



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104619693 A

(43) 申请公布日 2015. 05. 13

---

(21) 申请号 201380048232. 8 *A61K 31/40*(2006. 01)  
(22) 申请日 2013. 07. 15 *A61K 31/44*(2006. 01)  
(30) 优先权数据 *C07D 209/08*(2006. 01)  
61/672455 2012. 07. 17 US *C07D 209/10*(2006. 01)  
61/748874 2013. 01. 04 US  
(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2015. 03. 17  
(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/IB2013/001530 2013. 07. 15  
(87) PCT国际申请的公布数据  
W02014/013309 EN 2014. 01. 23  
(71) 申请人 葛兰素史克知识产权第二有限公司  
地址 英国米德尔塞克斯郡  
(72) 发明人 P. S. 特恩布尔 R. 卡迪拉  
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001  
代理人 刘健 万雪松  
(51) Int. Cl.  
*C07D 401/06*(2006. 01)

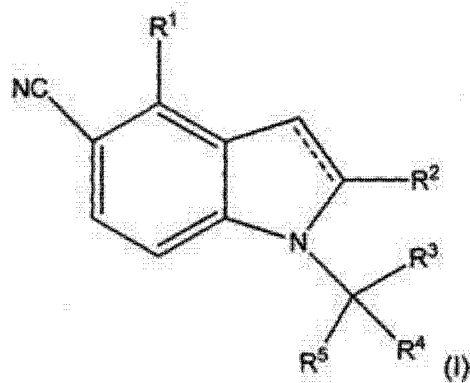
权利要求书3页 说明书58页

---


(54) 发明名称  
作为选择性雄激素受体调节剂的吡啶腈类

(57) 摘要  
本发明涉及作为雄激素受体调节剂的非类固醇化合物, 且还涉及制备和使用此类化合物的方法。

1. 根据式 I 的化合物,



或其盐, 其中:

 指示单键或双键;

R<sup>1</sup>是 -CF<sub>3</sub>、-C≡N 或卤素;

R<sup>2</sup>是 H、C<sub>1-3</sub> 烷基或 -CHF<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup>是 C<sub>1-3</sub> 烷基;

R<sup>4</sup>是 -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub> 或苯基或吡啶基, 其中所述苯基或吡啶基任选地经一个或两个选自 -C≡N 和卤素的基团取代; 且

R<sup>5</sup>是 H 或甲基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R<sup>1</sup>是 -CF<sub>3</sub>。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R<sup>2</sup>是 H。

4. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 R<sup>2</sup>是甲基。

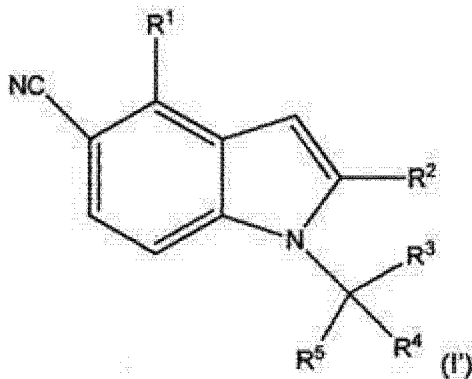
5. 根据权利要求 1-4 中任一项的化合物, 其中 R<sup>3</sup>是甲基。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项的化合物, 其中 R<sup>4</sup>是 -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项的化合物, 其中 R<sup>5</sup>是 H。

8. 根据权利要求 1-6 中任一项的化合物, 其中 R<sup>5</sup>是甲基。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项的化合物, 其中所述化合物具有式 I' :



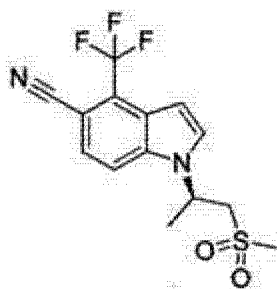
10. 根据权利要求 1 的化合物, 其中所述化合物选自:

2- 甲基 -1-(1- 甲基 -2- 氧代丙基) -4-( 三氟甲基) -1H- 吡啶 -5- 甲腈;

1-(1-乙基-2-氧代丙基)-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
2-甲基-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
2-甲基-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
2-甲基-1-(1-(甲硫基)丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
2-甲基-1-(1-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
2-(二氟甲基)-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈；  
2-(二氟甲基)-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈；  
1-(3-氧代丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
(R)-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)二氢吡啶-5-甲腈；  
1-(1-(甲硫基)丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
1-(1-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
4-氯-1-(3-氧代丁烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
(S)-4-氯-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
(S)-4-氯-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
(R)-4-氯-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
(R)-4-氯-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
(R)-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈；  
(R)-1-(1-(3-氰基苯基)乙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
1-(1-(3-氰基苯基)丙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
(R)-1-(1-(5-氰基吡啶-3-基)丙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
(R)-4-氯-1-(1-(5-氰基吡啶-3-基)丙基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
(R)-1-(1-(苯基乙基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈；  
(R)-1-(1-(3-氰基苯基)乙基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈；  
4-氯-1-((2R,3S)-4,4,4-三氟-3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
(S)-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
(S)-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
(R)-1-(1-(5-氰基吡啶-3-基)丙基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈；  
1-((2R,3S)-4,4,4-三氟-3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；

和其盐。

11. 化合物



12. 药物组合物,其包含根据权利要求 1-11 中任一项的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

13. 治疗选自与慢性阻塞性肺病 (COPD) 相关的肌肉萎缩、与慢性肾病 (CKD) 相关的肌肉萎缩、与慢性心脏衰竭 (CHF) 相关的肌肉萎缩和尿失禁的病症的方法,其中所述方法包括向人受试者施用根据权利要求 1-11 中任一项的化合物。

14. 根据权利要求 1-11 中任一项的化合物在制备用于治疗选自以下的所介导病症的药物中的用途:与慢性阻塞性肺病 (COPD) 相关的肌肉萎缩、与慢性肾病 (CKD) 相关的肌肉萎缩、与慢性心脏衰竭 (CHF) 相关的肌肉萎缩和尿失禁。

15. 根据权利要求 1-11 中任一项的化合物,其用于治疗选自与慢性阻塞性肺病 (COPD) 相关的肌肉萎缩、与慢性肾病 (CKD) 相关的肌肉萎缩、与慢性心脏衰竭 (CHF) 相关的肌肉萎缩和尿失禁的病症。

16. 加速髌骨折修复和愈合的方法,其中所述方法包括向人受试者施用根据权利要求 1-11 中任一项的化合物。

17. 根据权利要求 1-11 中任一项的化合物在制备用于加速髌骨折修复和愈合的药物中的用途。

18. 根据权利要求 1-11 中任一项的化合物,其用于加速髌骨折修复和愈合。

## 作为选择性雄激素受体调节剂的吲哚腈类

### 发明领域

[0001] 本发明涉及作为雄激素受体的调节剂的非类固醇化合物和其用于治疗的方法。

### [0002] 发明背景

类固醇核受体 (NR) 配体已知在男性和女性两者的健康中发挥重要作用。睾酮 (T) 和二氢睾酮 (DHT) 是雄激素受体 (AR) 的内源性类固醇配体,其似乎在发现于哺乳动物身体中的每一组织类型中都发挥作用。在胎儿发育期间,雄激素在性别分化和雄性性器官发育中发挥作用。在青春期期间通过雄激素介导进一步的性发育。雄激素在成体中发挥多种作用,包括刺激和维持雄性性附属器官和维持肌骨系统。认知功能、性欲、攻击性和心情是一些通过雄激素介导的行为方面。雄激素对于皮肤、骨和骨骼肌以及血液、脂质和血细胞具有生理学效应 (Chang, C. 和 Whipple, G. *Androgens and Androgen Receptors*. Kluwer Academic Publishers :Boston, MA, 2002)。

[0003] 使用睾酮的许多临床研究已显示肌肉质量和功能具有显著增益且内脏脂肪有所降低。例如参见 Bhasin (2003) *S. J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 58:1002-8 和 Ferrando, A. A. 等人 (2002) *Am. J. Phys. Endo. Met.* 282:E601-E607。男性中的雄激素替代疗法 (ART) 会改善身体组成参数,例如肌肉质量、强度和骨矿物质密度 (例如参见 Asthana, S. 等人 (2004) *J. Ger., Series A: Biol. Sci. Med. Sci.* 59:461-465)。还存在关于改善有形性较低参数 (例如欲望和心情) 的证据。男科医生和其他专家越加多地使用雄激素来治疗雄激素缺乏症状。使用 T 和其同类物的 ART 可用于经真皮、可注射和口服剂型。所有当前治疗选择都具有禁忌 (例如前列腺癌) 和副作用 (例如增加的血细胞比容、肝毒性和睡眠呼吸暂停)。女性雄激素治疗的副作用包括:痤疮、多毛症和高密度脂蛋白 (HDL) 胆固醇水平降低 (还见于男性中的明显副作用)。

[0004] 可选择性提供雄激素益处且大大减小副作用特征的药剂将具有较大治疗性价值。有趣的是,已知某些 NR 配体以组织选择性方式发挥其作用 (例如参见 Smith 等人 (2004) *Endoc. Rev.* 25:45-71)。此选择性源自这些配体在一些组织中用作激动剂而在其他组织中并无效应或甚至具有拮抗剂效应的特定能力。术语“选择性受体调节剂”(SRM) 已给予这些分子。结合至细胞内受体且模仿原始激素的效应的合成化合物称为激动剂。抑制原始激素的效应的化合物称为拮抗剂。术语“调节剂”是指活性范围为自完全激动作用至部分激动作用至完全拮抗作用的化合物。

[0005] SARM (选择性雄激素受体调节剂) 代表最新种类的小分子医药治疗剂,其能够提供雄激素治疗的重要益处且并无不期望副作用。显示组织选择性效应的许多 SARM 当前处于早期研发阶段。例如参见 Mohler, M. L. 等人 (2009) *J. Med. Chem.* 52(12): 3597-617。一种著名 SARM 分子 Ostarine™ 最近已完成 I 和 II 期临床研究。例如参见 Zilbermint, M. F. 和 Dobs, A. S. (2009) *Future Oncology* 5(8):1211-20。Ostarine™ 似乎会增加总瘦体质量且增强功能性能。因为它们具有高选择性合成代谢性质且显示雄激素保留活性,所以 SARM 应可用于预防和 / 或治疗男性和女性两者中的许多疾病,包括但不限于肌肉减少症、恶病质 (包括与癌症、心脏衰竭、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和晚期肾病 (ESRD)

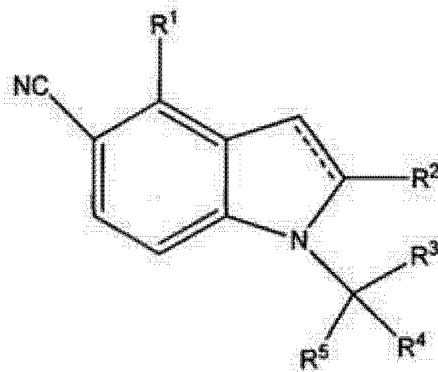
有关的那些)、尿失禁、骨质疏松症、脆弱、干眼和其他与衰老或雄激素缺乏相关的病状。例如参见 Ho 等人 (2004) *Curr Opin Obstet Gynecol.* 16:405-9;Albaaj 等人 (2006) *Postgrad Med J* 82:693-6;Caminti 等人 (2009) *J Am Coll Cardiol.* 54(10):919-27;Iellamo 等人 (2010) *J Am Coll Cardiol.* 56(16):1310-6;Svartberg(2010) *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 17(3):257-61 和 Mammadov 等人 (2011) *Int Urol Nephrol* 43:1003-8。SARMS 还显示用于以下方面的前景:促进肌肉再生和修复(例如参见 Serra 等人 (Epub 2012 Apr 12)doi:10.1093/Gerona/gls083)、雄性激素避孕和良性前列腺增生症 (BPH) 领域和伤口愈合(例如参见 Demling(2009) *ePlasty* 9:e9)。

[0006] 临床前研究和最新临床数据显示 SARM 解决许多患者的未满足医学需要的治疗潜力。此类化合物与类固醇雄激素相比的所显示优点(例如组织选择性活性、经口施用、AR 选择性和缺乏雄激素效应)决定了 SARM 用于治疗性应用的光明前景。因此,本领域仍需要用于治疗性应用的新 SARM。


#### [0007] 发明概述

本发明涉及作为雄激素受体的调节剂的非类固醇化合物,且还涉及这些化合物在治疗中的用途。

[0008] 简而言之,在一方面,本发明提供式 (I) 化合物:



或其盐,其中:

 指示单键或双键;


R<sup>1</sup>是 -CF<sub>3</sub>、-C≡N 或卤素;


R<sup>2</sup>是 H、C<sub>1-3</sub> 烷基或 -CHF<sub>2</sub>;


R<sup>3</sup>是 H 或 C<sub>1-3</sub> 烷基;

R<sup>4</sup>是 -C(O)OCH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub>或苯基或吡啶基,其中所述苯基或吡啶基任选地经一个或两个选自 -C≡N 和卤素的基团取代;且

R<sup>5</sup>是 H 或甲基。

[0009] 在本发明的另一方面, 、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和 R<sup>5</sup>如上文所定义且 R<sup>4</sup>是 -C(O)OCH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub> 或苯基或吡啶基,其中所述苯基或吡啶基任选地经一个或两个选自 -C≡N 和卤素的基团取代。

[0010] 在本发明的一个特定实施方案中， 指示单键或双键；R<sup>1</sup>是 -CF<sub>3</sub>、-C≡N 或卤素；R<sup>2</sup>是 H、C<sub>1-3</sub> 烷基或 -CHF<sub>2</sub>；R<sup>3</sup>是 H；R<sup>4</sup>是 -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub> 或苯基或吡啶基，其中所述苯基或吡啶基任选地经一个或两个选自 -C≡N 和卤素的基团取代，且 R<sup>5</sup>是甲基。

[0011] 在本发明的一个替代实施方案中， 指示单键或双键；R<sup>1</sup>是 -CF<sub>3</sub>、-C≡N 或卤素；R<sup>2</sup>是 H、C<sub>1-3</sub> 烷基或 -CHF<sub>2</sub>；R<sup>3</sup>是 C<sub>1-3</sub> 烷基；R<sup>4</sup>是 -C(CH<sub>3</sub>)(CF<sub>3</sub>)OH、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(O)CH<sub>3</sub> 或苯基或吡啶基，其中所述苯基或吡啶基任选地经一个或两个选自 -C≡N 和卤素的基团取代，且 R<sup>5</sup>是 H 或甲基。

[0012] 本发明的另一方面提供包含本发明化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0013] 本发明的另一方面提供用作活性治疗物质的本发明化合物。

[0014] 本发明的另一方面提供本发明化合物，其用于加速伤口愈合和烧伤愈合和治疗性腺功能减退症、肌肉减少症、骨质疏松症、肌肉萎缩、萎缩病、恶病质（包括与癌症、慢性阻塞性肺病 (COPD)、晚期肾病 (ESRD)、心脏衰竭、HIV 病况、HIV 治疗和 1 型与 2 型糖尿病相关的恶病质）、脆弱、干眼、前列腺增生症、前列腺癌、乳腺癌、绝经和男性更年期血管舒缩病状、性功能障碍、勃起功能障碍、抑郁、子宫纤维瘤疾病、子宫内膜异位症、尿失禁（包括与骨盆底的肌肉和 / 或组织萎缩相关的尿失禁）、痤疮、多毛症、男性避孕、阳痿，且用作雄性和雌性激素替代疗法，用作血细胞生成的刺激剂，且用作同化剂。

[0015] 本发明的另一方面提供本发明化合物在制备药物中的用途，所述药物用于加速伤口愈合和治疗性腺功能减退症、肌肉减少症、骨质疏松症、肌肉萎缩、萎缩病、肌肉萎缩和恶病质（包括肌肉萎缩和与癌症、慢性阻塞性肺病 (COPD)、晚期肾病 (ESRD)、心脏衰竭、HIV 病况、HIV 治疗和 1 型与 2 型糖尿病相关的恶病质）、脆弱、干眼、前列腺增生症、前列腺癌、乳腺癌、绝经和男性更年期血管舒缩病状、尿失禁（包括与骨盆底的肌肉和 / 或组织萎缩相关的尿失禁）、性功能障碍、勃起功能障碍、抑郁、子宫纤维瘤疾病、子宫内膜异位症、痤疮、多毛症、男性避孕、阳痿，且用作雄性和雌性激素替代疗法，用作血细胞生成的刺激剂，且用作同化剂。

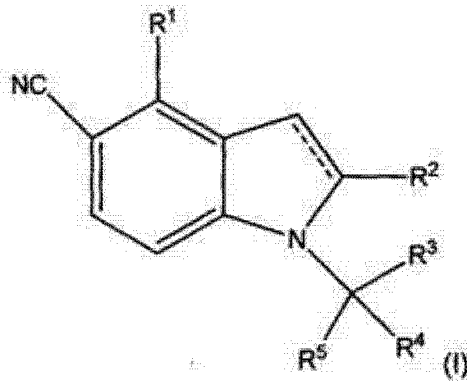
[0016] 本发明的另一方面提供用于治疗以下疾病的方法：性腺功能减退症、肌肉减少症、骨质疏松症、肌肉萎缩、萎缩病、恶病质和肌肉萎缩（包括肌肉萎缩和与癌症、慢性阻塞性肺病 (COPD)、晚期肾病 (ESRD)、心脏衰竭、HIV 病况、HIV 治疗和 1 型和 2 型糖尿病相关的恶病质）、脆弱、前列腺增生症、前列腺癌、乳腺癌、绝经和男性更年期血管舒缩病状、慢性阻塞性肺病 (COPD)、尿失禁（包括与骨盆底的肌肉和 / 或组织萎缩相关的尿失禁）、性功能障碍、勃起功能障碍、抑郁、子宫纤维瘤疾病、子宫内膜异位症、痤疮、多毛症、男性避孕、阳痿，且提供雄性和雌性激素替代治疗、刺激血细胞生成和合成代谢的方法，其包括施用本发明化合物。

[0017] 在另一方面，本发明提供治疗肌肉损伤和加速肌肉修复的方法，其包括施用本发明化合物。还提供本发明化合物在治疗肌肉损伤或加速肌肉修复中的用途。另外，包括本

发明化合物在制备用于治疗肌肉损伤或加速肌肉修复的药物中的用途。

[0018] 发明详述

在一方面,本发明提供式 (I) 化合物:



或其盐,其中:

指示单键或双键;

$R^1$  是  $-CF_3$ 、 $-C \equiv N$  或卤素;

$R^2$  是 H、 $C_{1-3}$  烷基或  $-CHF_2$ ;

$R^3$  是 H 或  $C_{1-3}$  烷基;

$R^4$  是  $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$  或苯基或吡啶基,其中所述苯基或吡啶基任选地经一个或两个选自  $-C \equiv N$  和卤素的基团取代;且

$R^5$  是 H 或甲基。

[0019] 在本发明的另一方面, 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  和  $R^5$  如上文所定义且  $R^4$  是  $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)(CF_3)OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$  或苯基或吡啶基,其中所述苯基或吡啶基任选地经一个或两个选自  $-C \equiv N$  和卤素的基团取代。

[0020] 在一个实施方案中, 指示指示单键或双键;

$R^1$  是  $-CF_3$ 、 $-C \equiv N$  或卤素;  $R^2$  是 H、 $C_{1-3}$  烷基或  $-CHF_2$ ;  $R^3$  是 H 或  $C_{1-3}$  烷基;

$R^4$  是  $-CH_2S(O)_2CH_3$ , 且  $R^5$  是 H 或甲基。

[0021] 在本发明的一个特定实施方案中, 指示单键或双键;  $R^1$  是  $-CF_3$ 、 $-C \equiv N$  或卤素;  $R^2$  是 H、 $C_{1-3}$  烷基或  $-CHF_2$ ;  $R^3$  是 H;  $R^4$  是  $-C(CH_3)(CF_3)OH$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$  或苯基或吡啶基,其中所述苯基或吡啶基任选地经一个或两个选自  $-C \equiv N$  和卤素的基团取代,且  $R^5$  是甲基。

[0022] 在本发明的一个替代实施方案中, 指示单键或双键;  $R^1$  是  $-CF_3$ 、 $-C \equiv N$  或卤素;  $R^2$  是 H、 $C_{1-3}$  烷基或  $-CHF_2$ ;  $R^3$  是  $C_{1-3}$  烷基;  $R^4$  是  $-C(CH_3)(CF_3)OH$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$  或苯基或吡啶基,其中所述苯基或吡啶基任选地经一个或两个选



自  $-C \equiv N$  和卤素的基团取代,且  $R^5$  是 H 或甲基。

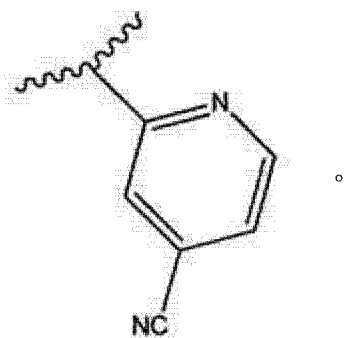
[0023] 在一些实施方案中,  $R^1$  是  $-CF_3$ 、 $-C \equiv N$  或卤素。在某些实施方案中,  $R^1$  是  $-CF_3$  或  $-C \equiv N$ 。在某些实施方案中,  $R^1$  是卤素。在特定实施方案中,  $R^1$  是 Cl。在一些优选实施方案中,  $R^1$  是  $-CF_3$ 。

[0024] 在一些实施方案中,  $R^2$  是 H、甲基、乙基、丙基或  $-CHF_2$ 。在特定实施方案中,  $R^2$  是 H、甲基或  $-CHF_2$ 。在某些优选实施方案中,  $R^2$  是 H。在其他优选实施方案中,  $R^2$  是甲基。

[0025] 在某些实施方案中,  $R^3$  是 H。在其他实施方案中,  $R^3$  是  $C_{1-3}$  烷基。在特定实施方案中,  $R^3$  是甲基或乙基。在某些优选实施方案中,  $R^3$  是甲基。

[0026] 在一些实施方案中,  $R^4$  是  $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2CH_3$  或  $-C(O)CH_3$ 。在其他实施方案中,  $R^4$  是  $-C(CH_3)(CF_3)OH$ 。在优选实施方案中,  $R^4$  是  $-C(CH_3)_2OH$  或  $-CH_2S(O)_2CH_3$ 。在特别优选实施方案中,  $R^4$  是  $-CH_2S(O)_2CH_3$ 。

[0027] 在其他实施方案中,  $R^4$  是苯基或吡啶基,其中所述苯基或吡啶基任选地经一个或两个选自  $-C \equiv N$  和卤素的基团取代。在某些实施方案中,  $R^4$  是:



[0028] 在一个实施方案中,  $R^5$  是 H。在另一个实施方案中,  $R^5$  是甲基。

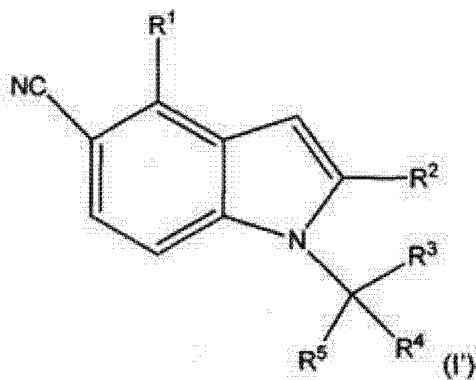
[0029] 在一些实施方案中,  $R^3$  是 H;  $R^4$  是  $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2SCH_3$  或苯基或吡啶基,其中所述苯基或吡啶基任选地经一个或两个选自  $-C \equiv N$  和卤素的基团取代,且  $R^5$  是 H。

[0030] 在替代实施方案中,  $R^3$  是甲基、乙基或丙基,  $R^4$  是  $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)CH_3$  或苯基或吡啶基,其中所述苯基或吡啶基任选地经一个或两个选自  $-C \equiv N$  和卤素的基团取代,且  $R^5$  是 H。

[0031] 在一个其他实施方案中,  $R^3$  是甲基、乙基或丙基;  $R^4$  是  $-C(CH_3)_2OH$ ; 且  $R^5$  是 H。

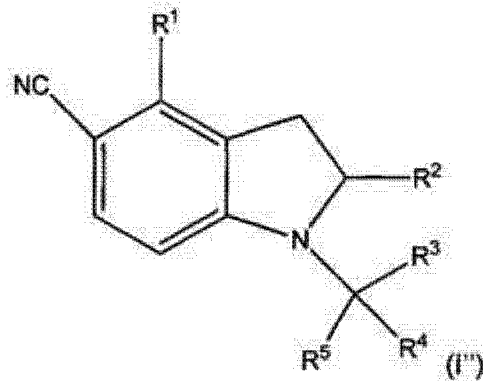
[0032] 在另一个实施方案中,  $R^3$  是甲基、乙基或丙基;  $R^4$  是  $-C(CH_3)(CF_3)OH$ ; 且  $R^5$  是 H。

[0033] 在一个优选实施方案中,化合物是式 I' 化合物:



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  如上文所定义。

[0034] 在一个替代实施方案中,化合物是式 I'' 化合物:



其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和 R<sup>5</sup>如上文所定义。

[0035] 如本文中所使用,术语“卤代 (halo)”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘基团。

[0036] 如本文中所使用,术语“烷基”是指优选地具有指定碳原子数的直链或支链烃。如本文中所用的“烷基”的实例包含但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基。

[0037] 如本说明书中通篇所使用,优选原子数(例如碳原子数)由(例如)短语“C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>烷基”代表,其是指如本文所定义的含有指定碳原子数的烷基。

[0038] 尽管每一变量的实施方案和优选基团已通常在上文针对每一变量单独列出,但本发明化合物包括式(I)、(I')或(I'')中每一变量的几种选自每一变量的方面或实施方案和优选、更优选或最优选基团的那些化合物。因此,本发明意欲包含所有方面、实施方案和优选、更优选和最优选基团的所有组合。

[0039] 本发明还提供选自由以下组成的列表的化合物:

- 2-[5-氰基-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]丙酸甲酯;
- 2-[5-氰基-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基]丁酸甲酯;
- 2-甲基-1-(1-甲基-2-氧代丙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈;
- 1-(2-羟基-1,2-二甲基丙基)-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈;
- 1-(1-乙基-2-氧代丙基)-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈;
- 1-(1-乙基-2-羟基-2-甲基丙基)-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈;
- 1-(1-羟基丙烷-2-基)-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈;
- 2-甲基-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈;
- 2-甲基-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈;
- 2-甲基-1-(1-(甲硫基)丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈;
- 2-甲基-1-(1-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈;
- 1-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈;
- 1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈;
- 1-(2-(甲硫基)乙基)-2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈;
- 1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈;
- 2-(二氟甲基)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吡唑-4,5-二甲腈;
- 2-(二氟甲基)-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4,5-二甲腈;
- 2-(二氟甲基)-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4,5-二甲腈;

1-(3-氧代丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 (S)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 (R)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 (R)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)二氢吡啶-5-甲腈；  
 1-(2-羟基-2-甲基戊烷-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 (R)-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 (R)-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)二氢吡啶-5-甲腈；  
 1-(1-(甲硫基)丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 1-(1-(甲基磺酰基)丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 4-氯-1-(3-氧代丁烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 (S)-4-氯-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 (R)-4-氯-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 4-氯-1-(2-羟基-2-甲基戊烷-3-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 4-氯-1-(3-羟基-2,3-二甲基丁烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 (S)-4-氯-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 (S)-4-氯-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 (R)-4-氯-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 (R)-4-氯-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 (S)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈；  
 (R)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈；  
 1-(2-羟基-2-甲基戊烷-3-基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈；  
 1-(3-羟基-2,3-二甲基丁烷-2-基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈；  
 (R)-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈；  
 (R)-1-(1-(3-氰基苯基)乙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 1-(1-(3-氰基苯基)丙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 (R)-1-(1-(5-氰基吡啶-3-基)丙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 (R)-4-氯-1-(1-(5-氰基吡啶-3-基)丙基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
 (R)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈；  
 (R)-1-(1-(3-氰基苯基)乙基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈；  
 (R)-1-(1-(5-氰基吡啶-3-基)丙基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈；  
 和其盐。

[0040] 本发明还涵盖化合物 4-氯-1-((2R,3S)-4,4,4-三氟-3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈和其盐。

[0041] 本发明还提供选自以下组成的列表的化合物：

1-((2R,3S)-4,4,4-三氟-3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；

(S)-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
(S)-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈；  
和其盐。

[0042] 据信,本发明化合物可调节一种或多种核激素受体的功能。具体而言,本发明化合物调节雄激素受体 (“AR”)。本发明包括作为 AR 的选择性激动剂、部分激动剂、拮抗剂或部分拮抗剂的化合物。本发明化合物可用于治疗 AR 相关疾病和病状,例如经由调节 AR 的功能或活性来预防、缓解或治愈的疾病或病状。此类调节可单独存在于某些组织内或遍布于所治疗个体的整个身体内。

[0043] 如本文中所使用,术语“治疗”是指缓解指定病状,消除或减少病状的症状,减缓或消除病状的进展。

[0044] 本发明化合物还可用于预防或延迟个体病状的初次发生或先前患病个体的病状的复发。

[0045] 本发明的一个实施方案提供用于医学治疗的本发明化合物。具体而言,本发明提供通过雄激素活性介导的病状的治疗。更具体而言,本发明提供对组织选择性合成代谢和/或雄激素活性具有反应的病状的治疗。本发明的另一个实施方案提供治疗患有通过雄激素活性介导的病状的哺乳动物的方法,其包括向该个体施用有效量的本发明化合物。

[0046] 本发明的一个实施方案是本发明化合物在治疗各种病症中的用途,所述病症和相关用途包含但不限于骨质疏松症和/或预防骨质量、密度或生长减小、骨关节炎、加速骨折修复和愈合、加速关节置换中的愈合、牙周病、加速牙齿修复或生长、佩吉特病 (Paget's disease)、骨软骨发育不良、肌肉萎缩、维持和增强肌肉强度和功能、脆弱或年龄相关性功能衰退 (ARFD)、干眼、肌肉减少症、晚期肾病 (ESRD)、慢性疲劳综合征、慢性肌痛、急性疲劳综合征、败血症、加速伤口愈合、维持感觉功能、慢性肝病、AIDS、失重、烧伤和创伤恢复、血小板减少症、短肠综合征、刺激性肠综合征、炎性肠病、克罗恩氏病 (Crohn's disease) 和溃疡性结肠炎、肥胖症、进食病症 (包括与恶病质或衰老相关的食欲减退)、皮质醇增多症和库欣氏综合征 (Cushing's syndrome)、心血管疾病或心脏功能障碍、充血性心脏衰竭、高血压、含有雄激素受体的恶性肿瘤细胞 (包括乳房、脑、皮肤、卵巢、膀胱、淋巴、肝、肾、子宫、胰脏、子宫内膜、肺、结肠和前列腺的肿瘤)、前列腺增生症、多毛症、痤疮、皮脂溢、雄激素秃发、贫血、超多毛 (hyperpilosity)、前列腺的腺瘤和赘瘤形成、高胰岛素血症、胰岛素抗性、糖尿病、X 综合征、血脂异常、绝经血管舒缩病状、尿失禁、动脉粥样硬化、欲望增强、性功能障碍、抑郁、神经质、易怒、应激、心力降低和低自尊心、改善认知功能、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、抵抗先兆子痫、月经前综合征、避孕、子宫纤维瘤疾病、主动脉平滑肌细胞增殖、雄性激素替代或 ADAM。

[0047] 本发明的另一个实施方案提供治疗需要治疗各种病症的哺乳动物的方法,所述病症和相关用途包含但不限于骨质疏松症和/或预防骨质量、密度或生长减小、骨关节炎、加速骨折修复和愈合、加速关节置换中的愈合、牙周病、加速牙齿修复或生长、佩吉特病、骨软骨发育不良、肌肉萎缩、维持和增强肌肉强度和功能、脆弱或年龄相关性功能衰退 (ARFD)、干眼、肌肉减少症、晚期肾病 (ESRD)、慢性疲劳综合征、慢性肌痛、急性疲劳综合征、加速伤口愈合、维持感觉功能、慢性肝病、AIDS、失重、烧伤和创伤恢复、血小板减少症、短肠综合征、刺激性肠综合征、炎性肠病、克罗恩氏病和溃疡性结肠炎、肥胖症、进食病症 (包括与

恶病质或衰老相关的食欲减退)、皮质醇增多症和库欣氏综合征、心血管疾病或心脏功能障碍、充血性心脏衰竭、高血压、含有雄激素受体的恶性肿瘤细胞(包括乳房、脑、皮肤、卵巢、膀胱、淋巴、肝、肾、子宫、胰脏、子宫内膜、肺、结肠和前列腺的肿瘤)、前列腺增生症、多毛症、痤疮、皮脂溢、雄激素秃发、贫血、超多毛、前列腺的腺瘤和赘瘤形成、高胰岛素血症、胰岛素抗性、糖尿病、X综合征、血脂异常、绝经血管舒缩病状、尿失禁(包括与骨盆底的肌肉和/或组织萎缩相关的尿失禁)、动脉粥样硬化、欲望增强、性功能障碍、抑郁、神经质、易怒、应激、心力降低和低自尊心、改善认知功能、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、抵抗先兆子痫、月经前综合征、避孕、子宫纤维瘤疾病、主动脉平滑肌细胞增殖、雄性激素替代或ADAM。优选地,将本发明化合物用作雄性和雌性激素替代疗法或用于治疗或预防性腺功能减退症、骨质疏松症、肌肉萎缩、萎缩病、癌症恶病质、脆弱、前列腺增生症、前列腺癌、乳癌、绝经和男性更年期血管舒缩病状、尿失禁、性功能障碍、勃起功能障碍、抑郁、子宫纤维瘤疾病和/或子宫内膜异位症,治疗痤疮、多毛症,刺激血细胞生成,男性避孕,治疗阳痿,且用作同化剂,所述用途包含向个体施用有效量的本发明化合物。

[0048] 在一些实施方案中,本发明涵盖本发明化合物在治疗肌肉损伤中的用途。在特定实施方案中,肌肉损伤是手术相关性肌肉损伤、创伤性肌肉损伤、工作相关性骨骼肌损伤或过度训练相关性肌肉损伤。

[0049] 手术相关性肌肉损伤的非限制性实例包括由以下原因所致的肌肉损害:膝置换、前交叉韧带(ACL)修复、整形手术、髌置换手术、关节置换手术、腱修复手术、肩袖疾病和损伤的手术修复和截肢术。

[0050] 创伤性肌肉损伤的非限制性实例包括战场肌肉损伤、意外事故相关性肌肉损伤和运动相关性肌肉损伤。创伤性肌肉损伤可包括撕裂、钝力挫伤、弹片伤、肌肉拉伤或撕裂、烧伤、急性拉伤、慢性拉伤、重量或力应激损伤、反复性应激损伤、撕裂肌肉损伤和间隔综合征。

[0051] 在一个实施方案中,肌肉损伤是创伤性肌肉损伤,且治疗方法提供在创伤性损伤之后立即(例如在发生损伤一天内)施用至少一个高剂量的本发明化合物,随后在恢复时段期间周期性施用低剂量的本发明化合物。

[0052] 工作相关性肌肉损伤的非限制性实例包括由以下原因引起的损伤:高度反复性动作、猛烈动作、笨拙姿势、身体与物体之间的延长和猛烈机械偶联和振动。

[0053] 过度训练相关性肌肉损伤包括未修复或修复不足的肌肉损害,其与并未恢复或并未增加身体工作能力一致。

[0054] 在一个其他实施方案中,肌肉损伤是训练或运动诱导的肌肉损害结果,其包括训练诱导的迟发性肌肉疼痛(DOMS)。

[0055] 在另一方面,本发明提供治疗肌肉退化性病症的方法,其包括向人施用本发明化合物。

[0056] 在特定实施方案中,肌肉退化性病症是肌营养不良、肌强直性营养不良、多发性肌炎或皮肌炎。

[0057] 例如,所述方法可用于治疗选自以下的肌营养不良病症:迪谢纳MD(Duchenne MD)、贝克尔MD(Becker MD)、先天性MD(Fukuyama)、艾梅型MD(Emery Dreifuss MD)、肢带型MD和面肩臂MD。

[0058] 本发明方法还可用于治疗 I 型肌强直性营养不良 (DM1 或 Steinert)、II 型肌强直性营养不良 (DM2 或近端型强直性肌营养不良) 或先天性肌强直。

[0059] 在一些实施方案中, 本发明涵盖治疗组合, 其中在个体中施用本发明化合物且与之相组合植入促进肌肉再生的生物支架 (例如包含细胞外基质的支架)。本领域已知此类支架。例如参见 Turner 和 Badylack(2012) Cell Tissue Res. 347(3):759-74 和美国专利号 6,576,265。优选包含非交联细胞外基质材料的支架。

[0060] 在另一方面, 本发明提供治疗腱损害的方法, 其中该方法包括向有需要的个体施用本发明化合物。在一个特定实施方案中, 本发明包括增强稳定腱-骨界面的形成的方法。在一个相关实施方案中, 本发明提供增加腱 (例如手术修复腱) 的衰竭应激的方法。在一个其他实施方案中, 本发明提供减小手术修复腱的修复位点处的纤维化的方法。在一个特定实施方案中, 本发明提供治疗与肩袖损伤相关的腱损害或与肩袖损伤的手术修复相关的腱损害的方法。需要使用本发明化合物治疗的哺乳动物通常是人类。

[0061] 在一个优选实施方案中, 待治疗病症是与慢性阻塞性肺病 (COPD) 相关的肌肉萎缩。

[0062] 在另一个优选实施方案中, 待治疗病症是与慢性肾病 (CKD) 或晚期肾病 (ESRD) 相关的肌肉萎缩。

[0063] 在一个替代优选实施方案中, 待治疗病症是与慢性心脏衰竭 (CHF) 相关的肌肉萎缩。

[0064] 在一个其他优选实施方案中, 使用化合物来加速骨折修复和愈合, 例如加速髌骨骨折的修复和愈合。

[0065] 在又一个优选实施方案中, 使用化合物来治疗尿失禁 (包括与骨盆底的肌肉和/或组织萎缩相关的尿失禁)。

[0066] 本发明化合物可以一种以上形式发生结晶, 该特性称为多型性, 且此类多晶型形式 (“多晶形”) 在式 (I)、(I') 或 (I'') 的范围内。多型性通常可因响应于温度、压力或二者的变化而发生。多型性也可源自结晶过程的变化。可通过本领域已知的各种物理特性 (例如 x 射线衍射图案、溶解度和熔点) 来区分多晶形。

[0067] 本文所述的某些化合物含有一个或多个手性中心, 或可另外能够以多种立体异构体形式存在。本发明范围包括立体异构体混合物以及经纯化对映异构体或富含对映异构体/非对映异构体的混合物。本发明范围内还包括由式 (I)、(I') 或 (I'') 代表的化合物的个别异构体以及其任一完全或部分平衡混合物。本发明还包括由上式代表的化合物的个别异构体, 其呈与一个或多个手性中心倒转的其异构体的混合物形式。

[0068] 通常但非绝对, 本发明的盐是药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的盐”内所涵盖的盐是指本发明化合物的无毒盐。本发明化合物的盐可包括酸加成盐。代表性盐包括乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、依地酸钙 (calcium edetate)、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐 (clavulanate)、柠檬酸盐、二盐酸盐 (dihydrochloride)、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐 (estolate)、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基对氨基苯基砷酸盐 (glycollylarsanilate)、己基间苯二酚盐 (hexylresorcinate)、哈胺 (hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、

马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、马来酸氢钾、粘酸盐 (mucate)、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺、草酸盐、双羟萘酸盐 (pamoate、embonate)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐 / 二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、钾盐、水杨酸盐、钠盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、8-氯茶碱盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物、三甲基铵和戊酸盐。其他并非药学上可接受的盐可用于制备本发明化合物且这些盐应视为形成本发明的另一方面。

[0069] 如本文中所示使用,术语“溶剂合物”是指通过溶质(在本发明中是式(I)、(I')或(I''))化合物和溶剂形成的具有可变化学计量学的复合物。出于本发明目的,此类溶剂不应干扰溶质的生物活性。适宜溶剂的非限制性实例包括但不限于水、甲醇、乙醇和乙酸。优选地,所用溶剂是药学上可接受的溶剂。适宜药学上可接受的溶剂的非限制性实例包括水、乙醇和乙酸。最优选地,所用溶剂是水。

[0070] 如本文中所示使用,术语“有效量”意指诱导例如研究者或临床医师所寻求的组织、系统、动物或人的生物或医学反应的药物或药剂量。生物或医学反应可视为预防反应或治疗反应。术语“治疗有效量”意指与未接受该量的相应个体相比,可改善治疗、愈合或改善疾病、病症或副作用或降低疾病或病症进展速率的量。该术语还包括于其有效增强正常生理学功能的范围量内。为用于治疗中,治疗有效量的式(I)、(I')或(I'')化合物可以粗化学品形式施用。另外,活性成分可以药物组合物形式呈现。

[0071] 因此,本发明进一步提供药物组合物,其包含有效量的本发明化合物和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。本发明化合物如本文中所述。载体、稀释剂或赋形剂必须在与制剂的其他成分相容且对药物组合物的受体无害的意义上可接受。

[0072] 根据本发明的另一方面,还提供制备药物制剂的过程,其包括混合本发明化合物与一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0073] 本发明化合物的治疗有效量取决于诸多因素。例如,受体的物种、年龄和体重、需要治疗的确切病状和其严重水平、制剂的性质和施用途径是应考虑的所有因素。治疗有效量最终应由主治医师或兽医断定。本发明化合物的治疗患有病症(例如脆弱)的人的有效量通常应在0.01-100mg/kg受体(哺乳动物)体重/天的范围内。更通常而言,有效量应在0.001-1mg/kg体重/天的范围内。因此,对于70kg成年哺乳动物而言,每天的实际量通常为0.07-70mg,例如0.1-20mg,例如1-10mg。此量可每天以单一剂量给予或每天以多个(例如两个、三个、四个、五个或更多个)子剂量给予从而使得总日剂量相同。可以式(I)、(I')或(I'')化合物本身的有效量的比例形式来确定盐、溶剂合物的有效量。类似剂量应适于治疗本文所提及的其他病状。

[0074] 药物制剂可以单位剂型呈现,每一单位剂量含有预定量的活性成分。根据所治病状、施用途径和患者的年龄、体重和病状,此单位可含有(作为非限制性实例)0.1mg至100mg本发明化合物(例如0.1-50mg,例如0.5-15mg)。优选单位剂量制剂是含有活性成分的日剂量或子剂量(如上文所列举)或其适当部分的那些。此类药物制剂可通过医药领域中众所周知的任一方法制得。

[0075] 药物制剂可适于通过任一适当途径施用,例如经口(包括经颊或舌下)、直肠、鼻、局部(包括经颊、舌下或经真皮)、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内或真皮内)途径。此类制剂可通过医药领域中已知的任一方法制得,例如通过使活性成分与载体或赋形剂混

合。

[0076] 适合经口施用的药物制剂可以以下形式呈现：离散单元，例如胶囊或片剂；粉末或颗粒；溶液或悬浮液，其各自使用水性或非水性液体；可食用发泡体或发泡体食品 (whips)；或水包油型液体乳液或油包水型液体乳液。例如，对于以片剂或胶囊形式经口施用而言，活性药物组分可与经口、无毒的药学上可接受的惰性载体（例如乙醇、甘油、水等）组合。通常，通过将化合物粉碎至适宜精细大小且与适当药物载体（例如可食用碳水化合物，例如淀粉或甘露醇）混合来制备粉末。还可存在矫味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

[0077] 可通过以下方式来制备胶囊：制备粉末、液体或悬浮液混合物且使用明胶或一些其他适当壳体材料囊封。可向混合物中添加助流剂和润滑剂（例如胶质二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇），然后进行囊封。在摄入胶囊时，还可添加崩解剂或增溶剂（例如琼脂-琼脂、碳酸钙或碳酸钠）以改善药物的可用性。另外，在期望或需要时，还可将适宜粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂纳入混合物中。适宜粘合剂的实例包括淀粉、明胶、天然糖类（例如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖）、玉米甜味剂、天然和合成胶（例如阿拉伯胶、黄蓍胶或藻酸钠）、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中所用的润滑剂包括（例如）油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0078] 可（例如）通过以下方式来配制片剂：制备粉末混合物，制粒或干压，添加润滑剂和崩解剂，且压制成片剂。可通过混合适当粉碎的化合物与如上文所述的稀释剂或碱来制备粉末混合物。任选成分包括粘合剂（例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶或聚乙烯基吡咯烷酮）、溶液阻滞剂（例如石蜡）、吸收加速剂（例如季盐）和/或吸收剂（例如膨润土、高岭土或磷酸二钙）。可使用粘合剂（例如糖浆、淀粉膏、阿卡迪亚粘液 (acacia mucilage) 或纤维素或聚合材料溶液）对粉末混合物实施湿式制粒，且迫使其通过网筛。作为制粒的替代方式，可使粉末混合物通过制片机且结果得到分解成颗粒的未完全形成的结块。可借助添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或矿物油对颗粒实施润滑以防止粘附至形成片剂的模具上。然后将经润滑的混合物压缩成片剂。还可将本发明化合物与自由流动的惰性载体组合且未经制粒或干压步骤直接压缩成片剂。可提供由虫胶密封包衣、糖或聚合材料包衣和蜡抛光包衣组成的澄清或不透明保护性包衣。可向这些包衣中添加染料以区分不同单位剂量。

[0079] 口服流体（例如溶液、糖浆和酏剂）可以剂量单位形式制得，从而给定量含有预定量化合物。可（例如）通过将化合物溶于经适当调味的水溶液中来制备糖浆，而经由使用无毒醇媒介物来制备酏剂。通常可通过将化合物分散于无毒媒介物中来配制悬浮液。可添加增溶剂和乳化剂，例如乙氧基化异硬脂醇和聚氧基亚乙基山梨醇醚。可根据本发明使用的增溶剂包括聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor EL)、维生素 E、PEG 和 Solutol。还可添加防腐剂和/或矫味添加剂，例如薄荷油或天然甜味剂、糖精或其他人工甜味剂等。

[0080] 如果适当，则可微囊封用于经口施用的剂量单位制剂。还可（例如）通过将微粒材料涂覆或埋入聚合物、蜡等中来制备制剂以延长或持续释放。

[0081] 本发明化合物还可以脂质体递送系统形式施用，例如单层小囊泡、单层大囊泡和多层囊泡。脂质体可由多种磷脂（例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱）形成。

[0082] 本发明化合物还可通过使用单克隆抗体作为与化合物分子偶联的个别载体来递送。



[0083] 本发明化合物还可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。此类聚合物可包括聚乙烯基吡咯烷酮 (PVP)、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟乙基-天门冬酰胺苯酚或经棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷聚赖氨酸。另外,化合物可与一类可用于实现药物受控释放的生物可降解聚合物偶联,例如,聚乳酸、聚  $\epsilon$ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[0084] 适于经真皮施用的药物制剂可呈现为分散贴剂形式,所述分散贴剂意欲与受体的表皮保持紧密接触延长时间段。例如,可通过化学增强剂、离子电渗、非空化超音波、微型针、热烧蚀、微晶换肤术和电穿孔自贴剂来递送活性成分,如 Nature Biotechnology, 26(11), 1261-1268 (2008) 中所概述,关于此类递送系统通过引用并入本文。

[0085] 适于局部施用的药物制剂可配制成软膏、乳霜、悬浮液、洗剂、粉末、溶液、膏、凝胶、喷雾、气溶胶或油状物。

[0086] 对于眼睛或其他外部组织(例如嘴和皮肤)治疗而言,所述制剂可作为局部软膏或乳霜施加。在以软膏形式配制时,活性成分可与石蜡或水可混溶软膏基质一起采用。或者,活性成分可经配制于具有水包油型乳霜基质或油包水型基质的乳霜中。

[0087] 适于局部施用于眼睛的药物制剂包括滴眼剂,其中将活性成分溶于或悬浮于适宜载体、尤其水性溶剂中。

[0088] 适于在嘴中局部施用的药物制剂包括菱形片剂、含锭和漱口剂。

[0089] 适于经鼻施用的药物制剂(其中载体是固体)包括粒径(例如)在 20 微米至 500 微米范围内的粗糙粉末。以鼻吸入方式施用粉末,即通过经由鼻道自保持靠近鼻子处的粉末容器快速吸入。用于以鼻喷剂或鼻滴剂形式施用的适宜制剂(其中载体是液体)包括活性成分的水溶液或油性溶液。

[0090] 适于通过吸入施用的药物制剂包括精细颗粒粉尘或烟雾,其可借助各种类型的定量加压气溶胶、喷雾器或吹入器来生成。

[0091] 适于经直肠施用的药物制剂可以栓剂或灌肠剂形式呈现。

[0092] 适于经阴道施用的药物制剂可以子宫套、棉塞、乳霜、凝胶、膏、发泡体或喷雾制剂形式呈现。

[0093] 适于肠胃外施用的药物制剂可包括含水和无水无菌注射液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和可使制剂与预期受体的血液等渗的溶质;以及含水和无水无菌悬浮液,其可包括悬浮剂和增稠剂。所述制剂可以单位剂量或多剂量容器(例如密封安瓿和小瓶)形式呈现,且其可储存在冷冻干燥(冻干)条件下且仅需在即将使用前添加无菌液体载体(例如注射用水)。临时配制的注射液和悬浮液可自无菌粉末、颗粒和片剂制得。

[0094] 除上文特定提及的成分外,制剂可包括其他本领域关于所论述制剂类型的常规试剂。例如,适于经口施用的制剂可包括矫味剂或着色剂。

[0095] 本发明化合物和其盐和其溶剂合物可单独采用或与用于治疗上述病状的其他治疗剂组合采用。例如,在脆弱治疗中,组合可具有其他合成代谢或骨质疏松症治疗剂。作为实例,本发明的骨质疏松症组合治疗因此包括施用至少一种本发明化合物且使用至少一种其他骨质疏松症治疗(例如,Boniva®(伊班膦酸钠(ibandronate sodium))、Fosamax®(阿伦膦酸盐(alendronate))、Actonel®(利塞膦酸钠(risedronate sodium))或Prolia™(德奴单抗(denosumab)))。本发明化合物和其他药物活性剂可一起或单独施用,且在单独施用

时,施用可同时或以任一顺序依序进行。选择本发明化合物和其他药物活性剂的量和施用的相对时机以实现期望组合治疗效应。本发明化合物与其他治疗剂的组合施用可通过以下形式同时施用而组合:(1)单一药物组合物,其包含两种化合物;或(2)单独药物组合物,其各自包含一种化合物。或者,可以依序方式单独施用组合,其中首先施用一种治疗剂且然后施用另一治疗剂或反之亦然。此类依序施用可在时间上紧邻或在时间上远离。

[0096] 其他潜在治疗组合包括本发明化合物与以下物质的组合:本发明其他化合物、生长促进剂、生长激素促分泌剂(例如葛瑞林(ghrelin))、生长激素释放因子和其类似物、人生长激素和其类似物(例如 Genotropin®、Humatrope®、Norditropin®、Nutropin®、Saizen®、Serostim®)、生长调节素、 $\alpha$ -肾上腺素能激动剂、血清素 5-HT<sub>1D</sub> 激动剂、抑制生长抑素或其释放的药剂、5- $\alpha$ -还原酶抑制剂、芳香酶抑制剂、GnRH 激动剂或拮抗剂、甲状旁腺激素、雌激素、睾酮、SERM、黄体酮受体激动剂或拮抗剂和/或其他核激素受体调节剂。

[0097] 本发明化合物可用于治疗各种病症和病状,且由此本发明化合物可与各种可用于治疗那些病症或病状的其他适宜治疗剂组合使用。非限制性实例包括本发明化合物与以下药剂的组合:抗糖尿病剂、抗骨质疏松剂、抗肥胖剂、抗炎剂、抗焦虑剂、抗抑郁剂、抗高血压剂、抗血小板剂、抗血栓形成剂和血栓溶解剂、强心苷、胆固醇或脂质降低剂、盐皮质激素受体拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、激酶抑制剂、甲状腺模拟物、同化剂、病毒治疗、认知病症治疗、睡眠病症治疗、性功能障碍治疗、避孕剂、细胞毒性剂、放射治疗、抗增殖剂和抗肿瘤剂。另外,本发明化合物可与营养补充剂组合,所述营养补充剂是(例如)氨基酸、甘油三酯、维生素(包括维生素 D;例如参见 Hedström 等人(2002) *J Bone Joint Surg Br.* 84(4): 497-503)、矿物质、肌酸、硫辛酸、肉碱或辅酶 Q10。

[0098] 具体而言,据信,本发明化合物可单独或与其他药剂组合用于加速伤口愈合和治疗性腺功能减退症、肌肉减少症、骨质疏松症、肌肉萎缩、萎缩病、恶病质(包括与癌症、慢性阻塞性肺病(COPD)、晚期肾病(ESRD)、心脏衰竭、HIV 病况、HIV 治疗和 1 型和 2 型糖尿病相关的恶病质)、脆弱、干眼、前列腺增生症、前列腺癌、乳癌、绝经和男性更年期血管舒缩病状、尿失禁、性功能障碍、勃起功能障碍、抑郁、子宫纤维瘤疾病、子宫内膜异位症、痤疮、多毛症、男性避孕、阳痿,且用作雄性和雌性激素替代疗法,用作血细胞生成的刺激剂,且用作同化剂。

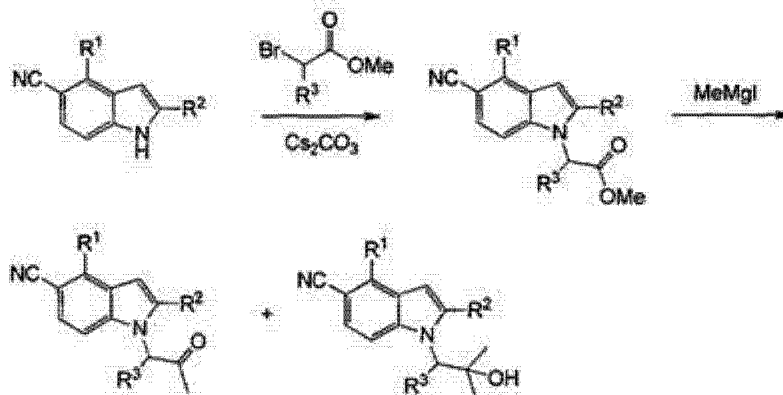
[0099] 本发明化合物可通过各种方法(包括众所周知标准合成方法)制得。说明性一般合成方法阐述于下文中且然后在工作实施例中制备本发明的具体化合物。

[0100] 在下文所述的所有方案中,如果需要,则根据合成化学的一般原理采用用于敏感性或反应性基团的保护基团。根据有机合成的标准方法来操作保护基团(T. W. Green 和 P. G. M. Wuts(1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 关于保护基团以引用方式并入本文中)。在化合物合成的便利阶段使用本领域技术人员易知的方法去除这些基团。过程选择以及反应条件和其实施顺序应与式(I)、(I')或(I'')化合物的制备一致。

[0101] 本领域技术人员应理解式(I)、(I')或(I'')化合物中是否存在立体中心。因此,本发明包括所有可能的立体异构体且不仅包括外消旋化合物且还包括个别对映异构体。在期望化合物呈单一对映异构体形式时,可通过立体特异性合成或通过拆分最终产物或任一便利中间体来获得该化合物。可通过本领域已知的任一适宜方法来拆分最终产物、中间体

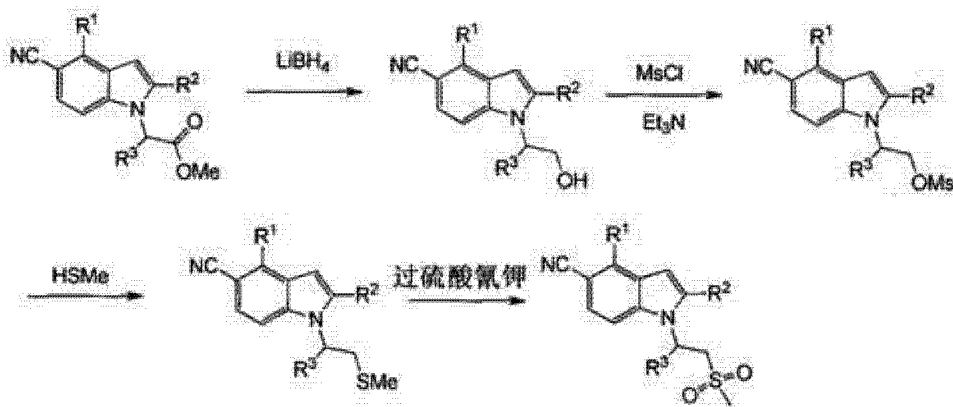
或起始材料。例如参见 *Stereochemistry of Organic Compounds*, E. L. Eliel, S. H. Wilen 和 L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994), 关于立体化学以引用方式并入本文中。

[0102] 方案 1



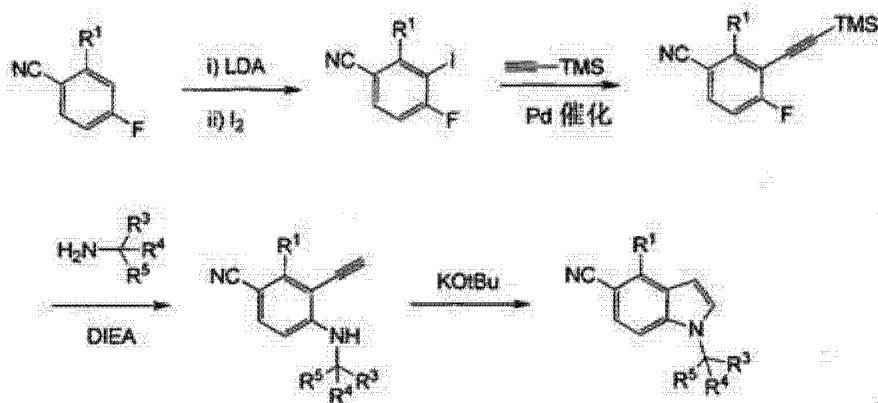
可通过使用  $\alpha$  卤代酯对高度取代的吲哚实施烷基化来合成式 (I) 化合物 (方案 1)。可根据公开程序制备起始吲哚 (例如参见 US2008139631A1)。然后向各酯中添加格任亚试剂 (Grignard reagent) (例如甲基碘化镁) 以提供甲基酮和叔醇的混合物。

[0103] 方案 2



通过还原方案 1 中具有吲哚的相同酯来实现进一步结构多样化以提供式 (I) 化合物 (方案 2)。然后依次使用甲磺酰氯以及甲硫醇钠处理所得伯醇以提供硫醚。使用过硫酸氢钾进行氧化以提供相应甲基砜。

[0104] 方案 3



另一方法提供源自高度取代的芳基氟化物的式 (I) 化合物, 其通过对市售 4-氟苯甲腈实施简单芳基锂化随后使用碘终止来制备 (方案 3)。然后经由标准钯介导的合成方法使相应碘芳烃偶联至 TMS-乙炔。然后使用胺处理所得炔基芳烃以提供仲苯胺中间体, 通过使用碱处理来将仲苯胺中间体环化成相应吲哚。通过标准方法合成用于亲核取代步骤的非市售胺配偶体。

#### [0105] 缩写

如本文中所使用, 这些过程、方案和实施例中所用的符号和惯例应与用于当前科学文献 (例如 *Journal of the American Chemical Society* 或 *Journal of Biological Chemistry*) 中的那些保持一致。具体而言, 下列缩写可适用于实施例和说明书通篇中:

g(克);	mg(毫克);
L(升);	mL(毫升);
$\mu$ l(微升);	N(当量浓度);
M(摩尔浓度);	mM(毫摩尔浓度);
Hz(赫兹);	MHz(兆赫兹);
mol(摩尔);	mmol(毫摩尔);
rt(室温);	min(分钟);
h(小时);	d(天);
MS(质谱);	LCMS(液相层析质谱);
GCMS(气相层析质谱);	ESI(电喷雾离子化);
HPLC(高效液相层析);	
psi(磅/平方英寸);	H <sub>2</sub> (氢气)
Pd(C) 碳载钯;	ee(对映异构体过量);
NH <sub>4</sub> Cl(氯化铵);	THF(四氢呋喃);
MeCN(乙腈);	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (二氯甲烷);
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (四(三苯基)膦钯);	
NaOH(氢氧化钠);	TFA(三氟乙酸);
CDCl <sub>3</sub> (氘代氯仿);	CD <sub>3</sub> OD(氘代甲醇);
SiO <sub>2</sub> (二氧化硅);	DMSO(二甲基亚砷);
EtOAc(乙酸乙酯);	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (硫酸钠);
HCl(盐酸);	CHCl <sub>3</sub> (氯仿);

DMF( *N,N*-二甲基甲酰胺); PhMe( 甲苯);  
 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 碳酸铯); Me( 甲基);  
 Et( 乙基); EtOH( 乙醇);  
 MeOH( 甲醇); *t*-Bu( 叔丁基);  
 Et<sub>2</sub>O( 二乙醚); N<sub>2</sub> ( 氮气);  
 sat' d( 饱和); NaHCO<sub>3</sub> ( 碳酸氢钠);  
 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 碳酸钾); Zn(CN)<sub>2</sub> ( 氰化锌);  
 NMP(*N*- 甲基 -2- 吡咯烷酮); DIEA( 二异丙基乙基胺);  
 LiBH<sub>4</sub> ( 硼氢化锂); Et<sub>3</sub>N( 三乙胺);  
 Oxone( 过硫酸氢钾); LDA( 二异丙基酰胺锂);  
 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ( 硫代硫酸钠); DIPA( 二异丙基胺);  
 PTFE( 聚四氟乙烯); KO<sup>t</sup>Bu( 叔丁醇钾);  
 hex( 己烷); semiprep( 半制备型);  
 NaCNBH<sub>3</sub> ( 氰基硼氢化钠); CuI( 碘化亚铜);  
 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 双( 三苯基膦) 氯化钯);  
 anhyd( 无水); DMAC( 二甲基乙酰胺);  
 dppf(1,1'- 双( 二苯基膦基) 二茂铁);  
 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ( 叁( 二亚苄基丙酮) 二钯(0));  
 PMHS( 聚甲基氢硅氧烷); MsCl( 甲磺酰氯);  
 Aq( 水性); TBAF( 四 - 正丁基氟化铵)  
*n*-BuLi( 正丁基锂); TsOH( 对甲苯磺酸);  
 MTBE( 甲基叔丁基醚); Boc<sub>2</sub>O( 二碳酸二 - 叔丁基酯)。

[0106] 除非另有所指, 否则所有温度都以℃( 摄氏度) 表示。除非另有所述, 否则所有反应都在惰性气氛和室温下实施。所采用的并无合成详细说明书的试剂是市售的或根据文献程序制得。

[0107] 在 Waters Acquity UPLC 系统上使用大小为 2.1×50mm 的 Waters BEH C18 管柱在 40℃ 下实施 UPLC-MS 分析。制作使用针溢流注入的 0.5 uL 部分回路, 且使用 210nm 至 350nm 扫描在 40Hz 下于 Waters Acquity PDA 检测器上实施 UV 检测。使用初始条件 95/5%(A/B) 直至 1/99% 经 1.10min 来实施水 +0.2% 甲酸 v/v( 溶剂 A) / 乙腈 +0.15% 甲酸 v/v( 溶剂 B) 梯度, 且保持直至 1.5min。使用 1mL/min 的流速。在 Waters Acquity SQD 上使用 125-1000amu 的交替正 / 负电喷雾离子化扫描利用 105msec 的扫描时间和 20msec 的扫描间延迟来实施质谱分析。

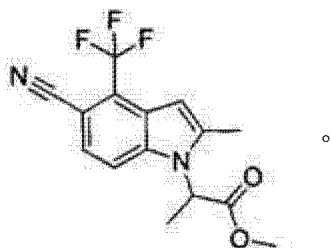
[0108] 使用 Varian Inova 400MHz NMR 光谱计获取 <sup>1</sup>H-NMR 谱。将样品溶于 99.9% 氘化氯仿 -D、DMSO-d<sub>6</sub> 或 d<sub>4</sub>- 甲醇中, 如针对每一样品所指示。以百万份数 (ppm, δ 单位) 表示化学移位。以单位赫兹 (Hz) 表示偶联常数。裂解图案阐述了表观多重性且指定为 s( 单峰)、d( 双重峰)、t( 三重峰)、q( 四重峰)、m( 多重峰) 或 b( 宽峰)。

## 实施例

[0109] 出于下列实施例的目的, 在阐述化合物如另一实施例中“所述合成”时, 其指示基

本上如其他实施例中所述来合成化合物且此类修改在本领域的范围内。

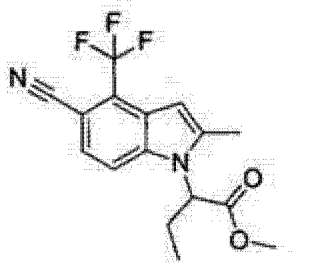
[0110] 实施例 1



[0111] 2-[5-氰基-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基]丙酸甲酯

将 DMF (3 mL) 中 2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈 (参见例如, US2008139631A1) (0.300 g, 1.338 mmol)、碳酸铯 (0.654 g, 2.007 mmol) 和 2-溴丙酸甲酯 (0.223 mL, 2.007 mmol) 的混合物在 90°C 下加热 1h。冷却后, 将反应混合物分配于 Et<sub>2</sub>O (30 mL) 和水 (25 mL) 之间。将有机相用水 (20mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将合并的水相用 Et<sub>2</sub>O (2x 25 mL) 洗涤。合并有机相, 用盐水洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩。通过使用 5-40% EtOAc-己烷梯度洗脱的硅胶对残余物实施层析以得到 2-[5-氰基-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基]丙酸甲酯 (0.419 g, 94% 产率); MS (ESI): m/z 311 (MH<sup>+</sup>)。

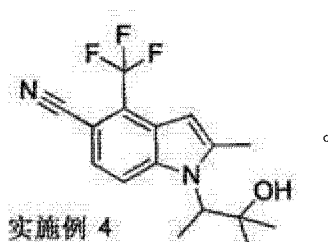
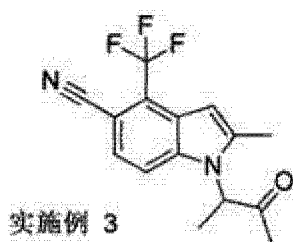
[0112] 实施例 2



[0113] 2-[5-氰基-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基]丁酸甲酯

以类似于实施例 1 的方式使用 2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈和 2-溴丁酸甲酯进行合成; MS (ESI): m/z 325 (MH<sup>+</sup>)。

[0114] 实施例 3 和 4

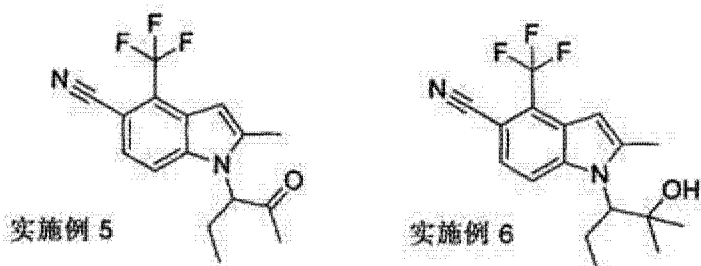


[0115] 2-甲基-1-(1-甲基-2-氧代丙基)-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈 (实施例 3) 和 1-(2-羟基-1,2-二甲基丙基)-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈 (实施例 4)

向 Et<sub>2</sub>O (1 mL) 中的甲基碘化镁 (3M, Et<sub>2</sub>O 中) (0.322 mL, 0.967 mmol) 的冰冷溶液中添加 Et<sub>2</sub>O (1 mL) 中的 2-[5-氰基-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基]丙酸甲酯 (实施例 1) (0.100 g, 0.322 mmol) 的溶液。将异质混合物于冰浴中搅拌 5min, 在室温下搅

拌 10min, 且然后在 38°C 下搅拌约 1h。在冷却后, 使用 EtOAc (5 mL) 稀释反应混合物并使用  $\text{NH}_4\text{Cl}$  饱和水溶液 (5 mL) 处理。将混合物分配于 EtOAc (25 mL) 和水 (15 mL) 之间。使用盐水洗涤有机相, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。通过依次使用 50%、75% 和 100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -己烷洗脱的硅胶对残余物实施层析以得到 2-甲基-1-(1-甲基-2-氧代丙基)-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈 (0.008g, 产率为 8%, 极性较小的产物) (MS (ESI) :m/z 295 (MH<sup>+</sup>)) 和 1-(2-羟基-1, 2-二甲基丙基)-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈 (0.069g, 产率为 60%, 极性较大的产物) (MS (ESI) :m/z 311 (MH<sup>+</sup>))。

[0116] 实施例 5 和 6



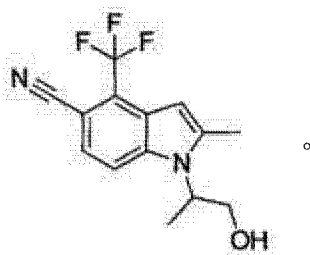
[0117] 1-(1-乙基-2-氧代丙基)-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈 (实施例 5) 和 1-(1-乙基-2-羟基-2-甲基丙基)-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈 (实施例 6)

以类似于实施例 3 和 4 的方式使用 2-[5-氰基-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基] 丁酸甲酯进行合成。

[0118] 实施例 5 (产率为 8%) : 1-(1-乙基-2-氧代丙基)-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈 : MS (ESI) : m/z 309 (MH<sup>+</sup>)。

[0119] 实施例 6 (产率为 53%) : 1-(1-乙基-2-羟基-2-甲基丙基)-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈 : MS (ESI) : m/z 325 (MH<sup>+</sup>)。

[0120] 实施例 7

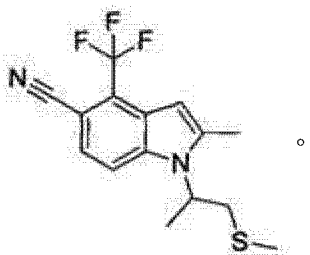


[0121] 1-(1-羟基丙烷-2-基)-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈

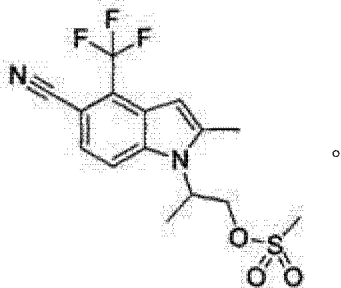
向 THF (5mL) 中的 2-(5-氰基-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基) 丙酸甲酯 (实施例 1) (0.263 g, 0.848 mmol) 的冰冷溶液中逐滴添加  $\text{LiBH}_4$  (2M, THF 中) (1.695 mL, 3.39 mmol)。在完成添加还原剂之后, 去除冷浴且在室温下搅拌混合物。在 2h 之后, 在冰浴中冷却反应混合物且缓慢添加  $\text{NH}_4\text{Cl}$  饱和水溶液 (15mL)。然后使用 EtOAc (40 mL) 稀释混合物并使用 1N HCl (10 mL) 缓慢处理。分离各相且使用 EtOAc (20 mL) 洗涤水相。使用盐水洗涤合并的有机相, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶使用 20-60% EtOAc-己烷梯度对残余物实施层析以得到白色固体形式的 1-(1-羟基丙烷-2-基)-2-甲基-4-(三

氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈 (0.212 g, 83% 产率); MS (ESI) :m/z 283 (MH<sup>+</sup>)。

[0122] 实施例 8

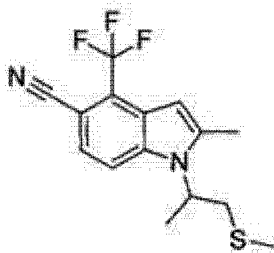


[0123] 2-甲基-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈



[0124] A. 甲磺酸 2-(5-氰基-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)丙基酯

向 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) 中的 1-(1-羟基丙烷-2-基)-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈 (实施例 7) (0.110 g, 0.390 mmol) 和 Et<sub>3</sub>N (0.068 mL, 0.487 mmol) 的溶液中逐滴添加甲磺酰氯 (0.038 mL, 0.487 mmol)。在室温下搅拌 2h 之后, 将反应混合物浓缩至干燥。将残余物分配于 EtOAc (30 mL) 和 0.2N HCl (15 mL) 之间。使用水和盐水洗涤有机相, 通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶使用 25-60% EtOAc-己烷梯度对残余物实施层析以得到无色油状物形式的甲磺酸 2-(5-氰基-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)丙基酯 (0.145 g, 97% 产率); MS (ESI) :m/z 361 (MH<sup>+</sup>)。



[0125] B. 2-甲基-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈

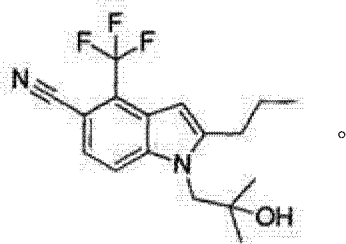
向 DMF (3mL) 中的甲磺酸 2-(5-氰基-2-甲基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)丙基酯 (0.145 g, 0.402 mmol) 的溶液中一次性添加甲硫醇钠 (0.056 g, 0.805 mmol)。在 90min 之后, 添加额外甲硫醇钠 (2 当量), 并将混合物再搅拌 1h。

[0126] 使用水 (25mL) 稀释反应混合物并使用 EtOAc (30 mL) 萃取。使用 0.1N HCl (1x20 mL) 和盐水洗涤有机相, 通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶使用 0-30% EtOAc-己烷梯度对残余物实施层析以得到无色油状物形式的 2-甲基-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈 (0.094 g, 71% 产率); MS (ESI) :m/z 313 (MH<sup>+</sup>)。

[0127] 实施例 9



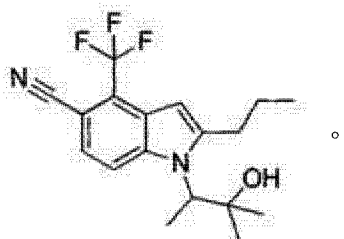




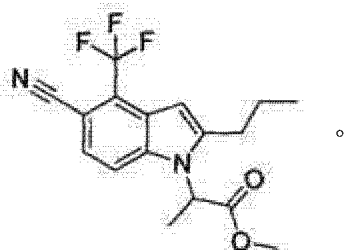
[0134] 1-(2-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-丙基)-2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈

将 DMF (2mL) 中的 2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈 (0.025 g, 0.099 mmol) (参见例如, US2008139631A1)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.129 g, 0.396 mmol)、碘化钾 (0.0165 g, 0.099 mmol) 和市售 1-氯-2-甲基丙烷-2-醇 (0.041 mL, 0.396 mmol) 的混合物在 80°C 下加热 90min 且然后在 120°C 下加热 1h。添加额外 1-氯-2-甲基丙烷-2-醇 (0.041 mL, 0.396 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.129 g, 0.396 mmol) 和碘化钾 (0.0165 g, 0.099 mmol), 并在 120°C 下再继续加热 6h。在冷却后, 将混合物分配于 EtOAc (25 mL) 和水 (20 mL) 之间。使用水和盐水洗涤有机相, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 并浓缩。通过制备型 HPLC (Phenomenex Luna 管柱; 梯度: 含有 0.1% TFA 的 10-90% MeCN-水) 纯化残余物。将含有产物的部分浓缩成水相, 然后将该水相分配于 EtOAc (25 mL) 与  $\text{NaHCO}_3$  饱和水溶液 (20mL) 之间。使用盐水洗涤有机相, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。此层析并未使产物与未反应起始吡唑分离, 因此通过硅胶使用 50%-100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -己烷梯度对材料实施层析以得到白色固体形式的 1-(2-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-丙基)-2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈 (0.014 g, 42% 产率): MS (ESI):  $m/z$  325 (M+H)。

[0135] 实施例 13

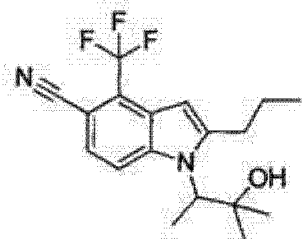


[0136] 1-(3-(2-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-2-丙基)-2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈



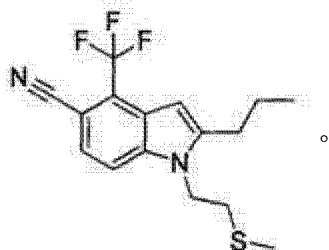
[0137] A. 2-(5-氰基-2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯

以类似于实施例 1 的方式使用 2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-甲腈和 2-溴丙酸甲酯进行合成: MS (ESI):  $m/z$  339 (MH+)。



[0138] B. 1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈以类似于实施例 4 的方式使用 2-(5-氰基-2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)丙酸甲酯进行合成:MS (ESI) :m/z 339 (MH<sup>+</sup>)。

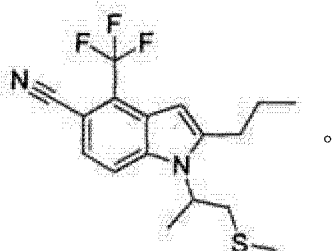
[0139] 实施例 14



[0140] 1-(2-(甲硫基)乙基)-2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈

在 80°C 下加热 DMF (2mL) 中的 2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈 (0.025 g, 0.099 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.129 g, 0.396 mmol)、(2-氯乙基)(甲基)硫烷 (0.039 mL, 0.396 mmol) 和碘化钾 (0.0165 g, 0.099 mmol) 的混合物。在约 1h 之后,添加额外 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.129 g, 0.396 mmol)、(2-氯乙基)(甲基)硫烷 (0.039 mL, 0.396 mmol) 和碘化钾 (0.0165 g, 0.099 mmol), 并继续加热 1h。在冷却后,将混合物分配于 EtOAc (25mL) 与水 (20mL) 之间。使用水和盐水洗涤有机相,通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤并浓缩。通过制备型 HPLC (Phenomenex Luna 管柱;梯度:含有 0.1% TFA 的 10-90% MeCN-水) 纯化残余物。将含有产物的部分浓缩成水相且然后将该水相分配于 EtOAc (25mL) 与 NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液 (20mL) 之间。使用盐水洗涤有机相,通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤并浓缩以得到 1-(2-(甲硫基)乙基)-2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈:MS (ESI) :m/z 327 (M+H)。

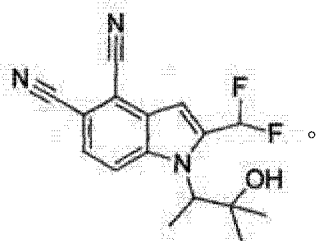
[0141] 实施例 15



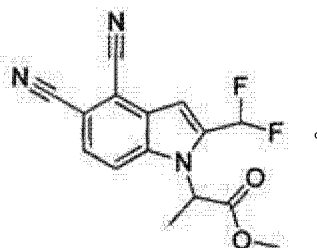
[0142] 1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈

自 2-(5-氰基-2-丙基-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)丙酸甲酯 (实施例 13A) 开始使用类似于那些针对实施例 7 和 8 所述程序的程序以 3 个步骤进行合成:MS (ESI) :m/z 341 (M+H)。

[0143] 实施例 16

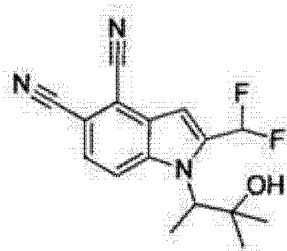


[0144] 2-(二氟甲基)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吡唑-4,5-二甲腈



[0145] A. 2-(4,5-二氰基-2-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯

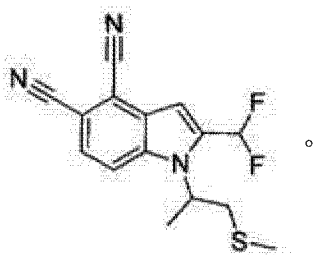
以类似于实施例 1 的方式使用 2-(二氟甲基)-1H-吡唑-4,5-二甲腈 (参见例如, US2008139631A1) 和 2-溴丙酸甲酯进行合成 :MS(ESI) :m/z 304(M+H)。



[0146] B. 2-(二氟甲基)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吡唑-4,5-二甲腈

以类似于实施例 4 的方式使用 2-(4,5-二氰基-2-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯进行合成 :MS(ESI) :m/z 304(M+H)。

[0147] 实施例 17



[0148] 2-(二氟甲基)-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-1H-吡唑-4,5-二甲腈

自 2-(4,5-二氰基-2-(二氟甲基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯 (实施例 16A) 开始使用类似于那些针对实施例 7 和 8 所述的程序以 3 个步骤进行合成 :MS(ESI) :m/z 306(M+H)。

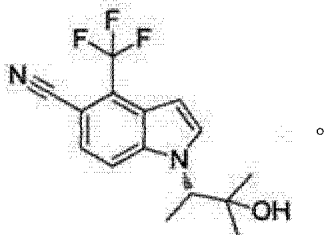
[0149] 实施例 18



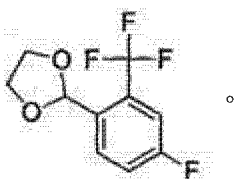
腈 :MS (ESI) :m/z 281 (MH<sup>+</sup>)。

[0156] 实施例 20 (53% 产率): 1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈 :MS (ESI) :m/z 297 (MH<sup>+</sup>)。

[0157] 实施例 21

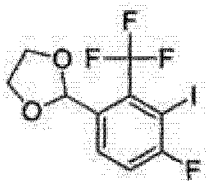


[0158] (S)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈



[0159] A. 2-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1,3-二氧杂环戊烷

向甲苯 (90 mL) 中的市售 4-氟-2-(三氟甲基)苯甲醛 (15 g, 78 mmol) 的溶液中添加乙二醇 (21.77 mL, 390 mmol) 和 TsOH (0.743 g, 3.90 mmol)。然后将混合物在 140°C 下于油浴中加热 (在连接至回流冷凝器的 Dean-Stark 分水器下) 4h, 收集约 1.4-1.5 mL 水, 该体积接近预计体积。TLC (20% EtOAc-己烷) 显示极性较大的较大新斑点。使用 EtOAc (100 mL) 稀释混合物并使用水 (50 mL) 洗涤。使用水 (1 x 50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤有机相, 通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩。通过使用 0-10% EtOAc-己烷梯度洗脱的硅胶管柱层析 (330 g ISCO 管柱) 纯化残余物。含有产物的最清洁部分提供 9.83 g (51% 产率): MS (ESI) :m/z 237 (M+H)。

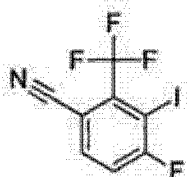


[0160] B. 2-(4-氟-3-碘-2-(三氟甲基)苯基)-1,3-二氧杂环戊烷

在 -78°C 下, 向无水 THF (30 mL) 中的 2-(4-氟-2-(三氟甲基)苯基)-1,3-二氧杂环戊烷 (2.52 g, 10.65 mmol) 和 DIPA (0.150 mL, 1.067 mmol) 的溶液中逐滴添加己烷中的 n-BuLi (4.26 mL, 10.65 mmol) 的溶液, 添加速率应使得内部温度保持 <-70°C。将所得浅黄色溶液在 -78°C 下搅拌 3h, 在此期间产生蓝色。一次性添加碘 (2.97 g, 11.71 mmol) (内部温度 -78°C → -66°C)。将混合物搅拌 30 min, 自冷却浴取出并通过添加 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 猝灭。在升温后, 将混合物倾倒至水中并使用 EtOAc (x3) 萃取。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物, 通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物以提供期望产物和未反应起始材料的 2.49g 混合物 (约 9:1, 通过 <sup>1</sup>H NMR)。通过反相低压液相层析 (C18 管柱, MeOH/水梯度) 拆分混合物以提供浅黄色油状物形式的 2-(4-氟-3-碘-2-(三氟甲基)苯基)-1,3-二氧杂环戊烷 (2.13 g, 5.88 mmol, 55.2

% 产率) :

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.87 (dd,  $J = 8.8, 5.7$  Hz, 1 H) 7.23 (m,  $J = 8.2, 7.5, 0.6, 0.6$  Hz, 1 H), 6.23 (q,  $J = 2.1$  Hz, 1 H), 4.10 - 4.03 (m, 4 H)。



[0161] C. 4-氟-3-碘-2-(三氟甲基)苯甲腈

步骤 1

向丙酮 (60 mL) 中的 2-(4-氟-3-碘-2-(三氟甲基)苯基)-1,3-二氧杂环戊烷 (9.43 g, 26.0

mmol) 的溶液中添加盐酸水溶液 (52.1 mL, 52.1 mmol) 且将混合物在回流下加热 15 h (通过  $^1\text{H NMR}$  测得已完全转化)。冷却混合物, 缓慢倾倒至饱和  $\text{NaHCO}_3$  中并使用 EtOAc (x3) 萃取。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并在真空中浓缩以提供 8.09g 浅黄色浆剂, 该浅黄色浆剂在静置后发生结晶 (假设获得 25.4 mmol 苯甲醛)。

[0162] 步骤 2

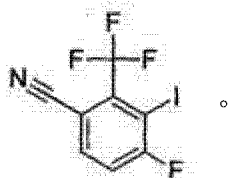
向氯仿 (75 mL) 中的苯甲醛 (来自步骤 1) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (7.08 mL, 50.8 mmol) 的溶液中一次性添加羟基胺盐酸盐 (1.864 g, 26.8 mmol) 且在室温下搅拌混合物。在 3h 之后添加额外部分的羟基胺盐酸盐 (0.441 g; 6.35 mmol) 且继续搅拌过夜。18h 后的  $^1\text{H NMR}$  指示完全转化成脞。

[0163] 步骤 3

向来自步骤 2 的溶液中添加  $\text{Et}_3\text{N}$  (7.08 mL, 50.8 mmol) 且在冰浴中冷却混合物。经 15min 逐滴添加氯仿 (20 mL) 中的三光气 (8.27 g, 27.9 mmol) 的溶液。1h 后的  $^1\text{H NMR}$  指示完全转化。洗涤 (水 x 2,  $\text{NaHCO}_3$ , 盐水) 混合物, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并在真空中浓缩。将所获得粗制固体在庚烷中重结晶以提供浅黄色固体形式的 4-氟-3-碘-2-(三氟甲基)苯甲腈 (5.88 g, 18.67 mmol, 71.7 % 产率) :

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (ddd,  $J = 8.6, 5.1, 0.5$  Hz, 1 H), 7.36 (ddd,  $J = 8.6, 6.6, 0.5$  Hz, 1 H); MS (GCMS EI)  $m/z$  315 ( $[\text{M}]^+$ , 100%)。

[0164] 实施例 21C 的替代途径 :

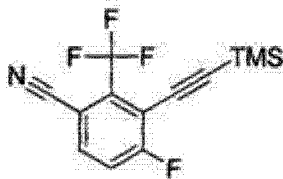


[0165] 4-氟-3-碘-2-(三氟甲基)苯甲腈

在  $-45^\circ\text{C}$  下, 向无水 THF (250 mL) 中的 LDA (119 mmol) 的新鲜制备溶液中逐滴添加 THF (30 mL) 中的市售 4-氟-2-(三氟甲基)苯甲腈 (21.5 g, 114 mmol) 的溶液, 添加速率应使得内部温度保持  $<-40^\circ\text{C}$  (在添加期间变为暗褐色)。将混合物在  $-45^\circ\text{C}$  下搅拌 30

min, 冷却至  $-70^{\circ}\text{C}$  且一次性添加碘 (31.7 g, 125 mmol) ( $-70^{\circ}\text{C} \rightarrow -52^{\circ}\text{C}$ )。将混合物搅拌 1h, 自冷却浴取出并通过添加 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (约 250 mL) 和 1N HCl (约 125 mL) 猝灭。使用 EtOAc (x3) 萃取混合物。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物随后在庚烷 (30 mL) 中重结晶两次以提供浅黄色固体形式的 4-氟-3-碘-2-(三氟甲基)苯甲腈 (15.79 g, 50.1 mmol, 44.1 % 产率):

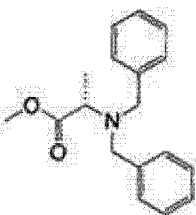
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (ddd,  $J = 8.6, 5.1, 0.5$  Hz, 1 H), 7.36 (ddd,  $J = 8.6, 6.6, 0.5$  Hz, 1 H); MS (GCMS EI)  $m/z$  315 ( $[\text{M}]^+$ , 100%)。



[0166] D. 4-氟-2-(三氟甲基)-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲腈

向 20 mL 小瓶中装填 4-氟-3-碘-2-(三氟甲基)苯甲腈 (0.315 g, 1.00 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.014 g, 0.020 mmol) 和 CuI (0.0076 g, 0.040 mmol), 并使用橡胶隔片密封。经由注射器添加无水 PhMe (5 mL) 和 DIPA (0.210 mL, 1.500 mmol) 且通过使用  $\text{N}_2$  吹扫来将混合物脱气 10min 同时浸渍于超音波浴中。经由注射器逐滴添加乙炔基三甲基甲硅烷 (0.155 mL, 1.100 mmol) 且将隔片替换为 PTFE 面卷曲盖。在  $60^{\circ}\text{C}$  下于加热组中搅拌混合物。在冷却后, 使用 EtOAc 稀释混合物并经由硅藻土 (Celite) 过滤。洗涤 (饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、水、盐水) 滤液, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物以提供浅橙色油状物形式的 4-氟-2-(三氟甲基)-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲腈 (0.231 g, 81 % 产率):

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.75 (ddd,  $J = 8.7, 5.0, 0.6$  Hz, 1 H), 7.39 (ddd,  $J = 8.6, 7.8, 0.5$  Hz, 1 H), 0.28 (s, 9 H); MS (GCMS EI)  $m/z$  285 ( $[\text{M}]^+$ , 15%), 270 ( $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 100%)。

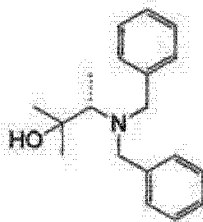


[0167] E. (S)-2-(二苄基氨基)丙酸甲酯

将市售 (S)-2-氨基丙酸甲酯盐酸盐 (10.0 g, 71.6 mmol) 悬浮于 DMF (35 mL) 中, 且然后添加  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (31.7 g, 229 mmol), 随后添加苄基溴 (18.21 mL, 158 mmol)。将混合物在室温下搅拌 38h。LCMS 显示此时已良好地转化成期望产物。过滤反应液且使用 EtOAc 冲洗固体组分。然后使用水和 EtOAc 稀释滤液且分配各层。使用少量 EtOAc 萃取水性部分。通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机部分, 过滤, 并浓缩成浅黄色粘性油状物。然后对此油状物实施层析 (ISCO, 二氧化硅, 120g 管柱, 254 收集, 一般梯度; 己烷/EtOAc) 以提供期望产物 (15.76

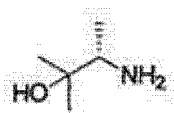


g, 75%) :MS (ESI)  $m/z$  284 (M+H)。



[0168] F. (S)-3-(二苄基氨基)-2-甲基丁烷-2-醇

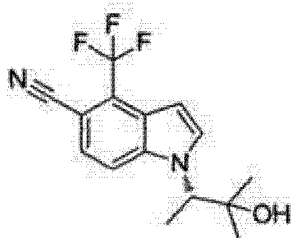
将 (S)-2-(二苄基氨基)丙酸甲酯 (15.76 g, 55.6 mmol) 溶于 Et<sub>2</sub>O (400 mL) 中且然后冷却至约 0°C。接下来,添加甲基碘化镁 (27.7 mL, 3 M)。在添加甲基碘化镁后,混合物变为异质白色。将反应物升温至环境温度。第二天 (17 h), LCMS 指示已转化成期望产物。使用 NH<sub>4</sub>Cl 饱和水溶液将反应液缓慢猝灭且然后使用水和 EtOAc 稀释。分离各层且使用 EtOAc 进一步萃取水性部分。通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机部分,过滤并浓缩成浅黄色油状物。在充分干燥之后,LCMS 显示期望产物。将该材料直接用于下一步骤 :MS (ESI)  $m/z$  284 (M+1)。



[0169] G. (S)-3-氨基-2-甲基丁烷-2-醇

将 (S)-3-(二苄基氨基)-2-甲基丁烷-2-醇 (15.76 g, 55.6 mmol) 溶于 MeOH (250 mL) 中且然后使用 Pd(C) (2.0 g, 10% 干重, 50% 水) 处理。然后使用 N<sub>2</sub> 和真空循环 (7×) 吹扫反应器皿且然后在 Fischer Porter 装置中使用 H<sub>2</sub> (两个真空和装填循环) 装填至 65 psi。在前 2h 将器皿压力保持于 65 psi 且视需要进行装填。在 2h 之后保持压力。将反应液在环境温度下搅拌过夜。使用交替的真空和 N<sub>2</sub> 循环吹扫反应器皿。使用硅藻土过滤掉催化剂且使用 MeOH 冲洗滤饼。向无效滤饼中添加水以最小化火灾隐患。经由旋转蒸发 (40 托, 45°C) 且随后实施高真空来将滤液小心浓缩成浅黄色稠液体 (5.60 g, 98%)。<sup>1</sup>H NMR 证实不存在甲醇。过度暴露于高真空会导致损失产物:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.12 (bs, 1 H), 2.57 (q, J = 6.5 Hz, 1 H), 1.40 (bs, 2 H), 1.03 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3 H)。

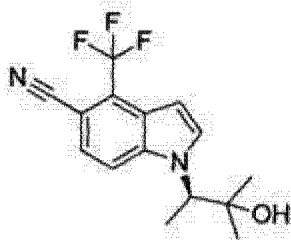


[0170] H. (S)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吡咯-5-甲腈

在 NMP (0.5 mL) 中合并 4-氟-2-(三氟甲基)-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲腈 (0.063 g, 0.221 mmol)、(S)-3-氨基-2-甲基丁烷-2-醇 (0.060 g, 0.582 mmol) 和 DIEA (0.077 mL, 0.442 mmol) 并加热至 90°C。在加热 9 h 之后,LCMS 显示已良好地转

化成苯胺中间体且形成一些期望吲哚。将混合物冷却至室温且然后使用 K<sub>0</sub>tBu (1.98 mL, 1M, THF 中) 处理。即使在加热下, 碱也不能使得转化成期望吲哚。使用 NH<sub>4</sub>Cl 饱和水溶液将混合物猝灭, 且然后使用 EtOAc 萃取。将合并的有机部分浓缩成黄色油状物且然后使用 NMP (1 mL) 稀释。添加额外 K<sub>0</sub>tBu (1.98 mL, 1M, THF 中) 以提供暗褐色溶液, 将该暗褐色溶液加热至 50°C。0.5h 后的 LCMS 显示已转化成期望吲哚。使用 NH<sub>4</sub>Cl 饱和水溶液将反应液再次猝灭且然后使用 EtOAc 萃取。将合并的有机部分浓缩成黄色油状物且然后实施层析 (ISCO, 标准梯度, 己烷 /EtOAc, 24 g 二氧化硅) 以提供期望产物。接下来, 对混合物实施反相半制备型层析 (Agilent, 230nm 检测) 以提供无色胶形式的期望产物: MS (ESI) :m/z 297 (MH<sup>+</sup>)。

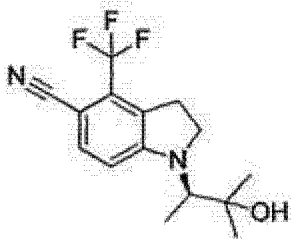
[0171] 实施例 22



[0172] (R)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈

以类似于实施例 21 的方式自市售 (R)-2-氨基丙酸甲酯盐酸盐开始进行合成: MS (ESI) :m/z 297 (MH<sup>+</sup>)。

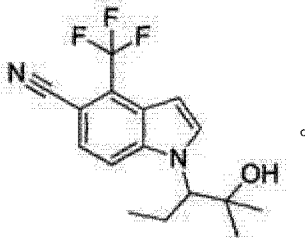
[0173] 实施例 23



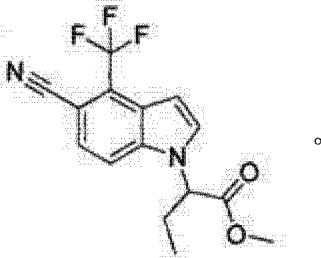
[0174] (R)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)二氢吲哚-5-甲腈

在冰浴中, 向 TFA (1.5 mL) 中的 (R)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈 (实施例 22) (0.017 g, 0.057 mmol) 的溶液中逐份添加 NaCNBH<sub>3</sub> (0.0721 g, 1.148 mmol)。在冷浴中搅拌约 1h 之后, 部分地浓缩反应混合物。将残余物溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) 中并使用 0.5 N NaOH (10 mL) 洗涤。使用 0.5 N NaOH (1x10 mL) 和盐水洗涤有机相, 通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶使用 10-40% EtOAc-己烷梯度对残余物实施层析以得到 (R)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)二氢吲哚-5-甲腈: MS (ESI) :m/z 299 (M+H)。

[0175] 实施例 24

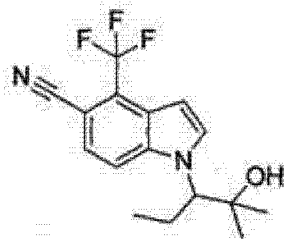


[0176] 1-(2-羟基-2-甲基戊烷-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈



[0177] A. 2-(5-氰基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)丁酸甲酯

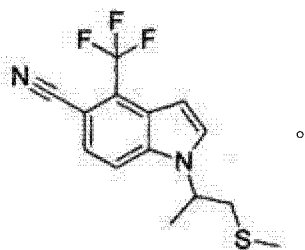
以类似于实施例 1 的方式使用 4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈和 2-溴丁酸甲酯进行合成 :MS (ESI) :m/z 311 (MH<sup>+</sup>)。



[0178] B. 1-(2-羟基-2-甲基戊烷-3-基)-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈

以类似于实施例 4 的方式使用 2-(5-氰基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)丁酸甲酯进行合成 :MS (ESI) :m/z 311 (MH<sup>+</sup>)。

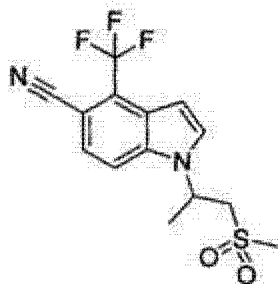
[0179] 实施例 25



[0180] 1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈

自 2-(5-氰基-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-基)丙酸甲酯 (实施例 19A) 开始使用类似于那些针对实施例 7 和 8 所述程序的程序以 3 个步骤进行合成 :MS (ESI) :m/z 299 (MH<sup>+</sup>)。

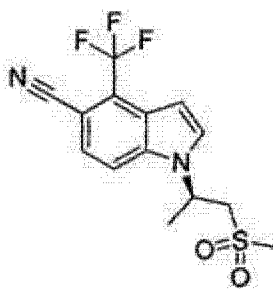
[0181] 实施例 26



[0182] 1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈

以类似于实施例 9 的方式使用 1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈 (实施例 25) 进行合成:MS(ESI):m/z 331(MH<sup>+</sup>)。

[0183] 实施例 27



[0184] (R)-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈



[0185] A. (R)-1-(甲硫基)丙烷-2-胺

步骤 1

在冰浴中,向 MeCN(20 mL) 中的市售 (R)-2-氨基丙烷-1-醇 (5 g, 66.6 mmol) 的溶液中极缓慢地逐滴添加氯磺酸 (4.46 mL, 66.6 mmol) (极强放热)。形成胶质灰棕色沉淀物。将反应混合物在冷浴中保持约 10min,且然后在室温下保持约 30min。使用刮铲刮擦反应混合物以试图使胶质沉淀物固化。在数分钟之后,形成灰棕色固体。在再搅拌约 10 分钟之后,通过过滤收集固体,依次使用 MeCN(40 mL) 和己烷 (100 mL) 洗涤,并通过吸气干燥约 40min。中间体 ((R)-氯磺酸 2-氨基丙基酯重 0.46g (~ 96% 产率)。

[0186] 步骤 2:

经约 10min 向水 (20 mL) 中的甲硫醇钠 (5.60 g, 80 mmol) 的溶液中逐份添加固体 NaOH (2.66 g, 66.6 mmol)。然后经约 5 min 添加来自步骤 1 的固体中间体。然后将混合物在 90°C 下加热约 10h。反应混合物为两相。在冷却后,添加 MTBE(20 mL),且分离有机相 (褐色)。使用 MTBE(2×20mL) 萃取水相。使用 1N NaOH (15 mL) 洗涤原始有机相 (这会去除大部分颜色)。使用 MTBE (2 x 20 mL) 再萃取碱性水相。合并所有醚相,通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤,并浓缩 (小心进行,这是因为产物具有挥发性) 以提供浅黄色油状粗产物:

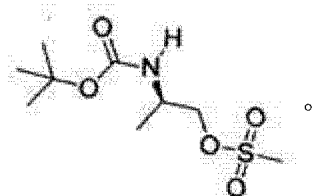
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.91-2.87 (m, 1 H), 2.43-2.31 (m, 2 H),

2.04 (s, 3 H), 1.50 (bs, 2 H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3 H)。

[0187] 实施例 27A 的替代合成：



[0188] (R)-1-(甲硫基)丙烷-2-胺盐酸盐



[0189] A. (R)-甲磺酸 2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基酯

步骤 1

将市售 (R)-2-氨基丙烷-1-醇 (135 g, 1797 mmol) 溶于 MeOH (1350 mL) 中。使用冰浴将溶液冷却至 5°C, 然后添加 MeOH (1000 mL) 中的 Boc<sub>2</sub>O (392 g, 1797 mmol) 的溶液。将反应温度保持于 10°C 以下。在添加之后, 去除冷却浴, 且将混合物搅拌 3h。在真空 (旋转蒸发浴: 50°C) 下去除 MeOH。所得残余物是无色油状物, 其过夜固化成白色固体。将该材料直接用于下一步骤。

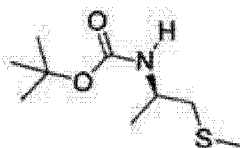
[0190] 步骤 2

将残余物溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1200 mL) 中且添加 NEt<sub>3</sub> (378 mL, 2717 mmol), 然后在冰浴上冷却混合物。接下来, 经约 2h 添加 MsCl (166.5 mL, 2152 mmol), 同时保持反应温度低于 15°C。将混合物在冰浴中搅拌 1h, 然后去除浴。将混合物搅拌 3d, 然后使用 10% NaOH 溶液 (500 mL 3 x) 洗涤, 然后使用水洗涤。使用 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机相, 过滤, 然后剥离 (旋转, 50°C 水浴)。将不纯残余物溶于 500 mL EtOAc (500 mL) 和 MTBE (500 mL) 的混合物中且然后使用水萃取以去除所有水溶性盐。使用 MgSO<sub>4</sub> 干燥有机相, 过滤, 然后剥离以提供白色固体残余物:

<sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6.94-6.92 (m, 1 H), 4.02 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.78-3.71 (m, 1 H), 3.16

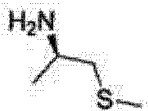
(s, 3 H), 1.38 (s, 9 H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)。



[0191] B. (R)-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯

使用 DMF (200 mL) 搅拌 NaSMe (30 g, 428 mmol) 以提供悬浮液。接下来, 逐份添加 (R)-甲磺酸 2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基酯 (97 g, 383 mmol) 同时保持温度低于 45°C (放热)。在添加之后, 将混合物搅拌 2h, 然后添加甲苯 (100 mL)。使用水 (500 mL, 4 x) 洗涤混合物, 然后使用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 并过滤。剥离 (旋转蒸发) 滤液以得到浅黄色油状物:

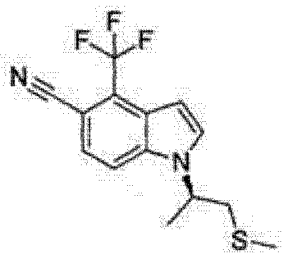
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  6.77-6.75 (m, 1 H), 3.60-3.54 (m, 1 H), 2.54-2.50 (m, 1 H), 2.43-2.38 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H), 1.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 3 H)。



[0192] C. (R)-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)胺盐酸盐

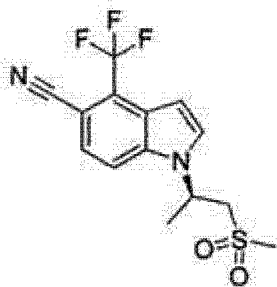
将乙酰氯 (150 mL) 添加至 MeOH (600 mL) 的搅拌溶液中, 使用冰浴冷却。将混合物在冰浴中搅拌 30min, 然后添加至 (R)-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (78 g, 380 mmol) 中。将混合物在室温下搅拌 2h (溢出  $\text{CO}_2$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}_2$ ) 且然后剥离以得到白色固体:

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.22 (bs, 3 H), 3.36-3.29 (m, 1 H), 2.80-2.75 (m, 1 H), 2.64-2.59 (m, 1 H), 2.10 (s, 3 H), 1.27 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3 H)。

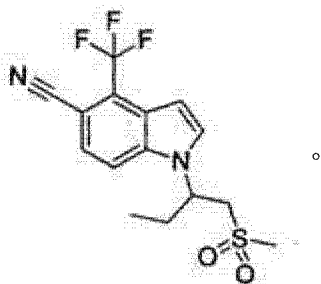


[0193] D. (R)-1-(1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-基)甲腈

将 DMSO (7 mL) 中的 4-氟-2-(三氟甲基)-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲腈 (实施例 21D, 1.16 g, 4.07 mmol)、(R)-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)胺 (0.599 g, 5.69 mmol) 和 DIEA (1.42 mL, 8.13 mmol) 的混合物在  $100^\circ\text{C}$  下加热 (密封管) 50min。在冷却后, 使用 EtOAc (50 mL) 稀释反应混合物并使用水 (30 mL) 洗涤。使用水和盐水洗涤有机相, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩以得到中间体苯胺。将此中间体溶于 NMP (7 mL) 中, 使用 KOtBu (1 M, THF 中) (5.69 mL, 5.60 mmol) 处理并在  $50^\circ\text{C}$  下加热。通过 LCMS 监测反应, 且认为在 40min 之后完成。在冷却后, 使用 EtOAc (40 mL) 稀释反应混合物并使用水 (30 mL) 洗涤。使用额外的水和盐水洗涤有机相, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶使用 5-40% EtOAc-己烷梯度对残余物实施层析以得到硫醚中间体: MS (ESI):  $m/z$  299 (MH<sup>+</sup>)。



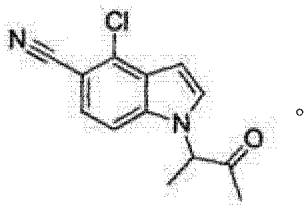




[0200] 1-(1-(三氟甲基)丁烷-2-基)-4-(异氰基)-1H-吲哚-5-甲磺

以类似于实施例 9 的方式使用 1-(1-(甲磺基)丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲磺 (实施例 29) 进行合成 :MS(ESI) :m/z 345(MH<sup>+</sup>)。

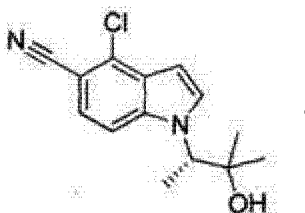
[0201] 实施例 31



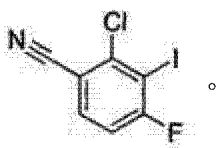
[0202] 4-氯-1-(3-氧代丁烷-2-基)-1H-吲哚-5-甲磺

以类似于实施例 1 的方式使用 4-氯-1H-吲哚-5-甲磺 (参见例如,US2008139631A1) 和 3-溴丁烷-2-酮进行合成 :MS(ESI) :m/z 247(MH<sup>+</sup>)。

[0203] 实施例 32



[0204] (S)-4-氯-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吲哚-5-甲磺



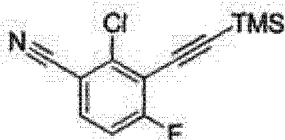
[0205] A. 2-氯-4-氟-3-碘苯甲腈

在 -78°C 下,向无水 THF(30 mL) 中的 LDA(33.7 mmol) 的新鲜制备溶液中逐滴添加 THF(10 mL) 中的市售 2-氯-4-氟苯甲腈 (5.00 g, 32.1 mmol) 的溶液,添加速率应使得内部温度保持 <-70°C。将混合物搅拌 2h 且逐滴添加 THF(20 mL) 中的碘 (8.97 g, 35.4 mmol) 的溶液 (温度 <-70°C)。将混合物搅拌 30min,自冷却浴取出并通过添加 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 猝灭。将混合物倾倒至水中并使用 EtOAc (x3) 萃取。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物,通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并在真空中浓缩。将残余物溶于少量 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中并经由二氧化硅垫 (25% EtOAc/己烷洗脱剂) 过滤。在真空中浓缩含有主要产物的部分且在庚烷中使残余物重结晶以提供 3.24g 浅棕色固体。浓缩母液且通过快速层析 (EtOAc/己烷,梯度洗脱) 纯化残余物以提供 2.85g 浅黄色固体。合并固体以得到 2-氯-4-氟-3-碘苯甲腈 (6.09 g, 67 % 产率) :



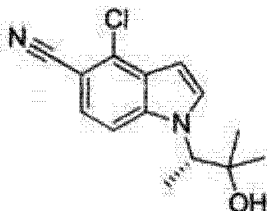
**<sup>1</sup>H NMR (400**

**MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J = 8.6, 6.8 Hz, 1 H); MS (GCMS EI) m/z 281 ([M]<sup>+</sup>, 100%) 。**

**[0206] B. 2-氯-4-氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲腈**

向厚壁玻璃压力器皿中装填 2-氯-4-氟-3-碘苯甲腈 (2.815 g, 10.00 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.351 g, 0.500 mmol) 和 CuI (0.095 g, 0.500 mmol) 并使用橡胶隔片密封。经由注射器添加无水 THF (25 mL) 和 DIPA (4.22 mL, 30.0 mmol) 且通过使用 N<sub>2</sub> 吹扫来将混合物脱气 10min 同时浸渍于超音波清洗浴中。向脱气混合物中添加乙炔基三甲基甲硅烷 (4.24 mL, 30.0 mmol), 使用 PTFE 衬套再密封器皿, 且在 50°C 下于加热组中搅拌混合物。在 41h 之后, 将混合物冷却并倾倒至半饱和 NH<sub>4</sub>Cl 中。经由硅藻土垫过滤全部物质且使用 EtOAc (x3) 萃取滤液。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物, 通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/ 己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物以提供浅黄色固体形式的 2-氯-4-氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲腈 (2.29 g, 91 % 产率) :

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 8.7, 7.9 Hz, 1 H), 0.30 (s, 9 H); MS (GCMS EI) m/z 251 ([M]<sup>+</sup>, 14%), 236 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 100%) 。**

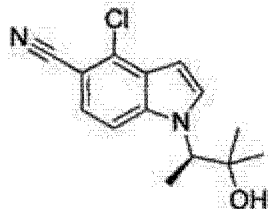
**[0207] C. (S)-4-氯-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吲哚-5-甲腈**

将无水 NMP (3 mL) 中的 2-氯-4-氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲腈 (0.229 g, 0.91 mmol)、(S)-3-氨基-2-甲基丁烷-2-醇 (实施例 21E) (0.113 g, 1.092 mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.252 g, 1.820 mmol) 的混合物在 60°C 和 N<sub>2</sub> 下于加热组中搅拌 2h。添加 CuI (0.017 g; 0.091 mmol) 且对混合物实施 30min 的微波加热 (140°C)。将反应混合物倾倒至 EtOAc/ 水中且经由硅藻土垫过滤全部物质。分离滤液层且使用 EtOAc (x2) 萃取水层。过滤 (Whatman 2 号) 合并的有机物, 洗涤 (水、盐水), 通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/ 己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物以提供浅黄色固体形式的 (S)-4-氯-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吲哚-5-甲腈 (0.148 g, 62 % 产率) :

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (d, 1 H), 7.42 - 7.39 (m, 1 H), 7.39 - 7.34 (m, 1 H),**

6.74 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1 H), 4.41 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 1.60 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 1.41 (s, 1 H), 1.33 (s, 3 H), 1.09 (s, 3 H); MS (LCMS ES+)  $m/z$  263 ( $[M+H]^+$ , 88%), 304 ( $([M+H]+MeCN)^+$ , 100%)。

## [0208] 实施例 33

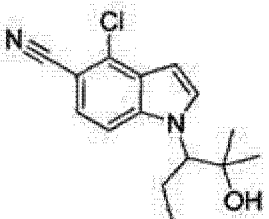


## [0209] (R)-4-氯-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈

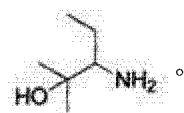
在室温下,经由注射器向无水 NMP (4 mL) 中的 (R)-3-氨基-2-甲基丁烷-2-醇 (以类似于实施例 21G 的方式使用市售 (S)-2-氨基丙酸甲酯盐酸盐) (0.1084 g, 1.051 mmol) 和 2-氯-4-氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲腈 (实施例 32B) (0.212 g, 0.841 mmol) 的溶液中逐滴添加 DBU (0.475 mL, 3.15 mmol)。使用卷曲盖密封反应小瓶并实施 40min 的微波加热 (140°C)。在冷却后,将混合物倾倒至饱和  $NaHCO_3$  中并使用 EtOAc (x3) 萃取。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物,通过  $Na_2SO_4$  干燥并在真空中浓缩。通过制备型 HPLC (C18 固定相,含有 0.1% TFA 添加剂的 MeCN/水梯度) 纯化残余物以提供浅棕色膜形式的 (R)-4-氯-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈 (0.0188 g, 7% 产率):  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.50 (d,  $J =$

3.4 Hz, 1 H), 7.41 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 7.37 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1 H), 6.74 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1 H), 4.41 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 1.60 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H); MS (LCMS ES+)  $m/z$  263 ( $[M+H]^+$ , 52%), 304 ( $([M+H]+MeCN)^+$ , 100%)。

## [0210] 实施例 34



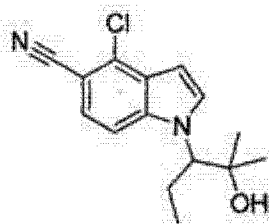
## [0211] 4-氯-1-(2-羟基-2-甲基戊烷-3-基)-1H-吡啶-5-甲腈



## [0212] A. 3-氨基-2-甲基戊烷-2-醇

以类似于实施例 21G 的方式自市售 2-氨基丁酸甲酯盐酸盐开始进行合成:

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.37-2.35 (m, 1 H), 1.69-1.64 (m, 2 H), 1.19 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01-0.98 (m, 3 H)。

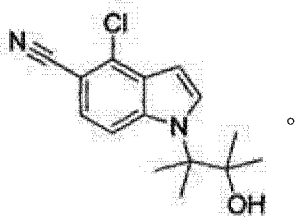


[0213] B. 4-氯-1-(2-羟基-2-甲基戊烷-3-基)-1H-吲哚-5-甲腈

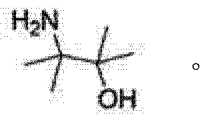
在 60°C 和 N<sub>2</sub> 下于加热组中搅拌无水 NMP (3 mL) 中的 2-氯-4-氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲腈 (实施例 32B) (0.163 g, 0.647 mmol)、3-氨基-2-甲基戊烷-2-醇 (0.091 g, 0.776 mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.179 g, 1.294 mmol) 的混合物。在 18h 之后,对混合物实施 15min 的微波加热 (140°C)。在冷却后,将混合物倾倒至水中并使用 EtOAc (x3) 萃取。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物,通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物以提供黄色胶形式的 4-氯-1-(2-羟基-2-甲基戊烷-3-基)-1H-吲哚-5-甲腈 (0.0761 g, 43% 产率): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.07 (dd, J = 11.6, 3.6 Hz, 1 H), 2.09 (m, J = 3.6 Hz, 2 H), 1.44 (s, 1 H), 1.35 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 0.65 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); MS (LCMS ES+) m/z 277 ([M+H]<sup>+</sup>, 70%), 318 ([M+H] + MeCN)<sup>+</sup>, 100%。

[0214] 实施例 35



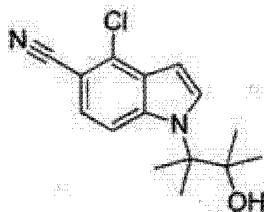
[0215] 4-氯-1-(3-羟基-2,3-二甲基丁烷-2-基)-1H-吲哚-5-甲腈



[0216] A. 3-氨基-2,3-二甲基丁烷-2-醇

以类似于实施例 21G 的方式自市售 2-氨基-2-甲基丙酸甲酯开始进行合成:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18 (s, 6 H), 1.16 (s, 6 H)。

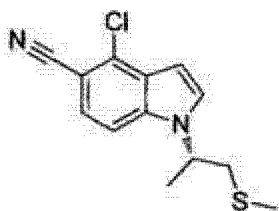


[0217] B. 4-氯-1-(3-羟基-2,3-二甲基丁烷-2-基)-1H-吲哚-5-甲腈

向烘干小瓶中装填 3-氨基-2,3-二甲基丁烷-2-醇 (0.063 g, 0.539 mmol)、2-氯-4-氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲腈 (实施例 32B) (0.113 g, 0.449 mmol) 和  $K_2CO_3$  (0.137 g, 0.988 mmol) 并使用橡胶隔片密封。经由注射器添加无水 NMP (3 mL) 且在  $60^\circ C$  和  $N_2$  下于加热组中搅拌混合物。在 1h 之后, 使用 PTFE 面卷曲盖密封小瓶并在  $140^\circ C$  下实施 1h 的微波加热; 随后在  $160^\circ C$  下实施 45min 的微波加热 (在空气冷却下)。将混合物倾倒入水/EtOAc 中且经由硅藻土垫过滤全部物质。分离滤液层且使用 EtOAc (x2) 萃取水层。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物, 通过  $Na_2SO_4$  干燥并在真空中浓缩。通过制备型 HPLC (C18 固定相, 含有 0.1% TFA 添加剂的 MeCN/水梯度) 纯化残余物以提供浅棕色固体形式的 4-氯-1-(3-羟基-2,3-二甲基丁烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈 (0.0066 g, 5% 产率) (约 85% 纯度):

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 1.87 (s, 6H), 1.20 (s, 6H); MS (LCMS ES+)  $m/z$  277 ( $[M+H]^+$ , 65%), 318 ( $[M+H] + MeCN)^+$ , 100%。

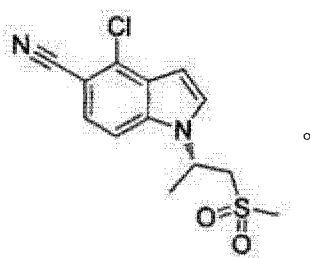
[0218] 实施例 36



[0219] (S)-4-氯-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈

将 DMSO (2 mL) 中的 2-氯-4-氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲腈 (实施例 32B) (0.120 g, 0.477 mmol)、(S)-1-(甲硫基)丙烷-2-胺 (0.075 g, 0.715 mmol) (基本上如 US2005182275A1 中所述制得) 和 DIEA (0.166 mL, 0.953 mmol) 的混合物在  $100^\circ C$  下加热 (密封管) 45min。在冷却后, 使用 EtOAc (25 mL) 稀释反应混合物并使用水 (20 mL) 洗涤。使用水和盐水洗涤有机相, 通过  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤并浓缩以得到中间体 (S)-2-氯-3-乙炔基-4-((1-(甲硫基)丙烷-2-基)氨基)苯甲腈。将此中间体溶于 NMP (2 mL) 中, 使用 K<sub>0</sub>tBu (1M, THF 中) (1.430 mL, 1.430 mmol) 处理并在  $60^\circ C$  下加热。通过 LCMS 监测反应, 且在 45min 之后, 添加额外 K<sub>0</sub>tBu (1M, THF 中) (1.430 mL, 1.430 mmol) 并再继续加热 1h。在冷却后, 使用 EtOAc (25 mL) 稀释反应混合物并使用水 (20 mL) 洗涤。使用水和盐水洗涤有机相, 通过  $Na_2SO_4$  干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶使用 5-30% EtOAc-己烷梯度对残余物实施层析以得到 (S)-4-氯-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈 (0.056 g, 42% 产率); MS (ESI) :  $m/z$  265 (M+H)。

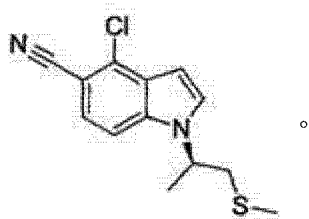
[0220] 实施例 37



[0221] (S)-4-氯-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-1H-吲哚-5-甲腈

以类似于实施例 9 的方式使用 (S)-4-氯-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-1H-吲哚-5-甲腈 (实施例 36) 进行合成 :MS(ESI) :m/z 297(MH<sup>+</sup>)。

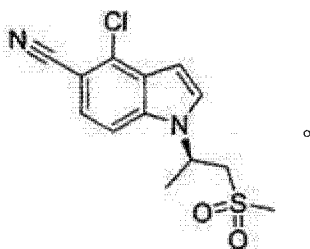
[0222] 实施例 38



[0223] (R)-4-氯-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-1H-吲哚-5-甲腈

以类似于实施例 36 的方式使用 2-氯-4-氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲腈 (实施例 32B) 和 (R)-1-(甲硫基)丙烷-2-胺 (实施例 27C) 进行合成 :MS(ESI) :m/z 265(M+H)。

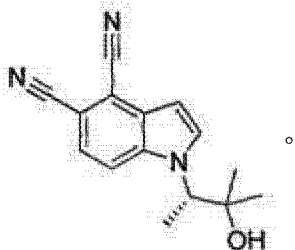
[0224] 实施例 39



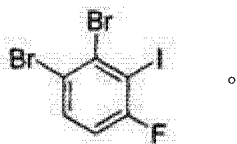
[0225] (R)-4-氯-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-1H-吲哚-5-甲腈

以类似于实施例 9 的方式使用 (R)-4-氯-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-1H-吲哚-5-甲腈 (实施例 38) 进行合成 :MS(ESI) :m/z 297(MH<sup>+</sup>)。

[0226] 实施例 40



[0227] (S)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吲哚-4,5-二甲腈

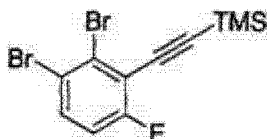


## [0228] A. 1, 2- 二溴 -4- 氟 -3- 碘苯

在  $-78^{\circ}\text{C}$  下, 向无水 THF (100 mL) 中的新鲜制备 LDA (33.9 mmol) 的溶液中逐滴添加 THF (8 mL) 中的 1, 2- 二溴 -4- 氟苯 (4 mL, 32.3 mmol) 的溶液, 添加速率应使得内部温度保持  $<-70^{\circ}\text{C}$ 。将混合物搅拌 30min 且一次性添加碘 (9.02 g, 35.5 mmol)。将混合物搅拌 30min, 通过添加 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  猝灭, 并自冷却浴取出。在升温后, 将混合物倾倒入水中并使用 EtOAc (x3) 萃取。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并在真空中浓缩。自二氧化硅垫 (己烷  $\rightarrow$  2% EtOAc/ 己烷) 洗脱残余物并在 MeOH- 水中重结晶以提供白色固体形式的 1, 2- 二溴 -4- 氟 -3- 碘苯 (8.59 g, 70 % 产率):  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64

(dd,  $J = 8.8, 5.5$  Hz, 1 H), 6.93 (dd,  $J = 8.8, 7.0$  Hz, 1 H); MS (GCMS EI)  $m/z$  378 ( $[\text{M}]^+$ ,

Br 同位素, 56%), 380 ( $[\text{M}]^+$ , Br 同位素, 100%), 382 ( $[\text{M}]^+$ , Br 同位素, 51%)。



## [0229] B. ((2, 3- 二溴 -6- 氟苯基) 乙炔基) 三甲基甲硅烷

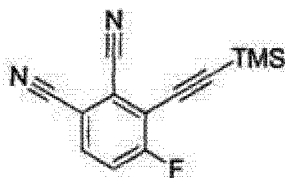
向厚壁玻璃器皿中装填 1, 2- 二溴 -4- 氟 -3- 碘苯 (8.31 g, 21.88 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.768 g, 1.094 mmol) 和  $\text{CuI}$  (0.292 g, 1.532 mmol) 并使用橡胶隔片密封。经由注射器添加无水 THF (30 mL) 和 DIPA (30.8 mL, 219 mmol) 且通过使用  $\text{N}_2$  吹扫来将混合物脱气 10min 同时浸渍于超声波浴中。经由注射器添加乙炔基三甲基甲硅烷 (3.40 mL, 24.07 mmol) 且将隔片替换为 PTFE 衬套。在  $40^{\circ}\text{C}$  下于油浴中搅拌混合物。在 40h 之后, 冷却混合物, 使用 EtOAc 稀释并经由硅藻土垫过滤。洗涤 (饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  x2、水、盐水) 滤液, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/ 己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物以提供黄色油状物形式的 ((2, 3- 二溴 -6- 氟苯基) 乙炔基) 三甲基甲硅烷 (6.08 g, 17.37 mmol, 79 % 产率):

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (dd,  $J = 8.9, 5.4$  Hz, 1 H), 6.95 (dd,  $J = 8.9,$

8.1 Hz, 1 H), 0.29 (s, 9 H); MS (GCMS EI)  $m/z$  348 ( $[\text{M}]^+$ , Br 同位素, 18%), 350 ( $[\text{M}]^+$ ,

Br 同位素, 34%), 352 ( $[\text{M}]^+$ , Br 同位素, 18%), 333 ( $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , Br 同位素, 56%), 335

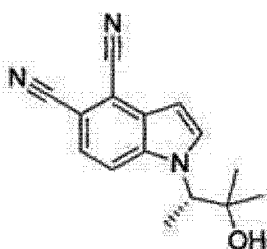
( $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , Br 同位素, 100%), 337 ( $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , Br 同位素, 54%)。



## [0230] C. 4- 氟 -3-((三甲基甲硅烷基) 乙炔基) 酞腈

向烘干烧瓶中装填 ((2,3-二溴-6-氟苯基)乙炔基)三甲基甲硅烷 (6.08 g, 17.37 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (2.039 g, 17.37 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.477 g, 0.521 mmol) 和 dppf (0.481 g, 0.868 mmol) 并使用橡胶隔片密封。经由注射器添加无水 DMAC (25 mL) 和 PMHS (0.344 mL, 17.37 mmol) 且通过使用  $\text{N}_2$  吹扫来将混合物脱气 10min 同时浸渍于超音波清洗浴中。在  $100^\circ\text{C}$  和氮气下于油浴中搅拌混合物。在 26h 之后, 冷却混合物, 倾倒至饱和  $\text{NaHCO}_3$  中并使用 EtOAc (x3) 萃取。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物以提供浅棕色固体形式的 4-氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)酞腈 (2.98 g, 71 % 产率):  $^1\text{H NMR}$  (400

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (dd,  $J = 8.7, 4.7$  Hz, 1 H), 7.43 (dd,  $J = 8.6, 8.0$  Hz, 1 H), 0.32 (s, 9 H); MS (GCMS EI)  $m/z$  242 ( $[\text{M}]^+$ , 7%), 227 ( $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ , 100%)。

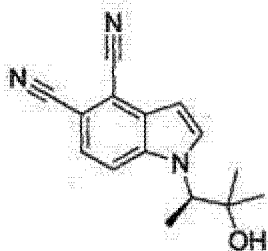


[0231] D. (S)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吲哚-4,5-二甲腈

向烘干小瓶中装填 (S)-3-氨基-2-甲基丁烷-2-醇 (实施例 21G) (0.064 g, 0.622 mmol)、4-氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)酞腈 (0.126 g, 0.518 mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.143 g, 1.036 mmol) 并使用橡胶隔片密封。经由注射器添加无水 NMP (3 mL) 且在  $60^\circ\text{C}$  和  $\text{N}_2$  下于加热组中搅拌混合物。在 30min 之后, 使用 PTFE 面卷曲盖密封小瓶且对混合物实施 15min 的微波加热 ( $140^\circ\text{C}$ )。将混合物倾倒至水中并使用 EtOAc (x3) 萃取。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物以提供浅棕色固体形式的 (S)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吲哚-4,5-二甲腈 (0.0659 g, 50 % 产率):

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 7.69 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1 H), 7.51 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 6.84 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1 H), 4.47 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1 H), 1.63 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 1.53 (s, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H)。

[0232] 实施例 41



[0233] (R)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吲哚-4,5-二甲腈

向烘干小瓶中装填 (R)-3-氨基-2-甲基丁烷-2-醇 (以类似于实施例 21G 的方式

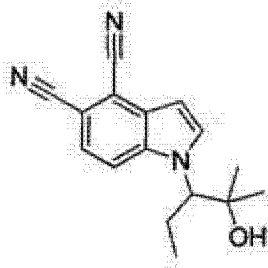
使用市售 (S)-2-氨基丙酸甲酯盐酸盐制得) (0.072 g, 0.696 mmol)、4-氟-3-((三甲基硅烷基)乙炔基)酞腈 (实施例 40C) (0.141 g, 0.58 mmol)、无水 NMP (3.5 mL) 和 DIEA (0.304 mL, 1.740 mmol), 且使用卷曲盖密封小瓶。对混合物实施 20min 的微波加热 (140°C)。在冷却后, 将混合物倾倒入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 中并使用 EtOAc (x3) 萃取。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物, 通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物以提供 0.0572 g (0.226 mmol) 苯胺中间体。将苯胺溶于无水 NMP (2 mL) 中且经由注射器添加 THF 中的 KOtBu 的溶液 (0.250 mL, 0.25 mmol)。将混合物在室温和 N<sub>2</sub> 下搅拌过夜。在约 24h 之后, 将混合物倾倒入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 中并使用 EtOAc (x3) 萃取。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物, 通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物以提供无色膜形式的 (R)-1-(3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈 (0.0285 g, 19% 产率):

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, J =

8.7, Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.48 (s, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 1.11

(s, 3 H)。

[0234] 实施例 42



[0235] 1-(2-羟基-2-甲基戊烷-3-基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈

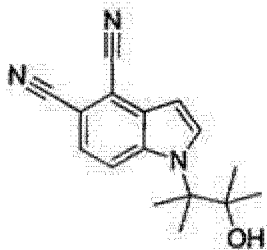
向烘干的 20 mL 微波小瓶中装填 3-氨基-2-甲基戊烷-2-醇 (实施例 34A) (0.0705 g, 0.602 mmol)、4-氟-3-((三甲基硅烷基)乙炔基)酞腈 (实施例 40C) (0.146 g, 0.602 mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.100 g, 0.722 mmol)。经由注射器添加无水 NMP (3 mL) 且使用 PTFE 面卷曲盖密封小瓶。对混合物实施 35min 的微波加热 (140°C)。冷却混合物, 倾倒入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 中, 使用 EtOAc 分层且过滤全部物质 (Whatman 2 号)。分离各层且使用 EtOAc (x2) 萃取水层。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物, 通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物。使用活性炭将含有期望产物的部分去色以提供琥珀色膜形式的 1-(2-羟基-2-甲基戊烷-3-基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈 (0.0285 g, 18% 产率): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 - 7.61 (m, 2 H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 4.16 - 4.07 (m, 1 H), 2.20 - 2.01 (m, 2 H), 1.37 (s, 3 H), 1.08 (s, 3 H), 0.65 (t, J = 7.3 Hz, 3 H);

MS (LCMS ES+) m/z 268 ([M+H]<sup>+</sup>, 26%), 285 (100%), 309 ([M+H]<sup>+</sup> + MeCN)<sup>+</sup>, 78%)。

[0236] 实施例 43





[0237] 1-(3-羟基-2,3-二甲基丁烷-2-基)-1H-吲哚-4,5-二甲腈

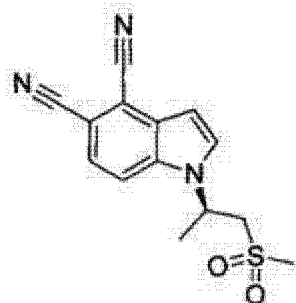
向烘干小瓶中装填 3-氨基-2,3-二甲基丁烷-2-醇 (实施例 35A) (0.063 g, 0.540 mmol) 和 4-氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)酞腈 (实施例 40C) (0.109 g, 0.45 mmol) 并使用橡胶隔片密封。经由注射器添加 DIEA (0.157 mL, 0.900 mmol) 和无水 DMSO (2 mL) 且在室温和  $N_2$  下搅拌混合物。在 18h 之后,将温度增加至  $60^\circ\text{C}$  并再继续搅拌 30h。在冷却后,将混合物倾倒入水中并使用 EtOAc (x3) 萃取。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物,通过  $Na_2SO_4$  干燥并在真空中浓缩成暗油性残余物。向烘干小瓶中装填残余物,随后装填 CuI (0.043 g, 0.225 mmol) 并使用橡胶隔片密封。经由注射器添加无水 DMF (3 mL) 且将隔片替换为 PTFE 面卷曲盖。对混合物实施 20min 的微波加热 ( $140^\circ\text{C}$ )。将混合物倾倒入饱和  $NH_4Cl$  中并使用 EtOAc (x3) 萃取。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物,通过  $Na_2SO_4$  干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物随后实施制备型 HPLC (C18 固定相, 含有 0.1% TFA 添加剂的 MeCN/水梯度) 以提供无色固体形式的 1-(3-羟基-2,3-二甲基丁烷-2-基)-1H-吲哚-4,5-二甲腈 (0.0093 g, 8% 产率):

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,

$CDCl_3$ )  $\delta$  8.21 (dd,  $J = 9.0, 0.8$  Hz, 1 H), 7.65 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1 H), 7.42 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H), 6.81 (dd,  $J = 3.5, 0.8$  Hz, 1 H), 1.88 (s, 6 H), 1.21 (s, 6 H); MS (LCMS ES+)  $m/z$  268

( $[M+H]^+$ , 29%), 309 ( $([M+H] + MeCN)^+$ , 100%)。

[0238] 实施例 44

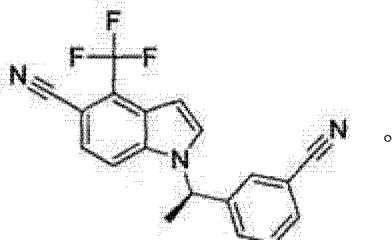


[0239] (R)-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-1H-吲哚-4,5-二甲腈

使用  $N_2$  吹扫 DMF (3 mL) 中的 (R)-4-氯-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-1H-吲哚-5-甲腈 (实施例 39) (0.043 g, 0.145 mmol)、 $Zn(CN)_2$  (0.034 g, 0.290 mmol) 和  $Pd(PPh_3)_4$  (0.0335 g, 0.029 mmol) 的混合物 5 分钟。且然后在  $120^\circ\text{C}$  下于密封管中加热 4h。通过 LCMS 监测反应,且由此添加额外的氰化锌和四(三苯基膦)钯 (0)。在大约转化 50% 之后,使用 EtOAc (20 mL) 稀释反应混合物并使用水 (15 mL) 洗涤。使用盐水洗涤有机相。使用 EtOAc (1x20 mL) 萃取合并的水相。合并有机相,通过  $Na_2SO_4$  干燥,过滤并浓缩。

通过制备型 HPLC (Phenomenex Luna 管柱; 梯度: 含有 0.1% TFA 的 10-100% MeCN-水) 纯化残余物。合并含有产物的部分并浓缩成水相, 将该水相分配于 EtOAc (20 ml) 与 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 饱和水溶液 (20 mL) 之间。使用盐水洗涤有机相, 通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 并浓缩。随后在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-己烷中使产物结晶以得到白色固体形式的 (R)-4-氯-1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-甲腈 (0.015 g, 33% 产率): MS (ESI): m/z 288 (M+H)。

[0240] 实施例 45



[0241] (R)-1-(1-(3-氰基苯基)乙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈

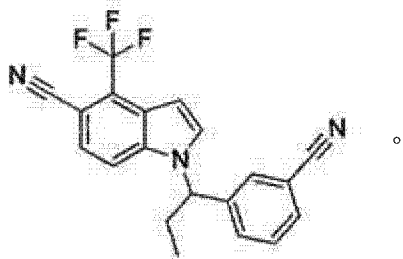
向烘干小瓶中装填 4-氟-2-(三氟甲基)-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲腈 (实施例 21D) (0.173 g, 0.606 mmol)、市售 (R)-3-(1-氨基乙基)苯甲腈 (0.098 g, 0.667 mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.092 g, 0.667 mmol) 并使用橡胶隔片密封。经由注射器添加无水 NMP (3 mL) 且将混合物在 60°C 和 N<sub>2</sub> 下于加热组中搅拌 17 h。冷却混合物, 倾倒入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 中并使用 EtOAc (x3) 萃取。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物, 通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物以提供浅黄色胶形式的 (R)-1-(1-(3-氰基苯基)乙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈 (0.0845 g, 41% 产率), 该浅黄色胶使用 Et<sub>2</sub>O/己烷研磨后发生固化:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62

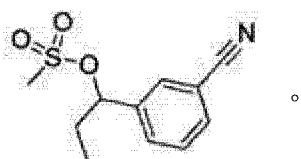
(d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 6.7 Hz, 1 H, 与溶剂重叠), 6.96 (m, 1 H), 5.76 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 2.01 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); MS

(LCMS ES+) m/z 340 ([M+H]<sup>+</sup>, 86%), 381 ([M+H] + MeCN)<sup>+</sup>, 100%。

[0242] 实施例 46

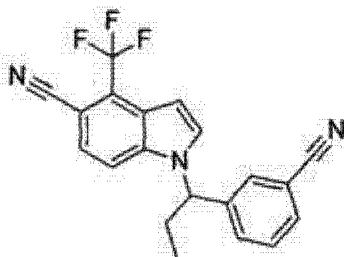


[0243] 1-(1-(3-氰基苯基)丙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈



## [0244] A. 甲磺酸 1-(3-氰基苯基)丙基酯

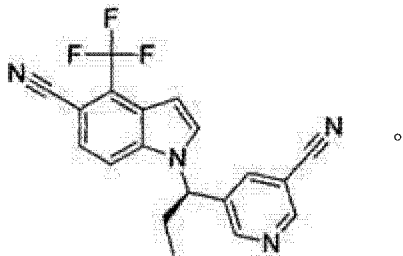
在室温下搅拌  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) 中的 3-(1-羟基丙基)苯甲腈 (0.273 g, 1.694 mmol; 参照 Synlett (2002), (11), 1922-1924)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.354 mL, 2.54 mmol) 和  $\text{MsCl}$  (0.198 mL, 2.54 mmol) 的混合物。在 90min 之后, 添加额外 0.75 当量的  $\text{Et}_3\text{N}$  和  $\text{MsCl}$  中的每一者。在 1h 之后, 将反应混合物浓缩至干燥, 且将残余物分配于  $\text{EtOAc}$  (20 mL) 和 0.1N  $\text{HCl}$  (20 mL) 之间。使用水和盐水洗涤有机相, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶使用 5-30%  $\text{EtOAc}$ -己烷梯度对残余物实施层析以得到甲磺酸 1-(3-氰基苯基)丙基酯 (0.289 g, 68% 产率) (产物有点不稳定, 且其需要随后立即使用或储存在低温下)。



## [0245] B. 1-(1-(3-氰基苯基)丙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈

向 THF (5 mL) 中的 4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈 (0.030 g, 0.143 mmol) 的悬浮液中添加  $\text{KOtBu}$  (1M, THF 中) (0.157 mL, 0.157 mmol)。在室温下搅拌数分钟之后, 添加 THF (1 mL) 中的甲磺酸 1-(3-氰基苯基)丙基酯 (0.0512 g, 0.214 mmol) 的溶液, 且在  $80^\circ\text{C}$  下于密封管中加热混合物。通过 LCMS 监测该反应。在约 30min 之后, 添加 THF (1 mL) 中的额外甲磺酸 1-(3-氰基苯基)丙基酯 (0.0342 g, 0.143 mmol), 且将混合物在  $80^\circ\text{C}$  下再加热 30min。在冷却后, 使用  $\text{EtOAc}$  (20 mL) 稀释反应混合物并使用水 (20 mL) 洗涤。使用盐水洗涤有机相, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶使用 0-25%  $\text{EtOAc}$ -己烷梯度对残余物实施层析。通过制备型 HPLC (Phenomenex Luna 管柱; 梯度: 含有 0.1% TFA 的 10-100%  $\text{MeCN}$ -水) 进一步纯化材料。合并含有产物的部分并浓缩成水相, 然后将该水相分配于  $\text{EtOAc}$  (25 mL) 与  $\text{NaHCO}_3$  饱和水溶液 (20 mL) 之间。使用盐水洗涤有机相, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩以得到 1-(1-(3-氰基苯基)丙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈 (0.014 g, 26% 产率): MS (ESI):  $m/z$  354 (M+H)。

## [0246] 实施例 47



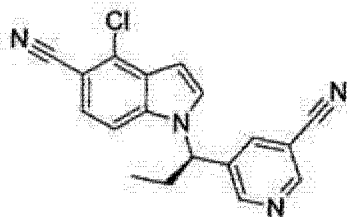
## [0247] (R)-1-(1-(5-氰基吡啶-3-基)丙基)-4-(三氟甲基)-1H-吡啶-5-甲腈

向烘干小瓶中装填 4-氟-2-(三氟甲基)-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲腈 (实施例 21D), (0.171 g, 0.598 mmol)、市售 (R)-5-(1-氨基丙基)烟碱甲腈 (0.106 g, 0.658 mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.091 g, 0.658 mmol) 并使用橡胶隔片密封。经由注射器添加无水 NMP (3 mL) 且在  $60^\circ\text{C}$  和  $\text{N}_2$  下于加热组中搅拌混合物。在 22h 之后, 冷却混合物, 倾倒入至

饱和  $\text{NaHCO}_3$  中并使用  $\text{EtOAc}$  (x3) 萃取。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物, 通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶,  $\text{EtOAc}/$  己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物以提供浅棕色胶形式的 (*R*)-1-(1-(5-氰基吡啶-3-基)丙基)-4-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-甲腈 (0.0758 g, 36 % 产率):  $^1\text{H NMR}$

(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.82 (s, 1 H), 8.69 (br. s., 1 H), 7.64 (br. s., 1 H), 7.60 - 7.43 (m, 3 H), 7.00 (br. s., 1 H), 5.49 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1 H), 2.42 (sxt,  $J = 7.1$  Hz, 2 H), 1.04 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H); MS (LCMS ES+)  $m/z$  355 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 62%), 396 ( $[\text{M}+\text{H}] + \text{MeCN}^+$ , 100%)。

[0248] 实施例 48

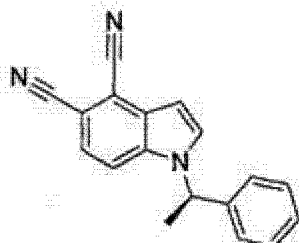


[0249] (*R*)-4-氯-1-(1-(5-氰基吡啶-3-基)丙基)-1*H*-吡啶-5-甲腈

向烘干小瓶中装填市售 (*R*)-5-(1-氨基丙基)烟碱甲腈 (0.165 g, 1.023 mmol)、2-氯-4-氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲腈 (实施例 32B) (0.234 g, 0.93 mmol) 和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.141 g, 1.023 mmol) 并使用橡胶隔片密封。经由注射器添加无水 NMP (3 mL) 且在  $60^\circ\text{C}$  和  $\text{N}_2$  下于加热组中搅拌混合物。在 18h 之后, 将隔片替换为 PTFE 面卷曲盖且对混合物实施 15min 的微波加热 ( $140^\circ\text{C}$ )。在冷却后, 将混合物倾倒入饱和  $\text{NaHCO}_3$  中并使用  $\text{EtOAc}$  (x3) 萃取。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物, 过滤 (Whatman 2 号) 合并的洗涤液并使用  $\text{EtOAc}$  (x1) 再萃取。通过  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机物, 经由二氧化硅短垫过滤并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶,  $\text{EtOAc}/$  己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物以提供胶形式的 (*R*)-4-氯-1-(1-(5-氰基吡啶-3-基)丙基)-1*H*-吡啶-5-甲腈 (0.1024 g, 34 % 产率), 该胶在使用  $\text{Et}_2\text{O}/$  己烷研磨后形成浅棕色固体:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  8.81 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1 H), 8.68 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 7.66 - 7.58 (m, 1 H), 7.44 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 7.42 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 7.18 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 6.88 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1 H), 5.43 (dd,  $J = 8.5, 6.9$  Hz, 1 H), 2.50 - 2.30 (m, 2 H), 1.03 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H); MS (LCMS ES+)  $m/z$  321 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 55%), 362 ( $[\text{M}+\text{H}] + \text{MeCN}^+$ , 100%)。

[0250] 实施例 49



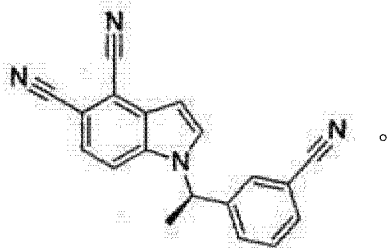
[0251] (*R*)-1-(1-苯基乙基)-1*H*-吡啶-4,5-二甲腈

向烘干小瓶中装填 4-氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)酞腈 (实施例 40C)

(0.100 g, 0.413 mmol) 和  $K_2CO_3$  (0.057 g, 0.413 mmol) 并使用橡胶隔片密封。经由注射器添加无水 NMP (2 mL) 和 (*R*)-1-苯基乙胺 (0.053 mL, 0.413 mmol) 且在 60°C 和  $N_2$  下于加热组中搅拌混合物。在 15h 之后, 冷却混合物, 通过添加饱和  $NH_4Cl$  猝灭, 倾倒至水中并使用 EtOAc (x3) 萃取。洗涤 (水 ×2、盐水) 合并的有机物, 通过  $Na_2SO_4$  干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/ 己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物以提供浅黄色固体形式的 (*R*)-1-(1-苯基乙基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈 (0.0574 g, 51% 产率):

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1 H), 7.48 (dd,  $J = 8.6, 0.7$  Hz, 1 H), 7.43 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 7.37 - 7.27 (m, 3 H), 7.12 - 7.06 (m, 2 H), 6.88 (dd,  $J = 3.3, 0.7$  Hz, 1 H), 5.72 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 1.98 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H); MS (LCMS ES+)  $m/z$  272 ( $[M+H]^+$ , 5%), 289 (100%), 313 ( $[M+H] + MeCN$ ), 23%), 335 ( $[M+Na] + MeCN$ ), 22%)。

[0252] 实施例 50

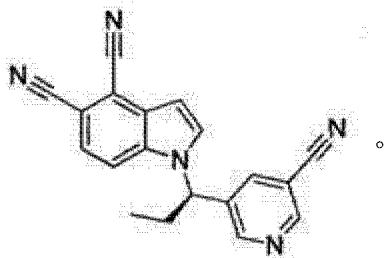


[0253] (*R*)-1-(1-(3-氰基苯基)乙基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈

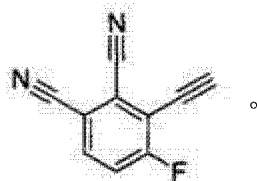
向烘干小瓶中装填 4-氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)酞腈 (实施例 40C) (0.128 g, 0.528 mmol)、(*R*)-3-(1-氨基乙基)苯甲腈 (0.085 g, 0.581 mmol) 和  $K_2CO_3$  (0.080 g, 0.581 mmol) 并使用橡胶隔片密封。经由注射器添加无水 NMP (3 mL) 且在 60°C 和  $N_2$  下于加热组中搅拌混合物。在 3.5h 之后, 将隔片替换为 PTFE 面卷曲盖且对混合物实施 20min 的微波加热 (140°C)。在冷却后, 将混合物倾倒至饱和  $NaHCO_3$  中并使用 EtOAc (x3) 萃取。过滤 (Whatman 2 号) 合并的有机物, 洗涤 (水、盐水), 通过  $Na_2SO_4$  干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/ 己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物以提供浅棕色发泡体形式的 (*R*)-1-(1-(3-氰基苯基)乙基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈 (0.0705 g, 0.238 mmol, 45.0% 产率):

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.63 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 7.61 (dt,  $J = 7.8, 1.3$  Hz, 1 H), 7.50 - 7.41 (m, 3 H), 7.40 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 7.30 - 7.27 (m, 1 H), 6.93 (dd,  $J = 3.4, 0.7$  Hz, 1 H), 5.76 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 2.01 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H); MS (LCMS ES+)  $m/z$  297 ( $[M+H]^+$ , 24%), 338 ( $[M+H] + MeCN$ ), 100%)。

[0254] 实施例 51



[0255] (R)-1-(1-(5-氰基吡啶-3-基)丙基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈

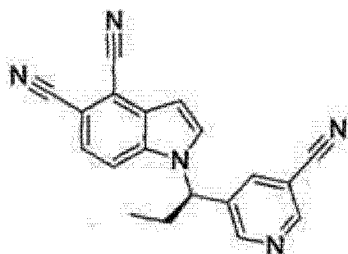


[0256] A. 3-乙炔基-4-氟吡啶

向无水 THF (5 mL) 中的 4-氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶 (实施例 40C) (0.302 g, 1.246 mmol) 的溶液中逐滴添加 THF 中的 TBAF 的溶液 (1.246 mL, 1.246 mmol)。所得黑色混合物在室温和  $N_2$  下搅拌 5min。将混合物倾倒入水中并使用 EtOAc (x3) 萃取。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物, 通过  $Na_2SO_4$  干燥并在真空中浓缩。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/ 己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物以提供浅棕色固体形式的 3-乙炔基-4-氟吡啶 (0.0635 g, 30% 产率):

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.79 (dd,  $J = 8.7, 4.7$  Hz, 1 H), 7.49 (dd,  $J = 8.7, 8.0$

Hz, 1 H), 3.86 (s, 1 H); MS (GCMS EI)  $m/z$  170 ( $[M]^+$ , 100%)。



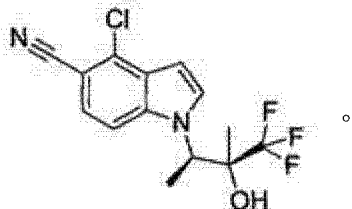
[0257] B. (R)-1-(1-(5-氰基吡啶-3-基)丙基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈

经由注射器向无水 NMP (2.0 mL) 中的 (R)-5-(1-氨基丙基)烟碱甲腈盐酸盐 (0.081 g, 0.411 mmol) 的溶液中添加 DIEA (0.215 mL, 1.232 mmol)。将混合物搅拌 15min 且一次性添加 3-乙炔基-4-氟吡啶 (0.0635 g, 0.373 mmol)。将混合物在室温和  $N_2$  下搅拌 36h, 倾倒入饱和  $NaHCO_3$  中并使用 EtOAc (x3) 萃取。洗涤 (水、盐水) 合并的有机物, 通过  $Na_2SO_4$  干燥并在真空中浓缩。将残余物溶于无水 DMF (3 mL) 中, 添加 CuI (0.036 g, 0.187 mmol) 且对混合物实施 30min 的微波加热 (140°C)。使用 EtOAc 稀释混合物并经由硅藻土垫过滤。使用庚烷稀释 (1:1) 滤液并在真空中浓缩 (3× 庚烷相)。通过低压液相层析 (硅胶, EtOAc/ 己烷, 梯度洗脱) 纯化残余物以提供黄色胶形式的 (R)-1-(1-(5-氰基吡啶-3-基)丙基)-1H-吡啶-4,5-二甲腈 (0.0407 g, 0.131 mmol, 35.0% 产率):

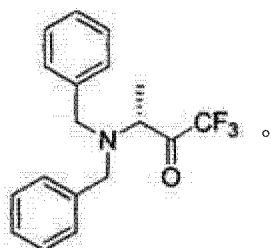
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.83 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 8.69 (d,

$J = 2.2$  Hz, 1 H), 7.66 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1 H), 7.63 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 7.53 (s, 2 H), 7.00 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1 H), 5.50 (dd,  $J = 8.7, 6.8$  Hz, 1 H), 2.53 - 2.34 (m, 2 H), 1.03 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H); MS (LCMS ES+)  $m/z$  312 ( $[M+H]^+$ , 6%), 353 ( $([M+H] + MeCN)^+$ , 100%)。

## [0258] 实施例 52

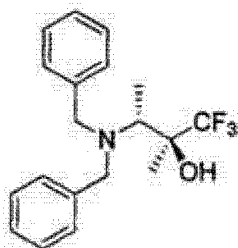


[0259] 4-氯-1-((2R,3S)-4,4,4-三氟-3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吡咯-5-甲腈



[0260] A. (R)-3-(二苄基氨基)-1,1,1-三氟丁烷-2-酮

将 (R)-2-(二苄基氨基)丙酸甲酯 (以类似于实施例 21E 的方式使用市售 (R)-2-氨基丙酸甲酯盐酸盐 (8.36 g, 29.5 mmol) 溶于甲苯 (15 mL) 中并使用三甲基(三氟甲基)甲硅烷 (6.53 mL, 44.3 mmol) 处理。在冰浴中冷却混合物且添加四丁基乙酸铵 (0.445 g, 1.48 mmol)。将反应液置于冰浴中。1.5h 后的 TLC 和 LCMS 显示极佳地转化成极性较小 (TLC) 产物。使用  $NH_4Cl$  饱和水溶液将混合物猝灭并使用 EtOAc 萃取。通过  $Na_2SO_4$  干燥有机部分, 过滤, 并浓缩成褐色油状物, 使用 THF (40 mL) 稀释该褐色油状物且然后使用 1N HCl 水溶液 (10 mL) 处理。将该混合物搅拌过夜。第二天, LCMS 显示期望产物以及痕量双加成产物。使用  $NaHCO_3$  (饱和水溶液, pH 约为 9) 中和混合物并使用 EtOAc 萃取。使用饱和  $NaHCO_3$  洗涤合并的有机部分, 随后使用盐水洗涤。然后通过  $Na_2SO_4$  干燥有机部分, 过滤, 并浓缩成暗琥珀色油状物, 对该暗琥珀色油状物实施层析 (ISCO, 220g 二氧化硅, 己烷/EtOAc; 0-30%; 230 和 254 nm) 以提供亮黄色油状物形式的期望产物 (6.83 g, 72%); MS (ESI) :  $m/z$  340 (M+H, 水合物)。



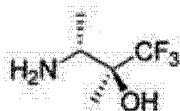
[0261] B. (2S,3R)-3-(二苄基氨基)-1,1,1-三氟-2-甲基丁烷-2-醇

将 (R)-3-(二苄基氨基)-1,1,1-三氟丁烷-2-酮 (实施例 52A) (3.41 g, 10.61

mmol) 溶于 Et<sub>2</sub>O (80 mL) 中且然后冷却至约 0°C (冰外部温度), 然后添加 MeMgI (7.07 mL, 3 M)。添加格任亚试剂以使反应液变为异质性。在搅拌 10min 之后, TLC 指示已良好地转化成极性略小于起始材料的产物 (其痕量似乎是剩余的起始材料), 使用 NH<sub>4</sub>Cl 饱和水溶液将混合物猝灭并使用 EtOAc 萃取。通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机部分并浓缩。通过快速层析 (ISCO, 80g 二氧化硅, 0% 至 40%, 27min., 滞留时间约为 10min; 己烷 /EtOAc) 纯化所得亮黄色残余物以提供亮黄色油状物形式的期望产物。TLC、LCMS 和 NMR 显示存在约 15-20% 的污染期望产物的双 CF<sub>3</sub> 醇。还存在痕量其他非对映异构体。浓缩材料并实施再层析 (直链 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 80 g SiO<sub>2</sub>, 254/230 nm) 以分离双 CF<sub>3</sub> 醇与期望产物 (1.94 g, 54%)。将该材料整体用于去苄基化步骤:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.62-

7.48 (m, 10 H), 6.11 (s, 1 H), 4.16 (d, J = 13.6 Hz, 2 H), 3.61 (d, J = 13.7 Hz, 2 H), 3.15 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 1.42-1.40 (m, 6 H)。

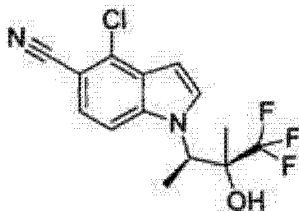


[0262] C. (2S, 3R)-3-氨基-1,1,1-三氟-2-甲基丁烷-2-醇

将 (2S, 3R)-3-(二苄基氨基)-1,1,1-三氟-2-甲基丁烷-2-醇 (实施例 52B) (1.94 g, 5.75 mmol) 溶于 MeOH (50 mL) 中且然后使用催化剂 (0.612 g, 10% 干重, 50% 水) 处理。然后使用交替的真空和 N<sub>2</sub> (7X) 吹扫反应器皿。引入 H<sub>2</sub> 且然后使用交替的真空与 H<sub>2</sub> (3X) 再次吹扫器皿。然后最终向反应器皿中装填 H<sub>2</sub> (90 psi)。使压力降至约 80 psi 并保持过夜 (H<sub>2</sub> 吸收似乎停止)。在 15h 之后, 使用 N<sub>2</sub> / 真空循环吹扫反应液且通过过滤经由硅藻土去除催化剂 / 碳。使用 MeOH 冲洗硅藻土饼且通过旋转蒸发将所得滤液小心浓缩成白色固体, 随后使用 N<sub>2</sub> 吹扫去除最后一部分液体体积。将所得灰色固体 / 膜溶于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中且然后经由微过滤器过滤以去除剩余 Pd/C。然后吹扫所得浅黄色滤液并暴露于低真空以提供浅黄色固体 (0.726 g, 80%) 该材料的 PMR 显示极佳纯度且并无剩余起始材料: <sup>1</sup>H NMR (400

MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.95 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 1.60 (bs, 2 H), 1.13-1.11 (m, 3 H), 0.96-

0.94 (m, 3 H)。



[0263] D. 4-氯-1-((2R, 3S)-4,4,4-三氟-3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-1H-吲哚-5-甲腈

在密封管中于 DMSO (1.0 mL) 中合并 2-氯-4-氟-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲腈 (实施例 32B) (0.08 g, 0.318 mmol)、(2S, 3R)-3-氨基-1,1,1-三氟-2-甲基丁烷-2-醇 (实施例 52C) (0.079 mg, 0.503 mmol) 和 Hunig 氏碱 (0.094 mL, 0.540 mmol)

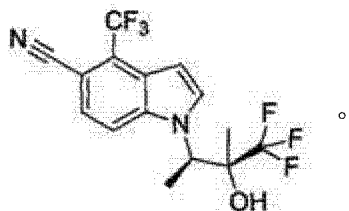


且然后加热至 100°C。通过 LCMS 监测苯胺中间体的形成。在加热约 3h 之后可极佳地转化成此中间体。使用水稀释混合物并使用 EtOAc 萃取。通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机部分并浓缩成褐色油状物。通过高真空去除其他痕量 DMSO。使用 NMP (约 1.0mL) 稀释褐色残余物且然后使用 KOtBu (0.095 mL, 1.0M, THF 中) 处理。然后将所得溶液加热至 60°C 保持 45 min, 此时 LCMS 指示形成极性极微小的产物。此产物的 UV 迹线与苯胺中间体大为不同。使用水稀释粗制混合物并使用 EtOAc 萃取。使用水和盐水洗涤合并的有机部分且然后通过 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。浓缩以提供稠褐色油状物, 通过 ISCO (24g 二氧化硅, 己烷 /EtOAc (至 70%), 在 254nm 和 230nm 下检测) 纯化该稠褐色油状物以提供具有极佳纯度的浅黄色固体形式的期望产物 (0.078 g, 78%) :

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.79 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 5.03 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.37 (s, 3 H); MS (ESI): m/z 317 (M+H)。

## [0264] 实施例 53

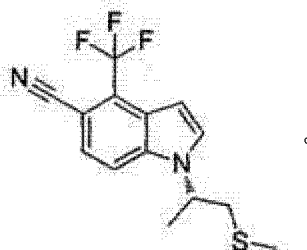


[0265] 1-((2R, 3S)-4,4,4-三氟-3-羟基-3-甲基丁烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈

以类似于实施例 52 的方式使用 4-氟-2-(三氟甲基)-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯甲腈 (实施例 21D) 进行合成: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.05

(d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.78-6.76 (m, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 5.15 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.39 (s, 3 H); MS (ESI): m/z 351 (M+H)。

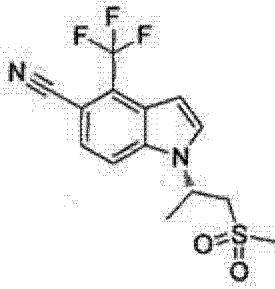
## [0266] 实施例 54



[0267] (S)-1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-吲哚-5-甲腈

以类似于实施例 27D 的方式使用 (S)-1-(甲硫基)丙烷-2-胺 (以类似于实施例 27C 的方式制得) 进行合成: MS (ESI) :m/z 299 (M+H)。

## [0268] 实施例 55



[0269] (S)-1-(1-(1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基)甲腈以类似于实施例 27 的方式使用 (S)-1-(1-(1-(甲硫基)丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-5-基)甲腈进行合成：<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.16 (d, J =

8.7 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.85-6.84 (m, 1 H), 5.40-5.35 (m, 1 H), 4.01 (dd, J = 14.6, 8.2 Hz, 1 H), 3.83 (dd, J = 14.9, 5.1 Hz, 1 H), 2.76 (s, 3

H), 1.59 (d, J = 6.6 Hz, 3 H); MS (ESI): *m/z* 331 (M+H)。

[0270] 生物部分

本发明化合物是雄激素受体的调节剂。另外,本发明化合物还可证实可用作糖皮质激素受体、盐皮质激素受体和 / 或黄体酮受体的调节剂。使用下列体外和体内分析测定经由酮类固醇核受体介导的活性。

[0271] 体外分析

使用材料的下列缩写和来源：

Fluormone PL Red - 市售 PR 荧光探针 (Invitrogen, P2964)

Fluormone GS Red - 市售 GR 荧光探针 (PanVera 公司, 产品编号 :P2894)

Fluormone AL Red - 市售 AR 荧光探针 (Invitrogen, PV4294)

MBP-hPR-LBD - 麦芽糖结合蛋白 经纯化人黄体酮配体结合结构域 (自制)

GR - 经纯化人糖皮质激素受体 (PanVera 公司, 产品编号 :P2812)

MBP-hAR-LBD- 麦芽糖结合蛋白 经纯化大鼠雄激素配体结合结构域 (自制)

PR 筛选缓冲液 - 100 mM 磷酸钾 (pH 7.4)、100 μg/ml 牛 γ 球蛋白、15% 乙二醇、含有 2mM CHAPS 的 10% 甘油、1mM 新添加 DTT 和 4% 新添加 DMSO (最终在分析中具有 5% DMSO, 其中 1% 浓度来自化合物分配)

AR 筛选缓冲液 - 50mM Tris pH 7.5、100mM 硫酸铵、20% 甘油、含有 5mM Chaps 的 3% 木糖醇、2mM 新添加 DTT 和 4% 新添加 DMSO (最终在分析中具有 5% DMSO, 其中 1% 浓度来自化合物分配)

GR 筛选缓冲液 - 100mM 磷酸钾 (pH 7.4)、200mM Na<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub>、1mM EDTA、含有 GR 稳定肽 (100 μM) (PanVera 公司, 产品编号 :P2815) 的 20% DMSO (PanVera 公司, 产品编号 :P2814)

DTT - 二硫苏糖醇 (PanVera 公司, 产品编号 :P2325)

Discovery Analyst - 是 FP 读数仪

DMSO - 二甲基亚砷

黄体酮受体荧光偏振分析：

使用黄体酮受体荧光偏振分析来探究化合物与黄体酮受体的相互作用。

[0272] 将化合物添加至 384 孔黑色低体积板中直至最终体积为 0.1  $\mu\text{L}$ 。在即将开始分析时将 DTT 和 DMSO 添加至冷冻分析缓冲液中。在冰上将足够 Fluormone PL Red 和 PR-LBD 解冻且添加至玻璃管中的冷冻缓冲液中以分别得到 2nM 和 8nM 的最终浓度。使用 multidrop 向化合物板中添加 10  $\mu\text{L}$  体积的分析混合物。将分析液在 20-22 $^{\circ}\text{C}$  (室温) 下孵育 2-3 小时。在 Discovery Analyst 中使用适宜 535nm 激发和 590nm 发射干涉滤光器 (Dichroic 561nm) 对板进行计数。与 PR 相互作用的化合物得到较低荧光偏振读数。将测试化合物溶解并稀释于 DMSO 中。按一式一份分析化合物,应用下列形式的 4 参数曲线拟合:

$$y = \frac{a-d}{1+(x/c)^b} + d$$

其中 a 是最小值, b 是希尔斜率 (Hill slope), c 是  $\text{IC}_{50}$  且 d 是最大值。最大值和最小值相当于不存在化合物下和存在  $10^{-5}\text{M}$  黄体酮下的附着。将数据呈现为具有 n 个实验的平均值的标准误差的平均  $\text{pIC}_{50}$ 。

[0273] 雄激素受体荧光偏振分析:

使用雄激素受体荧光偏振分析来探究化合物与雄激素受体的相互作用。

[0274] 将化合物添加至 384 孔黑色低体积板中直至最终体积为 0.1  $\mu\text{L}$ 。在即将开始分析时将 DTT 和 DMSO 添加至冷冻分析缓冲液中。在冰上将足够 Fluormone AL Red 和 AR-LBD 解冻且添加至玻璃管中的冷冻缓冲液中以分别得到 1nM 和 100nM 的最终浓度 (用于当前批次)。使用 multidrop 向化合物板中添加 10  $\mu\text{L}$  体积的分析混合物。将分析液在 20 $^{\circ}\text{C}$  下孵育 2-3 小时。在 Discovery Analyst 中使用适宜 535nm 激发和 590nm 发射干涉滤光器 (Dichroic 561nm) 对板进行计数。与 AR 相互作用的化合物得到较低荧光偏振读数。将测试化合物溶解并稀释于 DMSO 中。按一式一份分析化合物,应用下列形式的 4 参数曲线拟合:

$$y = \frac{a-d}{1+(x/c)^b} + d$$

其中 a 是最小值, b 是希尔斜率, c 是  $\text{IC}_{50}$  且 d 是最大值。最大值和最小值相当于不存在化合物下和存在  $10^{-5}\text{M}$  对照化合物 2-((4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)(2,2,2-三氟乙基)氨基)乙酰胺下的附着。

[0275] 将数据呈现为具有 n 个实验的平均值的标准误差的平均  $\text{pIC}_{50}$ 。来自所选实施例的结果显示于表 1 中。

实施例	结合 pIC <sub>50</sub>	%最大值	标准误差
2	7.0	72	0.18
7	6.2	100	n/a (n=1)
12	6.6	90	0.4
17	7.1	99	0.32
21	6.5	100	0.23
22	6.8	100	0.3
27	7.1	91	0.21
32	7.5	78	0.04
43	6.2	105	0.34
52	7.8	97	0.11

#### [0276] 糖皮质激素受体荧光偏振分析

使用糖皮质激素受体荧光偏振分析来探究化合物与糖皮质激素受体的相互作用。

[0277] 将化合物添加至 384 孔黑色板中直至最终体积为 0.5 μL。在冰上将足够 Fluormone GS Red 和 GR 解冻以分别得到 1nM 和 4nM 的最终浓度。将 GR 筛选缓冲液冷冻至 4°C, 然后添加 DTT 以得到 1mM 的最终浓度。将 Fluormone GS Red 和 GR 筛选缓冲液中的 GR 添加至化合物板中以得到 10 μL 的最终体积。将分析液在 4°C 下孵育 12 小时。在 Discovery Analyst 中使用适宜 535nm 激发和 590nm 发射干涉滤光器对板进行计数。与 GR 相互作用的化合物得到较低荧光偏振读数。将测试化合物溶解并稀释于 DMSO 中。按一式一份分析化合物, 应用下列形式的 4 参数曲线拟合:

$$y = \frac{a-d}{1+(x/c)^b} + d$$

其中 a 是最小值, b 是希尔斜率, c 是 EC<sub>50</sub> 且 d 是最大值。最大值和最小值相当于不存在化合物下和存在 10<sup>-5</sup>M 地塞米松 (dexamethasone) 下的附着。将数据呈现为具有 n 个实验的平均值的标准误差的平均 pIC<sub>50</sub>。

#### [0278] AR 功能分析:

##### AR DNA 制备

自 ATCC 获得含有人 AR 基因的 N- 末端截短的质粒 (其在蛋白的 N- 末端缺少 154 个残基的)。使用 PCR 技术克隆来自自行生成的人肝 cDNA 文库的 AR 基因的 N- 末端区域。使 N- 末端和 C- 末端片段一起进行 PCR 且在 BamHI 位点处与 Kozak 序列一起亚克隆至 pSG5 载体中。该序列与公开序列的不同之处在于在公开序列的受体内具有两个高度可变区域。此克隆具有 1 个额外谷氨酰胺残基 (残基 79) 和 3 个额外甘氨酸残基 (475 位)。

##### [0279] MMTV DNA 制备

使用 SmaI 和 XhoI 消化 pGL3-Basic 载体。使用钝端 HindIII 消化 pMSG 且然后使用 XhoI 消化以对 pMMTV-LTR 进行切片。然后使 pMMTV-LTR 片段连接至 pGL3-Basic 载体的 SmaI 和 XhoI 位点。所得质粒自 26 位至 XhoI 位点含有 MMTV 启动子, 随后在 NcoI 与 SalI (3482 位) 位点之间含有荧光素酶。

##### [0280] 分析方案

使用 Fugene-6 试剂根据制造商方案瞬时转染猴肾 CV-1 细胞 (ECACC 号 87032605)。简而言之,使用 25g DNA 混合物和 751 Fugene-6 转染密度为 80% 汇合度的 CV-1 细胞的 T175 烧瓶。将 DNA 混合物 (1.25 微克 pAR、2.5 微克 pMMTV 荧光素酶和 18.75 微克 pBluescript(Stratagene)) 与 Fugene 在 5ml OptiMEM-1 中一起孵育 30min 且然后在转染培养基 (DMEM, 含有 1% Hyclone、2mM L- 谷氨酰胺和 1% Pen/Strep) 中稀释至 20ml, 然后添加至细胞中。在 24h 之后, 使用 PBS 洗涤细胞, 使用 0.25% 胰蛋白酶自烧瓶分离并使用 Sysmex KX-21N 进行计数。在分析培养基 (DMEM, 含有 1% Hyclone、2mM L- 谷氨酰胺和 1% Pen/Strep) 中以 70 个细胞 / 毫升稀释经转染细胞。将 70 毫升悬浮细胞分配至含有所需浓度化合物的白色 Nunc 384 孔板的每一孔中。在 24h 之后, 将 10 毫升 Steady Glo 添加至板的每一孔中。将板在黑暗中孵育 10min, 然后在 Viewlux 读数仪上对其进行读数。

#### [0281] 分析

将所有数据均一化至每一板上 16 个高对照孔与 16 个低对照孔的平均值。然后应用下列形式的 4 参数曲线拟合:

$$y = \frac{a-d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} + d$$

其中 a 是最小值, b 是希尔斜率, c 是 XC50 且 d 是最大值。将数据呈现为具有 n 个实验的平均值的标准偏差的平均 pXC50。

[0282] 在 AR 功能分析中测试显示于实施例 1 至 55 中的化合物且其在此分析的激动剂模式中都具有  $\geq 5.01$  的 pIC<sub>50</sub>。

[0283] 本领域技术人员认识到, 关于功能活性的体外结合分析和基于细胞的分析具有可变性。因此, 应理解, 上文所列举的 pIC<sub>50</sub> 值仅具有示例性。

#### [0284] 阉割雄性大鼠模型 (ORX 大鼠)

使用阉割雄性大鼠模型 (ORX) 探究本发明化合物作为雄激素受体的调节剂的活性, 如 C. D. Kockakian, *Pharmac. Therap.* B1(2), 149-177(1975); C. Tobin 和 Y. Joubert, *Developmental Biology* 146, 131-138(1991); J. Antonio, J. D. Wilson 和 F. W. George, *J Appl. Physiol.* 87(6) 2016-2019(1999) 中所述, 其公开内容以引用方式并入本文中。

[0285] 已鉴定雄激素在动物和人中的许多组织的维持和生长中发挥重要作用。肌肉 (例如提肛肌和球海绵体肌) 和性辅助器官 (例如前列腺和贮精囊) 具有雄激素受体的高表达水平且已知经由睾丸切除对外源性雄激素添加或雄激素丧失作出快速反应。阉割使得肌肉和性辅助器官产生明显萎缩; 而向阉割动物施用外源性雄激素使得这些肌肉和性辅助器官产生有效肥大。尽管提肛肌 (也称为背侧球海绵体肌) 并非“真正骨骼肌”且必定与性相关, 但可适当地使用此肌肉来筛选测试化合物的肌肉合成代谢活性 (因为其雄激素反应性和去除简单性)。

[0286] 将重 160-180 克的雄性 Sprague-Dawley 大鼠用于分析中。在接收后和在整个研究中将大鼠单独分笼。在灭菌手术条件下于异氟烷麻醉下实施双侧睾丸切除术。在阴囊中制备前后切口。取出睾丸且使用 4.0 丝线在邻近接合位点 0.5cm 处接合精索动脉和输精管。然后通过手术剪刀在接合位点远程去除睾丸。将组织残肢放回阴囊中, 通过手术缝合线缝

合阴囊和上覆皮肤。对假 ORX 大鼠实施除接合和剪刀切割的所有程序。在手术后 7-10 天基于体重将大鼠随机分配至研究组中。

[0287] 使用二氢睾酮 (DHT) 和标准 SARM S-22 (*J. Pharma. Exper. Thera.* 第 315 卷, 第 230 页) 作为阳性对照 (对于 DHT 而言为经皮下施用 1-10mg/kg 且对于 S-22 而言为经口施用 0.1-3mg/kg)。经 4-28 天经皮下或经口施用本发明化合物。或者, 经 7-49 天经皮下或经口施用一些本发明化合物。每天对大鼠进行称重且相应地调节剂量。在整个研究过程中监测动物的总体健康状况。

[0288] 在研究结束时, 将大鼠在 CO<sub>2</sub> 室中安乐死。小心解剖腹部前列腺 (VP)、贮精囊 (SV)、提肛肌 (LA) 和球海绵体肌 (BC)。将组织吸干; 记录重量, 然后保持用于组织和分子分析。VP 和 SV 重量用作雄激素指示且 LA 和 BC 用作合成代谢指示。使用合成代谢活性与雄激素活性的比率来评估测试化合物。还分析合成代谢活性的血清促黄体激素 (LH)、滤泡刺激激素 (FSH) 和其他潜在血清标记物。

[0289] 通常, 优选化合物显示提肛肌肥大和极小前列腺刺激。

[0290] 基本上如上所述在阉割雄性大鼠模型中测试显示于实施例 9、20、26、27、33、51、52 和 53 中的化合物。采用游离形式或盐形式的测试化合物。显示于实施例 9、26、27、51、52 和 53 中的化合物显示有益提肛肌肥大且保留前列腺。具有有益提肛肌肥大的化合物定义为与媒介物治疗的阉割动物相比显示提肛肌重量增加 30% 或更大的那些且以至多 10mg/kg/天经口给药。前列腺保留定义为提肛肌 ED<sub>50</sub> 对前列腺 ED<sub>50</sub> 的比率至少为 2:1。ED<sub>50</sub> 定义为高于媒介物治疗的阉割动物水平的最大反应的 50%。对于较短期研究 (4-7 天) 而言, 最大反应定义为来自阳性对照 (DHT 或标准 SARM, S-22) 治疗的最大反应。对于较长期研究 (7-49 天) 而言, ED<sub>50</sub> 定义为正常性腺功能状态的 50%。

[0291] 所有研究都符合实验室动物管理 (NIH 公开号 85-23, 1985 年修订) 的原则和关于动物应用的 GlaxoSmithKline 政策。

[0292] 本领域技术人员认识到, 体内动物模型研究 (例如上述阉割雄性大鼠模型研究) 具有可变性。因此, 应理解, 上文所列举关于有益提肛肌肥大和前列腺保留的值仅具有示例性。

[0293] 尽管本文详细阐释和描述本发明的具体实施方案, 但本发明并不限于此。提供上述详述作为本发明的示例且不应理解为构成本发明的任一限制。各种修改对于本领域技术人员显而易见, 且所有并不背离本发明精神的修改都意欲包括于随附权利要求的范围内。