃OD) 7.80 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 6.94-6.82 (m, 3H), 6.56 (d, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.40 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.29-1.19 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 2H), 0.79-0.71 (m, 2H), 0.60-0.54 (m, 2H)。

[2051] 实施例 305

[2052] 3-[3-{{1-[2-{{(2R)-2-氨基-3-羟基丙基}氧基}苯基]-1-甲基乙基}氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N- 环丙基-4-甲基苯甲酰胺

[2053]



[2054] a) N-环丙基-4-甲基-3-[3-{[1-甲基-1-(2-{[(4S)-2-氧代-1,3-噁唑烷-4-基]甲氧基}苯基)乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2055] 在氮气下将 N-环丙基-3-(3-(2-(2-羟基苯基)丙-2-基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 134, 0.5g) 于乙腈 (10mL) 中的溶液用碳酸钾 (0.495g) 和 (S)-4-甲基苯磺酸 (2-氧代噁唑烷-4-基) 甲基酯 (0.324g) 处理。将得到的混合物在 80℃ 搅拌 16h。反应混合物用水稀释, 然后用 DCM 萃取。有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 然后蒸发, 得到副标题化合物, 其为固体 (0.6g)。

[2056] MS: APCI (+ve) 518 (M+H)⁺。

[2057] b) 3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-氨基-3-羟基丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺

[2058] 在氮气下将 N-环丙基-4-甲基-3-[3-{[1-甲基-1-(2-{[(4S)-2-氧代-1,3-噁唑烷-4-基]甲氧基}苯基)乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺 (实施例 305a) (0.6g) 于水 (10mL) 和 MeOH (10mL) 中的溶液用氢氧化钾 (0.130g) 处理。将得到的混合物在 50℃ 搅拌 16h。反应混合物用水 (200mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (250mL) 萃取。有机相干燥 (MgSO_4), 过滤, 然后蒸发。经制备性 HPLC 纯化 (Phenomenex Gemini 柱, 用乙腈/0.2% (v/v) 氨水溶液的梯度洗脱), 得到标题化合物, 其为固体 (0.105 g)。

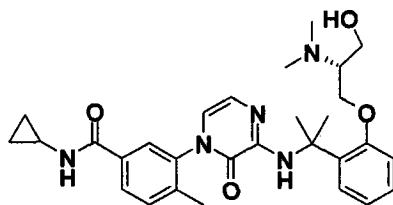
[2059] MS: APCI (+ve) 492 (M+H)⁺。

[2060] ¹H NMR δ (DMSO- d_6) 8.49 (s, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55-7.44 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 1H), 7.27-7.16 (m, 1H), 7.03-6.86 (m, 3H), 6.73-6.59 (m, 2H), 4.74-4.53 (m, 1H), 4.00-3.85 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.38-3.24 (m, 1H), 3.14-2.99 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.74-1.52 (m, 2H), 0.76-0.64 (m, 2H), 0.63-0.51 (m, 2H)。

[2061] 实施例 306

[2062] N-环丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-(二甲基氨基)-3-羟基丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[2063]



[2064] 在氮气下将 3-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-氨基-3-羟基丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 305, 0.25g) 于二氯甲烷 (10mL) 中的溶液用 37% 甲醛水溶液 (0.021mL) 处理。将得到的混合物在 20℃ 搅拌 10 分钟, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.323g)。将得到的混合物在 20℃ 搅拌 16h。反应混合物用水 (125mL) 稀释, 然后用 DCM (250mL) 萃取。有机相干燥 (MgSO_4), 过滤, 然后蒸发。经制备性 HPLC 纯化 (Phenomenex Gemini 柱, 用乙腈/0.2% (v/v) 氨水溶液的梯度洗脱), 得到标题化合物, 其为固体 (0.069g)。

[2065] MS: APCI (+ve) 520 (M+H)⁺。

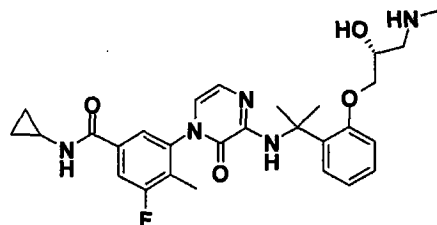
[2066] ¹H NMR δ (DMSO- d_6) 8.45 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.49 (d, 1H),

7.31 (d, 1H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.68-6.60 (m, 2H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.64-3.48 (m, 2H), 2.90-2.74 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 1.77 (s, 6H), 0.74-0.64 (m, 2H), 0.60-0.50 (m, 2H)。

[2067] 实施例 307

[2068] N-环丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-羟基-3-(甲基氨基)丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[2069]



[2070] a) N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-({1-甲基-1-[2-(2R)-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基]乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2071] 使用类似于实施例 299a 中所述的方法,从 N-环丙基-3-氟-5-[3-[[1-(2-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 252j)和 3-硝基苯磺酸(R)-环氧乙烷-2-基甲基酯制备。

[2072] MS:APCI(+ve) 493 (M+H)⁺。

[2073] b) N-环丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{[(2R)-2-羟基-3-(甲基氨基)丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[2074] 标题化合物使用与针对实施例 299b 所述的方法所类似的方法,从 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-({1-甲基-1-[2-(2R)-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基]乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺(实施例 307a)制备。

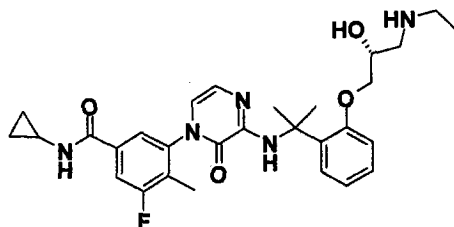
[2075] MS:APCI(+ve) 524 (M+H)⁺。

[2076] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.53 (s, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.98-6.89 (m, 3H), 6.68 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.93-3.88 (m, 3H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 0.64 (m, 4H)。

[2077] 实施例 308

[2078] N-环丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2R)-3-(乙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[2079]



[2080] 标题化合物使用与针对实施例 300 所述的方法所类似的方法,从 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-({1-甲基-1-[2-(2R)-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基]乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺(实施例 307a)。

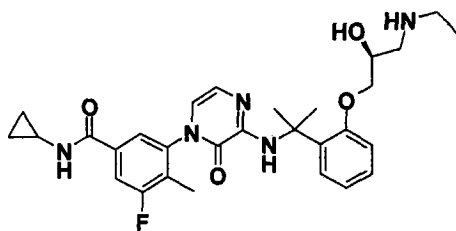
[2081] MS :APCI (+ve) 538 (M+H)⁺。

[2082] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.52 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.97-6.89 (m, 3H), 6.68 (s, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.92-2.79 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 0.95 (s, 3H), 0.63 (m, 4H)。

[2083] 实施例 309

[2084] N-环丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-3-(乙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[2085]



[2086] a) N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-({1-甲基-1-[2-(2S)-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基]乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2087] 副标题化合物使用与实施例 299a 类似的方法, 从 N-环丙基-3-氟-5-[3-[1-(2-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基-苯甲酰胺 (实施例 252j) 和 (S)-3-硝基苯磺酸环氧乙烷-2-基甲基酯制备。

[2088] MS :APCI (+ve) 493 (M+H)⁺。

[2089] b) N-环丙基-3-[3-{[1-(2-{[(2S)-3-(乙基氨基)-2-羟基丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[2090] 标题化合物使用与针对实施例 300 所述的方法所类似的方法, 从 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-({1-甲基-1-[2-(2S)-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基]乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺 (实施例 309a) 制备。

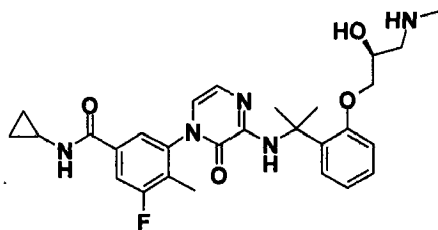
[2091] MS :APCI (+ve) 538 (M+H)⁺

[2092] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.52 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.97-6.86 (m, 3H), 6.68 (q, 2H), 4.83 (s, 1H), 3.93-3.81 (m, 3H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.84 (s, 6H), 0.97-0.92 (m, 3H), 0.70 (m, 2H), 0.55 (m, 2H)。

[2093] 实施例 310

[2094] N-环丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{[(2S)-2-羟基-3-(甲基氨基)丙基]氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[2095]



[2096] 标题化合物使用与针对实施例 300 所述的方法所类似的方法, 从 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-({1-甲基-1-[2-(2S)-(环氧乙烷-2-基甲氧基)苯基]乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺 (实施例 309a) 制备。

氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺(实施例 309a)制备。

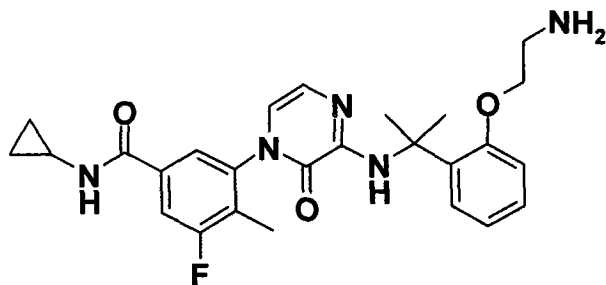
[2097] MS:APCI(+ve) 524 (M+H)⁺。

[2098] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.52(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.65(s, 1H), 7.32(d, 1H), 7.18(t, 1H), 6.98-6.86(m, 3H), 6.70-6.66(m, 2H), 4.84(s, 1H), 3.93-3.88(m, 3H), 2.88-2.82(m, 1H), 2.61-2.54(m, 2H), 2.23(d, 3H), 2.00(s, 3H), 1.84(s, 6H), 0.70(m, 2H), 0.56(m, 2H)。

[2099] 实施例 311

[2100] 3-[3-({1-[2-(2-氨基乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[2101]



[2102] 标题化合物使用与针对实施例 259e 所述的方法所类似的方法,从 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 252k)制备。

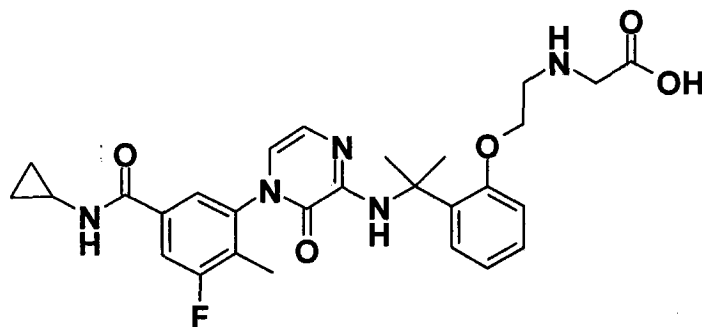
[2103] MS:APCI(+ve) 480.2 (M+H)⁺。

[2104] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.61-8.44(m, 1H), 7.77(d, 1H), 7.68(s, 1H), 7.40-7.30(m, 1H), 7.24-7.15(m, 1H), 6.99-6.87(m, 3H), 6.73-6.61(m, 2H), 3.96-3.80(m, 2H), 2.93-2.77(m, 3H), 2.05(s, 3H), 1.88(s, 6H), 0.76-0.64(m, 2H), 0.62-0.50(m, 2H)。

[2105] 实施例 312

[2106] N-(2-{2-[1-({4-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基}氨基)-1-甲基乙基]苯氧基}乙基)甘氨酸

[2107]



[2108] 在氮气下将 3-(3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)苯基)丙-2-基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺(实施例 311, 0.17g)于 THF(10mL)中的溶液用三乙胺(0.049mL)和溴代乙酸甲酯(0.034mL)处理。将得到的混合物在 20℃ 搅拌 16h。反应混合物用 2M 的 NaOH 水溶液(2mL)和甲醇(2mL)稀释。溶液在室温搅拌 1h, 用乙酸酸化, 然后用乙酸乙酯(50mL)萃取。

[2109] 有机层干燥(MgSO₄)和蒸发。经制备性 HPLC 纯化(Phenomenex Gemini 柱, 使用

95-5% 0.2%氨水溶液 / 乙腈的梯度作为洗脱剂), 得到标题化合物 (0.03g)。

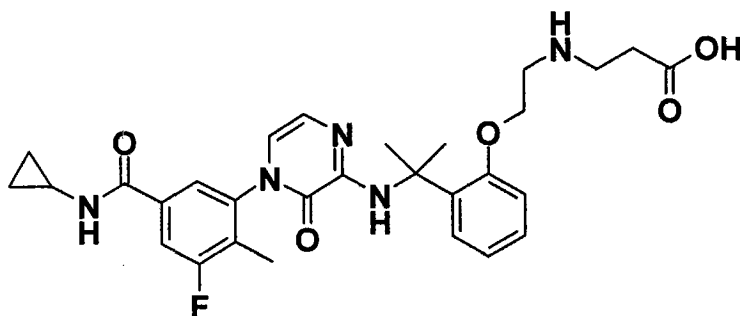
[2110] MS:APCI(+ve) 538 (M+H)⁺。

[2111] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.61-8.50 (m, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 6.69-6.62 (m, 1H), 6.58-6.52 (m, 1H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.91-2.82 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.81 (s, 6H), 0.71-0.57 (m, 4H)。

[2112] 实施例 313

[2113] N-(2-{2-[1-({4-[5-(环丙基氨基甲酰基)-3-氟-2-甲基苯基]-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基}氨基)-1-甲基乙基]苯氧基}乙基)- β -丙氨酸

[2114]



[2115] 标题化合物使用与针对实施例 312 所述的方法所类似的方法, 从 3-(3-(2-(2-(2-氨基乙氧基)苯基)丙-2-基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 311) 和溴代丙酸甲酯制备。

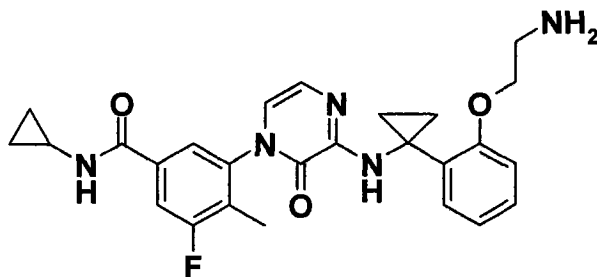
[2116] MS:APCI(+ve) 552.4 (M+H)⁺。

[2117] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.73-8.59 (m, 1H), 7.78-7.65 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.25-7.12 (m, 1H), 7.06-6.86 (m, 3H), 6.70-6.58 (m, 2H), 4.05-3.93 (m, 2H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.86-2.73 (m, 3H), 2.18 (t, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.87 (s, 6H), 0.74-0.61 (m, 2H), 0.61-0.48 (m, 2H)。

[2118] 实施例 314

[2119] 3-[3-({1-[2-(2-氨基乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[2120]



[2121] 标题化合物使用与实施例 259e 类似的方法, 从 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺 (实施例 259d) 制备。

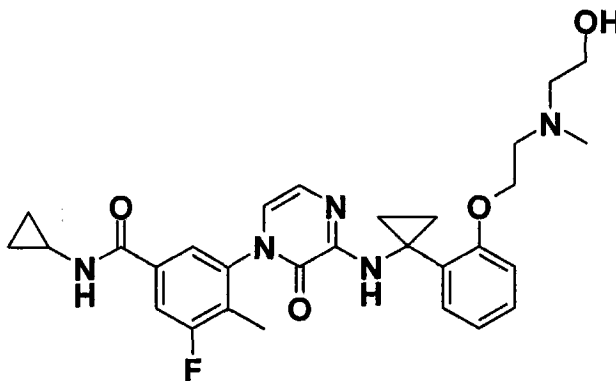
[2122] MS:APCI(+ve) 478.2 (M+H)⁺。

[2123] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 8.45 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.53–7.45 (2H, m), 7.19 (1H, t), 6.98–6.80 (4H, m), 6.76–6.72 (1H, m), 3.97 (2H, t), 2.94 (2H, t), 2.89–2.75 (1H, m), 1.96 (3H, s), 1.27–0.98 (4H, m), 0.72–0.64 (2H, m), 0.57–0.51 (2H, m)。

[2124] 实施例 315

[2125] N-环丙基-3-氟-5-[3-{[1-(2-{2-[(2-羟基乙基)(甲基)氨基]乙氧基}苯基)环丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[2126]



[2127] 标题化合物使用与实施例 259e 类似的方法,从 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 259d)制备。

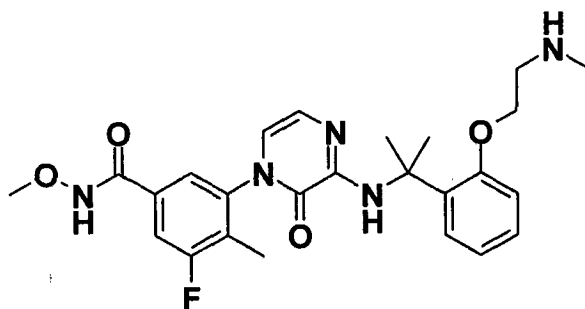
[2128] MS:APCI(+ve) 536.2 (M+H) $^+$ 。

[2129] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 8.45 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.48 (1H, d), 7.28 (1H, s), 7.19 (1H, t), 6.96 (1H, d), 6.89–6.82 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.35–4.26 (1H, m), 4.08 (2H, t), 3.55–3.45 (2H, m), 2.83 (2H, t), 2.54 (2H, t), 2.31 (3H, s), 1.96 (3H, s), 1.21–1.02 (4H, m), 0.74–0.62 (2H, m), 0.57–0.48 (2H, m)。

[2130] 实施例 316

[2131] 3-氟-N-甲氧基-4-甲基-5-[3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2132]



[2133] a) 3-氟-5-[3-{[1-(2-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯

[2134] 副标题化合物使用实施例 252j 的方法,从 3-[5-溴-3-[[1-甲基-1-[2-(苯基甲氧基)苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基-苯甲酸甲酯(实施例 252h)制备。

[2135] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 9.55 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.09-6.94 (m, 2H), 6.80-6.66 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.89 (s, 6H)。

[2136] b) 3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯

[2137] 副标题化合物使用实施例 252k 的方法, 从 3-氟-5-[3-({1-(2-羟基苯基)-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯 (实施例 316a) 制备。

[2138] MS:APCI(+ve) 474 (M+H) $^+$ 。

[2139] c) 3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸

[2140] 将氢氧化锂一水合物 (0.177g) 于水 (5.00mL) 中的溶液加到 3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯 (实施例 316b, 1.17g) 于 THF (10mL) 中的溶液中, 然后将反应混合物在室温搅拌 4h。加入水, 将溶液用 2M HCl 酸化。将其萃取到乙酸乙酯 (2x) 中。合并的有机物干燥 (MgSO_4), 过滤, 然后蒸发, 得到副标题化合物, 其为固体 (1g)。

[2141] MS:APCI(+ve) 460 (M+H) $^+$ 。

[2142] d) 3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-N-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺

[2143] 向 3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸 (实施例 316c, 0.13g) 于 DMF (3mL) 中的溶液中加入 O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐 (TBTU) (0.182g) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.148mL)。将反应混合物搅拌 15 分钟, 然后加入 O-甲基羟胺盐酸盐 (0.047g)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后用水洗涤并用乙酸乙酯萃取。有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 然后蒸发, 得到副标题化合物 (0.13g)。

[2144] MS:APCI(+ve) 489 (M+H) $^+$ 。

[2145] e) 3-氟-N-甲氧基-4-甲基-5-{3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺

[2146] 标题化合物使用与针对实施例 167f 所述的方法所类似的方法, 从 3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-N-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 316d) 制备, 不同的是使用二氧杂环己烷作为溶剂, 反应时间为 5 分钟。

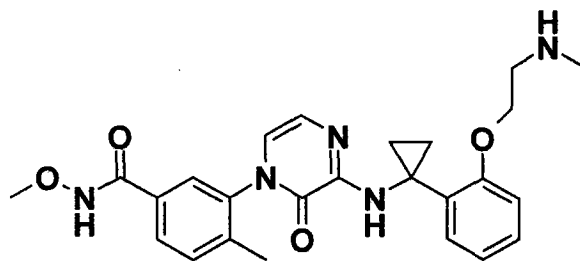
[2147] MS:APCI(+ve) 484.2 (M+H) $^+$ 。

[2148] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 7.60 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.95-6.91 (m, 3H), 6.67 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.84 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.83 (s, 6H)。

[2149] 实施例 317

[2150] N-甲氧基-4-甲基-3-{3-[(1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺

[2151]



[2152] a) 3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯

[2153] 在氮气下将 3-[3-(1-(2-羟基苯基)环丙基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯 (实施例 167c) 0.45g 于乙腈 (8mL) 中的溶液用碳酸钾 (1.589g) 和 1-溴-2-氯乙烷 (0.953mL) 处理。将得到的混悬液在 83℃ 搅拌 10h。反应混合物蒸发至干, 用水 (300mL) 洗涤, 然后用 DCM 萃取。有机物干燥 (MgSO_4), 过滤, 然后蒸发, 得到副标题化合物, 其为泡沫 (0.520g)。

[2154] MS :APCI (+ve) 454 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[2155] b) 3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸

[2156] 副标题化合物使用类似于实施例 316c 中所述的方法, 从 3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯 (实施例 317a) 制备。

[2157] MS :APCI (+ve) 440 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[2158] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 7.95 (dd, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.99–6.94 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.07–4.00 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.18 (t, 4H)。

[2159] c) 3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺

[2160] 副标题化合物使用与针对实施例 316d 所述的方法所类似的方法, 从 3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸 (实施例 317b) 制备。

[2161] MS :APCI (+ve) 469 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[2162] d) N-甲氧基-4-甲基-3-[3-[(1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2163] 标题化合物使用与针对实施例 316e 所述的方法所类似的方法, 从 3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸 (实施例 317c) 制备。

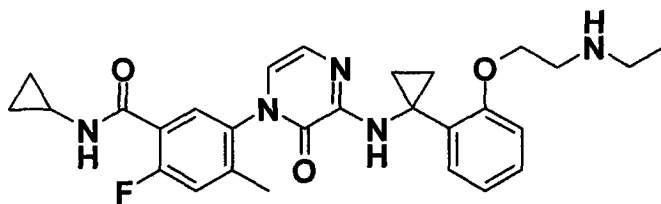
[2164] MS :APCI (+ve) 464 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[2165] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 7.76 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, 3H), 7.19 (t, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.85–6.85 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 4.06 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.91 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 0.85 (d, 2H), 1.07 (s, 2H)。

[2166] 实施例 318

[2167] N-环丙基-5-{3-[(1-{2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基}环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-2-氟-4-甲基苯甲酰胺

[2168]



[2169] a) 5-溴-4-氟-2-甲基苯胺

[2170] 将铁粉 (4.30g) 和氯化铵 (1.143g) 于水 (23mL) 中的混合物在 100℃ 回流加热 30 分钟。向该热的混合物中缓慢加入 1-溴-2-氟-4-甲基-5-硝基苯 (5.00g), 然后将反应混合物在 100℃ 回流加热过夜。将混合物冷却至室温, 通过硅藻土垫过滤, 然后用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。有机溶液用水 (3×100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并减压浓缩, 得到标题化合物 (3.59g), 其为固体。

[2171] ¹H NMR δ (CDCl₃) 6.86–6.79 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.11 (s, 3H)。

[2172] b) 2-(5-溴-4-氟-2-甲基苯基氨基)乙腈

[2173] 在室温将许尼希碱 (6.15mL) 加到 5-溴-4-氟-2-甲基苯胺 (实施例 318a, 3.59g) 于 THF (50mL) 中的溶液中, 接着加入溴乙腈 (2.451mL)。将反应混合物加热至回流并过夜。将反应混合物冷却至室温并浓缩。加入 2N HCl 和 DCM。分离有机层, 干燥 (MgSO₄) 并浓缩, 得到副标题化合物, 其为固体 (6.61g)。

[2174] ¹H NMR δ (CDCl₃) 6.92 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.13 (d, 2H), 3.78 (s, 1H), 2.13 (s, 3H)。

[2175] c) [(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)氨基]乙腈

[2176] 向 2-(5-溴-4-氟-2-甲基苯基氨基)乙腈 (实施例 318b, 4.00g) 于乙酸乙酯 (12mL) 中的溶液中加入许尼希碱 (14.37mL)、甲醇 (4mL) 和 PdCl₂(dppf) (0.351g)。将得到的混合物在一氧化碳 (5 巴) 气氛下在 90℃ 搅拌过夜。将冷却的反应混合物蒸发至干, 残余物通过硅胶垫, 用 1 : 1 乙酸乙酯 : 异己烷洗脱。将滤液真空蒸发, 得到副标题化合物, 其为固体 (4.71g)。

[2177] ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.19 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.19 (d, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)

[2178] d) 5-(3,5-二溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸甲酯

[2179] 在 0℃ 在氮气下向搅拌的草酰溴 (5.97mL) 于 DCM (88mL) 中的溶液中滴加 [(5-溴-4-氟-2-甲基苯基)氨基]乙腈 (实施例 318c, 4.71g) 于 DCM (88mL) 中的溶液。将混合物温热至室温并搅拌 30 分钟, 然后加入 DMF (0.328mL)。然后将反应混合物回流加热过夜。将反应混合物冷却至 0℃, 历时 15 分钟加入 (小心) 水 (100mL), 然后分离有机层 (再进行 2 次 DCM 萃取), 干燥 (MgSO₄), 然后倒在硅胶垫上, 并用 DCM 洗脱。真空除去溶剂, 得到标题化合物 (4.96g)。

[2180] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

[2181] e) 5-[3-({1-[2-(苄基氧基)苯基]环丙基}氨基)-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-2-氟-4-甲基苯甲酸甲酯

[2182] 在氮气下将 1-(2-(苄基氧基)苯基)环丙胺 (1.026g) 于二氧杂环己烷 (10mL)

中的溶液用 5-(3,5-二溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-2-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(实施例 318d, 1.500g) 和许尼希碱(0.936mL) 处理。将得到的溶液在 100℃搅拌 16h。冷却的混合物用 2M HCl 稀释, 然后用乙醚萃取。合并的有机物干燥(MgSO₄) 并蒸发, 得到副标题化合物(2.310g), 其为泡沫。

[2183] MS:APCI(+ve) 580, 582 (M+H)⁺

[2184] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 7.87-7.49 (m, 4H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.40-7.26 (m, 3H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.30-1.05 (m, 4H)。

[2185] f) 2-氟-5-[3-{[1-(2-羟基苯基)环丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯

[2186] 向 5-[3-({1-[2-(苄基氧基)苯基]环丙基}氨基)-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-2-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(实施例 318e, 2.310g) 于乙醇(30mL) 中的溶液中加入甲酸铵(3.53g) 和 Pd/C(0.042g)。将反应混合物在 75℃加热 3h。加入许尼希碱(3mL), 然后将反应混合物在 90℃加热 4h。加入额外的催化剂、甲酸铵和许尼希碱, 然后将反应混合物在 90℃加热 4h。然后将反应混合物通过玻璃纤维滤器温热过滤, 先后用 500mL 乙醇、500mL DCM 和 500mL 10% 甲醇/DCM 充分洗涤。合并 DCM 和 MeOH/DCM 滤液, 蒸发, 得到的残余物在 DCM 和水之间分配。分离有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤并蒸发, 得到副标题化合物, 其为固体(1.063g)。

[2187] MS:APCI(+ve) 410 (M+H)⁺。

[2188] ¹H NMR δ (CDCl₃) 11.29 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.86 (td, 1H), 6.42 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.37-1.23 (m, 4H)。

[2189] g) N-环丙基-2-氟-5-[3-{[1-(2-羟基苯基)环丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[2190] 在室温在氮气下历时 20 分钟一边搅拌一边将异丙基氯化镁(5.19mL 2.0M 的 THF 溶液) 加到环丙胺(1.830mL) 和 2-氟-5-[3-{[1-(2-羟基苯基)环丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯(实施例 318f, 1.063g) 于 THF(20mL) 中的溶液中。将反应混合物搅拌 1h。小心加入水和 2M HCl, 然后真空除去挥发物。残余物用饱和碳酸氢钠水溶液碱化, 然后萃取到 DCM 中。合并有机物, 干燥(MgSO₄) 并蒸发, 得到标题化合物(1.189g)。

[2191] MS:APCI(+ve) 435 (M+H)⁺。

[2192] ¹H NMR δ (CDCl₃) 11.35 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.43-6.41 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 3H), 1.41-1.23 (m, 4H), 0.92-0.83 (m, 2H), 0.65-0.57 (m, 2H)。

[2193] h) 5-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-2-氟-4-甲基苯甲酰胺

[2194] 向 N-环丙基-2-氟-5-[3-{[1-(2-羟基苯基)环丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(实施例 318g, 1.189g) 于乙腈(30mL) 中的溶液中先后加

入碳酸钾 (3.78g) 和 1-溴-2-氯乙烷 (4.54mL)。将反应混合物在氮气下在 95℃加热 32h。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤,滤饼进一步用乙腈洗涤。收集滤液并真空除去溶剂,得到标题化合物 (1.368g)。

[2195] MS:APCI(+ve) 497/498 (M+H)⁺。

[2196] ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.80 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.69-6.63 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.25-4.20 (m, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.23-1.16 (m, 3H), 1.10-1.06 (m, 1H), 0.83-0.76 (m, 2H), 0.56-0.50 (m, 2H)。

[2197] i) N-环丙基-5-{3-[(1-{2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基}环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}-2-氟-4-甲基苯甲酰胺

[2198] 将乙胺 (2.012mL 2M 的 THF 溶液) 和 5-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-2-氟-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 318h, 100mg) 于二氧杂环己烷 (3mL) 中的溶液在密封的管中在 100℃加热 24h。进一步加入乙胺 (2.012mL 2M 的 THF 溶液),然后将反应混合物再加热 24h。经制备性 HPLC(Xbridge 柱,用乙腈/0.2% (v/v) 氨水溶液的梯度洗脱)纯化,得到标题化合物,其为固体 (10mg)。

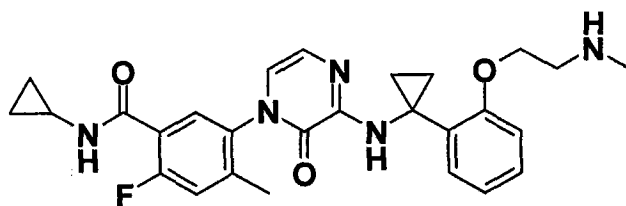
[2199] MS:APCI(+ve) 506.2 (M+H)⁺。

[2200] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.33 (s, 1H), 7.52-7.28 (m, 4H), 7.23-7.14 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.90-6.79 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.30-1.12 (m, 4H), 1.08-0.94 (m, 4H), 0.91-0.79 (m, 1H), 0.72-0.58 (m, 2H), 0.56-0.45 (m, 2H)。

[2201] 实施例 319

[2202] N-环丙基-2-氟-4-甲基-5-{3-[(1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}环丙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺

[2203]



[2204] 向 5-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]环丙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-2-氟-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 318h, 100mg) 和甲胺 (按重量计 40% 的水溶液 (0.1mL) 于二氧杂环己烷 (1mL) 中的溶液中加入碘化钾 (33.4mg)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后在 40℃加热过夜。将反应混合物在 50℃加热 48h。

[2205] 经制备性 HPLC 纯化 (Phenomenex Gemini, 用乙腈/0.2% (v/v) 氨水溶液的梯度洗脱,接着经 Xbridge 柱用乙腈/0.2% (v/v) 氨水溶液的梯度洗脱),得到标题化合物,其为固体 (17mg)。

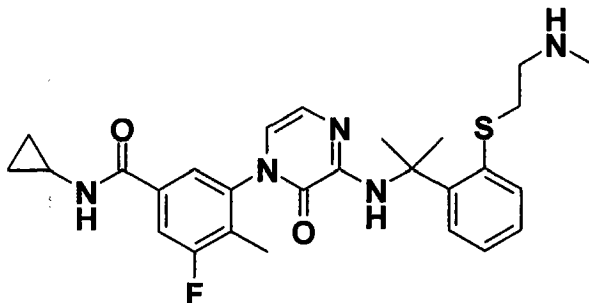
[2206] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.34 (s, 1H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.88-6.81 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 4.09-4.00 (m, 2H), 2.94-2.85 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.24-1.00 (m, 4H), 0.71-0.61 (m, 2H), 0.55-0.48 (m, 2H)。

[2207] MS :APCI (+ve) 492. 2 (M+H)⁺。

[2208] 实施例 320

[2209] N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-{[1-甲基-1-(2-{[2-(苄基氧基)乙基]硫基}苯基)乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2210]



[2211] a) 2-(苄基氧基)乙硫醇

[2212] 将碳酸钾 (11.20g) 加到 S-硫代乙酸 2-(苄基氧基)乙基酯 (8.52g) 于甲醇 (170mL) / 水 (85mL) 中的溶液中,然后将反应混合物搅拌 20 分钟。加入水,混合物用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用氯化铵水溶液洗涤并干燥 (MgSO₄),然后真空浓缩,得到标题化合物 (6.64g)。

[2213] ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.33-7.24 (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 3.61 (q, 2H), 2.72 (q, 2H), 1.59 (t, 1H)。

[2214] b) 2-{[2-(苄基氧基)乙基]硫基}苯甲腈

[2215] 将 2-硝基苯甲腈 (5.85g) 于 DMF (20mL) 中的溶液用 2-(苄基氧基)乙硫醇 (实施例 320a, 6.64g) 处理,然后在氮气下滴加氢氧化钾 (3.76g) 于水 (5mL) 中的溶液。将得到的混合物在 0°C 搅拌 2h。将反应混合物用水淬灭,然后萃取到乙酸乙酯中。合并的有机物用盐水洗涤,干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩。对残余物进行纯化 (SiO₂ 色谱,用 50% 乙醚 / 异己烷洗脱),得到副标题化合物,其为固体 (7.08g)。

[2216] ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.60 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.32-7.23 (m, 6H), 4.54-4.53 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.24 (t, 2H)。

[2217] c) 2-(2-{[2-(苄基氧基)乙基]硫基}苯基)丙-2-胺

[2218] 在氮气下将氯化铈 (III) (9.15g) 于 THF (40mL) 中的混悬液在 50°C 搅拌 3h。将得到的混悬液冷却,然后加入 2-{[2-(苄基氧基)乙基]硫基}苯甲腈 (实施例 320b, 5g)。将混合物冷却至 -10°C,然后加入甲基锂 (1.5M 的溶液,为与溴化锂的复合物, 30.9mL)。将混合物在 -10°C 保持 30 分钟,然后用 880 氨 (10mL) 淬灭。混合物在室温搅拌 1h,然后滤出固体并弃去。滤液用水稀释,然后用乙酸乙酯萃取。有机层干燥 (MgSO₄),过滤,然后蒸发,得到粗产物。粗产物用 2M HCl 水溶液稀释,用乙醚萃取 (弃去)。水层用 880 氨碱化,用乙酸乙酯萃取。有机层干燥 (MgSO₄),过滤,然后蒸发,得到副标题化合物,其为油状物 (3.20g)。

[2219] ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.47-7.43 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 5H), 7.15 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.63 (s, 6H)。

[2220] d) 3-[3-{[1-(2-{[2-(苄基氧基)乙基]硫基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯

[2221] 副标题化合物使用与实施例 252h 类似的方法, 从 3-(3,5-二溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(实施例 252g) 和 2-(2-{[2-(苄基氧基)乙基]硫基}苯基)丙-2-胺(实施例 320c) 制备。

[2222] MS:APCI(-ve)639(M-H)⁻。

[2223] e) 3-[3-{[1-(2-{[2-(苄基氧基)乙基]硫基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[2224] 标题化合物使用与针对实施例 252i 所述的方法所类似的方法, 从 3-[3-{[1-(2-{[2-(苄基氧基)乙基]硫基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(实施例 320d) 制备。粗产物在乙醚中研磨, 然后滤出固体, 得到副标题产物 (2.22g) 滤液真空浓缩, 然后纯化 (SiO₂ 色谱, 用 100% 乙醚至 100% 乙酸乙酯洗脱)。将含有产物的级分合并, 然后真空浓缩, 得到进一步的副标题化合物 (1.7g), 其为固体。

[2225] MS:APCI(+ve)665(M+H)⁺。

[2226] f) 3-[3-{[1-(2-{[2-(苄基氧基)乙基]硫基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[2227] 向 3-[3-{[1-(2-{[2-(苄基氧基)乙基]硫基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺(实施例 320e, 1.7g) 于乙醇 (35mL) 中的溶液中加入甲酸铵 (2.255g) 和 Pd/C (0.544g), 然后将得到的溶液在 75℃ 加热 1h。冷却至室温后, 加入 490 型糊剂 10% Pd/C (0.272g) 于乙醇 (5mL) 中的浆料, 然后将反应混合物加热至 75℃ 并保持 1hr。将反应混合物通过硅藻土过滤, 然后将滤液真空浓缩, 然后萃取到 DCM 中。将有机溶液干燥 (MgSO₄) 并真空浓缩, 得到副标题化合物 (1.290g)。

[2228] MS:APCI(+ve)587(M+H)⁺。

[2229] g) N-环丙基-3-氟-5-{3-[(1-{2-[(2-羟基乙基)硫基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}-4-甲基苯甲酰胺

[2230] 将 3-[3-{[1-(2-{[2-(苄基氧基)乙基]硫基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺(实施例 320f, 1.2g) 在 DCM (120mL) 中搅拌, 然后冷却至 0℃。在 0℃ 滴加三溴化硼 (0.387mL 1M 的 DCM 溶液), 然后将反应混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟。1h 后再加入 4 当量三溴化硼溶液, 将反应混合物温热至室温。反应混合物用冰水稀释, 然后用乙酸乙酯萃取。合并有机层并干燥 (MgSO₄), 过滤, 然后真空蒸发, 得到粗产物。将粗产物纯化 (SiO₂ 色谱, 用 100% 乙醚至 100% 乙酸乙酯洗脱), 得到副标题化合物, 其为固体 (0.6g)。

[2231] MS:APCI(+ve)497(M+H)⁺。

[2232] h) N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-{[1-甲基-1-(2-{[2-(甲基氨基)乙基]硫基}苯基)乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2233] 将 N-环丙基-3-氟-5-{3-[(1-{2-[(2-羟基乙基)硫基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}-4-甲基苯甲酰胺(实施例 320g, 0.15g) 在 DCM (20mL) 中搅拌, 并冷却至 -40℃, 然后加入三乙胺 (0.046mL) 和甲磺酰氯 (0.024mL)。将反应混合物温热至室温, 加入甲胺 (40% 的水溶液) 和乙醇 (5mL)。然后将反应混合物在 100℃ 搅拌 18h。

将反应混合物真空浓缩,然后在 SCX 树脂上纯化,用甲醇洗脱(弃去),用 20%氨/甲醇冲洗。粗产物经制备性 HPLC(Phenomenex Gemini 柱,洗脱剂:95-5%梯度的 0.2%氨水溶液/乙腈)纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干,得到标题化合物,其为固体(3mg)。

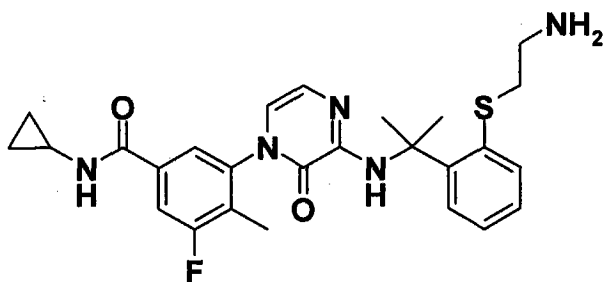
[2234] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 8.54(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.63(s, 1H), 7.45(d, 1H), 7.31(d, 1H), 7.17(s, 2H), 6.86(s, 1H), 6.59(d, 2H), 2.97(s, 2H), 2.85(s, 1H), 2.61(s, 2H), 2.23(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.84(d, 6H), 0.63(d, 4H)

[2235] MS:APCI(+ve) 510 (M+H) $^+$ 。

[2236] 实施例 321

[2237] 3-{3-[(1-{2-[(2-氨基乙基)硫基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[2238]



[2239] a) 3-{3-[(1-{2-[(2-氯乙基)硫基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[2240] 在氮气下将 N-环丙基-3-氟-5-{3-[(1-{2-[(2-羟基乙基)硫基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}-4-甲基苯甲酰胺(实施例 320g, 0.15g)于乙腈(2mL)中的溶液用三乙胺(0.048mL)和三乙胺盐酸盐(4.16mg)处理。将得到的溶液在 0°C 搅拌,然后历时 5 分钟加入对甲苯磺酰氯(0.055g)。然后加入氯化锂(0.064g),将混合物在室温搅拌 16h。反应混合物用水(200mL)稀释,然后用 DCM(200mL)萃取。分离有机层,干燥(MgSO₄)并蒸发,得到副标题化合物(0.14g)。

[2241] MS:APCI(+ve) 516 (M+H) $^+$

[2242] b) 3-{3-[(1-{2-[(2-氨基乙基)硫基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[2243] 标题化合物使用与针对实施例 2521 所述的方法所类似的方法,从 3-{3-[(1-{2-[(2-氯乙基)硫基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺(实施例 320a)制备。

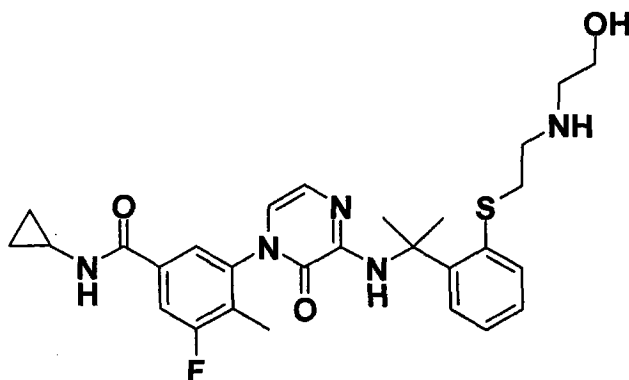
[2244] MS:APCI(+ve) 496 (M+H) $^+$ 。

[2245] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 8.54(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.62(s, 1H), 7.45(dd, 1H), 7.32-7.29(m, 1H), 7.19-7.14(m, 2H), 6.86(s, 1H), 6.59(dd, 2H), 2.91(t, 2H), 2.87-2.84(m, 1H), 2.63(t, 2H), 2.00(d, 3H), 1.84(d, 6H), 1.54(s, 1H), 0.70(q, 2H), 0.56(q, 2H)。

[2246] 实施例 322

[2247] N-环丙基-3-氟-5-[3-({1-[2-({2-[(2-羟基乙基)氨基]乙基}硫基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[2248]



[2249] 标题化合物使用与针对实施例 2521 所述的方法所类似的方法,从乙醇胺和 3-{3-[(1-{2-[(2-氯乙基)硫基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺(实施例 321a)制备。粗产物经制备性 HPLC(X-Bridge 柱,用 95-5%梯度的 0.2%氨水溶液/乙腈洗脱)纯化,得到标题化合物,其为固体。

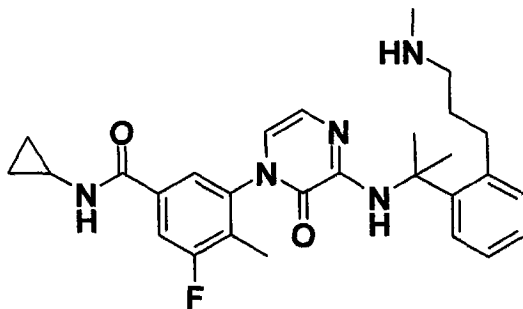
[2250] MS:APCI(+ve) 540 (M+H)⁺。

[2251] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.54(d, 1H), 7.75(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.45(d, 1H), 7.32(d, 1H), 7.21-7.13(m, 2H), 6.84(s, 1H), 6.59(dd, 2H), 4.42(t, 1H), 3.39(q, 2H), 2.98(t, 2H), 2.85(dq, 1H), 2.67(t, 2H), 2.55(d, 2H), 2.00(s, 3H), 1.84(d, 6H), 0.70(q, 2H), 0.56(q, 2H)。

[2252] 实施例 323

[2253] N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-(3-[(1-甲基-1-{2-[3-(甲基氨基)丙基]苯基}乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2254]



[2255] a) (Z)-3-(2-氰基苯基)丙烯酸

[2256] 在氮气下将 1-亚硝基萘-2-醇 (5g) 于 THF (30mL) 中的溶液用对甲苯磺酰氯 (6.61g) 处理。将得到的混合物在 20℃ 搅拌 1h。历时 30 分钟将混合物用氢氧化钠 (4.04g) 于水 (30mL) 中的溶液逐滴处理,以保持温度低于 25℃。反应混合物用水 (200mL) 稀释,然后用乙醚 (200mL) 萃取(弃去)。水层用 2M HCl 酸化,用乙酸乙酯 (200mL) 萃取,干燥 (MgSO₄),过滤,然后蒸发。残余物用 50%乙醚/异己烷研磨,得到副标题化合物,其为固体 (4.75g)。

[2257] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 12.87(s, 1H), 7.90-7.47(m, 4H), 7.19(d, J = 79.0Hz, 1H), 6.24(d, J = 79.0Hz, 1H)。

[2258] b) 3-(2-氰基苯基)丙酸

[2259] 将 (Z)-3-(2-氰基苯基)丙烯酸 (实施例 323a, 4.75g) 于乙醇 (50mL) 中的浆料加到 5% 钯 (0.292g) 于乙醇 (50mL) 中的分散体中, 然后在 2.0 巴氢气压力下氢化 2h。对反应混合物进行过滤, 然后将滤液蒸发至干, 得到副标题化合物, 其为固体 (4.36g)。

[2260] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 7.78 (d, 1H), 7.68–7.62 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44–7.38 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.62 (t, 2H)。

[2261] c) 2-(3-羟基丙基) 苯甲腈

[2262] 在氮气下将 3-(2-氰基苯基) 丙酸 (实施例 323b, 4.36g) 于 DCM (40mL) 中的溶液用草酰氯 (3.26mL) 处理。将得到的溶液在 20°C 搅拌 1h。将反应混合物蒸发至干, 与甲苯共沸。将固体溶于 THF (30mL) 中, 加入硼氢化钠 (1.883g)。混合物在 20°C 搅拌 16h。再加入硼氢化钠 (1.883g) 并搅拌 4h。反应还需要 3 天以及额外的硼氢化钠 (18.83g)。将反应混合物蒸发, 用水 (200mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (200mL) 萃取。有机物干燥 (MgSO_4), 过滤, 然后蒸发, 得到标题化合物, 其为油状物 (3.83g)。

[2263] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 7.78 (d, 1H), 7.68–7.62 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44–7.38 (m, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.62 (t, 2H)。

[2264] d) 2-(3-(苄基氧基) 丙基) 苯甲腈

[2265] 在氮气下将 2-(3-羟基丙基) 苯甲腈 (实施例 323c, 3.83g) 于 DMF (40mL) 中的溶液用 60% 氢化钠 (1.140g) 处理, 在室温搅拌 1h, 然后加入苄基溴 (2.83mL)。将得到的溶液在 20°C 搅拌 60h。反应混合物用水 (200mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (200mL) 萃取。有机物干燥 (MgSO_4), 过滤, 然后蒸发。对残余物进行纯化 (SiO_2 色谱, 用 30% 乙醚 / 异己烷洗脱)。将纯级分蒸发至干, 得到副标题化合物, 其为油状物 (2.3g)。

[2266] ^1H NMR δ (CDCl_3) 7.60 (d, 1H), 7.51–7.45 (m, 1H), 7.39–7.33 (m, 3H), 7.32–7.25 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 3.52 (t, 2H), 2.97 (t, 2H), 2.03–1.96 (m, 2H)。

[2267] e) 2-{2-[3-(苄基氧基) 丙基] 苯基} 丙-2-胺

[2268] 在氮气下将氯化铈 (III) (4.51g) 于 THF (20mL) 中的混悬液在 50°C 搅拌 3h。将得到的混悬液冷却, 加入 2-(3-(苄基氧基) 丙基) 苯甲腈 (实施例 323d, 2.3g)。将混合物冷却至 -10°C, 然后加入 1.5M 甲基锂与溴化锂的复合物 (15.25mL)。混合物在 -10°C 保持 30 分钟, 然后用 880 氨 (10mL) 淬灭。将混合物在室温搅拌 1h, 然后滤出固体 (弃去)。滤液用水 (100mL) 洗涤, 然后用乙酸乙酯 (200mL) 萃取。有机物干燥 (MgSO_4), 过滤, 然后蒸发, 得到副标题化合物, 其为油状物 (2.05g)。

[2269] ^1H NMR δ (CDCl_3) 7.48 (d, 1H), 7.40–7.07 (m, 8H), 4.57 (s, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.16–3.04 (m, 2H), 2.04–1.92 (m, 2H), 1.83–1.63 (m, 2H), 1.62 (s, 6H)。

[2270] f) 3-{3-[(1-{2-[3-(苄基氧基) 丙基] 苯基}-1-甲基乙基) 氨基]-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯

[2271] 副标题化合物使用与实施例 252h 类似的方法, 从 3-(3,5-二溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯 (实施例 252g) 和 2-(2-(3-(苄基氧基) 丙基) 苯基) 丙-2-胺 (实施例 323e) 制备。

[2272] MS :APCI (+ve) 622 (M+H) $^+$ 。

[2273] g) 3-{3-[(1-{2-[3-(苄基氧基) 丙基] 苯基}-1-甲基乙基) 氨基]-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[2274] 副标题化合物使用与实施例 252i 类似的方法,从 3-{3-[(1-{2-[3-(苄基氧基)丙基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(实施例 323f)制备。

[2275] ^1H NMR δ (CDCl_3) 7.59-7.44(m, 2H), 7.39-7.15(m, 10H), 6.80(s, 1H), 6.29(s, 1H), 4.52(s, 2H), 3.56-3.44(m, 2H), 2.97-2.78(m, 3H), 2.08(s, 3H), 1.98-1.81(m, 8H), 0.90-0.78(m, 2H), 0.64-0.51(m, 2H)。

[2276] h)N-环丙基-3-氟-5-[3-({1-[2-(3-羟基丙基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[2277] 副标题化合物使用与实施例 252j 类似的方法,从 3-{3-[(1-{2-[3-(苄基氧基)丙基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-5-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺(实施例 323g)制备。

[2278] MS:APCI(+ve)479(M+H) $^+$ 。

[2279] i)3-[3-({1-[2-(3-溴丙基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺

[2280] 在氮气下将 N-环丙基-3-氟-5-[3-({1-[2-(3-羟基丙基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺(实施例 323h)(0.4g)于 THF(10mL)中的溶液用四溴化碳(0.277g)处理。将得到的混合物冷却至 0℃,然后加入三苯基膦(0.219g)。反应混合物在室温搅拌 16h。将反应混合物蒸发,将残余物纯化(SiO_2 色谱,用 50% DCM/乙酸乙酯洗脱),得到副标题化合物,其为固体(0.135g)。

[2281] ^1H NMR δ (CDCl_3) 7.65-7.56(m, 1H), 7.55-7.46(m, 1H), 7.43-7.34(m, 1H), 7.26-7.17(m, 4H), 6.80-6.71(m, 1H), 6.64-6.55(m, 1H), 3.38(t, 2H), 3.08-2.82(m, 3H), 2.14(s, 3H), 1.91(d, 6H), 1.29-1.18(m, 2H), 0.91-0.81(m, 2H), 0.66-0.55(m, 2H)。

[2282] j)N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-{3-[(1-甲基-1-{2-[3-(甲基氨基)丙基]苯基}乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基}苯甲酰胺

[2283] 标题化合物使用与针对实施例 259e 所述的方法所类似的方法,从 3-[3-({1-[2-(3-溴丙基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-5-氟-4-甲基苯甲酰胺(实施例 323g)制备。

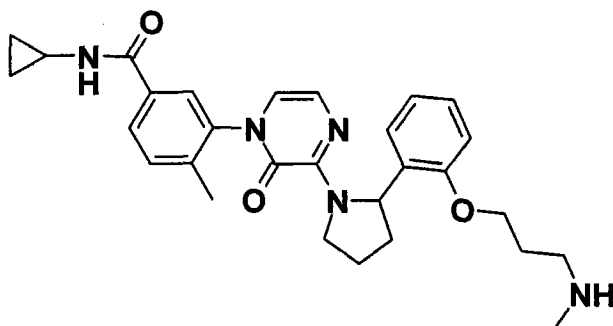
[2284] MS:APCI(+ve)492.4(M+H) $^+$ 。

[2285] ^1H NMR δ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.65-8.55(m, 1H), 7.82(d, 1H), 7.74(s, 1H), 7.51-7.41(m, 1H), 7.25-7.14(m, 3H), 7.10-6.99(m, 1H), 6.76-6.65(m, 2H), 2.98-2.79(m, 3H), 2.51-2.39(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.91-1.79(m, 6H), 1.59-1.47(m, 2H), 0.81-0.69(m, 2H), 0.67-0.55(m, 2H)。

[2286] 实施例 324

[2287] N-环丙基-4-甲基-3-[3-(2-{2-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}吡咯烷-1-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2288]



[2289] a) N-环丙基-3-{3-[2-(2-羟基苯基)吡咯烷-1-基]-2-氧代-3,4-二氢吡嗪-1(2H)-基}-4-甲基苯甲酰胺

[2290] 在 0℃ 向 N-环丙基-3-(3-(2-(2-甲氧基苯基)吡咯烷-1-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 97, 0.993g) 于 DCM (10mL) 中的溶液中加入三溴化硼 (4.47mL 1M 的 DCM 溶液), 然后将反应混合物搅拌 3h。再加入三溴化硼 (4.47mL 1M 的 DCM 溶液), 然后将反应混合物搅拌 3h。先后加入冰和水, 水层先后用 DCM 和 EtOAc 萃取。将水层中和至 pH 7, 然后先后用 DCM 和 EtOAc 萃取, 将所有合并的有机物干燥 (Na₂SO₄) 并除去溶剂, 得到副标题化合物, 其为固体 (0.786g)。

[2291] MS: APCI (+ve) 432 (M+H)⁺。

[2292] b) 3-[3-{2-[2-(3-氯丙氧基)苯基]吡咯烷-1-基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺

[2293] 在氮气下将 N-环丙基-3-{3-[2-(2-羟基苯基)吡咯烷-1-基]-2-氧代-3,4-二氢吡嗪-1(2H)-基}-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 324a, 0.2g) 于乙腈 (5mL) 中的溶液用碳酸钾 (0.642g) 和 1-溴-3-氯丙烷 (0.459mL) 处理。将得到的混悬液在 83℃ 搅拌 10h。反应混合物用水稀释, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层干燥 (MgSO₄), 过滤, 然后蒸发, 得到副标题化合物 (0.23g)。

[2294] MS: APCI (+ve) 507 (M+H)⁺。

[2295] c) N-环丙基-4-甲基-3-[3-(2-{2-[3-(甲基氨基)丙氧基]苯基}吡咯烷-1-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2296] 将 3-[3-{2-[2-(3-氯丙氧基)苯基]吡咯烷-1-基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 324b, 0.23g) 和甲胺 (1mL) 在 CEM 微波中在二氧杂环己烷中在 110℃ 加热 15 分钟。将得到的溶液真空浓缩, 经制备性 HPLC (X-Bridge 柱, 使用 95-5% 梯度的 0.2% 氨水溶液 / 乙腈) 纯化, 得到标题化合物, 其为固体 (0.028g)。

[2297] MS: APCI (+ve) 502 (M+H)⁺。

[2298] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.14 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 6.92-6.77 (m, 4H), 6.57-6.57 (m, 1H), 5.97-5.94 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 3H), 3.93-3.77 (m, 1H), 3.01 (s, 4H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.88-1.79 (m, 5H), 0.70-0.64 (m, 2H), 0.58-0.53 (m, 2H)。

[2299] 实施例 325 和实施例 326

[2300] (R)-N-环丙基-4-甲基-3-(3-(2-(2-(3-(甲基氨基)丙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)苯甲酰胺和 (S)-N-环丙基-4-甲

基-3-(3-(2-(2-(3-(甲基氨基)丙氧基)苯基)吡咯烷-1-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)苯甲酰胺

[2301] 来自实施例 324 的外消旋混合物经手性 HPLC(Chirobiotic V 柱, 用 80 : 200.1% 三乙胺 / MeOH : 0.1% 乙酸 / 甲醇洗脱) 纯化, 得到两种未指定的单一对映异构体。

[2302] 异构体 1 :

[2303] MS : APCI(+ve) 502.2 (M+H)⁺。

[2304] 手性纯度 95.5%, 在 220nm 由 HPLC 检测

[2305] 以及

[2306] 异构体 2

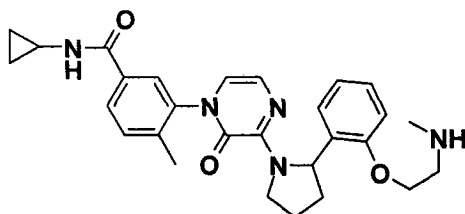
[2307] MS : APCI(+ve) 502.2 (M+H)⁺。

[2308] 手性纯度 97.1%, 在 220nm 由 HPLC 检测

[2309] 实施例 327

[2310] N-环丙基-4-甲基-3-[3-(2-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}吡咯烷-1-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2311]



[2312] a) 2-(2-(1-(4-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)吡咯烷-2-基)苯氧基)乙基(甲基)氨基甲酸苄酯

[2313] 将碳酸铯 (0.274g) 加到 N-环丙基-3-[3-(2-(2-羟基苯基)吡咯烷-1-基)-2-氧代-3,4-二氢吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 324a, 0.18g) 和 2-氯乙基(甲基)氨基甲酸苄酯 (0.096g) 于乙腈 (4mL) 中的溶液中, 然后将反应混合物在 90℃ 加热 72h。加入 DCM 和水, 然后分离有机层, 干燥 (Na₂SO₄) 并真空除去溶剂。纯化 (SiO₂ 色谱, 用 30-50% EtOAc/DCM 洗脱), 得到标题化合物, 其为油状物 (0.122g)。

[2314] MS : APCI(+ve) 622 (M+H)⁺。

[2315] b) N-环丙基-4-甲基-3-[3-(2-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}吡咯烷-1-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺三氟乙酸盐

[2316] 将 2-(2-(1-(4-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基)吡咯烷-2-基)苯氧基)乙基(甲基)氨基甲酸苄酯 (实施例 327a, 0.122g) 于乙醇 (10mL) 中的溶液在 H Cube 氢化仪上在最大 H₂ 下以 2mL/分钟泵入通过 Pd/C 柱。蒸发溶剂。经制备性 HPLC(Xbridge 柱, 用乙腈 / 0.2% (v/v) TFA 水溶液的梯度洗脱) 纯化, 得到标题产物, 其为固体 (45mg)。

[2317] MS : APCI(+ve) 488 (M+H)⁺。

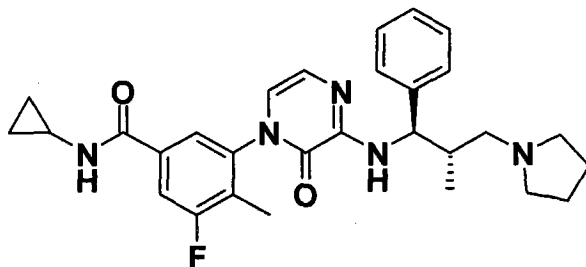
[2318] ¹H NMR δ (CD₃OD) 7.78(dt, 1H), 7.70-7.38(m, 1H), 7.34(d, 1H), 7.28-7.18(m, 1H), 7.03-6.90(m, 4H), 6.67-6.63(m, 1H), 6.36-6.28(m, 1H), 4.49-4.27(m, 2H), 4.24-4.07(m, 1H), 3.97-3.79(m, 1H), 3.44-3.33(m, 2H), 2.90-2.79(m, 1H), 2.55-2.37(m, 4H),

2. 22-1. 54 (m, 6H), 0. 85-0. 75 (m, 2H), 0. 66-0. 56 (m, 2H)。

[2319] 实施例 328

[2320] N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-{[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-吡咯烷-1-基丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2321]



[2322] a) (2R,3R)-3-氨基-2-甲基-3-苯基丙-1-醇

[2323] 将N-[(1R,2R)-3-{[叔丁基(二苯基)硅烷基]氧基}-2-甲基-1-苯基丙基]-2-甲基丙-2-亚磺酰亚胺(实施例136b, 1.46g)在甲醇(10mL)中搅拌,然后加入氯化氢(4M/二氧杂环己烷)(10mL)。将反应混合物在70℃搅拌7h,然后真空浓缩。粗产物用甲苯共沸,然后在乙醚中研磨2天,之后将溶剂真空浓缩,得到副标题化合物(0.47g)。

[2324] ^1H NMR δ (DMSO- d_6) 8.51 (s, 2H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.49-7.35 (m, 4H), 4.18-4.14 (m, 1H), 3.24-3.07 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 1H), 0.97 (s, 3H)。

[2325] b) 3-[5-溴-3-{[(1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-苯基丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯

[2326] 向3-(3,5-二溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(实施例252g, 0.9g)于THF(3mL)中的溶液中加入(2R,3R)-3-氨基-2-甲基-3-苯基丙-1-醇(实施例328a, 0.389g)和许尼希碱(0.374mL),然后将反应混合物在50℃搅拌8h。反应混合物用乙酸乙酯稀释,然后用NaHCO₃水溶液洗涤。有机物干燥(MgSO₄)并真空浓缩,得到粗产物,将其在2:1异己烷/乙醚中研磨过夜,得到副标题化合物。纯化(SiO₂色谱,用50-100%乙醚/异己烷洗脱)滤液,又得到副标题化合物(共0.820g)。

[2327] MS:APCI(+ve) 506 (M+H)⁺。

[2328] c) 3-[5-溴-3-{[(1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-苯基丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯

[2329] 副标题化合物使用实施例259b中所述的类似方法,从3-(5-溴-3-((1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-苯基丙基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-5-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(实施例328b)制备。

[2330] MS:APCI(+ve) 426 (M+H)⁺。

[2331] d) N-环丙基-3-氟-5-[3-{[(1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-苯基丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺

[2332] 副标题化合物使用与针对实施例252i所述的方法所类似的方法,从3-氟-5-[3-{[(1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-苯基丙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酸甲酯(实施例328c)制备。

[2333] MS:APCI(+ve) 451 (M+H)⁺。

[2334] e) N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[[(1R,2R)-2-甲基-3-氧代-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2335] 在 22℃ 将戴斯-马汀高碘剂 (0.911g) 于 DCM(8mL) 中的溶液滴加到 N-环丙基-3-氟-5-[3-[[[(1R,2R)-3-羟基-2-甲基-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 328d, 0.64g) 于 DCM(8mL) 中的溶液中。将得到的混合物在 22℃ 搅拌 30 分钟。

[2336] 反应混合物用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液和饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭, 然后再搅拌 15 分钟, 接着萃取到 DCM 中。合并有机萃取物, 干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩, 得到副标题化合物, 其为固体 (0.6g)。

[2337] MS: APCI (+ve) 449 (M+H)⁺。

[2338] f) N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-吡咯烷-1-基丙基]氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2339] 将三乙酰氧基硼氢化钠 (0.284g) 加到 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[[(1R,2R)-2-甲基-3-氧代-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺 (实施例 328e, 0.3g)、吡咯烷 (0.221mL) 和许尼希碱 (0.467mL) 于 DCM(15mL) 中的溶液中。得到的混悬液在 22℃ 搅拌 2h。反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液碱化, 然后用 DCM 萃取。合并的有机相真空浓缩, 残余物经制备性 HPLC 纯化 (Phenominex 柱, 使用 75-5% 梯度的 0.2% 氨水溶液 / 乙腈作为洗脱剂)。将含有期望化合物的级分蒸发至干, 得到标题化合物, 其为固体 (0.046g)。

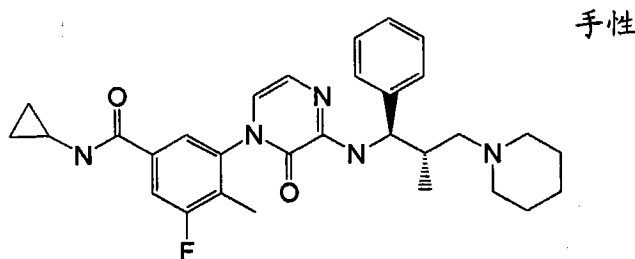
[2340] MS: APCI (+ve) 504 (M+H)⁺。

[2341] ¹H NMR δ (DMSO- d_6) 9.14 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.77-7.62 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.75-6.65 (m, 2H), 5.07-5.05 (m, 1H), 2.85 (q, 1H), 2.56-2.53 (m, 4H), 2.45-2.37 (m, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.73 (t, 3H), 0.79 (d, 3H), 0.69 (t, 2H), 0.58-0.54 (m, 2H)。

[2342] 实施例 329

[2343] N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[[(1R,2S)-2-甲基-1-苯基-3-哌啶-1-基丙基]氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2344]



[2345] 标题化合物使用与针对实施例 328f 所述的方法所类似的方法, 从 N-环丙基-3-氟-4-甲基-5-[3-[[[(1R,2R)-2-甲基-3-氧代-1-苯基丙基]氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺 (实施例 328e) 和哌啶制备。

[2346] MS: APCI (+ve) 518 (M+H)⁺。

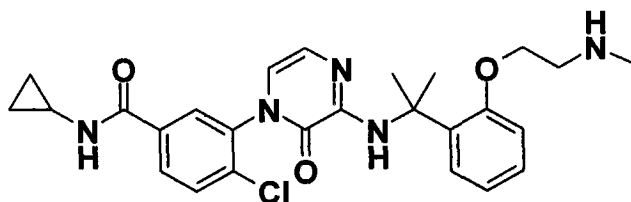
[2347] ¹H NMR δ (DMSO- d_6) 9.30 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.36-7.22 (m, 5H), 6.69 (dd, 2H), 5.08-5.05 (m, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.54-2.45 (m, 2H),

2. 23-1. 88 (m, 7H), 1. 74-1. 64 (m, 2H), 1. 62-1. 53 (m, 2H), 1. 41-1. 34 (m, 2H), 0. 86-0. 75 (m, 3H), 0. 72-0. 67 (m, 2H), 0. 58-0. 54 (m, 2H)。

[2348] 实施例 330

[2349] 4-氯-N-环丙基-3-[3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2350]



[2351] a) 3-氨基-4-氯苯甲酸甲酯。

[2352] 在氮气下将 4-氯-3-硝基苯甲酸甲酯 (10g) 于乙酸 (100mL) 中的溶液用铁粉 (10. 36g) 处理。将得到的混合物在 20℃ 剧烈搅拌 2h。反应混合物通过硅藻土过滤, 将滤液蒸发至干, 得到粗产物。残余物用碳酸氢钠水溶液 (200mL) 稀释, 然后用二氯甲烷 (250mL) 萃取。分离有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 然后蒸发, 得到副标题化合物 (8. 41g)。

[2353] ¹H NMR δ (CDCl₃) 7. 47 (s, 1H), 7. 37-7. 24 (m, 3H), 4. 29-3. 95 (m, 2H), 3. 90 (s, 3H)。

[2354] b) 4-氯-3-[[乙氧基(氧代)乙酰基]氨基]苯甲酸甲酯

[2355] 在氮气下将 3-氨基-4-氯苯甲酸甲酯 (实施例 330a, 8. 41g) 于乙酸乙酯 (80mL) 中的混悬液用三乙胺 (9. 47mL) 处理。将得到的混合物在 0℃ 搅拌, 然后历时 5 分钟滴加乙酰草酰氯 (5. 57mL)。将得到的混合物搅拌 1h。反应混合物用水 (100mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层先后用 2M 盐酸和饱和碳酸氢钠溶液洗涤。有机层干燥 (MgSO₄), 过滤, 然后蒸发, 得到粗产物。固体用乙醚研磨, 得到副标题化合物 (11. 20g)。

[2356] ¹H NMR δ (CDCl₃) 9. 53-9. 42 (m, 1H), 9. 12 (s, 1H), 7. 82 (d, 1H), 7. 50 (d, 1H), 4. 45 (q, 2H), 3. 96 (s, 3H), 1. 45 (t, 3H)。

[2357] c) 4-氯-3-[[[(2,2-二甲氧基乙基)氨基](氧代)乙酰基]氨基]苯甲酸甲酯

[2358] 在氮气下将 4-氯-3-[[乙氧基(氧代)乙酰基]氨基]苯甲酸甲酯 (实施例 330b, 11. 2g) 于乙酸乙酯 (80mL) 中的溶液用氨基乙醛二甲基缩醛 (5. 08mL) 处理。将得到的混合物在 20℃ 搅拌 3h。反应混合物用乙醚 (100mL) 稀释, 然后在室温搅拌过夜。滤出形成的固体, 然后真空干燥, 得到副标题化合物 (12. 64g)。

[2359] ¹H NMR δ (CDCl₃) 9. 92 (s, 1H), 9. 12 (s, 1H), 7. 81 (d, 1H), 7. 70-7. 56 (m, 1H), 7. 50 (d, 1H), 4. 44 (t, 1H), 4. 00 (s, 3H), 3. 54 (t, 2H), 3. 48 (s, 6H)。

[2360] d) 4-氯-3-(2,3-二氧代-3,4-二氢吡嗪-1(2H)-基)苯甲酸甲酯

[2361] 在氮气下将 4-氯-3-[[[(2,2-二甲氧基乙基)氨基](氧代)乙酰基]氨基]苯甲酸甲酯 (实施例 330c, 8. 5g) 于乙酸 (26mL) 中的混悬液用三氟乙酸 (8. 5mL) 处理。将得到的混合物在 120℃ 搅拌 3h。混合物用水 (20mL) 淬灭, 滤出得到的固体, 得到标题化合物 (8. 00g)。

[2362] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8. 13-8. 01 (m, 2H), 7. 84 (d, 1H), 6. 52-6. 40 (m, 2H), 3. 93 (s, 3H)。

[2363] e) 3-(3-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-氯苯甲酸甲酯。

[2364] 在室温在氮气下历时5分钟将4-氯-3-(2,3-二氧化-3,4-二氢吡嗪-1(2H)-基)苯甲酸甲酯(实施例330d, 8g)于DCM(80mL)中的混悬液用N,N-二甲基甲酰胺(0.220mL)和草酰溴(2.94mL)逐滴处理。将得到的混合物在20℃搅拌16h。反应混合物变黑,然后蒸发,得到粗产物。纯化(SiO₂色谱,用30%乙醚/二氯甲烷洗脱),得到标题化合物(6.33g)。

[2365] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.28(s, 1H), 8.10(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.32(d, 1H), 3.83(s, 1H)。

[2366] f) 3-[3-({1-[2-(苄基氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-氯苯甲酸甲酯。

[2367] 在氮气下将3-(3-溴-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-氯苯甲酸甲酯(实施例330e, 3g)于甲苯(15mL)中的溶液用N-乙基二异丙胺(2.99mL)和2-(2-(苄基氧基)苯基)丙-2-胺(实施例198d 2.107g)处理。将得到的混合物在密封的管中在125℃搅拌8h。反应混合物用水(150mL)稀释,然后用乙酸乙酯(250mL)萃取。有机物干燥(MgSO₄),过滤,然后蒸发,得到粗产物。纯化(SiO₂色谱,用50%乙醚/异己烷洗脱),得到标题化合物(2.230g)。

[2368] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.10-7.99(m, 2H), 7.85(d, 1H), 7.43-7.27(m, 5H), 7.23-7.15(m, 1H), 7.03(d, 1H), 6.95-6.82(m, 2H), 6.73-6.64(m, 2H), 5.16(s, 2H), 3.92(s, 3H), 1.81(d, 6H)。

[2369] g) 3-[3-({1-[2-(苄基氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-氯-N-环丙基苯甲酰胺

[2370] 在氮气下将3-[3-({1-[2-(苄基氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-氯苯甲酸甲酯(实施例330f, 2.23g)于THF(30mL)中的溶液用环丙胺(2.261mL)和2.0M异丙基氯化镁(11.06mL)处理。将得到的溶液在20℃搅拌2h。反应混合物用氯化铵水溶液(150mL)稀释,然后用二氯甲烷(250mL)萃取。有机物干燥(MgSO₄),过滤,然后蒸发,得到副标题化合物(2.40g)。

[2371] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.61-8.54(m, 1H), 7.99-7.93(m, 2H), 7.81-7.75(m, 1H), 7.38-7.28(m, 5H), 7.25-7.16(m, 1H), 7.09-7.02(m, 1H), 6.94-6.84(m, 2H), 6.73-6.66(m, 2H), 2.90-2.83(m, 1H), 1.86(s, 6H), 0.74-0.66(m, 2H), 0.60-0.53(m, 2H)。

[2372] h) N-(仲丁基)-4-氯-3-[3-({1-[2-(羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)]苯甲酰胺

[2373] 在0℃在氮气下将3-[3-({1-[2-(苄基氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-氯-N-环丙基苯甲酰胺(实施例330g, 2.23g)于DCM(30mL)中的溶液用三溴化硼(8.43mL 1M的DCM溶液)处理。将得到的混合物在0℃搅拌1h。反应混合物用水(200mL)稀释,然后用二氯甲烷萃取(250mL)。有机物干燥(MgSO₄),过滤,然后蒸发,得到粗产物。粗产物用乙醚(50mL)研磨,得到副标题化合物(1.760g)。

[2374] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 9.59-9.50(m, 1H), 8.62-8.53(m, 1H), 8.03-7.94(m, 2H), 7.84-7.75(m, 1H), 7.29-7.20(m, 1H), 7.10-7.01(m, 2H), 6.83-6.69(m, 4H), 2.96-2.82(m, 1H), 1.93(s, 6H), 0.77-0.67(m, 2H), 0.64-0.54(m, 2H)。

[2375] i) 4-氯-3-[3-({1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡

嗪-1(2H)-基]-N-环丙基苯甲酰胺

[2376] 在氮气下将 N-(仲丁基)-4-氯-3-[3-{[1-(2-羟基苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺(实施例 330h, 1g) 于乙腈(10mL) 中的溶液用碳酸钾(3.15g) 和 1-溴-2-氯乙烷(1.896mL) 处理。将得到的混悬液在 75℃ 搅拌 10h。将反应混合物蒸发至干, 用水(300mL) 洗涤, 然后用 DCM 萃取。分离有机层, 干燥(MgSO₄), 过滤, 然后蒸发, 得到粗产物。粗产物用 50% 乙醚/ 异己烷研磨, 得到副标题化合物(1.100g)。

[2377] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.61-8.52(m, 1H), 8.02-7.93(m, 2H), 7.78(d, 1H), 7.39-7.30(m, 2H), 6.97-6.88(m, 3H), 6.65(d, 2H), 4.24-4.15(m, 2H), 3.98-3.89(m, 2H), 2.90-2.81(m, 1H), 1.89-1.81(m, 6H), 0.74-0.65(m, 2H), 0.62-0.53(m, 2H)。

[2378] j) 4-氯-N-环丙基-3-[3-[(1-甲基-1-{2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2379] 将 4-氯-3-[3-[(1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基苯甲酰胺(实施例 330i, 0.22g) 于乙腈(3mL) 中的溶液用 40% 甲胺水溶液(0.380mL) 处理。将得到的混合物在密封的管中在 100℃ 搅拌 16h。将反应混合物过滤并经制备性 HPLC(Phenomenex Gemini 柱, 使用 95-5% 梯度的 0.2% 氨水溶液/ 乙腈作为洗脱剂) 纯化。将含有期望化合物的级分蒸发, 得到标题化合物(0.087g)。

[2380] MS: APCI(+ve) 496 (M+H)⁺。

[2381] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.62-8.52(m, 1H), 8.02-7.92(m, 2H), 7.78(d, 1H), 7.33(d, 1H), 7.19(t, 1H), 6.99-6.85(m, 3H), 6.71(s, 2H), 4.03-3.89(m, 2H), 2.91-2.76(m, 3H), 2.31(s, 3H), 1.87(s, 6H), 0.74-0.65(m, 2H), 0.60-0.51(m, 2H)。

[2382] 以下实施例 331 至 334(表 15) 使用与针对实施例 330 所述的方法所类似的方法, 使用 4-氯-3-[3-[(1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基苯甲酰胺(实施例 330i) 和合适的胺制备。

[2383] 实施例 331

[2384] 4-氯-N-环丙基-3-[3-{[1-(2-{2-[2-(2-羟基乙基)氨基]乙氧基}苯基)-1-甲基乙基]氨基}-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2385] 实施例 332

[2386] 4-氯-N-环丙基-3-[3-[(1-[2-(2-{[(2R)-2-羟基丙基]氨基}乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2387] 实施例 333

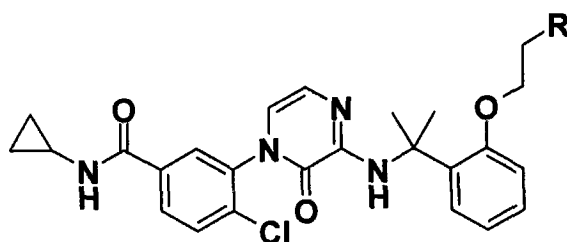
[2388] 4-氯-N-环丙基-3-[3-[(1-{2-[2-(乙基氨基)乙氧基]苯基}-1-甲基乙基)氨基]-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]苯甲酰胺

[2389] 实施例 334

[2390] 3-[3-[(1-[2-(2-氨基乙氧基)苯基]-1-甲基乙基}氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基]-4-氯-N-环丙基苯甲酰胺

[2391] 表 15

[2392]



[2393]

实施例	R	MS [M+H] ⁺ m/z	¹ H NMR δ(DMSO-d ₆)
331		526	8.66-8.56 (m, 1H), 8.07-7.96 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.06-6.89 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 4.43 (t, 1H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.52-3.38 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 3H), 2.73-2.60 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 0.82-0.69 (m, 2H), 0.68-0.55 (m, 2H)
332		540	8.65-8.56 (m, 1H), 8.06-7.97 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.05-6.88 (m, 3H), 6.67 (s, 2H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.10-3.93 (m, 2H), 3.74-3.57 (m, 1H), 3.01-2.85 (m, 3H), 2.52-2.45 (m, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.04 (d, 3H), 0.78-0.71 (m, 2H), 0.65-0.59 (m, 2H)
333		510	8.68-8.57 (m, 1H), 8.07-7.96 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.07-6.91 (m, 3H), 6.76 (s, 2H), 4.10-3.93 (m, 2H), 3.01-2.84 (m, 3H), 2.67-2.56 (m, 2H), 1.93 (s, 6H), 0.95 (t, 3H), 0.81-0.70 (m, 2H), 0.66-0.56 (m, 2H)
334		482	8.58 (d, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 6.99-6.85 (m, 3H), 6.65 (s, 2H), 3.95-3.79 (m, 2H), 2.95-2.79 (m, 3H), 1.78 (s, 6H), 0.77-0.65 (m, 2H), 0.59-0.50 (m, 2H)

[2394] 物理形式数据

附图说明

[2395] 图 1: 实施例 167 游离碱 A 型的 X 射线粉末衍射图

[2396] 图 2: 实施例 167 游离碱 B 型的 X 射线粉末衍射图

[2397] 图 3: 实施例 259 游离碱 A 型的 X 射线粉末衍射图

[2398] 图 4: 实施例 260 游离碱 A 型的 X 射线粉末衍射图

[2399] 图 5: 实施例 163 游离碱 A 型的 X 射线粉末衍射图

[2400] 图 6: 实施例 163 游离碱 B 型的 X 射线粉末衍射图

[2401] 图 7: 实施例 163 游离碱 C 型的 X 射线粉末衍射图

[2402] 图 8: 实施例 163 游离碱 D 型的 X 射线粉末衍射图

[2403] 图 9: 实施例 163 糖盐 A 型的 X 射线粉末衍射图

[2404] 图 10: 实施例 163 甲苯磺酸盐 A 型的 X 射线粉末衍射图

[2405] 图 11: 实施例 163 甲苯磺酸盐 B 型的 X 射线粉末衍射图

[2406] 图 12: 实施例 163 盐酸盐 A 型的 X 射线粉末衍射图

[2407] 仪器详情

[2408] XRPD 数据使用 PANalytical CubiX PRO 机器收集。

[2409] XRPD-PANalytical CubiX PRO

[2410] 数据用 PANalytical CubiX PRO 机器以 $\theta-2\theta$ 方式收集, 扫描范围为 2° 至 $40^\circ 2\theta$, 每增加 0.02° 曝光 100 秒。X 射线由以 45kV 和 40mA 操作的铜细长聚焦 X 光管 (copper long-fine focus tube) 产生。铜 X 射线的波长为 $1.5418 \text{ \AA}$ 。在无反射样品架上收集数据, 所述样品架上放有约 2mg 化合物。样品架由单晶硅制成, 所述单晶硅沿着非衍射平面切割, 然后在光学平面上抛光。在该表面上入射的 X 射线由布拉格消光 (Bragg extinction) 所抵消。

[2411] DSC 热分析图使用带有铝盘和穿入盖 (pierced lid) 的 TA Q1000 差示扫描量热计测量。样品重量在 0.5 至 5mg 之间。该操作在氮气流 (50ml/min) 下, 以 25 至 300°C 的研究温度, 以每分钟 10°C 温度增量的恒定速率进行。

[2412] GVS 分布使用动态蒸汽吸收 DVS-1 仪器测量。将约 1-5mg 固体样品置于玻璃小瓶中, 在双循环步幅方法 (dual cycle step method) (40 至 90 至 0 至 90 至 0% 相对湿度 (RH), 部分为 10% RH) 期间记录样品的重量。

[2413] 实施例 167 游离碱的制备: N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺晶型 A

[2414] 将 3-(3-(1-(2-(2-氯乙氧基)苯基)环丙基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 167e, 5.00g) 于二氧杂环己烷 (15mL) 中的溶液用甲胺 (15mL 40wt% 的水溶液) 处理。将得到的混悬液在高压釜中在 100°C 搅拌 4h。将溶液蒸发至干。将粗产物纯化 (SiO_2 色谱, 用分别 5 : 1 : 94 (v/v) 甲醇 : 三乙胺 : 二氯甲烷的混合物洗脱)。将含有产物的级分真空蒸发, 然后经 RPHPLC 再纯化 (Xterra 柱, 95-5% 梯度的 0.2% 氨水溶液 / 乙腈作为流动相)。含有产物的级分合并, 然后冻干, 得到固体。用乙醚研磨, 接着真空干燥, 得到标题化合物, 其为白色粉末 (3.14g)。

[2415] ^1H NMR 与上文实施例 167 中所描述的一致。

[2416] MS : APCI (+ve) $474 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[2417] 元素分析 - 观测值 (计算值) : % C : 68.0 (68.5) ; % H : 6.7 (6.6) ; % N : 14.2 (14.8)。

[2418] 实施例 167 游离碱的分析: N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺晶型 A

[2419] 由上述操作获得的实施例 167 晶型 A 的样品通过 XRPD、DSC 和 GVS 分析。

[2420] 由 DSC 确定实施例 167 晶型 A 的熔化温度得到单一的吸热事件, 发生在 166°C ($\pm 2^\circ\text{C}$), 通过 GVS 测量得知在 0% -80% 之间的 RH 时水吸收为 1% ($\pm 0.2\%$)。实施例 167 晶型 A 的 XRPD 衍射图示于图 1 中。

[2421] 实施例 167 游离碱的制备和分析: N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]环丙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺晶型 B

[2422] 实施例 167 晶型 B 的样品通过在室温 (约 25°C) 将实施例 167 晶型 A 在二氧杂环己烷中浆化获得, 然后通过 XRPD 分析。

[2423] 实施例 167 晶型 B 的 XRPD 衍射图示于图 2 中。

[2424] 实施例 259 游离碱的制备 :N- 环丙基 -3- 氟 -4- 甲基 -5-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基) 乙氧基] 苯基] 环丙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]- 苯甲酰胺晶型 A

[2425] 将 3-[3-[[1-[2-(2- 氯 乙 氧 基) 苯 基] 环 丙 基] 氨 基]-2- 氧 代 - 吡 嗪 -1(2H)- 基]-N- 环丙基 -5- 氟 -4- 甲基 - 苯甲酰胺 (实施例 259d, 10g) 于二氧杂环己烷 (25mL) 中的溶液用甲胺 (15mL 40wt% 水溶液) 处理。将得到的混合物在密封的管中在 100℃ 搅拌 16h。将反应混合物冷却, 过滤, 然后真空除去溶剂, 得到粗产物 (约 10g)。粗产物 (约 8.0g) 经 RPHPLC (Waters X-Bridge 柱, 95-5% 梯度的 0.2% 氨水溶液 / 乙腈作为流动相) 纯化。合并含有产物的级分, 蒸发, 然后用乙醚研磨过夜。经过滤收集白色固体并真空干燥, 得到标题化合物 (4.14g)。

[2426] NMR 与上文实施例 259 中所述的一致。

[2427] MS :APCI (+ve) 492 (M+H)⁺

[2428] 元素分析 - 观测值 (计算值) : % C :65.9 (66.0) ; % H :6.1 (6.2) ; % N :14.2 (14.3)。

[2429] 实施例 259 游离碱的分析 :N- 环丙基 -3- 氟 -4- 甲基 -5-[3-[[1-[2-[2-(甲基氨基) 乙氧基] 苯基] 环丙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]- 苯甲酰胺晶型 A

[2430] 由上述操作获得的实施例 259 晶型 A 的样品通过 XRPD、DSC 和 GVS 分析。

[2431] 由 DSC 确定实施例 259 晶型 A 的熔化温度得到单一的吸热事件, 发生在 163℃ (±2℃), 通过 GVS 测量得知在 0% -80% 之间的 RH 时水吸收为 0.4% (±0.2%)。实施例 259 晶型 A 的 XRPD 衍射图示于图 3 中。

[2432] 实施例 260 游离碱的制备 :N- 环丙基 -3- 氟 -5-[3-[[1-[2-[2-(2- 羟基乙基) 氨基] 乙氧基] 苯基] 环丙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]-4- 甲基 - 苯甲酰胺晶型 A

[2433] 将 3-[3-[[1-[2-(2- 氯 乙 氧 基) 苯 基] 环 丙 基] 氨 基]-2- 氧 代 - 吡 嗪 -1(2H)- 基]-N- 环丙基 -5- 氟 -4- 甲基 - 苯甲酰胺 (实施例 259d, 5g) 和乙醇胺 (6.1mL) 在密封的管中在二氧杂环己烷 (20mL) 中在 100℃ 加热 16h。冷却的溶液经制备性 HPLC (Xterra 柱, 用乙腈 /0.2% (v/v) 氨水溶液的梯度洗脱) 纯化, 真空除去溶剂并用异己烷 / 乙醚 (1 : 1 80mL) 研磨后得到标题产物 (2.95g)。

[2434] MS :APCI (+ve) 522 (M+H)⁺。

[2435] ¹H NMR δ (DMSO-d₆) 8.46 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.61 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.19 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.92-6.80 (2H, m), 6.74 (1H, d), 4.44 (1H, s), 4.06 (2H, t), 3.51-3.43 (2H, m), 3.42-3.30 (1H, m), 2.97 (2H, t), 2.90-2.77 (1H, m), 2.69 (2H, t), 1.97 (3H, s), 1.27-1.01 (4H, m), 0.75-0.63 (2H, m), 0.57-0.50 (2H, m)。

[2436] 元素分析 - 观测值 (计算值) : % C :63.8 (64.5) ; H :6.3 (6.2) ; N :13.0 (13.4)。

[2437] 实施例 260 游离碱的分析 :N- 环丙基 -3- 氟 -5-[3-[[1-[2-[2-(2- 羟基乙基) 氨基] 乙氧基] 苯基] 环丙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]-4- 甲基 - 苯甲酰胺晶型 A

[2438] 由上述操作获得的实施例 260 晶型 A 的样品通过 XRPD、DSC 和 GVS 分析。

[2439] 由 DSC 确定实施例 260 晶型 A 的熔化温度得到单一的吸热事件, 发生在

206℃ (±2℃), 通过 GVS 测量得知在 0% -80% 之间的 RH 时水吸收为 1.2% (±0.2%)。实施例 260 晶型 A 的 XRPD 衍射图示于图 4 中。

[2440] 实施例 163 游离碱晶型 A 的制备: N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺晶型 A。

[2441] 在氮气下向 N-环丙基-3-(3-(2-(2-羟基苯基)丙-2-基氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酰胺 (实施例 134, 4.3g) 于乙腈 (5mL) 中的溶液中先后加入碳酸钾 (2.84g) 和 2-氯乙基(甲基)氨基甲酸苄酯 (2.69g), 将反应混合物在 85℃ 加热 16h。冷却至室温后, 将混合物蒸发至干, 残余物在水 (20mL) 和 DCM (20mL) 之间分配。分离水层, 进一步萃取到 DCM (2×20mL) 中。合并的有机物蒸发, 得到粗制的 2-(2-(2-(4-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-3-氧代-3,4-二氢吡嗪-2-基氨基)丙-2-基)苯氧基)乙基(甲基)氨基甲酸苄酯 (3.50g), 其为胶状物。加入乙醇 (150mL) 和 P/C (0.611g 5%), 然后将反应混合物在 H₂ 气氛 (2 巴) 下搅拌 4h。混合物通过硅藻土 (用等份的乙醇洗涤垫) 过滤, 将合并的滤液蒸发, 得到粗产物 (2.1g)。从乙酸乙酯中重结晶得到标题产物 (1.15g), 其为白色固体。

[2442] MS :APCI (+ve) 476 (M+H)⁺。

[2443] 实施例 163 游离碱晶型 A 的分析: N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺晶型 A。

[2444] 由上述操作获得的实施例 163 晶型 A 的样品通过 XRPD (使用 Philips X-Pert MPD 测量)、DSC 和 GVS 分析。将所述晶型在乙酸正丙酯、甲苯和甲基叔丁基醚中浆化, 没有发生晶型变化。

[2445] 由 DSC 确定实施例 163 晶型 A 的熔化温度得到双重的吸热事件, 发生在 155℃ (第一次发生) 和 236℃ (第二次发生) (±2℃)。GVS 确定在 80% RH (±0.2%) 时得到 5% 重量增量 (% w/w)。

[2446] 实施例 163 晶型 A 的 XRPD 衍射图示于图 5 中。

[2447] 实施例 163 游离碱晶型 B 的制备: N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺晶型 B。

[2448] 在氮气下将 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺 (实施例 198e, 17.5g) 于二氧杂环己烷 (50mL) 中的溶液用 40% 甲胺溶液 (50mL) 处理。将得到的混悬液在密封系统中在 100℃ 加热 4h。冷却至室温后, 溶液蒸发至干。粗产物经快速色谱 (SiO₂, 洗脱剂为 10% 甲醇 / 二氯甲烷和 1% 三乙胺) 纯化。将有关级分蒸发至于, 然后将残余物在乙醚中研磨, 得到固体, 将其滤出并干燥, 得到标题化合物 (12.5g), 其为灰白色固体。

[2449] MS :APCI (+ve) 476 (M+H)⁺。

[2450] 实施例 163 游离碱晶型 B 的分析: N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺晶型 B。

[2451] 由上述操作获得的实施例 163 晶型 B 的结晶样品通过 XRPD (使用 PANalytical CubiX PRO 测量)、DSC 和 GVS 分析。

[2452] 由 DSC 确定的实施例 163 晶型 B 的熔化温度得到双重的吸热事件,发生在 162°C 和 225°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)。GVS 确定在 80% RH ($\pm 0.2\%$) 时得到 4.3% 重量增量 (% w/w)。

[2453] 实施例 163 晶型 B 的 XRPD 衍射图示于图 6 中。

[2454] 实施例 163 游离碱晶型 C 的制备:N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺晶型 C

[2455] 在氮气下将 3-[3-[[1-[2-(2-氯乙氧基)苯基]-1-甲基乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺(实施例 198e, 17.5g) 于二氧杂环己烷 (50mL) 中的溶液用 40% 甲胺溶液 (50ml) 处理。将得到的混悬液在密封系统中在 100°C 加热 4h。冷却至室温后,将溶液蒸发至干。粗产物经快速色谱 (SiO_2 , 洗脱剂为 10% 甲醇 / 二氯甲烷和 1% 三乙胺) 纯化。将有关级分蒸发至干,将残余物在乙醚中研磨,得到固体,将其滤出。收集滤液并蒸发。该残余物经制备性 HPLC (Waters X-Terra 柱,使用 95-5% 梯度的 0.2% 氨水溶液 / 乙腈作为洗脱剂) 纯化。将含有期望化合物的级分蒸发至干。进一步经制备性 HPLC (phenomenex 柱,0.2% 氨水溶液 / 乙腈作为洗脱剂) 纯化,然后将有关级分冻干,得到固体。该冻干的物质在室温快速溶于乙酸乙酯 (30mL) 中,搅拌 1h 后,一些固体沉淀。然后将混合物在 85°C 加热 1h 以促进溶解,然后冷却并在室温搅拌 1 周。滤出固体,然后在 40°C 真空干燥,得到标题化合物 (2.20g)。

[2456] 实施例 163 游离碱晶型 C 的分析:N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺晶型 C

[2457] 由上述操作获得的晶体实施例 163 晶型 C 的样品通过 XRPD (使用 PANalytical CubiX PRO 测量)、DSC 和 GVS 分析。

[2458] 由 DSC 确定的实施例 163 晶型 C 的熔化温度得到单一的吸热事件,发生在 168°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)。GVS 确定在 80% RH ($\pm 0.2\%$) 时得到 0.3% 重量增量 (% w/w)。

[2459] 实施例 163 晶型 C 的 XRPD 衍射图示于图 7 中。

[2460] 实施例 163 游离碱晶型 D 的制备和分析:N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺晶型 D

[2461] 将 N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺晶型 B 在乙酸乙酯中浆化 1 周。滤出固体并在 40°C 真空干燥,得到标题化合物。

[2462] 由上述操作获得的该实施例 163 晶型 D 的样品通过 XRPD 分析 (使用 PANalytical CubiX PRO 测量)。

[2463] 实施例 163 晶型 D 的 XRPD 衍射图示于图 8 中。

[2464] 实施例 163 糖盐 (saccharide salt) 晶型 A 的制备和分析:N-环丙基-4-甲基-3-[3-[[1-甲基-1-[2-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基]乙基]氨基]-2-氧代-吡嗪-1(2H)-基]-苯甲酰胺糖盐晶型 A

[2465] 将 N- 环丙基 -4- 甲基 -3-[3-[[1- 甲基 -1-[2-[2-(甲基氨基) 乙氧基] 苯基] 乙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]- 苯甲酰胺溶于甲醇中,用糖精 (1 当量) 处理,蒸发至干,然后在乙腈 (0.5mL) 中浆化 1 周。对混合物进行离心并滤出固体,得到标题化合物。由上述操作获得的晶体实施例 163 糖盐晶型 A 的样品通过 XRPD(使用 Philips X-Pert MPD 测量) 和 DSC 分析。

[2466] 由 DSC 确定的实施例 163 糖盐晶型 A 的熔化温度得到三种吸热事件,发生在 148°C、167°C 和 207°C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$)。

[2467] 实施例 163 糖盐晶型 A 的 XRPD 衍射图示于图 9 中。

[2468] 实施例 163 甲苯磺酸盐晶型 A 的制备和分析 :N- 环丙基 -4- 甲基 -3-[3-[[1- 甲基 -1-[2-[2-(甲基氨基) 乙氧基] 苯基] 乙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]- 苯甲酰胺甲磺酸盐晶型 A

[2469] 将 N- 环丙基 -4- 甲基 -3-[3-[[1- 甲基 -1-[2-[2-(甲基氨基) 乙氧基] 苯基] 乙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]- 苯甲酰胺溶于甲醇中,用对甲苯磺酸 (1 当量) 处理,蒸发至干,然后在乙腈 (0.5mL) 中浆化 1 周。对混合物进行离心并滤出固体,得到标题化合物。

[2470] 由上述操作获得的晶体实施例 163 甲苯磺酸盐晶型 A 的样品通过 XRPD(使用 Philips X-Pert MPD 测量)、DSC 和 GVS 分析。

[2471] 由 DSC 确定的实施例 163 甲苯磺酸盐晶型 A 的熔化温度得到单一的吸热事件,发生在 206°C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$)。GVS 确定在 80% RH($\pm 0.2\%$) 时得到 0.1% 重量增量 (% w/w)。

[2472] 实施例 163 甲苯磺酸盐晶型 A 的 XRPD 衍射图示于图 10 中。

[2473] 实施例 163 甲苯磺酸盐晶型 B 的制备和分析 :N- 环丙基 -4- 甲基 -3-[3-[[1- 甲基 -1-[2-[2-(甲基氨基) 乙氧基] 苯基] 乙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]- 苯甲酰胺甲磺酸盐晶型 B

[2474] 将 N- 环丙基 -4- 甲基 -3-[3-[[1- 甲基 -1-[2-[2-(甲基氨基) 乙氧基] 苯基] 乙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]- 苯甲酰胺溶于甲醇中,用对甲苯磺酸 (1 当量) 处理,蒸发至干,然后在 THF (0.5mL) 中浆化 1 周。对混合物进行离心并滤出固体,得到标题化合物。

[2475] 由上述操作获得的晶体实施例 163 甲苯磺酸盐晶型 B 的样品通过 XRPD(使用 Philips X-Pert MPD 测量)、DSC 和 GVS 分析。

[2476] 由 DSC 确定的实施例 163 甲苯磺酸盐晶型 B 的熔化温度得到三种吸热事件,发生在 88°C、166°C 和 177°C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$)。

[2477] 实施例 163 甲苯磺酸盐晶型 B 的 XRPD 衍射图示于图 11 中。

[2478] 实施例 163 盐酸盐晶型 A 的制备和分析 :N- 环丙基 -4- 甲基 -3-[3-[[1- 甲基 -1-[2-[2-(甲基氨基) 乙氧基] 苯基] 乙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]- 苯甲酰胺盐酸盐晶型 A

[2479] 将 N- 环丙基 -4- 甲基 -3-[3-[[1- 甲基 -1-[2-[2-(甲基氨基) 乙氧基] 苯基] 乙基] 氨基]-2- 氧代 - 吡嗪 -1(2H)- 基]- 苯甲酰胺溶于甲醇中,用 4N HCl/ 二氧杂环己烷 (过量) 处理,蒸发至干,然后在 THF (0.5mL) 中浆化 1 周。对混合物进行离心并滤出固体,得到标题化合物。

[2480] 由上述操作获得的晶体实施例 163HCl 盐多晶型物 A 的样品通过 XRPD (使用 Philips X-Pert MPD 测量) 和 DSC 分析。

[2481] 由 DSC 确定的实施例 163HCl 盐多晶型物 A 的熔化温度得到三种吸热事件, 发生在 43°C、90°C 和 177°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)。

[2482] 实施例 163HCl 盐多晶型物 A 的 XRPD 衍射图示于图 12 中。

[2483] 药理学分析

[2484] 式 (I) 化合物抑制 p38 激酶的能力可使用以下生物学测定确定:

[2485] P38 α 酶测定

[2486] 在聚丙烯 96 孔板中进行酶测定。将以下溶液加到每孔中: 10 μL 化合物于含有 1% (v/v) DMSO (二甲基亚砜) 的缓冲液 (20mM HEPES pH 7.4, 含有 20mM 乙酸镁、0.005% (w/v) 吐温-20、10mM DTT) 中的稀释物, 或 10 μL 化合物于仅含有 1% (v/v) DMSO 的测定缓冲液中的稀释物, 70 μL 含有 36nM 底物 (生物素化的 ATF2) 的测定缓冲液和 10 μL 适当的 p38 α -6His 标记的人活性重组体稀释物。取决于 p38 的批次, 适当的稀释物通常为 5nM 溶液, 从而得到 0.5nM 的最终酶浓度。在此阶段, 背景对照孔也接受 50 μL AlphaScreen 淬灭缓冲液 (10mM HEPES pH 7.4, 其含有 100mM EDTA、0.2% (w/v) 牛血清白蛋白)。将板覆盖, 在 37°C 预孵育 4 小时, 然后通过加入 10 μL 1mM 的 ATP 开始酶反应。在 37°C 再孵育 45 分钟后, 通过加入 50 μL 淬灭试剂来停止反应, 然后将 50 μL 淬灭的反应混合物转移至不透明白色 96-孔板中。在暗室中将检测试剂, 即 25 μL 的 10mM HEPES (pH 7.4, 含有 100mM EDTA、0.2% (w/v) 牛血清白蛋白、0.3nM 抗 phosphoATF2 抗体和 25 $\mu\text{g/mL}$ AlphaScreen 蛋白 A 受体) 和供体小珠, 加到所有孔中, 将板密封, 避光放置 5 至 24 小时, 然后使用 Perkin Elmer EnVision 读数器进行 AlphaScreen 读数。实施例的化合物在小于 10 μM 的浓度对 p38 α 和 / 或 p38 β 产生超过或等于 50% 的抑制。

[2487] 下表显示了本发明化合物的 pIC_{50} 数值。

[2488]

实施例编号	pIC ₅₀ [*]	实施例编号	pIC ₅₀ [*]	实施例编号	pIC ₅₀ [*]	实施例编号	pIC ₅₀ [*]
1	7.4	83	7.7	165	9.3	247	9.8
2	6.4	84	8.6	166	7.6	248	10
3	6.1	85	6.4	167	9.7	249	9.9
4	6.1	86	8.1	168	9.9	250	9.7
5	5.9	87	7.7	169	9.9	251	10.1
6	6.5	88	6.4	170	8.9	252	10.1
7	6.2	89	7.6	171	8.8	253	10.2
8	6.4	90	6.4	172	9.6	254	10.2
9	6.3	91	7.9	173	9	255	10.2
10	7.3	92	7.6	174	8.9	256	10.5
11	7.6	93	6.9	175	9	257	10.3
12	7	94	7.5	176	8.7	258	10.4
13	7.2	95	7.7	177	9	259	10
14	6	96	8.5	178	8.8	260	10.3
15	7.8	97	8.7	179	8.9	261	10.5
16	6.7	98	7.8	180	9.6	262	10.2
17	6.6	99	7.1	181	9.2	263	10.3
18	8.2	100	7.3	182	9	264	10.1
19	6.6	101	7.4	183	9	265	9.7
20	6.1	102	6.3	184	8.7	266	9.4
21	6.7	103	6.1	185	9.1	267	9.5
22	7	104	7.2	186	9	268	10
23	6.9	105	6.2	187	9.8	269	9.9
24	6.3	106	6.2	188	9.2	270	9.9
25	5.5	107	6.1	189	9.2	271	9.9
26	7.8	108	6.3	190	9	272	8.5
27	6.4	109	7.2	191	9.6	273	9
28	6.2	110	6.7	192	9.2	274	8.7
29	7	111	7.1	193	9.3	275	8.6
30	6.9	112	9.4	194	9.1	276	8.8
31	7	113	9.8	195	8.8	277	8.5
32	6.8	114	6.6	196	8.9	278	9.9
33	7.5	115	6.9	197	9	279	10.1
34	6.4	116	6.4	198	9.6	280	10.1
35	6.6	117	6.8	199	9.1	281	10.4
36	6.8	118	7.3	200	9.2	282	10.3
37	6.1	119	6.6	201	9.1	283	9.7

[2489]

38	8.9	120	6.4	202	9.2	284	9.5
39	7.5	121	6	203	8.9	285	9.6
40	6.7	122	5.6	204	9.8	286	9.3
41	7	123	7	205	9	287	9.3
42	6.4	124	6.9	206	9.3	288	8.4

43	7. 1	125	6. 2	207	8. 9	289	8. 9
44	7. 6	126	8. 1	208	9. 1	290	8. 5
45	6. 5	127	7. 3	209	8. 9	291	8. 5
46	8	128	8. 2	210	9. 5	292	8. 4
47	7. 2	129	7. 7	211	9. 6	293	9. 5
48	7. 5	130	8. 2	212	9. 6	294	10
49	6. 9	131	7. 6	213	9. 9	295	9. 5
50	7	132	7. 5	214	9. 1	296	9. 1
51	7. 5	133	6. 8	215	9. 6	297	9. 4
52	6. 3	134	8. 9	216	9. 4	298	10. 2
53	7. 4	135	9. 5	217	9. 6	299	10
54	6. 5	136	8. 6	218	9. 1	300	10. 3
55	6. 5	137	8. 1	219	9. 3	301	10. 1
56	6. 4	138	8. 9	220	8. 3	302	10
57	7. 1	139	8. 7	221	6. 7	303	10. 1
58	7	140	8. 6	222	9	304	10. 2
59	7. 2	141	8. 8	223	8. 1	305	9. 9
60	7. 3	142	8. 8	224	8. 4	306	10. 1
61	6. 3	143	8. 8	225	8. 2	307	10. 3
62	7	144	7. 9	226	6. 6	308	10. 4
63	6. 3	145	8. 2	227	8. 5	309	10. 2
64	6. 8	146	8. 9	228	6. 8	310	10

[2490]

65	7	147	9	229	8.6	311	10.1
66	6.5	148	8.1	230	10	312	9.8
67	6.6	149	8.9	231	9.9	313	9.9
68	7.6	150	7.9	232	9.1	314	10.4
69	6.2	151	9.1	233	9.9	315	10
70	6.8	152	8.9	234	10.3	316	10.4
71	6.8	153	9.2	235	9.7	317	10.1
72	7.2	154	9	236	10	318	8.2
73	7.1	155	9.1	237	9.9	319	8.1
74	6.7	156	8.9	238	9.7	320	9.5
75	7.1	157	9	239	9.6	321	9.7
76	6.8	158	9	240	8.8	322	9.8
77	7.5	159	9.6	241	9.5	323	9.5
78	7.8	160	9.8	242	9.7	324	8.1
79	7.7	161	9.2	243	9.4	325	8.9
80	7.9	162	9.4	244	9.2	326	7.6
81	6.3	163	9.6	245	9.5	327	8
82	7.5	164	9.6	246	9.8	328	9
329	9.6	330	9.4	331	9.6	332	9.7
333	9.5	334	9.3				

[2491] *p38 酶抑制测定的标准偏差为 0.2 至 0.3 个对数单位。上表中 pIC₅₀ 值是重复测量的均值, 其在彼此的 $2 \times \text{SD}$ (95% 置信度) 范围内。

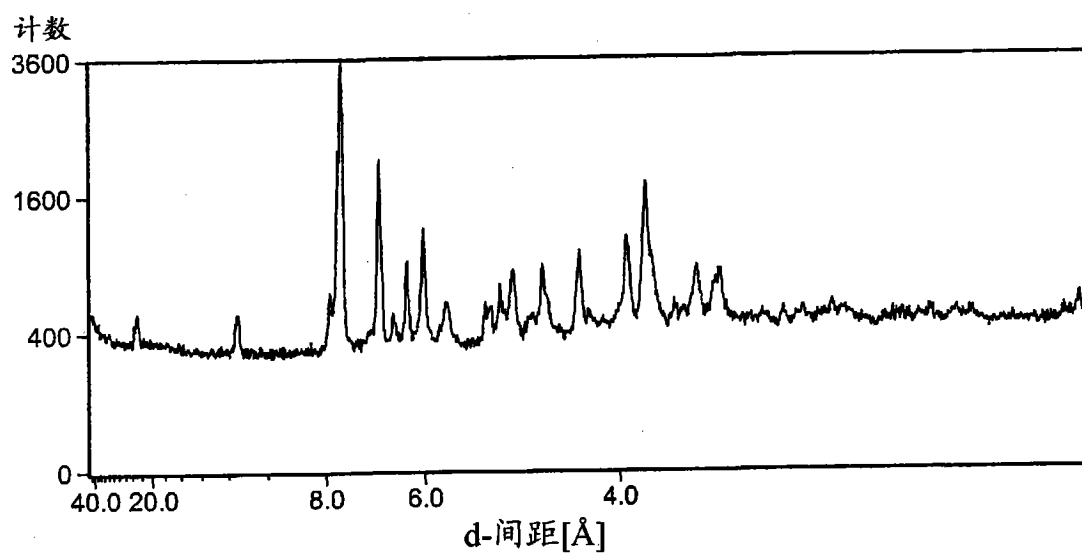


图 1 : 实施例 167 游离碱晶型 A 的 XRPD

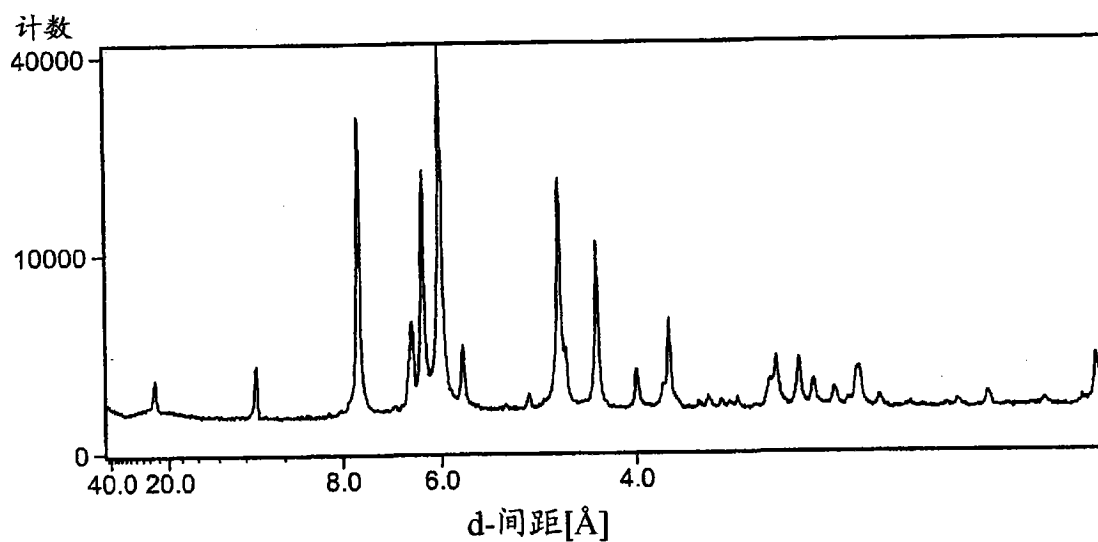


图 2 : 实施例 167 游离碱晶型 B 的 XRPD

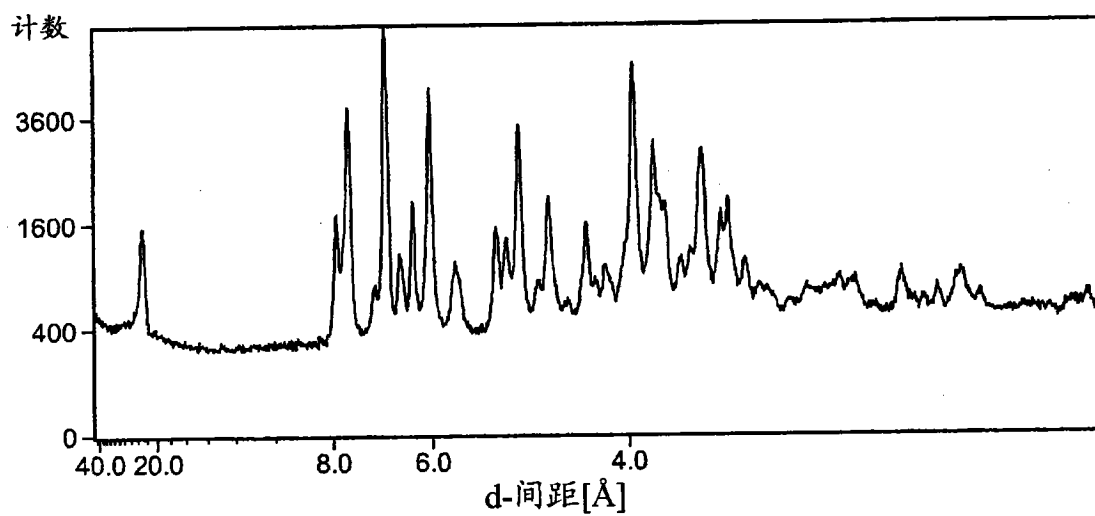


图 3 : 实施例 259 游离碱晶型 A 的 XRPD

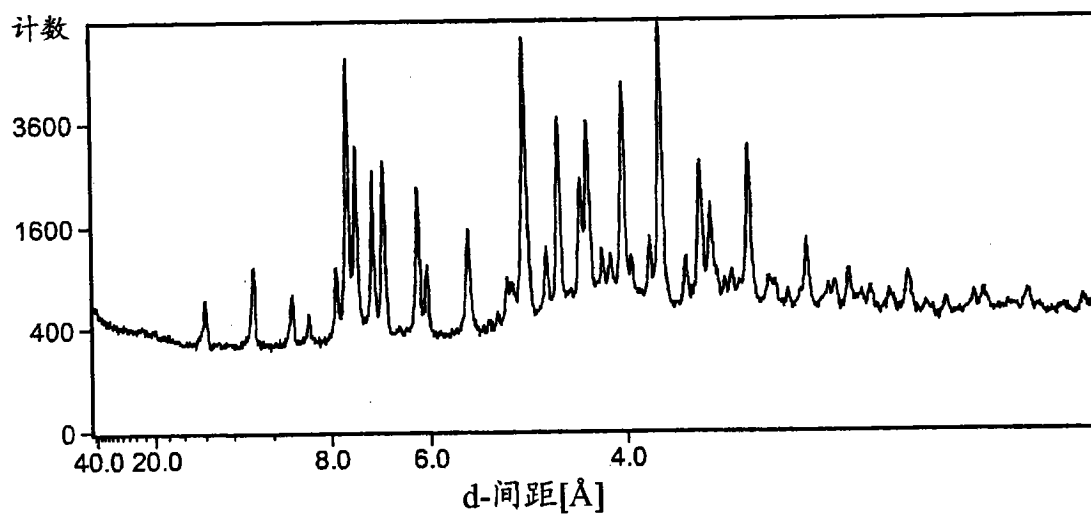


图 4 : 实施例 260 游离碱晶型 A 的 XRPD

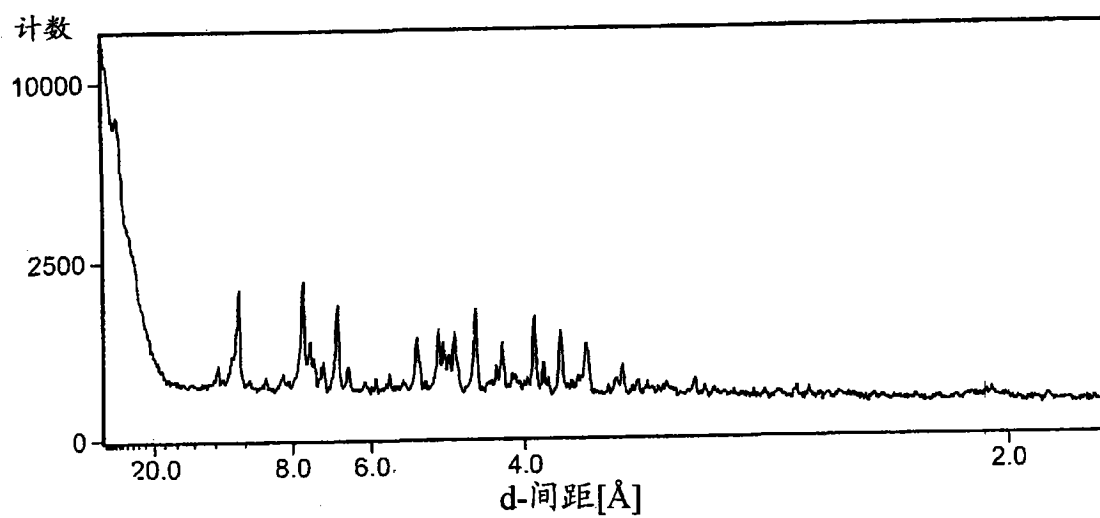


图 5 : 实施例 163 游离碱晶型 A 的 XRPD

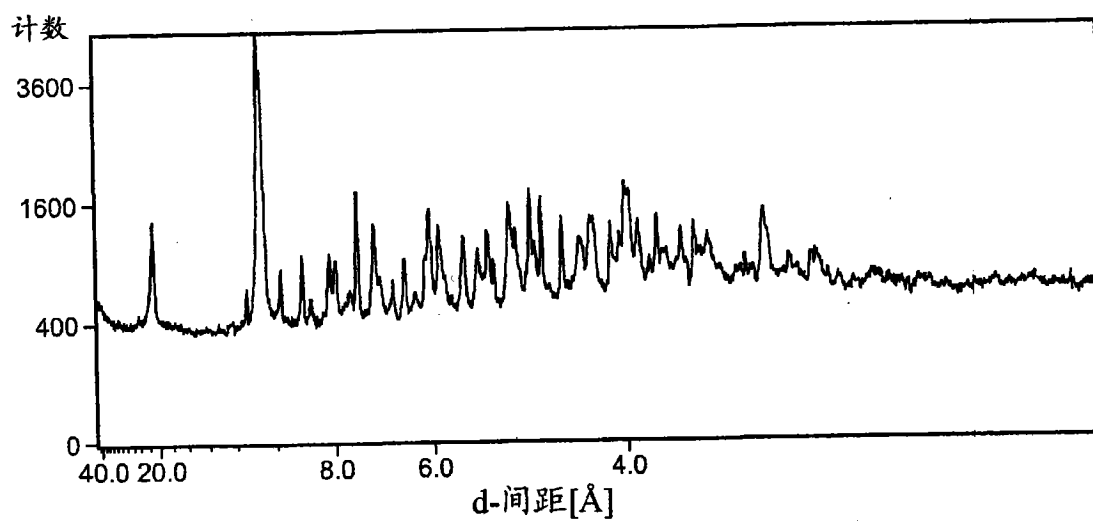


图 6 : 实施例 163 游离碱晶型 B 的 XRPD

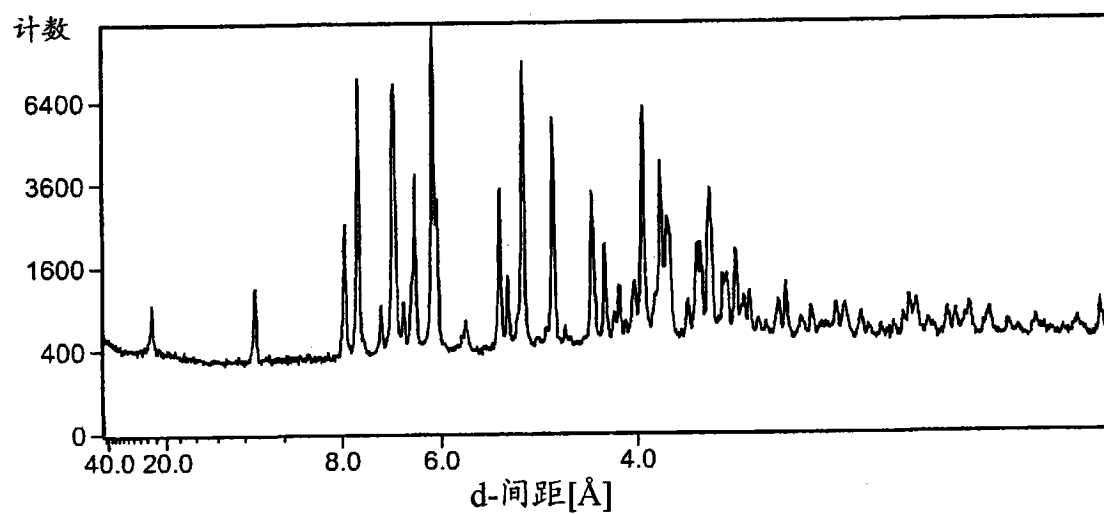


图 7 : 实施例 163 游离碱晶型 C 的 XRPD

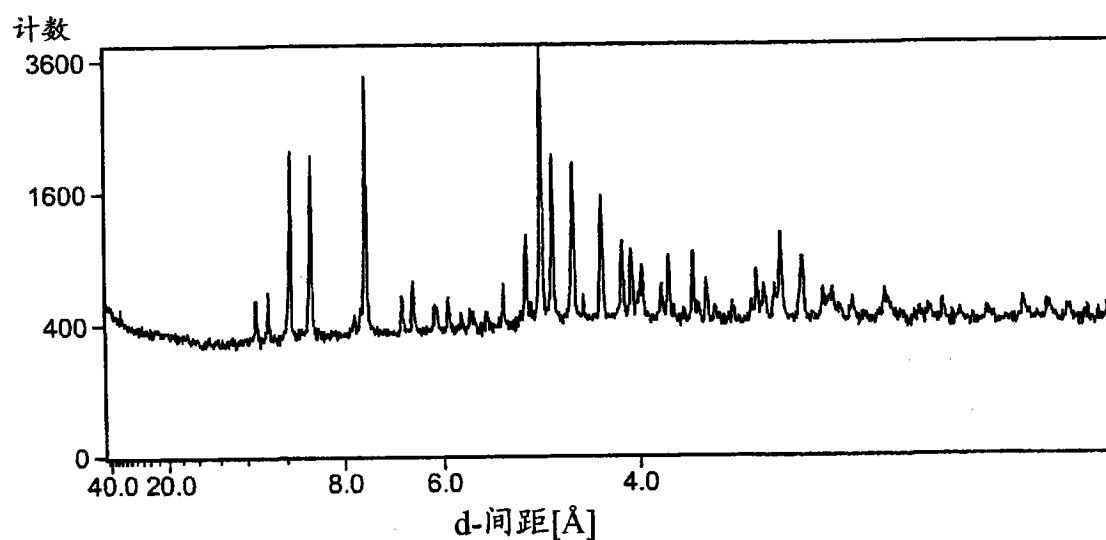


图 8 : 实施例 163 游离碱晶型 D 的 XRPD

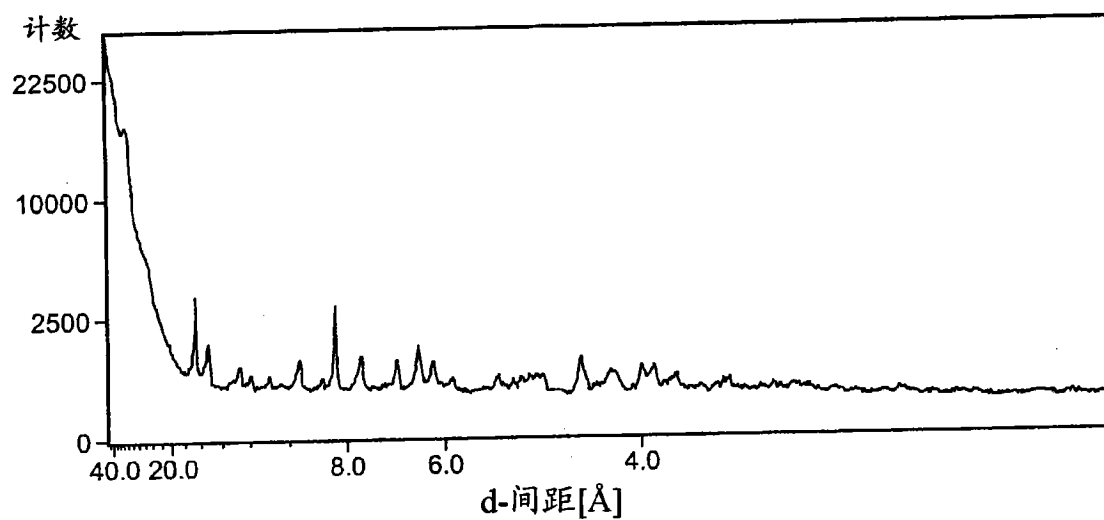


图 9 : 实施例 163 糖盐晶型 A 的 XRPD

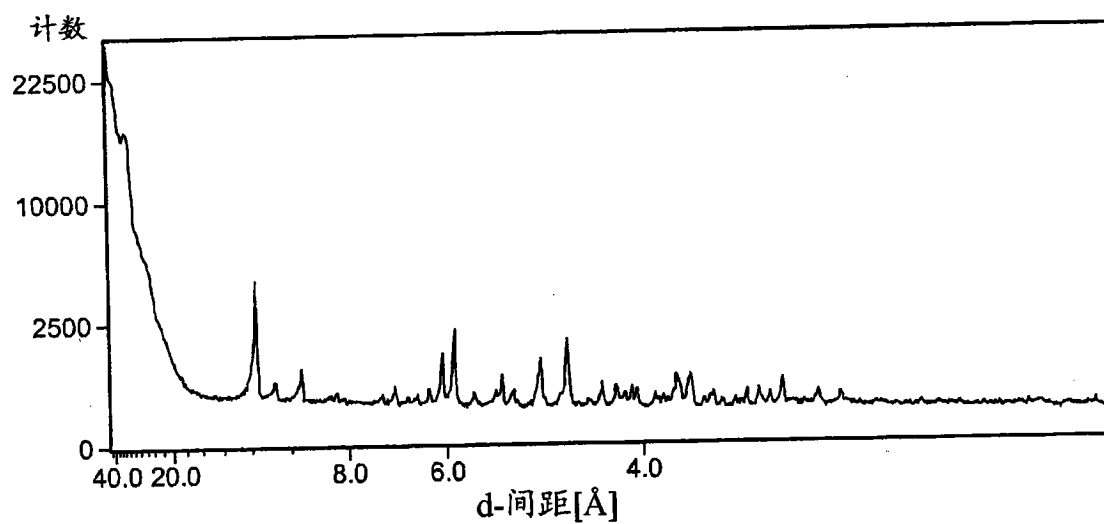


图 10 : 实施例 163 甲苯磺酸盐晶型 A 的 XRPD

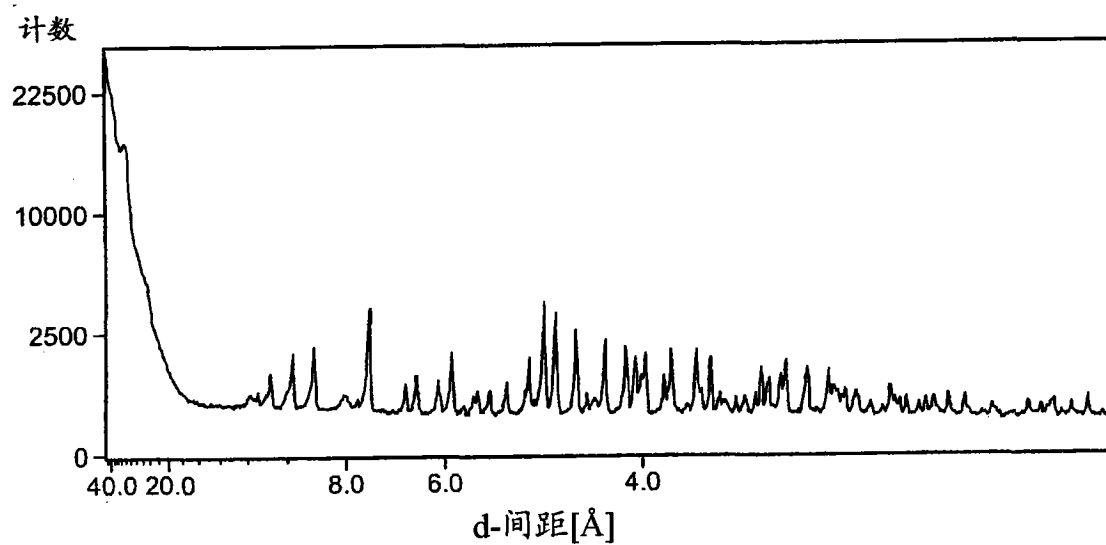


图 11 : 实施例 163 甲苯磺酸盐晶型 B 的 XRPD

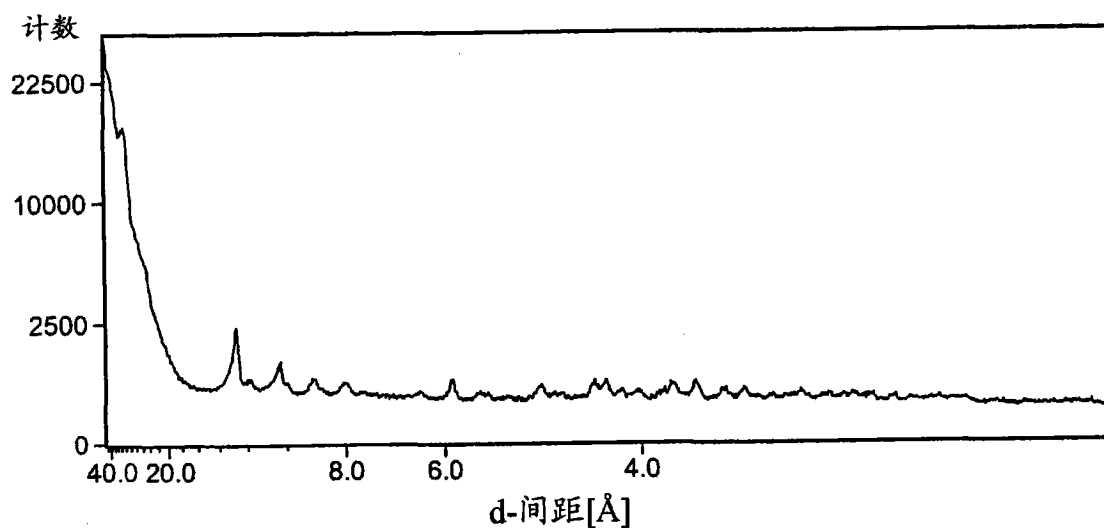


图 12 : 实施例 163 盐酸盐晶型 A 的 XRPD