(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108290866 B
(45)授权公告日 2020.12.18

(21)申请号 201680071214.5
(22)申请日 2016.10.03
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108290866 A
(43)申请公布日 2018.07.17
(30)优先权数据
62/237002 2015.10.05 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.06.05
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2016/073532 2016.10.03
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/060180 EN 2017.04.13
(73)专利权人 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 S.J.阿特金森 E.H.德蒙特 L.A.哈里森 T.G.C.海霍夫 M.J.林登 A.G.普雷斯顿 J.T.西尔 I.D.沃尔 R.J.沃森 J.M.伍尔文
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 翟建伟 周齐宏
(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 213/82(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
A61K 31/4412(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
WO 2014096965 A2,2014.06.26
EP 1477186 A1,2004.11.17
Daniel Gallenkamp et al.Bromodomains and Their Pharmacological Inhibitors.《CHEMMEDCHEM》.2014,第9卷(第3期),438-464.
Jean-Marc Garnier et al.BET bromodomain inhibitors: a patent review.《Expert Opinion on Therapeutic Patents》.2013,第24卷(第2期),185-199.
审查员 杨志培

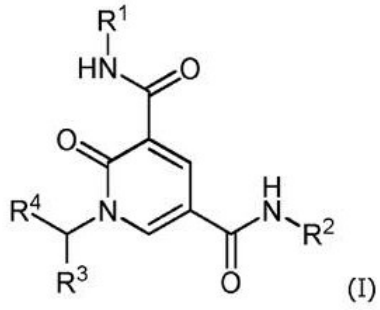
权利要求书4页 说明书63页

(54)发明名称

作为溴结构域抑制剂的2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺化合物

(57)摘要

本发明涉及式(I)的化合物及其盐,含有此类化合物的药物组合物,和它们在疗法中的用途

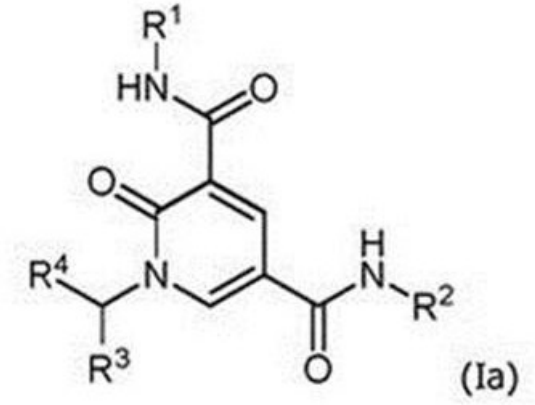


(I)

。

CN 108290866 B

1.式(Ia)的化合物



(Ia)

或其药学上可接受的盐

其中

R^1是甲基或环丙基;

R^2是甲基、乙基、异丙基、正丙基、丁基、$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2CH_2C(O)NHCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2NHCO_2C(CH_3)_3$、$-CH_2CH_2CH_2CO_2CH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2CN$、$-CH_2CH_2CN$、$-CH_2CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH(CH_3)OH$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)OH$、$-CH_2CH(CH_3)OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2CO_2H$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2C(O)NHCH_3$、$-CH_2CH_2SO_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$、$-CH_2CH_2$-咪唑基、$-CH_2CH_2$-吡啶基或$-CH_2CH_2$-吡唑基;

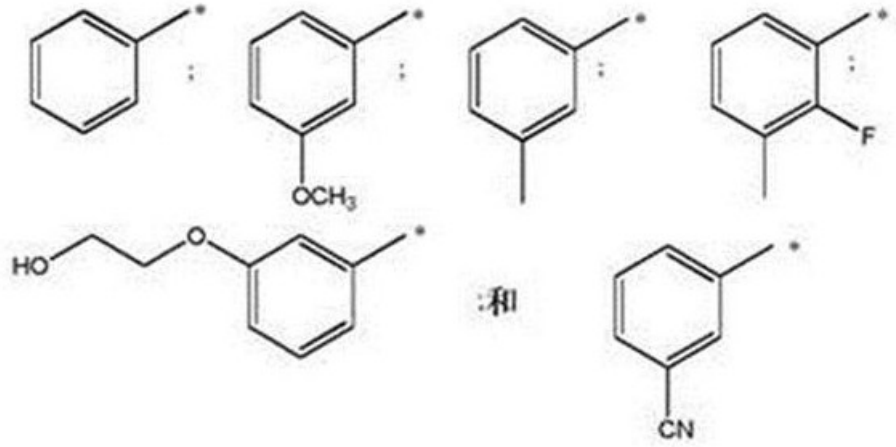
R^3是a)苯基,其可以未被取代或被一个或两个可以相同或不同的选自甲基、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_2OH$、氟和-CN的基团取代;或c)未取代的吲哚基;且

R^4是-H或甲基。

2.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中R^1是甲基。

3.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中R^3是未取代的苯基。

4.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中R^3选自:



其中*表示与烷基残基的连接点。

5.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中R^3是未取代的吲哚基。

6.化合物,其选自

1-苄基-N^5-乙基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-丙基-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^5-丁基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^5-异戊基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^3-甲基-N^5-(4-(甲基氨基)-4-氧代丁基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

(3-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)丙基)氨基甲酸叔丁酯；

1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(3,3,3-三氟丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

N^5-(2-(1H-咪唑-5-基)乙基)-1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

4-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)丁酸甲酯；

1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

N^5-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-N^3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

N^5-乙基-N^3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

(*R*)-N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

(*R*)-N^5-乙基-N^3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

N^5-乙基-1-(3-甲氧基苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

N^5-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

N^5-乙基-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

N^5-乙基-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

N^5-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-N^5-乙基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^3,N^5-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^5-异丁基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^5-(2-甲氧基丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^5-异丙基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^5-(2-羟基丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^5-(3-羟基丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^5-(3-(二甲基氨基)丁基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^3-甲基-N^5-(3-(甲基氨基)-3-氧代丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^5-(3-氰基丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^5-(2-氰基乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

N^5-(3-氨基丙基)-1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^5-(3-羟基丁基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^5-(2-甲氧基乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^5-(3-甲氧基丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-(3-氰基苄基)-N^3,N^5-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

4-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)丁酸；

1-苄基-N^3-甲基-N^5-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^5-(2-羟基乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^5-(3-(二甲基氨基)丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^3-甲基-N^5-(3-(甲基磺酰基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

N^5-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

N^5-(2-(1*H*-吡唑-5-基)乙基)-1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^3-甲基-N^5-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^3-甲基-N^5-(2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^3-甲基-N^5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^3-甲基-N^5-(2-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^3-甲基-N^5-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(2-(噻唑-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

1-苄基-N^5-(2-(异噁唑-4-基)乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；和

1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(哒嗪-4-基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

或其药学上可接受的盐。

7.药物组合物，其包含如权利要求1中所定义的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

8.组合产品，其包含如权利要求1中所定义的化合物或其药学上可接受的盐以及一种

或多种其它治疗活性剂。

9.如权利要求1中所定义的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗溴结构域抑制剂所适用的疾病或病况。

10.根据权利要求9所述的用途，其中所述疾病或病况是急性或慢性自身免疫性和/或炎性病况。

11.根据权利要求10所述的用途，其中所述急性或慢性自身免疫性和/或炎性病况是类风湿性关节炎。

作为溴结构域抑制剂的2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺化合物

发明领域

[0001] 本发明涉及作为溴结构域抑制剂的某些化合物、它们的制备方法、包含所述化合物的药物组合物以及所述化合物或所述组合物在各种疾病或病况的治疗中的用途。作为溴结构域抑制剂的化合物可用于治疗各种疾病和病况，例如急性或慢性自身免疫性和/或炎性病况、病毒感染和癌症。

[0002] 发明背景

[0003] 真核生物的基因组在细胞核内高度组织化。长链双螺旋DNA缠绕组蛋白的八聚体(大部分通常含有组蛋白H2A、H2B、H3和H4的两个备份)以形成核小体。然后，这种基本单位通过核小体的聚集和折叠进一步被压缩，形成高度凝聚的染色质结构。一些不同的凝聚状态是可能的，并且在细胞周期期间，这种结构的紧密性发生变化，在细胞分裂过程期间达到最致密的程度。染色质结构在调节基因转录方面起到关键性作用，这不能有效地由高度凝聚的染色质产生。通过对组蛋白，尤其是组蛋白H3和H4的一系列转译后修饰，控制染色质结构，最通常在超出核心核小体结构的组蛋白尾部内。这种修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化、遍在蛋白化(ubiquitinylation)、SUMO化。这些表观遗传的标志被特异性酶编写和消除，它们将标记放置在组蛋白尾部内的特定残基上，由此形成表观遗传的编码，然后通过细胞进行翻译，使基因特异性调控染色质结构，并由此进行转录。

[0004] 组蛋白乙酰化通常大部分与基因转录的活化相关，因为通过改变静电，这种修饰使DNA和组蛋白八聚体的相互作用变得松驰。除了这种物理变化之外，特异性蛋白识别组蛋白内的乙酰化的赖氨酸残基并与它们结合，从而解读表观遗传的编码。溴结构域在蛋白内是小的(～110个氨基酸)独特的结构域，其与通常但非排它性地在组蛋白的环境中的乙酰化的赖氨酸残基结合。已知大约50种蛋白的家族含有溴结构域，并且它们在细胞内具有一些功能。

[0005] 含有溴结构域的蛋白的BET家族含有4种蛋白(BRD2、BRD3、BRD4和BRDT)，它们包含能够与两个乙酰化的赖氨酸残基密切结合的串联的溴结构域，提高了相互作用的特异性。从每个BET蛋白的N端编号，串联的溴结构域通常标记为结合结构域1(BD1)和结合结构域2(BD2)(Chung等人，*J Med. Chem.* 2011, 54, 3827-3838)。

[0006] Chan等人报道，BET溴结构域抑制在人单核细胞中以基因特异性的方式抑制对细胞因子-Jak-STAT信号传导的转录应答，这表明BET抑制通过细胞因子活性的抑制而部分地减轻炎症(Chan等人, *Eur. J. Immunol.*, 2015, 45:287-297)。

[0007] Klein等人报道，溴结构域蛋白抑制剂I-BET151在类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞中抑制炎性基因的表达和基质降解酶，这表明在类风湿性关节炎中靶向表现遗传读者蛋白的治疗潜力(Klein等人,*Ann. Rheum. Dis.*, 2014, 0:1-8)。

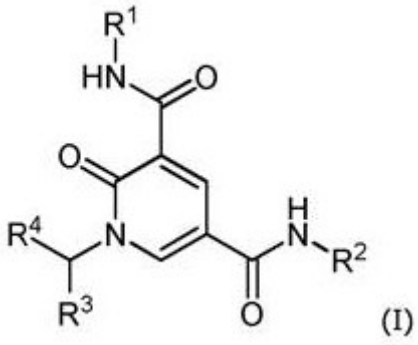
[0008] Park-Min等人报道，靶向溴和额外终端(BET)蛋白(其通过结合乙酰化组蛋白而“读出”染色质状态)的I-BET151强烈地抑制破骨细胞生成(Park-Min等人.*Nature Communications*, 2014, 5, 5418)。

[0009] Funabashi等人描述了1,2,3,4-四氢喹啉,并进行了构型和构像分析(Funabashi等人,*Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 1969, 42, 2885-2894)。

[0010] WO2014/140076公开了2,3-二取代的1-酰基-4-氨基-1,2,3,4-四氢喹啉衍生物和它们作为溴结构域抑制剂的用途。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明涉及式(I)的化合物或其盐

[0013] 

(I)

[0014] 其中

[0015] R^1是C_{1-3}烷基或环丙基;

[0016] R_2是-CH_3、任选地被最多达五个氟取代的C_{2-6}烷基、-C_{2-6}烷基OR^5、-C_{2-6}烷基NR^5R^6、-$(CH_2)_mSO_2C_{1-3}$烷基、-$(CH_2)_mC(O)NR^5R^6$、-$(CH_2)_mCN$、-$(CH_2)_mCO_2R^5$、-$(CH_2)_mNHCO_2C(CH_3)_3$或-$(CH_2)_nC_{5-6}$杂芳基,其中C_{5-6}杂芳基任选地被一个或两个独立地选自卤素、C_{1-4}烷基、C_{3-4}环烷基和-OR^5的取代基取代;

[0017] R^3是a)苯基(其可以未被取代或被一个、两个或三个可以相同或不同的R^9基团取代);b)C_{5-6}杂芳基基团(其可以未被取代或被C_{1-3}烷基、C_{3-4}环烷基、C_{1-3}烷氧基或卤素取代);c)C_{9-11}杂芳基基团(其可以未被取代或被一个、两个或三个独立地选自-C_{1-3}烷基R^{10}、-OCH_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、-OC_{2-3}烷基R^{10}、卤素、氧代和-CN的基团取代);或d) -$(CH_2)_q$-苯基;

[0018] R^4是-H、C_{1-4}烷基、环丙基、-CH_2OR^{11}或-$CH_2CH_2OR^{11}$;

[0019] R^5和R^6各自独立地选自-H、C_{1-3}烷基和C_{2-4}烷基OC_{0-3}烷基;

[0020] R^9是-$NR^{12}R^{13}$、氟、-CN、-CH_2CN、-CO_2R^{11}、-$C(O)C_{1-3}$烷基、-OH、-$OCHF_2$、-OCF_3、-O-C_{2-6}烷基R^{10}、-OCH_3、-$OCH_2CH_2NR^{12}R^{13}$、-C_{1-6}烷基R^{10}、-OC_{4-7}杂环基、-OCH_2C_{4-7}杂环基、-CH_2C_{4-7}杂环基、-$CH_2CH_2C_{4-7}$杂环基、-$NHC(O)R^{11}$、-SO_2R^{11}或-SOR^{11};

[0021] R^{10}是-H、-OR^{11}或-$NR^{12}R^{13}$;

[0022] R^{11}是-H或C_{1-3}烷基;

[0023] R^{12}和R^{13}各自独立地选自-H和C_{1-3}烷基;或R^{12}和R^{13}可以与它们所连接的氮连接在一起以形成C_{4-7}杂环基,所述C_{4-7}杂环基任选地含有选自氮、氧和硫的另外的杂原子且任选地被一个或两个独立地选自C_{1-3}烷基、-OH和氟的取代基取代;

[0024] m是选自2、3和4的整数;

[0025] n是选自0、1、2、3和4的整数;且

[0026] q是选自1和2的整数。

[0027] 已经显示本发明的某些化合物是溴结构域抑制剂,尤其是BD2选择性的,且可用于治疗各种疾病或病况,例如急性或慢性自身免疫性和/或炎性病况,例如类风湿性关节炎。

因此，本发明进一步涉及包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本发明还进一步涉及使用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物治疗相关的疾病或病况的方法。本发明更进一步涉及用于制备本发明的化合物的方法。

[0028] 发明详述

[0029] 式(I)的化合物及其盐在本文中被称作“本发明的化合物”。

[0030] “BD2”是指BET家族的蛋白BRD2、BRD3、BRD4或BRDT中的任一个的结合结构域2。

[0031] “烷基”是指具有指定数目的碳原子的饱和烃链。例如，如本文所用的术语“C_{1-6}烷基”是指具有1-6个碳原子(例如1-3个碳原子)的直链或支链烷基。例如，术语“C_{0-3}烷基”是指具有0 (即不存在)至3个碳原子(例如0-2个碳原子)的直链或支链烷基。代表性的支链烷基具有1、2或3个支链。“烷基”包括、但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丁基、异丙基、叔丁基、戊基和己基。

[0032] “环烷基”是指饱和的烃环或饱和的螺-连接的双环烃环，其在环中具有指定数目的成员原子。例如，如本文所用的术语“C_{3-4}环烷基”是指具有3至4个成员原子(例如3个成员原子)的环烷基。C_{3-4}环烷基的实例包括、但不限于环丙基和环丁基。

[0033] “对映体过量”(ee)是表示为百分比的一种对映异构体超过其它对映异构体的过量。在外消旋变体中，由于两种对映异构体以相等的量存在，对映体过量为零(0%ee)。然而，如果一种对映异构体富集，使得其构成产物的95%，则对映体过量将为90%ee (富集的对映异构体的量95%减去其它对映异构体的量5%)。

[0034] “对映体富集的”是指其对映体过量(ee)大于零的产物。例如，“对映体富集的”是指这样的产物，其对映体过量大于50%ee、大于75%ee和大于90%ee。

[0035] 如本文所用的“对映体纯的”是指其对应异构体过量为99%或更大的产物。

[0036] “半衰期”是指在体外或在体内使一半量的物质转化成另一种化学上不同的物质所需要的时间。

[0037] “卤素”是指卤素基团，例如，氟、氯、溴或碘。

[0038] “杂芳基”是指具有指定数目的成员原子的环状或双环基团，其中所述基团的至少一部分是芳族的。与分子的其余部分的连接点可以是通过任何合适的碳或氮原子。例如，如本文所用的术语“C_{5-6}杂芳基”是指具有5或6个成员原子(包括1或2个独立地选自氮、硫和氧的杂原子)的杂芳基。“C_{5-6}元杂芳基”基团的实例包括、但不限于咪唑基、吡唑基和吡啶基。如本文所用的术语“C_{9-11}杂芳基”是指具有9、10或11个成员原子(包括1或2个独立地选自氮和氧的杂原子)的双环结构。“C_{9-11}杂芳基”基团的实例包括、但不限于：2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基、1H-苯并[d]咪唑基、苯并咪唑基、苯并氮杂䓬基、2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂䓬基、喹喔啉基、喹啉基、吲唑基、吲哚基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、吲哚啉基、苯并呋喃基、异喹啉基和2,3-二氢苯并呋喃基。

[0039] “杂原子”是指氮、硫或氧原子，例如氮原子或氧原子。

[0040] “杂环基”是指具有指定数目的成员原子的脂族环状基团。连接点可以是通过任何合适的碳或氮原子。例如，如本文所用的术语“C_{4-7}杂环基”是指具有4、5、6或7个成员原子(包括1个作为氮的杂原子且任选地含有选自氮、氧和硫的另外的杂原子)的杂环基。“C_{4-7}杂环基”基团的实例包括、但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和氮杂

环庚烷基。“C_6杂环基”基团的实例包括、但不限于哌啶基、哌嗪基和吗啉基。

[0041] “成员原子”是指形成链或环的一个或多个原子。在超过一个成员原子存在于链中和环内的情况下，每个成员原子在链或环中与相邻成员原子共价结合。在链或环上组成取代基的原子不是链或环中的成员原子。

[0042] 关于基团的“取代”是指，在基团中连接至成员原子的氢原子被替代。应当理解，术语“取代”包括以下暗示性前提条件：这种取代与被取代的原子和取代基所允许的化学价一致，且该取代导致稳定的化合物(即不会自发地经历转化(诸如重排、环化或消除)的化合物)。在某些实施方案中，单一原子可被多于一个取代基取代，只要这种取代与所述原子所允许的化学价一致。在本文中定义了每个取代的或任选地取代的基团的合适取代基。

[0043] “药学上可接受的”是指那些化合物、材料、组合物和剂型，其在合理医疗判断的范围内适用于与人类和动物组织接触而无过度毒性、刺激或其它问题或并发症，与合理效益/风险比相称。

[0044] “药学上可接受的赋形剂”是指涉及为药物组合物提供形式或稠度的药学上可接受的材料、组合物或媒介物。当混合时，每种赋形剂必须与药物组合物中其它成分相容，从而避免当向患者给药时实质性降低式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的效力的相互作用和导致药学上不可接受的药物组合物的相互作用。另外，每种赋形剂当然必须是药学上可接受的，例如具有足够高的纯度。

[0045] “外消旋(*rac*)”是指式(I)的化合物的外消旋混合物。例如，“外消旋-(2*S*,3*R*,4*R*)”意指(2*S*,3*R*,4*R*)对映异构体和(2*R*,3*S*,4*S*)对映异构体的外消旋混合物。

[0046] 贯穿说明书和随后的权利要求书，除非上下文另外要求，否则词语“包含”和变体诸如“含有”和“包括”将被理解为暗示包括所述的整数或步骤或整数的集合，但是不排除任意其它整数或步骤或整数或步骤的集合。

[0047] 本发明的化合物可以以固体或液体形式存在。处于固体状态时，本发明的化合物可以以结晶或非结晶形式存在或作为它们的混合物存在。对于为结晶形式的本发明的化合物，技术人员将理解，可以形成药学上可接受的溶剂合物，其中溶剂分子在结晶过程中掺入晶格中。溶剂合物可以涉及非水性溶剂诸如乙醇、异丙醇、二甲亚砜(DMSO)、乙酸、乙醇胺和乙酸乙酯，或它们可以涉及水作为掺入晶格中的溶剂。其中水是掺入晶格中的溶剂的溶剂合物通常被称作“水合物”。水合物包括化学计量的水合物，以及含可变量的水的组合物。本发明的化合物可以以溶剂化或非溶剂化形式存在。

[0048] 还将理解，以结晶形式存在的本发明的某些化合物(包括其各种溶剂合物)可以表现出同质多晶型(即以不同结晶结构出现的能力)。这些不同的结晶形式通常被称为“多晶型物”。多晶型物具有相同的化学组成，但在结晶固体状态的堆积、几何排列和其它描述性特性方面存在差异。因此，多晶型物可以具有不同的物理特性，诸如形状、密度、硬度、可变形性、稳定性和溶解性质。多晶型物通常表现出可用于鉴定的不同熔点、IR谱和X-射线粉末衍射图。应当理解，可以生产不同的多晶型物，例如，通过改变或调整用于制备化合物的反应条件或试剂。例如，温度、压力或溶剂的改变可以产生多晶型物。另外，在某些条件下，一种多晶型物可以自发地转化为另一种多晶型物。使用各种常规分析技术，包括、但不限于X-射线粉末衍射(XRPD)图、红外(IR)谱、拉曼光谱、示差扫描量热法(DSC)、热重量分析法(TGA)和固态核磁共振(SSNMR)，可以表征和鉴别式(I)的化合物的多晶型形式。

[0049] 根据式(I)的化合物可以含有一个或多个不对称中心(也被称作手性中心),且因此可以作为各对映异构体、非对映异构体或其它立体异构形式、或者作为其混合物存在。手性中心(诸如手性碳原子)也可以存在于取代基(诸如烷基)中。在没有指定存在于式(I)中或本文解释的任何化学结构中的手性中心的立体化学的情况下,该结构意图包括任何立体异构体及其所有混合物。因此,含有一个或多个手性中心的根据式(I)的化合物可以用作外消旋变体,包括外消旋混合物和外消旋体、对映异构体富集的混合物或作为对映异构体纯的各立体异构体。因此,本发明包括式(I)的化合物的所有异构体,无论是诸如为了基本上不含有其它异构体(即纯的)而分离的单一异构体的形式,还是混合物(即外消旋体和外消旋混合物)的形式。可以分离诸如为了基本上不含有其它异构体(即纯的)而分离的单一异构体,使得存在小于10%、特别是小于约1%、例如小于约0.1%的其它异构体。

[0050] 具有单个立体中心的外消旋化合物用没有立体化学(单键)表示,或具有注解(±)或外消旋。具有两个或更多个立体中心(其中相对立体化学是已知的)的外消旋化合物用如在结构中绘制的*顺式*或*反式*表示。经拆分的具有未知绝对立体化学、但是具有已知相对立体化学的单一对映异构体用具有描绘的适当相对立体化学的(*R**或*S**)表示。

[0051] 在表示非对映异构体且仅提及相对立体化学的情况下,使用粗体或虚线实键符号()。在已知绝对立体化学且所述化合物是单一对映异构体的情况下,在适当时使用粗体或虚线楔形符号()。

[0052] 通过本领域技术人员已知的方法,可以拆分含有一个或多个不对称中心的根据式(I)的化合物的各立体异构体。例如,这样的拆分可以如下进行:(1)通过形成非对映异构的盐、配合物或其它衍生物;(2)通过与立体异构体-特异性的试剂的选择性反应,例如通过酶促氧化或还原;或(3)通过在手性环境(例如,在手性载体(诸如具有结合的手性配体的二氧化硅)上或在手性溶剂存在的情况下)中的气相-液相色谱法或液相色谱法。应当理解,在通过以上描述的分离方法之一将期望的立体异构体转化成另一种化学实体的情况下,需要再一个步骤以释放期望的形式。或者,通过使用光学活性的试剂、底物、催化剂或溶剂进行不对称合成,或通过不对称转化将一种对映异构体转化为其它对映异构体,可以合成特定立体异构体。

[0053] 应当理解,对于式(I)的化合物,可能观察到互变异构体。与互变异构体的生物活性相关的任何注解都应当认为包括两种互变异构体。

[0054] 应当理解,本文中对式(I)的化合物及其盐的提及覆盖作为游离碱或作为其盐(例如作为其药学上可接受的盐)的式(I)的化合物。因此,在一个实施方案中,本发明涉及作为游离碱的式(I)的化合物。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物及其盐。在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐。

[0055] 由于式(I)的化合物的盐在药物中的潜在用途,其合意地为药学上可接受的。合适的药学上可接受的盐可以包括酸加成盐或碱加成盐。对于合适的药学上可接受的盐的综述,参见Berge等人,J. Pharm. Sci., 66:1-19(1977)。通常,可以视情况而定,使用期望的酸或碱,容易地制备药学上可接受的盐。所得到的盐可以从溶液中沉淀出来,并且可以过滤收集,或可以通过蒸发溶剂进行回收。

[0056] 药学上可接受的酸加成盐可以通过式(I)的化合物与合适的无机或有机酸(例如,氢溴酸、盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、琥珀酸、马来酸、乙酸、丙酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、

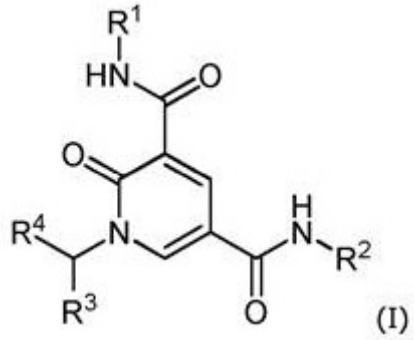
苯甲酸、水杨酸、天冬氨酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、甲磺酸、乙磺酸、萘磺酸，例如，2-萘磺酸，或己酸)的反应来形成，任选在合适的溶剂，例如有机溶剂中进行，得到通常能够分离的盐，例如，通过结晶和过滤或蒸发而后研磨的方法进行分离。式(I)的化合物的药学上可接受的酸加成盐可以包括或可以是，例如，氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、乙酸盐、丙酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、萘磺酸盐(例如，2-萘磺酸盐)或己酸盐。

[0057] 还可以使用其它非药学上可接受的盐，例如，甲酸盐、草酸盐或三氟乙酸盐，例如，用于分离式(I)的化合物，并且这些盐包括在本发明范围内。

[0058] 本发明在其范围内包括所有可能的化学计量和非化学计量形式的式(I)的化合物的盐。

[0059] 从上述内容应该理解，本发明包括式(I)的化合物及其盐的溶剂合物、异构体和多晶型形式。

[0060] 在第一方面，提供了式(I)的化合物或其盐：

[0061] 

(I)

[0062] 其中

[0063] R^1是C_{1-3}烷基或环丙基；

[0064] R_2是-CH_3、任选地被最多达五个氟取代的C_{2-6}烷基、-C_{2-6}烷基OR^5、-C_{2-6}烷基NR^5R^6、-$(CH_2)_mSO_2C_{1-3}$烷基、-$(CH_2)_mC(O)NR^5R^6$、-$(CH_2)_mCN$、-$(CH_2)_mCO_2R^5$、-$(CH_2)_mNHCO_2C(CH_3)_3$或-$(CH_2)_nC_{5-6}$杂芳基，其中C_{5-6}杂芳基任选地被一个或两个独立地选自卤素、C_{1-4}烷基、C_{3-4}环烷基和-OR^5的取代基取代；

[0065] R^3是a)苯基(其可以未被取代或被一个、两个或三个可以相同或不同的R^9基团取代)；b)C_{5-6}杂芳基基团(其可以未被取代或被C_{1-3}烷基、C_{3-4}环烷基、C_{1-3}烷氧基或卤素取代)；c)C_{9-11}杂芳基基团(其可以未被取代或被一个、两个或三个独立地选自-C_{1-3}烷基R^{10}、-OCH_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、-OC_{2-3}烷基R^{10}、卤素、氧代和-CN的基团取代)；或d) -$(CH_2)_q$-苯基；

[0066] R^4是-H、C_{1-4}烷基、环丙基、-CH_2OR^{11}或-$CH_2CH_2OR^{11}$；

[0067] R^5和R^6各自独立地选自-H、C_{1-3}烷基和C_{2-4}烷基OC_{0-3}烷基；

[0068] R^9是-$NR^{12}R^{13}$、氟、-CN、-CH_2CN、-CO_2R^{11}、-$C(O)C_{1-3}$烷基、-OH、-$OCHF_2$、-OCF_3、-O-C_{2-6}烷基R^{10}、-OCH_3、-$OCH_2CH_2NR^{12}R^{13}$、-C_{1-6}烷基R^{10}、-OC_{4-7}杂环基、-OCH_2C_{4-7}杂环基、-CH_2C_{4-7}杂环基、-$CH_2CH_2C_{4-7}$杂环基、-$NHC(O)R^{11}$、-SO_2R^{11}或-SOR^{11}；

[0069] R^{10}是-H、-OR^{11}或-$NR^{12}R^{13}$；

[0070] R^{11}是-H或C_{1-3}烷基；

[0071] R^{12}和R^{13}各自独立地选自-H和C_{1-3}烷基;或R^{12}和R^{13}可以与它们所连接的氮连接在一起以形成C_{4-7}杂环基,所述C_{4-7}杂环基任选地含有选自氮、氧和硫的另外的杂原子且任选地被一个或两个独立地选自C_{1-3}烷基、-OH和氟的取代基取代;

[0072] m是选自2、3和4的整数;

[0073] n是选自0、1、2、3和4的整数;且

[0074] q是选自1和2的整数。

[0075] 在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其盐,其中

[0076] R^1是C_{1-3}烷基或环丙基;

[0077] R_2是-CH_3、任选地被最多达五个氟取代的C_{2-6}烷基、-C_{2-6}烷基OR^5、-C_{2-6}烷基NR^5R^6、-$(CH_2)_mSO_2C_{1-3}$烷基、-$(CH_2)_mC(O)NR^5R^6$、-$(CH_2)_mCN$、-$(CH_2)_mCO_2R^5$、-$(CH_2)_mNHCO_2C(CH_3)_3$或-$(CH_2)_nC_{5-6}$杂芳基,其中C_{5-6}杂芳基任选地被一个或两个独立地选自卤素、C_{1-4}烷基、C_{3-4}环烷基和-OR^5的取代基取代;

[0078] R^3是a)苯基(其可以未被取代或被一个、两个或三个可以相同或不同的R^9基团取代);b)C_{5-6}杂芳基基团(其可以未被取代或被C_{1-3}烷基、C_{3-4}环烷基、C_{1-3}烷氧基或卤素取代);c)C_{9-11}杂芳基基团(其可以未被取代或被一个、两个或三个独立地选自-C_{1-3}烷基R^{10}、-OCH_3、-$OCHF_2$、-OCF_3、-OC_{2-3}烷基R^{10}、卤素、氧代和-CN的基团取代);或d) -$(CH_2)_q$-苯基;

[0079] R^4是-H、C_{1-4}烷基、环丙基、-CH_2OR^{11}或-$CH_2CH_2OR^{11}$;

[0080] R^5和R^6各自独立地选自-H、C_{1-3}烷基和C_{2-4}烷基OC_{0-3}烷基;

[0081] R^7和R^8各自独立地选自-H和C_{1-3}烷基;或R^7和R^8可以与它们所连接的氮连接在一起以形成C_{4-7}杂环基,所述C_{4-7}杂环基任选地含有选自氮、氧和硫的另外的杂原子且任选地被一个或两个独立地选自C_{1-3}烷基、-OH和氟的取代基取代;

[0082] R^9是-$NR^{12}R^{13}$、氟、氧代、-CN、-CH_2CN、-CO_2R^{11}、-$C(O)C_{1-3}$烷基、-OH、-$OCHF_2$、-OCF_3、-O-C_{2-6}烷基R^{10}、-OCH_3、-$OCH_2CH_2NR^{12}R^{13}$、-C_{1-6}烷基R^{10}、-OC_6杂环基、-OCH_2C_6杂环基、-CH_2C_6杂环基、-$CH_2CH_2C_6$杂环基、-$NHC(O)R^{11}$、-SO_2R^{11}或-SOR^{11};

[0083] R^{10}是-H、-OR^{11}或-$NR^{12}R^{13}$;

[0084] R^{11}是-H或C_{1-3}烷基;

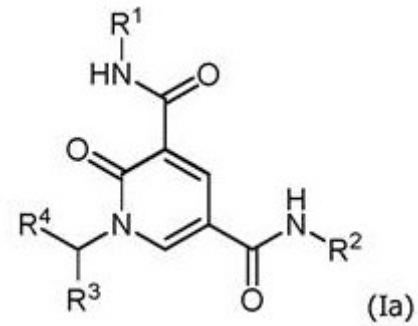
[0085] R^{12}和R^{13}各自独立地选自-H和C_{1-3}烷基;或R^{12}和R^{13}可以与它们所连接的氮连接在一起以形成C_{4-7}杂环基,所述C_{4-7}杂环基任选地含有选自氮、氧和硫的另外的杂原子且任选地被一个或两个独立地选自C_{1-3}烷基、-OH和氟的取代基取代;

[0086] m是选自2、3和4的整数;

[0087] n是选自2、3和4的整数;且

[0088] q是选自1和2的整数。

[0089] 在一个实施方案中,提供了式(Ia)的化合物或其盐:

[0090] 

[0091] 其中

[0092] R^1是甲基或环丙基；

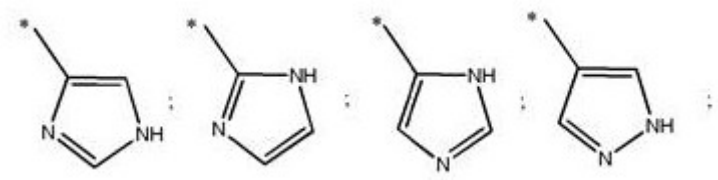
[0093] R^2是甲基、乙基、异丙基、正丙基、丁基、$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2CH_2C(O)NHCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2NHCO_2C(CH_3)_3$、$-CH_2CH_2CH_2CO_2CH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2CN$、$-CH_2CH_2CN$、$-CH_2CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2CF_3$、$-CH_2CH(CH_3)OH$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)OH$、$-CH_2CH(CH_3)OCH_3$、$-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2CO_2H$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2C(O)NHCH_3$、$-CH_2CH_2SO_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_2SO_2CH_3$、$-CH_2CH_2$-咪唑基、$-CH_2CH_2$-吡啶基或$-CH_2CH_2$-吡唑基；

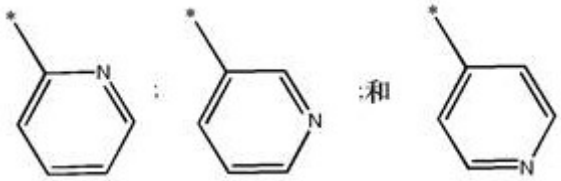
[0094] R^3是a)苯基(其可以未被取代或被一个或两个可以相同或不同的选自甲基、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_2OH$、氟和-CN的基团取代)；或c)未取代的吲哚基；且

[0095] R^4是-H或甲基。

[0096] 在一个实施方案中，R^1是甲基、乙基或环丙基。在另一个实施方案中，R^1是甲基。

[0097] 在一个实施方案中，R^2选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2OR^5$、$-CH_2CH_2CH_2OR^5$、$-CH_2CH(CH_3)OR^5$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)OR^5$、$-CH_2CH_2CH(CH_3)NR^5R^6$、$-CH_2CH_2CH_2NR^5R^6$、$-(CH_2)_mSO_2CH_3$、$-(CH_2)_mC(O)NHCH_3$、$-(CH_2)_mCN$、$-(CH_2)_mCO_2R^5$、$-(CH_2)_mCF_3$和$-(CH_2)_mNHCO_2C(CH_3)_3$。在另一个实施方案中，R^2是选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、$-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$和$-CH_2CH(CH_3)_2$的$-C_{1-6}$烷基。在另一个实施方案中，R^2是选自$-CH_2CH_2OR^5$、$-CH_2CH_2CH_2OR^5$、$-CH_2CH(CH_3)OR^5$和$-CH_2CH_2CH(CH_3)OR^5$的$-C_{1-6}$烷基OR^5。在另一个实施方案中，R^2是选自$-CH_2CH_2CH(CH_3)NR^5R^6$和$-CH_2CH_2CH_2NR^5R^6$的$-C_{1-6}$烷基NR^5R^6。在另一个实施方案中，R^2是$-(CH_2)_mSO_2CH_3$。在另一个实施方案中，R^2是$-(CH_2)_mC(O)NHCH_3$。在另一个实施方案中，R^2是$-(CH_2)_mCN$。在另一个实施方案中，R^2是$-(CH_2)_mCO_2R^5$。在另一个实施方案中，R^2是$-(CH_2)_mCF_3$。在另一个实施方案中，R^2是$-(CH_2)_mNHCO_2C(CH_3)_3$。在另一个实施方案中，R^2是$-(CH_2)_nC_{5-10}$杂芳基，其中C_{5-10}杂芳基是咪唑基、吡啶基或吡唑基。在一个进一步实施方案中，R^2选自：

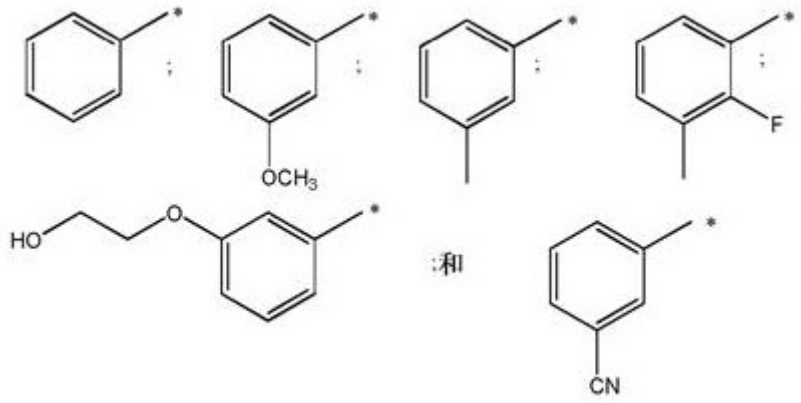
[0098] 

[0099] 

[0100] 其中*表示与烷基残基的连接点。

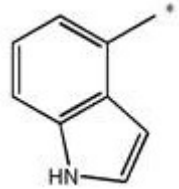
[0101] 在另一个实施方案中，提供了式(I)的化合物，其中R^2是-$(CH_2)_nC_{5-10}$杂芳基，其中所述C_{5-10}杂芳基是咪唑基、吡啶基、吡唑基、哒嗪基、异噁唑基、噻唑基或三唑基，所述基团任选地被C_{1-4}烷基取代。

[0102] 在一个实施方案中，R^3是任选地被一个或两个选自氟、-CN、-OCH_3和-OC_{1-6}烷基R^{10}的R^9基团取代的苯基。在另一个实施方案中，R^3是任选地被一个或两个选自氟、-CN、-OCH_3和-OCH_2CH_2OH的R^9基团取代的苯基。在另一个实施方案中，R^3是未取代的苯基。在另一个实施方案中，R^3是未取代的吲哚基。在另一个实施方案中，R^3选自：

[0103] 

[0104] 其中*表示与烷基残基的连接点。

[0105] 在另一个实施方案中，R_3是

[0106] 

[0107] 其中*表示与烷基残基的连接点。

[0108] 在一个实施方案中，R^4是-H或甲基。在另一个实施方案中，R^4是-H。在一个进一步实施方案中，R^4是甲基。

[0109] 在一个实施方案中，R^5是-H或甲基。在另一个实施方案中，R^5是-H。在一个进一步实施方案中，R^5是甲基。

[0110] 在一个实施方案中，R^6是-H或甲基。在另一个实施方案中，R^6是-H。在一个进一步实施方案中，R^6是甲基。

[0111] 在一个实施方案中，R^5和R^6两者均为-H。在另一个实施方案中，R^5和R^6两者均为甲基。

[0112] 在一个实施方案中，R^7和R^8各自独立地选自-H和甲基。

[0113] 在另一个实施方案中，R^7和R^8与它们所连接的氮原子连接在一起以形成C_{4-7}杂环

基，所述C_{4-7}杂环基选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和氮杂环庚烷基，其任选地被一个或两个独立地选自$-C_{1-3}$烷基、-OH和氟的取代基取代。

[0114] 在一个实施方案中，R^9是$-NR^{12}R^{13}$、氟、-CN、$-CH_2CN$、$-CO_2R^{11}$、$-C(O)C_{1-3}$烷基、-OH、$-OCHF_2$、$-OCF_3$、$-O-C_{2-6}$烷基R^{10}、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_2NR^{12}R^{13}$、$-C_{1-6}$烷基R^{10}、$-OC_6$杂环基、$-OCH_2C_6$杂环基、$-CH_2C_6$杂环基、$-CH_2CH_2C_6$杂环基、$-NHC(O)R^{11}$、$-SO_2R^{11}$或$-SOR^{11}$。

[0115] 在一个实施方案中，R^{10}是-H。在另一个实施方案中，R^{10}是$-OR^{11}$。在一个进一步实施方案中，R^{10}是$-NR^{12}R^{13}$。

[0116] 在一个实施方案中，R^{11}是-H或甲基。在另一个实施方案中，R^{11}是-H。在一个进一步实施方案中，R^{11}是甲基。

[0117] 在一个实施方案中，R^{12}和R^{13}各自独立地选自-H和甲基。

[0118] 在另一个实施方案中，R^{12}和R^{13}与它们所连接的氮原子连接在一起以形成C_{4-7}杂环基，所述C_{4-7}杂环基选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和氮杂环庚烷基，其任选地被一个或两个选自$-C_{1-3}$烷基、-OH和氟的取代基取代。

[0119] 在一个实施方案中，m是2或3。在另一个实施方案中，m是2。在一个进一步实施方案中，m是3。

[0120] 在一个实施方案中，n是2或3。在另一个实施方案中，n是2。在一个进一步实施方案中，n是3。

[0121] 应当理解，本发明涵盖在上文中描述的取代基的所有组合。

[0122] 本发明的化合物包括实施例1至58的化合物及其盐。

[0123] 在一个实施方案中，提供了实施例1至49的化合物及其盐。

[0124] 在一个实施方案中，所述式(I)的化合物是

[0125] 1-苄基-N^5-乙基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0126] 1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-丙基-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0127] 1-苄基-N^5-丁基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0128] 1-苄基-N^5-异戊基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0129] 1-苄基-N^3-甲基-N^5-(4-(甲基氨基)-4-氧代丁基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0130] (3-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)丙基)氨基甲酸叔丁酯；

[0131] 1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(3,3,3-三氟丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0132] N^5-(2-(1H-咪唑-5-基)乙基)-1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0133] 4-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)丁酸甲酯；

[0134] 1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0135] N^5-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0136] N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0137] N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-N^3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0138] N^5-乙基-N^3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0139] (*R*)-N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0140] (*R*)-N^5-乙基-N^3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0141] N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0142] N^5-乙基-1-(3-甲氧基苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0143] N^5-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0144] N^5-乙基-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0145] N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0146] N^5-乙基-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0147] N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0148] N^5-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0149] 1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-N^5-乙基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0150] 1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0151] 1-苄基-N^3,N^5-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0152] 1-苄基-N^5-异丁基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0153] 1-苄基-N^5-(2-甲氧基丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0154] 1-苄基-N^5-异丙基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0155] 1-苄基-N^5-(2-羟基丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0156] 1-苄基-N^5-(3-羟基丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0157] 1-苄基-N^5-(3-(二甲基氨基)丁基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0158] 1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0159] 1-苄基-N^3-甲基-N^5-(3-(甲基氨基)-3-氧代丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0160] 1-苄基-N^5-(3-氰基丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0161] 1-苄基-N^5-(2-氰基乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0162] N^5-(3-氨基丙基)-1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0163] 1-苄基-N^5-(3-羟基丁基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0164] 1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0165] 1-苄基-N^5-(2-甲氧基乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0166] 1-苄基-N^5-(3-甲氧基丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0167] 1-(3-氰基苄基)-N^3,N^5-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0168] 4-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)丁酸；

[0169] 1-苄基-N^3-甲基-N^5-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0170] 1-苄基-N^5-(2-羟基乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0171] 1-苄基-N^5-(3-(二甲基氨基)丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0172] 1-苄基-N^3-甲基-N^5-(3-(甲基磺酰基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0173] N^5-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0174] N^5-(2-(1*H*-吡唑-5-基)乙基)-1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0175] 1-苄基-N^3-甲基-N^5-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0176] 1-苄基-N^3-甲基-N^5-(2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0177] 1-苄基-N^3-甲基-N^5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0178] 1-苄基-N^3-甲基-N^5-(2-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0179] 1-苄基-N^3-甲基-N^5-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0180] 1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(2-(噻唑-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；

[0181] 1-苄基-N^5-(2-(异噁唑-4-基)乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺；和

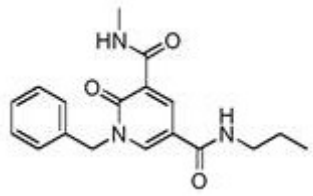
[0182] 1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(哒嗪-4-基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[0183] 或其盐。

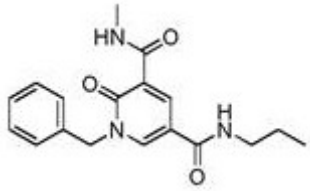
[0184] 在一个实施方案中，式(I)的化合物是1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-丙基-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其盐。在另一个实施方案中，式(I)的化合物是1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-丙基-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，式(I)的化合物是1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-丙基-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺。在一个进一步实施方案中，式(I)的化合物是1-苄基-N3-甲基-2-氧代-N5-丙基-1,2-二氢吡啶-3,

5-二甲酰胺的药学上可接受的盐。

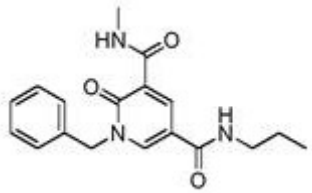
[0185] 在一个实施方案中，式(I)的化合物是

[0186] 

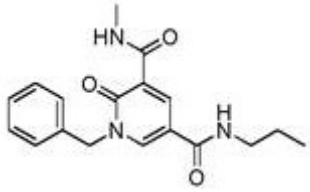
[0187] 或其盐。在另一个实施方案中，式(I)的化合物是

[0188] 

[0189] 或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，式(I)的化合物是

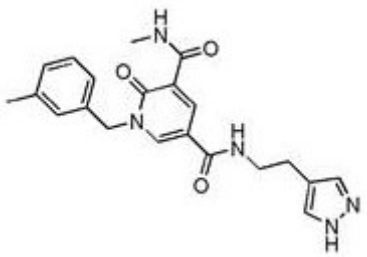
[0190] 。

[0191] 在一个进一步实施方案中，式(I)的化合物是

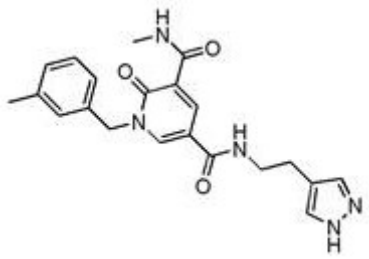
[0192] 的药学上可接受的盐。

[0193] 在一个实施方案中，式(I)的化合物是N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-N^3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其盐。在另一个实施方案中，式(I)的化合物是N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-N^3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，式(I)的化合物是N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-N^3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺。在一个进一步实施方案中，式(I)的化合物是N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-N^3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺的药学上可接受的盐。

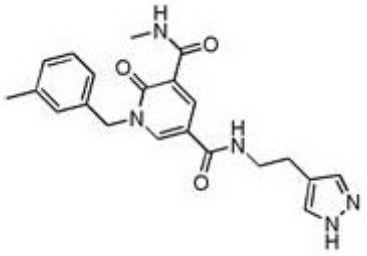
[0194] 在一个实施方案中，式(I)的化合物是

[0195] 

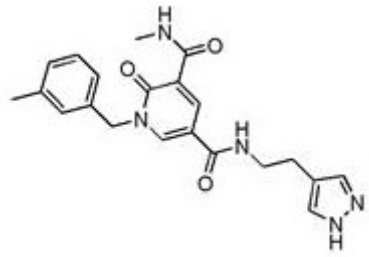
[0196] 或其盐。在另一个实施方案中，式(I)的化合物是

[0197] 

[0198] 或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，式(I)的化合物是

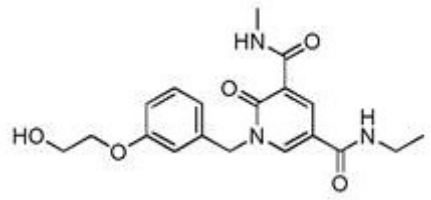
[0199] 。

[0200] 在一个进一步实施方案中，式(I)的化合物是

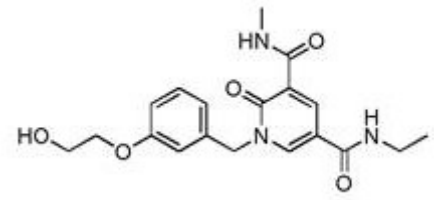
[0201] 的药学上可接受的盐。

[0202] 在一个实施方案中，式(I)的化合物是N^5-乙基-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其盐。在另一个实施方案中，式(I)的化合物是N^5-乙基-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，式(I)的化合物是N^5-乙基-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺。在一个进一步实施方案中，式(I)的化合物是N^5-乙基-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺的药学上可接受的盐。

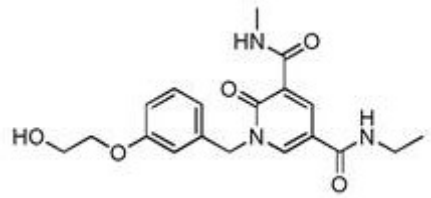
[0203] 在一个实施方案中，式(I)的化合物是

[0204] 

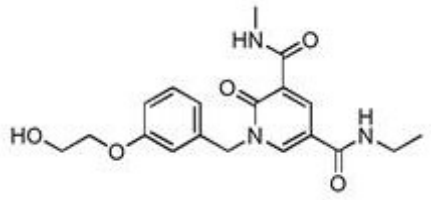
[0205] 或其盐。在另一个实施方案中，式(I)的化合物是

[0206] 

[0207] 或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中，式(I)的化合物是

[0208]  。

[0209] 在一个进一步实施方案中，式(I)的化合物是

[0210]  的药学上可接受的盐。

[0211] 在本发明的第二方面，提供了药物组合物，其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0212] 在本发明的第三方面，提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其用于疗法中、尤其是治疗溴结构域抑制剂所适用的疾病或病况。

[0213] 在本发明的第四方面，提供了在有需要的受试者中治疗溴结构域抑制剂所适用的疾病或病况的方法，所述方法包括给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0214] 在本发明的第五方面，提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于治疗溴结构域抑制剂所适用的疾病或病况。

[0215] 用途的描述

[0216] 式(I)的化合物及其盐是溴结构域抑制剂，且因此被认为在溴结构域抑制剂所适用的疾病或病况的治疗中具有潜在效用。

[0217] 据信溴结构域抑制剂可用于治疗与系统或组织炎症、对感染或缺氧的炎性反应、细胞活化和增殖、脂质代谢、纤维化相关的各种疾病或病况，并且可用于预防和治疗病毒感染。

[0218] 溴结构域抑制剂可以用于治疗各种急性或慢性自身免疫性和/或炎性病症，诸如，类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、强直性脊柱炎、骨关节炎、急性痛风、牛皮癣、全身性红斑狼疮、多发性硬化、炎性肠病(克罗恩病和溃疡性结肠炎)、哮喘、慢性阻塞性气道疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、湿疹、皮炎(包括特应性皮炎)、脱发、白癜风、大疱性皮肤病、肾炎、血管炎、高胆固醇血症、粥样硬化、阿尔茨海默氏症、Sjögren's综合征、涎腺炎、中枢性视网膜静脉堵塞、支脉视网膜静脉堵塞、Irvine-Gass综合征(白内障后和手术后)、色素性视网膜炎、扁平部睫状体炎、鸟枪弹样视网膜脉络膜病变、视网膜前膜、囊性黄斑性水肿、旁中央凹毛细管扩张、牵引性黄斑病、玻璃体黄斑牵引性综合征、视网膜脱离、视神经网膜炎、自发性黄斑水肿、视网膜炎、干眼(干燥性角膜结膜炎)、春天角膜结膜炎、特应性角膜结膜炎、葡萄膜炎(例如，前葡萄膜炎、全葡萄膜炎、后葡萄膜炎、葡萄膜炎相关的黄斑水肿)、巩膜炎、糖尿病性视网膜病、糖尿病性斑点水肿、年龄相关的黄斑营养不良、肝炎、胰腺炎、夏科氏肝硬变、硬化性胆管炎、艾迪生病、垂体炎、甲状腺炎、I型糖尿病、II型糖尿病、巨细胞性动脉炎、肾炎(包括狼疮肾炎)、与器官相关的血管炎(例如，肾小球肾炎)、血管炎(包括巨细胞性动脉炎)、Wegener's肉芽肿病、结节性动脉周围炎、贝切特氏病、川崎氏病、

Takayasu's动脉炎、坏疽性脓皮病、与器官相关的血管炎和移植器官的急性排斥反应。

[0219] 在一个实施方案中，急性或慢性自身免疫性和/或炎性病况是通过调控APO-A1介导的脂质代谢的病症，例如，高胆固醇血症、动脉粥样硬化或阿尔茨海默氏症。

[0220] 在另一个实施方案中，急性或慢性自身免疫性和/或炎性病况是呼吸病症，例如，哮喘或慢性阻塞性气道疾病。

[0221] 在另一个实施方案中，急性或慢性自身免疫性和/或炎性病况是系统炎性病症，例如，类风湿性关节炎、骨关节炎、急性痛风、牛皮癣、全身性红斑狼疮、多发性硬化或炎性肠病(克罗恩病或溃疡性结肠炎)。

[0222] 在另一个实施方案中，急性或慢性自身免疫性和/或炎性病况是多发性硬化。

[0223] 在另一个实施方案中，急性或慢性自身免疫性和/或炎性病况是I型糖尿病。

[0224] 在另一个实施方案中，急性或慢性自身免疫性和/或炎性病况是类风湿性关节炎。

[0225] 溴结构域抑制剂可用于治疗抑郁症。

[0226] 溴结构域抑制剂可用于治疗涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫或其毒素感染的炎性反应的疾病或病况，诸如败血症、急性败血症、败血症综合征、败血性休克、内毒素血症、全身性炎性反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征、毒性休克综合征、急性肺损伤、ARDS(成人呼吸窘迫综合征)、急性肾衰竭、爆发性肝炎、烧伤、急性胰腺炎、手术后综合征、肉状瘤病、赫氏反应、脑炎、脊髓炎、脑膜炎、疟疾和与病毒感染(诸如流感、带状疱疹、单纯疱疹和冠状病毒)相关的SIRS。在一个实施方案中，涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫或其毒素感染的炎性反应的疾病或病况是急性败血症。

[0227] 溴结构域抑制剂可用于治疗与缺血再灌注损伤相关的病况，诸如心肌梗塞、脑血管缺血(中风)、急性冠状动脉综合征、肾再灌注损伤、器官移植、冠状动脉旁路移植、心肺旁路程序、肺、肾、肝、胃肠或周肢栓塞。

[0228] 溴结构域抑制剂可用于治疗心血管疾病，诸如冠状动脉疾病(例如，心绞痛或心肌梗塞)、脑血管缺血(中风)、高血压性心脏病、风湿性心脏病、心肌病、心房纤维化、先天性心脏病、心内膜炎、主动脉瘤或外周动脉疾病。

[0229] 溴结构域抑制剂可用于治疗纤维化病况，诸如特发性肺部纤维化、肾纤维化、手术后狭窄、瘢痕瘤疤形成、硬皮病(包括硬斑病)或心肌纤维化。

[0230] 溴结构域抑制剂可用于治疗病毒感染，诸如单纯疱疹感染和再活化、唇疱疹、带状疱疹感染和再活化、水痘、带状疱疹、人类乳头状瘤病毒(HPV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、子宫颈瘤形成、腺病毒感染(包括急性呼吸疾病)、痘病毒感染(诸如牛痘或天花)或非洲猪瘟病毒。在一个实施方案中，病毒感染是皮肤或子宫颈上皮的HPV感染。在另一个实施方案中，病毒感染是潜在HIV感染。

[0231] 溴结构域抑制剂可用于治疗多种骨病症，诸如骨质疏松、骨质减少、骨关节炎和强直性脊柱炎。

[0232] 溴结构域抑制剂可用于治疗癌症，包括血液癌症(诸如白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤)，上皮癌症(包括肺、乳腺或结肠癌瘤)，中线癌，或间叶细胞、肝、肾或神经肿瘤。

[0233] 溴结构域抑制剂可用于治疗一种或多种选自以下的癌症：脑癌(神经胶质瘤)、神经胶母细胞瘤、Bannayan-Zonana综合征、考登病(Cowden disease)、Lhermitte-Duclos病、乳腺癌、炎性乳腺癌、结肠直肠癌、肾母细胞瘤(Wilm's tumor)、尤因氏肉瘤(Ewing's

sarcoma)、横纹肌肉瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、结肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、鳞状细胞癌、卵巢癌、胰脏癌、前列腺癌、肉瘤癌、骨肉瘤、骨巨细胞瘤、甲状腺癌、淋巴母细胞性T细胞白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病、毛细胞白血病、急性淋巴母细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性嗜中性粒细胞白血病、急性淋巴母细胞性T细胞白血病、浆细胞瘤、免疫母细胞性大细胞白血病、套细胞白血病、多发性骨髓瘤、巨核母细胞性白血病、急性巨核细胞性白血病、前髓细胞性白血病、混合谱系白血病、红白血病、恶性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、淋巴母细胞性T细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、滤泡性淋巴瘤、成神经细胞瘤、膀胱癌、泌尿上皮癌、外阴癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、肾癌、间皮瘤、食道癌、唾液腺癌、肝细胞癌、胃癌、鼻咽癌、口腔癌、口癌、GIST(胃肠基质肿瘤)、NUT-中线癌和睾丸癌。

[0234] 在一个实施方案中,癌症为白血病,例如选自急性单核细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴球性白血病和混合谱系白血病(MLL)的白血病。在另一个实施方案中,癌症为NUT-中线癌。在另一个实施方案中,癌症为多发性骨髓瘤。在另一个实施方案中,癌症为肺癌,诸如小细胞肺癌(SCLC)。在另一个实施方案中,癌症为成神经细胞瘤。在另一个实施方案中,癌症为伯基特氏淋巴瘤。在另一个实施方案中,癌症为子宫颈癌。在另一个实施方案中,癌症为食道癌。在另一个实施方案中,癌症为卵巢癌。在另一个实施方案中,癌症为乳腺癌。在另一个实施方案中,癌症为结肠直肠癌。

[0235] 溴结构域抑制剂可用于治疗与全身性炎性反应综合征相关的疾病,诸如败血症、烧伤、胰腺炎、严重创伤、出血和缺血。在该实施方案中,溴结构域抑制剂在诊断时给药,以减小SIRS发病率,休克、多器官功能障碍综合征发作(其包括急性肺损伤、ARDS、急性肾、肝、心脏或胃肠损伤的发作)和死亡率。在另一个实施方案中,溴结构域抑制剂在与败血症、出血、广泛组织损伤、SIRS或MODS (多器官功能障碍综合征)的高风险相关的手术或其它程序之前给药。在一个具体实施方案中,适用溴结构域抑制剂的疾病或病况为败血症、败血症综合征、败血性休克和内毒素血症。在另一个实施方案中,溴结构域抑制剂适用于治疗急性或慢性胰腺炎。在另一个实施方案中,溴结构域抑制剂适用于治疗烧伤。

[0236] 本发明因此提供了用于疗法中的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以用于治疗溴结构域抑制剂所适用的疾病或病况。

[0237] 本发明因此提供了用于治疗溴结构域抑制剂所适用的疾病或病况的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供了用于治疗急性或慢性自身免疫性和/或炎性病况的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供了用于治疗类风湿性关节炎的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫或其毒素感染的炎性反应的疾病或病况的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗与缺血再灌注损伤相关的病况的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗心血管疾病的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗纤维化病况的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗病毒感染的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗骨障碍的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗癌症的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了用于治疗

与全身性炎症反应综合征相关的疾病的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0238] 还提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗溴结构域抑制剂所适用的疾病或病况。在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗急性或慢性自身免疫性和/或炎性病况。在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗类风湿性关节炎。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫或其毒素感染的炎性反应的疾病或病况。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗与缺血再灌注损伤相关的病况。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗心血管疾病。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗纤维化病况。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗病毒感染。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗癌症。在另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗与全身性炎症反应综合征相关的疾病。

[0239] 还提供了在有需要的受试者中治疗溴结构域抑制剂所适用的疾病或病况的方法,所述方法包括给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供了在有需要的受试者中治疗急性或慢性自身免疫性和/或炎性病况的方法,所述方法包括给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供了在有需要的受试者中治疗类风湿性关节炎的方法,所述方法包括给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有需要的受试者中治疗涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫或其毒素感染的炎性反应的疾病或病况的方法,所述方法包括给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有需要的受试者中治疗与缺血再灌注损伤相关的病况的方法,所述方法包括给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有需要的受试者中治疗心血管疾病的方法,所述方法包括给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有需要的受试者中治疗纤维化病况的方法,所述方法包括给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有需要的受试者中治疗病毒感染的方法,所述方法包括给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有需要的受试者中治疗癌症的方法,所述方法包括给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,提供了在有需要的受试者中治疗与全身性炎症反应综合征相关的疾病的方法,所述方法包括给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0240] 合适地,有需要的受试者是哺乳动物,特别是人。

[0241] 本发明还提供了用于抑制溴结构域的方法,所述方法包括使溴结构域与式(I)的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0242] 如本文所用,提及“治疗”特定疾病或病况包括预防或防治此类疾病或病况。

[0243] 药物组合物/给药途径/剂量

[0244] 组合物

[0245] 尽管可能用于疗法，式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐可以作为化学原料给药，但通常使活性成分呈现为药物组合物。在给药至患者之前，通常、但不一定将式(I)的化合物及其药学上可接受的盐配制成药物组合物。因此，在另一个方面，提供了药物组合物，其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。式(I)的化合物和药学上可接受的盐如上所述。赋形剂(一种或多种)必须在与组合物的其它成分相容且对其接受者无害的意义上为药学上可接受的。根据本发明的另一个方面，还提供制备药物组合物的方法，其包括将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合。药物组合物可用于治疗本文所述的病况中的任一种。

[0246] 在另一个方面，本发明涉及用于治疗或预防溴结构域抑制剂所适用的疾病或病况的药物组合物，其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0247] 由于式(I)的化合物意欲用于药物组合物，所以容易理解，其各自优选以基本上纯的形式、例如至少85%纯、尤其至少98%纯(基于重量的重量%)提供。

[0248] 药物组合物可以每单位剂量含有预定量的活性成分的单位剂型呈现。优选的单位剂量组合物为含有日剂量或亚剂量或其适当部分的活性成分的那些。因此，此类单位剂量可一天给药超过一次。优选的单位剂量组合物为含有本文如上所述的日剂量或亚剂量(用于一天给药多于一次)或其适当部分的活性成分的那些。

[0249] 药物组合物可适用于通过任何适当途径给药，例如通过口服(包括经颊或舌下)、直肠、吸入、鼻内、局部(包括经颊、舌下或经皮)、经眼(包括局部、眼内、结膜下、巩膜外、筋膜下(sub-Tenon))、阴道或肠胃外(包括皮下、肌肉内、静脉内或皮内)途径。此类组合物可通过药剂学领域中已知的任何方法来制备，例如通过将活性成分与一种或多种载体或一种或多种赋形剂结合。

[0250] 可以以散装原料药形式(in bulk form)制备和包装本发明的药物组合物，其中可以提取安全和有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，然后将其以例如粉剂或糖浆剂给药至患者。或者，可以以单位剂型制备和包装本发明的药物组合物，其中各个物理上离散的单位含有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。当以单位剂型制备时，本发明的药物组合物通常可以含有，例如，从0.25mg至1g、或从0.5mg至500mg、或从1mg至100mg式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0251] 本发明的药物组合物通常含有一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0252] 通常将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂配制成适合通过期望的给药途径给药至患者的剂型。例如，剂型包括适合于以下给药途径的那些剂型：(1)口服给药，诸如片剂、胶囊剂、囊片、丸剂、糖锭、粉剂、糖浆剂、酏剂、混悬剂、溶液剂、乳剂、药囊剂和扁囊剂；(2)胃肠外给药，诸如用于重构的无菌溶液、混悬液和粉剂；(3)透皮给药，诸如透皮贴剂；(4)直肠给药，诸如栓剂；(5)吸入，诸如气雾剂、溶液剂和干粉剂；和(6)局部给药，诸如乳膏剂、软膏剂、洗剂、溶液剂、糊剂、喷雾剂、泡沫剂和凝胶剂。

[0253] 合适的药学上可接受的赋形剂将根据所选择的特定剂型而变化。另外，可以为了特定功能选择合适的药学上可接受的赋形剂，它们可以在组合物中起作用。例如，可以选择

某些药学上可接受的赋形剂，因为它们能够促进均一剂型的生产。可以选择某些药学上可接受的赋形剂，因为它们能够促进稳定剂型的生产。可以选择某些药学上可接受的赋形剂，因为它们在给药至受试者后能够促进一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐从身体的一个器官或部分携带或转运到身体的另一个器官或部分。可以选择某些药学上可接受的赋形剂，因为它们能够增强受试者顺应性。

[0254] 合适的药学上可接受的赋形剂包括以下类型的赋形剂：稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、造粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、助悬剂、乳化剂、甜味剂、调味剂、气味遮蔽剂、着色剂、抗结块剂、保湿剂、螯合剂、增塑剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。技术人员会明白，某些药学上可接受的赋形剂可以提供超过一种功能，并可以起替代功能，这取决于多少赋形剂存在于制剂中和哪些其它赋形剂存在于制剂中。

[0255] 技术人员拥有本领域的知识和技能，以使他们能够选择用于本发明的适当量的合适的药学上可接受的赋形剂。另外，技术人员可得到描述药学上可接受的赋形剂并可以用于选择合适的药学上可接受的赋形剂的多种资源。实例包括：*Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited),* 和*The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)*。

[0256] 使用本领域技术人员已知的技术和方法，制备本发明的药物组合物。在*Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)*中描述了一些本领域中常用的方法。

[0257] 因此，在另一个方面，本发明涉及制备包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物的方法，该方法包括混合成分。通过例如在环境温度和大气压下混合，可以制备包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0258] 在一个实施方案中，药物组合物适用于肠胃外给药，尤其是静脉内给药。

[0259] 在一个实施方案中，药物组合物适用于口服给药。

[0260] 在一个实施方案中，药物组合物适用于局部给药。

[0261] 适用于肠胃外给药的药物组合物包括水性和非水性无菌注射溶液(其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使组合物与预期接受者的血液等渗的溶质)和水性和非水性无菌悬浮液(可包含悬浮剂和增稠剂)。组合物可存在于单位剂量或多剂量容器(例如密封安瓿和小瓶)中，且可储存于冷冻干燥(冻干)条件下，仅需要在临使用之前添加无菌液体载体，例如注射用水。可从无菌粉剂、颗粒剂和片剂制备即用型注射溶液和悬浮液。

[0262] 适合于口服给药的药物组合物可以以离散单位形式提供，例如，胶囊或片剂；粉剂或颗粒剂；在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液；食用泡沫胶或泡沫体；或水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。

[0263] 例如，对于片剂或胶囊形式的口服给药，可以将活性药物组分与口服、无毒的药学上可接受的惰性载体例如乙醇、丙三醇、水等等组合。适合于并入片剂或胶囊中的粉末可以如下制备：将化合物缩小到合适的细粒径(例如，通过微粉化)，并与类似制备的药物载体，

例如，食用碳水化合物，例如，淀粉或甘露醇混合。还可以存在调味剂、防腐剂、分散和着色剂。

[0264] 胶囊可以如下制备：如上所述制备粉末混合物，并填充到成形的明胶壳中。可以将助流剂和润滑剂添加至粉末混合物中，例如，胶态硅石、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇，而后进行填充。还可以添加崩解剂或增溶剂例如琼脂、碳酸钙或碳酸钠，以当摄取胶囊时提高药物的利用率。

[0265] 此外，当要求或需要时，还可以将合适的粘合剂、助流剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、崩解剂(disintegrating agent)(崩解剂(disintegrant))和着色剂并入混合物中。合适的粘合剂包括：淀粉、明胶、天然糖，例如，葡萄糖或β-乳糖，玉米甜味剂、天然和合成树胶，例如，阿拉伯胶、黄芪胶或海藻酸钠，羧甲基纤维素、聚乙二醇、石蜡等等。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等等。崩解剂包括淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等等。如下配制片剂：例如，制备粉末混合物，造粒或形成棒条，添加润滑剂和崩解剂，并挤压成为片剂。如下制备粉剂混合物：将合适粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或基质混合，任选与下列混合：粘合剂例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮，溶解阻滞剂例如石蜡烃、再吸收促进剂例如季盐和/或吸收剂例如膨润土、高岭土或磷酸氢钙。可以将粉剂混合物如下进行造粒：用粘合剂例如糖浆、淀粉糊、阿卡迪亚胶浆或纤维素或聚合物质的溶液湿润，并迫使其通过筛。作为造粒的替代性方法，可以使粉末混合物流过压片机，结果是，不完全成形的棒条被分裂成颗粒。借助于添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或矿物油，可以将颗粒润滑，以防止粘住片剂胎模。然后将润滑的混合物压缩成片剂。还可以将式(I)的化合物和其药学上可接受的盐与自由流动性惰性载体结合，并直接压缩成片剂，不用经过造粒或形成棒条步骤。可以提供透明的或不透明防护包衣(由密封的片胶包衣、糖包衣或聚合材料包衣和石蜡的抛光包衣组成)。可以将染料添加至这些包衣中，以区别不同的单位剂量。

[0266] 可以制备剂量单位形式的口服液体诸如溶液、糖浆剂和酏剂，以使给定量包含预定量的化合物。可以通过将化合物溶解在合适调味的水溶液中来制备糖浆剂，而酏剂是通过使用无毒的醇赋形剂来制备的。可以通过将化合物分散在无毒的赋形剂中来配制悬浮液。还可以添加增溶剂和乳化剂(例如乙氧基化异十八烷醇和聚氧乙烯山梨糖醇醚)、防腐剂、调味添加剂(例如薄荷油或天然甜味料或糖精或其它人工甜味料)，等等。

[0267] 可以设计口服给药的组合物，提供改变的释放特征，使治疗活性剂持续释放或控制释放。

[0268] 如果合适的话，可以将口服给药的剂量单位组合物微囊密封。还可以制备延长或持续释放的组合物，例如，通过在聚合物、石蜡等等中涂渍或嵌入颗粒性物质。

[0269] 对于适合和/或适于口服给药的组合物，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以呈颗粒尺寸减小的形式，例如通过微粉化得到。尺寸减小(例如微粉化)的化合物或盐的优选颗粒尺寸由约0.5至约10微米的D_{50}值(例如使用激光衍射测量)限定。

[0270] 还可以以脂质体递送系统的形式，例如小单层囊泡、大单层囊泡和多层囊泡给药式(I)的化合物和药学上可接受的盐。脂质体可以由各种磷脂例如胆固醇、十八烷胺或磷脂酰胆碱形成。

[0271] 可以将适合于局部给药的药物组合物配制为软膏剂、乳膏剂、悬浮液、乳剂、洗剂、

粉剂、溶液、糊剂、凝胶剂、泡沫体、喷雾剂、气雾剂或油。这种药物组合物可以包含常规的添加剂，这种添加剂包括但不局限于：防腐剂、促进药物渗透的溶剂、共溶剂、软化剂、抛射剂、粘度调节剂(凝胶剂)、表面活性剂和载体。在一个实施方案中，提供了适合于局部给药的药物组合物，它含有组合物重量的0.01-10%或0.01-1%的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0272] 对于治疗眼睛或其它外部组织，例如，口腔和皮肤，优选，以局部软膏剂、乳膏剂、凝胶、喷雾剂或泡沫体的形式给药组合物。当配制软膏剂时，活性成分可以与石蜡或水可混溶的软膏基质一起使用。或者，可以将活性成分与水包油型膏用基质或油包水型基质一起配制乳膏剂。

[0273] 适合于局部给药至眼睛的药物组合物包含滴眼剂，其中，活性成分溶解或悬浮在合适载体，尤其是水性溶剂中。给药至眼睛的组合物具有眼科相容的pH值和渗透压。一种或多种眼用可接受的pH值调节剂和/或缓冲剂可以包含在本发明的组合物中，包括酸，例如，乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸；碱，例如，氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠和乳酸钠；以及缓冲剂，例如，柠檬酸盐/葡萄糖、碳酸氢钠和氯化铵。可以以保持组合物的pH值在眼用可接受的范围内所需的量包含这样的酸、碱和缓冲剂。一种或多种眼用可接受的盐可以以足以使组合物的渗透压在眼用可接受的范围内的量包含在组合物中。这样的盐包括具有钠、钾或铵阳离子以及盐酸根、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的那些盐。

[0274] 可以设计眼睛递送装置，以控制释放一种或多种治疗剂，具有多个限定的释放速率，以及持续的给药动力学和渗透性。控制释放可以通过以下设计来实现：聚合物基体中结合各种选择和性能的可生物降解的/生物蚀解的聚合物(例如，聚(亚乙基乙烯基)乙酸酯(EVA)、高水解的PVA)、羟烷基纤维素(HPC)、甲基纤维素(MC)、羟基丙基甲基纤维素(HPMC)、聚己内酯、聚(乙二醇)酸、聚(乳酸)、聚酐，设计聚合物分子量、聚合物结晶性、共聚物比例、加工条件、表面修饰、几何形状、赋形剂用量和聚合物包衣，这些设计将可增加药物扩散、侵蚀、溶解和渗透性。

[0275] 用于眼睛递送的药物组合物还包括原位可胶凝的水性组合物。这种组合物含有凝胶剂，凝胶剂的浓度应该有效促进当其与眼睛或泪液接触时胶凝。合适的凝胶剂包括但不局限于：热固性聚合物。本文使用的术语“原位可胶凝的”不但包括低粘度的液体，当这种液体与眼睛或泪液接触时，能够形成凝胶，而且包括更粘的液体，例如，半流体和触变性凝胶，当给药至眼睛时，它们的粘度显著提高，或凝胶粘稠性增加。参见，例如，Ludwig(*2005*)*Adv. Drug Deliv. Rev. 3;57:1595-639*，为了其眼睛给药所使用的聚合物的实例的内容，该文献通过引用并入本文。

[0276] 可以将鼻部给药或吸入给药的剂型方便地配制为气雾剂、溶液、悬浮液、凝胶剂或干粉剂。

[0277] 对于适合和/或适于吸入给药的组合物，优选的是，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐呈颗粒尺寸减小的形式，例如通过微粉化得到。尺寸减小(例如微粉化)的化合物或盐的优选颗粒尺寸由约0.5至约10微米的D_{50}值(例如使用激光衍射测量)限定。

[0278] 例如，吸入给药的气雾剂可以包含在药学上可接受的水性或非水性溶剂中的活性物质的溶液或微悬浮液。可以在密封容器中，以无菌形式的单或多剂量形式提供气雾剂，密

封容器可以采用药筒形式,或与喷雾装置或吸入器一起使用的再填充容器。或者,密封容器可以是单位分配装置,例如,单剂量鼻部吸入器或配备计量阀的气雾剂分配器(定量吸入器),一旦容器的内含物已经排空,可以将容器弃置。

[0279] 如果剂型包含气雾剂分配器,优选包含具有压力的合适抛射剂,例如,压缩空气、二氧化碳或有机抛射剂,例如氢氟烃(HFC)。合适的HFC抛射剂包括1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷和1,1,1,2-四氟乙烷。气雾剂剂型还可以采用泵送喷雾的形式。加压气雾剂可以含有活性化合物的溶液或悬浮液。为了提高悬浮液的分散特性和均匀性,可能需要结合其它赋形剂,例如,共溶剂和/或表面活性剂。溶液制剂还可能需要添加共溶剂,例如,乙醇。

[0280] 对于适宜和/或适合于吸入给药的药物组合物,药物组合物可以是干粉吸入形式的组合物。这种组合物可以包含粉末基质(例如,乳糖、葡萄糖、海藻糖、甘露糖醇或淀粉)、式(I)的化合物或其药学上可接受的盐(优选小粒度形式,例如,微粉化形式)和任选的性能调节剂,例如,L-亮氨酸或其它氨基酸,和/或,硬脂酸的金属盐,例如,硬脂酸镁或硬脂酸钙。优选,干粉吸入式组合物包含乳糖(例如,乳糖一水合物)和式(I)的化合物或其盐的干粉混合物。可以使用合适的装置,例如,GlaxoSmithKline销售的DISKUS®装置(GB 2242134 A对其进行了描述),给药至患者这种组合物。

[0281] 可以将式(I)的化合物和其药学上可接受的盐配制为能够利用液体分配器递送的液体制剂,例如,具有分配喷头或分配口的液体分配器,当使用者给液体分配器的泵送装置施加外力时,液体制剂通过分配喷头或分配口定量分配。这种液体分配器通常拥有多个测量液体制剂剂量的储液器,可随着泵的顺序启动来分配剂量。可以将分配喷头或口设计成为能够插入到使用者的鼻孔中的形状,使液体制剂喷雾分配到鼻腔中。WO-A-2005/044354描述并说明了上述类型的液体分配器。

[0282] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量取决于许多因素,包括,例如,患者的年龄和体重,需要治疗的确切病症和它的严重程度,制剂的特性和给药途径,并且最终由治疗医生或兽医来决定。在药物组合物中,口服或肠胃外给药的每个剂量单位优选含有0.01 mg至3000 mg,更优选0.5 mg至1000 mg的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐(根据游离碱来计算)。鼻部或吸入给药的每个剂量单位优选含有0.001 mg至50 mg,更优选0.01 mg至5 mg的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐(根据游离碱来计算)。

[0283] 可以给药日剂量(对于成年患者)的药学上可接受的式(I)的化合物和其药学上可接受的盐,例如,每天0.01 mg至3000 mg、每天0.5 mg至1000 mg或每天100 mg至2500 mg的口服或肠胃外剂量,或每天0.001 mg至50 mg或每天0.01 mg至5 mg的鼻部或吸入剂量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐(根据游离碱来计算)。每天可以以单剂量形式给药该量,或更通常每天以许多(例如,两个、三个、四个、五个或六个)亚剂量的形式给药,但总的日剂量相同。其盐的有效量可以按照式(I)的化合物本身的有效量比例来确定。

[0284] 式(I)的化合物和其药学上可接受的盐可以单独使用,或与其它治疗剂联用。因此,按照本发明的联合治疗包括:给药至少一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,并且使用至少一种其它治疗活性剂。优选地,根据本发明的联合治疗包括:给药至少一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种其它治疗活性剂。一种或多种式(I)的化合物和其药学上可接受的盐以及一种或多种其它治疗活性剂可以在单一药物组合物中一起给药,或分别给药,当分别给药时,可以同时给药,或以任何顺序依次给药。为了获得期望的

联合治疗效果，可以选择一种或多种式(I)的化合物和其药学上可接受的盐以及一种或多种其它治疗活性剂的量与给药的相对时机。因此，在另一个方面，提供了含有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，以及一种或多种其它治疗活性剂的组合产品。

[0285] 因此，在一个方面，根据本发明的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，以及包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可以与一种或多种其它治疗剂联用，或包含一种或多种其它治疗剂，例如，选自抗生素、抗病毒剂、糖皮质类固醇、毒蕈碱拮抗剂、β-2激动剂和维生素D3类似物的其它治疗剂。在进一步的实施方案中，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以与适合于治疗癌症的其它治疗剂联用。这种其它治疗剂的实例描述在下列文献中：Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. Devita and S. Hellman(editors), 第6版(2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers。本领域普通技术人员基于药物的特性和所涉及的癌症能够理解，使用何种组合产品。与式(I)的化合物或其药学上可接受的盐联用的其它治疗剂包括但不局限于：抗微管剂(例如，二萜类和长春花生物碱)；铂配位复合物；烷基化剂(例如，氮芥、噁嗪磷、烷基磺酸酯、亚硝基脲和三氮烯)；抗生素(例如，蒽环类抗生素、纳霉素和博来霉素)；拓扑异构酶II抑制剂(例如，表鬼臼脂素)；代谢拮抗剂(例如，嘌呤和嘧啶类似物，以及抗叶酸化合物)；拓扑异构酶I抑制剂(例如，喜树碱；激素和激素类似物)；信号转导途径抑制剂(例如，酪氨酸受体抑制剂)；非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂；免疫治疗剂；促凋亡药剂；外遗传或转录调节剂(例如，组蛋白脱乙酰基酶抑制剂)和细胞周期信号传导抑制剂。

[0286] 应理解，当式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与通常利用吸入、静脉内、口服或鼻内途径给药的其它治疗剂联合给药时，可以利用相同途径给药所得到的药物组合物。或者，可以通过各种途径给药组合物的单一组分。

[0287] 本发明的一个实施方案包括含有一种或两种其它治疗剂的组合产品。

[0288] 本领域技术人员很清楚，如果合适的话，可以使用盐(例如碱金属或胺盐或酸加成盐)或前体药物或酯(例如低级烷基酯)或溶剂合物(例如水合物)形式的一种或多种其它治疗成分，以使该治疗成分的活性和/或稳定性和/或物理性质(例如，溶解度)优化。同样清楚的是，如果合适的话，可以使用光学纯形式的治疗成分。

[0289] 可以方便地以药物组合物形式提供上面提及的组合产品，因此，包含上述组合产品以及药学上可接受的稀释剂或载体的药物组合物代表本发明的进一步的方面。

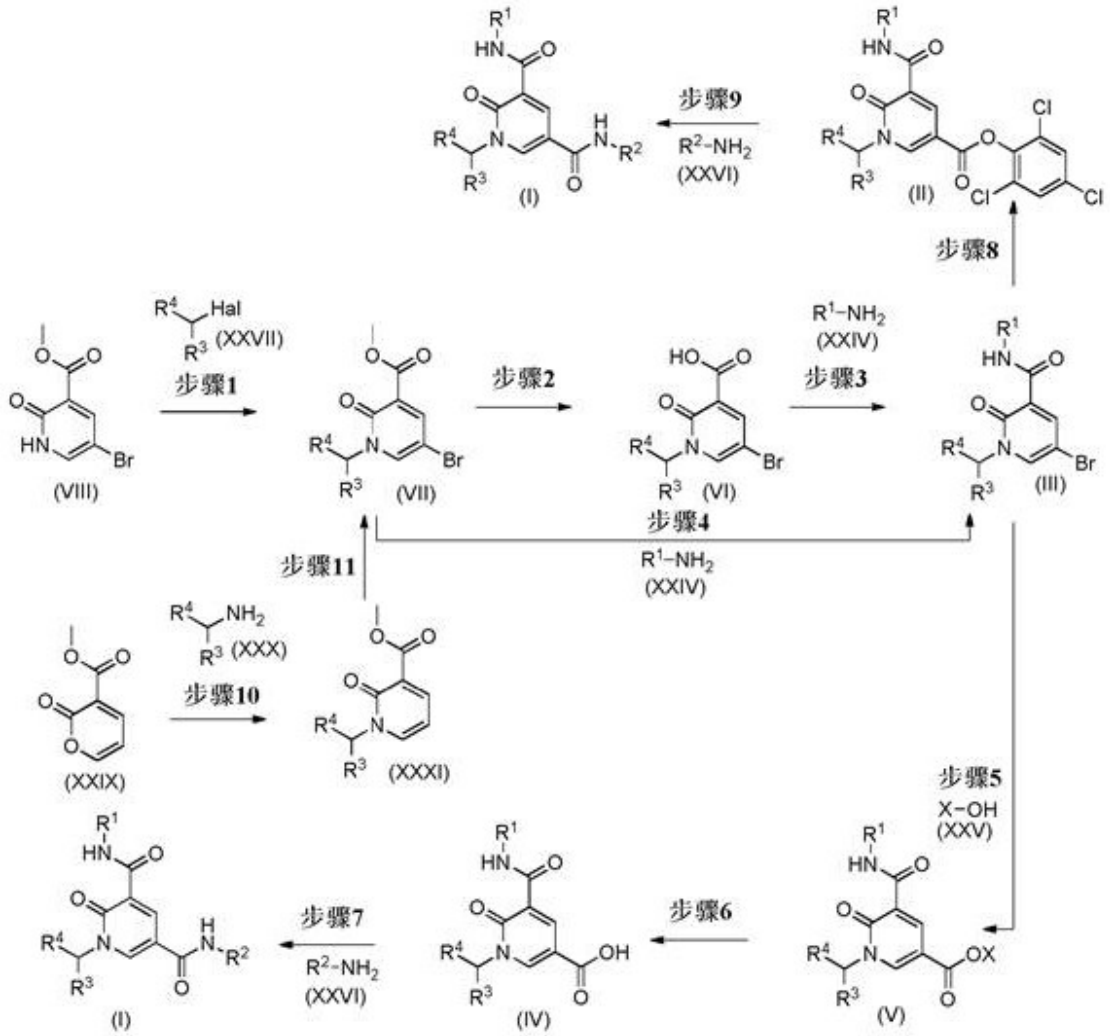
[0290] 一般合成途径

[0291] 通过包括标准化学法在内的各种方法，可以制备本发明的化合物。除非另外指出，否则任何前面定义的变量将继续具有前面定义的含义。示例性的一般合成方法阐述在下述方案中，并且可以容易地改进以制备本发明的其它化合物。在实施例部分中制备本发明的具体化合物。

[0292] 可以如在以下任何方案中所述制备式(I)的化合物：

[0293] 方案1：

[0294]



[0295] 其中R^1、R^2、R^3和R^4如上所述，Hal是氯或溴且X是C_{1-6}烷基。

[0296] 关于上面方案1中所示的步骤，可以利用以下反应条件：

[0297] 步骤1：是烷基化且可以在无机碱(诸如氢化钠)存在的情况下、在合适的溶剂(优选非质子溶剂，诸如DMF、THF或2-MeTHF)中、在合适的温度(诸如0℃)下使用式$R^4CH(R^3)Hal$的烷基或苄基卤化物(诸如式$R^4CH(R^3)Br$的烷基溴化物)实现。

[0298] 步骤2：是碱水解且可以在合适的溶剂或溶剂混合物(诸如甲醇和THF的混合物)中、在合适的温度(诸如室温)下使用任何合适的无机碱(诸如LiOH)实现。

[0299] 步骤3：是由两个步骤组成的酰胺偶联反应。生成酰基氯的步骤3a可以在合适的催化剂(诸如DMF)存在的情况下、在合适的溶剂(诸如DCM)中在合适的温度(诸如室温)下使用氯化剂(诸如草酰氯)实现。步骤3b可以任选地在叔胺(诸如三乙胺)存在的情况下、在合适的溶剂(诸如THF)中、在合适的温度(诸如0℃)下使用胺试剂R^1-NH_2实现。

[0300] 步骤4：是胺置换反应且可以在合适的溶剂或溶剂混合物(诸如水和甲醇的混合物)中、在合适的温度(诸如50℃)下使用胺试剂R^1-NH_2实现。

[0301] 步骤5：是羰基化反应且可以在叔胺(诸如三乙胺)存在的情况下、在钯催化剂(诸如乙酸钯)存在的情况下、在膦配体(诸如dppb)存在的情况下、在一氧化碳存在的情况下、在合适的溶剂(诸如DMSO)中、在合适的温度(诸如100℃)下使用醇试剂XOH (X是C_{1-6}烷基)实现。

[0302] 步骤6：是水解步骤且可以在合适的溶剂或溶剂混合物(诸如甲醇和THF)中、在合适的温度(诸如室温)下使用无机碱(诸如NaOH或LiOH)实现。

[0303] 步骤7：是酰胺偶联反应且可以在合适的叔胺(诸如三乙胺或DIPEA)存在的情况下、在合适的酰胺偶联反应物(诸如HATU)存在的情况下、在合适的溶剂(诸如DCM或DMF)中、在合适的温度(诸如室温)下使用胺试剂R^2-NH_2实现。

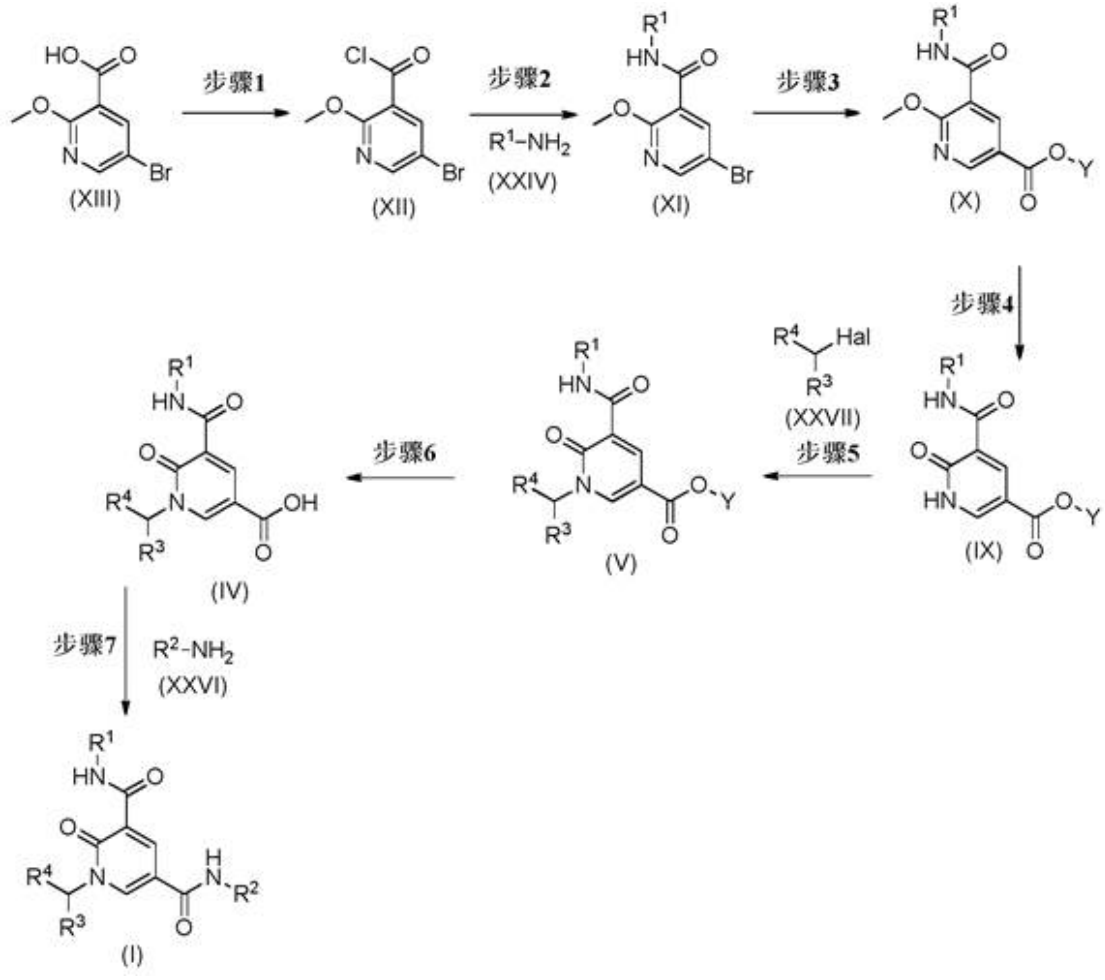
[0304] 步骤8：是羰基化反应且可以在膦配体(诸如Xantphos)存在的情况下、在合适的钯催化剂(诸如乙酸钯(II))存在的情况下、在亲核催化剂(诸如DMAP)存在的情况下、在合适的溶剂(诸如THF)存在的情况下、在合适的温度(诸如80℃)下使用金属羰基配合物(诸如八羰基二钴)实现。

[0305] 步骤9：是置换反应且可以在亲核催化剂(诸如DMAP)存在的情况下、在叔胺(诸如三乙胺)存在的情况下、在合适的溶剂(诸如THF)存在的情况下、在合适的温度(诸如45℃)下使用胺试剂R^2-NH_2实现。

[0306] 步骤10：是吡啶酮形成且可以在合适的溶剂或溶剂混合物(诸如DMF和THF)中、在添加合适的酰胺偶联剂(诸如EDC)、合适的亲核催化剂(诸如DMAP)的条件下和在合适的温度(诸如室温)下使用烷基或苄基胺(诸如$R^4CH(R^3)NH_2$)实现。

[0307] 步骤11：是溴化反应且可以在合适的溶剂(诸如2-MeTHF)中、在合适的温度(诸如室温)下使用合适的溴化反应物(诸如NBS)实现。

[0308] 方案2：

[0309] 

[0310] 其中R^1、R^2、R^3和R^4如上所述，Y是C_{1-6}烷基且Hal是溴或氯。

[0311] 关于上面方案2中所示的步骤，可以利用以下反应条件：

[0312] 步骤1：是酰基氯形成且可以在合适的催化剂(诸如DMF)存在的情况下、在合适的溶剂(诸如DCM)中、在合适的温度(诸如室温)下使用氯化剂(诸如草酰氯)实现。

[0313] 步骤2：是胺置换反应且可以在叔胺(诸如三乙胺)存在的情况下、在合适的溶剂(诸如THF)中、在合适的温度(诸如0℃)下使用胺试剂R^1-NH_2实现。

[0314] 步骤3：是羰基化反应且可以在叔胺(诸如三乙胺)存在的情况下、在钯催化剂(诸如乙酸钯(II))存在的情况下、在膦配体(诸如dppb)存在的情况下、在一氧化碳存在的情况下、在合适的溶剂(诸如DMSO)中、在合适的温度(诸如100℃)下使用醇试剂YOH (Y是C_{1-6}烷基)实现。

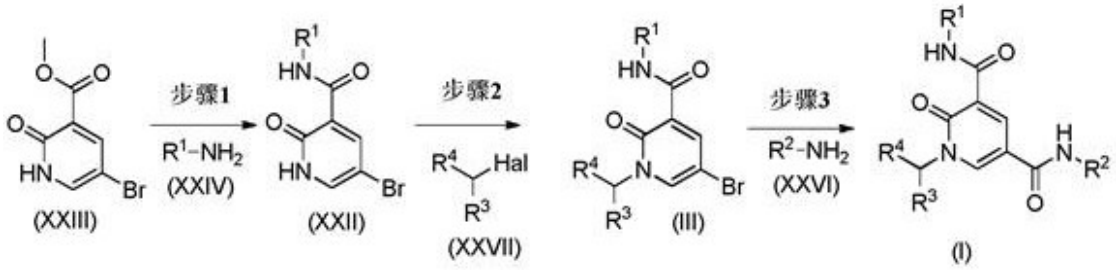
[0315] 步骤4：是脱甲基化反应且可以在合适的溶剂(诸如乙腈)中、在合适的温度(诸如室温)下使用脱甲基化剂诸如NaI与TMS-Cl实现。

[0316] 步骤5：是烷基化且可以在无机碱(诸如碳酸钾)存在的情况下、在合适的溶剂(诸如DMF)中、在合适的温度(诸如90℃)下使用烷基或苄基卤化物(诸如$R^4CH(R^3)Br$或$R^4CH(R^3)Cl$)实现。

[0317] 步骤6：是水解步骤且可以在合适的溶剂或溶剂混合物(诸如甲醇和THF或1,4-二氧杂环己烷和水)中、在合适的温度(诸如室温)下使用无机碱(诸如NaOH或LiOH)实现。

[0318] 步骤7：是酰胺偶联反应且可以在合适的叔胺(诸如三乙胺或DIPEA)存在的情况下、在酰胺偶联反应物(诸如HATU)存在的情况下、在合适的溶剂(诸如DCM或DMF)中、在合适的温度(诸如室温)下使用胺试剂R^2-NH_2实现。

[0319] 方案3：

[0320] 

[0321] 其中R^1、R^2、R^3和R^4如上所述且Hal是氯或溴。

[0322] 关于上面方案3中所示的步骤，可以利用以下反应条件：

[0323] 步骤1：是胺置换反应且可以在合适的溶剂(诸如THF)中、在合适的温度(诸如在回流下)使用胺试剂R^1-NH_2实现。

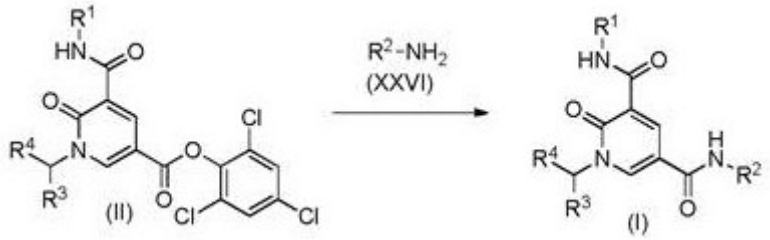
[0324] 步骤2：是烷基化且可以在无机碱(诸如碳酸钾)存在的情况下、在合适的溶剂(诸如甲醇或DMF)中、在合适的温度(诸如65℃或90℃)下使用烷基或苄基卤化物(诸如$R^4CH(R^3)Br$或$R^4CH(R^3)Cl$)实现。

[0325] 步骤3：是氨基羰基化反应且可以在膦配体(诸如Xantphos或Catacxium A)存在的情况下、在合适的钯催化剂(诸如乙酸钯(II))存在的情况下、在合适的亲核催化剂(诸如DMAP)存在的情况下、在合适的溶剂(诸如1,4二氧杂环己烷或THF)存在的情况下、在合适的温度(诸如80℃)下使用胺试剂(诸如R^2-NH_2)、金属羰基配合物(诸如八羰基二钴)实现。

[0326] 式(VIII)、(XIII)、(XX)、(XXIII)和(XXIX)的化合物可商购得自，例如，Sigma

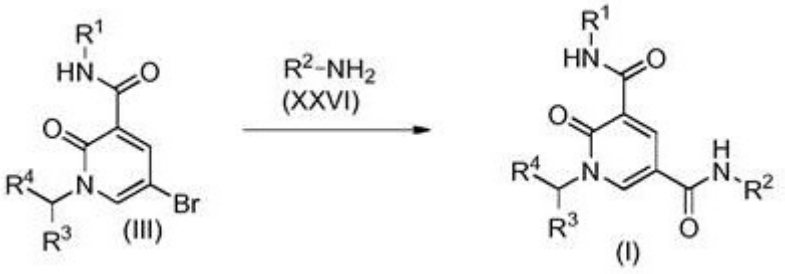
Aldrich、Fluorochem、Apollo Scientific或CombiBlocks。式R^1-NH_2、XOH、R^2-NH_2、$R^4CH(R^3)OH$、$R^3CH(R^3)NH_2$和$R^4CH(R^3)Hal$的化合物可商购得自上述供应商或可以通过本领域众所周知的或本文描述的方法制备。

[0327] 因此，在一个实施方案中，提供了通过在亲核催化剂(诸如DMAP)存在的情况下、在叔胺(诸如三乙胺)存在的情况下、在合适的溶剂(诸如THF)存在的情况下、在合适的温度(诸如45℃)下使式(II)的化合物与式(XXVI)的胺反应来制备式(I)的化合物的方法

[0328] 

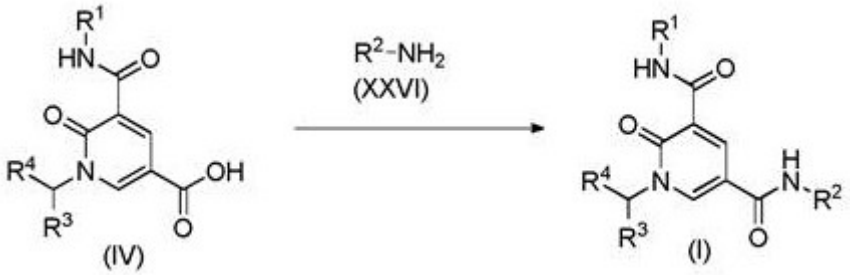
[0329] 其中R^1、R^2、R^3和R^4如在上文中所定义。该步骤之后可以是任何保护基的除去(如果需要的话)，然后是盐的制备(如果需要的话)。

[0330] 在第二个实施方案中，提供了通过在金属羰基配合物(诸如八羰基二钴)存在的情况下、在膦配体(诸如Xantphos或Catacxium A)存在的情况下、在合适的亲核催化剂(诸如DMAP)存在的情况下、在合适的溶剂(诸如1,4二氧杂环己烷或THF)存在的情况下、在合适的温度(诸如80℃)下使式(III)的化合物与式(XXVI)的胺反应来制备式(I)的化合物的方法

[0331] 

[0332] 其中R^1、R^2、R^3和R^4如在上文中所定义。该步骤之后可以是任何保护基的除去(如果需要的话)，然后是盐的制备(如果需要的话)。

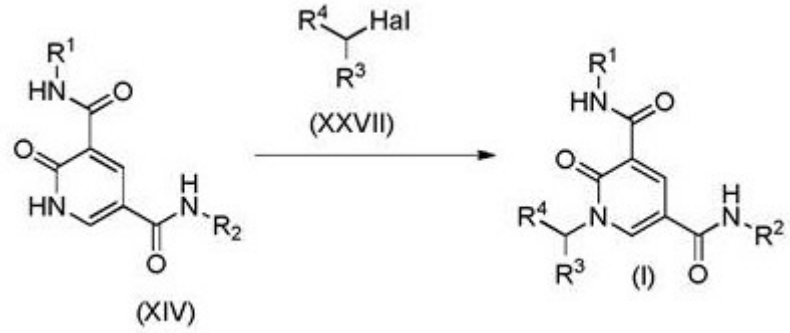
[0333] 在第三个实施方案中，提供了通过在酰胺偶联剂(诸如HATU)、叔胺(诸如三乙胺或DIPEA)存在的情况下、在合适的溶剂(诸如DCM或DMF)存在的情况下、在合适的温度(诸如室温)下使式(IV)的化合物与式(XXVI)的胺反应来制备式(I)的化合物的方法

[0334] 

[0335] 其中R^1、R^2、R^3和R^4如在上文中所定义。该步骤之后可以是任何保护基的除去(如果需要的话)，然后是盐的制备(如果需要的话)。

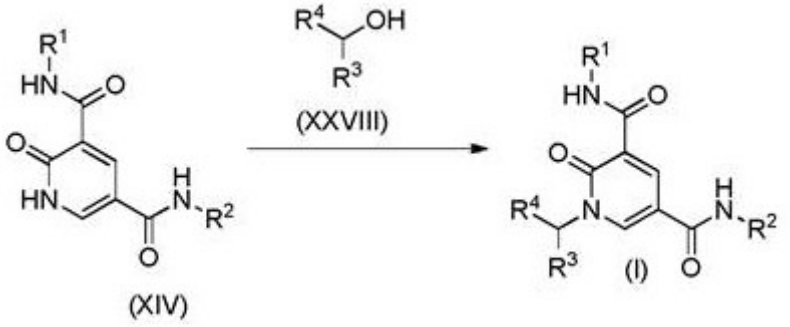
[0336] 在第四个实施方案中，提供了通过在无机碱(诸如碳酸钾)存在的情况下、在合适的溶剂(诸如DMF)中、在合适的温度(诸如90℃)下使式(XIV)的化合物与式(XXVII)的化合

物反应来制备式(I)的化合物的方法

[0337] 

[0338] 其中R^1、R^2、R^3和R^4如在上文中所定义且Hal是氯或溴。该步骤之后可以是任何保护基的除去(如果需要的话),然后是盐的制备(如果需要的话)。

[0339] 在第五个实施方案中,提供了通过在Mitsunobu试剂(诸如2-(三丁基正膦亚基)乙腈或DIAD)存在的情况下、在膦(诸如三苯基膦)存在的情况下、在合适的溶剂(诸如甲苯)中、在合适的温度(诸如120℃或室温)下使式(XIV)的化合物与式(XXVIII)的化合物反应来制备式(I)的化合物的方法

[0340] 

[0341] 其中R^1、R^2、R^3和R^4如在上文中所定义。该步骤之后可以是任何保护基的除去(如果需要的话),然后是盐的制备(如果需要的话)。

[0342] 本领域技术人员将理解,可能有利的是保护上述化合物的一个或多个官能团。保护基的实例及其除去方式可以参见T. W. Greene'Protective Groups in Organic Synthesis'(第4版,J. Wiley和Sons,2006),通过引用并入本文(当它涉及这样的程序时)。

[0343] 合适的胺保护基包括酰基(例如乙酰基)、氨基甲酸酯(例如2',2',2'-三氯乙氧基羰基、苄氧基羰基或叔丁氧基羰基)和芳基烷基(例如苄基),其可在适当时通过酸介导的裂解(例如使用酸诸如盐酸在二氧杂环己烷中或三氟乙酸在二氯甲烷中)或通过还原方式(例如苄基或苄氧基羰基的氢解,或使用在乙酸中的锌还原性除去2',2',2'-三氯乙氧基羰基)除去。其它合适的胺保护基包括三氟乙酰基(-C(O)CF_3),其可以通过碱催化的水解除去。

[0344] 应当理解,在上述的任何途径中,将各个基团和部分引入分子中的合成步骤的精确顺序可以变化。确保在所述方法的一个阶段中引入的基团或部分不会被随后的转化和反应影响,并相应地选择合成步骤的顺序,是在本领域技术人员的技能范围内。

[0345] 上述的某些中间体化合物形成本发明的另一个方面。

[0346] 关于在上文中描述的反应或方法中的任一种,可以使用加热和冷却的常规方法,分别例如控温油浴或控温热块和冰/盐浴或干冰/丙酮浴。可以使用常规分离方法,例如从水性或非水性溶剂中萃取或萃取进水性或非水性溶剂中。可以使用干燥有机溶剂、溶液或

萃取物的常规方法，诸如与无水硫酸镁或无水硫酸钠一起摇动，或穿过疏水玻璃料。根据需要可以使用常规纯化方法，例如结晶和色谱法，例如二氧化硅色谱法或反相色谱法。使用常规溶剂诸如乙酸乙酯、甲醇、乙醇或丁醇或其含水混合物，可以进行结晶。应当理解，通常可以通过反应监测技术(例如薄层色谱法和LC-MS)来确定具体的反应时间和温度。

实施例

[0347] 一般实验细节

[0348] 提及的所有温度是以℃为单位。

[0349] 以下化合物的名称已使用化合物命名程序“ACD Name Pro 6.02”或ChemDraw Ultra 12.0获得。

[0350] 缩写

[0351]	AcOH	乙酸
[0352]	BBr_3	三溴化硼
[0353]	BOC/Boc	叔丁基氧基羰基
[0354]	BuLi	丁基锂
[0355]	Cs_2CO_3	碳酸铯
[0356]	$CHCl_3$	氯仿
[0357]	羰基钴	八羰基二钴
[0358]	CV	柱体积
[0359]	D6-DMSO	氘化的二甲亚砜
[0360]	DCM	二氯甲烷
[0361]	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
[0362]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0363]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0364]	DMF	二甲基甲酰胺
[0365]	DMSO	二甲亚砜
[0366]	DPPA	叠氮磷酸二苯酯
[0367]	EDC	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
[0368]	Et_3N	三乙胺
[0369]	EtOAc	乙酸乙酯
[0370]	h	小时
[0371]	HATU	*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
[0372]	HCl	盐酸
[0373]	HCO_2H	甲酸
[0374]	IPA	异丙醇
[0375]	Isolera	Biotage Flash纯化系统
[0376]	K_2CO_3	碳酸钾
[0377]	KOH	氢氧化钾
[0378]	LCMS	液相色谱法-质谱法

[0379]	LiOH	氢氧化锂
[0380]	M	摩尔(浓度)
[0381]	MDAP	质量定向的自动制备
[0382]	MeCN	乙腈
[0383]	MeI	碘代甲烷
[0384]	MeOH	甲醇
[0385]	min	分钟
[0386]	MTBE	甲基叔丁基醚
[0387]	N	标准(浓度)
[0388]	N_2	氮气
[0389]	Na_2CO_3	碳酸钠
[0390]	NaI	碘化钠
[0391]	NaH	氢化钠
[0392]	$Na(OAc)_3BH$	三乙酰氧基硼氢化钠
[0393]	Na_2SO_4	硫酸钠
[0394]	NBS	*N*-溴琥珀酰亚胺
[0395]	NEt_3	三乙胺
[0396]	NMP	*N*-甲基-2-吡咯烷酮
[0397]	Pd/C	炭载钯
[0398]	PPh_3	三苯基膦
[0399]	RBF	圆底烧瓶
[0400]	Rt	保留时间
[0401]	rt	室温
[0402]	sat	饱和的
[0403]	SCX	Isolute强阳离子交换吸附剂SPE
[0404]	SNAP	Biotage (二氧化硅)快速色谱柱
[0405]	SP4	Biotage Flash纯化系统
[0406]	SPE	固相萃取
[0407]	TBME	叔丁基甲基醚
[0408]	Tf_2O	三氟甲烷磺酸酐
[0409]	TFA	三氟乙酸
[0410]	THF	四氢呋喃
[0411]	TMSCl/TMS-Cl	三甲基氯硅烷
[0412]	TLC	薄层色谱法
[0413]	UPLC	超高效液相色谱法
[0414]	Xantphos	1,1'-(9,9-二甲基-9*H*-呫吨-4,5-二基)双[1,1-二苯基膦。
[0415]	LCMS方法	
[0416]	甲酸方法	
[0417]	LC条件	

[0418] 在Acquity UPLC CSH C18柱(50 mm x 2.1 mm内径,1.7μm填充直径)上在40℃下进行UPLC分析。

[0419] 采用的溶剂是:

[0420] A = 甲酸于水中的0.1%v/v溶液

[0421] B = 甲酸于乙腈中的0.1%v/v溶液。

[0422] 采用的梯度是:

[0423]

时间(min)	流量(mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

[0424] 紫外检测为210nm至350nm的波长的累加信号。

[0425] MS条件

[0426] MS:Waters ZQ

[0427] 电离模式:交替扫描正性和负性电喷雾

[0428] 扫描范围:100 - 1000 AMU

[0429] 扫描时间:0.27秒

[0430] 扫描间延迟:0.10秒。

[0431] 高pH方法

[0432] LC条件

[0433] 在Acquity UPLC CSH C18柱(50mm x 2.1mm内径,1.7μm填充直径)上在40℃下进行UPLC分析。

[0434] 采用的溶剂是:

[0435] A = 10mM碳酸氢铵/水,用氨溶液调至pH10

[0436] B = 乙腈。

[0437] 采用的梯度是:

[0438]

时间(min)	流量(mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
0.05	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

[0439] 紫外检测为210nm至350nm的波长的累加信号。

[0440] MS条件

[0441] MS :Waters ZQ

[0442] 电离模式:交替扫描正性和负性电喷雾

[0443] 扫描范围:100-1000 AMU

[0444] 扫描时间:0.27秒

[0445] 扫描间延迟:0.10秒。

[0446] TFA方法

[0447] LC条件

[0448] 在Acquity UPLC CSH C18柱(50mm x 2.1mm内径,1.7μm填充直径)上在40℃下进行UPLC分析。

[0449] 采用的溶剂是:

[0450] A = 三氟乙酸于水中的0.1%v/v溶液

[0451] B = 三氟乙酸于乙腈中的0.1%v/v溶液。

[0452] 采用的梯度是:

[0453]

时间(min)	流量(mL/min)	%A	%B
0	1	95	5
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	95	5

[0454] 紫外检测为210nm至350nm的波长的累加信号。

[0455] MS条件

[0456] MS :Waters ZQ

[0457] 电离模式:交替扫描正性和负性电喷雾

[0458] 扫描范围:100-1000 AMU

[0459] 扫描时间:0.27秒

[0460] 扫描间延迟:0.10秒。

[0461] 一般MDAP纯化方法

[0462] 下面列出了已经用在或可以用在化合物纯化中的质量定向的自动制备型色谱(MDAP)方法的实例。

[0463] MDAP (高pH)。在Xselect CSH C18柱(150 mm x 30 mm内径,5 μm填充直径)上在环境温度下进行HPLC分析,用10 mM碳酸氢铵/水(其用氨溶液调至pH 10)(溶剂A)和乙腈(溶剂B)使用0-100%溶剂B的洗脱梯度经15或25分钟洗脱。

[0464] 紫外检测是210 nm至350 nm的波长的平均信号。使用交替扫描正性和负性电喷雾,在Waters ZQ质谱仪上记录质谱图。将电离数据四舍五入至最接近的整数。

[0465] MDAP (甲酸)。在Xselect CSH C18柱(150 mm x 30 mm内径,5μm填充直径)上在环境温度下进行HPLC分析,用0.1%甲酸/水(溶剂A)和0.1%甲酸/乙腈(溶剂B)使用0-100%溶剂B的洗脱梯度经15或25分钟洗脱。

[0466] 紫外检测是210 nm至350 nm的波长的平均信号。使用交替扫描正性和负性电喷雾,在Waters ZQ质谱仪上记录质谱图。将电离数据四舍五入至最接近的整数。

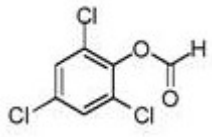
[0467] MDAP (TFA)。在Xselect CSH C18柱(150 mm x 30 mm内径,5μm填充直径)上在环境温度下进行HPLC分析,用三氟乙酸于水中的0.1%v/v溶液(溶剂A)和三氟乙酸于乙腈中的0.1%v/v溶液(溶剂B)使用0-100%溶剂B的洗脱梯度经15或25分钟洗脱。

[0468] 紫外检测是210 nm至350 nm的波长的平均信号。使用交替扫描正性和负性电喷雾,在Waters ZQ质谱仪上记录质谱图。将电离数据四舍五入至最接近的整数。

[0469] NMR

[0470] 在400 MHz或600 MHz NMR仪器上在302 K或对于VT谱在392-393 K下运行谱图。

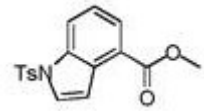
[0471] 中间体1:甲酸2,4,6-三氯苯酯

[0472] 

[0473] 将甲酸(57.3 mL,1519 mmol)和乙酸酐(115 mL,1216 mmol)搅拌并加热至60℃持续1.5小时,然后冷却至环境温度。将所得溶液倒入含有2,4,6-三氯苯酚(30 g,152 mmol,由例如Sigma-Aldrich市售)和乙酸钠(12.46 g, 152 mmol)的烧瓶中。将混合物搅拌3.5小时,用甲苯(300 mL)稀释,用水(2 x 200 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空中蒸发至干燥,以得到白色针状晶体(32.45 g)。

[0474] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.15 min, $[M+Na]^+$ = 249.8。

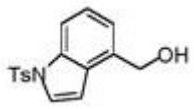
[0475] 中间体2:1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-甲酸甲酯

[0476] 

[0477] 在0℃和氮气下,将1H-吲哚-4-甲酸甲酯(750 mg,4.28 mmol,由例如Sigma-Aldrich市售)溶解于DMF (13.591 mL)中。分份添加氢化钠(205 mg,5.14 mmol,矿物油中的60%分散体)。将反应物在0℃下搅拌10分钟,然后温热至室温并搅拌30分钟。添加甲苯磺酰氯(979 mg,5.14 mmol)并将反应混合物在室温下搅拌10分钟。将反应物冷却至0℃并通过逐滴添加水(3.86 mL,214 mmol)来淬灭,然后倒至饱和氯化锂水溶液(140 mL)上。将产物用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取,并将合并的有机部分通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发,以得到粗产物(2056 mg)。将残余物干燥上样至50 g SNAP二氧化硅柱上并经由Biotage SP4快速色谱纯化,由0-25%乙酸乙酯/环己烷洗脱。将相关级分合并并在真空中蒸发,以得到作为白色固体的纯产物1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-甲酸甲酯(1039 mg,3.15 mmol,73.7%产率)。

[0478] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.29 min, $[MH]^+$ = 330.0。

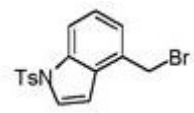
[0479] 中间体3:(1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)甲醇

[0480] 

[0481] 将1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-甲酸甲酯(1016 mg,3.08 mmol)于DCM (30.361 mL)中的溶液冷却至-78℃,并经1小时逐滴添加DIBAL-H (1M于甲苯中,13.57 mL,13.57 mmol)。将反应混合物再搅拌1.5小时,随后再搅拌40分钟。当仍然在-78℃下时,将反应物用甲醇(0.125 mL,3.08 mmol)淬灭,然后使其温热至环境温度。将反应物用饱和罗谢尔盐溶液(60 mL)稀释并搅拌16小时。将各层分离,并将水相用二氯甲烷(2 x 50 mL)萃取。将合并的有机层通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发,以得到粗产物(913 mg)。将残余物在二氯甲烷中上样至50 g SNAP柱上并经由Biotage SP4纯化,由15-75%乙酸乙酯/环己烷洗脱。将相关级分合并并在真空中蒸发,以得到作为白色固体的纯产物(1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)甲醇(901 mg,2.84 mmol,92 %产率)。

[0482] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.07 min, $[M+Na]^+$ = 324.0。

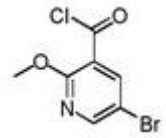
[0483] 中间体4:4-(溴甲基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚

[0484] 

[0485] 在80℃下加热(1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)甲醇(500 mg,1.659 mmol)和HBr(3995 μL,48%于水中,33.2 mmol),通过LCMS监测。初始LCMS表明产物的形成,并将反应物再加热4小时。将反应混合物倒至水(10 mL)上,并将产物用二氯甲烷(3 x 20 mL)萃取。将合并的有机部分通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发,以得到作为紫色固体的粗产物4-(溴甲基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚 (564 mg,1.316 mmol,79 %产率),其未经进一步纯化即使用。

[0486] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.35 min, $[M-H]^-$ = 362.0, 364.0。

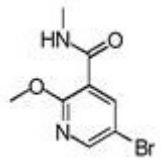
[0487] 中间体5:5-溴-2-甲氧基烟酰氯

[0488] 

[0489] 将5-溴-2-甲氧基烟酸(15 g,64.6 mmol,由例如Apollo Scientific市售)悬浮于DCM (100 mL)中,然后添加草酰氯(16.98 mL,194 mmol),随后添加DMF (5.01 mL,64.6 mmol),并将混合物在室温下搅拌18小时。将溶剂在真空中蒸发并将残余物重新溶解于DCM (100 mL)中并蒸发至干燥,以得到5-溴-2-甲氧基烟酰氯(16.33 g,65.2 mmol,101 %产率),其立即用于下一步骤中。

[0490] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.49 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.44 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 4.06 (s, 3 H)。

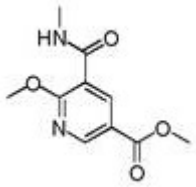
[0491] 中间体6:5-溴-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺

[0492] 

[0493] 将5-溴-2-甲氧基烟酰氯(16 g,63.9 mmol)溶解于2-甲基四氢呋喃(100 mL)中并添加Et_3N (8.90 mL,63.9 mmol),随后添加甲胺(31.9 mL,2M于THF中,63.9 mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时,然后添加至水(200 mL)中并用EtOAc (200 mL)萃取。将有机层用盐水(200 mL)洗涤,干燥并在真空中蒸发,以得到作为淡黄色固体的5-溴-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺(14.8 g,60.4 mmol,95 %产率)。

[0494] LCMS (2 min 高pH):Rt = 0.83 min, $[MH]^+$ = 245.1, 247.1。

[0495] 中间体7:6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸甲酯

[0496] 

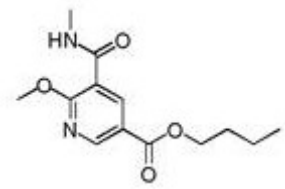
[0497] 将一氧化碳轻轻鼓泡通过5-溴-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺(10.6 g,43.3 mmol)、xantphos (1.502 g,2.60 mmol)、三乙胺(12.06 mL,87 mmol)、乙酸钯(II)(0.486 g,2.163 mmol)和甲醇(17.50 mL,433 mmol)于DMF (150 mL)中的混合物,直至得到黄色/绿色悬浮液。将悬浮液保持在一氧化碳气球下并加热至60℃持续5小时。LCMS显示明显的SM,因此将反应物放置过夜(16小时)。然后使反应混合物冷却至室温。将溶液用水(300 mL)稀释并用EtOAc (3 x 300 mL)萃取,并将合并的有机物用盐水(3 x 100 mL)反萃取。然后将合并的有机物干燥(Na_2SO_4)并在真空中蒸发成棕色固体。将残余物溶解于DCM中,上样至340 g Biotage二氧化硅SNAP柱上并用20 -> 80% EtOAc/环己烷洗脱。将含有产物的级分在真空中蒸发为黄色固体6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸甲酯(4 g,17.84 mmol,41.2 %产率)。

[0498] 由于产量低于预期,保留的水层通过LCMS分析并发现其含有另外的产物。因此将其进一步用DCM (3 x 100 mL)萃取,将合并的有机物干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩(持续长时段以除去DMF)。将水层通过LCMS重新分析,并发现其不再含有产物。将来自有机相的粗产物,黄色固体,溶解于DCM中并添加至SNAP二氧化硅柱(100 g)中并用20 -> 80% EtOAc/环己烷洗脱。将含有产物的级分在真空中蒸发为黄色固体6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸甲酯(1.9 g,8.47 mmol,19.59 %产率)。

[0499] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.67 min, [MH]+ = 225.1。

[0500] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.82 (d, J=2.2 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.30 (br. d, J=3.9 Hz, 1 H) 4.05 (s, 3 H) 3.87 (s, 3 H) 2.82 (d, J=4.6 Hz, 3 H)。

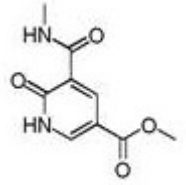
[0501] 中间体8:6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸丁酯

[0502] 

[0503] 将(9,9-二甲基-9H-呫吨-4,5-二基)双(二苯基膦) (2.479 g,4.28 mmol)、三乙胺(18.58 g,184 mmol)、二乙酰氧基钯(0.962 g,4.28 mmol)和5-溴-2-甲氧基-N-甲基烟酰胺(15 g,61.2 mmol)于500 mL RBF中合并,然后添加DMF (100 mL)和1-丁醇(28.0 mL,306 mmol),并将混合物用一氧化碳吹扫10分钟,然后添加含有约1.5升CO的气球,并将混合物在90℃下加热过夜。然后将混合物冷却,用水(500mL)稀释并用EtOAc (2 x 500 mL)萃取。将有机物用水(200 mL)洗涤,干燥并在真空中蒸发,并将所得黑色油状物在340 g二氧化硅柱上通过色谱纯化,用0-100% EtOAc/环己烷洗脱,以得到作为淡黄色结晶固体的6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸丁酯(11 g,41.3 mmol,67.5 %产率)。

[0504] LCMS (2 min 高pH):Rt = 1.04 min, $[MH]^+$ = 267.2。

[0505] 中间体9:5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

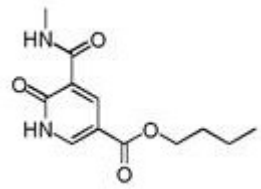
[0506] 

[0507] 将碘化钠(4.88 g,32.6 mmol)添加至6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸甲酯(3.65 g,16.28 mmol)于乙腈(100 mL)中的溶液中并将该溶液在氮气下搅拌10分钟。逐滴添加TMS-Cl (10.40 mL,81 mmol),并将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应物用水(100 mL)淬灭,并将混合物用DCM/MeOH的混合物萃取5次,并将合并的有机相经疏水玻璃料干燥并在真空下蒸发。将粗物质溶解于DCM中并上样至100 g SNAP二氧化硅柱上并用0-100%乙醇/EtOAc洗脱。将适当的级分在真空下蒸发,并获得期望产物5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(1.5 g,7.14 mmol,43.8 %产率)。

[0508] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.47 min, [MH]+ = 211.1。

[0509] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.25 (br. s, 1 H) 9.55 (br. d, J=4.4 Hz, 1 H) 8.63 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.32 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 3.80 (s, 3 H) 2.82 (d, J=4.9 Hz, 3 H)。

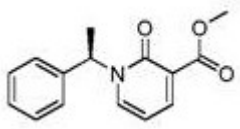
[0510] 中间体10:5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

[0511] 

[0512] 在室温下将TMSCl (15.84 mL,124 mmol)和碘化钠(18.58 g,124 mmol)添加至6-甲氧基-5-(甲基氨基甲酰基)烟酸丁酯(11 g,41.3 mmol)于乙腈 (200 mL)中的溶液中,并将混合物搅拌1小时,然后在真空中蒸发,并将残余物分配于EtOAc (200 mL)和饱和硫代硫酸钠溶液(200 mL)之间。将有机层用盐水洗涤,干燥并在真空中蒸发,以得到作为淡黄色固体的5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(6.5 g,25.8 mmol,62.4 %产率)。

[0513] LCMS (2 min 高pH):Rt = 0.66 min, $[MH]^+$ = 253.2。

[0514] 中间体11:(*R*)-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

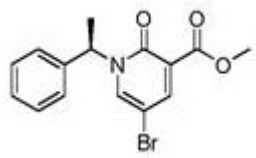
[0515] 

[0516] 将(*R*)-1-苯基乙胺(8.93 mL,70.2 mmol)添加至2-氧代-2H-吡喃-3-甲酸甲酯(10.3 g,66.8 mmol,由例如Sigma-Aldrich市售)于干燥DMF (43 mL)和干燥THF (173 mL)的混合物中的搅拌溶液中。在N_2下将所得暗红色溶液搅拌30分钟。添加EDC (16.66 g,87 mmol)和DMAP (0.506 g,4.14 mmol),并将所得悬浮液搅拌整个周末。将反应混合物在真空中蒸发成棕色浆液。将残余物分配于EtOAc和水之间,并除去水层。将有机层洗涤(3x 2 M HCl水溶液,1x盐水),经$MgSO_4$干燥并通过二氧化硅过滤,用EtOAc洗脱。将滤液在真空中蒸

发,以得到作为棕色油状物的产物(12.94 g)。

[0517] LCMS (2 min TFA):Rt = 0.84 min, $[MH]^+$ = 258.1。

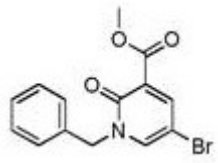
[0518] 中间体12:(*R*)-5-溴-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

[0519] 

[0520] 以一份将NBS (10.74 g,60.4 mmol)添加至(*R*)-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(12.94 g,50.3 mmol)的深棕色溶液中。初始悬浮液变成淡棕色溶液并搅拌15分钟,其后为深棕色溶液。将反应混合物洗涤[3x饱和$NaHCO_3$水溶液(40 mL),1x 10%硫代硫酸钠水溶液(20 mL),1x盐水(10 mL)],经$MgSO_4$干燥并在真空中蒸发成黑色油状物。将残余物溶解于甲苯(40 mL)中,通过硅藻土过滤,用甲苯(80 mL)洗涤并在真空中蒸发,以得到作为黑色油状物的产物(19.62 g)。

[0521] LCMS (2 min TFA):Rt = 1.02 min, $[MH]^+$ = 336.0 & 337.9。

[0522] 中间体13:1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

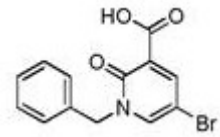
[0523] 

[0524] 在0℃下将氢化钠(5.17 g,矿物油中的60%分散体,129 mmol)添加至5-溴-2-氧代-1,2-二氢-3-吡啶甲酸甲酯(25 g,108 mmol,由例如Fluorochem市售)于DMF (200 mL)和THF (200 mL)中的溶液中,并将混合物搅拌30分钟,得到浓悬浮液。添加苄基溴(14.10 mL,119 mmol)并将混合物再搅拌2小时,使其温热至室温,然后将所得澄清棕色溶液添加至水(400 mL)中并用EtOAc (2 x 300 mL)萃取。将合并的有机物用水(2 x 200 mL)洗涤,干燥并在真空中蒸发,以得到作为米色固体的1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(31 g,96 mmol,89 %产率)。该物质不经纯化即进行下一步骤。

[0525] LCMS (2 min 高pH):Rt = 0.98 min, $[MH]^+$ = 322.0 & 324.1。

[0526] 1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 8.16 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.30 - 7.43 (m, 5 H) 5.15 (s, 2 H) 3.92 (s, 3 H)。

[0527] 中间体14:1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸

[0528] 

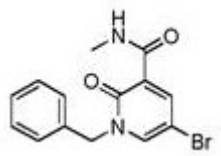
[0529] 将氢氧化锂(6.91 g,289 mmol)/水(200 mL)添加至1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(31 g,96 mmol)、THF (200 mL)和甲醇(200 mL)的混合物中,并将混合物在室温下搅拌2小时,然后在真空中蒸发至约一半体积,得到浓悬浮液。将其用水(200 mL)稀释并用乙酸酸化至pH 5,然后用EtOAc (2 x 300 mL)萃取。将合并的有机物经硫酸钠干燥并在真空中蒸发,以得到灰白色固体。将产物悬浮于乙醚(200 mL)中,超声处理,用环己烷(100 mL)稀释并通过过滤收集,以得到1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸

(23 g,74.6 mmol,78 %产率)。

[0530] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.01 min, $[MH]^+$ = 308.0 & 310.1。

[0531] 1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$-d) d ppm 14.02 (br. s., 1 H) 8.55 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.73 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.40 - 7.47 (m, 3 H) 7.31 - 7.37 (m, 2 H) 5.25 (s, 2 H)。

[0532] 中间体15:1-苄基-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

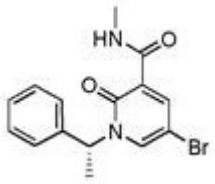
[0533] 

[0534] 将1-苄基-5-溴-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酸(28 g,91 mmol)悬浮于DCM (300 mL)中并添加草酰氯(23.86 mL,273 mmol)和DMF (0.352 mL,4.54 mmol),然后将混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在真空中蒸发,以得到棕色残余物,然后将其溶解于THF (300 mL)中并添加Et_3N (12.67 mL,91 mmol)。将混合物在冰浴中冷却,然后经30分钟逐滴添加甲胺(91 mL,2M于THF中,182 mmol),并将混合物在0℃下再搅拌1小时。将溶剂在真空中蒸发,并将固体残余物分配于水(300 mL)和DCM (300 mL)之间,将有机层用盐水洗涤,干燥并在真空中蒸发,以得到作为棕色固体的1-苄基-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(27.6 g,86 mmol,95 %产率)。

[0535] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.97 min, $[MH]^+$ = 321.0 & 323.1。

[0536] 1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 9.57 (br. s., 1 H) 8.60 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.34 - 7.48 (m, 3 H) 7.29 - 7.33 (m, 2 H) 5.20 (s, 2 H) 3.00 (d, J=4.9 Hz, 3 H)。

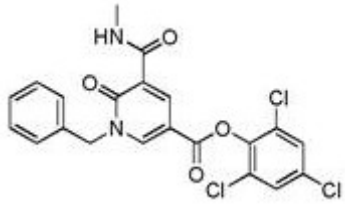
[0537] 中间体16:(*R*)-5-溴-N-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺

[0538] 

[0539] 将甲胺溶液(74 mL,40%水溶液,855 mmol)添加至(*R*)-5-溴-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(19.2 g,40.0 mmol)于甲醇(133 mL)中的溶液中。用安装在冷凝器顶部的气球将所得溶液加热至50℃。将反应混合物搅拌90分钟。将反应混合物在真空中蒸发成黑色胶状物,将其悬浮于EtOAc中。将悬浮液通过二氧化硅过滤,用EtOAc洗脱,并蒸发滤液,以得到作为棕色胶状物的产物(13.1 g)。

[0540] LCMS (2 min TFA):Rt = 1.01 min, $[MH]^+$ = 335.1 & 337.1。

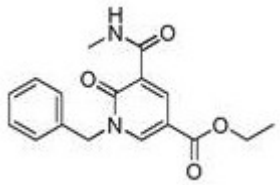
[0541] 中间体17:1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯

[0542] 

[0543] 将1-苄基-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(2 g,6.23 mmol)、Xantphos (0.360 g,0.623 mmol)、乙酸钯(0.070 g,0.311 mmol)和Et_3N (1.302 mL,9.34 mmol)在配备有滴液漏斗和在顶部具有氮气鼓泡器的冷凝器的三颈烧瓶中合并。添加甲苯(30 mL)并将混合物在80℃和氮气下加热20分钟,然后经30分钟逐滴添加甲酸2,4,6-三氯苯酯(2.106 g,9.34 mmol)于甲苯 (20 mL)中的溶液并继续加热2小时。将反应混合物用EtOAc (50 mL)稀释并用水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤,干燥并在真空中蒸发,以得到橙色油状物。将其溶解于DCM (10 mL)中并上样至50 g二氧化硅柱上,然后用0-50% EtOAc/环己烷洗脱,并将含产物级分在真空中蒸发,以得到作为米色固体的1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(2.52 g,5.41 mmol,87 %产率)。

[0544] LCMS (2 min甲酸):Rt=1.36 min, $[MH]^+$ = 465, 467。

[0545] 中间体18:1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸乙酯

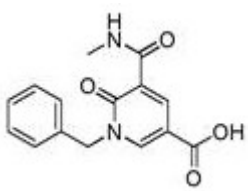
[0546] 

[0547] 将1-苄基-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(23 g,71.6 mmol)、DMSO (60 mL)、乙醇(70 g,1519 mmol)、Et_3N (19.96 mL,143 mmol)、dppb (3.05 g,7.16 mmol)和乙酸钯(1.608 g,7.16 mmol)置于钢制Parr容器中,然后将其通过填充至50psi用一氧化碳吹扫,然后释放压力,然后重新填充至50 psi并在100℃下加热过夜。将混合物用水(200 mL)稀释并用EtOAc (2 x 300 mL)萃取,将有机层用水(2 x 300 mL)洗涤,然后干燥并在真空中蒸发,并将残余物用乙醚(200 mL)研磨,并通过过滤收集固体,以得到1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸乙酯(21.2 g,67.4 mmol,94 %产率)。

[0548] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.99 min, $[MH]^+$ = 315.2。

[0549] 1H NMR (400 MHz, $CHCl_3$-d) δ ppm 9.37 (br. s., 1 H) 9.03 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.38 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 3 H) 7.28 - 7.34 (m, 2 H) 5.25 (s, 2 H) 4.35 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 2.99 (d, J=4.9 Hz, 3 H) 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3 H)。

[0550] 中间体19:1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[0551] 

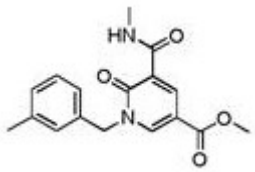
[0552] 将氢氧化钠(99 mL,199 mmol)添加至1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-

二氢吡啶-3-甲酸乙酯(20.8 g,66.2 mmol)于甲醇(100 mL)和THF (100 mL)的混合物中的溶液中,并将所得溶液在室温下搅拌2小时,然后在真空中蒸发至近似100 mL体积。将混合物用水(200 mL)稀释,然后过滤以除去深灰色固体,将滤液用MTBE (200 mL)洗涤,然后用2M HCl酸化至pH 4,并将所得悬浮液搅拌2小时,然后过滤并将产物用水洗涤,然后在真空烘箱中干燥,以得到1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(15.2 g,53.1 mmol,80 %产率)。

[0553] LCMS (2 min 高pH):Rt = 0.58 min, $[MH]^+$ = 287.2。

[0554] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.19 (br. s., 1 H) 9.14 - 9.34 (m, 1 H) 8.88 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.25 - 7.42 (m, 5 H) 5.33 (s, 2 H) 2.82 (d, J=4.6 Hz, 3 H)。

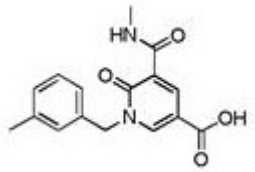
[0555] 中间体20:1-(3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

[0556] 

[0557] 将5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(500.2 mg,2.380 mmol)、1-(溴甲基)-3-甲基苯(0.354 mL,2.62 mmol)和碳酸钾(140 mg,1.013 mmol)在无水DMF (10mL)中在室温和氮气下搅拌4小时。将反应混合物在真空中浓缩,然后分配于水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL)之间。将水相用另外的乙酸乙酯(2 x 20 mL)萃取,并将合并的有机相通过经装有疏水玻璃料的柱过滤来干燥。将溶剂蒸发并在真空中干燥,以得到作为淡黄色胶状物的期望产物(588.2 mg)。该产物不经进一步纯化即用于随后的反应中。

[0558] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.00 min, [MH]+ = 315.2。

[0559] 中间体21:1-(3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

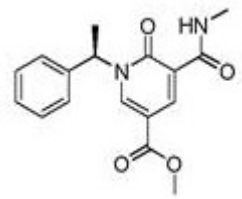
[0560] 

[0561] 将1-(3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(583.9 mg,1.858 mmol)和氢氧化锂(92.4 mg,3.86 mmol)于THF (10 mL)和水(5.00 mL)中的混合物在室温和氮气下搅拌16.75小时。然后将混合物用盐酸的2M溶液(2 mL)酸化至pH 0。添加水(30 mL),并将所得沉淀物用乙酸乙酯(20 mL)萃取。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(2 x 20 mL)进一步萃取。将有机层合并,并通过含有疏水玻璃料的柱过滤,然后在真空中浓缩。将残余物作为乙酸乙酯中的悬浮液施加至25 g SNAP二氧化硅柱上。将保留在柱顶部的沉淀物移除并保留为期望产物的一部分。将该柱用0-7.5%乙醇(含有0.3%乙酸)于乙酸乙酯中的梯度洗脱。将所需级分与先前获得的固体合并,蒸发并在真空中干燥,以得到作为白色固体的期望产物(355.4 mg)。

[0562] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.88 min, $[MH]^+$ = 301.2。

[0563] 中间体22:(*R*)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氢吡啶-3-

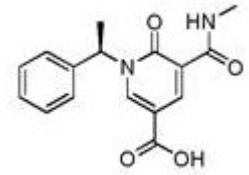
甲酸甲酯

[0564] 

[0565] 将Xantphos (1.65 g,2.85 mmol)和乙酸钯(II)(0.877 g,3.91 mmol)添加至(*R*)-5-溴-N-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(13.1 g,39.1 mmol)、三乙胺(16.34 mL,117 mmol)和甲醇(15.81 mL,391 mmol)于DMF (220 mL)中的溶液中。将一氧化碳喷射通过混合物,直至形成棕色悬浮液。将反应物保持在一氧化碳气球下并加热至60℃持续4小时。将反应混合物冷却至室温并用N_2喷射以除去任何残余的一氧化碳。将反应混合物通过硅藻土过滤,用EtOAc冲洗并将滤液在真空中蒸发成黑色浆液。将残余物分配于EtOAc (350 mL)和水(100 mL)之间。将水层除去,将有机层洗涤(2x水[50mL],1x盐水[50mL]),经$MgSO_4$干燥并在真空中蒸发成黑色胶状物。将胶状物溶解于甲苯(60 mL)中并上样至Biotage 340g二氧化硅柱上。将柱用环己烷:EtOAc (20 -> 66%)洗脱。将含有产物的级分蒸发,以得到作为棕色胶状物的产物(7.43 g)。

[0566] LCMS (2 min TFA):Rt = 0.94 min, $[MH]^+$ = 315.2。

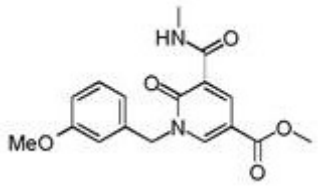
[0567] 中间体23:(*R*)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[0568] 

[0569] 将氢氧化钠(1.891 g,47.3 mmol)添加至(*R*)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(7.43 g,23.64 mmol)于甲醇(70 mL)中的溶液中。将水添加至搅拌的悬浮液中,并将所得溶液搅拌过夜。将反应混合物在真空中蒸发成浅棕色固体并用2M HCl水溶液(100 mL)酸化。添加丙酮(10 mL)并将悬浮液搅拌15分钟并过滤。将滤饼洗涤[水:丙酮(1:1,20 mL),丙酮(20 mL)]并在真空中干燥,以得到作为米色固体的产物(6.40 g)。

[0570] LCMS (2 min TFA):Rt = 0.82 min, $[MH]^+$ = 301.0。

[0571] 中间体24:1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

[0572] 

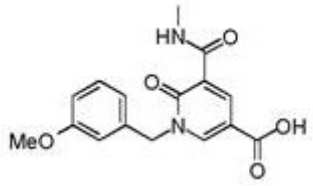
[0573] 将5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(580 mg,2.76 mmol)、1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(0.580 mL,4.14 mmol)、碳酸钾(770 mg,5.57 mmol)和DMF (5 mL)在90℃下搅拌1小时。将其用LiCl (20 mL)洗涤,分配于EtOAc (40 mL)和水(40 mL)

之间,将水相用EtOAc (2 x 40 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩,以得到无色油状物。将其通过SiO_2上的色谱法(Biotage SNAP 100 g柱,用0-100% EtOAc/环己烷洗脱)纯化。将适当的级分浓缩,以得到作为白色固体的1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(683 mg,1.861 mmol,67.4 %产率)。

[0574] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.91 min, [MH]+ = 331.0。

[0575] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.22 (br. d, J=4.6 Hz, 1 H) 8.93 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=7.9 Hz, 1 H) 6.92 (m, J=1.7 Hz, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 2 H) 5.30 (s, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 2.83 (s, 3 H)。

[0576] 中间体25:1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

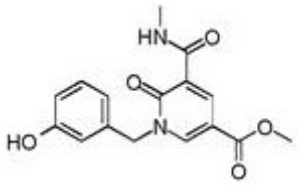
[0577] 

[0578] 将1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(670 mg,2.028 mmol)、氢氧化锂(146 mg,6.08 mmol)、1,4-二氧杂环己烷(3 mL)和水(3 mL)在室温下搅拌30分钟。添加乙酸(1 mL,17.47 mmol),并将溶液分配于EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间,将水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到作为白色固体的1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(641 mg,1.824 mmol,90%产率)。

[0579] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.81 min, [MH]+ = 317.0。

[0580] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 13.09 (br. s, 1 H) 9.26 (br. q, J=4.4, 4.4, 4.4 Hz, 1 H) 8.84 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=7.9 Hz, 1 H) 6.91 - 6.94 (m, 1 H) 6.84 - 6.90 (m, 2 H) 5.29 (s, 2 H) 3.73 (s, 3 H) 2.82 (d, J=4.9 Hz, 3 H)。

[0581] 中间体26:1-(3-羟基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

[0582] 

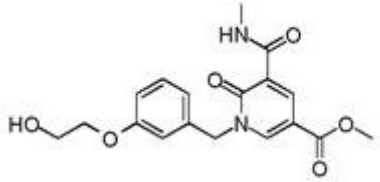
[0583] 将1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(0.990 g,3.00 mmol)/DCM (5 mL)在N_2下冷却至0℃,并逐滴添加BBr_3 (15 mL,1M于DCM中,15 mmol),并将反应物搅拌1.5小时。将反应物用水(30 mL)淬灭,用DCM (2 x 30 mL)萃取,然后将水层用EtOAc (2 x 30 mL)萃取。将合并的有机层经疏水玻璃料干燥并浓缩,以得到675 mg黄色固体。将其通过SiO_2上的色谱法(Biotage SNAP 50 g柱,用40-100% EtOAc/环己烷洗脱)纯化。将适当的级分浓缩,以得到作为白色固体的1-(3-羟基苄基)-5-(甲基氨基

甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(473 mg,1.346 mmol,44.9 %产率)。

[0584] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.74 min, [MH]+ = 317.0。

[0585] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.46 (br. s, 1 H) 9.23 (br. d, J=4.6 Hz, 1 H) 8.90 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 7.05 - 7.20 (m, 1 H) 6.65 - 6.76 (m, 3 H) 5.26 (s, 2 H) 3.78 - 3.90 (m, 3 H) 2.82 (d, J=4.9 Hz, 3 H)。

[0586] 中间体27:1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯

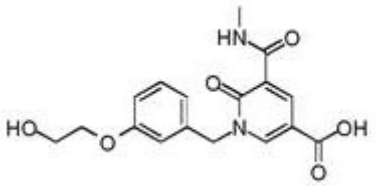
[0587] 

[0588] 将1-(3-羟基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(450 mg,1.423 mmol)、1,3-二氧杂环戊烷-2-酮(475 mg,5.39 mmol)、碳酸钾(600 mg,4.34 mmol)和DMF (10 mL)在90℃下加热5小时。将溶液分配于EtOAc (40 mL)和LiCl溶液(40 mL)之间,将水相用EtOAc (2 x 40 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩,以得到900 mg黄色油状物。将其通过SiO_2上的色谱法(Biotage SNAP 10 g柱,用0-100% (25% EtOH/EtOAc)/环己烷洗脱)纯化。将适当的级分浓缩,以得到作为无色油状物的1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(446 mg,1.114 mmol,78 %产率)。

[0589] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.74 min, [MH]+ = 361.1。

[0590] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.22 (br. q, J=4.9, 4.9, 4.9 Hz, 1 H) 8.94 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.25 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 6.82 - 6.94 (m, 3 H) 5.30 (s, 2 H) 4.81 (t, J=5.6 Hz, 1 H) 3.95 (t, J=5.0 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.69 (q, J=5.3 Hz, 2 H) 2.82 (d, J=4.6 Hz, 3 H)。

[0591] 中间体28:1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

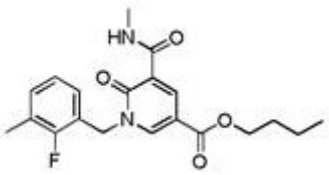
[0592] 

[0593] 将1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸甲酯(440 mg,1.221 mmol)、氢氧化锂(86 mg,3.59 mmol)、1,4-二氧杂环己烷 (3 mL)和水(3 mL)在室温下搅拌1小时。添加乙酸(1 mL,17.47 mmol),并将溶液分配于EtOAc (20 mL)和水(20 mL)之间,将水相用EtOAc (2 x 20 mL)萃取,经疏水玻璃料干燥并浓缩以得到作为白色固体的1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(343 mg,0.891 mmol,73.0 %产率)。

[0594] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.66 min, [MH]+ = 347.0。

[0595] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.27 (br. q, J=4.2, 4.2, 4.2 Hz, 1 H) 8.85 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 8.71 (d, J=2.4 Hz, 1 H) 7.27 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 6.80 - 6.99 (m, 3 H) 5.30 (s, 2 H) 4.82 (t, J=5.5 Hz, 1 H) 3.96 (app. t, J=5.0 Hz, 2 H) 3.70 (ABq, J=5.1 Hz, 2 H) 2.83 (d, J=4.9 Hz, 3 H)。

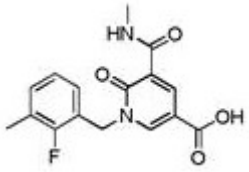
[0596] 中间体29:1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

[0597] 

[0598] 在室温下,5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(695.9 mg,2.76 mmol)和碳酸钾(769.4 mg,5.57 mmol)于DMF (4 mL)中的搅拌悬浮液具有添加至其中的1-(溴甲基)-2-氟-3-甲基苯(607.4 mg,2.99 mmol)于DMF (6 mL)中的溶液。将混合物在室温和氮气下搅拌73小时,然后分配于水(20 mL)和乙酸乙酯(25 mL)之间。将有机相用另外的水(20 mL)洗涤并将合并的水相用乙酸乙酯(25 mL)反萃取。将合并的有机相通过经装有疏水玻璃料的柱过滤来干燥,并将溶剂在真空中蒸发,以得到淡黄色油状物,其在静置过夜后结晶为淡黄色固体。将固体通过重新溶解于二氯甲烷(约5 mL)中来纯化并将其施加至50g SNAP二氧化硅柱上,将其用20-60%乙酸乙酯于环己烷中的梯度洗脱。将所需级分合并,并在真空中蒸发,以得到作为白色固体的期望产物(958.7 mg)。

[0599] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.26 min, $[MH]^+$ = 375.2。

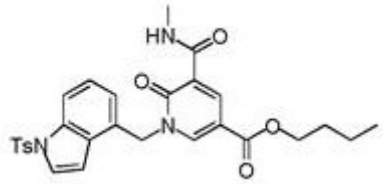
[0600] 中间体30:1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

[0601] 

[0602] 在氮气下向1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(953.7 mg,2.55 mmol)于乙腈(10 mL)和THF (10 mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化锂(1.0 M水溶液) (5.1 mL,5.10 mmol),并将混合物在室温下搅拌2.5小时。在真空中从混合物中蒸发挥发物,并将残余物在真空中干燥,然后分配于2M盐酸水溶液(20 mL)和乙酸乙酯(150 mL)之间[固体在两相中均难溶]。将水相用另外的乙酸乙酯(75 mL)萃取并将合并的有机相用水(20 mL)和饱和盐水溶液(30 mL)洗涤。将有机相通过经装有疏水玻璃料的柱过滤来干燥并在真空中蒸发溶剂。将固体残余物用甲醇(10 mL + 5 mL)研磨两次,并将固体在真空中干燥,以得到作为白色固体的期望产物(621.7 mg)。

[0603] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.90 min, $[MH]^+$ = 319.1。

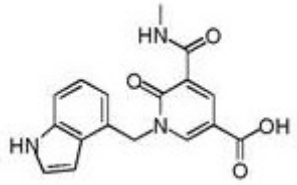
[0604] 中间体31:5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯

[0605] 

[0606] 向5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(447 mg,1.772 mmol)于DMF (11.8 mL)中的溶液中添加碳酸钾(490 mg,3.54 mmol)和4-(溴甲基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚(1033 mg,2.84 mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将反应物用水(1.596 mL,89 mmol)淬灭并倒至水(100 mL)和饱和氯化锂水溶液(20 mL)上。将水相用乙酸乙酯(3 x 30 mL)萃取,并将合并的有机物用盐水(10 mL)洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发,以得到粗产物(1.74 g)。将残余物在二氯甲烷中上样至50 g SNAP二氧化硅柱上并经由Biotage SP4快速色谱纯化,由20-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱。将相关级分合并并在真空中蒸发,以得到作为白色固体的纯产物5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(907 mg,1.609 mmol,91 %产率)。

[0607] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.34 min, $[MH]^+$ = 536.1。

[0608] 中间体32:1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸

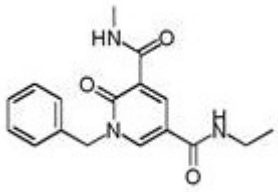
[0609] 

[0610] 向在氮气和室温下搅拌的5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-((1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-基)甲基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸丁酯(821 mg,1.533 mmol)于甲醇(1.703 mL)和THF (3.406 mL)中的溶液中一次性添加固体碳酸铯(3995 mg,12.26 mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌3小时。将反应混合物在真空中浓缩,然后用1,4-二氧杂环己烷 (1.703 mL)和水(1.703 mL)稀释。将混合物在70℃下搅拌4.5小时。将反应混合物倒至饱和碳酸氢钠(30 mL)上并用乙酸乙酯(3 x 10 mL)萃取。将水相用2M HCl酸化并用乙酸乙酯(8 x 30 mL)萃取。在萃取后,固体沉淀物保留在有机相中,将其滤出,以得到一些期望的粗产物(251 mg)。将来自处理的滤液通过疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发,以得到棕色固体。将固体用乙醚(30 mL)研磨并过滤,以得到另外的产物(539 mg)。将该残余物悬浮于水(20 mL)中并用2M HCl调节至pH 4。将悬浮液过滤,用水(2 x 5 mL)和二乙醚(2 x 10 mL)洗涤。将收集的固体(213 mg)悬浮于二氯甲烷(10 mL)中并与前一批粗产物合并。将合并的悬浮液超声处理并在氮气流下吹下并在真空中干燥,以得到最终产物1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(432 mg,1.222 mmol,80 %产率)。

[0611] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.77 min, $[MH]^+$ = 326.2。

[0612] 实施例:

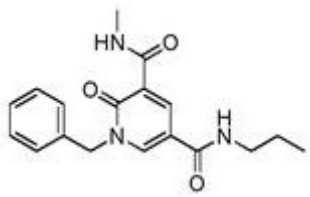
[0613] 实施例1:1-苄基-N^5-乙基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[0614] 

[0615] 向1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(250 mg,0.873 mmol)于DMF (2.5 mL)中的溶液中添加HATU (365 mg,0.961 mmol),随后添加DIPEA (0.305 mL, 1.747 mmol)。将所得反应混合物在室温和N_2下搅拌15分钟。然后添加乙胺(2M于THF中)(0.873 mL,1.747 mmol),并将反应物搅拌~1小时。将反应混合物用EtOAc (10 mL)和水(10 mL)稀释并分离各层。将水层用另外的EtOAc (2 x 20 mL)萃取,并将合并的有机物用水(2 x 10 mL)和盐水(10 mL)反萃取。将有机物干燥(Na_2SO_4)并在真空中浓缩。将粗产物溶于DCM中并通过SP4快速色谱(10 -> 50% (25% EtOH/EtOAc)/环己烷)纯化。将适当的级分收集并在真空中浓缩,以得到作为奶油色固体的期望产物1-苄基-N5-乙基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(242 mg,0.772 mmol,88 %产率)。

[0616] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.80 min, $[MH]^+$ = 314.1。

[0617] 实施例2:1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-丙基-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

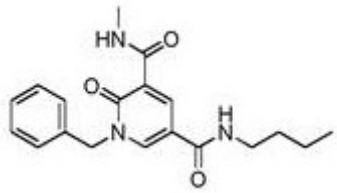
[0618] 

[0619] 将1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(50 mg,0.107 mmol)、丙-1-胺(0.02 mL,0.243 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(5 mg,0.041 mmol)、三乙胺(0.05 mL,0.359 mmol)和THF (1 mL)在45℃和N_2下搅拌1小时。将形成的白色悬浮液浓缩,以得到80 mg白色固体。将其通过SiO_2上的色谱法(Biotage SNAP 10 g柱,用0-100%乙酸乙酯/环己烷洗脱)纯化。将期望的级分浓缩,以得到作为白色固体的1-苄基-N3-甲基-2-氧代-N5-丙基-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(33 mg,0.091 mmol,84 %产率)。

[0620] LCMS (2min甲酸):Rt = 0.92 min, $[MH]^+$ = 328。

[0621] 1H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ ppm 8.85 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 7.23 - 7.43 (m, 5 H) 5.32 (s, 2 H) 3.27 - 3.33 (obs, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 1.61 (sxt, J=7.3 Hz, 2 H) 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3 H)。

[0622] 实施例3:1-苄基-N^5-丁基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

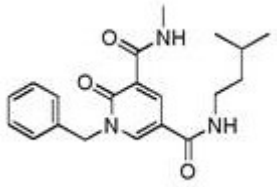
[0623] 

[0624] 将1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(51 mg,0.110 mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(2.68 mg,0.022 mmol)、丁-1-胺(0.03 mL,

0.304 mmol)、三乙胺(0.06 mL,0.430 mmol)和THF (1 mL)在45℃和N_2下搅拌3小时。将溶液浓缩,以得到~90 mg灰白色残余物,将其通过SiO_2上的色谱法(Biotage SNAP 10 g柱,用0-50% (25% EtOH/EtOAc)/环己烷洗脱)纯化。将期望的级分浓缩,以得到作为白色固体的1-苄基-N5-丁基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(35 mg,0.092 mmol,84 %产率)。

[0625] LCMS (2min甲酸):Rt = 0.96 min, $[MH]^+$ = 342。

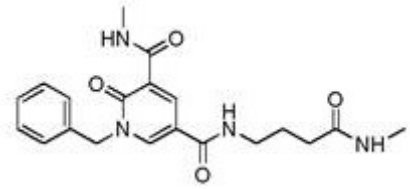
[0626] 实施例4:1-苄基-N5-异戊基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[0627] 

[0628] 将三乙胺(0.060 mL,0.429 mmol)、DMAP (6.56 mg,0.054 mmol)、1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸2,4,6-三氯苯酯(50 mg,0.107 mmol)和3-甲基丁-1-胺(18.72 mg,0.215 mmol)溶解于THF (1.5 mL)中,并在45℃和氮气下搅拌1小时。将反应物在真空中浓缩,上样于DCM中并通过Biotage Isolera SNAP 25 g二氧化硅快速色谱使用0-100%环己烷/乙酸乙酯的梯度进行纯化。将含有产物的级分合并并通过MDAP(高pH)纯化,将含有产物的级分合并并在真空中浓缩以得到产物(6 mg)。

[0629] LCMS (2 min甲酸):Rt = 1.04 min, $[MH]^+$ = 356.3。

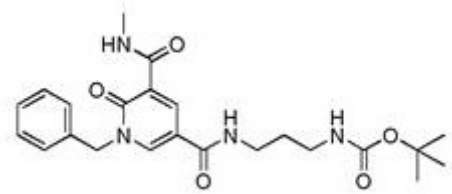
[0630] 实施例5:1-苄基-N^3-甲基-N^5-(4-(甲基氨基)-4-氧代丁基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[0631] 

[0632] 将1-苄基-5-溴-N-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺(150 mg,0.467 mmol)、羰基钴(39.9 mg,0.117 mmol)、DMAP (114 mg,0.934 mmol)、乙酸钯(II) (5.24 mg,0.023 mmol)、4-氨基-N-甲基丁酰胺盐酸盐(86 mg,0.560 mmol,由例如ChemBridge市售)和xantphos (13.51 mg,0.023 mmol)添加至微波小瓶中。将小瓶密封并添加THF (3 mL)并在Biotage Initiator微波中在80℃下加热40分钟。将所得混合物用水(20 mL)稀释并用乙酸乙酯(20 mL)萃取。将有机层干燥,在真空中浓缩,溶解于DMSO中,并通过MDAP (高pH)进一步纯化,并将含有产物的级分合并,并在真空中浓缩,以得到作为白色固体的产物(63 mg)。

[0633] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.72 min, $[MH]^+$ = 385.4。

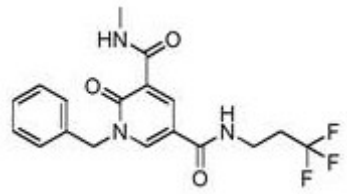
[0634] 实施例6:(3-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0635] 

[0636] 将1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(120 mg,0.419 mmol)溶于DMF (2 mL)中,添加HATU (175 mg,0.461 mmol),随后添加DIPEA (0.146 mL,0.838 mmol)。使反应混合物搅拌5分钟,然后添加(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(0.073 mL,0.419 mmol,由例如Sigma-Aldrich市售),并使反应物搅拌1小时。将溶液在真空中浓缩并重新溶解于乙酸乙酯(15 mL)中并用柠檬酸(1 M,3 x 10 mL)、饱和$NaHCO_3$ (3 x 10 mL)、水(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤。将溶液干燥并在真空中浓缩。将橙色固体通过使用SNAP 10 g二氧化硅柱和0-100%乙酸乙酯/环己烷的梯度的Biotage Isolera快速色谱纯化。将适当的级分合并并在真空中浓缩,以得到作为白色固体的期望产物(120 mg,0.271 mmol,64.7%产率)。

[0637] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.98 min, $[MH]^+$ = 443.2。

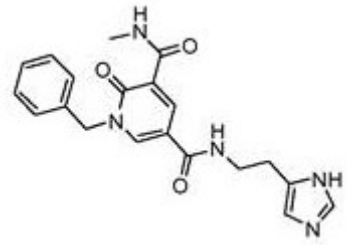
[0638] 实施例7:1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(3,3,3-三氟丙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[0639] 

[0640] 将1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(50 mg,0.175 mmol)溶于DMF (2 mL)中,添加HATU (73.0 mg,0.192 mmol),随后添加DIPEA (0.061 mL,0.349 mmol)。使反应混合物搅拌5分钟,然后添加3,3,3-三氟丙-1-胺(0.017 mL,0.175 mmol)并使反应物搅拌过夜。再添加3,3,3-三氟丙-1-胺(0.017 mL,0.175 mmol)并使溶液搅拌1小时。添加HATU (73.0 mg,0.192 mmol)并使反应物搅拌1小时。将反应混合物在真空下浓缩并通过MDAP(高pH)纯化。将适当的级分合并并在真空中浓缩,以得到期望产物(60 mg,0.157 mmol,90%产率)。

[0641] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.94 min, $[MH]^+$ = 382.1。

[0642] 实施例8:N^5-(2-(1H-咪唑-5-基)乙基)-1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

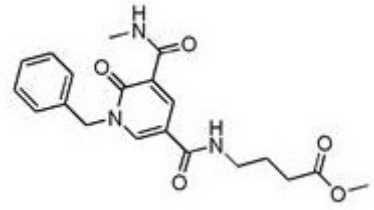
[0643] 

[0644] 向HATU (83.8 mg,0.220 mmol)、2-(1H-咪唑-5-基)乙胺(41.2 mg,0.371 mmol,由例如Sigma-Aldrich市售)和1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(52.8 mg,0.184 mmol)于DMF (1 mL)中的溶液中添加DIPEA (64 μL,0.369 mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。再添加HATU (79.9 mg,0.210 mmol)和DIPEA (64 μL,0.369 mmol)并继续搅拌1.25小时,然后在氮气流下浓缩。将溶液使用甲醇稀释至1 mL的体积,并通过MDAP(甲酸)直接纯化。将所需级分在氮气流下蒸发,然后溶解于二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(3 x 4 mL)中,合并并在氮气流下浓缩,并在真空中干燥,以得到作为无色固体的期

望产物N5-(2-(1H-咪唑-5-基)乙基)-1-苄基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(46.5 mg,0.123 mmol,66.5 %产率)。

[0645] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.51 min, [MH]+ = 380.4。

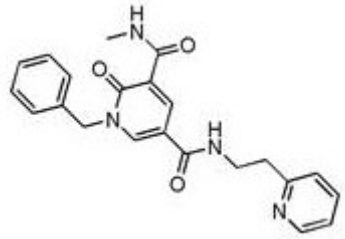
[0646] 实施例9:4-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)丁酸甲酯

[0647] 

[0648] 向1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(48.2 mg,0.168 mmol)、4-氨基丁酸甲酯盐酸盐(41.1 mg,0.268 mmol)和HATU (80.1 mg,0.211 mmol)于DMF (1 mL)中的溶液中添加DIPEA (0.059 mL,0.337 mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后在氮气流下浓缩。将溶液用甲醇补足至1 mL,并通过MDAP(甲酸)直接纯化。将所需级分在氮气流下蒸发,然后溶解于二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(4 mL)中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥,以得到作为无色固体的期望产物4-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)丁酸甲酯(45.4 mg,0.118 mmol,70.0 %产率)。

[0649] LCMS (formic) $[MH]^+$ = 0.85 min, $[MH]^+$ = 386.3。

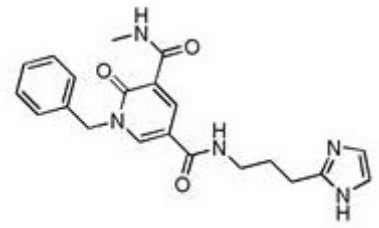
[0650] 实施例10:1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[0651] 

[0652] 向1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(50.8 mg,0.177 mmol)、2-(吡啶-2-基)乙胺(0.042 mL,0.355 mmol,由例如Sigma-Aldrich市售)和HATU (82.1 mg,0.216 mmol)于DMF (1 mL)中的溶液中添加DIPEA (0.062 mL,0.355 mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后在氮气流下浓缩。将残余物用甲醇补足至1 mL,并通过MDAP(甲酸)直接纯化。将所需级分在氮气流下蒸发,然后溶解于二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(4 mL)中,在氮气流下浓缩并在真空中干燥,以得到作为无色固体的期望产物1-苄基-N3-甲基-2-氧代-N5-(2-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(49.4 mg,0.127 mmol,71.3 %产率)。

[0653] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.55 min, $[MH]^+$ = 391.3。

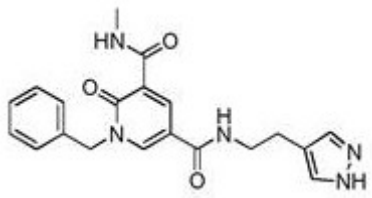
[0654] 实施例11:N^5-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[0655] 

[0656] 向1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(52.7 mg,0.184 mmol)、3-(1H-咪唑-2-基)丙-1-胺(47.7 mg,0.381 mmol)和HATU (85.2 mg,0.224 mmol)于DMF (1 mL)中的溶液中添加DIPEA (0.064 mL,0.368 mmol)。将混合物在室温下搅拌1.75小时。再添加DIPEA (0.064 mL,0.368 mmol)和HATU (82.3 mg,0.216 mmol)并继续搅拌0.75小时。将反应混合物在氮气流下浓缩,用甲醇补足至1 mL,并通过MDAP(甲酸)直接纯化。将所需级分在氮气流下单独蒸发,然后溶解于二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(2 x 4 mL)中,合并,在氮气流下浓缩,并在真空中干燥,以得到作为无色固体的期望产物N5-(3-(1H-咪唑-2-基)丙基)-1-苄基-N3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(35.9 mg,0.091 mmol,49.6 %产率)。

[0657] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.53 min, $[MH]^+$ = 394.3。

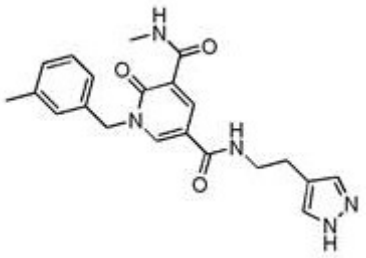
[0658] 实施例12:N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[0659] 

[0660] 将1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(50 mg,0.175 mmol)溶于DMF (2 mL)中,添加HATU (73.0 mg,0.192 mmol),随后添加DIPEA (0.183 mL,1.048 mmol)。使反应混合物搅拌5分钟,然后添加2-(1H-吡唑-4-基)乙胺(19.41 mg,0.175 mmol,由例如Fluorochem市售),并使反应物搅拌1小时。将反应混合物在真空中浓缩并通过MDAP(高pH)纯化。将适当的级分合并并在真空中浓缩,以得到作为白色固体的期望产物(42 mg,0.111 mmol,63.4%产率)。

[0661] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.74 min, $[MH]^+$ = 380.2。

[0662] 实施例13:N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-N^3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[0663] 

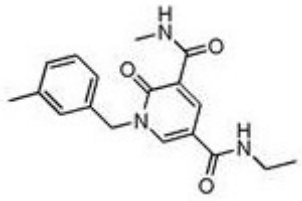
[0664] 向1-(3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(104.7 mg,0.349 mmol)、2-(1H-吡唑-4-基)乙胺二盐酸盐(81.8 mg,0.444 mmol,由例如

Fluorochem市售)和HATU (162 mg,0.426 mmol)于DMF (3 mL)中的溶液中添加DIPEA (0.244 mL,1.395 mmol)。将混合物在室温下搅拌1.5小时,然后在氮气流下浓缩。将残余物用DMSO/甲醇的1:1混合物补足至2 mL,并通过MDAP(甲酸)直接纯化。将所需级分在氮气流下单独浓缩,然后溶解于二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(2 x 4 mL)中,合并,在氮气流下浓缩,并在真空中干燥,以得到作为白色固体的期望产物N5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(58.5 mg,0.149 mmol,42.6 %产率)。

[0665] LCMS (2 min甲酸) Rt = 0.82 min, $[MH]^+$ = 394.3。

[0666] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.38 (br. q, J=4.4, 4.4, 4.4 Hz, 1 H) 8.83 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.71 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.66 (br. t, J=5.5, 5.5 Hz, 1 H) 7.48 (s, 2 H) 7.25 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.09 - 7.16 (m, 3 H) 5.26 (s, 2 H) 3.36 - 3.45 (m, 2 H) 2.84 (d, J=4.9 Hz, 3 H) 2.69 (t, J=7.3 Hz, 2 H) 2.29 (s, 3 H)。

[0667] 实施例14:N^5-乙基-N^3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺

[0668] 

[0669] 向1-(3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(120.7 mg,0.402 mmol)和HATU (184.8 mg,0.486 mmol)于DMF (3 mL)中的溶液中添加乙胺(THF中的2M 溶液)(0.402 mL,0.804 mmol)和DIPEA (0.140 mL,0.804 mmol)。将混合物在室温下搅拌1.5小时,然后在氮气流下浓缩。将残余物用DMSO/甲醇的1:1混合物补足至2 mL,并通过MDAP(甲酸)直接纯化。将所需级分在氮气流下单独浓缩,然后溶解于二氯甲烷/甲醇的1:1混合物(2 x 4 mL)中,合并,在氮气流下浓缩,并在真空中干燥,以得到作为白色固体的期望产物N5-乙基-N3-甲基-1-(3-甲基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺(114.1 mg,0.349 mmol,87%产率)。

[0670] LCMS (2 min甲酸):Rt = 0.89 min, $[MH]^+$ = 328.2。

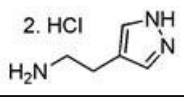
[0671] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.34 - 9.42 (m, 1 H) 8.82 (d, J=2.9 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.56 (t, J=5.3 Hz, 1 H) 7.24 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.07 - 7.16 (m, 3 H) 5.25 (s, 2 H) 3.21 - 3.29 (obs, 2 H) 2.83 (d, J=4.9 Hz, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 1.11 (t, J=7.2 Hz, 3 H)。

[0672] 实施例15-16:(*R*)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(中间体XX)的酰胺阵列

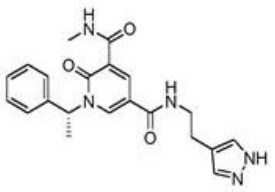
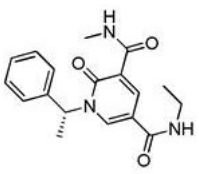
[0673] 向(*R*)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(30 mg,0.1 mmol)和HATU (380 mg)于DMF (5 mL)中的储备溶液中添加DIPEA (520 μL)。将混合物摇动并超声处理以帮助分散。将混合物等分(0.5 mL)至微量小瓶中的一组预先称重的胺(0.100 mmol)中。将这些加盖并摇动,并在室温下放置18小时。将样品通过MDAP (高pH)

纯化。将溶剂在氮气流下干燥，以得到所需产物。添加DIPEA后，实施例15具有向反应混合物中添加的额外的DIPEA (100μL)。

[0674]

实施例编号	试剂名称	结构	MW	试剂质量(g)	试剂体积(mL)	mmol
15	2-(1H-吡唑-4-基)乙胺		111.15	0.013	-	0.100
16	乙胺		45.08	0.005	-	0.100

[0675]

实施例编号	名称	结构	质量(mg)	产率(%)	[MH]+	Rt (min)
15	(*R*)-N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		25.6	58.6	394.0	0.76
16	(*R*)-N^5-乙基-N^3-甲基-2-氧代-1-(1-苯基乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		20	55	328.0	0.83

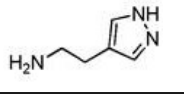
[0676] 所有LCMS都使用2分钟甲酸方法进行。

[0677] 实施例17-18:1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸的酰胺阵列

[0678] 向1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(316 mg,1 mmol)和HATU (380 mg)于DMF (5 mL)中的储备溶液中添加DIPEA (520 μL)。将混合物摇动并超声处理以帮助分散。将混合物等分(0.55 mL)至一组预先称重的胺中(如下表中所示)。将这些加盖并摇动，并在室温下放置18小时。将样品通过MDAP(高pH)纯化。将溶剂在氮气流下干燥，以得到所需产物(如下表中所示)。

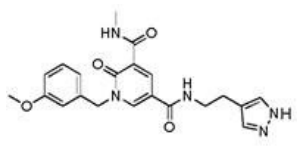
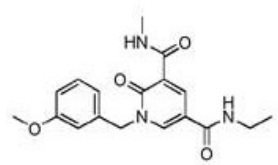
[0679] 单体

[0680]

实施例编号	试剂名称	结构	MW	试剂质量(g)	试剂体积(mL)	mmol
17	2-(1H-吡唑-4-基)乙胺		111.15	0.013	-	0.120
18	乙胺		45.08	0.005	-	0.120

[0681] 实施例

[0682]

实施例编号	名称	结构	质量(mg)	产率(%)	[MH]+	Rt (min)
17	N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-1-(3-甲氧基苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		13.2	29.0	410	0.75
18	N^5-乙基-1-(3-甲氧基苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		22.1	57.9	344	0.82

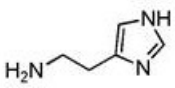
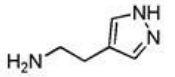
[0683] 所有LCMS都使用2分钟甲酸方法进行。

[0684] 实施例19-21:1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸的酰胺阵列

[0685] 向1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(337 mg,0.97 mmol)和HATU (374 mg)于DMF (5.5 mL)中的储备溶液中添加DIPEA (550 μL)。将溶液摇动并超声处理以帮助分散,并等分(0.55 mL)至一组预先称重的胺中(如下表中所示)。将额外的DIPEA(55μL)添加至实施例21反应混合物中以补偿胺单体的HCl盐。将样品原样注入并通过MDAP(高pH)纯化。将溶剂在氮气流下干燥,以得到所需产物(如下表中所示)。

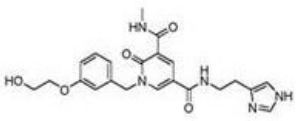
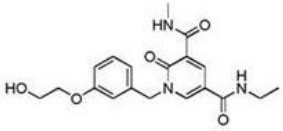
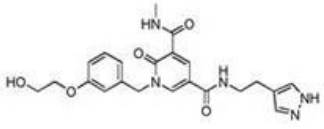
[0686] 单体

[0687]

实施例编号	试剂名称	结构	MW	试剂质量(g)	试剂体积(mL)	mmol
19	2-(1H-咪唑-4-基)乙胺		111.15	0.013	-	0.114
20	乙胺		45.08	0.005	-	0.114
21	2-(1H-吡唑-4-基)乙胺		111.15	0.013	-	0.114

[0688] 实施例

[0689]

实施例编号	名称	结构	质量(mg)	产率(%)	[MH]+	Rt (min)
19	N^5-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		16.9	38.7	440	0.45
20	N^5-乙基-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		15	40.4	374	0.67
21	N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-1-(3-(2-羟基乙氧基)苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		17.3	39.6	440	0.63

[0690] 所有LCMS都使用2分钟甲酸方法进行。

[0691] 实施例20的1H NMR:

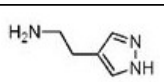
[0692] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.37 (br. q, J=4.5, 4.5, 4.5 Hz, 1 H) 8.82 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.71 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.56 (br. t, J=5.3, 5.3 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J=9.0, 7.3 Hz, 1 H) 6.84 - 6.92 (m, 3 H) 5.26 (s, 2 H) 4.81 (t, J=5.5 Hz, 1 H) 3.95 (t, J=5.0 Hz, 2 H) 3.69 (q, J=5.2 Hz, 2 H) 3.21 - 3.29 (obs, 2 H) 2.83 (d, J=4.9 Hz, 3 H) 1.11 (t, J=7.2 Hz, 3 H)。

[0693] 实施例22-23:1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸的酰胺阵列

[0694] 单体

[0695]

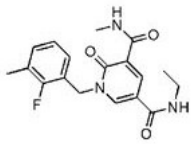
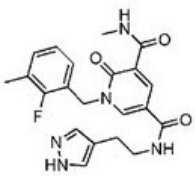
实施例编号	试剂名称	结构	MW	试剂质量(g)	试剂体积(mL)	mmol

22	乙胺(THF中的2M溶液)		45.08	-	0.10	1.528
23	2-(1H-吡唑-4-基)乙胺		111.15	0.0133	-	0.120

[0696] 向溶解于DMF (5.5 mL)中的1-(2-氟-3-甲基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(350 mg,1.1 mmol)的储备溶液中添加HATU (502 mg,2.13 mmol)和DIPEA (570 μL,3.3 mmol)。将混合物超声处理以帮助分散并添加另外的DMF (5.5 mL)。将该混合物的等分试样(1.0 mL)添加至小瓶中的适当的胺(0.12 mmol)/DMF (0.3 mL)中,随后将其密封,超声处理并在室温下静置3小时。向含有用于制备实施例22的单体胺的反应物中添加另外的HATU (0.046 g,0.196 mmol)、DIPEA (0.052 mL,0.300 mmol)和乙胺(THF中的2M溶液)(近似50μL)并将混合物在室温下搅拌1小时。将样品减至1 mL,然后原样注入并通过MDAP (高pH)纯化。使用板式干燥器除去溶剂以得到所需产物。

[0697] 实施例

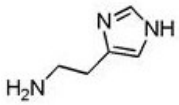
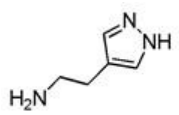
[0698]

实施例编号	名称	结构	质量(mg)	产率(%)	$[MH]^+$	Rt (min)*
22	N^5-乙基-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		18.6	49	411	0.57
23	N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		17.0	37	412	0.82

[0699] 实施例24-26:1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸的酰胺阵列

[0700] 单体

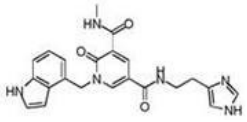
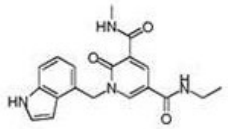
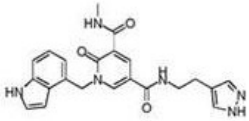
[0701]

实施例编号	试剂名称	结构	MW	试剂质量(g)	试剂体积(mL)	mmol
24	2-(1H-咪唑-4-基)乙胺		111.14	0.013	-	0.120
25	乙胺		45.08	-	0.10	1.528
26	2-(1H-吡唑-4-基)乙胺		111.15	0.013	-	0.120

[0702] 在DMF (7.7 mL)连同HATU (502 mg)和DIPEA (0.57 mL)中制备1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(358 mg)的储备溶液,然后加盖并超声处理,然后等分(0.7 mL)至含有所列胺单体(0.12 mmol)的小瓶中。将这些密封并超声处理,然后使其在室温放置18小时。*注意-对于实施例25,由于乙胺的高挥发性,在将乙胺过量(100μL)添加至小瓶中之前将溶液移液至空小瓶中*。然后将样品直接注入并通过MDAP(高pH)纯化。溶剂使用板式干燥器除去,以得到如实施例表中所示的所需产物。

[0703] 实施例

[0704]

实施例编号	名称	结构	质量(mg)	产率(%)	$[MH]^+$	Rt (min)*
24	N^5-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		24	53	419	0.50
25	1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-N^5-乙基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		22	55	353	0.78
26	1-((1H-吲哚-4-基)甲基)-N^5-(2-(1H-吡唑-4-基)乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		23	48	419	0.72

[0705] *所有LCMS都使用2分钟甲酸方法进行。

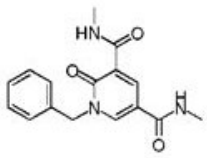
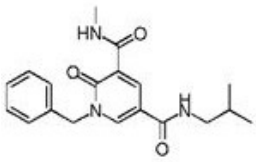
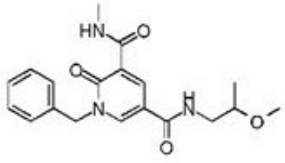
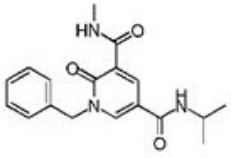
[0706] 实施例25的1H NMR：

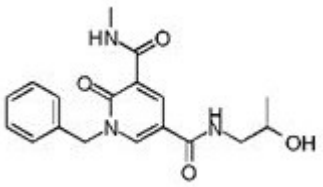
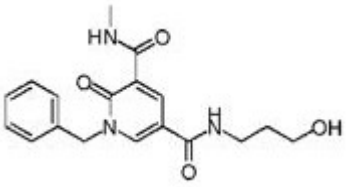
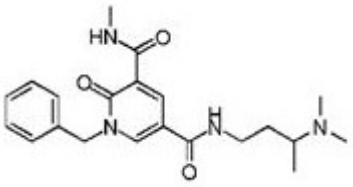
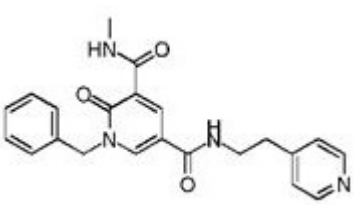
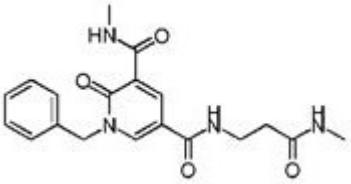
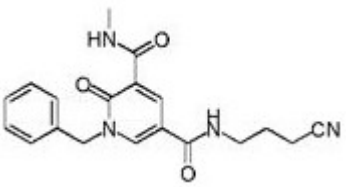
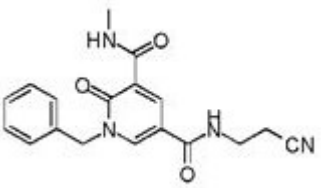
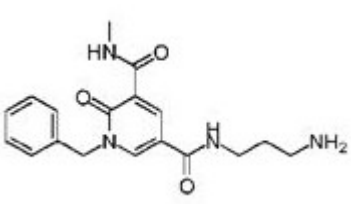
[0707] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.26 (br. s., 1 H) 9.47 (br. q, J=4.3, 4.3, 4.3 Hz, 1 H) 8.83 (d, J=2.7 Hz, 1 H) 8.52 - 8.63 (m, 2 H) 7.34 - 7.43 (m, 2 H) 7.08 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 6.85 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 6.52 (d, J=1.0 Hz, 1 H) 5.57 (s, 2 H) 3.19 - 3.27 (m, 2 H) 2.86 (d, J=4.6 Hz, 3 H) 1.09 (t, J=7.2 Hz, 3 H)。

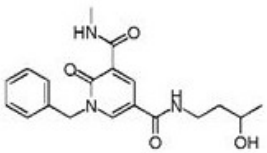
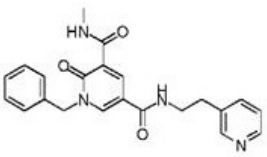
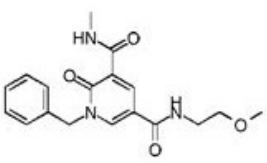
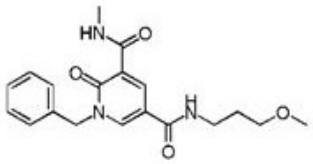
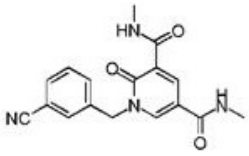
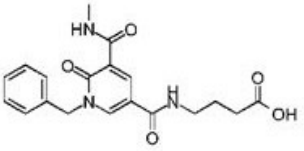
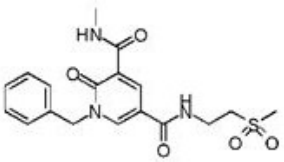
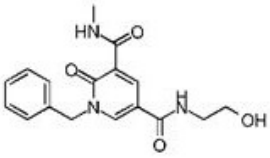
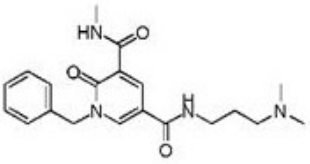
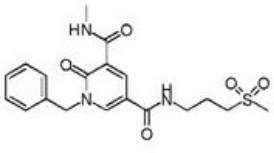
[0708] 实施例27 - 49：

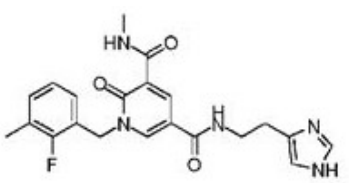
[0709] 实施例27-49以与前述实施例类似的方式制备。

[0710]

实施例编号	名称	结构	$[MH]^+$	Rt(min)*
27	1-苄基-N^3,N^5-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		300.0 (甲酸)	0.75
28	1-苄基-N^5-异丁基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		342.1 (甲酸)	0.98
29	1-苄基-N^5-(2-甲氧基丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		358.0 (甲酸)	0.85
30	1-苄基-N^5-异丙基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		328.0 (甲酸)	0.92

31	1-苄基-N^5-(2-羟基丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		344.0 (甲酸)	0.73
32	1-苄基-N^5-(3-羟基丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		344.1 (甲酸)	0.72
33	1-苄基-N^5-(3-(二甲基氨基)丁基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		385.3 (甲酸)	0.52
34	1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(2-(吡啶-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		391.3 (甲酸)	0.53
35	1-苄基-N^3-甲基-N^5-(3-(甲基氨基)-3-氧代丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		371.3 (甲酸)	0.71
36	1-苄基-N^5-(3-氰基丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		353.3 (甲酸)	0.80
37	1-苄基-N^5-(2-氰基乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		339.3 (甲酸)	0.78
38	N^5-(3-氨基丙基)-1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		343.1 (甲酸)	0.50

39	1-苄基-N^5-(3-羟基丁基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		358.3 (高pH)	0.79
40	1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(2-(吡啶-3-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		391.3 (甲酸)	0.54
41	1-苄基-N^5-(2-甲氧基乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		344.3 (甲酸)	0.78
42	1-苄基-N^5-(3-甲氧基丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		358.3 (甲酸)	0.82
43	1-(3-氰基苄基)-N^3,N^5-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		325.2 (甲酸)	0.70
44	4-(1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺基)丁酸		372.3 (甲酸)	0.76
45	1-苄基-N^3-甲基-N^5-(2-(甲基磺酰基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		392.3 (甲酸)	0.74
46	1-苄基-N^5-(2-羟基乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		330.1 (甲酸)	0.69
47	1-苄基-N^5-(3-(二甲基氨基)丙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		371.2 (甲酸)	0.51
48	1-苄基-N^3-甲基-N^5-(3-(甲基磺酰基)丙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		406.3 (甲酸)	0.75

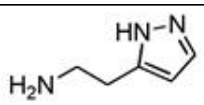
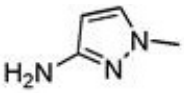
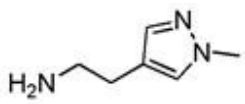
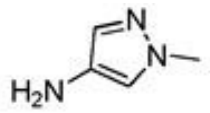
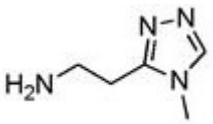
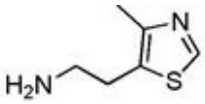
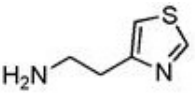
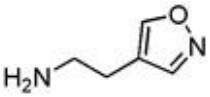
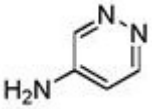
49	N^5-(2-(1H-咪唑-4-基)乙基)-1-(2-氟-3-甲基苄基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		411.9 (甲酸)	0.57

[0711] 实施例50-58:1-(3-甲氧基苄基)-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸的酰胺阵列

[0712] 制备溶解于DMF (6 mL)中的1-苄基-5-(甲基氨基甲酰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸(0.029 g,0.1 mmol) x 12 = 344 mg和HATU (502 mg)的储备溶液,并添加DIPEA (624 uL)。在室温下将储备溶液等分(0.5 mL)至矩阵小瓶中的一组预先称重的胺单体 x 12 (0.120 mmol,参见表格)。对于实施例53、54、56和57,由于单体是HCl盐,所以添加额外的DIPEA(25 μL)。将小瓶加盖并摇动以帮助分散。将反应混合物在室温下放置18小时。然后将所有反应混合物原样注入并通过MDAP(高pH)纯化。在板式排污装置中在氮气流下干燥溶剂,以得到如表中所示的所需实施例。

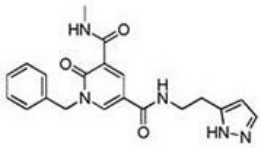
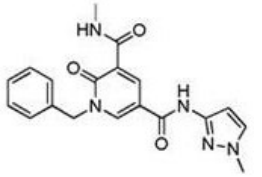
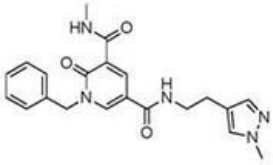
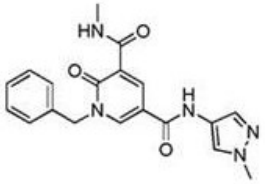
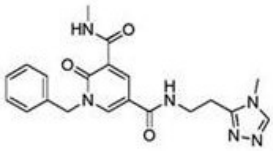
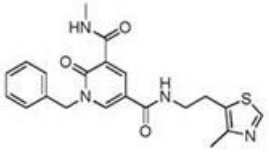
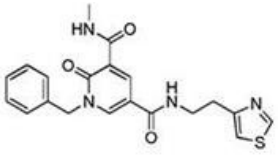
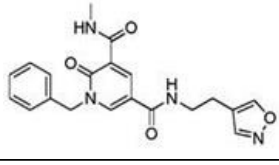
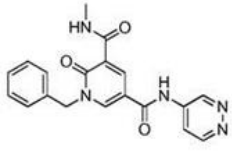
[0713] 单体

[0714]

实施例编号	试剂名称	结构	MW	试剂质量(g)	mmol
50	2-(1*H*-吡唑-5-基)乙胺		111.15	0.013	0.120
51	1-甲基-1*H*-吡唑-3-胺		97.118	0.012	0.120
52	2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙胺		125.172	0.015	0.120
53	1-甲基-1*H*-吡唑-4-胺		97.118	0.012	0.120
54	2-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙胺		126.160	0.015	0.120
55	2-(4-甲基噻唑-5-基)乙胺		142.222	0.017	0.120
56	2-(噻唑-4-基)乙胺		128.195	0.015	0.120
57	2-(异噁唑-4-基)乙胺		112.130	0.013	0.120
58	哒嗪-4-胺		95.103	0.011	0.120

[0715] 实施例

[0716]

实施例编号	名称	结构	质量(mg)	产率(%)	[MH]+	Rt (min)
50	N^5-(2-(1*H*-吡唑-5-基)乙基)-1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		24.3	58	380	0.75
51	1-苄基-N^3-甲基-N^5-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		25.1	62	366	0.82
52	1-苄基-N^3-甲基-N^5-(2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		22.7	52	394	0.79
53	1-苄基-N^3-甲基-N^5-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		27.4	68	366	0.80
54	1-苄基-N^3-甲基-N^5-(2-(4-甲基-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		15.2	35	395	0.63
55	1-苄基-N^3-甲基-N^5-(2-(4-甲基噻唑-5-基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		20.9	46	411	0.80
56	1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(2-(噻唑-4-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		21.5	49	397	0.82
57	1-苄基-N^5-(2-(异噁唑-4-基)乙基)-N^3-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		20.1	48	381	0.83
58	1-苄基-N^3-甲基-2-氧代-N^5-(哒嗪-4-基)-1,2-二氢吡啶-3,5-二甲酰胺		27.3	68	364	0.73

[0717] 所有LC/MS都使用2分钟甲酸方法进行。

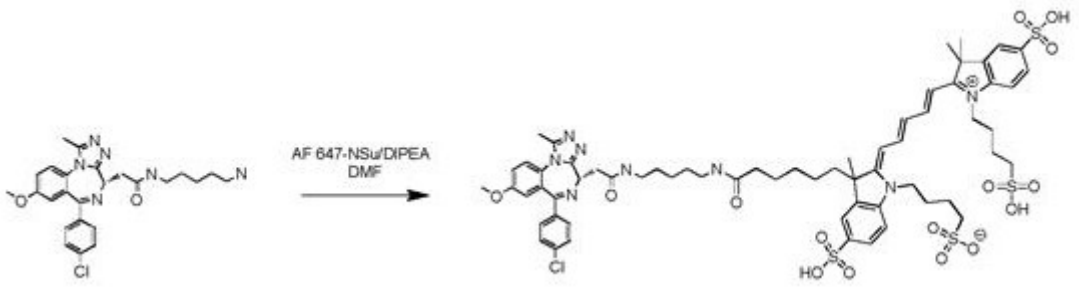
[0718] 生物学数据

[0719] 可以在一个或多个下述测定中测试式(I)的化合物：

[0720] 时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)测定

[0721] 利用时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)竞争测定来评价溴结构域结合。为了实现该方法,将一种已知的、高亲和力的、泛-BET相互作用小分子用Alexa Fluor®647标记,所述Alexa Fluor®647是一种远红外-荧光染料(参考化合物X)。参考化合物X充当溴结构域结合的报道分子,并且是TR-FRET对的受体荧光团组分。将与抗-6*His抗体缀合的铕螯合物用作TR-FRET对中的供体荧光团。抗-6*His抗体选择性结合被添加至在该研究中使用的每个BET串联溴结构域蛋白构建体的氨基端的6组氨酸纯化表位。当供体和受体荧光团紧密靠近(在20-80Å之间)时,产生TR-FRET信号,这在该测定中通过参考化合物X与溴结构域蛋白的结合而实现。

[0722] 参考化合物X:4-((Z)-3-(6-((5-(2-((4*S*)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基)乙酰胺基)戊基)氨基)-6-氧代己基)-2-((2E,4E)-5-(3,3-二甲基-5-磺基-1-(4-磺基丁基)-3H-吲哚-1-鎓-2-基)戊-2,4-二烯-1-亚基)-3-甲基-5-磺基吲哚啉-1-基)丁烷-1-磺酸酯)

[0723] 

[0724] 向*N*-(5-氨基戊基)-2-((4*S*)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂䓬-4-基)乙酰胺(对于制备,参见参考化合物J, WO2011/054848A1, 1.7 mg, 3.53 μmol)于DMF (40μl)中的溶液中添加AlexaFluor647-ONSu (2.16 mg,1.966 μmol)也于DMF(100μl)中的溶液。将混合物用DIPEA (1 μl,5.73 μmol)碱化并在涡旋混合器上搅拌过夜。

[0725] 将反应混合物蒸发至干燥。将固体溶解于乙腈/水/乙酸(5/4/1, <1ml)中,过滤并施加至Phenomenex Jupiter C18制备型柱并用以下梯度洗脱(A=水中的0.1%三氟乙酸,B=0.1% TFA/90%乙腈/10% 水):流量=10ml/min.,AU=20/10 (214nm):5-35%,t=0min:B = 5%;t=10min:B = 5%;t=100min:B = 35%;t=115min:B = 100% (分离梯度:0.33%/min)。

[0726] 主要组分在26-28%B的范围内洗脱,但看起来由两个峰组成。通过分析型HPLC (Spherisorb ODS2,1至35%,经60分钟)分析应含有"两种"组分的中间级分(F1.26):在28% B洗脱的单一组分。

[0727] 合并级分F1.25/26&27并蒸发至干燥。用DMF转移,蒸发至干燥,用干燥乙醚研磨并在<0.2mbar下将蓝色固体干燥过夜:1.54mg。

[0728] 分析型HPLC (Sphersisorb ODS2,1至35% B,经60分钟):MSM10520-1:$[M+H]^+$ (obs):661.8/-,与M-29对应。这等于$[(M+2H)/2]^+$的1320.984的计算质量,其为M-29。这是用Alexa Fluor 647染料的普遍情况且代表在质谱仪条件下两个亚甲基的理论损失。

[0729] 测定原理:为了产生TR-FRET信号,将供体荧光团用在λ337 nm的激光激发,随后导致在λ618 nm的发射。如果受体荧光团紧密靠近,则可以发生能量转移,其导致Alexa Fluor®647在λ665 nm的发射。在竞争化合物存在的情况下,参考化合物X可以从与溴结构域结合

而被置换。如果置换发生,受体荧光团不再靠近供体荧光团,这会阻止荧光能量转移,且随后丧失Alexa Fluor®647在λ665 nm的发射。

[0730] 使用跨溴结构域1 (BD1)和溴结构域2 (BD2)的蛋白截短体评估式(I)的化合物与参考化合物X竞争结合BET家族(BRD2、BRD3、BRD4和BRDT)。为了监测与BD1或BD2的差异结合,在乙酰基赖氨酸结合槽中做出关键酪氨酸向丙氨酸的单残基突变。为了验证该方法,针对每个BET家族成员生产双残基突变体串联的结构域蛋白。利用荧光偏振方法,测定单一和双重突变体中的每一种对参考化合物X的结合亲合力。与非突变的野生型串联BET蛋白相比,双重突变体串联蛋白对参考化合物X的亲和力极大地下降(Kd的>1000倍下降)。单一突变的溴结构域串联蛋白对参考化合物X的亲和力与对应的非突变的BET蛋白等效。这些数据证实,酪氨酸向丙氨酸的单一突变会使突变的溴结构域和参考化合物X之间的相互作用的Kd减小> 1000倍。在TR-FRET竞争测定中,使用的参考化合物X的浓度等于非突变的溴结构域的Kd,这会确保不检测到在突变的溴结构域处的结合。

[0731] 蛋白产生:重组人类溴结构域[(BRD2 (1-473) (Y113A)和(Y386A),BRD3 (1-435) (Y73A)和(Y348A),BRD4 (1-477) (Y97A)和(Y390A)和BRDT (1-397) (Y66A)和(Y309A)]在大肠杆菌细胞中表达(对于BRD2/3/4,在pET15b载体(vector)中,对于BRDT,在pET28a载体中),其在N端具有6-His标签。将His标记的溴结构域沉淀再悬浮于50mM HEPES(pH 7.5)、300mM NaCl、10mM咪唑和1μl/ml蛋白酶抑制剂混合物中并使用超声处理从大肠杆菌细胞提取并使用镍琼脂糖高效柱纯化,洗涤蛋白,然后经20个柱体积以0-500mM咪唑的线性梯度用缓冲液50mM HEPES (pH 7.5)、150mM NaCl、500mM咪唑洗脱。通过Superdex 200制备级尺寸排阻柱完成最终纯化。将纯化的蛋白在-80℃下储存于20mM HEPES pH 7.5和100mM NaCl中。通过肽质量指纹识别证实蛋白身份并通过质谱证实预测的分子量。

[0732] 溴结构域BRD2、3、4和T、BD1 + BD2突变体TR-FRET竞争测定的方案:将所有测定组分溶解于由50 mM HEPES pH7.4、50mM NaCl、5%甘油、1mM DTT和1mM CHAPS组成的测定缓冲液中。将参考化合物X在含有20 nM单一突变体串联溴结构域蛋白的测定缓冲液中稀释至等于该溴结构域的2*Kd的浓度。将含有溴结构域和参考化合物X的溶液添加至在Greiner 384孔黑色低容量微量滴定板内的测试化合物或DMSO媒介物的剂量响应稀释液中(在该测定中使用0.5%DMSO的最大值),并随后在室温下温育30分钟。将等体积的3 nM抗-6*His铕螯合物添加至所有孔,随后在室温下温育另外30分钟。使用Perkin Elmer Multimode读板器如下检测TR-FRET:在λ337 nm激发供体荧光团,并随后,在延迟50微秒后,测量供体和受体荧光团分别在λ615 nm和λ665 nm的发射。为了为这些测定设对照,在每个微量滴定板上包括未抑制的(DMSO媒介物)和抑制的(WO 2011/054846A1的实施例11的10*IC_{50}浓度) TR-FRET测定中的每一个的16个重复。

[0733] 然后应用下述形式的cA四参数曲线拟合:

[0734] y = a + ((b - a)/(1 + (10 ^ x/10 ^ c) ^ d)

[0735] 其中'*a*'是最小值,'*b*'是Hill斜率,'*c*'是pIC_{50},且'*d*'是最大值。

[0736] 在上述的BRD4 BD1和BRD4 BD2 TR-FRET测定中分别测试所有化合物(实施例1 - 58)。

[0737] 发现所有化合物在至少一个测定中具有≥5.0的pIC_{50}。

[0738] 发现实施例29、31和43在BRD4 BD2测定中具有≥4.0且< 6.0的pIC_{50}。

[0739] 发现实施例1-10、14、16-23、27、28、30、32-42、44-52和54-58在BRD4 BD2测定中具有≥6.0且< 7.0的pIC_{50}。

[0740] 发现实施例11-13、15、24-26和53在BRD4 BD2测定中具有≥7.0的pIC_{50}。

[0741] 所选实施例的具体数据显示在下表中：

[0742]

实施例编号	BRD4 BD2 IC_{50} (平均值)	N (记录的值的总数)
2	6.9	3
11	7.2	3
13	7	4
20	6.6	2
25	7.6	4

[0743] 本领域技术人员会认识到,关于功能活性的体外结合测定和基于细胞的测定具有实验可变性。因此,应当理解,上面给出的pIC_{50}值仅仅是示例性的。

[0744] BRD4 BD2相对于BRD4 BD1的选择性的计算

[0745] 如下计算BRD4 BD2相对于BRD4 BD1的选择性：

[0746] 选择性= BRD4 BD2 pIC_{50} - BRD4 BD1 pIC_{50}

[0747] 将pIC_{50}值表示为log_{10}单位。

[0748] 除了实施例44以外,发现所有测试的化合物在至少一个上述TR-FRET测定中具有≥1 log单位的BRD4 BD2相对于BRD4 BD1的选择性,因此BRD4 BD2相对于BRD4 BD1的选择性为至少10倍。

[0749] 发现实施例1-26和50-56在至少一个上述TR-FRET测定中具有≥2 log单位的BRD4 BD2相对于BRD4 BD1的选择性,因此BRD4 BD2相对于BRD4 BD1的选择性为至少100倍。