



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105102452 B

(45)授权公告日 2018.01.26

(21)申请号 201480017203.X

(22)申请日 2014.04.14

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105102452 A

(43)申请公布日 2015.11.25

(66)本国优先权数据
PCT/CN2013/074780 2013.04.26 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2015.09.21

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2014/075257 2014.04.14

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/173241 EN 2014.10.30

(73)专利权人 百济神州有限公司
地址 英国开曼群岛大开曼

(72)发明人 任博 周昌友 王鹤翔

(74)专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事
务所(特殊普通合伙) 11484
代理人 刘彬

(51)Int.Cl.
C07D 413/04(2006.01)
C07D 209/04(2006.01)
A61K 31/41(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件
CN 105407894 A,2016.03.16,
WO 2010009166 A1,2010.01.21,
CN 101910182 A,2010.12.08,
CN 102656147 A,2012.09.05,

审查员 臧乐芸

权利要求书14页 说明书70页

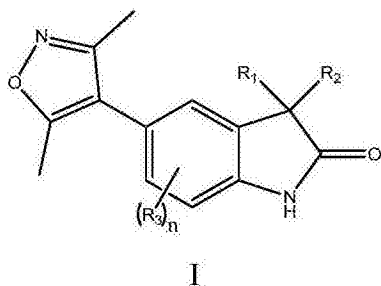
(54)发明名称

取代的5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)二氢吡
啶-2-酮类衍生物

(57)摘要

本发明公开的是一类取代的5-(3,5-二甲基
异噻唑-4-基)二氢吡啶-2-酮化合物、包含至少
一种该取代的5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)二氢
吡啶-2-酮化合物的药物组合物、其制备方法及
其用于抑制BET家族的布罗莫结构域和治疗由
BET家族的布罗莫结构域而引起的疾病如某些癌
症的用途。

1. 式I化合物及其药用盐



其中

R^1 为:

氢;

卤素;

$-OR^4$, 其中 R^4 为氢或烷基, 所述烷基选自 C_1 - C_8 烷基, 其中所述烷基任选地被取代, 其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-OR'$ 和 $=O$, 其中 R' 为氢;

$-NR^5R^6$, 其中 R^5 和 R^6 各自独立地为氢或烷基, 所述烷基选自 C_1 - C_8 烷基, 其中所述烷基任选地被取代, 其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 和 $-CO_2R'$, 其中 R' 和 R'' 各自独立为氢或未取代的(C_1 - C_8)烷基;

$-NR^5R^6$, 其中 R^5 和 R^6 与它们所连接的原子一起形成任选取代的哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或吗啉基, 其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 和 $-NR''CO_2R'$, 其中 R' 和 R'' 各自独立为氢或未取代的(C_1 - C_8)烷基;

烷基, 所述烷基选自 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基和 C_2 - C_8 炔基, 其中所述烷基是任选环化的, 且每个烷基任选地被取代, 其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 和 $-CO_2R'$, 其中 R' 和 R'' 各自独立为氢、未取代的(C_1 - C_8)烷基或未取代的芳基, 其中所述芳基为苯基, 且当 R' 和 R'' 连接在相同的氮原子上时, 它们可与氮原子一起形成6-元环; 或

烷基, 所述烷基选自 C_6 - C_{14} 芳基, 其中所述烷基任选地被取代, 其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: 卤素、 $-R'$ 和 $-OR'$, 其中 R' 为未取代的(C_1 - C_8)烷基;

R^2 为:

$-OR^4$, 其中 R^4 为氢或烷基, 所述烷基选自 C_1 - C_8 烷基, 其中所述烷基任选地被取代, 其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-OR'$ 和 $=O$, 其中 R' 为氢;

$-NR^5R^6$, 其中 R^5 和 R^6 各自独立地为氢或烷基, 所述烷基选自 C_1 - C_8 烷基, 其中所述烷基任选地被取代, 其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 和 $-CO_2R'$, 其中 R' 和 R'' 各自独立为氢或未取代的(C_1 - C_8)烷基;

$-NR^5R^6$, 其中 R^5 和 R^6 与它们所连接的原子一起形成任选取代的哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或吗啉基, 其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 和 $-NR''CO_2R'$, 其中 R' 和 R'' 各自独立为氢或未取代的(C_1 - C_8)烷基;

烃基,所述烃基选自C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基和C₂-C₈炔基,其中所述烷基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代:-R'、-OR'、=O、-NR'R''和-CO₂R',其中R'和R''各自独立为氢、未取代的(C₁-C₈)烷基或未取代的芳基,其中所述芳基为苯基,且当R'和R''连接在相同的氮原子上时,它们可与氮原子一起形成6-元环;或

烃基,所述烃基选自C₆-C₁₄芳基,其中所述烃基任选地被取代,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代:卤素、-R'和-OR',其中R'为未取代的(C₁-C₈)烷基;

R³为C₁-C₈烷氧基;以及

n为0或1。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中:

R¹为:

卤素;

-OR⁴,其中R⁴为氢或烃基,所述烃基选自C₁-C₈烷基,其中所述烃基任选地被取代,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代:-OR'和=O,其中R'为氢;

-NR⁵R⁶,其中R⁵和R⁶各自独立地为氢或烃基,所述烃基选自C₁-C₈烷基,其中所述烃基任选地被取代,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代:-OR'、=O、-NR'R''和-CO₂R',其中R'和R''各自独立为氢或未取代的(C₁-C₈)烷基;

-NR⁵R⁶,其中R⁵和R⁶与它们所连接的原子一起形成任选取代的哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或吗啉基,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代:-R'、-OR'、-NR'R''、-CO₂R'和-NR''CO₂R',其中R'和R''各自独立为氢或未取代的(C₁-C₈)烷基;

烃基,所述烃基选自C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基和C₂-C₈炔基,其中所述烷基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代:-R'、-OR'、=O、-NR'R''和-CO₂R',其中R'和R''各自独立为氢、未取代的(C₁-C₈)烷基或未取代的芳基,其中所述芳基为苯基,且当R'和R''连接在相同的氮原子上时,它们可与氮原子一起形成6-元环;或

烃基,所述烃基选自C₆-C₁₄芳基,其中所述烃基任选地被取代,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代:卤素、-R'和-OR',其中R'为未取代的(C₁-C₈)烷基。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中:

R¹为:

-OR⁴,其中R⁴为氢或烃基,所述烃基选自C₁-C₈烷基,其中所述烃基任选地被取代,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代:-OR'和=O,其中R'为氢;

-NR⁵R⁶,其中R⁵和R⁶各自独立地为氢或烃基,所述烃基选自C₁-C₈烷基,其中所述烃基任选地被取代,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代:-OR'、=O、-NR'R''和-CO₂R',其中R'和R''各自独立为氢或未取代的(C₁-C₈)烷基;

-NR⁵R⁶,其中R⁵和R⁶与它们所连接的原子一起形成任选取代的哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基

或吗啉基,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 和 $-NR''CO_2R'$,其中 R' 和 R'' 各自独立为氢或未取代的(C₁-C₈)烷基;

烃基,所述烃基选自C₃-C₈环烷基;或

烃基,所述烃基选自C₆-C₁₄芳基,其中所述烃基任选地被取代,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代:卤素、 $-R'$ 和 $-OR'$,其中 R' 为未取代的(C₁-C₈)烷基。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中:

R^1 为:

$-OR^4$,其中 R^4 为氢或烃基,所述烃基选自C₁-C₈烷基,其中所述烃基任选地被取代,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-OR'$ 和 $=O$,其中 R' 为氢;

$-NR^5R^6$,其中 R^5 和 R^6 各自独立地为氢或烃基,所述烃基选自C₁-C₈烷基,其中所述烃基任选地被取代,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 和 $-CO_2R'$,其中 R' 和 R'' 各自独立为氢或未取代的(C₁-C₈)烷基;

$-NR^5R^6$,其中 R^5 和 R^6 与它们所连接的原子一起形成任选取代的哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或吗啉基,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 和 $-NR''CO_2R'$,其中 R' 和 R'' 各自独立为氢或未取代的(C₁-C₈)烷基;或

C₆-C₁₄芳基,其中所述芳基是任选地被取代的,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代:卤素、 $-R'$ 和 $-OR'$,其中 R' 为未取代的(C₁-C₈)烷基。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中:

R^2 为:

$-OR^4$,其中 R^4 为氢或烃基,所述烃基选自C₁-C₈烷基,其中所述烃基任选地被取代,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-OR'$ 和 $=O$,其中 R' 为氢;

$-NR^5R^6$,其中 R^5 和 R^6 各自独立地为氢或烃基,所述烃基选自C₁-C₈烷基,其中所述烃基任选地被取代,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 和 $-CO_2R'$,其中 R' 和 R'' 各自独立为氢或未取代的(C₁-C₈)烷基;

$-NR^5R^6$,其中 R^5 和 R^6 与它们所连接的原子一起形成任选取代的哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或吗啉基,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 和 $-NR''CO_2R'$,其中 R' 和 R'' 各自独立为氢或未取代的(C₁-C₈)烷基;

烃基,所述烃基选自C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基和C₂-C₈炔基,其中所述烷基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 和 $-CO_2R'$,其中 R' 和 R'' 各自独立为氢、未取代的(C₁-C₈)烷基或未取代的芳基,其中所述芳基为苯基,且当 R' 和 R'' 连接在相同的氮原子上时,它们可与氮原子一起形成6-元环;或

烃基,所述烃基选自C₆-C₁₄芳基,其中所述烃基任选地被取代,其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代:卤素、 $-R'$ 和 $-OR'$,其中 R' 为未取代的(C₁-C₈)烷基。

6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 为 NH_2 。

7. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 R^1 为 $-NR^5R^6$, 且 R^5 和 R^6 各自独立是H或烃基, 所述烃基选自C1-C8烷基, 其中所述烃基任选地被取代, 其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 和 $-CO_2R'$, 其中 R' 和 R'' 各自独立为氢或未取代的(C1-C8)烷基。

8. 根据权利要求1所述的化合物, 其中:

R^2 为:

$-NR^5R^6$, 其中 R^5 和 R^6 各自独立地为氢或烃基, 所述烃基选自C1-C8烷基, 其中所述烃基任选地被取代, 其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 和 $-CO_2R'$, 其中 R' 和 R'' 各自独立为氢或未取代的(C1-C8)烷基;

$-NR^5R^6$, 其中 R^5 和 R^6 与它们所连接的原子一起形成任选取代的哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或吗啉基, 其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 和 $-NR''CO_2R'$, 其中 R' 和 R'' 各自独立为氢或未取代的(C1-C8)烷基;

烃基, 所述烃基选自C3-C8环烷基; 或

烃基, 所述烃基选自C6-C14芳基, 其中所述烃基任选地被取代, 其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: 卤素、 $-R'$ 和 $-OR'$, 其中 R' 为未取代的(C1-C8)烷基。

9. 根据权利要求1所述的化合物, 其中:

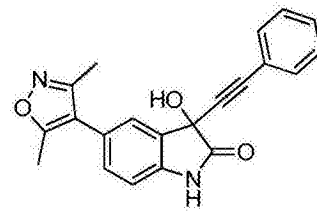
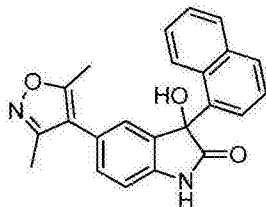
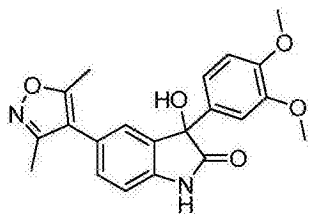
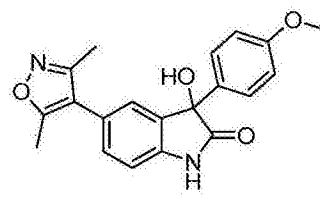
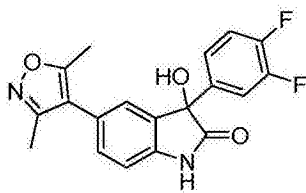
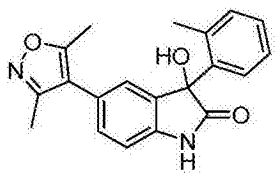
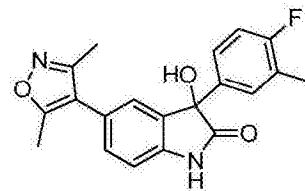
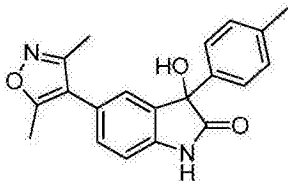
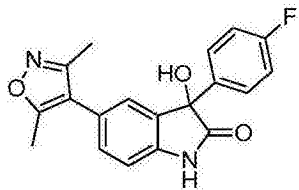
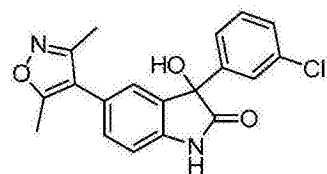
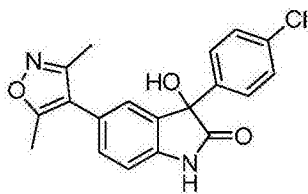
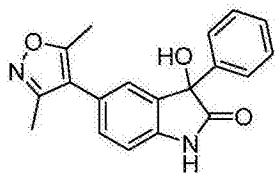
R^2 是:

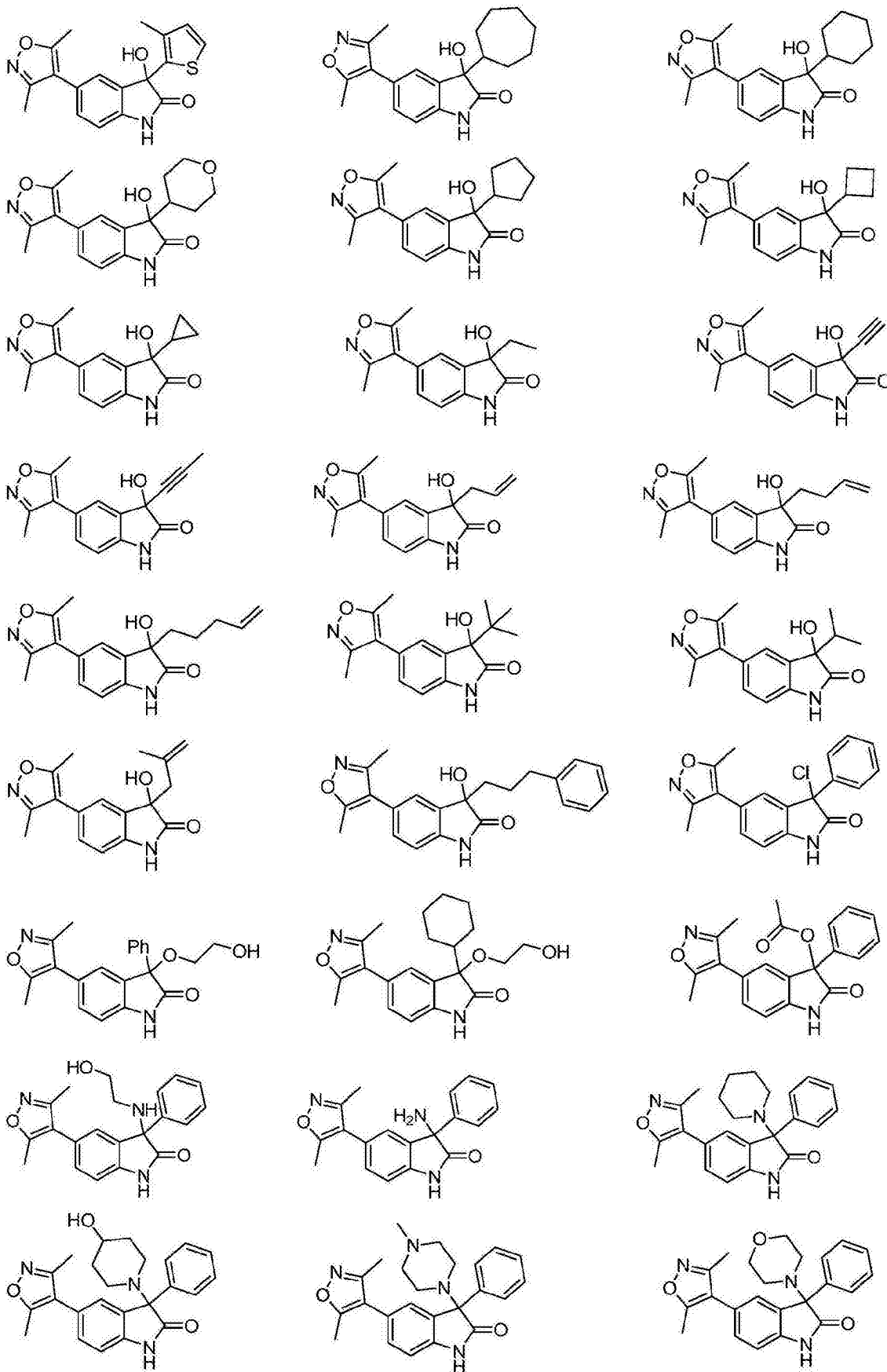
$-NR^5R^6$, 其中 R^5 和 R^6 各自独立地为氢或烃基, 所述烃基选自C1-C8烷基, 其中所述烃基任选地被取代, 其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-OR'$ 、 $=O$ 、 $-NR'R''$ 和 $-CO_2R'$, 其中 R' 和 R'' 各自独立为氢或未取代的(C1-C8)烷基;

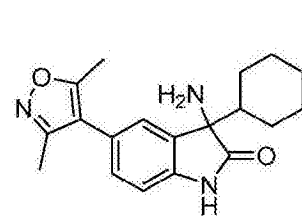
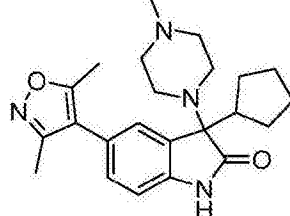
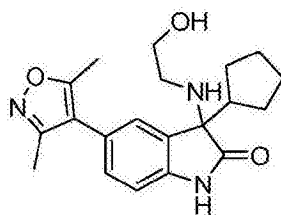
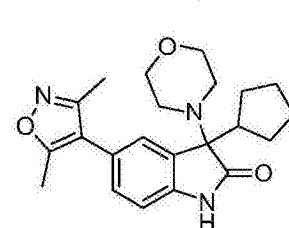
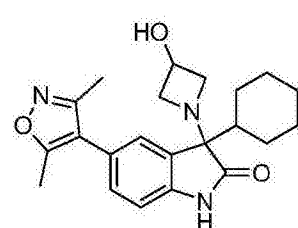
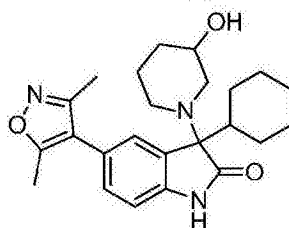
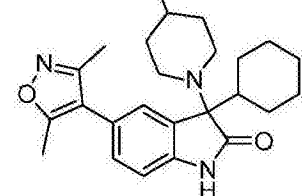
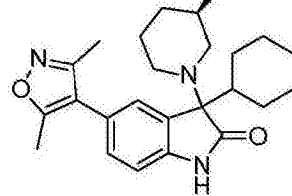
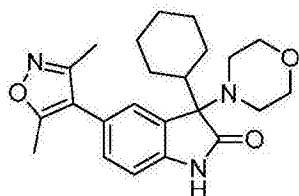
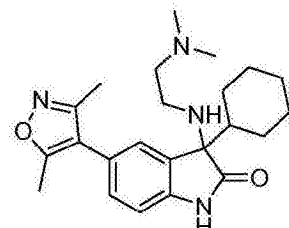
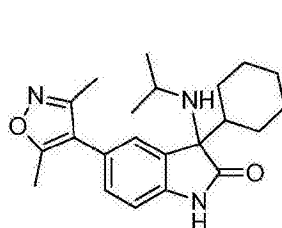
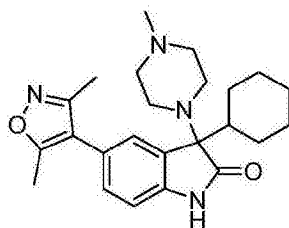
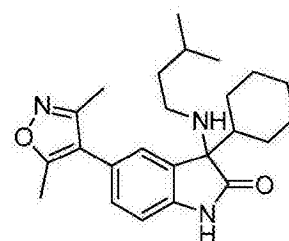
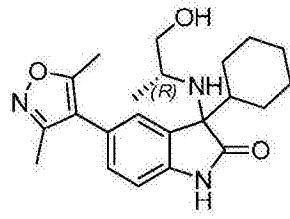
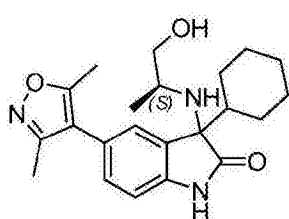
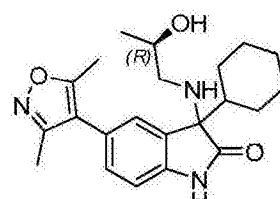
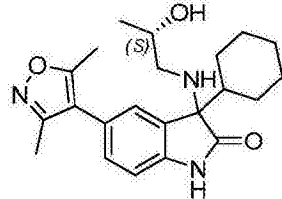
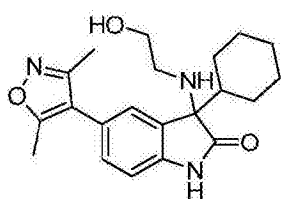
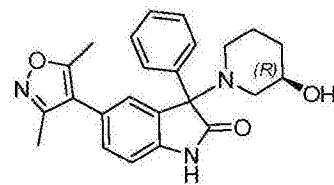
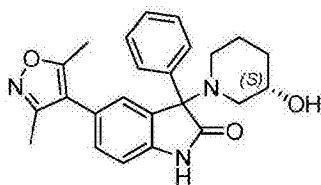
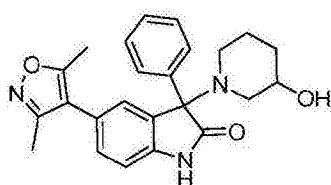
$-NR^5R^6$, 其中 R^5 和 R^6 与它们所连接的原子一起形成任选取代的哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基或吗啉基, 其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-CO_2R'$ 和 $-NR''CO_2R'$, 其中 R' 和 R'' 各自独立为氢或未取代的(C1-C8)烷基; 或

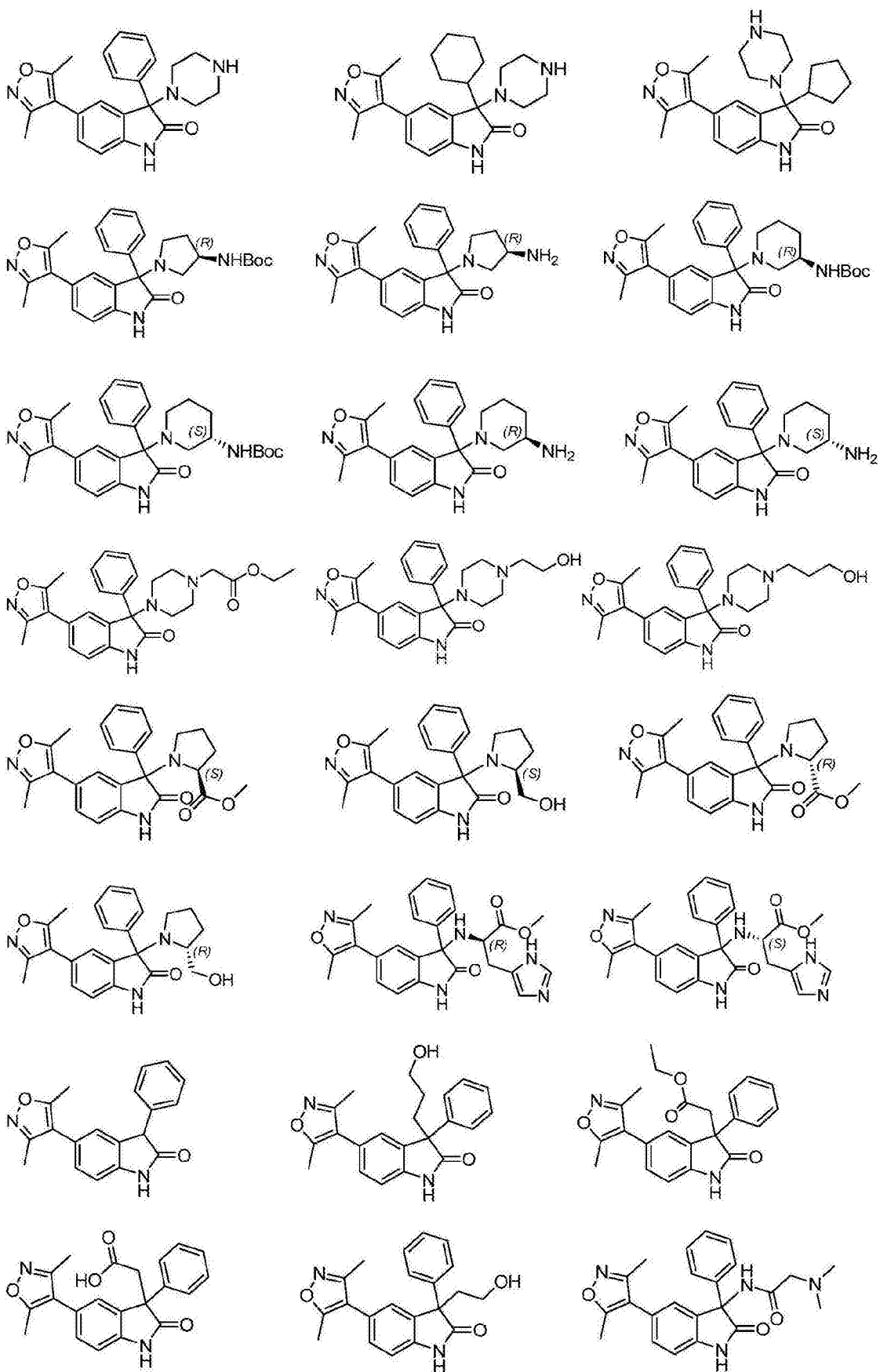
C6-C14芳基, 其中所述芳基是任选取代的, 其中术语“取代”是指所定义的基团被数目为0-3个的选自以下的取代基取代: 卤素、 $-R'$ 和 $-OR'$, 其中 R' 为未取代的(C1-C8)烷基。

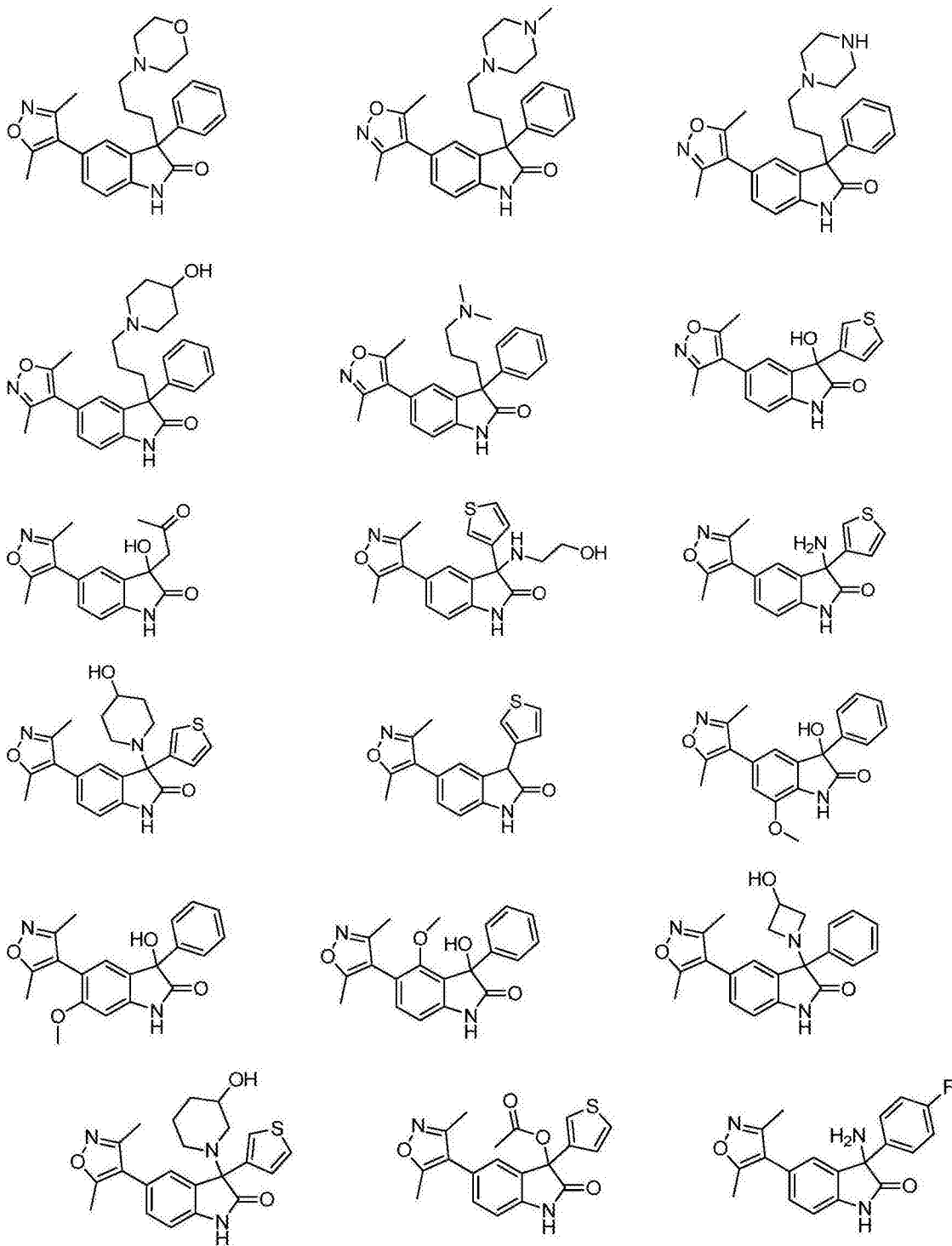
10. 化合物及其药用盐, 选自:



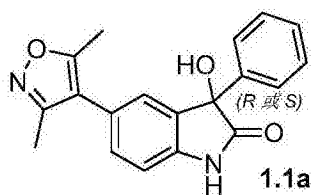




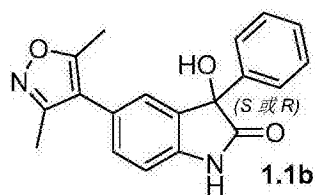




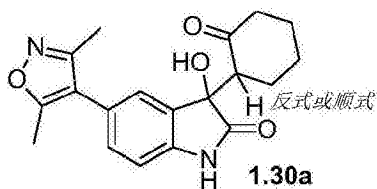
11. 化合物及其药用盐, 选自下表中有立体构型的化合物:



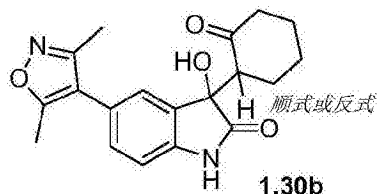
手性 AD HPLC 中保留时间短的异构体
洗脱体系: 己烷/EtOH=4/1



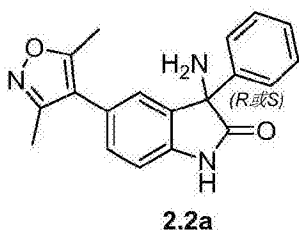
手性 AD HPLC 中保留时间长的异构体
洗脱体系: 己烷/EtOH=4/1



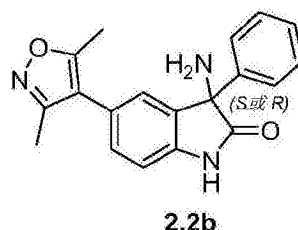
正相色谱中保留时间短的异构体
洗脱体系: PE/EtOAc=1/1



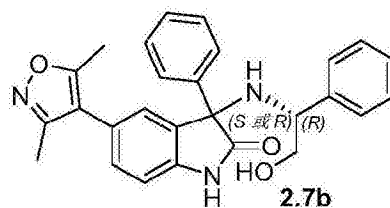
正相色谱中保留时间长的异构体
洗脱体系: PE/EtOAc=1/1



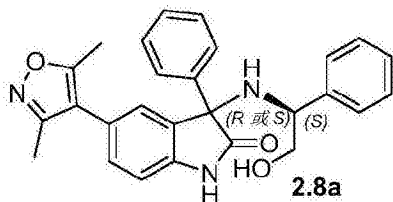
手性 ASH HPLC 中保留时间短的异构体
洗脱体系: CO₂/MeOH/DEA=70/30/0.1



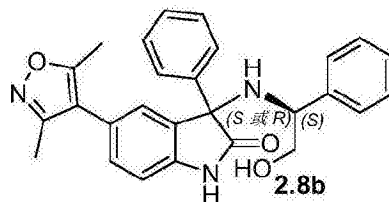
手性 ASH HPLC 中保留时间长的异构体
洗脱体系: CO₂/MeOH/DEA=70/30/0.1



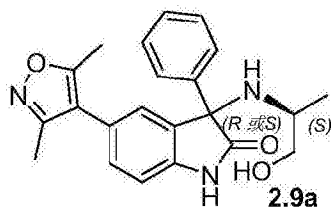
正相色谱中保留时间长的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=100/1~20/1



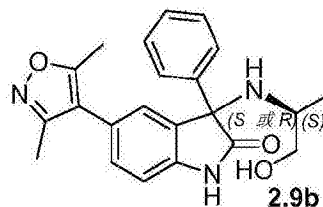
正相色谱中保留时间短的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=100/1~20/1



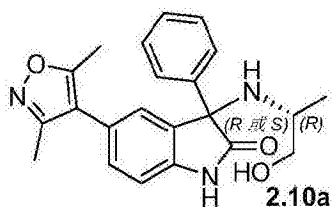
正相色谱中保留时间长的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=100/1~20/1



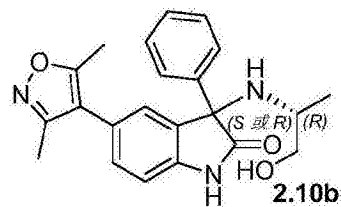
HPLC 中保留时间短的异构体
洗脱体系: CH₃CN/H₂O/CF₃COOH =25/100/0.1



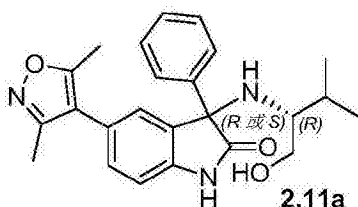
HPLC 中保留时间长的异构体
洗脱体系: CH₃CN/H₂O/CF₃COOH=25/100/0.1



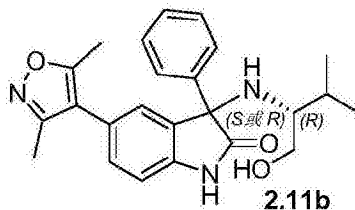
HPLC 中保留时间短的异构体
洗脱体系: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH} = 25/100/0.1$



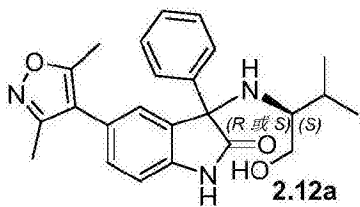
HPLC 中保留时间长的异构体
洗脱体系: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH} = 25/100/0.1$



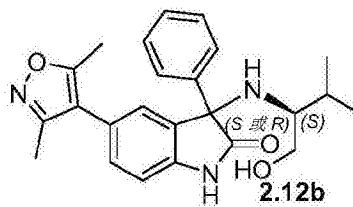
正相色谱中保留时间短的异构体
洗脱体系: $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100/1 \sim 20/1$



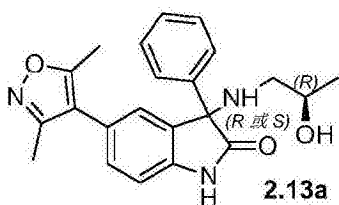
正相色谱中保留时间长的异构体
洗脱体系: $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100/1 \sim 20/1$



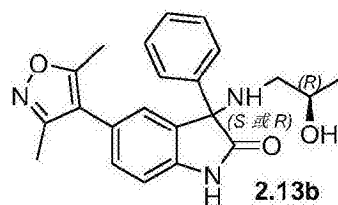
正相色谱中保留时间短的异构体
洗脱体系: $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100/1 \sim 20/1$



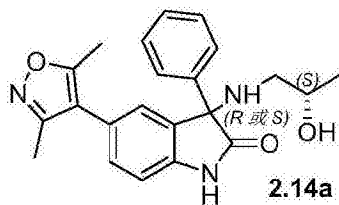
正相色谱中保留时间长的异构体
洗脱体系: $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100/1 \sim 20/1$



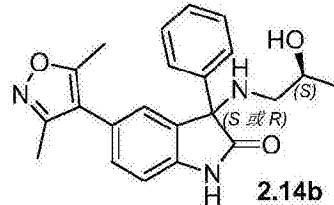
HPLC 中保留时间短的异构体
洗脱体系: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH} = 25/100/0.1$



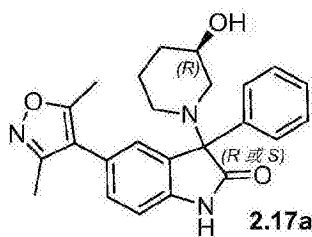
HPLC 中保留时间长的异构体
洗脱体系: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH} = 25/100/0.1$



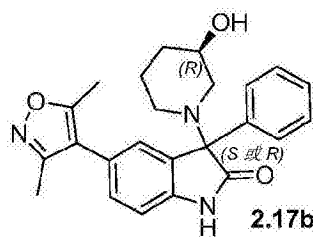
HPLC 中保留时间短的异构体
洗脱体系: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH} = 25/100/0.1$



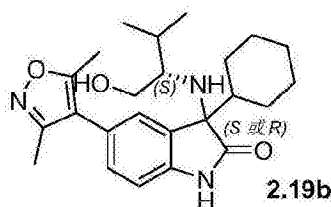
HPLC 中保留时间长的异构体
洗脱体系: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH} = 25/100/0.1$



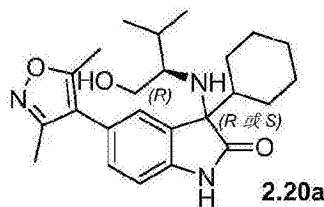
正相色谱中保留时间短的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=40/1



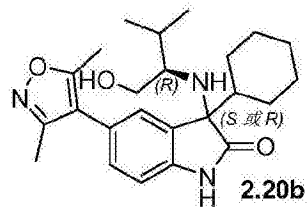
正相色谱中保留时间长的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=40/1



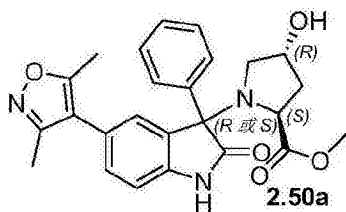
正相色谱中保留时间长的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=50/1



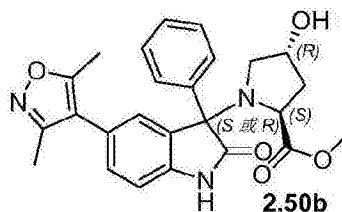
正相色谱中保留时间短的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=50/1



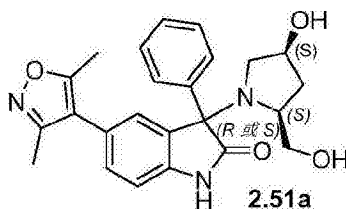
正相色谱中保留时间长的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=50/1



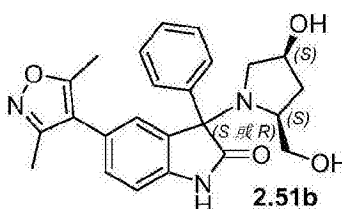
正相色谱中保留时间短的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=20/1



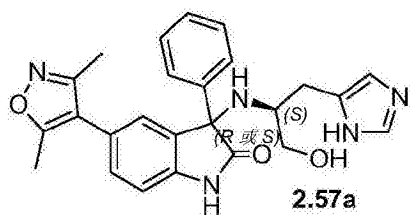
正相色谱中保留时间长的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=20/1



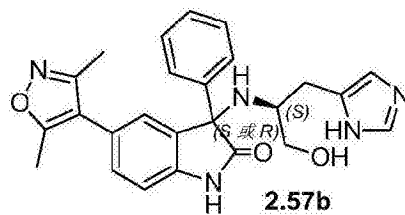
正相色谱中保留时间短的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=10/1



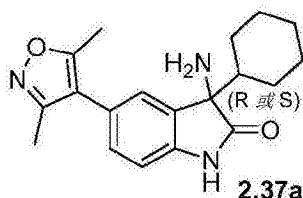
正相色谱中保留时间长的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=10/1



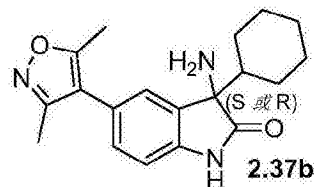
HPLC 中保留时间短的异构体
洗脱体系: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}=15/1$ 至 $20/1$



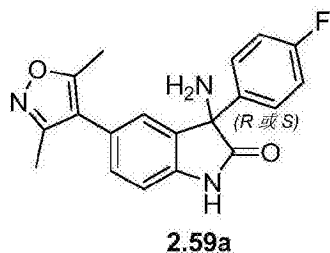
HPLC 中保留时间长的异构体
洗脱体系: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}=15/1$ 至 $20/1$



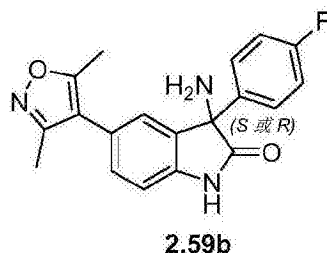
手性 AD HPLC 中保留时间短的异构体
洗脱体系: 己烷/ $\text{EtOH}=7/3$



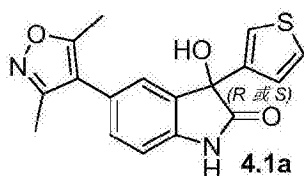
手性 AD HPLC 中保留时间长的异构体
洗脱体系: 己烷/ $\text{EtOH}=7/3$



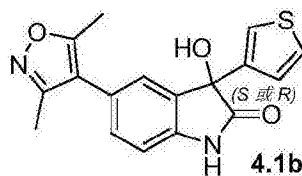
手性 OJH HPLC 中保留时间短的异构体
洗脱体系: $\text{CO}_2/(\text{MeOH}70\text{ACN}30)=70/30$



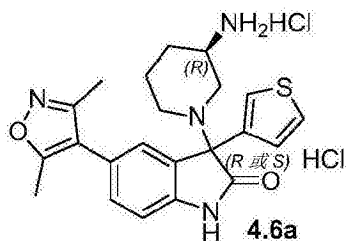
手性 OJH HPLC 中保留时间长的异构体
洗脱体系: $\text{CO}_2/(\text{MeOH}70\text{ACN}30)=70/30$



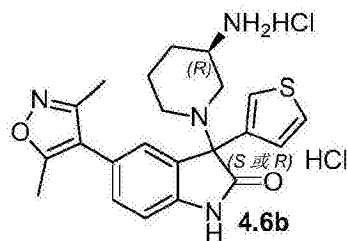
手性 SFC 中保留时间短的异构体
洗脱体系: $\text{CO}_2/\text{MeOH}=7/3$



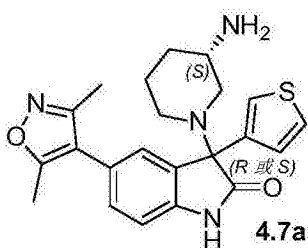
手性 SFC 中保留时间长的异构体
洗脱体系: $\text{CO}_2/\text{MeOH}=7/3$



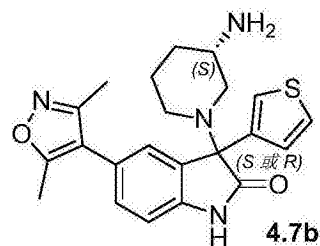
手性 AD HPLC 中保留时间短的异构体
洗脱体系: 己烷/ $\text{EtOH}/\text{Et}_3\text{N}=80/20/0.1$



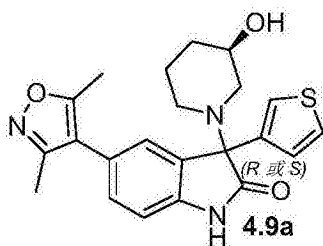
手性 AD HPLC 中保留时间长的异构体
洗脱体系: 己烷/ $\text{EtOH}/\text{Et}_3\text{N}=80/20/0.1$



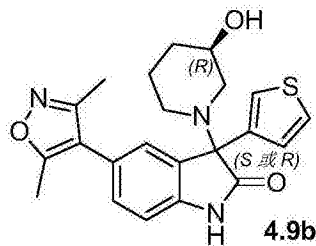
手性 AD HPLC 中保留时间短的异构体
洗脱体系: 己烷/EtOH/Et₃N=80/20/0.1



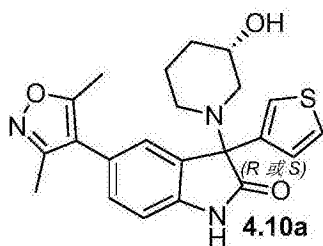
手性 AD HPLC 中保留时间长的异构体
洗脱体系: 己烷/EtOH/Et₃N=80/20/0.1



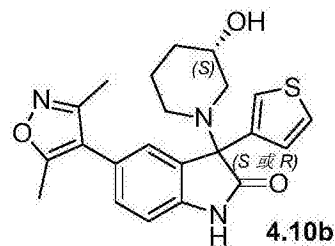
正相色谱中保留时间短的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=15/1



正相色谱中保留时间长的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=15/1



正相色谱中保留时间短的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=15/1



正相色谱中保留时间长的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=15/1

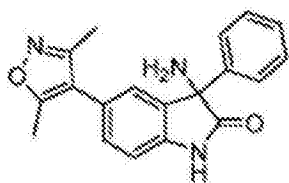
12. 一种药物组合物, 包括治疗有效量的单位剂量形式的权利要求1-11中任一项所述的化合物, 及一种或多种药用载体。

13. 一种联合给药产品, 包括治疗有效量的权利要求1-11中任一项所述的化合物和另外一种有抗癌疗效的试剂。

14. 权利要求1-11中任一项所述的化合物在制备用于治疗与不期望BRD4活性相关的疾病的药物中的用途, 其中所述疾病是癌症。

15. 权利要求1-11中任一项所述的化合物在制备用于治疗不期望BRD4活性相关疾病的药物中的用途。

16. 具有下式的化合物、其立体异构体及其药用盐:



取代的5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)二氢吡啶-2-酮类衍生物

技术领域

[0001] 本申请涉及用于抑制BRD4和治疗与不期望BRD4活性相关的疾病的方法和化合物。

背景技术

[0002] 赖氨酸残基的 ϵ -N-乙酰化是最常发生的蛋白质翻译后修饰之一 (Choudhary et al., 2009) 且与细胞信号传导和疾病生物学广泛相关。在参与染色质重塑、DNA损伤修复和细胞周期调控的大分子复合物中广泛存在着组蛋白的赖氨酸乙酰化 (Choudhary et al., 2009)。以控制细胞乙酰化水平的染色质修饰酶[也称为“书写”蛋白(组蛋白乙酰转移酶, HAT)和“抹擦”蛋白(组蛋白去乙酰酶, HDAC)]为靶点在药物研发领域中已经有了较深入的研究,而针对识别乙酰化位点的“阅读”蛋白(布罗莫结构域(bromodomain))进行调节直至最近才见报道(Nicodeme et al 2010, Filippakopoulos et al 2010)。布罗莫结构域(BRD)是一类进化上保守的蛋白质相互作用的模块,其特异地识别含乙酰化的赖氨酸的蛋白质模序。外端(extra-terminal) (BET) 布罗莫结构域亚家族包括BRD2、BRD3、BRD4和BRDT,它们所共有的域结构以两个高度序列同源的氨基端布罗莫结构域和羧基端结构域为特征。近来的研究已经证实以BET布罗莫结构域为靶点来治疗多种癌症(Filippakopoulos 2010, Delmore 2011, Zuber 2011)、动脉粥样硬化(Chung 2011, Mirguet 2012)、炎症(Nicodeme 2010)和HIV感染(Banerjee 2012)。

[0003] MYC转录因子是各种细胞功能的重要的调节因子,早已被证实是针对一系列癌症的引人注目的药物作用靶点,然而调节MYC致癌蛋白的功能的策略还未见报道。近期,出现两个选择性较好的BET抑制剂(对BET家族以外的布罗莫结构域没有活性),JQ1和I-BET151。他们可以下调MYC蛋白和MYC的基因转录。在体内和体外实验中,JQ1和IBET-151能通过影响MYC的表达抑制很多肿瘤的生长,如多发性骨髓瘤,白血病和淋巴瘤的细胞系及原代白血病人的样本(Delmore 2011, Mertz, 2011, Zuber 2011, Herrmann 2010, Dawson 2011)。BET布罗莫结构域抑制剂还可以用于治疗其它依赖MYC功能的癌症,例如带有MYCN扩增的成神经细胞瘤和其它c-MYC过表达的实体瘤。另外,JQ1对一种不能治愈的人鳞状细胞癌即儿童与青年睾丸核蛋白中线癌(NMC)有抗增殖作用。儿童与青年睾丸核蛋白中线癌(NMC)是由15和19号染色体重排引起,使BRD4或BRD3的氮端布罗莫结构域表达并与和睾丸核蛋白(NUT)形成一种框内嵌合体。JQ1使NMC细胞系终末分化,细胞周期停滞及凋亡,并可导致异种移植的肿瘤生长显著减慢(Filippakopoulos 2010)。综上所述,BET布罗莫结构域抑制剂可以用于治疗多种人类癌症。

[0004] 有研究证实IBET(一种BET布罗莫结构域抑制剂)通过替换炎症基因启动子上的BET蛋白来抑制几个重要的促炎细胞因子和趋化因子,从而产生抗炎作用。在小鼠的败血症实验中能够阻止内毒素诱导的死亡(Nicodeme 2010)。可见BET布罗莫结构域也是潜在的免疫调节药物。

[0005] 载脂蛋白A1(ApoA1)的上调可以防止动脉粥样硬化进展,同时也有抗炎作用(Nicholls 2012)。研究发现BET布罗莫结构域抑制剂能够增加ApoA1的表达。因此BET的抑

制可能成为治疗动脉粥样硬化的新疗法。

[0006] HIV-1病毒潜伏的持久性对于彻底根除其感染来说是个很大的挑战。研究发现JQ1能够重新激活潜伏在T细胞和其它单核细胞的HIV病毒 (Banerjee 2012,Li 2003)。BET布罗莫结构域抑制剂和其它清除HIV病毒的药物联合用药,有可能治愈HIV-1感染。目前已经公开了一系列的BET布罗莫结构域抑制剂的专利申请,例如,W02012151512,W02012143436,W02012075383,W02011161031,W02011143669,W02011143657,W02011054848,W02011054846,W02011054845,W02011054844,W02011054843,W02011054841,W02011054553,W02009084693,and W02006032470。某些3,4-二甲基异噻唑类化合物已经被鉴定为BRD4抑制剂 (David S.Hewings 2011)。

[0007] 相关文献

[0008] Filippakopoulos,Panagis,Jun Qi,Sarah Picaud,Yao Shen,William B.Smith,Oleg Fedorov,Elizabeth M.Morse et al."Selective inhibition of BET bromodomains."Nature 468,no.7327(2010):1067-1073

[0009] Delmore,Jake E.,Ghayas C.Issa,Madeleine E.Lemieux,Peter B.Rahl,Junwei Shi,Hannah M.Jacobs,Efstathios Kastritis et al."BET bromodomain inhibition as a therapeutic strategy to target c-Myc."Cell 146,no.6(2011):904-917.

[0010] Zuber,Johannes,Junwei Shi,Eric Wang,Amy R.Rappaport,Harald Herrmann,Edward A.Sison,Daniel Magoon et al."RNAi screen identifies Brd4as a therapeutic target in acute myeloid leukaemia."Nature 478,no.7370(2011):524-528.

[0011] Chung,Chun-wa,HervéCoste,Julia H.White,Olivier Mirguet,Jonathan Wilde,Romain L.Gosmini,Chris Delves et al."Discovery and characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains."Journal of medicinal chemistry 54,no.11(2011):3827-3838.

[0012] Dawson,Mark A.,Rab K.Printha,Antje Dittmann,George Giotopoulos,Marcus Bantscheff,Wai-In Chan,Samuel C.Robson et al."Inhibition of BET recruitment to chromatin as an effective treatment for MLL-fusion leukaemia."Nature 478,no.7370(2011):529-533.Nicodeme,Edwige,Kate L.Jeffrey,Uwe Schaefer,Soren Beinke,Scott Dewell,Chun-wa Chung,Rohit Chandwani et al."Suppression of inflammation by a synthetic histone mimic."Nature 468,no.7327(2010):1119-1123.

[0013] Hewings,David S.,Minghua Wang,Martin Philpott,Oleg Fedorov,Sagar Uttarkar,Panagis Filippakopoulos,Sarah Picaud et al."3,5,3,5-Dimethylisoxazoles act as acetyl-lysine-mimetic bromodomain ligands."Journal of medicinal chemistry 54,no.19(2011):6761-6770.

[0014] Choudhary,C.,Kumar,C.,Gnad,F.,Nielsen,M.L.,Rehman,M.,Walther,T.C.,Olsen,J.V.,and Mann,M.(2009).Lysine acetylation targets protein complexes and co-regulates major cellular functions.Science 325,834-840.

[0015] Herrmann H,Blatt K,Shi J,Gleixner KV,Cerny-Reiterer S,Müllauer L,

Vakoc CR, Sperr WR, Horny HP, Bradner JE, Zuber J, Valent P. Small-molecule inhibition of BRD4 as a new potent approach to eliminate leukemic stem- and progenitor cells in acute myeloid leukemia AML. *Oncotarget*. 2012 Nov 27. [Epub ahead of print]

[0016] Mertz, Jennifer A., Andrew R. Conery, Barbara M. Bryant, Peter Sandy, Srividya Balasubramanian, Deanna A. Mele, Louise Bergeron, and Robert J. Sims III. "Targeting MYC dependence in cancer by inhibiting BET bromodomains." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108, no. 40 (2011): 16669–16674.

[0017] Banerjee C, Archin N, Michaels D, Belkina AC, Denis GV, Bradner J, Sebastiani P, Margolis DM, Montano M. BET bromodomain inhibition as a novel strategy for reactivation of HIV-1. *J Leukoc Biol*. 2012 Dec; 92 (6): 1147–54.

[0018] Li, Zichong, Jia Guo, Yuntao Wu, and Qiang Zhou. "The BET bromodomain inhibitor JQ1 activates HIV latency through antagonizing Brd4 inhibition of Tat-transactivation." *Nucleic Acids Research* 41, no. 1 (2013): 277–287.

[0019] Chung, Chun-wa, Hervé Coste, Julia H. White, Olivier Mirguet, Jonathan Wilde, Romain L. Gosmini, Chris Delves et al. "Discovery and characterization of small molecule inhibitors of the BET family bromodomains." *Journal of medicinal chemistry* 54, no. 11 (2011): 3827–3838.

[0020] Mirguet, Olivier, Yann Lamotte, Frédéric Donche, Jérôme Toum, Françoise Gellibert, Anne Bouillot, Romain Gosmini et al. "From ApoA1 upregulation to BET family bromodomain inhibition: Discovery of I-BET151." *Bioorganic & medicinal chemistry letters* (2012).

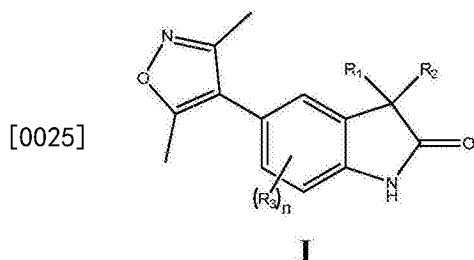
[0021] Nicholls, Stephen J., Allan Gordon, Jan Johansson, Christie M. Ballantyne, Philip J. Barter, H. Bryan Brewer, John J. P. Kastelein, Norman C. Wong, Marilyn R. N. Borgman, and Steven E. Nissen. "ApoA-I Induction as a Potential Cardioprotective Strategy: Rationale for the SUSTAIN and ASSURE Studies." *Cardiovascular drugs and therapy* (2012): 1–7.

[0022] David S. Hewings, Minghua Wang, Martin Philpott, Oleg Fedorov, Sagar Uttarkar, Panagis Filippakopoulos, Sarah Picaud, Chaitanya Vuppusetty, Brian Marsden, Stefan Knapp, Stuart J. Conway and Tom D. Heightman. 3,5-Dimethylisoxazoles Act As Acetyl-lysine-mimetic Bromodomain Ligands. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 6761–6770.

发明内容

[0023] 本发明提供了用于抑制 BRD4 和治疗与不期望 BRD4 活性相关的疾病的方法和化合物。

[0024] 在一个实施方案中, 本发明提供了式 I 的 BRD4 抑制剂或化合物、其立体异构体和其药用盐:



[0026] 其中

[0027] R^1 是氢、卤素、杂原子官能团或烃基,所述烃基选自C1-C8烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基和C6-C14芳基,其中每个烷基、烯基和炔基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代且任选含1至3个杂原子;

[0028] R^2 是杂原子官能团或烃基,所述烃基选自C1-C8烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基和C6-C14芳基,其中每个烷基、烯基和炔基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代且任选含1至3个杂原子;

[0029] R^3 是卤素、低级烷基、羟基、低级烷氧基或低级酰基;和

[0030] n 是0、1、2或3。

[0031] 本发明包括所记载的具体实施方案的所有组合,就如同每个组合已经被详尽地分开记载。

[0032] 在示例性具体实施方案中:

[0033] R^1 是卤素、 $-OR^4$ 或 $-NR^5R^6$ 或烃基,所述烃基选自C1-C8烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基和C6-C14芳基,其中每个烷基、烯基和炔基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代且任选含1至3个杂原子,其中 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立是H或烃基,所述烃基选自C1-C8烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基和C6-C14芳基,其中每个烷基、烯基和炔基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代且任选含有1至3个杂原子,或者 R^5 和 R^6 可与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烷基;或

[0034] R^1 是 $-OR^4$ 或 $-NR^5R^6$ 或烃基,所述烃基选自C3-C8环烷基、C5-C8环烯基和C6-C14芳基,其中每个烃基任选地被取代且任选含1至3个杂原子,其中 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立是H或烃基,所述烃基选自C1-C8烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基和C6-C14芳基,其中每个烷基、烯基和炔基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代且任选含有1至3个杂原子,或者 R^5 和 R^6 可与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烷基;或

[0035] R^1 是 $-OR^4$ 或 $-NR^5R^6$ 或C6-C14芳基,其中所述芳基是任选取代的且任选含1至3个杂原子,且 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立是H或烃基,所述烃基选自C1-C8烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基和C6-C14芳基,其中每个烷基、烯基和炔基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代且任选含有1至3个杂原子,或者 R^5 和 R^6 可与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烷基。

[0036] 在示例性具体实施方案中:

[0037] R^2 是 $-OR^4$ 或 $-NR^5R^6$ 或烃基,所述烃基选自C1-C8烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基和C6-C14芳基,其中每个烷基、烯基和炔基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代且任选含有1至3个杂原子,其中 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立是H或烃基,所述烃基选自C1-C8烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基和C6-C14芳基,其中每个烷基、烯基和炔基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代且任选含有1至3个杂原子,或者 R^5 和 R^6 可与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烷基;

或

[0038] R^2 是 $-NR^5R^6$ 或烃基,所述烃基选自C3-C8环烷基、C5-C8环烯基和C6-C14芳基,其中每个烃基任选地被取代且任选含1至3个杂原子,其中 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立是H或烃基,所述烃基选自C1-C8烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基和C6-C14芳基,其中每个烷基、烯基和炔基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代且任选含有1至3个杂原子,或者 R^5 和 R^6 可与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烃基;或

[0039] R^2 是 $-NR^5R^6$ 或C6-C14芳基,其中所述芳基是任选取代的且任选含1至3个杂原子,且 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立是H或烃基,所述烃基选自C1-C8烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基和C6-C14芳基,其中每个烷基、烯基和炔基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代且任选含有1至3个杂原子,或者 R^5 和 R^6 可与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烃基。

[0040] 在示例性具体实施方案中,本发明提供了表1、表2或实施例的化合物及其药用盐。

[0041] 在另一方面,本发明提供了取代的5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)二氢吡啶-2-酮BRD₄抑制剂,且在示例性具体实施方案中,所述抑制剂包含二氢吡啶的C3位置上的1或2个取代基,其中所述取代基独立是卤素、杂原子官能团或烃基,所述烃基选自C1-C8烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基和C6-C14芳基,其中每个烷基、烯基和炔基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代且任选含有1至3个杂原子。

[0042] 本发明还提供了具有BRD₄抑制活性的化合物,其在BRD₄时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)酶法测定中的IC₅₀为10 μ M或更小,该测定在化合物和四乙酰化组蛋白肽的混合物中使用从大肠杆菌(E.coli)中表达和纯化的具有N-端His标签的重组人BRD₄(1-477)布罗莫结构域。

[0043] 本发明还提供了药物组合物,其包含在单位剂量形式中的治疗有效量的本申请化合物及一种或多种药用载体。

[0044] 本发明还提供了组合,其包括治疗有效量的本申请化合物和其它有抗癌疗效的药物。

[0045] 本发明还提供了治疗与不期望BRD₄活性相关的疾病的方法,该方法包括给予有此需要的人有效量的本申请化合物、其N-氧化物或前药,其中所述疾病特别是癌症。

[0046] 本发明还提供了药物组合物,该药物组合物包含在单位剂量和可服用的形式中的本申请化合物,及诱导自体吞噬的方法;该方法包括给予有此需要的人有效量的本申请化合物或组合物。

[0047] 本发明还提供了本申请化合物作为药物的用途及本申请化合物在制备用于治疗与不期望BDR₄活性相关的疾病的药物中的用途。

具体实施方式

[0048] 本发明披露抑制BET结构域(如BRD₄)的新化合物。

[0049] 下面所要用到的单词,短语和符号具有如下所述的意义,除非在上下文中另外明确地指出其它含义。在说明书全文中,以下缩写和术语具有所指的意义:

[0050] 术语“烷基”是指选自具有1-18或1-12或1-6个碳原子的直链和支链的饱和烃基。烷基的实例包括甲基、乙基、1-丙基或正丙基(“n-Pr”)、2-丙基或异丙基(“i-Pr”)、1-丁基或正丁基(“n-Bu”)、2-甲基-1-丙基或异丁基(“i-Bu”)、1-甲基丙基或仲丁基(“s-Bu”)、1,

1-二甲基乙基或叔丁基("t-Bu")。烷基的其它实例包括选自1-戊基、n-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基和3,3-二甲基-2-丁基。

[0051] “低级烷基”具有1-8个,优选1-6个,更优选1-4个碳原子;低级烯基或炔基具有2-8个、2-6个或2-4个碳原子。

[0052] 术语“烯基”是指选自包含至少一个C=C双键且具有2-18个或2-12个或2-6个碳原子的直链和支链的烃基。烯基的实例可以选自乙烯基或乙炔基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、丙-1-烯基、丙-2-烯基、2-甲基-丙-1-烯基、丁-1-烯基、丁-2-烯基、丁-3-烯基、丁-1,3-二烯基、2-甲基-丁-1,3-二烯基、己-1-烯基、己-2-烯基、己-3-烯基、己-4-烯基和己-1,3-二烯基。

[0053] 术语“炔基”是指选自包含至少一个C≡C三键且具有2-18个或2-12个或2-6个碳原子的直链和支链的烃基。炔基的实例包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丁炔基、2-丁炔基和3-丁炔基。

[0054] 术语“环烷基”是指选自饱和的和部分不饱和的环状烃基的烃基,所述烃基包括单环的和多环(例如,二环和三环)的基团。例如,所述环烷基可以包含3-12个碳原子或3-8个碳原子或3-6个碳原子。更进一步例如,所述环烷基可为具有3-12个或3-8个或3-6个碳原子的单环基团。单环环烷基的实例包括环丙基、环丁烷基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基和环十二烷基。二环环烷基的实例包括具有7-12个环原子且排列成二环或排列成桥接二环的二环环烷基,所述二环选自[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环系,所述桥接二环选自二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷和二环[3.2.2]壬烷。所述环可以是饱和的或具有至少一个双键(例如,部分不饱和的),但并非完全共轭的,且并非如本申请所定义的芳族的。

[0055] 本申请中的术语“芳基”是指选自以下的基团:5-元和6-元的碳环芳族环,例如苯基;二环环系如7-12元二环环系,其中至少有一个环是碳环性质的和芳族性质的,所述二环环系选自例如萘,蒽满和1,2,3,4-四氢喹啉;和三环环系如10-15元三环环系,其中至少有一个环是碳环性质的和芳族性质的,如蒽。

[0056] 例如,所述芳基选自与5-至7-元环烷基环或杂环基环稠合的5-和6-元碳环芳族环,所述杂环基环任选包含至少一个选自N、O和S的杂原子,条件是如果所述碳环芳族环稠合有杂环,那么连接点在碳环芳族环上,以及如果所述的碳环芳族环与环烷基稠合,那么连接点可以在碳环芳族环或环烷基上。由取代的苯衍生物形成的而且在环原子上具有自由价键的二价基称为取代的亚苯基自由基。由名称以“-基”结尾的单价多环烃基衍生的二价自由基是通过在相应的单价自由基的名称加入“-亚基”而命名的,所述单价多环烃基是从具有自由价键的碳原子去除一个氢原子而获得的,例如具有两个连接点的萘基称为亚萘基。然而无论如何,芳基都不包括如下所定义的杂芳基或与杂芳基重叠。因此,如果一个或多个碳环芳族环与杂环芳族环稠合,所得的环系统为本说明书中所定义的杂芳基,而非芳基。

[0057] 本申请中的术语“卤素”或“卤代”是指F、Cl、Br或I。

[0058] 本申请中的术语“杂烷基”是指含有至少一个杂原子的烷基。

[0059] 本申请中的术语“杂芳基”是指选自以下的基团：

[0060] 5-至7-元芳族单环，其包含1、2、3或4选自N、O和S的杂原子，其余的环原子为碳；

[0061] 8-至12-元二环，其包含1、2、3或4选自N、O和S的杂原子，其余的环原子为碳，并且其中至少一个环是芳香族的，并且所述芳族环上存在至少一个杂原子；并且

[0062] 11-至14-元三环，其包含1、2、3或4选自N、O和S的杂原子，其余的环原子为碳，并且其中至少一个环是芳香族的，并且所述芳族环上存在至少一个杂原子。

[0063] 例如，所述杂芳基包括与5-至7-元环烷基环稠合的5-至7-元杂芳环。对于这样的其中仅一个环包含至少一个杂原子的稠合的二环杂芳基环系，连接点可以在杂芳环上或环烷基环上。

[0064] 当杂芳基上的S和O原子的总数超过1时，这些杂原子就不会相邻。在一些实施方案中，杂芳基上的S和O原子的总数不超过2。在一些实施方案中，杂芳环上S和O原子的总数不超过1。

[0065] 杂芳基的实例包括，但不限于（从优先指定为1的连接位置开始编号）吡啶基（例如2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基）、噌啉基、吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,4-咪唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑、四唑基、噻吩基、三嗪基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、酞嗪基、吡嗪基、哒嗪基、吡咯基、三唑基、喹啉基、异喹啉基、吡唑基、吡咯并吡啶基（例如1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基）、吡唑并吡啶基（例如1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基）、苯并噁唑基（例如苯并[d]噁唑-6-基）、蝶啶基、嘌呤基、1-氧杂-2,3-二唑基、1-氧杂-2,4-二唑基、1-氧杂-2,5-二唑基、1-氧杂-3,4-二唑基、1-硫杂-2,3-二唑基、1-硫杂-2,4-二唑基、1-硫杂-2,5-二唑基、1-硫杂-3,4-二唑基、呋呔基、苯并呋呔基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹噁啉基、二氮杂萘基、呋喃并吡啶基、苯并噻唑基（例如苯并[d]噻唑-6-基）、吲唑基（例如1H-吲唑-5-基）和5,6,7,8-四氢异喹啉。

[0066] 本申请中的术语“杂环的”或“杂环”或“杂环基”是指选自4-至12-元的单环、二环、三环的环，所述杂环是饱和的和部分不饱和的环，包含至少一个碳原子以及1、2、3或4个选自氧、氮和硫的杂原子。本申请中的“杂环”也指与5-、6-和/或7-元的环烷基、碳环芳族或杂芳环稠合的包含至少一个选自N、O和S的杂原子的5-至7-元杂环，条件是当所述杂环与碳环芳族环或杂芳环稠合时则连接点在所述杂环上，而且当所述杂环与环烷基稠合时则连接点可以是在环烷基或杂环上。

[0067] 本申请中的“杂环”也指包含至少一个选自N、O和S的杂原子的脂族螺环，条件是连接点在所述杂环上。所述环可以是饱和的或含有至少一个双键（也就是部分不饱和的）。所述杂环也可以被氧代取代。连接点可以是杂环上的碳原子或杂原子。杂环并非本申请所定义的杂芳基。

[0068] 杂环的实例包括，但不限于（从优先指定为1的连接位置编号）1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、2,4-咪唑烷基、2,3-吡唑烷基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基、2,5-哌嗪基、吡喃基、2-吗啉基、3-吗啉基、环氧乙烷基、氮杂环丙烷基、硫杂丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2-二硫杂环丁烷基、1,3-二硫杂环丁烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、硫吗啉基、氧杂硫杂环己烷基、哌嗪基、高哌嗪基、高哌啶基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、1,4-氧杂硫杂环己烷基、1,4-二氧杂环庚烷基、1,4-氧杂硫杂环

庚烷基、1,4-氮杂氧杂环庚烷基、1,4-二硫杂环庚烷基、1,4-硫杂氮杂环庚烷基和1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-二噻烷基(1,4-azathianyl)、氧杂氮杂萘基、二氮杂萘基、硫杂氮杂萘基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-吡咯啉基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊基、吡唑基、吡唑烷基、二噻烷基、二硫杂环戊基、吡唑基、咪唑基、嘧啶酮基、1,1-二氧化-硫吗啉基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基、氮杂二环[2.2.2]己基。取代的杂环基还包括被一个或多个氧代基团取代的环系,例如N-氧化哌啶基、N-氧化吗啉基、1-氧代-1-硫吗啉基和1,1-二氧化-1-硫吗啉基。

[0069] 取代基选自:卤素、-R'、-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、-SR'、卤素、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NR'-SO₂NR''、-NR''CO₂R'、-NH-C(NH₂)=NH、-NR'C(NH₂)=NH、-NH-C(NH₂)=NR'、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-NR''SO₂R'、-CN和-NO₂、-N₃、-CH(Ph)₂、全氟(C1-C4)烷氧基和全氟(C1-C4)烷基,取代基个数为0-3个,优选0、1或2个取代基。R'、R''和R'''各自独立选自氢、未取代的(C1-C8)烷基和杂烷基、未取代的芳基、取代有1-3个卤素的芳基、未取代的烷基、烷氧基或烷硫基,或芳基-(C1-C4)烷基。当R'和R''连接在相同的氮原子上时,它们可与氮原子一起形成5-、6-或7-元环。因此,-NR'R''包括1-吡咯烷基和4-吗啉基,“烷基”包括例如三卤代烷基(例如-CF₃和-CH₂CF₃),且当芳基是1,2,3,4-四氢化萘时,它可以被取代或未取代的(C3-C7)螺环烷基所取代。所述(C3-C7)螺环烷基可以按照本申请对“环烷基”所定义的方式被取代。

[0070] 优选的取代基选自:卤素、-R'、-OR'、=O、-NR'R''、-SR'、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR''CO₂R'、-NR'-SO₂NR''R'''、-S(O)R'、-SO₂R'、-SO₂NR'R''、-NR''SO₂R'、-CN和-NO₂,全氟(C1-C4)烷氧基和全氟(C1-C4)烷基,其中R'和R''如上所定义。

[0071] 本申请中的术语“稠环”是指多环环系,例如二环或三环环系,其中两个环仅共用两个环原子和一个化学键。稠环的实例可以包括稠合的二环环烷基环,例如排列成二环的具有7-12个环原子的稠合二环环烷基环,所述二环选自如上所述的[4,4]、[4,5]、[5,5]、[5,6]和[6,6]环环系;稠合二环芳环,例如如上所述的7-12元二环芳基环环系;稠合三环芳基环,例如如上所述的10-15元三环芳基环环系;稠合的二环杂芳环,例如如上所述的8-至12-元二环杂芳基环环系;稠合的三环杂芳基环,例如如上所述的11-至14-元三环杂芳基环环系;以及如上所述的稠合二环或三环杂环基环。

[0072] 本申请所述的化合物可以含有一个不对称中心,因而可以作为对映异构体存在。在本申请所述的化合物具有两个或更多个不对称中心的情况下,它们另外可以作为非对映异构体存在。对映异构体和非对映异构体属于广泛的立体异构体。所有这些可能的立体异构体例如大体上纯的拆分的对映异构体,其外消旋混合物,和非对映体混合物都包括在内。本申请所公开的所述化合物的全部立体异构体和/或其药用盐。除非另外的特别提到,否则提到的一种异构体适用于任何一种可能的异构体。无论何时同分异构组分未指明的,所有可能的同分异构体都包括在内。

[0073] 本发明中使用的术语“大体上纯的”意思是目标立体异构体所包含的任何其它的立体异构体的重量不超过35%,例如不超过30%,更进一步例如不超过25%,甚至例如不超过20%。在一些实施方案中,术语“大体上纯的”意思是目标立体异构体所包含的任何其它

立体异构体的重量不超过10%，例如不超过5%，例如不超过1%。

[0074] 当本发明所述的化合物包含烯属双键时，除非另外详细的说明，否则这些双键意在包括E和Z式几何异构体。

[0075] 本发明所述的一些化合物可以存在不同的氢原子连接点，被称为互变异构体。例如，包括羰基-CH₂C(O)-基团(酮式)的化合物可以经历互变异构形成羟基-CH=C(OH)-基团(烯醇式)。在可应用的情况下，单独的酮式和烯醇式以及其混合物也包括在内。

[0076] 将反应产物彼此分离，和/或者跟原料分开是有利的。每一步或一连串几步的目标产物通过本领域中常用的技术被分离和/或纯化(下文中使用分离)达到所需要的均匀度。代表性的分离技术包括多相提取，用一种溶剂或混合溶剂结晶，蒸馏，升华，或色谱法。色谱法可以涉及到许多方法，包括例如：反相和正相；分子筛，离子交换，高，中，低压液相色谱法和设备；小型分析(small scale analytical)；模拟流化床("SMB")和制备薄层或厚层层析法，和小型薄层和快速色谱技术。本领域技术人员可以使用最有可能实现所需分离的技术。

[0077] 非对映异构体的混合物可以利用它们物理化学的差异通过本领域公知的技术被分离成单独的非对映异构体，例如通过色谱法和/或分步结晶法。对映异构体能够如下分离：将对映异构体混合物与合适的光学活性化合物(例如，手性助剂如手性醇或Mosher酰氯)反应转化为非对映异构体的混合物，然后将非对映异构体分离，并将各个非对映异构体转化(如水解)为相应的纯对映异构体。对映异构体还能够用手性HPLC柱分离。

[0078] 单一的立体异构体(例如大体上纯的对映异构体)可以通过拆分外消旋混合物的方法获得，例如利用光学活性的拆分剂形成非对映体的方法(Eliel, E. 和 Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C.H., 等人."Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113 (3) (1975): pp. 283-302)。本发明的手性化合物的外消旋混合物可以通过任何适合的方法来分离，包括：(1) 与手性化合物形成离子的，非对映异构的盐，然后通过分步结晶或其它方法分离，(2) 与手性衍生试剂形成非对映异构化合物，分离非对映异构体以及转化成纯的立体异构体，(3) 直接在手性条件下分离大体上纯或富含的立体异构体。参见：Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993。

[0079] "药用盐"包括但不限于：无机酸盐，选自例如盐酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐和硝酸盐；也包括有机酸盐，选自例如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟基乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、链烷酸盐例如乙酸盐和H₂COO-(CH₂)_n-COOH的盐，其中n选自0至4。类似地，药学上可接受的阳离子的实例包括但不限于钠离子、钾离子、钙离子、铝离子、锂离子和铵根离子。

[0080] 另外，如果化合物以其酸加成盐的形式得到，则其游离碱形式可以通过对该酸式盐的溶液进行碱化来获得。相反地，如果产物是游离碱，则根据从碱化合物制备酸加成盐的常规操作，可以通过将所述游离碱溶于一种合适的有机溶剂中并且用酸处理所述溶液的方法制备加成盐(例如药学上可接受的加成盐)。本领域的普通技术人员将会认识到可以使用的、而无需过度劳动的各种合成方法来制备无毒的药学上可接受的加成盐。

[0081] "治疗(Treating)"、"治疗(treat)"、"治疗(treatment)"或者"缓解"是指将至少

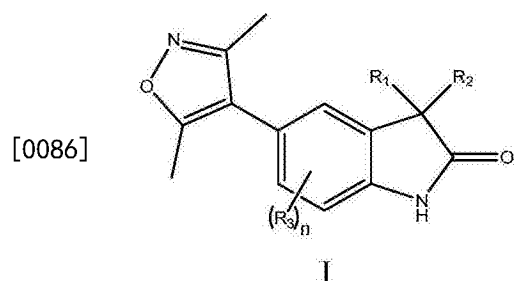
一种化合物和/或其至少一种立体异构体,和/或其至少一种药用盐施用至认识到有此需要的受试者,例如癌症受试者。

[0082] “有效量”是指本发明中的至少一种化合物和/或至少一种其立体异构体,和/或至少一种药用盐的量,该量能够有效地“治疗”受试者的疾病或病症,而且在一定程度上,引起正在寻求治疗的组织、系统、动物或人类的生物学或药学上的反应,所述量当给药时足以阻止待治疗的一种或多种病症或障碍的发展,或在一定程度上减轻所述一种或多种病症或障碍。治疗有效量将随所述化合物、待治疗的哺乳动物的疾病及其严重程度、年龄、体重等而有所不同。

[0083] 本申请所述的术语“至少一个取代基”包括,例如,1至4,例如1至3,进一步例如1至2个取代基。例如,本申请所述的“至少一个取代基 R^{16} ”包括1至4,例如1至3,进一步例如1至2个选自本申请所述的 R^{16} 列表中的取代基。

[0084] 本发明提供了抑制BRD4和治疗由不期望的BRD4活性引起的疾病(BRD4相关的疾病)的方法和组合物。

[0085] 本发明提供了一种式I化合物、其立体异构体和其药用盐:



[0087] 本发明包括所有列举的具体实施方案的组合,正如每个组合已经被详细地、单独地记载一样。

[0088] R^1 为氢、卤素、杂原子官能团或烃基,所述烃基选自C1-C8烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基和C6-C14芳基,其中每个烷基、烯基和炔基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代且任选含有1至3个杂原子。

[0089] 在具体实施方案中, R^1 为卤素,具体为F、Cl、Br或I。

[0090] 在具体实施方案中, R^1 为杂原子官能团,经杂原子例如氧、氮、磷或硫连接的官能团,包括羟基、烷氧基、芳基氧基、氨基、偶氮、氰基、硫氰基、过氧基、亚氨基、醛亚氨基(alimine)、异氰酸根,异氰酸酯基、硝酸根、腈、亚硝酸酯基、硝基、亚硝基、磷酸酯基、膦基、硫基(sulfide)、磺酰基、磺基或巯基,具体地 R^1 为 $-OR^4$ 或 $-NR^5R^6$,其中 R^4 、 R^5 和 R^6 各自独立地为氢或烃基,所述烃基选自C1-C8烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基和C6-C14芳基;其中每个烷基、烯基和炔基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代且任选含有1至3个杂原子。 R^5 和 R^6 可与它们所连接的原子一起形成任选取代的环烷基环。所述环的示例性实例包括含有1、2或3个氮杂原子和0、1、2或3个非氮杂原子的任选取代的3、4、5、6、7和8元环,包括咪唑烷(咪唑)、吡唑烷(吡唑)、噁唑烷(噁唑)、噻唑烷(噻唑)、哌啶基、吡咯烷基、哌嗪、吗啉、硫吗啉、三唑、噁二唑、噻二唑、二噻唑(dithiazole),等等。

[0091] 在具体实施方案中, R^1 是C1-C14烃基,具体为C1-C8烷基、C2-C8烯基、C2-C8炔基或C6-C14芳基,其中每个烷基、烯基和炔基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代且任选含有1至3个杂原子。在具体实施方案中, R^1 是C3-C8环烷基、C5-C8环烯基或C6-C14芳基,其中每个烃

基任选地被取代且任选含1-3个杂原子。

[0092] 示例的R¹部分包含羟基、氨基、苯基、3-氨基哌啶基、3-羟基哌啶基、羟甲基-、异丙基-甲氨基等。

[0093] R²为杂原子官能团或烃基,如对R¹所描述的。

[0094] 示例的R²部分包含环己基、苯基、噻吩、苯基-羟甲基-甲氨基、环己基-2-酮基、甲基羟甲基甲氨基、2-羟甲基-4-羟基吡咯烷基、2-羧基-4-羟基吡咯烷基、羟甲基-5-咪唑甲基-甲氨基、2-羟基丙胺,等。

[0095] R³是卤素;具体为卤化物,具体F、Cl或Br取代的低级烷基;羟基;低级烷氧基或低级酰基;实例包括F、Cl、Br、CH₃、CF₃、OCH₃和OC(=O)CH₃。在具体实施方案中,n等于0、1、2或3。

[0096] 本发明提供了表和实施例中的所有化合物,立体异构体和药用盐。

[0097] 在另一方面,本发明提供了取代的5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)二氢吡啶-2-酮BRD₄抑制剂。在示例性具体实施方案中,所述抑制剂包括二氢吡啶的C3位置上有1至2个取代基的化合物。这些取代基各自独立为杂原子,杂原子官能团或烃基,所述烃基选自C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基和C₆-C₁₄芳基,其中每个烷基、烯基和炔基是任选环化的,且每个烃基任选地被取代且任选含有1至3个杂原子。在具体的实施方案中,取代基选自式I中的R¹,R²和R³的那些。

[0098] 本发明的化合物、其立体异构体及其药学上接受的盐可单独用于治疗或者与至少一种其他治疗药物联合用于治疗。在一些实施方案中,化合物、其立体异构体及其药学上接受的盐可与至少一种额外的治疗试剂联合使用。至少一种另外的治疗试剂例如可以选自抗增殖、抗癌症和化疗试剂。本申请披露的化合物和/或药用盐可以与至少一种其它的治疗试剂以单一剂型给药或以不同的剂型给药。当以不同的剂型给药时,可以先给药至少一种其它的治疗试剂,同时或者随后给药本申请披露的化合物和/或药用盐。

[0099] “化疗试剂”是用于治疗癌症的化合物,而不论其作用机理。化疗试剂包括在“靶向治疗”和常规化疗中使用的化合物。合适的化疗试剂可以选自例如引起细胞凋亡的试剂;多聚核苷酸(如,核酶);多肽(如,酶);药物;生物模拟物;生物碱;烷基化试剂;抗肿瘤的抗生素;抗代谢物;激素;铂化合物;与抗癌药物,毒素,和/或者放射性核素缀合的单克隆抗体;生物应答调节剂(例如干扰素,例如IFN- α 和白细胞介素,例如IL-2);过继免疫治疗剂;造血生长因子;引起肿瘤细胞分化的试剂(如全反式-维甲酸);基因治疗试剂;反义治疗试剂和核苷;肿瘤疫苗;和一些血管再生抑制剂。

[0100] 化疗药物的实例包括厄洛替尼(特罗凯®、Genentech/OSI Pharm.);硼替佐米(万珂®、Millennium Pharm.);氟维司群(FASLODEX®、阿斯利康)、舒尼替尼(索坦®、辉瑞)、来曲唑(弗隆®、诺华);伊马替尼甲磺酸盐(格列卫®,诺华);PTK787/ZK 222584(诺华)、奥沙利铂(乐沙定®,赛诺菲);5-FU(5-氟尿嘧啶);亚叶酸钙;雷帕霉素(西罗莫司、RAPAMUNE®,惠氏公司);拉帕替尼(TYKERB®,GSK572016、葛兰素史克);洛那法尼(SCH 66336)、索拉非尼(多吉美®,拜耳);伊立替康(CAMPTOSAR®,辉瑞)和吉非替尼(易瑞沙®,阿斯利康);AG1478、AG1571(SU 5271、Sugen);烷基化试剂、如噻替派和CYTOXAN®环磷酰胺、烷基磺酸盐、例如白消安、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡;氮杂环丙烷、如benzodopa、卡波醌(carboquone)、meturedopa和uredopa;乙撑亚胺类(ethylenimines)和甲基氨基吡啶

类(methylamelamines)如六甲蜜胺、三亚胺嗪(triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲蜜胺;番荔枝内酯(如布拉它辛(bullatacin)和布拉它辛酮(bullatacinone));喜树碱(例如合成类似物托泊替康)、苔藓抑素;callystatin;CC-1065和其阿多来新、卡折来新、比折来新的合成类似物;cryptophycins(如cryptophycin 1和cryptophycin 8);多拉司他汀;duocarmycin和其合成类似物、如KW-2189和CB1-TM1;eleutherobin;pancratistatin;sarcodictyin;spongistatin;氮芥、如苯丁酸氮芥、萘氮芥(chlomaphazine)、氯磷酰胺(chlorophosphamide)、雌氮芥、异环磷酰胺、氮芥、氧化氮芥盐酸盐、马法兰、新恩比兴(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼氮芥(prednimustine)、三芥环磷酰胺、尿嘧啶氮芥;亚硝基脲如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀(ranimustine);抗生素如烯二炔类抗生素(如卡里奇霉素如卡里奇霉素gammaII和卡里奇霉素omegaII (Angew Chem.Intl.Ed.Engl. (1994) 33:183-186);dynemicin,例如dynemicin A;二膦酸盐、如氯膦酸盐;埃斯培拉霉素;和新制癌菌素发色团、以及相关的生色烯二炔类抗生素的发色团、aclacinomysins、放线菌素(actinomycin)、authramycin、重氮丝氨酸、博莱霉素、放线菌素C(cactinomycin)、carabycin、洋红霉素(caminomycin)、嗜癌霉素(carzinophilin)、色霉素(chromomycinis)、放线菌素D(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、阿霉素®(多柔比星)、吗啉代-阿霉素、氰基吗啉代-阿霉素、2-吡咯啉子基-多柔比星和去氧阿霉素)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素如丝裂霉素C、霉酚酸、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycins)、培洛霉素、泊非霉素(porfiromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑菌素、链脲菌素、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司、净司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢产物如氨甲喋呤和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物如二甲叶酸(denopterin)、氨甲喋呤、蝶罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物如环胞苷、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷(6-azauridine)、卡莫氟、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、脱氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷;雄激素、如卡普睾酮(calusterone)、屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、环硫雄醇、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯;抗肾上腺素如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂如亚叶酸(frolic acid);醋葡萄糖内酯;醛磷酰胺苷;氨基酮戊酸;恩尿嘧啶(eniluracil);安吡啶;bestrabucil;比生群(bisantrene);伊达曲杀(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);脱癬秋水仙碱(demecolcine);地吡醌(diaziquone);elformithine;依利醋铵(elliptinium acetate);埃博霉素;依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明(lonidainine);美登木素生物碱(maytansinoids)、如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocins);米托胍脲(mitoguazone);米托蒽醌;mopidanmol;nitraerine;喷司他丁;苯来美特(phenamet);吡柔比星;洛索蒽醌(losoxantrone);鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙基酰肼;甲基苄肼;PSK®多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene, Oreg.);雷佐生(razoxane);根霉素(rhizoxin);sizofuran;锗螺胺(spirogermanium)、细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);三(2-氯乙基)胺;单端孢素(如T-2毒素、verracurin A、漆斑菌素A(roridin A)和anguidine);氨基甲酸乙酯;长春地

辛;氮烯咪胺、甘露醇氮芥;二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);胍血生(pipobroman);gacytosine;阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;塞替派;紫杉烷类、例如、TAXOL®(紫杉醇;Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE®(Cremophor-free)、紫杉醇的白蛋白工程化纳米颗粒制剂(American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.)、和泰索帝®(doxorubicin; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France);chlorambucil;健择®(吉西他滨)、6-巯代鸟嘌呤;巯基嘌呤、氨甲喋呤、铂类似物、如顺铂、卡铂;长春花碱;依托泊苷(etoposide) (VP-16);异环磷酰胺;米托蒽醌;长春新碱;诺维本®(长春瑞滨);米托蒽醌(novantrone);替尼泊苷;依达曲沙(edatrexate);道诺霉素;氨基蝶呤;卡培他滨(XELODA®);伊班膦酸钠;CPT-11;拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMF0);类视色素如视黄酸;任何上述药物的药用盐、酸和衍生物。

[0101] “化疗试剂”也可以选自,例如:(i)能够调控或者抑制激素作用于肿瘤的抗激素类试剂、例如抗雌激素和选择性雌激素受体调控剂(SERMs)、包括、例如它莫昔芬(包括NOLVADEX®;柠檬酸它莫昔芬)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、keoxifene、LY117018、奥那司酮和FARESTON®(柠檬酸toremifene);(ii)抑制芳香酶的芳香酶抑制剂、其能够调节雌激素在肾上腺中的生成、例如4(5)-咪唑、氨鲁米特、MEGASE®(醋酸甲地孕酮)、AROMASIN®(依西美坦;辉瑞)、formestane、法倔唑、RIVISOR®(伏氯唑)、FEMARA®(来曲唑;诺华)和ARIMIDEX®(anastrozole;阿斯利康);(iii)抗雄激素例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林(leuprolide)和戈舍瑞林;和曲沙他滨(troxacitabine、一个1,3-二噁烷核苷胞嘧啶类似物);(iv)蛋白激酶抑制剂;(v)脂酶抑制剂;(vi)反义寡核苷酸、它们能抑制信号传导通路中基因的表达、这些基因引起一些变异细胞的增殖、例如PKC- α , Raf和H-Ras;(vii)核酶例如VEGF表达抑制剂(如,ANGIOZYME®)和HER2表达抑制剂;(viii)疫苗如基因治疗疫苗、如ALLOVECTIN®、LEUVECTIN®和VAXID®;PROLEUKIN® rIL-2;拓扑异构酶I抑制剂、如LURTOTECAN®;ABARELIX®rmRH;(ix)抗血管生成试剂例如贝伐单抗(AVASTIN®, Genentech);和(x)上面提到的药物的药用盐、酸及类似物。

[0102] “化疗试剂”也可以选自例如有疗效的抗体例如阿仑单抗(CamPATH)、贝伐单抗(AVASTIN®, Genentech);西妥昔单抗(ERBITUX®, Imclone);帕尼单抗(VECTIBIX®, Amgen)、利妥昔单抗(RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec)、帕妥珠单抗(OMNITARG®, 2C4, Genentech)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN®, Genentech)、托西莫单抗(Bexxar, Corixa)和抗体药物缀合物、吉妥珠单抗奥唑米星(MYLOTARG®, Wyeth)。

[0103] 具有潜在化疗试剂疗效的人源化单克隆抗体可以和本发明的化合物、其立体异构体及其药用盐联合用药,所述人源化单克隆抗体例如选自:阿仑单抗、阿泊珠单抗、阿塞珠单抗、atlizumab、bapineuzumab、贝伐单抗、莫比伐单抗(bivatuzumab mertansine)、莫坎妥单抗(cantuzumab mertansine)、西利单抗(cedelizumab)、赛妥珠单抗注射液、cidfusituzumab、cidtuzumab、达利珠单抗、依库丽单抗(eculizumab)、依法利珠单抗、依帕

珠单抗 (epratuzumab)、厄利珠单抗 (erlizumab)、泛维珠单抗 (felvizumab)、芳妥单抗 (fontolizumab)、吉妥珠单抗奥唑米星、奥英妥单抗 (inotuzumab ozogamicin)、易普利姆玛 (ipilimumab)、拉贝单抗 (labetuzumab)、林妥珠单抗、马妥珠单抗 (matuzumab)、美泊利单抗、莫维单抗 (motavizumab)、motovizumab、那他珠单抗、尼妥珠单抗、nolovizumab、numavizumab、ocrelizumab、奥马珠单抗、帕利珠单抗、帕考珠单抗 (pascolizumab)、pecfusituzumab、pectuzumab、帕妥珠单抗、培克单抗 (pexelizumab)、ralivizumab、雷珠单抗、瑞利单抗 (reslivizumab)、reslizumab、resyvizumab、罗维珠单抗 (rovelizumab)、卢利珠单抗 (ruplizumab)、西罗珠单抗 (sibrotuzumab)、希普利珠单抗 (siplizumab)、索土珠单抗、替他珠单抗、他单抗 (tacatuzumab tetraxetan)、他度珠单抗 (tadocizumab)、他利珠单抗、特非单抗 (tefibazumab)、托珠单抗、托利单抗 (toralizumab)、曲妥珠单抗、tucotuzumab celmoleukin、tucosituzumab、umavizumab、乌单抗 (urtoxazumab) 和维西珠单抗 (visilizumab)。

[0104] 本申请还提供了一种组合物,其包含本发明化合物、其立体异构体及其药用盐,和至少一种药学上可接受的载体。

[0105] 所述组合物包含本发明化合物、其立体异构体及其药用盐,所述组合物可以用各种已知的方式给药,例如口服、外涂、直肠给药、非肠道给药、吸入喷雾或者通过植入型药盒,尽管在任何给定的情况下最适合的给药途径取决于具体的受试者、给药活性成分的疾病的性质和严重程度。本申请使用的术语“非肠道给药”包括皮下、皮内、静脉内、肌肉内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或者输液技术。本申请所公开的组合物可方便地以单位剂量的形式,并且由任何在本领域中公知的方法制备。

[0106] 本发明化合物、其立体异构体及其药用盐可以以固体剂型形式口服给药,例如胶囊、药片、片剂、糖衣片、颗粒剂和粉剂,或者以液体剂型口服给药,例如酞剂、糖浆、乳剂、分散剂和混悬剂。本申请披露的化合物、其立体异构体及其药用盐也可以非肠道给药,用无菌的液体剂型,例如分散剂,混悬剂或者溶液即。本发明化合物、其立体异构体及其药用盐也可以用其它的剂型来给药例如:软膏、乳膏、滴剂、局部用药的透皮贴剂或者粉末,以眼用溶液或悬浮液的形式例如滴眼液,进行眼部用药,用喷雾或者粉末组合物的形式吸入或者鼻腔给药,或者以乳膏,软膏,喷剂,栓剂的形式进行直肠或阴道给药。

[0107] 也可以使用包含本申请披露的化合物和/或者其药用盐和粉末状载体,例如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、硬脂酸等的明胶胶囊。相似的稀释剂可以用来压片。药片和胶囊都可以制成缓释产品用于在一段时间里持续释放药物。压制的片剂可以用糖包衣或者薄膜包衣以遮蔽令人不愉快的味道,同时保护片剂隔绝空气,或者肠溶包衣可以选择性地在胃肠道里溶解。

[0108] 用于口服的液体剂型可进一步包括至少一种选自着色剂和矫味剂的物质,用来提升患者的接受度。

[0109] 通常,水、合适的油、盐溶液、葡萄糖水溶液 (glucose) 及相关的糖溶液和二醇类物质例如丙二醇或者聚乙二醇都可以是非肠道给药溶液的合适载体的实例。非肠道给药的溶液可包含本专利所述的至少一种化合物的水溶性盐,至少一种合适的稳定剂,及在必要情况下至少一种缓冲物。抗氧化剂例如亚硫酸氢钠,亚硫酸钠,或者抗坏血酸,单独或者联用,都可以为合适的稳定剂的实例。柠檬酸及其盐和乙二胺四乙酸钠也可以作为合适的稳定剂

的实例。除此之外,非肠道给药溶液可以进一步包含至少一种防腐剂,选自,例如苯扎氯胺、对羟基苯甲酸甲基酯和丙基酯和氯丁醇。

[0110] 药学上可接受的载体可以选自,例如能和组合物中的活性成分兼容(在一些具体的实例中,可以稳定活性成分)和不会对待治疗的受试者有害的载体。例如,增溶剂例如环糊精(能够和本申请披露的至少一种化合物和/或者至少一种药用盐形成具体的,更易溶的复合物)可以用作药用辅料来递送活性成分。其它载体的实例包括胶状二氧化硅,硬脂酸镁,纤维素,十二烷基硫酸钠,和色素例如D&C黄色10号。合适的药学上可接受的载体在Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol中已有描述,可以用作本技术领域的标准文本。

[0111] 本申请披露的化合物、其立体异构体及其药用盐可以进一步在体内测定中用于检验在治疗BRD4相关的疾病中的疗效。例如,本申请披露的至少一种化合物和/或者其至少一种药用盐可以对患有BRD4相关的疾病的动物(例如小鼠模型)给药,进而评价它的治疗效果。在一个或者多个这种试验中得到阳性结果可以有效地增强科学知识库,进而有效地显示所测试的化合物和/或者盐的实用性。基于这些结论,也可以确定对动物例如人的给药剂量和给药途径。

[0112] 对于吸入式给药方式,本申请披露的化合物的化合物、其立体异构体及其药用盐可以方便地从压缩器或者喷雾器中以气溶胶喷雾的形式递送。本申请披露的本发明化合物、其立体异构体及其药用盐也可以以一定剂型的粉末或者在喷射干粉吸入器装置辅助下吸入粉末组合物的形式递送。定量剂量吸入喷雾器(MDI)是典型的吸入式递送系统,可以将本申请披露的本发明化合物、其立体异构体及其药用盐制成在至少一种推进物例如选自碳氟化合物和烃类化合物中的悬浮液或者溶液。

[0113] 对于眼部给药,眼用制剂可以用适量重量百分比的本申请披露的本发明化合物、其立体异构体及其药用盐在合适的眼用载体中的溶液或者悬浮液来制成,使得本申请披露的本发明化合物、其立体异构体及其药用盐与眼球表面保持足够时间的接触,从而能让化合物渗透到眼睛的角膜和内部区域。

[0114] 用于给药本申请披露的本发明化合物、其立体异构体及其药用盐的有用药用剂型包括但不限于,硬和软明胶胶囊,药片,肠外注射剂,和口服悬浮液。

[0115] 给药剂量和许多因素相关,例如受试者的年龄,健康程度和体重,疾病的程度,同时治疗的种类,若有的话,治疗的频率和期望的效果。总的来说,活性成分的日用剂量是可以变化的,例如可以0.1至2000毫克/每天。例如,10-500毫克一天一次或者多次可能达到期望的效果。

[0116] 在一些实施方案中,大量的单位胶囊可以如下制备:每个标准的两段式硬明胶胶囊用,例如100毫克粉末形式的本申请披露的本发明化合物、其立体异构体及其药用盐,150毫克乳糖,50毫克纤维素,和6毫克硬脂酸镁填充。

[0117] 在一些实施方案中,本发明化合物、其立体异构体及其药用盐和可消化的油,例如大豆油、棉籽油或者橄榄油的混合物,可以通过主动置换泵入明胶的方式制备或者注入来形成包含100毫克活性成分的软明胶胶囊。该胶囊被清洗和干燥。

[0118] 在一些实施方案中,大量的药片可以通过常规操作制备,每个剂量单位包含,例如,100毫克本发明化合物、其立体异构体及其药用盐,0.2毫克胶体二氧化硅,5毫克硬脂酸

镁,275毫克微晶纤维素,11毫克淀粉和98.8毫克硬脂酸镁。合适的包衣可以用于提高适口性或者延迟吸收。

[0119] 在一些实施方案中,适用于注射给药的胃肠外组合物,可以通过在10%体积的丙二醇中搅拌1.5%重量的本申请披露的化合物和/或其至少一种对映体、非对映异构体或者其药用盐来制备。该溶液用注射用水配制到预期体积,再灭菌。

[0120] 在一些实施方案中,可制备用于口服给药的水性悬浮液。例如,每5毫升的水性悬浮液中含有100毫克微细分散的本发明化合物、其立体异构体及其药用盐,100毫克羧甲基纤维素钠,5毫克苯甲酸钠,1克山梨醇溶液U.S.P.和0.025毫升香草醛。

[0121] 当本发明化合物、其立体异构体及其药用盐与至少一种其它的治疗试剂分步或者一起给药时,通常可以使用同样的剂型。当药物以物理组合形式给药时,剂型和给药途径的选择取决于组合药物的相容性。因此术语“同时给药”可以理解为包含至少两种试剂同时或者按顺序给药,或者以固定剂量的至少两种活性成分的组合物给药。

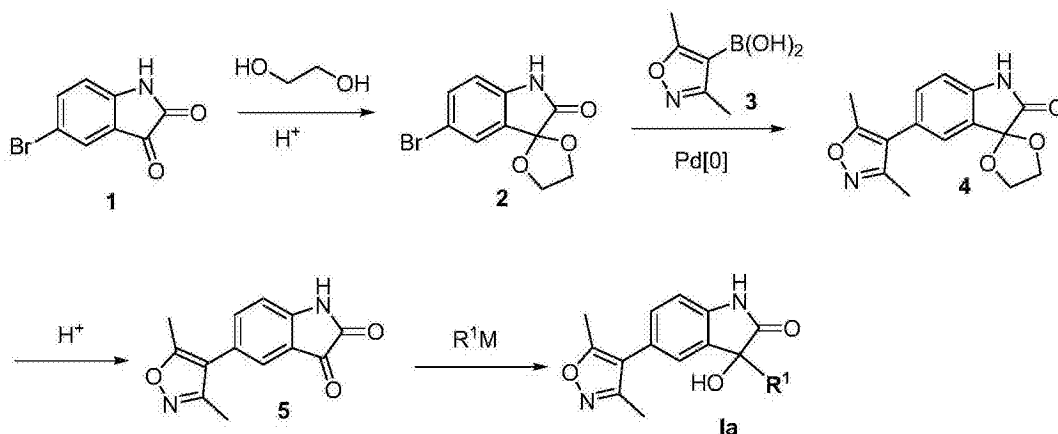
[0122] 本申请披露的化合物、其立体异构体及其药用盐可以以单一活性成分给药或者和至少一种第二种活性成分,例如,选自公知的用于治疗BRD4相关疾病的其他活性成分联用。

[0123] 应当理解的是,本申请所述的实施例和实施例仅仅是出于列举说明的目的,本领域技术人员可以据此进行各种修饰或改变,并且这些修饰和改变均包括在本申请的主旨和范围内及所附权利要求的保护范围之内。本申请中所引证的所有公开出版物、专利和专利申请的全部内容均引入本申请作为参考,其用于所有目的。

[0124] 化合物制备的一般反应方案

[0125] 本发明的化合物,立体异构体和药用盐可由(a)市售的原料制备;(b)按文献描述的操作制备的已知原料;(c)本发明的方案和实验操作中描述的新中间体。在合成本发明的化合物中,为了提高合成所需化合物的收率,合成步骤的顺序可以有所变动。化合物和/或药用盐可由市售的原料和本发明制备的原料合成。下面的方案描述了一些本申请披露的化合物的制备方法。

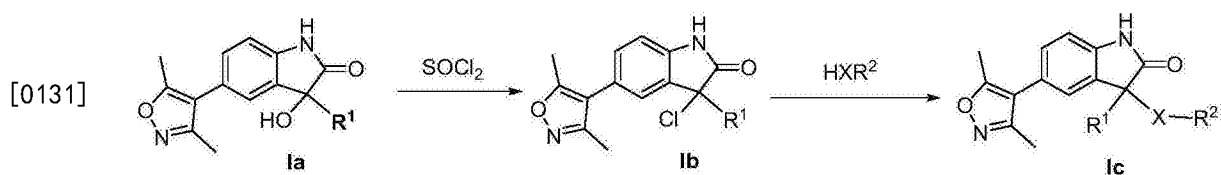
[0126] 方案I



[0128] 在该方案中,将市售的5-溴吲哚-2,3-二酮1转化为缩酮中间体2,然后和硼酸3进行Suzuki偶联反应,由此产生的缩酮保护中间体4在本领域已知标准操作条件下脱去保护基,得到中间体5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)二氢吲哚-2,3-二酮。在本领域已知的标准条件下,该关键中间体5和有机金属试剂(如格氏试剂)进行加成反应,生成式Ia化合物

[0129] 方案II描述了制备一些本申请公开的化合物(Ib)和(Ic)的方法。

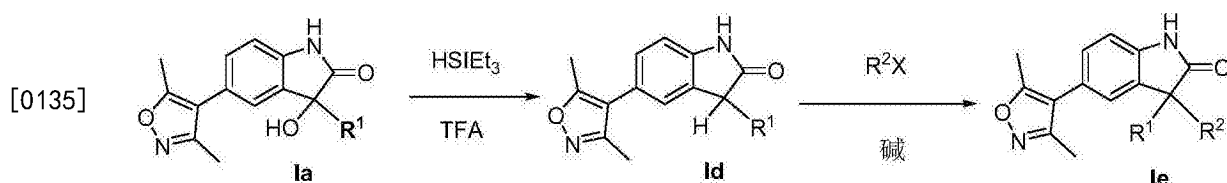
[0130] 方案II



[0132] 在该方案中,在本领域已知的标准条件下,使化合物(Ia)和氯化亚砷反应,得到中间体Ib,接着用胺或羟基置换氯,得到式Ic的化合物。

[0133] 方案III描述了制备一些本申请公开的化合物(Id)和(Ie)的方法。

[0134] 方案III

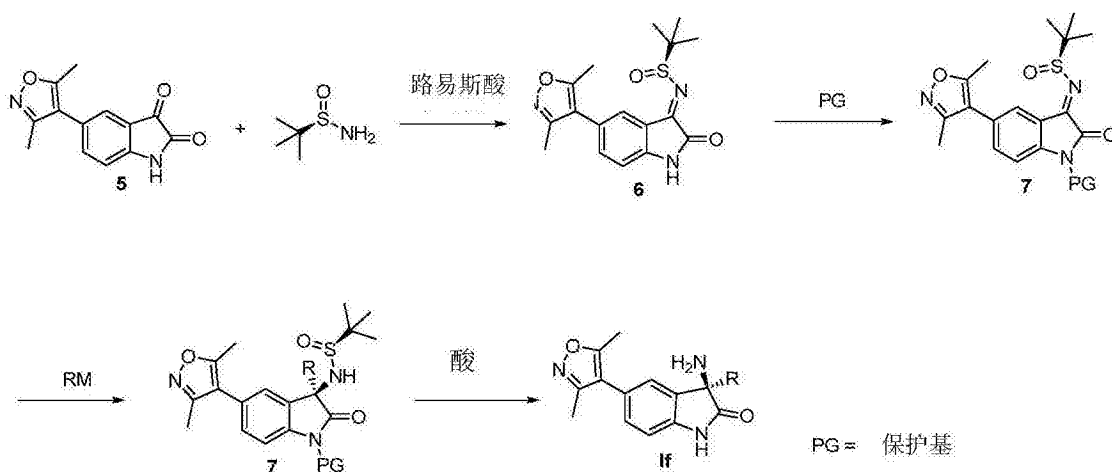


[0136] 在该方案中,在本领域已知的标准条件下,化合物(Ia)中的羟基用三乙基硅烷在酸性条件例如和三氟乙酸下还原,接着对中间体(Id)进行烷基化反应,得到式Ie的化合物。

[0137] 方案IV描述了制备一些本申请公开的化合物(If)的方法。

[0138] 方案IV

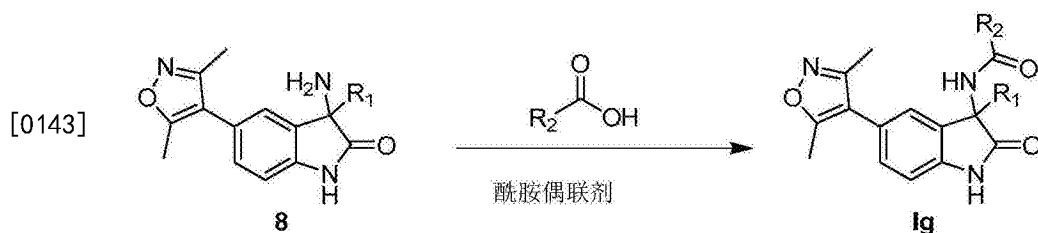
[0139]



[0140] 在该方案中,将(R)-2-甲基丙烷-2-磺酰亚胺在路易斯酸条件下引入至5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)二氢吡啶-2,3-二酮中,得到中间体6,然后在本领域已知的条件下,进行氨基保护,得到中间体7。接着在本领域已知的标准条件下,对关键中间体7与有机金属试剂(如格式试剂)进行加成反应,在本领域已知酸性条件下脱去保护基,得到式If的化合物。

[0141] 方案V描述了制备一些本申请公开的化合物(Ig)的方法。

[0142] 方案V



[0144] 在该方案中,在本领域已知标准酰胺偶联条件下,使化合物8与酸缩合,得到式Ig的化合物。

[0145] 实施例

[0146] 下述实施例的目的是纯粹示例性的,不应该以任何方式进行限制。虽然已经努力确保所使用的数据(例如,量,温度等)的准确性,但一些实验误差和偏差在所难免。除非另有说明,温度是摄氏温度。试剂购自Sigma-Aldrich公司,阿法埃莎(Alfa Aesar),或TCI等商业供应商,并且这些试剂可直接使用无需进一步纯化,除非另有说明。

[0147] 除非另有说明,下列反应在无水溶剂中,氮气或氩气的正压下或使用干燥管进行;反应瓶上装有橡胶隔膜,以便通过注射器加入底物和试剂;玻璃器皿烘干和/或加热干燥。

[0148] 除非另有说明,下列反应在无水溶剂中,氮气或氩气的正压下或使用干燥管进行;反应瓶上装有橡胶隔膜,以便通过注射器加入底物和试剂;玻璃器皿烘干和/或加热干燥。

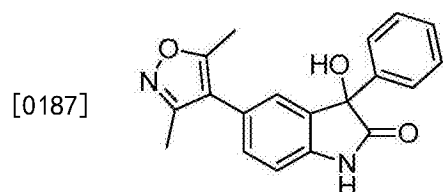
[0149] 除非另有说明,柱色谱纯化在具有硅胶柱的Biotage系统上进行(制造商:Dyax公司),或使用二氧化硅seppak筒(Waters),或是采用预装填硅胶柱,在Teledyne Isco combiflash纯化系统进行。

[0150] 核磁数据(^1H NMR)使用Varian设备于400MHz运行。核磁数据使用的溶剂有 CDCl_3 、 CD_2Cl_2 、 CD_3OD 、 D_2O 、 d_6 -DMSO、 d_6 -丙酮或 $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$,以四甲基硅烷(0.00ppm)为基准或以残留溶剂为基准(CDCl_3 :7.25ppm; CD_3OD :3.31ppm; D_2O :4.79ppm; d_6 -DMSO:2.50ppm; d_6 -acetone:2.05; $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$:2.05)。当标明峰形多样性时,以下简写表示不同峰形:s(单峰)、d(双重峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、qn(五重峰)、sx(六重峰)、m(多重峰)、br(宽峰)、dd(双双重峰)、dt(双三重峰)。如果给出了耦合常数,则以Hertz(Hz)为单位。

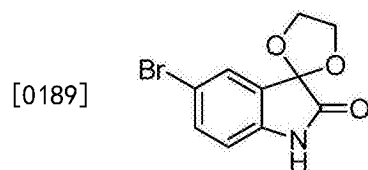
[0151] 缩略语:

[0152]	AcOH	醋酸
[0153]	Aq	水溶液
[0154]	Brine	饱和氯化钠水溶液
[0155]	Bn	苄基
[0156]	BnBr	苄基溴
[0157]	(Boc) $_2$ O	一缩二碳酸二叔丁基酯
[0158]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0159]	Dppf	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
[0160]	DBU	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一烷-7-烯
[0161]	DIEA或DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0162]	DMAP	4-N,N-二甲氨基吡啶
[0163]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0164]	DMSO	二甲基亚砷

- [0165] EtOAc 乙酸乙酯
 [0166] EtOH 乙醇
 [0167] Et₂O或ether 乙醚
 [0168] Et₃N 三乙胺
 [0169] HATU 0-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒四氟磷
 [0170] 酸盐
 [0171] HPLC 高效液相色谱
 [0172] IPA 2-丙醇
 [0173] i-PrOH 异丙醇
 [0174] ms或MS 质谱
 [0175] PE 石油醚
 [0176] PPA 多聚磷酸
 [0177] p-TSA 对甲苯磺酸
 [0178] Rt 保留时间
 [0179] Rt或rt 室温
 [0180] TBAF 四丁基氟化铵
 [0181] TBSCl 叔丁基二甲基氯化硅
 [0182] TFA 三氟乙酸
 [0183] THF 四氢呋喃
 [0184] TLC 薄层色谱
 [0185] 实施例1:合成化合物1.1至1.34
 [0186] 化合物1.1



[0188] 步骤1:5'-溴螺[[1,3]二氧杂戊环-2,3'-二氢吡啶]-2'-酮

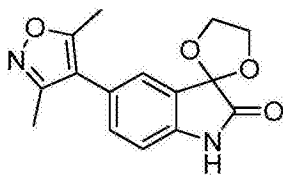


[0190] 使用Dean-Stark装置,使5-溴二氢吡啶-2,3-二酮(226g,1.0mol,1eq.)、乙二醇(186g,3.0mol,3eq.)、对甲苯磺酸(30g,0.16mol,16mol%)和甲苯(1500mL)磁力搅拌溶液回流过夜。在5-溴二氢吡啶-2,3-二酮全部消耗后,加入EtOAc(1500mL)和水(1000mL),除去过量的二醇。水层用EtOAc(500mL)萃取两次。收集有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并且减压浓缩。将所生成的浅黄色固体用乙醚洗涤,得到期望的化合物,得到淡黄色固体(236g,87%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ_H10.56(s,1H),7.31-7.33(m,2H),6.93(d,J=8.0Hz,1H),4.27-4.35(m,4H),2.35(s,3H),2.18(s,3H)。MS(ESI)m/e[M+1]⁺270,272。

[0191] 步骤2:5'-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)螺[[1,3]二氧杂戊环-2,3'-二氢吡啶]-2'-

酮

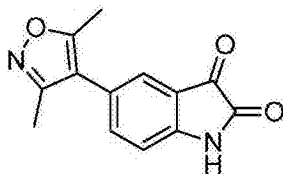
[0192]



[0193] 将3,5-二甲基异噁唑-4-基硼酸 (159g, 1.13mol)、[1,1'-二(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (23.6g, 29mmol)、5'-溴螺[[1,3]二氧杂戊环-2,3'-二氢吡啶]-2'-酮 (236g, 0.87mol) 和Na₂CO₃ (184g, 1.7mol) 在二噁烷/H₂O (1200mL/300mL) 中的混合物加热至110℃, 保持12h。混合物经硅藻土垫过滤, 真空浓缩。将粗产物溶解在CH₂Cl₂ (2L) 中, 然后加入己烷 2L, 将混合物再次过滤, 真空浓缩有机相, 得到目标产物 (150g, 60%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.56 (s, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 6.93 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.27-4.35 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 287。

[0194] 步骤3: 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)二氢吡啶-2,3-二酮

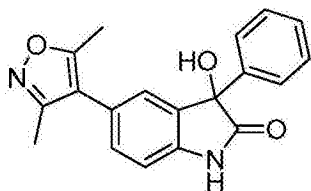
[0195]



[0196] 将化合物5'-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)螺[[1,3]二氧杂戊环-2,3'-二氢吡啶]-2'-酮 (150g, 0.52mol)、乙酸 (10mL) 和浓HCl溶液 (300mL) 的溶液加热至90℃。1小时后, 将混合物倾倒入冰水中, 过滤收集期待的化合物5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)二氢吡啶-2,3-二酮, 用水、EtOH和EtOAc洗涤, 得到目标化合物 (115g, 92%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ_H 11.14 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 243。

[0197] 步骤4: 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-苯基二氢吡啶-2-酮

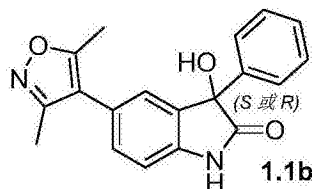
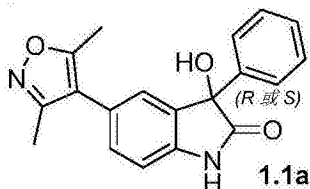
[0198]



[0199] 将5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)二氢吡啶-2,3-二酮 (24.2g, 0.1mol) 溶于无水THF (400mL) 中, 冷却至0℃, 接着滴加2.0M PhMgBr于THF (110mL, 220.0mmol) 中的溶液。移除冰浴, 将反应混合物在氮气气氛下搅拌30分钟, 此时TLC分析表明起始物质完全消耗。反应混合物用饱和NH₄Cl (100mL) 水溶液猝灭, 用EtOAc萃取 (3×100mL)。合并的有机层用饱和NaHCO₃ (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 过滤并且真空浓缩。残余物经高真空排气, 得到粗制的醇 (30g, 94%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.50 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 6H), 7.09 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.71 (brs, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 321。

[0200] 化合物1.1a和1.1b

[0201]



[0202]

手性 AD HPLC 中保留时间短的异构体

手性 AD HPLC 中保留时间长的异构体

洗脱体系: 己烷/EtOH=4/1

洗脱体系: 己烷/EtOH=4/1

[0203] 外消旋混合物1.1a和1.1b的各对映异构体使用制备型HPLC在Chiralpak AD上使用25%2-丙醇/己烷作为洗脱体系而分离的。对映体过量如下确定:使用HPLC在Chiralpak AD上采用25%2-丙醇/己烷作为洗脱体系(流速为1.0mL/min)。洗脱出的第一对映异构体的保留时间为5.8min,洗脱出的对映异构体的保留时间为7.4min。这两个化合物的光谱性质与化合物1相同。

[0204] 下述化合物,即化合物1.2至1.29采用相应的格氏试剂以与对化合物1.1相同的操作步骤而合成的。

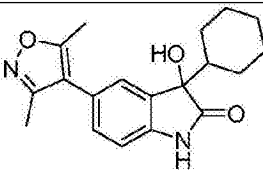
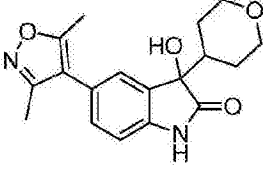
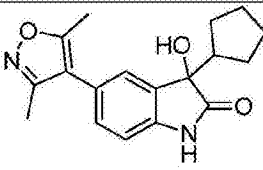
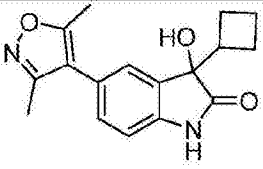
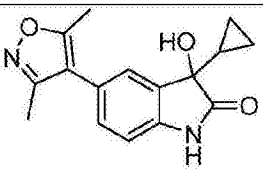
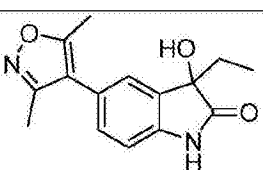
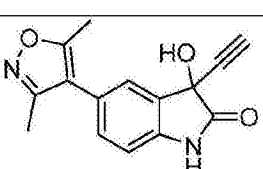
[0205]

#	名称	¹ H NMR 数据 LC/MS m/z (M+1)	结构
1.2	3-(4-氯苯基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.53 (s, 1H), 7.23-7.53 (m, 5H), 7.07 (s, 1H) 6.96 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 355.	
1.3	3-(3-氯苯基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.61 (s, 1H), 7.11-7.44 (m, 5H), 7.02 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 355.	
1.4	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-氟苯基)-3-羟基二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.05 (s, 1H), 7.12-7.35 (m, 6H), 7.00 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 339.	
1.5	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-对甲苯基二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.53 (s, 1H), 7.14-7.32 (m, 6H), 7.04 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 335.	
1.6	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-氟-3-甲基苯基)-3-羟基二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.51 (s, 1H), 7.00-7.28 (m, 6H), 6.73 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 353.	

1.7	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-邻甲苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.66 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 6.72-7.26 (m, 7H), 2.27 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 335.	
1.8	3-(3,4-二氟苯基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.60 (s, 1H), 7.28-7.43 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 6.93-7.02 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 357.	
1.9	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-(4-甲氧基苯基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.45 (s, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 351.	
1.10	3-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.45 (s, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> =8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 381.	
1.11	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-(萘-1-基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.81 (s, 1H), 7.85-7.93 (m, 4H), 7.25-7.44 (m, 4H), 6.93-7.10 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 371.	
1.12	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-(苯基乙炔基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.69 (s, 1H), 7.28-7.46 (m, 6H), 7.18 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 345.	
1.13	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-(3-甲基噻吩-2-基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.60 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.96-6.97 (m, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.88 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 341.	
1.14	3-环庚基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.34 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.91-2.10 (m, 2H), 1.71-1.73 (m, 1H), 1.23-1.53 (m, 9H), 0.80-	

[0206]

[0207]

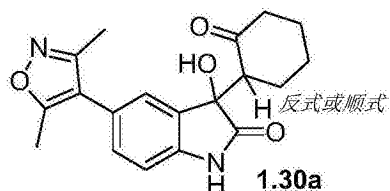
		0.85 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 327.	
1.15	3-环己基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基二氢吲哚-2-酮	(DMSO-d ₆) δ 10.26 (s, 1H), 7.14-7.17 (m, 2H), 6.83 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.48-1.83 (m, 6H), 1.02-1.09 (m, 4H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 327.	
1.16	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)二氢吲哚-2-酮	(DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 7.20-7.22 (m, 2H), 6.89 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.78-3.87 (m, 1H), 3.19-3.21 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.02-2.04 (m, 1H), 1.60-1.63 (m, 1H), 1.36-1.40 (m, 2H), 1.05-1.09 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 329.	
1.17	3-环戊基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基二氢吲哚-2-酮	(DMSO-d ₆) δ 10.28 (s, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35-2.36 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.21-1.64 (m, 8H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 313.	
1.18	3-环丁基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基二氢吲哚-2-酮	(DMSO-d ₆) δ 10.27 (s, 1H), 7.20-7.21 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 2.60-2.61 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03-2.27 (m, 2H), 1.59-1.77 (m, 4H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 299.	
1.19	3-环丙基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基二氢吲哚-2-酮	(DMSO-d ₆) δ 10.28 (s, 1H), 7.18-7.21 (m, 2H), 6.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.10-1.19 (m, 1H), 0.13-0.57 (m, 4H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 285.	
1.20	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙基-3-羟基二氢吲哚-2-酮	(DMSO-d ₆) δ 10.33 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.77-1.84 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.6 Hz 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 273.	
1.21	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-乙炔基-3-羟基二氢吲哚-2-酮	(DMSO-d ₆) δ 10.64 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 269.	

[0208]

1.22	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-(丙-1-炔基)二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.56 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.81 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 283.	
1.23	3-烯丙基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.34 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.03-5.55 (m, 1H), 4.94-4.98 (m, 2H), 2.57-2.59 (m, 1H), 2.48-2.50 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 285.	
1.24	3-(丁-3-烯基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.36 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.68-5.69 (m, 1H), 4.85-4.92 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.84-1.88 (m, 4H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 285.	
1.25	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-(戊-4-烯基)二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (s, 1H), 7.21-7.32 (m, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.66-5.72 (m, 1H), 4.88-4.95 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.85-1.90 (m, 4H), 1.00-1.19 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 312.	
1.26	3-叔丁基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.25 (s, 1H), 7.17-7.20 (m, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 0.97 (s, 9H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 301.	
1.27	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-异丙基二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (s, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.08-2.12 (m, 1H), 0.98 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 0.68 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 287.	
1.28	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-(2-甲基烯丙基)二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.33 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 2.50-2.66 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.46 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 299.	
1.29	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-(3-苯基丙基)二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.32 (s, 1H), 7.06-7.22 (m, 7H), 6.88 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.25-1.42 (m, 4H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 363.	

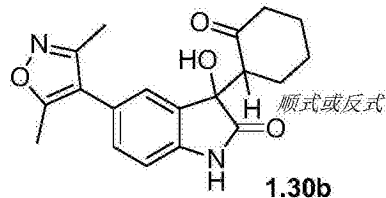
[0209] 化合物1.30a和1.30b

[0210]



正相色谱中保留时间短的异构体

洗脱体系: PE/EtOAc=1/1



正相色谱中保留时间长的异构体

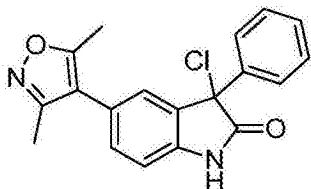
洗脱体系: PE/EtOAc=1/1

[0211] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-(2-氧代环己基)二氢吡啶-2-酮

[0212] 将5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)二氢吡啶-2,3-二酮(242mg, 1.0mmol)溶于MeOH(20ml)中,添加环己酮(196mg, 2.0mmol)和二甲胺(0.4mmol),然后将反应混合物在室温搅拌4小时。此后,将反应混合物真空浓缩,残余物经色谱柱纯化,得到两种异构体(第一异构体50mg, 14.7%;第二异构体30mg, 8.8%,以及混合物100mg, 29.3%)。保留时间短的异构体(50mg, 14.7%): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.25 (s, 1H), 7.29 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.84 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.32-3.41 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 5H), 2.19 (s, 3H), 1.98-2.06 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 2H), 1.44-1.64 (m, 2H), MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 341.0; 保留时间长的异构体(30mg, 8.8%): ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.31 (s, 1H), 7.16-7.20 (m, 2H), 6.88 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.08-3.12 (m, 1H), 2.59-2.62 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29-2.35 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.77-2.00 (m, 4H), 1.62-1.68 (m, 1H), 1.42-1.50 (m, 1H), MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 341。

[0213] 化合物1.31

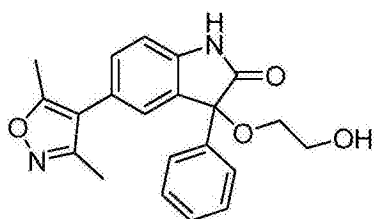
[0214]

[0215] 3-氯-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮

[0216] 在0℃,向5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-苯基二氢吡啶-2-酮(30g, 0.094mol)于THF(300mL)的溶液中,加入吡啶(40mL),接着加入SOCl₂(20mL)。将反应混合物在0℃搅拌0.5h,添加饱和氯化铵溶液(50mL)猝灭。有机层用饱和氯化铵洗涤(2x 50mL)。合并的水层用CH₂Cl₂(200mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤。滤液经真空浓缩,得到目标化合物(25g, 79%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11.11 (s, 1H), 7.37-7.53 (m, 6H), 7.08 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。

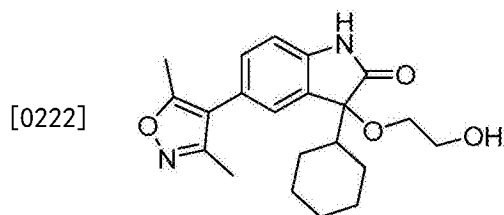
[0217] 化合物1.32

[0218]

[0219] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-羟基乙氧基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮

[0220] 将30mg (0.088mmol) 3-氯-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮和139mg (0.176mmol) 吡啶溶于5ml THF中。在添加54mg (0.88mmol) 乙-1,2-二醇之后,将反应溶液在室温搅拌5小时。然后,溶液用水稀释。水相用2×25mL EtOAc萃取。合并的有机相用NaHCO₃水溶液洗涤,用水洗涤,然后干燥,并且真空浓缩。所生成的残余物经制备型TLC纯化(洗脱体系:己烷/EtOAc=1/1),得到产物(5mg,15%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.77 (s, 1H), 7.32-7.35 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.65 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.23-3.52 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺365。

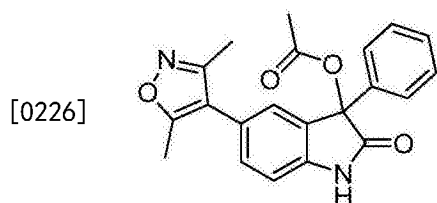
[0221] 化合物1.33



[0223] 3-环己基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-羟基乙氧基)二氢吡啶-2-酮

[0224] 化合物3-环己基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-羟基乙氧基)二氢吡啶-2-酮根据化合物1.32的操作合成。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.59 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.92 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.49 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.37-3.43 (m, 2H), 2.93-3.13 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.82-1.90 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 4H), 0.94-1.15 (m, 4H), 0.74-0.78 (m, 1H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺365。

[0225] 化合物1.34

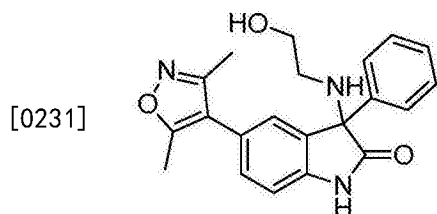


[0227] 乙酸5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吡啶-3-基酯

[0228] 向3-氯-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮(50mg, 0.15mmol)于二噁烷(2mL)中的溶液中,加入乙酸钠(90mg, 1.1mmol),将反应混合物在85℃搅拌6h,然后添加饱和氯化铵溶液(10mL)猝灭。有机层用CH₂Cl₂ (2×20mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,然后过滤。滤液经真空浓缩,得到粗产物,然后经制备型TLC纯化(洗脱体系:己烷/EtOAc=1/1),得到产物(20mg, 37%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.78 (s, 1H), 7.33-7.38 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 7.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺363。

[0229] 实施例2:合成化合物2.1-2.58

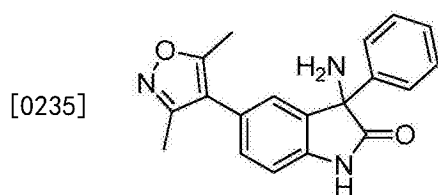
[0230] 化合物2.1



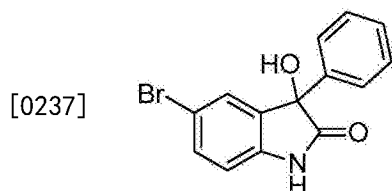
[0232] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-羟基乙氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮

[0233] 将34mg (0.1mmol) 3-氯-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮和86mg (10mmol) 2-氨基乙醇溶于THF (5mL) 中,将反应溶液在室温搅拌16h。接着,用水稀释溶液。水相用CH₂Cl₂ (2×10mL) 萃取。合并的有机相用NaHCO₃水溶液和水洗涤,干燥并且真空浓缩。所生成的残余物经硅胶色谱纯化(洗脱体系:EtOAc/MeOH=50/1),得到产物(20mg, 55%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.67 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.18-7.34 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 6.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.51 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.40-3.42 (m, 2H), 2.96-2.99 (m, 1H), 2.40-2.42 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.27-2.29 (m, 1H), 2.17 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 364.

[0234] 化合物2.2

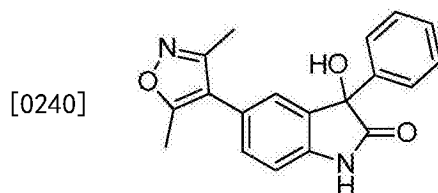


[0236] 步骤1:5-溴-3-羟基-3-苯基二氢吡啶-2-酮



[0238] 在0℃,向5-溴二氢吡啶-2,3-二酮(94g,416mmol,1.0eq)于THF (1L) 中的混合物中,滴加苯基氯化镁于THF中的溶液(2.0M,500mL,1.0mol,2.4eq),将反应混合物在室温搅拌2小时。然后,用饱和NH₄Cl水溶液猝灭混合物,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,除去溶剂,得到粗产物。然后将粗产物在PE/EA中搅拌1小时,过滤收集固体,空气干燥,得到77g (产率61%) 产物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.57 (s, 1H), 7.42-7.45 (dd, 1H, J=8.4, 2.0Hz), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.20-7.21 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.87-6.89 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.78 (s, 1H)。

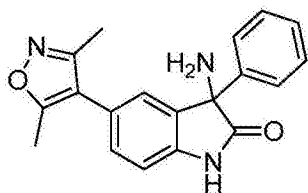
[0239] 步骤2:5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-苯基二氢吡啶-2-酮



[0241] 在氮气气氛下,将3,5-二甲基异噁唑-4-基硼酸(28g,200mmol,1.5eq)、[1,1'-二(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (4.5g,6.1mmol,0.05eq)、5-溴-3-羟基-3-苯基二氢吡啶-2-酮(40g,132mmol,1.0eq)和Na₂CO₃ (45g,425mmol,3.2eq)于二噁烷/H₂O (500mL/120mL) 中的混合物回流加热5h。在冷却后,加入500mL EA,混合物经硅藻土垫过滤,滤液用盐水洗涤(500mL×2),经Na₂SO₄干燥,浓缩,经硅胶纯化,得到产物27.7g (产率65.6%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.51 (s, 1H), 7.25-7.34 (m, 6H), 7.10 (m, 1H), 6.99-7.01 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.72 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 321。

[0242] 步骤3:3-氨基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基二氢吲哚-2-酮

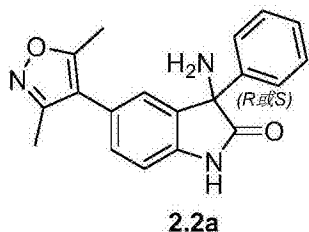
[0243]



[0244] 在氮气气氛下,在-15℃至-20℃的温度,向5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-苯基二氢吲哚-2-酮 (21g, 65.6mmol, 1.0eq) 于THF (300mL) 中的溶液中,滴加吡啶 (30mL) 和SOCl₂ (15mL),将混合物在-15℃至-20℃的温度搅拌20分钟,用盐水 (50mL) 猝灭,用盐水 (300mLx2) 洗涤,有机相经浓缩,得到17.5g粗产物。将粗产物溶于NH₃/MeOH (7M, 200mL) 中,在室温搅拌2小时。然后真空除去溶剂,得到粗产物,将其溶于EA (200mL) 中,用水 (100mL) 洗涤,然后盐水 (100mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩,得到15g粗产物,将其经硅胶纯化,得到8.5g (产率40%) 产物,为白色固体。¹H NMR (DMSO-d₆) δ_H 10.53 (s, 1H), 7.39-7.41 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.29-7.33 (t, 2H, J=8.0Hz), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.98-7.00 (d, 1H, J=8.0Hz), 2.75 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)

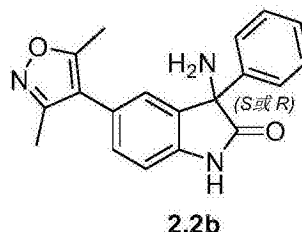
[0245] 化合物2.2a和2.2b

[0246]



手性 ASH HPLC 中保留时间短的异构体

洗脱体系: CO₂/MeOH/DEA=70/30/0.1



手性 ASH HPLC 中保留时间长的异构体

洗脱体系: CO₂/MeOH/DEA=70/30/0.1

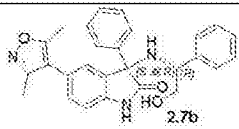
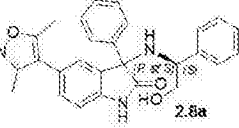
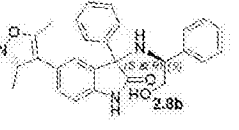
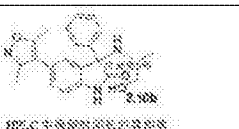
[0247] 外消旋混合物2.2a和2.2b的各对映异构体使用制备型HPLC在CHIRALPAKASH上使用CO₂/MeOH/DEA=70/30/0.1作为洗脱体系而分离的。对映体过量如下确定:使用HPLC在CHIRALPAK ASH上采用CO₂/MeOH/DEA=60/40/0.1 (v/v/v) 作为洗脱体系(流速为2.0mL/min)。洗脱出的第一对映异构体的保留时间为4.84min, (DMSO-d₆) δ_H 10.53 (s, 1H), 7.20-7.41 (m, 6H), 7.13 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 2.71 (br s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); 以及洗脱出的另一种对映异构体的保留时间为6.91min, (DMSO-d₆) δ_H 10.53 (s, 1H), 7.20-7.41 (m, 6H), 7.13 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 2.71 (br s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 320。

[0248] 下述化合物,即化合物2.3至2.37由相应的试剂开始,以类似于化合物2.1所述的操作合成。

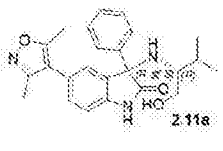
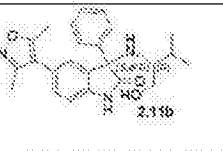
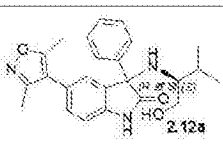
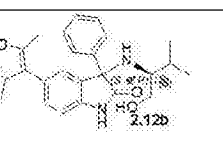
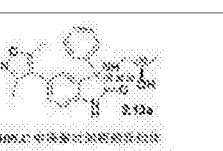
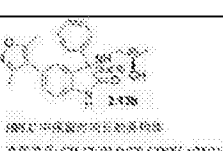
[0249]

#	名称	¹ H NMR 数据 LC/MS <i>m/z</i> (M+1)	结构
2.3	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基-3-(哌啶-1-基)-二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.64 (s, 1H), 7.22-7.49 (m, 7H), 6.95 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 2.45-2.50 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.36-1.48 (m, 6H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 388.	
2.4	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-羟基哌啶-1-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 10.65 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.31-7.19 (m, 3H), 6.96 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 4.52 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.12-2.41 (m, 8H), 1.66-1.70 (s, 2H), 1.37-1.40 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 404.	
2.5	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-甲基哌啶-1-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 10.69 (s, 1H), 7.23-7.50 (m, 7H), 6.97 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 2.49-2.50 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.34-2.35 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 403.	
2.6	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-吗啉代-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 10.74 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.24-7.38 (m, 5H), 6.97 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 3.56 (s, 4H), 2.49 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 390.	
2.7a	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((R)-2-羟基-1-苯基乙氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 10.22 (s, 1H), 7.45 - 7.48 (m, 2H), 7.21 - 7.33 (m, 4H), 7.06 - 7.16 (m, 6H), 6.87 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 4.83 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.59 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 440.	正相色谱中保留时间短的异构体 洗脱体系: FCM/MeOH=100/1~20/1

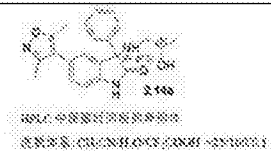
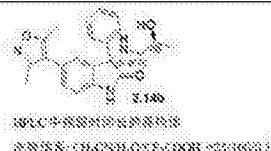
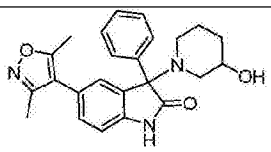
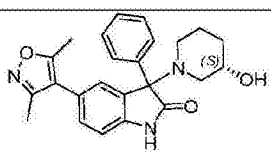
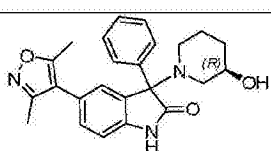
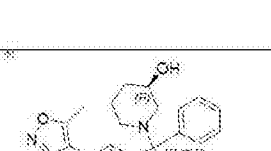
[0250]

2.7b	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((R)-2-羟基-1-苯基乙氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 10.75 (s, 1H), 7.49 - 7.52 (m, 2H), 7.25 - 7.36 (m, 3H), 6.90 - 7.08 (m, 6H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.89 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.50 (m, 2H), 3.33 - 3.44 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 440.	 正相色谱中保留时间长的异构体 洗脱体系: DCM/MeOH=100/1-20/1
2.8a	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((R)-2-羟基-1-苯基乙氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 10.22 (s, 1H), 7.45 - 7.48 (m, 2H), 7.21 - 7.34 (m, 4H), 7.06 - 7.14 (m, 6H), 6.87 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.82 (bs, 1H), 3.56 - 3.59 (m, 1H), 3.37 - 3.43 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 440.	 正相色谱中保留时间短的异构体 洗脱体系: DCM/MeOH=100/1-20/1
2.8b	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((S)-2-羟基-1-苯基乙氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 10.81 (s, 1H), 7.50 - 7.53 (m, 2H), 7.27 - 7.38 (m, 3H), 7.07 - 7.09 (m, 2H), 6.94 - 7.02 (m, 4H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.25 (bs, 2H), 3.39 - 3.57 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.94 (s, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 440.	 正相色谱中保留时间长的异构体 洗脱体系: DCM/MeOH=100/1-20/1
2.9a	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 10.65 (s, 1H), 7.45 - 7.47 (m, 2H), 7.22 - 7.32 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.16 - 3.22 (m, 1H), 3.02 - 3.09 (m, 1H), 2.65 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.79 - 1.84 (m, 1H), 0.93 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 378.	 HPLC中保留时间短的异构体 洗脱体系: CH ₃ CN/0.1%CF ₃ COOH=20/100/1
2.9b	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 10.66 (s, 1H), 7.43 - 7.46 (m, 2H), 7.22 - 7.33 (m, 5H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.25 - 3.30 (m, 1H), 3.12 - 3.18 (m, 1H), 2.90 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 0.73 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 378.	 HPLC中保留时间长的异构体 洗脱体系: CH ₃ CN/0.1%CF ₃ COOH=20/100/1
2.10a	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((R)-1-羟基丙-2-基氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 10.64 (s, 1H), 7.44 - 7.47 (m, 2H), 7.22 - 7.32 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.16 - 3.21 (m, 1H), 3.04 - 3.09 (m, 1H), 2.65 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.47 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 0.92 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). MS (ESI) <i>m/e</i> [M+1] ⁺ 378.	 HPLC中保留时间短的异构体 洗脱体系: CH ₃ CN/0.1%CF ₃ COOH=20/100/1
2.10b	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((R)-1-羟基丙-2-基氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 10.66 (s, 1H), 7.43 - 7.46 (m, 2H), 7.22 - 7.33 (m, 5H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.25 - 3.30 (m, 2H), 3.12 - 3.18 (m, 1H), 2.90 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 0.73 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). MS (ESI)	 HPLC中保留时间短的异构体 洗脱体系: CH ₃ CN/0.1%CF ₃ COOH=20/100/1

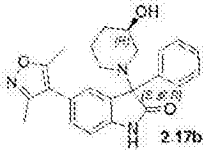
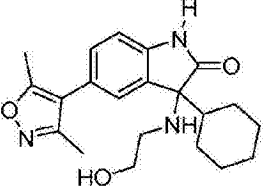
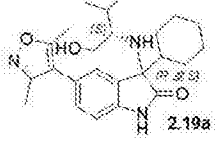
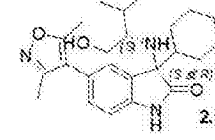
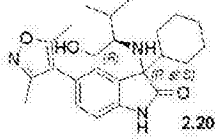
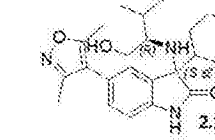
[0251]

		m/e [M+1] ⁺ 378.	
2.11a	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((R)-1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO-d ₆) δ _H 10.56 (s, 1H), 7.46 - 7.49 (m, 2H), 7.24 - 7.33 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.09 - 3.16 (m, 2H), 2.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.24 - 2.30 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.79 - 1.84 (m, 1H), 0.89 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 406.	 正相色谱中保留时间短的异构体 洗脱体系: DCM/MeOH=100/1~20/1
2.11b	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((R)-1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO-d ₆) δ _H 10.75 (s, 1H), 7.47 - 7.50 (m, 2H), 7.19 - 7.34 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.37 - 3.43 (m, 1H), 2.29 - 3.35 (m, 1H), 2.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 - 2.21 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.66 - 1.72 (m, 1H), 0.80 (d, J = 7.2 Hz, 6H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 406.	 正相色谱中保留时间长的异构体 洗脱体系: DCM/MeOH=100/1~20/1
2.12a	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO-d ₆) δ _H 10.57 (s, 1H), 7.46 - 7.49 (m, 2H), 7.23 - 7.34 (m, 5H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.09 - 3.17 (m, 2H), 2.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 - 2.29 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.77 - 1.86 (m, 1H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 406.	 正相色谱中保留时间短的异构体 洗脱体系: DCM/MeOH=100/1~20/1
2.12b	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO-d ₆) δ _H 10.75 (s, 1H), 7.47 - 7.50 (m, 2H), 7.19 - 7.34 (m, 4H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.37 - 3.43 (m, 1H), 2.29 - 3.35 (m, 1H), 2.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.15 - 2.20 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.65 - 1.73 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 6H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 406.	 正相色谱中保留时间长的异构体 洗脱体系: DCM/MeOH=100/1~20/1
2.13a	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((R)-2-羟基丙基氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO-d ₆) δ _H 10.64 (s, 1H), 7.44 - 7.46 (m, 2H), 7.23 - 7.34 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.62 - 3.66 (m, 1H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 - 2.33 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10 - 2.16 (m, 1H), 1.06 (d, J = 5.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 378.	 正相色谱中保留时间短的异构体 洗脱体系: CH₂Cl₂/MeOH=100/1~20/1
2.13b	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((R)-2-羟基丙基氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO-d ₆) δ _H 10.69 (s, 1H), 7.44 - 7.47 (m, 2H), 7.22 - 7.34 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.62 - 3.66 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 4.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 - 2.31 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.05 - 2.08 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 378.	 正相色谱中保留时间长的异构体 洗脱体系: CH₂Cl₂/MeOH=100/1~20/1

[0252]

2.14a	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((S)-2-羟基丙基氨基)-3-苯基二氢吲哚-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.64 (s, 1H), 7.45 - 7.47 (m, 2H), 7.25 - 7.44 (m, 4H), 7.20 (s 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.60 - 3.66 (m, 1H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 - 2.33 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.11 - 2.15 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 378.	 2.14a 正相色谱中保留时间短的异构体 流动相: CH ₃ CN/H ₂ O = 40/60
2.14b	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((S)-2-羟基丙基氨基)-3-苯基二氢吲哚-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.68 (s, 1H), 7.44 - 7.47 (m, 2H), 7.22 - 7.34 (m, 4H), 7.16 (s 1H), 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.61 - 3.67 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 4.0 Hz 5.2 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.03 - 2.09 (m, 1H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 378.	 2.14b 正相色谱中保留时间长的异构体 流动相: CH ₃ CN/H ₂ O = 40/60
2.15	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(3-羟基哌啶-1-基)-3-苯基二氢吲哚-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.66-10.67 (m, 1H), 7.48 - 7.50 (m, 2H), 7.21 - 7.36 (m, 5H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.55-4.57 (m, 1H), 3.34-3.49 (m, 1H), 2.76-2.79 (m, 1H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.36-2.37 (m, 3H), 2.19 - 2.22 (m, 3H), 1.78-2.13 (m, 3H), 1.55-1.58 (m, 1H), 1.39-1.42 (m, 1H), 1.02-1.05 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 404.	
2.16	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((S)-3-羟基哌啶-1-基)-3-苯基二氢吲哚-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.68 (m, 1H), 7.48 - 7.50 (m, 2H), 7.22 - 7.36 (m, 5H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.55-4.58 (m, 1H), 3.32 - 3.46 (m, 1H), 2.76-2.79 (m, 1H), 2.57-2.60 (m, 1H), 2.36-2.37 (m, 3H), 2.19 - 2.20 (m, 3H), 1.78-2.13 (m, 3H), 1.55-1.57 (m, 1H), 1.36-1.42 (m, 1H), 1.02-1.05 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 404.	
2.17	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((R)-3-羟基哌啶-1-基)-3-苯基二氢吲哚-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.68 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 2H), 7.21-7.37 (m, 5H), 6.95-6.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.55-4.58 (m, 1H), 3.40-3.52 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.55-2.63 (m, 1H), 2.37-2.38 (m, 3H), 2.19-2.20 (m, 3H), 1.91-2.17 (m, 2H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.35-1.46 (m, 1H), 0.99-1.10 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 404.	
2.17a	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((R)-3-羟基哌啶-1-基)-3-苯基二氢吲哚-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.68 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.21-7.37 (m, 5H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 2.75-2.81 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.16-2.20 (m, 1H), 1.91-1.97 (m, 1H), 1.76-1.84 (m, 1H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.35-1.46 (m, 1H), 0.99-1.10 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 404.	 2.17a 正相色谱中保留时间短的异构体 流动相: CH ₃ CN/H ₂ O = 40/60

[0253]

2.17b	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((R)-3-羟基哌啶-1-基)-3-甲基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.68(s, 1H), 7.50 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.23-7.37 (m, 5H), 6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.56(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.43-3.52 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 2.57-2.62(m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.00-2.14 (m, 1H), 1.76-1.83 (m, 1H), 1.53-1.61 (m, 1H), 1.33-1.42 (m, 1H), 1.00-1.10 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 404.	 正相色谱中保留时间长的异构体 洗脱体系: DCM/MeOH=36/1
2.18	3-环己基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-羟基乙氨基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.49 (s, 1H), 7.26 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.34-3.38 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.31-2.33 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.97-2.06 (m, 2H), 1.34-1.57 (m, 5H), 0.73-1.15 (m, 6H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 370.	
2.19a	3-环己基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.39 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.00-3.03 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (s, 2H), 1.87 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 1.55-1.72 (m, 6H), 0.91-1.16 (m, 4H), 0.81 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.6-0.74 (m, 4H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 412.	 正相色谱中保留时间短的异构体 洗脱体系: DCM/MeOH=50/1
2.19b	3-环己基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((S)-1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.47 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.27-3.31 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.05-2.13 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.42-1.73 (m, 6H), 0.87-1.18 (m, 4H), 0.71 (t, $J=7.6$ Hz, 6H), 0.50-0.61 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 412.	 正相色谱中保留时间长的异构体 洗脱体系: DCM/MeOH=50/1
2.20a	3-环己基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((R)-1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.39 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 1.87 (d, $J=12$ Hz, 1H), 1.55-1.74 (m, 6H), 0.88-1.16 (m, 4H), 0.81 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.70-0.74 (m, 4H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 412.	 正相色谱中保留时间短的异构体 洗脱体系: DCM/MeOH=50/1
2.20b	3-环己基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((R)-1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.47 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.27-3.31 (m, 1H), 3.15-3.20 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.05-2.10 (m, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.42-1.73 (m, 6H), 0.87-1.18 (m, 4H), 0.71 (t, $J=7.6$ Hz, 6H), 0.51-0.61 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 412.	 正相色谱中保留时间长的异构体 洗脱体系: DCM/MeOH=50/1

[0254]

2.21	3-环己基-5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-((S)-2-羟基丙基氨基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.40-10.62 (m, 1H), 7.11-7.21 (m, 2H), 6.87-6.90 (m, 1H), 4.30-4.47 (m, 1H), 3.51-3.52 (m, 1H), 2.36-2.38 (m, 3H), 2.09-2.20 (m, 4H), 1.54-1.89 (m, 6H), 0.90-1.01 (m, 6H), 0.65-0.71 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 384.	
2.22	3-环己基-5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-((R)-2-羟基丙基氨基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.40-10.42 (m, 1H), 7.11-7.21 (m, 2H), 6.88-6.90 (m, 1H), 4.30-4.47 (m, 1H), 3.51-3.52 (m, 1H), 2.36-2.38 (m, 3H), 2.11-2.20 (m, 4H), 1.58-1.89 (m, 6H), 0.90-1.09 (m, 6H), 0.66-0.72 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 384.	
2.23	3-环己基-5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.41-10.43 (m, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 6.88-6.91 (m, 1H), 4.22-4.423 (m, 1H), 2.91-3.10 (m, 2H), 2.16-2.38 (m, 8H), 1.91-1.94 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 5H), 0.84-1.11 (m, 6H), 0.58-0.65 (m, 3H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 384.	
2.24	3-环己基-5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-((R)-1-羟基丙-2-基氨基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.42-10.43 (m, 1H), 7.13-7.21 (m, 2H), 6.88-6.91 (m, 1H), 4.22-4.43 (m, 1H), 2.93-3.17 (m, 2H), 2.16-2.37 (m, 8H), 1.91-1.94 (m, 1H), 1.51-1.62 (m, 5H), 0.84-1.11 (m, 6H), 0.58-0.65 (m, 3H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 384.	
2.25	3-环己基-5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-(异戊基氨基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.40 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.99-2.21 (m, 3H), 1.49-1.56 (m, 6H), 0.96-1.16 (m, 6H), 0.68-0.74 (m, 7H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 396.	
2.26	3-环己基-5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.44 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.50-2.52 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.26-2.28 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.03-2.06 (m, 1H), 1.57-1.82 (m, 4H), 1.10-1.43 (m, 6H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 396.	
2.27	3-环己基-5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-(异丙基氨基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.42 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.41-2.42 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.92-2.04 (m, 2H), 1.48-1.68 (m, 5H), 0.92-1.13 (m, 4H), 0.86 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.69 (d, $J=6.0$ Hz, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 368.	

[0255]

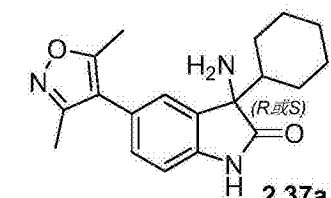
2.28	3-环己基-3-(2-(二甲氨基)乙氨基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.50 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.50-2.57 (m, 1H), 2.42-2.45 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25-2.30 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 2.08-2.13 (m, 1H), 1.92-1.95 (m, 1H), 1.50-1.69 (m, 5H), 0.92-1.13 (m, 4H), 0.65-0.74 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 397.	
2.29	3-环己基-3-(2-(二甲氨基)乙氨基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.50 (s, 1H), 7.23 (m, d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.50 (brs, 4H), 2.50-2.51 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03-2.07 (m, 1H), 1.40-1.82 (m, 5H), 1.14-1.22 (m, 3H), 0.93-0.96 (m, 1H), 0.63-0.66 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 396.	
2.30	3-环己基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((R)-3-羟基哌啶-1-基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.41-10.42 (m, 1H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.56-4.57 (m, 1H), 3.31-3.40 (m, 1H), 2.58-2.98 (m, 1H), 2.40-2.41 (m, 3H), 2.22-2.23 (m, 3H), 0.84-2.17 (m, 17H), 0.57-0.74 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 410.	
2.31	3-环己基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-羟基哌啶-1-基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.39 (m, 1H), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.98-2.16 (m, 2H), 1.58-1.78 (m, 6H), 1.15-1.44 (m, 5H), 0.92-0.98 (m, 4H), 0.63-0.72 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 410.	
2.32	3-环己基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(3-羟基哌啶-1-基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.40-10.41 (m, 1H), 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.54-4.56 (m, 1H), 3.27-3.38 (m, 1H), 2.58-2.98 (m, 1H), 2.40-2.41 (m, 3H), 2.22-2.24 (m, 3H), 0.97-2.17 (m, 17H), 0.58-0.73 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 410.	
2.33	3-环己基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.46 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 3.64-3.65 (m, 1H), 3.31-3.32 (m, 1H), 3.19-3.21 (m, 1H), 2.64-2.65 (m, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.56-1.98 (m, 5H), 1.14-1.38 (m, 5H), 0.50-0.59 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 382.	

[0256]

2.34	3-环戊基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-吗啉代二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.47 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 6.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.50-3.51 (m, 4H), 2.61-2.65 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.62-1.68 (m, 2H), 1.24-1.47 (m, 7H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 382.	
2.35	3-环戊基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-羟基乙氨基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.44 (s, 1H), 7.20-7.21 (m, 2H), 6.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.16-3.30 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.24-2.31 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.99-2.04 (m, 1H), 1.33-1.62 (m, 7H), 1.11-1.14 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 356.	
2.36	3-环戊基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.53 (s, 1H), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.16-3.30 (m, 2H), 2.59-2.67 (m, 7H), 2.36-2.38 (m, 5H), 2.20 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.99-2.04 (m, 1H), 1.33-1.62 (m, 7H), 1.11-1.14 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 356.	
2.37	3-氨基-3-环己基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- d_6) δ_H 10.29 (s, 1H), 7.17-7.18 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.97-2.00 (m, 1H), 1.51-1.62 (m, 5H), 0.89-1.14 (m, 4H), 0.68-0.74 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 326.	

[0257] 化合物2.37a

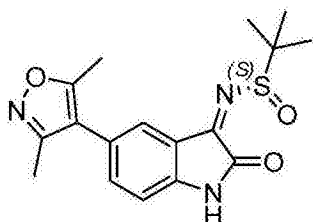
[0258]



手性A: DHPLC中保留时间短的异构体
洗脱体系: 正己烷/乙醇=7/3

[0259] 步骤1: (S,Z)-N-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代二氢吡啶-3-基亚基)-2-甲基丙-2-磺酰胺

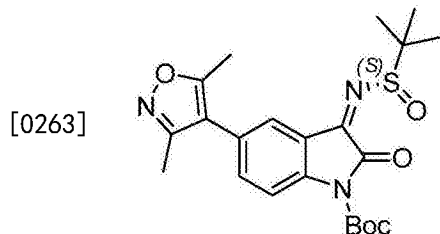
[0260]



[0261] 向5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)二氢吡啶-2,3-二酮(2.42g, 10mmol)于THF(50mL)中的溶液中,加入(S)-2-甲基丙-2-亚磺酰胺(1.33g, 11mmol)和四乙氧基钛(9.12g, 40mmol)。将混合物回流加热15小时,然后冷却至室温,加入饱和 NaHCO_3 (50mL),过滤,用EtOAc(50mL)洗涤,滤液用EtOAc(2×50mL)萃取,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩,将混合物经柱色谱纯化,得到红色固体(2.6g, 74%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ_H 10.80 (s, 1H), 7.57

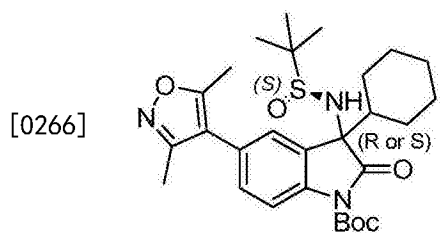
(d, J=8.0Hz, 2H), 7.18-7.32 (m, 5H), 6.93 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.66-4.68 (m, 1H), 4.15-4.29 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.91-1.98 (m, 1H), 1.63-1.68 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺346.

[0262] 步骤2: (S,Z)-3-(叔丁基磺酰亚胺)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代二氢吡啶-1-羧酸叔丁基酯



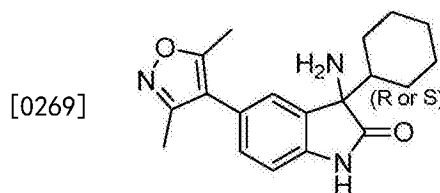
[0264] 在氮气气氛下,在0℃至室温的温度,将(S,Z)-N-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代二氢吡啶-3-基亚基)-2-甲基丙-2-磺酰胺(0.50g, 1.43mmol)、(Boc)₂O(0.38g, 1.74mmol)、和DMAP(0.017g, 0.14mmol)在无水THF(20mL)中的混合物搅拌2.5h。在冷却至0℃之后,反应混合物通过添加饱和NaHCO₃(10mL)猝灭,混合物用CH₂Cl₂(2x20mL)萃取,合并有机相,干燥,过滤,滤液经真空浓缩。残余物用于下一步骤,而没有进一步纯化。

[0265] 步骤3: (S)-3-环己基-3-(1,1-二甲基乙磺酰氨基)-5-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-2-氧代二氢吡啶-1-羧酸叔丁基酯



[0267] 在氮气气氛下和在0℃,向(S,Z)-3-(叔丁基磺酰亚胺)-5-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-2-氧代二氢吡啶-1-羧酸叔丁基酯(0.40mmol)于6mL无水THF中的溶液中,加入环己基氯化镁溶液(0.9mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时,在室温搅拌12小时。混合物用10mL饱和NH₄Cl水溶液猝灭,有机相用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取,经Na₂SO₄干燥,减压蒸发。粗制的加成产物经快速色谱纯化,得到期望的异构体(主要产物)。MS (ESI) m/e [M+1-100]⁺430。

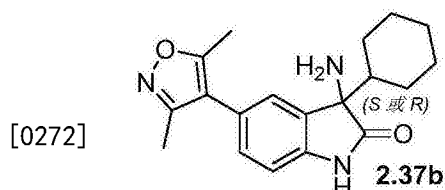
[0268] 步骤4: 3-氨基-3-环己基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)二氢吡啶-2-酮



[0270] 在室温,向(S)-3-环己基-3-(1,1-二甲基乙基磺酰氨基)-5-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-2-氧代二氢吡啶-1-羧酸叔丁基酯(53mg, 0.1mmol)于2mL二噁烷中的溶液中,加入HCl饱和的二噁烷溶液(1.0mmol)。将反应混合物搅拌15分钟。然后反应用6mLNaHCO₃水溶液猝灭,有机相用CH₂Cl₂萃取,干燥,减压蒸发,得到纯(S)-3-氨基-3-环己基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)二氢吡啶-2-酮(21mg, 65%),为固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.32

(s, 1H), 7.17–7.19 (m, 2H), 6.88 (d, J=8.8Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.90–1.93 (m, 1H), 1.53–1.63 (m, 5H), 0.95–1.11 (m, 4H), 0.68–0.72 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 326. MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 326.

[0271] 化合物2.37b

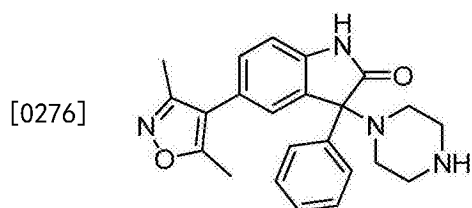


手性AD HPLC中保留时间长的异构体
洗脱体系: 正己烷/乙醇=7/3

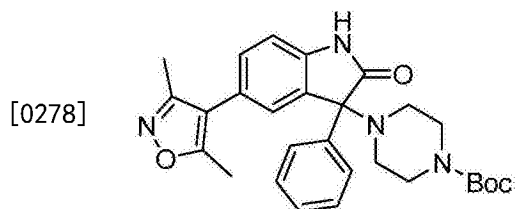
[0273] 3-氨基-3-环己基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)二氢吡啶-2-酮

[0274] 化合物2.37b使用对化合物2.37a相同的操作来合成。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.35 (s, 1H), 7.18–7.20 (m, 2H), 6.89 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.90–1.93 (m, 1H), 1.53–1.68 (m, 5H), 0.95–1.11 (m, 4H), 0.68–0.72 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 326.

[0275] 化合物2.38



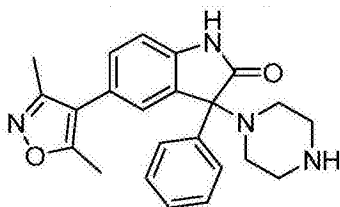
[0277] 步骤1: 4-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



[0279] 将676mg (2.0mmol) 3-氯-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮和774mg (6.0mmol) DIPEA溶于20ml THF中, 在加入774mg (4.0mmol) 哌嗪-1-羧酸叔丁基酯之后, 将反应溶液在室温搅拌0.5小时。然后, 用水稀释反应溶液。水相用CH₂Cl₂ (2×30mL) 萃取。合并的有机相用NaHCO₃水溶液和水洗涤, 干燥并且真空浓缩。所生成的残余物经色谱纯化 (洗脱体系: CH₂Cl₂/MeOH=20/1), 得到产物 (940mg, 96%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.75 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.25–7.38 (m, 6H), 6.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.27–3.29 (m, 4H), 2.47–2.38 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 489.

[0280] 步骤2: 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基-3-(哌嗪-1-基)二氢吡啶-2-酮

[0281]



[0282] 在0℃,向4-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吡唑-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.9g,1.8mmol)于CH₂Cl₂(5mL)中的溶液中,加入TFA(5mL);在加入结束后,将反应混合物在室温搅拌2小时。真空蒸发除去溶剂,得到粗产物。将其溶于水(20mL)中,用NaHCO₃中和,得到PH=7~8,然后混合物用EtOAc(2×30mL)萃取,合并有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,得到粗产物,然后混合物经色谱纯化(洗脱体系:CH₂Cl₂/MeOH/NH₃H₂O=20/1/0.05),得到产物(500mg,71.6%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ_H 10.75(s,1H),7.49(d,J=8.0Hz,2H),7.23-7.36(m,5H),6.97(d,J=8.0Hz,1H),2.65-2.66(m,4H),2.31-2.47(m,7H),2.19(s,3H)。MS(ESI)m/e[M+1]⁺389。

[0283] 下述化合物,即化合物2.39至2.46由相应的试剂开始使用类似于化合物2.38描述的那些操作进行合成。

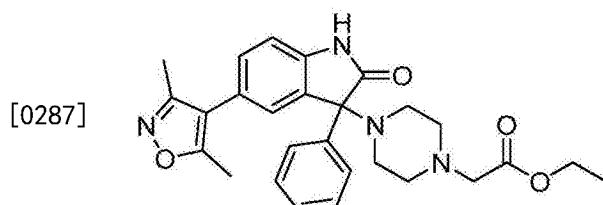
[0284]

#	名称	¹ H NMR 数据 LC/MS M/z (M+1)	结构
2.39	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基-3-(哌嗪-1-基)二氢吡唑-2-酮	(DMSO-d ₆) δ _H 10.44 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.64-2.66 (m, 4H), 2.46-2.49 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.03-2.09 (m, 1H), 1.41-1.82 (m, 5H), 1.10-1.21 (m, 3H), 0.93-0.96 (m, 1H), 0.65-0.68 (m, 1H). MS (ESI) m/e [m+1] ⁺ 395.	
2.40	3-环戊基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(哌嗪-1-基)二氢吡唑-2-酮	(DMSO-d ₆) δ _H 10.48 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.71-2.73 (m, 4H), 2.56-2.60 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.63-1.65 (m, 3H), 1.36-1.51 (m, 5H), 0.93-0.95 (m, 1H). MS(ESI) m/e [M+1] ⁺ 381.	
2.41	(3R)-1-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吡唑-3-基)吡咯烷-3-基羧酸叔丁酯	(DMSO-d ₆) δ _H 10.72-10.74 (m, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.22-7.36 (m, 5H), 6.95-6.98 (m, 1H), 3.79-3.89 (m, 1H), 2.60-2.76 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.34-2.36 (m, 3H), 2.30-2.34 (m, 1H), 2.17-2.19 (m, 3H), 1.91-2.04 (m,	

[0285]

		1H), 1.51-1.62 (m, 1H), 1.33 (s, 9H). MS (ESI) m/e [m+1] ⁺ 489.	
2.42	3-((R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO-d ₆) δ _H 10.97-10.99 (m, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 7.22-7.50 (m, 5H), 6.97-7.04 (m, 1H), 3.64-3.66 (m, 1H), 2.63-3.21 (m, 3H), 2.37 (2S, 3H), 2.20 (2S, 3H), 2.12 (br, 1H), 1.76 (br, 1H). MS (ESI) m/e [M+1] ⁺ 389.	
2.43	(3r)-1-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吡啶-3-基)哌啶-3-基羧酸叔丁酯	(DMSO-d ₆) δ _H 10.66-10.68 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.21-7.37 (m, 5H), 6.93-6.96 (m, 1H), 6.63-6.70 (m, 1H), 3.37-3.51 (m, 1H), 2.55-2.71 (m, 2H), 2.36-2.37 (2S, 3H), 2.19-2.20 (2S, 3H), 1.99-2.33 (m, 3H), 1.55-1.74 (m, 2H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.31-1.32 (m, 9H). MS (ESI) m/e [m+1] ⁺ 503.	
2.44	(3s)-1-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吡啶-3-基)哌啶-3-基羧酸叔丁酯	(DMSO-d ₆) δ _H 10.67-10.69 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.21-7.37 (m, 5H), 6.93-6.96 (m, 1H), 6.63-6.70 (m, 1H), 3.37-3.51 (m, 1H), 2.55-2.71 (m, 2H), 2.36-2.37 (m, 3H), 2.19-2.20 (m, 3H), 1.99-2.33 (m, 3H), 1.55-1.74 (m, 2H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.31-1.32 (s, 9H). MS (ESI) m/e [m+1] ⁺ 503.	
2.45	3-((R)-3-氨基哌啶-1-基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO-d ₆) δ _H 10.92-10.93 (m, 1H), 8.02-8.19 (m, 3H), 7.30-7.65 (m, 7H), 7.04-7.05 (m, 1H), 5.06-5.08 (m, 2H), 2.98-3.23 (m, 2H), 2.43-2.56 (m, 5H), 2.27-2.29 (m, 3H), 1.54-1.78 (m, 4H). MS (ESI) m/e [m+1] ⁺ 403.	
2.46	3-((S)-3-氨基哌啶-1-基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO-d ₆) δ _H 10.86-10.87 (m, 1H), 7.98-8.03 (m, 3H), 7.58-7.59 (m, 2H), 7.24-7.39 (m, 5H), 6.98 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.11-5.14 (m, 2H), 2.87-3.19 (m, 2H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.37-2.39 (m, 5H), 2.20-2.22 (m, 3H), 1.64-1.92 (m, 2H), 1.38-1.56 (m, 2H). MS (ESI) m/e [m+1] ⁺ 403.	

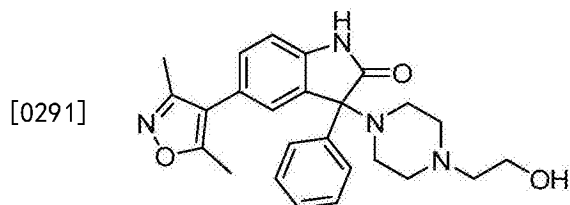
[0286] 化合物2.47



[0288] 2-(4-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吡啶-3-基)哌啶-1-基)乙酸乙酯

[0289] 向5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基-3-(哌嗪-1-基)二氢吡啶-2-酮(194mg, 0.5mmol)于DMF(3.0mL)中的溶液,加入2-溴乙酸乙酯(417mg, 2.5mmol)和碳酸钾(208mg, 1.5mmol),然后将混合物在室温搅拌0.5h,接着加入饱和NH₄Cl(10mL),混合物用CH₂Cl₂(2×10mL)萃取,合并有机相,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗产物。混合物经柱色谱纯化(使用CH₂Cl₂/MeOH(50/1, v/v)作为洗脱体系),得到白色固体(100mg, 42%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ_H 7.52(d, J=8.0Hz, 2H), 7.29-7.37(m, 5H), 7.17(d, J=8.0Hz, 1H), 4.65(s, 2H), 4.16(q, J=6.8Hz, 2H), 2.50-2.52(m, 4H), 2.36(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.17(t, J=6.8Hz, 3H)。MS(ESI) m/e [M+1]⁺ 475。

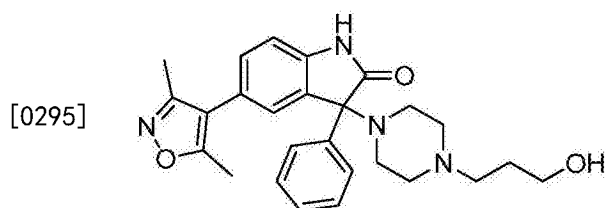
[0290] 化合物2.48



[0292] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮

[0293] 在0℃,向2-(4-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吡啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯(100mg, 0.21mmol)于THF(5mL)中的溶液中加入四氢锂铝(38mg, 1.05mmol),将反应混合物在室温搅拌2.0小时。在冷却至0℃之后,反应通过添加饱和NH₄Cl水溶液(50mL)来猝灭。混合物也用水稀释,用乙酸乙酯(50mL)萃取。有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并且真空蒸发,得到粗产物,将其经快速柱色谱纯化,得到标题化合物,为白色固体(30mg, 33%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.69(s, 1H), 7.22-7.51(m, 7H), 6.96(d, J=8.0Hz, 1H), 4.31(s, 1H), 3.40-3.45(m, 2H), 2.13-2.40(m, 13H), 2.02(s, 3H)。MS(ESI) m/e [M+1]⁺ 433。

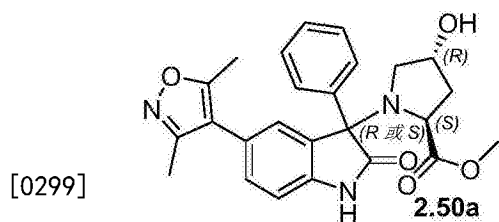
[0294] 化合物2.49



[0296] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮

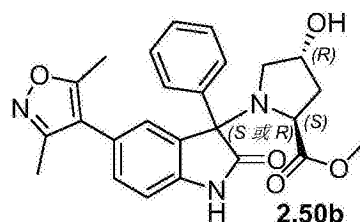
[0297] 将5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基-3-(哌嗪-1-基)二氢吡啶-2-酮(77mg, 0.2mmol)、3-溴丙-1-醇(278mg, 2.0mmol)和碳酸钾(55mg, 0.4mmol)于DMF(3mL)中的混合物在室温搅拌0.5小时,然后用乙酸乙酯(20mL)稀释,用水(2×20mL)和盐水(50mL)萃取。水层再次用乙酸乙酯(20mL)洗涤。合并有机层,干燥(MgSO₄),过滤并且浓缩。残余物经制备型TLC纯化(使用CH₂Cl₂/MeOH(10:1)作为洗脱体系),得到产物(20mg, 22%),为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.69(s, 1H), 7.23-7.50(m, 7H), 6.96(d, J=8.0Hz, 1H), 3.36-3.39(m, 2H), 2.29-2.32(m, 13H), 2.18(s, 3H), 1.50-1.52(m, 2H)。MS(ESI) m/e [M+1]⁺ 447。

[0298] 化合物2.50a和2.50b



正相色谱中保留时间短的异构体

洗脱体系: DCM/MeOH=20/1

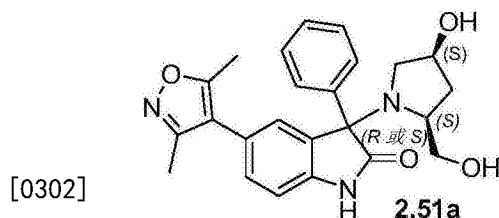


正相色谱中保留时间长的异构体

洗脱体系: DCM/MeOH=20/1

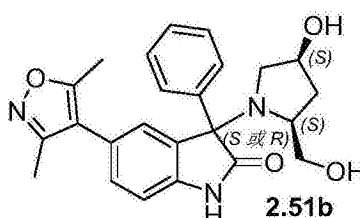
[0300] 将676mg (2.0mmol) 3-氯-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基二氢吡咯-2-酮和544mg (3.0mmol) (2S,4R)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸甲酯溶于CH₂Cl₂ (10mL) 中,将反应溶液在室温搅拌0.5小时。接着,反应溶液用水稀释。水相用CH₂Cl₂ (2×10mL) 萃取。合并的有机相用NaHCO₃水溶液和水洗涤,干燥并且真空浓缩。所生成的残余物经色谱纯化(洗脱体系: CH₂Cl₂/MeOH=50/1),在正相柱色谱上得到保留时间短的异构体产物(150mg,16%) 和保留时间长的异构体(140mg,15%),为白色固体。保留时间短的异构体(2.50a): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.85 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20-7.36 (m, 4H), 7.16 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.80 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 3.50-3.54 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.05-3.09 (m, 1H), 2.87-2.91 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.85-1.93 (m, 2H), MS (ESI) m/e [M+1]⁺448; 保留时间长的异构体(2.50b): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.82 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.17-7.30 (m, 5H), 6.93 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.91 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 4.15-4.18 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.10-3.34 (m, 1H), 2.31-2.35 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.86-1.90 (m, 2H), MS (ESI) m/e [M+1]⁺448。

[0301] 化合物2.51a和2.51b



正相色谱中保留时间短的异构体

洗脱体系: DCM/MeOH=10/1



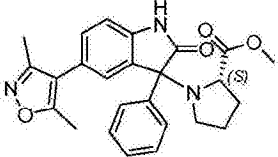
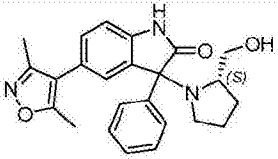
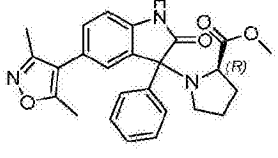
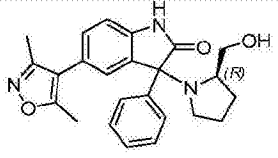
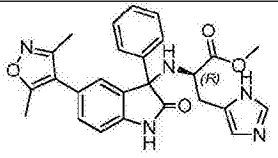
正相色谱中保留时间长的异构体

洗脱体系: DCM/MeOH=10/1

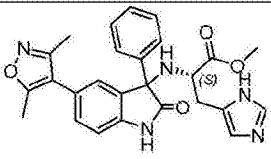
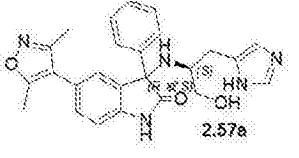
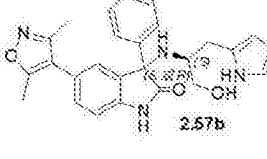
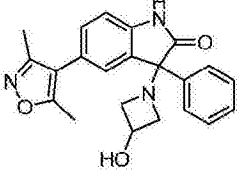
[0303] 化合物2.51a和2.51b由化合物2.50a和2.50b使用对化合物2.48相同的操作来合成。保留时间短的异构体(2.51a) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.68 (s, 1H), 7.23-7.58 (m, 6H), 6.95 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.70 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.13-4.16 (m, 2H), 2.89-3.00 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.29-2.33 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.87-1.92 (m, 1H), 1.55-1.59 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺420; 保留时间长的异构体(2.51b) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.80 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.18-7.32 (m, 5H), 6.93 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.66-4.68 (m, 1H), 4.15-4.29 (m, 2H), 2.85-2.89 (m, 5H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.91-1.98 (m, 1H), 1.63-1.68 (m, 1H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺420。

[0304] 下述化合物,即化合物2.52至2.58由相应的试剂开始使用对化合物2.50a和2.51a类似的操作来合成。

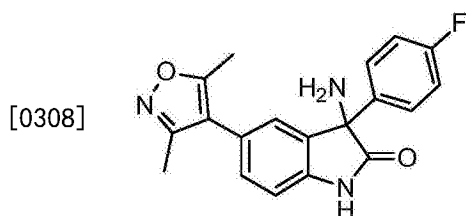
[0305]

#	名称	¹ H NMR 数据 LC/MS M/z (M+1)	结构
2.52	(2S)-1-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吡咯烷-3-基)吡咯烷-2-羧酸甲酯	(400 MHz, CDCl ₃): δ _H 7.74-7.78 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 4H), 7.06-7.10 (m, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 4.54-4.57 (m, 0.5 H), 3.45-3.52 (m, 1H), 3.45 (s, 1.5H), 3.40-3.43 (m, 1H), 3.31 (s, 1.5 H), 3.21-3.23 (m, 0.5 H), 2.60-2.62 (m, 1H), 2.15-2.40 (m, 7H), 1.56-2.00 (m, 4H), MS(ESI) m/e [M+1] ⁺ 432.	
2.53	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((s)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-3-苯基二氢吡咯烷-2-酮	(400 MHz, CDCl ₃): δ _H 7.99-8.05 (m, 2H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, 1H), 3.45-3.88 (m, 4H), 2.05-2.42 (m, 10H). MS(ESI) m/e [M+1] ⁺ 404.	
2.54	(2R)-1-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吡咯烷-3-基)吡咯烷-2-羧酸甲酯	(400 MHz, CDCl ₃): δ _H 7.68-7.77 (m, 2H), 7.29-7.38 (m, 4H), 7.05-7.09 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 1H), 4.50-4.52 (m, 0.5 H), 3.19-3.52 (m, 5.5H), 1.80-2.39 (m, 10H), 1.56-2.00 (m, 4H), MS(ESI) m/e [M+1] ⁺ 432.	
2.55	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((r)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基)-3-苯基二氢吡咯烷-2-酮	(400 MHz, CDCl ₃): δ _H 7.94-7.99 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, 1H), 3.43-3.90 (m, 4H), 2.07-2.43 (m, 10H). MS (ESI)m/e [M+1] ⁺ 404.	
2.56	(2R)-2-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吡咯烷-3-基氨基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙酸甲酯	(400 MHz, DMSO-d ₆): δ _H 10.67-10.73 (m, 1H), 7.21-7.40 (m, 7H), 6.88-7.00 (m, 3H), 3.43-3.64 (m, 3H), 2.78-2.83 (m, 2H), 2.13-2.37 (m, 6H). MS(ESI)m/e [M+1] ⁺ 472.	

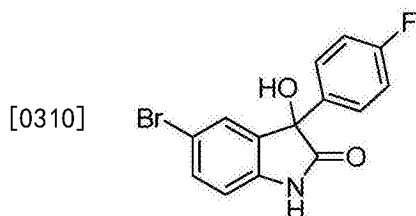
[0306]

2.57	(2S)-2-(5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吡啶-3-基氨基)-3-(1H-咪唑-5-基)丙酸甲酯	(400 MHz, CDCl ₃): δ_H 7.29-7.60 (m, 6H), 6.80-7.18 (m, 4H), 3.41-3.58 (m, 4H), 2.78-2.83 (m, 2H), 2.89-2.91 (m, 2H), 2.17-2.40 (m, 6H). MS (ESI)m/e [M+1] ⁺ 472.	
2.57a	5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-((s)-1-羟基-3-(1H-咪唑-5-基)丙-2-基氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(400 MHz, CD ₃ OD): δ_H 8.30 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.19-7.31 (m, 4H), 7.04 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.40-3.52 (m, 2H), 2.66-2.74 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). MS (ESI)m/e [M+1] ⁺ 444.	 HPLC 中保留时间短的异构体 洗脱体系: CH ₃ CN/H ₂ O = 15/1 至 20/1
2.57b	5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-((s)-1-羟基-3-(1H-咪唑-5-基)丙-2-基氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(400 MHz, CD ₃ OD): δ_H 8.24-8.28 (m, 2H), 7.36 (d, J= 8.0 Hz, 2H), 7.09-7.23 (m, 7H), 7.00 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 3.09-3.20 (m, 2H), 2.72-2.77 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). MS (ESI)m/e [M+1] ⁺ 444.	 HPLC 中保留时间长的异构体 洗脱体系: CH ₃ CN/H ₂ O = 15/1 至 20/1
2.58	5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ_H 10.76 (s, 1H), 7.11-7.45 (m, 7H), 6.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.29 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.24-4.25 (m, 1H), 3.33-3.36 (m, 3H), 2.88-2.90 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS(ESI) m/e [M+1] ⁺ 376.	

[0307] 化合物2.59



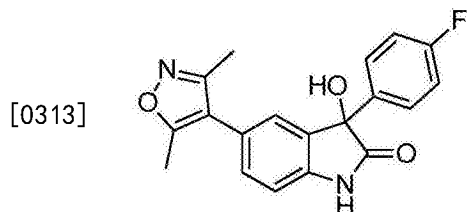
[0309] 步骤1: 5-溴-3-(4-氟苯基)-3-羟基二氢吡啶-2-酮



[0311] 在0℃至15℃的温度,向5-溴二氢吡啶-2,3-二酮(120g, 530mmol, 1.0eq)于THF(1L)中的溶液中,滴加(4-氟苯基)溴化镁于THF(0.8M, 1.6L, 1280mmol, 2.4eq)中的溶液,将混合物在室温搅拌过夜。然后将混合物冷却至0℃,用H₂O(20mL)猝灭,浓缩,得到粗产物,将其溶于EtOAc(2L)中,用1N HCl.aq(2L)、盐水(1L x 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,有机相经浓缩,得到粗产物。然后将粗产物在PE中搅拌,过滤,得到黄色固体,经空气干燥,得到136g(产率

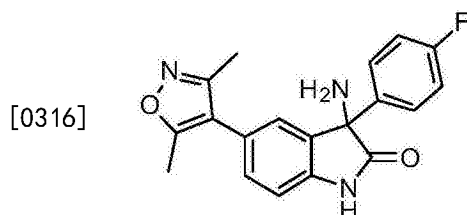
80%) 产物, 将其用于下一步骤而没有进一步干燥。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_{H} 10.58 (s, 1H), 7.44-7.46 (dd, 1H, $J_1=8.4\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.14-7.18 (t, 2H, $J=8.8\text{Hz}$), 6.87-6.89 (d, 1H, $J=8.4\text{Hz}$), 6.84 (s, 1H). MS (ESI) $[M+1-18]^+ 304$, 306。

[0312] 步骤2: 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-氟苯基)-3-羟基二氢吡啶-2-酮



[0314] 将3,5-二甲基异噁唑-4-基硼酸 (120g, 851mmol, 2.0eq)、[1,1'-二(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (10g, 13.7mmol, 0.03eq)、5-溴-3-(4-氟苯基)-3-羟基二氢吡啶-2-酮 (136g, 422mmol, 1.0eq) 和 Na₂CO₃ (100g, 943mmol, 2.2eq) 的混合物溶于二噁烷/H₂O (800mL/200mL) 中, 然后在氮气气氛下加热回流5小时。在冷却至室温后, 加入1L乙酸乙酯, 将混合物经硅藻土垫过滤, 滤液用盐水 (1Lx2) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩, 然后将浓缩物经硅胶纯化, 得到70g黄色固体 (产率49%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_{H} 10.56 (s, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 6.93 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.27-4.35 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). MS (ESI) $m/e [M+1]^+ 339$ 。

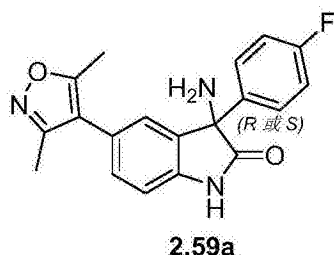
[0315] 步骤3: 3-氨基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-氟苯基)二氢吡啶-2-酮



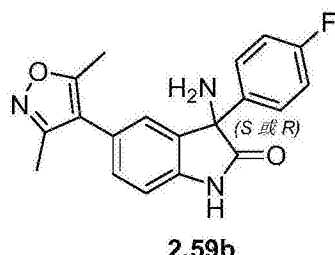
[0317] 在氮气气氛下和在-15℃至-20℃的温度, 向5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-氟苯基)-3-羟基二氢吡啶-2-酮 (52g, 154mmol, 1.0eq) 于THF (500mL) 中的溶液中, 缓慢加入吡啶 (40mL, 496mmol, 3.2eq) 和SOCl₂ (16mL, 219mmol, 1.4eq), 将混合物在-15℃至-20℃的温度搅拌20分钟, 用盐水猝灭, 用盐水 (300mL x 2) 洗涤, 向THF层中加入NH₃/H₂O (100mL), 将混合物在室温搅拌2小时, 用盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 经硅胶纯化, 得到粗产物, 将该粗产物从异丙醇/甲苯重结晶, 得到14g (产率27%) 产物, 为白色固体。¹H NMR (DMSO-d₆) δ_{H} 10.57 (s, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.22-7.24 (dd, 1H, $J=8.0\text{Hz}$, 1.6Hz), 7.11-7.16 (m, 3H), 6.98-7.00 (d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$), 2.75 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)

[0318] 化合物2.59a和2.59b

[0319]



手性 OJH HPLC 中保留时间短的异构体

洗脱体系: $\text{CO}_2/(\text{MeOH}70\text{ACN}30)=70/30$ 

手性 OJH HPLC 中保留时间长的异构体

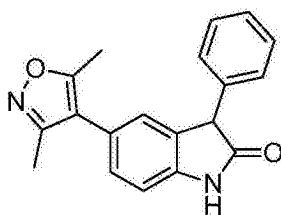
洗脱体系: $\text{CO}_2/(\text{MeOH}70\text{ACN}30)=70/30$

[0320] 外消旋混合物2.59a和2.59b的各对映异构体使用制备型HPLC在CHIRALPAK OJ-H上使用 $\text{CO}_2/(\text{EtOH}80\text{ACN}20)=72/28$ 作为洗脱体系而分离的。对应体过量如下确定:使用HPLC在CHIRALPAK OJ-H上采用 $\text{CO}_2/(\text{MeOH}70\text{ACN}30)=70/30$ 作为洗脱体系(流速为2.0mL/min)。洗脱出的第一对映异构体的保留时间为3.55min, ^1H NMR (400MHZ, $\text{DMSO}-d_6$): δ_{H} 10.57 (s, 1H), 7.11–7.44 (m, 6H), 6.98 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). MS (ESI) $M/E [M+1]^+ 338$; 以及洗脱出的第二对映异构体的保留时间为7.07min, ^1H NMR (400MHZ, $\text{DMSO}-d_6$): δ_{H} 10.55 (s, 1H), 7.11–7.44 (m, 6H), 6.98 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). MS (ESI) $M/E [M+1]^+ 338$ 。

[0321] 实施例3:合成化合物3.1至3.10

[0322] 化合物3.1

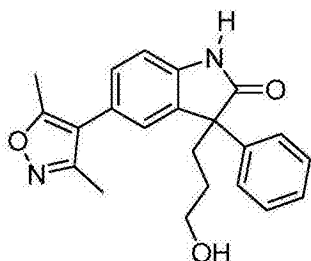
[0323]

[0324] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮

[0325] 向5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-羟基乙氨基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮 (32g, 0.1mmol) 于二氯甲烷 (500mL) 中的溶液中, 加入三氟乙酸 (20g) 和三乙基硅烷 (20g)。将棕色溶液在环境温度搅拌3小时, 并且真空浓缩干燥。残余物用二氯甲烷 (500mL) 稀释, 用饱和氯化铵溶液 (200mL) 和盐水 ($3 \times 400\text{mL}$) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 然后过滤。滤液经真空浓缩干燥。将残余物从乙醚中重结晶, 得到标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ_{H} 10.63 (s, 1H), 7.18–7.36 (m, 6H), 6.99–7.04 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). MS (ESI) $m/e [M+1]^+ 305$ 。

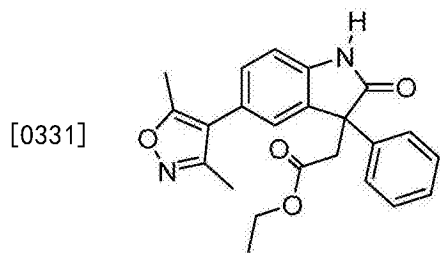
[0326] 化合物3.2

[0327]

[0328] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(3-羟基丙基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮

[0329] 将5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮(1.5g, 5mmol)、3-溴丙-1-醇(1.3g, 10.0mmol)、碘化钾(0.16g, 1mmol)和碳酸钾(1.3g, 10.0mmol)在THF(50mL)中的混合物在60℃在密封的压力管中搅拌5小时。然后将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(20mL)稀释,用水(2×20mL)和盐水(20mL)萃取。水层再次用乙酸乙酯(20mL)洗涤。合并有机层,干燥(MgSO₄),过滤并且浓缩。残余物经快速色谱纯化(先二氯甲烷,接着5%乙酸乙酯/二氯甲烷作为溶剂),得到产物(0.74g, 41%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.65(s, 1H), 7.23-7.36(m, 7H), 7.00(d, J=8.0Hz, 1H), 4.39(m, 1H), 3.31-3.33(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.18-2.28(m, 2H), 2.16(s, 3H), 1.21-1.27(m, 1H), 1.02-1.06(m, 1H)。MS(ESI) m/e [M+1]⁺363。

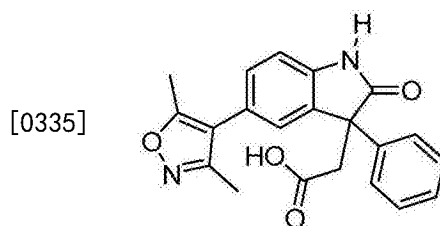
[0330] 化合物3.3



[0332] 2-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吡啶-3-基) 乙酸乙酯

[0333] 将5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮(260mg, 0.85mmol)、溴乙酸乙酯(172mg, 1.0mmol)、碘化钾(171mg, 1.0mmol)和碳酸钾(260mg, 1.88mmol)于丙酮(10mL)中的溶液在60℃于密封压力管中搅拌15小时。然后将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(2×30mL)和盐水(20mL)萃取。水层再次用乙酸乙酯(30mL)洗涤。合并有机相,干燥(MgSO₄),过滤并且浓缩。残余物经快速色谱纯化(先后以二氯甲烷和5%乙酸乙酯/二氯甲烷作为溶剂),得到产物(200mg, 59.9%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.61(s, 1H), 7.21-7.39(m, 7H), 6.97(d, J=8.0Hz, 1H), 3.82-3.85(m, 2H), 3.41(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.19(s, 3H), 0.90(t, J=6.8Hz, 1H)。MS(ESI) m/e [M+1]⁺391。

[0334] 化合物3.4

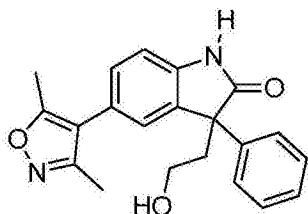


[0336] 2-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吡啶-3-基) 乙酸

[0337] 将2-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吡啶-3-基) 乙酸乙酯(35mg, 0.089mmol)于THF/MeOH(2mL/2mL)中的溶液加至LiOH·H₂O(40mg)于H₂O(2mL)中的溶液中。将溶液在室温搅拌,直至TLC监测到所有起始物质完全消耗。向反应混合物中加入水,用3%HCl酸化,直至pH<1,并且用EtOAc(3×5mL)萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,真空浓缩。标题化合物经制备型TLC纯化,得到标题化合物,为白色固体(20mg, 62%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_H 12.17(s, 1H), 10.56(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.35-7.29(m, 4H), 7.22-7.24(m, 2H), 6.96(d, J=8.0Hz, 1H), 3.29-3.30(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.21(s, 3H)。MS(ESI) m/e [M+1]⁺363。

[0338] 化合物3.5

[0339]

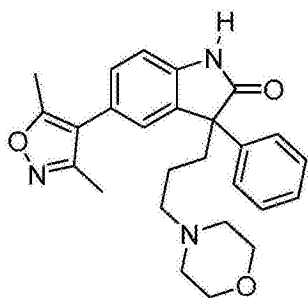


[0340] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-羟基乙基)-3-苯基二氢吲哚-2-酮

[0341] 向2-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吲哚-3-基)乙酸甲酯(50mg, 0.13mmol)于EtOH(20mL)中的溶液中,加入NaBH₄(49mg, 1.3mmol),将反应混合物回流搅拌3.0h。在冷却至0℃之后,反应通过添加饱和NH₄Cl水溶液(2mL)猝灭。混合物用水洗涤(10mL),用EtOAc(15mL)萃取。有机层用盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤并且真空蒸发,得到粗产物,将该粗产物在快速柱色谱上纯化,得到标题化合物,为白色固体(10mg, 22%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.59(s, 1H), 7.22-7.35(m, 7H), 6.98(d, J=8.0Hz, 1H), 4.48-4.51(m, 1H), 3.15-3.17(m, 2H), 2.44-2.48(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.20(s, 3H)。MS(ESI) m/e [M+1]⁺349。

[0342] 化合物3.6

[0343]



[0344] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(3-吗啉代丙基)-3-苯基二氢吲哚-2-酮

[0345] 将化合物5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(3-羟基丙基)-3-苯基二氢吲哚-2-酮(0.72g, 2.0mmol)、DIPEA(1.05mL, 6.0mmol)、MsCl(250mg, 2.2mmol)于CH₂Cl₂(20mL)中的混合物在0℃然后逐渐升温至室温搅拌过夜。内容物用CH₂Cl₂稀释,用水洗涤(2×10mL),然后浓缩。粗物质用快速色谱纯化,得到化合物甲磺酸3-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吲哚-3-基)丙基酯(575mg, 65.3%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.73(s, 1H), 7.24-7.38(m, 7H), 7.02(d, J=8.0Hz, 1H), 4.13-4.16(m, 2H), 3.12(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.30-2.34(m, 2H), 2.20(s, 3H), 1.30-1.48(m, 2H)。在室温,向甲磺酸3-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吲哚-3-基)丙基酯(440mg, 1.0mmol)于无水THF(10mL)中的溶液中连续加入三乙胺(280μL, 2.0mmol)和吗啉(174mg, 2.0mmol)。将反应混合物在80℃加热15小时,然后加入水(10mL)。水层用二氯甲烷萃取(3×10mL)。合并的有机层经硫酸钠干燥并且过滤。在将滤出物真空浓缩之后,残余物经硅胶色谱纯化(洗脱体系: CH₂Cl₂/MeOH:95/5),得到化合物(385mg, 89.3%),为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ_H 7.88(s, 1H), 7.28-7.39(m, 5H), 7.14-7.16(m, 1H), 7.08(s, 1H), 7.02(d, J=8.0Hz, 1H), 3.76(m, 4H), 2.45-2.55(m, 5H), 2.37-2.39(m, 4H), 2.22-2.29(m, 5H), 1.54-1.55(m, 2H)。MS(ESI) m/e [M+1]⁺432.0。

[0346] 下述化合物,即化合物3.7至3.10由相应试剂开始采用对化合物3.6类似的操作来合成。

[0347]

#	名称	¹ HNMR 数据 LC/MS M/z (M+1)	结构
3.7	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 8.50 (s, 1H), 7.27-7.37 (m, 5H), 7.15 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 2.65-2.78 (m, 9H), 2.45-2.53 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.18-2.22 (m, 2H), 1.37-1.45 (m, 2H). MS(ESI) m/e [M+1] ⁺ 445.	
3.8	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基-3-(3-(哌嗪-1-基)丙基)二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 10.64 (s, 1H), 7.22-7.35 (m, 7H), 7.00 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 2.62-2.66 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.15-2.19 (m, 11H), 0.86-1.24 (m, 2H). MS(ESI) m/e [M+1] ⁺ 431.	
3.9	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(3-(4-羟基哌啶-1-基)丙基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 10.65 (s, 1H), 7.22-7.34 (m, 7H), 7.01 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 3.32-3.34 (m, 1H), 2.48-2.51 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.16-2.31 (m, 7H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.60-1.62 (m, 2), 1.18-1.35 (m, 3H), 1.02-1.05 (m, 1H). MS(ESI) m/e [M+1] ⁺ 446.	
3.10	3-(3-(二甲氨基)丙基)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 10.65 (s, 1H), 7.23-7.36 (m, 7H), 7.01 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.16-2.26 (m, 7H), 2.01 (s, 6H), 1.02-1.21 (m, 2H). MS(ESI) m/e [M+1] ⁺ 390.	

[0348] 实施例4:合成化合物4.1至4.11

[0349] 化合物4.1和4.2

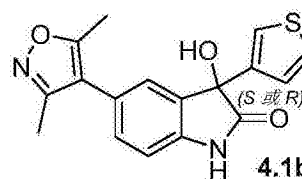
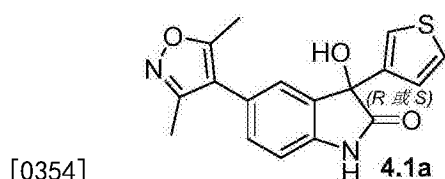


[0351] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-(噻吩-3-基)二氢吡啶-2-酮和5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-(2-氧代丙基)二氢吡啶-2-酮

[0352] 用氮气吹洗火焰干燥的Schlenk管,在其中将145mg (0.56mmol, 3mol%) Rh(acac)(C₂H₄)₂和405mg (1.31mol, 7mol%) 三苯基膦溶于200mL丙酮中。在室温搅拌5分钟之后,加入

4.54g (18.75mmol) 底物5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)二氢吲哚-2,3-二酮和4.8g (37.5mmol) 噻吩-3-基硼酸,将所生成的混合物在回流温度搅拌。在40小时后,将反应混合物冷却至室温,然后减压蒸发溶剂。将两种产物经柱色谱纯化(使用对TLC所报道的洗脱条件),得到两种白色固体。它们的结构已经NMR和LC/MS得到确认。保留时间短的化合物为5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-(2-氧代丙基)二氢吲哚-2-酮:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_{H} 10.33 (s, 1H), 7.26 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.18 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.35 (d, J=16.4Hz, 1H), 3.01 (d, J=16.4Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺301; 保留时间长的化合物为5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-(噻吩-3-基)二氢吲哚-2-酮:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_{H} 10.47 (s, 1H), 7.47 (dd, J=4.8, 3.2Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.13 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H). MS (ESI) m/e [M+1]⁺327。

[0353] 实施例4.1a和4.1b



手性 SFC 中保留时间短的异构体

洗脱体系: CO₂/MeOH=7/3

手性 SFC 中保留时间长的异构体

洗脱体系: CO₂/MeOH=7/3

[0355] 通过手性制备型HPLC将化合物4.1拆分成两种对映异构体(即,化合物4.1a-保留时间短的异构体和化合物4.1b-保留时间长的异构体)。手性分离条件如下:

[0356]

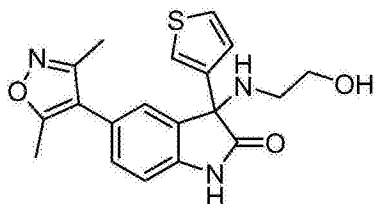
柱	CHIRALCEL OJ-H
柱尺寸	3 cm × 25 cm
进样量	3ml
流动相	CO ₂ /MeOH=80/20
流速	80 ml/min
波长	UV 280 nm

[0357]

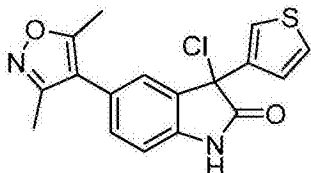
温度	35 °C
样品溶液	20 mg/ml, 流动相为溶剂
制备型 SFC 设备	DAICEL-SFC

[0358] 实施例4.3

[0359]

[0360] 步骤1: 3-氯-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(噻吩-3-基)二氢吡啶-2-酮

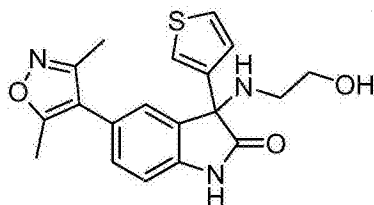
[0361]



[0362] 在0℃,向5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-(噻吩-3-基)二氢吡啶-2-酮(500mg, 1.53mmol)于CH₂Cl₂(75.0mL)中的溶液中,加入吡啶(1.21g, 15.3mmol),然后加入SOCl₂(728mg, 6.12mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2小时,将混合物真空蒸发,得到粗产物,将其用于下一步骤而没有进一步纯化。

[0363] 步骤2: 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-羟基乙氨基)-3-(噻吩-3-基)二氢吡啶-2-酮

[0364]



[0365] 将110mg (0.33mmol) 3-氯-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(噻吩-3-基)二氢吡啶-2-酮和220mg (1.65mmol) DIPEA溶于25ml CH₂Cl₂中。在加入55mg (0.65mmol) 2-氨基乙醇之后,将反应溶液在室温搅拌16小时。接着,溶液用水稀释。水相用CH₂Cl₂(2×20mL)萃取。合并有机相,用NaHCO₃水溶液和水洗涤,干燥,并且真空浓缩。所生成的残余物经色谱纯化(洗脱体系:CH₂Cl₂/MeOH=20/1),得到产物(85mg, 69.8%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δH 7.48-7.50m, 1H), 7.20-7.31 (m, 3H), 6.97 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.47 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.20-3.38 (m, 4H), 3.17 (d, J=5.3Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺ 370。

[0366] 下述化合物,即化合物4.4至4.10b由相应的试剂开始根据对化合物4.3所述类似的操作来合成。

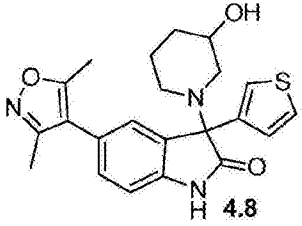
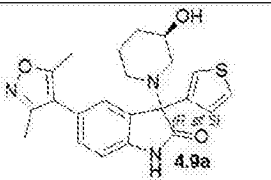
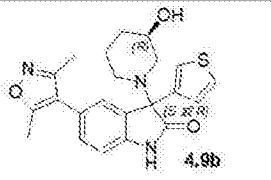
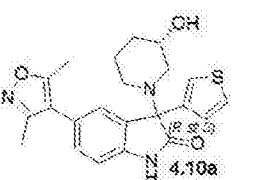
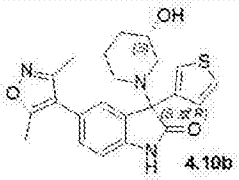
[0367]

#	名称	¹ H NMR 数据 LC/MS M/Z (M+1)	结构
---	----	--	----

[0368]

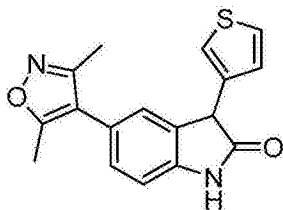
4.4	3-氨基-5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-(噻吩-3-基)二氢吲哚-2-酮	(DMSO- d_6) δ H 10.51 (s, 1H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.11 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (m, 3H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 326.	
4.5	5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-(4-羟基哌啶-1-基)-3-(噻吩-3-基)二氢吲哚-2-酮	(DMSO- D_6) Δ H 10.63 (s, 1H), 7.54-7.55 (M, 1H), 7.40-7.42 (M, 2H), 7.23 (DD, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.14-7.15 (M, 1H), 6.93 (D, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.51 (D, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.38-3.39 (M, 1H), 2.61-2.62 (M, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.34-2.35 (M, 1H), 2.18-2.21 (M, 4H), 1.64-1.66 (M, 2H), 1.32-1.36 (M, 2H). MS (ESI) M/E $[M+1]^+$ 410.	
4.6a	3-((R)-3-氨基哌啶-1-基)-5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-(噻吩-3-基)二氢吲哚-2-酮	(DMSO- d_6) δ H 10.81 (s, 1H), 7.96 (br s, 2H), 7.57-7.60 (m, 3H), 7.24-7.26 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.0$, 1H), 4.43 (br s, 2H), 3.16-3.19 (m, 1H), 2.87-2.90 (m, 1H), 2.32-2.47 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 409.	4.6a 手性 AD HPLC 中保留时间短的异构体 洗脱体系: 己烷/EtOH/Et₃N=80/20/0.1
4.6b	3-((R)-3-氨基哌啶-1-基)-5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-(噻吩-3-基)二氢吲哚-2-酮	(DMSO- d_6) δ H 10.84 (s, 1H), 7.98 (br s, 2H), 7.57-7.62 (m, 3H), 7.25-7.27 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.0$, 1H), 5.03 (br s, 2H), 3.13-3.16 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 2.64-2.67 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 1.80-1.84 (m, 1H), 1.60-1.67 (m, 1H), 1.33-1.43 (m, 2H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 409.	4.6b 手性 AD HPLC 中保留时间长的异构体 洗脱体系: 己烷/EtOH/Et₃N=80/20/0.1
4.7a	3-((S)-3-氨基哌啶-1-基)-5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-(噻吩-3-基)二氢吲哚-2-酮	(DMSO- d_6) δ H 10.63 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 3.2, 4.8$, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.2, 4.8$, 1H), 7.35 (d, $J = 1.2$, 1H), 7.23 (dd, $J = 1.6, 8.0$, 1H), 7.15-7.16 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0$, 1H), 2.66-2.68 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25-2.27 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.50-1.55 (m, 1H), 1.34-1.40 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 409.	4.7a 手性 AD HPLC 中保留时间短的异构体 洗脱体系: 己烷/EtOH/Et₃N=80/20/0.1
4.7b	3-((S)-3-氨基哌啶-1-基)-5-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-3-(噻吩-3-基)二氢吲哚-2-酮	(DMSO- d_6) δ H 10.58 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 2.8, 4.8$, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.2, 4.8$, 1H), 7.35 (d, $J = 1.2$, 1H), 7.23 (dd, $J = 1.6, 8.0$, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0$, 1H), 2.60-2.62 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.15-2.17 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 2H), 1.53-1.67 (m, 3H), 1.31-1.36 (m, 1H). MS (ESI) m/e $[M+1]^+$ 409.	4.7b 手性 AD HPLC 中保留时间长的异构体 洗脱体系: 己烷/EtOH/Et₃N=80/20/0.1

[0369]

4.8	5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(3-羟基哌啶-1-基)-3-(噻吩-3-基)二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ H 10.65 (s, 1H), 7.54-7.55 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.16-7.17 (m, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.99-2.08 (m, 2H), 1.52-1.77 (m, 2H), 1.29-1.37 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> [M+1] ⁺ 410.	
4.9a	(R)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((R)-3-羟基哌啶-1-基)-3-(噻吩-3-基)二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ H 10.66 (s, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.33-3.34 (m, 1H), 2.74-2.76 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.15-2.45 (m, 4H), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.53-1.78 (m, 2H), 1.29-1.37 (m, 1H), 1.01-1.04 (m, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> [M+1] ⁺ 410.	 正相色谱中保留时间短的异构体 洗脱体系: DCM/MeOH=15/1
4.9b	(R)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((R)-3-羟基哌啶-1-基)-3-(噻吩-3-基)二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ H 10.64 (s, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.39-3.42 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03-2.11 (m, 2H), 1.53-1.78 (m, 2H), 1.30-1.34 (m, 1H), 1.01-1.04 (m, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> [M+1] ⁺ 410.	 正相色谱中保留时间长的异构体 洗脱体系: DCM/MeOH=15/1
4.10a	(R)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((S)-3-羟基哌啶-1-基)-3-(噻吩-3-基)二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ H 10.65 (s, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.38-3.40 (m, 1H), 2.73-2.76 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.53-1.78 (m, 2H), 1.30-1.34 (m, 1H), 1.01-1.04 (m, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> [M+1] ⁺ 410.	 正相色谱中保留时间短的异构体 洗脱体系: DCM/MeOH=15/1
4.10b	(R)-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-((S)-3-羟基哌啶-1-基)-3-(噻吩-3-基)二氢吲哚-2-酮	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ H 10.65 (s, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.17 (m, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 3.38-3.40 (m, 1H), 2.67-2.69 (m, 1H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03-2.08 (m, 2H), 1.54-1.77 (m, 2H), 1.27-1.34 (m, 1H), 1.01-1.04 (m, 1H). MS (ESI) <i>m/z</i> [M+1] ⁺ 410.	 正相色谱中保留时间长的异构体 洗脱体系: DCM/MeOH=15/1

[0370] 实施例4.11

[0371]

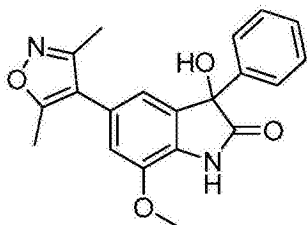


[0372] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(噻吩-3-基)二氢吡啶-2-酮

[0373] 向5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-3-(噻吩-3-基)二氢吡啶-2-酮(50mg, 0.153mmol)于三氟乙酸(10mL)中的溶液中,加入三乙基硅烷(5mL)。将棕色溶液在环境温度搅拌3小时,然后真空浓缩干燥。残余物用二氯甲烷(20mL)稀释,用饱和氯化铵溶液(10mL)、盐水(3×20mL)洗涤,然后经无水硫酸钠干燥,并且过滤。将滤液真空浓缩干燥。残余物经柱色谱纯化,得到标题化合物(37mg, 78.0%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.62(s, 1H), 7.53(m, 1H), 7.31-7.32(m, 1H), 7.22(d, J=8.0Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.02-7.03(m, 1H), 6.97(d, J=8.0Hz, 1H), 4.90(s, 1H), 2.35(s, 3H), 2.18(s, 3H)。MS(ESI)m/e[M+1]⁺311。

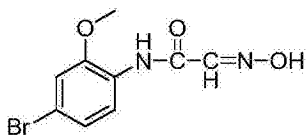
[0374] 实施例5.1:合成化合物5.1

[0375]



[0376] 步骤1:N-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺

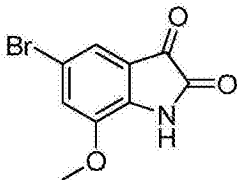
[0377]



[0378] 将盐酸羟胺(6.67g, 96mmol)于水(15mL)中的溶液加至2,2,2-三氯-1-乙氧基乙醇(6.96g, 36mmol)和硫酸钠(38.3g, 270mmol)于水(45mL)和2N HCl(30mL)中的悬浮液中。将混合物在60℃搅拌20分钟。加入4-溴-2-甲氧基苯胺(6.06g, 30mmol)于2N HCl(30mL)中的溶液,将混合物加热至90℃,保持2小时。将混合物冷却至室温。过滤收集固体,用水洗涤,空气干燥,得到标题化合物(5.55g, 粗物质, 68%产率)。将该物质用于下一步骤,而没有进一步纯化。MS(ESI)m/e[M+1]⁺273, 275。

[0379] 步骤2:5-溴-7-甲氧基二氢吡啶-2,3-二酮

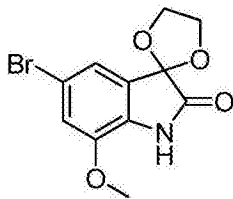
[0380]



[0381] 向65℃的浓H₂SO₄(30mL)中,分批加入N-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺(5.55g, 20mmol)。将混合物在90℃加热1.5h。将反应混合物冷却至室温,倾倒入冰上,然后搅拌10分钟。过滤收集固体,用水洗涤,空气干燥,得到5-溴-7-甲氧基二氢吡啶-2,3-二酮(3.6g, 粗产物, 70%产率)。将该物质用于下一步而没有进一步纯化。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ_H7.93(s, 1H), 7.38(s, 1H), 3.94(s, 3H)。MS(ESI)m/e[M+1]⁺256, 258。

[0382] 步骤3:5'-溴-7'-甲氧基螺[[1,3]二氧杂戊环-2,3'-二氢吡啶]-2'-酮

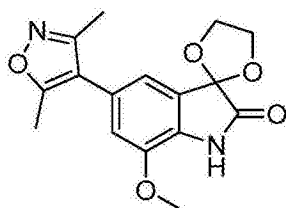
[0383]



[0384] 使用Dean-Stark装置,将5-溴-7-甲氧基二氢吡啶-2,3-二酮(3.6g,14mmol)、对甲苯磺酸(1.14g,6mmol)和甲苯(100mL)的搅拌混合物回流0.2h。加入乙二醇(9.3g,150mmol,10.7eq.),然后使用Dean-Stark装置再回流2小时。将混合物冷却,并且浓缩至20mL。加入EtOAc(100mL),用水(20mL)和盐水(50mL×2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且减压浓缩。经柱色谱纯化(CH₂Cl₂/EtOAc=8:1),得到期望的化合物,为浅褐色固体(0.21g,粗产物,5%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ_H 10.66(s,1H),7.48(s,1H),7.26-7.27(m,1H),7.13-7.14(m,1H),4.25-4.31(m,4H),3.86(s,3H)。MS(ESI)m/e[M+1]⁺300/302。

[0385] 步骤4:5'-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7'-甲氧基螺[[1,3]二氧杂戊环-2,3'-二氢吡啶]-2'-酮

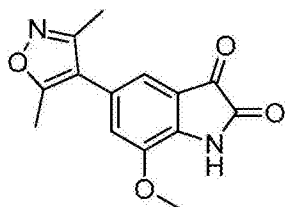
[0386]



[0387] 将3,5-二甲基异噁唑-4-基硼酸(298mg,2.1mmol)、[1,1'-二(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(29mg,0.14mmol)、5'-溴-7'-甲氧基螺[[1,3]二氧杂戊环-2,3'-二氢吡啶]-2'-酮(210mg,0.7mmol)和Na₂CO₃(233mg,2.1mmol)于二噁烷(9mL)和水(2mL)中的混合物加热至102℃,保持16小时。向混合物中加入EtOAc(50mL)、水(20mL)。分离有机层,用水(20mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且真空浓缩。经柱色谱纯化(使用33% EtOAc/二氯甲烷化合物作为洗脱体系),得到期望的产物,为浅褐色固体(57mg,粗物质,26%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ_H 10.62(s,1H),7.02-7.03(m,1H),6.92-6.93(m,1H),4.26-4.34(m,4H),3.86(s,3H),2.38(s,3H),2.10(s,3H)。MS(ESI)m/e[M+1]⁺317。

[0388] 步骤5:5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7-甲氧基二氢吡啶-2,3-二酮

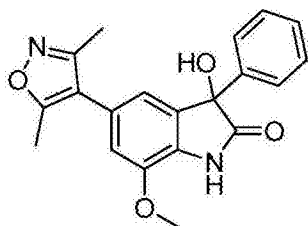
[0389]



[0390] 将化合物5'-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7'-甲氧基螺[[1,3]二氧杂戊环-2,3'-二氢吡啶]-2'-酮(57mg,0.18mmol)、乙酸(1mL)溶液和氯化氢溶液(4mL)加热至90℃。在1.5小时后,将混合物冷却,加入EtOAc(20mL),用盐水洗涤(15mL×3),经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到期望的化合物5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7-甲氧基二氢吡啶-2,3-二酮,为暗红色固体(50mg,粗产物,102%)。该物质用于下一步骤,而没有进一步纯化。MS(ESI)m/e[M+1]⁺273。

[0391] 步骤6: 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-羟基-7-甲氧基-3-苯基二氢吡啶-2-酮

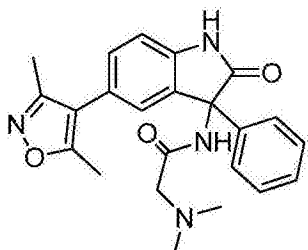
[0392]



[0393] 将5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-7-甲氧基二氢吡啶-2,3-二酮 (45mg, 0.165mmol) 和无水THF (1.5mL) 的悬浮液滴加至苯基溴化镁于2-甲基四氢呋喃的溶液 (2.9M/L, 0.3mL, 0.87mmol) 中。将反应混合物在室温搅拌3小时。反应混合物用EtOAc (30mL) 洗涤, 用饱和NH₄Cl (10mL) 水溶液, 盐水 (3×10mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且真空浓缩, 经制备型TLC (CH₂Cl₂:EtOAc=3:2) 纯化, 得到期望的产物, 为浅褐色固体 (28mg, 48%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.56 (s, 1H), 7.31-7.32 (m, 5H), 6.95-6.96 (m, 1H), 6.69-6.71 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺351。

[0394] 实施例6: 合成化合物6.0

[0395]



[0396] 2-(二甲氨基)-N-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-3-苯基二氢吡啶-3-基)acetamide

[0397] 在室温将2-(二甲氨基)乙酸盐 (87mg, 0.62mmol)、HATU (118mg, 0.31mmol) 和Et₃N (94mg, 0.93mmol) 于CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液搅拌0.5小时, 然后加入3-氨基-5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-苯基二氢吡啶-2-酮 (100mg, 0.31mmol), 将混合物再搅拌12小时。加入水 (10mL), 混合物用CH₂Cl₂ (2×20mL) 萃取, 合并有机相, 用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 混合物经柱色谱纯化, 得到产物 (50mg, 40%), 为固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ_H 10.70 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.26-7.40 (m, 7H), 6.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.07 (d, J=16.0Hz, 1H), 3.93 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。MS (ESI) m/e [M+1]⁺405。

[0398] BRD2、BRD3、BRD4和BRDT生化IC₅₀测定

[0399] 采用时间分辨荧光能量共振转移 (TR-FRET) 方法, 对本申请公开的化合物的BRD2、BRD3、BRD4和BRDT的作用进行测定。从N端带有His标签的大肠杆菌中表达和纯化重组的人源BRD2 (1-473)、BRD3 (1-435)、BRD4 (1-477) 和BRDT (1-397)。在含有25mM HEPES pH 7.5、100mM NaCl、0.1% BSA、0.05% CHAPS和检测试剂的缓冲液中, 混合布罗莫结构域蛋白、0-10 μM化合物与四乙酰化组蛋白肽 (SGRG_{AC}-KGG_{AC}-KGLG_{AC}-KGGA_{AC}-KRHGSGSK-生物素) 以进行测定。当蛋白、化合物和肽段达到结合平衡后, 加入含有链霉亲和素标记的Tb穴状化合物及XL665标记的抗-6xHis抗体的检测试剂。继续孵育一小时后, 用BMG PHERAstar FS仪器记录TR-FRET信号。利用Graphpad Prism软件的四参数非线性回归方程: Y=Bottom+(Top-Bottom)/

$(1+10^{-(\text{LogIC}_{50}-X) \times \text{Hill斜率}})$ 对抑制百分比进行拟合,进而得到每个化合物的 IC_{50} 。 X 为化合物的对数浓度, Y 为在该浓度下的抑制百分比, Bottom 为曲线最低值, Top 为曲线最高值, Hill斜率 为Hill斜率因子。

[0400] 化合物1.1至6.0对BRD2、BRD3、BRD4和BRDT的 IC_{50} 范围为0.1nM至10 μM 。

[0401] 表A: IC_{50} 和 EC_{50} (nM)

[0402]

化合物编号	BRD2 IC_{50}	BRD3 IC_{50}	BRD4 IC_{50}	BRDT IC_{50}	MV4-11 (3 天) EC_{50}
1.1			51		124
1.1a			35		58
1.1b			7000		
1.2			260		364
1.3			380		369
1.4			100		181
1.5			180		285
1.6			380		594
1.7			570		1498
1.8			200		425
1.9			410		536
1.10			1300		

[0403]

1.11			2500		
1.12			2300		
1.13			560		746
1.14			98		
1.15			77		183
1.16	380	140	630	510	
1.17			270		671
1.18			510		1137
1.19			850		1965
1.20			2300		
1.21			1200		
1.22			220		478
1.23			2500		
1.24			430		934
1.25			540		1535
1.26			3200		
1.27			2800		
1.28			3900		
1.29			1600		
1.30a	52	25	70	58	
1.30b			650		
1.31			58		152
1.32			79		82
1.33			82		307
1.34			150		
2.1			70		78
2.2	55	35	150	95	283
2.2a			24		159
2.2b			3600		>10000
2.3			84		542
2.4			36		76
2.5			110		420
2.6			63		179
2.7a			>10000		
2.7b			810		
2.8a			510		
2.8b			2200		
2.9a			860		

[0404]

2.9b			25		
2.10a	24	23	57	69	
2.10b			370		
2.11a			3600		
2.11b			150		180
2.12a			89		144
2.12b			3400		
2.13a			710		
2.13b			81		140
2.14a			78		115
2.14b			610		
2.15			44		95
2.16	9.6	9.9	19	23	
2.17			40		363
2.17a			27		
2.17b			26		
2.18			85		204
2.19a			>10000		
2.19b			170		282
2.20a			5100		
2.20b			350		377
2.21			88		270
2.22	32	23	81	42	116
2.23			160		371
2.24			75		349
2.25			3700		
2.26			110		204
2.27			85		833
2.28			140		539
2.29			94		314
2.30			61		
2.31			37		
2.32			60		
2.33			120		
2.34			120		438
2.35			130		324
2.36			180		596
2.37			93		

[0405]

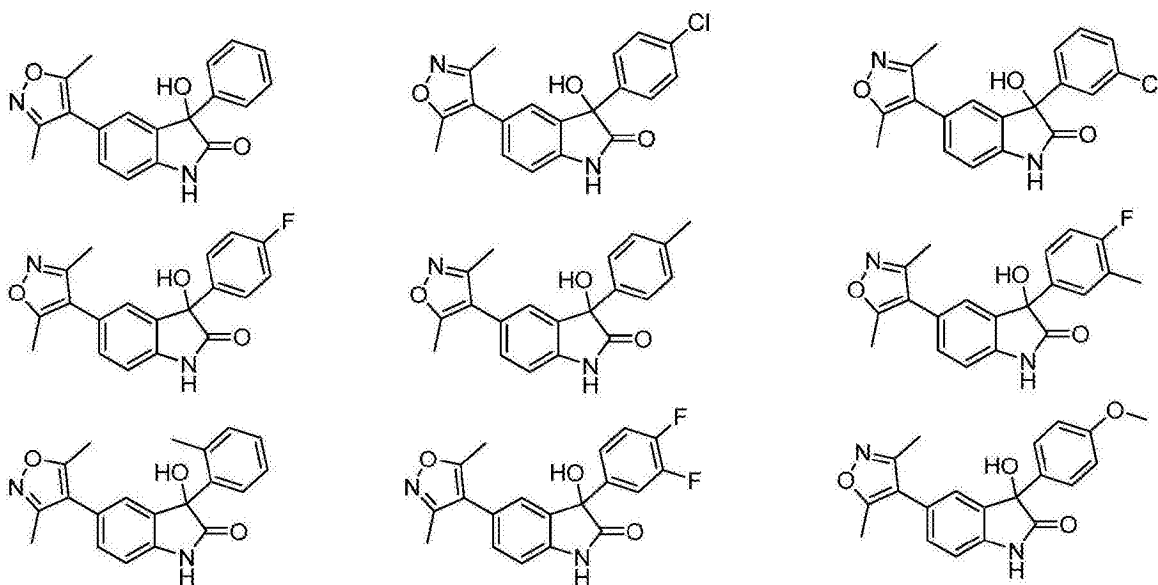
2.37a			54		
2.37b			1100		
2.38			120		504
2.39			76		365
2.40			150		555
2.41			440		
2.42			27		
2.43			510		
2.44			1100		
2.45			26		
2.46	6.6	5.3	11	14	
2.47			54		
2.48			80		
2.49			84		
2.50a			460		681
2.50b			850		
2.51a			1400		
2.51b			67		
2.52			190		
2.53			90		
2.54			220		
2.55			110		
2.56			260		
2.57			90		
2.57a			410		
2.57b			41		
2.58			78		258
2.59			97		
2.59a			4100		
2.59b			36		
3.1			110		382
3.2			52		125
3.3			440		787
3.4			6100		
3.5			120		140
3.6			100		270
3.7			53		116
3.8			51		62

[0406]

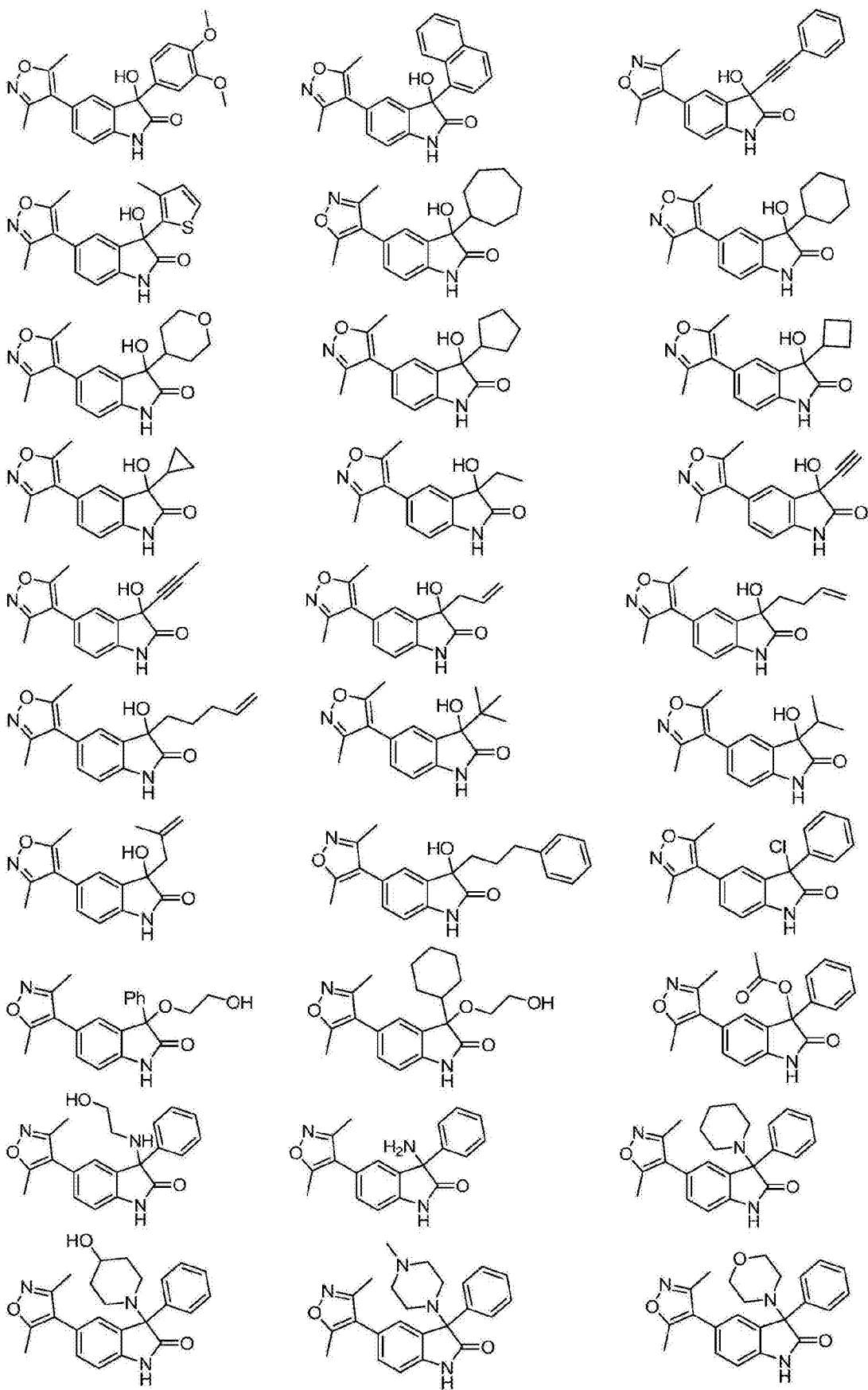
3.9			120		377
3.10			140		490
4.1			100		140
4.1a			4900		
4.1b	18	14	34	31	73
4.2			670		
4.3			49		
4.4			400		
4.5			25		
4.6a			30		102
4.6b			24		35
4.7a			24		35
4.7b			8		34
4.8			24		42
4.9a			25		54
4.9b			38		39
4.10a			26		72
4.10b			19		56
4.11			120		
5.1			450		
6.0			320		746

[0407] 表1.

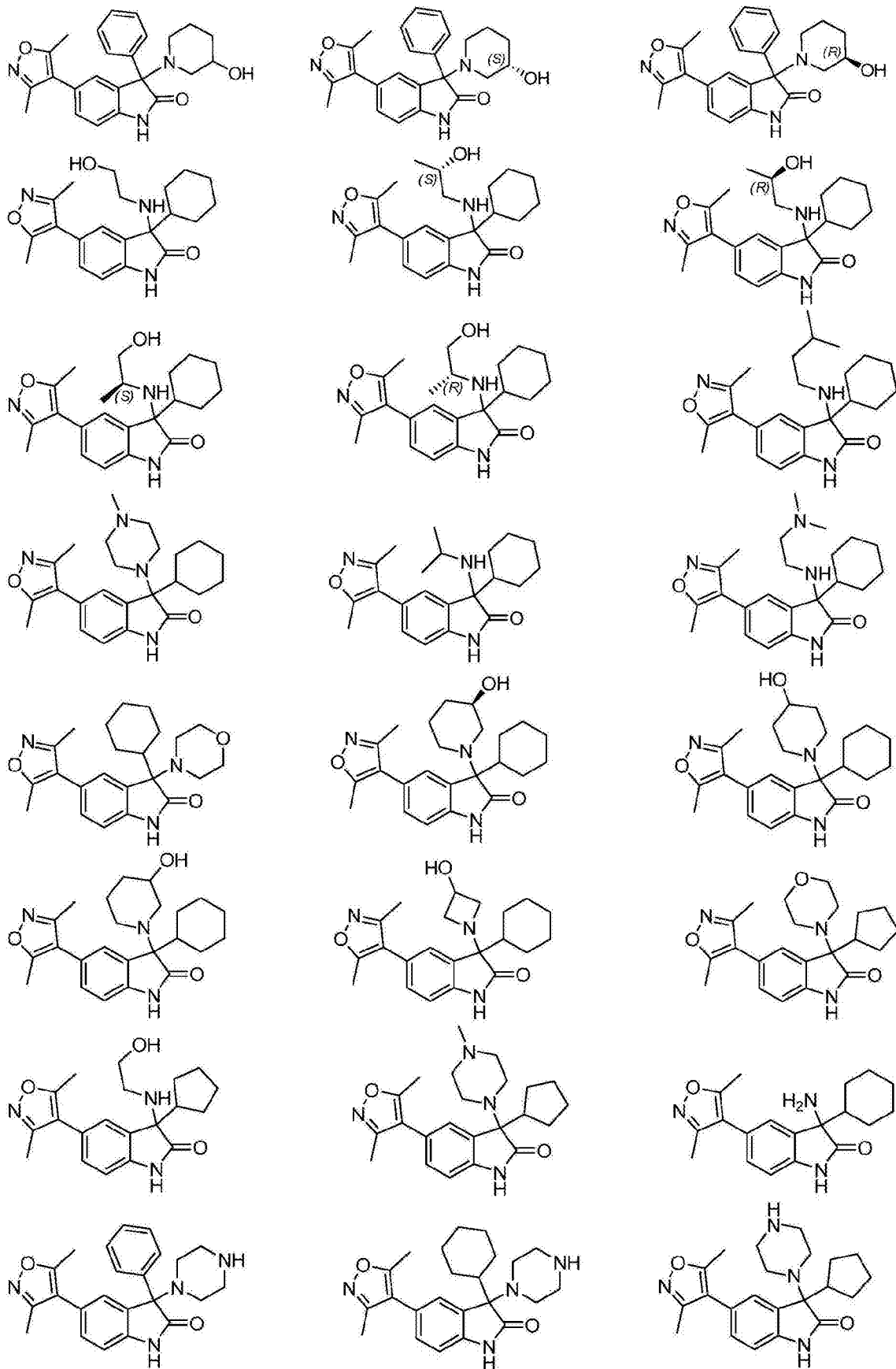
[0408]

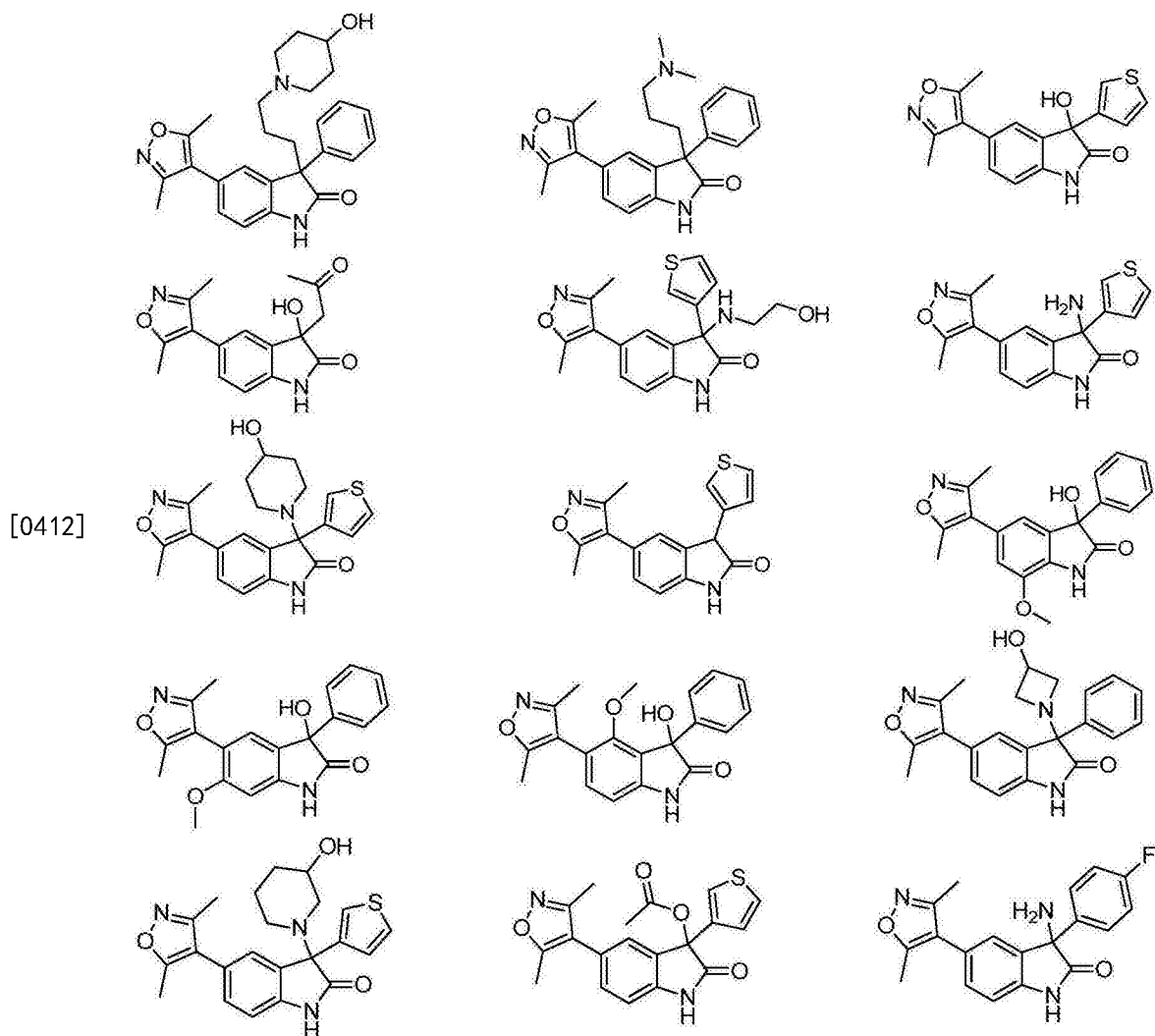


[0409]



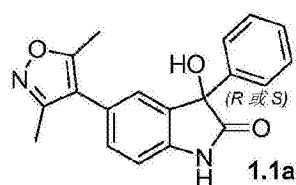
[0410]





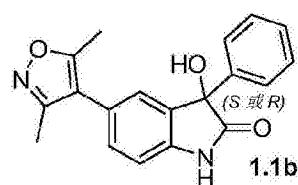
[0413] 表2

[0414] 表2



手性 AD HPLC 中保留时间短的异构体

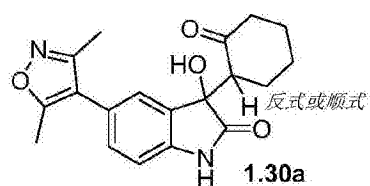
洗脱体系: 己烷/EtOH=4/1



手性 AD HPLC 中保留时间长的异构体

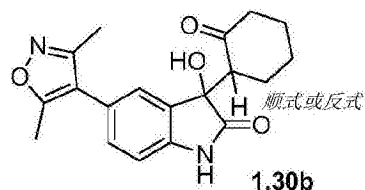
洗脱体系: 己烷/EtOH=4/1

[0415]



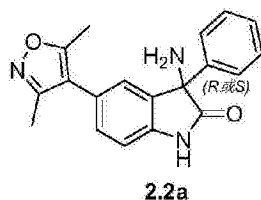
正相色谱中保留时间短的异构体

洗脱体系: PE/EtOAc=1/1



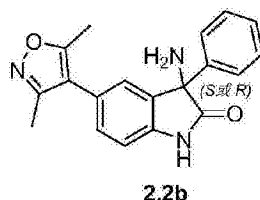
正相色谱中保留时间长的异构体

洗脱体系: PE/EtOAc=1/1



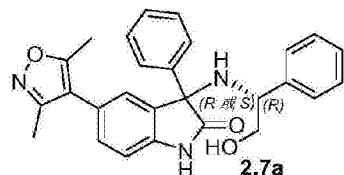
手性 ASH HPLC 中保留时间短的异构体

洗脱体系: $\text{CO}_2/\text{MeOH}/\text{DEA}=70/30/0.1$



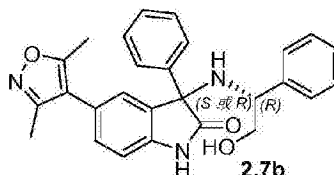
手性 ASH HPLC 中保留时间长的异构体

洗脱体系: $\text{CO}_2/\text{MeOH}/\text{DEA}=70/30/0.1$



正相色谱中保留时间短的异构体

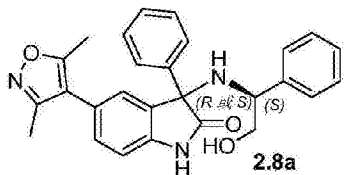
洗脱体系: $\text{DCM}/\text{MeOH}=100/1\sim 20/1$



正相色谱中保留时间长的异构体

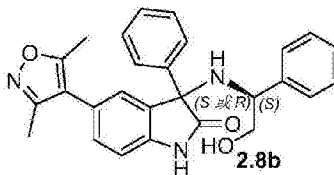
洗脱体系: $\text{DCM}/\text{MeOH}=100/1\sim 20/1$

[0416]



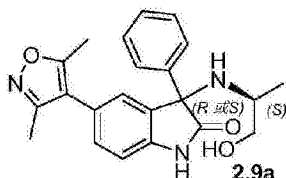
正相色谱中保留时间短的异构体

洗脱体系: $\text{DCM}/\text{MeOH}=100/1\sim 20/1$



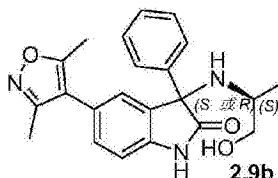
正相色谱中保留时间长的异构体

洗脱体系: $\text{DCM}/\text{MeOH}=100/1\sim 20/1$



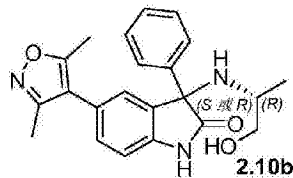
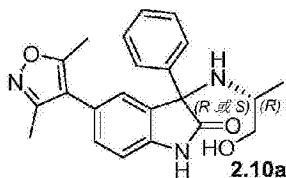
HPLC 中保留时间短的异构体

洗脱体系: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH}=25/100/0.1$

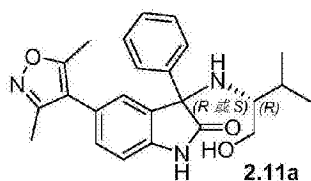


HPLC 中保留时间长的异构体

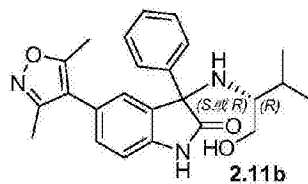
洗脱体系: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH}=25/100/0.1$



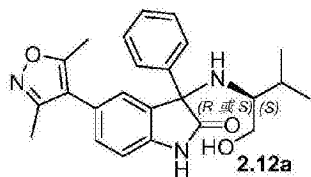
HPLC 中保留时间短的异构体

洗脱体系: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH} = 25/100/0.1$ 

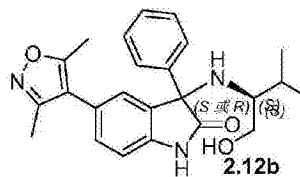
HPLC 中保留时间长的异构体

洗脱体系: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH} = 25/100/0.1$ 

正相色谱中保留时间短的异构体

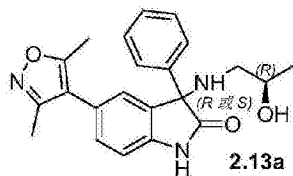
洗脱体系: $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100/1 \sim 20/1$ 

正相色谱中保留时间长的异构体

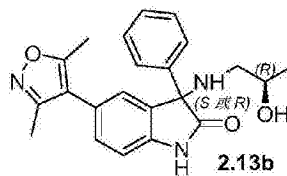
洗脱体系: $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100/1 \sim 20/1$ 

[0417]

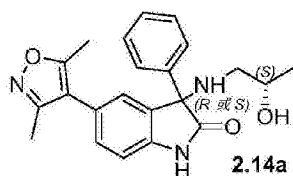
正相色谱中保留时间短的异构体

洗脱体系: $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100/1 \sim 20/1$ 

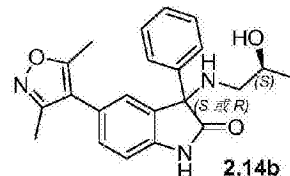
正相色谱中保留时间长的异构体

洗脱体系: $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100/1 \sim 20/1$ 

HPLC 中保留时间短的异构体

洗脱体系: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH} = 25/100/0.1$ 

HPLC 中保留时间长的异构体

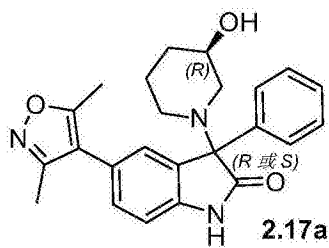
洗脱体系: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH} = 25/100/0.1$ 

HPLC 中保留时间短的异构体

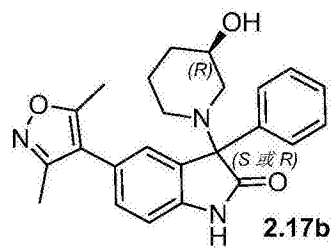
洗脱体系: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH} = 25/100/0.1$

HPLC 中保留时间长的异构体

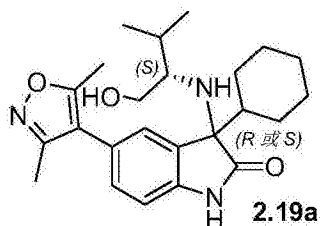
洗脱体系: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{CF}_3\text{COOH} = 25/100/0.1$



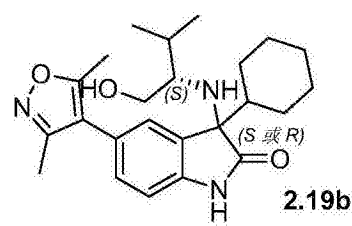
正相色谱中保留时间短的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=40/1



正相色谱中保留时间长的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=40/1

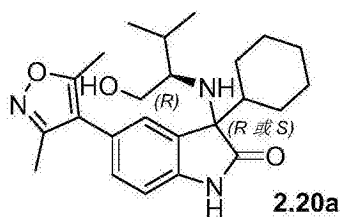


正相色谱中保留时间短的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=50/1

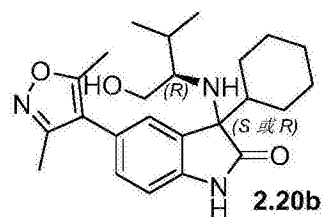


正相色谱中保留时间长的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=50/1

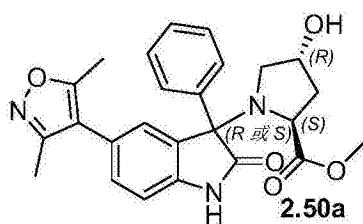
[0418]



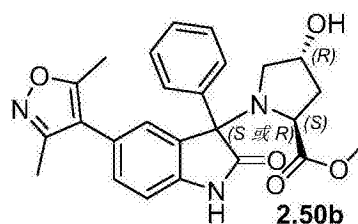
正相色谱中保留时间短的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=50/1



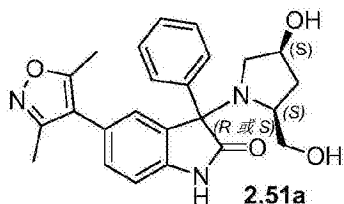
正相色谱中保留时间长的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=50/1



正相色谱中保留时间短的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=20/1

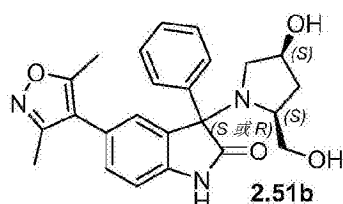


正相色谱中保留时间长的异构体
洗脱体系: DCM/MeOH=20/1



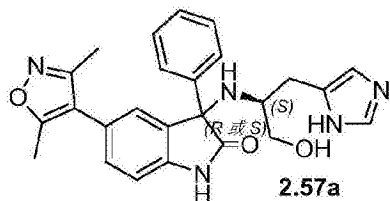
正相色谱中保留时间短的异构体

洗脱体系: DCM/MeOH=10/1



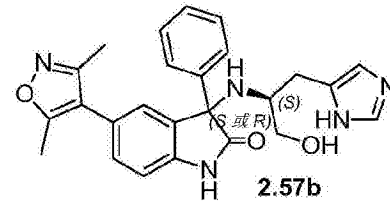
正相色谱中保留时间长的异构体

洗脱体系: DCM/MeOH=10/1



HPLC 中保留时间短的异构体

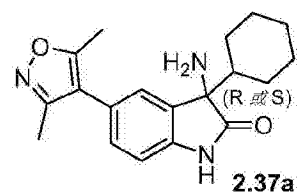
洗脱体系: CH₃CN/H₂O=15/1 至 20/1



HPLC 中保留时间长的异构体

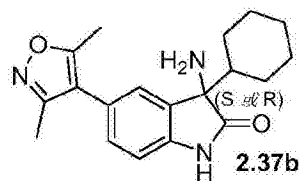
洗脱体系: CH₃CN/H₂O=15/1 至 20/1

[0419]



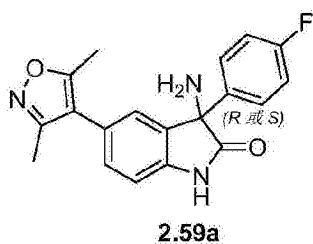
手性 AD HPLC 中保留时间短的异构体

洗脱体系: 己烷/EtOH=7/3



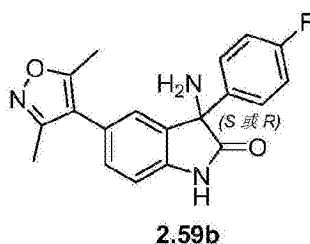
手性 AD HPLC 中保留时间长的异构体

洗脱体系: 己烷/EtOH=7/3



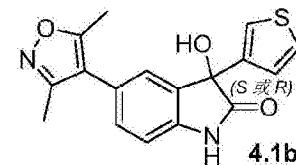
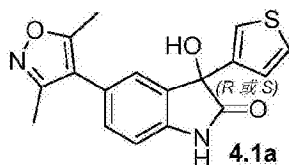
手性 OJH HPLC 中保留时间短的异构体

洗脱体系: CO₂/(MeOH70ACN30)=70/30



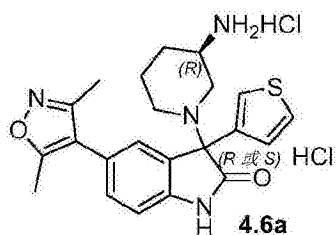
手性 OJH HPLC 中保留时间长的异构体

洗脱体系: CO₂/(MeOH70ACN30)=70/30



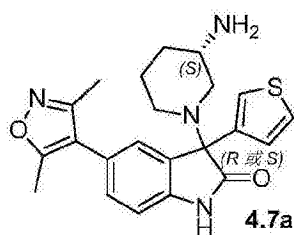
手性 SFC 中保留时间短的异构体

洗脱体系: $\text{CO}_2/\text{MeOH}=7/3$



手性 AD HPLC 中保留时间短的异构体

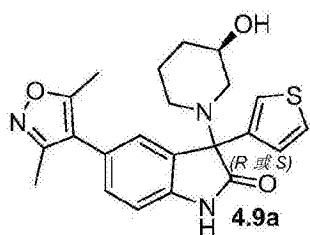
洗脱体系: 己烷/EtOH/Et₃N=80/20/0.1



手性 AD HPLC 中保留时间短的异构体

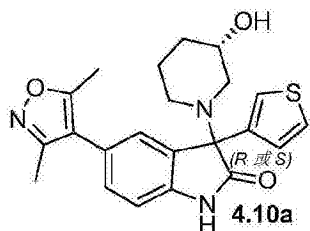
[0420]

洗脱体系: 己烷/EtOH/Et₃N=80/20/0.1



正相色谱中保留时间短的异构体

洗脱体系: $\text{DCM}/\text{MeOH}=15/1$

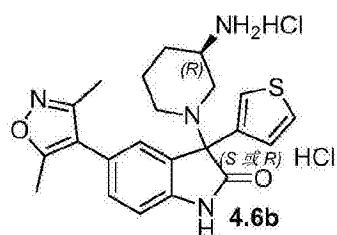


正相色谱中保留时间短的异构体

洗脱体系: $\text{DCM}/\text{MeOH}=15/1$

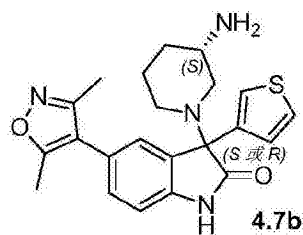
手性 SFC 中保留时间长的异构体

洗脱体系: $\text{CO}_2/\text{MeOH}=7/3$



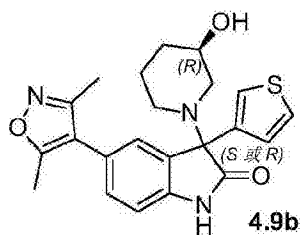
手性 AD HPLC 中保留时间长的异构体

洗脱体系: 己烷/EtOH/Et₃N=80/20/0.1



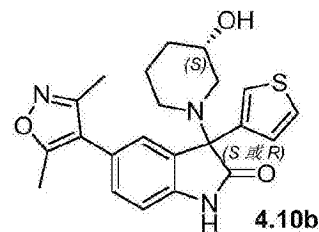
手性 AD HPLC 中保留时间长的异构体

洗脱体系: 己烷/EtOH/Et₃N=80/20/0.1



正相色谱中保留时间长的异构体

洗脱体系: $\text{DCM}/\text{MeOH}=15/1$



正相色谱中保留时间长的异构体

洗脱体系: $\text{DCM}/\text{MeOH}=15/1$